

论 著

探讨肝豆状核变性患者
弓状纤维损伤及临床相
关分析*张传凤¹ 王安琴¹ 武红利²
王 奔^{2,*}1.安徽中医药大学第一附属医院影像中心
(安徽 合肥 230031)2.安徽中医药大学 生物医学工程教研室
(安徽 合肥 230031)

【摘要】目的 此项研究旨在探索肝豆状核变性患者白质中弓状纤维束的损伤, 及其与临床认知功能障碍的相关关系。方法 采集就诊于安徽省中医院的肝豆状核变性患者24例和健康受试者26例, 采用3.0T磁共振分别采集DTI序列, 利用AFQ技术对大脑双侧弓状纤维束的100个节点进行自动定量分析。结果 通过t检验及 χ^2 检验, 性别和年龄在患者及健康受试者之间无统计学差异。经过AFQ分析, 双侧弓状纤维束各参数在患者与对照组之间存在统计学差异, 表现为不同程度FA值降低, MD值、AD值和RD值升高。经过Pearson相关分析, 发现左侧弓状纤维束FA值与MMSE及TBPM呈正相关($P<0.001$), MD值及TBPM呈负相关($P<0.001$); 右侧纤维束FA值与MMSE及TBPM呈正相关($P<0.05$), MD值与MMSE呈负相关($P<0.01$), MD值及TBPM呈负相关($P<0.001$)。结论 参与学习及记忆功能的UF损伤可能在WD患者的认知功能障碍中发病机理中发挥重要的作用。

【关键词】肝豆状核变性; 纤维束自动定量技术;
弓状纤维束; 认知功能

【中图分类号】R742.4

【文献标识码】A

【基金项目】安徽高校协同创新项目

(GXXT-2020-015);

安徽中医药大学自然科学研究项目

(2018zryb26);

安徽省高校优秀拔尖人才项目

(gxyqZD2019036)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.09.003

Assessment of the Arcuate Fiber Injury and
Clinical Correlation Analysis in Patients
with Wilson's Disease*ZHANG Chuan-feng¹, WANG An-qin¹, WU Hong-li², WANG Yi^{2,*}.1.Imaging Center, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei
230031, Anhui Province, China2.Department of Biomedical Engineering, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei
230031, Anhui Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the damage of arcuate fiber tracts in the white matter of patients with hepatolenticular degeneration and its relationship with clinical cognitive impairment. **Methods** 24 patients with hepatolenticular degeneration and 26 healthy subjects who were treated in Anhui Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine were collected. DTI sequences were collected by 3.0T magnetic resonance imaging. Perform automated quantitative analysis. **Results** There was no statistical difference in gender and age between patients and healthy subjects by t test and χ^2 test. After AFQ analysis, there were statistical differences in the parameters of bilateral arcuate fibers between the patients and the control group. After Pearson correlation analysis, it was found that the FA value of the left arcuate fiber bundle was positively correlated with MMSE and TBPM ($P<0.001$), and the MD value and TBPM were negatively correlated ($P<0.001$); the FA value of the right fiber bundle was positively correlated with MMSE and TBPM. Correlation ($P<0.05$), MD value was negatively correlated with MMSE ($P<0.01$), MD value and TBPM were negatively correlated ($P<0.001$). **Conclusion** The UF damage involved in learning and memory function may play an important role in the pathogenesis of cognitive dysfunction in WD patients.

Keywords: Wilson's Disease; Automated Quantification of Fiber Tracts; Arcuate Fiber Tracts; Cognitive Function

肝豆状核变性(wilson disease, WD)是一种铜代谢障碍性疾病, 铜在体内过多聚集引起组织的损伤^[1], 主要累及大脑和肝脏^[2]。在大脑中, 主要受损区域集中在基底神经节, 而白质损伤也被广泛报道。在本研究中, 采用纤维束自动定量法对WD患者的弓状纤维束进行分析, 研究其逐点破坏的特点及其与临床认知量表之间的相关关系, 弥补前期研究无法对纤维束精确定位的不足。试图探讨认知障碍WD患者可能的中枢作用机制, 为进一步深入并有效的临床诊断及治疗提供新的方向和思路。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选用就诊于安徽省中医院脑病中心就诊的WD患者24例(男14例/女10例), 年龄12-36岁, WD患者均符合WD的诊断标准。选取年龄、性别和受教育程度相匹配的健康对照受试者26例(男15例/女11例), 年龄17-29岁, 所有志愿者均自愿签署知情同意书。

