

采用多模态神经影像技术和脑连接组学方法可以探索阿尔茨海默病 (AD) 痴呆阶段及痴呆前阶段的脑结构和功能连接改变模式, 这不仅对 AD 病的病理生理机制理解提供新视角, 而且这些改变的脑连接模式可能能够作为敏感特征用于 AD 诊疗的影像标记物研究。

——贺永

## 阿尔茨海默病的神经影像学研究进展\*

贺永\*\*

(北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室, 北京 100875)

**摘要** 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是以记忆和其他高级认知功能下降为特征的神经退行性疾病。早期的神经影像学研究通常是探索 AD 患者局部脑区的结构和功能变化。随着多模态神经影像技术和人脑连接组学研究方法的发展, 研究者已经能够考察 AD 患者脑结构和功能连接通路。采用这些方法, 最近的研究已经发现, AD 患者脑网络的连接强度、网络效率、模块化组织和核心脑区连接的下降, 并发现这些变化与患者的记忆评分等密切相关。这些新方法和新技术的出现不仅提供了新颖的观点来解释 AD 病的脑区失连接病理生理机制, 而且发现的 AD 异常脑连接模式可能作为敏感特征应用于 AD 早期辅助诊断的影像标记物研究。特别重要的是, 研究表明, 在 AD 患者脑神经网络出现的异常连接模式, 在 AD 前期即轻度认知障碍期患者中也已出现, 表明了将 AD 影像学研究的重点前移到 AD 前期这一可治疗阶段的重要性和迫切性。

**关键词** 脑连接, 脑网络, 连接组, 弥散磁共振, 功能磁共振, 影像标记物, 轻度认知障碍期

学科分类号 Q6-33, R445

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00218

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD), 又称老年性痴呆, 是以记忆和其他高级认知功能下降为特征的神经退行性疾病, 具有高发病率、高患病率和高致残率的特点。资料显示, 全世界大概有 2 000 万人在遭受着 AD 的折磨, 仅次于心血管病和癌症。据估计, 我国 AD 患者人数已超过 500 万。随着我国人口老龄化进程的加快, 这个数字无疑将会变得更加庞大。AD 给患者家庭和整个社会带来了沉重的负担, 已经成为 21 世纪威胁人类的最严重疾病之一。AD 病人在中晚期治疗效果不好, 这样使得该疾病的早期诊断显得尤为重要。

近 10 多年来, 不同模态的神经影像技术(如结构、弥散和功能磁共振)已经被广泛地应用于 AD 研究中。例如: 结构磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的研究发现, AD 患者许多脑区具有局部灰质损失, 如海马体积减少、内侧额颞叶厚

度变薄等<sup>[1]</sup>; 弥散 MRI 研究发现, AD 患者在多个白质结构上具有异常, 如胼胝体、扣带束等<sup>[2]</sup>; 静息态功能磁共振(functional MRI, fMRI)研究发现, AD 患者的默认网络(如海马、内侧额顶区域等)具有异常的自发活动<sup>[3-4]</sup>。这些早期的神经影像学研究为理解该疾病的病理生理机制提供了重要的手段和方法。

需要注意的是, 在对 AD 病的神经心理、神经病理和神经影像研究进行系统综述之后, Delbeuck 等<sup>[5]</sup>认为, 该疾病在脑区间具有结构和功能的连接

\* 国家自然科学基金重点项目(81030028)和北京市科委首都市民健康项目培育(Z1111107067311036)资助。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 010-58802036, E-mail: yong.he@bnu.edu.cn

收稿日期: 2012-05-05, 接受日期: 2012-06-20

异常,进而提出了脑区“失连接”假说,用以解释AD患者的记忆和认知功能下降.最近,He等<sup>[6-7]</sup>进一步指出,AD患者不仅仅是在局部脑区或者脑区间的连接上具有异常,而且在大规模网络的结构和功能整合上也具有拓扑异常(如不同的脑功能系统内或系统间的整合异常),这提供了新的观点来解释AD病的病理生理机制,同时这些异常的AD脑连接模式也可能被作为敏感特征用于AD早期辅助诊断的影像标记物研究.最近,基于神经影像的人脑连接组学研究成果为探索AD及其前期的脑神经通路异常提供了重要的工作基础.本文将简要综述近年来基于神经影像的AD脑连接组学研究进展及其将来的发展方向.

