

# 多发性硬化患者颈髓扩散张量成像研究

黄靖 李坤成 段云云 刘亚欧 任卓琼 刘峥 董会卿 陈海

**【摘要】** 目的 通过扩散张量成像研究多发性硬化患者常规 MRI 表现正常脊髓(NASC)的改变,并探讨其临床应用价值。方法 采用平面回波成像技术对 13 例多发性硬化患者和 13 例健康志愿者施行颈髓扩散张量成像检查,分别测量第 2~5 颈椎(C<sub>2-5</sub>)水平前索、后索、侧索及灰质兴趣区的部分各向异性(FA)值及平均扩散率(MD)值,比较两组之间所存在的差异性;相关分析检验多发性硬化组患者 FA 值和 MD 值与扩展残疾状态量表(EDSS)评分之间的关系。结果 与正常对照组相比,多发性硬化组患者 C<sub>2-5</sub>前索、侧索、后索和灰质 NASC 的 FA 值降低、MD 值升高(均  $P < 0.05$ );相关分析显示,FA 值与 EDSS 评分呈负相关( $r = -0.328 \sim -0.207, P = 0.001 \sim 0.035$ ),各兴趣区 MD 值与 EDSS 评分呈正相关( $r = 0.234 \sim 0.409, P = 0.000 \sim 0.018$ )。结论 多发性硬化患者常规 MRI 表现比正常脊髓的 FA 值降低,提示存在隐匿性病变。脊髓扩散张量成像对多发性硬化患者临床评价和疗效判断有一定应用价值。

**【关键词】** 磁共振成像,弥散; 多发性硬化; 脊髓疾病; 颈椎

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2012.04.007

## Study on diffusion tensor imaging of cervical spinal cord in patients with multiple sclerosis

HUANG Jing<sup>1</sup>, LI Kun-cheng<sup>1</sup>, DUAN Yun-yun<sup>1</sup>, LIU Ya-ou<sup>1</sup>, REN Zhuo-qiong<sup>1</sup>, LIU Zheng<sup>2</sup>, DONG Hui-qing<sup>2</sup>, CHEN Hai<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, <sup>2</sup>Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: LI Kun-cheng (Email: likuncheng1955@yahoo.com.cn)

**【Abstract】** **Objective** To assess the diffusion changes of normal-appearing spinal cord (NASC) in patients with multiple sclerosis (MS). **Methods** Axial diffusion tensor imaging (DTI) of the cervical spinal cord was performed in 13 patients with MS and 13 sex- and age-matched healthy controls. Fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD) measurements were made in the spinal cord at the C<sub>2-5</sub> level. Regions of interest (ROIs) were placed in the anterior, lateral, posterior spinal cord, and the central spinal cord. Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores were investigated. Study *t*-test and Pearson correlation were performed. **Results** Compared with healthy controls, FA in NASC of patients with MS was significantly decreased in several regions including the left anterior (mean  $\pm$  SD of  $0.44 \pm 0.06$  versus  $0.48 \pm 0.04$  in control subjects,  $P = 0.000$ ), right anterior ( $0.42 \pm 0.06$  versus  $0.48 \pm 0.04$ ,  $P = 0.000$ ), left lateral ( $0.48 \pm 0.06$  versus  $0.51 \pm 0.01$ ,  $P = 0.001$ ), right lateral ( $0.49 \pm 0.06$  versus  $0.51 \pm 0.03$ ,  $P = 0.007$ ), and left posterior ( $0.48 \pm 0.06$  versus  $0.51 \pm 0.03$ ,  $P = 0.002$ ), right posterior ( $0.48 \pm 0.06$  versus  $0.50 \pm 0.03$ ,  $P = 0.007$ ). Negative correlation was observed between FA reduction with EDSS scores ( $r = -0.328 \sim -0.207$ ,  $P = 0.001 \sim 0.035$ ). Positive correlation was seen between MD with EDSS scores in ROIs ( $r = 0.234 \sim 0.409$ ,  $P = 0.000 \sim 0.018$ ). **Conclusion** NASC diffusion abnormalities were found in patients with MS. The association between FA in NASC and EDSS suggests FA may be a potentially quantitative biomarker for monitoring clinical severity of MS with latent lesion.

