

## 神经影像在轻度认知障碍研究中的应用

陈运仰 综述 谈跃 审校

昆明医科大学第二附属医院, 云南省昆明市 650000

**摘要:**轻度认知障碍(MCI)是介于正常老化和痴呆之间的一种认知功能损害的中间阶段。目前主要依据病史、神经心理评估量表、生物标记物及神经影像学等进行诊断,近年来随着神经影像检查技术快速发展,对于MCI的研究重点逐渐转移到神经影像领域,以期能够为MCI的早期诊断、疗效评估提供客观依据,本文将对神经影像在轻度认知障碍研究中的应用作一简要综述。

**关键词:**轻度认知障碍;神经影像学;放射性核素显像;磁共振成像

随着中国老龄化人口比例的不断增加,痴呆患者的人口总数也在逐年增长,据报道到2050年中国老年人口比例将达到30.4%,其中有80岁以上的老年人高达1亿,而老年人当中痴呆的患病率为3%~5%,这将明显增加公共卫生和社会的经济负担<sup>[1,2]</sup>。而轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者是老年痴呆的高危人群,有研究显示其进一步恶化发展为痴呆的几率为20%~40%,平均每年的转化率约10%~15%,明显高于正常人群<sup>[3,4]</sup>。因此早期发现及诊断MCI并对其进行干预对于延缓其向痴呆转化是具有重大的现实意义。

由于目前对于轻度认知障碍的病理生理及其发病机制尚不完全清楚,因此早期诊断较为困难。而Greicius等<sup>[5]</sup>提出的默认模式网络假说(default mode network, DMN)为MCI的诊断提供了一个方向,该假说认为人脑在处于静息状态时特定若干脑区之间相互联系以维持正常的代谢活动,组成DMN的这些特定脑区包括楔前叶、顶下小叶、内侧前额叶皮质的背侧和腹侧、颞叶内侧及海马区等,各个脑区之间结构和功能的正常是保证个体从事记忆提取、监控外界环境以及控制自身心理状态等多种高级智能活动基础,单个或多个相关脑区的结构和功能的异常可导致认知功能障碍<sup>[6]</sup>。随着头颅结构和功能磁共振神经影像学技术的发展,越来越多的学者希望通过影像学手段进一步研究MCI,为临床提供诊疗依据。早期发现和筛选出痴呆高危人群,提供一个最佳治疗时间窗,预防或推迟痴

呆的发生。

### 1 结构磁共振成像(structural magnetic resonance imaging, sMRI)的基本原理及在MCI中的应用

#### 1.1 T<sub>1</sub>加权成像

T<sub>1</sub>加权成像(T<sub>1</sub>-weighted images, T<sub>1</sub>WI)是利用T<sub>1</sub>加权三维磁化强度预备梯度回波序列显示脑内结构常用的扫描序列,基本原理是运用180°预备反转脉冲和小角度激发梯度回波快速获得三维傅立叶数据,经过计算机处理后成像,具有较高的空间分辨率和时间分辨率,能够显示人脑内部的精细解剖结构,对神经系统疾病的诊断具有重要价值。常用于海马体积的测量。Troyer等<sup>[7]</sup>的研究结果显示,与对照组相比,遗忘型轻度认知障碍组患者的海马体积明显缩小,但由于海马体积的测量技术和方法的差异,使得海马体积测量结构应用受到限制。在此之后,ZHANG等<sup>[8]</sup>采用容积校正法,减小了不同个体颅内体积差异对海马体积测量结果的影响,亦证实海马体积的缩小与MCI相关。但由于出现海马体积改变时认知损害已不可逆,因此对于MCI的早期诊断临床价值不大。

#### 1.2 弥散加权成像

弥散加权成像(diffusion weight imaging, DWI)是一种通过检测水分子扩散速率的快慢来提供组织结构信息的磁共振影像技术,通常应用表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)来表示微观水分子运动速度变化情况,ADC数值越大代表水分子弥散运动越强。MCI患者脑细胞结构的损害导致水分子运动的天然屏障异常,使水分子弥散速度