## 1 神经影像与人脑连接组学

“人脑连接组学”(human connectomics)指的是对人脑结构和功能连接模式的综合研究<sup>[8-9]</sup>.结构连接描述的是大脑皮层中的神经纤维是如何连接和沟通的,这是人脑进行信息处理和认知表达的结构基础<sup>[10]</sup>;功能连接指的是人脑的自发活动以及受外界刺激而产生的兴奋过程和抑制过程是如何通过突触传递到其他相关的神经单元,使得各脑区之间或者神经系统各部分之间的活动能够相互配合,相互协调地进行<sup>[11]</sup>.结构连接模式决定了人脑各区域之间沟通和信息传递的方式,而功能连接与人脑不同的活动状态有关,其连接模式可能决定了人脑活动的多样性.人脑的结构和功能网络密不可分,形成了人类认知和行为的神经基础.最近,研究者发现,通过多模态磁共振图像(结构、弥散和功能MRI)的海量数据能够获取活体人脑的结构和功能连接信息,这使得构建和描述活体人脑的大规模连接网络成为可能,而现代数学图论中的网络分析算法为研究大规模脑网络的拓扑结构提供了重要的工具<sup>[12-14]</sup>.最近5年,基于神经影像的脑结构和功能网络研究方法已经取得了重要进展,特别是这些新方法和新技术为探索AD脑网络中的关键脑区和关键通路异常的变化规律,深入理解该疾病的病理生理机制和发现早期诊断、进展监测和治疗评估等,提供了重要的研究手段.

## 2 基于神经影像的AD脑功能网络研究

基于血氧水平的fMRI技术能够被用来研究人脑的功能活动网络.2005年,Salvador等<sup>[15]</sup>首次采用fMRI技术构建了静息下正常被试的人脑全脑的

功能网络,图论分析发现该网络具有高效的“小世界”连接模式.He等<sup>[16]</sup>采用静息态fMRI数据构建了人脑自发活动网络,发现,在时间和空间尺度上脑网络都是由特定的子系统构成,即人脑各功能系统分属不同的模块,模块间通过重要的脑区紧密相连,并且在被试间具有高的稳定性.研究者也采用脑功能网络分析方法重复发现了人脑功能网络的核心主要位于默认网络区域(即扣带回后部/楔前叶、颞顶叶外侧区域等)<sup>[17-19]</sup>.

最近,基于静息态fMRI数据的脑功能网络计算方法已被用于AD的研究.例如,Supekar等<sup>[20]</sup>采用静息态fMRI发现了AD患者脑功能网络局部效率降低.Buckner等<sup>[21]</sup>采用静息fMRI数据发现了脑功能网络的核心节点(主要在默认网络区域)的分布与AD患者脑中 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )沉积的脑区高度重合,说明脑连接枢纽区域易受到攻击.最近,Zhou等<sup>[22]</sup>采用静息态脑功能网络计算模型预测了AD病理发展变化的过程.特别提及的是,研究也已发现,轻度认知障碍期(MCI)患者的脑功能网络也像AD脑一样,表现出功能连接紊乱,如连接强度和效率的下降以及默认网络的失整合<sup>[23-24]</sup>(图1).

## 3 基于神经影像的AD脑结构网络研究

活体人脑的结构连接网络能够采用结构MRI和弥散MRI数据获取.2007年,He等<sup>[25]</sup>提出采用结构MRI图像获得的脑灰质形态信息构建人脑结构网络模型的方法,并通过计算全脑皮层不同部位灰质厚度的关联性,建立了国际上首个活体人脑全脑灰质结构网络草图,进一步研究发现了该网络具有高度分化和整合的“小世界”属性.同年,Hagmann等<sup>[26]</sup>利用弥散MRI数据建立了基于个体的脑白质结构网络,并证实了人脑结构网络的“小世界”特性.采用类似的脑网络构建方法,研究者也发现了人脑结构网络包含着模块化组织和多个核心枢纽区域(如楔前叶和背外侧前额叶等)<sup>[27-29]</sup>.

