

## · 中枢神经影像学 ·

## 基于 DKI 技术对遗忘型轻度认知障碍患者皮层微结构改变特征的研究

牛晓茜, 郭莹, 李彤彤, 倪红艳

**【摘要】** 目的:采用扩散峰度成像(DKI)技术研究遗忘型轻度认知障碍(aMCI)患者皮层微结构的改变特征。方法:前瞻性搜集 47 例 aMCI 患者和 46 例正常对照(NC)进行结构像和扩散序列功能像扫描,利用 FreeSurfer 软件基于皮层分析方法比较两组受试者灰质 DKI 参数的差异,包括平均扩散系数(MD)、径向扩散系数(RD)、轴向扩散系数(Ad)、各向异性分数(FA)、峰度各向异性(KFA)、平均峰度系数(MK)、径向峰度系数(RK)和轴向峰度系数(AK)。采用 Spearman 方法对 DKI 参数与简易智能状态检查量表(MMSE)评分进行相关性分析,利用受试者操作特征(ROC)曲线评估各参数值对 aMCI 的诊断效能。结果:与 NC 组相比,aMCI 组多脑区的 MD、RD、Ad 值显著上升( $P < 0.05$ );FA、KFA、RK、MK 值显著下降( $P < 0.05$ );NC 组与 aMCI 组的 AK 值差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。左侧岛回的 MD 值( $r = -0.510, P < 0.001$ )、左侧岛回的 Ad 值( $r = -0.494, P < 0.001$ )、左侧颞下回的 RD 值( $r = -0.539, P < 0.001$ )与 MMSE 评分呈负相关;左侧额中回上部的 KFA 值( $r = 0.480, P < 0.001$ )与 MMSE 评分呈正相关。右侧中央前回的 KFA 值诊断 aMCI 的 AUC 最大(AUC=0.794)。结论:aMCI 患者存在皮层微结构完整性的破坏,基于皮层分析 DKI 参数的改变反映了 aMCI 患者皮层微结构的受损特征。KFA 值对 aMCI 具有最佳诊断效能,可能成为新型影像标志物。

**【关键词】** 遗忘型轻度认知障碍;扩散峰度成像;磁共振成像;皮层微结构;扩散系数;峰度系数

**【中图分类号】** R741.04; R445.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2024)09-1122-08

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.09.002

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

**The changes of cortical microstructure in amnesic mild cognitive impairment patients using diffusion**

**kurtosis imaging** NIU Xiao-xi, GUO Ying, LI Tong-tong, et al. The First Central Clinical School, Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China

**【Abstract】 Objective:** To investigate the changes of cortical microstructure in amnesic mild cognitive impairment (aMCI) patients by using diffusion kurtosis imaging (DKI). **Methods:** Forty seven aMCI patients and 46 normal controls were prospectively enrolled for structural imaging and functional imaging with diffusion sequence. We investigated the differences of DKI parameters in cortex between groups using surface-based analyses in FreeSurfer software, including mean diffusivity (MD), radial diffusivity (RD), axial diffusivity (Ad), fractional anisotropy (FA), kurtosis fractional anisotropy (KFA), mean kurtosis (MK), radial kurtosis (RK) and axial kurtosis (AK). The correlation between DKI parameters and the mini mental state examination (MMSE) scores was assessed using Spearman coefficients. The diagnostic performance of different parameters on aMCI was evaluated using a receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Compared with the NC group, the MD, RD and Ad values of multiple regions increased in aMCI group ( $P < 0.05$ ), the FA, KFA, RK and MK values of multiple regions decreased in aMCI group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in AK values between NC group and aMCI group ( $P > 0.05$ ). The MD value of left insula ( $r = -0.510, P < 0.001$ ), the Ad value of left insula ( $r = -0.494, P < 0.001$ ) and the RD value of left inferior temporal ( $r = -0.539, P < 0.001$ ) was negatively correlated with MMSE scores, respectively. The KFA

作者单位:300192 天津,天津医科大学一中心临床学院(牛晓茜、郭莹);071000 河北,河北大学附属医院放射科(李彤彤);300192 天津,天津市第一中心医院放射科(倪红艳)

作者简介:牛晓茜(1998-),女,山西长治人,硕士研究生,主要从事阿尔茨海默病的结构与功能成像研究工作。

通讯作者:倪红艳, E-mail: hongyni@163.com

基金项目:国家自然科学基金(编号:30870713);天津市自然科学基金项目(编号:21JCZDJ01210);天津市卫生健康科技项目(编号:ZD20003, ZC20011)资助

value of left middle frontal ( $r=0.480, P<0.001$ ) was positively correlated with MMSE scores. In addition, the KFA value of right precentral performed best for diagnosing aMCI (AUC=0.794). **Conclusion:** The integrity of cortical microstructures was damaged in aMCI patients. The changes of DKI parameters using surface-based analyses reflected the damaged characteristics of cortical microstructures in aMCI patients. The KFA values have the best diagnostic efficiency for distinguishing the aMCI from the NC, suggesting that it is promising as novel neuroimaging biomarkers.

**【Key words】** Amnesic mild cognitive impairment; Diffusion kurtosis imaging; Magnetic resonance imaging; Cortical microstructure; Diffusion coefficient; Kurtosis coefficient

轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常衰老与痴呆之间的中间状态,以记忆力或其他认知功能进行性减退为主要特征,但不影响日常生活能力,且未达到痴呆的诊断标准<sup>[1]</sup>。遗忘型轻度认知障碍(amnesic mild cognitive impairment, aMCI)是 MCI 的主要亚型,其转化为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的概率比其他类型 MCI 更高<sup>[2]</sup>。相关研究证实,在 MCI 阶段存在皮层微结构的异常改变<sup>[3]</sup>,且该变化与临床症状的关系更为密切<sup>[4]</sup>。故探究皮层微结构的改变会对疾病的发展特点有进一步的认识,同时为 AD 的早期诊断提供新型影像标志物,有助于疾病的早期发现并延缓认知能力的下降。

