

·综述·

β淀粉样蛋白PET成像阳性人群的脑葡萄糖代谢研究进展

申佳妮,张肖南,吕亮亮,陈金雨,赵娅蓉,李阳

作者单位

山西医科大学第一
临床医学院
太原 030000

基金项目

山西省医学重点攻
关专项(认知障碍
疾病患者多模态智
能评估与干预系统
研制及示范应用,
No. 2020XM22);
中央引导地方科技
发展专项资金项目
(慢病患者多模态
疾病感知及健康医
疗大数据平台建设,
No. YDZX2019
1400002563);山西
省基础研究计划
(基于功能及代谢
影像学技术探讨
PD-MCI患者双任
务下异常步态的神
经机制研究, No.
202203021221255)

收稿日期

2023-12-09

通讯作者

李阳

docliyang@163.
com

摘要 阿尔茨海默病(AD)是常见的神经退行性疾病,也是全球范围痴呆的主要原因,目前尚无有效治疗方法。AD的早期发现与诊断,对改善预后具有重要的临床意义。研究表明,淀粉样蛋白PET和¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET成像有助于AD的早期诊断。本文对PET成像β淀粉样蛋白阳性的不同人群的脑葡萄糖代谢及二者间关系的研究进展做一综述。

关键词 阿尔茨海默病;β-淀粉样蛋白;¹⁸F-氟脱氧葡萄糖;正电子发射断层显像

中图分类号 R741;R741.02;R742;R816 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20221084

本文引用格式:申佳妮,张肖南,吕亮亮,陈金雨,赵娅蓉,李阳.β淀粉样蛋白PET成像阳性人群的脑葡萄糖代谢研究进展[J].神经损伤与功能重建,2024,19(6):362-365.

Advances in Brain Glucose Metabolism Research in Individuals with Positive Amyloid-Protein PET Imaging SHEN Jiani, ZHANG Xiaonan, LV Liangliang, CHEN Jinyu, ZHAO Yarong, LI Yang. The First Clinical Medical School of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disorder and the leading cause of dementia worldwide, for which there is currently no effective treatment. The early detection and diagnosis of AD are clinically significant for improving prognosis. Studies have shown that amyloid PET and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) PET imaging are useful for the early diagnosis of AD. This article provides a review of the research progress on brain glucose metabolism in different populations with positive amyloid β (Aβ) PET imaging and the relationship between the two.

Keywords Alzheimer's disease; amyloid-beta; ¹⁸F-fluorodeoxyglucose; positron emission tomography

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是与年龄相关的神经退行性疾病^[1],大脑中存在β淀粉样蛋白(amyloid β, Aβ)病理性沉积,与神经变性和认知能力下降有关^[2]。生物标记物在AD诊断中的作用越来越重要,Aβ沉积是支持AD诊断的有效生物标志物。根据ATN诊断框架^[3],Aβ阳性的患者即视为有AD的病理学改变,高水平的Aβ可能随后导致下游的病理事件,包括tau病理、炎症、氧化应激、兴奋性毒性、突触连接丧失和细胞死亡,导致AD的临床症状。目前尚不清楚Aβ是否直接导致神经元功能障碍。而荧光脱氧葡萄糖正电子放射X线断层扫描(fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG-PET)通过测量神经元突触前活动来检测神经元损伤。本文对PET影像上Aβ阳性人群的脑葡萄糖代谢研究进展作一综述。

1 FDG及AβPET在AD中的应用

AD以淀粉样斑块和神经原纤维缠结为病理特征,¹⁸F-FDG能够评估突触葡萄糖消耗的变化,这些变化是由于病理现象继发的神经元功能障碍而发生的,甚至发生在细胞死亡和萎缩发生之前^[4]。¹⁸F-FDG PET检测到的神经元和突触活动的变化先于CT或MRI所见的结构变化,多用于AD的临床前诊断^[5]。AD的症状基本上不会在缺乏低代谢的

情况下发生,低代谢的程度通常反映认知障碍的严重程度^[6]。

“淀粉样蛋白级联假说^[7]”指出Aβ沉积是诱导葡萄糖代谢减少、脑萎缩、认知障碍和痴呆的关键触发事件。根据此假说,AβPET可比¹⁸F-FDG显像更早地诊断AD的前驱期以及临床前期,且在Aβ沉积的大脑区域中,可能会发生神经元损伤和葡萄糖代谢改变。如果将葡萄糖代谢及Aβ显像剂联合,可明显提高对AD诊断的准确性^[8,9]。但一些研究显示了关于Aβ沉积和葡萄糖代谢相关性的有争议的发现。

