

论 著

应用DTI技术分析脑微出血与认知功能损害的相关性*

韦莎莎¹ 张 双^{2,*} 李小宝³
余 晖³ 黄明明³ 范光明¹1.贵州中医药大学第二附属医院放射科
(贵州 贵阳 550003)

2.湖北文理学院附属医院, 襄阳市中心医院放射影像科 (湖北 襄阳 441021)

3.贵州医科大学附属医院放射科
(贵州 贵阳 550004)

【摘要】目的 应用DTI成像参数分析并探讨脑微出血(CMBs)患者脑微结构改变与认知功能损害的关系。方法 收集72例脑小血管病患者,使用蒙特利尔认知评定量表(MoCA)进行认知功能评估,并全部经SWI、DTI检测后进行分组,其中微出血并有轻度认知功能损害28例为(VCI组),微出血无认知功能损害22例为(NVCI组),无微出血也无认知功能损害22例为(CSVD组)。联合VBA和TBSS两种方法分析3组患者脑微结构的改变,并将DTI参数FA、MD与MoCA评分进行Pearson相关性分析。结果 与CSVD组相比,VCI组与NVCI组FA值降低、MD值升高区域有统计学意义,这些区域主要集中在脑叶、深部白质微结构及纤维束,其中VCI组范围更广;Pearson相关性显示,DTI参数与MoCA整体评分有较高相关性。结论 FA值降低和MD值的升高对CMBs者认知功能损害相关的脑微结构改变敏感,CMBs造成脑区微结构、网络纤维束损害与认知障碍相关。早期应用DTI技术对CMBs患者认知功能预测及治疗有一定指导作用。

【关键词】脑微出血;认知功能损害;扩散张量成像

【中图分类号】R743.34

【文献标识码】A

【基金项目】襄阳市市级医疗卫生指导性科技计划项目(2020ZD04)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.12.002

DTI Technique Used to Analyze the Correlation between Cerebral Microbleeds and Cognitive Dysfunction*

WEI Sha-sha¹, ZHANG Shuang^{2,*}, LI Xiao-bao³, YU Hui³, HUANG Ming-ming³, FAN Guang-ming¹.

1.Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550003, Guizhou Province, China

2.Department of Radiology, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science(Xiangyang Central Hospital), Xiangyang 441021, Hubei Province, China

3.Department of Radiology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

ABSTRACT

Objective DTI imaging parameters were used to analyze and discuss the relationship between the changes of brain microstructure and cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds.

Methods A total of 72 patients with cerebral small vessel disease (CSVD) were collected for cognitive function assessment using MoCA. All patients were grouped after SWI and DTI imaging test. Among them, 28 patients were cerebral microbleeds with mild cognitive dysfunction (VCI group), 22 patients were cerebral microbleeds without cognitive impairment (NVCI group), and 22 patients were without microbleeds and cognitive impairment (CSVD group). The changes of brain microstructure in 3 groups were analyzed by VBA and TBSS methods. DTI parameter, FA, MD value and MoCA score were analyzed by Pearson. **Results** Compared with the CSVD group, the areas where FA values decreased and MD values increased in the VCI group and the NVCI group were statistically significant, which were mainly concentrated in the brain lobes, deep white matter microstructures and fibrous tracts, among which the VCI group had a wider range. **Conclusions** The increase of FA value and decrease of MD value are sensitive to the changes of brain structure related to cognitive dysfunction caused by CMBs. CMBs can cause brain microstructure and network fiber bundle damage related to cognitive dysfunction. Early application of DTI technology has a certain guiding effect on the prediction and development of cognitive function in patients with CMBs.

Keywords: Cerebral Microbleeds; Cognitive Dysfunction; Diffusion Tensor Imaging

脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)是脑小血管病的重要影像学标志之一,随着人口老龄化的增长,CMBs检出率不断上升,尤其在高血压和微小血管病患者中更为显著^[1]。虽然CMBs在影像体积微小,且神经系统症状、体征不明显,但与脑卒中、溶栓后出血、认知障碍密切相关,若不加以重视及治疗,可对以后生活质量及疾病进一步发展造成严重威胁^[2],因此CMBs的早期检测对临床早期诊断和治疗尤其重要。磁敏感加权成像(SWI)具有三维空间成像、分辨率高、薄层重建等优点,对CMBs的检测有较高的敏感性和特异性,临床上应用于早期筛查效果较好^[3]。