最近,这些基于结构和弥散MRI图像构建脑结构网络的计算方法已被应用于AD的研究中.例如,He等<sup>[30]</sup>采用结构MRI图像构建了国际上首个AD脑灰质结构网络计算模型,发现了AD患者脑结构网络全局效率下降,并呈现出向低效规则网络的变化趋势.之后,Yao等<sup>[31]</sup>采用美国ADNI数据重复了该结果,同时发现了MCI脑网络的异常程度处于正常对照和AD之间.值得注意的是,Lo

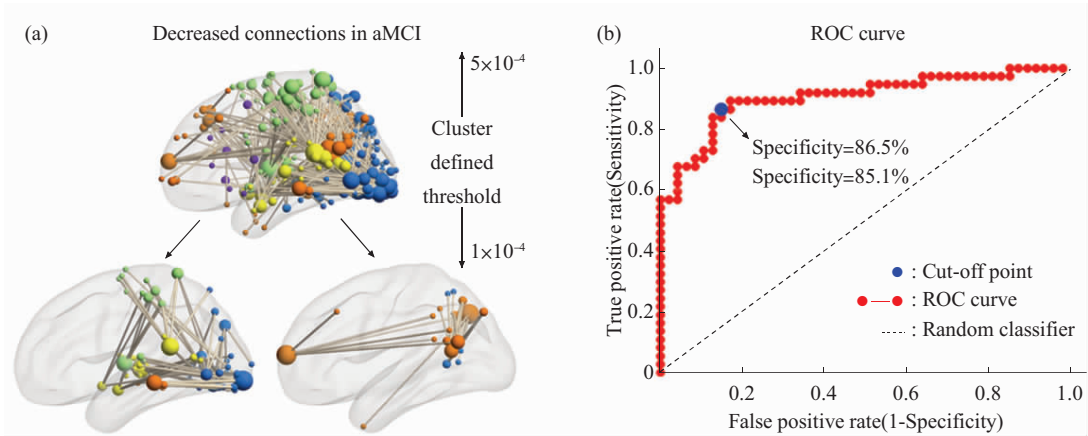


Fig. 1 Decreased resting-state functional connectivity and relevant discrimination analysis in amnesic MCI<sup>[23]</sup>

图 1 MCI 患者具有减弱的功能连接以及相关的判别分析<sup>[23]</sup>

(a) 减弱的功能连接主要位于默认网络内部和其他网络之间的连接. (b) MCI 患者的 ROC 判别式分析曲线.

等<sup>[32]</sup>利用弥散 MRI 数据研究了 AD 患者脑白质结构网络,发现 AD 的脑白质网络像灰质网络一样,表现出全局效率的下降,且主要位于额叶皮层区,并与言语工作记忆能力相关.最近, Bai 等<sup>[33]</sup>发现了 MCI 患者的脑白质结构网络也具有类似 AD 的模式.这些研究不仅从系统整合的角度为 AD 及其前期的脑区失连接假说提供了实验证据,而且为 AD 脑功能整合的异常发现提供了结构解释.

#### 4 AD 影像学标记物研究及其关口前移

当前,世界上并没有非常有效的 AD 早期诊断方法.目前一个常用的方法是基于神经心理学测量,比如简易精神状态检查和临床痴呆量表等.这些基于行为测查的量表简单易用,已经作为病人诊断的重要参考.近年来 AD 的神经影像学研究不仅提供了重要的手段来理解该疾病的病理生理机制,而且也在此基础上尝试建立脑影像学标记,用于病人早期辅助诊断.例如, Lerch 等<sup>[34]</sup>通过分析结构 MRI 数据,发现 AD 患者内侧颞叶的灰质变薄,并且这些变化能够被用于识别 AD 患者.最近, Dai 等<sup>[35]</sup>通过分析 AD 患者结构和功能 MRI 的脑属性特征,获得 89.5% 的分类正确率,表明基于多模态神经影像的脑网络计算方法可能为 AD 的早期诊断提供新途径.特别提及的是, Wang 等<sup>[23]</sup>发现采用静息态 fMRI 获取的脑功能网络连接特征,能够以 85.7% 的正确率把 MCI 患者从正常老年对照中区分开来,这表明通过评定脑连接网络的属性可能为 AD 前期的临床诊断提供影像学标记(图 1).此外,

最近的研究发现 MCI 患者的脑连接模式已经展现出 AD 的特征<sup>[23-24]</sup>,这使得对 AD 影像学标记物的研究前移到 MCI 阶段已经成为可能.此外, AD 痴呆期的神经元已经大量死亡,病程难以逆转,将 AD 的影像标记物的研究窗口前移到 MCI 阶段可能会根本改变 AD 的研究现状,为 AD 诊治产生重大突破,有着重要的科学和临床意义.

