

非痴呆型血管性认知障碍的磁共振波谱成像研究进展

裴晗蕾¹, 段雅鑫², 成斯琪¹, 赵岩¹, 吕佩源^{1,2,3}

1. 河北医科大学研究生学院, 河北 石家庄 050017

2. 华北理工大学研究生学院, 河北 唐山 063000

3. 河北省人民医院神经内科, 河北 石家庄 050051

摘要: 血管性认知障碍 (VCI) 目前已成为老年人认知障碍的主要病因, 其中, 非痴呆型血管性认知障碍 (VCIND) 是 VCI 的初期阶段, 具有可逆性。近年来, 磁共振波谱 (MRS) 以其高分辨率、无创的特点, 越来越广泛地应用于临床, 成为了研究的热点。目前研究表明, VCIND 患者的认知损害包括执行功能、视空间、感知功能、记忆力等几乎所有的主要认知域。MRS 与认知量表的联合应用可提高 VCIND 的临床诊断的准确率。VCIND 患者额叶、颞叶 NAA/Cr 降低较为明确, 而丘脑仍需进一步研究。Cho 在 VCIND 患者脑组织中的变化研究结果不甚一致。另外, MRS 在 M-aMCI 与 VCIND 的鉴别中可起到重要的作用。关于 VCIND 的研究尚存在诸多问题, 且结果差异较大, 尚需进一步研究。

关键词: 血管性认知障碍; 非痴呆型血管性认知障碍; 磁共振波谱

中图分类号: R741

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.02.017

Research advances in magnetic resonance spectroscopy in patients with vascular cognitive impairment, no dementia

PEI Han-Lei, DUAN Ya-Xin, CHENG Si-Qi, ZHAO Yan, Lü Pei-Yuan. Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China

Corresponding author: Lü Pei-Yuan, Email: peiyuanlu2@163.com

Abstract: Vascular cognitive impairment (VCI) has become the main cause of cognitive impairment in the elderly, and vascular cognitive impairment, no dementia (VCIND) is the initial stage of VCI which can be reversible. In recent years, magnetic resonance spectroscopy (MRS) is more and more widely used in clinical practice and has become a research focus due to its high resolution and noninvasiveness. Current studies have shown that cognitive impairment in patients with VCIND affects almost all major cognitive domains including executive function, visuospatial function, perceptual function, and memory. The combined application of MRS and cognitive scales can improve the accuracy in the clinical diagnosis of VCIND. In patients with VCIND, the decrease in NAA/Cr in the frontal and temporal lobes is definitive, but further study on the thalamus is needed. The research results of Cho on the changes in the brain tissue of patients with VCIND were not consistent. In addition, MRS may play an important role in the differentiation between M-aMCI and VCIND. However, there are still many problems in the study of VCIND and the results are inconsistent; therefore, further research is needed.

Key words: vascular cognitive impairment; vascular cognitive impairment no dementia; magnetic resonance spectroscopy

基金项目: 河北省优秀临床医学人才培养和基础研究项目 (81241037)

收稿日期: 2019-07-11; 修回日期: 2020-02-23

作者简介: 裴晗蕾 (1994-), 女, 主要从事血管性认知功能障碍的研究。

通信作者: 吕佩源 (1962-), 男, 医学博士, 博士生导师, 主任医师, 教授, 主要从事神经内科临床及血管性认知功能障碍研究。Email: peiyuanlu2@163.com。

衰老相关的认知障碍已成为主要公共卫生问题之一^[1]。随着我国人口老龄化问题的加重、脑卒中发病率的不断增加,血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)成为了老年人群主要的致残原因^[2]。VCI是由脑血管病相关危险因素或/和脑血管病引起的各种程度认知功能障碍到痴呆的一类综合征。VCI形成的机制包括颅内血管本身的疾病及心脏病变与颅外大血管病变引起的脑血流灌注异常,但对于何等程度的微结构损害和代谢改变可引起VCI尚无定论^[3]。非痴呆型血管性认知障碍(vascular cognitive impairment with no dementia, VCIND)是VCI的早期阶段,约20%的VCIND患者1年内可发展成为血管性痴呆(vascular dementia, VaD)^[4],脑小血管病是其常见病因^[5]。由于VCIND患者日常生活能力基本正常,病情隐匿,诊断标准尚不明确,主要依靠神经心理量表,因此早期诊断困难,且主观性较强。磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是目前唯一可通过无创手段检测活体脑内代谢的工具,其中¹H-MRS技术已较为成熟,对VCI的早期诊断及鉴别诊断具有重要的意义。