目前应用SWI检测CMBs与认知功能障碍之间的相关性已成为研究的热点,但CMBs脑白质微结构的损害与认知损害之间的相关性不是很清楚。近几年来临床上有应用弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术对脑微结构进行研究,具有无创、敏感度高等优点。Cao等应用DTI基于感兴趣区(region interest, ROI)划分方法研究CMBs及脑室旁白质微结构损害与认知功能障碍的关系^[4]。然而ROI方法存在主观性大、重复性差、无法分析全脑结构等问题。

DTI技术还可以应用基于体素的全脑分析(voxel-based analysis, VBA)及基于纤维束追踪的空间统计分析(tract-based spatial statistics, TBSS)方法。VBA方法则避免了测量的主观性、可重复性的特点,可从整体水平上评估全脑结构,但其图像空间配准准确率不高,显示较小结构扩散时不敏感。TBSS较VBA分析更有优势,可通过配准,得到代表全脑白质纤维束的平均纤维骨架图,再投射到平均FA骨架图上,进行解剖定位,缺点是不能显示灰质微观结构的改变。因此基于以上三种方法优缺点,本研究联合VBA和TBSS两种方法观察CMBs者认知功能损害脑白质微结构及纤维束变化,为疾病的早期预防和治疗提供一定的参考价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本文属前瞻性研究,且经过本院伦理委员会批准。采集2015年6月至2017年12月在贵州医科大学附属医院就诊CMBs患者共72例,年龄50-80岁,所有受试者均知情并签署知情同意书。采集患者年龄、性别、文化程度及血管危险因素(高血压、糖尿病、高血脂、高同型半胱氨酸血症),经简易精神检查量表(mini-mental status examination, MMSE)及蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)评分测试,同时完成SWI及DTI序列检查。CMBs并有认知功能损害28例为(VCI组),CMBs无认知功能障碍22例为(NVCI组),无CMBs也无认知功能损害22例为(CSVD组)。

【第一作者】韦莎莎,女,主治医师,主要研究方向:中枢神经系统。E-mail: 314914323@qq.com

【通讯作者】张 双,女,主治医师,主要研究方向:中枢神经系统。E-mail: 1125123986@qq.com

纳入标准: CMBs诊断标准^[5]: 常规T₁WI及T₂WI上无高信号表现, SWI序列上为低信号的圆形或类圆形腔隙。直径2~5mm, 最大可达15mm; 相位图上排除钙化灶、铁沉积、血管瘤、血管流空信号; 除急性血管病及外伤所致。以上由2名5年以上年资的影像医师在双盲状态下做出诊断、评分, 意见不一致时协商决定。

神经心理测试^[6]: 采用简易精神状态检查量表(MMSE)对认知功能进行初筛测验, 再用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)对各组患者认知的8个领域进行测试。认知功能障碍诊断标准^[7]: ①有认知减退主诉; ②MMSE总分30分(根据文化程度评分): 文盲<17分, 小学水平<20分, 中学及以上水平<24分; ③MoCA测定的领域有: 视空间执行能力、命名、注意力、语言、抽象能力、延迟记忆力、计算力、定向力, 总分<26分可诊断为认知功能障碍。

1.2 数据采集 所有受试者均采用PHILIPS Achieva 3.0T X-Series超导型MRI成像仪, 头部SENSE8通道相控线圈头先进仰卧位, 采集全脑图像。常规的MRI序列扫描参数: 横断位T₁WI, 重复时间(TR)2000ms, 回波时间(TE)20ms; FLAIR序列横断位, TR 8502ms, TE 121ms, TI 2000ms; 横断位和矢状位T₂WI, TR 4200ms, TE 101ms, 范围覆盖从颅顶到枕骨大孔的区域: 扫描层厚6mm, 层间距1mm, FOV 240×240mm, 矩阵128×128; SWI序列: FOV 220×220mm, 翻转角度30°, TR 50ms, TE 25ms, 矩阵224×384, 激励次数1次; DTI采用单次激发平面回波成像(SS-EPI)序列: TR 5090ms, TE 70ms, 层厚3mm, 层间距1mm, FOV 220×220mm, 矩阵160×160, 激励次数1次, 扫描层数: 45层, 扩散敏感梯度方向: 32个。

