

• 艾滋病影像学专题 •

DTI 评价不同期 HIV 相关性痴呆脑白质微细结构损害

李瑞利, 李宏军

【摘要】 目的:应用磁共振扩散张量成像(DTI)技术研究不同期 HIV 相关性痴呆(HAD)患者脑白质微细结构的改变。**方法:**对 17 例 HAD 患者(中重度组 9 例,亚临床组 8 例)及 10 例年龄性别相匹配的健康对照组行常规 MRI 及 DTI 检查,测量其额叶、顶叶、颞叶、枕叶、胼胝体膝部、压部、内囊前、后肢白质区部分各向异性分数(FA)和表观扩散系数(ADC),比较 3 组的 FA、ADC 值。**结果:**亚临床组 HAD 患者常规 MRI 检查正常,中重度患者 T₂-TIRM 序列均显示不同程度的白质异常;中重度组患者额叶、顶叶、颞叶、枕叶 FA 值均低于正常对照组,额叶、顶叶、颞叶 ADC 值均高于正常对照组,有显著性差异($P < 0.05$);中重度组患者额叶、枕叶 FA 值均低于亚临床组患者,额叶、颞叶 ADC 值均高于亚临床组患者($P < 0.05$);亚临床组患者额叶、枕叶 FA 值均低于正常对照组,额叶、顶叶 ADC 值均高于正常对照组($P < 0.05$);胼胝体膝部、压部、内囊前后肢 3 组间 FA 值及 ADC 值均无显著性差异($P > 0.05$)。**结论:**对 HAD 患者行定量 DTI 分析有助于评价 HAD 常规 MRI 检查正常区域的微结构改变,并且能够评价 HAD 的严重程度,这有助于 HAD 的早期预防及治疗,阻止或逆转认知下降;不同期的 HAD 患者可能存在脑白质选择性微细结构损害,该损害最先出现在与高级皮层功能相关的脑区(如额叶)。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒;脑白质病;艾滋病痴呆复合征

【中图分类号】 R445; R593; R742 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2011)10-1036-04

Preliminary study of DTI on micro-structural white matter damage in patients with HIV-1 associated dementia complex LI Rui-li, LI Hong-jun. Department of Radiology, Beijing Youan Hospital Affiliated of Capital Medical University, Beijing 100069, P. R. China

【Abstract】 Objective: To investigate the micro-structural white matter damage in patients with HIV-1 associated dementia complex (HAD) using diffusion tensor imaging (DTI). **Methods:** 17 patients with HAD (moderate and severe group, 9 cases; sub-clinical group, 8 cases) and 10 age and sex matched normal controls (NC) were recruited. Routine MRI and DTI were performed, and fractional anisotropy (FA), apparent diffusion coefficient (ADC) of normal-appearing white matter (NAWM) in frontal, parietal, temporal, occipital lobes, genu and splenium of the corpus callosum, and anterior and posterior limbs of the internal capsule of the above-mentioned 3 groups were measured and compared. **Results:** Of the moderate and severe HAD group, the FA values in the frontal, parietal, temporal, occipital lobes were lower than that of the NC group, whereas the ADC values in the frontal, parietal, temporal lobes were higher, with significant statistical differences (all $P < 0.05$). Of the moderate and severe HAD group, the FA values in frontal, occipital lobes were lower than that of the sub-clinical group, and the ADC values in the frontal, temporal lobes were higher (all $P < 0.05$); the FA values in the frontal, occipital lobes of sub-clinical group were lower than that of NC group, the ADC values in the frontal, parietal lobes were higher (all $P < 0.05$); There were no significant statistical differences in the FA values and ADC values in the genu and splenium of the corpus callosum, and anterior and posterior limbs of the internal capsule among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusions:** Quantitative DTI analysis was helpful in assessing the white matter damage and in monitoring the severity of cognitive impairment in HAD patients. Selective micro-structural white matter damage could be revealed in patients with different stages of HAD, the damage could be assessed firstly in the cerebral regions serving higher cortical functions (frontal, parietal lobes); as the damage progressed, then appeared at the regions serving primary functions, which might be helpful for early prevention and treatment of HAD patients, and the cognitive declination might be prevented or reversed.

