



电子、语音版

·综述·

## 阿尔茨海默病的影像学研究进展

陈全<sup>1,2</sup>, 彭永<sup>1,2</sup>, 甘棋心<sup>3</sup>, 饶桂兰<sup>1,2</sup>, 何顺清<sup>1,2</sup>, 唐艳丹<sup>1,2</sup>

1. 湖南中医药大学第三附属医院神经内科, 湖南 株洲 412000
2. 湖南中医药高等专科学校附属第一医院神经内科, 湖南 株洲 412000
3. 湖南中医药高等专科学校附属第一医院放射科, 湖南 株洲 412000

**摘要:** 阿尔茨海默病(AD)是一种起病隐匿的进行性发展的神经系统退行性疾病,临床上以记忆减退、人格和行为障碍、认知功能和精神障碍等表现为特征,并伴有神经炎性斑块和神经原纤维缠结的典型病理学改变。目前临床常用的计算机断层扫描和磁共振成像等结构影像学技术,仅能发现出现了脑组织结构改变的AD患者,但无法实现疾病的早期和超早期诊断。功能影像学 and 分子影像学分别从功能水平和分子水平评估AD的发展进程和变化,功能影像学技术包括CT灌注成像、功能磁共振成像和动脉自旋标记等,通过检测局部脑组织血流灌注的变化来评价大脑活动和功能的改变,对诊断临床前AD有着指示性作用。分子影像学技术包括正电子发射断层扫描、单光子发射计算机断层扫描、磁共振波谱成像等,在确定AD标志性生物靶点的基础上,开发出相应的放射性示踪剂,识别和结合AD特征性病理分子,从细胞层面的病理变化实现AD早期发现。相比于结构和功能影像学,分子影像学技术对AD早期发现、分级评估、治疗效果预测有着更大的作用,为阐明发病机制、研发药物新靶点提供了全新的技术路径。该文概述了AD各类影像学技术的最新研究进展,分析了相关技术的临床和科研价值,并评价不同技术的优缺点,并浅谈了未来的展望与挑战。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(5): 60-66]

**关键词:** 阿尔茨海默病; 神经影像学; 计算机断层扫描; 磁共振成像; 单光子发射计算机断层扫描; 正电子发射断层扫描

中图分类号: R741

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.05.013

## Research advances in the imaging findings of Alzheimer's disease

CHEN Quan<sup>1,2</sup>, PENG Yong<sup>1,2</sup>, GAN Qi-Xin<sup>3</sup>, RAO Gui-Lan<sup>1,2</sup>, HE Shun-Qing<sup>1,2</sup>, TANG Yan-Dan<sup>1,2</sup>

1. Department of Neurology, Third Affiliated Hospital, Hunan University of Chinese Medicine, Zhuzhou, Hunan 412000, China
2. Department of Neurology, Affiliated First Hospital of Hunan Traditional Chinese Medical College, Zhuzhou, Hunan 412000, China
3. Department of Radiology, Affiliated First Hospital of Hunan Traditional Chinese Medical College, Zhuzhou, Hunan 412000, China

Corresponding author: PENG Yong, Email: 1779342446@qq.com

**Abstract:** Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurological degenerative disease with an insidious onset and has the clinical features of memory loss, personality and behavioral disorders, cognitive impairment, and mental disorders, as well as the typical pathological changes of neuroinflammatory plaques and neuronal fibrillary tangles. At present, the structural imaging techniques commonly used in clinical practice, such as computed tomography and magnetic resonance imaging, can only find AD patients with structural changes of brain tissue and cannot realize the early and super-early diagnosis of the disease. Functional imaging and molecular imaging can assess the progression and changes of AD respectively from

**基金项目:** 湖南省中医药管理局重点课题(201915); 湖南省自然科学基金(2018JJ6043); 湖南省卫计委课题(B20180815); 株洲市科技局课题(2021-009); 湖南中医药高等专科学校附属第一医院优秀科研创新团队(B2021-003)。

