

Brain white matter changes and correlations with cognition in end-stage renal disease patients with secondary hyperparathyroidism based on local diffusion homogeneity values

WU Hanqiu¹, SHAN Yanqi¹, ZOU Liwei¹, ZHANG Ying¹,
LIU Guilin³, ZHANG Jingjing³, WU Wenjie¹, WANG Longsheng^{1,2*}

(1. Department of Radiology, 3. Division of Nephrology, the Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China; 2. Image Center, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of white matter in patients of end-stage renal disease (ESRD) with secondary hyperparathyroidism (SHPT) by using local diffusion homogeneity (LDH). **Methods** Fifty patients diagnosed as ESRD and underwent hemodialysis were selected. According to whether with SHPT or not, the patients were divided into SHPT group and non-SHPT group (each $n=25$). The cognitive function was evaluated with Montreal cognitive assessment (MoCA). Then MR plain scan was performed. The LDH value of white matter fiber in the whole brain were compared between 2 groups based on voxel. **Results** Compared with non-SHPT group, SHPT group showed diffuse and symmetrical LDH decreased area in bilateral cerebral hemispheres, and in the focal right cerebellar hemispheres (all $P<0.01$). The areas with increased LDH value were mainly in brainstem and cerebellum ($P<0.01$). In SHPT group, the total score of MoCA was negatively correlated with the level of iPTH ($r=-0.525$), positively correlated with the level of education ($r=0.413$). The total score of MoCA was positively correlated with LDH value of left corticospinal tract ($r=0.500$, all $P<0.05$), while the level of iPTH was not correlated with the LDH value of different brain regions in SHPT group (all $P>0.05$). **Conclusion** LDH value can provide information of the white matter's LDH in ESRD patients with SHPT, and the changes are related to cognition and clinical indicators.

[Keywords] kidney failure, chronic; hyperparathyroidism, secondary; cognition

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2020.01.010

基于局部弥散一致性值观察终末期肾病继发性甲状旁腺功能亢进症患者脑白质改变及认知相关性

吴旱秋¹, 单艳棋¹, 邹立巍¹, 张莹¹, 刘桂凌³, 张晶晶³, 吴文杰¹, 王龙胜^{1,2*}

(1. 安徽医科大学第二附属医院放射科, 3. 肾内科, 安徽 合肥 230601;
2. 安徽医科大学医学影像研究中心, 安徽 合肥 230032)

[摘要] **目的** 采用局部弥散一致性(LDH)探讨终末期肾病(ESRD)继发甲状旁腺功能亢进症(SHPT)患者脑白质改变。**方法** 选取 50 例接受血液透析的 ESRD 患者, 根据是否伴有 SHPT 分为 SHPT 组(25 例)与非 SHPT 组(25 例), 利

[第一作者] 吴旱秋(1994—), 女, 安徽宿州人, 在读硕士。研究方向: 中枢神经影像学。E-mail: 945173198@qq.com

[通信作者] 王龙胜, 安徽医科大学第二附属医院放射科, 230601; 安徽医科大学医学影像研究中心, 230032。E-mail: wangls1125@sina.com

[收稿日期] 2019-06-28 [修回日期] 2019-11-17

用蒙特利尔认知评估(MoCA)量表评估认知功能,并进行 MR 平扫及 DTI 数据采集,对全脑白质纤维 LDH 值进行基于体素的组间比较。**结果** 相比非 SHPT 组,SHPT 组出现双侧大脑半球弥漫性、对称分布的 LDH 减低区及右侧小脑半球局灶性 LDH 减低区(P 均 <0.01),LDH 值升高区域集中在脑干及小脑(P 均 <0.01)。SHPT 组 MoCA 总评分与全段甲状旁腺激素(iPTH)水平呈负相关($r=-0.525$),与受教育水平呈正相关($r=0.413$)、与左侧皮质脊髓束的 LDH 值呈正相关($r=0.500$, P 均 <0.05);iPTH 水平与差异脑区的 LDH 值均无明显相关(P 均 >0.05)。**结论** LDH 值可提供 ESRD 伴 SHPT 患者脑白质 LDH 信息;脑白质 LDH 改变与认知及临床指标具有相关性。

