

阿尔茨海默病 MR 检查规范中国专家共识



中华医学会放射学分会磁共振学组 北京认知神经科学学会

通信作者:韩缨,国家老年疾病临床医学研究中心 首都医科大学宣武医院神经内科
北京脑重大疾病研究院阿尔茨海默病研究所 北京市老年病医疗研究中心 100053,
Email:13621011941@163.com

【摘要】 阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD),俗称老年痴呆,是一种中枢神经系统变性疾病,起病隐匿,病程慢性迁延并进行性发展,是痴呆最常见的一种类型。MRI作为一种无创、无辐射、广泛应用的影像学检查方法,可为AD临床诊断提供重要的支持证据。然而目前我国尚缺乏关于AD诊断和鉴别诊断的MRI检查规范。为此,中华医学会放射学分会磁共振学组联合北京认知神经科学学会共同制定了本专家共识,旨在规范对临床怀疑AD患者的磁共振检查技术和流程,力争实现国内AD磁共振检查的同质互认,最终提升我国放射科、神经内外科及精神科医生对AD临床诊断及鉴别诊断的能力。

【关键词】 阿尔茨海默病; 磁共振成像; 诊断; 检查规范

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC1306300);国家自然科学基金(61633018, 81430037);北京市自然科学基金重点项目(7161009);老年重大疾病关键技术研究(PXM2019_026283_000002)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.08.002

Chinese experts consensus on standard of MRI technology of Alzheimer disease

MR Group of Chinese Society of Radiology, Chinese Medical Association Beijing Cognitive Neuroscience Society
Corresponding author: Han Ying, National Clinical Research Center for Geriatric Disorders, Department of Neurology, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Center of Alzheimer's Disease, Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing Institute of Geriatrics, Beijing 100053, China, Email: 13621011941@163.com

Fund programs: National Key Research and Development Program of China (2016YFC1306300); National Natural Science Foundation of China (61633018, 81430037); Beijing Natural Science Foundation Key Project (7161009); Beijing Municipal Commission of Health and Family Planning (PXM2019_026283_000002)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.08.002

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD),又称老年性痴呆,是一种中枢神经系统变性疾病,起病隐匿,病程慢性迁延并进行性发展,是痴呆最常见的一种类型^[1]。随着我国老龄人口的增长,AD已成为严重影响我国人民群众健康的重大疾病,同时AD的临床表现纷繁复杂,且往往合并其他慢性疾病,给临床医师的诊疗带来巨大挑战。临床实践中诊断AD主要依据典型的临床症状,同时需要尽可能除外其他可以引起记忆力下降的病因。MRI作为一种无创、无辐射、广泛应用的影像学检查方法,可为AD临床诊断提供重要的支持证据,如特征性的内侧颞叶萎缩(medial temporal lobe atrophy, MTA)^[2]。然而,目前我国尚缺乏关于AD诊断和鉴

别诊断的MRI检查规范,为此,中华医学会放射学分会磁共振学组联合北京认知神经科学学会共同制定了本专家共识,旨在规范对临床怀疑AD患者的MR检查技术和流程,力争实现国内AD影像检查的同质互认,最终提升我国放射科、神经内外科及精神科医师对AD临床诊断及鉴别诊断的实力。

一、AD的MR影像标志物

大脑 β -淀粉样蛋白($\text{amyloid-}\beta, \text{A}\beta$)斑块和病理性tau蛋白的脑内沉积是AD的主要生物学标记物,但临床实际工作中难以采集,更难以随访。然而,神经影像学研究提供了重要的活体无创的影像标记物来理解AD的病理生理机制,进一步纵向数据可以量化疾病进展。例如, T_1 WI用于评价脑结构

改变, T_2 WI和液体衰减反转恢复(FLAIR)序列用来评价脑实质异常信号, T_2^* WI和磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)可用来显示微出血。大量研究显示, AD首发的病理学改变多位于内嗅皮层, 随后累及海马, 海马萎缩被认为是AD患者早期特异性标志^[3]。

二、海马解剖结构及MR扫描建议

海马的影像学评估是AD诊断和鉴别诊断的首选方法, MRI是主要手段。研究表明AD的主要特征为MTA, 尤其是海马、内嗅皮层及杏仁核的萎缩^[4]。

1. 正常海马解剖结构: 海马体(hippocampus)位于侧脑室下角底及内侧壁, 为颞叶的一部分, 全长约5 cm。在冠状面上呈C字形, 与齿状回相连, 共同形成S形的结构, 因其形状如海马而得名(图1~5)。

