

· 临床研究 ·

阿尔茨海默病 β 淀粉样蛋白水平监测： ^{11}C -PIB PET/CT 显像沉积量与血浆水平的相关性研究

王治国, 战莹, 武晓丹, 张宗鹏, 吴锐先, 张国旭*

(沈阳军区总医院核医学科, 沈阳 110016)

【摘要】目的 探讨血浆 β 淀粉样蛋白(A β)水平与 ^{11}C -PIB PET/CT 显示的淀粉样蛋白沉积的相关性。**方法** 选择在沈阳军区总医院接受治疗的阿尔茨海默病(AD)患者、轻度认知障碍(MCI)患者和无痴呆健康正常对照(NC)老年人共计69例, 各组均行 ^{11}C -PIB PET/CT 显像和血浆 A β 42 和 A β 40 检测, 勾画额叶、外侧颞叶、顶叶皮层、楔前叶/后扣带回和前扣带回5个感兴趣的区域, 测量全脑和各个感兴趣区域的 A β 标准化摄取值(SUV), 分析其与血浆 A β 42 和 A β 40 水平的相关性。采用 SPSS 18.0 软件进行数据分析。**结果** NC、MCI 和 AD 组 A β 42/A β 40 标准化摄取值比(SUVr)逐渐下降, ^{11}C -PIB SUVr 值逐渐上升, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。血浆 A β 42 水平、A β 42/A β 40 与 ^{11}C -PIB PET 显像 SUVr 值呈负相关($r_{\text{A}\beta 42} = -0.461$, $r_{\text{A}\beta 42/\text{A}\beta 40} = -0.633$), 血浆 A β 40 与 ^{11}C -PIB PET 显像 SUVr 值呈正相关($r = 0.430$), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。3组相比, 各脑区 ^{11}C -PIB SUVr 值逐渐升高, 回归分析表明, 额叶、外侧颞叶和楔前叶/后扣带回 ^{11}C -PIB SUVr 可由血浆 A β 42/A β 40 比值预测, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 而顶叶和后扣带回的 PIB 结合与 A β 42/A β 40 比值关系不具有统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 血浆 A β 42/40 比值可预测脑淀粉样蛋白沉积水平。 ^{11}C -PIB PET A β 沉积量与血浆 A β 42/A β 40 比值作为生物标志物具有潜在临床意义。

【关键词】 阿尔茨海默病; β 淀粉样蛋白; 匹兹堡化合物; PET/CT

【中图分类号】 R749.1+6

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.10.167

Correlation between β -amyloid deposition on ^{11}C -PIB PET/CT and plasma level in patients with Alzheimer's disease

WANG Zhi-Guo, ZHAN Ying, WU Xiao-Dan, ZHANG Zong-Peng, WU Rui-Xian, ZHANG Guo-Xu*

(Department of Nuclear Medicine, General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang 110016, China)

【Abstract】Objective To investigate the correlation between plasma β -amyloid protein (A β) and its deposition on ^{11}C -PiB PET/CT. **Methods** A total of 69 elderly individuals were enrolled in the study from General Hospital of Shenyang Military Command, either with Alzheimer's disease (AD) or with mild cognitive impairment (MCI) or with no dementia (normal controls, NC). All subjects underwent amyloid imaging with ^{11}C -PIB PET/CT and measurement of plasma A β 42 and A β 40. Five regions of interest (frontal, lateral temporal, parietal cortex, posterior cingulate/precuneus and anterior cingulate) were identified. The maximum standardized uptake value (SUVmax) was measured for the whole brain and each region of interest, and their correlations with plasma A β 42 and A β 40 were analyzed. SPSS statistics 18.0 was used for data analysis. **Results** Standardized uptake value ratio (SUVr) of A β 42/A β 40 decreased gradually in NC, MCI and AD groups, and ^{11}C -PIB SUVr increased gradually, with significant differences ($P < 0.05$). ^{11}C -PIB SUVr correlated negatively with plasma A β 42 ($r = -0.461$) and A β 42/A β 40 ($r = -0.633$) ratio and positively with plasma A β 40 ($r = 0.430$), the difference being statistically significant ($P < 0.05$). ^{11}C -PIB SUVr of brain regions increased gradually in three groups. Regression analysis showed that ^{11}C -PIB SUVr of frontal lobe, temporal lobe and precuneus could be predicted by plasma A β 42/A β 40 ratio with statistically significant difference ($P < 0.05$), but ^{11}C -PIB SUVr and plasma A β 42/A β 40 ratio were of no statistical significance in the parietal lobe and posterior cingulate ($P > 0.05$). **Conclusion** The plasma A β 42/A β 40 ratio is able to predict brain amyloid deposition, and amyloid deposition on ^{11}C -PiB PET and plasma A β 42/A β 40 ratios have significant clinical potential as biomarkers.

