

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2024.03.021

引用格式:潘 翩,鲁 际.基于深度学习的磁共振成像在阿尔茨海默病诊断中的应用[J].巴楚医学,2024,7(3):118-124.

基于深度学习的磁共振成像在阿尔茨海默病诊断中的应用

潘 翩 鲁 际

(三峡大学第一临床医学院[宜昌市中心人民医院]放射科,湖北宜昌 443003)

摘要: 阿尔兹海默症(AD)作为一种神经退行性疾病,早期阶段往往无明显症状,而当临床症状显现时,病情多已发展至中度或重度,导致患者完全依赖照护者,为护理工作带来极大挑战。因此,AD的早期临床诊断和分期诊断对于患者治疗至关重要。尽管当前已有磁共振成像(MRI)、正电子发射计算机断层显像(PET)等多种影像学技术应用于AD的诊断,但单一影像模态的诊断能力仍有局限。深度学习(DL),作为人工智能的一个重要分支,具备在没有人干预的情况下,通过神经网络直接从图像中学习和提取特征的能力。近年来,学者们提出了结合MRI、PET等医学影像技术的DL算法,以预测AD的疾病进程。本文首先介绍了深度学习算法的基本概念及其类型,随后详细总结了DL算法与MRI、PET相结合在AD早期诊断与临床分期中展现出巨大潜力,不仅提高了诊断效率,还提升了诊断准确率。最后,本文还预测了未来DL在AD诊断中的发展趋势,并对该领域未来的研究重点进行了概述。

关键词: 阿尔兹海默症; 磁共振成像; 人工智能; 深度学习; 正电子发射计算机断层显像
中图分类号: R445 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-6113(2024)03-0118-07

Application of Imaging-Based Deep Learning in the Diagnosis of Alzheimer's Disease

Pan Pian Lu Ji

(Department of Radiology, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, China)

Abstract Alzheimer's disease (AD), as a neurodegenerative disease, often has no obvious symptoms in its early stage. However, when clinical symptoms appear, the disease has often progressed to moderate or severe stages, leading to complete dependence on caregivers and posing great challenges to nursing work. Therefore, early clinical diagnosis and staging diagnosis of AD are crucial for patient treatment. Although various imaging techniques such as magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) have been applied to the diagnosis of AD, the diagnostic ability of a single imaging modality still has limitations. Deep learning (DL), as an important branch of artificial intelligence, has the ability to learn and extract features directly from images through neural networks without human intervention. In recent years, scholars have proposed DL algorithms combined with medical imaging technologies such as MRI and PET to predict the disease progression of AD. This article first introduces the basic concepts and types of deep learning algorithms, and then summarizes in detail the great potential of DL algorithms combined with MRI and PET in the early diagnosis and clinical staging of AD, which not only improves diagnostic efficiency but also enhances diagnostic accuracy. Finally, this article predicts the future development trend of DL in AD

基金项目:北京医学奖励基金会基金项目(No:YXJL-2023-0227-0092);湖北省自然科学基金项目(No:2012FFB06303)

作者简介:潘 翩,女,硕士在读,研究方向为中枢神经系统疾病的早期放射诊断。E-mail: 18671102926@163.com

通信作者:鲁 际,男,硕士,主任医师,主要从事中枢神经系统的诊疗和研究。E-mail: 15926951408@163.com

diagnosis and outlines the research priorities in this field in the future.

Keywords Alzheimer's disease (AD); magnetic resonance imaging (MRI); artificial intelligence; deep learning (DL); positron emission tomography (PET)

阿尔兹海默症(Alzheimer's Disease, AD)是一种逐渐进展且无法逆转的神经退行性疾病,也是痴呆症中最常见的类型^[1]。炎症在AD的形成中扮演关键角色,与神经退行性病变和神经元损伤紧密相关^[2]。据统计数据显示^[3],AD占据了所有痴呆患者的60%~80%,影响着全球约5 000万患者。因此,早期识别和了解AD的疾病进程,对于减少人力与物力的消耗,并促进患者治疗具有重要意义。

