

CSM 患者高位颈脊髓 DTI 参数与霍夫曼征关系的临床研究

金韦明¹, 陈森林¹, 李威¹, 巫贤勇¹, 常建超¹, 刘小琴², 宋旻文¹, 董福龙¹

摘要 目的 探究脊髓型颈椎病(CSM)患者 Hoffman 征阳性的发生机制。方法 对 88 例 CSM 患者(Hoffman 征阳性 50 例、阴性 38 例)及 30 例健康对照组进行 DTI 分析研究。在高位颈脊髓水平(C1-C3)内选取网状脊髓束、薄楔束、皮质脊髓前束和侧束在区域为感兴趣区,分析各组内、组间不同传导束区 DTI 参数是否存在有统计学意义的差异。结果

CSM 患者高位颈脊髓同一平面内不同传导束区 DTI 参数比值间差异有统计学意义($P < 0.05$);与 Hoffman 征阴性组及健康对照组相比,Hoffman 征阳性组在皮质脊髓束区表现出更低的 FA 比值与更高的 ADC 比值($P < 0.05$)。结论 Hoffman 征阳性的出现与皮质脊髓束的损害有关联。对于 Hoffman 征阳性的 CSM 患者,在远离损害部位的高位颈脊髓水平,脊髓微结构的损害已发生。

关键词 脊髓型颈椎病;弥散张量成像;霍夫曼征;表观弥散系数;各向异性分数

中图分类号 R 445.2; R 687.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)12-1970-06

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.12.023

脊髓型颈椎病(cervical spondylosis myelopathy, CSM)是一种进行性的退变性疾病,也是导致颈脊髓功能障碍的最常见原因^[1]。CSM 常见的症状包括感觉障碍、运动障碍和反射异常,但这些临床症状和体征并非 CSM 所特有^[2]。Hoffman 征是 CSM 患者的常见体征,但并非所有 CSM 患者均表现为阳性。CSM 患者出现 Hoffman 征阳性的临床意义、能否作为治疗策略的参考尚存在争议。常规 MRI 是诊断 CSM 的影像学金标准,但与 CSM 患者预后相关的脊髓高信号仅出现在临床晚期患者的 T2 加权图像上,

难以做到对 CSM 早期诊断与预后判断。弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)通过检测脊髓中水的弥散变化,能够发现在传统的 T2 加权图像上看起来正常的细微脊髓损伤,对 CSM 的早期诊断比常规 MRI 更敏感^[3]。该研究旨在通过 DTI 技术,研究健康组与 CSM 患者组在高位颈脊髓水平(C1-C3)不同传导束区 DTI 参数差异,探究在 CSM 患者中出现 Hoffman 征结果差异的原因以及临床意义。

1 材料与方法

1.1 病例资料 参考《第三届全国颈椎病专题座谈会纪要》^[4]所制定的关于 CSM 的诊断标准:①临床上出现颈脊髓损害的表现,以四肢运动、感觉及反射障碍为主;②影像学所见证实脊髓受压,并与临床症状相吻合;③除外肌萎缩性脊髓侧索硬化症、脊髓肿瘤、急性脊髓损伤、继发性粘连性蛛网膜炎、多发性末梢神经炎等。搜集 CSM 病例纳入实验组,所有病例均来源于 2019 年 6 月—2021 年 5 月就诊于安徽医科大学第一附属医院脊柱外科的患者。实验组纳入标准:①符合 CSM 诊断标准;②病变节段在 C3/4 水平及以下水平的(包括单节段病变与多节段病变);③双侧 Hoffman 征均为阳性或均为阴性。实验组排除标准:①有先天性脊柱脊髓相关疾病、脑相关疾病、神经系统疾病、外伤及相关手术史的;②糖尿病史、酗酒史等可能影响感觉、运动的相关疾病史与经历的;③病变节段在 C3/4 以上的;④单侧 Hoffman 征阳性的;⑤幽闭恐惧症、金属和电子植入物等造成无法接受 MRI 检查的情况。同期筛选体格检查及影像学检查正常的 30 例为健康对照组。纳入标准为:①体格检查未见颈脊髓损害表现,肢体感觉运动正常,双侧 Hoffman 征阴性;②影像学检查未见脊髓受压;③无其他神经功能损害的。排除标准为:①曾出现 CSM 相关症状;②有脊柱脊髓与脑疾病史;③脊柱脊髓外伤、头颅外伤史;④有周围神经炎、糖尿病史、酗酒史等特定基础病史;⑤影像学检查或相关体查提示有神经系统异常的。该研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》^[5],所有受试者均完成知情同意程序并签署知情同意