1 VCIND定义

VCI根据程度分类:①VCIND:患者基本的日常生活能力基本正常,尚未达到痴呆的诊断标准^[6]。②血管性痴呆(VaD):患者的认知功能障碍明显损害其日常生活能力、职业或社交能力,符合痴呆的诊断标准^[7]。③混合性痴呆:伴有血管因素的阿尔茨海默病^[8]。VCIND是VCI的早期阶段,与轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)相平行^[9]。有学者通过1年的追踪研究显示,约28%的VCIND可转归为认知正常,说明VCIND具有可逆性^[4],这与Wentzel等^[10]的研究结果一致。因此,早期准确诊断VCIND并进行有效干预,有可能延缓甚至阻止痴呆的发生^[11]。

2 MRS的机制及优点

近年来多种影像学技术在认知障碍的诊断与鉴别诊断中发挥着重要作用。其中,结构磁共振成像(structural magnetic resonance imaging, sMRI)可探测大脑皮质结构的改变,发现脑结构萎缩及损伤,但尚不能进一步解释其与认知损伤间的关系^[12];磁共振敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI)可发现脑内微出血导致铁沉积,可能影响VCI的病理生理进程^[13];依赖血氧水平的功能

磁共振(blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)可非侵入性检测脑组织实时功能^[14];正电子发射断层(positron emission tomography, PET)能够通过示踪剂在体外观察病理生理过程,有学者观察到VaD与AD代谢模式的不同,有助于两者诊断及鉴别^[15]。

MRS是目前唯一无损伤测定活体内某一特定组织区域,即感兴趣区(region of interest, ROI)内化学成分的技术,可通过小分子化合物受磁场作用产生的化学位移值来测定其浓度^[4],对脑部疾病的早期诊断、鉴别诊断及病理生理机制的研究具有重要的意义。MRS常用的核素有¹H、¹³C、¹⁹F、²³Na、³¹P,其中,¹H以其良好的磁敏感性及空间分辨率,广泛用于检查脑组织的代谢情况^[4]。¹H-MRS常检测的代谢物有N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、胆碱(Cho)、肌酸(Cr)、肌醇(MI)、乳酸(Lac)及葡萄糖(Glu)等^[16]。NAA由线粒体生成,位于神经元内,其浓度与神经元的密度呈线性正相关,反应神经元的密度及活性,NAA降低是脑组织神经元和轴索脱失的最佳标志之一^[17-18];Cho反映了脑内总胆碱的储存量,是乙酰胆碱和磷脂酰胆碱的前体,参与合成神经递质,影响认知功能和精神状态,参与形成细胞膜,是髓鞘形成、细胞代谢及髓鞘脂质崩溃降解的指标,反映了细胞膜的运转状态;Cr包括肌酸、磷酸肌酶,二者是脑细胞内的一对能量缓冲系统,在同一个体脑内含量相对稳定,因此常被作为参照值来衡量其他代谢物的含量;MI,主要存在于神经胶质细胞内,其水平的升高提示胶质增生。

3 VCIND认知损害特征

以往研究认为,VCIND患者主要表现执行功能、视空间、感知功能等方面的缺损^[19],而记忆力等其他认知功能相对保留^[20]。Gasparovic等^[21]报道,VCI患者NAA和Cr值与执行能力显著相关。海马NAA浓度水平与记忆损害呈负相关关系^[22],以往研究显示VaD患者海马结构的代谢发生明显变化,而在VCIND患者中并未发生明显变化^[33],其与VCIND患者记忆力损害较轻的临床症状相符合。但目前越来越多的报道显示,VCIND患者的认知损害包括几乎所有的主要认知域,其记忆障碍也非常明显^[23]。VCIND认知损害的特征尚需进一步研究。

目前,神经心理学量表是诊断VCIND的主要手段。国内外许多文献报道蒙特利尔认知评估量表

(Montreal Cognitive Assessment Scale, MoCA) 评估多种原因所致轻度认知障碍的敏感度较高,均优于简易智力状态检查量表(Mini-mental State Examination, MMSE)^[24]。有学者应用 ¹H-MRS 对 50 例 VCIND 患者和 40 名健康对照者进行检测发现,VCIND 患者双侧额叶 NAA/Cr 比值低于对照组,且与 MoCA 评分及抽象概括能力、视空间与执行能力、语言功能和注意与计算力等子项评分均呈正相关^[21],与 Zhu 等^[16] 研究结果相符。董艳红等^[25] 研究显示,左丘脑 Cho/Cr 与连线测验(trail making test, TMT) 评分呈正相关。综上,双侧额叶的 NAA/Cr 比值可作为反应患者认知功能下降程度的一个较为准确的指标,左侧丘脑的代谢异常可能与执行功能障碍相关。MRS 结果与 MoCA 结果具有较好的相关性,且 MRS 以客观的指标对患者脑内代谢情况进行评估,可以排除患者受教育程度、视听功能、语言功能障碍等因素对认知量表结果的影响^[26]。MRS 与认知量表的联合应用,有利于早期、客观、全面地诊断 VCIND。