**收稿日期:** 2022-06-30; **修回日期:** 2022-09-05

**作者简介:** 陈全(1998—), 男, 在读硕士, 从事神经系统疾病研究。Email: 2074805637@qq.com。

**通信作者:** 彭永(1970—), 男, 硕士研究生导师, 副主任医师, 从事神经系统疾病研究。Email: 1779342446@qq.com。

the functional and molecular levels. Functional imaging techniques include CT perfusion imaging, functional magnetic resonance imaging, and arterial spin labeling and have an indicative role in the diagnosis of preclinical AD by detecting the changes in local cerebral blood perfusion to evaluate the change of brain activity and function. Molecular imaging techniques include positron emission tomography, single-photon emission computed tomography, and magnetic resonance spectrum imaging, and based on the identification of AD biomarkers, corresponding radioactive tracers are developed to identify and combine the characteristic pathological molecules of AD, so as to realize the early identification of AD from the pathological changes of cells. Compared with structural and functional imaging techniques, molecular imaging techniques have a greater role in the early identification, grading assessment, and treatment outcome prediction of AD and provide new technical paths for the clarification of pathogenesis and the development of new drug targets. This article summarizes the latest research advances in various imaging techniques for AD, analyzes the clinical and scientific research value of related techniques, evaluates the advantages and disadvantages of different techniques, and discusses future prospects and challenges.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(5): 60–66]

**Keywords:** Alzheimer's disease; neuroimaging; computed tomography; magnetic resonance imaging; single-photon emission computed tomography; positron emission tomography

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的痴呆症形式,影响着全世界超过2 000万人,预计到2050年这一数字将翻一番,准确地检测AD成为重要的任务<sup>[1]</sup>。AD的发病率随年龄增高而增加,发达国家65岁以上患病率为4%~8%,我国为3%~7%,至85岁以后,每3~4位老年人中就有1名AD患者。

AD目前尚缺乏特异性强的诊断指标,主要根据患者的病史、临床资料、结合量表及有关辅助检查进行初步诊断,确诊有赖于病理诊断,这很大程度上延误了AD的早期诊断和治疗,我国作为最大的发展中国家,患病率高,是世界上AD患病人口最多、增长速度最快的国家,但是却有超过50%的患者家属和超过76%的患者不知其患有AD,现代神经成像技术被证明对痴呆早期识别、诊断、和亚型鉴别非常有帮助<sup>[2]</sup>,我们希望通过总结归纳近年来AD最新的影像学文献,协助我们早期诊断AD。

## 1 结构影像学

### 1.1 计算机断层扫描

计算机断层扫描(computed tomography, CT)具有扫描时间快、图像清晰等优点,常用于AD的辅助检查。AD患者头部CT扫描可发现脑皮质明显萎缩,特别是海马及内侧颞叶。王洋洋等<sup>[3]</sup>利用头部CT进行AD与血管性痴呆(vascular dementia, VD)的临床鉴别研究,发现AD组大脑皮质、海马萎缩的发生率明显高于VD组,在临床工作中如果CT发现此类影像学表现则提示AD的可能性大,影像学检查发现海马萎缩、颞顶叶萎缩或全脑皮质萎缩,可作为早期痴呆特异及敏感的诊断指标,CT影像学表现结合AD典型的神经精神症状及相关的神经心理学测验,可为临床诊断及鉴别诊断AD提供参考依据。刘静等<sup>[4]</sup>在AD病患者基于体素形态学(voxel-based morphometry, VBM)的CT和磁共振影像的比较研究中发现,在CT-

VBM中,观察组AD双侧的内嗅区域、左侧的海马区域及扣带回前脚区域、右侧的尾状核头和颞叶的灰质均明显减少,CT-VBM在AD诊断中有着良好作用。

### 1.2 磁共振成像

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)对人体没有电离辐射损伤,能获得原生三维断面成像且无需重建就可获得多方位的图像,与CT相比,MRI对软组织结构显示更加清晰。使用T1加权MRI成像显示,AD患者的灰质(gray matter, GM)体积比健康对照组减少,轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者的GM体积出现中度下降;在T2加权MRI成像中,AD患者的白质高强度(white matter hyperintensities, WMH)比健康对照组增加,而MCI患者的WMH水平中等<sup>[5]</sup>。通过分析从多中心数据中收集的AD组和正常对照组的MRI体积和萎缩模式,研究人员发现与正常对照组相比,AD组的脑实质、双侧海马、颞叶、顶叶、杏仁核、左扣带叶均有明显萎缩<sup>[6]</sup>。董杰等<sup>[7]</sup>通过MRI扫描,利用线性和体积测量的方式完成对AD患者海马高度、体积、颞角宽度以及岛叶厚度的评估研究发现,AD患者海马高度、海马体积水平均低于健康体检者,而颞角宽度水平高于健康体检者。因此,MRI应用于海马萎缩情况评估中的价值较高,可为AD的早期诊断提供客观依据,继而为临床治疗以及疾病预后提供指导,具有较高的临床应用价值。

