

不同程度阿尔茨海默病患者生活能力和记忆损害特点及其氢质子磁共振波谱的比较

杨文¹, 郑加平², 耿洋¹, 江秀丽², 董丽华², 隋世华²

(1. 潍坊医学院研究生院神经病学专业, 山东 潍坊 261000; 2. 日照市人民医院神经内科, 山东 日照 276800)

摘要:目的 分析不同程度阿尔茨海默病(AD)患者日常生活能力和记忆损害特点以及氢质子磁共振波谱的变化及异同点。**方法** 将2016年1月至2017年4月日照市人民医院确诊AD患者66例根据简易精神状态检查表(MMSE)评分分为轻度组22例(MMSE $\geq$ 20分)、中度组24例(10分 $<$ MMSE $<$ 20分)、重度组20例(MMSE $\leq$ 10分),运用蒙特利尔认知量表(MoCA)、日常生活活动能力量表(ADL)等神经心理学量表分别对患者记忆以及日常生活能力进行分析评价;均行头颅常规左侧额叶、左侧海马的单体素磁共振波谱检测。**结果** (1)轻度AD组左侧额叶NAA/Cr(N-乙酰天冬氨酸/肌酸)(1.16 ± 0.34)、左侧海马NAA/Cr(1.07 ± 0.21)比值均高于重度AD组左侧额叶NAA/Cr(0.60 ± 0.23)、左侧海马NAA/Cr(0.73 ± 0.22)($P=0.000$, $P=0.000$);轻度AD组左侧额叶MI/Cr(肌醇/肌酸)(0.53 ± 0.24)、左侧海马MI/Cr(0.91 ± 0.21)均低于重度AD组左侧额叶MI/Cr(0.87 ± 0.35)、左侧海马MI/Cr(1.12 ± 0.29)($P=0.001$, $P=0.021$);(2)轻度AD组:穿衣能力($r=0.609$, $P=0.003$)、活动能力($r=0.500$, $P=0.018$)、转移能力($r=0.546$, $P=0.009$)与左侧海马NAA/Cr比值呈正相关;中度AD组:穿衣能力($r=-0.610$, $P=0.002$)、转移能力($r=-0.598$, $P=0.002$)、活动能力($r=-0.493$, $P=0.014$)、用厕能力($r=-0.579$, $P=0.003$)与左侧额叶MI/Cr(肌醇/肌酸)比值负相关;重度AD组:穿衣能力($r=0.797$, $P=0.000$)、活动能力($r=0.717$, $P=0.000$)、转移能力($r=0.613$, $P=0.004$)与左侧海马NAA/Cr(N-乙酰天冬氨酸/肌酸)比值呈正相关。**结论** 不同程度AD患者的记忆、生活能力损害及氢质子磁共振波谱的变化具有相似性,且记忆、生活能力损害的程度与左侧额叶、左侧海马的氢质子磁共振波谱变化具有相关性。

关键词: 阿尔茨海默病;磁共振波谱学;神经心理学测验

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.07.025

A comparative study on the living ability and memory damage characteristics and hydrogen proton magnetic resonance spectra of patients with Alzheimer's disease at different levels

YANG Wen¹, ZHENG Jiaping², GENG Yang¹, JIANG Xiuli², DONG Lihua², SUI Shihua²

(1. Weifang Medical University, neurology, Weifang, Shandong 261000, China;

