

DOI: 10.13376/j.cblls/2015025

文章编号: 1004-0374(2015)02-0174-08

## 轻度认知障碍的早期检测与转化预测研究进展

岑桂英, 郭圣文\*, 池敏越, 匡翠立, 牛传筱, 赖春任

(华南理工大学生物医学工程系, 广州 510640)

**摘要:** 轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 具有发展为阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 的高度危险性, 其发病机理、早期检测与进展状况跟踪预测是轻度认知障碍研究中 3 个重要问题。A $\beta$  沉积与 tau 蛋白异常较好地解释了 MCI/AD 的致病机理与过程, 是对 MCI 最为敏感的生化特征; 认知能力评分适用于评估与确诊出现临床症状的患者; 神经影像学, 包括脑结构、脑功能与脑网络的研究, 有效地推动了 MCI/AD 的研究, 为临床诊断提供更直接的客观依据。将生化特征、神经心理学与神经影像学特征相结合, 应用模式分类与预测模型, 实现 MCI/AD 的分类, 以及 MCI 的动态跟踪和进展状况预测, 具有重要的研究意义与临床应用价值。

**关键词:** 轻度认知障碍; 生化标记; 神经心理学; 神经影像学; 模式分类

**中图分类号:** R742; R749.1 **文献标志码:** A

## Advances on early detection and conversion prediction of mild cognitive impairment

CEN Gui-Yin, GUO Sheng-Wen\*, CHI Min-Yue, KUANG Cui-Li, NIU Chuan-Xiao, LAI Chun-Ren

(Department of Biomedical Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China)

**Abstract:** Mild cognitive impairment (MCI) has high risk to be converted into Alzheimer's disease (AD). There exist three important issues such as its pathogenesis, early detection, progress tracking and predicting. The theory of A $\beta$  deposition and abnormal tau protein can be effectively used to explain the pathogenesis and process of MCI/AD, and they are the most sensitive biochemical marks to MCI/AD, whereas cognitive ability scores are usually adopted to assess and diagnose the MCI/AD patients with clinical symptoms. Moreover, neuroimaging technologies, including investigation on brain structure, brain function and brain networks, have potentials to facilitate the exploration on MCI/AD. Neuroimaging technologies have already provided more direct and objective basis for clinical diagnosis on MCI/AD. The three main features including biochemical marks, neuropsychology and neuroimaging features can be combined and then applied to the pattern classification model, so as to differentiate MCI from AD, track progress of MCI and predict its development.

**Key words:** mild cognitive impairment; biochemical marks; neuropsychology; neuroimaging; pattern classification

阿尔茨海默症是一种常发生于老年人的神经退行性变, 其主要表现为记忆与认知功能出现持久而全面的衰退。据国际阿尔茨海默病协会 (Alzheimer's Disease International, ADI) 2013 年度报告, 目前世界上共计有 3 500 万人患有此病, 用于阿尔茨海默病患者照护的费用超过了 6 000 亿美元, 约占全球 GDP 的 1%。预计到 2050 年, 患者人数将增长两倍, 达 1 亿 1 千万。据统计, 我国 60 岁以上人口现已

达到 1.67 亿, 目前大约有 500 万阿尔茨海默症患者, 占世界发病总数的七分之一。随着中国步入老年化社会进程明显加快, 预计到 2050 年, 我国大于 65 岁的人口将超过 4 亿, 中国阿尔茨海默病患者将会

收稿日期: 2014-08-22; 修回日期: 2014-10-11

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31371008, 81171179)

\*通信作者: E-mail: shwguo@scut.edu.cn

达 9 000 万。阿尔茨海默症不仅严重影响患者个人的身心健康与生活质量, 而且给家庭与社会带来沉重的经济负担。

MCI 患者是 AD 的高危人群, MCI 向 AD 的年转化率为 10%~15%, 约为正常老年人的 10 倍。已有研究与临床实验表明, MCI/AD 的病理特征主要表现为神经元内的神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFT) 和细胞外的淀粉样斑块, 亦称老年斑 (senile plaque, SP), 皮层动脉和小动脉的血管淀粉样变性以及神经元数量的减少, 但其发病机理、过程、规律与敏感标记物和特征, 至今尚不明确, 亦无有效的治疗方法或措施。因此, 揭示 MCI 的发病机制、早期诊断与及时防治, 一直以来是许多专家学者最为关注的三大重要问题。

## 1 阿尔茨海默症的病理特征与标记物

### 1.1 生化标记物

近一个世纪以来, 人们试图从不同角度进行解释阿尔茨海默症的发病机理, 如 A $\beta$  沉积、tau 蛋白异常磷酸化、胆碱能损伤、神经细胞凋亡、免疫异常、基因突变、钙代谢紊乱、自由基损伤、铝中毒以及兴奋性氨基酸等学说。其中, A $\beta$  沉积、tau 蛋白异常修饰学说最为大多数人所接受。

