

• 中枢神经影像学 •

阿尔茨海默病患者脑白质束铁沉积的磁共振相位成像

丁蓓, 凌华威, 王涛, 张欢, 柴维敏, 陈克敏

【摘要】 目的:利用磁共振相位成像和扩散张量成像(DTI)技术,探讨阿尔茨海默病(AD)患者的脑白质束损伤与相应白质束铁沉积的相关性。**方法:**对 25 例 AD 患者及 20 例年龄相匹配的健康老年志愿者进行 MR 扩散张量成像及相位成像。DTI 数据经后处理生成平均扩散系数(MD)和部分各向异性(FA)图,分别测量穹窿、胼胝体膝部、胼胝体压部、双侧上下纵束、下额枕束及扣带束后部的 FA 值和 MD 值。相位图测量选取与 DTI 相同层面同样的兴趣区以获取相位值。**结果:**AD 患者穹窿及双侧扣带束后部的相位值及 FA 值均较对照组明显降低。控制年龄因素后 AD 组穹窿的 FA 值与相位值呈明显正相关(偏相关系数 $r=0.666, P<0.001$)。同时 AD 组左右两侧扣带束 FA 值与相位值也呈现正相关性,其偏相关系数分别为右侧 $r=0.436, P=0.033$;左侧 $r=0.458, P=0.022$ 。在正常对照组中未发现 DTI 参数与相位值的相关性。**结论:**AD 患者的穹窿和双侧扣带束后部区域的铁沉积与 FA 值减低存在相关性,提示铁质异常沉积可能是 AD 患者白质损伤的病因之一。

【关键词】 阿尔茨海默病; 扩散张量成像; 相位成像; 铁沉积; 磁共振成像

【中图分类号】 R445.2; R742 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2011)07-0705-04

MR phase imaging in the investigation of the white matter iron deposition in patients with Alzheimer's disease DING Bei, LING Hua-wei, WANG Tao, et al. Department of Radiology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, P. R. China

【Abstract】 Objective: To investigate the correlation of white matter degeneration and iron accumulation in white matter fibers in patients with Alzheimer's disease (AD) by using quantitative phase MR imaging and diffusion tensor imaging (DTI). **Methods:** 25 patients with AD and 20 age-paired healthy volunteer (as controls) participated in this study. MR phase imaging and diffusion tensor imaging were performed for all participants. Eleven sites of white matter fibers in bilateral hemispheres including fornix (Fx), posterior cingulum (PC), superior longitudinal fasciculus (SLF), inferior longitudinal fasciculus (ILF), frontal occipital fasciculus (IOF), genu of corpus callosum (GCC), and splenium of corpus callosum (SCC) were measured on fractional anisotropy (FA) map and mean diffusivity (MD) map of DTI after post-processing. With FA map as a white matter template, phase values on phase imaging were measured on the same region of interest of DTI. **Results:** Significant decrease of phase values and FA values in Fx and bilateral PC regions were found in AD patients compared with that of normal controls. After age controlled correlation analysis showed that phase value in Fx had a moderate positive correlation with FA value ($r=0.666, P=0.000$) in AD patients. Meanwhile, phase values in bilateral PC showed positive correlation with FA values, with the right side: $r=0.436, P=0.033$, the left side $r=0.458, P=0.022$, respectively. No significant correlation between DTI data and phase value was found in normal controls. **Conclusion:** Iron accumulation of Fx and PC regions was significantly positively correlated with FA value, indicating that abnormal iron deposition may be one of the causes of the white matter disruption in AD patients.

【Key words】 Alzheimer's disease; Diffusion tensor imaging; Phase imaging; Iron accumulation; Magnetic resonance imaging

大量的神经病理及影像学研究证实在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)早期脑白质纤维成份即已存在异常,然而导致白质纤维受损的病因不明^[1-3]。有研究发现 AD 患者的铁质沉积异常不仅存在于易感的皮质层,也同时累及与白质纤维脱髓鞘相关的少突胶质细胞内^[4-7]。笔者采用磁共振相位成像(phase imaging)与扩散张量成像(diffusion tensor imaging,

DTI)相结合的方法,对 AD 患者的脑白质束损伤与相应的白质束铁沉积进行相关性研究。

材料与方法

1. 研究对象

2009 年 9 月~2010 年 7 月在本院及上海市精神卫生中心就诊的 AD 患者 25 例,临床表现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^[8],患病时间 1~10 年。根据简易智能量表(mini-mental state examination, MMSE)评分 5~24 分,男 8 例,女 17 例。均为右利手。对照组(NC):选取与病例组年龄、

