

· 中枢神经影像学 ·

基于 ADNI 数据的海马结构亚区体积及 Tau 病变与认知损伤的相关性研究

盖新亭, 吴琛, 徐凯

【摘要】 目的:探讨不同 β -淀粉样蛋白(A β)状态下,阿尔茨海默症患者海马结构各亚区体积及 tau 蛋白病变程度与认知功能损伤之间的相关性。**方法:**从阿尔茨海默症神经成像数据库(ADNI)中筛选出 143 例样本。其中,认知功能正常(CN)87 例,轻度认知障碍(MCI)46 例,轻度阿尔茨海默症(AD)10 例。所有被试行 tau-PET、amyloid-PET、MR T₁WI 和 T₂WI 扫描,并采集其认知量表得分(ADAS_cog)。利用自动化海马结构亚区分割(ASHS)软件计算各亚区的体积,利用 FreeSurfer 软件,计算不同亚区的 tau 蛋白病变程度,观察海马结构亚区体积和 tau 蛋白病变程度在不同 A β 状态下的差异,并分析其与认知量表得分之间的相关性。**结果:**与 A β 正常组相比,A β 异常组的年龄更大($t = -2.3692$, $P = 0.0192$),携带载脂蛋白 E(APOE)等位 $\epsilon 4$ 基因者更多($t = 21.31$, $P = 2.4e-05$),认知损伤更严重($t = -3.5583$, $P = 5.11e-4$),但两组被试的受教育程度和性别分布无明显差异($P > 0.05$)。两组的 tau 蛋白病变程度的差异有统计学意义,表现为 A β 异常组的 tau 蛋白病变在下托(左侧: $t = -2.9419$, $P = 0.0054$,右侧: $t = -3.1079$, $P = 0.0033$)、内嗅皮层(左侧: $t = -3.8987$, $P = 2.98e-4$,右侧: $t = -3.8369$, $P = 3.75e-4$)、海马旁回(左侧: $t = -3.5367$, $P = 9.15e-4$,右侧: $t = -4.0475$, $P = 2.83e-4$)等区域更严重,而两组的体积差异仅表现在左侧 CA1 区域($t = 3.2951$, $P = 0.0124$)。对于 A β 正常组,左、右两侧海马结构均表现为认知损伤与内嗅皮层的 tau 蛋白病变相关(左侧: $r = 0.2775$, $P = 0.0499$,右侧: $r = 0.2891$, $P = 0.0362$),而体积变化则与认知损伤无相关性。对于 A β 异常组,体积变化与认知损伤表现出一定程度的相关性(左侧 Brodmann36 区: $r = -0.3343$, $P = 0.0355$;右侧海马旁回: $r = -0.3317$, $P = 0.0479$),而 tau 蛋白病变与认知损伤的相关区域进一步增多(左侧 CA1: $r = 0.3939$, $P = 0.0252$;右侧海马旁回: $r = 0.5121$, $P = 0.0009$)。**结论:**在 AD 疾病进程中,tau 蛋白病变的出现可能早于体积的变化。tau 蛋白病变并未表现出半球差异,而体积变化则有明显的半球差异。Tau 蛋白病变在 A β 正常组中出现在内嗅皮层区域,说明该区域在 AD 疾病进程中是最易受损也是最早发生病变的区域。A β 异常状态下,tau 蛋白病变和体积变化加剧。

【关键词】 阿尔茨海默症; 认知; 海马; 淀粉样蛋白; Tau 蛋白; 正电子发射体层摄影术; 磁共振成像

【中图分类号】 R445.2;R445.6;R749.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2020)12-1493-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.12.001

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Association of the volume and tau pathology of sub-fields of hippocampal formation with cognitive decline-based on ADNI data GE Xin-ting, WU Chen, XU Kai. School of Medical Imaging, Xuzhou Medical University, Jiangsu 221004, China

【Abstract】 Objective: The purpose of this study was to delineate the correlation between tauopathy/volume and cognitive decline for different sub-fields of the hippocampal formation under different amyloid β -protein (A β) status. **Methods:** 143 subjects were selected from Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) project, including 87 cases in cognitive normal (CN), 46 cases in mild cognitive impairment (MCI), and 10 cases in mild Alzheimer's disease. All subjects underwent tau-PET, amyloid-PET, and MR T₁WI and T₂WI scan. Cognitive decline was assessed by Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS_cog). The sub-fields of the hippocampal formation were segmen-

