

## 轻度认知障碍的功能性神经影像学研究进展

李祖贵

**【摘要】** 轻度认知障碍 (MCI) 是正常老化过程与早期阿尔茨海默病 (AD) 之间的一种中间过渡状态, 具有进展为 AD 的高度危险性。功能性神经影像学手段 (如 PET、SPECT、fMRI 脑显像) 能对 MCI 脑代谢、血流灌注特点进行正确评价, 有助于 AD 的早期诊断、病程监测、疗效观察及临床治疗个体的选择。

**【关键词】** 认知障碍; 体层摄影术, 发射型计算机; 体层摄影术, 发射型计算机, 单光子; 磁共振成像, 功能性; 阿尔茨海默病

**【中图分类号】** R445.2, R817.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)02-0076-04

### The progress of functional neuroimaging in the study of mild cognitive impairment

LI Zu-gui

(PET-CT Center, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

**【Abstract】** Mild cognitive impairment (MCI) represents a transitional state between healthy aging and very mild Alzheimer's disease. MCI patients have a substantially higher rate of progression to Alzheimer's disease compared with cognitively normal elderly people. Functional neuroimaging modalities, including PET, SPECT and functional MRI show that MCI patients have special abnormalities in brain metabolism and perfusion, so they can offer great value in the predicting cognitive decline and early diagnosis of dementia.

**【Key words】** Cognition disorders; Tomography, emission-computed; Tomography, emission-computed, single-photon; Magnetic resonance imaging, functional; Alzheimer's disease

## 1 轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI)

### 1.1 MCI 的相关概念及诊断标准

MCI 是近年来老年神经精神学领域的新概念和研究热点。正常老人向痴呆的转化不是突然的, 二者之间存在一个由正常老化向痴呆转化的中间过渡状态即 MCI。痴呆、MCI 和正常老化是一个连续过程的不同认知状态, 处于 MCI 状态的个体存在与其年龄不相称的记忆功能障碍, 但一般认知功能和生活能力保持完好, 达不到痴呆的诊断标准<sup>[1]</sup>。

既往的文献中, 对于轻度认知障碍的描述术语, 不同研究者的定义各异, 如老年良性健忘症、年龄相关记忆障碍、年龄相关记忆下降、晚年健忘症以及 MCI 等, 这些术语之间的含义相互重叠, 诊断标准也相互交叉, 缺少公认的定义。MCI 是目前最为广泛接受的概念, 其诊断标准多采用 Peterson 等<sup>[1]</sup> 提出的标准包括: 记忆减退的主诉, 最好有知

情者证实; 日常生活能力保持正常; 一般认知功能正常; 与年龄不相符的记忆下降 (低于正常对照组 1.5 倍标准差); 没有痴呆。这套诊断标准以单纯记忆障碍为主, 所以, Peterson 等又建议将此型 MCI 称为遗忘型 MCI (amnesic MCI, aMCI)<sup>[2]</sup>。

### 1.2 MCI 的临床特点

MCI 是一种临床综合征而不是一个疾病个体, 不同 MCI 患者的转归也各不相同, 一些患者能转化为阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD), 一些患者则转归为其他类型的痴呆, 还有一些患者的病情却可以不出任何进展。MCI 的这种异质性可能是由于其病因不同、症状不同及研究方法不同造成的。每年有 10%~15% 的 MCI 能转化为 AD, 而普通老年人每年只有 1%~2% 转化为 AD, 所以, MCI 具有进展为 AD 的高度危险性<sup>[2]</sup>。有人认为 MCI 虽是 AD 的亚临床状态, 但也并非所有的 MCI 都会转化为 AD<sup>[3]</sup>。Peterson 等<sup>[2]</sup> 又将 MCI 分为 3 类: ① 以单纯记忆障碍为主而其他认知领域相对保持完整的 MCI (即 aMCI), 这种 MCI 大部分转归为 AD; ② 多个认知区域受损的 MCI, 但其严重程度达不到痴呆

标准,这种 MCI 可能进展为 AD,也可能进展为血管性痴呆或者正常老化的改变;③单个非记忆认知领域受累的 MCI,可能进展为其他神经系统的变性疾病,如额颞痴呆、路易体痴呆、血管性痴呆、原发性进行性失语、帕金森病和 AD 等。研究表明,60%左右的 MCI 在 2~3 年后的认知功能是稳定的,但是也有近 80%的患者在 6 年后能进展为 AD<sup>[2]</sup>。

