

· 综述 ·

阿尔茨海默病诊断影像学标志物研究新进展

王子芸¹ 杨柳¹ 闵国文² 黄钰媛¹ 郁金泰¹¹复旦大学附属华山医院神经内科 国家神经疾病医学中心, 上海 200040; ²山西医科大学第一医院神经内科, 太原 030001

通信作者: 郁金泰, Email: jintai_yu@fudan.edu.cn

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是最常见的神经退行性疾病之一,其诊断高度依赖影像学标志物。文中基于 2024 年阿尔茨海默协会诊断指南提出的 β 淀粉样蛋白(A β)病理、tau 蛋白病理、神经变性、炎症反应、突触核蛋白、脑血管损伤生物标志物(AT₁T₂NISV)框架,整合了 A β -正电子发射体层摄影(PET)、tau 蛋白 PET、结构磁共振成像、脱氧葡萄糖 PET 等核心标志物以及炎症反应、突触成像和脑血管损伤等新型影像学标志物的最新进展。随着机器学习和人工智能技术的不断发展,未来研究应着重提高影像学标志物的特异性,同时开发精准诊断 AD 及其病的相关模型,从而更好地应对 AD 异质性和复杂病理特征,为 AD 发病机制、早期诊断、病程监测及治疗评估提供更有力的支持。

【关键词】 阿尔茨海默病; 影像标志物; 分子影像; 精准医疗**基金项目:** 科技创新 2030 重大项目(2022ZD0211600)**Advances in diagnostic imaging markers of Alzheimer's disease**Wang Ziyun¹, Yang Liu¹, Min Guowen², Huang Yuyuan¹, Yu Jintai¹¹Department of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, National Center for Neurological Diseases, Shanghai 200040, China; ²Department of Neurology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Yu Jintai, Email: jintai_yu@fudan.edu.cn

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is one of the most common neurodegenerative diseases, and its diagnosis heavily relies on imaging biomarkers. This paper integrates core pathological markers, such as amyloid β (A β)-positron emission tomography (PET), tau-PET, structural magnetic resonance imaging, and fluorodeoxyglucose-PET, with the latest advancements in novel imaging biomarkers, including inflammation, synaptic imaging, and cerebrovascular injury-related markers, based on the A β proteinopathy, tau proteinopathy, neurodegeneration, inflammation, α -synuclein and vascular brain injury biomarkers (AT₁T₂NISV) framework proposed by the 2024 Alzheimer's Association diagnostic guidelines. With the development of machine learning and artificial intelligence technologies, future research should focus on enhancing the specificity of imaging biomarkers and developing precise diagnostic models for comorbidities to better address the heterogeneity and complex pathological features of AD.

【Key words】 Alzheimer disease; Imaging biomarkers; Molecular imaging; Precision medicine

Fund program: Science and Technology Innovation 2030 Major Project (2022ZD0211600)**Conflicts of interest:** None declared

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是全球最常见

的神经退行性疾病之一, 占所有痴呆病例的 60%~80%^[1]。

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20241218-00807

收稿日期 2024-12-18 本文编辑 许倩

引用本文: 王子芸, 杨柳, 闵国文, 等. 阿尔茨海默病诊断影像学标志物研究新进展[J]. 中华神经科杂志, 2025, 58(8): 892-898. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20241218-00807.

中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



其主要特征为进行性的认知障碍,表现为记忆减退、语言能力下降及精神行为异常,最终导致患者完全丧失独立生活能力。随着全球老龄化加剧,AD的发病率逐年上升,目前全球约有2 400万例患者,预计到2050年这一数字将达到1.35亿,将给社会 and 患者家庭带来沉重的负担^[2]。2020年流行病学调查结果显示,在中国60岁及以上的人群中,轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)的发生率为15.5%,痴呆的总患病率约为6.0%,其中AD约为3.9%^[3]。

2011年美国国家衰老研究所(National Institute of Aging)和AD协会(Alzheimer's Association, AA)诊断标准首次将AD视为一种连续性的疾病谱,其发展经历3个阶段:临床前期(无症状期)、MCI期(MCI或AD所致的MCI)及痴呆期(AD所致痴呆)^[4]。目前普遍认为在AD源性MCI阶段或更早期干预可有效延缓患者认知功能下降^[4]。

在AD的发生发展过程中,影像学标志物则对其早期诊断、进展和疗效评估都发挥了关键作用^[5]。2024年新版AA发布的AD诊断与分期标准在2018诊断标准提出的 β 淀粉样蛋白(amyloid β , A β)病理、tau蛋白病理、神经变性等生物标志物[A β proteinopathy and tau proteinopathy (neurodegeneration and others), AT(N)]框架基础上新增3类生物标志物:炎症/免疫机制(I)、 α -突触核蛋白(S, alpha-synuclein, α -syn)及血管性脑损伤(V)。其中,AD诊断的影像学标志物包括3类:反映AD核心病理特征的A β -正电子发射断层摄影(positron emission tomography, PET)和tau病理的tau-PET;反映神经变性的结构MRI (structural MRI, sMRI)和脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)-PET;以及反映脑血管损伤的多种影像学标志物。前两者为AD的核心病理特征,后者为AD潜在共病理特征^[6]。与此同时,在当前疾病修饰治疗(disease-modifying therapy, DMT)研发取得巨大进展的背景下,医患群体对AD的早期诊断、个体化治疗方案制订及疗效监测的需求愈发迫切,需要更精准、更可靠的标志物。多模态生物标志物谱与共病理病理变化的鉴定正逐步成为研究热点^[2]。文中将重点讨论AD诊断影像学标志物的最新进展,深入探讨未来研究方向与挑战,为AD的早期精准诊断提供新的思路和方法。

