

论 著

多模态磁共振成像联合血清胰高血糖素样肽1检测诊断阿尔茨海默症的价值观察*

航天中心医院老年医学二科
(北京 100049)郭翊江 窦立冬 严之红
纪 红

【摘要】目的 研究多模态磁共振联合血清胰高血糖素样肽1 (GLP-1) 检测诊断阿尔茨海默症 (AD) 的价值。**方法** 将航天中心医院2018年06月~2019年06月间收治的30例AD患者纳为研究对象, 并将30例认知功能正常的同龄老年患者纳为对照组, 比较两组多模态MRI成像特点及血清GLP-1水平, 分析MRI多模态成像联合血清GLP-1在诊断AD中的作用。**结果** 多模态MRI提示, 较对照组, AD组患者存在广泛的灰质萎缩, 双侧大脑半球大致对称的白质纤维束完整性受损, 表现为FA值降低, MD值、RD值增加, 穹隆体部及穹隆柱FA值下降, 左侧内囊前后肢, 左侧丘脑前辐射及双侧上额枕束的MD值或 λ 1值或RD值增加等; 且AD组空腹状态下血清GLP-1水平显著高于对照组, 服糖后1h、1.5h及2h后AD组血清GLP-1水平显著低于同时时间段对照组水平 ($P < 0.05$)。**结论** 多模型MRI能通过多参数有效提示AD患者脑组织形态及功能异常, 此外, AD患者服糖前后血清GLP-1水平与健康者间存在显著差异, 该改变在提示患者病情具有一定参考价值。

【关键词】 多模态磁共振成像; 血清胰高血糖素样肽1; 阿尔茨海默症

【中图分类号】 R742

【文献标识码】 A

【基金项目】 中国航天科工集团有限公司医疗卫生科研项目 (编号 2019-LCYL-012)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2020.08.002

通讯作者: 纪 红

Value of Multimodal Magnetic Resonance Imaging Combined with Serum Glucagon-like Peptide 1 in the Diagnosis of Alzheimer's Disease*

GUO Hong-jiang, DOU L-dong, YAN Zhi-hong, et al., Space Center Hospital, The Second Department of Geriatric Medicine, Beijing 100049, China

[Abstract] Objective To study the value of multimodal magnetic resonance imaging (MRI) combined with serum glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in the diagnosis of Alzheimer's disease (AD). **Methods** A total of 30 patients with AD admitted to the hospital of space center from June 2016 to June 2019 were selected as the study object, and 30 elderly patients of the same age with normal cognitive function were selected as the control group. The characteristics of multi-mode MRI and serum glp-1 level of the two groups were compared, and the role of MRI multi-mode imaging combined with serum glp-1 in the diagnosis of AD was analyzed. **Results** Multimodal MRI suggested that compared with control group, there was extensive gray matter atrophy and impaired integrity of roughly symmetric white fiber bundles in bilateral cerebral hemispheres in AD group, and the FA value was decreased while MD value and RD value were increased, and the FA values of corpora fornicis and forniculum were decreased, and the MD values or λ 1 values or RD values of anterior and posterior limbs of left internal capsules, left thalamus radiation and bilateral upper frontal occipital bundles were increased. The fasting serum GLP-1 level in AD group was significantly higher than that in control group, and the serum GLP-1 level was significantly lower than that in control group at 1h, 1.5h and 2h after taking glucose ($P < 0.05$). **Conclusion** Multi-model MRI can effectively indicate brain tissue morphology and functional abnormalities in patients with AD through multi-parameters. In addition, serum glp-1 level of patients with AD before and after sugar administration is significantly different from that of healthy patients, which has certain reference value in indicating patients' condition.

