

论 著

DTI技术在 non-NPSLE 患者脑白质微结构变化中的研究*

张 鹏¹ 夏建国^{2,*} 周文苏¹
孙中茹² 李 媛² 邹红梅²1.大连医科大学 (辽宁 大连 116044)
2.南京医科大学附属泰州人民医院
(江苏 泰州 225300)

【摘要】目的 使用DTI技术中基于纤维束的空间统计分析方法探讨非神经精神系统性红斑狼疮患者脑白质微结构的变化及其与神经精神量表、临床指标的相关性。**方法** 前瞻性对42例女性non-NPSLE患者和45例女性健康对照组进行DTI检查。使用各项异性分数(FA)来评估non-NPSLE和健康对照组在结构水平上的差异。在non-NPSLE患者中,采用spearman相关性分析来探讨差异脑区FA值与神经精神量表、临床指标之间的关系。**结果** 与健康对照组相比, non-NPSLE患者在左侧内囊前支、左侧上额枕束、左侧前、上放射冠、胼胝体部FA值降低。在non-NPSLE组中,左侧上额枕束FA值与抗dsDNA抗体、IgM抗体呈正相关,与发病时间呈负相关;左侧上放射冠FA值与IgM抗体呈正相关;胼胝体部FA值与IgM抗体、MMSE呈正相关。**结论** non-NPSLE患者多个白质区的FA值存在异常,且部分白质区的FA值与MMSE量表评分、临床指标之间存在一定的相关性,这可能揭示了non-NPSLE患者的潜在发病机制,白质区的FA值改变可能是non-NPSLE患者脑白质微结构异常的潜在影像学标志物。

【关键词】 弥散张量成像; 非神经精神系统性红斑狼疮; 各项异性分数

【中图分类号】 R593.24

【文献标识码】 A

【基金资助】 江苏省卫健委科研课题(H2018093);
江苏省第五期“333工程”科研项目
(BRA2017175)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.06.010

The Study of DTI Technology in the Change of White Matter Microstructure in Patients with Non-NPSLE*

ZHANG Peng¹, XIA Jian-guo^{2,*}, ZHOU Wen-su¹, SUN Zhong-qu², LI Yuan², ZOU Hong-mei³.

1. Graduate School of Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China

2. Taizhou People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Taizhou 225300, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the changes in the microstructure of leukoplasm in patients with non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and its correlation with neuropsychiatric scales and clinical indicators using spatial statistical analysis methods based on fiber bundles in DTI technology.

Methods DTI examination was prospectively performed on 42 female non-NPSLE patients and 45 female healthy controls. Individual heterosexual scores (FA) were used to assess differences at the structural level between non-NPSLE and healthy controls. In patients with non-NPSLE, the relationship between differential brain area FA values and neuropsychiatric scales and clinical indicators was explored by speedman correlation analysis. **Results** Compared with the healthy control group, patients with non-NPSLE had lower FA values in the left medial anterior branch of the posterior capsule, the left superior forehead occipital bundle, the left anterior, the upper radiating crown, and the callosum body. In the non-NPSLE group, the LEFT upper occipital bundle FA value was positively correlated with anti-dsDNA antibody and IgM antibody, and negatively correlated with the time of onset. Left upper radiant crown FA value is positively correlated with IgM antibody; The FA value of the callosum body is positively correlated with IgM antibody and MMSE. **Conclusion** There are abnormalities in the FA values of multiple white matter areas in non-NPSLE patients, and there is a certain correlation between the FA values of some white matter areas and MMSE scale scores and clinical indicators, which may reveal the potential pathogenesis of non-NPSLE patients, and FA values in white matter areas may be potential imaging markers of white matter microstructure abnormalities in non-NPSLE patients.

