临床研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001422

慢性阻塞性肺疾病患者脑白质微结构变化的初步研究

张 曦[1],张静娜[2],秦昱莉[3],李 涛[4],陈 佳[5],贺桂琼[1],骆世芳[1]

(1. 重庆医科大学神经科学中心,重庆 400016;陆军军医大学 2. 生物医学工程学院医学图像学教研室;
3. 新桥医院核医学科;4. 新桥医院肿瘤科;5. 新桥医院放射科,重庆 400037)

【摘 要】**目的**:采用基于白质纤维束空间统计分析(tract based spatial statistics,TBSS)的方法研究慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)患者全脑白质纤维束微观结构变化。**方法**:选取 30 例稳定期 COPD 患者和 30 例性别、年龄及教育程度匹配的健康志愿者(对照组),应用 3.0 T 磁共振进行全脑 DTI(diffusion tensor imaging)序列扫描。采用 TBSS 方法对 2组被试全脑白质纤维束的部分各向异性指数(fractional anisotropy,FA)、平均弥散率(mean diffusivity,MD)进行基于体素的全脑非参数统计学比较。**结果**:与正常对照组相比,COPD 组的胼胝体、双侧丘脑前辐射、皮质脊髓束、左侧额枕下束、左侧上纵束 FA 值明显下降($P<0.05$,TFCE 校正);胼胝体、双侧额枕下束、右侧丘脑前辐射、左侧钩束 MD 值明显升高($P<0.05$,TFCE 校正)。**结论**:相对于正常对照组,COPD 患者大脑白质纤维束出现多发微观损伤,其 DTI 多参数改变提示与认知损伤、情绪调节相关的脑白质纤维髓鞘结构完整性发生退变。

【关键词】慢性阻塞性肺疾病;脑白质;弥散张量成像

【中图分类号】R285.5 【文献标志码】A 【收稿日期】2017-04-13

Changes of white matter microstructure in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Zhang Xi[1], Zhang Jingna[2], Qin Xianli[3], Li Tao[4], Chen Jia[5], He Guiqiong[1], Luo Shifang[1]

(1. Institute of Neuroscience, Chongqing Medical University; 2. Teaching and Research Section of Medical Informatics and Medical Image, College of Biomedical Engineering and Image; 3. Department of Nuclear Medicine, Xinqiao Hospital; 4. Department of Oncology, Xinqiao Hospital; 5. Department of Radiology, Xinqiao Hospital, Army Medical University)

【Abstract】***Objective***: To explore changes of white matter microstructure in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) via the tract-based spatial statistics(TBSS). ***Methods***: Diffusion Tensor Imaging(DTI) was used in the experimental group of stable non-hypoxemic patients with COPD(n=30) and the control group of volunteers with same age, gender and education background (n=30). TBSS was used to compare the nonparametric statistics of fractional anisotropy(FA) and mean diffusion(MD) in both groups. ***Results***: Compared with those in control group, FA including the corpus callosum, bilateral anterior thalamic radiations, the corticospinal tract, left inferior fronto-occipital fasciculus and left superior longitudinal fasciculus in the experimental group were significantly decreased($P<0.05$, TFCE correction). Meanwhile, MD including corpus callosum, bilateral inferior fronto-occipital fasciculus, right anterior thalamic radiation and left unciform fasciculus were significantly increased($P<0.05$, TFCE correction). ***Conclusion***: It is showed that COPD patients have multiple microstructural injuries in the white matter fiber tracts. The results of DTI multiple diffusion parameters indicate degenerative changes of brain white matter fiber tracts which is related to cognitive impairment and emotion regulation.

【Key words】chronic obstructive pulmonary disease; white matter; diffusion tensor imaging

作者介绍:张 曦,Email:173931173@qq.com,
研究方向:神经生物学。

通信作者:骆世芳,Email:luoshifang@126.com。

基金项目:重庆市渝中区科委科技资助项目(编号:20130132)。

优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20171128.1702.028.html
(2017-11-28)

