

动脉自旋标记测定脑血流量在阿尔茨海默病研究中的进展

孙梦凡 姜季委 王艳丽 张源 徐俊

【摘要】 脑血流量变化与阿尔茨海默病进程密切相关。动脉自旋标记(ASL)以血液中水质子作为内源性对比剂获得脑血流量,以其无创性、安全等优点在阿尔茨海默病研究中备受关注,但在各项研究中的实施方案尚缺乏一致性,且受样本量和人群队列选择的限制,研究结论不尽一致,导致其在阿尔茨海默病研究中的应用较为局限。本文综述 ASL 测定脑血流量与阿尔茨海默病病程、病理学标志物、血管病理负担、载脂蛋白 E ϵ 4(ApoE ϵ 4) 等位基因及认知功能障碍进展之间的研究进展,为推动 ASL 在阿尔茨海默病研究中的应用提供指导。

【关键词】 阿尔茨海默病; 脑血管循环; 磁共振成像; 生物标记; 综述

Research progress of cerebral blood flow measured by arterial spin labeling in Alzheimer's disease

SUN Meng-fan, JIANG Ji-wei, WANG Yan-li, ZHANG Yuan, XU Jun

Department of Cognitive Disorders, Center of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: XU Jun (Email: neurojun@126.com)

【Abstract】 Cerebral blood flow (CBF) changes are closely related to Alzheimer's disease (AD). Arterial spin labeling (ASL) uses water proton in blood as an endogenous contrast agent to obtain CBF, which has attracted much attention in AD studies due to its advantages of non-invasiveness and safety. However, there is still a lack of uniformity in the implementation of ASL in clinical settings, and limited by sample size and different population cohorts, research results may be different or lack of universality, which lead to the fact that this technology has not yet been widely applied in AD. This article reviews the new research progress on the correlation between CBF measured by ASL and AD disease process, pathologic biomarkers, vascular pathological burden, apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4) gene, and cognitive impairment development, in order to provide guidance for the clinical application of ASL in AD.

【Key words】 Alzheimer disease; Cerebrovascular circulation; Magnetic resonance imaging; Biomarkers; Review

This study was supported by National Key Research and Development Program of China (No. 2021YFC2500103), the National Natural Science Foundation of China (No. 82071187, 81870821, 81471215), and Beijing Youth Talent Team Support Program (No. 2018000021223TD08).

Conflicts of interest: none declared

阿尔茨海默病(AD)是老年人群常见的神经系

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.01.006

基金项目:国家重点研发计划项目(项目编号:2021YFC2500103);国家自然科学基金资助项目(项目编号:82071187);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81870821);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81471215);北京市青年拔尖团队(项目编号:2018000021223TD08)

作者单位:100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心认知障碍性疾病科

通讯作者:徐俊,Email:neurojun@126.com

统变性疾病^[1],尚无特异性治疗方法。探寻疾病早期诊断、疾病进展和预后预测的可靠生物学标志物是目前研究热点。业已证实脑血管功能障碍是阿尔茨海默病发生发展的重要机制^[2],故脑灌注变化与疾病进程密切相关。动脉自旋标记(ASL)是一种以血液中水分子作为内源性对比剂获得脑血流量(CBF)图像的MRI灌注成像技术。与其他脑灌注成像技术如PET、SPECT、CT灌注成像(CTP)相比,ASL无放射性辐射和对比剂过敏风险,安全性较高,目

前已成为反映脑组织微血管分布和脑灌注的重要检查方法,但囿于相关研究 ASL 参数缺乏一致性以及样本量的限制和人群队列选择的异质性,各项研究结论不尽一致,使得该项技术并未在阿尔茨海默病中推广应用。本文综述 ASL 的技术优势以及 ASL 测定脑血流量在阿尔茨海默病研究中的进展,以期推动 ASL 的临床应用。

