

# 上海社区临床前期阿尔茨海默病人群 $\beta$ -淀粉样蛋白沉积的影像学研究

王梦洁<sup>1</sup> 许莎莎<sup>2</sup> 姜东朗<sup>1</sup> 李骏鹏<sup>1</sup> 肖见飞<sup>1</sup> 任树华<sup>1</sup> 黄琪<sup>1</sup>  
管一晖<sup>1</sup> 韩星敏<sup>2</sup> 黄琳<sup>3</sup> 陈科良<sup>4</sup> 谢芳<sup>1</sup> 郭起浩<sup>3</sup>

<sup>1</sup>复旦大学附属华山医院 PET 中心, 上海 200235; <sup>2</sup>郑州大学第一附属医院核医学科, 郑州 450052; <sup>3</sup>上海交通大学附属第六人民医院老年病科, 上海 200233; <sup>4</sup>复旦大学附属华山医院神经内科, 上海 200235

王梦洁和许莎莎对本文有同等贡献

通信作者: 谢芳, Email: fangxie@fudan.edu.cn; 郭起浩, Email: qhguo@sjtu.edu.cn

**【摘要】 目的** 探讨阿尔茨海默病(AD)患者及社区来源遗忘型轻度认知障碍(aMCI)患者和认知正常(NC)受试者脑内 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )的沉积模式。**方法** 根据纳入排除标准,从上海社区及门诊纳入2018年12月至2020年7月间受试者273例[男104例、女169例;年龄(64.2 $\pm$ 7.6)岁],行颅脑MRI、<sup>18</sup>F-AV45 PET显像和神经心理学量表测试,依据临床诊断标准将受试者分为AD组、aMCI组、NC组及NC(A $\beta$ -)组。采用单因素方差分析或 $\chi^2$ 检验分析各组受试者的人口统计学信息、量表结果及A $\beta$ 沉积阳性率,在体素水平上分析AD和aMCI组的A $\beta$ 沉积模式,比较不同组别间A $\beta$ 沉积的差异。**结果** AD组(45例)、aMCI组(55例)及NC组(173名)受试者的A $\beta$ 阳性率分别为84.4%(38/45)、36.4%(20/55)及23.1%(40/173)( $\chi^2 = 58.37, P < 0.001$ )。AD组、aMCI组、NC组及NC(A $\beta$ -)组(132名)中,AD组患者受教育年限最低[(9.7 $\pm$ 4.6)年;  $F = 8.86, P < 0.01$ ]。AD组、aMCI组与NC组、NC(A $\beta$ -)组的多个神经心理学量表得分差异有统计学意义( $F$ 值:27.68~235.50, 均 $P < 0.001$ )。相比于NC(A $\beta$ -)组,aMCI及AD组患者的A $\beta$ 沉积广泛分布于全脑皮质;AD组双侧额叶、顶叶、颞叶、枕叶、扣带回及楔前叶的A $\beta$ 沉积高于aMCI组。**结论** 获得了社区来源AD临床前期患者的A $\beta$ 阳性率;AD不同阶段的受试者脑内A $\beta$ 沉积有明显差异。

**【关键词】** 阿尔茨海默病;认知功能障碍;淀粉样蛋白;正电子发射断层显像术;乙二醇类

**基金项目:** 国家自然科学基金(82001143, 82071962);上海市青年科技英才扬帆计划(20YF1404400)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210420-00128

## Imaging study of $\beta$ -amyloid deposits in preclinical Alzheimer's disease patients in communities of Shanghai

Wang Mengjie<sup>1</sup>, Xu Shasha<sup>2</sup>, Jiang Donglang<sup>1</sup>, Li Junpeng<sup>1</sup>, Xiao Jianfei<sup>1</sup>, Ren Shuhua<sup>1</sup>, Huang Qi<sup>1</sup>, Guan Yihui<sup>1</sup>, Han Xingmin<sup>2</sup>, Huang Lin<sup>3</sup>, Chen Kelian<sup>4</sup>, Xie Fang<sup>1</sup>, Guo Qihao<sup>3</sup>

<sup>1</sup>PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China; <sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; <sup>3</sup>Department of Geriatrics, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China; <sup>4</sup>Department of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China

