

·论著·

慢性阻塞性肺疾病患者脑灰质密度变化的初步研究

王小川 张海燕 张家兴

【摘要】 目的 利用基于体素的形态测量学(VBM)方法,分析慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者脑灰质密度与健康人的差异。方法 选取 COPD 患者 18 例为 COPD 组和民族、年龄、性别和教育程度相匹配的 16 例健康体检者为对照组。比较两组间心肺功能、血气分析指标及日常生活能力(ADL)评分。磁共振成像(MRI)行全脑扫描,运用 VBM 分析影像数据,比较两组被试脑区灰质密度改变。结果 COPD 组 1 秒最大呼气量、用力肺活量及二者的比值、脉血氧饱和度、血氧分压、及 ADL 评分明显低于对照组,而脉搏次数及二氧化碳分压均明显高于对照组(P 均 <0.05)。VBM 结果显示,与对照组相比,COPD 组的右脑(舌回、中央后回、颞上回、海马旁回、海马、杏仁复合体和扣带前回),左脑(颞下回、颞中回和尾状核),双侧岛叶和双侧丘脑灰质密度均显著降低(P 均 <0.001)。结论 COPD 患者慢性缺氧导致了局部脑灰质密度的降低。局部脑区的损害可能参与了 COPD 患者病理性心肺功能的调节,并可能与其认知和情绪改变有关。

【关键词】 肺疾病,慢性阻塞性;磁共振成像;灰质;基于体素的形态测量学

Preliminary study of grey matter density changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease WANG Xiao-chuan*, ZHANG Hai-yan, ZHANG Jia-xing. *Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, China
Corresponding author: ZHANG Jia-xing, Email: zhangjiaxing@xmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the changes of grey matter density in brain in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by using voxel-based morphometry (VBM). **Methods** We selected 18 COPD patients as COPD group and 16 matched healthy volunteers as controls. The cardiopulmonary function, blood gas analysis index and activities of daily living (ADL) score were recorded and compared between the two groups. Each participant received whole brain scans using magnetic resonance imaging. The difference in grey matter volume between patients and controls was analyzed by VBM. **Results** The forced expired volume in one second (FEV1), forced vital capacity (FVC), FEV1/FVC ratio, arterial oxygen saturation, partial pressure of oxygen and ADL score were significantly lower,

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2011.04.003

基金项目 杭州市科技局(20090833B10) 浙江省卫生厅(2009A168) 国家自然科学基金(81171324)

作者单位 310015 杭州师范大学附属医院神经内科(王小川) 361005 厦门大学医学院生理学教研室(张海燕、张家兴)

通讯作者 张家兴, Email: zhangjiaxing@xmu.edu.cn

while pulse was faster and partial pressure of CO₂ was higher than the control group (all $P < 0.05$). VBM revealed decreased grey matter densities in the COPD group including the right hemisphere (lingual gyrus, postcentral cortex, superior temporal gyrus, parahippocampus, hippocampus, amygdala, and anterior cingulate gyrus), left hemisphere (inferior and middle temporal gyri and caudate), bilateral insula, and bilateral thalamus) as compared with the controls (all $P < 0.001$). **Conclusions** Chronic anoxia occurred in patients with COPD might induce the reduction of grey matter densities. Regional grey matter impairment might regulate the pathological cardiopulmonary function, and might related to the cognitive and emotional changes.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Magnetic resonance imaging; Grey matter; Voxel-based morphometry

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以气流受限为特征的慢性呼吸系统疾病。中国 40 岁以上的居民 COPD 患病率高达 8.2%。在主要致死性疾病中,其在城市排名是第 4 位,在农村是第 1 位^[1-2]。近年研究发现, COPD 患者伴有多种形式的认知能力损害^[3-4]、睡眠障碍^[5]和抑郁症^[6-7],这些中枢神经系统症状提示 COPD 可能伴有脑结构的改变。