一、动脉自旋标记的原理及其测定脑血流量准确性的影响因素

1. 原理 ASL 是一种基于对比剂可自血管内组织间隙自由扩散的理论假设,利用磁性标记的动脉血水质子流入成像层面前后产生的信号强度差异获得脑灌注图像的技术。先采用反转脉冲对动脉血水质子进行标记,在一定延迟时间[标记后延迟时间(PLD)]后通过快速采集技术获得标记图像;在成像参数相同的情况下获得未对动脉血进行反转的对照图像,对照图像与标记图像相减即获得脑灌注图像;再通过后处理软件测定脑血流量^[3]。根据标记方法,ASL 分为连续式 ASL(CASL)、脉冲式 ASL(PASL)和伪连续 ASL(pCASL)^[4],其中 pCASL 综合 CASL 高信噪比和 PASL 高标记效能之优点,数据一致性和可比性较高,依据《动脉自旋标记脑灌注 MRI 技术规范应用专家共识》^[5]推荐,目前成为临床较认可的影像学检查方法。

2. 脑血流量准确性影响因素 ASL 应用于神经系统变性疾病脑血流量的定量检测应考虑两项技术层面因素:(1)标记后延迟时间的选择。单延迟 ASL(single-delay ASL)采用单一固定的标记后延迟时间获取脑血流量,但因动脉通过时间(ATT,即动脉血自标记区到达感兴趣区毛细血管所用时间)不固定,标记后延迟时间与动脉通过时间不匹配而致脑血流量的测定出现误差^[6]。例如,动脉通过时间在衰老和神经系统变性疾病患者中往往延长^[7-9],若设定的标记后延迟时间短于动脉通过时间,使得图像采集时很多标记的水质子尚未到达目标区,此时脑血流量被低估。目前认为,对于 70 岁以上人群,单延迟 ASL 的标记后延迟时间为 2~2.3 秒^[10]。多延迟 ASL(multi-delay ASL)采用多个标记后延迟时间(主要包括 5PLD 和 7PLD)计算平均脑血流量,可提高脑血流量定量检测的准确性,并可定量测定动脉通过时间^[6,11],但该项技术在图像采集和后处理方面更复杂,尚无法在临床推广应用。(2)部分容积效应(PVE)的校正。部分容积效应主要源自图像采集

时较低的空间分辨力,使得每个 ASL 体素不可避免地包含灰质、白质、脑脊液等不同脑组织信号,从而影响脑血流量的测定。萎缩脑组织中部分容积效应尤为明显^[12]。目前有空间线性回归、非线性贝叶斯推理、最小截尾二乘回归等多种方法用以校正部分容积效应,但最佳方法尚未达成共识^[13];有观点认为,应同时关注校正和未校正部分容积效应的脑血流量^[12]。除上述两项技术层面因素外,脑血流量的日常波动、食物或药物(如咖啡因、茶、酒、胆碱酯酶抑制剂等)动力学、检查前进食时间等均可影响脑血流量定量检测的准确性^[14-17],因此 ASL 检查前应对阿尔茨海默病患者的饮食、用药等进行统一规定以使脑血流量测定的变异性最小。

二、动脉自旋标记测定脑血流量在阿尔茨海默病研究中的进展

越来越多的研究显示,脑血流量与阿尔茨海默病病程、病理学标志物、血管病理负担、载脂蛋白 E(ApoE) $\epsilon 4$ 等位基因和认知功能障碍进展之间密切相关^[18]。

1. 与病程的相关性 阿尔茨海默病的病程大致分为临床前期、轻度认知损害(MCI)和痴呆三个阶段^[1]。有学者将主观认知功能障碍(SCD)判定为认知功能障碍的早期阶段^[19],该阶段对阿尔茨海默病的发生具有提示意义。基于 ASL 的研究显示,与健康对照者相比,主观认知功能障碍患者双侧海马和楔前叶、左侧颞中回血流量增加^[20],早期轻度认知损害患者右侧海马和颞顶皮质血流量增加^[21],随着疾病进展至轻度认知损害和痴呆阶段,后扣带回、楔前叶和颞顶皮质血流量减少^[22-23],低灌注区随后延伸至额叶和枕叶^[22,24-25]。推测阿尔茨海默病病程中脑血流量的变化呈倒“U”形曲线,即疾病早期阶段脑血流量代偿性增加,随后逐渐减少,因此 ASL 测定脑血流量可以反映疾病进程。阿尔茨海默病病程中的脑血流量变化可能与早期 β -淀粉样蛋白($A\beta$)病理改变相关,还可能与神经血管调节障碍相关。上述研究提及的楔前叶、颞顶叶等主要位于脑默认网络(DMN),疾病早期即易出现 $A\beta$ 沉积,导致脑血流量代偿性增加,以维持充足氧供和正常认知功能^[23]。Østergaard 等^[26]的毛细血管功能障碍假说则认为,阿尔茨海默病患者临床前期脑血流量增加和病情进展后脑血流量减少均是为维持脑组织氧供进行的神经血管调节。轻度认知损害和痴呆阶段脑血流量减少可以二次血管打击假说解释,即血

