

肢体发病与延髓发病的肌萎缩侧索硬化症患者脑灰质结构成像对比研究

沈东超 邹鹏 侯波 杨洵哲 刘明生 崔丽英

【摘要】 目的 探讨肢体发病与延髓发病的肌萎缩侧索硬化症(ALS)患者脑灰质结构差异。**方法** 纳入 2013 年 9 月至 2018 年 3 月中国医学科学院北京协和医院肌萎缩侧索硬化症注册系统中认知功能正常的 35 例患者,根据发病部位分为肢体发病组(ALS-L 组,20 例)和延髓发病组(ALS-B 组,15 例),并同期招募 20 例社区健康对照者,所有受试者均行三维 T₁-快速扰相梯度回波序列,采用基于体素的形态学分析方法比较各组受试者灰质体积;以双侧初级运动皮质、前运动皮质及辅助运动区的复合区作为兴趣区,比较 ALS-L 与 ALS-B 患者运动皮质萎缩模式。**结果** 与对照组相比,ALS-L 组左侧颞上回-颞极($t = 3.932$,未校正 $P < 0.001$)、左侧颞中回($t = 3.836$,未校正 $P < 0.001$)、右侧岛叶($t = 3.992$,未校正 $P < 0.001$)存在小簇灰质体积减少区域;与 ALS-B 组相比,ALS-L 组右侧额上回($t = -3.158$,未校正 $P < 0.001$)、左侧扣带回($t = -3.002$,未校正 $P < 0.001$)存在灰质体积减少区域,且兴趣区内左侧运动皮质拓扑地形图手部($t = 2.237$,未校正 $P < 0.001$)及下肢($t = 2.728$,未校正 $P < 0.001$)定位区灰质体积减少。**结论** ALS-L 患者较 ALS-B 患者具有更显著的灰质体积减少,且肌萎缩侧索硬化症患者运动皮质局部萎缩模式与其功能致残性相对应。

【关键词】 肌萎缩侧索硬化; 灰质; 磁共振成像

Comparative study on grey matter structure MRI between amyotrophic lateral sclerosis patients with limb-onset and bulbar-onset

SHEN Dong-chao¹, ZOU Peng², HOU Bo³, YANG Xun-zhe¹, LIU Ming-sheng¹, CUI Li-ying¹

¹Department of Neurology, ²Department of Radiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

³Department of Cardiac Surgery, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Affiliated Hospital of Tsinghua University, Beijing 102218, China

SHEN Dong-chao and ZOU Peng contributed equally to the article

Corresponding author: CUI Li-ying (Email: pumchcuily@yahoo.com)

【Abstract】 Objective To compare the differences between the gray matter structures of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients with limb-onset and bulbar-onset. **Methods** A total of 35 ALS patients with normal cognitive function were enrolled in Peking Union Medical College Hospital ALS Registry Platform from September 2013 to March 2018, and 20 healthy controls with matched age and education were included in the study. ALS patients were divided into limb-onset group (ALS-L group, n = 20) and bulbar-onset group (ALS-B group, n = 15) according to their clinical onset sites. Three-dimensional T₁-fast spoiled gradient-recalled (3D-T₁-FSPGR) of all subjects was collected. Gray matter volume of each group were compared using voxel-based morphometry (VBM). Within the compound region of interest (ROI) consisting of bilateral primary motor cortex, premotor cortex and supplementary motor area, the atrophy patterns of the motor cortex were compared between ALS-L group and ALS-B group. **Results** Compared

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.07.009

基金项目:中国科学院战略性先导科技专项项目(项目编号:XDB39040100);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81801277)

作者单位:100730 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经内科(沈东超、杨洵哲、刘明生、崔丽英),放射科(侯波);102218 清华大学附属北京清华长庚医院心脏外科(邹鹏)

沈东超与邹鹏对本文有同等贡献

通讯作者:崔丽英,Email:pumchcuily@yahoo.com

with the control group, the ALS-L group had decreased gray matter volume in the left superior temporal gyrus-temporal pole ($t = 3.932$, uncorrected $P < 0.001$), left middle temporal gyrus ($t = 3.836$, uncorrected $P < 0.001$), right insula ($t = 3.992$, uncorrected $P < 0.001$). Compared with the ALS-B group, the ALS-L group had decreased gray matter volume in the right superior frontal gyrus ($t = -3.158$, uncorrected $P < 0.001$), left cingulate gyrus ($t = -3.002$, uncorrected $P < 0.001$). In the analysis of the motor cortex as ROI, the gray matter volume of the segments representing hand ($t = 2.237$, uncorrected $P < 0.001$) and lower limb ($t = 2.728$, uncorrected $P < 0.001$) of the left motor cortex in the ALS-L group was reduced significantly than that of ALS-B group. **Conclusions** ALS-L has more significant gray matter atrophy than ALS-B, and the local atrophy pattern of motor cortex in ALS patients corresponds to its functional disability.

