❖中枢神经影像学

MRS observation of thalamic γ-aminobutyric acid in children with primary nocturnal enuresis

YOU Yi, HUANG Mingzhu, ZHANG Xu, HOU Yang, YU Bing*
(Department of Radiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate γ-aminobutyric acid (GABA) level of the thalamus in children with primary nocturnal enuresis (PNE) using MEGA-PRESS MRS. **Methods** MEGA-PRESS MRS were performed, and arousal from sleep (AS) scores were obtained in 35 PNE pediatric patients (PNE group) and 35 healthy controls (control group). GABA levels of thalamus were post-processed using Gannet 3.0 software package and compared between the 2 groups with *Mann-Whitney* U test. *Spearman* correlation analysis was performed to evaluate the correlation between GABA levels and AS scores in PNE group. **Results** Both AS scores and GABA levels of PNE group were significantly higher than those of the control group ($Z=2.337$, 2.821, $P=0.019$, 0.005). GABA level of thalamus also showed positive correlation with the AS scores in PNE group ($r=0.886$, $P=0.001$). **Conclusion** The abnormal increased GABA level of thalamus may positively associated with the pathogenesis of PNE.

[**Key words**] Nocturnal enuresis; Child; Gamma-aminobutyric acid; Thalamus; Magnetic resonance spectroscopy
DOI:10.13929/j.1003-3289.201803166

MRS 观察原发性夜间遗尿症患儿丘脑 GABA 代谢异常

游 弋,黄明珠,张 旭,侯 阳,于 兵*
(中国医科大学附属盛京医院放射科,辽宁 沈阳 110004)

[**摘 要**] **目的** 采用 MEGA-PRESS MRS 探讨原发性夜间遗尿症(PNE)患儿丘脑 γ-氨基丁酸(GABA)浓度异常。**方法** 对 35 例 PNE 患儿(PNE 组)及 35 名正常儿童(对照组)行 MEGA-PRESS MRS 扫描。以 Gannet 3.0 软件包获得丘脑 GABA 浓度。以 *Mann-Whitney* U 检验比较 2 组间丘脑 GABA 浓度差异,以 *Spearman* 相关分析评价 PNE 患儿丘脑 GABA 浓度与唤醒难度(AS)评分的相关性。**结果** PNE 患儿丘脑 GABA 浓度及 AS 评分均高于对照组($Z=2.337$、2.821,$P=0.019$、0.005);相关分析显示 PNE 患儿丘脑 GABA 浓度与 AS 评分呈正相关($r=0.886$,$P=0.001$)。**结论** PNE 患儿丘脑 GABA 浓度异常升高可能与 PNE 发病有关。

[**关键词**] 夜遗尿症;儿童;γ 氨基丁酸;丘脑;磁共振波谱
[**中图分类号**] R725;R445.2 [**文献标识码**] A [**文章编号**] 1003-3289(2018)11-1637-04

原发性夜间遗尿症(primary nocturnal enuresis, PNE)在 5 岁以上儿童中发病率高达 15%[1-2],严重影响儿童身心发育,给患儿及其家庭带来严重的负担[3]。诱发 PNE 的病因可能有多种,包括遗传因素、肾脏产生尿液昼夜节律异常、精神心理因素、膀胱功能紊乱以及中枢神经系统发育异常等。研究[4]表明遗传因素在 PNE 的发病中起着重要作用。近年来,神经影像学研究[5]提示 PNE 患儿丘脑的结构、功能及功能连接均与正常儿童存在差异,但目前鲜见关于丘脑神经递质的相关研究。本研究采用 MEGA-PRESS(Mescher-Garwood-

