· 临床研究 ·

# β-淀粉样蛋白鉴别轻度认知障碍患者和正常人认知的改变

钱玥[1]　王梦洁[1]　李骏鹏[1]　周丹[1]　姜东朗[1]　肖见飞[1]
任树华[1]　管一晖[1]　黄琪[1]　郭起浩[2]　谢芳[1]
[1]复旦大学附属华山医院 PET 中心,上海　200235;[2]上海交通大学附属第六人民医院老年病科,上海　200233
通信作者:谢芳, Email: fangxie@fudan.edu.cn;郭起浩, Email: qhguo@sjtu.edu.cn

【摘要】 **目的**　探究轻度认知障碍(MCI)患者和认知正常(NC)者脑内 β-淀粉样蛋白(Aβ)沉积与认知域受损的关系。**方法**　回顾性分析 2018 年 12 月至 2021 年 1 月间在上海交通大学附属第六人民医院完成神经心理学量表测试和 MRI 检查,并在复旦大学附属华山医院完成$^{18}$F-florbetapir (AV45) PET 检查的受试者 305 名[男 113 名、女 192 名,年龄(64.0±7.7)岁],依据神经心理学量表评分诊断为 MCI 组和 NC 组,再进一步根据 PET 显像结果分为 Aβ 阳性组和阴性组。采用两独立样本 $t$ 检验、Mann-Whitney $U$ 检验和$\chi^2$ 检验分析数据。**结果**　MCI 组 118 例,NC 组 187 名;MCI 组 Aβ 阳性率(37.3%, 44/118)高于 NC 组(26.2%,49/187;$\chi^2=4.19$,$P=0.041$)。MCI 组在一般总体认知功能、记忆功能、语言功能和执行功能的评估表现均劣于 NC 组($t$ 值:−10.63~−6.31,$z$ 值:−11.01~−6.03,均 $P<0.001$);MCI 组 Aβ 阳性者的听觉词语学习测验-延迟回忆(AVLT-LDR)评分低于 Aβ 阴性者[1.00(0.00,3.00)和 3.00(1.00,4.00)分;$z=-2.49$, $P=0.013$];NC 组 Aβ 阳性者的蒙特利尔认知测评基础量表(MoCA-B) 评分低于 Aβ 阴性者[(25.29±2.67)和(26.36±2.42)分; $t=-2.61$, $P=0.010$]。**结论**　在 MCI 患者中,Aβ 阳性者的记忆认知域受损较 Aβ 阴性者明显;在 NC 者中,Aβ 阳性者一般总体认知功能受损较 Aβ 阴性者明显。

【关键词】 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(82071962, 82001143);上海市青年科技英才扬帆计划(20YF1404400)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210520-00168

**Distinguish mild cognitive impairment and normal cognitive change by β-amyloid PET imaging**

*Qian Yue[1], Wang Mengjie[1], Li Junpeng[1], Zhou Dan[1], Jiang Donglang[1], Xiao Jianfei[1], Ren Shuhua[1], Guan Yihui[1], Huang Qi[1], Guo Qihao[2], Xie Fang[1]*
*[1]PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China; [2]Department of Geriatrics, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China*
*Corresponding authors: Xie Fang, Email: fangxie@fudan.edu.cn; Guo Qihao, Email: qhguo@sjtu.edu.cn*

【**Abstract**】 **Objective**　To explore the association of the impaired cognition and the deposition of β-amyloid (Aβ) in normal cognitive (NC) and mild cognitive impairment (MCI). **Methods**　From December 2018 to January 2021, 305 subjects (113 males, 192 females; age (64.0±7.7) years) who completed neuropsychological tests and MRI in Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University and $^{18}$F-florbetapir (AV45) PET imaging in Huashan Hospital, Fudan University were retrospectively analyzed. The subjects were divided into MCI group and NC group based on neuropsychological tests, and each group was further divided into Aβ-positive and Aβ-negative based on PET imaging results. Independent-sample $t$ test, Mann-Whitney $U$ test and $\chi^2$ test were used to analyze the data. **Results**　There were 118 subjects in MCI group and 187 subjects in NC group. The Aβ-positive rate in MCI group (37.3%, 44/118) was higher than that in NC group (26.2%, 49/187; $\chi^2=4.19$, $P=0.041$). The assessment performances of MCI group in general cognitive function, memory function, language function and executive function were inferior to those of NC group ($t$ values: from −10.63 to −6.31, $z$ values: from −11.01 to −6.03, all $P<0.001$). The Auditory Verbal Learning Test-Long Delay Recall (AVLT-LDR) score of Aβ-positive subjects was lower than that of Aβ-negative subjects in MCI group (1.00(0.00, 3.00) and 3.00(1.00, 4.00); $z=-2.49$, $P=0.013$). The Montreal Cognitive Assessment Basic (MoCA-B) score of Aβ-positive subjects was lower than that of Aβ-negative subjects in NC group (25.29±2.67 and 26.36±2.42; $t=-2.61$, $P=0.010$). **Conclusion**　Compared to Aβ-negative subjects, MCI patients with Aβ-positive perform worse on memory tests, and NC subjects with

