

## 动脉自旋标记磁共振灌注成像在认知障碍领域应用的新进展

刘晓俊<sup>1</sup>, 欧阳樱君<sup>2</sup>, 王邵晟<sup>3</sup>, 方穗雄<sup>1</sup>, 陈志宁<sup>1</sup>, 唐梁<sup>1</sup>, 陈杰<sup>2</sup>, 周进<sup>2</sup>, 潘小平<sup>2</sup>

1. 广州市第一人民医院中医科, 广东 广州 510180; 2. 广州市第一人民医院神经内科, 广东 广州 510180; 3. 广州市第一人民医院急诊科, 广东 广州 510180

**【摘要】**动脉自旋标记灌注成像是一种利用血液中的水质子作为示踪剂的MR成像技术,通过脑血流量(CBF)的定性及定量图,可进行CBF灌注变化对比,具有安全、非侵袭、无辐射、重复性好、成像时间相对较短等优点,且全脑覆盖评估脑功能,可用于灌注成像或血管成像,技术逐渐趋于成熟,被广泛用于脑血管疾病及肿瘤的研究。近年来逐渐被用于研究认知障碍领域,取得一定的进展,就这些新进展及其在认知领域的应用现状予以综述。

**【关键词】**磁共振成像;灌注成像;动脉自旋标记;认知障碍;综述

**【中图分类号】**R318;R743.9

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2019)04-0435-05

### Progress of arterial spin labeling perfusion magnetic resonance imaging applied in cognitive impairment

LIU Xiaojun<sup>1</sup>, OUYANG Yingjun<sup>2</sup>, WANG Shaosheng<sup>3</sup>, FANG Suixiong<sup>1</sup>, CHEN Zhining<sup>1</sup>, TANG Liang<sup>1</sup>, CHEN Jie<sup>2</sup>, ZHOU Jin<sup>2</sup>, PAN Xiaoping<sup>2</sup>

1. Department of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510180, China; 2. Department of Neurology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510180, China; 3. Emergency Department, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510180, China

**Abstract:** Arterial spin labeling perfusion magnetic resonance imaging (MRI) is one of imaging techniques which uses water protons in blood as tracer. Based on the qualitative and quantitative images of cerebral blood flow, arterial spin labeling perfusion MRI can be used for the comparison of the changes in cerebral blood flow perfusion. Besides the advantages of safety, non-invasion, non-radiation, good repeatability and short imaging time, arterial spin labeling perfusion MRI can also achieve whole-brain imaging and assessment of brain functions. Moreover, the technique can be used in perfusion imaging or angiography. With the development of the technique, arterial spin labeling perfusion MRI has been widely used in the study of cerebrovascular disease and tumor. In recent years, the technique has been gradually applied to study cognitive impairment and has made some progress. Herein the progress of arterial spin labeling perfusion MRI in the study of cognitive impairment and its application status are reviewed.

**Keywords:** magnetic resonance imaging; perfusion imaging; arterial spin labeling; cognitive impairment; review

### 前言

动脉自旋标记(Arterial Spin Labeling, ASL)技术

是以磁共振成像技术为基础,以动脉血内水质子磁标记作为内源性对比剂,对血流灌注进行定量测量,从而分析得出图像,该技术最早由 Detre 等<sup>[1]</sup>在 1992 年提出并首次在老鼠身上实验取得成功,到 1994 年 Roberts 等<sup>[2]</sup>利用该技术进行人体的脑灌注实验同样取得成功。

ASL 利用磁共振成像对流动与静态质子磁化程度敏感性差异的原理,对将流入成像区的血流进行标记,待其进入成像区血管后进行测量,将标记前后成像区的图像进行减影处理,便可形成成像区的血管影像;当被标记的动脉水质子在成像区与组织中的静态水质子进行交换,成像区的组织 T<sub>1</sub> 值将发生变化,将标记前后

