

◆ 中枢神经影像学

Proton MR spectroscopy in diagnosis of mild cognitive impairment: A meta-analysis

HU Rong, WANG Xiao-ming*, ZHANG Xiao-chun

(Department of Radiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

[Abstract] **Objective** To assess the value of proton magnetic resonance spectroscopy ($^1\text{H-MRS}$) in diagnosis of mild cognitive impairment (MCI) with meta-analysis. **Methods** Relevant studies in Pubmed, CNKI and VIP were searched. Through the test for heterogeneity, the statistics was withdrawn on ROI with different effect models, and the weighted mean difference (WMD) and 95%CI were calculated. **Results** Totally 26 articles including 19 English articles and 7 Chinese articles were brought into this study. The results showed that mI/Cr level of the patient group was higher than that of control group, and the collected WMD was 0.08 (95%CI: 0.04, 0.12), of which the differences of hippocampi, cingulated gyrus, temporal lobe and temporal-parietal lobe were statistical. NAA/Cr level of the patient group was lower than that of control group, and the collected WMD was -0.07 (95%CI: -0.10, -0.04), of which the difference was found only in the area of hippocampi. Cho/Cr level between the two groups had no statistical difference. **Conclusion** The hippocampi area is affected significantly by MCI, and the changes of mI/Cr, NAA/Cr may indicate the pathophysiologic process of MCI. The changes of mI/Cr occur earlier than that of NAA/Cr.

[Key words] Mild cognitive impairment; Magnetic resonance spectroscopy; Meta-analysis

质子磁共振波谱诊断轻度认知障碍: Meta 分析

胡蓉, 王晓明*, 张晓春

(中国医科大学附属盛京医院放射科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] **目的** 用 Meta 分析的方法评价质子磁共振波谱($^1\text{H-MRS}$)诊断轻度认知障碍(MCI)的价值。**方法** 搜索 Pubmed、CNKI、维普数据库相关文献。经异质性检验,采用不同效应模型对各 ROI 提取相关数据,获得汇总加权均数差(WMD)及 95%可信区间(95%CI)。**结果** 共纳入文献 26 篇(英文 19 篇,中文 7 篇)。病例组 mI/Cr 水平高于正常对照组,汇总 WMD 及 95%CI 为 0.08(0.04, 0.12),其中海马、扣带回、颞叶、颞顶叶区差异有统计学意义;病例组 NAA/Cr 水平低于正常对照组,汇总 WMD 及 95%CI 为 -0.07(-0.10, -0.04),仅海马区差异有统计学意义;两组 Cho/Cr 水平差异无统计学意义。**结论** 海马区是 MCI 受累最早、最显著的部位。mI/Cr、NAA/Cr 的变化能够反映 MCI 的病理生理过程,且 mI/Cr 的变化较 NAA/Cr 更为显著。

[关键词] 轻度认知障碍;磁共振波谱;Meta 分析

[中图分类号] R445.2; R74 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2012)10-1809-06

轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常老化和阿尔茨海默病(Alzheimer disease,

AD)之间的一种过渡状态^[1],加强 MCI 群体的研究对 AD 的早期诊断、干预具有重要意义。通过测定 MCI 患者神经代谢产物的变化情况, $^1\text{H-MRS}$ 可为早期诊断 MCI、评价疗效、评估预后等提供有价值的影像学资料。目前研究代谢产物水平与 MCI 相关性的较多,但多数研究规模较小且结果存在较大争议。本研究采用 Meta 分析方法对国内外相关文献进行汇总评价,

[作者简介] 胡蓉(1986—),女,湖南张家界人,在读硕士。研究方向:中枢神经系统影像诊断。E-mail: hurong19861202@126.com

[通讯作者] 王晓明,中国医科大学附属盛京医院放射科,110004。

E-mail: wangxm024@163.com

[收稿日期] 2012-05-02 **[修回日期]** 2012-07-17

评估¹H-MRS 诊断 MCI 的价值。

1 资料与方法

1.1 检索策略 搜索 PubMed、中国期刊网(CNKI)、维普数据库 1990 年 1 月—2012 年 2 月有关¹H-MRS 评价 MCI 文献。英文检索词:“MRS”、“proton magnetic resonance spectroscopy”、“spectroscopic imaging”、“MCI”、“mild cognitive impairment”,中文检索词:“磁共振波谱成像”、“波谱”、“轻度认知障碍”、“轻度认知功能损害”。