#### 1.1.1 A $\beta$ 蛋白

$\beta$  淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$ , A $\beta$ ) 来源于中枢神经系统的星形胶质细胞、神经元及内皮细胞等所表达的蛋白质的蛋白样淀粉前体,  $\beta$  淀粉样蛋白的异常沉积是 AD 的最典型的组织病理特征之一<sup>[1]</sup>。该假说认为: 细胞外异常聚集的  $\beta$  淀粉样蛋白会激活小胶质细胞, 活化的小胶质细胞及其产生的多种炎症产物作用于胶质细胞或神经元, 造成神经组织的病理损伤, 进而引起认知障碍<sup>[2]</sup>。

#### 1.1.2 tau 蛋白

AD 的另一个显著病理特征是神经细胞内高度磷酸化 tau 蛋白因异常聚集形成神经纤维缠结<sup>[3]</sup>。tau 蛋白是一种分布在中枢神经系统内的低分子量含磷酸蛋白, 其作用是诱导与促进神经微管蛋白聚合、防止微管解聚和维持微管结构和功能的稳定性。在 tau 蛋白异常磷酸化学说中, ApoE 基因扮演着重要的角色。正常情况下, 它通过与 tau 蛋白之间的相互作用, 保持神经元微管的结构稳定与神经元营养运输通道通畅; 当 ApoE 的表型之一 ApoE4 不能与 tau 蛋白结合时, 会使 tau 蛋白磷酸化, 使 tau 蛋白聚集形成溶解度极低的纤维缠结, 因而影响神经

元微管结构完整性, 进而阻断神经元营养运输通道, 其结果是神经元萎缩、功能衰退, 甚至死亡<sup>[4]</sup>。

#### 1.1.3 MCI 与 AD 检测的重要生物标记

以  $\beta$  淀粉样蛋白和 tau 蛋白作为标记物的 AD 发病机理与早期诊断的研究, 已成为近年来神经生物学家们研究的热点。

生物体内的 A $\beta$  以多种形式存在, 其中 A $\beta$ 40 和 A $\beta$ 42 最为重要与引人注目, 后者较前者多两个疏水氨基酸, 因而更易聚集与沉积, 且 A $\beta$ 42 的破坏性和成纤维性亦更强。因此, 血浆或脑脊液中 A $\beta$ 42、总 tau 蛋白 (T-tau) 及磷酸化 tau 蛋白 (P-tau) 水平, 是三种用于检测 MCI 与 AD 的重要生物标记物。脑脊液中 A $\beta$ 42 水平降低、T-tau 及 P-tau 浓度的升高是目前公认的 AD 特异性的脑脊液生物学标志。Hansson 等<sup>[6-7]</sup> 根据脑脊液中 A $\beta$ 42 水平和 tau 蛋白浓度, 区分 MCI/AD 与正常老年人准确率高 85%, 预测 MCI 患者发展为 AD 的准确率达 90% 以上, 尤其是 P-tau, 对 MCI 转化为 AD 较为敏感。

随着研究的深入, 人们更为关注临床前认知障碍的发现, 即没有临床症状的认知障碍问题。2011 年, 美国国家老龄化研究所 (National Institute on Aging, NIA) 与阿尔茨海默症协会 (Alzheimer's Association) 将潜伏期 AD 划分为 3 个阶段: 第一阶段, 脊髓液中  $\beta$  淀粉样蛋白的水平开始下降, 表明该物质开始在大脑中聚集形成斑块; 第二阶段, 脊髓液中 tau 蛋白的水平开始上升, 表明脑神经细胞开始凋亡并减少, 与此同时, A $\beta$  水平仍继续下降; 第三阶段, 在 A $\beta$  与 tau 蛋白异常的情况下, 通过神经心理学测试可检出认知能力的退化。2013 年, 华盛顿大学医学院与荷兰马斯特里赫特大学的科学家根据该分类体系, 对 311 位 65 岁以上的老年人进行了跟踪分析, 初步评估结果证明, 该标准有助于了解个体处于 AD 哪一阶段, 预测 MCI 与 AD 的进展, 以及大脑功能衰退的速度与程度<sup>[8]</sup>。

除了上述生物化学标记, AD 的生物标记还包括神经心理学标记、神经影像标记和基因标记。

## 1.2 神经心理学标记

在国立神经疾病及交流障碍和卒中研究所 (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, NINDS) 和阿尔茨海默病及相关障碍研究协会 (Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, ADRDA) 1984 年联合制定的 AD 的临床诊断标准中, 简易精神状态检查得分