一、AD核心病理特征的影像学标志物

AD的核心生物学标志物为A β 和tau蛋白的病理改变。AD的典型时间演变顺序是:A β -PET异常先于tau-PET异常,随后出现神经变性和临床症状^[7]。2024年AA诊断标准将tau病理标志物拆分为两类:可溶性tau磷酸化片段的流体生物标志物(T₁)和代表tau聚集体的tau PET影像及流体生物标志物(T₂)两类,确诊AD需满足A+T₁+^[6]。以下将分别详细阐述A β -PET和tau-PET的最新研究进展。

(一)A β -PET

A β -PET可直接观察大脑中A β 病理沉积的水平 and 部位。从分子影像学标志物的角度来看,A β -PET可以被视为AD可检测阶段的起始标志^[6]。相较于传统主观判断,A β -PET可通过标准摄取比值比值(standard uptake ratio)或

Centiloid量表进行定量评估,其在A β 摄取的评估上客观性更高^[8]。与尸检病理结果对比,A β -PET在检测A β 病理方面展现出极高的敏感度(96%,95%CI 80%~100%)和特异度(100%,95%CI 78%~100%)^[9]。在AD源性和非AD源性痴呆的鉴别诊断中,A β -PET相较于FDG-PET具有更高的敏感度(89%和73%)^[10]。纵向A β -PET研究结果显示,A β 沉积的病理进展过程从前颞区开始,逐步向额叶和内侧顶叶区皮质区蔓延,进而扩展至感觉运动区和皮质下结构。但值得注意的是,这一病理进展过程与临床症状的严重程度并不平行,因此难以利用A β 沉积情况来有效预测疾病进展^[11]。此外,认知未受损的老年人也存在A β 阳性病理,在临床随访中可能更容易发展为认知障碍,其临床意义和相关的鉴别诊断仍需进一步研究^[12]。

(二)tau-PET

tau-PET能显示大脑中tau神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)沉积的分布和程度。目前,7-[6-(¹⁸F-氟)3-吡啶-3-基]-5H-吡啶并[4, 3-b]吡啶(¹⁸F-T807)已获美国食品药品监督管理局批准用于临床。tau-PET显像剂对AD患者脑内tau NFT具有较高的亲和力,而对其他非AD神经退行性疾病的tau NFT则表现出较低的敏感度,在鉴别诊断方面可达89.9%的敏感度和90.6%的特异度^[13]。

tau-PET与AD进展呈线性相关:通过tau-PET,研究者可观察到典型AD患者tau蛋白沉积顺序与Braak分期一致,并与患者认知功能受损及临床症状的严重程度密切相关^[14]。因此,2024年AA指南基于tau病理特征将AD生物学期划分分为4期,有助于针对不同阶段患者制订相应治疗方案^[6]。根据tau-PET结果,AD患者大脑中tau蛋白有4种沉积模式:边缘叶优势型(沉积于颞叶,影响记忆),顶叶优势-内侧颞叶保留型(沉积于大脑皮质其余部分,影响执行功能),后枕颞叶优势型(沉积于视觉皮质,影响视觉)和左侧偏侧优势的颞顶叶型(沉积于左半球,影响语言),不同类型的沉积模式具有不同临床特征和进展速度^[15]。

综上所述,A β 病理在AD症状出现前数十年已开始,被认为是tau病理发生的先决条件,因此A β -PET在疾病早期诊断和预测中具有重要作用。相较之下,tau病理出现较晚且与疾病进展相关,tau-PET在临床试验中对于筛选受试者、监测疾病进展和评估药物疗效方面更为关键。

二、神经变性的影像学标志物

(一)sMRI

sMRI能够提供高分辨脑结构图像,通过定量分析脑区体积变化,能早期识别脑萎缩。内侧颞叶(medial temporal lobe)萎缩是AD的典型影像学特征,包括海马、内嗅皮质、杏仁核和邻近的颞叶结构,这些区域是记忆编码、整合和提取的关键脑区。海马萎缩作为预测MCI患者转化为AD的关键标志,海马亚区的变化,如CA1区和分子层的萎缩,可反映AD病程的动态进展^[16]。内嗅皮质的萎缩速率在AD进展中比海马更显著,结合海马体积分析可进一步提高诊



