

阿尔茨海默病多模态 MRI 形态和功能研究进展

董俊伊, 苗延巍

【摘要】 阿尔茨海默病是一种持续发展但尚无有效治疗方法的慢性神经系统退行性疾病,因此早期诊断进而对其进行早期干预治疗具有重要意义。多模态 MRI 能够反映脑内形态学及功能学改变情况,是诊断和监测干预效果的重要手段。本文对阿尔茨海默病患者的脑结构、血流灌注、代谢以及功能等 MRI 改变进行综述,旨在提高对此疾病的早期诊断水平,指导临床实现对疾病的早期干预,进而改善患者的预后。

【关键词】 脑疾病; 阿尔茨海默病; 磁共振成像; 血流灌注

【中图分类号】 R445.5; R742 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)08-0930-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.08.020

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是由脑完整性发生一系列变化所引起、以进行性认知功能障碍和记忆力损害为特征的神经退行性疾病^[1],其病因和发病机制尚不十分明确。预计至 2050 年,全世界 AD 患者将多达 2660 万^[2]。

AD 的神经病理特征包括神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)和 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)斑块形成。最新的阿尔茨海默病诊断标准指出,AD 是包括轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)在内的连续病程,MCI 是 AD 的前驱形式,以神经认知功能障碍为特征,但未达到痴呆的程度,功能障碍较轻^[3]。AD 包括病理生理学阶段和临床阶段,且病理改变开始时间较临床症状出现时间约早 10 年甚至更长。

目前尚无治愈 AD 的方法,对症治疗的疗效也很有限,因此早期诊断对选择优化治疗和判断预后具有重要意义,与临床资料相关的影像学检查可能有助于确定 AD 的潜在机制和治疗目标。MRI 是诊断和评估 AD 的重要影像学方法,近年来发展迅速。本文就 AD 患者脑结构、血流灌注、代谢以及功能等 MRI 改变逐一进行综述,以期在疾病早期对其进行诊断,并在此基础上进行临床干预,进而改善患者的预后。

脑体积及皮层厚度改变

随着生理性老化,灰质(grey matter, GM)和白质(white matter, WM)的体积缓慢下降,而这种萎缩进程在 AD 患者中会加快。

作者单位: 116011 辽宁,大连医科大学附属第一医院放射科

作者简介: 董俊伊(1993-),女,辽宁灯塔人,硕士研究生,主要从事神经系统影像学研究工作。

通讯作者: 苗延巍, E-mail: ywmiao716@163.com

基金项目: 国家自然科学基金项目(81671646)

1. 灰质萎缩

2011 年国家 AD 型痴呆(AD dementia, ADD)和 MCI 老化标准研究所将海马萎缩纳入 AD 的诊断标准^[4]。Oosterman 等^[5]发现弥漫性海马萎缩与 AD 患者的执行功能和记忆缺陷有关。并且 Li 等^[6]的研究表明随着疾病的进展,在颞中回、海马旁回及梭形回均存在 GM 体积丢失。在临床前 AD 患者中,海马和内嗅皮质体积以及海马和海马旁厚度与言语记忆有关^[7]。Jagust 等^[8]的研究结果显示,AD 患者内侧颞叶(medial temporal lobe, MTL)体积减少与记忆衰退之间存在关联。随着疾病进展,MCI 和 ADD 患者可出现言语和记忆功能的恶化,且与海马体积和 MTL 厚度的下降有关^[9]。Bonner-Jackson 等^[10]发现,遗忘型 MCI(amnesic MCI, aMCI)患者中视觉和记忆功能与海马体积有关。对海马亚区的研究表明,aMCI 和 ADD 患者中海马 CA1 区体积下降与回忆能力显著相关^[11]。上述脑区的萎缩和变薄都与记忆力下降有关。随着时间的推移,部分患者由 MCI 进展为 AD,这类患者中额下回的体积减少与言语记忆功能的下降有关^[12],提示额外受累可能是疾病进展的一项预测因素。