1.2 数据采集

1.2.1 磁共振数据采集 所有受试者均使用GE公司(Discovery MR750)3.0T超导型磁共振成像, 采用头颅线圈扫描, 扫描范围为从颅顶到枕骨大孔水平, 采集DTI序列。序列参数为: TR时间为4800ms, TE为 Minimum, 翻转角为12°, 矩阵128×128, FOV 240×240mm, 层厚3mm, 无层间距, 扫描45层, 扩散敏感系数b值为1000s/mm², 扫描64个方向。所有的图像均检查异物干扰伪影和运动伪影。

1.2.1 临床信息采集 对WD组和健康对照组的所有受试者均进行认知功能评估, 具体测试的量表有评估总体认知功能的简易智能状态量表(mini-mental state examination, MMSE)、数字广度测验(digital span test, DS)和词语流畅性测验(verbal fluency test, VFT), 数字广度有包括顺背任务和倒背任务。前瞻性记忆包括基于事件的前瞻性记忆(event-based prospective memory, EBPM)和基于时间的前瞻性记忆(time-based prospective memory, TBPM)。

1.3 数据分析

1.3.1 DTI数据AFQ分析 使用FSL软件([HTTPS://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/](https://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/))对DTI数据进行预处理, DTI数据的预处理步骤包括运动图像校正、涡流变形、颅骨剥离和使用扩散工具箱和大脑提取工具进行张量拟合。全脑扩散指标由 DTIFIT 程序计算出各个体素值, 包括分数各向异性(fractional anisotropy, FA)、平均扩散率(mean diffusivity, MD)、轴向扩散率(axial diffusivity, AD)和径向扩散率(radial diffusivity, RD)。Dt6文件是通过将T1图像与原始B0对齐并使用AC-PC平面获得的, 用于进一步分析, 并根据视觉评估剔除未能对齐的图像。然后, 使用 AFQ 工具包(<https://github.com/yeatmanlab/AFQ>)确定弓状纤维束。AFQ的步骤简述如下: (1)全脑确定性纤维束成像, 阈值转角<30°, FA>0.2; (2)使用感兴趣区域(ROI)分割的纤维束; (3)基于纤维束概率图的识别纤维束细化; (4)通过异常值剔除算法清洁纤维束; (5)计算沿纤维束在100个等距节点处的扩散度量。

1.3.2 统计分析 所有统计均使用 Statistical Package for Social Science 软件(SPSS,

【第一作者】张传凤, 女, 副主任医师, 主要研究方向: 医学影像学。E-mail: zhangchuanfeng08@sina.com

【通讯作者】王 奔, 女, 助教, 主要研究方向: 功能磁共振成像。E-mail: cnhfwangyi@126.com

v20.0, Chicago, IL, USA)进行。t检验和 χ^2 检验用于检验年龄和性别差异。独立样本t检验在弓状纤维束100个点的扩散指标逐点分析,并绘制平均值。采用Pearson相关性分析评估扩散指标与认知相关功能相关性,包括病程,MMSE,DS,VFT,EBPM,TBPM。

2 结果

通过t检验及 χ^2 检验,性别和年龄在患者及健康受试者之间无

统计学差异。经过AFQ分析,双侧弓状纤维束各参数在患者与对照组之间存在统计学差异,表现为不同程度FA值降低,MD值、AD值和RD值升高。存在统计学差异区域段用灰色标出,如图1和图2。经过Pearson相关分析,发现左侧弓状纤维束FA值与MMSE及TBPM呈正相关($P<0.001$),MD值及TBPM呈负相关($P<0.001$);右侧纤维束FA值与MMSE及TBPM呈正相关($P<0.05$),MD值与MMSE呈负相关($P<0.01$),MD值及TBPM呈负相关($P<0.001$),如图3,左侧(a),右侧(b)。

