

完全性脊髓损伤早期患者脑皮层结构变化的磁共振研究

焦 佼^{1,2}, 孙天胜², 侯景明², 相子民², 张 越², 包先国², 钟剑峰², 郭 磊²

(1 山西医科大学 030001 太原市; 2 北京军区总医院骨科 100010 北京市)

【摘要】目的:观察完全性脊髓损伤(SCI)患者在损伤早期大脑皮层结构是否存在改变及其与患者感觉运动功能损伤程度的相关性。**方法:**2013年10月~2013年12月在北京军区总医院骨科住院的13例完全性SCI患者被纳入研究,其中男7例,女6例,年龄 26.3 ± 7.9 岁(21~40岁)。同时招募健康对照15例,其中男8例,女7例,年龄 25.7 ± 5.8 岁(20~38岁)。SCI患者损伤时间为 64.4 ± 20.3 d(28~84d)。13例患者脊髓功能用美国脊髓损伤协会(ASIA)分级标准评定均为A级,其中ASIA运动评分为 36.5 ± 25.9 (18~55)分,针刺觉评分为 43.3 ± 27.3 (27~88)分,轻触觉评分为 42.5 ± 30.3 (25~80)分。所有SCI患者在入院当天接受结构MRI检查。MRI扫描后的结构数据用基于体素形态学分析的方法(VBM)来分析,对比分析13例完全性SCI患者和15例年龄、性别相匹配的健康对照者大脑灰质体积改变的区域。运用Person相关性分析探讨脑皮层结构改变与患者运动感觉功能之间的关系。**结果:**与健康对照者相比,完全性SCI患者初级运动中枢、初级躯体感觉中枢和辅助运动区存在明显的灰质萎缩($P<0.05$)。相关性分析显示完全性SCI患者上述区域萎缩程度与患者的ASIA运动评分以及ASIA感觉评分无明显相关性($P>0.05$)。**结论:**在损伤早期,完全性SCI患者初级运动中枢、初级躯体感觉中枢和辅助运动区存在明显的灰质萎缩,上述区域萎缩程度与患者的ASIA评分无明显相关性。

【关键词】完全性脊髓损伤;磁共振;感觉运动中枢;结构改变

doi:10.3969/j.issn.1004-406X.2015.03.05

中图分类号:R683.2,R445.2 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2015)-03-0213-05

Brain cortex structural changes in complete spinal cord injury detected by MRI/JIAO Jiao, SUN Tiansheng, HOU Jingming, et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2015, 25(3): 213-217

【Abstract】Objectives: To investigate the brain structural changes during the early stage of complete spinal cord injury(SCI) and the relationships between these structural changes and the injury extent of patients' sensorimotor functions. **Methods:** From October to December 2013, 13 patients with complete SCI were included from the department of orthopedics of General Hospital of Beijing Military Region, including 7 males and 6 females with the age ranging from 21 to 40 years(average, 26.3 ± 7.9 years). Meanwhile, 15 healthy controls were enrolled, including 8 males and 7 females with the age ranging from 20 to 38 years(average, 25.7 ± 5.8 years). The mean injury time of SCI patients was 64.4 ± 20.3 days(ranged 28-84 days). The neurologic assessment was performed using the American Spinal Injury Association(ASIA) Standard Neurologic Classification of SCI. The ASIA impairment scale(AIS) and ASIA motor score were assessed. In this study, all patients have the grade of A of ASIA impairment scale, and have the total ASIA motor score 36.5 ± 25.9 (range, 18-55), ASIA pinprick sensory score 43.3 ± 27.3 (range, 27-88), ASIA light touch sensory score 42.5 ± 30.3 (range, 25-80). All of the patients performed the MRI scan on the day of arrival. Voxel-based morphometry was used to investigate the regions with gray matter volume changes. Pearson correlation analysis was used to explore the relationship between the brain structural changes and patients' sensorimotor function. **Results:** Compared with healthy controls, complete SCI patients showed significant decreased gray matter volume in the primary motor cortex, primary somatosensory cortex and supplementary motor area($P>0.05$). In addition, there was no significant correlations between the extents of atrophy in these regions and the American Spinal Injury Association

基金项目:青年科学基金项目(编号:81301679)

第一作者简介:女(1986-),硕士研究生,研究方向:脊柱外科

电话:(010)66721209 E-mail:jiaojiao24680@hotmail.com

通讯作者:孙天胜 E-mail:suntiansheng-@163.com

motor or sensory score in patients with SCI ($P>0.05$). **Conclusions:** At the early stage of injury, the complete SCI patients showed significant gray matter atrophy in the primary motor cortex, primary somatosensory cortex and supplementary motor area, however, the extents of atrophy in these regions were not related to the injury extents of patients' sensorimotor functions.