2021-08-23 接收

基金项目:安徽省高校自然科学基金项目重点项目(编号:KJ2019A0275);安徽医科大学校科研基金(编号:2020xkj175);安徽医科大学第一附属医院临床研究启动计划项目(编号:LCYJ2021YB018)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院¹骨科、²放射科,合肥 230022

作者简介:金韦明,男,硕士研究生;

董福龙,男,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: dongfulong@sina.com

书。

1.2 方法

1.2.1 临床评估 依据 Hoffman 征将 CSM 患者组分为 Hoffman 征阳性、Hoffman 征阴性组,使用改良日本骨科学会评分(modified japanese orthopaedic association scores, mJOA)^[6]分别评估两组脊髓功能状态。检查 Hoffman 征时,拇指与食指都出现屈曲才判定为病理征阳性,否则均视为阴性。评估结果有差异的(如 mJOA 差异 ≥ 3 分, Hoffman 征阴/阳)由上级医师重新评估。所有临床评分由两名脊柱外科医师独立完成。

1.2.2 图像采集与处理 所有受试者均接受飞利浦 Ingenia 1.5T 核磁共振成像机检查,检查项目包括头颅与颈椎常规磁共振扫描及颈椎弥散张量成像扫描。使用 dS HeadNeck 头颈线圈覆盖受试者头颈部,嘱患者平静呼吸,扫描开始后头颈躯干均保持不动,以减少呼吸和运动带来的干扰。扫描内容包括头颅与颈椎常规序列成像、颈椎弥散张量成像。首先使用 TSE 序列完成 T1 WI 矢状位和 T2 WI 矢状面扫描。T2W_TSE 序列完成 T2 WI 横断面扫描;颈脊髓 DTI 扫描参数:矢状面 T2WI 中 TR 3 000 ms, TE 100 ms, 矩阵 160×249 , NSA = 1;矢状面 T1WI 中 TR 550 ms, TE 8 ms, 矩阵 160×252 , NSA = 1.3;横断面 T2WI: TR 2 300 ms, TE 120 ms, 矩阵

150×150 , NSA = 1; DTI 扫描与常规扫描定位相同,采取单次激发自旋回波平面回波成像技术,弥散敏感梯度取 15 个不同方向, TR shortest, TE shortest, 层厚 3 mm, 层间距 0 mm, FOV $300 \text{ mm} \times 300 \text{ mm}$, 采集矩阵为 100×98 , NSA = 2, 弥散加权系数(b)分别取 0 和 800 s/mm^2 。

1.2.3 影像数据收集与处理 2 名未参与临床评估的医师使用飞利浦 Ingenia 1.5T 磁共振的 MR Diffusion 工具箱对图像进行独立处理。结合常规 MRI 与 DTI 图像确定 C1/2、C2/3 层面: C1/2 层面为寰椎椎弓下缘平面, C2/3 层面为 C2/3 椎间盘水平。根据解剖图谱在 C1/2、C2/3 层面脊髓平面的网状脊髓束、薄楔束及皮质脊髓前、侧束区域分别画出感兴趣区(region of interest, ROI), 感兴趣区大小为 2 mm^2 , 记录各传导束区 DTI 参数值(FA 值、ADC 值)。见图 1。同时以各受试者 C1/2 层面颈脊髓平面整体作为一个大 ROI, DTI 参数记为 DTI 特性参数值;将不同层面传导束区 DTI 参数值与自身 DTI 特性参数值作比值,以传导束区 DTI 参数比值(FA 比值、ADC 比值)进行统计学分析。所有测量由 2 名医师分别进行,所得结果 ADC 值偏差 $\geq 0.05 \text{ mm}^2/\text{s}$ 、FA 值偏差 ≥ 0.2 , 则由 2 名医师重新测量。所有患者在高位颈脊髓水平(C1-C3)常规 MRI 均未见脊髓损害。