[Key words] Multimodal Magnetic Resonance Imaging; Serum Glucagon-like Peptide 1; Alzheimer's Disease; Diagnostic Value Analysis

病理活检明确发现老年斑形成、神经原纤维结及神经元脱失及血管壁淀粉样蛋白变性等病理改变是目前确诊阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 的“金标准”, 但病理活检临床实施难度大、存在并发症, 难以推广^[1]。随着磁共振 (MRI) 技术的不断发展, 多模态MRI已成为脑神经病变诊断的主要方式, 而血清胰高血糖素样肽1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 被证实与糖尿病、神经保护间具有密切关系, 可能参与AD病情发展^[2]。为研究多模态MRI与血清GLP-1在诊断AD中的价值, 我院开展如下研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将我院2018年06月~2019年06月间收治的30例AD患者纳为研究对象, AD患者入组标准: 符合中国精神障碍分类与诊断标准第三版 (CCMD-3) 中相关标准^[3], 患者年龄 >60 岁, MMSE量表得分 <24 分, 临床痴呆量表CDR评分 $0.5 \sim 2.0$ 分。排除标准: 排除其他痴呆类型者、合并其他精神疾病者、药物酒精依赖者、近期存在严重感染或经历手术者。同时将30例健康老年志愿者纳为对照组, 其MMSE量

表得分 ≥ 26 分, 年龄 >60 岁, 精神状态良好; 排除既往精神、认知及执行功能障碍者, 精神疾病家族史者, 严重躯体性疾病者, 脑外伤者。

1.2 研究方法 两组研究对象均行多模态磁共振成像, 并采集其空腹静脉血, 检测血清GLP-1水平。

1.2.1 多模态磁共振成像: (1) 采用美国通用电气GE公司生产的HDxt3.0T超导型全身磁共振成像扫描仪, 八通道头线圈。常规定位、校准, 采集 T_1WI 、 T_2WI 、FLAIR序列。高分辨结构采用FSPGR序列, 设置参数 $TE=2.9ms$, $TR=7ms$, $TI=900ms$, $FOV24cm \times 22.6cm$, 矩阵 256×256 , 层厚 $1.20mm$, 无间隔, 扫描时间 $6min07s$ 。DTI采用单次激发自旋回波平面序列, $TR/TE/激励次数=8000ms/87ms/3$, 矩阵 128×128 , $FOV240mm \times 240mm$, 30层连续轴位层面, 层厚 $4mm$, 30个方向施加弥散梯度场, $b=1000s/mm^2$, b_0 像=1, 即一个方向不施加弥散梯度场, 扫描时间为 $12min32s$ 。

(2) 灰质结构数据处理: 采用优化的基于体素形态学测量方法, 发图想转化后用VBM8软件对结构进行处理, 得到相对应灰质体积(GMV), 再利用SPM8软件进行图像平滑, 平滑选择全宽半高(FWHM)8mm高斯核。

(3) 白质DTI数据预处理: 进行数据格式转化, 将弥散图像与 b_0 相进行配准, DTIFIT工具对每个体素解算出各个向异性FA、平均弥散系数MD、轴向弥散系数 λ_1 , 径向弥散系数RD指标, 进入TBSS分析步骤。

1.2.2 血清GLP-1水平检测: 要求被研究对象参与试验前3d保持清淡饮食, 禁食禁饮12h后采

集其空腹静脉血3mL, 按照OGTT实验方法口服葡萄糖粉, 服糖后1、1.5、2h再次采集其外周静脉血, 离心力500g, 离心10min后分离得到血清, 使用上海西唐公司生产的Elisa试剂盒检测研究对象血清GLP-1水平。

1.3 观察指标 ①观察两组多模态MRI脑灰质结构及白质结构差异。②观察两组血清GLP-1水平。

1.4 统计学方法 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间采用独立样本t检验; 计数资料以例或百分比形式表示, 采用 χ^2 检验, 数据分析用SPSS19.0软件处理, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 灰质萎缩VBM分析结果 较对照组比, AD组患者存在广泛的灰质萎缩, 包括双侧海马、海马旁回、杏仁核、脑岛、颞叶、后扣带回、前扣带回、眶额叶、额上回、内侧前额叶、梭状回、舌回、距状回、角回、缘上回、枕下回、枕中回、双侧壳核、苍白球、丘脑与尾状核(TFCE-FWE校正)。

