

## 磁共振弥散张量成像的阿尔茨海默病脑白质特征

任哲<sup>1</sup> 韩立婷<sup>1</sup> 巩姝彤<sup>2</sup> 姚旭峰<sup>2△</sup> 吴韬<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>上海理工大学健康科学与工程学院生物医学工程系 上海 200093; <sup>2</sup>上海健康医学院医学影像学院 上海 201318)

**【摘要】 目的** 基于弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)脑白质特征探寻阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的特异性影像标志物。**方法** 选用公开数据集ADNI中43例AD、187例轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)和145例正常对照(normal control, NC)的T1加权的结构磁共振图像(magnetic resonance imaging, MRI)和DTI数据,基于解剖图谱的分析法计算不同脑区的各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、平均扩散率(mean diffusivity, MD)、轴向扩散率(axial diffusivity, DA)和径向扩散率(radial diffusivity, DR),采用单因素方差分析评价全脑及脑区的弥散特征值,寻找特异性脑区,并与MMSE和CDR-SB评分进行Pearson关联。**结果** AD组特异性脑区均出现FA值下降,而MD、DA、DR值升高。特异性脑区有FA值7个,MD值14个,DA值11个,DR值18个。双侧扣带(海马)的MD值、右扣带(海马)的DA值和左扣带(海马)的DR值与MMSE评分均呈负相关;双侧扣带(海马)的MD值、胼胝体膝部DA值、双侧扣带(海马)的DA和DR值与CDR-SB评分均呈正相关。**结论** DTI脑白质特征能反应人脑白质的变化,其中AD组脑白质结构变化明显,且其特异性脑区可作为AD诊断的影像标志物。

**【关键词】** 阿尔茨海默病(AD); 认知功能障碍; 弥散张量成像(DTI); 白质

**【中图分类号】** R318 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2022.06.005

## Brain white matter characteristics of magnetic resonance diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease

REN Zhe<sup>1</sup>, HAN Li-ting<sup>1</sup>, GONG Shu-tong<sup>2</sup>, YAO Xu-feng<sup>2△</sup>, WU Tao<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Biomedical Engineering, School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China; <sup>2</sup>College of Medical Imaging, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201318, China)

**【Abstract】 Objective** To explore specific imaging markers of Alzheimer's disease (AD) via diffusion tensor imaging (DTI) white matter characteristics. **Methods** The T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and DTI data of 43 cases of AD, 187 cases of mild cognitive impairment (MCI), and 145 cases of normal control (NC) were selected from the ADNI public data set, and the fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), axial diffusivity (DA), radial diffusivity (DR) of different brain regions were calculated based on the atlas-based analysis. One-way analysis of variance was used to evaluate the diffusion characteristics of global and local brain regions and discover specific brain regions. Furthermore, Pearson correlation analysis was performed between diffusion characteristics with MMSE and CDR-SB scores respectively. **Results** FA decreased, while MD, DA and DR increased in specific brain regions of AD group. These specific brain regions included 7 brain regions for FA, 14 brain regions for MD, 11 brain regions for DA, and 18 brain regions for DR. The MD of bilateral cingulate (hippocampus), the DA of

国家重点研发计划(2020YFC2008700);国家自然科学基金(61971275, 81830052)

<sup>△</sup>Corresponding author E-mail: yao6636329@hotmail.com

网络首发时间:2022-11-21 15:41:28 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20221119.1455.003.html>

right cingulate (hippocampus), and the DR of left cingulate (hippocampus) were negatively correlated with the MMSE score; the MD of bilateral cingulate (hippocampus), the DA of genu of corpus callosum, the DA and DR of bilateral cingulate (hippocampus) were positively correlated with the CDR-SB score.

**Conclusion** DTI white matter characteristics can reflect the changes in white matter. Among them, the white matter of the AD did have obvious changes, and its specific brain regions could be used as imaging markers for AD diagnosis.

**【Key words】** Alzheimer's disease (AD); cognitive dysfunction; diffusion tensor imaging (DTI); white matter

\* This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2020YFC2008700) and the National Natural Science Foundation of China (61971275, 81830052).

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种病因未明的脑部神经退行性疾病,以老年人群最为常见<sup>[1-2]</sup>。由于其病程不可逆转,临床中诊断为AD的患者多已发展至疾病中晚期,治疗效果较差。早期诊断和干预可有效减缓AD的进程,减轻家庭及社会负担<sup>[3]</sup>。AD的临床诊断方法以影像学检查最为常见,影像学标记对AD的早期诊断具有重要意义。

在AD的影像学诊断方法中,常用的方法为磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和正电子发射断层扫描(position emission computed tomography, PET)。PET检查费用昂贵,且电离辐射对人体有损伤,难以早期普筛。MRI具有无创、较高分辨率、多参数成像等优点,能清晰反映出人脑的组织结构变化。与传统的结构MRI相比,弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)可无创定量和定性分析脑白质变化,已经被广泛应用于人脑白质评价中,也是AD研究的热点之一。

