

论 著

系统性红斑狼疮脑结构磁共振表现与认知损害关系及免疫抑制剂干预作用*

王 磊^{1,*} 郑桂敏²

1.河北省人民医院医学影像科

(河北 石家庄 050051)

2.河北省人民医院风湿免疫科

(河北 石家庄 050051)

【摘要】目的 探讨系统性红斑狼疮(SLE)脑结构磁共振(MRI)表现与认知功能障碍的相关性及免疫抑制剂的干预效果。方法 选取2018年3月至2022年4月50例SLE患者(SLE组)与10例健康对照人群(对照组),其中22例伴认知障碍,28例无认知障碍,免疫抑制剂干预前后均行MRI检查,扫描序列包括T₁WI、T₂WI、T₂-FLAIR、扩散加权成像(Diffusion-weighted imaging, DWI)、磁敏感加权成像(Susceptibility-weighted imaging, SWI)、动脉自旋标记(Arterial spin labeling, ASL),比较分析各组MRI表现及其与认知损害关系。结果 SLE组常规MRI表现与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);与无认知障碍患者比较, SLE组有认知障碍患者右侧岛叶、左侧颞叶、扣带回、双侧额叶脑灰质体积降低($P<0.05$); SLE组有认知障碍患者脑白质和灰质脑血流量低于无认知障碍患者($P<0.05$);右侧岛叶($r=0.714$)、左侧颞叶($r=0.765$)、扣带回($r=0.780$)、双侧额叶($r=0.702$)脑灰质体积与MoCA评分呈正相关($P<0.05$);脑白质($r=0.867$)和灰质($r=0.825$)脑血流量与MoCA评分呈正相关($P<0.05$)。结论 SLE患者脑结构MRI表现及脑血流量与认知损害具有显著相关性,为临床早期诊断、制定干预方案提供一定依据,免疫抑制剂能有效避免SLE病情进展。

【关键词】系统性红斑狼疮; 认知障碍; 磁共振; 免疫抑制剂

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

【基金课题】2018年度医学科学研究重点课题计划(20180185)静息态功能磁共振成像在系统性红斑狼疮脑损害中的应用研究

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.04.004

The Relationship between Magnetic Resonance Imaging of Brain Structure and Cognitive Impairment in Systemic Lupus Erythematosus and the Intervention Effect of Immunosuppressive Agents*

WANG Lei^{1,*}, ZHENG Gui-min².

1.Department of Medical Imaging, HeBei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

2.Department of Rheumatology and Immunology, HeBei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the correlation between structural brain magnetic resonance (MRI) manifestations and cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus (SLE) and the effect of immunosuppressive therapy. **Methods** 50 SLE patients (SLE group) and 10 healthy controls (control group) from March 2018 - April 2022 were selected, including 22 with cognitive impairment and 28 without cognitive impairment. Before and after immunosuppressive intervention All patients underwent MRI, and the scan sequence included T₁WI, T₂WI, T₂-FLAIR, Diffusion-weighted imaging (DWI), Susceptibility-weighted imaging (SWI), Arterial spin labeling (Arterial spin labeling, ASL), to compare and analyze the MRI performance of each group and its relationship with cognitive impairment. **Results** Compared with the control group, the routine MRI performance of the SLE group was significantly different ($P<0.05$). Bilateral frontal lobe gray matter volume decreased ($P<0.05$); cerebral blood flow in white matter and gray matter of SLE group was lower than that of patients without cognitive impairment ($P<0.05$); right insula ($r=0.714$), left temporal lobe ($r=0.765$), cingulate gyrus ($r=0.780$), bilateral frontal lobe ($r=0.702$), the gray matter volume was positively correlated with MoCA score ($P<0.05$); white matter ($r=0.867$) and gray matter ($r=0.825$) cerebral blood flow were positively correlated with MoCA score ($P<0.05$). **Conclusion** The MRI manifestations of brain structure and cerebral blood flow in SLE patients are significantly correlated with cognitive impairment, which provides a certain basis for early clinical diagnosis and the formulation of intervention plans. Immunosuppressive agents can effectively prevent the progression of SLE.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Cognitive Impairment; Magnetic Resonance; Immunosuppressive Agents