4 VCIND 患者 MRS 的特征

丘脑是大脑最重要的感觉整合中心之一,丘脑神经元的损害对于认知、记忆功能具有重要意义^[27];海马是学习和记忆的重要神经中枢^[28];扣带回是边缘系统的重要组成部分,其中扣带回后部与认知功能密切相关;有研究表明额叶皮质下回路、皮质与重要神经核团之间纤维联系的破坏是认知功能改变的重要原因^[29];有研究显示,颞叶梗塞与认知变化也具有 consistency^[30]。因此,目前研究常以这些部位作为 ROI。

多项研究表明,VCIND 患者双侧额叶 NAA/Cr 与其包括执行功能在内的多项认知功能下降密切相关^[16, 21]。有学者认为,VCIND 患者早期累及的区域可能是颞叶及丘脑,逐渐累及额叶及顶叶。目前有研究发现脑梗死后认知障碍患者额叶、颞叶、丘脑、扣带回,特别是颞叶及丘脑脑容积明显减少,卒中后 VCIND 与卒中后认知功能正常组相比,左右两侧颞叶海马区 NAA/Cr 下降更为明显^[17],这进一步印证了 VCI 的发生可能与颞叶及丘脑受损相关。有学者对 VCIND 患者及健康对照各 18 人进行对比研究,VCIND 患者双侧背侧丘脑 NAA/Cr 比值明显下降,推测其丘脑出现了神经元活动水平的改变^[32],这与董艳红等^[25] 的研究结果一致。但有研究结论与之不同,VCIND 患者双侧丘脑灰质区

NAA/Cr 与健康组相比差异无统计学意义^[33]。VCIND 患者额叶、颞叶受损较为明确,而丘脑神经细胞数量及活性是否下降仍需进一步研究。

目前,国内外关于 Cho 在 VCIND 患者脑组织中的变化研究结果不甚一致。Wang 等^[34] 研究认为,任何原因导致的痴呆都有可能引起中枢神经系统 Cho 功能障碍。有研究发现 VCIND 患者额叶、扣带回、角回、丘脑广泛的 Cho 升高,VCIND 组优势侧额叶 Cho 值、后扣带回 Cho/Cr 值与对侧及健康组相比差异均有统计学意义,提示 Cho 代谢异常,导致与认知相关的胆碱能神经元纤维传导发生障碍,且 Cho 的升高可能早于 NAA 的降低^[33]。有学者提出,NAA/Cho 对 VCIND 可能较 NAA/Cr 及其他参数更为敏感^[20]。而 BELLA 等^[35] 则认为中枢胆碱能通路可能并不参与 VCIND 的过程,甚至在 VaD 中的改变也不能确定。有学者发现,VCIND 患者与健康组比较,左右两侧丘脑灰质区 Cho 并没有明显差异;杜远敏等研究表明,卒中后 VCIND 与卒中后认知功能正常组相比,左右两侧颞叶海马区 Cho/Cr 无差异^[17]。其研究结果表明,在 VCIND 时期,神经细胞细胞膜及髓鞘构成可能并未发生改变。

目前研究表明,VCIND 患者两侧枕叶白质区的 NAA/Cr 及 NAA/Cho 比值与正常对照组比较差异无统计学意义,VCIND 患者扣带回后部的 NAA、MI、Cho 浓度及 NAA/Cr、Cho/Cr、MI/Cr、NAA/MI 与健康对照组比较差异均无统计学意义^[21],该部位代谢物无明显的改变,这可能与采样部位、参数设置等因素有关^[20],提示该部位在 VCIND 的病理进程中可能不起重要作用。

