

## ·PET 多模态神经分子影像·

## 轻度认知障碍患者海马的影像学研究进展

陈奕帆 崔春蕾 苏玉盛 梁志刚

首都医科大学宣武医院核医学科, 北京 100053

通信作者: 梁志刚, Email: [13693219153@163.com](mailto:13693219153@163.com)

**【摘要】** 海马是学习记忆相关的重要脑区, 其结构、功能的异常与轻度认知障碍(MCI)的发生发展密切相关。MRI、PET 等影像学检查手段能提供海马的结构、功能与葡萄糖代谢等指标, 能对早期筛查和诊断 MCI 提供更多的影像学支持。笔者主要综述了遗忘型 MCI 患者海马结构、海马的功能连接及海马葡萄糖代谢的影像学研究进展, 以期发现更加敏感的影像学指标用于 MCI 的诊断。

**【关键词】** 认知功能障碍; 海马; 葡萄糖代谢; 多模态影像; 功能连接

**基金项目:** 北京市科委-首都临床特色应用研究专项特色课题(Z161100000516085)

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.004](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.004)

**Advances in imaging studies of hippocampus in patients with mild cognitive impairment**

Chen Yifan, Cui Chunlei, Su Yusheng, Liang Zhigang

Department of Nuclear Medicine, Xuan Wu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: Liang Zhigang, Email: [13693219153@163.com](mailto:13693219153@163.com)

**【Abstract】** The hippocampus is an important brain region related to learning and memory. MRI, PET and other imaging methods can provide structural, functional and glucose metabolism indicators of the hippocampus, and provide more imaging support for early screening and diagnosis of mild cognitive impairment (MCI). This paper mainly reviews the imaging research progress of hippocampal volume, hippocampal functional connectivity and hippocampal glucose metabolism in patients with amnesic MCI, with a view to finding more sensitive imaging indicators for the diagnosis of MCI.

**【Key words】** Cognitive dysfunction; Hippocampus; Glucose metabolism; Multimodal imaging; Functional connectivity

**Fund program:** Beijing Science and Technology Commission-Capital Clinical Characteristic Application Research Special Characteristic Subject (Z161100000516085)

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.004](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.004)

轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 是介于认知正常到认知障碍这一认知功能受损的连续过程中的一个阶段<sup>[1]</sup>。在这一阶段, 患者正常的日常生活能力通常并没有明显下降, 而是出现认知功能明显低于相应年龄的正常人群。认知功能通常包括 6 个重要的认知领域, 即学习和记忆、社会功能、语言、视空间功能、复杂注意力或执行功能。MCI 通常分为遗忘型 MCI (amnesic MCI, aMCI) 和非遗忘型 MCI (nonamnesic MCI, naMCI)<sup>[2]</sup>。

aMCI 是指记忆存储信息的能力受到损害, 而 naMCI 是指一个或多个其他认知域受到损害, 而记忆功能却相对完整。其中 aMCI 患者每年有 10%~15% 转化为阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)<sup>[3]</sup>, 这比普通人群每年 1%~2% 的转化率要高得多, 而 naMCI 更倾向于发展为原发性进行性失语、额颞叶痴呆、路易体痴呆等, 以记忆损害为主相对少见, 通常较 aMCI 更难诊断<sup>[1,3]</sup>。一项 Meta 分析结果表明, 在中国 MCI 的患病率大约为 12.7%

(95%CI: 9.7%~16.5%), 目前对于 MCI 的诊断多是基于知情人或患者本人抱怨记忆下降的主诉和认知量表的诊断, 均有一定的主观性, 所以仍需要明确的特异性影像标志物为诊断提供客观的影像学依据<sup>[4]</sup>。本文综述 MCI 患者海马的影像学相关研究进展, 希望可以促进相关方面的研究, 为提高临床诊断的准确率提供影像学依据。

## 1 MCI 患者海马结构的影像学相关研究

目前对于 MCI 海马结构的相关研究主要集中在灰质和白质两个方面, 对于灰质的研究, 主要关注于 MCI 患者海马皮层厚度与皮层萎缩情况; 在白质方面, 扩散-张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是目前活体研究白质的最普遍的方法。DTI 可以提供关于水分子扩散的幅度和方向性的定量信息。有证据表明, DTI 是检测包括 MCI 在内多种疾病中脑组织微小结构改变的有用工具, 可敏感地检测到神经元的退化和萎缩, 海马区域的平均扩散率(mean diffusivity, MD)的升高和各向异性分数(fractional anisotropy, FA)的降低可能是 AD 的早期指标<sup>[5]</sup>。

### 1.1 MCI 患者海马形态学特征的改变

MCI 患者海马体积与正常健康老年人相比明显缩小, 其中 aMCI 患者大约缩小 11%<sup>[6]</sup>。目前, MRI 检查是活体显示海马萎缩的有力工具。一项 Meta 分析利用激活似然法对 917 例 MCI 患者(其中 aMCI 848 例)和 809 名健康对照者的脑灰质改变和认知功能关系的研究结果表明, MCI 患者有 3 个脑区显著萎缩, 分别是双侧杏仁核和海马, 延伸至左内侧颞叶和丘脑, 还有双侧楔前叶; 体素分析结果显示, 右侧海马体积减小与认知能力下降有关<sup>[7]</sup>。一项对 MCI 患者的海马体积及其在转化为 AD 过程中的改变研究发现, 2 年后转化为 AD 的 MCI 患者在其基线期, 左侧大脑半球形态学改变[内侧颞叶皮质变薄, 海马总体积和除海马角(cornu ammonis, CA)2 和 3 亚区以外其他亚区体积均萎缩]。随着病情进展, 右侧大脑半球也出现类似的改变, 2 年后的随访数据显示双侧海马所有亚区体积均萎缩, 其结果证实了海马萎缩在早期发现 AD 中的关键作用, 为海马体积减小作为 AD 的潜在标志物提供了支持<sup>[8]</sup>。

