

慢性意识障碍患者 PET 显像的预后评价研究

张静 全志永 康晓刚 高琼 江文

【摘要】 目的 探讨 ^{18}F -脱氧葡萄糖(^{18}F -FDG)PET 显像对慢性意识障碍患者预后的评价作用。**方法** 采用 ^{18}F -FDG PET 观察 20 例慢性意识障碍患者(包括无反应觉醒综合征/植物状态 12 例、最低意识状态 8 例)大脑外在和内在感知网络区域葡萄糖代谢变化,计算各区域标准化摄取值(SUV);并比较随访 6 个月时意识恢复[Glasgow 预后分级-扩展版(GOS-E) > 2 级]与意识未恢复(GOS-E 分级 \leq 2 级)患者各区域的葡萄糖摄取情况。**结果** 20 例患者 6 个月随访时失访 1 例、死亡 9 例、意识未恢复 2 例、意识恢复 8 例。意识未恢复组(意识未恢复 + 死亡)患者年龄高于意识恢复组($P=0.001$);而昏迷恢复量表-修订版(CRS-R)评分($P=0.030$),以及双侧前额叶(左侧 $P=0.000$,右侧 $P=0.002$)、顶叶(左侧 $P=0.003$,右侧 $P=0.007$)、楔前叶(左侧 $P=0.000$,右侧 $P=0.003$)、前扣带回($P=0.001$)、后扣带回($P=0.006$)SUV 值均低于意识恢复组。**结论** ^{18}F -FDG PET 显像所示外在和内在感知网络区域葡萄糖代谢变化与慢性意识障碍患者预后相关,SUV 值越高、预后越佳。

【关键词】 意识障碍; 正电子发射断层显像术; 预后

The role of PET imaging in the evaluation of prognosis in patients with chronic disorders of consciousness

ZHANG Jing¹, QUAN Zhi-yong², KANG Xiao-gang¹, GAO Qiong¹, JIANG Wen¹

¹Department of Neurology, ²Department of Nuclear Medicine, Xijing Hospital of the Fourth Military Medical University of Chinese PLA, Xi'an 710032, Shanxi, China

Corresponding author: JIANG Wen (Email: jiangwen@fmmu.edu.cn)

【Abstract】 Objective To explore the role of ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F -FDG) PET imaging for evaluation of the prognosis of patients with chronic disorders of consciousness. **Methods** ^{18}F -FDG PET was performed to analyze glucose metabolism of external and internal awareness networks in 20 patients with chronic disorders of consciousness, and to calculate standardized uptake value (SUV) of each region. Compare the SUV of each region between conscious [Glasgow Outcome Scale-Extended (GOS-E) > 2] and unconscious (GOS-E \leq 2) patients after 6 months follow-up. **Results** After 6 months, one case was lost, 8 cases recovered consciousness during the follow-up, 11 were unconscious (2 cases) or dead (9 cases). The age of unconscious or dead patients was significantly higher than that of conscious ($P=0.001$), while the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) score ($P=0.030$) and the SUV of bilateral prefrontal lobes (left $P=0.000$, right $P=0.002$), bilateral parietal lobes (left $P=0.003$, right $P=0.007$), bilateral precuneus (left $P=0.000$, right $P=0.003$), anterior ($P=0.001$) and posterior ($P=0.006$) cingulate cortices of unconscious or dead patients were significantly lower than that of conscious patients. **Conclusions** The SUV of external and internal awareness networks in ^{18}F -FDG PET imaging is related to the prognosis of patients with chronic disorders of consciousness. The higher the SUV is, the better prognosis will be achieved.

【Key words】 Consciousness disorders; Positron-emission tomography; Prognosis
This study was supported by Xijing Hospital Research Foundation (No. XJZT09Z07).

随着神经重症救治技术的不断进步,急性脑损

伤患者生存率有所提高^[1],其中相当一部分患者可出现慢性意识障碍,包括无反应觉醒综合征/植物状态(UWS/Vs)和最低意识状态(MCS)。此类患者的预后不尽一致,而且医疗资源消耗较大,因此准确评价有利于疾病筛查、合理分配医疗资源、分层诊断与治疗。笔者采用 ^{18}F -脱氧葡萄糖(^{18}F -FDG)PET 显像检测慢性意识障碍患者脑组织外在和内在感

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.12.003

基金项目:第四军医大学西京医院学科助推计划(项目编号: XJZT09Z07)

