

各向异性模型结合其他扩散张量成像指标 评估轻中度阿尔茨海默病患者白质 纤维损伤的价值

闻彩云¹ 周晓军¹ 王溯源¹ 王美豪¹ 王贞² 曹国全¹ 王智廷³

¹温州医科大学附属第一医院放射科 325000; ²温州医科大学附属第一医院神经内科 325000; ³温州医科大学附属第一医院心内科 325000

通信作者:王智廷, Email: wzt665523@sina.com

【摘要】目的 探讨各向异性模型(MO)及常用扩散张量成像(DTI)指标对轻中度阿尔茨海默病(AD)脑白质纤维损伤的评估价值。**方法** 前瞻性收集2015年2月至2018年2月温州医科大学附属第一医院33例轻中度AD患者作为AD组,同时收集20名年龄、性别与AD组匹配的志愿者作为对照组。所有受试者均行颅脑常规MRI及DTI扫描。对DTI图像采用TBSS后处理,获得白质纤维的各向异性模型(MO)、各向异性分数(FA)、平均扩散系数(MD)、径向扩散系数(RD)、轴向扩散系数(AxD)值。AD组和对照组各DTI指标的比较在Functional MRI Software Library自带软件中进行。**结果** 与对照组相比,AD组出现FA值减低、RD值升高($P<0.05$)的区块数均为1,受累纤维束包括双侧丘脑前辐射、皮质脊髓束、扣带回、海马、下额枕束、下纵束、钩束、上纵束、上纵束(颞部);在 $P<0.05$ 未发现MD升高或降低的白质纤维,在 $P<0.1$ 发现MD升高与FA减低、RD升高的区域基本重合。发现3个基本重合的AxD值与MO值均升高区块($P<0.05$),包括左侧内囊前肢、双侧内囊后肢、后钳、左侧半卵圆中心、顶叶;2个MO值减低的区块同时伴FA值减低、RD值升高($P<0.05$),包括穹隆、前钳、外囊、半卵圆区、左侧额叶。**结论** MO与DTI常用张量指标(FA、RD、MD、AxD)的联合应用可进一步揭示AD白质纤维尤其是交叉纤维损伤情况。MO联合FA、RD、MD异常揭示交叉纤维2个分支均发生退行性变;MO联合AxD异常则揭示白质改变以交叉纤维其中1个分支的轴突损伤为主。

【关键词】 阿尔茨海默病; 扩散张量成像; 各向异性模型; 对比研究

基金项目:浙江省自然科学基金(LY14H180006);温州市科技局公益性科技计划(Y20160469, Y20160156)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.02.011

Research on mode of anisotropy and other diffusion tensor imaging derived indices of white matter with mild to moderate Alzheimer disease based on tract based spatial statistics

Wen Caiyun¹, Zhou Xiaojun¹, Wang Suyuan¹, Wang Meihao¹, Wang Zhen², Cao Guoquan¹, Wang Zhiting³

¹Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China; ²Department of Internal Neurology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China; ³Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

Corresponding author: Wang Zhiting, Email: wzt665523@sina.com

【Abstract】 Objective We performed a diffusion tensor imaging (DTI) study to explore the value of mode of anisotropy (MO) and other DTI-derived indices in assessing white matter fiber damage with mild to moderate Alzheimer disease (AD) patients. **Methods** This study was a prospective study. From February 2015 to February 2018, 33 patients with mild to moderate AD according to criteria were prospectively recruited as AD group at the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University. Twenty healthy age-, sex-matched volunteers were recruited as normal contrast (NC) group. All subjects were performed by conventional brain MRI and DTI scans. The MO, anisotropic fraction (FA), mean diffusivity (MD), radial diffusivity (RD) and axial diffusivity (AxD) of white matter fibers were obtained from DTI images after TBSS

post-processing. The statistical analyses of DTI indices between AD group and NC group were carried out in Functional MRI Software Library software. **Results** As compared with NC group, we found 1 cluster with significant decrease FA and increase RD in AD group, the affected fibers involving bilateral anterior thalamic radiation, corticospinal tract, cingulate gyrus, hippocampus, inferior fronto-occipital fasciculus, inferior longitudinal fasciculus, uncinate fasciculus, superior longitudinal fasciculus ($P < 0.05$). The MD value increase ($P < 0.1$) was found to coincide with the decrease of FA and the increase of RD, while no significant increase or decrease in $P < 0.05$. Three clusters of MO increases ($P < 0.05$) accompanying with increases of AxD were found in left anterior limb of internal capsule, bilateral posterior limb of internal capsule, posterior forceps, left centrum semiovale and parietal lobe. Two clusters of MO decreases ($P < 0.05$) accompanying with decreases of FA and increases of RD were found in fornix, forceps, external capsule, centrum semiovale and left frontal lobe. **Conclusions** The combination of MO with DTI routine tensor indices (FA, RD, MD, AxD) can further reveal the microstructural damage of white matter fibers in AD, especially to crossing-fibers. The abnormalities of MO combined with FA, RD and MD reveal the degeneration of both bundles of crossing-fibers, and the abnormalities of MO combined with AxD reveal that the white matter damage was mainly caused by axon damage of one bundle of cross fibers.

