

## 阿尔茨海默病的影像学诊断进展

王新艳 管一暉

**【摘要】** 阿尔茨海默病(AD)已经成为我国和发达国家严重影响老年人生活质量的神经系统疾病,如何防治是目前脑科学领域研究的重点。神经影像学技术(如PET、MRI等)的飞速发展,使人类实现了无创条件下对脑进行结构描述和功能定位,为人类研究认知功能、认知障碍及其发病机制提供了必要的技术手段,也使得这类研究的多层次、跨学科结合成为可能。该文就神经影像学技术对AD的诊断进展进行简要概述。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 正电子发射断层显像术; 磁共振成像

**The advancement in Alzheimer disease of imaging diagnosis** WANG Xin-yan, GUAN Yi-hui. Department of PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China  
Corresponding author: GUAN Yi-hui, Email: guanyihui@hotmail.com

**【Abstract】** Alzheimer disease (AD) is one of the neurodegenerative disorders that deteriorate the life quality of the elderly in China and developed countries. Prevention and treatment of AD are the focal point in the study of brain science. In recent years, the rapid development of medical imaging technology enables us to get functional orientation and structure description of brain noninvasively and provides a substantial basis for studies of cognition, cognitive impairment, and pathogenesis. It also makes such multi-tiered research and trans-subject combination possible. The progress in AD of imaging technology is briefly reviewed in this article.

**【Key words】** Alzheimers disease; Positron emission tomography; Magnetic resonance imaging

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是最常见的老年性痴呆, 占所有老年性痴呆患者的50%~70%, 是以渐进性记忆障碍、认知功能障碍、人格改变及语言障碍等神经精神症状为特征的慢性、进行性、中枢神经系统变性疾病。AD影响着约5%的65岁以上人群, 85岁以上人群其发病率超过50%。患病人数20年后将会翻一倍, 全球痴呆患者人数有明显递增趋势, 以发展中国家增长速度最快。2010年全球用于痴呆的治疗费用达6040亿, 国际AD研究中心预测, 到2030年该项开支会增加85%<sup>[1]</sup>。鉴于我国老龄化人口在未来大幅增长, 2050年60岁以上人口数将翻一番。目前我国AD患病人数已超过600万人, 若无有效地诊治手段, AD将会给社会、家庭带来沉重的精神和经济负担<sup>[2]</sup>。

这种无法治愈的、神经退行性疾病是由德国精神病学及神经病理学医生Alois Alzheimer发现并以他的名字命名的, 在通过对AD患者脑组织的病理

研究中, Alzheimer指出AD的病理基础为老年斑(senile plaque)和神经纤维缠结(neurofibrillary tangle)<sup>[3]</sup>。老年斑和神经纤维缠结的物质基础均由异常蛋白的沉积而形成, 组成老年斑的 $\beta$ 淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -peptide, A $\beta$ ), 组成神经纤维缠结的蛋白称为tau蛋白, 这两种物质结合而形成不相溶的神经纤维缠结和老年斑且破坏神经元, 从而影响脑部功能性质的改变。同时, AD患者脑内神经递质活性下降, 脑胆碱能神经元的退变以及皮质和海马乙酰胆碱的减少是AD的突出特征。在实际临床诊断中, AD诊断主要依赖临床检查和神经心理学测试, 由于缺乏客观的生物学标志, 其诊断准确率仅为74%~86%<sup>[4]</sup>, 因此有必要寻找可靠的神经影像学指标以对AD甚至对早期AD做出正确诊断。

神经影像学技术PET、MRI等的飞速发展, 使人类实现了在无创条件下对脑进行结构描述和功能定位, 为人类研究认知功能、认知障碍及其神经机制提供了必要的技术手段, 也使得这类研究的多层次、跨学科结合成为可能。近年来, 在AD的临床诊断上, 科学家们深刻认识到仅凭行为检测标准

不能满足对 AD 患者的早期预测和干预治疗, 于是提出了借助 MRI、PET 等分子影像学技术建立新的 AD 临床诊断标准。在此背景下, AD 的神经影像学研究得到广泛关注, 其目的在于实现对 AD 的早期预测、药物开发与干预。

## 1 MRI 技术

近年来, 各种 MRI 技术被越来越多地用于 AD 的研究和临床辅助诊断, 逐步形成了新的研究热点。这类研究的一个重要目的就是实现 AD 的早期预测和干预。因此, 研究者们希望从各种磁共振数据中看到或挖掘出 AD 患者(在还没有明显临床表现时)的一些早期神经影像学特征。

