

上海交通大学医学院



学者介绍

Author introduction

**王 涛** 博士

副主任医师、硕士生导师

ORCID ID: 0000-0003-2153-7328

WANG Tao

M.D, Ph.D

Associate Chief Physician, Master's Supervisor

ORCID ID: 0000-0003-2153-7328

王 涛 (1979—), 上海交通大学医学院附属精神卫生中心老年精神科副主任、学科带头人、硕士生导师, 上海交通大学阿尔茨海默病诊治中心秘书。2012 年获上海交通大学博士学位。2013 年于美国亚利桑那州凤凰城班纳阿尔茨海默病研究所任访问学者。2015—2016 年于美国北卡罗来纳大学任访问学者。现任中国老年医学学会精神医学与心理健康分会青年委员会副主任委员、上海市医学会行为医学专科分会青年委员会副主任委员、中国微循环学会神经变性病专业委员会青年委员会常委、中国老年保健医学研究会老年认知心理疾病分会中青年委员、中国心理卫生协会老年心理卫生专业委员会第七届委员会委员、上海市医学会老年医学专科分会第十届青年委员。

• 长期从事老年神经认知障碍和情感障碍等发病机制及诊断治疗研究。主持国家科技重大专项及国家自然科学基金等课题 4 项, 发表 SCI 收录论著 20 余篇。2016 年入选上海交通大学 SMC- 晨星青年学者奖励计划 (A 类), 2017 年入选上海市浦江人才计划、上海市卫生计生系统优秀学科带头人培养计划、上海市教育委员会高峰高原学科建设计划。曾获 2015 年教育部高校科技进步一等奖、2016 年上海市卫生系统银蛇奖提名奖、2017 年上海市科技进步奖一等奖。

WANG Tao born in 1979, deputy director, subject leader, master's supervisor and the secretary of Geriatric Psychiatry Department, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. He got his M.D and Ph.D for psychiatry and mental health from Shanghai Jiao Tong University in 2012. As a visiting scholar, he worked in Banner Alzheimer Institute, Phoenix City, Arizona in 2013 and in the University of North Carolina from 2015 to 2016. Now, he is the vice chairman of Youth Commission of Psychiatry and Mental Health Branch of Chinese Academy of Geriatrics and Behavioral Medicine Branch of Shanghai Medical Association, the standing member of Youth Commission of Chinese Society of Microcirculation Neurodegenerative Diseases, the young and middle-aged committee of Chinese Association of Geriatrics and Mental Health Diseases, the member of the 7th Committee of Geriatric Mental Health of China Mental Health Association, and the 10th youth committee of Geriatrics Specialist Branch of Shanghai Medical Association.

• Dr. WANG's main research areas are the pathogenesis, diagnosis and treatment of the elderly neurocognitive impairment and mood disorders. He has been supported as a principal investigator by National Science and Technology Key Project of Ministry of Science and Technology of China and National Natural Science Foundation of China. He has published more than 20 peer-reviewed research papers in SCI-indexed journals. He was enrolled into "Shanghai Jiao Tong University SMC-Morning Star Young Scholars (Grade A)" in 2016, "Shanghai Pujiang Plan" "Shanghai Health and Family Planning System Excellent Subject Leadership Training Program" "Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support" in 2017. He was awarded by the first prize of "Science and Technology Advancement Award of Ministry of Education" in 2015, the nomination award of "Shanghai Foundation for Eminent Youth Award of Health Care System" in 2016, and the first prize of "Shanghai Science and Technology Advancement Award" in 2017.



