

内脏脂肪组织影像学特征与阿尔茨海默病的相关性研究

颜庭琪¹, 赵嘉玲^{2a}, 苟舒¹, 杨绍杰³, 蒲默¹, 熊伟^{2b}, 向阳^{1,2a}

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610054; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)
a. 神经内科, b. 肝胆外科, 四川 成都 610072; 3. 成都市第八人民医院神经内科, 四川 成都 610083

【摘要】 目的 探讨腹部内脏脂肪组织(VAT)影像学特征与阿尔茨海默病(AD)的相关性。方法 选取2021年5月至2023年8月于四川省人民医院、成都市第八人民医院收治的AD患者83例做为试验组(AD组), 选取同期来院就诊的认知功能正常者83例为对照组(CN组)。采集人口学、血管危险因素、临床实验室指标。采用Slice-O-Matic法测算经济VAT面积、经济皮下脂肪(SAT)面积、肾周脂肪(PRAT)总面积。使用PACS系统测定肝平均衰减值(DAV)、脾平均DAV、胰平均DAV。采用Spearman秩相关分析方法探索VAT各主要影像学参数与MMSE评分间的相关性, 使用二元Logistic回归模型分析VAT各主要影像学指标与AD发病风险的关系, 绘制ROC曲线比较VAT指标间对AD发病的预测效能。结果 较CN组而言, AD组PRAT总面积、PRAT总面积/经济VAT面积、PRAT总面积/经济SAT面积、肝平均DAV、脾平均DAV、胰平均DAV显著增高($P < 0.05$); 上述各影像学指标的增长提高了AD发生的风险, 且与全体受试者简易智能状态检查量表评分呈负相关($P < 0.05$), 其各自ROC曲线下面积(AUC)均大于0.5($P < 0.05$)。结论 腹部VAT影像学特征具有成为AD生物标志物的潜力。

【关键词】 阿尔茨海默病; 内脏脂肪组织; 衰减值; 生物标志物; 影像学

【中图分类号】 R743.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)01-0084-07

Study on the correlation between imaging characteristics of visceral adipose tissue and Alzheimer's disease YAN Ting-qi¹, ZHAO Jia-ling^{2a}, GOU Shu¹, YANG Shao-jie³, PU Mo¹, XIONG Wei^{2b}, XIANG Yang^{1,2a} 1. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China; 2a. Department of Neurology; 2b. Department of Hepatobiliary Surgery, Sichuan Academy of Medical Sciences · Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China; 3. Department of Neurology, Chengdu Eighth

- [12] Mchorney Ca, Robbins J, Lomas J, et al. The SWAL-QOL and SWAL-CARE outcomes tool for dysphagia in adults: III. Documentation of reliability and validity. *Dysphagia*, 2002, 17(2):97-114.
- [13] McCarty EB, Chao TN. Dysphagia and its associated disorders [J]. *Med Clin North Am*, 2021, 95(1):1-12.
- [14] Arnold M, Liesirova K, Broeg A, et al. Dysphagia in acute stroke: Incidence, burden and impact on clinical outcome [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2):e0148424.
- [15] Banda KJ, Chu H, Kang XL, et al. Prevalence of dysphagia and risk of pneumonia and mortality in acute stroke patients: a meta-analysis [J]. *BMC Geriatr*, 2022, 22(1):420.
- [16] 方洪伟, 朱浩, 王祥瑞. 神经肌肉电刺激治疗周围神经损伤的相关研究进展 [J]. *上海医学*, 2018, 41(9): 568-571.
- [17] 姚玉婷, 赵鹏, 李燕, 等. 尼麦角林联合低频电刺激治疗对脑卒中后吞咽困难的影响 [J]. *中国康复*, 2024, 39(4): 200-203.
- [18] 黄秋实, 王江波. 针灸联合康复功能训练对脑卒中后吞咽功能障碍患者吞咽功能及生活质量的影响分析 [J]. *西藏医药*, 2022, 43(6): 137-138.
- [19] 孙晓燕, 陈艳丽, 颜亚博, 等. 低频电刺激联合康复训练治疗脑卒中偏瘫患者效果及运动功能、自我效能的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(14): 2750-2753, 2759.
- [20] 李红梅, 王莎莎. 集束化综合干预对脑卒中后吞咽功能障碍患者负性情绪及疾病康复的影响 [J]. *中国健康心理学杂志*,

