

HIV 相关无症状性神经认知损害<sup>1</sup>H-MRS 初探

李玉欣, 喻奇志, 周晓玲, 江登科, 熊赞

**【摘要】** 目的:探讨多体素氢质子磁共振波谱成像(<sup>1</sup>H-MRS)在 HIV 感染相关性无症状性神经认知损害患者早期诊断中的临床价值。方法:采用<sup>1</sup>H-MRS 对已证实 HIV 阳性无症状性神经认知障碍的 28 例患者(CD4 计数 $\leq$ 200 cell/uL 为 A 组 16 例、CD4 计数 $>$ 200 cell/uL 为 B 组 12 例)以及 30 例正常志愿者(C 组)进行扫描,分别测量双侧额叶及基底节兴趣区 NAA、Cho、Cr 值,比较各组间 NAA/Cr、Cho/Cr 值。结果:A 组额叶白质、基底节兴趣区 NAA/Cr 值分别为  $0.9 \pm 0.28$ 、 $1.06 \pm 0.28$ , B 组额叶白质及基底节兴趣区 NAA/Cr 值分别为  $1.28 \pm 0.14$ 、 $1.49 \pm 0.25$ , C 组额叶白质及基底节兴趣区 NAA/Cr 值分别为  $1.46 \pm 0.35$ 、 $1.54 \pm 0.31$ 。A 组额叶白质及基底节区 NAA/Cr 值低于 B 组及 C 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。B 组额叶白质 NAA/Cr 值显著低于 C 组( $P = 0.049$ )。A、B 组额叶白质及基底节区 Cho/Cr 值与 C 组差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:MRS 能反映 HIV 相关性神经认知紊乱患者无症状期脑内 NAA、Cho、Cr 等产物代谢异常,且与 CD4 细胞计数有一定关系。

**【关键词】** 获得性免疫缺陷综合征; 艾滋病痴呆复合征; 磁共振成像; 磁共振波谱成像

**【中图分类号】** R445.2; R512.91 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)11-1030-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.11.002

**A preliminary study about <sup>1</sup>H-MRS in HIV patients associated with asymptomatic neurocognitive impairment** LI Yu-xin, YU Qi-zhi, ZHOU Xiao-ling, et al, Department of Radiology, the First Hospital of Changsha, Changsha 410008, China

**【Abstract】 Objective:** The purpose of this study was to explore the imaging significance of <sup>1</sup>H-MRS (magnetic resonance spectroscopy) using multi-voxel PRESS sequence in the HIV patients with asymptomatic neurocognitive impairment on their early diagnosis. **Methods:** Multi-voxel <sup>1</sup>H-MRS were scanned in 28 HIV-positive patients with cognition disorder which included 16 CD4+ T Lymphocyte counts  $\leq$  200 cells / $\mu$ L (group A), and 12 CD4+ T Lymphocyte counts  $>$  200 cells/ $\mu$ L (group B), and in 30 HIV-negative healthy volunteers (group C). Brain metabolites, including N-acetylaspartate (NAA), choline-containing compounds (Cho) and creatine (Cr), were measured at the frontal white matter and basal ganglia. Concentrations of metabolites NAA, Cho, and Cr (NAA/Cr, Cho/Cr) were calculated too. **Results:** Ratios of NAA/Cr in the frontal white matter and basal ganglia were significantly decreased in group A ( $0.9 \pm 0.28$ ,  $1.06 \pm 0.28$ ) compared with those in group B ( $1.28 \pm 0.14$ ,  $1.49 \pm 0.25$ ) and group C ( $1.46 \pm 0.35$ ,  $1.54 \pm 0.31$ ) with  $P < 0.05$ . Ratio of NAA/Cr in the frontal white matter was significantly decreased in group B compared with that in group C with  $P = 0.049 < 0.05$ . However, compared to group C, ratio of Cho/Cr at the frontal white matter and ganglia had no significant difference. **Conclusion:** The results of this study indicate that MRS can detect the abnormal metabolism in the brain in HIV patients with asymptomatic neurocognitive impairment. The cerebral metabolite levels might be correlated with decreased CD4+ T Lymphocyte counts.