论著·临床研究

阿尔茨海默病的脑微出血特征研究

吴依娜^{1,2}, 庄惠翔³, 李 钊³, 刘园园^{1,2}, 严 峰^{1,2}, 史琰琛^{1,2}, 王静华^{1,2}, 张建业¹, 刘满华³, 王金红¹, 肖世富^{1,2}, 王 涛^{1,2}

1. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心老年精神科, 上海 200030; 2. 上海交通大学阿尔茨海默病诊治中心, 上海 200025; 3. 上海交通大学电子信息与电气工程学院仪器科学与工程系, 上海 200240

[摘要] **目的**·研究不同认知功能水平老人之间的脑微出血差异。**方法**·以 18 例阿尔茨海默病患者 (AD 组)、28 例遗忘型轻度认知功能损害患者 (aMCI 组) 以及 30 例志愿入组的年龄匹配的正常对照老人 (NC 组) 为研究对象。利用磁敏感加权成像技术, 寻找并记录脑微出血点的数量及位置, 勾画出左右大脑的额叶、颞叶、顶叶、枕叶、丘脑等与认知功能密切相关的脑区。 χ^2 检验分析各组微出血点例次和各脑区及全脑存在微出血点例次的组间差异, 并对以上各脑区及全脑的微出血点数量进行组间方差分析。**结果**·对脑区存在微出血点例次的 χ^2 检验中, AD 组与 NC 组在额叶 ($P=0.005$)、颞叶 ($P=0.005$) 和全脑 ($P=0.004$), aMCI 组与 NC 组在额叶 ($P=0.048$), 3 组间在额叶 ($P=0.006$)、颞叶 ($P=0.006$) 和全脑 ($P=0.016$) 差异均具有统计学意义。对微出血点数量的方差分析中, AD 组与 NC 组在额叶 ($P=0.004$)、颞叶 ($P=0.049$), aMCI 组与 NC 组在额叶 ($P=0.044$), 3 组间在额叶 ($P=0.016$)、颞叶 ($P=0.038$) 和全脑 ($P=0.048$) 差异均具有统计学意义。**结论**·阿尔茨海默病患者较正常对照老人在额叶和颞叶存在较重的脑微出血表现, 脑微出血的量化有望成为阿尔茨海默病诊断的候选指标。

[关键词] 轻度认知功能损害; 阿尔茨海默病; 磁敏感加权成像; 脑微出血

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.08.010 **[中图分类号]** R741.04 **[文献标志码]** A

Characteristic of brain microbleeds in Alzheimer's disease

WU Yi-na^{1,2}, ZHUANG Hui-xiang³, LI Fan³, LIU Yuan-yuan^{1,2}, YAN Feng^{1,2}, SHI Yan-chen^{1,2}, WANG Jing-hua^{1,2}, ZHANG Jian-ye¹, LIU Man-hua³, WANG Jin-hong¹, XIAO Shi-fu^{1,2}, WANG Tao^{1,2}

1. Geriatric Psychiatry Department, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 2. Alzheimer Disease and Related Disorders Center of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China; 3. Department of Instrument Science and Engineering, Shanghai Jiao Tong University School of Electronic Information and Electrical Engineering, Shanghai 200240, China

[Abstract] **Objective**·To evaluate the differences of brain microbleeds among Alzheimer's disease (AD), amnesia mild cognitive impairment (aMCI) and normal control (NC). **Methods**·Eighteen AD patients, 28 aMCI patients and 30 age-matched NC were recruited in the study. The location and number of microbleeds was recorded in the brain according to the susceptibility-weighted images. The bilateral frontal lobe, parietal lobe, occipital lobe, temporal lobe, and thalamus were manually mapped on 3D-MR imaging. The number of cases with microbleeds and the number of microbleeds in each lobe were calculated and compared among three groups using the chi-square test and ANOVA. **Results**·Significant differences on case number with microbleeds were found between AD group and NC group in the frontal lobe ($P=0.005$), the temporal lobe ($P=0.005$) and whole brain ($P=0.004$), and between aMCI group and NC group in the frontal lobe ($P=0.048$). It also showed significant differences among three groups in the frontal lobe ($P=0.006$), the temporal lobe ($P=0.006$) and whole brain ($P=0.016$). For the microbleeds counts, significant differences were found between AD group and NC group in the frontal lobe ($P=0.004$) and the temporal lobe ($P=0.049$), and between AD group and NC group in the frontal lobe ($P=0.044$). It also had significant differences among three groups in the frontal lobe ($P=0.016$), the temporal lobe ($P=0.038$) and whole brain ($P=0.048$). **Conclusion**·The AD group has more significant microbleeds in frontal and parietal lobes in comparison to NC group. The quantization of cerebral microbleeds may be a potential biomarker for AD diagnosis.

