

· 临床研究 ·

老年术后谵妄患者大脑结构变化的形态测量学-
磁共振成像分析

蔡仁贤 田毅 侯春燕 魏晓 何占平

【摘要】 目的 观察术后谵妄(postoperative delirium, POD)老年患者大脑灰质体积与密度的异常。**方法** 选择择期全麻下行非心脏手术的胸腹部手术老年患者 47 例,男 26 例,女 21 例,年龄 60~75 岁,ASA II 或 III 级,于术后第 3 天行认知功能评估,根据是否发生 POD 分为 POD 组和 C 组,均行大脑磁共振成像(MRI)扫描。运用基于体素的形态测量学(voxel-based morphometry method, VBM)分析比较两组灰质体积和密度的差异,并将有差异脑区的相应参数值与简易精神状态检查(MMSE)评分行相关性分析。**结果** POD 组全脑灰质体积明显小于 C 组($P<0.01$),而脑脊液体积明显大于 C 组($P<0.01$)。与 C 组比较,POD 组双侧额叶和右侧海马旁回的灰质体积明显减小($P<0.01$),双侧海马和右侧海马旁回的灰质密度明显降低($P<0.001$),右侧海马旁回的灰质体积与 MMSE 评分之间呈明显正相关($P<0.05$)。**结论** 额叶区域、海马和海马旁回的灰质结构异常可能在 POD 的发生发展过程中扮演着重要的角色,右侧海马旁回的灰质体积可作为反映 POD 严重程度的参考指标之一。

【关键词】 术后谵妄;大脑;灰质;基于体素的形态测量学

Analysis of VBM-MRI on cerebral structural changes of aged patients undergoing postoperative delirium

CAI Renxian, TIAN Yi, HOU Chunyan, WEI Xiao, HE Zhanping. Department of Anesthesiology, Haikou people's Hospital, Haikou 570208, China

Corresponding author: TIAN Yi, Email: ditactor@163.com

【Abstract】 Objective To observe the abnormality of gray matter volume and density in patients undergoing postoperative delirium (POD). **Methods** Forty-seven cases of aged patients, 26 males and 21 females, aged 60-75 years, ASA physical status II or III, were selected. On the third day after operation, cognitive function estimation was performed. The patients were assigned into group POD and group C according to whether POD occurred and brain magnetic resonance imaging (MRI) scanning was implemented. The discrepancy in gray matter volume and density between the two groups were compared using voxel-based morphometry method (VBM). Correlation analysis was performed between the corresponding parameters in the regions where notable differences between the two groups existed and minimum mental state examination (MMSE) score were found. **Results** Global gray matter volume of group POD was notably lower than that of group C ($P<0.01$). Cerebrospinal fluid volume of group POD was significantly higher than that of group C ($P<0.01$). Gray matter volume of bilateral frontal gyrus and right parahippocampus was remarkably reduced in group POD ($P<0.001$). Gray matter density of bilateral hippocampus and right parahippocampus decreased significantly ($P<0.001$). Right parahippocampal gray matter volume was positively correlated with MMSE score in POD patients ($P<0.05$). **Conclusion** Structural abnormality in frontal regions, hippocampus and parahippocampus may play an important role in pathogenetic and developing process of POD. Gray matter volume in the right parahippocampus may be one of reference index for POD severity.

【Key words】 Postoperative delirium; Brain; Gray matter; Voxel-based morphometry method

术后谵妄(postoperative delirium, POD)是患者在经历手术后出现的急性认知功能改变,表现为

随时间波动的意识改变和注意力不集中,主要发生在术后 24~72 h,可引起患者术后恢复延迟、住院时间延长和费用增加,严重者甚至可能导致患者长期生活质量的下降^[1]。POD 好发于老年患者,目前发病机制未明。近年来,在磁共振成像(MRI)技术上发展出的形态测量学(voxel-based morphometry

基金项目:海南省科技厅基金资助(KJHZ2014-20)

作者单位:570208 海口市人民医院麻醉科(蔡仁贤、田毅、侯春燕、魏晓),放射影像科(何占平)

通信作者:田毅,Email:ditactor@163.com

method, VBM) 技术已成为临床上常用的研究大脑结构影像的方法, 被用于探测多种疾病对大脑的影响, 如精神分裂症、慢性疼痛等^[2,3]。本研究采用 VBM 方法探测老年 POD 患者大脑灰质体积和密度的改变, 为阐明 POD 的发生发展机制提供参考依据。