【Key words】 Alzheimer disease; Diffusion tensor imaging; Mode of anisotropy; Comparative study

Fund programs: Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China (LY14H180006); Wenzhou Science Technology Bureau (Y20160469, Y20160156)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2019.02.011

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 大脑微观结构的改变早于临床症状^[1-4], 这一时期是治疗干预的宝贵时间窗^[5], 及时发现大脑微观结构的损害具有重要的临床意义。扩散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 广泛应用于 AD 脑白质的研究中, 多数学者认为 AD 脑白质损害表现为各向异性分数 (fractional anisotropy, FA) 降低, 平均扩散系数 (mean diffusivity, MD) 升高^[6-10]; 也有研究结果显示, FA 降低及升高可同时存在^[11]。鉴于颅内白质纤维结构复杂, 往往存在多个纤维相互交叉, FA、MD 等常用张量指标并不能真正反映病变的异常扩散现象^[12-13]。基于纤维束示踪空间统计方法 (tract-based spatial statistics, TBSS) 的后处理技术, 采用概率性跟踪算法, 可估计纤维走向的不确定性, 对交叉纤维的示踪有较大优势。基于此, 笔者采用 TBSS 的后处理方法, 除常规的 FA、MD、径向扩散系数 (radial diffusivity, RD)、轴向扩散系数 (axial diffusivity, AxD) 外, 同时引用各向异性模型 (mode of anisotropy, MO) 研究白质纤维交叉区扩散情况, 旨在探讨 MO 结合 DTI 其他张量指标评估轻中度 AD 患者白质纤维损伤的价值。

资料与方法

一、研究对象

本研究为前瞻性研究, 获得了温州医科大学附属第一医院伦理委员会的批准, 批准文号为临床研

究 (药械) 伦审 (2014) 第 (032) 号。所有受试者均签署了知情同意书。

1. AD 组: 收集 2015 年 2 月至 2018 年 2 月温州医科大学附属第一医院符合以下标准的患者。纳入标准: (1) 符合美国国立神经病学、语言障碍和卒中 - 阿尔茨海默病和相关疾病学会 (NINCDS-ADRDA) 的很可能 AD 的诊断标准 (1984)^[14]。(2) 病情为轻中度, 即简易精神状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 总分为 11 ~ 26 分, 临床痴呆分级 (clinical dementia rating, CDR) 为 1。(3) 排除血管性痴呆及其他原因引起的痴呆, Hachinski 缺血量表 (Hachinski ischemic scale, HIS) 总分 ≤ 4 分。(4) 汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD) < 7 分。(5) 常规 MRI 和斜冠状面海马扫描筛查, 同时满足下列条件: ① 年龄 ≤ 70 岁的脑白质损害评定量表评级 ≤ 1 级或年龄 > 70 岁的脑白质损害评定量表评级 ≤ 2 级, 且最大直径 > 1 cm 的腔隙性脑梗死灶 ≤ 2 个; ② 内侧颞叶萎缩视觉评定量表 (medial temporal atrophy, MTA) 分级 ≥ 2 级。(6) 右利手。排除标准: (1) MMSE < 11 分; (2) 不能配合完成 MRI 扫描; (3) 仍需排除其他原因引起的痴呆者。

33 例轻中度 AD 患者纳入研究, 由同一名具有副主任医师职称的神经内科医师根据入选标准进行筛查及认知量表评分。

2. 对照组: 同时从欲行常规 MRI 颅脑检查的体检客户中招募年龄、性别、教育年限与 AD 组匹配的

20名志愿者作为对照组。入选标准:(1)行为能力及神经系统检查无异常,无精神及神经病史;(2)MMSE总分>26分;(3)除深部白质少量腔隙性梗死灶外,常规MRI和斜冠状面海马扫描筛查无其他异常改变;(4)右利手。

