

◆ 中枢神经影像学

Diffusion tensor imaging based white matter abnormality and cognitive impairment in end-stage renal disease patients: Correlation analysis

LI Peng^{1,2}, DING Dun¹, MA Xueying¹, ZHANG Huawen², ZHANG Ming^{1*}

(1. Department of Medical Imaging, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000, China; 2. Department of Medical Imaging, No. 215 Hospital of Shaanxi Nuclear Industry, Xianyang 712000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation of cognitive impairment and white matter structural abnormality in end-stage renal disease (ESRD) patients. **Methods** Twenty-six ESRD patients (ESRD group) and 25 healthy controls (HC group) were assessed with Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Based on tract based spatial statistics (TBSS), the DTI quantitative indicators, fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), parallel to the axial diffusivity (AD) and radial diffusivity (RD), were obtained. Voxel-based *Spearman* correlation analysis were performed to analyze the MoCA scores of ESRD group with FA value. **Results** Compared with HC group, the total MoCA scores and sub-MoCA scores including visuospatial and executive, language and delayed recall were all decreased in ESRD group (all $P < 0.05$). FA in ESRD group significant decreased in the bilateral inferior frontal occipital fasciculus, corona radiata, superior longitudinal fasciculus, fornix, posterior thalamic radiation, cerebral peduncle, right internal capsule and external capsule, pons, genu and body of the corpus callosum (all $P < 0.05$). MD, AD and RD value in ESRD group increased in the bilateral symmetry brain white matter (all $P < 0.05$). FA value in the right external capsule of ESRD group had significant positive correlation with MoCA scores ($r = 0.61$, $P < 0.05$). **Conclusion** Cognitive impairment, which includes the faculty of memory and capacity of execution, can be caused by ESRD. Cognitive impairment is correlated with the abnormal changes of brain white matter fiber tracts. The FA value reduction in the right external capsule is closely related to cognitive impairment, which may provides a new imaging marker of brain structure and function for ESRD patients under hemodialysis.

[Key words] Kidney failure, chronic; Diffusion, magnetic resonance imaging; Cognitive impairment

DOI:10.13929/j.1003-3289.2016.08.008

基于弥散张量成像的终末期肾病脑白质结构异常与认知功能障碍相关性分析

李 朋^{1,2}, 丁 墩¹, 马雪英¹, 张华文², 张 明^{1*}

(1. 西安交通大学第一附属医院医学影像科, 陕西 西安 710000;
2. 陕西省核工业二一五医院医学影像科, 陕西 咸阳 712000)

[摘 要] **目的** 探讨终末期肾病(ESRD)患者脑白质结构异常与认知损伤的相关性。**方法** 对 26 例 ESRD 患者(ESRD 组)和 25 名健康志愿者(HC 组)进行蒙特利尔认知量表(MoCA)评估,并比较两组受试者整体认知评分和子项评分的差异;采用基于 DTI 的纤维束骨架的空间统计分析(TBSS)方法获得各向异性分数(FA)、平均扩散系数(MD)、轴向扩散系数(AD)

[第一作者] 李朋(1988—),男,陕西咸阳人,硕士,医师。研究方向:脑结构及功能磁共振研究。E-mail: lipenglinan@126.com

[通信作者] 张明,西安交通大学第一附属医院医学影像科,710000。E-mail: zmmri@163.com

[收稿日期] 2016-01-16 **[修回日期]** 2016-04-17

及平行扩散系数(RD);将 ESRD 组 MoCA 得分与有差异脑区 FA 值进行基于体素的 *Spearman* 相关分析。**结果** ESRD 组与 HC 组比较,MoCA 总分和 MoCA 子项包括视觉空间与执行能力、语言和延迟回忆差异有统计学意义(P 均 <0.05);ESRD 组双侧下额枕束、辐射冠、上纵束、穹窿、丘脑后辐射、大脑脚,右侧内囊及外囊,脑桥,胼胝体膝部和体部 FA 值减低(P 均 <0.05);ESRD 组双侧大脑白质对称 MD、AD、RD 升高(P 均 <0.05)。ESRD 组右侧外囊 FA 值与 MOCA 得分呈正相关($r=0.61, P<0.05$)。**结论** 终末期肾病存在包括记忆、执行力等领域认知损伤,且与脑白质纤维束异常存在一定相关性;右侧外囊区的 FA 值减低与认知损伤密切相关,可为 ESRD 患者在血液透析过程中脑结构—功能损伤研究提供新的诊断学标记。