【Key words】 Spinal cord injury; MRI; Sensorimotor system; Structural changes

【Author's address】 Shanxi Medical University, Taiyuan, 030001, China

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)常导致损伤平面以下感觉运动功能的受损。SCI 不仅给患者个人及其家庭造成了巨大的精神痛苦,而且还带来长期难以负荷的经济负担,成为了目前严重的社会问题之一。目前临床上除了伤后 8h 内大剂量甲强龙冲击治疗、手术减压及稳定脊柱外,对于 SCI 仍缺乏有效的治疗方法^[1]。长期以来,对于 SCI 的治疗都是建立在假设 SCI 后大脑运动中枢结构和功能仍然保持正常的基础上进行的。然而近年来有大量动物实验证实,SCI 后大脑运动中枢神经元会发生凋亡及形态缩小等病理变化^[2-3]。有研究证实 SCI 患者在损伤数年后存在着脑运动皮层的萎缩^[4]。然而对于在损伤早期 SCI 患者是否存在大脑皮层结构萎缩,目前还不是十分清楚。研究 SCI 早期大脑结构改变,对于临床早期干预,最大可能恢复患者运动功能有着重要意义。本研究拟利用影像学基于体素的形态学测量方法(voxel-based morphometry, VBM)技术来研究 SCI 患者早期脑部皮层结构改变,为临床早期干预提供结构影像学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2013 年 10 月~2013 年 12 月在北京军区总医院骨科住院的 13 例完全性 SCI 患者被纳入研究。采用美国脊髓损伤协会(ASIA)分类标准对患者的损伤程度进行分级,13 例患者 ASIA 分级均为 A 级,视为完全性损伤。在磁共振矢状位像上,所有患者脊髓均未出现完全性断裂。损伤平面:C5 1 例,C6 1 例,C7 3 例,C8 2 例,T5 1 例,T7 1 例,T8 1 例,T10 2 例,T12 1 例。患者损伤的严重程度采用 ASIA 运动评分和 ASIA 感觉评分(针刺觉和轻触觉)来评估。ASIA 运动评分:测定人体左右两侧 10 组关键肌的肌力,将肌力分为 0~5 级,对应 0~5 分,如 1 级肌力评为 1 分,5 级肌力评为 5 分,正常运动功能总评分为 100 分(左侧 50 分,右侧 50 分)。ASIA 感觉评分包括痛觉和轻

触觉,评分标准为:感觉正常(2 分),感觉异常(1 分),感觉消失(0 分),共测定 28 个关键感觉点,正常针刺觉(痛觉)评分为 112 分,左右两侧各 56 分,正常轻触觉总分为 112 分,左右两侧各 56 分。同时招募健康对照 15 例。对所有受试者进行完整的神经系统检查,排除周围神经系统和中枢神经系统疾病。所有受试者均无精神疾病和脑创伤病史,无磁共振检查禁忌证。所有受试者在磁共振检查前签署知情同意书。所有 SCI 患者在入院当天即进行结构 MRI 检查,检查部位包括损伤节段脊髓和大脑。SCI 患者从损伤到接受结构 MRI 检查的时间为 64.4 ± 20.3 d(28~84d)。健康对照组 MRI 数据的采集在本研究结束的最后 1 周(2013.12.23~2013.12.30)进行。本研究共 13 例完全性 SCI 患者和 15 例健康对照者完成了结构 MRI 检查。两组的性别构成、年龄、ASIA 运动评分和 ASIA 感觉评分情况见表 1。