管危险因素如高血压、糖尿病、高脂血症等致微血管损害(一次打击)可引起血-脑屏障破坏、脑血流量减少和神经毒性物质分泌外渗,进而引起脑缺血和 A β 清除障碍(二次打击),后者进一步引起神经损伤,最终导致认知功能障碍^[2]。由此推测阿尔茨海默病脑血流量变化可以同时反映神经变性和血管病理负担。

2. 与病理学标志物的相关性 阿尔茨海默病主要病理改变包括通过脑脊液和 PET 检测脑组织特异性 A β 和 tau 蛋白沉积^[1]。疾病不同阶段脑血流量与 A β 的相关性存有差异。有研究对 46 例经 A β PET 证实存在脑组织 A β 沉积的认知功能正常老年人进行 pCASL 检查,发现额颞叶、岛叶、海马、杏仁核血流量与 A β 沉积呈正相关($P = 0.002 \sim 0.040$),即在无认知功能减退的情况下,脑血流量随 A β 沉积的增加而增加,表明 A β 沉积可导致脑损伤和认知功能障碍,而脑血流量增加则可增加脑组织氧供,维持正常认知功能^[27]。阿尔茨海默病神经影像学计划(ADNI)研究显示,A β PET 阳性组(经 A β PET 证实存在脑组织 A β 沉积的认知水平正常老年人)PASL 测定海马、后扣带回和楔前叶血流量与认知功能[听觉词汇学习测验(AVLT)之回忆和再认评分]呈负相关($r = -0.780 \sim -0.570, P = 0.001 \sim 0.030$),而 A β PET 阴性组脑血流量与认知功能无关联性^[28]。上述研究均支持阿尔茨海默病临床前期脑血流量代偿性增加的结论。有研究采用 pCASL 测定常染色体显性遗传性阿尔茨海默病患者及风险人群的脑血流量,发现全脑 A β 沉积与额顶颞叶血流量呈负相关($r = -0.600 \sim -0.490, P = 0.004 \sim 0.020$)^[29]。另有研究对健康对照者、轻度认知损害患者和痴呆患者进行 pCASL 检查,结果显示,所有受试者额顶叶和楔前叶血流量均与 A β 沉积呈负相关(均 $P < 0.05$),提示轻度认知损害和痴呆阶段脑血流量减少可能与部分患者认知功能减退、神经血管功能失调有关;该项研究还对 3 组受试者进行 tau PET 显像,结果显示,所有受试者内嗅皮质 tau 蛋白水平与脑血流量呈负相关(均 $P < 0.001$),且这种相关性不依赖 A β 沉积、ApoE $\epsilon 4$ 等位基因携带状态和认知功能,表明内嗅皮质 tau 蛋白沉积可能是脑血流量减少的危险因素^[30]。上述研究提示,A β 和 tau 蛋白病理改变与脑血流量密切相关,ASL 测定脑血流量可以早期识别脑组织 A β 和 tau 蛋白沉积。但目前尚缺乏探讨脑血流量与阿尔茨海默病病理学标志物相关