二、MRI检查方法

采用荷兰 Philips Achieva TX 3.0 T 成像仪和头颅8通道线圈,先行颅脑常规MRI及斜冠状面海马扫描进行初步筛查,符合标准者再行DTI扫描。DTI扫描采用单次激发自旋回波结合平面回波成像技术,扫描基线采用前后联合连线,范围包括颅顶到枕骨大孔,TR 6 800 ms,TE为最小值,层厚2 mm,无间距扫描,FOV 256 mm×256 mm,激励次数为1,b=0,1 000 s/mm²,扩散编码方向为15,扫描时间为5 min 4 s。

三、数据后处理

先采用MRI cron (<http://www.nitrc.org/projects/mricron>)中的Dcm2niiGUI软件进行格式转换,将原始数据由DICOM格式转化为NIFTI格式(后缀名为nii.gz)。转换后以X开头的文件数据采用Funtional MRI Software Library (FSL, <http://www.fmrib.OX.ac.uk/fsl>)进行计算。

1. 预处理:先进行b0图像提取、头动校正、涡流校正,再采用Diffusion Toolbox计算,得到各被试的MO、FA、MD、AxD、第二特征值 λ_2 和第三特征值 λ_3 。

2. FA TBSS的后处理及统计过程:(1)图像配准:将每个被试者的FA通过非线性配准,叠加到FSL自带的FMRIB58_FA标准空间,得到各被试配准后的FA图像。(2)创建平均FA骨架图:将所有被试配准后的FA图像相加,创建平均FA模板,并配准到蒙特利尔神经科学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)标准空间,生成平均FA纤维骨架图;同时调整FA骨架阈值以排除周围组织的干扰,调整后设定为0.2。(3)创建个体投射FA骨架图:依据步骤(2)设定的FA阈值0.2,将每个被试的FA图像投射到平均FA骨架模板上,生成基于不同被试的个体化FA骨架。(4)FSL自带软件统计分析:采用Randomise软件包,对AD组与对照组的白质纤维FA骨架采用置换检验行非参数统计比较,置换次数设置为5 000,并在无阈值簇增强(threshold-free cluster enhancement, TFCE)水平行FEW(family wise error)多重比较校正。 $P<0.05$ 为有统计学意义。将上述比较结果叠加到约翰·霍普金斯大学制作的标准白质纤维束图谱模板(JHU

White-Matter Tractography Atlas),定位异常的白质纤维束并提取差异有统计学意义的体素个数。

3. 非FA参数的处理及计算:利用公式 $RD=(\lambda_2+\lambda_3)/2$ 得到RD值。MD、AxD、MO、RD的TBSS过程,采用tbss_non_FA命令,将平均FA骨架图、不同被试者个体化FA骨架中的FA值分别映射成相应的DTI张量参数,即可分别得到MD、AxD、MO、RD的个体骨架。统计分析方法同FA。

四、统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件对所有被试一般资料进行统计分析,AD组和对照组年龄、MMSE评分经过Kolmogorov-Smirnov检验符合正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本t检验;两组受试者性别构成的比较采用 χ^2 检验。两组各DTI指标的比较,直接在FSL自带软件中进行。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组受试者的一般资料

AD组33例,男14例,女19例,年龄(65.5±7.8)岁,MMSE评分(18.5±4.8)分。对照组20名,男8名,女12名,年龄(62.4±7.0)岁,MMSE评分(27.9±1.6)分。对照组和AD组的性别构成和年龄差异均无统计学意义($\chi^2=0.30, t=1.46; P$ 值分别为0.86、0.15),两组受试者的MMSE评分差异有统计学意义($t=8.33, P<0.01$)。

二、DTI参数指标分析结果

与对照组相比,AD组出现FA值减低的区块数为1,体素数为55 730, MNI坐标的X、Y、Z分别是0.06、-18、13.4。白质纤维束包括双侧丘脑前辐射、皮质脊髓束、扣带回、海马、下额枕束、下纵束、上纵束、钩束、上纵束(颞部)及后钳、前钳(图1)。通过左、右半球的比较发现,双侧海马未见明显差异(图2),钩束、上纵束左半球较右半球明显。

与对照组相比,AD组出现RD值升高的区块数为1,体素数为30 151, MNI坐标的X、Y、Z分别是-0.9、-13.4、17.2。白质纤维束包括双侧丘脑前辐射、皮质脊髓束、扣带回、海马、下额枕束、下纵束、上纵束、钩束、上纵束(颞部)(图1)。AD组出现RD值上升区几乎与FA减低区重叠。通过对RD值升高区域左右半球的比较发现,海马、上纵束左半球较右半球明显(图2)。