作者单位:710032 西安,第四军医大学西京医院神经内科(张静、康晓刚、高琼、江文),核医学科(全志永)

通讯作者:江文(Email:jiangwen@fmmu.edu.cn)

知网络葡萄糖摄取情况,以探讨该项指标评价预后
的临床价值。

资料与方法

一、临床资料

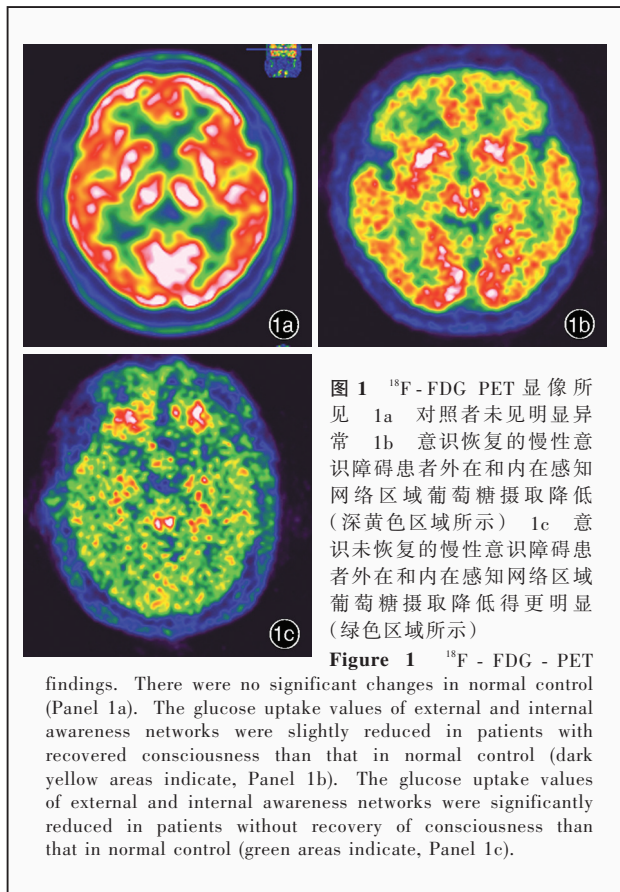
1. 纳入标准 (1) 无反应觉醒综合征/植物状态
和最低意识状态的诊断参照昏迷恢复量表-修订版
(CRS-R) 标准^[2], 凡同时满足以下 6 项条件者为无反
应觉醒综合征/植物状态, 即听觉功能评分 ≤ 2 分、
视觉功能评分 ≤ 1 分、运动功能评分 ≤ 2 分、口运
动/言语功能评分 ≤ 2 分、沟通能力评分 0 分、觉醒
功能评分 ≤ 2 分; 凡符合以下 5 项条件中任意一项
者为最低意识状态, 即听觉功能评分 3~4 分、视觉
功能评分 2~5 分、运动功能评分 3~5 分、口运动/言
语功能评分 3 分、沟通能力评分 1 分。(2) 持续性意
识障碍 3 周至 3 个月。(3) 所有入组患者均于规定时
间内完成 ^{18}F -FDG PET 检查。(4) 本研究经第四军医
大学西京医院道德伦理委员会审核批准, 并经患者
或其家属知情同意并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1) 存在颅脑创伤(TBI)、脊髓损
伤、进展性神经精神疾病致神经功能障碍, 以及其
他影响生存期的严重系统性疾病。(2) 不能配合完
成 ^{18}F -FDG PET 检查。

3. 一般资料 选择 2012 年 3 月-2015 年 3 月在我
院神经内科重症监护病房治疗的慢性意识障碍
患者 20 例, 其中无反应觉醒综合征/植物状态 12 例,
最低意识状态 8 例; 男性 14 例, 女性 6 例; 年龄 6~
78 岁, 中位年龄 43 岁。导致慢性意识障碍的病因
分别为缺氧缺血性脑病(HIE, 12 例)、脑出血(2 例)、
颅脑创伤(2 例)、抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体
(NMDAR) 脑炎(1 例)、其他自身免疫性脑炎(1 例)、
基底动脉尖综合征(1 例)、帕金森综合征(1 例)。
CRS-R 评分 2~9 分, 中位评分为 4 分。以同期在我
院核医学科进行检查的 1 例无脑部疾病患者作为对
照者。

