

· 论 著 ·

基于个体化计算机流体动力学方法评估
阿尔茨海默病脑血流动力学改变[☆]顾子言* 谢健[△] 程载恒* 顾丽华[△] 吴伯凯* 张高嘉[△] 陈荣亮* 张志珺[△]✉

【摘要】目的 基于阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)患者和认知功能正常对照者影像学数据构建个体化计算机流体动力学(computational fluid dynamics, CFD)模型,并定量评估受试者脑血流动力学状态及其对AD的诊断效能。**方法** 纳入AD患者30例及认知功能正常的对照34名,基于磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)重建其几何动脉树,结合颈/椎动脉超声血流动力学参数以及同步动脉血压构建个体化CFD模型,以模拟其血流状态并计算相关动力学指标。**结果** AD组与对照组相比,年龄[(75.33±8.93)岁 vs. (68.12±10.73)岁]、体质指数[(22.89±3.41) kg·m⁻² vs. (24.48±2.90) kg·m⁻²]、尿酸[(265.17±80.36) μmol·L⁻¹ vs. (323.15±89.70) μmol·L⁻¹]、白蛋白[(38.29±4.22) g·L⁻¹ vs. (40.46±3.62) g·L⁻¹]、脑血流量(cerebral blood flow, CBF)[(10.14±3.10) cm³·s⁻¹ vs. (12.73±3.42) cm³·s⁻¹]、脑血管阻力(cerebrovascular resistance, CVR)[(10.72±4.12) dyn·s·cm⁻⁵·1000 vs. (8.21±2.38) dyn·s·cm⁻⁵·1000]的差异有统计学意义($P<0.05$)。AD组颅内动脉血管体积分别与CBF($r=0.493$, $P=0.006$)和颅内血管出口数目($r=0.519$, $P=0.003$)呈正相关,CVR与CBF呈负相关($r=-0.826$, $P<0.001$)。logistic回归分析显示,AD患病与年龄($OR=1.083$, $95\%CI: 1.014\sim 1.157$, $P=0.017$)和CBF($OR=0.803$, $95\%CI: 0.652\sim 0.989$, $P=0.039$)有关联。ROC曲线分析显示,CVR、CBF区分两组的曲线下面积分别为0.687、0.709($P<0.05$)。**结论** 年龄增加和CBF减少是AD独立危险因素。个体化CFD模型测定的CVR升高和CBF减低对AD诊断具有价值,该无创、无放射性定量测定脑血流动力学的方法值得临床推广。

【关键词】 阿尔茨海默病 计算机流体动力学 脑血流量 磁共振成像 脑血流动力学 脑血管阻力 认知功能障碍

【中图分类号】R749.16

【文献标识码】A

Evaluation of cerebrovascular hemodynamics in Alzheimer disease patients with a new individual computational fluid dynamics algorithm. GU Ziyang, XIE Jian, CHENG Zaiheng, GU Lihua, WU Bokai, ZHANG Gaojia, CHEN Rongliang, ZHANG Zhijun. Zhongda Hospital, Nanjing 210009, China. Tel: 025-83262241.

【Abstract】 Objective This study aims to exploit a computational fluid dynamics (CFD) model by static and dynamic parameters, which can be used to detect individual cerebrovascular hemodynamics quantitatively. **Methods** Patients ($n=30$) with Alzheimer disease (AD) and controls ($n=34$) with normal cognitive function were included. The geometric arterial tree was reconstructed based on magnetic resonance angiography (MRA). Combined with carotid/vertebral artery ultrasound hemodynamic parameters and synchronous arterial blood pressure, an individual CFD model was constructed to simulate the blood flow state and calculate the related dynamic indexes. **Results** Compared with the control group, the AD patients had reduced body mass index (BMI), uric acid, albumin and cerebral blood flow (CBF)

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2023.05.001

[☆] 江苏省医学杰出人才(编号:JCRCA2016006)

* 东南大学医学院临床医学436193班(南京 210009)