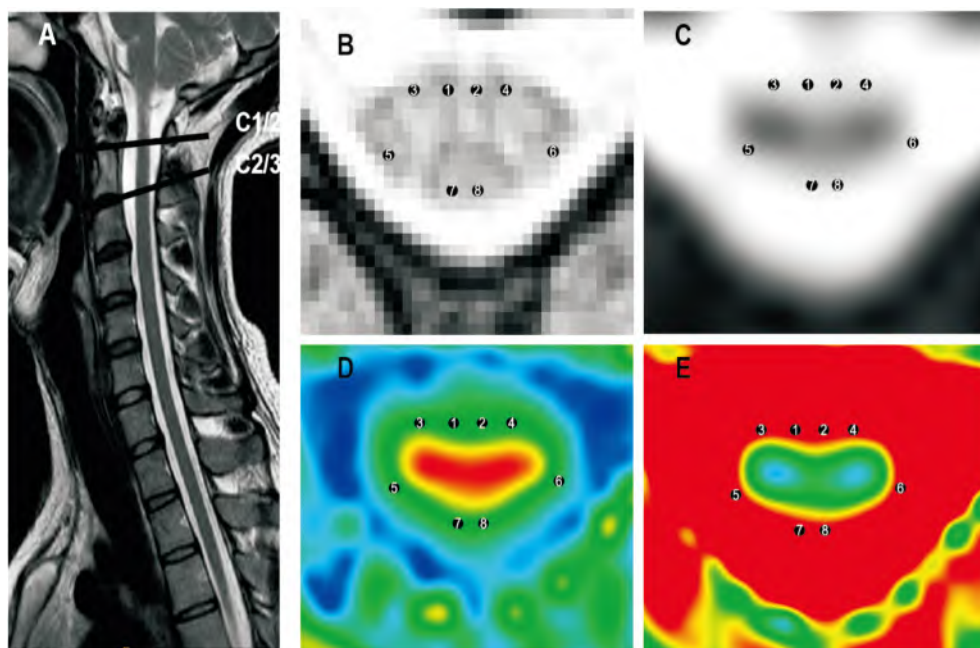


图 1 受试者颈椎磁共振图像及感兴趣区的选择

A: T2 矢状位图; B: T2 轴位图; C: 弥散张量成像结构图; D: 弥散张量成像 FA 图; E: 弥散张量成像 ADC 图; ①、②: 皮质脊髓前束区域; ③、④: 网状脊髓束区域; ⑤、⑥: 皮质脊髓侧束区域; ⑦、⑧: 薄楔束区域

1.3 统计学处理 应用 SPSS 23.0 进行统计学分析。将网状脊髓束区、薄楔束区、皮质脊髓前束区和皮质脊髓后束区 4 个传导束区所有测量平面(C1/2、C2/3) DTI 参数比值作为一个整体,采用单因素方差比较各组间同一传导束区是否存在差异以及 3 组组内同一平面内不同传导束区 DTI 参数比值有无差异,同时采用 SNK 检验进行两两之间的组间比较;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者基本信息与临床评价 经过临床评估与影像学检查,共筛选出有 30 例健康志愿者作为对照组,年龄 67 ~ 32(51.37 ± 7.49) 岁;根据纳入及排除标准,88 例患者纳入实验组,其中 Hoffman 征阴性组 38 例、阳性组 50 例,病程最短 6 个月,最长 10 年;阴性组年龄 77 ~ 29(53.29 ± 9.27) 岁, mJOA 评分为(15.45 ± 1.50) 分;阳性组年龄 75 ~ 33(53.24

± 9.73) 岁, mJOA 评分为(14.78 ± 2.48) 分, 2 组间 mJOA 评分差异无统计学意义($P = 0.1459$)。

2.2 受试者组内不同层面间比较 将网状脊髓束、薄楔束、皮质脊髓前束、皮质脊髓侧束 4 个传导束区在 C1/2、C2/3 层面的 DTI 参数比值作为整体分析,不同传导束在高位颈脊髓内是否存在差异,并采用 SNK 进行不同传导束区两两之间差异分析,结果显示对照组高位颈脊髓水平不同传导束间的差异无统计学意义,而两 CSM 患者组内差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2。