1.2 文献纳入及排除标准 纳入标准:①研究对象为“人类”,发表文献仅限于中、英文;② MCI 诊断符合 Peterson 标准^[2];③包含同质正常对照组相同部位及相应物质的数据;④文献中两组研究对象数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。排除标准:①文献属综述、信件、评论及个案等类型;②数据重复引用。

1.3 数据采集及质量评价 肌酸(creatine, Cr)代谢稳定,可减少检查条件对代谢物信号改变的影响,因此

本研究以 Cr 作为相对定量参照。提取文献中不同脑区(海马、扣带回、颞顶叶、颞叶、顶叶、枕叶、额叶及侧脑室三角区)的相对定量指标(NAA/Cr、Cho/Cr、mI/Cr)数据,由两名独立研究者对文章质量进行评价,同时按照 Newcastle-Ottawa 标准进行文献质量方法学评估,意见不同时经过商讨达成一致;若含双侧大脑半球数据,则统一选取左侧。

1.4 数据分析 利用 Meta 分析软件(ReviewManager software, version 4.2)比较病例组和正常对照组研究对象的代谢产物值,分别将患者不同脑区代谢产物值与正常对照组相应脑区的相同代谢产物值进行比较。在 $\alpha=0.05$ 水平下,以 χ^2 检验对各组比较进行同质性检验,若 $P \geq 0.05$,不拒绝同质性假设,采用固定效应模型(fixed effects model, FEM),若 $P < 0.05$,则采用随机效应模型(random effects model, REM)。根据相应的效应模型,获得汇总加权均数差(weighted mean difference, WMD)及其 95% 可信区间(95%

表 1 文献信息基本资料如下

文献基本资料		研究对象基本资料						成像基本资料	
第一作者	研究国家	MCI 样本量	MCI 平均年龄(岁)	MCI 性别比(男/女)	NC 样本量	NC 平均年龄	NC 性别比(男/女)	扫描脑区	测量指标
Zhang B	中国	14	74.1	5/9	13	72.2	5/8	H,TP	NAA/Cr,mI/Cr
Modrego PJ	西班牙	27	74.6	13/14	35	70.3	12/23	O,C	NAA/Cr,mI/Cr,Cho/Cr
Seo SW	韩国	13	70.2	8/5	11	70.5	2/9	H,P,O	NAA/Cr,Cho/Cr
Wang T	中国	32	74.9	17/15	56	71.4	24/32	H,C	NAA/Cr,mI/Cr,Cho/Cr
Catani M	意大利	11	77.5	4/7	11	78.3	4/7	PTW	NAA/Cr,mI/Cr,Cho/Cr
Li X	中国	34	72.5	21/13	34	71.6	11/23	P,F,T	NAA/Cr
Franczak M	美国	5	—	—	5	—	—	H	NAA/Cr,mI/Cr,Cho/Cr
Olson BL	加拿大	47	75.8	28/22	24	71.5	8/16	C	NAA/Cr,mI/Cr,Cho/Cr
Wang Z	中国	16	72.1	6/10	16	71.1	4/12	H,C	NAA/Cr,mI/Cr,Cho/Cr
Jessen F	德国	70	67.8	35/35	45	65.4	21/24	T	NAA/Cr
Garcia SantosJM	西班牙	10	—	—	34	—	—	C	NAA/Cr,Cho/Cr,mI/Cr
Ding B	中国	17	67.4	5/12	20	71.9	6/14	H	NAA/Cr,mI/Cr
Rami L	西班牙	27	73.6	—	27	74.3	—	C,TP,T	mI/Cr
Griffith HR	美国	26	70.31	11/15	20	64.85	3/17	C	NAA/Cr,Cho/Cr,mI/Cr
Kantarci K	美国	49	78	28/27	85	79.1	8/47	C	NAA/Cr,mI/Cr,Cho/Cr
Metastasio A	意大利	25	77	—	29	70.3	—	PTW	NAA/Cr,mI/Cr,Cho/Cr
Ackl N	德国	19	66.1	8/11	22	63.9	10/12	P,H	NAA/Cr,mI/Cr
Griffith HR	美国	29	70.31	10/19	42	64.83	11/31	C,P,O	NAA/Cr,mI/Cr,Cho/Cr
Kantarci K	美国	21	82.6	12/9	63	80.4	28/35	C,T,O	NAA/Cr,mI/Cr,Cho/Cr
江文宇	中国	15	76	10/5	16	75.9	11/5	T	NAA/Cr,mI/Cr,Cho/Cr
丁萍	中国	30	72.2	12/18	30	70.9	12/18	H	NAA/Cr,mI/Cr,Cho/Cr
钱丽霞	中国	50	66.8	22/28	18	67.3	7/11	H,TP	NAA/Cr,mI/Cr,Cho/Cr
陈秋	中国	10	65.8	6/4	10	64.4	7/3	H	NAA/Cr,mI/Cr,Cho/Cr
孙永安	中国	20	71	11/9	20	71	12/8	H	NAA/Cr,mI/Cr,Cho/Cr
刘森	中国	20	69	10/10	20	69	10/10	H,F	NAA/Cr,mI/Cr,Cho/Cr
唐翠松	中国	20	72.6	8/12	20	72.7	10/10	O,F,C	NAA/Cr,mI/Cr,Cho/Cr

