

学校编码: 10384

分类号 _____ 密级 _____

学 号: 24520091152959

UDC _____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

慢性阻塞性肺病患者脑结构的 MRI 研究
**Brain structural changes in patients with chronic obstructive
pulmonary disease: multiple MRI studies**

张海燕

指导教师姓名 : 张家兴副教授

专 业 名 称 : 生理学

论文提交日期 : 2012 年 4 月

论文答辩日期 : 2012 年 5 月

2012 年 5 月

厦门大学博硕士学位论文摘要库

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（ ） 1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

（ ） 2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

缩略词索引

英文缩写	英文全名	中文全名
ADL	Activities of daily life	日常生活量表
BMI	Body Mass Index	体重指数
BOLD	Blood oxygen level dependent	血氧水平依赖
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性阻塞性肺病
CH	Continuous hypoxia	持续性低氧
DTI	Diffusion tensor imaging	弥散张量成像
FA	Fractional anisotropy	各向异性指数
FDR	False Discovery Rate	错误发现率校正
FEV1	Forced expiratory volume in one second	第一秒用力呼气量
fMRI	function Magnetic Resonance Imaging	功能磁共振成像
FVC	Forced vital capacity	用力呼气量
GM	Gray matter	灰质
MMSE	Mini Mental State Examination	简单智能量表
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁共振成像
OSAS	Obstructive sleep apnea syndrome	阻塞性睡眠呼吸暂停综合症
TBSS	Tract-based spatial statistics	基于纤维束骨架的空间统计方法
SE	Spin echo	自旋回波
VBM	Voxel-based morphometry	基于体素的形态学测量
VBA	Voxel-based analysis	基于体素的分析方法
WM	White matter	白质

厦门大学博硕士学位论文摘要库

摘要

目的

慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 以不完全可逆的气流受限为特征, 可造成脑部供氧不足, 导致脑细胞损伤。本研究利用基于磁共振成像的多种分析方法, 探讨 COPD 患者脑灰质和白质的变化, 为理解 COPD 患者生理和心理变化提供理论依据, 并为临床治疗提供依据。

材料和方法

1. 研究对象

自 2009 年 12 月到 2011 年 10 月在中山医院收集的 25 例稳定期慢性阻塞性肺病患者作为研究对象。社会招募的 25 例与患者组年龄、性别及教育程度等匹配的志愿者作为对照组。

2. 研究方法

所有被试在磁共振扫描前都进行一系列的认知测试、心肺功能和血气分析等生理检查。被试采用 3.0T 西门子磁共振系统进行头部扫描, 序列包括自旋回波 (spin echo, SE) T1 加权成像、T2 加权成像、三维磁化准备快速梯度回波 (3D MRPRAGE) T1 加权成像和弥散加权平面回波成像 (diffusion-weighted echo planar imaging, DW-EPI)。基于体素的形态测量 (voxel-based morphometry, VBM) 方法分析脑灰质体积和密度。基于纤维束骨架的空间统计方法 (tract-based spatial statistics, TBSS) 分析白质纤维束的部分各向异性 (fractional anisotropy, FA)、径向扩散率 (λ_1) 和纵向扩散率 (λ_{23})。

结果

1. 与对照组相比, COPD 患者脑灰质密度显著性降低的脑区主要集中在边缘系统和旁边缘系统。具体区域包括右侧直回、左侧中央前回、双侧扣带回和中回、双侧颞上回、双侧岛叶前端、双侧丘脑/丘脑后结节以及双侧尾状核。

2. 与对照组相比, COPD 患者脑灰质体积显著性减少的区域包括额叶 (双侧直回, 双侧眶回和角回、左侧额上回和中回)、右侧岛叶、扣带回 (左侧扣带回和中回, 右侧扣带中回)、右侧丘脑/丘脑后结节、右侧尾状核、右侧豆状核、

右侧海马旁回和左侧杏仁核。

3.与对照组相比，TBSS 结果显示，COPD 患者在双侧辐射冠、双侧上纵束和下纵束、双侧视辐射、双侧舌回、双侧海马旁回和穹窿出现 FA 值显著下降。FA 值下降的区域伴随着 λ_{23} 的显著增加，而 λ_1 没有明显改变。