收稿日期:2015-10-13;修回日期:2016-01-22

作者简介:陈运仰(1989-),男,在读硕士研究生。

通讯作者:谈跃,主任医师,硕士研究生导师,主要从事认知功能障碍及癫痫的临床工作及研究。

加快,表现为相应区域 ADC 值增高。Zhao 等<sup>[9]</sup>研究表明,与正常对照组相比,MCI 患者大脑皮质及海马 ADC 值明显增高,且与认知功能损害程度成正比。Chen 等<sup>[10]</sup>研究 47 名一氧化碳中毒的患者 16 个感兴趣区的 ADC 值,结果发现与对照组相比,中毒组苍白球和胼胝体的 ADC 值均较高,其增高程度与认知功能损害明显相关。此外,有研究显示与正常对照组相比 MCI 患者的海马、杏仁核、尾状核、胼胝体及颞叶的 ADC 值较高<sup>[11]</sup>。Duncan 等<sup>[12]</sup>的研究发现存在认知功能障碍的帕金森患者弥散指标的改变主要在额叶和顶叶白质。这些存在弥散指标异常的区域与 DMN 假说包括的脑区并不完全相符,各个脑区弥散指标的异常与认知域损害的相关性目前尚不完全清楚。

### 1.3 弥散张量成像

在水分子在具有特定排列顺序神经纤维组织中更倾向于沿着轴突方向进行弥散,而垂直方向上由于细胞膜和髓鞘等结构的存在而受到限制,水分子的这种方向依赖性的弥散即称为弥散的各向异性(fractional anisotropy, FA)。弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)成像主要通过测定 FA 值来研究神经组织,一般来说 FA 值越低,下降幅度越大,说明白质纤维束的破坏程度越严重。Sali 等<sup>[13]</sup>的研究发现上纵束区域 FA 值的降低与视觉记忆受损相关。Wang 等<sup>[14]</sup>发现痴呆认知评估量表评分与颞顶叶白质完整性显著相关,且 MCI 患者海马区 FA 值明显降低。而黄婷婷等<sup>[15]</sup>的研究发现,MCI 组右侧额叶、双侧海马旁白质、胼胝体膝部及压部 FA 值较对照组低。不同部位白质损害可能导致不同认知域的损害,包括微血管功能障碍、自由基毒性以及  $\beta$  淀粉样沉积等多种病因,最终导致神经元的损害,使残存细胞的间隙增大,细胞间隙内水分子的扩散受到的阻碍减弱,使水分子扩散速度和方向性增加,DTI 技术能够在没有形态学改变之前发现脑白质超微结构的改变,为临床 MCI 的早期诊断提供帮助。

### 1.4 扩散峰度成像

扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)是在扩散张量成像技术上的延伸,可清晰显示脑白质纤维束的走行和完整性,与 DTI 相比,不仅可以显示白质纤维,也可以显示皮质。常用的测量指标包括 FA 值、平均弥散率(mean diffusivity, MD)、平均峰度(mean kurtosis, MK)等,其中 MK 被认为是

一个优于 FA 值的微观指标,与 FA 值相比 MK 的优势在于不依赖于组织结构的空间方位,脑部灰质、白质结构皆可应用 MK 加以描述。田兕玲等<sup>[16]</sup>的研究结果显示,MCI 组左侧额叶、左侧顶叶、双侧枕叶、双侧颞叶、双侧后扣带回 FA 值低于对照组,而左侧额叶、右侧顶叶、双侧枕叶、左侧颞叶、左侧后扣带回 MD 值高于对照组,此外,MK 值的指标仅有双侧颞叶、左侧后扣带回低于对照组,导致 FA 值、MD 值及 MK 值各个脑区之间的统计学差异的原因目前仍不清楚。Bester 等<sup>[17]</sup>发现存在认知障碍的多发性硬化患者皮质灰质 MK 值明显降低,而 FA 值明显增高,此外,MK 值的降低与 Delis-Kaplan 执行功能系统测试结果明显相关。MK 值与认知损害的相关性表明 DKI 在皮质及白质微观结构损伤导致的 MCI 研究方面具有巨大应用价值。

