

轻度认知障碍患者海马各区fMRI定量研究

刘晓宇,冯媚媚,王巍,缪建良

空军杭州特勤疗养中心放射科,浙江 杭州 310007

【摘要】 目的 探讨静息态与任务态功能磁共振(fMRI)技术在轻度认知障碍患者海马各区功能中的应用价值。方法 分别选择2015年1月至2019年1月空军杭州特勤疗养中心60例轻度认知障碍患者(观察组)和60例健康志愿者(对照组)为研究对象,采用简易智能状态(MMSE)和Mattis痴呆评定量表(DRS)评估两组受检者的认知功能,行静息态fMRI检查和Stroop色词任务,对比两组受检者的认知功能、低频振荡信号(ALFF)、脑激活部位和范围的差异。结果 观察组患者和对照组的MMSE评分[(20.51±6.62)分 vs (28.62±7.51)分]、DRS评分[(135.52±32.73)分 vs (102.85±26.95)分]比较,观察组均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者的海马区ALFF明显减弱,操作反应时间长于对照组[(680.51±39.62) ms vs (524.62±25.51) ms],反应正确率低于对照组[(85.52±5.73)% vs (95.85±3.95)%],差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组与对照组患者的左右两侧海马激活体积[头:(202.31±24.61)体素 vs (322.01±57.48)体素、(223.15±26.35)体素 vs (325.16±53.26)体素;体:(221.35±25.65)体素 vs (325.64±52.88)体素、(235.15±26.71)体素 vs (365.34±68.92)体素;尾:(243.15±24.51)体素 vs (367.35±65.34)体素、(241.09±27.56)体素 vs (368.11±64.08)体素]比较,观察组均小于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组受检者的双侧海马头、体、尾,右侧海马头、尾激活区数比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 fMRI可为轻度认知障碍患者早期诊断和防治提供可靠参考,双侧海马区头部功能障碍可能与轻度认知障碍患者选择性注意障碍有关。

【关键词】 轻度认知障碍;功能磁共振;海马;磁共振;颞叶;海马体

【中图分类号】 R749.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)16-2068-04

Quantitative analysis of fMRI in different hippocampal region of patients with mild cognitive impairment. LIU Xiao-yu, FENG Mei-mei, WANG Wei, MIAO Jian-liang. Department of Radiology, Hangzhou Air Force Special Service Sanatorium Center, Hangzhou 310007, Zhejiang, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the application value of resting-state and task functional magnetic resonance imaging (fMRI) in the function of different hippocampal region of patients with mild cognitive impairment. **Methods** From January 2015 to January 2019, 60 patients with Mild cognitive impairment (observation group) and 60 healthy volunteers (control group) were selected as subjects. The cognitive function in both groups were assessed by Mini-Mental State Exam (MMSE) and Mattis Dementia Rating Scale (DRS), then resting-state fMRI and Stroop color-word task were performed. The differences of cognitive function, amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF), brain activation site and region were compared between the two groups. **Results** MMSE score and DRS score of the observation group were 20.51±6.62, 135.52±32.73, significantly lower than 28.62±7.51, 102.85±26.95 of the control group ($P<0.05$). In the observation group, the ALFF in the hippocampus was significantly weakened, the operation response time was longer than that in the control group: (680.51±39.62) ms vs (524.62±25.51) ms, and the correct response rate was lower than that in the control group: (85.52±5.73)% vs (95.85±3.95)%; both differences were statistically significant ($P<0.05$). The hippocampal activation volume on the left side and the right side of the observation group were significantly smaller than those in the control group ($P<0.05$): the dorsal hippocampus (202.31±24.61) vs (322.01±57.48), (223.15±26.35) vs (325.16±53.26); intermediate hippocampus (221.35±25.65) vs (325.64±52.88), (235.15±26.71) vs (365.34±68.92); and the ventral hippocampus (243.15±24.51) vs (367.35±65.34), (241.09±27.56) vs (368.11±64.08). There were no significant differences between the two groups in the number of hippocampal activation areas in the dorsal, intermediate, and ventral region of bilateral hippocampus, so did the dorsal and ventral region of the right hippocampus ($P>0.05$). **Conclusion** fMRI can provide a reliable reference for early diagnosis and prevention of mild cognitive impairment. Bilateral dorsal hippocampal dysfunction may be related to selective attention disorder in mild cognitive impairment patients.

