

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.06.035

• 专论与综述 •

磁共振技术在轻度认知障碍与阿尔茨海默病中的研究进展 *

宁宛亭¹ 孙夕林^{1,2} 王 凯^{1,2} 王 丹^{1,2} 申宝忠^{1,2△}

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院医学影像中心; 2 黑龙江省高校分子影像重点实验室 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是当今老年人最常见的一种原发性神经退行性疾病。其主要病理学特征表现为神经元的脱失、神经纤维缠结及老年斑形成。轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)被认为是AD及其他老年痴呆症的前驱阶段,可进一步转化成AD,且MCI与AD有着相似的病理变化。随着MCI和AD患病数的逐年增加,其给患者家属及社会增添了巨大负担,因此,对MCI和AD作出早期诊断变得尤为重要。然而,MCI和AD早期的临床表现并不突出,且实验室检查也缺乏足够的特异性,当临床医生做出明确诊断时,多数患者已处于AD的中晚期。近年来,随着磁共振技术的不断发展,多种磁共振技术已广泛地应用于MCI和AD的研究中,并为MCI及AD的早期诊断提供了重要的影像学依据。本文分别从结构性磁共振(sMRI)、静息态fMRI、磁共振弥散张量成像(DTI)、磁共振波谱成像(MRS)、磁敏感加权成像(SWI)及MRI分子影像几个方面,阐述多种磁共振技术在MCI和AD研究中的进展。

关键词: 阿尔茨海默病;轻度认知障碍;磁共振成像

中图分类号: R 749.16; R445.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)06-1141-04

The Progress of Researching on Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease by MRI Techniques*

NING Wan-ting¹, SUN Xi-lin^{1,2}, WANG Kai^{1,2}, WANG Dan^{1,2}, SHEN Bao-zhong^{1,2△}

(1 center of medical imaging of the fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University; 2 Key Laboratory of molecular imaging Heilongjiang province Universities, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) is one of the most common neurodegenerative diseases in elder adult. Its main pathology is characterized by loss of neurons, neurofibrillary tangles and senile plaques. Mild cognitive impairment (MCI) often lead to AD and it is considered as the early-stage of AD as there are so many similar pathological changes between them. With the increasing of the AD and MCI, it places tremendous burden on the patients, their families and the community. So an early diagnosis is hugely important, while there is no specific method neither in clinic nor basic research can achieve that. When the clinician made a clear diagnosis, most patients had been in the middle or late stage of AD. In recent years, multiple technologies of magnetic resonance imaging are playing an important role in the early detection of MCI and AD, and they are considered to accomplish this goal. In this paper, we are going to expound multiple magnetic resonance technologies in the MCI and AD research progress from structural magnetic resonance imaging (sMRI), functional magnetic resonance imaging (fMRI), magnetic resonance diffusion tensor imaging (DTI), magnetic resonance spectroscopy (MRS), magnetic susceptibility weighted imaging (SWI) and MRI molecular imaging aspects.

Key words: Alzheimer's disease; Mild cognitive impairment; MRI

Chinese Library Classification (CLC): R749.16; R445.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)06-1141-04

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)已被认为是最常见的一种原发性神经退行性疾病。其主要临床表现以进行性痴呆为主,并伴有记忆力、计算能力、语言、学习、行为等认知功能和日常行为能力的减退,常发病于老年前期和老年期。AD的病理特征主要表现为广泛额叶改变,内侧颞叶某些重要神经传导通路中出现老年斑、神经纤维缠结、神经元脱失^[1]。其中老年斑

又叫淀粉样斑块,其主要成分为 β 淀粉样蛋白, β 淀粉样蛋白的沉积被认为是AD最早发生的病理学变化。相关研究表明,65岁以上的老年人痴呆患病率约1%~5%,80岁以上达20%~40%^[2],这其中大多数人是AD患者。AD的临床诊断大多是出现了痴呆症状后,进行认知-精神量表评估及影像学等检查方法对其诊断,而此时的患者多数已处于AD中晚期,现有的治

