

· 中枢神经系统疾病磁共振成像研究 ·

氢质子磁共振波谱在阿尔茨海默病 临床研究中的进展

冯逢

【关键词】 磁共振成像； 阿尔茨海默病； 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2011.03.005

氢质子磁共振波谱(¹H-MRS)技术是利用在静磁场中位于不同分子结构中的氢质子所存在的共振频率差异即化学位移(chemical shift)特性,用以辨别和检测不同的化合物。这一影像学诊断技术应用于中枢神经系统的临床研究已有 10 余年,其研究结果显示,在体(in vivo)¹H-MRS 可以检测出具有生理或病理生理变化的多种代谢化合物,包括反映神经元结构及功能完整性的标志物 N-乙酰天冬氨酸(NAA)、主要兴奋性神经递质谷氨酸及其前体谷氨酰胺复合物(Glx)、能量代谢标志物肌酸(Cr)和磷酸肌酸、反映细胞膜完整性的胆碱(Cho)、神经胶质细胞增生标志物肌醇(mI)等^[1]。脑组织中这些物质代谢水平的变化,能够反映中枢神经系统一些疾病进展过程中所出现的病理生理改变,例如:NAA 水平降低,提示神经元损伤或缺失;胆碱水平升高,表明细胞膜的合成或分解代谢增加等。因此,这些代谢物可以作为有价值的生物学标志。

阿尔茨海默病(AD)是老年性痴呆最为常见的病因,目前关于阿尔茨海默病及容易转化为阿尔茨海默病的遗忘型轻度认知损害(aMCI)的研究是神经认知科学关注的焦点与热点问题^[2-3]。阿尔茨海默病的神经影像学表现,主要是 MRI 的形态学改变在疾病早期并不十分明显,至疾病晚期方可出现广泛性脑萎缩,以颞叶内侧及海马萎缩显著。而在体¹H-MRS 技术作为一种无创的功能性神经影像学检查方法,可以显示脑内神经生化代谢改变,有助于发现常规形态学成像所不能显示的病理变化,对阿尔茨海默病的早期诊断及鉴别诊断、预测进展及转

