

痴呆及相关认知障碍的神经影像学诊断专家共识 (2023年版)

2030 脑与类脑计划变性病痴呆多模影像诊断标准及分子影像技术研究课题组
上海市衰老与退行性疾病学会衰老与认知障碍分会

[摘要] 临床医师面对以认知障碍为主要临床表现的患者,首先应完善结构 MRI(或 CT 替代)检查,以明确其颅内病变和脑萎缩情况。对于伴有特定临床表现的患者,推荐加行特定 MRI 序列扫描进一步辅助诊断。对于疑似 AD 源性认知障碍的患者,推荐加行斜冠状位 T1 加权成像(T1-weighted imaging, T1WI)序列扫描,进行海马内侧颞叶萎缩评分。对于疑似血管性因素或特殊感染(朊蛋白)导致的认知障碍患者,建议加选弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)序列。对于疑似合并锥体外系症状和(或)小血管病变患者,尤其是脑淀粉样血管病及并发糖尿病的认知障碍患者,建议加选磁敏感加权成像序列。常规 MRI 检查发现可疑占位时,可选用增强 MRI 和磁共振波谱分析。对于疑似合并肌萎缩侧索硬化的认知障碍患者,可选用弥散张量成像序列。对于怀疑神经变性病导致的痴呆,推荐完善 ^{18}F -FDG PET 和 $\text{A}\beta$ -PET 或 tau-PET 检查。 $\text{A}\beta$ -PET 显像和 tau-PET 显像可实现脑内病理蛋白沉积程度和范围的可视化,对于痴呆具有重要的预测和诊断价值,并可用于痴呆的鉴别诊断以及疾病进展评估。此外,静息态功能性 MRI、近红外脑功能成像以及一些新兴的影像检查手段,如相位对比脑脊液电影 MRI、类淋巴显像已经在认知障碍疾病中开展研究,期待未来能用于临床,更好地辅助认知障碍相关疾病的诊断和鉴别诊断。需要注意的是,神经影像学结果并不能代表疾病的完整诊断和临床症状,必须慎重解读和分析。

关键词: 痴呆; 认知障碍; 阿尔茨海默病; 神经影像; 专家共识

中图分类号: R445.4; R749.1*6 文献标志码: A 文章编号: 1671-2870(2024)01-0030-10

DOI: 10.16150/j.1671-2870.2024.01.005

Expert consensus on neuroimaging diagnosis of dementia and cognitive impairment (2023)

2030 Brain and Brain-Inspired Program Multimodal Imaging Diagnostic Criteria for Neurodegenerative Dementias and Molecular Imaging Technology Research Group, Aging and Cognitive Impairment Branch of Shanghai Society of Aging and Degenerative Diseases

[Abstract] For patients with cognitive impairment as the main clinical manifestation, structural MRI (or CT instead) should be performed first to clarify intracranial lesions and brain atrophy. For patients with specific clinical manifestations, specific MRI sequences is recommended to further assist diagnosis. If the patient is suspected of AD, it is recommended to perform oblique coronal T1WI for MTA grading to score medial temporal lobe atrophy. If the patient is suspected to be caused by vascular factors or special infections (prion proteins), it is recommended to perform diffusion-weighted imaging. If the patient has extrapyramidal symptoms or small vessel disease, especially cerebral amyloid angiopathy or cognitive impairment complicated by diabetes, it is recommended to perform susceptibility-weighted imaging. If a mass is suspicious on MRI, contrast-enhanced MR imaging and MR spectroscopy should be performed. If the patient has amyotrophic lateral sclerosis, it is recommended to perform diffusion tensor imaging. If the patient is suspected to be caused by neurodegenerative diseases, it is recommended to perform ^{18}F -FDG PET and $\text{A}\beta$ -PET or tau-PET. $\text{A}\beta$ -PET imaging and tau-PET imaging can visualize the degree and scope of pathological protein deposition in the brain, which has important predictive and diagnostic value for dementia and can be used for the differential diagnosis of dementia and staging the disease progression. In addition, resting-state functional magnetic resonance imaging, near-infrared spectroscopy, and some emerging imaging techniques such as cine phase-contrast magnetic resonance imaging, and diffusion tensor image analysis along the perivascular space have been studied in patients with cognitive impairment. It is expected that these technologies can be used in the future to better assist the diagnosis and differential diagnosis of cognitive impairment. It should be noted that neuroimaging

基金项目: 国家科技部科技创新 2030——重大项目“脑科学与类脑计划”(2021ZD0201804)

通信作者: 王刚 E-mail: wg11424@rjh.com.cn; 解恒革 E-mail: xiehengge@163.com

does not represent the complete diagnosis and clinical symptoms of the disease and must be interpreted with caution.

Key words: Dementia; Cognitive impairment; Alzheimer's disease; Neuroimaging; Expert Consensus

近年来,随着临床实践及研究的进展,以神经影像学生物标志物为代表的临床辅助诊断技术极大地促进了痴呆及相关认知障碍的临床诊断、疾病分级、预后评估的发展^[1]。但目前仍有部分临床医师对于痴呆及相关认知障碍的神经影像特征亦缺乏统一的认知及理解,这些问题在一定程度上影响了其对于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)及相关认知障碍患者的诊断及治疗^[2]。此外,虽同表现为痴呆,但病因多样,如何根据病例特点选择合适的影像学检查进行鉴别诊断尤为重要。为满足临床实践需求,进一步提高广大医疗工作者对痴呆及相关认知障碍影像学的认知,2030 脑与类脑计划变性病痴呆多模影像诊断标准及分子影像技术研究课题组、上海市衰老与退行性疾病学会衰老与认知障碍分会专家经多次研讨,在 2017 版《痴呆及相关认知障碍的神经影像学诊断流程建议》^[3]的基础上,首次制定了《痴呆及相关认知障碍的神经影像学诊断专家共识》(注册号 PREPARE-2022CN677)。该共识分为诊断方法选择及意义和神经影像学结果的合理解释两部分,并根据牛津大学循证医学证据 2011 标准(Oxford Centre for Evidence Based Medicine, OCEBM 2011)^[4]制定循证医学的证据级别和推荐等级标准。

1 诊断方法选择及意义

对于痴呆及相关认知障碍的临床诊断而言,脑的结构及功能影像学检查是不可或缺的一部分,可以帮助临床医师发现认知功能障碍患者体内解剖学的病变部位(定位),并对评估药物疗效及预后有一定价值。

1.1 CT

CT 是最便捷、简单、经济的神经影像学检查,对于因关键认知结构占位性病变(肿瘤)和出血及钙化病灶导致的认知障碍有一定诊断价值。但由于 CT 在揭示白质病变、小梗死灶、亚急性脑出血以及脑干、皮层下区域、后颅窝的病变不如结构性 MRI,因此不推荐首选常规 CT 进行痴呆及认知障碍的诊断,仅对因体内存在金属异物或因惊恐状态无法完成 MRI 检查的患者,可选用多层 CT 薄层扫描替代,常用层厚为 1 ~ 5 mm。