关于对海马进行亚区分割的研究也有很多, 大

多数研究结果发现, 海马的 CA1 区与痴呆的发生发展关系密切, 是痴呆的一个重要标志<sup>[9]</sup>。Evans 等<sup>[10]</sup>基于大样本人群队列研究海马亚区在认知障碍和痴呆风险中的作用, 研究纳入居住在荷兰鹿特丹港市的一个郊区的 5035 名 45 岁以上非痴呆无中风的人群, 进行 MRI 扫描获得海马 12 个亚区体积, 研究各亚区体积与认知功能和痴呆风险的关系, 结果发现海马体亚区与认知领域之间存在广泛的关联, 海马伞、前下托和下托的体积越小, 与某些认知领域(包括执行功能, 但不包括记忆)表现较差的相关性越强。对其中 4768 例患有痴呆的受试者基线期后 0~2 年至 6~8 年期间以每次增加 0.5 年的策略进行随访, 在平均随访 5.5 年期间有 76 例进展为痴呆, 越小的海马下托(subiculum)体积与痴呆的发生风险相关, 这说明海马下托是痴呆的一个重要标志, 有助于进一步理解神经退行性变的进程和轨迹。一项研究纳入 38 例 aMCI 患者、84 例 naMCI 患者和 20 名主观记忆下降者, 对其海马亚区体积与记忆评分进行相关分析, 结果发现与 naMCI 和主观记忆下降组相比, aMCI 患者海马下托、CA1、CA4 亚区和齿状回体积明显较小, CA1 亚区体积可以预测 aMCI 患者的记忆表现, 而齿状回体积可以显著预测 3 组的纵向语言学习和记忆衰退<sup>[11]</sup>。然而, 一项 Meta 分析研究了健康个体整个寿命期间海马体积的变化, 结果发现海马体积与认知障碍之间的不一致关系, 这表明 MCI 以个体海马体积测量来作为诊断指标的有效性仍然有待于进一步研究达成规范性共识<sup>[12]</sup>。对于海马体积的测量目前已经有多种方法, 主要分为手动勾画法和基于软件的自动分割法<sup>[13-14]</sup>。以上研究结果的不一致可能受多种因素的影响, 如纳入的研究对象年龄的差异性, 颅脑体积的个体差异性等。所以, 将个体海马体积测量作为临床诊断 MCI 的明确共识还需要大量的研究进行验证。

### 1.2 MCI 患者海马白质结构特征的改变

DTI 是一种无创、定量的 MRI 技术, 通过测量人脑中水分子的扩散来评估脑白质纤维束的方向和完整性<sup>[15]</sup>。大多数研究使用 MD 和分子运动的 FA 的 DTI 测量指标作为脑白质完整性的标志。有研究表明, DTI 在探索海马变化方面是一项敏感的技术<sup>[16]</sup>。一项利用 DTI 技术对 MCI 患者海马超微结构进行研究, 结果发现与健康对照组相比,

MCI患者左侧海马显示出更高的MD,而FA没有明显差异<sup>[17]</sup>。另一项研究纳入18例aMCI患者和18名年龄相匹配的健康对照者进行高分辨MRI及DTI序列扫描,基于海马ROI获得受试者的MD和FA,与健康对照组相比,aMCI患者双侧海马,尤其是左侧海马的MD上升,FA下降<sup>[18]</sup>。这些结果表明,aMCI患者存在海马组织微结构的损伤。一项基于人群的队列研究纳入892名(年龄大于55岁)非痴呆人群,研究其海马的MD、FA与记忆表现的关系,结果表明,海马的MD越高,记忆能力越差,而FA与记忆能力无关,这提示海马的MD升高可能是MCI患者记忆受损的影像学支持证据<sup>[19]</sup>。

## 2 MCI患者海马功能连接的相关研究

功能性MRI(functional MRI, fMRI)是一种不需要注射对比剂的非侵入性技术。这种方法通过血氧水平依赖信号的变化来反映突触活动<sup>[15,20]</sup>。fMRI的方法主要包括静息态和任务态fMRI。静息态fMRI操作较容易,并不需要对受试者进行特殊的训练。因此,静息态fMRI将是临床常用的MRI技术。fMRI已经被广泛地应用于aMCI发病机制的研究,尤其是静息态脑网络的研究<sup>[21-22]</sup>。