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）是一种可以预防和治疗的常见慢性呼吸系统疾病，其特征是不完全可逆的气流受限[1]。COPD 在全球范围内具有较高的发病率和死亡率，2015 年研究统计显示，由于吸烟人数的陡增以及某些国家的人口老龄化问题，慢性阻塞性肺病已上升为致人类死亡的第四大疾病，全球死亡人数超过 320 万[2]。COPD 的发病机制尚不十分清楚，主要与炎症反应、低氧血症、氧化应激、蛋白酶-抗蛋白酶失衡、香烟毒性等因素有关。而近年研究发现，COPD 患者伴有长期低氧血症和系统性低水平炎性反应，造成对缺氧和炎症反应最敏感的中枢神经系统受损[3]，表现出睡眠障碍[4]、焦虑[5]、抑郁[6]、认知功能损害[7]等临床症状。既有研究表明，这些神经系统症状与脑白质纤维结构完整性降低和灰质功能异常激活密切相关[8]，但其具体机制并不明确。

目前关于 COPD 患者脑部结构及形态学改变研究较少，主要集中在大脑灰质密度、皮层厚度等方面的研究。Chen 等[9]研究发现，COPD 患者在海马、杏仁复合体、扣带前回、颞叶、岛叶和丘脑脑区等多个脑区灰质密度降低、皮层萎缩，这些脑区形态学的改变与患者认知功能受损和情绪障碍密切相关。而目前针对 COPD 患者脑白质微观结构损伤的研究仍然很缺乏。因此本研究利用基于白质纤维束空间统计方法（tract based spatial statistics，TBSS）对 COPD 患者脑白质微观结构变化进行定量分析，为客观地解释其相关临床症状提供形态学理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

COPD 组均为 2015 年 1 月至 2016 年 8 月经过明确诊断并在第三军医大学呼吸科常规治疗的出院患者。COPD 患者 30 例，男 27 例，女 3 例，年龄（62.9 ± 8.5）岁。COPD 患者纳入标准：①符合慢性阻塞性肺病诊断指南（2015 修订版）。处于稳定期确诊的 COPD 患者（非急性加重期 8 周及以上），未合并明显感染；②病程超过 2 年，患者未接受过长期氧疗；③初中及以上文化程度。健康对照组被试 30 例，其中男 27 例，女 3 例，年龄（57.16 ± 5.47）岁。对照组选取民族、性别、年龄和受教育程度相匹配的健康志愿者。患者组与对照组均为右利手、年龄、性别及受教育程度差异均无统计学意义（$P>0.05$）。2 组被试排除标准：①有明确的头颅外伤史、精神障碍、酗酒史；②有糖尿病、心脑血管疾病、甲状腺功能亢进症、肝肾功能衰竭等严重的系统性疾病；③患有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、老年性痴呆、癔症等可能影响认知功能的疾病。本研究经重庆医科大学伦理委员会批准通过，所有被试者均签署知情同意书。

1.2 认知功能和情绪障碍评估

认知功能筛查量表：简易智力状态检查量表（mini-mental state examination，MMSE）、蒙特利尔认知评估量表（Montreal cognitive assessment，MOCA）评分。

抑郁、焦虑状态评估：抑郁自评量表（self-rating depression scale，SDS）、焦虑自评量表（self-rating anxiety scale，SAS）评分。

1.3 MRI 数据采集

采用 3.0 T 磁共振扫描系统（Signa Excite HDX，GE）对大脑结构及 DTI（diffusion tensor imaging）数据进行采集。所有受试者首先进行 T2flair 序列扫描，对脑部异常病变进行排除。T1 加权像采用 3DFSPGR 序列轴位扫描，TR 7.3 ms，TE Mini-Mum，翻转角 15°，视野 240 mm × 240 mm，矩阵 256 × 256，层厚 1.2 mm，共 220 层。DTI 图像采集采用单次激发回波平面成像（echo planar imaging，EPI）序列，TR 11 000 ms，TE 86.7 ms，翻转角 90°，视野 240 mm × 240 mm，矩阵 128 × 128，层厚 3 mm，层间隔 1 mm，33 层连续扫描，扩散敏感梯度方向 60 个，b 值为 0 和 1 000 s/mm^2。单次扫描时间为 11 min 22 s。扫描期间要求受试者仰卧于扫描仪内，保持安静状态，对头部进行固定。