断的敏感度和特异度^[17]。海马体积(hippocampal volume)和侧脑室下角的比值比也能更好地识别 MCI 及 AD 患者^[18]。有研究发现,海马体积与脑脊液中 A β 、tau 蛋白以及遗传有关,如载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE) ϵ 4 等位基因携带者通常表现出更显著的海马萎缩^[19-20]。此外,额叶、顶叶和颞叶灰质损失,以及皮质下区域(如杏仁核和嗅球)萎缩也可作为辅助诊断的依据^[21]。

sMRI 可以一定程度显示大脑各脑区萎缩情况,并可提供脑区体积、皮质厚度及形态学变化的定量结果,可辅助排除其他脑实质病变,为 AD 的早期诊断提供客观的依据^[22]。sMRI 分辨率的提高可提供更为精确的大脑解剖学信息。Berron 等^[23]利用高分辨率 MRI(3D-T₁WI)图像实现精准检测内侧颞叶亚区的体积变化和萎缩模式——AD 早期的 NFT 首先累积于内嗅皮质和布罗德曼(Brodmann)35 区,并与局部萎缩及记忆功能下降相关。

(二)FDG-PET

FDG-PET 能够反映脑组织葡萄糖代谢水平,局部摄取水平降低提示突触活性下降和神经变性发生^[24]。研究结果表明,后扣带回和颞顶叶区域的代谢减退与 AD 高度相关^[25]。研究者分析了 FDG-PET 在鉴别 AD 与非 AD 源性痴呆的准确性,结果显示敏感度为 89%,特异度为 74%^[26]。通过分析阿尔茨海默病神经影像学倡议(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI)数据库,研究者发现 FDG-PET 结合 A β -PET 与非影像学变量的联合使用能够显著提高预测 MCI 向 AD 发展的准确性,进而对患者进行有效的风险分层^[27]。FDG-PET 在 MCI 和 AD 早期诊断的潜力尚需进一步验证,同时,其作为 AD 的非特异性生物学标志物,目前无法充分解释低代谢模式下的神经病理机制。在 FDG-PET 的临床实践中,仍需结合其他标志物以提高 AD 诊断的精确度。

(三)其他影像学标志物

突触丢失是 AD 患者早期认知功能下降的关键结构性因素之一^[28]。突触囊泡糖蛋白 2A(synaptic vesicle glycoprotein 2A, SV2A)广泛表达于轴突末梢的突触小泡。通过 SV2A-PET 发现 AD 患者海马、内侧颞叶和新皮质区域的突触减少,符合 AD 典型病理特征^[29-30]。代谢性谷氨酸受体亚型 5(metabotropic glutamate receptor subtype 5, mGluR5)主要分布于突触后膜,可调节突触传递。¹⁸F-3-氟-5-[(吡啶-3-基)乙炔基]苄胺(¹⁸F]FPEB)检测发现,AD 患者的海马、内嗅皮质、海马旁回及内侧颞叶中, mGluR5 有不同程度的降低,进一步揭示其突触异常^[31]。

在 AD 的病理进程中,脑内 5-羟色胺浓度的改变与患者认知、行为症状密切相关,患者中缝核神经元及 5-羟色胺能皮质投射丢失。5-羟色胺转运体(serotonin transporter, SERT)、5-羟色胺 2A 受体(serotonin 2A receptor, 5-HT_{2A})和 5-羟色胺 1A 受体(serotonin 1A receptor, 5-HT_{1A})也成为放射性示踪剂开发的热点。小规模样本研究结果显示, SERT(¹¹C]DASB)在 MCI 阶段整个皮质和皮质下广泛区域水平

降低; 5-HT_{2A}(¹⁸F]altanserin, ¹⁸F]deuteroaltanserin 和 ¹⁸F]setoperone)在 AD 患者前额叶等区域分布减少; 5-HT_{1A}(¹⁸F]MPPF 和 ¹¹C]WAY-100635)在 AD 早期密度增高,痴呆后期显著降低^[32-35]。

蓝斑(locus coeruleus)也是 AD 早期变化的重要区域,磷酸化 tau 蛋白首先在此沉积^[36]。其成像可作为肾上腺素功能障碍的影像学标志物,在 AD 等神经退行性疾病的早期阶段,蓝斑因为含有顺磁性物质神经黑色素复合物在 T₁WI 上呈高信号,能追踪 AD 的 Braak 阶段^[37]。蓝斑完整性与情景记忆关联性较高,病程中 MRI 对该区域成像的可重复性和可靠性良好。但在其他神经系统退行性疾病中也会出现,对 AD 早期精准诊断的特异性和应用价值仍需进一步研究。

磁共振波谱因其无创性在 AD 等神经退行性疾病的研究中也展现出了巨大的潜力。如 N-乙酰天冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)是神经元完整性和存活标志,在 AD 患者中显著降低,且与 tau 蛋白的积累和认知下降相关联,可评估疾病严重程度^[38]。肌醇作为胶质细胞增殖和激活标志物,在 AD 也有变化, NAA/肌醇比率特异性高,能预测 AD 发展并用于临床评估^[39]。

