

# 克 - 亚二氏综合征的磁共振诊断

赵军<sup>1</sup> 张泉<sup>1</sup> 谷鹏<sup>1</sup> 陈燕<sup>2</sup> 袁飞<sup>1</sup>

(武警后勤学院附属医院 ① 磁共振科, ② 感染控制科, 天津 300162)

**【摘要】** 目的 探讨克 - 亚二氏综合征 (Creutzfeldt-Jakob 病, CJD) 的磁共振成像 (MRI) 表现特征与临床特点。方法 采用回顾性研究方法, 搜集本院临床诊断 7 例 CJD 患者的临床和影像学资料。所有患者均接受 MRI、脑电图、脑脊液检查和基因检测, 分析 CJD 患者的 MRI 特征, 尤其是扩散加权成像 (DWI) 高信号分布特点。结果 7 例 CJD 患者中, 5 例为散发型, 2 例为遗传型; DWI 表现为大脑皮质和纹状体的高信号; 脑电图均可见周期性尖慢复合波或慢波, 其中 5 例可见三相波。7 例患者脑脊液检查均显示蛋白 14-3-3 阳性。结论 DWI 显示大脑皮质和纹状体高信号是 CJD 的特征性影像学表现, 结合脑电图和脑脊液检查, 有助于 CJD 的明确诊断。

**【关键词】** 克 - 亚二氏综合征; 磁共振成像; 扩散加权成像

克 - 亚二氏综合征 (Creutzfeldt-Jakob 病, CJD) 是由于朊蛋白沉积于脑内引起的一种亚急性、进展性神经系统变性疾病, 十分罕见, 全球每年发病率为 0.5 ~ 1.0/100 万人<sup>[1]</sup>。CJD 患者绝大多数在发病 1 年以内死亡, 其预后明显差于其他痴呆相关疾病<sup>[2]</sup>。早期诊断对于患者的治疗方式选择和预后评估有重要意义, 但要明确诊断 CJD 需行脑组织活检, 而脑电图和脑脊液检查也具有一定的局限性<sup>[3]</sup>。近年来, 国内外研究发现, 磁共振扩散加权成像 (DWI) 对于 CJD 的早期诊断和鉴别诊断具有很高的应用价值<sup>[3-6]</sup>。收集本院治疗的 7 例 CJD 患者的临床和影像学资料, 旨在分析磁共振成像 (MRI) 在 CJD 诊断中的应用价值。

## 1 对象与方法

**1.1 一般资料:** 采用回顾性研究方法, 搜集 2014 年 1 月至 2015 年 4 月在本院神经内科诊治的 CJD 患者 7 例, 诊断根据欧洲标准<sup>[7]</sup>, 其中男性 4 例, 女性 3 例; 年龄 51 ~ 77 岁, 平均 59.4 岁。7 例患者中, 主诉记忆力减退 5 例、反应迟钝 2 例、意识模糊 2 例、视物模糊 3 例、行走不稳 3 例、四肢抖动 2 例; 病程 2 周 ~ 5 个月。所有患者均无脑炎、急性脑梗死、蛛网膜下腔出血、恶性肿瘤等病史。

**1.2 伦理学:** 本研究符合医学伦理学标准, 并经医院伦理委员会批准, 取得受试者知情同意。

**1.3 临床相关检查:** 7 例患者均在本院行动态脑电图 (EEG) 监测; 取外周静脉血, 行腰椎穿刺留取脑脊液, 24 h 内将血标本及脑脊液送往中国疾病预防控制中心 (CDC) 病毒病预防控制所朊病毒病室, 检测脑脊液中 14-3-3 蛋白 [采用蛋白质免疫印迹试验 (Western Blot)] 和朊蛋白基因 (PRNP)。

**1.4 MRI 扫描方法:** 7 例患者均于入院就诊时行头颅 MRI 检查, 其中 1 例患者于入院 20 d、2.5 个月时分别复查 MRI。采用 Philips Achieva Intera 3.0T 磁共振成像仪, 头部 SENSE 线圈扫描, 常规扫描包括轴位 T1WI、T2WI、冠状位液体衰减反

