

中文摘要

目的:

研究帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者的脑区体积是否存在随病程进展而发生渐进性变化。

方法:

1. 采用回顾性研究方法,收集 2017 年 1 月至 2021 年 12 月于中日联谊医院神经内科住院,诊断为原发性帕金森病,且临床资料和影像资料完整,收集其人口统计学及影像学资料。

2. 将住院患者的颅脑磁共振图像导入脑分割软件“联影智能”中进行脑组织影像的区域分割,收集 5 个脑区和 91 个脑亚区的体积数据,研究其与 PD 患者病程变化的关系。

3. 应用线性回归分析方法在多元线性模型的框架内进行统计分析,使用 SPSS 25.0 统计软件,以 $P<0.05$ 为有统计学差异。

结果:

1. 本研究共纳入 83 例患者,男性 40 例,女性 43 例,年龄 46~83 岁,病程 0~16 年。

2. “联影智能”软件将颅脑影像组织分割成 5 个脑区和 91 个脑亚区,收集各脑区和脑亚区的体积数据,初步判断其分布特征。

3. 统计分析同时,研究发现 83 例 PD 患者双侧中央前回、右侧额中回前部、双侧中央后回、双侧顶上小叶、双侧顶下小叶、双侧楔前叶、右侧楔叶、右侧矩状回、双侧枕外侧回、右侧苍白球的体积占比与病程呈负相关 ($P<0.05$);而右侧海马、右侧颞下回、左侧颞上回坡部等脑亚区的体积占比与病程呈正相关 ($P<0.05$);两侧的中央前回、中央后回、顶上小叶、顶下小叶、楔前叶、楔叶、矩状回、枕外侧回的体积之和占比与病程呈负相关 ($P<0.05$);海马、梭状回、扣带回峡、小脑白质的体积差随病程进展差距增大 ($P<0.05$)。

结论:

1. PD 患者的双侧中央前回、右侧额中回前部、双侧中央后回、双侧顶上小叶、双侧顶下小叶、双侧楔前叶、左侧楔叶、右侧矩状回、双侧枕外侧回、右侧苍白球的体积占比随病程增加趋近于线性萎缩，这些萎缩的脑区可能成为监测 PD 病情进展的影像学标志物。

2. 海马、梭状回、扣带回峡、小脑白质等脑亚区的体积差随病程进展差距增大，表明帕金森病患者脑内改变亦具有偏侧性。

关键词：

帕金森病，脑萎缩，结构性磁共振成像，线性回归分析

Abstract

Objectives:

To investigate whether there are progressive changes in the volume of brain areas in patients with Parkinson's disease as the disease progresses.

Methods:

1. A retrospective study was used to collect demographic and imaging data from January 2017 to December 2021 when they were hospitalized at the Department of Neurology, Sino-Japanese Friendship Hospital of Jilin University with a diagnosis of primary Parkinson's disease and complete clinical data and imaging data.

2. The cranial magnetic resonance images of the hospitalized patients were imported into the brain segmentation software "United Imaging" for regional segmentation of brain tissue images, and the volumetric data of 5 brain regions and 91 brain sub-regions were collected to study their relationship with the course of PD patients.

3. Linear regression analysis was applied to perform statistical analysis within the framework of a multiple linear model, using SPSS 25.0 statistical software, with $P < 0.05$ being considered statistically different.

Results:

1. A total of 83 patients were included in this study, 40 males and 43 females, aged 46-83 years, with a disease duration of 0-16 years.

2. The 'United Imaging Intelligence' software segmented the cranial brain image tissue into 5 brain regions and 91 brain sub-regions, collected the volume data of each brain region and brain sub-region, and initially determined their distribution characteristics.

3. At the same time, it was found that the volume ratios of bilateral precentral gyrus, right middle frontal gyrus, bilateral postcentral gyrus, bilateral superior parietal lobule, bilateral inferior parietal lobule, bilateral precuneus, right cuneus, right

momentary gyrus, bilateral lateral occipital gyrus, and right pallidum were negatively correlated with disease duration in 83 PD patients, while the volume ratios of right hippocampus, right inferior temporal gyrus, and left superior temporal gyrus slope were positively correlated with disease duration. The volume difference between the hippocampus, syrinx, cingulate gyrus and cerebellar white matter increased with disease progression ($P < 0.05$).

