

文章编号:1003-2754(2022)01-0052-07

doi:10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2022.0012

多模态影像学在不同阶段阿尔茨海默病中应用研究

曹慧^{1,2,3}, 李月春³

摘要: 目的 评估多模态影像学技术在不同阶段阿尔茨海默病患者中的应用价值。方法 募集 2016 年 12 月 1 日至 2018 年 11 月 30 日就诊于包头市中心医院神经内科受试者共 56 例, 根据入组标准及排除标准, 纳入轻度认知功能障碍期者(MCI 组)18 例、痴呆阶段阿尔茨海默病者(AD 组)18 例以及与上述病例相匹配健康志愿者(正常组)20 例。所有受试者均进行简易智力量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、及神经心理量表评估, 之后行头部磁共振成像及弥散张量成像, 其中有 5 例患者进一步行 PET/CT 检查, 进而分析不同阶段阿尔茨海默病在多模态影像学中的差异, 从而为诊断及分期提供客观依据。结果 (1) AD 组、MCI 组和正常组三组间各项分数异性矩阵相比较: AD 组连接明显稀疏于 MCI 组和正常组; MCI 组和正常组的连接无显著性差异, 总体上相似; (2) AD 组、MCI 组及正常组三组间回归年龄与性别等协变量后, 进行图论指标计算, 其中三组间全局属性指标结果无统计学意义($P > 0.05$); (3) MCI 组与 AD 组相比较, 介数中心性、度中心性和节点效率三个指标存在显著差异($P < 0.05$); (4) 正常组与 AD 组相比较, 介数中心性、集聚系数、度中心性、节点效率和最短路径长度五个指标存在显著差异($P < 0.05$); (5) 正常组与 MCI 组相比较, 介数中心性、集聚系数和度中心性三个指标存在显著差异($P < 0.05$); (6) 在 PET/CT 中 AD 患者与 MCI 患者相比, 随着认知障碍程度的增加, 脑内出现弥漫性、对称性葡萄糖代谢减低, 主要集中在默认模式网络、额叶、颞叶及顶叶等与认知相关脑区。 (7) 在阿尔茨海默病的不同阶段, PET/CT 及 DTI 中均可能在与认知相关的默认模式网络、额叶、颞叶及顶叶中出现节点属性及葡萄糖代谢变化。结论 (1) 在不同阶段阿尔茨海默病患者中, 弥散张量成像节点属性存在差异; PET/CT 中随着不同认知域受到波及, 直观反映出脑内葡萄糖代谢变化, 以期协助疾病早期诊断及分期; (2) 多模态影像学在阿尔茨海默病的进程中可提供结构及功能变化的影像学依据。

关键词: 阿尔茨海默病; 多模态影像学; 弥散张量成像; 正电子发射计算机断层成像

中图分类号:R749.1¹⁺⁶ 文献标识码:A

Application of the multimode imaging in different stages of Alzheimer's disease CAO Hui, LI Yuechun. (Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the application value of multimodal imaging technology in patients with Alzheimer's disease at different stages. **Methods** A total of 56 subjects from December 1, 2016 to November 30, 2018 in the Department of Neurology of Baotou central hospital were recruited. According to the inclusion criteria and exclusion criteria, 18 patients with mild cognitive impairment (MCI group), 18 patients with Alzheimer's disease (AD group) and 20 healthy volunteers (normal group) were enrolled. All subjects were assessed by MMSE, MOCA and neuropsychological scale, and then brain magnetic resonance imaging (MRI) and diffusion tensor imaging (DTI) were performed. Five patients were further examined by PET / CT, and the differences in multimodal imaging in different stages of Alzheimer's disease were analyzed, so as to provide an objective basis for diagnosis and staging. **Results** (1) The results showed that the connectivity of AD group was significantly less than that of MCI group and normal group; there was no significant difference between MCI group and normal group, and there was no significant difference in the connection between MCI group and normal group; (2) MCI group and normal group, after regression of covariates such as age and gender among ad group the graph theory index was calculated, and the results of global attribute index among the three groups were not statistically significant; (3) There were significant differences between MCI group and ad group ($P < 0.05$); (4) There were significant differences between normal group and ad group ($P < 0.05$); (5) between normal group and MCI group, there were significant differences in five indexes ($P < 0.05$) (6) Compared with MCI patients, AD patients showed diffuse and symmetrical glucose metabolism decrease with the increase of cognitive impairment, mainly concentrated in the cognitive related brain areas such as the silent pattern network, frontal lobe, temporal lobe and parietal lobe. (7) In different stages of Alzheimer's disease, PET / CT and DTI may have node attributes and glucose metabolism changes in the default mode network, frontal lobe, temporal lobe and parietal lobe. **Conclusion** (1) In different stages of Alzheimer's disease patients, diffusion tensor imaging node attributes are different; PET / CT with different cognitive domain affected, directly reflect the brain glucose metabolism changes, in order to assist the early diagnosis and staging of the disease; (2) Multimodal imaging in the process of Alzheimer's disease can provide imaging basis for structural and functional changes.