2.3 三组受试者组间 DTI 参数比值差异

2.3.1 网状脊髓束区域 与健康对照组相比,CSM 患者组在高位颈脊髓水平均表现出 FA 比值减低和 ADC 比值增大,方差分析结果提示 3 组间 DTI 参数比值差异有统计学意义(FA: $F = 19.19$, $P < 0.01$; ADC: $F = 70.05$, $P < 0.01$),不同节段网状脊髓束区 DTI 参数比值如图 3。

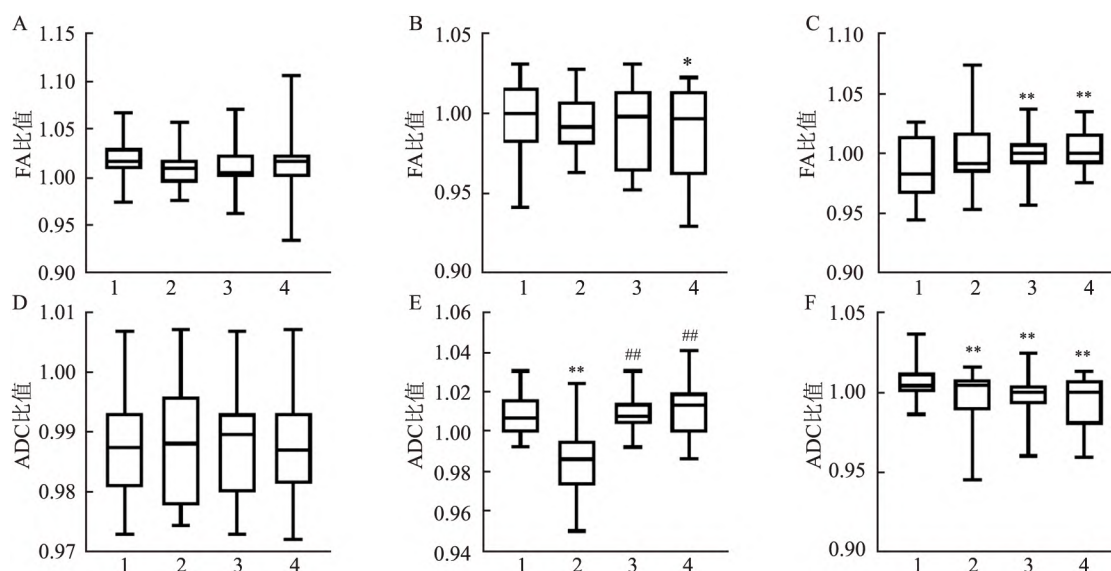


图2 高位颈脊髓水平不同传导束区 DTI 参数比值比较

A ~ C: 依次为对照组、阳性组、阴性组 FA 比值; D ~ F: 依次为对照组、阳性组、阴性组 ADC 比值; 1: 网状脊髓束; 2: 薄楔束; 3: 皮质脊髓前束; 4: 皮质脊髓侧束; 与网状脊髓束比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与薄楔束比较: ## $P < 0.01$

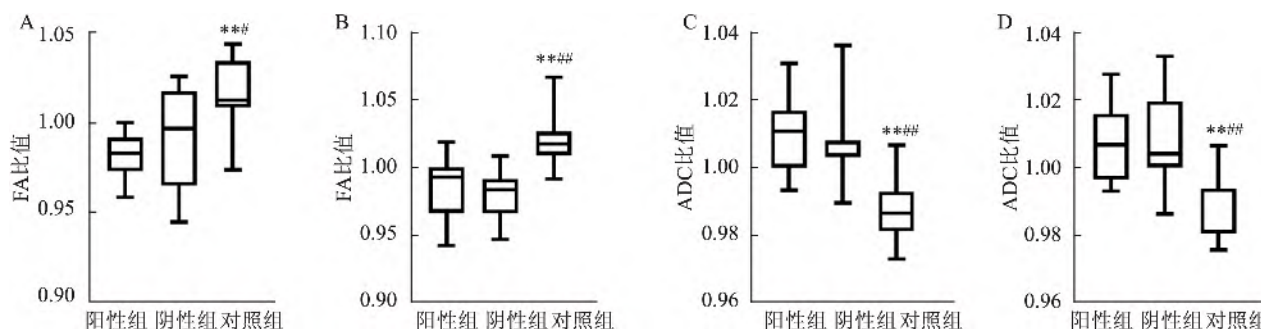


图3 受试者不同节段网状脊髓束 DTI 参数比值比较

A: C1/2 FA 比值比较; B: C2/3 FA 比值比较; C: C1/2 ADC 比值比较; D: C2/3 ADC 比值比较; 与阳性组比较: * $P < 0.01$; 与阴性组比较: # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

