

主观认知下降多模态脑影像研究进展

韩 璎 左西年 李会杰 李淑宇 卢 洁 夏明睿 孙 宇 王晓妮

〔作者简介〕 韩璎,主任医师,教授,博士生导师,中华医学会放射学分会磁共振学组委员,北京脑重大疾病研究院阿尔茨海默病研究所兼职教授,北京理工大学兼职教授。中国神经科学学会神经影像学分会委员,中国针灸学会针灸医学影像专业委员会委员,扬州市专业照料学会第 1 届认知障碍(痴呆)专业照料学术委员会名誉主任委员,阿尔茨海默病防治协会会员。发表专业论文 50 余篇,近 5 年发表 SCI 文章 18 篇,主译专著 1 部,先后主持国家自然科学基金资助项目(面上项目)2 项,省部级科研基金资助项目 5 项。担任《中国临床医学影像杂志》常务编委、《中华神经医学杂志》编委,担任《中华神经科杂志》、《医学研究生学报》、《医学研究杂志》的审稿专家。

关键词 阿尔茨海默病 临床前期 主观认知下降 磁共振 脑网络

中图分类号 R74 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.06.001

伴随着人口老化,与老龄化相关的各种神经退行性疾病会严重影响老年期生活质量。其中,主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)是影响老年期生活质量的重要问题之一,并可能由此而发展成阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)痴呆。

AD 是老年痴呆最常见病因,是一种渐进性的神经系统退行性疾病,从 AD 临床前期 SCD,到轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI),再到 AD 痴呆(图 1),皆伴随着脑结构与功能异常改变^[1]。AD 临床前期 SCD 指的是个体主诉记忆下降,和自己过去正常的记忆比较自我感觉持续下降,但是在传统的神经心理测试上表现正常,此时检查可以发现 AD 相关的阳性生物标志物^[1,2]。有研究认为,SCD 发展为 MCI 和痴呆的比例远高于非主诉记忆障碍老年人,平均追踪时间为 7 年的研究表明了仅有 14.9% 的健康老年组转化成 MCI 和 AD,而 SCD 组转化成 MCI 和 AD 痴呆比率则高达 54.2%^[3]。由于 AD 痴呆目前还不能彻底治愈,因此越来越多的研究者开始把目光投向了 AD 临床前期,特别是对 SCD 的研究。目前,针对 SCD 的基于结构及功能磁共振成像的研究逐渐增多。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(31371007,81430037);北京市科委首都市民健康培育项目(Z131100006813022);凯力康医学研究项目(201206006)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科(韩璎、孙宇、王晓妮);100101 北京,中国科学院心理研究所(左西年、李会杰);100191 北京航空航天大学大学生物工程系(李淑宇);首都医科大学宣武医院核医学科(卢洁);100875 北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室(夏明睿)

通讯作者:韩璎,电子信箱:13621011941@163.com

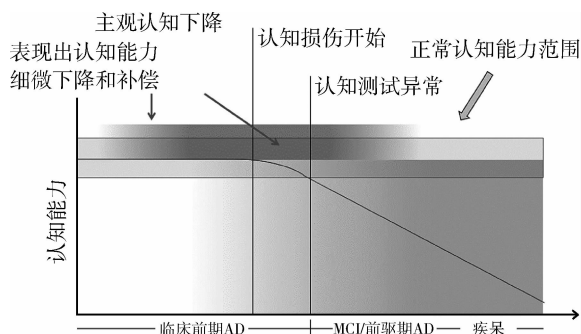


图 1 AD 痴呆病理进程(改编自参考文献[1])

一、SCD 的脑结构相关研究进展

通过结构磁共振成像技术对 SCD 老人与认知正常对照(normal control, NC)组老人进行比较可以发现,SCD 患者的海马体积、双侧内嗅皮质体积缩小,且右侧杏仁核体积缩小更明显^[4,5]。弥散张量成像研究表明,相对于正常人,SCD 患者的海马旁纤维束、扣带后部纤维可出现部分各向异性下降、径向弥散升高,提示 SCD 患者这些部位已出现纤维束损害^[6,7]。Selnes 等^[8]对 SCD 患者进行了 2~3 年的随访观察发现,进展为客观认知损害的 SCD 患者更易出现多部位(包括内嗅皮质、海马旁、胼胝体压部、扣带后部、楔前叶、缘上回附近)纤维束完整性的破坏,表明度量白质纤维的属性可预测 SCD 患者是否会出现客观认知损害。