收稿日期: 2018-06-13; 修回日期: 2018-07-19

基金项目: 辽宁省自然科学基金 (20170540927)

通信作者: 张国旭, E-mail: zhangguoxu502@sina.com

【Key words】 Alzheimer's disease; β -amyloid protein; Pittsburg compound-B; PET/CT

This work was supported by the Natural Science Foundation of Liaoning Province (20170540927).

Corresponding author: ZHANG Guo-Xu, E-mail: zhangguoxu502@sina.com

β 淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)常见的生物标志物,是一种跨膜蛋白,由淀粉样蛋白前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)剪切而来,是AD患者脑内老年斑的主要成分。研究表明,A β 过度沉积可导致AD,所以对于A β 的研究有利于了解AD的发病机制,为AD的临床诊断提供帮助。脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)由于直接与脑和脊髓接触,可提供脑内准确信息,因此被看作是非常有价值的AD生物标志物。但CSF的采集需要通过腰椎穿刺获得,对于患者具有侵入性并且成本较高,不利于临床上大规模筛查和纵向随访评估。研究发现,每天约有500 ml的CSF被吸收到循环血液中,因此血浆A β 或可作为降低检查成本且无创的AD生物标志物。但迄今为止,血浆A β 水平与AD发病间的相关性尚未明确。

近年来,正电子发射型计算机断层显像(positron emission Computed Tomography, PET)已被开发用于诊断AD。匹兹堡化合物B(Pittsburg compound-B, 11 C-PIB)能与细胞外和血管内纤维状的A β 特异性结合,可作为A β 特异性的分子探针评估不同脑区的A β 斑块沉积情况,并且可作为无创性的检验手段,有助于动态监测蛋白沉积量,在AD患者早期诊断中发挥重要作用^[1]。然而, 11 C-PIB沉积量与血浆A β 水平的相关性尚未阐明。本研究拟将血浆A β 水平与 11 C-PIB PET显示的A β 沉积量相关联,确定其相关性,并探讨血浆A β 是否可用作AD生物标志物。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2014~2017年在沈阳军区总医院治疗的AD患者23例,其中男性12例,女性11例,年龄(68.3 ± 7.6)岁,受教育年限(8.57 ± 2.48)年,简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分(20.74 ± 2.77)分,Hachinski缺血指数量表(Hachinski ischemic scale, HIS)评分<4分,AD的诊断依据美国国立神经病学、语言功能障碍和中风研究所(National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, NINCDS-ADRDA)

标准^[2],符合美国精神障碍诊断与统计手册第4次修订版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition-Revised, DSM-IV-R)有关AD的规定^[3]。轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者29例,男性16例,女性13例,年龄(69.3 ± 6.4)岁,受教育年限(8.38 ± 3.19)年,MMSE评分(25.38 ± 1.08)分,HIS评分<4分,MCI的诊断根据Petersen标准^[4],其需要主诉认知障碍,连续反应时间>标准差(SD)1.50,保持日常生活能力。正常老年人17例,男性8例,女性9例,年龄(69.8 ± 7.4)岁,受教育年限(9.18 ± 2.48)年,MMSE评分(30.71 ± 1.96)分,无认知功能及日常生活能力障碍(表1)。结合其他影像学检查,排除精神、代谢、免疫、肝肾功能异常、脑血管疾病、其他神经病症如帕金森病及可能患有其他类型痴呆的患者,如额颞叶痴呆或血管性痴呆。本研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象或其家属均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 血浆A β 检测 3组受试者取静脉血5 ml置聚丙烯EDTA抗凝管中,4℃下3000转/min离心后立即取血清置于-80℃冰箱保存。血浆A β 42和A β 40的测定采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA),严格按照试剂盒要求操作。

