

有关阿尔茨海默病的神经影像学应用和进展

骆文仪 赵翠*

承德医学院附属医院全科医学科

DOI:10.12238/bmtr.v7i2.13435

[摘要] 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是以进行性认知域损害伴精神行为异常为临床特征的神经系统退行性疾病,目前缺乏有效治疗措施,给患者家庭和社会带来了沉重的负担,因此早期诊治非常重要。神经影像技术通过多模态整合策略——包括结构成像、功能连接分析、分子示踪及代谢评估等,为AD及临床前阶段的发病机制、临床诊断和预后等提供必须的客观量化依据。本研究整合AD及临床前阶段神经影像领域重要研究进展,以此为基础并从多个角度探索患者脑结构变化及病理生理机制,为AD的诊治提供相应的理论学基础。

[关键词] 阿尔茨海默病; 轻度认知障碍; 神经影像学; 磁共振成像; 功能磁共振成像; 正电子发射计算机断层显像

中图分类号: R445.2 文献标识码: A

Applications and Advances in Neuroimaging Related to Alzheimer's Disease

Wenyi Luo Cui Zhao*

Department of General Medicine, Affiliated Hospital of Chengde Medical University

[Abstract] Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease clinically characterized by progressive cognitive domain impairment with mental behavioral abnormalities. The lack of effective treatments has imposed a heavy burden on patients' families and society, so early diagnosis and treatment are very important. Neuroimaging technology provides the necessary objective and quantitative basis for the pathogenesis, clinical diagnosis, and prognosis of AD and its preclinical stages through a multimodal integration strategy – including structural imaging, functional connectivity analysis, molecular tracing, and metabolic assessment. This study integrates important research advances in the field of AD and preclinical neuroimaging, and explores the structural changes and pathophysiological mechanisms of patients' brains from multiple perspectives to provide a theoretical basis for the diagnosis and treatment of AD.

[Key words] Alzheimer's disease; mild cognitive impairment; neuroimaging; magnetic resonance imaging; functional magnetic resonance imaging; positron emission computed tomography

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是痴呆最常见类型,以进行性认知域损害伴精神行为异常为临床特征,其病理特征以神经元内tau过度磷酸化形成神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)和细胞外 β -淀粉样蛋白(amyloid protein β , A β)沉积为核心标志^[1]。临床表现为多维度认知功能进行性衰退,累及核心认知域及高阶认知域,并伴随工具性日常生活活动能力和基础日常生活能力的阶梯式下降^[2]。AD是一个连续的神经系统退行性疾病,随着病程进展,最先出现主观认知功能下降(subjective cognitive decline, SCD)轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)→中度痴呆→全面性认知衰退的连续病理过程。大量的神经影像学研究表明,阿尔茨海默病在不同发作期及不同任务态下,存在脑结构、功能和代

谢的异常,使寻找AD的影像学标记物成为可能。因此,本文基于MRI和PET等神经影像技术对AD、MCI的诊断进行综述,从多个角度探索AD及AD前期患者脑结构和功能变化,为AD的诊治提供帮助。

1 计算机断层扫描(Computed Tomography, CT)

1.1 正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)。PET通过靶向示踪A β (A β -PET)、tau病理(tau-PET)及葡萄糖代谢(18 F-FDG)等关键生物标志物,实现了对AD病理级联反应的活体可视化定量分析。

基于NIA-AA诊断框架,A β -PET阳性已被纳入AD确诊的核心标准^[3]。目前有多种 18 F标记的淀粉样蛋白PET显像剂已被批准用于临床,如 18 F-florbetapir(18 F-AV45)、 18 F-florbetaben(18 F-FBB)和 18 F-flutemetamol。AD患者在多个关键脑区均呈现