作者单位: 221002 江苏, 徐州医科大学医学影像学院(盖新亭), 附属医院影像科(盖新亭, 吴琛, 徐凯)

作者简介: 盖新亭(1987-), 男, 山东东营人, 博士, 现于美国南加州大学 LONI 实验室做博士后, 主要研究方向为阿尔茨海默症的发生与发展、胎儿/早产儿脑发育、海马结构和形态学分析等。

通信作者: 徐凯, E-mail: xukaixz@163.com

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(81801776); 江苏省自然科学基金青年基金(BK20170256); 徐州市科技局项目(KC17164)

ted automatically using Automatic Segmentation of Hippocampal Subfields (ASHS) software, and volumes of these sub-fields were calculated. The tau pathology was calculated using FreeSurfer software, referenced by the grey matter of cerebellum. The relationships between tau pathology or changes of sub-field volume and clinical assessment scores were finally analyzed. **Results:** Compared with amyloid negative group, individuals from amyloid positive group were older in age ($t = -2.3692, P = 0.0192$), with more carriers of APOE $\epsilon 4$ ($t = 21.31, P = 2.4e-05$), and more severe in cognitive decline ($t = -3.5583, P = 5.11e-04$). However, no significant difference in education level and gender distribution were found between the two groups. Severer tau pathology with amyloid positive group was mainly in the subiculum (left: $t = -2.9419, P = 0.0054$, right: $t = -3.1079, P = 0.0033$), the entorhinal cortex (left: $t = -3.8987, P = 2.98e-04$, right: $t = -3.8369, P = 3.75e-04$), and para-hippocampus (left: $t = -3.5367, P = 9.15e-04$; right: $t = -4.0475, P = 2.83e-04$) for both left and right hippocampi, while volume difference was only with CA1 region of left hippocampal formation ($t = 3.2951, P = 0.0124$). For amyloid negative group, tau pathology was correlated with cognitive decline mainly in the entorhinal cortex on both left and right CA (left: $r = 0.2775, P = 0.0499$; right: $r = 0.2891, P = 0.0362$). No correlations were found between volume and cognitive decline for amyloid negative group. For amyloid positive group, volume of the hippocampal formation showed significant association with cognitive decline for some sub-regions (left Brodmann 36 area: $r = -0.3343, P = 0.0355$; right para-hippocampus: $r = -0.3317, P = 0.0479$), while more sub-fields were found with the correlation between tau pathology and cognitive decline (such as left CA1: $r = 0.3939, P = 0.0252$; right para-hippocampus: $r = 0.5121, P = 0.0009$). **Conclusion:** Tau pathology arises earlier than decrement of volume in the progress of AD. Asymmetric hemispherical difference was found with volume but not with tau pathology of the hippocampal formation. Tau pathology was found in the entorhinal cortex in the amyloid negative group, which indicates that this region is the most vulnerable region. Tau pathology and the changes of volume of the hippocampal formation become more severe in the amyloid positive group.

【Key words】 Alzheimer disease; Cognitive; Hippocampal; Tau; Amyloid; Positron emission tomography; Magnetic resonance imaging

阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是以认知功能减退为主要特征的中枢神经系统退行性疾病, 是痴呆症的最常见类型之一^[1]。随着 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β)、tau 蛋白 (T) 和神经退行性病变 (neurodegeneration, N) 等为 AD 相关生物学标记物的 AT[N] 研究框架的提出, 以上述 3 种病变为核心的研究成为近年来的热点^[2]。其中, A β 病变会导致其在神经元细胞外异常沉积形成老年斑, 这种表现常用于判断患者是否已处于 AD 状态。相比 A β 的异常沉积, tau 蛋白的异常磷酸化所形成的神经元纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs) 则与认知损伤、记忆退化等相关性更高, 能够反映 AD 的疾病进程, 因而受到越来越多的科研工作者的关注^[3-6]。

海马结构作为情绪、记忆、认知、空间导航等基本脑功能的中枢区域, 其损伤与多种神经精神类疾病如 AD、帕金森病、抑郁症和癫痫等联系紧密^[7]。与健康老年人相比, AD 患者的海马结构及其周围区域均表现出明显的体积减小^[9-12]。因此, 海马结构的萎缩常用来作为神经退行性病变的生物学标记物, 参与 AD

