

◆ 中枢神经影像学

Diffusion tensor imaging for evaluation on cognitive and white matter damage in end-stage renal disease patients with secondary hyperparathyroidism

SHAN Yanqi¹, XU Jiajia¹, SU Lianzi¹, ZHAO Ru¹, ZOU Liwei¹, WANG Longsheng^{1,2*}

(1. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China;

2. Medical Imaging Research Center, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

[Abstract] **Objective** To investigate cognitive and white matter microstructure damage in end-stage renal disease (ESRD) patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT) with diffusion tensor imaging (DTI). **Methods** Data of 50 ESRD patients were retrospectively analyzed. The patients were divided into SHPT group or control group (each $n = 25$) according to with hyperparathyroidism or not. The outcomes of mini-mental state examination (MMSE) were recorded, and the relevant clinical serological indicators were collected. Brain DTI data were reviewed, and anisotropy fraction (FA), mean diffusivity (MD), axial diffusivity (AD) and radial diffusivity (RD) obtained with DTI were compared between groups. The correlations of MMSE score, serological indicators and DTI parameters of brain regions being significantly different between control group and SHPT group were analyzed. **Results** Compared with control group, MMSE scores in SHPT group significantly reduced, while serum calcium level slightly increased (both $P < 0.05$). In SHPT group, FA and AD decreased in many brain regions, including cerebral hemisphere, cerebellum and brainstem, which in cerebral hemisphere mainly distributed in the right side, while RD increased in some brain regions. MMSE scores in SHPT group were negatively correlated with intact parathyroid hormone (iPTH) level ($r = -0.800$, $P < 0.01$). Serum calcium, phosphate and creatinine levels in SHPT group were negatively correlated with FA and AD (all $r < 0$, all $P < 0.05$), while serum phosphate level was positively correlated with RD in some brain regions (all $r > 0$, all $P < 0.05$). **Conclusion** Patients with ESRD and SHPT had cognitive dysfunction and extensive white matter microstructure damages, mainly present as axon damage, with right hemisphere lateralization and related to serum calcium, phosphate and creatinine levels.

[Keywords] renal insufficiency, chronic; hyperparathyroidism, secondary; magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2024.03.005

弥散张量成像评估终末期肾病继发甲状旁腺功能亢进症患者认知及脑白质损伤

单艳棋¹, 徐佳佳¹, 苏莲子¹, 赵 茹¹, 邹立巍¹, 王龙胜^{1,2*}

(1. 安徽医科大学第二附属医院放射科, 安徽 合肥 230601;

2. 安徽医科大学影像研究中心, 安徽 合肥 230032)

[摘要] **目的** 采用弥散张量成像(DTI)评估终末期肾病(ESRD)继发甲状旁腺功能亢进症(SHPT)患者认知及脑白质微结构损伤。**方法** 回顾性分析 50 例 ESRD 患者, 以其中 25 例 SHPT 者为 SHPT 组, 以 25 例非 SHPT 者为对照组, 记录其简易精神状态检查(MMSE)评估结果及相关临床血清学指标; 比较颅脑 DTI 所示组间各向异性分数(FA)、平均弥

[第一作者] 单艳棋(1990—), 女, 安徽淮北人, 硕士, 医师。研究方向: 脑结构及功能成像。E-mail: yqshan_1990@sina.com

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

[收稿日期] 2023-08-14 **[修回日期]** 2023-12-17

散率(MD)、轴向弥散率(AD)及径向弥散率(RD),分析 SHPT 组 MMSE 评分及血清学指标与上述指标组间存在差异脑区 DTI 参数的相关性。**结果** 相比对照组,SHPT 组 MMSE 评分明显减低、血清钙水平略升高(P 均 <0.05);包括大脑半球、小脑及脑干的多个脑区 FA 及 AD 减低,且大脑异常以右侧为主,部分脑区 RD 升高。SHPT 组 MMSE 评分与全段甲状旁腺激素(iPTH)水平呈负相关($r=-0.800, P<0.01$);血清钙、磷酸盐及肌酐水平与部分脑区 FA 及 AD 呈负相关(r 均 $<0, P$ 均 <0.05),血清磷酸盐水平与部分脑区 RD 呈正相关(r 均 $>0, P$ 均 <0.05)。**结论** ESRD SHPT 患者存在认知功能障碍;其脑白质微结构广泛损伤并以轴突损伤为主,具有右侧大脑半球偏侧性,且与血清钙、磷酸盐及肌酐水平相关。