这些新兴的影像学标志物是 AD 研究领域的热点之一。还需要更多特异性更好、规模更大、多中心临床研究来为 AD 的发病机制提供更坚实的理论基础。

三、炎症反应的影像学标志物

炎症/免疫反应物能够精确区分小胶质细胞和星形胶质细胞的激活状态,这两类细胞在 AD 发病机制中发挥着重要作用^[40]。

在小胶质细胞活化过程中,线粒体膜蛋白 18 000 转运蛋白(translocator protein, TSPO)表达上调。显影剂 ¹¹C-¹¹PK11195 与 TSPO 结合,能精准反映神经炎症在脑内的分布,如 AD 患者内嗅皮质(entorhinal cortex)、颞叶、顶叶以及扣带回区域的 PK-PET 信号增强^[41]。其纵向研究结果显示,小胶质细胞的活化逐步增加,与 A β 沉积呈正相关,且与 FDG-PET 代谢水平呈负相关,其基线水平可预测 AD 进展^[42]。然而尚缺乏大型跨疾病、多中心研究以及系统的纵向研究,限制了其临床应用。新的神经炎症 PET 标志物,如 P2X7 受体和集落刺激因子 1 受体(colony-stimulating factor 1 receptor)的显像剂正在开发中,旨在提高信噪比和结合亲和力和,为神经炎症的成像提供更有力的工具^[43-44]。

对于星形胶质细胞活化的检测,¹¹C-DED 显像剂可反映星形胶质细胞内单胺氧化酶-B(monoaminoxidase-B)的密度变化情况,在 AD 患者中,该酶的密度升高^[45]。另外,示踪剂 ¹¹C-BU99008 通过与星形胶质细胞线粒体膜上的 I-咪唑啉特异性结合,能反映星形胶质细胞活化程度,且与 A β 负荷呈动态关联。具体研究结果表明,在 AD 早期,低 A β 负荷区域中星形胶质细胞活化,当疾病晚期 A β 负荷高伴脑萎缩区域中星形胶质细胞活化程度降低,提示星形胶质细胞耗竭现象也可以反映 AD 病程^[46]。

综上所述,该类神经炎症影像学标志物的研究具有较



大潜力和广阔前景,仍需开发特异性更高的显像剂,以确保在临床应用中的可靠性和有效性。

四、突触核蛋白相关的影像学标志物

α -syn 病理改变主要存在于帕金森病、多系统萎缩和路易体痴呆(dementia with Lewy body, DLB)中,这些疾病被统称为神经元突触核蛋白病(neuronal synuclein disease, NSD)^[47]。超过一半的 DLB 患者同时显示出 AD 的病理特征^[48], *ApoE4* 会加剧 α -syn 的播种活性和神经毒性^[49], α -syn 的聚集可能通过与 $A\beta$ 相互作用,促进 $A\beta$ 的聚集,从而加速 AD 的病理进展^[50]。因此, α -syn 可作为独立于 $A\beta$ 和 tau 病理之外,与认知下降相关的生物标志物^[51]。¹⁸F-F0502B 作为新型 α -syn 特异性 PET 示踪剂,对 α -syn 原纤维具有较高亲和力和选择性,而对 $A\beta$ 或 tau 病理亲和力较低,具有潜力用于 NSD 的早期诊断^[52]。多巴胺转运体单光子发射计算机断层摄影(dopamine transporter single-photon emission computed tomography, DAT SPECT)能够有效地检测多巴胺转运体的功能状态, DAT SPECT 鉴别 DLB 和 AD 的敏感度为 78%, 特异度为 91%^[53], 有助于提高早期诊断的准确性。DAT 的摄取量还能反映认知能力下降,与 MMSE 评分呈负相关^[54], 表明 DAT SPECT 还可以作为评估认知功能的有用工具。

五、脑血管损伤的影像学标志物

随着对 AD 病理机制的深入探究,越来越多学者开始关注脑血流灌注(cerebral blood perfusion)的动态变化与 AD 早期病理改变之间的关联。血管源性损伤被广泛认为是一种可能引发和(或)导致神经元退化的驱动因素,导致 AD 等相关神经退行性疾病的发生^[55]。有研究指出,内侧颞叶和内侧嗅皮层区域脑血流量变化可能作为 AD 病理生理改变的初期表现,发生在 $A\beta$ 和 tau 蛋白病理出现之前^[56]。因此,针对脑血流量在 AD 进程中特异性改变的研究,可能为 AD 的早期诊断提供新的影像学标志物和诊断策略。

(一)白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)

MRI 中 WMH 通常被视为微血管缺血性损伤的重要影像学标志物。然而, WMH 也可能由远端轴突病变、自身免疫性脱髓鞘和血脑屏障损伤等多种复杂因素引起^[57]。MCI 和 AD 患者的 WMH 负荷相较于正常对照组显著增加,并且在 AD 病情进展阶段伴随更严重的认知功能下降^[58]。此外, WMH 还与 tau 蛋白病理负荷及脑血管壁内 $A\beta$ 聚集也有密切关系^[59]。在病理机制方面,血管壁上 $A\beta$ 的持续积累可能导致血管脆性增加,从而引起血液渗漏, MRI 表现为脑表面铁沉积或脑微出血(microbleed)^[60]。既往认为 $A\beta$ 聚集引发的慢性缺血状态可造成 WMH 表现,缺血状态又进一步加剧 $A\beta$ 沉积形成恶性循环^[61]。近期研究结果表明二者纵向改变并无关联,因此其具体机制还待进一步探究^[62]。

(二)灌注 MRI

动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)通过磁性标记血液实现局部脑血流量的定量测量,无需注射造影剂。由于脑血流量与脑代谢密切相关,直接对比 ASL-MRI

