

论 著

维持性透析患者脑白质弥散功能成像及与认知功能的相关性研究*

1. 中山大学附属东华医院放射科

(广东 东莞 523110)

2. 广州医学院第二附属医院放射科

(广东 广州 510260)

李兆勇¹ 朱明明¹ 覃达贤¹李志娟¹ 刘成康¹ 梁俊生¹李扬彬²

【摘要】目的 研究维持性透析患者脑白质弥散功能成像与认知功能的相关性。**方法** 63例终末期肾病(ESRD)患者作为研究组, 28例健康体检者作为对照组, 分别进行常规MR、DWI、DTI检查, 测量感兴趣区(额叶、颞叶、顶叶、枕叶、内囊、胼胝体及海马等)脑白质的表现扩散系数(ADC)及各向异性分数(FA), 所有研究对象均采用中文版蒙特利尔认知评估量表评分(C-MoCA)并按评分分三个级别, 即正常(C-MoCA ≥ 26 分), 轻度认知功能障碍(26分 $>$ C-MoCA ≥ 21 分), 重度认知功能障碍(21分 $>$ C-MoCA), 与对照组及各级别之间进行统计学比较。最后采用Pearson相关分析法分析有统计学差异区域的ADC、FA值与C-MoCA评分的相关性。**结果** 63例维持性透析患者中23例认知功能在正常范围, 28例属于轻度认知功能障碍, 12例重度认知障碍。研究组额叶、顶叶脑白质ADC及FA值与对照组均存在统计学差异($P < 0.05$), C-MoCA不同分级的脑白质ADC及FA值之间亦存在统计学差异($P < 0.05$)。研究组额叶、顶枕叶脑白质ADC值与C-MoCA呈负相关, FA值与C-MoCA呈正相关。**结论** 维持性透析患者脑白质弥散功能成像可定量评价ESRD脑白质病变且与C-MoCA密切相关, 有助于ESRD患者认知功能障碍的检出。

【关键词】 脑白质; 弥散功能成像; 透析; 认知功能

【中图分类号】 R74; R44

【文献标识码】 A

【基金项目】 2015年东莞市医疗卫生科技计划一般项目, 编号: 2015105101009

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2017.08.007

通讯作者: 李兆勇

3.0T MRI Diffusion Functional Imaging in White Matter of Maintenance Dialysis Patients and Its Correlation with Cognitive Function*

LI Zhao-yong, ZHU Gang-ming, QIN Da-xian, et al., Department of Radiology, Tung Wah Hospital Affiliated Sun Yat-sen University, Dongguan 523110, Guangdong Province, China

[Abstract] Objective To investigate the correlation between 3.0T MRI diffusion functional imaging in white matter and cognitive function in maintenance dialysis patients. **Methods** A total of 63 cases of end-stage renal disease (ESRD) patients as study group, 28 cases of healthy persons as control group, all received conventional MR, DWI and DTI examination. DWI and DTI were used to quantify the apparent diffusion coefficient (ADC) and the fractional anisotropy (FA) of white matter in the frontal lobe, temporal lobe, parietal lobe, occipital lobe, internal capsule, corpus callosum, and the hippocampus. All the research object using the Chinese version of the Montreal cognitive assessment scale score (C-MoCA), namely normal (C-MoCA ≥ 26 points), mild cognitive dysfunction (26 points $>$ C-MoCA ≥ 21 points), severe cognitive dysfunction (21 points $>$ C-MoCA), control group and the levels between pairwise statistical comparisons were performed. Pearson correlation coefficients were calculated to quantify statistically significant areas of ADC and FA values and the correlation of C-MoCA score. **Results** Of the 63 patients undergoing maintenance dialysis, 23 had normal cognitive function, 28 cases belonged to mild cognitive impairment, 12 cases with severe cognitive impairment. The ADC and FA values of frontal lobe, parietal lobe and white matter in the study group were statistically different from those in the control group, between the levels of C-MoCA ADC and FA values also exist statistical difference ($P < 0.05$). The ADC values of the frontal lobe and parietal lobe of the study group were negatively correlated with the C-MoCA score. The FA values of the frontal lobe and parietal lobe of the study group were positively correlated with the the C-MoCA score. **Conclusion** Diffusion functional imaging can be quantitatively, sensitively reflected the characteristics of white matter lesions in maintenance dialysis patients and these changes are related to cognitive function. This helps the early diagnosis of cognitive impairment and improve the quality of survival in patients with ESRD.