Wang Mengjie and Xu Shasha are contributed equally to the article

Corresponding authors: Xie Fang, Email: fangxie@fudan.edu.cn; Guo Qihao, Email: qhguo@sjtu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To explore the  $\beta$ -amyloid (A $\beta$ ) deposition pattern of subjects with the preclinical Alzheimer's disease (AD), community-derived amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and normal cognition (NC) from communities of Shanghai. **Methods** According to the inclusion and exclusion criteria, 273 subjects (104 males, 169 females; age (64.2 $\pm$ 7.6) years) were recruited from Shanghai community and memory clinics from December 2018 to July 2020. All subjects underwent MRI, <sup>18</sup>F-AV45 PET imaging and neuropsychological scale tests and were grouped into AD, aMCI and NC groups based on clinical diagnosis. Differences in demographic information, the neuropsychological scale tests' scores and positive rate of A $\beta$  deposition among each group were analyzed by one-way analysis of variance or  $\chi^2$  test. A $\beta$  deposition patterns of AD and MCI groups were analyzed at voxel level, and the differences of A $\beta$  deposition among different groups were compared. **Results** Among 273 patients, the positive rates of A $\beta$  deposition in AD,

aMCI and NC groups were 84.4% (38/45), 36.4% (20/55) and 23.1% (40/173), respectively ( $\chi^2 = 58.37, P < 0.001$ ). Among AD, aMCI, NC and NC (A $\beta$ -) groups ( $n = 132$ ), the education years of AD group was the lowest ((9.7 $\pm$ 4.6) years;  $F = 8.86, P < 0.001$ ). In addition, there were significant differences in the scores of several neuropsychological scale tests among AD, aMCI, NC groups and NC (A $\beta$ -) group ( $F$  values: 27.68–235.50, all  $P < 0.001$ ). Compared with subjects in NC (A $\beta$ -) group, the A $\beta$  depositions in the aMCI and AD groups were widely distributed in the whole cerebral cortex; and AD group had higher A $\beta$  deposition in bilateral frontal, parietal, temporal, occipital lobe, cingulate gyrus and precuneus than aMCI group.

**Conclusions** The positive rate of A $\beta$  deposition in the preclinical AD population from the Shanghai community is obtained. There are significant different A $\beta$  deposition patterns in subjects at different stages of AD.

**【Key words】** Alzheimer disease; Cognitive dysfunction; Amyloid; Positron-emission tomography; Ethylene glycols

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82001143, 82071962); Shanghai Sailing Program (20YF1404400)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210420-00128

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种不可逆的神经系统退行性疾病。据报道, 中国 60 岁以上老人的痴呆发病率为 6.0%, 其中 AD 患者占 3.9%, 轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 患者占 15.5%<sup>[1-2]</sup>。MCI 被认为是痴呆前有症状期, 遗忘型 MCI (amnesic MCI, aMCI) 突出表现为与年龄和受教育程度不相符的情景记忆障碍, 是最可能进展为 AD 的 MCI。早期研究表明, 通过 PET 检查可在 AD 临床症状前约 10~20 年检测到  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ ) 的沉积, 并可预测未来很可能发展为 AD 型痴呆的 aMCI 患者<sup>[3]</sup>。<sup>18</sup>F-AV45 是目前常用的 A $\beta$  斑块显像剂之一, 与早期显像剂相比, 其具有更长的半衰期, 便于制备和使用, 并具有适中的能量以及与 A $\beta$  斑块更好的亲和力<sup>[4-5]</sup>。本研究旨在利用<sup>18</sup>F-AV45 PET 显像来探究社区中不同认知状态下老年人群体的 A $\beta$  沉积特征, 为未来制定更适合中国老年人群体的 AD 预防及治疗措施提供依据。

## 资料与方法

1. 研究对象。本研究为横断面研究。2018 年 12 月至 2020 年 7 月间共纳入 273 例 50 岁以上的中老年人, 男 104 例、女 169 例; 年龄 (64.2 $\pm$ 7.6) 岁。其中 AD 患者主要为门诊来源, aMCI 和认知正常 (normal cognition, NC) 受试者由上海市的社区招募。

纳入与排除标准见下。(1) 纳入标准。①AD 组, 主要依据 2011 年美国国立老化研究所和阿尔茨海默协会 (National Institute on Aging and Alzheimer's Association, NIA-AA) 设立的核心临床标准<sup>[6]</sup>; ②aMCI 组, 依据 Bondi 等<sup>[7]</sup>提出的神经心理学方法, 即记忆认知域的 2 项测试均受损 [低于经年龄校正的均值减去 1 个标准差 (standard deviation, SD) 以上]; ③NC 组。不满足以上 AD 及 MCI 诊断标准,

