

· 神经影像学全球性研究计划 ·

为更早识别阿尔茨海默病:阿尔茨海默病神经影像学计划简介

齐志刚 李坤成 王军

【摘要】 鉴于阿尔茨海默病给现代老龄化社会带来的巨大经济和心理压力,对其进行的基础与临床研究具有重大经济与社会意义。阿尔茨海默病神经影像学计划作为目前国际上开展的最为成功的多中心、跨学科纵向研究,已在阿尔茨海默病研究领域取得了较为突出的成就,本文简单介绍该项研究计划,希望对国内同行有所借鉴。

【关键词】 阿尔茨海默病; 磁共振成像; 正电子发射断层显像术; 综述

To differentiate Alzheimer's disease earlier: introduction of Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)

QI Zhi-gang¹, LI Kun-cheng¹, WANG Jun²

¹Department of Radiology, Xuanwu Hospital, Beijing Key Laboratory of Magnetic Resonance Imaging and Brain Informatics, Key Laboratory for Neurodegenerative Diseases of Ministry of Education, Capital Medical University, Beijing 100053, China

²College of Life Sciences and Bioengineering, Beijing Jiaotong University, Beijing 100044, China

Corresponding author: LI Kun-cheng (Email: cjr.likuncheng@vip.163.com)

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) brought about much pressure in modern aging society both economically and psychologically, so it is meaningful to carry out AD research. Being considered as the most successful multi-center, inter-disciplinary and longitudinal research in AD field, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) has obtained outstanding achievements. In this review, we attempt to introduce the research plan of ADNI project for reference.

【Key words】 Alzheimer disease; Magnetic resonance imaging; Positron-emission tomography; Review

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81141018, 81271556) and Key Project of Beijing Science and Technology Plan (No. Z101107052210002).

近年来,“ADNI”这一缩写频繁出现在世界各地研究机构、报刊杂志、大会发言中,引起阿尔茨海默病相关研究人员的广泛关注^[1]。ADNI为“Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative”的缩写,译为“阿尔茨海默病神经影像学计划”,其中“阿

尔茨海默病”和“神经影像学”为关键词,前者是研究对象,后者为研究手段。ADNI的研究对象即阿尔茨海默病,是老龄化社会所面临的巨大难题。自1906年,阿尔茨海默病首次被命名并进入科学研究以来,其后的100余年里,随着社会老龄化进程的不断推进,阿尔茨海默病逐渐进入公众视野。一方面,阿尔茨海默病给社会、家庭和个人带来的压力越来越大,这种压力不仅体现在经济上,更体现在心理上。另一方面,阿尔茨海默病也给医学界带来了巨大的压力:迄今为止,阿尔茨海默病的病因尚未阐明,发病机制尚不清楚,缺乏有效的治疗方案。迫使各国投入越来越多的精力,利用现有的各种方法探索这一难题,从基础研究到临床诊断再到早期干预和治疗后监测,以及近年来被逐渐注意的

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.04.003

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81141018);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81271556);北京市科技计划重点项目(项目编号:Z101107052210002)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院放射科 磁共振成像脑信息学北京市重点实验室 神经变性病教育部重点实验室(齐志刚,李坤成);100044 北京交通大学生命科学与生物工程研究院(王军)

通讯作者:李坤成(Email:cjr.likuncheng@vip.163.com)

营养和生活方式改变。ADNI 就是在这样的背景下,综合临床认知功能评价、神经影像学检查、脑脊液和血液分子生物学标志检测等多种方法,开展的多中心、跨学科纵向研究。

第一阶段的 ADNI(ADNI1)最早开始于 2004 年 10 月,是由美国加利福尼亚大学放射学和生物医学成像中心 Weiner 教授主持的北美地区阿尔茨海默病研究^[2]。据流行病学调查资料显示,阿尔茨海默病位居美国死因第 6 位,在 85 岁以上人群中阿尔茨海默病发病率已逾 50%,目前约 540 万美国人口发病,至本世纪中期这一数字将增长 3 倍^[3]。通过多年的研究,有两项结果值得关注^[4]:其一是,导致阿尔茨海默病发病的神经生物学改变在临床症状出现前 15 年即已开始,或自阿尔茨海默病发病到临床症状出现的时间长达 15 年;其二是,如果临床诊断为阿尔茨海默病痴呆,其中枢神经系统损害已不可逆,治疗效果不明显。上述研究结果促使我们尽早发现阿尔茨海默病高危人群、尽早进行临床干预,以延缓病程进展、改善患者预后。

