

多模态核磁共振在阿尔茨海默病临床研究中的应用进展

张乃源 李绪领 张文杰 谭亚芳 关思奇
150001 哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科
通信作者: 李绪领, Email: 644720207@qq.com
DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.10.013

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是一种常见的以进行性认知功能障碍为特点的神经变性疾病。其发病率高且预后差,给社会和家庭带来沉重负担。因此,对于有风险但尚未显示痴呆症状的受试者进行早期识别、早期干预具有关键意义,而磁共振成像(MRI)将在这方面发挥至关重要的作用。近年来,已经提出了应用不同类型MRI特征进行AD转换预测的一些机器学习方法。多模态MRI在AD诊断中占有越来越重要的角色。现就AD临床多模态影像的研究进展进行综述。

【关键词】 阿尔茨海默病; 多模态核磁共振; 磁共振波谱成像; 磁共振弥散张量成像; 静息态功能磁共振成像; 综述

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目(LC2018036)

Application progress of multimodal MRI in clinical research of Alzheimer disease Zhang Naiyuan, Li Xuling, Zhang Wenjie, Tan Yafang, Guan Siqi
Department of Neurology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China
Corresponding author: Li Xuling, Email: 644720207@qq.com

【Abstract】 Alzheimer disease (AD) is a common neurodegenerative disease characterized by progressive cognitive impairment. Its high incidence and poor prognosis place a heavy burden on society and families. Therefore, early identification and early intervention of subjects who are at risk but have not shown symptoms is of critical significance, and magnetic resonance imaging (MRI) will play a vital role in this regard. In recent years, some machine learning (ML) methods have been proposed to apply different types of MRI features for AD conversion prediction. Multimodal MRI plays an increasingly important role in the diagnosis of AD. The research progress of AD clinical multimodal imaging is reviewed.

【Key words】 Alzheimer disease; Multimodal nuclear magnetic resonance; Magnetic resonance spectroscopy; Magnetic resonance diffusion tensor imaging; Resting state functional magnetic resonance imaging; Review

Fund Program: Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (LC2018036)

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种常见的以进行性认知功能障碍为特点的神经变性疾病,目前无治愈方法。世界卫生组织预计,到2050年,全世界AD患者数量将达到1.14亿人,其经济花费可能居疾病之首,造成严重的医学和社会问题。目前美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局批准销售的AD治疗药只有5种,这些药物只能改善轻中度痴呆患者的临床症状,但无法阻止疾病的进展。临床上AD的早期诊断缺乏可靠指标,多数患者临床症状明显时药物疗效欠佳,导致患者平均生存期较短

(约5.5年),因此,对AD的早期诊断、早期干预具有重要意义。

神经影像学技术有望作为症状前AD的检测工具^[1-2]。T1加权磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是最广泛研究的成像技术之一,与正电子发射断层扫描(PET)相比,它是完全非侵入性的,廉价且可利用度高,在不同的软组织之间具有极好的对比度。近年来,随着影像新技术的高速发展,多种磁共振功能序列逐渐成熟,多模态MRI使AD的早期诊断成为可能。

一、结构性磁共振(structural magnetic resonance imaging, sMRI)

颅脑 sMRI 成像已被广泛研究用于 AD 的早期发现和早期诊断^[3],一方面,它可以测量与认知和记忆密切相关的颞叶萎缩,并具有非常高的清晰度^[4];另一方面,它能够检测血管损伤引起的组织特征性变化。颞叶萎缩最早见于海马和内嗅皮质^[5],其次是海马旁回和杏仁核。T1 加权扫描最常用来测量颞叶萎缩,因为它能够在灰质和白质之间提供良好的对比度并检测灰质的细微变化。灰质的测量通常是在视觉上进行的,但最近越来越多学者使用自动化方法来计算灰质体积、皮质厚度^[6]和海马的皮质下分割^[7]。尽管技术方法学不断进步,视觉阅读仍然是临床上最常用于阅读 MRI 的方法。这表明缺乏影像学诊断 AD 的标准化方案或方法,这也正是目前的研究热点。有研究采用区域皮层变薄的 AD 特征(AD signature, ADsig)成像作为生物标志物,用于预测轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)。与脑内没有淀粉样蛋白沉积的认知正常(cognitively normal, CN)的老年人相比,脑内存在淀粉样蛋白沉积 CN 的老年人脑内存在 ADsig 皮质变薄。表达该定量 ADsig MRI 生物标志物的个体与临床前期 AD 存在一致的即将出现认知功能下降的相对高风险^[8]。Zhao 等^[9]采用 sMRI 成像证实随着疾病的进展,海马亚区的体积出现明显的缩小,尤其是左侧海马亚区更加明显,而且与记忆能力呈显著相关,进一步证明了临床前期 AD 的主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)早于遗忘性轻度认知障碍(amnesic mild cognitive impairment, aMCI)。由于海马亚区对 AD 病理损伤的易感性不同,在识别早期 AD 时,评估海马亚区的体积优于海马总体积。海马亚区可以更好地反映 AD 的轨迹,有助于理解机制,并在 AD 的不同阶段识别敏感的生物指标。临床医生还使用 sMRI 来确定认知障碍是否是由 AD 以外的原因引起,例如肿瘤或硬膜下血肿。

