

床。

综上所述,本研究发现了以往传统生物学未能发现的CI-AKI患者血清中的差异表达的蛋白质,这将有助于了解CI-AKI发病机制及演进过程,并可能成为新的候选血清诊断标志物,为CI-AKI的早期诊断和治疗奠定基础。

【参考文献】

- [1] Aubry P, Brillet G, Catella L, et al. Outcomes, risk factors and health burden of contrast-induced acute kidney injury: an observational study of one million hospitalizations with image-guided cardiovascular procedures [J]. BMC Nephrol, 2016, 17(1): 167.
- [2] Pistolesi V, Regolisti G, Morabito S, et al: Contrast medium induced acute kidney injury: a narrative review [J]. Nephrol, 2018, 31(6):797~812.
- [3] Mahoney-Sanchez L, Belaidi AA, Bush AI, et al. The complex role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease: an overview and update [J]. Mol Neurosci, 2016, 60(3):325~335.
- [4] Lu JC, Coca SG, Patel UD, et al. Searching for genes that matter in acute kidney injury: A systematic review [J]. Clin Am Soc Nephrol, 2009,4(6):1020~1031.
- [5] Chew ST, Newman MF, White WD, et al. Preliminary re-

port on the association of Apolipoprotein E polymorphisms, with postoperative peak serum creatinine concentrations in cardiac surgical patients [J]. Anesthesiology, 2000,93(2): 325~331.

- [6] MacKensen GB, Swaminathan M, Ti LK, et al. Preliminary report on the interaction of Apolipoprotein E polymorphism with aortic atherosclerosis and acute nephropathy after CABG [J]. Ann Thorac Surg, 2004,78(2):520~526.
- [7] Isbir SC, Tekeli A, Ergen A, et al. Genetic polymorphisms contribute to acute kidney injury after coronary artery bypass grafting [J]. Heart Surg Forum, 2007,10(6):E439~444.
- [8] Thiemermann C, Patel NS, Kvale EO, et al. High density lipoprotein (HDL) reduces renal ischemia/reperfusion injury [J]. Am Soc Nephrol, 2003,14(4):1833~1843.
- [9] Akin F, Celik O, Altun I, et al. Relation of red cell distribution width to contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing a primary percutaneous coronary intervention [J]. Coron Artery Dis, 2015, 26(4):289~295.
- [10] You ZB, Lin KY, Zheng WP, et al. Pre-procedural levels of prealbumin were independently associated with an increased risk of CI-AKI and long-term mortality in elderly patients undergoing elective PCI [J]. Clin Interv Aging, 2018, 17(13):641~649.

【文章编号】1006-6233(2019)07-1062-08

基于VBM-DARTEL与FreeSurfer内侧颞叶改变与遗忘型轻度认知障碍的相关性研究

贺盼, 马强

(大连大学附属中山医院神经内科, 辽宁 大连 116001)

【摘要】目的:通过基于体素的形态学分析(VBM)的DARTEL算法和Freesurfer软件探讨内侧颞叶感兴趣区(ROI)改变与遗忘型轻度认知障碍(aMCI)的相关性。**方法:**采集aMCI组、阿尔茨海默病(AD)组、正常对照(NC)组被试3D-T1WI图像数据,使用VBM-DARTEL算法定量测得海马、杏仁核、内嗅皮层、乳头体灰质密度,使用Freesurfer软件分割并计算海马、杏仁核亚区体积,将三组数据进行ANOVA检验和多重比较。**结果:**ROI灰度值在AD-MCI-NC、AD-MCI、AD-NC组间除乳头体外均有差异,4个ROI在MCI-NC之间均没有差异。海马前下托体部和海马旁下托在AD、MCI、NC组间以及多重比较均无统计学意义,左侧杏仁核基底核、外侧核、皮质杏仁体移行区、氨基旁核以及双侧海马杏仁核过渡区仅对于鉴别早期AD与正常成年人有统计学差异。**结论:**VBM与Freesurfer能够客观、准确的反应遗忘型轻度认知障碍与早期AD内侧颞叶脑结构的细微改变,显著区分遗忘型轻度认知障碍与早期AD,以及早期AD与正常成年人,而对于鉴别遗忘型轻度认知障碍与正常成年人敏感性较低。

【关键词】 VBM-DARTEL; Freesurfer; 内侧颞叶; 遗忘性轻度认知功能障碍; 阿尔茨海默病

【文献标识码】 A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2019.07.002

Study on the Relationship between Medial Temporal Lobe Changes and Amnestic

【基金项目】辽宁省科技攻关计划项目,(编号:20162056710)