[关键词] 肾功能不全,慢性;继发性甲旁亢;磁共振成像

[中图分类号] R692.5; R582.1; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2024)03-0341-05

甲状旁腺功能亢进症(hyperparathyroidism, HPT)为慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)常见并发症,可增加治疗 CKD 难度及并发心血管疾病风险而致死亡率升高,至 2040 年可能成为全球第五大死因^[1]。CKD、尤其终末期患者普遍存在不同领域认知功能损伤,包括注意力、记忆力、执行能力及空间视觉能力^[2],且与阿尔茨海默病、痴呆及抑郁风险增加相关^[3],进而影响治疗基础疾病效果、降低患者生活质量^[4]。同时,全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH)升高亦可导致脑损伤及认知功能损伤^[5-6]。CHOU 等^[7]报道,因继发性 HPT(secondary HPT, SHPT)而被切除 120 mg 甲状旁腺组织后 16 周,患者血清钙、磷及甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)水平减低,而认知功能评分升高。既往多项研究^[8-12]以无创 MR 技术揭示了终末期肾病(ending-stage renal disease, ESRD)脑结构及功能改变,但少见针对 CKD SHPT 患者的脑结构研究。本研究采用弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)评估 ESRD SHPT 患者认知及脑白质微结构改变。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2015 年 5 月—2016 年 6 月于安徽医科大学第二附属医院接受治疗的 50 例 ESRD 患者;将其中 25 例 SHPT 归为 SHPT 组,男 14 例、女 11 例,年龄 30~51 岁、中位年龄 41.0(35.5, 49.0)岁,受教育年限 9.0(6.0, 11.0)年,病程 38.0(26.0, 55.5)个月;以 25 例未继发 HPT 者为对照组,男 15 例、女 10 例,年龄 32~56 岁、中位年龄 42.0(36.0, 47.5)岁,受教育年限 9.0(6.0, 11.0)年,病程 34.0(24.5, 51.5)个月。排除标准:①左利手;②既往脑外伤、脑肿瘤、脑卒中病史;③精神疾病、酗酒及不良药物使用史;④文盲、智力、听力或视力障碍。本研究获得院伦理委员会批准[安医二附院伦审-PJ2016-05-05(快)],检查前所有患者均签署知情同意书。记录简

易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)评分及实验室检查结果。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Verio 3.0T MR 仪、8 通道头部线圈。嘱患者仰卧,常规采集颅脑 MR T1WI、T2WI,行液体衰减反转恢复及弥散加权成像,以除外颅内结构性病变;以磁化准备快速梯度回波(magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo, MP RAGE)序列采集 176 层矢状位 3D 结构图像,TR 2 300 ms,TE 2.27 ms,层厚 1.0 mm,层间距 0,FOV 250 mm×250 mm;以单次激发自旋回波-平面成像(spin echo-echo planar imaging, SE-EPI)行 DTI,采集 50 层全脑轴位图像,TR 8 400 ms,TE 84 ms,FOV 256 mm×256 mm,矩阵 128×128,体素 2 mm×2 mm×2 mm,32 个弥散方向, $b=0, 1\ 000\text{ s/mm}^2$,层厚 3.0 mm,层间距 0。