sMRI 可以对 AD 早期病变进行清晰的成像,并且清晰地显示其相关脑组织的精细解剖结构,由于病变部位的相对特异性以及解剖部位的复杂性,sMRI 并非是 AD 早期诊断的首选检查。

二、磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)

MRS 又称为光谱成像,是一种可以在标准 MRI 扫描仪中执行的非侵入性成像方法,可以通过使用

来自有机分子的信号检测生物化学,允许体内检测和测量一些低分子的浓度。MRS 提供了一个光谱,其中每个峰代表代谢物或代谢物组。MRS 可以在 AD 临床症状出现之前识别 AD,同时为区分 AD 和其他神经性病变疾病提供了可能。AD 患者表现出代谢异常,如 N-乙酰天冬氨酸(NAA)或 NAA/肌酸(Cr)水平降低^[10],肌醇(mi)/Cr 比值升高,胆碱(Cho)/Cr 比值水平升高或降低,取决于疾病的阶段^[11]和 Glu 在灰质中降低的水平。已发现 NAA/mI 比值可用于区分 AD 患者和健康受试者。MRS 还可以帮助预测从 MCI 到痴呆症的可能性。在由 AD 引起的痴呆患者中,¹H-MRS 显示 NAA 减少,其在神经元线粒体中产生并主要在神经元中发现,神经胶质细胞标记物 mi 水平也增加^[12]。既往研究显示这些代谢物水平的改变与 AD 中的神经病理学发现相关^[13],并且还和认知测试的表现相关。在枕叶皮质^[14]、后内侧顶叶包括(后扣带回和楔前叶)^[15]和左侧原发性白质的 NAA/Cr 的变化以及右侧顶叶^[16]中 mi/Cr 的变化也可预测 aMCI 患者的认知下降及向 AD 的转变。全脑 MRS 研究表明 AD 患者后部灰质的 NAA 减少,这个趋势与进展期 AD 患者大脑内的神经纤维缠结的进展是一致的。理论上讲,可以通过 MRS 区分 AD 临床前期、健康受试者以及 MCI 患者。

然而,MRS 有一些缺点。与水浓度相比,体内代谢物的浓度很小,导致低信噪比(SNR)图像和长采集时间,这使得该系统对运动伪影敏感^[17]。此外,它空间分辨率低。因此,MRS 很少用于痴呆症患者的临床评估^[18]。

三、磁共振弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)

DTI 是扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)技术的发展,它利用人类组织中水分子的布朗运动现象,使得水分子之间以及与其他分子之间随机碰撞。在纯净水中,分子各向同性地向各个方向移动,即具有相同的概率,但是细胞膜和人体组织的大蛋白质分子限制了水分子扩散的速率和方向,使各种各样的运动变得均匀^[19]。因此,人体组织的微观结构可以从水分子的扩散模式中推断出来。AD 传统上被认为是一种灰质疾病。然而,DTI 的出现使人们意识到体内白质微结构的变化与 AD 的病理生理学直接相关。最常用的 DTI 参数包括各向异性分数(fractional anisotropy, FA),水分扩散组织的方向性程度的度量,以及平均扩散系数(mean

diffusivity, MD), 体素中总扩散的度量, 也称为表观扩散系数。最近报道的DTI指标还包括轴向扩散系数(axial diffusivity, AxD), 即沿纵轴的水扩散速率, 和径向扩散系数(RD), 即沿垂直轴的水扩散速率^[20-21]。FA和MD共同提供有关扩散障碍变化的信息, AxD增加与轴突变性有关, RD增加与脱髓鞘有关^[22-24]。DTI观察到, FA能够显示AD患者和健康对照组在扣带、胼胝体压部、上纵束和额叶区域存在显著差异, 而MD能够显示AD和健康对照组在海马、胼胝体压部、顶叶及颞叶区域存在明显差异。随着认知能力逐渐下降, FA减少, 而MD增加^[25]。DTI图像中也可显示出早期功能障碍患者海马区、后扣带回和胼胝体变化的证据, 帮助早期发现AD。Wang等^[26]通过测量静息态功能磁共振成像(resting-functional MRI, rs-fMRI)信号的体素镜像同伦连接(VMHC)观察到AD和MCI受试者前额皮质和皮质下区域的VMHC降低, MCI受试者后脑区域的VMHC增加。他们通过观察AD患者FA减低和MCI受试者MD值增加得出最显著的白质变化位于胼胝体膝部, 进一步分析发现前额皮质和皮质下区域的VMHCs与胼胝体膝部的扩散参数呈正相关, 并且发现上述的扩散参数与MMSE测量的认知表现有显著的相关性。一些研究也显示具有AD风险的健康受试者的MD值异常^[27-28], 所以DTI可在认知变化尚未开始时进行早期诊断。