性的纵向研究,无法证实二者之间的因果关系,有待开展多中心前瞻性队列研究进一步探究。

3. 与血管病理负担的相关性 阿尔茨海默病患者脑血流量变化与脑小血管损伤密切相关。尸检和影像学研究显示,超过 50% 临床诊断的阿尔茨海默病患者存在脑小血管病理改变,诸如脑白质高信号(WMH)、脑微出血(CMBs)、腔隙性梗死(LACI)等^[31-33]。ASL 研究显示,脑小血管病(CSVD)患者皮质及皮质下白质血流量减少,动脉通过时间延长,尤以脑白质高信号区域显著^[34-35],且皮质及皮质下白质血流量减少与脑白质高信号体积、腔隙性梗死灶和脑微出血灶数目增加有关^[34-36]。究其原因,一方面直接归因于脑小血管损伤引起的脑血流量减少和脑小血管病理改变^[36],另一方面血管病理负担的形成进一步导致脑血流量减少^[37]。针对存在脑白质高信号的非痴呆中老年人的 fMRI 和 pCASL 研究显示,脑白质高信号负担较重(中至重度脑白质高信号)者认知和情感相关脑区的功能连接强度和脑血流量减少,提示脑白质连接中断可以导致皮质血流量减少^[37]。采用 PASL 测定健康老年人脑血流量并观察脑白质高信号进展情况,经过平均 17 个月的随访后发现,基线脑白质高信号周围正常白质血流量减少可加重侧脑室旁白质损伤,经广义估计方程分析显示,脑血流量减少是脑白质高信号加重的预测因素(估计值 = -2.290, $P = 0.022$)^[38]。上述研究提示,脑血流量减少与血管病理负担的发生发展相关,从而为阿尔茨海默病合并脑小血管病提供支持证据,同时提醒临床应加强阿尔茨海默病血管危险因素早期控制。

4. 与 ApoE $\epsilon 4$ 等位基因的相关性 ApoE $\epsilon 4$ 等位基因是认知功能减退和阿尔茨海默病的重要风险基因。研究显示,与未携带 ApoE $\epsilon 4$ 等位基因者相比,认知功能正常的 ApoE $\epsilon 4$ 等位基因携带者中年期双侧大脑半球尤其是左侧扣带回和额顶叶血流量显著增加^[39],至老年期额顶叶、岛叶和扣带回血流量下降^[40]。引起这种改变的病理生理学机制尚不明确,有观点认为,ApoE $\epsilon 4$ 等位基因携带者中年期脑血流量增加可促进 A β 和 tau 蛋白病理性播散,加速神经变性,此种病理改变又导致老年期脑血流量急剧减少^[39]。一项针对认知功能正常老年人的横断面研究显示,ApoE $\epsilon 4$ 等位基因携带者额顶叶血流量与认知功能[Rey 听觉词语学习测验(RAVLT)评分]呈负相关($r = -0.560 \sim -0.450, P = 0.007 \sim$

0.030),而未携带该等位基因的患者脑血流量与认知功能呈正相关($r = 0.370 \sim 0.480, P = 0.002 \sim 0.030$)^[41]。上述研究提示, *ApoEε4* 等位基因可以影响脑血流量,通过 ASL 测定 *ApoEε4* 等位基因携带者脑血流量可能预测疾病进程。

5. 认知功能障碍进展的预测 业已证实,大脑皮质血流量可以作为预测阿尔茨海默病患者认知功能障碍进展的可靠指标^[42-45]。但疾病不同阶段、不同脑区脑血流量与认知功能的相关性存有差异。线性混合效应模型分析显示,健康对照者和轻度认知损害患者 5 年后认知功能均与基线内嗅皮质血流量呈正相关($r = 0.230, P = 0.004$),而与基线海马区血流量无关联性,提示基线内嗅皮质血流量变化可预测认知功能障碍进展^[43]。一项针对健康中老年人的为期 4 年的随访研究显示,认知功能(短时记忆、推理能力和情节记忆)与基线额叶血流量呈正相关($P = 0.009 \sim 0.021$),而与颞顶枕叶血流量无关联性^[44]。心血管健康认知研究(CHS-CS)为一项队列研究,纳入对象为健康对照者、轻度认知损害患者和痴呆患者,结果显示,基线额中回和后扣带回血流量与 2~3 年后认知功能呈正相关($r = 0.330 \sim 0.380, P = 0.004 \sim 0.015$),且上述脑区血流量减少可以预测轻度认知损害进展为阿尔茨海默病的风险及其转化时间^[45]。对阿姆斯特丹痴呆队列研究中阿尔茨海默病患者进行的 2 年随访研究显示,认知功能障碍进展速度与基线顶叶血流量呈负相关($P = 0.020$),而与基线额颞叶和后扣带回血流量无关联性^[42]。亦有研究显示,阿尔茨海默病痴呆阶段颞顶叶和边缘系统(前扣带回、杏仁核)血流量减少与认知功能障碍进展相关^[46]。因此推测,额叶血流量与阿尔茨海默病临床早期患者长期认知功能障碍进展相关,而颞顶叶血流量与痴呆阶段患者认知功能障碍进展相关^[45]。