1.2 结构 MRI 的数据采集和处理

采用德国西门子公司生产的 3.0T 超导磁共振扫描仪(TIM Trio),应用正交 8 通道头部线圈。首先行常规 T1WI、T2WI 扫描排除脑器质性病变,然后进行结构 MRI。采用 3D MP-RAGE 序列进行扫描。成像参数:矢状位扫描,层数=176 层,TR=1900ms,TE=2.52ms,翻转角=15°,FOV=256mm×256mm,层厚=1mm,矩阵=256×256,体素=1×1×1mm³。

以上采集到的结构像数据预处理和分析采用运行于 Matlab 2010 环境下的 SPM8 软件包和 VBM8 工具包完成。主要处理步骤:首先利用 Segment 功能将所有受试者的结构像分割成灰质、白质和脑脊液。然后利用 DARTEL 功能,创建所有受试者的大脑灰质模版,并将此模版标准化到蒙特利尔神经病学研究所的神经影像学空间(MNI 空间)。最后用 6mm 的半高宽值对所有被试的灰质图像进行高斯平滑,接着用 SPM8 软件建立统计模型和进行两组间的大脑灰质体积比较,进而得到 SCI 组和对照组存在灰质体积差异的脑

表 1 完全性脊髓损伤患者和健康对照者的临床数据统计资料

Table 1 Demographic and clinical characteristics of SCI patients and healthy controllers

	脊髓损伤患者 (n=13) SCI patients	健康对照者 (n=15) Healthy controls	P值 P value
性别(男/女) Gender (Male:Female)	7/6	8/7	0.96
年龄(年) Age (years)	26.3±7.9 (21~40)	25.7±5.8 (20~38)	0.83
病程(天) Disease duration(days)	64.4±20.3 (28~84)	—	—
ASIA运动评分 ASIA motor score	36.5±25.9 (18~55)	100±0	<0.001
ASIA针刺觉评分 ASIA pinprick sensory score	43.3±27.3 (27~88)	112±0	<0.001
ASIA轻触觉评分 ASIA light touch sensory score	42.5±30.3 (25~80)	112±0	<0.001

注: ASIA, 美国脊髓损伤协会

Note: ASIA, American Spinal Injury Association

区及相应的坐标位置。最后利用 Rest 软件提取 SCI 组存在差异区域的相对灰质体积^[2]来与患者损伤的严重程度 (ASIA 运动评分、ASIA 感觉评分) 进行相关性分析 (灰质体积以及相关性分析由 REST 软件自动计算得出)。

1.3 统计分析

采用 SPSS 18.0 软件包, 对两组间的年龄进行双样本 *t* 检验, 性别分析用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。运用 SPM8 软件里的双样本 *t* 检验探索两组间的脑灰质体积的差异。统计结果运用 FWE 多重比较校正方法, 以校正后 $P < 0.05$, 相连体素 (voxels) 大于 20 个以上的团块视为有统计学差异的脑区^[9]。

2 结果

SCI 患者的损伤时间为 64.4 ± 20.3 d (28~84d)。SCI 患者和健康对照者在年龄、性别上无明显统计学差异 ($P > 0.05$)。SCI 患者的 ASIA 运动评分、针刺觉评分和轻触觉评分与健康对照者比较有统计学差异 ($P < 0.001$)。

应用影像学 VBM 技术, 发现 SCI 患者在损伤的早期阶段 (损伤后 28~84d), 即可检测到双侧初级运动中枢、初级感觉中枢及辅助运动区存在明显的灰质体积变小 ($P < 0.05$, 经 FWE 校正), 见图 1、表 2。上述结构异常区域的萎缩程度与患者

ASIA 运动评分、针刺觉评分、轻触觉评分均无明显相关性 (r 分别为 0.15、0.32 和 0.19, 均 $P > 0.05$)。

3 讨论

在过去的几十年里, 研究者们尝试了各种方法来修复 SCI, 比如细胞移植、神经营养药物、组织工程技术等, 但这些技术方法在临床上并没有取得令人满意的效果。我们分析目前 SCI 治疗的困境, 发现以往的研究多集中在如何促进 SCI 区域神经纤维的再生, 而忽视了与脊髓结构和功能紧密相连的大脑。长期以来, 对于 SCI 的治疗都是建立在假设 SCI 后大脑运动中枢仍然保持正常的基础上进行的。大脑作为人体的运动感觉中枢, 其结构是否完整, 将关系到 SCI 后患者运动和感觉功能的恢复。但对于 SCI 后人类大脑结构是否会发生改变, 目前研究并不多。基于大脑对于运动功能的重要性, 本研究中, 我们应用影像学 VBM 方法来研究 SCI 早期阶段大脑结构的变化。与健康对照者相比, 完全性 SCI 患者感觉运动神经系统存在明显的灰质萎缩 (包括初级感觉运动中枢及辅助运动区), 且这种萎缩在 SCI 早期即可发生。