【通讯作者】马强

Mild Cognitive Impairment Based on VBM-DARTEL and FreeSurfer

HE Pan, MA Qiang

(Zhongshan Hospital Affiliated to Dalian University, Liaoning Dalian 116001, China)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between amnesic-type mild cognitive impairment (aMCI) and the changes in ROI of medial temporal lobe by voxel-based morphological (VBM-DARTEL) and FreeSurfer. **Methods:** 3D-T1WI image data of aMCI group, AD group and NC group were collected. Gray matter density of hippocampus, amygdala, endolfactory cortex and papillary body was measured quantitatively by VBM-DARTEL algorithm. The volume of hippocampus and amygdala subarea was segmented and calculated by FreeSurfer software. ANOVA test and multiple comparisons were made among the three groups. **Results:** The gray values of ROI were different in AD-MCI-NC, AD-MCI and AD-NC groups except for the nipple in vitro. There was no difference among the four ROI groups in MCI-NC. There was no significant difference in AD, MCI, NC and multiple comparisons between the anterior and inferior hippocampal brackets. The left amygdala basal nucleus, lateral nucleus, cortical amygdala transitional area, paraaminic nucleus and bilateral hippocampal amygdala transitional area were only significant differences in differentiating early AD from normal adults. **Conclusion:** VBM and FreeSurfer can objectively and accurately reflect the slight changes of the medial temporal lobe of amnesic mild cognitive impairment and early AD, and can significantly distinguish amnesic mild cognitive impairment from early AD and early AD from normal adults, but have low sensitivity to distinguish amnesic mild cognitive impairment from normal adults.

【Key words】 VBM-DARTEL; FreeSurfer; Media temporal lobe; Amnesic-type mild cognitive impairment; Alzheimer's disease

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 为不可逆的神经系统退行性疾病, 早期诊断难, 治疗效果不理想, 目前关注早期诊断和预防。轻度认知障碍 (Mild Cognitive Impairment, MCI) 是正常老年人与痴呆之间的过渡阶段, 仅表现为记忆力减退而不满足 AD 的诊断标准。遗忘型轻度认知障碍是转化为 AD 的主要类型, 患者在此阶段接受治疗能有效延缓 AD 进展。AD 病理改变最先累积内侧颞叶, 国内外关于 MCI 患者内侧颞叶改变的报道屡见不鲜, 但由于研究方法各异, 分界标准不一, 同时受到灰质内部复杂性和 MRI 分辨率的限制, 使得结论备受争议。VBM 和 FreeSurfer 软件是目前较为常用的脑组织密度、体积自动化测量方法, 较手动测量具有更好的客观性、准确性、可重复性等优势。本研究使用 VBM-DARTEL 算法定量测得海马、杏仁核、内嗅皮层、乳头体灰质密度, 使用 FreeSurfer 软件分割并计算海马、杏仁核亚区体积, 旨在从更精细的角度探讨内侧颞叶改变与遗忘型轻度认知障碍的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象: 选取大连大学附属中山医院神经内科自 2018 年 2 月至 2018 年 8 月入院患者及体检中心健康老年人。AD 组被试 20 例, 男 10 例, 女 10 例, 年龄 60~80 岁, 均为右利手, 病程均两年以上, CDR 评分 0.5~1 分 (早期)。aMCI 组被试 30 例, 男 15 例, 女 15 例, 年龄 60~80 岁, 均为右利手, 临床症状表现为情景

记忆和近记忆减退, 病程均在 3 个月以上。正常对照组 (NC) 被试 30 名, 男 15 例, 女 15 例, 年龄 60~80 岁, 均为右利手。三组被试年龄、性别、教育程度无统计学差异 ($P>0.05$), 见表 1。

1.2 入组标准: 通过以下神经心理学量表初步筛选: 简易精神状态检查 (MMSE)、蒙特利尔认知评估量表 (MOCA)、日常生活能力评分 (ADL)、缺血指数量表 (Hachinski)。编号入组: AD 组入选标准参考 2011 年 4 月阿尔茨海默病协会 (Alzheimer's Association, AA) 在 *Alzheimers Dement* 杂志中发表的诊断标准^[1] 以及 2014 年国际工作组在 *Lancet Neurol* 对其全面优化后的诊断标准^[2]。aMCI 组入选标准参考 1999 年 Peterson 诊断标准^[3]、美国神经病学学会 MCI 诊断指南^[4]。另外收集与以上两组被试年龄、性别、受教育程度相匹配的记忆力正常, 无神经系统或其他系统严重疾病的健康对照组。

1.3 MRI 检查方法: MRI 扫描为大连大学附属中山医院西门子超导磁共振扫描仪 (3.0 T Magnetom Verio), 头部 12 通道标准头部线圈以提高信噪比, 对入组被试进行全脑 (自颅顶至枕骨大孔) 3D 快速磁化强度预备梯度回波序列 (3D-MP-RAGE) 扫描, 获得全脑 3D-T1WI 结构像。扫描参数如下: 重复时间 (repetition time, TR) = 2530ms, 回波时间 (echo time, TE) = 2.22 ms, 反转角 (flip angle, FA) = 7 度, 矩阵 (matrix) = 224×224, 视野 (field of view, FOV) = 224 mm×224