1.4 数据处理及分析

采用脑图像处理软件 FSL 5.0.7（http://wzvzv.fmrib.ox.ac.ukffsl/）对 2 组被试 DTI 图像进行处理，并进行 TBSS 分析[10]。DTI 数据处理步骤：①数据预处理，采用 FSL（FMRIB's software library）软件中的 FDT（FMRIB's diffusion toolbox）工具对 DTI 图像进行头动校正和涡流校正，然后通过 DTI Fit 工具计算并获得各向异性指数（fractional anisotropy，FA）、平均弥散系数（mean diffusivity，MD）图。②非线性配准：通过 FSL 软件，使用非线性配准算法将每个被试 FA 数据配准到目标模板上。通过配准之后，将所有被试的 FA 图重采样到 MNI（montreal neurological institute）标准空间。③提取纤维骨架，首先利用所有配准后的 FA 图制作平均 FA 模板，计算并提取其纤维骨架（tract skeleton），阈值设为 FA>0.2；然后将每个被试的 FA 图投射到平均 FA 模板的骨架上，提取每个被试 FA 的大脑白质纤维骨架图。④ FA 的非线性配准参数被用于每个被试的 MD 图像的配准，将配准后的 MD 图像投射到平均 FA 骨架上（通过 FA 的图像来找出投射向量），提取每个被试 MD 的大脑白质纤维骨架图。⑤统计分析：设计统计分析矩阵，对 2 组被试的 FA 和 MD 纤维骨架图进行双样本非参数置换检验（置换次数 5 000，$P<0.05$）[11]，并将统计结果叠加到平均 FA 骨架上。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件分析实验数据，计量资料用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，经过正态分布检验后对 2 组临床量表指标得分进行双独立样本 t 检验；相关性分析采用偏相关性分析，对 FA 值、MD值的改变和临床量表的关系进行研究，取 COPD 组和对照组 FA、MD 值有统计学差异区域内的均值，分析其与 MMSE、MOCA、SDS、SAS 临床指标得分的相关性。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结 果

2.1 临床量表评分相关结果

2.1.1 认知功能评分 COPD 患者 MMSE 评分为 18~30 分，平均(27.30 ± 2.95)分，健康对照组 MMSE 评分为 25~30 分，平均(28.90 ± 1.55)分；COPD 患者 MOCA 评分为 12~30 分，平均(20.74 ± 6.13)分，健康对照组 MOCA 评分为 25~30 分，平均(25.1 ± 2.9)分。2 组 MMSE、MOCA 评分差异有统计学意义(t=-2.346，P=0.023；t=-3.264，P=0.002)。

2.1.2 情绪障碍评分 COPD 患者 SDS 评分为 27.5~52.5 分，平均(37.67 ± 8.19)分，健康对照组 SDS 评分为 25.00~48.75 分，平均(33.35 ± 7.27)分；COPD 患者 SAS 评分为26.25~60分，平均(39.07 ± 8.60)分，健康对照组 SAS 评分为 25.00~46.25 分，平均(33.7 ± 6.9 分)。2 组 SDS、SAS 评分差异有统计学意义(t=-1.930，P=0.050；t=-2.406，P=0.023)。

2.2 FA 值结果

与正常对照组相比，COPD 患者在胼胝体(corpus callosum，CC)、双侧丘脑前辐射(anterior thalamic radiation，ATR)、皮质脊髓束(corticospinal tract，CST)、左侧额枕下束(inferior fronto-occipital fasciculus，IFOF)、左侧上纵束(superior longitudinal fasciculus，SLF)FA 值明显下降(P<0.05，TFCE 校正)，FA降低的区域大致呈双侧对称分布，未发现 FA 值明显增高的区域(表 1，图 1)。

2.3 MD 值结果

COPD 患者在胼胝体、双侧额枕下束、右侧丘脑前辐射、左侧钩束 MD 值明显升高(P<0.05，TFCE 校正)。未发现 MD 值降低的区域(表 2，图 1)。

表 1 与对照组相比，COPD 患者 FA 值降低的脑区

Tab.1 Encephalic region of decreased FA in the COPD group compared with that in the control group

体素(mm3)	大脑半球	白质纤维束	FA值		t 值	P 值
			对照组	COPD组		
562	左侧	丘脑前辐射	0.368 ± 0.066	0.347 ± 0.064	-2.530	0.012
616	右侧	丘脑前辐射	0.375 ± 0.068	0.353 ± 0.065	-2.286	0.022
1 505	左侧	皮质脊髓束	0.450 ± 0.060	0.419 ± 0.063	-4.293	0.000
1 511	右侧	皮质脊髓束	0.467 ± 0.059	0.433 ± 0.061	-4.837	0.000
5 935	-	胼胝体辐射线额部	0.460 ± 0.134	0.439 ± 0.131	-1.897	0.004
1 114	左侧	额枕下束	0.398 ± 0.051	0.377 ± 0.084	-3.797	0.000
204	左侧	上纵束	0.385 ± 0.046	0.371 ± 0.045	-3.309	0.018