一项使用AD神经影像学倡议(ADNI)公开数据库中39例aMCI患者和38名正常对照受试者的静息态fMRI数据,利用低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)的方法定义ROI,然后将这些ROI分成4个不同的网络(包括默认网络、边缘系统、感觉运动网络和视觉网络),以探索aMCI患者与记忆缺陷相关的异常静息态脑网络,结果发现海马与内侧前额叶皮层及下顶叶的功能连接减少,而在默认网络中内侧前额叶皮层与下顶叶的连接增加;提取每对ROI之间的所有体素的平均功能连接强度值,并与临床简易精神状态检查表(MMSE)评分进行相关性分析,结果显示左侧内侧前额叶皮质与右侧海马之间的功能连接强度值与简易精神状态检查表评分呈显著正相关<sup>[23]</sup>。Bai等<sup>[24]</sup>对34例aMCI患者和25名健康对照者进行fMRI扫描,以海马体为ROI对全脑平均信号变化与其他所有体素时间序列进行相关性分析,结果发现aMCI患者左侧海马与双侧额叶、右侧顶叶、左侧颞叶及左侧小脑功能连接减低,右侧海马与双侧

前额叶、双侧顶叶、右侧颞叶及左侧小脑功能连接减低,而在前额叶、颞叶、顶叶、小脑这些脑区内能观察到弥漫分布的功能连接增强;与神经心理学测试做相关分析结果表明,大脑中功能连接增强的区域与神经心理学测试表现呈负相关,尤其是情景记忆。该研究进一步对26例aMCI患者和18名健康对照者基线期及随访20个月后的静息态fMRI进行分析,将海马分为6个亚区,研究随着时间推移其功能连接网络的完整性,结果发现6个海马亚区功能连接网络在aMCI患者中显示出类似的变化,海马亚区与后扣带皮层的功能连接受损可能是aMCI情景记忆损害的关键因素,这些纵向变化的功能指数区分aMCI和健康对照组的灵敏度为83.3%、特异度为91.7%,区分进展型aMCI与稳定型aMCI的灵敏度和特异度均为83.3%<sup>[25]</sup>。Xie等<sup>[26]</sup>也选择整个海马作为ROI进行研究,结果发现海马功能连接在右侧额叶、左侧颞叶和岛叶区域减少,而在左侧后扣带回、左侧尾状核和右侧枕回的功能连接增加。另一项对MCI患者初始阶段海马与其他脑区的功能连接的研究发现,功能连接减低的区域为右额叶、双侧顶叶和右侧岛叶,功能连接增强的脑区为左侧后扣带皮层、楔前叶、海马、尾状核和右侧枕回;进一步分析海马连接强度与神经心理学数据的相关性发现,aMCI患者长期延迟记忆得分与左海马内的连通性呈显著正相关,简易精神状态检查表评分与左侧颞下回和右侧海马的连通性呈正相关<sup>[27]</sup>。这些研究结果基本一致,表明MCI患者某些脑区功能连接网络的完整性被破坏,而另一些脑区的功能连接会得到补偿,并且这些功能连接的变化与MCI患者记忆情况的改变有很大关系。

## 3 MCI患者海马的葡萄糖代谢率相关研究

大量<sup>18</sup>F-FDG PET显像研究结果表明,AD或MCI患者脑皮质的葡萄糖代谢率下降<sup>[28-29]</sup>,但是PET显像受其相对较低的空间分辨率的限制,不能识别脑的细微解剖结构,所以对AD或MCI患者海马的脑葡萄糖代谢率的研究较少<sup>[30]</sup>。一项研究纳入了11名健康对照者、15例MCI患者和12例AD患者,分为3组分别采集MRI图像及PET图像,利用1.5T的MRI扫描图像作为PET图像的配准研究海马的葡萄糖代谢率,结果表明MCI组的前海马旁回和海马区的脑葡萄糖代谢率明显下

降<sup>[31]</sup>。另一项研究采集了7例AD患者、13名正常健康者和17例MCI患者的<sup>18</sup>F-FDG PET图像,并进行自动化ROI分析发现,与正常健康者相比,MCI患者的海马和顶下小叶的脑葡萄糖代谢率下降<sup>[32]</sup>。Ouchi等<sup>[33]</sup>利用高分辨率PET和MRI研究了10名单纯遗忘者、8例AD患者和8名健康者海马的葡萄糖代谢率情况,并定量测定了海马头部、体部、尾部葡萄糖代谢率,结果发现单纯遗忘者海马头部葡萄糖代谢率明显下降,AD患者葡萄糖代谢率显著减低区主要分布在海马头部、杏仁核及颞旁皮质区域,并伴有杏仁核海马萎缩,这表明单纯遗忘患者的海马头部功能损害在记忆损害中起着重要的作用。最近一项研究使用高分辨率<sup>18</sup>F-FDG PET和7.0T MRI对9例早期AD患者和10名健康受试者海马亚区的葡萄糖代谢率进行研究,海马亚区包括CA1、CA2/3、CA4/齿状回和下托4个亚区,沿海马纵轴将海马体(不包括海马头部及海马尾部)以等间距的17层(其中两个分隔层未包含在数据分析中)分为前、中、后3部分,从海马头部开始数5层为前部,从海马尾部数5层为海马后部,中间5层为中部,再以海马的4个亚区为ROI,计算每个ROI与桥脑SUV的比值作为该区域的葡萄糖代谢率,结果表明与健康对照组相比,早期AD患者在右侧海马的中部及后部的CA2/3区域代谢活动显著下降,左侧海马的前中后部均有明显降低的区域,在前部位于CA2/3和CA4/齿状回、中部位于CA1、后部位于CA1、CA2/3和CA4/齿状回;早期AD患者葡萄糖代谢活动的下降是沿海马轴线变化的。以上这些研究结果表明,可以使用高分辨率PET/MRI融合图像来识别海马亚区并评估亚区的葡萄糖代谢情况<sup>[34]</sup>。