[Key words] Cerebral White Matter; Diffusion Functional Imaging; Dialysis; Cognitive Function

近年来终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)发病率逐年升高^[1], 导致患者发生肾脏排泄和代谢功能障碍, 造成机体内酸碱平衡失衡, 内分泌失调。维持性透析是延缓肾功能衰竭, 延长ESRD患者生命的过渡办法。ESRD患者常常表现出思维迟缓、反应迟钝、注意力不集中、记忆力减退等认知功能下降, 由于中枢神经受到损伤而导致大脑功能出现衰退, 对患者的生活质量造成严重的影响。MR不仅能够活体上直观的观察神经系统病灶的部位、形态, 而且还可以进行脑功能成像, 其中弥散功能成像在认知神经科学研究中得到了广泛应用^[2]。因此, 笔者通过分析63例维持性透析患者脑白质弥散功能成像的影像学表现, 结合相应认知功能的评估, 探讨两者的相关性, 现将有关研究报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院2013年4月~2016年4月228例诊断为ESRD患者的临床及颅脑MR资料,选取其中MR检查前行认知功能评估的63例,符合以下条件的患者纳入研究组,入选条件为:①接受规律透析,时长超过3个月;②视力及听力障碍或上肢活动困难者;③排除合并有脑梗塞、炎症、肿瘤、脑外伤、抑郁症及其他精神疾病患者;④排除服用影响认知功能的药物的患者。所有受试者均知情并签署知情同意书。研究组中男性36例,女性27例,年龄范围30~75岁,平均年龄(54±12)岁。

随机收集同时期来做MR检查的认知功能正常的28例健康体检者的临床及颅脑MR资料,建立对照组,入选条件为:①年龄、性别及教育程度与病例组相当,平均年龄(52±13)岁;②无神经系统的症状及体征,无神经系统病史及其他系统性疾病;③颅脑MR检查未发现异常信号。所有受试者均知情并签署知情同意书。

1.2 MR设备及检查方法、扫描参数 所有患者均采用Siemens Magnetom Verio 3.0T磁共振成像仪检查。采用头部线圈,患者取仰卧位,扫描范围颅顶至枕骨大孔下缘,行MR常规平扫及DWI、DTI成像。DWI选取弥散敏感因子b值分别为0和1000s/mm²。DTI选取20个弥散梯度编码方向扫描。颅脑MR扫描各序列及主要参数见表1。

1.3 图像分析及数据收集 由两位MR诊断医师在不知道患者病史的情况下独立阅片,运用syngoview软件,分别计算出额叶、颞叶(除海马)、顶叶、枕叶、内囊、胼胝体及海马等7个区域相应脑白质的ADC及FA值。①选取MR序列中有异常信号的脑白质区域作为感兴趣区(Region of

interest, ROI),对ROI内的病灶测量三次ADC及FA值,取其平均值;②对MR序列无信号异常的区域,测量左右对称部位并以平均值作为该区域最终的ADC、FA值;③ROI定位在脑白质区,测量时离脑室和皮质表面的界线至少2mm,以防止被皮质层灰质污染,避开脑沟、脑室部分容积效应。最终数据由两位中枢神经系统MR诊断组副主任医师审核,存在分歧时,由两位副主任医师共同讨论后取得一致结果为准。

1.4 认知功能评估 所有受试者均采用中文版蒙特利尔认知评估量表(Chinese version of montreal cognitive assessment, C-MoCA)分别进行测试。经过培训的专业神经内科医师进行评分。完成C-MoCA检查大约10~15min。对受教育年限≤12年的被测试者加1分,得分最高30分。按C-MoCA最终得分划分为三个级别^[3],即C-MoCA≥26分(正常范围),26分>C-MoCA ≥21分(轻度认知功能障碍),21分>C-MoCA(重度认知功能障碍)。