Aβ-positive perform worse on general cognitive function.

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

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

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210520-00168

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)早期临床特征为记忆力进行性下降,中晚期出现多个认知域的损害,严重影响日常生活甚至危及生命[1-2]。基于 β-淀粉样蛋白(β-amyloid, Aβ)是 AD 的特征性病理改变,有研究者提出了 Aβ 级联假说[3]。此前研究认为在 AD 临床前期和早期 AD 阶段,Aβ 沉积越高,在情景记忆方面的表现越差[4],但缺乏对非记忆认知域的研究。随着 Aβ 显像剂的发展,PET 逐渐成为体外检测 Aβ 沉积的最佳方法,其中$^{18}$F-florbetapir(AV45)凭借更长的半衰期和优秀的 Aβ 斑块亲和力,被 AD 神经影像学倡议(AD Neuroimaging Initiative, ADNI)选为标准的 Aβ 斑块显像剂[5]。

目前,临床诊断轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者最常用的工具为神经心理学量表。已有 Meta 分析研究显示,简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)、蒙特利尔认知测评(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)检测 MCI 的灵敏度分别为 77%和 80.48%,特异性分别为 90%和 81.19%[6-7]。随着神经心理学的发展,又出现了能更早检测不同认知域损害的量表。本研究利用多个认知域的量表,研究在国内社区队列的 AD 临床前期患者和认知正常(normal cognitive, NC)者中,Aβ 沉积对 AD 前期阶段的不同认知域的影响。

## 资料与方法

1.研究对象。本研究为回顾性队列研究,于 2018 年 12 月至 2021 年 1 月间共纳入 331 名来自上海各社区的中老年人,其中 313 名在上海交通大学附属第六人民医院完成神经心理学量表测试和 MRI 检查,并在复旦大学附属华山医院 PET 中心完成$^{18}$F-AV45 PET 检查。

(1)纳入标准。根据 MCI 神经心理学标准[8]:包含 3 个认知域,即记忆功能的听觉词语学习测验(Auditory Verbal Learning Test, AVLT)的延迟回忆(Long Delay Recall, LDR)和再认(Recognition, REC);语言域的动物流畅性测验(Animal Fluency Test, AFT)和波斯顿命名测验(Boston Naming Test, BNT);执行功能的连线测验(Shape Trails Test, STT) A 和 B,这 6 个神经心理测评中,至少 1 个认知域的 2 个神经心理测评评分都低于 1.0 标准差(standard deviation, SD)即为 MCI。如果不满足 MCI 诊断,且依据 2011 年美国国立老化研究所与阿尔茨海默协会(National Institute on Aging-Alzheimer's Association, NIA-AA)标准不诊断为 AD 的人群,则为 NC。若记忆认知域的 2 项测试均受损(低于 1.0 SD 以上),可进一步分为遗忘型 MCI(amnestic MCI, aMCI);其他认知域的测试均受损(低于 1.0 SD 以上)的患者分为非 aMCI(non-aMCI, naMCI)。

(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对$^{18}$F-AV45 或其中任意组分过敏者;⑥PET 及 MRI 检查禁忌者,如孕妇及哺乳期女性、有金属异物植入者。

本研究剔除脑肿瘤患者 3 例,因头部移动致使 MRI 数据无法使用者 5 例,最终纳入 305 名受试者,其中男 113 名,女 192 名,年龄(64.0±7.7)岁。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)临审第(406)号],所有患者签署知情同意书。

