



庆祝中国共产党成立100周年
The 100th Anniversary of the Founding of
The Communist Party of China

本期导读 2021 年是中国共产党成立 100 周年,也是“十四五”开局之年、全面建设社会主义现代化国家新征程开启之年。为推进健康中国建设、唱响主旋律、弘扬正能量,更好地展现中国共产党领导下的卫生健康事业历史进程中的重要决策、重大活动及取得的创新成果和辉煌成就,《医学研究杂志》开设“党为人民谋健康的 100 年”专题栏目。该栏目突出展现在中国共产党的正确领导下,我国医学基础、临床、科研工作的重大进展,促进医学领域的学术交流,展示全民健康的美好图景。

阿尔茨海默病(AD)是引起痴呆最常见的疾病,预计到 2050 年中国将有 3000 万 AD 患者。本期专栏推出的论文《磁共振成像在我国阿尔茨海默病早期诊断中的研究发展历程》,阐述了在中国共产党领导下,磁共振成像(MRI)在我国 AD 早期诊断研究中的发展历程与突出贡献。全文从结构磁共振成像、功能磁共振成像、弥散磁共振成像 3 个方面对 MRI 技术在 AD 早期阶段的识别和干预中发挥的重要作用进行了综述。

磁共振成像在我国阿尔茨海默病 早期诊断中的研究发展历程

倪良卉 林 华 韩 璵

摘 要 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),俗称老年性痴呆,是引起痴呆最常见的疾病,也是我国人口老龄化带来的重要问题之一,因其发生率高、预后差给我国社会和家庭带来了沉重负担,因此早期识别和诊断 AD 具有重要的临床意义。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)作为一种无创的神经影像学技术,在 AD 早期阶段的识别和干预中发挥着越来越重要的作用,本文阐述了 20 世纪 90 年代至今 MRI 在我国 AD 早期诊断研究中的发展历程与突出贡献。

关键词 阿尔茨海默病 磁共振成像 早期诊断

中图分类号 R74

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.08.001

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),俗称老年性痴呆,是引起痴呆最常见的疾病,预计到 2050 年,中国将有 3000 万 AD 患者^[1,2]。在中国共产党的领导下,我国卫生健康事业从建国初期的艰难起步到

如今蒸蒸日上,医疗卫生水平得到很大程度提高,健康知识得到普及,老年人的健康问题也越来越受到人们的重视。面对逐年增长的数据和新的挑战,我国医学工作者砥砺前行,在 AD 早期诊断的研究中取得了许多新的进展和突破。从 1985 年底,南方医科大学南方医院黄其鏊教授引进并启用国内第 1 台磁共振成像扫描仪至今, MRI 技术在我国得到了长足的进步,实现了跨越式的发展。从早期模糊不清、传统的单参数氢核成像发展到如今清晰细腻的多参数多核成像,不同类型的 MRI 系统已遍布我国城乡各个医院,在多种疾病的诊断和治疗中发挥着重要作用。这样一种无创、可重复、多参数和高分辨率的影像技术在 AD 早期诊断中的价值也逐渐显现出来,越来越多

基金项目:国家重点研发计划项目(2016YFC1306300);国家自然科学基金资助项目(重点项目)(61633018);重点国际合作研究项目(82020108013)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科(倪良卉、林华、韩璵);100053 北京,国家老年疾病临床医学研究中心(首都医科大学宣武医院)-中国 AD 临床前期联盟(韩璵);100053 北京脑重大疾病研究院阿尔茨海默病研究所(韩璵)

通讯作者:韩璵,教授,博士生导师,电子信箱:hanying@xwh.ccmu.edu.cn

的研究者利用 MRI 技术探究 AD 的早期发病过程。本文将综述 20 世纪 90 年代至今几种主要磁共振成像技术在我国 AD 早期诊断研究中的发展历程与突出贡献。