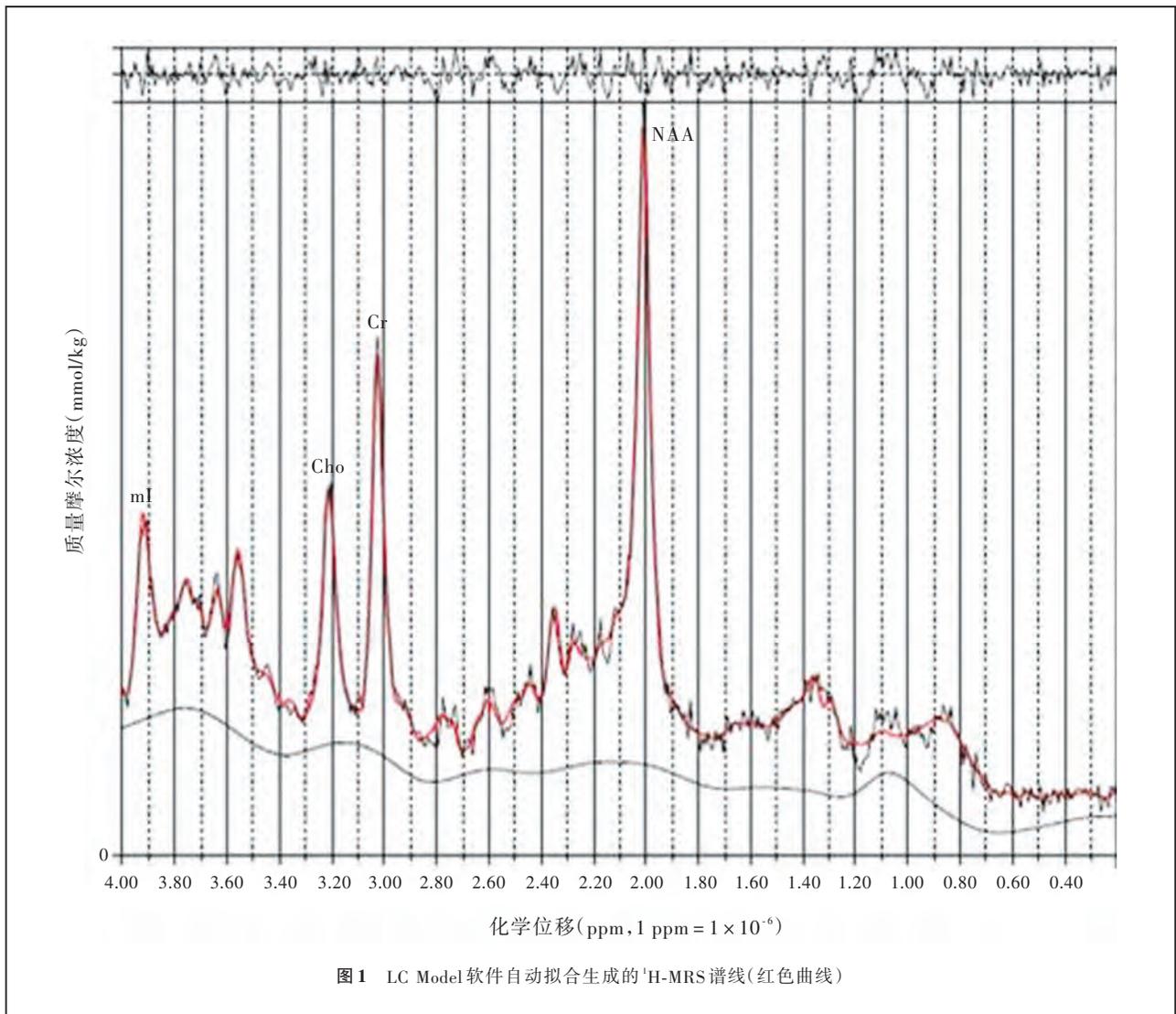
归、评价治疗效果等具有广阔的临床应用价值^[4]。笔者以“Alzheimer's disease”和“proton MR spectroscopy”作为关键词,于美国国家医学图书馆 PubMed 数据库中共检索到 1983 年至今发表的所有相关文献达 181 篇之多,主要针对近 5 年的相关研究加以总结概述,并对此项技术在阿尔茨海默病及其相关研究方面的未来发展方向进行讨论。

一、与阿尔茨海默病临床研究相关的¹H-MRS 技术

在阿尔茨海默病的¹H-MRS 临床研究中,所采用的 MRI 技术均为高场强设备,其中以 1.5T MRI 扫描设备居多^[5-11],亦有部分研究应用 3.0T 以上扫描设备^[12-15]。¹H-MRS 技术具有明显的场强依赖性,场强越高所检出的化合物之间的频率差异越大,谱线分辨力越佳。关于¹H-MRS 的应用原理、采集技术、数据的常规后处理步骤及谱线的生成过程不在此赘述。大多数研究均采用点分辨波谱(PRESS)序列,主要参数包括重复时间(TR, 1500~2500 ms)、回波时间(TE, 30~35 ms);采集次数的选择变化较大,为 64~256 次^[5-14],多选用采集次数>128 次,单体素采集,体素大小以标准的 2 cm×2 cm×2 cm 为主^[5,7-9,12],同时亦有少数研究选择较小体素^[10-11,13]。所关注的解剖部位主要集中于海马^[5,7,9,11,12-15]、后扣带回^[8-10,12,14]、前扣带回^[6]等基于其他阿尔茨海默病方法学研究所显示的异常部位。