4.与对照组相比，COPD 患者在简单智能量表（Mini Mental State Examination, MMSE）、图形记忆和视觉再生认知测试能力显著降低。COPD 患者部分差异脑区的灰质密度与动脉血氧分压和视觉认知测试得分显著正相关，而与病程负相关。COPD 患者额下回的角回区域灰质体积与图形记忆得分显著正相关。

结论

COPD 慢性缺氧导致局部脑区灰质密度和体积的降低，同时伴有白质微结构的异常变化。局部脑区的损害与疾病严重程度及心理指标相关，提示受损脑区可能参与了 COPD 患者病理性心肺功能的调节，并可能还与其认知能力下降有关。

关键词：慢性阻塞性肺病；MRI；灰质；白质

Abstract

Objectives

The irreversible airflow limitation characterized by chronic obstructive pulmonary disease (COPD) causes a decrease in the oxygen supply to the brain, and thus may result in the damages in the brain cells. The present study was designed to investigate the gray matter and white matter changes in COPD, by using various analysis methods based on the magnetic resonance imaging, to clarify the mechanisms underlying the physiological and psychological changes in COPD. We expected our findings would be help for clinical therapy of COPD.

Materials and methods

1. Subjects

25 stable COPD patients were enrolled from Zhongshan hospital from December 2009 to October 2011. 25 healthy volunteers were enrolled as controls. The two groups are matched in age, gender and educational background.

2. Method

A battery of neuropsychological tests and physiological examination were performed before magnetic resonance imaging (MRI) scan. Using Siemens Trio Tim 3.0T magnetic resonance imaging system, brain scans were performed, which included with spin echo (SE) T1-weighted and T2-weighted sequence, T1-weighted 3D MPRAGE sequence, and diffusion-weighted echo planar imaging (DW-EPI). Voxel-based morphometry (VBM) method based on 3DT1 structure images was used to analyze the gray matter volume and density. Tract-based spatial statistics (TBSS) method based DTI was used to analyze white matter fractional anisotropy (FA), longitudinal diffusivity (λ_1) and radial diffusivity (λ_{23}).

Results

1. Compared with the controls, COPD patients showed decreased gray matter density in the limbic and paralimbic structures, including right gyrus rectus, left precentral gyrus, bilateral anterior and middle cingulate gyri, bilateral superior temporal gyri, bilateral anterior insula extending to Rolandic operculum, bilateral

thalamus/pulvinars, and left caudate nucleus.

2. COPD patients (vs. controls) had decreased gray matter volume in the frontal cortex (bilateral gyrus rectus, bilateral orbital and inferior triangular gyri, and left medial superior gyrus), right anterior insula, cingulate cortex (left anterior and middle gyri, right middle gyrus), right thalamus/Pulvinar, right caudate, right putamen, right parahippocampus, and left amygdala.

3. Compared with the controls, TBSS showed that COPD patients had decreased FA values in the bilateral superior corona radiata, bilateral superior and inferior longitudinal fasciculus, bilateral optic radiation, bilateral lingual gyri, left parahippocampal gyrus, and fornix. Lower FA values in these regions were associated with increased λ_{23} and no changes of λ_1 .

4. Compared with the controls, COPD patients had poor performances in the Mini Mental State Examination (MMSE), figure memory, and visual reproduction. GM density in some of the above regions in COPD had positive correlations with arterial blood pO₂ while negative correlations with disease duration, and also, had positive correlations with visual tasks. Moreover, the GM volume in the inferior triangular frontal cortex in COPD patients was significantly correlated with the picture memory score.

Conclusion

COPD exhibited loss of regional Gray matter density and volume accompanied by impairment of white matter microstructural integrity. Regional gray matter impairment was associated with disease severity and may underlie the pathophysiological and psychological changes of COPD.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Magnetic resonance imaging; Gray matter; white matter.

