基于MRI的人工智能技术在阿尔茨海默病中的应用进展及审批现状

曾祥卫[1] 王思伦[2] 郭嘉杰[1*] 王小良[1] 林卓立[1]

1 广东省药品监督管理局审评认证中心 （广东 广州 510080）
2 深圳市铱硙医疗科技有限公司 （广东 深圳 518057）

文章编号：1006-6586(2022)13-0001-09 中图分类号：TH782 文献标识码：A

内容提要： 阿尔茨海默病（Alzheimer's Disease，AD）发病率随着社会人口老龄化加剧呈上升趋势，给社会带来沉重公共卫生资源负担，《阿尔茨海默病创新药物临床试验中国专家共识》强调AD应着力于早期发现和预防，而临床现状是AD的诊断率低且漏诊率高。临床中对AD诊断首选的影像学检查方法是磁共振成像（Magnetic Resonance Imaging，MRI），而人工智能应用于影像诊断近年来一直是全球医疗器械业界的热点。为此着重回顾AD各模态MRI影像学表现和基于MRI的人工智能在AD辅助诊断的应用研究，以及国内外相关人工智能软件审批现状，以期为我国AD辅助诊断软件监管的完善带来参考。

关 键 词： 阿尔茨海默病 人工智能 审批监管

Application and Approvals of MRI-Based Artificial Intelligence Technology for the Detection of Alzheimer's Disease

ZENG Xiang-wei[1] WANG Si-lun[2] GUO Jia-jie[1*] WANG Xiao-liang[1] LIN Zhuo-li[1]

1 Center for Certification and Evaluation, Guangdong Food and Drug Administration (Guangdong Guangzhou 510080)
2 YIWEI Medical Technology Co., Ltd (Guangdong Shenzhen 518057)

Abstract: The aging of the social population is increasing, and the incidence of Alzheimer's disease (AD) is also rising, which brings a heavy burden of public health resources to the society. *The Consensus of Chinese Experts on Clinical Trials of Innovative Drugs for Alzheimer's disease* has already been published which emphasizes that AD should focus on early detection and prevention, while the clinical status of AD is that the diagnosis rate of AD is low and the rate of missed diagnosis is high. The preferred imaging method for AD diagnosis in clinical practice is MRI, and the application of artificial intelligence to imaging diagnosis has been a hot spot in the global medical device industry in recent years. Therefore, this paper focuses on reviewing the MRI imaging performance of various modalities of AD and the application research of MRI-based artificial intelligence in AD auxiliary diagnosis, including the approval state of relevant artificial intelligence software in the world, in order to bring reference for the improvement of supervision on Alzheimer's auxiliary diagnosis software.

Key words: Alzheimer's disease, artificial intelligence, regulatory approval

阿尔茨海默病（Alzheimer's Disease，AD）是最常见的痴呆类型，其发病占此类疾病的60%~80%[1,2]。β淀粉样蛋白（Amyloid β-Protein，Aβ）在神经细胞外聚集沉淀形成老年斑，以及τ蛋白过度磷酸化造成微管损伤和神经原纤维缠结是AD两个重要病理特征，此外还有沟回增宽、脑萎缩、神经元大量丢失和胶质增生、新皮质的神经元密度下降、颞叶的神经元丢失严重和炎症等[3]。药物临床试验共识定义AD是一个连续的临床生物学实体，包括从无症状及病理改变的正常状态到无症状有轻度病理改变的临床前期AD阶段，再到出现记忆力下降及中度AD病理改变及临床表现的痴呆阶段[3]。

《世界阿尔茨海默病报告2021》[2]指出，全世界有5500多万人患有AD及其他痴呆，而全球实际确诊的患者可能不到25%，预计到2030年AD及其他痴呆患者将达到7800万。宣武医院贾建平教授等[4]开展一项横断面研究显示，中国≥60岁老年人中，有1507万患有痴呆症，983万患有AD，392万患有血管性痴呆症，132万患有其他类型痴呆症。

贾建平教授等[5]联合调查结果显示，2015年我国痴呆患者人均费用19144.36美元，估计总花费为1677.4亿美元，其中间接费用占51.87%，非医疗直接花费占15.62%，直接医疗费用占32.51%。过去30年间，我国因AD导致死亡的顺位从1990年的第10位上升至2019年的第5位，已成为严重危害我国人群健康的重大疾病和社会问题[6]。

AD治疗策略从AD痴呆的治疗阶段前移至AD临床前期的预防已是专家共识。美国国立老化研究所和阿尔茨海默病协会（National Institute on Aging-Alzheimer's Association，NIA-AA）2011诊断指南提出对于AD病理生理标志物的筛

收稿日期： 2022-06-28

作者简介： 曾祥卫，广东省药品监督管理局审评认证中心主任，副主任药师；郭嘉杰，通信作者，高级工程师。

基金项目： 国家重点研发计划资助课题（课题名称：人工智能医学信息系统软件审评指导体系构建；课题编号：2019YFC0118801）。

查和干预将延缓其50%进程，把65岁人群患AD的风险从10.5%降到5.7%[7]。投资开发安全且有效的早期筛查、诊断、治疗和预防干预措施以减轻AD社会整体负担是合理的。

1.影像学检查是阿尔茨海默病诊断与鉴别的重要手段

1.1阿尔茨海默病发病机制

时至今日，已经提出了许多关于AD病因的理论，包括遗传学因素学说、Aβ学说、中枢胆碱能损伤学说、兴奋性氨基酸毒性学说、炎症与免疫机制学说、自由基与氧化应激学说、钙稳态失调学说、胰岛素相关糖代谢异常学说、脂质代谢异常学说。亦有诸多学者认为AD是一种多因素疾病[3,8]。但是，近年来以Aβ为靶点的治疗策略的反复失败已经动摇了Aβ瀑布学说这一主流观点，也有观点认为试验失败原因是针对了错误的疾病阶段[9-11]。此外最新的研究已经确定了在AD过程早期发生的血脑屏障破坏的明确证据[12-14]。另一项最新研究，颠覆了“先有细胞外淀粉样斑块形成，后有神经细胞死亡”的传统印象，提出“先有神经细胞死亡，后有细胞外淀粉样斑块出现”,认为AD是由于细胞内的溶酶体功能障碍而发展起来的[15]。

现存已批准的药物对AD的治疗仍然以改善临床症状为主，随着研究的深入，尽管现有AD发病机制理论可能进一步受到挑战，神经影像、脑脊液、血液标志物将仍然在纳入无临床症状或症状轻微受试者的临床试验中发挥关键作用[16,17]。

1.2阿尔茨海默病临床诊断标准中影像检查的重要性

1984年发布的AD诊断标准（NINCDS-ADRDA）[18]是第一个全球公认的AD诊断标准，其发布至今虽然已将近40年，但由于有大量关于此标准信度和效度的研究，它仍可用于日常诊疗活动及AD痴呆期的诊断[19-23]。NINCDS-ADRDA诊断中颅脑磁共振（Magnetic Resonance，MR）或计算机体层成像（Computed Tomography，CT）检查证实脑萎缩且随诊检查有进行性加重为支持标准，成像很大程度上帮助排除器质性脑病诸如脑梗死、占位性病变或潜在可治疗原因（如脑积水或硬膜下出血）等疾病。