1.3 数据处理 由 2 名具有 3 年以上工作经验的放射科医师以 dcm2niigui 软件对 DTI 原始图像进行格式转换。应用 FMRIB Software Library 4.1.7 软件(<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>)预处理图像,以其中的 FMRIB Diffusion Toolbox 软件包行涡流校正、提取脑结构,在其中 1 幅 $b=0$ 图像中运行 BET,创建 1 个脑罩;利用 DTIfit 计算弥散张量模型,获得各向异性分数(fraction anisotropy, FA)、平均弥散率(mean diffusivity, MD)、轴向弥散率(axial diffusivity, AD)及径向弥散率(radial diffusivity, RD)数据。以基于白质骨架的弥散统计分析(tract-based spatial statistics, TBSS)模板进行体素统计分析,将 FA 数据配准至 1 mm×1 mm×1 mm 蒙特利尔神经学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)空间,创建平均 FA 图像和平均 FA 骨架(阈值为 0.2)。将全部 50 例患者的 FA 数据投射于 FA 骨架,并以相同的非线性变换矩阵将其他非 FA 图像投射于骨架,利用 TBSS 对 DTI 参数进行体素分析。以一般线性模型框架(5 000 个随机排列)的双样本 t 检验对 DTI 参数进行

组间比较。采用无阈值聚类增强,设阈值为 0.95,以获得组间聚类的显著差异,并以 FWE(family wise error)法进行校正。采用约翰霍普金斯大学 JHU-ICBM-DTI-81 白质图谱对组间存在显著差异脑区进行解剖定位。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计分析软件。以中位数(上下四分位数)表示非正态分布的计量资料,行非参数检验;以 χ^2 检验比较组间性别。采用 Spearman 相关分析评估 SHPT 组 MMSE 评分与临床指标及组间存在差异脑区 DTI 参数的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 组间性别、年龄、受教育年限及病程差异均无统计学意义($\chi^2=0.77, P=0.49; Z=0.78, 0.01, 0.42, P=0.94, 0.96, 0.67$)。SHPT 组 MMSE 评分低于对照组[24(21,25)分 vs. 29(29,30)分, $Z=6.14, P<0.01$];其血清钙、iPTH 水平均高于对照组

(P 均 <0.05),见表 1。

2.2 DTI 相比对照组,SHPT 组双侧上纵束、下纵束、额枕下束(inferior fronto-occipital fasciculus, IFOF)、胼胝体(体部、压部及膝)、胼胝体辐射额部(forceps minor, FM)、前放射冠及后放射冠、丘脑前辐射及后辐射、内外囊、海马、小脑中脚及皮质脊髓束 FA 减低(P 均 <0.05 ,图 1),双侧上纵束、IFOF、丘脑前辐射及后辐射(以右侧为主)、FM、内外囊(以右侧为主)、小脑中脚及下脚、皮质脊髓束(以右侧为主)、胼胝体(体部、压部及膝、右侧下纵束、上放射冠及钩束)AD 减低(P 均 <0.05 ,图 2),而胼胝体[体部(以右侧为主)、压部(以右侧为主)及膝]RD 升高(P 均 <0.05 ,图 3)。组间各脑区 MD 差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

2.3 相关性分析 SHPT 组 MMSE 评分与 iPTH 水平呈负相关($r=-0.800, P<0.01$),其血清钙水平与右侧钩状束 FA 及 AD 均呈负相关($r=-0.620, -0.409, P$ 均 <0.05),血清磷酸盐水平与左侧上纵束、

表 1 SHPT 组与对照组 ESRD 患者实验室指标比较

组别	尿素氮(mmol/L)	尿酸(μ mol/L)	肌酐(μ mol/L)	钙(mg/dl)	磷酸盐(mmol/L)	维生素 D(ng/ml)	iPTH(pg/ml)
SHPT 组 (n=25)	27.30 (20.37,30.90)	438.00 (422.00,472.00)	936.00 (803.50,1 150.00)	2.40 (2.19,2.57)	1.25 (1.17,1.38)	8.20 (4.48,12.76)	1 359.00 (832.50,2 150.00)
对照组 (n=25)	26.10 (18.90,30.70)	447.00 (417.50,506.50)	917.00 (725.50,1 157.00)	2.20 (2.07,2.44)	1.27 (1.18,1.34)	10.20 (8.59,14.50)	34.00 (27.00,47.00)
Z 值	0.243	0.640	0.475	1.980	-0.273	-1.737	6.070
P 值	0.808	0.520	0.634	0.045	0.786	0.082	<0.001