5 MRS 在 VCIND 鉴别诊断中的应用

遗忘型轻度认知障碍(amnesic mild cognitive impairment, aMCI) 是介于正常老化与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD) 的中间阶段,其与 VCIND 的病理机制不同,二者最终发展成为不同类型的痴呆。早期准确的对二者进行鉴别,能有效地指导治疗和改善预后。aMCI 患者记忆力损害最为突出,但也常伴有执行力、语言、注意力等其他认知功能的下降,称为多域遗忘型轻度认知障碍(multi domain amnesic mild cognitive impairment, M-aMCI),临床上仅依靠临床症状及神经心理量表评分进行诊断,常与 VCIND 难以区分。研究发现, M-aMCI 患者海马与扣带回 MI/Cr 比值异常升高,而 VCIND 患者额叶白质区有同样的改变; M-aMCI 早期出现

左侧扣带后回的 Glu/Cr 比值明显降低^[36], 双侧后扣带回和枕叶白质 NAA/MI 明显下降, 而 VCIND 无此种改变; VCIND 患者额叶白质及枕叶白质中的 NAA/Cho 明显升高, 而 M-aMCI 无此种改变^[32]。这提示 ¹H-MRS 在 M-aMCI 与 VCIND 的鉴别中可起到重要的作用^[37]。然而, 由于 MRS 易受感兴趣区周围血管及脑脊液的干扰, 在对 VCIND 的诊断及鉴别诊断中不起决定性作用。

6 小结

综上所述, 随着技术的发展, MRS 已经成为了 VCI 重要的辅助检查, 在临床工作中, 可以用于检测 ROI 的代谢情况, 以提高 VCIND 的临床诊断的准确率, 并为进一步的治疗提供帮助。但 VCIND 的研究尚存在诸多问题, 各个研究结果的差异较大。存在差异的原因可能是: VCIND 的诊断标准尚不统一, 选用的神经心理量表不同, 导致研究纳入的人群存在差别; MRS 的结果易受感兴趣区周围血管及脑脊液的干扰; 不同解剖部位的病灶导致不同的认知损害特征。对于 VCIND 的认知损害特征及 MRS 影像学表现特征尚需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Iadecola C, Duering M, Hachinski V, et al. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(25): 3326-3344.
- [2] 贺梦非, 尹昌浩, 曹文慧, 等. 血管性认知障碍及其功能影像学的研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(7): 697-700.
- [3] 孙宇, 韩瓔, 戴建平. 血管性认知障碍诊断标准的演变与解读[J]. 中华卒中杂志, 2017, 12(1): 13-17.
- [4] 谭诚, 彭文宏, 邓彦. 皮质下小血管病性认知障碍非痴呆型患者认知恶化的危险因素和预测因子[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(5): 352-355.
- [5] Chen YK, Xiao WM, Li W, et al. Microbleeds in fronto-subcortical circuits are predictive of dementia conversion in patients with vascular cognitive impairment but no dementia [J]. Neural Regen Res, 2018, 13(11): 1913-1918.
- [6] 陈红霞, 郭姗姗, 武一平, 等. 非痴呆型血管性认知障碍的研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(12): 1148-1153.
- [7] Guo Z, Liu X, Hou H, et al. (1)H-MRS asymmetry changes in the anterior and posterior cingulate gyrus in patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease [J]. Compr Psychiatry, 2016, 69(6): 179-185.
- [8] 孙咏婕, 李月春, 李锐铭. 血管性认知功能障碍早期发现及干预的研究进展[J]. 中国当代医药, 2014, 21(4): 192-193.
- [9] Angela MSM. Mild Cognitive Impairment [J]. Clin Geriatr Med, 2017, 5(2): 325-337.
- [10] Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C, et al. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia [J]. Neurology, 2001, 57(4): 714-716.
- [11] Li T, Wu H, Soto-Aguliar F, et al. Efficacy of electrical acupuncture on vascular cognitive impairment with no dementia: study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2018, 19(1): 52.
- [12] 赵维纳, 于洋, 孙丽. 血管性认知障碍的结构影像学研究进展[J]. 中国全科医学, 2016, 19(29): 3629-3633.
- [13] Liu C, Li C, Yang J, et al. Characterizing brain iron deposition in subcortical ischemic vascular dementia using susceptibility-weighted imaging: An in vivo MR study [J]. Behav Brain Res, 2015, 288: 33-38.
- [14] Mormina E, Petracca M, Bommarito G, et al. Cerebellum and neurodegenerative diseases: Beyond conventional magnetic resonance imaging [J]. World J Radiol, 2017, 9(10): 371-388.
- [15] 董艳红, 吕佩源. 神经影像学技术在血管性认知功能障碍中的应用[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(3): 264-268.
- [16] Zhu X, Cao L, Hu X, et al. Brain metabolism assessed via proton magnetic resonance spectroscopy in patients with amnesic or vascular mild cognitive impairment [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2015, 130: 80-85.
- [17] 杜远敏, 杜柏林, 梁奕, 等. ¹H-MRS 波谱成像与血管性非痴呆认知障碍的关系[J]. 武汉大学学报(医学版), 2014, 35(6): 885-888.
- [18] Cheng LL, Newell K, Mallory AE, et al. Quantification of neurons in Alzheimer and control brains with ex vivo high resolution magic angle spinning proton magnetic resonance spectroscopy and stereology [J]. Magn Reson Imaging, 2002, 20(7): 527-533.
- [19] 王前友, 王文静, 刘亮, 等. 无痴呆血管性认知障碍患者磁共振改变与神经心理评分[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(24): 5-7.
- [20] 潘志明, 郭绣琴, 黄清善. 非痴呆型血管性认知功能损害患者的多体素 MRS 研究[J]. 临床放射学杂志, 2014, 33(12): 1836-1840.
- [21] 郭舜源, 陈波, 耿昱, 等. 非痴呆型脑小血管病性认知障碍患者多模式磁共振研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(1): 13-16.
- [22] Gasparovic C, Prestopnik J, Thompson J, et al. ¹H-MR spectroscopy metabolite levels correlate with executive function in vascular cognitive impairment [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 2013, 84(7): 715-721.

