

运用磁共振波谱及弥散张量成像分析研究代谢综合征病程与脑代谢的相关性

容宇 李洪标 秦宏 蔡贤斌 蔡春花 郑晓红 郑文斌 陈薇

【摘要】 目的 应用头颅磁共振波谱(MRS)和弥散张量成像(DTI)检测代谢综合征(MS)患者,了解氮-乙酰天门冬氨酸/肌酸(NAA/Cr)、乙酰胆碱/肌酸(Cho/Cr)、氮-乙酰天门冬氨酸/乙酰胆碱(NAA/Cho)、部分各向异性值(FA值)与MS病程的相关性。方法 本研究分为病例组(MS患者15例)及对照组(健康体检者17例),检查一般项目(身高、体重、血压、血糖、血脂、神经功能相关量表评分),行头颅MRI、MRS及DTI检查,测定左侧扣带回后部、背侧丘脑、侧脑室后角NAA/Cr、Cho/Cr、NAA/Cho的比值和内囊后肢、放射冠区FA值,分析测定项目与MS病程的相关性。结果 (1)NAA/Cr与高血压、糖尿病、高脂血症等的年限有关($P<0.05$)。(2)NAA/Cho与糖尿病、高脂血症及肥胖年限有关($P<0.05$)。(3)FA值与高血压年限有关($P<0.05$)。结论 MS患者脑细胞代谢功能、神经纤维微结构损害严重程度与MS的病程相关。

【关键词】 代谢综合征 X; 磁共振波谱学; 磁共振成像, 弥散

Magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging study of correlation of course and cerebral metabolism with metabolic syndrome RONG Yu, LI Hong-biao, QIN Hong, CAI Xian-bin, CAI Chun-hua, ZHENG Xiao-hong, ZHENG Wen-bin, CHEN Wei. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital, Medical College of Shantou University, Shantou 515041, China

Corresponding author: CHEN Wei, Email: chw7203@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the correlation of course of metabolic syndrome(MS) with NAA/Cr, Cho/Cr, NAA/Cho and the FA values, using Magnetic Resonance Spectroscopy(MRS) and diffusion tensor imaging (DTI) to detect the metabolic changes in the encephalon in participants and the FA values in the brain with MS. **Methods** 32 participants were categorized into two groups, MS group(15 participants)and control group(17 participants). We measured their body height, weight, blood pressure, blood glucose, blood lipid and nerves function rating scales, then examined their brain using magnetic resonance imaging (MRI), MRS and DTI, then analysed the correlation of course of MS with the metabolite ratios of NAA/Cr, Cho/Cr, and NAA/Cho which were measured in the posterior cingulate gyrus, dorsal thalamus, and posterior part of lateral ventricle, and the FA values which were measured in the posterior limb of internal capsule (PLIC) and corona radiate area(CRA) were measured. **Results** (1)The ratio of NAA/Cr was associated with the course of hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia ($P<0.05$). (2)The ratio of NAA/Cho was associated with the course of diabetes mellitus, hyperlipidemia and obesity ($P<0.05$). (3)The FA values was associated with age ($P<0.05$). **Conclusion** The impairment of brain cell metabolism and the nerve fibre's structure in the brain of MS patients is related to the course of MS.

【Key words】 Metabolic syndrome X; Magnetic resonance spectroscopy; Diffusion magnetic resonance imaging

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)以中心性肥胖、糖尿病、高血压、血脂异常以及胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)为共同病理生理基础^[1],引起

以神经元、神经纤维弥漫性脱髓鞘为病理特征的脑实质损害^[2],呈现脑代谢物氮-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl aspartate, NAA)、乙酰胆碱(Choline, Cho)、肌酸(Creatine, Cr)及部分各向异性(fractional anisotropy, FA)值的改变^[3]。磁共振质子波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)和磁共振弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术是目前惟一用来观察活体细胞代谢^[4-5]及了解神经纤维完整性及功能的无创性技

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.16.015

基金项目:广东省科技厅基金项目(2009B030801042)

作者单位:515041 广东省,汕头大学医学院第二附属医院神经内科(容宇、李洪标、秦宏、蔡贤斌、蔡春花、郑晓红、陈薇),影像科(郑文斌)

通讯作者:陈薇, Email: chw7203@126.com

术^[6-7]。赵燕等^[8]对2型糖尿病患者MRS测定发现双侧前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)区的谷氨酰胺和谷氨酸Glx/(Cho+Cr)升高,右侧NAA/Cho、Glx/Cho、Glx/Cr增高、Cho/Cr降低。陈雯洁等^[9]通过对老年代谢综合征患者和正常老年人的研究发现,老年代谢综合征患者胼胝体膝部、压部的FA值明显低于正常对照组。本研究应用MRS、DTI检测MS患者,分析MS病程与脑部NAA/Cr、Cho/Cr、NAA/Cho、FA值的相关性。