1.2 MRI

1.2.1 结构性 MRI

常规推荐对于所有可疑认知障碍患者,采用 T₁WI、T₂WI、FLAIR 像(水平位+海马冠状位)进行扫描(专家共识)。

1.2.1.1 疑似 AD 源性认知障碍

对于疑似 AD 源性认知障碍患者,则推荐加做斜冠状位 T1W1 序列,进行海马内侧颞叶萎缩(medial temporal lobe atrophy, MTA)评分^[5](见图 1)(2 级证据, B 级推荐)。海马 MTA 被认为是 AD 的早期特异性标志。从认知正常人群中鉴别出 AD 源性痴呆的 MTA 界值分别为, 50 ~ 64 岁 ≥ 1.0 (灵敏度和特异度分别为 92.3% 和 68.4%), 65 ~ 74 岁 ≥ 1.5 (灵敏度和特异度分别为 90.4% 和 85.2%), 75 ~ 84 岁 ≥ 2.0 (灵敏度和特异度分别为 70.8% 和 82.3%)。需要注意的是, MTA 在区分遗忘型轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)与认知正常人群中,显示出相对较低的诊断价值[AUC=0.598 (95% CI: 0.522~0.673)]^[6]。另外, MTA 鉴别早发型 AD 与额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)的准确率较低[受试者操作特征曲线下面积(the area under the curve, AUC)为 0.53 ~ 0.35]^[7]。1.5T MRI 与 3.0T MRI 在海马萎缩诊断中的效能无差异,但 3T MRI 拥有更好的信噪比和效应量。

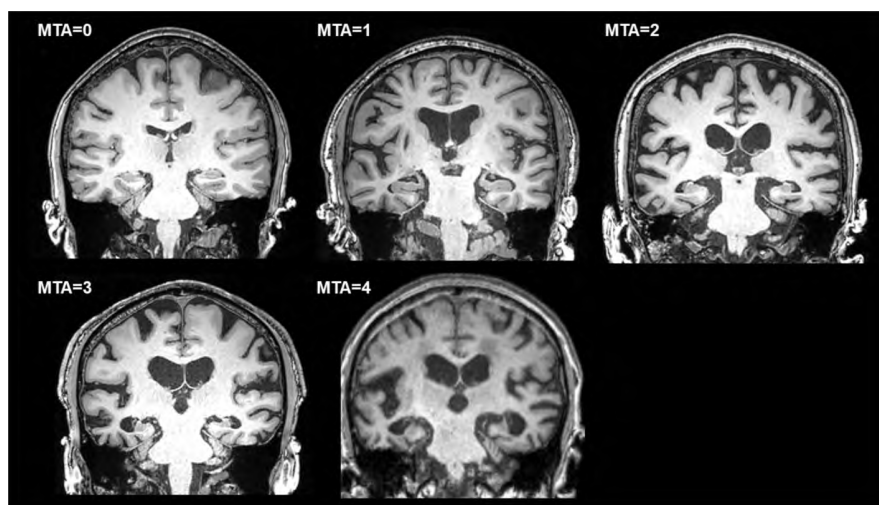
1.2.1.2 疑似血管性因素或特殊感染导致的认知障碍

疑似血管性因素或特殊感染(朊蛋白)导致的认知障碍患者,建议加选弥散加权成像序列(见图 2A)^[8](2 级证据, B 级推荐)。弥散加权成像对于朊蛋白病的诊断能力,灵敏度为 90% ~ 95%, 特异度为 90% 到 100%^[8]。

1.2.1.3 疑似合并锥体外系症状和(或)小血管病变

对于疑似合并锥体外系症状和(或)小血管病变,尤其是脑淀粉样血管病及并发糖尿病的认知障碍的患者,建议加选磁敏感加权成像序列(见图 2B 和 2C)^[9](2 级证据, B 级推荐)。在脑淀粉样血管病病例中,评估者在磁敏感加权成像序列上评估微出血的评估者之间的可靠性良好(组内相关系数为 0.87)^[9]。

1.2.1.4 疑似常染色体显性遗传性动脉病伴皮质



MTA 0级正常;MTA 1级仅有脉络裂增宽;MTA 2级伴侧脑室颞角增宽;MTA 3级海马体积中等度减少,高度降低;MTA 4级海马体积重度减少。

图1 MRI冠状位T1W1扫描的MTA评分

Figure 1 The MTA score performed on MRI of the brain using coronal T1 weighted images

下梗死和白质脑病

对于疑似常染色体显性遗传性动脉病伴皮质下梗死和白质脑病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)患者,结构性MRI有助于发现其大脑白质对称性高信号,以颞极和外囊受累明显,伴有腔隙性脑梗死灶(见图2D)。常规MR检查对于CADASIL诊断不具有特异性,还需结合患者的临床表现、家族史及Notch3基因检测等进行综合判断。

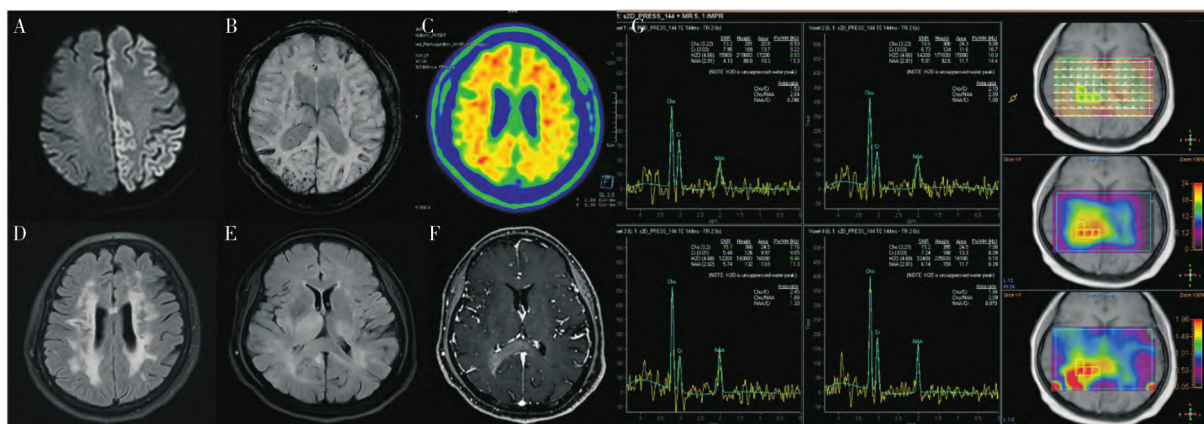
1.2.1.5 疑似占位

对于常规MRI检查发现关键脑结构可疑占位

的患者,可选用增强MRI和磁共振波谱分析(见图2E、2F、2G)(2级证据,B级推荐),利用Cho峰和NAA峰可将肿瘤和非肿瘤鉴别,其AUC为0.94,特异度为86%,灵敏度为90%^[10]。