目前关于 COPD 患者脑研究的文献主要集中在磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)波谱对脑细胞代谢的研究^[8-9]。本项目利用基于像素的形态测量(voxel-based morphometry, VBM)来分析 COPD 患者脑 MRI 数据,并且通过与对照人群比较来观察 COPD 患者脑灰质密度的改变。

1 资料与方法

1.1 研究对象

18 例病例收集于 2009 年 12 月至 2011 年 2 月经过明确诊断并在厦门大学附属中山医院接受常规治疗的出院患者。所有患者都处于稳定期,年龄 62~84 岁,平均年龄(70.0±8.1)岁,平均患病年龄(74.0±5.6)岁,其中男:女=15:3。COPD 诊断依据参考我国 2007 年制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》。另选择 16 例在民族、年龄、性别和教育程度匹配的健康体检者作为对照组。所有研究对象中,排除合并支气管哮喘、支气管扩张、肺结核、肺癌等其他呼吸系统疾病,心功能不全、冠心病、甲状腺功能亢进症、糖尿病等内分泌系统疾病、肝肾功能衰竭等疾病,老年痴呆、血管性痴呆、其它影响认知的疾病及阻塞性睡眠呼吸暂停综合征。本研究报请厦门大学伦理委员会批准,所有研究对象均签署了知情同意书。

1.2 生理指标和日常生活能力(activities of daily living, ADL)测试

生理指标测试包括心、肺功能检测和动脉血气分析。ADL 测试用 Lawton 等^[10]编制的 ADL 量表评分。

1.3 MRI 数据采集和分析

采用德国西门子 Terio Tim 3.0 T MRI 扫描系统,对研究对象进行全脑扫描。解剖图像采用 T1 加权序列矢状成像,脉冲重复时间/回波时间=1900 ms/2.48 ms,反转角 9°,视野 25 cm×25 cm,激励次数:1 次,距阵 512×256。连续扫描,层厚 1 mm。

基于 MATLAB 7.01 平台的 SPM 8 软件用来分析 3D T1-MRI 脑图像,包括以下步骤:①创建平均全脑模板。将所有的原始图像用 12 参数的仿射变换配准到蒙特利尔神经学研究所 (montreal neurological institute, MNI) 参考 T1 图像。②创建灰质和白质模板。将原始图像配准到新产生的全脑模板,分割提取灰质、白质和脑脊液。③标准化后的图像再重新采样成每个像素大小为 2 mm×2 mm×2 mm 的图像,通过变形参数再与 T1 原始 3D 结构像进行分割,得到优化的灰质、白质和脑脊液图像。④平滑处理:用 6 mm 半高全宽(full width at half maximization, FWHM)高斯核对灰质、白质和脑脊液进行平滑。最后把分析结果叠加到标准脑图像中,获得一种由统计量所表达的叠加图,即由标准脑图像和统计参数图相叠而成。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较均采用两独立样本 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。在比较两组人群脑灰质体积时,以每个被试的年龄和脑总体积(灰质+白质+脑脊液)作为协变量,设置 $t > 3.3749$, $P < 0.001$ (未行校正)为有差异脑区。

2 结果

2.1 心肺功能、血气分析和日常生活能力

与对照组比较,COPD 患者的 ADL 分值明显低于对照组($P=0.001$)。两组间的血压指标差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。COPD 患者脉搏次数明显多于对照组($P=0.003$)。血气分析显示,动脉血氧饱和度(arterial oxygen saturation, SaO_2)和血氧分压(partial pressure of oxygen, PO_2)均低于对照组(P 均 < 0.05)而二氧化碳分压(partial pressure of CO_2 , PCO_2)更高($P < 0.001$)。肺功能测试显示,COPD 组 1 秒最大呼气量(forced expired volume in one second, FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)及二者的比值(FEV₁/FVC)均明显小于对照组(P 均 < 0.001),见表 1。

表 1 COPD 组和对照组心肺功能、血气分析和 ADL 评分的比较($\bar{x} \pm s$)

