

呼吸睡眠暂停低通气患者脑功能的功能性 MRI 诊断

穆新暖, 王滨, 王晓芝, 张林, 孙婷, 李泉

【摘要】 目的:探讨静息状态下呼吸睡眠暂停低通气(OSAHS)患者脑功能是否发生异常及经持续正压通气(CAPP)治疗后脑功能的改变情况。**方法:**搜集 25 例中重度 OSAHS 患者(患者组)及 25 例健康志愿者(对照组)。患者 CAPP 治疗前后及健康志愿者均进行 MRI 平扫及血氧依赖水平功能性磁共振成像(BOLD-fMRI)检查。**结果:**与对照组相比,患者组治疗前右侧额中回等脑区的局部一致性减低,右侧岛叶等脑区的低频振幅(ALFF)值减低,右侧额下回等脑区的低频振幅比率(fALFF)值减低。与对照组相比,患者组治疗后右侧小脑半球等脑区的局部一致性减低,右侧楔叶等脑区的 ALFF 减低,右侧额下回等脑区的 fALFF 减低。与治疗前相比,患者组治疗后右侧额下回等脑区的局部一致性明显增高,右侧小脑半球等脑区的 ALFF 增高,左侧枕中回等脑区的 fALFF 增高。**结论:**静息状态下 OSAHS 患者脑功能状态存在异常,经 CAPP 治疗后脑功能异常的脑区可部分逆转。功能性 MRI 对呼吸睡眠暂停低通气患者脑功能的诊断具有重要价值。

【关键词】 磁共振成像; 睡眠呼吸暂停综合征; 持续正压通气; 静息状态

【中图分类号】 R563.9; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)01-0016-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.01.004

Functional magnetic resonance imaging in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome patients before and after continuous positive airway pressure treatment MU Xin-lan, WANG Bin, WANG Xiao-zhi, et al. Department of Radiology, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Shandong 371621, China

【Abstract】 Objective: To study if there is any brain functional abnormality in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) during resting-state, as well as the changes of brain function after continuous positive airway pressure (CPAP) treatment. **Methods:** Twenty-five patients with moderate or serious OSAHS (study group) and 25 healthy volunteers (control group) were recruited. Conventional MR and resting state BOLD-fMR examination before and after CPAP treatment in patients group as well as in control group were performed. **Results:** Compared with the control group, decreased ReHo in the right middle frontal gyrus etc. reduced ALFF in right cerebellum etc, and reduced fALFF in right inferior frontal gyrus etc. were observed in OSAHS patients before treatment. Reduced ReHo in the right cerebellum etc. decreased ALFF in the Right cuneus etc. and decreased fALFF in right inferior frontal gyrus etc. were found in OSAHS patients after treatment when compared with the control group. In OSAHS patients after treatment, ReHo increased in right inferior temporal gyrus etc. ALFF increased in right cerebellar hemisphere etc and fALFF increased in left middle occipital gyrus etc. could be revealed when compared with that before treatment. **Conclusion:** Resting-state brain dysfunction was observed in OSAHS patients, and brain dysfunction were partially reversed after effective CPAP treatment.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Sleep apnea syndrome; Continuous positive airway pressure; Resting state

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是一种以打鼾且伴有呼吸暂停,白天易嗜睡,夜间反复发生低氧血症为主要临床表现的疾病,多脏器损害也时常发生^[1],患者的生活质量和寿命受到严重影响,持续正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)是目前比较有效的治疗方法^[2],在改善 OSAHS 患者的临床症状方面疗效显著^[3]。因此,充分了解 CPAP 治疗前后 OSAHS 患者脑功能的改变,能为其疗效及愈后评估提供重要依据。功能性磁共振成像(functional

MRI, fMRI)主要是通过监测局部脑血流量的变化来检测和定位脑功能的一种成像技术,并应用后续的处理软件统计、绘制大脑皮层功能激活图,从而无创、直观地反映相关皮层的功能变化^[4]。然而,有关 OSAHS 患者 CPAP 治疗前后的静息态 fMRI 的研究,国内外相关报道很少。本研究采用局性一致性(region homogeneity, ReHo)、低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)和低频振幅比率(fractional ALFF, fALFF)分析呼吸睡眠暂停低通气患者治疗前后脑灰质的功能特点,比较治疗前后脑灰质功能的改变。