#### 4 MCI患者海马的新型分子探针PET显像研究

基于AD病理中淀粉样蛋白沉积和Tau蛋白纤维缠结,PET显像作为能够显示机体内微观代谢的分子影像学方法,开发灵敏度和特异度高的PET显像分子探针是近年来的研究热点。针对AD的主要病理特征,目前研究较多的是针对AD病理过程的A $\beta$ 类分子探针和Tau蛋白类分子探针。AD的病理学结果表明淀粉样蛋白沉积并无特定的进展模式,而是广泛地在新皮质中发展,只有在最晚期才影响皮质下结构;而Tau纤维缠结通常开始于内

侧颞叶(内嗅皮层与海马)的古皮质层,然后扩散到联合的新皮质层<sup>[35]</sup>。<sup>11</sup>C-匹兹堡化合物B(Pittsburgh compound B, PIB)是最多被作为脑内A $\beta$ 蛋白显像的示踪剂,Koivunen等<sup>[36]</sup>利用<sup>11</sup>C-PIB PET显像对MCI患者进行了2年的随访研究发现,MCI转化为AD与未转化者相比,后扣带回、侧颞叶、颞叶、壳核和尾状核有更多的<sup>11</sup>C-PIB聚集。但是由于其半衰期短,在没有回旋加速器的单位这一显像受到限制,为了克服此限制,一些氟标记的A $\beta$ 示踪剂已被开发,并逐渐应用于临床和研究<sup>[37-38]</sup>。在AD痴呆症状出现前15~30年,A $\beta$ 蛋白即开始积聚,随着年龄的增长,A $\beta$ 蛋白迅速积累,并且在非AD导致的神经退行性疾病和认知正常的老年人大脑中也有大量A $\beta$ 蛋白的沉积,所以A $\beta$ 蛋白标志物缺乏特异性<sup>[39-40]</sup>。对有长期记忆损害的30例年龄为(74.1 $\pm$ 4.8)岁的aMCI患者进行<sup>18</sup>F-FDG和<sup>18</sup>F-Florbetaben淀粉样蛋白PET显像,并进行了4~5年的随访,结果发现所有患者均未发展为痴呆,也均无典型的AD样颞顶叶葡萄糖低代谢,但是均出现了内侧颞叶<sup>18</sup>F-FDG低代谢,有些患者的<sup>18</sup>F-FDG低代谢区域甚至扩展到了额颞边缘区;淀粉样蛋白PET显像结果显示,大多数患者脑内淀粉样蛋白沉积较低,值得注意的是并没有淀粉样蛋白沉积在海马,此研究结果与AD的病理学不相符,可能存在其他病理因素,如嗜银颗粒病、原发年龄相关的灰质病和TDP-43病理等<sup>[41]</sup>。<sup>18</sup>F-Flortaucipir(<sup>18</sup>F-AV1451,前称是<sup>18</sup>F-T807)在体外与双螺旋丝Tau蛋白有很高的亲和性和选择性,利用PET可以进行脑内Tau纤维缠结分布的评估<sup>[42]</sup>。一项多中心横断面的研究表明,Tau蛋白显像剂<sup>18</sup>F-Flortaucipir PET显像在神经退行性疾病中对AD诊断的特异度和灵敏度分别为90.6%和89.9%,但对AD的临床前期的诊断准确率显著降低,因为MCI对该显像剂的摄取程度不如AD明显,所以<sup>18</sup>F-Flortaucipir PET最有价值之处在于对AD和其他神经退行性疾病进行鉴别诊断,而不在于AD的早期诊断<sup>[43]</sup>。Ossenkoppele等<sup>[44]</sup>研究结果表明,在遗忘主导的AD患者中,<sup>18</sup>F-AV1451主要沉积于内侧颞叶和侧颞顶皮层,这些区域是与记忆相关的重要功能脑区;体素水平<sup>18</sup>F-AV1451在脑区的分布与神经心理学评分进行线性回归分析结果表明,记忆复合评分较低者,海马和邻近内侧颞叶区域有较高的示踪

剂,并累及到颞下皮层;ROI分析结果表明,记忆随海马摄取 $^{18}\text{F}$ -AV1451的增高而表现更差,而与全脑皮层对 $^{18}\text{F}$ -AV1451的摄取不相关。