2. MR成像设备等工作条件建议: (1)磁体系统: 推荐选择超导磁体系统进行检查, 超导型MR成像设备需设计失超情况下用于氦气排放的失超管。(2)场强: 推荐静磁场的强度 ≥ 3.0 T, 不低于1.5 T。(3)磁场均匀性: 推荐20 cm的球形容积要求磁体的均匀度 < 2 ppm。(4)磁场稳定性: 推荐磁场稳定性每小时ppm值的变化率 ≤ 1 ppm/h, 建议常规做扫描序列相关的质量保证监测。(5)射频线圈: 推荐选用相控阵头部线圈, 保证具备足够的信噪比。(6)梯度: 推荐梯度场强 ≥ 30 mT/m, 梯度切换率 ≥ 120 T·m⁻¹·s⁻¹。

3. 海马MR扫描建议: 患者呈仰卧位、头先进的体位进行扫描, 扫描部位尽量靠近主磁场及线圈的中心, 双臂平放置于身体两侧, 闭眼并保持头部静止, 头部用海绵垫固定。首先通过常规定位片扫描获得轴面、矢状面和冠状面图像, 然后分别采集海马斜轴面和斜冠状面 T_1 WI、 T_2 WI和 T_2 FLAIR图像。

(1)斜轴面成像定位: 在矢状面上找到显示海马结构最好的层面, 定位线平行海马长轴, 在冠状面上调整角度, 使定位线平行两侧颞叶连线, 扫描范围包括全部海马结构。建议进行高分辨率扫描, 以使细节显示更加清楚。分别采集 T_1 WI、 T_2 WI、 T_2 FLAIR等图像(图6~10)。

(2)斜冠状面成像定位: 采用双定位方法, 在矢状面上找到显示海马结构最佳层面, 定位线垂直于海马长轴, 在横断面上调整角度, 使定位线垂直于大脑中线。分别采集 T_1 WI、 T_2 WI、 T_2 FLAIR等图像(图11~14)。

(3)扫描参数设置: 对于场强 < 3.0 T的MR扫描仪, 建议采用2D扫描序列, 在斜冠状面和斜横断面上采集 T_1 WI和 T_2 WI序列图像, 同时采集斜冠状面的 T_2 FLAIR序列以综合显示海马。FOV 20 cm \times 20 cm~24 cm \times 24 cm, 层厚2~3 mm, 间距0.5~1.0 mm, 矩阵不小于256 \times 224。可添加上下饱和带, 减轻血管搏动伪影。对于场强 ≥ 3.0 T的MR扫描仪, 可采用3D全脑矢状面采集高分辨率 T_1 WI和 T_2 WI序列图像。线圈通道数应在8以上, 图像的空间分辨率应采用0.8~1.0 mm等体素。通过重建获得海马的斜横断面和斜冠状面(即平行及垂直海马平面)。由于不同厂家在序列的实现机制上有所差别, 尤其是对TR和TE的定义差别较大, 因此在设置 T_1 或 T_2 序列时需根据不同品牌进行参数的设置。

三、AD的MRI评价及鉴别诊断

常规MRI有助于评价脑萎缩的程度以及排除其他导致痴呆的原因。

(一)AD的MRI评价

1. MTA评定方法: AD可分为以记忆力损害为特征的典型AD以及非遗忘型的不典型AD, 典型AD的发病年龄一般较不典型AD晚。典型AD常见MTA, 而不典型AD及正常衰老的人群通常无明显MTA^[3, 5]。本共识重点阐述典型AD的MR表现。临床上应用最广泛的MTA程度测定方法是MTA分级方法(0~4分), 具有简便、准确度较高的优点^[6]。其评价标准如下: 0分, 没有萎缩; 1分, 仅有脉络膜裂增宽; 2分, 同时伴有侧脑室颞角扩大; 3分, 海马体积中度缩小(高度下降); 4分, 海马体积重度缩小(图15~19)。有研究表明, MTA评分与海马头高度的对应关系分别为0、1分: > 10 mm; 2分: 7~10 mm; 3分: 5~7 mm; 4分: < 5 mm^[7]。MTA双侧分别评分并记录。MTA结果判定标准: < 75 岁, 2分或以上为异常; ≥ 75 岁, 3分或以上为异常。基于MTA视觉评估的研究表明, 81%的AD患者其MTA程度在2~4分之间, 而67%的正常老年人为0或者1分^[8]。MTA ≥ 3 分的患者临床多表现为痴呆, 其对AD诊断的敏感度较高, 但特异度较低, 一般还可见于其他原发性中枢神经系统退行性病变, 如海马硬化、额颞叶痴呆等^[9]。AD患者的MTA评分在整个疾病不同阶段的变化可通过MRI长期随访进行比较, 也可通过SPECT或PET对海马区代谢功能变化情况进行观察。