(mini mental state examination, MMSE) 和临床痴呆量表得分 (clinical dementia rating, CDR) 是两个非常重要的指标。其中, MMSE 是一种评价总体认知状态的指标, 包含对记忆、定向、理解力、注意力、阅读、书写、学习等 30 个方面能力的评估。MMSE 具有简单、易行、效度较理想等优点, 已作为认知障碍初步检查的依据。CDR 则重点评估记忆、定向、家庭生活、生活自理、解决问题和社交事务这 6 个方面的能力, 以对 AD 患者的认知功能、社会交往与生活能力进行评估。在区分 MCI 和 AD 时, 通常用到的评分指标是 MMSE 和 CDR: AD 中 MMSE 范围为 20~26; CDR 为 0.5 或 1.0; 而 MCI 中 MMSE 范围是 24~30; CDR 是 0.5。

此外, 认知能力评定量表还包括 AD 认知分量表 (the Alzheimer's disease assessment scale cognitive behavior section, ADAS-Cog)、雷伊听觉语言学习测试 (Rey auditory verbal learning test, RAVLT)、音韵流畅性测试 (phonemic fluency test, PhFT) 和语义流畅性测试 (semantic fluency test, SFT)、连线测验 (trail-making test, TMT) 等。

神经心理学测试适用于评估与确诊已出现部分临床症状的 MCI 或 AD 患者。

### 1.3 神经影像学

利用影像技术, 如 PET(正电子发射计算机断层扫描)、MRI(磁共振成像)、DTI(弥散张量成像) 与 fMRI(功能性磁共振成像) 等检测脑神经的结构与功能变化。

#### 1.3.1 PET

PET 主要用于检测人体代谢状况, 代谢异常远比神经影像的结构变化早。FDG(氟脱氧葡萄糖)-PET 发现, 顶-颞联合皮层、后扣带皮层较早出现糖代谢降低, 此后扩展到额叶皮层<sup>[9]</sup>。双侧颞叶代谢下降导致记忆减退, 颞顶皮层代谢下降则出现语言障碍。FDG-PET 技术可用于痴呆的早期诊断、临床前阶段的检测、成因分析与 MCI 转化预测等<sup>[10]</sup>。

与 FDG-PET 技术相比较, 应用 PET 成像检测大脑淀粉样蛋白沉积 (amyloid-PET), 对早期痴呆的敏感性更强, 如利用新型 A $\beta$  的配体 Pittsburgh Compound B (PIB), 使存在于大脑中的载有 A $\beta$  的神经纤维可视化, 且表明脑脊液中 A $\beta$ 42 的水平与脑组织内淀粉样蛋白的沉积成负相关<sup>[11-12]</sup>。Villemagne 等<sup>[13]</sup> 利用 Florbetapir F18 (<sup>18</sup>F-AV-45) 作为 A $\beta$  的示踪新标记物, 实验结果表明, PET 影像中, <sup>18</sup>F-AV-45 对 MCI、AD 具有强的敏感性, 能有效地区分 MCI、

AD 与其他神经退行性疾病, 和 PIB 相当。其中, PIB-PET 是近年来的应用最为广泛与有效的技术, 它既可以更早地发现痴呆患者的淀粉样蛋白沉积, 而且可用于分析临床症状、A $\beta$ 、脑神经结构与功能的动态变化, 以及揭示它们之间的相互关系<sup>[14]</sup>。

#### 1.3.2 MRI

MRI 能获取高分辨率的脑组织影像, 可在宏观尺度上对灰质、白质和脑脊液进行定量检测与定性分析, 如密度、体积和皮层厚度等参数, 应用统计分析理论, 区分 MCI、AD 与正常老年人的灰质、白质与脑脊液等脑组织的差异。基于体素的形态学方法 (voxel based morphometry, VBM) 常用密度体积比较与分析, 它具有使用方便、敏感度高、计算速度较快等优点。通过 VBM 分析证实, MCI 患者始于颞叶与额叶的灰质萎缩, 包括颞下回、颞中回、颞上回、颞极区、听觉联合皮层、下额叶皮层等脑区, 导致听觉与记忆功能退化。AD 患者的灰质在海马、海马旁回、颞极、尾状核头、丘脑内侧、脑岛和杏仁核等发生退化, 且左脑灰质体积萎缩更为显著。

Chetelat 等<sup>[15]</sup> 对 MCI 患者进行了跟踪分析, 比较了转换为 AD 与稳定型 MCI 两组患者, 结果显示, 经过 18 个月后, 18 名 MCI 患者的颞叶、海马旁回、眶区、顶下小叶及左丘脑的灰质体积均显著减少, 但转换为 AD 的 MCI 患者的颞下回、颞中回、海马、后扣带回和楔前叶的灰质萎缩更严重。