【Key words】 Mild cognitive impairment; Functional magnetic resonance; Hippocampus; Magnetic resonance; Temporal lobe; Hippocampus

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是渐进性神经退行性疾病,随着我国老龄化社会进程的加快,AD患者群不断增加,严重危害人类健康,是导致认知功能障碍的重要原因^[1]。海马区神经元退行性病变是导致AD患者认知功能障碍的主要原因,fMRI技术可发现认知损害下神经解剖与神经病理异常,且具有无创性、可重复性、高空间分辨率等优势,成为轻度认知障碍早期神经损害诊断的重要手段^[2]。本研究拟探讨fMRI技术在轻度认知障碍患者海马各区功能评价中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入标准:①符合NINCDS-ADRDA痴呆诊断标准^[3];②临床痴呆量表(CDR)评分1或2分;③获得患者知情同意。排除标准:①血管性痴呆、额颞叶痴呆等痴呆类型;②合并精神疾病;③文盲;④fMRI图像欠佳,影响本研究结果判读。选择2015年1月至2019年1月空军杭州特勤疗养中心收治且符合以上标准的60例轻度认知障碍患者为研究对象,男性37例,女性23例;年龄67~80岁,平均(72.56±5.09)岁;文化程度:初中16例,高中25例,本科19例。另选择60例健康志愿者为对照组,排除腔隙性梗死或弥漫性白质疏松以及卒中病史者;近期无抑郁、焦虑等情绪障碍者;无心、肝、肾等重要脏器功能异常者。60例健康志愿者中男性35例,女性25例;年龄61~82岁,平均(73.05±5.61)岁;文化程度:初中18例,高中27例,本科15例。两组受试者的年龄、性别、文化程度比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与方法 仪器为美国GE公司Discovery MR 750 3.0T MR扫描仪(美国GE公司),32通道头相控阵线圈。检查前确认MRI扫描的适应证和禁忌证,嘱摘去随身佩戴金属首饰,简单介绍MRI检查流程和注意事项取得受检者配合。受检者取仰卧位,保持清醒、静息、无思维活动状态,嘱检查过程中勿晃动头部。fMRI扫描采用梯度回波-单次激发-平面回波成像序列行轴位采集,参数设置:重复时间3 000 ms,回波时间45 ms,翻转角度90°,视野220 mm×220 mm,矩阵96×96,层厚2.5 mm,层间距0 mm,层数25。采用多层采集技术采集轴位图像54层,总扫描时间7 min。采用三维磁化准备快速梯度回波序列行矢状位采集,参数设置:重复时间1 900 ms,回波时间3.17 ms,反转时间450 ms,翻转角度90°,层厚1 mm;矩阵256×256;扫描视野256 mm×256 mm,层间距0 mm,层数188。

1.3 认知功能评估 采用简易智能状态(MMSE)和Mattis痴呆评定量表(DRS)评估^[4]两组受试者的认知功能。MMSE量表从时间与地点定向、语言、心算等项目进行,评分越高智能状态越好。DRS从注意、起始与保持、概念形成、结构、记忆5个维度进行评价,评分越高认知能力越低,痴呆程度越重。

1.4 Stroop色词任务 采用E-prime软件设计,

SA-8800任务软件呈现,Block刺激模式,由磁共振操作间电脑控制。受试者注视额前方固定反光平面镜观察毛玻璃屏上刺激图像,图像用红、绿、蓝3个字作为色字刺激,色字随机出现,呈现1 350 ms,休息650 ms,刺激源距受试者双眼约0.6 m,要求受试者命名图像颜色,实验获取数据时保证被试环境中无其他光源,刺激30 s后休息30 s,再进行下一轮刺激,共6个循环,记录其反应时间和正确率。fMRI扫描设备及参数同静息态。