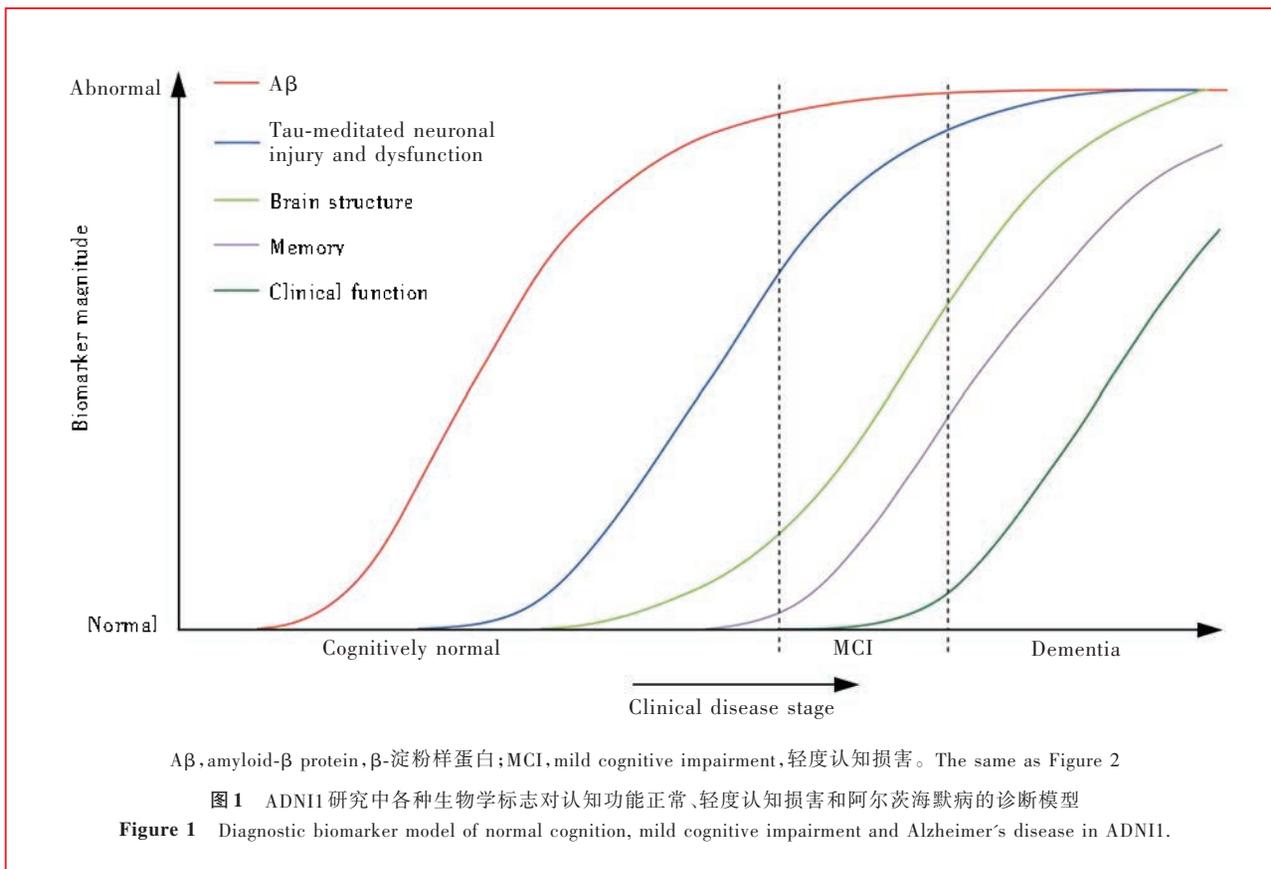
ADNI 为阿尔茨海默病多中心、跨学科纵向研究,学科类别包括神经内科、神经影像学、分子生物学、遗传学、神经病理学、信息科学、生物统计学等。由各学科的主要研究人员(PI)负责组织和协调各自中心(core)的科研工作,在这些中心之上的机构,即是 Weiner 教授负责的管理与执行委员会,以及与之平行的专家咨询委员会和资助该项研究的大企业或大公司的科学咨询委员会。当然,所有部门均接受美国国家老龄化研究所(NIA)的指导^[5]。在正式开始研究前的数年准备阶段中,ADNI 建立了跨学科、多中心纵向研究所必需的标准化操作流程(SOP),从而为该项研究在全世界范围内推广奠定了基础。