**【收稿日期】**2018-12-11

**【基金项目】**广东省科学技术厅—广东省中医药科学院联合专项项目(2017A020213027);广州市科技计划项目(2016201604030018, 2012J5100039);广东省医学科学技术研究基金(A2016326)

**【作者简介】**刘晓俊,主任中医师,研究方向:中医脑病, E-mail: alxj@163.com

**【通信作者】**欧阳樱君,主任医师,研究方向:神经内科, E-mail: ougaouyang@163.com;潘小平,主任医师,研究方向:神经内科, E-mail: panxp@163.com

成像区组织的T<sub>1</sub>信号行减影处理便可获得脑血流量(Cerebral Blood Flow, CBF)的灌注信息,如定性、定量图。还可得到定性灌注对比图显示CBF变化,有安全、非侵袭、无辐射、可重复性等优点,且可以覆盖全脑评估脑功能<sup>[3]</sup>。因为所标记的是在动脉内血液的水质子,所以测到的CBF可以用常见的生理单位mL/(100 g·min)来描述;血流从标记层到成像区的组织或血管的时间也就是标记后延迟时间是分析ASL的重要参数。ASL技术经过分析后能显示出成像区中缺血部位的灌注是否有降低或缺损,并能得出缺血部位的局部脑血流量(Regional Cerebral Blood Flow, rCBF)值<sup>[4]</sup>。因CBF和糖代谢密切相关<sup>[5]</sup>,故ASL有类似FDG-PET的功能,可以作为评估脑组织代谢的手段<sup>[6-7]</sup>,一项对比ASL和PET诊断阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)研究中显示,ASL在诊断AD脑功能异常中的敏感度和特异度甚至可与FDG-PET相媲美<sup>[8]</sup>。且ASL相对PET具有更经济、更安全、更易于推广等特点,随着对ASL技术的进一步深入研究和进展,有可能对多种认知障碍的诊断及鉴别诊断发挥更积极的作用。

由于标记脉冲方式的不同,ASL标记可分为脉冲式动脉自旋标记(Pulsed ASL, PASL)和连续式动脉自旋标记(Continuous ASL, CASL)两类。近年又出现了伪连续动脉自旋标记(Pseudo-Continuous ASL, pCASL),此类标记可使用常规磁共振设备进行,利用切换梯度场及多短脉冲可实现CASL的长脉冲效果,可同时减少受检者的能量吸收及磁化转移效应<sup>[9]</sup>。无论是哪种标记脉冲方式,ASL技术均是利用减影来实现示踪。ASL技术在整个处理过程一般都遵循以下步骤<sup>[10]</sup>:首先在标记层反脉冲标记动脉血中的水质子;在被标记的动脉血质子进入成像区前先获取成像区的对照图像(control image),一段时间后后标记的动脉血水质子进入成像区后采集图像数据,此为标记图像(tag image),接着对照图像和标记图像相减,得到灌注图像,最后进行信号均衡处理(signal averaging)。

ASL也有许多缺点,CASL需要维持长时间的脉冲,导致临床上使用的MRI设备不能满足而应用较少;PASL又因脉冲短导致信噪比低、伪影较大从而限制了成像的范围。为了克服ASL的各种缺点,ASL技术在不断改进更新,并更加广泛地适应不同磁场强度的设备,使ASL技术更成熟,现就ASL技术应用与认知功能障碍领域方面取得的成果如下综述。