一、结构磁共振成像

结构磁共振成像 (structural magnetic resonance imaging, sMRI) 能完整反映大脑萎缩和脑室扩大等结构改变,是最早应用于 AD 诊断的 MRI 技术。1998 年,首都医科大学宣武医院神经内科和神经影像科的研究者应用 MRI 线性定量测量方法测量轻度痴呆的 AD 患者、多发脑梗死性痴呆患者和正常老年人的局部额叶、中颞叶及海马结构后提出,局部海马萎缩能够作为 AD 早期诊断的可靠性指标之一^[3]。2009 年我国研究者独创了一种更加简单易行的测量方法,即通过选择固定的图像层面和测量角度测量颞叶及侧脑室体积,为应用结构磁共振早期诊断和发现 AD 提供了一种新的研究方法^[4]。在进入 21 世纪之后,随着 AD 临床前期等概念的提出和早期 AD 研究的深入开展,sMRI 也逐渐被应用到早期 AD 人群的研究中,以期发现这类患者的一些脑区结构变化。2020 年南京医科大学和南京脑科医院合作开展的一项研究发现,轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 患者在双侧海马、海马旁回、杏仁核、右侧苍白球、右侧岛叶和左侧颞中回出现结构性萎缩,而主观认知下降 (subjective cognitive decline, SCD) 患者的灰质萎缩部位主要集中在右侧舌回、右侧楔叶和左侧额叶内侧回^[5]。也有研究发现,不同类型痴呆患者的海马亚区体积的萎缩程度有显著差异,并且与记忆力呈显著相关,由于海马亚区对 AD 病理损伤的易感性不同,在识别早期 AD 时,评估海马亚区的体积可能在一定程度上优于海马总体积^[6]。近年来,随着计算机网络技术的高速发展,基于算法的计算机辅助诊断技术逐渐被应用到神经影像图像的识别、分类和处理中。2020 年 6 月,我国多家研究院所和医院合作在《Advanced Science》杂志上发文,首次将一种深度学习模型 (3D attention network, 3DAN) 与 sMRI 相结合对 AD 早期发病过程进行研究,经过研究评估发现,3DAN 模型在预测 MCI 患者进展为 AD 方面有着较强的有效性,其准确率可达 72%。同时,该研究结果也表明,sMRI 的相关测量指标的确是一种有效的、具有普遍推广和应用潜力的神经影像学指标^[7]。

二、功能磁共振成像

功能磁共振成像一般是指血氧水平依赖功能磁

共振成像 (bold oxygen level dependent - functional MRI, BOLD fMRI), 分为任务态 fMRI 和静息态 fMRI。任务态 fMRI 是指在给予受试者一定的实验任务刺激的同时进行信号采集,分析任务状态中每个脑区的功能状态。静息态 fMRI 是指在受试者处于放松状态、闭眼并且尽可能避免任何系统性思维活动的情况下检测大脑的自发性活动^[8]。1996 年李恩等在中国首次报道了 fMRI,随着该技术的不断进步与完善,fMRI 在 AD 早期诊断中的应用也得到了快速发展。2004 年,北京大学和中国科学院心理研究所的多位研究者合作,将神经心理测定和任务态 fMRI 检查相结合研究 MCI 患者的记忆功能,结果进一步验证了 MCI 患者的记忆功能已发生损害的结论,并且提示记忆相关的 fMRI 检查与认知神经心理学结合能为早期诊断 AD 提供有力的参考依据^[9]。近年来,fMRI 技术也被逐渐应用于 SCD 人群中以致力于发现 SCD 患者的脑功能变化。2019 年,南京大学医学院附属鼓楼医院开展了一项研究,采用嗅觉刺激任务态 fMRI 探究 SCD 患者与正常老年人的嗅觉脑区激活差异,结果提示,内嗅皮质等初级嗅觉皮质的活动改变可作为早期评价 SCD 患者神经环路损伤的生物学标志物^[10]。