转恢复 (FLAIR)、矢状位 T1WI。其中 T1WI: TR=151.4 ms, TE=2.3 ms; T2WI: TR=3 000 ms, TE=75 ms; FLAIR: TR=11 000 mm, TE=125 mm, TI=2 800。扫描层数=18, 层厚=6 mm, 层间隔=0.6 mm, 视野 (FOV)=240 mm×242 mm。DWI: 应用单次激发 EPI 序列, 横轴位扫描, TR=2 096.7 ms, TE=75 ms, FOV=280 mm×283 mm, 层厚=6 mm, 层间隔=0.6 mm, b 值分别为 0、1 000 s/mm<sup>2</sup>, 时间 40 s。

## 2 结果

**2.1 临床检查结果:** 7 例患者中 6 例 EEG 可见大量尖慢复合波及三相波, 1 例可见弥漫慢波。7 例患者的脑脊液 14-3-3 蛋白均为阳性。7 例患者 PRNP 基因检测 129 位氨基酸多态性为 M/M 型, 219 位氨基酸多态性为 E/E 型; 其中 5 例患者未发现与遗传型 CJD 相关的基因突变, 为散发型 CJD; 另 2 例患者发现 E200K 相关的突变, 为遗传型 CJD。

**2.2 常规 MRI 表现:** 7 例 CJD 患者入院后 MRI 图像显示, 3 例于 T1WI、T2WI 可见脑萎缩, 其中 1 例于 T1WI 可见右侧纹状体斑片状稍高信号影、左侧纹状体斑片状稍低信号影; 1 例于 T2WI 可见双侧纹状体斑片状稍高信号影。液体衰减反转恢复序列 (FLAIR 序列) 上, 6 例患者可见斑片状稍高信号影, 分别位于右侧额顶叶、右侧额顶枕叶、双侧纹状体、右侧纹状体、左侧尾状核、双侧纹状体 (图 1)。

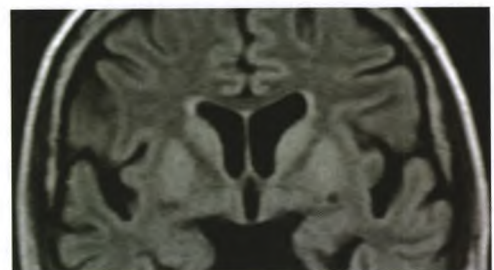


图 1 冠状位 FLAIR 示 CJD 患者双侧纹状体稍高信号影

1 例 CJD 患者的入院 20 d MRI 图像显示, 双侧纹状体、丘脑背侧于 T1WI 可见斑片状稍高信号影, 双侧纹状体于

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.02.024

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81401401); 天津市重点实验室开放基金项目 (TJC1403)

通讯作者: 袁飞, Email: yuanfei99@126.com

T2WI 可见稍高信号影。入院 2.5 个月 MRI 图像上, T1WI、T2WI 可见显著脑萎缩(图 2)。

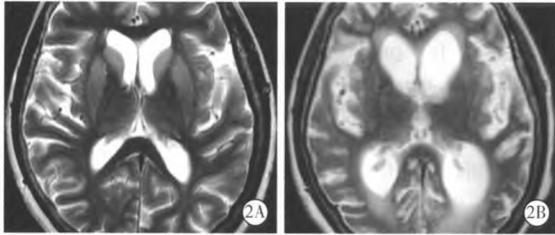


图 2 CJD 患者入院时 T2WI 图像(2A)和 2.5 个月复查 T2WI 图像,患者呈现快速进展性脑萎缩(2B)

**2.3 DWI 表现:** 7 例 CJD 患者于 DWI 均可见双侧大脑皮质和纹状体高信号影,其中累及额叶 5 例、颞叶 5 例、顶叶 3 例、枕叶 4 例、尾状核 7 例、壳核 4 例(图 3)。所有病例中, DWI 图像显示的高信号范围均明显大于 FLAIR 图像所示稍高信号影,特别是位于大脑皮质的病变。