1.3 数据处理与分析 DTI图像后处理: 在Linux OS(Ubuntu)环境下, 通过FSL(5.0)及PANDA 1.10软件进行DTI参数数据的处理, 具体过程: 数据格式转换、涡流及头动校正、剔除头皮及颅骨、DTI相关参数(FA值、MD值)的计算。

1.4 统计分析 采用SPSS 19.0软件统计学分析, 三组间DTI参数比较采用方差分析, 两组间比较采用双样本t检验分析方法($P<0.05$ 有统计学意义)。相关性分析采用双变量Pearson分析方法($P<0.05$ 有统计学意义)。

2 结果

2.1 3组数据VBA分析比较结果 各向异性指数(fractional anisotropy, FA)(见图1)。图1, 三组VBA比较FA值下降的区域: 黄色显示差异有统计学意义的区域($P=0.01$): 图1A: VCI组与NVCI组; 图1B: VCI组与CSVD组; 图1C: NVCI组与CSVD组; 图1D: VCI组、NVCI组及CSVD组[像素簇(Cluster Size)=50, $P=0.01$, 未校正]。

平均扩散率(mean diffusivity, MD)(见图2): 图2三组VBA比较MD值增高的脑区: 黄色显示差异有统计学意义的区域($P=0.005$): 图2A: VCI组与NVCI组; 图2B: VCI组与CSVD组; 图2C: NVCI组与CSVD组; 图2D: VCI组、NVCI组及CSVD组[像素簇(Cluster Size)=50], $P=0.005$, 未校正]。

图3经FDR校正, CSVD组、NVCI组及CSVD组三组MD值比较: 黄色区域MD值增高有统计学意义($P=0.05$)。

2.2 3组数据TBSS比较的结果 VCI和NVCI组FA值和MD值差异无统计学意义; 与CSVD组比较, VCI组、NVCI组显示大脑深部纤维束及联络纤维多个区域FA值降低、MD值升高, VCI组范围更广泛。

2.3 VCI和NVCI组DTI参数与认知功能的相关性分析 FA值与认知功能的相关脑区: 扣带回($r=0.363, P=0.010$)、内囊后肢($r=0.385, P=0.006$)、穹窿($r=0.300, P=0.034$)、胼胝体膝部($r=0.298, P=0.035$)、双侧小脑下脚($r=0.343, P=0.015$)、双侧上纵束(右侧 $r=0.315, P=0.026$; 左侧 $r=0.334, P=0.018$)与执行功能正相关; 穹窿($r=0.316, P=0.025$)、扣带回($r=0.336, P=0.017$)与注意力正相关; 双侧钩束(右侧 $r=0.295, P=0.037$; 左侧 $r=0.288, P=0.043$)与语言正相关; 穹窿($r=0.284, P=0.045$)与命名正相关; 右侧内外侧丘系($r=0.333, P=0.018$)与计算正相关。

MD值与认知功能的相关的脑区: 扣带回($r=-0.444, P=0.001$)、下额枕束($r=-0.333, P=0.018$)、双侧内囊丘系(右侧 $r=-0.330, P=0.019$; 左侧 $r=-0.314, P=0.027$)、胼胝体($r=-$

$0.297, P=0.036$)、双侧内囊后肢(右侧 $r=-0.364, P=0.009$; 左侧 $r=-0.302, P=0.033$)与执行功能负相关; 扣带回($r=-0.282, P=0.047$)与延迟记忆力负相关; 扣带回($r=-0.406, P=0.003$)与注意力负相关; 上额枕束($r=-0.306, P=0.031$)、内囊丘系($r=-0.278, P=0.036$)与注意力负相关; 双侧内囊丘系(右侧 $r=-0.491, P=0.000$; 左侧 $r=-0.322, P=0.022$)与语言负相关; 外囊($r=-0.314, P=0.027$)、扣带回($r=-0.288, P=0.008$)、内囊后肢($r=-0.300, P=0.034$)、双侧放射冠(右侧 $r=-0.313, P=0.027$; 左侧 $r=-0.348, P=0.027$)与命名负相关; 双侧内囊丘系(右侧 $r=-0.349, P=0.013$; 左侧 $r=-0.313, P=0.027$)与计算力负相关; 内囊后肢($r=-0.329, P=0.026$)与抽象力负相关。

