

早期帕金森病患者脑白质损害的扩散张量成像研究

张亚, 陈博宇, 商秀丽, 范国光

【摘要】 目的:采用基于纤维束示踪的空间统计方法分析(TBSS)早期帕金森病患者扩散张量成像(DTI)数据,研究早期帕金森病患者脑白质结构损害情况及与运动症状的相关性。**方法:**18例早期帕金森病(PD)患者(Hoehn-Yahr 1~2级)及22例健康志愿者(对照组)行DTI扫描,采用TBSS技术对两组受试者的DTI数据进行分析,比较两组受试者脑白质纤维的部分各向异性(FA)值的差异,及其与帕金森病评估量表(UPDRS-III)评分的相关性,测量并比较先发病侧与对侧大脑白质的FA值。**结果:**全脑分析显示:与正常对照组相比,PD组双侧额顶部、放射冠、胼胝体和扣带回的脑白质FA值明显减低($P<0.05$),且其范围均与UPDRS-III评分呈负相关($r=-0.479\sim-0.736, P<0.05$);早期PD患者先发病侧大脑与对侧大脑比较,后放射冠、顶叶及颞叶的脑白质FA值的差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**早期PD患者即可见脑白质纤维结构的改变,大脑白质损害程度与PD患者运动症状有密切联系,PD患者脑白质损害的部位可能存在一定的顺序。

【关键词】 帕金森病;磁共振成像;扩散张量成像;纤维束示踪空间统计分析;部分各向异性

【中图分类号】 R445.2; R742 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)12-1248-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.12.009

Diffusion tensor imaging of white matter injury in early stage of Parkinson's disease ZHANG Ya, CHEN Bo-yu, SHANG Xiu-li, et al. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Chinese Medical University, Shengyang 110001, China

【Abstract】 Objective: To observe the change of brain white matter structure and the correlation with motor symptoms in PD, and to evaluate the differences of the fractional anisotropy (FA) within white brain matter between patients with PD and normal control (NC) using TBSS. **Methods:** DTI data of 18 PD and 22 NC were compared by hypothesis-free whole-brain analysis algorithm (TBSS) focusing on global white matter microstructural deterioration. The areas with reduced FA values were selected and the relevance of FA values in these areas with the scores assessed by the unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS-III) was analyzed, and the difference of white matter FA values between the first onset and the contralateral side was compared. **Results:** Compared with NC group, the FA values in the PD group significantly decreased in the white mater, including frontal and parietal region, corona radiate, corpus callosum and cingulated gyrus ($P<0.05$); and there was an negative correlation between the FA values and UPDRS-III scores. There was statistically significant difference in white matter FA value of corona radiate, lateral parietal lobe and temporal lobe between the involved side and the contralateral side ($P<0.05$). **Conclusion:** In the early stage of PD, there are already microstructural deteriorations of white mater. The brain white matter damage is closely related to PD patients motor symptoms, and PD early cerebral white matter damage may exist a certain order.

【Key words】 Parkinson disease; Diffusion tensor imaging; Tract-based spatial statistics analysis; Fractional anisotropy

原发性帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种慢性进行性神经变性疾病,基本病理改变为黑质纹状体系统的神经元变性坏死和脑白质纤维损伤^[1-3]。神经病理学研究发现PD患者的皮层及白质内可见嗜酸性包涵体(Lewy小体)形成和沉积^[4],可能破坏轴突结构而导致白质纤维损伤。根据PD患者症状的严重程度将其分为早期和中晚期,即将Hoehn-Yahr 1.0~2.5级定义为早期,Hoehn-Yahr 3.0~5.0级定义为中晚期^[5]。早期PD患者在常规影像学检查时无特