资料与方法

一般资料 本研究经过医院伦理委员会审核批准, 所有患者均签署知情同意书。选择 2015 年 6~10 月于我院完成非心脏手术的胸腹部手术患者, 性别不限, 年龄 60~75 岁, ASA II 或 III 级, 受教育程度高于小学(能够进行正确的量表评估)。患者各项检查指标均在正常值范围内, 无严重肝肾、心肺等器官的功能异常, 右利手。排除标准: 既往有神经系统或精神系统病史; 不能明确表达自己意思或不能配合 MRI 检查者, 不能很好交流以及不能进行随访者; 汉密尔顿抑郁量表评分(Hamilton depression scale, HMAD) > 7 分; 有颅脑外伤史; 有 MRI 扫描禁忌。

麻醉方法 患者入室后常规监测各项生命体征, 开放上肢静脉通道。麻醉诱导采用咪达唑仑 0.05 mg/kg、舒芬太尼 1 μ g/kg、依托咪酯 0.3 mg/kg、罗库溴铵 0.8 mg/kg, 麻醉维持采用吸入 1.0%~3.0% 七氟醚, 静脉泵注丙泊酚 3~4 mg·kg⁻¹·h⁻¹ 及瑞芬太尼 5~10 μ g·kg⁻¹·h⁻¹, 间断给予罗库溴铵维持肌松。术中维持循环稳定, 术后通过镇痛泵维持 VAS 评分 < 3 分。

认知功能测试 所有患者于术前 1 d 和术后第 3 天通过简易精神状态检查表(minimum mental state examination, MMSE)进行测试。MMSE 评分 27~30 分为正常, 患者术后与术前比较 MMSE 评分显著降低且 < 27 分认为发生 POD。根据是否发生 POD 将患者分为 POD 组和 C 组。

MRI 数据采集 MRI 扫描采用美国 GE 3.0T HDxt 型超导 MRI 扫描仪, 配备 8 通道标准头相控阵线圈, 通过 3D BRAVO 序列采集高分辨率 3D T1 加权结构像, 全脑矢状位成像。扫描参数: TR/TE = 7.8 ms/3.0 ms, FOV: 256×256 mm³, 矩阵: 256×256, NEX: 1, 层厚: 1 mm, 间隔: 0, 带宽: 31.25 Hz, 翻转角(FA) = 12°, TI: 450 ms, 扫描时间: 208 s。所有扫描均有同一影像科医师完成。

影像学数据处理 图像数据的处理使用基于 matlab2012a 平台的 SPM8 完成。首先转化原始文件为 NIFTI 格式。所有患者图像完成原点矫正后,

将 3DT1 加权像分割为灰质、白质和脑脊液; 运用李代数微分同胚配准算法(diffeomorphic anatomical registration through exponential lie algebra, DARTEL)工具对灰质图像进行初始化、创建模板, 并利用模板和流变形场将所有灰质匹配到标准的 MNI 空间; 将所得到的灰质图像行 6 mm 的高斯平滑。通过 VBM8 软件运算得到每个患者的灰质、白质、脑脊液和全脑总体积的数值。

统计分析 采用 SPSS 19.0 软件行统计分析。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 计数资料的比较采用 χ^2 检验。MRI 数据组间比较采用独立样本 *t* 检验, $P < 0.001$ (未校正), 100 以上的体素集合为差异有统计学意义。比较后将 POD 组有差异脑区的灰质体积、密度值与 MMSE 评分作 Pearson 相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

最终 47 例患者被纳入本研究, 其中 21 例发生了 POD(POD 组), 26 例患者未发生 POD(C 组)。两组患者性别、年龄、文化程度、HMAD 评分差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	文化程度 (年)	HMAD 评分(分)
POD 组	21	12/9	68.0±6.8	5.3±2.3	2.8±1.6
C 组	26	14/12	66.5±8.1	4.6±2.7	3.5±1.8

POD 组全脑灰质体积明显小于 C 组, 脑脊液体积明显大于 C 组($P < 0.01$), 两组白质体积和全脑总体积差异无统计学意义(表 2)。

与 C 组比较, POD 组双侧前额叶和右侧海马旁回的灰质体积明显减小($P < 0.01$), 双侧海马和右侧海马旁回的灰质密度明显降低($P < 0.001$)(图 1)。相应脑区的坐标、体素及 *T* 值见表 3、4。在上述区域中, POD 组右侧海马旁回的灰质体积与 MMSE 评分呈显著正相关($P < 0.05$)(图 2)。