Keywords: Diffusion Tensor Imaging ; Non-Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus; Fractional Anisotropy

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种多系统、多脏器受累的自身免疫性疾病^[1]。大约25-70%的SLE患者会出现神经精神症状^[2], SLE患者主要的神经精神症状包括认知功能损伤、癫痫、眩晕等^[3], 其中认知功能障碍是SLE患者最常见的神经精神症状^[4-5], 严重影响了患者的生存质量。有研究表明, 即使在非神经精神性狼疮患者中, 大脑的结构和功能也存在一定的异常, 然而目前仍然缺乏无创方法来反映SLE患者白质结构的变化, 并且一些神经精神症状较为隐蔽, 容易漏诊、误诊而导致预后不良, 因此急需寻找一种无创的脑白质成像方法来探究SLE患者白质微结构的改变。弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是一种能无创而准确的检测脑白质微结构完整性的磁共振成像技术^[6], 各向异性分数(fractional anisotropy, FA)是DTI常用的指标, 可以反映扩散率的变化, 从而突出白质微观结构的变化, 该指标在探索疾病发病机制方面表现出较好的价值, 然而目前在非神经精神系统性红斑狼疮(non-neuropsychiatric SLE, non-NPSLE)患者中的应用较为少见。因此, 本研究的主要目的是应用DTI技术分析non-NPSLE患者脑白质微结构的变化特点, 并进一步探索脑白质微结构的改变与神经精神量表、临床指标之间的关系, 寻找无创的影像标志物来反映SLE患者脑白质微结构的变化。

1 资料和方法

1.1 一般资料 SLE组: 搜集在南京医科大学附属泰州人民医院就诊SLE的女性患者, 共42例。

纳入标准: 年龄25-65岁; 右利手; 无1999年ACR定义神经精神症状; 无视听等功能障碍。排除标准: 有其他精神或神经疾病史、酗酒史; 有头颅外伤、出血、肿瘤疾病史; 具有磁共振检查禁忌症。健康对照组: 从医院附近社区招募45名年龄、性别与患者组相匹配的健康对照组。纳入标准: 25-65岁; 右利手; 头颅CT或MRI无明显异常; 能够配合磁共振和神经心理学检查。排除标准: 同患者组。

由同一名接受过培训的神经科医生对临床资料进行收集。在磁共振扫描前, 所有受试者都接受了一系列神经心理学测试, 包括简易精神状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)等。本项研究获得了南京医科大学附属泰州人民医院伦理委员会的批准。

1.2 数据采集与处理 数据采集: 检查采用 Siemens Skyra 3.0T MR扫描仪。DTI序列数

【第一作者】 张 鹏, 男, 住院医师, 主要研究方向: 神经系统功能磁共振研究。E-mail: 904714293@qq.com

【通讯作者】 夏建国, 男, 主任医师, 主要研究方向: 神经系统功能磁共振研究。E-mail: xiajianguo@njmu.edu.cn

据(扫描参数:重复时间(TR)14100ms,回波时间(TE)113ms,层数 70,方向 30,视野(FOV)256mm×256mm,体素大小 2×2×2mm。)

1.3 数据处理 图像后处理:1、DTI弥散参数解算:数据预处理后,获取FA图;2、图像配准;3、利用FSL软件对两组间DTI弥散参数进行置换检验,置换次数为5000以上,以P<0.05作为统计检验水准,加入TFCE选项进行I类错位校正;两组间有统计学差异的区域通过FSL Viewer工具呈现。

1.4 统计学分析 一般资料:采用SPSS.25统计软件对患病组与健康对照组年龄、性别、受教育程度、神经精神量表等进行分析处理,符合正态分布的计量资料采用独立样本t检验,不符合正态分布的计量资料采用非参数检验。

影像学数据:使用FSL软件将差异脑区的FA值提取出来,采用Spearman分析探讨差异脑区的FA值与神经精神量表、临床指

标之间的相关性,P<0.05认为有相关性。

2 结果

一般资料:结果显示两组之间变量均符合正态分布,采用独立样本t检验。两组之间年龄、教育程度差异不具有统计学意义(P>0.05);两组间MMSE量表评分差异具有统计学意义(P<0.05),见表1。FA指标:与健康对照组相比,non-NPSLE患者在左侧内囊前支、左侧上额枕束、左侧前、上放射冠、胼胝体部FA值降低。结果见图1,表2。相关性分析:在non-NPSLE组中,左侧上额枕束与抗dsDNA抗体、IgM抗体呈正相关(r=0.414, P=0.006; r=0.487, P=0.001),与发病时间呈负相关(r=-0.499, P=0.001);左侧上放射冠与IgM抗体呈正相关(r=0.533, P<0.001);胼胝体部与IgM抗体、MMSE呈正相关(r=0.386, P=0.012; r=0.315, P=0.042)。未发现差异脑区FA值与其他临床资料之间具有相关性。结果见图2。

