

• 中枢神经影像学 •

客观脑部 MRI 容积定量分析系统在阿尔茨海默病筛查中的应用

郭娟, 刘婉婷, 罗怡珊, 石林, 李晓佳, 彭健城

【摘要】 目的:采用脑部 MRI 容积定量分析系统对行阿尔兹海默病(AD)筛查患者的患病风险进行评估,探索其有效性和应用价值。**方法:**随机选取行头颅 MRI 检查的 406 例患者,排除已确诊为 AD 及其他类型的痴呆、有明确脑血管病病史的患者,最后共 233 例患者入组行 AD 筛查。通过两位高年资神经内科医生以及两位高年资放射科医生进行临床和影像学会诊,评估患者发生 AD 的风险概率。采用脑部容积分析软件 AccuBrain™ 进行图像分析,根据 AccuBrain™ 计算出的多项脑组织体积,经机器学习模型判定该患者发生 AD 的风险概率,自动生成定量报告。最后四位专科医生查阅患者的脑容积分析评估报告,结合报告中的数据、已收集的患者病史和临床表现,再次对患者发生 AD 的风险概率进行评估,比较阅读报告前后的风险概率的一致性。**结果:**临床专家会诊与 AccuBrain™ 系统评估的高风险和极高风险患者例数总和分别为 34 例和 38 例,占全部患者的 14.59% 和 16.31%,临床专家与 AccuBrain™ 系统的评估结果差异无统计学意义($P=0.734$)。临床专家会诊与 AccuBrain™ 系统评级结果相符的共 210 例,相符率达 90.13%。**结论:**脑部 MRI 容积分析系统的分析结果不仅与临床专科医生的临床诊断结果基本一致,同时还筛查出部分已有轻微认知减退症状但临床医生在初期诊疗过程中未引起重视的早期认知障碍患者。

【关键词】 阿尔茨海默病;磁共振成像;筛查

【中图分类号】 R742;R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)01-0016-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.01.003

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Application of brain MRI volume quantification system in the screening of Alzheimer's disease GUO Juan, LIU Wan-ting, LUO Yi-shan, et al. Department of Radiology, Leshan Geriatrics Specialist Hospital, Sichuan 614000, china.

【Abstract】 Objective: Brain MRI volume quantification system was used to evaluate the risk of having Alzheimer's disease (AD) in community screening, to study the efficacy and value in clinical diagnosis. **Methods:** A total of 406 subjects undertook MRI of head were randomly selected in this AD screening project. Finally 233 subjects were recruited after definite diagnosis of AD or other dementia and cerebro-vascular diseases were ruled out. The risk of AD was evaluated by clinical and imaging consultation of two senior neurologists and two senior radiologists. Image analysis was performed by using brain volume quantification software AccuBrain™. Based on the brain structure volumes calculated by AccuBrain™, the individual's risk of AD was determined by a machine learning model, and a quantitative report was automatically generated. Finally, the patient's brain quantitative report was studied by the four specialists, in combination with the collected medical history and clinical performance, the subjects' potential probability of having AD was evaluated once again, and the consistency of risk probability before and after reading the report was compared. **Results:** The subjects with high risk and extremely high risk assessed by clinical experts and AccuBrain™ brain quantification system was 34 (14.59%) and 38 (16.31%) respectively with no statistically significant difference ($P=0.734$). There were a total of 210 cases (90.13%) with consistent risk assessment between clinical experts and AccuBrain™ analysis system. **Conclusions:** The risk assessment results are approximately consistent between automatic diagnosis system and clinical experts. Meanwhile, the automatic assessment system

作者单位: 614000 四川, 乐山老年病专科医院放射科(郭娟、彭健城); 999077 香港, 香港中文大学内科及药物治疗学系(刘婉婷); 518000 深圳, 深圳博脑医疗科技有限公司(罗怡珊、石林); 610000 成都, 四川省人民医院神经内科(李晓佳)
作者简介: 郭娟(1975—), 女, 四川人, 主治医师, 主要从事神经系统影像诊断工作。

can also find out some patients with mild cognitive declination whereas the clinical doctors did not aware.

