

阿尔茨海默病及血管性认知损害的神经影像学研究进展

缪飞 吴志远

【关键词】 阿尔茨海默病； 认知障碍； 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2010.03.007

认知功能障碍是年龄相关性神经变性疾病, 常见原因为阿尔茨海默病(AD)和血管性认知损害(VCI)两大类。阿尔茨海默病是以进行性认知功能障碍和记忆损害为特征的神经系统退行性疾病, 细胞外神经炎性斑[NPs, 又称老年斑(SPs)]、神经原纤维缠结(NFTs)和神经毡细丝的形成是其主要病理改变。血管性认知损害有多种类型, 例如多发梗死性痴呆、皮质下动脉粥样硬化性脑病、淀粉样脑血管病(CAA)、脑低灌注状态所致痴呆、单纯梗死性痴呆和出血性痴呆等, 其中以多发梗死性痴呆最为常见。随着医学影像学, 特别是 MRI 技术的进步, 神经影像学在阿尔茨海默病和血管性认知损害的诊断与鉴别诊断中起着越来越重要的作用, 笔者拟就近年来阿尔茨海默病和血管性认知损害的神经影像学研究进展进行概述。

一、基于体素的形态学分析

阿尔茨海默病患者大脑皮质灰质的改变以 β -淀粉样蛋白(A β)沉积和神经原纤维缠结为病理学特征, 伴发因神经元和突触缺失导致的脑萎缩。基于体素的形态学分析(VBM)是目前临床常用的一种以 MRI 技术为基础的脑结构分析方法。该方法将全脑作为一整体, 通过定量计算分析 MRI 图像中每一体素脑灰质或白质密度或体积的变化来评价相应解剖结构所存在的差异, 能够较为准确地评价脑灰质和白质的形态变化^[1]。正常老龄化、轻度认知损害(MCI)和老年性痴呆是老年期出现的不同程度的认知功能减退状态, 部分轻度认知损害可逐渐进展为阿尔茨海默病, 据认为, 轻度认知损害的病理

改变处于阿尔茨海默病的极早期阶段^[2]。由于阿尔茨海默病的病理改变首先出现于海马和内嗅区皮质(EC), 故认为二者的形态改变可以较早地提示阿尔茨海默病, 海马和内嗅区皮质体积缩小对预测轻度认知损害向阿尔茨海默病转化具有临床意义^[3]。Frisoni 等^[4]发现, 阿尔茨海默病患者脑萎缩最明显的区域是左侧、右侧海马, 以及杏仁核和海马头、体、尾部。研究显示, 阿尔茨海默病患者的脑萎缩程度较轻度认知损害患者明显, 其差异在于双侧海马 CA1 区和右侧海马 CA2、CA3 区^[5]。Bozzali 等^[6]利用基于体素的形态学分析方法评价轻度认知损害患者脑灰质缺失模式, 发现转化为阿尔茨海默病患者的灰质缺失更为广泛, 其异常模式与阿尔茨海默病患者类似, 而未转化者的灰质密度与正常人类似。对皮质厚度的测量研究表明, 轻度认知损害患者的大脑皮质厚度明显小于健康老年人, 病变区主要位于颞叶内侧和部分额顶叶皮质, 当进展至阿尔茨海默病后方才呈现大脑皮质普遍变薄, 以颞叶外侧尤为明显^[7]。血管性认知损害患者也以脑萎缩为主, 通过海马体积可判断认知功能正常与否, 皮质灰质体积也是区分认知功能障碍和痴呆的重要因素。因此, 海马形态和功能改变可能是血管性认知损害的一项重要致病因素^[8]。袁慧书等^[9]报告, 阿尔茨海默病组与血管性认知损害组患者胼胝体标准化面积及标准化厚度均显著小于正常对照组, 但阿尔茨海默病组与血管性认知损害组之间无显著差异。但也有研究显示, 阿尔茨海默病组患者的海马体积显著小于血管性认知损害组, 而脑白质疏松体积则显著大于血管性认知损害组^[10]。

