

术后认知功能障碍的功能磁共振分数低频振幅研究

蔡仁贤 田 毅 何占平 侯春燕

摘 要 **目的** 在静息态功能磁共振下运用分数低频振幅(fraction amplitude of low frequency fluctuation, fALFF)方法观察老年术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)患者大脑自发功能活动的变化。**方法** 拟于全身麻醉下择期行腹部手术老年患者 50 例, ASA II 或 III 级, 术前 1 天和术后 2 周进行认知功能评估, 根据是否发生 POCD 分为 POCD 组与 C 组。均于术后 2 周行功能磁共振扫描, 分析比较两组患者的 fALFF 值。**结果** 与 C 组比较, POCD 组患者楔前叶、后扣带回、左侧岛叶、左侧海马、侧额中回以及左侧颞中回 fALFF 值显著降低, 而在舌回和枕中回区域 fALFF 值显著增高($P < 0.05$, AlphaSim 校正)。**结论** 静息态下多个脑区的自发活动异常可能是 POCD 发生、发展的重要机制之一。

关键词 术后认知功能障碍 静息态功能磁共振 分数低频振幅 老年患者

中图分类号 R614.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.09.027

Research on Postoperative Cognitive Dysfunction with Fraction Amplitude of Low Frequency Fluctuation Based on Functional Magnetic Resonance Image. Cai Renxian, Tian Yi, He Zhanping, et al. Haikou People's Hospital, Hainan 570208, China

Abstract **Objective** To investigate the alteration of spontaneous functional activity in elderly patients using fALFF based on functional magnetic resonance image (fMRI). **Methods** Fifty cases of elderly patients, ASA II or III, scheduled for elective abdominal surgery under general anesthesia were selected. Patients were assigned into POCD and control group according to the result of cognitive function assessment implemented at the day before and 2 weeks after surgery. All patients were scanned and the fALFF was compared between two groups. **Results** As compared to control group, the fALFF in precuneus, posterior cingulate cortices, left insula cortex, left hippocampus, middle frontal gyrus and left middle temporal gyrus were decreased, and the fALFF in lingual gyrus and middle occipital gyrus were increased in POCD group ($P < 0.05$, AlphaSim corrected). **Conclusion** Abnormality of spontaneous activities in multiple brain regions is the critical mechanism underlying the genesis and development of POCD.

Key words Postoperative cognitive dysfunction; Resting-state functional magnetic resonance image; Fraction amplitude of low frequency fluctuation; Elderly patient

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)指术前无精神疾患的患者,在围术期受到手术、麻醉等多种因素的影响,术后发生神经精神系统并发症,表现为术后精神错乱、人格改变及记忆障碍等症状,可持续数周至数月,甚至长期维持。POCD 在老年人中的发生率较高,而随着我国人口的老齡化,每年接受手术麻醉的老年人不断增加,POCD 势必成为威胁老年人术后恢复的主要因素之一^[1]。然而,由于目前 POCD 的发生、发展机制并不清楚,严重阻碍了 POCD 的有效预防与治疗。近年来,随着医学影像学技术的快速发展,静息态功能磁共振技术已被广泛运用于观察多种大脑功能网络活动的改变,其

中由 Zang 等^[2]提出的自发低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)为 0.01 ~ 0.10Hz 频段范围内总能量,可反映大脑自发神经活动强度。而分数低频振幅(fraction amplitude of low frequency fluctuation, fALFF)则是对 ALFF 方法的进一步改进,已被广泛运用于多种神经精神疾病的研究,如阿尔茨海默病,轻度认知障碍等^[3,4]。因此本研究运用 fALFF 方法探讨 POCD 患者大脑在静息态下自发神经活动的变化,从而进一步明确 POCD 的发生、发展机制。

资料与方法

1. 一般资料:本研究通过医院伦理委员会审核,所有患者或其家属均已签署知情同意书。选择 2015 年 6 月 ~ 2016 年 10 月于笔者医院择期全身麻醉下行腹部手术患者,性别不限,年龄 60 ~ 75 岁,ASA II 或 III 级,受教育程度高于小学。患者无严重肝脏、肾脏、心脏、肺等器官的功能异常,右利手。排除标准:

基金项目:海南省科技厅基金资助项目(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),影像科(何占平)

通讯作者:田毅,电子邮箱:ditactor@163.com

既往有神经系统或精神系统病史;不能配合 MRI 检查者,术中循环剧烈波动者,术后无法随访者;汉密尔顿抑郁量表评分(Hamilton depression scale, HMAD) > 7 分;有颅脑外伤史;有磁共振扫描禁忌。

2. 麻醉方法:患者麻醉前肌肉注射 0.5mg 阿托品,入室后开放静脉通道并行常规生命体征监测。通过静脉注射咪达唑仑 0.05mg/kg、舒芬太尼 1 μ g/kg、依托咪酯 0.3mg/kg、罗库溴铵 0.8mg/kg 诱导麻醉,术中维持采用吸入 1.0% ~ 3.0% 七氟醚,静脉泵注丙泊酚 3 ~ 4mg/(kg · h)及瑞芬太尼 5 ~ 10 μ g/(kg · h),罗库溴铵间断给予以维持肌肉松弛。维持患者术中血压及心率保持在术前的 30% 以内。术后均安装镇痛泵,确保 VAS < 3 分。所有患者于术前 1 天和术后 2 周通过简易精神状态检查表(minimum mental state examination, MMSE)进行测试。患者术后 2 周 MMSE 评分与术前相比降低 > 4 或评分 < 20 分认为发生 POCD。将发生 POCD 患者归为 POCD 组,未发生者为对照组(C 组)。

3. MRI 数据采集: MRI 扫描采用美国 GE3.0THDxt 型超导 MRI 扫描仪。所有患者行磁共振扫描过程中均固定头部,安静闭眼仰卧。通过 3DBRAVO 序列采集高分辨率 3DT1 加权结构像,全脑矢状位成像。扫描参数: TR/TE = 7.8ms/3.0ms, FOV: 256 × 256mm³, 矩阵: 256 × 256, NEX: 1, 层厚: 1mm, 间隔: 0, 带宽: 31.25Hz, 翻转角(FA) = 12°, TI: 450ms, 扫描时间: 208s。通过平面回波成像序列(echo-planar imaging, EPI)采集静息态 fMRI 图像。扫描参数: TR: 2000ms, TE: 40ms, 层数 33 层, 层厚 4mm, gap: 0mm, FA: 90°, FOV: 240 × 240, 矩阵: 64 × 64。扫描时间: 7min。

4. 数据处理:本研究数据处理采用 Yan 等^[5]开

发的 DPABI 软件(<http://rfmri.org/dpabi>)进行。首先将原始文件转化为 NIFTI 格式,去除扫描前的 10 个时间点,此后行时间层校正、头动校正、空间标准化、空间平滑、去线性漂移及滤波。将滤波后的低频信号进行傅里叶变换得到 0.01 ~ 0.08Hz 频段的 ALFF 值,再将 ALFF 值所有能量的总和除以全频段(0 ~ 0.25Hz)能量的总值得到 fALFF 值。所有扫描及数据分析均由同一位不知研究对象情况的影像科医师完成。

5. 统计学方法:一般资料采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析,组间比较运用两独立样本 *t* 检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验。两组间磁共振数据的比较采用双样本 *t* 检验完成,通过 AlphaSim(<http://afni.nih.gov/afni/docpdf/AlphaSim.pdf>)校正后,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入患者 56 例,其中 30 例发生了 POCD(POCD 组),26 例未发生 POCD(C 组)。但 POCD 组中 6 例患者由于扫描过程中头动 > 3°,其数据被排除。最终 24 例 POCD 组患者的数据被用于分析。两组性别比、年龄、受教育程度、HMAD 评分相比均无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表 1。与 C 组相比,POCD 组患者楔前叶、后扣带回、左侧岛叶、左侧海马、左右侧额中回以及左侧颞中回 fALFF 值显著降低,而在舌回和枕中回区域 fALFF 值显著增高($P < 0.05$, AlphaSim 校正),见图 1 及表 2。