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、柴维敏、陈克敏); 200030 上海,上海精神卫生中心老年科(王涛)

作者简介: 丁蓓(1975—),女,浙江嘉兴人,博士,主治医师,主要从事神经影像学诊断工作。

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

基金项目: 上海市卫生局青年科研项目(2009Y027)

性别相匹配的健康老年人 20 例,均为我院门诊非神经系统疾病的患者,无认知功能障碍。MMSE 评分为 28~30 分。其中男 5 例,女 15 例,家族中无痴呆家族史。

排除标准:有脑卒中、精神病史、其它中枢神经系统疾病、吸毒、酒精或药物滥用、高血压、糖尿病等均被排除在 AD 和对照组之外。同时也排除了 AD 合并血管性痴呆的病例。

2. 检查方法

常规扫描:所有受检对象均使用 GE Signa HDx Twinspeed 3.0T MR 超导型磁共振扫描仪,采用 8 通道头线圈进行头部常规扫描以排除颅内其它器质性病变,包括横轴面 T₁WI、T₂WI, T₁WI 采用 FSE 序列,扫描参数:TR 460 ms,TE 9 ms,激励次数 2; T₂WI 采用 FRFSE 序列,扫描参数:TR 3600 ms,TE 102 ms,激励次数 2。

DTI 扫描:采用单次激发 EPI(echo planar imaging)序列,横轴面扫描,范围覆盖整个头颅,层厚 4 mm,层间距 0 mm,TR 8000 ms,TE 84 ms,视野 24 cm×24 cm,矩阵 128×128,重建后矩阵为 256×256,激励次数 1,扩散敏感梯度方向 25 个,b 值 0 和 1000 s/mm²。

相位成像扫描:采用三维高分辨力梯度回波(three-dimensional high-resolution, gradient-echo sequence, 3D fGRE)序列,扫描范围与 DTI 一致,TR 46 ms,TE 1~16 ms,翻转角 20°,扫描层数 56,层厚 2 mm,层间距 0,激励次数 1,视野 24 cm×24 cm,矩阵 416×256。

DTI 白质束的显示及测量:将 DTI 原始数据传输至 GE 工作站(Sun, ADW4.4),采用 Functool 2 软件对 DTI 图像进行后处理,生成平均扩散系数(mean diffusivity, MD)图、部分各向异性(fractional anisotropy, FA)图和彩色向量图。利用 fiber tracking 纤维跟踪软件进行三维重组,显示脑内主要与 AD 可能相关的白质纤维束。根据 AD 病理特征及文献检索结果,认为 AD 对大脑的投射纤维影响不大,故本研究主要关注于联络纤维和联合纤维,包括双侧扣带束、上纵束、下纵束、下额枕束、钩束、穹窿体、胼胝体膝部及压部。在不同层面的 DTI 参数图上测量相应白质束的 FA 值和 MD 值。兴趣区(region of interest, ROI)放置时注意避免灰质结构和脑脊液成分所引起的部分容积效应,同时尽量避免放置到邻近的其它白质纤维。将 FA 图另存为可供后处理的白质束模板,以提供相位测量时的解剖定位。

校正相位值的测量:相位成像数据经后处理获得校正后的相位图,并将保存的 FA 图模板叠加于相位

图上,设定透明度为 50%。在校正的相位图上分别测量与 DTI 相同层面相同位置的白质束的相位值(phase value),其单位为弧度(radians, Rad)。放置兴趣区时注意避开邻近小血管及脑脊液成分。

3. 统计学分析

应用 SPSS 13.0 for Windows 软件包对所测定的数据进行分析:两组间各参数比较采用 Mann-Whitney U Test 非参数统计法。采用偏相关分析法控制年龄因素,对两组间各白质束的 FA 值、MD 值及校正相位值进行统计学分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. DTI 参数及相位值的统计学分析

