DOI:10.16016/j.1000-5404.201601120

卒中患者脑白质损伤与运动功能的相关性研究

李鹏岳[1],张静娜[1],杨 君[2],颜如冰[3],王 莉[1],张 晔[1],邱明国[1] (400038 重庆,第三军医大学:生物医学工程系医学图像学教研室[1],西南医院放射科[2],西南医院康复科[3])

[摘要] **目的** 研究卒中偏瘫患者脑白质结构的损伤程度,并探讨脑白质损伤与运动功能障碍的相关性。**方法** 对17例卒中偏瘫患者和21例健康对照进行大脑DTI数据扫描,应用TBSS方法对两组被试的部分各项异性(FA)、轴向弥散系数(λ_1)、径向弥散系数(λ_{23})进行统计分析;通过约翰霍普金斯白质分区图谱提取卒中患者组的感兴趣区域,并与上肢肢体运动功能评分进行相关分析。**结果** 卒中患者在患侧皮质脊髓束、额枕下束、钩束、丘脑前辐射、上纵束、胼胝体额部和双侧胼胝体枕部的FA值显著降低($P<0.005$);患侧皮质脊髓束的λ_1值也显著降低($P<0.05$),患侧皮质脊髓束、额枕下束、钩束、丘脑前辐射、胼胝体额部以及双侧上纵束、胼胝体枕部的λ_{23}值显著升高($P<0.01$)。患侧皮质脊髓束的λ_1值与上肢Fugl-Meyer运动功能评分存在显著正相关($P<0.05$)。**结论** 卒中患者脑白质纤维束的结构完整性有明显损伤,患侧皮质脊髓束的λ_1值可以反映卒中患者运动功能障碍的程度。

[关键词] 卒中;扩散张量成像;白质纤维束;部分各项异性;轴向弥散系数;径向弥散系数
[中图法分类号] R445;R743.3;R745.102 [文献标志码] A

Correlation between cerebral white matter damage and motor function in stroke patients

Li Pengyue[1], Zhang Jingna[1], Yang Jun[2], Yan Rubing[3], Wang Li[1], Zhang Ye[1], Qiu Mingguo[1] ([1]Department of Medical Image, College of Biomedical Engineering, [2]Department of Radiology, [3]Department of Rehabilitation, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the damage of cerebral white matter in stroke patients, and explore the correlation between the white matter damage and the motor dysfunction. **Methods** Seventeen stroke patients and twenty-one healthy controls were recruited to collect the cerebral diffusion tensor imaging (DTI) data. Fractional anisotropy (FA), axial diffusivity (λ_1) and radial diffusivity (λ_{23}) were analyzed for differences between the 2 groups using tract-based spatial statistics (TBSS). The regions of interest (ROI) were defined based on Johns Hopkins white matter partition atlas. The correlations between the parameters of ROI and Fugl-Meyer assessment (FMA) scores of the stroke patients were also analyzed. **Results** Compared with the healthy controls, the FA of white matter fiber bundles was reduced in the ipsilesional corticospinal tract, inferior fronto-occipital fasciculus, uncinate fasciculus, anterior thalamic radiation, superior longitudinal fasciculus, forceps minor and bilateral forceps major of the stroke patients ($P<0.005$). The λ_1 values of white matter fiber bundles were reduced in the ipsilesional corticospinal tract ($P<0.05$). The λ_{23} values of white matter fiber bundles were increased in the ipsilesional corticospinal tract, inferior fronto-occipital fasciculus, uncinate fasciculus, anterior thalamic radiation, forceps minor, bilateral forceps major and superior longitudinal fasciculus ($P<0.01$). A positive correlation was found between λ_1 value of ipsilesional corticospinal tract and FMA score of stroke patients ($P<0.05$). **Conclusion** Abnormal white matter structure is found in the stroke patients, and the value of λ_1 in the ipsilesional corticospinal tract can reflect

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81171866);教育部留学回国人员科研启动基金(2012);国家重点基础研究发展计划(973计划,2014CB541602)
[通信作者] 邱明国,E-mail:qiumingguo@yahoo.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160309.0941.016.html (2016-03-09)

the motor dysfunction.