临床常采用磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)等影像学技术来诊断AD。其中,海马体体积的减小是AD早期最常见的影像学表现之一^[4]。随着病情的逐渐加重,以侧脑室为主的脑室系统会相对扩大^[5]。此外,AD患者的大脑皮层,特别是额叶和颞叶区域,会出现明显的萎缩现象,表现为皮层厚度的减少,这些特征在MRI图像上均易于观察^[6]。AD的主要病理特征包括 β -淀粉样蛋白在细胞外的异常聚集和由Tau蛋白在细胞内形成的神经元纤维缠结的逐渐积累^[7]。而PET作为一种功能成像技术,能够提供关于大脑代谢活动和病理改变的重要信息,因此能够识别出早期AD患者大脑中的 β -淀粉样蛋白沉积及Tau蛋白异常^[8]。

深度学习(deep learning, DL)作为人工智能领域的重要组成部分,具备高效分析复杂、高维数据的能力^[9]。近年来,医学影像学技术结合DL在AD的早期诊断、阶段分期等临床应用中取得了显著成效。例如,DL模型能够精准识别图像中的异常部分,有效检测影像中的异常结构和病灶;部分先进的DL模型还能对影像图像进行细致分类,准确区分不同病灶类型,从而极大地提升了临床诊断的准确性和效率^[10]。从最初的计算机视觉领域,DL现已广泛应用于医学成像领域,并在其中展现出巨大的潜力和前景^[11]。

本文综述了多种DL算法在AD患者影像学图像分析中的应用,旨在借助人工智能技术提高临床诊断的效率与准确性,以期对相关领域的研究和临床实践提供参考。

1 深度学习的基本原理与常见算法

1.1 深度学习的概述

DL技术借鉴了人类大脑感知和组织信息的方

式,通过构建多层次的神经网络架构,逐步提取数据中的抽象特征。在海量数据的驱动下,这些网络参数得以训练,使网络能够自主学习并揭示数据中的内在规律和特征。基于数据输入,该技术能够自主决策,并通过多层神经网络对原始数据进行精准的特征提取和筛选^[12]。正是由于其独特的运作机制,这项技术被赋予了“深度学习”之名。

1.2 深度学习的常见算法及原理

DL常见的三种算法包括:卷积神经网络(convolutional neural networks, CNN)、循环神经网络(recurrent neural network, RNN)、以及生成对抗网络(generative adversarial network, GAN)^[13]。

CNN由输入层、卷积层、池化层、全连接层和输出层构成。卷积层负责特征提取,池化层则进行特征选择和信息过滤,而全连接层则对高阶特性进行非线性组合,从而得出最终输出。因此,CNN在处理医学图像数据时备受青睐,特别是在图像分类、分割和增强等任务中表现出色^[4]。例如,吴慧芳等^[14]的研究表明,相较于传统的原始重建法降低MRI图像噪声,采用DL技术重建图像能有效减少伪影,显著提升图像质量。这使得DL在脑部成像数据(如MRI或PET扫描图像)中的应用尤为关键,有助于识别与AD相关的脑部结构变化,进而支持AD的早期诊断和其进展的监测。

RNN擅长处理序列数据,并能够维护序列之间的时间关系^[15]。因此,将RNN与CNN结合使用,可以充分利用多时间点的结构性MRI数据。通过CNN学习空间特征后,再利用RNN提取时间序列特征进行分类,从而实现认知正常(cognitive normal, CN)对照组、轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)及AD之间的有效区分^[16]。

GAN模型框架由生成模型(G)和判别模型(D)两大模块组成。G能够生成逼真的样本,而D则具备卓越的特征提取能力。两者在相互博弈中不断学习并产生输出^[17]。GAN模型在增强脑成像数据集方面表现突出,通过生成更多训练样本来提升模型的泛化能力和诊断准确率^[18]。此外,该模型还能模拟基因表达以捕获病理通路级联,进而识别AD的早期生物标志物,实现对AD进展的监测^[19]。