- 2023, 31(3): 352-357.
- [21] 黄军军, 曹常娥, 张雷, 等. 综合康复训练对脑卒中后吞咽功能障碍患者的治疗效果研究 [J]. *中国卫生统计*, 2021, 38(4): 563-565, 571.
- [22] Wang L, Shi A, Xue H, et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation combined with conventional swallowing rehabilitation training on post-stroke dysphagia [J]. *Dysphagia*, 2023, 38(6): 1537-1545.
- [23] Tan Z, Wei X, Tan C, et al. Effect of neuromuscular electrical stimulation combined with swallowing rehabilitation training on the treatment efficacy and life quality of stroke patients with dysphagia [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(2): 1258-1267.
- [24] Ren X, Huang L, Wang J, et al. Efficacy of systematic voice training combined with swallowing function exercises for the prevention of swallowing dysfunction in stroke patients: a retrospective study [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(4): 195.
- [25] Ku PKM, Vlantis AC, Wong RWM, et al. Quality of life and swallowing outcomes after early proactive swallowing rehabilitation by either transcutaneous neuromuscular electrical stimulation or exercise-based swallowing training in patients with nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy [J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2023, 8(6): 1532-1546.

(收稿日期: 2024-07-16; 修回日期: 2024-10-20)

(本文编辑: 侯晓林)

People's Hospital, Chengdu 610083, China

【Corresponding author】 XIANG Yang

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between imaging characteristics of abdominal visceral adipose tissue (VAT) and Alzheimer's disease (AD). **Methods** A total of 83 AD patients admitted to our hospitals from March 2021 to August 2023 were selected as an experimental group (AD group). At the same time, 83 individuals without cognitive impairment were selected as a control group (CN group). Slice-O-Matic software was used to measure the areas of VAT, subcutaneous adipose tissue (SAT), and total perirenal adipose tissue (PRAT). The average density attenuation values (DAV) of liver, spleen, and pancreas were measured using the picture archiving and communication system (PACS). Spearman rank correlation, binary logistic regression models, and receiver operating characteristic curve (ROC) analysis were performed. **Results** Compared with the CN group, the AD group had higher levels of total PRAT area, total PRAT area/VAT area, total PRAT area/SAT area, liver average DAV, liver average DAV/spleen average DAV ($P < 0.05$). The growth of the aforementioned imaging indicators increased the risk of AD. The above imaging indicators were negatively correlated with the scores of the Mini-Mental State Examination (MMSE) for all participants ($P < 0.05$). The areas under their respective ROC curves (AUC) were all greater than 0.5 ($P < 0.05$). **Conclusions** Imaging features of abdominal VAT have the potential to be a biomarker of AD.

【Key words】 Alzheimer's disease; Visceral adipose tissue; Density attenuation value; Biomarker; Imaging

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种与衰老密切相关的神经系统退行性疾病,以进行性认知功能损害、生活能力下降和社会能力障碍为临床特征,是最主要的痴呆种类,约占所有痴呆病例的 60% ~ 80%^[1]。脑内神经元外以 β 淀粉样蛋白 (amyloid-beta, A β) 沉积为核心的老年斑 (senile plaques, SPs) 和神经元内以过度磷酸化 tau 蛋白沉积为核心的神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs) 是 AD 最具代表性的病理特征^[2]。虽然,当前有关 AD 的发病机制假说众多,但 AD 的发病机制尚未完全阐明,极大地制约了 AD 防治药物的开发,亟待进一步研究。内脏脂肪组织 (visceral adipose tissue, VAT) 是结缔组织的一种,由脂肪细胞、淋巴细胞和基质成分(成纤维细胞、血管和神经)组成,主要分布于腹腔内(肠系膜和性腺旁),聚集形成多个脂肪团。现已证实,VAT 是机体调控脂肪代谢的重要脏器,参与了众多病理生理过程,如胰岛素抵抗、代谢综合征等^[4]。我们系统总结了脑和 VAT 之间的双向联系及潜在机制,并首次提出了“脑-VAT 轴 (brain-VAT axis, BVA)”的概念^[5],为探索神经系统疾病的发病机制开辟了新思路。但 VAT 与 AD 的关系如何,目前仍鲜有报道。本研究中,我们采用病例-对照研究方法,建立了 AD 组和认知功能正常对照 (cognitively normal, CN) 组,探讨了 VAT 影像学特征和 AD 发生以及症状严重程度的相关性,分析了 VAT 对 AD 的诊断效能。

1 资料与方法

【基金项目】四川省科技计划项目 (编号: 2023YFS0267、2022NSFSC1374、2021YFS0385); 四川省卫生健康委普及应用项目 (编号: 21PJ086); 四川省人民医院青年人才基金 (编号: 2022QN04)