[**Key words**] stroke; diffusion tensor imaging; white matter fiber bundles; fractional anisotropy; axial diffusivity; radial diffusivity

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81171866), the Starting Fund of Overseas Returnees of Ministry of Education (2012) and the National Key Basic Research Program (973 Program,2014CB541602). Corresponding author: Qiu Mingguo, E-mail: qiumingguo@yahoo.com

脑卒中是一种发病率和致残率比较高的急性脑血管疾病,经救治后,常留下不同程度的运动功能障碍[1]。脑卒中包括缺血性和出血性两种类型,虽然两种类型发病机制不一样,但是两者对脑内白质造成损伤是一致的,在后期针对运动功能的康复治疗手段也是相似的。目前,卒中后运动功能的恢复一直是临床关注的重点,但常规影像学资料在患者发病初期对其之后运动功能的恢复作出判断非常困难。随着磁共振新技术的出现,扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)[2]技术不仅可以直观地显示脑内病变对白质纤维形态结构的影响[3],而且在一定条件下可以对白质束进行定量评价[4]。本研究应用基于纤维束水平的空间统计方法(tract-based spatial statistics, TBSS)[5]对病变组和正常组的DTI图像进行分析,探讨卒中患者白质纤维束结构的损伤程度,并用基于骨架的感兴趣区域(region of interest, ROI)方法,研究白质纤维束的参数与上肢运动功能评分(fugl-meyer assessment, FMA)的关系,探索预测卒中患者肢体运动功能恢复的新方法。

1 对象与方法

1.1 研究对象

西南医院康复科和神经内科卒中患者17例,其中男性13例,女性4例,年龄35~76(54.6±11.7)岁。发病部位位于左侧的9例,右侧的8例,发病5~77 d。纳入标准:①所有患者被神经内科和神经影像学检查确诊发病部位在皮质下,亚急性期;②既往无精神疾病(如精神分裂症,抑郁症或焦虑症)和神经退行性疾病(如痴呆或帕金森);③无酗酒或药物滥用史;④无幽闭恐惧症,体内无金属,能进行磁共振扫描,配合佳。健康对照组21人,其中男性11人,女性10人,年龄52~67(59.6±4.0)岁。两组被试对本研究均知情及同意。此研究经第三军医大学伦理委员会批准通过。

1.2 运动功能评定

由西南医院康复科临床医师对所有卒中患者进行上肢运动功能FMA评分,评分的时间在影像数据采集前1 h,评分大小为0~66,0表示完全偏瘫,66表示正常运动功能。

1.3 影像数据采集

采用3.0T磁共振扫描仪(Trio, Siemens Medical Erlangen, Germany)扫描大脑结构和DTI数据。T1加权像采用3D MPRAGE序列矢状位扫描,TR=1 900 ms,TE=2.52 ms,翻转角9°,视野(FOV)为256 mm×256 mm,矩阵256×256,层厚1.0 mm,共176层。全脑DTI回波平面成像(EPI)序列的扫描参数为:TR=5 500 ms,TE=93 ms,翻转角度为90°,视野(FOV)为230 mm×230 mm,矩阵128×128,扩散敏感梯度方向64个,b值为1 000 s/mm^2,层厚为3 mm,层间距0 mm。在扫描期间,要求受试者平卧于扫描仪内,并要求其尽量保持不动。

1.4 数据处理及分析

1.4.1 数据预处理 采用大脑磁共振图像处理软件FSL(Funtional MRI Software Library 4.1.0, Oxford, http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)[6]对DTI数据进行预处理。预处理包括:①使用FSL软件提供的FDT工具箱对DTI数据进行头动和涡流矫正;②使用FSL软件提供的BET工具箱通过B0图像生成个体的二值模板;③使用FDT工具箱通过最小二乘法拟合张量模型对前两步预处理后的数据进行计算得到各向异性(FA)图,轴向弥散系数(λ_1)图,径向弥散系数(λ_{23})图。由于大脑左右脑白质结构对称,为了后面统计分析的方便,通过MRIcro软件(http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricro/),将右侧病变的8例卒中患者的参数图像进行左右翻转,使卒中患者组的病灶均在大脑左侧。