这三种算法均具备在临床工作中应用的潜力,能够揭示某些隐匿疾病的发生与发展。近年来,包括

CNN 在内的 DL 模型不断优化,并在区分正常认知者和 AD 患者方面取得了显著成果,特别是在 MRI 影像数据上展现出了高精度诊断 AD 的能力。这充分证明了 DL 在早期检测和识别 CN、MCI 和 AD 患者方面的巨大潜力^[20]。通过结合 MRI 影像数据与单核苷酸多态性,DL 模型能够进一步提高 AD 分期预测的准确性。这种多模态融合策略显著提升了诊断的精确度,凸显了 DL 在处理和复杂医疗数据方面的优势^[21]。结合 MRI、PET 的 DL 模型自动化诊断方法已经能够达到与医疗专家相媲美的诊断水平,甚至在某些特定条件下展现出更高的诊断一致性。这种自动化模型不仅提高了诊断效率,还有效减少了医疗资源的浪费^[22]。

2 与 MRI/PET 相结合的深度学习在阿尔兹海默症诊断中的应用

2.1 CNN 模型在 AD 中的运用

2.1.1 使用 CNN 模型对 AD 患者进行早期诊断

早期 AD 的关键影像学特征主要包括额颞叶区域的显著萎缩以及皮层厚度的明显降低。Pan 等^[23]所开发的 CNN 模型,成功地从 AD 患者的 MRI 图像中提取了发生萎缩的关键脑区。据其实验结果,在研究的 167 名 AD 受试者中,高达 90.42% 的患者大脑特定区域显示出潜在的退化迹象。因此,通过 MRI 图像对 AD 期间大脑细微结构变化的精确检查,为 AD 的早期诊断提供了可行途径。Huang 等^[24]进一步提出了一种基于体素形态学测量 (voxel-based morphometry, VBM) 的 CNN 模型。该模型在利用 CNN 技术识别 AD 关键脑区的同时,结合 VBM 分析,深入评估了神经退行性疾病中大脑区域的结构变化。此模型从 MRI 图像中准确提取特征,有效区分了正常老化和 MCI。模型在识别 MCI 患者方面的准确性、敏感性和特异性分别达到 80.9%、88.9% 和 75%,其曲线下面积 (area under the curve, AUC) 高达 0.891。

然而,由于临床医师对影像学结果的解读具有一定的主观性,且早期 AD 的影像学改变相对细微,单纯依赖 MRI 图像进行早期预测仍面临挑战。为此,Suh 等^[25]开发并验证了一种基于深度学习的脑自动分割和分类算法。此 CNN 模型仅需 20 秒即可完成 MR 图像的快速分割和分类,在区分 AD 和 MCI 方面表现出色,其 AUC 值在 0.758~0.825,敏感性和特异性分别为 68% 和 70%。

Fathi 等^[26]则通过集成多个 DL 模型,利用模型在测试集上的准确率作为权重,结合各模型输出的概率值来确定最终分类,显著提高了分类的准确性,并优化了模型对 CN 和 AD 的判别能力,最终准确率达到 93.88%。Mahmud 等^[27]则结合预训练的 CNN 模型,构建了两个集成模型 (Ensemble-1 和 Ensemble-2),并应用可解释 AI 技术识别出对诊断结果具有重要影响的脑区。这两个集成模型的准确率均高达 96%。

上述 CNN 模型已充分展示了从医学图像中学习分层空间特征的强大能力,并在临床工作中快速筛查 AD 的可能性。然而,将这些模型直接应用于静息态功能磁共振成像仍面临一定挑战。为此,Kam 等^[28]提出了一种新型 CNN 框架,该框架能够同时从脑功能网络 (brain functional network, BFN) 中学习嵌入式特征,并基于多个配对的静态和动态 BFN 的深度学习框架,学习静态和动态 BFN 的深度嵌入空间模式,用于早期 AD 的识别。相较于传统方法,此模型在诊断性能上提升了近 10%。