异性影像表现,病理学研究证实PD患者只有在脑内多巴胺能神经元缺失量达70%~80%时才会出现临床症状^[6],因此PD的早期诊断较为困难。DTI可直观显示脑白质纤维束的走行,在评估脑白质的微观结构方面较传统MRI技术更为敏感^[7]。部分各向异性(fractional anisotropy, FA)为DTI最常用的参数,它能反映水分子扩散的各向异性程度或水分子扩散过程的方向特异性,FA值大小主要受纤维束髓鞘的完整性、纤维束走行致密性及轴索的影响^[8]。本研究通过对DTI扫描数据的分析来揭示早期PD患者脑白质纤维的损害情况,并分析脑白质损害与UPDRS-III评分的相关性,旨在探讨DTI对PD患者的诊断价值。

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院放射科(张亚、陈博宇、范国光),神经内科(商秀丽)

作者简介:张亚(1990-),女,河北邯郸人,住院医师,硕士研究生,主要从事神经影像诊断工作。

通讯作者:范国光, E-mail: fanguog@sina.com

材料与方法

1. 研究对象

将 2015 年 5 月—2016 年 5 月在中国医科大学附属第一医院神经内科帕金森病专科门诊就诊的 18 例早期帕金森病患者纳入本研究。其中男 6 例、女 12 例；年龄 47~80 岁，平均(63.7±3.82)岁；平均病程(4.1±3.1)年。诊断标准参照 2008 年英国脑库帕金森病临床诊断标准，排除标准：①糖尿病、高血压、高血脂或者有神经或精神疾病者；②存在不可摘取的头部金属异物或假牙等影响图像质量者；③头颅常规 MRI 检查发现梗塞灶或其它器质性病变者；④伴有痴呆不能配合检查的患者。Hoehn-Yahr 分级：1.0 级 6 例，1.5 级 2 例，2.0 级 10 例。18 例患者全部为右利手，其中 3 例左侧肢体先发病，15 例右侧肢体先发病；UPDRS-III 评分为(18.5±7.1)分。主要临床表现：肢体震颤和/或运动迟缓 12 例，步态不稳伴肌肉僵直 8 例，语调改变伴注意力下降 3 例，伴随抑郁 1 例，近期记忆力下降 6 例，睡眠障碍 2 例。采用简易智力状况检查量表(mini-mental state examination, MMSE)对所有患者的认知功能进行筛查。同期选取 22 例性别($P=0.919$)、年龄($P=0.108$)与患者组相匹配的健康志愿者作为对照组。本研究获本院伦理委员会批准，受试者均签署知情同意书。

2. 图像采集

使用 Siemens Magntom Verio 3.0T 磁共振扫描仪和正交 32 通道相控阵头线圈。DTI 采用平面回波成像序列，扫描参数：TR 10300 ms，TE 95 ms，层厚 2.0 mm，层间距 0，层数 63，视野 256 mm×256 mm，采集矩阵 128×128，激励次数 1，b 值取 0、1000 s/mm²，扩散方向 64 个，扫描时间 11 min 42 s。

使用 MRI studio(<https://www.mristudio.org>) 软件进行图像后处理。在胼胝体部、双侧的前后放射冠、额叶、顶叶及颞叶内 FA 值降低的区域选取感兴趣区(ROI)，ROI 大小尽量保持一致，面积为 30~50 mm²，每个部位测量三次取平均值(图 1)。ROI 的选取均由 2 位影像科医师(从事脑功能成像研究)共同确定。

3. 数据处理

使用 MRICron 软件转换图片为 NIFTI 格式。①预处理：运用 FSL 软件(www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)对图像进行涡流矫正和去除头皮后生成 FA 图。②图像配准：采用非线性配准工具 FNIRT，将 FA 图与标准的蒙特利尔神经学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)-

152 空间位置进行配准。③用所有校对后的 FA 图制作出平均 FA 模板并生成平均 FA 纤维骨架图(图 1)，FA 阈值设为 0.2(可包括所有白质部分，并排除其它组织和脑灰质)。④将上述所有标准化的 FA 图投射到平均 FA 纤维束骨架图上，进行统计分析。⑤标准化后的 FA 骨架通过 Randomise 工具对两组数据进行两独立样本 t 检验，对统计结果采用 FWE(family-wise error)进行比较；采用 TFCE(threshold-free cluster enhancement)方法进行多重比较的校正，以校正后 $P<0.05$ 的区域为有差异统计学意义的部位，用伪彩色进行显示^[9]。

