❖中枢神经影像学

Correlation between white matter alterations and cognitive function damage in young and middle-aged end-stage renal disease patients with peritoneal dialysis

SHAN Yanqi[1], XIANG Li[1], ZOU Liwei[1], XU Jiajia[1], ZHENG Suisheng[1,2*]

(1. Department of Radiology, Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, China;
2. Image Center, Anhui Medical University, Hefei 230000, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the correlation between white matter (WM) alterations and cognitive function damage in young and middle-aged end-stage renal disease (ESRD) patients with peritoneal dialysis. **Methods** Totally 21 ESRD patients accepted peritoneal dialysis (ESRD group) were collected, and 20 healthy volunteers were also collected. MR plain scan and DTI scan were performed, and DTI parameters were obtained, including fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), axial diffusivity (AD) and radial diffusivity (RD). Tract-based spatial statistics analyses were performed to obtain WM area, which DTI parameters had significant difference in 2 groups. Mini mental state examination (MMSE) scores and statistical analysis were carried out. **Results** There was no obvious abnormal in MR plain scan images in 2 groups. Compared to control group, MMSE scores was lower in ESRD group ($P<0.05$); FA value of several WM areas decreased, MD, RD and AD value of several WM areas increased in ESRD group (all $P<0.05$, all voxel number>100). There was no correlation between FA, MD, AD and RD value of WM areas with difference and MMSE scores (all $P<0.05$). **Conclusion** WM fiber bundle integrity has reduced and demyelinated, and cognitive function has declined mildly in young and middle-aged ESRD patients with peritoneal dialysis, although there is no obvious abnormal in MR plain scan images.

[**Key words**] Kidney diseases; Cognitive function; Diffusion magnetic resonance imaging; Tract-based spatial statistics
DOI:10.13929/j.1003-3289.2016.10.003

中青年终末期肾脏病腹膜透析患者脑白质损伤与认知功能改变的相关性研究

单艳棋[1],相 丽[1],邹立巍[1],徐佳佳[1],郑穗生[1,2*]

(1.安徽医科大学第二附属医院放射科,安徽 合肥 230000;2.安徽医科大学医学影像研究中心,安徽 合肥 230000)

[**摘 要**] **目的** 探讨中青年终末期肾病(ESRD)腹膜透析患者脑白质(WM)损伤与认知功能改变的相关性。**方法** 选取被确诊为 ESRD 并接受腹膜透析治疗的患者 21 例(ESRD 组),同期选取 20 名健康志愿者(对照组)。行 MR 平扫和 DTI 扫描,获得 DTI 参数,包括各项异性系数(FA)、平均扩散系数(MD)、平行扩散系数(AD)、径向扩散系数(RD)。采用基于纤维束示踪的空间统计方法获得 DTI 参数有差异的脑区。两组受检者均接受简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分。对差异脑区的 FA、MD、AD 及 RD 值与 MMSE 评分进行相关性分析。**结果** 两组受检者常规 MR 平扫 WM 均无明显异常。与对照组比较,ESRD 组 MMSE 评分较低($P<0.05$),多个脑区的 FA 值降低,MD、RD 及 AD 值升高(P 均<

[**基金项目**] 安徽省质量工程项目(2014jxtd119)、安徽省公益性研究联动计划项目(1604f0804025)。
[**第一作者**] 单艳棋(1990—),女,安徽淮北人,在读硕士。研究方向:中枢神经影像学。E-mail:903771204@qq.com
[**通信作者**] 郑穗生,安徽医科大学第二附属医院放射科,230000;安徽医科大学医学影像研究中心,230000。E-mail:zhengss0509@sina.com
[**收稿日期**] 2016-05-24 [**修回日期**] 2016-07-19

0.05,体素均>100 个)。差异脑区的 FA、MD、AD 及 RD 值与 MMSE 评分无相关性(P 均>0.05)。**结论** 常规 MR 平扫 WM 无明显异常的中青年 ESRD 腹膜透析患者 WM 纤维束完整性降低、脱髓鞘改变,并伴轻度认知功能减退。