二、研究方法

1. ^{18}F -FDG PET 检查 (1) 检测方法与图像处理:
采用德国 Siemens 公司生产的 Biograph 40 型
PET-CT 扫描仪, 放射性同位素 ^{18}F -FDG 由原子高科
公司提供, 放射化学纯度 $> 95\%$ 。患者禁食 ≥ 6 h、
血糖水平 < 7 mmol/L, 于安静、避光环境下经静脉注
射 ^{18}F -FDG 4.50~5.20 MBq/kg, 平卧 1 h 后进行头部
PET-CT 检查。先行螺旋 CT 扫描, 管电压 120 kV、管



电流 250~350 mA、螺距 0.80, 扫描层厚 2.50 mm、层
间距 1.50 mm, 扫描时间 18.80 s, 范围覆盖自颅顶至
颅底的全部脑组织; 而后行三维模式 PET 扫描, 采
集 1 个床位, 时间 8 min; 最后通过有序子集最大似
然法(OSEM)进行迭代重建, 并根据 CT 扫描数据对
PET 图像进行衰减校正, 传送 PET-CT 图像至 MI 后
处理工作站进行图像对位融合, 获得横断面、冠状
位和矢状位图像(图 1)。(2) 定量分析: 由具有 5 年以
上临床工作经验的核医学科医师采用盲法独立观
察 ^{18}F -FDG 分布特点, 选择图像最大层面手动勾画
兴趣区(ROI), 外在感知网络区域为双侧前额叶和
顶叶、内在感知网络区域为双侧楔前叶和前后扣带
回^[3], 计算机自动计算上述部位标准化摄取值
(SUV)。

2. 预后评价 所有患者均于发病后随访 6 个
月, 据 Glasgow 预后分级-扩展版(GOS-E)^[4]评价预
后, 分为 8 级: 8 级, 恢复良好; 7 级, 恢复较好, 但伴
轻微日常生活活动能力和智力障碍; 6 级, 低级别中
残, 可恢复工作但不能完成以前强度的工作; 5 级,
高级别中残, 可在他人保护下完成工作; 4 级, 低级
别重残, 部分日常生活和活动依赖他人帮助; 3 级,

高级别重残,清醒但日常生活和活动完全依赖他人帮助;2级,植物状态生存;1级,死亡。GOS-E 分数 >2 级为意识恢复、≤2 级为意识未恢复。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理与分析。呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用两独立样本的 *t* 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以相对数构成比 (%) 或率 (%) 表示,采用 Fisher 确切概率法。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

本组患者 6 个月随访时,GOS-E 分级 1~5 级,中位分级 2 级;失访 1 例、死亡 9 例、意识未恢复 2 例、意识恢复 8 例,意识未恢复的 2 例患者至随访结束时 1 例呈无反应觉醒综合征/植物状态、1 例呈最低意识状态。

对意识恢复组(8 例)与意识未恢复组(意识未恢复 + 死亡 11 例)患者一般资料和葡萄糖摄取情况分析,二者性别差异无统计学意义($P > 0.05$),意识未恢复组年龄高于意识恢复组($P = 0.001$),其余各项诸如 CRS-R 评分($P = 0.030$),以及双侧前额叶(左侧 $P = 0.000$,右侧 $P = 0.002$)、顶叶(左侧 $P = 0.003$,右侧 $P = 0.007$)、楔前叶(左侧 $P = 0.000$,右侧 $P = 0.003$)、前扣带回($P = 0.001$)、后扣带回($P = 0.006$)SUV 值,意识未恢复组均低于意识恢复组(表 1),表明前者外在和内在感知网络区域葡萄糖摄取均低于后者。

讨 论

目前,关于慢性意识障碍尚无肯定的有效治疗方法,因此准确判断预后即显得尤为重要^[5]。神经电生理学监测目前是评价昏迷患者预后的主要手段之一,其中脑电图、体感诱发电位和脑干听觉诱发电位为临床常用方法^[6],但上述方法并不能直接反映神经细胞功能状态。

近年来,有关神经功能成像对慢性意识障碍患者预后的评价作用已成为研究热点。Di 等^[7]对 fMRI 和 PET-CT 评价无反应觉醒综合征/植物状态和最低意识状态患者预后的价值进行研究,提示功能影像学中大脑联合区皮质高反应的患者预后良好,灵敏度为 69%、特异度达 93%。由于该项研究采用