**【Key words】** Acquired immunodeficiency syndrome; AIDS dementia complex; Magnetic resonance imaging; Magnetic resonance spectroscopy

HIV 相关性神经认知紊乱(HIV associated neurocognitive disorders, HAND)是艾滋病患者常见的神经系统并发症,即使是经过高效抗反转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)抑制病毒复制后 HAND 依然有较高的发病率, HAND 早期症状轻微,临床与其他精神疾病鉴别困难,目前没有一项单纯的实验室检查可以诊断和评价 HAND,影像

学检查具有不可替代的作用<sup>[1]</sup>,而新的功能性 MRI 成像模式有望在 HAND 的诊断及治疗中有广泛应用的潜力,本文将探讨氢质子磁共振波谱成像(<sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy, <sup>1</sup>H-MRS)在无症状性 HAND 患者诊断中的临床应用价值。

## 材料与方 法

### 1. 一般资料

搜集 2014 年—2015 年在本院就诊的 HIV 阳性无症状性神经认知损害患者 28 例,男 19 例,女 9 例,年龄 20~60 岁,临床表现:距首次发现 HIV 感染 10 天~

作者单位:41008 长沙,长沙市第一医院放射科(李玉欣、喻奇志、周晓玲、熊赞);410007 长沙,湖南中医药大学第二附属医院放射科(江登科)

作者简介:李玉欣(1980—),女,山东潍坊人,硕士,副主任医师,主要从事神经系统影像诊断工作。

通讯作者:周晓玲, E-mail: zxl\_0701@sina.com

基金项目:湖南省卫生厅科研计划课题项目(B2014—146)

5年,均未行正规 HAART 治疗,CD4 细胞计数为 10~650 cell/uL。按照 CD4 细胞计数进行分组:A组,CD4 细胞计数 $\leq$ 200 cell/uL 16例(中位年龄 39.2岁);B组,CD4 细胞计数 $>$ 200 cell/uL 12例(中位年龄为 31.7岁)。搜集 30例健康成年人做正常对照组 C组,年龄为 20~60岁(中位年龄 40.6岁)。

HAND 入选标准:HIV 确诊实验阳性,均采用国际 HIV 痴呆量表(international HIV dementiascale, IHDS)测试,结果 $<$ 10分者,进一步进行神经心理测试(Hopkins 言语学习测试<sup>[2]</sup>、Grooved Pegboard 非优势手测试、叩指实验),参照 2006 NIH/NINDS 修订的诊断指南、修订版 HIV 相关痴呆症的临床分期对 HAND 进行分期,筛选 0(正常)及 0.5(疑似或亚临床期)期患者作为病例组研究对象。常规 MR T<sub>1</sub>WI 及 T<sub>2</sub>WI 排除脑内存在明确感染病灶及占位者。正常志愿者入选标准为无心脑血管事件及 MR T<sub>1</sub>WI 和 T<sub>2</sub>WI 上无脑实质病变者。排除噪声大、基线不稳以及峰值间重叠的 MRS 结果。

## 2. 检查方法

采用 Siemens Magnetom Avanto 1.5T 超导型磁共振仪。全部受检者行常规 MRI 及 MRS 扫描。先行常规 MRI,包括横轴面及矢状面 T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI,横轴面 FLAIR,矢状面 T<sub>1</sub>WI。T<sub>2</sub>WI 参数:TR 2800 ms, TE 96 ms; T<sub>1</sub>WI 参数:TR 510 ms; TE 12 ms;视野 230 mm $\times$ 230 mm,层厚 5.0 mm,间隔 0.5 mm,矩阵 156 $\times$ 256,层数为 19 层。<sup>1</sup>H-MRS 采用 Press 序列,TR 1500 ms, TE 135 ms;激励次数 4 次,带宽 1.860 kHz,扫描容积 80 mm $\times$ 80 mm $\times$ 15 mm,感兴趣区容积 16 mm $\times$ 16 mm $\times$ 15 mm。