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

随着我国老龄化的快速进程,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发病人数逐年上升,全国范围内 65 岁以上老年人群普查显示我国 AD 患病率为 3.21%^[1],2030 年将增长至 2000 万人,是全世界 AD 患病人口最多、增长速度最快的国家。在目前没有特效治疗药物的情况下,加之医疗资源分配不均,得以正确诊断和治疗的患者比例非常低,严重影响老龄人口的生活质量,并大大加重了家庭和社会负担。

常规 MRI 检查由放射科医生对脑萎缩情况进行目测观察,并根据经验评估其萎缩程度,具有一定的主观性,限制了 AD 的临床诊断符合率。相关研究由两位高年资放射诊断医生观察早期 AD 的海马萎缩,诊断敏感度仅为 27%^[2]。科研中使用的开源软件又具有精度有限而运行效率低的问题。为了解决脑定量问题,目前国际上存在通过 FDA 认证的计算机辅助脑影像定量工具,如 NeuroQuant (Coretech Lab, US) 等,但其脑萎缩程度的推导均是基于西方人(高加索人)大脑结构的正常范围,而西方人与东方人脑结构体积已被证实差异有统计意义^[3],在中国人群直接应用现有西方工具将会导致一定程度的偏差。本研究旨在探讨使用针对中国人群的脑部 MRI 脑定量分析系统 AccuBrain™(简称 AccuBrain 系统,深圳博脑医疗科技有限公司,产品注册检验合格)评估社区人群的 AD 发病概率,尽早发现 AD 模式的脑萎缩人群,开展积极认知、干预,延缓高风险人群和早期患者病情的进展。

材料与方法

1. 病例资料

搜集 2017 年 7 月—2018 年 1 月在乐山市老年病专科医院就诊并行头颅 MRI 检查的 406 例患者。病例排除标准:①已确诊患有 AD;②有明确的脑血管病病史;③已确诊有其他因素引起的不同类型痴呆,如帕金森痴呆、额颞叶痴呆、路易体痴呆等;④其它影响头颅 MRI 检查因素,如假牙、金属异物伪影干扰等。根据上述排除标准进行筛选,最后入组 233 例患者。233 例患者中,年龄 41~90 岁,平均 67.43 岁,其中男 110 例,平均年龄 68.7 岁,女 123 例,平均年龄 66.17 岁。

2. 检查方法

脑部 MRI 检查:部分患者 MRI 检查采用 GE 1.5 HDXT 磁共振扫描仪,横轴面 T₂ FLAIR 扫描参数:TR 8500 ms, TE 155 ms,层厚 6.0 mm,层间距 1.2 mm,视野 240 mm×240 mm,矩阵 256×224,激励

次数 1;横轴面 3D-T1BRAVO 序列扫描参数:TR 12.6 ms, TE 5.3 ms,层厚 6 mm,层间距 1.2 mm,视野 256 mm×256 mm,矩阵 256×256,激励次数 1。其他患者 MRI 检查采用深圳贝斯达公司 Bstar-150 1.5T 核磁共振,横轴面 2D T₂-FLAIR 扫描参数:TR 10899 ms, TE 100 ms,层厚 6.0 mm,层间距 2.0 mm,视野 240 mm×240 mm,矩阵 320×320,激励次数 1;横轴面 3D-T1BRAVO 序列扫描参数:TR 420 ms, TE 12 ms,层厚 6 mm,层间距 2.0 mm,视野 256 mm×256 mm,矩阵 320×320,激励次数 1。患者扫描时均取仰卧位,扫面范围均为头顶至颅底。

图像分析及 AccuBrain 系统分析:全部入组患者行头颅 3D-T₁WI 和 2D-T₂ FLAIR 检查,图像采集后由两位高年资放射诊断医生对 MRI 图像进行会诊,采用内侧颞叶萎缩评定量表(MTA-scale)对每位入组患者的萎缩程度进行评分,根据评分及脑萎缩情况进行综合分析,记录会诊意见。同时将 DICOM 影像压缩上传至 AccuBrain™脑容积定量云端系统进行图像分析,20 min 后自动生成 pdf 定量报告,可显示海马体、杏仁核、额叶、颞叶等数十个脑区的绝对体积、相对其颅内容积的百分比、相对同年龄正常人的百分位,最后计算出患者的 AD 风险概率。根据患者的 AD 风险概率(0~100%)高低将 AD 风险类型分为四档:0~30%为低风险,30%~60%为中风险,60%~90%为高风险,90%以上为极高风险。