Conclusion:

1. The volume share of the bilateral precentral gyrus, right anterior middle frontal gyrus, bilateral postcentral gyrus, bilateral superior parietal lobule, bilateral inferior parietal lobule, bilateral precuneus, left cuneus, right momentary gyrus, bilateral lateral occipital gyrus, and right pallidum in PD patients tends to shrink linearly with increasing disease duration, and these shrunken brain regions may become imaging markers for monitoring the progression of PD.

2. The difference in volume between the hippocampus, cingulate gyrus, cingulate isthmus and white matter of the cerebellum increases as the disease progresses, suggesting that intracerebral changes in Parkinson's disease are also heterogeneous.

Key words:

Parkinson's disease, Brain atrophy, Structural magnetic resonance imaging, Linear regression analysis

目 录

第 1 章 引言.....	1
第 2 章 文献综述.....	2
2.1 帕金森患者脑萎缩情况.....	2
2.1.1 灰质丢失及其临床病理意义	2
2.1.2 白质丢失及其临床病理意义	4
2.2 PD 脑结构的影像学研究方法	5
2.2.1 弥散张量成像 (DTI)	5
2.2.2 静息态功能磁共振成像 (rs-fMRI)	6
2.2.3 磁共振成像分析技术.....	6
2.3 PD 脑萎缩的影响因素	7
2.3.1 高尿酸血症.....	7
2.3.2 高同型半胱氨酸血症 (Hhcy)	7
2.4 小结.....	8
第 3 章 资料与方法	9
3.1 研究对象.....	9
3.2 纳入及排除标准.....	9
3.3 研究方法.....	9
3.3.1 临床资料统计及分组.....	9
3.3.2 核磁数据采集和图像预处理	9
3.4 统计学分析.....	10

第 4 章 结果.....	11
4.1 PD 患者基线资料统计	11
4.2 PD 患者脑（亚）区基线资料统计描述	11
4.3 PD 患者脑萎缩率与病程线性回归分析	16
第 5 章 讨论.....	19
5.1 PD 患者皮质萎缩的线性进展	19
5.2 PD 患者皮质下灰质萎缩的线性进展	20
5.3 PD 患者脑萎缩的偏侧性进展	21
5.4 展望.....	21
第 6 章 结论.....	22
参考文献.....	23
附 表.....	35
作者简介及在校期间所取得的科研成果	38
致 谢.....	39

中英文缩略词索引表

缩略词	英文全称	中文全称
PD	Parkinson's disease	帕金森病
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁共振成像
DTI	Diffusion tensor imaging	弥散张量成像
fMRI	Functional magnetic resonance imaging	功能性磁共振成像
GM	Grey matter	灰质
WM	White matter	白质
VBM	Voxel-based morphometry	基于体素的形态测量
ROI	Region of interest	感兴趣区域
FA	Fractional anisotropy	各向异性分数
MD	Mean diffusivity	平均弥散率
sMRI	Structural magnetic resonance imaging	结构性磁共振成像
rs-fMRI	Resting-state cerebral functional magnetic resonance imaging	静息态功能磁共振成像
Hcy	Homocysteine	同型半胱氨酸
Hhcy	Hyperhomocysteinemia	高同型半胱氨酸血症
GPI	Globus pallidus internal segment	苍白球内侧部

第 1 章 引言

帕金森病是 (Parkinson Disease, PD) 是继阿尔茨海默病之后第二大最常见的神经退行性疾病, 全世界有超过 1000 万人受到影响^[1]。以静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势平衡障碍为主要临床特征, 以黑质致密部多巴胺能神经元丢失和路易小体形成为主要病理改变, 以纹状体区多巴胺递质降低为主要生化改变^[2]。