【通讯作者】向 阳

1.1 一般资料 2021 年 2 月至 2023 年 8 月于四川省人民医院和成都市第八人民医院神经内科招募受试者。AD 组纳入标准:符合美国国立神经病及语言障碍疾病和卒中研究所、AD 及相关疾病协会标准 (NINCDS-ADRDA) “很可能的 AD” 诊断标准;排除标准:①伴有严重肝肾功能、心肺功能不全者;②存在抑郁症等其他精神障碍疾病者;③血管性痴呆或其他原因所致痴呆者;④恶性肿瘤者。CN 组为同时期从四川省人民医院体检中心招募,纳入标准:①年龄大于 18 周岁;②能够配合完成腹部 CT 检查及静脉采血;③患者本人签署知情同意书,患者能够配合完成检查和随访;排除标准为:①无法配合完成评估及随访者;②既往有认知功能障碍史;③有严重的心、肺、肝、肾功能不全患者;④既往有严重焦虑、抑郁及精神障碍疾病者;⑤生命体征不平稳;⑥正处于急性感染性疾病或慢性感染急性发作期、结缔组织病、恶性肿瘤患者;⑦孕妇。本研究已获得四川省人民医院伦理委员会批准 [伦审(研)2023 年第 396 号]。

1.2 方法

1.2.1 人口学及实验室指标的采集 收集受试者一般人口学资料,包括年龄、性别、体重指数 (body mass index, BMI), 高血压病、糖尿病、高脂血症病史、吸烟史、饮酒史以及受教育年限等。采集实验室指标,包括血清中空腹血糖 (FBG)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C)、载脂蛋白 A1 (ApoA1)、载脂蛋白 B (ApoB) 等。

1.2.2 认知功能的评估 所有受试者的认知功能由经专业培训过的神经科医师采用简易智能状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 进行评估^[12]。MMSE 满分 30 分,结果根据受试者受教育水平调整,分值越高说明认知功能越好,文盲 <

17 分、小学 < 20 分、中学及以上 < 24 分则判定为认知功能障碍。

1.2.3 VAT 影像学特征的评估 对全部受试者进行腹部非增强 CT 扫描(成都市第八人民医院, Siemens go. Up 130 kV 1.5 mm; 四川省人民医院, Siemens SOMATOM Force 100 kV 1 mm)。使用医学图像分析软件(Slice-O-Matic, Tomovision, Montreal, Canada)检测皮下脂肪(subcutaneous adipose tissue, SAT)及 VAT 水平(图 1):选取腹部 CT 经济平面,设定 CT 密度衰减度(density attenuation value, DAV),其中皮下脂肪为 -190 ~ -30 HU,内脏脂肪为 -150 ~ -50 HU^[7],半自动勾画后得出经济 SAT 面积和经济 VAT 面积。肾周脂肪(perirenal adipose tissue,

PRAT)水平:分别选择经双侧肾门平面 CT 图像^[8],设定 DAV 为 -190 ~ -30 HU,勾选肾周 Gerota 筋膜内的脂肪,计算双侧 PRAT 总面积。肝脏脂肪水平:选择经肝门静脉右分支进入肝脏平面的 CT 图像测量 DAV,在左外叶、左内叶、右前叶和右后叶的外周区域分别放置 1 个感兴趣区域(region of interest, ROI),每个 ROI 的面积为 $(300 \pm 10) \text{ mm}^2$,避开血管、胆管及肝边缘^[9],检测 DAV,计算平均值。胰腺脂肪水平:分别在胰头、胰颈、胰体和胰尾四个部位设置 $(50 \pm 3) \text{ mm}^2$ 的 ROI^[9],检测 DAV,计算平均值。脾脏脂肪水平:分别在脾上极、脾门、脾下极三个不同区域设置 $(100 \pm 5) \text{ mm}^2$ 的 ROI,检测 DAV,计算平均值。