* 基金项目:国家自然科学基金重点项目(81130028);国家自然科学基金重大国际(地区)合作项目(31210103913);

黑龙江省科技攻关重大项目(GA12C302)

作者简介:宁宛亭(1986-),女,硕士研究生,主要研究方向:磁共振DTI在轻度认知障碍中的应用价值, E-mail: doudouning@163.com

△通讯作者:申宝忠(1961-),男,教授、主任医师,博士生导师,研究方向:分子影像学, E-mail: shenbzh@vip.sina.com

(收稿日期:2014-05-22 接受日期:2014-06-12)

疗手段未能达到满意的治疗效果。随着我国人口老龄化,AD患者逐渐增加,不但给患者家庭带来了痛苦,也给社会增添了巨大负担,AD的诊断与防治便显得尤为重要。

轻度认知障碍(mild cognitive impairment,MCI),已经广泛地被认为是正常老化向AD及其他老年痴呆症转变的前驱阶段^[9]。其临床特征主要表现为出现与年龄不相符的记忆障碍或伴有轻度的其他认知障碍,未达到痴呆的诊断标准并不影响其正常生活质量。每年由MCI进展为阿尔茨海默病的老年人约为10%-15%^[10]。因此,对MCI进行早期的诊断并治疗,预防其进展成AD已然成为当今研究的热点。现如今老年痴呆只能通过尸检确诊,临床诊断只能依靠临床表现及相关认知-精神量表进行评价。而随着磁共振的飞速发展,多种成像技术的涌现,例如功能磁共振成像(fMRI)、结构磁共振成像(sMRI)、磁敏感加权成像(SWI)、弥散张量成像(DTI)、磁共振波谱成像(MRS)等技术,可无创地对大脑结构和功能进行多方面的评价,为MCI和AD诊断提供了重要影像学依据。

1 sMRI 在 MCI 与 AD 中的应用

结构磁共振成像(structural magnetic resonance imaging,sMRI),主要通过T1WI成像技术,反映大脑皮层灰质的形态学改变,可有效检测脑萎缩等结构上的变化。AD患者神经元脱失、神经纤维缠结及老年斑从开始沉积在海马旁回,逐渐延伸至海马,最后扩散至颞顶叶甚至全脑皮质区。目前已经证实,AD的这种病理学变化可以导致相应脑组织区域的体积缩小,在病变早期可出现海马的萎缩,并逐渐累及至颞叶、额叶、枕叶等其他区域。应用sMRI检测感兴趣区域体积的大小,为AD的诊断提供有价值的信息。sMRI主要包括两种分析的方法:采用体素依赖的形态学测量(voxel-based morphometry,VBM)和感兴趣区(region of interest,ROI)。据文献报道,颞叶的萎缩可作为AD的特征性变化,其特异性84%,敏感性93%,准确性89%^[5]。目前已有多篇基于ROI的研究证实,AD患者的海马体积缩小。VBM则基于体素可自动分析全脑形态的差异^[6]。VBM研究不仅证实了AD患者海马萎缩,亦发现杏仁体、内嗅皮层、扣带回、顶叶等均出现萎缩,说明AD患者大脑萎缩较正常老年人出现的早,且发展速度快,因此纵向随访也对AD的研究有重要的临床意义。