为满足临床二级预防的需要，同时30余年间各项研究不断发现新的生物标志物，尤其是影像学标志物的发展，AD诊断标准不断更新。2007年IWG-1标准将生物学标志物纳入适用于AD全程的科研用诊断框架，打破了既往AD排除性诊断模式，也使得AD的临床生物学确定性诊断不需要再依赖于尸检和痴呆的诊断。IWG-1标准强调AD相关生物标记物，包括结构磁共振成像（Magnetic Resonance Imaging，MRI）显示内侧颞叶萎缩、FDG-PET测量的皮质代谢减退、脑脊液Aβ或τ蛋白分析、家族遗传性基因异常。IWG-1特异度为93%~100%，但敏感度只有68%[24]。在2010年国际工作组织对IWG-1做了重要修改，进一步区分病理生理标志物和定位标志物，结构MRI所见的内侧颞叶萎缩或FDG-PET所见的颞顶叶糖代谢减少仍然对发现和量化疾病进展特别有价值。

2011年美国NIA-AA发布了AD诊断标准指南，NIA-AA 2011融合了IWG-1与NINCDS-ADRDA标准，支持将有Aβ积聚的生物标志物的无症状者诊断为AD，但IWG-1标准却认为这只是疾病的风险状态[25]。Aβ积聚的客观证据可从PET神经影像得来，FDG-PET或单光子发射计算机断层成像术（Single Photon Emission Computed Tomography，SPECT）上葡萄糖低代谢以及MRI海马或颞叶内侧萎缩依然是重要的支持性证据。

IWG-1和NIA-AA 2011诊断标准通过更准确地定义临床表型，允许在疾病前驱期即施以干预措施，有助于进行临床前期AD的二级预防研究。

田金洲等[26]在2012年中文版AD临床诊断标准中更明确神经影像学证据的阈值：海马体积缩小，如MRI显示左侧海马体积≤1.96cm^3，右侧海马体积≤2.01cm^3；或内侧颞叶萎缩，如MTA-scale 75岁以下者≥2分，75岁以上者≥3分。

国际工作组织于2014年重新修订了AD诊断标准（第2版），简称IWG-2，将AD生物标志物分为诊断标志物和进展标志物。IWG-2诊断标准强调分子影像学、基因检测和脑脊液生物学标志物的重要性和必要性[27]。

2018年美国NIA-AA提出AD生物学定义的研究框架NIA-AA 2018，但同时声明此研究框架并非诊断标准或指南，不适用于常规的临床实践。NIA-AA 2018框架把神经元损伤标志物和认知障碍定义为AD的非特异性改变，仅用于严重程度分期。但临床医生还是希望找到神经元损伤的部位与症状与疾病的特异性相关趋势，期待在此框架下的后续研究会提供更多的证据[28]。

2019年版适用于中国人群的AD诊断框架包括两个操作标准，BWG-1是由临床症状和内侧颞叶萎缩（MTA）构成的临床病理学模式操作标准；BWG-2是由临床症状、影像分子标志物和生物分子标志物构成的临床生物学模式操作标准。

《2018中国痴呆与认知障碍诊治指南（二）：阿尔茨海默病诊治指南》[24]推荐：临床AD诊断可依据1984年NINCDS-ADRDA或2011版NIA-AA提出的AD诊断标准进行诊断。有条件进行AD分子影像检查和脑脊液检测时，可依据2011版NIA-AA或2014版IWG-2诊断标准进行AD诊断。《中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南（2020年版）》推荐意见，AD痴呆

临床诊断的“核心标准”（NIA-AA）对于很可能和可能AD痴呆的临床诊断准确性高，具有广泛适用性（1A）。

全球范围，复杂的生物标志还不能作为广泛使用的AD诊断性筛查标准，以临床症状为主的诊断仍然是首选方法。在我国，留取脑脊液还很难普及，PET检查，特别是AD的分子影像学检查只有在为数不多的几个医疗单位常规开展；如何能够让潜在的患者在没有出现任何症状之前来做脑脊液穿刺检查或PET检查也是一大困难。因此在当前国情下，应大规模在神内、老年科等发展MR结构像检查和血液检查，指南明确血液检查和MR结构像检查有助于早期诊断[29]。

表1. AD的多模态成像

模态	用法	特点
CT平扫	用于排除其他可治疾病引起的痴呆，AD患者头颅CT可见不同程度皮质脑萎缩（脑回变窄、脑沟增宽），以颞叶内侧海马旁回的萎缩尤为显著，除了皮质的萎缩，还可见外侧裂池、脑室系统扩大，侧脑室颞角的显著扩张。	①无创，重复性好，方便纵向随访；②难以准确显示海马结构，仅评价结构萎缩时特异度不高，少量辐射。
MRI结构成像	结构核磁首先是用于排除可治疾病，如脑肿瘤、半球脑梗死、既往脑部手术、大脑出血和正常颅压脑积水，再次是显示AD相关的特异结构的改变。内侧颞叶，尤其是海马和内嗅皮质改变是结构核磁有关AD研究最经典的发现。海马容积缩小常作为AD诊断和判断疾病进展的指标之一，但不是最为敏感的影像标志物，因为在精神分裂症和抑郁症中也可有类似表现。67%~100%轻度AD患者有海马萎缩，其对轻中度AD诊断的敏感度及特异度为85%和88%（Ⅰ级证据）。 T1增强可显示年轻患者可能存在的感染（如单纯疱疹病毒性脑炎）或是炎症改变（血管炎、结节病和多发性硬化）等病因[30]。 基于VBM的研究显示AD患者皮层广泛萎缩，包括内侧颞叶、丘脑、双侧额叶和楔前叶等[31]。	①无创无辐射，分辨率高，重复性好，方便纵向随访；②在疾病的临床症状期，结构MRI是（Aβ42量化、τ蛋白PET成像、结构MRI、记忆、临床症状）五种主要生物标志物中最具渐进性的，方便评价疾病进展，在这五种生物标志物中，MRI发现与临床症状严重程度的相关性最好[17]。见图1、2。
功能MRI	fMRI研究显示，AD患者在静息状态下内侧颞叶、内侧前额叶、后扣带回、楔前叶等脑区功能活动和功能连接降低。	①在疾病进展过程中随访检查fMRI存在重大挑战；②成像质量易受头动影响；③重度患者无法执行任务时，影像的解释不可靠；④可重复性不佳。
动脉自旋标记（ASL）	发现AD灌注减低区的CBF与患者认知功能减低存在相关性。	无须造影剂，但易受运动伪影干扰。
弥散张量成像（DTI）	利用DTI，Damoiseaux等[17]检测到在AD患者组丘脑和内侧颞叶的连接发生异常，Huang等[33]2007年研究轻度认知障碍和早期AD白质完整性特征，发现和对照组相比，轻度认知障碍和早期AD患者的颞叶白质指数Da呈现减小现象；多项研究应用水分子各向异性分数和平均弥散率等白质纤维束参数来测定不同白质区域神经纤维的完整性及损伤情况，发现在AD早期，其大脑的白质存在微结构的改变，这些微结构改变的区域包括胼胝体膝部、冠状放射束、穹状束和枕叶部白质纤维束等[34-38]。基于DTI的研究显示一些大的纤维束出现异常改变，包括边缘系统中的海马旁回束、联络纤维中的钩状束、上纵束、下纵束及胼胝体束[31, 39]。	DTI技术可以清晰展现大脑白质的走行方向、病理改变，实现对大脑的白质纤维的精细成像。 DTI可以显示AD的早期改变，但应用于临床还有待于检查方法标准化。
磁化转移成像（MTI）	MTI这种成像技术信噪比高，能够提供脑细微结构的病理生理信息，反映常规MR较难识别的异常改变。而磁化转移率（Magnetic Transfer Rate，MTR）的差异取决于大分子的浓度和脑内不同的基本组织学结构的交换率[40]。 AD的磁化转移成像（Magnetization Transfer Imaging, MTI）研究表明，与对照组相比，患者全脑，皮层灰质，颞叶，和海马体的MTR显著降低[40-44]。卢洁等[45]研究发现AD患者海马和海马旁回的MTR均较对照组显著下降，而梭状回、胼胝体及丘脑的MTR则无明显减低，结果与AD的脑组织病理学进程相一致，即早期局限于海马，然后再进一步累及边缘系统的其他结构。结果显示海马的MTR判别AD患者与正常者的敏感性、特异性和准确性分别为75%、85%和80%，高于海马旁回，建议将内颞叶结构MTR作为一项影像学指标，协助临床早期诊断AD[45]。	①能够提供脑细微结构的病理生理信息，反映常规MR较难识别的异常改变，但MTR的影像解释取决于感兴趣区域的绘制；②临床使用较少。
FDG正电子发射计算机断层扫描（FDG-PET）	AD患者的低代谢区域主要集中在扣带回后部和楔前叶，痴呆相同程度的AD患者，早发型AD较晚发型AD低代谢程度更严重，早发AD患者病变区域主要集中在顶叶、枕叶和额叶及皮质下区域。	FDG应用的局限性是其价格昂贵、有一定的放射性（即使剂量小）及需要静脉注射，特异性不够，因为缺血或炎症也会出现低代谢等异常情况。见图3、4。
Aβ正电子发射计算机断层扫描（Aβ-PET）	Murayama等[46]2010年用18F-FDG标记PET方法对比了EMCI，LMCI和HC三组之间的差异，发现PET对诊断轻度认知障碍具有重要的意义；同样利用PET，Truchot等[47]2008年研究发现轻度认知障碍组枕叶的代谢活动显著增加；结合MRI和PET的技术，Peter等[48]2009年发现影响和产生情绪的边缘系统网络新陈代谢活动呈现异常，比如参与学习和记忆活动的海马体复合物和丘脑代谢活动降低。	①Aβ量化随时间的变化与临床研究中的认知变化几乎没有关系，但淀粉样蛋白生物标志物的变化将为正确的靶向干预提供明确的证据[49,50]；②PET成像需注射造影剂，且价格昂贵，少数医院可检查。见图4。