表 1 两组患者一般情况比较

组别	<i>n</i>	性别比 (男性/女性)	年龄 (岁)	受教育程 度(年)	HMAD 评分 (分)
POCD 组	24	13/11	69.4 ± 7.7	4.3 ± 3.8	2.9 ± 1.4
C 组	26	14/12	66.5 ± 8.1	4.6 ± 2.7	3.5 ± 1.8

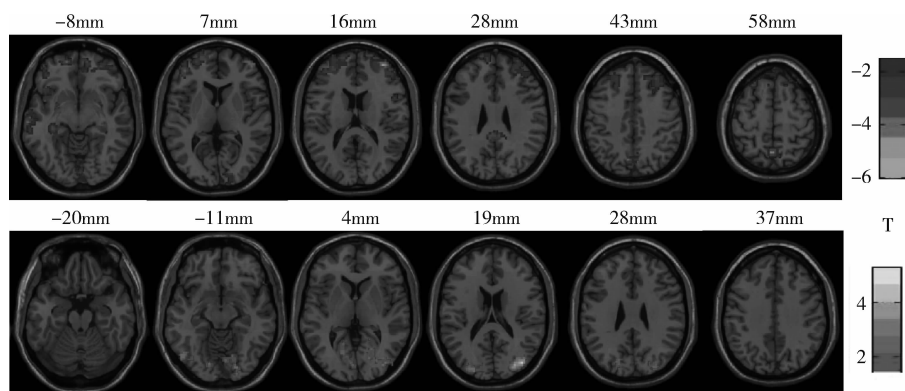


图 1 两组患者 ALFF 值比较有显著差异的脑区分布

矢状位图像,上方为相应 MNI(montreal neurological institute)坐标。蓝色区域为 POCD 组与 C 组相比 fALFF 值显著减少的脑区,红色区域为 fALFF 值减少的脑区,右侧为相应的 T 值刻度

表 2 两组 fALFF 值比较双样本 *t* 检验结果

序号	脑区	MNI 坐标			体素	<i>t</i>
		x	y	z		
ALFF 值 POCD 组 < C 组						
1	楔前叶	1	-62	58	62	-5.89
2	后扣带回	3	-49	22	56	-4.57
3	左侧岛叶	-39	19	3	38	-3.99
4	左侧海马	-31	-28	-10	51	-3.84
5	左侧额中回	-29	47	13	81	-4.62
6	右侧额中回	36	54	16	90	-5.34
7	左侧颞中回	-65	-22	-8	73	-4.58
ALFF 值 POCD 组 > C 组						
1	左侧舌回	-12	-57	-5	33	2.34
2	右侧舌回	15	-67	-3	28	2.05
3	左侧枕中回	-36	-78	16	30	1.96
4	右侧枕中回	25	-83	19	46	5.35

讨 论

本研究中采用的 fALFF 法是对传统 ALFF 方法的改进,由 ALFF 值所有能量的总和除以全频段(0 ~ 0.25Hz)能量的总和值而得到,可有效地去除脑脊液、静脉窦等噪声信号,因而有更高的敏感度和特异性^[6]。fALFF 值的升高与降低分别反映了局部自发活动的增强与减弱。

本研究发现,POCD 患者的楔前叶、后扣带回、额中回、海马、颞中回的 fALFF 值显著降低,而舌回和枕中回的 fALFF 值明显增高。其中,自发活动降低的楔前叶、后扣带回以及海马均属于默认模式网络(default mode network, DMN)。研究显示,DMN 中的功能连接的中断与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和轻度认知功能障碍患者记忆损害密切相关^[7],特别是楔叶与楔前叶皮质的自发活动,在遗忘型认知功能障碍患者中甚至可作为监测其认知状态的影像学标志物^[8]。而 POCD 是轻度认知功能障碍的一种,并与 AD 在发病机制上有着共同的通路,因此,本研究中默认模式网络的异常功能活动也可能是 POCD 患者发生记忆力损伤的重要原因之一。岛叶皮质属于突显网络(salience network, 分 SAN),而额中回是前额叶皮质的一部分,两者的自发活动以及相互之间的功能联系是组成高级认知功能的重要部分^[9]。因此,POCD 患者对外界信息的整合认知能力下降可能正是源于这两者的活动减弱。舌回与枕中回皮质均属于视觉网络,参与了视觉信息的感知与整合^[10]。研究发现 AD 患者的视觉网络活动明显受损,而本研究中视觉皮质的活动显著增强,这可能主要是由于局部区域的代偿活动所致^[11]。