**【Key words】** Diffusion magnetic resonance imaging; Multiple sclerosis; Spinal cord diseases; Cervical vertebrae

**Fund Project:** State Key Program of National Natural Science of China (No. 30930029); Program of National Natural Science Fund for Young Scientist (No. 81101038)

基金项目:国家自然科学基金重点资助项目(项目编号:30930029);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81101038)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院放射科(黄靖、李坤成、段云云、刘亚欧、任卓琼),神经内科(刘峥、董会卿、陈海)  
通讯作者:李坤成(Email:likuncheng1955@yahoo.com.cn)

多发性硬化(MS)系指中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病主要累及脑、视神经和脊髓。其中,脊髓病灶在多发性硬化患者的发生率高达70%~90%<sup>[1-4]</sup>,是导致患者躯体残疾的主要原因,对其早期评价在诊断和随访中已显得越来越重要<sup>[5-6]</sup>。扩散张量成像(DTI)技术可以定量计算白质纤维束的扩散特征,观察常规MRI表现正常脊髓(NASC)的异常改变。目前,关于多发性硬化患者NASC的扩散张量成像研究相对较少,笔者采用此项技术对多发性硬化患者常规颈髓NASC进行定量检测,研究其参数值与正常志愿者之间的差异性,观察NASC是否存在异常改变,以为颈髓病变的早期诊断及临床过程的预测提供可靠的诊断依据。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 纳入标准 (1)多发性硬化的诊断须基于2005年修订的McDonald标准<sup>[4]</sup>,患者脱髓鞘症状发作具备空间和时间演变的客观证据。(2)常规MRI检查脊髓无可见病灶。(3)受试者入组前对本研究内容知情,并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)视神经脊髓炎、急性播散性脑脊髓炎等其他器质性病变。(2)常规MRI检查脊髓存在可见病灶。

3. 一般资料 据纳入与排除标准,分别选择符合条件者入组。(1)多发性硬化组:13例均为首都医科大学宣武医院神经内科2009年10月-2011年9月门诊或住院治疗的多发性硬化患者,男性3例,女性10例;年龄17~46岁,平均(31.92±8.43)岁;病程14个月至7年,平均(3.42±2.12)年。患者入院时扩展残疾状态量表(EDSS)评分为0.00~6.50,平均评分为2.92±1.99。其中,首次发作即出现肢体症状者11例、视力改变3例、头晕4例、癫痫发作1例。(2)正常对照组:选择与患者性别、年龄相匹配,同期在我院进行健康体检检查的志愿者作为正常对照,共13例,男性5例,女性8例;年龄23~52岁,平均(32.23±7.51)岁。无任何神经系统症状与体征,且常规脊髓MRI扫描表现正常。

### 二、研究方法

1. MRI检查方法 应用超导型3.0T全身磁共振扫描仪(Siemens Magnetom Trio Tim),梯度场强为45 mT/m,获取常规和扩散张量成像图像,扫描序列

包括:(1)横断面T<sub>2</sub>WI序列,重复时间(TR)5000 ms,回波时间(TE)95 ms,矩阵256×256,扫描视野(FOV)240 mm×220 mm,层厚5.00 mm、无间隔,连续采集19层图像覆盖全部颈髓。(2)横断面扩散张量成像,采用扩散敏感单次激发回波平面成像脉冲序列,重复时间5000 ms,回波时间85 ms,矩阵256×256,扫描视野256 mm×232 mm,层厚4.00 mm,连续采集30层图像覆盖全部颈髓,除一组图像不施加扩散梯度外,其余于30个方向上施加扩散梯度( $b=600 \text{ s/mm}^2$ )。

2. 后处理分析方法 将MRI检查后多发性硬化组和正常对照组的扩散张量成像数据上传至后处理工作站(Leonardo, Siemens)进行分析,应用扩散张量成像处理软件(offline tensor calculation)定量测量部分各向异性(FA)值和平均扩散率(MD)值。观察常规MRI表现正常的第2~5颈髓(C<sub>2-5</sub>)前索、后索、侧索及灰质;兴趣区(ROI)置于扩散张量成像图,获取FA值和MD值(图1,2)。

3. 统计分析方法 为了减少观察者对测量数据的主观影响,两组各随机抽取5例受试者,由2名神经放射科医师分别进行测量并进行一致性检验。所得数据采用SPSS 19.0统计软件进行分析。两组受试者各兴趣区FA值和MD值分别进行两独立样本均数的 $t$ 检验;采用Pearson相关分析评价多发性硬化组患者FA值和MD值与临床EDSS评分的相关性。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