注:NC:正常对照

Review: NAA
 Comparison: 01 MCI NAA/Cr vs NC NAA/Cr
 Outcome: 01 MCI NAA/Cr vs NC NAA/Cr

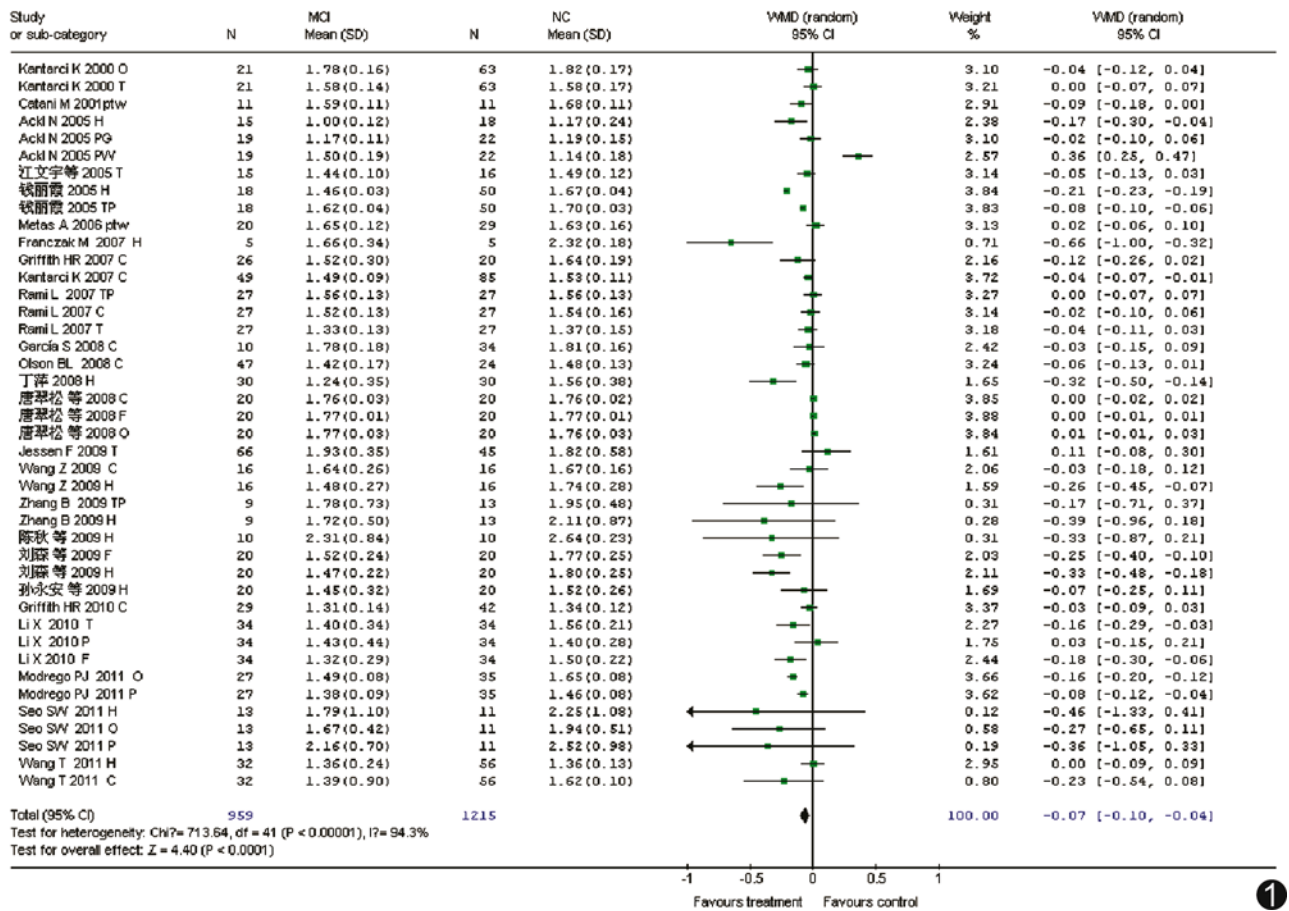


图 1 整体 NAA/Cr 森林图

CI),同时绘制森林图(forest plot)。

2 结果

2.1 检索及评价结果 经质量评价及文献筛选,共 26 篇文献纳入本研究^[3-28],其中英文 19 篇^[3-21],中文 7 篇^[22-28]。表 1 对入选文献信息进行了归纳总结,若两项或多项比较出自同一作者或机构,则选取样本量较大者。

2.2 数据分析结果 26 篇文献共包含 107 项比较。其中 11 篇文献中包含 11 项有关 MCI 患者与正常对照组海马区 NAA/Cr 的代谢差异比较;9 篇文献中包含 9 项有关 MCI 患者与正常对照组海马区 mI/Cr 的代谢差异比较;9 篇文献中包括 9 项关于 MCI 患者与正常对照组扣带回后部处 mI/Cr 的代谢差异比较等。

2.3 Meta 分析结果 NAA/Cr 组共包含 25 篇文献、42 项比较,合并后共有 959 处病变和 1215 处正常对照,总体汇总 WMD 值及 95%CI 为 -0.07(-0.10, -0.04),差异有统计学意义(P<0.05,图 1);mI/Cr

