

轻度认知损伤患者海马杏仁核体积的 MRI 测量及临床随访研究

解恒革¹,程流泉²,王鲁宁¹,蔡幼铨²

(1.解放军总医院老年医学研究所南楼神经科,北京 100853; 2.核磁共振室)

[摘要] **目的** 探讨轻度认知损伤(MCI)患者海马、杏仁核萎缩在 Alzheimer 病(AD)发病中的作用。**方法** MCI 组 11 例,AD 组 15 例,正常老年人 14 例。GE 1.5T MR 机,3D-FSPGR 序列采样,冠状位,层厚 1.3mm,层数 60,计算机三维重建并进行杏仁核海马体积测量,经标准化校正后进行比较,随访 MCI 患者进展为 AD 的情况。**结果** AD 组海马杏仁核体积萎缩 25%($P < 0.05$),MCI 组萎缩 5%~13%($P > 0.05$)。27.3%的 MCI 患者经 1 年随访进展为 AD。**结论** 伴海马、杏仁核萎缩的 MCI 患者更易于进展为 AD。

[关键词] Alzheimer 病;轻度认知损伤;MRI;海马

[中图分类号] R445.2; R742 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2001)02-0136-03

MRI-based Hippocampus and Amygdala Volumes in Mild Cognitive Impairment and Follow-up Study

XIE Heng-ge, CHENG Liu-quan, WANG Lu-ning, et al

(Department of Geriatric Neurology, Geriatric Medical Institute, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the prediction of Alzheimer disease (AD) with MRI-based hippocampus and amygdala volumes in mild cognitive impairment(MCI). **Methods** 15 patients with AD, 11 with MCI and 14 normal elderly were examined by GE 1.5T MR machine using 3D-FSPGR sequence, 1.3mm slice thickness, 60 slices. The 3-dimensional reconstruction of hippocampus and amygdala was performed and measured on the Sunwork Station. The normalized volumes were analyzed, and one-year follow up study was performed in MCI patients. **Results** The AD patients had significantly smaller volumes of hippocampus and amygdala (-25% , $P < 0.05$) compared to controls. The reduction of MCI in hippocampus and amygdala was mild(-5% to -13% , $P > 0.05$). After one year follow-up, 27.3% in MCI met the criteria of AD. **Conclusion** Hippocampus and amygdala atrophy of MCI may be a predictor of developing AD.

[Key words] Alzheimer disease; Mild cognitive impairment; Magnetic resonance imaging; Hippocampus

轻度认知损害(mild cognitive impairment; MCI)目前特指非痴呆老年人出现的轻度记忆或认知损害,其病因不能由已知的疾病或精神障碍所解释^[1],至今尚无统一的诊断标准。MCI 是否为 Alzheimer 病(AD)的临床前表现,是当前研究的焦点问题。MRI 可为 AD 的早期诊断提供重要依据,但大部分研究多在于探讨正常老年人和 AD 患者之海马杏仁核结构的差异,而对 AD 高危人群 MCI 患者进行前瞻性研究的报告很少,现将我们的初步研究报告如下。

1 材料与方 法

1.1 病例选择 MCI 组:11 例,68~87 岁,其诊断参照 de Leon 等^[2]制定的标准,即临床有轻度记忆力或其它认知功能减退的表现(如轻度寻词困难、命名困难等),日常生活能力

正常,未达到痴呆的诊断标准,无脑外伤或神经系统病史,神经系统查体无阳性体征,大体衰退量表(GDS)为 3 级。简短智力状态检查(MMSE)为 24~26 分。

AD 组:15 例,62~86 岁,临床无脑血管病史,神经系统查体无定位体征,符合 DSM-IV 的 AD 诊断标准,MMSE 为 14~23 分,GDS 为 4~5 级。

正常对照组:14 例,61~81 岁,无脑外伤或神经系统病史,临床无认知功能和记忆力减退的表现,神经系统查体无阳性体征,MMSE 为 29~30 分,GDS 1~2 级。

所有被试的文化程度均为初中以上,汉密尔顿抑郁量表除外抑郁的可能,具体临床特征(见表 1)。

1.2 仪器设备与扫描参数 GE 公司 1.5T Signa Horizon (Echospeed)超导型磁共振机,标准头线圈。常规采样:矢状位 T1 加权像 SE,TR/TE: 440/11ms,层厚 5.0mm,层间距 1.5mm;横轴位 T1 加权像 SE,TR/TE: 440/11ms。T2 加权像快速自旋回波序列(FSE),TR/TE: 3000/98ms,层厚 8mm,层间距 2mm。视野(FOV)22×22cm,矩阵 256×192。

