

## • 中枢神经影像学 •

## 中重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的脑白质损伤研究

秦芳, 金晶, 邹立巍, 单艳棋, 余俊伟, 郑穗生

**【摘要】 目的:**研究中重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者脑白质的损伤情况并探讨其发生的可能机制。**方法:**搜集符合纳入标准的中重度 OSAHS 患者 21 例(OSAHS 组)和健康志愿者 21 例(对照组),分别行常规 MRI 平扫及磁共振扩散张量成像(DTI)扫描,获取 DTI 图像的四组参数,包括各向异性分数(FA)、径向扩散系数(RD)、轴向扩散系数(AD)、平均扩散系数(MD),并通过基于纤维素示踪的空间统计(TBSS)方法获得 DTI 各参数有差异的脑区,观察 OSAHS 组与正常对照组的差异,并对参数进行统计学分析。**结果:**与对照组相比,OSAHS 组多个脑区的 FA 值降低、MD 值及 RD 值升高,几乎涵盖了所有三种主要纤维类型(包括同侧大脑半球连接纤维、胼胝体及大脑皮层对皮层下投射纤维),AD 值降低的脑区范围相对较小(主要局限在脑干、双侧大脑脚及内囊后肢)( $P$  值均  $< 0.05$ )。**结论:**OSAHS 组脑白质存在广泛损伤,且主要与白质纤维完整性破坏及髓鞘脱失密切相关,运用 TBSS 方法分析 DTI 各参数可以用来评价中重度 OSAHS 组患者的脑白质损伤。

**【关键词】** 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 扩散张量成像; 基于纤维素示踪空间统计分析

**【中图分类号】** R445.2; R651.15 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2018)07-0668-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.07.003

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**Study of white matter damage in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome** QIN Fang, JIN Jing, ZOU Li-wei, et al. Department of Radiology, Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, China

**【Abstract】 Objective:** To study the damage of white matter in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) and to investigate the possible mechanism. **Methods:** 21 patients with moderate to severe OSAHS (OSAHS group) and 21 cases of healthy volunteers (control group) were recruited. Routine MRI plain scan and DTI were performed, 4 sets of DTI parameter were obtained, which included fractional anisotropy (FA), radial diffusivity (RD), axial diffusivity (AD) and mean diffusivity (MD). The brain regions which were significantly different in DTI parameters were analyzed by tract-based spatial statistics (TBSS). The differences between OSAHS and control group were studied. **Results:** Compared with the control group, the FA values of multiple brain regions in OSAHS group decreased, while the MD and RD values increased, almost all three major fiber types including connecting fibers within the ipsilateral hemisphere, corpus callosum and projecting fibers from cerebral cortex to subcortical structures were covered. The area of brain with AD value decreased was relatively small, which were mainly confined to brainstem, bilateral cerebral peduncle and posterior limb of internal capsule (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Widespread white matter damage in OSAHS group was existed, and mainly closely related to the integrity of white matter fiber damage and demyelination. White matter damage in patients with moderate to severe OSAHS could be evaluated by using TBSS for the analysis of DTI parameters.

**【Key words】** Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; Diffusion tensor imaging; Tract based spatial statistics

作者单位: 230000 合肥, 安徽医科大学第二附属医院放射科(秦芳、金晶、邹立巍、单艳棋、郑穗生), 耳鼻咽喉头颈外科(余俊伟)

作者简介: 秦芳(1988—), 女, 安徽金寨县人, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事中枢神经影像学研究工作。

通讯作者: 郑穗生, E-mail: zhengss0509@sina.com

基金项目: 安徽省公益性研究联动计划项目(1604f0804025); 安徽省卫生计生委科研计划项目(全科医学临床科研课题 2016QK089); 安徽医科大学校科研基金(2017xkj037)

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 是以睡眠过程中反复出现上气道全部或部分阻塞而引起间歇性呼吸暂停及低通气为特点的一种睡眠障碍,影响着 2%~4% 的中年人<sup>[1]</sup>,并随年龄增大患病率增加,且尚有大量患者未被确诊。这种不良的通气状况不仅导致患者夜间睡眠分散,白天过度嗜睡,使生活质量下降和工作效率降低,而且会导致脑部的间歇性低氧血症,长期得不到改善更容易出现脑白质受损,引起严重的认知功能障碍,危害人们的健康<sup>[2]</sup>。