[Key words] mild cognitive impairment (MCI); Alzheimer's disease; susceptibility-weighted image (SWI); brain microbleed

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种常见的神经退行性疾病, 通常见于 60 岁以上人群。AD 起病隐匿, 症状呈逐渐发展并进行性加重, 表现为明确的记忆和认知功能减退等, 预后不佳。AD 的前驱期——遗忘型轻度认知功能损害 (amnesia mild cognitive impairment, aMCI) 表现为记忆力轻度受损, 但不影响日常生活能

[基金项目] 国家自然科学基金 (81571298); 上海市浦江人才计划 (17PJD038); 上海市卫生系统优秀人才培养计划 (优秀学科带头人) (2017BR054); 上海市教育委员会高峰高原学科建设计划 (20172029); 上海交通大学医学院转化医学协同创新中心合作研究项目 (TM201728) (National Natural Science Foundation of China, 81571298; Shanghai Pujiang Plan, 17PJD038; Shanghai Health System Excellent Talent Training Program (Excellent Subject Leader), 2017BR054; Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support, 20172029; Collaborative Innovation Center for Translational Medicine of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine Project, TM201728)。

[作者简介] 吴依娜 (1995—), 女, 硕士生; 电子信箱: 2572445263@qq.com。

[通信作者] 王 涛, 电子信箱: wtshhwy@163.com。

力^[1]。据2015年统计,全球共有2 980万人患有AD,其中4%~5%的患者处于AD前驱期,每年AD可导致约190万人死亡^[2-3]。目前尚无针对该病因的治疗药物,所以对AD的早期阶段aMCI的干预和诊断就显得尤为迫切。AD是多种因素共同作用的结果,除了淀粉样蛋白沉积和神经元纤维缠结外,脑血管性病变在疾病的发生和发展过程中也起了重要作用,尤其是大脑的微出血病变,引起了许多研究者的关注。脑微出血是指磁敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI)序列上可见的小(直径 $\leq 10\text{ mm}$ ^[4])而圆的均匀低信号病变^[5]。目前,脑叶和深部脑微出血对认知功能的影响仍然存在争议^[5];部分研究^[6-7]认为脑微出血患者的认知功能受损更严重,而有些研究^[8-9]并没有这种发现。本研究采用SWI检测脑内的出血点,分析AD组和aMCI组患者脑部微出血点特征,以助于AD的早期诊断。有研究^[10]证明,SWI检测脑微出血点的真阳性率为48%~89%,假阳性率为11%~24%,后者可通过相位图进行区分加以减少。在大脑中,额叶与情感、抽象思维及记忆相关,顶叶与空间定向及辨认有关,颞叶与记忆联想障碍、语言功能、精神及行为有关,枕叶与视空间功能及定向力有关,丘脑与记忆、语言及智能有关。因此,本研究聚焦额叶、顶叶、颞叶、枕叶和丘脑等脑区,对以上各脑区的微出血点特征进行比较,为AD的早期诊断提供线索。

1 对象与方法

1.1 研究对象

样本选取2011—2014年于上海交通大学医学院附属精神卫生中心老年科队列研究中的符合入组标准的18例阿尔茨海默病患者(AD组),28例aMCI患者(aMCI组)和30例志愿入组的年龄匹配的正常对照老人(NC组)。所有受试者在研究前均签署知情同意书。

AD组的入组标准:①患者年龄为60~90岁。②患者符合《精神疾病诊断与统计手册》(*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-IV)^[11]和NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, 2011年)^[12]的“很可能AD”的诊断标准。③汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)(17项)评分 <7 分。④Hachinski缺血量表得分 <4 分。⑤简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)评分11~26分。⑥排除重性精神疾病及严重躯体疾病。⑦无叶酸、维生素B₁₂缺乏以及物质滥用和感染等其他原因所致痴

