

◆ 中枢神经影像学

Analysis of PET and MRI in Alzheimer disease and mild cognitive impairment

DUAN Xiaoyi^{1*}, LIU Xiang¹, YE Jiajun¹, GAO Jungang¹, ZHENG Jie², GUO Youmin¹

(1. PET-CT Division, Department of Medical Imaging, 2. Clinical Research Center, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

[Abstract] **Objective** To observe the application value of PET glucose metabolic imaging and MR structural imaging in diagnosis of Alzheimer disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI). **Methods** Totally 18 patients with AD (AD group), 6 patients with MCI (MCI group) and 10 healthy volunteers (HC group) were enrolled. There were 11 cases of moderate or severe AD and 7 cases of mild AD in AD group. PET and structural MR imaging of the brain were performed. The radioactivity distribution in the brain and the hippocampal atrophy were observed through visually evaluation and quantitative analysis. **Results** The glucose metabolism reduced in certain regions of the brain in all AD patients (18/18, 100%). Among them, 11 patients with moderate or severe AD accompanied hippocampal atrophy, while 3 of 7 patients with mild AD showed hippocampal atrophy. No hippocampal atrophy was found in 5 patients with MCI (5/6, 83.33%), but 2 of them showed decreased radioactivity in the brain. The symmetric mild diminution of radioactivity distribution without hippocampal atrophy was found in all subjects in HC group (10/10, 100%). Two cases in HC group showed mild encephalomalacia. **Conclusion** Both of PET glucose metabolic imaging and MR structural imaging can be used to diagnose AD or MCI with different focus. Combination of these two techniques is helpful to improving diagnostic accuracy.

[Key words] Alzheimer disease; Cognitive dysfunction; Positron-emission tomography; Magnetic resonance imaging; Diagnostic imaging

DOI:10.13929/j.1003-3289.201708031

阿尔茨海默病及轻度认知损伤患者 PET 与 MRI 分析

段小艺^{1*}, 刘翔¹, 叶佳俊¹, 高俊刚¹, 郑婕², 郭佑民¹(1. 西安交通大学第一附属医院医学影像科 PET-CT 室,
2. 临床研究中心, 陕西 西安 710061)

[摘要] **目的** 探讨 PET 葡萄糖代谢成像与 MR 结构成像诊断阿尔茨海默病(AD)与轻度认知损伤(MCI)的临床价值。**方法** 收集 AD 患者 18 例(AD 组)、MCI 患者 6 例(MCI 组),其中 AD 患者包括 11 例中重度 AD(中重度 AD 组)及 7 例轻度 AD(轻度 AD 组),另招募 10 名健康志愿者(对照组),同期进行 PET 与 MR 结构成像,通过视觉评价与定量分析法观察脑内放射性分布及海马萎缩情况。**结果** 所有 AD 患者(18/18,100%)均可见脑内特定区域葡萄糖代谢减低,其中 11 例中重度 AD 患者均同时伴有海马萎缩,7 例轻度 AD 患者中 3 例可见海马萎缩;MCI 患者中,5 例(5/6,83.33%)未见海马萎缩,但其中 2 例可见葡萄糖代谢减低。对照组(10/10,100%)均未见海马萎缩,其中 2 例可见轻度脑萎缩,FDG 分布对称性轻度减低。**结论** PET 及 MRI 均可用于诊断 AD 与 MCI,但各有侧重,二者联合应用有利于进一步提高对 AD 的诊断能力。

