

网络出版时间: 2021-11-25 8:33 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20211124.1049.022.html>

◇ 临床医学研究 ◇

## 基于体素的形态学测量观察终末期肾病患者 脑结构变化与认知功能的相关性

李之豪<sup>1</sup>, 方杰<sup>1</sup>, 齐向明<sup>2</sup>, 司丽<sup>2</sup>, 邹帆<sup>1</sup>, 刘雅睿<sup>1</sup>, 王海宝<sup>1</sup>

**摘要** 目的 采用基于体素的形态学测量方法(VBM)检测终末期肾病(ESRD)患者脑结构,探讨脑灰质体积变化与蒙特利尔认知评估量表(MoCA)之间的相关性。方法 对47例终末期肾病患者(ESRD组)和46例健康志愿者(正常对照组)行T1WI结构像扫描及MoCA测试,运用DPABI软件对脑结构数据进行预处理,采用SPM12独立样本 $t$ 检验分析两组间脑结构数据,获得差异脑区( $P < 0.05$ , FWE校正),用SPSS对差异脑区脑体积与MoCA评分行Pearson相关性分析( $P < 0.05$ )。结果 与正常对照组相比,ESRD组左侧尾状核、左侧海马旁回、左前扣带回、左颞横回、左额中回、左侧前岛叶、双侧中扣带回、右侧颞极、右中央前回内侧段灰质体积减小( $P < 0.05$ , FWE校正);左前扣带回体积与MoCA总分、注意力、语言、抽象评分呈正相关( $P < 0.05$ );左侧前岛叶体积与MoCA总分、视觉与执行能力、注意力评分呈正相关( $P < 0.05$ );左中扣带回体积与注意力评分呈正相关( $P < 0.05$ );右中央前回内侧段体积与语言评分呈正相关( $P < 0.05$ )。结论 ESRD患者部分脑区体积缩小,涉及左前/中扣带回、左侧前岛叶、右中央前回内侧段,主要与认知、注意力、语言功能相关。

**关键词** 终末期肾病; 基于体素的形态学测量方法; 脑灰质体积; 认知; 蒙特利尔认知评估量表

中图分类号 R 445.2; R 692

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)12-1965-05  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.12.022

终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)指肾小球滤过率降至 $15 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 以下,常伴有恶心呕吐、皮肤瘙痒及多脏器功能障碍,患者多通过终身透析去除体内多余代谢物,在中国

ESRD年发病率可达 $1/100\,000$ <sup>[1]</sup>。ESRD常导致中枢神经系统损伤及脑萎缩,进而引起认知功能障碍。相关研究<sup>[2]</sup>表明蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment scale, MoCA)在筛查轻中度认知功能损害程度方面具有较高的特异度及敏感度。基于体素的形态学测量(voxel-based morphometry, VBM)可以定量测定脑灰质体积,是脑结构研究重要手段。既往国内外有研究<sup>[3-4]</sup>显示,ESRD脑结构与临床生化指标之间存在关联,但较少探讨脑结构与认知功能之间的联系。该研究运用VBM方法检测ESRD患者脑体积变化,并分析感兴趣区(region of interest, ROI)体积与MoCA评分的相关性,有助于理解ESRD患者脑损害机制,为临床进行相关干预治疗提供依据。

### 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 收集2019年12月—2020年11月在安徽医科大学第一附属医院高新院区肾脏内科接受治疗的ESRD患者47例(ESRD组),男15例,女32例,年龄 $25 \sim 67$ ( $47.8 \pm 10.6$ )岁。纳入标准:均为右利手;根据“肾脏病与透析患者生存质量指南”确诊为ESRD;无急性肾衰竭或肾移植病史;无颅内器质性病变、精神疾病、药物成瘾或酗酒史;无MRI检查禁忌证。同期招募与ESRD组年龄、受教育年限相匹配的46例健康志愿者作为正常对照组,男24例,女22例,年龄 $23 \sim 64$ ( $48.1 \pm 10.8$ )岁,均为右利手、身体健康、无精神药物依赖史、无MRI检查禁忌证。该研究获校生物医学伦理委员会批准(伦理编号:20190474),所有受试者均自愿参加研究,并签署磁共振检查及实验知情同意书。