表1 研究对象的一般资料

人口统计学	non-NPSLE(n=42)	HC(n=45)	Z/ χ^2 值	P值
年龄(岁)	45.36±10.56	44.60±5.21	0.419	0.676 ^a
病程(年)	8.48±6.58	--	--	--
受教育程度(年)	9.48±3.13	10.42±3.52	-1.321	0.483 ^a
MMSE	26.93±2.70	29.16±1.17	-5.053	<0.001 ^a
IgM	0.85±0.40			
抗dsDNA抗体	66.81±154.36			

注: a: 独立样本t检验, P<0.05认为具有统计学差异; -: 无数据; non-NPSLE: 非神经精神性SLE; HC: 健康对照组; MMSE: 简易精神状态量表; IgM: 免疫球蛋白M; 抗dsDNA抗体: 抗双链DNA抗体。

表2 non-NPSLE与HC组FA值比较结果

脑区	团块大小	MNI坐标(mm)			P
		x	y	z	
左侧内囊前支	45	109	134	85	0.049
左侧上额枕束	21	111	132	93	0.046
左侧前放射冠	229	114	150	89	0.048
左侧上放射冠	181	111	134	103	0.044
胼胝体部	1371	96	122	100	0.028

注: non-NPSLE: 非神经精神性SLE; HC: 健康对照组。

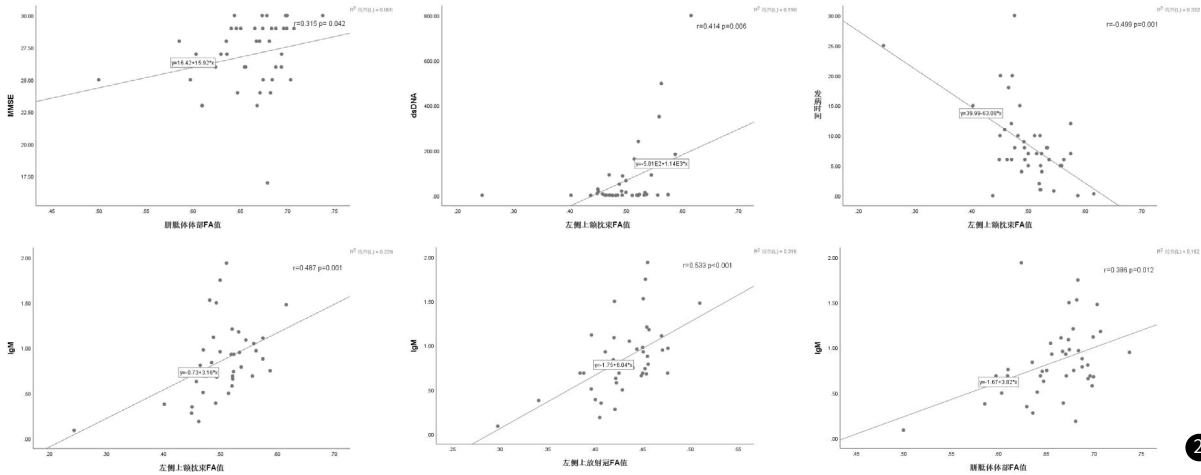
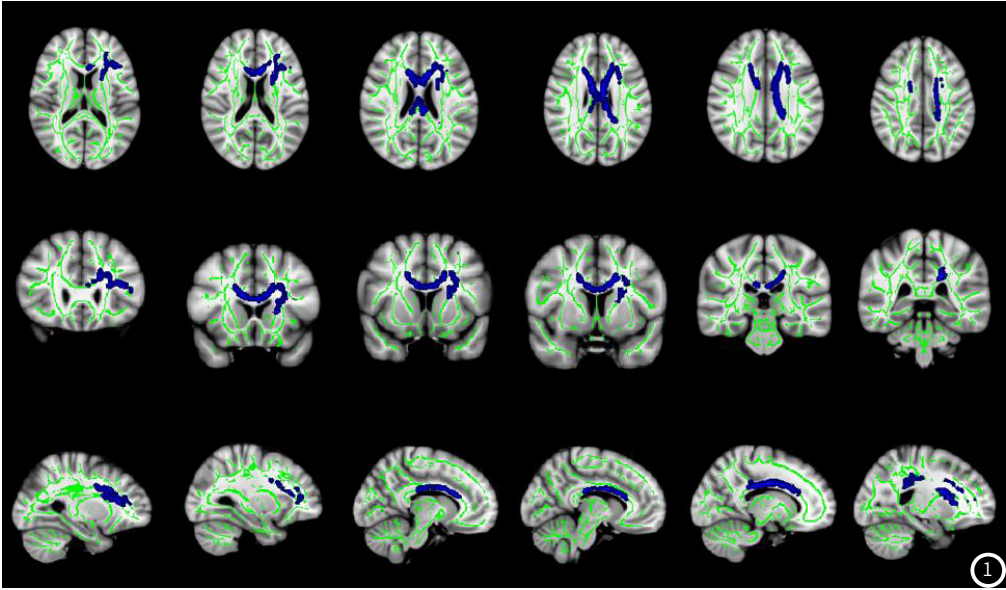