【Key words】 Amyotrophic lateral sclerosis; Gray matter; Magnetic resonance imaging

This study was supported by Strategic Priority Research Program of the Chinese Academy of Sciences (No. XDB39040100), and the National Natural Science Foundation of China (No. 81801277).

Conflicts of interest: none declared

肌萎缩侧索硬化症(ALS)是一种选择性侵犯脊髓前角细胞、脑干运动神经核团、皮质锥体细胞及锥体束的神经系统变性疾病,以上运动神经元(UMN)、下运动神经元(LMN)同时受累为主要特征。约 25% 的肌萎缩侧索硬化症患者以延髓症状发病(以下简称为 ALS-B),表现为构音障碍、吞咽困难、舌肌萎缩与纤颤;70% 的患者以肢体症状发病(以下简称为 ALS-L),表现为肢体肌肉进行性无力、萎缩及肌束震颤;余 5% 的患者则直接出现呼吸肌损害^[1]。肌萎缩侧索硬化症的疾病进展具有高度异质性,其中,ALS-B 患者平均生存时间(2 年对 2.6 年)及可获得长期(> 10 年)生存比例(3.4% 对 13%)低于 ALS-L 患者^[2],合并认知功能障碍及额颞叶痴呆比例高于 ALS-L 患者^[3-4],故延髓起病是预后不良及发生认知障碍的重要危险因素^[5],但二者临床异质性是否有其影像学基础、运动皮质萎缩模式是否存在差异等尚不明确,且国内相关研究较少,本研究拟通过基于体素的形态学分析(VBM)方法,比较 ALS-L 与 ALS-B 患者脑灰质结构特别是运动皮质差异,以期为进一步揭示肌萎缩侧索硬化症发生发展的病理生理学机制提供线索。

资料与方法

一、临床资料

1. 肌萎缩侧索硬化症组(ALS 组) 共计纳入 2013 年 9 月至 2018 年 3 月经中国医学科学院北京协和医院神经科门诊和住院诊断的肌萎缩侧索硬化症患者 35 例,均登记进入我院肌萎缩侧索硬化症注册系统,其诊断依据为修订版 El Escorial 标准^[6]的临床确诊、临床拟诊及临床拟诊结合实验室支持标

准,配合神经心理学测验和头部 MRI 检查;排除家族性肌萎缩侧索硬化症,既往有其他神经系统疾病如脑卒中、颅脑创伤和严重活动性癫痫,物质依赖、重度抑郁或焦虑或者其他精神疾病,存在认知功能障碍患者。男性 20 例,女性 15 例;年龄 46~72 岁,平均(56.14 ± 7.52)岁;受教育程度 2~20 年,平均(10.00 ± 3.54)年;病程 6~47 个月,中位值 11(9, 16)个月;改良肌萎缩侧索硬化症功能评价量表(ALSFRS-R)评分 30~47 分,平均(42.10 ± 3.41)分;疾病进展速度(ALSFRS-R 评分/病程)为 0.09~2.25 分/月,中位值 0.38(0.27, 0.73)分/月。根据患者发病部位分为肢体发病组(ALS-L 组, 20 例)和延髓发病组(ALS-B 组, 15 例)。

2. 正常对照组(对照组) 同期招募 20 例社区健康对照者,男性 9 例,女性 11 例;年龄 40~72 岁,平均(57.15 ± 8.18)岁;受教育程度 5~14 年,平均(10.45 ± 2.46)年。

3 组受试者一般资料比较,性别($P = 0.657$)、年龄($P = 0.668$)和受教育程度($P = 0.566$)差异均无统计学意义;ALS-L 组与 ALS-B 组病程($P = 0.298$)、ALSFRS-R 评分($P = 0.248$)和疾病进展速度($P = 0.831$)差异亦无统计学意义(表 1)。本研究经我院道德伦理委员会审核批准(审批号:JS-2509),所有受试者或其家属均对研究目的及方法知情并签署知情同意书。

二、研究方法

1. 神经心理学测验 采用适用于中国肌萎缩侧索硬化症患者的神经心理学测验评估受试者认知功能,包括执行功能、注意力、记忆力、语言功能、视空间能力^[7]。(1)语音流畅性测验:评估执行功能。

表 1 3组受试者临床资料的比较

Table 1. Comparison of clinical data among 3 groups

观察指标	对照组 (n=20)	ALS-L组 (n=20)	ALS-B组 (n=15)	统计 量值	P值
性别(例)				0.839	0.657
男性	9/20	11/20	9/15		
女性	11/20	9/20	6/15		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	57.15 ± 8.18	55.25 ± 7.27	57.33 ± 8.16	0.406	0.668
受教育程度 ($\bar{x} \pm s$, 年)	10.45 ± 2.46	9.55 ± 3.89	10.60 ± 3.18	0.575	0.566
病程 [$M(P_{25}, P_{75})$, 月]		12.50 (9.00, 17.50)	11.00 (8.00, 14.00)	-1.071	0.298
ALSFRS-R ($\bar{x} \pm s$, 分)		41.50 ± 3.91	42.87 ± 2.56	-1.175	0.248
疾病进展速度 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分/月]		0.38 (0.27, 0.67)	0.40 (0.25, 0.77)	-0.217	0.831