二、血氧水平依赖功能磁共振成像

轻度认知损害和轻度阿尔茨海默病患者的功

作者单位: 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院放射科
通信作者: 缪飞 (Email: mf11066@rjh.com.cn)

能代偿系指在有足够功能神经元存在的情况下,脑激活区较对照组扩大并活性增强,而在神经元功能减退或数目减少至失代偿时,脑激活区显著减少并活性降低^[11]。有研究发现,记忆损害较轻的轻度认知损害患者与正常对照者相比,其海马激活增强,但是记忆损害较重的轻度认知损害患者海马激活降低^[12]。Fleisher等^[13]利用词语配对联想学习测验(PALT)的方法对阿尔茨海默病高危人群进行fMRI筛查,结果显示,高危人群表现为与阿尔茨海默病患者病理改变相关的多脑区激活,因此认为,阿尔茨海默病患者在发病前很长时间即已存在记忆系统功能增强。这一代偿假设虽然得到较多研究证据的支持,但至今尚未获得直接证据,有待进一步深入研究。

三、脑功能连接改变

阿尔茨海默病患者脑组织内广泛存在神经原纤维缠结斑块沉积,严重影响了颞叶内侧与新皮质之间的联系。超微结构观察显示,阿尔茨海默病患者与新皮质及海马齿状回相联系的多个脑区的突触密度呈现与疾病严重程度相关性减少。由此推测,脑功能减退应早于结构缺失,在阿尔茨海默病早期即有脑功能连接的减退。脑功能连接改变(静息态fMRI)可从脑功能整合角度来研究不同脑区之间的功能连接。Stam等^[14]的研究发现,阿尔茨海默病患者以脑功能连接的平均水平降低和低频振荡同步性水平消失为典型影像学特征。Greicius等^[15]和Wang等^[16]认为,区域性连接破坏可导致阿尔茨海默病患者在静息状态下扣带回后部激活降低,与PET所显示的结果相一致。因此,结合脑形态和功能改变可能会更好地解释临床表现^[2]。

四、扩散加权成像和扩散张量成像

扩散加权成像(DWI)是反映水分子微观运动的成像方法,阿尔茨海默病病理改变,如类淀粉样蛋白沉积、神经炎性退变和细胞骨架不稳定等均可影响水分子的扩散。动物实验、病理学和影像学研究均显示,阿尔茨海默病患者发生白质破坏、脱髓鞘、轴索缺失和反应性胶质增生等病理改变,对水分子各向异性扩散有一定影响,而且可能发生于疾病早期。近期有关扩散张量成像(DTI)应用于阿尔茨海默病的临床研究报道较多,DTI不仅可以反映各个方向上水分子扩散的情况,还可进行神经纤维束成像及定量研究,能够较准确地反映阿尔茨海默病早期的脑结构变化。在常规影像学表现中,正常

脑白质的部分各向异性(FA)值降低可能与细胞膜氧化损伤、水肿、离子或流体稳态性改变,以及细胞骨架功能异常相关的轴流减少等有关。Taoka等^[17]对轻度认知损害患者进行平均扩散系数(ADC)值测量试验,发现DTI可以敏感地检测到阿尔茨海默病发病前的脑结构细微改变。Ringman等^[18]认为,根据FA值和相对各向异性(RA)值的降低,DTI可以用于阿尔茨海默病的诊断,但是对轻度认知损害则无诊断价值。大多数神经影像学研究成果一致提示,阿尔茨海默病患者存在胼胝体异常改变,主要表现为胼胝体后部FA值降低,由于胼胝体压部连接颞顶叶皮质而膝部连接额叶皮质,此与颞顶叶连接受累程度重于额叶连接相符。根据FA值可以鉴别阿尔茨海默病与轻度认知损害的特点,结合海马体积测量可显著提高轻度认知损害或阿尔茨海默病患者与正常人群鉴别诊断的准确性^[19]。目前,大多数研究通常仅对患者进行横断面研究,未考虑阿尔茨海默病病理改变进展的动态变化,导致在不同的病理阶段得到不同的实验结果,使研究结论存在诸多争议^[2]。利用DTI直方图分析,发现血管性认知损害患者平均全脑FA直方图示峰位置左移,平均FA值降低,峰高增高;平均扩散率(MD)直方图示峰位置明显右移、平均MD值增高,峰高降低^[20]。提示血管性认知损害患者亦存在脑扩散异常。