虽然神经变性通常反映在宏观结构变化中,包括灰质的萎缩以及皮层厚度的下降<sup>[5,6]</sup>,但近年来逐渐有研究利用扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)和扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)的方法通过得到皮层平均扩散率(cortical mean diffusivity, cMD)来评估灰质微观结构的改变特征<sup>[7,8]</sup>。然而由于细胞膜和细胞器等屏障的存在,水分子通常表现出非高斯扩散分布<sup>[9]</sup>,因此,上述方法无法准确反映组织水分子扩散变化的具体情况。扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)采用非高斯分布模型探索水分子扩散特性,能够敏感地反映复杂的组织微观结构,在揭示微结构完整性方面具有很大的潜力<sup>[10]</sup>。虽然大多数 AD 的扩散研究集中于白质上,但利用扩散成像评估 AD 皮层微结构的改变特征可能更有助于表征早期神经元的破坏。因此,本研究基于 DKI 技术探究 aMCI 患者皮层微结构的改变特点及其与认知功能的关系,并探讨皮层 DKI 参数对疾病的诊断效能,旨在为 aMCI 的诊断提供临床依据。

## 材料与方法

### 1. 研究对象

前瞻性搜集我院 2021 年 9 月至 2022 年 12 月间经临床明确诊断为 aMCI 的 47 例患者,同期招募性别、年龄及教育程度相匹配的正常对照(normal control, NC)组 46 例。所有受试者均进行 MRI 扫描及神

经量表评估,包括简易智能状态检查量表(mini-mental stat examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)。aMCI 入组标准符合 Petersen 诊断标准<sup>[11]</sup>:①MMSE 评分:文盲组>17 分、小学组>20 分、中学组及以上组>24 分;②MoCA 评分:文盲组≤13 分、小学组≤19 分、中学及以上组≤24 分;③复杂的工具性日常能力无或仅有轻微损害,但保持独立的日常生活能力;④尚未达到痴呆的诊断。正常对照组纳入标准:①无认知损伤的证据,神经检查正常;②MMSE≥27 分,MoCA≥26 分,临床痴呆分级量表(clinical dementia rating, CDR)=0 分;③日常生活能力正常。排除标准:脑血管病、颅脑外伤及占位性病变、服用抗抑郁药物;糖尿病等代谢疾病;图像质量差无法完成后续分析者。本研究通过医院伦理委员会批准,所有受试者或其家属均签署知情同意书。

### 2. 检查方法

MRI 检查采用 Siemens Prisma 3.0T 扫描设备和头部 64 通道线圈。对受试者进行扩散序列及三维磁化强度预备梯度回波(three dimensional magnetization prepared rapid acquisition gradient echo, 3D MPRAGE) T<sub>1</sub>WI 等序列扫描。扫描参数:①扩散成像:TR 3800 ms, TE 72 ms, 视野 220 mm×220 mm, 矩阵 110×110, 层厚 2.2 mm, 层数 60, b 值取 0、1000、2000 s/mm<sup>2</sup>, 扩散梯度方向 64, 同时结合多层采集(simultaneous multi-slice, SMS)技术,加速因子为 2, 提高采集速度;② 3D T<sub>1</sub>-MPRAGE 序列:TR 1550 ms, TE 2.98 ms, 翻转角 9°, 视野 256 mm×256 mm, 体素 1.0 mm×1.0 mm×1.0 mm, 层数 176。

### 3. 数据处理

采用 dcm2niigui 将所有扩散数据的 DICOM 格式转换为 NIFTI 格式,利用牛津大学的 FSL 软件(<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>)对所有扩散图像进行头动和涡流校正,检查数据质量,排除图像变形及伪影较严重的数据,头动校正之后利用 FSL 软件中的 Brain Extraction Tool 工具进行剥脑处理<sup>[12]</sup>。采用 DKE 软件(<https://www.nitrc.org/projects/dke>)

计算得到 DKI 峰度参数图,包括峰度各向异性(kurtosis fractional anisotropy, KFA)、平均扩散峰度(mean kurtosis, MK)、轴向峰度系数(axial kurtosis, AK)、径向峰度系数(radial kurtosis, RK),同时得到扩散率参数图,包括各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、平均扩散系数(mean diffusivity, MD)、径向扩散系数(radial diffusion, RD)、轴向扩散系数(axial diffusion, Ad)。对所有参数图基于皮层进行分析,处理步骤如下:①利用 FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) 软件中的 recon-all 命令对 T1 结构像进行分割,该过程包含了运动校正、去除脑壳、Talairach 变换计算、皮层及皮层下深部核团分割等步骤<sup>[13]</sup>;②利用 bregister 命令将剥脑的 b0 图像与上步中分割好的 T1 结构像进行个体空间配准<sup>[14]</sup>;③使用 MRI\_vol2surf 命令把 DKI 系列参数图投射至个体皮层表面<sup>[15]</sup>;④对上步得到的图像配准至标准空间 fsaverage,并采用 15 mm 半高宽进行平滑处理。采用基于皮层分析的处理方法是因为先前基于体素的方法在灰质分析中存在缺陷,同时部分容积效应的存在会使得脑脊液与白质信号影响灰质参数的测量。

#### 4. 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。对所有计

量资料进行正态分布检验与方差齐性检验,符合正态分布者以  $\bar{x} \pm s$  表示,不符合者以中位数和上、下四分位数表示。aMCI 组与正常对照组性别比较采用卡方检验,年龄比较采用双样本 *t* 检验。教育程度、MMSE 和 MoCA 量表评分的组间比较采用 Mann-Whitney 非参数检验。利用 Freesurfer 软件建立模型对各参数图进行皮层分析,将年龄、性别作为协变量,采用蒙特卡洛模拟进行 1000 次迭代计算出真实数据的簇的 *P* 值,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。采用 Spearman 方法对 DKI 参数与 MMSE 评分进行相关性分析。利用 Python 软件对具有显著差异脑区的各参数值采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析其诊断效能。

## 结果

### 1. 人口统计学资料和神经量表评估结果

aMCI 与 NC 组的临床信息及神经量表测试结果见表 1。aMCI 组与 NC 组的性别( $P = 0.769$ )、年龄( $P = 0.140$ )、教育程度( $P = 0.988$ )差异均无统计学意义;aMCI 与 NC 组的 MMSE( $P < 0.001$ ),MoCA( $P < 0.001$ )差异均有统计学意义。

