

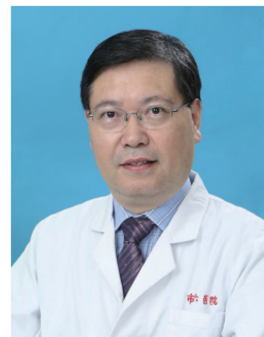
认知障碍心理评估

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002921

神经心理评估的新进展:认知功能与脑淀粉样蛋白沉积的关系

黄艳露, 郭起浩

(上海交通大学附属第六人民医院老年病科, 上海 200233)



【摘要】阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种退行性疾病。在早期阶段, AD 的特征是大脑中 β 淀粉样蛋白(β amyloid, A β)和 tau 蛋白的聚集和记忆力减退。本文总结了脑内 A β 与认知功能的关系, 对当前 A β 如何影响认知功能(记忆、执行、语言)的研究进行了综述, 同时对今后研究趋势进行展望, 为 A β 沉积的识别提供新思路。

【关键词】阿尔茨海默病; β 淀粉样蛋白; 认知功能

【中图分类号】R74

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-07-27

New advances in neuropsychological assessment: the relationship between cognitive function and brain amyloid deposition

Huang Yanlu, Guo Qihao

(Department of Gerontology, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital)

【Abstract】Alzheimer's disease (AD) is a kind of degenerative disease. In the early stage, AD is characterized by the aggregation of β amyloid (A β) and tau proteins in the brain and memory loss. This paper summarizes the relationship between A β and cognitive function of the brain, reviews current research on how A β affects cognitive function (memory, execution and language), and also provides an outlook on future research trends to provide new ideas for the identification of A β deposition.

【Key words】Alzheimer's disease; β amyloid; cognitive function

临床神经心理量表评定被试的记忆、注意、语言、感知觉、执行功能、社会认知、情绪及行为能力, 快速高效、无创伤、低成本, 为认知障碍的筛查、诊断、预测、干预措施制定、效果评价、预后判断提供量化数据。由于 β 淀粉样蛋白(β amyloid, A β)沉积是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)最早病理改变, 是目前国内外干预治疗试验的主要靶点, 认知功能与 A β 的关系, 如认知功能能否反映 A β 沉积的程度甚至预测 A β 沉积的严重度, 是备受关注的研究热点。

人们普遍认为, A β 沉积先于脑萎缩和认知衰退, 早在 AD 痴呆发病前 15~20 年, 有毒的 A β 分子就已在患者大脑中积累。当患者认知功能受到损害时, 其脑内的神经元已经大量死亡, 进而导致脑萎缩^[1]。因为尸检和 A β 正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)研究的结果显示, 60~90 岁的认知正常个体中有 20%~40% 的大脑中有高水平的 A β 沉积^[2]。

1 A β 与记忆

Rentz DM 等^[3]于 2011 年研究面孔名称联想记忆测验评估是否有助于检测 45 例认知健康个体中 A β 负荷相关记忆损害。发现测验的“名称检索”指标与额叶 A β 沉积($R^2=0.29$, $\beta=2.2$)和后扣带回和外侧顶叶皮质沉积($R^2=0.26$, $\beta=2.4$)呈显著负相关, 测验的“职业检索”指标和测验的选择性提醒测试无显著相关。 R^2 是决定系数, 反映因变量的全部变异能通过回归关系被自变量解释的比例。 β 是回归系数, 自变量 X 对因变量 Y 影响大小的参数。正常老年人记忆力下降和 A β 斑块沉积的结合表明这些人可能处于 AD 的临床前阶段。面对 A β 沉积, 为何一些老年人能保持正常的认知能力, 而另

作者介绍:黄艳露, Email: hyl163663@163.com,

研究方向: 认知障碍的评估与诊断。

通信作者:郭起浩, 教授, 主任医师, 博士, 博导, 上海交通大学附属第六人民医院老年医学科主任。中华医学会老年医学分会老年神经病学组委员, 上海市医师协会老年医学科医师分会副会长。已发表 SCI 论文 140 余篇、中文核心期刊论文与综述 230 多篇。目前在研课题 6 项, 出版专著 3 本、译著 2 本, 参编专著 12 本。长期致力于认知障碍临床前预测、早期精准诊断、全程干预研究。Email: qhguo@sjtu.edu.cn。