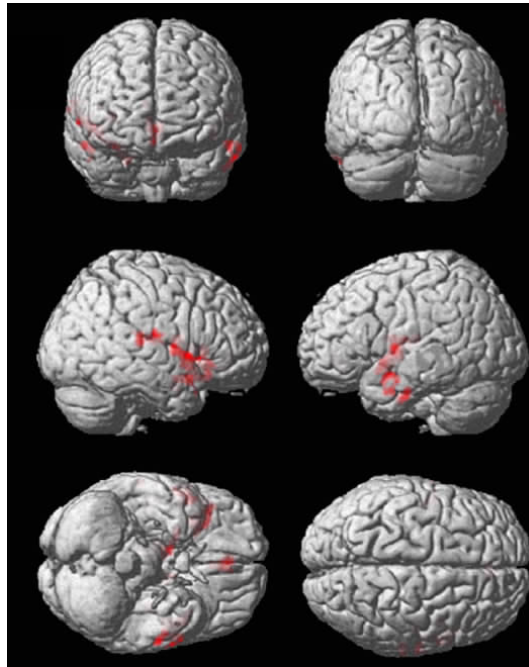
组别	ADL 评分(分)	血压(mm Hg)		脉搏 (次/min)	血气分析			肺功能		
		收缩压	舒张压		SaO_2 (%)	PO_2 (kPa)	PCO_2 (kPa)	FVC (%预期)	FEV ₁ (%预期)	FEV ₁ /FVC (%)
COPD 组	21.0±3.6	141.6±20.0	77.9±21.4	89.4±15.8	94.5±3.2	10.5±3.1	6.4±0.8	70.1±15.3	47.1±16.9	50.8±13.1
对照组	22.6±3.2	131.7±31.3	90.3±28.6	73.1±7.5	96.6±1.3	13.1±1.5	5.3±0.4	95.6±15.0	95.6±16.4	81.3±9.8
<i>t</i> 值	3.758	0.949	1.176	3.360	2.332	3.286	4.771	4.447	7.880	6.151
<i>P</i> 值	0.001	0.353	0.253	0.003	0.027	0.006	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 COPD 组灰质密度减少的脑区

与对照组比较,COPD 患者的右脑(舌回、中央后回、颞上回、海马旁回、海马、杏仁复合体、扣带前回)、左脑(颞下回、颞中回和尾状核)、双侧岛叶和丘脑灰质密度降低(体积 > 100 mm³, P 均 < 0.001)(图 1~2,表 2)。