Di Paola等人^[7]研究发现,和正常对照组相比较,MCI患者于多突触上行结构有关的脑皮质及皮质下结构均出现了萎缩。据相关文献报道,轻度AD患者与MCI患者相比,在内侧颞叶、颞上回、丘脑、扣带回、顶叶出现较多的萎缩^[8]。但由于受试者的情况并非相同,对患者灰质萎缩程度的研究结果也有一定的差异。Fleisher等^[9]研究证实,MCI患者内侧颞叶的结构改变可以提示MCI进展成AD。Karas等^[10]研究表明,左外侧颞叶及左侧顶叶皮质萎缩的MCI患者转化成AD的几率较高。以上研究为MCI作为处于正常老化和痴呆之间的临床状态提供了结构依据。sMRI可以在高分辨的图像上清楚直观的显示脑组织体积的改变,但对体积测量时易受主观因素影响,且体积的改变并不是AD患者的独有特征,因此仅靠sMRI检查不能完全诊断AD。

2 静息态 fMRI 在 MCI 与 AD 中的应用

静息状态下的血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent,BOLD)于1995年由Biswal^[11]等人首次提出,是应用脑组织内不同激活区的血氧饱和度的不同,从而产生不同的MRI信号。脑内某一区域激活后,该区的血流量增加,从而含氧血红蛋白增加,因其耗氧量不明显增加,相对脱氧血红蛋白的含量减低,该被激活区域的T2及T2*信号高于未被激活的区域。因此,其信号可反映大脑自发神经的活动,并且相似功能区域之间存在着明显的空间相关,即为功能连接^[12]。之后较多的研究报道称其信号特性为低频活动,并将其分成多个网络,其中包括默认模式系统、语言系统、运动系统、感觉系统、视觉系统及记忆系统等。其中,默认模式系统(DMN)最为活跃。

AD的主要临床表现是记忆功能障碍,多数研究是通过视觉或语义记忆测试比较AD、MCI与正常对照组之间的差异。研究表明,轻度AD患者和MCI患者出现额叶与内侧颞叶皮质区激活强度低于正常老年组,激活区的范围变小,尤其是在海马区的受激活范围显著缩小。静息态fMRI研究亦证实AD患者的功能连接出现异常。据报道,在AD早期时,默认模式网络中的结构包括内侧颞叶、海马、后扣带回及后外侧顶叶皮质均已受累,而与海马存在功能连接的部位大多是属于DMN系统。据Li等^[13]研究表明,MCI与轻度AD患者双侧的海马功能连接与正常人相比减弱。Sorg等^[14]发现,MCI患者的静息态网络中,DMN和执行注意网络的功能连接减弱,然而相应部位灰质的结构未见明显的萎缩。而在AD患者中也出现了类似的研究结果,且这些发生变化的区域与淀粉样变性、葡萄糖代谢变化的区域明显重叠。这说明,静息态网络功能可作为AD患者认知减退的一项生物学指标。尽管如此,由于受试者所处的社会环境及教育程度不同,对刺激的认知反应不同,且AD患者认知功能较差,降低了静息态fMRI对AD及MCI患者诊断的准确性。

3 DTI 在 MCI 和 AD 中的应用

DTI技术可检测脑组织中水分子的运动情况,并可追踪脑白质纤维束的走行。早期这种技术被广泛的应用于颅内肿瘤和脑内纤维束走形之间的关系、颅内肿瘤的分级和鉴别^[15]。现如今,应用磁共振DTI技术对神经退行性疾病的研究也较为多见。神经退行性疾病因脑白质损伤后,组织内的水分子扩散的各向异性发生变化,通过DTI可以有效的检测出脑白质损伤程度,其常用的参数包括部分各向异性分数(fraction anisotropy,FA)、表观扩散系数(apparent diffusion coefficient,ADC)和平均扩散系数(mean diffusion,MD)。FA值代表水分子各向异性的弥散程度。FA值与神经纤维髓鞘的平行性、完整程度和致密程度具有显著的相关性。ADC值表示水分子的扩散运动能力。水分子扩散能力越强,ADC值越大。MD值表示水分子弥散的整体情况,是各个方向弥散大小的平均值。其与弥散方向无关。AD是一种神经退行性疾病,病理学上患者脑白质改变的主要表现为髓磷脂密度降低^[16],髓鞘碱性蛋白减少^[17],少突胶质细胞的缺失^[18]和小胶质细胞活化^[19]。