[△] 东南大学附属中大医院神经内科

* 中国科学院深圳先进技术研究院先进计算与数字工程研究所

✉ 通信作者(E-mail: janemengzhang@163.com)

($P<0.05$), increased age and cerebral vascular resistance (CVR) ($P<0.05$). The cerebral arterial volume was positively correlated with the CBF ($r=0.493$, $P=0.006$) and the number of outlet ($r=0.519$, $P=0.003$), respectively. The CVR was negatively associated with the CBF ($r=-0.826$, $P<0.001$). The increased age ($OR=1.083$, 95%CI: 1.014~1.157, $P=0.017$) and reduced CBF ($OR=0.803$, 95%CI: 0.652~0.989, $P=0.039$) were independently associated with AD. The results of receiver operating characteristic curve (ROC) show that CBF (AUC=0.687) and CVR (AUC=0.709) could differentiate the AD patients and control group ($P<0.05$). **Conclusion** The increased age and reduced CBF may be independent risk factors for AD. The CBF and CVR can differentiate AD patients and control group reliably. Although all simulated indexes only represent the true hemodynamics indirectly, this CFD model can provide patient-specific hemodynamic alterations non-invasively and non-radioactively.

【Key words】 Alzheimer disease Computational fluid dynamics Cerebral blood flow Magnetic resonance imaging Cerebrovascular hemodynamics Cerebrovascular resistance Cognitive disorder

研究证据表明,血管危险因素参与散发性阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)的发生发展^[1-2]。影像学研究证实了AD患者脑组织代谢减低^[3]、脑血流量(cerebral blood flow, CBF)减少和脑血管阻力指数(cerebral vascular resistance index, CVRi)增高^[4]。有研究进一步表明CBF是跟踪AD严重程度和进展的生物标志物,常见测量方法有正电子发射断层扫描、单光子发射计算机断层扫描和动脉自旋标记磁共振成像(arterial spin labeling magnetic resonance imaging, ASL-MRI)^[5]。和上述成像方法相比,由静态和动态参数整合得到、可模拟计算个体血流动力学指标的计算机流体力学(computational fluid dynamics, CFD)模型是一种无创的成像方法。前期CFD模型的边界条件设置都是基于统一血管直径和血流参数,忽略了个体差异,测定准确性降低^[6-8]。本研究联合磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)和超声测定,重建每名受试者个体化脑血管树,对比分析AD组和对照组血流动力学参数差异。

1 对象与方法

1.1 研究对象 AD组为2018年至2021年就诊于东南大学附属中大医院神经内科的认知功能障碍且被临床诊断为很可能AD的患者。纳入标准:①符合美国国家神经病及语言障碍和卒中研究所(NINCDS)-阿尔茨海默病及相关疾病学会(ADRDA)制定的NINCDS-ADRDA临床诊断标准中“很可能

AD”的标准;②能耐受颅脑磁共振及颈部血管彩超检查。排除标准:①存在其他引起进行性记忆或认知功能损害的疾病;②突然起病或卒中样发作;③早期有局灶性神经系统体征,如偏瘫、感觉丧失、视野缺损、共济失调;④起病或疾病早期有癫痫发作或步态异常。同期纳入认知功能正常的对照组。纳入标准:①认知功能正常;②无严重全身疾病或器官功能障碍。排除标准同AD组。AD组共纳入患者30例,对照组纳入对照34名。本研究经东南大学附属中大医院伦理机构委员会批准。受试者均签署知情同意书(2021ZDSYLL242-P01)。

1.2 资料收集 本研究为横断面研究。收集受试者临床数据,包括年龄、性别、身高、体重、高血压史、糖尿病史、卒中病史、高脂血症史等。所有受试者进行体格检查、医学评估,采集空腹静脉血完成血常规及生化检查,接受颈动脉超声、头部MRI与MRA检查,测定肱动脉收缩压和舒张压并计算平均动脉压(mean arterial pressure, MAP),其中 $MAP=DBP+(SBP-DBP)/3$ 。