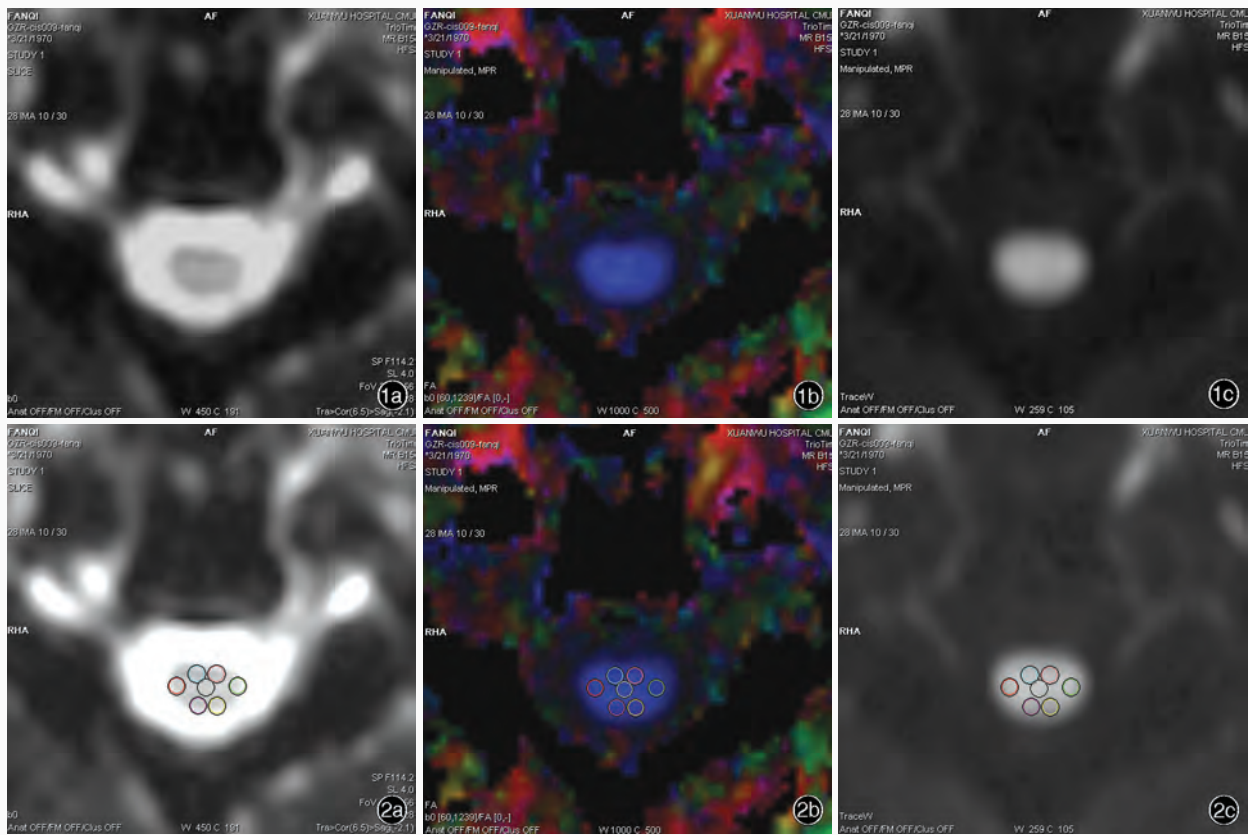
### 一、临床特征

多发性硬化组患者与正常对照组受试者年龄分布、性别构成比比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ ,表1)。

### 二、部分各向异性值和平均扩散率值变化

1. 一致性检验 由2名神经放射科医师采用双盲法对两组受试者进行C<sub>2-5</sub>水平前索、后索、侧索及灰质FA值和MD值的独立测量,然后对两组数据进行协调性分析,其一致性较高( $K=0.820, P=0.000; K=0.850, P=0.000$ )[ $K=(P_0 - P_e)/(1 - P_e)$ ]。

2. 颈髓C<sub>2-5</sub>水平前索、后索、侧索及灰质的部分各向异性值和平均扩散率值变化 测量结果显示,多发性硬化组患者FA值均低于正常对照组,MD值均高于正常对照组,且差异具有统计学意义(均 $P <$