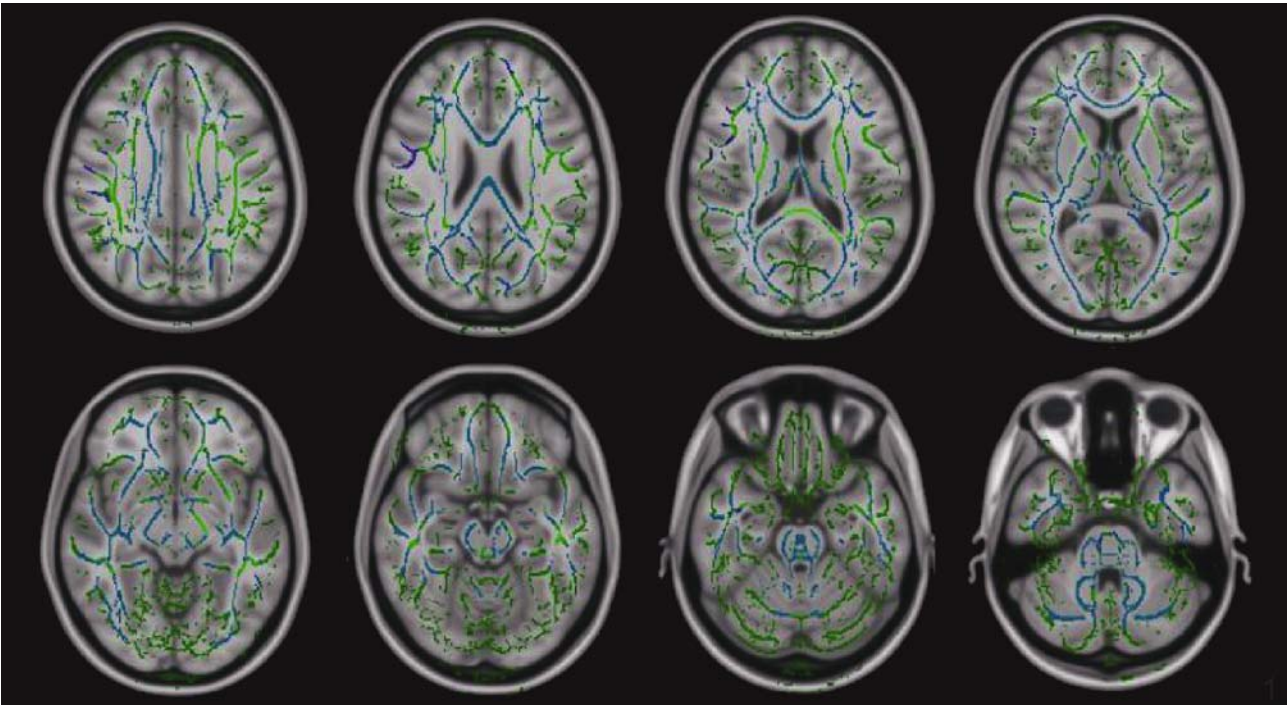


图 1 SHPT 组相比对照组 FA 减低脑区(蓝色)示意图 (绿色区域代表组间无差异脑区)