疾病的临床诊断及研究^[8]。

然而, 现阶段用于 AD 相关海马结构的研究手段相对单一, 大部分研究都专注于整体海马结构的分析, 基于其亚区结构和功能改变与认知损伤、tau 蛋白病变的相关性的研究目前相对匮乏^[13]。一方面在于海马结构的亚区分割相对较难, 现有的自动化分割技术获得的结果比较粗糙^[14]。即使采用手动分割的方法, 也需要高分辨率磁共振图像作为前提, 且可重复性欠佳。另一方面, tau 蛋白是近年来发现的新型生物学标记物, 其与海马结构尤其是局部亚区结构相关性的研究相对较少。因此, 本研究中自阿尔茨海默症神经成像计划 (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI) 数据库中筛选出进行了高分辨率 T₂WI 扫描的 143 例样本, 利用自动化海马结构亚区分割软件分割海马结构亚区并计算各亚区体积及其与 tau 病变程度与认知损伤之间的相关性^[15], 同时观察不同 A β 状态下, 海马结构各亚区的体积差异和半球差异, 旨在为与海马结构相关的 AD 研究提供解剖学参考。

材料与方法

1. 研究对象

本实验所用数据均来自于 ADNI 数据库(<http://adni.loni.usc.edu>), 所有被试签署了知情同意书。ADNI 数据库的建立, 主要是测试能否通过结合 MRI、PET、各种生物学标记物以及临床神经症状评估等多种手段来评估认知功能正常(normal cognitive, CN)、轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)和早期 AD 的疾病进程。纳入标准: 除 AD 之外无其它神经精神类疾病; 具有完整的 tau-PET、amyloid-PET、 T_1 WI 和 T_2 WI(特定的海马高分辨率成像序列, 用于海马结构的自动分割)数据。其中, amyloid-PET 图像, T_1 WI 及 T_2 WI 检查与 tau-PET 扫描的时间间隔小于一年。所有被试需由专业临床医师进行临床量表测评, ADNI 选择老年痴呆症认知功能评估量表(Alzheimer's disease assessment scale-cognitive, ADAS_cog)。最终, 从 ADNI 数据库中筛选出 2017 年 2 月—2018 年 6 月符合条件的 143 例被试样本, 包括 CN 87 例、MCI 46 例和 AD 10 例。

2. 图像采集方法

使用 Siemens Prisma 3.0T 磁共振扫描。3D 矢状面 T_1 WI: TE 3.0 ms, TR 2300.0 ms, 层厚 1.2 mm, 矩阵 $240 \times 256 \times 176$ 。冠状面 T_2 WI: 海马结构专属高分辨率扫描序列, TE 50.0 ms, TR 8020.0 ms, 层厚 2.0 mm, 矩阵 $448 \times 448 \times 30$ 。

Tau-PET: Philips Gemini PET 成像仪, 示踪剂为 ^{18}F -AV-1451, 层厚 2.0 mm, 矩阵 $128 \times 128 \times 90$ 。Amyloid-PET: Philips Gemini PET 成像仪, 示踪剂为 ^{18}F -AV45, 层厚 2.0 mm, 矩阵 $128 \times 128 \times 90$ 。

更多关于图像采集所用序列及预处理的信息详见 ADNI 系统(<http://adni.loni.usc.edu/methods/documents/mri-protocols>)。

3. 图像后处理

使用海马亚区自动分割(Automatic Segmentation of Hippocampal Subfields, ASHS)软件(<http://picsl.upenn.edu/software/ashs/>), 将海马结构自动分割为 CA1、CA2、CA3、下托(subiculum, Sub)、内嗅皮层(entorhinal cortex, ERC)、Brodmann35 区(BA35)、Brodmann36 区(BA36)、齿状回(dentategyrus, DG)和海马旁回(para-hippocampal cortex, PHC)共 9 个亚区(图 1)。其中因 CA2 区域结构较小, 本研究中将与其 CA3 合并处理以便于后续的统计分析。Tau-PET 图像利用 FreeSurfer 6.0 软件的 PetSurfer 程序进行处理, 通过 Desikan-Killiany 图谱获取 ROI, 并配准到 T_1 WI 图像空间, 以小脑灰质作为参照, 计算全脑 PET 信号的标准化摄取比值(standard uptake value ratio, SUVR), 并结合上面所得 8 个海马结构亚区的分割结果, 计算每个亚区的 SUVR, 作为反映 tau 病变程度的指标。