未发现MD值明显升高或减低的区块($P<$

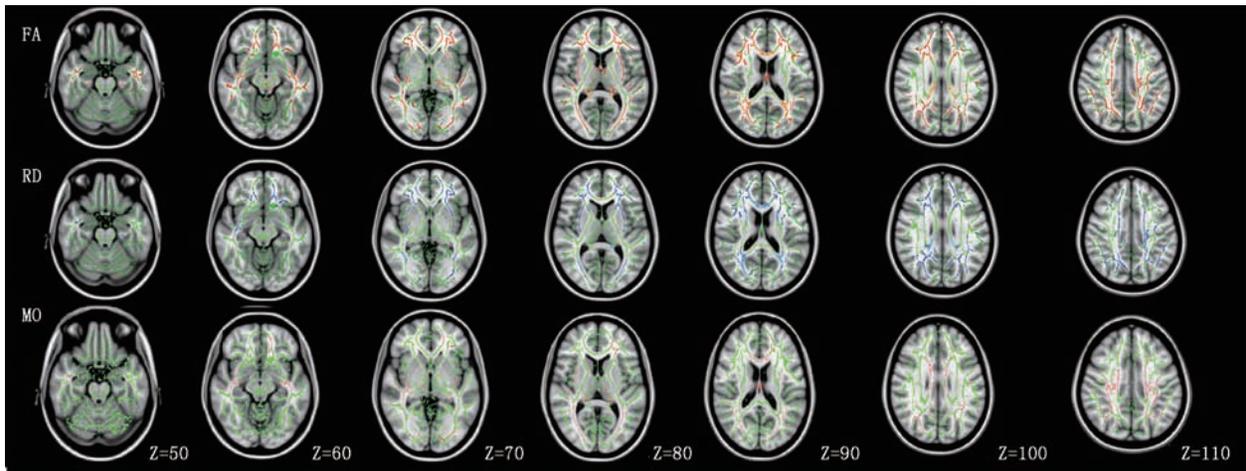


图1 阿尔茨海默病(AD)组各向异性分数(FA)、径向扩散系数(RD)、各向异性模型(MO)值减低的白质纤维分布图。AD组MO值减低的区域与FA减低、RD升高的区域存在部分重叠。背景为蒙特利尔神经科学研究所152图谱模板,绿色代表平均FA骨架,红色表示FA减低区域;蓝色表示AD组RD减低区域;粉色表示MO减低区域($P<0.05$),坐标 $Z=50\sim 110$ mm,显示阈值采用 $0.2\sim 0.7$