DTI还可以鉴别AD与其他类型痴呆, 额颞叶痴呆(fontotemporal dementia, FTD)与AD相比, 前额区域FA减少; 路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)与AD相比, AD的顶叶和颞叶MD增加^[29]。尽管有证据表明MD可能比FA更敏感, 但大多数学者都集中研究FA, 很少有人研究MD^[30-31]。因此, 除FA之外, 未来的研究可能会考虑MD或其他扩散性测量(例如AxD或RD)。但仍然存在一些缺点, 由于水的扩散是一个潜在的神经解剖学指标, 还有许多微观的结构, 也可能影响扩散, 关于扩散参数的最佳选择以及用于管理交叉纤维的方法仍存在不确定性。然而, 这些障碍正在被克服, 随着影像学及科研的不断进步, 或许不久的将来DTI可被接受作为临床诊断工具。

四、rs-fMRI

rs-fMRI通过测量血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)信号间接反映神经元自发活动, 可以实现早期脑功能异常的探索。fMRI是一种

用于功能分析的非侵入性成像技术, 可以检测AD患者大脑表现的一些异常。当受试者正在开发不同任务时或处于休息状态时, fMRI以评估默认模式网络来测量不同脑区域的氧浓度。

fMRI可以通过获取有关每个大脑部分活动的信息来帮助诊断AD。研究发现AD患者的内侧颞叶活化程度降低, 尤其是海马、内嗅皮层, 而前额皮质的活化程度增加, 可能是由于一种补偿机制。AD患者的后内扣带和内侧顶叶皮层等后内侧皮层区域的失活也存在异常^[32]。然而, 这些异常在MCI患者中不太明显。在某些情况下, MCI患者的海马与内侧颞叶的活动出现了矛盾。这些差异可能是由于补偿效应, 其中一些大脑区域必须激活才能执行其他大脑区域不能完成功能。一些研究表明, 某些大脑区域遵循U曲线模式进行激活^[33]。在默认模式网络评估中, 发现海马及其周围大脑区域之间的连通性呈现“重大变化”, AD患者和其他痴呆症患者的BOLD信号存在差异^[34-35]。rs-fMRI连通性分析可以在脑萎缩出现之前帮助诊断与脑网络改变相关的疾病。由于认知和行为功能依赖于大规模网络相互作用, 采用rs-fMRI连通性分析可能有助于阐明疾病病理生理学方面。rs-fMRI连通性分析已被用于检测MCI和AD的脑网络改变。一项研究报道, AD脑中有一些脑网络被选择性地中断, 而其他网络可能在AD早期受AD病理影响^[36]。虽然以往研究证明了rs-fMRI具有鉴别健康对照组、MCI患者和AD患者的能力^[37-40], 但rs-fMRI在AD早期预测中的应用, 以及在分类来自MCI-NC(不向AD转换的MCI患者)和MCI-C(可能会向AD转换的MCI患者)的应用尚未完全探索^[41]。

近年来, fMRI已逐渐成为一种具有较高的空间和时间分辨率的非创伤性神经影像检查手段, 可检测脑神经元功能, 静息态BOLD-fMRI研究已经在临床中广泛开展。AD和血管性痴呆患者嗅觉相关脑区的神经细胞活动水平可以根据嗅觉BOLD-fMRI检测, 从而早期鉴别AD与血管性痴呆, 并早期诊断AD。fMRI的最大优点可能是其无创性和无放射性, 允许其以重复的方式安全利用^[19], 从而促进纵向研究。缺点是它对头部运动非常敏感。未来研究中, 更需要大样本、纵向研究来证实目前各种结论。同时, 为了明确AD病理生理机制, 可以结合DTI、MRS等结构、代谢功能成像方法, 为AD诊断提供更为有意义的依据。