2. 白质完整性改变

虽然 AD 主要与 GM 体积丢失相关,但伴随的 WM 变化在认知表达中仍然起到重要作用。描述大脑 WM 完整性的扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)参数通常在 AD 患者中存在变化,全脑各向异性分数(fractional anisotropy, FA)值可能是反映疾病严重程度的整体标志,但并非特征性的量化指标^[13]。Westlye 等^[14]发现在 APOE ϵ 4 载体中,MTL 的白质完整性的丧失与较差的记忆力表现具有相关性。Zhuang 等^[15]的研究表明,反映 MTL 的 WM 完

整性的其它因素也可作为 2 年内由 CNC 转换为 MCI 的预测因子,这可能被用作早期诊断的生物学标志物。MTL 的 WM 体积和完整性与 MCI 和 AD 患者的记忆功能持续呈正相关^[16]。Patric 等^[16]发现 MCI 患者中楔前叶 WM 体积减少也与记忆力下降相关。除了这些 WM 体积和完整性变化之外,Motonobu 等^[9]报道,MCI 患者的双侧脑室周围区域的白质高信号(white matter hyperintensities, WMHs)数量增加,表明血管损伤增加,其与患者的回忆能力较差可能具有相关性。

Capizzano 等^[17]的研究结果显示,与对照组相比,AD 患者的 WMHs 数量更多,其中大部分位于额叶。这表明 AD 患者脱髓鞘和轴突丧失较正常人群显著增加^[18]。van Straaten 等^[19]研究证实脑室周围 WMHs 可预测患者 MCI 至 AD 的进展,即 WMH 评分增加 1 分,转换风险增加 59%。

灰白质微结构改变

Sexton 等^[20]发现在 AD 患者中,包括海马体在内的额叶、枕叶、顶叶和颞叶内均存在平均扩散率(mean diffusivity, MD)的升高,扣带回、胼胝体、上外侧束和钩状束的 FA 值减低。Brueggen 等^[21]发现基底前脑 MD 值升高可能增加 MCI 进展为 AD 的风险,并且 FA 和 MD 值的异常与记忆和执行功能障碍有关。

Falangola 等^[22]首次证实与对照组相比,AD 组及 MCI 组的白质微结构扩散峰度指标异常,表现为 AD 组中前额叶白质、颞叶白质、胼胝体膝部和放射冠的平均扩散峰度(mean kurtosis, MK)和径向扩散峰度(radial kurtosis, Kr)值明显降低;MCI 组中前额叶白质的 MK 和 Kr 值降低,并且放射冠区的所有峰度指标[MK, Kr 和轴向峰度(axial kurtosis, Ka)]值均降低。胡瑞等^[23]对脑灰质核团的研究发现,与对照组相比,AD 组尾状核头的 MK 值、黑质的峰度指标(MK、Ka 和 Kr)升高,丘脑的峰度值及齿状核的 Ka 值减低;MD 值在丘脑、尾状核头、壳核、红核和齿状核中明显升高,轴向扩散系数(axial diffusivity, Da)值在丘脑、尾状核头、壳核、苍白球、齿状核中明显升高,尾状核头、苍白球及齿状核的径向扩散系数(radial diffusivity, Dr)值升高;苍白球和黑质的 FA 值显著减低,而尾状核头、红核和齿状核的 FA 值显著升高,因此推断出 AD 患者灰质核团存在微结构的病理性改变。上述结果表明,峰度参数更有助于 AD 的早期诊断和进展评估,是更为可靠的生物学标志物^[22]。