1.2.1.6 疑似合并肌萎缩侧索硬化

疑似合并肌萎缩侧索硬化的认知障碍患者,可选用弥散张量成像序列评估白质纤维连续性和完整性^[11](1级证据,A级推荐)。一项荟萃分析纳入8项研究143例肌萎缩侧索硬化患者和145名健康对照,发现肌萎缩侧索硬化患者额叶白质、扣带回以及内囊后肢的各向异性分数减少^[11]。



A:女,71岁,言语障碍、反应迟钝1月余,弥散加权成像序列示花边征,结合其他检查临床诊断为散发型Creutzfeldt-Jakob病;B、C:男,54岁,记忆力下降3年余,磁敏感加权成像序列示脑内多发陈旧性小出血灶,双侧额顶颞叶脑回样低信号改变,拟脑皮质表面含铁血黄素沉积(图B),¹⁸F-AV45-PET显示双侧大脑皮层广泛淀粉样蛋白沉积(图C),临床诊断为脑淀粉样血管病;D:女,60岁,记忆力减退2月余,Flair序列示广泛脑白质病变,NOTCH3基因检测到杂合变异,c.1819C>T p.R607C,该变异注释为致病/可能致病变异,结合其他检查临床诊断为CADASIL。E、G:女,58岁,记忆力下降2个月,头颅MRI检查示,右侧丘脑、右侧胼胝体压部、胼胝体部及侧脑室后角、双侧顶叶皮层下信号异常伴局部脑回肿胀并异常强化(图E为MR Flair序列,图F为MRI增强),磁共振波谱分析提示恶性肿瘤可能,患者最终脑活检示高级别胶质瘤。

图2 MRI结构相对认知障碍的鉴别诊断

Figure 2 Differential diagnosis of cognitive disorders using structural MRI

表 1 结构性MRI扫描序列推荐方案

Table 1 Recommendations when choosing a sequence for structural MRI

	推荐加做序列	推荐人群	推荐依据
所有可疑认知障碍患者需完善 T ₁ WI、T ₂ WI、FLAIR 像(水平位+海马冠状位)	斜冠状位 T1WI	疑似 AD 患者	从认知正常人群中鉴别出 AD 源性痴呆的 MTA 界值分别是, 50-64 岁≥1.0(灵敏度和特异度分别为 92.3% 和 68.4%), 65~74 岁≥1.5(灵敏度和特异度分别为 90.4% 和 85.2%), 75~84 岁≥2.0(灵敏度和特异度分别为 70.8% 和 82.3%) ^[6] 。
	弥散加权成像	疑似血管性因素或特殊感染(朊蛋白)导致的认知障碍患者	对于朊蛋白病的诊断能力, 灵敏度为 90%~95%, 特异度为 90% 到 100% ^[8] 。
	磁敏感加权成像	疑似合并垂体外系症状和(或)小血管病变, 尤其是 CAA 及并发糖尿病的认知障碍患者	在 CAA 病例中, 评估者在 SWI 序列上评估微出血的评估者之间血管病变, 尤其是 CAA 及并发的可靠性良好(组内 r=0.87) ^[9] 。
	增强 MRI 和 MRS	常规 MRI 发现关键脑结构可疑占位的患者	利用 Cho 峰和 NAA 峰可将肿瘤和非肿瘤鉴别, 其 AUC 为 0.94, 特异度 86%, 灵敏度 90% ^[10] 。
	DTI	疑似合并 ALS 的认知障碍患者, 如 bvFTD	一项荟萃分析纳入 8 项研究 143 例 ALS 患者和 145 名健康对照, 发现 ALS 额叶白质, 扣带回以及内囊后肢的 FA 减少 ^[11] 。

AD: Alzheimer's disease 阿尔茨海默病; MTA: medial temporal lobe atrophy 内侧颞叶萎缩; DWI: diffusion weighted imaging 弥散加权成像; SWI: susceptibility weighted imaging 磁敏感加权成像; MRS: Magnetic Resonance Spectroscopy 磁共振波谱; DTI: diffusion tensor imaging 弥散张量成像; CAA: cerebral amyloid angiopathy 脑淀粉样血管病; ALS: amyotrophic lateral sclerosis 肌萎缩侧索硬化; bvFTD: behavioral variant frontotemporal dementia 行为变异型额颞叶痴呆; AUC: 受试者操作特征曲线下面积; FA: fractional anisotropy 各向异性分数。

1.2.1.7 疑似血管性认知障碍

对于疑似血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)的患者推荐完善颅脑结构 MRI 检查。颅脑结构 MRI 联合 APOE-ε4 基因型对无痴呆型血管性认知障碍(vascular cognitive impairment no dementia, VCIND)患者的早期诊断和疾病进展具有诊断作用。VCI 包括 VCIND、血管性痴呆及混合性痴呆。VCIND 是脑血管损伤引起的轻度认知障碍的早期阶段。载脂蛋白 E(apolipoprotein E, APOE) 是血浆中重要的载脂蛋白之一。APOE 基因由 3 个等位基因(ε2、ε3、ε4)相互组合形成 6 种基因型(ε2/ε2、ε2/ε3、ε2/ε4、ε3/ε3、ε3/ε4、ε4/ε4)。携带 1 个 ε4 等位基因的人群, 患 AD 的风险是正常人的 3.2 倍, 携带 2 个 ε4 等位基因的人群, 患 AD 的风险是正常人的 8~12 倍。教育年限少、高血压、同型半胱氨酸水平高、白质高信号、腔梗和 Fazekas 评分升高以及携带 APOE-ε4 基因是卒中患者发生 VCIND 的危险因素^[12]。

利用机器学习结合结构性 MRI 检查, 用于 AD 源性 MCI 的早期诊断以及 AD 的鉴别诊断, 具有较高的准确率^[13-14]。例如, 利用深度学习方法卷积神经网络将 MCI 人群分类为进展为 AD 和不进展为 AD 两类的准确率为 82.4%, 其中脑桥、杏仁核和海马体积对于鉴别诊断贡献较大^[15]。利用进化算法结合结构 MRI 鉴别诊断早期 MCI 与认知正常人群的准确率为 93%^[16]。基于 TIWI 序列 MRI 的卷积神