材料与方法

1. 研究对象

作者单位:256600 山东,滨州医学院附属医院影像科

作者简介:穆新暖(1987-),女,硕士研究生,住院医师,主要从事呼吸睡眠暂停综合征的基础与功能影像学 research。

通讯作者:王滨, E-mail: binwang001@aliyun

基金项目:国家自然科学基金项目(81171303);2014 山东省科技发展计划(2014GSF118115)。

以我院 2014 年 7 月—2015 年 5 月收治的 25 例中重度男性 OSAHS 患者(患者组)及与其性别、年龄相匹配的 25 例健康志愿者(对照组)为研究对象,年龄 35~60 岁,平均 42.5 岁。患者组+对照组排除标准:①具有幽闭恐惧症的患者;②有心脑血管病史,头颅 MR 平扫双侧额叶有梗死灶的患者;③体内有金属异物,不能配合完成 MRI 检查者。

参照中华医学会《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南》,以睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypoventilation index, AHI)即平均每小时睡眠中的呼吸暂停的次数加上低通气的次数来进行 OSAHS 的诊断^[5],诊断标准为 $5 < \text{AHI} \leq 15$ 为轻度 OSAHS, $15 < \text{AHI} \leq 30$ 为中度, $\text{AHI} > 30$ 为重度。采用澳大利亚康迪生产的 E-series 多导睡眠仪对可疑患者进行整夜多导睡眠监测(polysomnography, PSG),25 例中重度 ($\text{AHI} > 15$) OSAHS 男性患者中 5 例为中度,20 例为重度。25 例患者病程为 1~4 年,平均 2.5 年。对 25 例中重度男性 OSAHS 患者佩戴 RESMED S9 呼吸机进行持续正压通气治疗,治疗时间为晚上 9:00 到凌晨 5:30。患者治疗前后及 25 例健康志愿者均进行血氧依赖水平功能磁共振成像(blood oxygenation level dependent fMRI, BOLD-fMRI)检测,检测时间均为上午 6:00—8:00。利用 ReHo、ALFF 及 fALFF 分析 BOLD 数据。经复查 PSG 发现所有患者经 CPAP 治疗后症状均有不同程度好转。所有检查项目都已征得患者及其家属同意并签署知情同意书。

2. 检查方法

对所有受检者行静息态的 fMRI 扫描及高分辨力 3D 结构像扫描,采用 Siemens 3.0 T 磁共振成像系统,正交头颅线圈。扫描时患者安静平卧于检查床,头部固定、闭眼。

首先采用常规 T_1 WI、 T_2 WI 序列对所有受试者进行扫描,筛选头部未发现异常信号者,采集 3D 全脑高分辨力结构像及静息态 fMRI 图像。采用梯度回波-回波平面成像序列,平行于 AC-PC 线进行静息态的功能成像,扫描参数:TR 2000 ms, TE 29 ms,视野 $192 \text{ mm} \times 192 \text{ mm}$,体素 $3.0 \text{ mm} \times 3.0 \text{ mm} \times 3.0 \text{ mm}$,层厚 3 mm。结构像采用 T_1 加权快速梯度回波序列,扫描参数:TR 1940 ms, TE 3.08 ms,视野 $250 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}$,体素 $1.0 \text{ mm} \times 1.0 \text{ mm} \times 1.0 \text{ mm}$ 。

为了排除其他干扰,得到更好的数据,弃除前 6 个功能扫描时间点的数据。所有图像数据都需经过 SPIN 软件的转化,进行时间及空间的标准化时采用 SPM8 软件,进行头动校正并将其投射到 EPI 标准模板上。将转动角度调制为小于 1° ,使头动平移小于 1.5 mm,再进行去线性漂移、空间平滑、图像滤波处