2 不同Aβ阳性人群的FDG PET特点

2.1 认知正常人群

既往研究发现,在携带APOEε4基因型的认知正常受试者中,存在FDG代谢减退,显示出区域代谢减退与(PiB)PET之间的强烈关联,且大多数与APOE相关的代谢减退差异是由Aβ沉积介导的。当APOEε4基因型与Aβ沉积相互作用时,代谢的大部分减少可归因于Aβ的作用^[10]。

Hu等^[11]研究发现,与具有较低脑Aβ负荷(Aβ⁻)的认知正常对照相比,Aβ⁺的认知正常对照个体FDG代谢没有差异,APOEε4等位基因携带者中Aβ⁺率更高。Dubois等^[12]对SMC受试者(有主观记忆问题,

但认知和记忆未受损)的研究也证实了这一点。虽然Dubois的研究属于纵向研究,但其随访时间比较短(30个月)。Hatashita S等^[13]将22例A β 阳性扫描的认知正常受试者定义为临床前AD,与10例A β 阴性扫描的认知正常受试者一起,纳入长期随访研究[(6.0 \pm 1.8)年]。研究发现临床前AD的受试者甚至可以在较短的时间内进展为MCI,除了A β 沉积的持续增加外,他们在基线时具有较高的A β 沉积。除此以外,基线时的皮质PIB SUVR与皮质FDG SUVR没有显著相关性,A β 沉积的年增加与葡萄糖代谢的年减少没有显著关系,即A β 水平的异常并未导致认知正常个体的代谢减退。如果临床前AD受试者在基线时受AD影响区域的葡萄糖代谢减少,则葡萄糖代谢可能会随着时间的推移进一步降低,而不会直接参与MCI的进展。

因此,A β 沉积增加可能会加快认知正常人群的认知损害,但受随访时间及受试者数量所限,其与脑葡萄糖代谢之间的关系仍不明确。

上述研究的局限性是仅纳入了认知正常人群,因此有学者将轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)和认知正常受试者一起纳入研究,从其它角度探讨了区域淀粉样斑块沉积与区域代谢减退缺乏关联的机制。Altmann等^[14]发现区域A β 累积对区域糖代谢几乎没有影响,皮质代谢减退似乎主要与总体A β 负荷有关。总体A β 斑块负荷是AD风险的重要生物标志物,区域A β 沉积与区域代谢减退几乎没有关联。有人认为,二者缺乏关联可能是因为从具有相对高负荷的复合感兴趣区域获取的A β 的典型测量实际上涵盖了与葡萄糖代谢关系的重要模式。Pascoal等^[15]发现是大脑默认模式网络(DMN)中的A β 聚集导致远处但功能相连的大脑区域的区域代谢减退。在不形成神经原纤维缠结的转基因A β 大鼠中也观察到了这些结果,证实了A β 对DMN的有害影响,表明A β 导致由DMN互连的远处大脑区域的新陈代谢减退,而不是从传统观点推断的局部代谢减退。Carbonell等^[16]则基于SVD(奇异值分解)的A β 评分,揭示了葡萄糖代谢-A β 关系的隐藏模式。他们研究发现,与APOE ϵ 4基因型或A β 负荷的全局测量相比,基于SVD的A β 评分与葡萄糖代谢降低的关系更强。而且A β 的局灶性积累可能与远隔区域的代谢功能障碍有关。此外,还发现了代谢与APOE ϵ 4基因型之间的弱关系,APOE ϵ 4基因型对葡萄糖代谢的减少具有附加影响,这也是第一个从网络角度将葡萄糖代谢和A β 负荷联系起来的研究。

综上所述,尽管在认知正常和MCI人群中均存在葡萄糖的低代谢,受A β 阳性和葡萄糖代谢降低的阈值的限制,葡萄糖代谢与A β 负荷或APOE ϵ 4基因型之间的关系仍存在争议,在AD的临床前阶段早期,A β 沉积增加可能不足以直接促进代谢减退。A β 的局灶性积累可能与远隔区域的代谢功能障碍有关,这也是目前的生物标志物研究所忽视的。