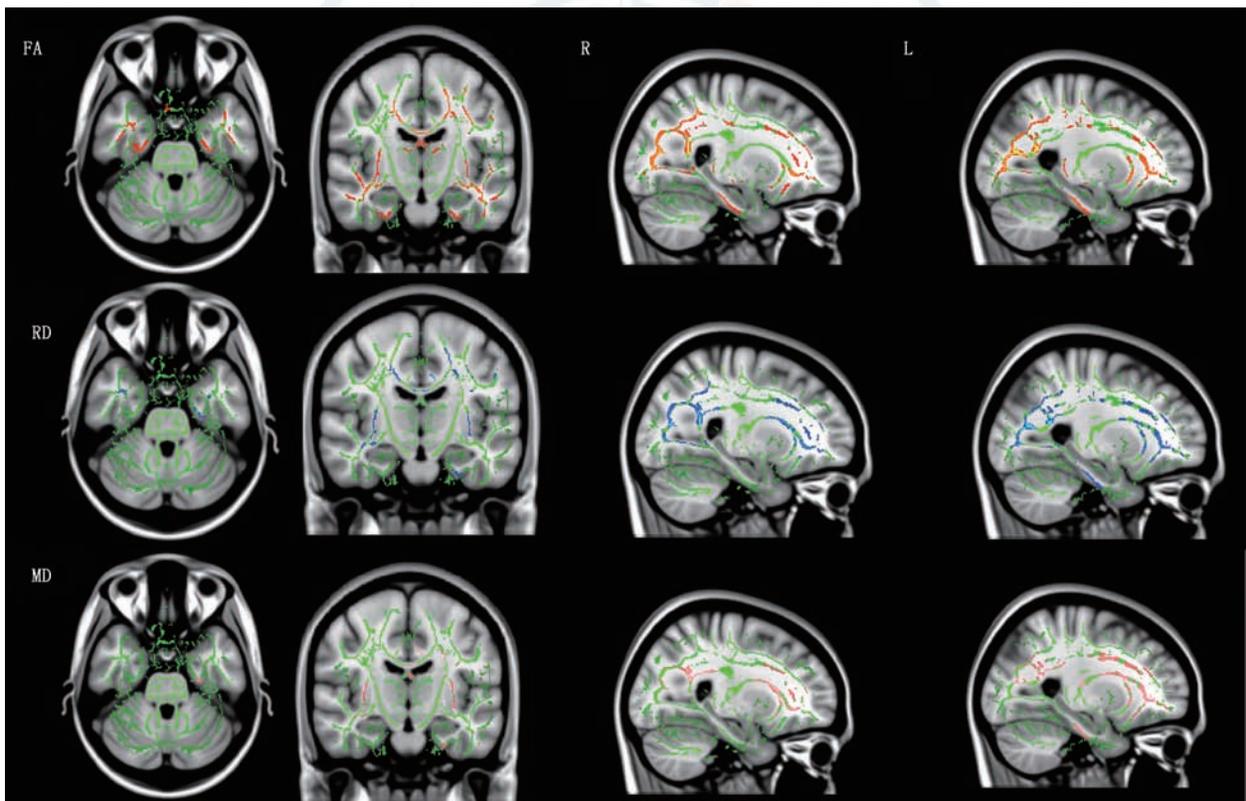


图2 阿尔茨海默病(AD)组海马各向异性分数(FA)、径向扩散系数(RD)、平均扩散系数(MD)扩散异常的表现。AD组双侧海马减低FA($P<0.05$)对称显示,RD升高($P<0.05$)、MD升高($P<0.1$)左侧较右侧明显。背景为蒙特利尔神经科学研究所152图谱模板,绿色代表平均FA骨架,红-黄色表示FA减低区域($P<0.05$),蓝色表示RD升高区域($P<0.05$),粉色表示MD升高区域($P<0.1$),坐标 $Z=43$ mm, $Y=111$ mm, $X=65$ mm(右侧R)、115 mm(左侧L),显示阈值采用 $0.2\sim 0.7$

0.05)。当设置 $P<0.1$, AD 组 MD 升高的区块数为 10, 体素大小、MNI 坐标及包括的白质纤维素见表 1。通过对 MD 值升高区域 ($P<0.1$) 左、右半球的比较发现, 海马、上纵束左半球较右半球明显 (图 2)。

与对照组相比, AD 组出现 AxD 值升高 (图 3)、MO 值升高 (图 3)、MO 值减低的区块 (图 1)、MNI 坐

标及受累纤维束见表 2。

讨 论

一、轻度 AD 组常用张量指标的改变特点

1. 轻度 AD 组 FA 值减低、RD 值升高: 本研究

表1 与对照组相比阿尔茨海默病组MD值升高的白质纤维区块

分区编号	P值	体素数目	MNI坐标(mm)			白质纤维束
			X	Y	Z	
10	0.07	14 009	-6.6	16.1	13.9	丘脑前辐射(R和L)、皮质脊髓束(R和L)、扣带回(R和L)、海马(R)、前钳、下额枕束(R和L)、下纵束(R和L)、钩束(R和L)、上纵束(R和L)、上纵束(颞部)(R和L)
9	0.07	8 205	-4.0	-46.4	25.6	丘脑前辐射(R和L)、皮质脊髓束(R和L)、扣带回(R和L)、海马(R和L)、前钳、下额枕束(R和L)、下纵束(R和L)、钩束(L)、上纵束(R和L)、上纵束(颞部)(R和L)
8	0.09	683	0.0	-15.2	12.4	丘脑前辐射(R和L)
7	0.10	364	-25.6	-16.2	-29.3	海马(L)
6	0.10	150	-37.0	-49.8	-3.6	下额枕束(L)、下纵束(L)
5	0.10	73	-40.3	-33.4	-13.1	下纵束(L)、下额枕束(L)
4	0.10	70	-29.2	-35.9	-10.8	海马(L)
3	0.10	44	-29.1	-69.6	1.3	下额枕束(L)、下纵束(L)、后钳
2	0.10	42	-47.6	-17.8	-23.3	前钳、下纵束(L)、上纵束(L)、上纵束(颞部)(L)
1	0.10	2	-26.0	-78.0	5.5	下额枕束(L)、后钳、下纵束(L)、丘脑前辐射(L)