与 ¹⁸F-FDG-PET 的相关研究发现两者对于 AD 诊断准确性及可识别区域高度重合,意味着 ASL-MRI 具有替代后者的潜力,从而克服 FDG-PET 存在的设备要求高、辐射暴露风险和费用昂贵等诸多问题^[63]。已有研究结果表明, MCI 及 AD 患者的后扣带回和舌回灌注显著低于海马区,且 MCI 与 AD 之间无显著差异,提示 ASL 在早期诊断中的潜在影像学标志物价值^[64]。

(三)灌注 SPECT

灌注 SPECT 可检测脑灌注的早期改变,并与 AD 核心生物标志物关联:双侧顶叶及颞叶灌注减少与 $A\beta$ 42 下降相关,内侧颞叶灌注下降与 p-tau 升高相关^[65]。研究结果表明脑脊液炎症指标基质金属蛋白酶-10(matrix metalloproteinase 10, MMP-10)水平可能反映 AD 进展风险^[66]。灌注 SPECT 检测发现脑脊液中 MMP-10 水平增加与内侧颞叶区域灌注下降有关^[65], 证明灌注 SPECT 与炎症标志物可能在 AD 评估中互相提供补充信息,但其具体机制和因果关系还有待进一步验证。

六、人工智能在 AD 影像学中的应用

随着机器学习和人工智能技术的发展,其在 AD 影像学中的应用,极大推动了 AD 早期诊断与研究进程。人工智能能够对 MRI、PET 等影像数据进行深度分析,精准捕捉细微特征,在区分 AD 患者和健康对照者展现出良好性能,为早期诊断提供有力支持^[67]。人工智能融合 MRI、PET 等影像数据,整合结构与功能信息,能够提高诊断的准确性^[68-69]。同时人工智能分析患者不同时间点的影像,能推断疾病发展趋势,为其制订个性化治疗提供参考以降低成本与患者经济负担^[70]。尽管人工智能成果显著,但数据质量参差不齐会影响模型性能。未来,需要提升数据质量,构建高质量数据集,开发能解释决策依据的模型,促进人工智能与医生更好地协作,推动 AD 诊断和治疗发展。

在 2024 年 AA 指南 $A\beta$ 病理、tau 蛋白病理、神经变性、炎症反应、突触核蛋白、脑血管损伤($A\beta$ proteinopathy, tau proteinopathy, neurodegeneration, inflammation, α -synuclein and vascular brain injury, AT₁T₂NISV)的生物学标志物框架中,虽然其中一些标志物仍需更深入、更细致的研究,但其中部分标志物组成的多模态图谱已可进行相关研究以推动精准医疗实践。基于多模态影像学标志物和其他信息(人口统计学、病史、神经心理评估等)开发的诊断模型层出不穷,为 AD 的早期筛查和诊断提供许多可能性,并为深入理解 AD 的复杂性提供有力证据^[71-72]。目前的诊断模型大多针对 AD 单一疾病,但在老年人中,共病现象更为常见。因此,仅区分 AD 患者和正常人群的诊断模型显得不够充分。为此,未来需要开发利用多种生物学标志物来实现共病情况的鉴别诊断^[73]。

七、小结

随着精准医疗和 DMT 的不断推进,我们依据 2024 年 AA 诊断指南中提出的 AT₁T₂NISV 框架,对最新的 AD 影像学标志物的研究进展进行了全面、系统的整合梳理,旨在促



进这些标志物在 AD 早期诊断、病情进展监测和疗效评估中等关键节点的应用。 $\text{A}\beta$ -PET、tau-PET、sMRI 和 FDG-PET 已在临床诊断中得到广泛应用。新型影像学标志物为解析 AD 的病理机制提供了新的视角和途径,但仍有问题亟待解决:一是仍有相关标志物缺乏针对性的影像学检测手段;二是区分 AD 与其他神经退行性疾病的特异性与共有的特征。随着人工智能技术的快速发展,针对影像特征的提取手段层出不穷,构建多模态标志物图谱及开发共病诊断模型将成为未来研究的重点,以期推动 AD 精准诊断与个体化治疗的进一步发展。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 王子芸:文献查询、论文撰写;杨柳:文献查询、论文修改;闵国文:文献查询;黄钰媛:论文修改;郁金泰:论文修改、资金支持