研究发现, 皮层中的神经元呈柱状排列, 被称为皮层功能柱, 它垂直于皮层表面, 是脑功能的基本单元, 而脑皮层厚度是描述皮层功能柱的结构的参量, 相对于灰质体积, 它更能直观有效地反映脑神经的结构与功能。脑皮层变薄是灰质减少与大脑萎缩的重要表现, 如吴晓宁等<sup>[16]</sup> 的研究说明, MCI 脑皮层厚度变薄主要位于默认网络核心脑区, 包括前额叶内皮层、前额叶后皮层、两侧颞叶皮层、海马等, 而 AD 患者除了上述脑区外, 在海马旁回、后扣带回和前额叶下回、前额叶内侧和背侧等几乎全脑皮层均变薄。

#### 1.3.3 DTI

除了灰质与脑积液, 神经退行性病变还体现在白质的变化上。DTI 通过跟踪水分子的布朗运动来探查脑白质神经纤维的走向。DTI 的指标有各向异性 (fractional anisotropy, FA) 和平均扩散率 (mean diffusion, MD)。其中, FA 可检测水分子扩散方向的自由度, 用于评估脑白质完整性; MD, 或平均表现扩散系数则反映某一个体素的扩散情况。胼胝

体的 FA 降低与认知能力受损关系密切<sup>[17]</sup>。大量研究均发现了 AD 和 MCI 白质完整性存在显著差异, 所涉及脑区主要有海马、额颞顶叶、扣带束(包括前中后)、膝部及压部胼胝体、上下纵束和钩状束等<sup>[18-19]</sup>。

但因对白质的认知较少, 有几个重要的问题尚不明确: 其一, 白质萎缩机制、过程, 以及与 AD 的关系; 其二, 白质与灰质之间的关系, 白质变化是灰质萎缩引起的继发病变, 还是独立于灰质; 其三, 白质退化和其他生物标记, 如 A $\beta$ 、Tau 蛋白的关系如何; 其四, 能否在 MCI, 甚至临床前阶段观察到白质的变化。

一些研究表明, AD 前期的脑白质细微结构变化不能完全用灰质的萎缩来解释。而且, 最近研究揭示了脑积液(CSF)中 tau 蛋白含量的上升与脑白质细微结构变化的关系, 说明 AD 前期脑白质退变与神经轴突持续受损有关。

#### 1.3.4 BOLD-fMRI

BOLD-fMRI 通过检测脑神经细胞耗氧量的变化来探测大脑的活动状况。早期有研究主要集中于外部刺激或执行任务时血氧水平的改变来研究神经活动状态, 通过比较任务状态和对照状态的 BOLD-fMRI 图像, 确定各脑区磁共振信号强度在不同状态的差异。大部分 Task-fMRI 的研究关注的重点是记忆能力的检测, 如研究发现, 在情景记忆检索任务中, AD 患者的内侧颞叶、顶叶激活显著降低<sup>[20-21]</sup>。Remy 等<sup>[22]</sup>综合分析了结构与功能 MR 图像, 发现 AD 患者不仅在内侧颞叶、顶下小叶和颞上相关皮层出现萎缩, 而且在编码和识别任务中, 其激活显著降低, 且这些重要脑区在识别任务所激发的活动与海马灰质体积正相关。

有关 BOLD-fMRI 的另一个研究热点——静息态 fMRI(resting state fMRI, rs-fMRI), 源于 Biswal 等<sup>[23]</sup>对静息态 BOLD 信号中的低频成分(<0.1 Hz)的分析与发现: 人左右脑感觉运动皮层自发的 BOLD 信号低频起伏波动(spontaneous low frequency fluctuations, SLFF)存在显著的相关性。随后, 人们在语言、视觉、听觉皮层的 BOLD 信号中, 也有类似的发现。这种相关性被认为是静息状态下大脑皮层间存在功能连接的一个证据。

#### 1.3.5 AD 的脑连接组学研究

近年来, 脑连接组学成为神经影像学领域的热点。神经纤维之间的连接与通讯是保持神经系统的结构稳定与信息传递、交互与响应的基础。利用图

论构建脑结构和功能网络, 从整个人脑系统的结构完整性和功能协调性角度, 考察各脑区之间的连接与信息传递通路, 为研究脑认知能力的变化、阐明神经退行性病变的致病机制, 提供一种新的手段。

Delbeuck 等<sup>[24]</sup>根据 AD 的神经病理学、神经生理学与神经影像学的研究结果, 提出一种脑功能与结构的“失连接”的假说, 以解释脑区之间的连接与认知能力的关系, 说明 AD 源于功能脑区之间的连接受损。其后, 一些学者纷纷开始了此方面的深入研究, 包括结构 MRI 网络、DTI 网络和 fMRI 网络等, 从不同的角度分析 AD 患者脑结构与脑功能网络的特性。