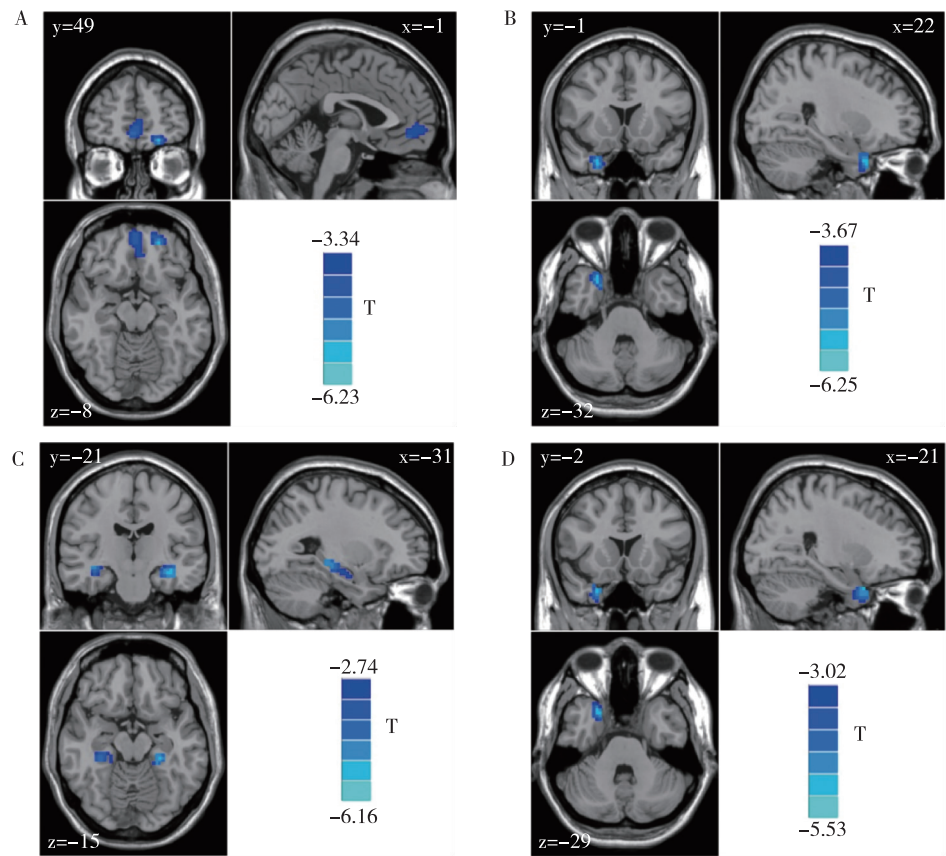
讨 论

VBM 技术可通过计算单位体积内包含体素的个数, 探测出大脑局部的组织成分变化, 与通过勾画影响图像测量体积的方法相比, VBM 技术更加精

表 2 两组患者灰质、白质、脑脊液和全脑体积的比较 (ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	灰质体积	白质体积	脑脊液体积	全脑体积
POD 组	21	499.38±33.96 ^a	561.78±66.73	234.12±20.47 ^a	1 330.30±91.04
C 组	26	551.49±36.45	569.39±53.39	205.42±17.73	1 384.83±104.38

注:与 C 组比较, ^a $P<0.01$



注:灰质体积(A, 双侧内侧额前叶;B, 右侧海马旁回)。灰质密度(C, 双侧海马;D, 右侧海马旁回)。影像图像上的左侧为解剖的右侧, 蓝色区域为与 C 组相比灰质体积和密度明显降低的脑区($P<0.001$, 未校正)

图 1 两组患者灰质体积和灰质密度降低区域的比较

表 3 两组患者灰质体积降低的脑区分布

脑区	MNI 坐标			体素	T 值
	x	y	z		
左侧眶部额中回	-19	52	-16	103	-6.23
右侧海马旁回	15	-3	-18	126	-6.25
双侧直回	4	51	-16	197	-4.68

表 4 两组患者灰质密度降低的脑区分布

脑区	MNI 坐标			体素	T 值
	x	y	z		
左侧海马	-31	-21	-15	213	-6.16
右侧海马	28	-19	-18	167	-5.15
右侧海马旁回	21	-2	-29	134	-5.33

确、客观,所得到的结果更可信^[4]。而 2007 年 Ashburner 等^[5]提出的 DARTEL 算法则是对传统 VBM 技术的重要补充,可弥补传统的 VBM 技术在图像配准中的缺陷,对脑体积和密度的改变更加敏感。