χ^2 test for comparison of sex, one-way ANOVA for comparison of age and education, Mann-Whitney *U* test for comparison of duration and rate of disease progression, and two-independent-sample *t* test for comparison of ALSFRS-R, 性别的比较行 χ^2 检验, 年龄和受教育程度的比较行单因素方差分析, 病程和疾病进展速度的比较行Mann-Whitney *U*检验, ALSFRS-R评分的比较行两独立样本的*t*检验。ALS-L, amyotrophic lateral sclerosis with limb-onset, 肢体发病的肌萎缩侧索硬化症; ALS-B, amyotrophic lateral sclerosis with bulbar-onset, 延髓发病的肌萎缩侧索硬化症; ALSFRS-R, Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised, 改良肌萎缩侧索硬化症功能评价量表

要求受试者 1 min 内尽可能列举以“发”字开头的词语, 并记录正确数。(2) 语义流畅性测验: 评估执行功能和语言功能。要求受试者 1 min 内尽可能列举动物名称, 并记录正确数。(3) 韦氏成人智力量表(WAIS)之倒背和顺背数字广度: 倒背评估执行功能, 测定范围为 2~12 位; 顺背评估注意力, 测定范围为 2~10 位; 并记录正确复述位数。(4) Stroop 色词测验(SCWT)之反应干扰效应量(SIE): 评估执行功能。卡片 B 上为直径 6 mm 的红黄蓝绿四色圆形, 要求受试者尽快正确说出颜色名称; 卡片 C 以红黄蓝绿四色书写颜色名称, 但书写名称与印刷颜色不一致, 要求受试者尽快说出印刷颜色, 并计算 SIE[SIE(s/个) = 卡片 C 完成时间 / 卡片 C 正确数 - 卡片 B 完成时间 / 卡片 B 正确数], 数值越高、执行功能越差。(5) 符号数字转换测验(SDMT): 评估执行功能和注意力。将数字 1~9 与不同符号一一对应, 要求受试者 90 s 内以最快速度填写与数字相匹配的符号, 并记录正确转换数。(6) 画钟测验(CDT): 评估执行功能和视空间能力, 要求受试者在空白纸上画圆形钟表表盘, 并写出所有数字, 再将指针指示在 11:10, 画出闭合圆形、写出 12 个正确数字、数字位置正确、指针位置正确各计 1 分, 总评分 4 分。(7) 临床记忆

量表(CMT)之联想学习: 评估记忆力。该测验包含 12 对词, 易联想和不易联想各 6 对, 测试者以不同顺序朗读 3 次, 每次朗读结束后立即检查受试者能否根据第 1 个词联想起与之相对应的另一个词, 总评分 27 分, 再将原始分转换为量表分。(8) 韦氏记忆量表(WMS)之情景记忆: 评估记忆力。测试者给受试者读一段故事, 要求受试者尽可能一致地复述故事, 总评分 34 分, 再将原始分转换为量表分。(9) 汉语失语症检查(ABC)之复述和临摹测验: 复述用于评估语言功能, 选取 ABC 测验中 3 句话, 给受试者朗读后要求其复述, 共 37 个字, 漏掉或者错误 1 个字计 1 分; 临摹测验用于评估视空间能力, 要求受试者临摹圆形、十字形、平行的两个平面和立方体, 总评分 10 分。上述神经心理学测验量表中某一项测验评分低于同龄、同受教育程度的健康对照者 2 个标准差以下, 则为该项测验异常; 某一认知域两项测验异常, 则为该认知域异常即认知功能障碍。

2. 头部 MRI 检查及数据处理 (1) MRI 检查: 采用美国 GE 公司生产的 Discovery MR 750 3.0T MRI 扫描仪, 标准头部 8 通道相控线圈, 由同一位操作熟练的影像科技师完成。采集全脑矢状位三维 T₁-快速扰相梯度回波序列(3D-T₁-FSPGR), 扫描参数为重复时间(TR)8.20 ms、回波时间(TE)3.20 ms、磁化准备时间 400 ms、翻转角(FA)12°, 激励次数 1 次, 视野(FOV)25.60 cm × 25.60 cm, 矩阵 256 × 256, 带宽为 ± 27.70 kHz, 层厚 1 mm、层间距为零, 共 180 层, 扫描时间 6 min。(2) 数据处理: 在 MATLAB 2014b 软件(美国 The MathWorks 公司)下采用 SPM12(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)对受试者三维结构成像进行预处理, 将图像由 DICOM 格式转换为 NITTI 格式, 将数据分割为灰质、白质、脑脊液后配准至加拿大蒙特利尔神经病学研究所(MNI)标准模板上, 采用雅可比行列式对标准化后的灰质进行调整, 以获得灰质体积改变信息, 并行高斯平滑。采用 VBM 方法对 3 组受试者的灰质体积进行两两比较, 并以性别、年龄、受教育程度、病程、ALSFRS-R 评分作为协变量进行校正; 以经自动解剖分区(AAL)模板定义的双侧初级运动皮质、前运动皮质及辅助运动区(SMA)的复合区作为兴趣区(ROI)制作蒙片(mask), 比较 ALS-L 与 ALS-B 患者在此兴趣区的灰质体积差异。数据处理以族错误率(FWE)校正后 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义, 若校正后无体素存活, 以未校正 *P* < 0.001 为差异具有统计学意义, 结

