

- (2): 266-278.
- [13] Lindsay R, Dawn M, Gali H, et al. Specific measures of executive function predict cognitive decline in older adults. *J Int Neuropsychol Soc*, 2012, 18(1): 118-127.
- [14] Balota DA, Faust ME. Attention in dementia of the Alzheimer's type. In: Boller F, Cappelletti S, Elsevier Science. *Handbook of Neuropsychology*. 2nd Ed. New York, 2001, 51-80.
- [15] Keith A, David A, Janet M. The Utility of stroop task switching as a marker for early stage Alzheimer's disease. *Psychol Aging*, 2010, 25(3): 545-559.
- [16] Sarah E, Mario A, Moreno S, et al. Dual task abilities as a possible preclinical marker of Alzheimer's disease in carriers of the E280A presenilin-1 mutation. *J Int Neuropsychol Soc*, 2012, 18(2): 234-241.
- [17] Robert S, Sue E, Patricia A, et al. Cognitive decline in prodromal Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2011, 68(3): 351-356.
- [18] Quental NB, Brucki SM, Bueno OF. Visuospatial function in early Alzheimer's disease—the use of the Visual Object and Space Perception (VOSP) battery. *Plos One*, 2013, 8(7): e68398.
- [19] Berti V, Mosconi L, Glodzik L. Structural brain changes in normal individuals with a maternal history of Alzheimer's. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(12): e17-e26.
- [20] Robyn A, Russell H, Eric D, et al. Progressive regional atrophy in normal adults with a maternal history of Alzheimer disease. *Neurology*, 2011, 76(9): 822-829.
- [21] Mosconi L, De Santi S, Li J, et al. Hippocampal hypometabolism predicts cognitive Decline From Normal Aging. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(5): 676-692.
- [22] Quiroz YT, Budson AE, Celone K, et al. Hippocampal Hyperactivation in presymptomatic familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 2010, 68(6): 865-875.
- [23] Randall J, Xiong CJ, Tammie LS, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2012, 367(9): 795-804.
- [24] Ringman JM, Coppola G, Elashoff D. Cerebrospinal fluid biomarkers and proximity to diagnosis in preclinical familial Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012, 33(1): 1-5.
- [25] Fortea J, Lladó A, Bosch B, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease families with PSEN1 mutations. *Neurodegener Dis*, 2011, 8(4): 202-207.
- [26] Mosconi L, Rinne JO, Wai H, et al. Increased fibrillar amyloid- β burden in normal individuals with a family history of late-onset Alzheimer's. *PNAS*, 2010, 107(13): 5949-5954.
- [27] Ghosh K, Agarwal P, Haggerty G. Alzheimer's disease—not an exaggeration of healthy aging. *Indian J Psychol Med*, 2011, 33(2): 106-114.

静息态功能磁共振在认知障碍中的应用

肖向建 综述 吕佩源 审校

河北省人民医院神经内一科 河北省石家庄市 050051

摘要: 静息态功能磁共振成像技术是近年来研究脑功能,特别是脑网络连接的一种重要方法,广泛应用于认知障碍的研究中。本文综述了静息态功能磁共振在各种类型的认知障碍(轻度认知障碍、阿尔茨海默病、血管性认知障碍、帕金森病认知障碍)中的应用进展。

关键词: 静息态功能磁共振;轻度认知障碍;阿尔茨海默病;血管性认知障碍

静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)是近年来脑科学研究的热点方向之一。所谓静息态,是相对于传统的任务态fMRI而言的,即被试者在保持清醒的

休息状态下进行磁共振扫描,不需要完成特定的任务,只需完全放松,闭眼、平静呼吸、尽量保持头部静止不动,避免任何系统性的思维活动。rs-fMRI常用的研究方法有种子分析法(seed-voxel)、独立

收稿日期:2014-06-16;修回日期:2014-08-28

作者简介:肖向建(1973-),男,博士学位,副主任医师,主要从事脑血管病、血管性痴呆的临床和科研工作。Email: xiaoxiangjian@aliyun.com。

