

阿尔茨海默病分子PET影像技术研究进展

钱来

210008 南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科

通信作者: 钱来, Email: qianlai88@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.07.013

【摘要】 阿尔茨海默病是老年人群中最普遍的神经退行性疾病,其特征性的病理改变为淀粉样蛋白沉积和神经原纤维缠结。近些年来,分子PET影像技术突飞猛进,为研究阿尔茨海默病的病理过程提供了有效方法。虽然很多影像技术还处于早期研究阶段,但有一些已在临床上得到广泛应用。现综合近年来相关研究,对阿尔茨海默病诊断中常用的分子PET影像技术进展作一综述。

【关键词】 阿尔茨海默病; 正电子发射断层显像术; 综述

Advances in molecular PET imaging of Alzheimer disease Qian Lai

Department of Neurology, Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Qian Lai, Email: qianlai88@163.com

【Abstract】 Alzheimer disease is the most common neurodegenerative disease in the elderly population, characterized by amyloid deposition and neurofibrillary tangles. In recent years, molecular PET imaging technology has made great progress, which provides effective methods to study the pathological process of Alzheimer disease. Although many imaging techniques are still in the early stages of research, some have been widely used in clinical practice. In this paper, the progress of the commonly used molecular PET imaging techniques in Alzheimer disease is reviewed.

【Key words】 Alzheimer disease; Positron-emission tomography; Review

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD),是一种中枢神经系统退行性疾病,起病隐袭,病程呈慢性进行性,是老年期痴呆最常见的一种类型。主要临床表现为渐进性记忆障碍、认知功能障碍、人格改变及语言障碍等神经精神症状,严重影响患者日常生活与社会功能。据阿尔茨海默病协会报告,全球AD人数达3 560万,其中540万在中国,为世界最大的痴呆人群,预计每20年全球患病人数将翻倍,2030年达6 570万,2050年达11 540万^[1]。AD特征性病理改变包括 β 淀粉样蛋白(beta-amyloid peptide, A β)沉积形成的老年斑和过度磷酸化tau蛋白形成的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT),以及神经元丢失伴胶质细胞增生等。近些年来,分子PET影像技术突飞猛进,为研究AD大脑的病理过程提供了有效的方法。虽然很多分子影像技术还处于早期研究阶段,但有一些已在临床上得到广泛应用。现综合近年来相关研究,对AD诊断中常用的分子PET影像技术进展作一综述。

一、氟脱氧葡聚糖(FDG)PET

葡萄糖是大脑消耗能量的主要来源,约占全身循环能量的25%。脑内葡萄糖代谢受血脑屏障转运调控,其中葡萄糖转运体(glucose transporters, GLUTs)起主导作用。GLUT1是血脑屏障上的主要转运体,而GLUT3是神经元细胞膜上的主要转运体,其转运效率高于GLUT1^[2]。星形胶质细胞上也存在GLUT1,星形胶质细胞在神经元分泌谷氨酸时可以摄取葡萄糖,并产生乳酸,这是神经元活动的另一种能量来源^[3]。使用PET示踪剂¹⁸F-FDG可以在体内显示大脑的葡萄糖消耗速率,该示踪剂到达神经元并进入糖酵解过程,形成FDG-6-磷酸盐,并将其以与葡萄糖相同的速率滞留在细胞内。葡萄糖的消耗不仅仅是突触活性的指标,同时也反映了胶质细胞与神经元之间兴奋性谷氨酸释放和循环。葡萄糖代谢的降低被认为是神经退行性变的生物标志物,可出现在认知症状出现前数年^[4]。轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)和AD脑中典型

的¹⁸F-FDG摄取减少模式表现为从后扣带回、海马和内侧颞叶逐渐蔓延到整个皮层,而小脑、视觉、初级运动皮层和基底神经节核很少受影响^[5]。研究表明,楔前叶和后扣带回等区域的葡萄糖代谢降低与认知功能障碍的严重程度有关^[6]。一项大型研究评估了来自ADNI队列的298例受试者(142例遗忘型MCI、74例AD和82例健康对照组)的基线脑代谢血糖率(CMRgl),观察到其与认知障碍严重程度呈相关性^[7]。患者组的CMRgl在后扣带回、楔前叶、额叶和颞叶皮层均有降低,而且AD患者左侧额颞叶皮层CMRgl率与简易精神状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE)分数显著相关。近期的一项研究中,区域低代谢模式与特定的认知域相关,视觉空间能力受损与后区代谢减少相关,而语言能力受损与左半球减少相关^[8]。