**图 1** 女性患者, 35 岁。多发性硬化病程 3 年。颈髓 DTI 显示兴趣区为中央皮质及双侧前索、后索和侧索 1a  $b = 0$  图 1b FA 图 1c MD 图 **图 2** 为图 1 患者颈髓 DTI 显示的各兴趣区, 分别为中央灰质(白色区域)、左侧前索(橙色区域)、右侧前索(蓝色区域)、左侧后索(黄色区域)、右侧后索(粉色区域)、右侧索(红色区域)及左侧索(绿色区域) 2a  $b = 0$  图 2b FA 图 2c MD 图

**Figure 1** Female patient, 35-year-old suffered from multiple sclerosis for 3 years. Spinal cord DTI shows regions of interest (ROIs) present at central cortex, bilateral anterior funiculus, posterior funiculus and lateral funiculus.  $b = 0$  map (Panel 1a). FA map (Panel 1b). MD map (Panel 1c) **Figure 2** The ROIs placed for the measurement of cervical spinal cords in MS patient. Central graysubstance (white region), left anterior lateral funiculus (orange region), right anterior lateral funiculus (blue region), left posterior lateral funiculus (yellow region), right posterior lateral funiculus (pink region), right lateral funiculus (red region), and left lateral funiculus (green region).  $b = 0$  map (Panel 2a). FA map (Panel 2b). MD map (Panel 2c)

**表 1** 多发性硬化组与正常对照组受试者临床特征的比较

**Table 1.** Comparison of general data in MS group and normal control group

组别	例数	性别 例		平均年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)		
		男	女	总体	男	女
正常对照组	13	5	8	32.23 $\pm$ 7.51	28.40 $\pm$ 3.36	34.63 $\pm$ 8.55
多发性硬化组	13	3	10	31.92 $\pm$ 8.43	28.70 $\pm$ 6.53	42.67 $\pm$ 3.06
统计量值				-0.098	0.029	1.423
P 值				0.673	0.923	0.174

注: 两组之间性别的比较采用 Fisher 确切概率法; 平均年龄行两独立样本均数比较的  $t$  检验

0.05; 表 2, 3)。

3. 多发性硬化组患者各兴趣区 FA 值和 MD 值与 EDSS 评分的相关性分析 各兴趣区 FA 值与 EDSS 评分呈负相关( $r = -0.328 \sim -0.207, P = 0.001 \sim 0.035$ ); 各兴趣区 MD 值与 EDSS 评分呈正相关( $r = 0.234 \sim 0.409, P = 0.000 \sim 0.018$ ; 表 4)。

### 讨 论

多发性硬化是一种临床常见的中枢神经系统

综合征, 其临床症状与体征具有多样性<sup>[1]</sup>。多发性硬化诊断的主要依据为病灶的时间和空间变化, 目前 MRI 是检测病灶最为敏感的方法<sup>[5]</sup>, 可以动态观察病灶的空间变化和病程随时间的演变程度, 并显示脊髓病灶的部位、数目、大小和分布, 为临床诊断提供客观依据。与此同时, MRI 检查对脊髓多发性硬化病灶的治疗及随访也是必不可少的, 特别对其自然病程的评价更具有临床意义。有文献报道, 高达 90% 的脊髓病灶能够被常规 MRI 所检出<sup>[7]</sup>, 但是

表 2 多发性硬化组与正常对照组受试者各兴趣区 FA 值的比较( $\bar{x} \pm s$ )Table 2. Comparison of FA in ROIs of MS group and normal control group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	前索		侧索		后索		灰质
		左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	
正常对照组	13	0.48 ± 0.04	0.48 ± 0.04	0.51 ± 0.01	0.51 ± 0.03	0.51 ± 0.03	0.50 ± 0.03	0.48 ± 0.08
多发性硬化组	13	0.44 ± 0.06	0.42 ± 0.06	0.48 ± 0.06	0.49 ± 0.06	0.48 ± 0.06	0.48 ± 0.06	0.42 ± 0.10
<i>t</i> 值		-4.383	-5.952	-3.658	-2.788	-3.264	-2.786	-3.519
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.001	0.007	0.002	0.007	0.001

表 3 多发性硬化组与正常对照组受试者各兴趣区 MD 值的比较( $\bar{x} \pm s, \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ )Table 3. Comparison of MD in ROIs of MS group and normal control group ( $\bar{x} \pm s, \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ )

组别	例数	前索		侧索		后索		灰质
		左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	
正常对照组	13	101.63 ± 18.33	100.77 ± 18.00	106.39 ± 21.68	104.14 ± 23.70	95.92 ± 10.17	92.39 ± 20.68	108.66 ± 26.96
多发性硬化组	13	112.16 ± 19.24	109.37 ± 16.77	119.02 ± 28.23	118.68 ± 27.98	108.92 ± 20.86	107.19 ± 25.56	126.78 ± 29.09
<i>t</i> 值		2.843	2.512	2.548	2.847	4.033	3.233	3.279
<i>P</i> 值		0.005	0.014	0.012	0.005	0.000	0.002	0.001

表 4 多发性硬化组患者各兴趣区 FA 值和 MD 值与 EDSS 评分间的相关分析

Table 4. The correlation between FA and MD in ROIs and EDSS score in MS group

分析项	前索		侧索		后索		灰质
	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	
FA 值							
<i>r</i> 值	-0.270	-0.328	-0.232	-0.207	-0.306	-0.266	-0.208
<i>P</i> 值	0.006	0.001	0.018	0.035	0.002	0.006	0.034
MD 值							
<i>r</i> 值	0.320	0.269	0.234	0.263	0.409	0.301	0.237
<i>P</i> 值	0.001	0.006	0.018	0.007	0.000	0.002	0.016

常规 MRI 检查存在较大局限性,例如难以量化、显示结果与患者临床评分的相关性较差等<sup>[8]</sup>。

扩散张量成像是在扩散加权成像(DWI)基础上发展起来的成像技术,可以同时获得组织内水分子扩散幅度和方向的信息,能够显示常规 MRI 不能检测到的微观病理改变,包括组织结构的完整性、水分子运动的方向变化,常用的定量参数包括 FA 和 MD 值,前者反映水分子沿白质纤维束通道方向扩散的比例,间接反映了纤维结构的完整性;后者则反映组织扩散的速度<sup>[9]</sup>。目前国内外研究主要集中在多发性硬化脑内病灶的扩散张量成像研究,发现脊髓病灶的 FA 值较其周围表现正常的脑白质或灰质的 FA 值降低,且均小于正常对照组相应部位的 FA 值<sup>[10-11]</sup>,因此认为多发性硬化病灶由于脱髓鞘、轴索缺失等病理变化在垂直于神经纤维方向上的水分子扩散受限程度降低,导致 FA 值下降。但

NASC 是否存在微观病理改变尚不明确。颈髓的横断面积较小,需要同时具有较高的分辨力和信噪比,而且颈髓周围的骨质及脂肪组织可产生磁敏感和化学位移伪影,而且颈髓还受脑脊液波动,以及呼吸、心跳运动的干扰,易产生运动伪影<sup>[12]</sup>。由于上述限制,目前对多发性硬化颈髓的扩散张量成像研究尚处于初期,国内鲜有文献报道。

由于下位颈髓容易受到呼吸、心跳运动的影响,产生运动伪影,因此本研究选择 C<sub>2-5</sub> 水平的双侧前索、侧索、后索和中央灰质作为兴趣区,探讨多发性硬化组与正常对照组各兴趣区 FA 值是否存在显著差异。结果显示,多发性硬化组患者 C<sub>2-5</sub> 水平前索、后索、侧索及灰质 NASC 的 FA 值明显低于正常对照组,与文献报道的结果一致,表明对于脑内存在病灶的多发性硬化患者,其常规 MRI 表现正常的颈髓已经存在隐匿性病灶,使细胞髓鞘脱失、轴突

破坏,造成白质纤维束完整性的破坏<sup>[13-14]</sup>。

EDSS 是目前评价多发性硬化患者神经功能障碍最常用的标准,于 1983 年由 Kurtzke<sup>[15]</sup> 提出,基于中枢神经系统的 8 个功能区,判断神经系统受损的总体程度,定量比较患者病情变化或进展情况。Qian 等<sup>[13]</sup> 的研究表明,视神经脊髓炎患者颈髓白质的 FA 值与其 EDSS 评分呈明显负相关,认为 FA 值是评价 NASC 损害程度的有效定量指标,而这种神经系统损害与临床残疾程度具有高度相关性。本研究对多发性硬化患者前索、后索、侧索及灰质 FA 值和 MD 值与 EDSS 评分的相关性研究表明,多发性硬化患者扩散张量成像 FA 值及 MD 值与其 EDSS 评分之间存在相关性,这在以往的研究中未见报道。提示:NASC 测量的 FA 值及 MD 值能够较为客观地反映中枢神经系统受累情况,可以作为预测多发性硬化患者脊髓病变临床病程的指标。