成分分析法 (independent component analysis , ICA) 、局部一致性 (regional homogeneity , ReHo) 分析法和低频振幅 (amplitude of low-frequency fluctuation , ALFF) 分析法。与传统的任务状态下 fMRI 相比 , rs-fMRI 具有简单易操作、不需要设置特殊的任务、可以被各种功能、认知障碍患者接受等优点。目前 rs-fMRI 在癫痫、认知障碍、抑郁症、注意力缺陷等疾病中已经进行了很多的研究。

1 静息态功能磁共振在轻度认知障碍研究中的应用

轻度认知障碍 (mild cognitive impairment , MCI) 是介于正常老年人和阿尔茨海默病 (Alzheimer ' s disease , AD) 的过渡阶段 , 由 MCI 向 AD 的转化可以持续数年至数十年 , 其中 , 遗忘型 MCI (aMCI) 约 50 % 可在 3 ~ 5 年内进展为 AD 。因此早期诊断并干预 MCI 对减少 AD 的发生至关重要。研究表明 , 在 MCI 患者尚未出现典型的 AD 病理表现时 , 许多内在的功能已经发生改变 , 而 fMRI 则在脑功能研究领域具有着得天独厚的优势 , 因此成为研究 MCI 的重要辅助手段。

早在 2009 年 , Bai 等^[1] 对比 30 例 MCI 患者和 26 例健康对照 , 发现功能连接减退区域主要在颞叶皮质 , 连接增强的区域在额叶 , 而后扣带回和颞叶的功能连接与神经心理评分密切相关 , 提示后扣带回和颞叶皮质的联系异常可能在 MCI 患者认知障碍中起到中心作用。

各家学者应用不同方法对 MCI 的脑网络进行了研究。Bai 等^[2] 应用局部一致性的分析方法 , 研究 MCI 患者脑网络的变化 , 结果发现后扣带回和楔前叶的 ReHo 值明显下降 , 而 ReHo 值升高的主要区域在右侧顶下小叶、右梭状回、双侧壳核 , 提示后扣带回和楔前叶的损伤可作为鉴别 aMCI 与健康老年人的标志物 , 而一致性增强的区域则是机体的代偿作用。Jin 等^[3] 应用 ICA 的方法研究发现 , 默认网络 (default-mode network , DMN) 活力减弱的区域主要在左侧前额外侧皮质、左颞叶内侧、左颞中回、后扣带回/楔前叶、右侧角回。而患者记忆力评分与 DMN 活性正相关的区域主要是在左侧前额外侧皮质、左侧颞中回和右侧角回 , 而此时患者的左颞叶内侧体积并无明显萎缩。提示在疾病早期 , 患者脑网络连接异常的出现明显早于其大脑形态结构的变化。

Bai 等^[4] 通过 20 个月的纵向研究 , 发现小脑后

部的 ALFF 值存在着先增高后降低的趋势 , 提示小脑异常的功能连接也以一种潜在的方式参与了 MCI 疾病的进展。

选取不同的“种子”进行研究 , 可能得到不同的结果。Wang 等^[5] 以后扣带回作为“种子” , 发现额上回、额中回与后扣带回的连接减退 , 而这些脑区大多在 DMN 内 , 3 年后 , 这些脑区的连接进一步减少 , 且与神经心理评分的变化密切相关。

Wang 等^[6] 选取双侧丘脑作为“种子” , 研究 MCI 患者脑功能连接 , 发现部分区域与丘脑的连接减少 , 其中与双侧丘脑均出现连接减少的区域有 : 双侧楔叶、枕中回、前额内侧皮质、楔前叶、额下回。而额上回、中央前回与左侧丘脑连接减少 ; 梭状回、中央旁小叶、顶上小叶则单独与右侧丘脑连接减少。提示丘脑和其他脑区的皮质网络连接完整性的破坏参与了 MCI 的发生。

Wang 等^[7] 以海马为“种子” , 研究 MCI 患者海马的功能连接 , 发现海马与一系列脑区联系减退 , 包括右额叶、双侧颞叶、右侧岛叶 , 且海马的功能连接障碍与患者认知能力下降相关 , 提示海马与其他脑区连接减退在 MCI 的发生中起到了重要作用。