## 1 AD

### 1.1 AD的CBF特点

AD为老年人神经退行性病变中最常见的疾病之

一,主要表现为认知功能障碍以及行为异常。研究表明,AD患者CBF在未出现脑容量萎缩之前就已经出现改变,以此推测CBF能更加敏感地检测疾病的发展<sup>[11]</sup>。Wang等<sup>[12]</sup>认为利用ASL测量CBF灌注值有可能成为诊断AD的指标之一。国外多项研究显示,通过ASL示踪显示CBF变化可用以区分AD或轻度认知功能障碍患者<sup>[13]</sup>,ASL检测AD患者和正常人对照有统计学意义<sup>[14]</sup>,pCASL提供了一种体内非侵入性替代方法诊断早期AD<sup>[15]</sup>,ASL被用来研究AD的血管损伤机制<sup>[16]</sup>,轻度认知功能障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)患者后扣带回CBF下降<sup>[17]</sup>,通过ASL比较AD患者和MCI患者CBF值,发现受试者记忆力和CBF相关<sup>[18]</sup>。国内亦有类似研究,周秀梅等<sup>[19]</sup>采用2D-ASL对30例经专科门诊诊断的AD患者、30例MCI患者、30例正常老年人测量CBF及神经心理学量表,结果提示MCI组较正常老年人组局部CBF降低,AD组CBF较MCI组局部降低;在CBF与神经心理学量表评分进行分析时发现,AD组和MCI组中,局部CBF降低程度与MMSE评分、MoCA评分均成正相关,提示CBF灌注的降低是发生认知功能障碍的重要原因,同时利用ASL检测CBF可以评估AD的严重程度。刘颖等<sup>[20]</sup>利用3D-pCASL测量AD和正常组的CBF,AD组患者在双侧额叶、顶叶、扣带回均较对照组CBF减低,同时发现AD患者的岛叶、扣带回、额叶、颞叶等伴有脑萎缩,提示脑萎缩与CBF的减低有一定的关联性。陈旭高等<sup>[21]</sup>利用3.0 T高强度MR设备进行研究,发现AD患者双侧额叶、颞顶交界、颞叶、海马区及顶叶皮质的CBF均较对照组低。以上研究均提示AD患者CBF较正常健康者明显降低,提示CBF的降低可作为评价AD的指标之一。

### 1.2 AD与帕金森病痴呆(Parkinson's Diseasedementia, PDD)的鉴别诊断

由于MCI在AD和PDD疾病早期均可出现,往往对这两种病的鉴别诊断产生较大的困难。Song等<sup>[22]</sup>利用SPECT对31名轻度PDD患者和32名可能有AD患者进行检查,同时用33名健康人员作为对照组,发现轻度PDD患者和可能有AD患者的CBF较对照组明显降低,包括额叶、顶叶和颞叶,同时还发现枕叶及小脑低灌注区只出现在PDD患者中。Le Heron等<sup>[23]</sup>则利用ASL-MRI对17名AD和20名PDD及37名健康人员进行检查,发现AD与PDD患者中二者CBF总体灌注情况无显著差异,两者CBF低灌注区域在后扣带回、楔前叶及枕叶几乎是重叠的,但二者的CBF灌注在内侧颞叶(AD<PDD)及右侧额叶皮质(PDD<AD)有显著性差异。Song的研究主要是AD和PDD的早期阶段有明显差异,而Le Heron的研