二、淀粉样蛋白PET成像

AD出现临床症状之前即可观察到A β 沉积,因此A β 是潜在的生物标志物。目前已有多种方法可以用淀粉样蛋白PET示踪剂对人脑淀粉样蛋白沉积进行非侵入性观察。在AD患者中使用淀粉样蛋白PET成像的标准表明,需要将扫描与详细的临床和认知评估结合起来应用。这些标准规定淀粉样蛋白PET成像只能在某些特定的情况下使用,如持续性或进行性原因不明的认知障碍或临床表现不明确的患者中,同时说明淀粉样蛋白PET成像不能作为判断痴呆严重程度的标准^[9]。

匹兹堡化合物B(PiB)是2002年第一个用于人体的淀粉样蛋白成像PET示踪剂。由于其半衰期只有20 min左右,临床使用受到了很大的限制。¹⁸F-标记的A β 示踪剂的发明克服了这个困难,其半衰期可长达110 min,能提供足够的时间来显示大脑淀粉样蛋白的分布情况。目前获批临床使用的A β 示踪剂只有3个:¹⁸F-Florbetapir、¹⁸F-Florbetaben和¹⁸F-Flutemetamol,其中¹⁸F-Florbetapir是第一个被批准用于体内淀粉样蛋白检测的示踪剂,也是第一个被FDA批准的¹⁸F标记示踪剂。在Ⅲ期临床研究中,¹⁸F-Florbetapir表现出较高的敏感性(92%)和特异性(100%)^[10]。¹⁸F-Florbetaben示踪剂与脑组织中的A β 具有高度的亲和力,可选择性地标记A β 斑块,AD患者的脑皮层示踪剂滞留明显高于健康对照组,尤其在额叶、扣带回、顶叶和颞叶皮层外侧等脑区^[11]。

A β 成像可以帮助鉴别诊断一些非典型症状的痴呆患者。如额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTLD)早期临床表现很难与AD相鉴别,研究发现多

数FTLD患者脑皮层不会有¹¹C-pib-another示踪剂的滞留,这与AD患者明显不同^[12]。因此,使用淀粉样蛋白PET可以帮助区分FTLD和AD。不同的A β 沉积模式也有助于鉴别诊断,如没有认知障碍的帕金森病患者不出现皮层A β 沉积,而帕金森痴呆患者则存在着皮层A β 沉积现象^[13]。

三、Tau蛋白PET成像

Tau蛋白PET成像是新近出现的一项能够早期发现神经退行性蛋白病变的影像技术。在过去的几年里,已经开发出了许多第一代tau蛋白选择性PET示踪剂。¹⁸F-Flortaucipir、¹⁸F-THK5351、¹⁸F-THK5317、¹¹C-PBB3均已广泛应用于研究中,但尚未临床应用。影像学研究发现,tau示踪剂滞留率不仅与tau蛋白聚集分布密切相关,而且与FDG-PET检测到的神经元损伤密切相关^[14]。由于tau蛋白沉积、认知障碍和神经元损伤之间的关系,tau蛋白PET成像能够评估脑内tau蛋白沉积的区域分布和密度,对预测AD的疾病进展应用价值很大,也有助于疾病的分期判断。多数tau蛋白和淀粉样蛋白PET成像应用目的是相同的,即早期检测AD病理、疾病分期、预测疾病进展,以及用于疾病特异性临床治疗试验等。然而,一些研究者认为tau蛋白PET成像在疾病分期和预测疾病进展方面优于淀粉样蛋白PET成像^[15]。健康对照、AD患者和非典型AD患者的示踪剂滞留存在着显著差异性,且健康对照者体内¹⁸F-Flortaucipir与灰质强度呈负相关^[16]。此外,Wang等^[17]的研究表明,淀粉样斑块影响¹⁸F-Flortaucipir滞留与脑萎缩的关系,淀粉样蛋白阳性患者tau蛋白PET成像与体积损失之间存在显著的相关性,提示tau蛋白沉积与神经元缺失有关。