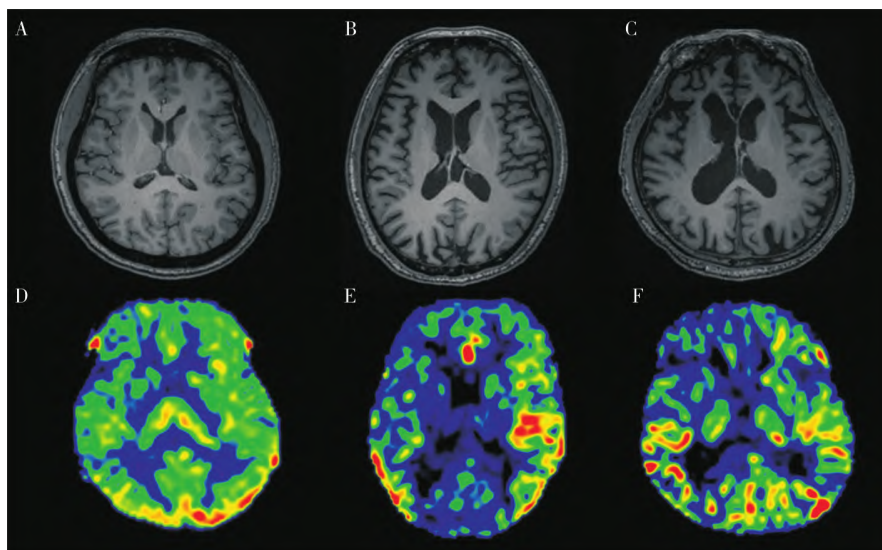
经网络, 鉴别诊断 FTD、AD 与认知正常人群的准确率为 91.83%^[17]。

1.2.2 功能性 MRI

静息态功能性 MRI 能够显示脑网络拓扑结构在不同痴呆类型中的差异性, 故成为了潜在的痴呆早期筛查、诊断标志物。典型 AD 患者的默认模式网络和额顶控制网络的整合程度降低, logopenic 型 AD 有较典型 AD 更为突出的左侧颞叶语言网络功能连接降低表现, 而行为变异型 FTD 患者则表现为突显网络的整合性受损^[18-21]。多项研究利用大尺度脑网络的功能连接、图论指标(如节点度、小世界属性)来构建机器学习模型, 从而达到疾病分类、预测的效果。其中, 大部分研究显示的 AD 与健康对照分类的准确率可达 90% 以上, 但不同研究对 MCI 与健康对照分类的准确率差异较大, 尚无公认的模式^[22-24]。但由于, ①不同 MRI 机器、扫描参数所得的图像异质性大; ②尚无统一的数据预处理、标准化、分析流程; ③机器学习模型在外部数据中泛化能力不佳^[24], 限制了功能性 MRI 的临床应用。

1.2.3 动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)

ASL 可显示脑组织灌注在健康对照、AD 及 FTD 中的差异, 可用于三者鉴别诊断。ASL 和氟脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)-正电子体层扫描成像(positron emission tomography, PET)在显示脑代谢水平之间存在较强的相似性, 故 ASL 有潜力成为 FDG-PET 的替代选择^[25]。采用 ASL 的相关研



A和D:健康对照(女性,52岁,简易智力状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)30分);B和E:早发AD患者(男性,38岁,MMSE 3分, $A\beta$ -PET 阳性);C和F:进行性非流利性失语患者(男性,63岁,MMSE 15分)。

图3 MRI T1WI和ASL图像

Figure 3 T1WI images and perfusion images by ASL

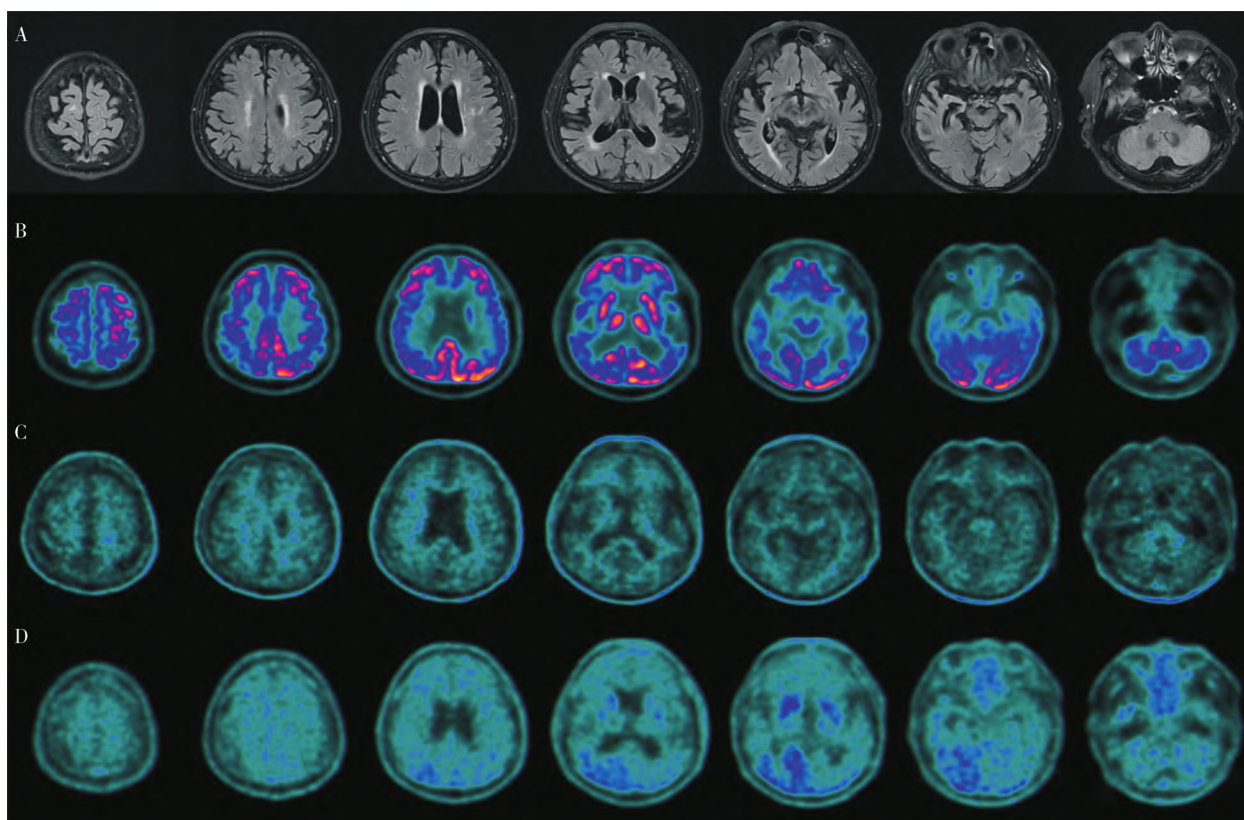
究显示(见图3),较健康中老年人而言,AD患者多表现为各脑区广泛的低灌注(以楔前叶、后扣带回、角回等为显著)^[26-27],FTD表现为额叶灌注不足(顶叶、后扣带回相对于AD保留良好灌注)^[27]。尽管ASL在探索痴呆潜在生物标志物前景广阔,但距离切实应用到临床实践中尚为遥远,尚不推荐应用于痴呆的临床诊断。