1.5 统计学分析 所有数据应用SPSS19.0版统计软件进行统计学分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料用t检验。研究组与对照组ADC、FA值之间采用单因素方差分析即F检验。采用Pearson相关分析法对有统计学差异的区域的ADC、FA值与C-MoCA进行相关分析。均以P<0.05时具有统计学差异。

2 结 果

2.1 对照组、研究组认知功能评估及维持性透析患者脑白质MR表现 对照组28例健康体检者全部为认知功能正常,C-MoCA 评分平均值(27.82±1.76),MR序列均无异常信号。研究组63例维持性透析患者,23例认知功能评分在正常范围,其中10例常规MR序列信号正常,13例常规MR序列信号可见异常信号。12例重度认知障碍,常规MR均见异常信号(图1-3)。28例属于轻度认知功能障碍,其中2例常规MR信号正常,26例MR序列信号可见异常信号(图4-6)。研究组C-MoCA评分平均值(19.52±4.51)明显低于对照组(27.82±1.76),且存在统计学差异(P<0.05)。

研究组63例维持性透析患者脑白质于常规MR序列中表现正常者有12例,其中10例认知功能评分在正常范围,2例轻度认知功能障碍;其余51例脑白质常规MR上均见异常信号,其中13例认知功能评分在正常范围,26例轻度认知功能障碍。MR表现为脑白质内单发、多发,可呈对称分布,有融合趋势的斑点状、斑片状、片状T2WI及FLAIR高信号影,边界尚清,DWI b=0多数呈等稍高信号,DWI b=1000多呈等信号,ADC图呈相对高信号,ADC值增高,FA图呈相对低信号,FA值减低。

表1 颅脑MR扫描各序列及主要参数

序列	参数				
	TR (ms)	TE (ms)	层厚 (mm)	层间距 (mm)	FOV (mm)
T1WI扰相梯度回波序列 (FLASH)	200	2.5	5	1	230 × 230
T2WI快速自旋回波 (FSE)	4500	92	5	1	230 × 230
液体衰减反转恢复序列 (FLAIR)	6000	94	5	1	230 × 230
弥散加权成像DWI	6900	95	5	1	230 × 230
弥散张量成像DTI	4600	86	5	1	230 × 230

2.2 研究组与对照组ADC、FA值及对照分析

表2提示, 研究组ESRD患者额叶、顶叶脑白质ADC、FA值与对照组均存在统计学差异($P < 0.05$)。研究组ESRD患者各C-MoCA分组间ADC值亦存在统计学差异($P < 0.05$)。21分 $>$ C-MoCA的ESRD患者内囊ADC值与C-MoCA ≥ 26 分、26分 $>$ C-MoCA ≥ 21 分的ESRD患者及对照组均存在统计学差异($P < 0.05$), 见表2。

2.3 C-MoCA评分与感兴趣区ADC、FA值的相关性分析

额叶、顶叶ADC及FA值各组间的差异均存在统计学差异, 通过观察我们发现随着C-MoCA评分增高, 相应的ADC、FA值亦呈升高或减低趋势。因此有必要进一步分析C-MoCA评分与额、顶叶白质区ADC、FA值的相关性, 采用Pearson相关分析见表3。

表3提示, ESRD患者额、顶叶脑白质ADC、FA值均与认知功能障碍密切相关。ESRD患者额、顶叶脑白质ADC值与C-MoCA评分呈负相关性, 即ADC值越大, C-MoCA评分越低, 认知功能障碍程度越严重。ESRD患者额叶、顶叶脑白