Key words: Alzheimer's disease; Multimodal imaging; Diffusion tensor imaging; Positron emission computed tomography

收稿日期:2021-09-30; 修订日期:2021-12-15

作者单位:(1. 内蒙古科技大学包头医学院, 内蒙古 包头 014010; 2. 北京大学第三医院延庆医院, 北京 102100; 3. 包头市中心医院, 内蒙古 包头 014010)

通讯作者:李月春, E-mail:821622159@qq.com

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 是目前老年期痴呆的主要原因, 疾病早期仅表现为轻度的记忆力减退, 易被忽视; 随着病程进展, 逐渐至痴呆阶段, 日常生活能力下降至生活不能自理, 出现失语、失用、失认等, 晚期伴发精神行为异常, 影响社交、工作以及日常生活能力。由于目前没有特效治愈疾病药物, 因此迫切需要在早期发现及诊断疾病, 提早进行干预, 来达到延缓疾病发展的目的。

弥散张量成像是一种采用非侵入性手段就可观察及追踪脑白质纤维束变化的影像学方法。白质纤维束病变在 AD 发病过程中具有重要意义, 而使用弥散张量成像观察白质纤维束的损伤, 可作为 AD 早期纤维束断开的标志。DTI 技术以及后处理纤维束成像和网络分析方法的发展, 使我们能够在大脑内构建脑网络, 观察其功能连接。迄今为止, 功能连接功能、神经解剖学和神经病理学研究证实 AD 中存在网络连接损伤, 支持白质变性在疾病中的作用, 以及部分症状是由于远端皮质区域连接受损所致^[1~6]。本文采用图论分析方法, 来观察认知正常、轻度认知功能障碍期患者 (aMCI) 及痴呆阶段阿尔茨海默病患者中, 白质纤维束变化与认知程度的关系。影像学技术的再次飞跃是正电子发射计算机断层显像技术 (PET/CT) 的应用, 其可采用 18 氟标记的 PET/CT, 更可直观的观察到脑内葡萄糖代谢变化, 为阿尔茨海默病的诊断及分期提供客观的检查依据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

募集 2016 年 12 月 1 日至 2018 年 11 月 30 日就诊包头市中心医院神经内科门诊及病房患者, 以 Petersen 等和 2011 年美国国立老化研究院 (NIA) 和阿尔茨海默病协会 (AA) 提出的诊断标准^[7] 为入组标准, 共纳入 56 例: 其中符合轻度认知功能障碍期患者 18 例, 痴呆阶段阿尔茨海默病患者 18 例, 正常对照组 20 例。并询问受试者的一般资料, 包括: 年龄、性别、文化程度等, 既往史 (包括高血压和糖尿病等)。记录生化实验室结果 (包括同型半胱氨酸、血脂等结果)。病例组与对照组均为右利手, 具有良好的视听功能和语言功能或经矫正后可完成神经心理学检查及配合同影像学检查。

1.2 研究方法及后处理方法

1.2.1 弥散张量成像 由 VERIO 3.0T 磁共振 (德国西门子) 扫描, 4 通道相控阵头正交线圈。嘱受检者静息闭目平卧, 固定头部, 使用橡皮耳塞降低噪音。行头部磁共振, 包括轴位 T₁WI 及 FLAIR,

排除病变后, 选用平面回波脉冲 (Echo Planar Imaging, EPI) 序列行头部轴位弥散张量 (DTI) 扫描。参数: 头部磁共振序列: 轴位 T₁WI: 重复时间 (Repetition time, TR): 1900 ms; 回波时间 (Echo time, TE): 2.22 ms; 层厚 1.0 mm, 层间距 0.5 mm, 视野 (Field of View, FOV) 256 mm × 256 mm; FLAIR 序列参数: TR: 8000 ms, TE: 94 ms, 层厚: 5.0 mm, 层间距: 1.5 mm, FOV: 240 mm × 240 mm。 (2) DTI 序列: TR: 11000 ms, TE: 98 ms, 层厚: 2.0 mm, 层间距: 0 ms, FOV: 256 mm × 256 mm。