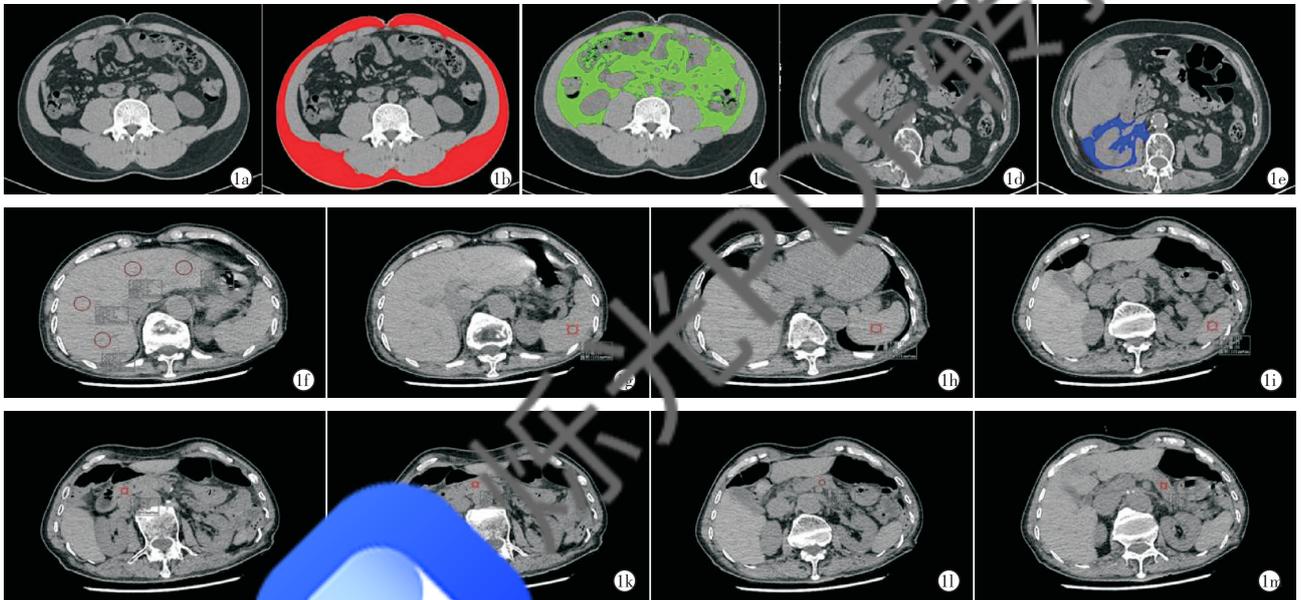


图 1 VAT 成套检测示意图:a:腹部 CT 扫描;b:红色区域显示 SAT 面积;c:绿色区域显示 VAT 面积;d:经肾门横截位 CT 平扫图像;e:蓝色区域显示肾周脂肪;f:经肝门静脉右分支进入肝脏平面横截位 CT 平扫图像,圆圈显示 ROI 及测量;g:脾门 ROI 及测量;h:脾上极 ROI 及测量;i:脾下极的 ROI 及测量;j:胰头 ROI 及测量;k:胰颈 ROI 及测量;l:胰体 ROI 及测量;m:胰尾的 ROI 及测量

1.3 统计学方法 应用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析。服从正态分布的计量资料以均数 \pm 标准误表示,非正态分布计量资料以中位数(下,上四分位数)表示,符合正态及方差齐性的两组间比较采用独立样本 *t* 检验,不符合正态及方差齐性的组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用二元 Logistic 回归分析 VAT 各主要影像学指标与 AD 发生的关系,结果用比值比(OR)与相应的 95% 置信区间(CI)表示。采用 Spearman 秩相关分析 VAT 各主要影像学参数与 MMSE 评分间的相关性。对单个指标以及多个指标组合检测受试者工作特征曲线(ROC),并分析曲线下面积(AUC)。所有的假设检验均为双尾检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 连续入组 AD 患者($n = 108$),其中拒绝量表评估者($n = 6$),拒绝腹部 CT 检查者($n = 10$),无法配合腹部 CT 检查者($n = 4$),CT 图像质量差致使无法完整测量 VAT 参数者($n = 5$)。连续入组 CN 组受试者($n = 98$),其中拒绝量表评估($n = 12$),CT 图像质量差致使无法完整测量 VAT 参数($n = 3$)。最终纳入 166 例受试者,其中 CN 组 83 例,AD 组 83 例。与 CN 组相比,AD 组年龄、高血压占比显著增高,受教育程度、BMI、MMSE 评分、血清 TC 水平、血清 Apo A1 水平显著减低($P < 0.05$)。两组间性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病比例、高脂血症比例,以及血清 FBG、TG、HDL-C、LDL-C 和 ApoB 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与 CN 组相比,

AD 组 PRAT 总面积、PRAT 总面积/经济 VAT 面积、PRAT 总面积/经济 SAT 面积、肝平均 DAV、肝平均 DAV/脾平均 DAV 均显著增高 ($P < 0.05$)。两组间

经济 SAT 面积、经济 VAT 面积、经济 VAT 面积/经济 SAT 面积、胰平均 DAV、脾平均 DAV 差异无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 CN 组与 AD 组基线资料比较