此外,本研究中所探讨的 POCD 与术后谵妄(postoperative delirium, POD)尽管有相似之处,但也存在着显著的差别。首先两者的病程不同,POD 主要为术后几天至几周发生的急性认知功能改变,而 POCD 则可持续数周至数月,甚至更长。因此,为了避免与 POD 混淆并减少手术创伤的影响,本研究中患者进行神经心理学测试及磁共振扫描的时间为术后 2 周。其次,本研究中 POCD 患者发生功能异常活动的脑区与笔者之前发现 POD 患者有结构异常的区域有着明显的差异,这说明 POCD 和 POD 的发生机制可能并不相同^[12]。

本研究发现 POCD 患者多个脑区静息状态下自发功能活动发生了异常,这可能是 POCD 发生、发展的重要机制之一。通过 fALFF 方法对患者大脑功能活动进行监测,可为揭示 POCD 的病理生理机制以及评估和改良治疗方法提供可靠的神经影像学参考。

参考文献

1 Whitaker D, Motallebzadeh R. Intraoperative cerebral high - intensity transient signals and postoperative cognitive function: a systematic review [J]. *Ame J Surg*, 2009, 198(2):295 - 297

2 Zang YF, He Y, Zhu CZ, *et al.* Altered baseline brain activity in children with Adhd revealed by resting - state functional MRI [J]. *Brain Dev*, 2007, 29(2):83 - 91

3 Guo Z, Liu X, Li J, *et al.* Fractional amplitude of low - frequency fluctuations is disrupted in Alzheimer's disease with depression [J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(7):1344 - 1349

4 Li Y, Jing B, Liu H, *et al.* Frequency - dependent changes in the amplitude of low - frequency fluctuations in mild cognitive impairment with mild depression [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2017, 58(4):1175 - 1187

5 Yan CG, Wang XD, Zuo XN, *et al.* Dpabi: data processing & analysis for (Resting - State) brain imaging [J]. *Neuroinformatics*, 2016, 14(3):339 - 351

(下转第 159 页)

及取栓患者,而这些患者 D-D 水平也较高,后续应扩大观察范围,继续研究。

综上所述,超声做为一项无创、对 DVT 诊断敏感的检查技术,可动态观察 DVT 变化情况,同时结合血生化指标及既往病史等临床特点,可以对 DVT 的稳定性进行分析,帮助临床及时判断 DVT 是否稳定、选择正确干预治疗方案,减少不良后果的发生,具有重要临床应用价值。

参考文献

- 1 Moheimani F, Jackson DE. Venous thromboembolism: classification, risk factors, diagnosis, and management [J]. *ISRN Hematol*, 2011, 7: 5402-5409
- 2 关玉. 血浆 D-二聚体结合 Wells 临床评估量表对下肢深静脉血栓形成的诊断价值 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(7): 1307-1322
- 3 Morris TA. Natural history of venous thromboembolism [J]. *Crit Care Clin*, 2011, 27(4): 869-884
- 4 蒋鹏, 刘建龙, 贾伟, 等. 下肢深静脉血栓脱落致肺栓塞 45 例临床报道 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2012, (11): 1179-1181
- 5 Kompally GR, Bharadwaj RN, Singh G. Varicose veins: clinical presentation and surgical management [J]. *Indian J Surg*, 2009, 71(3): 117-120
- 6 程志国. 彩色超声多普勒在下肢深静脉血栓形成中的应用价值评价 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(3): 147-150
- 7 刘滨月, 陈金华, 宋长滨, 等. 彩色多普勒超声诊断下肢深静脉血栓的价值 [J]. *中华医学超声杂志: 电子版*, 2011, 9: 2012-2016
- 8 邵素臣, 俞昌明. 彩色多普勒超声在下肢深静脉血栓诊断中的临床应用 [J]. *医学影像学杂志*, 2017, 4: 783-786
- 9 张羽. 彩色多普勒超声对下肢深静脉血栓进行诊断的价值研究 [J]. *哈尔滨医药*, 2017, 1: 48-49
- 10 Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused [J]. *Am J*