2008 年, He 等<sup>[25]</sup>利用 MR 图像计算皮层厚度, 首次构建了 AD 患者的脑结构网络。他们对网络的定性与定量研究发现, 与正常对照组相比较, AD 患者在大脑局部脑区、脑区之间的连接、全脑的结构与功能分化和整合、网络性能参数(小世界属性、集群系数、最小路径长度)等均存在异常, 且网络核心节点的抗攻击能力亦较弱<sup>[26-27]</sup>。Yao 等<sup>[28]</sup>建立了基于脑皮层体积的脑结构网络, 通过比较 AD、MCI 和 NC(正常对照)3 组人群的脑网络特性, 也发现 AD 脑网络的集群系数和最短路径长度都显著增大。而 MCI 的集群系数和最短路径长度介于 AD 和 NC 之间, 且 AD 和 MCI 的核心节点(Hub)也发生变化。

近几年, 有关 MCI、AD 患者 rs-fMRI 的研究增长十分迅速, 主要聚焦于局部一致性(regional homogeneity, ReHo)、低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)与功能网络 3 个方面。

Wang 等<sup>[29]</sup>比较记忆力较强与较弱两组患者在情景记忆编码任务状态中的 ALFF 值, 发现记忆力较强组的内侧颞叶(主要包括海马旁回和前颞叶)的 ReHo 比率明显较大。He 等<sup>[30]</sup>发现, AD 患者后扣带回、楔前叶的 ReHo 值比正常对照组低, 但 AD 患者的双侧楔叶、左舌回与右梭状回的 SLFF 一致性上升, 可归因于 AD 患者局部脑区的功能补偿机制。

龙淼淼等<sup>[31]</sup>考察了 AD 患者 ALFF 和分数低频振幅(fALFF)图像, 发现 AD 患者颞叶静息态脑功能活动增强, 尤以左侧颞叶更为显著, 且与 MMSE 评分呈正相关。赵彬等<sup>[32]</sup>的研究表明, AD 的右侧海马、海马旁回、左额下回、双侧小脑后叶等 ALFF 显著升高, 说明记忆、执行功能和注意力受损; 而后扣带回、楔前叶、左侧丘脑的 ALFF 降低,

说明默认网络部分核心脑区的功能退化。Liang 等<sup>[33]</sup>也有类似发现,他们还比较了 NC、早期 MCI (EMCI)、晚期 MCI (LMCI) 与 AD 组中人群 rs-fMRI 影像中的 ALFF,在默认网络核心脑区,其值依 NC>EMCI>LMCI>AD 顺序近似线性减少,而海马旁回的 ALFF 值的变化完全相反 NC<EMCI<LMCI<AD,提示 ALFF 可作为 MCI 的敏感性指标。Li 等<sup>[34]</sup>对 MCI 的亚类单区域遗忘型 MCI、多区域遗忘型的 MCI 和 NC 组进行了比较,发现多区域遗忘型的 MCI 患者在楔前叶、后扣带回的 ALFF 显著减少,而前扣带回、海马旁回和海马的 ALFF 值增加。

对静息态 fMRI 脑功能网络的研究,主要利用图论方法,研究网络的节点、模块、最小路径长度、聚类系数、全局效率与局部效率、小世界属性、抗攻击能力等特性。2005 年,Salvador 等<sup>[35]</sup>首次建立了 rs-fMRI 人脑全脑的功能网络,分析结果表明,脑功能网络具有高效的“小世界”连接模式。He 等<sup>[36]</sup>发现了 rs-fMRI 网络的模块性和稳定性。通过对网络节点、模块及其连接特性的分析,一些研究发现了人脑功能默认网络脑区,包括内侧前额叶皮层、扣带回前部、后扣带回与楔前叶及两侧顶下小叶等,是执行大脑控制、记忆、情绪等认知功能的核心区域。大量研究发现,阿尔茨海默症、孤独症、精神分裂症和癫痫等的精神类疾病均与这些核心脑区的结构和功能密切相关。

## 2 AD 的分类与转化预测

对 AD 致病机理与转化过程的研究,旨在寻求敏感的生物标记物,增加认知能力异常的早期阶段的检出率,进行及时预防和实现有效诊治。

近年来,有关 AD 的分类与转化状况预测方面的研究,呈现快速增加的趋势。在横向比较与分类方面,重点在于区分 NC、MCI 与 AD<sup>[37-38]</sup>;在纵向跟踪分析与预测方面,包括比较正常老化过程与 AD 病变过程<sup>[39]</sup>,转化型 MCI 与非转化型 MCI<sup>[40]</sup>,MCI 转化为 AD、稳定型 MCI 与恢复正常的水平<sup>[41-42]</sup>。