DTI的常见参数有各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、平均扩散率(mean diffusivity, MD)、轴向扩散率(axial diffusivity, DA)和径向扩散率(radial diffusivity, DR)<sup>[4]</sup>。目前基于DTI定量分析脑白质的方法主要有3种:基于纤维束示踪的空间统计分析(tract-based spatial statistics, TBSS)、基于体素的分析(voxel-based analysis, VBA)和基于解剖图谱的分析(atlas-based analysis, ABA)。Bosch等<sup>[5]</sup>基于TBSS的研究发现AD患者海马旁回、下额枕束、下纵束、后扣带回、穹隆的FA值较轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者更低,MD值更高。Liu等<sup>[6]</sup>基于TBSS的研究发现,右侧上纵束的FA值显著降低,MCI可能通过

FA指数的变化来识别。Spulber等<sup>[7]</sup>基于体素的分析方法,发现进展型MCI患者的后扣带回、海马旁回等发生明显萎缩。KOK等<sup>[8]</sup>基于ABA的研究发现,AD组胼胝体、下纵束、钩束等部位出现FA值的降低和MD值的升高。其中,TBSS易受噪声影响,不适合检测细小纤维束,误差较大<sup>[9]</sup>;VBA存在平滑处理主观性的问题;ABA敏感性高,在计算过程和结果显示方面简便、客观。

为避免上述方法的缺陷,本研究采用ABA的分析方法,通过全脑和脑区对AD、MCI和正常对照(normal control, NC)组共375人的脑白质参数(FA、MD、DA、DR)进行研究,较以往研究<sup>[10]</sup>更能全面显示AD脑白质微结构的变化,有助于发现AD早期诊断的影像学标记。

## 资 料 和 方 法

**研究对象** 共纳入2010—2020年阿尔茨海默病神经影像倡议(Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative, ADNI)数据库中ADNI-2和ADNI-GO(<http://adni.loni.usc.edu/>)的375名受试者,其中AD组43例,年龄55.6~90.3岁;MCI组187例,年龄55.0~87.8岁;NC组145例,年龄59.7~89.0岁,人口统计学信息见表1。所有受试者的报告均符合美国国立神经病语言障碍卒中研究所/AD及相关疾病协会(NINCDS/ADRDA)的标准<sup>[11]</sup>。

**影像学检查** T1加权像采用磁化制备的快速梯度回波(magnetization prepared rapid gradient echo, MPRAGE)序列采集的3D加权结构图像,扫描参数如下:重复时间(repeat time, TR) 2 300 ms、回波时间(echo time, TE) 2.98 ms、视野(field of

表1 受试者人口统计学及临床信息

Tab 1 Demographic and clinical information of enrolled participants

( $\bar{x} \pm s$ )

Group	Gender (M/F)	Age (y)	EDU	MMSE	CDR-SB
AD ( $n=43$ )	28/15	75.02 $\pm$ 8.67	15.60 $\pm$ 2.94	23.47 $\pm$ 1.92	4.71 $\pm$ 1.51
MCI ( $n=187$ )	109/78	71.03 $\pm$ 7.26 <sup>(1)</sup>	16.07 $\pm$ 2.61	27.47 $\pm$ 3.30 <sup>(1)</sup>	1.67 $\pm$ 2.24 <sup>(1)</sup>
NC ( $n=145$ )	68/77 <sup>(1)</sup>	73.04 $\pm$ 5.93	16.43 $\pm$ 2.62	28.61 $\pm$ 1.71 <sup>(1)(2)</sup>	0.18 $\pm$ 0.54 <sup>(1)(2)</sup>
$F/\chi^2$	6.42	7.19	1.81	62.59	121.27
$P$	<0.05	<0.05	0.165	<0.05	<0.05

EDU: Education; MMSE: Mini-mental state exam; CDR-SB: Clinical dementia rating sum of boxes. <sup>(1)</sup> vs. AD group,  $P < 0.05$ ; <sup>(2)</sup> vs. MCI group,  $P < 0.05$ .

view, FOV) 240 mm  $\times$  240 mm、层厚 1.2 mm、层间距 1 mm、偏转角度 (flip angle, FA) 9°、矩阵 256  $\times$  256。DTI 采用单次激发回波平面成像 (single-shot echo planar imaging, SS-EPI) 序列, 图像扫描参数如下: TR 12 500 ms、TE 56 ms、梯度方向 54、FOV 240 mm  $\times$  240 mm、层厚 2 mm、层间距 1 mm、FA 90°、矩阵 256  $\times$  256。

**DTI 数据处理** 具体流程如下: (1) 采用 MRIcron 中的 dcm2nii 进行图像格式的转换, 得到 NIFTI 格式图像; (2) 基于 FSL 的 bet 命令在 b0 图像上生成脑蒙片; (3) 应用 FSL 的 fslroi 命令去除非脑组织, 以加快处理速度; (4) 进行涡流校正; (5) 使用 FSL 的 dtifit 命令计算扩散张量的体素; (6) 将 FA 图非线性配准到 1 mm  $\times$  1 mm  $\times$  1 mm 空间分辨率的蒙特利尔神经研究所标准脑空间 (MNI); (7) 使用 FSL 的 applywarp 命令对扩散指标进行重采样; (8) 基于 JUH 白质分区图谱提取 50 个白质分区的弥散特征参数 FA、MD、DA 和 DR 值。DTI 数据使用 MATLAB 工具包 PANDA (版本 1.3.0, <https://www.nitrc.org/>

projects/panda/) 进行处理<sup>[12]</sup>。

**统计学分析** 应用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计量资料采用单因素方差分析进行比较, 以 LSD 法行两两比较, 结果采用  $\bar{x} \pm s$  表示。性别比较采用  $\chi^2$  检验。临床量表信息以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义, 弥散参数值以  $P < 0.001$  为差异有统计学意义。对具有统计学意义的特异性脑区与认知量表评分进行 Pearson 相关分析, 检验水准  $\alpha = 0.001$ 。