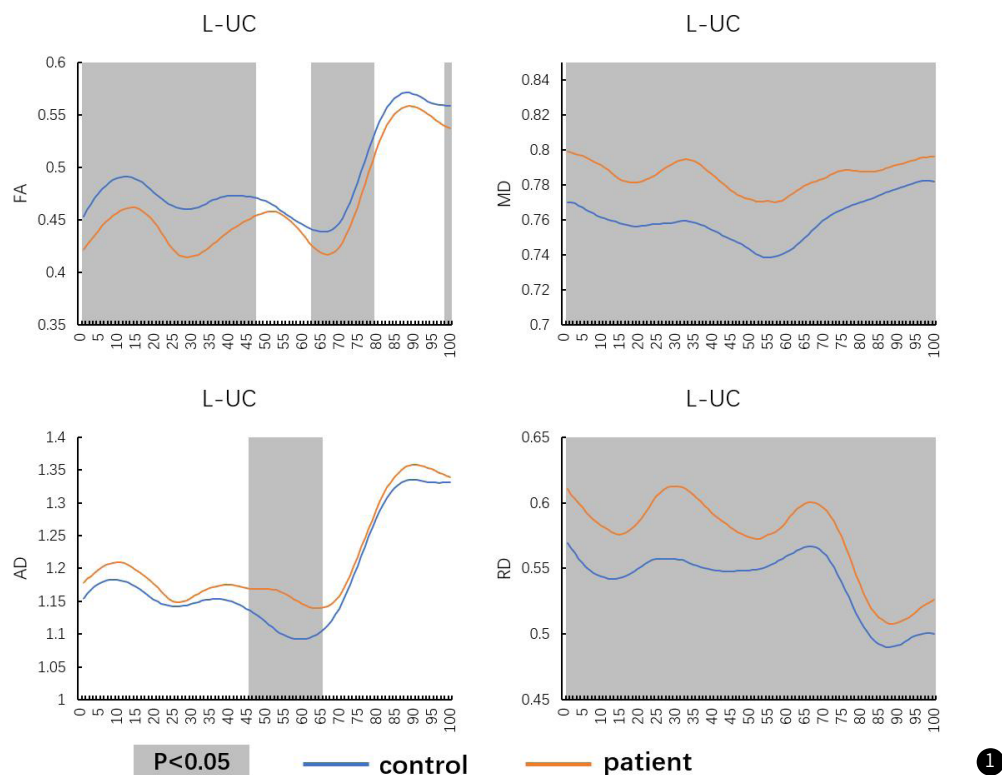


图1 WD患者和对照组沿左侧弓状纤维束的各参数值分布的逐点比较。阴影灰色背景表示患者的平均扩散特性显著不同的区域段, $P<0.05$ 。

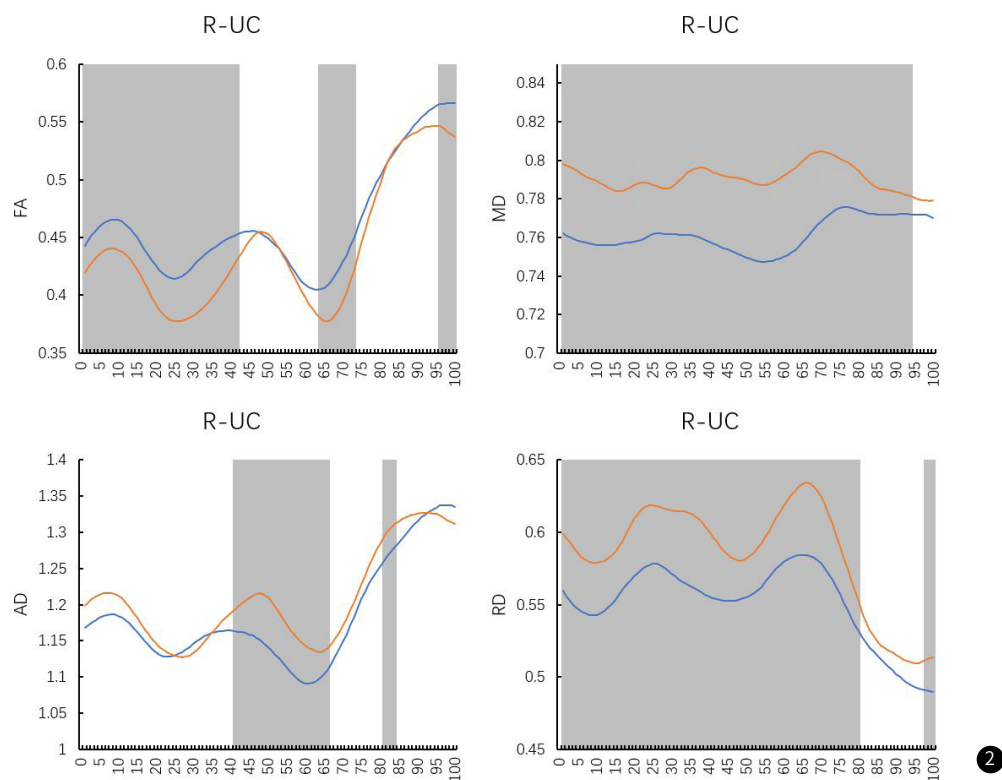


图2 WD患者和对照组沿右侧弓状纤维束的各参数值分布的逐点比较。阴影灰色背景表示患者的平均扩散特性显著不同的区域段, $P<0.05$ 。

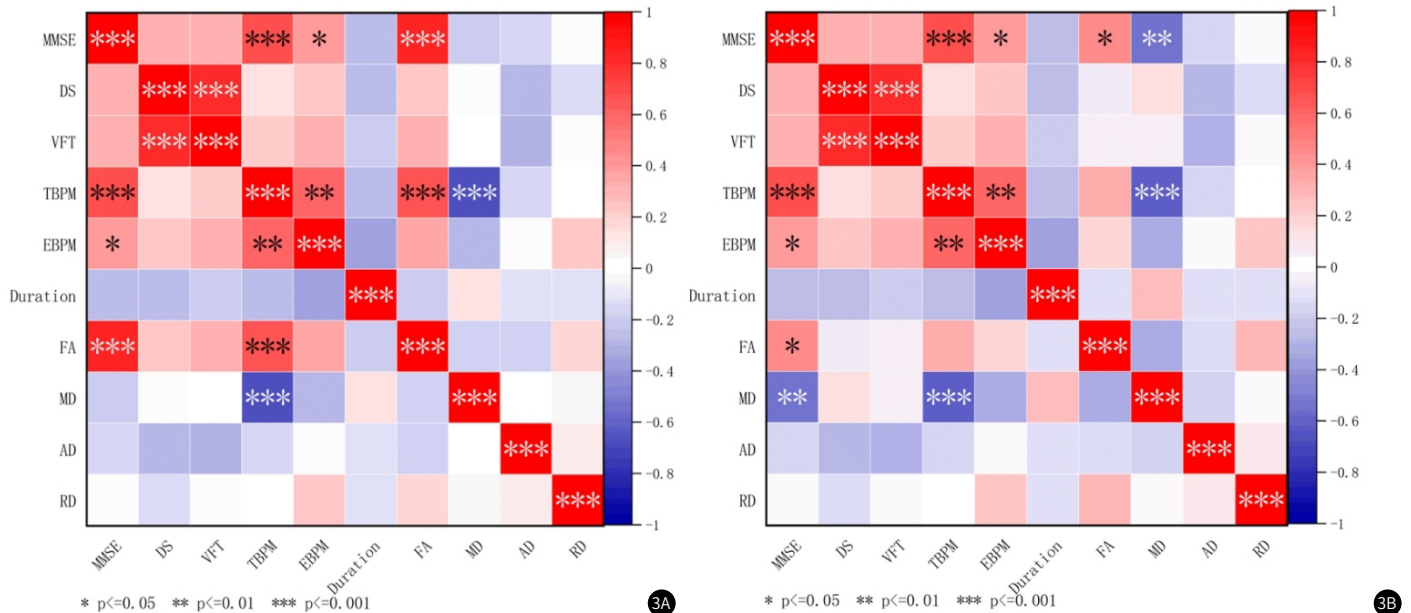


图3 弓状纤维束参数值与临床特征的相关性分析。图3A为左侧，图3B为右侧。相关分析的结果以相关系数矩阵的形式呈现。正相关以红色显示，负相关以蓝色显示。

3 讨论

作为一种新的算法，AFQ自动重建WM的束剖面，并逐点量化沿纤维束的多个节点的扩散特性，提高了分析的详细程度。通过提取100个解剖位置的扩散特性参数值(FA、MD、AD和RD)，可作为不同病理疾病的诊断生物标志物^[3-4]。