## 5 MCI患者海马的多模态影像学研究

近年来,结合多模态影像学指标用于MCI及AD的早期研究是大多数学者关注的焦点,也是近年神经影像学的研究热点<sup>[45-46]</sup>。大多数关于海马ROI的研究主要集中在MRI单一设备的多模态指标应用上。Müller等<sup>[18]</sup>结合MRI的结构T1序列和DTI序列,研究海马体积和MD对aMCI的诊断效能,结果发现左侧海马的参数显示出更高的诊断效能,在特异度为80%时,左侧海马体积的灵敏度较低(50%),而左侧海马MD显示出优越的灵敏度(89%);在检查与MCI相关的细微海马异常时,DTI的左侧海马参数的灵敏度高于海马体积的测量值;而海马的宏观和微观结构参数的联合有望应用于神经变性的早期检测。Zhao等<sup>[47]</sup>将结构和功能MRI联合使用,结果证实aMCI患者双侧海马灰质体积减小,左侧海马ALFF明显下降,而与健康对照组相比,右侧海马ALFF未出现明显有统计学意义的差异;对ALFF与灰质体积进行相关性分析,得出解剖缺陷与功能缺陷存在关联。近期Cho等<sup>[48]</sup>利用分体式PET和MRI分别采集图像,经过图像后处理进行图像融合来研究海马的功能及代谢情况。Kwak等<sup>[49]</sup>使用结构MRI联合 $^{18}\text{F}$ -FDG PET用于诊断MCI和AD,结果发现结合海马的结构信息和代谢信息诊断MCI的准确率为82%。Tahmasian等<sup>[50]</sup>对MCI患者海马的静息态功能连接和葡萄糖代谢进行研究,结果发现海马与楔前叶的功能连接减低,海马体局部区域内葡萄糖代谢反而增高。JHoo等<sup>[51]</sup>研究MCI患者的海马体积、海马旁回的FA、海马的葡萄糖代谢率以及3种测量值的任意组合诊断正常对照、MCI和AD的准确率,结果发现海马旁回的FA与海马体积联合诊断对于正常对照和MCI之间的差异有统计学意义,诊断的准确率为79.4%;3种测量值联合使用对于诊断正常对照与AD最有效,准确率为94.1%;单独的海马葡萄糖代谢率对于MCI和AD的诊断差异具有统计学意义,联合另外2个指标并没有显著提高准确率,其诊断海马葡萄糖代谢率的准确率为73.5%。这些结果表明每一种影像学测量指标单

独或联合使用都具有作为早期AD阶段性进展监测的神经影像标志物的潜力。

随着同机多模态显像技术难题的解决,同机PET/MR设备成为影像学领域的主流并已开始逐渐应用于临床<sup>[52-53]</sup>。目前关于MCI的PET/MR研究已有报道,其中一项研究利用同步化PET/MR获得23例AD患者(病程从MCI到AD)和23名正常健康者的静息态脑葡萄糖代谢率和fMRI的3个指标,即分数ALFF指标、局部一致性指标和双重回归的组水平独立分析指标,对所有被试个体自身的静息态脑葡萄糖代谢率与fMRI的3个指标进行相关分析表明,健康对照者的相关系数均较高,而aMCI/AD组的相关系数下降了17%;将2组的PET/fMRI指标进行秩相关分析,其中 $^{18}\text{F}$ -FDG/fALFF指标结果显示主要分布在额回、丘脑和尾状核,而 $^{18}\text{F}$ -FDG/局部一致性和 $^{18}\text{F}$ -FDG/双重回归的组水平独立分析指标结果显示分布均位于与默认网络相似的AD样后皮层区域,这表明在衰老的过程中,葡萄糖能够利用与神经信息传递之间存在的生物能量耦合,而在aMCI/AD患者中,某种程度上葡萄糖利用障碍与受潜在疾病影响导致大脑区域之间的传递破坏有关<sup>[54]</sup>。另一项研究应用一体化PET/MR扫描获得35例AD患者和18名健康者的脑默认网络信息,结果发现健康者有2个截然不同的有效连接网络,前部是位于海马体和内侧前额叶皮层之间的双向有效连接,后部是位于内侧顶叶皮层的输入通路,研究还发现AD患者的内侧顶叶输入系统减少,海马到内侧顶叶的输入系统缺失,这表明AD患者默认网络的有效连接特异性被破坏可能为AD神经病理学的上下游扩散理论提供影像学依据<sup>[55]</sup>。

## 6 小结与展望

MCI是痴呆的前期状态,早期发现和识别认知能力下降可以在进一步发生认知损害之前采取干预措施,并可能延缓甚至阻止痴呆的进展。神经影像学可以为MCI的早期识别和诊断提供一定的支持,目前对MCI患者海马的影像学研究主要集中在形态、结构、功能连接及葡萄糖代谢等领域,为进一步揭示MCI患者影像学特征的改变奠定了基础,但这些研究尚未能形成统一的影像学诊断流程及策略,尚不足以为临床提供明确而统一的标准

影像学支持。另外,随着医学影像技术的更新发展,医学影像设备层出不穷,获得更加多元化的影像学信息已非常便捷,影像组学作为新兴的研究方法,可以通过不同模态中提取高通量的影像特征并对其进行分析。因此,今后研究要结合影像组学进行多中心大样本的研究,提出更加明确而特异的影像学指标及影像诊断流程,为MCI的早期诊断提供客观的影像学依据。