且不超过 1 个认知域测试受损。(2) 排除标准。①合并颅内器质性病变; ②合并其他精神神经病变, 如早期出现下列症状: 步态障碍、癫痫、行为改变; 局灶性神经表现, 包括轻偏瘫、感觉缺失、视野缺损; 抑郁症; 椎体外系症状; ③合并严重内科疾病、心肺肝肾功能衰竭等; ④合并晚期肿瘤、感染性疾病; ⑤既往对<sup>18</sup>F-AV45 或其中任意组分过敏者; ⑥PET 及 MRI 检查禁忌者, 如妊娠或哺乳期女性、有金属异物植入者。

本研究经复旦大学附属华山医院伦理委员会批准 (伦理审批号: 2017-406), 患者均签署知情同意书。

2. 神经心理学评估。所有神经心理学测试均由专业的神经内科医师完成。测试包括反映总体认知的简易精神状态检查量表 (Mini-Mental State Examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估基础量表 (Montreal Cognitive Assessment Basic, MoCA-B), 以及记忆认知域的听觉词语学习测试-长延迟回忆/再认 (Auditory Verb Learn Test-long delay recall/recognition, AVLT-LDR/REC)、语言认知域的动物流畅性测验 (Animal Fluency Test, AFT) 及 Boston 命名测验 (Boston Naming Test, BNT)、执行认知域的形状连线测验 A/B 版 (Shape Trails Test-A/B, STT-A/B)。

3. APOE 基因型检测。每名受试者提供 1 ml 血样, 采用上海捷瑞生物工程有限公司的血液基因组 DNA 提取试剂盒提取受试者基因组 DNA, 再应用连接酶检测反应 (ligase detection reaction, LDR) 分型方法完成受试者 APOE 的基因分型。

4. PET/CT 显像及 MRI。采用德国 Siemens 公司 Biography 64 PET/CT 仪, <sup>18</sup>F-AV45 依照文献<sup>[8]</sup>制备。按体质量经受试者静脉注射<sup>18</sup>F-AV45 0.37~0.55 MBq/kg, 安静休息 50 min 后行脑部 PET/CT 显像。图像采集方式: 10 s 低剂量头部 CT 扫描, 1 个床位; 三维模式下行 20 min 脑部 PET 扫描。PET 图像重建采用滤波反投影法。MR 扫描采用德国 Siemens

公司 3.0 T Prisma MR 仪。T<sub>1</sub> 结构成像采用磁化准备快速采集梯度回波序列。

5. PET 图像的定性分析。由经验丰富的 2 名 PET 诊断医师按文献[5]所示方法进行评估,先依据 MRI 图像计算不同个体的皮质平均厚度和大脑体积,空间标准化后计算不同脑区 AV45 摄取量,以小脑脚为参考脑区,计算 SUV 比值(SUV ratio, SUVR),当超过 2 个脑区皮质的 SUVR ≥ 1.27(以小脑脚为参考脑区)时,判断为 Aβ 阳性。

6. 图像预处理及统计建模。利用 MATLAB R2018b 软件和统计参数图 (statistical parametric mapping, SPM) 12 进行图像预处理及体素水平的统计分析。(1)将 PET 图像与同一人的 T<sub>1</sub> 结构像进行刚性融合;(2)利用统一化分割法将个体 T<sub>1</sub> 图像空间标准化,并将变换参数应用到融合后的 PET 图像上;(3)对 PET 图像进行平滑处理;(4)各脑区的 Aβ 沉积通过单因素协方差方法进行分析,将性别、年龄、受教育程度作为协变量,小脑脚作为参考脑区。错误发现率(false discovery rate, FDR)校正的 P < 0.001、体素值 > 100 为差异有统计学意义。为排除 NC 组中一部分 Aβ 阳性但临床表现尚正常的可能 AD 患者的影响,该部分分析时仅纳入 NC 组中 Aβ 阴性的受试者,将其标记为 NC(Aβ-)组。

7. 统计学处理。应用 IBM SPSS 18.0 软件,符合正态分布的定量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,定性资料用例数(百分比)表示。采用单因素方差分析比较 4 组间年龄、受教育年限以及各量表得分差异,差异变量再采用最小显著差异 t 检验行两两比较。采用  $\chi^2$  检