参 考 文 献

- [1] Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(3): 321-387. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.01.010.
- [2] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
- [3] Jia L, Du Y, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30185-7.
- [4] Morris JC. Revised criteria for mild cognitive impairment may compromise the diagnosis of Alzheimer disease dementia[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(6): 700-708. DOI: 10.1001/archneurol.2011.3152.
- [5] Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 207-216. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70291-0.
- [6] Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(8): 5143-5169. DOI: 10.1002/alz.13859.
- [7] Jack CR, Wiste HJ, Botha H, et al. The bivariate distribution of amyloid- β and tau: relationship with established neurocognitive clinical syndromes[J]. *Brain*, 2019, 142(10): 3230-3242. DOI: 10.1093/brain/awz268.
- [8] Klunk WE, Koeppe RA, Price JC, et al. The centiloid project: standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(1): 1-15.e1-4. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.07.003.
- [9] Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: a prospective cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(8): 669-678. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70142-4.
- [10] Hellwig S, Frings L, Bormann T, et al. Amyloid imaging for differential diagnosis of dementia: incremental value compared to clinical diagnosis and [(18)F]FDG PET[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(2): 312-323. DOI: 10.1007/s00259-018-4111-3.
- [11] Mattsson N, Palmqvist S, Stomrud E, et al. Staging β -amyloid pathology with amyloid positron emission tomography[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(11): 1319-1329. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.2214.
- [12] Michalowska MM, Herholz K, Hinz R, et al. Evaluation of *in vivo* staging of amyloid deposition in cognitively unimpaired elderly aged 78-94[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(10): 4335-4342. DOI: 10.1038/s41380-022-01685-6.
- [13] Ossenkoppele R, Rabinovici GD, Smith R, et al. Discriminative accuracy of [(18)F]flortaucipir positron emission tomography for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders[J]. *JAMA*, 2018, 320(11): 1151-1162. DOI: 10.1001/jama.2018.12917.
- [14] Ossenkoppele R, Smith R, Mattsson-Carlsson N, et al. Accuracy of tau positron emission tomography as a prognostic marker in preclinical and prodromal Alzheimer disease: a head-to-head comparison against amyloid positron emission tomography and magnetic resonance imaging[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(8): 961-971. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.1858.
- [15] Vogel JW, Young AL, Oxtoby NP, et al. Four distinct trajectories of tau deposition identified in Alzheimer's disease[J]. *Nat Med*, 2021, 27(5): 871-881. DOI: 10.1038/s41591-021-01309-6.
- [16] Zhao W, Wang X, Yin C, et al. Trajectories of the hippocampal subfields atrophy in the Alzheimer's disease: a structural imaging study[J]. *Front Neuroinform*, 2019, 13: 13. DOI: 10.3389/fninf.2019.00013.
- [17] Du AT, Schuff N, Kramer JH, et al. Higher atrophy rate of entorhinal cortex than hippocampus in AD[J]. *Neurology*, 2004, 62(3): 422-427. DOI: 10.1212/01.wnl.0000106462.72282.90.
- [18] Hu X, Meier M, Pruessner J. Challenges and opportunities of diagnostic markers of Alzheimer's disease based on structural magnetic resonance imaging[J]. *Brain Behav*, 2023, 13(3): e2925. DOI: 10.1002/brb3.2925.
- [19] Hu S, Yang C, Luo H. Current trends in blood biomarker detection and imaging for Alzheimer's disease[J]. *Biosens Bioelectron*, 2022, 210: 114278. DOI: 10.1016/j.bios.2022.114278.
- [20] Walhovd KB, Fjell AM, Sørensen Ø, et al. Genetic risk for Alzheimer disease predicts hippocampal volume through the human lifespan[J]. *Neurol Genet*, 2020, 6(5): e506. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000506.
- [21] Schroeter ML, Stein T, Maslowski N, et al. Neural correlates of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic and quantitative meta-analysis involving 1351 patients[J]. *Neuroimage*, 2009, 47(4): 1196-1206. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.037.
- [22] Vemuri P, Jack CR. Role of structural MRI in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2010, 2(4): 23. DOI: 10.1186/alzrt47.
- [23] Berron D, Vogel JW, Insel PS, et al. Early stages of tau pathology and its associations with functional connectivity, atrophy and memory[J]. *Brain*, 2021, 144(9): 2771-2783. DOI: 10.1093/brain/awab114.
- [24] Kato T, Inui Y, Nakamura A, et al. Brain fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia[J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 30: 73-84. DOI: 10.1016/j.arr.2016.02.003.