五、磁共振波谱

磁共振波谱(MRS)是通过定量检测脑组织内特定化合物浓度而反映局部代谢状况和生化指标,常用质子磁共振波谱(¹H-MRS)进行检测。有研究表明,¹H-MRS有助于区分阿尔茨海默病和轻度认知损害,观察疾病的进展以及监测药物疗效^[21,22]。有研究者认为,海马和后扣带回肌醇(mI)/N-乙酰天冬氨酸(NAA)比值可以用于鉴别阿尔茨海默病与轻度认知损害,而且mI/NAA比值与认知功能减退密切相关^[23]。Wang等^[22]进行的病例对照研究显示,阿尔茨海默病组和血管性认知损害组患者部分后扣带回区域的NAA/肌酸(Cr)比值显著低于正常对照组,但阿尔茨海默病组与血管性认知损害组之间则无明显差异,而且,NAA/Cr比值与简易智能状态检查量表(MMSE)评分呈正相关,与阿尔茨海默病评价量表-认知分量表(ADAS-Cog)评分呈负相关。邓敏等^[24]经观察发现,血管性认知损害组患者的左侧大脑额中回皮质灰质区及皮质下白质区NAA/Cr比值低于对照组,胆碱(Cho)/Cr比值与对照组无显著

性差异;血管性认知损害组患者MMSE评分与NAA/Cr比值呈正相关,与Cho/Cr比值无明显相关性。提示,血管性认知损害患者左侧额中回皮质灰质区及皮质下白质区NAA/Cr比值的降低可以作为代谢改变的依据,为早期诊断与鉴别诊断血管性认知损害提供参考依据。

六、灌注成像

磁共振灌注成像(PWI)与SPECT、PET的检查结果具有可比性,但是PWI由于其检查时间较短、无需注射放射性核素,以及可以重复检查等优点则更为临床常用。近期新开发的动脉自旋标记(ASL)检查技术也已应用于临床,该项技术保留了对比剂增强PWI的优势,同时无需对比剂,实现了真正的无创性检查。Dai等^[25]采用动脉自旋标记技术对阿尔茨海默病、轻度认知损害和正常对照受试者的局部相对脑血流量进行检测,其结果显示,与正常对照组相比,阿尔茨海默病组和轻度认知损害组患者左侧顶叶、左外侧额叶、左侧颞叶上部和左侧前额叶皮质局部相对脑血流量测值显著降低;而阿尔茨海默病组患者右侧扣带回前部局部相对脑血流量测值增加。该作者认为,局部相对脑血流量测值的增加和降低可以反映患者从正常认知状态进展为阿尔茨海默病的动态病理过程,而且局部相对脑血流量测值增加尚可反映早期阿尔茨海默病患者细胞和血管的代偿过程。

虽然有关阿尔茨海默病和血管性认知损害的研究越来越深入,但迄今为止,其发病机制及病理改变与临床表现之间的关系仍存在争议,其早期诊断及治疗等难点问题仍未取得突破性进展,因此需要从各个方面对阿尔茨海默病和血管性认知损害进行更加深入的研究。对于无临床症状而后来进展为认知功能障碍的患者,往往需要两种或两种以上的神经影像学诊断技术,并结合神经心理学测验和实验室检查,进行综合分析方能得出较为准确的认知功能障碍分型^[26]。