A β 病理沉积显著增加^[4]。11C-PiB PET是最初开发的用于淀粉样蛋白成像的PET放射性示踪剂,在预测MCI转化为AD准确度高SPECT^[5]。比较不同时期的A β 空间分布,研究发现不对称A β 分布AD非常早期阶段的一个显著特征,AD-MCI患者的A β 蛋白沉积比AD患者更不对称,然后随着疾病的进展变得越来越对称^[6]。通过PET精准检测脑内异常淀粉样蛋白沉积,可以提高AD疾病谱患者的早期识别率及诊断准确性。

tau过度磷酸化形成NFT是AD的主要病理改变之一,是AD早期诊断的重要生物标志物。tau-PET显像可动态评估NFT的病理分布,遵循Braak分期^[7]。18F-Flortaucipir作为研究最广泛的tau-PET示踪剂,是AD晚期(Braak VI)病理学的可靠生物标志物,但可能无法检测NFT病变的早期Braak阶段^[8]。另一项研究提示,18F-flortaucipir PET在区分AD与所有非AD神经变性疾病的灵敏度、特异性及准确性较高(均>0.90),但分类的灵敏度和准确性较低^[9]。因此将来需要更进一步优化tau蛋白显像剂的特异性,更精准地靶向tau蛋白沉积,实现AD的早期诊断和干预。

18F-FDG PET在脑结构形态学改变尚未显现的临床前阶段,即可通过定量测定脑葡萄糖代谢的异常。在18F-FDG PET脑显像上观察到对称性的颞顶叶皮层代谢减低是AD患者典型表现^[10]。将18F-FDG PET与脑脊液p-tau/A β 42比率结合,可预测MCI向AD痴呆转化的发生和时间^[11],对临床实践和药物试验中的患者筛选具有重要意义。MTL、顶叶区域和海马体的低代谢可作为健康人群向AD相关痴呆转化的预测因子^[12],这种预测被认为比结构MRI更可靠。此外,18F-FDG PET在鉴别诊断AD与额颞叶痴呆、路易体痴呆等其他多种中枢神经系统退行性病变中表现优异。

PET的核心优势在于其分子病理学检测能力,可于宏观结构异常前识别神经退行性疾病的生化改变,对疾病早期识别及治疗监测具有重要价值。然而,该技术需反复注射放射性示踪剂引发的累积辐射风险,加之高昂的检查成本,制约了ATN生物标志物框架的临床应用。未来通过技术创新优化及发展多模态影像融合技术,有望显著提升AD早期精准诊疗水平。

1.2单光子发射计算机断层扫描(Single-photon Emission Computed Tomography, SPECT)。SPECT基于放射性核素示踪剂与CT三维重建的融合成像技术,通过示踪剂分布间接反映脑血流灌注及代谢状态。局部脑血流量(regional cerebral blood flow, rCBF)可反映神经元的突触活动,SPECT对AD的局部脑血流灌注进行研究,进而评估局部脑功能。

SPECT血流灌注成像显示,AD主要累及颞顶叶、海马区、后扣带回皮层及楔前叶区域rCBF显著降低,且上述脑区呈现右侧优势的持续性血流灌注不对称性降低,其病理机制可能与A β 沉积导致的神经血管耦合失调密切相关。除了典型区域rCBF降低外,AD在小脑和前额叶皮层中可表现出rCBF区域增加,MCI患者在小脑中也可观察到rCBF区域增加。通过SPECT检测脑血流灌注还具有推断神经退行性疾病进展的潜力。Rossini等人发现,MTL的rCBF降低被认为是AD中最早受影响的区域之一,并且是MCI进展为AD的有力预测因子。

SPECT相较于PET虽存在图像采集时间延长、空间分辨率受限等不足,但其设备成本优势与示踪剂可及性使其在神经影像临床实践中占据重要地位。未来通过探测器灵敏度提升、图像重建算法优化及新型特异性示踪剂开发,有望显著提升其神经退行性疾病诊断效能。

2 磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)

2.1结构磁共振成像(Structural Magnetic Resonance Imaging, sMRI)。sMRI是使用基于体素的形态学分析测量整个大脑的灰质体积和皮质厚度,其可反映大脑萎缩和神经元损伤的程度,是一种广泛使用的、非侵入性且安全的评估神经元损伤的方法。