关键词 肾衰竭,慢性;扩散磁共振成像;认知障碍

中图分类号 R742; R445.2; R692.5 **文献标识码** A **文章编号** 1003-3289(2016)08-1179-05

终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)是慢性肾脏病发展到终末期并需要维持性透析或肾移植等替代治疗的阶段,约 30%~60%的 ESRD 患者存在记忆力减退、注意力不集中等认知功能障碍^[1],且随着病程的延长,增加了老年痴呆的患病风险,给患者及家庭带来了巨大的心理及经济负担^[2],因此对年轻 ESRD 患者认知功能损害的评估尤为重要。目前,ESRD 引起认知损害的病理生理机制尚不明确,且因临床表现不明显而常被忽视。DTI 可直观评估脑白质纤维损伤,而基于纤维束骨架的空间统计(tract based spatial statistics, TBSS)是近年来发展成熟的一种自动、高效地评估白质纤维完整性的方法^[3]。本研究采用 TBSS 方法,结合认知功能评估量表,探讨 ESRD 患者脑白质微结构改变与认知功能的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 5 月—2015 年 11 月于陕西省核工业二一五医院接受规律血液透析治疗的 ESRD 患者 31 例(ESRD 组)。纳入标准:①符合美国肾脏病基金会 K/DOQI 分级 ESRD 诊断标准;②年龄 18~45 岁;③透析时间 >3 个月;④既往无心脑血管疾病;⑤右利手。排除标准:①脑外伤、脑积水、脑肿瘤;②糖尿病、高血脂症;③已知的精神疾病、传染病。同期招募本地区健康志愿者 25 名(HC 组),纳入标准:①年龄 18~45 岁;②既往无全身脏器疾病、精神疾病及传染病;③右利手。两组受检者均无 MR 检查禁忌证。两组一般资料见表 1。在 MR 扫描前两组受试者均完成蒙特利尔认知量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评估,且相关实验室检查均在 MR 检查前 8 h 内完成。本研究经陕西省核工业二一五医院伦理委员会批准,所有受试者均知情同意。

1.2 仪器与方法 采用 GE Discovery MR 750 3.0T 成像系统,8 通道头颈联合线圈。嘱受试者取仰卧位,先行 FSE 序列 T2WI 扫描,以排除颅内病变。DTI 扫描采用单次激发自旋回波平面成像序列,FOV 240 mm $\times$ 240 mm,矩阵 128 $\times$ 128,TR 10 000 ms,TE minimum;

层厚 4.0 mm,无间隔连续扫描;弥散敏感梯度方向数 30;b 值为 0.1 000 s/mm²;单次扫描时间 6 min。

1.3 图像处理与分析 采用 FSL 软件包进行数据预处理。步骤包括:①将 DTI 数据转换为 Nifti 格式;②对数据进行头动、涡流校正及剥除头皮等非脑组织,使 DTI 原始数据对齐在 $b=0$ 非弥散加权图上,计算并获得各 DTI 参数,包括各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、平均扩散系数(mean diffusivity, MD)、轴向扩散系数(axial diffusivity, AD)及平行扩散系数(radial diffusivity, RD);③将 FA 图像经非线性转化至标准蒙特利尔神经科学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI;1 mm $\times$ 1 mm $\times$ 1 mm)标准空间;④使用配准后的 FA 图制作平均模板并提取平均 FA 骨架图(提取阈值为 $FA>0.2$),将受试者配准后的 FA 图映射至平均骨架,生成各自白质纤维骨架图;⑤对两组 FA 骨架进行基于体素的全脑非参数检验(置换次数 5 000,统计学阈值 0.05);⑥将所有受试者 MD、AD、RD 均按上述步骤进行两组间的比较,采用白质纤维图谱识别有统计学差异的白质区域;⑦将两组性别、年龄、受教育程度作为协变量带入各 DTI 参数回归模型中进行多重回归分析,去除其对各 DTI 参数的影响;⑧将两组受试者的 MoCA 评分作为自变量,FA 值作为因变量,同时将受教育程度、年龄及病程作为协变量进行多重回归分析,分析与认知功能评分变化相关的白质区域。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;对两组间年龄、受教育年限采用两独立样本 t 检验;MoCA 总分及子项得分比较采用 Mann-Whitney U 检验;性别构成比采用 χ^2 检验;ESRD 组 MoCA 总分与临床检查指标[透析龄、病程、血肌酐、血尿素氮、肾小球滤过率估计值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)]的相关性采用 *Spearman* 秩相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