[关键词] 肾衰竭,慢性;甲状旁腺功能亢进症,继发性;认知

[中图分类号] R582.1; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2020)01-0037-05

终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)是指肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) <15 ml/(min \cdot 1.73 m³)或需要永久性肾脏替代治疗(如维持性血液透析及腹膜透析)^[1]终末阶段的慢性肾脏病,可引起继发性甲状旁腺功能亢进症(secondary hyperparathyroidism, SHPT),导致体内甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)升高。文献^[2]报道 PTH 升高可能与认知功能有关,PTH 可越过血脑屏障直接影响脑组织,或间接引起钙磷代谢紊乱、影响局部脑血流^[3]而导致脑损伤,从而影响认知功能。ESRD 并发 SHPT 显著增加患者罹患认知功能障碍的风险^[4],但目前尚缺乏关于 SHPT 患者认知功能及脑白质结构改变的研究。GALANG^[5]提出一种新的测量指标——局部弥散一致性(local diffusion homogeneity, LDH),以更全面地揭示脑白质改变。LDH 是一种无模型弥散系数指数,由原始 DWI 计算得出,用于测量数个位置关系密切的体素之间的完全扩散剖面的体素相似性^[6]。本研究以 LDH 结合蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)量表及相关临床参数,观察 SHPT 患者认知及脑白质改变,以期为全段甲状旁腺激素(immunoreactive parathyroid hormone, iPTH)对于认知功能及脑白质结构的影响提供影像学证据,为理解 SHPT 神经损伤机制及治疗方提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 4 月—2016 年 3 月于安徽医科大学第二附属医院确诊为 ESRD 并接受血液透析的患者,均完成全临床评估,均为右利手,均有高血压病史。排除标准:①脑梗死、出血及颅内占位性病变;②并发帕金森病、阿尔茨海默病等,有精神病史及智力低下;③存在其他可能导致脑中毒及退行性变的因素(如长期吸烟、酗酒、化学用品、药物等);④视力、听力障碍。共纳入 50 例 ESRD,男 29 例,女 21 例,年龄 30~60 岁,平均(42.1 \pm 6.8)岁。根据是否伴 SHPT 将其分为 2 组:SHPT 组,男 14 例,女 11 例,年

龄 30~51 岁,平均(42.0 \pm 7.5)岁,受教育年限(9.36 \pm 2.86)年;非 SHPT 组:男 15 例,女 10 例,年龄 32~56 岁,平均(42.3 \pm 6.4)岁,受教育年限(9.44 \pm 3.23)年。患者均于 MR 检查前接受 MoCA 测试,由 1 名专科医师进行评估。本研究经医院伦理委员会批准,患者同意并签署知情同意书。

1.2 仪器与方法

1.2.1 认知功能评价 采用 MoCA 量表评价认知功能,总分为 30 分, ≥ 26 分正常,18~25 分为轻度认知功能障碍,10~17 分为中度、 <10 分为重度认知功能障碍。

1.2.2 颅脑 MR 扫描 采用 Siemens Magnetom Verio 3.0T MR 扫描仪,选择 8 通道头部线圈。嘱患者仰卧,先行常规 MR 扫描,采集 T1WI、T2WI、FLAIR 序列及 DWI 序列图像,排除颅内器质性病变。采集 DTI 数据:采用矢状位磁化准备快速梯度回波序列扫描,FOV 250 mm \times 250 mm,矩阵 256 \times 256,TR/TE=2 300 s/2.27 ms, TI 900 ms,层厚 1 mm,层间距 0,共采集 176 层全脑图像;采用单次激发自旋回波平面成像序列,TR/TE=8 400 s/84 ms,FOV 256 mm \times 256 mm,矩阵 240 \times 240,32 个扩散敏感梯度方向,体素 2 mm \times 2 mm \times 2 mm, b 值分别为 0、1 000 s/mm²,层厚 3 mm,层间距 0,共采集 50 幅横断面图像,采集时 5 min 20 s。