### 1.1 结构磁共振成像(structural magnetic resonance imaging, sMRI)

在 sMRI 的分析中, 主要是从脑形态学的角度出发, 考察脑区结构或者脑组织成分(灰质、白质和脑脊液)的变化, 对脑区的体积、形状、位置或者脑组织成分的密度和体积, 或脑皮层的表面积、厚度和曲率等进行定量分析, 这种客观量化的分析为人类精确认识脑结构、刻画不同组间的脑结构差异提供了必要的手段, 也为临床诊断提供了必要的科学依据。近年来, 对结构成像的分析已经不仅仅停留在对各脑区不同组织成分的孤立刻画上, 而是将脑作为一个整体, 分析结构网络、各脑区成分变化的相关性等。因此, 这是必须注意的研究趋势。Karas 等<sup>[5-7]</sup>基于 AD 患者和正常人的 sMRI 数据, 利用优化的基于体素的形态测量学方法对 AD 患者的灰质萎缩状况作了深入的分析, 结果表明, AD 患者的灰质在海马、颞极、脑岛、尾状核头和丘脑内侧等部位发生明显的萎缩, 而在感觉运动区、枕极和小脑等区域也有分散性的萎缩; 从全局来看, AD 患者的灰质体积在左半球的颞叶萎缩更为明显, 而且 AD 患者的整体灰质体积与正常人相比下降了 12.3%。Chételat 等<sup>[8]</sup>利用纵向基于体素的形态测量学方法跟踪研究了轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者的灰质变化情况, 通过对转换为 AD 患者和没有转换为 AD 患者的比较分析, 考察 AD 的病理发展过程, 结果表明, 转换为 AD 的 MCI 患者初期在海马、海马旁回、舌回和梭状回的灰质有所减少, 18 个月后, 所有 MCI 患者在颞叶新皮层、海马旁回、眶额、顶下小

叶和左侧丘脑的灰质发生了萎缩。但相对于非转换患者, 转换为 AD 的患者在海马、颞下回、颞中回、后扣带回和楔前叶的灰质萎缩更为显著。Shi 等<sup>[9]</sup>研究发现, 在 MCI 患者 [简易智能状态检查量表(mini mental state examination, MMSE)平均得分 25] 中海马体积减少 10%~15%, 在 AD 患者中(MMSE 平均得分 20) 海马体积减少 20%~5%, 这说明对内侧面颞叶的测量对早期诊断 AD 和 MCI 具有重要意义。

### 1.2 功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)

fMRI 是通过血氧水平依赖性测量来测定血流量、血氧饱和度的变化, 以反映脑激活状态、脑功能的变化, 对 AD 的早期诊断有重要意义。fMRI 数据通常有两大类: 静息态 fMRI 和基于特定认知任务的 fMRI。所谓静息态 fMRI 研究都要求被试者在扫描过程中注视屏幕中央的十字或者闭上眼睛处于休息状态。因此, 静息态 fMRI 研究能够揭示由大脑自身引发的神经元自发活动, 进而有助于探讨脑区间自发活动的同步性以及大脑中存在的自发功能神经网络, 观察在没有特定输入或者输出的情况下神经元的自发活动。赵彬等<sup>[10]</sup>应用静息态 fMRI 低频振幅的方法对 AD 基线脑活动变化进行研究发现, 静息状态下 AD 组患者右侧海马及海马旁回、左额下回、双侧小脑后叶脑区低频振幅值较正常组增高, 差异具有统计学意义。在 AD 静息态功能连接网络研究中, 通过选取海马作为种子区域, 观察 AD 患者海马区与其他脑区功能连接发现, AD 患者的海马与很多其他脑区(如额叶)的功能连接中断<sup>[11-12]</sup>。由于 AD 患者行为上最显著的特征是记忆损伤, 因此, 大部分基于任务的 fMRI 的 AD 研究都集中在观察 AD 患者记忆编码和检索的神经机制。Remy 等<sup>[13]</sup>研究组结合 MRI 和 fMRI 技术对 AD 患者的词汇情景记忆编码和检索的神经机制以及受损脑功能和脑结构关系进行了深入观察, 研究发现, 与正常人相比, AD 患者在内侧面颞叶、顶下和颞上相关皮层不仅灰质显著萎缩, 而且在编码和识别任务中激活也显著降低。此外, 在相同的脑区, 记忆识别任务引起的 fMRI 活动与海马灰质体积呈正相关。AD 患者除了记忆损伤显著外, 其他认知功能同样受到不同程度的影响。

### 1.3 扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)

以往对 AD 的研究主要集中在灰质的病理及代

谢功能改变。而病理学研究发现,白质病变在AD的发病过程中也起着很重要的作用<sup>[14]</sup>。通过DTI定量测定不同白质区域的部分各向异性(fractional anisotropy, FA)和平均扩散率(mean diffusivity, MD)发现,AD患者FA下降或MD升高的区域主要集中在胼胝体、额叶、顶叶、颞叶、纵束、扣带回、枕叶等区域,表明这些区域在AD早期存在白质微结构改变、髓鞘损伤和丢失或纤维数量减少<sup>[15-17]</sup>。Nakata等<sup>[18]</sup>对AD患者的后扣带回纤维束研究发现,AD患者后扣带回纤维束MD明显高于正常组,FA明显低于正常组,提示AD病变组织脑白质水分子运动和组织的各向异性均受限制。其研究结果与神经病理学数据吻合,即AD患者脑白质中的髓鞘、轴索和少突神经胶质细胞部分被破坏。因此测量MD和FA可以用于监测AD患者的疗效和反映病情的进展。Ringman等<sup>[19]</sup>研究发现,在家族性AD基因携带者出现临床症状之前,脑白质区的FA就已经下降,在早期家族性AD患者中,穹窿柱的FA明显降低提示,FA测量对早期诊断散发的AD人群有指导意义。在应用全脑DTI研究MCI、轻度AD时发现,MCI患者与轻度AD患者在近乎相同的位置存在白质完整性受损,尤其是在前连合层面后方多处白质FA明显下降,且与形态学观察到的颞叶皮质萎缩相吻合。同时,研究显示,在MCI患者、轻度AD患者的内囊皮质丘脑束、丘脑皮质连合(丘脑上、下脚)均出现FA明显下降,而且位于后部白质的深部纤维束,如上纵束、后扣带回束均受到影响,反映了在早期AD患者皮层认知系统对胆碱能传导通路受损的易感性升高,同时也提示了此区域的进行性损害<sup>[20]</sup>。