4. 统计分析

使用 SPSS 22.0 软件对 FA 值与 UPDRS-III 评分进行相关性检验。对 18 例帕金森病患者先发病侧大脑(15 例右侧肢体起病的右侧大脑及 3 例左侧肢体起病的左侧大脑)，与其对侧大脑的前后放射冠、额叶、顶叶及颞叶 ROI 的 FA 值进行正态性检验，双侧额叶、顶叶及颞叶的 FA 值符合正态分布，即进行配对 t 检验，而双侧前后放射冠的 FA 值不符合正态分布，则采用非参数 Wilcoxon 符号等级检验，比较上述部位先发病侧与对侧 FA 值的差异。

结果

PD 患者全脑分析结果显示(表 1)：与对照组比较，多个脑白质区域 FA 值明显降低，以双侧额顶部、胼胝体及双侧前后放射冠区最为明显(图 2)；双侧上纵束、扣带回 FA 值减低，左侧内囊及左侧颞叶单侧白质区域 FA 值减低；双侧额枕叶下部白质纤维、双侧外囊、穹隆柱及体部白质区域 FA 值减低的差异有统计学意义($P<0.05$)。

相关性分析结果显示：FA 值明显降低脑区的 FA 值与 UPDRS-III 评分呈负相关，相关系数见表 1，这些脑区包括双侧前放射冠(图 3)、双侧后放射冠、胼胝体部、双侧额叶(图 4)及右侧顶叶。

先发病侧大脑与对侧大脑的 FA 值及比较结果见表 2。双侧后放射冠、顶叶及颞叶 FA 值的差异有统

表 1 两组 FA 值有差异脑区的部位、范围及与 UPDRS-III 评分的相关系数

解剖部位	峰值体素的 MNI 坐标			范围 (体素)	t 值	P 值	r 值
	X	Y	Z				
胼胝体部	-3	10	26	10755	2.65053	0.0440	-0.479
左前放射冠	-23	37	22	5982	3.91409	0.0190	-0.627
右前放射冠	32	35	22	5790	2.42648	0.0260	-0.736
左后放射冠	-25	-56	17	2992	2.14183	0.0228	-0.543
右后放射冠	33	-60	23	1898	2.23180	0.0226	-0.569
左侧额叶	-23	50	-7	5484	2.12026	0.0458	-0.535
右侧额叶	23	45	-7	5445	2.59836	0.0220	-0.738
左侧顶叶	-19	-21	37	2505	2.58092	0.0224	-0.414
右侧顶叶	22	-18	37	3047	2.60045	0.0172	-0.683

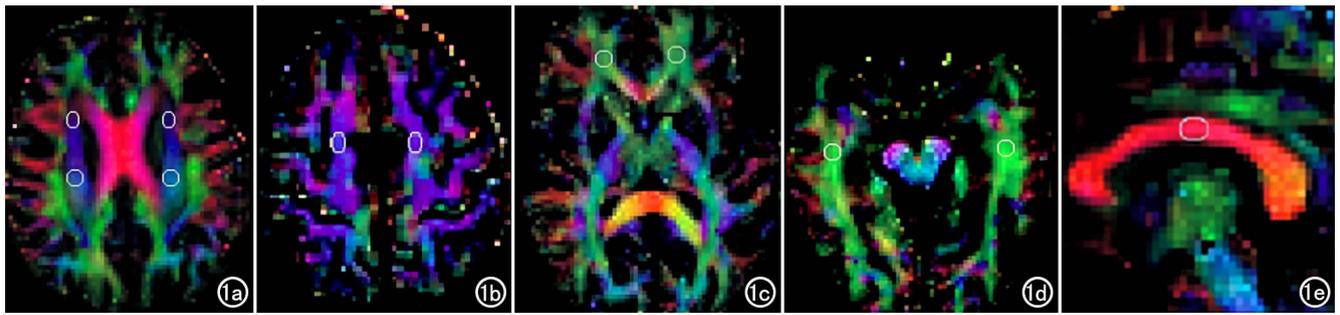


图1 FA纤维骨架图,各部位ROI选取的示意图。a) 双侧半卵圆中心; b) 双侧顶叶白质; c) 双侧额叶白质; d) 双侧颞叶白质; e) 胼胝体体部。

计学意义($P < 0.05$), 双侧前放射冠及额叶 FA 值的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表2 双侧大脑ROI区FA值有统计差异的脑区