mm, VS=1 mm×1 mm×1 mm, 扫描时间为5分28s。层厚=0.9 mm, 层间距=-1 mm, 层数=176层。

1.4 数据处理:在Linux Ubuntu系统中,使用MRICron将结构磁共振3D-T1加权像的DICOM格式转化为4D-NIFTI格式。确定海马、内嗅皮层、杏仁核、乳头体为感兴趣区(ROI),VBM-DARTEL算法对图像数据的处理和统计均使用MATLAB平台下的SPM12软件,定量测得ROI灰质密度,大体流程:①分割并生成模板②空间标准化③平滑④统计分析。使用Freesurfer软件自动分割并计算海马和杏仁核亚区体积。海马亚区包括:海马下托头部(subiculum-head)海马下托体部(subiculum-body)、海马前下托头部(presubiculum-head)海马前下托体部(presubiculum-body)、海马旁下托(parasubiculum)、海马裂(hippocampal-fissure)、CA1头部、CA1体部、CA3头部、CA3体部、CA4头部、CA4体部、海马分子层头部(molecular layer-head)、海马分子层体部(molecular layer-body)、颗粒细胞层-分子层-齿状回头部(GC-ML-DG-head)、颗粒细胞层-分子层-齿状回体部(GC-ML-DG-body)、海马伞(fimbria)、海马杏仁核过渡区(HATA)、海马尾部(Hippocampal_tail)以及海马头部(Whole_hippocampal_

head)、海马体部(Whole_hippocampal_body)、海马(Whole_hippocampus);杏仁核亚区从前到后依次是外侧核(lateral)、基底核(basal)、副基底核(accessory basal)、杏仁核前区(Anterior Amygdala Area)、中央核(central)、内侧核(medial)、皮层核(cortical)、皮质杏仁体移行区(Cortico-amygdaloid Transition Area)、氨基旁核(paralamina nucleus)。

1.5 统计学分析:使用MATLAB平台下的SPM12对三组被试的两侧海马、杏仁核、内嗅皮层、乳头体的灰度值以及21个海马亚区、9个杏仁核亚区的体积进行三组间单因素方差齐性分析(AD-aMCI-NC)以及两组间两独立样本T检验(AD-aMCI、AD-NC、aMCI-NC), $P<0.05$ 差别有统计学意义。

2 结果

2.1 AD、aMCI、NC组被试的性别经卡方检验,年龄经单因素方差分析检验,结果提示三组间年龄与性别差异无统计学意义($P>0.05$),MMSE与MoCA量表评分经单因素方差分析提示在三组间有统计学意义($P<0.05$)且分数逐渐递增(见表1)。AD组与aMCI组被试海马、内嗅皮层、杏仁核及乳头体的平均灰度值都较NC组减少,AD减少组较aMCI组明显,见表2。

表1 三组被试一般资料比较

| | AD | aMCI | NC | 统计值 | P-value |
|---------|------------|------------|------------|--------|---------|
| 例数 | 16 | 30 | 30 | | |
| 性别(女/男) | 8/8 | 15/15 | 15/15 | 1.88 | 0.42 |
| 平均年龄(岁) | 70.68±4.56 | 66.86±5.75 | 64.63±5.67 | 1.76 | 0.19 |
| MMSE分值 | 16.56±4.25 | 27.25±1.23 | 28.69±1.03 | 159.37 | <0.05* |
| MoCA分值 | 10.97±3.02 | 20.56±2.65 | 25.48±2.01 | 174.68 | <0.05* |

* P-value< 0.05,说明三组间两两比较差别有统计学意义

表2 三组被试ROI灰度值($\bar{x}\pm s$)

| | AD | aMCI | NC |
|------|-----------|-----------|-----------|
| 海马 | 0.82±0.15 | 0.81±0.11 | 0.63±0.17 |
| 杏仁核 | 0.54±0.10 | 0.68±0.11 | 0.70±0.25 |
| 内嗅皮层 | 0.57±0.09 | 0.68±0.11 | 0.70±0.26 |
| 乳头体 | 0.33±0.07 | 0.33±0.11 | 0.33±0.11 |

2.2 双侧海马、杏仁核、内嗅皮层密度在AD-MCI-NC、AD-MCI、AD-NC之间差别有统计学意义($P<0.$

05),MCI-NC之间差别无统计学意义($P>0.05$),乳头体在任意两组间差别均无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表 3 双侧 ROI 灰度值三组间 ANOVA 检验与多重比较结果

| | AD-MCI-NC | | AD-MCI | | AD-NC | | NC-MCI | |
|---------|-----------|---------------------|---------|---------------------|---------|---------|---------|---------|
| | F-value | P-value | T-value | P-value | T-value | P-value | T-value | P-value |
| L-AMYG | 6.6793 | 0.0023 | -3.1442 | 0.0033 | -3.569 | 0.001 | -0.1664 | 0.8684 |
| R-AMYG | 8.423 | 0.0006 | -3.797 | 0.0005 | -3.5467 | 0.0011 | 0.1902 | 0.8499 |
| L-EC | 4.8039 | 0.0114 | -2.7972 | 0.0081 | -2.8397 | 0.0074 | -0.0532 | 0.9577 |
| R-EC | 4.8778 | 0.0107 | -2.9915 | 0.0049 | -2.6157 | 0.0129 | -0.0082 | 0.9935 |
| L-Hippo | 7.3448 | 0.0013 | -3.4393 | 0.0015 | -3.5846 | 0.001 | -0.3777 | 0.7071 |
| R-Hippo | 13.4588 | 1.3×10 ⁵ | -4.7372 | 3.1×10 ⁵ | -4.3955 | 0.0001 | 0.499 | 0.6197 |
| L-MB | 0.1364 | 0.8727 | -0.1186 | 0.9062 | 0.2275 | 0.8213 | -0.5567 | 0.58 |
| R-MB | 0.3072 | 0.7366 | 0.7232 | 0.4741 | 0.2941 | 0.7704 | 0.5729 | 0.569 |