究提示AD和PDD总体上CBF无明显异常,这也解释了在临床上治疗AD和PDD的方法相同。

### 1.3 AD与MCI

Binnewijzend等<sup>[24]</sup>对177例主诉有MCI及临床诊断为AD的患者进行研究,基于脑脊液中的生物标志物A $\beta$ 蛋白、总tau蛋白及诊断对AD进行分期,痴呆患者共分为3个不同进展的时期,研究中发现脑组织的CBF与痴呆的发病进展有明显相关性,提示CBF的降低与痴呆的进展呈负相关;在CBF降低部位上,不同阶段的CBF有不同的表现,AD组患者较对照组及1期MCI患者(异常A $\beta$ 和正常tau蛋白)的颞叶、顶叶CBF减低;较2期MCI患者(异常A $\beta$ 和异常tau蛋白)比较则为颞叶CBF减低。Ding等<sup>[25]</sup>发现AD组与MCI组的CBF对比研究中,AD组患者主要在右侧边缘叶、基底节区较MCI组灌注要高,而在左额叶内侧、顶叶皮层、右侧枕叶中部则较MCI组要低,提示不同灌注模式对应着不同的认知衰退阶段,由此认为,可能在AD早期阶段由于神经代偿而未表现出明显的临床表现。Xekardaki等<sup>[26]</sup>研究显示MCI组和AD组相对正常组的CBF减少部位主要在后扣带回部位,而AD组与MCI组患者的对比中两者基线ASL相似,无显著差异,进一步说明AD组患者可能在患病初期通过动员神经认知功能储备来维持认知状态,可一旦储备功能衰竭时则更容易导致认知功能的下降,在临床上则可能表现为急性认知功能障碍。Lacalle-Auriolles等<sup>[11]</sup>研究中发现MCI患者右侧海马旁回皮质萎缩程度越严重其CBF值降低越多,当MCI患者顶叶的CBF灌注值发现明显改变时,疾病发生快速进展;同时研究中发现,脑总血流量异常只在AD阶段发现,而CBF改变在MCI阶段就能发现,因此,CBF是研究AD疾病发展更有价值的检查参数。

虽然有多项研究均提示AD和MCI的CBF及病变区域有不同的表现,但仍未能从辅助检查中进行两者的鉴别。Mao等<sup>[27]</sup>采用多种神经成像模式对两者进行对比研究,发现随着各种模式及方式越多,则识别AD的准确性随之提高,当数种成像数据指标被一起组合分析时,ROC曲线下的面积是0.98,提示识别率极高,因此可考虑在诊断AD时,采用多种成像模式进行判断。

### 1.4 AD与皮质下型血管性痴呆(Subcortical Vascular Dementia, SVD)

SVD为血管性认知障碍(Vascular Dementia, VD)其中的一个亚型,在临床上两者有较多的相似性,其目前病理基础的认识是小血管病变导致微梗

死,从而造成CBF的下降,导致认知功能的下降。高永哲等<sup>[28]</sup>应用ASL检测62例痴呆患者(AD组28例, SVD组34例)静息状态下吸入含有5%的CO<sub>2</sub>空气前后rCBF的变化,发现AD组较SVD组在双侧额叶皮质的脑血管反应能力(Cerebrovascular Reactivity, CVR)有明显下降,为鉴别SVD和VD提供了重要的影像客观指标。

### 1.5 AD和额颞叶痴呆(Frontotemporal Dementia, FTD)、路易体痴呆(Dementia with Lewy bodies, DLB)等鉴别诊断

Binnewijzend等<sup>[29]</sup>采用3D快速自旋回波PCASL检测方法对82例痴呆患者(FTD组20例、DLB组14例、AD组48例)和50例对照组行全脑成像,发现DLB组患者的全脑CBF值有明显下降,FTD组患者CBF低值主要表现在额叶,而AD组患者表现在颞叶,结果显示AD、FTD和DLB患者在区域性CBF定量变化中表现出独特的方式。Steketee等<sup>[30]</sup>则在研究上增加年轻对照组(FTD组19例,AD组13例,老年对照组25例,年轻对照组22例),采用3D-ASL扫描方式进行检查,检测幕上皮质的10个灰质区的脑灰质体积、CBF,结果提示老年对照组相对于年轻对照组广泛的CBF值有所下降,FTD组较老年对照组在前扣带回皮质中灌注降低,而AD组则较FTD组在更广范的区域有灌注不足现象。由此可见,MR-ASL技术对于鉴别不同类型的痴呆可以提供一定的客观依据,但目前仍需要更多的临床试验提供更严谨的鉴别诊断依据。

## 2 VD

### 2.1 SVD

SVD作为VD比例最多的亚型,占比高达75.92%<sup>[31]</sup>。其认知方面的功能减退主要表现为空间学习能力下降以及步态异常,在影像学中主要以小血管病变为主导的深部白质病变<sup>[32]</sup>。目前SVD的生理病理学主要是由于脑微循环低灌注导致皮质下缺血性脑血管病,但没有明确的坏死灶,因此MRI上表现出脑白质高信号。