1.3 核医学影像学检查

对于怀疑神经变性病导致的痴呆患者,推荐完善 ^{18}F -FDG PET和 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, $A\beta$)-PET或tau蛋白(tau)-PET检查,进行鉴别诊断(1级证据,A级推荐)。 ^{18}F -FDG PET推荐用于除肌萎缩侧索硬化和亨廷顿病之外的所有MCI和痴呆的诊断及鉴别诊断,但一般情况下不推荐用于无症状的患者^[28-29]。A/T/N系统是诊断痴呆的生物标志物诊断体系, $A\beta$ -PET显像和tau-PET显像可实现这一病理诊断系统中A/T生物标志物在痴呆患者脑内沉积程度和范围的可视化(见图4),对痴呆的疾病进展,甚至对于尚无认知障碍症状的临床前AD,具有重要的预测和诊断价值,并可用于痴呆其他原因的鉴别诊断^[30-32]。美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会提出的ATN框架,其用于识别临床前AD的预测价值已在4个独立队列中得到证实,大多数没有认知障碍的A+T+(N+)老年人在2~3年内出现AD症状^[31]。ATN框架依赖的 $A\beta$ -PET显像和tau-PET显像的AD预测作用已经超越了传统的脑血流灌注和糖代谢评估^[33]。

对单光子发射计算机断层成像和PET图像的分析诊断,应建立在更具客观性的半定量和定量图像分析方法上,而非具有主观性和经验性的视觉分析法。在痴呆早期阶段,患者可出现后扣带皮层和楔前叶的低代谢和低灌注,随后是双侧且通常不对称的后颞顶叶皮质减少,而额叶皮质在晚期也受到影响。利用三维立体定向表面投影、统计参数映射和简易Z评分显像系统等半自动图像处理和分析软件辅助视觉评估,可对患者的脑血流灌注和葡萄糖代谢提供更客观的量化评估^[28]。

用于 $A\beta$ -PET显像的代表性正电子核素标记示踪剂有 ^{18}F -florbetapir (Amyvid)、 ^{18}F -florbetaben (Neuraceq)、 ^{18}F -flutemetamol (Vizamyl)和 ^{11}C -PIB等,其中前三者均已获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药品管理局的批准用于临床。除常规的视觉评估外,利用标准化摄取值的比值(standardized uptake value ratios, SUVR)或Centiloid量表对PET图像进行定量分析,可更精确地评估淀粉样病理^[33]。用于tau-PET显像的代表性正电子核素标记示踪剂有 ^{18}F -flortaucipir (Tauvid)、 ^{18}F -MK-6240、 ^{18}F -THK5317、 ^{18}F -THK5351和 ^{11}C -PBB3等,其中 ^{18}F -flortaucipir是目前唯一一个美国FDA批准用于临床的示踪剂,可对脑部聚集性tau神经纤维缠结的密度和分布进行可视化。tau-PET显像主要的定量分析方法是SUVR图像分析法^[32]。 $A\beta$ -PET显像和tau-PET显像目前尚无法在国内广泛应用,仅限于部分医疗机构



注:患者为72岁男性,表现为记忆力减退。A: MRI检查,提示双侧额、顶、颞叶、双侧海马明显萎缩(MTA 3级),诸脑室脑沟增宽;B: FDG PET显像显示双侧颞叶代谢明显减低;C: ^{18}F -Florbetapir PET显像示大脑皮层未见明显淀粉样蛋白沉积;D: ^{18}F -MK6240 PET显像显示右侧枕叶及颞叶下部Tau蛋白沉积。

图4 $\text{A}\beta$ -PET显像和tau-PET显像辅助实现病理诊断

Figure 4 $\text{A}\beta$ -PET imaging and tau-PET imaging assist pathological diagnosis.

用于相应的临床试验中^[34]。

1.4 功能近红外光谱(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)

fNIRS 又称近红外脑功能成像,其可以测定脑区氧合及脱氧血红蛋白含量,从而反映不同脑区神经元活动情况。通过分析血氧信号变化及脑网络连接等方法,提取出有效的度量参数,用来评估认知障碍。fNIRS 具有便携、操作简单、使用成本低、抗干扰性强、兼容性好等优势,可实现多种自然场景下患者脑功能的快速检查。在双任务行走时、工作记忆任务及语意言语流畅性任务中进行 fNIRS 检测,通过测定前额叶的氧合血红蛋白浓度及脑功能连接,可用来评估健康人群、MCI、痴呆等患者的认知差别^[35-39](见图 5)。在嗅觉刺激下,应用 fNIRS 检测眶额叶皮层的氧合情况,可能可以作为 MCI 和(或)AD 的潜在早期诊断工具(AUC=0.909;95% CI 为 0.848 ~ 0.971)^[40]。fNIRS 结合机器深度学习后,可通过测定静息态和任务态氧合血红蛋白动态变化,可能有助于对 AD 不同阶段进行诊断^[41]。但目