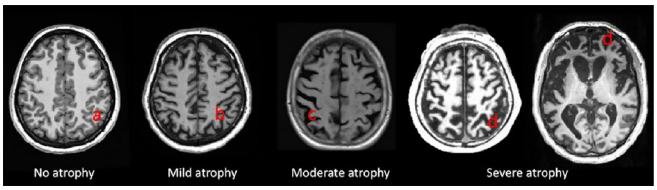


图1. T1加权序列MRI显示皮质萎缩状况（注：a.正常；b.轻度皮质萎缩；c.中度皮质萎缩；d.重度皮质萎缩）

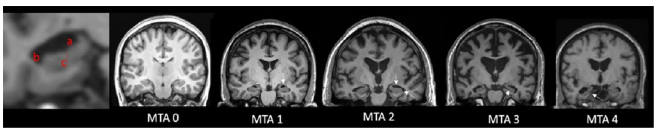


图2. T1加权序列MRI进行MTA视觉评分（注：内侧颞叶萎缩分数0~4表示内侧颞叶体积损失。使用5分制评估内侧颞叶萎缩（MTA），并通过评估海马高度（C）、脉络裂（A）和颞角（B）的宽度来评估得分。对于75岁以下的个体，MTA评分为2或以上是异常的，而对于75岁以上的受试者，MTA得分为3或以上是异常的。）

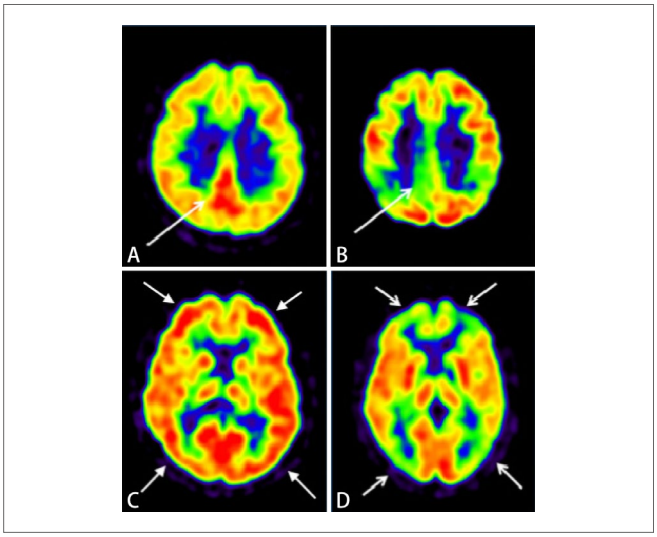


图3. 使用FDG-PET扫描区别AD患者（注：左侧轴向[18F]FDG-PET影像(A, C)表现出正常的示踪剂吸收；右侧影像（B, D）来自AD患者。箭头处指出可识别的影像差异）

专家共识指出MRI是进行痴呆诊断和鉴别诊断的常规检查；对痴呆疾病进行随访检查，MRI有助于判别疾病预后和药物疗效，为A级推荐[30]。

1.3阿尔茨海默病的多模态成像

神经影像学是AD诊断和鉴别的重要手段，与受主观动机和外在因素（如文化背景、受教育程度、语言因素、情绪等）影响的综合认知功能测试结果和影像视觉评分相比，神经影像量化是对AD病理生理过程更客观和可靠的定量测量[17]。AD的多模态成像用法、特点见表1。

2.基于MRI的人工智能在阿尔茨海默病中的应用

放射学的临床实践基于图像的视觉评估，视觉评估需要

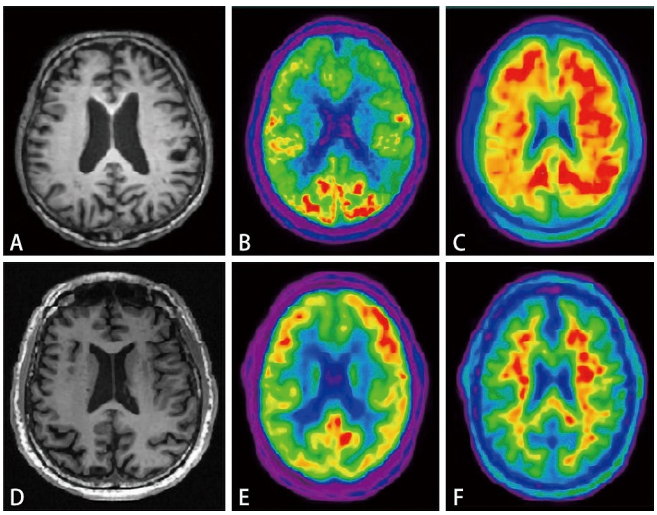


图4. T1序列、FDG-PET扫描、Aβ-PET扫描比较（注：AD与正常人的轴向MRI(A,D)、[18F]FDG-PET (B,E)、18F-氟苯达彼PET(C,F)；上排：顶叶，颞叶（未显示）和额叶（B）的[18F]FDG以及大脑皮层（C）中的[18F]Aβ的降低是AD的特征；下排：正常的示踪剂吸收（E，F））