[基金项目] 本研究受军队“九五”课题资助(98M139)和国家卫生部“九五”攻关课题资助(96-906-05-07)。

[作者简介] 解恒革(1968—),男,硕士,主治医师。研究方向:老年痴呆。

[收稿日期] 2000-08-24

三维采样;三维快速扰相位梯度回波(3D-FSPGR); TR/TE: 13.4/4.2ms,梯度反转角(Flip)15度,层厚1.3mm,层数60,2次激励,FOV 22cm×22cm,矩阵256×192。正中矢状位定位,范围包括杏仁核-海马结构全长。进而在三维监视下,以冠状位为基本窗口,用鼠标手工逐层勾画海马和杏仁核,而后进行体积重建并测量。

表1 不同实验组的特征

	对照组	AD	MCI
例数	14	15	11
女/男	2/12	3/12	3/8
平均年龄	71.7±8.7	72.8±7.8	74.8±5.5
MMSE评分	29.7±0.5	19.9±4.1	25.3±0.8

各组间年龄无显著性差异

AD、MCI患者MMSE评分显著低于对照组($P<0.0001$)

AD组MMSE评分显著低于MCI组($P<0.001$)

1.3 数据处理与统计学分析 为消除头颅大小对实验因素的影响,在统计分析之前对海马结构和杏仁核的体积按下述方法进行了标准化校正:以通过横轴位鞍上池层面大脑脚中部的连线为颅腔左右径,通过正中矢状位胼胝体下缘的连线为颅腔前径,通过枕骨大孔后缘和中脑水管的连线为颅腔的上下径,以所有受试者三径线乘积的均值除以该受试者三径线积作为系数,乘以该受试者的实测体积,即为标准化后体积。

用SAS统计软件,计算各研究组海马杏仁核标准化体积的均数、标准差,并进行组间t检验,并用判别分析的方法研究MCI患者海马杏仁核结构萎缩与AD的关系。

2 结果

AD患者海马杏仁核体积显著萎缩,可达25%($P<0.05$),而MCI患者萎缩程度介于5%~13%之间,与对照组比无显著性意义,但与AD组比差异显著,结果(见表2)。

表2 AD和MCI杏仁核、海马结构的标化体积($\bar{x}\pm s, \text{cm}^3$)

	对照组	AD	MCI	萎缩程度	
				AD %	MCI %
HR	4.62(0.73)	3.11(0.98)*	4.08(0.76) Δ	27.0	11.7
HL	4.32(0.80)	3.01(0.99)*	3.75(0.64) Δ	25.1	13.2
AR	1.29(0.27)	0.98(0.43)**	1.22(0.28)	23.4	5.4
AL	1.38(0.32)	0.96(0.40)**	1.20(0.30)	26.2	13.0

H:海马; A:杏仁核; R:右侧; L:左侧

*:与对照组比 $P<0.01$; **:与对照组比 $P<0.05$; Δ :与AD组比 $P<0.05$

为进一步研究MCI患者杏仁核海马结构的萎缩程度与AD的关系,我们首先进行了海马杏仁核体积区分AD和正常老年人的逐步判别分析,建立判别方程。结果显示,右侧海马和右侧杏仁核联合区分AD与正常老年人的效果最好,敏感性为86.67%,特异性为85.71%,准确率达86.19%, $P=0.0001$ 。建立的判别方程如下:

$$Z1 = -6.88216 + 6.05481 \times HR - 5.17735 \times AR$$

$$Z2 = -16.67289 + 10.92495 \times HR - 12.96240 \times AR$$

如果 $Z1 > Z2$,则被判定为AD患者,如果 $Z1 < Z2$ 则被判

定为正常。

进而我们将将11例MCI患者右侧海马和杏仁核标准化体积代入上述判别方程对其进行了推算,判别结果(见表3)。同时我们对11例MCI患者进行了为期一年的临床随访观察,结果有3人发展为AD,占27.3%。其中被判别为AD的6人中有二例出现AD的临床表现;被判别为正常的5人中有1例发展为AD。此判别方程预期MCI患者发展为AD的灵敏性为33.3%,特异性为80%。

