

论 著

孤独症谱系障碍儿童磁共振波谱影像改变的对照研究*

孟 婕 胡航嘉 张瑞欣
牧丰苗 姜志红*

河南科技大学临床医学院·河南科技大学
第一附属医院 (河南 洛阳 471000)

【摘要】目的 探讨孤独症谱系障碍(ASD)儿童同正常发育儿童在丘脑和小脑代谢物的变化关系。方法 采用质子磁共振波谱(1H-MRS)对2-6岁ASD儿童(60例)和正常发育儿童(60例)双侧丘脑及小脑波谱分析, MRS的代谢物NAA/Cr、Cho/Cr、MI/Cr、Glx/Cr的相对值以Cr为内标测定, 对比两组各代谢产物变化。结果 与正常儿童相比, ASD组两侧丘脑和小脑NAA/Cr更低、双侧丘脑和左侧小脑Glx /Cr更高(P<0.05)。ASD儿童在丘脑和小脑半球之间代谢物比较, 无统计学意义(P>0.05)。结论 ASD儿童小脑、丘脑有代谢障碍, NAA/Cr降低和Glx/Cr增高可能同ASD的发病相关。

【关键词】孤独症谱系障碍; 磁共振波谱; 丘脑; 小脑
【中图分类号】R445.2; R742.8+2
【文献标识码】A
【基金项目】河南省中国科学院科技成果转移转化项目(2018105)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.03.014

A Comparative Study on The Changes of Thalamic and Cerebellar Metabolites in Children with Autism Spectrum Disorders*

MENG Jie, HU Hang-jia, ZHANG Rui-xin, MU Feng-miao, JIANG Zhi-hong*.
The First Affiliated Hospital of Henan University of science and Technology, Luoyang 471000, Henan Province, China

ABSTRACT
Objective Exploring the relationship between changes in thalamic and cerebellar metabolites in children with autism spectrum disorders (ASD) and normally developing children. **Methods** Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) analysis of bilateral thalamic and cerebellar wave spectra in children aged 2-6 years with ASD (60 cases) and normally developing children (60 cases). The relative values of NAA / Cr, Cho / Cr, MI / Cr and Glx / Cr were measured with Cr as internal standard, and the differences of metabolites between the two groups were compared. **Results** Compared with normal children, lower thalamic and cerebellar NAA/Cr on both sides of the ASD group, higher Glx /Cr in bilateral thalamus and left cerebellum (P<0.05).Comparison of metabolites between the thalamus and cerebellar hemispheres in children with ASD, not statistically significant(P>0.05). **Conclusion** Children with ASD have metabolic disorders in the cerebellum and thalamus. The decrease of NAA / Cr and the increase of Glx / Cr may be related to the pathogenesis of ASD.
Keywords: Autism Spectrum Disorder; Magnetic Resonance Spectroscopy; Thalamus; Cerebellum

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)属于一种严重的发育障碍性疾病, 好发于儿童^[1], 表现为社会交流障碍、兴趣狭窄以及刻板行为。据美国疾病控制中心统计发现ASD患病率为1/44^[2]。然而, ASD发病机制仍然未明, 磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)可无创性测量脑部生化代谢物, 研究显示ASD患者脑部MRS检测发现存在代谢异常部位较多, 多存在于双侧额叶、顶叶和小脑半球等区域, 预示着ASD患者大脑有广泛性神经发育与结构异常的情况^[3-4], 但结果存在不一致性, 需要更多研究来探索。本研究旨在采用单体素和短回波时长对称性对小脑和丘脑部位进行采集, 为更深层次地揭示ASD大脑的代谢改变、半球差异和发病机制提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 ASD组: 选取我院2020年1月至2021年10月期间收治2~6岁ASD儿童(60例)。入选标准: 符合文献^[5]中ASD诊断标准, 同时儿童孤独症评定量表(childhood autism rating scale,CARS)得分≥30分, 并排除Rett's 综合征、X染色体脆性综合征、特发性语言发育迟缓、结节性硬化、癫痫、脑外伤、听力视觉障碍等疾病, 以及未完成全部检查者。对照组: 同期招募我院体检的2~6岁的正常发育儿童(60例), 排除严重免疫系统缺陷病或凝血功能障碍等疾病。本院伦理委员会同意(审批号: EYLL-2019-020), 家属均签署知情同意书。所有受检儿童在评估和MR检查前两周没有使用任何精神类或可能影响脑功能的药物。