注:MD:平均扩散系数;MNI:蒙特利尔神经科学研究所;L:左侧;R:右侧

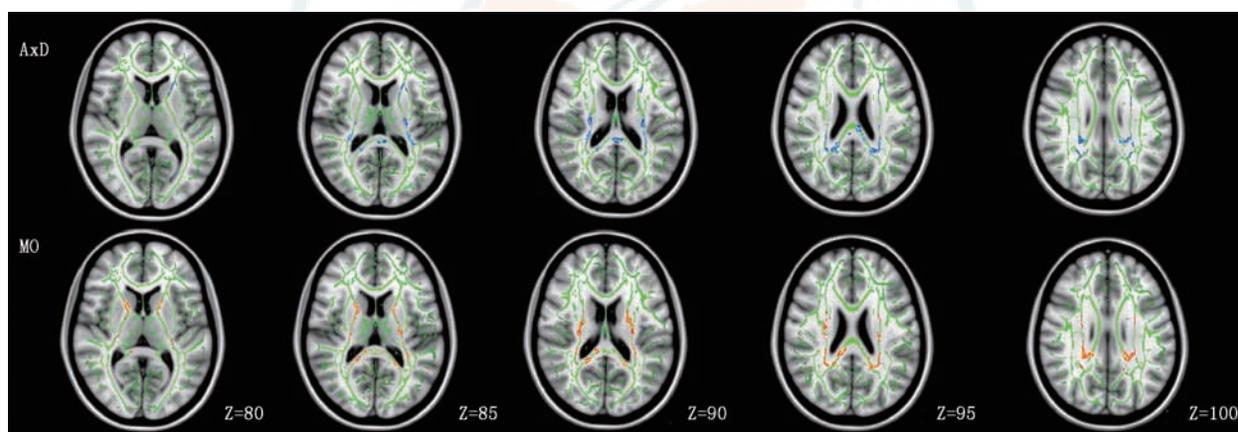


图3 阿尔茨海默病(AD)组轴向扩散系数(AxD)减低、各向异性模型(MO)升高的白质纤维分布图。MO值升高的区域与AxD升高的区域存在部分重叠,说明AxD升高在一定程度上导致扩散形态向线性各向异性发展。背景为蒙特利尔神经科学研究所152图谱模板,绿色代表平均FA骨架,蓝色表示AxD值升高区域,红-黄色表示MO值升高区域($P<0.05$),坐标 $Z=80\sim 100$ mm,显示阈值采用 $0.2\sim 0.7$

中,AD组大脑白质纤维损伤表现为FA减低及RD升高,与其他学者的研究结果一致^[6-10]。AD组联络纤维(如海马、下额枕束、上纵束、下纵束、钩束)及投射纤维(如丘脑前辐射、皮质脊髓束)的FA值、RD值均出现异常($P<0.05$)。Sticker等^[15]认为,AD患者上纵束、钩束FA值的下降存在左半球偏侧性。而Liu等^[16]通过对FA值的研究认为,上纵束为左半球偏侧,但海马旁回区域白质、穹隆前部及钩束为右半球偏侧。而在本研究中,笔者尽管未发现双侧海马FA值减低存在偏侧现象,但RD值的升高($P<0.05$)则为左侧海马更明显,上纵束、钩束在FA值减低及RD值升高均存在左半球偏侧现象,故笔者认为上纵束、钩束、海马白质损伤均存在左半球偏侧现象。可认为FA联合RD可作为监测疾病进

展的一个指标,具有阶段特异性^[10]。

2. 轻度AD组MD值的变化特点:以往的研究结果显示,AD患者大脑白质纤维损伤MD值升高^[9],而在本研究中阈值为 $P<0.05$ 时未发现MD明显升高或减低的区域,但当把阈值设置为0.1时,发现MD值升高的白质区块与FA值减低及RD升高的区块有很大程度重叠。这些变化的脑区主要包括前额、扣带回和顶叶,这与以往的研究结果相同^[9]。同时通过左、右半球分析发现,海马、上纵束MD升高同样为左侧偏侧性,因此笔者推测随着AD的发展,MD的异常主要是RD升高导致。MD可作为一个随着疾病的进展而变化的指标,同样具有阶段特异性。所以MD在 $P<0.05$ 未见明显异常,这也可能与本研究选择的病例及设置的DTI扫描参数