表 2 3 组受试者神经心理学测验的比较($\bar{x} \pm s$)Table 2. Comparison of neuropsychological tests scores among 3 groups ($\bar{x} \pm s$)

观察指标	对照组(n=20)	ALS-L组(n=20)	ALS-B组(n=15)	F 值	P 值
语音流畅性正确数(个)	5.75 ± 2.41	5.65 ± 2.11	5.37 ± 2.70	0.113	0.894
语义流畅性正确数(个)	17.70 ± 4.23	17.25 ± 4.08	15.64 ± 4.12	1.127	0.331
WAIS之倒背数字广度(位)	5.50 ± 1.42	5.40 ± 1.21	4.85 ± 1.41	1.114	0.336
WAIS之顺背数字广度(位)	7.95 ± 0.73	7.90 ± 1.21	7.83 ± 1.01	0.061	0.941
SIE(s/个)	0.85 ± 0.39	0.75 ± 0.38	0.74 ± 0.22	0.574	0.567
SDMT正确转换数(个)	46.50 ± 11.25	43.50 ± 10.05	44.44 ± 10.85	0.407	0.668
CDT(分)	4.00 ± 0.00	4.00 ± 0.00	4.00 ± 0.00	—	—
CMT之联想学习(分)	12.00 ± 4.41	11.55 ± 3.72	11.23 ± 3.18	0.177	0.838
WMS之情景记忆(分)	7.25 ± 1.31	7.30 ± 1.46	7.04 ± 2.16	0.118	0.889
ABC之复述错误数(个)	1.60 ± 1.70	1.60 ± 1.70	1.55 ± 1.70	0.004	0.995
ABC之临摹测验(分)	9.25 ± 1.32	9.00 ± 2.23	8.90 ± 1.82	0.176	0.839

—, no data, 无数据。ALS-L, amyotrophic lateral sclerosis with limb-onset, 肢体发病的肌萎缩侧索硬化症; ALS-B, amyotrophic lateral sclerosis with bulbar-onset, 延髓发病的肌萎缩侧索硬化症; WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale, 韦氏成人智力量表; SIE, Stroop interference effects, Stroop 色词测验反应干扰效应量; SDMT, Symbol Digit Modalities Test, 符号数字转换测验; CDT, Clock Drawing Test, 画钟测验; CMT, Clinical Memory Test, 临床记忆量表; WMS, Wechsler Memory Scale, 韦氏记忆量表; ABC, Aphasia Battery of Chinese, 汉语失语症检查

果仅报告体素 > 50 的簇。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 χ^2 检验。采用 Shapiro-Wilk 检验验证数据是否符合正态性,呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析或两独立样本的 *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 Mann-Whitney *U* 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

神经心理学测验显示,3 组受试者语音流畅性正确数($P = 0.894$)、语义流畅性正确数($P = 0.331$)、WAIS 之倒背数字广度($P = 0.336$)和顺背数字广度($P = 0.941$)、SCWT 之 SIE($P = 0.567$)、SDMT 正确转换数($P = 0.668$)、CMT 之联想学习评分($P = 0.838$)、WMS 之情景记忆评分($P = 0.889$)、ABC 之复述错误数($P = 0.995$)和临摹测验评分($P = 0.839$)差异均无统计学意义,表明 3 组受试者认知功能无明显差异(表 2)。