对谱线的数据分析,大多数研究选择相对简单的患者组与对照组之间代谢物比值的差异性进行分析,其中以 NAA/Cr、mI/Cr、NAA/mI 和 Cho/Cr 比值的异常改变居多^[5-8,10,12-14];而较少有代谢物绝对定量分析的报道^[9,11,15]。目前,临床研究中常用的单体系素¹H-MRS 绝对定量分析软件为 LC Model(Linear

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院放射科,Email:ejr.fengfeng@vip.163.com



Combination of Model) 软件^[16], 可以进行活体代谢物绝对水平的测量分析: 将 MRI 系统所采集的单体素波谱原始数据导入 Linux 系统工作站上的 LC Model 软件, 通过运行分析软件进行谱线拟合的各项后处理步骤, 自动生成谱线, 并得出不同化合物的代谢水平及标准差(SD), 当某种物质的标准差低于 20% 时, 则此项测值即可用于代谢物的定量分析(图 1)。

二、与阿尔茨海默病相关¹H-MRS 临床研究的主要结果

在观察阿尔茨海默病患者脑内代谢物变化的¹H-MRS 临床研究中, 比较恒定的发现是顶叶(后扣带回)、海马、前扣带回等脑区 NAA 代谢水平下降, 肌醇水平升高, 主要表现为 NAA/Cr 比值降低, 而 mI/Cr 比值升高。无论是横断面研究^[6, 8-9, 11-14]还是纵向研究^[5, 10, 17-18]均显示相似的结果。阿尔茨海默病患

者区域性 NAA 代谢水平下降的程度, 与其相应的神经病理生理改变一致。神经病理学研究显示, 阿尔茨海默病患者边缘系统皮质和后扣带回受累较早, 且明显早于发病晚期受累的枕叶和初级感觉运动中枢等区域; 相应的¹H-MRS 研究也同样可见类似变化, 即轻至中度阿尔茨海默病患者后扣带回 NAA/Cr 比值明显降低, 晚期阿尔茨海默病患者方出现枕叶皮质 NAA 代谢水平降低^[19]。而且这种物质代谢的异常改变与患者认知损害相关, 例如, 前扣带回 NAA 代谢水平降低、肌醇水平升高与阿尔茨海默病患者的行为和心理改变相关^[6]; 左侧颞叶 NAA 代谢水平降低与语言、记忆功能障碍有关^[11, 20]; 而视觉重建功能障碍则与左侧颞顶叶皮质¹H-MRS 代谢物改变有关^[21]。另外一些研究则认为, 阿尔茨海默病患者 NAA/Cr 比值下降幅度与 mI/Cr 比值升高幅度无相关关系, 可能只是反映不同的病理过程, 或许有

助于对疾病进展分期的判断,二者联合应用有可能提高阿尔茨海默病诊断的敏感性和特异性^[22]。关于胆碱代谢水平的改变,尚存争议。Kantarci 等^[7,19]认为,阿尔茨海默病患者后扣带回胆碱水平升高,是神经元损伤导致的细胞膜磷脂胆碱分解所引起的;Griffith 等^[12]的研究也显示,阿尔茨海默病患者后扣带回 Cho/Cr 比值显著高于正常对照者。然而,Watanabe 等^[9]的绝对定量分析研究发现,阿尔茨海默病患者双侧海马、侧脑室周围白质胆碱水平降低,与正常对照组之间的差异具有统计学意义,且遗忘型轻度认知损害患者呈现同样进展趋势。此与 Chantal 等^[21]早先报告的 Cho/H₂O 比值降低的结果基本相近,即阿尔茨海默病患者神经元胞膜上的合成与分解变化是减少的。这一争议及其胆碱代谢水平变化的潜在病理生理改变,尚有待进一步研究加以明确。