### 1.3 结构磁共振成像

结构磁共振成像(structural MRI, sMRI)在理解AD早期阶段的解剖结构变化中发挥着重要作用。通过sMRI可以观察到伴随AD发展的海马区萎缩。此外,AD的结构改变并不局限于海马体,还可以延伸到颞叶、顶叶和额叶等其他区域<sup>[8]</sup>。利用sMRI数据的深度学习方法(特别是卷积神经网络)已成功应用于AD及其前驱期的计算机

辅助诊断<sup>[9]</sup>。Lian等<sup>[10]</sup>提出了一种分层的全卷积网络(hierarchical fully convolutional networks, H-FCN)来自动识别全脑sMRI中可区分的局部斑块和区域,构建用于AD诊断的层次分类模型,这一方法在来自两个独立数据集的大队列受试者上进行了评估,在脑疾病诊断方面显示出良好的表现。Khatri等<sup>[11]</sup>采用sMRI测量AD患者的皮质厚度、灰质体积和表面积,与正常对照组比较,其脑岛、岛盖部、海马旁和颞上区皮质厚度、灰质体积和表面积均受到严重影响,左半球的皮质厚度比右半球的厚度要薄。在AD与MCI中,左侧下顶叶和右侧枕叶外侧区萎缩最为明显;正常对照组与MCI中,边缘上区和楔骨区萎缩最常见;MCI与可转换的轻度认知障碍(convertible MCI, cMCI)中,颞上区和中央前区的厚度、体积和面积下降幅度最大。基于这些差异,皮质厚度、灰质体积和表面积的减少主要出现在额叶、颞叶、枕叶、扣带回和顶叶,结合3种类型的sMRI皮质指标和3种非影像学测量(脑脊液成分、APOE $\epsilon$ 4状态和MMSE评分),可以改善AD的诊断。近期有研究提出了一个基于兴趣区(regions of interest, ROI)的轮廓子带能量(ROI-based contourlet subband energy, ROICSE)特征来表示频域的sMRI图像用于AD分类。实验结果显示,ROICSE方法优于其他6种最先进的方法,表明ROI的能量和轮廓信息对于捕捉AD和HC受试者的sMRI图像之间的差异非常重要,同时,利用ROICSE特征也可以发现与AD相关的大脑区域,这表明ROICSE特征可以成为通过sMRI图像进行的AD诊断的辅助成像标志物<sup>[12]</sup>。

## 2 功能影像学

### 2.1 CT灌注成像

CT灌注成像(CT perfusion imaging, CTP)能有效并量化反映局部脑组织血流灌注量的改变。Dash等<sup>[13]</sup>利用CT对25例痴呆患者(15例血管性痴呆和10例AD)和25例年龄匹配的对照组进行扫描,采用灌注软件生成脑血流(cerebral blood flow, CBF)、脑血容量(cerebral blood volume, CBV)、平均通过时间(mean transit time, MTT)和达峰时间(time-to-peak, TTP)的彩色图,随后,利用徒手绘制的双侧额叶、颞叶、顶叶、基底节和海马感兴趣区对灌注参数进行定量评估,与对照组相比,AD患者的颞顶区和海马的CBV和CBF明显降低,而额叶区和基底神经节的差异不显著。另外,患者的蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment Scale, MoCA)评分与不同灌注参数均呈显著正相关,包括双侧颞区和右侧海马区MTT、双侧海马区、左侧颞区和双侧顶叶区CBF和CBV,因此CTP是一种可靠的早期诊断AD的影像学方式,并且可作为随访痴呆患者认知状态的替代指标。