1.4.2 基于纤维束水平的空间统计分析 应用TBSS方法对DTI数据进行分析。TBSS方法的步骤:①将每个被试的FA图通过非线性配准算法配准到FSL软件自带的FA模板上。通过配准,所有被试的FA图被映射到MNI标准空间里。②通过所有被试配准后的FA图像得到两组人平均FA图像,然后提取FA骨架,这些骨架代表了两组人的所有白质纤维束的中心。骨架提取的阈值是FA>0.2,这个阈值使得所提取的骨架能够包含了主要的白质通路,并能剔除了由于个体差异和大脑灰质里部分容积效应产生的外围的白质束。③将每个被试的配准后的FA图投射到平均骨架上,得到每个被试的FA骨架。④两组被试的FA骨架进行双样本t检验,并采用FWE(family wise error)方法进行多重校正,当$P<0.05$有显著差异。⑤根据上面的方法对两组被试的轴向弥散系数(λ_1)和径向弥散系数(λ_{23})进行同样的比较分析。

1.4.3 基于骨架的ROI提取及相关性分析 通过

FSL 软件中自带的约翰霍普金斯白质分区图谱,提取基于 TBSS 方法中有显著差异的白质纤维束的模板,这些模板与偏瘫患者组各参数图相乘,结果就是有显著差异的白质纤维束参数图,再求其平均值。用 SPSS 13.0 软件将提取的白质纤维束各参数平均值(FA、λ_1、λ_{23})分别与 FMA 评分作 Pearson 相关性分析。

1.5　统计学方法

计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间参数比较采用 FSL 软件中双样本 t 检验。组间差异和相关分析采用 SPSS 13.0 统计软件中 χ^2 检验和 Pearson 相关分析。

2　结果

2.1　两组被试信息

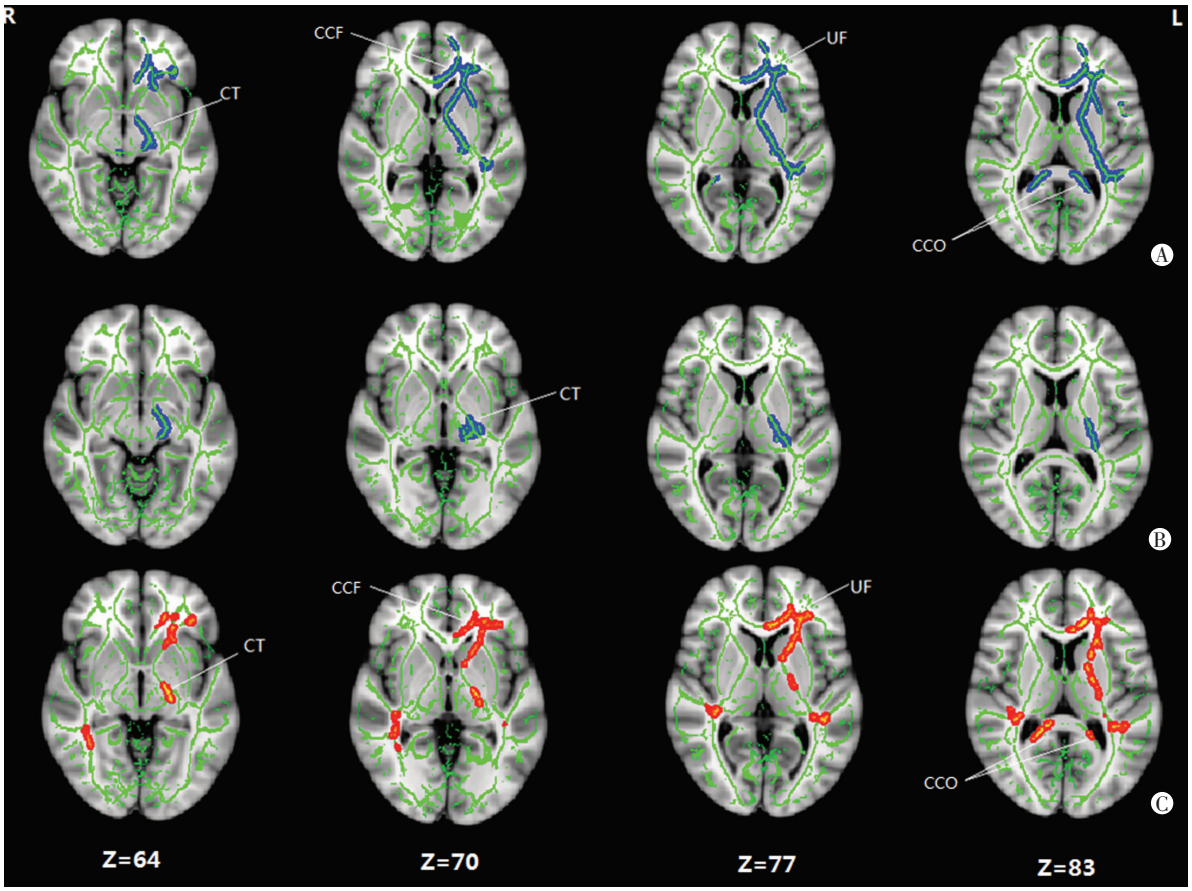
卒中患者组的详细信息见表 1,两组被试年龄、性别差异均无统计学意义(年龄采用双样本 t 检验,$P>0.05$;性别采用 χ^2 检验,$P>0.05$)。17 例卒中患者上肢 FMA 评分(35.7±10.3)分,最低评分 7,最高评分 49。