项目	CN 组 (n=83)	AD 组 (n=83)	统计量	P
年龄(岁)	69(63,72)	79(74,83)	Z=-7.660	< 0.001
女性[n(%)]	39(47.0)	42(50.6)	$\chi^2=0.217$	0.641
受教育年限(年)	9(9,12)	8(6,11)	Z=-2.714	0.007
BMI(kg/m ²)	22.60(20.32,24.34)	21.26(19.56,22.83)	Z=-2.505	0.012
吸烟史[n(%)]	20(24.1)	16(19.3)	$\chi^2=0.568$	0.451
饮酒史[n(%)]	12(14.5)	13(15.7)	$\chi^2=0.047$	0.826
高血压病[n(%)]	25(30.1)	45(54.2)	$\chi^2=9.88$	0.002
糖尿病[n(%)]	18(21.7)	24(28.9)	$\chi^2=1.147$	0.284
高脂血症[n(%)]	16(19.3)	22(26.5)	$\chi^2=1.22$	0.268
MMSE 评分(分)	26(24.00,27.00)	13(9.00,19.00)	Z=-10.865	< 0.001
空腹血糖(mmol/L)	5.63(4.60,6.61)	5.20(4.30,6.48)	Z=-1.544	0.123
总胆固醇(mmol/L)	4.49(3.50,5.05)	3.80(3.33,4.45)	Z=-0.279	0.007
甘油三酯(mmol/L)	1.28(0.91,1.69)	1.15(0.82,1.52)	Z=-1.612	0.107
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.54 ± 0.42	1.43 ± 0.33	t=6.149	0.054
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.51(1.90,3.03)	2.25(1.91,2.96)	Z=-0.707	0.479
Apo A1(mg/dl)	1.34(1.05,1.72)	1.15(1.02,1.37)	Z=-2.468	0.014
Apo B(mg/dl)	0.84(0.67,1.05)	0.81(0.65,1.03)	Z=-0.179	0.858
经济 SAT 面积(cm ²)	131.40(99.95,170.40)	110.00(92.52,172.00)	Z=-0.189	0.850
经济 VAT 面积(cm ²)	91.33(56.35,119.50)	91.13(63.79,117.80)	Z=-0.625	0.532
PRAT 总面积(cm ²)	133.82(90.25,170.40)	30.36(18.07,40.71)	Z=-3.590	< 0.001
经济 VAT 面积/经济 SAT 面积	0.70(0.52,0.88)	0.70(0.52,0.92)	Z=-0.892	0.373
PRAT 总面积/经济 VAT 面积	1.46(1.17,1.77)	0.32(0.22,0.43)	Z=-3.429	0.001
PRAT 总面积/经济 SAT 面积	1.04(0.75,1.33)	0.23(0.13,0.32)	Z=-3.156	0.002
肝平均 DAV(HU)	60.01 ± 7.14	60.01 ± 7.14	t=0.322	< 0.001
胰平均 DAV(HU)	39.00(34.25,42.75)	39.00(34.25,42.75)	Z=-0.347	0.728
脾平均 DAV(HU)	50.08 ± 5.26	50.18 ± 6.12	t=1.059	0.215
肝平均 DAV/脾平均 DAV	1.15 ± 0.16	1.21 ± 0.15	t=0.122	0.029
胰平均 DAV/脾平均 DAV	0.81(0.70,0.90)	0.78(0.68,0.87)	Z=-0.530	0.596

2.2 VAT 影像学特征与 AD 患病风险的关系 单因素二元 Logistic 回归模型显示,年龄、高血压比例、BMI、血清 TC 水平、PRAT 总面积、PRAT 总面积/经济 VAT 面积、PRAT 总面积/经济 SAT 面积、肝平均 DAV、肝平均 DAV/脾平均 DAV 均增加了 AD 发生的风险,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。进一步多因素 Logistic 回归分析结果显示,PRAT 总面积每增加 1 cm²,患 AD 风险增加 6.1%;PRAT 总面积/经济 VAT 面积每增加 1,患 AD 风险增加 111.167 倍、PRAT 总面积/经济 SAT 面积每增加 1,患 AD 风险增加 43.855 倍、肝平均 DAV 每增加

1HU,患 AD 风险增加 12.1%、肝平均 DAV/脾平均 DAV 每增加 1,患 AD 风险增加 50.857 倍。见表 3。

2.3 VAT 影像学特征与 AD 严重程度之间的相关性分析 Spearman 秩相关分析显示,在全部受试者中,MMSE 评分与 PRAT 总面积,PRAT 总面积/经济 VAT 面积,PRAT 总面积/经济 SAT 面积,肝平均 DAV,肝平均 DAV/脾平均 DAV 间具有相关性 ($P < 0.05$)。见表 4。在 AD 组中,MMSE 评分与经济 VAT 面积,经济 SAT 面积间具有相关性 ($P < 0.05$),其余指标与 MMSE 评分间无相关性 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 2 单因素对 AD 发病风险的影响