大量研究表明海马区是AD的发生发展过程中最先发生萎缩的结构之一,sMRI可在临床表现出现前约10年就可以观察到MTL的萎缩。AD患者的脑萎缩遵循Braak分期,即脑萎缩首先在MTL中观察到,以内嗅皮层和海马为著,随后进展到颞叶皮质,继而延伸到顶叶和额叶等其他脑域。基于海马萎缩的视觉评分系统在区分AD和其他类型痴呆时,具有较高的灵敏度和特异度,也可用于预测MCI向AD的转化。

sMRI对鉴别脑血管病变、颅脑创伤及占位性病变等结构性病因具有重要诊断价值。然而由于大脑高度回旋折叠的结构特点,当临床上应用常规MRI检查发现脑萎缩时,患者大多数已进展到痴呆的中晚期阶段,因此还需更先进技术的支持。

2.2功能磁共振成像(Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)。fMRI通过检测血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD)信号反映神经活动相关的脑氧代谢变化,是目前AD研究中最主流的无创脑功能评估技术。

默认模式网络(default mode network, DMN)作为AD最易受损的核心脑网络,其异常在疾病早期即显现,并随疾病发展逐渐加剧。AD患者DMN的整体功能连接(functional connectivity, FC)降低,网络内部连接显著下降,且与A β 沉积脑区高度重叠,其中PCC/楔前叶是受累严重的脑区。值得注意的是,FC对A β 沉积的敏感性优于低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)/局部一致性(regional homogeneity, ReHo)指标,而分数低频振幅(fractional amplitude of low frequency fluctuation, fALFF)通过抑制生理噪声可更精准检测PCC等核心区的血流代谢异常。MCI患者PCC、楔前叶等关键区域呈现ALFF降低及FC减弱,同时伴随颞叶等边缘系统ReHo异常升高,反映多脑区功能代偿与失代偿并存。

fMRI具有高空间分辨率和对神经活动及功能变化的敏感性,对探索AD脑功能改变和神经生物学机制有重要的价值,但当前研究多集中于机制探索,而临床认知评估的标准化应用仍待突破。未来可通过优化BOLD序列时间特性并整合血浆p-tau/A β 等生物标志物,构建多模态诊断模型,以扩大研究的意义。

2.3弥散张量成像技术(Diffusion Tensor Imaging, DTI)DTI作为白质微结构评估的核心MRI技术,通过水分子扩散各向异性特征精准示踪神经纤维走行,可量化AD早期白质完整性改变。

大量研究发现AD和MCI患者脑内多个部位的平均扩散系数(mean diffusivity, MD)增加和各向异性分数(fractional

anisotropy, FA)降低。在整个AD过程中, MD增加、FA和平均峰度(mean kurtosis, MK)降低都伴随着CBF降低, 这为区域供血变化与脑组织完整性之间的联系提供了证据。FA降低、MD增高在AD患者表现为广泛性异常, 而在MCI患者中表现出区域性异常, 这提示疾病的进展可能与DTI参数累及脑区范围的扩大有关。

DTI通过量化白质纤维各向异性特征, 可无创评估AD早期白质微结构损伤。未来通过融合多参数定量成像及机器学习算法, 有望构建白质-灰质-血管多维度评估体系, 显著提升AD临床前阶段的病理检出率。

2.4其他影像学技术。磁敏感加权成像(Susceptibility Weighted Imaging, SWI)对脑微出血(cerebral microbleed, CMB)较传统梯度回波序列相比更加敏感, 在脑血管病变(如脑出血、淀粉样脑血管病)及神经退行性疾病的诊断中具有独特价值。研究发现AD可能与CMB出血部位及数量存在显著相关。SWI成像还可以有效地检测大脑中的铁沉积, 大量研究证实脑内铁沉积可能与神经系统退行性疾病相关。尽管SWI技术尚不足以作为痴呆诊断的核心标准, 但其对高危人群(如高血压、糖尿病及抗血小板药物使用者)的早期预警价值突出, 应该及时筛查, 在临床上的应用有重要价值。