2.3 三组间海马、杏仁核亚区体积比较:见表 4~7。由表 4、5 可见,除双侧海马前下托体部和海马旁下托以外其它亚区在 AD-MCI-NC、AD-MCI、AD-NC 间均有统计学意义(P<0.05),双侧 21 个海马亚区在 MCI-NC 间均无统计学差异(P>0.05),即海马任意亚区体积改变不可用于鉴别 aMCI 患者与健康老年人。由表 6、7 可见,左侧基底核、外侧核、皮质杏仁体移行区、氨

基旁核以及双侧海马杏仁核过渡区仅对于鉴别早期 AD 与正常成年人有统计学差异(P<0.05),其余亚区在 AD-MCI-NC、AD-MCI、AD-NC 间均有统计学意义(P<0.05),9 亚区在 aMCI-NC 间均无统计学意义(P>0.05),即杏仁核任意亚区不可用于鉴别 aMCI 与 NC 组被试。

表 4 左侧海马亚区体积三组间 ANOVA 检验与多重比较结果

| Left | AD - MCI-NC | | AD - MCI | | AD- NC | | NC- MCI | |
|---------------|-------------|---------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | F-value | P-value | T-value | P-value | T-value | P-value | T-value | P-value |
| SUB.-head | 4.874 | 0.0109 | -2.636 | 0.0122 | -3.681 | 0.0008 | -0.467 | 0.6424 |
| SUB.-body | 7.178 | 0.0016 | -3.314 | 0.0021 | -3.858 | 0.0005 | -0.606 | 0.5473 |
| CA1-head | 3.833 | 0.027 | -2.254 | 0.0302 | -4.717 | 0.00004 | -0.696 | 0.4897 |
| CA1-body | 5.873 | 0.0046 | -3.06 | 0.0041 | -3.796 | 0.0006 | -0.175 | 0.8615 |
| CA3-head | 3.272 | 0.0447 | -2.136 | 0.0393 | -3.218 | 0.0029 | -0.81 | 0.4217 |
| CA3-body | 4.815 | 0.0114 | -2.744 | 0.0093 | -3.15 | 0.0035 | -0.862 | 0.3926 |
| CA4-head | 4.664 | 0.013 | -2.522 | 0.0161 | -3.749 | 0.0007 | -1.202 | 0.2347 |
| CA4-body | 6.328 | 0.0032 | -2.935 | 0.0057 | -4.581 | 0.0001 | -0.526 | 0.6011 |
| HIPPO.fissure | 5.622 | 0.0057 | -3.308 | 0.0021 | -2.499 | 0.0176 | -1.044 | 0.3013 |
| PRE-head | 5.186 | 0.0083 | -2.717 | 0.01 | -3.704 | 0.0008 | -0.493 | 0.6241 |
| PRE-body | 1.12 | 0.3328 | -1.442 | 0.1578 | -1.266 | 0.2146 | -0.293 | 0.7705 |
| PARA | 0.27 | 0.7642 | -0.111 | 0.912 | -0.649 | 0.5211 | 0.615 | 0.5415 |
| ML-head | 4.684 | 0.0128 | -2.497 | 0.0171 | -4.633 | 0.0001 | -0.762 | 0.4496 |
| ML-body | 6.005 | 0.0042 | -2.899 | 0.0063 | -4.114 | 0.0002 | -0.302 | 0.7638 |
| GC-ML-DG-head | 4.408 | 0.0163 | -2.461 | 0.0186 | -3.951 | 0.0004 | -1.011 | 0.3167 |
| GC-ML-DG-body | 5.327 | 0.0074 | -2.672 | 0.0112 | -4.296 | 0.0001 | -0.42 | 0.6762 |
| FIM. | 2.432 | 0.0964 | -1.837 | 0.0742 | -2.649 | 0.0123 | -0.041 | 0.9676 |
| HATA | 1.501 | 0.2311 | -1.214 | 0.2324 | -3.335 | 0.0021 | 0.318 | 0.7521 |

| | | | | | | | | |
|-------------------|-------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|
| Whole_HIPPO._head | 4.179 | 0.0199 | -2.356 | 0.0239 | -4.511 | 0.0001 | -0.682 | 0.498 |
| Whole_HIPPO._body | 5.768 | 0.0051 | -2.814 | 0.0078 | -4.185 | 0.0002 | -0.442 | 0.6603 |
| TAIL | 7.476 | 0.0012 | -3.318 | 0.002 | -4.406 | 0.0001 | -0.337 | 0.7376 |
| Whole_hippocampus | 5.455 | 0.0066 | -2.702 | 0.0103 | -4.707 | 0.00004 | -0.588 | 0.5593 |