1.2.2 11 C-PIB PET/CT成像 采用美国GE公司生产的Discovery VCT PET/CT扫描仪。患者于检查前禁食6 h以上,血糖控制在11.1 mmol/L以下。 11 C-PIB按照我科之前的标准生产程序在本院PET中心合成^[5]。肘静脉注射PIB 3.7 MBq/kg,而后行动态PET发射断层扫描。PET/CT数据采集为3D模式,采集层数47层,采集层厚3.75 mm。图像重建采用128×128图像重建采集矩阵,PIB PET扫描采用60 min的动态扫描模式。PET数据经衰减校正、迭代法重建后和CT图像一同传送到Xeleris工作站进行同机图像融合。

1.3 图像处理

以颅脑计算机断层扫描(computed tomography, CT)为解剖指导,勾画出大脑和小脑皮质各种感兴趣区域(region of interest, ROI),形成额叶、外侧额叶、顶叶皮层、楔前叶/后扣带回和前扣带回5个

ROI,对每个 ROI 的最大摄取值进行测量,计算 3 个最大标准摄取值(maximal standard uptake value, SUVmax)的平均值。研究显示,小脑皮层在 AD 病变中无明显纤维斑块状 A β 沉积,故以小脑皮层作为参考区域,来计算各 ROI 平均标准化摄取值比(standardized uptake value ratio, SUVR)^[6]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析,使用描述性统计量对人口统计学和临床变量进行比较。计数数据比较采用 χ^2 检验,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 ANOVA 单因素方差分析,组内两两比较采用最小显著差异(least significant difference, LSD) t 检验。全脑 PIB SUVR 与血浆 A β 蛋白相关性分析使用偏相关分析法,控制性别、年龄和教育程度对结果的影响。使用多重线性回归分析与血浆蛋白水平相关的 ROI,计算血浆 A β 42/A β 40 比值对 ROI 中 PiB SUVR 的 Pearson 相关系数。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆 A β 蛋白水平和¹¹C-PIB SUVR 比较

NC、MCI 和 AD 3 组血浆 A β 42、A β 40 蛋白水平差异无统计学意义($P > 0.05$),但 A β 42 组间两两比较,AD 组显著低于 NC 组,差异均有统计学意义

($P < 0.05$)。NC、MCI 和 AD 组 A β 42/A β 40 比值逐渐下降,¹¹C-PIB SUVR 值逐渐上升,组内比较和组间两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$;表 1)。

2.2 血浆 A β 水平与全脑¹¹C-PIB SUVR 相关性分析

在控制了各组性别、年龄和教育程度后,血浆 A β 42 水平、A β 42/A β 40 与¹¹C-PIB PET 显像 SUVR 值呈负相关($r = -0.461$, $P < 0.05$; $r = -0.633$, $P < 0.05$);血浆 A β 40 与¹¹C-PIB PET 显像 SUVR 值呈正相关($r = 0.430$, $P < 0.05$;图 1)。

2.3 3 组研究对象各脑区¹¹C-PIB SUVR 水平

NC、MCI 和 AD 组各脑区¹¹C-PIB SUVR 值逐渐升高,组内和组间两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$;图 2)。

2.4 血浆 A β 42/A β 40 水平与各脑区¹¹C-PIB SUVR 回归分析

由于血浆 A β 42/A β 40 在 3 组间的差异均具有统计学意义,且与全脑¹¹C-PIB SUVR 相关性较强,故只分析血浆 A β 42/A β 40 水平预测各脑区 SUVR 的意义。回归分析表明,额叶、外侧颞叶和后扣带回¹¹C-PIB SUVR 由血浆 A β 42/A β 40 比值预测,差异具有统计学意义($P < 0.05$),而顶叶皮层和前扣带回的 PIB 结合与 A β 42/A β 40 比值关系不具有统计学意义($P > 0.05$;表 2)。