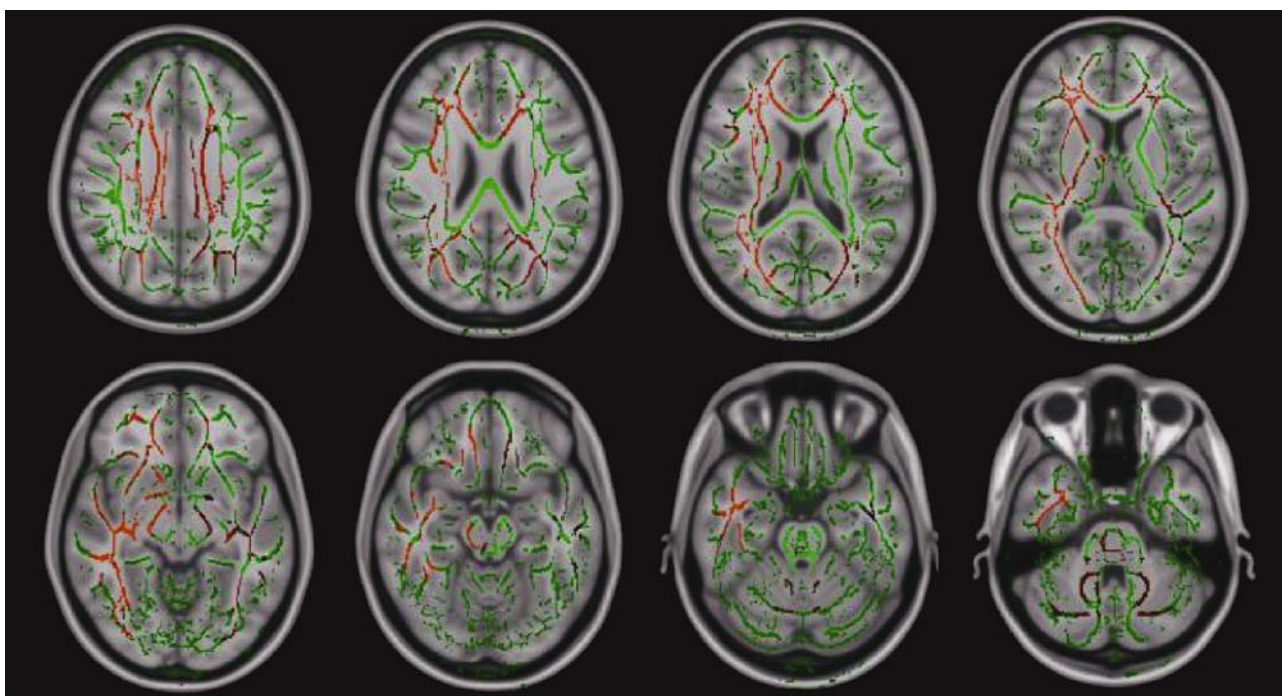


图 2 SHPT 组相相对对照组 AD 减低脑区(红色)示意图 (绿色区域代表组间无差异脑区)

