

遗忘型轻度认知障碍患者脑血流灌注与认知功能的回归分析

丁蓓, 张泳, 黄娟, 张欢, 凌华威

【摘要】 目的:采用三维动脉自旋标记(3D-ASL)技术观测轻度认知障碍(aMCI)患者的脑血流变化,探讨脑灌注变化与简易精神状态检查表(MMSE)评分间的关系,为临床早期诊断提供有效的影像学依据。**方法:**选择年龄、性别配对的 17 例 aMCI 患者和 21 名健康老年人,采用(3D-ASL)序列进行灌注成像。对灌注加权影像采用基于体素分析方法(VBA)进行分析,图像预处理及统计分析采用 SPM8。对 MMSE 评分与灌注参数进行回归分析。采用 AlphaSim AFNI 程序进行多重比较校正,用以控制假阳性率($P < 0.05$)。**结果:**与 aMCI 患者 MMSE 评分呈负相关的脑区包括:双侧尾状核,右侧壳核,右侧海马杏仁核,左侧丘脑,右侧额叶眶回,右侧中央前回;呈正相关的为左侧额中回。而正常老年对照组在左侧楔叶,颞上回、双侧颞中回表现出明显与 MMSE 评分呈正相关。**结论:**研究表明 aMCI 患者和健康老年人与认知功能相关的脑区血流灌注存在着明显的差异,3D-ASL 成像能够为 aMCI 患者早期诊断提供有用的影像学依据。

【关键词】 轻度认知障碍; 痴呆; 阿尔茨海默病; 磁共振成像; 动脉自旋标记

【中图分类号】 R445.2; R749.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)07-0595-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.07.005

Regression analysis of cognitive data and cerebral perfusion in mild amnesic cognitive impaired patients DING Bei, ZHANG Yong, HUANG Juan, et al. Department of Radiology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

【Abstract】 Objective: A preliminary study of 3D arterial spin labeling (3D-ASL) technique in observing the quantitative whole-brain perfusion in patients with mild amnesic cognitive impairment (MACI) was performed. The relationship of MMSE scores for MACI and the change of brain perfusion was investigated in order to provide the imaging evidence for early diagnosis. **Methods:** Seventeen MACI patients and twenty-one age and gender matched normal senior subjects were recruited in this study. Perfusion scans were performed using 3D-ASL technique. Voxel based analyses (VBA) was used for the analysis of perfusion imaging. SPM8 was used for multiple comparison correction. A second-level regression analysis against MMSE scores was performed to identify disease relevant perfusion abnormalities. AlphaSim program was used for multiple comparison correction, in order to control the false positive rate (corrected $P < 0.05$). **Results:** MACI patients showed negative correlation in bilateral caudate nucleus, right putamen, right hippocampus and amygdala, left thalamus, left frontal orbital lobe, right precentral gyrus, positive correlation in left middle frontal gyrus. In the control group, positive correlation was showed in left cuneus, superior temporal gyrus and bilateral middle temporal gyrus. **Conclusion:** The perfusion regions which are responsible for cognitive declining in MACI patients and normal seniors were obviously different. 3D-ASL technique might provide helpful information in early detection of the disease.

【Key words】 Mild cognitive impairment; Dementia; Alzheimer disease; Magnetic resonance imaging; Arterial spin labeling

轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者是老年痴呆的高危人群,而遗忘型轻度认知障碍(amnesic mild cognitive impairment, aMCI)更被认为是老年痴呆的前期阶段,其特征是渐进性认知能力下降,目前一致认为早期诊断 MCI 是阻止痴呆发生的关键,具有重要的临床和社会意义^[1]。对 aMCI 的临床诊断过去往往依靠简易智能量表(mini-mental state examination, MMSE)等临床评分。最近的一系列研

究发现脑灌注不足伴随着 MCI 的疾病进展,而问题是脑灌注量的变化与 MCI 认知能力下降是否存在关联仍待考证。本研究旨在利用新型无创的三维动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)技术,提供定量全脑灌注测量,观察 aMCI 患者的脑血流变化,并通过回归分析探讨脑灌注与 MMSE 评分间的关系,为临床早期预防、早期诊断提供有效的影像学依据。