### 2. 组间皮层各扩散参数的比较结果

表 1 aMCI 与 NC 组的人口统计学资料和神经量表评估结果

| 参数      | aMCI 组<br>(n=47 例) | NC 组<br>(n=46 例) | 统计值                | <i>P</i> 值 |
|---------|--------------------|------------------|--------------------|------------|
| 性别(男/女) | 16/31              | 17/29            | 0.086 <sup>a</sup> | 0.769      |
| 年龄(岁)   | 71.28±7.20         | 69.22±6.07       | 1.491 <sup>b</sup> | 0.140      |
| 教育程度(年) | 10(9~12)           | 11(9~12)         | 0.016 <sup>c</sup> | 0.988      |
| MMSE(分) | 24(22~27)          | 29(28~30)        | 6.386 <sup>c</sup> | <0.001     |
| MoCA(分) | 19(17~22)          | 27(26~29)        | 7.386 <sup>c</sup> | <0.001     |

注:<sup>a</sup>: $\chi^2$ 值;<sup>b</sup>:*t*值;<sup>c</sup>:Mann-Whitney 检验的 *Z* 值,结果以中位数和上、下四分位数[M(*P*<sub>25</sub>~*P*<sub>75</sub>)]表示

表 2 aMCI 组较 NC 组 MD 值有显著差异的脑区

| 脑区    | 左/右 | 大小<br>(mm <sup>2</sup> ) | MNI 坐标 |       |       | <i>P</i> 值 |
|-------|-----|--------------------------|--------|-------|-------|------------|
|       |     |                          | x      | y     | z     |            |
| 楔前叶   | 左   | 5472.34                  | -19.5  | -61.0 | 22.3  | 0.00200    |
| 岛回    | 左   | 1572.65                  | -28.3  | 21.8  | 8.3   | 0.00200    |
| 顶叶上回  | 左   | 1322.27                  | -17.3  | -88.1 | 20.4  | 0.00200    |
| 内嗅皮质  | 左   | 862.79                   | -26.8  | -14.4 | -32.2 | 0.00200    |
| 舌回    | 左   | 650.54                   | -18.3  | -81.2 | -8.4  | 0.00200    |
| 内侧眶额  | 左   | 403.40                   | -7.3   | 30.9  | -11.1 | 0.00200    |
| 顶叶下回  | 左   | 319.61                   | -43.6  | -56.8 | 25.8  | 0.00200    |
| 颞下回   | 左   | 305.69                   | -47.7  | -42.6 | -18.4 | 0.00599    |
| 外侧眶额  | 左   | 240.08                   | -26.1  | 15.7  | -20.7 | 0.00599    |
| 梭状回   | 右   | 13241.94                 | 35.4   | -16.5 | -30.7 | 0.00200    |
| 额中回上部 | 右   | 2161.85                  | 37.3   | 8.4   | 40.1  | 0.00200    |
| 内侧眶额  | 右   | 681.34                   | 5.6    | 21.9  | -20.1 | 0.00200    |
| 顶叶上回  | 右   | 597.55                   | 25.8   | -78.7 | 24.7  | 0.00200    |
| 楔叶    | 右   | 489.14                   | 3.9    | -77.8 | 23.2  | 0.00200    |
| 中央前回  | 右   | 476.67                   | 18.5   | -9.0  | 59.9  | 0.00200    |
| 中央后回  | 右   | 324.31                   | 23.9   | -38.6 | 53.6  | 0.01196    |
| 扣带回后部 | 右   | 324.15                   | 7.1    | -34.1 | 41.8  | 0.01196    |
| 顶叶下回  | 右   | 234.53                   | 40.9   | -74.9 | 12.9  | 0.03174    |
| 额中回下部 | 右   | 228.69                   | 33.8   | 41.5  | 23.2  | 0.03174    |

与 NC 组相比, aMCI 组双侧顶叶上回、双侧顶叶下回、双侧内侧眶额、左侧楔前叶、左侧岛回、左侧内嗅皮质、左侧舌回、左侧颞下回、左侧外侧眶额、右侧梭状回、右侧额中回上部、右侧额中回下部、右侧楔叶、右侧中央前回、右侧中央后回、右侧扣带回后部的 MD 值显著增加( $P < 0.05$ , 表 2、图 1); 与 NC 组相比, aMCI 组双侧岛回、双侧枕叶外侧、双侧中央前回、双侧颞中回、左侧扣带回峡部、左侧前扣带回上部、左侧内嗅皮质、左侧额中回上部、左侧顶叶下回、右侧缘上回、右侧楔前叶、右侧楔叶、右侧顶叶上回、右侧额中回下部的 Ad 值显著增加( $P < 0.05$ , 表 3); 与 NC 组相比, aMCI 组双侧扣带回后部、左侧额下回后部、左侧枕叶外侧、左侧内嗅皮质、左侧中央旁回、左侧颞下回、右侧颞上回后部、右侧中央前回、右侧海马旁回、右侧缘上回、右侧顶叶上回、右侧顶叶下回、右侧楔叶的 RD 值显著增加( $P < 0.05$ , 表 4)。

与 NC 组相比, aMCI 组双侧楔前叶、左侧岛回、左侧外侧眶额、左侧额中回下部、右侧舌回、右侧颞上回、右侧额中回上部、右侧扣带回后部的 FA 值显著降低( $P < 0.05$ , 表 5); 与 NC 组相比, aMCI 组双侧楔前叶、双侧顶叶下回、左侧内侧眶额、左侧额上回、左侧额中回上部、左侧内嗅皮质、右侧顶叶上回、右侧中央前回、右侧中央后回、右侧颞上回、右侧颞中回、右侧颞横回、右侧颞下回、右侧海马旁回、右侧楔叶的 KFA 值显著下降( $P < 0.05$ , 表 6)。