[**关键词**] 肾脏病;认知功能;扩散磁共振成像;基于纤维束追踪空间统计分析

[**中图分类号**] R692;R445.2 [**文献标识码**] A [**文章编号**] 1003-3289(2016)10-1485-05

慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)指肾小球滤过率减低[glomerular filtration rate, GFR;GFR <60 ml/(min·1.73 m^2)持续 3 个月以上]或出现以蛋白尿为标志的慢性肾脏损伤[1]。终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)指 GFR<15 ml/(min·1.73 m^2),需进行透析或肾移植治疗[2]。目前,CKD 已成为全球性的健康问题[3]。虽然国内外已有关于 CKD 患者脑白质(white matter, WM)及认知改变的相关研究[4-6],但研究对象多为老年患者,且部分影像学研究采用手动划取 ROI 法或基于 MR 平扫进行的观察。本研究采用基于纤维束示踪的空间统计方法(tract-based spatial statistics, TBSS)进行 DTI 数据处理,并采用简易智能精神状态检查量表(mini mental state examination, MMSE)获得认知功能评分,探讨中青年 ESRD 腹膜透析患者脑白质损伤与认知功能改变的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 4 月—2016 年 3 月于我院肾脏内科确诊为 ESRD 并接受腹膜透析治疗的患者 21 例(ESRD 组),男 10 例,女 11 例,年龄 32~50 岁,中位年龄 39.0 岁,中位受教育年限 9.0 年;均有高血压病史,血红蛋白均减低(平均 82.0 g/L);心脏彩色多谱勒超声提示 12 例左心室壁增厚、左心室舒张功能减退;纳入标准:①GFR≤15 ml/(min·1.73 m^2),根据美国肾脏病基金会分期标准[7]诊断为 CKD5 期;②右利手;③无精神病史或智力低下,非文盲;④无颅脑外伤、颅内肿瘤或颅脑手术史;⑤无长期吸烟、酗酒、药物中毒史及其他可导致脑 WM 病变的代谢性疾病。同期选取健康志愿者 20 名(对照组),男 8 名,女 12 名,年龄 32~50 岁,中位年龄 42.0 岁,中位受教育年限 9.0 年。纳入标准:①肾功能正常;②右利手;③无神经系统及其他系统疾病史。受检者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Verio 3.0T MR 扫描仪,8 通道相控头线圈。嘱患者取仰卧位,常规行全脑 T1W(TR 190 ms,TE 2.34 ms)、T2W(TR 3 100 ms,TE 90 ms)及 FLAIR(TR 8 500 ms,TE 85 ms)序列扫描,FOV 240 mm×240 mm,层厚 5 mm,层间距 1.5 mm;再行 DWI 扫描,TR 4 700 ms,TE 94 ms,FOV 220 mm×220 mm,层厚 5 mm,层间距1.5 mm。采用矢状位磁化准备快速梯度回波序列扫描,FOV 250 mm×250 mm,TR 2 300 ms,TE 2.27 ms,TI 900 ms,层厚 1 mm,层间距 0,共采集 176 层全脑图像。采用单次激发 SE-EPI 扫描,TR 8 400 ms,TE 84 ms,FOV 256 mm×256 mm,体素 2 mm×2 mm×2 mm,b 值为 0、1 000 s/mm^2,32 个扩散敏感梯度方向,层厚 3 mm,层间距 0,共采集 50 幅图像,采集时间 5 min 20 s。

1.3 图像分析 由 2 名主治医师以上职称的影像科医师分析所有 MR 平扫图像,判断 WM 有无异常,意见不同时,经讨论达成一致。

1.4 数据处理 将原始 DTI 数据经 DCM2NIIGUI 软件进行图像格式转换,采用牛津大学脑功能磁共振中心 FSL 软件包(http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/)的 TBSS 模块进行分析,具体步骤:①数据预处理,采用 FDT(FMRIB's diffusion tool box)进行涡流矫正、脑组织提取,生成 DTI 相关参数,包括各项异性系数(fractional anisotropy, FA)、平均扩散系数(mean diffusion, MD)、平行扩散系数(axial diffusivity, AD)、径向扩散系数(radial diffusivity, RD);②图像配准,将所有 FA 数据对齐到1 mm×1 mm×1 mm 的蒙特利尔神经研究所标准空间(MNI 152);③创建平均 FA 图及其骨架图,制作 FA 模板,提取 WM 纤维轮廓线,设定 FA 阈值为 0.2,显示主要的 WM 纤维束;④将配准后的 DTI 参数图投射至平均 FA 骨架图,并将空间坐标转换到 MNI 152 空间;⑤采用广义线性模型的 Two-Sample Unpaired T-Test 模型分析输出 DTI 数据,并采用无阈值簇增强(threshold-free cluster enhancement, TFCE)法定义两组间差异有统计学意义的脑区(P<0.05 且体素数>100 个),采用 FSL 软件自带 WM 模板定位其解剖部位。