### 2.2 功能性磁共振成像

功能性磁共振成像(functional MRI, fMRI)是一种新

兴的神经影像学方式,对AD的诊断和预测具有更高的敏感性<sup>[14]</sup>,其应用也愈加广泛。通过结构和功能磁共振成像(fMRI)研究发现,认知功能下降与AD患者的灰质萎缩和功能神经网络的破坏有关<sup>[15]</sup>。Sun等<sup>[16]</sup>采用fMRI成像研究了AD患者同时发生的整体内在活动和代谢信号变化,与正常对照组相比,AD组左侧顶叶下小叶(inferior parietal lobule, IPL)和楔前叶的低频波动振幅(amplitude of low frequency fluctuations, ALFF)值降低,而海马旁回的ALFF值升高,在IPL中显示ALFF向左侧化,楔前叶和左侧IPL内的ALFF与共定位的糖代谢显著相关,左侧IPL的ALFF与简易精神状态检查(Mini-Mental-Intelligence Status Examination Scale, MMSE)或MoCA评估患者认知表现显著相关,患者的MMSE评分与左侧IPL的ALFF呈正相关。Guan等<sup>[17]</sup>采用同时处于静息状态的FDG-PET/fMRI数据来研究AD患者中默认模式网络(default mode network, DMN)子系统的改变,在后默认模式网络(posterior DMN, pDMN)患者中,功能连通性和葡萄糖代谢显著降低,且pDMN患者的功能连接强度与AD患者的整体认知状态呈正相关。然而,在前默认模式网络(anterior DMN, aDMN)中,与正常对照组相比,AD患者的糖代谢显著降低,但没有发现功能连通性降低。fMRI不仅可以有助于解释疾病过程的机制,而且有助于老年人临床前AD的早期发现。McDonough等<sup>[18]</sup>根据44项fMRI研究,调查了记忆编码,提取并比较了认知正常的但有患AD风险的老年人和没有患AD风险的老年人的研究,进行定量分析后认为额叶和顶叶区域的大脑活动增加,而海马体和枕叶区域的大脑活动减少可能是大脑功能障碍的早期信号,从而增加了个体对AD的易感性。

### 2.3 动脉自旋标记

动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)是一种新兴的MRI技术,用于无创测量脑血流,已被用于显示AD患者大脑的血流动力学变化<sup>[19]</sup>。局部脑灌注不足是AD的特征,了解早期临床前灌注改变可能会提高对AD发病机制的理解,并发现新的生物标志物和治疗靶点<sup>[20]</sup>。Soman等<sup>[21]</sup>采用动脉自旋标记MRI序列,建立轻度认知障碍和早期AD患者的量化区域脑灌注和灰质体积与认知测量之间的关系,结果表明与正常对照组相比,MCI和AD患者的后扣带回和舌回的定量灌注明显低于海马体,而MCI和AD之间无差异。颞中回和海马体的萎缩可区分AD和MCI,除颞叶新皮质外,ROI中灌注和GM体积之间无显著正相关。Zheng等<sup>[22]</sup>通过结合ASL灌注和静息态功能磁共振成像,研究了同一组AD患者的局部脑血流量(regional cerebral blood flow, rCBF)、功能活动和连通性的变化,在AD患者的几个认知相关区域(后扣带皮质/楔前叶、背外侧前额叶皮质、顶下小叶、颞中回、枕中回)中发现rCBF值下降,这与AD患者的低频振幅变化密



切相关,重要的是,基于已识别的rCBF区域,AD患者表现出不同的功能连接中断,这与认知表现密切相关,最后,他们发现后扣带皮质/楔前叶的rCBF和ALFF值的组合可以作为区分AD和对照组的敏感生物标志物。

### 3 分子影像学

#### 3.1 正电子发射计算机断层扫描

正电子发射计算机断层扫描(positron emission computed tomography, PET)通过放射性核素标记物质在代谢中的聚集,来反映生命代谢活动的情况,从而达到诊断的目的。PET成像显示,认知正常个体的 $\beta$ 淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )、 $^{18}\text{F}$ -THK5351、tau蛋白3种生物标志物均为阴性;临床前AD患者的A $\beta$ 负荷存在于右侧颞叶皮质和楔前叶,病理相关的病变存在于基底和外侧颞叶皮质,内侧颞区未见萎缩;因AD导致的MCI患者,右内侧颞叶轻度萎缩,3个生物标志物均为阳性;AD痴呆患者右侧占优势的颞叶内侧和外侧颞叶萎缩,3种生物标志物都呈阳性,在葡萄糖低代谢区,皮质tau蛋白积累明显<sup>[23]</sup>。

3.1.1  $^{18}\text{F}$ 脱氧葡萄糖( $^{18}\text{F}$ -FDG)-PET FDG-PET神经成像提供了广泛的功能和代谢信息,可能阐明神经疾病的机制和指导治疗方法<sup>[24]</sup>。在有认知障碍的老年患者中,FDG-PET通常表现出特定的低代谢模式,提示特定的潜在神经退行性病理(如AD)。典型的表现包括,在顶叶和颞叶关联皮质、后扣带皮质和楔前叶,以及相对晚期的病例中的额叶关联皮质(或AD的额叶变异)中FDG摄取减少;而在初级感觉运动皮质、初级视觉皮质、基底神经节、丘脑、脑干和小脑中的摄取相对保留。因此,后扣带皮质 $^{18}\text{F}$ -FDG摄取减少是AD的早期迹象<sup>[25]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -FDG-PET检测神经退行性变的灵敏度以比sMRI更高,与脑脊液神经退行性变生物标志物相比, $^{18}\text{F}$ -FDG-PET获得的神经退行性病变的地形信息与认知缺陷的类型和严重程度密切相关,这使得该生物标志物对鉴别诊断、疾病程度分期和短期进展预测特别有用。另外, $^{18}\text{F}$ -FDG-PET可能有助于区分大脑淀粉样血管病和AD,特别是在淀粉样PET阳性的情况下<sup>[26]</sup>。