2.2 MCI人群

2.2.1 MCI、认知正常及AD混合人群 多项研究^[17-19]表明,MCI人群中的FDG代谢差异可能是动态发展的过程。Weise等^[17]发现,与A β ⁻认知未受损患者相比,A β ⁺MCI患者表现出明显的左

半球偏侧化。相比之下,在可能具有AD痴呆的A β ⁺人群中发现了区域脑葡萄糖代谢率(regional cerebral glucose utilization, CMRgl)下降的适度右半球偏侧化。结果表明,在早期阶段,AD的特征可能是左半球rCMRgl下降的更侧向化模式。随着疾病的进一步发展,半球之间的代谢差异逐渐减小,他们还发现与健康对照组和MCI-AD患者相比,AD患者的右半球偏侧化较弱,表明半球之间的代谢差异以动态方式发展,并且随着疾病的进一步发展而减少。Ben等^[18]的研究基于对横断面建模疾病分期的分析,倾向于支持AD自然病程中的早期和弥漫性A β 积累以及后期葡萄糖代谢改变。他们发现,MCI受试者在早期即出现弥漫性A β 负荷增加,而代谢减少发生在后期,主要发生在颞顶、楔前和扣带回皮质中。表明至少在从前驱状态到痴呆状态的时间范围内,A β 沉积和代谢减退在特定皮质区域(颞叶皮质、楔前和扣带回)同时发展。这项研究证明了A β 和FDG PET在MCI评估中的互补价值,以及认知、A β 和代谢综合评分预测AD转化的效率。Myoraku等^[19]则发现来自早期框架的区域吸收测量中,¹⁸F-氟倍他吡扫描和¹⁸F-FDG扫描在所有ROI和疾病状态下均为中度至强相关,但右侧丘脑除外,痴呆组和MCI组表现出稍强(更积极)的相关性,早期框架A β 测量可以成为不同疾病状态下大脑代谢的替代标志物。

然而,上述研究纳入的人群均来自ADNI数据库,具有相同的潜在选择偏倚。Strom等^[20]的研究包含了2个相对较大的生物标志物支持的AD患者的补充样本(85例受试者来自加州大学旧金山分校AD研究中心,147例受试者来自ADNI数据库),能够在更广泛的年龄和损伤水平上测试他们的假设因素,因此对AD人群具有更大的普遍性。他们认为A β 负荷与葡萄糖代谢没有关联,在2组处于AD症状阶段的独立患者中,皮质代谢减退主要反映结构性神经变性和Tau,和A β 病理无关,且没有发现代谢减退与APOE ϵ 4等位基因存在关系。他们推测,与Tau病理水平的增加相反,A β 病变的程度在症状发作后不久达到平台期,鉴于在此症状阶段Tau病理学的神经毒性,A β 斑块病理学的任何直接影响可能难以检测到。

总之,A β ⁺MCI人群中的代谢差异可能以动态方式发展,A β 和FDG PET在MCI评估中有一定的互补价值。

2.2.2 轻度前认知障碍(pre-mild cognitive impairment, pre-MCI)及主观认知障碍(subject cognitive decline, SCD)人群 Tondo等^[21]对A β ⁺组和A β ⁻组表达的代谢减退模式进行了比较,显示无显著差异。具体来说,11例A β ⁺参与者中有7例也具有异常的FDG-PET代谢减退模式,3/7呈现AD样代谢减退模式,4/7表现出额叶代谢减退模式,其余4例没有神经变性的迹象。

2.3 AD人群

2.3.1 纯AD人群 几项研究^[22-24]仅纳入了临床表型为AD的患者,得出了不同的结论。Ehrlich等^[22]和Librizzi等^[23]直接纳入AD患者进行研究。Ehrlich等^[22]的研究未发现A β 沉积与葡萄糖代谢之间存在任何负相关关系,结果支持A β 作为有效生物标志物的作用,但尚不足以得出结论:A β 是脑葡萄糖代谢异常和神经元功能障碍的直接原因,他们的数据支持A β 沉积可能不是代

谢功能失调的直接原因。Librizzi等^[23]则在10例患者中的亚组(仅有10例受试者同时完成了FDG和A β PET)中证实了A β 病理学与脑葡萄糖代谢之间的相关性,在10例受试者中有8例具有良好的互补作用,确定了脑葡萄糖代谢和A β PET之间的相互关系。