2. 全脑萎缩和脑白质改变评定方法: AD影像学评价还需考虑全脑皮层萎缩和脑白质改变程

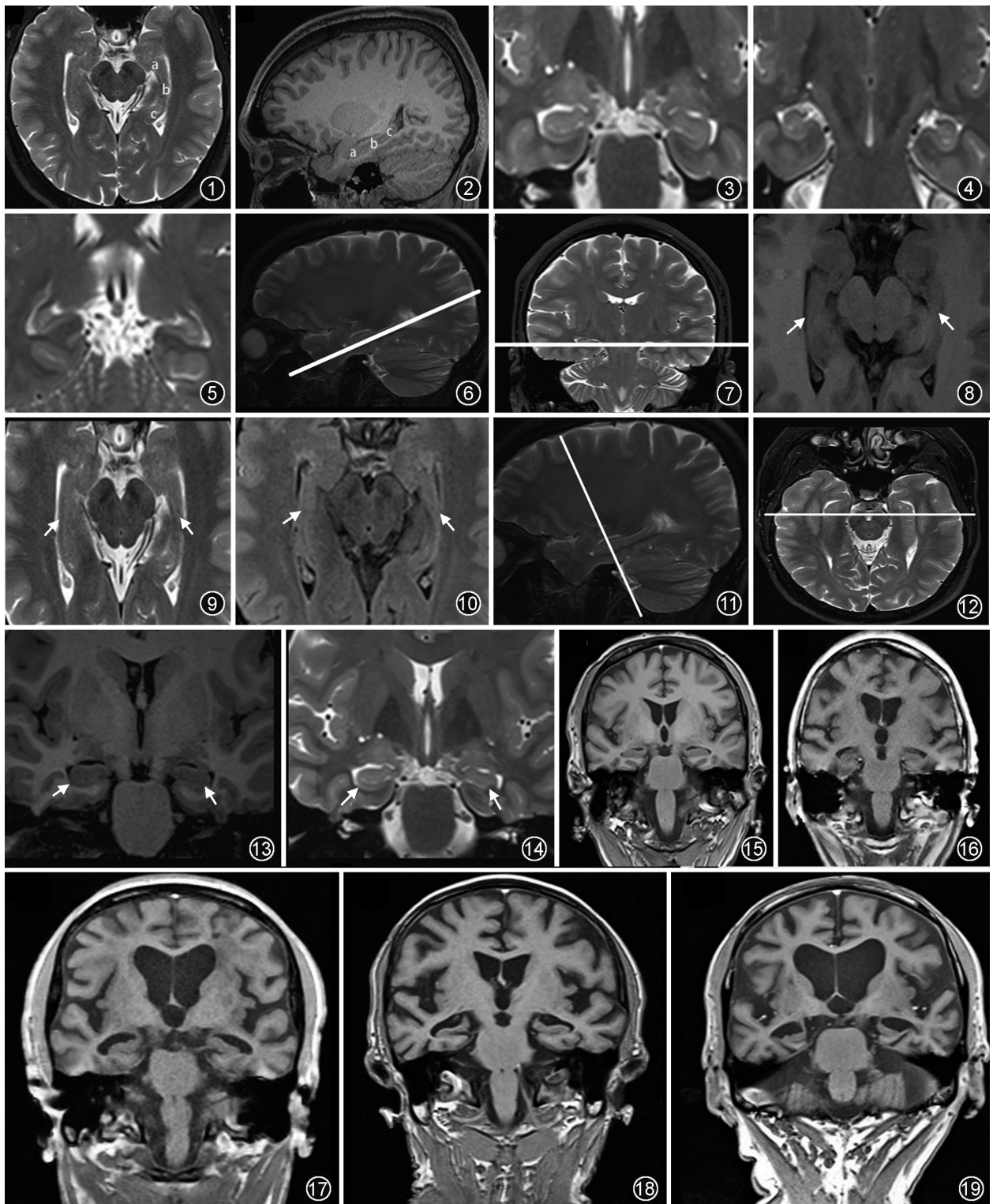


图 1~5 正常海马 MR 解剖结构。图 1 为斜轴面,图 2 为矢状面,图 3 为冠状面海马头层面,图 4 为冠状面海马体层面,图 5 为冠状面海马尾层面(图中 a:海马头,b:海马体,c:海马尾) 图 6~10 斜轴面海马扫描示意图。图 6 为矢状面定位线,图 7 为冠状面定位线,图 8 为斜轴面 T₁WI,图 9 为斜轴面 T₂WI,图 10 为斜轴面液体衰减反转恢复 (FLAIR) 序列图像(图中 ↑ 示海马) 图 11~14 斜冠状面海马扫描示意图。图 11 为矢状面定位线,图 12 为轴面定位线,图 13 为斜冠状面 T₁WI,图 14 为斜冠状面 T₂WI(图中 ↑ 示海马) 图 15~19 内侧颞叶萎缩 (MTA) 评分 MR 示意图。图 15 为 0 分,图 16 为 1 分,图 17 为 2 分,图 18 为 3 分,图 19 为 4 分

