

# 经颅多普勒超声检测阿尔茨海默病患者脑血流动力学变化特点的研究

拜合提亚·塔依尔 刘培琴 周晓辉 穆玉明

**摘要** **目的** 应用经颅多普勒(TCD)检测阿尔茨海默病(AD)患者脑血流动力学变化,探讨该变化与 AD 患者认知功能受损之间的联系。**方法** 选取 AD 患者 40 例(AD 组)和认知功能正常且年龄与之匹配的老年患者 43 例(对照组),应用 TCD 检查两组所探测颅内动脉的平均血流速度(MFV)和搏动指数(PI),并对其结果进行对比;同时分析其与认知功能的关系,ROC 曲线计算各血流动力学参数曲线下面积。**结果** AD 组所探测颅内动脉 MFV 值均较对照组减低,PI 值均较对照组升高,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。AD 组简易智能状态检查表评分与所探测颅内动脉平均 MFV 呈正相关( $r=0.82, P<0.05$ ),与平均 PI 呈负相关( $r=-0.81, P<0.05$ )。所探测颅内动脉血流动力学参数的 ROC 曲线下面积均 $>0.7$ 。**结论** 颅内动脉 MFV 降低和 PI 升高是 AD 患者脑血流动力学的变化特点,该变化的程度与认知功能受损的程度相关。TCD 不仅对 AD 具有一定的诊断价值,还可评估 AD 患者的认知功能,具有重要临床应用价值。

**关键词** 超声检查,多普勒,彩色,经颅;阿尔茨海默;血流动力学,脑;血流速度;搏动指数  
[中图分类号]R742;R445.1 [文献标识码]A

## Evaluation of cerebral hemodynamic changes of Alzheimer's disease by transcranial Doppler ultrasound

Baihetiya·Tayier, LIU Peiqing, ZHOU Xiaohui, MU Yuming

Department of Echocardiography, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830001, China

**ABSTRACT Objective** To evaluate the cerebral hemodynamic changes of Alzheimer's disease (AD) by transcranial Doppler ultrasound (TCD), and to explore into the relationship between cognition impairment and these changes. **Methods** Forty AD patients and 43 non-demented controls were recruited. TCD was employed to assess the mean flow velocity (MFV) and pulsatility index (PI) of intracranial arterial segments. Comparison of MFV and PI between the two groups were conducted. Pearson correlation analysis was used to detect the relationship between hemodynamic parameters and cognitive function. The area under ROC curve of the hemodynamic parameters was calculated. **Results** MFV in AD group was lower than that in control group ( $P<0.05$ ), while PI in AD group was higher than that in control group ( $P<0.05$ ). MFV was positively related to mini-mental state examination (MMSE) score ( $r=0.82, P<0.05$ ), while PI was negatively correlated to MMSE score in AD group ( $r=-0.81, P<0.05$ ). The area under ROC curve showed that the vast majority of the measurements for PI and MFV in the arteries of interest were larger than 0.7. **Conclusion** Decreased MFV and increased PI are the hemodynamic characteristics of AD patients, which is related to the cognition impairment. TCD might have a diagnostic potential and may also evaluate the cognitive level of AD patients.

**KEY WORDS** Ultrasonography, Doppler, color, transcranial; Alzheimer's disease; Hemodynamic, cerebral; Flow velocity; Pulsatility index

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种起病隐匿的进行性发展的痴呆。关于此病的研究有多种病因学说,多数学者<sup>[1-2]</sup>认为  $\beta$  淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid protein, A $\beta$ )的沉积是导致 AD 发生发展的核心环节。

而近期研究<sup>[3]</sup>认为 A $\beta$  的沉积仅是 AD 的病理标志,脑灌注量减少才是 AD 发生发展的基础。经颅多普勒(transcranial Doppler ultrasound, TCD)作为一种无创、便捷、经济的检查手段,可实时提供受检者脑血流动力

学参数<sup>[4]</sup>。本研究通过应用 TCD 检测 AD 患者脑血流动力学变化特点,探讨其与认知功能的相关性,旨在评价 TCD 在诊断 AD 中的价值。