Tak等<sup>[33]</sup>同时利用MR和近红外光谱,研究SVD患者在进行简单运动时大脑皮层的血流动力学和代谢改变中,发现氧-血红蛋白、全血红蛋白、血液氧合度、CBF在SVD组患者的运动及躯体感觉皮质中显著下降。高永哲等<sup>[34]</sup>研究中,CVR和rCBF在正常对照组和SVD组患者之间亦有差异,SVD组患者在双侧额叶、顶叶、颞叶的皮质及皮质下脑组织的rCBF有明显下降,在吸入5%的二氧化碳1 min后,其CVR在双侧颞叶、额叶皮质及皮质下CBF降低量两组有显



著性下降。近年来影像学针对不同类型的痴呆研究越来越多,取得了极大的成果,但总体而言影像学检查仍缺乏特异性,仍难以进行不同类型的痴呆鉴别。

## 2.2 ASL对中医药治疗VD的研究

VD为获得性认知功能损害疾病,治疗手段主要为对症治疗以及减缓疾病的进展,治疗主要为尼莫地平及美金刚,但疗效尚需更多的临床研究加以证实。按照VD的临床表现,属于中国医学“痴呆”范畴,随着国家对中国传统医学的重视,不断有中医学者针对VD的病因和病机进行研究,同时利用现代医学的检查手段证明中药治疗VD的效果。李王杏安等<sup>[35]</sup>在大鼠动物实验中,利用PWI技术检测VD模型大鼠大脑海马区的血流灌注变化,大鼠共分假手术组、多奈哌齐组、模型组及脑通汤组,VD大鼠造模后大脑海马区血流灌注减低,脑通汤组较模型组rCBF升高,两者差异有统计学意义,并且在28 d内,两者的rCBF差异逐渐增加;实验中脑通汤组较多奈哌齐组的rCBF升高,两者差异有统计学意义,提示脑通汤组可通过改善大脑海马区rCBF来提高VD大鼠认知能力。吴兵兵等<sup>[36]</sup>在采用ASL检测方法评价VD患者的脑血流灌注变化的研究中发现,所有患者均为VD患者,治疗组给药方式为基础药物及姜黄益智胶囊,对照组为基础药物及尼麦角林片,治疗3个月后治疗组MMSE评分及NIHSS评分改善程度均较对照组高。可见,中医中药可以通过提高脑组织血液灌注流量来改善认知功能。

## 3 遗忘型轻度认知障碍(Amnestic Mild Cognitive Impairment, aMCI)

aMCI被认为是进展到痴呆的前期阶段,是认为阻止认知功能障碍进展最重要的阶段,因此aMCI的早期诊断为治疗老年痴呆具有极为重要的临床意义<sup>[37]</sup>。国外有研究显示,aMCI患者于相当年龄性别的正常老年人之间局部脑血流差异主要表现在颞叶、顶叶等区域,aMCI组患者局部脑组织灌注量较正常老年人明显降低<sup>[38]</sup>。丁蓓等<sup>[39]</sup>采用ASL进行全脑血流分析,把有关认知功能的脑功能区的脑血流变化与MMSE评分进行相关性分析,发现两组数据有明显差异,aMCI患者CBF值与MMSE评分呈负相关主要在基底节丘脑区域,而呈正相关的主要为左侧额叶中回位置。研究中可见,并非在认知功能障碍患者中全脑组织均会出现脑血流降低,而是在发生认知功能障碍时脑血流发生重新分配,因此,研究痴呆患者CBF的分布差异能为aMCI患者提供助于诊断的客观影像依据。