3.1.2 淀粉样蛋白-PET 虽然FDG是痴呆中最常用的放射性示踪剂,其增加了痴呆亚型诊断的敏感性,但FDG是非特异性的,仅反映脑组织的葡萄糖代谢。最近使用淀粉样蛋白和tau蛋白PET配体的分子成像技术已经完成了对多种神经退行性疾病更明确的临床前诊断(包括但不限于AD等)<sup>[27]</sup>。在分子成像生物标志物中,评估脑淀粉样蛋白沉积的淀粉样蛋白-PET和评估葡萄糖代谢的 $^{18}\text{F}$ -FDG-PET提供了有价值且互补的信息,Chételat<sup>[28]</sup>研究发现,淀粉样蛋白-PET可以以标准化的方式在体内检测淀粉样变,并对AD具有很高的阴性预测价值。与淀粉样蛋白脑脊液生物标志物相比,淀粉样蛋白-PET用于确定病理位置和程度,并检测早期淀粉样蛋

白早期积累的脑区和随时间的变化。在疑似AD患者的诊断检查中,淀粉样蛋白-PET应优先于脑脊液生物标志物,因为其在诊断方面提供了更大的帮助<sup>[29]</sup>。Schindler等<sup>[30]</sup>采用匹兹堡化合物B的淀粉样蛋白-PET测量脑淀粉样蛋白负荷,利用纵向数据将平均皮质标准化摄取值比转化为时间尺度,以预测认知正常的脑淀粉样病患者的何时会出现AD症状,发现散发性AD出现症状的年龄与个体达到淀粉样蛋白积累临界点的年龄密切相关。

3.1.3 tau蛋白-PET Malpetti等<sup>[31]</sup>研究了体内tau病理、神经炎症和脑萎缩的基线评估如何预测AD病理患者的纵向认知变化,结论是颞顶叶tau病理和前颞叶神经炎症可以预测有症状的AD病理患者的认知能力的下降,这表明了PET生物标志物在预测AD的认知能力衰退方面的附加价值,超过了脑萎缩的MRI测量和人口统计学数据。PET的分子成像允许在体内可视化和跟踪AD和MCI的病理生理变化,并揭示了AD和MCI中A $\beta$ 、tau蛋白和神经炎症之间复杂的相互作用,并有助于阐明这些作用在多大程度上是正常衰老过程的一部分,或者他们是否代表了一个独特的病理生理过程,其还评估了神经病理区域沉积的模式及其与认知能力下降、疾病进展以及最终的神经退行性病变的关系<sup>[32]</sup>。具有预测疾病进展和临床表现价值的生物标志物在AD的早期发现中是很重要的。其中通过液体和成像标记物来分析AD,发现tau蛋白-PET最能预测认知能力下降<sup>[33]</sup>。

#### 3.2 单光子发射计算机断层扫描

AD除了典型的神经病理学特征,如淀粉样斑块和神经原纤维缠结外,还与多个脑区域的区域脑血流减少有关<sup>[34]</sup>,rCBF通过自动调节来反映神经元的突触活动,消耗了大部分葡萄糖传递的能量,单光子发射计算机断层扫描(single-photon emission computed tomography, SPECT)可以帮助我们对AD的局部脑血流灌注进行研究,进而评估局部脑功能。虽然SPECT比PET成像时间较长,图像分辨率较差,但成本低,示踪剂易于获取,因此在国内临床实践中得到广泛应用<sup>[35]</sup>。SPECT进行区域脑血流成像的典型AD模式中,颞顶叶、海马区、后扣带区和楔前叶区出现明显灌注不足,在这些区域中,右侧持续地减少<sup>[36]</sup>。研究表明,结合 $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT的多模态成像有助于临床鉴别路易体痴呆症和老年痴呆症,并检测在路易体痴呆症和老年痴呆症患者中同时存在的路易相关和AD病理<sup>[37]</sup>。