NC 组及 AD 组间各部位脑白质 FA 值和 MD 值比较结果见表 1、2。

表 1 各部位脑白质 FA 值及非参数检验结果				
部位	对照组	AD 组	Z 值	P 值
穹窿	0.675±0.0809	0.547±0.0928	-4.168	<0.001
扣带束				
右侧	0.600±0.0370	0.530±0.0468	-4.411	<0.001
左侧	0.585±0.0407	0.513±0.0448	-4.412	<0.001
下纵束				
右侧	0.565±0.0387	0.526±0.0536	-2.140	0.032
左侧	0.590±0.0489	0.541±0.0487	-3.010	0.003
下额枕束				
右侧	0.610±0.0484	0.544±0.0707	-3.352	0.001
左侧	0.625±0.0518	0.560±0.0414	-3.650	0.000
上纵束				
右侧	0.585±0.0418	0.554±0.0447	-1.952	0.051
左侧	0.588±0.0417	0.571±0.0488	-0.982	0.326
胼胝体膝部	0.765±0.0653	0.745±0.0571	-0.971	0.332
胼胝体压部	0.816±0.0591	0.795±0.0770	-0.915	0.360

表 2 各部位脑白质 MD 值及非参数检验结果				
部位	对照组	AD 组	Z 值	P 值
穹窿	11.45±2.29	13.93±4.95	-2.349	0.019
扣带束				
右侧	7.77±0.591	7.89±0.586	-0.640	0.522
左侧	7.79±0.562	8.10±0.832	-1.279	0.201
下纵束				
右侧	8.53±0.546	8.58±0.794	-0.717	0.474
左侧	8.35±0.424	8.56±0.711	-1.003	0.316
下额枕束				
右侧	7.97±0.445	8.36±0.558	-2.627	0.009
左侧	7.92±0.428	8.10±0.652	-1.074	0.283
上纵束				
右侧	7.52±0.356	7.50±0.564	-1.246	0.213
左侧	7.39±0.336	7.62±0.629	-0.893	0.372
胼胝体膝部	8.50±0.682	8.90±0.911	-1.508	0.132
胼胝体压部	7.98±0.540	8.37±1.064	-1.301	0.193

AD 患者穹窿、双侧扣带束后、双侧下纵束和下额枕束的 FA 值均较对照组明显降低(图 1a、2a),差异有

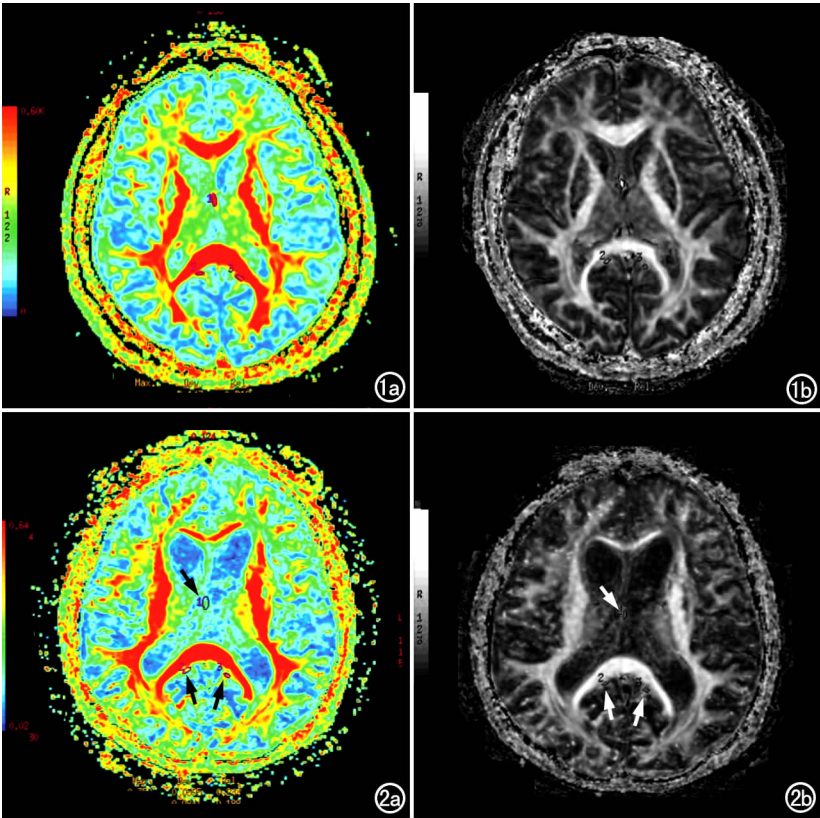


图 1 健康老年人。a) FA 图示穹窿及双侧扣带束后部无明显异常; b) 相位图示穹窿及双侧扣带束后部无明显异常。 图 2 AD 患者。a) FA 图示穹窿及双侧扣带束后部 FA 值略降低(箭); b) 相位图示穹窿及双侧扣带束后部相位值明显减低(箭)。