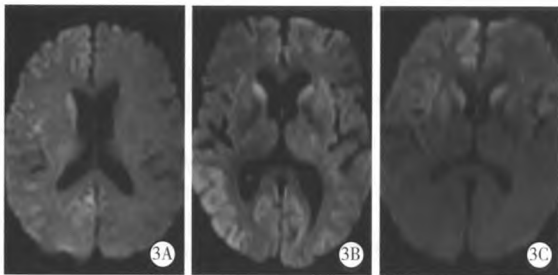


图 3 横轴位 DWI 示 CJD 患者的大脑皮质和纹状体高信号影

1 例 CJD 患者的入院 20 d DWI 图像显示, 双侧尾状核、壳核 DWI 高信号较入院时明显减轻(图 4)。入院 2.5 个月 DWI 图像显示, 双侧尾状核及壳核高信号消失。

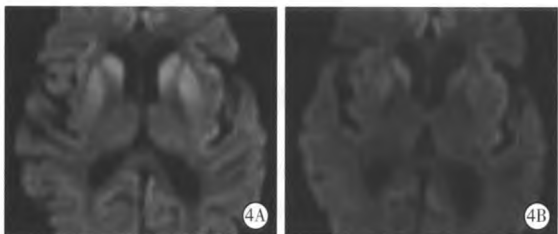


图 4 横轴位 DWI 示 1 例 CJD 患者入院 20 d 复查 DWI 双侧纹状体高信号影(图 4B)较入院时(图 4A)明显减轻

### 3 讨论

CJD 由变异的朊毒体引起, 是一种可传播的、慢性进展性、致死性疾病, 病死率高达 100%, 目前尚无特效的治疗方法。根据其临床表现、感染源、家族遗传史及 PRNP 基因型, 分为散发型、医源型、家族遗传型及新变异型 4 种<sup>[1]</sup>。我国以散发型为主, 占 96%, 发病高峰为 50~60 岁, 男女发病率差别不大, 男性略高于女性。CJD 患者从开始发病到死亡平均 6~7 个月, 其中亚急性起病者约占 2/3<sup>[8]</sup>。本研究 6 例

患者平均年龄 59.4 岁, 男女比例 1.3:1, 平均病程 1.5 个月。

人类朊蛋白是由位于第 20 号染色体短臂上的 PRNP 基因编码的膜结合蛋白, 如果 PRNP 基因发生突变则可导致遗传型朊蛋白病的发生。叶静等<sup>[9]</sup>报道了一个常染色体显性遗传的朊蛋白病家系, 发现该家族成员存在 PRNP 基因 G114V 突变。Appel 等<sup>[10]</sup>报道了 57 例 PRNP 基因 E200K 突变的家族遗传型 CJD 患者。本研究中, 2 例患者存在 PRNP 基因 E200K 突变, 提示其为遗传型 CJD。

既往 CJD 的诊断主要依赖于临床表现、EEG 监测和脑脊液检查。CJD 患者的主要症状是快速进展性痴呆, 其他表现包括肌阵挛、小脑症状、精神症状、锥体系/锥体外系症状、视觉障碍等<sup>[1]</sup>。本研究中, 5 例患者首发症状为记忆力减退、反应迟钝, 另 2 例患者表现为视物模糊、头晕、嗜睡; 7 例患者中, 2 例患者出现了肌阵挛症状, 3 例患者出现了小脑症状。EEG 监测和脑脊液检查是临床上常用的神经系统疾病检查方法<sup>[11-14]</sup>, 不仅有助于判断全身性疾病引起的神经系统损害, 还可用于神经系统疾病的鉴别诊断。EEG 监测发现典型的周期性 EEG 改变是 CJD 诊断的重要依据, 特别是阵发性发放的 1.5~4.0 Hz 的三相波<sup>[1]</sup>。本研究中, 7 例患者均可见周期性 EEG 改变, 其中 6 例可见大量尖慢复合波及三相波, 1 例可见弥漫慢波。脑脊液中检测出 14-3-3 蛋白是诊断 CJD 的重要实验室指标, 14-3-3 蛋白是神经系统含量最为丰富的酸性蛋白家族, 通过与多种靶蛋白结合, 在神经信息传导、神经发育和神经保护中发挥着至关重要的作用, 目前 CJD 患者脑脊液中的 14-3-3 蛋白的检测已经被证明是可靠、稳定的生物标志物<sup>[15]</sup>。本研究中, 7 例患者的脑脊液 14-3-3 蛋白检测均为阳性。但是, CJD 的临床表现与其他快速进行性痴呆(RPD)较为相似, EEG 和脑脊液检查在早期诊断方面仍存在一定的局限性, 并非 CJD 的特有表现<sup>[2]</sup>。因此, 寻找一种实用性好、敏感性和特异性高的检查方法是 CJD 早期诊断的必然要求。