二、SCD 的脑功能相关研究进展

情景记忆受损被认为是 AD 的特征表现,因此目前任务态功能磁共振成像研究主要聚焦于情景记忆时脑活动的变化。Rami 等^[9]通过观察 AD 临床前期

患者进行视觉记忆编码任务功能磁共振扫描,发现与 NC 组相比其在记忆编码时楔前叶和后扣带回活动异常升高,这种脑区活动升高被认为是保证认知功能正常而出现的代偿。Erk 等^[10]以海马为主要观察点,研究涉及情景记忆编码、回忆、再认 3 项任务,发现 SCD 患者在进行回忆任务时表现为右侧海马活动下降和背外侧前额叶皮质活动增加,而在编码和再认时与 NC 组无明显区别,两组人群之间工作记忆亦无差别。尽管上述研究结果并不完全一致,但均证实 SCD 患者脑内代偿机制的存在。除此之外,Rodda 等^[11]还发现 SCD 和 NC 在执行分配注意任务时,SCD 患者在双侧丘脑、尾状核、后扣带回及左侧海马和海马旁回活动均升高,丘脑与执行和注意功能相关,其活动增加可能也是一种补偿机制,海马及海马旁回的活动与记忆编码相关,提示情景记忆与额-顶-扣带回-丘脑这一负责注意的网络系统的活动强度具有相关性。Wang 等^[12]比较了 SCD、MCI 以及 NC 组老人的静息态脑功能活动,发现 SCD 组默认网络与右侧海马的功能连接虽然比 MCI 组强,却但低于 NC 组,提示 SCD 患者这些脑区神经活动的同步性可能已经受到损害。

随着研究进展,近年来研究者提出 AD 可能在大尺度功能网络上而并非仅在某一个单个脑区存在异常。Li 等^[13]系统综述了关于 MCI 和 AD 的任务态功能磁共振研究,发现相对 NC 来说,MCI 和 AD 患者脑功能激活下降的网络分布不同,但激活升高的网络却主要位于额顶网络、腹侧注意网络、默认网络以及躯体运动网络,这表明了在完成认知任务时,MCI 和 AD 的补偿机制是相似的。然而,这些脑网络的异常是否已经出现在 SCD 阶段还不清楚。

三、SCD 的淀粉样蛋白标志物影像研究进展

除结构及功能磁共振成像外, β -淀粉样(amyloid β , A β)蛋白标志物正电子发射断层显像(positron emission tomography, A β -PET)扫描也用于早期 AD 的研究。AD 患者生前 PET 检查结果与尸检 A β 蛋白的沉积部位具有一致性,同时,A β 蛋白标志物摄取异常亦可发生于临床无症状的早期 AD 患者,并且可以纵向监测临床无症状老人或 SCD 患者的进展及转归,表明 A β -PET 对早期 AD 的识别和进展预测有重要应用价值^[14,15]。该方面研究目前国际上仍属于局部小样本探索阶段,亟需不同地区的大样本随访研究证实^[2]。

四、SCD 的多模态脑影像研究前景与展望

从对 AD 早期识别和早期干预角度来看,亟待发

展识别 AD 临床前期 SCD 及其向 AD 痴呆转化的多模态脑影像学指标。目前国内研究者对 MRI 在认知障碍领域的应用进行了一系列研究,包括大脑结构异常和功能改变两个方面研究病理老化所致的认知障碍与正常老化差异的脑机制^[16-22]。但是目前有关 AD 临床前期 SCD 及其向 AD 痴呆转化的研究多是基于单一形态或结构指标。因此,通过基于多感觉认知任务的脑功能网络特征,结合静息态脑功能及脑灰质结构和白质纤维属性等影像学指标,建立融合多模态脑影像数据的预测系统,对 AD 临床前期 SCD 的早期识别具有重要作用。

综上所述,目前国际上虽有少数研究针对 SCD 脑影像学进行了初步探索,但仍缺乏系统的融合多模态神经影像学信息的脑网络机制研究,因此,开展对 SCD 多感觉认知功能和脑网络的系统研究,以深入了解其病理生理机制,为 AD 的早期识别和早期干预提供科学依据,具有重要应用价值。