- [23] Chen S, Cai Q, Shen Y, et al. Hydrogen Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Multidomain Amnestic Mild Cognitive Impairment and Vascular Cognitive Impairment Without Dementia [J]. Am J Alzheimer's Dis Other Dement, 2016, 31(5): 422-429.
- [24] Harrison SL, Tang EYH, Keage HAD, et al. A Systematic Review of the Definitions of Vascular Cognitive Impairment, No Dementia in Cohort Studies [J]. Dement Geriatr Cognit Disord, 2016, 42(1-2): 69-79.
- [25] 董艳红,贾彩云,陈慧芳,等. 磁共振波谱与扩散张量成像联合评价皮质下血管性认知功能障碍左丘脑损害[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2014, 40(3): 143-148.
- [26] 王旭霞,巩尊科,陈伟,等. 脑卒中认知障碍患者 MRS 与简易精神状态量表的相关性研究[J]. 中国现代医药杂志, 2014, 16(5): 40-43.
- [27] O'Sullivan M, Morris RG, Markus HS. Brief cognitive assessment for patients with cerebral small vessel disease [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 2005, 76(8): 1140-1145.
- [28] Ho TC, Sacchet MD, Connolly CG, et al. Inflexible Functional Connectivity of the Dorsal Anterior Cingulate Cortex in Adolescent Major Depressive Disorder [J]. Neuropsychopharmacology, 2017, 42(12): 2434-2445.
- [29] Hamoda HM, Makhoulouf AT, Fitzsimmons J, et al. Abnormalities in thalamo-cortical connections in patients with first-episode schizophrenia: a two-tensor tractography study [J]. Brain Imaging Behav, 2019, 13(2): 472-481.
- [30] Yan T, Yu J, Zhang Y, et al. Analysis on correlation of white matter lesion and lacunar infarction with vascular cognitive impairment [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(8): 14119.
- [31] Liu YY, Yang ZX, Shen ZW, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy Study of Amnestic Mild Cognitive Impairment and Vascular Cognitive Impairment With No Dementia [J]. Am J Alzheimer's Dis Other Dement, 2014, 29(5): 474-481.
- [32] 谭子虎,兰汉超,杨琼,等. 非痴呆型血管性认知功能障碍的磁共振波谱分析特点[J]. 临床神经病学杂志, 2013, 26(5): 325-328.
- [33] Juan WANG H Z X T. Cholinergic deficiency involved in vascular-dementia: possible mechanism and strategy of treatment [J]. 中国药理学报: 英文版, 2009, 30(7): 879-888.
- [34] Bella R, Cantone M, Lanza G, et al. Cholinergic circuitry functioning in patients with vascular cognitive impairment--no dementia [J]. Brain Stimul, 2016, 9(2): 225-233.
- [35] 陈双庆,蔡庆,沈玉英,等. 多域遗忘型轻度认知障碍与血管性非痴呆认知障碍的 1H-MRS 分析[J]. 临床放射学杂志, 2015, 34(9): 1389-1394.
- [36] Chen SQ, Cai Q, Shen YY, et al. Hydrogen Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Multidomain Amnestic Mild Cognitive Impairment and Vascular Cognitive Impairment Without Dementia [J]. Am J Alzheimer's Dis Other Dement, 2016, 31(5): 422-429.