#### 1.4 磁共振光谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)

MRS是一种能够测量活体脑内某些化学物质的功能性成像技术,MRS主要对<sup>1</sup>H质子和<sup>31</sup>P感兴趣。<sup>1</sup>H-MRS可产生一个含肌醇、N-乙酰门冬氨酸(N-acetyl aspartic acid, NAA)、胆碱和肌酐的光谱。这些化学物质可提供神经元脱失,细胞膜磷脂和细胞能量代谢的信息,NAA信号最能反映神经元的情况,因为胶质组织不含这种氨基酸,因此,可间接测量神经元数量,用MRS检查测量NAA光谱峰值与肌酐峰值的比率可计算局部脑区神经元脱失数。Jessen等<sup>[21]</sup>研究了98例AD、32例非

AD型的痴呆患者和136例MCI患者的左内侧颞叶,结果显示,AD组与正常对照组和MCI组相比,NAA显著减低。Wang等<sup>[22]</sup>对AD组、MCI组和正常对照组(每组各16例)的研究发现,3个受试组海马区的NAA/肌酐值、肌醇/肌酐值和肌醇/NAA值有显著差别,而后扣带回区的肌醇/NAA值,AD组和MCI组、正常对照组有显著差别。AD组和MCI组的肌醇/NAA值与MMSE评分显著相关。研究者认为,海马和后扣带回的肌醇/NAA值可以用来鉴别AD和MCI,而且肌醇/NAA值与认知能力的下降密切相关。

此外,磁共振灌注加权成像(perfusion weighted imaging, PWI)能够显示AD患者颞顶叶灌注减少,DWI通过水分子的弥散运动反映组织损伤的程度和范围等,MRI技术可以作为诊断AD的显像手段,但是MRI常规检查由于诊断的灵敏度和特异度较低,仅能用于粗略评价大脑的萎缩程度并对引起痴呆的其他疾病,如常压性脑积水、血管性痴呆(vascular dementia, VD)和颅内肿瘤等进行排除,在中晚期AD患者的鉴别诊断中有一定的价值,在AD的早期诊断中价值不大。DWI在诊断早期AD中的作用还有待通过更大样本、更大范围的研究证实。此外,各种单一的MRI检查方法在AD早期诊断中都有一定的局限性,综合应用多种检查技术不仅可以从形态学的角度还可以从功能代谢MRI的角度对AD进行深入研究,并可以提高对AD早期甚至临床前期AD诊断的灵敏度及特异度。

## 2 PET技术

### 2.1 PET放射性显像剂

PET具有图像质量好、灵敏度和分辨率高、适用面广等特点,可做身体冠状面、矢状面和横断面的三维显示。现有的PET/CT是将PET功能成像技术与CT的解剖学技术应用到一起,使之在显示器官或者组织的结构和功能上更加清晰。在活体人脑中尽早地发现典型的AD样病理物质是早期诊断AD的关键。近年来,针对有关这类病理物质特别是A $\beta$ 聚合物的脑PET显像的研究越来越成熟了。特异性A $\beta$ 示踪剂的寻找和效果检验是PET诊断技术的关键,有部分示踪剂已经进行了活体内的临床应用研究,显示出良好的诊断特性。临床上最常用的A $\beta$ 显像剂为(N-甲基-<sup>11</sup>C)-2-(4'-甲基氨基苯)-6-

羟基苯并噻唑 ((N-methyl- $^{11}\text{C}$ )2-(4'-methylamino-phenyl)-6-hydroxybenzothiazole,  $^{11}\text{C}$ -PIB), 其对  $\text{A}\beta$  的亲合力高, 从脑中的清除快, 脂溶性适中, 所以  $^{11}\text{C}$ -PIB 作为  $\text{A}\beta$  PET 首选显像剂已应用于很多研究中<sup>[23-24]</sup>。通过研究 2-(1-{6-[(2-[ $^{18}\text{F}$ ]-乙基)(甲基)氨基]-2-萘基}亚乙基)丙二腈(2-(1-{6-[(2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl}ethylidene)malononitrile,  $^{18}\text{F}$ -FDDNP)发现<sup>[25]</sup>, 与正常人相比, AD 患者在内嗅皮层、视觉皮层、颞下回区域的  $^{18}\text{F}$ -FDDNP 代谢增高, 这种差异与 MMSE 评分有显著的相关性。 $^{18}\text{F}$ [4-[2-(4-{2-(2-[2-(2-氟-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基)-苯基]-乙烯基)-苯基]-甲基-胺 ( $^{18}\text{F}$ {4-[2-(4-{2-(2-[2-(2-fluoro-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy)-phenyl)-vinyl]-phenyl}-methyl-amine,  $^{18}\text{F}$ -AV-1)和[(E)-4-(2-(6-(2-(2-(2- $^{18}\text{F}$ -氟代乙氧基)乙氧基)乙氧基)吡啶-3-yl)乙烯基)-N-甲基苯胺][(E)-4-(2-(6-(2-(2-(2- $^{18}\text{F}$ -fluoroethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)vinyl)-N-methyl benzenamine,  $^{18}\text{F}$ -AV-45]<sup>[26-27]</sup>显像剂都是小分子芳香基及烷基的衍生物, 竞争相同的  $\text{A}\beta$  结合位点, 与  $\text{A}\beta$  有相同的亲合力, 而且这两种显像剂现在正处于临床 III 期的试验阶段。