AD 的分类与转化预测,其关键在于敏感特征的提取与有效的模式分类方法。如前所述,AD 的特征包括神经成像特性、生化标记物与临床认知能力评分三类,如脑脊液 (CSF) 生物标记物淀粉样蛋白  $\beta$  浓度测定<sup>[43-45]</sup>、PIB-PET 发现淀粉样蛋白  $\beta$  的沉积<sup>[11]</sup>、FDG-PET 检测 CSF 中 tau 蛋白浓度<sup>[46]</sup>。MR T1W 和 DTI 分别可用于检测淀粉样蛋白沉积所

致的灰质退化与神经元缺失造成的白质萎缩。Fan 等<sup>[47]</sup>根据结构 MR 影像中脑萎缩的程度来预测 MCI 转化为 AD 的可能性,准确率达 87%。Costafreda 等<sup>[48]</sup>则重点对海马区 3D 形态学特征进行分析,预测一年之内由 MCI 转化为 AD 的准确率为 80%。利用 DTI 中白质神经束完整性信息也可以预测 MCI 患者的转化情况,准确率可达 98.4%<sup>[49]</sup>。而认知能力评分 MMSE 与 CDR,是筛查被试者是否存在认知能力障碍的重要依据,适用于出现临床症状的 MCI、AD 患者。

因 MCI、AD 是一个持续进展的过程,不同层次或类型的特征,对不同阶段患者脑部异常的敏感性存在差异,反映的信息亦不同,将不同模态的特征相结合,可充分利用各自的优势,以实现 MCI、AD 的分类或预测其进展。如通过结构 MRI 和 PET 影像特征的融合,可以准确地区分 MCI 与正常人,而仅利用结构 MRI 只能达到 87% 的准确率<sup>[50]</sup>。Dukart 等<sup>[51]</sup>利用结构 MRI 和 PET 相结合,区分 AD 型痴呆与额颞叶退化型痴呆的准确率为 91.7%。Cui 等<sup>[52]</sup>结合 MRI、CSF 和神经心理学测评来预测两年内的 MCI 的转化情况,准确率为 67.13% (敏感性 96.43%、特异性 48.28%),高于其中任何单模态特征的性能。在结合 MRI、CSF、PET 的研究中,Westman 等<sup>[53]</sup>发现转化型 MCI 与非转化型 MCI 的分类准确率因观察期的不同而相异,从 68.0% 到 82.9%。

模式分类算法主要包括两大类:统计方法与机器学习方法。常用的统计方法有朴素贝叶斯算法、K 最近邻值法、线性判别式法、二次判别式法及贝叶斯网络等。机器学习方法则包含决策树算法、支持向量机、人工神经网络等<sup>[54]</sup>。

Chen 等<sup>[55]</sup>系统地比较了 7 种分类算法(判别式分析、逻辑回归、朴素贝叶斯、贝叶斯网络、决策树、支持向量机和多层感知器)在诊断早期轻度认知障碍方面的效果,发现贝叶斯网络和支持向量机的区分能力高于判别式分析和逻辑回归,且前两者的错误率也只有后两者的一半。Plant 等<sup>[56]</sup>则比较了支持向量机、贝叶斯分类器与特征间隔投票方法对于 AD 预测的效果:在区分正常人和 AD 方面,贝叶斯分类器、支持向量机、特征间隔投票分别获得 92%、90% 与 78% 的分类准确率;在 MCI 转化预测方面,三者的准确率依次为 91.67%、95.83% 和 95.83%,支持向量机的综合性能最优。

### 3 结论与展望

近年来, 有关阿尔茨海默症的发病机理、早期标记物检测、MCI 的转化机制和转化状况预测等重要问题的研究取得一定进展。其一, 在阿尔茨海默症的发病机理方面, A $\beta$  沉积、tau 蛋白异常修饰学说最为大多数人所接受, 许多研究者在此基础上, 继续深入地进行研究。其二, 在 MCI 早期标记物检测方面, A $\beta$ 、tau 蛋白等生物标记物具有较强的敏感性, 神经影像技术能揭示早、中期认知障碍患者的脑结构与脑功能异常, 临床认知能力评分适用于出现临床症状患者的筛查。按 MCI/AD 的进程, 其检出敏感性顺序依次为: A $\beta$  淀粉样蛋白 > tau 蛋白 > 功能影像 > 结构影像 > 认知能力评分。其三, 神经影像特征、生化标记物与临床认知能力评分是判别 MCI/AD 的重要依据, 以这三类特征为基础, 利用模式分类方法, 可有效区分正常老年人、MCI 和 AD。