4. 统计分析

每例被试的 $A\beta$ 状态由加州大学伯克利分校实验室提供, 以 $A\beta$ -SUVR=1.11 为阈值, 全脑平均 SUVR 大于该阈值则定义为 $A\beta$ 状态异常。首先, 利用双样本 t 检验, 对比不同 $A\beta$ 状态下, 8 个亚区海马结构的体积差异和 tau-SUVR 的差异; 然后, 利用偏相关分析, 在控制年龄、性别、受教育程度、以及 APOE 基因型(记录等位基因 $\epsilon 4$ 的数量, 0 表示不含等位基因 4, 1 表示含有 1 个, 2 表示含有 2 个)等相关因素的情况下, 计算 ADAS_cog 评分与不同亚区海马结构的体积和 tau-SUVR 的相关性。上述统计结果经 FDR 多重比较进行校正, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结果

所有被试的基本临床资料见表 1。与 $A\beta$ 正常组相比, $A\beta$ 异常组的年龄更大、携带载脂蛋白 E(apolipoprotein E, APOE)的等位基因 $\epsilon 4$ 的比例更高、ADAS_cog 评分也更高(得分越高, 认知受损越严重)。

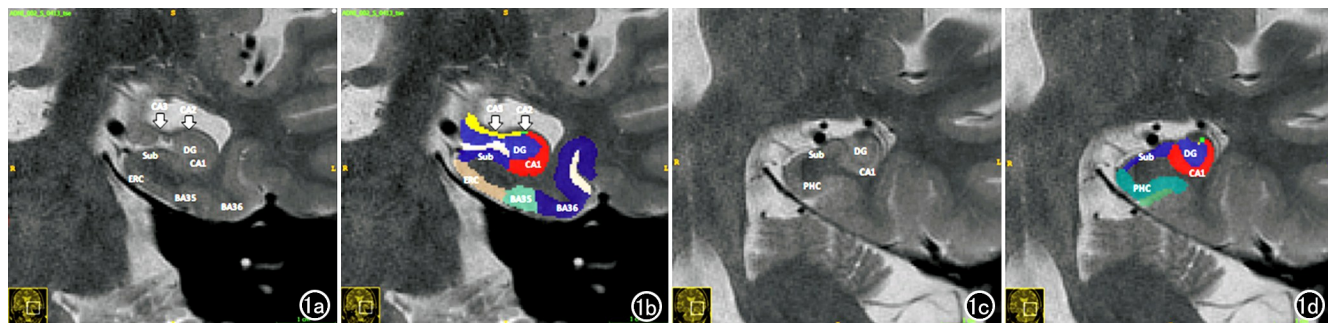


图 1 在冠状面 T_2 WI 上利用 ASHS 软件分割左侧海马, 获得各亚区结构。a) 经过海马结构头部的 T_2 WI; b) 图 a 经软件分割海马结构各亚区后获得的图像, 各亚区以伪彩色显示; c) 经过海马结构尾部的 T_2 WI; d) 图 c 经软件分割海马结构各亚区后获得的图像, 各亚区以伪彩色显示。

表 1 所有被试的基本临床资料

指标	Aβ 正常(88 例)	Aβ 异常(55 例)	统计量 [#]	P 值
临床症状* (CN/MCI/AD)	59/28/1	28/18/9	12.68	0.002
年龄(年)	75.05±6.77	77.99±7.90	2.3692	0.0192
受教育年限(年)	16.40±2.68	16.47±2.73	0.1617	0.8718
性别(男/女)	40/48	24/31	0.05	0.832
APOE-ε4 数量(0/1/2)	71/15/1	25/22/7	21.31	2.4e—05
ADAS_cog 评分	10.04±3.66	13.18±6.83	3.5583	5.11e—4

注: [#] 临床症状、性别和 APOE-ε4 数量的统计量为 χ^2 值,其它指标的统计量为 t 值。* 此处的临床症状中 CN、MCI 和 AD 的评判,是基于 ADAS_cog 得分。而入组病例的认知功能分组是基于临床综合诊断。