## 2.2 PET 放射性显像剂的应用

$^{11}\text{C}$ -PIB 在国外已进入临床应用, 复旦大学附属华山医院 PET 中心已成功应用于临床, 是目前诊断 AD 的主要有效显像剂。Tolboom 等<sup>[28]</sup>研究表明, 与研究较多的  $^{18}\text{F}$ -FDDNP 比较,  $^{11}\text{C}$ -PIB 是一种良好的  $\text{A}\beta$  显像剂, 其具有很好的灵敏度(100%)和特异度(95%),  $^{18}\text{F}$ -FDDNP 灵敏度和特异度分别为 67%和 53%,  $^{11}\text{C}$ -PIB 能够直观、准确评价  $\text{A}\beta$  沉积情况, 更有利于评价  $\text{A}\beta$  的细微变化(如 AD 严重程度评价), 是一种有潜力的 AD 诊断标志物, 复旦大学附属华山医院 PET 中心对  $^{11}\text{C}$ -PIB 进行全面研究, 并取得相似结论<sup>[29]</sup>。Hong 等<sup>[30]</sup>合成的 4-N-甲氨基-4'-氢氧化均二苯代乙烯, 即 SB-13 及其衍生物, 包含了各种不同 N 取代基。这些合成的化合物, 可以用来检测体内的  $\text{A}\beta_{40}$  纤维, 通过对化合物的分析, 证明其对  $\text{A}\beta$  有很高的亲合力和特异性。此外, 体外实验已经证实,  $^{18}\text{F}$ -AV-1 能够结合脑内的  $\text{A}\beta$  和神经元纤维缠结, 但是 AV-1 并不能很好地区分出神经元纤维缠结、匹克氏体、路易小体或者神经元胶质细胞。 $^{18}\text{F}$ -AV-45 对  $\text{A}\beta$  斑块有很高的亲和性和专一性, 其解离常数为

( $3.72\pm 0.30$ ) nmol/L。体外结合实验证明,  $^{18}\text{F}$ -AV-45 可以结合脑内的  $\text{A}\beta$  斑块。 $^{18}\text{F}$ -AV-45 对  $\text{A}\beta$  斑块有很高的亲和性, 其解离常数为( $2.87\pm 0.17$ ) nmol/L, 并且通过转基因 AD 鼠脑外放射性自显影证明, 其对  $\text{A}\beta$  斑块有很高的亲和性。在 AD 患者的尸检中发现, AD 患者脑内有放射性聚集, 对照组却没有。经过尾静脉注射的正常小鼠的血液分析证明,  $^{18}\text{F}$ -AV-45 有很好的放射性摄取和清除作用。最近的临床实验也证明, 这两种化合物对  $\text{A}\beta$  斑块具有高亲和性和专一性, 现在正处于临床 III 期的试验阶段, 并且能为 AD 的临床进展提供一个好的检测工具<sup>[31]</sup>。

国际上关于 tau 蛋白显像剂的研究仅 Melbourne 大学一家, 该研究小组进行了合成、动物实验研究, 但还未用于人体显像。国内尚未见其他单位报道。体内研究显示, 2-(4-氨基苯基)-6-{2-([ $^{18}\text{F}$ ]-氟乙氧基)}-喹啉(2-(4-aminophenyl)-6-(2-([ $^{18}\text{F}$ ]fluoroethoxy))quinolone,  $^{18}\text{F}$ -THK523)与重组体 tau 蛋白的多位点具有很高的亲合力, 人脑海马切片自显影和组织荧光显示,  $^{18}\text{F}$ -THK523 能特异地与有免疫反应的病理 tau 蛋白发生病理性结合<sup>[31]</sup>。Micro-PET 显示,  $^{18}\text{F}$ -THK523 在 tau 蛋白转基因鼠脑中存在时间长于野生同窝鼠、 $\text{A}\beta$  前体蛋白/早老素 1 转基因鼠。体内、外研究显示,  $^{18}\text{F}$ -THK523 对病理性 tau 蛋白具有高亲和性和选择性, 可对 tau 进行无创性定量分析, 有助于 AD 早期诊断<sup>[32]</sup>。

尽管 PET/CT 已经成为临床实践和基础生物医学研究常用的检查方法, 技术日益成熟。但是, 一方面, 用于 AD 检查的正电子放射性显像剂有很多种, 且许多显像剂正在研制和开发中, 但是如何获得具有特异性和靶向性的前体或分子探针, 使这些终产物具有优良的理化和生物学性能, 满足临床需要, 仍需进一步努力; 另一方面, 由于 CT 提供的是相对有限的软组织对比度, 而且在显像过程中必要的辐射剂量可能会给患者或者实验动物带来一定的辐射损伤, 因此, 有必要应用其他清晰显示解剖结构的显像技术来弥补 CT 的不足。