质FA值与认知功能障碍C-MoCA评分呈正相关性, 即FA值越低, C-MoCA评分越低, 认知功能障碍程度越严重。

3 讨 论

肾移植是ESRD患者最佳的治疗方案, 但由于异体肾源尚无法满足需求, 维持性透析成为ESRD患者最主要的治疗方法之一, 其中又以血液透析为主。目前越来越多的国内外学者研究^[4-8]表明维持性透析患者更易出现脑白质损害及认知功能障碍。我们的研究与该观点相一致。

3.1 维持性透析患者脑白质弥散功能成像的表现、病理基础及临床价值

脑白质病变亦称脑白质疏松、脑白质变性等, 是一种影像学学术语, 由加拿大神经病学专家Hachinski于1987年首先提出^[9]。该概念提出时, 由于核磁共振场强及成像序列的限制, 人们未认识到白质病变早期微小病理改变, 随着颅脑MR技术及设备发展, 高场强磁共振在临床的普及, 以及弥散功能成像的应

用, 不仅脑白质病变的检出率越来越高, 而且还能够发现常规MRI阴性的脑白质轻微损害。我们的研究显示维持性透析患者脑白质异常在常规MRI上多表现为等/稍长T1、长T2异常信号, T2WI-FLAIR呈高信号; 在弥散功能成像上显示ADC值增大, 而FA值减低, 常见部位为脑室旁白质及半卵圆中心。由于脑白质的活体标本的获得有限, 脑白质病变的病理学研究相对影像学滞后。近期的部分病理研究者^[10-12]认为脑室旁白质病变为室管膜连续中断、胶质细胞增生、白质纤维松弛、脑室旁扭曲的小静脉周围的髓鞘脱失, 其中胶质细胞增生、髓鞘脱失及白质纤维松弛往往是脑室旁白质病变较严重的表现; 而深部脑白质病变则以胶质细胞增生、髓鞘脱失及血管周围轴索丢失为主, 其中空泡形成和脑组织萎缩为较重的病理改变。这些病理学改变在MR主要体现在水分子的含量多少以及运动方向的改变等, 对应常规MR图像上的信号改变以及弥散功能成像上ADC及FA值的改变。

表2 研究组与对照组脑白质ADC、FA值比较

	对照组 (n=28)	研究组 (n=63)			F	P
		C-MoCA ≥ 26 分	26分 $>$ C-MoCA ≥ 21 分	21分 $>$ C-MoCA		
例数	28	23	28	12		
额叶ADC值	0.63 \pm 0.05 ^{b, c, d}	0.72 \pm 0.04 ^{a, c, d}	0.96 \pm 0.15 ^{a, b, d}	1.29 \pm 0.13 ^{a, b, c}	11.23	0.00
FA值	0.52 \pm 0.03 ^{b, c, d}	0.47 \pm 0.05 ^{a, c, d}	0.38 \pm 0.07 ^{a, b, d}	0.29 \pm 0.09 ^{a, b, c}	11.78	0.00
颞叶ADC值	0.81 \pm 0.04	0.79 \pm 0.07	0.83 \pm 0.05	0.85 \pm 0.12	3.17	0.05
FA值	0.61 \pm 0.07	0.60 \pm 0.04	0.59 \pm 0.05	0.57 \pm 0.07	3.05	0.05
顶叶ADC值	0.71 \pm 0.05 ^{b, c, d}	0.81 \pm 0.09 ^{a, c, d}	1.09 \pm 0.11 ^{a, b, d}	1.21 \pm 0.18 ^{a, b, c}	10.57	0.00
FA值	0.56 \pm 0.05 ^{b, c, d}	0.52 \pm 0.07 ^{a, c, d}	0.47 \pm 0.06 ^{a, b, d}	0.38 \pm 0.09 ^{a, b, c}	10.95	0.00
枕叶ADC值	0.85 \pm 0.06	0.82 \pm 0.08	0.83 \pm 0.06	0.88 \pm 0.09	3.69	0.07
FA值	0.63 \pm 0.06	0.62 \pm 0.05	0.61 \pm 0.07	0.58 \pm 0.08	3.65	0.07
海马ADC值	0.74 \pm 0.04	0.76 \pm 0.03	0.75 \pm 0.07	0.78 \pm 0.09	3.09	0.06
FA值	0.52 \pm 0.04	0.51 \pm 0.06	0.49 \pm 0.08	0.48 \pm 0.05	3.14	0.05
内囊ADC值	0.72 \pm 0.05 ^d	0.75 \pm 0.03 ^d	0.73 \pm 0.07 ^d	1.12 \pm 0.17 ^{a, b, c}	15.63	0.00
FA值	0.61 \pm 0.05 ^d	0.60 \pm 0.07 ^d	0.58 \pm 0.09 ^d	0.52 \pm 0.06 ^{a, b, c}	14.25	0.00
胼胝体ADC值	0.82 \pm 0.05	0.84 \pm 0.06	0.85 \pm 0.08	0.89 \pm 0.11	3.48	0.07
FA值	0.88 \pm 0.06	0.89 \pm 0.04	0.87 \pm 0.05	0.85 \pm 0.08	1.68	0.17