与 NC 组相比, aMCI 组右侧楔前叶的 MK 值显著下降( $P < 0.05$ ); 与 NC 组相比, aMCI 组左侧岛回、右侧楔前叶、右侧梭状回、右侧缘上回、右侧中央旁回、右侧距状旁回、右侧扣带回后部的 RK 值显著下降( $P < 0.05$ , 表 7)。aMCI 组与 NC 组的 AK 值差异无

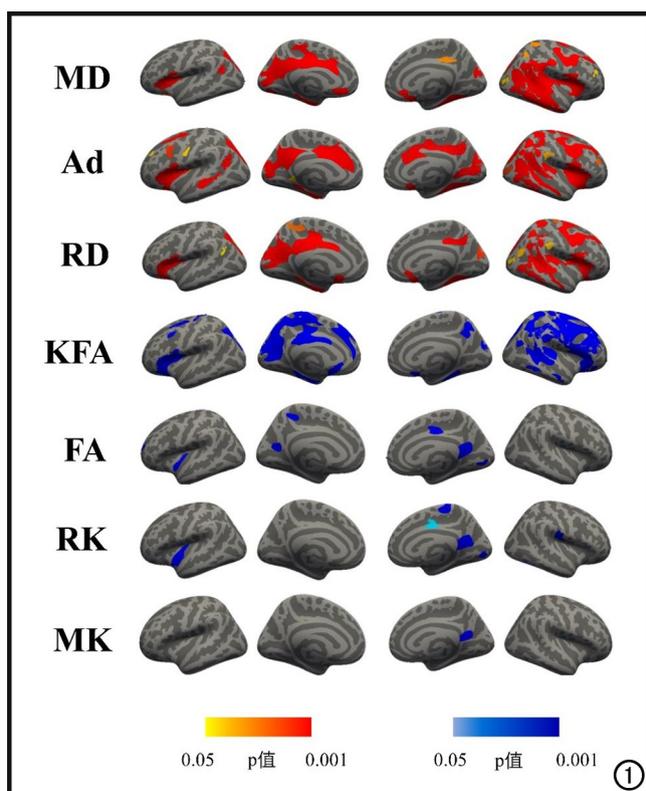


图 1 aMCI 组与 NC 组相比, 皮层分析各扩散参数有显著差异的脑区分布图。红色代表数值升高, 蓝色代表数值降低。

统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 3. 各扩散参数与神经量表相关性分析结果

在 aMCI 组中, 左侧岛回的 MD 值( $r = -0.510$ ,  $P < 0.001$ )、左侧岛回的 Ad 值( $r = -0.494$ ,  $P < 0.001$ )、左侧颞下回的 RD 值( $r = -0.539$ ,  $P < 0.001$ )与 MMSE 评分呈负相关; 左侧额中回上部的 KFA 值

表 3 aMCI 组较 NC 组 Ad 值有显著差异的脑区

| 脑区     | 左/右 | 大小<br>(mm <sup>2</sup> ) | MNI 坐标 |       |       | P 值     |
|--------|-----|--------------------------|--------|-------|-------|---------|
|        |     |                          | x      | y     | z     |         |
| 扣带回峡部  | 左   | 3408.69                  | -8.2   | -51.2 | 27.0  | 0.00200 |
| 岛回     | 左   | 2725.90                  | -28.8  | 20.8  | 5.5   | 0.00200 |
| 前扣带回上部 | 左   | 1868.57                  | -1.5   | 5.9   | 27.1  | 0.00200 |
| 枕叶外侧   | 左   | 1642.85                  | -19.7  | -88.9 | 14.9  | 0.00200 |
| 内嗅皮质   | 左   | 1379.25                  | -24.6  | -15.3 | -31.8 | 0.00200 |
| 额中回上部  | 左   | 767.73                   | -27.5  | 10.6  | 45.5  | 0.00200 |
| 颞中回    | 左   | 666.58                   | -49.2  | -31.4 | -9.7  | 0.00200 |
| 顶叶下回   | 左   | 516.91                   | -43.4  | -54.4 | 22.3  | 0.00200 |
| 中央前回   | 左   | 160.71                   | -48.8  | -6.7  | 24.5  | 0.03371 |
| 颞中回    | 右   | 8944.47                  | 60.6   | -50.9 | 3.7   | 0.00200 |
| 岛回     | 右   | 6700.28                  | 34.3   | 16.1  | 0.4   | 0.00200 |
| 缘上回    | 右   | 2517.20                  | 55.2   | -41.4 | 29.2  | 0.00200 |
| 楔前叶    | 右   | 2388.07                  | 9.0    | -37.6 | 35.8  | 0.00200 |
| 楔叶     | 右   | 2147.29                  | 4.1    | -76.5 | 23.5  | 0.00200 |
| 顶叶上回   | 右   | 1453.53                  | 25.9   | -79.7 | 24.5  | 0.00200 |
| 中央前回   | 右   | 663.05                   | 18.5   | -8.3  | 60.0  | 0.00200 |
| 枕叶外侧   | 右   | 412.62                   | 29.2   | -85.3 | 9.9   | 0.00400 |
| 额中回下部  | 右   | 333.62                   | 38.1   | 44.2  | 23.3  | 0.00599 |

表4 aMCI组较NC组RD值有显著差异的脑区

| 脑区    | 左/右 | 大小<br>(mm <sup>2</sup> ) | MNI 坐标 |       |       | P 值     |
|-------|-----|--------------------------|--------|-------|-------|---------|
|       |     |                          | x      | y     | z     |         |
| 扣带回后部 | 左   | 4669.72                  | -8.1   | -18.2 | 38.5  | 0.00200 |
| 额下回后部 | 左   | 2879.09                  | -38.0  | 14.1  | 9.4   | 0.00200 |
| 枕叶外侧  | 左   | 1428.14                  | -20.5  | -87.7 | 14.3  | 0.00200 |
| 内嗅皮质  | 左   | 978.89                   | -26.4  | -13.4 | -32.7 | 0.00200 |
| 中央旁回  | 左   | 347.53                   | -17.7  | -41.1 | 51.4  | 0.00798 |
| 颞下回   | 左   | 170.59                   | -49.1  | -42.5 | -20.3 | 0.04547 |
| 颞上回后部 | 右   | 7744.15                  | 56.6   | -48.6 | 3.6   | 0.00200 |
| 中央前回  | 右   | 3623.82                  | 21.5   | -7.4  | 53.4  | 0.00200 |
| 海马旁回  | 右   | 1555.23                  | 34.2   | -35.1 | -13.7 | 0.00200 |
| 缘上回   | 右   | 1203.15                  | 55.6   | -41.1 | 31.2  | 0.00200 |
| 顶叶上回  | 右   | 764.11                   | 26.1   | -79.8 | 23.8  | 0.00200 |
| 扣带回后部 | 右   | 678.88                   | 6.5    | -34.0 | 42.0  | 0.00200 |
| 楔叶    | 右   | 493.76                   | 3.9    | -78.0 | 24.7  | 0.00400 |
| 顶叶下回  | 右   | 286.45                   | 39.1   | -65.1 | 23.0  | 0.01990 |