ADNI 的最初目标为:发现更敏感和精确的诊断方法,更早期检出阿尔茨海默病高危人群,通过生物学标志物标记其病程进展。为此,该项研究收集和分析了数千项神经影像学数据、基因图谱、血液和脑脊液标志物。神经影像学数据包括 MRI 和 PET,其中 MRI 主要反映脑结构的变化,PET 包括反映脑组织葡萄糖代谢的¹⁸F-FDG PET 和 β -淀粉样蛋白(A β)沉积的¹⁸F-Florbetapir PET。基因图谱主要用于检测与阿尔茨海默病发病密切相关的载脂蛋白 E(ApoE)基因。血液和脑脊液生物学标志物主要包括 A β 和 tau 蛋白。

ADNI1 研究于 2010 年 10 月 1 日由美国和加拿大 57 所研究中心共同完成,共纳入 229 例正常对照者(观察时间点:0、6、12、24 和 36 个月)、398 例遗忘型轻度认知损害(aMCI)患者(观察时间点:0、6、12、18、24 和 36 个月)和 192 例阿尔茨海默病患者(观察时间点:0、6、12 和 24 个月);经随访发现,正常对照组受试者向遗忘型轻度认知损害的转化率在入组第 1 年约为 1.40%、第 2 年为 2.40%、第 3 年为零,遗忘型轻度认知损害患者向阿尔茨海默病的转化率在入组第 1 年时为 16%、第 2 年为 23.90%、第 3 年为 9.10%^[6]。ADNI1 阶段研究的标志性成果,是通过随访研究成功地获得了从认知功能正常到轻度认知损害再到阿尔茨海默病的诊断模型^[7],重点阐述了 A β 、tau 蛋白介导的神经元损伤、脑结构改变。对早期阿尔茨海默病病理变化的探测显示,其中 A β 表达水平检测源自脑脊液 A β ₁₋₄₂ 或淀粉样蛋白 PET 显像、tau 蛋白介导的神经元损伤反映在脑脊液 tau 蛋白水平或¹⁸F-FDG PET 显像,脑结构改变由 MRI 获得,其中以 A β 显像最敏感(图 1)。

ADNI1 阶段结束后,在美国国立卫生研究院(NIH)Go 基金(Grand Opportunities)资助下,ADNI 又继续进行了两年的研究。不仅对 ADNI1 阶段入组的受试者进行了纵向随访,而且招募了新的受试者,如早期轻度认知损害患者。此类患者亦是 ADNI1 的研究结果之一,在 ADNI1 阶段,对轻度认知损害概念和异质性进行了具体阐述,尤其是通过量化指标来区分早期和晚期轻度认知损害,将阿尔茨海默病研究又推进了一步。

基于标准化操作流程,ADNI 建立了合作研究和数据共享平台,以保证科学家们能够在全世界范围内开展合作研究,进一步推动了全球阿尔茨海默病神经影像学计划(WW-ADNI)的成立。WW-ADNI 研究对象包括正常对照、早期轻度认知损害、晚期轻度认知损害和阿尔茨海默病受试者。WW-ADNI 研究通过在全球建立更多的“中心”,促进阿尔茨海默病多中心随访研究的开展,力争获得适用于全球范围的导致阿尔茨海默病的脑结构变化图谱。目前,业已加入 WW-ADNI 研究的国家和地区包括北美洲的美国和加拿大、部分欧洲国家、澳大利亚、日本、韩国、中国大陆和台湾地区、阿根廷,最近印度、巴西等国家也表达了参加 WW-ADNI 的意愿。可以这样说,WW-ADNI 是真正意义上的全球性合作研究,随着以美国政府为先导的针对阿尔茨海默病的