表5 右侧海马亚区体积三组间 ANOVA 检验与多重比较结果

| Right | AD - MCI-NC | | AD - MCI | | AD - NC | | NC - MCI | |
|-------------------|-------------|----------------------|----------|----------------------|---------|---------------------|----------|---------|
| | F-value | P-value | T-value | P-value | T-value | P-value | T-value | P-value |
| SUB.-head | 14.118 | 9.1×10 ⁶ | -4.86 | 2.2×10 ⁵ | -4.92 | 2.3×10 ⁵ | 0.947 | 0.3482 |
| SUB.-body | 15.224 | 4.3×10 ⁶ | -4.982 | 1.5×10 ⁵ | -5.11 | 1.3×10 ⁵ | 0.056 | 0.9556 |
| CA1-head | 15.507 | 3.6×10 ⁶ | -4.892 | 1.97×10 ⁵ | -5.211 | 9.9×10 ⁶ | 0.989 | 0.3271 |
| CA1-body | 10.02 | 0.0002 | -5.467 | 3.3×10 ⁶ | -3.637 | 0.0009 | 0.832 | 0.4093 |
| CA3-head | 5.833 | 0.0048 | -3.315 | 0.0021 | -2.893 | 0.0067 | 0.32 | 0.7501 |
| CA3-body | 10.453 | 0.0001 | -5.043 | 1.2×10 ⁵ | -3.636 | 0.0009 | -0.526 | 0.6011 |
| CA4-head | 11.633 | 0.0001 | -4.639 | 4.3×10 ⁵ | -4.02 | 0.0003 | 0.11 | 0.9128 |
| CA4-body | 14.412 | 7.5×10 ⁶ | -5.496 | 3.01×10 ⁶ | -4.267 | 0.0002 | -0.726 | 0.4712 |
| HIPPO.fissure | 5.882 | 0.0046 | -3.543 | 0.0011 | -2.753 | 0.0095 | -0.258 | 0.7974 |
| PRE-head | 6.999 | 0.0018 | -3.727 | 0.0006 | -3.238 | 0.0027 | -0.195 | 0.8461 |
| PRE-body | 1.731 | 0.1856 | -1.816 | 0.0776 | -1.6 | 0.1192 | 0.114 | 0.9094 |
| PARA | 0.352 | 0.7048 | 0.985 | 0.3309 | 0.522 | 0.6051 | 0.348 | 0.729 |
| ML-head | 17.323 | 1.1×10 ⁶ | -5.249 | 6.5×10 ⁶ | -5.408 | 5.5×10 ⁶ | 0.991 | 0.3265 |
| ML-body | 16.79 | 1.6×10 ⁶ | -5.466 | 3.3×10 ⁶ | -5.126 | 1.3×10 ⁵ | 0.562 | 0.5767 |
| GC-ML-DG-head | 12.932 | 2.1×10 ⁵ | -4.753 | 3.02×10 ⁵ | -4.467 | 8.8×10 ⁵ | 0.552 | 0.5831 |
| GC-ML-DG-body | 13.523 | 1.4×10 ⁵ | -5.299 | 5.6×10 ⁶ | -4.273 | 0.0002 | -0.161 | 0.8724 |
| FIM. | 8.264 | 0.0007 | -3.389 | 0.0017 | -4.198 | 0.0002 | 0.408 | 0.6852 |
| HATA | 2.046 | 0.1381 | -1.451 | 0.1551 | -2.069 | 0.0465 | 0.772 | 0.4435 |
| Whole_HIPPO._head | 15.012 | 4.99×10 ⁶ | -4.959 | 1.6×10 ⁵ | -4.948 | 2.1×10 ⁵ | 0.811 | 0.4208 |
| Whole_HIPPO._body | 17.137 | 1.2×10 ⁶ | -5.467 | 3.3×10 ⁶ | -5.228 | 9.4×10 ⁶ | 0.19 | 0.8503 |
| TAIL | 12.332 | 3.2×10 ⁵ | -4.763 | 2.9×10 ⁵ | -4.619 | 5.6×10 ⁵ | -0.229 | 0.8198 |
| Whole_hippocampus | 17.735 | 8.2×10 ⁷ | -5.597 | 2.2×10 ⁶ | -5.392 | 5.8×10 ⁶ | 0.44 | 0.6617 |

表6 左侧杏仁核亚区体积三组间 ANOVA 分析与多重比较结果

| Left | AD - MCI-NC | | AD - MCI | | AD - NC | | NC - MCI | |
|------|-------------|---------------------|----------|---------------------|---------|---------------------|----------|---------|
| | F-value | P-value | T-value | P-value | T-value | P-value | T-value | P-value |
| La. | 2.743 | 0.072 | -1.917 | 0.063 | -3.007 | 0.005 | -0.264 | 0.793 |
| Ba. | 3.016 | 0.056 | -2.001 | 0.053 | -3.526 | 0.001 | -0.42 | 0.676 |
| AB. | 5.62 | 0.006 | -2.691 | 0.011 | -4.959 | 2.1×10 ⁵ | -0.298 | 0.767 |
| AAA. | 4.383 | 0.017 | -2.47 | 0.018 | -3.961 | 3.8×10 ⁴ | -0.787 | 0.435 |
| Ce. | 10.803 | 9.6×10 ⁵ | -4.094 | 2.2×10 ⁴ | -5.148 | 1.2×10 ⁵ | -0.588 | 0.559 |
| Me. | 7.868 | 0.001 | -3.606 | 0.001 | -4.084 | 2.7×10 ⁴ | -0.802 | 0.426 |

| | | | | | | | | |
|-------|-------|---------------------|--------|-------|--------|---------------------|--------|-------|
| Co. | 8.951 | 3.9×10 ⁴ | -3.588 | 0.001 | -4.759 | 3.7×10 ⁵ | -0.19 | 0.85 |
| CAT. | 2.1 | 0.131 | -1.574 | 0.124 | -3.67 | 8.5×10 ⁴ | 0.025 | 0.98 |
| PL. | 1.42 | 0.25 | -1.366 | 0.18 | -2.281 | 0.029 | -0.122 | 0.903 |
| Whole | 3.597 | 0.033 | -2.162 | 0.037 | -3.872 | 4.8×10 ⁴ | -0.315 | 0.754 |