[基金项目] 西安交通大学第一附属医院临床研究面上项目(XJTU1AF-CRF-2015-013)。

[第一作者] 段小艺(1974—),女,陕西西安人,博士,主任医师。研究方向:重大疾病的分子影像学研究。

[通信作者] 段小艺,西安交通大学第一附属医院医学影像科 PET-CT 室,710061。E-mail: duanxy@mail.xjtu.edu.cn

[收稿日期] 2017-08-07 **[修回日期]** 2017-10-16

【关键词】 阿尔茨海默病; 认知功能障碍; 正电子发射型体层摄影术; 磁共振成像; 诊断显像

【中图分类号】 R742; R817.4 【文献标识码】 A 【文章编号】 1003-3289(2017)11-1624-06

痴呆类疾病在全球范围发病率逐年升高,其中以阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)居多,60岁及以上人群均存在罹患AD的风险,概率甚至高于中风和肿瘤^[1-2]。对于AD的诊断,尤其是早期诊断,一直是困扰临床的难题,传统诊断主要依赖于自觉症状、神经心理测试与临床经验,缺乏客观诊断依据,对无症状或症状轻微的前驱期患者及症状不典型者易漏诊^[3]。近年来,不断更新的AD诊断标准中补充了病理生理学指标、脑结构、功能、代谢类指标(MRI、PET)及脑脊液标志物等,并对AD的发生、发展过程进行了细分;同时,强调轻度认知损伤(mild cognitive impairment, MCI)与AD的关系及其重要性^[4-5]。然而,目前上述诊断标准尚未广泛应用于临床,其价值正在进一步验证中。本研究对AD及MCI患者进行PET与MR联合成像,评价PET联合MR成像对提高AD诊断准确率的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2016年1月—2017年6月间我院门诊收治的AD或MCI患者共24例,包括AD患者18例(AD组)、MCI患者6例(MCI组)。AD及MCI诊断标准参照美国神经病学-语言障碍和卒中-老年痴呆和相关疾病协会标准^[6-7],包括患者个人信息、体格/神经系统检查、神经心理学测试及评价量表;量表包括简易智力状态检查(mini-mental state examination, MMSE)量表、日常生活活动能力(activities of daily living, ADL)量表和蒙特利尔认知测评(Montreal cognitive assessment, MoCA)量表。AD组中,又依据MMSE评分分为中重度AD(≤ 20 分)组(11例)和轻度AD(21~26分)组(7例)。同期招募10例健康者作为对照组。各组受试者的基本资料见表1。所有受试者均为右利手,排除能引起痴呆或认知障碍的血管性疾病、精神和神经系统疾病,无脑占位性病变及脑外伤史。本研究经我院伦理委员会批准,受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法

1.2.1 PET/CT 检查 采用 Philips TF64 PET 扫描仪,对各组受试者均行PET扫描。PET示踪剂¹⁸氟标记脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-FDG)为我院自行制备,生产设备为GE

MINItrace 小型回旋加速器及FDG合成模块。检查前受试者空腹6h以上,并控制血糖(<11.1 mmol/L)。通过静脉注射¹⁸F-FDG,剂量4.44 MBq/kg 体质量,安静休息40 min后行脑部PET扫描,采用3D模式采集10 min, PET数据经CT衰减校正、迭代法重建后传送至系统自带EBW工作站进行图像重建。

1.2.2 MR 检查 采用GE HDxt3.0T MR扫描仪,对所有受试者均于PET扫描完成后1周内进行MR扫描。采用三维快速梯度扰相回波(fast spoiled gradient echo, 3D-T1 FSPGR)序列,TE 10.8 ms, TR 4.8 ms, FA 15°, 矩阵256×256, 层厚1 mm, 无间隔,扫描范围前界达白质前连合,后界至后连合水平。

1.3 图像判读 由1名高年资核医学医师及1名高年资MR诊断医师采用盲法分别分析PET及MRI数据。PET图像分析:核医学医师通过视觉观察脑内示踪剂分布情况,而后利用系统自带脑代谢分析软件Neuro™ version 3.5对示踪剂分布减低区进行精确定位及定量,将PET成像结果与标准脑代谢模板比对,以低于1.65个标准差以上视为代谢显著减低。MRI图像分析:MR诊断医师采用视觉评价法,观察各脑区有无结构异常,重点观察海马形态变化,以海马正常的卵圆外形消失、邻近侧脑室颞角扩大及环池脑脊液体积增加作为海马萎缩的视觉评价标准。

