

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.029

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.029

## 弥散张量成像评价中老年患者全身麻醉后海马区纤维的完整性

孙雪晨, 马铃

(中国医科大学附属盛京医院麻醉科, 沈阳 110004)

**[摘要]** 目的: 应用弥散张量成像技术(diffusion tensor imaging, DTI)比较中老年患者术前与接受全凭静脉麻醉术后海马旁回以及后扣带回白质纤维束的完整性。方法: 对20例接受全凭静脉麻醉的老年患者进行术前简明精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)评分, 并且进行术前1天及术后3天的功能磁共振扫描。分为术前组与术后组。术前组与术后组均为相同的患者。采用FSL软件对获取的磁共振图像数据进行处理, 分别计算双侧海马旁回(hippocampal gyrus, PH), 双侧后扣带回(posterior cingulate cortex, PCC)的各向异性分数(fractional anisotropy, FA)和表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC), 利用SPSS软件进行统计学分析。结果: 术后组双侧PH, 双侧PCC的FA值较术前有所降低, ADC值较术前有所升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 全凭静脉麻醉术后老年患者的海马体部白质纤维束的完整性较术前有所损害。

**[关键词]** 认知障碍; 磁共振扩散张量成像; 麻醉

## Diffusion tensor imaging in evaluation of the fiber integrity of the hippocampus region in middle-aged patients undergoing general anesthesia

SUN Xuechen, MA Ling

*(Department of Anesthesiology, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, China)*

**Abstract** **Objective:** To compare the integrity of the white matter fibers in the hippocampus of elderly patients undergoing total intravenous anesthesia by diffusion-tensor imaging. **Methods:** Twenty patients received total intravenous anesthesia in elderly patients with preoperative mini-mental state examination (MMSE) score, and in preoperative 1 day and postoperative 3 days, functional magnetic resonance scan was obtained, and divided into a preoperative group and a postoperative group. The two groups enrolled the same patients. Fractional anisotropy (FA) and apparent diffusion coefficient (ADC) of bilateral hippocampal gyrus (PH) and bilateral posterior cingulate cortex (PCC) were calculated. SPSS software was used for statistical analysis. **Results:** The FA values of bilateral PH and bilateral PCC of the postoperative group were lower than those of preoperative group. The ADC value was higher than that before operation, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The integrity of the

收稿日期 (Date of reception): 2016-11-19

通信作者 (Corresponding author): 马铃, Email: maling27@hotmail.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81302534)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81302534).

white matter fibers in the hippocampus of the elderly patients after total intravenous anesthesia is more impaired than before.

**Keywords** cognitive impairment; magnetic resonance diffusion tensor imaging; anesthesia

随着我国的人口老龄化,越来越多的中老年人接受麻醉与手术,医学技术的不断完善与麻醉药物的不断更新,使得中老年人更加倾向于接受全身麻醉。阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是目前老年群体最严重的健康和社会经济问题<sup>[1]</sup>。然而目前诊断认知功能障碍主要依靠神经心理学评价,不过主观性和重复学习是该指标不能完全避免的,并且依据基础动物试验不能充分代表人类。但弥散张量成像技术(diffusion tensor imaging, DTI)的出现,这种特殊成像技术是真正意义上的现代化组织微观物理特性定量显示分析技术,其主要用于显示神经纤维束的走行及神经纤维的破坏程度,是当前唯一一种能有效观察和追踪脑白质纤维束的非侵入性检查方法<sup>[2]</sup>。目前这一特殊技术已经成功的应用于研究AD、轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)等疾病。本研究应用DTI对接受全凭静脉麻醉手术的老年患者进行研究,比较术前术后患者双侧海马旁回(hippocampal gyrus, PH),双侧后扣带回(posterior cingulate cortex, PCC)部分各向异性(fractional anisotropy, FA)及表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)数值差异,评价术后各感兴趣区脑白质纤维束的完整性。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选择2014年6月至2015年6月期间就诊于中国医科大学附属盛京医院并且行非神经外科手术的患者(表1),美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级 I~II级,年龄 $\geq 55$ 岁,术前简明精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)评分 $\geq 24$ 分。麻醉时间在1~2 h之间,预计失血量 $<400$  mL。纳入病例根据是否接受麻醉手术分为术前组与术后组,术前组与术后组为相同患者。20例患者,男11例,女9例,年龄(60.0 $\pm$ 3.0)岁,平均受教育(9.9 $\pm$ 3.2)年,本研究经中国医科大学附属盛京医院伦理委员会审查和批准,所选入的病例均签署知情同意书。

排除标准:术前曾服用过精神类药品,曾经

表1 手术术式

Table 1 Surgical approach

手术方式	例数
乳腺癌根治术	7
甲状腺切除术	3
腹腔镜胆囊切除术	7
LC胆总管探查T管引流术	3
胃癌根治术	1(术后失访,未纳入研究)
腮腺浅叶肿物切除手术	1(术后失访,未纳入研究)