## 2 功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)的基本原理及在 MCI 中的应用

### 2.1 MR 灌注加权成像

MR 灌注加权成像(MR perfusion weighted imaging, MR PWI)是脑功能成像的一种,主要反映组织中微观血流动力学信息,临床上主要采用对比剂首次通过法来监测组织血流灌注情况,常用的对比剂为离子型非特异性细胞外液对比剂 Gd-DTPA。此外,动脉自旋标记法即利用动脉血液中的质子作为内源性对比剂,用特殊设计的脉冲序列对流入脑组织血液质子进行标记及检测也可反映脑组织的血流灌注情况。Luckhaus 等<sup>[18]</sup>研究发现,与正常认知功能组相比,MCI 患者部分脑区脑血流明显下降,其中颞叶内侧下降 23%,扣带回降低 20%,杏仁核降低 15%,而这些脑区的低灌注可能导致相应认知功能的损害,这与 MCI 患者 PET 脑血流显像结果相符<sup>[19]</sup>。MR PWI 可能是一种潜在的用于研究 MCI 有效方法。

### 2.2 血氧水平依赖脑功能成像

由于血液中的去氧血红蛋白(dHb)具有顺磁性效应,可导致血管内外出现非均匀性磁场,当大脑组织生理功能改变时,相应部位神经元代谢率改变,血流量及血液中 dHb 含量随之改变,在血氧水平依赖脑功能成像(blood oxygen level dependent functional MRI, BOLD-fMRI)上表现出磁共振信号的强弱变化。Vannini 等<sup>[20]</sup>采用 BOLD-fMRI 技术发现,MCI 进展为痴呆之前就能够检测部分区域脑功能的改变。此外,Dickerson 等<sup>[21]</sup>发现 MCI 患者内

颞叶激活增强和楔前叶负激活程度较大,即内颞叶 BOLD 信号振幅高于基线,而楔前叶 BOLD 信号振幅低于基线。传统的研究常测量内嗅皮质和海马体积来研究 MCI,但出现明显的结构改变时病变已不可逆转。因此,BOLD-fMRI 在早期监测 MCI 高危人群相应脑区功能的改变具有较大的优势。

### 2.3 放射性核素显像

包括单光子发射计算机断层摄影(single photon emission computed tomography, SPECT)与正电子发射体层摄影(positron emission tomography, PET)。SPECT 脑灌注成像是监测  $\gamma$  放射性药物在相应脑区信号的强弱来反映局部血流量大小的技术,由于局部血流量常与功能状态成正比,因此,能间接的反映脑代谢功能活动。有研究发现<sup>[22,23]</sup> MCI 患者颞顶区和扣带回后部的血流明显减少,但其诊断的特异性有待提高,仍需进一步深入研究。PET 成像原理与 SPECT 相似,但特定的放射性探针可以与活体  $A\beta$  结合,并通过 PET 技术特异性的显示  $A\beta$  的病理过程。此外,MCI 患者后扣带回及后顶叶区氟脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)代谢减低程度与认知功能损害程度有关,额前回腹外侧 FDG 代谢的明显减低是 MCI 进展为 AD 的特异性改变<sup>[24,25]</sup>。

### 2.4 磁共振波谱

磁共振波谱(MR spectroscopy, MRS)是利用同一磁性原子在不同分子中均有不同的化学位移的特性,对目标区域施加特殊设计的射频脉冲,然后采集 MRI 信号,经傅里叶转换后得到不同物质谱谱线的信息并进行分析相关物质含量的技术,能够对活组织的代谢过程进行在体监测。目前研究较多的磁性原子有 $^1H$ 、 $^{31}P$ 、 $^{12}C$ 、 $^{23}N$ 及 $^{19}F$ 等,其中应用最为广泛的是 $^1H$ -MRS 技术,该技术可以测量脑内 N-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)、NAA/ $H_2O$ 、磷酸肌酸(creatine and phosphocreatine, Cr)、NAA/Cr、肌醇(Myoinositol, MI)和胆碱复合物(Choline, Cho)等物质的含量。研究表明,MCI 患者后扣带回 NAA/Cr 水平随着病程延长下降,更容易进展为痴呆<sup>[26]</sup>。Modrego 等<sup>[27]</sup>的研究显示,当左侧枕叶皮质的 NAA/Cr 比值 $\leq 1.6$ 时,预测 MCI 进展为老年痴呆的敏感性为 100%。此外,Walecki<sup>[28]</sup>等平均跟踪随访 31 名 MCI 患者 3 年,根据认知功能损害情况分为三组,即认知功能稳定组(SD 组)、认知功能损伤组(DP 组)和痴呆组(AD 组),