血流灌注变化

Fleisher 等^[24]发现在临床前 AD 患者中可检测到

MTL 的脑血流量(cerebral blood flow, CBF)减少。Mak 等^[25]发现 AD 和 MCI 患者的后扣带回(posterior cingulate gyrus, PCG)、前叶、枕叶、颞叶和顶叶皮质区以及 AD 患者的额叶、眶额皮质以及海马区存在低灌注;与 MCI 患者相比,除了丘脑和颞中回结构(包括海马和杏仁核)之外,AD 患者的颞叶、顶叶、额叶和眶额区皮层的 CBF 显著下降。与健康老年人比较,MCI 患者与认知功能相关的脑区血流灌注存在明显差异。Dai 等^[27]研究发现在 MCI 患者的基底节、杏仁核和海马区以及 AD 患者的前扣带回,CBF 的增加是有限的,这表明脑内有脑血管损伤的代偿机制。Chao 等^[28]提出除认知功能恶化外,局部低灌注还与 MCI 发展至 AD 的进程具有相关性。动脉自旋标记(arterial spin labelling, ASL)技术脑灌注成像可将 AD 与血管性痴呆(vascular dementia, VaD)、路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)和额颞区痴呆(frontotemporal dementia, FTD)区分开来:与 VaD 患者比较,AD 患者的额叶和颞叶的 CBF 显著降低;虽然 DLB 患者的大脑内存在广泛的低灌注,但不包括颞叶区域。相比较而言,颞叶和额叶区域的 CBF 降低分别为 AD 和 FTD 的特征性表现^[29]。

代谢物的变化

1. 细胞特异性代谢物的变化

Duffy 等^[30]研究证实,AD 患者的大脑内 N-乙酰天冬氨酸(N-acetyl aspartate, NAA)水平下降,反映了脑内成熟神经元的丢失或功能障碍。此外,在 MCI 和 AD 患者中,脑内肌醇(myoinositol, MI)水平升高,反映了胶质细胞的活化。Jahng 等^[31]研究表明 NAA 水平随年龄和 AD 的进展而降低,且 AD 患者的 NAA 和肌酸(creatine, Cr)浓度最低,其次是 MCI 患者,而在年轻的认知正常者中 PCG/楔前叶区域中浓度最高,这些结果提示,神经功能障碍的增加和胶质细胞的激活在 MCI 和 AD 中言语记忆的恶化中起着一定的作用。升高的谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平和记忆力下降提示 MCI 的早期补偿^[30]。临床上,NAA 减少可预测痴呆和认知功能障碍,且 NAA/Cr 和 NAA/MI 可鉴别 AD 和 VaD,谷氨酸和谷氨酰胺(glutamine and glutamate complex, Glx)/Cr 可鉴别 DLB 和 AD^[32]。Su 等^[33]发现,AD 患者的 Glx/Cr 比 VaD 患者低,但比 DLB 患者高。这些分子可能是追踪疾病进展的标志物,未来的纵向研究应调查特定区域内这些分子水平与认知衰退的相关性。

2. 大分子蛋白含量的变化

Kucharczyk 等^[34]发现在人类的大脑内磁化传递交换由髓磷脂控制。Harrison 等^[35]的研究结果表明,

前向交换率(kf)等其它磁化转移指数对代谢和炎症因子较敏感。既往研究中发现 AD 和 MCI 患者的大脑内存在磁化转移异常^[36]。有研究证实这些异常与整体认知功能的改变有关,一般用髓鞘损伤来解释这一异常^[37]。然而,最近一项基于定量磁化转移的研究结果表明,kf 是对 AD 最敏感的参数,在 AD 患者的关键大脑区域,如海马、PCG、颞叶和顶叶,存在 kf 值的降低^[38],这些变化可能反映了 AD 患者中常见的与神经元变性有关的线粒体功能障碍。肌醇被认为是胶质细胞增生的标志,Haris 等^[39]利用肌醇化学交换饱和转移(myo-inositol chemical exchange saturation transfer, MICEST)技术对 APP-PS1 转基因小鼠模型进行扫描,发现其脑内 MICEST 值比野生对照组高 50%,这与通过质子光谱检测的肌醇含量的结果是一致的。Wang 等^[40]发现,与健康人群比较,AD 患者双侧海马的氨基质子转移加权(amide proton transfer weighted, APTw)信号强度显著增高,且与简易精神状态量表评分之间呈显著负相关。AD 患者脑内存在一些异常沉积的蛋白,如 α -突触核蛋白、Tau 蛋白、Ab 寡聚体和 TDP-43 蛋白等^[41],而异常沉积的蛋白可能导致 AD 患者双侧海马的 APTw 信号强度增加以及认知功能受损。因此,可以利用 APTw 信号强度增加的程度来进一步反映认知功能的受损情况。