呆病史。

aMCI组的入组标准:①患者年龄为60~90岁。②由配偶或亲属证实,患者记忆下降超过6个月。③客观记忆障碍。④日常生活功能保持正常。⑤排除重性精神疾病及严重躯体疾病。⑥无痴呆^[13]。

NC组的入组标准:①患者年龄为60~90岁。②认知功能正常。③无痴呆^[14]。所有健康志愿者均排除明显头颅外伤史,无神经、精神类疾病以及其他可能会影响中枢神经系统的疾病。

由经培训的神经精神专科人员对受试者的人口学资料、一般状况和既往医学诊疗情况进行采集,并利用蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)、MMSE、联想学习(association-learning, A-L)和瑞氏听觉言语学习试验(Rey auditory verbal learning test, RAVLT)对受试者进行评估。

1.2 实验方法

1.2.1 数据采集

(1)核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)扫描:3D-MPRAGE-T1加权成像应用Siemens 3.0T Verio MR成像系统,线圈为32CH。扫描参数为TE/TR 3.5/2530 ms,视野256 mm,厚度1.3 mm,间距1 mm,层数176,矩阵256 \times 176,激励次数1次。

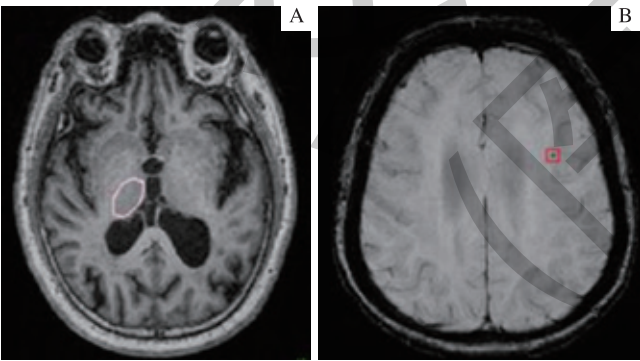
(2)SWI扫描:3D扰相梯度回波序列。扫描参数为TE 20 ms, TR 28 ms,视野240 mm,厚度1.4 mm,间距1 mm,层数96,矩阵240 \times 320,激励次数1次,翻转角度15°。对于每组SWI图像,最初会生成幅值图和相位图共2种。对其进行后处理,用校正后的相位图作为相位加权因子,叠加在幅值图像的强度数据上,形成最终的mIP_Images (SW)图像。

1.2.2 图像处理与ROI勾画 图像处理、感兴趣区(region of interest, ROI)的勾画和出血点的标记均使用ITK-SNAP 3.6软件进行。将SWI图像导入后,首先通过软件中的图像处理工具调整图像的亮度与对比度,以突出图像低信号部分的显示,并将横断面作为主观察面,便于出血点的观察。先观察横断面,在断层上判断并勾画出脑区形状,从欲勾画区域最先出现的断层开始,到区域结构消失的断层结束,在每个断层中使用多边形工具沿解剖结构的边界手动勾画出ROI,再以矢状、冠状面为辅助面逐层检查,修补勾画时的偏差部分,最后形成完整的三维ROI。T1图像分辨率较高,图像质量更好,因此考虑将SWI图像叠加到T1图像上进行勾画。ROI的选取包括左右脑的额叶、颞叶、顶叶、枕叶和丘脑等与认知功能密切