表5 aMCI组较NC组FA值有显著差异的脑区

| 脑区    | 左/右 | 大小<br>(mm <sup>2</sup> ) | MNI 坐标 |       |       | P 值     |
|-------|-----|--------------------------|--------|-------|-------|---------|
|       |     |                          | x      | y     | z     |         |
| 岛回    | 左   | 411.66                   | -36.0  | -7.8  | -11.3 | 0.00200 |
| 楔前叶   | 左   | 360.01                   | -21.4  | -63.2 | 15.3  | 0.00400 |
| 外侧眶额  | 左   | 239.98                   | -30.1  | 19.1  | -20.6 | 0.02188 |
| 额中回下部 | 左   | 205.81                   | -23.6  | 51.3  | 16.6  | 0.03371 |
| 楔前叶   | 右   | 717.02                   | 8.0    | -55.5 | 12.5  | 0.00200 |
| 舌回    | 右   | 348.71                   | 9.5    | -76.6 | -1.2  | 0.00599 |
| 颞上回   | 右   | 286.25                   | 50.1   | -27.5 | -0.7  | 0.00798 |
| 扣带回后部 | 右   | 282.47                   | 5.7    | -14.1 | 39.6  | 0.00798 |
| 额中回上部 | 右   | 205.51                   | 36.9   | 6.2   | 38.8  | 0.01792 |

表6 aMCI组较NC组KFA值有显著差异的脑区

| 脑区    | 左/右 | 大小<br>(mm <sup>2</sup> ) | MNI 坐标 |       |       | P 值     |
|-------|-----|--------------------------|--------|-------|-------|---------|
|       |     |                          | x      | y     | z     |         |
| 楔前叶   | 左   | 7288.73                  | -6.6   | -71.4 | 45.2  | 0.00200 |
| 内侧眶额  | 左   | 3413.22                  | -9.3   | 7.9   | -14.8 | 0.00200 |
| 顶叶下回  | 左   | 1677.35                  | -32.7  | -66.9 | 42.3  | 0.00200 |
| 额上回   | 左   | 1437.10                  | -9.7   | 24.6  | 36.6  | 0.00200 |
| 内嗅皮质  | 左   | 1031.40                  | -23.1  | -10.3 | -30.2 | 0.00200 |
| 额中回上部 | 左   | 609.61                   | -29.2  | 2.7   | 51.2  | 0.00200 |
| 中央后回  | 右   | 16107.68                 | 54.7   | -17.9 | 33.2  | 0.00200 |
| 颞上回   | 右   | 1705.32                  | 64.0   | -31.4 | 3.3   | 0.00200 |
| 海马旁回  | 右   | 1053.39                  | 35.1   | -33.3 | -15.0 | 0.00200 |
| 顶叶上回  | 右   | 1005.89                  | 21.4   | -63.1 | 37.9  | 0.00200 |
| 颞横回   | 右   | 889.52                   | 45.4   | -26.3 | 6.5   | 0.00200 |
| 楔前叶   | 右   | 601.36                   | 6.8    | -58.6 | 47.8  | 0.00200 |
| 中央前回  | 右   | 565.55                   | 8.2    | -24.0 | 73.5  | 0.00200 |
| 颞下回   | 右   | 318.03                   | 55.9   | -48.9 | -13.3 | 0.00599 |
| 楔叶    | 右   | 296.26                   | 4.7    | -79.2 | 27.5  | 0.00798 |
| 顶叶下回  | 右   | 226.47                   | 46.4   | -63.8 | 25.6  | 0.02583 |
| 额中回   | 右   | 205.21                   | 62.0   | -8.6  | -21.8 | 0.03371 |

表7 aMCI组较NC组MK、RK值有显著差异的脑区

| 参数 | 脑区    | 左/右 | 大小<br>(mm <sup>2</sup> ) | MNI 坐标 |       |       | P 值     |
|----|-------|-----|--------------------------|--------|-------|-------|---------|
|    |       |     |                          | x      | y     | z     |         |
| MK | 楔前叶   | 右   | 459.16                   | 8.0    | -55.5 | 12.5  | 0.00400 |
| RK | 岛回    | 左   | 850.82                   | -35.3  | -6.9  | -9.5  | 0.00200 |
|    | 梭状回   | 右   | 1137.66                  | 38.4   | -42.0 | -21.4 | 0.00200 |
|    | 楔前叶   | 右   | 846.52                   | 9.3    | -54.6 | 12.6  | 0.00200 |
|    | 缘上回   | 右   | 431.59                   | 48.0   | -19.1 | 18.6  | 0.00599 |
|    | 中央旁回  | 右   | 424.98                   | 7.1    | -29.4 | 60.5  | 0.00599 |
|    | 距状旁回  | 右   | 414.70                   | 10.4   | -87.7 | -0.8  | 0.00599 |
|    | 扣带回后部 | 右   | 266.31                   | 4.8    | -7.6  | 38.0  | 0.01990 |