## 结 果

**全脑特征参数评价** 3 组受试者双侧脑区的 FA、MD、DA、DR 值如表 2 所示。随着疾病进展, 患者 FA 值呈下降趋势, MD、DA、DR 值呈上升趋势。特征参数组间比较的结果显示, 从 NC 组到 MCI 组, 患者出现 FA 值降低和 MD、DA、DR 值升高。MCI 阶段后, FA 值降低和 MD、DA、DR 值升高呈显著性变化。大脑双侧半球显示, 左半球 FA 值均低于右半球, 左半球 MD、DA、DR 值均高于右半球。

表2 3组全脑弥散特征参数

Tab 2 Diffusion characteristics of whole brain for the 3 groups

( $\bar{x} \pm s$ )

Characteristics	Hemispheres	NC group ( $\times 10^{-4}$ )	MCI group ( $\times 10^{-4}$ )	AD group ( $\times 10^{-4}$ )	$F$	$P$
FA	Left	4 404.62 $\pm$ 275.64 <sup>(1)</sup>	4 367.95 $\pm$ 290.03	4 232.25 $\pm$ 261.57	12.44	<0.001
	Right	4 475.28 $\pm$ 292.43	4 445.21 $\pm$ 308.61	4 314.79 $\pm$ 281.43	9.53	0.002
MD	Left	8.76 $\pm$ 0.80 <sup>(1)</sup>	8.88 $\pm$ 9.27	9.30 $\pm$ 0.66	13.39	<0.001
	Right	8.61 $\pm$ 0.79 <sup>(1)</sup>	8.71 $\pm$ 0.89	9.11 $\pm$ 0.62	12.17	0.001
DA	Left	13.06 $\pm$ 0.90	13.17 $\pm$ 1.09	13.57 $\pm$ 0.61	9.20	0.003
	Right	12.98 $\pm$ 0.89	13.07 $\pm$ 1.04	13.45 $\pm$ 0.52	8.43	0.004
DR	Left	6.61 $\pm$ 0.78 <sup>(1)</sup>	6.73 $\pm$ 0.88	7.17 $\pm$ 0.70	15.14	<0.001
	Right	6.43 $\pm$ 0.77 <sup>(1)</sup>	6.53 $\pm$ 0.85	6.95 $\pm$ 0.68	13.55	<0.001

FA: Fractional anisotropy; MD: Mean diffusivity; DA: Axial diffusivity; DR: Radial diffusivity. <sup>(1)</sup> vs. AD group,  $P < 0.001$ .

### 脑区特征参数评价

**脑区 FA 值评价** 通过 3 组受试者 FA 值的组间比较, 共得到 7 个特异性脑区, 特异性脑区的 FA 值

从 NC 到 AD 逐渐减小 (表 3)。FA 值下降的区域分布于胼胝体体部、右小脑上脚、双侧扣带回 (海马)、左右穹窿/终纹及左绒毡层。

表3 特异性脑区的FA值

Tab 3 FA values of specific brain regions (x̄±s)					
Brain regions	NC group (×10 <sup>-4</sup> )	MCI group (×10 <sup>-4</sup> )	AD group (×10 <sup>-4</sup> )	F	P
BCC	4 863.97 ± 422.41 <sup>(1)</sup>	4 821.45 ± 456.52 <sup>(1)</sup>	4 544.81 ± 388.17	9.11	<0.001
sCBLP_R	5 126.78 ± 336.41 <sup>(1)</sup>	5 069.31 ± 386.02 <sup>(1)</sup>	4 884.47 ± 406.76	7.11	0.001
CGH_R	3 395.74 ± 378.75 <sup>(1)</sup>	3 355.66 ± 394.43 <sup>(1)</sup>	3 044.57 ± 326.93	14.59	<0.001
CGH_L	3 241.03 ± 332.88 <sup>(1)</sup>	3 147.98 ± 382.51 <sup>(1)</sup>	2 827.56 ± 280.04	22.70	<0.001
FX/ST_R	4 277.56 ± 444.35 <sup>(1)</sup>	4 160.69 ± 483.50 <sup>(1)</sup>	3 889.09 ± 493.84	11.50	<0.001
FX/ST_L	4 450.22 ± 427.85 <sup>(1)</sup>	4 357.58 ± 416.60 <sup>(1)</sup>	4 114.21 ± 363.34	10.92	<0.001
TAP_L	3 329.20 ± 452.62 <sup>(1)</sup>	3 246.10 ± 473.90 <sup>(1)</sup>	3 014.73 ± 418.79	7.79	<0.001

BCC: Body of corpus callosum; sCBLP\_R: Superior cerebellar peduncle\_R; CGH\_R: Cingulum (hippocampus)\_R; CGH\_L: Cingulum (hippocampus)\_L; FX/ST\_R: Fornix/Stria terminalis\_R; FX/ST\_L: Fornix/Stria terminalis\_L; TAP\_L: Tapetum\_L. <sup>(1)</sup> vs. AD group,  $P<0.001$ .