基金项目:国家重点研发计划资助项目(编号: 2016YFC1306305、2018YFE0203600)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20211117.0941.028.html>

(2021-11-17)

一些人则出现认知能力下降和痴呆?考虑是因为高 A β 沉积的认知正常老年人的灰质萎缩和记忆衰退速度明显快于低 A β 沉积的老年人^[4],而 A β 沉积是缓慢而持久的,可能会延续 20 多年。

Chételat G 等^[5]在 2011 年研究 93 名正常对照组和 43 名轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)。计算基于体素的记忆综合评分(Rey 复杂图形测验和加州词语学习测验第 II 版的长延迟回忆)与灰质体积、白质体积和 A β 沉积成像数据集间的相关性,在 AD 的痴呆前阶段,细微的情景记忆障碍与 A β 沉积有关,尤其是在颞叶新皮质($R^2=7.3$),并且独立于海马萎缩。

Amariglio RE 等^[6]于 2012 年报告了主观认知抱怨与 A β 的相关性。总样本量 131 例,主观记忆抱怨综合评分包括日常记忆、遗忘的一般频率、7 个是否问题。评分和皮质 A β 沉积之间的关系有显著性($\beta=1.03, P=0.001$),即使在控制抑郁症状之后,事后分析发现较高的匹兹堡复合物 B(Pittsburgh compound B, PiB)保留率与主观记忆抱怨和执行功能(如日常认知量表的组织因子)有显著相关性。相比之下,记忆和执行功能的客观认知测量与皮质 PiB 结合之间没有显著关系。

Hedden T 等^[7]于 2013 年使用 PubMed 检索认知正常的老年人 A β 负荷和认知之间的关系,当仅考虑使用 PiB-PET 评估脑 A β 沉积,纳入 16 项研究(总样本量 1 278 例)独立队列,只有情景记忆与 A β 显著相关(相关系数 $r=0.12$),且相关程度明显大于其他认知域,与执行功能、工作记忆、处理速度、视觉空间功能、语义记忆及总体认知功能无显著相关。

Villemagne VL 等^[8]于 2013 年使用纵向数据计算 A β 沉积、脑萎缩和认知能力下降的比率。200 名参与者(145 名健康对照、36 名 MCI 患者和 19 名 AD 患者)在注册时每 18 个月接受一次评估,平均随访 3~8 年,发现在健康对照组高 A β 沉积显示出更快的 A β 沉积率、情景记忆衰退和非记忆衰退、皮质丢失和海马萎缩;MCI 组高 A β 沉积者有更快的 A β 沉积率和海马萎缩率,但皮质萎缩、情景记忆下降和非记忆认知功能下降的速率不明显;AD 组高 A β 沉积者较高 A β 沉积的健康对照有明显更快的非记忆衰退、灰质萎缩和海马萎缩速度,但情景记忆衰退的速度没有差异;调整年龄、性别、受教育年限后, APOE4 基因型与 AD 患者更快的情景记忆减退相关($R^2=0.45$),与健康对照者相关程度低得多($R^2=0.09$),与 MCI 患者更快的海马萎缩相关($R^2=0.37$);在健康对照($R^2=0.12$)、MCI 患者($R^2=0.19$)和 AD 患者($R^2=0.67$)中,情景记忆的变化率与 A β 沉积率呈负相关;在低 A β 沉积的健康对照者或 MCI 患者中, A β 沉积与情景记忆下降率没有关联;任何组中 A β 沉积率和非记忆性认知衰退率之间有联系。

Baker JE 等^[9]于 2017 年检索 2012 年至 2016 年 6 月 Medline Ovid 中报告脑脊液或 PET A β 水平与正常老年人认知障碍(横断面)和下降(纵向)之间关系的研究,共有 38 项研究符合纳入标准,包括 30 个横断面(总样本量 5 005 例)和 14 个纵向(总样本量 2 584 例)样本,横断面研究发现在高 A β 水平的正常老年人,整体认知(效应大小 $d=0.32$)、视觉空间功能($d=0.25$)、处理速度($d=0.18$)、情景记忆($d=0.15$)、执行功能($d=0.15$)与 A β 相关的认知障碍,纵向研究观察到在