综上所述,ASL 测定脑血流量可以反映阿尔茨海默病病程不同阶段,脑组织 A β 和 tau 蛋白沉积、脑小血管病理改变、认知功能障碍进展有望成为阿尔茨海默病可靠的影像学标志物。然而目前尚缺乏 ASL 在阿尔茨海默病中的大样本队列研究,脑血流量与阿尔茨海默病发生机制和病理学标志物的因果关系尚待进一步验证。此外,如何提高 ASL 测定脑血流量的准确性尚无一致性结论。期待未来开展多中心大样本队列研究以解决上述问题,从而建立更加规范化的 ASL 应用指南,推动 ASL 在阿尔

茨海默病及其他神经系统变性疾病中的早期临床应用。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, Nixon RA, Jones DT. Alzheimer disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7:33.
- [2] Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders[J]. Nat Rev Neurosci, 2011, 12:723-738.
- [3] Narayanan S, Schmithorst V, Panigrahy A. Arterial spin labeling in pediatric neuroimaging[J]. Semin Pediatr Neurol, 2020, 33:100799.
- [4] Bambach S, Smith M, Morris PP, Campeau NG, Ho ML. Arterial spin labeling applications in pediatric and adult neurologic disorders[J]. J Magn Reson Imaging, 2022, 55:698-719.
- [5] Quality Management and Safety Management Group, Radiology Branch, Chinese Medical Association; Magnetic Resonance Group, Radiology Branch, Chinese Medical Association. Expert consensus on standardized application of arterial spin labeled brain perfusion MRI[J]. Zhonghua Fang She Xue Za Zhi, 2016, 50:817-824. [中华医学会放射学分会质量管理与安全管理学组, 中华医学会放射学分会磁共振学组. 动脉自旋标记脑灌注 MRI 技术规范应用专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2016, 50:817-824.]
- [6] Golay X, Ho ML. Multidelay ASL of the pediatric brain[J]. Br J Radiol, 2022, 95:20220034.
- [7] Huang CW, Hsu SW, Chang YT, Huang SH, Huang YC, Lee CC, Chang WN, Lui CC, Chen NC, Chang CC. Cerebral perfusion insufficiency and relationships with cognitive deficits in Alzheimer's disease: a multiparametric neuroimaging study[J]. Sci Rep, 2018, 8:1541.
- [8] Suo X, Lei D, Cheng L, Li N, Zuo P, Wang DJJ, Huang X, Lui S, Kemp GJ, Peng R, Gong Q. Multidelay multiparametric arterial spin labeling perfusion MRI and mild cognitive impairment in early stage Parkinson's disease[J]. Hum Brain Mapp, 2019, 40:1317-1327.
- [9] Sun M, Wang YL, Li R, Jiang J, Zhang Y, Li W, Zhang Y, Jia Z, Chappell M, Xu J. Potential diagnostic applications of multidelay arterial spin labeling in early Alzheimer's disease: the Chinese imaging, biomarkers, and lifestyle study[J]. Front Neurosci, 2022, 16:934471.
- [10] Dai W, Fong T, Jones RN, Marcantonio E, Schmitt E, Inouye SK, Alsop DC. Effects of arterial transit delay on cerebral blood flow quantification using arterial spin labeling in an elderly cohort[J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 45:472-481.
- [11] Xu X, Tan Z, Fan M, Ma M, Fang W, Liang J, Xiao Z, Shi C, Luo L. Comparative study of multi-delay pseudo-continuous arterial spin labeling perfusion MRI and CT perfusion in ischemic stroke disease[J]. Front Neuroinform, 2021, 15:719719.
- [12] Chappell MA, McConnell FAK, Golay X, Günther M, Hernandez-Tamames JA, van Osch MJ, Asllani I. Partial volume correction in arterial spin labeling perfusion MRI: a method to disentangle anatomy from physiology or an analysis step too far[J]? Neuroimage, 2021, 238:118236.
- [13] Ahlgren A, Wirestam R, Petersen ET, Ståhlberg F, Knutsson L. Partial volume correction of brain perfusion estimates using the inherent signal data of time-resolved arterial spin labeling[J].