Jing等^[24]根据病情严重程度将AD患者分为轻度组和中度组,再进一步研究AD患者与葡萄糖代谢、A β 负荷及认知障碍的关系。结果发现,葡萄糖代谢减少范围与AD的严重程度有关,与A β 负荷范围没有相关性。且多个区域葡萄糖代谢降低的范围和程度与MMSE或MOCA的总分呈正相关,与A β 负荷范围则不相关。他们认为,¹⁸F-FDG是一种灵敏可靠的工具,可作为未来临床实践中AD诊断和疾病进展评估的潜在生物标志物。而¹⁸F-AV45成像(即¹⁸F-florbetapir)没有为评估AD患者提供有价值的证据。

上述3项研究不能得出纯AD人群中A β 负荷与葡萄糖代谢关系的肯定性结论,且均有一定的局限性,包括缺乏健康对照组和样本量相对较小,均为横向研究,不足以显示出二者关系疾病的动态进展。

2.3.2 AD认知正常联合队列 Zhou等^[25]纳入了68例AD痴呆患者和20名认知正常对照组,使用分层聚类方法证明了A β 积累较多的皮质区域是葡萄糖代谢高的区域。每个分层类别中的A β 与多个类别的代谢显著负相关,支持A β 沉积是病理过程的早期事件并且与多个大脑区域的神经退行性变化有关的假设。他们还发现A β 沉积物不仅对局部区域的能量代谢产生负面影响,而且对远隔大脑区域也产生负面影响。A β 沉积似乎遵循不同的途径,通过相互连接的大脑区域逐渐扩散,而不是随着时间的推移从A β 在不同大脑区域的随机聚集中出现。代谢减退的远隔大脑区域可能受到A β 增加的影响,其中大部分可能是A β 的单体或寡聚体。据报道,寡聚体A β 对神经元的毒性作用比原纤维A β 更大^[26]。

总之,即使是在有认知正常对照组和相对较大队列的人群中,AD患者中A β 沉积与葡萄糖代谢之间的关联仍不确切,A β 沉积也许对远隔大脑区域也产生负面影响。此外,Schilling等^[27]在研究中加入了弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI),在体素水平上使用基于体素的相互作用模型,研究了A β 沉积与白质完整性之间的关联。他们发现,高水平的A β 沉积和白质完整性破坏之间的相互作用,二者共同导致了AD患者的边缘系统代谢减退。未来需要在多模态研究中将结构、功能和代谢检测相结合来进一步研究AD患者代谢减退的病理机制。

3 脑缺血人群

很少有痴呆病例仅由经典的AD斑块和神经纤维缠结病理学引起,脑血管疾病和AD病理学经常在老年人中同时发生。尸检时,约50%的痴呆患者存在混合病理:既有慢性脑血管疾病的特征,又有AD病理^[28]。血管病变可能与A β 生成途径相互作用,从而加剧AD病理改变。白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)与血管性认知损害密切相关。有研究表

明,WMH时葡萄糖摄取减少与A β 代谢障碍有关^[29]。然而,Gaubert等^[30]在给定的统计阈值下,发现新皮质A β 负荷与区域特异性WMH之间没有显著关系,WMH与颞顶叶FDG-SUVR呈负相关关系。在统计学水平上,胼胝体压部中的体素WMH与A β 沉积负相关,这一点与Weaver等^[31]的研究(使用A β 病理学的脑脊液测量)一致。哈佛大学的老龄化大脑研究^[32]表明,心血管风险评分较高与广泛的大脑代谢不足有关,没有观察到基线心血管风险评分与A β 负荷的明确关联。

目前关于脑血管疾病与AD病理学之间联系的研究比较少,血管假说一方面假设A β 本身表现出神经元和内皮毒性,导致脑退化和灌注不足^[33];另一方面,脑血管危险因素可能导致A β 累积和神经元死亡^[34,35]。这种相互作用的方向性尚不清楚,AD的发病率可以通过改善血管危险因素(如缺乏身体活动、吸烟、中年高血压、中年肥胖和糖尿病)的有效方法来降低^[36],这些是动脉粥样硬化和痴呆的共同危险因素。

