

基于磁共振成像技术探讨汉字失写症在阿尔茨海默症早期诊断应用价值研究

叶赞亚 苏军 乔秋权 周莉

(长兴县人民医院 神经内科)

【摘要】目的：应用磁共振DTI成像技术研究汉字失写症在阿尔茨海默症（AD）早期诊断应用价值研究。方法：收集我院神经内科诊断的汉字书写正常AD组17例和书写障碍AD组13例，年龄、性别相匹配的健康志愿者30例作为对照组。利用DTI技术测量上述三组被试者不同脑白质区FA参数值，比较分析三组之间脑白质细微结构的改变并对其进行鉴别诊断。结果：汉字书写正常AD组双侧颞叶、内囊前肢、内囊后肢、胼胝体膝部、胼胝体压部等脑区，汉字书写障碍AD组双侧颞叶、右侧枕叶、双侧内囊前肢、内囊后肢、胼胝体膝部、胼胝体压部等脑区FA值均低与正常对照组，且汉字书写障碍AD组FA值下降区域更广泛，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。结论：利用DTI技术对汉字书写正常AD组和书写障碍AD患者额叶、顶叶、颞叶、枕叶、外囊、内囊、胼胝体等脑白质区FA值测量，可以评估两者脑白质完整性的变化，对诊断AD具有一定价值。

【关键词】阿尔茨海默病；汉字失写症；弥散张量成像；简易智能量表

Study on the application value of Chinese characters in the early diagnosis of Alzheimer's disease based on magnetic resonance imaging technology

Ye Zanya SuJun Qiao Qiuquan Zhou Li

(Department of Neurology, Changxing County People's Hospital)

[Abstract] Objective: To study the application value of Chinese characters in Alzheimer's disease (AD). Methods: 17 cases of normal AD group of Chinese writing disorder, and 30 healthy volunteers of age and gender were collected as the control group. The FA parameter values in the different white matter regions of the subjects were measured using DTI technology and analyze the subtle changes of the white matter between the three groups and make the differential diagnosis. Results: normal AD group, bilateral temporal lobe, anterior capsule, internal capsule, corpus callosum knee, corpus callosum pressure, Chinese handwriting disorder AD group, bilateral temporal lobe, right occipital lobe, bilateral internal capsule anterior limbs, corpus callosum, and low FA and normal control group, and the Chinese handwriting disorder AD FA decreased more wide range, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Conclusion: Using DTI technology to measure FA value in the frontal lobe, parietal lobe, temporal lobe, temporal lobe, outer lobe, outer capsule, inner capsule, corpus callosum and other AD patients can evaluate the changes of white matter integrity of the brain, and have certain value in the diagnosis of AD.

[Key words] Alzheimer's disease; Chinese character deficit disease; diffusion tensor imaging; simple intelligent scale

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）是一种以进行性痴呆为特征的神经退行性疾病。目前，全球已有超过5000万痴呆患者，预计到2050年将达1.52亿，给许多老年人带来诸多的困扰，严重危害老年人的身心健康。近年来国内外的不少学者对AD进行多方面的研究和观察，从生理生化、遗传基因、脑影像学研究及各种等领域研究。在对AD患者认知功能的测验研究中发现，书写功能是所有语言功能中最早受累的部分，且书写障碍比口语的表达困难表现的更严重。研究发现，和正常人相比，轻度和早期AD患者其颞叶脑白质（white matter, WM）的部分各向异性（fractional

anisotropy, FA）值下降^[1-2]反映了WM有序性的改变。弥散张量成像（DTI）是在弥散加权成像（DWI）的基础上发展起来的一项新颖的诊断技术，主要用来评估WM完整性的信息。本研究旨在基于磁共振成像技术探讨汉字失写症在阿尔茨海默症早期诊断应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象：收集我院2021年12月~2023年5月诊断的AD患者30例，其中男性19例，女性11例；年龄65~

80岁；对照组为性别、年龄相匹配的30例健康志愿者。本研究经过长兴县人民医院医学伦理委员会批准（批件号：（2021）伦审药/械/研第（002）号）

1.2 AD患者的纳入、排除标准：AD纳入标准：①符合国家神经交流障碍、卒中-老年痴呆研究所以及NINCDS-AD RA诊断的“很可能为AD”的诊断标准；②MMSE评分 ≤ 23 分，临床痴呆量表评分（CDR）=1分；③经过一系列神经精神、心理检查，排除其他精神等疾病所引起的认知功能减低。

排除标准：①排除血管性和混合型痴呆；②合并抑郁、双相情感障碍等精神疾患导致认知功能障碍的患者；③排除Vit B12、叶酸和甲状腺激素水平异常等可能影响认知功能下降的疾病；④排除由创伤、脑肿瘤以及手术等造成的认知功能障碍；排除各种原因不能接受扫描，酗酒、药物滥用等。