1.5 fMRI图像数据处理 先将fMRI数据由DICOM格式转为NIFTI格式,调整系列成像中层与层获取时间使其保持一致,并进行头动校正,剔除除移位>2 mm、旋转>5°受检者。利用傅立叶变换对信号进行带通滤波,以去除信号直流分量和呼吸、心跳等高频噪声的影响。将T1数据分割并配准到蒙特利尔神经科学研究所(MNI)模板标准空间,高斯核函数对fMRI图形进行空间平滑,获得静息fMRI数据(ALFF=每体素ALFF值/全脑ALFF值)。相关分析法获取时间-信号强度动态曲线图及功能激活图像,将兴奋区域伪彩色处理与解剖图相融合获得BOLD-fMRI序列。选取感兴趣区(ROI),计算ROI激活体积。

1.6 统计学方法 应用SPSS25.0统计软件进行数据分析,被试反应时间、正确率及不同脑区的激活体积经Shapiro-wilk法检验符合正态分布,levene法检测具备方差齐性,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组比较采用独立 t 检验,不同海马区比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD- t 检验;被试激活脑区数以率(%)表示采用 χ^2 检验,均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受检者的认知功能比较 观察组患者的MMSE评分、DRS评分均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组受检者的MMSE和DRS评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	MMSE	DRS总分
观察组	60	20.51±6.62	135.52±32.73
对照组	60	28.62±7.51	102.85±26.95
t 值		6.275	5.969
P 值		<0.05	<0.05

2.2 两组受检者的静息fMRI比较 观察组患者左右两侧海马区ALFF分别为(827.5±104.9)体素和(891.2±110.9)体素,均较对照组的(1 024.1±139.2)体素和(1 099.8±120.7)体素明显减弱,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组受检者的操作反应时间和反应正确率比较 观察组患者的操作反应时间长于对照组,反应正确率低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组受检者的操作反应时间和反应正确率比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	反应时间(ms)	反应正确率(%)
观察组	60	680.51±39.62	85.52±5.73
对照组	60	524.62±25.51	95.85±3.95
<i>t</i> 值		19.562	15.324
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05

2.4 两组受检者的脑区激活体积比较 观察组患者的左右两侧海马头、体、尾激活体积均小于对照

表3 两组受检者的海马各区在刺激实验中激活体积比较($\bar{x}\pm s$, 体素)

组别	例数	左侧海马			右侧海马		
		头	体	尾	头	体	尾
观察组	60	202.31±24.61	223.15±26.35*	221.35±25.65*	235.15±26.71	243.15±24.51*	241.09±27.56*
对照组	60	322.01±57.48	325.16±53.26	325.64±52.88	365.34±68.92	367.35±65.34	368.11±64.08
<i>t</i> 值		13.590	13.298	15.327	13.643	13.231	14.216
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与头部比较,**P*<0.05。

表4 两组受检者的海马各区在刺激实验中激活区数比较[例(%)]

组别	例数	左侧海马			右侧海马		
		头	体	尾	头	体	尾
观察组	60	9 (15.0)	10 (16.7)	8 (13.3)	8 (13.3)	5 (8.3)	8 (13.3)
对照组	60	9 (15.0)	9 (15.0)	9 (15.0)	9 (15.0)	8 (13.3)	9 (16.7)
χ^2 值		1.059	0.356	2.550	2.550	1.479	2.550
<i>P</i> 值		0.303	0.759	0.110	0.110	0.382	0.110

3 讨论

轻度认知障碍表现为定向、记忆、抽象思维、计算力、语言障碍以及人格和行为改变等一系列综合症状,最终发展为生活无法自理。研究显示,预计2050年每85人有1人即将罹患轻度认知障碍疾病^[5],轻度认知障碍患者大脑认知等功能损害的病理生理过程比临床症状出现早10~25年^[6],因此早期诊断及干预是提高轻度认知障碍患者生活能力,改善疾病转归的关键。脑组织活检发现老年斑和神经纤维缠结是轻度认知障碍的诊断金标准,但该方法风险较大,临床实施困难,目前缺乏特异性生物学标志物,因此神经影像检查成为轻度认知障碍早期诊断的主要手段。

fMRI通过检测血氧水平依赖自发性低频振荡信号反映神经元活动观察脑局部活动和网络特征,轻度认知障碍患者fMRI可呈现自发性脑活动和各脑区间功能连接异常,与轻度认知障碍患者记忆力和执行能力障碍有着密切关系。维持静息状态下脑活动区是神经认知网络活动的主要区域,在神经病理状态下,静息状态功能网络连接性发生相应的改变^[7]。轻度认知障碍被认为是一种失连接状态,脑组织局部病变可导致各脑区之间功能连接减弱、中断,继而出现相应的功能损害,表现为处理工作能力、记忆等功能降低,并可导致相应解剖激活区体素减少或消失,大脑网络连接功能障碍可能是导致轻度认知障碍患者记忆等功能损害的关键。轻度认知障碍患者大脑静息功能网络障碍影响自我反映、情感、社会认知,随着疾病进展,网络功能继续衰退或中断最终导致患者意