1.4 统计学分析采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分数表示。各组受试者性别比较采用 χ^2 检验,受试者年龄、受教育程度比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征比较 中重度AD组、轻度AD组、MCI组及对照组间,受试者年龄差异有统计学意义($P=0.04$);组内两两比较显示,中重度AD组受试者年龄大于对照组($P=0.006$);各组间性别、受教育程度差

表1 各组受试者临床特征

组别	女性(%)	年龄(岁)	受教育程度(年)
中重度AD组($n=11$)	7(63.64)	65.3±5.1*	13.81±2.09
轻度AD组($n=7$)	3(42.86)	61.7±4.0	13.70±2.10
MCI组($n=6$)	3(50.00)	62.2±3.2	14.02±2.10
对照组($n=10$)	5(50.00)	60.3±1.9	14.04±2.11

注:*,与对照组比较, $P < 0.01$

异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

2.2 MRI 与 PET 表现 MRI 视觉评价显示,对照组所有受试者海马呈卵圆形,其中 2 例可见轻度脑萎缩,但海马形态未见明显变化。轻度 AD 组 7 例中 3 例通过视觉观察可见海马萎缩,4 例无海马萎缩;中重度 AD 组海马结构均可见不同程度萎缩,表现为海马结构平扁、侧脑室颞角增宽、环池脑积液空间扩大;MCI 组 6 例中 5 例未见海马形态异常,1 例表现为轻度萎缩同时伴有大脑皮层的萎缩。见图 1。¹⁸F-FDG PET 成像视觉观察,所有出现海马萎缩的 AD 及 MCI 患者均可见特定脑区 FDG 分布减低,多集中于后扣带回、顶叶、颞叶、部分额叶,且以左侧为主,未累及枕叶、基底核、脑干和小脑。轻度 AD 组中 4 例无海马萎缩者均可见局部脑区 FDG 分布减低;MCI 组 5 例无海马萎缩者中,2 例可见 FDG 分布减低,另 3 例未见 FDG 异常分布。对照组受试者上述 AD 及 MCI 相关区域均未见 FDG 分布减低,2 例轻度脑萎缩者双侧顶叶和颞叶 FDG 分布对称性轻度减低。见图 2。

脑代谢定量分析显示,AD 患者均存在特定脑区 FDG 分布减低,其中重度 AD 组 FDG 减低区范围最广且程度最重;MCI 组中 3 例可见 FDG 分布减低,且 FDG 减低区集中于左后扣带回及左下额叶;见表 2。对照组中 2 名受试者定量分析可见局部脑区 FDG 分布减低,无规律性。见图 3。

2.3 PET 与 MRI 对照 AD 组 18 例中,14 例 PET 显示 FDG 分布减低且 MRI 可见海马萎缩,4 例 PET 亦可见 FDG 分布减低

表 2 AD 及 MCI 组受试者脑内 FDG 分布定量分析

组别	FDG 分布减低区[% (例)]	FDG 减低程度(SD from M)
中重度 AD 组($n=11$)	左后扣带回[72.73(8/11)]	-4.69
	左顶颞叶[72.73(8/11)]	-4.04
	左下额叶[(6/11)]	-3.62
	左上额叶[(4/11)]	-7.37
轻度 AD 组($n=7$)	左后扣带回[85.71(6/7)]	-1.91
	左下额叶[71.43(5/7)]	-2.21
	左下顶叶[42.86(3/7)]	-2.19
	左后扣带回[50.00(3/3)]	-1.94
MCI 组($n=6$)	左下额叶[50.00(3/3)]	-1.93