### 资料与方法

#### 一、研究对象

选取 2014 年 1 月至 2015 年 12 月在我院住院治疗的认知功能正常的老年患者和 AD 患者共 83 例,其中 AD 患者 40 例(AD 组),男 25 例,女 15 例,年龄 60~84 岁,平均 74 岁;对照组 43 例,男 25 例,女 18 例,年龄 60~84 岁,平均 71 岁。AD 组纳入标准:①AD 诊断符合美国神经病学、语言障碍及梗死-老年性痴呆和相关疾病学会中可能或很可能诊断为 AD 的标准<sup>[5]</sup>;②简易智能状态检查表(MMSE)评分 3~24 分。AD 组排除标准:①诊断为其他非 AD 类型的痴呆患者;②诊断为精神错乱的患者;③因长期嗜酒、吸毒、服用精神性药物而无法正确评价认知功能者;④正常压力性脑积水、颅内占位性病变、维生素 B12 缺乏、甲状腺功能低下及神经梅毒等因素所致痴呆患者;⑤临床证实存在颅内血管狭窄的患者。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

#### 二、仪器与方法

使用德力凯多通道经颅彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 1.6 MHz。两组受检者取仰卧位或头低位,经颞窗、

枕窗及眼窗分别探测双侧大脑前动脉(anterior cerebral artery,ACA)、大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)、大脑后动脉(posterior cerebral artery,PCA)、颈内动脉(internal carotid artery,ICA)、椎动脉(vertebral artery, VA)及基底动脉(basilar artery,BA),获得其平均血流速度(mean flow velocity, MFV)和搏动指数(pulsatility index, PI)。

#### 三、统计学处理

应用 MedCalc 16.4.1 软件,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,行 *t* 检验或方差分析;计数资料行  $\chi^2$  检验。血流动力学参数与认知功能的关系采用直线相关分析。使用 NINCDS-ADRDA 标准作为依据,将临床上确诊为 AD 患者的研究对象赋值为“1”(AD=1),将认知功能正常的对照组研究对象赋值为“0”(认知功能正常=0),绘制 ROC 曲线计算各血流动力学参数曲线的下面积及各参数取临界值时的敏感性和特异性,评价 TCD 的诊断效能。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

### 结 果

#### 一、两组一般情况比较

AD 组有 6 例,对照组有 3 例颞窗不透,导致行 TCD 检查时颈内动脉系统无法探及,仅能获得椎-基底动脉系统的血流动力学信息。两组 MMSE 评分比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组一般情况比较

组别	年龄(岁)	男/女(例)	MMSE 评分	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	高血压病(例)	糖尿病(例)	冠状动脉粥样硬化性心脏病(例)
AD 组	74.2±6.9	25/15	18.00±4.73	133.0±15.2	83.0±10.5	27	12	9
对照组	71.4±6.7	25/18	29.00±0.52	131.0±14.5	81.0±8.3	23	12	9
<i>P</i> 值	0.09	0.85	0.00	0.54	0.34	0.32	0.80	0.90

MMSE:简易智能状态检查表。1 mm Hg=0.133 kPa。

#### 二、两组血流动力学参数比较

AD 组所探测颅内动脉的 MFV 值均低于对照组,PI 均高于对照组,差异均有统计学意义(均 *P*<0.05)。两组组内比较,左右两侧动脉的血流动力学参数比较差异无统计学意义。见图 1 和表 2,3。

#### 三、直线相关分析结果

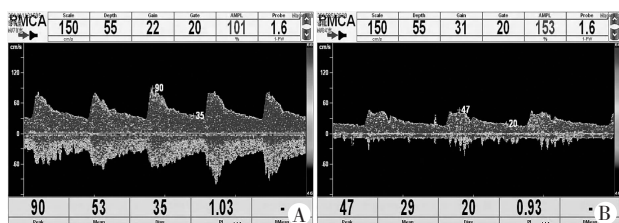
AD 组所探测颅内动脉平均 MFV 与 MMSE 评分呈正相关(*r*=0.82, *P*<0.05),平均 PI 与 MMSE 评分呈负相关(*r*=-0.81, *P*<0.05)。见图 2,3。