除了影像学表现的变化外,早期 AD 还伴随着 β -淀粉样蛋白沉积及 Tau 蛋白异常等无法在 MRI 图像上直接识别的病理改变。基于此,Jo 等^[29]开发了一个针对 tau PET 图像中 tau 沉积形态表型的 CNN 模型,用于早期 AD 的诊断。该模型首先在 tau PET 图像中生成热图,实现 tau PET 图像的可视化,并提取出对 AD 分类贡献最大的脑区。再利用 CNN 识别 tau PET 图像中的 tau 沉积形态学表型,以区分 CN 和 AD 患者,其平均准确率高达 90.8%。Castellano 等^[30]则提出了一种结合 MRI 及 PET 影像的多模态深度学习模型,通过设计使用不同维度数据的 3D CNN 网络,并利用转移学习技术,显著提高了模型在处理 MRI 与 PET 数据时的效率。该模型的准确率和敏感性分别达到 95% 和 96.66%。

Ahila 等^[31]设计了一种基于 CNN 的新型增强型计算机辅助设计 (computer-aided design, CAD) 系统,该系统能够利用 18FDG-PET 图像区分正常对照和 AD 患者。该系统无需复杂的分割算法,直接由 CAD 将图像分解成多个二维切片进行特征提取,充分利用了整个大脑图像而非仅关注感兴趣的区域。该系统性能卓越,准确率、灵敏度和特异性分别高达 96%、96% 和 94%。

Wang 等^[32]为提高早期 AD 的诊断准确率,将病理学改变与影像学图像相结合,提出了将 MRI 的脑结构数据与额顶叶的代谢水平相结合的建模方法。他们首先使用多图谱脑分割技术提取了 279 个脑区

数据和额颞叶感兴趣区的 12 种代谢物水平,再利用叠置自编码器神经网络对 AD 和 CN 进行分类。研究结果显示,将 MRI 数据与顶叶区的代谢物水平相结合,诊断准确率从 96% 提升至 98%,AUC 值也从 0.97 增加到 0.99,为早期 AD 的诊断提供了新的有效途径。

2.1.2 使用 CNN 模型对 AD 的临床阶段进行分类

AD 可分为以下几个阶段,患者不出现临床症状的阶段称为 CN,第二阶段患者会出现显著记忆问题主观记忆障碍 (subjective memory complaints, SMC),第三阶段为早期轻度认知障碍 (early mild cognitive impairment, EMCI),第四阶段则为 MCI^[33]。Mora-Rubio 等^[34]结合了多种 DL 方法,对 MRI 图像进行 AD 不同阶段分类。他们首先利用 FreeSurfer 软件进行图像预处理,然后通过 EfficientNet、DenseNet、Siamese network 和视觉变换器等 DL 框架,对阿尔茨海默病 (AD) 的不同阶段进行了精确分类。其中,MCI 与 CN 的分类准确率高达 66%,而 AD 与 CN 的分类准确率更是提升至 89%。

Liu 等^[20]则提出了一种基于三维深度 CNN 模型的新方法,该方法直接利用 MRI 图像来区分轻度 AD、MCI 和 CN,并取得了 0.851 的 AUC 值。进一步地,Liu 等^[35]构建了一个多任务深度 CNN 模型,该模型不仅能够联合学习海马分割和疾病分类,还能将分割结果输入到模型中的卷积网络中,从而实现了对 AD 临床阶段的精确分类。该模型不仅兼容 MRI 图像,还实现了海马区段的自动划分,对 AD 与正常认知者的分类准确率高达 88.9%,AUC 值为 0.925。

El-Assy 等^[36]提出了一种创新的 CNN 架构,该架构融合了两种不同结构,并在分类层进行了融合。这种融合方法能够从 MRI 数据中提取更为丰富的特征,使模型从简单的二分类扩展到了复杂的五分类,并将准确率从 95% 提升至 99.3%。Sener 等^[37]则综合了 EfficientNetB0、DenseNet121 和 AlexNet 等 DL 模型,通过一对一及一对多的分类策略显著提升了 DL 模型对 AD 不同阶段的区分能力。其中,EfficientNetB0 在一对一策略中 (CN vs AD) 达到了 98.94% 的准确率,而 AlexNet 模型在一对多策略中 (AD vs CN/MCI) 则达到了 99.58% 的准确率。

ResNet 是一种结合了 CNN 与残差学习的模型,其包含 49 个卷积层和 1 个全连接层。这种结合方法不仅加深了网络深度,还提高了分类的精确率。AlSaeed 等^[38]基于 ResNet50 构建了一个预训练 CNN 深度学习模型。该模型首先收集 MRI 数据,然后使用 ResNet50 进行特征提取,并将这些特征用于