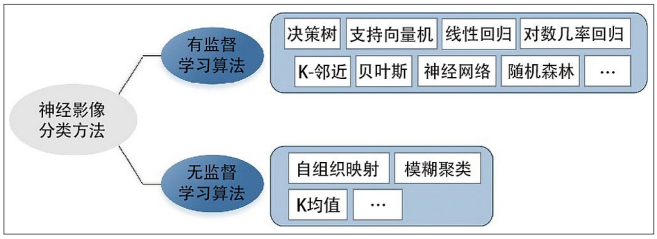


图5. 神经影像常用分类方法

被转换为叙述解释，得以使患者受益。在MR结构像上对海马萎缩程度或PET像上颞顶叶低代谢程度的视觉评估较易实施并且可以广泛使用。然而，对于解剖或生理的微小变化检测，并非视觉评估的强项，例如准确和可重复的评估脑萎缩或葡萄糖低代谢[17]。

AD的早期筛查挑战在于，只有当可能的患者有明显的认知变化时才会进行专家咨询和辅助检查；也存在由于忽略了影像扫描中轻微的结构变化，且症状轻微不足以判断，致使诊断延迟的可能[51]。在当前全球临床现状的背景下，基于脑结构像的AD分类算法有望有效改善AD诊断率低和干预过晚的困境。

2.1特征提取与分类方法

神经影像分类算法主要的特征提取方法有灰白质密度图（灰质、白质、脑脊液），皮层表面（顶点形态学特征）和基于AD相关脑区分割等。神经影像常用分类方法见图5，其中神经网络CNN自1998年确立一个真正意义上的CNN结构，到如今在医学图像处理中具有举足轻重的地位，从最开始的LeNet到目前性能很好的DenseNet，都有用于AD的分类研究。

表 2. 不同 AD 分类方法的结果比较

参考文献	分类算法	受试者	AD vs. NC				pMCI vs. sMCI			
			ACC	SEN	SPE	AUC	ACC	SEN	SPE	AUC
Hinrichs,et al.[52]	传统分类器(如 LPboosting, SVM)+体素特征	183(AD+NC)	0.82	0.85	0.8	0.88	-	-	-	-
Salvatore,et al.[53]		162NC+76sMCI+134pMCI+137AD	0.76	-	-	-	0.66	-	-	-
Koikkalainen,et al.[54]	传统分类器(如 线性回归, ensemble SVM)+区域特征	115NC+115sMCI+54pMCI+88AD	0.86	0.81	0.91	-	0.72	0.77	0.71	-
Liu,et al.[55]		128NC+117sMCI+117pMCI+97AD	0.93	0.95	0.9	0.96	0.79	0.88	0.76	0.83
Coupé,et al.[56]	传统分类器(如 linear discriminant analysis, hierarchical SVM, MIL model)+图像块特征	231NC+238sMCI+167pMCI+198AD	0.91	0.87	0.94	-	0.74	0.73	0.74	-
Liu,et al.[57]		229NC+198AD	0.92	0.91	0.93	0.95	-	-	-	-
Tong,et al.[58]		231NC+238sMCI+167pMCI+198AD	0.9	0.86	0.93	-	0.72	0.69	0.74	-
Suk,et al.[59]	深度玻尔兹曼机[60]+图像块特征	101NC+128sMCI+76pMCI+93AD	0.92	0.92	0.95	0.97	0.72	0.37	0.91	0.73
Liu,et al.[61]	堆栈自编码器[62]+区域特征	204NC+180AD	0.79	0.83	0.87	0.78	-	-	-	-
Shi,et al.[63]	深度多项式网络[64]+区域特征	52NC+56sMCI+43pMCI+51AD	0.95	0.94	0.96	0.96	0.75	0.63	0.85	0.72
Korolev,et al.[65]	CNN+全脑 sMRI	61NC+77sMCI+43pMCI+50AD	0.8	-	-	0.87	0.52	-	-	0.52
Khvostikov,et al.[66]	CNN+海马 sMRI	58NC+48AD	0.85	0.88	0.9	-	-	-	-	-
Lian,et al.[67]	分层全卷积网络+自动判别定位	429NC+465sMCI+205pMCI+358AD	0.9	0.82	0.97	0.95	0.81	0.53	0.85	0.78

表 3. 阿尔茨海默病诊断相关上市软件

产品	公司	核心功能	审批通道类别 NMPA/CE/FDA	输入	输出
AI-Rad Companion Brain MR	Siemens Healthineers (德国)	脑区体积量化、分割、标准化比较(将体积和体积变化与年龄和性别匹配的正常人口进行参考比较)、报表生成	MDR, Class IIa, 510(k), Class II	3D T1	图像注释、结果报表、分割标注、偏差图、体积报告
AIRAscore structure	AIRAmed (德国)	脑体素解剖结构学分割、体积量化、标准化比较(将体积和体积变化与年龄和性别匹配的正常人口进行参考比较)、报表生成;脑白质高信号检测和定量	MDD, Class I	3D T1(1.5&3T) T2 FLAIR (2D/3D 1.5&3T)	量化值表、条形图和空间示意图、PDF 报告、分割覆盖图
Brain atrophy: frontal-temporal	Quibim (西班牙)	脑区体积量化	MDD, Class IIa	3D T1	结构化报告、3D 脑部分割渲染图、脑叶分割、体积统计图表、标准化体积
Brain atrophy: screening	Quibim (西班牙)	灰质、白质、脑脊液体积;脑实质分数(定义为脑实质体积与脑表面轮廓内总体积的比率)用于测量全脑萎缩	MDD, Class IIa	3D T1	结构化报告、脑部解剖结构的标准化
BrainInsight	Hyperfine Research, Inc. (美国)	大脑结构的自动标记、空间测量和体积量化	510(k), Class II	3D T1	注释和分割图像、伪彩图、报告
Cercare Perfusion	Cercare Medical (丹麦)	自动化后处理,对比剂外渗校正,自动配准,自动运动校正,易于阅读的灌注参数图。	MDD, Class IIa 510(k), Class II	CTP MRI (DCE/DSC) MRI DWI	参数图
cNeuro cMRI	Combinostics (芬兰)	脑区量化(133脑区)、脑血管病负担量化、报表生成、自动计算 MTA/GCA/Fazekas 评分	MDD, Class IIa 510(k), Class II	3D T1 2D & 3D FLAIR	PDF 报告 标记的 T1 和 FLAIR 体积分割图像
CorInsights MRI	ADM Diagnostics (美国)	脑区体积量化、可视化可能受影响的脑区	510(k), Class II	3D T1	PDF 报告
Diadem	Brainminer (英国)	脑区分割、量化	MDD, Class I	3D T1	PDF 报告
Dr.Brain	医未医疗 (铱硙医疗) (中国)	脑区分割量化、报表生成、将个体患者的体积数据与健康人群的体积数据进行比较,以便及早发现 AD 和其他导致认知症的疾病	NMPA 二类 MDD, Class I	3D T1	脑区体积量化报告 标记的脑区体积分割图像
Dr.Brain-AD	医未医疗 (铱硙医疗) (中国)	提供三维脑部高分辨结构影像学检查应作为阿尔茨海默病诊断支持性或排除性证据的人工智能判断,临床医生还应结合患者的病史、症状以及其他相关检查结果进行综合评判	NMPA 三类 (尚处于审批阶段)	3D T1	阿尔茨海默病人工智能辅助诊断报告