[**基金项目**] 国家重点研发计划数字诊疗装备研发重点专项(2016YFC0107106、2016YFC0106804)、国家自然科学基金(81541058、81301204)。
[**第一作者**] 游弋(1992—),女,四川彭州人,在读硕士,医师。研究方向:神经 fMRI。E-mail:631455781@qq.com
[**通信作者**] 于兵,中国医科大学附属盛京医院放射科,110004。E-mail:yubing@sj-hospital.org
[**收稿日期**] 2018-03-28 [**修回日期**] 2018-08-20

point resolved spectroscopy）序列 MRS 技术，观察 PNE 患儿丘脑 γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）浓度的变化。

1　资料与方法

1.1　一般资料　收集 2017 年 6 月—12 月于我院就诊的 35 例 PNE 患儿（PNE 组），男 24 例，女 11 例，年龄 9～13 岁，平均（11.2±1.4）岁；PNE 患儿均符合国际儿童排尿节制学会（International Children′s Continence Society，ICCS）诊断标准：每周夜尿≥3 次，持续 6 个月以上，日间可以控制排尿，而入睡后不能自主控制排尿，排除泌尿系统器质性疾病[6]。收集同期年龄、性别、受教育程度与 PNE 患儿相匹配的 35 名正常儿童作为对照组，男 22 名，女 13 名，年龄 9～13 岁，平均（10.8±1.6）岁。

所有受试者均接受 MR 扫描，且图像质量符合后处理要求。受试者智商（intelligence quotient，IQ）＞85；排除有睡眠呼吸异常病史、神经/精神疾病病史以及服用典型或非典型精神活性药物史的受试者。本研究经我院医学伦理委员会批准（批准号 2013PS24K），所有受检儿童的家属或法定监护人均被告知研究内容并签署知情同意书。

为评估唤醒难度，所有受试者家属或法定监护人均填写唤醒难度（arousal from sleep，AS）评分问卷，评价何种程度的刺激可以唤醒儿童，AS 评分由易到难为 1～8 分，见表 1。

1.2　仪器与方法　采用 Philips Ingenia 3.0T 超导型 MR 扫描系统，32 通道 SENSE 头线圈，配有霍普金斯大学 Richard Edden 教授团队开发的 MEGA-PRESS MRS 系统。首先以高分辨 3D TFE T1W 序列进行全脑结构像扫描，TR 9.6 ms，TE 4.6 ms，FOV 230 mm×230 mm，矩阵 256×256，层厚 1 mm，共扫描 128 层。随后以双侧丘脑为 ROI，进行 MEGA-PRESS MRS 扫描，扫描区域为长方体，大小 30 mm×40 mm×24 mm，TR 2 000 ms，TE 68 ms，动态扫描次数 320 次，带宽 2 000 Hz，总扫描时间 10 min 56 s。

采用 Gannet 3.0 软件包（https://github.com/richardedden/Gannet3.0/）对 MRS 原始数据进行后处理，获得 MRS 谱线；计算校正脑实质体积（去除脑脊液及白质成分影响）后的丘脑 GABA 浓度，见图 1。

表 1　AS 评分标准

评分（分）	刺激
1	非常小的声音或关灯
2	以小声呼唤其名
3	大声呼唤其名或床边闹钟的声音
4	在耳边呼唤其名或轻轻摇晃
5	非常大的噪声或用力摇晃其身体
6	扶持其直立
7	扶持其下床
8	离床后仍未清醒

1.3　统计学分析　采用 SPSS 17.0 统计分析软件。先以 *Kolmogorov-Smirnov* 方法对连续变量进行正态性检验，符合正态分布的变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示，不符合正态分布的变量以中位数（上下四分位数）表示，并分别采用两独立样本 t 检验或 *Mann-Whitney* U 检验比较 2 组间差异。以 χ^2 检验比较 2 组间性别差异。以 *Spearman* 相关分析评价 PNE 患儿丘脑 GABA 浓度