在微观层次上, 关于脑神经的分子生物学研究, 即在蛋白与基因水平的深入探索, 是阐明阿尔茨海默症的发病机制、过程与规律的核心, 亦是早期检测 MCI/AD 的关键, 也将为 MCI/AD 的防治提供重要依据; 在中观层次上, 神经影像技术的应用与发展, 尤其是功能影像、脑功能组学的探索, 能在体素与功能脑区水平上揭示 MCI/AD 患者脑功能和脑网络的异常, 将进一步推动 MCI/AD 的研究与临床应用; 在宏观层次上, 近年来兴起的脑功能组学, 通过考察局部脑区与全脑之间的连接状况, 对脑网络进行定性与定量分析, 如网络效率、最小路径长度、小世界属性、稳定性与中心节点等, 为从脑网络系统的角度分析 MCI/AD 开辟了新的途径; 此外, 建立具有较强适应性的模式分类模型, 综合生化标记物、神经影像特征与神经心理学特征, 对 MCI/AD 进行准确分类, 并建立 MCI 的动态跟踪模型, 实现 MCI 发展状况的有效预测, 为 MCI/AD 的防治提供有效依据, 是 MCI/AD 研究的重要目标。

#### [参 考 文 献]

- [1] Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*, 2004, 430(7000): 631-9
- [2] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 2002, 297(5580): 353-6
- [3] Alzheimer's Association. New criteria and guidelines for the diagnosis of Alzheimer's disease published for the first time in 27 years [EB/OL] 2011, [http://www.alz.org/research/diagnostic\\_criteria/](http://www.alz.org/research/diagnostic_criteria/)
- [4] Lewczuk P, Esselmann H, Bibl M, et al. Tau protein phosphorylated at threonine 181 in CSF as a neurochemical biomarker in Alzheimer's disease: original data and review of the literature. *J Mol Neurosci*, 2004, 23(1-2): 115-22
- [5] Tarawneh R, Lee JM, Ladenson JH, et al. CSF VILIP-1 predicts rates of cognitive decline in early Alzheimer disease. *Neurology*, 2012, 78(10): 709-19
- [6] Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, et al. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*, 2006, 5(3): 228-34
- [7] Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, et al. Prediction of Alzheimer's disease using the CSF A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio in patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2007, 23(5): 316-20
- [8] Vos SJ, Xiong C, Visser PJ. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*, 2013, 12(10): 957-65
- [9] Nobili F, Morbelli S. FDG-PET as a biomarker for early Alzheimer's disease. *Open Nucl Med J*, 2010, 2: 46-52
- [10] Xiong KL, Yang QW, Gong SG, et al. The role of positron emission tomography imaging of  $\beta$ -amyloid in patients with Alzheimer's disease. *Nucl Med Commun*, 2010, 31(1): 4-11
- [11] Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with pittsburgh compound-B. *Ann Neurol*, 2004, 55(3): 306-19
- [12] Jack C, Lowe V, Senjem M, et al. C-11 PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of AD and amnesic MCI. *Neurology*, 2008, 70(11): A418
- [13] Villemagne VL, Ong K, Mulligan RS, et al. Amyloid imaging with (18)F-florbetaben in Alzheimer disease and other dementias. *J Nucl Med*, 2011, 52(8): 1210-17
- [14] Gorriz JM, Ramirez J, Chaves R, et al. Machine learning for very early Alzheimer's disease diagnosis; a 18F-FDG and PiB PET comparison(C). *IEEE Conf. Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC)*, Knoxville, Tennessee, USA, 2010
- [15] Chetelat 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): 934-46
- [16] 吴晓宁. 基于阿尔茨海默病的大脑皮层厚度网络的研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2013
- [17] Zhang L, Chang RC, Chu LW, et al. Current neuroimaging techniques in Alzheimer's disease and applications in animal models. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 2(3): 386-404
- [18] Zhang Y, Schuff N, Du AT, et al. White matter damage in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease measured by diffusion MRI. *Brain*, 2009, 132(9): 2579-92
- [19] Damoiseaux JS, Smith SM, Witter MP, et al. White matter tract integrity in aging and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(4): 1051-9
- [20] Machulda MM, Ward HA, Borowski B, et al. Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alz-