目前多导睡眠图监测 (polysomnography, PSG) 是诊断 OSAHS 的金标准,并结合病史、体征,依据 PSG 的监测结果低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI)<sup>[3]</sup>,将该病分为轻度 (5 次/h<AHI≤15 次/h)、中度 (15 次/h<AHI≤30 次/h) 和重度 (AHI>30 次/h)。PSG 检查虽可以横向区别疾病严重程度,但尚有个体及病程时间长短差异,无法客观评估脑组织因间歇性缺血缺氧后的改变情况。

常规的 MRI 平扫一般只能发现 OSAHS 患者继发的一些脑血管疾病,难以发现潜在的脑实质改变。磁共振扩散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 功能强大,因为其可以无创地显示脑组织微观结构,且由它提供的一组定量参数可以被用来分析具体的脑白质纤维改变情况 (包括髓鞘和轴突变化),被越来越多学者用来研究 OSAHS 相关的中枢神经影像。本实验通过采用 DTI 扫描技术,并采用基于纤维素示踪的空间统计方法 (tract-based spatial statistics, TBSS) 来处理 DTI 多参数,观察并分析 OSAHS 患者脑白质的改变情况。

## 材料与方法

### 1. 一般资料

选取 21 名于本院耳鼻咽喉头颈外科首次确诊的中重度 OSAHS 患者作为病例组,临床表现主要有夜间睡眠打鼾、夜尿、口干、白天嗜睡等,病程均超过两年,其中合并高血压者 6 名。同期招募 21 例与病例组性别、年龄相匹配的健康成年人作为对照组,且经过家人证实无夜间打鼾、日间嗜睡及乏力等睡眠障碍的症状。

OSAHS 组纳入标准:①均符合 2011 年修订版 OSAHS 诊断标准<sup>[2]</sup>,并经过整夜多导睡眠图 (PSG) 监测 (>7h) 后 AHI>15 次/h 的中重度患者;②患者均为新近诊断并且既往未接受过任何药物及手术治疗或持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 治疗;③年龄 25~60 岁;④体质量<125 kg。排除标准:非 OSAHS 的其他睡眠呼吸障碍;

神经及精神系统方面疾病或服用精神类药物病史;常规 MRI 平扫显示的脑梗塞、大面积软化灶、肿瘤、退变等结构异常;有 MRI 检查禁忌及不能耐受 MRI 检查者。

### 2. 仪器与方法

PSG 检查:在本院耳鼻咽喉头颈外科睡眠监测室使用多导睡眠图监测仪对 OSAHS 组患者进行整夜多导睡眠监测 (有效时间>7 h)。检查于头颅 MRI 检查前一晚或检查后当晚进行。

DTI 数据采集:采用 Siemens Verio 3.0T MR 扫描仪,8 通道相控头线圈。嘱患者取仰卧位,于头部两侧使用泡沫垫以尽可能减少数据采集时的头部运动,常规行全脑 T<sub>1</sub>WI (TR 220 ms, TE 2.48 ms)、T<sub>2</sub>WI (TR 3200 ms, TE 90 ms) 及 T<sub>2</sub>FLAIR (TR 8000 ms, TE 81 ms) 序列扫描,视野 240 mm×240 mm,层厚 5 mm,层间距 1.5 mm;再行 DWI 扫描,TR 4700 ms, TE 94 ms,视野 220 mm×220 mm,层厚 5 mm,层间距 1.5 mm。采用矢状面磁化准备快速梯度回波序列扫描,视野 256 mm×256 mm,TR 1900 ms, TE 2.98 ms, TI 900 ms,层厚 1 mm,层间距 0,共采集 176 层全脑图像。采用单次激发 SE-EPI 扫描,TR 8400 ms, TE 84 ms,视野 256 mm×256 mm,体素 2 mm×2 mm×3 mm, b 值为 0、1000 s/mm<sup>2</sup>,设定 30 个扩散敏感梯度方向,层厚 3 mm,层间距 0,共采集 50 幅图像,采集时间 5 min 4 s。

### 3. 数据处理

运用 dcm2niiGUI 软件将 DICOM 格式的 DTI 数据转换为 NIFTI 格式,使用脑功能磁共振成像软件库 (FMRIB Software Library, FSL) (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) 处理图像,运用 TBSS 模块对图像的体素进行统计分析,步骤为:涡流校正-提取脑实质-图像配准-创建平均 FA 骨架图-投射并转换至标准空间, MD、AD、RD 数据处理步骤同上;采用无阈值簇增强 (threshold-free cluster enhancement, TFCE) 定义两组间差异有统计学意义的脑区 ( $P<0.05$ )。

