

## • 中枢神经影像学 •

磁共振相位成像和  $R2^*$  定量评估阿尔茨海默病脑内铁质沉积

丁蓓, 凌华威, 张欢, 王涛, 李霞, 陈克敏

**【摘要】 目的:** 研究显示阿尔茨海默病(AD)患者脑内存在铁质过度沉积, 并与  $\beta$  淀粉样变以及氧化应激直接相关。通过磁共振相位值和  $R2^*$  值的测量可以定量评估铁质在脑内的聚积程度。本文的目的在于比较上述两种方法在评估阿尔茨海默病患者和年龄匹配的正常老年组间的差异。**方法:** 阿尔茨海默病患者 26 例, 正常健康老年人 24 例, 前组均经临床神经科医师根据美国国立神经及交流疾病和脑卒中研究院、Alzheimer 病及相关疾病协会(NINCDS-ADRDA)关于可能 AD 拟诊标准作出诊断。采用 GE Signa HD 1.5 T 磁共振扫描仪, 8 通道头线圈, 检查序列包括冠状面三维高分辨率梯度回波和快速多回波梯度序列, 经后处理获得校正后的相位图和  $R2^*$  图, 在上述两幅功能图上测量相同层面的双侧壳核、苍白球以及双侧海马的头部和体部的参数值。**结果:** 阿尔茨海默病组基底节和海马区域的相位值较对照组有明显下降( $P < 0.05$ )。 $R2^*$  值在苍白球部位显示有明显升高( $P < 0.05$ )。右侧海马头部的相位值与 MMSE 评分具有中等程度相关性( $r = 0.603, P = 0.000$ ), 而与阿尔茨海默病的病程呈负相关( $r = -0.677, P = 0.013$ )。以  $-0.0972$  作为诊断的最优临界值, 诊断阿尔茨海默病的敏感度和特异度分别为 95.8% 和 80.8%。**结论:** 相位成像对于鉴别正常老年人和阿尔茨海默病更具敏感度和有效度。研究海马区铁质过多积聚有助于更好地认识阿尔茨海默病的病理发展过程和神经精神功能损害的机制。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 磁共振成像; 脑疾病

**【中图分类号】** R445.2; R745.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2010)02-0132-04

**Quantitative Assessment of Intracerebral Iron Accumulation in Patients with Alzheimer's Disease Using Phase Imaging and  $R2^*$  Measurement** DING Bei, LING Hua-wei, ZHANG Huan, et al. Department of Radiology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, P. R. China

**【Abstract】 Objective:** Iron accumulates in the Alzheimer's disease (AD) brain and is directly associated with  $\beta$ -amyloid pathology and oxidative stress. Both phase imaging and  $R2^*$  measurement by magnetic resonance imaging (MRI) can be quantitative methods utilized to assess iron deposits in the brain. In this study, we compare noninvasive iron estimates using these two methods in patients with AD and healthy age-matched controls. **Methods:** 26 AD patients and 24 healthy controls were recruited. A three-dimensional high-resolution, gradient-echo sequence and a multi-echo fast gradient-echo sequence were used to collect phase data and  $R2^*$  data in the coronal plane. The regions which were evaluated included the bilateral putamen, globus pallidus, the head and the body of hippocampus. **Results:** Significantly lower phase values in both basal ganglion and hippocampus were revealed in AD group compared to normal controls ( $P < 0.05$ ).  $R2^*$  only demonstrated significantly higher mean values in the globus pallidus ( $P < 0.05$ ). Phase value in the right side of the head of the hippocampus had a moderate positive correlation with MMSE score ( $r = 0.603, P = 0.000$ ) and a negative correlation with the duration of the disease ( $r = -0.677, P = 0.013$ ). Using  $-0.0972$  as an optimal cutoff value, the sensitivity and specificity for differentiation from AD to normal controls reached 95.8% and 80.8%. **Conclusion:** Phase imaging proved more sensitive and efficient for the differentiation between the normal controls and AD patients. Investigation of the excessive accumulation of iron in the hippocampus may help us better understand the pathologic process and neuropsychological dysfunction of AD disease.