度^[10]。通常采用全脑皮层萎缩 (global cortical atrophy, GCA) 量表 (0~3 级) 评估全脑皮层萎缩的

严重程度,标准如下:0 级,没有皮层萎缩,无侧脑室增大;1 级,轻度皮层萎缩,脑沟增宽或轻度侧脑

室增大;2级,皮层中度萎缩,脑回体积变小或中度侧脑室增大;3级,重度皮层萎缩,脑回体积变小,“刀片样萎缩”或重度侧脑室增大^[11]。基于GCA的视觉评估研究证实AD患者全脑萎缩程度评分显著高于健康老年人^[12]。

早期AD所致的脑白质病变主要为额叶、颞叶等白质纤维及胼胝体压部的改变^[13]。临床上最常用评价大脑白质病变的方法为Fazekas直观评分量表(0~3分),一般在横断面FLAIR或T₂WI序列上评价,其评分标准如下:0分:没有或仅有1个白质高信号斑点;1分:多个白质高信号斑点;2分:病灶开始融合(桥形成);3分:融合成大的病灶^[14](图20~31)。AD患者的脑白质病变一般较轻,可用扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)测得,目前多用于学术研究。而Fazekas 3分多见于血管性痴呆(vascular dementia, VaD),如常染色体显性遗传病合并皮质下梗死和白质脑病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)等^[15]。

(二)AD的MRI鉴别诊断

AD的鉴别诊断一般需要结合临床症状、影像学表现及分子生物标志物等,需要与其鉴别的主要疾病包括VaD、额颞叶变性(frontotemporal lobar degeneration, FTL D)、路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)、皮质基底节变性(corticobasal degeneration, CBD)及帕金森病痴呆(Parkinson disease with dementia, PDD)。

1. VaD: VaD是指脑血管病变引起脑损伤所致的痴呆,其发病机制一般认为是脑血管病的病灶涉及额叶、颞叶及边缘系统,或病灶损害了多个脑功能区,导致记忆、注意、执行功能和语言等高级认知功能严重受损^[16]。通常分为3种类型:(1)多梗死性痴呆:最常见类型,为脑皮质和皮质下血管区多发梗死所致的痴呆;(2)关键部位梗死性痴呆:与高级皮质功能有关的关键部位梗死所致的痴呆,如双侧丘脑、海马内侧颞叶下角、颞枕叶联合区等部位;(3)小血管病性痴呆:以腔隙性梗死、局灶和扩散的白质缺血性病变、血管周围间隙增多和微出血为主要表现的痴呆,如CADASIL、脑淀粉样变性等。