注:SD from M(AC):与标准数据库得出的平均值比较得出的标准差,以 $SD < -1.68$ 为异常

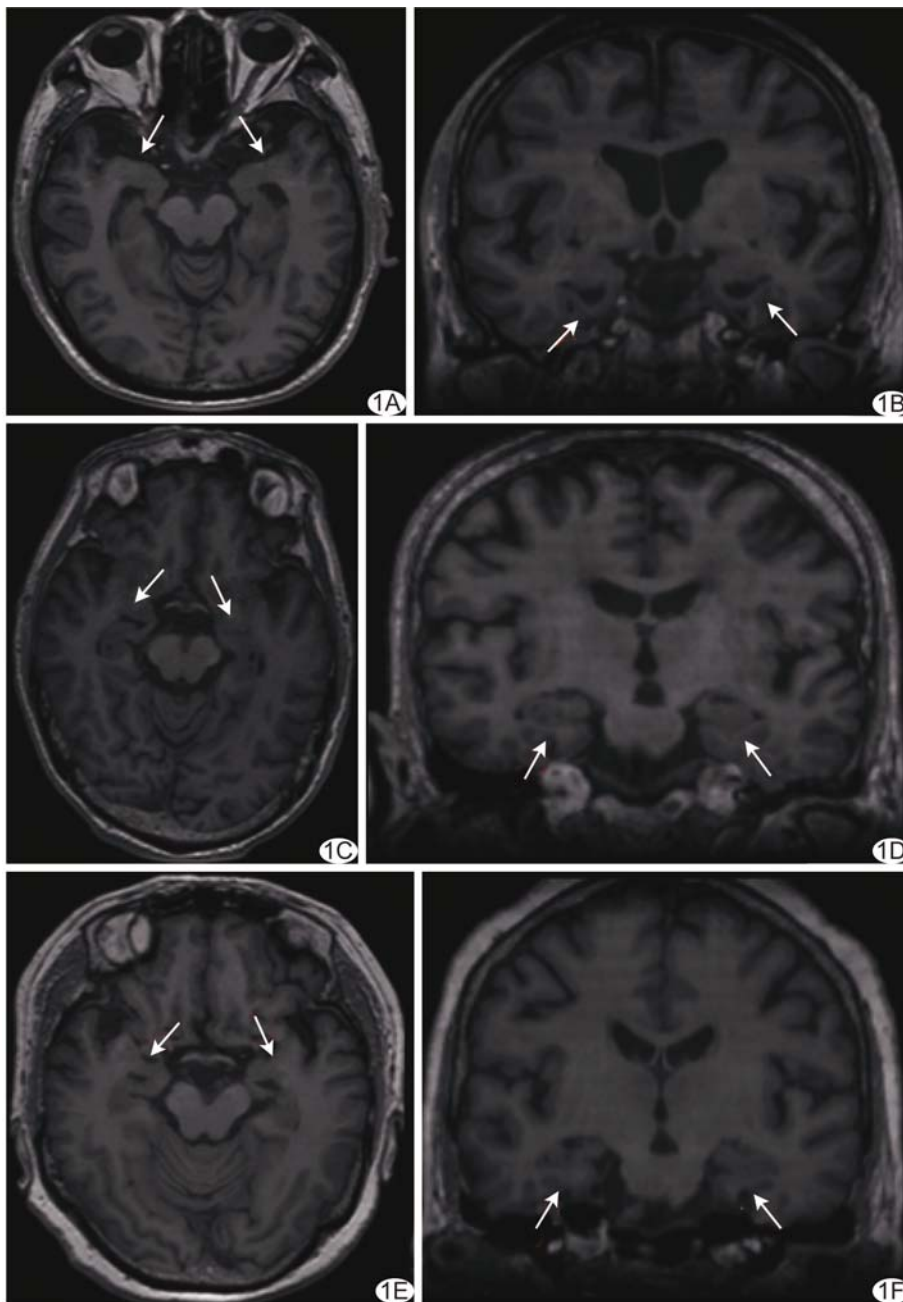


图 1 轴位与冠状位 MR T1WI 显示海马萎缩情况 A、B. AD 患者,男,68 岁,双侧海马显著萎缩(箭),呈飘带状,颞角变宽;C、D. MCI 患者,女,64 岁,海马(箭)未见明显萎缩;E、F. 健康志愿者,男,64 岁,海马(箭)未见明显萎缩