和淀粉样蛋白PET成像一样,tau蛋白PET成像可用于鉴别诊断路易体痴呆等神经退行性疾病和其他tau蛋白相关疾病,如进行性核上性麻痹等^[18]。此外,约40%的FTLD是由过度磷酸化的tau蛋白引起的,tau蛋白PET成像可帮助提高其诊断准确性^[19]。

但一些现象让人们PET示踪剂选择性结合tau蛋白产生了质疑。在一些tau示踪剂中可观察到低的海马信号,这可能和不规则的示踪剂结合到海马上方的脉络膜丛有关。司来吉兰是单胺氧化酶B(monoamine oxidase-B, MAO-B)抑制剂,在¹⁸F-THK5351成像中可导致皮质和基底神经节信号减少,5 mg剂量的司来吉兰就可以导致高达50%的信号减弱。这表明在¹⁸F-THK5351中发现的tau结合可能存在一定比例的MAO-B结合。随着技术的改

进,近年出现的第二代示踪剂,如 ^{18}F -RO69558948、 ^{18}F -MK6240和 ^{18}F -PI2620,非特异结合现象已经很少出现^[20]。

四、神经炎症PET成像

中枢神经系统损伤,包括感染、创伤、血管病变以及异常蛋白聚集等,均可造成炎症反应。包括AD在内的神经退行性疾病中,神经炎症不仅是一种继发现象,更是其发病机制的重要组成部分。参与脑内炎症反应的细胞主要包括小胶质细胞和星形胶质细胞。通过PET成像技术,可以在体评估小胶质细胞的活化状态和星形胶质细胞的增殖情况,这为探究AD发病机制以及未来靶向治疗的研究提供了有效的方法^[21]。

1. 小胶质细胞PET成像:小胶质细胞是一种大脑内广泛分布的单核巨噬细胞,占非神经元细胞的10%~15%。生理状态下,小胶质细胞呈现静息状态,并参与脑内稳态的维持。一旦被激活,小胶质细胞会表达一种18 kD大小的转运蛋白TSPO。生理状态下,TSPO在中枢神经系统中表达较低,主要局限于内皮细胞、室管膜、脉络膜丛、嗅球和胶质细胞中。脑损伤后,小胶质细胞线粒体外膜上TSPO表达明显增加,可作为小胶质细胞激活的标志物^[22]。TSPO的放射性示踪剂中 ^{11}C -PK11195应用最广泛,但该示踪剂存在很大的局限性,如非特异性结合率高、血浆蛋白结合率高导致的信噪比差等。近年来,第二代TSPO示踪剂,如 ^{11}C -PBR28、 ^{11}C -DAA1106、 ^{18}F -DPA71、 ^{18}F -FEPPA和 ^{18}F -GE180,已显著改善了此前的局限性,具有特异性结合率和亲和力高等诸多优点^[23]。

Cagnin等^[24]首次报道了AD患者颞叶内 ^{11}C -PK11195结合率显著增高。应用第二代TSPO示踪剂,一些研究发现AD患者脑内 ^{11}C -DAA1106^[25]、 ^{11}C -PBR28^[26]和 ^{18}F -FEPPA^[27]结合率均显著增高。联合PET研究证明,AD患者的小胶质细胞激活与葡萄糖代谢呈显著负相关^[28],与海马体积同样呈显著负相关^[29]。对于认知功能方面,研究结果则呈现出多样化表现。一些研究者发现TSPO结合率与MMSE分值呈显著负相关^[30],另一些研究者则未发现相关性^[31],甚至有些研究者得出了相反的结论^[26]。最近的一项多示踪剂PET研究表明,MCI和AD患者的小胶质细胞激活水平和tau蛋白聚集水平之间存在显著的相关性。此外,小胶质细胞活化与淀粉样蛋白负荷也存在一定的相关性,但是空间分布存在差异^[32]。AD患者脑内小胶质细胞动态激活过程的

研究相对较少,Fan等^[33]运用 ^{11}C -PK11195示踪小胶质细胞,发现小胶质细胞激活随着AD疾病进展而增多,而在MCI中则呈现减少趋势。2016年一项对前驱期AD或MCI受试者应用 ^{11}C -PBR28的长期随访研究发现,AD患者的小胶质细胞激活数量逐年增高,平均每年增加2.5%~7.5%^[34]。