组共包含 21 篇文献、33 项比较,合并后共有 710 处病变和 909 处正常对照,总体汇总 WMD 值及 95%CI 为 0.08(0.04, 0.12),差异有统计学意义(P<0.05,图 2);海马区 NAA/Cr、mI/Cr 改变具体数值见图 3、4。Cho/Cr 组共包含 21 篇文献、32 项比较,合并后共有 699 处病变和 917 处正常对照,总体的汇总 WMD 值及 95%CI 为 0.00(0.00, 0.01)差异无统计学意义(P=0.84)。

3 讨论

许多疾病的生化改变早于宏观结构异常。采用¹H-MRS 可测定活体内特定区域化学成分,比常规 MRI 更敏感地发现疾病的早期病理变化^[29];其常用代谢标记物有 NAA、Cho、mI 和 Cr 等,能反映神经元及轴突的含量、胶质增生及能量代谢等方面的变化,适合评价 MCI 患者的病理生理及代谢改变情况。

3.1 NAA NAA 由乙酰辅酶和天冬氨酸合成,主要存在于神经元体、轴突和树突中,是神经元完整度、密

Review: ml
 Comparison: 01 MCI mI/Cr VS NC mI/Cr
 Outcome: 01 MCI mI/Cr vs NC mI/Cr