临床评估:由两位高年资神经内科医生对患者进行会诊,通过对患者及其家属进行问诊以获取患者病史,同时对患者进行全身体格检查,完善简明心理量表(mini-mental state examination, MMSE)评估,然后对头颅 MRI 图像进行阅片,并参考放射科医生的会诊意见,综合评估患者的风险类型,若 4 位医生的评估结果不同,则由 4 位医生重新对患者进行会诊,经讨论达成一致;最后建立随访档案并记录临床数据及会诊意见。

上述 4 位专科医生查阅患者的 AccuBrain 系统分析评估报告,对于报告中提示高风险和极高风险且与临床评估不符的患者,临床专科医生将对这部分患者重新进行仔细的病史询问和体格检查,再次对患者的风险类型进行评估,并比较阅读报告前后的 AD 风险类型。

专家评估和 AccuBrain 系统自动评估标准:临床专家根据脑部 MRI 进行评估的主要依据是观察颞叶、枕叶、额叶、岛叶、扣带回及海马的萎缩情况。Accu-

Brain 系统主要依据各脑叶(颞叶、枕叶、额叶、顶叶、岛叶及扣带回)的脑萎缩定量情况,以及海马、杏仁核和脑室等脑结构的体积定量情况进行综合评估。临床专家阅片时指出萎缩情况严重的区域(用红色箭头标示),同时 AccuBrain 系统对脑区及萎缩程度进行定量分析,根据患者年龄计算其量值相对于同龄正常人的百分位,并利用这些数值得出风险类型。

3. 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析,由于专家会诊结果和计算机自动分析结果均为离散量值,将对其进行 Wilcoxon 符号秩检验(Wilcoxon signed-rank test)及 Spearman 相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床会诊评估与 AccuBrain 系统分析结果比较

临床专家根据 MTA 评分对入组患者进行风险评估(图 1),MTA 评分 0~1 分为低风险,2 分为中风险,3 分为高风险,4 分为极高风险,其中会诊评估为高风险和极高风险的患者总数为 34 例(高风险 27 例,极高风险 7 例)。AccuBrain 系统评估的高风险和极高风险患者总数为 38 例(高风险 28 例,极高风险 10 例,图 2、3)。Wilcoxon 符号秩检验结果表明,临床专家与 AccuBrain 系统的评估结果差异无统计学意义($Z = -0.339, P = 0.734$),且临床专家会诊结果与 AccuBrain 系统的分析结果显著相关(相关系数为 0.854, $P < 0.0001$)。将所有评估结果进行对比分析,临床专家会诊与 AccuBrain 系统评估结果一致的有 210 例,符合率达 90.13%。进一步将被评估患者分为两类,低风险和中风险患者归并为暂无明显 AD 倾向组,高风险和极高风险患者归并为明显 AD 倾向组。临床专家与 AccuBrain 系统对于有明显 AD 倾向组(专家评

估 34 例,AccuBrain 系统评估 38 例)和无明显 AD 倾向组(专家评估 199 例,AccuBrain 系统评估 195 例)的评估结果符合率达 97%(表 1)。

表 1 会诊与 AccuBrain 系统的评估结果分布 [n=233, n(%)]

评估方式	低风险	中风险	高风险	极高风险
临床专家会诊	166(71.24)	33(14.16)	27(11.59)	7(3.00)
AccuBrain 系统	171(73.39)	24(10.30)	28(12.02)	10(4.29)

2. 评估结果的临床分析

经 AccuBrain 系统评估为高风险或极高风险的 38 例患者中,6 例与临床会诊评估结果(临床评估为低风险或中风险)不相符,临床专家再次对 6 例患者行进一步详细评估和分析,考虑其中 4 例患者存在轻度记忆力下降表现,有早期 AD 倾向,其余 2 例则无明显 AD 表现。对于部分中风险患者,AccuBrain 系统评估报告中提示其中 4 例的风险概率大于 50%,从而引起临床医生的重视,临床医生对此 4 例患者行进一步详细评估,发现 4 例患者均存在早期 AD 表现。