表2 与对照组相比阿尔茨海默病组 AxD、MO变化的白质纤维区块

项目和分区编号	P值	体素数目	MNI坐标(mm)			白质纤维束
			X	Y	Z	
AxD升高						
3	0.02	1 498	-20.2	-35.9	20.2	丘脑前辐射(R和L)、皮质脊髓束(L)、扣带回(L)、后钳、下额枕束(L)、下纵束(L)、上纵束(L)、上纵束(颞部)(R和L)
2	0.02	1 123	24.3	-38.2	21.6	丘脑前辐射(R和L)、皮质脊髓束(R)、扣带回(R)、海马(R)、后钳、下额枕束(R)、上纵束(R)、钩束(R)、上纵束(颞部)(R)
1	0.02	751	-24.0	7.8	20.2	丘脑前辐射(L)、皮质脊髓束(L)、前钳、下额枕束(L)、上纵束(L)、钩束(L)、上纵束(颞部)(L)
MO升高						
3	0.01	2 253	21.5	-21.2	20.2	丘脑前辐射(R和L)、皮质脊髓束(R和L)、扣带回(R)、海马(R)、后钳、前钳、下额枕束(R)、下纵束(R)、上纵束(R)、上纵束(颞部)(R)
2	0.01	1 889	-23.1	-23.7	20.6	丘脑前辐射(L)、皮质脊髓束(L)、扣带回(L)、海马(L)、后钳、前钳、下额枕束(L)、下纵束(L)、上纵束(L)、钩束(L)、上纵束(颞部)(R和L)
1	0.05	34	-7.8	-35.1	20.3	后钳
MO减低						
2	0.00	20 724	1.9	-26.9	20.5	丘脑前辐射(R和L)、皮质脊髓束(R和L)、扣带回(R和L)、海马(R和L)、后钳、前钳、下额枕束(R和L)、下纵束(R和L)、上纵束(R和L)、钩束(R和L)、上纵束(颞部)(R和L)
1	0.04	15	47.8	-2.9	22.3	上纵束(R)、上纵束(颞部)(R)

注: AxD: 轴向扩散系数; MO: 各向异性模型; MNI: 蒙特利尔神经科学研究所; L: 左侧; R: 右侧

有关,本研究选择的对象为轻中度AD患者,由于扫描设备的限制DTI扫描方向为15,其检测的敏感性较低。

3. 轻度AD组AxD的改变特点:本研究中,AD组AxD值升高的区域主要为左侧内囊前肢、双侧内囊后肢、后钳、左侧半卵圆中心、顶叶,与FA值减低、RD升高区域不完全重叠。本研究结果显示,轻中度AD患者左侧半球AxD值升高较右侧明显,大脑后部较前部明显,这与Medina等^[17]的研究结果基本一致。李红艳等^[18]研究发现,主观认知下降人群白质出现FA值减低、MD和RD增高、AxD未改变。AxD值升高是区别认知功能障碍与AD早期发病的一个较敏感的指标^[10],具有状态特异性。

二、MO对AD的评估价值

1. 轻中度AD患者MO值升高的意义: Douaud等^[12]研究发现,在AD早期,半卵圆中心MO值升高,认为该区域运动成分纤维投射纤维与上纵束相互交叉,发病早期运动相关的投射纤维保持相对完整,而上纵束则可能已出现退行性改变,推测MO升高是由于上纵束成分丢失导致扩散张量的几何形态由原来的两种纤维交叉的平面各向异性向一种纤维扩散为主的线性各向异性发展导致。同时Douaud等^[19]随后进行的针对认知功能障碍人群的纵向研究发现,在进展为AD的认知功能障碍者中,

半卵圆区上纵束与皮质脊髓束交叉区MO值升高。本研究中,MO值升高的3个区块中有2个区块皮质脊髓束的体素比例分别为16%、24%。通过对不同张量图进行比较,发现MO值升高的区域与AxD升高的区域存在部分重叠,推测在2个纤维交叉的情况下,若一方纤维束因轴索损伤等原因发生中断,扩散形态则以相对保持完整的另一纤维束扩散方向为主导,表现为向线性各向异性发展。

2. 轻中度AD患者MO值减低的意义: Douaud等^[19]针对认知功能障碍人群的纵向研究还发现,随后进展为AD的认知功能障碍者从穹隆延伸到左侧海马伞部MO值减低。Mascalchi等^[20]认为,MO值减低表明其线性各项异性减轻、平面各项异性扩散加强,提示2个交叉的白质纤维束均发生退行性变,这与神经退行性疾病导致的白质紊乱相一致。本研究中,AD组MO值减低区,主要为穹隆、前钳、外囊、半卵圆区、左侧额叶(图1)。笔者推测,在AD发病早期该区域上述纤维均发生退行性变。通过不同张量图的比较发现MO值减低的区域往往伴随FA减低、RD升高(图1),亦表现为左侧偏侧性。

三、本研究的不足与展望

第一,受成像设备的限制,DTI 15个方向其扫描时间已超过5 min,由于DTI对运动特别敏感,扫描方向增加则会增加产生运动伪影的概率^[21],为确

患者在扫描过程中静止不动,考虑到本研究总扫描时间已超过 10 min,故未能增加 DTI 扫描方向;第二,只纳入轻中度 AD 患者,未纳入认知功能障碍人群,今后将继续增加观察对象,进一步扩大样本量,期望在随访的基础上进行纵向动态研究;第三,MO 目前只能解释 2 个纤维交叉的模型,对于多个纤维交叉的现象,仍待进一步探讨。