AD 的特征性神经病理学改变是老年斑、神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)和神经元丢失,但是,这些病理改变在 30%~50%的 75 岁以上非痴呆老年人的新皮质层也可以出现,而且 NFT 随着年龄的增加而增多。近期研究表明,正常老化的海马-海马旁结构区域的神经元丢失发生在下托,而海马的其他部位很少累及,内嗅区皮质不受影响,而 AD 严重的神经元丢失出现在海马 CA1 区、内嗅区皮质的第 II、IV 层<sup>[3]</sup>。根据 NFT 在 AD 进展过程中的不同分布部位将 AD 分为 6 期(即 Braak 分期),第 I、II 期病变局限于过渡内嗅层区和内嗅区及海马 CA 区,表现为 NFT 形成和神经元缺失,而新皮质不受累,此期的认知障碍也只局限于情节记忆受损;第 III、IV 期表现为内嗅区及海马病变加重,而新皮质改变不明显,患者开始出现言语能力、视空间技能、注意和执行功能受损;第 V、VI 期海马的各个结构都出现了大量 NFT,新生皮质广泛受累,从而导致初级记忆受累。在一项关于 MCI 和 AD 的病理相关性研究中发现, MCI 组中约 2/3 处于 Braak 分期的 III、IV 期,剩余的分别处于 I、II 和 V、VI 期;而痴呆组中约一半处于 V、VI 期,剩余的大多处于 III、IV 期;正常对照组中约有一半处于 III、IV 期,剩余的大多集中在 I、II 期<sup>[4]</sup>。这些研究也进一步证实了以上的 MCI 向 AD 的演变过程。

## 2 MCI 的功能性神经影像学诊断

### 2.1 功能性 MRI

#### 2.1.1 磁共振血流灌注加权成像(MR perfusion-weighted imaging, MR PWI)

MR PWI 是一种根据组织微循环的血流灌注变化来判断组织活力和功能的一种 MRI 技术。根据成像原理分为顺磁性对比剂(如 Gd-DTPA)增强 MRI 和动脉自旋标记(如动脉水)技术。目前,广泛采用

的是 Gd-DTPA 成像。团注顺磁性对比剂后使局部  $T_2^*$  弛豫时间缩短,致使  $T_2^*$ WI 信号减低,信号减低的程度和局部对比剂浓度成正比,并可以将弛豫时间的变化转化为组织对比剂浓度的变化,最后得到组织的血液动力学参数如局部脑血容量(regional cerebral blood volume, rCBV)、局部脑血流量(regional cerebral blood flow, rCBF)及局部平均通过时间(regional mean transit time, rMTT)等来观察脑微循环灌注量。目前, PWI 技术在痴呆领域的应用还较少。Johnson 等<sup>[5]</sup>采用动脉自旋标记 MR PWI,发现 MCI 患者的右侧顶叶下部血流灌注减低,这与 PET 及 SPECT 脑血流显像的结果相似。

#### 2.1.2 磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)

MRS 是利用不同化合物中的原子核对共振频率微小变化的差异,无创伤性地测量正常脑组织及病变组织内的代谢产物的功能性影像技术,目前以  $^1\text{H}$ -MRS 最为常用。AD 及 MCI 中代谢产物的主要评价对象是 N-乙酰天冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)、肌醇(myoinositol, MI)、胆碱类化合物(choline-containing compounds, Cho)和肌酸(creatine, Cr)。

NAA 只存在于神经元线粒体内,所以它可以作为神经元的标记物。目前认为,皮质的 NAA 水平反映神经元的缺失及代谢的改变,而白质内 NAA 下降反映的是轴索的损伤性改变。

MI 存在于脑胶质细胞中,可作为脑内胶质细胞的标志物,它也是脑内主要的渗透压调节物,并有参加磷脂酰肌醇信号系统的功能,MI 水平升高是胶质增生、细胞膜功能异常和(或)细胞骨架结构异常的标记。

Cho 包括磷酸胆碱(膜磷脂的前体)和甘油磷酸胆碱(膜磷脂的代谢产物)、磷脂酰胆碱和游离胆碱等,任何引起细胞膜磷脂分解及细胞数目增加的病理生理过程都会引起 Cho 水平升高。

Cr 反映高能磷酸代谢,包括肌酸和磷酸肌酸,由于含量相对稳定,所以常被作为参照。

Kantarci 等<sup>[6]</sup>对 21 例 MCI, 21 例 AD, 63 例健康对照的颞叶上回、后扣带回、顶叶内侧部进行 MRS 检查,结果发现,AD 组左侧颞叶上回、后扣带回的 NAA/Cr 比值低于 MCI 和健康对照组;MCI

和AD组后扣带回的MI/Cr比值均高于健康对照组;AD组后扣带回的Cho/Cr比值高于MCI和健康对照组。他们认为,MI值及MI/Cr比值增高提示神经胶质增生,是MCI向AD进展过程中的改变,而NAA/Cr比值的下降及Cho/Cr比值增高反映的是病程晚期的改变。他们还发现,MRS测量后扣带回皮质NAA/Cr比值是鉴别AD和MCI的最敏感的方法,灵敏度为67%。