材料与方法

1. 研究对象

本研究共入组 38 例受试者,均为本院神经内科就诊患者。其中, aMCI 患者 17 例, aMCI 组诊断标准采

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、黄娟、张欢、凌华威); 201203 上海,通用电气医疗集团应用科学实验室(张泳)

作者简介: 丁蓓(1975—),女,浙江嘉兴人,博士,副主任医师,主要从事神经影像研究与诊断工作。

通讯作者: 凌华威, E-mail: huaweiling1965@sina.com

基金项目: 上海交通大学医工交叉研究基金(YG2014MS53)

用 2011 年 4 月 19 日发表的美 国国家衰老研究所(national institute of aging, NIA)阿尔茨海默学会(alzheimer's association, AA)最新诊断指南, 简称为 NIA-AA 诊断标准^[1-2]。临床核心标准符合: ①存在由患者、家属或知情人提供的记忆主诉; ②一个或多个认知区域的损害, 表现出与患者的年龄及教育水平不相符的认知功能减退, 可以发生在多个认知功能区域, 包括记忆、执行功能、注意力、语言以及视空间功能等; ③保持日常生活的独立性; ④没有痴呆。根据 MMSE 评分在 24~26 分, 平均(24.8±0.9)分, 其中男 7 例, 女 10 例, 平均年龄(71.4±7.6)岁, 均为右利手。正常对照(normal control, NC)组 21 例, 为本院门诊非神经系统疾病患者, 无认知功能障碍, 其中男 8 例, 女 13 例, 平均年龄(69.6±5.9)岁。均为右利手, MMSE 评分为 27~30 分, 平均(28.9±1.2)分, 无痴呆家族史。所选取的正常对照组与 aMCI 组年龄、教育程度及性别分布间差异均无统计学意义。

aMCI 组和正常对照组排除标准: 重要的脑血管疾病(皮质梗塞、多腔隙病变等), 抑郁症或心境恶劣患者, 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。同时也排除了 MCI 合并血管性痴呆的病例。本研究通过当地的伦理委员会审批, 并与受试者签订了书面知情同意书。

2. 数据采集

常规扫描: 所有受检对象均采用 GE Signa Excite HD 3.0T 超导型 MR 扫描仪, 采用 8 通道头线圈进行头部常规扫描, 包括 T₁WI、T₂WI 序列及扩散加权成像(DWI)序列, 以排除其他器质性病变。

ASL 数据采集: 三维脑容积扫描序列(three-dimensional brain volume imaging, 3D-BRAVO), TR 10 ms, TE 7 ms, 反转时间 100 ms, 翻转角 15°, 层厚 1 mm, 层距 0 mm, 视野 24 cm×24 cm, 矩阵 512×512, 像素大小为 1 mm×1 mm, 横轴面图像覆盖全脑; 全脑三维准连续动脉自旋标记(three-dimensional pseudo-continuous arterial spin label, 3D-PCASL)灌注序列, TR 1350 ms, TE 5 ms, 翻转角 155°, 标记时间 1.5 s, 延迟标记时间 1.5 s, 层厚 4 mm, 层距 0 mm, 矩阵 128×128, 扫描覆盖范围与 T₁WI 一致。

3. 图像后处理及数据分析

ASL 序列直接生成全脑脑血流量(cerebral blood flow, CBF)图。对 CBF 图进行离线后处理, 采用 SPM8(SPM8, <http://www.filion.ucl.ac.uk/spm>)软件进行 VBA 分析。基于体素的分析图像预处理步骤如下: 首先, 将 EPI 图像空间标准化配准到 MNI 空间, 然后将配准参数应用到相应的灌注图, 并进行重采样到 2 mm×2 mm×2 mm。最后, 所有的灌注图像进