相关的脑区。在大脑半球外侧面, 外侧裂起始于大脑半球颞极前方的大脑侧谷, 额、颞叶由外侧裂作为分界, 中央沟则明确了额叶、顶叶的位置。额叶位于外侧裂上方, 中央沟前方。顶叶位于外侧裂上方, 顶枕沟前方, 中央沟后方; 在大脑半球内侧面, 额叶包括旁中央小叶前部, 颞叶位于小脑幕切迹上方、枕颞叶下缘间切迹至扣带回峡间的连线前方、顶枕沟上端和枕前切迹连线的中点与外侧裂后支末端的连线下方。顶叶和枕叶的分界是顶枕沟, 顶叶包括旁中央小叶后部和楔前叶, 其位于扣带回上方, 顶枕沟前方; 枕叶位于小脑幕缘、枕颞沟上方, 侧副沟后方; 丘脑位于穹窿下方三脑室两侧, 侧脑室下角上方, 内囊膝部下方。图 1A 为使用 ITK-SNAP3.6 在一个断层上勾画的右侧丘脑。

以一个正常被试为标准, 首先完成该被试的所有 ROI 勾画, 形成脑区分割模板, 其他被试均配准到与该被试相同的空间下。所有被试脑区最终被自动分割, 进行后续批处理。

1.2.3 脑微出血点确认 在脑区划分结束后, 由放射科医师对 SWI 图像进行逐层检查, 评价并记录图像上出血点的数目和位置, 根据脑区划分的结果确定各出血点所在的区域。出血点一般为直径 0.8 ~ 1.2 mm 的低信号圆形状影。图 1B 为额叶的出血点。排除以下情况: 有血管走形的低密度影、生理性钙化、正常的铁沉积、腔隙性脑梗死和脑室周围缺血性改变。



注: A. ITK-SNAP 勾画断层 ROI 示例; B. SWI 检测额叶出血点示例。
图 1 SWI 图像示例
Fig 1 Sample graph of SWI

1.3 统计学方法

应用 SAS 9.2 统计学软件包, 对 AD 组、aMCI 组与 NC 组的年龄、受教育年数、MMSE 评分、MoCA 评分、A-L、RAVLT 等基本情况进行统计分析。根据记录的各组出血点信息, 分别对各组存在出血点例次和出血点数量进

行统计分析。对各脑区存在出血点例次, 应用 χ^2 检验。对各脑区出血点数量, 进行组间方差分析。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

基本资料中, aMCI 组共 28 例, AD 组共 18 例, NC 组共 30 例。各组基本信息见表 1。对基本信息进行正态性和方差齐性检验, 根据检验结果, 除年龄和 MoCA 同时服从正态性和方差齐性可使用单因素方差分析以外, 其余指标均采用非参数检验。3 组间年龄和受教育年数 (均 $P>0.05$) 差异均无统计学意义; 性别、MMSE、MoCA、A-L 和 RAVLT (均 $P<0.05$) 评分组间差异均存在统计学意义。

表 1 AD 组、aMCI 组和 NC 组基本情况比较
Tab 1 Comparison of demographic characteristics among three groups

特征	AD 组 (N=18)	aMCI 组 (N=28)	NC 组 (N=30)	P 值
性别 (男 / 女) / n	2 / 16	10 / 18	14 / 16	0.042
年龄 / 岁	74.89 ± 9.30	73.68 ± 7.54	74.67 ± 5.32	0.820
受教育年数 / 年	2.94 ± 3.69	4.64 ± 3.26	3.23 ± 3.17	0.105
MMSE / 分	16.50 ± 3.92	22.68 ± 2.84	26.50 ± 2.52	0.000
MoCA / 分	11.41 ± 4.66	17.33 ± 4.36	20.52 ± 5.75	0.000
A-L / 分	1.97 ± 2.03	2.96 ± 2.27	5.02 ± 2.47	0.000
RAVLT / 分	2.83 ± 2.83	4.54 ± 1.92	4.47 ± 1.61	0.011