2.3.2 薄楔束区域 在 C1/2 颈脊髓水平 3 组间仅 ADC 比值差异有统计学意义 ($F = 4.622$, $P < 0.0117$)。在 C2/3 颈脊髓水平 3 组间也仅 FA 比值差异有统计学意义 ($F = 6.157$, $P = 0.0029$)。在高位颈脊髓水平 3 组间不同节段薄楔束 DTI 参数比值比较如图 4。

2.3.3 皮质脊髓前束区域 相比于健康对照组与 Hoffman 征阴性组, Hoffman 征阳性组在高位颈脊髓水平表现出更低的 FA 比值和更高的 ADC 比值。在 C1/2 颈脊髓平面, 方差分析结果表明组间 DTI 参数比值的差异有统计学意义 (FA: $F = 162.30$, P

< 0.001 ; ADC: $F = 86.42$, $P < 0.01$)。C2/3 平面 3 组间 DTI 参数比值的差异有统计学意义 (FA: $F = 51.89$, $P < 0.01$; ADC: $F = 18.71$, $P < 0.01$)。见图 5。

2.3.4 皮质脊髓侧束区域 3 组间在皮质脊髓束区 FA 比值 ($F = 97.58$, $P < 0.01$; C2/3: $F = 40.76$, $P < 0.01$)、ADC 比值 (C1/2: $F = 48.29$, $P < 0.01$; C2/3: $F = 17.53$, $P < 0.01$) 间的差异有统计学意义。其中, Hoffman 征阳性组 FA 比值最小而 ADC 比值最大, 健康对照组 FA 比值最大且 ADC 比值最小。见图 6。

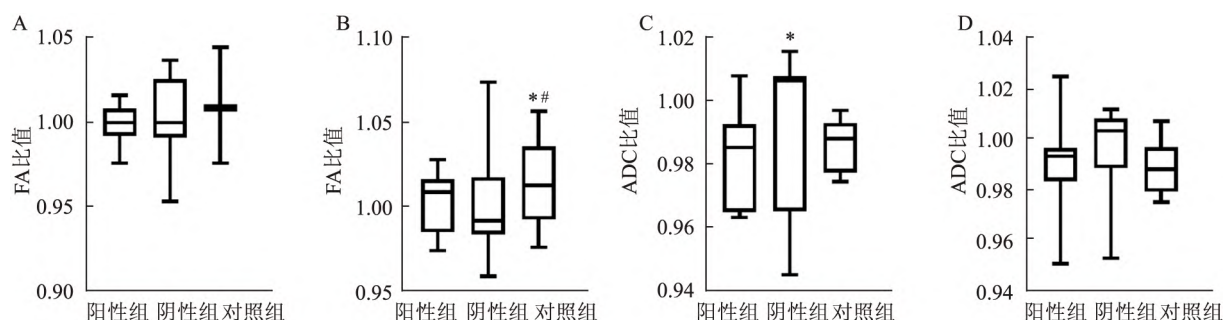


图 4 受试者不同节段薄楔束 DTI 参数比值比较

A: C1/2 FA 比值比较; B: C2/3 FA 比值比较; C: C1/2 ADC 比值比较; D: C2/3 ADC 比值比较; 与阳性组比较: * $P < 0.05$; 与阴性组比较: # $P < 0.05$