脑区MD值评价 通过3组受试者MD值的组间比较,共得到14个特异性脑区,特异性脑区的MD值从NC到AD逐渐增大(表4)。MD值增大的

区域分布于胼胝体、穹窿、矢状层、双侧扣带回(海马)、左右穹窿/终纹及左钩束等脑区。

表4 特异性脑区的MD值

Tab 4 MD values of specific brain regions (x̄±s)					
Brain regions	NC group (×10 <sup>-4</sup> )	MCI group (×10 <sup>-4</sup> )	AD group (×10 <sup>-4</sup> )	F	P
GCC	9.27 ± 0.94 <sup>(1)</sup>	9.37 ± 1.01 <sup>(1)</sup>	10.01 ± 0.74	10.11	<0.001
BCC	9.93 ± 0.99 <sup>(1)</sup>	10.05 ± 1.17 <sup>(1)</sup>	10.81 ± 0.73	11.94	<0.001
SCC	9.32 ± 0.88 <sup>(1)</sup>	9.41 ± 1.06 <sup>(1)</sup>	9.94 ± 0.66	7.25	0.001
FX	21.16 ± 4.59 <sup>(1)</sup>	22.23 ± 5.41 <sup>(1)</sup>	25.01 ± 3.53	10.22	<0.001
ACR_R	8.34 ± 0.79 <sup>(1)</sup>	8.39 ± 0.84 <sup>(1)</sup>	8.88 ± 0.71	7.89	<0.001
SS_R	8.68 ± 0.74 <sup>(1)</sup>	8.80 ± 0.82 <sup>(1)</sup>	9.25 ± 0.74	8.97	<0.001
SS_L	9.00 ± 0.87 <sup>(1)</sup>	9.18 ± 0.99 <sup>(1)</sup>	9.79 ± 0.87	11.83	<0.001
CGH_R	8.43 ± 0.81 <sup>(1)</sup>	8.74 ± 1.14 <sup>(1)</sup>	9.58 ± 0.98	21.80	<0.001
CGH_L	8.69 ± 0.79 <sup>(1)(2)</sup>	9.16 ± 1.34 <sup>(1)</sup>	10.02 ± 1.13	23.74	<0.001
FX/ST_R	10.19 ± 1.79 <sup>(1)</sup>	10.63 ± 2.07 <sup>(1)</sup>	11.89 ± 2.62	11.49	<0.001
FX/ST_L	9.28 ± 1.46 <sup>(1)</sup>	9.60 ± 1.67 <sup>(1)</sup>	10.39 ± 1.69	8.13	<0.001
SFO_L	8.70 ± 1.72 <sup>(1)</sup>	8.81 ± 1.90 <sup>(1)</sup>	10.01 ± 2.66	8.12	<0.001
UNC_L	7.88 ± 0.63 <sup>(1)</sup>	8.26 ± 1.32 <sup>(1)</sup>	8.78 ± 1.16	12.36	<0.001
TAP_L	16.95 ± 2.39 <sup>(1)</sup>	17.43 ± 2.58 <sup>(1)</sup>	18.62 ± 1.60	7.98	<0.001

GCC: Genu of corpus callosum; SCC: Splenium of corpus callosum; FX: Fornix (column and body of fornix); ACR\_R: Anterior corona radiata\_R; SS\_R: Sagittal stratum\_R; SS\_L: Sagittal stratum\_L; SFO\_L: Superior front-occipital fasciculus\_L; UNC\_L: Uncinate fasciculus\_L; Other abbreviations refer to Tab 3. <sup>(1)</sup> vs. AD group,  $P<0.001$ ; <sup>(2)</sup> vs. MCI group,  $P<0.001$ .

脑区DA值评价 通过3组受试者DA值的组间比较,共得到11个特异性脑区,特异性脑区的DA值从NC到AD逐渐增大(表5)。DA值增大的区域广泛分布于胼胝体、穹窿、矢状层、双侧扣带回(海马)、左穹窿/终纹及左钩束等脑区。

脑区DR值评价 通过3组受试者DR值的组间比较,共得到18个特异性脑区,特异性脑区的DR值从NC到AD逐渐增大(表6)。DR值增大的区域广泛分布于胼胝体、穹窿、矢状层、双侧扣带回、左

右穹窿/终纹、左右绒毡层及左钩束等脑区。

**Pearson 相关分析** 采用Pearson相关分析评价3组受试者特异性脑区的弥散参数值与认知量表MMSE、CDR-SB评分的关系。结果显示,特异性脑区弥散参数值与MMSE具有相关性( $P<0.001$ )的脑区为右扣带(海马)MD、左扣带(海马)MD、右扣带(海马)DA和左扣带(海马)DR, ( $r=-0.18$ 、 $-0.19$ 、 $-0.185$ 、 $-0.195$ ,  $P=0.000\ 5$ 、 $0.000\ 2$ 、 $0.000\ 3$ 、 $0.000\ 1$ )。特异性脑区弥散参数值与CDR-SB具有

表5 特异性脑区的DA值

Tab 5 DA values of specific brain regions

( $\bar{x} \pm s$ )