帕金森病引起的主要病理解剖和功能改变可分为三个不同的区域: 中脑 (多巴胺能神经损失)、基底神经节 (多巴胺能消耗) 和皮质 (功能重组)^[3]。在临床实践中, 将帕金森病与各种形式的神经退行性非典型帕金森病区分开来可能很困难, 尤其是在疾病的早期阶段。磁共振成像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) 技术通过体内的结构病理变化、功能连接以及身体和认知功能之间的关联, 以非侵入性的方式发挥了主要作用, 功能成像技术如: 弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 和功能性磁共振成像 (Functional magnetic resonance imaging, fMRI)。

迄今为止, 还没有广泛认可的体内生物标志物来预测PD患者的运动和非运动症状的进展。在过去的十年中, 人们对使用磁共振成像研究特定临床表现的大脑结构改变的兴趣日益高涨。有相关研究表明PD与进行性、区域性脑萎缩有关, 且主要影响灰质^[4]。结构性MRI (Structural magnetic resonance imaging, sMRI) 可以准确地测量大脑结构的变化, 为监测PD的进展提供生物标志物^[5]。此外, 脑萎缩的量化可以通过长期的纵向研究来实现, 因此适用于评估慢性神经退行性疾病。

本研究通过将PD患者的颅脑MRI影像导入“联影智能”软件, 使其自动 3D分割颅脑图像生成子结构, 并计算出各个子结构的体积, 收集与PD相关的 91 个脑亚区和 5 个脑区数据。利用所获得的数据, 分析各脑亚区体积占比与病程之间的关系, 以明确PD患者脑体积是否存在渐进性变化。探求是否有可能用做PD诊断和预测进展的影像学标志物, 来指导我们对PD的诊断和病情评估。

第2章 文献综述

帕金森病渐进性脑萎缩和临床演变的研究进展

PD又称震颤麻痹，其发病率随着年龄的增长而增加，65岁以上人群中的发病率为1.7%，是中老年人常见的神经系统退行性疾病。PD的病理学特征是多巴胺能神经元的变性死亡和路易小体的形成。作为一种锥体外系疾病，其典型症状包括静息性震颤、肌肉强直和运动迟缓，并伴有其他非运动症状，如嗅觉功能障碍、认知功能障碍、精神症状和自主神经功能障碍，精神症状甚至可以超过运动症状，成为影响患者生活质量和生存的首要因素。

过去几十年来，神经成像技术的进步提高了人们对PD患者大脑的认识，使我们有可能在功能、结构和弥散数据采集的基础上研究大脑的解剖和影像，这三种互补的技术可以评估与PD等神经退行性疾病相关的大脑变化。本文就PD患者脑萎缩情况及相关影像学的研究进展进行综述。

2.1 帕金森患者脑萎缩情况

在许多神经退行性疾病中已经检测到大脑结构的变化^[6]。例如，在阿尔茨海默病中发现海马、杏仁核和颞叶受到影响，在亨廷顿病中看到纹状体的早期变化，随着疾病的发展皮层也受到影响^[7]。一些横断面研究和一些纵向研究报告了PD患者的灰质（Grey matter, GM）和白质（White matter, WM）变化，包括额叶、颞叶、顶叶、枕叶和皮层下区域，例如在He等的研究中，与健康对照组相比，PD患者的全脑灰质和尾状核、豆状核、伏隔核和杏仁核体积都有明显的进行性减少，与健康老龄化中脑组织的萎缩不同，PD患者的脑萎缩主要是由细胞死亡和液体流失所致^[4]。对PD的横断面成像研究也显示脑干的白质损失和纹状体、杏仁核和眶额皮层的灰质损失^[8]。