1.5 MMSE 评分 MMSE 测试内容包括时间定向、地点定向、即刻记忆、注意和计算、近记忆检查、物体命名、语言复述、语言理解、阅读理解、句子书写以及图形描绘。总分 30 分,27~30 分为正常,<27 分为认知功能障碍。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 16.0 统计分析软件。计量资料以中位数表示,采用两独立样本 *Wilcoxon* 秩

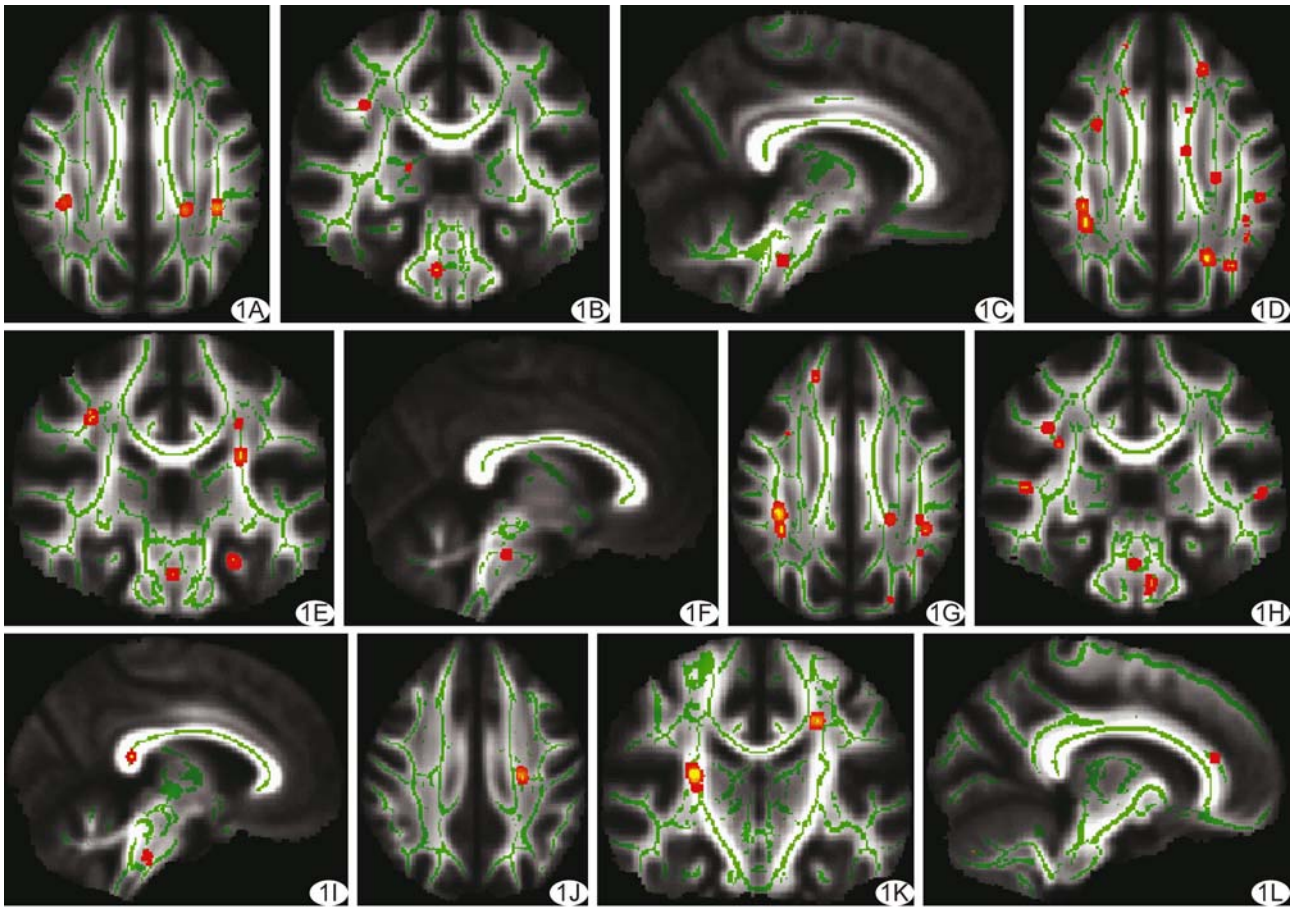


图 1　两组 DTI 参数有差异的脑区　A～C. FA 图，红色区域为 ESRD 组的 FA 值较对照组减低的脑区；D～F. MD 图，红色区域为 ESRD 组的 MD 值较对照组升高的脑区；G～I. RD 图，红色区域为 ESRD 组的 RD 值较对照组升高的脑区；J～L. AD 图，红色区域为 ESRD 组的 AD 值较对照组升高的脑区　（绿色区域为两组 DTI 参数差异无统计学意义的脑区）

和检验；计数资料以百分数表示，采用 χ^2 检验。差异脑区的 FA、MD、AD 及 RD 值与 MMSE 评分的相关性采用 *Pearson* 相关分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

两组受检者常规 MR 平扫 WM 均无明显异常，且年龄、性别比例及受教育程度差异均无统计学意义（P 均>0.05）。ESRD 组 MMSE 评分低于对照组（27.0 分 vs 28.0 分；$P<0.05$）。