## 4 总结与展望

大量的研究提示ASL对多种类型的认知障碍都有一定的诊断及鉴别诊断的价值,且具有与FDG-PET相媲美的敏感度和特异性,并且更经济、更安全、更易于推广。然而就目前的研究情况可以看出,ASL技术对认知障碍研究还是比较局限,多种神经变性导致的痴呆,如原发性进行性失语、进行性核上性麻痹、皮质底节变性等;又比如血管性认知障碍中的多发梗死性痴呆、CADASIL、Binswanger病等都未检索到相关研究报道。而作为病变基础是血管的VD,用ASL对CBF进行研究应该更有优势。ASL自身技术的不断发展完善,对痴呆领域研究的不断深入,循证证据不断增加,因此ASL有可能成为认知障碍疾病的诊断和鉴别的重要手段。

## 【参考文献】

- [1] DETRE J A, LEIGH J S, WILLIAMS D S, et al. Perfusion imaging [J]. Magn Reson Med, 2010, 23(1): 37-45.
- [2] ROBERTS D A, DETER J A, BOLINGER L, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of human brain perfusion at 1.5 T using steady-state inversion of arterial water [J]. Proc Nat Acad Sci (USA), 1994, 91(1): 33-37.
- [3] 呼日乐, 张春雨. 急性脑血管病缺血半暗带的研究进展[J]. 实用医学影像杂志, 2004, 5(3): 173-174.  
HU R L, ZHANG C Y. Researching progress on ischemic penumbra of acute cerebrovascular diseases [J]. Journal of Practical Medical Imaging, 2004, 5(3): 173-174.
- [4] EWANDOWSKI C, BARSAN W. Treatment of acute ischemic stroke [J]. Ann Emerg Med, 2001, 37(7): 202-216.
- [5] JUEPTNER M, WEILLER C. Review: does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? Implications for PET and fMRI [J]. Neuroimage, 1995, 2(2): 148-156.
- [6] WOLF R L, ALSOP D C, REIS L I, et al. Detection of mesial temporal lobe hypoperfusion in patients with temporal lobe epilepsy by use of arterial spin labeled perfusion MR imaging [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2001, 22(7): 1334-1341.
- [7] RASHID W, PARKES L M, INGLE G T, et al. Abnormalities of cerebral perfusion in multiple sclerosis [J]. J Nneuro Neuropsychiatry, 2004, 75(9): 1288-1293.
- [8] MUSIEK E S, 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.
- [9] DAI W, GARCIA D, DE BAZELAIRE C, et al. Continuous flow-driven inversion for arterial spin labeling using pulsed radiofrequency and gradient fields [J]. Magn Reson Med, 2008, 60(6): 1488-1497.
- [10] WOLF R L, DETRE J A. Clinical neuroimaging using arterial spin-labeled perfusion magnetic resonance imaging [J]. Neurotherapeutics, 2007, 4(3): 346-359.
- [11] LACALLE-AURIOLES M, MATEOS-PÉREZ J, GUZMÁN-DEVILLORIA J A, et al. Cerebral blood flow is an earlier indicator of perfusion abnormalities than cerebral blood volume in Alzheimer's disease [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34(4): 654-659.
- [12] WANG Z, DAS S R, XIE S X, et al. Arterial spin labeled MRI in prodromal Alzheimer's disease: a multi-site study [J]. Neuroimage Clin, 2013, 30(2): 630-636.
- [13] ALSOP D C, DAISO W, GROSSMAN M, et al. Arterial spin labeling blood flow MRI: its role in the early characterization of Alzheimer