众多有关MCI和AD的研究证实,脑白质纤维完整性缺

失的区域中水分子弥散不受限,从而该区 FA 值降低、ADC 值及 MD 值升高。据 Sexon 等^[20]研究表明,AD 和 MCI 患者脑白质中很多区域的 FA 值降低,这些区域都是 AD 患者已被证实的有关脑白质区,如海马区;也有许多研究发现,FA 值与痴呆的严重程度具有一定的相关性。基于全脑体素的 DTI 数据分析方法证实 AD 与 MCI 患者在颞叶海马旁白质及后扣带回区的 FA 值减低,MD 值升高,并且 AD 患者的变化较 MCI 患者更为显著^[21]。Fellgiebel 等人^[22]的研究结果发现,测量海马区弥散率的变化可用来预测老年痴呆症的转变。此外,相关研究表明^[23],在脑白质变化的同时,通过纤维束示踪技术发现钩束和扣带束等感兴趣区的神经纤维束的形态亦发生改变。磁共振 DTI 技术可以在 AD 患者在脑组织结构上发生变化之前检测出脑白质微结构的变化,从而有助于早期诊断 MCI 及 AD。但磁共振 DTI 技术所获得的图像易产生部分容积效应,且图像分辨率较低,从而影响了其对疾病诊断的精准性。

4 MRS 在 MCI 和 AD 中的应用

磁共振波谱成像(MRS)通过磁共振现象与化学位移作用定量检测活体内化学物质浓度的一种无创性技术。1H-MRS 可检测出脑内代谢物包括 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、肌酸(Cr)、胆碱复合物(Cho)及肌醇(mI),此外还有乳酸(Lac)及葡萄糖(Glu)。这些代谢物可以反映出脑组织内神经元的完整性、细胞膜的完整性及胶质细胞的增生。通过 1H-MRS 对 AD 患者脑组织内代谢物的定性分析,可反映 MCI 及 AD 患者脑内相关部位的病理改变。

许多研究发现,AD 患者在患病早期双侧海马区 NAA/Cr 比值较正常对照组比值有所降低^[24],这提示 NAA 的变化与 AD 患者病理学的改变一致。同时有研究表明,AD 患者与正常对照组相比,双侧海马区 mI/NAA 及 mI/Cr 比值升高^[25]。Jessen 等人^[26]的研究证实 AD 患者与正常对照组比较,左内侧颞叶 NAA 明显减低。Rupsingh 等人^[27]研究表明,AD 患者不仅 NAA/Cr 的比值比正常老年人低,还发现谷氨酸(Glu)/Cr、Glu/NAA、Glu/mI 的比值也都出现了降低。据报道,AD 患者 mI 升高的同时 NAA 降低,而 MCI 患者仅 mI 升高。对于扣带回后部的研究表明,MCI 和轻度 AD 患者的扣带回后部的 mI/Cr 比值明显高于正常对照组^[28]。MCI 组与 AD 组的 mI/NAA 和 MMSE 评分亦具有明显相关性。然而磁共振波谱的扫描时间较长,易受感兴趣区周围血管及脑脊液的干扰,且不能对疾病不能定量诊断。由此可见,MRS 在早期诊断 MCI 和 AD 中起着重要作用但在诊断中不起决定性作用。

5 SWI 在 MCI 和 AD 中的应用

据病理研究证实,神经元纤维缠结和老年斑均与铁沉积有关,且 AD 患者脑质某些特定区域存在大量的铁沉积,并且铁沉积的量和痴呆的程度呈正相关。脑组织中的铁蛋白具有顺磁性,大量沉积后可以引起组织中的磁性发生改变,使磁敏感度的存在差异,导致不同的质子自旋频率不一致,质子间进而出现相位差。磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)的基础为 T2 加权梯度回波序列。其利用质子之间产生的相位差,将其量化获得的相位图,可敏感的显示组织内铁的浓