1.3 成像方案 采用多普勒超声诊断仪(GE, LOGIQE9)在8~15 MHz下测量双侧颈内动脉(internal carotid artery, ICA)和椎动脉(vertebral artery, VA)的血流速度,其中收缩期峰值速度(peak systolic velocity, PSV)和舒张期末速度(end diastolic velocity, EDV)作为建立CFD模型的两个重要指标。所有受试者采用西门子3T MRI完成脑实质成像序列,包括轴向DWI、T₂ FLAIR、T₁。MRA采用轴向3D TOF

MRA, 重复时间 15.0 ms, 回波时间 3.45 ms, 偏转角 25°, 激励次数 1, 视场 242 mm×242 mm, 矩阵大小 512×512, 24片×3切片, 切片厚度 1 mm。将MRA图像以标准医学数字成像和通信(DICOM)格式从MRI扫描仪中导出。

1.4 CFD模型构建 基于 Mimics 软件(Materialise NV, Belgium)中的三维区域重建技术从每个DICOM图像中分割脑动脉, 由2位放射科医师独立完成检查和提取, 并获得脑动脉3D几何模型。流体力学参数由 ANSYS ICEM CFD 软件离散化, 并进行非结构化四面体网格分割。基于上述分割, 进一步计算血管内各处血流动力学的详细特征。见图1。

本研究中假定血流为不可压缩的牛顿流体, 忽略血管壁传热以及可压缩性效应。血流以恒定的密度 $\rho = 1.06 \times 10^3 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$ 和动力黏度 $\mu = 3.5 \times 10^{-3} \text{ kg}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ 为特征。颈动脉直径和血流速度分别为 $D = 6.0 \times 10^{-3} \text{ m}$, $v = 0.4 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$, 将血流视为层流, 其雷诺指数为 $Re = \rho v D / \mu \approx 121$ 。使用 Navier-Stokes 方程可描述血流量, 方程为

$$\frac{\partial v}{\partial t} + (v \cdot \nabla)v = -\frac{1}{\rho} \nabla p + \frac{\mu}{\rho} \nabla^2 v + f,$$

质量守恒方程定义为

$$\nabla \cdot v = 0,$$

其中 v 是速度矢量, p 是压力, f 是身体作用力假设为0。

使用 ANSYS VFX 软件 14.5 版本中的有限体积方法求解方程。

假定平均速度存在于血管中心线, 在 ICA 和

VA 入口处测量的 PSV 和 EDV 均用于估计各自的平均速度, 公式为 $V_{mean} = 1/3V_{PSV} + 2/3V_{EDV}$ 。假设流量为层流, 入口的波动均可忽略不计。入口流速近似于 $Q_{in} = 1/2V_{mean} \cdot A_{in}$, 其中 A_{in} 是动脉入口的横截面积。假设速度曲线呈抛物线状, 动脉壁上为零值。横截面积计算为 $A_{in} = \pi \cdot (D_{in}/2)^2$, 其中 D_{in} 是MRA图像测量的入口直径。通过颈内动脉和脊椎 Q_{in} 的流量之和计算脑总血流量指数。对于出口, 应用电阻边界条件模拟下游电阻, 假定后者与出口直径成反比。根据总流入 $Q_{total} = Q_{in}^{ICA} + Q_{in}^{VA}$ 和 MAP 计算脑血管总阻力指数 R_{total} , 该值和肱动脉压 $R_{total} = MAP/Q_{total}$ 相近。每个出口的 R_{out} 由 R_{total} 和出口直径推导出。最后, 出口压力 $P_{out} = Q_{out} \cdot R_{out}$, 其中 Q_{out} 是每个出口的流量, 由出口速度的区分积分 V_{out} 评价。直径大于 0.2 cm 动脉的血流动力学参数可以使用 CFD 模型进行估计。颅内血管出口数目为颅内所有血管分支终端出口的总合, 由软件自动识别。颅内血管总体积为重构血管树的体积总和, 亦由软件自动分析。