【Key words】 Human immunodeficiency virus; Leukoencephalopathy; AIDS dementia complex

HIV-1 直接感染脑引起神经病理变化导致持续渐进性智力和运动功能丧失,即认知和行为障碍,称为艾滋病痴呆症综合征(AIDS dementia complex, ADC),亦称 HIV 相关性痴呆(HIV-1 associated dementia complex, HAD)、HIV 脑病、HIV-1 相关性认

知/运动综合征^[1]。HAD 常在病程晚期才被发现^[2], HAD 的早期预防及正确诊断是艾滋病患者治疗效果和生存质量的关键。此文应用磁共振弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术研究不同期 HAD 患者脑白质微细结构损害情况。

材料与方法

作者单位: 100069 北京,首都医科大学附属北京佑安医院医学影像科

作者简介: 李瑞利(1985—),女,河南开封人,住院医师,硕士研究生,主要从事传染病影像学诊断工作。

通讯作者: 李宏军, E-mail: lihongjun00113@126.com

选择首都医科大学附属北京佑安医院 2011 年 5—

9 月感染科的 HAD 患者 17 例,其中男 10 例、女 7 例,年龄 8~63 岁,中位年龄 41 岁。患者均无吸毒史,11 例出现记忆力减退,6 例出现震颤,14 例接受高效抗逆转录病毒治疗(HAART)。全部病例首次发现 HIV 感染,即被诊断为艾滋病期;3 例曾患肺孢子菌感染(PCP),1 例曾患肺结核,梅毒 3 例;MR 检查前后 2 周内 CD4 细胞数为 11~566 cell/ul,中位数为 134 cell/ul;白细胞数(血)1.19~9.8×10⁹ cell/l。10 例年龄性别相匹配的健康志愿者为对照组。

HAD 患者入选标准:采用国际 HIV 痴呆量表(认知功能测试采用修订的 Hopkins 言语学习测试与 Grooved Pegboard 非优势手测试;运动功能测试采用叩指试验;焦虑和抑郁情绪改变采用焦虑抑郁量表评估)对 HAD 进行初筛,然后根据 Price 和 Brew 于 1988 年提出的 HAD 临床分期标准将患者分为 3 组^[3]。亚临床组:0~0.5 期,共 8 例;中重度组:1 期及以上,共 9 例。均由 2 位副主任医师以上感染科医师做出诊断。所有研究对象为右利手,均排除有原发性高血压、糖尿病、精神病、脑肿瘤以及乙醇或药物滥用史者。所有研究对象均签署知情同意书。

MRI 及 DTI 成像方法:受试对象均接受德国 Siemens 公司 Magnetom Trio Tim MR 3.0T 扫描仪进行脑扫描,梯度场强 40 mT/m,梯度切换率 200 mT/m/ms。使用头部 32 通道阵列线圈。先行常规 MRI 检查。T₂WI:TR 4570 ms,TE 95 ms;T₂-TIRM:TR 7500 ms,TE 93 ms,层厚 5 mm,层间距 1.5 mm,采集矩阵 256×256;应用单次回波平面扩散张量成像(single shot echo-planar diffusion tensor imaging,EPI)序列进行横断面扫描。采用并行采集技术(sensitivity encoding,SENSE),可有效减少 EPI 序列的几何变形。扫描参数:TR 3300 ms,TE 90 ms,层厚 4 mm,层间距 1.2 mm,视野 230 mm×230 mm,采集矩阵 128×128,空间分辨率 1.8 mm×1.8 mm×1.8 mm,使体素为各向同性体素,扩散敏感因子 b 值分别取 0、1000 s/mm²,激励次数 3,扩散敏感梯度方向 20 个,采集时间为 3.39 min。行三维等体素 T₁WI 扫描,以便空间配准及标准化,采集参数:TR 1900 ms,TE 2.52 ms,视野 250 mm×250 mm,翻转角 9°,矩阵 256×246,层厚 1 mm,间隔 0.5 mm,采集时间为 4.18 min。