表 1 意识未恢复组与意识恢复组患者一般资料和兴趣区 SUV 值的比较

Table 1. Comparison of general data and SUV in each ROI between conscious and unconscious patients

| Item | Conscious (N = 8) | Unconscious (N = 11) | Statistical value | P value |
|--|----------------------|----------------------|-------------------|---------|
| Sex [case (%)] | | | — | 0.603 |
| Male | 5 (5/8) | 9 (9/11) | | |
| Female | 3 (3/8) | 2 (2/11) | | |
| Age [M (P ₂₅ , P ₇₅), year] | 31.50 (16.75, 37.00) | 50.00 (43.00, 62.00) | 5.500 | 0.001 |
| CRS-R [M (P ₂₅ , P ₇₅), score] | 6.00 (4.25, 7.75) | 3.00 (2.00, 5.00) | 18.000 | 0.030 |
| SUV of external awareness networks ($\bar{x} \pm s$) | | | | |
| Prefrontal cortices (left) | 3.90 ± 1.09 | 2.13 ± 0.68 | 4.343 | 0.000 |
| Prefrontal cortices (right) | 3.93 ± 1.30 | 2.21 ± 0.76 | 3.642 | 0.002 |
| Parietal cortices (left) | 3.98 ± 1.27 | 2.25 ± 0.87 | 3.510 | 0.003 |
| Parietal cortices (right) | 4.34 ± 1.70 | 2.43 ± 1.01 | 3.066 | 0.007 |
| SUV of internal awareness networks ($\bar{x} \pm s$) | | | | |
| Precuneus (left) | 4.18 ± 1.13 | 2.05 ± 0.66 | 5.190 | 0.000 |
| Precuneus (right) | 4.04 ± 1.26 | 2.30 ± 0.96 | 3.436 | 0.003 |
| Cingulate cortices (anterior) | 3.73 ± 1.01 | 2.17 ± 0.74 | 3.886 | 0.001 |
| Cingulate cortices (posterior) | 3.64 ± 1.44 | 2.06 ± 0.70 | 3.170 | 0.006 |

—, Fisher exact test; Wilcoxon rank sum test for comparison of age and CRS-R, and *t* test for comparison of others. CRS-R, Coma Recovery Scale - Revised, 昏迷恢复量表 - 修订版; SUV, standardized uptake value, 标准化摄取值

不同方式刺激不同的感觉系统,因此研究结果不具同一性。Stender 等^[4]采用 ¹⁸F-FDG PET 观察慢性意识障碍患者前额叶和顶叶皮质葡萄糖代谢变化,以预测其意识恢复情况,诊断准确度约 74%,但该项研究未观察意识相关其他脑区的葡萄糖代谢情况。

¹⁸F-FDG PET 显像以 ¹⁸F-FDG 为示踪剂,后者透过血-脑屏障进入脑组织,参与葡萄糖代谢,可以反映神经细胞代谢活跃程度^[8],尤其对受损的神经细胞更为敏感^[9]。意识状态的改变常伴随脑组织能量代谢的改变,当意识快速恢复时可伴葡萄糖代谢成倍升高^[10],而无反应觉醒综合征/植物状态和最低意识状态患者脑干和丘脑功能相对保留,因此本研究选择外在感知网络区域(双侧背外侧前额叶皮质、后部顶叶皮质)和内在感知网络区域(楔前叶、前扣带回、后扣带回)作为观察脑区,发现意识未恢复组患者上述部位葡萄糖摄取均低于意识恢复组。亦有学者认为,¹⁸F-FDG PET 所示葡萄糖摄取情况与慢性意识障碍患者预后无关联性^[11],因此限制其在临床的应用。目前,PET 显像主要用于诊断慢性意识障碍,以及区分无反应觉醒综合征/植物状态与最

低意识状态^[8,10,12]。

由于本研究样本量较小,故所得结果存在一定局限性。此外,由于非创伤性和创伤性疾病致植物状态生存 3 个月以上的患者,1 年内意识恢复概率分别为 5% 和 35%^[13],而本研究 20 例患者随访时间较短仅 6 个月,目前结局可能并非其最终结局,试验结果有可能产生偏倚,但本组仅 1 例患者随访结束时仍处于无反应觉醒综合征/植物状态,笔者认为对研究结果的影响较小。鉴于上述不足,本研究结果尚待进一步扩大样本量、延长随访时间加以验证。