- [25] Womack KB, Diaz-Arrastia R, Aizenstein HJ, et al. Temporoparietal hypometabolism in frontotemporal lobar degeneration and associated imaging diagnostic errors[J]. Arch Neurol, 2011, 68(3): 329-337. DOI: 10.1001/archneurol.2010.295.
- [26] Fink HA, Linskens EJ, Silverman PC, et al. Accuracy of biomarker testing for neuropathologically defined Alzheimer disease in older adults with dementia[J]. Ann Intern Med, 2020, 172(10): 669-677. DOI: 10.7326/M19-3888.
- [27] Blazhenets G, Ma Y, Sørensen A, et al. Predictive value of (18)F-florbetapir and (18)F-FDG PET for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer dementia[J]. J Nucl Med, 2020, 61(4): 597-603. DOI: 10.2967/jnumed.119.230797.
- [28] Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure[J]. Science, 2002, 298(5594): 789-791. DOI: 10.1126/science.1074069.
- [29] Finnema SJ, Nabulsi NB, Eid T, et al. Imaging synaptic density in the living human brain[J]. Sci Transl Med, 2016, 8(348): 348ra96. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6667.
- [30] Mecca AP, Chen MK, O'Dell RS, et al. *In vivo* measurement of widespread synaptic loss in Alzheimer's disease with SV2A PET[J]. Alzheimers Dement, 2020, 16(7): 974-982. DOI: 10.1002/alz.12097.
- [31] Salardini E, O'Dell RS, Tchorz E, et al. Assessment of the relationship between synaptic density and metabotropic glutamate receptors in early Alzheimer's disease: a multi-tracer PET study[J]. bioRxiv, 2024: 2024.09.21.614277. DOI: 10.1101/2024.09.21.614277.
- [32] Mecca AP. AD molecular: molecular imaging of Alzheimer's disease: PET imaging of neurotransmitter systems[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 165: 139-165. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2019.04.003.
- [33] Vidal B, Sebt J, Verduran M, et al. Agonist and antagonist bind differently to 5-HT1A receptors during Alzheimer's disease: a post-mortem study with PET radiopharmaceuticals[J]. Neuropharmacology, 2016, 109: 88-95. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.05.009.
- [34] Marner L, Frokjaer VG, Kalbitzer J, et al. Loss of serotonin 2A receptors exceeds loss of serotonergic projections in early Alzheimer's disease: a combined [11C]DASB and [18F]altanserine-PET study[J]. Neurobiol Aging, 2012, 33(3): 479-487. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.023.
- [35] Marner L, Knudsen GM, Madsen K, et al. The reduction of baseline serotonin 2A receptors in mild cognitive impairment is stable at two-year follow-up[J]. J Alzheimers Dis, 2011, 23(3): 453-459. DOI: 10.3233/JAD-2010-100903.
- [36] Ehrenberg AJ, Nguy AK, Theofilas P, et al. Quantifying the accretion of hyperphosphorylated tau in the locus coeruleus and dorsal raphe nucleus: the pathological building blocks of early Alzheimer's disease[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2017, 43(5): 393-408. DOI: 10.1111/nan.12387.
- [37] Cassidy CM, Theriault J, Pascoal TA, et al. Association of locus coeruleus integrity with Braak stage and neuropsychiatric symptom severity in Alzheimer's disease[J]. Neuropsychopharmacology, 2022, 47(5): 1128-1136. DOI: 10.1038/s41386-022-01293-6.
- [38] Sheikh-Bahaei N, Chen M, Pappas I. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) in Alzheimer's disease[J]. Methods Mol Biol, 2024, 2785: 115-142. DOI: 10.1007/978-1-0716-3774-6_9.
- [39] Fernández-Vega N, Ramos-Rodríguez JR, Alfaro F, et al. Usefulness of magnetic resonance spectroscopy in mesial temporal sclerosis: a systematic review[J]. Neuroradiology, 2021, 63(9): 1395-1405. DOI: 10.1007/s00234-021-02704-z.
- [40] Fontana IC, Kumar A, Nordberg A. The role of astrocytic α 7 nicotinic acetylcholine receptors in Alzheimer disease[J]. Nat Rev Neurol, 2023, 19(5): 278-288. DOI: 10.1038/s41582-023-00792-4.
- [41] Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, et al. *In-vivo* measurement of activated microglia in dementia[J]. Lancet, 2001, 358(9280): 461-467. DOI: 10.1016/S0140-6736(1)05625-2.
- [42] Malpetti M, Kievit RA, Passamonti L, et al. Microglial activation and tau burden predict cognitive decline in Alzheimer's disease[J]. Brain, 2020, 143(5): 1588-1602. DOI: 10.1093/brain/awaa088.
- [43] Huang G, Qiu Y, Bi L, et al. PET imaging of P2X7 receptor (P2X7R) for neuroinflammation with improved radiosynthesis of tracer [(18)F]4A in mice and non-human primates[J]. ACS Chem Neurosci, 2022, 13(23): 3464-3476. DOI: 10.1021/acscchemneuro.2c00506.
- [44] Horti AG, Naik R, Foss CA, et al. PET imaging of microglia by targeting macrophage colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(5): 1686-1691. DOI: 10.1073/pnas.1812155116.
- [45] Carter SF, Schöll M, Almkvist O, et al. Evidence for astrocytosis in prodromal Alzheimer disease provided by 11C-deuterium-L-deprenyl: a multitracers PET paradigm combining 11C-Pittsburgh compound B and 18F-FDG[J]. J Nucl Med, 2012, 53(1): 37-46. DOI: 10.2967/jnumed.110.087031.
- [46] Livingston NR, Calsolaro V, Hinz R, et al. Relationship between astrocyte reactivity, using novel (11)C-BU99008 PET, and glucose metabolism, grey matter volume and amyloid load in cognitively impaired individuals[J]. Mol Psychiatry, 2022, 27(4): 2019-2029. DOI: 10.1038/s41380-021-01429-y.
- [47] Simuni T, Chahine LM, Poston K, et al. A biological definition of neuronal α -synuclein disease: towards an integrated staging system for research[J]. Lancet Neurol, 2024, 23(2): 178-190. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00405-2.
- [48] Barba L, Abu-Rumeileh S, Barthel H, et al. Clinical and diagnostic implications of Alzheimer's disease copathology in Lewy body disease[J]. Brain, 2024, 147(10): 3325-3343. DOI: 10.1093/brain/awae203.
- [49] Jin Y, Li F, Sonoustoun B, et al. APOE4 exacerbates α -synuclein seeding activity and contributes to neurotoxicity in Alzheimer's disease with Lewy body pathology[J]. Acta Neuropathol, 2022, 143(6): 641-662. DOI: 10.1007/s00401-022-02421-8.
- [50] Zhaliyazka K, Kourouski D. Nanoscale imaging of individual amyloid aggregates extracted from brains of Alzheimer and Parkinson patients reveals presence of lipids in α -synuclein but not in amyloid β (1-42) fibrils[J]. Protein Sci, 2023, 32(4): e4598. DOI: 10.1002/pro.4598.
- [51] Palmqvist S, Rossi M, Hall S, et al. Cognitive effects of Lewy body pathology in clinically unimpaired individuals