1.5 统计学方法 用 SPSS 21.0 进行统计学分析。符合正态分布的连续变量以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述, 组间比较采用独立样本 t 检验。分类变量以频数(构成比)描述, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析动脉结构特征和血流动力学参数间的相关性。将比较分析中组间差异 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素 logistic 回归, 分析 AD 患病风险的关联变量。对 CBF 的值取倒数, 绘制年龄、CVR、CBF 区分患者与对照的 ROC 曲线, 通过曲线下面积(AUC)比

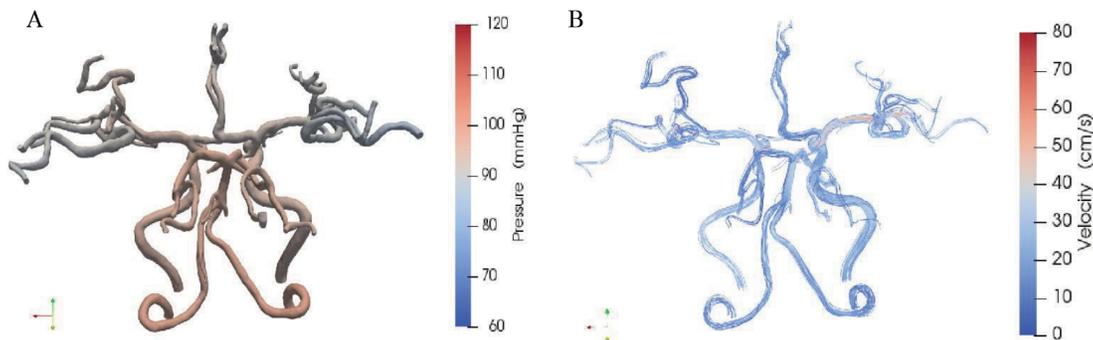


图1 AD患者血管内压力(A)及流速(B)3D模型

较年龄、脑血流动力学对AD的鉴别能力。检验水准 $\alpha=0.05$,双侧检验。

2 结果

2.1 一般资料、动脉结构特征和血流动力学参数与对照组比较,AD组年龄($t=2.901, P=0.005$)、BMI($t=-2.008, P=0.049$)、尿酸水平($t=-2.709, P=0.009$)、白蛋白水平($t=-2.193, P=0.032$)、CBF($t=-3.149, P=0.003$)、CVR($t=2.941, P=0.005$)差异有统计学意义。见表1、2。

2.2 动脉结构特征和血流动力学参数间的相关性AD组颅内动脉血管体积与CBF($r=0.493, P=0.006$)和颅内血管出口数目($r=0.519, P=0.003$)呈正相关,CVR与CBF呈负相关($r=-0.826, P<0.001$)。对照组颅内动脉血管体积与CBF($r=0.577, P<0.001$)和颅内血管出口数目($r=0.722, P<0.001$)呈正相关,CVR与CBF呈负相关($r=-0.822, P<0.001$)。

2.3 临床特征和脑血流动力学参数对AD的影响logistic回归分析结果显示,与AD相关联的变量包

括年龄($OR=1.083, 95\%CI: 1.014\sim 1.157, P=0.017$)和CBF($OR=0.803, 95\%CI: 0.652\sim 0.989, P=0.039$)。见表3。

2.4 脑血流动力学状态对AD的诊断效能ROC曲线分析显示,年龄、CVR、CBF区分两组的AUC分别为0.697($P=0.007$)、0.687($P=0.010$)、0.709($P=0.004$)。见图2。

3 讨论

本研究成功构建了个体化CFD模型并用于量化AD患者血流动力学特征。研究发现:AD组CBF降低和CVR升高,CBF与颅内动脉血管体积呈正相关;年龄增加和CBF降低是AD的独立危险因素;血流动力学参数CBF和CVR具有一定的鉴别AD患者与对照的效能。

脑血流动力学的常见测量方法包括ASL-MRI、数字剪影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)、经颅多普勒(transcranial Doppler ultrasound, TCD)检测等。有研究通过ASL-MRI测量发