## 3. 图像后处理及测量评价

图像采用工作站(Leonardo-the medical workstation)获得波谱图。首先对 MRS 图像进行评价,不能满足诊断需求的作脱失处理。观察受检者图像,参照相关研究<sup>[3-5]</sup>选取基底节最大层面,额叶白质感兴趣区选择侧脑室前角旁白质,避开脑脊液干扰,基底节感兴趣区选择尾状核头部,并记录感兴趣区 N-乙酰天冬氨酸(NAA)、胆碱(Cho)、肌酸(Cr)峰值及 NAA/Cr、Cho/Cr 值,双侧测量取其均值<sup>[7-9]</sup>,MRS 图像不能满

足诊断要求的重做。

## 4. 统计学分析

对三组结果采用 IBM SPSS 21 软件进行单因素方差分析,方差齐进行 Dunnett *t* 检验,方差不齐进行 Tamhane 检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 结果

A、B 组受检者颅内均无明确器质性病变,58 位研究对象 MRS 图像均达到要求(图 1~2),病例组中 0 期 20 例,0.5 期 8 例。

A、B 两组经 HIV 痴呆量表测试筛查,分数分别为(10.94 $\pm$ 2.43)分、(12.25 $\pm$ 1.91)分,差异无统计学意义( $P=0.135$ )。A 组额叶白质及基底节区 NAA/Cr 值比 B、C 组显著降低,差异均有统计学意义(额叶  $P$  均 $<$ 0.001,基底节区  $P=0.001$ 、 $P<0.001$ ,表 1~2)。B 组额叶 NAA/Cr 值比 C 组降低,差异有统计学意义( $P=0.049$ ),但 B 组与 C 组基底节区 NAA/Cr 值差异无统计学意义( $P>0.05$ )。A、B 组额叶及基底节区 Cho/Cr 值均比 C 组高,且 CD4 细胞计数 $\leq$ 200 cell/uL 时基底节区 Cho/Cr 值升高更明显,但差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 讨论

HAND 是 HIV 感染患者神经系统的严重表现,认知功能损伤表现在记忆力、注意力、处理信息的速度、精细运动等方面功能减退。2007 年美国 HIV 神经行为学研究中心提出这一诊断并确立诊断标准;依据 HAND 患者神经学和行为学功能表现,结合神经心理测试结果将其分为无症状性神经认知损害(asymptomatic neurocognitive impairment, ANI)、轻度神经认知紊乱(mild neurocognitive disorder, MND)和 HIV 相关性痴呆症(HIV associated dementia, HAD)<sup>[6]</sup>,HAD 在 AIDS 患者出现率为 20%,是导致 AIDS 死亡的重要原因<sup>[7]</sup>。本组入选的均是无症状性神经认知损害患者,包括精神及运动功能正常的艾滋病患者以及极轻或疑似认知或运动功能损害特征,或轻度体征(如末端运动减慢),不伴有工作以及日常生活能力损害。

表 1 三组额叶白质及基底节区 NAA/Cr、Cho/Cr 值比较

参数	A 组	B 组	C 组	<i>P</i> (AB)	<i>P</i> (AC)	<i>P</i> (BC)
IHDS 测试得分	10.94 $\pm$ 2.43	12.25 $\pm$ 1.91	—			
额叶白质						
NAA/Cr	0.9 $\pm$ 0.28	1.28 $\pm$ 0.14	1.46 $\pm$ 0.35	0.000	0.000	0.049
Cho/Cr	1.13 $\pm$ 0.32	1.16 $\pm$ 0.31	1.0 $\pm$ 0.23	0.988	0.425	0.306
基底节区						
NAA/Cr	1.06 $\pm$ 0.28	1.49 $\pm$ 0.25	1.53 $\pm$ 0.32	0.001	0.000	0.957
Cho/Cr	1.26 $\pm$ 0.44	1.12 $\pm$ 0.19	0.98 $\pm$ 0.16	0.606	0.07	0.113