### 4. 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计分析软件,其中计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示,采用两独立样本  $t$  检验,分类计数资料采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。采用 Pearson 相关分析将差异脑区的 FA、MD、AD、RD 值分别与一般临床资料进行相关性分析。

## 结果

OSAHS 组的 BMI 高于对照组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ , 表 1)。两组受检者的性别比例、年龄、受教育水平差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

表 1 一般临床资料

| 变量                      | OSAHS 组<br>(n=21) | 正常对照组<br>(n=21) | $\chi^2/t$ | P 值  |
|-------------------------|-------------------|-----------------|------------|------|
| 性别(男:女)                 | 18:3              | 17:4            | 0.171      | 0.68 |
| 年龄(岁)                   | 45.0±10.9         | 40.5±10.7       | 1.662      | 0.10 |
| 受教育水平(年)                | 10.9±4.4          | 11.8±4.5        | 0.661      | 0.51 |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 27.6±4.4          | 22.8±5.0        | 3.720      | 0.01 |
| AHI(次/小时)               | 53±23.0           | —               |            |      |
| 最低 SO <sub>2</sub> (%)  | 66.8              | —               |            |      |

两组受检者的头颅常规 MRI 平扫由具有主治以上资格的影像科诊断医师出具结果,显示脑实质内均无明显异常改变。

对 DTI 各参数处理后得出,OSAHS 组较对照组有差异的脑区范围见图 1~4。其中,FA 值降低、MD 值与 RD 值升高的脑区整体范围接近,且范围较广,几乎涵盖了所有三种主要纤维类型(包括同侧大脑半球连接纤维、胼胝体及大脑皮层对皮层下投射纤维),FA 值降低范围最广,包含双侧小脑半球、双侧上纵束、下纵束,双侧下额枕束、双侧内囊前后肢、胼胝体膝部、体部、压部等(图 1),双侧额颞顶枕部、双侧内囊前后肢、胼胝体膝部、体部、压部 MD 值升高(图 2),双侧额颞顶枕部、双侧大脑脚、双侧内囊前后肢、胼胝体膝部、体部、压部 RD 值升高(图 3),AD 值降低的范围局限于脑干、双侧大脑脚、双侧内囊后肢(左侧范围较大)(图 4)。差异脑区的 FA、MD、AD、RD 与临床资料(BMI、AHI、病程)均无明显相关性( $P>0.05$ ,表 2)。

表 2 FA、MD、AD、RD 与临床资料的相关性

| 参数 | BMI      |          | AHI      |          | 病程       |          |
|----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|    | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> |
| FA | 0.185    | 0.241    | 0.283    | 0.214    | -0.122   | 0.597    |
| MD | -0.296   | 0.057    | -0.403   | 0.070    | -0.190   | 0.409    |
| AD | 0.245    | 0.119    | 0.338    | 0.134    | 0.316    | 0.163    |
| RD | 0.274    | 0.080    | -0.098   | 0.673    | 0.128    | 0.582    |

讨 论

以往对 OSAHS 患者 DTI 各参数的分析多是采用基于体素的分析方法(voxel-based analysis, VBA)和基于兴趣区(region of interest, ROI)的分析方法<sup>[4-5]</sup>。在这两种方法中,ROI 分析方法由于是主观选择 ROI 的位置及大小,缺乏明确统一的标准,导致可重复性差;VBA 方法虽然可以比较客观地分析全脑 DTI 参数图,但是仍然存在图像空间配准及高斯平滑处理的差异问题,从而影响分析结果。TBSS 方法也是为了解决上述问题而被提出,该方法在标准化过程中采用了基于自由形变及非线性配准方法,用一个平均的 FA 纤维束骨架模板分别映射个体纤维束的 FA 值,既克服了 VBA 方法中的标化问题,同时也避免了 ROI 方法中的主观误差,相对来说更准确,重复性也更高。