表1 AD组与对照组一般资料

组别	n	年龄(岁)	男性	有高血压	有糖尿病	有高脂血症	有卒中病史	有饮酒史	有吸烟史
AD组	30	75.33±8.93 ¹⁾	7(23.3%)	17(56.7%)	8(26.7%)	2(6.7%)	6(20.0%)	1(3.3%)	2(6.7%)
对照组	34	68.12±10.73	13(38.2%)	22(64.7%)	9(26.5%)	2(5.9%)	5(14.7%)	1(2.9%)	3(8.8%)
组别	n	有冠心病	BMI(kg·m ⁻²)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	尿素氮(mmol·L ⁻¹)	尿酸(μmol·L ⁻¹)	总蛋白(g·L ⁻¹)	
AD组	30	5(16.7%)	22.89±3.41 ¹⁾	137.07±17.35	75.17±8.58	5.41±1.70	265.17±80.36 ¹⁾	64.21±5.88	
对照组	34	3(8.8%)	24.48±2.90	139.00±17.82	76.71±10.07	5.29±1.22	323.15±89.70	66.74±6.04	
组别	n	白蛋白(g·L ⁻¹)	ALT(U·L ⁻¹)	TC(mmol·L ⁻¹)	LDL(mmol·L ⁻¹)	HDL(mmol·L ⁻¹)	糖化血红蛋白	脑白质病变体积(cm ³)	
AD组	30	38.29±4.22 ¹⁾	18.27±8.23	4.10±1.11	2.35±0.85	1.22±0.38	6.44±1.58%	7.74±10.01	
对照组	34	40.46±3.62	19.21±9.99	4.60±1.21	2.71±0.94	1.24±0.32	6.19±1.17%	8.60±11.21	

注: BMI, 体质指数; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; TC, 总胆固醇; LDL, 低密度脂蛋白胆固醇; HDL, 高密度脂蛋白胆固醇。1)与对照组比较,经独立样本 t 检验, $P<0.05$ 。

表2 AD组与对照组动脉结构特征和血流动力学参数

组别	n	颅内血管出口数目(个)	颅内动脉血管体积(cm ³)	脑血流量(cm ³ ·s ⁻¹)	脑血管阻力(dyn·s·cm ⁻⁵ ·1000)
AD组	30	32.07±5.81 ¹⁾	10.32±2.25	10.14±3.10 ¹⁾	10.72±4.12 ¹⁾
对照组	34	36.44±8.24	11.00±2.36	12.73±3.42	8.21±2.38

1)与对照组比较,经独立样本 t 检验, $P<0.05$ 。

表3 AD患病关联因素的logistic回归分析

变量	B	标准误	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	0.080	0.034	5.655	0.017	1.083	1.014~1.157
脑血流量	-0.219	0.106	4.248	0.039	0.803	0.652~0.989