MRI在VaD的诊断及鉴别诊断中可以提供血

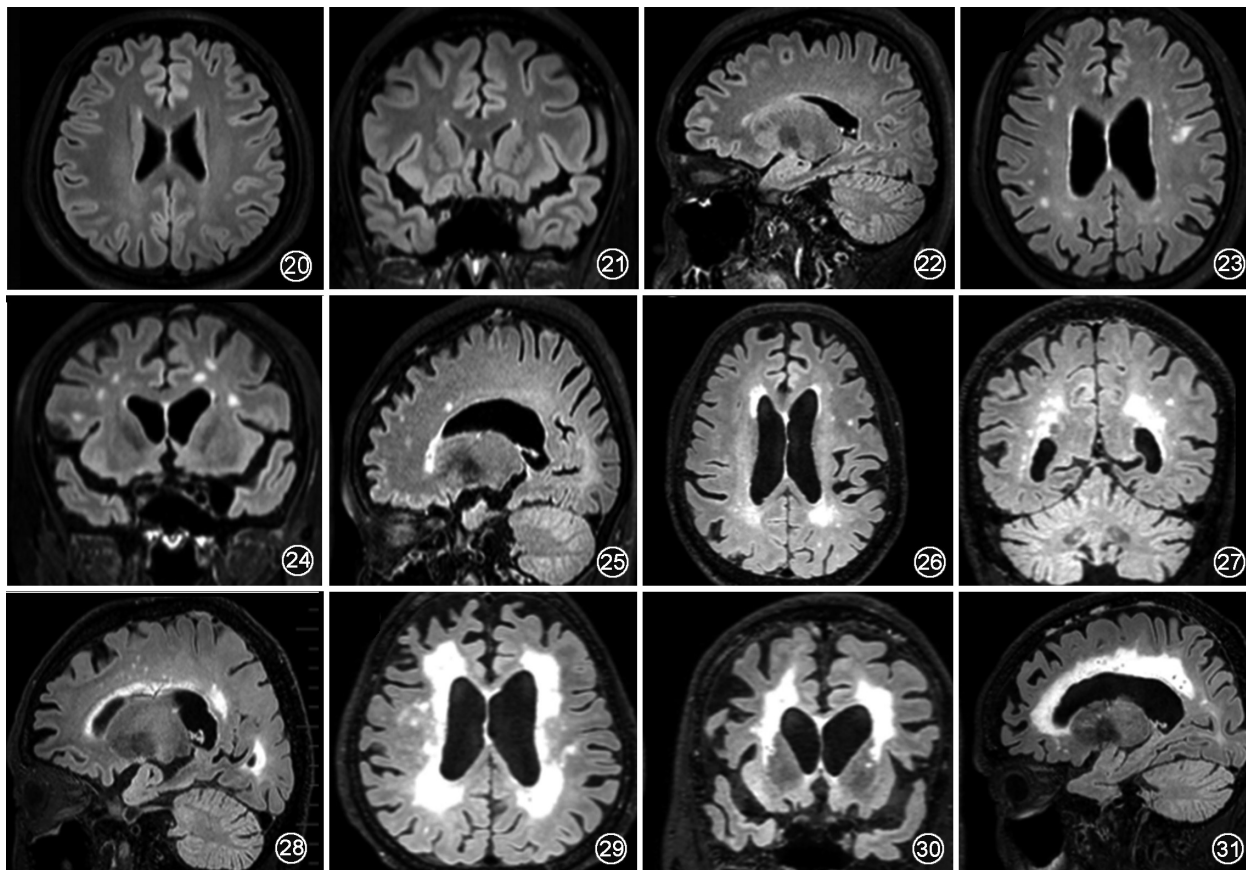


图20-31 Fazekas白质病变评分MR示意图。图20~22(依次为轴面、冠状面、矢状面)为0分,图23~25(依次为轴面、冠状面、矢状面)为1分,图26~28(依次为轴面、冠状面、矢状面)为2分,图29~31(依次为轴面、冠状面、矢状面)为3分

管病变的证据,如卒中病灶的部位、体积及白质病变的程度等。当临床表现符合 AD 特征, MRI 提示海马和内侧颞叶萎缩及血管性病变导致的认知障碍证据同时存在时,称混合型痴呆^[17]。

2.FTLD: FTLD 的患病率居神经退变性疾病第 2 位,仅次于 AD。FTLD 具有显著异质性,包括多种疾病的临床综合征,主要分为两类亚型,一类是以社会功能和人格进行性衰退为特征的行为变异型额颞叶痴呆 (behavioral-variant frontotemporal dementia, bvFTD), 一类是以缓慢进展的语言功能衰退为特征的原发性进行性失语 (primary progressive aphasia, PPA), 因此临床上与 AD 鉴别诊断存在困难^[18]。FTLD 的主要特点为显著非对称性的左侧外侧裂周围萎缩或不对称性的前颞叶萎缩^[3]。除双侧不对称性额颞叶萎缩外,从颞叶前部到后部的渐变萎缩也是 FTLD 的显著特点^[19],在 MRI 上多表现为典型的刀片样萎缩^[20]。进一步按照亚型分析,与 AD 相比, bvFTD 具有明显的右侧颞叶和右侧颞叶偏侧性萎缩,而 PPA 具有左侧颞叶和枕叶中回偏侧性萎缩,这些特征与微管结合蛋白阳性 (FTD-tau) 和 TDP-43 在脑内选择性沉积有关,这种 FTLD 亚型脑萎缩模式的研究可以显著提高对神经变性病的鉴别诊断水平^[21]。

3.DLB: DLB 是一种较常见的慢性神经系统变性疾病,临床表现以波动性认知功能障碍、帕金森综合征和以视幻觉为突出表现的精神症状为特征。MRI 可发现脑萎缩。与 VaD、AD 相比, MRI 上内侧颞叶无明显萎缩对 DLB 有诊断意义^[22]。后扣带回的神经元标志物 (N-acetylaspartate, NAA) 在鉴别向 DLB 或 AD 转化的轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 中,敏感度和特异度分别可达 80%、89%,是预测 MCI 痴呆转化的有效指标^[23]。在 FDG-PET 显像中,与 AD 患者相比, DLB 的特点为枕叶皮质代谢减低,海马区代谢无明显减低^[24],且后扣带回皮层的代谢相对保留 (扣带岛征)^[25]。病理检查发现路易小体是确诊的必备条件。

4.CBD: CBD 是一种罕见的慢性进展性神经系统变性病,主要累及皮质和基底神经节,典型临床表现为不对称的肌强直、肌张力障碍、肢体失用、失语、异己体综合征以及认知和行为障碍^[26]。MRI 一般表现为不对称性额顶叶皮质萎缩及侧脑室扩大^[27]。有研究表明,临床症状 (如一侧肢体不灵活等) 对侧的运动皮质明显萎缩及 FLAIR 上出现额顶叶皮质下白质高信号可能是 CBD 特有的表现,且

