

阿尔茨海默病海马磁共振波谱研究

占传家, 朱文珍, 漆剑频, 王承缘

【摘要】 目的:探讨阿尔茨海默病(AD)海马代谢物的变化及¹H-MRS对早期AD的诊断价值。方法:20例AD患者和20例健康志愿者(对照组)行双侧海马磁共振¹H-MRS扫描,测量双侧海马N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、胆碱复合物(Cho)、肌酸和磷酸肌酸(Cr)和肌醇(MI)的峰下面积,计算NAA/Cr、MI/Cr、MI/NAA和Cho/Cr,比较2组间的差异;20例AD患者按照MMSE评分分为轻度组和重度组各10例,进行组间对照研究。结果:AD组与对照组比较,双侧海马NAA/Cr降低,MI/Cr升高,MI/NAA明显升高,两组间NAA/Cr、MI/Cr和MI/NAA的差异有显著性意义($P<0.05$);重度AD组的MI/NAA较轻度AD组升高,两组间差异有显著性意义($P<0.05$)。结论:¹H-MRS能有效检测AD患者脑组织物质代谢变化,对早期AD的诊断提供重要依据,并揭示脑神经元活性降低、丢失和神经胶质细胞的增生与痴呆程度呈正相关。

【关键词】 磁共振成像; 磁共振波谱学; 阿尔茨海默病

【中图分类号】 R445.2; R742 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2009)03-0251-04

Study of ¹H MR Spectroscopy in Hippocampus Metabolites of Alzheimer Disease ZHUANG Chuan-jia, ZHU Wen-zhen, QI Jian-pin, et al. Department of Radiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, P. R. China

【Abstract】 Objective: Using ¹H-MR spectroscopy (¹H-MRS) to investigate the changes of hippocampus metabolites in Alzheimer disease (AD), in order to understand the value of ¹H-MRS in the early diagnosis of AD. **Methods:** 20 patients with AD and 20 healthy adults were chosen and their bilateral hippocampus were studied with ¹H-MRS. The values of N-acetylaspartate (NAA), creatine and phosphocreatine (Cr), myo-inositol (MI) and choline-containing phosphocholine and glycerol-phosphocholine (Cho) of bilateral hippocampus were measured, the ratio including NAA/Cr, MI/Cr, MI/NAA and Cho/Cr were calculated. The differences between the two groups were compared. The 20 AD patients were divided into mild and severe group according to their MMSE, each group had 10 cases, then group-controlled studies were performed. **Results:** The results of bilateral hippocampus measurement between AD group and control group showed decrease of NAA/Cr, increase of MI/Cr and marked increase of MI/NAA in the AD group, significant statistical differences were existed ($P<0.05$). The MI/NAA of severe AD group was higher than that of the mild AD group, with significant statistical difference ($P<0.05$). **Conclusion:** The metabolites of brain tissue of AD in vivo can be measured by ¹H-MRS, which provides important evidence for the early diagnosis of AD. Positive correlation was existed between the decrease as well as loss of activity of neuron, proliferation of glial cells and the degree of dementia.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Magnetic resonance spectroscopy; Alzheimer disease

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种常见的脑变性疾病,占全部痴呆患者的60%~70%。主要临床表现为渐进性痴呆、记忆力下降,并出现多种精神障碍和行为异常^[1],影像学上仅表现为脑萎缩,海马体积缩小,无特异性。MRS是目前无创性测定活体内代谢物浓度的一种技术,可用于活体脑组织病理生理状态下代谢、生化研究和半定量分析。¹H-MRS对AD脑组织代谢物的定性及半定量分析,能反映AD脑组织的病理变化,对AD的早期诊断有重要意义。

材料与方法

由本院神经内科医师按照美国精神病学手册第四册NINCDS/ADRDA标准挑选20例AD患者,男8例,女12例,年龄56~81岁,平均69.8岁,MRI未见明显血管性病变。选择20例健康志愿者作为对照组,男8例,女12例,年龄52~82岁,平均70岁。所有对照者的简明精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)评分>28分。将20例AD患者分为轻度痴呆和重度痴呆组,轻度痴呆组为MMSE评分与痴呆诊断标准评分值(文盲<17分,小学<20分,初中以上<24分)的比值>0.65,重度痴呆组为MMSE评分与痴呆诊断标准评分值的比值≤0.65。

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科

作者简介:占传家(1976-),男,湖北黄石人,硕士研究生,主治医师,主要研究中枢神经系统磁共振功能成像。

通讯作者:朱文珍, E-mail: zhuwenzhen@hotmail.com

基金项目:国家自然科学基金项目(NSFC. 30570531)