将采集到的扩散张量图像数据传至 dynasuite 工作站(美国 invivo 公司提供),利用纤维束跟踪软件进行后处理,首先将 DTI 原始图像和解剖像融合,重建部分各向异性分数(fractional anisotropy,FA)和表观扩散系数(apparent diffusion coefficient,ADC)图像,分别测定额叶,颞叶,顶叶,枕叶,胼胝体膝部、压部,内囊前、后肢白质的 FA 和 ADC 值,作为评价脑白质各

向异性及水分子扩散程度的指标。

感兴趣区(regions of interest,ROI)的选择:额叶取额中回、顶叶取角回、颞叶取颞干、枕叶取枕极、胼胝体膝部定位于视交叉层面、胼胝体压部定位于下丘层面、内囊定位于基底节区,放置 ROI 时应注意避开灰质结构和脑脊液。均选择圆形定面积 ROI 点画的方式,ROI 面积为 16 mm²,额、颞、顶、枕白质区及基底节测量两侧取平均值、每个层面量 3 次后取平均值。MRI 图像分析由有经验的放射科医生完成。

采用统计软件包 SPSS 17.0 进行数据整理和统计分析。所有数据均采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。当计量资料满足正态分布及方差齐时采用单因素方差分析,当不满足正态分布及方差齐时采用多个样本秩和检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 常规 MRI 表现

亚临床组 HAD 患者 T₂-TIRM 序列上均无白质高信号改变(图 1a),中重度患者 T₂-TIRM 序列上均显示不同程度的白质高信号改变(图 1b~d,图 2a)。

2. 各组脑白质区 FA 值及 ADC 值变化

中重度组患者额叶、顶叶、颞叶、枕叶 FA 值均低于正常对照组(图 2b),有显著性差异($P<0.05$);中重度组患者额叶、枕叶 FA 值均低于亚临床组患者($P<0.05$),颞叶、顶叶脑区 FA 值比较无显著性差异;亚临床组患者额叶、枕叶 FA 值均低于正常对照组($P<0.05$),颞叶、顶叶脑区 FA 值比较无显著性差异(表 1、2)。

表 1 各组 FA 值比较

部位	中重度	亚临床	对照组	F 值	P 值
额叶	0.407±0.036	0.463±0.031	0.515±0.049	17.265	0.000*
顶叶	0.424±0.030	0.458±0.082	0.505±0.066	4.062	0.030*
颞叶	0.441±0.043	0.470±0.055	0.518±0.031	7.826	0.002*
枕叶	0.473±0.038	0.553±0.024	0.628±0.064	26.144	0.000*
胼胝体膝部	0.729±0.106	0.777±0.043	0.794±0.056	1.923	0.168
胼胝体压部	0.818±0.064	0.853±0.046	0.855±0.048	1.325	0.285
内囊前肢	0.586±0.094	0.637±0.037	0.661±0.051	3.193	0.059
内囊后肢	0.663±0.097	0.687±0.049	0.721±0.043	1.816	0.184

注: * 表示 $P<0.05$

表 2 各组受试者不同部位白质 FA 值组间两两比较

部位	中重度		亚临床 对照组
	亚临床	对照组	
额叶	0.021*	0.000*	0.031*
顶叶	0.502	0.024*	0.273
颞叶	0.369	0.002*	0.065
枕叶	0.004*	0.000*	0.007*
胼胝体膝部	0.398	0.156	0.870
胼胝体压部	0.395	0.318	0.997
内囊前肢	0.260	0.051	0.730
内囊后肢	0.731	0.162	0.549