3. 铁沉积变化

李思瑶等^[42]采用磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)技术中的相位值来评估 AD 患者与正常对照组脑内铁含量的差异,结果显示 AD 组双侧海马、苍白球、尾状核、黑质、右侧额叶皮质及左侧壳核的相位值较对照组明显降低,说明铁沉积量显著增加。董晨羽等^[43]研究证实 AD 组的左侧尾状核、右侧尾状核和右侧黑质的相位值较对照组显著降低,而且双侧尾状核和双侧黑质的相位值与简易智力状况量表(mini mental state examination, MMSE)评分呈正相关,进一步说明铁沉积越多,MMSE 评分越低。丁蓓等^[44]发现 AD 患者穹窿及双侧扣带束后部区域的铁沉积与 FA 值减低存在显著相关性,由此说明铁的异常沉积可能是 AD 患者白质损伤的病因之一。Ding 等^[45]发现 AD 组双侧海马体部、内嗅皮质、额叶皮质、尾状核头部及壳核的相位值比对照组减低,进一步说明上述部位铁含量的增加。

功能连接改变

1. 临床前 AD

具有 AD 风险的个体即使在记忆缺陷发生之前也表现出血氧水平依赖性反应的变化。Han 等^[46]研究表明临床前 AD 患者存在 PCG 和楔前叶激活减少,额

叶激活增加,MTL 过度激活,而 Adamson 等^[47]的研究结果显示,临床前 AD 者的 APOE ϵ 4 载体 MTL 处于低激活状态。Erk 等^[48]在存在主观记忆障碍的个体中也观察到额叶过度激活。临床前 AD 中的这些激活模式提示这些区域内的补偿机制使得患者能在一定时间内维持正常的认知水平。

Quevenco 等^[49]发现在 APOE ϵ 4 载体中,语言记忆下降与前后连接减少有关。Matura 等^[50]研究表明语言记忆减退与左侧颞内侧回与默认模式网络(default mode network, DMN)和执行控制网络连接的减少有关。当情景记忆能力与 DMN 区域的结构变化有关时,基于任务的功能性磁共振成像显示该区域失活减少而且静息态功能磁共振显示这个网络的连通性下降,由此推测该网络在 AD 中发挥重要作用,并且可用于早期诊断。

2. MCI 和 AD

Yassa 等^[51]的一项研究结果显示 CA3/齿状回过度激活,而内嗅激活减少,这表明 MTL 中的差异性可能是由 MTL 结构和海马亚区的不同激活模式所引起的。Celone 等^[52]发现临床痴呆评分较低的 MCI 患者具有海马区域的过度激活和 DMN 区域的失活减少,而激活模式在临床痴呆评分较高的 MCI 患者中完全相反。Clement 和 Belleville^[53]根据认知表现将 MCI 样本分为两组,发现在认知能力下降的 MCI 患者中,言语记忆任务期间的额叶激活减少。据报道,认知能力下降的 MCI 患者的颞顶区也受到影响,这些区域在图像或场景编码任务中处于低激活状态^[54]。但是也有研究结果显示这些区域处于高度激活状态^[55]。在 AD 患者中,MTL 激活减少和 PCG/楔前叶过度激活或失活减少是最一致的发现。

在 MCI 和 AD 患者中,DMN 连接减少和情景记忆下降之间的关系仍然存在。Xie 等^[56]研究了 MCI 萎缩区域之间的连通性,结果表明海马、前叶、岛叶、中央后回和额叶的萎缩以及这些区域之间连通性的降低,均与较差的记忆力有关。Franzmeier 等^[57]将 rs-fMRI 和氟脱氧葡萄糖-正电子体层摄影扫描结合起来,揭示了额叶皮质功能连接性与大脑前叶低代谢的相互作用,结果显示随着额叶连接性的降低,大脑前叶代谢低下与记忆能力下降有关,而在 MCI 额叶连通性较高的情况下,这种关联更低。这项研究表明,记忆能力不仅依赖于功能连接,还依赖于 DMN 区域的代谢。