产品	公司	核心功能	审批通道类别 NMPA/CE/FDA	输入	输出
Dr.Brain-WMH	医未医疗（铱硙医疗）（中国）	脑白质高信号检测和定量、Fazekas评分，以便及早发现脑血管病风险、AD和其他导致认知症的疾病	MDD, Class I	T2- FLAIR	脑白质高信号图像注释、分割标注、自动化Fazekas评分、体积报告
icobrain dm	icometrix（比利时）	脑区分割量化、报表生成、标准化比较（将体积和体积变化与年龄和性别匹配的正常人口进行参考比较）	MDD, Class I 510(k), Class II	3D T1	伪彩分割标记图、统计值报告、影像报告模板
JAD-02K	JLK Inc.（韩国）	大脑皮层分割、皮层厚度量化、脑龄、标准化比较	MDD, Class I	3D T1	分割标记图、皮质厚度报表
mdbrain	mediaire（德国）	脑区体积量化、灰白质量化、白质高信号检测和进展随访、动脉瘤检测	MDD, Class I	1.5&3T MRI	量化表格、与正常数据库偏差表格和彩色示意图、分割图、病灶注释、病灶分类
Neurocloud PET	Qubiotech（西班牙）	通过与按年龄分层的广泛的正常数据库进行比较分析，识别和量化代谢异常的区域、淀粉样蛋白阳性/阴性结果、不对称性和体素形态学分析	MDD, Class I	18F-FDG PET 3D T1	伪彩图、感兴趣区域分析、不对称性分析、量化报告
Neurocloud VOL	Qubiotech（西班牙）	为MRI中的萎缩和病变提供量化体积分析，有助于跟踪神经退行性疾病的演变。识别萎缩和白质高信号、标准化比较、纵向分析	MDD, Class I	T1和FLAIR MRI（3D，非增强）	量化表格、分割标记、感兴趣区域分析、体素形态学分析、报告
Neurophet AQUA	Neurophet（韩国）	脑区分割、体积量化、标准化比较、报表生成、白质高信号量化、多时间点纵向分析.	MDD, Class IIa	3D T1	伪彩分割标记、具有统计值的可配置报告、影像学报告模板
NeuroQuant	Cortechs.ai（美国）	脑区分割量化（75个脑结构）、脑区变化跟踪、标准化比较、自定义报告选项	MDD, Class IIa 510(k), Class II	3D T1	分割标记图、脑区变化图、脑结构及脑结构变化量化报告
NeuroQuant MS	Cortechs.ai（美国）	白质高信号病灶量化、标准化比较、病灶和脑结构纵向随访分析	MDD, Class IIa 510(k), Class II	3D T1 3D&2D T2	病变以及脑结构分割叠加伪彩图、变化示意图、体积量化报告
Neuroreader®	Brainreader（丹麦）	脑区量化、与正常值的比较	MDD, Class I 510(k), Class II	3D T1 非增强 层厚1~1.2mm	脑结构分割图、体积量化报告
Pixyl.Neuro.BV	Pixyl（法国）	脑区分割量化、标准化比较、脑结构纵向随访分析	MDD, Class IIa	3D T1	结构化定量报告、与标准值比较、相对于标准值的体积演化图、结构像代表性截图、纵向随访分析
Pixyl.Neuro.FL	Pixyl（法国）	白质高信号检测与定量、纵向随访分析	MDD, Class IIa	3D T2 FLAIR 2D T2 FLAIR 3D T1（可选） 3D T1增强（可选）	结构化定量报告、白质高信号分割标记图
Quantib® Brain Quantib® ND	Quantib（荷兰）	脑结构分割和体积量化，多时间点纵向对比分析，白质高信号检测和量化，与正常人群参考值比较	MDR, Class IIa 510(k), Class II	3D T1（增强及非增强） 3D&2D T2 FLAIR（增强及非增强）	分割标记图、结构化定量报告、影像学报告预稿
QyScore	Qynapse（美国）	脑区量化、与正常人群参考值的比较、白质高信号分割、纵向演变追踪、报表生成	510(k), Class II	3D T1 T2 FLAIR	分割示意图、量化报告、白质高信号病灶演变图、正常值对比图
深圳博脑 AccuBrain	博脑（中国）	脑区量化、与正常人群参考值的比较、报表生成	NMPA 二类	3D T1	结构化定量报告
SyMRI NEURO	SyntheticMR（瑞典）	增强像生物标志物分割、脑区体积量化、髓鞘体积量化	MDD, Class IIa 510(k), Class II	3D T1	DICOM图像、量化值
THINQ	CorticoMetrics LLC（美国）	脑区量化、与正常人群参考值的比较、报表生成	510(k), Class II	3D T1	脑区体积量化报告 矢状位、轴位和冠状位DICOM图像，其中包含以半透明方式覆盖在输入的3D T1像的大脑分割标记
VUNO Med®-DeepBrain™	VUNO（韩国）	脑区量化分割、脑萎缩量化	MDD, Class IIa	3D T1	体积量化、正常值对照
White Matter Lesions	Quibim（西班牙）	检测和分割白质高信号、白质高信号体积量化、随访	MDD, Class IIa	T2- FLAIR	结构化报告、典型病灶示意图、病灶统计汇总

注：资料来源为NMPA/FDA数据库及供应商

2.2不同AD分类方法的结果比较

以下回顾了最近发表的数篇关于AD分类的文章，并对它们的性能进行了比较，它们使用了不同的特征提取方法。可以看出，特征提取在AD分类中起着重要作用。为了使性能比较更容易，本文通过对所有性能参数（即准确性、灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值和曲线下面积）的结果进行平均来综合分析分类性能。见表2。

3.全球阿尔茨海默病相关上市医疗器械软件

前用途包括AD诊断的30款全球已上市产品情况见表3，其中美国人工智能医疗器械的审批，在功能未发生改变的情况下，虽引入了人工智能算法，但仍能被视为与已上市的参照器械等同，通过510（k）途径获准上市，不需要开展大规模临床试验。

其中AI-Rad Companion Brain MR（Siemens）和Quantib同时获批MDR IIa和510K Ⅱ，而NeuroQuant在该领域深耕时间长，目前在美国市场占有绝大部分份额。

从表格中可以看出，这些上市软件的大部分选择脑部3D TI结构像作为输入，结构MRI也是指南推荐的应用广泛、使用便捷的检查方法。而其他标志物如脑脊液穿刺和PET成像进行Aβ或τ蛋白定量来说，具有先天的劣势和风险，患者在缺乏有效的治疗手段的情况下，在心理上较难接受花费高昂、有创并且可能有并发症的检查。

