

3D pseudo-continuous arterial spin labeling in follow-up of patients with amnesic mild cognitive impairment

LIU Ying¹, ZENG Xiangzhu¹, WANG Zheng¹, ZHANG Haifeng²,
WANG Huali², YUAN Huishu^{1*}

(1. Department of Radiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China;

2. Dementia Care & Research Center, Peking University Institute of
Mental Health, Beijing 100191, China)

[Abstract] **Objective** To follow up the changes of cerebral blood flow (CBF) in patients with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) using 3D pseudo-continuous arterial spin labeling (PCASL), and to analyze the correlation with cognitive function. **Methods** Totally 15 patients with aMCI were recruited and scanned with 3D PCASL sequence at the first time and following-up. And the mini-mental state examination (MMSE) and Montreal cognitive assessment (MoCA) were measured twice as well. The follow-up interval ranged from 7 to 13 months, with average (10.77 ± 1.84) months. SPM 8 software was used to analyze the CBF maps before and after follow-up based on voxel. The brain regions with different CBF values before and after follow-up were obtained. Correlations between changes of CBF values and changes of MMSE scores, MoCA scores were calculated. **Results** There were no significant difference of MMSE scores nor MoCA scores between the first time and the follow-up in patients with aMCI (both $P > 0.05$). Compared to the first time examination, significant decreases of CBF values were found in the left middle temporal gyrus and left inferior temporal gyrus in follow-up examination (both $P < 0.001$). The differences of CBF values between the first time and follow-up in the left middle temporal gyrus and left inferior temporal gyrus had no correlation with the differences of MMSE nor MoCA scores (all $P > 0.05$). **Conclusion** With the progress of the disease, 3D PCASL can detect the decrease of CBF values in left middle temporal gyrus and left inferior temporal gyrus in patients with aMCI, more sensitive than clinical neuropsychological scale. 3D PCASL has good application prospect in the follow-up of aMCI patients.

[Key words] Cognition disorders; Pseudo-continuous arterial spin labeling; Follow-up; Magnetic resonance imaging

DOI: 10.13929/j.1003-3289.201805134

三维伪连续动脉自旋标记技术用于遗忘型轻度认知功能障碍患者随访

刘颖¹, 曾祥柱¹, 王 箐¹, 张海峰², 王华丽², 袁慧书^{1*}

(1. 北京大学第三医院放射科, 北京 100191; 2. 北京大学精神卫生研究所记忆障碍
诊疗与研究中心, 北京 100191)

[摘要] **目的** 采用三维伪连续动脉自旋标记(3D PCASL)技术随访遗忘型轻度认知功能障碍(aMCI)患者脑血流量(CBF)变化,并分析其与认知功能的相关性。**方法** 对15例aMCI患者进行3D PCASL序列MR扫描,首诊及随访时各扫描1次,同时进行简易智能状态检查量表(MMSE)及蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分;随访时间7~13个月,平均

[第一作者] 刘颖(1980—),女,浙江余姚人,博士,副主任医师。研究方向:神经系统影像及胎儿MR诊断。E-mail: lyulua@163.com

[通信作者] 袁慧书,北京大学第三医院放射科,100191。E-mail: huishuy@bjmu.edu.cn

[收稿日期] 2018-05-23 [修回日期] 2018-09-03

(10.77±1.84)个月。采用 SPM 8 软件,以基于体素法分析随诊前后 CBF 图,获得随访前后 CBF 值有差异的脑区,评价 CBF 值差值与 MMSE、MoCA 评分差值的相关性。**结果** aMCI 患者随访前后 MMSE 和 MoCA 评分差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。与首次扫描比较,随访时 aMCI 患者左侧颞中回和左侧颞下回 CBF 值下降(P 均 <0.001)。随访前后左侧颞中回和左侧颞下回平均 CBF 差值与 MMSE 及 MoCA 评分差值无明显相关(P 均 >0.05)。**结论** 随病情进展,采用 3D PCASL 技术可检测 aMCI 患者左侧颞中回和左侧颞下回的 CBF 值下降,且较临床神经心理量表更加敏感,应用前景良好。

[关键词] 认知障碍;伪连续动脉自旋标记;随访;磁共振成像

[中图分类号] R749.16; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2018)11-1627-05

轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)指有轻度记忆或认知损害、但未达到痴呆诊断。在 2011 年由美国国家衰老研究所(National Institute of Aging, NIA)和阿尔茨海默病学会(Alzheimer Association, AA)制定的诊断指南中,MCI 被定义为阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)连续谱中的痴呆前有症状阶段,强调 MCI 与 AD 之间的紧密联系。MCI 分为遗忘型 MCI(amnesic MCI, aMCI)和非遗忘型 MCI。aMCI 主要以记忆障碍为主,患者可能脑结构尚无异常,但功能、灌注或代谢已出现异常,因此,其早期检测方法越来越受到重视。3D 伪连续动脉自旋标记(pseudocontinuous arterial spin labeling, PCASL)技术是近年发展起来的用于评估脑血流量(cerebral blood flow, CBF)的无创 MR 检查序列^[1-2],以动脉中的水分子作为内源性标记物测定局部 CBF,现已逐步应用于临床。既往研究^[3-4]显示 aMCI 患者脑部血流灌注出现异常,而随着时间发展,aMCI 患者脑血流灌注是否改变以及改变情况尚不明确。本研究采用 3D PCASL 序列对 aMCI 患者进行随访观察,探讨 3D PCASL 技术在 aMCI 患者随访中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 7 月—2017 年 5 月于我院临床诊断为 aMCI 的 15 例患者,男 5 例,女 10 例,年龄 65~79 岁,平均(72.6±4.4)岁;均接受 MR 随访,随访时间 7~13 个月,平均(10.77±1.84)个月,随访时平均年龄(73.5±4.4)岁;均符合美国精神病学协会发布的第 5 版精神障碍诊断与统计手册(the fifth edition of the diagnostic and statistical manual for mental disorders, DSM-5)中制定的 aMCI 诊断标准^[5];均无脑血管病、脑肿瘤、脑外伤等脑部疾病史;均于初诊和随访时各接受一次简易智能状态检查量表(mini mental state examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分。本研究经我院伦理委员会审批,受检者对研究内容均知情同意。

1.2 仪器与方法 采用 GE Discovery 750 3.0T MR 扫描仪,8 通道相控阵头线圈。首先进行颅脑常规序列(轴位 T2W 及 T2 FLAIR)扫描以排除脑部器质性病变,随后行 T1W 全脑结构像和 3D PCASL 序列扫描,全脑结构像扫描采用 3D 扰相梯度回波(spoiled gradient recalled echo, 3D SPGR)序列。扫描参数:3D SPGR 序列,TR 4.9 ms,TE 2.0 ms,翻转角 15°,FOV 24 cm×24 cm,矩阵 240×240,层厚 1 mm,无层间隔,共扫描 170 层,扫描时间 6 min 34 s;3D PCASL 序列,TR 4 632 ms,TE 10.5 ms,标记后延迟时间 1.5 s,体素大小 2 mm×2 mm×4 mm,层厚 4 mm,无层间隔,扫描覆盖范围与 T1W 结构像一致,扫描时间 3 min 15 s。随访时,对受试者采用相同设备、相同序列进行扫描。

1.3 数据分析 对 3D PCASL 序列数据以 ASL 后处理软件计算生成全脑 CBF 图。采用 SPM 软件对 CBF 图进行预处理,对 3D SPGR T1W 结构像进行分割,将 CBF 图像配准到蒙特利尔神经研究所(Montreal Neurologic Institute, MNI)标准脑空间,然后进行标准化后重新采样,并进行空间平滑处理。采用 SPM 8 软件,以基于体素的方法对每例患者首次与随访的 CBF 进行配对样本 t 检验,以 $P<0.001$ 、团块 >50 个体素为差异有统计学意义,获得 2 次扫描 CBF 差异有统计学意义的脑区,并于 MNI 坐标系中显示。采用 WFU PickAtlas 软件,分别提取每例患者差异脑区的平均 CBF 值。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,以配对样本 t 检验比较 aMCI 患者首次与随访时差异脑区的平均 CBF 值、MMSE 和 MoCA 评分。采用 Pearson 相关分析评价 2 次检查差异脑区的平均 CBF 差值与 MMSE 评分差值、MoCA 评分差值、随访时间间隔的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

随访期间 15 例 aMCI 患者均未转化为 AD。随访

时患者 MMSE 和 MoCA 评分与首次评分比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05 ,表 1)。

表 1 首次与随访时 aMCI 患者 MMSE、MoCA 评分比较(分, $\bar{x} \pm s, n=15$)

检查时间	MMSE 评分	MoCA 评分
首次	27.00±1.25	23.13±2.70
随访	26.60±0.74	23.00±2.00
t 值	1.70	0.38
P 值	0.11	0.71