注: * $P<0.05$

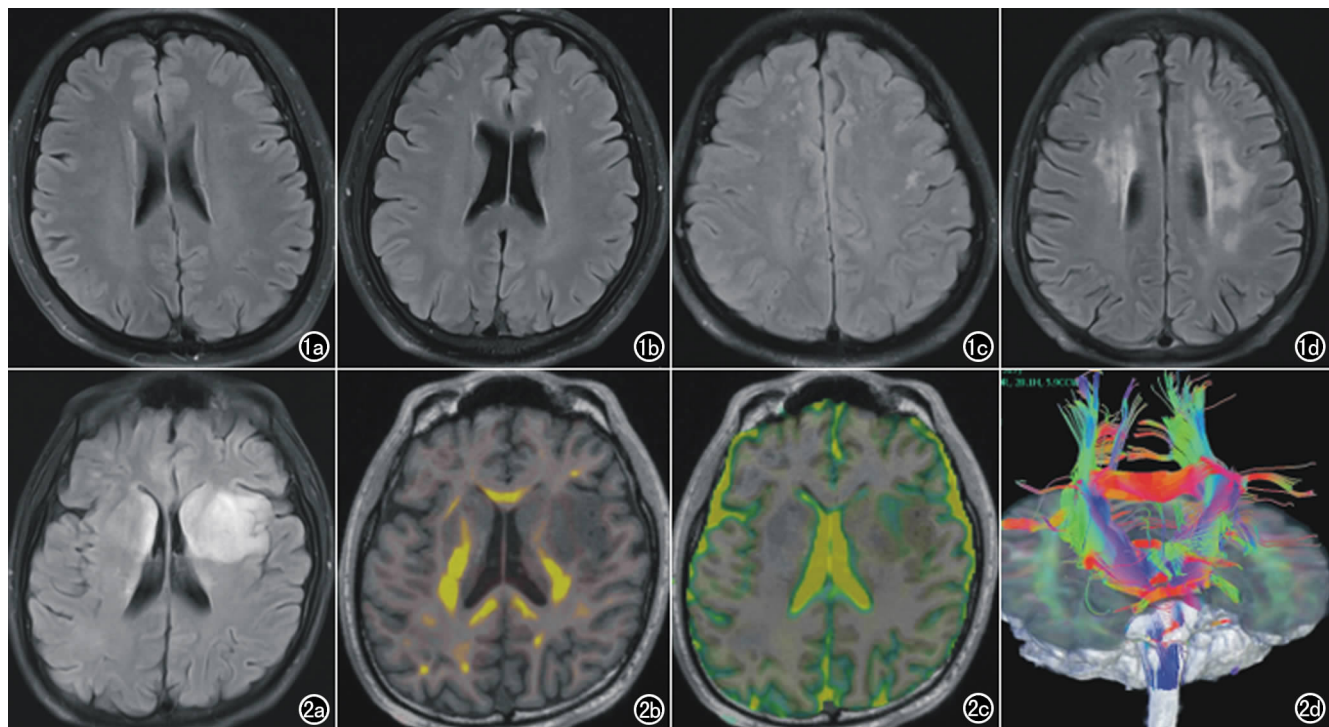


图 1 T_2 -TIRM 序列。a) HAD 0.5 期患者, 脑内白质未见异常信号影; b) HAD 1 期患者, 双侧额叶见点状高信号影; c) HAD 2 期患者, 双侧额顶叶皮层下白质见多发点状高信号影; d) HAD 3 期患者, 双侧额顶叶见斑片状高信号影。

图 2 HAD 3 期患者。a) T_2 -TIRM 图示左侧基底节区片状高信号影; b) FA 图示患者左侧内囊前后肢白质纤维束部分缺失, FA 值较对侧减低(黄色信号减少); c) ADC 图示病变区 ADC 值升高(绿色信号增多); d) 纤维束追踪示左侧病变区纤维束受压、推移, 较对侧稀疏, 局部中断。

中重度组患者额叶、顶叶、颞叶 ADC 值均高于正常对照组(图 2c), 有显著性差异($P < 0.05$), 枕叶比较无显著性差异; 中重度组患者额叶、颞叶 ADC 值均高于亚临床组患者($P < 0.05$), 顶叶、枕叶脑区 ADC 值比较无显著性差异; 亚临床组患者额叶、顶叶 ADC 值均高于正常对照组($P < 0.05$), 颞叶、枕叶脑区 ADC 值比较没有显著性差异。胼胝体膝部、压部、内囊前后肢 3 组间 FA 值及 ADC 值均无显著性差异($P > 0.05$)。