使用 GE 1.5T 超导型磁共振仪,将颈部垫高,使颞叶长轴与床面平行,沿垂直于颞叶长轴方向行冠状面 FRFSE 序列 T₂WI,在此冠状面图像上行海马定位:以侧脑室下角为海马外界,以颞下回为海马下界,以大脑脚、鞍上池为海马内上界,海马单体素采集感兴趣区范围为 2 cm×2 cm×2 cm,包含大部分海马组织,尽量避免颅底骨质、大血管及脑脊液的干扰,四周加 6 条饱和带。

扫描序列及参数:FRFSE T₂WI,TR 2000 ms,TE 105 ms,激励次数 1,层厚 6 mm,间隔 2 mm;MRS 检查采用激励回波法(stimulated echo acquisition method, STEAM),TR 1000 ms,TE 35 ms,层厚 2 cm,间隔 2 cm,激励次数 2,压水 96%~99%,匀场半高带宽 2~6 Hz。

所测的主要代谢物包括 NAA (2.0 ppm)、Cr (3.0 ppm)、Cho(3.2 ppm)和 MI(3.56 ppm),每个波峰的峰下面积由 GE 公司 sage 软件包处理得出。在 Excel-Book 软件中计算出 MI/Cr、NAA/Cr、Cho/Cr 和 MI/NAA。

运用 SPSS 13.0 统计分析软件包,分析 AD 组及对照组海马左右侧有无差异性,先进行每组数据的正态分布检验,再进行两样本 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

结果

1. 对照组与 AD 组性比较

双侧海马各组数据均呈正态分布。AD 组及对照组双侧海马的波谱中,代表不同物质相对含量的峰下面积均数和统计分析结果见表 1。

AD 组与对照组比较,MI 明显增高,NAA 明显降低(图 1、2),两组间双侧海马 MI/Cr、NAA/Cr 和 MI/

NAA 的差异存在显著性意义,Cho/Cr 在左侧海马存在差异,右侧差异性不明显。AD 组左右侧对比差异没有统计学意义($P > 0.05$)。

2. 重度痴呆组与轻度痴呆组比较

重度痴呆组、轻度痴呆组与对照组海马区代表各物质相对含量的波谱峰下面积均数测量结果见表 2。

重度与轻度痴呆组及轻度痴呆组与对照组比较,双侧海马的 NAA/Cr、MI/Cr、MI/NAA 均比对照组增高,差异有显著性意义($P < 0.05$),双侧海马的 Cho/Cr 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨论

AD 是一种常见类型的脑变性疾病,越来越受到关注。MRS 为 AD 的研究开辟了一个新的方法和领域。在形态学上,AD 脑组织仅表现出无特异性的脑萎缩,海马容积缩小,而 MRS 能无创性测定活体内代谢物浓度,分析和评估脑变性性疾病 AD 的活体组织内物质代谢变化的异常,MRS 对 AD 患者脑内代谢物的定量分析,对 AD 的早期诊断和监测治疗有重要的意义^[2,3]。

1. AD 海马区波谱技术的探讨

AD 最早发生在颞叶内侧,主要包括内嗅皮层、海马、海马旁回、杏仁核等,以后逐渐向边缘系统发展,最终累及感觉皮层。因此海马是 MRS 对 AD 研究的首选兴趣区^[4]。但海马周围结构复杂(靠近鞍上池,海绵窦大血管和颅底骨质),要准确地显示短 TE 代谢物的波谱,必须作特殊技术定位。将颈部垫高,使颞叶长轴与扫描机线垂直,行 FRFSE T₂WI 冠状面扫描,在此冠状面图像上能较好显示海马及其周围结构,单体素 MRS 受外周物质干扰较小,但其定位框体积过小,所采集的信号就过低,定位框体积过大,周围非海马结构

表 1 AD 组和对照组双侧海马代谢物比值测量结果

代谢物比值	左侧海马			右侧海马		
	对照组	AD 组	<i>P</i>	对照组	AD 组	<i>P</i>
MI/Cr	0.536±0.108	0.674±0.107	0.001	0.523±0.104	0.647±0.111	0.004
NAA/Cr	1.437±0.119	1.321±0.131	0.016	1.396±0.190	1.226±0.120	0.007
Cho/Cr	0.639±0.207	0.874±0.300	0.019	0.727±0.239	0.826±0.217	0.243
MI/NAA	0.376±0.086	0.512±0.069	0.000	0.376±0.063	0.530±0.088	0.000