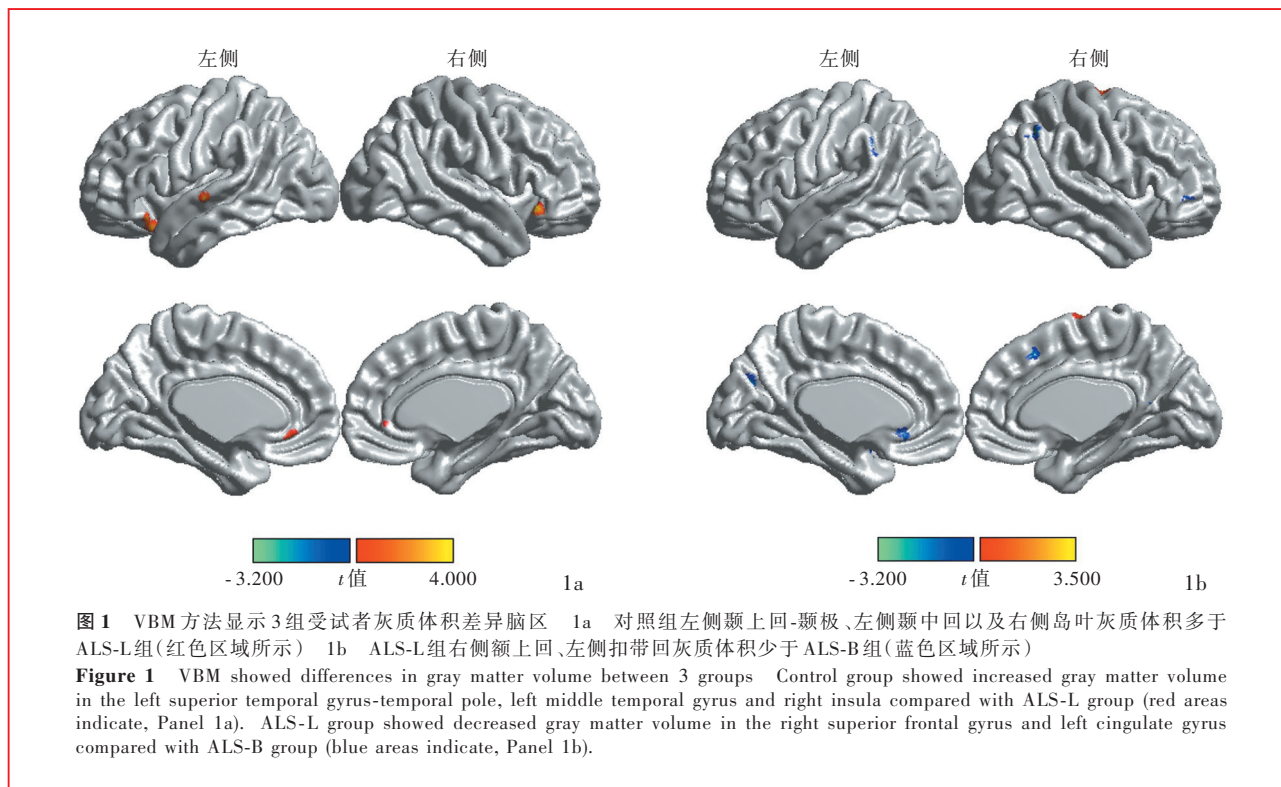
VBM 方法显示,与对照组相比,ALS-L 组左侧额上回-颞极、左侧额中回、右侧岛叶存在小簇灰质体积减少区域(未校正 $P < 0.001$, 图 1a);与 ALS-B 组相比,ALS-L 组右侧额上回、左侧扣带回存在灰质体积

减少区域(未校正 $P < 0.001$; 图 1b, 表 3);而未见对照组与 ALS-B 组灰质体积差异区域。

经 AAL 模板定义的运动皮质兴趣区为包括双侧初级运动皮质、前运动皮质及辅助运动区的复合区(图 2)。结果显示,兴趣区内 ALS-L 组、ALS-B 组均与对照组灰质体积无显著差异,ALS-L 组左侧运动皮质拓扑地形图手部及下肢定位区灰质体积少于 ALS-B 组(未校正 $P < 0.001$; 图 3, 表 4)。

讨 论

本研究 VBM 方法显示,与对照组受试者相比,ALS-L 组患者左侧额上回-颞极、左侧额中回、右侧岛叶存在小簇灰质体积减少区域;与 ALS-B 组相比,ALS-L 组右侧额上回、左侧扣带回存在灰质体积减少区域;未发现对照组与 ALS-B 组存在灰质体积差异脑区,表明 ALS-L 患者灰质结构受累较 ALS-B 患者更广泛,与 Chen 等^[8]的研究结果相一致。Chen 等^[8]的研究发现,与正常对照者相比,ALS-B 患者灰质体积减少主要表现为运动皮质外萎缩,包括左侧眶内侧回、颞下回及右侧额中回,且 ALS-L 患者灰质萎缩更加广泛,包括运动皮质(主要为右侧中央前回)和散在运动皮质外区域;ALS-B 与 ALS-L 比较,ALS-L 患者左侧中央后回灰质体积较 ALS-B 减少,而 ALS-B 患者左侧额中回灰质体积则较 ALS-L 减少。因此认为,不同发病形式的肌萎缩侧索硬化症