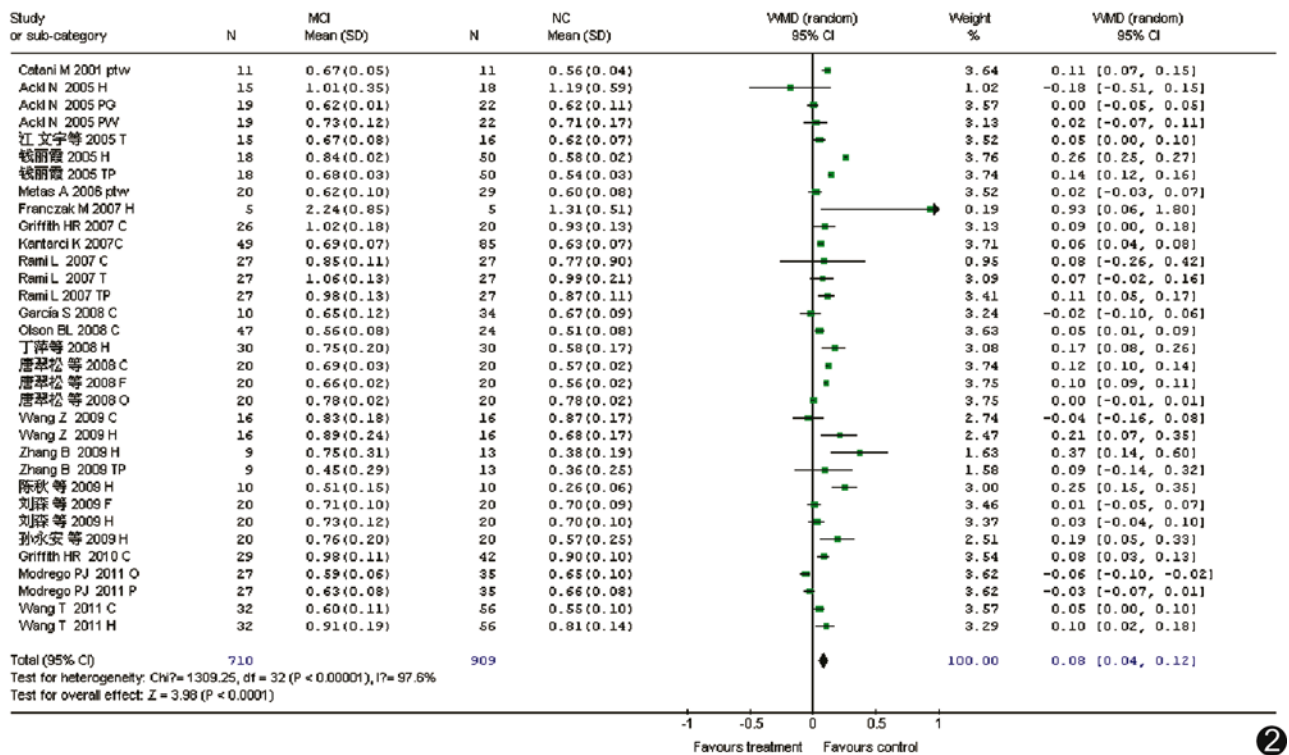


图 2 整体 mI/Cr 森林图

Review: NAA
 Comparison: 01 MCI NAA/Cr VS NC NAA/Cr
 Outcome: 01 MCI NAA/Cr vs NC NAA/Cr