**【Key words】** Alzheimer's disease; Magnetic resonance imaging; Brain diseases

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是老年人中最常见的神经退行性疾病之一, 是造成痴呆的最常见原因, 该病病因不明, 起病隐匿, 呈进行性发展, 以临床表现为痴呆和病理上老年斑及神经纤维缠结为特

征。近年来越来越多的研究针对 AD 患者脑内存在铁质过度沉积, 并发现其与  $\beta$  淀粉样变以及氧化应激直接相关<sup>[1,2]</sup>。通过磁共振相位成像(phase imaging)和  $R2^*$  值的测量可以定量评估铁质在脑内的聚积程度。本研究的目的在于比较上述两种方法在评估阿尔茨海默病患者和年龄匹配的正常老年组间的差异中的作用。

**作者单位:** 200025 上海, 上海交通大学医学院附属瑞金医院放射科(丁蓓、凌华威、张欢、陈克敏); 200030 上海, 上海精神卫生中心老年科(李霞、王涛)

**作者简介:** 丁蓓(1975—), 女, 浙江嘉兴人, 博士, 主治医师, 主要从事神经放射学工作。

**基金项目:** 2009 年上海市卫生局青年基金资助课题

**通讯作者:** 凌华威, E-mail: huaweiling@yahoo.com.cn

## 材料与方法

### 1. 研究对象

2007 年 10 月~2008 年 6 月在我院及上海市精神卫生中心就诊的 AD 患者 26 例,临床符合美国国立神经病学传染病及卒中研究所与阿尔茨海默病和相关病协会(NINCDS-ADRDA)的诊断标准<sup>[3]</sup>。患病时间 1~8.5 年,平均病程(3.05±2.08)年,临床痴呆评定量表(CDR)评分在 0.5~1 分,简易智能状态量表(MMSE)评分在 9~23 分之间,平均(16.0±3.9)分,男 8 例,女 18 例,平均年龄(70.96±8.55)岁。均为右利手。正常对照组:24 例,均为我院门诊非神经系统疾病的患者,无认知功能障碍。其中男 9 例,女 15 例,平均年龄(69.40±11.38)岁。均为右利手,MMSE 评分为 27~30 分,平均(29.4±1.0)分,CDR 评分为 0,无痴呆家族史。

排除标准:有脑卒中、精神病史、其他中枢神经系统疾病、吸毒、酒精或药物滥用、高血压、糖尿病等均被排除在 AD 和正常对照组之外。为了排除 AD 合并血管性痴呆的病例,将在 MRI 常规检查中如发现 T<sub>2</sub>WI 上出现直径>5 mm 的高信号病灶或直径<5 mm 但数量超过 4 个者剔除<sup>[3]</sup>。

### 2. 检查方法

所有受试对象均使用 GE Signa Excite HD Twin-speed 1.5T MR 超导型磁共振扫描仪,八通道头颈联合线圈进行头部扫描。先进行常规扫描,包括:横断面 T<sub>1</sub>WI 及 T<sub>2</sub>WI 以排除颅内其他器质性病变。矢状面 T<sub>1</sub>W 用于海马定位。然后 R2\* 采用快速多回波梯度回波序列(multi-echo fast gradient-echo pulse sequence)行垂直于海马结构长轴方向的斜冠状面扫描,扫描范围包括海马全长及基底节区,TR 150 ms,回波数 8,TE 3.9~41.5 ms,翻

转角 60°,扫描层数 9 层,层厚 6 mm,无间距,激励次数 2,视野 24 cm,矩阵 320×224。相位成像采用三维高分辨力梯度回波序列(three-dimensional high-resolution, gradient-echo sequence, 3D fGRE sequence),扫描范围与 R2\* 一致,TR 46 ms,TE 34 ms,翻转角 15°,扫描层数 28 层,层厚 2 mm,层间距为 0,激励次数 0.75,视野 24 cm,矩阵 320×192。

### 3. 数据处理

原始数据传输至 GE 工作站(Sun, ADW 4.2),采用 Functool 2 软件进行后处理,经后处理获得校正后的相位图和 R2\* 图。采用盲法由一名有经验的神经放射科医师在上述两幅功能图上测量相同层面的双侧壳核、苍白球以及双侧海马的头部和体部的弛豫率(transverse relaxation rate, R2\*) 和相位值(phase value),其单位分别为赫兹和弧度。感兴趣区大小在