理^[6]。对静息态功能信号进行 ReHo、ALFF 和 fALFF 处理,采用 REST 软件进行分析。设定 0.01~0.08 Hz 为带通滤波,目的是排除呼吸、心跳及噪音等的影响。首先将每个体素的 ALFF、fALFF 及 ReHo 值与全脑信号均值相除,针对全脑的体素做标准化处理,其次获得全脑标准化的 ALFF、fALFF 及 ReHo 值。

3. 统计学分析

对两组(患者组、对照组)及患者组治疗前后的标准化的 ReHo、ALFF、fALFF 值采用两样本 t 检验进行比较,将体素 > 10 (ReHo、ALFF、fALFF)的异常脑区作为有统计学差异的脑区。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. OSAHS 患者组治疗前与对照组 ReHo、ALFF、fALFF 值比较

OSAHS 患者组治疗前与对照组相比,患者组右侧梭状回、右侧颞下回、双侧小脑半球、右侧角回、左侧扣带回、左侧中央后回、右侧额中回及左侧额上回较正常组 ReHo 值减低;患者组右侧小脑、右侧岛叶、右侧

表 1 患者组治疗前与对照组 ReHo、ALFF、fALFF 值比较

脑区	区域大小	最大统计点坐标(MNI)			BA	T 值	R/L
		X	Y	Z			
ReHo							
梭状回	71	28	3	-46	38	-4	R
颞下回	287	58	-8	-29	20	-6	R
小脑	39	30	-76	-19		-3	R、L
角回	101	14	-75	10	23	-4	R
扣带回	112	-2	44	5	32	-8	L
中央后回	54	-43	31	-7		-7	L
额中回	44	7	39	-11		-8	R
额上回	16	-16	39	-21		-5	L
枕上回	76	27	-82	32		12	R
枕中回	99	-22	-95	11		8	L
ALFF							
小脑	343	36	-75	-47		6	R
岛叶	141	47	9	-10		5	R
楔叶	208	5	-87	28		27	R
中央前回	152	41	-14	49		5	R
额下回	88	-23	24	-14		8	L
额中回	158	-10	49	5		6	L
舌回	129	-18	-3	7		-4	L
扣带回	133	-11	9	5		-4	L
fALFF							
额下回	561	37	32	-6		-10	R
杏仁核	17	-23	-8	-16		-3	L
海马	114	35	-27	-5		-5	R
角回	20	59	-50	34		-3	R
枕中回	17	-35	-87	28		-4	L
中央前回	21	-24	11	45		-3	L
颞中回	21	23	-22	42		-3	L
中央后回	19	31	-24	48		-4	R
额上回	23	-4	32	54		-3	R
额中回	86	4	5	49		-4	R

注: $P < 0.05$ (校正), 区域大小 (voxel) ≥ 10 , 右侧/左侧 (R/L)。

楔叶、右侧中央前回、左侧额下回、左侧额中回、左侧舌回、左侧扣带回的 ALFF 值较对照组减低;患者组右侧额下回、左侧杏仁核、右侧海马、右侧角回、左侧枕中回、左侧中央前回、左侧颞中回、右侧中央后回、右侧额上回、右侧额中回 fALFF 值较对照组减低(表1,图1)。

2. OSAHS 患者组治疗后与正常对照组 ReHo、ALFF、fALFF 值比较

OSAHS 患者治疗后与对照组相比,右侧小脑半球、右侧梭状回、左侧枕中回、右侧额中回的 ReHo 值减低;治疗后右侧楔叶、左侧扣带回、左侧额下回的 ALFF 值较对照组减低;治疗后右侧额下回、左侧额上

表2 患者组治疗后与对照组 ReHo、ALFF、fALFF 值比较

脑区	区域大小	最大统计点坐标(MNI)			BA	T 值	R/L
		X	Y	Z			
ReHo							
小脑半球	133	13	-90	-36		-4	R
梭状回	99	-26	-78	-17		-4	R
额中回	119	48	13	6		-5	R
枕中回	137	5	-77	-7		-4	L
ALFF							
楔叶	849	3	-83	28	19	-66	R
额下回	393	5	7	22	44	-8	L
扣带回	112	-5	-42	33		-4	L
fALFF							
额下回	119	48	13	6		-5	R
枕中回	290	34	23	9		-6	R
额上回	137	5	-78	-6		-4	L
额中回	99	-26	-78	-16		-4	L