在对 MCI 患者进行纵向随访研究的时候 , 各家得到了比较一致的结果 , 即在疾病的早期 , 部分脑网络的连接可出现短时间的增强 , 而随着疾病的进展 , 这些增强的区域均出现了明显的减退。Bai^[8] 等对 26 例遗忘型 MCI 进行了长达 20 个月的随访研究 , 结果显示 , 在基线水平扣带回皮质/楔前叶连接功能较健康组增强 , 但 20 个月后 , 后扣带回/楔前叶的连接明显下降 , 这种下降与患者情景记忆的下降呈正相关。Wang 等^[7] 对 7 例 MCI 患者 3 年的追踪发现 , 原先表现为联系增强的部分区域如海马、后扣带回 , 3 年后连接显著降低。提示随着疾病的进展 , 部分脑区失去了代偿。Bai 等^[9] 通过对全脑功能连接的研究同样证实 , 患者皮质下区域和额叶存在着异常的功能连接 , 而这些异常模式会随着疾病的进展而变化 , 早期增强的连接最终随着病情的发展而逐渐减弱。

2 静息态功能磁共振在 AD 中的应用

Zhang 等^[10] 以后扣带回为种子区 , 研究轻度 AD 患者脑功能连接 , 发现患者左侧海马、右侧前额背外侧皮质、右侧丘脑与后扣带回的连接破坏 , 此外 , 还有一些脑区 , 如双侧视皮质、颞下部皮质、眶

额皮质后部、前额腹内侧皮质、楔前叶与后扣带回的功能连接下降,而左侧额顶皮质与后扣带回的联系增加。提示与后扣带回相关的静息状态脑网络连通性减低与AD早期情节记忆损害和高级视觉功能损害有关,而轻度AD尚保留着功能连接的重塑性以便维持脑功能。而随后该学者又对不同程度的AD进行了对比研究^[11],进一步证实了上述功能连接减低的区域,并且发现这些功能连接的损害程度随着疾病的加重而加重。而左前顶叶外侧区与后扣带回的功能连接增强,并随着疾病的进展而扩展到双侧前顶区。Damoiseaux等^[12]同样发现了脑功能连接随疾病变化的规律,即在AD早期,DMN的后部连接减低,而前部和腹侧部连接功能增强,随着疾病的进展,所有的连接均明显减弱。国内张增强等^[13]应用局部一致性方法研究,发现AD患者在前额叶内侧面、后扣带回及楔前叶、右侧颞上回、两侧顶上小叶及顶下小叶等默认网络脑区ReHo值降低;在左侧壳核、丘脑的ReHo值增高。揭示了AD患者大脑默认功能网络异常,而在壳核、丘脑的自发活动增强,可能是大脑皮质下结构对默认系统功能降低的代偿反应。

丘脑是大脑重要的信息中继站,丘脑-海马间的联系被认为是记忆的重要通路^[14]。周波等^[15]以丘脑为种子区,发现AD患者左侧丘脑与右侧后/中扣带回、左侧内侧前额叶、右侧额上回/内侧前额叶的功能连接减弱;而右侧丘脑与右侧额上回/前额叶内侧面、右侧后/中扣带回和右侧海马的功能连接减弱。这些与丘脑功能连接降低的脑区都是默认网络的重要组成部分,且功能连接强度与简易精神状态检查(MMSE)、听觉词语学习测试(AVLT)即刻、延迟回忆成绩相关,这提示丘脑-默认网络之间的功能连接出现异常,而AD患者的认知功能障碍可能与这些区域的功能连接异常有关。

Wang等^[16]以海马为种子区,研究轻度AD患者海马的功能连接,发现右侧海马与很多脑区功能连接遭到破坏,包括:前额内侧皮质,前扣带回腹侧,右侧颞下部皮质,右侧楔叶至楔前叶,左侧楔叶,右侧颞上回、颞中回,后扣带回。海马与前额内侧皮质、前扣带回腹侧和后扣带回的连接破坏,更支持了AD患者DMN脑网络的活性下降的理论,而与前额外侧皮质的连接增强,提示了AD患者疾病早期的代偿。