表 2 轻、重度 AD 组及对照组代谢物比值测量结果

代谢物比值	左侧海马					右侧海马				
	重组	轻组	对照	P(重/轻)	P(轻/对)	重组	轻组	对照	P(重/轻)	P(轻/对)
MI/Cr	0.723±0.076	0.581±0.095	0.536±0.108	0.007	0.057	0.723±0.162	0.614±0.098	0.523±0.104	0.024	0.032
NAA/Cr	1.137±0.133	1.392±0.174	1.437±0.119	0.032	0.032	1.196±0.123	1.321±0.142	1.396±0.190	0.043	0.067
Cho/Cr	0.889±0.186	0.774±0.240	0.639±0.207	0.310	0.042	0.827±0.252	0.766±0.197	0.727±0.239	0.370	0.190
MI/NAA	0.636±0.084	0.417±0.106	0.376±0.086	0.000	0.028	0.605±0.112	0.465±0.108	0.376±0.063	0.000	0.026

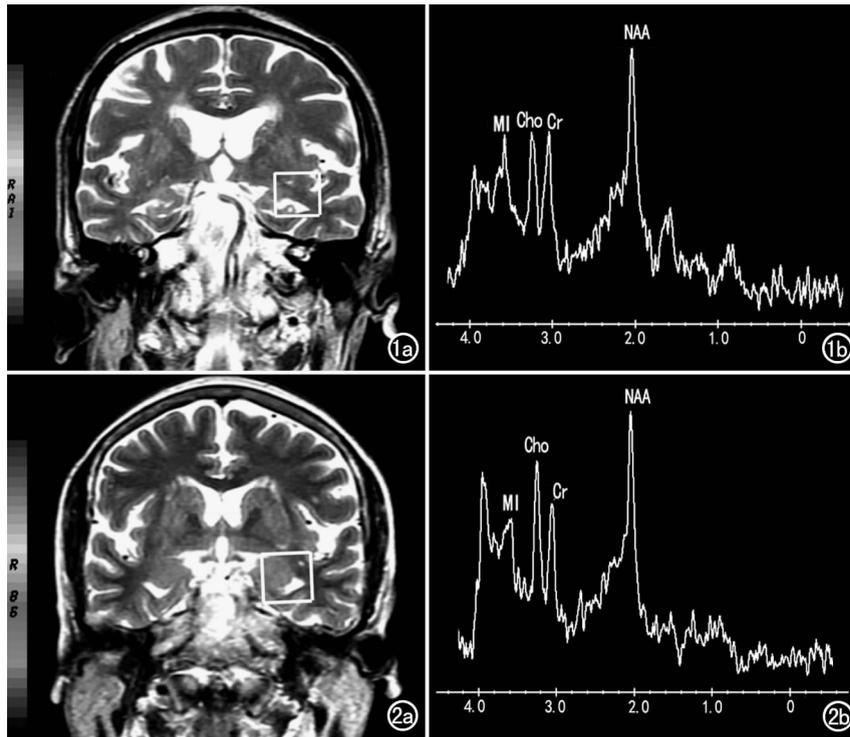


图1 对照组。a) 在冠状面图像上确定左侧海马单体素波谱采集的范围；b) MRS示 MI/Cr 为 0.94、NAA/Cr 为 1.71、Cho/Cr 为 0.98、MI/NAA 为 0.55。

图2 AD患者。a) 左侧海马单体素波谱定位图；b) MRS示 NAA 相对含量降低, MI、Cho 相对含量增高。

组织被包括在内,影响测量的准确性。因此定位框体积为 $2\text{ cm} \times 2\text{ cm} \times 2\text{ cm}$ 最适宜,在包含大部分海马组织的前提下,尽量避开颅底骨质、大血管及脑脊液的干扰,四周加 6 条饱和带,这样得到的谱图较理想。

2. AD 脑组织波谱改变与病理对照分析

单体素¹H-MRS 能够检测出的脑内代谢物有 NAA、Cho 及 Cr 和 MI 等。NAA 被认为只存在于神经元和轴突,是反映神经元活性的特异性指标^[5]。Cho 可以反映细胞膜的损害。Cr 在体内相对稳定而作为一个内参评价其它各代谢物的变化。MI 被认为是反映细胞毒性水肿神经胶质增生^[6]。

