

阿尔兹海默症患者海马亚区体积的磁共振VBM成像研究

吴媛, 梁秀梅*

重庆大学附属仁济医院(重庆市第五人民医院), 重庆
南岸区2020年决策咨询与管理创新研究计划项目, 南岸科局发〔2020〕12号

摘要: 目的: 阿尔兹海默症(Alzheimer's Disease, AD)是一种常见的神经退行性疾病, 海马作为记忆和认知功能的关键脑区, 其亚区体积变化在AD早期诊断中具有重要意义。本研究基于磁共振成像(MRI)及体素的形态学分析(Voxel-Based Morphometry, VBM), 探讨AD患者海马亚区的体积变化及其与认知功能的相关性。方法: 本研究纳入30例AD患者及30例健康对照者, 采用1.5T MRI进行高分辨率T1加权扫描并采用SPM12及FSL软件完成进行VBM分析。结果: 结果显示AD患者双侧海马体积较对照组显著减小, 其中CA1亚区萎缩最为明显($P<0.001$)且与MMSE评分呈显著正相关($r=0.72$, $P<0.01$)。结论: 本研究提示, 海马亚区体积分析可提高AD诊断的敏感性, 并为疾病进展监测提供影像学依据。

关键词: 阿尔兹海默症; 海马亚区; 磁共振成像; 基于体素的形态学分析(VBM); 认知功能

MRI-based Voxel-Based Morphometry Study of Hippocampal Subfield Volumes in Alzheimer's Disease Patients

Yuan Wu, Xiumei Liang*

Chongqing University Affiliated Renji Hospital (the Fifth People's Hospital of Chongqing), Chongqing

Abstract: Objective: Alzheimer's Disease (AD) is a common neurodegenerative disorder characterized by β -amyloid deposition, neurofibrillary tangles, and hippocampal atrophy. As a key brain region for memory and cognitive functions, volumetric changes in hippocampal subfields hold significant value for early AD diagnosis. Methods: This study employed magnetic resonance imaging (MRI) and voxel-based morphometry (VBM) to investigate volume alterations in hippocampal subfields and their correlation with cognitive function in AD patients. The study enrolled 30 AD patients and 30 healthy controls, with high-resolution T1-weighted images acquired using 1.5T MRI. VBM analysis was performed using SPM12 and FSL software. Results: Results demonstrated significantly reduced total hippocampal volume in AD patients ($P<0.01$), with the most pronounced atrophy observed in the CA1 subfield ($P<0.001$). CA1 volume showed a strong positive correlation with MMSE scores ($r=0.72$, $P<0.01$). Conclusion: These findings suggest that hippocampal subfield volumetry may enhance the sensitivity of AD diagnosis and provide neuroimaging biomarkers for disease progression monitoring.

Keywords: Alzheimer's Disease; Hippocampal subfields; Magnetic resonance imaging; Voxel-based morphometry (VBM); Cognitive function

1 引言

阿尔兹海默症（AD）是老年期痴呆的主要病因，占有痴呆病例的60-70%。其典型病理改变包括 β -淀粉样斑块沉积、tau蛋白异常磷酸化导致的神经纤维缠结，以及神经元丢失和突触功能障碍。海马作为边缘系统的核心结构，在记忆编码和空间导航中发挥关键作用，并在AD早期即出现显著萎缩。

传统MRI研究多关注海马整体体积变化，但近年研究表明，海马不同亚区（如CA1、CA3、齿状回等）对AD的敏感性存在差异。例如，CA1区因富含tau蛋白沉积，在AD早期即出现明显神经元丢失，而CA2-3区在疾病晚期才受累。因此，精确测量海马亚区体积可能提高AD的早期诊断效能。

基于体素的形态学分析（VBM）是一种全自动、客观的MRI分析方法，可定量评估脑灰质密度和体积变化，已广泛应用于AD、轻度认知障碍（MCI）等神经退行性疾病的研究。本研究采用VBM技术，结合高分辨率MRI，探讨AD患者海马亚区体积变化模式及其与认知功能的相关性，以期为AD的早期诊断和病情监测提供新的影像学标志物。

2 材料与方法

2.1 研究对象

本研究纳入30例临床确诊的AD患者（年龄 65 ± 5 岁，MMSE评分 18 ± 4 分）及30例年龄、性别匹配的健康对照者（年龄 64 ± 6 岁，MMSE评分 29 ± 1 分）。AD诊断依据NIA-AA（2018）标准，排除其他神经系统疾病及严重脑白质病变受试者。

2.2 MRI数据采集

采用1.5T MRI扫描仪（GE）采集高分辨率3D-T1加权图像（TR=2300ms，TE=2.98ms，体素大小 $1 \times 1 \times 1 \text{mm}^3$ ）。