资料与方法

一、临床资料

选择2009年11月22日至2012年9月14日在我院诊治的MS患者。病例组入选标准:(1)符合2004年中华医学会糖尿病分会建议的代谢综合征诊断标准^[10],患者在肥胖、高血糖、高血压、血脂异常等四项异常中具有其中2项或2项以上;(2)明确出现上述异常已满5年;(3)明确无脑梗死或脑出血史;(4)无神经功能缺损表现:按全国第四次脑血管病学术会议制定的脑卒中患者神经功能缺损评分标准,神经功能缺损程度评分(the degree of neural function defect score, NF)为0;(5)头颅CT/MRI检查无异常或只存在腔隙性脑梗死(<20 mm)、轻度脑萎缩、轻度动脉硬化性脑病、无出血病灶。排除标准:(1)合并重大脑部疾病,如颅脑外伤、颅内肿瘤、颅内感染、化学物质或药物中毒性脑病、多发性硬化等;(2)慢性中枢神经系统疾病史者,如帕金森病、痴呆、癫痫等;(3)颅脑手术史者;(4)合并精神分裂症、抑郁症等精神疾病者;(5)严重酒精依赖以及精神活性物质滥用者;(6)合并严重内科急症,如心肺肝肾肾功能衰竭、中重度贫血、严重电解质紊乱等。

对照组来自我院体检者,均为年龄、性别与患者组相匹配的自愿者。入选标准:既往身体健康,其他同患者组入选标准(4)(5)者。排除标准同患者组。

患者组共收集15例,男4例、女11例;年龄47~70岁,平均(62.60±6.74)岁。对照组共收集17例,男5例、女12例,年龄50~69岁,平均(58.41±5.52)岁。两组性别($\chi^2 < 0.001$, $P = 1.000$)、年龄($t = 1.932$, $P = 0.063$)差异均无统计学意义。所有纳入研究的对象均为右利手。所有受试者均对本研究知情同意并自愿签署知情同意书;本研究获得本院伦理委员会审核批准。

二、研究方法

所有纳入研究的对象入组时均行头颅MRI平扫、DWI、DTI、MRS检查,并完善身高、体重、血压以及NF、简易智能(mini-mental state examination,

MMSE)评分、日常生活能力(Activities of Daily Living, ADL)评分和临床痴呆评定(Clinical dementia rating, CDR)等量表测验评估。次日早晨空腹抽血行血脂、血糖检测。研究期间患者组不停止降糖、降压、降脂药物治疗。

1. 头颅MRI扫描序列及参数:使用美国GE公司Sigma 1.5 T磁共振扫描仪,标准头线圈进行常规MRI检查,扫描包括轴位T1WI[重复时间(repetition time, TR)440 ms,回波时间(echo time, TE)25 ms],T2WI(TR 4200 ms, TE 112.1 ms)及矢状位T2WI(TR 4000 ms, TE 112.0 ms)。

2. DWI序列及参数:采用单次激发的自旋回波平面序列(spin echo echo-planar imaging, SE-EPI), TR 6000 ms, TE 98.6 ms/场回波(Field Echo, FE),矩阵128 mm×128 mm,视野(field of view, FOV)240 mm×240 mm,层厚7 mm,层距1.5 mm,共30层,激励次数(number of excitation, NEX)=2。

3. MRS序列及参数:采用2D点分辨波谱序列(point resolved spectroscopy, 2D PROBE-CSI PRESS)进行MRS扫描,TR 1500 ms, TE 35 ms,感兴趣区(regions of interest, ROI)层面定位于基底节区层面,FOV 16 cm×16 cm, NEX=1,相位×频率=18×18,矩阵512×512。匀场和水抑制均自动进行,半高宽(full width at half maximum, FWHM)<10 Hz,抑水>98%。体素大小为约为20 mm×20 mm×20 mm。基底节层面选取ROI包括左侧背侧丘脑、扣带回后部、侧脑室后角旁白质区。MRS扫描结束后主机产生原始文件,从ADW 4.3工作站导出,于实验室导入UNIX系统,通过SAGE软件联合LCModle^[4,11],以水模为外标进行校正,得出最合适校正因子,并进行相位校正、基线校正等得出NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr的值。