讨 论

目前全球每 3 秒就新增 1 例痴呆患者,其中 1/4 为国人。目前临床上诊断 AD 主要以患者的病史、临床表现结合相关认知量表评估作为主要的诊断依据,患者往往在已经出现明显认知功能减退时才能确诊并得到临床干预。因此,通过筛查及早发现轻度认知功能障碍(Mild Cognition Impairment, MCI)及早期痴呆是极为重要的。

从 1984 年最早只以临床症状作为 AD 的诊断标准,发展到 2007 年将生物标志物纳入到 AD 的核心诊断标准中,再到最新的 IWG-2 诊断标准将 AD 的临床表现与生物标志物异常结合起来诊断 AD^[4],关于 AD 的诊断依据在不断更新。然而大多数 AD 相关标志物检查,如与 AD 相关的核心脑脊液标记物(A β 42、Tau 蛋白)、淀粉样蛋白正电子发射断层显像(Amyloid PET)、葡萄糖代谢 PET(FDG-PET)等,由于设备、技术的限制、检查的创伤性以及费用高昂等原因,在目前的临床工作中仍难以实现常规应用。头颅 MRI 检查在各大医院乃至基层医疗机构都能够实现,因此结构磁共振成像(Structural MRI, sMRI)应用于早期 AD 的诊断值得研究^[5]。国外多项研究已证实, MRI 反映的脑结构改变发生在记忆力下降之前^[6]。相关研究发现,与年龄匹配的正常人群相比,AD 患者在 MRI 上出现脑萎缩征象的比例增高 3~4 倍^[7,8]。相关研究表明,具有 AD 特征的皮质变薄可出现在 AD 患者发病 11 年以前的认知正常阶段^[9],基底前脑萎缩可出现在 AD 患者发病 4~5 年以前的认知正常阶段^[7]。最早出现并进行性加重的内侧颞叶、后扣带回和眼窝前额