表 2　PNE 组与对照组一般资料及丘脑 GABA 浓度、AS 评分比较（n=35）

组别	年龄（岁）	男/女（例/名）	IQ	GABA 浓度（ppm）	AS 评分
PNE 组	11.2±1.4	24/11	102.10±6.82	2.148（1.805，2.324）	5（4，7）
对照组	10.8±1.6	22/13	104.13±8.31	1.913（1.669，2.063）	4（3，5）
$t/Z/\chi^2$ 值	1.113	0.127	1.103	2.337	2.821
P 值	0.359	0.802	0.274	0.019	0.005

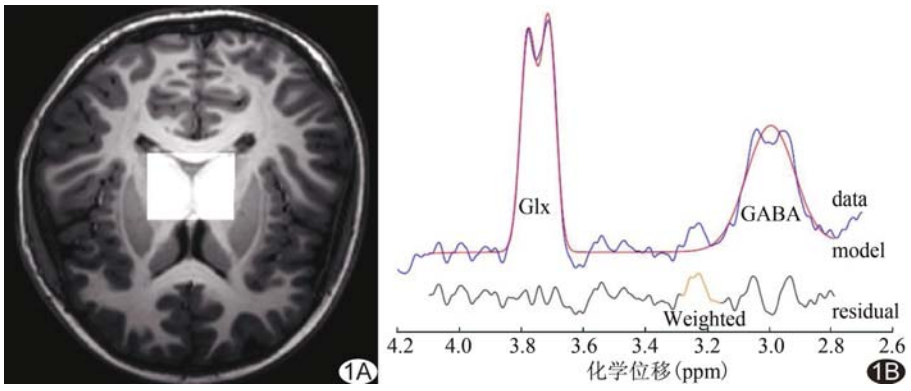


图 1　MEGA-PRESS MRS 扫描　A. 扫描范围定位示意图；B. 丘脑 MRS 谱线　（Glx：谷氨酸复合物；data：原始谱线；model：拟合曲线模型；residual：拟合后残差；Weighted：考虑对 MRS 扫描范围内组织成分加权计算后的结果）

与 AS 评分的相关性。$P<0.05$ 为差异有关统计学意义。

2　结果

PNE 组与对照组间年龄、IQ、性别差异均无统计学意义（P 均>0.05），PNE 组患儿丘脑 GABA 浓度及 AS 评分均高于对照组儿童（P 均<0.05），见表 2。PNE 组患儿丘脑 GABA 浓度与 AS 评分呈正相关（$r=0.886$，$P=0.001$），见图 2。

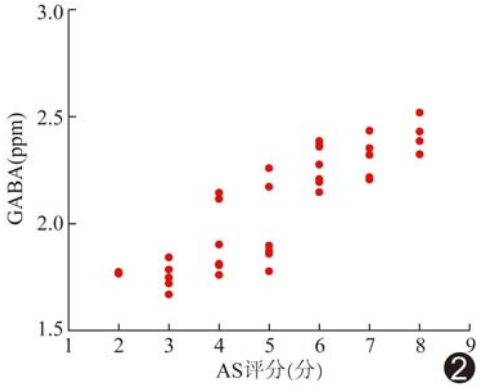


图 2　PNE 组患儿丘脑 GABA 浓度与 AS 评分相关性散点图

3　讨论

近年来，神经影像学 MR 研究发现 PNE 患儿的诸多脑区存在结构及功能异常，且丘脑的微结构及功能与 PNE 的发病可能具有重要联系。Lei 等[7-8]采用 DTI 技术研究发现 PNE 患儿丘脑存在各向同性异常。本课题组前期研究[9]结果显示，PNE 患儿额叶—丘脑—小脑神经环路的功能连接显著减弱。一项针对多巴胺受体 D4（dopamine D4 receptor，DRD4）基因-616 位点单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphisms，SNP）的影像学研究[6]发现，DRD4 基因启动子区-616 位点 SNP 对 PNE 患儿丘脑的灰质厚度、静息态丘脑—后扣带回功能连接以及 AS 评分均有显著影响。