4.监管考量及展望

4.1分类界定

对于采用人工智能技术实现医疗用途的独立软件是否作为医疗器械管理，按第二类还是第三类管理，一直是业界关心的问题。2021年7月，国家药监局发布《人工智能医用软件产品分类界定指导原则》[68]，明确软件处理对象为医疗器械数据的，作为医疗器械管理，以产品性能划分，明确了第二类、第三类监管的边界。

对于算法在医疗应用中成熟度低（指未上市或安全有效性尚未得到充分证实）的人工智能医用软件，若用于辅助决策，如提供病灶特征识别、病变性质判定、用药指导、治疗计划制定等临床诊疗建议，按照第三类医疗器械管理；若用于非辅助决策，如进行数据处理和测量等提供临床参考信息，按照第二类医疗器械管理。人工智能医用软件产品的分类见表4。

总的来说，管理类别原则上应结合产品的预期用途、功能、算法成熟度、处理对象等因素综合判定。例如，对脑部结构MRI影像进行分析计算，为临床医生对阿尔茨海默病的诊断提供辅助决策支持的医学影像软件，则应按第三类医疗器械管理。

4.2技术审评

人工智能医疗器械的技术审评应结合产品特有的算法特征、临床需求，明确审评重点。以风险为导向，注册申报资料为佐证，综合权衡风险和受益，系统地评价产品的安全性和有效性。

人工智能医疗器械的主要风险包括：①从算法角度包括过拟合和欠拟合，其中过拟合是指算法对于训练数据过度学习而将非普遍规律作为重要特征，欠拟合是算法对于训练数据学习不充分而遗漏重要特征，均会降低算法泛化能力；②从用途角度，辅助决策主要包括假阴性和假阳性，其中假阴性即漏诊，可能导致后续诊疗活动延误，特别是要考虑快速进展疾病的诊疗活动延误风险，而假阳性即误诊，可能导致后续不必要的诊疗活动[69]。

因此，注册申请人在算法研究活动过程中，应形成算法风险管理资料，明确过拟合与欠拟合、假阴性与假阳性、数据污染与数据偏倚等风险的控制措施。对于辅助决策类产品，注册申报资料中人工智能算法的训练研究（训练集基本信息、训练指标与结果）、算法性能评估（测试集基本信息、评估指标与结果）、临床评价（临床数据基本信息、评价指标与结果）、决策指标定义（或提供决策指标定义所依据的临床指南、专家共识等参考文献）等是技术审评的重点。

现阶段来讲，无论是已上市的或在研的人工智能医疗器械，其算法的鲁棒性、泛化性和可再现性上均存在不足。因此，技术审评会根据算法性能评估及临床评价的结果，对产

表4. 人工智能医用软件产品的分类

是否用于医疗用途	成熟度	功能	对象	管理类别
是	高、低均可	非辅助决策	医疗器械数据	第二类
是	低	辅助决策	医疗器械数据	第三类
是	高	辅助决策	医疗器械数据	现行《医疗器械分类目录》和分类界定文件
否	/	核心功能不是对医疗器械数据进行处理、测量、模型计算、分析	非医疗器械数据	不作为医疗器械

品的适用范围、使用场景、核心功能进行必要的限制，要求注册申请人在说明书中明确产品使用限制和必要的警示提示信息。

4.3 算法更新的控制

人工智能技术具有快速迭代特性，尤其是数据驱动型的算法。算法更新对于人工智能医疗器械安全性和有效性的影响具有不确定性，可能会提升产品性能，也可能会降低产品性能，甚至导致产品召回。人工智能算法更新属于软件更新范畴，故遵循软件更新的基本原则及要求：人工智能算法更新若影响到人工智能医疗器械的安全性或有效性则属于重大软件更新，应申请变更注册，提交每个人工智能算法或算法组合的算法更新研究报告；反之，若未影响到人工智能医疗器械的安全性和有效性则属于轻微软件更新，通过质量管理体系进行控制，无需申请变更注册，待下次变更或延续注册时提交相应注册申报资料。

这里介绍一种特殊情形，具有持续学习/自适应学习能力算法的产品，部署后可通过持续学习用户数据而进行产品快速更新，此时，用户亦成为产品开发者。此种更新对于产品安全有效性的影响具有高度不确定性，特别是基于数据的无监督学习[70]。因此，在当前法律法规体系和技术水平条件下，持续学习/自适应学习应关闭自学习功能（即“算法锁定”），或者虽开放自学习功能但不得投入使用，即用户始终使用产品原有功能，自学习功能仅用于算法训练或医学科研。

4.4 现状与展望

4.4.1 完善算法变更的监管机制

人工智能医疗器械软件最大的优势是通过持续学习真实世界海量数据来完善功能、改进性能并增强适应性。但在我国现有软件变更的监管模式下，多数增强类更新可能都需要申请变更注册，这种繁复的审查将减弱人工智能技术为医疗器械带来的巨大优势。美国FDA正在制定“预定变更控制计划”用于监管人工智能独立软件的更新，其核心思想是取消原有“算法锁定”要求，制造商可在经美国FDA批准的软件预定更新计划下进行软件更新而无需重新申请注册。“预定变更控制计划”在我国存在法规冲突，且效果尚未可知，建议监管部门可以持续关注其进展，作为日后法规修订的参考，兼顾好保护公众健康与促进技术创新的关系。

4.4.2 加快建设各类标准数据库、测评数据库

高质量的标准数据集、测试集、验证集对在研及上市后的人工智能医疗器械软件的开发、验证、迭代乃至上市后监管至关重要，但当前AI医疗领域的金标准数据库仍在构建阶段，许多临床应用无法提供参照。可喜的是，人工智能医疗器械创新合作平台已发布《糖尿病视网膜病变常规眼底彩色照相AI标准数据库》及《肺炎CT影像AI标准数据库》，并计划每年动态更新不少于300例。平台在建标准数据库涵盖6个病种，将分别收集1000~3000例的试点训练数据集，期待上述数据库早日上线，投入应用。

5. 讨论与总结

中共中央、国务院发布的《健康中国2030规划纲要》中提出，要加强老年常见病、慢性病的健康指导和综合干预，要加强老年认知症等疾病的有效干预。要做到有效干预，早期发现和预防是关键。现阶段，市场上已出现基于全年龄段中国人群全脑影像大样本数据库，利用云计算及人工智能深度学习算法，联合体素形态学分析算法精准评估全脑结构变化并对中枢神经系统疾病（轻度认知障碍、阿尔茨海默病、脑卒中、自闭症等）进行辅助诊断及早期筛查的产品，这将有效提高老年认知症的检出率以及降低漏诊率。但人工智能新技术层出不穷，算法可解释性差等特点，亦对准入和监管带来新挑战。监管部门需要结合人工智能医疗器械的新技术、新形态以及发展情况，动态调整监管范围、模式和方法，这样方能在保护公众用械安全的基础上，促进医疗领域人工智能化。

参考文献

[1] 陈怀红.阿尔茨海默病创新药物临床试验中国专家共识解读[J].中华老年病研究电子杂志,2016,3(1):12-14.
[2] Alzheimers Disease International, McGill University. World Alzheimer Report 2021 | Alzheimer's Disease International(ADI)[R/OL].2021-09-21. https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2021.
[3] 倪嘉缵,陈平,刘琼,等.阿尔茨海默病的防治策略研究进展[J].深圳大学学报理工版,2013,30(4):331-348.
[4] Jia L, Du Y, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. The Lancet Public Health,2020,5(12):e661-e671.
[5] Jia J, Wei C, Chen S, et al. The cost of Alzheimer's disease in China and re - estimation of costs worldwide[J]. Alzheimer's & Dementia,2018,14(4):483-491.
[6] 任汝静,殷鹏,王志会.中国阿尔茨海默病报告2021[J].诊断学理论与实践,2021,20(4):317.
[7] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimer's & dementia,2011,7(3):280-292.
[8] Armstrong RA. What causes alzheimer's disease?[J]. Folia Neuropathologica,2013,51(3):169-188.
[9] Sperling RA, Jack Jr CR, Aisen PS. Testing the right target and right drug at the right stage[J]. Science translational medicine,2011,3(111):111c-133c.