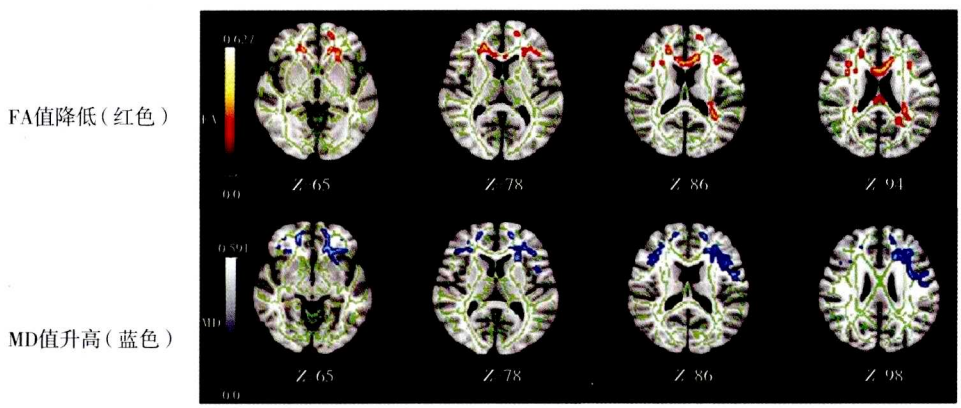


Fig.1 相对于正常对照组，COPD 组出现差异的白质纤维束

Fig.1 Differentiated white matter fiber tracts in the COPD group compared with that in the control group

表 2 相对于对照组，COPD 组 MD 值增高的脑区

Tab.2 Encephalic region of increased FA in the COPD group compared with that in the control group

体素(mm^3)	大脑半球	白质纤维束	FA值		t 值	P 值
			对照组	COPD组		
83	右侧	丘脑前辐射	0.844 ± 0.039	0.884 ± 0.042	3.084	0.006
96	左侧	钩束	0.813 ± 0.055	0.843 ± 0.069	3.559	0.019
6 126	-	胼胝体辐射线额部	0.818 ± 0.082	0.855 ± 0.097	3.243	0.002
1 698	左侧	额枕下束	0.818 ± 0.064	0.852 ± 0.076	2.158	0.016
677	右侧	额枕下束	0.812 ± 0.061	0.852 ± 0.076	2.784	0.007

2.4 COPD 患者脑白质异常脑区与临床量表评分的相关性

COPD 患者胼胝体区 MD 值与 SAS 评分有明显相关性（r=0.412，P=0.023）（图 2）；右侧额枕下束、左侧钩束 MD 值与 MMSE 评分呈负相关趋势（r=−0.315，P=0.080；r=−0.311，P=0.090）（图 3，图 4）。

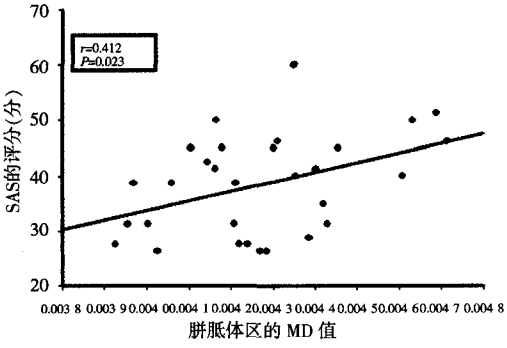


图 2 COPD 患者胼胝体区 MD 值与 SAS 评分的相关性

Fig.2 Correlation between MD and SAS in corpus callosum in COPD patients

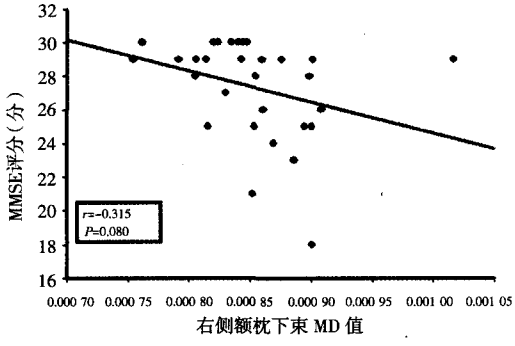


图 3 COPD 患者右侧额枕下束 MD 值与 MMSE 评分的相关性

Fig.3 Correlation between MD and MMSE in inferior fronto-occipital fasciculus in COPD patients