2.2　基于纤维束水平的空间统计结果

和健康对照组相比,卒中患者在患侧皮质脊髓束、额枕下束、钩束、丘脑前辐射、上纵束、胼胝体额部和双侧胼胝体枕部的 FA 值显著降低($P<0.01$,图 1A);患侧皮质脊髓束的 λ_1 值也显著降低($P<0.05$,图 1B);但在患侧皮质脊髓束、额枕下束、钩束、丘脑前辐射、胼胝体额部以及双侧上纵束、胼胝体枕部的 λ_{23} 值显著升高($P<0.01$,图 1C)。

表 1　卒中患者临床资料

编号	性别	年龄(岁)	FMA 评分	卒中类型	病灶侧	发病部位
1	女	35	38	出血	左	内囊
2	女	38	46	出血	左	内囊
3	男	41	45	梗死	左	壳核,苍白球
4	男	46	7	出血	右	内囊,丘脑
5	男	48	46	出血	右	丘脑
6	男	48	29	梗死	左	内囊
7	男	50	30	出血	左	内囊
8	女	51	32	梗死	右	壳核
9	男	52	41	梗死	右	丘脑
10	男	57	31	梗死	右	丘脑
11	男	62	45	出血	左	壳核
12	男	62	39	梗死	右	内囊
13	男	62	40	出血	左	壳核
14	男	63	33	梗死	右	丘脑
15	男	64	27	梗死	右	内囊
16	女	73	49	梗死	左	壳核,苍白球
17	男	76	28	梗死	左	丘脑



A:卒中患者白质纤维束的 FA 值显著降低(蓝色部分);B:λ_1 值显著降低(蓝色部分);C:λ_{23} 值显著升高(红色部分)。其中 CT 为皮质脊髓束,CCF 为胼胝体额部,UF 为钩束,CCO 为胼胝体枕部

图 1　基于纤维束水平的空间统计结果

2.3 相关性分析结果

经 Pearson 相关分析,发现患侧皮质脊髓束的 λ_1 值与 FMA 评分存在显著正相关($r=0.416$, $P=0.048$)。未发现其他白质纤维束的 FA,λ_1,λ_{23}值与 FMA 评分之间存在显著相关性。

3 讨论

脑卒中又称脑中风、脑血管意外,是脑血管或供应脑的颈部动脉病变引起脑的局灶性血液循环障碍,包括缺血性脑卒中和出血性脑卒中。白质损伤是脑卒中患者常见的一种影像学表现,寻找和发现更敏感的影像学手段来对卒中进行预防及预后研究是卒中患者运动功能康复研究的一个重要方向。扩散张量成像作为近几年发展起来的新技术,在研究白质纤维束方面有很大优越性。DTI 技术是研究复杂脑组织结构的一种无创的有力工具,其在神经解剖、纤维连接和大脑发育方面应用前景广阔,对于神经系统疾病和脑功能研究有巨大的潜在优势。Basser 等[7]通过对扩散张量的详细阐述,证实应用 DTI 技术能对白质和神经纤维束的微观体系结构进行评价。在对卒中疾病的研究上,DTI 技术也有其独特的优势,且应用越来越广。Kwon 等[8]的研究表明,通过比较皮质脊髓束的完整性与运动功能评分,在卒中发作 15~28 d 时扫描的 DTI 数据,可以更好地预测运动功能的恢复,但其研究中只采用了众多参数中的一个参数。Lindenberg 等[9]的研究表明,卒中患者患侧锥体束和交叉纤维束的白质纤维束数量和内囊后肢的 FA 值要明显低于健侧,且这两个参数可以反映运动功能的损伤,此研究只选取了锥体束、交叉纤维束及内囊后肢作为感兴趣区域,缺少对其他白质纤维束的研究。