整体认知($d=0.30$)、语义记忆($d=0.28$)、视觉空间功能($d=0.25$)和情景记忆($d=0.24$)方面下降。这种损害的程度是轻微的和非特异性的,临床很难识别。

Vogel JW 等^[10]于 2017 年的 1 项纵向研究评估主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)与 A β 对认知衰退的贡献,发现患有 SCD 的 PiB 阳性患者具有最大的认知衰退风险,仅存在 A β 沉积的证据不足以表明健康老年人认知能力快速下降的风险,认为脑 A β 和 SCD 在预测认知衰退方面具有互补价值。

Tomadesso C 等^[11]于 2018 年研究 A β 阳性和 A β 阴性遗忘型轻度认知障碍(amnesic mild cognitive impairment, aMCI)患者的神经心理学、脑萎缩和代谢特征,发现 A β 阳性的 aMCI 患者的情景记忆缺陷更明显, A β 阴性 aMCI 患者的语言缺陷(以及工作记忆缺陷是一种趋势)更大,发现自由回忆[曲线下面积(area under curve, AUC)=0.73]、再认(AUC=0.74)能区分 aMCI 的 A β 阳性与阴性。两个 aMCI 亚组在已知对 AD 敏感的区域,即海马和后联合脑区,显示出相似的萎缩和代谢模式。

Matias-Guiu JA 等^[12]于 2018 年的横断面研究 50 名非痴呆的受试者,发现在预测 ¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, FDG)-PET 的 AD 特征方面, Loewenstein-Acevedo 语义干扰和学习量表(Loewenstein-Acevedo scale for semantic interference and learning, LASSI-L)中的前摄的语义干扰中恢复(recovery from proactive semantic interference, frPSI) (AUC=0.894)优于自由和线索选择性提醒测验(free and cued selective reminding test, FCSRT)中的延迟回忆总分(delayed total recall, DTR) (AUC=0.708)。表明从 frPSI 是 AD 的一个关键神经心理学标志。

Sanabria A 等^[13]于 2018 年研究在 SCD 个体中($n=200$),面孔-姓名联想记忆测验的表现与 A β 负荷的关系,发现更高的全局 A β 沉积与面孔名称复合分数($\beta=0.22, P=0.013$)更差的显著相关,但与面孔职业或韦氏记忆 III 复合评分无关。此外,较差的面孔名称表现与双侧后扣带回皮质中较高的 A β 沉积显著相关($\beta=0.20, P=0.01$)。进一步分析面孔名称亚测试与全局 A β 沉积的相关性,发现名字的初始学习($\beta=0.16$)、即刻回忆($\beta=0.1$)和延迟回忆($\beta=0.19$)的较低表现与较高的全局 A β 沉积有关。

依据阿尔茨海默病神经影像学倡议(Alzheimer's disease neuroimaging initiative, ADNI)数据库, Shokouhi S 等^[14]于 2019 年针对 86 名临床正常老年受试者的主观(自我报告的日常认知)单个认知域和客观认知测量与局部 A β 的相关性,发现日常记忆与顶叶($\beta=0.73$)、额叶($\beta=0.76$)、颞叶($\beta=0.78$)、扣带回($\beta=0.74$)的 A β 的标准化摄取比值(standardized uptake value ratio, SUVR)显著相关, ADNI 复合记忆得分与顶叶($\beta=-0.74$)、额叶($\beta=-0.80$)、颞叶($\beta=-0.85$)的 SUVR 相关,日常视觉空间与颞叶 A β ($\beta=0.33$)相关,日常语言与日常计划与 A β 各区域沉积不相关。

Chapman S 等^[15]于 2021 年在 110 例认知正常的老年人完成 SCD 问卷发现,对回顾性 SCD(自己与 5 年前比较差)和年龄锚定 SCD(自己觉得比同龄人差)进行比较,发现年龄