变量	β	Wald χ^2	P	OR	95% CI
年龄	0.189	40.461	<0.001	1.208	1.140 ~ 1.281
女性	-0.145	0.217	0.641	0.865	0.471 ~ 1.591
受教育年限	-0.094	3.361	0.067	0.910	0.822 ~ 1.007
BMI	-0.124	4.759	0.029	0.883	0.790 ~ 0.987
吸烟史	-0.285	0.566	0.452	0.752	0.358 ~ 1.580
饮酒史	0.094	0.047	0.828	1.099	0.469 ~ 2.574
高血压病	1.011	9.656	0.002	2.747	1.452 ~ 5.197
糖尿病	0.385	1.141	0.285	1.469	0.725 ~ 2.947
高脂血症	-0.412	1.220	0.269	1.510	0.727 ~ 2.838
空腹血糖	-0.047	0.640	0.424	0.954	0.850 ~ 1.071
总胆固醇	-0.413	7.149	<0.001	0.662	0.489 ~ 0.896
甘油三酯	-0.524	3.742	0.053	0.592	0.348 ~ 1.007
高密度脂蛋白	-0.815	3.655	0.056	0.443	0.192 ~ 1.021
低密度脂蛋白	-0.169	0.858	0.354	0.845	0.591 ~ 1.207
Apo A1	-1.310	8.534	0.003	0.270	0.112 ~ 0.650
Apo B	0.100	0.043	0.836	1.105	0.430 ~ 2.841
经脐 SAT 面积	0.001	0.148	0.705	1.001	0.996 ~ 1.006
经脐 VAT 面积	0.002	0.401	0.527	1.002	0.995 ~ 1.009
经脐 VAT 面积/经脐 SAT 面积	0.307	0.408	0.525	1.360	0.530 ~ 3.488
PRAT 总面积	0.045	12.986	<0.001	1.046	1.021 ~ 1.073
PRAT 总面积/经脐 VAT 面积	4.704	12.746	<0.001	110.343	8.343 ~ 1459.443
PRAT 总面积/经脐 SAT 面积	4.778	10.347	0.001	118.809	6.466 ~ 2183.129
肝平均 DAV	0.080	11.251	0.001	1.084	1.034 ~ 1.136
胰平均 DAV	0.008	0.177	0.674	1.008	0.971 ~ 1.047
脾平均 DAV	0.034	0.541	0.464	1.035	0.980 ~ 1.093
肝平均 DAV/脾平均 DAV	0.255	4.619	0.031	9.534	1.228 ~ 74.033
胰平均 DAV/脾平均 DAV	0.001	0.001	0.978	1.025	0.172 ~ 6.099

表 3 多因素对 AD 发病风险的影响

变量	Wald χ^2	OR	95% CI	P
PRAT 总面积	9.881	1.061	1.023 ~ 1.101	0.002
PRAT 总面积/经脐 VAT 面积	8.320	112.167	4.540 ~ 2771.557	0.004
PRAT 总面积/经脐 SAT 面积	4.815	44.855	1.173 ~ 1715.477	0.041
肝平均 DAV (HU)	11.891	1.121	1.051 ~ 1.191	0.001
肝平均 DAV/脾平均 DAV	7.365	51.857	2.995 ~ 898.030	0.007

表 4 全部受试者中 VAT 影像学特征与 MMSE 评分之间的

相关性分析

变量	r	P
年龄	-0.589	< 0.001
受教育年限	0.260	0.001
BMI	0.234	0.002
总胆固醇	0.292	< 0.001
PRAT 总面积	-0.250	0.001
PRAT 总面积/经脐 VAT 面积	-0.289	< 0.001
PRAT 总面积/经脐 SAT 面积	-0.235	0.002
肝平均 DAV	-0.268	< 0.001
肝平均 DAV/脾平均 DAV	-0.217	0.005

表 5 AD 组中 VAT 影像学特征与 MMSE 评分之间的相关性分析

变量	r	P
受教育年限	0.236	0.031
BMI	0.291	0.008
经脐 VAT 面积	0.261	0.017
经脐 SAT 面积	0.275	0.012

2.4 VAT 影像学特征对 AD 的诊断价值 ROC 结

果显示, PRAT 总面积、PRAT 总面积/经脐 VAT 面积、PRAT 总面积/经脐 SAT 面积、肝平均 DAV、肝平均 DAV/脾平均 DAV 的 AUC 较随机概率 (AUC = 0.50) 明显增高 (图 2)。DeLong's 检验显示, 各个 AUC 之间差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。