后续的分类阶段。此模型的准确率范围在 85.7%~99%,显著优于其他模型,且无需临床医师参与特征提取,实现了自动化。

除了依赖 AD 患者相关区域的脑萎缩及皮层厚度减少等图像数据来训练模型外,Park 等^[39]的 DL 框架还融入了 18F-flortaucipir 显像剂进行的 PET 数据,以识别 tau 沉积的表型,进而实现病理方面的分期诊断。该 DL 框架揭示的 tau 沉积区域与 Braak 分期确定的神经退行性和认知衰退区域高度相似,能够准确反映 AD 的临床阶段,其 AUC 值为 0.976,准确率为 92.3%,精确率为 92.9%。

Tajammal 等^[33]提出了一种集成了多种方法的 CNN 模型,该模型对 AD 的临床分期进行了详尽的分类,包括 AD/CN、AD/MCI、CN/MCI、CN/SMC 和 CN/EMCI 等。这种模型不仅使 AD 的临床分期结果更为精确,还使分期准确率提升至 98%。

相比之下,Venugopalan 等^[21]的模型不仅结合了 MRI 图像数据,还纳入了患者的单核苷酸多态性等实验室数据。而 Qiu 等^[40]的模型则进一步将 MRI 图像与病史、神经心理测试及功能评估等临床信息进行融合,通过堆叠去噪自编码器提取特征,并利用 CNN 模型对成像数据进行处理,从而实现了对 AD 临床分期的连续、多步骤诊断。这种融合了 MRI 图像的多模态模型与 CNN 相结合的方法不仅提高了诊断效率,还显著提升了准确率,其模型的准确性甚至达到了神经科医生的水平。最后,Wang 等^[41]的模型不仅利用 MRI T1 加权图像及其他临床信息实现了 AD 的早期诊断,还通过 AI 模型预测输出的认知衰退预测作为分层随机化的依据,有效减少了临床试验中的分配偏差近 22%,并将训练所需的必要样本量减少了近 37%。

2.2 RNN 模型在 AD 中的运用

随着时间的推移,AD 逐渐进展,而 RNN 正是为了处理时间序列数据而设计的。因此,结合多时间点的影像学图像数据或其他临床数据,与 RNN 相结合,能够更有效地捕捉或预测 MRI 向 AD 转变的关键时间点。

AD 的一个显著临床表现是认知能力的下降,这通常可以通过神经心理学测试来识别。Mukherji 等^[42]就利用 RNN 模型来预测患者的神经心理学测试结果,从而预测他们未来的认知状态。结果显示,预测的认知状态与实际测试结果的匹配度极高。Al Olaimat 等^[43]提出了两种基于患者就诊信息的 RNN 模型,这些模型不仅能预测患者下次就诊时患 AD 的概率,还能预测未来多次就诊时从 MCI 向 AD 的转

变。通过这种方式,它们能在 MRI 向 AD 转变的关键时间点实现 AD 的早期诊断。

综上所述,RNN 模型主要通过分析神经心理学测试或患者就诊信息等临床数据来预测 AD 的进展。展望未来,我们或许可以尝试将这些临床数据与影像学图像数据相结合,以进一步提升模型预测的准确性。

2.3 GANs 模型在 AD 中的运用

Kang 等^[17]提出了一种基于生成对抗网络(generative adversarial networks, GANs)相结合的三轮学习策略。该模型通过 G 生成全脑 T1 加权的 MRI,并与 D 进行持续的博弈学习,以此促进两个网络对未标记 MRI 成像数据统计分布的深刻理解。在第一轮中,模型利用 MRI 数据训练三维深度卷积生成对抗网络,学习 MRI 的共同特征。接着,在第二轮中,D 进一步学习了区分 AD 与 CN 的更具体特征。最后,基于前两轮的学习成果,模型在第三轮中实现了 AD 的诊断,其在区分 AD 与 CN 的准确率高达 92.8%。Shi 等^[44]则提出了将 GANs 与自编码器结合的方法。该方法首先接收单个 MRI 图像作为输入,并输出原始输入图像与重建图像之间的残差图像,即反映了个体的萎缩模式。鉴于萎缩模式与整体认知功能和认知严重程度的关联性,此模型在预测 AD 临床阶段方面展现了一定潜力,其 AUC 值达到了 0.867。