多模态 MRI 可以将几种不同的技术结合起来同时研究 AD 患者脑形态和功能的变化,有助于进一步阐明 AD 的病理生理学机制和评估病情程度。

参考文献:

[1] 成建明,赵小虎,门卫伟,等.轻度认知障碍进展为阿尔茨海默病

- 过程中脑灰质体积特征改变的 MRI 研究[J]. 中国医学影像技术, 2015, 31(1): 19-23.
- [2] Brookmeyer R, Johnson E, Zieglergraham K, et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease[J]. *Alzheim Dement*, 2007, 3(3): 186-191.
 - [3] 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[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3(4): e91-e100. <http://www.yixueqianyan.cn>.
 - [4] Albert M, Dekosky S, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheim Dement*, 2011, 7(3): 270-279.
 - [5] Oosterman JM, Oosterveld S, Rikkert MGO, et al. Medial temporal lobe atrophy relates to executive dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *Intern Psychog*, 2012, 24(9): 1474-1482.
 - [6] Li X, Coyle D, Maguire L, et al. Gray matter concentration and effective connectivity changes in Alzheimer's disease: A longitudinal structural MRI study[J]. *Neuroradiology*, 2010, 53(10): 733-748.
 - [7] Vincent D, Villemagne VL, Bourgeat P, et al. Cross-sectional and longitudinal analysis of the relationship between A β deposition, cortical thickness, and memory in cognitively unimpaired individuals and in Alzheimer disease[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(7): 903-911.
 - [8] Jagust W, Gitcho A, Sun F, et al. Brain imaging evidence of pre-clinical Alzheimer's disease in normal aging[J]. *Ann Neurol*, 2010, 59(4): 673-681.
 - [9] Motonobu F, Norihide M, Kei N, et al. Mild cognitive impairment, poor episodic memory, and late-life depression are associated with cerebral cortical thinning and increased white matter hyperintensities[J/OL]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6(): 306. DOI: 10. 3389/fnagi. 2014. 00306.
 - [10] Bonner-Jackson A, Mahmoud S, Miller J, et al. Verbal and non-verbal memory and hippocampal volumes in a memory clinic population[J]. *Alzheim Res Ther*, 2015, 7(1): 61. DOI: 10. 1186/s13195-015-0147-9.
 - [11] Kerchner GA, Deutsch GK, Zeineh M, et al. Hippocampal CA1 apical neuropil atrophy and memory performance in Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage*, 2012, 63(1): 194-202.
 - [12] Michaela D, Karl E, Josef M, et al. Changes in white matter integrity before conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e106062. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0106062.
 - [13] Bosch B, Arenaza-Urquijo EM, Rami L, et al. Multiple DTI index analysis in normal aging, amnesic MCI and AD: relationship with neuropsychological performance [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(1): 61-74.
 - [14] Westlye ET, Hodneland E, Judit Haász, et al. Episodic memory of APOE ϵ 4 carriers is correlated with fractional anisotropy, but not cortical thickness, in the medial temporal lobe[J]. *Neuroimage*, 2012, 63(1): 507-516.
 - [15] Zhuang L, Sachdev PS, Trollor JN, et al. Microstructural white matter changes in cognitively normal individuals at risk of amnesic MCI[J]. *Neurology*, 2012, 79(8): 748-754.