## 3 PET/MRI 技术

近年来, 由于 MRI 的无辐射性和对软组织分辨率的独特优势, 使得 PET/MRI 两种机器融合能够比 PET/CT 具有更优越的临床应用前景。PET/

MRI 的组合和由此带来的分子、形态、功能等多方面信息,对医学影像学的发展将起到极大的推动作用,且有助于临床更好地理解发病前及发病中的生理和病理机制,能够更好地推动临床与基础研究的发展。应用 PET/MRI 融合技术,Shao 等<sup>[33]</sup>曾将闪烁晶体(scintillation crystals)与光纤耦联起来,通过光纤连接到应用于临床 1.5T 场强的磁场边缘,用此种一体机对动物模型进行研究;2008 年,Catana 等<sup>[34]</sup>利用小动物 PET/MRI 一体机得到小鼠脑的显像图;同年,Judenhofer 等<sup>[35]</sup>将 PET 与 7.0T 场强的 MRI 系统相融合,得到大鼠的肿瘤显像图。但是,这些 PET/MRI 系统一直专注于研究小动物模型。Pichler 等<sup>[36]</sup>利用 PET/MRI 系统得到了第一幅人脑的融合图像,这也是第一幅具有实际诊断价值的融合图像。从此,PET/MRI 作为一种新型的显像技术,为临床诊断提供了更加丰富的检查信息。全身 PET/MRI 一体机的研究仍在继续,继分体的 PET/MRI 系统后,近期全身 PET/MRI 的研制获得了突破性进展,2010 年,北美放射协会第 96 届年会上,Siemens 公司推出了一款 Biographm MRI 系统,该系统为 3.0T 场强的 MRI 和 PET 所组成的一体化架构,在图像采集上实现了全身 MRI 和 PET 数据的同步采集,被认为是全球首款全身型 PET/MRI 一体机。目前,PET/MRI 是最具挑战性,也是花费最高的图像融合技术。AD 以脑萎缩并伴有 A $\beta$  的沉积为特征,Mosconi 等<sup>[37]</sup>通过对早发性常染色体显性遗传 AD 家庭的个体(他们携带家族性早衰蛋白 1 号基因突变)进行研究,发现家族性的 AD 在发病前其代谢减低会早于脑萎缩的出现,从而可以在发病前得到预测。而融合图像的出现对 AD 的研究更为有利,形态和功能得以统一。

目前,PET/MRI 仪器的研制尚处于逐渐成熟阶段,前面所论及众多研究中,除少部分学者使用的是同机同步采集的 PET/MRI 仪外,大多数都是将异机的 PET 图像与 MRI 图像通过软件重新配准融合进行分析,虽然其与同步成像的图像尚有差距,但是仍不失为一种权宜的取代方式,鉴于此,我们也可以开展更多的研究工作,比如利用类似的图像融合软件进行一定的研究。但是,MRI 在应用过程中存在一些缺点:对于一些有金属植入物或异物的患者,不能做 MRI 检查;扫描时间比较长,致使检查过程中的运动伪影增加;MRI 强大的磁

场会影响 PET 的成像等。因此,两个系统之间的匹配问题有待解决。

## 4 其他检查方法

### 4.1 CT

CT 是医学影像学的重要检查手段之一,它能够提供 AD 患者脑形态学改变的资料,有助于探讨 AD 患者脑形态学与脑功能之间的关系,进一步明确 AD 的发病机制,并达到预测及早期诊断的目的。在 AD 研究中发现,AD 患者有明显的皮质萎缩、脑沟变宽和脑室扩大,海马萎缩可以作为诊断 AD 的特征性标志。但是,对正常无认知功能障碍的老年人,大约在 72 岁以后也会出现海马萎缩<sup>[38]</sup>。AD 患者的脑萎缩相对较重,在 AD 出现早期认知功能障碍时就出现变化。而且 CT 对软组织分辨率不如 MRI,对人体也有一定的辐射剂量,并不适用于早期 AD 的检测。

### 4.2 SPECT

AD 患者中多数 SPECT 显示双侧皮质对称性低灌注或缺损,其中以颞叶、额叶以及顶叶多见,双侧颞顶叶伴有其他部位低灌注或缺损的比率也超过 50%,但一般不累及基底节与丘脑。由于 SPECT 的分辨率较低,故还不能完全肯定颞顶叶血流降低就能反映这些结构的病理改变,并且 SPECT 检查发现的 AD 患者脑血流灌注异常,也可见于血管性痴呆、颞顶叶痴呆等,其鉴别诊断价值还需进一步研究。PET 的分辨率较高,从理论上说对于发现痴呆的早期代谢改变有利。SPECT 与 PET 的比较研究较多,多数研究显示:SPECT 在发现早期 AD 方面似乎不如 PET 灵敏,PET(应用 <sup>18</sup>F-FDG 显像剂)在诊断 AD 方面优于局部脑血流,但也有研究表明:应用改进的图像数据处理方法(如三维立体表面发射法重建融合)和统计分析方法,两者诊断 AD 的灵敏度和特异度无明显差异<sup>[39-40]</sup>。

此外,也有研究者发现 AD 患者的脑血流与正常认知功能无障碍的人有区别,利用经颅多普勒超声(transcranial doppler, TCD)结合 PET 成像形成 AD 的 TCD 图像。但是这些也只是依赖 AD 脑组织的结构变化和血流速改变间接诊断 AD 患者。颈动脉超声心动图结合踝肱指数可对无症状的中年人群进行普查,来检测可能导致认知下降或 AD 的风险因素,亦有可能确定相应的干预治疗措施从而延迟