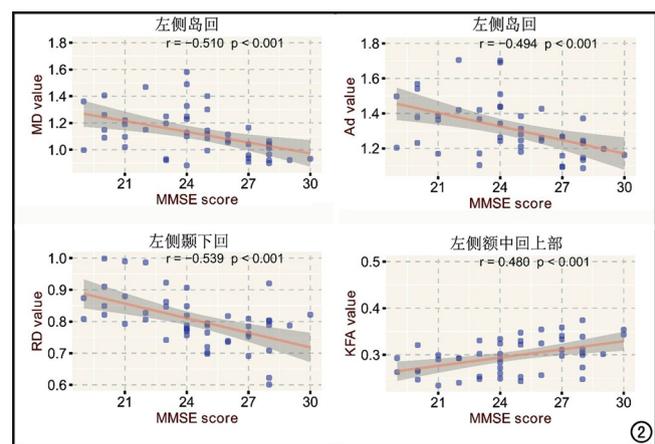


图2 aMCI组中具有统计学差异的扩散参数(MD、Ad、RD、KFA)与MMSE评分的相关性分析结果。

( $r = 0.480, P < 0.001$ )与MMSE评分呈正相关(图2)。

#### 4. ROC 分析结果

对于aMCI的诊断,具有显著差异脑区的扩散参数诊断效能如下:左侧内嗅皮质的MD值诊断aMCI的曲线下面积(area under curve, AUC)最大(AUC=0.777),右侧中央前回的Ad值诊断aMCI的AUC最大(AUC=0.758),右侧顶叶下回的RD值诊断aMCI的AUC最大(AUC=0.754),右侧中央前回的KFA值诊断aMCI的AUC最大(AUC=0.794),左侧外侧眶额的FA值诊断aMCI的AUC最大(AUC=0.691),右侧楔前叶的MK值诊断aMCI的AUC最大(AUC=0.577),右侧梭状回的RK值诊断aMCI的AUC最大(AUC=0.688,图3)。

#### 讨论

通过分析aMCI患者的皮层DKI参数,本研究发现与NC组相比,aMCI组的皮层微结构存在明显的损伤,其MD、Ad、RD值均显著增加,KFA、FA、MK、RK值均显著降低,且DKI参数的改变与认知评分的下降存在显著相关性。在所有DKI参数中,KFA值表现出

最高的诊断效能。

本研究结果表明,aMCI组的MD、Ad、RD值在额叶、颞叶、顶叶、枕叶均有不同程度增加。Lin等<sup>[8]</sup>利用DTI技术也发现与正常对照组相比,aMCI组右侧梭状回的MD值显著增加,发展至AD阶段,受累区域会扩展至海马、颞下回、楔叶、楔前叶等脑区。与之相比,本研究发现了aMCI患者除右侧梭状回外更广泛的微结构受损,该不同之处提示了相比DTI技术,DKI技术能够更敏感地捕捉到微结构的改变。Weston等<sup>[16]</sup>采用DWI方法评估了家族性阿尔茨海默病(familial Alzheimer's disease, FAD)中皮层灰质的早期微结构破坏,研究发现与正常组相比,FAD组内嗅皮层、顶叶下部、楔前叶、额上回、顶叶上部以及边缘皮层的cMD更高,且楔前叶的MD与估计的症状发作年数(estimated years from symptom onset, EYO)相关。由于脑组织中的水在受限的环境中扩散,水的扩散反映了与许多障碍物的相互作用,所以水分子扩散模式可以揭示脑组织结构的微观细节。MD升高提示了aMCI患者脑组织结构可能发生了树突、突触的丢失以及细胞膜的损伤<sup>[17,18]</sup>。随着扩散屏障的消失,水分子能够自由移动,导致MD升高。Rodriguez-Vieitez等<sup>[18]</sup>也证实了在AD易感区域,与AD疾病相关的tau蛋白水平与cMD呈正相关,同时研究表明cMD的升高预示着MCI的进展。同样,Nir等<sup>[19]</sup>也发现AD患者中皮层MD值与脑脊液A $\beta$ 42的含量呈显著负相关;而在Vilaplana等<sup>[20]</sup>的研究中则提到了神经炎症机制可能是这些皮层微观结构和宏观

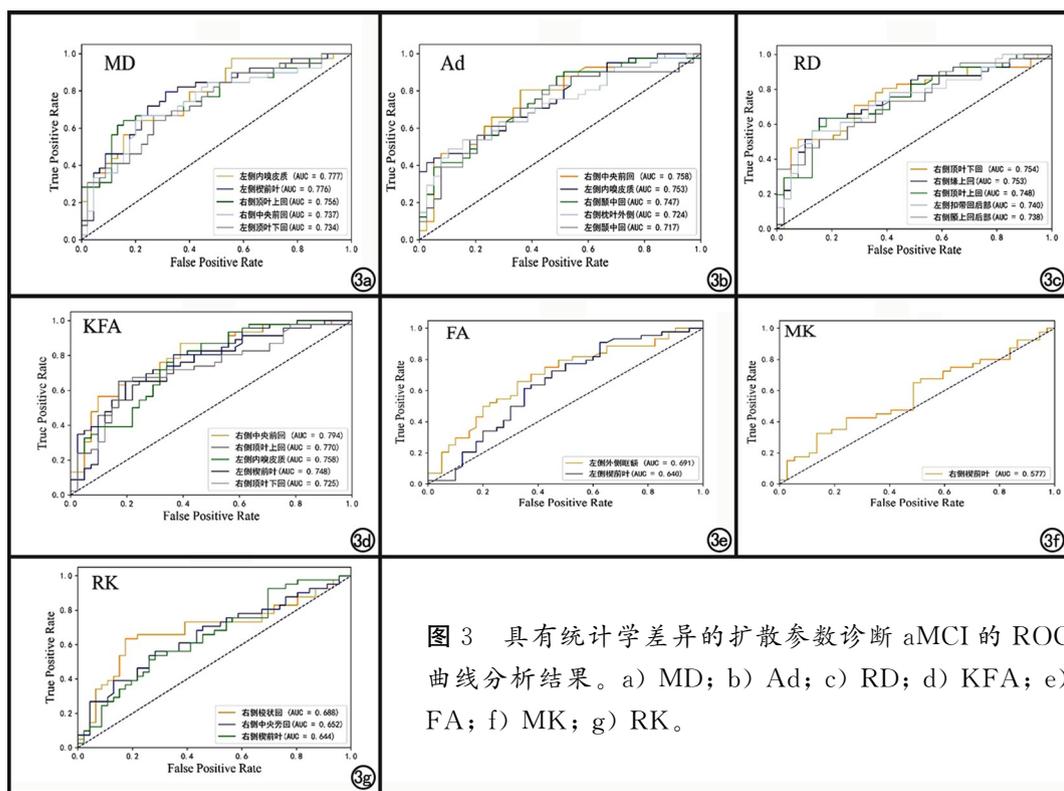


图3 具有统计学差异的扩散参数诊断aMCI的ROC曲线分析结果。a) MD; b) Ad; c) RD; d) KFA; e) FA; f) MK; g) RK。