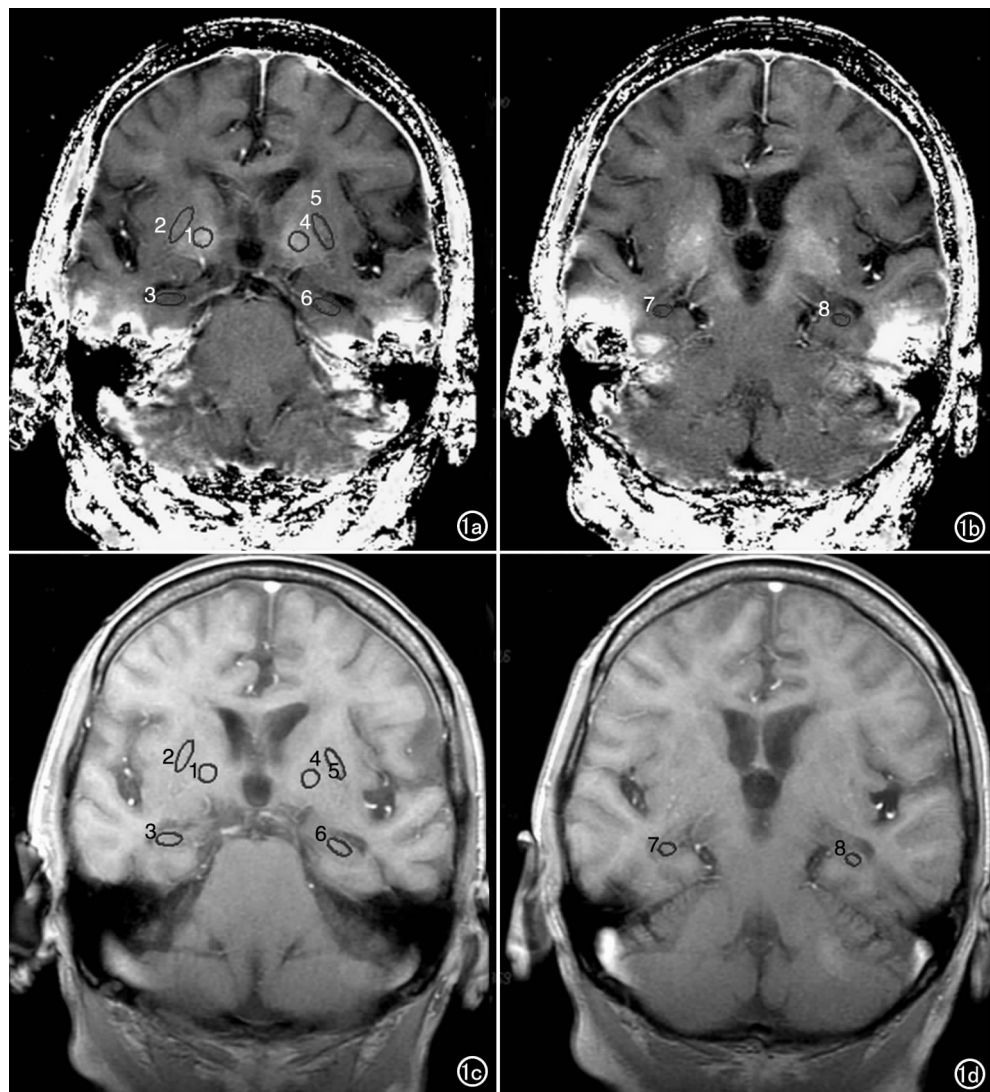


图 1 AD 患者感兴趣区的选择图释。a) R2\* 图前联合层面 6 个感兴趣区,包括苍白球(1, 4),壳核(2, 5),海马头部(3, 6)(箭); b) R2\* 图三脑室体部层面 2 个感兴趣区海马体部(7, 8)(箭); c) 相位图前联合层面 6 个感兴趣区,包括苍白球(1, 4),壳核(2, 5),海马头部(3, 6)(箭); d) 相位图三脑室体部层面 2 个感兴趣区海马体部(7, 8)(箭)。

16~40 mm<sup>2</sup>,放置时注意避免基底节穿支血管及海马旁脑脊液成分污染(图 1)。两个月后由同一医师重复上述测量操作,最终取两次测量结果的均值。

4. 统计学处理

应用 SPSS 13.0 软件的对 AD 组和正常对照组的相应区域的参数值进行非参数统计学分析,采用偏相关分析法控制年龄因素的差异,对各组间的相位值、R2\* 值与 MMSE 评分及病程进行统计学分析, $P<0.05$ 为差异具有显著性意义。