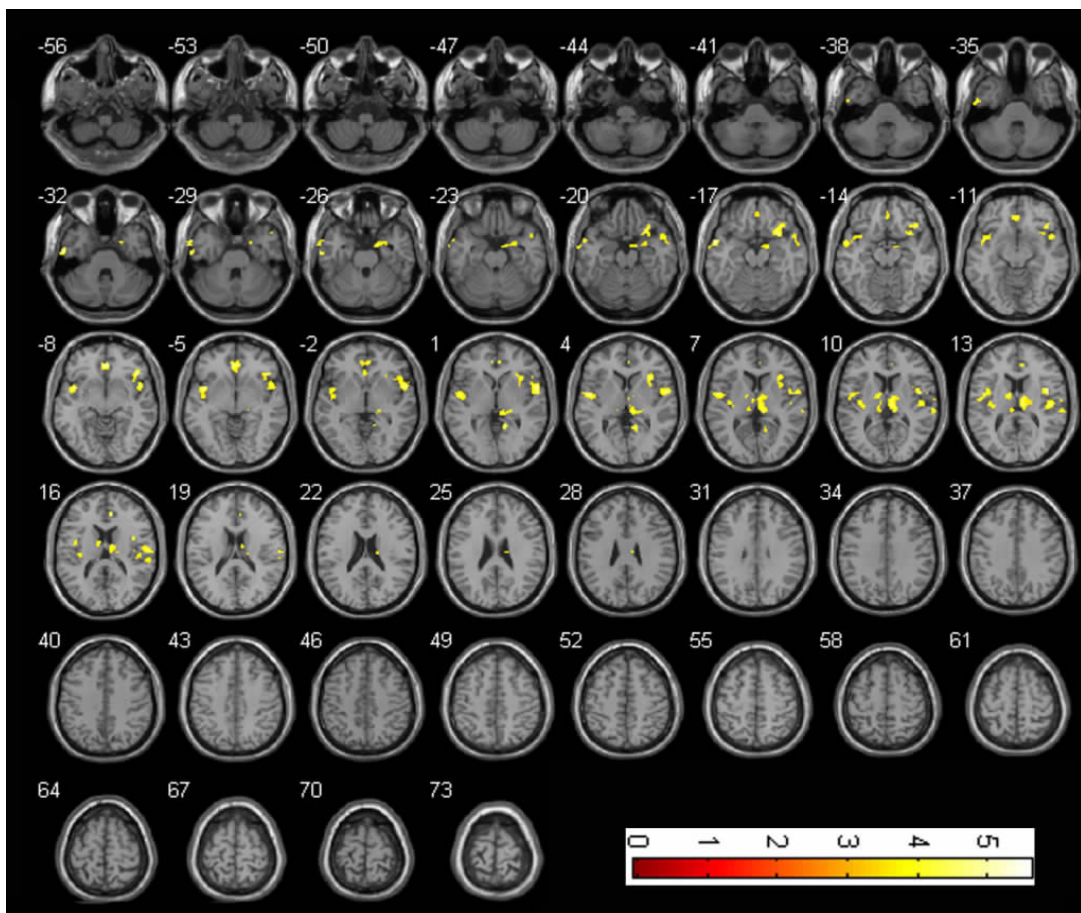
3 讨论

我们的研究揭示,COPD 患者慢性缺氧导致了局部脑灰质密度的降低,这些神经细胞丢失的区域主要集中在边缘系统。神经细胞的损害可能与低氧引起的细胞代谢下降^[9]和局部脑血流



注 红色区域显示与对照组比较, COPD 患者脑灰质密度降低的区域

图 1 COPD 患者脑灰质密度降低的全脑显示图



注 右下方彩色光标表示统计量的高低, 越亮的地方表示 t 值越大, 差异越明显

图 2 COPD 局部灰质丢失区域轴面图

表 2 COPD 组脑灰质密度低于对照组的脑区

脑区	体积(mm ³)	布洛德曼分区	坐标值(mm)			t 值
			x	y	z	
右舌回	125	30	13.5	-49.5	1.5	4.8558
右中央后回	412	40	61.5	-15	18	4.7907
左颞下回	189	20	-58.5	-12	-30	5.3957
左颞中回	1399	22	-55.5	3	-16.5	5.6166
右颞上回	183	42	61.5	-27	16.5	4.0770
右海马旁回	281	28	16.5	-1.5	-25.5	4.2322
右海马	120	-	27	1.5	-25.5	3.6500
右扣带前回	685	24/32	-3	37.5	-6	5.2503
右岛叶	2139	13	45	1.5	12	5.4657
左岛叶	217	13	-36	-15	10.5	4.2516
右丘脑	1103	-	9	-13.5	13.5	4.7165
左丘脑	168	-	-4.5	-27	13.5	3.8577
右杏仁核	140	-	24.5	-1.5	19.5	4.1328
左尾状核	188	-	-9	-4.5	13.5	4.4758

灌注降低^[11]有关。边缘系统在进化上属于比较古老的区域,其血液供应易受低氧的影响^[12]。我们在 COPD 患者观察到的结果与 Joo 等^[13]对睡眠呼吸暂停综合征的观察类似,他们在睡眠呼吸暂停综合征患者也观察到海马、杏仁复合体、扣带前回、颞叶多个区域、岛叶和丘脑的灰质密度降低。