**1.2 实验设计** 所有受试者均于磁共振扫描前接受MoCA量表测试。测试时保持办公室安静,受试者情绪放松,1位受过临床心理学培训的医师负责测试并打分。所有受试者均接受常规头颅MRI及高分辨3D-T1WI扫描检查,嘱托检查过程中保持仰卧位不动、放松、平静、闭眼、清醒状态,受试者均佩

2021-08-31 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金(编号:1908085MH245); 2018年安徽高校自然科学基金项目(编号: KJ2018A0493)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院<sup>1</sup> 放射科、<sup>2</sup> 肾脏内科, 合肥 230022

作者简介: 李之豪,男,硕士研究生;

王海宝,男,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: wanghaibao916@163.com

戴海绵耳塞及耳罩以减轻噪声影响,头部与头颅专用线圈之间填塞海绵垫,固定头部以减少运动。

**1.3 仪器及参数** 采用荷兰 Philips 公司生产的 Ingenia 3.0 T 磁共振进行高分辨 3D-T1WI 结构像数据采集,矢状位扫描,扫描参数:回波时间(TE) 3.0 ms,重复时间(TR) 6.6 ms,成像视野(FOV) 256 mm×256 mm×211 mm,翻转角度(FA) 9°,矩阵 256×256,体素大小 1 mm×1 mm×1 mm,层厚 1 mm,层距 0 mm,层数 211,用时 6 min 12 s。

**1.4 图像后处理** 基于 Matlab R2018a 数据处理平台,采用 DPABI、SPM 12 软件包:①将 3D-T1WI 原始数据配准至 DPABI 附带的蒙特利尔神经病学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)标准模板;②配准后图像运用 DPABI 软件算法分割成白质、脑脊液及灰质 3 部分;③运用 SPM 12 对标准化灰质数据行均质性和图像质量检查;④采用全宽半高(full width at half-maximum, FWHM) 8 mm 高斯核平滑处理。

**1.5 统计学处理** 采用 SPM 12 软件包行两独立样本 *t* 检验,比较正常对照组和 ESRD 组间基于体素

全脑灰质体积,获取差异脑区(*FWE* 校正,簇块 $\geq 30$ 体素), $P < 0.05$  为差异有统计学意义。以差异脑区作为 ROI,获得患者相应脑区体积数据。采用 SPSS 22.0 统计分析软件对获得的各患者 ROI 脑体积数据与 MoCA 评分进行 Pearson 相关性分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组间脑灰质体积比较** 与正常对照组相比,ESRD 组左侧尾状核、左侧海马旁回、左前扣带回、左颞横回、左额中回、左侧前岛叶、双侧中扣带回、右侧颞极、右中央前回内侧段脑灰质体积减小( $P < 0.05$ , *FWE* 校正),无体积增加脑区。见表 1、图 1。

**2.2 ESRD 患者组 ROI 脑灰质体积与 MoCA 评分相关性分析** ESRD 组左前扣带回体积与 MoCA 总分、注意力、语言、抽象评分呈正相关( $P < 0.05$ );左侧前岛叶体积与 MoCA 总分、视空间与执行能力、注意力评分呈正相关( $P < 0.05$ );左中扣带回体积与注意力评分呈正相关( $P < 0.05$ );右侧中央前回内侧段体积与语言评分呈正相关( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 ESRD 组和正常对照组脑灰质体积比较差异脑区