1.2.3 数据处理 采用 PANDA 和 FSL 软件基于纤维示踪的空间统计分析(tract-based spatial statistics, TBSS)模块对进行分析。先行预处理,将所有 DTI 图像在非弥散加权 B0 图像($b=0$ s/mm²)上对齐,进行头动及涡流矫正。然后在本地空间里计算出每例 LDH 图。采用 Kendall 的一致性系数量化每个体素弥散系数向量与 26 个最近体素的相似性,由此计算出弥散空间中每例的 LDH 值^[5]。将全部 FA 数据通过非线性配准对齐到 1 \times 1 \times 1 的标准空间(MNI152)内,利用平均各向异性系数(fractional anisotropy, FA)图创建平均 FA 骨架,设定 FA 阈值

为 0.2, 显示主要的白质纤维束。将配准后的 LDH 图用同样的非线性转换矩阵投射到 FA 骨架上, 并将空间坐标转换到 MNI152 空间。采用广义线性模型的两样本 *t* 检验模型分析输出 DTI 数据, 无阈值增强 (threshold-free cluster enhancement, TFCE) 定义组间差异有统计学意义的脑区 ($P < 0.01$ 且体素数 > 100)。采用 FSL 软件自带白质模板定位其解剖位置。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计分析软件。计量资料采用两独立样本 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。分析 SHPT 组 MoCA 总评分与 iPTH 以及差异脑区 LDH 值的相关性, 采用 Pearson 相关分析观察 iPTH 值与差异脑区 LDH 值的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组间临床资料及 MoCA 总评分比较

表 1 2 组患者临床资料及 MoCA 总评分比较

组别	例数 (例)	年龄 (岁)	性别 (男/女)	受教育年限 (年)	病程 (月)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	尿素 (mmol/L)
SHPT 组	25	42.2±7.5	14/11	9.36±2.86	40.76±18.28	144.52±19.20	88.00±11.48	26.14±7.08
非 SHPT 组	25	43.0±6.4	15/10	9.44±3.23	38.44±16.84	135.76±15.37	88.72±12.67	26.01±8.06
<i>t</i> / χ^2 值	—	0.12	0.77	-0.09	0.47	1.78	-0.21	0.06
<i>P</i> 值	—	0.33	0.49	0.93	0.64	0.08	0.83	0.95

组别	肌酐 (umol/L)	尿酸 (umol/L)	血清钙 (mg/dl)	磷酸盐 (mmol/l)	维生素 D (ng/ml)	iPTH (pg/mL)	MoCA (分)
SHPT 组	962.9±212.19	447.0±38.42	2.37±0.33	1.26±0.12	8.75±4.62	1 457.00±682.60	22.92±2.22
非 SHPT 组	914.48±274.11	463.00±52.40	2.25±0.20	1.27±0.10	8.75±4.62	35.68±11.01	24.96±1.59
<i>t</i> / χ^2 值	0.70	-1.23	1.50	-0.37	-1.93	9.47	-12.66
<i>P</i> 值	0.49	0.23	0.14	0.74	0.06	<0.01	<0.01

床资料差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), SHPT 组 MoCA 总评分低于非 SHPT 组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 组间差异脑区比较 相比非 SHPT 组, SHPT 组双侧大脑半球出现弥漫性、对称分布的脑白质 LDH 值减低, 右侧小脑半球出现局灶性 LDH 值减低区 (P 均 < 0.01 , 图 1), 脑干及小脑部分区域 LDH 值增高 (图 2)。

2.3 SHPT 组各临床相关因素与 MoCA 总评分相关性分析 SHPT 组 MoCA 总评分与 iPTH 水平呈负相关, 与受教育程度呈正相关 (P 均 < 0.05), 见表 2。

2.4 SHPT 组 MoCA 总评分及 iPTH 水平与差异脑区的相关性分析 SHPT 组 MoCA 总评分与左侧皮质脊髓束的 LDH 值呈正相关 ($r = 0.500, P = 0.011$), 见图 3, MoCA 总评分与其他脑区的 LDH 值均无明显相关 (P 均 > 0.05), iPTH 水平与差异脑区的 LDH 值均无明显相关 (P 均 > 0.05)。