2.神经心理学评估。所有神经心理学测试均由受过专业训练的神经内科医师完成。本研究中采用的神经心理学量表包括:反映一般总体认知功能的 MMSE、MoCA 基础量表(MoCA Basic, MoCA-B),反映 3 个认知域功能的 6 项测试(AVLT-LDR、AVLT-REC、AFT、BNT、STT-A 及 STT-B)。

3. PET/CT 显像。PET 显像设备为德国 Siemens Biography 64 PET/CT 仪,$^{18}$F-AV45 参照文献[9]制备。按受试者体质量静脉注射 $^{18}$F-AV45(3.70~5.55 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(120 kV,150 mA),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,重建图像矩阵大小为 168×168×148,体素大小为 2.04 mm×2.04 mm×1.50 mm。

4. PET 图像的定性分析。PET 图像由经验丰富的 3 名 PET 诊断医师参照文献[10]进行 SUV 比

值(SUV ratio, SUVR)比较法,即利用 $T_1$ 图像计算每个受试者的皮质平均厚度和大脑体积,并进行空间标准化,选取小脑脚为参考脑区,计算不同脑区 AV45 的 SUVR,当超过 2 个脑区的皮质 SUVR≥1.27 时,可判定为阳性。

5.统计学处理。应用 PASW 18.0 软件分析数据,符合正态分布的定量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布的定量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,定性资料以频数(百分比)表示。2 组间比较采用两独立样本 $t$ 检验或 Mann-Whitney $U$ 检验;性别及阳性率比较均采用 $\chi^2$ 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结　果

受试者依据神经心理学量表评分分为 MCI 组 118 例, NC 组 187 名。2 组的年龄[(64.3±7.1)和(63.7±8.1)岁;$t=0.60$, $P=0.550$]、性别[男/女:43/75 和 70/117; $\chi^2=0.03$, $P=0.861$]差异无统计学意义,但 NC 组的教育年限高于 MCI 组[(12.3±3.1)和(11.4±2.9)年;$t=-2.69$, $P=0.008$]。MCI 组及 NC 组中 Aβ 阳性者分别为 44 例及 49 名,MCI 组 Aβ 阳性率显著高于 NC 组(37.3%和 26.2%; $\chi^2=4.19$, $P=0.041$)。将 MCI、NC 组受试者进一步分为 Aβ 阳性及阴性组后,2 组内 Aβ 阳性者与 Aβ 阴性者的年龄、性别和教育年限差异均无统计学意义(表 1)。特征性 Aβ 沉积和正常脑 PET 图像如图 1 所示。

**表 1**　MCI 组和 NC 组受试者的一般资料

| 组别 | 年龄(岁;$\bar{x}\pm s$) | 男/女(例) | 教育年限(年;$\bar{x}\pm s$) |
|---|---|---|---|
| MCI 组($n=118$) | | | |
| Aβ 阳性($n=44$) | 64.3±7.5 | 17/27 | 11.6±3.0 |
| Aβ 阴性($n=74$) | 64.3±6.9 | 26/48 | 11.2±2.8 |
| 检验值 | 0.04 | 0.15[a] | 0.75 |
| $P$ 值 | 0.972 | 0.702 | 0.456 |
| NC 组($n=187$) | | | |
| Aβ 阳性($n=49$) | 64.0±7.7 | 24/25 | 11.7±3.3 |
| Aβ 阴性($n=138$) | 63.7±8.3 | 46/92 | 12.6±3.0 |
| 检验值 | 0.22 | 3.78[a] | −1.73 |
| $P$ 值 | 0.829 | 0.052 | 0.086 |

注:[a]为 $\chi^2$ 值,余为 $t$ 值;Aβ 为 β-淀粉样蛋白,MCI 为轻度认知障碍,NC 为认知正常

MCI 组和 NC 组受试者的神经心理学量表资料见表 2,MCI 组在一般总体认知功能、记忆功能、语言功能和执行功能的评估表现均劣于 NC 组($t$ 值:−10.63~−6.31, $z$ 值:−11.01~−6.03,均 $P<0.001$);MCI 组 Aβ 阳性患者的 AVLT-LDR 评分($z=-2.49$, $P=0.013$)低于 Aβ 阴性患者;NC 组 Aβ 阳性受试者的 MoCA-B 评分低于 Aβ 阴性受试者($t=-2.61$, $P=0.010$)。