[10] Selkoe DJ. Resolving controversies on the path to Alzheimer's therapeutics[J]. Nature medicine,2011,17(9):1060-1065.
[11] Hyman BT. Amyloid-dependent and amyloid-independent stages of Alzheimer disease[J]. Archives of neurology,2011,68(8):1062-1064.
[12] Rahimi F. Alzheimer Disease: Controversies in Basic Science Research, Different Theories, and Reasons for Failed Trials[J]. Biomedicines,2021,9(3):254.
[13] Yiannopoulou KG, Anastasiou AI, Zachariou V, et al. Reasons for failed trials of disease-modifying treatments for Alzheimer disease and their contribution in recent research[J]. Biomedicines,2019,7(4):97.
[14] Joseph CR. Novel MRI techniques identifying vascular leak and paravascular flow reduction in early Alzheimer disease[J]. Biomedicines,2020,8(7):228.
[15] Lee J, Yang D, Goulbourne CN, et al. Faulty autolysosome acidification in Alzheimer's disease mouse models induces autophagic build-up of Aβ in neurons, yielding senile plaques[J]. Nature Neuroscience,2022:1-14.
[16] 陈怀红,修清玉.阿尔茨海默病创新药物临床试验中国专家共识[J].中华老年病研究电子杂志,2016,3(1):1-11.
[17] Jack Jr CR. Alzheimer disease: new concepts on its neurobiology and the clinical role imaging will play[J]. Radiology,2012,263(2):344-361.
[18] McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS - ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease[J]. Neurology,1984,34(7):939.
[19] Lim A, Tsuang D, Kukull W, et al. Clinico - neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community - based case series[J]. Journal of the American Geriatrics Society,1999,47(5):564-569.
[20] Varma AR, Snowden JS, Lloyd JJ, et al. Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia[J]. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry,1999,66(2):184-188.
[21] Ranginwala NA, Hynan LS, Weiner MF, et al. Clinical criteria for the diagnosis of Alzheimer disease: still good after all these years[J]. The American Journal of Geriatric Psychiatry,2008,16(5):384-388.
[22] Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop[J]. Neurology,1993,43(2):250.
[23] 马蔚蔚,张晓玲.阿尔茨海默病社区筛查和诊断的研究进展[J].中国全科医学,2021,24(6):643.
[24] 中国痴呆与认知障碍写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会.2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(二):阿尔茨海默病诊治指南[J].中华医学杂志,2018,98(13):971-977.
[25] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimer's & dementia,2011,7(3):263-269.
[26] 田金洲,时晶,魏明清,等.阿尔茨海默病临床诊断标准的中国化[J].中国医学前沿杂志,2012,4(10):1-6.
[27] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria[J]. The Lancet Neurology,2014,13(6):614-629.
[28] 高晶,毛晨晖,郭玉璞.2018年美国国家衰老研究院-阿尔茨海默协会生物学定义阿尔茨海默病的研究框架解读[J].中华神经科杂志,2019,65(2):157-160.
[29] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会.2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(四):认知障碍疾病的辅助检查[J].中华医学杂志,2018,104(15):1130-1142.
[30] 中华医学会放射学分会磁共振学组,北京认知神经科学学会.阿尔茨海默病MR检查规范中国专家共识[J].中华放射学杂志,2019,67(8):635-641.
[31] Agosta F, Pievani M, Sala S, et al. White matter damage in Alzheimer disease and its relationship to gray matter atrophy[J]. Radiology,2011,258(3):853-863.
[32] Damoiseaux JS, Smith SM, Witter MP, et al. White matter tract integrity in aging and Alzheimer's disease[J]. Human brain mapping,2009,30(4):1051-1059.
[33] Huang J, Friedland RP, Auchus AP. Diffusion tensor imaging of normal-appearing white matter in mild cognitive impairment and early Alzheimer disease: preliminary evidence of axonal degeneration in the temporal lobe[J]. American journal of neuroradiology,2007,28(10):1943-1948.
[34] Rose SE, Chen F, Chalk JB, et al. Loss of connectivity in Alzheimer's disease: an evaluation of white matter tract integrity with colour coded MR diffusion tensor imaging[J]. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry,2000,69(4):528-530.
[35] Choi SJ, Lim KO, Monteiro I, et al. Diffusion tensor imaging of frontal white matter microstructure in early Alzheimer's disease: a preliminary study[J]. Journal of geriatric psychiatry and neurology,2005,18(1):12-19.
[36] Bozzali M, Falini A, Franceschi M, et al. White matter damage in Alzheimer's disease assessed in vivo using diffusion tensor magnetic resonance imaging[J]. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry,2002,72(6):742-746.
[37] Medina D, DeToledo-Morrell L, Urresta F, et al. White matter changes in mild cognitive impairment and AD: A diffusion tensor imaging study[J]. Neurobiology of aging,2006,27(5):663-672.
[38] Zhang Y, Schuff N, Jahng G, et al. Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease[J]. Neurology,2007,68(1):13-19.
[39] Stahl R, Dietrich O, Teipel SJ, et al. White matter damage in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: assessment with diffusion-tensor MR imaging and parallel imaging techniques[J]. Radiology,2007,243(2):483-492.
[40] Hanyu H, Asano T, Iwamoto T, et al. Magnetization transfer measurements of the hippocampus in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia, and other types of dementia[J]. American journal of neuroradiology,2000,21(7):1235-1242.
[41] Ridha BH, Symms MR, Tozer DJ, et al. Magnetization transfer ratio in Alzheimer disease: comparison with volumetric measurements[J]. American journal of neuroradiology,2007,28(5):965-970.
[42] van Es AC, van der Grond J, Ten Dam VH, et al. Associations between total cerebral blood flow and age related changes of the brain[J]. PloS one,2010,5(3):e9825.
[43] Bozzali M, Franceschi M, Falini A, et al. Quantification of tissue damage in AD using diffusion tensor and magnetization transfer MRI[J]. Neurology,2001,57(6):1135-1137.
[44] Mascalchi M, Ginestroni A, Bessi V, et al. Regional analysis of the magnetization transfer ratio of the brain in mild Alzheimer disease and amnestic mild cognitive impairment[J]. American Journal of Neuroradiology,2013,34(11):2098-2104.
[45] 王蕊,李坤成,卢洁.Alzheimer病患者大脑磁化转移率测量研究[J].中国医学影像技术,2003,19(11):1439-1441.
[46] Murayama N, Iseki E, Fujishiro H, et al. Detection of early amnestic mild cognitive impairment without significantly objective memory impairment: a case - controlled study[J]. Psychogeriatrics,2010,10(2):62-68.
[47] Truchot L, Costes N, Zimmer L, et al. A distinct [18F] MPPF PET profile in amnestic mild cognitive impairment compared to mild Alzheimer's disease[J]. Neuroimage,2008,40(3):1251-1256.
[48] Peters F, Collette F, Degueldre C, et al. The neural correlates of verbal short-term memory in Alzheimer's disease: an fMRI study[J]. Brain,2009,132(7):1833-1846.
[49] Sperling RA, Jack Jr CR, Black SE, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup[J]. Alzheimer's & Dementia,2011,7(4):367-385.
[50] Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN, et al.11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-β load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study[J]. The Lancet Neurology,2010,9(4):363-372.
[51] Zhao X, Ang CKE, Acharya UR, et al. Application of Artificial Intelligence techniques for the detection of Alzheimer's disease using structural MRI images[J]. Biocybernet-