**利益冲突** 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

**作者贡献声明** 陈奕帆负责文献的调研、论文的撰写;崔春蕾、苏玉盛、梁志刚负责论文的审阅与修改。

### 参 考 文 献

- [1] Sanford AM. Mild Cognitive Impairment[J]. *Clin Geriatr Med*, 2017, 33(3): 325–337. DOI: 10.1016/j.cger.2017.02.005.
- [2] Roberts R, Knopman DS. Classification and Epidemiology of MCI[J]. *Clin Geriatr Med*, 2013, 29(4): 753–772. DOI: 10.1016/j.cger.2013.07.003.
- [3] Michaud TL, Su D, Siahpush M, et al. The Risk of Incident Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia Considering Mild Cognitive Impairment Subtypes[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 2017, 7(1): 15–29. DOI: 10.1159/000452486.
- [4] Nie HW, Xu Y, Liu B, et al. The prevalence of mild cognitive impairment about elderly population in China: a meta-analysis[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011, 26(6): 558–563. DOI: 10.1002/gps.2579.
- [5] Mayo CD, Mazerolle EL, Ritchie L, et al. Longitudinal changes in microstructural white matter metrics in Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 13: 330–338. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.12.012.
- [6] Yu HL, Chen ZJ, Zhao JW, et al. Olfactory Impairment and Hippocampal Volume in a Chinese MCI Clinical Sample[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2019, 33(2): 124–128. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000305.
- [7] Nickl-Jockschat T, Kleiman A, Schulz JB, et al. Neuroanatomic changes and their association with cognitive decline in mild cognitive impairment: a meta-analysis[J]. *Brain Struct Funct*, 2012, 217(1): 115–125. DOI: 10.1007/s00429-011-0333-x.
- [8] Kalin AM, Park MT, Chakravarty MM, et al. Subcortical Shape Changes, Hippocampal Atrophy and Cortical Thinning in Future Alzheimer's Disease Patients[J/OL]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 38 [2019-10-17]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2017.00038/full>. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00038.
- [9] Yushkevich PA, Pluta JB, Wang HZ, et al. Automated volumetry and regional thickness analysis of hippocampal subfields and medial temporal cortical structures in mild cognitive impairment[J]. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36(1): 258–287. DOI: 10.1002/hbm.22627.
- [10] Evans TE, Adams HHH, Licher S, et al. Subregional volumes of the hippocampus in relation to cognitive function and risk of dementia[J]. *NeuroImage*, 2018, 178: 129–135. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.05.041.
- [11] Broadhouse KM, Mowszowski L, Duffy S, et al. Memory Performance Correlates of Hippocampal Subfield Volume in Mild Cognitive Impairment Subtype[J/OL]. *Front Behav Neurosci*, 2019, 13: 259 [2019-10-17]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2019.00259/full>. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00259.
- [12] Razlighi QR, Oh H, Habeck C, et al. Dynamic Patterns of Brain Structure-Behavior Correlation Across the Lifespan[J]. *Cereb Cortex*, 2017, 27(7): 3586–3599. DOI: 10.1093/cercor/bhw179.
- [13] Bartel F, Vrenken H, Bijma F, et al. Regional analysis of volumes and reproducibilities of automatic and manual hippocampal segmentations[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0166785 [2019-10-17]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0166785>. DOI: 10.1371/journal.pone.0166785.
- [14] Mulder ER, De Jong RA, Knol DL, et al. Hippocampal volume change measurement: quantitative assessment of the reproducibility of expert manual outlining and the automated methods FreeSurfer and FIRST[J]. *Neuroimage*, 2014, 92: 169–181. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.01.058.
- [15] Chen J, Zhang ZJ, Li SJ. Can multi-modal neuroimaging evidence from hippocampus provide biomarkers for the progression of amnesic mild cognitive impairment? [J]. *Neurosci Bull*, 2015, 31(1): 128–140. DOI: 10.1007/s12264-014-1490-8.
- [16] Carlesimo GA, Cherubini A, Caltagirone C, et al. Hippocampal mean diffusivity and memory in healthy elderly individuals: a cross-sectional study[J]. *Neurology*, 2010, 74(3): 194–200. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181cb3e39.
- [17] Mak E, Gabel S, Su L, et al. Multi-modal MRI investigation of volumetric and microstructural changes in the hippocampus and its subfields in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and dementia with Lewy bodies[J]. *Int Psychogeriatr*, 2017, 29(4): 545–555. DOI: 10.1017/S1041610216002143.
- [18] Müller MJ, Greverus D, Weibrich C, et al. Diagnostic utility of hippocampal size and mean diffusivity in amnesic MCI[J]. *Neurobiol Aging*, 2007, 28(3): 398–403. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.01.009.
- [19] Den Heijer T, Van Der Lijn F, Vernooij MW, et al. Structural and diffusion MRI measures of the hippocampus and memory performance[J]. *Neuroimage*, 2012, 63(4): 1782–1789. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.08.067.
- [20] Buchbinder BR. Functional magnetic resonance imaging[J]. *Handbook of Clinical Neurology*, 2016, 135: 61–92. DOI: 10.1016/B978-0-444-53485-9.00004-0.
- [21] De Marco M, Ourselin S, Venneri A. Age and hippocampal volume predict distinct parts of default mode network activity [J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16075 [2019-10-17]. <https://www.nature.com/articles/s41598-019-52488-9>. DOI: 10.1038/s41598-