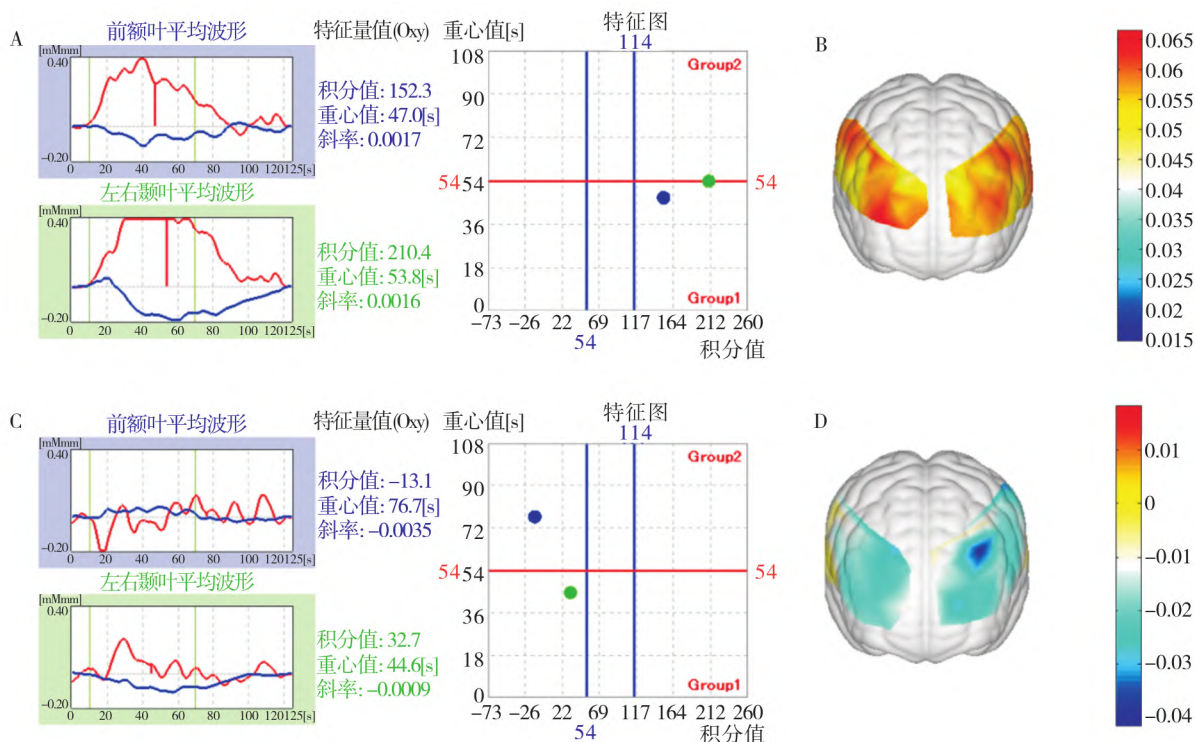
前 fNIRS 多用于临床研究。

1.5 经颅超声

目前尚不推荐将经颅超声检查于临床诊断,尽管其能够区分 PD 痴呆患者与没有痴呆的 PD 患者^[42]。经颅超声探测到的第三脑室增宽与所有认知域功能下降相关,受试者操作特征曲线分析得出用于预测 PD 痴呆的第三脑室直径界值如下,年龄 < 70 岁时为 6.0 mm(灵敏度 80%,特异度 64%,AUC=0.721),年龄 $\geq$ 70 岁时为 7.5 mm(灵敏度 67%,特异度 72%,AUC=0.662)。

1.6 相位对比脑脊液电影 MRI

脑脊液电影 MRI 提示的脑室流量增加被认为是正常压力脑积水的支持性诊断依据,同时可用于预测分流手术的疗效。脑室系统和蛛网膜下腔水平的脑脊液循环是与心脏收缩同步的动态振荡过程,该技术是用相位对比序列以非侵入性的方式动态记录脑脊液在脑室和脑池中的流动,从而可测量中脑导水管、桥前池等不同层面脑脊液流速和每搏输出量。该技术在认知障碍疾病的应用尚且处于



A和C分别为正常人和AD患者在进行语意流畅任务时前额叶和颞叶的氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的浓度随时间的变化图;B和D分别为正常人和AD患者在任务态下的三维 β 脑图, β 是氧合血红蛋白的血流动力学响应与神经激活卷积后拟合得到的系数。 β 值越大,神经激活越大,反应在脑图谱上,即颜色越红,神经激活越大。

图5 健康人和AD患者fNIRS检测到的血氧变化图

Figure 5 Changes in blood oxygenation/deoxygenation in the brain detected by fNIRS in healthy elderly and patients withAD

研究阶段,尚未广泛应用于临床。

1.7 类淋巴显像

脑类淋巴系统是指脑脊液沿动脉周围间隙流入脑实质,随后脑脊液与间质液进行物质交换,以整体流的形式运输至静脉周围血管间隙,经由脑膜淋巴管至颅外颈深淋巴结,从而清除中枢神经系统可溶性A β 、tau蛋白、能量代谢产物乳酸等。近年来,沿血管周围间隙弥散张量成像被广泛用于评估脑类淋巴系统功能,已在AD、FTD、正常压力脑积水等多种认知障碍相关疾病中开展了系列研究,目前尚未用于临床。

2 神经影像学结果的合理解释

神经影像学结果并不能代表疾病的完整诊断和临床症状,必须慎重解读和分析。

2.1 结构性MRI检查结果的解读

2.1.1 脑萎缩

诊断脑萎缩时,必须考虑人脑随着年龄的增长生理性变化,即神经影像发现的萎缩是否具有年

龄匹配性。脑萎缩不是一种疾病而是一个形态学(影像或大体病理)描述词汇,同时总体海马萎缩并非AD的特征性标志,必须兼顾海马高度、脉络膜裂宽度和颞角宽度。

2.1.2 白质病变

用临床常用的Fazekas量表对白质病变进行评估,可分为脑室旁白质高信号和深部白质病变高信号,严重程度按照得分分为轻、中、重三个等级。但必须认识到,一些非特异性的点状结构,如MRI中的高信号、不明确的高亮结构、白质软化灶或白质疏松,可能与患者的认知障碍并无重要相关性,或不能用来完全解释认知下降原因,即使是严重的白质病变也不能和认知损害划等号。

2.2 PET检查结果的解读

在认知正常的tau-PET人脑图像中,不会出现局灶性的皮质摄取。而tau-PET阳性图像中,tau-PET示踪剂的局灶性摄取最早发生在内侧颞叶的跨内嗅区、蓝斑和中缝背核,晚期可进展到边缘系统和关联皮质区域^[43]。典型的A β -PET阴性表现为灰质低摄取而白质保留正常的高摄取,典型征象如

“山脊征”。而 $A\beta$ -PET 阳性影像学表现为大脑灰质摄取增高,导致灰白质摄取对比明显减弱,典型征象如“平原征”,其中后扣带回皮层是识别的最佳区域。对 $A\beta$ -PET 和 tau-PET 图像进行视觉评估和标准化摄取值比(standardized uptake value ratio, SUV_r)的半定量分析时,均可选用小脑皮质可用作阴性参考区域。在 SUV_r 值分析中,通过获得感兴趣区的 SUV,与参考区域 SUV 相比,得到 SUV_r。截至目前,SUV_r 的诊断阈值仍存争议,因此建议根据研究或诊断目标建立相应阈值^[44]。需要注意的是,应综合利用 $A\beta$ -PET 显像和 tau-PET 显像的影像信息,以更准确地诊断 AD。tau-PET 显像的阴性结果伴有 $A\beta$ -PET 显像阳性,表明患者可能患有 AD;tau-PET 显像阳性结合 $A\beta$ -PET 显像阳性,提示患者存在 AD;此外,tau-PET 阳性并不能排除其他并存的神经退行性疾病;相反, $A\beta$ -PET 显像的阴性结果表明患者不太可能患有 AD,而 MCI 患者获得 tau-PET 结果阴性表明该患者不太可能发展为 AD 痴呆^[32]。

2.3 fNIRS 检查结果的解读

fNIRS 与功能性 MRI 相似,都是通过测定神经元活动的强度和模式来进行 AD 诊断和评估的。fNIRS 可检测到 AD 患者的氧合水平降低,功能连接显示大多数脑区信号复杂性降低^[45]。应用 fNIRS 可以在言语流畅性范式下,通过检测氧合血红蛋白浓度变化协助诊断 AD 患者的情绪表现。一般而言,抑郁患者额叶氧合血红蛋白水平呈低平曲线,表现为积分值面积及重心值均小于 54,斜率大于 0.000 9,而双向情感障碍者氧合血红蛋白峰值出现较晚,表现为积分值面积在 54~114 之间,重心值大于 54,斜率小于 0.000 2。