行高斯平滑, 全宽半高值为 6 mm。将预处理后的图像导入 SPM8 进行统计分析, 采用广义线性模型, 进行 t 检验, 将分割标准化后的灌注参数图像与临床 MMSE 变量进行回归分析, 寻找与临床变量相关的脑区。采用 AlphaSim AFNI 程序(<http://afni.nih.gov/afni/docpdf/alphasim.pdf>)进行多重比较校正, 以控制假阳性率。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

aMCI 与对照组的灌注参数与 MMSE 评分统计分析结果见表 1~2。aMCI 患者 CBF 与 MMSE 评分呈负相关的脑区包括: 双侧尾状核, 右侧壳核, 右侧海马杏仁核, 左侧丘脑, 右侧额叶眶回, 右侧中央前回; 而左侧额中回的 CBF 与 MMSE 评分呈正相关(表 1)。正常对照组在左侧楔叶、颞上回、双侧颞中的 CBF 与 MMSE 评分呈正相关(图 1, 表 2)。

表 1 aMCI 组灌注参数与 MMSE 评分的 t 检验结果

脑区	MNI 坐标(mm)			t 值	体素大小
	X 轴	Y 轴	Z 轴		
左侧丘脑**	-16	-48	-14	-15.43	367
右侧壳核**	18	20	2	-10.56	281
双侧尾状核**	-8	16	2	-6.61	396
右侧额叶眶回**	24	62	-8	-4.94	127
右侧中央前回**	48	-8	22	-7.52	200
右侧海马杏仁核**	32	-36	-20	-4.27	215
左侧额中回*	-22	26	28	5.99	363

注: **表示呈负相关, *表示呈正相关。

表 2 NC 组灌注参数与 MMSE 评分的 t 检验结果

脑区	MNI 坐标(mm)			t 值	体素大小
	X 轴	Y 轴	Z 轴		
左侧楔叶*	4	-80	30	4.13	260
双侧颞中回*	40	-58	-8	4.35	315
左侧颞上回*	-64	-12	-4	4.78	343

注: *表示呈正相关。

讨 论

PET 过去被认为是评价脑灌注的金标准, 利用 PET 对 AD 患者的研究提示其新陈代谢及血流灌注发生改变。但 PET 有诸多劣势, 如需要注射放射性示踪剂, 重复性低, 费用高等。大量研究证实采用 ASL 技术获得的 CBF 值与 PET 值一致性好, 可以作为一种无创的组织灌注成像技术, 逐渐成为替代 PET 在 AD 灌注研究邻域的工具^[3-4]。

而本组研究所采用的 3D-ASL 技术是基于快速自旋回波(FSE)的螺旋 K(spiral K)空间采集, 能有效克服平面回波成像(echo planar imaging, EPI)所带来的运动伪影和磁敏感伪影^[5]。与常规的流动敏感交换式反转回复序列(fluid attenuated inversion recovery, FAIR)及信号靶向交替射频序列采用 2D EPI ASL 相