表3 MCI患者判别分析及临床随访结果

性别	年龄	MMSE	Z1	Z2	判别结果	随访结果
女	72	25	14.2622	16.5705	非痴呆	MCI
男	73	23	7.5997	7.4960	AD	MCI
男	73	22	8.6684	8.6473	AD	MCI
男	80	22	8.3182	8.6763	非痴呆	MCI
男	87	22	7.4641	6.8968	AD	AD
男	74	21	4.7982	3.4975	AD	AD
女	71	20	12.3413	13.8622	非痴呆	AD
男	68	24	6.1068	4.8032	AD	MCI
女	71	24	8.7762	9.6867	非痴呆	MCI
男	75	24	7.0267	7.7012	非痴呆	MCI
男	79	23	7.1792	6.5055	AD	MCI

3 讨论

老年人由正常认知状态发展为临床可察觉的Alzheimer病,其过程是缓慢而且隐袭的,记忆损害通常是AD最早的临床表现。主诉记忆力或其他认知功能减退的老年人很多,其中有的伴有客观的认知功能减退的症状,有的客观检查正常;有的症状会越来越重,最终进展为痴呆,而大部分患者的症状虽然也会不同程度地加重,但始终达不到痴呆的临床诊断标准。目前已公认MCI是AD的高危人群,但最终有多少MCI患者进展为AD,依诊断标准的不同结果有很大差异,每年大约有1%~25%进展为AD^[3],因此研究预示MCI进展为AD的可靠生物学指标有重要意义。

本文结果显示,与对照组比AD患者海马杏仁核体积萎缩可达25%,结果有显著性差异,病理学研究发现,海马作为记忆系统的重要组成部分,在AD中受累最为严重^[4],其结构萎缩是细胞丢失的大体表现,也是AD重要的影像学特点。而杏仁核病变多与变性病的智能障碍有关^[5]。这些病理组织学观点支持本研究结果。

Convit等^[6]在对正常老年人、MCI及AD患者的联合研究中发现,MCI患者海马萎缩可达14%,本文显示,MCI患者海马、杏仁核体积介于正常与AD之间,与对照组比,MCI患者海马萎缩13%,杏仁核萎缩5%~13%,约为AD患者萎缩程度的一半,与对照组比较无显著性意义,与上述报道一致。de Leon等^[2]应用CT、MRI对130例正常老年人,72例MCI患者,73例轻度AD,130例中至重度AD患者海马结构萎缩的发生率进行了研究,结果发现MCI至重度AD海马结构萎缩的发生率分别为76%,84%,96%,且与年龄无关。本文经判别分析发现,MCI患者中有6例符合AD的影像学改变,其发生率

为 54.5%，低于上述报道，考虑与分析方法的不同有关。

Convit 等^[6]在 4 年随访研究中，72% 的 MCI 患者发展为 AD，而仅 3.7% 的正常老年人出现 AD 的临床表现；如果临床已经出现认知功能减退，MRI 又发现海马结构的萎缩，则在 4 年内发展为痴呆的敏感性为 91%，特异性为 89%，认为海马萎缩是 MCI 发展为痴呆的灵敏、特异性指标。组织学研究也认为 MCI 患者的尸检结果趋于 AD 的病理学表现，大多数 MCI 患者，尤其是在海马，已具备了 AD 的脑改变特点，但这些患者生前并无影像学评价。本实验经一年的临床随访，MCI 患者 AD 的发生率仅为 27.3%。在伴有海马、杏仁核体积萎缩的 MCI 患者中，AD 的发生率为 33.3%，无体积萎缩的 MCI 患者 AD 的发生率为 20%，提示海马、杏仁核体积萎缩在预期 MCI 患者是否会进展为 AD 时有一定参考意义。Jack 等^[7]近期在对 80 例 MCI 患者平均 32.6 个月的随访研究也持相同的观点。而 Laakso 等^[8]对 43 例年龄相关的记忆力减退(AAMI)患者和 42 例正常老年人的海马结构体积进行了测量，两组间并未发现显著性差异，并且同一组病例在 3.6 年的随访中，只有不足 10% 的 AAMI 患者发展为痴呆。Parnetti 等^[9]的研究却认为，AAMI 患者的海马体积，既不显著萎缩，也不接近于正常，而是介于 AD 与正常老年人之间。

从本实验及相关报道可以看出，研究结果的差异很大，这主要与所应用的标准不同有关。尽管目前尚不能明确 MCI 和正常衰老的界限，但可以肯定的是，通过定量测量能够发现海马、杏仁核萎缩的 MCI 患者，并且对 AD 的临床前期诊断可能有所帮助。

[参考文献]

[1] Celsis P. Age-related cognitive decline, mild cognitive impairment or preclinical Alzheimer's disease? [J]. Ann Med, 2000,32:6-14.