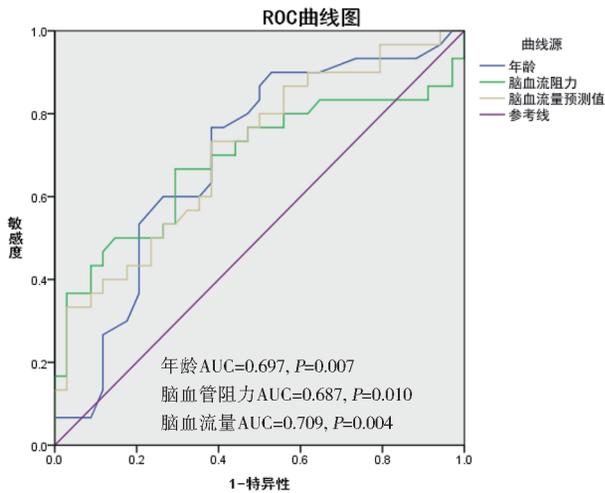


图2 年龄、脑血管阻力、脑血流量区分AD患者的ROC曲线

现AD患者下顶叶和颞叶脑区的CBF降低,CVRi上升^[5]。拜合提亚·塔依尔等^[9]通过TCD检测发现AD患者颅内动脉平均血流速度(mean flow velocity, MFV)降低和搏动指数(pulsatility, PI)升高,这些指标变化程度与脑功能受损程度相关。在缺乏其他无创方法的情况下,脑电阻描记法(rheoencephalography, REG)可跟踪睡眠期间的颅内血流动力学情况^[10-11]。然而ASL-MRI的图像信噪比较低,标记后延迟(post-labeling delay, PLD)时间缺少准确的预估方法,可致CBF的评估出现误差^[12]。而TCD检测脑血流动力学各参数尚未建立统一的正常值,检查结果易受操作者技术影响^[13]。

和上述成像方法相比,本研究模型潜在的优势包括:①使用的原始参数均来自于无创、无放射性检测;②基于每名受试者MRA和超声波血流参数构建个体化模型,可能相较于健康受试者统一入口参数的CFD模型,本模型的特异性更强;③本模型空间分辨率较高,可测定直径大于2 mm的颅内动脉血管分支,并便捷地获取全面的血流动力学参数,如CBF、CVR、颅内动脉血管体积等。另外,既往研究测定颅内血管狭窄时的血流动力学变化发现,CFD评估的跨动脉狭窄前后压力比值与DSA测评获得的指标一致性高,CFD可作为DSA的潜在替代手段,无创、便捷,可用于随访和大规模研究^[7]。

CBF降低与多种因素有关,包括β淀粉样蛋白

40(amyloid-β 40, Aβ40)直接诱导脑小动脉收缩、颅内或颅外血管重塑、脑组织代谢异常等^[14-15]。本研究结果表明AD患者CBF降低且与CVR呈负相关,提示CBF降低不仅与脑低代谢相关,还可能与Aβ在血管周围沉积导致脑内皮细胞(cerebral endothelial cell, CEC)功能障碍及死亡相关^[16]。此外,Aβ沉积产生的淀粉样蛋白低聚物的神经毒性可导致血流及血管周围液体流动受阻,亦可引起CBF减少^[15]、CVR增加,并进一步减少脑灌注以加重认知功能障碍。4D MRI研究结果显示AD患者颈内动脉和大脑中动脉的平均血流量减少,并与淀粉样蛋白的蓄积量呈正相关^[17]。因此,CBF是AD症状严重程度和疾病进展的潜在生物标志。

CVR是颅内灌注压(cerebral perfusion pressure, P_a)与CBF的比值,其中 P_a 是MAP与颅内静压的差值。本研究结果显示AD组CVR比对照组升高。考虑到脑血管的自动调节功能,在MAP正常范围(约50~150 mmHg)内监测到正常脑灌注时,CVR可能已出现明显异常。有研究发现,CVR变化范围大于CBF变化范围,且CVR异常更早发生,影响颅内广泛区域,并与淀粉样蛋白沉积协同导致认知功能障碍^[5]。此外,研究发现AD与CVR升高及大脑自动调节功能障碍相关^[18]。因此,尽早监测CVR变化从而早期识别AD意义重大。本研究发现CVR、CBF区分两组的AUC>0.6(均 $P<0.05$),对区分AD患者及对照有一定的效能。

本研究存在一定的局限性:首先为横断面研究,脑血流动力学参数与AD之间的相关性需纵向随访研究验证;其次,本研究基于传统的三分之一规则计算的MAP,比真实值小了近5.0 mmHg^[19],因此自动示波装置更适合计算MAP^[20];此外,本研究主要测定大于2 mm血管的相关参数,而颅内微血管病变是AD发生发展不可忽略的血管危险因素^[5],需要全面考虑研究;最后,本研究的样本量较小,需要进行独立大样本临床验证。

本研究主要结果显示了年龄升高和CBF减少是AD的独立危险因素,基于个体化CFD可发现AD

组 CBF 与 CVR 均异常,并有一定的鉴别 AD 的效能。本研究构建了一种无创、无放射性的血流动力学监测模型,对 AD 早期诊断有一定价值,但需独立大样本前瞻性临床研究进一步验证。