4. DTI序列及参数:扩散张量MR扫描使用SE-EPI序列(15个扩散敏感梯度方向采集),TR 8000 ms, TE 101 ms/FE,2个b值分别为0、1000 s/mm²,矩阵128×128, NEX=1。扫描层厚为5 mm,无间隔连续扫描,FOV 240 mm×240 mm。采用ADW 4.3工作站Functiontool分析软件进行图像分析,选择左侧内囊后肢及放射冠作为ROI,手工放置大小、形状完全相同的圆形ROI,范围约40~50 mm²,为尽量减小误差,每个感兴趣区连续测量三次取平均值,得出FA值。

三、统计学分析

采用SPSS 19.0统计分析软件进行数据处理,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。病例组与对照组各代谢测量指标(血压、血糖、血脂、体重指数等)的组间比较采用两独立样本t检验。分别以MRS、DTI

的检测项目作为因变量, MS 各项代谢组分(高血压、糖尿病、高脂血症、肥胖)的年限(病程)作为自变量, 采用多元线性回归进行分析。检验水准 α 为 0.05。

结 果

1. 一般资料: 患者组 15 例中, 三项代谢异常 8 例, 二项代谢异常 7 例; 高血压 12 例, 血脂异常 10 例, 肥胖 9 例, 2 型糖尿病 8 例。

患者组与对照组的血压(收缩压 $t=4.968, P<0.001$; 舒张压 $t=3.048, P=0.006$)、BMI ($t=3.517, P=0.001$)、GLU ($t=2.909, P=0.010$)、TC ($t=2.367, P=0.025$) 和 HDL ($t=-2.110, P=0.043$) 差异有统计学意义, 两组 TG、LDL 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

患者组 NF 均为 0 分, MMSE 平均分为 (26.27 ± 2.492) 分, ADL 均为 14 分, CDR 均为 0 分; 对照组 NF、MMSE、ADL 和 CDR 分别是均为 0 分、 (27.59 ± 1.583) 分、均为 14 分和均为 0 分。两组得分差异均无统计学意义 ($t=-1.813, P=0.080$)。

2. MS 各项代谢组分的年限(病程)与 MRS、DTI 检测项目的相关性: NAA/Cr(背侧丘脑)与高脂血症 ($B=-0.033, P=0.001, P<0.01$) 相关; NAA/Cr(侧脑室后角)与高血压年限 ($B=-0.028, P=0.004, P<0.01$)、糖尿病年限 ($B=-0.029, P=0.016, P<0.05$) 相关。NAA/Cho(背侧丘脑)与高脂血症年限 ($B=-0.027, P=0.029, P<0.05$) 相关; NAA/Cho(侧脑室后角)与糖尿病年限 ($B=-0.047, P=0.004, P<0.01$)、肥胖年限 ($B=-0.017, P=0.017, P<0.05$) 相关。FA 值(放射冠区)与高血压年限 ($B=-0.013, P=0.043, P<0.05$) 相关。见图 1 和表 2。

扣带回后部 NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr 以及背侧丘脑、侧脑室后角 Cho/Cr 与 MS 各项代谢组分年限的相关性均无统计学意义 ($P>0.05$)。内囊后肢 FA 值与 MS 各项代谢组分年限的相关性均无统计学意义 ($P>0.05$)。

讨 论

目前认为 NAA 是神经元及轴突的标志物, NAA 下降反映神经元减少功能紊乱或轴突功能紊乱^[12]。Cho 是细胞膜合成和细胞分裂的标志物, 与髓鞘、细胞增殖、胶质细胞膜合成、细胞营养等有关^[12]。Cr 是脑内肌酸化合物的总称, Cr 波峰比较稳定, 常用作内标准。目前多采用 NAA/Cr、Cho/Cr、NAA/Cho 相对定量分析, 以减少检查中不可避免因素造成的影响。

MS 中心环节是胰岛素抵抗导致高胰岛素血症, 进而引起动脉粥样硬化。通过脑血管自身调节, 早期血氧供应能满足需要, 不出现脑损害。MS 病程长者, 动脉粥样硬化普遍存在, 脑组织由于长期供血不足而处于慢性缺血缺氧状态, ATP 生成减少、线粒体损伤, 糖酵解增强乳酸增多, 脂肪氧化不全酮体增多、酸中毒, 溶酶体破裂, 脑细胞受损, 神经元、轴突、髓鞘损害, 相应标志物异常(NAA 降低、Cho 升高); 脑深部白质脱髓鞘, 使水分子的弥散发生改变, 表现为组织各向异性分数(FA 值)的下降。