2.2 白质纤维束损伤TBSS分析结果 较对照组比, AD组患者有双侧大脑半球大致对称的白质纤维束完整性受损, 表现为FA值降低, MD值、RD值增加, 如胼胝膝部、体部及压部、内囊豆核后部, 前辐射冠、上辐射冠、下辐射冠、丘脑后辐射, 矢状层, 外囊, 扣带束, 穹隆体部及终纹、

上纵束、钩束、右侧内囊前肢、后肢及右侧丘脑前辐射。穹隆体部及穹隆柱FA值下降, 左侧内囊前后肢, 左侧丘脑前辐射及双侧上额枕束的MD值或 λ_1 值或RD值增加, 较其他三个白质指标而言, 白质纤维束 λ_1 损伤范围相对局限。

2.3 两组血清GLP-1水平比较 AD组空腹状态下血清GLP-1水平显著高于对照组, 服糖后1h、1.5h及2h后AD组血清GLP-1水平显著低于同时间段对照组水平($P < 0.05$)。见表1。

3 讨论

AD常发于老年人群, 主要临床表现有记忆功能障碍、认知能力下降, 疾病发展至后期, 患者将逐渐丧失思考行为能力, 成为家庭及社会的负担。随着影像学及生化检验技术的不断提高, 多模态磁共振成像能有效反映AD患者脑灰质及白质结构变化, 而患者服糖前后血清GLP-1水平与健康对照组间也存在明显差异, 这在一定程度上也可作为AD诊断的依据。

多模态MRI包括结构性磁共振(sMRI)、磁共振波谱成像(sMRI)、磁共振弥散张量成像(DTI)、磁共振扩散峰度成像(DKI)静息功能磁共振(fMRI)、定量磁敏感成像(QSM)等^[4-5]。有学者将AD患者脑结构变化的焦点放在了与记忆与功能相关的颞叶区域, 并发现轻度认知障碍者向痴呆转化与基线时期患者内颞叶萎

表1 两组血清GLP-1水平比较($\bar{x} \pm s$, nmol/L)

组别	n	空腹	服糖后1h	服糖后1.5h	服糖后2h
对照组	30	8.69 $\pm$ 6.54	157.65 $\pm$ 18.12	166.64 $\pm$ 18.25	186.67 $\pm$ 21.05
AD组	30	86.48 $\pm$ 7.13	113.26 $\pm$ 15.64	123.73 $\pm$ 15.26	141.21 $\pm$ 17.24
t		4.41	10.16	9.88	9.15
P		< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

缩相关,本文研究应用sMRI技术中的体素依赖的形态学测量(VBM)与感兴趣区域(ROI)测量,评估海马、内嗅皮质、边缘系统及杏仁体等脑组织结构体积变化^[6]。结果发现,与健康对照组相比,AD组患者存在广泛的灰质萎缩,且萎缩率较大的区域集中在颞叶内侧、外侧中部及上部、顶叶上部与后扣带回皮质,根据患者病情与灰质萎缩情况分析发现,早期脑萎缩主要集中在颞叶内侧,且随着疾病的进展,萎缩区域逐渐扩展至顶叶、额叶及枕叶外侧皮质,最终影响到前扣带回皮质等区域。

DTI实现了无创检测脑组织中水分子运动及脑白质纤维束走行,其常用参数包括部分各项异性分数(FA)、表观扩散系数(ADC)以及平均扩散系数(MD),当存在蛋白损伤时,FA值将下降,MD值将增高^[7-8]。AD患者脑部存在广泛的白质损伤,单次的急性脑白质高信号对AD发生及进展无明显影响,而不断进展的急性脑白质高信号将导致患者认知障碍加重,脑部小血管疾病如腔隙性梗死,与认知损害、额叶及内侧颞叶区域急性脑蛋白高信号密切相关^[9]。本文研究发现,AD组患者有双侧大脑半球大致对称的白质纤维束完整性受损,表现为FA值降低,MD值、RD值增加,穹隆体部及穹隆柱FA值下降,左侧内囊前后肢,左侧丘脑前辐射及双侧上额枕束的MD值或 λ 1值或RD值增