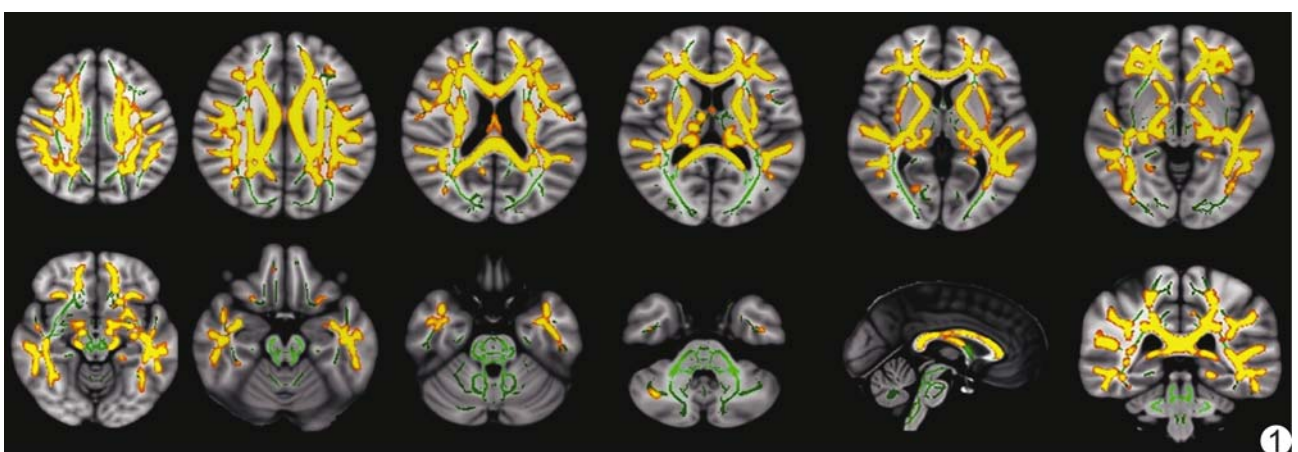


图 1 组间 LDH 值有差异的脑区 黄色区域代表 SHPT 组 LDH 值较非 SHPT 组减低的脑区; 绿色区域代表 2 组 LDH 值差异无统计学意义的脑区

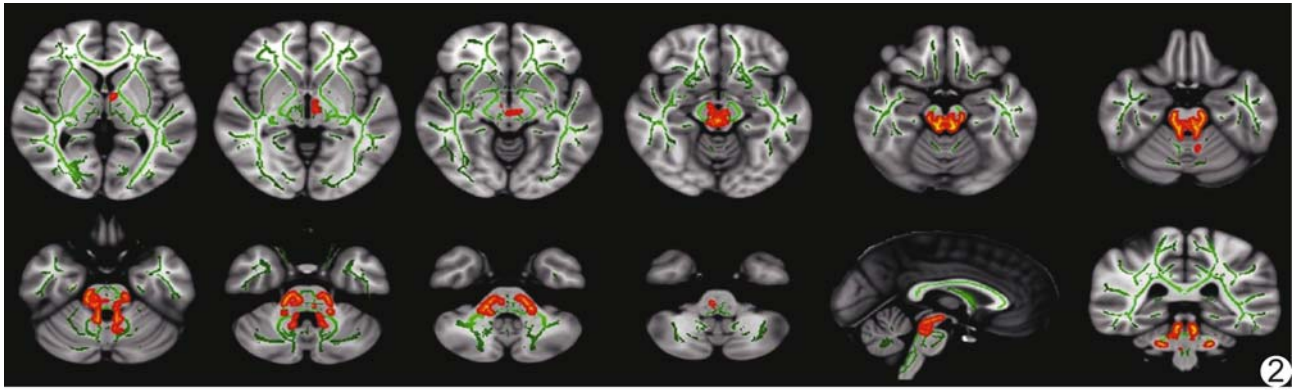


图 2 组间 LDH 值有差异的脑区 红色区域代表 SHPT 组 LDH 值较非 SHPT 组升高的脑区;绿色区域代表组间 LDH 值差异无统计学意义的脑区

表 2 SHPT 组各临床相关因素与 MoCA 总评分相关性分析

参数	MoCA 总评分	
	r 值	P 值
年龄	-0.316	0.124
受教育程度	0.413	0.040
病程	-0.130	0.535
收缩压	-0.217	0.057
舒张压	-0.094	0.516
尿素	-0.251	0.226
肌酐	-0.029	0.890
尿酸	0.050	0.831
血清钙	-0.073	0.729
维生素 D	-0.308	0.134
iPTH	-0.525	0.007