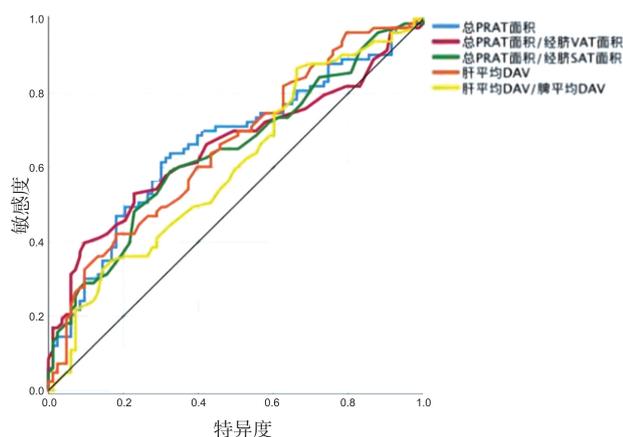


图2 VAT影像学指标对AD的诊断价值

3 讨论

本研究采用了断面结合回顾性研究的方法,初步探讨了VAT影像学特征与AD的关系。结果表明,与CN组相比,AD组的PRAT总面积和肝平均DAV明显升高;PRAT总面积和肝平均DAV均与AD的发生显著相关;PRAT总面积和肝平均DAV与全部受试者的MMSE评分分别呈负相关;PRAT总面积和肝平均DAV对AD具有较好的诊断效能。上述结果初步说明VAT,尤其是PRAT和肝脏脂肪与AD存在相关性,具有称为AD标志物的潜力。

临床上,越来越多关于内脏脂肪组织与AD之间关系的研究被报道。已发现多个基因突变位点(如APOM和APOA5)与迟发性AD和在外周脂质代谢的遗传风险共同相关^[10]。研究提示,中年腹部肥胖和老年腹部肥胖均是AD的危险因素(证据级别I)^[11]。内科学杂志报道了一项针对具有AD危险因素的无症状老年人前瞻性研究表明,VAT累积与大脑 $A\beta$ 负荷、语言学习和语言记忆下降有显著相关性^[13]。利用正电子发射断层扫描(PET)图像中VAT的 ^{18}F -FDG摄取量作为VAT代谢的标志,VAT代谢较高的受试者的脑 $A\beta$ 负荷显著高于VAT代谢较低的受试者,VAT的 ^{18}F -FDG摄取量与大脑 $A\beta$ 负荷显著相关,与年龄、性别和WMH无关^[14]。上述研究提示,VAT与AD的发生和进展密切相关。此外,大量神经影像学结果报告了AD相关的大脑结构与VAT之间的关系。老年人大腿肌肉/VAT比值与右颞极、颞下回体积呈正相关,但VAT体积与颞叶体积呈负相关^[15]。使用定量磁化转移和神经突起方向离散度和密度成像技术发现,VAT质量的增加与穹窿髓鞘损伤有关^[16]。在功能性MRI研究中发现,成人VAT体积

与记忆和大脑结构协方差网络之间存在显著负相关^[17]。上述研究提示,VAT与AD相关的大脑结构之间存在密切关联。

上述多项研究从临床和基础两个维度初步证实了VAT与AD之间的复杂联系,但仍存在诸多值得关注的问题。其一,已发表的各项研究中,针对VAT的测量多以腹部CT或MRI平扫的经脐横截位图像为基础,测量指标多采用此平面的VAT面积或体积,作为“金标准”,用以代表整个VAT;然而,由于VAT在体内不同部位聚集程度不同,并形成多个库(depot),因此,单一的经济平面测量的VAT面积或体积,无法体现不同部位VAT的聚集程度和差异性。其二,即使是采用同样的经济VAT指标,其与AD的相关性,结论上也并不一致。一些研究显示二者之间存在联系,一些研究则显示阴性结果^[18]。本研究显示,经脐VAT面积与AD的发生无关,但与MMSE严重程度有关,也提示经济VAT面积与AD的相关性并不稳定。上述多项证据均提示,较经济VAT面积或体积而言,不同部位的VAT库与AD间的联系可能更有意义。

除经济VAT面积或体积外,不同部位VAT的测量方法不尽相同,为此,我们参考前人方法,建立了基于腹部CT平扫图像的VAT测量体系,确保了本研究中VAT各影像学指标采集的准确性和合理性。PRAT是VAT若干库中的一个,位于肾脏和肾上腺周围、腹膜后间隙、肾包膜和Gerota筋膜之间^[19]。本研究显示,在BMI和经脐VAT面积相对减低的AD组,PRAT总面积却明显增高,且与MMSE评分呈负相关。上述结果提示,较常用的经济VAT面积等指标而言,PRAT总面积受到体重、营养状况、肥胖程度等的干扰较小,与AD的相关性更为稳定。此外,已经证实,与SAT和VAT相比,肝内脂肪与代谢性疾病和心血管病相关性更强^[20]。本研究显示,AD组肝脏脂肪水平明显增高,且与MMSE评分呈负相关,进一步佐证了上述观点。