追踪各组患者的纤维束显示亚临床组患者纤维束完整, 走行清晰自然; 中重度组患者病变区纤维束不完整, 明显受压、推移、稀疏、中断(图 2d)。

讨论

自 1981 年首次报道人类获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)以来, 该病已在全球广泛流行^[4]。国内 1985 年首次报道了人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染的患者后 HIV 阳性人群迅速增加。截止到 2010 年 6 月, 中国大陆约有 74 万 HIV 感染者, 其中患者 10.5 万。HIV-1 直接感染脑引起神经病理变化导致持续渐进性智力和运动功能丧失, 即认知和行为障碍称 HIV 相关性痴呆(HAD), 20%~90% 的 HIV

患者会出现这些病变^[5]。HAART 未出现前, HAD 的平均存活时间是 6 个月, HAART 出现后, 平均存活时间延长 7 倍, HAD 新发病率及死亡率均下降^[6]。

目前, HAD 的诊断主要是基于典型的临床特征以及对除了 HIV 感染外其他相关情况或疾病的排除, 或采用神经心理行为测试, 但是只能确定认知执行功能的受损程度, 很难检测 HAD 的病理状态。文献报道 22.4%~47.5% AIDS 病患者有神经系统受损的临床表现, 而尸检发现 87%~90% AIDS 病患者存在中枢神经系统受损的病理改变, 在无症状患者中, 5.5%~43% 存在神经心理障碍^[2]。AIDS 病患者的神经系统受损的临床表现出现率和病理结果的差别在于缺乏灵敏的观察手段。近年来神经影像学发展迅速, 其优势在于比心理行为测试或其它辅助检测(例如脑脊液)的推论更直接, 能避免行为测试误差较大的缺点。

DTI 是近年来在扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)基础上改进和发展起来的一种新的成像方法^[7], 克服了常规 DWI 中获得一维信息的限制, 通过张量在体素水平定量分析分子的运动, 不仅能够三维空间内定量分析组织内水分子的弥散运动, 描述水的扩散方向和平均程度, 而且可以利用组织内水分子弥散呈各向异性的特征进行成像, 反应活体组

织细微结构和功能的改变^[8],评估白质结构的完整性及诊断和评估疾病情况。主要参数包括 FA 和 ADC。其中 FA 是反映组织各向异性最敏感的指标,主要受神经纤维的直径、密度和走形的影响,可提供神经纤维的损伤情况,FA 值越高,表明组织结构的排列越规则紧密;ADC 可反映水分子扩散速度和范围,而与扩散方向无关。脑组织中水分子扩散所受限制越小,则 FA 值越低,MD 值越高。将此两种参数相结合可较准确评估脑组织尤其是白质的微细结构变化^[9]。

白质结构改变可引起组织中水分子扩散能力及方向的改变,进而引起 FA 及 ADC 值变化^[10]。本研究结果显示,与正常对照组比较,中重度组额叶、顶叶、颞叶、枕叶 FA 值均降低,额叶、顶叶、颞叶 ADC 值均显著升高,这与 Pomara^[11]及 Ragin 等^[12]研究结果相似。他们研究发现 FA 是更敏感的参数,他们的研究中 HAD 患者额部及全脑的 FA 值较正常对照组显著降低。中重度组患者额叶、枕叶 FA 值均低于亚临床组患者,额叶、颞叶 ADC 值均高于亚临床组患者。上述结果提示不同时期 HAD 患者的白质微细结构存在选择性损害,白质通路完整性被破坏,而且随着病情加重,白质损害区域更广泛。该选择性损害可能与皮质及白质通路的神经原纤维缠结的分布有关^[13]。Yasheng Chen 等^[14]研究结果未提示内囊区存在微细结构损害。本研究结果显示胼胝体膝部、压部、内囊前后肢 3 组间 FA 值及 ADC 值均无显著性差异,但本组 1 例患者病变范围较大,内囊前后肢受累,认为重度 HAD 患者病变弥漫性增大时可能存在与内囊区病理改变有关的运动功能异常,我们将继续扩大样本量进行研究,进一步验证此结论。