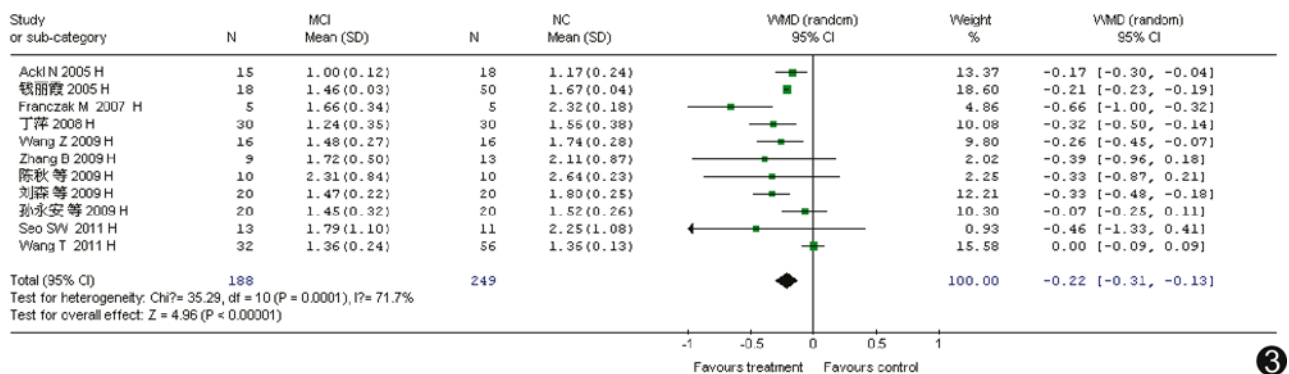


图 3 海马区 NAA/Cr 森林图

度及活力的公认的标记物; NAA 减少通常被理解为神经元丢失或功能异常^[30]。8 项 MCI 波谱研究^[3-4, 6-8, 10, 13-14]显示, 在不同脑区, NAA/Cr 值有不同程度下降, 且多项研究结果显示, MCI 患者 NAA/Cr 值降低预示其将来可能发展为 AD。本研究得到了较为准确的有关 NAA 减少的区域分布及程度情况, 将对判定 MCI 及其预后有一定意义; 通过对 MCI 患者与正常对照者不同脑区 NAA/Cr 值的汇总比较, 发现

海马区 NAA/Cr 降低最显著, 且差异有统计学意义 [WMD 值及 95% CI 为 -0.02 (-0.31, -0.13)], 而其他脑区 NAA/Cr 值差异无统计学意义, 提示海马区可能是 MCI 最早发生神经元丢失的区域, 而其他脑区的神经元丢失并不明显。对 AD 的常规 MRI 研究已证实海马区为 AD 病变最显著的区域。本 Meta 研究显示 MCI 的海马区 NAA/Cr 降低最显著, 与 AD 的病理进程相符^[10]。