1.3 健康对照组的收集：收集年龄、性别以及受教育程度相匹配的健康对照组，同时MMSE评分 >28 分，无认知缺损且临床痴呆量表评分CDR=0分。

1.4 对30名AD患者进行了汉语失写检查（Chinese Agraphia Battery, CAB）及随访，根据失写指数（agraphia quotient, AgQ），将受试者分为书写正常组17例和书写障碍组13例。对书写正常组与书写障碍组在年龄、性别、受教育程度、病程、CAB得分、MMSE、MOCA各个领域得分的组间资料统计采用两独立样本t检验，分析书写障碍组中的语言性书写障碍情况及非语言性书写障碍情况。

1.5 临床认知功能评价方法：在进行常规MRI扫描前，所有被试者均签署知情同意书，并对其进行一系列检查，包括询问病史、神经系统专科、心理检查以及常规实验室检查等。神经精神、心理检查包括MMSE、蒙特利尔认知功能评定量表（MoCA）、临床痴呆量表CDR等。由2名以上具有多年临床实践经验的神经内科医师根据被试者的检查结果对其进行综合评估。所有神经心理量表测试均在单独密闭空间完成，主要包括定向力、计算力、记忆力、判别能力、语言理解、命名以及复述表达能力、理解执行能力和结构模仿能力，满分30分，认知功能正常评分 ≥ 28 分，低于28分评定为认知障碍。

1.6 磁共振扫描：数据采集将在放射科的GE Discovery750 3.0T磁共振进行。先行脑部常规扫描，包括定

位像、横断位T1WI、T2WI，在常规像上排除颅内占位性病变及脑血管性疾病后，进行fMRI、ASL、DTI及全脑3D图像扫描，扫描总时间在四十五分钟内。

1.7 数据分析

①构建个体ROI，为在被试空间的网络分析做好基础。皮层及边界清晰结构的分割通过Freesurfer软件进行，边界模糊结构通过手工勾画完成，采用ITK-SNAP软件，参照美国神经科学中心及医学研究神经发育障碍（Medical Investigation of Neurodevelopmental Disorders, MIND）机构的勾画标准勾画海马结构。

②功能连接分析。应用SPM8软件（SPM, Wellcome Department of Neurology, London, UK）对图像数据进行预处理，在Matlab平台上进行操作。进行数据预处理，去除前10个时间点的图像，保留静息状态功能磁共振扫描序列后190个时点的数据，以中间层面为参照进行层面时间校正，做头动校正去除运动干扰，将产生的图像标准化，进行平滑处理。采用REST工具箱（<http://resting-fmri.sourceforge.net>）进行带通滤波（0.01-0.08 Hz），去除线性漂移及生理噪声，采用已构建的ROI，对各ROI区域提取平均时间序列，并计算个体区域间功能连接。最后根据分组进行统计分析。

③弥散张量成像数据分析。所得数据，利用DTI技术进行后处理，选定圆形ROI区域对不同脑区白质纤维进行FA及ADC值测量。

1.8 统计分析：将所得数值应用SPSS 21.0统计软件进行处理分析，对各组年龄、受教育年限评分进行t检验，计量资料符合正态分布，均以均数 \pm 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，取小数点后三位。采用两独立样本t检验比较三组各白质区FA值及认知功能之间的差异。

2 结果

2.1 三组间临床特征及认知功能比较：书写正常AD组、书写障碍AD组与正常对照组在年龄、性别以及教育年限之间比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），MMSE评分量表差异具有统计学意义（ $P<0.001$ ）。见表1。

表1 三组间临床特征及认知功能比较

组别	年龄（岁）	性别（女/男，例）	教育年限（年）	MMSE评分	CDR（分）
书写障碍AD组	70.15 \pm 10.15	6/7	7.65 \pm 3.76	18.45 \pm 0.67	1
书写正常AD组	68.20 \pm 10.35	5/12	7.23 \pm 3.87	19.68 \pm 0.75	1
正常对照组	65.19 \pm 10.28	12/18	7.39 \pm 3.79	29.65 \pm 0.61	0
P值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

2.2 书写正常AD组、书写障碍AD组患者各脑白质区

FA值变化：书写正常AD组患者双侧颞叶、内囊前肢、内

囊后肢、胼胝体膝部、胼胝体压部等脑区,书写障碍 AD 组患者双侧颞叶、右侧枕叶、双侧内囊前肢、内囊后肢、胼胝体膝部、胼胝体压部等脑区 FA 值均低与正常对照组,且 FA 值差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。书写正常 AD 组患者 FA 值下降程度在书写障碍 AD 组患者与正常对照组之间。