患者表现出不同的皮质萎缩模式,并与临床表现相对应,ALS-B患者仅表现出运动皮质外萎缩(以额颞叶为主),运动皮质相对保留,可解释其较ALS-L患者认知功能更差;ALS-L患者更广泛的灰质体积减少提示其有更多的上运动神经元损害。Mezzapesa等^[9]对不同发病形式的肌萎缩侧索硬化症患者皮质厚度进行测量,也有相似发现:ALS-L患者右侧中央前回及中央后回皮质厚度均小于正常对照者,而ALS-B患者与正常对照者之间无显著差异;该项研究还发现,约70%的ALS-B为低上运动神经元负担患者(上运动神经元量表评分<50%判定为低上运动神经元负担),推测支配延髓区的上运动神经元损害概率更低,故ALS-B患者上运动神经元负担更小。Kim等^[10]的VBM研究则有相反发现,与正常对照者相比,ALS-L组患者双侧辅助运动区、额下回及颞上回灰质体积减少,而ALS-B组患者受累范围更广,除上述区域外,其灰质体积减少区域还延伸至双侧额颞叶及左侧缘上回。Trojsi等^[11]则未发现ALS-L与ALS-B患者灰质结构存在差异。上述研究表明,肌萎缩侧索硬化症患者灰质受累部位及范围与其起病形式密切相关,结果的不一致性可能与各项研究所纳入患者的异质性及采用不同分析方法有关,尚待长期随访研究的进一步验证。

本研究针对复合运动皮质兴趣区的研究显示,与ALS-B组相比,ALS-L组左侧运动皮质拓扑地形图手部及下肢定位区灰质体积减少。两项国外研究也有相似发现:Schuster等^[12]以初级运动皮质作为兴趣区测量皮质厚度,发现与正常对照者相比,ALS-B组患者主要在双侧运动皮质拓扑地形图延髓定位区呈现出明显的皮质变薄,ALS-L组下肢发病患者主要在双侧上下肢定位区呈现出明显的皮质变薄,而上肢起病患者与正常对照者运动皮质厚度无显著差异;Bede等^[13]的研究显示,ALS-L患者运动皮质拓扑地形图肢体定位区灰质体积小于ALS-B患者,而ALS-B患者咽喉部定位区灰质萎缩程度重于ALS-L患者。上述研究均为Ravits和La Spada^[14]提出的“皮质局部性(cortical focality)”理论提供支持,即肌萎缩侧索硬化症患者的运动表型是由其潜在的神经病理解剖部位所决定的,运动神经元变性是一个从局部开始向周围连续的三维解剖空间发展过程;病变的发生是随机的,神经元密度越高的区域发病率越高,病变通过神经元之间的连接网络和轴索蔓延,疾病进展在上运动神经元和下运动神经元2个层面上具有独立性,且空间进展也具有方向性,在起病部位的水平、嘴侧、尾侧3个方向的进展速度并不平行,受运动神经元网络方向、解剖距

表 3 3组受试者灰质体积差异脑区

Table 3. Differences in gray matter volume among ALS-L group, ALS-B group and control group

脑区	体素	极值点 MNI 坐标 (mm)			极值点 t 值*
		x	y	z	
ALS-L 组：对照组					
左侧额上回-额极	591	-33	14	-20	3.932
左侧额中回	129	-66	-15	-3	3.836
右侧岛叶	106	44	12	-9	3.992
ALS-L 组：ALS-B 组					
右侧额上回	151	14	21	44	-3.158
左侧扣带回	133	-8	26	-8	-3.002

*uncorrected $P < 0.001$, voxel > 100 , 未校正 $P < 0.001$, 体素 > 100 。MNI, Montreal Neurological Institute, 加拿大蒙特利尔神经病学研究所; ALS-L, amyotrophic lateral sclerosis with limb-onset, 肢体发病的肌萎缩侧索硬化症; ALS-B, amyotrophic lateral sclerosis with bulbar-onset, 延髓发病的肌萎缩侧索硬化症

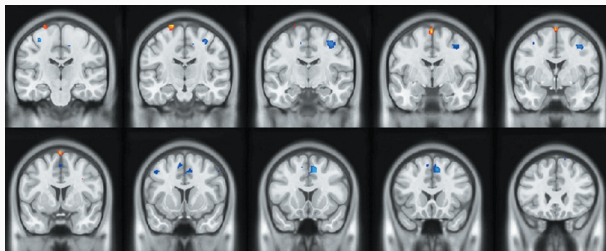


图 3 ALS-L 组与 ALS-B 组患者运动皮质兴趣区内灰质体积的比较显示, ALS-L 组左侧运动皮质手部(上图)和下肢(下图)定位区灰质体积少于 ALS-B 组(蓝色区域所示)

Figure 3 In the comparison of gray matter volume between ALS-L group and ALS-B group in the ROI of motor cortex, the ALS-L group showed decreased gray matter volume in the left motor cortex related to hand (above) and lower limb (below, blue areas indicate).