Brain regions	NC group ( $\times 10^{-4}$ )	MCI group ( $\times 10^{-4}$ )	AD group ( $\times 10^{-4}$ )	F	P
GCC	15.14 $\pm$ 1.07 <sup>(1)</sup>	15.32 $\pm$ 1.28 <sup>(1)</sup>	15.96 $\pm$ 0.76	8.42	<0.001
BCC	15.61 $\pm$ 1.09 <sup>(1)</sup>	15.71 $\pm$ 1.38 <sup>(1)</sup>	16.42 $\pm$ 0.54	7.72	0.001
FX	27.02 $\pm$ 4.36 <sup>(1)</sup>	28.02 $\pm$ 5.36 <sup>(1)</sup>	30.94 $\pm$ 3.19	11.15	<0.001
ACR_R	11.59 $\pm$ 0.85 <sup>(1)</sup>	11.66 $\pm$ 0.96 <sup>(1)</sup>	12.16 $\pm$ 0.65	7.15	0.001
SS_R	13.57 $\pm$ 0.88 <sup>(1)</sup>	13.75 $\pm$ 1.08 <sup>(1)</sup>	14.21 $\pm$ 0.84	7.15	0.001
SS_L	13.84 $\pm$ 1.03 <sup>(1)</sup>	14.08 $\pm$ 1.24 <sup>(1)</sup>	14.67 $\pm$ 0.96	9.13	<0.001
CGH_R	11.48 $\pm$ 0.88 <sup>(1)</sup>	11.81 $\pm$ 1.23 <sup>(1)</sup>	12.52 $\pm$ 0.98	15.77	<0.001
CGH_L	11.61 $\pm$ 0.89 <sup>(1)(2)</sup>	12.07 $\pm$ 1.44 <sup>(1)</sup>	12.79 $\pm$ 1.18	16.71	<0.001
FX/ST_L	14.76 $\pm$ 1.86 <sup>(1)</sup>	15.15 $\pm$ 2.19 <sup>(1)</sup>	16.31 $\pm$ 2.53	8.89	<0.001
SFO_L	12.21 $\pm$ 1.81 <sup>(1)</sup>	12.31 $\pm$ 2.01 <sup>(1)</sup>	13.53 $\pm$ 2.83	7.31	0.001
UNC_L	11.45 $\pm$ 0.74 <sup>(1)</sup>	11.81 $\pm$ 1.45 <sup>(1)</sup>	12.42 $\pm$ 1.32	11.37	<0.001

Refer to Tab 4. <sup>(1)</sup> vs. AD group,  $P < 0.001$ ; <sup>(2)</sup> vs. MCI group,  $P < 0.001$ .

表6 特异性脑区的DR值

Tab 6 DR values of specific brain regions

( $\bar{x} \pm s$ )

Brain regions	NC group ( $\times 10^{-4}$ )	MCI group ( $\times 10^{-4}$ )	AD group ( $\times 10^{-4}$ )	F	P
GCC	6.33 $\pm$ 0.97 <sup>(1)</sup>	6.40 $\pm$ 0.94 <sup>(1)</sup>	7.03 $\pm$ 0.79	9.66	<0.001
BCC	7.09 $\pm$ 1.00 <sup>(1)</sup>	7.22 $\pm$ 1.14 <sup>(1)</sup>	8.01 $\pm$ 0.87	13.00	<0.001
SCC	5.91 $\pm$ 0.85 <sup>(1)</sup>	6.02 $\pm$ 1.00 <sup>(1)</sup>	6.54 $\pm$ 0.76	7.88	<0.001
FX	18.24 $\pm$ 4.85 <sup>(1)</sup>	19.34 $\pm$ 5.58 <sup>(1)</sup>	22.05 $\pm$ 3.77	9.27	<0.001
CP_R	5.39 $\pm$ 0.81 <sup>(1)</sup>	5.52 $\pm$ 0.94 <sup>(1)</sup>	5.96 $\pm$ 0.78	6.92	0.001
ACR_R	6.72 $\pm$ 0.79 <sup>(1)</sup>	6.75 $\pm$ 0.82 <sup>(1)</sup>	7.24 $\pm$ 0.77	7.58	0.001
SS_R	6.23 $\pm$ 0.73 <sup>(1)</sup>	6.32 $\pm$ 0.76 <sup>(1)</sup>	6.77 $\pm$ 0.75	8.72	<0.001
SS_L	6.58 $\pm$ 0.84 <sup>(1)</sup>	6.72 $\pm$ 0.92 <sup>(1)</sup>	7.34 $\pm$ 0.87	12.37	<0.001
CGC_R	6.11 $\pm$ 0.49 <sup>(1)</sup>	6.17 $\pm$ 0.62 <sup>(1)</sup>	6.48 $\pm$ 0.53	7.26	0.001
CGC_L	6.19 $\pm$ 0.51 <sup>(1)</sup>	6.26 $\pm$ 0.60 <sup>(1)</sup>	6.58 $\pm$ 0.53	8.01	<0.001
CGH_R	6.91 $\pm$ 0.83 <sup>(1)</sup>	7.21 $\pm$ 1.13 <sup>(1)</sup>	8.11 $\pm$ 1.01	23.68	<0.001
CGH_L	7.23 $\pm$ 0.79 <sup>(1)(2)</sup>	7.70 $\pm$ 1.32 <sup>(1)</sup>	8.63 $\pm$ 1.12	26.83	<0.001
FX/ST_R	7.91 $\pm$ 1.80 <sup>(1)</sup>	8.37 $\pm$ 2.06 <sup>(1)</sup>	9.68 $\pm$ 2.68	12.48	<0.001
FX/ST_L	7.06 $\pm$ 1.47 <sup>(1)</sup>	7.39 $\pm$ 1.62 <sup>(1)</sup>	8.25 $\pm$ 1.68	9.65	<0.001
SFO_L	6.94 $\pm$ 1.70 <sup>(1)</sup>	7.06 $\pm$ 1.87 <sup>(1)</sup>	8.26 $\pm$ 2.59	8.39	<0.001
UNC_L	6.10 $\pm$ 0.65 <sup>(1)(2)</sup>	6.48 $\pm$ 1.30 <sup>(1)</sup>	6.95 $\pm$ 1.13	11.96	<0.001
TAP_R	11.82 $\pm$ 1.88 <sup>(1)</sup>	12.26 $\pm$ 2.12 <sup>(1)</sup>	13.02 $\pm$ 1.35	6.65	0.001
TAP_L	14.36 $\pm$ 2.38 <sup>(1)</sup>	14.87 $\pm$ 2.53 <sup>(1)</sup>	16.13 $\pm$ 1.71	9.24	<0.001