加,较其他三个白质指标而言,白质纤维束 λ 1损伤范围相对局限。

GLP-1是一种由肠上皮内分泌L细胞所分泌的肽类物质,通过结合特异性受体,以葡萄糖浓度依赖性方式促进胰岛细胞分泌胰岛素,并减少胰高血糖素分泌、降低血糖,进而维持血糖平衡^[10]。最新研究表示^[11],中枢神经系统是受到GLP-1调节的重要靶组织,GLP-1通过与其受体相结合,可发挥并减轻神经元细胞在有害因子作用下的受损程度,发挥神经元保护功效。本文研究发现,服糖前,AD患者血清GLP-1水平明显高于健康对照组,而服糖后2h内,AD患者血清GLP-1水平明显低于健康对照组,提示AD患者服糖后体内GLP-1分泌受损。而有研究发现^[12],AD的诸多特征与胰岛素信号通路损伤及氧化应激过程密切相关,服糖后AD患者GLP-1分泌减少,在一定程度上证实了以上猜想,但其中的具体机制还需进行深入研究。

综上所述,多模型MRI能通过多参数有效提示AD患者脑组织形态及功能异常,此外,AD患者服糖前后血清GLP-1水平与健康者间存在显著差异,该改变在提示患者病情具有一定参考价值。

参考文献

[1] 许伟杰,黎艳,莫新,等.认知功能评估与CT成像在轻度认知障碍中

的应用[J].罕少疾病杂志,2017,24(4):25-26.

- [2] 黄蕊,华学思,张兰.影像学技术应用于阿尔茨海默病早期诊断的研究进展[J].中国康复理论与实践,2017,23(5):534-538.
- [3] 中华医学会精神病学分会.中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J].中华精神科杂志,2001,34(3):184-188.
- [4] 查映琳,徐晓婷.多模态MRI在高级别脑胶质瘤放疗中的应用[J].中华放射肿瘤学杂志,2019,28(3):226-229.
- [5] 张归玲,石晶晶,刘城霞,等.RSNA2018中枢神经系统影像学[J].放射学实践,2019,34(3):234-248.
- [6] 郝晓勇,王效春.多模态MRI在阿尔茨海默病早期诊断中的研究进展[J].磁共振成像,2018,9(1):69-73.
- [7] 马云川,王曼.阿尔茨海默病和其他神经变性痴呆的多模态显像[J].中华核医学与分子影像杂志,2017,37(9):589-597.
- [8] 林亚妹,王晓阳,付丽媛,等.联合静息态与DTI探究AD患者大脑的早期改变[J].中国CT和MRI杂志,2017,15(2):24-27.
- [9] 崔书华,胡斌,胡涛.阿尔茨海默病在脑皮层厚度中的集成分类方法研究[J].小型微型计算机系统,2017,38(12):2652-2657.
- [10] 李绍君.平衡运动训练对老年痴呆患者神经慢性损伤、GLP-1及炎症介质分泌的影响[J].海南医学院学报,2018,24(15):1414-1417.
- [11] 曾玉,王华,赵新兰,等.胰高血糖素样肽-1受体激动剂治疗糖尿病慢性并发症的研究进展[J].中国老年学杂志,2018,38(18):4566-4568.
- [12] 李艳伟,赵晋英,李琳.GLP-1类药物防治神经退行性疾病的研究进展[J].广东医学,2017,38(15):2407-2411.

(本文编辑:谢婷婷)

【收稿日期】2019-07-26