参考文献

- 1 Jessen F, Amariglio RE, van Bortel M, *et al.* Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-1) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10 (6): 844-852
- 2 韩璁. 解读 NIA-AA 新理解对于阿尔茨海默病的二级预防理念影响 [J]. *医学研究杂志*, 2014, 43 (8): 1-3
- 3 Reisberg B, Shulman MB, Torossian C, *et al.* Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment [J]. *Alzheimers Dement*, 2010, 6 (1): 11-24
- 4 Striepen N, Scheef L, Wind A, *et al.* Interaction effects of subjective memory impairment and ApoE4 genotype on episodic memory and hippocampal volume [J]. *Psychol Med*, 2011, 41 (9): 1997-2006
- 5 Striepen N, Scheef L, Wind A, *et al.* Volume loss of the medial temporal lobe structures in subjective memory impairment [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2010, 29 (1): 75-81
- 6 Stenset V, Bjørnerud A, Fjell AM, *et al.* Cingulum fiber diffusivity and CSF T-tau in patients with subjective and mild cognitive impairment [J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32 (4): 581-589
- 7 Wang Y, West JD, Flashman LA, *et al.* Selective changes in white matter integrity in MCI and older adults with cognitive complaints [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822 (3): 423-430
- 8 Selnes P, Aarsland D, Bjørnerud A, *et al.* Diffusion tensor imaging surpasses cerebrospinal fluid as predictor of cognitive decline and medial temporal lobe atrophy in subjective cognitive impairment and mild cognitive impairment [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33 (3): 723-736
- 9 Rami L, Sala-Lluch R, Solé-Padullés C, *et al.* Distinct functional activity of the precuneus and posterior cingulate cortex during encoding in the preclinical stage of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 31 (3): 517-526

(下转第 38 页)

效性血液指标 Hb 水平与治疗前相比显著升高;安慰剂组疗效性血液指标 Hb 水平与疗前相比无明显改善,说明益髓生血颗粒治疗 HbH 病疗效肯定。地中海贫血患者溶血性贫血的一个重要原因是红细胞对氧化损伤非常敏感^[8]。相对过剩的珠蛋白链沉积在红细胞膜上,与红细胞膜结合,可改变膜蛋白的组成,干扰膜骨架蛋白与膜的联结,导致变形能力下降;诱发膜脂质过氧化反应,导致连接膜骨架的膜蛋白发生氧化损伤,从而造成红细胞膜机械稳定性下降等。MDA 是机体内脂质过氧化损伤的生物标志物^[9]。SOD 和 GSH - Px 是机体抵抗氧化损伤的重要物质^[10,11]。

研究发现,益髓生血颗粒能显著提高 HbH 病患者红细胞及血清抗氧化损伤指标 SOD 和 GSH - Px 水平,降低脂质过氧化物 MDA 水平,说明益髓生血颗粒治疗 HbH 病的临床疗效机制与平衡患者机体氧化与抗氧化损伤系统的平衡有关。SCF 是一类刺激早期造血干细胞及祖细胞增殖和定居的造血生长因子^[12];GM - CSF 具有多种生物学特性,对早期祖细胞具有多项潜能,也对红系和巨核细胞的起始分裂具有刺激作用^[13];IL - 3 为造血调控因子,也为一种炎症因子。研究发现,益髓生血颗粒能提高患者造血正调控因子 SCF 的活性,说明益髓生血颗粒治疗 HbH 病的临床疗效之一与促进机体 SCF 的活性水平有关。

综上所述,益髓生血颗粒治疗 HbH 病的疗效肯定,其疗效生物学机制可能与改善患者抗氧化损伤能力,提高机体造血细胞因子的活性水平有关。

(上接第 2 页)

- 10 Erk S, Spottke A, Meisen A, *et al.* Evidence of neuronal compensation during episodic memory in subjective memory impairment [J]. Arch Gen Psychiatry, 2011, 68 (8): 845 - 852
- 11 Rodda J, Dannhauser T, Cutinha DJ, *et al.* Subjective cognitive impairment: functional MRI during a divided attention task [J]. Eur Psychiatry, 2011, 26 (7): 457 - 462
- 12 Wang Y, Risacher SL, West JD, *et al.* Altered default mode network connectivity in older adults with cognitive complaints and amnesic mild cognitive impairment [J]. J Alzheimers Dis, 2013, 35 (4): 751 - 760
- 13 Li HJ, Hou XH, Liu HH, *et al.* Toward systems neuroscience in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A Meta - analysis of 75 fMRI studies [J]. Hum Brain Mapp, 2015, 36 (3): 1217 - 1232
- 14 Sperling RA, Laviolette PS, O'Keefe K, *et al.* Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia [J]. Neuron, 2009, 63 (2): 178 - 188
- 15 Amariglio RE, Becker JA, Carmasin J, *et al.* Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals [J]. Neuropsychologia, 2012, 50 (12): 2880 - 2886
- 16 Li S, Yuan X, Pu F, *et al.* Abnormal Changes of multidimensional