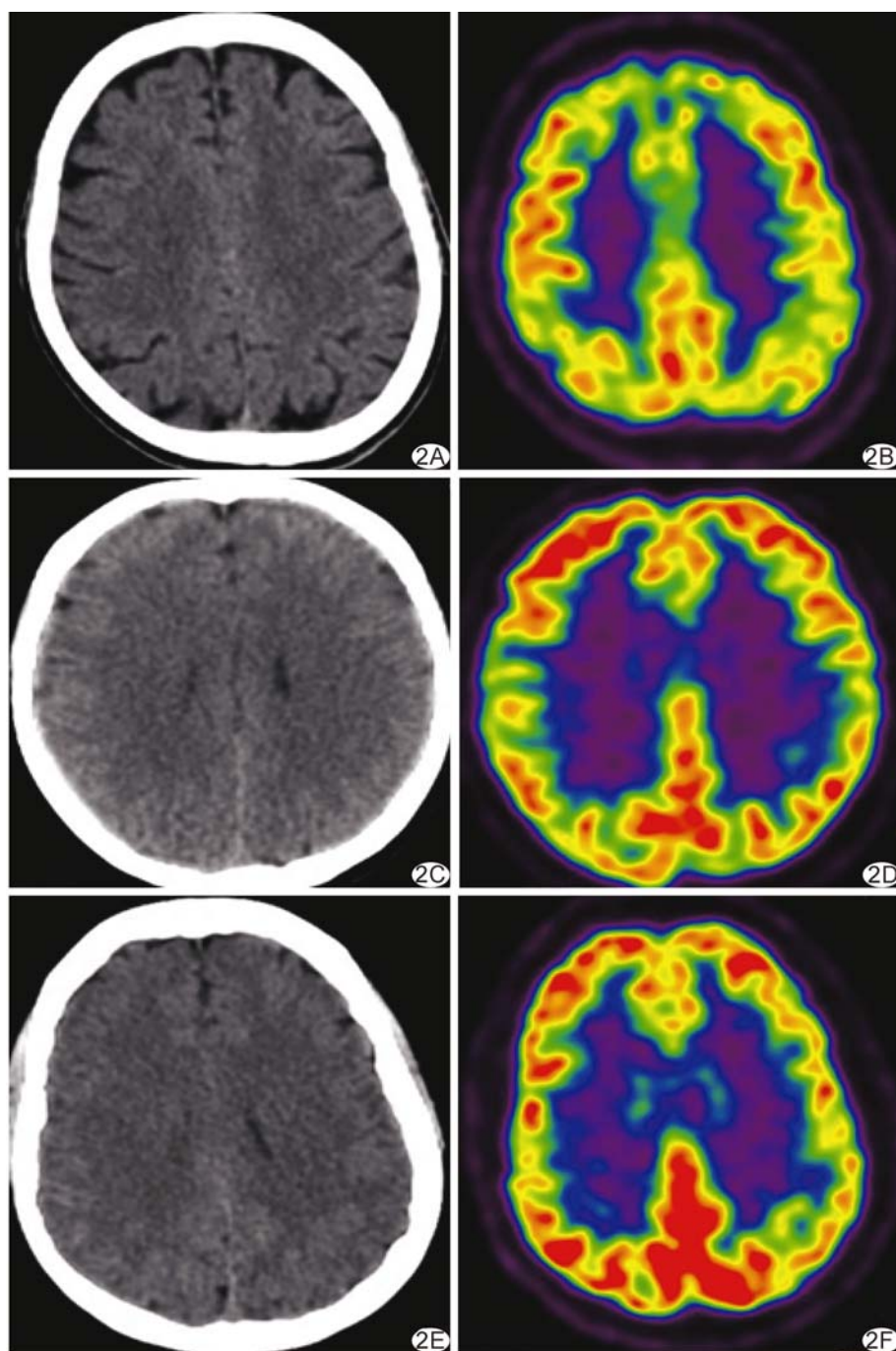


图2 轴位 PET/CT 成像 A、B. AD 患者,男,68 岁,双侧额叶、顶叶、左侧后扣带回 FDG 分布减低,同时伴有轻度脑萎缩; C、D. MCI 患者,女,64 岁,右侧顶上小叶及后扣带回 FDG 分布减低; E、F. 健康志愿者,男,64 岁,双侧放射性分布对称,未见明显 FDG 分布减低区

但 MRI 未见海马萎缩征象。MCI 组 3 例 PET 显示 FDG 分布减低者中,1 例 MRI 可见海马萎缩,另 2 例未见海马萎缩。对照组中 2 例 PET 显示 FDG 分布轻度对称性减低者 MRI 均未见海马萎缩。见表 3。

3 讨论

近年来,PET 在以阿尔茨海默病为主的痴呆类疾

病的诊断中发挥着重要作用。有研究^[8-10]显示,在痴呆症状尚未出现或因症状不明显而未被察觉的阶段,即可出现特定脑区葡萄糖代谢减低,且减低程度与病情发展显著相关。因此,PET 脑葡萄糖代谢成像在 AD 早期诊断与病情监测方面显示出巨大应用前景。然而,影响脑葡萄糖代谢水平的因素较多,鉴别诊断存在一定困难,于是人们探索联合多种示踪剂以提高 AD 诊断准确性^[11-12]。