综上所述,多模态MRI在AD的诊断与鉴别诊断方面均有各自特点,结构和功能神经影像学的结合提高了预测AD的准确性。目前为止,对AD的影像学诊断尚无明确的标准,以上任何一种检查技术均不能独立对AD进行确诊。尽管AD的神经影像学已经取得很大进步,但对于AD个体化早期诊断仍存在诸多不足。目前临床上仍然不建议将影像学方法作为认知功能下降的初级常规检查,但影像学的发展对于AD的诊断具有良好的应用前景,期待在未来的研究中会有更大突破。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献检索为谭亚芳、关思奇,文献翻译为张乃源,论文撰写为张乃源,张文杰、李绪领审核

参 考 文 献

- [1] Teipel S, Drzezga A, Grothe MJ, et al. Multimodal imaging in Alzheimer's disease: validity and usefulness for early detection[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(10): 1037-1053. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00093-9.
- [2] Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, et al. Recent publications from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Reviewing progress toward improved AD clinical trials[J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(4): e1-e85. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.11.007.
- [3] Khedher L, Ramirez J, Górriz J, et al. Early diagnosis of Alzheimer's disease based on partial least squares, principal component analysis and support vector machine using segmented MRI images[J]. *Neurocomputing*, 2015, 151(1): 139-150. DOI: 10.1016/j.neucom.2014.09.072.
- [4] Vemuri P, Jack CR Jr. Role of structural MRI in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2010, 2(4): 23. DOI: 10.1186/alzrt47.
- [5] Yepes-Calderon F, Pedregosa F, Thirion B, et al. Automatic pathology classification using a single feature machine learning support-Vector machines[J]. *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*, 2014, 9035(1): 24. DOI: 10.1117/12.2043943.
- [6] Dickerson BC, Feczko E, Augustinack JC, et al. Differential effects of aging and Alzheimer's disease on medial temporal lobe cortical thickness and surface area[J]. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(3): 432-440. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.022.
- [7] Bishop CA, Jenkinson M, Andersson J, et al. Novel Fast Marching for Automated Segmentation of the Hippocampus (FMASH): method and validation on clinical data[J]. *Neuroimage*, 2011, 55(3): 1009-1019. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.12.071.
- [8] Dickerson BC, Wolk DA. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. MRI cortical thickness biomarker predicts AD-like CSF and cognitive decline in normal adults[J]. *Neurology*, 2012, 78(2): 84-90. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31823efc6c.
- [9] 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.
- [10] Rupsingh R, Borrie M, Smith M, et al. Reduced hippocampal glutamate in Alzheimer disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(5): 802-810. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.05.002.
- [11] Kantarci K, Weigand SD, Petersen RC, et al. Longitudinal 1H MRS changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2007, 28(9): 1330-1339. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.018.
- [12] Wang Hen, Tan L, Wang HF, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 46(4): 1049-1070. DOI: 10.3233/JAD-143225.
- [13] Murray ME, Przybelski SA, Lesnick TG, et al. Early Alzheimer's disease neuropathology detected by proton MR spectroscopy[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(49): 16247-16255. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2027-14.2014.
- [14] Modrego PJ, Fayed N, Pina MA. Conversion from mild cognitive impairment to probable Alzheimer's disease predicted by brain magnetic resonance spectroscopy[J]. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(4): 667-675. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.4.667.
- [15] Modrego PJ, Fayed N, Sarasa M. Magnetic resonance spectroscopy in the prediction of early conversion from amnesic mild cognitive impairment to dementia: a prospective cohort study[J]. *BMJ Open*, 2011, 1(1): e000007. DOI: 10.1136/bmjopen-2010-000007.
- [16] Targosz-Gajniak MG, Siuda JS, Wicher MM, et al. Magnetic resonance spectroscopy as a predictor of conversion of mild cognitive impairment to dementia[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 335(1/2): 58-63. DOI: 10.1016/j.jns.2013.08.023.
- [17] Posse S, Otazo R, Dager SR, et al. MR spectroscopic imaging: principles and recent advances[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2013, 37(6): 1301-1325. DOI: 10.1002/jmri.23945.
- [18] Gao F, Barker PB. Various MRS application tools for Alzheimer disease and mild cognitive impairment[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35 Suppl 6: S4-S11. DOI: 10.3174/ajnr.A3944.
- [19] Burhan AM, Bartha R, Bocti C, et al. Role of emerging neuroimaging modalities in patients with cognitive impairment: a review from the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012 [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2013, 5(Suppl 1): S4. DOI: 10.1186/alzrt200.
- [20] Alexander AL, Lee JE, Lazar M, et al. Diffusion tensor imaging of the brain[J]. *Neurotherapeutics*, 2007, 4(3): 316-329. DOI: 10.1016/j.nurt.2007.05.011.
- [21] Alves GS, Oertel Knöchel V, Knöchel C, et al. Integrating retrogenesis theory to Alzheimer's disease pathology: insight from DTI-TBSS investigation of the white matter microstructural integrity[J]. *Biomed Res Int*, 2015; 291658. DOI: 10.1155/2015/291658.
- [22] Bosch B, Arenaza-Urquijo EM, Rami L, et al. Multiple DTI index analysis in normal aging, amnesic MCI and AD. Relationship with neuropsychological performance[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(1): 61-74. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.02.004.
- [23] Bennett IJ, Madden DJ. Disconnected aging: cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition[J]. *Neuroscience*, 2014, 276: 187-205. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.11.026.