脑区	半球	峰值 MNI 坐标			体素	Z 值	P 值( <i>FWE</i> 校正)
		X	Y	Z			
尾状核	左	-9.00	9.00	15.00	272	6.28	<0.01
海马旁回	左	-10.50	-7.50	-21.00	199	5.90	<0.01
颞极	右	49.50	-3.00	0.00	122	5.54	<0.01
中央前回内侧段	右	15.00	-21.00	39.00	84	5.50	<0.01
前扣带回	左	0.00	30.00	-1.50	81	5.44	<0.01
颞横回	左	-46.50	-13.50	6.00	263	5.44	<0.01
额中回	左	-39.00	40.50	36.00	30	5.44	<0.01
中扣带回	左	-12.00	-18.00	37.50	47	5.42	<0.01
前岛叶	左	-28.50	18.00	6.00	54	5.22	0.01
中扣带回	右	1.50	-1.50	28.50	30	4.95	0.02

表 2 ESRD 组 ROI 脑灰质体积与 MoCA 评分相关性(*r*)

脑区	半球	MoCA 总分	视空间与执行能力	命名	注意力	语言	抽象	延时记忆	定向
尾状核	左	0.018	-0.065	0.051	0.170	0.108	0.072	-0.186	-0.107
海马旁回	左	0.142	0.101	-0.001	0.160	0.113	0.159	0.038	-0.112
颞极	右	0.158	0.120	0.125	0.214	0.058	0.046	0.113	-0.203
中央前回内侧段	右	0.130	0.003	0.091	0.249	0.328*	0.204	-0.131	-0.018
前扣带回	左	0.329*	0.271	0.048	0.367*	0.308*	0.295*	0.043	-0.050
颞横回	左	0.140	0.093	0.114	0.163	0.143	0.056	0.033	-0.169
额中回	左	0.229	0.246	0.022	0.277	0.241	0.248	-0.082	-0.142
中扣带回	左	0.249	0.223	0.028	0.357*	0.187	0.186	-0.160	0.053
前岛叶	左	0.335*	0.371*	0.045	0.296*	0.198	0.257	0.143	-0.082
中扣带回	右	0.031	-0.063	-0.195	0.246	0.111	0.011	-0.157	-0.132