或消除增加 AD 的风险因素。脑电图操作比较简单,而且可以多次重复检查,是一种使用广泛和相对便宜的非侵入性辅助检查工具,对痴呆的临床诊断和鉴别诊断有帮助。

### 4.3 生物学标志及神经心理学量表

美国国家衰老研究所和 AD 学会于 2011 年 4 月 19 日在 *Alzheimer & Dementia* 杂志上在线发表了诊断 AD 的新标准。在新标准中,将 AD 分为 3 个阶段,即痴呆阶段、痴呆前有症状阶段及无症状临床前 AD 阶段。并将生物标志物纳入到 AD 的诊断标准中,并对如何使用生物标记物以增加 MCI 和 AD 临床诊断的可靠性进行了说明<sup>[41-43]</sup>。现在广为研究的 AD 生物标志物分为两大类:第一类,脑内 A $\beta$  沉积相关的生物标志物,如脑脊液中 A $\beta$ 42 水平下降以及 PET 淀粉样影像阳性;第二类,下游神经元变性或受损相关的生物标志物,主要有以下 3 种:脑脊液的 tau,包括总的 tau 和磷酸化的 tau;颞顶叶皮质的 <sup>18</sup>F-FDG 摄取下降;以及 fMRI 上表现出的内侧颞叶、基底部、外侧颞叶以及内侧顶叶不成比例的萎缩。但是这个 AD 的诊断标准仍然是一个临床诊断,需要通过医生询问知情者(患者或家庭成员)以及神经心理测验来判断是否存在或正在发生痴呆,生物标志物对诊断 AD 有帮助但不是必需的<sup>[44]</sup>。临床上常用的检查 AD 的方法是借助已经形成了系列标准化测验工具进行神经心理学检查,包括成套神经心理测验和一些简明的用于认知功能筛查的量表。目前临床应用较多的早期识别 MCI 及 AD 的量表有 2 种。MMSE 一直是国内最为普及、最常用的 AD 筛查量表,痴呆诊断的灵敏度大多在 80%~90%,特异度大多在 70%~80%。但其易受教育和文化等因素的影响,有假阳性可能。近来逐渐应用于临床的蒙特利尔认知评估量表作为一种初级筛查工具,其检查涉及的认知功能项目较多,有研究已表明,其对 MCI 的灵敏度为 90%,对轻度 AD 的灵敏度为 100%,特异度为 87%,均明显胜过 MMSE<sup>[42]</sup>。

## 5 AD 的预防及治疗

随着人口老龄化,AD 已经成为我国和发达国家严重影响老年人生活质量的神经系统疾病,如何防治是目前脑科学领域研究的重点。事实上,AD 的病因极其复杂,主要包括年龄、病史、病情、生

活方式、性别、受教育程度和遗传等因素。一方面,临床应用血清或脑脊液标志物、认知度检测及神经影像来检测 AD 的发生可能,其局限性在于只能依此推断可能导致 AD 的临床类型,而无法确定其病因和延长无症状期最佳的治疗方案;另一方面,目前,在采取预防措施时,尚无任何医疗机构能够对无认知损伤的患者进行临床前风险因素检测。AD 患者脑内有明显的胆碱能神经元丢失,导致突触部位的乙酰胆碱水平下降,这是造成患者记忆障碍的主要原因。因此,增加脑内乙酰胆碱水平成为治疗 AD 的重要途径。其次,起兴奋作用的谷氨酸不断激活中枢神经系统中的 N-甲基-D-门冬氨酸受体,这被认为与 AD 的临床表现有关。所以治疗 AD 的药物多数为胆碱酯酶抑制剂和 N-甲基-D-门冬氨酸受体拮抗剂。尽管目前研究治疗 AD 的药物数量众多,但美国食品药品监督管理局迄今为止只批准过 5 种药物治疗 AD,它们分别是他克林、多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏和美金刚。虽然 AD 的药物对中毒症状似乎有改善,但是不能治愈或阻止病情恶化。迄今为止,药物临床试验及康复治疗的综合分析表明,所有针对 AD 及血管性痴呆的药物干预及认知恢复训练均无统计学意义<sup>[43]</sup>。因为调控认知能力的神经网络及其联接已经坏死或损伤,坏死的脑细胞是无法恢复并发挥其功能的,即便是可能替换这些脑细胞,但无法保证患者思维本性不变,因此治愈 AD 似乎是不太可能的,所以 AD 患者的认知功能一旦失去便无法恢复。针对潜在的 AD 发病机制,寻找靶向诊断及新的治疗方法做出准确评价是目前 AD 研究的突破口和焦点。

## 6 小结

近年来,各种影像学技术的发展,尤其是神经影像学技术应用于 AD 的研究和临床辅助诊断中,逐步实现了 AD 的早期预测和干预。fMRI 不仅能显示脑区的功能激活,而且还能直接显示脑区激活的部位及程度,实现了功能与结构的融合,且 fMRI 图像的空间及时间分辨率高、重复性好、无离子辐射和费用相对较低,为临床对疾病现象及其本质的研究提供了新的方法和思路,值得进一步研究。SPECT 和 PET 利用放射性核素及其标记化合物为示踪剂,结合脑内的特异性 A $\beta$ 、tau 蛋白和神经元纤维缠结,以功能图像方式、在分子水平上显示机