与对照组比较，ESRD 组左侧双侧上纵束、丘脑前辐射、左侧胼胝体辐射线额部、双侧前额枕束、左侧皮质脊髓束、右侧前纵束及脑桥交叉束的 FA 值降低（P 均<0.05，体素数>100 个；表 1、图 1A～1C）；双侧前纵束、双侧上纵束、双侧前放射冠、双侧前额枕束、胼胝体体部、胼胝体膝部、胼胝体压部、双侧胼胝体辐射线额部、右侧胼胝体辐射线枕部、右侧外囊、左侧内囊前肢、左侧内囊豆核后部、左侧丘脑前辐射、桥交叉束及左侧小脑中脚 MD 值明显升高（P 均<0.05，体素数>100 个；表 2、图 1D～1F）；双侧前放射冠、双侧上纵束、双侧前纵束、双侧前额枕束、右侧胼胝体辐射线额部、左侧内囊前肢、双侧丘脑前辐射、胼胝体压部、左侧皮质脊髓束、左侧小脑中脚的 RD 值明显升高（P 均<0.05，体素

表 1　ESRD 组 WM 纤维束 FA 值较对照组降低的脑区

脑区	体素（个）	MNI 坐标（mm）			P 值
		x	y	z	
右侧上纵束	123	37	−35	34	<0.05
左侧上纵束	317	−38	−37	29	<0.05
左侧丘脑前辐射	363	−22	−38	29	<0.05
左侧胼胝体辐射线额部	109	−21	41	9	<0.05
右侧前额枕束	119	29	39	1	<0.05
左侧前额枕束	115	−30	36	3	<0.05
左侧皮质脊髓束	241	−20	−23	−1	<0.05
右侧前纵束	237	46	−18	−19	<0.05
脑桥交叉束	123	6	−30	−31	<0.05

均＞100 个;表 3、图 1G～1I);双侧前放射冠、左侧上放射冠、右侧前纵束、左侧上纵束、右侧外囊、右侧内囊后肢、左侧内囊豆核后部、右侧扣带回区的 AD 值明显升高(P 均＜0.05,体素均＞100 个;表 4、图 1J～1L)。