在 DTI 各参数中,FA 反映水分子的扩散方向,当组织越紧密,水分子扩散一致性越高,FA 降低反映了脑白质纤维的完整性受到破坏;而对 AD 和 RD 值的检测可以区分白质损伤的不同类型,其中 AD 值下降与轴突损伤及变性相关,RD 值增加则意味着髓鞘脱失;MD 反映了一个区域水分子的整体扩散水平和扩散阻力情况,它的结果受 RD 和 AD 的共同影响<sup>[6-7]</sup>。在本研究的全脑分析中,FA 值的变化范围广泛,包含所有三种主要纤维类型,分别是:①同侧大脑半球连接纤维;②连接双侧大脑半球之间的连合纤维(胼胝体);③连接皮质及皮质下结构的投射纤维。差异有统计学意义,直观展示了脑白质纤维束完整性受到广泛破坏,而根据 4 个参数的意义及改变的范围,笔者分析了 OSAHS 患者脑白质发生改变的病理生理基础:其中 FA 值降低、MD 值及 RD 值增加的脑区范围广泛,而 AD 值降低的脑区相对较少,局限于脑干、双侧大脑脚及内囊后肢,该结果表明在 OSAHS 组脑白质微结构的改变中,轴突的损伤范围较小,更多是以脑白质纤维完整性破坏及髓鞘脱失为主,这一结果也与国内外研究结果一致<sup>[4,8]</sup>,但 FA 值、MD 值及 RD 值的变化没有反映出左右半球的差异,这或许与本实验中重度患者比例偏大有关,而 AD 值的变化以左侧半球较为显著,与 Xiong 等<sup>[8]</sup>结果相符。本研究中 FA、MD、RD 发生改变的脑区整体上较接近,但 FA 值降低的脑区还包括双侧小脑脚、小脑深核及脑干,这一表现与曹岂泰等<sup>[9]</sup>研究结果一致,这从一定程度上说明 FA 在反映脑白质纤维束完整性时的敏感性更高,另外小脑和脑干是调节血压和呼吸的脑区,这些脑区的改变或许也可以看成是 OSAHS 脑白质改变的进一步发展。

供应深部脑白质的血液主要来自软脑膜动脉的微小分支,由于缺乏有效的侧支循环,这些小动脉非常容易受到血流和压力变化的影响<sup>[10]</sup>,而 OSAHS 患者在睡眠中反复出现低氧血症和血压波动,由此引起的脑血流减少及间歇性缺氧导致急性或慢性缺血性改变,引起这些深层小动脉发生玻璃样变及硬化,进而破坏轴突、髓鞘以及细胞膜的完整性,导致了 3 种不同类型的白质纤维变性及脱髓鞘改变<sup>[11-12]</sup>,而这种变化也在本试验中体现出来。间歇低氧动物模型研究及临床研究也证实,间歇性低氧会使脑组织细胞代谢紊乱及脑白质结构发生改变<sup>[13]</sup>,脑白质结构的变化可反映认知功能状态<sup>[14]</sup>。近年来有研究阐述了 OSAHS 相关的病理机制与其记忆及认知障碍发生的密切关系,并强调了 OSAHS 有向阿尔茨海默病进展的可能性<sup>[15]</sup>,而另一些研究则证实部分脑白质结构异常及认知障碍经过有效的治疗(主要是持续正压通气)可以得到改善<sup>[5,16-17]</sup>,这说明 OSAHS 患者脑白质损伤在一定程