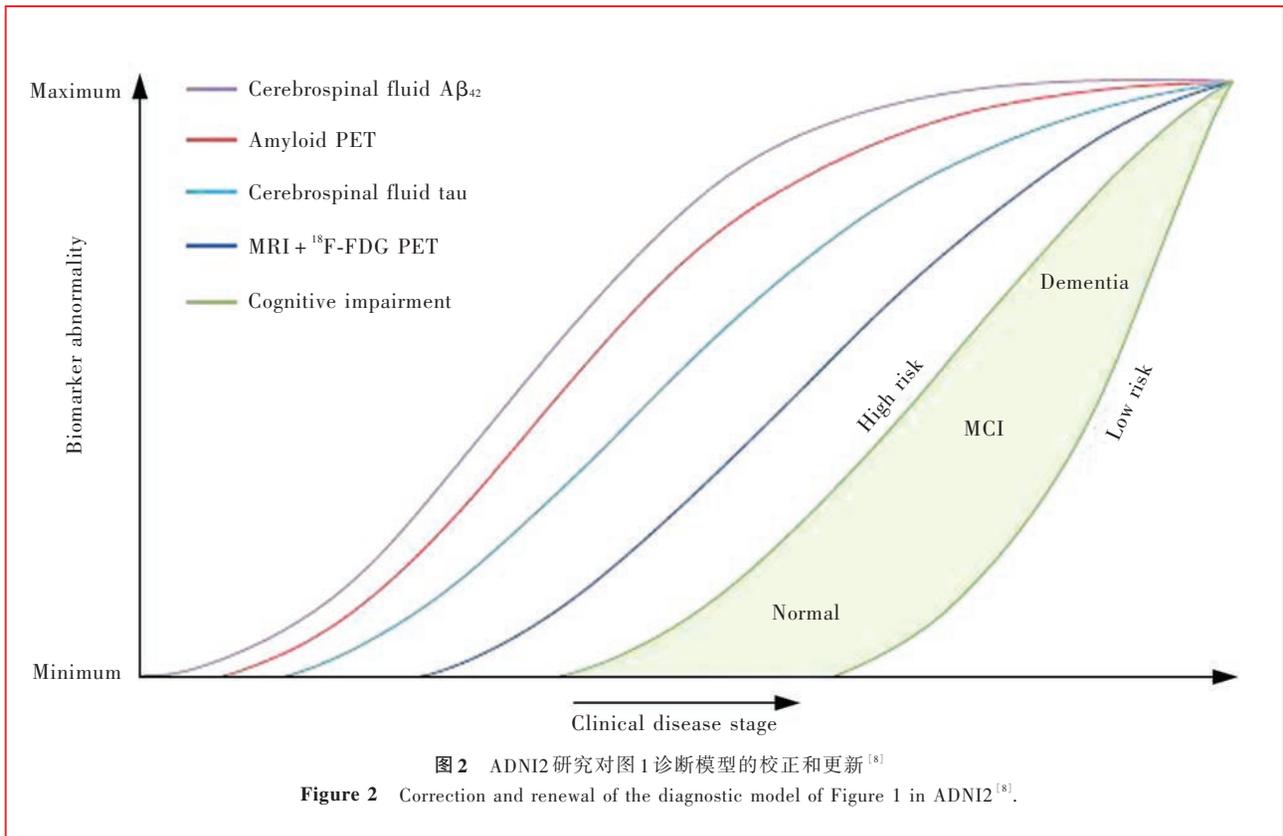


国家计划 (National Plan to Address Alzheimer's Disease) 的建立, 该项研究将得到更多国家和地区政府的支持。

ADNI2 是 ADNI 研究的第 3 阶段, 新纳入的对象包括 150 例正常对照者、250 例轻度认知损害患者 (早期 100 例、晚期 150 例) 和 150 例阿尔茨海默病患者。ADNI2 研究继续随访 ADNI1 和 ADNIGO 阶段入组的受试者, 除个别研究方法略有不同外, ADNI1 和 ADNI2 阶段的标准化操作流程基本相似。但其中有两项内容作了较大改进: 通过腰椎穿刺获得脑脊液的比例达到 100%, 淀粉样蛋白 PET 显像已不单纯局限于 AV-45, 匹兹堡复合物 B (PIB) 也被纳入检查范畴。今后, 还会有更多的生物学标志尝试用于阿尔茨海默病的早期诊断, 例如正在试验阶段的 tau 蛋白 PET 显像。随着研究的进展, 2013 年美国阿尔茨海默病学会国际会议 (AAIC2013) 报告显示, 对自觉记忆力损害 (subjective memory complaints) 人群的研究已在多所医疗中心开展。ADNI2 研究以 ADNI1 和 ADNIGO 阶段的工作为基础, 并对以前获得的结果进行校正和更新 (图 2) [8]。