表 7 右侧杏仁核亚区体积三组间 ANOVA 分析与多重比较结果

| Right | AD - MCI-NC | | AD - MCI | | AD - NC | | NC - MCI | |
|-------|-------------|---------------------|----------|----------------------|---------|---------------------|----------|---------|
| | F-value | P-value | T-value | P-value | T-value | P-value | T-value | P-value |
| La. | 6.937 | 0.002 | -3.59 | 0.001 | -3.067 | 0.004 | -0.452 | 0.653 |
| Ba. | 10.201 | 1.5×10 ⁴ | -4.255 | 0.0001 | -3.809 | 0.001 | 0.109 | 0.913 |
| AB. | 12.907 | 2.1×10 ⁵ | -4.882 | 2.03×10 ⁵ | -4.356 | 1.2×10 ⁴ | 0.053 | 0.958 |
| AAA. | 13.87 | 1.1×10 ⁵ | -5.005 | 1.0×10 ⁶ | -4.634 | 5.4×10 ⁵ | -0.619 | 0.538 |
| Ce. | 10.962 | 8.6×10 ⁵ | -4.192 | 0.0001 | -4.907 | 2.4×10 ⁵ | 0.246 | 0.807 |
| Me. | 7.368 | 0.001 | -3.552 | 0.001 | -4.033 | 3.1×10 ⁴ | 0.061 | 0.952 |
| Co. | 15.089 | 4.7×10 ⁶ | -5.624 | 1.0×10 ⁶ | -4.518 | 7.6×10 ⁵ | -0.574 | 0.568 |
| CAT. | 6.74 | 0.002 | -3.393 | 0.002 | -3.301 | 0.002 | 0.178 | 0.859 |
| PL. | 4.339 | 0.017 | -2.861 | 0.007 | -2.47 | 0.019 | 0.198 | 0.844 |
| Whole | 10.724 | 0.0001 | -4.381 | 1.0×10 ⁶ | -3.913 | 4.3×10 ⁴ | -0.148 | 0.883 |

3 讨论

VBM-DARTEL 和 Freesurfer 能够准确、客观的反应遗忘型轻度认知障碍内侧颞叶的细微病变;海马、内嗅皮层、杏仁核灰度值与体积能够显著鉴别早期 AD 与遗忘型轻度障碍患者以及早期 AD 与正常成年人,而对于鉴别遗忘型轻度认知障碍与正常成年人敏感性较低;乳头体灰度值尚不能用于 AD、MCI、NC 任意两组间的鉴别;MoCA、MMSE 量表能够准确鉴别 AD 与 MCI 患者。

目前国内外关于 MCI 早期诊断的研究专注于检测脑脊液生物学标记物(Tau 蛋白和 Aβ 蛋白)作为评估老年人或 MCI 进展为 AD 的时间最具价值的预测因子。但脑脊液检查有创,分子影像学检查昂贵,临床利用率低。大量研究证实,内侧颞叶萎缩是预测 MCI 向 AD 转化最可靠的影像学依据,联合生物学标记物与内侧颞叶磁共振成像将进一步提高预测准确性。早期使用磁共振成像探讨 MCI 内侧颞叶脑结构体积改变的研究是通过逐层手动勾画 ROI 解剖轮廓,计算面积再乘以层厚,逐层相加得到总体积。手动划界对个体变异性敏感度高,但受研究者主观性影响较大,重复性低,耗时且工作量大,不能够批量处理大样本数据。VBM-DARTEL 算法和 Freesurfer 软件是近年国内外比较流行的磁共振图像分析方法,较手工划界具有客观性、自动性、全面性等优势。VBM 以体素为单位,通过

计算局部大脑单位体积包含体素的密度变化,从而反应脑组织形态学改变与成分差异。Freesurfer 软件能够对大脑的关键特征进行广泛而自动化的分析,包括计算皮层厚度和表面积、海马或杏仁核亚区自动分割并计算体积、分析弥散张量成像(DTI)中神经纤维束的走形等。

国内外关于 MCI 患者内侧颞叶萎缩的报道屡见不鲜,但由于研究方法各异、分界标准不一、MCI 诊断标准不同等原因,使得研究结果备受争议。MCI 具有临床异质性,其中 aMCI 是转化为 AD 的最常见类型,其病理改变最先特异性累积内侧颞叶,导致患者情景记忆受损最早最著。Wirt 等提出海马、内嗅皮层、杏仁核是编码和存储记忆的基础^[5],而乳头体属于 Papez 环路中继核团,受损将导致近记忆障碍,作者将以上脑区作为 ROI,采用国际最新诊断标准,采集 aMCI、AD、NC 三组被试 3D-T1WI 磁共振图像,使用 VBM-DARTEL 算法计算 ROI 灰质密度,较优化 VBM 算法与手动划界探讨 aMCI 患者内侧颞叶改变更具有实用价值,结果提示 4 个 ROI 密度减低不能作为诊断 aMCI 的理想指标,很难在个体水平上准确区分 aMCI 患者和健康老年人,但有助于监测 aMCI 向 AD 转化的过程,与 Li 等通过手动划界与 Freesurfer 测量结果一致^[6]。