图1 non-NPSLE与HC组FA比较结果图。注: 蓝色表示FA值降低的白质纤维束。图2 差异脑区FA值与临床资料相关性分析结果图。

3 讨论

SLE是一种自身免疫性疾病^[7], 易累及神经精神系统, 导致脑白质微结构发生改变。弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是一种基于组织中水分子扩散的先进MRI技术^[8-9], 常被应用于脑白质微结构的研究, FA为其最常用的指标, FA值与脑白质纤维髓鞘的完整性有关, 在0-1之间变化, FA值越大, 表明组织内水分子各向异性越强, 说明髓鞘的完整性越高, 轴索排列越紧密, 反之则表示髓鞘、轴索遭到破坏^[10]。本研究发现, 与健康对照组相比, non-NPSE患者在左侧内囊前支、左侧上额枕束、左侧前、上放射冠、胼胝体体部的FA值降低, 提示这些脑区的纤维束髓鞘、轴索的完整性遭到破坏。

既往研究表明, SLE患者存在白质微结构异常^[9,11], Shapira-Lichter等研究发现, 胼胝体体部的FA值降低^[12], Jung等研究发现, SLE患者在胼胝体、左前放射冠的FA值降低^[13], Emmer等研究发现, non-NPSLE患者在左侧内囊前支、额枕下束等区域的FA值降低^[14]。以上的研究结果均与我们研究结果相吻合。胼胝体是人脑中最大的白质纤维束, 参与多种运动、感知和认知功能^[15-17], 其体部包含投射到听觉、视觉等区域的白质纤维^[18], 所以当其结构受损时, 会导致两个大脑半球的多项功能被破坏。内囊前肢包含丘脑皮质投射纤维, 连接丘脑背内侧核和前额叶皮层, 参与情感、认知处理和决策的调节, 所以其完整性的破坏也会导致多种神经精神症状的出现^[19-21]。放射冠是指位于内囊和大脑皮层之间的放射状白质, 在情绪调节中起着重要作用^[22-23]。上额枕束呈C字型, 包绕投射纤维, 在信息共享、运动协调方面具有重要意义。因此, 当以上区域的白质微结构发生损坏时, 均会导致患者的多种高级功能受到影响, 所以我们推测SLE患者认知功能的受损可能与其白质微结构的改变有关。