验分析不同组别的男性占比、Aβ 阳性率以及 APOE ε4 基因携带率差异。P < 0.05 为差异有统计学意义。

### 结 果

依据神经心理学评估结果,将受试者分为 AD 组 45 例、aMCI 组 55 例、NC 组 173 名[其中 NC(Aβ-)组 132 名]。4 组不同指标比较见表 1。其中,AD 组患者的受教育年限最低,而 aMCI 组、NC 组及 NC(Aβ-)组间差异无统计学意义。AD 组患者 ε4 基因携带率高于 NC 组及 NC(Aβ-)组,余组间差异均无统计学意义。此外,AD 组、aMCI 组与 NC 组、NC(Aβ-)组的 MMSE、MoCA-B、AVLT-LDR、AFT、BNT、STT-B 得分差异均有统计学意义。

Aβ 沉积的定性分析结果显示,AD 组、aMCI 组及 NC 组受试者的 Aβ 阳性率分别为 84.4%(38/45)、36.4%(20/55)及 23.1%(40/173),患者特征性 Aβ 沉积和受试者正常脑 PET 图像见图 1。AD 组的阳性率高于 aMCI 组和 NC 组,而后两者差异无统计学意义。进一步对 273 名受试者的<sup>18</sup>F-AV45 PET 图像进行体素水平上的统计分析,结果(图 2)显示全脑广泛皮质区内,aMCI 组及 AD 组患者的 Aβ 沉积在全脑广泛皮质区均高于 NC(Aβ-)组受试者,且 AD 组在双侧额叶、顶叶、颞叶、枕叶、前后扣带回、楔前叶皮质区的 Aβ 沉积高于 aMCI 组,并以额叶和楔前叶的沉积范围和程度最大。

### 讨 论

不同国家的种族、生活文化和饮食习惯上有很

表 1 不同组别受试者人口统计学及神经心理学量表相关资料( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	男性占比	教育年限(年)	Aβ 阳性率	APOE ε4 基因携带率	MMSE	
AD 组	45	64.6±7.5	33.3%(15/45)	9.7±4.6 <sup>abc</sup>	84.4%(38/45) <sup>ab</sup>	48.9%(22/45) <sup>bc</sup>	18.6±5.0 <sup>abc</sup>	
aMCI 组	55	64.9±7.4	50.9%(28/55)	11.6±2.9 <sup>d</sup>	36.4%(20/55) <sup>d</sup>	30.9%(17/55)	26.9±1.9 <sup>bcd</sup>	
NC 组	173	63.8±7.7	35.3%(61/173)	12.4±3.3 <sup>d</sup>	23.1%(40/173) <sup>d</sup>	20.8%(36/173) <sup>d</sup>	28.2±1.7 <sup>ad</sup>	
NC(Aβ-)组	132	63.3±7.9	31.8%(42/132)	12.5±3.2 <sup>d</sup>	0	18.2%(24/132) <sup>d</sup>	28.3±1.5 <sup>ad</sup>	
检验值		F = 0.63	$\chi^2 = 6.48$	F = 8.86	$\chi^2 = 58.37$	$\chi^2 = 19.80$	F = 235.50	
P 值		0.600	0.090	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
组别	例数	MoCA-B	AVLT-LDR	AVLT-REC	AFT	BNT	STT-A	STT-B
AD 组	45	14.3±4.6 <sup>abc</sup>	0.69±1.42 <sup>abc</sup>	15.9±2.7 <sup>bc</sup>	10.3±3.6 <sup>abc</sup>	17.8±4.9 <sup>abc</sup>	106.3±77.8 <sup>abc</sup>	189.9±78.2 <sup>abc</sup>
aMCI 组	55	23.0±2.9 <sup>bcd</sup>	2.09±1.42 <sup>bcd</sup>	17.2±2.1 <sup>bc</sup>	14.1±3.8 <sup>bcd</sup>	23.0±3.0 <sup>bcd</sup>	55.1±21.1 <sup>d</sup>	148.8±40.0 <sup>bcd</sup>
NC 组	173	26.1±2.5 <sup>ad</sup>	6.31±2.27 <sup>ad</sup>	21.9±2.5 <sup>ad</sup>	17.5±4.0 <sup>ad</sup>	24.4±3.0 <sup>ad</sup>	47.0±14.0 <sup>d</sup>	120.7±34.8 <sup>ad</sup>
NC(Aβ-)组	132	26.4±2.3 <sup>ad</sup>	6.42±2.19 <sup>ad</sup>	21.7±2.7 <sup>ad</sup>	17.5±4.3 <sup>ad</sup>	24.5±2.9 <sup>ad</sup>	46.8±14.3 <sup>d</sup>	118.8±33.1 <sup>ad</sup>
F 值		231.70	115.88	83.65	43.20	40.00	46.25	27.68
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: <sup>a</sup> 与遗忘型轻度认知障碍(aMCI)比较, P < 0.05; <sup>b</sup> 与认知正常(NC)比较, P < 0.05; <sup>c</sup> 与 NC[β-淀粉样蛋白(Aβ-)]比较, P < 0.05; <sup>d</sup> 与阿尔茨海默病(AD)比较, P < 0.05; AFT 为语言认知域的动物流畅性测验, AVLT-LDR/REC 为记忆认知域的听觉词语学习测试-长延迟回忆/再认, BNT 为波士顿命名测验, MMSE 为简易精神状态检查量表, MoCA-B 为蒙特利尔认知评估基础量表, STT-A/B 为执行认知域的形状连线测验 A/B 版