与首次检查比较,随访时 aMCI 患者左侧颞中回和左侧颞下回的 CBF 值下降,差异有统计学意义($P<0.001$,表 2、图 1)。随访时 aMCI 患者左侧颞中回、左侧颞下回平均 CBF 值低于首次扫描,差异有统计学意义(P 均 <0.05 ,表 3)。aMCI 患者左侧颞中回、左侧颞下回首次及随访的平均 CBF 差值与 MMSE 评分差值、MoCA 评分差值、随访时间间隔均无明显相关(P 均 >0.05 ,表 4)。

表 2 与首次扫描比较,随访时 aMCI 患者 CBF 值下降的脑区

脑区	MNI 坐标(mm)			体素数(个)	t 值	P 值
	x	y	z			
左侧颞中回	-51	-33	-15	59	4.502	<0.001
左侧颞下回	-51	-33	-18	46	4.502	<0.001

表 3 首次与随访时 aMCI 患者差异脑区平均 CBF 值比较[ml/(100 g·min), $\bar{x} \pm s, n=15$]

检查时间	左侧颞中回	左侧颞下回
首次	45.58±11.05	41.48±9.98
随访	41.60±11.73	36.61±9.98
t 值	3.92	4.78
P 值	<0.01	<0.01

3 讨论

作为无创检查方法,3D ASL 技术可以定量测量 CBF。PET 是诊断脑内葡萄糖代谢的金标准,研究^[6]显示,PET 所示葡萄糖代谢与 3D ASL 所示 CBF 结果的一致性较好。早期 ASL 扫描多使用 EPI 序列,易受磁敏感影响,运动伪影较大,其定量测量能力有限。本研究使用的 3D PCASL 技术图像信噪比高,可重复性良好,无创、无辐射,更适用于随访检

查^[7],尤其是脑结构无异常患者对 3D PCASL 的接受程度更高,使其有望替代 PET 和 SPECT 而成为观察脑灌注改变的首选及随访方法。

既往关于 MCI 患者脑血流灌注的研究^[8-9]多集中于比较 aMCI 患者与健康对照者 CBF 的差异,MCI 患者多个脑区可出现不同程度脑血流低灌注,但分布并不一致,如双侧额叶、顶叶、颞叶、后扣带回和楔前叶等区域^[7,9],而在另一些特定区域出现灌注升高,如颞叶、海马、海马旁回及扣带回等区域^[10-11]。血流灌注升高区域往往是 aMCI 患者脑结构体积下降的区域,有学者^[12]称之为代偿机制或神经代偿反应,考虑高灌注可能是对神经元功能降低的代偿,而低灌注是功能失代偿的结果。随着 aMCI 病程进展,脑血流灌注也发生变化。吕英茹等^[13]采用脉冲式 ASL (pulsed ASL, PASL) 技术对 aMCI 患者随访 1 年,发现其左侧颞下回、枕上回、双侧额极和扣带旁回同时发生高灌注和低灌注,以高灌注为主,脑血流灌注增高区域包括左侧颞叶、角回及楔前叶等,脑血流灌注减低区域则有左侧壳核、岛盖及右侧胼胝体等。

本研究中,与首次检查比较,随访时 aMCI 患者左侧颞叶出现 CBF 值下降,而临床神经心理量表评分并未发现明显变化,表明尽管 aMCI 患者并未向 AD 转化,但随时间发展,其脑血流灌注在特定区域已经出现进一步降低,也提示 CBF 改变较临床认知评分更为敏感。颞叶是 AD 最早出现病理性损害的部位,该区域 CBF 值下降,提示应关注 aMCI 是否有向 AD 转变的倾向。采用 3D PCASL 技术可以早期观察 aMCI 患者脑血流灌注动态变化,是可用于随访 aMCI 的有效方法。

目前 MMSE 是认知功能筛查最常用的量表,但其区别正常老年人与 MCI 的敏感度和特异度并不高,部分临床已达到 MCI 诊断标准者,其 MMSE 评分仍可超过 26 分。MoCA 量表涵盖的认知域较广,以 26 分为分界值时,MoCA 量表识别 MCI 患者的敏感度明显高于 MMSE 量表,因此 MoCA 更适用于 MCI 筛查。但量表评分仅能从总体上评价患者的认知功能改变,

表 4 aMCI 患者左侧颞中回、左侧颞下回首次及随诊 MR 检查的平均 CBF 差值与神经心理学量表评分差值、随访时间间隔的相关性分析

脑区	MMSE 评分差值		MoCA 评分差值		随访时间间隔	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
左侧颞中回	-0.07	0.81	-0.08	0.77	-0.01	0.99
左侧颞下回	-0.11	0.70	0.07	0.82	-0.15	0.59