2. 星形胶质细胞PET成像:星形胶质细胞是一种形状类似星形的神经胶质细胞,主要功能是为神经元提供营养支持、隔离突触连接以及调节细胞外离子浓度和神经递质等。AD患者脑中,星形胶质细胞在A β 清除过程中发挥重要作用。接触A β 后,星形胶质细胞可释放细胞因子、白细胞介素和活性氧自由基,促进神经炎症过程^[35]。激活的星形胶质细胞常过表达MAO-B,应用PET示踪剂,如 ^{11}C -DED和 ^{11}C -deprenyl-D2,可特异性结合MAO-B,为在体研究星形胶质细胞的激活提供了有效的方法^[21]。

一项针对AD和MCI患者的研究发现, ^{11}C -DED在额叶、顶叶和颞叶皮层区域结合率显著增高,且这种区域分布和淀粉样蛋白分布区域呈现显著相关性^[36]。在遗传和散发性AD患者中应用 ^{11}C -DED、 ^{11}C -PIB和 ^{18}F -FDG多种示踪剂PET研究结果显示,淀粉样蛋白沉积和星形胶质细胞激活分布模式存在差异性,淀粉样蛋白沉积随着疾病进展而增多,而星形胶质细胞激活数量只在疾病早期阶段显著增多^[37]。

五、血脑屏障PET成像

血脑屏障是指脑毛细血管壁与神经胶质细胞形成的血浆与脑细胞之间的屏障和由脉络丛形成的血浆和脑脊液之间的屏障,具有选择通透性,可保证脑内环境的稳态,对维持中枢神经系统正常生理状态具有重要的意义。AD患者脑内淀粉样蛋白沉积,可导致促炎因子的释放,最终造成血脑屏障损伤和通透性增加^[38]。不同于肿瘤、卒中或多发性硬化等炎症疾病的血脑屏障破坏程度高,AD患者的血脑屏障破坏常较微小。由于PET-CT存在分辨率低的局限性,既往很多研究未能发现AD患者和健康对照者的血脑屏障存在差异,如一项采用 ^{68}Ga -EDTA示踪剂的PET研究^[39]。近年来,具有更高分辨率的动态增强MRI(DCE-MRI)技术的出现改变了这一困境^[40]。DCE-MRI研究发现,相对健康对照者,MCI患者海马区呈现出较低的强化程度和强化衰减率,提示存在血管损伤和血脑屏障破坏,而在小脑等其他脑区并未发现这样的差异^[41]。

六、局限性和未来展望

随着AD诊断标准的不断发展,影像技术特别

是分子PET技术的应用很可能成为临床应用的前沿技术。但是, PET成像仍然存在局限性, 如空间分辨率较低, 尤其是在分析小区域或皮层厚度与体素大小相似的区域时。一种可能的解决方案是PET和磁共振联合使用, 可以提高PET的解剖精度, 并对PET的发现进行部分体积校正。限制PET广泛应用的另一个因素是信号的方法学量化, 使用不同的技术, 需要考虑各种优点和注意事项。标准化摄取值(standardized uptake value, SUV)技术适用于静态图像, 简单实用, 但是它对不同的变量存在一定主观性, 如示踪剂的吸收时间、剂量测量、接收体特性等。动力学参数分析可提供更准确的评估, 但由于其需要动态图像扫描, 限制了其广泛应用。

尽管影像技术取得了快速发展, 但目前仍没有单一的方法能够提供AD早期诊断的确定性。早期诊断需要结合病理、神经化学和神经影像学标志物的多模态方法。相信在未来的发展中, 影像技术的局限性将得到更好地解决, 以期发现可以早期识别AD患者的高敏感性、高特异性的影像标志物。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献检索与整理、论文撰写及修订均为钱来