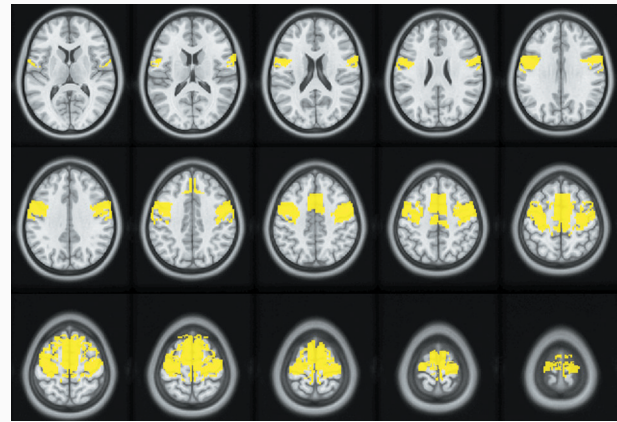


图 2 经 AAL 模板定义的运动皮质兴趣区包括双侧初级运动皮质、前运动皮质及辅助运动区的复合区(黄色区域所示)

Figure 2 AAL templates showed the ROI of motor cortex including the recombination region of bilateral primary motor cortex, premotor cortex and supplementary motor areas (yellow areas indicate).

表 4 ALS-L 组与 ALS-B 组患者运动皮质兴趣区内灰质体积差异脑区

Table 4. Differences in gray matter volume in the ROI of motor cortex between ALS-L group and ALS-B group

脑区	体素	极值点 MNI 坐标 (mm)			极值点 t 值*
		x	y	z	
左侧运动皮质手部定位区	621	35	2	48	2.237
左侧运动皮质下肢定位区	528	5	24	45	2.728

*uncorrected $P < 0.001$, voxel > 100 , 未校正 $P < 0.001$, 体素 > 100 。MNI, Montreal Neurological Institute, 加拿大蒙特利尔神经病学研究所

离、邻近运动神经元易感性等的影响。

既往研究发现一些与病程及病情严重程度等临床指标相关的灰质结构指标,例如,肌萎缩侧索硬化症患者双侧中央前回、左侧中央后回、运动区及额区、双侧额颞叶灰质体积随病情进展显著减少,双侧额颞叶、双侧顶叶上部皮质厚度随疾病进展显著变薄,但结论并不一致^[15-17],故神经影像学技术用于监测肌萎缩侧索硬化症患者的病情变化尚有其局限性。肌萎缩侧索硬化症患者临床表现及其功能结局是上运动神经元、下运动神经元及运动外区域受累的综合反映,涉及延髓、呼吸、肢体功能以及认知与行为。然而,肌萎缩侧索硬化症临床表型的复杂性不仅源于神经轴多节段受累,还来自累及广泛的神经网络及多种代偿机制的动态变化^[18]。ALSFRS-R 量表是目前唯一经验证的用于评价肌萎

缩侧索硬化症患者残疾程度的临床指标,首次诊断时评分即有很大差异性,随着疾病进展,评分以不同但相对恒定的速度下降^[19],故同一时间点进行 MRI 扫描的 ALSFRS-R 评分相同患者可能在病程阶段及病情进展方面存在巨大差异。ALSFRS-R 评分对额叶功能损害不甚敏感,对下运动神经元损害的反映更突出,随着下运动神经元丢失的不断进展,同期的上运动神经元损害表现可能被掩盖。此外,神经影像学技术仅可反映上运动神经元及运动区外负担情况,无法反映下运动神经元损害或两种神经元的复杂交互。即使将评价目标局限于上运动神经元及运动区外疾病负担,相似的临床或功能结局也可能源于灰质与白质的不均一受累。因此,肌萎缩侧索硬化症的影像学研究会受到来自患者异质性的巨大挑战,且这种疾病异质性是多维度的,

包括基因来源、起病部位、进展速度、是否存在认知功能障碍、上运动神经元与下运动神经元受累程度等,将神经影像学作为肌萎缩侧索硬化症病情监测的标志物尚待进一步优化探索。

本研究受样本量所限,仅将肌萎缩侧索硬化症患者分为 ALS-L 组与 ALS-B 组,而很多患者同时存在肢体和延髓受累症状,影响患者的同质性;为使患者能够完成神经心理学测验,纳入对象病情相对较轻,存在一定的选择偏倚;本研究结果均未通过 FWE 校正,而是在未校正 $P < 0.001$ 的水平下存在差异,故检验效能较低,需谨慎解读结果;本研究为横断面设计,未能将不同亚型的肌萎缩侧索硬化症患者可能的特定的进展速度纳入,而纵向数据将更有助于阐明肌萎缩侧索硬化症患者脑结构损害随时间变化的趋势。