由于静息态 fMRI 不需要被试执行特定任务,可操作性好,该项技术在 AD 的早期研究中应用得更为广泛。2011 年李坤成教授团队应用静息态 fMRI 对 MCI、AD 和健康对照 (normal control, NC) 组的自发性脑活动的空间模式进行研究,结果发现 AD 和 MCI 患者在额叶、颞叶和顶叶的不同脑区表现出异常的低频振幅值 (一项在静息态磁共振中广泛应用、可以对脑局部情况进行观测的指标)。该研究还发现,扣带回后部的低频振幅值是这 3 组间差异最明显的脑区,呈现出 NC > MCI > AD 的模式^[11]。值得一提的是,静息态 fMRI 由于能够反映人脑的自发神经活动,已经成为神经科学和神经精神疾病领域常用的研究技术。自 2005 年 Salvador 等^[12]利用静息态 fMRI 首次构建了静息状态下正常被试的大脑功能网络,我国研究者也尝试将大脑功能网络的概念与图论和拓扑原理相结合应用到 AD 的病因探究和早期诊断中。近年来有几项重要研究发现,SCD、MCI、AD 患者相比于健康人在某些脑网络的功能连接中存在差异,主要包括默认网络、记忆网络和执行网络等,并且,MCI 患者在额叶、颞叶、边缘叶和顶叶等脑区的一些拓扑性质也发生了变化^[13,14]。fMRI 的出现突破了以往仅从形

态学角度研究脑功能的局限性,开启了在清醒状态下对人脑高级活动进行研究的新阶段,伴随着新的设备和脑网络分析方法的出现,fMRI 更是为 AD 的早期诊断和疗效评价等提供了重要的辅助工具,对早期诊断 AD 具有重要的指向作用。

三、弥散磁共振成像

弥散磁共振成像包括弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)和弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)。国内于 20 世纪 90 年代中期引进 DWI 技术并在临床上推广应用,经过 20 多年的发展,DWI 已经成为比较简单和基础的功能影像成像技术,在我国神经疾病的研究中得到了广泛应用^[15]。磁共振弥散加权成像能够反映脑组织细胞内外水分子弥散运动变化,常用参数是表现弥散系数(apparent dispersion coefficient, ADC),可用来评价单位时间内水分子位移运动的范围和速度。2005 年,我国有研究者发现,仅仅出现海马的 ADC 增高可以作为诊断早期 AD 较敏感的指标,而同时出现海马及颞顶联合区的 ADC 增高可作为诊断 AD 较为敏感的指标,这项研究结果与已证实的 AD 病理改变进程相一致^[16]。进一步研究发现,与健康对照组比较,遗忘型轻度认知功能障碍(amnesic mild cognitive impairment, aMCI)患者的 ADC 值在左侧边缘叶也有显著升高,而 AD 患者出现显著改变的脑区主要集中在双侧海马、中扣带回、右侧海马旁回和额颞叶^[17]。

DTI 的概念是在 DWI 基础上发展而来的,相对于 DWI 在 AD 中的应用也更为广泛,DTI 主要通过定量分析水分子弥散的各向异性,显示脑白质纤维束走行、观察白质纤维束的完整性和空间方向性等。作为磁共振成像技术的一项重大突破,DTI 是目前唯一能够对活体人脑内的白质纤维结构进行非侵入性检测的影像技术。自 1994 年 DTI 首次被引入到磁共振领域后,这项技术在我国研究 AD 患者脑白质研究方面得到了迅速发展。最常用的 DTI 参数包括各向异性分数(fractional anisotropy, FA)和平均弥散系数(mean diffusivity, MD)。早年国内对于 DTI 在 AD 早期诊断中的研究主要集中在脑白质纤维的改变上。自 2007 年, Hagmann 等首次采用弥散磁共振成像技术构建了基于确定性纤维跟踪的大脑结构网络后,我国研究者也开始利用 DTI 研究 AD 患者人脑结构网络的组织模式。国内的相关研究虽然正处于起步阶段,但近年来也取得了一些突破性的进展。2010 年,贺永教授和林庆波教授团队通过 DTI 技术构建大脑