1.2 MRS检测 入选病例影像由河南科技大学第一附属医院影像中心提供, 采取10%水合氯醛镇静, 剂量为0.3-0.5mL/kg, 数据采集采用的仪器是飞利浦1.5T磁共振扫描仪, 先头部SE矢状位T₁WI (TR =1 968ms, TE =11ms), FRFSE 轴位T₂WI(TR = 4060 ms, TE =99ms)、冠状位T₂WI(TR =3640ms, TE =99ms)以排除脑部其他病灶。MRS数据采集通过单体素波谱(single voxel, SV)选用点分解波谱法(PRESS)进行匀场, 选取双侧丘脑和小脑作为兴趣点(ROI), 丘脑(体积= FH13mm×LR13mm×AP 16mm, 小脑(体积= FH14mm×LR20mm×AP20mm, TR 2000ms, TE 30ms, 反转角80°(图1)。扫描后导出原始数据, 再在LCModel上对比原始波谱校正, 将数据于 LCModel 上的信噪比(signal-noiseratio, SNR)>5, 半峰全宽(full width at half maxim, FWHM)<0.07, 以<15%浓度标准差为标准, 以Cr为内标准, 记录NAA/Cr、Cho/Cr、MI/Cr、Glx/Cr的比值。

质量控制: 本研究MRI和MRS检查均进行上述参数调整, MRS检测兴趣点时需要避免脑脊液、血管等部位, 其影像由我院同一影像医师操作。

1.3 统计学分析 计量资料(包含年龄、身高、体重、头围)以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述, 两组间不同部位的代谢物检测值比较采用重复测量方差分析, t检验; 计数资料(性别)以百分比(%)描述, χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。采用统计软件SPSS 23.0分析。

2 结 果

2.1 一般资料 显示ASD组男43名, 女17名, 平均年龄4.0±1.3岁, 平均头围49.8±11.7cm, 平均体重18.3±4.2kg, 平均身高105.1±11.2cm。对照组男41名, 女19名, 平均年龄4.4±1.6岁, 平均头围50.2±11.4cm, 平均体重19.2±4.8kg, 平均身

【第一作者】孟 婕, 女, 住院医师, 主要研究方向: 儿童内分泌、遗传代谢性疾病。E-mail: xianz553113@163.com
【通讯作者】姜志红, 女, 主任医师, 主要研究方向: 儿童内分泌、遗传代谢性疾病。E-mail: 3105515100@qq.com

高 107.6 ± 12.3 cm, 两组间无显著差异。具体见表1。

2.2 ASD组和对照组两侧丘脑各代谢产物比较 与对照组相比, ASD组NAA/Cr的两侧丘脑均更低、Glx /Cr在两侧丘脑更高($P < 0.05$)。ASD组内丘脑左右两侧代谢物之间无统计差异($P > 0.05$)。见表2。

2.3 ASD组和对照组两侧小脑各代谢产物比较 ASD组NAA/Cr在两侧小脑均低于对照组($P < 0.05$), Glx /Cr在左侧小脑高于对照组($P < 0.05$)。ASD组内小脑左右两侧代谢物之间无统计差异($P > 0.05$)。见表3。

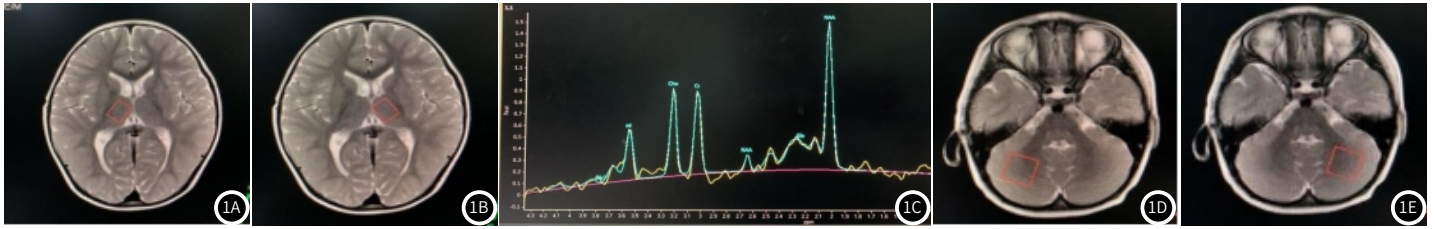


图1A-图1E 单像素1 H-MRS扫描ROI定位于双侧丘脑像素大小为 $16\text{mm} \times 13\text{mm} \times 13\text{mm}$ 和小脑像素大小为 $20\text{mm} \times 20\text{mm} \times 14\text{mm}$ 以及经LC Model校正谱线。