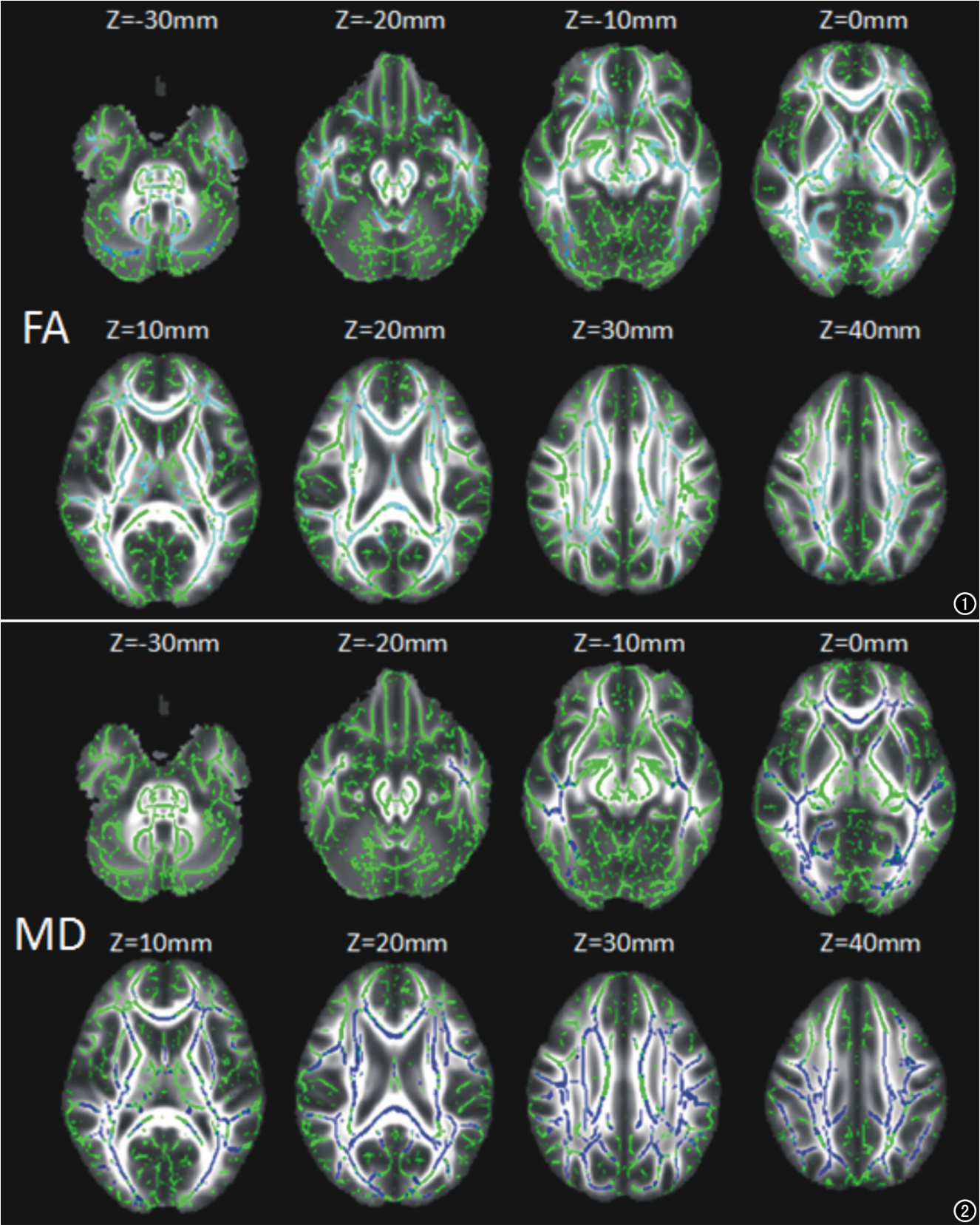


图 1 OSAHS 组 FA 值,蓝色区域代表较对照组降低的脑区,绿色区域为两组差异无统计学意义的脑区。差异脑区主要包括双侧小脑、双侧颞顶枕部、双侧大脑脚、双侧内囊前后肢、胼胝体膝部、体部、压部。

图 2 OSAHS 组 MD 值,蓝色区域代表较对照组升高的脑区,绿色区域为两组差异无统计学意义的脑区。差异脑区主要包括双侧颞顶枕部、双侧内囊前后肢、胼胝体膝部、体部、压部。