2.2 3 组各脑区和全脑出血点例次和数量的比较

对各脑区和全脑的出血点例次进行 χ^2 检验, 结果见表 2。有 61.1% 的 AD 患者、39.3% 的 aMCI 患者和 20% 的正常对照老人在脑中存在不同程度的出血点。AD 组与 NC 组 ($P=0.004$) 及 3 组间 ($P=0.016$) 全脑出血点的例次均存在显著组间差异, 而 AD 组与 aMCI 组、aMCI 组与 NC 组之间则无显著差异。对于 5 个脑区, AD 组与 NC 组在额叶 ($P=0.005$)、颞叶 ($P=0.005$) 上出血点的例次存在组间差异, aMCI 组与 NC 组在额叶上出血点的例次存在组间差异 ($P=0.048$), 3 组间在额叶 ($P=0.006$)、颞叶 ($P=0.006$) 上出血点的例次存在组间差异, 其余组间比较结果差异均无统计学意义。

表 2 3 组各脑区和全脑出血点例次比较
Tab 2 Comparison of the samples of mircobloods in ROIs and whole brain between three groups

脑区	出血点例次 /n			P 值			
	AD 组 (N=18)	aMCI 组 (N=28)	NC 组 (N=30)	AD 组 vs aMCI 组 vs NC 组	AD 组 vs aMCI 组	AD 组 vs NC 组	aMCI 组 vs NC 组
额叶	5	4	0	0.006	0.456	0.005	0.048
颞叶	7	4	1	0.006	0.120	0.005	0.187
顶叶	6	7	4	0.251	0.540	0.199	0.257
枕叶	2	1	0	0.177	0.552	0.136	0.483
丘脑	1	1	3	0.840	1.000	1.000	0.612
全脑	11	11	6	0.016	0.148	0.004	0.107

对出血点的数量进行方差分析, 结果见表 3。AD 组在额叶 ($P=0.004$)、颞叶 ($P=0.049$) 上的出血点数量与 NC 组存在组间差异, 而 aMCI 组在额叶上的出血点数量与 NC 组存在组间差异 ($P=0.044$), 3 组间在额叶 ($P=0.016$)、颞叶 ($P=0.038$) 以及全脑 ($P=0.048$) 上的出血点数量存在组间差异, 其余组间比较结果均无显著差异。在本研究中, 由于样本量较小, 未进行脑微出血点数量与 MMSE、MoCA 评分相关性分析。

表 3 3 组各脑区和全脑出血点数量比较
Tab 3 Comparison of counts of mircobloods in ROIs and whole brain between three groups

脑区	出血点数量 /n			P 值			
	AD 组 (N=18)	aMCI 组 (N=28)	NC 组 (N=30)	AD 组 vs aMCI 组 vs NC 组	AD 组 vs aMCI 组	AD 组 vs NC 组	aMCI 组 vs NC 组
额叶	7	5	0	0.016	0.230	0.004	0.044
颞叶	16	4	1	0.038	0.100	0.049	0.142
顶叶	8	10	5	0.291	0.691	0.128	0.214
枕叶	4	1	0	0.123	0.204	0.101	0.305
丘脑	11	1	4	0.311	0.246	0.326	0.278
全脑	46	21	10	0.048	0.129	0.052	0.112

3 讨论

脑微出血常见于老年人群中, 反映潜在的血管疾病, 但其在认知功能中的作用尚不清楚。Akoudad 等^[15]认为, 淀粉样蛋白引起的血管损伤和脑微出血可能会引起认知减退, 他们发现和正常对照老人相比, AD 组各脑叶尤其是前脑区域的微出血点分布较其他脑区多。Vernooij 等^[16]认为, 调整了血管危险因素和小血管疾病的其他影像学标记之后, 在脑叶的位置存在大量的微出血点, 患者的 MMSE 评分表现更低, 这些结果提示了微血管相关性血管病变在认知障碍中的独立作用。然而, 在既往研究中, 有关脑微出血点、血管病变与认知功能的相关性存在不同的观点。Rabelo 等^[9]应用 SWI 检测微出血点发现微出血点的发生率较低, 认为用微出血点诊断 AD 敏感性也较低; 研究还认为, 虽然脑微出血的发生可能影响 AD 的进展, 但是与