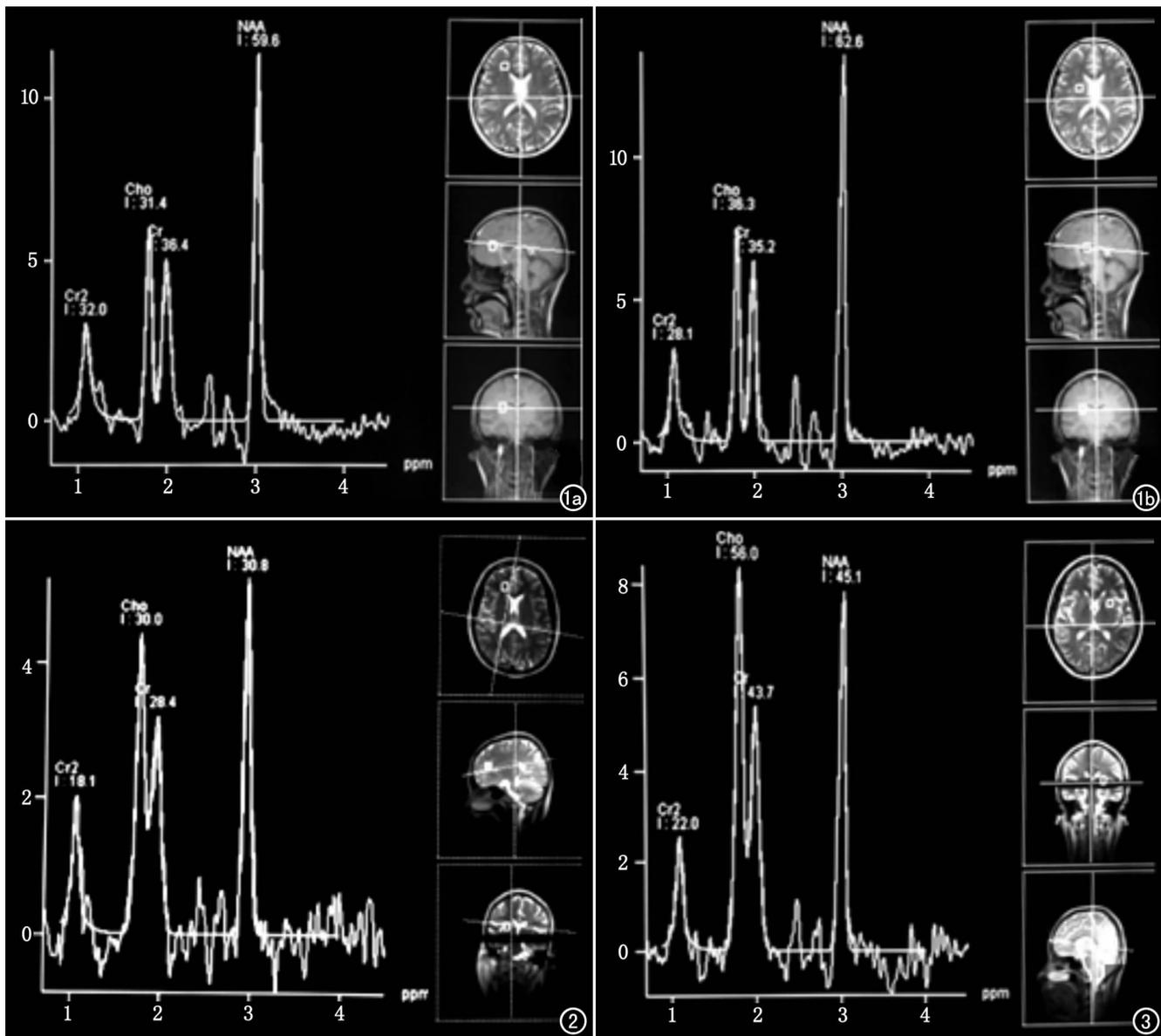


图1 女,25岁,正常志愿者。a)右额叶白质兴趣区选取位置及其对应的波谱图像,NAA/Cr值为1.64,Cho/Cr值为0.86;b)右侧基底节区兴趣区选取位置及其对应的波谱图像,NAA/Cr值为1.77,Cho/Cr值为1.03。图2 女,58岁,HIV感染6个月,CD4细胞计数39 cell/uL,未行HAART治疗,右额叶白质MRS图像示兴趣区NAA峰值显著下降,Cho峰值无明显升高,NAA/Cr值为1.06,Cho/Cr值为1.05。图3 男,38岁,HIV感染17个月,CD4细胞计数46cell/uL,未行HAART治疗,左侧基底节区MRS图像示兴趣区NAA峰显著下降,Cho峰值升高,NAA/Cr值为1.03,Cho/Cr值为1.28。