差异脑区的 FA、MD、AD 及 RD 值与 MMSE 评分无相关性(P 均＞0.05)。

表 2　ESRD 组 WM 纤维束 MD 值较对照组升高的脑区

脑区	体素(个)	MNI 坐标(mm)			P 值
		x	y	z	
右侧前纵束	780	34	−76	−1	＜0.05
左侧前纵束	976	−23	−61	30	＜0.05
右侧上纵束	1003	38	17	18	＜0.05
左侧上纵束	918	−17	12	43	＜0.05
右侧前放射冠	1151	26	32	0	＜0.05
左侧前放射冠	905	−24	22	4	＜0.05
右侧前额枕束	237	15	37	−10	＜0.05
左侧前额枕束	531	−26	35	1	＜0.05
胼胝体体部	112	−12	−9	301	＜0.05
胼胝体压部	181	−4	−37	14	＜0.05
胼胝体膝部	359	15	28	18	＜0.05
右侧胼胝体辐射线额部	329	20	49	14	＜0.05
左侧胼胝体辐射线额部	403	−17	40	27	＜0.05
右侧胼胝体辐射线枕部	288	23	−81	3	＜0.05
右侧外囊	285	30	−15	15	＜0.05
左侧内囊前肢	380	−21	7	17	＜0.05
左侧内囊豆核后部	263	−33	−34	9	＜0.05
左侧丘脑前辐射	231	−20	31	30	＜0.05
桥交叉束	116	2	−27	−25	＜0.05
左侧小脑中脚	245	−21	−57	−33	＜0.05

表 3　ESRD 组 WM 纤维束 RD 值较对照组升高的脑区

脑区	体素(个)	MNI 坐标(mm)			P 值
		x	y	z	
右侧前放射冠	129	22	32	17	＜0.05
左侧前放射冠	638	−23	23	4	＜0.05
右侧上纵束	978	37	−34	31	＜0.05
左侧上纵束	751	−39	10	16	＜0.05
右侧前纵束	206	46	−18	−18	＜0.05
左侧前纵束	314	−33	−66	27	＜0.05
右侧前额枕束	218	29	38	−1	＜0.05
左侧前额枕束	418	−32	30	15	＜0.05
右侧胼胝体辐射线额部	303	18	37	30	＜0.05
左侧内囊前肢	362	−20	6	17	＜0.05
右侧丘脑前辐射	180	17	42	−7	＜0.05
左侧丘脑前辐射	253	−30	29	15	＜0.05
胼胝体压部	119	−4	−37	13	＜0.05
左侧皮质脊髓束	116	−20	−23	−2	＜0.05
左侧小脑中脚	305	−22	−59	−35	＜0.05

表 4　ESRD 组 WM 纤维束 AD 值较对照组升高的脑区

脑区	体素(个)	MNI 坐标(mm)			P 值
		x	y	z	
右侧前放射冠	177	26	32	0	＜0.05
左侧前放射冠	339	−14	28	−11	＜0.05
左侧上放射冠	324	−23	−19	37	＜0.05
右侧前纵束	177	37	−35	10	＜0.05
左侧上纵束	177	−17	6	44	＜0.05
右侧外囊	123	36	−15	−10	＜0.05
右侧内囊后肢	561	27	−19	15	＜0.05
左侧内能豆核后部	430	−33	−26	15	＜0.05
右侧扣带回	119	10	33	16	＜0.05

3　讨论

根据脑组织水分子扩散方向的不同,DTI 可用于分析脑组织微观结构及相应脑功能区的联通性。FA 可反映水分子扩散的方向,范围为 0～1,当 FA 越接近 1,提示纤维水分子扩散一致性越高。MD 可用来量化一个区域的水分子整体扩散情况,MD 值越低,提示 WM 完整性越高。AD 值的减小提示轴突损伤,RD 值的增加则与髓鞘损伤有关[8]。本研究中 ESRD 组与对照组比较,多个脑区的 FA 值减低,MD 及 RD 值明显增加,提示 ESRD 组 WM 微观结构改变以 WM 纤维束完整性降低及脱髓鞘为主。Zhang 等[9]发现病例组与对照组间 AD 值差异无统计学意义。但 Chou 等[10]对血液透析 ESRD 患者的研究也发现部分脑区 AD 值升高,与本研究结果相符。此外,本研究中 ESRD 组患者的小脑及脑干部分区域的 FA、MD 及 RD 值较对照组明显改变。Chou 等[10]对血液透析治疗 ESRD 患者的研究也发现脑干的 WM 损伤。提示脑干 WM 损伤可能与透析治疗的方式无关。