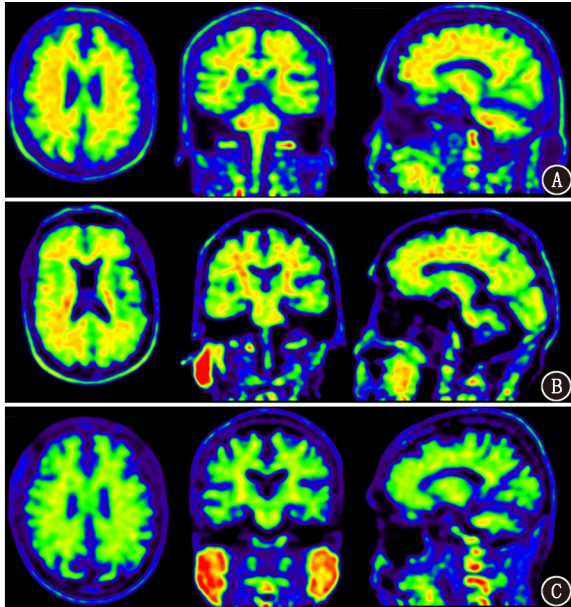


图 1 阿尔茨海默病(AD)患者、遗忘型轻度认知障碍(aMCI)患者和认知正常者(NC)  $^{18}\text{F}$ -AV45 PET 图像(各图由左至右分别水平位、冠状位、矢状位)。A. 临床诊断 AD 患者(男, 73 岁, 小学文化水平), 图示广泛皮质区的  $^{18}\text{F}$ -AV45 摄取增高; B. 临床诊断 aMCI 患者(女, 65 岁, 小学文化水平), 图示广泛皮质区的  $^{18}\text{F}$ -AV45 摄取增高; C. 认知正常受试者(女, 63 岁, 大学文化水平), 图示皮质区未见明显  $^{18}\text{F}$ -AV45 摄取

大差异, 因此在中国临床前期 AD 人群中开展 AD 标志物的沉积模式及规律的相关研究非常重要。本研究利用  $^{18}\text{F}$ -AV45 PET 显像探索了中国社区人群 AD 患者及临床前期 AD 患者的  $\text{A}\beta$  沉积模式。本研究中, 门诊来源的 AD 组的  $\text{A}\beta$  阳性率为 84.4%, 社区来源的 NC 受试者的  $\text{A}\beta$  阳性率为 23.1%, 与国外有关痴呆患者和非痴呆受试者 PET 检查中  $\text{A}\beta$  阳性率的 Meta 分析报道基本一致<sup>[9-10]</sup>。而社区来源 aMCI 的阳性率为 36.4%, 与 NC 组差异无统计学意义, 一方面可能由于 AD 临床前期的症状并不明显, 一些老年人未予重视, 使得已有  $\text{A}\beta$  病理聚集的早期 AD 患者未被发现; 另一方面可能存在其他导致