参 考 文 献

- [1] Good CD, Seahill RI, Fox NC, et al. Automatic differentiation of anatomical patterns in the human brain: validation with studies of degenerative dementias. *Neuroimage*, 2002, 17:29-46.
- [2] 齐志刚, 李坤成. 阿尔茨海默病的神经影像学诊断进展. *国际医学放射学杂志*, 2008, 31:329-333.
- [3] Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, et al. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology*, 2007, 68:828-836.
- [4] Frisoni GB, Testa C, Zorzan A, et al. Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 73:657-664.
- [5] Apostolova LG, Dinov ID, Dutton RA, et al. 3D comparison of hippocampal atrophy in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, 2006, 129(Pt 11):2867-2873.
- [6] Bozzali M, Filippi M, Magnani G, et al. The contribution of voxel-based morphometry in staging patients with mild cognitive impairment. *Neurology*, 2006, 67:453-460.
- [7] Singh V, Chertkow H, Lerch JP, et al. Spatial patterns of cortical thinning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, 2006, 129(Pt 11):2885-2893.
- [8] 楼海燕, 张敏鸣. 血管性痴呆的磁共振检查. *国外医学脑血管疾病分册*, 2005, 13:206-209.
- [9] 袁慧书, 谢敬霞, 刘溢, 等. 阿尔茨海默病与血管性痴呆的胼胝体MR定量研究. *中华放射学杂志*, 2003, 37:243-246.
- [10] 宋晓灵, 陈俊抛. 阿尔茨海默病和血管性痴呆患者颞脑海马、白质疏松定量研究. *卒中与神经疾病*, 2006, 13:180-182.
- [11] Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2000, 343:450-456.
- [12] Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, et al. Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *J Neurosci*, 2006, 26:10222-10231.
- [13] Fleisher AS, Houston WS, Eyler LT, et al. Identification of Alzheimer disease risk by functional magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*, 2005, 62:1881-1888.
- [14] Stam CJ, Montez T, Jones BF, et al. Disturbed fluctuations of resting state EEG synchronization in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116:708-715.
- [15] Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al. Default - mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101:4637-4642.
- [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, 31:496-504.
- [17] Taoka T, Iwasaki S, Sakamoto M, et al. Diffusion anisotropy and diffusivity of white matter tracts within the temporal stem in Alzheimer disease: evaluation of the "tract of interest" by diffusion tensor tractography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27:1040-1045.
- [18] Ringman JM, O'Neill J, Geschwind D, et al. Diffusion tensor imaging in preclinical and presymptomatic carriers of familial Alzheimer's disease mutations. *Brain*, 2007, 130(Pt 7):1767-1776.
- [19] Stahl R, Dietrich O, Teipel SJ, et al. White matter damage in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: assessment with diffusion - tensor MR imaging and parallel imaging techniques. *Radiology*, 2007, 243:483-492.
- [20] 周滢, 陶静, 林富春, 等. 无痴呆的血管性认知损害全脑DTI直方图分析. *放射学实践*, 2008, 23:254-257.
- [21] Kantarci K. 1H magnetic resonance spectroscopy in dementia. *Br J Radiol*, 2007, 80:146-152.
- [22] Wang T, Xiao SF, Li X, et al. Hydrogen proton MR spectroscopy of posterior portion cingulate gyrus of patients with Alzheimer's disease: a case control study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2009, 89:37-40.
- [23] Wang Z, Zhao C, Yu L, et al. Regional metabolic changes in the hippocampus and posterior cingulate area detected with 3-Tesla magnetic resonance spectroscopy in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Acta Radiol*,

2009, 50:312-319.
 [24] 邓敏, 李文彬, 李梅, 等. 血管性痴呆左侧额叶的磁共振波谱研究. 中国临床医学影像杂志, 2008, 19:609-611.
 [25] Dai W, Lopez OL, Carmichael OT, et al. Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: patterns of altered cerebral

blood flow at MR imaging. Radiology, 2009, 250:856-866.
 [26] 张芳, 余永强. 磁共振新技术在阿尔茨海默病研究中的应用. 国际医学放射学杂志, 2010, 33:10-13.