以往研究表明,岛叶前下端是呼吸困难中枢调节网络的关键脑区^[14],因此 COPD 患者右侧岛叶前下端的损害可能与其呼吸困难的调节有关。扣带回的灰质密度降低也可能参与了 COPD 患者呼吸困难的调节,因为扣带回和岛叶前下端一起参与低氧状态下的中枢感觉^[15]。诸多证据也表明,岛叶尤其是右侧岛叶还参与了心率控制^[16],岛叶与边缘系统的其它脑区组成的功能环路是其调节心血管活动的结构基础。因此,岛叶的损害提示其可能参与了 COPD 患者心血管功能异常的调节。

许多研究也显示 COPD 患者伴有多种形式的认知能力损害^[3-4]、睡眠障碍^[5]和抑郁症^[6-7]。COPD 患者海马的损害可能与记忆能力降低有关。杏仁复合体、扣带回、岛叶前下端、海马和背内侧丘脑的损害可能与情绪改变有关,影像学和神经病理学的研究也揭示这些脑区参与了情绪障碍^[17-18]。

总之,我们的研究初步表明 COPD 患者伴有明显的肺外脑病时,表现为多个脑区的灰质密度降低。这些脑区的损害可能与 COPD 患者临床病理生理症状、认知和情绪改变有关。进一步研究需要扩大病例进行观察。

参 考 文 献

- 1 Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176 (8): 753-760.
- 2 姚婉贞,徐永健. 慢性阻塞性肺疾病. 北京: 北京大学医学出版社, 2007.
- 3 Hung WW, Wisnivesky JP, Siu AL, et al. Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180 (2): 134-137.

- 4 Kaptein AA, Scharloo M, Fischer MJ, et al. 50 years of psychological research on patients with COPD--road to ruin or highway to heaven? *Respir Med*, 2009, 103 (1): 3-11.
- 5 Finkelstein J, Cha E. Prevalence of sleep disturbances in COPD: A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181: A6514.
- 6 Schneider C, Jick SS, Bothner U, et al. COPD and the risk of depression. *Chest*, 2010, 137 (2): 341-347.
- 7 蔡闯, 钟南山. 慢性阻塞性肺疾病与焦虑抑郁的关系. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(1): 71-72.
- 8 Borson S, Scanlan J, Friedman S, et al. Modeling the impact of COPD on the brain. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2008, 3 (3): 429-434.
- 9 Sinha S, Kumar V, Jagannathan NR, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain to study the cerebral metabolic abnormalities in COPD patients: a case control study in north India. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 2009, 51 (1): 15-19.
- 10 Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 1969, 9 (2): 179-186.
- 11 Ortapamuk H, Naldoken S. Brain perfusion abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease: comparison with cognitive impairment. *Ann Nucl Med*, 2006, 20 (2): 99-106.
- 12 Binks AP, Cunningham VJ, Adams L, et al. Gray matter blood flow change is unevenly distributed during moderate isocapnic hypoxia in humans. *J Appl Physiol*, 2008, 104 (1): 212-217.
- 13 Joo EY, Tae WS, Lee MJ, et al. Reduced brain gray matter concentration in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 2010, 33 (2): 235-241.
- 14 von Leupoldt A, Sommer T, Kegat S, et al. The unpleasantness of perceived dyspnea is processed in the anterior insula and amygdala. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177 (9): 1026-1032.
- 15 Lerner A, Bagic A, Hanakawa T, et al. Involvement of insula and cingulate cortices in control and suppression of natural urges. *Cereb Cortex*, 2009, 19 (1): 218-223.
- 16 Nagai M, Hoshida S, Kario K. The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis. *J Am Soc Hypertens*, 2010, 4 (4): 174-182.
- 17 Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, et al. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp*, 2008, 29 (6): 683-695.
- 18 Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 2005, 45 (5): 651-660.

(收稿日期 2011-07-12)

(本文编辑 王思师)

王小川, 张海燕, 张家兴. 慢性阻塞性肺疾病患者脑灰质密度变化的初步研究[J/CD]. *中华危重症医学杂志: 电子版* 2011, 4(4): 222-227.