2. Rizhao People's hospital, Department of Neurology, Rizhao, Shandong 276800, China)

Abstract: Objective To analyze the changes and similarities between daily life ability and memory impairment and the proton magnetic resonance spectroscopy of patients with different degrees of Alzheimer's disease. **Methods** Alzheimer's disease patients were divided into mild group (MMSE $\geq$ 20), moderate group (10 $<$ MMSE $<$ 20), severe group (MMSE $\leq$ 10) according to MMSE score, to use the MoCA score, ADL score and other neuropsychological scale for its evaluation of memory and daily living ability; Detection of the left frontal lobe and left hippocampus by single voxel magnetic resonance spectroscopy. **Results** (1) The ratio of NAA/Cr in left frontal lobe (1.16 ± 0.34) and left hippocampus (1.07 ± 0.21) of mild AD group was higher than that in severe AD group (0.60 ± 0.23 ; 0.73 ± 0.22) ($P=0.000$, $P=0.000$); The ratio of MI/Cr in left frontal lobe (0.53 ± 0.24) and left hippocampus (0.91 ± 0.21) of mild AD group was lower than that in severe AD group (0.87 ± 0.35 ; 1.12 ± 0.29) ($P=0.001$, $P=0.021$); (2) Light AD group: dressing ability ($r=0.609$, $P=0.003$), activity ability ($r=0.500$, $P=0.018$), metastatic ability ($r=0.546$, $P=0.009$) which were positively correlated with the left hippocampus NAA/Cr; Moderate AD group: dressing ability ($r=-0.610$, $P=0.002$), metastatic ability ($r=-0.598$, $P=0.002$), activity ability ($r=-0.493$, $P=0.014$), toilet use The ability ($r=-0.579$, $P=0.003$) was negatively correlated with the left frontal lobe MI/Cr; Severe AD group: dressing ability ($r=0.797$, $P=0.000$), activity ability ($r=0.717$, $P=0.000$), metastatic ability ($r=0.613$, $P=0.004$) which were positively correlated with the left hippocampus NAA/Cr. **Conclusions** The memory impairment of patients with different degrees of AD and the changes of proton magnetic resonance wave are similar, and the degree of memory impairment is related to the hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy of left frontal lobe and left hippocampus.

Key words: Alzheimer disease; Magnetic resonance spectroscopy; Neuropsychological tests

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种常见的神经退行性疾病,多发于老年人。初期表现为记忆力的下降,后随病情加重逐渐出现多方面、多系统的衰退。病因及发病机制尚未阐明,通常发生于老年期,在所有的痴呆类型中的发病率居首位,占全部痴呆类型的60%~70%^[1],且发病率随年龄的增长呈现出逐年增高的态势。当今社会,人口老龄化日益加重,这使得AD发病率呈现出的上升趋势更加的显而易见。调查显示:其中,65岁以上者痴呆的罹患率可达到5%以上,与此同时,85岁以上者可达到30%^[2],即85岁以上者近乎每三个老年人中即有一个痴呆患者。给家庭、社会都带来了极大的负担。氢质子磁共振波谱作为一种无创性检测手段,通过对颅内生化代谢的初步分析,帮助了解AD患者颅内各种代谢物的变化情况。本研究通过对不同程度AD患者进行多种神经心理学的测试及氢质子磁共振波谱的检查,分析了解不同程度AD患者的认知损害特点及氢质子磁共振波谱代谢物的变化,为不同阶段的AD的临床治疗及鉴别诊断提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组 本研究共入选66例AD患者,分别来自2016年1月至2017年4月在日照市人民医院神经内科门诊就诊及住院部,向患者及家属采集既往史,并通过简易精神状态检查(Minimental state examination, MMSE)^[3]进行筛查,并根据MMSE评分分为轻度组(MMSE $\geq$ 20分)22例、中度组(10分<MMSE<20分)24例和重度组(MMSE $\leq$ 10分)20例。对所有入组对象均进行一般资料(性别、年龄、受教育程度、高血压病、糖尿病、吸烟史、饮酒史等)的调查。研究对象都为右利手,均由患者的监护人签署相应的知情同意书。

统一诊断标准:采用美国精神医学学会《精神障碍诊断和统计手册》第四版(DSM-IV)。并符合美国国立神经疾病、语言障碍和卒中-老年性痴呆和相关疾病学会(NINCDS-ADR-DA)^[4]制定的AD临床诊断标准。同时满足临床痴呆评分量表(CDR) $\geq$ 1分^[5]。

1.2 方法

1.2.1 痴呆原因的鉴别及排除 (1)应用Hachinski缺血量^[6]表评分对血管性痴呆进行排除:评分 $\leq$ 4分者为AD;评分 $\geq$ 7分者为VD(血管性痴呆)。所有入组患者进行常规的抽血化验检查(血常规、肝肾功、电解质、肌酶、血同型半胱氨酸)等,甲状腺功能五项、维生素B12等指标均正常,以排除桥本

脑病、维生素B12缺乏所致的痴呆;所有患者血清梅毒抗体(-),且既往无梅毒病史,以排除神经梅毒所导致的麻痹性痴呆;所有患者均有近3个月内的颅脑CT及核磁共振的影像学资料,以排除外伤及其他原因导致的痴呆。检查前与患者或近亲属进行告知,并获得知情同意。(2)入组前认知功能的评价:由与患者共同生活 $\geq$ 10年的知情者填写老年人认知功能减退知情者问卷(informant questionnaire on cognitive decline in the elderly, IQCODE)^[7]进行检测,把评分 $\geq$ 3.6分认定为存在认知减退的临界值。