显著性意义($P<0.05$)。MD 值仅在 AD 组的穹窿及右侧下额枕束表现出明显增高($P<0.05$)。

NC 组及 AD 组间各部位脑白质相位值比较结果见表 3。结果显示 AD 患者穹窿及双侧扣带束后部的相位值较对照组明显降低(图 1b、2b)。

表 3 各部位脑白质校正相位值及非参数检验结果

部位	对照组	AD 组	Z 值	P 值
穹窿	0.161±0.0871	0.0582±0.0534	-3.418	0.001
扣带束				
右侧	0.0645±0.0274	0.0282±0.0468	-3.154	0.002
左侧	0.0648±0.0330	0.0124±0.0305	-4.357	0.000
下纵束				
右侧	0.0754±0.0411	0.0589±0.0347	-1.524	0.128
左侧	0.0861±0.0389	0.0744±0.0396	-1.436	0.151
下额枕束				
右侧	0.0718±0.0321	0.0580±0.0363	-0.787	0.431
左侧	0.0637±0.0361	0.0677±0.0282	-0.156	0.876
上纵束				
右侧	0.0224±0.00843	0.0202±0.0115	-0.668	0.504
左侧	0.0235±0.0136	0.0241±0.0086	-0.049	0.961
胼胝体膝部	-0.0648±0.0586	-0.0492±0.0508	1.756	0.079
胼胝体压部	0.0400±0.0785	0.0269±0.0385	-0.533	0.594

2. DTI 参数及相位值的相关性分析

鉴于穹窿及双侧后扣带束的 FA 值及相位值的组间差异均具有统计学意义,随后对其进行了控制年龄因素的偏相关分析,结果显示 AD 组穹窿的 FA 值与相位值呈明显正相关,偏相关系数 $r=0.666, P<$

0.001。同时 AD 组左右两侧扣带束 FA 值与相位值也呈现正相关性,其偏相关系数分别为:右侧 $r=0.436, P=0.033$;左侧 $r=0.458, P=0.022$ 。而在对照组中未发现 DTI 参数与相位值的相关性。

讨 论

1. AD 患者白质束异常与脑铁代谢的研究进展

大量研究证实 AD 患者在病变早期即存在脑白质纤维异常,可能是多种病理过程共存的结果。例如,亚临床缺血状态的存在、脑白质稀疏、神经胶质增生以及少突胶质细胞对自由基和其它损害的易感性等因素^[4,9]。最新研究表明铁代谢异常也可能影响到 AD 患者的白质纤维^[7]。铁在脑内主要分布于少突胶质细胞(中枢神经系统的髓鞘形成细胞)中并参与髓鞘代谢。近期一些病理学研究发现 AD 患者的铁异常存积于少突胶质细胞及营养不良的有髓神经纤维内,由此推测铁离子可能通过催化 Fenton 反应诱导氧化应激,产生自由基损伤加剧了 AD 患者白质病变的病理过程^[4-7]。所以,有学者认为铁及铁诱发的氧化应激可能参与了 AD 患者的白质损伤。至于脑铁在白质束中异常分布的范围程度以及与老年人正常脱髓鞘进程比较的活体研究尚未见报道。

2. 选择相位成像探查铁沉积的依据

本研究选择相位成像作为对脑铁含量定量分析的手段是基于以下考虑:首先,相位成像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根据铁沉积会改变局部磁场的均匀性,失相位从而导致 T_2 或 T_2^* 信号的降低,此技术较传统的 T_2 WI 或 T_2^* WI 序列具有更高分辨力和信噪比的特点^[10]。近年来越来越多的脑铁研究采用了此项技术,并且结果显示相位值与脑铁含量间存在较高的线性相关性,可以作为定量分析脑铁含量的有效手段^[11-13]。其次,相位成像提供全脑的三维薄层图像,其空间分辨率高,可以实现相位图与 DTI 的 FA 图像的融合,使得在相位图上能够有效地分辨各白质束的确切形态结构,为白质束相位值测量提供了有利的保障。