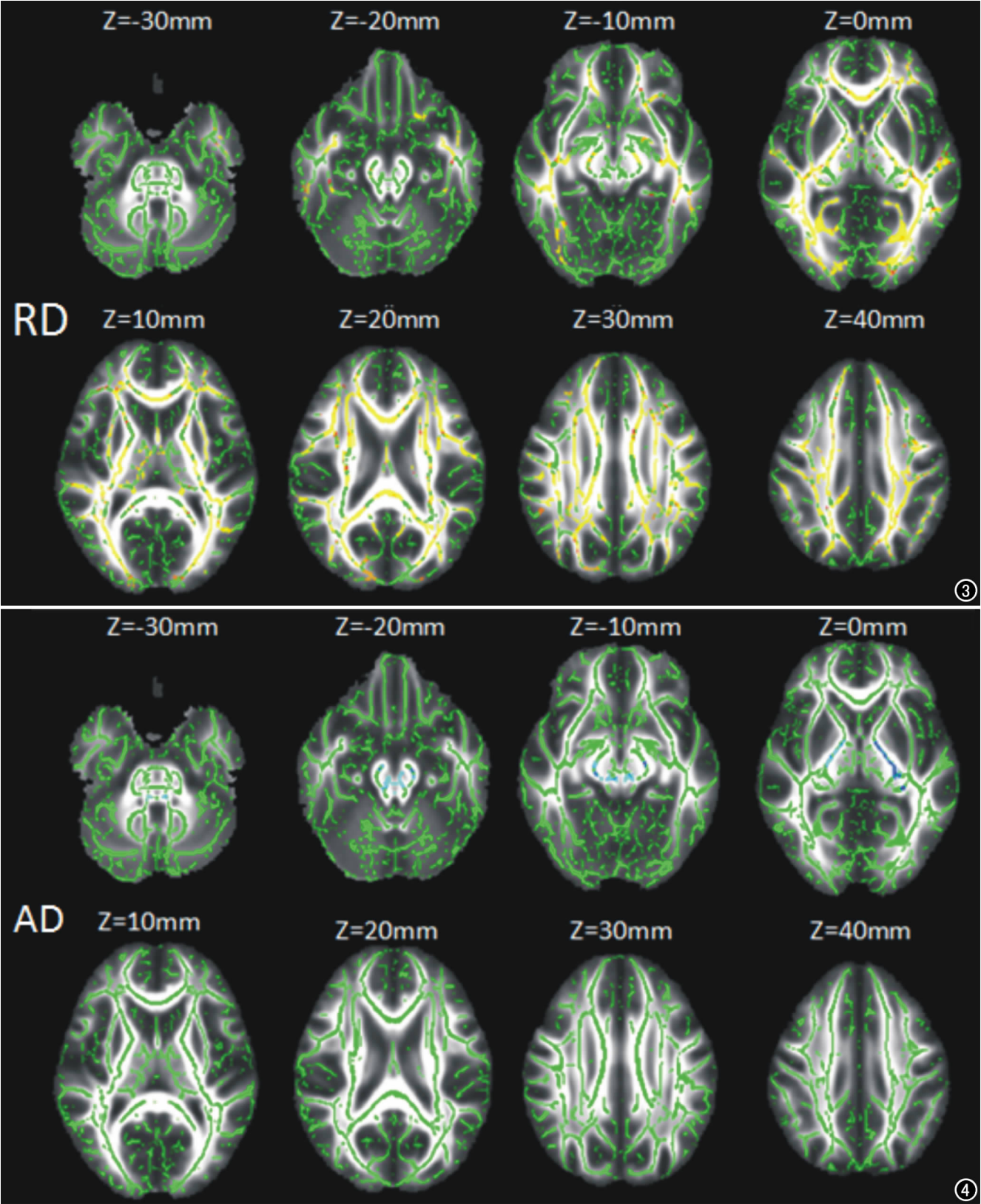


图 3 OSAHS 组 RD 值,黄色区域代表较对照组升高的脑区,绿色区域为两组差异无统计学意义的脑区。差异脑区主要包括双侧颞顶枕部、双侧大脑脚、双侧内囊前后肢、胼胝体膝部、体部、压部。

图 4 OSAHS 组 AD 值,蓝色区域代表的较对照组降低的脑区,绿色区域为两组差异无统计学意义的脑区。差异脑区主要为脑干、双侧大脑脚、双侧内囊后肢。

度上是可逆的,而决定这种损伤的可逆程度主要在于髓鞘的损伤情况,髓磷脂的形成细胞即少突胶质细胞,再生能力弱,一旦少突胶质细胞因缺血缺氧被严重破坏后将再难修复,尽早识别这些细胞的损伤情况对临床治疗尤为重要。DTI 参数中对 RD 的分析可以反映出髓鞘的改变情况,为临床上对该疾病治疗及预后评估提供影像学依据。

