

脑性瘫痪胼胝体面积与神经运动发育的相关性研究

李红¹, 童光磊¹, 李旭², 李司南¹, 周陶成¹

摘要 **目的** 探讨脑性瘫痪(CP)患儿胼胝体面积与神经运动发育之间的关系。**方法** 选取脑性瘫痪患儿63例作为研究组,正常儿童60例作为对照组,应用《0~6岁儿童神经心理发育量表》评价脑性瘫痪患儿神经运动发育。对受试儿童进行头颅MRI检查,正中矢状位测量胼胝体总面积及分区面积,分析胼胝体面积与神经运动发育之间的关系。**结果** 研究组胼胝体总面积及分区面积小于对照组,差异具有统计学意义;研究组胼胝体总面积与神经运动发育评分存在正相关性,其中粗大运动及适应能力相关明显。**结论** 脑性瘫痪患儿胼胝体的发育受影响,患儿临床症状越重,胼胝体面积越小,经头颅MRI对其检测可评估脑性瘫痪病情的轻重及治疗效果。

关键词 脑性瘫痪; 胼胝体面积; 神经运动发育

中图分类号 R 725.9

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2018)03-0432-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.03.022

脑性瘫痪(cerebral palsy, CP), 简称为脑瘫, 是一组持续存在的中枢性运动和姿势发育障碍、活动受限症候群, 这种症候群是由于发育中的胎儿或婴幼儿脑部非进行性损伤所致。大脑有四个脑叶, 各个脑叶所支配的功能不同, 不同脑叶部位受到损伤, 会出现不同的临床表现: 有的表现感觉、认知、交流障碍, 有的表现感知和(或)行为障碍, 有的表现癫痫和(或)继发性肌肉骨骼障碍等^[1]。自1861年英国医生 Little 提出脑瘫这一概念起, 诸多学者对该病进行各方面的研究。文献报道我国脑瘫的发病率为1.8‰~4.0‰^[2], 国外为1.5‰~4.0‰^[3]。造成小儿脑瘫的原因主要有早产、低出生体重、低氧缺血性脑病等, 这些原因都会造成脑损伤, 不同程度脑损

2017-12-11 接收

基金项目: 安徽省科技厅课题(编号: 16040804007); 安徽省卫生计生委课题(编号: 2017ek006)

作者单位: 安徽省儿童医院¹ 神经康复科、² 影像中心, 合肥 230051

作者简介: 李红, 女, 硕士, 副主任医师;

童光磊, 男, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: Tong704@sina.com

Detection of HOPX gene methylation in tumor tissue and plasma from glioma patients

Hou Baosen, Xu Peikun, Wang Bin, et al

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

Abstract **Objective** To detect the methylation status of homeodomain only protein X(HOPX) gene in tumor tissue and peripheral blood of glioma and explore its clinical significance. **Methods** Fifty-two cases of glioma tissue and peripheral blood plasma samples from patients with glioma were selected as the experimental group. Twenty cases of necrotic brain tissue and peripheral blood samples from patients with craniocerebral injury were selected as control group. Methylation specific polymerase chain reaction and bisulfate sequencing PCR were used to detect the methylation status of HOPX gene in the experimental group and control group. **Results** The rate of HOPX gene methylation in the glioma tissue and necrotic brain tissue was 71.15% (37/52) and 20.0% (4/20) respectively and the rate of HOPX methylation gene in peripheral blood of glioma patients and craniocerebral injury patients was 65.38% (34/52) and 15.0% (3/20) respectively. The rate of HOPX gene methylation in tumor tissue and peripheral blood of glioma patients was not significantly correlated with gender, age, pathological type, tumor location and pathological grade. **Conclusion** The rate of HOPX gene methylation in tumor tissue and peripheral blood of glioma patients is high, which may be related to the occurrence of glioma. Because of its high sensitivity, it is expected to provide clues and basis for early diagnosis and provide new ideas for the treatment of glioma patients.