表1 ASD组和对照组一般资料

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	头围(cm)	体重(kg)	身高(cm)
对照组	60	41/19	4.4 ± 1.6	50.2 ± 11.4	19.2 ± 4.8	107.6 ± 12.3
ASD组	60	43/17	4.0 ± 1.3	49.8 ± 11.7	18.3 ± 4.2	105.1 ± 11.2
χ^2/t 值		0.159	1.503	0.190	1.093	1.164
P值		0.690	0.136	0.850	0.277	0.247

表2 ASD组和对照组两侧丘脑各代谢产物比较(mmol/L)

部位	代谢物	对照组(n=60)		ASD组(n=60)		t值 ^a	P值 ^a	t值 ^b	P值 ^b	t值 ^c	P值 ^c
		左	右	左	右						
丘脑	NAA/Cr	1.82 ± 0.40	1.77 ± 0.16	1.56 ± 0.20	1.60 ± 0.21	-1.068	0.288	4.503	0.001 [*]	4.988	0.001 [*]
	Cho/Cr	1.00 ± 0.14	0.95 ± 0.10	1.04 ± 0.21	0.98 ± 0.11	1.960	0.052	-1.228	0.222	-1.563	0.121
	Glx/Cr	0.50 ± 0.12	0.57 ± 0.24	0.90 ± 0.18	0.89 ± 0.10	0.376	0.707	-14.322	0.001 ^{**}	-9.533	0.001 [*]
	MI/Cr	0.31 ± 0.19	0.29 ± 0.11	0.32 ± 0.13	0.31 ± 0.12	0.438	0.662	-0.336	0.737	-0.952	0.343

注: a.孤独症组左右半球比较, b.两组间左半球比较, c.两组间右半球比较^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$ 。

表3 ASD组和对照组两侧小脑各代谢产物比较(mmol/L)

部位	代谢物	对照组(n=60)		ASD组(n=60)		t值 ^a	P值 ^a	t值 ^b	P值 ^b	t值 ^c	P值 ^c
		左	右	左	右						
小脑	NAA/Cr	1.01 ± 0.20	1.01 ± 0.16	0.87 ± 0.16	0.84 ± 0.21	0.880	0.381	4.234	0.001 [*]	4.988	0.001 [*]
	Cho/Cr	0.86 ± 0.40	0.79 ± 0.20	0.84 ± 0.06	0.82 ± 0.13	1.082	0.281	0.383	0.702	0.974	0.332
	Glx/Cr	0.39 ± 0.13	0.41 ± 0.19	0.88 ± 0.16	0.86 ± 0.21	0.587	0.558	-18.411	0.001 [*]	1.915	0.058
	MI/Cr	0.53 ± 0.21	0.49 ± 0.17	0.49 ± 0.12	0.52 ± 0.20	-0.996	0.321	1.281	0.203	-0.885	0.378

注: a.孤独症组左右半球比较, b.两组间左半球比较, c.两组间右半球比较, ^{*} $P < 0.05$ 。

3 讨论

ASD是一种广泛性神经发育障碍疾病,探索其神经生物学机制和脑功能特征对深入了解该病具有重要的意义。有学者认为神经生物学、遗传、孕产期、肠道微生物等多种因素均可能引起ASD发病^[6]。ASD患儿有多处,脑结构和功能的异常,且与正常发育儿童不一致,临床采用MRS检测机体活体组织代谢物的化学成分和含量变化,以此来间接反映脑功能^[7],可为探讨ASD患儿的病因及生理机制提供有力的证据。

3.1 NAA同ASD关系 在脑内代谢物中, NAA是属于中枢神经系统内的氨基酸,存在于神经元和轴突内,其含量可表示出神经元及轴突的完整性、神经元密度。神经元代谢率下降、神经元死亡或丢失、髓鞘形成减少均可能造成NAA或NAA/Cr水平下降^[8]。本研究结果显示,与正常儿童相比, ASD组两侧丘脑和小脑NAA/Cr水平更低。国外Spees WM等^[9]对丘脑的研究也显示在8~13岁ASD儿童中NAA降低。Hadoush H等^[10]对孤独症患者左小脑半球研究,发现其(5~15岁)NAA浓度较正常儿童降低。Otsuka等^[11]检测孤独

症组左小脑半球质谱,认为其NAA浓度低于正常人。可见孤独症儿童丘脑和小脑可能存在神经元的连接不足、轴突受损和髓鞘形成减少。陈婉雯^[12]等研究发现图像质量、磁化率与回波组合数量无明显相关性;当回波时间为29.7~31.4ms时,图像质量好,磁化率一致性好。