MCI是国际公认的AD的前驱期,通过使用SPECT来了解MCI患者的时钟绘制测试与血流减少之间的关系,发现MCI患者的大脑区域,包括尾状核、额叶、顶叶、颞叶、以及大脑皮质和小脑的rCBF降低,后来发展为痴呆的患者rCBF下降得更明显,时钟图上的低分数和错误与AD前驱期关键区域的脑血流减少相对应<sup>[38]</sup>。典型早期

AD脑血流灌注SPECT会出现双侧楔前叶、后扣带回及顶叶联合区rCBF的降低,可呈不对称性。近期有研究利用简易Z-Score成像系统(eZIS)对脑血流灌注SPECT图像进行分析,应用eZIS中的严重程度、范围、比率3个指标值对早期AD患者和健康人进行脑血流灌注SPECT自动化分析,结果显示eZIS辅助脑血流灌注SPECT分析在早期AD诊断中有较高的应用价值<sup>[39]</sup>。

3.3 磁共振波谱

磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是近年来一种新型的高科技影像学检查方法,采用磁共振波谱成像等非侵入性技术,可以提高AD的诊断准确性<sup>[40]</sup>。人类的大脑有很高的能量需求,才可以持续地支持健康的神经元活动和认知活动,脑能量代谢(brain energy metabolism, BEM)的中断可能导致早期神经病理改变。有研究对19名遗忘性轻度认知障碍(amnestic mild cognitive impairment, aMCI)参与者进行认知评估和7-特斯拉超高场(UHF)磁性强度<sup>31</sup>PMRS扫描发现,BEM指数越高,记忆的认知能力越低,这种反比关系表明在aMCI中,神经元能量标记物与认知之间存在关联<sup>[41]</sup>。氧化应激在AD的发病机制中起着重要作用,海马谷胱甘肽(glutathione, GSH)的显著消耗与AD患者的认知功能障碍相关。Shukla<sup>[42]</sup>等采用多核MRS技术研究正常对照、MCI

和AD海马区抗氧化剂GSH和组织pH变化,结果显示与对照组相比,AD大脑海马中GSH消耗和pH增加,该结果为在AD发病机制中海马GSH和pH水平的代谢改变提供了进一步的证据,有助于MCI和AD的早期诊断。质子磁共振波谱可以揭示人类体内大脑生物化学的变化,常染色体显性AD突变的携带者可能在临床症状出现之前就出现代谢物水平的变化。有研究采用质子磁共振波谱对16名无认知症状或轻度症状的常染色体显性AD突变携带者和11名非携带者成像,与非携带者相比,突变携带者在左前扣带回前膝部的N-乙酰天冬氨酸和谷氨酰胺水平显著降低,楔前叶N-乙酰天冬氨酸的水平较低,而肌醇和胆碱水平较高,这些区域肌醇水平的增加与痴呆发病预期年龄的增加有关<sup>[43]</sup>。

4 结论与展望

现代神经影像学技术的发展提高了对AD诊断和鉴别诊断的准确性和简便性,有利于早期发现和诊断AD。以上各种神经成像技术各有优缺点,在临床中我们应该根据患者的病情和实际情况进行选择使用(表1)。

在未来,会有更多新型神经影像学技术应用于AD,对AD的早期诊断、分型会越来越准确,安全性和低成本会得到进一步提升,进而有助于AD患者的早期诊疗、提高患者生活质量。

表1 不同影像学技术在AD的诊断中的价值

影像学种类	价值	优点	缺点
结构影像学	能直观反映大脑病理和解剖结构的变化	普及率高,价格便宜,图像直观易懂	只有发生明显的病理和解剖结构改变时才能发现异常,不利于早期诊断
功能影像学	能发现脑功能活动和脑组织代谢的变化	能在脑组织解剖结构改变前发现脑功能的变化,有利于发现早期AD	特异性低,临床普及率低,价格较高
分子影像学	可以从分子细胞水平了解AD的发病机制及特征,发现疾病早期分子变异和病理改变过程	能够在临床症状出现之前检测到病变的产生,实现疾病的早期预警	不能进行三维成像,系统分辨率较低,价格昂贵

参 考 文 献

[1] SINHA S, THOMOPOULOS SI, LAM P, et al. Alzheimer's disease classification accuracy is improved by MRI harmonization based on attention - guided generative adversarial networks[J]. Proc SPIE Int Soc Opt Eng, 2021, 12088: 120880L.