Refer to Tab 4. <sup>(1)</sup> vs. AD group,  $P < 0.001$ ; <sup>(2)</sup> vs. MCI group,  $P < 0.001$ ; CP\_R: Cerebral peduncle\_R; CGC\_R: Cingulum (cingulate gyrus)\_R; CGC\_L: Cingulum (cingulate gyrus)\_L; TAP\_R: Tapetum\_R.

相关性( $P < 0.001$ )的脑区为右扣带(海马)MD、左扣带(海马)MD、胼胝体膝部DA、右扣带(海马)DA、左扣带(海马)DA、右扣带(海马)DR和左扣带(海马)DR, ( $r = 0.200, 0.215, 0.185, 0.201, 0.196, 0.193, 0.219, P = 0.000\ 1, 0.000\ 1, 0.000\ 3, 0.000\ 1, 0.000\ 1, 0.000\ 2, 0.000\ 1$ )。

## 讨 论

作为一种无创检查,DTI通过检测脑内水分子扩散运动的各向异性来追踪白质纤维束的走向和完整性,与其他磁共振成像技术相比,可以更敏感



地检测出患者脑白质纤维束的微弱改变<sup>[13]</sup>。既往有关AD的研究证实患者部分脑区存在显著的灰质萎缩。然而,白质在AD进程中也会受到严重影响,探究白质纤维束特征的变化为研究AD的发病机制提供了不同的方向。

全脑分析发现,病程越靠后弥散特征变化越显著,可能是由于大脑半球的补偿机制,使得MCI阶段患者脑区弥散参数变化较为平稳,进入AD后,脑白质严重萎缩,补偿机制已无法调节大脑正常运作,导致弥散参数值显著性变化、大脑结构及功能严重受损<sup>[14]</sup>。脑区分析发现,AD患者的脑白质纤维束异常区域广泛分布于胼胝体、穹窿、矢状层、扣带回、穹窿/终纹、左上额枕束以及左钩束等部位,并且都表现为FA值的下降,MD、DA及DR值的升高,研究结果与以往研究结果一致<sup>[15-16]</sup>。本研究提示以上脑区可能是AD病变的关键脑区。胼胝体位于大脑半球纵裂的底部,是大脑中最大的白质纤维,当其白质完整性受损时,会影响认知功能<sup>[17]</sup>。穹窿是构成边缘回路的核心元素,是与记忆有关的最重要的解剖结构之一<sup>[18]</sup>。扣带回作为海马重要的传出纤维,其功能牵涉情感、学习和记忆等<sup>[19]</sup>。穹窿/终纹由杏仁核发出,连接到下丘脑,在杏仁核间传递消息。钩束是最大的额叶颞叶联络纤维,在情境记忆、决策形成等认知功能中具有重要作用<sup>[20]</sup>。

以往针对白质弥散特征的研究主要集中于FA、MD的变化,而本研究加入了DA及DR参数,以获得白质不同性质的信息,其中DA代表与轴突方向平行的水分子的弥散程度,可能反应了轴突损伤。DR代表与轴突长轴成对角平面的弥散平均值,可能与髓鞘退化和轴突直径有关<sup>[21-22]</sup>。此外,本研究发现分析弥散参数DR值时,所得特异性脑区最多,且包含MD及DA参数分析结果的所有特异性脑区,推断可能是由于脑白质的损伤变形引起髓鞘的损伤和退化,引起和髓鞘方向接近的轴突水平及成角弥散的改变,从而导致其显著性差异脑区较多以及对脑白质的改变较其余参数更加敏感,因此DR可能作为AD诊断的最佳生物标志物。Bergamino等<sup>[23]</sup>研究发现,DA和DR可能比FA更易受到体内自由水扩散的影响。同样,Becerra-laparra等<sup>[24]</sup>基于34例受试者的研究指出DR是鉴别NC、MCI及AD的最佳生物标志物。本研究得出