FA是代表各向异性水扩散的标量值，它与描绘完整WM纤维的细胞和轴突边界有关；低FA值可能表明WM完整性的损失，高FA值可能反映纤维束的可塑性。MD代表平均水扩散速率，高MD值可能表明轴突损失和脱髓鞘。AD描述了沿轴突纤维的水扩散率，这与轴突完整性有关。RD代表垂直于轴突纤维的水扩散率的平均值，并提供有关髓鞘形成的信息。高RD水平与束脱髓鞘有关，低RD水平可能与髓鞘重组有关^[5-6]。据以往研究，这是第一次采用AFQ技术探索WD患者大脑中神经纤维自动定量损伤研究。

在WD患者中，过多的铜聚集在组织细胞内导致细胞变性、坏死^[2]。大脑组织广泛受累，包括灰质^[7]和白质^[8]，引起神经系统症状^[9]及认知功能障碍等^[10]。我们前期研究发现WD患者海马和双侧丘脑、左侧豆状核、尾状核头、背外侧前额叶之间的功能连接和解剖学连接性发生变化，并且其变化与临床认知功能相关^[11]。在本研究中，我们发现双侧弓状纤维各参数在患者与对照组之间存在统计学差异，表现为不同程度FA值降低，MD值、AD值和RD值升高。表明WD患者的双侧弓状纤维束完整性受到损伤，而没有纤维束的重塑，并且损伤主要在纤维束的前半段，双侧纤维束全程均有轴突损伤和脱髓鞘改变。