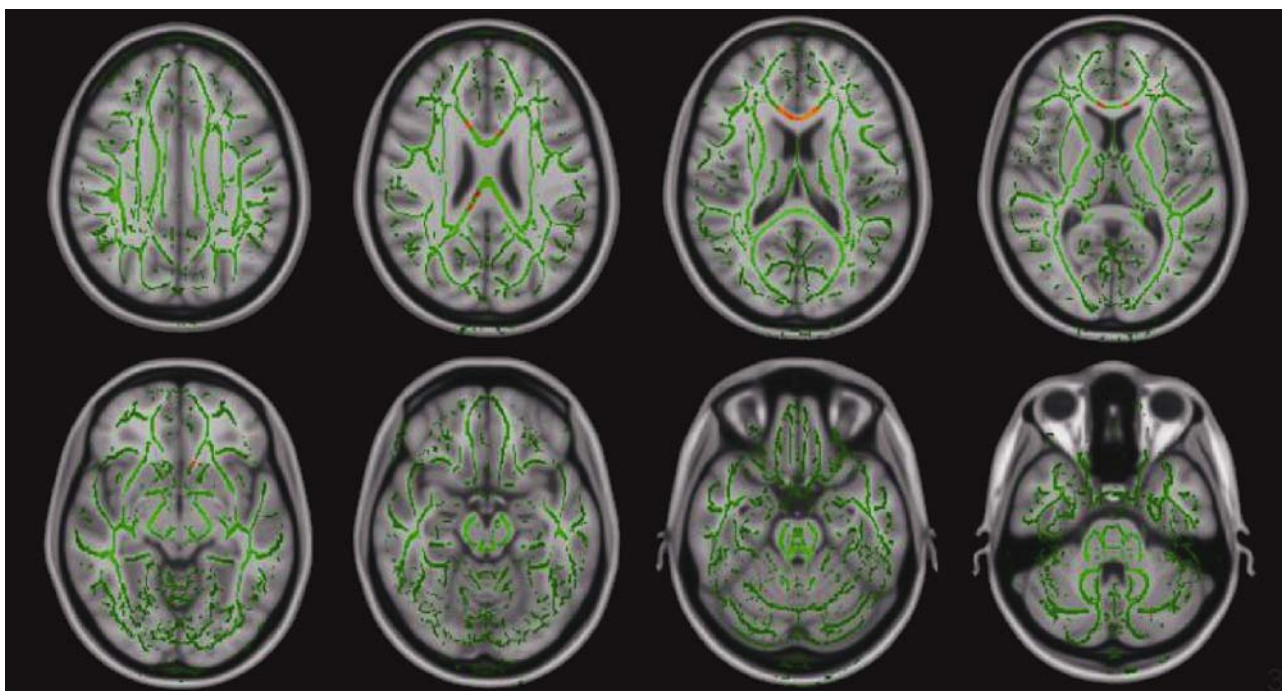


图 3 SHPT 组相相对对照组 RD 升高脑区(黄-红色)示意图 (绿色区域代表组间无差异脑区)

左侧下纵束、左侧 IFOF FA 均呈负相关($r = -0.448$ 、 -0.435 、 -0.449 , P 均 < 0.05), 与双侧下额枕束 RD 均呈正相关(左侧 $r = 0.480$, $P = 0.015$; 右侧 $r = 0.502$, $P = 0.011$), 血清肌酐水平与左侧钩状束、右侧海马、左侧皮质脊髓束 FA 均呈负相关($r = -0.408$ 、 -0.429 、 -0.417 , P 均 < 0.05), 与右侧海马 AD 呈负

相关($r = -0.469$, $P = 0.018$)。

3 讨论

DTI 可用于测量体内水分子定向扩散, 特别适用于评估脑白质。FA 是 DTI 的主要定量指标之一, 其值减低提示脑白质纤维束轴突膜可能出现损伤、轴突密度或一致性减低。本研究结果显示, 相相对对照组,

SHPT 组双侧大脑半球、小脑及脑干对称且弥漫性 FA 减低。AD 反映水分子沿脑白质纤维束长轴的弥散程度,与轴索损伤有关;RD 反映水分子沿脑白质纤维束垂直方向的弥散程度,与髓鞘损伤有关^[12]。本研究中,相比对照组,SHPT 组双侧大脑半球、脑干及小脑弥漫性 AD 减低而 RD 升高区域较局限,提示相比单纯 ESRD,ESRD 合并 PTH 升高主要引起更加严重的脑白质纤维束轴突损伤而髓鞘损伤相对轻微,且轴突及髓鞘损伤具有偏侧性,以右侧为主。

SHPT 是低钙血症刺激甲状旁腺增生肥大、分泌过多甲状旁腺激素所致临床综合征,多见于 CKD 或其他原因引起的维生素 D 缺乏症,患者血钙水平一般正常或偏低而血磷水平升高。PTH 对中枢神经系统功能具有明确影响;甲状旁腺切除术可用于限制钙水平升高、神经递质分泌紊乱^[13]及改善认知功能^[7]。PTH 影响中枢神经的机制十分复杂,其最主要路径可能是影响钙代谢平衡。作为信号通路的第一信使, Ca^{2+} 直接参与神经元活动,释放神经递质依赖于细胞内钙浓度梯度^[14];另一方面,钙负荷增加可能加速血管钙化,既往研究^[3]表明,HPT 与血管内皮损伤加重有关,后者可致缺血性卒中、出血性卒中事件、小血管疾病而影响脑功能、增加残疾和死亡率。代谢性疾病所致脑组织异常通常为对称性。既往研究^[10-12]显示 ESRD 患者脑白质微结构多存在对称性异常。而本研究发现,相比对照组,SHPT 组脑组织轴索和髓鞘损伤以右侧为著,与上述研究有所不同,有待后续进一步探索。