参 考 文 献

- [1] Beaumont JG, Kenealy PM. Incidence and prevalence of the vegetative and minimally conscious states. *Neuropsychol Rehabil*, 2005, 15:184-189.
- [2] Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, Ventura M, Boly M, Majerus S, Moonen G, Laureys S. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol*, 2009, 9:35.
- [3] Demertzi A, Soddu A, Laureys S. Consciousness supporting networks. *Curr Opin Neurobiol*, 2013, 23:239-244.
- [4] Stender J, Gosseries O, Bruno MA, Charland - Verville V, Vanhaudenhuyse A, Demertzi A, Chatelle C, Thonnard M, Thibaut A, Heine L, Soddu A, Boly M, Schnakers C, Gjedde A, Laureys S. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study. *Lancet*, 2014, 384:514-522.
- [5] Harrison AH, Connolly JF. Finding a way in: a review and practical evaluation of fMRI and EEG for detection and assessment in disorders of consciousness. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37:1403-1419.
- [6] Xie CJ, Zhou YL, Chen YW, Bao Y, Lin H, Luo CY, Chen YZ, Wang XY. Correlation between brain stem auditory evoked potential findings and outcome in long - term unconscious patients with severe traumatic brain injury. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2011, 10:268-271.[谢成金, 周月玲, 陈燕伟, 包赞, 林鸿, 罗成义, 陈祎招, 王向宇. 脑创伤后长期意识障碍患者脑干听觉诱发电位表现与预后清醒的关系. *中华神经医学杂志*, 2011, 10:268-271.]
- [7] Di H, Boly M, Weng X, Ledoux D, Laureys S. Neuroimaging activation studies in the vegetative state: predictors of recovery? *Clin Med*, 2008, 8:502-507.
- [8] Boly M, Faymonville ME, Schnakers C, Peigneux P, Lambermont B, Phillips C, Lancellotti P, Luxen A, Lamy M, Moonen G, Maquet P, Laureys S. Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *Lancet Neurol*, 2008, 7:1013-1020.
- [9] Jox RJ, Bernat JL, Laureys S, Racine E. Disorders of consciousness: responding to requests for novel diagnostic and therapeutic interventions. *Lancet Neurol*, 2012, 11:732-738.
- [10] Stender J, Kupers R, Rodell A, Thibaut A, Chatelle C, Bruno MA, Gejl M, Bernard C, Hustinx R, Laureys S, Gjedde A. Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35:58-65.
- [11] James LB. Chronic disorders of consciousness. *Lancet*, 2006, 367:1181-1192.
- [12] Bruno MA, Vanhaudenhuyse A, Schnakers C, Boly M, Gosseries O, Demertzi A, Majerus S, Moonen G, Hustinx R, Laureys S. Visual fixation in the vegetative state: an observational case series PET study. *BMC Neurol*, 2010, 10:35.
- [13] Hirschberg R, Giacino JT. The vegetative and minimally conscious states: diagnosis, prognosis and treatment. *Neurol Clin*, 2011, 29:773-786.

(收稿日期:2015-11-08)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

急性运动轴索性神经病

acute motor axonal neuropathy(AMAN)

继发性脑膜胶质瘤病

secondary leptomeningeal gliomatosis(SLG)

O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶

O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase(MGMT)

N-甲基-D-天冬氨酸受体

N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR)

甲胎蛋白 alpha-fetoprotein(AFP)

甲状腺过氧化物酶 thyroid peroxidase(TPO)

甲状腺球蛋白 thyroglobulin(TG)

简化急性生理学评分 II

Simplified Acute Physiology Score II(SAPS II)

胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)

进行性多灶性白质脑病

progressive multifocal leukoencephalopathy(PML)

经颅多普勒超声 transcranial Doppler(TCD)

惊厥性癫痫持续状态 convulsive status epilepticus(CSE)

静脉注射免疫球蛋白 intravenous immunoglobulin(IVIg)

巨细胞病毒 cytomegalovirus(CMV)

抗癫痫药物 antiepileptic drugs(AEDs)

抗神经节苷脂抗体 anti-ganglioside antibody(AGA)

抗心磷脂抗体 anti-cardiolipin antibody(ACA)

柯萨奇病毒 Coxsackie virus(CV)

扩散加权成像 diffusion-weighted imaging(DWI)

泌乳素 prolactin(PRL)

难治性癫痫持续状态 refractory status epilepticus(RSE)

脑电图 electroencephalogram(EEG)

脑干听觉诱发电位

brain stem auditory-evoked potential(BAEP)

脑膜胶质瘤病 leptomeningeal gliomatosis(LG)