由此可见,当前 GANs 模型主要通过深度分析大量 MRI 图像中的大脑萎缩模式,来达成诊断早期 AD 或评估认知障碍严重程度的目标。展望未来,研究可能会进一步探索如何运用 GANs 有效融合和整合多种数据类型(如影像数据、生物标志物和临床数据),以期提高 AD 预测和诊断的准确性。

3 小结与展望

本文针对深度学习算法在 AD 的诊断、分期及鉴别诊断中的应用,进行了详尽的文献综述,特别关注了 CNN、RNN、GAN 等深度学习技术在 AD 临床领域的应用。这些深度学习技术与 MRI、PET 等医学影像学技术相结合,在 AD 诊断中展现出了较高的准确率和灵敏度。值得注意的是,尽管有部分患者被初步误判为 AD 的 MCI,但随着时间的推移,这部分患者的病情发展为 AD 的速度往往更快,这一发现有助于我们识别出进展更快的高风险 MCI 亚组^[20]。此外,深度学习模型与体素形态学的结合使用,不局限于大脑某一特定区域的结构变化分析,避免了人为描

绘感兴趣区域时可能产生的主观差异,从而能够客观、全面、可视化地评估早期 AD 患者整个大脑的细微解剖变化^[24]。

然而,研究样本偏少是模型开发中普遍面临的挑战。深度学习模型的性能在很大程度上依赖于大量高质量的训练数据。在 AD 研究中,获取包含广泛患者信息的大规模数据集往往具有挑战性,这不仅限制了模型的泛化能力和准确性^[45],还可能因样本数量不足而减慢神经网络的收敛速度,导致过拟合和泛化能力降低^[44]。此外,医疗领域的数据通常涉及患者隐私,受到严格的法律和伦理限制^[40]。尽管将迁移学习与 GAN 结合的三轮学习策略能在一定程度上解决训练样本量不足导致的过拟合问题,但增加研究样本量仍然是必要的^[17]。

此外,尽管 DL 在特定数据集上可能表现出色,但当测试数据与训练数据在统计特性上存在显著差异时,这些模型在未学习过的数据上的表现可能会下降^[46]。特别是在处理 MRI、PET 等多模态模型时,由于不同模态中的特征信息可能在不同位置有所不同,应用统一的 CNN 框架并不总是能准确提取所有必要特征^[47]。

在临床上,MCI 患者的识别与分类同样面临挑战。当 MCI 患者被发现并纳入研究时,他们往往已处于疾病晚期,这使得精确区分早期和晚期 MCI 的发病及疾病进展变得十分困难。此外,痴呆的病因复杂多样,当 AD 与其他导致痴呆的疾病同时存在时,DL 模型的诊断可能会趋于单一化。

综上所述,DL 在 AD 早期诊断与临床分类中的应用展现出巨大潜力,但也存在不容忽视的不足之处。这些不足主要包括数据的多样性与可用性问题、模型的泛化能力以及解释性问题。未来的研究可着重于提高样本量、优化对混合型痴呆的识别能力,并将深度学习模型与临床症状、临床测评结果相结合,以提高诊断的准确度和分期精度。

参考文献:

- [1] McManus R M, Latz E. NLRP3 inflammasome signaling in Alzheimer's disease [J]. *Neuropharmacology*, 2024, 252: 109941.
- [2] Twarowski B, Herbet M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease-pathomechanism, diagnosis and treatment: a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6518.
- [3] 2023 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2023, 19(4): 1598-1695.