结 果

经 Mann-Whitney U Test 非参数统计在阿尔茨海默脑病组中,双侧壳核、苍白球、双侧海马头、体部的相位值均较对照组有明显下降( $P<0.05$ )。而 R2\* 仅在双侧苍白球部位显示有明显升高( $P<0.05$ ),其余各所测脑结构均未显示组间差异有显著性意义(表 1、2)。

表 1 各脑结构 R2\* 值及 Mann-Whitney U Test 非参数统计

| 部位   | R2* (Hz)      |            | P     |
|------|---------------|------------|-------|
|      | Normal (n=24) | AD (n=26)  |       |
| 壳核   |               |            |       |
| 右侧   | 21.18±2.13    | 22.72±4.15 | >0.05 |
| 左侧   | 23.09±4.31    | 23.11±4.68 | >0.05 |
| 苍白球  |               |            |       |
| 右侧   | 26.40±7.54    | 33.82±6.68 | <0.01 |
| 左侧   | 28.14±8.55    | 32.67±6.86 | <0.05 |
| 海马头部 |               |            |       |
| 右侧   | 10.54±1.90    | 11.08±1.97 | >0.05 |
| 左侧   | 10.65±2.46    | 10.68±1.97 | >0.05 |
| 海马体部 |               |            |       |
| 右侧   | 10.9±1.48     | 10.59±1.47 | >0.05 |
| 左侧   | 10.48±1.82    | 10.37±2.10 | >0.05 |

表 2 各脑结构相位值及 Mann-Whitney U Test 非参数统计

| 部位   | Phase Value (Radians) |                | P     |
|------|-----------------------|----------------|-------|
|      | Normal (n=24)         | AD (n=26)      |       |
| 壳核   |                       |                |       |
| 右侧   | -0.0545±0.0331        | -0.0798±0.0437 | <0.05 |
| 左侧   | -0.0640±0.0288        | -0.0981±0.0565 | <0.05 |
| 苍白球  |                       |                |       |
| 右侧   | -0.0557±0.0449        | -0.107±0.0835  | <0.01 |
| 左侧   | -0.0578±0.0457        | -0.124±0.0641  | <0.01 |
| 海马头部 |                       |                |       |
| 右侧   | -0.0662±0.0293        | -0.118±0.0391  | <0.01 |
| 左侧   | -0.0517±0.0449        | -0.0953±0.0649 | <0.01 |
| 海马体部 |                       |                |       |
| 右侧   | -0.0776±0.0213        | -0.105±0.0780  | <0.01 |
| 左侧   | -0.0650±0.0585        | -0.0883±0.0761 | <0.01 |

相位值、R2\* 与 MMSE 评分和病程间的相关性分析:采用偏相关分析法控制年龄因素的差异进行统计分析,结果发现右侧海马头部的相位值与 MMSE 评分具有中等程度相关性( $r=0.603, P=0.000$ ),而与 AD 的病程呈负相关( $r=-0.677, P=0.013$ )。而其他 7 处脑结构的相位值与 MMSE 评分和病程间的相关性

较弱,偏相关系数分别在 0.287~0.401 间( $P<0.05$ )。R2\* 的相关分析结果显示仅右侧苍白球的 R2\* 值与 MMSE 评分和病程存在弱相关,偏相关系数分别为  $r=-0.377 (P=0.008)$ ,  $r=-0.400 (P=0.005)$ 。

以右侧海马头部的相位值绘制 ROC 曲线(图 2),曲线下面积为 0.833。选择弧度为-0.0972 作为诊断的最优临界值时,诊断 AD 的敏感度和特异度分别为 95.8%和 80.8%。