1.2.2 神经心理学测试 分别检测患者的认知损害、记忆损害及日常生活能力:(1)简易智能状态量表(MMSE),得分 $\leq$ 24分为痴呆(正常与不正常的分界值与受教育程度相关);(2)蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[8]:总分30分,正常值 $\geq$ 26分为正常,若受试者受教育年限<12年,则测试结果加1分;(3)日常生活活动能力量表(ADL):应用改良Barthel指数(简体中文版)^[9]评定患者日常生活能力;(4)以上心理学量表均由具有临床经验的专业医师指导完成。

1.2.3 影像学检查 应用美国GE1.5T超导磁共振扫描仪,进行常规的颅脑MRI及单体素H-MRS(氢质子磁共振波谱)检查。(1)常规扫描:进行自旋回波(SE)序列常规横断面、矢状面以及冠状面扫描,获取T1WI(T1加权像)、T2WI(T2加权像);扫描层厚5.0 mm,间隔2.0 mm。(2)H-MRS扫描:兴趣区(ROI)分为左侧额叶、左侧海马,体素大小均为14mm $\times$ 14mm $\times$ 14mm,每个体素扫描的时间为198 s。各代谢物的化学频移位置为:N-乙酰天冬氨酸(NAA)2.0 $\times$ 10⁻⁶,肌酸(Cr)3.0 $\times$ 10⁻⁶,胆碱(Cho)3.2 $\times$ 10⁻⁶,肌醇(MI)3.5 $\times$ 10⁻⁶。Cr作为内参照物进行计算。

1.2.4 统计学方法 采用SPSS 17.0软件包对数据进行处理;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;相关性分析应用Pearson。

2 结果

2.1 基线资料 不同程度AD患者在性别、年龄、受教育程度、高血糖、高血压、高胆固醇、吸烟史等各项指标均差异无统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 神经心理学测试 轻度AD组的MOCA评分、穿衣能力、转移能力、修饰能力评分均高于中度AD组($P = 0.018, P = 0.013, P = 0.000, P = 0.002$);且轻、中度AD两组均高于重度AD组(均 $P =$

0.0000);而轻度AD组、中度AD组两组间活动能力、用厕能力、大小便能力方面差异无统计学意义($P=0.061,P=0.334,P=0.167$)。见表2。

2.3 不同程度AD患者之间H-MRS代谢物比值的比较 (1)中度AD组左侧额叶、左侧海马的NAA/Cr比值均高于重度AD组($P=0.022,P=0.017$);轻度AD组均高于中度AD组($P=0.042,P=0.001$);(2)轻度AD组左侧额叶、左侧海马MI/Cr比值均低于重度AD组($P=0.001,P=0.021$);轻度AD组左侧额叶MI/Cr比值低于中度AD组($P=0.008$);(3)中度AD组左侧额叶、左侧海马的NAA/MI比值均高于重度AD组($P=0.000,P=0.004$);轻度AD组均高于中度AD组($P=$

$0.000,P=0.000$)。见表3。

2.4 不同程度AD组的生活能力评分与H-MRS代谢物比值的关系 (1)轻、中、重度AD组:穿衣能力($r=0.609,P=0.003;r=0.694,P=0.000;r=0.797,P=0.000$;)、活动能力($r=0.500,P=0.018;r=0.655,P=0.001;r=0.717,P=0.000$;)、转移能力($r=0.546,P=0.009;r=0.642,P=0.001;r=0.613,P=0.004$;)与左侧海马NAA/Cr呈正相关;轻、中、重度AD组:穿衣能力($r=0.776,P=0.000;r=0.612,P=0.001;r=0.793,P=0.000$)、活动能力($r=0.635,P=0.002;r=0.653,P=0.001;r=0.622,P=0.003$;)、转移能力($r=0.677,P=0.001;r=0.663,P=0.000;r=0.797,$