阿尔茨海默病的早期诊断比较困难,如何区分正常老年性改变与早期轻度阿尔茨海默病至关重要。临床观察发现,尚存在介于二者之间的轻度认知损害(MCI)人群,仅有记忆力减退而无其他认知功能减退,不影响日常生活活动能力^[17],是一种介于正常老年性改变与进展期阿尔茨海默病认知功能异常之间的状态。相关基础和临床研究结果显示,遗忘型轻度认知损害患者易进展为阿尔茨海默病,¹H-MRS 技术对鉴别轻度认知损害(主要是遗忘型轻度认知损害)和早期轻度阿尔茨海默病有所帮助,但是研究结果不尽一致。Modrego 等^[5]开展的纵向研究显示,在由轻度认知损害进展至阿尔茨海默病的过程中,枕叶皮质 NAA/Cr 比值具有较高的阳性预测价值,而海马和顶叶外侧皮质 NAA/Cr 比值无明显阳性预测价值。Kantarci 等^[19]的早期研究提示,后扣带回 mI/Cr 比值升高似是轻度认知损害和阿尔茨海默病患者较具特征性的改变,而 NAA/Cr 和 Cho/Cr 比值下降则多见于进展期阿尔茨海默病患者。因此,¹H-MRS 分析结果有助于对二者的鉴别诊断。近期研究亦支持其结果,例如:Siger 等^[23]认为,对轻度认知损害与阿尔茨海默病的鉴别,肌醇是比 NAA 更加敏感的标志。Foy 等^[11]采用绝对定量方法分析海马 NAA 和肌酸代谢水平的变化,其结果表明:正常对照组、轻度认知损害组及早期阿尔茨海默病组受试者,其海马 NAA 及肌酸代谢绝对水平平均值变化的组间差异具有统计学意义,阿尔茨海默病组最低,轻度认知损害组居中,有助于二者

与正常对照组之间的鉴别。国内最近的研究结果提示,正常对照组、遗忘型轻度认知损害组和阿尔茨海默病组之间,NAA/mI 比值的變化比 NAA/Cr 比值略为敏感^[24]。总之,对于轻度认知损害与阿尔茨海默病之间的鉴别诊断尚未达成共识性标准,有待进一步探讨。

三、¹H-MRS 对阿尔茨海默病临床疗效的观察

有部分临床研究还应用¹H-MRS 观察药物治疗对阿尔茨海默病患者的临床效果。一项旨在观察胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐(donepezil)治疗前后脑内化合物代谢变化的研究显示,多奈哌齐治疗 24 周后患者脑内 NAA 代谢明显升高,且高于安慰剂组^[25]。随后的研究还发现,NAA 代谢水平的升高与患者认知功能的改善明显相关^[26]。胆碱酯酶抑制剂利斯的明(rivastigmine)亦有类似疗效,接受为期 4 个月的利斯的明治疗后,阿尔茨海默病患者额叶皮质 NAA/Cr 比值明显升高^[27]。另一项为期 6 个月的美金刚(menantine)和多奈哌齐治疗轻至中度阿尔茨海默病患者的平行随机对照盲法临床试验,采用多种神经认知量表和¹H-MRS 技术对大脑若干解剖部位进行观察,其结论是:美金刚和多奈哌齐疗效相似;两组呈现症状加重者均多于症状减轻者,所有患者后扣带回 NAA/Cr 比值与神经认知量表[阿尔茨海默病评价量表-认知分量表(ADAS-Cog)]评分呈弱相关($r = -0.270, P = 0.020$)^[28]。因此,研究者认为,¹H-MRS 技术有助于观察阿尔茨海默病进展。最近 Bartha 等^[15]应用超高场强 4.0T MRI 系统对多奈哌齐治疗新发阿尔茨海默病的疗效进行观察,经绝对定量分析表明:与治疗前相比,多奈哌齐治疗 4 个月后阿尔茨海默病患者未表现出明显的认知功能改变,而右侧海马 NAA、胆碱代谢水平,以及 NAA/Cr、Cho/Cr 和 mI/Cr 比值均明显降低;对照组认知正常的老年人 1 年后 mI/Cr 比值有所升高。研究者认为,阿尔茨海默病患者 NAA 代谢水平降低与其神经元持续性功能减退有关,而胆碱代谢水平及 mI/Cr 比值下降则提示正性药物反应^[10]。总之,无论药物治疗效果如何,由上述这些¹H-MRS 临床试验证据来看,阿尔茨海默病患者脑组织神经递质代谢改变与其潜在的病理生理学机制相关。