随着 MRI 技术的进步，特别是多层快速 MR 成像技术的推广，MEGA-PRESS 波谱扫描技术的应用日趋广泛[10]。MEGA-PRESS 将 MEGA 技术整合到 PRESS 序列中，因而同时具有二者的优点，近年来已被广泛用于测量脑 GABA 的含量。采用基于 J 差分谱编辑技术的 MEGA-PRESS MRS，可以将选择谱与非选择重聚谱相减，从而得到目标代谢物 GABA 的谱线，解决了 GABA 与其他脑内高浓度代谢物共振谱峰相重叠的技术难题，其定量测量脑实质 GABA 浓度的精确性已经被多中心研究[11]所证实。

GABA 是中枢神经系统的一种重要神经递质，可以抑制神经元兴奋性活动。本研究发现 PNE 患儿丘脑 GABA 浓度异常升高。抑制性神经递质 GABA 浓度异常升高可能主要影响丘脑内部网状核 GABA 能神经元的功能[12-13]，导致膀胱和尿道外括约肌感受器的传入冲动无法通过丘脑的腹侧核交接后再传至大脑皮质中枢。此外，丘脑 GABA 浓度异常升高可能也影响觉醒信号通过丘脑向皮层的投射[14-15]。以上效应的协同作用导致 PNE 患儿难以因为膀胱充盈信号从睡眠中醒来，从而导致夜间遗尿。

本研究存在一定的局限性：①样本量有限；②MRS 数据在患儿静息状态下采集，对于静息状态下发现的 GABA 浓度异常是否在睡眠状态下依然存在这一问题，还需应用同步 EEG-PET 或 EEG-MRI 采集技术进行睡眠状态下的影像学研究；③由于 MEGA-PRESS 序列的信噪比较低，扫描范围需同时覆盖双侧丘脑的较大范围，因而无法对丘脑不同微结构的 GABA 浓度进行细致分析；④MEGA-PRESS MRS 的扫描时间较长，部分患儿无法耐受，入组受试者存在选择性偏倚，也可能在一定程度上影响试验结果。

综上所述，采用 MEGA-PRESS 序列的 MRS 技术观察 PNE 患儿神经递质浓度的改变，可从代谢的层面深入研究 PNE 发生、发展的机制，对探索 PNE 的发生机制有重要意义，也为 PNE 的个体化精准治疗提供了新的思路。

［参考文献］

[1] Arena S, Patricolo M. Primary nocturnal enuresis: Assessment and treatment at a single referral center. Pediatr Int, 2017, 59(7):812-815.

[2] Bakhtiar K, Pournia Y, Ebrahimzadeh F, et al. Prevalence of nocturnal enuresis and its associated factors in primary school and preschool children of khorramabad in 2013. Int J Pediatr, 2014, 2014:120686.

[3] Basiri A, Bahrainian SA, Khoshdel A, et al. Primary nocturnal enuresis is associated with lower intelligence quotient scores in boys from poorer socioeconomic status families. Int J Urol, 2017, 24(3):217-221.

[4] Eiberg H, Berendt I, Mohr J. Assignment of dominant inherited nocturnal enuresis (ENUR1) to chromosome 13q. Nat Genet, 1995, 10(3):354-356.

[5] Yu B, Chang N, Lu Y, et al. Effect of DRD4 receptor-616 C/G

polymorphism on brain structure and functional connectivity density in pediatric primary nocturnal enuresis patients. Sci Rep, 2017, 7(1): 1226.

[6] von Gontard A. The impact of DSM-5 and guidelines for assessment and treatment of elimination disorders. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2013, 22(Suppl 1): S61-S67.

[7] Lei D, Ma J, Shen X, et al. Changes in the brain microstructure of children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis: A diffusion tensor imaging study. PLoS One, 2012, 7(2): e31023.

[8] Lei D, Ma J, Du X, et al. Altered brain activation during response inhibition in children with primary nocturnal enuresis: An fMRI study. Hum Brain Mapp, 2012, 33(12): 2913-2919.