所有影像数据均由北京师范大学信号与信息处理专业人员进行处理。DTI 数据的预处理流程: 包括对原始数据涡流和运动伪影校正, 弥散张量使用部分各向异性 (FA) 的计算。首先, 通过应用弥散加权图像与弥散敏感系数为 0 图像的仿射对准来校正 DTI 数据集中的涡流失真和运动伪影^[8]。因此, 基于变换矩阵重新定向弥散敏感系数矩阵。在此过程之后, 通过求解 Stejskal 和 Tanner 方程来计算弥散张量, 并且将重构的张量矩阵对角化以获得 3 个特征值 ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) 及其对应的特征向量, 并计算每个白质纤维束的 FA 值^[9], 将图像匹配到标准模板上, 采用自动解剖标记图谱将整个大脑划分为 90 个区域 (每个半球 45 个), 是由 Gong 等提出的程序^[10], 是在每个个体的大脑中定义节点, 使用这种程序, 我们为白质网络获得了 90 个节点, 使用 DTI-studio 软件 (H. Jiang, S. Mori, Johns Hopkins University) 使用“纤维跟踪”进行纤维分配^[11]。结合脑模板分区进行连接矩阵构建, 构建纤维各项异性、纤维长度、纤维数目不同属性的连接矩阵, 具体方法参考图 1。然后进行图论分析, 通过测量全局属性和节点属性, 其中全局属性包括: 全脑网络效率、全脑局部效率和小世界属性; 节点属性包括: 节点介数中心属性、节点聚集系数、节点度中心性、节点网络效率、节点局部效率和节点最短路径长度, 具体使用方法及解释参考既往文献^[8,9,12,13]。使用 FSL 中的 FMRIB 扩散工具箱 (FDT) (fsl. fmrib. ox. ac. uk/fsl/fslwiki/FDT) 进行 DTI 数据的预处理^[14]。

1.2.2 PET/CT 使用 SIEMENS Biograph mCT 64s PET/CT 仪, 即所用的仪器为 54 环、锗酸铋晶体的探测器; 同时配有 64 层螺旋 CT, 并将 18F-FDG 作为检查时的跟踪试剂, 放射化学纯度大于 95.0%; 患者在空腹 4~6 h 后对其进行检查, 在对其实施检查前进行血糖测定得到血糖范围在 8.4 mmol/L 以内, 封闭患者视听安静休息 30 min 后, 根据患者的体质量为其静脉注射 0.1~0.15 mCi/kg 体重的

18F-FDG, 在静脉注射药物 40 min ~ 1 h 后对其进行 PET/CT 显像。将 CT 旋转速度设为 0.8 s/r, 床速则设为 20.5 mm/s, 接上 120 kV 的电压和 80 mA 的电流, 每次扫描时间大概在 15 s 左右。随后自患者颅底至颅顶部行 PET 发射扫描, 在扫描期间保持患者初始体位不变, 通过 3D 采集模式, 将矩阵设置为 128 × 128, 对每一个床位进行 15 min 的采集。并且每个床位其断层面皆为 21 层, 而两个相邻的床位之间又包含 1 个层面叠代。采用高清 HD-PET 法 (TrueX + TOF) 进行图像的重组, 通过 Syngo MI 工作站对图像进行融合, 并收集横断面、矢状面以及冠状面 PET 图像和 CT 图像, 并获取两者融合后的图像。处理使用 Scenium PET-FDG 软件, 应用 Scenium 软件对所得脑 PET 图像进行归化并勾画脑区, 获得各脑区标准化摄取值 (Standardized Uptake Values, SUV) 的平均值。对比不同认知程度损害患者各脑区葡萄糖代谢水平的差异。

1.3 统计方法

应用 SPSS17.0 统计学软件进行统计分析。计量资料 (年龄、教育程度、甘油三脂、总胆固醇、同型半胱氨酸、MMSE 和 MoCA 等资料) 均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两样本均数比较采用 *t* 检验, 三组间样本比较采用方差分析; $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果与结论

2.1 AD 组、MCI 组、正常组构建 DTI 模板 图 2 分别为 AD 组、MCI 组、正常组三组的 FA (各向异性连接矩阵), AD 组连接明显稀疏于 MCI 组和正常组, 且对应自动解剖标记图谱模板中海马、海马旁回 (35-40) 等记忆标志性脑区的连接模块化明显稀疏于其他两组; MCI 组和正常组的连接无显著性差异, 总体上相似。分别计算了 AD 组、MCI 组和正常对照组三组受者的小世界属性指标, 全脑网络效率以及全脑局部效率等指标, 在回归了年龄与性别等协变量后进行了双本 *t* 检验, 在全局属性结果中, AD 组与正常对照组, AD 组与 MCI 组, MCI 组与正常对照组, 这三组数据的小世界属性指标在 $P < 0.05$ 时, 均没有显著差异; 其中 *t* 值在以上三个指标中均为负值。全局属性结果中, AD 与正常对照组, AD 组与 MCI 组, MCI 组与正常对照组, 这三组数据的全局效率和全局局部效率指标在 $P < 0.05$ 时, 均没有显著差异; 其中, *t* 值在以上三个指标中均为正值。

2.2 AD 组和 MCI 组, AD 组与正常组, MCI 组和正常对照组三组间脑网络连接比较 分别计算 AD 组、MCI 组和正常组三组受者的节点属性指

标; 在回归了年龄与性别等协变量后, 进行了双样本 *t* 检验, 并在此基础上进行了 FDR 多重比较分析 (90 个脑区数值的置换检验)。节点属性分区模板选用自动解剖图谱标准脑模板 (90 个脑区); 以下脑网络连接图中, 节点的大小由显著性 *T* 值来表示, 标明标签并且为红色的节点表示在当前 *P* 值 ($P < 0.05$, $P < 0.001$, $P < 0.0001$) 情境下, 两组比较中具有显著性差异的脑区。其中各脑区中英文对照参考: <https://www.cnblogs.com/minks/p/5480818.html>。