去除 ESRD 组有头动伪影者及白质高信号者 5 例,最终纳入 ESRD 患者 26 例。两组年龄($P=$

0.71)、性别($P=0.56$)、受教育程度($P=0.21$)差异均无统计学意义,ESRD 组 MoCA 总分低于 HC 组($P<0.05$,表 1);ESRD 组 MoCA 得分与临床指标(透析龄、病程、血肌酐、血尿素氮、eGFR)均无明显相关性(P 均 >0.05);ESRD 组较 HC 组差异有统计学意义的 MoCA 子项包括视觉空间与执行能力、语言、延迟回忆(P 均 <0.05 ;表 2)。

ESRD 组较 HC 组出现广泛白质 FA 值减低(P 均 <0.05),包括双侧下额枕束、辐射冠、上纵束、穹窿、丘脑后辐射、大脑脚、右侧内囊前后肢及外囊、脑桥、胼

胝体膝部和体部。与 HC 组比较,ESRD 组双侧大脑白质 MD、RD 值升高(P 均 <0.05),主要的纤维束包括双侧辐射冠、内囊前后肢、外囊、胼胝体、上纵束、丘脑后辐射、穹窿、大脑脚和脑桥;除脑桥、双侧大脑脚及丘脑后辐射外,其余上述部位脑白质 AD 值亦增高(P 均 <0.05);未见 MD、AD、RD 值明显减低区域(图 1)。

去除受教育程度、年龄及病程影响后,ESRD 组右侧外囊纤维束 FA 值与 MoCA 评分呈正相关($r=0.61$, $P=0.01$),见图 2,其余脑区 FA 值减低与 MoCA 评分间的相关性无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组临床资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 (年)	病程 (月)	透析龄 (月)	受教育年限 (年)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	尿素氮 ($\mu\text{mol/L}$)	eGFR	MoCA 总分
ESRD 组($n=26$)	19/7	33.9 $\pm$ 8.7	74.08 $\pm$ 51.46	31.31 $\pm$ 20.72	11.92 $\pm$ 2.52	921.54 $\pm$ 255.29	42.30 $\pm$ 7.63	7.05 $\pm$ 2.18	23.88 $\pm$ 2.52
HC 组($n=25$)	20/5	32.8 $\pm$ 10.3	—	—	12.92 $\pm$ 2.98	—	—	—	26.84 $\pm$ 2.73
t 或 χ^2 值	0.34	0.38	—	—	-1.29	—	—	—	-4.01
P 值	0.56	0.71	—	—	0.21	—	—	—	<0.01