- [4] Chen X X, Wang X M, Zhang K, et al. Recent advances and clinical applications of deep learning in medical image analysis [J]. *Med Image Anal*, 2022, 79: 102444.
- [5] Pasnoori N, Flores-Garcia T, Barkana B D. Histogram-based features track Alzheimer's progression in brain MRI[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 257.
- [6] Zhou X, Qiu S R, Joshi P S, et al. Enhancing magnetic resonance imaging-driven Alzheimer's disease classification performance using generative adversarial learning [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 60.
- [7] Ye J W, Wan H L, Chen S H, et al. Targeting tau in Alzheimer's disease: from mechanisms to clinical therapy[J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(7): 1489-1498.
- [8] Ward J, Ly M, Raji C A. Brain PET imaging: frontotemporal dementia[J]. *PET Clin*, 2023, 18(1): 123-133.
- [9] Matinyan S, Filipcik P, Abrahams J P. Deep learning applications in protein crystallography[J]. *Acta Crystallogr A Found Adv*, 2024, 80(Pt 1): 1-17.
- [10] Wang Y N, Tiisaba L, Jacobs S, et al. Unsupervised and quantitative intestinal ischemia detection using conditional adversarial network in multimodal optical imaging[J]. *J Med Imaging (Bellingham)*, 2022, 9(6): 064502.
- [11] Zaharchuk G, Gong E, Wintermark M, et al. Deep learning in neuroradiology[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39(10): 1776-1784.
- [12] 陈冲, 陈俊, 夏黎明. 人工智能促进医学影像临床应用与研究[J]. *放射学实践*, 2024, 39(1): 12-16.
- [13] 钱程一, 王远军. 基于深度学习的阿尔兹海默症影像学分类研究进展[J]. *波谱学杂志*, 2023, 40(2): 220-238.
- [14] 吴慧芳, 陈绪珠, 张明宇, 等. 基于深度学习重建技术的头部增强 T1WI 序列在垂体神经内分泌肿瘤病变成像中的应用[J]. *磁共振成像*, 2024, 15(4): 133-138.
- [15] Saleem T J, Zahra S R, Wu F, et al. Deep learning-based diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(5): 815.
- [16] Cui R X, Liu M H, Initiative A D N. RNN-based longitudinal analysis for diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Comput Med Imaging Graph*, 2019, 73: 1-10.
- [17] Kang W J, Lin L, Sun S, et al. Three-round learning strategy based on 3D deep convolutional GANs for Alzheimer's disease staging[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 5750.
- [18] Kazemina S, Baur C, Kuijper A, et al. GANs for medical image analysis[J]. *Artif Intell Med*, 2020, 109: 101938.
- [19] Park J, Kim H, Kim J, et al. A practical application of generative adversarial networks for RNA-seq analysis to predict the molecular progress of Alzheimer's disease [J]. *PLoS Comput Biol*, 2020, 16(7): e1008099.
- [20] Liu S, Masurkar A V, Rusinek H, et al. Generalizable deep learning model for early Alzheimer's disease detection from structural MRIs[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 17106.
- [21] Venugopalan J, Tong L, Hassanzadeh H R, et al. Multimodal deep learning models for early detection of Alzheimer's disease stage[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 3254.
- [22] Kim J S, Han J W, Bae J B, et al. Deep learning-based diagnosis of Alzheimer's disease using brain magnetic resonance images: an empirical study[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 18007.
- [23] Pan D, Zeng A, Yang B Y, et al. Deep learning for brain MRI confirms patterned pathological progression in Alzheimer's disease [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(6): e2204717.
- [24] Huang H D, Zheng S Q, Yang Z X, et al. Voxel-based morphometry and a deep learning model for the diagnosis of early Alzheimer's disease based on cerebral gray matter changes[J]. *Cereb Cortex*, 2023, 33(3): 754-763.
- [25] Suh C H, Shim W H, Kim S J, et al. Development and validation of a deep learning-based automatic brain segmentation and classification algorithm for alzheimer disease using 3D T1-weighted volumetric images [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2020, 41(12): 2227-2234.
- [26] Fathi S, Ahmadi A, Dehnad A, et al. A deep learning-based ensemble method for early diagnosis of Alzheimer's disease using MRI images [J]. *Neuroinformatics*, 2024, 22(1): 89-105.
- [27] Mahmud T, Barua K, Habiba S U, et al. An explainable AI paradigm for Alzheimer's diagnosis using deep transfer learning[J]. *Diagnostics*, 2024, 14(3): 345.
- [28] Kam T E, Zhang H, Jiao Z C, et al. Deep learning of static and dynamic brain functional networks for early MCI detection[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2020, 39(2): 478-487.
- [29] Jo T, Nho K, Risacher S L, et al. Deep learning detection of informative features in tau PET for Alzheimer's disease classification[J]. *BMC Bioinformatics*, 2020, 21(Suppl 21): 496.
- [30] Castellano G, Esposito A, Lella E, et al. Automated detection of Alzheimer's disease: a multi-modal approach with 3D MRI and amyloid PET[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 5210.
- [31] Ahila A, Poongodi M, Hamdi M, et al. Evaluation of