组,差异均有统计学意义(*P*<0.05);观察组患者的双侧海马头部激活体积小于体部和尾部,差异均有统计学意义(*P*<0.05),而体部与尾部比较差异均无统计学意义(*P*>0.05);对照组双侧海马头、体、尾部比较差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表3。

2.5 两组受检者的脑区激活区数比较 观察组患者的左、右侧海马头、体、尾激活区数与对照组比较差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表4。

识的丧失。本观察组患者海马区ALFF减弱,与其记忆功能、学习能力受损相符合,既往研究显示轻度认知障碍患者颞叶和海马等记忆功能区存在明显功能障碍,轻度认知障碍患者在执行图形及语音记忆任务中也可出现相关功能区障碍^[8]。记忆编码损害以左侧海马旁回功能损害为主,记忆提取以双侧前额叶背外侧、左侧海马旁回和前扣带回功能损害为主^[9-10]。

轻度认知障碍患者与健康志愿者相比存在持续注意、选择注意和分散注意能力下降,选择注意障碍和持续注意障碍表现最为突出,即使在极其轻度认知障碍患者中也可出现选择注意障碍。注意是一种有选择性、转移性和可分解性的心理聚焦和集中,是老年痴呆的早期表现,早于语言和视空间功能障碍,是继记忆后轻度认知障碍患者第2个受损的功能。Stroop色词任务研究大脑选择性注意功能的一种方法,受试者被要求说出色词颜色,从反应时间和准确率可判断患者是否存在选择性注意障碍。本观察组患者反应时间长于对照组,反应正确率低于对照组,与观察组患者认知功能下降相符合。本观察组左右两侧海马头、体、尾激活体积均小于对照组,说明观察组患者海马各区激活范围较正常受检者均明显减少,可能与轻度认知障碍患者大脑静息网络连接功能减弱有关。其中观察组患者双侧海马头部激活体积小于体部和尾部,体部与尾部比较无统计学差异,提示海马体头部注意功能区存在明显障碍,这种障碍很可能是导致轻度认知障碍患者记忆、学习、认知功能下降的主要原因。徐文基等^[11]和王月菊等^[12]研究同样显示轻度认知障碍患者海马区激活范围较其他脑区显著变小,提示fMRI可早期发现轻度认知障碍早期功能损害,为临床防治提供参考。

综上所述,fMRI可早期发现轻度认知障碍患者脑功能失代偿状态,为临床早期防治提供参考,具有较高应用价值。轻度认知障碍患者双侧海马区头部功能障碍可能与患者选择性注意障碍有关。

穴位电刺激对老年全麻患者术后认知功能障碍的干预效果

段崇珍¹, 崔卓², 张夏青¹, 温柔¹, 李学朝¹

1. 陕西中医药大学附属医院第一手术麻醉科, 陕西 咸阳 712000;