从 2004 年至今, ADNI 以其大样本和纵向研究

模式两项优势, 大大推动了阿尔茨海默病的研究, 并取得了重大进展, 今后的研究成果将有助于临床有效治疗阿尔茨海默病。ADNI 研究已取得的成果包括: (1) 发展了早期检测阿尔茨海默病的方法, 如脑脊液生物学标志物 ($A\beta_{1-42}$ 和 tau 蛋白)、淀粉样蛋白 PET 显像 (在极轻症状或无症状受试者中发现阿尔茨海默病的病理改变), 这些标志均被推荐为阿尔茨海默病临床前期的诊断方法。(2) 在多所医疗中心建立了临床、MRI、PET 和脑脊液联合的标准检查方案。(3) 验证了多中心开展淀粉样蛋白 PET 显像的可行性和应用价值, 对早期阿尔茨海默病的临床度量 and 早期诊断具有重要意义。(4) 获得了一些未曾预料到的观察结果, 如在部分正常受试者脑组织中发现 $A\beta$ 沉积, 可能是阿尔茨海默病病理改变相关认知损害和痴呆的高危因素。(5) 获得了一些新发现, 例如, 哪部分海马结构异常更易进展为阿尔茨海默病? 将有助于检测疾病进展和判断潜在治疗效果。(6) 促进了全球范围内学校、政府和工业机构研究者在阿尔茨海默病研究领域的合作, 创建了数据开放平台, 目前有数千人正在应用 ADNI 数据, 发表了逾 350 篇相关论文。(7) 通过在亚洲、欧洲和大



洋洲建立类似 ADNI 的区域机构,大力推动了阿尔茨海默病研究的全球影响力。

鉴于我国庞大的人口基数和预期寿命的延长,阿尔茨海默病发病人群已成为不可回避的议题,由此带来的与发达国家相似的发病率也迫在眉睫,解决这一问题需要全国临床医师、科研工作者和政府的共同思考和努力。值得一提的是,依托国际老年痴呆协会(ADI)中国委员会(ADI-China),以北京老年痴呆防治协会(BAAD)和首都医科大学宣武医院为主要研究单位建立起来的 C-ADNI 研究机构是 WW-ADNI 成员之一,C-ADNI 在汲取 ADNI 研究经验的基础上,根据中国大陆地区实际情况,开展了多中心、跨学科纵向研究,目前已与全球 ADNI2 研究同步开展。我们希望更多的医疗机构加入到这一研究团队中来,为我国阿尔茨海默病的防治工作贡献一份力量。

参 考 文 献

[1] Miller G. Alzheimer's biomarker initiative hits its stride. *Science*, 2009, 326:386-389.
 [2] Mueller SG, Weiner MW, Thal LJ, Petersen RC, Jack CR, Jagust W, Trojanowski JQ, Toga AW, Beckett L. Ways toward an early diagnosis in Alzheimer's disease: the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Alzheimers Dement*,

2005, 1:55-66.
 [3] Thies W, Bleiler L; Alzheimer's Association. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2013, 9:208-245.
 [4] Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, Beckett LA, Cairns NJ, Green RC, Harvey D, Jack CR, Jagust W, Liu E, Morris JC, Petersen RC, Saykin AJ, Schmidt ME, Shaw L, Shen L, Siuciak JA, Soares H, Toga AW, Trojanowski JQ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement*, 2013, 9:E111-194.
 [5] Weiner MW, Aisen PS, Jack CR Jr, Jagust WJ, Trojanowski JQ, Shaw L, Saykin AJ, Morris JC, Cairns N, Beckett LA, Toga A, Green R, Walter S, Soares H, Snyder P, Siemers E, Potter W, Cole PE, Schmidt M; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative: progress report and future plans. *Alzheimers Dement*, 2010, 6:202-211.
 [6] Aisen PS, Petersen RC, Donohue MC, Gamst A, Raman R, Thomas RG, Walter S, Trojanowski JQ, Shaw LM, Beckett LA, Jack CR Jr, Jagust W, Toga AW, Saykin AJ, Morris JC, Green RC, Weiner MW; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Clinical core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: progress and plans. *Alzheimers Dement*, 2010, 6:239-246.
 [7] Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 2010, 9:119-128.
 [8] Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*, 2013, 12:207-216.

(收稿日期:2014-01-14)