#### 四、ROC 曲线结果

所探测颅内动脉 MFV 和 PI 的曲线下面积均>0.7。其临界值对应的敏感性和特异性见表 4。

### 讨 论

AD 是一种常见的以认知功能进行性下降、记忆力进行性减退、失语、失用、失认,伴或不伴性格、情感及行为改变为临床表现的进行性神经退行性病变<sup>[6]</sup>。



A: 对照组; B: AD 组。

图 1 两组 TCD 检查图像

表 2 两组所探测颅内动脉 MFV 和 PI 比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	LMCA		LACA		LICA		RMCA		RACA		RICA	
	MFV(cm/s)	PI	MFV(cm/s)	PI	MFV(cm/s)	PI	MFV(cm/s)	PI	MFV(cm/s)	PI	MFV(cm/s)	PI
AD 组	43.68±5.07	1.16±0.17	39.12±5.09	1.18±0.19	40.97±4.09	1.18±0.20	43.03±6.64	1.23±0.22	38.03±6.44	1.22±0.23	40.70±5.93	1.18±0.19
对照组	53.20±5.63	0.96±0.15	45.99±7.35	0.91±0.15	49.66±6.59	0.95±0.16	52.93±7.06	0.96±0.13	44.66±7.02	0.96±0.15	49.77±7.74	0.93±0.17
P 值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

LMCA:左侧大脑中动脉;LACA:左侧大脑前动脉;LICA:左侧颈内动脉;RMCA:右侧大脑中动脉;RACA:右侧大脑前动脉;RICA:右侧颈内动脉;MFV:平均血流速度;PI:搏动指数。

表 3 两组所探测椎 - 基底动脉 MFV 和 PI 比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	LPCA		LVA		BA		RPCA		RVA	
	MFV(cm/s)	PI	MFV(cm/s)	PI	MFV(cm/s)	PI	MFV(cm/s)	PI	MFV(cm/s)	PI
AD 组	28.57±4.46	1.15±0.19	25.04±7.08	1.16±0.21	27.80±5.60	1.21±0.21	28.14±5.15	1.18±0.18	24.51±7.26	1.16±0.19
对照组	31.83±3.80	0.92±0.14	32.94±6.15	0.89±0.13	36.70±5.33	0.93±0.17	32.84±4.45	0.88±0.18	32.27±6.55	0.91±0.15
P 值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