系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)为一种可累及机体多器官、多系统的自身免疫性疾病,当疾病累及至神经系统时称为神经精神性狼疮(Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, NPSLE)^[1-2]。资料显示^[3], NPSLE约占SLE 46%左右,可对患者脑、脊髓及周围神经造成不同程度损伤,为SLE病死的首要原因之一。随近年来SLE治疗日益规范,认知功能障碍形成的危害日益突出,成为亟待解决的临床问题。神经心理学测验为临床评估、诊断认知功能障碍的主要方案,可用于测定中枢神经系统功能完整性,但受量表信效度、量表组合及应用的界值等因素影响,具有一定局限性^[4]。随着临床影像学技术的不断发展,CT、常规磁共振成像、血管造影术等可通过中枢神经系统的结构性损害辅助诊断NPSLE,但敏感性、特异性较差^[5-6]。伴随功能性磁共振技术的应用,为SLE合并认知功能障碍早期诊断评估提供可能,但临床相关研究鲜有,基于此,本研究试分析磁共振弥散张量成像技术(Diffusion tensor imaging, DTI)脑结构磁共振表现对于SLE患者认知功能障碍的评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年3月至2022年4月50例SLE患者作为SLE组,其中男2例,女48例,年龄18~35岁,平均(27.49 ± 3.12)岁;体质指数(BMI)20.3~25.5kg/m²,平均(22.84 ± 1.13)kg/m²。

纳入标准:均符合SLE相关诊断标准^[7],并结合体格检查、实验室检查确诊;均为右利手;可接受本研究检查方案;家属知晓本研究,并签订知情同意书。排除标准:因电解质紊乱、尿毒症、药物、代谢等因素导致认知功能障碍者;合并脑梗死、脑外伤、脑肿瘤等影响脑功能疾病;心肺肝肾等重大脏器功能障碍者;全身性感染疾病;精神异常无法配合检查;酗酒史;合并MRI检查禁忌症。另选取10例无神经系统疾病、头部MRI检查正常的健康人群作为对照组,其中男2例,女8例,年龄20~37岁,平均(28.32 ± 3.28)岁;BMI20.5~25.8kg/m²,平均(23.12 ± 1.21)kg/m²;两组基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。研究经我院伦理委员会审核批准。

1.2 方法 利手评估标准:调查所有首检者投掷物品、执筷、执笔、执牙刷刷牙、划火

【第一作者】王 磊,男,副主任医师,主要研究方向:自身免疫性疾病的影像学表现。E-mail: 13091093566@163.com

【通讯作者】王 磊

柴、持剪刀、握球拍、穿针引线、持毛巾洗脸时更倾向于使用哪只手。

认知功能评估标准：采用蒙特利尔认知功能量表对认知功能进行评估，包括执行力、记忆力、注意与集中力、语言能力、抽象思维能力、视结构技能、定向与计算能力。总分30分，最终得分 ≥ 26 分为正常，18~26分为轻度认知功能障碍，10~17分为中度认知功能障碍， <10 分为重度认知功能障碍。

免疫抑制剂干预方案：泼尼松(贵州省科晖制药有限公司，批准文号：H52020290)，口服， $1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}/\text{kg}$ ，1次/d，持续8周后，每2周减少5mg，直至减至30mg/d；环磷酰胺(江苏恒瑞医药公司，批准文号：H32026196)，静脉冲击，600mg/次，1次/月。