结果发现 SD 组与 DP 组左侧额叶之间的 NAA/Cr 值比较有差异,SD 组与 DP 组左侧颞叶外侧的 NAA/ $H_2O$  的比值有差异,NAA 的低水平可能与认知功能损害有关<sup>[29-31]</sup>。

综上所述,目前 MCI 的影像研究取得了一定的进展,结构磁共振成像 DTI、DKI 对于显示脑内细微结构异常具有明显优势,而功能磁共振成像如 MRS、SPECT 和 BOLD-fMRI 等能在 MCI 早期发现脑代谢功能的异常,并对于揭示 MCI 的病理基础及早期诊断提供客观依据,但无论是结构还是功能影像其敏感性和特异性均不理想。相信随着影像技术的不断发展,其应用于 MCI 的临床诊断和治疗评估将指日可待。

### 参 考 文 献

- [1] Liu J, Wang LN, Tan JP. Dementia in China: current status. *Neurology*, 2013, 81(12): 1077-1078.
- [2] 王彩霞,梁芙茹,耿尚勇,等. ADDENBROOKE'S 认知功能检查的研究现状及展望. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2015, 42(4): 374-377.
- [3] Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, et al. Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimer's Dis*, 2014, 39(2): 271-282.
- [4] Vega JN, Newhouse PA. Mild cognitive impairment: diagnosis, longitudinal course, and emerging treatments. *Curr Psychiatry Rep*, 2014, 16(10): 490.
- [5] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci*, 2003, 100(1): 253-258.
- [6] Papma JM, den Heijer T, de Koning I, et al. The influence of cerebral small vessel disease on default mode network deactivation in mild cognitive impairment. *NeuroImage: Clin*, 2013, 2: 33-42.
- [7] Troyer AK, Murphy KJ, Anderson ND, et al. Associative recognition in mild cognitive impairment: relationship to hippocampal volume and apolipoprotein E. *Neuropsychologia*, 2012, 50(14): 3721-3728.
- [8] ZHANG Y, CHEN N, WANG X, et al. Standard measurement of hippocampal volume. *Chinese Med Imag Technol*, 2010, 9: 5.
- [9] Zhao Y, Wu G, Shi H, et al. Relationship between cognitive impairment and apparent diffusion coefficient values from magnetic resonance-diffusion weighted imaging in elderly hypertensive patients. *Clin Interv Aging*, 2014, 9: 1223-1231.