Wang等^[17]通过对AD患者早期全脑的功能连

接发现,AD患者前额叶与顶叶的功能连接降低,而前额叶、顶叶以及枕叶等脑叶内部连接增强。

Wang等^[18]应用ALFF值对比正常老年人、MCI、AD患者脑功能活性时发现,三者ALFF值差异最大的地方是后扣带回,MCI和AD更低,而相比于MCI,AD患者的前额内侧皮质的活性更低,额上回、颞上回、颞下回的活性更强,且ALFF值的变化与相关脑区的萎缩没有关系,提示在大脑形态学改变尚未出现之前,许多脑叶的内在功能已经发生变化,而后扣带回的改变是其关键。

载脂蛋白E ϵ 4基因是散发型AD的高危因素,使AD患病风险增加,因此,载脂蛋白E ϵ 4基因携带者作为无症状的AD的高危人群是目前研究的热点。Filippini等^[19]对18例年龄在20~35岁的APOE ϵ 4基因携带者进行rs-fMRI检查时发现,其DMN活性相对于同年龄的非基因携带者增强,这些区域包括内侧颞叶、内侧前额叶皮质,而此时,记忆力、脑形态学或脑血流都与健康对照相同,提示APOE epsilon4基因可在临床症状出现前多年就影响了携带者的脑功能。有意思的是,Machulda等^[20]在对高龄但认知能力正常的APOE epsilon4基因携带者(63~91岁)进行rs-fMRI研究时却发现,其DMN后部连接降低,包括左侧顶下小叶、左侧颞中回和双侧颞叶前部,提示随着年龄的增长、病程的进展,部分脑区的功能连接失代偿。

3 静息态功能磁共振在血管性认知功能障碍中的应用

目前应用rs-fMRI方法研究血管性认知障碍的文献较少,且主要集中在皮质下缺血性血管性痴呆(subcortical ischemic vascular dementia, SIVD)上。Liu等^[21]对比30例SIVD患者与35例正常对照的rs-fMRI检查结果,发现SIVD患者双侧楔前叶ALFF值降低,而双侧前扣带回、左侧岛叶以及海马ALFF值升高,其中左侧岛叶ALFF值与MoCA以及MMSE评分呈明显的负相关。而国内郭会映等^[22]依据认知障碍程度进一步对皮质下缺血性血管性认知障碍进行了亚组分型,即分为血管性痴呆(VaD)和非痴呆型性认知障碍(VCIND),发现相对于正常对照,两组内侧前额叶、额下回脑区ALFF值均明显降低,而VaD组后扣带回/楔前叶、左侧小脑区ALFF更明显降低,与多个临床量表评分存在相关性。提示额叶-皮质下环路受损可能与血管性的认知障碍有关。

4 其他认知障碍

吴学敏等^[23]研究伴有痴呆的帕金森病患者 rs-fMRI 表现,发现患者在枕下回和尾状核的活动减弱,且尾状核的活动与 MoCA 得分呈正相关,与韦氏积木得分呈负相关;而右侧额上回的活动增强,与 MoCA 得分呈负相关。而无痴呆的帕金森病患者与健康对照相比无明显减弱的区域。这些结果表明帕金森病患者的认知问题主要与后侧皮质以及尾状核的活动异常相关。

5 问题与展望

综上所述,各种类型的认知障碍患者均会出现脑网络的异常,这些异常主要还是存在于 DMN 内,而且疾病的早期会有部分脑区的活性增强以代偿。rs-fMRI 是一种较敏感的辅助检查手段,甚至可以在临床认知障碍出现前监测出高危人群,但是由于该技术研究分析方法多,目前尚无统一的参数,不同方法检查结果具有一定的差异,且在选择病例时,同一疾病的不同阶段也会呈现出不同的结果,因此在临床中的应用尚需进一步的评价。