白质结构网络进行图论理论分析并在《Journal of Neuroscience》杂志上发文,首次证实 AD 患者大脑中白质结构网络的拓扑属性已发生异常改变^[18]。2018 年笔者团队分别与北京理工大学和北京师范大学合作开展了两项基于 DTI 技术的大脑结构网络研究,并在《Theranostics》和《Radiology》杂志上发表了相关研究成果。结果发现,富人俱乐部(rich club, RC)结构在 aMCI 和 AD 患者中已经发生异常改变,而在 SCD 患者中尚且正常,并且这种异常改变最初发生于富人俱乐部的非核心节点而后发展到核心节点。但分析大脑白质结构网络拓扑参数时却发现,与认知正常的对照组比较,SCD 患者的全局效率、局部效率和核心节点之间的连接强度均下降,表明基于 DTI 构建的大脑白质结构网络在 AD 病程的不同阶段变化不一,提示未来可以进一步研究其作为评估 AD 早期患者大脑微观结构异常指标的作用^[19]。

四、展 望

MRI 在我国医学领域的应用经历了近 40 年的发展历程,在中国共产党的领导下和我国医疗工作者的努力下,每年都有许多新的基础和临床研究成果被引入 AD 早期诊断研究中,不仅研究方向和内容越来越丰富,MRI 检查与临床实践的结合也越来越紧密。2021 年是中国共产党成立 100 周年,建党百年,初心不改,在健康中国行动全面推进、国民健康素养水平大幅提升的今天,老年人的健康问题被高度重视,提升我国老年人的生活质量和健康水平是全面推行健康中国政策的重要一步,而 AD 是老年群体中发生率最高的疾病之一,伴随着 MRI 技术的不断发展,相信未来我国医学工作者在 AD 早期诊断、早期治疗方面一定会取得更大进步。

参考文献

- 1 Jia LF, Du YF, Chu L, *et al.* Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671
- 2 杨青,贾杰. 阿尔茨海默病相关指南及专家共识解读——全周期康复新视角[J]. *中国医刊*, 2021, 56(1): 22-27
- 3 董会卿,颜振瀛,李坤成,等. MRI 线性测量局部脑萎缩对早期阿尔茨海默病的诊断意义[J]. *中华神经科杂志*, 1998, 31(2): 92-94
- 4 任振东,赵鑫福,王丽艳,等. 一种新的阿尔茨海默病结构磁共振测量方法的分析[J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29(22): 2944-2945
- 5 Chen S, Xu W, Xue C, *et al.* Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in mild cognitive impairment and subjective cognitive decline using activation likelihood estimation[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 77(4): 1495-1512

- 6 Li M, Huang L, Yang D, *et al.* Atrophy patterns of hippocampal subfields in T2DM patients with cognitive impairment[J]. *Endocrine*, 2020, 68(3): 536–548
- 7 Jin D, Zhou B, Han Y, *et al.* Generalizable, reproducible, and neuroscientifically interpretable imaging biomarkers for Alzheimer's disease[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7(14): 2000675
- 8 van Dijk JA, Fracasso A, Petridou N, *et al.* Linear systems analysis for laminar fMRI: evaluating BOLD amplitude scaling for luminance contrast manipulations[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 5462
- 9 王荫华, 白静, 翁旭初, 等. 轻度认知障碍患者记忆力的功能磁共振研究[J]. *中国康复理论与实践杂志*, 2004, 10(3): 132–134
- 10 吴思楚, 陆加明, 王军霞, 等. 基于功能 MRI 研究主观认知下降患者初级嗅觉皮层的神经活动[J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(8): 678–684
- 11 Wang Z, Yan C, Zhao C, *et al.* Spatial patterns of intrinsic brain activity in mild cognitive impairment and alzheimer's disease: a resting-state functional MRI study[J]. *Human Brain Mapping*, 2011, 32(10): 1720–1740
- 12 Salvador R, Suckling J, Coleman MR, *et al.* Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain[J]. *Cereb Cortex*, 2005, 15(9): 1332–1342
- 13 Chen HF, Sheng XN, Luo CM, *et al.* The compensatory phenomenon of the functional connectome related to pathological biomarkers in indi-