部位	对侧 ($\times 10^{-3}$)	同侧 ($\times 10^{-3}$)	t 值	P 值
前放射冠	349.122 \pm 38.365	354.050 \pm 36.027	-	0.372
后放射冠	376.033 \pm 38.611	385.272 \pm 36.181	-	0.039
额叶	355.667 \pm 27.065	355.883 \pm 28.688	-0.0380	0.970
顶叶	399.194 \pm 35.903	379.389 \pm 37.843	2.902	0.010
颞叶	397.567 \pm 20.622	409.522 \pm 22.485	-3.804	0.001

讨论

PD患者执行能力障碍及认知障碍与脑白质广泛损伤有关,尤其是额叶、顶叶、胼胝体、皮质下-皮质环路及海马等部位,DWI显示这些部位的扩散系数发生变化^[10]。本研究分析得出早期PD患者的脑白质损伤不仅仅见于胼胝体、上纵束等较大的白质纤维束,而且双侧放射冠、额枕叶及顶叶等部位的脑白质的FA值亦广泛减低。本研究结果与Nigro等^[11]使用NBS(network-based statistic)分析发现早期PD相关的退

行性改变与广泛的脑白质纤维损害有关的结论一致。脑白质纤维具有连接各部位脑灰质、信号传递及协调脑区之间的运作等功能,Hattori等^[12]研究发现,脑白质损伤导致皮层之间断连,使PD患者表现出认知障碍和其它症状;PD患者白质纤维结构的改变先于认知障碍的出现及其它功能的改变,脑白质改变早于灰质萎缩。以上文献报道说明了帕金森病脑白质纤维广泛损害导致患者认知障碍及其它症状的产生,这也与本研究帕金森病患者多伴有语调改变、注意力下降、抑郁、记忆力下降以及睡眠障碍等临床表现相吻合。

Wang等^[13]研究发现,PD患者接近大脑皮质的脑白质纤维与运动控制相关的区域受到影响(如辅助运动区),并指出帕金森病患者的症状产生与控制运动的相关神经通路的广泛损伤有密切关系。有研究结果显示,早期脑白质FA值减低程度与UPDRS-III评分降低呈负相关^[14]。上述研究结果与本研究结果(双侧前后放射冠、胼胝体体部、双侧额叶及右侧顶叶脑白质FA值明显减低,并与UPDRS-III评分呈负相关)基本