## 讨　论

通过上述神经心理学量表结果,可以发现 Aβ 阳性 MCI 患者在记忆认知域的表现劣于 Aβ 阴性 MCI 患者,其中 AVLT-LDR 评分差异有统计学意义($P=0.013$)。另外,Aβ 阳性 MCI 患者的语言域表现也劣于 Aβ 阴性 MCI 患者,主要表现在 AFT。对于 NC 者,Aβ 阳性只在一般总体认知测试上表现出降低。近期国外相关研究表明,与低 Aβ 水平携带者相比,MCI 和高 Aβ 水平携带者在情景记忆测量上的表现更差,但在健康成年者中,高 Aβ 水平受试者在综合测量中表现出认知受损,但并没有单个认知域明显受损的证据[11]。也有研究显示,Aβ 水平高和低的健康老年者之间,在情景记忆测试(如逻辑记忆测试)中存在不同程度的差异,但在语言、执行功能或注意力测试上没有明显差异[4,12-13]。前期研究表明,非痴呆患者中高 Aβ 水平携带者的情景记忆和语言方面的下降速率较低 Aβ 水平携带者以及 Aβ 阴性者更大[14]。

在 MCI 合并 Aβ 阳性的患者中,记忆和语言认知域较 Aβ 阴性者最为明显;而在 Aβ 阳性的 NC 者中,一般总体认知功能受损较 Aβ 阴性者最为明显。研究表明,以记忆域受损为主的 MCI 患者最可能进展为 AD,每年大约有 5%~15%的临床诊断为 aMCI 的患者进展为痴呆症[15]。研究人员还发现,Aβ 阳性的 MCI 患者更易发展为 AD,并且记忆认知域的受损最显著[14]。有关 Aβ 沉积对于记忆域的影响机制尚未明确,但有研究表明,Aβ 阳性的 aMCI 患者有更显著的海马萎缩现象[16],可能是由于 Aβ 的沉积影响了内侧颞叶脑细胞的正常代谢,而海马是极容易受代谢影响而产生损伤的部位,因而早期会出现记忆域的下降。而 Aβ 对于语言域的影响,有研究表明,在 AD 早期,患者经常出现寻找单词的症状,这主要与 Aβ 沉积所致的左侧后颞叶皮质的功能改变有关[17]。

造成国内外研究之间结果偏差的原因可能是由于样本量的不同、不同机构实施神经心理学量表的过程和评判结果标准不同,也可能由于人种差异。流行病学研究证实,门诊来源 MCI 患者的 Aβ PET 阳性率比社区来源更高[18-20],并且认知受损表现更明显,而本研究的受试者主要为社区来源,这可能也是导致神经心理学量表评分差异不明显的原因。当然,这一猜测仍需要更大的样本量和更多的神经影

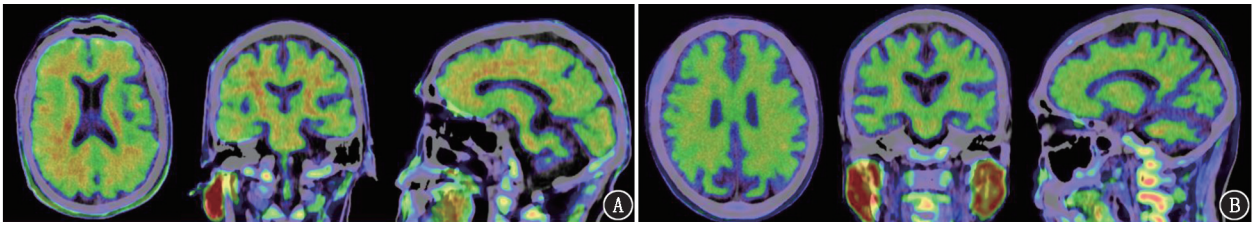


**图 1**　轻度认知障碍(MCI)患者及认知正常(NC)者颅脑$^{18}$F-florbetapir(AV45) PET 显像图。A.临床诊断 MCI 患者(男,67 岁),PET 颅脑显像可见广泛皮质区内的$^{18}$F-AV45 摄取增加;B. NC 者(男,64 岁),PET 颅脑显像示皮质区未见$^{18}$F-AV45 摄取