DR可能是AD诊断的最佳生物标志物,与先前研究结果基本一致。此外,研究表明加入MD、DA和DR值这些量化指标,能够得到更多有关AD患者脑白质扩散特征的信息,对于挖掘AD最佳生物标志物具有重要意义。

AD一旦确诊则无法逆转,但如能在AD和MCI早期加以干预,则可以有效减缓疾病进程,所以MCI的识别和诊断尤为重要。本研究在MCI与NC的比较中,观察到左扣带回(海马)MD、DA及DR值和左钩束DR值有显著性差异,其余脑区的弥散参数值均未表现出显著性差异,提示AD早期病变可能最早开始于扣带回(海马),随着病情加重,从颞叶内侧结构沿扣带束向其他脑区扩布。扣带回纤维联系着丘脑、皮质、皮质联合区以及海马等部位,后扣带区域则属于边缘系统,前扣带回属于额叶区域,钩束是最大的额叶颞叶联络纤维,这些区域的损伤均会导致认知障碍。Jung等<sup>[25]</sup>发现扣带回FA值降低、MD值升高对MCI具有早期诊断价值;Cho等<sup>[26]</sup>发现,MCI患者FA值降低仅存在于海马旁扣带,进展到AD阶段后扣带回才会出现FA值的下降。Liu等<sup>[27]</sup>认为,在AD早期后扣带回与海马间的扣带束就出现受损,是AD早期的影像学改变之一。这些研究结果与本研究结果存在相似之处,体现了扣带回(海马)在MCI早期病变中的关键作用。但本实验中只得出左扣带回(海马)MD、DA及DR值和左钩束DR值有显著性差异,未见左扣带回(海马)FA值的显著性变化,可能是MCI患者的DTI研究易受人组标准、扫描参数和分析方法的影响,造成研究结论不一。此外,Pearson相关分析结果显示,双侧扣带回(海马)的MD、DA均与MMSE评分呈负相关,双侧扣带回(海马)的MD、DA和DR均与CDR-SB评分呈正相关。而Kantarci等<sup>[28]</sup>研究显示,MMSE与扣带回的FA值呈正相关,MD值呈负相关,CDR-SB与FA呈负相关,与MD呈正相关。本研究未见FA值与MMSE、CDR-SB的相关性,可与选择患者的疾病严重程度和入组标准的不同有关。综上所述,左扣带回(海马)和左钩束在疾病早期和与认知量表的相关性方面具有重要意义,可能作为识别NC和MCI的关键脑区,为MCI的早期诊断及预测病情进展提供帮助。

本研究存在以下局限性:(1)被试的3组样本量不均,后期应进一步扩大AD的样本量;(2)样本均

来自公开数据集,技术及参数的可重复性存在差异,影像医师及神经内科医师对脑解剖结构的辨识也存在差异,未来需要到临床中与医师合作,解决临床问题。

总之,DTI技术可以通过测量脑区的弥散参数值来评估脑白质的完整性,进而对AD进行早期识别、病情评估及预测。此外,由于AD是一种进行性疾病,对AD患者的纵向研究可能具有广泛的应用前景,在研究中加入基线和随访数据,可以更清楚地了解生物标记物在AD进程中的纵向变化。

**作者贡献声明** 任哲 数据整理和分析,论文撰写和修订。韩立婷,巩姝彤 数据采集。姚旭峰,吴韬 论文指导和审阅。

**利益冲突声明** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] JIA J, WEI C, CHEN S, *et al.* The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 483-491.
- [2] 吕玉婷,姚旭峰,卜溪溪,等.阿尔茨海默病影像基因组学研究进展[J]. *中国医学影像技术*, 2020, 36(8): 1243-1246.
- [3] ERATNE D, LOI SM, FARRAND S, *et al.* Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis[J]. *Australas Psychiatry*, 2018, 26(4): 347-357.
- [4] 杜果,黄燕,何靖,等.扩散张量成像在血管性认知障碍中的应用[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(6): 726-729.
- [5] 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.
- [6] LIU J, LIANG P, YIN L, *et al.* White matter abnormalities in two different subtypes of amnesic mild cognitive impairment[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170185.
- [7] SPULBER G, NISKANEN E, MACDONALD S, *et al.* Evolution of global and local grey matter atrophy on serial MRI scans during the progression from MCI to AD[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2012, 9(4): 516-524.
- [8] KOK CY, LOCK C, ANG TY, *et al.* Modeling the properties of white matter tracts using diffusion tensor imaging to characterize patterns of injury in aging and neurodegenerative disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 787516.
- [9] 王好玉,王鹏,向述天.基于弥散张量成像的脑白质微结构分析方法在视路损伤中的应用进展[J]. *磁共振成像*, 2022, 13(1): 147-150.
- [10] BERGAMINO M, FARMER M, YEH HW, *et al.* Statistical differences in the white matter tracts in subjects with depression by using different skeletonized voxel-wise analysis approaches and DTI fitting procedures[J]. *Brain Res*, 2017, 1669: 131-140.
- [11] MOSLEMNEZHAD A, MAHJOUR S, MOGHADASI M. Altered plasma marker of oxidative DNA damage and total antioxidant capacity in patients with Alzheimer's disease[J]. *Caspian J Intern Med*, 2016, 7(2): 88-92.
- [12] CUI Z, ZHONG S, XU P, *et al.* PANDA: a pipeline toolbox for analyzing brain diffusion images[J]. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7: 42.
- [13] SHEELAKUMARI R, SARMA SP, KESAVADAS C, *et al.* Multimodality neuroimaging in mild cognitive impairment: a cross-sectional comparison study[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2018, 21(2): 133-139.
- [14] SHAW P, LALONDE F, LEPAGE C, *et al.* Development of cortical asymmetry in typically developing children and its disruption in attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66(8): 888-896.
- [15] GILL S, WANG M, MOUCHES P, *et al.* Neural correlates of the impulse dyscontrol domain of mild behavioral impairment[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2021, 36(9): 1398-1406.
- [16] BIGHAM B, ZAMANPOUR SA, ZEMORSHIDI F, *et al.* Identification of superficial white matter abnormalities in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using diffusion tensor imaging[J]. *J Alzheimers Dis Rep*, 2020, 4(1): 49-59.
- [17] 裴晗蕾,段雅鑫,赵岩,等.弥散张量成像在轻度认知功能障碍中的应用[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2020, 47(6): 623-627.
- [18] OISHI K, LYKETSOS CG. Editorial: Alzheimer's disease and the fornix[J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 149.
- [19] BRAECKMAN K, DESCAMPS B, VANHOVE C, *et al.* Exploratory relationships between cognitive improvements and training induced plasticity in hippocampus and cingulum in a rat model of mild traumatic brain injury: a diffusion MRI study[J]. *Brain Imaging Behav*, 2020, 14(6): 2281-2294.
- [20] QI X, DU ZJ, ZHU L, *et al.* The glutamatergic postrhinal cortex-ventrolateral orbitofrontal cortex pathway regulates spatial memory retrieval[J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35(3): 447-460.

