

磁共振弥散张量成像评价特发性失嗅 脑白质微细结构损害的研究*

姚淋尹¹ 郭怡辰¹ 占小俊¹ 孙智甫¹ 李璞² 魏永祥¹

[摘要] **目的:**应用磁共振弥散张量成像(DTI)技术研究特发性失嗅患者脑白质微细结构的改变。**方法:**对 16 例特发性失嗅患者(患者组)与 16 例年龄、性别相匹配的健康志愿者(对照组)进行 Sniffin'Stick 嗅觉功能测试及脑 DTI 检查。在 DTI 生成的各向异性分数(FA)参数图上选择双侧梨状皮层、眶额皮层、海马、岛叶邻近白质和内囊为感兴趣区(ROI),计算每个 ROI 的 FA 值。采用独立样本 *t* 检验比较患者组和对照组间 ROI 的 FA 值差异,并与 MMSE 评分进行相关性分析。**结果:**患者组双侧梨状皮层、眶额皮层、海马及岛叶邻近白质 FA 值低于对照组($P < 0.05$),而双侧内囊 FA 值两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**特发性失嗅患者存在嗅觉皮层邻近脑白质微细结构的损害,对于特发性失嗅的发病机制及早期干预具有重要的意义。

[关键词] 特发性失嗅;白质;微细结构;弥散张量成像

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.06.009

[中图分类号] R765.6 [文献标志码] A

Preliminary study of DTI on cerebral white matter micro-structure of patients with idiopathic olfactory loss

YAO Linyin¹ GUO Yichen¹ ZHAN Xiaojun¹ SUN Zhifu¹ LI Ying² WEI Yongxiang¹

(¹Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100029, China; ²Department of Radiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University)

Corresponding author: WEI Yongxiang, E-mail: wei.yongxiang@hotmail.com

Abstract Objective: To investigate the cerebral white matter micro-structure in patients with idiopathic olfactory loss using diffusion tensor imaging (DTI). **Method:** Sixteen patients with idiopathic olfactory loss and sixteen normal subjects matched by age and sex were recruited in this study. Sniffin'Stick olfactory test was performed to evaluate the olfactory function of all subjects. We acquired diffusion tensor images with an echo planar imaging (EPI) sequence from all subject on a 3T scanner. The fractional anisotropy (FA) images were performed using DTI-studio, and bilateral Piriform cortex, Orbitofrontal cortex, Hippocampus and Insula cortex adjacent white matter and Capsula interna were delineated as the region of interesting (ROI), the FA for each ROI was calculated. Independent sample *t* test analysis was used to compare the FA value of all ROIs between the controls and patients. In addition, correlation analysis between FA value and MMSE score in patients were conducted. **Result:** Compared with the controls, patients showed significantly decreased FA value in the adjacent white matter of bilateral Piriform cortex, Orbitofrontal cortex, Hippocampus and Insula cortex ($P < 0.05$). There is no significant difference of FA value in bilateral Capsula interna between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The patients with idiopathic olfactory loss show the damage of white matter micro-structure in the olfactory center, which could be important for the pathogenesis study and early intervention of idiopathic olfactory loss.

Key words idiopathic olfactory loss; white matter; micro-structure; diffusion tensor imaging

特发性失嗅(idiopathic olfactory loss, IOL)是一种经过详细评估后尚不能发现病因的嗅觉丧

失,评估方法主要包括详尽的病史询问、嗅觉心理物理测试、嗅觉通路磁共振检查或嗅觉事件相关电位测试等。有研究指出特发性失嗅与认知障碍性疾病有关,一些特发性失嗅患者可能进展为帕金森病^[1],特发性失嗅也被认为是阿尔茨海默病和帕金森病的早期表现之一^[1-2]。我们前期研究发现^[3],特发性失嗅患者脑灰质微细结构有不同程度的损害,表现为嗅觉皮层灰质体积的减小。本研究拟在

* 基金项目:“十三五”国家重点研发项目(No: 2016YFC0800700);国家自然科学基金(No:81670903);首都医科大学附属北京安贞医院院长基金(No:2016Z02)

¹ 首都医科大学附属北京安贞医院耳鼻咽喉头颈外科(北京,100029)

² 首都医科大学附属北京安贞医院医学影像科

通信作者:魏永祥,E-mail:wei.yongxiang@hotmail.com

前期研究的基础上,借助磁共振弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术评价特发性失嗅患者脑白质微细结构的损害情况,进一步明确特发性失嗅与认知功能损害的关系以及其发生机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料