\*  $P < 0.05$

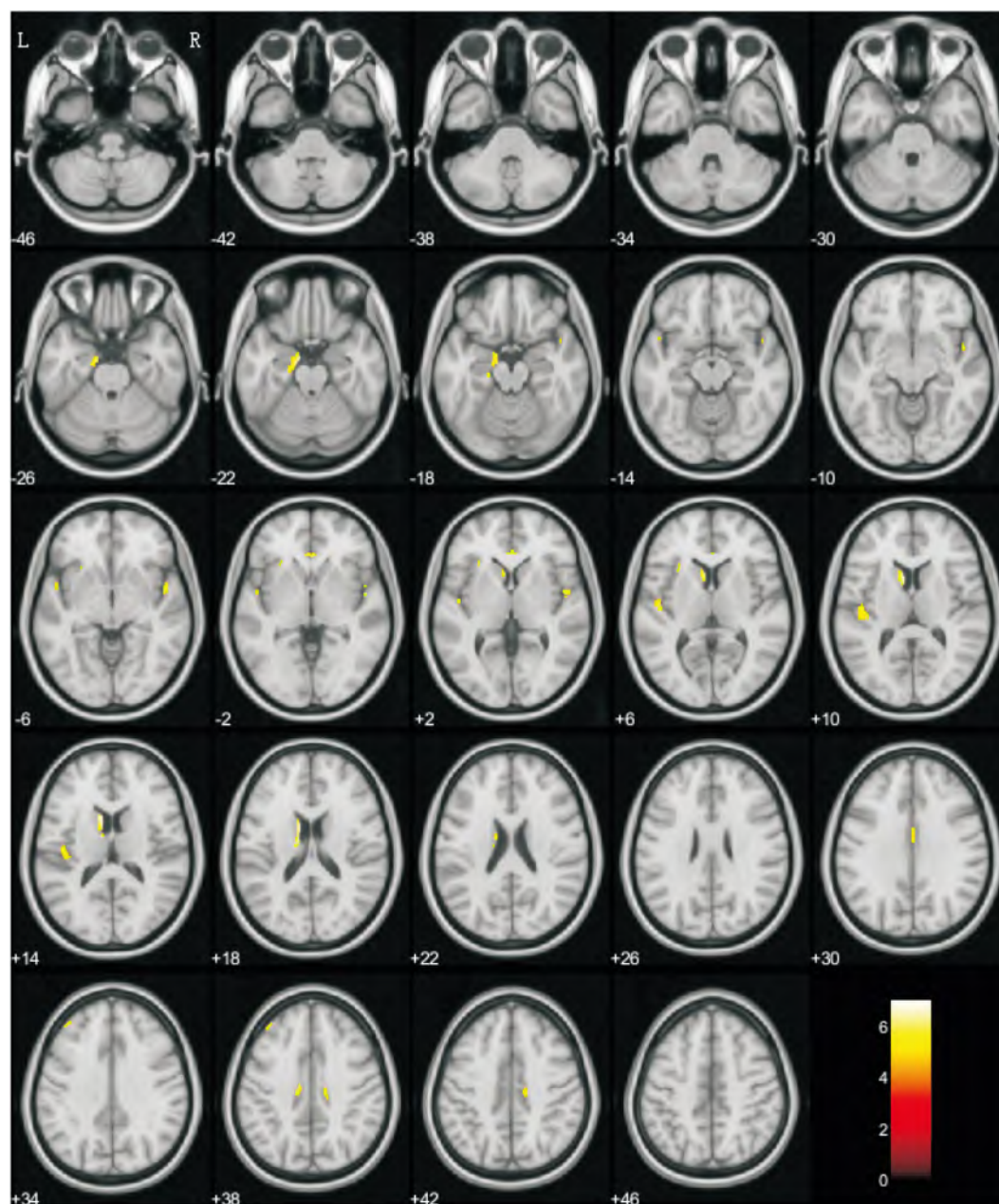


图1 ESRD 组较正常对照组脑灰质体积差异脑区

### 3 讨论

ESRD 患者由于多余的代谢物随血液循环进入中枢神经系统, 可以导致脑结构及功能损害。既往研究<sup>[5-6]</sup>表明 ESRD 患者存在脑灰质体积萎缩, 其中包括杏仁核、岛叶、前扣带回等多个重要脑区, 并且部分脑区萎缩程度与病情严重程度、透析方式存在关联, 病情越重越容易出现脑体积缩小。该研究中 ESRD 组左侧海马旁回、尾状核、前扣带回、前岛叶、颞横回、额中回及右侧颞极、中央前回内侧段和双侧中扣带回体积缩小, 因此, 进一步证明了 ESRD

患者相关脑区灰质体积存在萎缩性改变。

MoCA 包含视空间与执行功能、命名、记忆、注意力、语言、抽象、延时记忆、定向这 8 个子项目, 可较为全面地评估认知功能。该研究显示 ESRD 患者左侧前岛叶、左前/中扣带回、右中央前回内侧段脑区体积萎缩与 MoCA 总分、视空间与执行能力、注意力、语言、抽象评分存在相关性。提示此类患者认知、注意力、语言异常可能与脑灰质体积改变存在联系。有学者观察到 ESRD 患者存在广泛脑灰质体积缩小, 如存在认知功能障碍则灰质体积进一步萎缩, 该研究与以往研究<sup>[7]</sup>结果相近。

在各种认知任务中,前岛叶通常与前扣带回共同激活,该激活系统构成突显网络的一部分,并且被认为在默认模式网络与任务相关网络间的切换中起重要作用,突显网络不仅参与评估内外部刺激的动机内容选择,而且涉及感知觉及自我调节<sup>[8]</sup>,该网络受到损害将严重干扰认知功能的正常运行。该研究表明 ESRD 患者左侧前岛叶体积萎缩与 MoCA 总分、视空间与执行能力、注意力评分关系密切,随着前岛叶体积缩小,患者相关功能评分也随之减低。既往研究<sup>[4]</sup>显示 ESRD 血液透析患者随着岛叶体积减少,患者认知评分也将降低,该研究结果与之相符。前岛叶涉及认知、工作记忆、注意力、情绪处理、社会情感处理等多项功能,主要与前扣带回及颞中回、颞下回等共同参与认知及情绪的整合及调节,可作为多模态整合区域处理多种不同任务<sup>[9]</sup>,该区域异常将极大影响认知、注意力及执行操作能力。