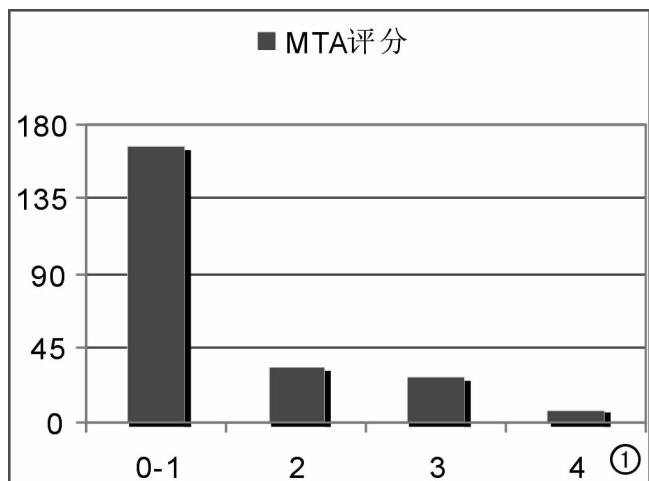


图 1 临床专家对患者的 MTA 评分(n=233)。

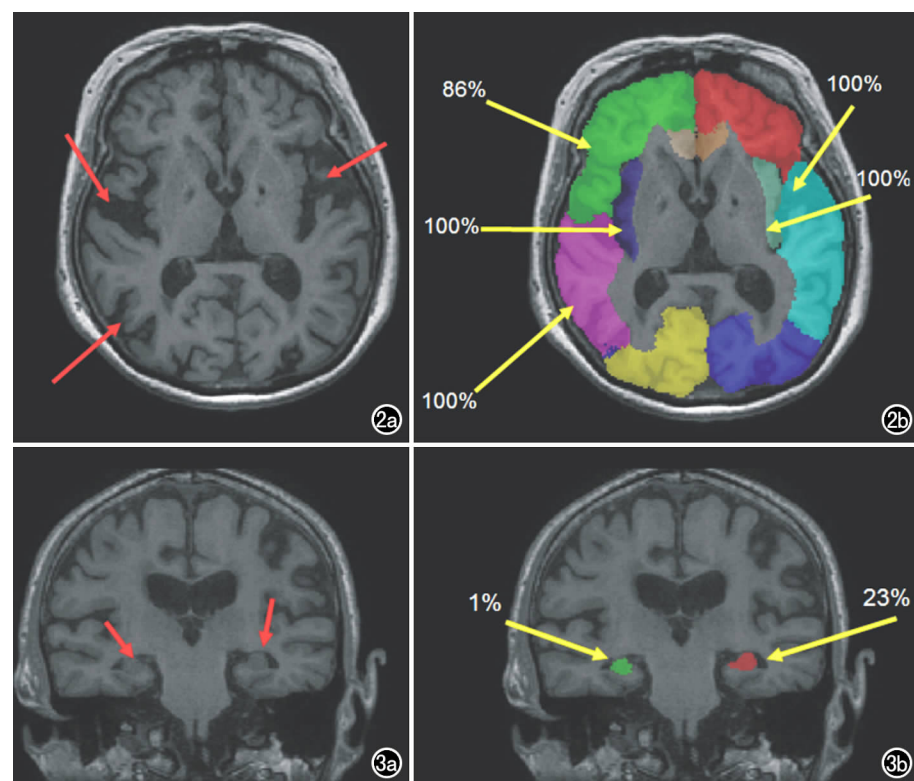


图 2 临床专家阅片判断脑叶萎缩与 AccuBrain 系统自动评估脑叶萎缩的标准比较。a) 专家评估标准图像,红色箭头为临床专家指出的萎缩明显的区域;b) AccuBrain 系统评估标准及对应脑叶的萎缩度百分位图像,彩色区域为 AccuBrain 系统的脑叶分区标准。图 3 临床专家阅片判断海马萎缩与 AccuBrain 系统自动评估海马萎缩的标准比较。a) 专家评估标准图像,红色箭头为临床专家标示的海马萎缩情况;b) 绿色和红色区域标记为 AccuBrain 系统的左右海马分割结果,黄色箭头为 AccuBrain 系统标示的海马萎缩情况。

皮质结构萎缩可能是早期 AD 的特征性改变^[10],其中海马萎缩被认为是 MCI 进展到 AD 的最佳标志物^[11,12]。一项长达十年的影像和认知随访研究结果表明,海马萎缩可作为记忆力减退和痴呆的早期预测指标^[13]。以上发现都已被纳入到 AD、早期 AD 以及 MCI 新的诊断标准研究中^[4],这些都为本研究提供了理论基础。

本研究利用 AccuBrain 系统对患者头颅 MRI 图像进行分析,可获得精确的数据,明确脑结构的体积变化,通过对比同年龄段正常人群,可得出患者的 AD 风险概率。对比临床专家评估,专家多根据经验粗略判断患者萎缩程度和年龄的关系,并由此判断该患者的 AD 倾向特征。AccuBrain 系统则根据收集的大量不同年龄正常中国人群的影像数据,得到不同年龄脑结构及萎缩程度的正常范围,分析时根据分析对象的年龄(精确度为 1 岁)进行萎缩程度的判断。本研究结果表明,AccuBrain 系统的自动分析结果大致与临床专科医生的临床诊断一致,并且有 4 例被临床医生低估

的患者经过进一步详细评估和分析后,均存在轻度的记忆力下降表现,有早期 AD 倾向。出现此种差异的主要原因是放射科医生在审阅头颅 MRI 图像时根据经验通过肉眼对各脑结构的萎缩程度结合 MTA 评分进行图像分析,而神经内科医生则结合放射科会诊意见以及所收集的临床数据进行综合分析评估,最终得出粗略的 AD 风险分级。由于临床前期的认知功能减退症状比较隐匿,不容易发现,而肉眼阅片则没有准确数据的支持,容易导致一定误差,从而不容易发现临床前期的 AD 潜在患者,导致这部分人群不在重点随访观察之列,不能在早期采取有效的干预措施改善这部分患者的认知功能,延缓病情发展。因此从临床诊断的角度看,临床医生需要更加精准的检查方法以减少上述情况的发生。