本研究未发现 iPTH 水平与组间存在差异脑区的 DTI 参数直接相关,但 SHPT 组血清钙、磷酸盐及肌酐水平与部分脑区 FA、AD 及 RD 相关,提示 ESRD 继发 HPT 后脑白质损伤为基础慢性肾病及 SHPT 引起的代谢紊乱双重作用所致,且 PTH 并非直接作用于大脑,而更可能通过引起钙、磷紊乱间接对脑组织造成影响。

综上,ESRD SHPT 患者认知功能及脑白质微结构均出现损伤,且脑白质微结构损伤广泛累及脑干及小脑,以轴突损伤为主并具有偏侧性,且与血清钙、磷酸盐及肌酐水平相关。但本研究为单中心回顾性分析,且样本量小,未来将通过扩大样本量、行多中心前瞻性研究进一步观察。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:单艳棋研究设计和实施、撰写论文;徐佳佳、苏莲子研究实施、图像分析;赵茹统计分析;邹立

巍研究设计、图像分析;王龙胜研究设计、指导。

[参考文献]

- [1] FOREMAN K J, MARQUEZ N, DOLGERT A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: Reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories[J]. *Lancet*, 2018, 392 (10159):2052-2090.
- [2] OLONE E, CONNORS M, MASSON P, et al. Cognition in people with end-stage kidney disease treated with hemodialysis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(6):925-935.
- [3] MIGLINAS M, CESNIENE U, JANUSAITE M M, et al. Cerebrovascular disease and cognition in chronic kidney disease patients[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7:96.
- [4] ELDEHNI M T, MCINTYRE C W. Are there neurological consequences of recurrent intradialytic hypotension? [J]. *Semin Dial*, 2012, 25(3):253-256.
- [5] SMOGORZEWSKI M J, MASSRY S G. Altered acetylcholine metabolism of brain in uremia: Role of secondary hyperparathyroidism[J]. *J Ren Nutr*, 2008, 18(1):122-126.
- [6] LOURIDA I, THOMPSON-COON J, DICKENS C M, et al. Parathyroid hormone, cognitive function and dementia: A systematic review[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e127574.
- [7] CHOU F F, CHEN J B, HSIEH K C, et al. Cognitive changes after parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Surgery*, 2008, 143(4):526-532.
- [8] ZHANG L J, WEN J, NI L, et al. Predominant gray matter volume loss in patients with end-stage renal disease: A voxel-based morphometry study[J]. *Metab Brain Dis*, 2013, 28(4):647-654.
- [9] KONG X, WEN J Q, QI R F, et al. Diffuse interstitial brain edema in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis: A tract-based spatial statistics study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(28):e313.
- [10] PARK B S, KIM S E, LEE H J, et al. Alterations in structural and functional connectivities in patients with end-stage renal disease[J]. *J Clin Neurol*, 2020, 16(3):390-400.
- [11] 吴早秋,单艳棋,邹立巍,等.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[J]. *中国医学影像技术*, 2020, 36(1):37-41.
- [12] 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.
- [13] SMOGORZEWSKI M J. Central nervous dysfunction in uremia[J]. *AM J Kidney Dis*, 2001, 38(4 Suppl 1):S122-S128.
- [14] DOLPHIN A C, LEE A. Presynaptic calcium channels: Specialized control of synaptic neurotransmitter release[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2020, 21(4):213-229.