结构变化模式的基础,这也为皮层微结构改变的病理机制提供了新的视角。此外,也有研究报道了与 MCI 组相比,AD 组灰质的 RD 值显著升高<sup>[21]</sup>。RD 和 Ad 值分别代表径向扩散系数和轴向扩散系数,这两种参数的改变同样可以反映组织微结构的受损状态。

本研究还发现 aMCI 患者的 KFA 及 FA 值显著降低。FA 为各向异性分数,KFA 为峰度各向异性,是 FA 的补充,两者都代表了组织的紧密程度,其值越大说明组织结构越紧密越规则,一旦降低则提示组织紧密程度下降,存在一定损伤。Gong 等<sup>[22]</sup>在研究 AD 皮层及深部灰质微结构时也发现 aMCI 组左侧扣带回后部、左侧丘脑、右侧壳核、右侧海马以及右侧杏仁核的 FA 值显著下降。有研究发现 AD 患者左侧颞下回、右侧海马旁回、右侧内嗅皮质、左侧枕叶下回的 KFA 明显降低<sup>[23]</sup>。这些证据提示 KFA 和 FA 值可以作为灰质微结构受损的补充信息,为揭示疾病的影像改变特征提供更多细节。然而值得思考的是,Falangola 等<sup>[24]</sup>在 2 月龄大的 3xTg-AD 小鼠中发现其皮层结构较多的小胶质细胞与较高的 KFA 值显著相关,这说明在疾病进程中微结构的改变趋势并非单一的增加与减少,其改变特点受多种病理因素的影响,需要进一步探究。此外本研究还发现,aMCI 组右侧楔前叶的 MK 值与左侧岛回、右侧楔前叶、右侧梭状回、右侧缘上回、右侧中央旁回、右侧距状旁回、右侧扣带回后部的 RK 值显著下降。峰度参数的大小与组织微结构的复杂程度相关,结构越复杂,峰度参数值越大。因此我们假设在 MCI 阶段存在神经元胞体的丢失以及树突、轴突的解体,导致微结构复杂性降低和细胞外自由扩散空间增加,这些变化进一步表现为峰度参数的降低。

本研究相关性分析结果显示,左侧岛回的 MD 值、左侧岛回的 Ad 值、左侧颞下回的 RD 值与 MMSE 评分呈负相关,左侧额中回上部的 KFA 值与 MMSE 评分呈正相关。该研究结果提示,aMCI 患者的认知功能下降与皮层微结构完整性降低有关,而且颞叶尤为显著。这与先前的报道有所不同,Gong 等<sup>[21]</sup>针对 AD 和 MCI 患者发现额叶灰质的 Ad 值、顶叶灰质的 MD 值与 MMSE 评分呈显著负相关,其结果主要集中于额顶叶,这可能是因为他们研究对象部分处于疾病的后期阶段,而我们的研究对象则在 AD 的早期阶段,这也符合 Braak 分期中 AD 病理的进展顺序<sup>[25]</sup>。

在对具有显著差异脑区的 DKI 参数的诊断效能进行分析后,我们发现右侧中央前回的 KFA 值对 aMCI 的诊断效能最佳,左侧内嗅皮质的 MD 值次之。分析原因,这可能是由于疾病早期细胞微观结构以及扩散屏障发生了明显破坏,导致结构紧密程度与复杂

程度下降<sup>[26]</sup>。此外,中央前回与内嗅皮质在 AD 发病过程中具有重要的解剖意义,内嗅皮质是早期受累的区域,同时也是最早出现神经元损伤和病理蛋白沉积的位置,它的损伤会导致记忆功能受损<sup>[27]</sup>;而中央前回在认知控制和情绪调节中起着关键作用<sup>[28]</sup>,它与个体的认知功能、社交行为和情绪处理紧密相关。相关研究表明<sup>[29]</sup>,AD 危险基因载脂蛋白  $\epsilon 4$  携带者的中央前回灰质体积明显减少,这提示中央前回微结构的改变在 AD 进展中具有重要意义。目前鲜有研究探讨皮层微结构的改变对于 AD 的诊断价值,为数不多的几项研究多聚焦于海马 MD 对 AD 的诊断价值。Douaud 等<sup>[30]</sup>在一项为期 3 年的随访研究中发现海马的 MD 值比白质纤维束更为敏感,甚至比脑脊液  $A\beta$  及 tau 蛋白的测量具有更好的预测能力。与之相似,Brueggen 等<sup>[31]</sup>同样发现海马 MD 在检测 AD 方面有较高的准确性。但针对 KFA 参数探讨其对疾病诊断价值的研究较少,有待进一步深入研究。本研究结果表明皮层 KFA 值能够更敏感地反映早期灰质微结构的损坏程度,可以作为 aMCI 诊断的新型影像标志物,为疾病的早期诊断提供有价值的信息;同时有利于检测疾病进展,在未来的研究中可以通过定期随访皮层的 KFA 值,评估疾病进展速度与治疗效果,为临床决策提供帮助,进而揭示与 AD 发病机制相关的影像细节。

本研究存在以下局限性:① 受试者数量较少,无法深入探讨皮层微结构的改变,后续研究需要通过大样本分析以提高研究的准确性、普遍性;② 后续研究需对患者进行纵向随访观察,以研究灰质微结构在疾病进展中的动态变化,为疾病预测提供有价值的信息;③ 仅纳入 MMSE 评分行相关性分析,未将其细分为不同的认知域,缺乏针对性,后续研究可将认知功能领域细分,探究灰质微结构的改变具体对哪一认知域的影响大。