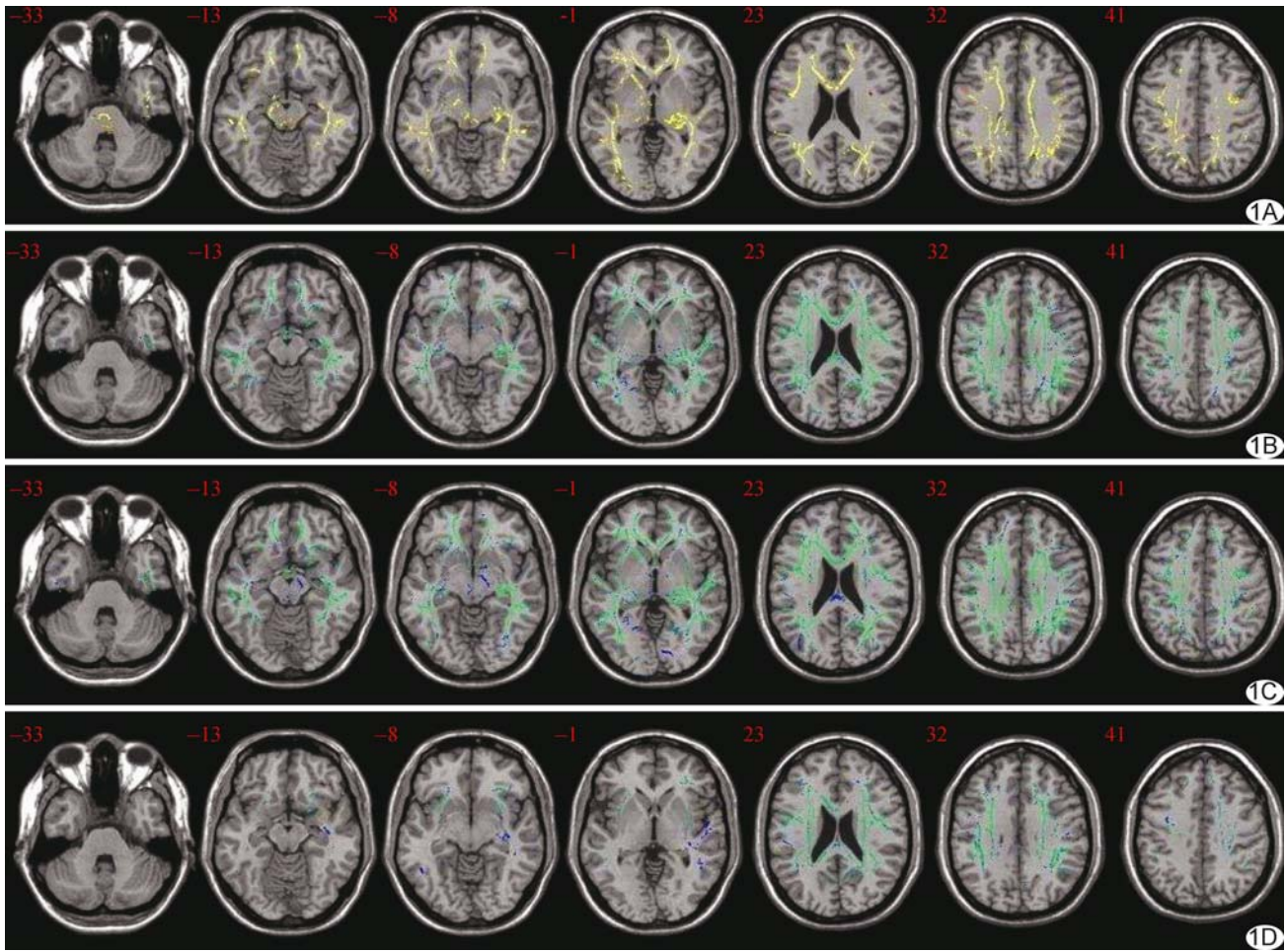


图 1 FA 图(A)中黄、红色代表显著降低的脑白质区域,MD(B)、AD(C)、RD 图(D)中绿、蓝色代表显著升高的脑白质区域(多重比较校正后, $P<0.05$ 为差异有统计学意义)

表 2 两组 MoCA 子项目得分(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	视觉空间与执行能力	命名	注意	语言	抽象	延迟回忆	定向
ESRD 组($n=26$)	2.62 ± 1.24	2.81 ± 0.40	5.50 ± 0.95	2.00 ± 0.75	1.62 ± 0.57	3.58 ± 1.21	5.85 ± 0.37
HC 组($n=25$)	3.76 ± 0.88	2.84 ± 0.47	5.80 ± 0.50	2.64 ± 0.70	1.68 ± 0.56	4.44 ± 0.65	5.96 ± 0.20
Z 值	-3.25	-0.63	-1.08	-3.41	-0.48	-2.67	-1.35
P 值	<0.01	0.53	0.28	<0.01	0.63	<0.01	0.18