表 1 3 组患者血浆 A β 和¹¹C-PIB SUVR 水平比较

Table 1 Comparison of plasma A β and¹¹C-PIB SUVR levels in three groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	NC group ($n = 17$)	MCI group ($n = 29$)	AD group ($n = 23$)	F	P value
A β 42 (ng/L)	19.41 $\pm$ 1.89	17.87 $\pm$ 5.06	16.07 $\pm$ 6.30 *	2.246	0.114
A β 40 (ng/L)	39.49 $\pm$ 5.04	44.90 $\pm$ 12.66	46.06 $\pm$ 11.14	2.024	0.140
A β 42/A β 40	0.49 $\pm$ 0.08	0.42 $\pm$ 0.09 *	0.35 $\pm$ 0.11 **	8.580	<0.001
¹¹ C-PIB SUVR	1.17 $\pm$ 0.16	1.64 $\pm$ 0.38 *	1.91 $\pm$ 0.27 **	29.709	<0.001

NC: normal control; MCI: mild cognitive impairment; AD: Alzheimer's disease; A β : β -amyloid protein; ¹¹C-PIB: Pittsburgh compound-B; SUVR: standardized uptake value ratio. Compared with NC group, * $P < 0.05$; compared with MCI group, ** $P < 0.05$

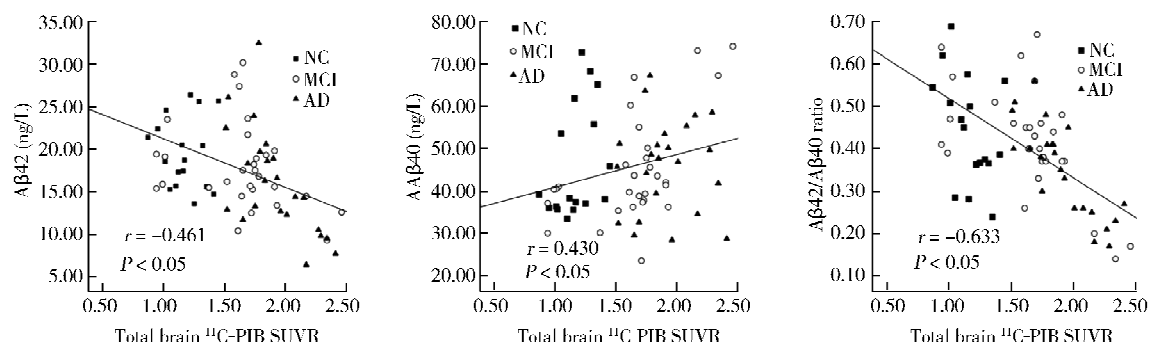


图 1 血浆 A β 水平与全脑¹¹C-PIB SUVR 相关性

Figure 1 Correlation between plasma A β levels and total brain¹¹C-PIB SUVR in three groups

NC: normal control; MCI: mild cognitive impairment; AD: Alzheimer's disease; A β : β -amyloid protein; ¹¹C-PIB: Pittsburgh compound-B; SUVR: standardized uptake value ratio

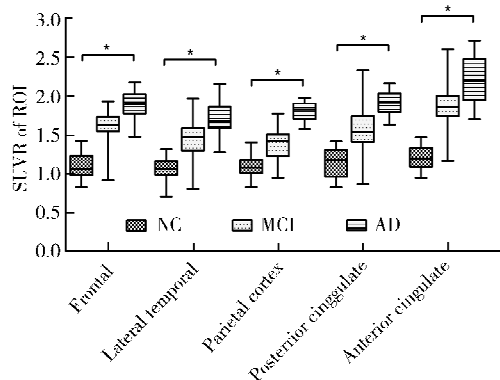


图 2 各脑区¹¹C-PIB SUVR 水平

Figure 2 ¹¹C-PIB SUVR levels in each brain area

NC: normal control; MCI: mild cognitive impairment; AD: Alzheimer's disease; SUVR: standardized uptake value ratio; ROI: region of interest; ¹¹C-PIB: Pittsburgh compound-B