Key words glioma; methylation; HOPX gene

伤影响大脑不同脑叶的发育,左右大脑的脑叶传导纤维通过胼胝体进行连接,研究^[4-5]表明胼胝体与精神分裂症、血管性痴呆、阿尔茨海默病、孤独症等多种疾病的病理变化密切相关,所以,胼胝体的形态变化是近年来的研究热点。随着影像学的发展,脑性瘫痪儿童磁共振检查基本普及,临床工作中会发现脑性瘫痪儿童胼胝体大多伴发育不良现象,并且在疾病早期即可出现。颅脑 MRI 平扫,测量正中矢状位上胼胝体总面积及分区面积多集中在健康成人的研究,近年来,胼胝体的形态研究逐渐低龄化,增加了许多胎儿及新生儿胼胝体形态的研究。新近一项研究^[6]表明,怀孕中期扫描胼胝体证明其发育不全的敏感性为 73%,特异性为 99%。该研究拟比较脑性瘫痪与正常儿童之间胼胝体的差异,并定量分析胼胝体面积与神经运动发育评分的相关性,旨在为脑性瘫痪患儿的影像诊断和评估提供一种新方法。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2014 年 4 月~2015 年 4 月安徽省儿童医院康复科门诊及住院确诊脑性瘫痪患儿 63 例作为研究组,男 41 例,女 22 例,年龄(23.70 ± 13.07)个月。按年龄与研究组匹配选取本院儿内科门诊或住院的正常儿童 60 例作为对照组,男 37 例,女 23 例,年龄(24.27 ± 14.93)个月。能够顺利配合完成相关辅助检查。

入选标准:① 研究组诊断符合脑性瘫痪定义,诊断标准和分型标准,参照参考文献^[7];② 对照组排除神经系统疾患。③ 对照组辅助检查无异常(颅脑 MRI 平扫 T1WI、T2WI)

排除标准:① 进行性外周性神经病;② 遗传代谢性疾病;③ 不能完成相关辅助检查,病史不完整。

1.2 方法 颅脑 MRI 平扫:所有入选病例,颅脑 MRI 平扫在安徽省儿童医院影像中心完成,采用的仪器是飞利浦 Achieva 1.5T 磁共振扫描仪。平扫前不能配合儿童均给予镇静处理,10% 水合氯醛溶液灌肠,平扫前半小时给予,每次按照 $0.3 \sim 0.6 \text{ ml/kg}$ 剂量给予,等待患儿熟睡后进行平扫。能配合的患儿直接进行平扫。平扫时采用海绵垫对头部进行固定,行颅脑 MRI 的平扫(T1WI、T2WI 序列)。两个序列的成像参数是不同的,T1WI 序列的成像参数:重复时间(TR)是 585 ms,回波时间(TE)是 15 ms,扫描野(FOV)是 230×320 ,层厚(ST)是 5.0 mm;T2WI 序列的成像参数:重复时间(TR)是 3766 ms,

回波时间(TE)是 100 ms,扫描野(FOV)是 230×320 ,层厚(ST)是 5.0 mm;平扫得到的清晰图像,在飞利浦图像处理工作站系统进行处理,在 T1WI 序列上研究胼胝体正中矢状面,得到的图像以 bmp 格式输出,在 PhotoPad by ZAGG 1.4 软件中处理。首先要勾画出图像中胼胝体形态,由两位高年资影像医师进行勾画,每位医师分别勾画两次,两次在不同时间。所有勾画图像的测量结果,组间及组内进行重复性检验,两次有效测量值的平均值为最后结果。采用 Ternes^[8] 五分法划分胼胝体各分区:在正中矢状位图像上,将胼胝体最前端和最后端连成线段,分别在该线段的前 1/3、前 1/2、后 1/3、后 1/5 处做 4 条垂线,将胼胝体划分为 5 个分区,从前到后分别为前三分之一部(1 区)、前中间部(2 区)、后中间部(3 区)、峡部(4 区)和压部(5 区)。见图 1。

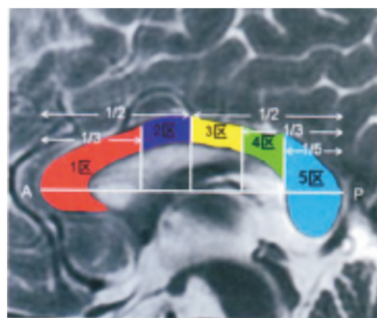


图 1 胼胝体分区示意图

1.3 临床指标收集儿童神经生理发育测定 本测定采用《0~6 岁小儿神经心理发育检查表》,此表由首都儿科研究所编制并推广,检测入选儿童的粗大运动、精细运动、适应能力、语言及社会行为等 5 个能区,检测人员均有相关资质的培训证书,检测结果输入计算机相应软件,输入儿童信息后计算机自动打印出结果。儿童神经生理发育测定的评分标准如下:低下(≤ 69),中下(偏低)(70~84),中等(正常)(84~114),中上(聪明)(115~129),超常(优秀)(≥ 130)。

1.4 统计学处理 采用 EXCEL 2007 记录数据,采用 SPSS 17.0 软件进行分析,定量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示;定性资料以率表示,采用 χ^2 检验进行统计;独立样本 t 检验对两组间定量数据资料进行统计;Spearman 进行相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组和对照组两组胼胝体总面积及分区面