对于脑血管损害人群,因缺血原因导致的葡萄糖代谢下降,是否和A β 淀粉样蛋白相关仍需未来进一步研究。

4 总结与展望

根据“淀粉样蛋白级联假说^[7]”,淀粉样斑块之间存在广泛的皮质代谢减退和皮质范围的负相关。尽管脑葡萄糖代谢和A β 斑块病理都与AD有关,但A β 斑块密度的增加并不意味着脑代谢的减少。此外,虽然检测A β 斑块是AD的特征性病理发现之一,但大量非痴呆、认知健康的老年受试者个体的A β 沉积也很显著。尸检报告显示,在发现有明显A β 斑块的受试者中,约50%在死亡时认知正常^[37]。在最近的研究中,A β 靶向免疫疗法和 β 分泌酶抑制剂(如巴匹珠单抗^[38]、索拉珠单抗^[39]、verubecestat^[40]、atabecestat^[41]和lanabecestat^[42])在改善AD患者认知方面缺乏疗效。A β 沉积与认知和突触功能障碍之间缺乏密切关联,而现有的神经病理学和神经影像学证据表明,脑血管危险因素可能与A β 共同或独立作用导致了AD的发生。因此,A β 在AD中的病理生理作用必须重新讨论,A β 沉积是否是触发AD进展的充分条件,仍有待于将来在更大的纵向队列中进一步研究。

参考文献

- [1] Anon. 2022 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(4): 700-789.
- [2] Jack CR, 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.
- [3] Lundgaard I, Li B, Xie L, et al. Direct neuronal glucose uptake heralds activity-dependent increases in cerebral metabolism[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6807.
- [4] Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 207-216.
- [5] Alavi A, Dann R, Chawluk J, et al. Positron emission tomography imaging of regional cerebral glucose metabolism[J]. *Semin Nucl Med*, 1986, 16(1): 2-34.
- [6] Edison P, Archer H, Hinz R, et al. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: an [¹¹C]PIB and [¹⁸F]FDG PET study[J]. *Neurology*, 2007, 68(7): 501-508.