度,对出血及静脉血也有较高的敏感度。此种技术不仅应用于脑内出血性疾病和帕金森病脑内铁沉积的研究中^[29,30],如今还在 AD 及 MCI 中有广泛的应用。

据相关文献报道,AD 患者双侧海马头体部和壳核、苍白球均不同程度的存在铁沉积,其相应部位的相位值与正常人相比明显减低。Xu Y 等人^[31]研究证实,AD 患者与正常对照组相比,右侧海马头部的相位值与其他区域相比显著降低。此外,研究表明,进展为 AD 的 MCI 患者与正常人相比,左侧壳核铁质沉积增加,且部分患者并存数个脑内微出血灶,其可作为 MCI 患者出现认知障碍的危险因素之一。SWI 还可发现淀粉样蛋白沉积,有助于对 AD 进一步研究。因为淀粉样斑块的成分中含有铁,应用 7.0T 磁共振 T2、T2* 序列能使脑组织中淀粉样蛋白沉积的病灶显示为信号不均或低信号灶^[32],但正常对照组并无此表现,从而能发现 AD 患者脑内老年斑样病变。这些研究结果均表明,脑内铁含量的增加在 AD 发病过程中起着重要作用,然而血流、血浆蛋白等因素均可导致脑组织内局部磁场的不均匀,从而影响 SWI 图像的效果,因此仅靠这一种检查方法诊断 MCI 或 AD 会有一定的限制。

6 MRI 分子影像在 MCI 和 AD 中的应用

依据 AD 特征性的病理变化,建立特异性的 MR 显像,用来检测 AD 的病理生理变化的特点,实现无创的特异性诊断 AD。因此,AD 的 MRI 分子显像已成为当今科学家们研究的热点。研究发现,AD 患者存在严重的葡萄糖代谢缺陷,其程度与神经元的丢失及神经胶质细胞增生程度有显著的相关性。因此,可以通过 PET 分子成像应用生物标记物对痴呆进行进一步研究。其基本原理是利用标记化合物识别 AD 的特征性损伤,如老年斑中的 β 淀粉样蛋白。为了能真正的用于临床诊断,生物标志物应对神经病理改变有较高的特异性,并且与之结合的物质可以区分痴呆的亚型。现如今主要研究的两个生物标记物为 PIB 和 FDDNP。以 β 淀粉样蛋白作为靶向蛋白,PIB 与之有较强的结合能力。由于 FDDNP 在正常对照组和 AD 患者中的识别能力均低于 PIB,所以 FDDNP 很少用于 MCI 患者的研究。

研究表明,不同痴呆程度的 MCI 患者中,近于正常人的患者 PIB 结合力较低低,近于 AD 患者 PIB 结合力较高^[33]。这说明 MCI 患者向 AD 转化时,具有较高的 PIB 结合水平。然而,目前尚不确定是否可以用 PIB 提高对 MCI 患者的诊断及预后。研究者们需要在评估 MCI 中 PIB 结合力的意义及扫描是其出现假阳性和假阴性的比率这些方向进一步研究。此外,研究者们应用 MRI 对老年斑可视化进行研究。通过 MRI 技术检测转基因小鼠模型的皮质斑块,较好的显示了斑块区域^[34]。MRI 分子影像可以在分子水平检测的 MCI 和 AD 早期的生物学变化,但这并未完全应用于临床诊断当中,因此将此方法应用于 MCI 和 AD 患者的诊断,还需要更多的实验研究。

综上所述,目前为止,对 MCI 和 AD 的影像学诊断未存在明确的标准,以上所述的任何一种磁共振检查技术均不能独立对 AD 和 MCI 进行明确诊断。然而将上述磁共振检查方法联合起来,结合患者临床症状,可以大大提高 MCI 和 AD 的诊断率,并在明显的临床表现出现之前,对 MCI 和 AD 的确诊发挥着至关重要的作用。利用各种磁共振技术,还能在细微结构水