四、阿尔茨海默病相关¹H-MRS 研究前景的展望

虽然常规¹H-MRS 技术可用于检测脑内多种代谢物的变化,以反映阿尔茨海默病相关部位神经元

损伤或缺失、神经胶质增生的病理改变,但尚不能提示神经元的修复潜能,无法回答神经元损伤后能否补充、是否具有功能代偿的潜能等问题。因此,常规 $^1\text{H-MRS}$ 技术虽然能够显示中枢神经系统神经递质的代谢变化,反映某些早于形态学改变的异常变化,但目前还仅仅是显示阿尔茨海默病患者脑损伤的状态,尚不能满足临床对阿尔茨海默病的进一步评价。

基础研究业已证实,成年人中枢神经系统至少存在两个具有生成新的神经元能力的区域,即室管膜下区(SVZ)和海马结构齿状回的颗粒细胞层下区(SGZ)^[29-30]。近期研究结果显示,新形成的神经元可以整合到特定的脑区,并在学习和记忆等方面发挥作用^[31]。动物实验证实,家族性阿尔茨海默病小鼠的神经生发能力明显受损,此种损伤早于淀粉样物质的沉积和记忆力的减退。如果有一种方法可以检测神经生发状态,则有可能提供早期诊断的生物学标志。新近发表于 *Science* 的 Manganas 等^[32] 的研究成果表明,于 3.0T MRI 设备上行 $^1\text{H-MRS}$ 检查,可显示活体人脑组织神经祖细胞(progenitor cell),其系列研究显示,1.28 ppm ($1 \text{ ppm} = 1 \times 10^{-6}$) 的代谢物峰为神经祖细胞标志物。由于神经祖细胞水平能够反映神经生发状态,因此如果能够恒定地检测出该种标志物,即可判断神经元修复代偿潜能,从而可为痴呆研究提供早期判断的有效标志。虽然,通过新型信号处理技术的 $^1\text{H-MRS}$ 可显示活体人脑组织中的神经祖细胞标志物^[32],但这种方法的重复性如何? 对不同程度阿尔茨海默病患者所表现出的谱线结果的解释是否能与其他基础研究结果相互印证? 能否应用于对阿尔茨海默病和轻度认知损害的早期诊断? 尚需开展较大样本的临床试验进行深入的分级研究。

总之, $^1\text{H-MRS}$ 技术在中枢神经系统疾病的应用已相对成熟,可通过对特定脑区、特定代谢物的定量检测,解释人类智力或精神疾病的潜在病理生理改变。但该项技术亦存在明显的局限性,在目前可应用的场强(3.0T)条件下,其对代谢物的频率分辨力尚不尽如人意,一些重要代谢物如 γ -氨基丁酸(GABA)等尚不能达到准确定量分析,对阿尔茨海默病的临床诊断标准尚未达成共识,不能很好地解释患者所表现出的临床症状与体征,有待大样本前瞻性临床研究以进一步认识阿尔茨海默病的神经生化改变本质。