2.4 机器学习

随着人工智能技术的推广应用,诸多研究从 ADNI (Alzheimer's disease neuroimaging initiative)、OASIS (open access series of imaging studies)、HNRS (Heinz Nixdorf Recall Study) 等公共数据库调取神经影像(T1、功能性 MRI、弥散张量成像、PET 为主)及临床数据,通过支持向量机、随机森林、深度学习等算法来构建分类、预测模型,以期实现认知障碍疾病的辅助诊断^[24,46]。虽然大部分研究对于痴呆期患者与健康老年人的分类准确率可达 90%,但其对早期痴呆的识别结果仍多停滞在 60%~80%^[24],且卷积神经网络等算法所得结果往往欠缺相应的解剖和临床意义^[47],使得患者从中获益不足、临床应用受限。此外,其对患病风险的披露存在一定程度上

的伦理问题。因此,临床医生对于机器学习模型应用、结果解读应持审慎态度。

在临床实践中,对于认知障碍为主要临床表现的患者,首先应完善结构 MRI 常规序列检查(或 CT 替代),明确颅内病变和脑萎缩情况。对于伴有一些特定临床表现的患者,推荐加做特定 MRI 序列检查进一步辅助诊断。对于考虑 AD 源性痴呆或 MCI 患者,加做冠状位扫描评估海马体积非常必要。此外,考虑神经变性病导致的痴呆,推荐进一步完善 PET 检查以明确是否存在病理沉积物,将有助于鉴别诊断。随着技术的进步,一些新兴的影像检查手段以及数据分析方法已经在临床研究中开展,期待未来能用于临床,更好地辅助认知障碍相关疾病的诊断和鉴别诊断。

专家委员会成员(按姓氏笔画排序):陈芹(四川大学华西医院)、常燕(中国人民解放军总医院)、窦荣花(河北沧州中西医结合医院)、董杨(上海中医药大学)、付剑亮(上海交通大学医学院附属第六人民医院)、高超(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、贺娜英(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、梁兵[山东大学附属齐鲁医院(青岛院区)]、李彬寅(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、李建平(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、李霞(上海交通大学医学院附属精神卫生中心)、刘晓红(上海市普陀区人民医院)、李雪娜(中国医科大学附属第一医院)、刘晓云(河北医科大学附属第二医院)、李云霞(同济大学附属同济医院)、楼之茵(上海交通大学医学院附属新华医院)、马国诏(同济大学附属东方医院)、潘小玲(浙江大学附属金华医院)、潘昱(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、任汝静(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、申远(同济大学附属第十人民医院)、汤然(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、王刚(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、王金涛(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、王继先(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、魏文石(复旦大学附属华东医院)、解恒革(中国人民解放军总医院)、徐群(上海交通大学医学院附属仁济医院)、徐英(上海市金山区众仁老年护理医院)、袁芳(山东大学附属齐鲁医院(青岛院区))、尹雅芙(上海交通大学医学院附属新华医院)、郁志华(上海市中医老年医学研究所)、祖横兵(复旦大学附属金山医院)、周厚广(复旦大学附属华山医院)、张剑(上海体育学院)、张扬(上海市黄浦区老年护理医院)、朱圆(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、张一帆(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

利益冲突说明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

伦理批准及知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本文不涉及伦理批准及知情同意。

作者贡献/Authors' Contributions

高超、潘昱、汤然、王继先执笔。

[参考文献]

- [1] REN R J, YIN P, WANG Z H, et al. The China alzheimer report 2021[J]. J Diagn Concepts Pract, 2021, 20(4): 317-337.
- [2] AGRONIN M E. Alzheimer's disease and other types of dementia: Clinical Practice Guidelines[M]. 3rd Edition [J]. Shanghai Jiaotong University Press, 2015.
- [3] SMITH E E, BEAUDIN A E. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI[J]. Curr Opin Neurol, 2018, 31(1): 36-43.
- [4] GROUP. OLOEW, DURIEUX N, PASLEAU F, et al. OxfordThe 2011 levels of evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine[EB/OL]. (2022-08-24).
- [5] CHINESE SOCIETY OF RADIOLOGY. Chinese Expert Consensus on MR Detection Standards for AD[J]. 2019, 53(8).
- [6] WEI M, SHI J, NI J, et al. A new age-related cutoff of medial temporal atrophy scale on MRI improving the diagnostic accuracy of neurodegeneration due to Alzheimer's disease in a Chinese population[J]. BMC Geriatr, 2019, 19(1): 59.
- [7] ALZHEIMER'S DISEASE BRANCH OF CHINESE AGING WELL ASSOCIATION. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease dementia (2020 edition)[J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2021, 40(3).
- [8] BIZZI A, PASCUIZZO R, BLEVINS J, et al. Evaluation of a new criterion for detecting prion disease with diffusion magnetic resonance imaging[J]. JAMA Neurol, 2020, 77(9): 1141-1149.
- [9] CHENG A L, BATTOOL S, MCCREARY C R, et al. Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds[J]. Stroke, 2013, 44(10): 2782-2786.
- [10] MCKNIGHT T R, VON DEM BUSSCHE M H, VIGNERON D B, et al. Histopathological validation of a three-dimensional magnetic resonance spectroscopy index as a predictor of tumor presence[J]. J Neurosurg, 2002, 97(4): 794-802.
- [11] LI J, PAN P, SONG W, et al. A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Neurobiol Aging, 2012, 33(8): 1833-1838.
- [12] ZHAO W, YIN C, YU F, et al. The value of brain structural magnetic resonance imaging combined with APOE-ε4 Genotype in early diagnosis and disease progression of senile vascular cognitive impairment no dementia[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022, 2022: 8613024.
- [13] GUAN H, WANG C, CHENG J, et al. A parallel attention-augmented bilinear network for early magnetic resonance imaging-based diagnosis of Alzheimer's disease[J]. Hum Brain Mapp, 2022, 43(2): 760-772.
- [14] TURHAN G, KÜÇÜK H, ISIK E O. Spatio-temporal convolution for classification of alzheimer disease and mild cognitive impairment[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2022, 221: 106825.
- [15] BAE J, STOCKS J, HEYWOOD A, et al. Transfer learning for predicting conversion from mild cognitive impairment to dementia of Alzheimer's type based on a three-dimensional convolutional neural network[J]. Neurobiol Aging, 2021, 99: 53-64.
- [16] ZAMANI J, SADR A, JAVADI A H. Diagnosis of early mild cognitive impairment using a multiobjective optimization algorithm based on T1-MRI data[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 1020.
- [17] HU J, QING Z, LIU R, et al. Deep learning-based classification and voxel-based visualization of frontotemporal dementia and alzheimer's disease[J]. Front Neurosci, 2021, 14: 626154.
- [18] NG A S L, WANG J, NG K K, et al. Distinct network topology in Alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia[J]. Alzheimers Res Ther, 2021, 13(1): 13.
- [19] BRIER M R, THOMAS J B, SNYDER A Z, et al. Loss of intranetwork and internetwork resting state functional connections with Alzheimer's disease progression[J]. J Neurosci, 2012, 32(26): 8890-8899.
- [20] WHITWELL J L, JONES D T, DUFFY J R, et al. Working memory and language network dysfunctions in logopenic aphasia: a task-free fMRI comparison with Alzheimer's dementia[J]. Neurobiol Aging, 2015, 36(3): 1245-1252.
- [21] GREICIUS M D, SRIVASTAVA G, REISS A L, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(13): 4637-4642.
- [22] KHAZAEI A, EBRAHIMZADEH A, BABAJANI-FEREMI A. Identifying patients with Alzheimer's disease using resting-state fMRI and graph theory[J]. Clin Neurophysiol, 2015, 126(11): 2132-2141.
- [23] PISTONO A, SENOSSI M, GUERRIER L, et al. Language network connectivity increases in early alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 82(1): 447-460.
- [24] RATHORE S, HABES M, IFTIKHAR M A, et al. A review on neuroimaging-based classification studies and as-