表1 不同程度AD患者的基线资料比较

组别	例数	男/例(%)	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	受教育程度/(年, $\bar{x}\pm s$)	高血压/例(%)
轻度	22	12(54.5%)	70.36±5.15	8.45±3.54	7(31.8)
中度	24	14(58.3%)	71.04±5.85	8.38±3.19	8(33.3)
重度	20	11(55.0%)	70.55±5.99	8.40±3.32	5(25.0)
$F(\chi^2)$ 值		(0.080)	0.097	0.005	0.395
P 值		0.961	0.908	0.995	0.821
组别	高血糖/例(%)	高胆固醇/例(%)	MoCA评分	MMSE评分	吸烟/例(%)
轻度	5(22.7)	9(40.9)	20.64±3.08	22.21±2.16	10(45.5)
中度	7(29.2)	13(54.2)	18.50±2.84	16.37±3.25	11(45.8)
重度	4(20.0)	9(45.0)	6.45±2.26	7.21±1.26	8(40.0)
$F(\chi^2)$ 值	(0.540)	(0.855)	159.069	734.367	0.181
P 值	0.763	0.652	0.000	0.000	0.913

表2 不同程度AD患者的日常生活活动力量量表测试评分比较/ $\bar{x}\pm s$

组别	例数	大小便	修饰	用侧	进食	转移	活动	穿衣	MoCA总分
轻度	22	7.18±0.91 ^a	4.14±0.83 ^b	8.14±1.17 ^c	7.64±1.33	11.64±2.64 ^{de}	6.82±1.62 ^{gh}	6.45±1.44 ^{jk}	20.64±3.08 ^{mn}
中度	24	6.75±1.15	5.29±0.86	7.75±1.48	6.85±1.58	8.21±2.04 ^f	5.85±1.85 ⁱ	5.58±1.58 ^l	18.50±2.84 ^o
重度	20	4.75±0.95	1.10±0.85	3.98±1.10	4.65±1.57	4.30±1.63	3.40±1.57	2.05±1.32	6.45±2.26
F 值		33.656	70.923	68.855	22.184	60.990	22.600	57.489	159.069
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:轻度比中度AD组,^a $P=0.167$,^b $P=0.002$,^c $P=0.334$,^e $P=0.000$,^h $P=0.061$,^k $P=0.013$,ⁿ $P=0.018$;轻度比重度AD组,^d $P=0.000$,^g $P=0.000$,^j $P=0.000$,^m $P=0.000$;中度比重度D组,^f $P=0.000$,ⁱ $P=0.000$,^l $P=0.000$,^o $P=0.000$

表3 不同程度AD患者之间H-MRS代谢物比值的比较/ $\bar{x}\pm s$

组别	例数	NAA/Cr		Cho/Cr		MI/Cr		NAA/MI	
		左侧海马	左侧额叶	左侧海马	左侧额叶	左侧海马	左侧额叶	左侧海马	左侧额叶
轻度	22	1.07±0.21 ^{ab}	1.16±0.34 ^{de}	0.90±0.22	0.94±0.25	0.91±0.21 ^g	0.53±0.24 ^h	2.44±0.49 ^{jk}	2.30±0.45 ^{mn}
中度	24	0.92±0.28 ^c	0.83±0.27 ^f	0.82±0.21	0.88±0.23	1.01±0.25	0.75±0.28 ⁱ	1.21±0.35 ^l	1.19±0.34 ^o
重度	20	0.73±0.22	0.60±0.23	0.77±0.25	0.81±0.27	1.12±0.29	0.87±0.35	0.83±0.30	0.65±0.24
F 值		11.045	20.348	1.923	1.482	3.417	7.419	99.202	120.557
P 值		<0.001	<0.001	0.155	0.235	0.039	0.001	<0.001	<0.001

注:与重度组比较,^a $P=0.000$,^c $P=0.017$,^d $P=0.000$,^f $P=0.022$,^h $P=0.001$,^g $P=0.021$,^m $P=0.000$,^j $P=0.000$,^o $P=0.000$,^l $P=0.004$;与轻度组比较,ⁱ $P=0.008$;与中度组比较,^b $P=0.042$,^e $P=0.001$,^k $P=0.000$,ⁿ $P=0.000$