综上所述,DTI 提供的水分子扩散信息有助于监测 AD 的进展并探索其发病机制。各张量指标表现出不同的临床适用性,AxD、RD、MD 作为单张量特征指标,联合 FA 对早期 AD 的检测及监测有一定的意义。MO 值可以从一定程度上提供扩散张量几何形态的信息,有助于揭示早期 AD 白质纤维的整体扩散改变。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sabayan B, Sorond F. Reducing risk of dementia in older age [J]. *JAMA*, 2017, 317(19): 2028. DOI: 10.1001/jama.2017.2247.
- [2] Tondelli M, Wilcock GK, Nichelli P, et al. Structural MRI changes detectable up to ten years before clinical Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(4): 825.e25-825.e36. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2011.05.018.
- [3] Serra L, Cercignani M, Lenzi D, et al. Grey and white matter changes at different stages of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(1): 147-159. DOI: 10.3233/JAD-2010-1223.
- [4] Bosch B, Arenaza-Urquijo EM, Rami L, et al. Multiple DTI index analysis in normal aging, amnesic MCI and AD. Relationship with neuropsychological performance[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(1): 61-74. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.02.004.
- [5] St-Amour I, Cicchetti F, Calon F. Immunotherapies in Alzheimer's disease: too much, too little, too late or off-target [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(4): 481-504. DOI: 10.1007/s00401-015-1518-9.
- [6] 覃媛媛,张顺,郭林英,等.采用基于解剖图谱的分析方法研究阿尔茨海默病患者脑深部灰质和白质病变扩散特征及其与认知功能的相关性[J]. *中华放射学杂志*, 2016, 50(5): 348-352. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2016.05.007.
- [7] Chandra A, Dervenoulas G, Politis M. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *J Neurol*, 2018, In press. DOI: 10.1007/s00415-018-9016-3.
- [8] Alves GS, Oertel Knöchel V, Knöchel C, et al. Integrating retrogenesis theory to Alzheimer's disease pathology: insight from DTI-TBSS investigation of the white matter microstructural integrity[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015(5): 291658. DOI: 10.1155/2015/291658.
- [9] Eustache P, Nemmi F, Saint-Aubert L, et al. Multimodal magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease patients at prodromal stage[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 50(4): 1035-1050. DOI: 10.3233/JAD-150353.
- [10] Acosta-Cabronero J, Alley S, Williams GB, et al. Diffusion tensor metrics as biomarkers in Alzheimer's disease[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49072. DOI: 10.1371/journal.pone.0049072.
- [11] Teipel SJ, Grothe MJ, Filippi M, et al. Fractional anisotropy changes in Alzheimer's disease depend on the underlying fiber tract architecture: a multiparametric DTI study using joint independent component analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 41(1): 69-83. DOI: 10.3233/JAD-131829.
- [12] Douaud G, Jbabdi S, Behrens TE, et al. DTI measures in crossing-fibre areas: increased diffusion anisotropy reveals early white matter alteration in MCI and mild Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage*, 2011, 55(3): 880-890. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.12.008.
- [13] Jeurissen B, Leemans A, Tournier JD, et al. Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging[J]. *Hum Brain Mapp*, 2013, 34(11): 2747-2766. DOI: 10.1002/hbm.22099.
- [14] 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.
- [15] Stricker NH, Schweinsburg BC, Delano-Wood L, et al. Decreased white matter integrity in late-myelinating fiber pathways in Alzheimer's disease supports retrogenesis[J]. *Neuroimage*, 2009, 45(1): 10-16. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.11.027.
- [16] Liu Y, Spulber G, Lehtimäki KK, et al. Diffusion tensor imaging and tract-based spatial statistics in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(9): 1558-1571. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.10.006.
- [17] Medina D, DeToledo-Morrell L, Urresta F, et al. White matter changes in mild cognitive impairment and AD: A diffusion tensor imaging study[J]. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(5): 663-672. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.03.026.
- [18] 李红艳,唐振超,盛灿,等.对主观认知下降人群基于TBSS白质损伤的研究[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2015, 26(12): 848-852.
- [19] Douaud G, Menke RA, Gass A, et al. Brain microstructure reveals early abnormalities more than two years prior to clinical progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(5): 2147-2155. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4437-12.2013.
- [20] Mascalchi M, Toschi N, Giannelli M, et al. Progression of microstructural damage in spinocerebellar ataxia type 2: a longitudinal DTI study[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015, 36(6): 1096-1101. DOI: 10.3174/ajnr.A4343.
- [21] Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research[J]. *Neuron*, 2006, 51(5): 527-539. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.08.012.

(收稿日期:2018-07-30)

(本文编辑:张晓冬)