（下转第96页）

为理想的效果[9]。

综上所述，胎心监护仪是目前临床产科应用较多的一种仪器，其在胎心、胎动监测的过程中发挥着至关重要的作用。在实施胎儿宫内窘迫诊断的过程中这一仪器的应用可以帮助尽早的发现异常，有助于及时制定和实施相关的干预措施，在保证胎儿安全，避免新生儿不良现象出现的过程中有着重要的价值，有助于母婴结局的改善，可以予以广泛的临床推广[10]。

参考文献

[1] 邓开丽.胎心监护与S/D比值测定诊断胎儿窘迫的价值分析[J].临床医学,2019,39(11):78-79.
[2] 于蓝.胎心监护联合脐血流检测对预测胎儿窘迫的临床价值探讨[J].医学美学美容,2020,29(12):91.
[3] 王丽辉.产前和产时电子胎心监护对胎儿窘迫的诊断价值[J].中国医疗器械信息,2020,26(3):104-106.
[4] 梁燕华.孕晚期脐血流S/D比值检测联合胎心监护对胎儿窘迫的预测价值探讨[J].中国实用医药,2020,15(7):69-71.
[5] 章雪珍,周群英,谢妙妙.超声脐血流、胎心监护及血清总胆汁酸联合检测对妊娠期肝内胆汁淤积症患者胎儿窘迫的预测价值[J].中国妇幼保健,2020,35(13):2532-2535.
[6] 郭英,霍玉青.孕晚期胎心监护对产妇分娩方式与新生儿预后的影响[J].全科护理,2020,18(35):4940-4942.
[7] 田艳茹.研究产前、产时胎心监护对胎儿窘迫的诊断效果[J].中国医疗器械信息,2021,27(4):133-134.
[8] 吴新桃,张琴琴.胎心监护在诊断胎儿窘迫中的运用价值分析[J].医学食疗与健康,2021,19(6):183-184.
[9] 仇萌萌,李功璐.彩超参数MCA、UA联合胎心监护预测胎儿宫内缺氧的模型分析[J].影像科学与光化学,2020,38(4):621-625.
[10] 徐淑钦.胎心监护仪监测联合全程助产护理在产妇分娩中的应用效果[J].医疗装备,2021,34(5):170-171,173.

（上接第9页）

ics and Biomedical Engineering,2021,41(2):456-473.
[52] Hinrichs C, Singh V, Mukherjee L, et al. Spatially augmented LPboosting for AD classification with evaluations on the ADNI dataset[J]. Neuroimage,2009,48(1):138-149.
[53] Salvatore C, Cerasa A, Battista P, et al. Magnetic resonance imaging biomarkers for the early diagnosis of Alzheimer's disease: a machine learning approach[J]. Frontiers in neuroscience,2015,9:307.
[54] Koikkalainen J, Lötjönen J, Thurfjell L, et al. Multi-template tensor-based morphometry: application to analysis of Alzheimer's disease[J]. NeuroImage,2011,56(3):1134-1144.
[55] Liu M, Zhang D, Shen D. Relationship induced multi-template learning for diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. IEEE transactions on medical imaging,2016,35(6):1463-1474.
[56] Coupé P, Eskildsen SF, Manjón JV, et al. Scoring by nonlocal image patch estimator for early detection of Alzheimer's disease[J]. NeuroImage: clinical,2012,1(1):141-152.
[57] Liu M, Zhang D, Shen D, et al. Hierarchical fusion of features and classifier decisions for Alzheimer's disease diagnosis[J]. Human brain mapping,2014,35(4):1305-1319.
[58] Tong T, Wolz R, Gao Q, et al. Multiple instance learning for classification of dementia in brain MRI[J]. Medical image analysis,2014,18(5):808-818.
[59] Suk H, Lee S, Shen D. Alzheimers Disease Neuroimaging, I.(2014)[J]. Subclass-based multi-task learning for Alzheimer's disease diagnosis. Front Aging Neurosci,6(168):10-3389.
[60] Salakhutdinov R, Larochelle H. Efficient learning of deep Boltzmann machines: Proceedings of the thirteenth international conference on artificial intelligence and statistics,2010[C]. JMLR Workshop and Conference Proceedings.
[61] Liu S, Liu S, Cai W, et al. Multimodal neuroimaging feature learning for multiclass diagnosis of Alzheimer's disease[J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering,2014,62(4):1132-1140.
[62] Ranzato M, Poultney C, Chopra S, et al. Efficient learning of sparse representations with an energy-based model[J]. Advances in neural information processing systems,2006,19.
[63] Shi J, Zheng X, Li Y, et al. Multimodal neuroimaging feature learning with multimodal stacked deep polynomial networks for diagnosis of Alzheimer's disease[J]. IEEE journal of biomedical and health informatics,2017,22(1):173-183.
[64] Livni R, Shalev-Shwartz S, Shamir O. On the computational efficiency of training neural networks[J]. Advances in neural information processing systems,2014,27.
[65] Korolev S, Safiullin A, Belyaev M, et al. Residual and plain convolutional neural networks for 3D brain MRI classification:2017 IEEE 14th international symposium on biomedical imaging(ISBI 2017),2017[C]. IEEE,2017.
[66] Khvostikov A, Aderghal K, Benois-Pineau J, et al.3D CNN-based classification using sMRI and MD-DTI images for Alzheimer disease studies[J]. arXiv preprint arXiv:1801.05968,2018.
[67] Lian C, Liu M, Zhang J, et al. Hierarchical fully convolutional network for joint atrophy localization and Alzheimer's disease diagnosis using structural MRI[J]. IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence,2018,42(4):880-893.
[68] 国家药监局关于发布人工智能医用软件产品分类界定指导原则的通告(2021年第47号)[EB/OL].[2022/6/23].https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggtg/20210708111147171.html.
[69] 国家药监局器审中心关于发布人工智能医疗器械注册审查指导原则的通告(2022年第8号)[EB/OL].[2022/6/23].https://www.cmde.org.cn/xwdt/shpgzgg/gztg/20220309090800158.html.
[70] 彭亮,孙磊.人工智能医疗器械监管研究进展[J].中国食品药品监管,2022,20(2):30-35.