#### 5 小 结

基于神经影像的脑连接组学已经提供了重要的手段和方法探索 AD 及其前期的脑神经通路变化,这些新技术和新方法不仅为 AD 患者的临床和行为异常提供了新的神经机制解释,而且也具有潜力作为脑影像学标记物用于 AD 的早期辅助诊断和预警.目前,学术界已经达成倾向性共识,建议对 AD 的神经影像学研究实施窗口前移,即从痴呆阶段转向可治疗的前期阶段,并在研究方法和策略上考虑以下问题:a. 基于神经影像的脑连接组学计算方法研究;b. 脑结构和功能网络的关联及其动态变化规律;c. 基于神经影像的脑网络敏感特征与分子标记物的关系;d. 脑网络影像标记物的特异性研究等.另外,在采用神经影像进行观察的同时,结合一些 AD 早期敏感分子生物学与生物化学变化指标进行综合分析,如易感基因<sup>[36-37]</sup>、蛋白质异常修饰及其沉积物<sup>[38-39]</sup>、能量代谢物<sup>[40]</sup>、氧化应激<sup>[41]</sup>、重金属离子<sup>[42]</sup>等,则可能增加 AD 早期诊断的客观性.

## 参 考 文 献

- [1] Apostolova L G, Thompson P M. Mapping progressive brain structural changes in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 2008, **46**(6): 1597-1612
- [2] Xie S, Xiao J X, Gong G L, *et al.* Voxel-based detection of white matter abnormalities in mild Alzheimer's disease. *Neurology*, 2006, **66**(12): 1845-1849
- [3] Wang L, Zang Y, He Y, *et al.* Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI. *Neuroimage*, 2006, **31**(2): 496-504
- [4] He Y, Wang L, Zang Y, *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
- [5] Delbeuck X, Van der Linden M, Collette F. Alzheimer's disease as a disconnection syndrome?. *Neuropsychol Rev*, 2003, **13**(2): 79-92
- [6] Xie T, He Y. Mapping the Alzheimer's brain with connectomics. *Front Psychiatry*, 2012, **2**: 77
- [7] He Y, Chen Z, Gong G, *et al.* Neuronal networks in Alzheimer's disease. *Neuroscientist*, 2009, **15**(4): 333-350
- [8] Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol*, 2005, **1**(4): e42
- [9] Biswal B B, Mennes M, Zuo X N, *et al.* Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(10): 4734-4739
- [10] Sporns O, Chialvo D R, Kaiser M, *et al.* Organization, development and function of complex brain networks. *Trends Cogn Sci*, 2004, **8**(9): 418-425
- [11] Friston K J, Frith C D, Liddle P F, *et al.* Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1993, **13**(1): 5-14
- [12] Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*, 2009, **10**(3): 186-198
- [13] Wang J, Zuo X, He Y. Graph-based network analysis of resting-state functional MRI. *Front Syst Neurosci*, 2010, **4**: 16
- [14] He Y, Evans A. Graph theoretical modeling of brain connectivity. *Curr Opin Neurol*, 2010, **23**(4): 341-350
- [15] Salvador R, Suckling J, Coleman M R, *et al.* Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb Cortex*, 2005, **15**(9): 1332-1342
- [16] He Y, Wang J, Wang L, *et al.* Uncovering intrinsic modular organization of spontaneous brain activity in humans. *PLoS One*, 2009, **4**(4): e5226
- [17] Zuo X N, Ehmke R, Mennes M, *et al.* Network Centrality in the Human Functional Connectome. *Cereb Cortex*, 2012, **22** (8): 1862-1875
- [18] Tian L, Wang J, Yan C, *et al.* Hemisphere- and gender-related differences in small-world brain networks: a resting-state functional MRI study. *Neuroimage*, **54**(1): 191-202
- [19] Tomasi D, Volkow N D. Functional connectivity hubs in the human brain. *Neuroimage*, 2011, **57**(3): 908-917
- [20] Supekar K, Menon V, Rubin D, *et al.* Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*, 2008, **4**(6): e1000100
- [21] Buckner R L, Sepulcre J, Talukdar T, *et al.* Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2009, **29**(6): 1860-1873
- [22] Zhou J, Gennatas E D, Kramer J H, *et al.* Predicting regional neurodegeneration from the healthy brain functional connectome. *Neuron*, 2012, **73**(6): 1216-1227
- [23] Wang J, Zuo X, Dai Z, *et al.* Disrupted functional brain connectome in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 2012, DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.03.026
- [24] Drzezga A, Becker J A, Van Dijk K R, *et al.* Neuronal dysfunction and disconnection of cortical hubs in non-demented subjects with elevated amyloid burden. *Brain*, 2011, **134**(Pt6): 1635-1646
- [25] He Y, Chen Z J, Evans A C. Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cereb Cortex*, 2007, **17**(10): 2407-2419
- [26] Hagmann P, Kurant M, Gigandet X, *et al.* Mapping human whole-brain structural networks with diffusion MRI. *PLoS ONE*, 2007, **2**(7): e597
- [27] Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, *et al.* Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol*, 2008, **6**(7): e159
- [28] Gong G, He Y, Concha L, *et al.* Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using *in vivo* diffusion tensor imaging tractography. *Cereb Cortex*, 2009, **19**(3): 524-536
- [29] Chen Z J, He Y, Rosa-Neto P, *et al.* Revealing modular architecture of human brain structural networks by using cortical thickness from MRI. *Cereb Cortex*, 2008, **18**(10): 2374-2381
- [30] 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**(18): 4756-4766
- [31] 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
- [32] Lo C Y, Wang P N, Chou K H, *et al.* Diffusion tensor tractography reveals abnormal topological organization in structural cortical networks in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2010, **30**(50): 16876-16885
- [33] Bai F, Shu N, Yuan Y, *et al.* Topologically convergent and divergent structural connectivity patterns between patients with remitted geriatric depression and amnesic mild cognitive impairment. *J Neurosci*, 2012, **32**(12): 4307-4318
- [34] Lerch J P, Pruessner J, Zijdenbos A P, *et al.* Automated cortical thickness measurements from MRI can accurately separate Alzheimer's patients from normal elderly controls. *Neurobiol Aging*, 2008, **29**(1): 23-30
- [35] Dai Z, Yan C, Wang Z, *et al.* Discriminative analysis of early Alzheimer's disease using multi-modal imaging and multi-level characterization with multi-classifier (M3). *Neuroimage*, 2012, **59**(3): 2187-2195