无明显异常信号的大脑脚不对称萎缩也是 CBD 患者的一大特征^[28]。

5.PDD: 帕金森病是神经内科常见的一种退行性疾病,有研究显示大多数帕金森病患者最终发展为 PDD^[29]。目前 PDD 尚无特征性 MRI 表现。痴呆程度相同的情况下, PDD 患者的颞叶、顶叶及枕叶皮层的萎缩程度较 DLB 患者轻^[30]。

四、AD 多模态 MRI 研究进展

随着 MRI 新技术的涌现及数据计算方法的提出,可以更精准地量化大脑的结构和功能信息,为揭示 AD 病理改变提供了崭新的视角。比如在结构 MRI 方面,应用基于体素的形态学分析 (voxel-based morphometry, VBM) 可以在全脑水平检测脑组织各组分的体积,从而能够提供更全面的形态结构信息。基于 VBM 的研究显示 AD 患者皮质广泛萎缩,包括内侧颞叶、丘脑、双侧额叶和楔前叶等^[31]。DTI 技术可以清晰展现大脑白质的走行方向、病理改变,实现对大脑的白质纤维的精细成像。基于 DTI 的研究显示一些大的纤维束出现异常改变,包括边缘系统中的海马旁回束、联络纤维中的钩状束、上纵束、下纵束及胼胝体束^[31-32]。功能 MRI (functional MRI, fMRI) 可以间接无创测量神经元的活动及评价脑区间的功能联系。fMRI 研究显示 AD 患者在静息状态下内侧颞叶、内侧前额叶、后扣带回、楔前叶等脑区功能活动和功能连接降低^[33]。MR 动脉自旋标记技术 (arterial spin labeling, ASL) 研究显示 AD 患者的颞叶、顶叶、额叶和后扣带回皮层的血流较健康老年人显著减低,且后顶叶和后扣带回的血流随着疾病进展而减低^[34]。此外,基于图论 (graph theory) 的脑功能网络连接分析可以在大尺度下刻画大脑的拓扑属性,全新揭示了认知功能障碍的神经生物学。如脑网络研究显示 AD 患者的小世界属性 (small-world) 发生异常改变,并且一些重要的脑区 (hub) 易遭受 AD 病理的侵袭而出现功能失灵,因此从现代网络科学的角度看, AD 可被视为一种失连接综合征^[35]。

MCI 是介于正常老化和痴呆期的一种中间状态,高风险向 AD 痴呆期转化^[36]。因此认为 MCI 是 AD 防控的关键时期,如能在该阶段发现 AD 特异性的标记物必将对 AD 的早期识别和早期干预产生积极的影响。目前基于多模态 MRI 的 MCI 研究非常活跃,且得到比较一致的发现。结构 MRI 研究显示 MCI 和 AD 患者脑萎缩的模式大致相同,主要在内

侧颞叶,如海马和内嗅皮层^[4]。fMRI 研究显示 MCI 患者异常的脑功能活动和功能连接主要集中在默认网络(default mode network, DMN)的脑区,如楔前叶、后扣带回、侧顶叶、侧颞叶及内侧前额叶^[37-39]。DTI 研究显示 MCI 患者在海马旁回束、扣带束以及长距离联合纤维束的各向异性(fractional anisotropy, FA)降低,平均扩散率(mean diffusivity, MD)增加^[40]。随着 MCI 的多模态 MRI 研究的不断深入,AD 的早期诊断有望得到突破。

需要强调的是,虽然 MRI 新技术在探寻 AD 早期诊断标记物及解析其发病机制方面中极具潜在的应用价值,未来可期,但目前仅限于研究领域,尚不推荐在临床应用。

五、总结与致谢

在 AD 的临床实践中,MR 已成为重要的技术手段。然而,AD 是一个连续的疾病过程,其临床确定诊断常需通过临床核心表现,辅以脑结构影像学异常表现、分子影像学证据、生化改变及 AD 相关基因的检测来建立。因此提出此专家共识的主要目的对 AD 影像学评价方法进行规范,本专家共识会带动相应领域的技术普及与推广,以及 AD 临床诊断技能的提高。本专家共识参考引用了国内外 AD 影像学研究领域的杰出成果,对完成这些研究的广大学者表示深深的敬意。本指南先后有 20 余位神经内科、影像科专家进行了 40 余处重大修改,确保了专家共识的权威性和科学指导价值,对大家的辛勤付出表示深深的感谢!