参 考 文 献

- [1] Bai F, Watson DR, Yu H, et al. Abnormal resting-state functional connectivity of posterior cingulate cortex in amnesic type mild cognitive impairment. *Brain Res*, 2009, 1302: 167-174.
- [2] Bai F, Zhang Z, Yu H, et al. Default-mode network activity distinguishes amnesic type mild cognitive impairment from healthy aging: a combined structural and resting-state functional MRI study. *Neurosci Lett*, 2008, 438(1): 111-115.
- [3] Jin M, Pelak VS, Cordes D, et al. Aberrant default mode network in subjects with amnesic mild cognitive impairment using resting-state functional MRI. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30(1): 48-61.
- [4] Bai F, Liao W, Watson DR, et al. Mapping the altered patterns of cerebellar resting-state function in longitudinal amnesic mild cognitive impairment patients. *J Alzheimers Dis*, 2011, 23(1): 87-99.
- [5] Wang Z, Liang P, Jia X, et al. The baseline and longitudinal changes of PCC connectivity in mild cognitive impairment: a combined structure and resting-state fMRI study. *PLoS One*, 2012, 7(5): e36838.
- [6] Wang Z, Jia X, Liang P, et al. Changes in thalamus connectivity in mild cognitive impairment: evidence from resting state fMRI. *Eur J Radiol*, 2012, 81(2): 277-285.
- [7] Wang Z, Liang P, Jia X, et al. Baseline and longitudinal patterns of hippocampal connectivity in mild cognitive impairment: evidence from resting state fMRI. *J Neurol Sci*, 2011, 309(1-2): 79-85.
- [8] Bai F, Watson DR, Shi Y, et al. Specifically progressive deficits of brain functional marker in amnesic type mild cognitive impairment. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24271.
- [9] Bai F, Zhang Z, Watson DR, et al. Abnormal functional connectivity of hippocampus during episodic memory retrieval processing network in amnesic mild cognitive impairment. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(11): 951-958.
- [10] Zhang HY, Wang SJ, Xing J, et al. Detection of PCC functional connectivity characteristics in resting-state fMRI in mild Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*, 2009, 197(1): 103-108.
- [11] Zhang HY, Wang SJ, Liu B, et al. Resting brain connectivity: changes during the progress of Alzheimer disease. *Radiology*, 2010, 256(2): 598-606.
- [12] Damoiseaux JS, Prater KE, Miller BL, et al. Functional connectivity tracks clinical deterioration in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(4): 828.e19-e30.
- [13] 张增强,周波,安宁豫,等. 静息态功能磁共振成像观察阿尔茨海默病患者大脑自发活动特点. *中华神经科杂志*, 2012, 45(5): 297-301.
- [14] Aggleton JP, O'mara SM, Vann SD, et al. Hippocampal-anterior thalamic pathways for memory: uncovering a network of direct and indirect actions. *Eur J Neurosci*, 2010, 31(12): 2292-2307.
- [15] 周波,张增强,安宁豫,等. 静息态功能磁共振观察阿尔茨海默病患者丘脑功能连接特点. *中华神经科杂志*, 2013, 46(1): 10-16.
- [16] Wang L, Zang Y, He Y, et al. Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI. *Neuroimage*, 2006, 31(2): 496-504.
- [17] Wang K, Liang M, Wang L, et al. Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp*, 2007, 28(10): 967-978.
- [18] Wang Z, Yan C, Zhao C, et al. Spatial patterns of intrinsic brain activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a resting-state functional MRI study. *Hum Brain Mapp*, 2011, 32(10): 1720-1740.
- [19] Filippini N, MacIntosh BJ, Hough MG, et al. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(17): 7209-7214.
- [20] Machulda MM, Jones DT, Vemuri P, et al. Effect of APOE4 status on intrinsic network connectivity in cognitively normal elderly subjects. *Arch Neurol*, 2011, 68(9): 1131-1136.

- [21] Liu C, Li C, Yin X, et al. Abnormal intrinsic brain activity patterns in patients with subcortical ischemic vascular dementia. *PLoS One*, 2014, 9(2): e87880.
- [22] 郭会映, 孙芳, 张宗军, 等. 皮质下缺血性血管性认知功能障碍的静息态功能磁共振研究. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(12): 1257-1260.