文献^[6]报道 AD 在额叶及扣带回后部出现 MI/Cr 增高,近来有文献^[7]报道,AD 最突出的波谱改变为额叶皮层和海马区的 NAA 明显降低,而不同区域的 NAA 减低见于不同类型的痴呆,海马区的 NAA 明显降低可资与血管性痴呆进行鉴别。本组研究结果显示,病例组双侧海马 MI/Cr、NAA/Cr、MI/NAA 与对照组比较,均存在显著统计学差异;重度痴呆组与轻度痴呆组比较,双侧海马的 NAA/Cr、MI/Cr、MI/NAA 均增高,两者的差异有显著统计学意义;双侧海马的 Cho/Cr 较对照组均稍高,但无明显统计学差异。

NAA 的降低和 MI 的升高是 AD 患者波谱的特征性改变,NAA 降低反映双侧海马区神经元活性降低,神经元萎缩、变性、丢失;MI 的升高反映了神经胶质细胞的增生活跃。另外,NAA 的降低和 MI 的升高与痴呆程度呈正相关,说明痴呆随双侧海马区神经元活性降低,神经元萎缩、变性和神经胶质细胞增生的程度而加重。

AD 病理研究表明,AD 的老年斑是以 β 淀粉样多肽 ($A\beta$) 为主要成分,内含变性的轴突、神经纤维以及胶质细胞突起的病理性斑块。 $A\beta$ 具有强的聚集能力,其相互聚集成纤维,引起神经细胞毒性作用,使细胞变性,促发炎症反应、轴突损伤、突触丢失和细胞凋亡,神经胶质增生^[9]。AD 特征性波谱即 NAA 降低和 MI 升高,反映了双侧海马区神经元活性降低,神经元萎缩、变性、丢失和神经胶质细胞的增生,与 AD 的神经元细胞变性,促发炎症反应、轴突损伤、突触丢失和细胞凋亡,神经胶质增生的病理变化基本一致。

3. 海马短 TE 单体素波谱对 AD 的研究价值

由正常组到轻度痴呆,最后到重度痴呆,双侧海马区短 TE 单体素波谱表现为 MI 的逐渐升高和 NAA 的逐渐降低,MI 升高和 NAA 降低代表神经元活性的降低和神经胶质的增生,说明神经元活性的降低和神经胶质的增生与痴呆程度呈正相关,是痴呆的直接因素,MI/NAA 变化反映了痴呆的程度。而 $A\beta$ 的聚集引起神经细胞毒性反应,使细胞变性,促发炎症反应、轴突损伤、突触丢失和细胞凋亡,又是 MI/NAA 升高的直接因素,形成一个连锁反应。MI/NAA 变化反映了痴呆的程度,因而 MI/NAA 升高是诊断 AD 的最直接的依据,并可依据 MI/NAA 升高的程度对 AD 进行分级。

在 AD 早期,双侧海马 MI/NAA 在对照组与轻度痴呆组间差异具有显著性,比以前文献^[6]报道的额叶及扣带回后部出现 MI/Cr 增高的敏感性更高,这对早期痴呆的诊断有较大的帮助,同时可监测 AD 药物治疗效果以及 AD 的病理进程,对 AD 的诊断、治疗具有重要价值^[10]。

由于本组病例数量有限,不能进行 ROC 分析,进而建立起特异性和敏感性较高的 AD 波谱诊断标准。

本组病例为临床研究,缺乏动物实验研究和病理对照,下一步工作将做大样本数据研究,建立 AD 波谱的诊断标准,并检测动物 AD 药物干预后的波谱变化与病理对照,进一步研究 AD 的治疗检测与病理转归。

参考文献:

- [1] Selkoe DJ. Alzheimer's Disease: Genes, Proteins and Therapy[J]. *Physiol Rev*, 2001, 81(2): 741-766.
- [2] Yuan-Yu Hsu, An-Tao Du, Norbert Schuff, et al. Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Spectroscopy in Dementias[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2001, 14(3): 145-166.
- [3] Susanne G, Muellera B, Michael W, et al. Ways Toward an Early Diagnosis in Alzheimer's Disease: The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) [J]. *Alzheimers Dement*, 2005, 1(1): 55-66.
- [4] Block W, Jessen F, Traber F, et al. Regional N-acetylaspartate Reduction in the Hippocampus Detected with Fast Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging in Patients with Alzheimer Disease[J]. *Arch Neurol*, 2002, 59(5): 828-834.