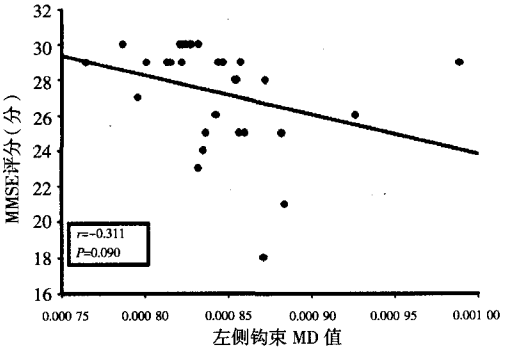


图 4 COPD 患者左侧钩束 MD 值与 MMSE 评分的相关性

Fig.4 Correlation between MD and MMSE in left uncinate fasciculus in COPD patients

3 讨 论

大量研究发现，伴有低氧血症的 COPD 患者，由于长期慢性缺氧、多个脑区脑灌注降低，导致脑组织微观结构损伤，如神经元损害、轴突变性、炎性反应等，进而导致认知功能障碍[12-13]。FA 值、MD 值是 DTI 常用参数，其大小与神经髓鞘的完整性、纤维束的致密性、方向一致性紧密相关，因此在一定程度上反映了神经传导功能的下降以及白质纤维结构微观结构的损伤。由于白质纤维结构完整性的损伤导致水分子弥散的各向异性程度降低，表现为白质纤维束 FA 值降低，而脑组织内自由水分子增多，水分子弥散运动程度增大，表现为平均弥散率 MD 值升高[14]。本研究发现，COPD 患者白质纤维广泛受累，包括投射纤维（双侧丘脑前辐射、皮质脊髓束）、联合纤维（胼胝体膝部、体部）、联络纤维（左侧钩束、上纵束、双侧额枕下束），其 FA 值均明显下降，且部分 MD 值明显升高，这与 Dodd 等报道的 COPD 患者平均 46%的白质纤维束出现广泛微观结构损伤改变比较一致[15]。

为进一步研究不同脑区的受累范围和程度，本课题组进行了基于统计结果的感兴趣区域分析，发现胼胝体区是脑白质纤维束受累及范围最广白质纤维束。胼胝体作为连接双侧大脑半球的神经纤维束，构成与认知、性格过程密切相关的神经环路的一部分，胼胝体含有联系扣带回、岛叶及颞叶皮层等与抑郁症关系密切的结构。一项针对 COPD 患者的荟萃研究显示，40%的 COPD 患者伴有抑郁症状，36%的患者伴有焦虑症状，16%符合 DSM-Ⅲ-R 中抑郁症的诊断标准[16]。本研究结果显示，COPD 患者胼胝体区 MD 值升高与 SAS 评分呈明显正相关，表明胼胝体区在 COPD 患者神经病理机制中具有重要作用。而 Dphil 等研究表明，COPD 患者连接情感神经环路微观结构的损伤，是患者产生焦虑、抑郁、疲惫等情绪障碍的重要因素[5]。本研究关于COPD 患者胼胝体微观结构改变的结果，显示了与情绪调节相关的神经纤维回路完整性受损，与此类患者在情感精神障碍的临床症状相吻合，表明胼胝体在 COPD 患者情绪调节和情绪信息的评价中具有重要作用。

本研究还发现，7/30 的 COPD 患者出现了轻-中度认知功能障碍。有研究报道指出，长期伴有低氧血症 COPD 的患者前额叶灌注明显降低[17]，相应脑区血流量下降，进而产生脑结构的改变和功能的损伤[12]。而本研究发现 COPD 患者双侧丘脑前辐射额部 FA 值明显降低、MD 值明显升高，提示该脑区脑白质神经纤维束已经受累。以往大量研究表明，丘脑前辐射是负责连接丘脑背内侧核、丘脑前核群

与前额叶皮层重要的神经纤维束，其前部通过穹窿与海马相连，将来自海马的信息经丘脑投射到前扣带回[18]，是连接前额叶、海马、杏仁核等脑区的重要传递通路，与知觉运动神经、高级认知功能紧密相关，表明 COPD 患者认知功能障碍的产生可能与丘脑前辐射额部微观结构的改变有关。同时，在本研究中发现 COPD 患者右侧下额枕束、左侧钩束完整性下降，并与 MMSE 评分呈负相关趋势，而在既往研究中我们发现，下额枕束连接额叶皮层的下背侧、颞叶皮层和枕叶，在视空间处理、物体辨认和记忆方面有重要作用[19]，本组患者在临床量表测试中复述语句及画钟实验等方面存在障碍，或许与该纤维束的损害有关。而钩束属于边缘系统，是连接额叶与颞叶之间、额叶和颞顶部语言区之间的白质纤维，它可能与情感处理、记忆功能有关[19]。由此推测下额枕束、钩束病变在 COPD 患者认知功能损伤发生中可能具有重要作用。