两组被试的受教育程度和性别分布的差异无统计学意义($P>0.05$)。

不同 Aβ 状态下海马亚区体积和 tau 蛋白病变程度的比较结果见表 2。各亚区体积的比较:与 Aβ 正常组相比,Aβ 异常组仅表现为左侧海马 CA1 区的体积明显降低($P<0.05$);左侧其它亚区及右侧各亚区的体积在两组间的差异均无统计学意义($P>0.05$)。tau 病变的比较:除左侧海马 CA1 区的 SUVR 升高而右侧无明显变化外,其它亚区左、右两侧的表现类似,下托、内嗅皮层、BA35、BA36 以及海马旁回这 5 个亚区(双侧)均表现为 Aβ 异常组的 SUVR 明显升高($P<0.05$)。

表 2 Aβ 正常组与异常组的海马各亚区体积和 tau 病变程度的比较

分区	体积的比较		SUVR 的比较	
	t 值	P 值	t 值	P 值
CAI				
左侧	3.2951	0.0124	-2.6781	0.0104
右侧	1.9021	0.4198	-2.0445	0.0535
DG				
左侧	1.9761	0.0835	-1.7535	0.0908
右侧	1.3996	0.4198	-1.3369	0.2038
Sub				
左侧	2.5796	0.0546	-2.9419	0.0054
右侧	1.3167	0.4198	-3.1079	0.0033
ERC				
左侧	2.0460	0.0835	-3.8987	2.98e—04
右侧	0.6318	0.8809	-3.8369	3.75e—04
BA35				
左侧	1.6117	0.1561	-4.7414	5.14e—05
右侧	0.2846	0.9705	-4.3782	2.32e—04
BA36				
左侧	1.3840	0.2107	-4.0198	2.36e—04
右侧	0.4227	0.9616	-4.0475	2.83e—04
PHC				
左侧	2.1127	0.0835	-3.5367	9.15e—04
右侧	1.2595	0.4198	-3.7259	4.68e—04
CA2+CA3				
左侧	-2.0271	0.0835	-0.8964	0.3716
右侧	-1.3773	0.4198	-0.6618	0.5092

3. 相关性分析

Aβ 正常组:海马各亚区体积和 tau-SUVR 与 ADAS_cog 评分的相关性分析结果见表 3。左侧海马仅内嗅皮层区的 tau-SUVR 与认知损伤程度(ADAS_cog 评分)呈正相关($P<0.05$);右侧海马则表现为内嗅皮层和 BA35 区的 tau-SUVR 与认知损伤程度呈正

相关($P<0.05$)。

表 3 Aβ 正常组海马结构各亚区体积及 tauSUVR 与认知损伤的相关性

分区	体积与认知损伤		Tau-SUVR 与认知损伤	
	r 值	P 值	r 值	P 值
CAI				
左侧	0.1567	0.3646	0.1449	0.3646
右侧	-0.1629	0.5787	0.0787	0.7194
DG				
左侧	-0.0763	0.7391	0.1042	0.7391
右侧	-0.1493	0.6013	0.0516	0.9647
Sub				
左侧	-0.1852	0.2109	0.2721	0.0577
右侧	-0.1288	0.5530	0.2065	0.2748
ERC				
左侧	-0.0838	0.6996	0.2775	0.0499
右侧	-0.1915	0.1243	0.2891	0.0362
BA35				
左侧	-0.1019	0.6705	0.2622	0.0750
右侧	-0.1023	0.8040	0.2944	0.0311
BA36				
左侧	-0.0291	1.1908	0.2099	0.1278
右侧	-0.1251	0.5842	0.2443	0.1172
PHC				
左侧	-0.0246	1.2378	0.1805	0.4608
右侧	-0.0436	1.0431	0.1863	0.3072
CA2+CA3				
左侧	0.0271	1.2122	0.0889	0.9540
右侧	0.0476	1.0093	0.0773	1.0093

Aβ 异常组:海马各亚区体积和 tau-SUVR 与 ADAS_cog 评分的相关性分析结果见表 4。左侧海马结构的 CA1、下托、内嗅皮层、BA35、BA36 和海马旁回等区域的 tau-SUVR 与认知损伤程度呈正相关($P<0.05$),BA36 区的体积与认知损伤程度呈负相关($P<0.05$);右侧海马则表现为内嗅皮层、BA35、BA36 和海马旁回等区域的 tau-SUVR 与认知损伤程度呈正相关($P<0.05$),海马旁回的体积与认知损伤程度呈负相关($P<0.05$)。