记忆认知下降, 但没有  $\text{A}\beta$  沉积的因素, 例如正常老龄化、轻度脑血管病或非 AD 类型痴呆前期等, 导致社区 aMCI 患者的  $\text{A}\beta$  阳性率偏低。另外, 部分老年人已有  $\text{A}\beta$  沉积, 但尚未出现任何认知下降的临床症状, 因此 NC 组也存在一定的  $\text{A}\beta$  阳性率。流行病学研究也证实, 受试者的来源会导致  $\text{A}\beta$  阳性率的统计差异, 即门诊来源 MCI 患者  $\text{A}\beta$  PET 阳性率比社区来源的早期 AD 受试者高<sup>[11]</sup>。

有研究表明, AD 的双侧额前回、扣带回、顶叶、楔前叶的  $\text{A}\beta$  沉积较多, 早期 AD 患者的楔前叶有明显的  $\text{A}\beta$  沉积增加<sup>[12]</sup>。本研究中, 与 NC 的  $\text{A}\beta$ -受试者相比, aMCI 组和 AD 组患者脑内有广泛皮质区的  $\text{A}\beta$  沉积, AD 组患者在双侧额叶、枕叶、扣带回及楔前叶的  $\text{A}\beta$  沉积高于 aMCI 组患者, 累及脑区和国内外报道基本一致<sup>[13-14]</sup>, 并以 AD 组的额叶和楔前叶的沉积范围和程度最大, 提示额叶和楔前叶对 AD 的病理生理改变可能有潜在的重要价值<sup>[15]</sup>。研究发现, 与  $\text{A}\beta$ -的 MCI 患者相比,  $\text{A}\beta$ +的 MCI 患者转化为 AD 的速度更快, 临床表现更明显<sup>[16]</sup>, 可能的原因是  $\text{A}\beta$  沉积与更显著的低血流灌注相关<sup>[13]</sup>, 低血流灌注又会加速脑结构和功能的改变。另外, 既往研究显示,  $\epsilon 4$  基因携带与  $\text{A}\beta$  沉积相关, 本研究中, 仅有 AD 组患者  $\epsilon 4$  基因携带率高于 NC 组及 NC ( $\text{A}\beta$ -) 组, 余组间差异均无统计学意义, 可能是由于国内外研究人群的种族差异所致, 也可能是由于  $\epsilon 4$  基因只是  $\text{A}\beta$  沉积的影响因素之一, 而非主要因素<sup>[17]</sup>。

本研究团队于 2018 年底建立中国人临床前期阿尔茨海默病研究 (Chinese Preclinical Alzheimer's disease Study, C-PAS) 队列, 未来将进一步扩大样本量和招募社区范围, 严格按照诊断标准筛查, 为临床发现早期 AD 患者、制定更有效预防和阻止疾病进展的临床策略提供准确信息。

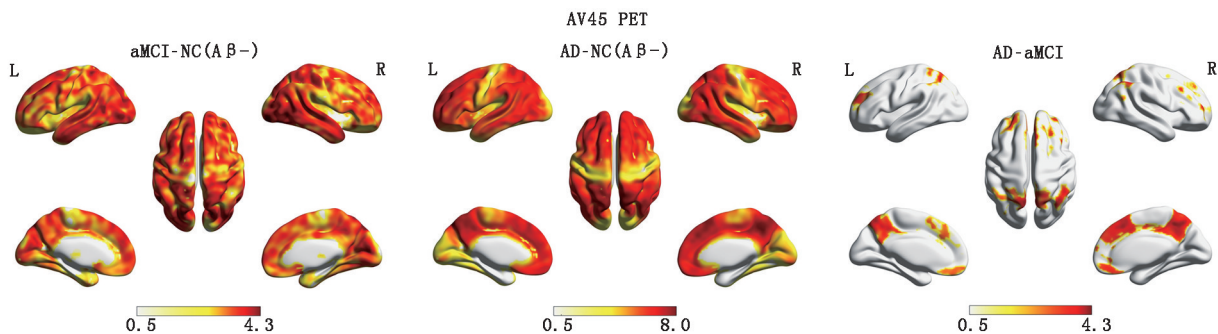


图 2 AD 组、aMCI 组及 NC [ $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\text{A}\beta$ )-] 组受试者的  $^{18}\text{F}$ -AV45 PET 图像在体素水平的分析结果对比图。图中颜色区域表示前组  $^{18}\text{F}$ -AV45 摄取较后组有显著增高的脑区, 色阶对应数值表示差异大小