本研究通过 VBM-DARTEL 技术探测发生 POD 的老年患者大脑结构的变化,其额叶区域、右侧海马旁回以及双侧海马的灰质体积和密度均发生了明显的异常。在上述脑区中,海马在学习记忆的过程中扮演着非常重要的角色。动物研究显示,

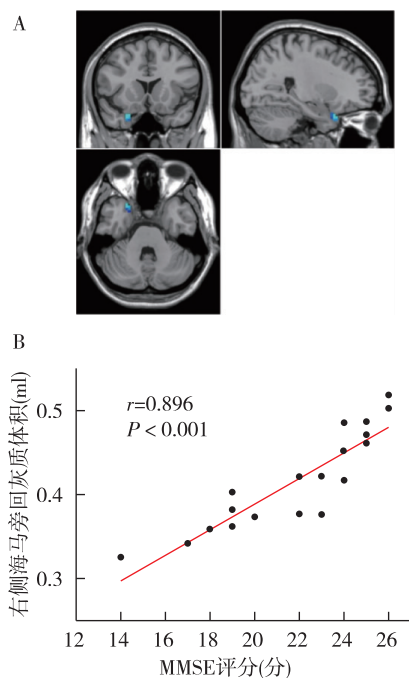


图2 POD患者右侧海马旁回(A中蓝色区域)的灰质体积与MMSE评分(B)的相关性

老年大鼠术后3 d学习记忆能力发生明显障碍,同时术前存在于双侧海马中的同步化低频振幅消失^[6]。Chen等^[7]通过对临床病例的研究也发现,术前海马体积的减少是老年患者发生术后认知功能障碍(POCD)的危险因素之一。海马旁回神经元的凋亡在认知功能损害的发生机制中发挥着重要的作用^[8],而通过DTI方法对遗忘型认知功能损害患者大脑的探测也发现,海马旁回白质纤维的完整性受到破坏^[9]。前额叶区域与记忆、分析、注意力等高级认知功能密切相关,血管源性轻度认知功能障碍患者双侧背外侧前额叶皮层灰质体积明显减少^[10]。与上述研究结果相符,本研究发现,发生POD的老年患者双侧前额叶和右侧海马旁回的体积明显减小,而双侧海马和右侧海马旁回的灰质密度也明显降低,且右侧海马旁回的灰质体积与MMSE评分之间呈显著的相关性。这说明了前额叶、海马和海马旁回的灰质结构异常在POD的病理生理过程中可能发挥着重要的作用;另一方面,右侧海马旁回的灰

质体积由于与患者认知功能损伤的程度有较好的相关性,因此可在一定程度上客观地反映POD的严重程度。

综上所述,术后谵妄患者额叶区域、海马和海马旁回的灰质结构异常可能在术后谵妄的发生发展过程中扮演着重要的角色,右侧海马旁回的灰质体积可作为反映术后谵妄严重程度的参考指标之一。

参 考 文 献

- [1] Neufeld KJ, Leoutsakos JM, Sieber FE, et al. Outcomes of early delirium diagnosis after general anesthesia in the elderly. *Anesth Analg*, 2013, 117(2): 471-478.
- [2] Yue Y, Kong L, Wang J, et al. Regional abnormality of grey matter in schizophrenia: effect from the illness or treatment? *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147204.
- [3] Pan PL, Zhong JG, Shang HF, et al. Quantitative meta-analysis of grey matter anomalies in neuropathic pain. *Eur J Pain*, 2015, 19(9): 1224-1231.
- [4] Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry-the methods. *Neuroimage*, 2000, 11(6 Pt 1): 805-821.
- [5] Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*, 2007, 38(1): 95-113.
- [6] Xie P, Yu T, Fu X, et al. Altered functional connectivity in an aged rat model of postoperative cognitive dysfunction: a study using resting-state functional MRI. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64820.
- [7] Chen MH, Liao Y, Rong PF, et al. Hippocampal volume reduction in elderly patients at risk for postoperative cognitive dysfunction. *J Anesth*, 2013, 27(4): 487-492.
- [8] Wang WY, Liu Y, Wang HF, et al. Impacts of Cd33 genetic variations on the atrophy rates of hippocampus and parahippocampal gyrus in normal aging and mild cognitive impairment. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(2): 1111-1118.
- [9] Rogalski EJ, Murphy CM, de Toledo-Morrell L, et al. Changes in parahippocampal white matter integrity in amnesic mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study. *Behav Neurol*, 2009, 21(1): 51-61.
- [10] Lei Y, Su J, Guo Q, et al. Regional gray matter atrophy in vascular mild cognitive impairment. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(1): 95-101.

(收稿日期:2016-10-18)