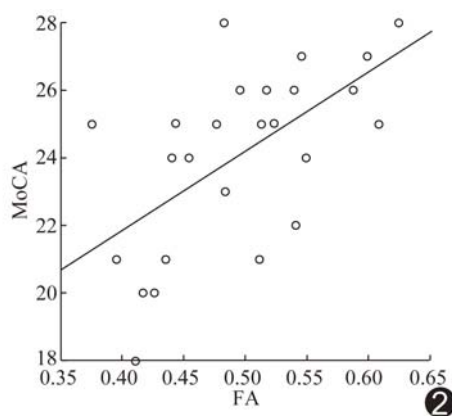


图 2 外囊纤维 FA 值与 MoCA 评分的散点图

3 讨论

本研究采用 DTI 方法显示 ESRD 患者广泛脑白质纤维束微结构异常,患者整体认知功能损伤与右侧外囊 FA 值减低呈正相关($r=0.61$, $P=0.01$),提示 ESRD 患者认知功能损伤与白质纤维结构异常关系密切。

DTI 可定量评估白质纤维束受损程度,基于 TBSS 分析的 DTI 多参数图可反映大脑白质纤维束细微结构的改变。FA 值主要反映白质纤维束髓鞘完整性、致密性及平行性,FA 值减低是脑白质纤维束变性的敏感指标^[4-5];MD 值可更加客观地反映水分子扩散程度。此外,RD 值升高常提示髓鞘完整性破坏及髓鞘脱失,AD 值的升高则提示反应性胶质增生^[6]。

本研究 ESRD 患者右侧内囊、外囊、胼胝体膝部、体部及双侧大脑半球对称性白质纤维束 FA 值减低(P 均 < 0.05),提示在长期疾病状态下,大脑白质纤维可能已经出现髓鞘脱失或破坏,而 MD 值升高的白质区域较 FA 值减低区更加广泛(P 均 < 0.05),可能是由于患者长期血液透析导致机体渗透压反复变化,引起弥漫间质性脑水肿所致^[7]。本研究发现,脑桥 FA 值减低,但 MD、RD、AD 均未见明显变化,提示脑桥仅出现纤维束微结构改变但并未引起周围组织改变^[8]。但左侧内囊及外囊、胼胝体压部 FA 值未减低,可能是由于这些区域虽有髓鞘脱失但同时合并胶质增生可

能^[9]。本研究受试者均为右利手,神经纤维在发育和成熟的过程中左侧神经纤维的髓鞘发育更早,形成的髓鞘结构较右侧完整性更好^[10],因此推测在终末期肾病过程中,右侧神经纤维髓鞘脱失较左侧更明显,FA 值减低呈偏侧性改变。总之,ESRD 患者脑白质广泛微结构异常,在一定程度上提供了其认知损伤的影像学诊断标记。

本研究还发现 ESRD 患者存在整体认知功能损伤。虽有研究^[11]证实中老年 ESRD 患者存在多种类型认知功能障碍,增加了其罹患心脑血管并发症及痴呆的风险。本研究中受试者更年轻化,ESRD 组和 HC 组平均年龄分别为(33.9 ± 8.7)岁和(32.8 ± 10.3)岁。有学者^[12]采用简易精神量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)、连线测试(Trail Making Test-A&B, TMT-A&B)等发现 ESRD 患者的整体认知水平、执行功能等方面存在异常。本研究在评估患者整体认知水平的同时,进一步分析 MoCA 各子项评分,发现 ESRD 患者视觉空间与执行能力、语言、延迟记忆能力受损,提示患者额叶、枕叶连接纤维可能存在结构及功能的异常。此外,本研究结果发现双侧下额枕束 FA 值减低,下额枕束是连接额叶皮质的下背侧、颞叶和枕叶皮质的纤维通路,在物体识别、视觉空间处理及记忆等方面有重要的作用^[13]。其次,大脑内投射纤维如内囊纤维、双侧辐射冠、丘脑后辐射等均存在不同程度的微结构损伤,而投射纤维是连接皮质与皮质下的纤维通路,当出现髓鞘脱失或破坏时会影响大脑信息传递及处理的速度与准确性,进而影响认知功能。

本研究对全脑 TBSS 结果与 MoCA 进行相关性分析,结果显示右侧外囊纤维的 FA 值减低与 MoCA 评分密切相关($r=0.61$, $P=0.01$)。外囊纤维连接岛叶皮质与背侧屏状核。有研究^[14]发现在与岛叶相关的多感觉信息整合过程中,包括图像和声音的信息处理,屏状核和岛叶先后被激活,而外囊纤维作为二者的连接纤维提供了信息传递的解剖学基础。ESRD 患者的外囊纤维束 FA 值减低,提示在岛叶参加信息传递及处理的过程中该纤维束微结构破坏,进而可能影响