- [10] Chen NC , Huang CW , Lui CC , et al. Diffusion-weighted imaging improves prediction in cognitive outcome and clinical phases in patients with carbon monoxide intoxication. *Neuroradiology* , 2013 , 55( 1 ) : 107-115.
- [11] Defrancesco M , Egger K , Marksteiner J , et al. Changes in white matter integrity before conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer ' s disease. *PLoS One* , 2014 , 9 ( 8 ) : e106062.
- [12] Duncan GW , Firkbank MJ , Yarnall AJ , et al. Gray and white matter imaging: A biomarker for cognitive impairment in early Parkinson ' s disease? *Mov Disord* , 2016 , 31 ( 1 ) : 103-110.
- [13] Sali D , Verganelakis DA , Gotsis E , et al. Diffusion tensor imaging ( DTI ) in the detection of white matter lesions in patients with mild cognitive impairment ( MCI ) . *Acta Neurol Belg* , 2013 , 113 ( 4 ) : 441-451.
- [14] Wang JH , Lv PY , Wang HB , et al. Diffusion tensor imaging measures of normal appearing white matter in patients who are aging , or have amnesic mild cognitive impairment , or Alzheimer ' s disease. *J Clin Neurosci* , 2013 , 20 ( 8 ) : 1089-1094.
- [15] 黄婷婷 , 刘鹏飞 , 刘志兰 , 等. 遗忘型轻度认知障碍的弥散张量成像研究. *中国临床医学影像杂志* , 2012 , 23 ( 2 ) : 77-80.
- [16] 田兄玲 , 焦玉梅 , 王俭 , 等. 轻度认知功能障碍的脑白质扩散峰度成像研究. *中华实用诊断与治疗杂志* , 2014 , 28 ( 10 ) : 994-997.
- [17] Bester M , Jensen J , Babb J , et al. Non-Gaussian diffusion MRI of gray matter is associated with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* , 2015 , 21 ( 7 ) : 935-944.
- [18] Luckhaus C , Flub MO , Wittsack HJ , et al. Detection of changed regional cerebral blood flow in mild cognitive impairment and early Alzheimer ' s dementia by perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neuroimage* , 2008 , 40 ( 2 ) : 495-503.
- [19] Huang KL , Lin KJ , Hsiao IT , et al. Regional amyloid deposition in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer ' s disease evaluated by [18F]AV-45 positron emission tomography in Chinese population. *PLoS One* , 2013 , 8 ( 3 ) : e58974.
- [20] Vannini P , Almkvist O , Dierks T , et al. Reduced neuronal efficacy in progressive mild cognitive impairment: a prospective fMRI study on visuospatial processing. *Psychiatry Res: Neuroimag* , 2007 , 156 ( 1 ) : 43-57.
- [21] Dickerson BC , Sperling RA. Functional abnormalities of the medial temporal lobe memory system in mild cognitive impairment and Alzheimer ' s disease: insights from functional MRI studies. *Neuropsychologia* , 2008 , 46 ( 6 ) : 1624-1635.
- [22] Huang C , Wahlund LO , Almkvist O , et al. Voxel-and VOI-based analysis of SPECT CBF in relation to clinical and psychological heterogeneity of mild cognitive impairment. *Neuroimage* , 2003 , 19 ( 3 ) : 1137-1144.
- [23] Hirao K , Ohnishi T , Hirata Y , et al. The prediction of rapid conversion to Alzheimer ' s disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage* , 2005 , 28 ( 4 ) : 1014-1021.
- [24] Nestor P , Fryer T , Ikeda M , et al. Retrosplenial cortex ( BA 29/30 ) hypometabolism in mild cognitive impairment ( prodromal Alzheimer ' s disease ) . *Eur J Neurosci* , 2003 , 18 ( 9 ) : 2663-2667.
- [25] Drzezga A , Lautenschlager N , Siebner H , et al. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer ' s disease: a PET follow-up study. *Eur J Nuclear Med Molec Imag* , 2003 , 30 ( 8 ) : 1104-1113.
- [26] Foy CM , Daly EM , Glover A , et al. Hippocampal proton MR spectroscopy in early Alzheimer ' s disease and mild cognitive impairment. *Brain Topogr* , 2011 , 24 ( 3 - 4 ) : 316-322.
- [27] Modrego PJ , Fayed N , Pina MA. Conversion from mild cognitive impairment to probable Alzheimer ' s disease predicted by brain magnetic resonance spectroscopy. *Am J Psychiatry* , 2005 , 162 ( 4 ) : 667-675.
- [28] Walecki J , Barcikowska M , Cwikla JB , et al. N-acetylaspartate , choline , myoinositol , glutamine and glutamate ( glx ) concentration changes in proton MR spectroscopy ( 1H MRS ) in patients with mild cognitive impairment ( MCI ) . *Med Sci Monit* , 2011 , 17 ( 12 ) : 105-111.
- [29] Metastasio A , Rinaldi P , Tarducci R , et al. Conversion of MCI to dementia: Role of proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurobiol Aging* , 2006 , 27 ( 7 ) : 926-932.
- [30] Walecki J , Pawlowska A , Gabryelewicz T , et al. 1H-MRS in mild cognitive impairment ( MCI ) -the role of particular metabolites in prediction of MCI conversion to AD. *Ann Transplantat* , 2010 , 16 ( 1 ) : 11-18.
- [31] Watanabe T , Shiino A , Akiguchi I. Hippocampal metabolites and memory performances in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer ' s disease. *Neurobiol Learning Memory* , 2012 , 97 ( 3 ) : 289-293.