接受过神经外科手术,术前有精神神经系统疾病,术前有重要器官系统病变,术前有糖尿病,术前血压 $\geq 160/100$  mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),围术期发生严重高血压、心律失常等严重并发症。

### 1.2 方法

20例患者均不给予术前用药。

#### 1.2.1 麻醉诱导

20例患者分别给予静脉注射舒芬太尼0.3  $\mu$ g/kg,丙泊酚2 mg/kg,顺式阿曲库铵0.3 mg/kg,进行快速麻醉诱导,经口明视气管插管成功之后连接麻醉机进行机械通气。麻醉机参数设置:吸入氧气与空气比为1:1,氧流量2.0 L/min,潮气量(Vt)8~10 mL/kg,吸呼比(I:E)为1:2,呼吸频率(respiratory rate, RR)控制在10~16次/min,血氧饱和度维持在98%~100%,呼气末CO<sub>2</sub>维持在35~45 mmHg。

#### 1.2.2 麻醉维持

按照丙泊酚每小时3~8 mg/kg,瑞芬太尼每分钟0.15  $\mu$ g/kg术中持续泵入,手术结束即停用所有麻醉药。从麻醉开始至麻醉结束全程监测脑电双频指数(bispectral index, BIS),术中维持BIS值40~60,血压、心率波动不超过基础值的 $\pm 30\%$ 。

### 1.3 神经心理学检查

所有纳入的研究对象于术前1天和术后第3天同时段安静环境进行MMSE检测。

## 1.4 方法

### 1.4.1 磁共振数据采集

MRI扫描采用Philips Intera Achieva 3.0T超导型磁共振扫描系统,应用8通道SENSE头线圈。首先进行常规T1, T2扫描以除外器质性病变,随后行DTI扫描。采用单次激发平面回波(echo-planar imaging, EPI)序列,扫描参数SENSE因子2,扫描矩阵112,重建矩阵128,层厚4 mm,层间距0 mm,TR/TE=3 011 ms/62 ms,视野(FOV) +224 mm,  $b=800 \text{ s/mm}^2$ , DTI扩散敏感梯度方向15个。扫描层面平行于前后联合连线(AC-PC)自颅顶至延髓扫描。DTI扫描时间约5 min。扫描过程中要求患者闭目,安静,避免思考,避免肩部以上体动。头部两侧放海绵垫尽可能固定头部,双耳用耳塞及耳包减少噪音。

### 1.4.2 数据分析处理

扫描得到的DTI原始图像首先采用Philips PRIDE软件包进行运动校正及变形矫正,然后应用基于Matlab 7.01平台的DoDTI软件包(<http://neuroimage.yonsei.ac.kr/dodti/>)通过后处理生成FA及ADC图。选取4个感兴趣区,分别为双侧PH,双

侧PCC,分别测量感兴趣区的FA及ADC值,对所有受试者的FA及ADC图分别进行空间标准化。

## 1.5 统计学处理

采用SPSS 17.0软件,计量资料数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,对不同分组的FA, ADC值进行配对样本 $t$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料分析结果

20例患者,男11例,女9例;年龄( $60.0\pm 3.0$ )岁,平均受教育( $9.9\pm 3.2$ )年,在人口统计学、神经心理学及基础值比较差异无统计学意义(表2)。每例患者接受麻醉与手术的总时间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 2.2 DTI 分析结果

患者术后双侧PH的FA值较术前显著降低,ADC值升高( $P<0.05$ )。患者术后双侧PCC的FA值较术前显著降低,ADC值升高( $P<0.05$ ,表3~4)。

表2 MMSE量表评分

Table 2 MMSE score

MMSE	术前	术后	P
总分	26.85 $\pm$ 1.0894	26.75 $\pm$ 1.0196	0.666
定向力	9.15 $\pm$ 0.5871	9.25 $\pm$ 0.7164	0.606
记忆力	2.70 $\pm$ 0.4702	2.55 $\pm$ 0.5104	0.330
注意力和计算力	4.45 $\pm$ 0.6863	4.55 $\pm$ 0.5104	0.606
回忆能力	2.50 $\pm$ 0.5130	2.40 $\pm$ 0.5026	0.541
语言能力	8.05 $\pm$ 0.7592	8.00 $\pm$ 0.9177	0.772

表3 术后组与术前组各感兴趣区FA值分析( $n=20, \bar{x}\pm s$ )

Table 3 Analysis of FA value in the postoperative group and the preoperative group ( $n=20, \bar{x}\pm s$ )