讨 论

海马结构的萎缩,是以 AD 为代表的神经系统退行性疾病的生物学标记物,常用来评估疾病的发展阶段和严重程度。近年来,以 Aβ 和 tau 蛋白病变为核心的研究加深了人们对 AD 的认知^[16-17]。因此,结合体积变化或脑皮层厚度变化,观察 Aβ 和 tau 蛋白病变在关键脑区如海马结构的发生与发展,受到越来越多的

表 4 Aβ 异常组海马结构各亚区体积及 tau-SUVR 与认知损伤的相关性

分区	体积与认知损伤		Tau-SUVR 与认知损伤	
	r 值	P 值	r 值	P 值
CAI				
左侧	−0.2663	0.1515	0.3939	0.0252
右侧	0.2170	0.3117	0.2283	0.3117
DG				
左侧	−0.2265	0.2947	0.2151	0.2947
右侧	0.2983	0.1776	0.0851	0.8477
Sub				
左侧	−0.3083	0.0743	0.5050	0.0011
右侧	0.2184	0.2039	0.3050	0.0788
ERC				
左侧	−0.2704	0.1394	0.5360	0.0004
右侧	0.4444	0.0070	0.1946	0.2776
BA35				
左侧	−0.2649	0.1334	0.5572	0.0002
右侧	0.1831	0.3191	0.4943	0.0016
BA36				
左侧	−0.3343	0.0355	0.5531	0.0002
右侧	0.2569	0.1754	0.5023	0.0012
PHC				
左侧	−0.0209	1.3315	0.5260	0.0006
右侧	−0.3317	0.0479	0.5121	0.0009
CA2+CA3				
左侧	−0.1099	1.0285	0.0266	1.2861
右侧	−0.0702	0.9534	−0.0835	0.9534

科研工作者的关注^[18]。

Amyloid 级联瀑布学说指出, Aβ 病变是 AD 的先决条件, 是判断患者是否已处于 AD 状态的生物学标记物^[8]。与健康人群相比, Aβ 异常者有更严重的皮质萎缩、代谢减退和认知功能损伤^[19-20]。从正常老化到临床诊断为 AD 的发病过程中, 颞叶内侧以及大脑新皮层区域表现出 tau 蛋白病变的加重, 且该变化与 Aβ 状态是否异常呈正相关^[4, 21-22]。在本研究中, 我们将所有被试分为 Aβ 正常和异常两组, 发现 Aβ 异常组的年龄更大、认知功能评分更低、tau 蛋白病变程度更严重, 进一步说明了 Aβ 病变可导致疾病程度的加重。与 Aβ 正常组相比, Aβ 异常组除 CA1 区域之外, 其他亚区没有表现出明显的体积降低。而 tau 蛋白病变加重则出现在多个亚区。此外, Aβ 正常组中海马结构各亚区的体积与认知损伤程度之间无显著相关性, 而 tau 蛋白病变则表现为在两侧内嗅皮层和右侧 BA35 区与认知损伤程度之间具有相关性。Aβ 异常组的左侧 BA36 区及右侧海马旁回的体积与认知损伤程度之间具有相关性, 而 tau 蛋白病变与认知损伤程度相关的区域明显增多。综合以上结果, 说明与 tau 蛋白病变相比, 海马结构体积的降低可能存在一定程度的滞后性。结合 Jack 等^[23]提出的 AD 疾病发展规律曲线, tau 蛋白病变可能在尚未出现脑皮层萎缩以及未表现出临床症状之前就已存在^[24], 本研究结果与之类似。