3 讨论

有研究表明,AD 患者典型的病理、生理机制为淀粉样蛋白沉积和神经原纤维的变化,这两种变化在早期就干扰了神经元的功能,进而产生了轴突一系列超细微结构的变化,而这些是脑白质最主要的组成部分,由此产生的损伤将会影响轴突运输、微管和神经纤维结构、髓鞘的完整性。以上这些因素都会产生脑白质的超细微结构的变化,继而会出现 FA 与 ADC 值相应变化。而大多扩散张量成像 (DTI) 是利用多种参数和数据处理,从量和方向上反映成像体素内扩散的变化,因此在显示脑白质纤维病变方面具有更大的优越性和潜力^[4-6]。纤维追踪技术是从所选兴趣区的“seed”开始,根据每个体素内的主本征向量方向沿着线性传播轨迹的顺行和倒退方向进行追踪显示。利用扩散张量成像及纤维追踪技术,可具体研究脑白质的结构改变,尤其是白质纤维束在脑区间的联系^[3-5]。

书写中枢一般认为在额中回后部,书写能力包括系列书写、抄写、听写、自发书写、涉及视空间、听理解、执行功能等多项认知能力,和广泛的脑区有联系。在所有的白质纤维中,弓状束 (AF) 在人类的语言功能中扮演重要的角色。DTI 研究发现失写症患者的书写中枢与其他脑区的纤维联系减少,尤其是 U 形纤维的丢失明显,中枢其他额叶脑回

间,特别是中央前回的 ARM 区的联系减少明显,内囊后肢前部的纤维不同程度中断,与右利手正常人相同结构比较,左侧书写中枢纤维束数和 FA 值均较正常人减少,左侧内囊后肢前部结构不完整。书写功能的障碍程度与这些白质结构上的改变可能有直接的关系,纤维损失程度轻的预后可能较好^[7]。

Matthew F 利用 DTI 纤维追踪技术对在言语过程中发挥重要作用的弓状束进行研究,由于不同的假说,弓状束在联系颞叶的时候,根据假说可以分为与后上颞回 (STG) 联系的纤维节段,以及和通往中颞沟 (MTG) 的纤维节段。研究表明,无论 MTG 还是 STG 都是左侧优势的。STG 和左侧的语音激活区重叠,和右侧的语音激活区没有重叠,说明只有左侧的语音激活皮质通过 AF 和额叶皮质相联系。MTG 和左侧大脑的语义激活相关,右侧较小的 MTG 纤维束和偏向右侧的音调激活区相重叠。通过弥散张量的纤维追踪技术同样也可以探索在书写障碍中,听写错误形成的神经心理机制,同样对书写错误的神经机制进行讨论。

通过弥散张量成像的纤维追踪技术可以比较好地讨论失写症的神经机制。汉字是一种拼写文章,推测在书写过程中比拼音文章的书写更依靠顶叶的参与。同时,在形成正确汉字的时候,和对语义的理解也有关。我们的研究发现书写正常 AD 组、书写障碍 AD 组患者同时在颞叶、内囊前肢、内囊后肢、胼胝体膝、胼胝体压、前、后扣带回、顶叶以及额叶等 FA 值不同程度降低,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),书写正常 AD 组患者 FA 值下降程度在书写障碍 AD 组患者与正常对照组之间;这些研究发现与神经病理学数据一致,对阐明 AD 失写症的病理机制有及其重要的价值。

参考文献:

- [1]《2010 中国卫生统计年鉴》,中华人民共和国卫生部官方网站
- [2]Bozzali M, Franceschi M, Falini A, et al. Quantification of tissue damage in AD using diffusion tensor and magnetization transfer MRI. *Neurology*, 2001, 57 (6): 1135-1137.
- [3]Salmon DP, Bondi MW, et al. Neuropsychological Assessment of Dementia. *Annu.Rev.Psychol.* 2009; 60: 257 - 282.
- [4]Melhem ER, moril S, Mukundan G, et al. Diffusion tensor MR imaging of the brain and whiter matter tractography[J].*AJR*, 2002, 178 (1): 3-16
- [5]Bihan DL, Mangin JF, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications[J]. *J MRI*, 2001, 13 (14): 534-546
- [6]全冠民. 扩散张量成像技术及在脑白质病变中的应用[J]. 国外医学临床放射学分册, 2004, 27 (1): 7-11
- [7] SunXue Jing, Dai JIng. DTI and tractographystudy on languagearesof a patient with primary progressive aphasia[J]. *AJR*, 2002, 178 (1): 3-16

基金项目: 本课题受潮州市科技计划项目资助, 项目编号: 2021GY73