平上研究 MCI 和 AD 病理变化的过程,进而有助于临床上治疗药物的研发及其他治疗手段的研究。相信在不久的将来,磁共振技术将在 MCI 和 AD 诊断中的应用会达到一个新的水平。

参考文献(References)

- [1] H. Braak, E. Braak. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes[J]. *Neurobiol Aging*, 1995, 16: 271-288
- [2] Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset[J]. *Am J Public Health*, 1998, 88: 1337-1342
- [3] Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment[J]. *Arch Neurol*, 2001, 58: 1958-1992
- [4] Ganguli M, Dodge HH, Shen C, et al. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study[J]. *Neurology*, 2004, 63: 115-121
- [5] Stout JC, Bondi MW, Jernigan TL, et al. Regional cerebral volume loss associated with verbal learning and memory in dementia of Alzheimer type[J]. *Neuropsychology*, 1999, 13(2): 188-197
- [6] Keda S, Komgi Y. The efficacy of a voxel-based morphometry on the analysis of imaging in schizophrenia, temporal lobe epilepsy, and Alzheimer's disease/mild cognitive impairment: a review [J]. *Neuroradiology*, 2010, 52(8): 711-721
- [7] Di Paola M, Macaluso E, Carlesimo GA, et al. Episodic memory impairment in patients with Alzheimer's disease is correlated with entorhinal cortex atrophy. A voxel-based morphometry study [J]. *J Neural*, 2007, 254(6): 774-781
- [8] Kawachi T, Ishii K, Sakamoto S, et al. Comparison of the diagnostic performance of FDG-PET and VBM-MRI in very mild Alzheimer's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006, 33(7): 801-809
- [9] Fleisher AS, Sun S, Taylor C, et al. Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment [J]. *Neurology*, 2008, 70(3): 191-199
- [10] Karas G, Sluimer J, Goekoop R, et al. Amnesic mild cognitive impairment: structural MR imaging findings predictive of conversion to Alzheimer disease[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(5): 944-949
- [11] Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI[J]. *Magn Reson Med*, 1995, 34(4): 537-541
- [12] Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2007, 8(9): 700-711
- [13] Li SJ, Li Z, Wu G, et al. Alzheimer Disease: evaluation of a functional MR imaging index as a Marker [J]. *Radiology*, 2002, 225(1): 253-259
- [14] Sorg C, Riedl V, Mithlauer M, et al. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(47): 18760-18765
- [15] 孙夕林, 王丹, 申宝忠, 等. DTI 多参数综合分析在颅内星形细胞瘤临床分级及神经外科手术中的应用价值研究[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2009, 20(6): 677-680
- Sun Xi-lin, Wang Dan, Shen Bao-zhong, et al. The clinical and surgical application of DTI multiple parameter value and DTT in astrocytomas [J]. *Journal of China Clinic Medical Imaging*, 2009, 20(6): 677-680
- [15] M Sjööbeck, M. Haglund and E. Englund, Decreasing myelin density reflected increasing white matter pathology in Alzheimer's disease - a neuropathological study [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2005, 20: 919-926