- 019–52488–9.
- [22] Lin L, Xing GQ, Han Y. Advances in Resting State Neuroimaging of Mild Cognitive Impairment[J/OL]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 671 [2019-10-17]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2018.00671/full>. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00671.
- [23] Cai SP, Chong T, Peng YL, et al. Altered functional brain networks in amnesic mild cognitive impairment: a resting-state fMRI study[J]. *Brain Imaging Behav*, 2017, 11(3): 619–631. DOI: 10.1007/s11682–016–9539–0.
- [24] Bai F, Zhang Z, Watson DR, et al. Abnormal functional connectivity of hippocampus during episodic memory retrieval processing network in amnesic mild cognitive impairment[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(11): 951–958. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.10.017.
- [25] Bai F, Xie CM, Watson DR, et al. Aberrant Hippocampal Subregion Networks Associated with the Classifications of aMCI Subjects: A Longitudinal Resting-State Study[J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e29288 [2019-10-17]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0029288>. DOI: 10.1371/journal.pone.0029288.
- [26] Xie CM, Li WJ, Chen G, et al. Late-life depression, mild cognitive impairment and hippocampal functional network architecture[J]. *Neuroimage Clin*, 2013, 3: 311–320. DOI: 10.1016/j.nicl.2013.09.002.
- [27] Wang ZQ, Liang PP, Jia XQ, et al. Baseline and longitudinal patterns of hippocampal connectivity in mild cognitive impairment: evidence from resting state fMRI[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 309(1/2): 79–85. DOI: 10.1016/j.jns.2011.07.017.
- [28] Rice L, Bisdas S. The diagnostic value of FDG and amyloid PET in Alzheimer's disease-A systematic review[J]. *Eur J Radiol*, 2017, 94: 16–24. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.07.014.
- [29] 段小艺, 刘翔, 叶佳俊, 等. 阿尔茨海默病及轻度认知损伤患者 PET 与 MRI 分析[J]. *中国医学影像技术*, 2017, 33(11): 1624–1629. DOI: 10.13929/j.1003–3289.201708031.
- Duan XY, Liu X, Ye JJ, et al. Analysis of PET and MRI in Alzheimer disease and mild cognitive impairment[J]. *Chin J Med Imaging Technol*, 2017, 33(11): 1624–1629. DOI: 10.13929/j.1003–3289.201708031.
- [30] Ferrari BL, Neto GCC, Nucci MP, et al. The accuracy of hippocampal volumetry and glucose metabolism for the diagnosis of patients with suspected Alzheimer's disease, using automatic quantitative clinical tools[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(45): e17824 [2019-10-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6855664>. DOI: 10.1097/MD.00000000000017824.
- [31] De Santi S, De Leon MJ, Rusinek H, et al. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD[J]. *Neurobiol Aging*, 2001, 22(4): 529–539. DOI: 10.1016/s0197–4580(01)00230–5.
- [32] Li Y, Rinne JO, Mosconi L, et al. Regional analysis of FDG and PIB-PET images in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(12): 2169–2181. DOI: 10.1007/s00259–008–0833–y.
- [33] Ouchi Y, Nobezawa S, Okada H, et al. Altered glucose metabolism in the hippocampal head in memory impairment[J]. *Neurology*, 1998, 51(1): 136–142. DOI: 10.1212/wnl.51.1.136.
- [34] Choi EJ, Son YD, Noh Y, et al. Glucose Hypometabolism in Hippocampal Subdivisions in Alzheimer's Disease: A Pilot Study Using High-Resolution <sup>18</sup>F-FDG PET and 7.0-T MRI[J]. *J Clin Neurol*, 2018, 14(2): 158–164. DOI: 10.3988/jcn.2018.14.2.158.
- [35] Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(1): 59–70. DOI: 10.1111/ene.13439.
- [36] Koivunen J, Scheinin N, Virta JR, et al. Amyloid PET imaging in patients with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study[J]. *Neurology*, 2011, 76(12): 1085–1090. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318212015e.
- [37] Ong K, Villemagne VL, Bahar-Fuchs A, et al. <sup>18</sup>F-florbetaben Aβ imaging in mild cognitive impairment[J/OL]. *Alzheimers Res Ther*, 2013, 5(1): 4 [2019-10-17]. <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/alzrt158>. DOI: 10.1186/alzrt158.
- [38] Barthel H, Gertz HJ, Dresel S, et al. Cerebral amyloid-β PET with florbetaben (<sup>18</sup>F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(5): 424–435. DOI: 10.1016/S1474–4422(11)70077–1.
- [39] Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, et al. Prevalence of Amyloid PET Positivity in Dementia Syndromes: A Meta-analysis[J]. *JAMA*, 2015, 313(19): 1939–1949. DOI: 10.1001/jama.2015.4669.
- [40] Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, et al. Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons without Dementia: A Meta-analysis[J]. *JAMA*, 2015, 313(19): 1924–1938. DOI: 10.1001/jama.2015.4668.
- [41] Cerami C, Dodich A, Iannaccone S, et al. A biomarker study in long-lasting amnesic mild cognitive impairment[J/OL]. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10(1): 42 [2019-10-17]. <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-018-0369-8>. DOI: 10.1186/s13195–018–0369–8.
- [42] Marquie M, Normandin MD, Vanderburg CR, et al. Validating novel tau positron emission tomography tracer [F-18]-AV-1451(T807) on postmortem brain tissue[J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(5): 787–800. DOI: 10.1002/ana.24517.
- [43] Ossenkoppele R, Rabinovici GD, Smith R, et al. Discriminative Accuracy of [<sup>18</sup>F] flortaucipir Positron Emission Tomography for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders[J]. *JAMA*, 2018, 320(11): 1151–1162. DOI: 10.1001/jama.2018.12917.
- [44] Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2016, 139(5): 1551–1567. DOI: 10.1093/brain/aww027.
- [45] Göttler J, Preibisch C, Riederer I, et al. Reduced blood oxygenation level dependent connectivity is related to hypoperfusion in Alzheimer's disease[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(7): 1314–1325. DOI: 10.1177/0271678X18759182.