Med, 2012, 125(5): 465-470

- 11 张莹, 马琳, 杨秀艳. 创伤后急性下肢深静脉血栓超声分型及临床意义 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2010, 18(3): 205-208
- 12 侯杰, 杨镛, 杨国凯, 等. 置管溶栓联合下腔静脉滤器置入治疗下腔静脉漂浮血栓 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2015, 22(8): 933-936
- 13 Bradley M, Bladon J, Barker H. D-dimer assay for deep vein thrombosis: its role with colour Doppler sonography [J]. *Clin Radiol*, 200, 55(7): 525-527
- 14 黄蓉, 顾建平, 楼文胜. 影像学评估下肢深静脉血栓形成的研究进展 [J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22(3): 254-258
- 15 仲先玲, 廖志峰, 蒋双兰, 等. 彩色多普勒超声检查对骨科大手术后下肢深静脉血栓形成的临床意义 [J]. *中国医药科学*, 2014, 4(13): 104-106
- 16 刘向东, 赵家宁, 李海滨, 等. 超声对下肢深静脉血栓脱落风险评估的临床价值 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2015, 12: 1039-1042
- 17 Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes H, *et al.* Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review [J]. *J Thromb Haemostas*, 2007, 5(2): 296-304
- 18 李俊来, 曹晓林, 余美琴, 等. 提高彩色多普勒超声诊断下肢深静脉血栓效率的策略研究 [J]. *中华医学超声杂志: 电子版*, 2013, 2: 134-138
- 19 Pluddemann A, Thompson M, Price CP, *et al.* The D-Dimer test in combination with a decision rule for ruling out deep vein thrombosis in primary care: diagnostic technology update [J]. *Br J Gen Pract*, 2012, 62(598): 393-395
- 20 Kesime E, Kesime C, Jebbin N, *et al.* Deep vein thrombosis: a clinical review [J]. *J Blood Med*, 2011, 2: 59-69
- 21 侍冬成, 吴蔚, 赵钢, 等. D-二聚体峰值变化与下肢骨折、骨盆骨折患者深静脉血栓的关系研究 [J]. *重庆医学*, 2011, 13: 1291-1293

(收稿日期: 2017-12-03)

(修回日期: 2017-12-19)

(上接第 117 页)

- 6 Chen YC, Xia W, Luo B, *et al.* Frequency-specific alternations in the amplitude of low-frequency fluctuations in chronic tinnitus [J]. *Front Neural Circuits*, 2015, 9: 67
- 7 Jacobs HI, Radua J, Luckmann HC, *et al.* Meta-analysis of functional network alterations in Alzheimer's disease: toward a network biomarker [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(5): 753-765
- 8 Serra L, Cercignani M, Mastropasqua C, *et al.* Longitudinal changes in functional brain connectivity predicts conversion to Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2016, 51(2): 377-389
- 9 Metzler-Baddeley C, Caeyenberghs K, Foley S, *et al.* Task complexity and location specific changes of cortical thickness in executive and salience networks after working memory training [J]. *NeuroIm-*

age, 2016, 130: 48-62

- 10 Mandal PK, Joshi J, Saharan S. Visuospatial perception: an emerging biomarker for Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2012, 31(Suppl 3): S117-135
- 11 Li HJ, Hou XH, Liu HH, *et al.* Toward systems neuroscience in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 75 Fmri studies [J]. *Human Brain Mapping*, 2015, 36(3): 1217-1232
- 12 蔡仁贤, 田毅, 候春燕, 等. 老年术后谵妄患者大脑结构变化的 VBM-MRI 研究 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(6): 14-17

(收稿日期: 2017-12-10)

(修回日期: 2017-12-21)