参 考 文 献

- [1] 2014 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(2): e47-e92. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.02.001.
- [2] Calsolaro V, Edison P. Alterations in Glucose Metabolism in Alzheimer's Disease[J]. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 2016, 10(1): 31-39. DOI: 10.2174/1872214810666160615102809.
- [3] Shah K, Desilva S, Abbruscato T. The role of glucose transporters in brain disease: diabetes and Alzheimer's Disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(10): 12629-12655. DOI: 10.3390/ijms131012629.
- [4] Herholz K. Use of FDG PET as an imaging biomarker in clinical trials of Alzheimer's disease[J]. *Biomark Med*, 2012, 6(4): 431-439. DOI: 10.2217/bmm.12.51.
- [5] Calsolaro V, Edison P. Novel GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) Analogues and Insulin in the Treatment for Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Diseases[J]. *CNS Drugs*, 2015, 29(12): 1023-1039. DOI: 10.1007/s40263-015-0301-8.
- [6] Furst AJ, Rabinovici GD, Rostomian AH, et al. Cognition, glucose metabolism and amyloid burden in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(2): 215-225. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.011.
- [7] Langbaum JB, Chen K, Lee W, et al. Categorical and correlational analyses of baseline fluorodeoxyglucose positron emission tomography images from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) [J]. *Neuroimage*, 2009, 45(4): 1107-1116. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.12.072.
- [8] Frings L, Hellwig S, Bormann T, et al. Amyloid load but not regional glucose metabolism predicts conversion to Alzheimer's dementia in a memory clinic population [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(8): 1442-1448. DOI: 10.1007/s00259-018-3983-6.
- [9] Villemagne VL, Doré V, Burnham SC, et al. Imaging tau and amyloid- β proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(4): 225-236. DOI: 10.1038/nrneurol.2018.9.
- [10] Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology [J]. *JAMA*, 2011, 305(3): 275-283. DOI: 10.1001/jama.2010.2008.
- [11] Trembath L, Newell M, Devous MD. Technical Considerations in Brain Amyloid PET Imaging with ^{18}F -Florbetapir [J]. *J Nucl Med Technol*, 2015, 43(3): 175-184. DOI: 10.2967/jnmt.115.156679.
- [12] Quigley H, Colloby SJ, O'Brien JT. PET imaging of brain amyloid in dementia: a review[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011, 26(10): 991-999. DOI: 10.1002/gps.2640.
- [13] Donaghy P, Thomas AJ, O'Brien JT. Amyloid PET Imaging in Lewy body disorders[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2015, 23(1): 23-37. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.03.001.
- [14] Chiotis K, Saint-Aubert L, Rodriguez-Vieitez E, et al. Longitudinal changes of tau PET imaging in relation to hypometabolism in prodromal and Alzheimer's disease dementia[J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(7): 1666-1673. DOI: 10.1038/mp.2017.108.
- [15] Johnson KA, Schultz A, Betensky RA, et al. Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease [J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(1): 110-119. DOI: 10.1002/ana.24546.
- [16] Harada R, Okamura N, Furumoto S, et al. 18F-THK5351: A Novel PET Radiotracer for Imaging Neurofibrillary Pathology in Alzheimer Disease [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(2): 208-214. DOI: 10.2967/jnumed.115.164848.
- [17] Wang L, Benzinger TL, Su Y, et al. Evaluation of Tau Imaging in Staging Alzheimer Disease and Revealing Interactions Between β -Amyloid and Tauopathy [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(9): 1070-1077. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.2078.
- [18] Ishiki A, Harada R, Okamura N, et al. Tau imaging with [18F] THK-5351 in progressive supranuclear palsy [J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(1): 130-136. DOI: 10.1111/ene.13164.
- [19] Young JJ, Lavakumar M, Tampi D, et al. Frontotemporal dementia: latest evidence and clinical implications [J]. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2018, 8(1): 33-48. DOI: 10.1177/2045125317739818.
- [20] Gobbi LC, Knust H, Körner M, et al. Identification of Three Novel Radiotracers for Imaging Aggregated Tau in Alzheimer's Disease with Positron Emission Tomography [J]. *J Med Chem*, 2017, 60(17): 7350-7370. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00632.
- [21] Cerami C, Iaccarino L, Perani D. Molecular Imaging of Neuroinflammation in Neurodegenerative Dementias: The Role of In Vivo PET Imaging [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5). DOI: 10.3390/ijms18050993.
- [22] Lagarde J, Sarazin M, Bottlaender M. In vivo PET imaging of neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2018, 125(5): 847-867. DOI: 10.1007/s00702-017-1731-x.
- [23] Owen DR, Yeo AJ, Gunn RN, et al. An 18-kDa translocator protein (TSPO) polymorphism explains differences in binding affinity of the PET radioligand PBR28 [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*,