2.3 海马亚区分割与VBM分析

2.3.1 预处理

使用SPM12进行图像标准化、去噪及灰质分割。

2.3.2 海马亚区分割

采用FSL-FIRST工具包自动分割海马亚区。

2.3.3 统计分析

采用双样本t检验比较组间体积差异，Pearson相关分析评估体积与MMSE评分的相关性（ $P < 0.01$ 为显著）。

3 结果

3.1 海马整体体积变化

AD患者双侧海马体积较对照组显著减小（左侧：-15.2%， $P < 0.01$ ；右侧：-14.9%， $P < 0.01$ ）。

3.2 海马亚区体积差异

表1. AD组与HC组间海马亚区体积存在显著差异的脑区

海马亚区体积存在显著差异的亚区	AD组	HC组	P值
CA1区	461.19 ± 72.14	628.73 ± 63.06	$P < 0.001$
CA4区	224.46 ± 28.03	251 ± 24.76	$P < 0.01$
DG区	251.74 ± 26.38	296.32 ± 30.94	$P < 0.01$
下托	397.82 ± 48.34	463.47 ± 37.56	$P < 0.01$

3.3 体积与认知功能的相关性

CA1区体积与MMSE评分呈强正相关（ $r=0.72$ ， $P < 0.01$ ），余亚区相关性弱（ $P > 0.01$ ）。

4 讨论

本研究通过VBM证实，AD患者的海马萎缩呈现显著的亚区特异性模式，其中CA1区萎缩最为明显，且与认知功能障碍程度显著相关。这一发现为AD的早期诊断和病理机制研究提供了重要依据。

近年研究一致表明，海马亚区对AD病理改变的敏感性存在显著差异。我们的研究发现CA1区体积减少达26.6%，这与Zhao等的纵向研究结果高度一致[1]。尤其值得注意的是，CA1区体积与MMSE评分呈强相关性（ $r=0.72$ ， $P < 0.01$ ），支持了Kerchner等提出的“CA1区作为AD早期敏感指标”的观点[2]。这种差异可能与tau蛋白病理扩散模式有关：正如Berron等通过PET-MRI多模态研究证

实, tau蛋白最早沉积于内嗅皮层, 随后沿perforant通路优先累及CA1区[3]。

在方法学方面, 本研究采用VBM技术进行海马亚区体积测量, 与传统的手工分割相比, VBM具有更好的可重复性[4]。自动化的VBM分析不仅提高了效率, 还能检测到更细微的体积变化, 正如Khan等在ADNI数据再分析中强调的[5]。

当然, 本研究也存在一些局限性。首先, 样本量相对有限, 特别是缺乏前驱期患者数据。其次, 如Huang等指出的, VBM对部分容积效应仍较敏感, 未来可结合深度学习技术进一步提高精度[6]。此外, 种族差异对海马亚区体积的影响也需要更大样本验证。

综上所述, 本研究证实VBM技术可客观量化AD特征性的海马亚区萎缩模式, 其中CA1区体积是敏感的诊断指标。未来研究应着重探索: 1) 多模态指标联合应用; 2) 自动化分析流程优化; 3) 不同人群验证, 以推动其在临床实践中的应用。

参考文献

[1] Zhao W, Wang X, Yin C, et al. Trajectories of the Hippocampal

Subfields Atrophy in the Alzheimer's Disease: A Structural Imaging Study. *Front Neuroinform.* 2019 Mar 22; 13: 13.

[2] Kerchner GA, Hess CP, Hammond-Rosenbluth KE, et al. Hippocampal CA1 apical neuropil atrophy in mild Alzheimer disease visualized with 7-T MRI. *Neurology.* 2010 Oct 12; 75(15): 1381-7.

[3] Berron D, Vogel JW, Insel PS, et al. Early stages of tau pathology and its associations with functional connectivity, atrophy and memory. *Brain.* 2021 Oct 22;144(9):2771-2783.

[4] Zhang J, Xie L, Cheng C, et al. Hippocampal subfield volumes in mild cognitive impairment and alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Brain Imaging and Behavior.* 2023 Sep 28; 17, 778-793.

[5] Khan W, Westman E, Jones N, et al. Automated Hippocampal Subfield Measures as Predictors of Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease in Two Independent Cohorts. *Brain Topogr.* 2015 Sep;28(5):746-759.

[6] Huang H, Zheng S, Yang Z, et al. Voxel-based morphometry and a deep learning model for the diagnosis of early Alzheimer's disease based on cerebral gray matter changes. *Cereb Cortex.* 2023 Jan 5;33(3):754-763.