$P=0.000$;)与左侧额叶 NAA/Cr 呈正相关; 中、重度 AD 组: 用厕能力 ($r=0.749, P=0.000$; $r=0.661, P=0.001$;)、大小便能力 ($r=0.589, P=0.002$; $r=0.541, P=0.014$) 与左侧额叶 NAA/Cr 呈正相关; 重度 AD 组: 修饰能力 ($r=0.560, P=0.010$) 与左侧额叶 NAA/Cr 呈正相关; (2) 轻度 AD 组: 穿衣能力 ($r=0.799, P=0.000$;)、转移能力 ($r=0.725, P=0.000$;)、与左侧海马 NAA/MI 正相关; 中、重度 AD 组: 穿衣能力 ($r=0.757, P=0.000$; $r=0.799, P=0.000$;)、转移能力 ($r=0.749, P=0.000$; $r=0.742, P=0.000$;)、用厕能力 ($r=0.697, P=0.000$; $r=0.709, P=0.000$)、修饰能力 ($r=0.712, P=0.000$; $r=0.630, P=0.003$;)、大小便能力 ($r=0.768, P=0.000$; $r=0.788, P=0.000$;)与左侧海马 NAA/MI 正相关; 轻度 AD 组: 穿衣能力 ($r=0.742, P=0.000$)、转移能力 ($r=0.793, P=0.000$;)、与左侧额叶 NAA/MI 正相关; 中、重度 AD 组: 穿衣能力 ($r=0.717, P=0.000$; $r=0.850, P=0.000$)、转移能力 ($r=0.626, P=0.001$; $r=0.727, P=0.000$)、用厕能力 ($r=0.623, P=0.001$; $r=0.862, P=0.000$;)、修饰能力 ($r=0.542, P=0.006$; $r=0.617, P=0.004$;)、大小便能力 ($r=0.791, P=0.000$; $r=0.799, P=0.000$;)与左侧额叶 NAA/MI 呈正相关; (3) 轻度 AD 组: 穿衣能力 ($r=-0.437, P=0.042$;)、转移能力 ($r=-0.598, P=0.003$;)、活动能力 ($r=-0.527, P=0.012$;)与左侧额叶 MI/Cr 呈负相关; 中度 AD 组: 穿衣能力 ($r=-0.610, P=0.002$)、转移能力 ($r=-0.598, P=0.002$;)、活动能力 ($r=-0.493, P=0.014$;)、用厕能力 ($r=-0.579, P=0.003$;)与左侧额叶 MI/Cr 负相关; 重度 AD 组: 转移能力 ($r=-0.740, P=0.000$;)、活动能力 ($r=-0.644, P=0.001$;)、用厕能力 ($r=-0.695, P=0.001$;)、大小便能力 ($r=-0.746, P=0.000$;)、修饰能力 ($r=-0.702, P=0.001$;)与左侧额叶 MI/Cr 负相关。

2.5 影像学检查 见图 1。

3 讨论

人口老龄化进程的加快, AD 越来越被人们认识和熟知, AD 作为老年痴呆的主要类型^[10-11], 逐年上升的发病率成为其特征之一。中国, 作为世界人口大国, AD 患者的数量高达 600 万, 占全球患者总数的三分之一, 发病形式异常严峻, 随着中国人口的老龄化进程的不断加快, 这个数字将更为庞大^[12]。主要的临床症状表现为: 进行性加重的痴呆, 其中记忆力尤其是近记忆力的缺失是最常见的 AD 首发

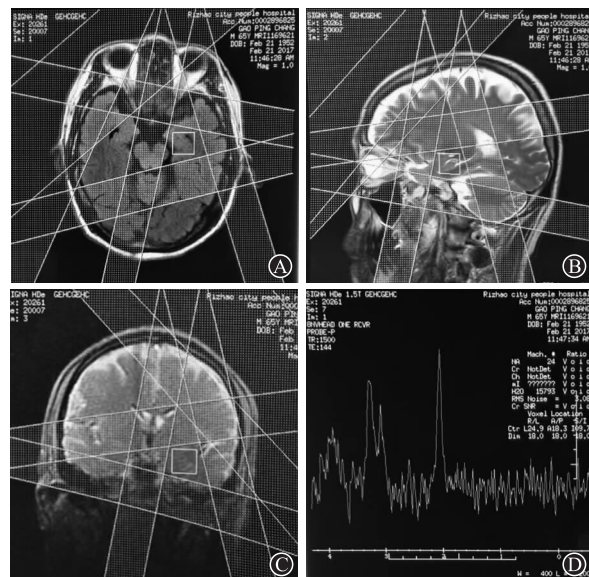


图 1 磁共振波谱图: A 为左侧海马区波谱测量横切面定位图; B 为左侧海马区波谱测量矢状面定位图; C 为左侧海马区波谱测量冠状面定位图; D 为左侧海马区波谱测量代谢物的化学频移位置