注: $P < 0.05$ (校正),区域大小(voxel) ≥ 10 ,右侧/左侧(R/L)。

回、右侧枕中回及左侧额中回的 fALFF 值较对照组减低(表2,图2)。

3. OSAHS 患者组治疗后与治疗前 ReHo、ALFF、fALFF 值比较

OSAHS 患者治疗前后相比,治疗后右侧颞下回、左侧中央后回、左侧扣带回、右侧额中回、右侧枕上回、左侧额上回的 ReHo 值较治疗前明显增高;治疗后

表3 患者组治疗后与治疗前 ReHo、ALFF、fALFF 值比较

脑区	区域大小	最大统计点坐标(MNI)			BA	T 值	R/L
		X	Y	Z			
ReHo							
颞下回	111	26	-96	-16		6	R
扣带回	155	-58	6	8	22	-4	L
中央后回	162	47	-18	49		4	L
额中回	142	-3	59	31		11	R
额上回	189	53	-49	40		9	L
枕上回	176	27	-82	32		12	R
ALFF							
小脑	317	14	12	-78	18	-4	R
中央后回	241	-49	-18	23		-5	R
中央前回	219	15	-49	-18	31	-4	R
颞上回	158	-22	-86	-6		-3	L
额中回	55	-3	-58	10		9	R
舌回	184	17	-8	-7		-4	R
fALFF							
枕中回	669	-28	-85	24	19	13	L
颞中回	151	16	-95	10		5	L
额中回	167	42	23	38	9	7	R
中央后回	467	-3	60	35		10	R
中央前回	137	49	-50	47	6	6	R
角回	89	46	-19	45	40	13	L