本研究采用基于纤维束水平的空间统计方法(TBSS)和感兴趣区域方法(ROI)相结合的分析方法,可使结果更加准确可靠。TBSS 采用了非线性配准方法,并将单个个体内纤维束的各参数值投射到平均的 FA 纤维束骨架模板上,能较好地克服标准化的问题。常规的 ROI 分析中,ROI 的位置和大小的选择是主观的,缺乏明确统一的标准,可重复性较差,不利于不同研究者进行比较[10]。本研究中应用 FSL 软件中的约翰霍普金斯白质分区图谱,通过白质纤维束模板与配准后的图像相乘,就可以得到特定的白质纤维束。这种方法克服了常规 ROI 中标准不统一的问题,同时也满足研究者对感兴趣部分的选取。

在 DTI 的所有参数中,部分各向异性指数 FA 值的应用比较广泛,FA 值是由 3 个扩散张量的本征值(λ_1、λ_2和 λ_3)计算得出的,该值可以反映水分子各向异性成分占整个扩散张量的比例。FA 值为 0~1,0 表示扩散不受限制,各向同性;1 表示最大各向异性的扩散[11]。FA 图像的优势在于,能提供较好的灰白质对比,且不随坐标系统旋转方向的改变而改变,反映的是组织的物理特性,不同时间、设备、对象间都可进行对比。Takenobu 等[12]的研究结果显示,卒中患者患侧的内囊后肢、大脑脚和胼胝体的 FA 值较对侧降低,且胼胝体中部、扣带、红核和背侧上部脑桥的 FA 值和运动功能评分存在显著正相关。本研究也发现患侧皮质脊髓束、胼胝体等结构的 FA 值显著降低,但未发现 FA 值和运动功能评分有显著相关性。

轴向弥散系数 λ_1 代表平行于纤维方向的弥散系数,λ_{23}是 λ_2 和 λ_3 的平均值,代表径向弥散系数。在确定性纤维追踪算法中,利用最大弥散系数 λ_1 对应纤维束传导方向描画大脑神经纤维束轨迹,可实现在体查看和研究神经网络的连接和连续性[6]。卒中病灶对脑组织微结构造成的损伤主要是由于两个原因:其一,卒中急性期病灶及其邻近组织的原发性损伤,由于轴突损伤、树突变性、组织水肿、髓鞘肿胀等原因,使白质各向异性程度下降,即 FA 值降低;其二,位于某一纤维束通路上的病灶,可使其远侧的纤维束发生随时间推移的轴突和髓鞘的继发性变性,称为 Waller 变性。Yu 等[13]的研究显示,一侧白质运动通路受累及的卒中患者,其病灶远侧皮质脊髓束所经过的脑桥中部平面 MD 增高、FA 及 λ_1 降低、λ_2 及 λ_3 增高,亦有研究者在胼胝体发现了类似改变[14]。在本研究中,λ_1 值减小主要集中在皮质脊髓束,且 λ_1 值与运动功能评分相关。我们猜测,λ_1 值可能与轴突的性状有关,皮质脊髓束作为连接四肢运动的主要传导通路,卒中后轴突的损伤是造成运动功能障碍的主要原因,同时 λ_1 值也可作为预测卒中患者运动功能恢复的一个指标。在 Yu[14]的研究中还提到,在卒中患者发病后 1~3 个月,由于轴突的损伤和新的髓鞘形成,导致 λ_{23} 值升高。在本研究中,λ_{23} 值升高的区域和 FA 值降低的区域基本一致,说明各向异性程度降低的区域横向弥散程度升高。