认知功能退化和情感精神障碍已成为影响 COPD 患者生活质量的重要因素，有研究表明，COPD 患者并发肺外脑病与呼吸困难等临床症状的产生有密切的关系，而呼吸困难又是预测患者死亡率的重要指标[20]，因此有必要研究脑白质微观结构改变对其发生、发展的重要机制和原理，以便能尽早进行干预和治疗。目前采用 DTI 技术探测 COPD 患者大脑白质结构变化的研究还很少，本研究结果在支持和验证以往 COPD 神经影像结果的基础上，发现丘脑前辐射、胼胝体结构在 COPD 病理生理机制中的重要作用。但本研究也存在不足之处：患者样本量偏小，患者未按病情进行分组比较，可能会对结果造成一定影响。下一步将扩大样本量，把患者心血管风险、抽烟指数等重要因素纳入协变量，对患者进行长期追踪，希望通过多模态磁共振的应用，对 COPD 认知功能、情绪处理相关的解剖环路进行研究，以便进一步对 COPD 脑结构和脑功能的改变进行更深入的探究。

参 考 文 献

[1] Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(4): 347-365.

[2] Organization WH. The top 10 causes of death[J]. World Health Organization, 2011, 2011(5): 1.

[3] Jörres RA, Welte T, Bals R, et al. Systemic manifestations and comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and their effect on clinical state and course of the disease—an overview of the cohort study COSYCONET[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2010, 135(10): 446-449.

[4] Budhiraja R, Siddiqi TA, Quan SF. Sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: etiology, impact, and management[J]. J Clin Sleep Med, 2015, 11(3): 259-270.

[5] Herigstad M, Hayen A, Evans E, et al. Dyspnea-related cues engage the prefrontal cortex: evidence from functional brain imaging in COPD[J]. Chest, 2015, 148(4): 953-961.

[6] van den Bemt L, Schermer T, Bor H, et al. The risk for depression comorbidity in patients with COPD[J]. Chest, 2009, 135(1): 108-114.

[7] Dag E, Bulcun E, Turkel Y, et al. Factors influencing cognitive function in subjects with COPD[J]. Respir Care, 2016, 61(8): 1044-1050.

[8] Esser RW, Stoeckel MC, Kirsten A, et al. Structural brain changes in patients with COPD[J]. Chest, 2016, 149(2): 426-434.

[9] Chen J, Lin IT, Zhang H, et al. Reduced cortical thickness, surface area in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a surface-based morphometry and neuropsychological study[J]. Brain Imaging Behav, 2016, 10(2): 464-476.

[10] Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data[J]. Neuroimage, 2006, 31(4): 1487-1505.

[11] Bach M, Laun FB, Leemans A, et al. Methodological considerations on tract-based spatial statistics (TBSS)[J]. Neuroimage, 2014, 100: 358-369.

[12] Kirkil G, Tug T, Ozel E, et al. The evaluation of cognitive functions with P300 test for chronic obstructive pulmonary disease patients in attack and stable period[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2007, 109(7): 553-560.

[13] Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD[J]. Eur Respir, 2009, 33(5): 1165-1185.

[14] Arfanakis K, Hermann BP, Rogers BP, et al. Diffusion tensor MRI in temporal lobe epilepsy[J]. Magn Reson Imaging, 2002, 20(7): 511-519.

[15] Dodd JW, Chung AW, van den Broek MD, et al. Brain structure and function in chronic obstructive pulmonary disease: a multimodal cranial magnetic resonance imaging study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(3): 240-245.

[16] Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Age Ageing, 2006, 35(5): 457-459.

[17] Incalzi RA, Marra C, Giordano A, et al. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease—a neuropsychological and spect study[J]. Neurol, 2003, 250(3): 325-332.

[18] Granger RH, Hearn RA. Models of thalamocortical system[J]. Scholarpedia, 2007, 2(11): 1796.

[19] Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections[J]. Cortex, 2008, 44(8): 1105-1132.

[20] Dodd JW, Getov SV, Jones PW. Cognitive function in COPD[J]. Eur Respir J, 2010, 35(4): 913-922.

（责任编辑：冉明会）