- [23] 吴学敏, 候亚男, 刘江涛, 等. 帕金森病认知功能障碍患者低频振幅算法功能性磁共振研究. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2013, 22(3): 218-220.

POEMS 综合征的重新认识

石胜良, 饶源 综述 毕桂南 审校
广西医科大学第一附属医院 广西南宁市 530021

摘要: POEMS 综合征是一种病因未明的、罕见的单克隆浆细胞疾病, 以多发性周围神经病变、M-蛋白为突出表现。近年来对该病的研究有了较大的进展, 免疫球蛋白 λ 轻链可变区(IGLV)、血管内皮生长因子(VEGF)、I 型前胶原氨基端延长肽(PINP)的检测能提高诊断的准确性; 在传统的放疗、化疗之外, 免疫调节剂、抗 VEGF 的靶向治疗、自体造血干细胞移植等方法给治疗提供了更多的方案。本文将就 POEMS 综合征特点、研究及诊疗进展作简单的归纳。

关键词: POEMS 综合征; 多发性周围神经病变; M-蛋白; 血管内皮生长因子; I 型前胶原氨基端延长肽; 诊断; 治疗

POEMS 综合征临床上少见, 目前其发病机制尚未完全清楚。随着近年来研究的深入, 人们对疾病也有了更多的了解。POEMS 综合征的临床表现累及多个系统, 主要表现为多发性周围神经病变(polyneuropathy)、脏器肿大(organomegaly)、内分泌疾病(endocrinopathy)、M-蛋白(M-protein)、皮肤改变(skin change)。

POEMS 综合征的诊断标准最初于 2003 年由 Dispenzieri 等^[1]制定, 包括两项主要标准(多神经根性神经病、单克隆浆细胞增殖异常)及至少一项次要标准(硬化性骨损害、Castleman 病、脏器肿大、水肿、内分泌疾病、皮肤改变、视乳头水肿)。由于血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的水平显著升高, 在 2007 年的修正版中将其增添为诊断标准之一^[2]。

1 主要临床表现

POEMS 综合征平均起病年龄 44 ~ 51 岁, 男女比例约为 1.5:1。其起病隐匿, 临床表现涉及多个系统, 从发病到确诊的平均时间为 15 ~ 18 个月。国外研究显示, 该病生存期中位数为 165 个月; 而

在国内, 患者的 5 年生存率仅为 10%^[1,3]。

1.1 多发性周围神经病变

所有患者均有周围神经病变, 典型表现为对称性四肢末端感觉障碍, 随后出现运动障碍, 向近端发展, 多数进展缓慢, 运动障碍明显重于感觉障碍, 可伴有肌痛、腱反射减弱或消失, 病理征阴性, 最后可导致瘫痪、肌萎缩。但自主神经并不受累^[4]。

脑脊液检查表现为压力升高、蛋白增加, 糖、氯及细胞数正常^[1,3]。神经电生理检查表现为潜伏期延长、动作电位降低及传导速度减慢、远端纤颤, 下肢重于上肢。神经活检病理表现为脱髓鞘、轴索缺失, 可见神经束膜下间隙增宽、内膜下水肿、神经内膜血管增多、血管壁增厚, 鲜见免疫球蛋白沉积; 电镜下见血管内皮增生, 基底膜增厚^[5]。

1.2 脏器肿大

患者中 85% 有脏器肿大, 其中淋巴结肿大占 87%^[3], 肿大的淋巴结病理活检表现为 Castleman 病、反应性增生。也可表现为肝脏肿大、脾脏肿大或多个脏器的肿大。肿大的脏器会随着病情的好转而缩小。

基金项目: 广西医疗卫生重点科研课题(重 2012066)

收稿日期: 2014-05-15; 修回日期: 2014-09-02

作者简介: 石胜良(1964-), 男, 主任医师, 博士, 主要从事痴呆、脑血管病的研究。

通讯作者: 毕桂南(1954-), 女, 主任医师, 硕士, 主要从事脑血管病、周围神经病的研究。