对物体识别、视觉空间处理及记忆等^[15]。此外,在岛叶与壳核之间同样存在一个复杂的功能网络,该网络的白质通路是外囊纤维,ESRD 患者外囊纤维的 FA 值减低,可能在一定程度上提供了其整体认知水平下降的新的诊断学标记。

本研究的不足在于样本量较小以及神经心理学评估量表不够全面,有待扩大样本量进一步完善研究。

总之,本研究通过采用 DTI 技术对年轻 ESRD 患者脑白质微结构异常进行研究,通过 DTI 多参数改变,结合认知功能量表评估,发现右侧外囊可能是与认知损伤密切相关的区域,为 ESRD 患者在血液透析过程中脑结构-功能损伤的研究提供了新的诊断学标记。

[参考文献]

- [1] Bugnicourt JM, Godefroy O, Chillon JM, et al. Cognitive disorders and dementia in CKD: The neglected kidney-brain axis. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(3):353-363.
- [2] Agganis BT, Weiner DE, Giang LM, et al. Depression and cognitive function in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56(4):704-712.
- [3] 张瑞杰,王灵通,胜鹏,等.基于纤维束骨架的空间统计方法研究维持性透析终末期肾病患者脑白质结构变化. *中国医学影像技术*, 2014, 30(10):1458-1462.
- [4] Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system—a technical review. *NMR Biomed*, 2002, 15(7-8): 435-455.
- [5] Alexander AL, Lee JE, Lazar M, et al. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, 2007, 4(3):316-329.
- [6] Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, et al. Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*, 2002, 17(3):1429-1436.
- [7] Kong X, Wen J, Qi R, et al. Diffuse interstitial brain edema in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis: A tract-based spatial statistics study. *Medicine*, 2014, 93(28):e313.
- [8] Metwalli NS, Benatar M, Nair G, et al. Utility of axial and radial diffusivity from diffusion tensor MRI as markers of neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res*, 2010, 1348(2):156-164.
- [9] Zhang R, Liu K, Yang L, et al. Reduced white matter integrity and cognitive deficits in maintenance hemodialysis ESRD patients: A diffusion-tensor study. *Eur Radiol*, 2015, 25(3):661-668.
- [10] Paus T, Zijdenbos A, Worsley K, et al. Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: In vivo study. *Science*, 1999, 283(5409):1908-1911.
- [11] 韦存胜,孙彬,顾小花,等.慢性肾衰竭患者认知损伤的评估与分析. *中华医学杂志*, 2014, 94(33):2584-2588.
- [12] Chou MC, Hsieh TJ, Lin YL, et al. Widespread white matter alterations in patients with end-stage renal disease: A voxel wise diffusion tensor imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34(10):1945-1951.
- [13] Catani M, Jones DK, Donato R, et al. Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain*, 2003, 126(9):2093-2107.
- [14] Naghavi H, Eriksson JA, Nyberg L. The claustrum/insula region integrates conceptually related sounds and pictures. *Neurosci Lett*, 2007, 422(1):77-80.
- [15] Tian F, Tu S, Qiu J, et al. Neural correlates of mental preparation for successful insight problem solving. *Behavioural Brain Res*, 2011, 216(2):626-630.

关键词

关键词又称主题词,是位于摘要之后,在论文中起关键作用的、最能说明问题的、代表论文特征的名词或词组。它通常来自于题目,也可以从论文中挑选。一般每篇论文要求 2~5 个关键词。每个关键词都可以作为检索论文的信息,若选择不当,会影响他人的检索效果。医学上现在主要使用美国《医学索引》(Index Medicus)的医学主题词表(Medical Subject Headings, MeSH)最新版作为规范,亦可参考中国医学科学院情报研究所翻译地英汉对照《医学主题词注释字顺表》。非主题词表的关键词为自由词,只有必要时,才可排列于最后。有些新词也可选用几个直接相关的主题词进行搭配。