3. AD 病人相位值与 FA 值的相关性研究

本组研究发现 AD 组的穹窿和双侧扣带束后部的 FA 值较对照组有明显减低,这与相关的研究报道结果一致^[1-3]。穹窿及后扣带束作为边缘系统的一部分,

参与 Papez 环路的构成,其白质传导通路是胆碱能系统的重要组成部分。许多研究均证实在 AD 早期即存在这些白质纤维的异常改变。同时,我们发现伴随着 FA 值的减低相应区域的相位值也存在明显减低,其偏相关系数在 0.458~0.666,以穹窿为明显。这一结果说明 AD 患者的白质束铁含量与对照组间存在差异,并且铁含量增高与白质束损伤存在着一定的联系。这种相关性可通过近期的病理学研究结果来解释。病理学家在 AD 患者的海马切片中发现受损白质纤维的髓鞘内铁含量明显增高,既铁含量的增高可能对白质脱髓鞘产生影响^[5,7]。另一方面,尽管 AD 患者穹窿区 MD 值也存在明显增高,但其与相位值之间并无明显相关性。MD 值反映的是水分子在各个方向上的平均扩散能力,它对脱髓鞘病变早期轴索间径向扩散能力改变的敏感性不及 FA 值,即 FA 是反映脱髓鞘更敏感的指标^[14]。这在一定程度上也辅证了我们对 AD 患者铁诱导的氧化应激所致脱髓鞘病变的假设。

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,严格的统计学角度存在假阳性或假阴性结果。其次,只进行了 AD 患者的横断面研究,无法反映脑铁含量与 AD 病程演进间的变化,今后如能对 AD 患者进行纵向随访,相信会获得更多有价值的信息。

综上所述,本研究表明 AD 患者的穹窿和双侧后扣带束区域的铁沉积与 FA 值减低存在相关性,提示铁质异常沉积可能是 AD 患者白质损伤的可能的病因之一。

参考文献:

- [1] Qiu A, Oishi K, Miller MI, et al. Surface-based analysis on shape and fractional anisotropy of white matter tracts in Alzheimer's disease[J/OL]. PLoS One, 2010, 5(3): e9811. (<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0009811>)
- [2] Chua TC, Wen W, Slavin MJ, et al. Diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a review[J].

- Curr Opin Neurol, 2008, 21(1): 83-92.
- [3] Stebbins GT, Murphy CM. Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. Behav Neurol, 2009, 21(1): 39-49.
- [4] Bartzokis G. Age-related myelin breakdown: a developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2004, 25(1): 5-18.
- [5] Quintana C. Contribution of analytical microscopies to human neurodegenerative diseases research (PSP and AD)[J]. Mini Rev Med Chem, 2007, 7(9): 961-975.
- [6] Bartzokis G. Alzheimer's disease as homeostatic responses to age-related myelin breakdown[J]. Neurobiol Aging, 2011, 32(8): 1341-1371.
- [7] Quintana C, Gutiérrez L. Could a dysfunction of ferritin be a determinant factor in the aetiology of some neurodegenerative diseases[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 180(8): 770-782.
- [8] Zywiec HA, Van Gelderen P, Connor JR. Microscopic R₂* mapping of reduced brain iron in the Belgrade rat[J]. Ann Neurol, 2002, 52(1): 102-105.
- [9] Bartzokis G, Sultzer D, Lu PH, et al. Heterogenous age related breakdown of white matter structural integrity: implications for cortical "disconnection" in aging and Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2004, 25(7): 843-851.
- [10] Haacke EM, Cheng YC, Ogg RJ, et al. Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging[J]. Magn Reson Imaging, 2005, 23(1): 1-25.
- [11] Haacke EM, Ayaz M, Khan A, et al. Establishing a baseline phase behavior in magnetic resonance imaging to determine normal vs abnormal iron content in the brain[J]. J Magn Reson Imaging, 2007, 26(2): 256-264.
- [12] Ding B, Chen KM, Ling HW, et al. Correlation of iron in the hippocampus with MMSE in patients with Alzheimer's disease[J]. J Magn Reson Imaging, 2009, 29(4): 793-798.
- [13] Yao B, Li TQ, Gelderen P, et al. Susceptibility contrast in high field MRI of human brain as a function of tissue iron content[J]. Neuroimage, 2009, 44(4): 1259-1266.
- [14] Burzynska AZ, Preuschhof C, Bäckman L, et al. Age-related differences in white matter microstructure: region-specific patterns of diffusivity[J]. Neuroimage, 2010, 49(3): 2104-2112.

(收稿日期:2011-01-24 修回日期:2011-03-30)