MRI检查方案：均采用美国GE 3.0T超导型磁共振扫描仪进行检查，选用12通道相控阵列头线圈。固定受试者头部，处平卧位，扫描时先采集轴位像、定位像磁共振图像，包括T₁WI、T₂WI、T₂-FLAIR扫描基线与前后联合平行，经初步检查排除颅内器质性病变后采集功能数据。采用平面回波序列在平行于前后联合线平面获取弥散加权成像(Diffusion-weighted imaging, DWI)，共25个扩散敏感梯度，扩散敏感系数 $b=1000\text{s}/\text{mm}^2$ ，通过轴位扫描获取弥散张量成像($b=0$)，设置扫描参数：脉冲重复时间(Repeat time, TR)=8000ms，回波时间(Echo time, TE)=87.6ms，矩阵(matrix)= 128×128 ，视野(FOV)= $240\text{mm}\times 240\text{mm}$ ，层间隔=0mm，层厚=5mm，共27层。加权三维磁化预备快速采集梯度回波(MPRAGE)序列采集全脑结构像，扫描参数：TE=298ms，TR=2300ms，FOV= $256\text{mm}\times 256\text{mm}$ ，带宽NEX=1，翻转角为 90° ，矩阵 256×256 ，层厚1mm，连续采集176层矢状位图像。采用伪连续动脉自旋标记(pCASL)序列记录脑血流数据，扫描参数：TE=12ms，TR=4000ms，FOV= $230\text{mm}\times 230\text{mm}$ ，翻转角为 90° ，带宽为3126Hz，层厚5mm，矩阵 80×80 ，标记延迟时间(PLD)=1800ms，每个对象获取90帧图像。

MRI影像学总负荷评分标准：参考脑小血管病影像学总负荷评分，评估SLE患者常规MRI影像学总负荷：(1)脑萎缩；(2)Fazekas评分中深部白质高信号评分 ≥ 2 分和(或)脑室旁白质高信号评分为3分；(3)存在1个以上深部、幕下脑微出血；(4)基底节区中重度(2~4级)持续性植物状态。以上每一项记1分，总评分4分。

图像数据处理：采用SPM8(Statistical Parametric Mapping)软件对DTI及动脉自旋标记(Arterial spin labeling, ASL)数据进

行处理，并采用高斯滤波器进行降噪，弥补空间标准化误差。

1.3 观察指标 (1)比较SLE组、对照组常规MRI表现。(2)比较有无认知障碍患者脑灰质体积差异。(3)比较SLE组治疗前有无认知障碍患者脑白质和灰质脑血流量。(4)分析脑灰质体积、脑白质和灰质脑血流量与MoCA评分关系。(5)分析免疫抑制剂干预后SLE组MRI表现变化。

1.4 统计学方法 采用统计学软件SPSS 22.0处理数据，计量资料均确认具备方差齐性且符合正态分布，用($\bar{x}\pm s$)表示，两组间比较采用独立样本t检验，计数资料用n(%)表示，两组间比较行 χ^2 检验，相关性分析采用Spearman/Pearson相关系数模型， $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组常规MRI表现比较 SLE组常规MRI表现与对照组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表1；常规MRI表现正常的23例患者均无认知功能障碍，常规MRI表现异常的27例患者中，5例(%)无认知功能障碍，22例(%)存在认知功能障碍。SLE组常规MRI影像学总负荷评分3(0, 4)，MoCA评分为(26.81 ± 1.04)分，应用Spearman进行相关性分析显示，常规MRI影像学总负荷评分与MoCA评分呈负相关($r=-0.859$ ， $P=0.000$)。

2.2 有无认知障碍患者脑灰质体积差异 与无认知障碍患者比较，SLE组有认知障碍患者右侧岛叶、左侧颞叶、扣带回、双侧额叶脑灰质体积降低($P<0.05$)。见表2、图2。

2.3 治疗前SLE组有无认知障碍患者脑白质和灰质脑血流量比较 SLE组有认知障碍患者脑白质和灰质脑血流量低于无认知障碍患者($P<0.05$)。见表3。

2.4 脑灰质体积、脑白质和灰质脑血流量与MoCA评分关系 相关性分析显示，右侧岛叶($r=0.714$)、左侧颞叶($r=0.765$)、扣带回($r=0.780$)、双侧额叶($r=0.702$)脑灰质体积与MoCA评分呈正相关($P<0.05$)；脑白质($r=0.867$)和灰质($r=0.825$)脑血流量与MoCA评分呈正相关($P<0.05$)。