综上所述,肌萎缩侧索硬化症患者灰质结构改变与其起病形式密切相关。ALS-L 患者较 ALS-B 患者灰质体积减少更显著,且肌萎缩侧索硬化症患者运动皮质局部萎缩模式与其功能致残性相对应。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Kiernan MC, Vucic S, Talbot K, McDermott CJ, Hardiman O, Shefner JM, Al-Chalabi A, Huynh W, Cudkovic M, Talman P, Van den Berg LH, Dharmadasa T, Wicks P, Reilly C, Turner MR. Improving clinical trial outcomes in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17:104-118.
- [2] Chiò A, Calvo A, Moglia C, Mazzini L, Mora G; PARALS Study Group. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82:740-746.
- [3] Huynh W, Ahmed R, Mahoney CJ, Nguyen C, Tu S, Caga J, Loh P, Lin CS, Kiernan MC. The impact of cognitive and behavioral impairment in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Expert Rev Neurother*, 2020, 20:281-293.
- [4] Beeldman E, Govaarts R, de Visser M, Klein Twennaar M, van der Kooij AJ, van den Berg LH, Veldink JH, Pijnenburg YAL, de Haan RJ, Schmand BA, Raaphorst J. Progression of cognitive and behavioural impairment in early amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91:779-780.
- [5] Consonni M, Dalla Bella E, Bersano E, Lauria G. Cognitive and behavioural impairment in amyotrophic lateral sclerosis. A landmark of the disease: a mini review of longitudinal studies [J]? *Neurosci Lett*, 2021, 754:135898.
- [6] Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2000, 1:293-299.
- [7] Shen D, Hou B, Xu Y, Cui B, Peng P, Li X, Tai H, Zhang K, Liu S, Fu H, Gao J, Liu M, Feng F, Cui L. Brain structural and perfusion signature of amyotrophic lateral sclerosis with varying levels of cognitive deficit [J]. *Front Neurol*, 2018, 9:364.
- [8] Chen ZY, Liu MQ, Ma L. Gray matter volume changes over the whole brain in the bulbar- and spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis: a voxel-based morphometry study [J]. *Chin Med Sci J*, 2018, 33:20-28.
- [9] Mezzapesa DM, D'Errico E, Tortelli R, Distaso E, Cortese R, Tursi M, Federico F, Zoccolella S, Logroscino G, Dicuonzo F, Simone IL. Cortical thinning and clinical heterogeneity in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *PLoS One*, 2013, 8:e80748.
- [10] Kim HJ, de Leon M, Wang X, Kim HY, Lee YJ, Kim YH, Kim SH. Relationship between clinical parameters and brain structure in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients according to onset type: a voxel-based morphometric study [J]. *PLoS One*, 2017, 12:e0168424.
- [11] Trojsi F, Di Nardo F, Santangelo G, Siciliano M, Femiano C, Passaniti C, Caiazzo G, Fratello M, Cirillo M, Monsurrò MR, Esposito F, Tedeschi G. Resting state fMRI correlates of theory of mind impairment in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Cortex*, 2017, 97:1-16.
- [12] Schuster C, Kasper E, Machts J, Bittner D, Kaufmann J, Benecke R, Teipel S, Vielhaber S, Prudlo J. Focal thinning of the motor cortex mirrors clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and their phenotypes: a neuroimaging study [J]. *J Neurol*, 2013, 260:2856-2864.
- [13] Bede P, Bokde A, Elamin M, Byrne S, McLaughlin RL, Jordan N, Hampel H, Gallagher L, Lynch C, Fagan AJ, Pender N, Hardiman O. Grey matter correlates of clinical variables in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a neuroimaging study of ALS motor phenotype heterogeneity and cortical focality [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84:766-773.
- [14] Ravits JM, La Spada AR. ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread: deconstructing motor neuron degeneration [J]. *Neurology*, 2009, 73:805-811.
- [15] Nitert AD, Tan HH, Walhout R, Knijnenburg NL, van Es MA, Veldink JH, Hendrikse J, Westeneng HJ, van den Berg LH. Sensitivity of brain MRI and neurological examination for detection of upper motor neurone degeneration in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 93:82-92.
- [16] Ishaque A, Ta D, Khan M, Zinman L, Korngut L, Genge A, Dionne A, Briemberg H, Luk C, Yang YH, Beaulieu C, Emery D, Eurich DT, Frayne R, Graham S, Wilman A, Dupré N, Kalra S. Distinct patterns of progressive gray and white matter degeneration in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Hum Brain Mapp*, 2022, 43:1519-1534.
- [17] van der Burgh HK, Westeneng HJ, Walhout R, van Veenhuijzen K, Tan HHG, Meier JM, Bakker LA, Hendrikse J, van Es MA, Veldink JH, van den Heuvel MP, van den Berg LH. Multimodal longitudinal study of structural brain involvement in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neurology*, 2020, 94:e2592-2604.
- [18] Dreger M, Steinbach R, Otto M, Turner MR, Grosskreutz J. Cerebrospinal fluid biomarkers of disease activity and progression in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 93:422-435.
- [19] Xu X, Shen D, Gao Y, Zhou Q, Ni Y, Meng H, Shi H, Le W, Chen S, Chen S. A perspective on therapies for amyotrophic lateral sclerosis: can disease progression be curbed [J]? *Transl Neurodegener*, 2021, 10:29.

(收稿日期:2022-07-07)

(本文编辑:袁云)