组别	海马旁回(左)	海马旁回(右)	后扣带回(左)	后扣带回(右)
术前组	0.182 $\pm$ 0.014	0.202 $\pm$ 0.017	0.179 $\pm$ 0.025	0.196 $\pm$ 0.024
术后组	0.167 $\pm$ 0.015	0.184 $\pm$ 0.015	0.167 $\pm$ 0.020	0.174 $\pm$ 0.027
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表4 术后组与术前组各感兴趣区ADC值统计学分析( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )

Table 4 Statistical analysis on ADC value in the postoperative group and the preoperative group ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )

组别	海马旁回(左)	海马旁回(右)	后扣带回(左)	后扣带回(右)
术前组	0.940 $\pm$ 0.178	0.900 $\pm$ 0.149	0.938 $\pm$ 0.189	0.924 $\pm$ 0.133
术后组	1.080 $\pm$ 0.223	1.020 $\pm$ 0.199	1.103 $\pm$ 0.205	0.998 $\pm$ 0.177
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

### 3 讨论

近年来全身麻醉对于老年外科手术的顺利进行有着重要的作用,但由于全身麻醉作用的靶器官是大脑,对于中枢神经系统有着一定的抑制作用。动物实验研究<sup>[3]</sup>显示:静脉麻醉药丙泊酚促进抑制性神经递质GABA与之受体的结合,增强神经抑制作用。阿片类药物通过抑制腺苷和胆碱递质释放从而干扰了正常的睡眠方式<sup>[4]</sup>,再加上围术期创伤与应激反应,促炎因子的释放,加重了神经纤维损伤的发生<sup>[5]</sup>。一些老年患者在全麻术后出现记忆力、定向力、抽象思维等神经功能障碍,既术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)。

有学者<sup>[6]</sup>认为POCD的发生可能与AD有着共同的病理基础,是由于中枢胆碱能系统的减退,神经元细胞外沉积的老年斑(senile plaques, SP), Tau蛋白在细胞内聚集形成的神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs),神经元及突触的丢失和脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)<sup>[7]</sup>。DTI是一种相对较新的磁共振成像方法,可在非侵入的条件下显示大脑纤维束的完整性<sup>[8]</sup>。它是利用水分子各向异性运动成像原理,监测组织内水分子扩散的方向以及程度,从而反映纤维束的完整性是否发生损害<sup>[9]</sup>。FA, ADC和平均扩散系数是DTI中常用的分析参数,这些参数与纤维束的走向以及完整性有着密切联系。FA值代表水分子各向异性的弥散程度,FA值的降低表示组织细胞结构的改变,包括血管结构的改变、脱髓鞘作用以及可能有胶质细胞的增生,ADC值表示水分子在组织内的运动扩散能力,扩散能力越强ADC值越大<sup>[10]</sup>。由于DTI技术可以评估大脑白质区的退化程度,因而广泛应用于神经退行性疾病变疾病的临床诊断当中,例如AD<sup>[11]</sup>。神经影像学研究<sup>[12]</sup>表明:AD患者出现萎缩最早的脑区是位于颞叶内侧的结构包括海马、内嗅皮层等,但AD患者最早在后扣带回脑代谢以及脑血流灌注降低,AD患者这些区域的FA值较正常对照组有所降低。这与病理学研究<sup>[13]</sup>相符,DTI正确反映了这些区域的白质纤维完整性发生损害。

本研究结果表明双侧海马旁回与双侧后扣带回FA值较术前明显降低,ADC值较术前有所升高,说明全凭静脉麻醉术后患者后扣带回与海马的纤维的完整性受到损害。

然而本研究中我们对20例接受全凭静脉麻醉手术的患者进行MMSE量表评分得出的结果显示:

接受全凭静脉麻醉术后老年患者并未表现出认知功能的明显下降,可能的原因有4个方面。1)神经心理评估对发现老年患者出现认知功能下降是必需的,由于该量表的一个重复评测,对于受教育程度较高的老年患者可能出现假阴性,而受教育程度较低的老年患者可能出现假阳性,注意力、记忆、结构模仿等项目又不足以反映相应的认知领域表现。该检测方法对于存在明显认知功能障碍的患者有较高的价值,但是对于轻度认知功能障碍或者其他形式的认知障碍其可信度不高,因而我们难以做出预测性的诊断。2)手术类型的选择。有研究显示:接受较为大型的和更具伤害性的手术的患者(例如腹部手术、胸外科手术及血管外科手术等)比接受简单手术(如门诊手术)的患者在术后发生认知功能障碍的风险更大<sup>[14]</sup>,强烈的手术刺激与创伤对神经系统造成不可逆的影响,在本研究中我们选择了手术时间较短、术中出血量较少的甲状腺以及乳腺手术,此类手术对患者呼吸循环影响小,因低血压、低血氧对中枢系统造成的缺血、缺氧影响较小。3)本研究所有患者在术中BIS值均维持在45~60,可预防无意识的深麻醉,减少麻醉药物用量,因而理论上可能减少术后发生认知障碍的概率。4)有研究<sup>[15]</sup>显示:糖尿病或高血压史患者在随后4~6年的随访期,其认知功能减退的比例增加,糖尿病患者内分泌系统调节紊乱,代谢异常,血糖水平不稳定,影响大脑的基本代谢,在手术创伤以及麻醉等外在影响下容易对大脑造成损害。高血压病患者循环系统波动较大,血管弹性较差,长期高血压会造成脑血管的持续性痉挛,随着血压的波动,脑血流即波动,从而发生脑缺氧、脑灌注不足的风险较高。因而本研究中将围手术期出现严重高血压、低血压或持续的低氧血症及糖尿病患者排除在外。本研究纳入对象在行为学上虽未表现出阳性结果,但DTI的分析结果提醒我们这种潜在的白质退化会随着年龄的增长可能带来严重的认知功能障碍,因此DTI对于有可能发生认知障碍的预测有重要作用。但本研究中也存在一定局限性:首先,研究例数较少,还有待于大样本研究的进一步证实。其次,我们只对海马这一个脑区进行了研究,其他脑区并未涉及,希望能在后续的研究中完善。此研究为患者术前术后比较,手术创伤、炎症反应等多个因素可能对研究结果造成影响,全身麻醉只是围术期众多影响之一,因而结合实际临床,本研究单纯反映患者全身麻醉术前术后海马区纤维完整性的一个变化。最后,仅对患者进

行了术后第3天的神经心理评估及fMRI复查, 并未进行长期随访。

## 参考文献

1. St ě pán-Buksakowska I, Keller J, Laczó J, et al. Diffusion tensor imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2012, 46(5): 462-471.
2. Pancak J, Wagnerova H, Škultéty Szárazová A, et al. Multi-infarct dementia and Alzheimer disease, contribution of cerebral circulation ultrasonography to pathogenesis and differential diagnosis. Value of microembolisation[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2016, 37(2): 137-140.
3. Vlisides P, Xie Z. Neurotoxicity of general anesthetics: an update[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(38): 6232-6240.
4. Gauthier EA, Guzick SE, Brummett CM, et al. Buprenorphine disrupts sleep and decreases adenosine concentrations in sleep-regulating brain regions of Sprague Dawley rat[J]. *Anesthesiology*, 2011, 115(4): 743-753.
5. Wohleb ES, Fenn AM, Pacenta AM, et al. Peripheral innate immune challenge exaggerated microglia activation, increased the number of inflammatory CNS macrophages, and prolonged social withdrawal in socially defeated mice[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37(9): 1491-1505.
6. 何苗, 罗艳, 于布为. 术后认知功能障碍与阿尔茨海默病的研究进展[J]. *上海医学*, 2014, 37(10): 893-897.  
HE Miao, LUO Yan, YU Buwei. Advances in research on postoperative cognitive dysfunction and Alzheimer's disease[J]. *Shanghai Medical Journal*, 2014, 37(10): 893-897.
7. deToledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M, et al. MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD[J]. *Neurobiol Aging*, 2004, 25(9): 1197-1203.
8. Misra C, Fan Y, Davatzikos C. Baseline and longitudinal patterns of brain atrophy in MCI patients, and their use in prediction of short-term conversion to AD: results from ADNI[J]. *Neuroimage*, 2009, 44(4): 1415-1422.
9. Baron JC, Chételat G, Desgranges B, et al. In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage*, 2001, 14(2): 298-309.
10. Zimny A, Szewczyk P, Trypka E, et al. Multimodal imaging in diagnosis of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment: value of magnetic resonance spectroscopy, perfusion, and diffusion tensor imaging of the posterior cingulate region[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 27(3): 591-601.
11. Mielke MM, Kozauer NA, Chan KC, et al. Regionally-specific diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage*, 2009, 46(1): 47-55.
12. deToledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M, et al. MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD[J]. *Neurobiol Aging*, 2004, 25(9): 1197-1203.
13. Misra C, Fan Y, Davatzikos C. Baseline and longitudinal patterns of brain atrophy in MCI patients, and their use in prediction of short-term conversion to AD: results from ADNI[J]. *Neuroimage*, 2009, 44(4): 1415-1422.
14. Hedman A, Larsson PT, Alam M, et al. CRP, IL-6 and endothelin-1 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Do preoperative inflammatory parameters predict early graft occlusion and late cardiovascular events?[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 120(1): 108-114.
15. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(6): 395-402.

**本文引用:** 孙雪晨, 马铃. 弥散张量成像评价中老年患者全身麻醉后海马区纤维的完整性[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(2): 398-402. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.029

**Cite this article as:** SUN Xuechen, MA Ling. Diffusion tensor imaging in evaluation of the fiber integrity of the hippocampus region in middle-aged patients undergoing general anesthesia[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(2): 398-402. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.02.029