表 2 血浆 Aβ₄₂/Aβ₄₀ 水平与各脑区¹¹C-PIB SUVR 回归分析

Table 2 Regression analysis between plasma Aβ₄₂/Aβ₄₀ levels and ¹¹C-PIB SUVR

Factor	B	95% CI	β	P
Frontal	0.467	0.216 - 0.719	1.382	<0.001
Lateral temporal	-0.421	-0.694 - -0.148	-1.169	0.003
Parietal cortex	-0.039	-0.251 - -0.173	-0.102	0.716
Posterior cingulate	-0.203	-0.438 - -0.031	-0.841	0.048
Anterior cingulate	-0.014	-0.221 - -0.193	-0.055	0.892

Aβ: β-amyloid protein; ¹¹C-PIB: Pittsburgh compound-B; SUVR: standardized uptake value ratio

3 讨论

老年斑中 Aβ 和过磷酸化 tau 蛋白形成的神经原纤维缠结被认为是 AD 的主要病理学特征^[7]。Aβ 是存在于血浆和 CSF 中的分泌肽,其通过 β 分泌酶和 γ 分泌酶两种蛋白酶从前体蛋白中剪切得到。Aβ₄₀ 和 Aβ₄₂ 是 AD 患者脑中 Aβ 的两种主要形式,大部分为含有 40 个氨基酸的 Aβ₄₀,有一小部分是 Aβ₄₂,包含 42 个氨基酸。大量文献报道^[8],CSF 中的 Aβ 对于诊断 AD 非常有效,可作为预测 AD 发生发展的生物标志物,但由于血浆 Aβ 水平受年龄、性别、肾功能、肥胖、血小板数量等多种混杂因素的影响,因此,血浆 Aβ 对于 AD 的诊断价值还存在争议^[9]。

本试验结果显示,NC、MCI 和 AD 组 Aβ₄₂/Aβ₄₀ 比值逐渐下降,组内比较和组间两两比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),这一结果与课题组先前的研究一致。而 NC、MCI 和 AD 组血浆 Aβ₄₂、Aβ₄₀ 蛋白水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但 Aβ₄₂ 组间两两比较 AD 组显著低于 NC 组,而 Aβ₄₀ 组间比较无差异,与先前的研究结果(3 组血浆 Aβ₄₂ 水平有

差异)相矛盾,这可能是由于样本量较少导致,也印证了各种文献中报道的血浆水平不一致的结果。Kim 等^[10]的研究发现,AD 患者血浆 Aβ₄₂ 水平显著降低, Aβ₄₀/Aβ₄₂ 比值显著高于对照组。血浆 Aβ₄₀/Aβ₄₂ 比值对年龄匹配的对照组的早发性 AD 患者的判别具有中度有效性。Koyama 等^[11]通过 meta 分析也指出,相较个体血浆的 Aβ 水平, A₄₀/A₄₂ 比值作为 AD 的生物标志物更有价值。

¹¹C-PIB 是一种与 Aβ 结合的正电子发射断层扫描放射性示踪剂。脑中 Aβ 沉积量的增加可能在出现临床症状前的数年至数十年之前发生,因此,检测 Aβ 的沉积对 AD 早期诊断具有重要意义。目前已有研究发现,与健康对照组相比,AD 患者的皮质区域 PIB 结合增加^[12],MCI 患者也已经检测到¹¹C-PIB 结合增加,特别是在后来转为 AD 的 MCI 患者中^[13]。Shi 等^[14]发现 AD 组患者¹¹C-PIB 标准化摄取比值在下顶叶、颞叶外侧、额叶、后扣带回皮质和楔前叶、枕叶和纹状体均高于正常对照组;其他关于 PIB 的研究^[15]也报道 Aβ 沉积在前额叶、顶叶和楔前叶摄取增加,表明早期 AD 中的 Aβ 沉积在额叶和顶叶皮质中比在海马中多,并且皮质部分 PIB 沉积的增加与较低的血浆 Aβ₄₂ 和 Aβ₄₂/Aβ₄₀ 水平相关^[16]。