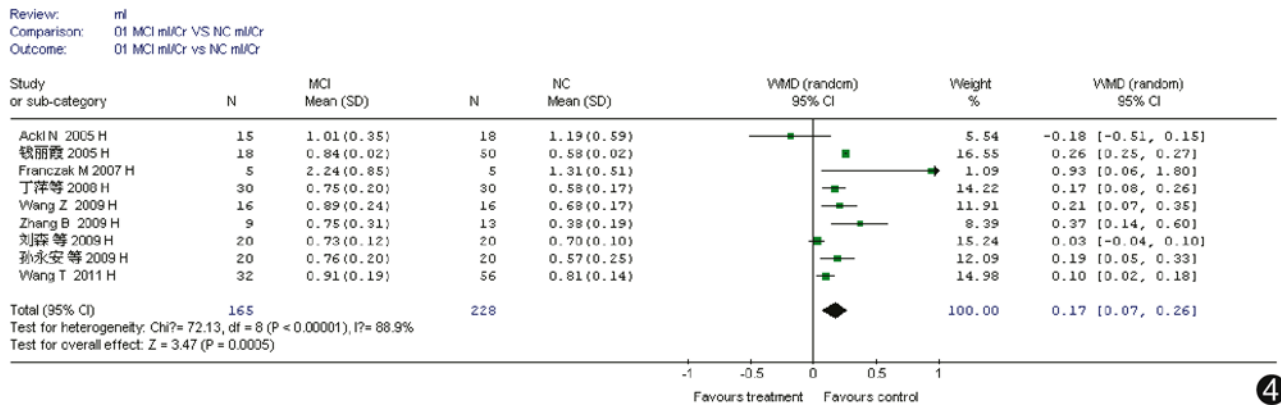


图 4 海马区 mI/Cr 森林图

3.2 mI mI 峰由肌醇、甘氨酸和肌醇-1-磷酸钠组成，主要存在于神经胶质细胞中，常用作胶质细胞的标记物，其含量增加是胶质增生的指征^[28]。本研究结果显示，MCI 患者的 mI/Cr 水平整体升高 (WMD=0.08, P=0.00001)，其中海马区 mI/Cr 增加最明显 (WMD=0.17, P=0.0005)，颞顶叶次之，扣带后回及颞叶处再次之，而其余脑区的 mI/Cr 变化差异无统计学意义，即 MCI 患者 mI/Cr 发生变化的脑区域较 NAA/Cr 发生变化的脑区域更多，表明在 MCI 进展过程中，mI 增加很可能发生在 NAA 降低之前，提示 MCI 患者神经胶质细胞的改变先于神经元细胞改变，或较之更明显。此外，mI/Cr 增加还与神经纤维缠结的数目呈正相关，这可能预示着认知减退的程度，即 mI/Cr 的变化程度可提示海马的病理学变化可能发生在颞顶叶、扣带后回及颞叶之前，且最为演重。海马与记忆密切相关，而颞叶及扣带后回的皮层代谢与记忆和执行功能相关，符合 MCI 患者出现认知障碍后可能发生的执行功能障碍等临床表现^[7]。

MCI 患者海马区的 mI/Cr、NAA/Cr 变化两项指标均有意义，且其 mI/Cr 变化较 NAA/Cr 变化明显，验证了海马区是人脑记忆功能的重要中枢，MCI 患者最初和最主要的临床表现是记忆功能损害。因此，利用 1H-MRS 对海马区物质代谢进行检测，对早期诊断、早期干预 MCI 有重要指导意义。

综上所述，本次 Meta 研究结果显示 1H-MRS 对 MCI 有较高的诊断价值，海马区是 MCI 受累最显著的部位，且 mI/Cr 的变化较 NAA/Cr 更为显著，提示神经胶质细胞增生要早于神经元的病理改变，且较为严重。但本研究未对 1H-MRS 的绝对定量指标进行分析，也未将测量指标与疾病分级指标（如 MMSE 评分等）进行关联，所获结论有待进一步探讨。

[参考文献]

- [1] Luis CA, Loewenstein DA, Acevedo A, et al. Mild cognitive impairment: Directions for future research. *Neurology*, 2003, 61 (4):438-444.
- [2] Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2001, 58(12):1985-1992.
- [3] Zhang B, Li M, Sun ZZ, et al. Evaluation of functional MRI markers in mild cognitive impairment. *J Clin Neurosci*, 2009, 16 (5):635-641.
- [4] García Santos JM, Gavrila D, Antúnez C, et al. Magnetic resonance spectroscopy performance for detection of dementia, Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in a community-based survey. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 26(1):15-25.
- [5] Ding B, Chen KM, Ling HW, et al. Diffusion tensor imaging correlates with proton magnetic resonance spectroscopy in posterior cingulate region of patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 25(3):218-225.
- [6] Rami L, Gómez-Ansón B, Bosch B, et al. Cortical brain metabolism as measured by proton spectroscopy is related to memory performance in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2007, 24(4): 274-279.
- [7] Griffith HR, Hollander JA, Okonkwo O, et al. Executive function is associated with brain proton magnetic resonance spectroscopy in amnesic mild cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2007, 29(6):599-609.
- [8] Kantarci K, Weigand SD, Petersen RC, et al. Longitudinal 1H MRS changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2007, 28(9):1330-1339.
- [9] Metastasio A, Rinaldi P, Tarducci R, et al. Conversion of MCI to dementia: Role of proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(7):926-932.
- [10] Ackl N, Ising M, Schreiber YA, et al. Hippocampal metabolic abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's dis-