参 考 文 献

- [1] Narayana PA, Johnston D, Flamig DP. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy studies of human brain. *Magn Reson Imaging*, 1991, 9:303-308.
- [2] 缪飞, 吴志远. 阿尔茨海默病及血管性认知损害的神经影像学研究进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:307-310.
- [3] 程怀东, 汪凯. 遗忘型轻度认知损害的早期诊断途径: 从分子、影像到行为神经病学. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10: 155-159.
- [4] Loos C, Achten E, Santens P. Proton magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease: a review. *Acta Neurol Belg*, 2010, 110:291-298.
- [5] 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: 667-675.
- [6] Shinno H, Inagaki T, Miyaoka T, et al. A decrease in N-acetylaspartate and an increase in myoinositol in the anterior cingulate gyrus are associated with behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*, 2007, 260(1/2): 132-138.
- [7] Kantarci K, Petersen RC, Przybelski SA, et al. Hippocampal volumes, proton magnetic resonance spectroscopy metabolites, and cerebrovascular disease in mild cognitive impairment subtypes. *Arch Neurol*, 2008, 65:1621-1628.
- [8] 丁蓓, 凌华威, 李霞, 等. 阿尔茨海默病患者扣带回后部的扩散张量成像与 MR 波谱的相关性研究. *中华放射学杂志*, 2009, 43:495-499.
- [9] Watanabe T, Shiino A, Akiguchi I. Absolute quantification in proton magnetic resonance spectroscopy is useful to differentiate amnesic mild cognitive impairment from Alzheimer's disease and healthy aging. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2010, 30:71-77.
- [10] Schott JM, Frost C, MacManus DG, et al. Short echo time proton magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer's disease: a longitudinal multiple time point study. *Brain*, 2010, 133: 3315-3322.
- [11] Foy CM, Daly EM, Glover A, et al. Hippocampal proton MR spectroscopy in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain Topogr*, 2011. [Epub ahead of print]
- [12] Griffith HR, den Hollander JA, Okonkwo OC, et al. Brain metabolism differs in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Alzheimers Dement*, 2008, 4:421-427.
- [13] 李思瑶, 何慧瑾, 冯晓源. 阿尔茨海默病的高场氢质子磁共振波谱研究. *中国医学计算机成像杂志*, 2010, 16:455-459.
- [14] 于蕾, 周卫东, 王志群, 等. 轻度认知障碍和阿尔茨海默病的边缘系统氢质子磁共振波谱特点. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2010, 17:417-420.
- [15] Bartha R, Smith M, Rupsingh R, et al. High field (1)H MRS of the hippocampus after donepezil treatment in Alzheimer disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32: 786-793.
- [16] Provencher SW. Automatic quantitation of localized in vivo 1H spectra with LCModel. *NMR Biomed*, 2001, 14:260-264.
- [17] Rami L, Gómez-Anson B, Sanchez-Valle R, et al. Longitudinal study of amnesic patients at high risk for Alzheimer's disease: clinical, neuropsychological and magnetic resonance spectroscopy features. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2007, 24: 402-410.
- [18] Kantarci K, Weigand SD, Petersen RC, et al. Longitudinal 1H MRS changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2007, 28:1330-1339.