- sociated feature extraction methods for Alzheimer's disease and its prodromal stages[J]. *Neuroimage*,2017,155:530-548.
- [25] HALLER S, ZAHARCHUK G, THOMAS D L, et al. Arterial spin labeling perfusion of the brain: emerging clinical applications[J]. *Radiology*,2016,281(2):337-356.
- [26] BINNEWIJZEND M A, KUIJER J P, BENEDICTUS M R, et al. Cerebral blood flow measured with 3D pseudo-continuous arterial spin - labeling MR imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a marker for disease severity[J]. *Radiology*,2013,267(1):221-230.
- [27] VERFAILLIE S C, ADRIAANSE S M, BINNEWIJZEND M A, et al. Cerebral perfusion and glucose metabolism in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: two sides of the same coin?[J]. *Eur Radiol*,2015,25(10):3050-3059.
- [28] NOBILI F, ARBIZU J, BOUWMAN F, et al. European Association of Nuclear Medicine and European Academy of Neurology recommendations for the use of brain 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in neurodegenerative cognitive impairment and dementia: delphi consensus[J]. *Eur J Neurol*,2018,25(10):1201-1217.
- [29] ARBIZU J, FESTARI C, ALTOMARE D, et al. Clinical utility of FDG-PET for the clinical diagnosis in MCI[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*,2018,45(9):1497-1508.
- [30] JACK C R JR, BENNETT D A, BLENNOW K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*,2018,14(4):535-562.
- [31] STRIKWERDA-BROWN C, HOBBS D A, GONNEAUD J, et al. Association of elevated amyloid and tau positron emission tomography signal with near-term development of alzheimer disease symptoms in older adults without cognitive impairment[J]. *JAMA Neurol*,2022,79(10):975-985.
- [32] TIAN M, CIVELEK A C, CARRIO I, et al. International consensus on the use of tau PET imaging agent 18F-flor-taucipir in Alzheimer's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*,2022,49(3):895-904.
- [33] VALOTASSIOU V, MALAMITSI J, PAPATRIANTAFYLLOU J, et al. SPECT and PET imaging in Alzheimer's disease[J]. *Ann Nucl Med*,2018,32(9):583-593.
- [34] REN R, QI J, LIN S, et al. The China Alzheimer report 2022[J]. *Gen Psychiatr*,2022,35(1):e100751.
- [35] DOI T, MAKIZAKO H, SHIMADA H, et al. Brain activation during dual - task walking and executive function among older adults with mild cognitive impairment: a fNIRS study[J]. *Aging Clin Exp Res*,2013,25(5):539-544.
- [36] YEUNG M K, SZE S L, WOO J, et al. Altered frontal lateralization underlies the category fluency deficits in older adults with mild cognitive impairment: a near - infrared spectroscopy study[J]. *Front Aging Neurosci*,2016,8:59.
- [37] YEUNG M K, SZE S L, WOO J, et al. Reduced frontal activations at high working memory load in mild cognitive impairment: near-infrared spectroscopy[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*,2016,42(5-6):278-296.
- [38] YOO S H, WOO S W, SHIN M J, et al. Diagnosis of mild cognitive impairment using cognitive tasks: a functional near-infrared spectroscopy study[J]. *Curr Alzheimer Res*,2020,17(13):1145-1160.
- [39] NGUYEN T, KIM M, GWAK J, et al. Investigation of brain functional connectivity in patients with mild cognitive impairment: a functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study[J]. *J Biophotonics*,2019,12(9):e201800298.
- [40] KIM J, YON D K, CHOI K Y, et al. Novel diagnostic tools for identifying cognitive impairment using olfactory-stimulated functional near-infrared spectroscopy: patient-level, single - group, diagnostic trial[J]. *Alzheimers Res Ther*,2022,14(1):39.
- [41] HO T K K, KIM M, JEON Y, et al. Deep learning-based multilevel classification of alzheimer's disease using non-invasive functional near - infrared spectroscopy[J]. *Front Aging Neurosci*,2022,14:810125.
- [42] BEHNKE S, PILOTTO A, LIEPELT-SCARFONE I, et al. Third ventricular width assessed by transcranial ultrasound correlates with cognitive performance in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*,2019,66:68-73.
- [43] CASSINELLI PETERSEN G, ROYTMAN M, CHIANG G C, et al. Overview of tau PET molecular imaging[J]. *Curr Opin Neurol*,2022,35(2):230-239.
- [44] WEIGAND A J, MAASS A, EGLIT G L, et al. What's the cut - point?: a systematic investigation of tau PET thresholding methods[J]. *Alzheimers Res Ther*,2022,14(1):49.
- [45] KIM J, JEONG M, STILES W R, et al. Neuroimaging modalities in Alzheimer's disease: diagnosis and clinical features[J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(11):6079.
- [46] MARTÍ-JUAN G, SANROMA-GUELL G, PIELLA G. A survey on machine and statistical learning for longitudinal analysis of neuroimaging data in Alzheimer's disease [J]. *Comput Methods Programs Biomed*,2020,189:105348.
- [47] DING Y, SOHN J H, KAWCZYNSKI M G, et al. A deep learning model to predict a diagnosis of Alzheimer disease by using ¹⁸F-FDG PET of the brain[J]. *Radiology*,2019,290(2):456-464.

(收稿日期:2023-03-20)

(本文编辑:褚敬申)