3 讨论

CMBs是脑小血管病的一种, 因颅内微小血管发生病变而致含铁血黄素沉积于脑血管周围, 其病理机制大部分认为与高血压性微血管病、脑淀粉样血管变性有关, 主要分布在脑叶、深部和幕下等区域^[7]。目前研究认为CMBs对认知功能障碍影响是脑血管病的独立危险因素, 是造成认知功能损害重要因素之一。CMBs在认知功能衰退中起着重要作用^[8]。

因此早期识别CMBs者认知功能损害白质微结构变化的是预防和治疗所必需。DTI可以检测早期疾病阶段脑白质微结构中断引起的异常信号, 利用FA值、MD值来对脑部水分子扩散张量情况进行定量分析, 当神经轴突受损后, FA值降低、MD值升高能够反映脑白质完整性^[9]。近年来有研究, 利用DTI技术测定FA值反映出CMBs患者周围组织受损情况^[10]。也有研究者利用DTI技术检测脑白质相关参数得出CMBs与患者认知功能障碍密切相关性的结论^[11]。本研究应用DTI参数联合VBA和TBSS两种方法分析CMBs与认知功能相关的脑白质微结构和纤维束损害更直观、精确。

研究中3组数据经VBA分析比较后发现, 与正常认知的CSVD者相比, VCI组与NVCI组脑叶及深部多个区域FA值降低、MD值升高, 其中VCI组的深部区域改变范围更广。有人认为CMBs主要与脑白质髓鞘丢失有关^[12]; 这说明检测白质髓鞘完整性破坏, 可发现CMBs引起周围脑组织变化区域, 这些区域的脑结构的损害是引起认知功能障碍的原因, 对于单个微出血也如此, FA值和MD值的变化可说明这一点。CMBs引起认知功能损害脑区域与Chung等人的结论相一致, 他进行大样本量纵向队列研究, 发现脑叶和深部CMBs的对认知损害有诊断价值^[13]。Wang Y等人使用TBSS分析比较了无CMBs与深部/混合型CMBs患者的白质纤维束完整性, 得出深部/混和的CMBs与认知功能障碍之间存在一定的关联^[14]。因此本研究多个研究结果相同, CMBs脑深部白质微结构变化与认知相关^[15]。

利用TBSS分析脑白质纤维束纤维骨架图直观对比, 显示VCI和NVCI组FA值和MD值差异无统计学意义, 分析原因可能为病例数较少, 投射纤维解剖精确, 较小结构扩散时不敏感引起。与认知功能正常的CSVD组比较中, VCI组、NVCI组显示大脑深部纤维束及联络纤维多个区域FA值降低、MD值升高, VCI组范围更广泛。因此我们推测CMBs引起认知功能损害可能与大脑周围脑组织及纤维区域连通性的损伤有关。Akoudad等认为大脑结构网络连接中断与认知障碍之间有一定关联^[16-17]; Tuladhar等人研究后发现中枢脑区域皮质连接的中断可能是患者认知障碍发展的有效原因^[18]。以上这些研究都突出一点: 脑白质纤维区域完整性下降是认知功能障碍的重要促成因素。

最后采用相关性分析结果显示多个白质深部区域及联络纤维FA值、MD值与MoCA整体评分有较高相关性, 由此可以推测CMBs通过影响相关区域联络的连接造成各相关不同领域的认知功能障碍。CMBs可通过造成广泛的大脑联络纤维的破坏相关认知各通路引起对不同领域认知功能产生影响^[19]。CMBs影响认知功能的机制是可以推测的, 它可能对周围脑组织造成直接的结构损伤, 导致功能重要的皮质和皮质下网络结构断开^[20]。有研究结果表明, 脑白质及重要认知纤维网络连接中断可能在认知障碍中发挥重要作用^[21]。经过FDR校正, 3组MD值增高的脑区差异有意义, FA值降低的脑区无意义, 提示DTI早期检测CMBs者大脑微结构变化MD值是敏感的指标。