AccuBrain 系统能够精准筛查出部分已有轻微认知减退症状但临床医生在初期诊疗过程中未引起重视的早期认知障碍患者,避免这部分患者被漏诊,错过早期干预的时机。本研究中还有部分高风险患者虽然目前无认知功能减退的临床表现,但通过 AccuBrain 系统可以及早发现该部分人群的脑结构改变,在后续的临床随访工作中,能够使临床医生引起足够的重视,及时发现早期痴呆表现。特别是在目前我国社区基层医院诊疗水平不高的医疗环境下,结构性磁共振能够为基层医生诊断早期 AD 患者提供重要参考。

2014 年最新的 IWG-2 标准认为 sMRI 可能更适合用于测量和监测疾病过程^[4]。如果与单一时间点的海马萎缩相比,连续测量其体积萎缩速度是更加精准的预测指标^[14]。sMRI 在预测从轻度认知障碍发展为 AD 方面的敏感度和特异度均高于 80%^[15,16]。因此,本研究团队已为入组的高风险患者建立随访档案,通过长期临床及影像学跟踪随访,评估这部分患者特别是目前仍无临床表现患者的认知功能,监测脑结构变化和长线萎缩速率趋势,早期诊断、早期干预,延缓患者认知障碍的进展。

本研究尚存在一定局限性,首先本研究通过 Ac-

cuBrain 系统和临床评估发生 AD 的风险概率,但是没有对其进行随访记录,比较预测的风险概率与实际发病率的差异;其次,本研究对 AccuBrain 系统评估与临床评估之间的一致性进行了分析,但是没有单独分析 AccuBrain 系统评估或临床评估测量的可重复性。以上不足将在今后的研究中进一步补充和完善。

参考文献:

- [1] 杜怡峰. 应加强我国阿尔茨海默病的早期防治研究[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(9): 667-672.
- [2] Ringman JM, Pope W, Salamon N. Insensitivity of visual assessment of hippocampal atrophy in familial Alzheimer's disease[J]. J Neurol, 2010, 257(5): 839-842.
- [3] Tang Y, Hojatkashani C, Dinov ID, et al. The construction of a Chinese MRI brain atlas: A morphometric comparison study between Chinese and Caucasian cohorts[J]. Neuroimage, 2010, 51(1): 33-41.
- [4] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(6): 614-629.
- [5] Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care[J]. Lancet, 2017, 390(10113): 2673-2734.
- [6] Petersen RC. Alzheimer's disease: progress in prediction[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(1): 4-5.
- [7] Fox NC, Schott JM. Imaging cerebral atrophy: normal ageing to Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2004, 363(9406): 392-394.
- [8] O'Brien JT, Paling S, Barber R, et al. Progressive brain atrophy on serial MRI in dementia with Lewy bodies, AD, and vascular dementia[J]. Neurology, 2001, 56(10): 1386-1388.
- [9] Dickerson BC, Stoub TR, Shah RC, et al. Alzheimer-signature MRI biomarker predicts AD dementia in cognitively normal adults[J]. Neurology, 2011, 76(16): 1395-1402.
- [10] Hall AM, Moore RY, Lopez OL, et al. Basal forebrain atrophy is a presymptomatic marker for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2008, 4(4): 271-279.
- [11] Tondelli M, Wilcock GK, Nichelli P, et al. Structural MRI changes detectable up to ten years before clinical Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2012, 33(4): e25-36.
- [12] 胡凌, 左萍萍, 有慧, 等. 基于体素的形态测量学在阿尔茨海默病和轻度认知障碍中的应用价值[J]. 放射学实践, 2010, 25(1): 24-28.
- [13] Den HT, Geerlings MI, Hoebeek FE, et al. Use of hippocampal and amygdalar volumes on magnetic resonance imaging to predict dementia in cognitively intact elderly people. [J]. Arch Gen Psychiatry, 2006, 63(1): 57-62.
- [14] Den Heijer T, Fedde VDL, Koudstaal PJ, et al. A 10-year follow-up of hippocampal volume on magnetic resonance imaging in early dementia and cognitive decline[J]. Brain, 2010, 133(4): 1163-1172.
- [15] Duara R, Loewenstein DA, Potter E, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI scans and the diagnosis of Alzheimer disease[J]. Neurology, 2008, 71(24): 1986-1992.
- [16] Burton EJ, Barber R, Mukaetova-Ladinska EB, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis[J]. Brain, 2009, 132(1): 195-203.

(收稿日期: 2018-04-24 修回日期: 2018-08-21)