- NMR Biomed, 2014, 27:1112-1122.
- [14] Ssali T, Anazodo UC, Narciso L, Liu L, Jesso S, Richardson L, Günther M, Konstantin S, Eickel K, Prato F, Finger E, St Lawrence K. Sensitivity of arterial spin labeling for characterization of longitudinal perfusion changes in frontotemporal dementia and related disorders [J]. *Neuroimage Clin*, 2022, 35:102853.
- [15] Claassen JA, Jansen RW. Cholinergically mediated augmentation of cerebral perfusion in Alzheimer's disease and related cognitive disorders: the cholinergic-vascular hypothesis [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006, 61:267-271.
- [16] Althubeati S, Avery A, Tench CR, Lobo DN, Salter A, Eldeghaidy S. Mapping brain activity of gut-brain signaling to appetite and satiety in healthy adults: a systematic review and functional neuroimaging meta-analysis [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 136:104603.
- [17] Charroud C, Menjot de Champfleure N, Sanrey E, Pfeuffer J, Deverdun J, Le Bars E, Coubes P. Differential effects of hunger on cerebral blood flow in healthy adolescents [J]. *Behav Brain Res*, 2020, 383:112505.
- [18] Hays CC, Zlatar ZZ, Wierenga CE. The utility of cerebral blood flow as a biomarker of preclinical Alzheimer's disease [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36:167-179.
- [19] Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, van der Flier WM, Han Y, Molinuevo JL, Rabin L, Rentz DM, Rodriguez-Gomez O, Saykin AJ, Sikkes SAM, Smart CM, Wolfsgruber S, Wagner M. The characterisation of subjective cognitive decline [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19:271-278.
- [20] Li W, Jiang J, Zou X, Zhang Y, Sun M, Jia Z, Li W, Xu J. The characteristics of arterial spin labeling cerebral blood flow in patients with subjective cognitive decline: the Chinese imaging, biomarkers, and lifestyle study [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 961164.
- [21] Duan W, Sehrawat P, Balachandrasekaran A, Bhumkar AB, Boraste PB, Becker JT, Kuller LH, Lopez OL, Gach HM, Dai W. Cerebral blood flow is associated with diagnostic class and cognitive decline in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 76:1103-1120.
- [22] Sierra-Marcos A. Regional cerebral blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease measured with arterial spin labeling magnetic resonance imaging [J]. *Int J Alzheimers Dis*, 2017:ID5479597.
- [23] Ma HR, Pan PL, Sheng LQ, Dai ZY, Wang GD, Luo R, Chen JH, Xiao PR, Zhong JG, Shi HC. Aberrant pattern of regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease: a voxel-wise meta-analysis of arterial spin labeling MR imaging studies [J]. *Oncotarget*, 2017, 8:93196-93208.
- [24] Juttukonda MR, Li B, Alaktoum R, Stephens KA, Yochim KM, Yacoub E, Buckner RL, Salat DH. Characterizing cerebral hemodynamics across the adult lifespan with arterial spin labeling MRI data from the Human Connectome Project-Aging [J]. *Neuroimage*, 2021, 230:117807.
- [25] Love S, Miners JS. Cerebrovascular disease in ageing and Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131:645-658.
- [26] Østergaard L, Aamand R, Gutiérrez-Jiménez E, Ho YC, Blicher JU, Madsen SM, Nagenthiraja K, Dalby RB, Drasbek KR, Møller A, Brændgaard H, Mouridsen K, Jespersen SN, Jensen MS, West MJ. The capillary dysfunction hypothesis of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34:1018-1031.
- [27] Fazlollahi A, Calamante F, Liang X, Bourgeat P, Raniga P, Dore V, Frripp J, Ames D, Masters CL, Rowe CC, Connelly A, Villemagne VL, Salvado O; Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle (AIBL) Research Group. Increased cerebral blood flow with increased amyloid burden in the preclinical phase of Alzheimer's disease [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 51:505-513.
- [28] Bangen KJ, Clark AL, Edmonds EC, Evangelista ND, Werhane ML, Thomas KR, Locano LE, Tran M, Zlatar ZZ, Nation DA, Bondi MW, Delano-Wood L. Cerebral blood flow and amyloid- β interact to affect memory performance in cognitively normal older adults [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9:181.
- [29] Yan L, Liu CY, Wong KP, Huang SC, Mack WJ, Jann K, Coppola G, Ringman JM, Wang DJJ. Regional association of pCASL-MRI with FDG-PET and PiB-PET in people at risk for autosomal dominant Alzheimer's disease [J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 17:751-760.
- [30] Rubinski A, Tosun D, Franzmeier N, Neitzel J, Frontzkowski L, Weiner M, Ewers M. Lower cerebral perfusion is associated with tau-PET in the entorhinal cortex across the Alzheimer's continuum [J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 102:111-118.
- [31] Gauthier S, Zhang H, Ng KP, Pascoal TA, Rosa-Neto P. Impact of the biological definition of Alzheimer's disease using amyloid, tau and neurodegeneration (ATN): what about the role of vascular changes, inflammation, Lewy body pathology [J]? *Transl Neurodegener*, 2018, 7:12.
- [32] Bagi Z, Kroenke CD, Fopiano KA, Tian Y, Filosa JA, Sherman LS, Larson EB, Keene CD, Degener O'Brien K, Adeniyi PA, Back SA. Association of cerebral microvascular dysfunction and white matter injury in Alzheimer's disease [J]. *Geroscience*, 2022, 44:1-14.
- [33] Badji A, Westman E. Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease: hopes and gaps [J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2020, 306:111184.
- [34] Neumann K, Günther M, Düzel E, Schreiber S. Microvascular impairment in patients with cerebral small vessel disease assessed with arterial spin labeling magnetic resonance imaging: a pilot study [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:871612.
- [35] Zhang R, Huang P, Wang S, Jiaerken Y, Hong H, Zhang Y, Yu X, Lou M, Zhang M. Decreased cerebral blood flow and delayed arterial transit are independently associated with white matter hyperintensities [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:762745.
- [36] Ferro DA, Mutsaerts HJ, Hilal S, Kuijff HJ, Petersen ET, Petr J, van Veluw SJ, Venketasubramanian N, Yeow TB, Biessels GJ, Chen C. Cortical microinfarcts in memory clinic patients are associated with reduced cerebral perfusion [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40:1869-1878.
- [37] Huang H, Zhao K, Zhu W, Li H, Zhu W. Abnormal cerebral blood flow and functional connectivity strength in subjects with white matter hyperintensities [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 752762.
- [38] Promjunyakul NO, Dodge HH, Lahna D, Boespflug EL, Kaye JA, Rooney WD, Silbert LC. Baseline NAWM structural integrity and CBF predict periventricular WMH expansion over time [J]. *Neurology*, 2018, 90:e2119-2126.
- [39] McKiernan EF, Mak E, Dounavi ME, Wells K, Ritchie C, Williams G, Su L, O'Brien J. Regional hyperperfusion in cognitively normal APOE $\epsilon 4$ allele carriers in mid-life: analysis of ASL pilot data from the PREVENT-Dementia cohort [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91:861-866.
- [40] Michels L, Warnock G, Buck A, Macaudo G, Leh SE, Kaelin AM, Riese F, Meyer R, O'Gorman R, Hock C, Kollias S, Gietl AF. Arterial spin labeling imaging reveals widespread and $A\beta$ -independent reductions in cerebral blood flow in elderly apolipoprotein epsilon-4 carriers [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36:581-595.
- [41] Wang J, Peng G, Liu P, Tan X, Luo B; Alzheimer's Disease