 - [16] Patric M, Hanna F, Michael H, et al. Using voxel-based morphometry to examine the relationship between regional brain volumes and memory performance in amnesic mild cognitive impairment[J/OL]. *Front Behav Neurosci*, 2013, 7: 89. DOI: 10. 3389/fnbeh. 2013. 00089.
 - [17] Capizzano AA. White matter hyperintensities are significantly associated with cortical atrophy in Alzheimer's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2004, 75(6): 822-827.
 - [18] Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities[J]. *Neurology*, 1993, 43(9): 1683-1683.
 - [19] van Straaten ECW, Harvey D, Scheltens P, et al. Periventricular white matter hyperintensities increase the likelihood of progression from amnesic mild cognitive impairment to dementia[J]. *J Neurol*, 2008, 255(9): 1302-1308.
 - [20] Sexton CE, Kalu UG, Filippini N, et al. A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(12): e5-e18. DOI: 10. 3389/fnbeh. 2013. 00089.
 - [21] Brueggen K, Dyrba M, Barkhof F, et al. Basal Forebrain and hippocampus as predictors of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a multicenter DTI and volumetry study[J]. *Alzheim Dement*, 2015, 48(1): 197-204.
 - [22] Falangola MF, Jensen J, Tabesh A, et al. Non-Gaussian diffusion MRI assessment of brain microstructure in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Magn Reson Imaging*, 2013, 31(6): 840-846.
 - [23] 胡瑞, 徐霖, 高冰冰, 等. 阿尔茨海默病脑灰质核团微观结构的弥散峰度成像研究[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36(7): 938-942.
 - [24] Fleisher AS, Podraza KM, Bangen KJ, et al. Cerebral perfusion and oxygenation differences in Alzheimer's disease risk[J]. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(11): 1737-1748.
 - [25] Mak KF, Qian W, Ng KS, et al. Combination of MRI hippocampal volumetry and arterial spin labeling MR perfusion at 3-Tesla improves the efficacy in discriminating Alzheimer's disease from cognitively normal elderly adults[J]. *J Alzheim Dis*, 2014, 41(3): 749-758.
 - [26] 丁蓓, 张泳, 黄娟, 等. 遗忘型轻度认知障碍患者脑血流灌注与认知功能的回归分析[J]. 放射学实践, 2016, 31(7): 595-598.
 - [27] Dai W, Lopez OL, Carmichael OT, et al. Mild cognitive impairment and alzheimer disease: patterns of altered cerebral blood flow at MR imaging[J]. *Radiology*, 2009, 250(3): 856-866.
 - [28] Chao LL, Buckley ST, Kornak J, et al. ASL perfusion MRI predicts cognitive decline and conversion from MCI to dementia[J]. *Alzheim Dis Ass Disord*, 2010, 24(1): 19-27.
 - [29] Binnewijzend MAA, Kuijer JPA, Van FWM, et al. Distinct perfusion patterns in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and dementia with Lewy bodies[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(9): 2326-2333.
 - [30] Duffy SL, Lagopoulos J, Hickie IB, et al. Glutathione relates to neuropsychological functioning in mild cognitive impairment[J]. *Alzheim Dement*, 2014, 10(1): 67-75.
 - [31] Jahng GH, Oh J, Lee DW, et al. Glutamine and glutamate complex, as measured by functional magnetic resonance spectroscopy, alters during face-name association task in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *J Alzheim Dis*,