[9] Yu B, Sun H, Ma H, et al. Aberrant whole-brain functional connectivity and intelligence structure in children with primary nocturnal enuresis. PLoS One, 2013, 8(1): e51924.

[10] 任延德, 龙莉玲, 李向荣, 等. 磁共振波谱 MEGA-PRESS 序列检测正常人纹状体 γ-氨基丁酸. 中国医学影像技术, 2015, 31(12): 1787-1791.

[11] Mikkelsen M, Barker PB, Bhattacharyya PK, et al. Big GABA: Edited MR spectroscopy at 24 research sites. Neuroimage, 2017, 159: 32-45.

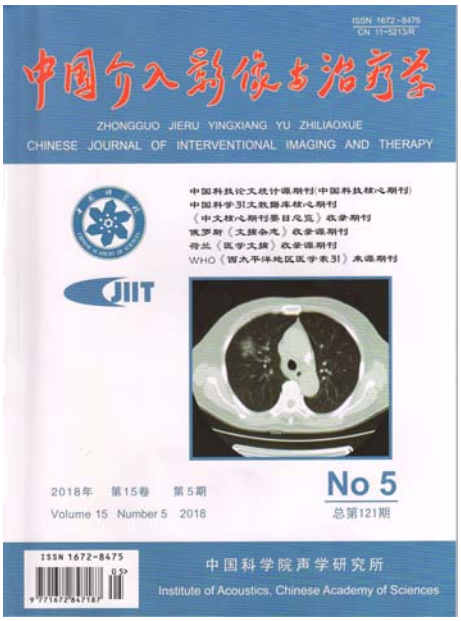
[12] Hou G, Smith AG, Zhang ZW. Lack of intrinsic GABAergic connections in the thalamic reticular nucleus of the mouse. J Neurosci, 2016, 36(27): 7246-7252.

[13] Halassa MM, Acsady L. Thalamic inhibition: Diverse sources, diverse scales. Trends Neurosci, 2016, 39(10): 680-693.

[14] Floran B, Floran L, Erlij D, et al. Activation of dopamine D4 receptors modulates [3H] GABA release in slices of the rat thalamic reticular nucleus. Neuropharmacology, 2004, 46(4): 497-503.

[15] Mrzljak L, Bergson C, Pappy M, et al. Localization of dopamine D4 receptors in GABAergic neurons of the primate brain. Nature, 1996, 381(6579): 245-248.

《中国介入影像与治疗学》杂志 2019 年征订启事



《中国介入影像与治疗学》杂志创刊于 2004 年，是由中国科学院主管，中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊，主编为邹英华教授。刊号：ISSN 1672-8475，CN 11-5213/R。曾获中国精品科技期刊，现为中国科技论文统计源期刊（中国科技核心期刊）、中国科学引文数据库核心期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、WHO《西太平洋区医学索引》（WPRIM）来源期刊、荷兰《医学文摘》收录源期刊、俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊。

《中国介入影像与治疗学》杂志以报道介入影像与治疗学、介入超声学、介入材料学、药物学与护理学等方面的临床研究、基础研究以及医、理、工结合的成果与新进展为主，是介入影像、介入治疗专业人员学习、交流的平台。

《中国介入影像与治疗学》为月刊，64 页，大 16 开本，彩色印刷。单价：20 元，全年定价 240 元。订户可随时向当地邮局订阅，邮发代号：80-220；亦可向编辑部直接订阅，免邮寄费（欢迎通过银行转账，附言栏请注明订阅杂志名称）。

联系电话：010-82547903　　传真：010-82547903

E-mail：cjiit@mail.ioa.ac.cn　　网址：www.cjiit.com

编辑部地址：北京市海淀区北四环西路 21 号大猷楼 502 室　　邮编：100190

银行账户名：《中国医学影像技术》期刊社　　账号：110907929010201

开户行：招商银行北京分行清华园支行　　联系人：田苗