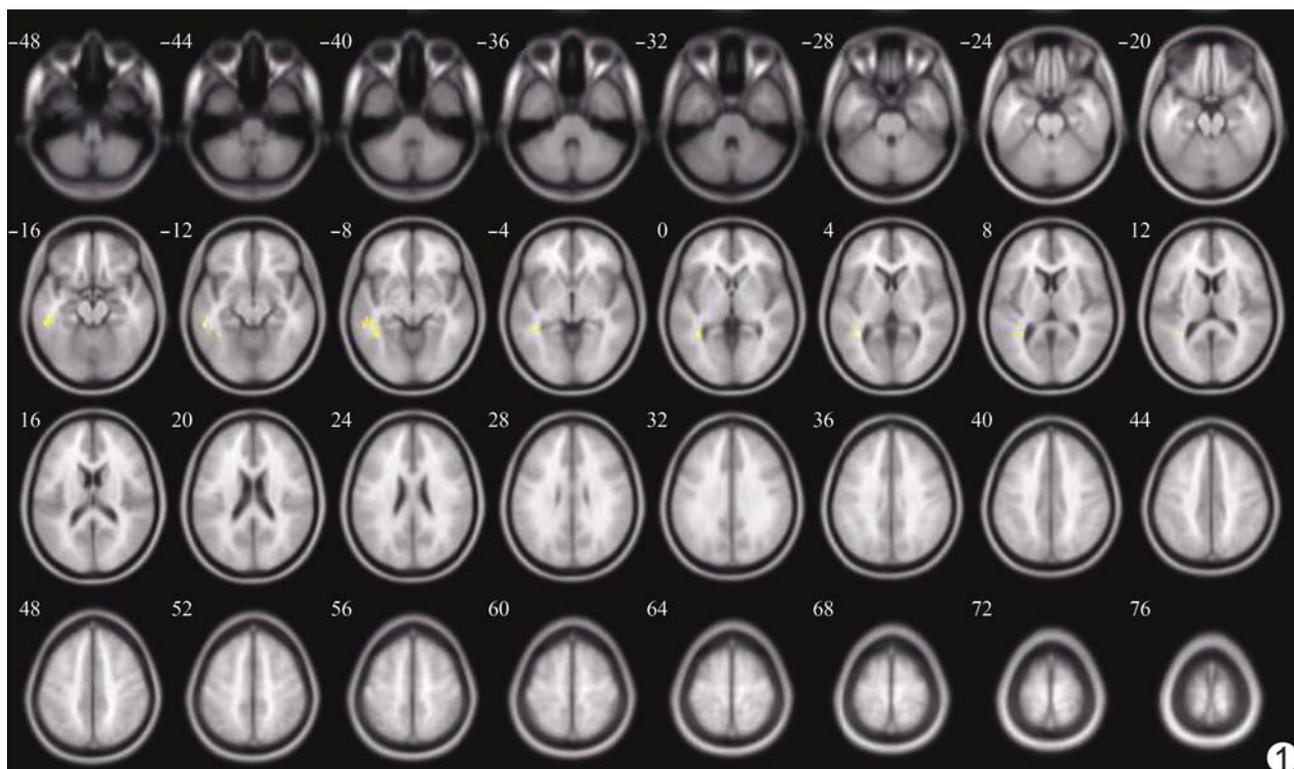


图 1 与首次扫描比较,随访时 aMCI 患者 CBF 值下降脑区包括左侧颞中回和左侧颞下回 (黄色示 CBF 值下降区域)

不能反映脑的局部功能改变。本研究中,首次和随访检查中 MMSE 评分和 MoCA 评分差异无统计学意义 (P 均 >0.05),而左侧颞中回和颞下回的 CBF 值则明显降低 (P 均 <0.01),且首次与随访评分的差值与 CBF 差值无明显相关 (P 均 >0.05)。究其原因,考虑为在相对短的随访时间内(本研究为 7~13 个月)临床评分的变化尚不明显,而 CBF 值则在特定区域出现下降,提示脑血流灌注变化可能更为敏感,早于临床认知功能变化。本研究中,CBF 差值与随访间隔时间也无明显相关性 (P 均 >0.05),提示在一定随访时间内可以通过 3D ASL 技术观察 CBF 值的变化,但 CBF 值的变化不会随随访时间延长而更加明显,随访 aMCI 患者时,以 1 年及以上作为观察时间点,可能会达到更好的效果。