- 2016,52(1):145-159.
- [32] Kejal K. Proton MRS in mild cognitive impairment[J]. J Magn Reson Imaging, 2013, 37(4):770-777.
- [33] Su L, Blamire AM, Watson R, et al. Whole-brain patterns of ^1H -magnetic resonance spectroscopy imaging in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies[J/OL]. Transl Psychiatr, 2016, 6(8):e877. DOI:10.1038/tp.2016.140.
- [34] Kucharczyk W, Macdonald PM, Stanisz GJ, et al. Relaxivity and magnetization transfer of white matter lipids at MR imaging: importance of cerebrospines and pH[J]. Radiology, 1994, 192(2):521-529.
- [35] Harrison NA, Cooper E, Dowell NG, et al. Quantitative magnetization transfer imaging as a biomarker for effects of systemic inflammation on the brain[J]. Biol Psychiatr, 2015, 78(1):49-57.
- [36] Mascalchi M, Ginestroni A, Bessi V, et al. Regional analysis of the magnetization transfer ratio of the brain in mild Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment[J]. AJNR, 2013, 34(11):2098-2104.
- [37] Fornari E, Maeder P, Meuli R, et al. Demyelination of superficial white matter in early Alzheimer's disease: a magnetization transfer imaging study[J/OL]. Neurobiol Aging, 2012, 33(2):e7-e9. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2010.11.014.
- [38] Giulietti G, Bozzali M, Figura V, et al. Quantitative magnetization transfer provides information complementary to grey matter atrophy in Alzheimer's disease brains[J]. Neuroimage, 2012, 59(2):1114-1122.
- [39] Haris M, Singh A, Cai K, et al. MICEST: a potential tool for non-invasive detection of molecular changes in Alzheimer's disease[J]. J Neurosci Meth, 2013, 212(1):87-93.
- [40] Chen M, Zhou JY, Peng DT, et al. Amide proton transfer magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease at 3.0 Tesla: a preliminary study[J]. Chin Med J, 2015, 128(5):615-619.
- [41] Guilian X, Stevens SM, Moore BD, et al. Cytosolic proteins lose solubility as amyloid deposits in a transgenic mouse model of Alzheimer-type amyloidosis [J]. Human Molecular Genetics, 2013, 22(14):2765-2774.
- [42] 李思瑶, 何慧瑾, 冯晓源, 等. 磁敏感加权成像相位值评估阿尔茨海默病脑内铁沉积[J]. 中国医学影像技术, 2011, 27(4):698-701.
- [43] 董晨羽, 王晓明. 阿尔茨海默病内深部核团磁敏感相位值与 MMSE 的相关性研究[J]. 磁共振成像, 2018, 9(4):241-245.
- [44] 丁蓓, 凌华威, 王涛, 等. 阿尔茨海默病患者脑白质束铁沉积的磁共振相位成像[J]. 放射学实践, 2011, 26(7):705-708.
- [45] Ding B, Chen K, Ling H, et al. Correlation of iron in the hippocampus with MMSE in patients with Alzheimer's disease[J]. JMRI, 2010, 29(4):793-798.
- [46] Han SD, Houston WS, Jak AJ, et al. Verbal paired-associate learning by APOE genotype in non-demented older adults: fMRI evidence of a right hemispheric compensatory response[J]. Neurobiol Aging, 2007, 28(2):238-247.
- [47] Adamson MM, Hutchinson JB, Shelton AL, et al. Reduced hippocampal activity during encoding in cognitively normal adults carrying the APOE 4 allele[J]. Neuropsychologia, 2011, 49(9):2448-2455.
- [48] Erk S, Spottke A, Meisen A, et al. Evidence of neuronal compensation during episodic memory in subjective memory impairment [J]. Arch Gen Psychiatr, 2011, 68(8):845-852.
- [49] Quevenec FC, Preti MG, van Bergen JM, et al. Memory performance-related dynamic brain connectivity indicates pathological burden and genetic risk for Alzheimer's disease[J]. Alzheim Res Ther, 2017, 9(1):24.
- [50] Matura S, Prvulovic D, Butz M, et al. Recognition memory is associated with altered resting-state functional connectivity in people at genetic risk for Alzheimer's disease[J]. Eur J Neurosci, 2015, 40(7):3128-3135.
- [51] Yassa MA, Stark SM, Bakker A, et al. High-resolution structural and functional MRI of hippocampal CA3 and dentate gyrus in patients with amnesic Mild Cognitive Impairment [J]. NeuroImage, 2010, 51(3):1242-1252.
- [52] Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, et al. Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis [J]. J Neurosci, 2016, 26(40):10222-10231.
- [53] Clément F, Belleville S. Compensation and disease severity on the memory-related activations in mild cognitive impairment[J]. Biol Psychiatr, 2010, 68(10):894-902.
- [54] Logothetis NK, Pauls J, Augath M, et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal[J]. Nature, 2001, 412(6843):150-157.
- [55] Parra MA, Pattan V, Wong D, et al. Medial temporal lobe function during emotional memory in early Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy ageing: an fMRI study[J/OL]. BMC Psychiatry, 2013, 13:76. DOI:10.1186/1471-244X-13-76
- [56] Xie C, Bai F, Yu H, et al. Abnormal insula functional network is associated with episodic memory decline in amnesic mild cognitive impairment[J]. NeuroImage, 2012, 63(1):320-327.
- [57] Franzmeier N, Duering M, Weiner M, et al. Left frontal cortex connectivity underlies cognitive reserve in prodromal Alzheimer disease[J]. Neurology, 2017, 88(11):1054-1061.

(收稿日期:2019-01-15 修回日期:2019-05-07)