- disease[J]. *J Alzheimer Dis*, 2010, 20(3): 871-880.
- [14] YOSHIURA T, HIWATASHI A, YAMASHITA K, et al. Simultaneous measurement of arterial transit time, arterial blood volume, and cerebral blood flow using arterial spin labeling in patients with Alzheimer disease[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30(7): 1388-1393.
- [15] XU G, ROWLEY H A, WU G, et al. Reliability and precision of pseudo-continuous arterial spin labeling perfusion MRI on 3.0 T and comparison with  $^{15}\text{O}$ -water PET in elderly subjects at risk for Alzheimer's disease[J]. *NMR Biomed*, 2010, 23(3): 286-293.
- [16] MAK H K, CHAN Q, ZHANG Z, et al. Quantitative assessment of cerebral hemodynamic parameters by QUASAR arterial spin labling in Alzheimer disease and cognitive normal elderly adults at 3-Tesla[J]. *J Alzheimer Dis*, 2011, 31(1): 33.
- [17] DAI W, LOPEZ O L, CARMICHAEL O T, et al. Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: patterns of altered cerebral blood flow at MR imaging[J]. *Radiology*, 2009, 250(3): 856-866.
- [18] BINNEWIJZEND M A, KUIJER J P, BENEDICTUS M R, et al. Cerebral blood flow measured with 3D pseudocontinuous arterial spin-labeling MR imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a marker for disease severity[J]. *Radiology*, 2013, 267(1): 221-230.
- [19] 周秀梅, 李坤成. 阿尔茨海默病和轻度认知障碍磁共振动脉自旋标记灌注与神经心理学量表相关性研究[J]. *磁共振成像*, 2017, 8(2): 81-86.
- ZHOU X M, LI K C. A correlation study between the cerebral perfusion of arterial spin labeling of MRI and neuropsychological scale in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2017, 8(2): 81-86.
- [20] 刘颖, 袁慧书, 曾祥柱, 等. 三维动脉自旋标记技术评价阿尔茨海默病患者脑血流灌注[J]. *中国医学影像技术*, 2014, 30(5): 693-697.
- LIU Y, YUAN H S, ZENG X Z, et al. Three-dimensional arterial spin labeling in evaluation on cerebral blood flow in patients with Alzheimer disease [J]. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, 2014, 30(5): 693-697.
- [21] 陈旭高, 邹建勋, 王明杰, 等. 3.0 T磁共振ASL及MRS技术在阿尔茨海默病的应用研究[J]. *医学影像学杂志*, 2015, 25(1): 14-17.
- CHEN X G, ZOU J X, WANG M J, et al. 3.0 T MRI arterial spin labeling and magnetic resonance spectroscopy technology in application of Alzheimer's disease[J]. *Journal of Medical Imaging*, 2015, 25(1): 14-17.
- [22] SONG I U, CHUNG Y A, CHUNG S W, et al. Early diagnosis of Alzheimer's disease and Parkinson's disease associated with dementia using cerebral perfusion SPECT[J]. *Dement Geriatr Cogn*, 2014, 37(5-6): 276-285.
- [23] LE HERON C J, WRIGHT S L, MELZER T R, et al. Comparing cerebral perfusion in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: an ASL-MRI study[J]. *J Cerebr Blood Flow Met*, 2014, 34(6): 964-970.
- [24] BINNEWIJZEND M, BENEDICTUS M, KUIJER J, et al. Cerebral perfusion in the predementia stages of Alzheimer's disease[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(2): 506-514.
- [25] DING B, LING H W, ZHANG Y, et al. Pattern of cerebral hyperperfusion in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment using voxel-based analysis of 3D arterial spin-labeling imaging: initial experience[J]. *Clin Interv Aging*, 2014, 26(9): 493-500.
- [26] XEKARDAKI A, RODRIQUEZ C, MONTANDON M L, et al. Arterial spin labeling may contribute to the prediction of cognitive deterioration in healthy elderly individuals[J]. *Radiology*, 2015, 274(2): 490-499.