LPCA:左侧大脑后动脉;LVA:左侧椎动脉;BA:基底动脉;RPCA:右侧大脑后动脉;RVA:右侧椎动脉;MFV:平均血流速度;PI:搏动指数。

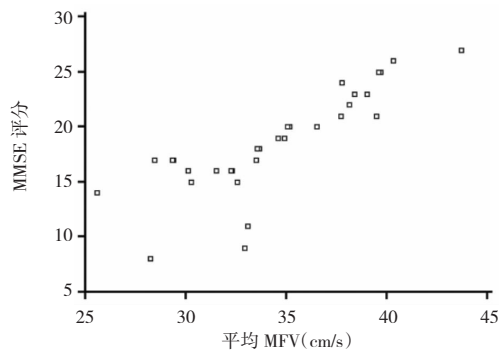


图 2 AD 组所测颅内动脉平均 MFV 与 MMSE 评分相关性散点图

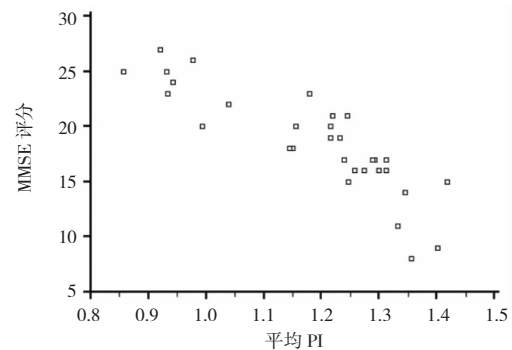


图 3 AD 组所测颅内动脉平均 PI 与 MMSE 相关性散点图

表 4 颅内动脉 MFV 和 PI 的 ROC 曲线下面积、临界值、敏感性、及特异性

动脉段	MFV						PI					
	面积	标准差	P 值	临界值	敏感性(%)	特异性(%)	面积	标准差	P 值	临界值	敏感性(%)	特异性(%)
LMCA	0.89	0.04	0.00	47.67	81.25	82.35	0.79	0.06	0.00	1.06	78.12	88.24
LICA	0.88	0.04	0.00	43.33	81.25	85.29	0.83	0.06	0.00	1.03	78.12	85.29
BA	0.88	0.04	0.00	33.00	83.78	83.33	0.85	0.05	0.00	1.00	83.78	80.56
RMCA	0.86	0.05	0.00	43.33	61.76	97.06	0.87	0.05	0.00	1.02	84.85	85.29
RICA	0.84	0.05	0.00	41.67	63.64	91.18	0.83	0.05	0.00	1.03	78.79	79.41
LVA	0.80	0.05	0.00	28.33	72.97	86.11	0.85	0.05	0.00	1.12	67.57	97.22
RVA	0.79	0.06	0.00	28.66	72.97	83.33	0.84	0.05	0.00	1.06	75.68	88.89
LACA	0.76	0.06	0.00	42.33	75.00	73.53	0.87	0.04	0.00	1.11	75.00	88.24
RPCA	0.76	0.06	0.00	27.00	51.52	91.18	0.87	0.05	0.00	0.93	87.88	79.41
RACA	0.75	0.06	0.00	45.33	87.88	52.94	0.82	0.06	0.00	1.06	78.79	88.24
LPCA	0.71	0.06	0.00	29.00	62.50	73.53	0.83	0.05	0.00	1.01	78.12	85.29

LMCA:左侧大脑中动脉;LICA:左侧颈内动脉;BA:基底动脉;RMCA:右侧大脑中动脉;RICA:右侧颈内动脉;LVA:左侧椎动脉;RVA:右侧椎动脉;LACA:左侧大脑前动脉;RPCA:右侧大脑后动脉;RACA:右侧大脑前动脉;LPCA:左侧大脑后动脉;MFV:平均血流速度;PI:搏动指数。

关于 AD 的病因及发病机制,“A $\beta$  的沉积”学说长期处于主导地位,且 A $\beta$  沉积所形成的淀粉样斑块被认为是 AD 的病理标志<sup>[1-2]</sup>。但近期研究<sup>[7]</sup>认为脑灌注量的降低才是 AD 发病的起始因素。脑灌注量的降低将导致脑内代谢异常<sup>[8]</sup>、神经血管单元及血脑屏障功能障碍<sup>[9]</sup>、氧化应激引起神经元及血管内皮细胞死亡<sup>[10]</sup>等,这一系列改变均可导致 A $\beta$  的沉积,最终导致认知功能障碍,直至发展为 AD。Li 等<sup>[11]</sup>的动物实验结果也与上述理论相符。尽早发现导致脑灌注量降低的血管功能改变,临床上就能越早采取治疗措施达到预防或延缓 AD 发生的目的<sup>[12]</sup>。本研究结果发现,颅内动脉血流速度及顺应性降低与 AD 之间存在紧密的联系,在 TCD 检查上表现为动脉 MFV 降低和 PI 的增高。MFV 降低和 PI 升高的现象广泛存在于 AD 患者的颈内动脉系统与椎-基底动脉系统,说明 AD 患者存在脑血流量减少表现,该结果与文献<sup>[12-13]</sup>报道基本一致。

MMSE 量表评分是临床上评价认知功能最常用的方法,本研究结果显示,AD 组所测颅内动脉平均 MFV 和 PI 与 MMSE 评分具有相关性,即 AD 患者脑血流动力学异常的程度越大,认知功能受损的程度越严重。由此可推断,TCD 检查可以评估 AD 患者认知功能受损情况。