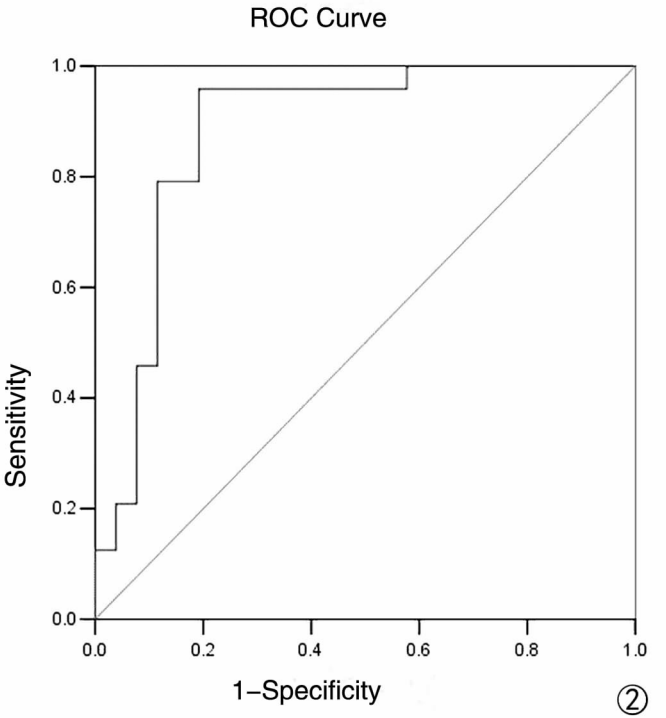


图 2 右侧海马头部相位值的 ROC 曲线,曲线下面积为 0.833。

讨 论

1. 铁代谢异常在 AD 中的作用

金属离子在细胞清除活性氧类(ROS)的产生过程中发挥了重要作用。Fe<sup>3+</sup> 是血红蛋白、肌红蛋白、细胞色素以及某些呼吸酶的成分。在脑内主要分布于少突胶质细胞中并参与髓鞘代谢。

2. R2\* 及相位成像对探查铁沉积的比较

磁共振是无创性评定活体脑铁含量的有效工具。其检测的基本原理是铁沉积会改变局部磁场的均匀性,失相位从而导致 T<sub>2</sub> 或 T<sub>2</sub>\* 信号的降低。铁在脑内主要是以铁蛋白形式贮存,铁蛋白是超顺磁性物质可以明显改变 T<sub>2</sub> 或 T<sub>2</sub>\* 的对比。基于该原理,目前用于评估脑铁含量的磁共振序列很多,主要有 R2、R2',R2\* 以及近年来逐渐兴起的相位成像。这些方法究竟在脑铁含量的测量方面哪个更具优势,目前尚未定论。本研究显示相位成像对 AD 患者脑内非血红素

铁检测的敏感性明显高于  $R2^*$ , 组间比较  $R2^*$  仅在右侧苍白球区域显示差异, 而相位值则在所有被测的八个脑结构区均显示出差异有显著性意义。相位成像实质上是单独提取了磁敏感加权图像中的相位图, 其信号高低在某种程度上与该点的磁敏感性一一对应<sup>[5]</sup>, 通过对相位值的测量可以反映诸如铁蛋白等非血红素铁在脑内所引起的局部组织的磁敏感性改变。相位成像的基础是  $T_2^*$  加权梯度回波序列, 但有别于后者的是它在此基础上作了诸多改进。

### 3. 相位值在 AD 诊断中的作用及与神经功能评分和病程的相关性

本组研究发现相位值在所测定的双侧苍白球、壳核和海马头部均较正常组呈现明显的减低, 说明这些部位均有不同程度的铁质异常沉积, 与相关的病理研究结果一致<sup>[9,10]</sup>。另一个重要发现是铁沉积在 AD 病例中存在着不对称性, 相比其他 7 个检测部位右侧海马头部的相位值减低更明显, 对于鉴别 AD 具有较高的敏感性和特异性, 并且与 MMSE 评分存在中等程度的正相关, 而与病程呈明显反相关。结合文献报道, 笔者认为有以下几点可以支持这种不对称性表现: 首先, 神经病理学研究发现 AD 患者的神经纤维缠结和老年斑等特异性改变多发生于海马的 CA1 亚区和下托, 而 CA2 和 CA3 区相对病变较轻<sup>[11]</sup>。Frisoni 等<sup>[12]</sup>发现 AD 病患的海马萎缩多累及下托的海马头部区域而体尾部受累较少。据此可见本组研究的发现与组织病理学研究对 AD 的发展规律是一致的。其次, 研究报道在正常老年人和 AD 病例中均存在海马结构的左右的不对称性, 右侧海马的体积明显大于左侧海马<sup>[13]</sup>。Laakso 等<sup>[14]</sup>发现在受试的 27 名 AD 病患中其右侧海马的改变与正常组比较差异存在显著性意义, 而左侧却没有。Tapiola 等<sup>[15]</sup>在 34 个月的纵向研究后认为右侧海马及右侧内嗅皮层的基线体积对预测轻度认知障碍向痴呆发展中有重要的作用。综合上述依据, 我们认为铁沉积的非对称性及右侧优势是有据可循的。右侧海马头部的相位值与 AD 患者的病情严重程度及其病理生理的改变密切相关。