AD 是一个经历较长发病过程的神经系统退行性疾病, 在出现临床症状前, 可能有十年甚至几十年的缓

慢发展期, 因此对于此疾病的早发现和早预防就显得尤为重要^[25-26]。随着 PET 成像技术和示踪标记物的发展, 使得在体监测 Aβ 和 tau 蛋白病变成为可能。其中, tau 蛋白病变程度与认知损伤程度表现为显著正相关关系, 常用于评估 AD 的严重程度^[4]。本研究结果表明, Aβ 正常组左侧海马结构的内嗅皮层区域的 tau-SUVR 与认知损伤程度呈正相关, 而右侧的海马结构则表现为内嗅皮层和 BA35 区的 tau-SUVR 与认知损伤程度具有相关性(表 3)。说明 tau 病变在 Aβ 出现异常之前就已经发生了, 并与认知损伤程度相关。而内嗅皮层在海马结构左、右两侧均表现为 tau 病变与认知损伤程度之间具有相关性, 说明该区域在 AD 发病过程中最易受损且最早发生病变, 对此尚需进一步深入研究来验证。

半球差异是脑科学研究中的常见现象, 尤其对于海马结构而言, 因其左右两侧功能的差异, 常表现出不同程度的半球差异^[27-29]。本研究中 Aβ 正常组和异常组对比发现, 左侧海马结构 CA1 区的体积减小和 tau 病变均表现为异常组更加明显, 说明左侧海马结构可能受到更多的损伤。更进一步分析发现, Aβ 异常组中认知功能损伤程度与 tau 病变的相关性表现出一定程度的半球差异, 左侧具有相关性的区域较右侧更多。而体积变化与认知损伤程度具有相关性的亚区则表现的较为分散, 其相关性是否存在半球差异尚需进一步的实验结果支持。综上可知, 海马结构的体积变化在 ADNI 人群中存在半球差异, 表现为左侧体积萎缩更加明显; 而与认知损伤程度的相关性方面, 尤其是在 Aβ 异常组中, 左侧海马结构的 tau 病变与认知损伤程度的相关性表现得更明显。

研究尚存在一定的不足之处。首先, ADNI 是一个公共数据库, 主要是观察并搜集老年人群中 AD 相关的临床特征和疾病发生发展情况的相关信息, ADNI 的特点之一是大部分受试者的临床诊断为 CN 或 MCI, 而 AD 患者所占比例则相对较低, 即使是临床诊断为 AD 的受试者, 也基本为轻度 AD。因此基于 ADNI 数据库的研究均存在 AD 患者样本量不足的问题; 此外, ADNI 数据库并未提供被试的利手信息, 这对于海马结构等可能存在半球差异的脑结构的研究可能造成不可预知的影响。

总之, 在与 AD 相关的进程中, 一方面 tau 蛋白病变的出现可能早于海马体积的减小; 另一方面, tau 蛋白病变和海马结构体积减小可能存在半球差异, 表现为左侧更加明显。尤其是 tau 病变, 在 Aβ 正常组中就已经出现在内嗅皮层区域, 说明此区域可能是最易受损部位。而在 Aβ 异常状态下, tau 蛋白病变和海马体积的减小均表现为不同程度的加重。这些研究结果或

可为将来研究 AD 疾病的早期诊断和预防提供相关的神经解剖基础,并进一步为临床诊疗提供参考。

参考文献:

- [1] Goedert M, Spillantini MGA. Century Alzheimer's disease[J]. Science (New York), 2006, 314(5800): 777-781.
- [2] Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers[J]. Neurology, 2016, 87(5): 539-547.
- [3] 许杰, 温世荣, 于艳红, 等. Tau 蛋白在阿尔茨海默病中的作用[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(3): 573-575.
- [4] Brier MR, Gordon B, Friedrichsen K, et al. Tau and A β imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease[J/OL]. Sci Transl Med, 2016, 8(338): e338ra66. [2016-5-11]. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf2362.
- [5] Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis[J]. Science (New York), 1992, 256(5054): 184-185.
- [6] Gordon BA, Blazey TM, Christensen J, et al. Tau PET in autosomal dominant Alzheimer's disease: relationship with cognition, dementia and other biomarkers[J]. Brain, 2019, 142(4): 1063-1076.
- [7] TAN Chang, XIE Chun-ming, ZHANG Zhi-jun. Research for early recognition of Alzheimer's disease based on hippocampal subfield volume and regional cerebral blood flow[J]. J Neuropsychopharmacol, 2019, 9(4): 55-56.
- [8] Tabatabaei-Jafari H, Shaw ME, Walsh E, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): cognitive/functional measures predict Alzheimer's disease, dependent on hippocampal volume[J/OL]. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci, 2019. [2019 Jan 21]. <http://10.1093/geronb/gbz011>.
- [9] Uribe C, Segura B, Baggio HC, et al. Differential progression of regional hippocampal atrophy in aging and Parkinson's disease[J/OL]. Front Aging Neurosci, 2018, 10: e325. [2018 Oct 11]. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00325
- [10] Du AT, Schuff N, Kramer JH, et al. Higher atrophy rate of entorhinal cortex than hippocampus in AD[J]. Neurology, 2004, 62(3): 422-427.
- [11] Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S, et al. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD[J]. Neurobiol Ag, 2004, 25(3): 303-310.
- [12] Callen DJ, Black SE, Gao F, et al. Beyond the hippocampus: MRI volumetry confirms widespread limbic atrophy in AD[J]. Neurology, 2001, 57(9): 1669-1674.
- [13] Harrison TM, Maass A, Adams JN, et al. Tau deposition is associated with functional isolation of the hippocampus in aging[J/OL]. Nat Commun, 2019, 10(1): e4900. [2019 Oct 25]. DOI: 10.1038/s41467-019-12921-z.
- [14] Wisse LE, Biessels GJ, Geerlings MI. A critical appraisal of the hippocampal subfield segmentation package in FreeSurfer[J/OL]. Front Ag Neurosci, 2014, 6: e261. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00261.
- [15] Yushkevich PA, Pluta JB, Wang H, et al. Automated volumetry and regional thickness analysis of hippocampal subfields and medial temporal cortical structures in mild cognitive impairment[J]. Hum Brain Mapp, 2015, 36(1): 258-287.
- [16] 许飞, 程火, 杨敏. Tau 蛋白、A β 蛋白与阿尔茨海默病的关系及其作用[J]. 实用临床医药杂志, 2008, 12(5): 118-120.
- [17] Iaccarino L, Tammewar G, Ayakta N, et al. Local and distant relationships between amyloid, tau and neurodegeneration in Alzheimer's Disease[J/OL]. NeuroImage Clin, 2018, 17: e452-e464. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.09.016.
- [18] Betthauser TJ, Kosciuk RL, Jonaitis EM, et al. Amyloid and tau imaging biomarkers explain cognitive decline from late middle-age[J]. Brain, 2020, 143(1): 320-335.
- [19] Rowe CC, Bourgeat P, Ellis KA, et al. Predicting Alzheimer disease with β -amyloid imaging: results from the Australian imaging, biomarkers, and lifestyle study of ageing[J]. Ann Neurol, 2013, 74(6): 905-913.
- [20] Donohue MC, Sperling RA, Petersen R, et al. Association between elevated brain amyloid and subsequent cognitive decline among cognitively normal Persons[J]. JAMA, 2017, 317(22): 2305-2316.
- [21] Marks SM, Lockhart SN, Baker SL. Tau and β -amyloid are associated with medial temporal lobe structure, function, and memory encoding in normal aging[J]. Neurosci, 2017, 37(12): 3192-3201.
- [22] Pontecorvo MJ, Devous MD, Navitsky M, et al. Relationships between flortaucipir PET tau binding and amyloid burden, clinical diagnosis, age and cognition[J]. Brain, 2017, 140(3): 748-763.
- [23] Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade[J]. Lancet (Neurology), 2010, 9(1): 119-128.
- [24] Kaufman SK, Sanders DW, Thomas TL, et al. Tau prion strains dictate patterns of cell pathology, progression rate, and regional vulnerability in vivo[J]. Neuron, 2016, 92(4): 796-812.
- [25] LaPoint MR, Chhatwal JP, Sepulcre J, et al. The association between tau PET and retrospective cortical thinning in clinically normal elderly[J/OL]. NeuroImage, 2017, 157: e612-e622. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.05.049.
- [26] Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease[J]. Ann Neurol, 1999, 45(3): 358-368.
- [27] 梁黎, 盖新亭, 徐凯. 基于 MRI 的早期盲人海马体积分分析研究[J]. 放射学实践, 2019, 34(5): 482-485.
- [28] 王可可, 柏同健, 田仰华. 阿尔茨海默病海马与全脑功能连接的时间变异性研究[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(16): 2546-2550.
- [29] Shi F, Liu B, Zhou Y, et al. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Meta-analyses of MRI studies[J]. Hippocampus, 2009, 19(11): 1055-1064.

(收稿日期: 2020-02-25 修回日期: 2020-08-12)