SCI 后, 由于脊髓感觉传入和运动传出纤维的受损, 导致大脑传出的运动命令不能到达远隔效应器官, 同时不能接收外周器官感觉信息的传入反馈^[6]。大脑如何应对 SCI 后这种特殊的状态, 相关的研究并不多。以往对于 SCI 的研究多集中在 SCI 区域。有少量动物研究表明, SCI 可导致大脑运动感觉皮层神经元的萎缩、凋亡等改变^[3,7]。人类 SCI 后, 运动感觉中枢是否存在类似的改变, 目前还不十分清楚。本研究发现, 完全性 SCI 患者在损伤的早期阶段, 在双侧的初级运动中枢、初级躯体感觉中枢会发生明显的萎缩。

本研究发现的大脑皮层结构改变可能与 SCI 后的脑功能重塑有关。有研究利用功能磁共振发现 SCI 后由于感觉和运动功能缺失, 可以导致患者大脑运动感觉皮层的功能重塑^[8-11]。Cramer 等^[11]发现 SCI 患者在执行运动想象或尝试足部运动任务时, 大脑初级感觉皮层和初级运动皮层存在神经活动的减低。Jurkiewicz 等^[12]发现在 SCI 早期, 患者存在初级运动皮层的神经活动减低。本研究所发现的初级感觉运动皮层萎缩, 说明患者的大脑相关运动区存在着神经元细胞的萎缩或死亡, 进而为上述 SCI 后脑运动感觉功能性重塑 (神经

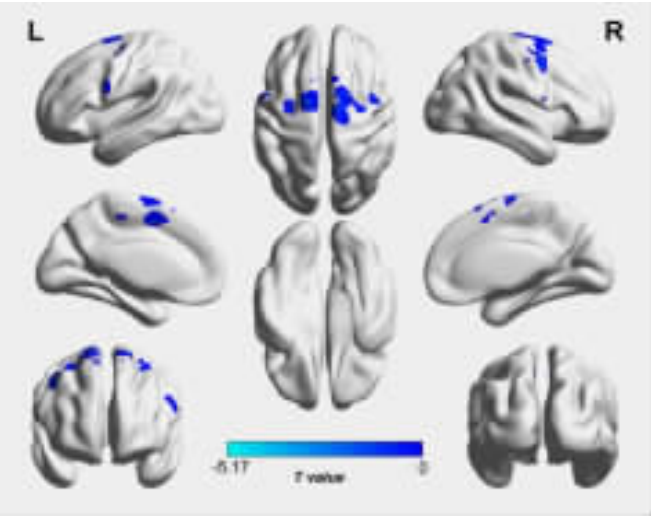


图 1 完全性脊髓损伤患者在损伤早期脑灰质体积减小区域模拟示意图。灰质体积减小区域主要位于双侧大脑初级感觉运动皮层和双侧辅助运动区。图中蓝色区域代表灰质体积减小的区域,标尺 T 值代表灰质体积减少的程度,数值越小,体积减少越严重

Figure 1 The area of gray matter volume atrophy in patients with the early stage of SCI. patients with SCI showed significant gray matter atrophy in the primary motor cortex, primary somatosensory cortex, supplementary motor area. The blue areas represent the areas with decreased gray matter volume, the T value of the ruler represent the extent of decreased gray matter volume, the smaller of the value, the more serious of the decreased volume

表 2 完全脊髓损伤患者组与对照组相比大脑灰质体积存在减小的区域

Table 2 Gray matter volume atrophy in patients with SCI compared with healthy controls