- heimer's patients. *Neurology*, 2003, 61(4): 500-6
- [21] Sperling RA, Bates JF, Chua EF, et al. fMRI studies of associative encoding in young and elderly controls and mild Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74(1): 44-50
- [22] 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): 253-66
- [23] Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*, 1995, 34(4): 537-41
- [24] Delbeuck X, Van der Linden M, Collette F. Alzheimer's disease as a disconnection syndrome. *Neuropsychol Rev*, 2003, 13(2): 79-92
- [25] He Y, Chen Z, Evans A. Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2008, 28: 4756-66
- [26] He Y, Chen Z, Gong G, et al. Neuronal networks in Alzheimer's disease. *Neuroscientist*, 2009, 15(4): 333-50
- [27] Xie T, He Y. Mapping the Alzheimer's brain with connectomics. *Front Psychiatry*, 2012, 2: 77
- [28] Yao Z, Zhang Y, Lin L, et al. Abnormal cortical networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*, 2010, 6(11): e1001006
- [29] Wang DY, Liu DQ, Li SF, et al. Increased local synchronization of resting-state fMRI signal after episodic memory encoding reflects off-line memory consolidation. *Neuroreport*, 2012, 23(15): 873-8
- [30] He Y, Wang L, Zang YF, et al. Regional coherence changes in the early stages of Alzheimer's disease: a combined structural and resting-state functional MRI study. *Neuroimage*, 2007, 35(2): 488-500
- [31] 龙淼淼, 倪红艳, 冯杰, 等. 采用MR低频振幅图像和低频振幅分数图像观察阿尔茨海默病患者静息态脑功能改变. *中华放射学杂志*, 2013, 47(1): 44-8
- [32] 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, 41(4): 329-32
- [33] Liang P, Xiang J, Liang H, et al. Altered amplitude of low-frequency fluctuations in early and late mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 2014, 11(4): 389-98
- [34] Li X, Cao M, Zhang J, et al. Structural and functional brain changes in the default mode network in subtypes of amnesic mild cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2014, 27(3): 188-98
- [35] Salvador R, Suckling J, Coleman MR, et al. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cerebral Cortex*, 2005, 15(9): 1332-42
- [36] He Y, Wang J, Wang L, et al. Uncovering intrinsic modular organization of spontaneous brain activity in humans. *PLoS One*, 2009, 4(4): e5226
- [37] Davatzikos C, Resnick SM, Wu X, et al. Individual patient diagnosis of AD and FTD via high-dimensional pattern classification of MRI. *Neuroimage*, 2008, 41(4): 1220-7
- [38] Davatzikos C, Fan Y, Wu X, et al. Detection of prodromal Alzheimer's disease via pattern classification of magnetic resonance imaging. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(4): 514-23
- [39] Davatzikos C, Xu F, An Y, et al. Longitudinal progression of Alzheimer's-like patterns of atrophy in normal older adults: the SPARE-AD index. *Brain*, 2009, 132(Pt 8): 2026-35
- [40] Davatzikos C, Bhatt P, Shaw LM, et al. Prediction of MCI to AD conversion, via MRI, CSF biomarkers, and pattern classification. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(12): 2322 e19-27
- [41] Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet*, 2006, 367(9518): 1262-7
- [42] Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol*, 2009, 66(12): 1447-55
- [43] Hampel H, Burger K, Teipel SJ, et al. Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2008, 4(1): 38-48
- [44] Hampel H, Frank R, Broich K, et al. Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(7): 560-74
- [45] Hampel H, Lista S, Khachaturian ZS. Development of biomarkers to chart all Alzheimer's disease stages: the royal road to cutting the therapeutic Gordian knot. *Alzheimer's Dementia*, 2012, 8(4): 312-36
- [46] Landau SM, Harvey D, Madison CM, et al. Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(7): 1207-18
- [47] Fan Y, Batmanghelich N, Clark CM, et al. Spatial patterns of brain atrophy in MCI patients, identified via high-dimensional pattern classification, predict subsequent cognitive decline. *Neuroimage*, 2008, 39(4): 1731-43
- [48] Costafreda SG, Dinov ID, Tu Z, et al. Automated hippocampal shape analysis predicts the onset of dementia in mild cognitive impairment. *Neuroimage*, 2011, 56(1): 212-9
- [49] Haller S, Nguyen D, Rodriguez C, et al. Individual prediction of cognitive decline in mild cognitive impairment using support vector machine-based analysis of diffusion tensor imaging data. *J Alzheimers Dis*, 2010, 22(1): 315-27
- [50] Fan Y, Resnick SM, Wu X, et al. Structural and functional biomarkers of prodromal Alzheimer's disease: a high-dimensional pattern classification study. *Neuroimage*, 2008, 41(2): 277-85
- [51] Dukart J, Mueller K, Horstmann A, et al. Combined evaluation of FDG-PET and MRI improves detection and differentiation of dementia. *PLoS One*, 2011, 6(3): e18111
- [52] Cui Y, Liu B, Luo S, et al. Identification of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease using multivariate predictors. *PLoS One*, 2011, 6(7): e21896
- [53] Westman E, Muehlboeck JS, Simmons A. Combining MRI and CSF measures for classification of Alzheimer's disease and prediction of mild cognitive impairment con-

- version. *NeuroImage*, 2012, 62(1): 229-38
- [54] Lemm S, Blankertz B, Dickhaus T, et al. Introduction to machine learning for brain imaging, *Neuroimage*, 2011, 56(2): 387-99
- [55] Chen R, Herskovits EH. Machine-learning techniques for building a diagnostic model for very mild dementia. *Neuroimage*, 2010, 52(1): 234-44
- [56] Plant C, Teipel SJ, Oswald A, et al. Automated detection of brain atrophy patterns based on MRI for the prediction of Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 2010, 50(1): 162-74