3.2 Glx同ASD关系 谷氨酸(glutamate, Glu)和谷氨酰胺(Gln)结构复杂,其峰在1H-MRS上重叠且难分离,且被统称为Glx。Glx是脑内重要兴奋性神经递质和最高氨基酸,具有介导兴奋性突触传递的作用。已知Glx可能和多种精神性疾病有重要关系,小脑中兴奋/抑制失衡(Glx/ GABA)会引发中脑小脑回路之间功能协调的改变^[13-14]与ASD的发生相关。Jackson JG等研究^[15]认为孤独症组的谷氨酸浓度增加与智商呈正相关,与社会反应量表得分呈负相关。本研究设定回波时间为30ms,能够观察Glx指标变化,发现

(下转第51页)

- [5] 马军, 孙崇毅, 张建楠. 枕骨大孔减压术与减压联合脊髓空洞分流术治疗Arnold-Chiari畸形 I 型合并脊髓空洞症的Meta分析[J]. 临床外科杂志, 2021, 29(1): 45-48.
- [6] 王鹏, 刘福增, 刘丽娜, 等. 以Charcot关节为首诊的Chiari畸形伴脊髓空洞5例报告[J]. 河南外科学杂志, 2021, 27(5): 15-17.
- [7] Verhofste B P, Davis E A, Miller P E, et al. Chiari I malformations with syringomyelia: long-term results of neurosurgical decompression[J]. Spine Deformity, 2020, 8(2): 233-243.
- [8] 李新军, 韩杨云, 龙晓东, 等. 硬膜外层剥离联合人工硬膜贴敷治疗成人Arnold-Chiari畸形 I 型合并脊髓空洞的初步探讨[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(2): 163-166.
- [9] Spiteri M, Knowler S P, Rusbridge C, et al. Using machine learning to understand neuromorphological change and image-based biomarker identification in Cavalier King Charles Spaniels with Chiari-like malformation-associated pain and syringomyelia[J]. Journal of Veterinary Internal Medicine, 2019, 33(6): 2665-2674.
- [10] 关键, 袁澄华, 刘振磊, 等. 脊髓空洞症硬膜下病变及枕大孔和Magendie孔疏通术治疗效果的初步观察[J]. 中华神经外科杂志, 2021, 37(7): 694-699.
- [11] 常腾武(综述), 王继超(审校). Chiari畸形 I 型的诊治现状[J]. 中国临床神经外科杂志, 2021, 26(7): 564-566.
- [12] 郭电渠, 樊玉香, 王向阳, 等. Chiari畸形 I 型合并脊髓空洞蛛网膜下减压疗效观察[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2021, 33(2): 176-179.
- [13] 廖磊, 高飞, 王良敏. MRI和CT联合诊断33例脑裂畸形的价值及影像特征分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2020, 18(02): 57-59.
- [14] 齐巍, 邓晓峰, 杨辰龙, 等. 家族性Chiari畸形临床特点及影像学分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2015, 13(12): 31-34, 38.
- [15] Oldfield EH, Muraszko K, Shawker TH, et al. Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari I malformation of the cerebellar tonsil. Implications for diagnosis and treatment[J]. J Neurosurg, 1994, 80(1): 3-15.
- [16] 马俊, 李世鹏, 赵鹤翔, 等. 两种手术方式对Chiari畸形 I 型合并脊髓空洞的系统评价及meta分析[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2019, 46(4): 422-427.
- [17] 江龙, 夏超, 朱卫国, 等. 青少年Chiari畸形合并脊髓空洞患者后颅窝减压术后空洞转归与颈椎矢状面形态改善的相关性[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(3): 183-187.
- [18] 黄菲虹, 陈丹蕾, 孙瑞, 等. Chiari畸形并脊髓空洞症致Horner综合征1例[J]. 临床神经病学杂志, 2019, 32(1): 57-57, 68.
- [19] 杨渊. Chiari畸形合并脊髓空洞的单纯寰枕减压与硬膜扩大成型术疗效分析[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2019, 19(56): 68, 70.
- [20] 吴月圆. Chiari畸形并脊髓空洞症的MRI分型及临床意义研究[J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3(19): 15-17.