2.2.1 AD 组与 MCI 组的节点属性比较 MCI 组与 AD 组相比较, 节点属性的介数中心性、度中心性和节点效率三个指标存在显著差异。分别表现为介数中心性属性在右侧的嗅皮质 (Olfactory cortex, OLF. R) 和颞上回 (Temporal pole: superior temporal gyrus, TPOsup. R); 度中心性属性在左侧枕上回 (Superior occipital gyrus, SOG. R) 和距状裂周围皮质 (Calcarine fissure and surrounding cortex, CAL. L) 以及右侧的三角部额下回 (Inferior frontal gyrus, triangular part, IFGtriang. R) 和颞上回 (TPOsup. R); 节点局部效率在右侧三角部额下回 (IFGtriang. R) 中均有统计学差异 ($P < 0.05$), 其余节点指标不存在显著差异。

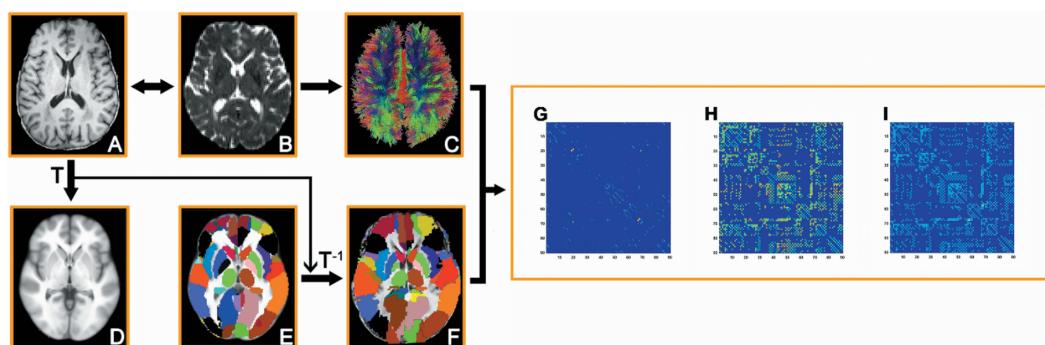
2.2.2 正常组与 AD 组节点属性比较 正常组与 AD 组相比较, 节点属性的介数中心性、集聚系数、度中心性、节点效率和最短路径长度五个指标存在显著差异。分别表现在介数中心性属性的左侧三角部额下回 (IFGtriang. L)、距状裂周围皮质 (CAL. L) 和内侧额上回 (Superior frontal gyrus, medial, SFG-med. L) 以及右侧补充运动区 (Supplementary motor area, SMA. R) 和颞上回 (Superior temporal gyrus, STG, R); 集聚系数属性的左侧缘上回 (Supramarginal gyrus, SMG. L) 和三角部额下回 (IFGtriang. L) 以及右侧三角部额下回 (IFGtriang. R) 和回直肌 (Gyrus rectus, REC. R); 度中心性的左侧三角部额下回 (IFGtriang. L) 和距状裂周围皮质 (CAL. L) 以及右侧的杏仁核 (Amygdala, AMYG. R) 和三角部额下回 (IFGtriang. L); 节点效率属性的左侧距状裂周围皮质 (CAL. L) 和右侧三角部额下回 (IFGtriang. R); 最短路径长度属性的左侧距状裂周围皮质 (CAL. L) 均有统计学意义 ($P < 0.05$), 其余节点指标不存在显著差异。

2.2.3 正常对照组与 MCI 组节点属性比较 正常组与 MCI 组相比较, 节点属性的介数中心性、集聚系数和度中心性三个指标存在显著差异。表现为介数中心性属性的左侧顶下缘角回 (Inferior pari-

etal, but supramarginal and angular gyrus, IPL. L) 以及右侧楔前叶 (Precuneus, PCUN. R)、楔叶 (Cuneus, CUN. R)、颞上回 (Superior temporal gyrus, STG. R) 和颞中回 (Middle temporal gyrus, MTG. R); 聚集系数属性的左侧背外侧额上回 (Superior frontal gyrus, dorsolateral, SFGdor. L)、中央前回 (Precentral gyrus, PreCG. L)、顶上回 (Superior parietal gyrus, SPG. L)、额中回 (Middle frontal gyrus, MFG. L)、缘上回 (Supramarginal gyrus, SMG. L)、后扣带回 (Posterior cingulate gyrus, PCG. L)、中央沟盖 (Rolandic oper-

culum, ROL. L) 和眶部额上回 (Superior frontal gyrus, orbital part, ORBsup. L) 以及右侧顶上回 (SPG. R)、楔前叶 (PCUN. R)、楔叶 (CUN. R)、舌回 (Lingual gyrus, LING. R) 和眶内额上回 (Superior frontal gyrus, medial orbital, ORBsupmed. R); 度中心性属性在右侧缘上回 (SMG. R) 和颞中回 (Middle temporal gyrus, MTG. R) 均有统计学意义 ($P < 0.05$), 其余节点指标不存在显著差异。