本研究也存在如下局限性:①样本量较小,且入组时采用的AD诊断来源于1984年NINCDS-ADRDA标准。文献证实,相对于病理诊断标准而言,该标准对AD诊断的敏感性和特异性分别约为80%和70%^[22],因而对研究结果的判读存在一定的影响;②未检测当前主流的血源性神经退变生物标志物如NfL、GFAP等,无法对PRAT作为潜在(N)类生物标志物进行相关性分析和直接评价;③AD组平均年龄偏高,因此研究结果对初诊AD患者的解读,可能存在着偏倚。

综上,本研究初步证实不同解剖分布的 VAT 与 AD 的相关性,提示 VAT 影像学特征作为 AD 生物标志物的潜力,为未来进一步探索不同部位 VAT 对 AD 发生发展的影响提供了临床证据。

【参考文献】

- [1] Jia J, Wei C, Chen S, et al. The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2018, 14(4): 483-491.
- [2] Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies [J]. *Cell*, 2019, 179(2): 312-339.
- [3] Chau YY, Bandiera R, Serrels A, et al. Visceral and subcutaneous fat have different origins and evidence supports a mesothelial source [J]. *Nature Cell Biology*, 2014, 16(4): 367-375.
- [4] Wassink AM, van der Graaf Y, van Haften TW, et al. Waist circumference and metabolic risk factors have separate and additive effects on the risk of future Type 2 diabetes in patients with vascular diseases. A cohort study [J]. *Diabet Med*, 2011, 28(8): 932-940.
- [5] Huang X, Wang YJ, Xiang Y. Bidirectional communication between brain and visceral white adipose tissue: Its potential impact on Alzheimer's disease[J]. *Bio Medicine*, 2022, 84: 104263.
- [6] Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, et al. Abdominal Fat: Standardized Technique for Measurement at CT[J]. *Radiology*, Radiological Society of North America, 1999, 211(1): 282-286.
- [7] Chen S, Ma D, Su D, et al. The Optimal Axial Anatomical Site for a Single-Slice Area to Quantify the Total Volume of Visceral Adipose Tissue in Quantitative CT [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 13: 870552.
- [8] Guo Z, Blake GM, Li K, et al. Measurement with Quantitative CT Validated for Visceral Fat Fraction: A Prospective Study of [J]. *Radiology*, 2020, 294(1): 89-97.
- [9] Kim SY, Kim H, Cho JY, et al. Assessment of pancreatic fat by using unenhanced CT: pancreatic correlation and clinical implications[J]. *Radiology*, 2014, 271(1): 104-112.
- [10] Kunkle BW, Grenier-Boley B, Sims R, et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing[J]. *Nature genetics*, 2019, 51(3): 414-430.
- [11] Yu JT, Xu W, Tan CC, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2020, 91(11): 1201-1209.
- [12] Kim S, Yi HA, Won KS, et al. Association between Visceral Adipose Tissue Metabolism and Alzheimer's Disease Pathology[J]. *Metabolites*, 2022, 12(3): 258.
- [13] Clark LR, Kosciak RL, Allison SL, et al. Hypertension and obesity moderate the relationship between beta-amyloid and cognitive decline in midlife [J]. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 2019, 15(3): 418-428.
- [14] Kim S, Yi HA, Won KS, et al. Association between Visceral Adipose Tissue Metabolism and Alzheimer's Disease Pathology [J]. *Metabolites*, 2022, 12(3): 258.
- [15] Kim YJ, Kim SM, Jeong DH, et al. Associations between metabolic syndrome and type of dementia: analysis based on the National Health Insurance Service database of Gangwon province in South Korea[J]. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2021, 13: 4.
- [16] Metzler-Baddeley C, Mol JP, Leonaviciute E, et al. Sex-specific effects of central adiposity and inflammatory markers on limbic microstructure [J]. *Neuroimage*, 2019, 189: 793-803.
- [17] Zsido RG, Heinrich M, Slavich GM, et al. Association of Estradiol and Visceral Fat With Structural Brain Networks and Memory Performance in Adults [J]. *JAMA Network Open*, 2019, 2(10): e196126.
- [18] Kim J, Choi KH, Cho SG, et al. Association of muscle and visceral adipose tissues with the probability of Alzheimer's disease in healthy subjects[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9: 949.
- [19] Grigoraş A, Balan RA, Căruntu ID, et al. Perirenal Adipose Tissue—Current Knowledge and Future Opportunities [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10(6): 1291.
- [20] Cioffi CE, Narayan KMV, Liu K, et al. Hepatic fat is a stronger correlate of key clinical and molecular abnormalities than visceral and abdominal subcutaneous fat in youth [J]. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 2020, 8(1): e001126.
- [21] Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 2018, 14(4): 535-562.
- [22] Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2001, 56(9): 1143-1153.

(收稿日期:2024-01-28;修回日期:2024-04-10)

(本文编辑:林 贇)