本文采用小脑为参考区域,通过手动勾画与 AD 相关各 ROIs,计算目标区域与参考区域的 SUVR,为目前常用的评价 AD 的 PET 图像定量方法之一。此方法较繁琐,且具有一定的主观性,对医师要求较高,需由经验丰富的影像医师进行操作。另一种是基于统计参数映射 (statistical parametric mapping, SPM) 或 FreeSurfer 分割^[17]的自动化方法,重复性高,但此方法需进行手动排除非特异性摄取区域,并且依赖高质量的 MRI 扫描图像,有时在分割和配准的过程中可能发生错误。Rosario 等^[18]通过比较手动和自动 ROI 评估发现,两者具有较高的一致性(相关系数为 0.934 ~ 0.999)。本研究发现,血浆 Aβ₄₂ 水平、Aβ₄₂/Aβ₄₀ 与¹¹C-PIB PET 显像 SUVR 值呈负相关,血浆 Aβ₄₀ 与¹¹C-PIB PET 显像 SUVR 值呈正相关。MCI 和 AD 患者¹¹C-PIB 在额叶、外侧颞叶、顶叶皮层、后扣带回/楔前叶和前扣带回摄取均高于正常组,与文献报道一致^[13,14]。回归分析表明, Aβ₄₂/Aβ₄₀ 的差异与额叶、外侧颞叶和后扣带回 PIB 沉积关系密切,而顶叶皮层和前扣带回的 PIB 沉积与 Aβ₄₂/Aβ₄₀ 比值关系不具有统计学意义。Janelidze 等^[19]使用¹⁸F-flutemetamol 进行 Aβ 的 PET 显像,结果发现¹⁸F-flutemetamol SUVR 与较低的血浆 Aβ₄₂ 和 Aβ₄₂/Aβ₄₀ 比率显著相关,同样印证血浆

A β 42 和 A β 42/A β 40 比率与 A β 沉积负相关。但此类文献报道也存在着不一致,如 Fagan 等^[20]的研究表明,¹¹C-PIB PET 反映的皮质 A β 沉积和 CSF A β 42 成反比,但与血浆 A β 水平不相关。

综上所述,AD 患者血浆 A β 水平降低,尤其是 A β 42/A β 40 比值与脑内 PET PIB 沉积增加,二者呈负相关。这种关联性表明,通过血浆 A β 42/40 的比例可预测脑 A β 沉积水平。PIB PET 沉积和血浆 A β 42/A β 40 比率作为生物标志物具有潜在临床意义。