既往笔者也曾尝试联合 FDG 与淀粉样蛋白类示踪剂 PIB 进行 PET 成像,但此类示踪剂成本昂贵,检查过程复杂,不适于临床推广,MRI 能够精确显示脑区细微结构变化,操作简单且无辐射,有望作为 PET 成像的辅助和补充,从而提高对 AD 的诊断准确性。

海马萎缩是 AD 的重要判断指标,本研究结果显示,77.78% (14/18) 的 AD 患者 MRI 可见海马不同程度萎缩,且以中重度 AD 患者更为明显。但部分早期 AD 或 MCI 患者 MRI 视觉观察多表现为海马结构正常,于是海马体积测量软件应运而生,其有望提高 MR 对于早期 AD 的诊断能力,但目前尚未形成统一结论^[13-15]。基于此,本研究未将海马体积测量纳入研究内容。

本研究结果显示,中重度 AD 患者均显示特定脑区葡萄糖代谢减低,主要分布于顶叶、颞叶、后扣带回和额叶,同时显示海

马不同程度萎缩,轻度 AD 及 MCI 患者中 69.23% (9/13) 未见明显海马萎缩,但部分脑区仍可见葡萄糖代谢减低,由此提示对于 MRI 海马结构无明显异常的患者,PET 葡萄糖代谢成像可能更为灵敏,更有利于较早发现轻度 AD 及 MCI。