- [7] Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(1): 119-128.
- [8] Chen X, Zhou Y, Wang R, et al. Potential Clinical Value of Multiparametric PET in the Prediction of Alzheimer's Disease Progression [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0154406.
- [9] Iaccarino L, Sala A, Perani D. Predicting long-term clinical stability in amyloid-positive subjects by FDG-PET[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(6): 1113-1120.
- [10] Lowe VJ, Weigand SD, Senjem ML, et al. Association of hypometabolism and amyloid levels in aging, normal subjects[J]. *Neurology*, 2014, 82(22): 1959-1967.
- [11] Hu H, Chen KL, Ou YN, et al. Neurofilament light chain plasma concentration predicts neurodegeneration and clinical progression in nondemented elderly adults[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(17): 6904-6914.
- [12] Dubois B, Epelbaum S, Nyasse F, et al. Cognitive and neuroimaging features and brain β -amyloidosis in individuals at risk of Alzheimer's disease (INSIGHT-preAD): a longitudinal observational study[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(4): 335-346.
- [13] Hatashita S, Wakebe D. Amyloid β deposition and glucose metabolism on the long-term progression of preclinical Alzheimer's disease [J]. *Future Sci OA*, 2019, 5(3): FSO356.
- [14] Altmann A, Ng B, Landau SM, et al. Regional brain hypometabolism is unrelated to regional amyloid plaque burden[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 12): 3734-3746.
- [15] Pascoal TA, Mathotaarachchi S, Kang MS, et al. A β -induced vulnerability propagates via the brain's default mode network[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2353.
- [16] Carbonell F, Zijdenbos AP, Bedell BJ, et al. Spatially Distributed Amyloid- β Reduces Glucose Metabolism in Mild Cognitive Impairment [J]. *Alzheimers Dis*, 2020, 73(2): 543-557.
- [17] Weise CM, Chen K, Chen Y, et al. Left lateralized cerebral glucose metabolism declines in amyloid- β positive persons with mild cognitive impairment[J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 20: 286-296.
- [18] Ben Bouallègue F, Mariano-Goulart D, Payoux P, et al. Joint Assessment of Quantitative 18F-Florbetapir and 18F-FDG Regional Uptake Using Baseline Data from the ADNI[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(1): 399-408.
- [19] Myoraku A, Klein G, Landau S, et al. Regional uptakes from early-frame amyloid PET and F-FDG PET scans are comparable independent of disease state[J]. *Eur J Hybrid Imaging*, 2022, 6(1): 2.
- [20] Strom A, Iaccarino L, Edwards L, et al. Cortical hypometabolism reflects local atrophy and tau pathology in symptomatic Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2022, 145(2): 713-728.
- [21] Tondo G, Boccalini C, Vanoli EG, et al. Brain Metabolism and Amyloid Load in Individuals With Subjective Cognitive Decline or Pre-Mild Cognitive Impairment[J]. *Neurology*, 2022, 99(3): e258-e269.
- [22] Ehrlich D, Dünzinger A, Malsiner-Walli G, et al. Lack of association between cortical amyloid deposition and glucose metabolism in early stage Alzheimer's disease patients[J]. *Radiol Oncol*, 2021, 56(1): 23-31.
- [23] Librizzi D, Cabanel N, Zavorotnyy M, et al. Clinical Relevance of [F]Florbetaben and [F]FDG PET/CT Imaging on the Management of Patients with Dementia[J]. *Molecules*, 2021, 26(5): 1282
- [24] Jing J, Zhang F, Zhao L, et al. Correlation Between Brain 18F-AV45 and 18F-FDG PET Distribution Characteristics and Cognitive Function in Patients with Mild and Moderate Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 79(3): 1317-1325.
- [25] Zhou DA, Xu K, Zhao X, et al. Spatial Distribution and Hierarchical Clustering of β -Amyloid and Glucose Metabolism in Alzheimer's Disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 788567.
- [26] Sun X, Chen WD, Wang YD. β -Amyloid: the key peptide in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 221.
- [27] Schilling LP, Pascoal TA, Zimmer ER, et al. Regional Amyloid- β Load and White Matter Abnormalities Contribute to Hypometabolism in Alzheimer's Dementia[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(7): 4916-4924.
- [28] Attems J, Jellinger KA. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease--lessons from pathology[J]. *BMC Med*, 2014, 12: 206.
- [29] Kalheim LF, Selnes P, Bjørnerud A, et al. Amyloid Dysmetabolism Relates to Reduced Glucose Uptake in White Matter Hyperintensities[J]. *Front Neurol*, 2016, 7: 209.
- [30] Gaubert M, Lange C, Garnier-Crussard A, et al. Topographic patterns of white matter hyperintensities are associated with multimodal neuroimaging biomarkers of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 29.
- [31] Weaver NA, Doeven T, Barkhof F, et al. Cerebral amyloid burden is associated with white matter hyperintensity location in specific posterior white matter regions[J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 84: 225-234.
- [32] Rabin JS, Schultz AP, Hedden T, et al. Interactive Associations of Vascular Risk and β -Amyloid Burden With Cognitive Decline in Clinically Normal Elderly Individuals: Findings From the Harvard Aging Brain Study [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(9): 1124-1131.
- [33] Roy S, Rauk A. Alzheimer's disease and the 'ABSENT' hypothesis: mechanism for amyloid beta endothelial and neuronal toxicity[J]. *Med Hypotheses*, 2005, 65(1): 123-137.
- [34] Huang CW, Hsu SW, Chang YT, et al. Cerebral Perfusion Insufficiency and Relationships with Cognitive Deficits in Alzheimer's Disease: A Multiparametric Neuroimaging Study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1541.
- [35] Vagnucci AH, Li WW. Alzheimer's disease and angiogenesis[J]. *Lancet*, 2003, 361(9357): 605-608.
- [36] Norton S, Matthews FE, Barnes DE, et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(8): 788-794.
- [37] Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(11): 1509-1517.
- [38] Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(4): 322-333.
- [39] Honig LS, Vellas B, Woodward M, et al. Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(4): 321-330.
- [40] Egan MF, Kost J, Voss T, et al. Randomized Trial of Verubecestat for Prodromal Alzheimer's Disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(15): 1408-1420.
- [41] Henley D, Raghavan N, Sperling R, et al. Preliminary Results of a Trial of Atabecestat in Preclinical Alzheimer's Disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(15): 1483-1485.
- [42] Wessels AM, Tariot PN, Zimmer JA, et al. Efficacy and Safety of Lanabecestat for Treatment of Early and Mild Alzheimer Disease: The AMARANTH and DAYBREAK-ALZ Randomized Clinical Trials[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(2): 199-209.

(本文编辑:唐颖馨)