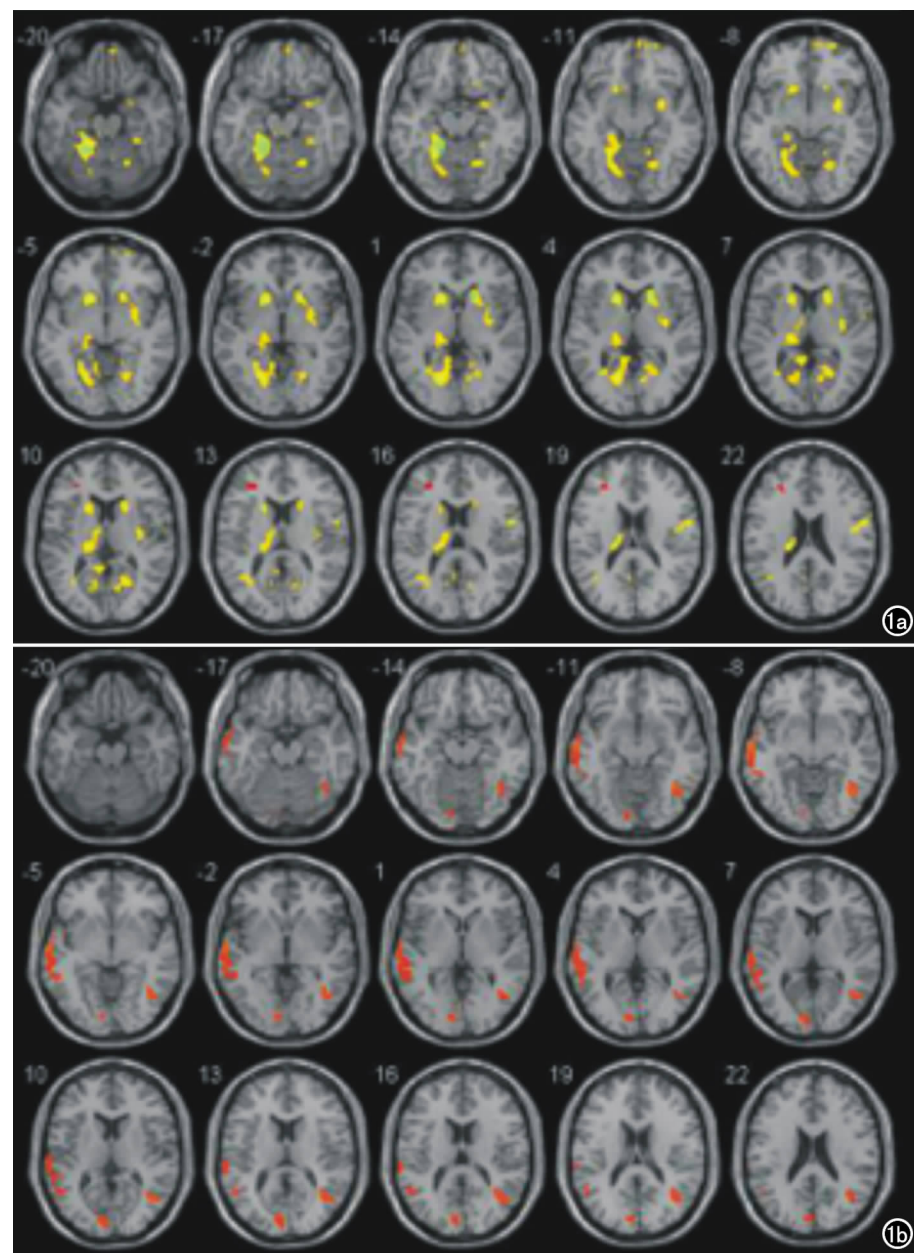


图1 CBF与MMSE评分的VBA回归分析图(红色代表正相关,黄色代表负相关,校正 P 值 <0.05)。a)MCI组双侧尾状核、右侧壳核、右侧海马杏仁核、左侧丘脑、右侧额叶眶回、右侧中央前回区域的CBF与MMSE评分呈负相关,而左侧额中回CBF则与MMSE评分呈正相关。b)对照组在左侧楔叶、颞上回、双侧颞中回的CBF与MMSE评分呈正相关。

比,其主要优势在于成像范围更广,影像质量更好,采集速度更快,信号定位更精准等^[6],这在认知障碍脑功能研究方面显示了极大的优越性,使得基于体素的全脑灌注研究成为可能。

既往对遗忘型轻度认知功能障碍患者的脑血流灌注研究多数是与年龄性别相匹配的正常老年组进行对照研究,反映的灌注改变主要是两组间的灌注分布差异,多数研究结果显示MCI患者存在以后内侧为主的低灌注区,包括颞顶叶等区域^[7],但其合并存在的全身性疾病或脑血管疾病可能对脑血流本身就有部分影

响,且不能反映认知功能障碍患者本身的灌注变化对临床认知能力的影响。本组研究应用基于体素的全脑分析对aMCI和正常组被试分别与MMSE评分进行相关分析,发现两组被试的脑血流变化与认知能力的相关区域存在明显差异。与MCI患者的MMSE评分呈明显负相关的脑区集中在基底节丘脑区域,提示随着认识水平的减低基底节区的血流灌注存在代偿性的升高。分析其原因可能是与血流从皮质到基底节区的再分配有关,通过增加该区域的血流量来代偿认知功能。近年来对有认知功能障碍疾病的研究表明,前丘脑和丘脑背内侧核、Meynert基底核(nucleus basalis of Meynert, NBM)等均被证实参与了学习记忆过程。丘脑与颞叶之间存在广泛联系,是顺行性和逆行性遗忘的关键部位。而NBM内的胆碱能神经元显著丢失,提示与老龄认知功能变化密切相关,尤其是散发AD患者的重要组织病理学改变^[8]。同时,尾状核、壳核和苍白球与前额叶皮质间形成了复杂认知环路,是参与工作记忆的重要脑区^[9-10]。由此看来,上述区域与认知功能密切相关,改善该区域的脑灌注有可能是大脑的一种代偿机制。目前临床上已有应用深部脑电刺激(DBS)NBM,促进皮质胆碱能递质释放,能够改善实验动物和患者认知障碍的报道^[11]。另外,本研究还发现右侧海马杏仁核