注: $P < 0.05$ (校正),区域大小(voxel) ≥ 10 ,右侧/左侧(R/L)。

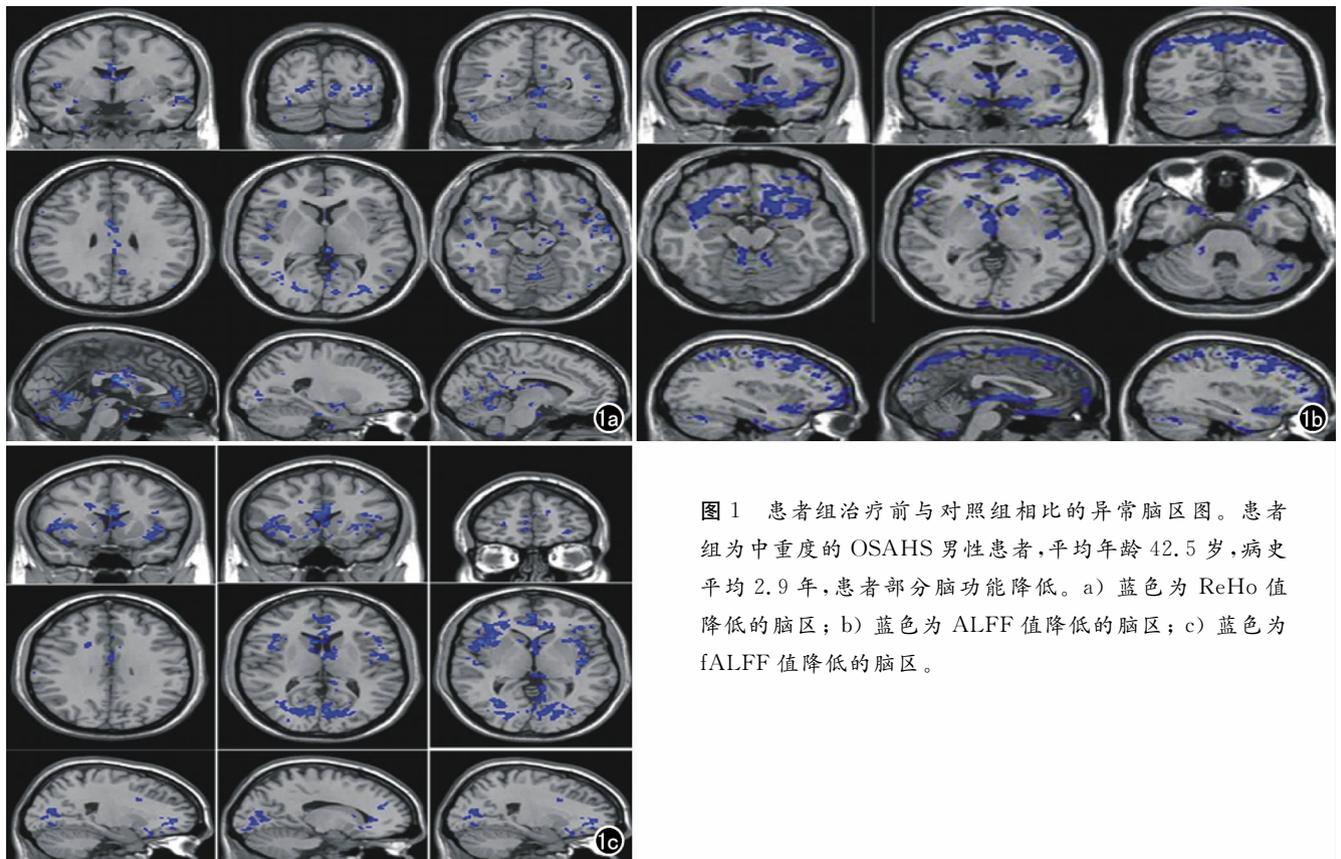


图1 患者组治疗前与对照组相比的异常脑区图。患者组为中重度的 OSAHS 男性患者,平均年龄 42.5 岁,病史平均 2.9 年,患者部分脑功能降低。a) 蓝色为 ReHo 值降低的脑区; b) 蓝色为 ALFF 值降低的脑区; c) 蓝色为 fALFF 值降低的脑区。

右侧小脑半球、右侧中央后回、右侧中央前回、左侧颞上回、右侧额中回、右侧舌回的 ALFF 值较治疗前增高；治疗后左侧枕中回、左侧颞中回、右侧额中回、右侧中央后回、右侧中央前回及左侧角回的 fALFF 值较治疗前增高(表 3, 图 3)。

讨 论

1. OSAHS 的危害性及尽早治疗的必要性。

随着对睡眠医学的不断深入研究,人们逐渐意识到 OSAHS 不再是单学科疾病,而是一种慢性全身性疾病,可以导致全身多器官损害的发生^[7]。如果在脑功能出现异常而无形态学改变时及早做出诊断,进而干预 OSAHS 患者脑功能异常的病因,就能有效避免或降低脑损伤的发病率。

2. 静息态 fMRI 检查的优势

静息态 fMRI 无需患者主动参与,操作简便,对基线状态脑功能和自发神经元活动的研究具有无创性,静息态 MRI 适合于大规模的临床研究应用^[8]。ReHo 能反映患者脑区活动的一致性特点^[9], ALFF 和 fALFF 能映射与运动、视觉、听觉、语言及静息态网络相关的神经网络^[10],本研究采用这两种方法来分析静息状态血氧水平依赖的大脑信号,检测自发性神经元活动。