- [16] DS Wang, DA Bennett, EJ Mufson, et al. Contribution of changes in ubiquitin and myelin basic protein to age-related cognitive decline[J]. *Neurosci Res*, 2004, 48: 93-100
- [17] M. Sjööbeck, M. Haglund, E. Englund. White matter mapping in Alzheimer's disease: a neuropathological study [J]. *Neurobiol Aging*, 2006: 673-680
- [18] AA Gouw, A Seewann, H Vrenken, WM, et al. Geurts, Heterogeneity of white matter hyperintensities in Alzheimer's disease: post-mortem quantitative MRI and neuropathology[J]. *Brain*, 2008, 131: 3286-3298
- [19] 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*, 2001, 32: e5-18
- [20] Zhang Y, Schuff N, Jahng GH, et al. Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease [J]. *Neurology*, 2007, 68(1): 13-19
- [21] Fellgiebel, A, Dellani, PR, Greverus, D, et al. Pre-dicting conversion to dementia in mild cognitive impairment by volumetric and diffusivity measurements of the hippocampus [J]. *Psychiatry Res*, 2006, 146: 283-287
- [22] Kiuchi, K, Morikawa, M, Taoka, T, et al. Abnormalities of the uncinate fasciculus and posterior cingulate fasciculus in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: a diffusion tensor tractography study[J]. *Brain Res*, 2009, 1287: 184-191
- [23] Adalsteinsson, E, Sullivan, EV, Kleinhaus, N, et al. Longitudinal decline of the neuronal marker N-acetyl aspartate in Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2000, 355: 1696-1697
- [24] Godbois AK, Waldman AD, MacManus DG, et al. MRS shows abnormalities before symptoms in familial Alzheimer disease [J]. *Neurology*, 2006, 66(5): 718-722
- [25] Jessen F, Gü r O, Block W, et al. A multicenter 1H-MRS study of the medial temporal lobe in AD and MCI[J]. *Neurology*, 2009, 72: 1735-1740
- [26] Rupsingh R, Borrie M, Smith M, et al. Reduced hippocampal glutamate in Alzheimer disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(5): 802-810
- [27] Hoozemans JJ, Veerhuis R, Rozemuller JM, et al. Neuroinflammation and regeneration in the early stages of Alzheimer's disease pathology[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2006, 24(2-3): 157-165
- [28] 申宝忠, 王丹, 孙夕林, 等. MR 磁敏感成像在颅内出血性疾病中的应用[J]. *中华放射学杂志*, 2009, 43(2): 156-160
- Shen Bao-zhong, Wang Dan, Sun Xi-lin, et al. Clinical application of MR susceptibility weighted imaging in intracranial hemorrhage [J]. *Chinese Journal Of Radiology*, 2009, 43(2): 156-160
- [29] 许秀安, 申宝忠, 王丹, 等. 磁敏感加权成像在帕金森病中的应用[J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(21): 4090-4094
- Xu Xiu-an, Shen Bao-zhong, Wang Dan, et al. The Susceptibility Weighted Imaging investigation in patients with Parkinson's disease. *Progress in Modern Biomedicine*, 2011, 11(21): 4090-4094