锚定 SCD 与短时记忆捆绑测验得分($\beta=0.22, P=0.040$)、面孔-姓名联想记忆测验得分($\beta=0.26, P=0.018$)和选择性提醒测验得分($\beta=0.31, P=0.002$)的相关性更强。年龄锚定的 SCD 而不是回顾性 SCD,与 A β 沉积相关^[16]。年龄锚定的 SCD 似乎比其他 SCD 测量更适合检测临床前 AD 的早期认知功能障碍特征^[15]。

Tsoy E 等^[17]于 2021 年用脑健康评估(brain health assessment, BHA)测试评估记忆、执行功能、视空间,发现在 MCI 组($n=32$)联想记忆、执行功能显著预测 A β 状态,且能较好鉴别 A β 阳性(AUC=0.807)。

目前大多数研究发现脑 A β 与记忆存在相关,A β 沉积可能会加速记忆衰退。相关的差异性和复杂性考虑与不同的疾病阶段(认知正常、SCD、MCI 和 AD)、不同人口学特征人群、选择不同记忆测试和评估指标(主观和客观、自由和延迟等)有关。A β 和记忆之间的相互作用需要长期的动态观察。

2 A β 与执行功能

尽管记忆是临床前 AD 的研究领域,但越来越多的证据表明,与 A β 组相比,认知未受损的 A β 阳性受试者不仅在记忆方面表现较差,而且在执行功能方面也表现较差^[9]。

Sánchez-Benavides G 等^[18]于 2020 年纵向研究来自阿尔茨海默与家庭(Alzheimer and families, ALFA)总共 261 名参与者,他们均接受 PET 和主观认知下降问卷,结果发现基线自我对记忆力下降的感知($OR=1.2$)以及照料者对执行能力下降的感知($OR=1.6$),增加了 PET A β 阳性的概率预测,主观认知下降问卷(subjective cognitive decline questionnaire, SCD-Q)反映的感知执行力衰退幅度增加更有助于预测 A β 沉积。

Pérez-Cordón A 等^[19]于 2020 年在 SCD 个体中($n=195$)发现自动抑制分测验(automatic inhibition subtest of the syndrom kurz test, AI-SKT)与 A β 沉积显著相关($\beta=0.163$),较差的 AI-SKT 与更高的大脑 A β 沉积和更低的海马和额区体积有关。

Yoon HJ 等^[20]于 2019 年纵向分析低 A β 负荷 aMCI(aMCI A β 阴性, $n=230$)和高 A β 负荷 aMCI(aMCI A β 阳性, $n=268$)的 ADNI-执行功能评分(包括数字符号替代、数字广度测验、连线测验 A 与 B、类别流畅性、画钟测验)与局部脑葡萄糖代谢的相关性,发现 aMCI(A β 阴性)中执行功能损伤主要与前扣带回皮质($\beta=-0.260$)有关,而 aMCI(A β 阳性)的执行功能损伤主要与后扣带回皮质($\beta=-0.190$)有关。

Landau SM 等^[21]纵向研究 ADNI 数据库 142 名认知基线 A β 为阴性正常老年人淀粉样蛋白与认知轨迹,包括记忆(听觉词语学习测验、阿尔茨海默病评定量表-认知量表单词列表学习和识别、简明精神状态量表单词回忆)、执行(数字符号替代、数字符号替代、数字广度-倒背、连线测验 A 和 B、动物和蔬菜类别流畅性、数字划消测验和画钟测验),发现基线 A β 阳性个体中淀粉样蛋白的积累与较差的纵向记忆表现相关,但与执行功能的改变无关。执行功能没有下降的一个可能解

释是,早期 AD 相关的认知衰退主要发生在依赖海马体和内嗅皮层正常功能的区域,早期 AD 相关的神经元丧失并不涉及前额叶皮层。在临床前 AD 中,尽管 A β 广泛沉积,但无特异性破坏和认知能力下降。A β 相关的临床前 AD 执行功能下降并不表现为抑制、计划、错误监测或者是工作记忆,而是语义和语言流利性^[22]。