ROC 曲线是为了探究 TCD 检查对 AD 的诊断价值。本研究中,所探测的各颅内动脉 MFV 和 PI 的曲线下面积均>0.7,且部分在 0.8 以上,表明 TCD 具有良好的诊断价值,TCD 对颅内动脉段血流动力学的评估很关键。通过 ROC 曲线所得到各颅内动脉 MFV 和 PI 的临界值,这为研究 AD 患者脑血流动力学改变提供了定量的信息。由 ROC 曲线所计算出的临界值推断,对照组中有 35 例患者存在 MFV 降低、PI 升高的表现,但其中 77% 的研究对象受累动脉不足 5 支,范围局限。之所以未表现出任何认知功能降低可能得益于通过 Willis 环建立的侧支循环。AD 组所有研究对象均表现出不同程度的 MFV 降低和 PI 升高,且 70% 的患者受累动脉超过 5 支,近 50% 的研究对象受累动脉段超过 10 支。从上述数据中可以发现,AD 患者脑血流动力学改变广泛存在于构成 Willis 环的所有动脉段,故无法通过建立侧支循环补偿减少的脑灌注量,导致大脑血氧供应减少,直至发展成为 AD。由此推断,广泛的颅内动脉 MFV 降低和 PI 升高是 AD 患者脑血流动力学改变的最主要特点。另外,当发现认知功能正常的老年患者表现出该脑血流动力学特点时,应尽早采取干预手段,预防 AD 的发生。

综上所述,颅内动脉 MFV 降低和 PI 升高是 AD

患者脑血流动力学的变化特点,该变化的程度与认知功能受损的程度相关。TCD 不仅对 AD 具有一定的诊断价值,还具有评估 AD 患者治疗效果的潜力。今后还需扩大样本量进行前瞻性研究,进一步明确 TCD 的诊断标准,探究 TCD 发现高危对象的能力,从而做到早期干预、预防或延缓 AD 的发生。

#### 参考文献

- [1] Goldsmith HS. A new approach to the treatment of Alzheimer's disease: the need for a controlled study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 25(2): 209-212.
- [2] Keage H, Carare R, Friedland R, et al. Population studies of sporadic cerebral amyloid angiopathy and dementia: a systematic review [J]. *BMC Neurol*, 2009, 9(3): 1471-1479.
- [3] Mazza M, Marano G, Traversi G, et al. Primary cerebral blood flow deficiency and Alzheimer's disease: shadows and lights [J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 23(3): 375-389.
- [4] 孔丽娟, 惠晶晶, 刘曼, 等. 经颅多普勒超声在诊断颈内动脉重度狭窄或闭塞中的临床价值 [J]. *临床超声医学杂志*, 2013, 15(8): 556-557.
- [5] McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease [J]. *Neurology*, 1984, 34(7): 939-944.
- [6] Pham E, Crews L, Ubhi K, et al. Progressive accumulation of amyloid-beta oligomers in Alzheimer's disease and in amyloid precursor protein transgenic mice is accompanied by selective alterations in synaptic scaffold proteins [J]. *FEBS J*, 2010, 277(14): 3051-3067.
- [7] Lacalle-Aurioles M, Mateos-Pérez JM, Guzmán-De-Villoria JA, et al. Cerebral blood flow is an earlier indicator of perfusion abnormalities than cerebral blood volume in Alzheimer's disease [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(4): 654-659.
- [8] Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders [J]. *Neuron*, 2008, 57(2): 178-201.
- [9] ElAli A, Thériault P, Préfontaine P, et al. Mild chronic cerebral hypoperfusion induces neurovascular dysfunction, triggering peripheral beta-amyloid brain entry and aggregation [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2013, 13(11): 75.
- [10] Zhu X, Smith MA, Honda K, et al. Vascular oxidative stress in Alzheimer's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2007, 257(1-2): 240-246.
- [11] Li J, Wang YJ, Zhang M, et al. Cerebral ischemia aggravates cognitive impairment in a rat model of Alzheimer's disease [J]. *Life Sciences*, 2011, 89(3-4): 86-92.
- [12] Roher AE, Garami Z, Tyas SL, et al. Transcranial Doppler ultrasound blood flow velocity and pulsatility index as systemic indicators for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(4): 445-455.
- [13] Stefani A, Sancesario G, Pierantozzi M, et al. CSF biomarkers, impairment of cerebral hemodynamics and degree of cognitive decline in Alzheimer's and mixed dementia [J]. *J Neurol Sci*, 2009, 283(1-2): 109-115.

(收稿日期: 2016-06-21)