参 考 文 献

- [1] GAUGLER J E, JAMES B D, JOHNSON T J, et al. 2021 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(3): 327-406.
- [2] NICHOLS E, SZOEKE C E I, VOLLSET S E, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(1): 88-106.
- [3] LANDAU S M, HARVEY D, MADISON C M, et al. Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI[J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(7): 1207-1218.
- [4] YEW B, NATION D A, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrovascular resistance: effects on cognitive decline, cortical atrophy, and progression to dementia[J]. *Brain*, 2017, 140(7): 1987-2001.
- [5] HAYS C C, ZLATAR Z Z, WIERENGA C E. The Utility of Cerebral Blood Flow as a Biomarker of Preclinical Alzheimer's Disease[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(2): 167-179.
- [6] MIN J K, LEIPSIC J, PENCINA M J, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography[J]. *JAMA*, 2012, 308(12): 1237-1245.
- [7] LIU J, YAN Z, PU Y, et al. Functional assessment of cerebral artery stenosis: A pilot study based on computational fluid dynamics[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(7): 2567-2576.
- [8] ZHONG L, ZHANG J M, SU B, et al. Application of Patient-Specific Computational Fluid Dynamics in Coronary and Intracardiac Flow Simulations: Challenges and Opportunities[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 742.
- [9] 拜合提亚·塔依尔, 刘培琴, 周晓辉, 等. 经颅多普勒超声检测阿尔茨海默病患者脑血流动力学变化特点的研究[J]. *临床超声医学杂志*, 2017, 19(7): 449-452.
- [10] MEGHDADI A H, POPOVIC D, RUPP G, et al. Transcranial Impedance Changes during Sleep: A Rheoencephalography Study [J]. *IEEE J Transl Eng Health Med*, 2019, 7: 2700107.
- [11] BODO M, PEARCE F J, MONTGOMERY L D, et al. Measurement of brain electrical impedance: animal studies in rheoencephalography[J]. *Aviat Space Environ Med*, 2003, 74(5): 506-511.
- [12] WONG E C. New developments in arterial spin labeling pulse sequences[J]. *NMR Biomed*, 2013, 26(8): 887-891.
- [13] BONOW R H, YOUNG C C, BASS D I, et al. Transcranial Doppler ultrasonography in neurological surgery and neurocritical care[J]. *Neurosurg Focus*, 2019, 47(6): E2.
- [14] MAZZA M, MARANO G, TRAVERSI G, et al. Primary Cerebral Blood Flow Deficiency and Alzheimer's Disease: Shadows and Lights[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 23: 375-389.
- [15] CORTES-CANTELI M, IADECOLA C. Alzheimer's Disease and Vascular Aging: JACC Focus Seminar[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(8): 942-951.
- [16] GHISO J, FOSSATI S, ROSTAGNO A. Amyloidosis associated with cerebral amyloid angiopathy: cell signaling pathways elicited in cerebral endothelial cells[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(Suppl 3): S167-S176.
- [17] BERMAN S E, CLARK L R, RIVERA-RIVERA L A, et al. Intracranial Arterial 4D Flow in Individuals with Mild Cognitive Impairment is Associated with Cognitive Performance and Amyloid Positivity[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60: 243-252.
- [18] GOMMER E D, MARTENS E G H J, AALTEN P, et al. Dynamic cerebral autoregulation in subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and controls: evidence for increased peripheral vascular resistance with possible predictive value[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 30(4): 805-813.
- [19] BOS W J, VERRIJ E, VINCENT H H, et al. How to assess mean blood pressure properly at the brachial artery level[J]. *J Hypertens*, 2007, 25(4): 751-755.
- [20] LEHMAN L W, SAEED M, TALMOR D, et al. Methods of blood pressure measurement in the ICU[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(1): 34-40.

(收稿日期:2022-12-19)

(责任编辑:肖雅妮)