本研究中重度患者 T₂-TIRM 序列上均显示不同程度的白质高信号改变,亚临床组 HAD 患者 T₂-TIRM 序列上均无白质高信号改变,但亚临床组患者额叶、枕叶 FA 值均低于正常对照组,额叶、顶叶 ADC 值均高于正常对照组。这提示 DTI 的参数值能发现 HAD 早期无临床症状患者的白质微细结构异常,这有助于 HAD 的早期预防及治疗,阻止或逆转认知下降。

Wu 等^[15]用 DTI 研究 HAD 患者额叶及胼胝体扩散异常改变与认知能力恶化的严重程度之间的关系发现 HAD 患者胼胝体压部 FA 值较正常对照组相比显著降低,并且与痴呆的严重程度及运动丧失的速度相关。本研究由于病例数较少,未作此研究。但本研究提示轻度及中重度 HAD 患者均存在白质异常,中重度更为广泛,DTI 可用于研究不同期 HAD 白质微细结构异常,进而为 HAD 的早期发现,早期诊断和早期

治疗提供理论依据。三维纤维束示踪技术在彩色编码 DTI 基础上,能形象直观地标记神经纤维束。我们将扩大样本,进一步细化分组。通过 DTI 参数研究不同期 HAD 患者脑白质损害程度及其与认知功能障碍之间的关系,并通过追踪纤维束观察不同期 HAD 患者病变与纤维束的关系,研究其在预测临床预后方面的意义。

参考文献:

- [1] McArthur JC, Haughey N, Gartner S, et al. Human immunodeficiency virus-associated-dementia: an evolving disease[J]. J Neurovirol, 2003, 9(2): 205-221.
- [2] 孙红斌, 王学峰. 神经系统疾病的理论与实践[M]. 四川: 四川科学技术出版社, 1996. 172-175.
- [3] 孙建军, 卢洪洲. 艾滋病相关痴呆综合征的研究进展[J]. 中国艾滋病性病, 2009, 15(2): 208-210.
- [4] Sacktor N. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy[J]. J Neurovirol, 2002, 8(Suppl 2): 115-121.
- [5] 张洪海, 陈德喜. HIV 相关痴呆的发病机制研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2009, 4(2): 133-136.
- [6] Alice B, James G, Elisabeth J, et al. Central nervous system infections associated with human immunodeficiency virus infection: radiologic-pathologic correlation[J]. Radiographics, 2008, 28(7): 2033-2058.
- [7] Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging[J]. Eur J Radiol, 2003, 45(3): 169-184.
- [8] Englund E, Sjöbeck M, Brockstedt S, et al. Diffusion tensor MRI post mortem demonstrated cerebral white matter pathology[J]. Neurol, 2004, 251(3): 350-352.
- [9] Mukherjee P. Diffusion tensor imaging and fiber tractography in acute stroke[J]. Neuroimaging Clin N Am, 2005, 15(3): 655-665.
- [10] Buchel C, Raedler T, Sommer M, et al. White matter asymmetry in human brain: a diffusion tensor MRI study[J]. Cereb Cortex, 2004, 14(9): 945-951.
- [11] Pomara N, Crandall DT, Choi SJ, et al. White matter abnormalities in HIV-1 infection: a diffusion tensor imaging study[J]. Psychiatry Res, 2001, 106(1): 15-24.
- [12] Ragin AB, Storey P, Cohen BA, et al. Whole brain diffusion tensor imaging in HIV-associated cognitive impairment[J]. Am J Neuroradiol, 2004, 25(2): 195-200.
- [13] Choi SJ, Lim KO, Monteiro I, et al. Diffusion tensor imaging of frontal white matter microstructure in early Alzheimer's disease: a preliminary study[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2005, 18(1): 12-19.
- [14] Chen Y, An H, Zhu H, et al. White matter abnormalities revealed by diffusion tensor imaging in non-demented and demented HIV + patients[J]. Neuroimage, 2009, 47(4): 1154-1162.
- [15] Wu Y, Storey P, Cohen BA, et al. Diffusion Alterations in corpus callosum of patients with HIV[J]. AJNR, 2006, 27(3): 656-660.

(收稿日期: 2011-09-13 修回日期: 2011-09-22)