3. OSAHS 患者异常功能脑区的作用与发病机制的联系

OSAHS 患者在神经认知功能方面的损害主要集中在警觉注意功能和执行功能异常^[11]。控制人类认知活动方面的一个重要脑区是前额皮层,注意力及工作记忆的功能与之密不可分^[12],OSAHS 患者的注意功能损害可能与之有关。神经解剖学发现视觉联合皮层及视觉中枢的功能是管理视觉信息的传输、整合及感知^[13],它主要有舌回、楔前叶、楔叶、枕叶及顶枕联合脑区,这些脑区的改变可能与 OSAHS 患者的情感淡漠、反应迟钝有关。前额叶皮质功能受损会导致患者对短期利益及长期损失不能做出正确的估量^[14],情绪不受控制,白天嗜睡、判断力下降行为也相继发生。扣带回皮层和邻近的楔前叶是静息态默认网络中唯一能与其他节点直接相互作用的网络节点^[15],楔前叶与后扣带回病变可能是导致整个默认状态网络功能异常的关键^[16],在 OSAHS 患者病情的发生、发展过程中起到了重要作用。扣带回含有丰富的神经纤维,在情绪及认知处理过程中起重要作用。OSAHS 患者扣带回神经纤维完整性降低,影响患者的执行功能。小脑在参与平衡和调节肌张力方面起着重要作用,这些脑区功能的降低或许与 OSAHS 患者肌张力下降及易跌倒有关。

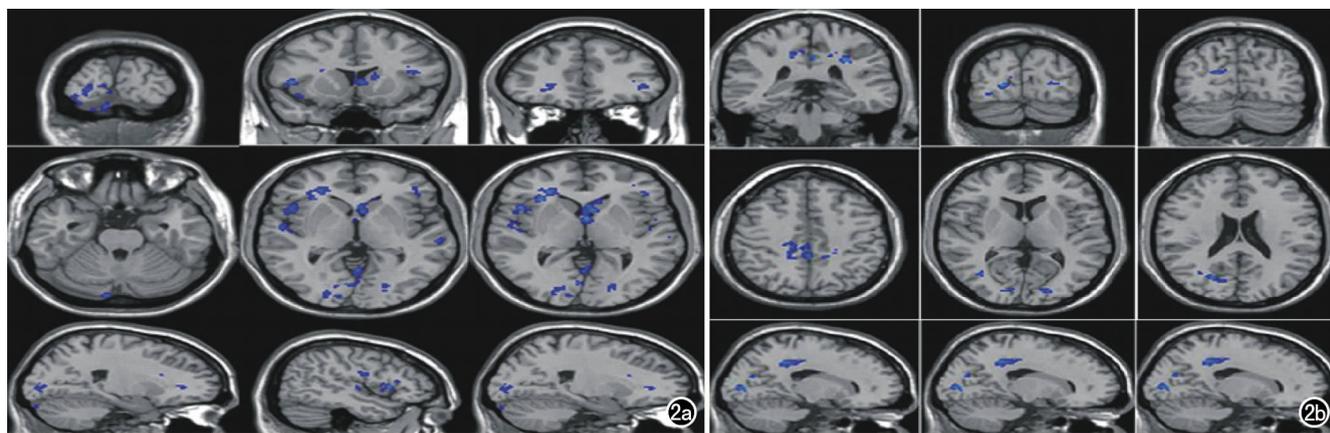
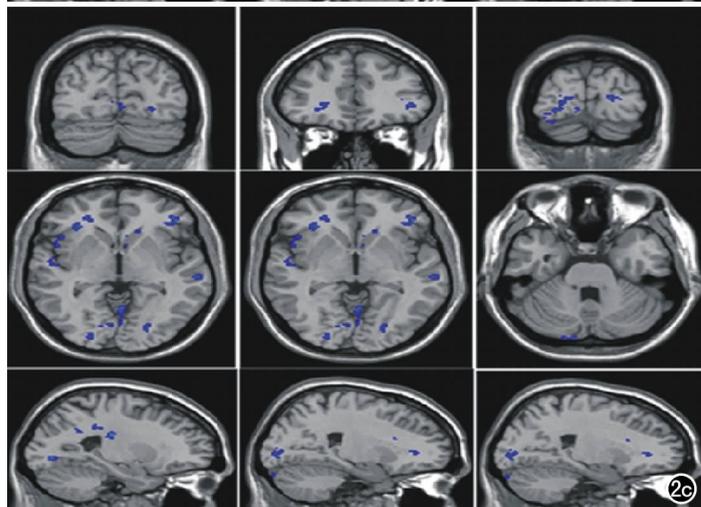