- [27] MAO N, LIU Y, CHEN K, et al. Combinations of multiple neuroimaging markers using logistic regression for auxiliary diagnosis of Alzheimer disease and mild cognitive impairment[J]. *Neurodegener Dis*, 2018, 18(2-3): 91-106.
- [28] 高永哲, 章军建, 吴光耀, 等. 阿尔兹海默病与皮质下型血管性痴呆患者脑血管反应性的比较研究[J]. *卒中与神经疾病*, 2013, 20(6): 323-326.
- GAO Y Z, ZHANG J J, WU G Y, et al. The comparison of cerebrovascular reactivity between Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia[J]. *Stroke & Nervous Diseases*, 2013, 20(6): 323-326.
- [29] BINNEWIJZEND M A, KUIJER J P, VAN DER FLIER W M, et al. Distinct perfusion patterns in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and dementia with Lewy bodies[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(9): 2326-2333.
- [30] STEKETEE R M, BRON E E, MEIJBOOM R, et al. Early-stage differentiation between presenile Alzheimer's disease and frontotemporal dementia using arterial spin labeling MRI[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(1): 244-253.
- [31] ROMAN G C, ERKINJUNTTI T, WALLIN A, et al. Subcortical ischaemic vascular dementia[J]. *Lancet Neurol*, 2002, 1(7): 426-436.
- [32] ENGELBORGH S, LE BASTARD N, FEYEN B, et al. Overdiagnosis of vascular dementia using structural brain imaging in the context of standard clinical diagnostic criteria[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(4): S338-S339.
- [33] TAK S, YOON S J, JANG J, et al. Quantitative analysis of hemodynamic and metabolic changes in subcortical vascular dementia using simultaneous near-infrared spectroscopy and fMRI measurements[J]. *Neuroimage*, 2011, 55(1): 176-184.
- [34] 高永哲, 章军建, 吴光耀, 等. 皮质下型血管性痴呆患者局部脑血流量及脑血管反应性研究[J]. *实用老年医学*, 2013, 27(11): 894-896.
- GAO Y Z, ZHANG J J, WU G Y, et al. Study of regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity in subcortical vascular dementia [J]. *Practical Geriatrics*, 2013, 27(11): 894-896.
- [35] 李王杏安, 况时祥, 张树森, 等. 磁共振灌注成像观察脑通汤对VD大鼠海马区血流灌注的干预作用[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2015, 17(10): 26-28.
- LI-WANG X A, KUANG S X, ZHANG S S, et al. Using magnetic resonance perfusion imaging techniques to observe naotongtang's intervention on hippocampus blood flow[J]. *Journal of Liaoning University of Traditional Chinese*, 2015, 17(10): 26-28.
- [36] 吴兵兵, 周德生, 廖端芳, 等. 姜黄益智胶囊治疗血管性痴呆临床研究[J]. *河北中医*, 2016, 38(10): 1479-1483.
- WU B B, ZHOU D S, LIAO D F, et al. Clinical observation of Jianghuang-yizhi capsule on the treatment of vascular dementia[J]. *Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2016, 38(10): 1479-1483.
- [37] CROISILE B, AURIACOMBE S, ETCHARRY-BOUYX F, et al. The new 2011 recommendations of the national institute on aging and the Alzheimer's association on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease: preclinical stages, mild cognitive impairment, and dementia[J]. *Rev Neurol-France*, 2012, 168(6-7): 471-482.
- [38] BINNEWIJZEND M A, KUIJER J P, BENEDICTUS M R, et al. Cerebral blood flow measured with 3D pseudocontinuous arterial spin-labeling MR imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a marker for disease severity[J]. *Radiology*, 2013, 267(1): 221-230.
- [39] 丁蓓, 张泳, 黄娟, 等. 遗忘型轻度认知障碍患者脑血流灌注与认知功能的回归分析[J]. *放射学实践*, 2016, 31(7): 595-598.
- DING B, ZHANG Y, HUANG J, et al. Regression analysis of cognitive data and cerebral perfusion in mild amnesic cognitive impaired patients[J]. *Radiologic Practice*, 2016, 31(7): 595-598.

(编辑:陈丽霞)