本研究尚存在不足之处:①样本量偏少,且以老年

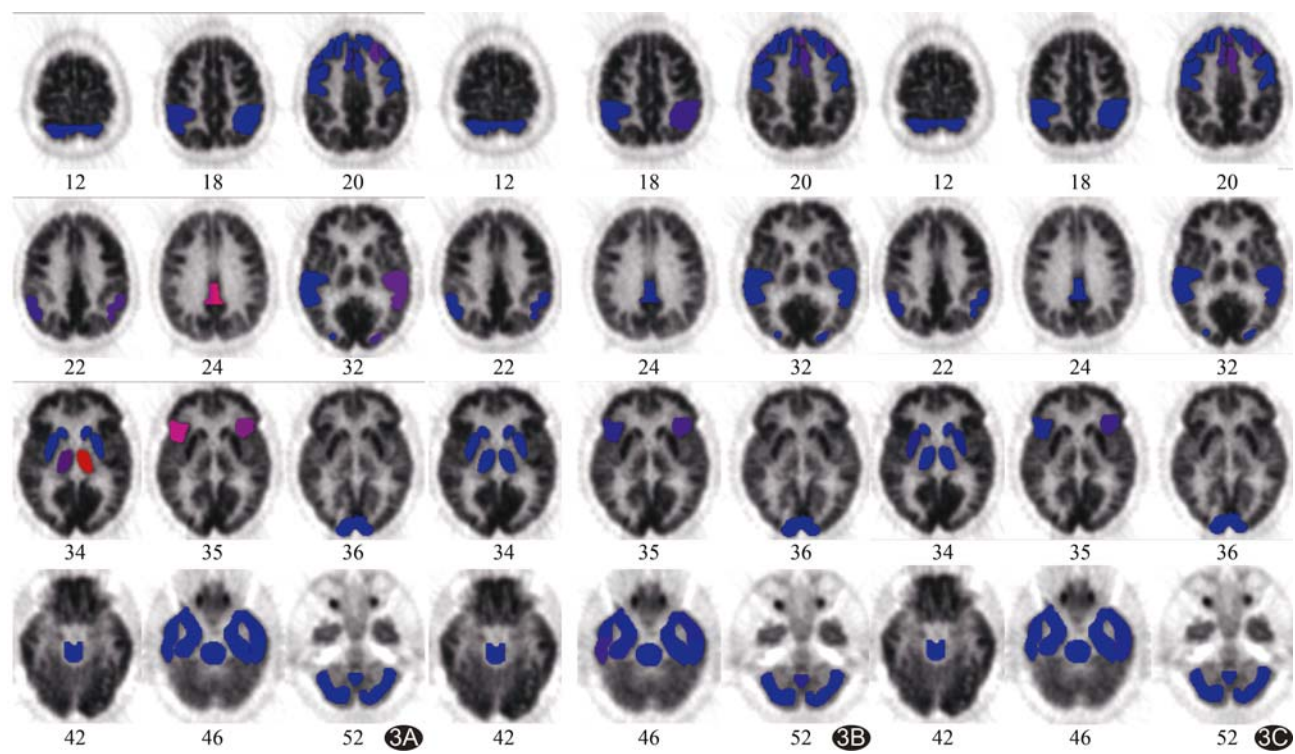


图 3 PET 脑葡萄糖代谢成像定量分析 A. AD 患者,男,60 岁,左内侧额叶、左下额叶、左后扣带回 FDG 分布显著减低; B. MCI 患者,男,63 岁,左下顶叶、左下额叶 FDG 摄取减低; C. 健康志愿者,男,60 岁,前扣带回、左下额叶 FDG 摄取轻度减低

表 3 AD 组、MCI 组及对照组 MRI 与 PET 对照

组别	MR 显示海马萎缩	PET 示踪剂分布减低(例/名)	
		有	无
AD 组 (n=18)	有	14	0
	无	4	0
MCI 组 (n=6)	有	1	0
	无	2	3
对照组 (n=10)	有	0	0
	无	2	8

人为主,无法完全排除脑增龄性改变对结果产生的影像,中重度 AD 组与对照组年龄构成不匹配也可能导致偏倚;②脑血管病变(cerebrovascular disease, CAD)是导致痴呆发生的另一重要因素,单纯通过 MR 结构成像难以完全排除脑血管异常,影响结果的可靠性。在今后的研究中,课题组将进一步扩大样本量,增加磁共振血管造影指标等,以获得更多有价值的信息。

总之,联合 MRI 显示海马萎缩及 PET 显示 FDG 摄取减低有助于进一步提高对 AD 的诊断能力。值得注意的是,PET 与 MR 具有各自优势和适用范围,PET 注重代谢变化,灵敏度高,有利于早期发现 AD, MRI 则着重于显示脑组织细微结构变化,并可结合强

大的图像后处理功能及各类分析软件,进一步观察分析;二者联合应用有望实现优势互补,从而更具临床应用价值。

[参考文献]

[1] Richard M, Yaakov S. Epidemiology of Alzheimer Disease. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012,2(8):a006239.