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 王梦洁、许莎莎:研究实施、论文撰写;姜东朗、管一暉、谢芳、郭起浩:研究实施、论文指导、工作支持;李骏鹏、肖见飞、韩星敏、黄琳、陈科良:研究实施、工作支持;任树华、黄琪:研究实施、论文指导与修改

### 参 考 文 献

- [1] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224. DOI:10.1016/S2215-0366(18)30511-X.
- [2] Jia L, Du Y, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671. DOI:10.1016/S2468-2667(20)30185-7.
- [3] Vos SJ, van Rossum IA, Verhey F, et al. Prediction of Alzheimer disease in subjects with amnesic and nonamnesic MCI[J]. *Neurology*, 2013, 80(12): 1124-1132. DOI:10.1212/WNL.0b013e318288690c.
- [4] Rodriguez-Vieitez E, Saint-Aubert L, Carter SF, et al. Diverging longitudinal changes in astrogliosis and amyloid PET in autosomal dominant Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 3): 922-936. DOI:10.1093/brain/awv404.
- [5] 韩瓔,管一暉,郭起浩,等.阿尔茨海默病 <sup>18</sup>F-AV45 PET 脑显像的操作技术和临床应用[J].*中华神经医学杂志*, 2021, 20(1): 2-7. DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20200423-00301.  
Han Y, Guan YH, Guo QH, et al. Operation technology and clinical application of <sup>18</sup>F-AV45 PET imaging in Alzheimer's disease[J]. *Chin J Neuromed*, 2021, 20(1): 2-7. DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20200423-00301.
- [6] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 280-292. DOI:10.1016/j.jalz.2011.03.003.
- [7] Bondi MW, Edmonds EC, Jak AJ, et al. Neuropsychological criteria for mild cognitive impairment improves diagnostic precision, biomarker associations, and progression rates[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(1): 275-289. DOI:10.3233/JAD-140276.
- [8] Yin W, Zhou X, Qiao J, et al. Study the pharmacokinetics of AV45 in rat plasma and metabolism in liver microsomes by ultra-performance liquid chromatography with mass spectrometry[J]. *Biomed Chromatogr*, 2012, 26(5): 666-671. DOI:10.1002/bmc.1714.
- [9] Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2015, 313(19): 1939-1949. DOI:10.1001/jama.2015.4669.
- [10] Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2015, 313(19): 1924-1938. DOI:10.1001/jama.2015.4668.
- [11] Kern S, Zetterberg H, Kern J, et al. Prevalence of preclinical Alzheimer disease: comparison of current classification systems[J]. *Neurology*, 2018, 90(19): e1682-e1691. DOI:10.1212/WNL.0000000000005476.
- [12] Devanand DP, Mikhno A, Pelton GH, et al. Pittsburgh compound B (<sup>11</sup>C-PIB) and fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) PET in patients with Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and healthy controls[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2010, 23(3): 185-198. DOI:10.1177/0891988710363715.
- [13] Mattsson N, Tosun D, Insel PS, et al. Association of brain amyloid- $\beta$  with cerebral perfusion and structure in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 5): 1550-1561. DOI:10.1093/brain/awu043.
- [14] 张晨鹏,王成,辛玫,等. <sup>18</sup>F-AV45 PET/CT 显像视觉分析及 SUVR 对不同认知障碍患者的辅助诊断价值[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(4): 201-206. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200225-00067.  
Zhang CP, Wang C, Xin M, et al. Value of visual analysis and SUVR during <sup>18</sup>F-AV45 PET/CT imaging in the diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(4): 201-206. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200225-00067.
- [15] 任树华,黄琪,胡静超,等. <sup>18</sup>F-AV45 PET 显像在轻微认知下降和轻度认知障碍患者中的应用[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(4): 196-200. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190812-00166.  
Ren SH, Huang Q, Hu JC, et al. Application of <sup>18</sup>F-AV45 PET imaging in subtle cognitive decline and mild cognitive impairment patients[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(4): 196-200. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190812-00166.
- [16] Hatashita S, Wakebe D. Amyloid- $\beta$  deposition and long-term progression in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease defined with amyloid PET imaging[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57(3): 765-773. DOI:10.3233/JAD-161074.
- [17] Hanseeuw BJ, Betensky RA, Mormino EC, et al. PET staging of amyloidosis using striatum[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(10): 1281-1292. DOI:10.1016/j.jalz.2018.04.011.

(收稿日期:2021-04-20)