[2] BANERJEE D, MURALIDHARAN A, HAKIM MOHAMMED AR, et al. Neuroimaging in dementia: a brief review[J]. Cureus, 2020, 12(6): e8682.

[3] 王羊洋,张梦琦,巢惠民,等. 头颅CT平扫在鉴别老年阿尔茨海默病与血管性痴呆患者中的临床应用[J]. 当代医学, 2021, 27(1): 43-45.

[4] 刘静,袁丹丹,王荣品. 阿尔茨海默病患者基于体素形态学的CT和磁共振影像的比较研究[J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(10): 75-76.

[5] CHANDRA A, DERVENOULAS G, POLITIS M, et al. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. J Neurol, 2019, 266(6): 1293-1302.

[6] YU Q, MAI YR, RUAN YT, et al. An MRI-based strategy for differentiation of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2021, 13(1): 23.

[7] 董杰,赵书英,李军,等. 海马萎缩MRI影像分析的临床应用研究[J]. 中国医学装备, 2020, 17(4): 66-70.

[8] TUFAIL AB, MA YK, ZHANG QN. Binary classification of Alzheimer's disease using sMRI imaging modality and deep learning[J]. J Digit Imaging, 2020, 33(5): 1073-1090.

[9] LIAN CF, LIU MX, PAN YS, et al. Attention-guided hybrid network for dementia diagnosis with structural MR images[J]. IEEE Trans Cybern, 2022, 52(4): 1992-2003.

[10] LIAN CF, LIU MX, ZHANG J, et al. Hierarchical fully convolutional network for joint atrophy localization and Alzheimer's disease diagnosis using structural MRI[J]. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell, 2020, 42(4): 880-893.