**表 2**　MCI 组和 NC 组受试者各类神经心理学量表评分结果[分;$\bar{x}\pm s$ 或 $M(Q_1,Q_3)$]

| 组别 | MMSE | MoCA-B | AVLT-LDR | AVLT-REC |
|---|---|---|---|---|
| MCI 组($n$=118) | 26.86±1.78 | 22.17±3.46 | 2.00(1.00,3.50) | 18.07±2.53 |
| Aβ 阳性($n$=44) | 26.57±1.90 | 22.34±3.93 | 1.00(0.00,3.00) | 17.60±2.70 |
| Aβ 阴性($n$=74) | 27.04±1.70 | 22.07±3.17 | 3.00(1.00,4.00) | 18.34±2.39 |
| NC 组($n$=187) | 28.14±1.69 | 26.08±2.52 | 5.96±2.35 | 22.00(21.00,23.00) |
| Aβ 阳性($n$=49) | 27.73±2.05 | 25.29±2.67 | 5.81±2.68 | 22.00(21.00,23.00) |
| Aβ 阴性($n$=138) | 28.29±1.52 | 26.36±2.42 | 6.01±2.23 | 22.00(21.00,23.00) |
| $t/z$ 值[a] | −6.31 | −10.63 | −10.91 | −11.01 |
| $t_1/z_1$ 值[b] | −1.40 | 0.41 | −2.49 | −1.52 |
| $t_2/z_2$ 值[c] | −1.74 | −2.61 | −0.45 | −1.05 |
| $P$ 值[a] | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| $P_1$ 值[b] | 0.165 | 0.414 | 0.013 | 0.131 |
| $P_2$ 值[c] | 0.087 | 0.010 | 0.653 | 0.296 |
| **组别** | **AFT** | **BNT** | **STT-A** | **STT-B** |
| MCI 组($n$=118) | 12.86±3.53 | 21.57±4.08 | 51.50(45.00,66.00) | 146.00(118.00,180.00) |
| Aβ 阳性($n$=44) | 13.66±3.55 | 21.98±4.57 | 51.00(43.00,65.25) | 140.00(125.00,161.00) |
| Aβ 阴性($n$=74) | 12.38±3.45 | 21.32±3.78 | 52.50(45.00,66.00) | 151.00(115.00,189.00) |
| NC 组($n$=187) | 17.00(15.00,20.00) | 24.81±2.89 | 42.00(36.25,51.00) | 115.00(96.00,140.00) |
| Aβ 阳性($n$=49) | 17.00(15.00,20.00) | 24.80±3.28 | 41.50(34.75,48.50) | 114.50(91.75,138.25) |
| Aβ 阴性($n$=138) | 17.00(15.00,20.00) | 24.81±2.75 | 43.00(37.00,52.25) | 115.00(96.75,145.25) |
| $t/z$ 值[a] | −9.34 | −7.36 | −6.03 | −6.09 |
| $t_1/z_1$ 值[b] | 1.93 | 0.82 | −0.44 | −1.17 |
| $t_2/z_2$ 值[c] | −0.27 | −0.00 | −1.36 | −0.26 |
| $P$ 值[a] | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| $P_1$ 值[b] | 0.056 | 0.414 | 0.657 | 0.256 |
| $P_2$ 值[c] | 0.790 | 0.100 | 0.175 | 0.800 |

注:[a] 轻度认知障碍(MCI)组与认知正常(NC)组之间比较,[b]MCI 组内 β-淀粉样蛋白(Aβ)阳性与阴性之间比较,[c]NC 组内 Aβ 阳性与阴性之间比较;AFT 为动物流畅性测验,AVLT-LDR 为听觉词语学习测验-延迟回忆,AVLT-REC 为听觉词语学习测验-再认,BNT 为波斯顿命名测验,MMSE 为简易精神状态检查量表,MoCA-B 为蒙特利尔认知测评基础量表,STT-A 为连线测验 A,STT-B 为连线测验 B

像学研究去证实。

**利益冲突**　所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**　钱玥、王梦洁、周丹、肖见飞、谢芳:研究实施;钱玥、王梦洁、李骏鹏:论文撰写;李骏鹏、姜东朗、黄琪、谢芳:数据整理、统计分析;任树华、管一晖、黄琪、郭起浩:研究指导、论文修改;管一晖、谢芳:经费支持

## 参　考　文　献

[1] 张慧玮, 左传涛, 管一晖.重视大数据时代下阿尔茨海默病脑内异常蛋白沉积的多维度 PET 显像研究[J].中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(1): 2-5. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201216-00445.
Zhang HW, Zuo CT, Guan YH. Emphasizing multi-dimensional PET imaging of abnormal protein deposition in Alzheimer's disease in the era of big data[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(1): 2-5. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201216-00445.