认知无相关性。在本研究中, 由于样本量较小, 脑微出血点的增加与认知功能下降的相关性尚不能确定。Paradise 等^[17]对 AD 微出血点与神经心理学测试表现之间的关系进行了横断面研究和 4 年的纵向研究, 并且调整了血管风险因素, 发现这 4 年内脑微出血的存在与痴呆的进展无相关性。Sepehry 等^[18]应用 SWI 检测微出血点发现, 微出血点与年龄、性别和认知功能之间的关联并不显著, 推测微出血点增加可能没有转化为临床症状。

相比于其他传统的 MRI, SWI 在检测脑微出血点方面更为灵敏。SWI 通过长回波时间 (time of echo, TE) 和完全流动补偿的 3D 梯度回波的组合, 并使用幅度和滤波相位信息使磁敏感效应最大化, 更有利于微出血点的检测^[19]。相较于 MRI, SWI 可明显区分微动脉瘤、微钙化和小动脉假性钙化等脑微出血点类似物, 大大降低了假阳性率的发生^[10]。本研究采用 SWI 技术对 AD 组、aMCI 组

和 NC 组的脑微出血进行研究,发现 3 组间额叶、颞叶以及全脑均不同程度地存在出血点的例次和数量的组间显著性差异。aMCI 组的额叶部位有明显的出血点增加,额叶与情感体验和复杂社会功能有关。有研究^[20]提示在 AD 发病前 40 个月,有近一半的患者出现社交退缩等表现。在 aMCI 阶段脑的宏观结构性变化并不明显,而脑微出血的发生可能在认知障碍的启动中发挥了重要作用。

Matsuyama 等^[21]应用 SWI 检测 AD 患者脑区(顶叶、枕叶、额叶、颞叶)的微出血点,其中额叶的微出血点和颞叶的微出血点与正常人相比存在显著差异。本研究的统计分析分别基于微出血点的例次和微出血点的数量,在两类统计方法下,AD 组与 NC 组之间均有显著差异,也集中在额叶与颞叶,推测额叶、颞叶出血点可能和 AD 的发生存在直接联系。本研究还发现,AD 组、aMCI 组丘脑微出血点的例次和数量与 NC 组相比没有显著的差异,提示导致深部脑微出血的原因可能是其他类型脑疾病。深部脑微出血更可能与帕金森病性痴呆^[22]和皮层下小血管疾病^[23]有关;同样地,白质高信号、血脂异常、吸烟史、使用抗

血小板药物等,更容易导致深部脑区发生脑微出血^[24-25]。此外,由于样本量较小以及出血点的确认可能受图像模糊、伪影等原因的影响,不排除统计结果存在些许偏差,有待后续验证。

本研究结果为特定脑区的微出血与 AD、aMCI 存在一定的联系提供了证据。aMCI 组与 NC 组额叶微出血点例次和数量均有显著的组间差异,提示通过额叶微出血点计数可能实现对 aMCI 的早期诊断。目前,淀粉样蛋白可作为诊断 AD 和 aMCI 的依据和先验参考标准,但淀粉样蛋白成像的昂贵和脑脊液采集的损伤性限制了其使用和推广。在其他模态 MRI 的研究中,AD 病理也没有发现明确有效的特征来实现对 aMCI 的早期诊断。然而,本研究结果在额叶和颞叶存在微出血点的例次和数量上的差异为区分 AD 和 NC 提供了线索,尤其是额叶微出血点的例次和数量,为实现早期诊断 aMCI 提供了可能。由于样本量的原因,本研究尚不能得到脑微出血与认知功能的相关性统计结果,有待扩大样本量对脑微出血的特征进行进一步研究。