- viduals with subjective cognitive decline[J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 21
- 14 Chen Y, Yan H, Han Z, *et al.* Functional activity and connectivity differences of five resting-state networks in patients with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2016, 13(3): 234–242
- 15 雷鹰, 李杰惠, 赵恒飞, 等. 探究 DWI 及 MRI 动态增强扫描对宫颈癌同步放化疗疗效的评估价值[J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4(18): 139–141
- 16 钱丽霞, 祁吉, 尹建忠, 等. Alzheimer 病和轻度认知障碍的扩散加权成像研究[J]. *放射学实践杂志*, 2005, 20(7): 565–568
- 17 Zhang B, Zhang JG, Zhao H, *et al.* Evaluation of apparent diffusion coefficient mappings in amnesic mild cognitive impairment using an image analysis software brain search[J]. *Acta Radiol*, 2011, 52(10): 1147–1154
- 18 Lo CY, Wang PN, Chou KH, *et al.* Diffusion tensor tractography reveals abnormal topological organization in structural cortical networks in Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(50): 16876–16885
- 19 Yan T, Wang W, Yang L, *et al.* Rich club disturbances of the human connectome from subjective cognitive decline to Alzheimer's disease[J]. *Theranostics*, 2018, 8(12): 3237–3255

(收稿日期: 2020–10–24)

(修回日期: 2021–07–18)

(接第 7 页)

- 21 Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, *et al.* Are blood transfusions associated with greater mortality rates? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients study[J]. *Anesthesiology*, 2008, 108(1): 31–39
- 22 Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, *et al.* The CRIT Study: anemia and blood transfusion in the critically ill – current clinical practice in the United States[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(1): 39–52
- 23 Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, *et al.* Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(3): 858–873
- 24 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock[J]. *New Engl J Med*, 2001, 345(19): 1368–1377
- 25 Rosland RG, Hagen MU, Haase N, *et al.* Red blood cell transfusion in septic shock – clinical characteristics and outcome of unselected patients in a prospective, multicentre cohort[J]. *Scand J Trauma Resuscitat Emerg Med*, 2014, 22: 14
- 26 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(3): 486–552
- 27 Holst LB, Haase N, Wetterslev J, *et al.* Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock[J]. *New Engl J Med*, 2014, 371(15): 1381–1391
- 28 Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, *et al.* A randomized trial of protocol-based care for early septic shock[J]. *New Eng J Med*, 2014, 370(18): 1683–1693
- 29 Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, *et al.* Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 10(10): Cd002042

- 30 Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, *et al.* A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group[J]. *New Engl J Med*, 1999, 340(6): 409–417
- 31 Rygård SL, Holst LB, Wetterslev J, *et al.* Long-term outcomes in patients with septic shock transfused at a lower versus a higher haemoglobin threshold: the TRISS randomised, multicentre clinical trial[J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(11): 1685–1694
- 32 Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, *et al.* Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery[J]. *New Engl J Med*, 2015, 372(11): 997–1008
- 33 Bergamin FS, Almeida JP, Landoni G, *et al.* Liberal versus restrictive transfusion strategy in critically ill oncologic patients: the transfusion requirements in critically ill oncologic patients randomized controlled trial[J]. *Cri Care Med*, 2017, 45(5): 766–773
- 34 Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, *et al.* Anemia and blood transfusion in critically ill patients[J]. *JAMA*, 2002, 288(12): 1499–1507
- 35 Sakr Y, Lobo S, Knuepfer S, *et al.* Anemia and blood transfusion in a surgical intensive care unit[J]. *Cri Care*, 2010, 14(3): R92
- 36 Jensen LS, Puhó E, Pedersen L, *et al.* Long-term survival after colorectal surgery associated with buffy-coat-poor and leucocyte-depleted blood transfusion: a follow-up study[J]. *Lancet*, 2005, 365(9460): 681–682
- 37 Deans KJ, Minneci PC, Suffredini AF, *et al.* Randomization in clinical trials of titrated therapies: unintended consequences of using fixed treatment protocols[J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(6): 1509–1516

(收稿日期: 2021–04–01)

(修回日期: 2021–04–12)