### 4. 本研究的局限性和不足

本组研究存在一定的局限性, 例如样本量相对较少, 部分测量指标存在标准差偏大的问题。其次, 由于缺乏活体检测脑组织铁含量的金标准, 因此两种磁共振方法的敏感性和特异度比较仅能以有效鉴别 AD 为依据。另外, 3.0T 高场强的 MR 扫描仪已在临床上得到了广泛的应用, 场强的增加无疑对脑内铁的磁化作用更强, 使得 3.0T 较 1.5T 的 MR 对患者的脑铁含量变化更为敏感, 条件允许今后可以进行两种场强相

同序列的比较研究, 并统一相应铁含量的弛豫率或相位值的系数比率。

总之, 本研究表明相位成像对于鉴别正常老年人和阿尔茨海默脑病更具敏感性和有效性。研究海马区铁质过多积聚有助于更好地认识阿尔茨海默脑病的病理发展过程和神经精神功能损害的机制。

### 参考文献:

- [1] Ong WY, Farooqui AA. Iron, Neuroinflammation, and Alzheimer's Disease[J]. J Alzheimer's Disease, 2005, 8(2): 183-200.
- [2] Honda K, Casadesus G, Petersen RB, et al. Oxidative Stress and Redox-active Iron in Alzheimer's Disease[J]. Ann NY Acad Sci, 2004, 1012(3): 179-182.
- [3] Roman 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): 250-260.
- [4] Doraiswamy PM, Finebrock AE. Metals in Our Minds: Therapeutic Implications for Neurodegenerative Disorders[J]. Lancet Neurol, 2004, 3(7): 431-434.
- [5] Rauscher A, Sedlacik J, Barth M, et al. Magnetic Susceptibility-Weighted MR Phasing Imaging of the Human Brain[J]. Am J Neuroradiol, 2005, 26(4): 736-742.
- [6] Haacke EM, Xu Y, Cheng YN. Susceptibility Weighted Imaging Reichenbach[J]. MRM, 2004, 52(3): 612-618.
- [7] Haacke EM, Cheng NYC, Liu Q, et al. Imaging Iron Stores in the Brain Using Magnetic Resonance Imaging[J]. MRI, 2005, 23(1): 1-25.
- [8] Harder SL, Hopp KM, Ward H, et al. Mineralization of the Deep Gray Matter with Age: A Retrospective Review with Susceptibility-weighted MR Imaging[J]. AJNR, 2008, 29(1): 176-183.
- [9] Connor JR, Menzies SL, St Martin SM, et al. A Histochemical Study of Iron, Transferrin, and Ferritin in Alzheimer's Disease Brains[J]. J Neurosci Res, 1992, 31(1): 75-83.
- [10] LeVine SM. Iron Deposits in Multiple Sclerosis and Alzheimer's Disease Brains[J]. Brain Res, 1997, 760(1-2): 298-303.
- [11] Van Hoesen GW and Hyman BT. Hippocampal formation: anatomy and the patterns of pathology in Alzheimer's disease[J]. Prog Brain Res, 1990, 83(3): 445-457.
- [12] Frisoni GB, Sabattoli F, Lee AD, et al. In Vivo Neuropathology of the Hippocampal Formation in AD: A Radial Mapping MR-based Study[J]. Neuro Image, 2006, 32(1): 104-110.
- [13] Xu Y, Valentino DJ, Scher AI, et al. Age Effects on Hippocampal Structural Changes in Old Men: the HAAS[J]. Neuro Image, 2008, 40(3): 1003-1015.
- [14] Laakso MP, Lehtovirta M, Partanen K, et al. Hippocampus in Alzheimer's Disease: a 3-year Follow-up MRI Study[J]. Biol Psychiatry, 2000, 47(6): 557-561.
- [15] Tapiola T, Pennanen C, Tapiola M, et al. MRI of Hippocampus and Entorhinal Cortex in Mild Cognitive Impairment: a Follow-up Study[J]. Neurobiology of Aging, 2008, 29(1): 31-38.

(收稿日期: 2009-07-27 修回日期: 2009-10-13)