图 2 患者组治疗后与对照组相比的异常脑区图。患者组为中重度的 OSAHS 男性患者,平均年龄 42.5 岁,病史平均 2.9 年,治疗时间为 1 天。患者经治疗后部分脑区功能恢复,但不能完全恢复,仍有脑功能降低区。a) 蓝色为 ReHo 值降低的脑区; b) 蓝色为 ALFF 值降低的脑区; c) 蓝色为 fALFF 值降低的脑区。



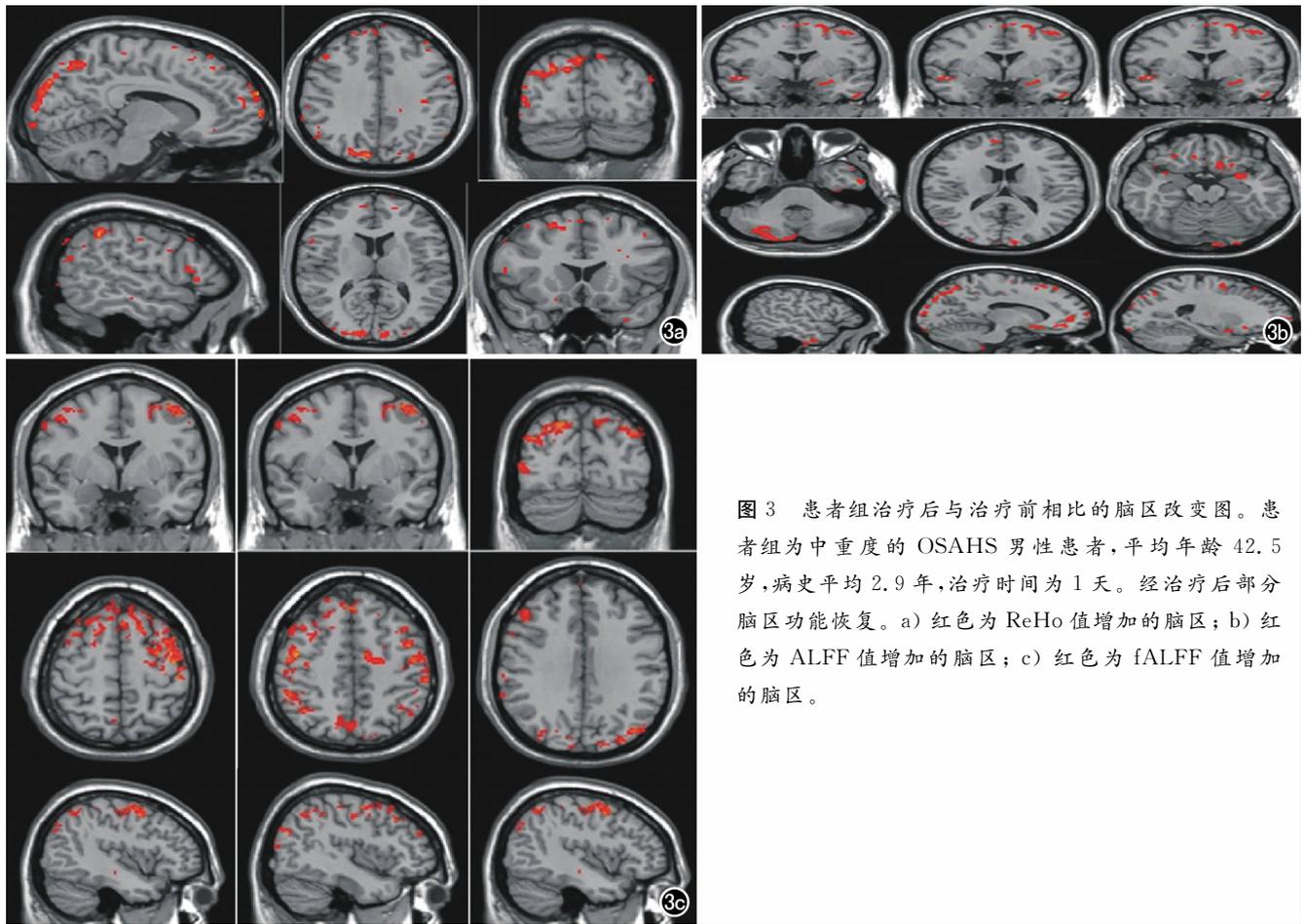


图3 患者组治疗后与治疗前相比的脑区改变图。患者组为中重度的 OSAHS 男性患者,平均年龄 42.5 岁,病史平均 2.9 年,治疗时间为 1 天。经治疗后部分脑区功能恢复。a) 红色为 ReHo 值增加的脑区; b) 红色为 ALFF 值增加的脑区; c) 红色为 fALFF 值增加的脑区。

本研究存在一定的局限性,首先样本量较少,其次治疗时间尚短,不能为某些现象提供有力证据,需要进一步研究、探讨。

综上所述,OSAHS 患者经过短期的持续正压通气治疗后,功能及结构异常的脑区多恢复正常,但不能完全恢复,是因为脑功能的永久损伤还是治疗时间尚短,亦或其他原因,还需要随访研究和进一步的深入探讨。

参考文献:

[1] Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al. Clinical guidelines for manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea[J]. *J Clinical Sleep Medicine*, 2008, 4(2): 157-171.

[2] Tarek G, Reena M. Obstructive sleep apnea syndrome; natural history, diagnosis, and emerging treatment options [J]. *Nat Sci Sleep*, 2010, 2(2): 233-255.

[3] Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, et al. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea[J]. *Hypertension*, 2007, 50(2): 417-423.

[4] 刘城霞, 张佳旋, 张顺, 等. RSNA2015 中枢神经系统影像学[J]. *放射学实践*, 2016, 31(1): 3-9.

[5] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(1): 9-12.

[6] 房俊芳, 王倩, 王滨, 等. 功能 MRI 揭示抑郁症脑结构及功能变化的应用及展望[J]. *磁共振成像*, 2015, 6(1): 52-57.