有研究表明, 即使在non-NPSLE患者中, 认知功能也存在一定的异常, 本研究采用MMSE量表来评估non-NPSLE患者的认知情况。MMSE是筛查严重认知功能障碍最常用工具^[24-25], 其得分小于27分提示认知功能障碍。本研究通过神经精神量表测验发现, 健康对照组的MMSE量表的评分均较non-NPSLE患者组高($P<0.05$), 表明non-NPSLE患者可能也出现了认知功能损伤, 这与先前的研究相符^[26-27]。相关性分析发现胼胝体体部FA值与MMSE呈正相关, 提示随着胼胝体体部的纤维束完整性被破坏, 认知功能出现下降, 我们推测胼胝体体部纤维束的破坏可能与SLE患者认知功能的改变有关。

经相关性分析发现, 在non-NPSLE组中左侧上额枕束FA值与抗dsDNA抗体、IgM抗体呈正相关, 与发病时间呈负相关, 提示随着SLE患者抗dsDNA抗体、IgM抗体水平的增高, 左侧上额枕束FA值增高。SLE是一种以高水平自身抗体和多器官损害为特征的慢性自身免疫性疾病^[28], 而抗dsDNA抗体是反应SLE患者疾病活动度常用的指标, 我们推测SLE患者抗体水平的增高, 可能是一种补偿机制, 来维持脑白质微结构的完整性, 左侧放射冠区、胼胝体体部FA值与IgM抗体呈正相关, 同样可以用此假设进行解释, 当然这需要我们进一步大样本的研究来证明我们的假设; 随着病程的进展, 左侧上额枕束FA值降低, 提示左侧上额枕束FA值的改变, 是反应疾病进展的潜在的影像标志物, 对临床病情及预后的监测具有一定的指导意义。

综上所述, DTI技术作为一种先进的影像学检查方法, 能够评估非神经精神系统性红斑狼疮患者早期的脑白质微结构的改变。但本研究也存在局限性, 第一, 样本量较小, 日后的研究会加大样本量进行探究, 使结果更具说服力; 第二, 本研究的横断面研究, 导致没有后续研究可以确定这些微观结构变化是暂时的还是永久的; 第三, DTI数据的采集参数及处理方法不同, 可能会使结果存在一定的误差。

参考文献

[1] Zhao X, Zhang L, Wang J, et al. Identification of key biomarkers and immune infiltration in systemic lupus erythematosus by integrated bioinformatics analysis [published correction appears in J Transl Med. 2021 Feb 11; 19(1): 64]. J Transl Med, 2021; 19(1): 35. Published 2021 Jan 19.

[2] Roldan PC, Jung RE, Sibbitt WL, et al. Correlation of neurocognitive function and brain lesion load on magnetic resonance imaging in systemic lupus erythematosus [J]. Rheumatol Int, 2018; 38(8): 1539-1546.

[3] Hanly JC, Urowitz MB, Su L, et al. Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus [J]. Ann Rheum Dis, 2010; 69(3): 529-535.

[4] Seet D, Allameen NA, Tay SH, et al. Cognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: Immunopathology, Clinical Manifestations, Neuroimaging and Management [J]. Rheumatol Ther, 2021; 8(2): 651-679.

[5] Leslie B, Crowe SF. Cognitive functioning in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis [J]. Lupus, 2018; 27(6): 920-929.

[6] 王云, 赵天, 谢杰, 等. 基于DTI对白质微结构介导发病年龄和抑郁症严重程度的研究 [J]. 磁共振成像, 2021, 12(6): 1-4, 15.

[7] Li X, Zhang P, Zhou W, et al. Altered degree centrality in patients with non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a resting-state fMRI study [published online ahead of print, 2022 Jan 19]. J Investig Med. 2022; jim-2021-001941.

[8] Gharaylou Z, Sahraian MA, Hadjighassem M, et al. Widespread Disruptions of White Matter in Familial Multiple Sclerosis: DTI and NODDI Study. Front Neurol, 2021; 12: 678245. Published 2021 Aug 16.

[9] Corrêa DG, Zimmermann N, Borges RS, et al. White-matter integrity in patients with systemic lupus erythematosus and memory deficits [J]. Neuroradiol J, 2018; 31(6): 587-595.