的CBF也与MMSE评分呈负相关,推测属于再生相关的神经代偿反应,即与认知相关的内侧颞叶结构变化导致了功能的再生,表现为灌注代偿增加。这与Dai等^[12]发现轻度认知障碍患者在右侧杏仁回灌注值升高的结果相符。与之相反,与正常老年组MMSE评分呈现相关的脑区基本出现在记忆相关的皮质区域,包括左侧顶叶及双侧颞叶皮质,说明多数正常老年人的认知功能的减退与上述皮质区灌注量降低有关。

本组研究存在一定的局限性,例如样本量相对较少,严格的说统计学角度存在假阳性或假阴性结果。

其次,只进行了 aMCI 患者及正常老年人的某一时间点上的横轴面研究,无法反映灌注变化与认知功能随时间进程的变化,今后如能进行前瞻性纵向随访相信会获得更多有价值的信息。

综上所述,本研究采用 3D-ASL 技术基于体素的全脑分析方法揭示 aMCI 及正常老年人 CBF 变化与 MMSE 评分的不同相关模式,为临床早期诊断提供有效的影像学依据。

参考文献:

- [1] Croisile B, Auriacombe S, Etcharry-Bouyx F, et al. The new 2011 recommendations of the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease; Preclinical stages, mild cognitive impairment, and dementia [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2012, 168(6-7): 471-482.
- [2] Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 257-262.
- [3] Okkers RP, Bremmer JP, van Berckel BN, et al. Arterial spin labeling perfusion MRI at multiple delay times; a correlative study with H215O positron emission tomography in patients with symptomatic carotid artery occlusion [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(1): 222-229.
- [4] Takahashi H, Ishii K, Hosokawa C, et al. Clinical application of 3D arterial spin-labeled brain perfusion imaging for Alzheimer disease; comparison with brain perfusion SPECT [J]. *AJNR*, 2014, 35(5): 906-911.
- [5] Chugh BP, Bishop J, Zhou YQ, et al. Robust method for 3D arterial spin labeling in mice [J]. *Magn Reson Med*, 2012, 68(1): 98-106.
- [6] Ferré JC, Bannier E, Raoult H, et al. Arterial spin labeling (ASL) perfusion; techniques and clinical use [J]. *Diagn Interv Imaging*, 2013, 94(12): 1211-1223.
- [7] Binnewijzend MAA, Kuijter JPA, Benedictus MR, et al. Cerebral blood flow measured with 3D pseudocontinuous arterial spin-labeling MR imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment; a marker for disease severity [J]. *Radiology*, 2013, 267(1): 221-230.
- [8] Liu AK, Chang RC, Pearce RK, et al. Nucleus basalis of Meynert revisited; anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129(4): 527-540.
- [9] Haber SN, Calzavara R. The cortico-basal ganglia integrative network; the role of the thalamus [J]. *Brain Res Bull*, 2009, 78(2-3): 69-74.
- [10] Vinogradova OS. Hippocampus as comparator; role of the two input and two output systems of the hippocampus in selection and registration of information [J]. *Hippocampus*, 2001, 11(5): 578-598.
- [11] Kuhn J, Hardenacke K, Shubina E, et al. Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in early stage of Alzheimer's dementia [J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(4): 838-839.
- [12] Dai W, Lopez OL, Carmichael OT, et al. Mild cognitive impairment and Alzheimer disease; Patterns of altered cerebral blood flow at MR imaging [J]. *Radiology*, 2009, 250(3): 856-866.

(收稿日期: 2015-11-12)