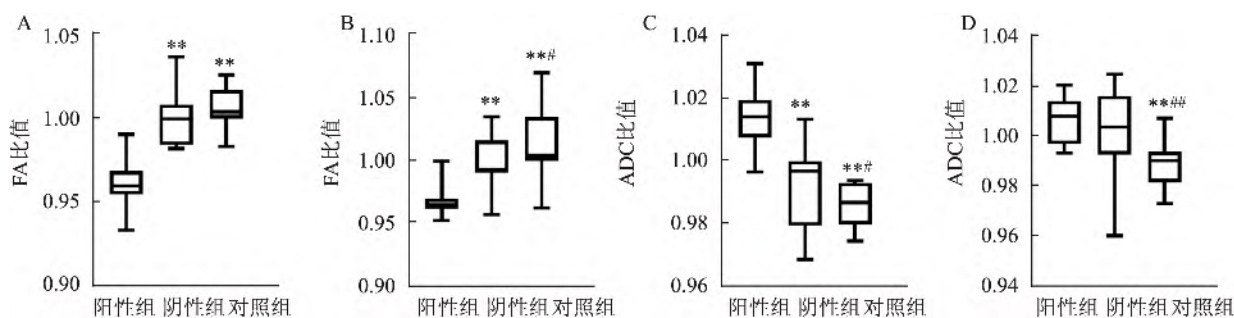


图 5 受试者不同节段皮质脊髓前束 DTI 参数比值比较

A: C1/2 FA 比值比较; B: C2/3 FA 比值比较; C: C1/2 ADC 比值比较; D: C2/3 ADC 比值比较; 与阳性组比较: ** $P < 0.01$; 与阴性组比较: # $P < 0.05$; ## $P < 0.01$

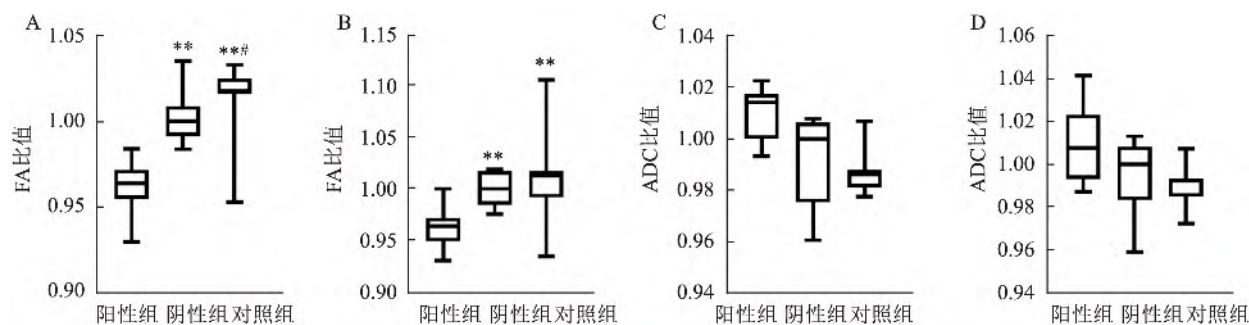


图 6 受试者不同节段皮质脊髓侧束 DTI 参数比值比较

A: C1/2 FA 比值比较; B: C2/3 FA 比值比较; C: C1/2 ADC 比值比较; D: C2/3 ADC 比值比较; 与阳性组比较: ** $P < 0.01$; 与阴性组比较: # $P < 0.05$

3 讨论

CSM 是一种慢性的进展性疾病,各种原因导致的脊髓压迫会导致持续的组织缺血,从而致使缺血性敏感的少突胶质细胞死亡,最终使得少突胶质细胞参与形成的髓鞘结构破坏,脊髓出现脱髓鞘变化^[7]。轴突损伤、脱髓鞘改变这些微观的病理改变在疾病发生的早期难以通过常规 MRI 发现,只有病变到达一定程度,才可能在 T2WI 上出现高信号,常规 MRI 在 CSM 早期诊断上存在局限性^[8]。DTI 通过测量水分子的弥散运动来反映颈脊髓的微观结构的变化:水分子在组织内弥散的速度越快,DTI 中的信号衰减越大,ADC 值也就越大。因此,具有高水流动性和水运动边界大的组织(如脑脊髓液和水肿的区域)具有较高的 ADC 值,而具有高度复杂性和扩散边界较小的组织(如白质纤维束)或肿瘤,具有相对较低的 ADC^[9]。在神经组织中,水分子优先沿着轴突的纵轴运动,在脊髓中白质主要由各种传导束组成,灰质则主要由神经元胞体组成,脊髓的微结构产生了各向异性的差异,水分子在脊髓内的弥散是高度各向异性的^[10],表现为较大的 FA 值。通过测量 FA 值与 ADC 值的改变,DTI 可以在常规 T2 加权成像明显改变之前识别早期脊髓病变^[11]。