影响 OSAHS 的发病因素众多,最新的研究证实,肥胖对中年人患 OSAHS 的风险高于年轻人及老年人<sup>[18]</sup>,因此,控制体重也是中年人减小 OSAHS 患病风险的重要措施;本组研究对象主要为中年人,两组年龄无显著差异性,OSAHS 组患者 BMI 高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而在 BMI 与差异脑区的 FA、MD、AD、RD 的相关性分析中显示无相关性,排除本实验中 BMI 对脑白质改变的影响;但由于本实验样本量偏小,且侧重于中重度患者,这一结果或许不能完全反映出肥胖因素对脑白质的影响;同时由于这一不足,在对病例组病程因素及 AHI 与差异脑区 DTI 各参数的相关分析中未得出明显相关性结果,对于病程及 AHI 与脑白质微结构之间的关系及减轻体重后 OSAHS 患者脑白质微结构是否会发生改变,这都需要进一步的大样本对比研究。本实验病例组合并高血压患者 6 例,无高血压患者 15 例,对于两者间脑白质微结构是否有差异也需要今后扩大样本量研究。本组实验未将轻度患者纳入研究范围,限制了笔者观察 OSAHS 患者更早期的脑白质微结构,这将有待于后期进一步扩大研究范围。

总之,本研究通过 TBSS 分析方法对中重度 OSAHS 患者 DTI 多参数进行分析得出了常规 MRI 未发现的广泛性的脑白质改变,为临床上对该疾病早诊断及早期治疗的迫切性提供了影像学依据。

#### 参考文献:

- [1] Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165(9): 1217-1239.
- [2] 郭安, 刘建军. MRI 在睡眠呼吸暂停低通气综合征诊断中的应用进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2017, 40(2): 148-151.
- [3] 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.
- [4] Kumar R, Chavez AS, Macey PM, et al. Altered global and region-

- al brain mean diffusivity in patients with obstructive sleep apnea[J]. J Neurosci Res, 2012, 90(10): 2043-2052.
- [5] Castronovo V, Scifo P, Castellano A, et al. White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment[J]. Sleep, 2014, 37(9): 1465-1475.
- [6] Yilmaz N, Karaali K, Ozdem S, et al. Elevated S100B and neuron specific enolase levels in patients with migraine-without aura: evidence for neurodegeneration[J]. Cell Mol Neurobiol, 2011, 31(4): 579-585.
- [7] Kunimatsu N, Aoki S, Kunimatsu A, et al. Tract-specific analysis of white matter integrity disruption in schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2012, 201(2): 136-143.
- [8] Xiong Y, Zhou XJ, Nisi RA, et al. Brain white matter changes in CPAP-treated obstructive sleep apnea patients with residual sleepiness[J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 45(5): 1371.
- [9] 曹岂涛, 牛彩虹, 齐进冲, 等. 磁共振扩散张量成像对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者脑白质损害的评价[J]. 脑与神经疾病杂志, 2015, 23(4): 246-250.
- [10] Brown WR, Thore CR. Review: cerebral microvascular pathology in aging and neurodegeneration[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2011, 37(1): 56-74.
- [11] Scullin MK, Bliwise DL. Sleep, cognition, and normal aging: integrating a half century of multidisciplinary research[J]. Perspect Psychol Sci, 2015, 10(1): 97-137.
- [12] Innes CR, Kelly PT, Hlavac M, et al. Decreased regional cerebral perfusion in moderate-severe obstructive sleep apnoea during wakefulness[J]. Sleep, 2015, 38(5): 699-706.
- [13] Tsai YW, Yang YR, Sun SH, et al. Post ischemia intermittent hypoxia induces hippocampal neurogenesis and synaptic alterations and alleviates long term memory impairment[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33(5): 764-773.
- [14] Boutet C, Chupin M, Colliot O, et al. Is radiological evaluation as good as computer-based volumetry to assess hippocampal atrophy in Alzheimer's disease[J]. Neuroradiology, 2012, 54(12): 1321-1330.
- [15] Pan W, Kastin AJ. Can sleep apnea cause Alzheimer's disease[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2014, 47: 656-669.
- [16] Daulatzai MA. "Boomerang neuropathology" of late-onset Alzheimer's disease is shrouded in harmful "BDDS": breathing, diet, drinking, and sleep during aging[J]. Neurotox Res, 2015, 28(1): 1-39.
- [17] 穆新暖, 王滨, 王晓芝, 等. 呼吸睡眠暂停低通气患者脑功能的功能性 MRI 诊断[J]. 放射学实践, 2017, 32(1): 16-20.
- [18] Lee YG, Lee YJ, Jeong DU. Differential effects of obesity on obstructive sleep apnea syndrome according to age[J]. Psychiatry Investig, 2017, 14(5): 656-661.

(收稿日期: 2017-12-04)