磁共振 DWI 序列是一种特殊的 MRI 技术, 既往主要应用于急性脑梗死的诊断和鉴别诊断<sup>[16]</sup>。近些年来, DWI 序列已经被用于 CJD 患者的早期诊断中。2004 年 Shiga 等<sup>[5]</sup>研究发现 DWI 是最敏感的 CJD 早期诊断检查方法, DWI、EEG 和脑脊液 14-3-3 蛋白对于 CJD 早期诊断的检出率分别为 92.3%、50.0% 和 84.0%。2009 年 Zerr 等<sup>[4]</sup>在 *Brain* 杂志撰文, 建议把 CJD 患者的这种特征性 DWI 表现纳入 CJD 的临床诊断标准中。在 DWI 序列图像上, CJD 患者表现为大脑皮质和皮质下区的异常高信号影, 病灶只累及灰质结构。在大脑皮质中, 顶叶皮质、枕叶皮质和颞叶皮质是诊断准确性最高的 3 个脑区; 而在皮质下区之中, 尾状核和壳核同时受累对于 CJD 的诊断准确性最高。在以上大脑皮质和皮质下区中, 累及超过两个大脑皮质区域或者同时累及尾状核和壳核的 DWI 高信号对于 CJD 早期诊断具有很高的特异性<sup>[4]</sup>。本研究 7 例患者中, 4 例累及 3 个大脑皮质中的 2 个以上, 3 例同时累及尾状核和壳核, 均满足 Zerr 等<sup>[4]</sup>提出的 CJD 影像学诊断指标。

DWI 序列不仅在 CJD 早期诊断方面具有较高的敏感性,



其在 CJD 鉴别诊断中也有很高的应用价值<sup>[17]</sup>。Vitali 等<sup>[6]</sup>研究发现, DWI 和表观扩散系数(ADC)有助于鉴别 CJD 与其他非朊蛋白变异引起的 RPD,其敏感性和特异性分别达到 96% 和 93%。不过,不同类型 CJD 的 DWI 表现没有明显的差异。在本研究中,2 例遗传型 CJD 患者的 DWI 图像表现为双侧大脑皮质和纹状体高信号,与其他散发型 CJD 的表现类似。

常规 MRI 检查对于 CJD 的诊断价值很有限,通常只能发现脑萎缩、脑白质稀疏等非特异性信号改变。虽然磁共振成像 FLAIR 序列能够显示部分 CJD 患者的大脑皮质和纹状体的信号升高,但是其病变显示范围和敏感度均远低于 DWI 序列<sup>[4]</sup>。本研究中,FLAIR 序列显示 6 例患者的大脑皮质或纹状体出现信号轻度升高,但是异常信号的显示强度和范围均明显低于 DWI 图像。另外,本研究还发现 1 例随访病例显示快速的、进行性脑萎缩,而 DWI 图像高信号则逐渐消失,表明了 DWI 高信号是 CJD 早期诊断的影像标志物,而晚期 CJD 患者可能缺乏这种特征性改变。

大脑皮质和纹状体 DWI 高信号是 CJD 患者的特征性影像学表现,结合脑电图监测和脑脊液 14-3-3 蛋白检测,有助于对 CJD 患者的早期诊断。

参考文献

[1] Kim MO, Geschwind MD. Clinical update of Jakob-Creutzfeldt disease [J]. *Curr Opin Neurol*, 2015, 28: 302-310.  
 [2] 林世和. 重视迅速进展性痴呆的鉴别诊断[J]. *中华神经科杂志*, 2009, 42(11): 727-728.  
 [3] 徐全刚, 吴卫平, 黄德晖, 等. MR 扩散加权成像对 Creutzfeldt-Jakob 病的诊断意义[J]. *中华放射学杂志*, 2005, 39(6): 624-626.  
 [4] Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease [J]. *Brain*, 2009, 132: 2659-2668.  
 [5] Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusion-weighted MRI

abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease [J]. *Neurology*, 2004, 63(3): 443-449.  
 [6] Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, et al. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias [J]. *Neurology*, 2011, 76(20): 1711-1719.  
 [7] Brandel JP, Delasnerie-Laupretre N, Laplanche JL, et al. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: effect of clinical criteria on incidence estimates [J]. *Neurology*, 2000, 54(5): 1095-1099.  
 [8] 聂青和, 汪萌, 李梦东. 中国克-雅病流行病学及临床特征文献分析[J]. *中华传染病杂志*, 2014, 32(3): 190-192.  
 [9] 叶静, 刘峥, 朴月善, 等. 遗传性朊蛋白病一家系的临床、病理和基因突变分析[J]. *中华神经科杂志*, 2007, 40(11): 732-735.  
 [10] Appel S, Chapman J, Cohen OS, et al. Seizures in E200K familial and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease [J]. *Acta Neurol Scand*, 2015, 131(3): 152-157.  
 [11] 李娜, 李志峰, 项辉, 等. 迷走神经刺激对脓毒症相关性脑病大鼠的保护作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27(6): 509-513.  
 [12] 周立新, 李铁男, 麦志广, 等. 危重型手足口病合并急性肺水肿患儿的临床特点[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27(7): 563-567.  
 [13] 王冠, 曹德晨, 孙宏声, 等. 温阳益气法对重型颅脑损伤患者亚低温治疗期的辅助作用[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22(5): 449-452.  
 [14] 徐慧珍, 喻红霞, 金皎菁, 等. 25 例脑梗死后早发性癫痫的临床特征与动态脑电图分析[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2013, 20(6): 377-378.  
 [15] 吴丽娜, 袁正伟. 14-3-3 蛋白在神经系统疾病中的研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2014, 13(1): 100-103.  
 [16] 叶天申, 朱蓓蕾, 韩钊, 等. 醒脑开窍针刺加头针早期介入治疗脑梗死的磁共振弥散加权成像对照研究[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15(2): 95-97.  
 [17] Macfarlane RC, Wroe SJ, Collinge J, et al. Neuroimaging findings in human prion disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(7): 664-670.

(收稿日期: 2015-12-31)  
(本文编辑: 邸美仙 李银平)

· 消息 ·

《中华危重病急救医学》杂志再次荣获“RCCSE 中国权威学术期刊(A+)”

《中国中西医结合急救杂志》再次荣获“RCCSE 中国核心学术期刊(A)”

《中国学术期刊评价研究报告》由武汉大学中国科学评价研究中心发布。武汉大学中国科学评价研究中心是中国高等院校中第一个综合性的科学评价中心,是集科研、人才培养和评价咨询服务于一体的多功能中介性实体机构。中心由武汉大学信息管理学院、教育科学学院、图书馆、计算机中心、图书情报研究所、数学与统计学院等单位有关学科的研究人员组建而成,是一个文理交叉的跨学科重点研究基地。

《中国核心期刊评价研究报告》采用定量评价与定性分析相结合的方法,按照科学、合理的多指标评价体系,对 6 448 种中国学术期刊进行了分析评价,得出 65 个学科的学术期刊排行榜。

《中国学术期刊排行榜》是对我国所有学术期刊质量、水平和学术影响力的全面、系统的评价,对选刊投稿、期刊订购、学术评价、科研管理、人事管理等都有着非常重要的应用价值和实际指导作用。

第三届中国学术期刊评价既按照各期刊的指标综合得分排名,又按照排序将期刊分为 A+、A、A-、B+、B、C 6 个等级,以增加评价结果表示的合理性和充分性。本次共有 6 448 种中文学术期刊参与评价,经过综合评价后得到期刊相应的等级,在分学科评价中共计 1 939 种学术期刊进入核心期刊区,其中权威期刊(A+)327 种,核心期刊(A)964 种,扩展核心期刊(A-)648 种,准核心期刊(B+)1 298 种,一般期刊(B)1 922 种,较差期刊(C)1 289 种。

《中华危重病急救医学》(原刊名《中国危重病急救医学》)和《中国中西医结合急救杂志》在第三届“中国学术期刊评价”中被再次分别评为“RCCSE 中国权威学术期刊”和“RCCSE 中国核心学术期刊”,这是两种期刊第三次蝉联该等级的荣誉。