### 2.1.3 弥散加权成像(diffusion-weight imaging, DWI)

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功能性影像技术。通常应用表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)来表示组织弥散运动的变化。Kantarci等<sup>7</sup>对21例aMCI患者进行纵向随访观察,以研究基线受试对象ADC值对MCI转归AD的预测价值,结果发现,基线受试者海马的弥散能力越强,ADC值越高,就越容易进展为AD,差异非常显著。

### 2.1.4 血氧水平依赖-功能性磁共振成像(blood oxygen level dependent-functional MRI, BOLD-fMRI)

BOLD-fMRI是一种以血液中内源性顺磁性对比剂(去氧血红蛋白)对比增强成像的敏感效应为基础,探测其在脑部活动时的变化的影像学技术。Machulda等<sup>8</sup>对11例正常老年人、9例MCI和9例AD患者的记忆编码进行研究,与正常对照组相比,MCI组和AD组颞叶内侧皮质的活性减低,而在执行感觉任务时,却没有类似的表现。他们认为,尽管fMRI不能区分MCI和AD,但是MCI和AD在记忆编码时fMRI反应却很相似,所以BOLD-fMRI能够检测到AD的前驱期MCI的一些改变。

## 2.2 放射性核素功能显像

### 2.2.1 SPECT脑血流灌注显像

SPECT脑血流灌注显像是通过局部脑血流灌注的变化来反映脑功能变化的影像学检查方法。SPECT采用脂溶性的显像剂,经静脉注入体内后,能通过血脑屏障被脑细胞摄取,其进入细胞内的量与脑血流成正比,经过显像、计算机处理、重建后得到放射性核素在体内分布的三维图像。Kogure等<sup>9</sup>对32例MCI采用<sup>99m</sup>Tc-双半胱乙酯SPECT进行2年随访研究发现,处于基线时的MCI双侧后扣带回、楔前叶血流灌注明显低于健康对照组;MCI在

随访期间,出现选择性的左侧海马及海马旁回的血流灌注进行性下降;随着病情的进展,出现广泛的大脑交联皮质区的血流灌注减低,MCI向AD进展过程中的血流灌注演变过程与其病理生理变化一致。Encinas等<sup>10</sup>也用<sup>99m</sup>Tc-双半胱乙酯SPECT对MCI患者进行研究发现,进展型MCI的脑血流灌注较稳定型MCI降低了7%~10%,脑血流减低的部位主要集中在双侧前额叶、额叶、顶叶、颞叶及额顶叶及左侧颞叶后外侧部,其中左侧前额叶、额叶及顶叶血流灌注减低诊断的特异度、灵敏度均超过了75%,他们认为,双侧前额叶、额叶及左侧顶叶脑区的低血流灌注是预测早期AD的敏感指标。Okamura等<sup>11</sup>采用<sup>123</sup>I-碘代苯异丙胺SPECT以脑脊液/脑血流(CSF/CBF)即以脑脊液Tau蛋白值除以扣带回后部的rCBF作为诊断指数,并以CSF/CBF=296.0为分割点,预测MCI向AD转化的灵敏度、特异度分别为88.5%、90.0%。所以他们认为,SPECT脑血流灌注显像和其他生物学指标(如脑脊液中Tau蛋白水平)相结合能够提高对MCI的预后进行预测,有助于对临床早期干预的MCI个体进行选择。

### 2.2.2 PET脑显像

#### 2.2.2.1 MCI的<sup>18</sup>F-氟代脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose, <sup>18</sup>F-FDG)PET脑代谢显像的表现

Drzeuga等<sup>12</sup>采用<sup>18</sup>F-FDG PET对22例MCI患者进行1年的随访研究发现,与健康对照组相比,进展型MCI第一次检查时表现为双侧海马或海马旁结构、额叶右前下部、岛叶左前部、颞叶中部、双侧顶叶下部及后扣带回的代谢减低,经过1年的随访,进展型MCI的顶叶和后扣带回皮质的代谢进一步减低,并且出现了前额叶脑区代谢的对称性减低,而稳定型MCI却没有出现类似的改变。他们认为,前额叶代谢的减低可能不是由于神经退行性变引起,而是由于相应区域的脑区功能障碍所致;与稳定型MCI相比,进展型MCI的双侧扣带回、右侧楔前叶的代谢减低,所以MCI进展为AD的过程中伴随着顶叶及后扣带回皮质区代谢的持续性减低,还会出现双侧前额叶皮质区的代谢减低。Small等<sup>13</sup>也认为颞顶叶及后扣带回皮质的葡萄糖代谢率减低出现在AD有临床表现之前。Chételat等<sup>14</sup>对MCI患者进行18个月的随访