目前HAND的诊断多依赖患者主观陈述以及神经心理学测试来评估神经认知损伤的严重程度,缺乏更加客观的指标,HAND早期发现尤为困难。而常规MRI亦不能提供更有价值的信息。MRS通过半定量检测活体大脑内多种代谢产物提供大脑代谢功能异常的信息,具有较高的敏感度,但目前因缺乏金标准对照而尚未广泛应用。

HAND发病机制仍处在研究中,目前多认为HAND的发生与神经元丧失、胶质细胞过度活化产生的神经细胞毒性外环境有关<sup>[8]</sup>。病理学上,HIV感染后表现为神经元丢失、胶质细胞增殖这一改变首先会发生在额叶白质、基底节区、丘脑等部位。研究发现

MRS在HAND无神经症状期即可检测出脑代谢异常,显示额叶及基底节区NAA含量减低,Cho水平增高<sup>[3,9-10]</sup>,而且脑代谢异常与认知损害的严重程度有关。而NAA主要存在于成熟神经元中,NAA降低提示神经元受损、丢失;Cho存在于细胞膜,反映膜的更新,Cho升高代表细胞膜合成增加,细胞增殖活跃。国内研究包括张德清等<sup>[4]</sup>发现脑皮质、深部核团及白质NAA/Cr均降低,(NAA+Cho)/Cr值升高;齐石等<sup>[5]</sup>对不同期HIV相关脑病的研究结果表明:不同期患者顶叶脑组织NAA/Cr降低、Cho/Cr升高,但在早期患者基底节区与正常对照组NAA/Cr、Cho/Cr比值无统计学差异。本组研究中选取了额叶白质区及基底节

区,结果显示 A 组、B 组额叶白质及 A 组基底节区 NAA/Cr 比值较正常对照组显著降低,Cho/Cr 比值有轻微升高,但与正常对照组无显著差异,这一结论与之前的研究结果一致<sup>[5,11]</sup>,提示了 HAND 无症状期即已出现代谢产物异常,以 NAA/Cr 比值降低更为显著,尤其是白质区,而 Cho/Cr 比值升高不明显,提示认知损害轻微时 Cho 变化亦不明显,且已有研究表明 Cho/Cr 比值升高在认知损害达到一定程度时才会出现<sup>[11]</sup>。

根据美国疾病控制和预防中心的定义,所有 CD4T 淋巴细胞计数  $< 200$  个/ $\text{mm}^3$  的患者都属于 AIDS 期。AIDS 期是 HIV 感染者的晚期阶段,这时患者免疫功能严重低下,HAND 的发生率也有明显上升<sup>[7]</sup>。由于 CD4 细胞计数与病毒载量呈负相关,而且 HAND 与低水平的 CD4 历史最低值即谷值相关,谷值提示之前发生过严重的免疫系统损伤,低 CD4 谷值与一定部位(额叶等)脑皮质和皮质下脑容量减少相关,因此 CD4 计数一定程度上可作为 HAND 的预测指标之一<sup>[3,12]</sup>,但目前针对 CD4 计数与 MRS 的相关研究较少,因此本研究中依据 CD4 细胞计数分组,发现 CD4 细胞计数  $\leq 200$  cell/uL 的 A 组与 CD4 细胞计数  $> 200$  cell/uL 的 B 组及正常对照 C 组对比在基底节、额叶白质区域 NAA/Cr 比值均表现为显著降低,这一研究结果与齐石的研究结果一致<sup>[3,13]</sup>,而 B 组仅额叶白质区域 NAA/Cr 与 C 组有著性差异,提示在 CD4 细胞计数  $\leq 200$  cell/ul 时 MRS 代谢产物变化更为明显,因此临床有必要重视 CD4 细胞计数  $\leq 200$  cell/uL 的无症状性神经认知障碍的患者,早期对其进行干预,降低 HAD 的发病率及致残率。