- neuro images for the diagnosis of Alzheimer's disease using deep learning neural network [J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 834032.
- [32] Wang H Q, Feng T Z, Zhao Z, et al. Classification of Alzheimer's disease based on deep learning of brain structural and metabolic data[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 927217.
- [33] Tajammal T, Khurshid S K, Jaleel A, et al. Deep learning-based ensembling technique to classify Alzheimer's disease stages using functional MRI[J]. *J Healthc Eng*, 2023, 2023: 6961346.
- [34] Mora-Rubio A, Bravo-Ortiz M A, Quinones Arredondo S, et al. Classification of Alzheimer's disease stages from magnetic resonance images using deep learning[J]. *PeerJ Comput Sci*, 2023, 9: e1490.
- [35] Liu M H, Li F, Yan H, et al. A multi-model deep convolutional neural network for automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease [J]. *Neuroimage*, 2020, 208: 116459.
- [36] El-Assy A M, Amer H M, Ibrahim H M, et al. A novel CNN architecture for accurate early detection and classification of Alzheimer's disease using MRI data[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 3463.
- [37] Sener B, Acici K, Sümer E. Categorization of Alzheimer's disease stages using deep learning approaches with McNemar's test [J]. *PeerJ Comput Sci*, 2024, 10: e1877.
- [38] AlSaeed D, Omar S F. Brain MRI analysis for Alzheimer's disease diagnosis using CNN-based feature extraction and machine learning[J]. *Sensors (Basel)*, 2022, 22(8): 2911.
- [39] Park S W, Yeo N Y, Kim Y, et al. Deep learning application for the classification of Alzheimer's disease using 18F-flortaucipir (AV-1451) tau positron emission tomography[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 8096.
- [40] Qiu S R, Miller M I, Joshi P S, et al. Multimodal deep learning for Alzheimer's disease dementia assessment [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3404.
- [41] Wang C H, Tachimori H, Yamaguchi H, et al. A multimodal deep learning approach for the prediction of cognitive decline and its effectiveness in clinical trials for Alzheimer's disease[J]. *Transl Psychiatry*, 2024, 14(1): 105.
- [42] Mukherji D, Mukherji M, Mukherji N, et al. Early detection of Alzheimer's disease using neuropsychological tests: a predict-diagnose approach using neural networks [J]. *Brain Inform*, 2022, 9(1): 23.
- [43] Al Olaimat M, Martinez J, Saeed F, et al. PPAD: a deep learning architecture to predict progression of Alzheimer's disease[J]. *Bioinformatics*, 2023, 39(39 Suppl 1): i149-i157.
- [44] Shi R, Sheng C, Jin S C, et al. Generative adversarial network constrained multiple loss autoencoder: a deep learning-based individual atrophy detection for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Hum Brain Mapp*, 2023, 44(3): 1129-1146.
- [45] Arya A D, Verma S S, Chakarabarti P, et al. A systematic review on machine learning and deep learning techniques in the effective diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Brain Inform*, 2023, 10(1): 17.
- [46] Jo T, Nho K, Saykin A J. Deep learning in Alzheimer's disease: diagnostic classification and prognostic prediction using neuroimaging data[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 220.
- [47] Dayarathna S, Islam K T, Uribe S, et al. Deep learning based synthesis of MRI, CT and PET: Review and analysis[J]. *Med Image Anal*, 2024, 92: 103046.

[收稿日期 2024-02-04]