目 录

缩 略 词 索 引	I
摘 要	III
Abstract	V
第一章 前 言	1
1.1 慢性阻塞性肺病（COPD）脑研究的意义	1
1.2 研究现状	2
1.3 基于磁共振（MRI）数据的 VBM 和 TBSS 分析	4
1.3.1 VBM 分析方法	4
1.3.2 TBSS 分析方法	5
第二章 COPD 脑 MRI 研究	9
2.1 研究对象	9
2.1.1 患者组	9
2.1.2 对照组	9
2.2 生理指标、认知和日常生活能力测试	10
2.2.1 生理指标测试	10
2.2.2 认知及日常生活能力测试	11
2.3 COPD 脑灰质研究	11
2.3.1 MRI 数据采集	11
2.3.2 数据分析	12
2.3.2.1 密度分析	12
2.3.2.2 体积分析	13

2.4 COPD 白质研究.....	14
2.4.1 MRI 数据采集.....	14
2.4.2 数据分析.....	15
2.4.2.1 FA 值的 TBSS 分析.....	15
2.4.2.2 径向扩散率和纵向扩散率分析.....	17
2.5 结果.....	17
2.5.1 生理指标、认知和日常生活能力测试.....	17
2.5.2 灰质密度.....	19
2.5.3 灰质体积.....	25
2.5.4 白质纤维显微结构分析.....	31
第三章 讨 论.....	35
3.1 COPD 脑灰质的变化.....	35
3.2 COPD 脑白质的变化.....	37
第四章 结 论.....	39
参 考 文 献.....	41
综 述.....	47
硕士期间科研成果.....	61
致 谢.....	63

Table of Contents

Abbreviations	I
Abstract in Chinese	III
Abstract in English	V
I Introduction	1
1.1 The meaning of COPD brain research	1
1.2 Current research situation	2
1.3 MRI image analyze with VBM and TBSS method	4
1.3.1 VBM method	4
1.3.2 TBSS method	5
II The brain MRI research of COPD	9
2.1 Subjects	9
2.1.1 COPD groups	9
2.1.2 Controls	9
2.2 Physiological, Cognitive and ADL tests	10
2.2.1 Physiological tests	10
2.2.2 Cognitive and ADL tests	11
2.3 GM research of COPD	11
2.3.1 MRI data acquisition	11
2.3.2 Data analyze	12
2.3.2.1 GM density analysis	12
2.3.2.2 GM volume analysis	13
2.4 WM research of COPD	14
2.4.1 MRI data acquisition	14

2.4.2 Data analyze.....	15
2.4.2.1 TBSS analyze of FA.....	15
2.4.2.2 Longitudinal diffusivity and radial diffusivity analyze.....	17
2.5 Results.....	17
2.5.1 Physiological, Cognitive and ADL tests	17
2.5.2 GM density analyze	19
2.5.3 GM volume analyze.....	25
2.5.4 WM microstructure analyze.....	31
III Disussion	35
3.1 The changes of GM.....	35
3.2 The changes of WM microstructure	37
IV Conclusion	39
References	41
Review	47
Scientific research achievement during master study.....	61
Acknowledgement.....	63

第一章 前言

1.1 慢性阻塞性肺病（COPD）脑研究的意义

慢性阻塞性肺病（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，气流受限不完全可逆，通常呈进行性发展，主要发病原因是与肺部对有害颗粒物或有害气体的异常炎症发应有关。中国 40 岁以上的人群 COPD 患病率高达 8.2%，在主要致死性疾病排名中，其在城市是第 4 位，在农村是第 1 位^[1,2]。在全世界范围内，其死亡率到 2020 年可能上升到第 3 位，这与心脏疾病及中风的死亡率不断下降的趋势形成了强烈的对比^[3]。COPD 患病人数较多，病死率较高，其缓慢进行性发展的特点，严重影响患者的身体健康和生活质量。因此对 COPD 进行病因探讨、病情准确评估与有效治疗至关重要。