- [21] WANG PN, CHOU KH, CHANG NJ, *et al.* Callosal degeneration topographically correlated with cognitive function in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia[J]. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35(4):1529-1543.
- [22] OPERTO G, CACCIAGLIA R, GRAU-RIVERA O, *et al.* White matter microstructure is altered in cognitively normal middle-aged APOE-ε4 homozygotes[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10(1):48.
- [23] BERGAMINO M, WALSH RR, STOKES AM. Free-water diffusion tensor imaging improves the accuracy and sensitivity of white matter analysis in Alzheimer's disease [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):6990.
- [24] BECERRA-LAPARRA I, CORTEZ-CONRADIS D, GARCIA-LAZARO H G, *et al.* Radial diffusivity is the best global biomarker able to discriminate healthy elders, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease: a diagnostic study of DTI-derived data [J]. *Neurol India*, 2020, 68(2):427-434.
- [25] JUNG WS, UM YH, KANG DW, *et al.* Diagnostic validity of an automated probabilistic tractography in amnesic mild cognitive impairment [J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2018, 16(2):144-152.
- [26] CHO H, YANG DW, SHON YM, *et al.* Abnormal integrity of corticocortical tracts in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study [J]. *J Korean Med Sci*, 2008, 23(3):477-483.
- [27] LIU X, CHEN W, HOU H, *et al.* Decreased functional connectivity between the dorsal anterior cingulate cortex and lingual gyrus in Alzheimer's disease patients with depression [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 326:132-138.
- [28] KANTARCI K, MURRAY ME, SCHWARZ CG, *et al.* White-matter integrity on DTI and the pathologic staging of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 56:172-179.

(收稿日期:2021-12-27; 编辑:段佳)

#### (上接第868页)

- [10] AYORA AF, MACIA-SOLER L, ORTS-CORTÉS MI, *et al.* Comparative analysis of the psychometric parameters of two quality-of-life questionnaires, the SGRQ and CAT, in the assessment of patients with COPD exacerbations during hospitalization: a multicenter study [J]. *Chron Respir Dis*, 2018, 15(4):374-383.
- [11] FLORES MP, ARCURI JF, CARVALHO DA SILVA MM, *et al.* Validity of the Brazilian version of the COPD assessment test in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Clin Respir J*, 2021, 15(3):358-364.
- [12] 赵冲. CAT、mMRC、CCQ、SGRQ四种评分系统在COPD患者肺功能及生活质量评价中的价值与差异[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(11):2060-2064.
- [13] KARLOH M, FLEIG MAYER A, MAURICI R, *et al.* The COPD assessment test: what do we know so far? : a systematic review and meta-analysis about clinical outcomes prediction and classification of patients into GOLD stages [J]. *Chest*, 2016, 149(2):413-425.
- [14] CHERIAN M, JENSEN D, TAN WC, *et al.* Dyspnoea and symptom burden in mild-moderate COPD: the Canadian Cohort Obstructive Lung Disease Study [J]. *ERJ Open Res*, 2021, 7(2):00960-2020.
- [15] KELLERER C, JÖRRES RA, SCHNEIDER A, *et al.* Prediction of lung emphysema in COPD by spirometry and clinical symptoms: results from COSYCONET [J]. *Respir Res*, 2021, 22(1):242.
- [16] GJERDEVIK M, GRYDELAND TB, WASHKO GR, *et al.* The relationship of educational attainment with pulmonary emphysema and airway wall thickness [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(6):813-20.

(收稿日期:2021-10-10; 编辑:王蔚)