Park 等^[13]研究结果显示 MS 与脑白质疏松明显相关, 其高血压、空腹血糖损害和高脂血症与脑白质疏松症独立相关。

糖尿病患者由于糖代谢紊乱, 在体内产生了大量的自由基, 导致明显的氧化应激, 从而引起微血管病变及血液流变学改变, 致使纤维玻璃样物质代替了血管

表 1 患者组与对照组代谢指标($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)	BMI(kg/m ²)	GLU(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)
患者组	15	143.53±16.23 ^b	86.47±8.99 ^b	27.07±3.96 ^b	7.90±2.66 ^a	6.42±1.12 ^a	2.56±1.33	1.13±0.35 ^a	3.35±0.67
对照组	17	121.18±6.75	78.41±5.21	22.57±3.25	5.80±0.93	5.58±0.85	1.81±0.80	1.42±0.43	3.20±0.740

注: SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; GLU: 血糖; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白。与对照组比较, 经两独立样本 t 检验, ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$

表 2 MS 各项代谢组分的年限与 MRS、DTI 检测项目的多元线性回归分析结果

部位	检测项目	高血压年限				糖尿病年限				高脂血症年限				肥胖年限			
		B 值	标准误	β 值	t 值	B 值	标准误	β 值	t 值	B 值	标准误	β 值	t 值	B 值	标准误	β 值	t 值
背侧丘脑	NAA/Cr	-0.224	-	-	-1.379	0.045	-	-	0.230	-0.033 ^b	0.007	-0.807	-4.928	0.225	-	-	1.426
	NAA/Cho	0.099	-	-	0.406	-0.028	-	-	-0.103	-0.027 ^a	0.011	-0.563	-2.455	-0.194	-	-	-0.832
侧脑室后角	NAA/Cr	-0.028 ^b	0.008	-0.705	-3.575	-0.029 ^a	0.010	-0.553	-2.803	0.114	-	-	0.507	-0.213	-	-	-1.056
	NAA/Cho	-0.072	-	-	-0.337	-0.047 ^b	0.013	-0.686	-3.588	0.012	-	-	0.055	-0.017 ^a	0.006	-0.527	-2.757
放射冠区	FA 值	-0.013 ^a	0.006	-0.452	-2.261	-0.140	-	-	-0.653	0.038	-	-	0.182	0.089	-	-	0.422

注: B: 回归系数; β : 标准化回归系数。回归系数经 t 检验, ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$

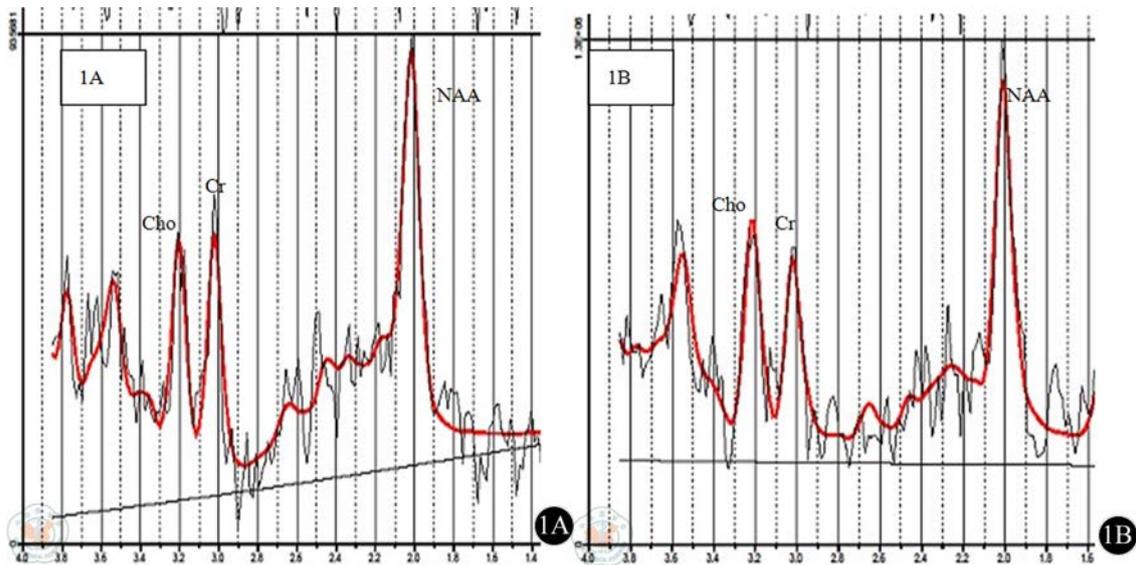


图1 1A: 病程10年以下糖尿病组左侧侧脑室后角波谱图; 1B: 病程10年以上糖尿病组左侧侧脑室后角波谱图。病程10年以上糖尿病组左侧侧脑室后角NAA/Cr、NAA/Cho均低于病程10年以下糖尿病组