通过相关分析，我们发现左侧弓状纤维束FA值与MMSE及TBPM呈正相关，MD值及TBPM呈负相关；右侧纤维束FA值与MMSE及TBPM呈正相关，MD值与MMSE及TBPM值呈负相关。认知功能障碍在WD患者中已被广泛报道^[12-13]。弓状纤维作为联络纤维，以往的研究表明它们与认知能力下降的症状有关^[14]。UF纤维将前额叶与内侧和外侧眶额叶皮层连接起来，并在情景记忆、语言、语义活动和社会情绪处理中发挥重要作用^[15]。因此，参与学习及记忆功能的UF损伤可能在WD患者的认知功能障碍中发病机理中发挥重要的作用。

综上所述，这是首例AFQ技术探索WD患者大脑中神经纤维自动定量损伤的研究。探究了WD患者双侧弓状纤维束的损伤及其与认知功能相关关系。发现参与学习及记忆功能的UF损伤可能在WD患者的认知功能障碍中发病机理中发挥重要的作用，AFQ技术为研究其病理生理机制提供新的途径。

然而这项研究存在一定的局限性。首先，本项研究所收取的病例数相对较少，研究的可重复性、可信性需要进一步提高。

参考文献

- [1] Jamrasnaradom J, P Sintusek. Transient Elastography to Represent Hepatic Copper Accumulation in Wilson Disease [J]. Indian Pediatr, 2020, 57 (8): 762-763.
- [2] 齐旭红, 毕冬梅, 康群凤, 等. 肝豆状核变性颅脑MRI表现与临床相关分析 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2014 (01): 30-32.
- [3] Zhang H, H Li, L Yin, et al. Aberrant White Matter Microstructure in Depressed Patients with Suicidality [J]. J Magn Reson Imaging, 2022, 55 (4): 1141-1150.
- [4] Stone D B, S G Ryman, A P Hartman, et al. Specific White Matter Tracts and Diffusion Properties Predict Conversion From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease [J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 711579.
- [5] Deng X, H Yin, Y Zhang, et al. Impairment and Plasticity of Language-Related White Matter in Patients With Brain Arteriovenous Malformations [J]. Stroke, 2021: STROKEAHA121035506.
- [6] Li R, H Sun, H Hao, et al. White matter integrity in patients with classic trigeminal neuralgia: a multi-node automated fiber tract quantification study [J]. J Int Med Res, 2021, 49 (10): 3000605211047071.
- [7] 张兰慧, 王安琴, 黄建军. 肝豆状核变性颅脑MRI体素内不相干运动成像 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2021 (03): 6-8.
- [8] Wang A, H Wu, C Xu, et al. Study on Lesion Assessment of Cerebello-Thalamo-Cortical Network in Wilson's Disease with Diffusion Tensor Imaging [J]. Neural Plast, 2017, 2017: 7323121.
- [9] Hao W, T Wei, W Yang, et al. Effects of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Upper Limb Dystonia in Patients With Wilson's Disease: A Randomized Controlled Trial [J]. Front Neurol, 2021, 12: 783365.
- [10] Hu S, H Wu, C Xu, et al. Aberrant Coupling Between Resting-State Cerebral Blood Flow and Functional Connectivity in Wilson's Disease [J]. Front Neural Circuits, 2019, 13: 25.
- [11] 张传凤, 王安琴, 武红利, 等. 基于多模态功能MR技术探索海马在肝豆状核变性患者认知障碍中的作用机制 [J]. 中国医学影像技术, 2021 (01): 19-25.
- [12] Peyroux E, N Santaella, E Broussolle, et al. Social cognition in Wilson's disease: A new phenotype [J]. PLoS One, 2017, 12 (4): e0173467.
- [13] Strecker K, J P Schneider, H Barthel, et al. Profound midbrain atrophy in patients with Wilson's disease and neurological symptoms [J]. J Neurol, 2006, 253 (8): 1024-9.
- [14] David S, L Heesink, E Geuze, et al. Regions of white matter abnormalities in the arcuate fasciculus in veterans with anger and aggression problems [J]. Brain Struct Funct, 2020, 225 (4): 1401-1411.
- [15] Zekelman L R, F Zhang, N Makris, et al. White matter association tracts underlying language and theory of mind: An investigation of 809 brains from the Human Connectome Project [J]. Neuroimage, 2022, 246: 118739.

(收稿日期: 2022-07-13)

(校对编辑: 姚丽娜)