有研究^[12]表明,在受压节段以上的颈脊髓水平进行分析其指标更可靠,能够有效避免脊髓受压区域形变导致的偏差。因此,该研究选取远离病变部位的高位颈脊髓作为研究层面,为了保证各受试者感兴趣区选择相对固定,在各受试者矢状位图像上的 C1/2、C2/3 椎间隙层面颈脊髓上选取感兴趣区。同时有研究^[13]显示,FA 值与 ADC 值分别与年龄呈显著负相关和正相关,而与性别和脊髓水平无相关性,而将不同层面感兴趣区 DTI 参数值与自身 C1/2 平面的 DTI 参数进行比值,可以消除年龄、病变时间等干扰因素,该研究也采用 DTI 比值进行分析,以减少混杂因素。

在高位颈脊髓水平,虽然常规 MRI 未见脊髓病变,但 CSM 患者 DTI 参数比值较正常对照组出现差异,提示虽然 CSM 患者脊髓损害发生在颈脊髓的中下段,但在高位颈脊髓水平脊髓微结构的破坏已经发生,这与之前对于脊髓损伤的众多研究^[14]结果相似,即在脊髓损伤发生后,不仅在脊髓中发现 FA 降低,在远离损伤部位的中枢神经同样发现了 FA 值的降低,CSM 导致的慢性脊髓压迫可能也发生了类似于急性脊髓损伤的病理过程。

该研究根据在高位颈脊髓水平相对固定的 C1/2、C2/3 平面内画出相关传导束走行区作为感兴趣区,通过对 Hoffman 征表现不同的 CSM 患者及健康对照人群高位颈脊髓水平不同传导束区 DTI 参数比值的比较,研究表明 Hoffman 征的发生与皮质脊髓束病变有关,这与之前研究^[6]结果相符合。同时,该研究表明相比于健康对照组,CSM 组在高位颈脊髓水平,与运动相关的下行传导束区(网状脊髓束区皮质脊髓前束和侧束区) DTI 参数比值间的差异有统计学意义;而在与感觉相关的上行传导区(研究的薄楔束区域)仅在 Hoffman 征阳性组与健康对照组间 FA 出现差异,在高位颈脊髓水平下行传导束病变较上行传导束损伤更为严重。既往研究^[15]表明,在脊髓损伤发生后脊髓传导通路存在顺行性和逆行性的退行性改变。结合既往研究结果与实验中出现的上下行传导束在高位颈脊髓水平不对称的病变,提示在 CSM 发生过程中上下行传导束发生不同的顺行性和逆行性退变,下行传导束可能是逆行向下退变的,这也就解释了很多 CSM 患者术后 Hoffman 征在一段时间里仍表现为阳性。

Fogarty et al^[6]研究表明,没有足够的证据支持单独使用 Hoffman 征来证实或否定 CSM 的诊断。但该研究认为,在影像学上证实存在脊髓压迫的病例中,Hoffman 征阳性对于评估颈脊髓损伤严重性有重要价值。临床中当出现 CSM 患者症状与 MRI 显示的压迫严重程度不相符时,临床医师应考虑检查患者 Hoffman 征,当 Hoffman 征阳性时提示高位颈脊髓微结构已经发生破坏,应及时予以治疗,避免更严重损害的发生。Hoffman 征阳性的出现与皮质脊髓束的损害有关联。对于 Hoffman 征阳性的 CSM 患者,在远离损伤部位的高位颈脊髓水平,脊髓微结构的损害已发生。医师不仅要关注宏观的脊髓损害,还需要关注脊髓微结构的改变,在制定治疗策略时应充分考虑。

参考文献

- [1] Kalsi-Ryan S, Karadimas S K, Fehlings M G. Cervical spondylotic myelopathy: the clinical phenomenon and the current pathobiology of an increasingly prevalent and devastating disorder [J]. *Neuroscientist*, 2013, 19(4): 409–21.
- [2] McCormick J R, Sama A J, Schiller N C, et al. Cervical spondylotic myelopathy: a guide to diagnosis and management [J]. *J Am Board Fam Med*, 2020, 33(2): 303–13.
- [3] Guan X, Fan G, Wu X, et al. Diffusion tensor imaging studies of cervical spondylotic myelopathy: a systemic review and meta-anal-

- ysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0117707.
- [4] 李增春, 陈德玉, 吴德升, 等. 第三届全国颈椎病专题座谈会纪要 [J]. *中华外科杂志*, 2008, 46: 1769–99.
- [5] World Medical A. World medical association declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects [J]. *JAMA*, 2013, 310(20): 2191–4.
- [6] Fogarty A, Lenza E, Gupta G, et al. A systematic review of the utility of the Hoffmann sign for the diagnosis of degenerative cervical myelopathy [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2018, 43(23): 1664–9.
- [7] Cui L, Kong C, Chen X, et al. Changes in diffusion tensor imaging indices of the lumbosacral enlargement correlate with cervical spinal cord changes and clinical assessment in patients with cervical spondylotic myelopathy [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2019, 186: 105282.
- [8] Bakhsheshian J, Mehta V A, Liu J C. Current diagnosis and management of cervical spondylotic myelopathy [J]. *Global Spine J*, 2017, 7(6): 572–86.
- [9] 马璐, 余永强. 9.4T 磁共振弥散张量纤维束成像对 SD 大鼠 C6 胶质瘤模型肿瘤生长特点随时间变化的影像学分析 [J]. *安徽医科大学学报*, 2014, 49(9): 1233–7.
- [10] Ahmadli U, Ulrich N H, Yuqing Y, et al. Early detection of cervical spondylotic myelopathy using diffusion tensor imaging: experiences in 1.5-tesla magnetic resonance imaging [J]. *Neuroradiol J*, 2015, 28(5): 508–14.
- [11] Nukala M, Abraham J, Khandige G, et al. Efficacy of diffusion tensor imaging in identification of degenerative cervical spondylotic myelopathy [J]. *Eur J Radiol Open*, 2018, 6: 16–23.
- [12] Gohmann R F, Blume C, Zvyagintsev M, et al. Cervical spondylotic myelopathy: changes of fractional anisotropy in the spinal cord and magnetic resonance spectroscopy of the primary motor cortex in relation to clinical symptoms and their duration [J]. *Eur J Radiol*, 2019, 116: 55–60.
- [13] Wei L F, Wang S S, Zheng Z C, et al. Analysis of the diffusion tensor imaging parameters of a normal cervical spinal cord in a healthy population [J]. *J Spinal Cord Med*, 2017, 40(3): 338–45.
- [14] Huber E, David G, Thompson A J, et al. Dorsal and ventral horn atrophy is associated with clinical outcome after spinal cord injury [J]. *Neurology*, 2018, 90(17): e1510–22.
- [15] David G, Mohammadi S, Matrin A R, et al. Traumatic and non-traumatic spinal cord injury: pathological insights from neuroimaging [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(12): 718–31.

Clinical study on the relationship between DTI parameters of high cervical spinal cord and Hoffman sign in patients with CSM

Jin Weiming, Chen Senlin, Li Wei, et al

(Dept of Orthopedics, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract *Objective* To explore the mechanism of positive Hoffman sign in patients with cervical spondylosis myelopathy (CSM). *Methods* DTI analysis was performed in 88 patients with CSM (50 positive and 38 negative with Hoffman sign) and 30 healthy controls. In the high cervical spinal cord level (C1–C3), the reticular spinal tract, thin wedge tract, anterior corticospinal tract and lateral tract were selected as the regions of interest, and it was analyzed whether the DTI parameters of different conduction tract areas within and between groups were statistically significant. *Results* There was a significant difference in the ratio of DTI parameters in different conduction tract areas of the high cervical spinal cord in patients with CSM. Compared with the Hoffman sign negative group and the healthy control group, the Hoffman sign positive group showed lower FA ratio and higher ADC ratio in the corticospinal tract area ($P < 0.05$). *Conclusion* The occurrence of Hoffman sign is related to the damage of corticospinal tract. For CSM patients with positive Hoffman sign, the microstructural damage of the spinal cord has occurred at the high level of the cervical spinal cord far from the lesion.

Key words cervical spondylosis myelopathy; diffusion tensor imaging; Hoffman sign; apparent diffusion coefficient; fractional anisotropy