脑区 Brain regions	位置 Side	健康对照组大脑灰质团块体积-SCI 组大 脑灰质团块体积(体素) Gray matter cluster size of healthy controls-Gray matter cluster size of SCI	MNI 坐标 MNI coordinate			t 值 t value
			x	y	z	
初级感觉运动皮层(BA2, 3, 4) Primary sensory cortex	左 Left	59	-28	-9	59	-4.65
初级感觉运动皮层(BA2, 3, 4) Primary motor cortex	右 Right	83	44	2	47	-5.17
辅助运动区(BA 6) Supplementary motor area	左 Left	27	-6	5	55	-3.79
辅助运动区(BA 6) Supplementary motor area	右 Right	21	7	-9	67	-3.62

注: BA, Brodmann 分区。MNI 坐标:蒙特利尔神经病研究所制定的标准脑空间坐标(人脑三维坐标定位系统);x 指左右方向,其值由负到正指从大脑最左侧到最右侧;y 指前后方向,其值由负到正指从大脑最前端到最后端;z 指上下方向,其值由负到正指从大脑最顶端到最后端。数据经 FWE 多重比较校正, $P < 0.05$

Note: BA, Brodmann area. MNI, Montreal Neurological Institute. The human brain dimensional coordinate positioning system. x: the left and right direction, its value from negative to positive is from the left to the right in the brain, y: the front and back direction, its value from negative to positive is from the front to the back in the brain, z: the up and down direction, its value from negative to positive refers to the brain from the top to the bottom. The statistical significance of group differences in each region was set at a $P < 0.05$ corrected for multiple comparisons using the family-wise error(FWE)

元活动减低)提供了结构基础。

除了初级运动感觉皮层存在萎缩,我们发现 SCI 后还存在明显的辅助运动区萎缩。辅助运动区的多数神经元通过神经纤维直接投射至脊髓,在控制肢体运动上起着重要作用^[13,14]。有研究利用 PET 成像发现 SCI 患者在腕部运动时,辅助运动区存在脑葡萄糖代谢的降低^[15]。之前有文献报道 SCI 患者在损伤数年后存在运动前区和内侧前额叶的结构和功能异常^[16],但本研究并未发现这些区域存在异常。我们推测这可能由于本研究观察的 SCI 患者为损伤的早期阶段有关。

最近的一项研究表明,SCI 患者的脑皮质萎

缩程度与患者的运动功能恢复密切相关,患者的皮质脊髓束完整性越高,患者的临床恢复越好^[17]。结合此项研究,我们推测 SCI 导致的脑运动感觉皮层萎缩对患者运动功能的恢复存在不利作用。目前对于 SCI 的治疗,大多数研究旨在通过药物、细胞移植等途径促进 SCI 区域神经纤维的再生。这些方法多建立在大脑结构和功能正常的基础上进行。然而,本实验结合之前的一些结构研究表明,在 SCI 早期阶段大脑就会出现明显的感觉运动中枢萎缩,同时这些萎缩对患者的功能恢复来说可能是一种障碍。我们推测大脑运动中枢的这些改变可能对 SCI 患者的康复治疗和功能恢复产

生一定影响,因为如果脊髓断端轴突再生时,大脑运动中枢已经发生了结构和功能改变,导致再生的脊髓轴突不能与大脑相应中枢形成有效的突触连接,即使脊髓断端轴突再生比较理想也很难达到肢体功能恢复的目的。因此,对于 SCI 后患者大脑中枢的结构和功能变化,我们应该引起足够的重视。未来的一些研究可以通过在损伤早期阶段减少脑运动感觉皮层的萎缩,来改善 SCI 患者的长期预后。

本研究也存在一定的局限性。如本研究采用 ASIA 评分来判定患者的损伤严重程度,由于本研究纳入的患者 ASIA 评级为 A 级,导致各患者之间的 ASIA 评分相差不是太大,尤其是不同节段胸椎损伤患者,ASIA 运动、感觉评分均为 50 分左右。所以本研究以 ASIA 评分来和患者大脑相关运动区的萎缩程度做相关性分析,存在一定的误差,这可能导致了本研究未发现两者之间存在相关性。此外,由于本研究纳入的患者较少以及患者的损伤平面并不十分一致,这些因素也有可能导致了相关性分析结果出现偏差。而有研究证实 SCI 脑皮质萎缩程度与患者的运动功能恢复密切相关^[6]。未来的研究应采取更敏感的评分手段,如脊髓损伤独立性测量量表(spinal cord lesion independence measure, SCIM)来和患者的大脑结构变化做相关性分析^[6],进一步证实本研究的结论。