- [36] Zhou J W. Recent progress in neurodegenerative disorder research in China. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(3): 348-355
- [37] Cong L, Jia J. Promoter polymorphisms which regulate ADAM9 transcription are protective against sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2011, **32**(1): 54-62
- [38] He R Q, Lu J, Miao J Y. Formaldehyde stress. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(12): 1399-1404
- [39] Liu Y, Qiang M, Wei Y, *et al.* A novel molecular mechanism for nitrated  $\alpha$ -synuclein-induced cell death. *J Mol Cell Biology*, 2011, **3**(4): 239-249
- [40] 刘玲玲, 盛柏杨, 龚 锴, 等. 淀粉样肽  $A\beta$  导致线粒体功能紊乱的体内和体外研究. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(2): 154-160
- [41] Zhang M, Zhao Z M, He L, *et al.* A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. *Sci China Life Sci*, 2010, **53**(1): 112-124
- [42] Luo Y F, Zhang J, Liu N Q, *et al.* Copper ions influence the toxicity of  $\beta$ - amyloid (1-42) in a concentration-dependent manner in a *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer's disease. *Sci China Life Sci*, 2011, **54**(6): 527-534

## Advances on Alzheimer's Disease With Neuroimaging\*

HE Yong\*\*

(State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

**Abstract** Alzheimer's disease (AD) is a progressive, neurodegenerative disease characterized by impaired memory and other cognitive functions. Previous neuroimaging studies have demonstrated regional structural and functional changes. Recent progressions on multi-modal imaging techniques and human brain connectome methods have allowed us to explore alterations of structural and functional networks in AD. Using these approaches, many studies have discovered AD-related network disruption, including connectivity strength, network efficiency, modular structure and network hubs. These findings provide novel insights into the understanding of AD notion of network disintegration and might lead to uncover disease biomarker for early diagnosis in AD. Most importantly, these findings in AD have been also demonstrated in the individuals at risk for AD (e.g., mild cognitive impairment), suggesting that the neuroimaging studies of AD should be moved into the prodromal stage of AD from the dementia stage.

**Key words** brain connectivity, brain networks, connectome, DTI, fMRI, biomarker, MCI

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2012.00218

\* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81030028) and Beijing Natural Science Foundation (Z111107067311036).

\*\*Corresponding author.

Tel: 86-10-58802036, E-mail: yong.he@bnu.edu.cn

Received: May 5, 2012 Accepted: June 20, 2012