- [J]. *Nat Med*, 2023, 29(8): 1971-1978. DOI: 10.1038/s41591-023-02450-0.
- [52] Xiang J, Tao Y, Xia Y, et al. Development of an α -synuclein positron emission tomography tracer for imaging synucleinopathies[J]. *Cell*, 2023, 186(16): 3350-3367.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2023.06.004.
- [53] McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(4): 305-313. DOI: 10.1016/S1474-4422(7)70057-1.
- [54] Yamamoto R, Takenoshita N, Inagawa Y, et al. Association between longitudinal changes in striatal dopamine transporter uptake and clinical features of dementia with Lewy bodies[J]. *Psychogeriatrics*, 2023, 23(6): 1036-1042. DOI: 10.1111/psyg.13025.
- [55] Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(12): 723-738. DOI: 10.1038/nrn3114.
- [56] Sweeney MD, Kisler K, Montagne A, et al. The role of brain vasculature in neurodegenerative disorders[J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(10): 1318-1331. DOI: 10.1038/s41593-018-0234-x.
- [57] Beach TG, Sue LI, Scott S, et al. Cerebral white matter rarefaction has both neurodegenerative and vascular causes and may primarily be a distal axonopathy[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2023, 82(6): 457-466. DOI: 10.1093/jnen/nlad026.
- [58] Dadar M, Manera AL, Ducharme S, et al. White matter hyperintensities are associated with grey matter atrophy and cognitive decline in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia[J]. *Neurobiol Aging*, 2022, 111: 54-63. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.11.007.
- [59] Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, et al. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease-one peptide, two pathways[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(1): 30-42. DOI: 10.1038/s41582-019-0281-2.
- [60] Graff-Radford J, Lesnick T, Rabinstein AA, et al. Cerebral microbleed incidence, relationship to amyloid burden: the Mayo Clinic Study of Aging[J]. *Neurology*, 2020, 94(2): e190-e199. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008735.
- [61] Nasrabady SE, Rizvi B, Goldman JE, et al. White matter changes in Alzheimer's disease: a focus on myelin and oligodendrocytes[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6(1): 22. DOI: 10.1186/s40478-018-0515-3.
- [62] Cha WJ, Yi D, Ahn H, et al. Association between brain amyloid deposition and longitudinal changes of white matter hyperintensities[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2024, 16(1): 50. DOI: 10.1186/s13195-024-01417-8.
- [63] Musiek ES, Chen Y, Korczykowski M, et al. Direct comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2012, 8(1): 51-59. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.06.003.
- [64] Soman S, Raghavan S, Rajesh PG, et al. Relationship between cerebral perfusion on arterial spin labeling (ASL) MRI with brain volumetry and cognitive performance in mild cognitive impairment and dementia due to Alzheimer's disease[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2021, 24(4): 559-565. DOI: 10.4103/aian.AIAN_848_20.
- [65] Michopoulou S, Prosser A, Dickson J, et al. Perfusion imaging and inflammation biomarkers provide complementary information in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2023, 96(3): 1317-1327. DOI: 10.3233/JAD-230726.
- [66] Martino Adami PV, Orellana A, García P, et al. Matrix metalloproteinase 10 is linked to the risk of progression to dementia of the Alzheimer's type[J]. *Brain*, 2022, 145(7): 2507-2517. DOI: 10.1093/brain/awac024.
- [67] Babu B, Parvathy G, Mohideen Bawa FS, et al. Comparing the artificial intelligence detection models to standard diagnostic methods and alternative models in identifying Alzheimer's disease in at-risk or early symptomatic individuals: a scoping review[J]. *Cureus*, 2024, 16(12): e75389. DOI: 10.7759/cureus.75389.
- [68] Raza HA, Ansari SU, Javed K, et al. A proficient approach for the classification of Alzheimer's disease using a hybridization of machine learning and deep learning[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 30925. DOI: 10.1038/s41598-024-81563-z.
- [69] Lu B, Li HX, Chang ZK, et al. A practical Alzheimer disease classifier via brain imaging-based deep learning on 85, 721 samples[J]. *J Big Data*, 2022, 9(1): 101. DOI: 10.1186/s40537-022-00650-y.
- [70] Sorby-Adams AJ, Guo J, Laso P, et al. Portable, low-field magnetic resonance imaging for evaluation of Alzheimer's disease[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 10488. DOI: 10.1038/s41467-024-54972-x.
- [71] Qiu S, Miller MI, Joshi PS, et al. Multimodal deep learning for Alzheimer's disease dementia assessment[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3404. DOI: 10.1038/s41467-022-31037-5.
- [72] Avelar-Pereira B, Belloy ME, O'Hara R, et al. Decoding the heterogeneity of Alzheimer's disease diagnosis and progression using multilayer networks[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(6): 2423-2432. DOI: 10.1038/s41380-022-01886-z.
- [73] Robinson JL, Richardson H, Xie SX, et al. The development and convergence of co-pathologies in Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2021, 144(3): 953-962. DOI: 10.1093/brain/awaa438.