2.5 免疫抑制剂干预后SLE组MRI表现变化 给予免疫抑制剂干预后，SLE组有认知障碍患者常规MRI表现、脑灰质体积、脑白质和灰质脑血流量与治疗前相同，未发生病情进展；无认知障碍患者常规MRI表现、脑灰质体积、脑白质和灰质脑血流量亦与治疗前相同，无新发白质高信号、微出血等异常表现。

表1 两组常规MRI表现比较n(%)

组别	例数	常规MRI表现异常					常规MRI表现正常
		白质高信号	微出血	陈旧腔隙性梗死灶	新近皮层下小梗死灶	脑萎缩	
SLE组	50	25(50.00)	5(10.00)	4(8.00)	2(4.00)	3(6.00)	23(46.00)
对照组	10	1(10.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	9(90.00)
χ^2		5.529	1.091	0.857	0.414	0.632	6.482
P		0.019	0.296	0.355	0.520	0.427	0.011

表2 基于体素形态学分析比较两组脑灰质体积差异

脑区		MNI坐标(mm)			体素值	t值
		X	Y	Z		
岛叶	R	41	22	-5	305	8.660
颞中回	L	-57	-32	-3	861	7.915
颞上回	L	-42	6	-15	626	7.248
额下回	L	-36	24	-3	1218	6.823
额内侧回	L	-3	50	18	2405	7.105
	R	3	65	12	1296	7.008
额中回	L	-27	57	6	1359	8.721
	R	30	54	17	950	8.293
额上回	L	-22	60	3	995	7.568
	R	28	62	3	1157	6.449
扣带回	(R+L)	0	48	17	678	8.516

表3 治疗前有无认知障碍患者脑白质和灰质脑血流量比较

[mL/(100 g·min)]			
组别	例数	脑白质	脑灰质
认知障碍	22	21.07 $\pm$ 3.25	36.95 $\pm$ 3.40
无认知障碍	28	25.64 $\pm$ 3.66	40.81 $\pm$ 4.57
t值		4.601	3.305
P值		<0.001	0.002

3 讨论

SLE为一种累及全身多个脏器、系统的自身免疫性疾病，可出现血液、神经、神经系统受损等临床表现^[8]。资料显示^[9]，随临床对SLE深入研究及医疗技术的发展，SLE预后已获得极大改善，但神经、精神损伤依然为SLE患者病死的主要影响因素。数据表

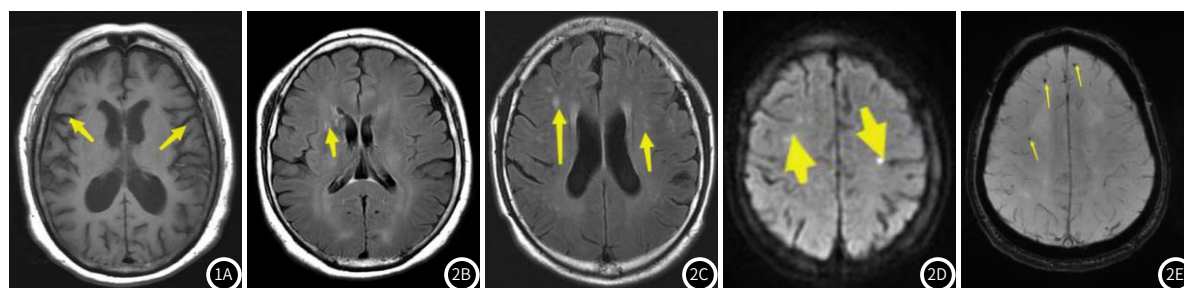


图1 SLE患者常规MRI表现。注：图1A：双侧脑室脑沟增宽加深 如箭头所示。图1B：右侧基底节区小灶样T2FLAIR中心低周围高信号，边界清晰，如箭头所示。图1C：双侧额顶叶侧脑室旁多发小片状T2FLAIR高信号，边界欠清，如箭头所示。图1D：右侧基底节区小片状DWI高信号，边界欠清，如箭头所示。图1E：双侧额顶多发小类圆形SWI低信号，边界清，如箭头所示。

明^[10]，NPSLE为40%~60% SLE患者首发症状，且多处于疾病活动期，以认知功能受损为主要特征。因此，尽早对SLE患者认知功能及相关因素进行评估具有重大意义。