【参考文献】

- [1] Klunk WE, Engler H, Nordberg A, *et al.* Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B [J]. *Ann Neurol*, 2004, 55: 306–319. DOI: 10.1002/ana.20009.
- [2] McKhann G, Drachman D, Folstein M, *et al.* Clinical diagnosis of Alzheimer's disease; report of the NINCDS ? ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease [J]. *Neurology*, 1984, 34: 939–944.
- [3] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [M]. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 2000: 157–158.
- [4] Petersen RC, Doody R, Kurz A, *et al.* Current concepts in mild cognitive impairment[J]. *Arch Neurol*, 2001, 58: 1985–1992.
- [5] 王治国, 石庆学, 张国旭, 等. 阿尔茨海默病正电子显像剂 ¹¹C-PIB 的自动化合成[J]. *中国药师*, 2012, 15(10): 928–1388. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2012.10.005.
Wang ZG, Shi QX, Zhang GX, *et al.* Automated synthesis of positron imaging agent ¹¹C-PIB for Alzheimer's disease [J]. *Chin Pharm*, 2012, 15(10): 928–1388. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2012.10.005.
- [6] Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, *et al.* Amyloid *vs* FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLN [J]. *Neurology*, 2011, 77: 2034–2042. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31823b9c5e.
- [7] 李伟, 肖世富. 阿尔茨海默病诊断标准的演变及评价[J]. *中华诊断学电子杂志*, 2015, 3(2): 114–117. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-655X.2015.02.009.
Li W, Xiao SF. The developments and changes in the diagnostic criteria for Alzheimer disease [J]. *Chin J Diagn*, 2015, 3(2): 114–117. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-655X.2015.02.009.
- [8] Toledo JB, Shaw LM, Trojanowski JQ. Plasma amyloid beta measurements — a desired but elusive Alzheimer's disease biomarker[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2013, 5, 8. DOI: 10.1186/alzrt162.
- [9] Rembach A, Watt AD, Wilson WJ, *et al.* Plasma amyloid-beta levels are significantly associated with a transition toward Alzheimer's disease as measured by cognitive decline and change in neocortical amyloid burden [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 40: 95–104. DOI: 10.3233/JAD-131802.
- [10] Kim HJ, Park KW, Kim TE, *et al.* Elevation of the plasma A β 40/A β 42 ratio as a diagnostic marker of sporadic early-onset Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 48(4): 1043–1050. DOI: 10.3233/JAD-143018.
- [11] Koyama A, Okereke OI, Yang T, *et al.* Plasma amyloid-beta as a predictor of dementia and cognitive decline: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69: 824–831. DOI: 10.1001/archneurol.2011.1841.
- [12] 刘慧慧, 孙虹, 刘赛男, 等. 分子影像学在阿尔茨海默病诊断及鉴别诊断中的价值[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(4): 399–401. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2015.04.019.
Liu HH, Sun H, Liu SN, *et al.* Role of molecular imaging in diagnosis and differential diagnosis of Alzheimer disease [J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2015, 17(4): 399–401. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2015.04.019.
- [13] Forsberg A, Engler H, Almkvist O, *et al.* PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment[J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 29: 1456–1465. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.029.
- [14] 石志鸿, 王颖, 刘帅, 等. ¹¹C-PIB PET 和 18F-FDG PET 显像诊断阿尔茨海默病与遗忘型轻度认知损害的临床价值[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14(3): 222–231. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.03.013.
Shi ZH, Wang Y, Liu S, *et al.* ¹¹C-PIB PET and 18F-FDG PET in patients with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment[J]. *Chin J Contemp Neurol Neurosurg*, 2014, 14(3): 222–231. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.03.013.
- [15] Rowe CC, Ng S, Ackermann U, *et al.* Imaging beta amyloid burden in aging and dementia [J]. *Neurology*, 2007, 68: 1718–1725. DOI: 10.1212/01.wnl.0000261919.22630.ea.
- [16] Lui JK, Laws SM, Li QX, *et al.* Plasma amyloid-beta as a biomarker in Alzheimer's disease: the AIBL study of aging[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20: 1233–1242. DOI: 10.3233/JAD-2010-090249.
- [17] Akamatsu G, Ikari Y, Ohnishi A, *et al.* Automated PET-only quantification of amyloid deposition with adaptive template and empirically pre-defined ROI[J]. *Phys Med Biol*, 2016, 61(15): 5768–5780. DOI: 10.1088/0031-9155/61/15/5768.
- [18] Rosario BL, Weissfeld LA, Laymon CM, *et al.* Inter-rater reliability of manual and automated region-of-interest delineation for PiB PET[J]. *Neuroimage*, 2011, 55(3): 933–941. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.12.070.
- [19] Janelidze S, Stomrud E, Palmqvist S, *et al.* Plasma β -amyloid in Alzheimer's disease and vascular disease[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26801. DOI: 10.1038/srep26801.
- [20] Fagan AM, Mintun MA, Shah AR, *et al.* Cerebrospinal fluid tau and ptau(181) increase with cortical amyloid deposition in cognitively normal individuals: implications for future clinical trials of Alzheimer's disease[J]. *EMBO Mol Med*, 2009, 1: 371–380. DOI: 10.1002/emmm.200900048.

(编辑: 兆瑞臻)