郭艳娥^[7]使用优化 VBM 算法测量海马体积显示三组间仅 AD-NC 之间有统计学差异,赵檬^[8]分别使

用手动划界与优化 VBM 算法计算海马体积,认为 MCI-NC 之间差别有统计学意义,李亚迪^[9]使用 VBM-DARTEL 算法分别认为仅左侧或右侧海马体积在 MCI-NC 之间差异显著,与本研究观点不一致。作者认为原因如下:①MCI 具有临床异质性,其中 aMCI 转化为 AD 的可能性最大,年转化率 10%-15%。部分研究并未对 MCI 分类,以及采用的 MCI 诊断标准不同,影响结果准确性;②目前已有不少研究联合结构与功能磁共振探讨 AD 与 MCI 患者内侧颞叶改变,证实了尽管 MCI 阶段已具备 AD 病理改变特点,但仅发生代谢改变,尚未导致脑结构明显萎缩,或存在萎缩,但胶质细胞代偿性增生,即代谢改变先于结构改变,使得 MCI 生前无影像学改变^[10];③大量研究证实,正常衰老和 AD 导致的 MCI 病理改变相同,随年龄增长众多代谢因素如:高血压、糖尿病、高甘油三酯血症等均有可能引起脑动脉损伤,形成动脉粥样硬化斑块,延缓脑组织代谢,进一步导致患者认知功能下降^[11]。而 MCI 发病人群多存在轻重不一的基础疾病,影响结果准确性;④本研究样本容量不够大,未来扩大样本容量将更有研究价值。

国内外关于 MCI 乳头体 (MB) 改变的研究非常少,冯大刚提出痴呆患者中 99% 存在乳头体病变。骈文婷等^[12]通过手动划界认为 MB 体积萎缩在三组间有统计学差异。本研究认为 MB 密度不能用于 AD、MCI、NC 任意两组间的鉴别,与朱明等^[13]研究结果一致。MB 体积小,内部结构复杂,肝衰、心衰、睡眠呼吸暂停、先天性中枢低通气综合征、Wernicke-Korsakoff 脑病等均存在 MB 萎缩,故诊断 MCI 或 AD 尚缺乏特异性。此外,乳头体位于大脑后动脉与后交通动脉的供血区域边缘,供血较差,颈内动脉及大脑后动脉的动脉粥样硬化斑块容易脱落堵塞 MB 小动脉,以上原因导致 MB 容易发生缺血,由此推测 MB 可能与血管性痴呆相关程度更高。

早期研究受到灰质内部复杂性和 MRI 分辨率的限制,迫使研究人员将海马、杏仁核建模为同质结构,忽略了关于其亚区域潜在的有用信息。目前大量证据提示海马、杏仁核是由结构、功能不同的亚核构成的复合体,通过高分辨率磁共振成像亚区分割能够提高亚区病变检出的敏感度。Amunts 使用人脑细胞构筑的方法将杏仁核分为背外侧核、中央内侧核和皮质核,此后关于杏仁核的研究均是将杏仁核分为 3 个亚区。Saygin ZM^[14]通过 Freesurfer 将杏仁核分为 9 亚区,与本研究结果相同。国内关于海马亚区的研究通常将海马分割为头、体、尾 3 部分,Iglesias JE^[15]通过 Freesurfer 将海马分割为 13 个亚区,作者在此基础上将海马分割为 21 亚区并计算体积,在国内属首例,包括:海马下

托头部、海马下托体部、海马前下托头部、海马前下托体部、海马旁下托、海马裂、CA1 头部、CA1 体部、CA3 头部、CA3 体部、CA4 头部、CA4 体部、海马分子层头部、海马分子层体部、颗粒细胞层-分子层-齿状回头部、颗粒细胞层-分子层-齿状回体部、海马伞、海马杏仁核过渡区、海马尾部以及海马头部、海马体部,客观、精确的反应了 aMCI 患者海马、杏仁核亚区的改变。结果提示海马、杏仁核亚区均不能用于鉴别 aMCI 与健康老年人,除双侧海马前下托体部和海马旁下托以外其余亚区在 AD-aMCI、AD-NC 之间均有统计学差异,而左侧杏仁核基底核、外侧核、皮质杏仁体移行区、氨基旁核以及双侧海马杏仁核过渡区仅能用于鉴别早期 AD 与正常成年人。