(收稿日期: 2023-07-12)

(校对编辑: 孙晓晴)

(上接第47页)

孤独症组左小脑和双侧丘脑Glx/Cr较正常儿童增高, 说明ASD儿童在丘脑和小脑中存在代谢异常, 进一步验证了ASD儿童大脑内可能存在兴奋/抑制失衡现象有关。但也存在孤独症患者脑内Glx减低或无差异情况^[16-17]。目前国内对ASD儿童脑内Glx的研究仍相对较少, 仅周樟伟^[18]采用3T对3-6岁学龄前ASD儿童研究显示患儿后扣带回皮层脑区Glx较正常儿童降低, 目前, 针对国外研究方式的不同, Glx变化需要大样本开展进一步探讨。本研究未在孤独症儿童中发现半球之间代谢物的差异, 国外也有正常儿童的研究显示MRS测定无需考虑半球差异^[19]。

综上所述, 发现ASD在小脑和丘脑部位存在生化代谢的改变, 尤其是NAA和Glx、MRS有望为临床在影像方面探究ASD发病机制提供依据。本研究具有一定局限性, 病例数尤其是对照组尚不足, 未能进一步区分年龄、性别、智力、共患病等因素, 期望以后有细化临床亚型并与行为学症状的扩大样本研究, 能更深入了解ASD各临床症状的神经病理机制, 对ASD病因学研究提供更丰富的理论基础。

参考文献

- [1] 康倩倩, 李旭, 童光磊, 等. 孤独症谱系障碍儿童丘脑和小脑磁共振波谱特征和临床关系的前瞻性研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(12): 1250-1255.
- [2] Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2018[J]. MMWR Surveill Summ, 2021, 70(11): 1-16.
- [3] Silva EAD Junior, Medeiros WMB, Torro N, et al. Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review[J]. Trends Psychiatry Psychother, 2022, 13(44): 1495-1499.
- [4] Jiang CC, Lin LS, Long S, et al. Signalling pathways in autism spectrum disorder: mechanisms and therapeutic implications[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 229-233.
- [5] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5 [M]. Arlington Virginia: American Psychiatric Publishing, 2013: 50-59.
- [6] 张玉, 刘芸, 黄浩宇. 孤独症病因学的研究进展[J]. 中国全科医学, 2017, 20(11): 392-397.
- [7] Canadas RF, Liu Z, Gasperini L, et al. Numerical and experimental simulation of a dynamic-rotational 3D cell culture for stratified living tissue models[J]. Biofabrication, 2022, 16(2): 471-474.

- [8] Guan JT, Zheng X, Lai L, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy for diagnosis of non-motor symptoms in Parkinson's disease[J]. Front Neurol, 2022, 28(13): 5947-5950.
- [9] Spees WM, Sukstanskii AL, Bretthorst GL, et al. Rat brain global ischemia-induced diffusion changes revisited: biophysical modeling of the water and NAA MR "diffusion signal"[J]. Magn Reson Med, 2022, 88(3): 1333-1346.
- [10] Hadoush H, Hadoush A. Modulation of resting-state brain complexity after bilateral cerebellar anodal transcranial direct current stimulation in children with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial study[J]. Cerebellum, 2022, 26(8): 1084-1086.
- [11] Chen B. A preliminary study of atypical cortical change ability of dynamic whole-brain functional connectivity in autism spectrum disorder[J]. Int J Neurosci, 2022, 132(3): 213-225.
- [12] 陈婉雯, 洪居陆, 卢瑞梁, 等. 定量磁敏感成像回波时间与图像质量、磁化率的相关性研究[J]. 实用放射学杂志, 2022, 38(8): 1355-1358.
- [13] Chernov A. N. Pathophysiological mechanisms of autism in children[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2020, 120(3): 97-108.
- [14] Mamiya PC, Richards TL, Edden RAE, et al. Reduced Glx and GABA inductions in the anterior cingulate cortex and caudate nucleus are related to impaired control of attention in attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 4677-4680.
- [15] Jackson JG, Krizman E, Takano H, et al. Activation of glutamate transport increases arteriole diameter in vivo: implications for neurovascular coupling[J]. Front Cell Neurosci, 2022, 4(16): 8310-8316.
- [16] Abdelhamid MAM, Abdelsameea E, Korayem EM, et al. The role of functional magnetic resonance imaging of the brain in the evaluation of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients[J]. Clin Exp Hepatol, 2022, 8(4): 321-329.
- [17] Spurny-Dworak B, Handschuh P, Spies M, et al. Effects of sex hormones on brain GABA and glutamate levels in a cis- and transgender cohort[J]. Psychoneuroendocrinology, 2022, 138(24): 1056-1063.
- [18] 周樟伟, 夏水伟. ASD患儿脑扣带回代谢物浓度与临床特征的相关性[J]. 中国妇幼保健研究, 2020, 31(4): 497-501.
- [19] Cichocka M, Kozub J, Karcz P, et al. Differences in metabolite concentrations between the hemispheres of the brain in healthy children: a proton magnetic resonance spectroscopy study (1H MRS) [J]. Journal of Child Neurology, 2016, 31(11): 1296-1301.

(收稿日期: 2023-06-13)

(校对编辑:)