研究显示^[11]，神经网络完整性受损可影响信息传输速度，随NPSLE病情进展，可引起脑白质脱髓鞘病变、弥漫性神经元的丢失及皮质萎缩，从而促进认知损害程度加重。本研究发现半数SLE患者常规MRI表现为以白质高信号为主的小血管病变，部分为微出血及梗死灶，且常规MRI影像学总负荷评分与MoCA评分具有相关性，与徐健等^[12]研究结果基本一致。常规MRI虽可辅助临床排除颅内感染、占位等因素，并对颅内病变进行定位、分析病变性质，但对于疾病评估缺乏敏感度，早期隐匿性病灶无法正常显示，且多种病理类型病灶均表现为高信号^[13-14]。功能磁共振技术因其分析方法多样、实用性强、操作简单等优点广泛应用于阿尔茨海默病、额颞叶变性、血管性痴呆等疾病中^[15]，本研究采用临床唯一无创检查脑结构的影像学技术DTI进行分析，结果发现SLE组认知障碍患者右侧岛叶、左侧颞叶、扣带回、双侧额叶脑灰质体积低于无认知障碍患者，据此可推测脑灰质体积与NPSLE存在一定联系。国外学者^[16]曾分析NPSLE患者与无精神症状SLE患者局部脑萎缩情况，结果显示2组均出现不同程度脑灰质体积下降，提示SLE患者早期虽无神经、精神症状，但已出现神经受损，脑灰质体积可作为神经退行性病变的指标。贾丹等^[17]研究表明，脑灰质体积与NPSLE病程、抗磷脂抗体综合征及激素治疗密切相关，且脑萎缩区域主要位于扣带回、双侧额叶及左侧颞叶。本研究结果与其具有高度一致性，进一步证实脑灰质体积与SLE患者认知损害的关系。

有学者指出^[18]，脑血流动力学与解剖结构密切相关，且额叶对于氧代谢及血流供应较其他部位敏感，由此可推测SLE患者脑白质高信号及脑灰质体积下降等结构变化可能与脑血流量具有一定联系。本研究在DTI基础上进一步采用ASL分析SLE患者脑血流量变化情况，发现认知障碍患者脑白质和灰质脑血流量低于无认知障碍患者，说明脑血流量与SLE患者认知损害密切相关。国内研究表明^[19-20]，伴有脑部小血管病变患者，脑血管舒张、收缩性受损，致使在应对脑血流量下降时血管调节能力降低，不足以代偿脑组织所需血流量，引起缺血性损伤。笔者认为，SLE患者脑部低灌注引起脑实质长期缺氧、缺血，导致神经元代谢异常、稳态失衡及神经元退行性病变，最终引起脑结构变化^[21-22]。本研究通过分析脑结构、脑血流量变化与MoCA评分的相关性发现，右侧岛叶、左侧颞叶、扣带回、双侧额叶脑灰质体积与MoCA评分呈正相关，脑白质、灰质脑血流量与MoCA评分呈正相关，证实SLE患者脑结构、脑血流量与认知损害密切相关。此外，本研究进一步分析免疫抑制剂干预后SLE患者MRI表现，发现认知障碍患者常规MRI表现、脑灰质体积、脑血流量与治疗前相同，未发生病情进展，无认知障碍患者与治疗前比较也相同，无新发白质高信号、微出血等异常表现。由此可说明免疫抑制剂干预无法逆转已经发生的白质高信号、微出血等异常表现，但可阻止病情进展。因此，对于SLE患者应注重原发病的治疗与控制，加强神经系统的筛查与认知障碍的预防。