中层平滑肌, 管壁增厚, 最后闭塞管腔, 引起脑缺血缺氧。长期糖尿病同时引起血脑屏障受损, 炎性介质渗出, 细胞间质水肿等, 血管阻力增加, 局部血灌注量减少, 加上内环境改变、炎性介质介导的炎性作用^[12], 造成脑细胞受损、神经纤维脱髓鞘, 表现为NAA降低、Cho升高、FA值的降低。赵裕君等通过对150例脑梗死患者的回顾分析发现, 在50~75岁脑梗死患者中血糖越高、糖尿病病史时间越长, 脑白质损害程度越重^[14]。

长期高血压使颅内小动脉和深穿支动脉壁增厚和玻璃样变性, 造成脑内小动脉硬化和狭窄, 血流下降、缺血缺氧, 脑损害; 高血压者血流动力学改变, 内皮细胞损伤、功能障碍, 舒血管的一氧化氮、前列腺素减少, 缩血管的内皮素生成增加, 内皮素水平与动脉粥样硬化的严重程度呈明显的正相关关系^[13]。高血压也引起血脑屏障的改变而致脑水肿, 亚急性及慢性脑水肿也能导致脑细胞受损, 神经纤维脱髓鞘样改变。

高血脂可影响脂质代谢, 导致脂质沉积, 促使动脉粥样硬化的发生, 脑小动脉硬化, 供血不足, 引起缺血缺氧, 脑细胞受损、白质纤维脱髓鞘改变^[15], Cho升高、FA值降低。

研究表明, MS患者NAA/Cr(背侧丘脑)与高脂血症相关, NAA/Cr(侧脑室后角)与高血压年限、糖尿病年限相关; NAA/Cho(背侧丘脑)与高脂血症年限相关, NAA/Cho(侧脑室后角)与糖尿病年限、肥胖年限相关。FA值(放射冠区)与高血压年限相关。提示MS患者脑细胞代谢功能、神经纤维微结构损害严重程度与MS的病程相关。

参考文献

- [1] Briet M, Schiffrin EL. The role of aldosterone in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*, 2011, 13: 163-172.
- [2] Bokura H, Yamaguchi S, Lijima K, et al. Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. *Stroke*, 2008, 39: 1607-1609.
- [3] 管锦群, 张熙, 蒋田仔, 等. 高血压相关脑白质损伤的磁共振弥散张量研究. *中华保健医学杂志*, 2011, 13: 11-14.
- [4] 刘艳艳, 杨忠现, 陈薇, 等. 二维多体素波谱定量分析遗忘型轻度认知功能障碍患者颅内代谢物. *中国医学影像技术*, 2012, 28: 426-430.
- [5] Yang ZX, Huo SS, Cheng XF, et al. Quantitative multivoxel proton MR spectroscopy study of brain metabolites in patients with amnesic mild cognitive impairment: a pilot study. *Neuroradiology*, 2012, 54: 451-458.
- [6] 田勤, 史大鹏, 郭慧丽, 等. 糖尿病视神经病变磁共振扩散张量成像诊断价值探讨. *磁共振成像*, 2011, 3: 12-14.
- [7] 杜庆, 刘治津, 程立山, 等. 正常成人语言区弥散张量成像研究. *航空航天医药*, 2010, 21: 14-18.
- [8] 赵燕. T2DM患者神经心理及功能磁共振的研究. *中国行为医学科学*, 2006, 15: 695-697.
- [9] 陈雯洁, 俞茂华, 黄延焱, 等. 老年代谢综合征与弥散张量成像研究. *复旦学报: 医学版*, 2009, 36: 41-45.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12: 156-161.
- [11] 郭绣琴, 肖叶玉, 沈智威, 等. 磁共振频谱数据定量后处理技术比较. *磁共振成像*, 2010, 1: 126-129.
- [12] Keiko I. Proton MR spectroscopy of the brain with a focus on chemical issues. *Magn Reson Med Sci*, 2003, 3: 117-132.
- [13] Park K, Yasuda N, Toyonaga S, et al. Significant association between leukoaraiosis and metabolic syndrome in healthy subjects. *AAN Enterprises Inc*, 2007, 69: 974-978.
- [14] 赵裕君, 于国平. 脑梗死病人脑白质疏松与糖尿病的关系. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14: 17-19.
- [15] van der Meer RW, Lamb HJ, Smit JW, et al. MR imaging evaluation of cardiovascular risk in metabolic syndrome. *Radiology*, 2012, 264: 21-37.

(收稿日期: 2013-06-13)

(本文编辑: 吴莹)