- Neuroimaging Initiative. Regulating effect of CBF on memory in cognitively normal older adults with different ApoE genotype: the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) [J]. Cogn Neurodyn, 2019, 13:513-518.
- [42] Benedictus MR, Leeuwis AE, Binnewijzend MA, Kuijer JP, Scheltens P, Barkhof F, van der Flier WM, Prins ND. Lower cerebral blood flow is associated with faster cognitive decline in Alzheimer's disease[J]. Eur Radiol, 2017, 27:1169-1175.
- [43] Bangen KJ, Thomas KR, Sanchez DL, Edmonds EC, Weigand AJ, Delano - Wood L, Bondi MW; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Entorhinal perfusion predicts future memory decline, neurodegeneration, and white matter hyperintensity progression in older adults[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 81:1711-1725.
- [44] De Vis JB, Peng SL, Chen X, Li Y, Liu P, Sur S, Rodrigue KM, Park DC, Lu H. Arterial - spin - labeling (ASL) perfusion MRI predicts cognitive function in elderly individuals: a 4 - year longitudinal study [J]. J Magn Reson Imaging, 2018, 48:449-458.
- [45] Duan W, Zhou GD, Balachandrasekaran A, Bhumkar AB, Boraste PB, Becker JT, Kuller LH, Lopez OL, Gach HM, Dai W. Cerebral blood flow predicts conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease and cognitive decline: an arterial spin labeling follow - up study [J]. J Alzheimers Dis, 2021, 82:293-305.
- [46] Weijs RWJ, Shkredova DA, Brekelmans ACM, Thijssen DHJ, Claassen JAHR. Longitudinal changes in cerebral blood flow and their relation with cognitive decline in patients with dementia: current knowledge and future directions [J]. Alzheimers Dement, 2022.[Epub ahead of print]
- (收稿日期:2023-01-13)
(本文编辑:袁云)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件参考文献的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿的参考文献一律按照 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。尽量避免引用摘要作为参考文献。内部刊物、未发表资料、个人通信等请勿作为文献引用。每条参考文献著录项目应齐全,不得用“同上”或“ibid”表示。参考文献中的主要责任者(专著作者、论文集主编、学位申报人、专利申请人、报告撰写人、期刊文章作者、析出文章作者)均全部列出。外文期刊名称用缩写,以 *Index Medicus* 中的格式为准,中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页码。中英文双语形式著录时,文献序号后先列出完整的中文文献英译文,再列出中文文献。作者姓名的英译文采用汉语拼音形式表示,姓大写,名用缩写形式,取每个字的首字母,大写。期刊名称以汉语拼音注录。