综上所述，SLE认知损害患者存在以白质高信号为主的血管

病变，脑灰质体积及脑血流量变化均为SLE患者认知功能障碍的重要影响因素，为临床对NPSLE病理机制研究、早期诊断等方面提供参考依据。

参考文献

- [1] Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management [J]. J Autoimmun, 2019, 96 (3): 1-13.
- [2] Pan L, Lu MP, Wang JH, et al. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus [J]. World J Pediatr, 2020, 16 (1): 19-30.
- [3] 石丹英, 李杏, 韩蕴丽, 等. 儿童神经精神性狼疮临床特征及危险因素分析 [J]. 临床儿科杂志, 2021, 39 (6): 437-441.
- [4] 燕红梅, 巫燕琴, 郑晓杰, 等. 神经精神性红斑狼疮的免疫学机制及其常用动物模型研究进展 [J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38 (2): 333-341.
- [5] Carrión-Barberà I, Salman-Monte T C, Vélchez-Oya F, et al. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review [J]. Autoimmun Rev, 2021, 20 (4): 102-108.
- [6] Mavrogeni S, Koutsogeorgopoulou L, Dimitroulas T, et al. Combined Brain/Heart Magnetic Resonance Imaging in Systemic Lupus Erythematosus [J]. Curr Cardiol Rev, 2020, 16 (3): 178-186.
- [7] Petri M, Goldman D W, Alarcón GS, et al. Comparison of the 2019 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology Systemic Lupus Erythematosus Classification Criteria With Two Sets of Earlier Systemic Lupus Erythematosus Classification Criteria [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2021, 73 (9): 1231-1235.
- [8] Amarnani R, Yeoh S A, Denneny E K, et al. Lupus and the Lungs: The Assessment and Management of Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 18 (7): 610-618.
- [9] 许爱, 薛康康, 程军营, 等. 基于独立成分分析的神经精神性红斑狼疮患者MRI动态功能连接研究 [J]. 中华放射学杂志, 2020, 54 (11): 1066-1072.
- [10] 耿玲玲, 王利, 李丹, 等. 初诊系统性红斑狼疮并头颅影像学异常患儿的临床特点 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36 (13): 1015-1018.
- [11] Mackay M, Tang CC, Vo A. Advanced neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus [J]. Curr Opin Neurol, 2020, 33 (3): 353-361.
- [12] 徐健. 高分辨结构磁共振技术在系统性红斑狼疮早期脑损害检测中的应用 [J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23 (11): 721-723.
- [13] Inglese F, Kant LMJ, Monahan RC, et al. Different phenotypes of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus are related to a distinct pattern of structural changes on brain MRI [J]. Eur Radiol, 2021, 31 (11): 8208-8217.
- [14] Zardi E M, Giorgi C, Zardi M. Diagnostic approach to neuropsychiatric lupus erythematosus: what should we do [J]. Postgrad Med, 2018, 130 (6): 536-547.
- [15] 李晓霞, 夏建国. 静态功能磁共振成像在系统性红斑狼疮中的研究进展 [J]. 临床放射学杂志, 2022, 41 (5): 970-973.
- [16] Postal M, Lapa A T, Reis F, et al. Magnetic resonance imaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: current state of the art and novel approaches [J]. Lupus, 2017, 26 (5): 517-521.
- [17] 贾丹, 牛金亮. 系统性红斑狼疮患者认知功能的功能磁共振成像研究进展 [J]. 实用医学影像杂志, 2018, 19 (3): 240-242.
- [18] 殷蕾, 茅幼英, 周征宇, 等. 儿童系统性红斑狼疮并发血栓性微血管病的临床特点和早期识别 [J]. 中国小儿急救医学, 2021, 28 (10): 868-873.
- [19] 车艺玮, 苗延巍, 蒋玉涵, 等. 系统性红斑狼疮患者脑小血管病变的MRI初步研究 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2020, 31 (4): 234-237.
- [20] 杨晓辉, 许丹阳, 宋亚非, 等. 以颅内静脉窦血栓形成为首发症状的系统性红斑狼疮脑病1例 [J]. 浙江医学, 2021, 43 (11): 1242-1244.
- [21] Jia J, Xie J, Li H, et al. Cerebral blood flow abnormalities in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2019, 28 (9): 1128-1133.
- [22] Trevisan A C, Alexandre-Santos L, Assad R L, et al. Temporal and spatial changes in cerebral blood flow in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a subtraction brain spect study [J]. Eur J Hybrid Imaging, 2021, 5 (1): 19.

(收稿日期: 2022-08-14)

(校对编辑: 朱丹丹)