2.1.1 灰质丢失及其临床病理意义

(1) 皮质

不同的研究分析了新发PD患者在基线时，未发现皮质萎缩或皮质厚度减少

[9-12], 在随访 2-3 年后, 发现患者有广泛的GM缩写萎缩和皮质变薄, 特别是在前额-顶叶和海马区。只有Sampedro等人发现了新发PD的额叶、颞叶、顶叶和枕叶皮质变薄^[13]。早期和中期的PD患者在基线上已经表现出皮质萎缩, 在疾病晚期的报道结果中存在争议^[14-16], 一些作者认为皮质萎缩的积累减少, 可能是因为达到了高原期。在Sarasso等的研究得出轻度PD患者的皮质厚度没有明显差异, 中度至重度患者的双侧皮质普遍变薄, 涉及额叶、顶叶、颞叶和枕叶^[17]。

一些横断面成像研究描述了PD患者前额叶皮层的萎缩变化^[18-24], 预计在Braak's 4/5 期中, 神经变性会累及前额叶皮层。根据Braak的分期系统, 前扣带皮层是受路易体病理影响更早、更严重的皮层区域之一^[25,26]。前扣带皮层在注意力和执行功能方面发挥了重要作用, 特别是在抑制性控制和对干扰的敏感性方面^[27-29]。病理^[30]和影像^[31]研究表明前扣带的结构变化与PD的认知损害之间存在相关性。基于体素的形态测量 (Voxel-based morphometry ,VBM) 横断面研究已经检测到认知障碍的PD患者该区域的萎缩变化^[32,33]。而另一项局部表面积分析 (皮质测量法) 研究显示, 在认知功能保留的PD患者中, 前扣带皮层也出现了萎缩^[34]。

(2) 皮质下灰质

丘脑、尾状核、壳核、屏状核、伏隔核和杏仁核均属于皮质下灰质^[4]。在He等的研究中显示, PD患者尾状核、壳核和伏隔核的体积随时间推移而减少, 在其他灰质核中没有发现明显的变化。然而, 有的研究显示了不同的结果。一些研究显示^[35, 36], PD患者皮质下灰质均发生了体积减少和形状变形, 而健康对照组之间的皮质下灰质没有明显的变化。这些矛盾的结果可能是由于不同的灰质核团之间的变化不同所导致的。其中一些如尾状核、壳核和伏隔核, 在患病期间经历了萎缩; 其他的如杏仁核和丘脑, 没有显示出时间上的差异^[37,38]。因此, 为了得到更准确和客观的结论, 对每个核团的独立观察是相当必要的。

丘脑

在一项基于感兴趣区域 (Region of interest ,ROI) 的研究中, 处于轻度到中度疾病阶段的PD患者与健康人相比, 丘脑的形状有差异, 但体积没有差异^[39]。根据基底神经节-丘脑皮层回路模型, 基底神经节的活动变化 (由于多巴胺能调节的丧失) 被认为是通过运动丘脑的兴奋性外流减少而导致皮层活动不足^[40]。这

一经典观点假定了丘脑本身没有结构性损伤。然而，最近的一些有关PD患者的VBM研究中描述了丘脑体积的萎缩变化^[32, 33, 41, 42]，提出丘脑是脑外包涵体病变的选择目标之一，并且在PD中经历了显著的神经元损失^[43-47]。因此PD患者的丘脑是否存在体积改变仍需进一步证实。传统观念认为丘脑神经元的功能变化与PD的运动症状有关，丘脑不仅仅是来自基底神经节的信息中转站，还具备主动调节基底神经节和皮质神经元的功能^[48]。由于PD的病理变化也涉及到丘脑的非运动性功能改变，因此有人认为丘脑损伤虽然是运动症状的基础，但也可能会对认知功能产生影响，特别是在唤醒、意识、注意力、记忆和痴呆方面^[49, 50]。