执笔者: 杨旗,首都医科大学宣武医院放射科 100053;吕粟,四川大学华西医院放射科华西磁共振研究中心,成都 610041

专家共识协作组成员(按姓名拼音顺序排序):艾林(首都医科大学附属北京天坛医院);陈敏(北京医院);程敬亮(郑州大学第一附属医院);单保慈(中国科学院高能物理研究所);高家红(北京大学磁共振成像研究中心);郭起浩(上海交通大学附属第六人民医院);韩璠(国家老年疾病临床医学研究中心,首都医科大学宣武医院,北京脑重大疾病研究院阿尔茨海默病研究所,北京市老年病医疗研究中心);金征宇(中国医学科学院北京协和医院);李亚明(中国医科大学附属第一医院);卢光明(解放军东部战区总医院);卢洁(首都医科大学宣武医院);吕粟(四川大学华西医院);胡娜(四川大学华西医院);罗春燕(四川大学华西医院);马国林(中日友好医院);马林(中国人民解放军总医院);彭丹涛(中日友好医院);申勇(中国科学技术大学神经退行性疾病研究中心);唐晓英(北京理工大学);王晓明(中国医科大学附属盛京医院);吴景龙(北京理工大学);谢云燕(首都医科大学宣武医院);许贤豪(北京医院);严福华(上海交通大学医学院附属瑞金医院);杨旗(首都医科大学宣武医院);郁金泰(复旦大学附属华山医院);张冰(南京大学医学院附属鼓楼医院);张辉(山西医科大学第一医院);张敏鸣(浙江大学医学院附属第二医院);朱文珍(华中科技大学同济医学院附属同济

医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(4): 459-509. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.03.001.
- [2] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(8): 734-746. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3.
- [3] Harper L, Barkhof F, Scheltens P, et al. An algorithmic approach to structural imaging in dementia[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(6): 692-698. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306285.
- [4] Pyun JM, Park YH, Kim HR, et al. Posterior atrophy predicts time to dementia in patients with amyloid-positive mild cognitive impairment[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1):99. DOI: 10.1186/s13195-017-0326-y.
- [5] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(6): 614-629. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0.
- [6] Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, et al. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability[J]. *J Neurol*, 1995, 242(9): 557-560. DOI: 10.1007/BF00868807.
- [7] Ringman JM, Pope W, Salamon N. Insensitivity of visual assessment of hippocampal atrophy in familial Alzheimer's disease [J]. *J Neurol*, 2010, 257(5): 839-842. DOI: 10.1007/s00415-009-5436-4.
- [8] Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55(10): 967-972. DOI: 10.1136/jnnp.55.10.967.
- [9] Barkhof F, Polvikoski T, van Straaten EC, et al. The significance of medial temporal lobe atrophy: a postmortem MRI study in the very old[J]. *Neurology*, 2007, 69(15): 1521-1527. DOI: 10.1212/01.wnl.0000277459.83543.99.
- [10] Bayram E, Caldwell JZK, Banks SJ. Current understanding of magnetic resonance imaging biomarkers and memory in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2018, 4: 395-413. DOI: 10.1016/j.trci.2018.04.007.
- [11] Scheltens P, Pasquier F, Weerts JG, Barkhof F, Leys D. Qualitative assessment of cerebral atrophy on MRI: inter- and intra-observer reproducibility in dementia and normal aging [J]. *Eur Neurol*, 1997, 37(2):95-99. DOI: 10.1159/000117417.
- [12] Henneman WJ, Vrenken H, Barnes J, et al. Baseline CSF p-tau levels independently predict progression of hippocampal atrophy in Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2009, 73(12): 935-940. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181b879ac
- [13] Naggara O, Oppenheim C, Rieu D, et al. Diffusion tensor imaging in early Alzheimer's disease[J]. *Psychiatry Res*, 2006, 146(3):243-249. DOI: 10.1016/j.psychres.2006.01.005.
- [14] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1987, 149(2):351-356. DOI: 10.2214/ajr.149.2.351.