症状^[13]。随着病程的进展逐渐累及全部的记忆以及认知功能, 导致日常生活等各方面能力的严重受损, 多于发病 10~20 年后因并发症而死亡。目前, AD 尚无明确有效的治疗手段, 尚处于无法根治的阶段, 给个人、家庭以及社会都带来了巨大的社会负担和经济负担。

既往研究表明: AD 患者最易受损的部位通常为颞叶内侧, 尤其是海马部位, 这些受损部位均有一个共同特点, 即与认知及记忆功能密切相关。同时, AD 患者中额叶、顶叶的萎缩、损害也很常见, 此部位脑区的损害多体现在语言、情感等方面, 出现语言、注意力甚至情感方面的障碍。另一方面, 大脑皮层的萎缩也可在部分 AD 患者中有较为明显的体现。但是, 不能忽视的是, 大脑不同功能区的受累以及受累程度的差异在不同的个体中的表现也存在着较为明显的差异。因此, 在 AD 的临床诊断中, 除患者所表现出的主要症状以外, 我们还需额外注意不同患者之间明显的个体差异, 结合个体之间的差异进行个体化的诊断与判断, 一方面使得 AD 的临床诊断与治疗更为复杂化。

研究表明 MCI 及轻、中、重 AD 组定向力、记忆力、执行能力等均呈进行性下降^[14]。已有研究表明记忆通常是早期 AD 患者最易受损领域^[15], 与记忆相关的神经心理学量表可以用来完成对 AD 患者记忆损害的评估。因其简便易操作, 经济、无创伤等优点被广泛接受。量表的结果可作为患者记忆、认知功能以及高级神经功能受损的一个初步的考量,

从而对 AD 患者的病情做出一个初步的诊断和评估。日常生活活动能力量表用于评估与患者认知相关的日常生活能力的损害,目前已大量应用于 AD 患者日常生活能力的临床评价和科学研究。就 AD 患者日常生活能力方面的研究显示:处于不同阶段的 AD 患者不仅记忆损害的轻重程度不同,其生活能力衰退的程度与速度也不尽相同,且两者之间相关联。但相对于早期患者来说,记忆与生活能力方面的关联性还不是特别明显的表现出来,而中晚期 AD 患者则更为明显。生活能力的不同方面与记忆损害之间的联系也不能一概而论,其侧重有所不同。例如 AD 患者对工具的使用,即工具性生活能力的减退与记忆之间的相关性较其他方面与记忆的关系可能关联性更高。相当一部分中晚期 AD 患者会出现一定程度的精神行为的异常表现,由此我们可以推断精神行为的改变可能对患者生活能力也产生一定的影响,而对于早期 AD 患者而言影响却不明显。一些研究还发现,造成 AD 患者生活能力减退并非单一因素造成,而是包括记忆损害、年龄、伴随疾病以及所处的生活环境以及受教育程度等多种因素综合作用所导致。随 AD 患者病情的进展以及年龄的增长,出现生活能力下降的风险及速度逐渐增加。

研究提示:社会生活能力在轻度 AD 组患者中即出现下降,轻、中度患者之间差异不明显,表明从早期至中期这一阶段 AD 患者的社会生活能力衰退幅度不大,而中、重度 AD 患者之间差异则比较明显,此表明中至晚期阶段 AD 患者生活能力衰退较快,甚至晚期几乎所有生活能力丧失。这一趋势与临床症状基本吻合。本研究发现不同程度 AD 患者在转移能力、穿衣能力、活动能力以及记忆认知等方面的损害程度均不同,且与痴呆的严重程度呈负相关。总体来说,AD 患者病情越重,认知功能和生活能力越差,但不同症状之间的差异不同。

氢质子磁共振波谱(H-MRS)作为一种无创性检测手段^[16],通过对颅内生化代谢的初步分析,可以帮助了解 AD 患者颅内各种代谢物的变化情况,且具有可重复性高的特点^[17]。同时,应用相关神经心理学测试,对不同程度 AD 患者之间的认知、记忆等方面进行评价。H-MRS 与神经心理学量表相结合,较单一的诊断方法更为全面,使我们对不同程度 AD 患者的评估更加真实有效。本研究通过对不同程度 AD 患者进行多种神经心理学的测试及 H-MRS 的检查,分析了解不同程度间 AD 患者的认知损害特点及 H-MRS 代谢物的变化,为不同阶段 AD 患者的临床治疗及鉴别诊断提供参考依据。既往研究发