目前，COPD 病因、发病机理、治疗和护理方面都得到了广泛的研究，在 PubMed 数据库里每年都有约 10000 篇的相关研究论文发表^[4]。COPD 不但累及肺脏，而且可引起全身的不良反应。近年来的研究发现，COPD 的全身性的不良反应是 COPD 疾病高发病率和死亡率及生活质量下降的主要原因。因此，COPD 肺外系统病变也得到了广泛的重视^[5]，中枢神经系统便是其中广受关注的一个。不可逆的气流受限可引起动脉血氧饱和度降低，进一步引起脑部供氧不足。与其它组织器官不同，脑组织一直处于活跃状态，虽然占人体体重不到 2%，但耗氧量却惊人的占到全身耗氧量的 25%，其血流量占心脏输出血量的 15%，因此，脑组织对缺氧极其敏感。COPD 由于不可逆的气流受限，造成脑部长长期慢性供氧不足，最终会导致脑细胞损伤。此外，研究表明 COPD 患者全身系统性炎症加剧了神经损伤^[6]。相关研究发现，COPD 患者伴有多种形式的认知能力损害^[7,8]和严重的睡眠障碍^[9]，其伴有的抑郁和/或焦虑症约有 40%，远高于心血管病、肿瘤和其它慢性疾病^[5,10-12]。Hung 通过对 4150 名老年人的大样本（其中 12%患有 COPD）研究^[7]和 Kaptein 对过去 50 年内 COPD 患者行为研究资料进行回顾和分析^[8]均显示，COPD 中枢神经系统病变导致了患者的日常生活能力严重下降，且与病情高度相关，并已成为 COPD 严重化的标志或先兆，预示其低治愈率和高

死亡率^[10]。因此，COPD 中枢神经系统病变的认识对评估病情严重程度、病情的恶化和病情的预后具有重要意义。

1.2 研究现状

目前仅有的几篇 COPD 患者脑研究的文献主要集中在用磁共振波谱^[13-16]研究脑细胞代谢和用计算机断层成像术^[17]研究脑血流灌注等方面。

Borson 通过全脑磁共振成像和左侧额叶磁共振波谱分别研究了 COPD 患者脑部神经影像学和神经内部化学物质的变化。该研究选择了 18 名处于稳定期的 COPD 患者,其中一半患者依赖氧。结果显示 COPD 患者海马平均体积显著下降,依赖氧的 COPD 患者额叶的胆碱含量显著高于对照组^[15]。Sinha 通过磁共振波谱观察了 28 名具有典型症状的 COPD 患者,研究结果显示 COPD 患者组脑部代谢发生了变化^[16]。Ortapamuk 研究了 COPD 患者脑部血液灌注情况,且通过对患者是否伴有低氧血症进行分组,观察了低氧对 COPD 患者脑部灌注的影响。该研究招募了 8 名低氧血症和 10 名血氧含量正常的 COPD 患者作为实验组及 10 名年龄相匹配的正常志愿者作为对照组。所有被试接受一系列的神经认知测试,其中包括韦氏记忆量表、颜色跟踪测试和精神恶化量表。研究运用 Tc-99m HMPAO 脑部单光子发射计算机断层扫描技术记录了全部被试脑部血流灌注情况。通过比较感兴趣区的血流灌注量的不同,发现 COPD 患者的脑部灌注严重不足,其中持续低氧的 COPD 患者脑部血流灌注量和认知测试表现都较非低氧组患者显著降低^[17]。Ohno 应用临床常规磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的 T2 加权成像方法分析了吸烟组与非吸烟组的 COPD 患者之间 T2 图像信号的变化,研究显示吸烟组与非吸烟组 T2 信号显著不同,且与 COPD 疾病严重程度显著相关。该研究表明 T2 成像可以成为评估 COPD 疾病严重程度的有效指标^[18]。另一项研究采用 T2 加权成像的方法观察了 COPD 患者脑组织内含水量的变化^[19]。以上研究证实,COPD 患者出现了脑灌注不足、脑部代谢和脑组织内含水量的变化等脑部循环代谢方面的。令人遗憾的是,目前关于 COPD 脑结构和功能的改变知之甚少。

呼吸困难是 COPD 疾病常见临床表现。气喘和空气缺乏状态下的功能磁共振研究发现,呼吸困难可以造成多个脑区激活增强,其分别是额叶皮质、顶叶皮

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库