通过对本组 17 例卒中患者的分析研究,我们发现卒中后患侧脑白质纤维束完整性有显著破坏,患侧皮质脊髓束的 λ_1 值降低并与上肢运动功能存在显著相关,这在预测评估卒中患者运动功能恢复中有很好的临床应用价值。虽然本组纳入卒中患者病程是发病后

5~77 d,有一定差异,但患者都处于稳定期或康复期,而且获得患者影像数据的时间和运动功能评分的时间是在同一时间完成的,也即是说临床运动功能评分是与该时间的脑白质结构完整性相匹配的,所以应用该数据分析白质结构完整性与运动功能评分的相关性还是比较合理的。另外,我们研究中的患者例数还比较少,同时还受到成像设备、后期处理软件及受试者是否配合等因素的影响,下一步我们还将继续增加卒中患者的样本量,并进一步提高数据分析的准确性,以使实验结果更具有普适性。

参考文献:

[1] 王丽萍. 康复治疗时机对脑卒中患者预后的影响[J]. 河北医学, 2014, 20(11): 1798 - 1801. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2014.11.012

[2] 邱明国, 王健, 谢兵, 等. 应用 DTI 技术对人脑白质纤维束的初步研究[J]. 医用生物力学, 2006, 21(3): 192 - 197. DOI:10.16156/j.1004-7220.2006.03.006

[3] 王雅慧, 李静, 苏振丽, 等, 磁共振扩散张量成像及白质纤维束示踪技术对脑卒中预后的判断价值[J]. 心脑血管病防治, 2014, 14(4): 325 - 326. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2014.04.20

[4] Qiu M, Li Q, Liu G, *et al*. Voxel-based analysis of white matter during adolescence and young adulthood[J]. Brain Dev, 2010, 32(7): 531 - 537. DOI: 10.1016/j.braindev.2009.08.006

[5] Elkholy S F, Khalil M E, Elbasmi A A, *et al*. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in assessment of prognostic outcome of stroke patients[J]. The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine, 2015, 46(3): 707 - 713. DOI:10.1016/j.ejrnm.2015.04.005

[6] Smith S M, Jenkinson M, Woolrich M W, *et al*. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL[J]. Neuroimage, 2004, 23(Suppl 1): S208 - S219.

[7] Basser P J, Pajevic S. A normal distribution for tensor-valued random variables: applications to diffusion tensor MRI[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2003, 22(7): 785 - 794.

[8] Kwon Y H, Jeoung Y J, Lee J, *et al*. Predictability of motor outcome according to the time of diffusion tensor imaging in patients with cerebral infarct[J]. Neuroradiology, 2012, 54(7): 691 - 697. DOI: 10.1007/s00234-011-0972-x

[9] Lindenberg R, Renga V, Zhu L L, *et al*. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke[J]. Neurology, 2010, 74(4): 280 - 287. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ccc6d9

[10] 李亚迪, 董海波, 谢国民, 等. 基于纤维束空间统计分析多参数 DTI 在遗忘型轻度认知障碍的应用[J]. 放射学实践, 2012, 27(6): 598 - 602. DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2012.06.034

[11] 王旭, 刘斌, 杨明, 等. 扩散张量成像与急性脑干缺血性卒中患者运动功能预后的相关性[J]. 中国医学影像学杂志, 2015, 23(4): 255 - 259. DOI:10.3969/j.issn.1005-5185.2015.04.004

[12] Takenobu Y, Hayashi T, Moriwaki H, *et al*. Motor recovery and microstructural change in rubro-spinal tract in subcortical stroke[J]. Neuroimage Clin, 2013, 4: 201 - 208. DOI: 10.1016/j.nicl.2013.12.003

[13] Yu C, Zhu C, Zhang Y, *et al*. A longitudinal diffusion tensor imaging study on Wallerian degeneration of cortieospinal tract after motor pathway stroke[J]. Neuroimage, 2009, 47(2): 451 - 458. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.04.066

[14] Righini A, Doneda C, Parazzini C, *et al*. Diffusion tensor imaging of early changes in corpus callosum after acute cerebral hemisphere lesions in newborns[J]. Neuroradiology, 2010, 52(11): 1025 - 1035. DOI: 10.1007/s00234-010-0745-y

(**收稿**:2016-01-22;**修回**:2016-03-01)

(编辑 黄 超)