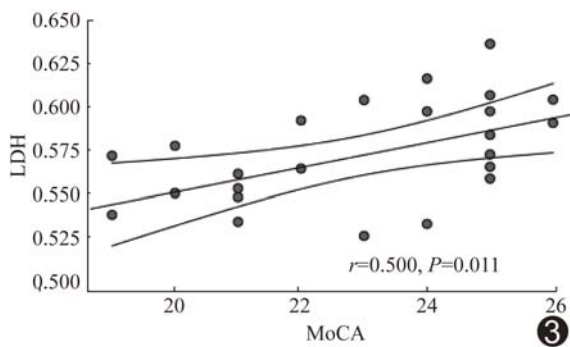


图 3 MoCA 总评分与左侧皮质脊髓束 LDH 值的相关性散点图

3 讨论

本研究采用 LDH 观察脑白质体素间的弥散特征。既往对于 ESRD 患者脑白质改变的研究^[7-8]集中于体素内指标如 FA、平均扩散系数(mean diffusion, MD)等^[7]。LDH 用于表征水分子扩散在邻域内的整

体相关性,并可探讨水分子微观结构性质的主体间可变性^[5]。相邻体素可以连接具有不同功能的皮质,例如,当胼胝体的一个体素受到破坏时,其相邻体素有可能保持正常^[7]。LDH 反映脑白质局部弥散一致性信息,可以揭示传统 DTI 参数(FA、MD 等)不能检出的脑白质微结构改变,为临床研究 SHPT 患者脑白质改变及认知功能障碍关系提供新的视角。LDH 值升高提示局部纤维束一致性增强,可能是受到纤维束髓鞘形成、直径改变或白质纤维束密度不同的影响;LDH 值增加可以解释为神经重塑早期代偿机制,且这种代偿会随病情进展而逐渐消失^[9]。本研究 SHPT 组双侧大脑半球弥漫性、对称性的 LDH 值减低,提示相比单纯 ESRD,ESRD 伴 SHPT 患者大脑半球白质纤维束受损更加严重,神经重塑代偿功能已经消失;LDH 值升高区域集中在脑干及小脑,提示脑干及小脑白质纤维束神经重塑代偿机制仍然发挥作用,相对大脑半球而言,受疾病病程进展的影响较轻。

关于 LDH 值的改变在大脑半球及小脑、脑干的差异性,结合既往研究,可解释如下。TOESCU 等^[10]认为 PTH 调节循环和细胞内钙水平,钙超载并可能诱发细胞凋亡。BRINES 等^[11]发现甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone-related proteins, PTHrP)和 PTH/PTHrP 受体基因在中枢神经系统中广泛表达,在小脑颗粒细胞中均有高表达,而 PTHrP 通过 PTH/PTHrP 受体抑制钙通道活性,可能有助于维持正常神经元功能。小脑颗粒细胞中 PTHrP 高表达可在 iPTH 引起的钙磷代谢紊乱中更加有效地保护小脑半球。脑干作为大脑及小脑的连接“桥梁”,可能对小脑也起到保护作用。这或许可以解释 LDH 值减低区域主要见于大脑,而升高区域主要

位于脑干及小脑。皮质脊髓束主要与运动功能相关^[12], LÖVDÉN 等^[13]认为皮质脊髓束的脑白质微结构改变与知觉速度相关。本研究中 MoCA 总评分与左侧皮质脊髓束的 LDH 值呈正相关, 提示虽然皮质脊髓束与认知功能的直接相关性较弱, 但可能作为大脑与小脑的连接纤维而发挥间接作用, 尤其在大脑白质纤维出现弥漫损伤时; MoCA 总评分与其他脑区的 LDH 值均无明显相关, 可能与样本量较小且患者配合不佳、影响了 MoCA 评分结果有关。