[10] 李一帆, 赵中. 磁共振弥散张量成像在脑小血管病中的应用进展 [J]. 临床神经病学杂志, 2021, 34(1): 68-71.

[11] Schmidt-Wilcke T, Cagnoli P, Wang P, et al. Diminished white matter integrity in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Neuroimage Clin. 2014; 5: 291-297. Published 2014 Jul 10.

[12] Shapira-Lichter I, Weinstein M, Lustgarten N, et al. Impaired diffusion tensor imaging findings in the corpus callosum and cingulum may underlie impaired learning and memory abilities in systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2016; 25(11): 1200-1208.

[13] Jung RE, Caprihan A, Chavez RS, et al. Diffusion tensor imaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus [J]. BMC Neurol. 2010; 10: 65. Published 2010 Jul 28.

[14] Emmer BJ, Veer IM, Steup-Beekman GM, et al. Tract-based spatial statistics on diffusion tensor imaging in systemic lupus erythematosus reveals localized involvement of white matter tracts [J]. Arthritis Rheum. 2010; 62(12): 3716-3721.

[15] Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections [J]. Cortex. 2008; 44(8): 1105-1132.

[16] De León Reyes NS, Bragg-Gonzalez L, Nieto M. Development and plasticity of the corpus callosum. Development. 2020; 147(18): dev189738. Published 2020 Sep 28.

[17] Goldstein A, Covington BP, Mahabadi N, et al. Neuroanatomy, Corpus Callosum. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 9, 2022.

[18] Korgaonkar MS, Grieve SM, Koslow SH, et al. Loss of white matter integrity in major depressive disorder: evidence using tract-based spatial statistical analysis of diffusion tensor imaging [J]. Hum Brain Mapp. 2011; 32(12): 2161-2171.

[19] Nanda P, Banks GP, Pathak YJ, et al. Connectivity-based parcellation of the anterior limb of the internal capsule [J]. Hum Brain Mapp. 2017; 38(12): 6107-6117.

[20] Safadi Z, Grisot G, Jbabdi S, et al. Functional Segmentation of the Anterior Limb of the Internal Capsule: Linking White Matter Abnormalities to Specific Connections [J]. J Neurosci, 2018; 38(8): 2106-2117.

[21] Mithani K, Davison B, Meng Y, et al. The anterior limb of the internal capsule: Anatomy, function, and dysfunction. Behav Brain Res. 2020; 387: 112588.

[22] Karababa IF, Bayazit H, Kılıçaslan N, et al. Microstructural Changes of Anterior Corona Radiata in Bipolar Depression [J]. Psychiatry Investig. 2015; 12(3): 367-371.

[23] Stave EA, De Bellis MD, Hooper SR, et al. Dimensions of Attention Associated With the Microstructure of Corona Radiata White Matter [J]. J Child Neurol, 2017; 32(5): 458-466.

[24] Rayes HA, Tani C, Kwan A, et al. What is the prevalence of cognitive impairment in lupus and which instruments are used to measure it? A systematic review and meta-analysis [J]. Semin Arthritis Rheum. 2018; 48(2): 240-255.

[25] 李晓露, 夏建国, 邹红梅, 等. non-NPSLE患者基于静息态fMRI的局部一致性研究 [J]. 放射学实践, 2021, 36(12): 1467-1473.

[26] Nystedt J, Mannfolk P, Jönsen A, et al. Functional connectivity changes in core resting state networks are associated with cognitive performance in systemic lupus erythematosus [J]. J Comp Neurol, 2019; 527(11): 1837-1856.

[27] Langensee L, Mårtensson J, Jönsen A, et al. Cognitive performance in systemic lupus erythematosus patients: a cross-sectional and longitudinal study [J]. BMC Rheumatol, 2022; 6(1): 22. Published 2022 Apr 20.

[28] Collison J. Systemic lupus erythematosus: New pathway blocks disease in lupus-prone mice [J]. Nat Rev Rheumatol, 2017; 13(3): 131.

(收稿日期: 2022-09-12)

(校对编辑: 姚丽娜)