综上所述,本研究基于 DKI 技术揭示了 aMCI 皮层微结构完整性的下降,反映了 aMCI 患者皮层微结构的受损特征。KFA 值对 aMCI 具有最佳诊断效能,可能成为新型影像标志物。

#### 参考文献:

- [1] Vega JN, Newhouse PA. Mild cognitive impairment: diagnosis, longitudinal course, and emerging treatments[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2014, 16(10): 490.
- [2] Aerts L, Heffernan M, Kochan NA, et al. Effects of MCI subtype and reversion on progression to dementia in a community sample [J]. *Neurology*, 2017, 88(23): 2225-2232.
- [3] Zhang B, Zhang X, Zhang F, et al. Characterizing topological patterns in amnesic mild cognitive impairment by quantitative water diffusivity[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(2): 687-697.

- [4] Callow DD, Won J, Pena GS, et al. Exercise training-related changes in cortical gray matter diffusivity and cognitive function in mild cognitive impairment and healthy older adults[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 645258.
- [5] 闫岳铭, 魏静, 王彬, 等. 阿尔茨海默病患者认知衰退过程中皮质指标变化模式[J]. *中国医学影像技术*, 2022, 38(6): 917-922.
- [6] 盖新亭, 吴琛, 徐凯. 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[J]. *放射学实践*, 2020, 35(12): 1493-1498.
- [7] Weston P, Poole T, Nicholas JM, et al. Measuring cortical mean diffusivity to assess early microstructural cortical change in presymptomatic familial Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 112.
- [8] Lin S, Hsu W, Lin S, et al. Increased water diffusion in the parcelated cortical regions from the patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 8: 325.
- [9] Tuch DS, Reese TG, Wiegell MR, et al. Diffusion MRI of complex neural architecture[J]. *Neuron*, 2003, 40(5): 885-895.
- [10] 董俊伊, 苗延巍. 阿尔茨海默病多模态 MRI 形态和功能研究进展[J]. *放射学实践*, 2019, 34(8): 930-934.
- [11] Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity[J]. *J Intern Med*, 2004, 256(3): 183-194.
- [12] Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL[J]. *Neuroimage*, 2004, 23(Suppl 1): S208-S219.
- [13] Montal V, Vilaplana E, Alcolea D, et al. Cortical microstructural changes along the Alzheimer's disease continuum[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(3): 340-351.
- [14] Greve DN, Fischl B. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration[J]. *Neuroimage*, 2009, 48(1): 63-72.
- [15] Greve DN, Svarer C, Fisher PM, et al. Cortical surface-based analysis reduces bias and variance in kinetic modeling of brain PET data[J]. *Neuroimage*, 2014, 92: 225-236.
- [16] Weston PSJ, Poole T, Nicholas JM, et al. Measuring cortical mean diffusivity to assess early microstructural cortical change in presymptomatic familial Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 112.
- [17] Scola E, Bozzali M, Agosta F, et al. A diffusion tensor MRI study of patients with MCI and AD with a 2-year clinical follow-up[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(7): 798-805.
- [18] Rodriguez-Vieitez E, Montal V, Sepulcre J, et al. Association of cortical microstructure with amyloid-beta and tau: impact on cognitive decline, neurodegeneration, and clinical progression in older adults[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(12): 7813-7822.
- [19] Nir TM, Villalon-Reina JE, Salminen LE, et al. Cortical microstructural associations with CSF amyloid and pTau[J]. *Mol Psychiatry*, 2024, 29(2): 257-268.
- [20] Vilaplana E, Rodriguez-Vieitez E, Ferreira D, et al. Cortical microstructural correlates of astrocytosis in autosomal-dominant Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2020, 94(19): e2026-e2036.
- [21] Gong N, Wong C, Chan C, et al. Correlations between microstructural alterations and severity of cognitive deficiency in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a diffusional kurtosis imaging study[J]. *Magn Reson Imaging*, 2013, 31(5): 688-694.
- [22] Gong N, Chan C, Leung L, et al. Differential microstructural and morphological abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Evidence from cortical and deep gray matter[J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(5): 2495-2508.
- [23] Raj S, Vyas S, Modi M, et al. Comparative evaluation of diffusion kurtosis imaging and diffusion tensor imaging in detecting cerebral microstructural changes in Alzheimer disease[J]. *Acad Radiol*, 2022, 29(Suppl 3): S63-S70.
- [24] Falangola MF, Dhiman S, Voltin J, et al. Quantitative microglia morphological features correlate with diffusion MRI in 2-month-old 3xTg-AD mice[J]. *Magn Reson Imaging*, 2023, 103(1): 8-17.
- [25] Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes[J]. *Acta Neuropathol*, 1991, 82(4): 239-259.
- [26] Weston PS, Simpson IJ, Ryan NS, et al. Diffusion imaging changes in grey matter in Alzheimer's disease: a potential marker of early neurodegeneration[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2015, 7(1): 47.
- [27] Igarashi KM. Entorhinal cortex dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *Trends Neurosci*, 2023, 46(2): 124-136.
- [28] Peters F, Collette F, Degueldre C, et al. The neural correlates of verbal short-term memory in Alzheimer's disease: an fMRI study[J]. *Brain*, 2009, 132(7): 1833-1846.
- [29] Cacciaglia R, Molinuevo JL, Falcon C, et al. Effects of APOE-epsilon4 allele load on brain morphology in a cohort of middle-aged healthy individuals with enriched genetic risk for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(7): 902-912.
- [30] Douaud G, Menke RA, Gass A, et al. Brain microstructure reveals early abnormalities more than two years prior to clinical progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(5): 2147-2155.
- [31] Brueggen K, Dyrba M, Kilimann I, et al. Hippocampal mean diffusivity for the diagnosis of dementia and mild cognitive impairment in primary care[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2018, 15(11): 1005-1012.

(收稿日期: 2023-07-24 修回日期: 2024-04-30)