参·考·文·献

- [1] Beheshti I, Maikusa N, Daneshmand M, et al. Classification of Alzheimer's disease and prediction of mild cognitive impairment conversion using Histogram-based analysis of patient-specific anatomical brain connectivity networks[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(1): 295-304.
- [2] World Health Organization. Dementia fact sheet[M]. Geneva: The WHO Document Production Services, 2015.
- [3] Wang H, Naghavi M, Allen C, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. *Lancet*, 2016, 388(10053): 1459-1544.
- [4] Uetani H, Hirai T, Hashimoto M, et al. Prevalence and topography of small hypointense foci suggesting microbleeds on 3T susceptibility-weighted imaging in various types of dementia[J]. *Am J Neuroradiol*, 2013, 34(5): 984-989.
- [5] Tsai HH, Tsai LK, Chen YF, et al. Correlation of cerebral microbleed distribution to amyloid burden in patients with primary intracerebral hemorrhage[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44715.
- [6] Sparacia G, Agnello F, La Tona G, et al. Assessment of cerebral microbleeds by susceptibility-weighted imaging in Alzheimer's disease patients: a neuroimaging biomarker of the disease[J]. *Neuroradiol J*, 2017, 30(4): 330-335.
- [7] 邓长林, 郝婧. 脑微出血与认知功能障碍的相关性研究[J]. *宁夏医学杂志*, 2014(5): 431-432.
- [8] Basselerie H, Bracoud L, Zeestraten E, et al. Incident cerebral microbleeds detected by susceptibility weight-imaging help to identify patients with mild cognitive impairment progressing to Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(1): 253-262.
- [9] Rabelo AG, Teixeira CV, Magalhães TN, et al. Is cerebral microbleed prevalence relevant as a biomarker in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease?[J]. *Neuroradiol J*, 2017, 30(5): 477-485.
- [10] Haller S, Vernooij MW, Kuijter J, et al. Cerebral microbleeds: imaging and clinical significance[J]. *Radiology*, 2018, 287(1): 11-28.
- [11] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-IV)[M]. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2011: 84-85.
- [12] 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.
- [13] Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment[J]. *Arch Neurol*, 2001, 58(12): 1985-1992.
- [14] Zhang D, Shen D. Predicting future clinical changes of MCI patients using longitudinal and multimodal biomarkers[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): 1167-1172.
- [15] Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(8): 934-943.
- [16] Vernooij MW, Poels MM, Ikram MA, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function in the general population[J]. *Neurology*, 2011, 78(5): 326-333.
- [17] Paradise M, Seruga A, Crawford JD, et al. The relationship of cerebral microbleeds to cognition and incident dementia in non-demented older individuals[J]. *Brain Imaging Behav*, 2018, 4(1): 1-12.
- [18] Sepehry AA, Lang D, Hsiung GY, et al. Prevalence of brain microbleeds in Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis on the influence of neuroimaging techniques[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37(2): 215-222.
- [19] Haacke ME, Xu Y, Cheng YC, et al. Susceptibility weighted imaging (SWI)[J]. *Magn Reson Med*, 2004, 52(3): 612-618.
- [20] Jost BC, Grossberg GT. The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 1996, 44(9): 1078-1081.
- [21] Matsuyama H, Li Y, Maeda M, et al. Background and distribution of lobar microbleeds in cognitive dysfunction[J]. *Brain Behav*, 2017, 7(11): e00856.
- [22] Hatate J, Miwa K, Matsumoto M, et al. Association between cerebral small vessel diseases and mild parkinsonian signs in the elderly with vascular risk factors[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 26(4): 29-34.
- [23] Park JH, Seo SW, Kim C, et al. Pathogenesis of cerebral microbleeds: *in vivo* imaging of amyloid and subcortical ischemic small vessel disease in 226 individuals with cognitive impairment[J]. *Ann Neurol*, 2013, 73(5): 584-593.
- [24] Jia Z, Mohammed W, Qiu Y, et al. Hypertension increases the risk of cerebral microbleed in the territory of posterior cerebral artery: a study of the association of microbleeds categorized on a basis of vascular territories and cardiovascular risk factors[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(1): 5-11.
- [25] Ni R, Chu L, Xu D, et al. Risk factors of cerebral microbleeds in young and middle-aged patients with hypertension[J]. *Neurol Res*, 2018, 40(5): 413-418.

[收稿日期] 2018-04-28

[本文编辑] 邵碧云