体及病灶组织细胞的代谢、功能、血流、细胞增殖和受体密度分布状况,为临床提供了更多的生理和病理方面的诊断信息。PET受体显像剂研发是目前分子核医学和(或)分子影像学领域最热门或前沿研究课题,除美国药典第25版收录的3个 $^{11}\text{C}$ 标记的受体显像剂外,另有一些 $^{11}\text{C}$ 和 $^{18}\text{F}$ 标记受体显像剂相继被研制。PET受体显像剂的研究应用发展迅速,并受到临床的高度关注,尤以 $^{18}\text{F}$ 受体显像剂研究应用更引人注目。美国国家卫生研究所、AD协会和制药行业投资6000多万美金,在2004年10月启动了持续5年的项目——大型的AD公共数据库建设(<http://www.loni.ucla.edu/ADNI>)。该项目旨在推动相关研究、探索新的干预治疗措施和评估治疗效果。目前,除了脑脊液和血液生物标志物以外,神经影像学数据对AD和其他类型痴呆的诊断也是非常有价值的补充,但还需要进一步确认。功能性脑成像具有较好的发展前景,但因价格昂贵、技术复杂和缺乏靶向性和专一性的显像剂,目前处于研究阶段,不可能作为常规检查用于痴呆患者,同时对于晚期痴呆患者也无使用价值。但对于以下情况,功能性脑成像检查能提供非常有用的诊断依据,可酌情采用:有认知功能损害,诊断不明确的患者,特别是当患者的神经系统检查、精神检查和MRI等结构性脑影像正常时,功能性脑成像有助于诊断;如果疑是AD者,但临床证据不足时,如在影像学图像上发现顶颞叶代谢缺陷将有助于诊断。另外,越来越多的研究开始利用影像学手段来了解药物治疗后AD患者的大脑变化,以此来判定药物的疗效并调节其使用方法,这无疑又为影像学的应用开辟了新的天地。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] Abbott A. Dementia: a problem for our age. *Nature*, 2011, 475 (7355): S2-4.
- [ 2 ] Miller G. Alzheimer's biomarker initiative hits its stride. *Science*, 2009, 326(5951): 386-389.
- [ 3 ] Vallabhajosula S. Positron emission tomography radiopharmaceuticals for imaging brain Beta-amyloid. *Semin Nucl Med*, 2011, 41 (4): 283-299.
- [ 4 ] Petrella JR, Coleman RE, Doraiswamy PM. Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: a look to the future. *Radiology*, 2003, 226(2): 315-336.
- [ 5 ] Karas GB, Burton EJ, Rombouts SA, et al. A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry. *Neuroimage*, 2003, 18(4): 895-907.
- [ 6 ] Karas GB, Scheltens P, Rombouts SA, et al. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 2004, 23(2): 708-716.
- [ 7 ] Karas G, Sluimer J, Goekoop R, et al. Amnesic mild cognitive impairment: structural MR imaging findings predictive of conversion to Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29 (5): 944-949.
- [ 8 ] Chételat G, Landeau B, Eustache F, et al. Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *Neuroimage*, 2005, 27 (4): 934-946.
- [ 9 ] Shi F, Liu B, Zhou Y, et al. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus*, 2009, 19(11): 1055-1064.
- [ 10 ] 赵彬, 商秀丽, 何志义, 等. 阿尔茨海默病的静息态功能磁共振成像低频振幅研究. *中国医科大学学报*, 2012, (4): 329-332.
- [ 11 ] Allen G, Barnard H, McColl R, et al. Reduced hippocampal functional connectivity in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2007, 64 (10): 1482-1487.
- [ 12 ] Wang L, Zang Y, He Y, et al. Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI. *Neuroimage*, 2006, 31(2): 496-504.
- [ 13 ] Remy F, Mirrashed F, Campbell B, et al. Verbal episodic memory impairment in Alzheimer's disease: a combined structural and functional MRI study. *Neuroimage*, 2005, 25(1): 253-266.
- [ 14 ] Han X, M HD, McKeel DJ, et al. Substantial sulfatide deficiency and ceramide elevation in very early Alzheimer's disease: potential role in disease pathogenesis. *J Neurochem*, 2002, 82(4): 809-818.
- [ 15 ] Rose SE, Chen F, Chalk JB, et al. Loss of connectivity in Alzheimer's disease: an evaluation of white matter tract integrity with colour coded MR diffusion tensor imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 69(4): 528-530.
- [ 16 ] Yoshiura T, Mihara F, Ogomori K, et al. Diffusion tensor in posterior cingulate gyrus: correlation with cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuroreport*, 2002, 13(17): 2299-2302.
- [ 17 ] Choi SJ, Lim KO, Monteiro I, et al. Diffusion tensor imaging of frontal white matter microstructure in early Alzheimer's disease: a preliminary study. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2005, 18(1): 12-19.
- [ 18 ] Nakata Y, Sato N, Abe O, et al. Diffusion abnormality in posterior cingulate fiber tracts in Alzheimer's disease: tract-specific analysis. *Radiat Med*, 2008, 26(8): 466-473.
- [ 19 ] Ringman JM, O'Neill J, Geschwind D, et al. Diffusion tensor imaging in preclinical and presymptomatic carriers of familial Alzheimer's disease mutations. *Brain*, 2007, 130(Pt 7): 1767-1776.
- [ 20 ] Medina D, DeToledo-Morrell L, Urresta F, et al. White matter changes in mild cognitive impairment and AD: A diffusion tensor imaging study. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(5): 663-672.