2.3 MCI 组及 AD 组 PET/CT 检查的临床资料及影像学结果 见表 1, 表 2。



注: A: T_1 图像与 DTI 图像的校正配准 (T_1) ; B: T_1 图像与 DTI 图像的校正配准 (DTI) ; C: 纤维追踪; D: T_1 图像配准到标准模板; E: 脑膜版的 ROI 分区; F: 结合脑模板分区进行连接矩阵构建; G: G, H, I 分别为不同属性连接矩阵 (纤维各向异性, 纤维长度, 纤维数目)

图 1 白质网络分析流程

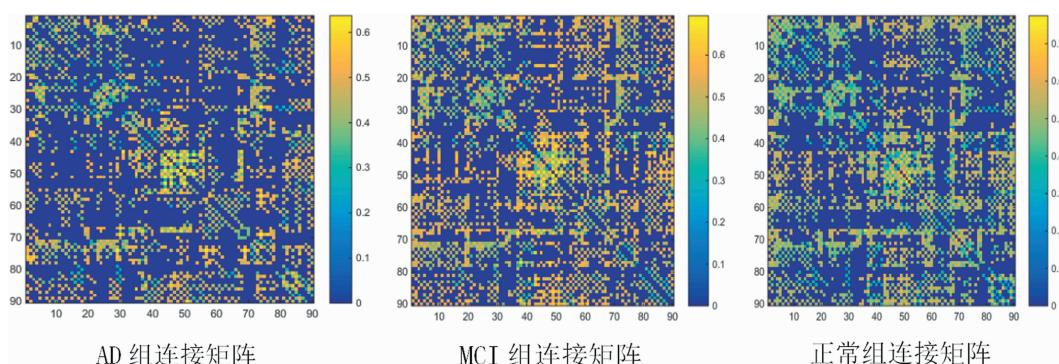
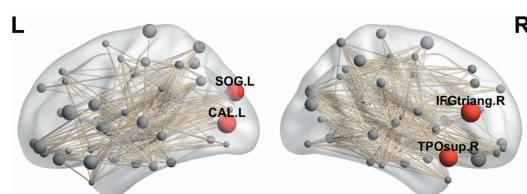
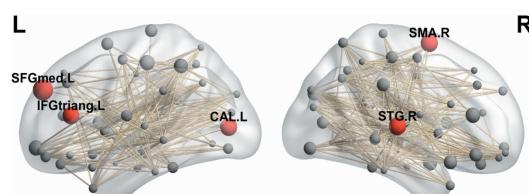


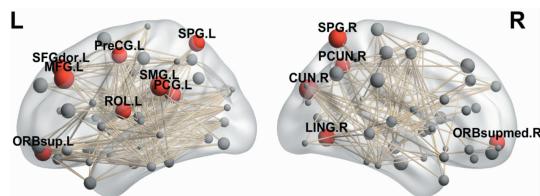
图 2 AD 组、MCI 组、正常对照组的 FA 矩阵图



注: $P < 0.05$
图 3 MCI 组与 AD 组相比节点局部效率属性图



注: $P < 0.05$
图 4 正常组与 AD 组相比节点介数中心性属性图



注:P < 0.05

图5 正常对照组与MCI组相比节点集聚系数属性图

表1 行PET/CT检查的轻度认知功能障碍及阿尔茨海默病患者临床资料及认知功能情况

序列	1	2	3	4	5
性别	男	女	女	女	女
年龄	65	54	62	55	56
危险因素	糖尿病	无	高血压	无	无
教育年限	5	7	1	10	5
MMSE	29	25	21	9	8
MoCA	22	16	14	4	3
CDR	0.5	1	1	2	2
执行功能	2	2	2	1	1
即刻记忆	18	15	13	6	3
延迟记忆	7	1	3	0	0
再认回忆	10	4	6	0	0

表2 行PET/CT检查的轻度认知功能障碍及阿尔茨海默病患者经Scenium处理后的标准化摄取值的平均值

序列	1	2	3	4	5
右侧额叶	3.8	0.4	1.8	-4.2	-4
左侧额叶	3.4	0.5	1.1	-4.4	-4.8
右侧颞叶	3.4	0.5	-1.3	-3.8	-7.8
左侧颞叶	3.3	1.3	-2	-5	-6.9
右侧顶叶	1.7	0.4	-1.6	-7.1	-10.3
左侧顶叶	1.8	0.8	-1.8	-6.9	-10
右侧颞中回	-1.6	-1.4	-5.7	-4.3	-7.9
左侧颞中回	0	-1.1	-8.5	-4.9	-7.9
右侧海马	2.1	-2.3	-6.6	-3.3	-3.4
左侧海马	2	-3.2	-9.4	-5.5	-5.5
右侧海马旁回	2.4	-1.6	-4.7	-4.5	-4.4
左侧海马旁回	3.2	-2	-7.6	-4.2	-5.1
右侧角回	0.2	-1.4	-2	-6.8	-11.4
左侧角回	1.3	0.4	-1.8	-7.2	-8.8
右侧杏仁核	1.6	-2.8	-4.1	-2.5	-3.2
左侧杏仁核	2.1	-2.5	-4.6	-1.8	-2.4