[2] de Leon MJ, George AE, Golomb J, et al. Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 1997, 18(1):1-11.

[3] Peterson RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome[J]. Arch Neurol, 1999, 56:303-308.

[4] 王鲁宁,刘泽燕,赵燕,等. Alzheimer 病及 Pick 病病理组织学诊断[J]. 中华老年医学杂志,1993,12(1):10-12.

[5] 桂秋萍,黄克维. 变性病杏仁核形态学研究[J]. 中华神经精神科杂志,1995,28(3):179.

[6] Convit A, de Leon MJ, Tarshish C, et al. Specific hippocampal volume reductions in individuals at risk for Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 1997,18(2):131-138.

[7] Jack CR, Petersen RC, Xu YC, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment[J]. Neurology, 1999,52:1397-1403.

[8] Laakso MP, Soininen H, Partanen K, et al. MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and analysis of the incorrectly classified subjects[J]. Neurobiol Aging, 1998, 19(1):23-31.

[9] Parnetti L, Lowenthal DT, Presciutti O, et al. ¹H-MRS, MRI-based hippocampal volumetry, and ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT in normal aging, age-associated memory impairment, and probable Alzheimer's disease[J]. J Am Geriatric Soc, 1996,44:133-138.

胫骨局限性骨脓肿 1 例

谷景先

(吉林省四平市 65571 部队医院,吉林 四平 136000)

[中图分类号] R445.4; R681 [文献标识码] B [文章编号] 1003-3289(2001)02-0138-01

患者女,20 岁,系我院女战士,由于一次劳动不慎把左踝关节扭伤后肿胀疼痛,关节活动受限。体检:体温 36.8℃,左膝下 10cm 处皮肤表面有 1.5cm×1.8cm 近似圆形结痂现象,据患者口述,10 年前一次不慎摔倒在煤堆中所致,左胫骨上段无压痛。X 线检查:左踝关节摄片所见,除软组织肿胀外,骨质结构、形态、密度均未见有异常,由于当时怀疑有胫骨撕脱性骨折,所以加摄带膝关节平片,结果发现胫骨结节下 5cm 处在胫骨中央有一个接

度与骨干长轴不平行的椭圆形阴影,其内无骨嵴伸入,面积约有 2.8cm×2.0cm,病灶边缘似有钙化,钙化带与正常骨质间分界明显,结合透视多角度转动病人,病灶均无变化,从影像表现并结合临床应首先考虑为外伤所致髓腔内出血引起钙化,钙化带与周围境界清晰,但影像表现又与骨脓肿影像表现有相似之处,亦不排除骨脓肿的可能,带着这个疑问我们又跟踪手术及病理。手术及病理所见:左胫骨下 9cm 处约有 2.3cm×1.6cm 大小骨质破坏区,近边缘有一层环形钙化带,与正常骨组织分

诊断左胫骨局限性骨脓肿。

讨论 慢性局限性骨脓肿,临床症状轻微,主要以疼痛为主,呈现阵发性,夜间加重,病变常发生于骨干骺端,病灶一般居中或偏于一侧,边缘常有硬化带,与骨间质无明确界限,此例患者钙化带与骨质分界清晰,与外伤所至髓腔内出血引起的钙盐沉积影像相似,正是这点给诊断带来一定的难度,骨脓肿破坏区长轴与骨干平行,骨外形一般改变,很少有骨膜反映和死骨,如破坏区涉及骨的边缘或皮质时,临近可见到条状骨膜反应,偶见死骨。

鉴别诊断:本病应与骨样骨瘤鉴别,后者病变常位于骨的边缘或皮质部分,常引起骨皮质增生硬化。

[作者简介] 谷景先(1971—),男,学士,主管技师。
[收稿日期] 2000-09-15