有研究^[14]显示每年约 10%~15% 的 MCI 患者进展为 AD,但也有超过 50% 的 MCI 患者在 10 年的随访过程中未进展为 AD^[15]。本研究中 aMCI 患者均未出现向 AD 的转化,可能与随访时间较短有关。本研究未选择较长时间间隔随访,因入组 aMCI 患者数量少,如果出现转化为 AD 者,则需鉴别 CBF 变化是 aMCI 随时间进展所致还是转化为 AD 所致,影响对结果的分析。今后需进一步扩大样本量,并延长随访

时间,以观察 aMCI 患者向 AD 的转化情况及 CBF 的变化规律。

总之,随时间延长,3D PCASL 技术可检测到 aMCI 患者左侧颞叶 CBF 值进一步下降,且较临床神经心理量表敏感,提示 3D PCASL 作为一种无创的 MR 灌注成像新技术,在 aMCI 患者的随访中有良好的应用前景。

[参考文献]

- [1] Nezamzadeh M, Matson GB, Young K, et al. Improved pseudo-continuous arterial spin labeling for mapping brain perfusion. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 31(6):1419-1427.
- [2] 刘颖,袁慧书,曾祥柱,等. 三维动脉自旋标记技术评价阿尔茨海默病患者脑血流灌注. *中国医学影像技术*, 2014, 30(5):693-697.
- [3] Ding B, Ling HW, Zhang Y, et al. Pattern of cerebral hyperperfusion in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment using voxel-based analysis of 3D arterial spin-labeling imaging: Initial experience. *Clin Interv Aging*, 2014, 9:493-500.
- [4] Binnewijzend MA, Kuijter JP, Benedictus MR, et al. Cerebral blood flow measured with 3D pseudocontinuous arterial spin-labeling MR imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: A marker for disease severity. *Radiology*, 2013, 267(1):221-230.

- [5] Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, et al. Mild cognitive impairment: A concept in evolution. *J Intern Med*, 2014, 275(3): 214-228.
- [6] Musiek ES, Chen Y, Korczykowski M, et al. Direct comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2012, 8(1):51-59.
- [7] Collij LE, Heeman F, Kuijter JP, et al. Application of machine learning to arterial spin labeling in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Radiology*, 2016, 281(3):865-875.
- [8] Lacalle-Aurioles M, Navas-Sánchez FJ, Alemán-Gómez Y, et al. The disconnection hypothesis in Alzheimer's disease studied through multimodal magnetic resonance imaging: Structural, perfusion, and diffusion tensor imaging. *J Alzheimers Dis*, 2016, 50(4):1051-1064.
- [9] Dolui S, Vidorreta M, Wang Z, et al. Comparison of PASL, PCASL, and background-suppressed 3D PCASL in mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(10):5260-5273.
- [10] Kim SM, Kim MJ, Rhee HY, et al. Regional cerebral perfusion in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: Effect of APOE epsilon4 allele. *Neuroradiology*, 2013, 55(1):25-34.
- [11] 丁蓓, 张泳, 凌华威, 等. 基于体素的动脉自旋标记成像在遗忘型轻度认知功能障碍患者脑血流灌注中的应用. *临床放射学杂志*, 2013, 32(1):6-10.
- [12] Wirth M, Pichet Binette A, Brunecker P, et al. Divergent regional patterns of cerebral hypoperfusion and gray matter atrophy in mild cognitive impairment patients. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(3):814-824.
- [13] 吕英茹, 李桥, 刘霖雯, 等. 动脉自旋标记 MRI 在遗忘型轻度认知障碍及轻度阿尔茨海默病脑血流灌注中的应用研究. *中华放射学杂志*, 2015, 49(12):900-906.
- [14] Eshkoor SA, Hamid TA, Mun CY, et al. Mild cognitive impairment and its management in older people. *Clin Interv Aging*, 2015, 10:687-693.
- [15] Visser PJ, Kester A, Jolles J, et al. Ten-year risk of dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*, 2006, 67(7):1201-1207.

使用阿拉伯数字和汉字数字的一般原则

根据 GB/T 15835《出版物上数字用法的规定》

(1) 在统计图表、数学运算、公式推导中所有数字包括正负整数、小数、分数、百分数和比例等, 都必须使用阿拉伯数字。

(2) 在汉字中已经定型的词、词组、成语、缩略语等都必须使用汉语数字, 例如: 一次方程、三维超声、二尖瓣、法洛四联症、星期一、五六天、八九个月、四十七八岁等。

(3) 除了上述情况以外, 凡是使用阿拉伯数字而且又很得体的地方, 都应该使用阿拉伯数字。遇到特殊情况时, 可以灵活掌握, 但应该注意使全篇同一。

(4) 如果数字的量级小于 1 时, 小数点前面的零(0)不能省去, 如 0.32 不能写成.32。