本研究共5例受试者进一步行PET/CT检查,其中男1例,女4例。均有临床症状,存在不同程度的认知功能障碍,符合轻度认知功能障碍期者1例,符合痴呆阶段阿尔茨海默病患者4例,其中CDR得

1分者2例,CDR得2分者2例。受教育平均年限为(5.6 ± 2.93)y。1例患者合并糖尿病,1例患者合并高血压病(见表1)。相较与轻度认知功能障碍组,阿尔茨海默病组各项认知得分明显减低;随着CDR得分的增高,波及更多认知域,对应相认知域的神经心理量表得分逐渐锐减,这种表现与患者认知功能损伤程度密切相关。PET/CT提示所有患者均存在不同脑区葡萄糖代谢减低,随着认知障碍的进一步加重,出现葡萄糖代谢减低的脑区有所增加。其中1例轻度认知功能障碍者仅表现为右侧颞中回葡萄糖代谢略低于正常;4例阿尔茨海默病患者中,2例CDR为1分患者表现为双侧颞中回、双侧海马旁回、双侧杏仁核存在葡萄糖代谢减低,2例CDR为2分患者因认知功能损害较严重,表现为双侧额颞顶叶均呈现弥漫性、对称性葡萄糖代谢减低,而以双侧角回、海马旁回、海马、颞中回、杏仁核为著。随着认知障碍程度的增加,不同脑区的标准化摄取值的平均值逐渐减低,提示相应脑区的葡萄糖代谢率随之减低(见表2)。

3 讨论

本研究通过对AD组、MCI组和正常组分别基于DTI技术重新构建脑网络,利用图论分析方法进行对比分析,从局部及全局来评估网络拓扑结构的差异,发现随着痴呆程度的增加,越来越多脑区白质网络出现差异。功能连接的破坏机制可能是由于皮质淀粉样蛋白沉积、神经功能障碍、血管损伤以及脱髓鞘损害,以致白质网络结构的拓扑结构改变相关^[15~17]。而在AD早期,弥散张量成像即可检测到白质纤维束变化^[18];AD组各项异性矩阵连接明显稀疏于MCI和正常组,且对应自动解剖标记图谱模板中海马、海马旁回等记忆标志性脑区的连接模块化明显稀疏于其他两组;有学者提出AD患者的拓扑效率低于健康对照组,AD组与正常对照组相比,AD组的脑网络显节示点效率属性降低,记忆和执行功能衰退与节点局部效率、节点最短路径长度及全脑网络效率降低相关,这些图论指标的降低与认知功能障碍程度相关^[19,20]。不同脑白质网络属性的变化与行为表现显著相关,AD患者发现主要位于前额叶的节点网络效率减低。AD组与正常组间局部节点效率差异主要集中在默认模式网络结构及额颞顶叶中,其中双侧海马、扣带回中部、扣带回后部、颞上回及颞中回,这些区域被认为是AD的特征性区域^[21]。海马旁回的皮质区域容易受到阿尔茨海默

病病理变化的影响,其内嗅皮质和周围分支是受损最严重的皮质区域和疾病发病的焦点^[22]。这些区域的局部节点效率降低可能反映了情景记忆功能分离的局部损害,这可能与以海马体为中心的记忆网络内的最短路径长度的变化有关^[23~25]。但本研究中以上学者所提供的特征区域内,AD 组仅在海马、海马旁回等脑区的各项异性矩阵连接存在变化,而其他特征性区域无明显变化;在 AD 组与正常对照组间进行节点属性比较,也仅在颞上回发现节点属性存在变化,而其他特征区域未发现明显差异,考虑与受试者样本量较少相关,不能更好的反映总体变化趋势。MCI 及 AD 作为一种功能连接破坏疾病,较低的全脑网络效率和节点局部效率与节点最短路径长度的损害广泛有关,表现为在 AD 早期的白质纤维束的退行性病变,随着疾病的进展,脑网络演变过程^[26]。本研究在 AD 组、MCI 组和正常组间分别进行比较,在全局属性结果中,小世界属性指标没有显著差异,这个发现与之前学者对 MCI 患者脑网络的图论分析结果一致^[9,27,28]。