研究[11-12]表明,CKD 患者存在微血管损伤 。本研究中常规 MR 平扫示 WM 无明显异常时,患者 WM 微观结构已发生改变,与 Gouw 等[13]研究结果相符。推测常规 MR 平扫图像无法显示的 WM 改变,可能在 CKD 导致认知功能减退方面有决定性作用。贫血、高血压、内皮功能紊乱、氧化应激、炎症等微血管损伤是导致 CKD 患者心血管疾病风险增加的主要危险因素[14]。本研究中的 21 例 ESRD 患者,均有高血压病史,心脏彩色多谱勒超声提示 12 例患者左心室壁增厚、左心室舒张功能减退。随着心血管疾病风险的增加,脑血管事件及血管性认知功能损伤的发病率也随之升高。血管性 WM 损伤可减低脑皮质的代谢速率,尤其是额叶皮层损伤[15-16]。Yao 等[6]发现 CKD 与额

叶功能损伤相关,其中执行功能损伤尤为突出。

Zhang 等[9]研究表明,血液透析患者右侧前放射冠及左侧丘脑前辐射 FA 值与 MMSE 评分呈正相关。本研究差异脑区的 FA、MD、AD 及 RD 值与 MMSE 评分无相关性(P 均>0.05)。可能因 ESRD 组样本量较小,且受教育水平较低可能影响 MMSE 评分。本研究发现左侧丘脑前辐射的 FA 减低,且在 FA 值减低脑区中体素数最大,MD 值升高脑区中右侧前放射冠体素数最大,提示这两个脑区的 WM 损伤可能在腹膜透析患者认知功能减退机制中起重要作用。

本研究的不足:样本量较小,且 MMSE 评分较简单,有待于扩大样本量,采用更多的认知评价方法对腹膜透析患者认知改变及其机制进行深入研究。

总之,常规 MR 平扫未发现 WM 异常的中青年 ESRD 腹膜透析患者,已经出现多个脑区的 WM 纤维束完整性降低及脱髓鞘改变,且出现轻度认知功能减退。

[参考文献]

[1] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med, 2009,150(9):604-612.

[2] Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al. Chronickidney disease prognosis consortium: Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. JAMA, 2012, 308(22):2349-2360.

[3] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: A cross-sectional survey. Lancet, 2012, 379(9818):815-822.

[4] Ikram MA, Vernooij MW, Hofman A, et al. Kidney function is related to cerebral small vessel disease. Stroke, 2008, 39(1):55-61.

[5] Sasaki M, Hirai T, Taoka T, et al. Discriminating between silent cerebral infarction and deep white matter hyperintensity using combinations of three types of magnetic resonance images: A multicenter observer performance study. Neuroradiology, 2008, 50(9):753-758.

[6] Yao H, Miwa Y, Takashima Y, et al. Chronic kidney disease and subclinical lacunarinfarction are independently associated with frontal lobe dysfunction in community-dwelling elderly subjects: The Sefuri brain MRI study. Hypertens Res, 2011, 34(9), 1023-1028.

[7] Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med, 2003, 139(2):137-147.

[8] Budde MD, Xie M, Cross AH, et al. Axial diffusivity is the primary correlate of axonal Injury in the experimental autoimmune encephalomyelitis spinal cord: A quantitative pixelwise analysis. J Neurosci, 2009,29(9):2805-2813.

[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] Chou MC, Hsieh TJ, Lin YL, et al. Wide spread white matter alterations in patients with end-stage renal disease: A voxelwise diffusion tensor imaging study. AJNR Am J Neuroradiol, 2013, 34(10):1945-1951.

[11] Khatri M, Nickolas T, Moon YP, et al. CKD associates with cognitive decline. J Am Soc Nephrol, 2009,20(11):2427-2432.

[12] Khatri M, Wright CB, Nickolas TL, et al. Chronic kidney disease is associated with white matter hyperintensity volume: The Northern Manhattan Study (NOMAS). Stroke, 2007,38(12):3121-3126.

[13] Gouw AA, Seewann A, van der Flier WM, et al. Heterogeneity of small vessel disease: A systematic review of MRI and histopathol-ogy correlations. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011,82(2):126-135.

[14] Young JM, Terrin N, Wang X, et al. Asymmetric dimethylarginine and mortality in stages 3 to 4 chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol, 2009,4(6):1115-1120.

[15] O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment. Lancet Neurol, 2003,2(2):89-98.

[16] Reed BR, Eberling JL, Mungas D, et al. Effects of white matter lesions and lacunes on cortical function. Arch Neurol, 2004,61(10):1545-1550.