- treatment of portal vein tumor thrombus in patients with primary hepatic carcinoma[J]. J Med Imaging, 2009, 19: 298-300
- [12] Luo Jian-jun, Yan Z, Liu Q, et al. Endovascular Placement of Iodine-125 Seed Strand and Stent Combined with Chemoembolization for Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Tumor Thrombus in Main Portal Vein[J]. J Vasc Interv Radiol, 2011, 22(4): 479-489
- [13] 陈刚,唐晓军,李宏波等.肝动脉化疗栓塞联合经皮微波消融治疗中晚期肝癌的疗效评价[J].临床放射学杂志, 2012, 31: 710-713
- Chen Gang, Tang Xiao-jun, Li Hong-bo, et al. Evaluation on Curative Effect of TACE Combined with Microwave Ablation For Hepatic Cellular Carcinoma with Moderate and Advanced Stage[J]. Journal of Clinical Radiology, 2012, 31: 710-713
- [14] Huang YJ, Hsu HC, Wang CY, et al. The treatment responses in cases of radiation therapy to portal vein thrombosis in advanced hepatocellular carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 73: 1155-1163
- [15] Lu DS, Raman SS, Limanond P, et al. Influence of large peritumoral vessels on outcome of radiofrequency ablation of liver tumors [J]. J Vasc Interv Radiol, 2003, 14: 1267-1274
- [16] Thierry de Baere, Frederic Deschamps, et al. Percutaneous Radiofrequency Ablation during Percutaneous Portal or Hepatic Vein Occlusion[J]. Radiology, 2008, 248: 1056-1066
- [17] Antonio Giorgio Gruska M, Faivre D, et al. An acidic protein aligns magnetosomes along a filamentous structure in magnetotactic bacteria [J]. Nature, 2006, 440(7080): 110-114
- [18] Chen MH, Yang W, Zou MW, et al. Large liver tumors: protocol for radiofrequency ablation and its clinical application in 110 patients-mathematic model, overlapping mode, and electrode placement process[J]. Radiology, 2004, 32: 260-271
- [19] Sudheendra D, Neeman Z, Kam A, et al. Intermittent hepatic vein balloon occlusion during radiofrequency ablation in the liver [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2006, 29: 1088-1092
- [20] Hines-Peralta AU, Pirani N, Clegg P, et al. Microwave ablation: results with a 2.45-GHz applicator in ex vivo bovine and in vivo porcine liver[J]. Radiology, 2006, 239: 94-102
- [21] Takizawa D, Kakizaki S, Soharu N, et al. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: clinical characteristics, prognosis, and patient survival analysis[J]. Dig Dis Sci, 2007, 52(11): 3290-3295
- [22] Giorgio A, de Stefano G, Di Sarno A, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma extended into the portal vein: Preliminary results[J]. J Ultrasound, 2009, 12: 32-37
- [23] Seki T, Tamai T, Nakagawa T, et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma [J]. Cancer, 2000, 89: 1245-1251
- [24] Wang Hui, Wang Chun, et al. ¹²⁵I Seeds Implantation Combined with TACE in the Treatment of Portal Vein Tumor Thrombus (PTT) in Primary Hepatocellular Carcinoma[J]. Contemporary Medicine, 2011, 17: 49-50
- [25] Lin Zhang. Treatment of portal vein tumor thrombus using 125Iodine seed implantation brachytherapy [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(38): 4876-4879
- [26] Bal CS, Kumar A. Radionuclide therapy for hepatocellular carcinoma: indication, cost and efficacy[J]. Trop Gastroenterol, 2008, 29: 62-70
- [27] Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis[J]. J Hepatol, 2008, 47: 71-81
- [28] Tong Y, Yang JM, Xu F, et al. Combined transcatheter arterial chemoembolization and portal vein chemotherapy in the treatment of primary liver cancer with portal vein tumor thrombus[J]. Chin J Surg, 2004, 1(5): 402-204
- [29] 谢印法,李敏. TACE+PVE 综合治疗原发性肝癌并门脉癌栓[J].肿瘤防治研究, 2010, 37: 951-952
- Xie Yin-fa, Li Min. TACE combined with PVE in the treatment of primary liver cancer with portal vein tumor thrombus [J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2010, 37: 951-952
- [30] Seo DD, Lee HC, Jang MK, et al. Preoperative portal vein embolization and surgical resection in patients with hepatocellular carcinoma and small future liver remnant volume: comparison with transarterial chemoembolization [J]. Annals of Surgical Oncology, 2007, 14(12): 3501-3509

(上接第 1144 页)

- [30] Xu Y, Valentino DJ, Scher AI, et al. Age effects on hippocampal structural changes in old men: the HAAS [J]. Neuroimage, 2008, 40(3): 1003-1015
- [31] Sanneke R, Marion LC, Maat S, et al. Cerebral Amyloidosis: Postmortem Detection with Human 7.0T MR Imaging System. Radiology, 2009, 253: 788-796
- [32] Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ, et al. Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2005, 25: 1528-1547
- [33] Sigurdsson EM, Wadghiri YZ, Blind JA, et al. In vivo magnetic resonance imaging of amyloid plaques in mice with a non-toxic derivative[J]. Neurobiol Aging, 2008, 29(26): 836