无论是在临床诊断还是在科研中,在出现明显的 AD 相关的神经生物标志物改变或痴呆症状之前,早期诊断认知障碍及预测演变的标志至关重要。在预测方面,使用 FDG-PET 作为预测神经损伤的进展的工具是基于它与认知功能恶化程度的较强关联,与神经生物标志物相比,后者在出现症状时已经升高,在症状明显加重时含量可能无明显指示性意义。另外,无症状受试者的淀粉样变性生物标志物在八到十年前已经有所提高^[29]。而本研究所纳入 5 例患者中,随着认知障碍严重程度的增加,以双侧颞回、海马、海马旁回及双侧杏仁核的葡萄糖代谢减低,进展为双侧额颞顶叶弥漫性、对称性葡萄糖代谢减低,提示认知功能严重程度的增加;损伤多个认知域后,相对应脑区可出现葡萄糖代谢减低。在大样本研究中,在已知与 AD 病理学相关区域,如双侧楔叶/梭状回/楔前叶,后扣带回,甚至顶叶和颞叶均出现代谢减低,认知障碍明显突出的阿尔茨海默病患者不仅与认知功能正常患者相比,即使与认知损伤程度轻微的轻度认知功能障碍者相比,均会出现以上区域的葡萄糖摄取明显减少^[30]。在临床过程中,是否可观察不同脑区的葡萄糖代谢变化,来达到预知疾病转归的目的,也有学者做了相应的研究。在轻度认知功能障碍转变成阿尔茨海默病患者与认知功能正常者相比,大多数相关联皮质中发现显著的

葡萄糖代谢变化;而由轻度认知功能障碍转变成阿尔茨海默病患者与无转变的轻度认知功能障碍患者相比,差异集中在较少的一组区域^[31];轻度认知功能障碍者较认知正常的受试者之间无明显差异。剪切掉由轻度认知功能障碍期转变为痴呆阶段阿尔茨海默病患者与无转变的轻度认知功能障碍期者相重叠区域,剩余区域为最强有力的转换预测区域,包括:顶叶、后扣带回、颞叶、楔叶、梭状回及楔前叶。其他区域代谢值的差异,不足以区分轻度认知功能障碍期是否会进一步转化为痴呆阶段阿尔茨海默病,包括内侧颞叶(海马旁回、杏仁核、海马及岛叶)^[30]。这种变化在辅助临床诊断中起重要作用,因为其他疾病也会出现轻度认知功能障碍,包括抑郁症和血管性认知障碍^[32],可能会影响这些非特异区域的代谢^[30]。如果在早期,FDG-PET 检查发现在这些特定区域葡萄糖代谢减低,提早进行干预治疗,是否能完全延缓疾病进展,有待进一步研究证实。当然不能说生物标志物在诊断疾病中不重要^[33],倘若我们在临床发现患者出现认知功能障碍之前,在生物标志物及 FDG-PET 检查中,发现淀粉样变性生物标志物的含量及不同脑区的葡萄糖代谢值,不仅能对我们确诊疾病有所帮助,更有助于预测疾病的转归,从而进行早期治疗及判断疾病预后。

阿尔茨海默病可导致多个认知域受损,早期易被忽视,症状不突出时即使有经验的医生也可能漏诊,临幊上缺乏特异性的确诊依据。本研究对所有受教育程度不同患者均采用统一量表,但由于患者工作、生活环境的不同,认知储备量不同,评价认知域的特异度与敏感度可能会下降;由于时间关系,未募集更多受试者,所得结果不够全面;受本地区经济水平所限,完善相关辅助检查需要资金较高,患者家庭不能承受疾病检查所需费用,完善 FDG-PET 受试者较少,不能观察到疾病的演变趋势;以上问题均需逐步解决。

[参考文献]

- [1] Prescott JW, Guidon A, Doraiswamy PM, et al. The Alzheimer Structural Connectome: Changes in Cortical Network Topology with Increased Amyloid Plaque Burden [J]. Radiology, 2014, 273(1):175-184.
- [2] Nir TM, Jahanshad N, Arthur W, et al. Connectivity network measures predict volumetric atrophy in mild cognitive impairment [J]. Neurobiol Aging, 2015, 36(S1):S113-S120.
- [3] Nir T, Jahanshad N, Jack CR, et al. Small world network measures predict white matter degeneration in patients with mild cognitive impairment [J]. Proc IEEE Int Symp Bi-