[7] Faith S. Luyster, Kevin E. Kip, Daniel J. Buysse, et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in comorbid insomnia and sleep apnea[J]. *Sleep*, 2014, 37(3): 593-600.

[8] 岳丽娜, 韩月东. 静息态功能磁共振成像在癫痫中的研究进展[J]. *临床放射学杂志*, 2015, 34(7): 1176-1178.

[9] 孙倩, 于瀛, 胡玉川, 等. 2 型糖尿病脑改变的 fMRI 研究进展[J]. *放射学实践*, 2016, 31(2): 138-140.

[10] Alexopoulos GS, Kiosses DN, Choi SJ, et al. Frontal white matter microstructure and treatment response of late-life depression: a preliminary study [J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(11): 1929-1932.

[11] 王青云, 陈锐, 曹忠胜, 等. 同期多平面手术对中青年中-重度 OSAHS 患者血清氧化应激水平和认知功能的影响[J]. *临床耳鼻喉头颈外科杂志*, 2015, 24(2): 2139-2142.

[12] Mitchell R. Riley, Christos Constantinidis. Role of prefrontal persistent activity in working memory [J]. *Front Syst Neurosci*, 2015, 9(1): 181.

[13] 雷旭, 赵文瑞. 睡眠影响记忆巩固的同步 EEG-fMRI 研究[J]. *心理科学进展*, 2016, 19(3): 327-334.

[14] Tajender S. Vasu, Ritu Grewal, Karl Doghramji. Obstructive sleep apnea syndrome and perioperative complications; a systematic review of the literature[J]. *J Clinical Sleep Medicine*, 2012, 8(2): 199-207.

[15] 刘会茹, 王维卓, 王欣, 等. 脑梗死运动性失语患者的静息态脑功能研究[J]. *医学影像学杂志*, 2014, 10(1): 1674-1679.

[16] 邵辉丽, 杜小霞. 楔前叶/后扣带皮层在静息态功能网络中起关键节点作用的研究进展[J]. *磁共振成像*, 2011, 2(3): 215-217.

(收稿日期: 2016-04-06 修回日期: 2016-06-07)