【参考文献】

- [1] Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 257~262.
- [2] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(6): 614~629.
- [3] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome[J]. *Arch Neurol*, 1999, 56(3): 303~308.
- [4] Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Authorresponse: practice guideline update summary: mild cognitive impairment: report of the guideline development, dissemination and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 2018, 91(8): 373~374.
- [5] Wirt RA, Hyman JM. Integrating spatial working memory and remote memory: interactions between the medial prefrontal cortex and hippocampus[J]. *Brain Sci*, 2017, 7(4).
- [6] Li, Shen, Andrew J, Saykin, et al. Comparison of manual and automated determination of hippocampal volumes in MCI and early AD.[J]. *Brain Imaging and Behavior*, 2010, 4(1): 86~95.
- [7] 郭艳娥,王盼,周波,姚洪祥,张增强,安宁豫,张熙.阿尔茨海默病及轻度认知功能障碍患者海马及海马旁回灰质体积与认知功能的相关性[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(4): 339~344.
- [8] 赵檬.阿尔茨海默病及轻度认知功能障碍中海马脑结构改变的研究[D]. 吉林大学, 2016.
- [9] 李亚迪.遗忘型轻度认知障碍和轻度阿尔茨海默病的 MRI 结构与功能研究[D]. 复旦大学, 2009, 1~107.
- [10] 武文博,刘任远,张鑫,朱斌,张冰,徐运.在 AD 病程中海马代谢水平与体积改变的研究[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2015, (4): 489~496.
- [11] 朱宏锐,曾慧.代谢综合征与老年人轻度认知功能障碍

相关性研究进展[J].中国老年学杂志,2017,37(3):778~780.

[12] 骈文婷,张敬,杨明铭.Alzheimer 病乳头体 MRI 体积测量研究[J].中国中西医结合影像学杂志,2013,11(4):350~353.

[13] 朱明.认知障碍患者 MRI 海马及乳头体的变化研究[J].中国社区医师(医学专业),2011,13(32):43~44.

[14] Saygin ZM, Kliemann D, Iglesias JE, et al. High-resolution

magnetic resonance imaging reveals nuclei of the human amygdala: manual segmentation to automatic atlas[J].Neuroimage, 2017, 155:370~382.

[15] Iglesias JE, Augustinack JC, Nguyen K, et al. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI[J].Neuroimage, 2015, 115:117~137.

【文章编号】1006-6233(2019)07-1069-05

参松养心胶囊治疗室性心律失常的疗效及对患者血清 $\beta 1$ -AAB 水平的影响

张 敬, 李 君, 唐三华

(广西壮族自治区柳州市柳铁中心医院心血管内科, 广西 柳州 545007)

【摘要】目的:研究参松养心胶囊治疗室性心律失常(VA)的疗效及对患者血清抗 $\beta 1$ -肾上腺素能受体自身抗体($\beta 1$ -AAB)水平的影响。**方法:**选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月我院 VA 患者 146 例,采用随机数字表法均分为两组各 73 例,两组均给予胺碘酮进行治疗,观察组在此基础上加用参松养心胶囊,疗程均为 2 个月,比较两组临床疗效,治疗后心电图指标、血清 $\beta 1$ -AAB、T 淋巴细胞亚群变化及不良反应发生情况。**结果:**观察组和对照组治疗有效率分别为 94.52% 和 83.56% ($P < 0.05$);治疗后,两组 PR 间期和 QT 间期均未发生明显变化 ($P > 0.05$),两组 QTcd、 $\beta 1$ -AAB、CD4+ 和 CD4+/CD8+ 均明显降低 ($P < 0.05$),两组 CD8+ 明显升高 ($P < 0.05$),观察组治疗前后的 PR 间期变化幅度小于对照组,治疗前后的 QT 间期、QTcd、 $\beta 1$ -AAB、CD4+、CD8+ 和 CD4+/CD8+ 变化幅度均大于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);两组不良反应发生率分别为 13.70% 和 9.59% ($P > 0.05$)。**结论:**参松养心胶囊联合胺碘酮治疗 VA 可缩短复律时间并减少 QTcd 值,同时还有利于降低血清 $\beta 1$ -AAB 水平,改善 T 淋巴细胞亚群分布情况,从而提升治疗效果。

【关键词】 室性心律失常; 参松养心胶囊; 抗 $\beta 1$ -肾上腺素能受体自身抗体

【文献标识码】A

【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2019.07.003

Efficacy of Shensong Yangxin Capsule on Ventricular Arrhythmia and its Effects on Serum $\beta 1$ -AAB Level

ZHANG Jing, LI Jun, TANG Sanhua

(Liuzhou Liutie Central Hospital, Guangxi Liuzhou 545007, China)

【Abstract】Objective: To study the efficacy of Shensong Yangxin capsule on ventricular arrhythmia (VA) and its effects on serum anti- $\beta 1$ -adrenoceptor autoantibody ($\beta 1$ -AAB) level. **Methods:** 146 patients with VA in our hospital from January 2017 to December 2018 were selected and divided into two groups according to the random number table method, with 73 cases in each group. The two groups were treated with amiodarone, and observation group was additionally given Shensong Yangxin capsule on this basis, and they were treated for 2 months. The clinical efficacy, and electrocardiograph (ECG) indicators, serum $\beta 1$ -AAB, T lymphocyte subsets and occurrence of adverse reactions after treatment were compared between the two groups. **Results:** The effective rates of treatment were 94.52% and 83.56% in observation group and control group ($P < 0.05$). After treatment, there were no significant changes in PR interval and QT interval between the two groups ($P > 0.05$), and the QTcd, $\beta 1$ -AAB, CD4+ and CD4+/CD8+ in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$) while the CD8+ was significantly increased in the two groups ($P < 0.05$), and the change of PR interval before and after treatment in observation group was smaller than that in control group, and the