[2] 孙金菊, 陈晓, 焦方阳,等. $^{11}$C-PIB 在轻度认知障碍及阿尔茨海默病诊断中的价值及其影响因素[J].中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(1): 12-17. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200228-00075.
Sun JJ, Chen X, Jiao FY, et al. Diagnostic value and influencing factors of $^{11}$C-PIB in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(1): 12-17. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200228-00075.

[3] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics[J]. Science, 2002, 297(5580): 353-356. DOI: 10.1126/science.1072994.

[4] Doraiswamy PM, Sperling RA, Coleman RE, et al. Amyloid-β as-

sessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline: a multicenter study[J]. Neurology, 2012, 79(16): 1636-1644. DOI:10.1212/WNL.0b013e3182661f74.

[5] Jagust WJ, Bandy D, Chen K, et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative positron emission tomography core[J]. Alzheimers Dement, 2010, 6(3): 221-229. DOI:10.1016/j.jalz.2010.03.003.

[6] Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment[J]. J Psychiatr Res, 2009, 43(4): 411-431. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.04.014.

[7] Ciesielska N, Sokołowski R, Mazur E, et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis[J]. Psychiatr Pol, 2016, 50(5): 1039-1052. DOI:10.12740/PP/45368.

[8] 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.

[9] Yin W, Zhou X, Qiao J, et al. Study the pharmacokinetics of AV-45 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.

[10] 韩璎,管一晖,郭起浩,等.阿尔茨海默病$^{18}$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 $^{18}$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.

[11] Harrington KD, Lim YY, Ellis KA, et al. The association of Aβ amyloid and composite cognitive measures in healthy older adults and MCI[J]. Int Psychogeriatr, 2013, 25(10): 1667-1677. DOI:10.1017/S1041610213001087.

[12] Pike KE, Savage G, Villemagne VL, et al. Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease[J]. Brain, 2007, 130(Pt 11): 2837-2844. DOI:10.1093/brain/awm238.

[13] Amariglio RE, Becker JA, Carmasin J, et al. Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals[J]. Neuropsychologia, 2012, 50(12): 2880-2886. DOI:10.1016/j.neuropsychologia.2012.08.011.

[14] Lim YY, Maruff P, Pietrzak RH, et al. Effect of amyloid on memory and non-memory decline from preclinical to clinical Alzheimer's disease[J]. Brain, 2014, 137(Pt 1): 221-231. DOI:10.1093/brain/awt286.

[15] Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia—meta-analysis of 41 robust inception cohort studies[J]. Acta Psychiatr Scand, 2009, 119(4): 252-265. DOI:10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x.

[16] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(4): 535-562. DOI:10.1016/j.jalz.2018.02.018.

[17] Alves L, Cardoso S, Silva D, et al. Neuropsychological profile of amyloid-positive versus amyloid-negative amnestic mild cognitive impairment[J]. J Neuropsychol, 2021, 15 Suppl 1: 41-52. DOI: 10.1111/jnp.12218.

[18] Zwan M, van Harten A, Ossenkoppele R, et al. Concordance between cerebrospinal fluid biomarkers and [$^{11}$C]PIB PET in a memory clinic cohort[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 41(3): 801-807. DOI:10.3233/JAD-132561.

[19] Hatashita S, Wakebe D. Amyloid-β 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.

[20] 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.

(收稿日期:2021-05-20)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 关于投稿提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通告

根据中华医学会杂志社的相关规定,当论文的主体是以人为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合伦理审核委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准,并提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书;当论文主体以动物为研究对象时,需说明是否遵循了单位和国家有关实验动物管理和使用的规定,如获得审查批准,应提交实验动物伦理审查委员会审批文件和批准文号。

本刊编辑部