尾状核

基于ROI^[51-53]和VBM^[19, 32, 41, 54]的横断面研究都显示了PD患者尾状核的萎缩变化。这些以往的数据大多涉及疾病晚期的患者，并且大多涉及痴呆的对象。然而，Pitcher等人发现，在认知完整和受损的患者中，尾状核的体积也会有所下降，特别是尾状核的头部，尽管前者的变化不如后者明显^[53]。在PD中，纹状体是神经元和星形胶质细胞中路易体病变的一个选择性部位^[26]；此外，病理研究描述了PD患者尾状核的树突棘密度下降和树突萎缩，这些变化可能导致体积缩小^[55, 56]。众所周知，尾状核对运动和认知功能都非常重要，特别是在刺激-反应学习和习惯形成方面，并在不同的行为背景下发挥调节作用，如情绪和动机；该神经核团的病变可导致执行困难综合征、学习困难和情感障碍^[57]。此外，尾状核多巴胺能神经元功能降低^[58]以及尾状核萎缩^[59]与PD患者的认知障碍密切相关。

尾状核、壳核和杏仁核是基底神经节的关键部分。其中，尾状核和壳核构成了纹状体，而这些已被证明是PD发病后最早受影响的亚区之一。它们提供了基底神经节的主要输入和来自黑质多巴胺能神经元的直接投射区域。这表明基底神经节是受PD影响最大的脑亚区之一。壳核通常被认为与运动控制和强化学习有关，包括言语发音调节和双语语言处理^[60]。在重度抑郁症、多发性硬化症、亨廷顿病和渗透性脱髓鞘综合征中发现壳核体积显著减少^[61-63]，在帕金森病中，壳核萎缩已经被几个独立的随访研究证实^[8, 14, 64, 65]。

2.1.2 白质丢失及其临床病理意义

关于PD患者纵向WM变化的研究较少，其中的大多数报告了广泛的微观结

构性WM损害，即2年内主要运动和认知长程束的各向异性分数（Fractional anisotropy, FA）减少和平均扩散率（Mean diffusivity, MD）增加，甚至在疾病的早期阶段也是如此^[66-69]。WM改变可能是GM损害的结果，或代表 α -突触核蛋白在解剖学上相连的脑区之间扩散，从脑干到中脑和前脑，达到大脑皮质。事实上，病理学研究结果也表明了 α -突触核蛋白的致病形式可以沿轴突运输^[70]。为支持这一假说，初步研究表明，脑干的WM微结构损伤可以预测病理改变向WM束扩散^[68]，而WM的弥漫改变可能有助于预测认知能力的下降^[9, 69, 71]。然而，要证实这些发现，还需要其他更大样本的研究。

2.2 PD 脑结构的影像学研究方法

帕金森病是一种异质性疾病，具有运动和非运动症状，可导致功能障碍。为了开发针对这些症状有效的疾病修正治疗方法，生物标志物需要用来检测病程早期的神经病理变化，并监测随时间的变化。MRI扫描序列和分析技术的进步提出了许多有希望的指标来检测黑质纹状体系统内的变化。fMRI可用于研究大脑连接和功能网络的改变。关于结构性MRI（Structural magnetic resonance imaging, sMRI），可通过VBM技术研究灰质的体积变化，DTI技术可用于研究神经纤维的完整性^[72]。最近的VBM荟萃分析表明，PD患者在左侧额下回、颞上回、岛叶和顶叶区域存在皮质萎缩^[73-75]，但在年轻患者中左侧海马旁回、脑岛和颞上回也是如此，而且疾病持续时间与运动障碍和左侧额下回灰质减少之间存在相关性^[73]。虽然fMRI可以通过评估与PD相关的神经元（功能障碍）来研究功能连接，但sMRI增加了有关解剖学变化的信息，特别是参与疾病进展的皮质病变。结合功能性和结构性MRI数据有助于增加对PD病理生理学的了解。

2.2.1 弥散张量成像（DTI）

DTI是一种提供组织微观结构和组织细节的技术，它使研究脑组织的结构成为可能，如白质束的轨迹和纤维的方向^[76]。它是基于对“水分子在流体中的随机运动”的测量，特别适合于神经纤维^[77]。MD和FA是可以使用的两个关键参数。Atkinson等的荟萃分析表明^[78]，DTI能够辨别PD个体与健康对照组之间的结构差异，特别是在五个对FA和MD都敏感的脑区：黑质、胼胝体、扣带回和颞叶皮质

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/486053054230010054>