表1 两组胼胝体总面积及其分区面积测量值比较($\text{mm}^2, \bar{x} \pm s$)

分组	n	胼胝体1区	胼胝体2区	胼胝体3区	胼胝体4区	胼胝体5区	总胼胝体
研究	63	119.05 ± 53.65	37.59 ± 12.49	30.38 ± 12.94	26.14 ± 13.52	90.76 ± 34.37	304.39 ± 103.32
对照	60	177.91 ± 30.01	42.76 ± 11.13	36.08 ± 10.78	30.62 ± 10.44	123.34 ± 24.63	410.66 ± 70.64
t 值		-7.610	-2.420	-2.644	-2.047	-6.054	-6.636
P 值		<0.01	<0.05	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01

积测量值比较 经大脑面积校正后的研究组、对照组胼胝体及其分区面积比较,研究组校正后的整个胼胝体的面积及分区面积均小于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表1。

2.2 研究组正中矢状位胼胝体面积与神经运动发育的关系 研究组中,正中矢状位胼胝体面积测量值,与神经运动发育评分存在正相关性,在粗大运动、精细运动、适应能力、社交、言语、发育商方面均存在统计学意义,其中粗大运动和适应方面相关性明显($r = 0.340, 0.352, P < 0.01$),见表2。

表2 研究组胼胝体正中矢状位面积与神经运动发育的关系($\text{mm}^2, \bar{x} \pm s$)

神经运动发育指标		胼胝体正中矢状位面积	
		304.39 ± 103.32	
		r 值	P 值
粗大运动	7.67 ± 5.04	0.340	0.006
精细运动	9.09 ± 7.78	0.255	0.043
适应能力	10.64 ± 7.75	0.352	0.005
社交	10.09 ± 7.36	0.289	0.022
言语	9.97 ± 8.29	0.276	0.029
发育商	41.41 ± 18.82	0.309	0.014

3 讨论

胼胝体是哺乳类真兽亚纲的特有结构,位于大脑半球纵裂的底部,连接左右两侧大脑半球的横行神经纤维束,是大脑半球中最大的连合纤维^[9]。胼胝体是脑内最大的白质通路,连接两侧大脑半球并传递信息,主要由有髓鞘轴突构成,有髓鞘轴突大小不同,出生时均已存在,所以出生以后,胼胝体的生长发育,可直接反映轴突髓鞘化的水平,反映脑发育的总体情况^[10]。如果胼胝体发生病变或发育异常,会出现神经运动发育障碍^[11-12],运用影像学技术检测胼胝体的生长发育,可以帮助评估脑发育情况,对临床工作有重要意义。

本研究对象选取脑性瘫痪患儿63例作为研究组,与同龄儿童60例作为对照组对比,研究结果显示胼胝体面积在两组之间差异有统计学意义,研究组小于对照组,分析原因脑瘫大多有脑损伤病史,脑

损伤可以发生在任何时期,有研究^[13]显示,胼胝体在妊娠第12~16周形成,一般完整的胼胝体在妊娠18~20周全部完成,所以脑损伤会影响胼胝体的发育,导致脑瘫组正中矢状位胼胝体面积偏小。本研究采用Ternes五分法划分胼胝体各分区,比较研究组和对照组之间膝部、前中体部、后中体部、峡部和压部5个分区面积差异,研究结果显示胼胝体5个分区面积在两组之间差异有统计学意义,结果显示研究组膝部、后中体部和压部面积明显小于对照组($P < 0.01$),胼胝体1区连接左右大脑半球的前额叶,2区连接双侧的运动前区和补充运动区,3区连接双侧的运动区,4区连接双侧的感觉区,5区连接双侧的后顶叶、枕叶和颞叶。究其原因与胼胝体生长发育顺序有关,其自膝部向压部发育,最后是嘴部,脑瘫患儿的脑损伤可发生在任何时期,胚胎早期的脑损伤可使大脑前部发育失常,晚期可使胼胝体压部发育不良。

本研究探讨脑性瘫痪患儿胼胝体面积与神经运动发育之间的关系,采用0~6岁儿童神经心理发育量表对脑性瘫痪患儿神经运动发育进行评价,结果显示脑性瘫痪患儿存在神经运动发育迟缓,研究组胼胝体面积与神经运动发育5个方面均呈正相关性,差异均有统计学意义,其中粗大运动和适应能力方面相关明显,在精细运动、社交和言语相关程度较弱。脑性瘫痪患儿不仅总胼胝体的面积减小,而且胼胝体各分区的面积都减小,提示胼胝体面积可作为一种形态学指标反映脑性瘫痪患儿胼胝体受累的严重程度。胼胝体总面积及分区面积减小,会出现白质纤维束髓鞘减少或缺失,轴索数目与致密性的减低,这些会对联接大脑灰质间以及白质纤维束,损伤其传导信息的能力,所以出现以运动障碍和姿势异常为主要临床表现,可伴发各种障碍。有研究结果表明胼胝体运动纤维束损伤与脑瘫的运动功能障碍存在相关性^[14]。胼胝体面积与神经运动发育呈正相关,表明胼胝体面积越小,神经运动发育值越小,脑性瘫痪患儿的临床症状越严重。