注: 与对照组有差异, 以a标注; 与研究组C-MoCA ≥ 26 分有差异, 以b标注; 与26分 $>$ C-MoCA ≥ 21 分有差异, 以c标注; 与21分 $>$ C-MoCA有差异, 以d标注。均以 $P < 0.05$ 时有统计学差异

表3 研究组脑白质ADC、FA值与C-MoCA 评分Pearson相关性

	部位			
	额叶 (ADC值)	顶叶 (ADC值)	额叶 (FA值)	顶叶 (FA值)
C-MoCA Pearson相关系数r	-0.794*	-0.681*	0.896*	0.843*
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

注：以P<0.05时有统计学差异，以*标注

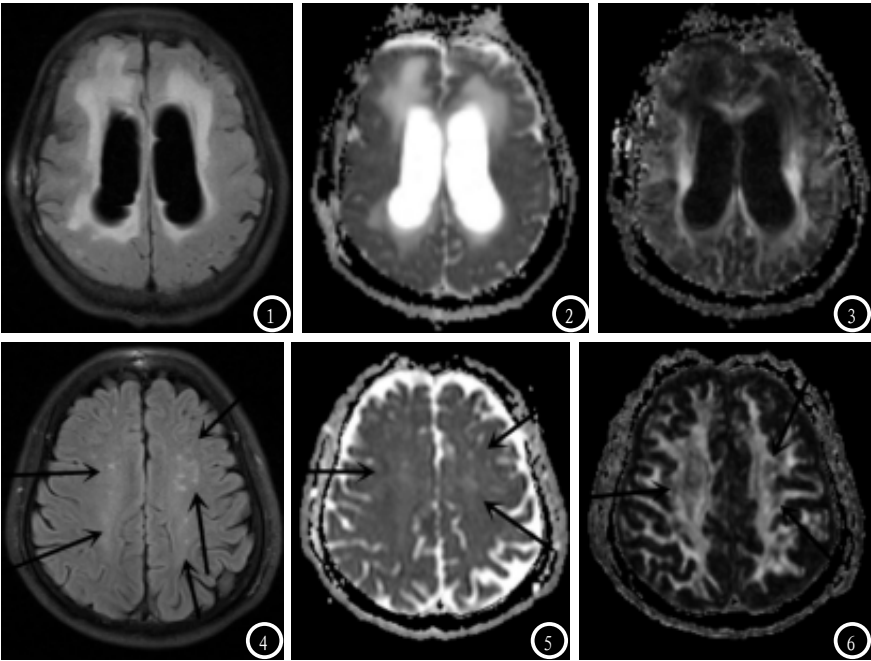


图1-3 男，70岁，维持透析11个月，C-MoCA 17分，图1，T2WI-FLAIR示双额、顶叶白质（侧脑室旁）见片状高信号，边界尚清。图2，ADC图示双额、顶叶白质见片状高信号，边界清，范围大致同T2WI-FLAIR图。图3，FA图双侧额、顶叶脑白质信号不均匀减低，境界不清，信号减低区范围较T2WI-FLAIR、ADC图大，提示FA图显示病变的范围比常规MR提示病灶的范围大。图4-6 男，45岁，维持透析5个月，C-MoCA 24分，图4T2WI-FLAIR示双额、顶叶白质散在斑点状、斑片状高信号灶，图5，ADC图示双额、顶叶白质散在斑点状、斑片状高信号灶，显示数量较T2WI-FLAIR少，图6，FA图双侧额、顶叶脑白质信号不均匀减低，内见斑点状、斑片状更低信号（长箭），显示病变范围较T2WI-FLAIR、ADC图大，对比度较T2WI-FLAIR图差。提示FA图显示病变的范围比常规MR提示病灶的范围大，同时T2WI-FLAIR图显示部分稍高信号灶，在ADC图上显示并不满意。

我们的研究发现63例维持性透析患者的额、顶叶白质ADC高于对照组 ($P<0.05$) 有统计学差异，FA值低于对照组 ($P<0.05$) 有统计学差异，提示维持性透析患者脑白质有不同程度脑白质损害；其中12例 (19%) 常规MRI显示脑白质未见异常信号，而ADC及FA均提示脑白质的轻微损害。这说明弥散功能成像可以早于常规MR发现脑白质病变的细微改变，并能定量分析。弥散功能成像发现脑白质病变的实际范围要大于常规MR，或不限于常规MR所发现的T2WI-FLAIR高信号范围，与近期的病理研究^[13]一致。病理研究发现，白质病变的病理改变并非是永久存在或不可治疗，其早期血脑屏障