后发现,进展为AD的MCI患者,右侧颞顶叶后部联合皮质的葡萄糖代谢率下降,他们认为颞顶叶后部联合皮质区的低代谢出现在非遗忘性认知障碍之前,而且左侧联合皮质的损害要比右侧更加严重。

### 2.2.2.2 PET对MCI预后的预测价值

Mosconi等<sup>[15]</sup>采用<sup>18</sup>F-FDG PET和载脂蛋白E (apolipoprotein E, ApoE)基因型结合对MCI的预后进行预测,右侧顶下叶的葡萄糖代谢率预测MCI向AD转化的准确率为84%,灵敏度只有38%,特异度为97%;简易智能量表 (mini-mental state exam, MMSE)评分和顶下小叶葡萄糖的代谢率相结合预测MCI向AD转化的灵敏度为50%(单独MMSE评分预测灵敏度仅为25%),准确率为87%,特异度为97%;如果将MCI分为ApoE<sup>+</sup>和ApoE<sup>-</sup>两组,采用前扣带回、额下回皮质的葡萄糖代谢率预测ApoE<sup>+</sup>组向AD转化的特异度为90%,灵敏度为100%,准确率为93%。所以,他们认为<sup>18</sup>F-FDG PET相对于单一的MMSE评分对MCI向AD转化的预测准确率更高,而结合ApoE基因型后更能提高对MCI向AD转化的预测。Arnáiz等<sup>[16]</sup>用葡萄糖代谢率及认知功能来预测MCI的认知功能损害:20例MCI患者进行平均间隔为36.5个月的随访研究,根据第二次临床诊断发现,9例为进展型MCI,11例为稳定型MCI,结果发现,单纯采用<sup>18</sup>F-FDG PET或单纯用神经心理学测试预测MCI向AD转化的准确率分别为75%或65%,而两者结合后的预测准确率却达到了90%。所以,PET和ApoE基因型、神经心理学测试相结合能够提高对MCI向AD转化的预测。

功能性神经影像学手段作为临床诊断MCI的辅助手段,在评价MCI向AD转化过程中的大脑代谢特征、对预后及早期干预的预测等方面的价值已逐渐被认识,但是,功能性神经影像学在MCI领域的研究普遍存在着研究样本较少、随访时间较短的弊端,所以需要更大样本进行更长时间的随访研究。多种功能性神经影像手段的结合以及功能性神经影像学手段与其他临床指标如基因型、生物学指标及神经心理学测试等相结合,也有利于提高对MCI正确认识和评价。

### 参 考 文 献

- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 1999, 6(3): 303-308.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2001, 58(12): 1985-1992.
- Celsis P. Age-related cognitive decline, mild cognitive impairment or preclinical Alzheimer's disease?. *Ann Med*, 2000, 32(1): 6-14.
- Bennett DA, Schneider JA, Bienias JL, et al. Mild cognitive impairment is related to Alzheimer's disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology*, 2005, 64(5): 834-841.
- Johnson NA, Jahng GH, Weiner MW, et al. Pattern of cerebral hypoperfusion in Alzheimer disease and mild cognitive impairment measured with arterial spin-labeling MR imaging: initial experience. *Radiology*, 2005, 234(3): 851-859.
- 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(2): 210-217.
- Kantarci K, Peterson RC, Boeve BF, et al. DWI predicts future progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*, 2005, 64(5): 902-904.
- Machulda MM, Ward HA, Borowski B, et al. Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. *Neurology*, 2003, 61(4): 500-506.
- Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, et al. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med*, 2000, 41(7): 1155-1162.
- Encinas M, Juan R, Marcos A, et al. Regional cerebral blood flow assessed with <sup>99m</sup>Tc-ECD SPET as a marker of progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(11): 1473-1480.
- Okamura N, Arai H, Maruyama M, et al. Combined analysis of CSF Tau levels and [<sup>123</sup>I] iodoamphetamine SPECT in mild cognitive impairment: implications for a novel predictor of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 2002, 159 (3): 474-476.
- 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 Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(8): 1104-1113.
- Small GW, Ercoli LM, Sliverman DH et al. Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(11): 6037-6042.
- Chételat G, Desgranges B, de la Sayette V, et al. Mild cognitive impairment can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease?. *Neurology*, 2003, 60(8): 1374-1377.
- Mosconi L, Perani D, Sorbi S, et al. MCI conversion to dementia and the APOE genotype. A prediction study with FDG PET. *Neurology*, 2004, 63(12): 2332-2340.
- Arnáiz E, Jelic V, Almkvist O, et al. Impairment cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport*, 2001, 12(4): 851-855.

(收稿日期: 2005-06-29)