现:AD 患者的脑组织可同时兼具形态学改变及神经生化和代谢的变化,MRS 可以对 AD 患者颅内代谢物的改变及不同阶段 AD 患者代谢物指标的变化趋势进行监测,海马的 NAA/Cr、MI/Cr 因此可作为初步诊断 AD 的有效证据^[18]。

NAA 值是神经元功能的标志物^[19],反映神经元活性。AD 最早出现变化的区域为颞叶内侧,后逐步累及嗅皮层、海马、海马旁回等部位,边缘系统变化较晚出现,感觉皮层通常最后累及。因此,海马是 MRS 对 AD 研究的首选兴趣区。然而,AD 早期并不能表现出明显的结构变化,所以对临床早期诊断及治疗 AD 造成一定延误。而 H-MRS 代谢物的变化往往早于形态学结构的变化,因此,利用 H-MRS 代谢物的变化可为早期诊断 AD 提供重要的依据,从而一定程度上弥补临床对 AD 诊断的时机延误的问题。海马和额叶与学习和记忆等高级认知功能密切相关,相关文献报道,AD 最突出的波谱改变为额叶皮层与海马区的 NAA 明显降低。本组研究结果显示:重度 AD 组左侧海马、左侧额叶 MI/Cr 均高于轻度 AD 组,差异有统计学意义;重度 AD 组左侧海马、左侧额叶的 NAA/Cr、NAA/MI 均低于轻度 AD 组,两者差异有统计学意义,这与丁红敏等的研究结果一致^[20]。

相关研究提示,神经心理学的相关评分与 NAA/Cr、MI/Cr、NAA/MI 存在一定相关性^[21]。本组研究对神经心理学评分与 H-MRS 各代谢物的比值之间进行了相关分析,结果如下:左侧海马、左侧额叶的神经代谢物指标 NAA/Cr、NAA/MI 与记忆损害以及日常生活能力的下降程度呈正相关,而此部位的 MI/Cr 则与记忆、日常生活能力损害的下降程度呈负相关,表明不同程度 AD 患者的记忆损害以及生活能力下降的严重程度与左侧海马及额叶结构及功能损害高度相关,由此证实海马和额叶是记忆功能的主要结构。Chantal 等应用 H-MRS 检测 AD 患者不同部位的 NAA 值,并结合相关神经心理学量表进行研究,结果显示:NAA 值在左侧颞中叶明显下降,胆碱则在两侧颞中叶显著下降,而肌醇在右侧颞顶叶表现出明显升高的趋势。研究显示:不同部位的损害所体现出的不同的语言、记忆的缺失也是不尽相同的,例如,言语记忆的损害与左侧颞中叶的改变有关,而左侧颞顶叶的改变则体现在语言方面,视觉重建能力则与右侧颞顶叶的损害相关。此研究表明:AD 的 H-MRS 的检测结果与 AD 神经病理改变的分布以及认知功能的损害具有相关性。目前为止,研究发现 AD 患者 NAA 是下降的,肌醇是升高

的^[22],对于胆碱水平是否变化,目前尚未达成一致结论,个别研究表明肌酸在 AD 中存在变化,但大部分认为其在体内变化相对稳定,因此常作为研究其他代谢物变化的参照指标。NAA/Cr 比值的下降可能与 AD 患者的病理改变有关。

在 AD 患者的 H-MRS 表现中:代谢物的变化以 NAA 值降低和 MI 值升高最为明显,且 AD 程度的轻重与其变化也存在一定规律,其变化幅度分别与痴呆程度呈正相关和负相关。NAA 值降低,提示神经元丢失,而 MI 增高则提示胶质细胞的增生^[23],其变化程度也从另一侧面反映了痴呆的严重程度,从而表明:MI/NAA 升高可为临床诊断 AD 提供最直接的证据,并可根据其变化幅度进一步判定 AD 患者的痴呆程度,并为其认知损害程度进行分级。

综上,不同阶段 AD 患者在记忆、执行能力、生活能力等方面均存在不同程度的损害,对于痴呆的诊断,组织病理学是主要手段。对 AD 患者进行进一步的随访,深入的诊断治疗及病情监测并最终得到病理学的证实是研究趋势所在。随着磁共振技术的进一步发展以及多体素磁共振波谱成像的应用,联合多种相关的神经影像学检查、神经电生理、生化及心理学检查,对 AD 的进一步认识与研究将会有更大的进步。