3 A β 与语言

Jung Y 等^[23]于 2014 年研究发现在出现失语症的 AD 患者中,皮质 A β 负荷增加与认知障碍(蒙特利尔认知评估量表, $\beta=-12.33$;韦氏记忆量表第Ⅲ版之视觉再生分测验, $\beta=-2.38$)有关,但与语言缺陷无关。A β 沉积可能是这类患者认知功能受损的部分原因,而语言功能障碍可能受到其他病理机制的影响,可能与 A β 沉积引发下游级联反应有关。

Eyigoz E 等^[24]2020 年的 1 项纵向研究发现,通过自动语言分析,发现语言变量预测 AD 的准确率为 0.70, AUC 为 0.74,认为语言变量与认知能力下降相关,指出语言表现可在临床诊断出现损害前早期暴露进展为 AD 的迹象。在失语症中与 A β 沉积最密切相关的变量是语音错误、重复复杂句子的缺陷和书写不规则单词的错误。无语法缺失、无阅读不规则单词的错误和无运动言语异常也是 A β 沉积的高度预测因素^[25]。1 项语言网络的研究发现,找词困难在 AD 早期很常见,主要与左后颞叶皮层的功能变化有关,在认知完整的老年人中,A β 负荷较高时,左侧颞中回后部的活动较高,较高的 A β 水平与较慢的对抗命名相关,作者认为左后颞叶活动增加可能反映了在 A β 负荷较高的情况下对语义控制的更高要求^[26]。

4 总结和展望

综上所述,目前研究表明脑 A β 与记忆存在相关,但 A β 沉积对执行、语言功能影响缺乏足够的证据。然而相关性并不意味着因果关系,A β 如何干扰 AD 前痴呆阶段的认知功能仍不是很清楚。大脑 A β 的神经活动增加是一个反映神经可塑性和代偿功能的有益过程。很多小鼠动物模型中发现通过降低 A β 和 tau 水平或抑制 A β 产生和斑块形成可以改善认知功能,从而提高线粒体功能和神经可塑性^[27-29]。Chételat G 等^[9]发现老年人的 A β 沉积减少了任务负性区域的失活,但增加了与更详细的记忆编码相关的任务正性区域的激活。更高的活动水平和更详细的记忆之间的联系表明 A β 相关的过度激活是一种代偿机制,潜在地反映了大脑对 A β 沉积的可塑性。这些生物标志物不一定反映神经退行性变,但可能指示各种非进展性过程^[3]。大脑 A β 的出现和痴呆发病之间的时间间隔可能有几十年,在此期间,许多病理机制可能在起作用^[30]。Liu YH 等^[31]发现 AD 患者基线较高的脑淀粉样变性和随访期间较快的认知能力下降有关,并认为 A β 自身抗体谱的紊乱可能参与了 AD 的发生发展。大脑 A β 沉积是否以及如何影响认知功能是一个需要对行为和神经功能进行