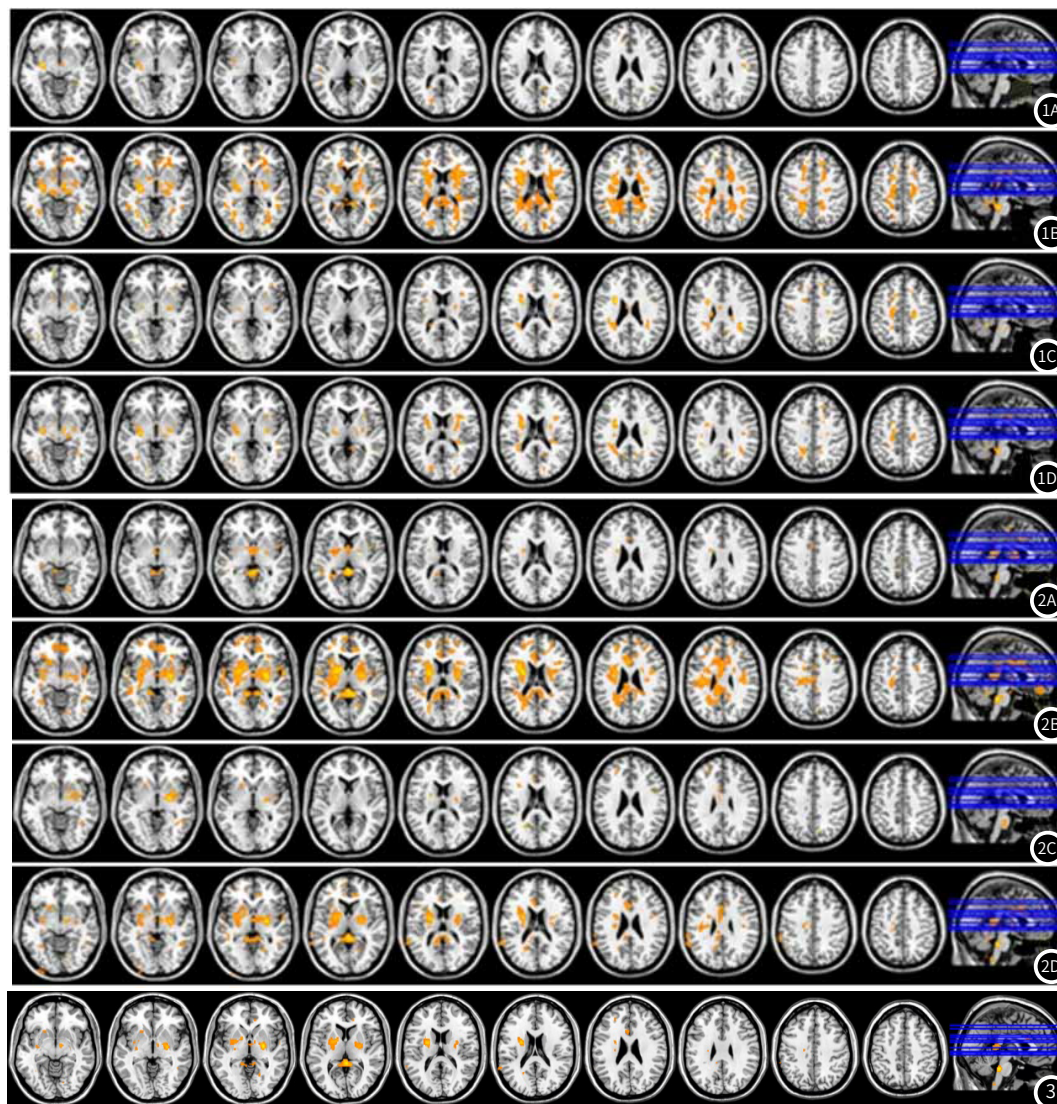


图1 VCI组、NVCI组与CSVD组FA值的比较。图2 VCI组、NVCI组与CSVD组MD值的比较。图3 FDR校正后VCI组、NVCI组与CSVD组的MD值比较。

研究中我们发现CMBs的存在主要导致深部白质的微观结构广泛损伤，而不是与单个或多个CMBs聚集在一个特定的大脑区域。CMBs可能通过破坏参与认知功能的白质区域和纤维束，导致相应区域神经网络受广泛损害。这一假设得到了本研究的支持。

综上所述，应用DTI参数通过FA值降低和MD值升高对脑微结构损伤的情况定量分析，对CMBs认知功能障碍预测和评估有一定指导作用，为血管性认知功能障碍提供新的研究方向。临床上可行高危人群早期SWI检测，对CMBs的早发现、早干预，延缓认知功能障碍的疾病的进展、提高患者生活质量有一定作用。