的功能失调及组织液渗出等病理改变是可逆的。因此通过弥散功能成像析早期发现、定量分这些表现正常的早期白质损害具有重要意义。

3.2 维持性透析患者脑白质弥散功能成像与认知功能障碍的相关性

研究组63例维持性透析患者中，部分没有明显临床症状，部分存在不同程度的神经系统症状。本研究结果表明维持性透析患者约63%存在认知功能障碍，脑白质ADC、FA值有特征性改变，不仅常规MR显示异常的脑白质有变化，而且MR显示正常的脑白质也有变化，即ADC值增加，FA值减低。本研究应用弥散功能成像技术测得额叶、颞叶（除海

马）、顶叶、枕叶、内囊、胼胝体及海马等7个区域脑白质的ADC及FA值，发现额叶、顶叶的ADC明显高于对照组，FA值明显减低。这说明维持性透析患者脑白质病变好发于额、顶叶，这与Leifer等^[14]研究结构结果相吻合。

同时本研究结果表明，维持性透析患者认知障碍的严重程度与ADC、FA值改变有关。相关性分析发现仅额、顶叶ADC值、FA值与C-MoCA评分密切相关。而颞叶、枕叶、胼胝体、内囊及海马区的ADC、FA值与认知功能损害之间的相关性并不明显。这提示额、顶叶白质纤维束在大脑信息的整合与处理中发挥了重要的作用。额叶通过额叶-皮层下环路结构参与执行功能，并对涉及信息处理速度的认知域和长期记忆意义重大，国外的相关研究^[15]显示额叶脑白质变性可损害执行功能、记忆提取和精神运动处理速度。我们认为顶叶ADC、FA值与C-MoCA评分密切相关的原因可能是顶叶白质与额叶白质构成了整个脑白质纤维的大部分，所以这个区域的病理变化对认知影响更大，既往研究^[17]也证实白质病变最易累及额顶叶白质。胼胝体血供较好，脑白质变性极少累及胼胝体，本研究仅1例重度认知功能障碍患者合并胼胝体部分变性。内囊脑白质含有丘脑至额叶的投射纤维，理论上与额叶功能，即执行功能、记忆提取和精神运动处理有关。我们的研究发现只有重度认知功能障碍的ESRD患者内囊ADC及FA值与认知功能正常、轻度认知功能障碍的ERSD患者及对照组存在统计学差异 ($P<0.05$)，而与认知障碍评分不存在相关性，这点与我们的理论预测不一致，同样Niousha等^[16]的研究显示，

(下转第 55 页)