- [46] Riederer I, Bohn KP, Preibisch C, et al. Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: Integrated Pulsed Arterial Spin-Labeling MRI and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET[J]. *Radiology*, 2018, 288(1): 198–206. DOI: [10.1148/radiol.2018170575](https://doi.org/10.1148/radiol.2018170575).
- [47] Zhao ZL, Fan FM, Lu J, et al. Changes of gray matter volume and amplitude of low-frequency oscillations in amnesic MCI: An integrative multi-modal MRI study[J]. *Acta Radiol*, 2015, 56(5): 614–621. DOI: [10.1177/0284185114533329](https://doi.org/10.1177/0284185114533329).
- [48] Cho ZH, Son YD, Kim HK, et al. Substructural Hippocampal Glucose Metabolism Observed on PET/MRI[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(10): 1545–1548. DOI: [10.2967/jnumed.110.076182](https://doi.org/10.2967/jnumed.110.076182).
- [49] Kwak K, Yun HJ, Park G, et al. Multi-Modality Sparse Representation for Alzheimer's Disease Classification[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 65(3): 807–817. DOI: [10.3233/JAD-170338](https://doi.org/10.3233/JAD-170338).
- [50] Tahmasian M, Pasquini L, Scherr M, et al. The lower hippocampus global connectivity, the higher its local metabolism in Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2015, 84(19): 1956–1963. DOI: [10.1212/WNL.0000000000001575](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001575).
- [51] Jhoo JH, Lee DY, Choo IH, et al. Discrimination of normal aging, MCI and AD with multimodal imaging measures on the medial temporal lobe[J]. *Psychiatry Res: Neuroimaging*, 2010, 183(3): 237–243. DOI: [10.1016/j.psychres.2010.03.006](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.03.006).
- [52] Miller-Thomas MM, Benzinger TLS. Neurologic Applications of PET/MR Imaging[J]. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2017, 25(2): 297–313. DOI: [10.1016/j.mric.2016.12.003](https://doi.org/10.1016/j.mric.2016.12.003).
- [53] Henriksen OM, Marnar L, Law I. Clinical PET/MR Imaging in Dementia and Neuro-Oncology[J]. *PET Clin*, 2016, 11(4): 441–452. DOI: [10.1016/j.cpet.2016.05.003](https://doi.org/10.1016/j.cpet.2016.05.003).
- [54] Marchitelli R, Aiello M, Cachia A, et al. Simultaneous resting-state FDG-PET/fMRI in Alzheimer Disease: Relationship between glucose metabolism and intrinsic activity[J]. *NeuroImage*, 2018, 176: 246–258. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2018.04.048](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.04.048).
- [55] Scherr M, Utz L, Tahmasian M, et al. Effective connectivity in the default mode network is distinctively disrupted in Alzheimer's disease-A simultaneous resting-state FDG-PET/fMRI study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2019. DOI: [10.1002/hbm.24517](https://doi.org/10.1002/hbm.24517).

(收稿日期: 2019-10-18)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 关于 2019 年中华医学会系列杂志编排规范修订的通知

根据国家有关法规和中华医学会系列杂志未来数字化、自动化出版的要求,结合本刊实际情况,从 2019 年第 1 期起编排规范修订如下。

1. 整体版式: 将作者信息(包括作者、作者单位、通信作者、作者单位变更、同等贡献等)置于文题之下。
2. 中文作者: 要求在作者名后用上角码编号,同时作者单位前均冠上编号,作者与作者单位通过编号对应。
3. 中文作者单位: 中文作者单位需著录全称,如作者为同一机构的不同科室,要全部著录,不做缩略处理。作者单位名称不能体现单位所在地者,在邮政编码前给出单位所在地。
4. 英文作者和作者单位: 修改同中文,均不做删减。英文作者单位必须补全,且与作者一一对应。英文作者不使用缩略名(如 Song NL),而采用全称。
5. 英文摘要: 英文摘要要表述的项目原则上与中文摘要一致。包括: 主标题、副标题、作者、作者单位、摘要/提要、关键词、基金项目、通信作者、DOI 编号、作者同等贡献说明、作者工作地址变更说明。为方便英文读者,结果项内容可适当扩充。为避免提取数据丢失信息,建议英文摘要中不要出现需造字的特殊字符,比如牙位,建议用文字描述;(均值 $\pm$ 标准差)建议用(Mean  $\pm$  SD),不再使用( $\bar{x} \pm s$ )。
6. 图、表的双语问题: 要求先出现中文,后出现英文。包括: 图题、表题、图说明、表注。
7. 指南共识类文献: 包括专家组名单、执笔、学术秘书等内容属于正文部分,直接排在正文后,参考文献前。
8. 利益冲突声明: 利益冲突信息应为稿件的一部分,有或无利益冲突均需在文章中报告。要求在文后、参考文献前注明利益冲突。

本刊编辑部