磁共振波谱(Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS)可以评估组织中不同化学成分的浓度, 连续扫描可以客观评估病情的进展, 提高AD的诊断准确性。在AD的不同阶段可观察到化学成分浓度的相应改变, 且可能与A β 和tau病理沉积同时发生, 并先于脑结构改变, 对揭示AD的潜在病理过程有重要意义。这些研究有助于进一步明确AD及临床前阶段的早期脑代谢改变, 但还需要更大规模的纵向研究以及结合血液标志物进一步了解AD复杂的病理机制。

3 小结与展望

AD是一种复杂的神经系统退行性疾病, 其早期不易诊断, 在临床症状出现前已有数十年的病理变化, 随着现代神经影像学技术的进步, 越来越多的影像技术为AD的诊断和鉴别的准确性和便捷性得到了显著提升, 这有助于更早地发现和诊断AD。但目前所有的技术都有其局限性, 最重要的是, 检测需要大量的淀粉样蛋白质沉积或萎缩。因此, 亟需更多创新影像学技术实现AD临床前阶段精准诊断。近年来基于ATN框架的多模态整合成为趋势, 神经影像学技术与血液或脑脊液中的生物标志物相结合有助于提高对AD诊断的准确性, 避免部分检查可能带来的假阴性或假阳性的影响。总之, 神经影像技术在AD的早期诊疗中具有重要价值, 具有广阔的研究前景和发展潜力。

[参考文献]

- [1] Bloom G S. Amyloid- β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis[J]. JAMA Neuro, 2014, 71(4):505-8.
- [2] Mckhann G M, Knopman D S, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J].

Alzheimers Dement, 2011, 7(3):263-9.

[3] Jack C R, Jr., Andrews J S, Beach T G, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup[J]. Alzheimers Dement, 2024, 20(8):5143-5169.

[4] Yoon H J, Kim B S, Jeong J H, et al. Asymmetric Amyloid Deposition as an Early Sign of Progression in Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer Disease[J]. Clin Nucl Med, 2021, 46(7):527-531.

[5] Kitajima K, Abe K, Takeda M, et al. Clinical impact of 11C-Pittsburgh compound-B positron emission tomography in addition to magnetic resonance imaging and single-photon emission computed tomography on diagnosis of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(3):e23969.

[6] Kjeldsen P L, Parbo P, Hansen K V, et al. Asymmetric amyloid deposition in preclinical Alzheimer's disease: A PET study[J]. Aging Brain, 2022, 2:100048.

[7] Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes[J]. Acta Neuropathol, 1991, 82(4):239-59.

[8] Soleimani-Meigooni D N, Iaccarino L, La Joie R, et al. 18F-flortaucipir PET to autopsy comparisons in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases[J]. Brain, 2020, 143(11):3477-3494.

[9] Wolters E E, Dodich A, Boccardi M, et al. Clinical validity of increased cortical uptake of [(18F)]flortaucipir on PET as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase biomarker development framework[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(7):2097-2109.

[10] Sala A, Caprioglio C, Santangelo R, et al. Brain metabolic signatures across the Alzheimer's disease spectrum[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(2):256-269.

[11] Santangelo R, Masserini F, Agosta F, et al. CSF p-tau/A β (42) ratio and brain FDG-PET may reliably detect MCI "imminent" converters to AD[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(13):3152-3164.

[12] Ewers M, Brendel M, Rizk-Jackson A, et al. Reduced FDG-PET brain metabolism and executive function predict clinical progression in elderly healthy subjects[J]. Neuroimaging Clin, 2014, 4:45-52.

作者简介:

骆文仪(1998--), 女, 汉族, 广东阳江人, 硕士研究生, 研究方向: 心脑血管疾病。

*通讯作者:

赵翠(1981--), 女, 汉族, 河北承德人, 博士, 主任医师, 研究方向: 认知障碍。