[2] Christiane R, Richard M. Alzheimer disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers. Biochem Pharmacol, 2014,88(4):640-651.

[3] Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2001,56(9):1143-1153.

[4] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. Lancet Neurol, 2014,13(6):614-629.

[5] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement, 2011,7(3):263-269.

[6] Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic

- assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2012, 8(1):1-13.
- [7] Weise D, Tiepolt S, Awissus C, et al. Critical comparison of different biomarkers for Alzheimer's disease in a clinical setting. *J Alzheimers Dis*, 2015, 48(2):425-432.
- [8] Caroli A, Prestia A, Chen K, et al. Summary metrics to assess Alzheimer disease-related hypometabolic pattern with 18F-FDG PET: Head-to head comparison. *J Nucl Med*, 2012, 53(4):592-600.
- [9] Landau SM, Harvey D, Madison CM, et al. Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(7):1207-1218.
- [10] Herholz K, Salmon E, Perani JC, et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage*, 2002, 17(1):302-316.
- [11] Fu L, Liu J, Zhang J, et al. Comparison of dual-biomarker PIB-PET and dual-tracer PET in AD diagnosis. *Eur Radiol*, 2014, 24(11):2800-2809.
- [12] Kadir A, Almkvist O, Forsberg A, et al. Dynamic changes in PET amyloid and FDG imaging at different stages of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(1):198.e1-14.
- [13] 王蕊,李坤成,刘树良. MRI 线性测量与体积测量在 Alzheimer 病诊断中的比较研究. *中华放射学杂志*, 2003, 37(5):389-393.
- [14] 李昕,童隆正,周晓霞,等. 基于 MR 图像三维纹理特征的阿尔茨海默病和轻度认知障碍的分类. *中国医学影像技术*, 2011, 27(5):1047-1051.
- [15] 况伟宏,黄明生,孙学礼,等. 轻度和中度阿尔茨海默病海马萎缩的磁共振成像研究. *中华精神科杂志*, 2000, 33(3):149-151.

《中国介入影像与治疗学》杂志 2018 年征订启事

《中国介入影像与治疗学》杂志创刊于2004年,是由中国科学院主管,中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊,主编为邹英华教授。刊号:ISSN 1672-8475,CN 11-5213/R。曾获中国精品科技期刊,现为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国科学引文数据库核心期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、WHO《西太平洋区医学索引》(WPRIM)来源期刊、荷兰《医学文摘》收录源期刊、俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊。

《中国介入影像与治疗学》杂志以报道介入影像与治疗学、介入超声学、介入材料学、药理学与护理学等方面的临床研究、基础研究以及医、理、工结合的成果与新进展为主,是介入影像、介入治疗专业人员学习、交流的平台。

《中国介入影像与治疗学》为月刊,64 页,大 16 开本,彩色印刷。单价:16 元,全年定价 192 元。订户可随时向当地邮局订阅,邮发代号:80-220;亦可向编辑部直接订阅,免邮寄费(欢迎通过银行转账,附言栏请注明订阅杂志名称)。

联系电话:010-82547903 传真:010-82547903

E-mail: cjiit@mail.ioa.ac.cn 网址: www.cjiit.com

编辑部地址:北京市海淀区北四环西路21号大猷楼502室 邮编:100190

银行账户名:《中国医学影像技术》期刊社 账号:110907929010201

开户行:招商银行北京分行清华园支行 联系人:田苗