该研究显示 ESRD 患者左前扣带回体积萎缩,并且与患者 MoCA 总分、注意力、语言、抽象评分正相关,提示前扣带回体积与认知、注意力、语言等相关功能关系密切。既往研究<sup>[10]</sup>表明阿尔茨海默病患者前扣带回亚区存在萎缩,并且随着该脑区萎缩加重,患者认知功能损伤也随之加重。该研究与上述研究结果相仿,突显前扣带回在认知及控制方面的重要性。前扣带回是边缘系统重要组成成分,主要参与感知觉、认知注意及痛觉的情感动机。前扣带回也是认知网络的节点之一,负责监测及控制认知冲突及执行功能。该脑区可以通过参与自上而下调节系统进而干预执行注意功能<sup>[11]</sup>。推测前扣带回功能障碍或体积萎缩可导致 ESRD 患者认知及注意力低于正常人水平。研究<sup>[12]</sup>表明前扣带回和前颞叶涉及语义选择网络中的关键结构,该研究也得到了相似结果。前扣带回常与其他脑区共同激活以完成包括语言在内的不同类型信息加工,该脑区同时可连接到前额叶皮质和初级运动皮质参与语言表达相关肌肉运动,前扣带回萎缩或将降低语言表达能力。

中扣带回临近前扣带回,两者之间存在神经纤维束相互沟通,前/中扣带回常共同完成注意力相关任务。既往研究<sup>[13]</sup>表明中扣带回前部参与根据反馈介导的决策选择的伤害性及奖励性行为,与慢性疼痛、强迫症和注意力缺陷/多动障碍有关。该研究同样发现左中扣带回体积与注意力评分存在一定联

系,提示 ESRD 患者注意力下降可能跟中扣带回萎缩有关。该研究还注意到右侧中央前回内侧段体积与语言评分存在正相关。中央前回位于额叶,含有初级运动皮质,支配骨骼肌精确运动及随意运动,而语言表达需要舌肌、口轮匝肌等众多颌面部肌肉的配合。中央前回内侧段萎缩将减弱相关肌肉正常运动,进而影响语言表达能力。

综上所述,ESRD 患者多个脑区体积缩小伴认知功能下降(MoCA 评分降低),其中左侧前岛叶、左前/中扣带回、右中央前回内侧段脑区体积缩小与认知、注意力、语言等多种功能存在紧密联系,该研究结果有助于指导临床科室及早对终末期肾病患者进行干预治疗以减缓认知功能下降。该研究的主要局限性在于样本量相对偏少,在后续研究中将进一步完善。