总之,本研究表明,在完全性 SCI 早期阶段,人类的感觉运动神经系统可能引起明显的萎缩性改变。这些发现可能说明 SCI 早期阶段的感觉运动神经系统萎缩性改变可能是患者感觉运动功能恢复的一大障碍,在患者损伤早期阶段应该密切注意这种结构性萎缩。

4 参考文献

- Bradbury EJ, McMahon SB. Spinal cord repair strategies: why do they work? [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(8): 644-653.
- Hains BC, Black JA, Waxman SG. Primary cortical motor neurons undergo apoptosis after axotomizing spinal cord injury [J]. *J Comp Neurol*, 2003, 462(3): 328-341.
- Kim BG, Dai HN, McAtee M, et al. Remodeling of synaptic structures in the motor cortex following spinal cord injury [J]. *Exp Neurol*, 2006, 198(2): 401-415.
- Freund P, Weiskopf N, Ward NS, et al. Disability, atrophy and cortical reorganization following spinal cord injury [J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 6): 1610-1622.
- Hou J, Song L, Zhang W, et al. Morphologic and functional connectivity alterations of corticostriatal and default mode network in treatment-naive patients with obsessive-compulsive disorder [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83931.
- Curt A, Alkadhi H, Crelier GR, et al. Changes of non-affected upper limb cortical representation in paraplegic patients as assessed by fMRI [J]. *Brain*, 2002, 125(Pt 11): 2567-2578.
- Lee BH, Lee KH, Kim UJ, et al. Injury in the spinal cord may produce cell death in the brain [J]. *Brain Res*, 2004, 1020(1-2): 37-44.
- Bruehlmeier M, Dietz V, Leenders KL, et al. How does the human brain deal with a spinal cord injury [J]. *Eur J Neurosci*, 1998, 10(12): 3918-3922.
- Jurkiewicz MT, Mikulis DJ, McIlroy WE, et al. Sensorimotor cortical plasticity during recovery following spinal cord injury: a longitudinal fMRI study [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2007, 21(6): 527-538.
- Ramu J, Bockhorst KH, Grill RJ, et al. Cortical reorganization in NT3-treated experimental spinal cord injury: functional magnetic resonance imaging [J]. *Exp Neurol*, 2007, 204(1): 58-65.
- Cramer SC, Orr EL, Cohen MJ, et al. Effects of motor imagery training after chronic, complete spinal cord injury [J]. *Exp Brain Res*, 2007, 177(2): 233-242.
- Jurkiewicz MT, Mikulis DJ, Fehlings MG, et al. Sensorimotor cortical activation in patients with cervical spinal cord injury with persisting paralysis [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2010, 24(2): 136-140.
- Hyland B, Chen DF, Maier V, et al. What is the role of the supplementary motor area in movement initiation [J]. *Prog Brain Res*, 1989, 80: 431-436; discussion 427-430.
- Nachev P, Wydell H, O'Neill K, et al. The role of the pre-supplementary motor area in the control of action [J]. *Neuroimage*, 2007, 36(Suppl 2): T155-163.
- Curt A, Bruehlmeier M, Leenders KL, et al. Differential effect of spinal cord injury and functional impairment on human brain activation [J]. *J Neurotrauma*, 2002, 19(1): 43-51.
- Wrigley PJ, Gustin SM, Macey PM, et al. Anatomical changes in human motor cortex and motor pathways following complete thoracic spinal cord injury [J]. *Cereb Cortex*, 2009, 19(1): 224-232.
- Freund P, Weiskopf N, Ashburner J, et al. MRI investigation of the sensorimotor cortex and the corticospinal tract after acute spinal cord injury: a prospective longitudinal study [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(9): 873-881.

(收稿日期:2014-09-26 末次修回日期:2015-02-13)

(英文编审 蒋欣/贾丹彤)

(本文编辑 李伟霞)