- 2012, 32(1): 1-5. DOI: 10.1038/jcbfm.2011.147.
- [24] Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, et al. In-vivo measurement of activated microglia in dementia [J]. *Lancet*, 2001, 358(9280): 461-467. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)05625-2.
- [25] Yasuno F, Ota M, Kosaka J, et al. Increased binding of peripheral benzodiazepine receptor in Alzheimer's disease measured by positron emission tomography with [¹¹C] DAA1106 [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(10): 835-841. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.04.021.
- [26] Kreisl WC, Lyoo CH, McGwier M, et al. In vivo radioligand binding to translocator protein correlates with severity of Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 7): 2228-2238. DOI: 10.1093/brain/awt145.
- [27] Suridjan I, Pollock BG, Verhoeff NP, et al. In-vivo imaging of grey and white matter neuroinflammation in Alzheimer's disease: a positron emission tomography study with a novel radioligand, [¹⁸F]-FEPPA [J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(12): 1579-1587. DOI: 10.1038/mp.2015.1.
- [28] Fan Z, Aman Y, Ahmed I, et al. Influence of microglial activation on neuronal function in Alzheimer's and Parkinson's disease dementia [J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(6): 608-621.e7. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.06.016.
- [29] Femminella GD, Ninan S, Atkinson R, et al. Does Microglial Activation Influence Hippocampal Volume and Neuronal Function in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia? [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 51(4): 1275-1289. DOI: 10.3233/JAD-150827.
- [30] Edison P, Archer HA, Gerhard A, et al. Microglia, amyloid, and cognition in Alzheimer's disease: An [¹¹C] (R)PK11195-PET and [¹¹C] PIB-PET study [J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 32(3): 412-419. DOI: 10.1016/j.nbd.2008.08.001.
- [31] Hamelin L, Lagarde J, Dorothée G, et al. Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: a prospective study using ¹⁸F-DPA-714 PET imaging [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 4): 1252-1264. DOI: 10.1093/brain/aww017.
- [32] Dani M, Wood M, Mizoguchi R, et al. Microglial activation correlates in vivo with both tau and amyloid in Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2018, 141(9): 2740-2754. DOI: 10.1093/brain/awy188.
- [33] Fan Z, Brooks DJ, Okello A, et al. An early and late peak in microglial activation in Alzheimer's disease trajectory [J]. *Brain*, 2017, 140(3): 792-803. DOI: 10.1093/brain/aww349.
- [34] Kreisl WC, Lyoo CH, Liow JS, et al. (11)C-PBR28 binding to translocator protein increases with progression of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 44: 53-61. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.04.011.
- [35] Edison P, Brooks DJ. Role of Neuroinflammation in the Trajectory of Alzheimer's Disease and in vivo Quantification Using PET [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64(s1): S339-339S351. DOI: 10.3233/JAD-179929.
- [36] Santillo AF, Gambini JP, Lannfelt L, et al. In vivo imaging of astrocytosis in Alzheimer's disease: an ¹¹C-L-deuteriodeprenyl and PIB PET study [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(12): 2202-2208. DOI: 10.1007/s00259-011-1895-9.
- [37] Rodriguez-Vieitez E, Saint-Aubert L, Carter SF, et al. Diverging longitudinal changes in astrocytosis and amyloid PET in autosomal dominant Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 3): 922-936. DOI: 10.1093/brain/aww404.
- [38] Zenaro E, Piacentino G, Constantin G. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 107: 41-56. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.07.007.
- [39] Caserta MT, Caccioppo D, Lapin GD, et al. Blood-brain barrier integrity in Alzheimer's disease patients and elderly control subjects [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1998, 10(1): 78-84. DOI: 10.1176/jnp.10.1.78.
- [40] Raja R, Rosenberg GA, Caprihan A. MRI measurements of Blood-Brain Barrier function in dementia: A review of recent studies [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 134(Pt B): 259-271. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.10.034.
- [41] Wang H, Golob EJ, Su MY. Vascular volume and blood-brain barrier permeability measured by dynamic contrast enhanced MRI in hippocampus and cerebellum of patients with MCI and normal controls [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2006, 24(3): 695-700. DOI: 10.1002/jmri.20669.

(收稿日期: 2020-06-08)

(本文编辑: 戚红丹)