- [21] Jessen F, Gur O, Block W, et al. A multicenter  $^1\text{H}$ -MRS study of the medial temporal lobe in AD and MCI. *Neurology*, 2009, 72(20): 1735-1740.
- [22] Wang Z, Zhao C, Yu L, et al. Regional metabolic changes in the hippocampus and posterior cingulate area detected with 3-Tesla magnetic resonance spectroscopy in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Acta Radiol*, 2009, 50(3): 312-319.
- [23] Bormans GM, Van Oosterwyck G, De Groot TJ, et al. Synthesis and biologic evaluation of (11) c-methyl-d-glucoside, a tracer of the sodium-dependent glucose transporters. *J Nucl Med*, 2003, 44(7): 1075-1081.
- [24] Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, 2004, 55(3): 306-319.
- [25] Shin J, Lee SY, Kim SJ. Voxel-based analysis of Alzheimer's disease PET imaging using a triplet of radiotracers: PIB, FDDNP, and FDG. *Neuroimage*, 2010, 52(2): 488-496.
- [26] Zhang W, Oya S, Kung MP, et al. F-18 stilbenes as PET imaging agents for detecting beta-amyloid plaques in the brain. *J Med Chem*, 2005, 48(19): 5980-5988.
- [27] Zhang W, Kung MP, Oya S, et al.  $^{18}\text{F}$ -labeled styrylpyridines as PET agents for amyloid plaque imaging. *Nucl Med Biol*, 2007, 34(1): 89-97.
- [28] Tolboom N, Yaqub M, vanderFlier WM, et al. Detection of Alzheimer pathology in vivo using both  $^{11}\text{C}$ -PIB and  $^{18}\text{F}$ -FDDNP PET. *J Nucl Med*, 2009, 50(2): 191-197.
- [29] 华逢春, 冯晓源, 管一晖. 轻度认知功能障碍转化阿尔茨海默病方法学研究进展. *上海医学影像*, 2011, 20(2): 168-172.
- [30] Hong MC, Kim YK, Choi JY. Synthesis and evaluation of stilbene derivatives as a potential imaging agent of amyloid plaques. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(22): 7724-7730.
- [31] Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA*, 2011, 305(3): 275-283.
- [32] Fodero-Tavoletti MT, Okamura N, Furumoto S, et al.  $^{18}\text{F}$ -THK523: a novel in vivo tau imaging ligand for Alzheimer's disease. *Brain*, 2011, 134(Pt 4): 1089-1100.
- [33] Shao Y, Cherry SR, Farahani K, et al. Simultaneous PET and MR imaging. *Phys Med Biol*, 1997, 42(10): 1965-1970.
- [34] Catana C, Procissi D, Wu Y, et al. Simultaneous in vivo positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(10): 3705-3710.
- [35] Judenhofer MS, Wehr HF, Newport DF, et al. Simultaneous PET-MRI: a new approach for functional and morphological imaging. *Nat Med*, 2008, 14(4): 459-465.
- [36] Pichler BJ, Judenhofer MS, Pfannenbergl C. Multimodal imaging approaches: PET/CT and PET/MRI. *Handb Exp Pharmacol*, 2008, (185 Pt 1): 109-132.
- [37] Mosconi L, Sorbi S, de Leon MJ, et al. Hypometabolism exceeds atrophy in presymptomatic early-onset familial Alzheimer's disease. *J Nucl Med*, 2006, 47(11): 1778-1786.
- [38] Zhang Y, Qiu C, Lindberg O, et al. Acceleration of hippocampal atrophy in a non-demented elderly population: the SNAC-K study. *Int Psychogeriatr*, 2010, 22(1): 14-25.
- [39] Frey HJ, Mattila KM, Korolainen MA, et al. Problems associated with biological markers of Alzheimer's disease. *Neurochem Res*, 2005, 30(12): 1501-1510.
- [40] Ishii K, Minoshima S. PET is better than perfusion SPECT for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32(12): 1463-1465.
- [41] 田金洲, 时晶, 张学凯, 等. 2011年美国阿尔茨海默病最新诊断标准解读. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2011, 3(4): 91-100.
- [42] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695-699.
- [43] Schneider LS, Sano M. Current Alzheimer's disease clinical trials: methods and placebo outcomes. *Alzheimers Dement*, 2009, 5(5): 388-397.

(收稿日期: 2012-08-07)

·消息·

## 本刊编辑部投稿网站开通知

本刊编辑部为适应新的出版形式, 实现期刊网络化, 经过一段时间的筹备, 投稿网站现已顺利开通。为了充分发挥网站的作用, 真正达到服务于作者和读者, 希望大家踊跃投稿和查看信息, 并对网站建设提出宝贵意见, 力争将本网站办成实用性、学术水平高、社会声誉好的网站。

本刊编辑部网站访问地址: [www.ijrnm.com](http://www.ijrnm.com)。

《国际放射医学核医学杂志》编辑部