2. 咸阳市妇幼保健院麻醉科, 陕西 咸阳 712000

【摘要】 目的 探讨经皮穴位电刺激(TEAS)对老年全麻患者术后认知功能障碍(POCD)及炎症因子的影响。
方法 选取陕西中医药大学附属医院2016年1月至2017年10月拟在全身麻醉下行骨科髋关节置换术的老年患者80例,按照随机数表法分为对照组(A组)和TEAS组(T组),每组40例,两组均采用静吸复合麻醉,诱导和维持方法相同。T组在全麻诱导前30 min选取双侧合谷、内关行穴位电刺激至手术结束。观察两组患者术中一般情况和镇痛药的用量;分别于手术开始前24 h以及手术结束后24 h、72 h对每例患者由专人进行简易智能量表(MMSE)评分;并在相同的时间点采集静脉血样3 mL,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血浆中白介素1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素6(IL-6)的浓度。
结果 两组患者术中一般情况比较差异均无统计学意义($P>0.05$);T组患者的瑞芬太尼用量为(290.8 \pm 33.3) μ g,比A组的用量(272.6 \pm 37.6) μ g明显减少,差异有统计学意义($P<0.05$);T组患者术后24 h和72 h的MMSE评分分别为(22.14 \pm 1.66)分、(23.12 \pm 1.56)分,明显高于A组的(20.89 \pm 1.86)分、(21.23 \pm 1.98)分,差异均具有统计学意义($P<0.05$);T组患者的POCD发生率为32.5%,明显低于A组的45.0%,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组患者血清IL-1 β 、TNF- α 、IL-6在术后24 h、72 h水平均高于术前24 h,且T组与A组比较,同一时间血清炎症因子T组均比A组降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。
结论 经皮穴位电刺激可以降低老年患者POCD的发生,其机制可能与抑制中枢神经系统神经炎症有关。

【关键词】 经皮穴位电刺激;老年患者;术后认知功能障碍;炎症因子;神经炎症

【中图分类号】 R614.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)16-2071-04

Effect of transcutaneous electrical acupoint stimulation on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients.

DUAN Chong-zhen¹, CUI Zhuo², ZHANG Xia-qing¹, WEN Rou¹, LI Xue-chao¹. 1. First Department of Anesthesiology and Surgery, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Anesthesiology, Xianyang Maternal and Child Health Hospital, Xianyang 712000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To observe the effect of transcutaneous acupoint electrical stimulation (TEAS) on postoperative cognitive dysfunction (POCD) and inflammatory factors in elderly patients undergoing general anesthesia.
Methods Eighty elderly patients undergoing orthopaedic hip replacement under general anesthesia in the Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine from January 2016 to October 2017 were selected and divided into control group (group A) and TEAS group (group T) according to the random number table method, with 40 cases in each group. Combined intravenous-inhalation anesthesia was used in both groups, and the induction and maintenance

通讯作者:崔卓,E-mail:271640933@qq.com

参考文献

[1] LEINEN V, KOIVISTO AM, Savolainen S, et al. Amyloid and tau-proteins in cortical brain biopsy and Alzheimer's disease [J]. Ann Neurol, 2010, 68(4): 446-453.

[2] PASQUINI L, SCHERQ M, TAHMASIAN M, et al. Link between hippocampus' raised local and eased global intrinsic connectivity in AD [J]. Alzheimers Dement, 2015, 11(5): 475-484.

[3] MCKHANN GM, KNOPMAN DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(3): 263-269.

[4] 朱晓娜. 正常脑老化中海马亚区静息态功能连接的磁共振研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.

[5] 李瑜霞, 王晓妮, 周晶, 等. 阿尔茨海默病轻度认知障碍患者转化过程基线期静息态功能MRI研究[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51(10): 744-749.

[6] 黄蓉, 王华斌, 葛卫卫, 等. 海马萎缩的磁共振定量分析在痴呆与轻度认知损害之间的价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2018, 16(10): 31-34.

[7] 刘怡秋, 孙曼, 陈元园, 等. 静息态fMRI观察轻、中度阿尔茨海默病患者脑区功能连接异常[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(9): 1328-1322.

[8] 段小艺, 刘翔, 叶佳俊, 等. 阿尔茨海默病及轻度认知损伤患者PET与MRI分析[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(11): 1624-1629.

[9] 胡秀秀, 董靖德, 刘忆, 等. 额颞叶痴呆的临床及影像学特点分析[J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31(6): 436-440.

[10] 盛灿, 刘芳, 韩璿. 临床前期阿尔茨海默病的功能MRI研究进展[J]. 中国临床医学影像杂志, 2018, 29(5): 359-362.

[11] 徐文基, 张辉, 王效春, 等. 轻度认知障碍和阿尔茨海默病脑功能改变的静息态BOLD-fMRI研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(11): 1344-1346.

[12] 王月菊, 董凌燕, 候宝元, 等. 不同病因轻度认知功能障碍患者早期特征鉴别[J]. 临床神经病学杂志, 2017, 30(4): 256-260, 289.

(收稿日期:2019-04-09)