- [11] KHATRI U, KWON GR. An efficient combination among sMRI, CSF, cognitive score, and APOE  $\epsilon$ 4 biomarkers for classification of AD and MCI using extreme learning machine[J]. *Comput Intell Neurosci*, 2020, 2020: 8015156.
- [12] FENG JW, ZHANG SW, CHEN LN. Extracting ROI-based contourlet subband energy feature from the sMRI image for Alzheimer's disease classification[J]. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*, 2022, 19(3): 1627-1639.
- [13] DASH S, AGARWAL Y, JAIN S, et al. Perfusion CT imaging as a diagnostic and prognostic tool for dementia: prospective case-control study[J]. *Postgrad Med J*, 2022: postgradmedj-2021-141264. DOI: 10.1136/postgradmedj-2021-141264. Epub ahead of print.
- [14] ZHOU Y, SONG ZY, HAN X, et al. Prediction of Alzheimer's disease progression based on magnetic resonance imaging[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(22): 4209-4223.
- [15] AMAEFULE CO, DYRBA M, WOLFGRUBER S, et al. Association between composite scores of domain-specific cognitive functions and regional patterns of atrophy and functional connectivity in the Alzheimer's disease spectrum[J]. *Neuroimage Clin*, 2021, 29: 102533.
- [16] SUN WQ, ZHANG M, ZHANG YY, et al. Brain intrinsic functional activity in relation to metabolic changes in Alzheimer's disease: a simultaneous PET/fMRI study[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2021, 2021: 3467-3470.
- [17] GUAN ZY, ZHANG M, ZHANG YY, et al. Distinct functional and metabolic alterations of DMN subsystems in Alzheimer's disease: a simultaneous FDG-PET/fMRI study[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2021, 2021: 3443-3446.
- [18] MCDONOUGH IM, FESTINI SB, WOOD MM. Risk for Alzheimer's disease: a review of long-term episodic memory encoding and retrieval fMRI studies[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 62: 101133.
- [19] FAZLOLLAHI A, CALAMANTE F, LIANG XY, et al. Increased cerebral blood flow with increased amyloid burden in the pre-clinical phase of Alzheimer's disease[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 51(2): 505-513.
- [20] MCKIERNAN EF, MAK E, DOUNAVI ME, et al. 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(8): 861-866.
- [21] SOMAN S, RAGHAVAN S, RAJESH PG, et al. Relationship between cerebral perfusion on arterial spin labeling (ASL) MRI with brain volumetry and cognitive performance in mild cognitive impairment and dementia due to Alzheimer's disease[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2021, 24(4): 559-565.
- [22] ZHENG WM, CUI B, HAN Y, et al. Disrupted regional cerebral blood flow, functional activity and connectivity in Alzheimer's disease: a combined ASL perfusion and resting state fMRI study[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 738.
- [23] MATSUDA H, SHIGEMOTO Y, SATO N. Neuroimaging of Alzheimer's disease: focus on amyloid and tau PET[J]. *Jpn J Radiol*, 2019, 37(11): 735-749.
- [24] LOTAN E, FRIEDMAN KP, DAVIDSON T, et al. Brain  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET: utility in the diagnosis of dementia and epilepsy[J]. *Isr Med Assoc J*, 2020, 22(3): 178-184.
- [25] MINOSHIMA S, MOSCI K, CROSS D, et al. Brain [F-18]FDG PET for clinical dementia workup: differential diagnosis of Alzheimer's disease and other types of dementing disorders[J]. *Semin Nucl Med*, 2021, 51(3): 230-240.
- [26] BERGERET S, QUENEAU M, RODALLEC M, et al. [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET may differentiate cerebral amyloid angiopathy from Alzheimer's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(5): 1511-1519.
- [27] ROWLEY PA, SAMSONOV AA, BETTHAUSER TJ, et al. Amyloid and tau PET imaging of Alzheimer disease and other neurodegenerative conditions[J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2020, 41(6): 572-583.
- [28] CHÉTELAT G, ARBIZU J, BARTHEL H, et al. Amyloid-PET and  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(11): 951-962.
- [29] RAMUSINO MC, GARIBOTTO V, BACCHIN R, et al. Incremental value of amyloid-PET versus CSF in the diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(2): 270-280.
- [30] SCHINDLER SE, LI Y, BUCKLES VD, et al. Predicting symptom onset in sporadic Alzheimer disease with amyloid PET[J]. *Neurology*, 2021, 97(18): e1823-e1834.
- [31] MALPETTI M, KIEVIT RA, PASSAMONTI L, et al. Microglial activation and tau burden predict cognitive decline in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2020, 143(5): 1588-1602.
- [32] CHANDRA A, VALKIMADI PE, PAGANO G, et al. Applications of amyloid, tau, and neuroinflammation PET imaging to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(18): 5424-5442.
- [33] BUCCI M, CHIOTIS K, NORDBERG A, et al. Alzheimer's disease profiled by fluid and imaging markers: tau PET best predicts cognitive decline[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(10): 5888-5898.
- [34] SONG IU, IM JJ, JEONG H, et al. Possible neuroprotective effects of rasagiline in Alzheimer's disease: a SPECT study[J]. *Acta Radiol*, 2021, 62(6): 784-790.
- [35] NI YC, TSENG FP, PAI MC, et al. The feasibility of differentiating Lewy body dementia and Alzheimer's disease by deep learning using ECD SPECT images[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(11): 2091.
- [36] TAKAHASHI M, TADA T, NAKAMURA T, et al. Efficacy and limitations of rCBF-SPECT in the diagnosis of Alzheimer's disease with amyloid-PET[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2019, 34(5): 314-321.
- [37] MIYAGAWA T, PRZYBELSKI SA, MALTAIS D, et al. The val-

- ue of multimodal imaging with  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT in differential diagnosis of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease dementia[J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 99: 11-18.
- [38] DURO D, CERVEIRA P, SANTIAGO B, et al. Clock drawing test in mild cognitive impairment: correlation with cerebral perfusion in single-photon emission computed tomography[J]. *Neuropsychology*, 2019, 33(5): 617-632.
- [39] 王思飞, 齐永帅, 江英, 等. Z-Score 成像系统辅助脑血流灌注 SPECT 对早期阿尔茨海默病患者的诊断有较高价值[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(7): 1093-1100.
- [40] SHAD KF, SOUBRA W, CORDATO DJ. The auditory afferent pathway as a clinical marker of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 85(1): 47-53.
- [41] DAS N, REN JM, SPENCE JS, et al. Relationship of parieto-occipital brain energy phosphate metabolism and cognition using  $^{31}\text{P}$  MRS at 7-tesla in amnesic mild cognitive impairment[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 222.
- [42] SHUKLA D, MANDAL PK, MISHRA R, et al. Hippocampal glutathione depletion and pH increment in Alzheimer's disease: an in vivo MRS study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 84(3): 1139-1152.
- [43] JOE E, MEDINA LD, RINGMAN JM, et al.  $^1\text{H}$  MRS spectroscopy in preclinical autosomal dominant Alzheimer disease[J]. *Brain Imaging Behav*, 2019, 13(4): 925-932.

责任编辑: 龚学民