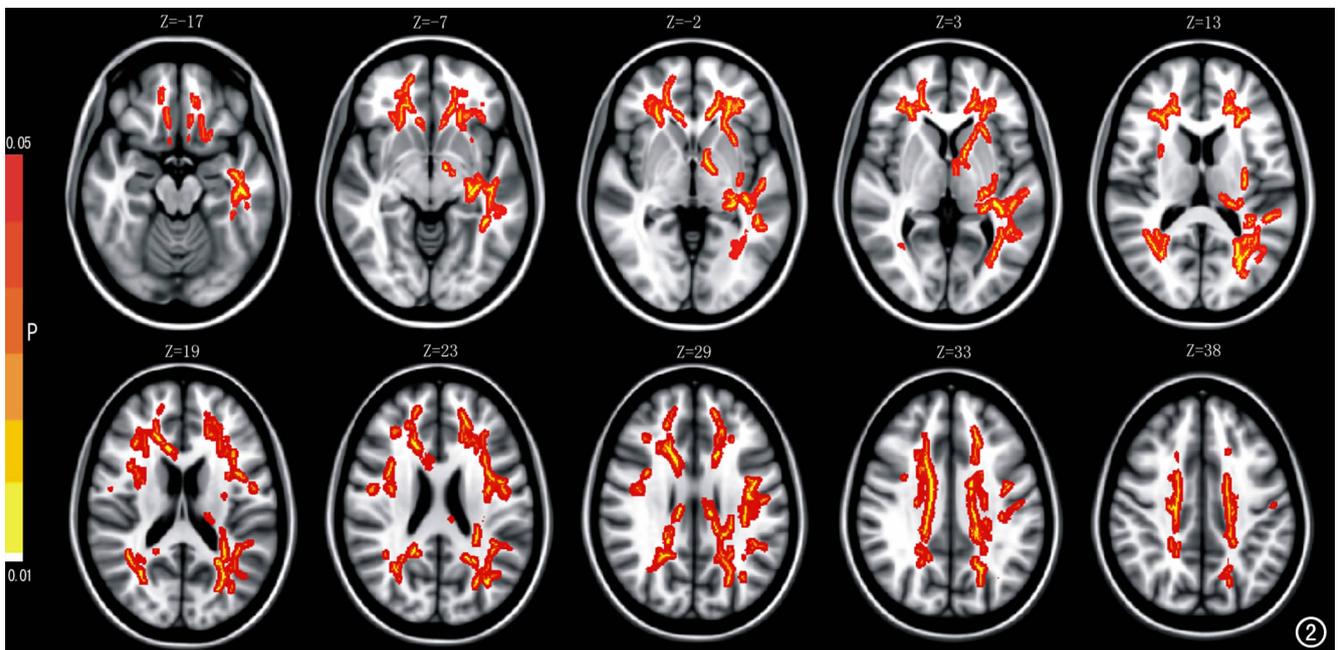


图2 FA图显示双侧额顶叶、左侧颞叶和双侧前、后放射冠白质的FA值下降(红色区域)。

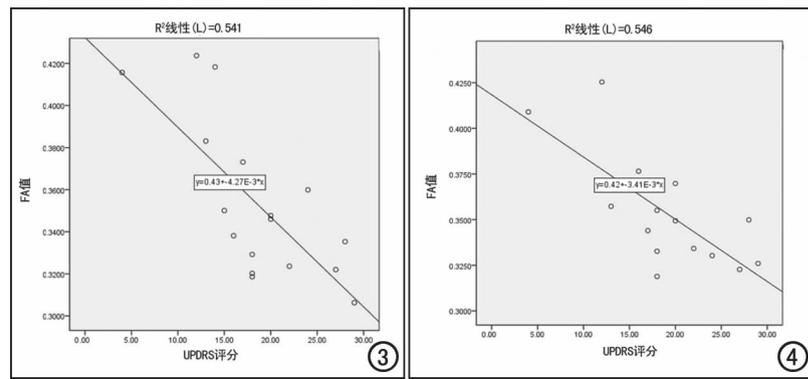


图3 相关性分析图,右侧前放射冠的FA值与UPDRS-III评分具有负相关关系。图4 相关性分析图,右侧额叶白质的FA值与UPDRS-III评分具有负相关关系。

一致。胼胝体FA值越低胼胝体损害越严重,则相应的运动症状及非运动症状越明显。Lee等^[15]研究发现,运动迟缓的程度与额叶、枕叶、顶叶及颞叶FA的值呈负相关关系,并且可见上纵束FA值明显减低。上纵束连接额叶、顶叶及颞叶的大脑皮质,上纵束的损伤会导致相应皮质的连接障碍,导致患者出现多种多样的运动症状,如运动迟缓等。Gu等^[16]对姿势不稳和步态困难的PD患者进行研究,同样发现上纵束FA值明显减低,也间接验证了以上研究结果的合理性。以上研究结论皆表明帕金森病患者运动症状的产生及发展与脑白质纤维的损伤程度有密切关系。