MoCA 是认知功能障碍的筛选测试, 优于公认的简易精神状态检查 (mini mental state examination, MMSE) 筛选测试, 不仅能够评估执行功能, 且对轻度认知障碍有更高的敏感度^[14]。本研究中 SHPT 组患者的 MoCA 总评分明显低于非 SHPT 组, 患者年龄、性别、血钙浓度及肌酐等与 MoCA 总评分无相关, iPTH 水平与 MoCA 总评分呈负相关, 提示 iPTH 可能在 ESRD 患者认知功能损伤中具有重要作用。

本研究的不足之处: ①未考虑血糖等可能影响肾病因素; ②样本量较小。采用纵向研究更有利于观察 iPTH 对脑结构及认知功能的影响, 但随访周期较长, 并受患者依从性影响; 本组未能收集足够数据进行纵向研究。

综上所述, 伴 SHPT 的 ESRD 患者脑白质 LDH 值减低区主要位于大脑半球, LDH 值升高区域集中在脑干及小脑, 提示相较于小脑及脑干, iPTH 对大脑半球的影响更加明显, 有利于帮助临床理解及进一步研究 iPTH 对脑白质及认知的损伤机制。

[参考文献]

- [1] KIM H S, PARK J W, BAI D S, et al. Diffusion tensor imaging findings in neurologically asymptomatic patients with end stage renal disease[J]. *NeuroRehabilitation*, 2011, 29(1):111-116.
- [2] USDIN T B, GRUBER C, BONNER T I, et al. Identification and functional expression of a receptor selectively recognizing parathyroid hormone, the PTH2 receptor[J]. *J Bio Chem*, 1995, 270(26):15455-15458.
- [3] ÇERMİK T F, KAYA M, UĞUR-ALTUN B, et al. Regional cerebral blood flow abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism[J]. *Neuroradiology*, 2007, 49(4):379-385.
- [4] Murray A M, Tupper D E, Knopman D S, et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common[J]. *Neurology*, 2006, 67(2):216-223.
- [5] GAOLANG G. Local diffusion homogeneity (LDH): An inter-voxel diffusion MRI metric for assessing inter-subject white matter variability[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e66366.
- [6] LIANG Y, ZHANG H, TAN X, et al. Local diffusion homogeneity provides supplementary information in T2DM-related WM microstructural abnormality detection [J]. *Front Neurosci*, 2019(13):63.
- [7] 单艳棋, 相丽, 邹立巍, 等. 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[J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32(10):1485-1489.
- [8] ZHANG R, LIU K, YANG L, et al. Reduced white matter integrity and cognitive deficits in maintenance hemodialysis ESRD patients: A diffusion-tensor study[J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(3):661-668.
- [9] LIU HH, WANG J, CHEN X M, et al. Reduced local diffusion homogeneity as a biomarker for temporal lobe epilepsy [J]. *Medicine*, 2016, 95(30):e4032.
- [10] TOESCU E C, VREUGDENHIL M. Calcium and normal brain ageing[J]. *Cell Calcium*, 2010, 47(2):158-164.
- [11] BRINES M L, LING Z, BROADUS A E. Parathyroid hormone-related protein protects against kainic acid excitotoxicity in rat cerebellar granule cells by regulating L-type channel calcium flux [J]. *Neurosci Lett*, 1999, 274(1):13-16.
- [12] 高鑫洁, 唐朝正, 徐国军, 等. 基于弥散张量纤维束成像探讨皮质脊髓束损伤对脑卒中中运动功能障碍的评估价值[J]. *中国康复理论与实践*, 2018, 24(12):1432-1437.
- [13] LÖVDÉN M, KÖHNCKE Y, LAUKKA E J, et al. Changes in perceptual speed and white matter microstructure in the corticospinal tract are associated in very old age [J]. *Neuroimage*, 2014(102):520-530.
- [14] TIFFIN-RICHARDS F E, COSTA A S, HOLSCHBACH B, et al. The Montreal cognitive assessment (MoCA)-a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e106700.