由于本研究所纳入的多发性硬化患者样本数较小,需在今后的临床实践中继续积累病例加以完善。此外,EDSS 评分标准具有一定的主观性,对评分者有一定的依赖性。

总之,尽管脊髓扩散张量成像研究目前仍处于初期,受到许多技术条件的限制,但该项影像学技术能够反映多发性硬化患者脊髓在分子水平的微观变化,其定量指标的改变可以评价脊髓结构的破坏,反映多发性硬化患者病情的严重程度,为监测病情、评价疗效和判断预后提供了较为客观的定量评价方法。

#### 参 考 文 献

- [1] Agosta F, Filippi M. MRI of spinal cord in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*, 2007, 17:46-49.
- [2] Bot JC, Barkhof F. Spinal - cord MRI in multiple sclerosis: conventional and nonconventional MR techniques. *Neuroimaging Clin N Am*, 2009, 19:81-99.
- [3] Lycklama G, Thompson A, Filippi M, et al. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2003, 2:555-562.
- [4] Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*, 2005, 58:840-846.
- [5] Stankiewicz JM, Neema M, Alsop DC, et al. Spinal cord lesions and clinical status in multiple sclerosis: a 1.5T and 3T MRI study. *J Neurol Sci*, 2009, 279(1/2):99-105.
- [6] Beck RW, Chandler DL, Cole SR, et al. Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Ann Neurol*, 2002, 51:481-490.
- [7] Ashburner J, Friston K. Multimodal image coregistration and partitioning: a unified framework. *Neuroimage*, 1997, 6:209-217.
- [8] Zivadinov R, Hussein S, Stosic M, et al. Glatiramer acetate recovers microscopic tissue damage in patients with multiple sclerosis: a case - control diffusion imaging study. *Pathophysiology*, 2011, 18:61-68.
- [9] Rocca MA, Hickman SJ, Bö L, et al. Imaging spinal cord damage in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*, 2005, 15:297-304.
- [10] Liu Y, Duan Y, Yu C, et al. Clinical isolated syndrome: a 3-year follow-up study in China. *Clin Neurol Neurosurg*, 2011, 113:658-660.
- [11] Yu CS, Li KC, Lin FC, et al. Diffusion tensor imaging histogram analysis of the whole brain in relapsing remitting multiple sclerosis. *Lin Chuang Fang She Xue Za Zhi*, 2006, 25: 11-14. [于春水, 李坤成, 林富春, 等. 复发好转型多发性硬化的全脑 DTI 直方图分析. *临床放射学杂志*, 2006, 25:11-14.]
- [12] Huang J, Liu YO, Li KC. Progress of spinal cord MRI study in multiple sclerosis. *Zhongguo Yi Xue Ying Xiang Ji Shu*, 2011, 27:1926-1929. [黄靖, 刘亚欧, 李坤成. 多发性硬化脊髓 MRI 研究进展. *中国医学影像技术*, 2011, 27:1926-1929.]
- [13] Qian W, Chan Q, Mak H, et al. Quantitative assessment of the cervical spinal cord damage in neuromyelitis optica using diffusion tensor imaging at 3 Tesla. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 33:1312-1320.
- [14] Hesselstine SM, Law M, Babb J, et al. Diffusion tensor imaging in multiple sclerosis: assessment of regional differences in the axial plane within normal-appearing cervical spinal cord. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27:1189-1193.
- [15] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 1983, 33: 1444-1452.

(收稿日期:2012-07-10)

## 欢迎订阅 2013 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生部主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、综述、短篇论著、临床医学图像、学术争鸣、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法、技术改进、临床药学查房、药物与临床、会议纪要以及国外研究动态等。

《中国现代神经疾病杂志》为国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731;CN 12-1363/R。国际大 16 开型,彩色插图,72 页,双月刊,逢双月 16 日出版。每期定价 15 元,全年 6 册 90 元。2013 年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市河西区气象台路 122 号天津市环湖医院内,邮政编码:300060。

联系电话:(022)60367623;传真:(022)60367927。