本研究结果显示,PD患者先发病侧同侧大脑与对侧大脑的后放射冠、顶叶及颞叶白质的FA值有明显差异,而发病侧前放射冠及额叶白质与对侧FA值的无显著差异,提示脑白质损伤可能存在一定的先后顺序。然而,可以导致两侧大脑FA值差异的因素较多,比如患者左右利手的影响,但本研究所纳入的PD患者均为右利手,此类影响或许可以减小或消除。关于早期PD患者发病同侧与对侧大脑的相关研究目前并未见相关报道,PD患者早期白质损伤是否存在先后顺序以及按照怎样的顺序进行目前并未明确,尚需在以后的研究中进一步探究。

在以往帕金森病的扩散张量成像研究中多采用手动勾画的方法来选择局部感兴趣区进行测量和分析,这种方法可能在一定程度上受到主观因素的影响^[17]。本研究使用TBSS技术对全脑所有白质纤维进行统计分析,从而弥补了传统手动方法的局限性及主观误差。但本研究具有一定的局限性:研究所涉及的受试者样本量较小,且未能根据临床症状等进行分组比较,后续研究中需增加样本量做更深入的相关研究。

参考文献:

[1] Braak H, Tredici KD. Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2008, 70(20):1916-1925.

[2] 吴青霞,丁蓓,凌华威,等.磁共振扩散张量成像在评估帕金森病脑内白质改变中的应用[J]. *实用放射学杂志*, 2010, 26(7):923-925.

[3] Karagulle Kendi AT, Lehericy S, Luciana M, et al. Altered diffusion in the frontal lobe in Parkinson disease[J]. *AJNR*, 2008, 29(3):501-505.

[4] Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN, et al. Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2003, 62(6):644-654.

[5] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第三版)[J]. *药学与临床研究*, 2014, 47(6):428-433.

[6] Riederer P, Wuketich S. Time course of nigrostriatal degeneration in parkinson's disease; a detailed study of influential factors in human brain amine analysis[J]. *J Neural Trans*, 1976, 38(3):277-301.

[7] Wakana S, Jiang H, Nagaepoetscher LM, et al. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy[J]. *Radiology*, 2004, 230(1):77-87.

[8] Abe O, Aoki S, Hayashi N, et al. Normal aging in the central nervous system: quantitative MR diffusion-tensor analysis[J]. *Neurobiol Aging*, 2002, 23(3):433-441.

[9] Lenfeldt N, Holmlund H, Larsson A, et al. Frontal white matter injuries predestine gait difficulties in Parkinson's disease[J]. *Acta Neurol Scandinavica*, 2016, 134(3):210-218.

[10] Hall JM, Ehgoetz Martens KA, Walton CC, et al. Diffusion alterations associated with Parkinson's disease symptomatology; a review of the literature[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 33(1):12-26.

[11] Nigro S, Riccelli R, Passamonti L, et al. Characterizing structural neural networks in de novo Parkinson disease patients using diffusion tensor imaging[J]. *Human Brain Mapping*, 2016, 37(12):4500-4510.

[12] Hattori T, Orimo S, Aoki S, et al. Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease[J]. *Human Brain Mapping*, 2012, 33(3):727-739.

[13] Wang Z, Kang GA, Glass GA, et al. Regional alterations of brain microstructure in Parkinson's disease using diffusion tensor imaging[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(1):90-97.

[14] 凌冰冰, 鲁毅, 赵卫, 等. 早期帕金森病脑白质特征的扩散张量成像基于纤维束追踪空间统计分析[J]. *中国医学影像学杂志*, 2015, 23(8):567-572.

[15] Lee E, Lee JE, Yoo K, et al. Neural correlates of progressive reduction of bradykinesia in de novo Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(12):1376-1381.

[16] Gu Q, Huang P, Xuan M, et al. Greater loss of white matter integrity in postural instability and gait difficulty subtype of Parkinson's disease[J]. *Can J Neurol Sci*, 2014, 41(6):763-768.

[17] 陈燕生, 方元, 史文宗, 等. 早期帕金森病黑质致密部FA值量化研究[J]. *放射学实践*, 2014, 29(4):387-389.

(收稿日期:2017-03-02 修回日期:2017-06-10)