参考文献

- 1 吴志奎. 中医药对边远民族地区人口 - 与健康的贡献 - 益髓生血治疗地中海贫血取得重大进展 [J]. 亚太传统医药, 2008, 4 (1): 4 - 8
 - 2 吴志奎, 张新华, 方素萍, 等. 基于“肾藏精生髓”理论治疗地中海贫血 [J]. 中医杂志, 2011, 52 (1): 20 - 23
 - 3 吴志奎, 张新华, 方素萍, 等. 基于“肾生髓、髓生血”理论治疗地中海贫血 [J]. 世界中医药, 2014, 9 (6): 717 - 721
 - 4 张之南. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 33
 - 5 Cao A, Calanella R, Rosatelli MC, *et al.* Clinical experience of management of β - thalassemia: the sarinian experience [J]. Semin Hematol, 1996, 33 (1): 66 - 75
 - 6 方素萍, 张新华, 吴志奎, 等. 补肾益髓法治疗中间型珠蛋白合成障碍性贫血临床研究 [J]. 医学研究杂志, 2010, 39 (10): 41 - 44
 - 7 吴志奎, 张新华, 李敏, 等. 益髓生血颗粒治疗 β - 地中海贫血 156 例临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26 (4): 352 - 354
 - 8 Rachmilewitz EA, Lubin BH, Shohet SB. Lipid peroxidation in beta - thalassemia major [J]. Blood, 1976, 47: 495 - 505
 - 9 Duman H, Canatan I D, Alanoglu G, *et al.* The Antioxidant effects of capparid ovata and deferasirox in patients with thalassemia major [J]. Blood Disorders Transf, 2013, 4 (3): 2155 - 2159
 - 10 Dhawan V, Kumar KR, Marwaha RK, *et al.* Antioxidant status in children with homozygous β - thalassemia [J]. Indian Pediatrics, 2005, 42 (17): 1141 - 1145
 - 11 Jomovaa K, Valkob M. Advances in metal - induced oxidative stress and human disease [J]. Toxicology, 2011, 283 (2 - 3): 65 - 87
 - 12 刘莉, 张新华, 王文娟, 等. 益髓生血颗粒对 α - 血红蛋白 H 病患者造血细胞因子活性与表达的影响 [J]. 中医杂志, 2013, 54 (10): 835 - 838
 - 13 傅晋翔, 虞斐, 张学光. 再生障碍性贫血患者造血细胞生长因子的测定及其意义 [J]. 新医学, 2011, 32 (5): 274 - 276
- (收稿日期: 2014 - 10 - 27)
- (修回日期: 2014 - 11 - 13)

- surface features using multivariate pattern classification in amnesic mild cognitive impairment patients [J]. J Neurosci, 2014, 34 (32): 10541 - 10553
 - 17 Liu J, Yin C, Xia S, *et al.* White matter changes in patients with amnesic mild cognitive impairment detected by diffusion tensor imaging [J]. PLoS One, 2013, 8 (3): e59440
 - 18 张忠敏, 崔再续, 郭艳琴, 等. 基于支持向量机的遗忘型轻度认知障碍个体识别研究 [J]. 医学研究生学报, 2014, 27 (8): 814 - 819
 - 19 胡忠婕, 陈楠, 宋海庆, 等. 遗忘型轻度认知障碍和阿尔茨海默病的多模态 MRI 研究进展 [J]. 中华放射学杂志, 2014, 48 (6): 1 - 4
 - 20 Han Y, Wang J, Zhao Z, *et al.* Frequency - dependent changes in the amplitude of low - frequency fluctuations in amnesic mild cognitive impairment: a resting - state fMRI study [J]. Neuroimage, 2011, 55 (1): 287 - 295
 - 21 胡忠婕, 盛灿, 孙宇, 等. 阿尔茨海默病高风险人群的结构和静息态功能 MRI 特征 [J]. 中华神经科杂志, 2014, 47 (12): 824 - 830
 - 22 Wang J, Zuo X, Dai Z, *et al.* Disrupted functional brain connectome in individuals at risk for Alzheimer's disease [J]. Biol Psychiatry, 2013, 73 (5): 472 - 481
- (收稿日期: 2015 - 03 - 18)
- (修回日期: 2015 - 03 - 21)