- ease. *Neurosci Lett*, 2005, 384(1-2):23-28.
- [11] Griffith HR, Okonkwo OC, den Hollander JA, et al. Brain metabolic correlates of decision making in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 2010, 17(4):492-504.
- [12] Kantarci K, Jack CR Jr, Xu YC, et al. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A ^1H MRS study. *Neurology*, 2000, 55(2):210-217.
- [13] Jessen F, Gür O, Block W, et al. A multicenter (^1H) -MRS study of the medial temporal lobe in AD and MCI. *Neurology*, 2009, 72(20):1735-1740.
- [14] Wang Z, Zhao C, Yu L, et al. Regional metabolic changes in the hippocampus and posterior cingulate area detected with 3-Tesla magnetic resonance spectroscopy in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Acta radiol*, 2009, 50(3):312-319.
- [15] Olson BL, Holshouser BA, Britt W 3rd, et al. Longitudinal metabolic and cognitive changes in mild cognitive impairment patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2008, 22(3):269-277.
- [16] Franczak M, Prost RW, Antuono PG, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the hippocampus in patients with mild cognitive impairment: A pilot study. *J Comput Assist Tomogr*, 2007, 31(5):666-670.
- [17] Li X, Shao X, Wang N, et al. Correlation of auditory event-related potentials and magnetic resonance spectroscopy measures in mild cognitive impairment. *Brain Res*, 2010, 1346:204-212.
- [18] Catani M, Cherubini A, Howard R, et al. (^1H) -MR spectroscopy differentiates mild cognitive impairment from normal brain aging. *Neuroreport*, 2001, 12(11):2315-2317.
- [19] Wang T, Xiao S, Li X, et al. Using proton magnetic resonance spectroscopy to identify mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, 2012, 24(1):19-27.
- [20] Seo SW, Lee JH, Jang SM, et al. Neurochemical alterations of the entorhinal cortex in amnesic mild cognitive impairment (aMCI): A three-year follow-up study. *Arch Gerontol Geriatr*, 2012, 54(1):192-196.
- [21] Modrego PJ, Fayed N, Sarasa M. Magnetic resonance spectroscopy in the prediction of early conversion from amnesic mild cognitive impairment to dementia: A prospective cohort study. *BMJ Open*, 2011, 1(1):e000007.
- [22] 江文字, 吕泽平, 谢海群, 等. 轻度认知障碍和 Alzheimer 病的磁共振质子波谱 (^1H -MRS) 研究. *中风与神经疾病杂志*, 2005, 22(6):560-561.
- [23] 丁萍, 魏文石, 嵇鸣, 等. 阿尔茨海默病海马磁共振波谱研究. *实用放射学杂志*, 2008, 24(10):1313-1316.
- [24] 钱丽霞, 祁吉. Alzheimer 病及轻度认知障碍的 MRS, DWI 和 MTI 随访研究及其与 ApoE 基因型关系的研究. *天津:天津医科大学*, 2005:16-44.
- [25] 陈秋, 陈晓春. 轻度认知功能障碍患者的认知功能和磁共振波谱分析. *福州:福建医科大学*, 2009:5-21.
- [26] 孙永安, 何效兵, 苗重昌, 等. 磁共振波谱分析轻度认知功能损害患者海马区的变化. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(26):5098-5103.
- [27] 刘森, 王长富, 郭亚. 轻度认知功能损害氢质子磁共振波谱变化及其意义. *第四军医大学学报*, 2009, 30(6):545-547.
- [28] 唐翠松, 李文彬, 邓敏, 等. 轻度认知障碍和 Alzheimer 病的 ^1H -MRS 分析. *中国临床医学影像杂志*, 2008, 19(9):612-615.
- [29] Jones RS, Waldman AD. ^1H -MRS evaluation of metabolism in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurol Res*, 2004, 26(5):488-495.
- [30] Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 1991, 82(4):239-259.

《中国医学影像技术》入编《中文核心期刊要目总览》2011 年版(第六版)

2012 年 1 月《中文核心期刊要目总览》2011 年版编委会公布了第六版名单,《中国医学影像技术》杂志入编临床医学/特种医学类的核心期刊。