(1) 期刊著录格式:主要责任者. 题名[文献类型标志/文献载体标志]. 刊名, 年, 卷:起页-止页.

举例:[1]Gao S. Ten-year advance of transcranial Doppler ultrasonography[J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2010, 10:127-136.[高山. 经颅多普勒超声十年进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2010, 10:127-136.]

(2) 著作或编著著录格式:主要责任者. 题名: 其他题名信息[文献类型标志/文献载体标志]. 其他责任者(例如翻译者). 版本项(第1版不著录). 出版地: 出版者, 出版年: 引文起页-止页.

举例:[2]Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumours of the central nervous system[M]. 4th ed. Li Q, Xu QZ, Trans. Beijing: Editorial Office of Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2011: 249-252.[Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. 中枢神经系统肿瘤 WHO 分类[M]. 4 版. 李青, 徐庆中, 译. 北京: 诊断病理学杂志社, 2011: 249-252.]

(3) 析出文献著录格式:析出文献主要责任者. 析出文献题名[文献类型标志/文献载体标志]//专著主要责任者. 专著题名: 其他题名信息. 版本项(第1版不著录). 出版地: 出版者, 出版年: 析出文献起页-止页.

举例:[3]吕传真. 肌肉疾病[M]//史玉泉. 实用神经病学. 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1994: 564-576.

(4) 电子文献著录格式:必须于题名后著录[文献类型标志/文献载体标志],一般同时于起页-止页后著录[引用日期]以及获取和访问路径.

举例:[4]陈彪. 帕金森[M/CD]//贾建平, 张新卿. 神经系统疾病诊治进展[J/OL]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005.

[5]Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role[J/OL]. Am J Nurs, 2002, 102(6):23[2002-08-12]. <http://www.nursingword.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

[6]Foley KM, Gelband H. Improving palliative care for cancer[M/OL]. Washington: National Academy Press, 2001 [2002-07-09]. <http://www.nap.edu/books/0309074029/html>.

(5) 会议文献著录格式:主要责任者. 题名: 其他题名信息[文献类型标志/文献载体标志], 会议地点, 年份. 出版地: 出版者, 出版年: 引文起页-止页.

举例:[7]中国科技期刊编辑学会医学分会, 中华医学会杂志社. 第一届全国医药卫生期刊管理和学术研讨会资料汇编[C], 北戴河, 2002. 北京: 中国科技期刊编辑学会医学分会, 2002.