- [19] Kantarci K, Jack CR Jr, Xu YC, et al. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a 1H MRS study. *Neurology*, 2000, 55:210-217.
- [20] Rami L, Gómez - Ansón B, Bosch B, et al. Cortical brain metabolism as measured by proton spectroscopy is related to memory performance in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2007, 24:274-279.
- [21] Chantal S, Braun CM, Bouchard RW, et al. Similar 1H magnetic resonance spectroscopic metabolic pattern in the medial temporal lobes of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Brain Res*, 2004, 1003(1/2): 26-35.
- [22] Zhu X, Schuff N, Kornak J, et al. Effects of Alzheimer disease on fronto-parietal brain N-acetylaspartate and myo-inositol using magnetic resonance spectroscopic imaging. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2006, 20:77-85.
- [23] Siger M, Schuff N, Zhu X, et al. Regional myo - inositol concentration in mild cognitive impairment using 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2009, 23:57-62.
- [24] 张立苹, 蒋根娣, 苗迎春, 等. 轻度认知功能损害患者¹H-MRS 的研究. *中国临床医学影像杂志*, 2011, 22:1-5.
- [25] Krishnan KR, Charles HC, Doraiswamy PM, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 2003, 160:2003-2011.
- [26] Jessen F, Traeber F, Freymann K, et al. Treatment monitoring and response prediction with proton MR spectroscopy in AD. *Neurology*, 2006, 67:528-530.
- [27] Modrego PJ, Pina MA, Fayed N, et al. Changes in metabolite ratios after treatment with rivastigmine in Alzheimer's disease: a nonrandomised controlled trial with magnetic resonance spectroscopy. *CNS Drugs*, 2006, 20:867-877.
- [28] Modrego PJ, Fayed N, Errea JM, et al. Memantine versus donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized trial with magnetic resonance spectroscopy. *Eur J Neurol*, 2010, 17:405-412.
- [29] van Praag H, Schinder AF, Christie BR, et al. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature*, 2002, 415:1030-1034.
- [30] Lie DC, Song H, Colamarino SA, et al. Neurogenesis in the adult brain: new strategies for central nervous system diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2004, 44:399-421.
- [31] Chen Q, Nakajima A, Choi SH, et al. Adult neurogenesis is functionally associated with AD - like neurodegeneration. *Neurobiol Dis*, 2008, 29:316-326.
- [32] Manganas LN, Zhang X, Li Y, et al. Magnetic resonance spectroscopy identifies neural progenitor cells in the live human brain. *Science*, 2007, 318:980-985.

(收稿日期:2011-05-25)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

橄榄脑桥小脑萎缩 olivopontocerebellar atrophy(OPCA)
 高分辨力血氧水平依赖性静脉成像
 high-resolution blood oxygen-level dependent venography (HRBV)
 弓形虫 toxoplasma(TOX)
 寡克隆区带 oligoclonal bands(OCB)
 灌注成像 perfusion weighted imaging(PWI)
 CT灌注成像 CT perfusion imaging(CTPI)
 汉密尔顿焦虑量表 Hamilton Anxiety Rating Scale(HAMA)
 汉密尔顿抑郁量表
 Hamilton Depression Rating Scale(HAMD)
 环氧合酶-2 cyclooxygenase-2(COX-2)
 磺酰罗丹明 B sulforhodamine B(SRB)
 回波链长度 echo train length(ETL)
 回波平面成像 echo planar imaging(EPI)
 回波平面成像评价溶栓试验
 Echo Planar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET)
 回波容积成像 echo volume imaging(EVI)
 回波时间 echo time(TE)
 回归分割分析 recursive partitioning analysis(RPA)
 活性氧 reactive oxygen species(ROS)
 获得性免疫缺陷综合征
 acquired immunodeficiency syndrome(AIDS)

基于体素的分析 voxel-based analysis(VBA)
 基于体素的形态学分析 voxel-based morphometry(VBM)
 激励次数 number of excitation(NEX)
 激励回波 stimulated spectrum(STE)
 急性播散性脑脊髓炎
 acute disseminated encephalomyelitis(ADEM)
 急性出血性白质脑炎
 acute hemorrhagic leukoencephalitis(AHLE)
 继发进展型多发性硬化
 secondary progressive multiple sclerosis(SPMS)
 加利福尼亚词语学习测验
 California Verbal Learning Test(CVLT)
 加拿大蒙特利尔神经病学研究所
 Montreal Neurological Institute(MNI)
 5-(3-甲基三氮烯-1-基)咪唑-4-酰胺
 5- (3-methyltriazen-1-yl) imidazole-4-carboxamide(MTIC)
 甲泼尼龙 methylprednisolone(MP)
 交感皮肤反应 sympathetic skin response(SSR)
 胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)
 结核菌素纯蛋白衍生物
 purified protein derivative of tuberculin(PPD)
 近红外光谱 near infrared spectroscopy(NIRS)
 颈内动脉狭窄或闭塞
 internal carotid artery stenosis or occlusion(ICASO)