本研究结果提示 HAND 患者在出现临床症状之前已出现脑内代谢功能异常,MRS 可以敏感的检测无症状性 HAND 患者脑内 NAA、Cr、Cho 等代谢产物的变化,尤其在白质区及 CD4 细胞计数  $\leq 200$  cell/uL 时更为明显,但各种代谢产物的变化与 CD4 计数的相关性、以及认知损害加重的 MND、HAD 各期患者的脑代谢变化需要进一步的研究证实。

综上所述,MRS 可以作为检测 HAND 患者脑内代谢产物变化的一种敏感手段,且能在一定程度上反映认知损害的程度,比常规 MRI 提供更为敏感的影像信息,有助于 HAND 的早期诊断及治疗。但本组中 A、B 组受到样本量较小的限制,且仅对 MRS 的结果进行对比,在今后的研究中将加大样本量,通过多模态 MRI 功能成像进行更深一步的研究以确保结果的精

确性。

#### 参考文献:

- [1] 李宏军. 我国艾滋病神经功能影像学研究现状与临床应用[J]. 放射学实践, 2011, 26(10): 1026-1027.
- [2] Woods SP, Scott JC, Dawson MS, et al. Construct validity of Hopkins Verbal Learning Test-Revised component process measures in an HIV-1 sample[J]. Arch Clin Neuropsychol, 2005, 20(8): 1061-1071.
- [3] Hua X, Boyle CP, Harezlak J, et al. Disrupted cerebral metabolite levels and lower nadir CD4+ counts are linked to brain volume deficits in 210 HIV-infected patients on stable treatment[J]. Neuroimage Clin, 2013, 3(8): 132-142.
- [4] 张德清, 王俭, 买买提·艾力, 等. 常规 MRI 阴性 HIV 感染者无神经症状期脑<sup>1</sup>H-MRS 分析[J]. 临床放射学杂志, 2010, 29(5): 587-591.
- [5] 齐石, 李宏军, 员达, 等. <sup>1</sup>H-MRS 在 AIDS 相关痴呆临床应用[J]. 放射学实践, 2011, 26(10): 1032-1035.
- [6] Antinori M, Licata E, Dani G, et al. Cryotopvitrification of human oocytes results in high survival rate and healthy deliveries[J]. Reprod Biomed Online, 2007, 14(1): 72-79.
- [7] Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neuro-cognitive disorders[J]. Neurology, 2007, 69(18): 1789-1799.
- [8] Kaul M, Zheng J, Okamoto S, et al. HIV-1 infection and AIDS: consequence for the central nervous system[J]. Cell Death Differ, 2005, 12(suppl 1): 878-892.
- [9] Cohen RA, Harezlak J, Congvatana A, et al. Cerebral metabolite abnormalities in human immunodeficiency virus are associated with cortical and subcortical volumes[J]. J Neurovirol, 2010, 16(6): 435-444.
- [10] Mohamed MA, Lentz MR, Lee V, et al. Factor analysis of proton MR spectroscopic imaging data in HIV infection: metabolite-derived factors help identify infection and dementia[J]. Radiology, 2010, 254(2): 577-586.
- [11] 王玲, 史大鹏, 韩雄, 等. 磁共振波谱成像对艾滋病患者认知障碍的诊断价值[J]. 磁共振成像, 2010, 1(5): 349-352.
- [12] Letendre S, Marquie-Beck J, Gapparelli E, et al. Validation of the CNS penetration effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous-system[J]. Arch Neurol, 2008, 65(1): 65-70.
- [13] 齐石, 左盼利, 员达, 等. 基于 MRS 对 HIV-1 感染者早期脑损伤能量代谢研究[J]. 临床放射学杂志, 2014, 33(12): 1818-1821.
- [14] Valcour V, Sithinamsuwan P, Letendre S, et al. Pathogenesis of HIV in the central nervous system[J]. Curr HIV/AIDS Rep, 2011, 8(1): 54-61.
- [15] Lentz MR, Kim WK, Kim H, et al. Alterations in brain metabolism during the first year of HIV infection[J]. J Neurovirol, 2011, 17(3): 220-229.

(收稿日期: 2016-06-03)