- [5] Norbert Schuff, Dieter J. Meyerhoff et al. N-acetylaspartate as a Marker of Neuronal Injury in Neurodegenerative Disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2006, 576(): 241-363.
- [6] Rumpel H, Lim WE, Chang HM, et al. Is Myo-inositol a Measure of Glial Swelling after Stroke? A Magnetic Resonance Study[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2003, 17(1): 11-19.
- [7] Kantarci K, Jack CR, XU YC, et al. Regional Metabolic Patterns in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease[J]. *Neurology*, 2000, 55(5): 210-217.
- [8] Schuff N, Capizzano AA, Du AT, et al. Selective Reduction of N-acetylaspartate in Medial Temporal and Parietal Lobes in AD[J]. *Neurology*, 2002, 58(6): 928-935.
- [9] Wirths O, Multhaup G, Bayer TA. A Modified β -amyloid Peptide: the First Step of a Fatal Cascade[J]. *J Neurochem*, 2004, 91(3): 513-520.
- [10] Mueller SG, Schuff N, Weiner MW, et al. Evaluation of Treatment Effects in Alzheimer's and other Neurodegenerative Diseases by MRI and MRS[J]. *NMR Biomed*, 2006, 19(6): 655-668.

(收稿日期: 2008-09-19 修回日期: 2008-12-28)

下颌骨冠突骨软骨瘤一例

· 病例报道 ·

葛鹏, 陈玉峰

【中图分类号】R814.42 【文献标识码】D 【文章编号】1000-0313(2009)03-0254-01

病例资料 患者,男,29岁,进行性张口困难20年。20年前无明显诱因发现张口较同龄人偏小,无开闭口疼痛、关节弹响,未治疗,现张口明显受限。体检:双侧面部外形基本对称,下颌骨未扪及异常隆起,双侧颞下颌关节运动基本协调,张口度约为0.7cm。

MSCT示左侧冠突有异常膨大骨性结构,病变骨质密度不均,其内可见不均匀点片状骨化影,其骨皮质与正常骨皮质相连续,并向颅底、颞弓、上颌骨延伸(图1、2),并伴有相应结构变形。CT诊断为下颌骨左侧冠突良性骨肿瘤,骨瘤或骨软骨瘤可能。

术中见下颌骨左侧冠突部分有巨大骨性肿瘤,形态不规则,有多个突起,分别向颅底、颞弓及各肌肉间隙延伸,沿冠突基底部斜行截断,完整切除病变冠突及肿瘤,体外复原后最宽径5cm。病理诊断为骨软骨瘤。

讨论 骨软骨瘤又称骨软骨性外生骨疣,可单发,也可见多发,以单发多见,是最常见的良性骨肿瘤,占良性骨肿瘤40%~50%,好发年龄为11~20岁,多发于股骨远端和胫骨近端,也可见于骨盆和肩胛骨^[1]。其特征是在骨表面有厚薄不一的软骨帽形成的骨性突起。单发骨软骨瘤恶变率为1%~2%,可恶变为骨肉瘤。

下颌骨是兼有膜内化骨和软骨内化骨两种骨化形式的骨

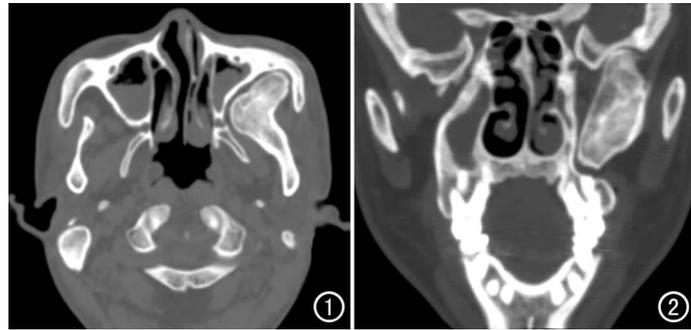


图1 横轴面 MSCT 示肿瘤骨向上颌骨延伸。图2 冠状面 MSCT 示肿瘤骨向颅底延伸。

骼,故可见发生骨软骨瘤。下颌骨骨软骨瘤较少见,约占骨软骨瘤的0.6%,好发于下颌骨冠突,其次为髁突,多为单发^[2]。本病应与其它骨肿瘤,如骨瘤鉴别。骨瘤一般密度均匀一致,如发生于松质骨内可见包膜影,而骨软骨瘤基底部均与正常骨组织分界不清,其松质骨内可见不规则骨化影,大多可见软骨帽(本例软骨帽显示差),两者较难鉴别时,需病理诊断证实。

参考文献:

- [1] 吴阶平,裘发祖,黄家驷外科学(第6版)[M].北京:人民卫生出版社,1998.2177.
- [2] 董志强,赵金峰.下颌骨骨软骨瘤2例[J].医学影像学杂志,2002,12(4):312.

(收稿日期: 2008-11-20)

作者单位: 442000 湖北, 郧阳医学院附属医院十堰市人民医院放射科

作者简介: 葛鹏(1979-),男,湖北十堰人,医师,主要从事放射诊断工作。