综上所述,脑性瘫痪患儿胼胝体的发育受影响,胼胝体总面积及分区面积在一定程度上可反映脑瘫患

儿神经运动发育情况,胼胝体面积可反映脑性瘫痪患儿临床症状的严重程度,患儿临床症状越重,胼胝体面积越小,其检测可评估临床症状的轻重,治疗效果的改善情况。

参考文献

- [1] Novak I, Morgan C, Adde L, et al. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: advances in diagnosis and treatment [J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171(9): 897–907.
- [2] Germany L, Ehlinger V, Klapouszczak D, et al. Trends in prevalence and characteristics of post-neonatal cerebral palsy cases: a European registry-based study [J]. *Res Dev Disabil*, 2013, 34(5): 1669–77.
- [3] 李树春. 小儿脑性瘫痪 [M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2000: 4.
- [4] Amaniti E M, Hasenpusch-Theil K, Li Z, et al. Gli3 is required in Emx1 + progenitors for the development of the corpus callosum [J]. *Dev Biol*, 2013, 376(2): 113–24.
- [5] Takahashi M, Matsui M, Nakashima M, et al. Callosal size in first-episode schizophrenia patients with illness duration of less than one year: A cross-sectional MRI study [J]. *Asian J Psychiatr*, 2017, 25: 197–202.
- [6] Huras H, Nowak M, Herman-Sucharska I, et al. Screening performance for callosal agenesis in prenatal life. Single center study [J]. *Clin Imaging*, 2017, 46: 116–20.
- [7] 中国脑性瘫痪康复指南编委会. 中国脑性瘫痪康复指南 (2015): 第一部分 [J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(7): 747–54.
- [8] Ternes A M, Maller J J, Fielding J, et al. Investigating the role of the corpus callosum in regulating motor overflow in multiple sclerosis [J]. *J Neurol*, 2013, 260(8): 1997–2004.
- [9] Vasudevan C, McKechnie L, Levene M. Long-term outcome of antenatally diagnosed agenesis of corpus callosum and cerebellar malformations [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2012, 17(5): 295–300.
- [10] van der Knaap L J, van der Ham I J. How does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer A review [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 223(1): 211–21.
- [11] Gooijers J, Swinnen S P. Interactions between brain structure and behavior: the corpus callosum and bimanual coordination [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 43: 1–19.
- [12] Achiron R, Achiron A. Development of the human fetal corpus callosum: a high-resolution, cross-sectional sonographic study [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001, 18(4): 343–7.
- [13] Koerte I, Pelavin P, Kirmess B, et al. Anisotropy of transcallosal motor fibres indicates functional impairment in children with periventricular leukomalacia [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53(2): 179–86.
- [14] Malavolti A M, Chau V, Brown-Lum M, et al. Association between corpus callosum development on magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging, and neurodevelopmental outcome in neonates born very preterm [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2017, 59(4): 433–40.

Research on the correlation between corpus callosum area size and the neuromotor development of cerebral palsy children

Li Hong¹, Tong Guanglei¹, Li Xu², et al

(¹Dept of Neurology Rehabilitation, ²Dept of Radiology, Anhui Province Children's Hospital, Hefei 230051)

Abstract Objective To explore the correlation between the area size of corpus callosum and the development of nerve movement in children with cerebral palsy (CP). **Methods** 63 patients with CP were selected as the study group, and 60 cases of normal children were treated as control group. Development of nerve movement was evaluated by the neuropsychological development scale of 0~6 years old children. The total and partition area size of corpus callosum were measured by MRI, and analyzed the correlation between the area of corpus callosum and the development of nerve movement. **Results** The total and partition area size of corpus callosum in the study group were less than those in control group, and the difference was statistically significant. There was a positive correlation between the total area of the corpus callosum and the neurological motor development score. The coarse motion and the adaptability were correlated significantly. **Conclusion** The development of CP area might be associated with cerebral palsy. The more severe clinical symptoms in children, the smaller the area of the corpus callosum, the head MRI can assess the severity of cerebral palsy and treatment effect.

Key words cerebral palsy; corpus callosum area size; neuromotor development