参考文献

- [1] 李坤成. 阿尔茨海默病神经影像学研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14(3): 176-180.
- [2] GUMMINGS JL. Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2004, 351(1): 56-67.
- [3] SKORAG P, YOUNG CF. Mini-mental state examination for the detection of Alzheimer disease and other dementias in people with mild cognitive impairment[J]. Clin Nurse Spec, 2015, 29(5): 265-267.
- [4] MCKHANN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease[J]. Neurology, 1984, 34(7): 939-944.
- [5] HUGHES CP, BERG L, DANZIGER WL, et al. A new clinical scale for the staging of dementia[J]. Br J Psychiatry, 1982, 140: 566-572.
- [6] 张生林, 辛惠春, 高兵兵, 等. 阿尔茨海默病与血管性痴呆的鉴别诊断[J]. 中西医结合心脑血管疾病杂志, 2003, 1(4): 204-206.
- [7] JORM AF. A short form of the informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): development and cross-validation[J]. Psychol Med, 1994, 24(1): 145-153.
- [8] NASREDDINE ZS, PHILLIPS NA, BEDIRIAN V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4): 695-699.
- [9] 闵瑜, 吴媛媛, 燕铁斌. 改良 Barthel 指数(简体中文版)量表评定脑卒中患者日常生活活动能力的效度和信度研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2008, 30(3): 185-188.
- [10] 孔晓明, 王莹, 吴晓平, 等. 认知训练对阿尔茨海默病患者情绪的影响[J]. 安徽医药, 2014, 18(11): 2117-2119.
- [11] 戴军玲, 李荣琴, 秦巍, 等. 综合护理干预对阿尔茨海默病患者认知功能和日常生活活动能力的影响[J]. 安徽医药, 2015, 19(8): 1619-1620.
- [12] 陈新平, 陈彪. 阿尔茨海默病病因学及发病机制研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2005, 5(3): 152-155.
- [13] 狄子晖. 血浆炎症因子及抗糜蛋白酶水平与迟发型阿尔茨海默病的相关性分析[J]. 安徽医药, 2017, 21(5): 863-866.
- [14] 罗姝漪, 杨帆, 王宝萍, 等. 阿尔茨海默病和轻度认知功能障碍患者认知损害的特点[J]. 广东医学, 2014, (8): 1182-1184.
- [15] 贾建平, 陆璐, 张逸驰, 等. 美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会诊断指南写作组: 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊断标准推荐[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(5): 345-351.
- [16] TUMATI S, MARTENS S, ALEMAN A. Magnetic resonance spectroscopy in mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2013, 37(10 Pt2): 2571-2586.
- [17] AQARWAL N, RENSHAW PF. Proton MR spectroscopy-detectable major neurotransmitters of the brain: biology and possible clinical applications[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2012, 33(4): 595-602.
- [18] 罗纯, 胡瑞婷, 韦武鹏, 等. 阿尔茨海默病认知功能障碍患者双侧海马区磁共振波谱特点分析[J]. 广西医学, 2015, 37(1): 107-108.
- [19] SZAFIRSKA M, URBANIK A, ROG T. The metabolic abnormalities in plaques of multiple sclerosis patients-the assessment in proton MR spectroscopy (1HMRS) [J]. Przegl Lek, 2013, 70(5): 328-334.
- [20] 丁红敏, 韩彦青, 胥毅, 等. 氢质子磁共振波谱在轻度认知障碍中的诊断价值[J]. 中国脑血管病杂志, 2013, 10(12): 640-644.
- [21] YANG ZX, HUO SS, CHENG XF, et al. Quantitative multivoxel proton MR spectroscopy study of brain metabolites in patients with amnesic mild cognitive impairment: a pilot study [J]. Neuroradiology, 2012, 54(5): 451-458.
- [22] 张炜, 王培军. 磁共振氢质子波谱评价阿尔茨海默病的价值[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(9): 577-578.
- [23] TARGOSZ-GAJNIAK MG, SIUDA JS, WICHER MM, et al. Magnetic resonance spectroscopy as a predictor of conversion of mild cognitive impairment to dementia. [J]. J Neurol Sci, 2013, 335(1/2): 58.

(收稿日期:2017-10-10,修回日期:2018-03-14)