- [24] Kantarci K. Fractional anisotropy of the fornix and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 316. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00316.
- [25] Minati L, Grisoli M, Bruzzone MG. MR spectroscopy, functional MRI, and diffusion-tensor imaging in the aging brain: a conceptual review[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2007, 20(1): 3-21. DOI: 10.1177/0891988706297089.
- [26] Wang Z, Wang J, Zhang H, et al. Interhemispheric Functional and Structural Disconnection in Alzheimer's Disease: A Combined Resting-State fMRI and DTI Study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126310. DOI: 10.1371/journal.pone.0126310.
- [27] Bendlin BB, Ries ML, Canu E, et al. White matter is altered with parental family history of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2010, 6(5): 394-403. DOI: 10.1016/j.jalz.2009.11.003.
- [28] Gold BT, Johnson NF, Powell DK, et al. White matter integrity and vulnerability to Alzheimer's disease: preliminary findings and future directions[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(3): 416-422. DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.07.009.
- [29] Firbank MJ, Watson R, Mak E, et al. Longitudinal diffusion tensor imaging in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 24: 76-80. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.01.003.
- [30] Clerx L, Visser PJ, Verhey F, et al. New MRI markers for Alzheimer's disease: a meta-analysis of diffusion tensor imaging and a comparison with medial temporal lobe measurements[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 29(2): 405-429. DOI: 10.3233/JAD-2011-110797.
- [31] Nir TM, Jahanshad N, Villalon-Reina JE, et al. Effectiveness of regional DTI measures in distinguishing Alzheimer's disease, MCI, and normal aging[J]. *Neuroimage Clin*, 2013, 3: 180-195. DOI: 10.1016/j.nicl.2013.07.006.
- [32] Miettinen PS, Pihlajamäki M, Jauhiainen AM, et al. Structure and function of medial temporal and posteromedial cortices in early Alzheimer's disease[J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 34(2): 320-330. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07745.x.
- [33] O'Brien JL, O'Keefe KM, LaViolette PS, et al. Longitudinal fMRI in elderly reveals loss of hippocampal activation with clinical decline[J]. *Neurology*, 2010, 74(24): 1969-1976. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e3966e.
- [34] Galvin JE, Price JL, Yan Z, et al. Resting bold fMRI differentiates dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2011, 76(21): 1797-1803. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821ccc83.
- [35] Li C, Zheng J, Wang J, et al. Comparison between Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia: attentional cortex study in functional magnetic resonance imaging[J]. *J Int Med Res*, 2011, 39(4): 1413-1419. DOI: 10.1177/147323001103900428.
- [36] Bozzali M, Padovani A, Caltagirone C, et al. Regional grey matter loss and brain disconnection across Alzheimer disease evolution[J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(16): 2452-2458. DOI: 10.2174/092986711795843263.
- [37] 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. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.060.
- [38] Khazaei A, Ebrahimzadeh A, Babajani-Feremi A. Application of advanced machine learning methods on resting-state fMRI network for identification of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Brain Imaging Behav*, 2016, 10(3): 799-817. DOI: 10.1007/s11682-015-9448-7.
- [39] Khazaei A, Ebrahimzadeh A, Babajani-Feremi A, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging, Classification of patients with MCI and AD from healthy controls using directed graph measures of resting-state fMRI[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 322 (Pt B): 339-350. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.06.043.
- [40] Stam CJ, Jones BF, Nolte G, et al. Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease[J]. *Cereb Cortex*, 2007, 17(1): 92-99. DOI: 10.1093/cercor/bhj127.
- [41] Hojjati SH, Ebrahimzadeh A, Khazaei A, et al. Predicting conversion from MCI to AD using resting-state fMRI, graph theoretical approach and SVM[J]. *J Neurosci Methods*, 2017, 282: 69-80. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2017.03.006.

(收稿日期: 2019-09-11)

(本文编辑: 戚红丹)