## 参考文献

- [1] 加妮娅,于立丽,齐美晶.高通量血液透析治疗维持血透终末期肾病患者临床效果[J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(9): 1107-10.
- [2] Smith C R, Cavanagh J, Sheridan M, et al. Factor structure of the Montreal Cognitive Assessment in Parkinson disease [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2020, 35(2): 188-94.
- [3] Ding D, Li P, Ma X Y, et al. The relationship between putamen-SMA functional connectivity and sensorimotor abnormality in ESRD patients [J]. Brain Imaging Behav, 2018, 12(5): 1346-54.
- [4] Chai C, Zhang M, Long M, et al. Increased brain iron deposition is a risk factor for brain atrophy in patients with haemodialysis: a combined study of quantitative susceptibility mapping and whole brain volume analysis [J]. Metabolic Brain Disease, 2015, 30(4): 1009-16.
- [5] Li A, Mu J, Huang M, et al. Altered amygdala-related structural covariance and resting-state functional connectivity in end-stage renal disease patients [J]. Metab Brain Dis, 2018, 33(5): 1471-81.
- [6] Tsuruya K, Yoshida H, Kuroki Y, et al. Brain atrophy in peritoneal dialysis and CKD stages 3-5: a cross-sectional and longitudinal study [J]. Am J Kidney Dis, 2015, 65(2): 312-21.
- [7] 敬丽,谢青,王鑫,等.维持性血液透析患者脑体积变化及其与睡眠质量、焦虑及抑郁的相关性[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(6): 817-21.
- [8] Stip E, Lungu O V. Salience network and olanzapine in schizophrenia: implications for treatment in anorexia nervosa [J]. Can J Psychiatry, 2015, 60(3 Suppl 2): S35-9.
- [9] Kurth F, Zilles K, Fox P T, et al. A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis [J]. Brain Struct Funct, 2010, 214(5-6): 471-82.

- 6): 519–34.
- [10] 吴越, 吴兴启, 汪凯, 等. 阿尔茨海默病前扣带回亚区体积与认知损伤相关性[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55( 8): 1256–9.
- [11] Kwak S, Kim S Y, Bae D, et al. Enhanced attentional network by short-term intensive meditation [J]. *Front Psychol*, 2019, 10: 3073.
- [12] Aleman-Gomez Y, Poch C, Toledano R, et al. Morphometric correlates of anomia in patients with small left temporopolar lesions [J]. *J Neuropsychol*, 2020, 14( 2): 260–82.
- [13] Vogt B A. Midcingulate cortex: structure, connections, homologies, functions and diseases [J]. *J Chem Neuroanat*, 2016, 74: 28–46.

## Study of voxel-based morphometry on the correlation between the cerebral structure changes and cognitive function in end-stage renal disease patients

Li Zhihao<sup>1</sup>, Fang Jie<sup>1</sup>, Qi Xiangming<sup>2</sup>, et al

(<sup>1</sup> Dept of Radiology, <sup>2</sup> Dept of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

**Abstract Objective** To investigate the correlation between the cerebral gray-matter volume changes and Montreal Cognitive Assessment Scale ( MoCA ), cerebral structure of end-stage renal disease ( ESRD ) is evaluated by using voxel-based morphometry ( VBM ). **Methods** 47 patients with end-stage renal disease ( ESRD group ) and 46 normal volunteers ( control group ) underwent T1WI structure scanning and MoCA tests. The DPABI software was used to preprocess the cerebral structure data, independent sample *t*-test was performed for cerebral structure data of two groups, and the difference of brain regions was obtained by using SPM 12 (  $P < 0.05$ , FWE corrected ). Pearson correlations between volume of brain regions of difference and MoCA score were conducted by using SPSS (  $P < 0.05$  ). **Results** Compared with healthy control group, gray-matter volume of ESRD group decreased in the left caudate, left parahippocampal gyrus, left anterior cingulate gyrus, left transverse temporal gyrus, left middle frontal gyrus, left anterior insula, bilateral middle cingulate gyrus, right temporal pole and right precentral gyrus medial segment ( all  $P < 0.05$ , FWE corrected ). The volume of the left anterior cingulate gyrus positively was correlated with MoCA score, attention, language and abstract score (  $P < 0.05$  ), that of the left anterior insula positively was correlated with MoCA score, visual and executive ability, attention score (  $P < 0.05$  ), that of the left middle cingulate gyrus positively was correlated with attention score (  $P < 0.05$  ), and that of the right precentral gyrus medial segment positively was correlated with language score (  $P < 0.05$  ). **Conclusion** The volume of some brain regions of ESRD patients decreases, involving left anterior/middle cingulate gyrus, left anterior insula and right precentral gyrus medial segment. The brain regions are mainly related to cognitive, attention and language.

**Key words** end stage renal disease; voxel-based morphometry; cerebral gray-matter volume; cognition; montreal cognitive assessment scale