本研究有一定局限性，研究样本量较少、没有完全剔除脑萎缩相关的认知功能障碍。未来可通过多模态影像加入脑体积等影响因素综合分析，早期评估CMBs患者的认知功能下降，为临床上诊断和治疗提供有效参考依据。

参考文献

- [1] 陈叶剑, 顾水均. 脑微出血的相关研究进展[J]. 浙江临床医学, 2020, 10(22): 1528-1530.
- [2] 韩百超, 钟锦, 李国忠. 脑微出血研究现状[J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(11): 723-726.
- [3] 常慧贤, 李彩霞, 曾立威, 等. 磁共振敏感加权成像对颅内微出血性疾病的鉴别诊断价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2020, 18(12): 18-21.
- [4] Cao W W, Wang Y, Dong Q, et al. Deep microbleeds and periventricular white matter disintegration are independent predictors of attention/executive dysfunction in non-dementia patients with small vessel disease[J]. Int Psychogeriatr, 2017, 29(5): 793-803.
- [5] 于永鹏, 谭兰. 脑微出血发病机制、流行病学、影像学表现及其临床意义[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(8): 759-764.
- [6] Freitas S, Simões M R, Alves L, et al. Montreal cognitive assessment (MoCA): validation study for vascular dementia[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2012, 18(6): 1031-1040.
- [7] 马红, 杨萍, 范学文, 等. 脑微出血与认知功能障碍的相关性分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2020, 37(4): 352-354.
- [8] Li X, Yuan J, Yang L, et al. The significant effects of cerebral microbleeds on cognitive

- dysfunction: An updated meta-analysis[J]. PLoS One, 2017, 12(9): 1-13.
- [9] 罗旺启, 符浩男. DTI成像参数与脑微出血者认知功能障碍的关系[J]. 医学研究杂志, 2018(7): 59-63.
- [10] Esiri M, Chance S, Joachim C, et al. Cerebral amyloid angiopathy, subcortical white matter disease and dementia: literature review and study in OPTIMA[J]. Brain Pathol, 2015, 25(1): 51-62.
- [11] Li X Q, Su D F, Chen H S, et al. Clinical neuropathological analysis of 10 cases of cerebral amyloid angiopathy related cerebral lobar hemorrhage[J]. Korean Neurosurg Soc, 2015, 58(1): 30-35.
- [12] Liu J Y, Zhou Y J, Zhai F F, et al. Cerebral microbleeds are associated with loss of white matter integrity[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2020, 41(8): 1397-1404.
- [13] Chung C P, Chou K H, Chen W T, et al. Strictly lobar cerebral microbleeds are associated with cognitive impairment[J]. Stroke, 2016, 47(10): 2497-2502.
- [14] Wang Y, Jiang Y, Suo C, et al. Deep/mixed cerebral microbleeds are associated with cognitive dysfunction through thalamocortical connectivity disruption: The Taizhou Imaging Study[J]. Neuroimage Clin, 2019, 22(2019): 1-7.
- [15] Liu C, Shi L, Zhu W, et al. Fiber connectivity density in cerebral small-vessel disease patients with mild cognitive impairment and cerebral small-vessel disease patients with normal cognition[J]. Front Neurosci, 2020, 14(83): 1-14.
- [16] Akoudad S, de Groot M, Koudstaal P J, et al. Cerebral microbleeds are related to loss of white matter structural integrity[J]. Neurology, 2013, 81(22): 1930-1937.
- [17] Tuladhar A M, van Dijk E, Zwiers M P, et al. Structural network connectivity and cognition in cerebral small vessel disease[J]. Hum Brain Mapp, 2016, 37(1): 300-310.
- [18] Tuladhar A M, Lawrence A, Norris D G, et al. Disruption of rich club organisation in cerebral small vessel disease[J]. Hum Brain Mapp, 2017, 38(4): 1751-1766.
- [19] Li L, Wu D H, Li H Q, et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline: a longitudinal study[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 75(2): 571-579.
- [20] Zhang J, Liu L, Sun H, et al. Cerebral microbleeds are associated with mild cognitive impairment in patients with hypertension[J]. Am Heart Assoc, 2018, 7(11).
- [21] Charidimou A, Andreas, Werring D J, et al. Cerebral microbleeds and cognition in cerebrovascular disease: an update. [J]. Journal of the Neurological Sciences, 2012, 322(1-2): 50-55.

(收稿日期: 2021-07-17)

(校对编辑: 阮 靖)