- [15] Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG, Cadasil. [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(7):643-653. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70127-9.
- [16] Brun A. Pathology and pathophysiology of cerebrovascular dementia: pure subgroups of obstructive and hypoperfusive etiology[J]. *Dementia*, 1994, 5(3-4): 145-147. DOI: 10.1159/000106712.
- [17] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组. 血管性认知障碍诊治指南 [J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(2): 142-147. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.02.017.
- [18] Reul S, Lohmann H, Wiendl H, et al. Can cognitive assessment really discriminate early stages of Alzheimer's and behavioural variant frontotemporal dementia at initial clinical presentation? [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1): 61. DOI: 10.1186/s13195-017-0287-1.
- [19] Chan D, Fox NC, Scahill RI, et al. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease[J]. *Ann Neurol*, 49(4):433-442. DOI: 10.1002/ana.92.
- [20] Snowden J, Neary D, Mann D. Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships[J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 114(1):31-38. DOI: 10.1007/s00401-007-0236-3.
- [21] 张冰, 张鑫, 李茗, 等. 额颞叶变性亚型与阿尔茨海默病的脑灰质萎缩模式的结构 MRI 研究[J]. *中华放射学杂志*, 2012, 46(7):586-592. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2012.07.002.
- [22] Barber R, Gholkar A, Scheltens P, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI in dementia with Lewy bodies [J]. *Neurology*, 1999, 52(6):1153-1158. DOI: 10.1212/wnl.52.6.1153.
- [23] Zhang B, Ferman TJ, Boeve BF, et al. MRS in mild cognitive impairment: early differentiation of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease[J]. *J Neuroimaging*, 2015, 25(2): 269-274. DOI: 10.1111/jon.12138.
- [24] Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, et al. Multicenter standardized ¹⁸F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(3):390-398. DOI: 10.2967/jnumed.107.045385.
- [25] Lim SM, Katsifis A, Villemagne VL, et al. The ¹⁸F-FDG PET cingulate island sign and comparison to ¹²³I-b-CIT SPECT for diagnosis of dementia with Lewy bodies[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(10):1638-1645. DOI: 10.2967/jnumed.109.065870.
- [26] Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration[J]. *Neurology*, 2013, 80(5):496-503. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f0fd1.
- [27] Winkelmann J, Auer DP, Lechner C, et al. Magnetic resonance imaging findings in corticobasal degeneration [J]. *Mov Disord*, 1999, 14(4): 669-673. DOI: 10.1002/1531-8257(199907)14:4<669:AID-MDS1018>3.0.CO;2-Y.
- [28] Koyama M, Yagishita A, Nakata Y, et al. Imaging of corticobasal degeneration syndrome[J]. *Neuroradiology*, 2007, 49(11):905-912. DOI: 10.1007/s00234-007-0265-6.
- [29] Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2005, 20(10):1255-1263. DOI: 10.1002/mds.20527.
- [30] Beyer MK, Larsen JP, Aarsland D. Gray matter atrophy in Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies[J]. *Neurology*, 2007, 69(8):747-754. DOI: 10.1212/01.wnl.0000269666.62598.1c.
- [31] Agosta F, Pievani M, Sala S, et al. White matter damage in Alzheimer disease and its relationship to gray matter atrophy [J]. *Radiology*, 2011, 258(3): 853-863. DOI: 10.1148/radiol.10101284.
- [32] Stahl R, Dietrich O, Teipel SJ, et al. White matter damage in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: assessment with diffusion-tensor MR imaging and parallel imaging techniques[J]. *Radiology*, 2007, 243(2): 483-492. DOI: 10.1148/radiol.2432051714.
- [33] Promteangtrong C, Kolber M, Ramchandra P, et al. Multimodality imaging approach in Alzheimer disease. Part I: structural MRI, functional MRI, diffusion tensor imaging and magnetization transfer imaging[J]. *Dement Neuropsychol*, 2015, 9(4): 318-329. DOI: 10.1590/1980-57642015DN94000318.
- [34] Alsop DC, Detre JA, Grossman M. Assessment of cerebral blood flow in Alzheimer's disease by spin-labeled magnetic resonance imaging[J]. *Ann Neurol*, 2000, 47(1):93-100. DOI: 10.1002/1531-8249(200001)47:13.O.CO;2-8.
- [35] Stam CJ. Modern network science of neurological disorders[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(10): 683-695. DOI: 10.1038/nrn3801.
- [36] Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment [J]. *Arch Neurol*, 2001, 58(12): 1985-1992. DOI: 10.1001/archneur.58.12.1985.
- [37] Han Y, Wang J, Zhao Z, et al. Frequency-dependent changes in the amplitude of low-frequency fluctuations in amnesic mild cognitive impairment: a resting-state fMRI study[J]. *Neuroimage*, 2011, 55(1):287-295. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.059.
- [38] Zhu H, Zhou P, Alcauter S, et al. Changes of intranetwork and internetwork functional connectivity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *J Neural Eng*, 2016, 13(4): 046008. DOI: 10.1088/1741-2560/13/4/046008.
- [39] 李瑜霞, 王晓妮, 周晶. 阿尔茨海默病轻度认知障碍患者转化过程基线期静息态功能 MRI 研究 [J]. *中华放射学杂志*, 2017, 51(10):744-749. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2017.10.005.
- [40] Rémy F, Vayssière N, Saint-Aubert L, et al. White matter disruption at the prodromal stage of Alzheimer's disease: relationships with hippocampal atrophy and episodic memory performance[J]. *Neuroimage Clin*, 2015, 7: 482-492. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.01.014.

(收稿日期:2018-12-25)

(本文编辑:张琳琳)