长期纵向观察的问题。

参 考 文 献

- [1] Liu YH, Wang J, Li QX, et al. Association of naturally occurring antibodies to β -amyloid with cognitive decline and cerebral amyloidosis in Alzheimer's disease[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(1): eabb0457.
- [2] 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.
- [3] Rentz DM, Amariglio RE, Becker JA, et al. Face-name associative memory performance is related to amyloid burden in normal elderly[J]. *Neuropsychologia*, 2011, 49(9): 2776–2783.
- [4] Doré V, Villemagne VL, Bourgeat P, et al. Cross-sectional and longitudinal analysis of the relationship between A β deposition, cortical thickness, and memory in cognitively unimpaired individuals and in Alzheimer disease[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(7): 903–911.
- [5] Chételat G, Villemagne VL, Pike KE, et al. Independent contribution of temporal beta-amyloid deposition to memory decline in the pre-dementia phase of Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 3): 798–807.
- [6] 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.
- [7] Hedden T, Oh H, Younger AP, et al. Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults[J]. *Neurology*, 2013, 80(14): 1341–1348.
- [8] Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, et al. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(4): 357–367.
- [9] Baker JE, Lim YY, Pietrzak RH, et al. Cognitive impairment and decline in cognitively normal older adults with high amyloid- β : a Meta-analysis[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2016, 6: 108–121.
- [10] Vogel JW, Varga Doležalová M, La Joie R, et al. Subjective cognitive decline and β -amyloid burden predict cognitive change in healthy elderly[J]. *Neurology*, 2017, 89(19): 2002–2009.
- [11] Tomadesso C, de La Sayette V, de Flores R, et al. Neuropsychology and neuroimaging profiles of amyloid-positive versus amyloid-negative amnesic mild cognitive impairment patients[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2018, 10: 269–277.
- [12] Matias-Guiu JA, Cabrera-Martín MN, Curiel RE, et al. Comparison between FCSRT and LASSI-L to detect early stage Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 61(1): 103–111.
- [13] Sanabria A, Alegret M, Rodríguez-Gómez O, et al. The Spanish version of face-name associative memory exam(S-FNAME) performance is related to amyloid burden in subjective cognitive decline[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3828.
- [14] Shokouhi S, Conley AC, Baker SL, et al. The relationship between domain-specific subjective cognitive decline and Alzheimer's pathology in normal elderly adults[J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 81: 22–29.
- [15] Chapman S, Sunderaraman P, Joyce JL, et al. Optimizing subjective cognitive decline to detect early cognitive dysfunction[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 80(3): 1185–1196.
- [16] Perrotin A, Mormino EC, Madison CM, et al. Subjective cognition and amyloid deposition imaging: a Pittsburgh compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(2): 223–229.
- [17] Tsoy E, Strom A, Iaccarino L, et al. Detecting Alzheimer's disease biomarkers with a brief tablet-based cognitive battery: sensitivity to A β and tau PET[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 36.
- [18] Sánchez-Benavides G, Salvadó G, Arenaza-Urquijo EM, et al. Quantitative informant- and self-reports of subjective cognitive decline predict amyloid beta PET outcomes in cognitively unimpaired individuals independently of age and APOE ϵ 4[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2020, 12(1): e12127.
- [19] Pérez-Cerdón A, Monté-Rubio G, Sanabria A, et al. Subtle executive deficits are associated with higher brain amyloid burden and lower cortical volume in subjective cognitive decline: the FACEHBI cohort[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17721.
- [20] Yoon HJ, Kim SG, Kim SH, et al. Distinct neural correlates of executive function by amyloid positivity and associations with clinical progression in mild cognitive impairment[J]. *Yonsei Med J*, 2019, 60(10): 935–943.
- [21] Landau SM, Horng A, Jagust WJ, et al. Memory decline accompanies subthreshold amyloid accumulation[J]. *Neurology*, 2018, 90(17): e1452–e1460.
- [22] Aschenbrenner AJ, Balota DA, Tse CS, et al. Alzheimer disease biomarkers, attentional control, and semantic memory retrieval: synergistic and mediational effects of biomarkers on a sensitive cognitive measure in non-demented older adults[J]. *Neuropsychology*, 2015, 29(3): 368–381.
- [23] Jung Y, Whitwell JL, Duffy JR, et al. Amyloid burden correlates with cognitive decline in Alzheimer's disease presenting with aphasia[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(7): 1040–1043.
- [24] Eyigoz E, Mathur S, Santamaria M, et al. Linguistic markers predict onset of Alzheimer's disease[J]. *EclinicalMedicine*, 2020, 28: 100583.
- [25] Whitwell JL, Weigand SD, Duffy JR, et al. Clinical and MRI models predicting amyloid deposition in progressive aphasia and apraxia of speech[J]. *Neuroimage Clin*, 2016, 11: 90–98.
- [26] Adamczuk K, De Weer AS, Nelissen N, et al. Functional changes in the language network in response to increased amyloid β deposition in cognitively intact older adults[J]. *Cereb Cortex*, 2017, 27(7): 3879.
- [27] Park SS, Park HS, Kim CJ, et al. Physical exercise during exposure to 40-Hz light flicker improves cognitive functions in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 62.
- [28] Hou K, Zhao J, Wang H, et al. Chiral gold nanoparticles enantioselectively rescue memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4790.
- [29] Zhang S, Zhao JH, Zhang YH, et al. Upregulation of MIF as a defense mechanism and a biomarker of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2019, 11(1): 54.
- [30] Jagust W. Is amyloid- β harmful to the brain? Insights from human imaging studies[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 1): 23–30.

(责任编辑:冉明会)