- omed Imaging, 2012; 1405-1408. doi: 10.1109/ISBI.2012.6235831.
- [4] Mallio CA, Schmidt R, Reus D, et al. Epicentral disruption of structural connectivity in Alzheimer's disease [J]. CNS Neurosci Ther, 2015, 21(10):837-845.
- [5] Fischer FU, Wolf D, Scheurich A, et al. Altered whole-brain white matter networks in preclinical Alzheimer's disease [J]. NeuroImage Clin, 2015, 8(6):660-666.
- [6] Daianu M, Dennis EL, Jahanshad N, et al. Alzheimer's disease disrupts rich club organization in brain connectivity networks [J]. Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging, 2013:266-269. doi:10.1109/ISBI.2013.6556463.
- [7] 中国痴呆与认知障碍指南写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一):痴呆及其分类诊断标准 [J]. 中华医学杂志, 2018 98 (13):6.
- [8] 蔡大煊,姚旭峰,黄钢. 基于弥散张量白质网络的阿尔茨海默病研究 [J]. 中国医学物理学杂志, 2019, 36(1):6.
- [9] Shu N, Liang Y, He L, et al. Disrupted topological organization in white matter structural networks in amnestic mild cognitive impairment: relationship to subtype [J]. Radiology, 2012, 265 (2): 518-527.
- [10] Gong G, He Y, Concha L, et al. Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using in vivo diffusion tensor imaging tractography [J]. Cereb Cortex, 2009, 19(3):524-536.
- [11] Mori S, Crain BJ, Chacko VP, et al. Three dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging [J]. Ann Neurol, 1999, 45(2):265-269.
- [12] Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations [J]. Neuroimage, 2010, 52(3):1059-1069.
- [13] Bai F, Shu N, Yuan Y, et al. Topologically convergent and divergent structural connectivity patterns between patients with remitted geriatric depression and amnestic mild cognitive impairment [J]. J Neurosci, 2012, 32(12):4307-4318.
- [14] Chen YJ, Chen KW, Zhang JY, et al. Disrupted Functional and Structural Networks in Cognitively Normal Elderly Subjects with the APOE 4 Allele [J]. Neuropsychopharmacology, 2015, 40(5):1181-1191.
- [15] Jacquemont T, Fabrizio DVF, Bertrand A, et al. Amyloidosis and neurodegeneration result in distinct structural connectivity patterns in mild cognitive impairment [J]. Neurobiol Aging, 2017, 55(7):177-189.
- [16] Prescott JW, Guidon A, Doraiswamy PM, et al. The Alzheimer structural connectome: changes in cortical network topology with increased amyloid plaque burden [J]. Radiology, 2014, 273(1):175-184.
- [17] Kim HJ, Im K, Kwon H, et al. Clinical effect of white matter network disruption related to amyloid and small vessel disease [J]. Neurology, 2015, 85(1):63-70.
- [18] Rose SE, Janke AL, Chalk JB. Gray and white matter changes in Alzheimer's disease: a diffusion tensor imaging study [J]. J Magn Reson Imaging, 2008, 27(1):20-26.
- [19] Lo CY, Wang PN, Chou KH, et al. Diffusion tensor tractography reveals abnormal topological organization in structural cortical networks in Alzheimer's disease [J]. J Neurosci, 2010, 30 (50): 16876-16885.
- [20] Reijmer YD, Leemans A, Caeyenberghs K, et al. Disruption of cerebral networks and cognitive impairment in Alzheimer disease [J]. Neurology, 2013, 80(15):1370-1377.
- [21] Teipel S, Drzezga A, Grothe MJ, et al. Multimodal imaging in Alzheimer's disease: validity and usefulness for early detection [J]. Lancet Neurol, 2015, 14(10):1037-1053.
- [22] Hoesen GWV, Augustinack JC, Dierking J, et al. The parahippocampal gyrus in Alzheimer's disease Clinical and preclinical neuroanatomical correlates [J]. Annals NY Acad Sci, 2000, 911 (6):254-274.
- [23] Buckner RL, Hughes H. Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate [J]. Neuron, 2004, 44(1):195-208.
- [24] Rugg MD, Vilberg KL. Brain networks underlying episodic memory retrieval [J]. Curr Opin Neurobiol, 2013, 23(2):255-260.
- [25] Fortin NJ, Agster KL, Eichenbaum HB. Critical role of the hippocampus in memory for sequences of events [J]. Nat Neurosci, 2002, 5(5):458-462.
- [26] Daianu M, Jahanshad N, Talia MN, et al. Rich club analysis in the Alzheimer's disease connectome reveals a relatively undisturbed structural core network [J]. Hum Brain Mapp, 2015, 36(8):3087-3103.
- [27] Zhao T, Sheng C, Bi QH, et al. Age-related differences in the topological efficiency of the brain structural connectome in amnestic mild cognitive impairment [J]. Neurobiol Aging, 2017, 59(11):144-155.
- [28] Sun Y, Bi Q, Wang X, et al. Prediction of Conversion From Amnestic Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease Based on the Brain Structural Connectome [J]. Front Neurol, 2019, 9(1):1178.
- [29] Flier VD, Ossenkoppele R, Jansen WJ, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis [J]. JAMA, 2015, 313(19):1939-1949.
- [30] Pagani M, Nobili F, Morbelli S, et al. Early identification of MCI converting to AD: a FDG PET study [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(12):2042-2052.
- [31] Arbizu J, Festari C, Altomare D, et al. Clinical utility of FDG-PET for the clinical diagnosis in MCI [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(9):1497-1508.
- [32] Seo SW, Cho SS, Park A, et al. Subcortical vascular versus amnestic-mild cognitive impairment: comparison of cerebral glucose metabolism [J]. J Neuroimaging, 2009, 19(3):213-219.
- [33] Frisoni GB, Bocchetta M, Chetelat G, et al. Imaging markers for Alzheimer disease: which vs how [J]. Neurology, 2013, 81(5):487-500.