(收稿日期:2010-05-07)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

疾病名称

阿尔茨海默病 Alzheimer's disease(AD)
 Binswanger 病 Binswanger disease(BD)
 Charcot-Marie-Tooth 病 Charcot-Marie-Tooth disease(CMT)
 常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病 cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy(CADASIL)
 痴呆行为和精神症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD)
 痴笑样癫痫 gelastic seizure(GS)
 脆性 X 综合征 fragile X syndrome(FXS)
 单纯疱疹病毒脑炎 herpes simplex encephalitis(HSE)
 单认知域非遗忘型轻度认知损害 non-amnesic mild cognitive impairment-single domain (naMCI-s)
 单认知域遗忘型轻度认知损害 amnesic mild cognitive impairment-single domain (aMCI-s)
 淀粉样脑血管病 cerebral amyloid angiopathy(CAA)
 短暂性脑缺血发作 transient ischemic attack(TIA)
 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
 多认知域非遗忘型轻度认知损害 non-amnesic mild cognitive impairment-multiple domain (naMCI-m)
 多认知域遗忘型轻度认知损害 amnesic mild cognitive impairment-multiple domain (aMCI-m)
 多系统萎缩 multiple system atrophy(MSA)
 额颞叶痴呆 frontotemporal dementia(FTD)
 额颞叶痴呆行为异常型 behavioral variant frontotemporal dementia(bvFTD)
 额颞叶退行性变 frontotemporal lobe degeneration(FTLD)
 非痴呆型血管性认知损害 vascular cognitive impairment no dementia(VCI-ND)
 非典型性畸胎样/横纹肌样肿瘤 atypical teratoid/rhabdoid tumor(AT/RT)
 非遗忘型轻度认知损害 non-amnesic mild cognitive impairment(naMCI)
 副肿瘤性脑脊髓炎 paraneoplastic encephalomyelitis(PEM)
 副肿瘤性小脑变性

paraneoplastic cerebellar degeneration(PCD)
 副肿瘤性周围神经病 paraneoplastic peripheral neuropathy(PPN)
 格林-巴利综合征 Guillain-Barre syndrome(GBS)
 获得性免疫缺陷综合征 acquired immunodeficiency syndrome(AIDS)
 混合性痴呆 mixed dementia(MD)
 肌萎缩侧索硬化 amyotrophic lateral sclerosis(ALS)
 进行性多灶性白质脑病 progressive multifocal leukoencephalopathy(PML)
 进行性非流利性失语 progressive non-fluent aphasia(PNFA)
 进行性核上性麻痹 progressive supranuclear palsy(PSP)
 克雅病 Creutzfeldt-Jacob disease(CJD)
 快速眼动睡眠期行为异常 rapid eye movement sleep behavior disorder(RBD)
 路易体痴呆 dementia with Lewy body(DLB)
 麻痹性痴呆 general paresis of insane(GPI)或 paralytic dementia(PD)
 脑白质病变 white matter lesion(WML)
 脑血管病 cerebral vascular disease(CVD)
 HIV 脑炎 HIV encephalities(HIVE)
 脑卒中后非痴呆 post-stroke non-dementia(PS-ND)
 内侧颞叶萎缩 medial temporal atrophy(MTA)
 年龄相关性脑白质改变 age-related white matter changes(ARWMC)
 牛海绵状脑病 bovine spongiform encephalopathy(BSE)
 帕金森病 Parkinson's disease(PD)
 帕金森病痴呆 Parkinson's disease with dementia(PDD)
 皮质基底节变性 corticobasal ganglionic degeneration(CBD)
 皮质基底节变性综合征 corticobasal ganglionic degeneration syndrome(CBS)
 皮质下缺血性血管病 subcortical ischemic vascular disease(SIVD)
 皮质下缺血性血管性痴呆 subcortical ischemic vascular dementia(SIVD)
 皮质下血管性痴呆 subcortical vascular dementia(SVD)
 皮质下血管性认知损害 subcortical vascular cognitive impairment(SVCI)
 轻度认知损害 mild cognitive impairment(MCI)