在本院嗅觉门诊就诊特发性失嗅患者 16 例(患者组),其中男 9 例,女 7 例;年龄 29~61 岁,平均(48.6±9.9)岁。嗅觉功能正常健康受试者 16 例(对照组),其中男 9 例,女 7 例;年龄 32~60 岁,平均(52.5±8.7)岁。2 组所有受试者爱丁堡利手测试为右利手。2 组受试者均进行耳鼻喉科常规检查、鼻内镜检查、Sniffin'Sticks 嗅觉功能测试、简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)以及常规颅脑 MRI 检查。特发性失嗅诊断标准:①患者有嗅觉丧失的病史,②嗅觉心理物理学测试证实为嗅觉丧失,③无头颅外伤史,④嗅觉丧失时不伴有急性上呼吸道感染,⑤ MRI 检查无鼻窦或脑疾病,⑥嗅觉丧失与任何药物、毒物或环境因素无关,⑦鼻内镜证实嗅裂开放良好,⑧除外装病嫌疑。

本研究试验方案事先得到北京安贞医院伦理委员会批准,所有受试者都详细了解此项检查内容,并签署知情同意书。

1.2 Sniffin'Stick 嗅觉功能测试

我们使用的试剂盒购自德国 Burghart 公司,主要由三部分组成:①气味阈值试验(odor threshold, OT),48 支测试棒组成,3 支分为 1 组,共 16 组,每组包含 1 支不同浓度的正丁醇溶液测试棒和 2 支空白测试棒。最低浓度能辨别者计为 16 分,依次类推,直到最高浓度不能辨别者计为 0 分。②气味辨别阈试验(odor discrimination, OD),48 支测试棒组成,3 支为 1 组,共 16 组。每组中 2 支为相同的嗅素溶液,1 支为不同的嗅素,受试者鉴别不同气味嗅棒,所有组均能辨别计为 16 分,依次类推,均不能辨别计为 0 分。③气味识别阈试验(odor identification, OI)由 16 支测试棒组成,受试者闻完每支嗅棒后,从提供的 4 种答案中选择 1 项,全部选择正确为 16 分,依次类推,全部错误计为 0 分。气味阈值(OT)、气味辨别阈(OD)和气味识别阈(OI)的得分相加即为 TDI(Threshold-Discrimination-Identification)总分,用该分值评估受试者的嗅觉功能,TDI 值<15 分诊断为嗅觉功能丧失^[4]。

1.3 颅脑磁共振成像数据采集和 DTI 数据处理

所有受试者采用德国 Siemens 公司 3.0T MR 扫描仪及 12 通道标准头线圈进行 MR 扫描。本研究中共进行 2 个序列的扫描:①全脑轴位 T2 加权像扫描,由神经影像诊断医师分析,排除器质性病

变;②全脑平面回波成像(echo planar imaging, EPI)序列扫描,以前后联合线平面为基准线扫描获得全脑的弥散张量图像,扩散敏感梯度方向 30 个,共反复采集 4 次,扩散敏感系数 $b=1\ 000\ \text{s}/\text{mm}^2$,同时得到轴位 $b=0$ 的 DTI 图像。采集参数:重复时间(repetition time, TR)=6 100 ms,回波时间(echo time, TE)=94 ms,反转角(flip angle, FA)=90 度,矩阵(matrix)=128×128,视野(field of view, FOV)=16 cm×16 cm,层厚(slice thickness)=3 mm,层间隔(gap)=0 mm,扫描 45 个连续层面,每个被试者总共采集 1 395 幅图。

预处理过程包括:①MRICroN 软件将原始 DICOM 格式图像转化为 NIFTI 格式图像文件;② DTI-Studio 软件按照默认数据处理流程,计算获取受试者的各向异性分数(fractional anisotropy, FA)参数图;③将受试者 $b=0$ 图像应用到对应的 FA 参数图像。选择我们以前研究报道的两侧梨状皮层、眶额皮层、岛叶皮层和海马^[3]邻近白质作为感兴趣区(region of interest, ROI),采用手工绘制 ROI 的方法计算受试者的 FA 值(图 1)。同时测量双侧内囊的 FA 值来评判非嗅觉相关区域的白质完整性。

1.4 统计学分析

利用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,正态性检验采用单样本 K-S 检验,非正态性分布的数据采用中位数形式来表示,其余数据使用 $\bar{x}\pm s$ 来表示。使用独立样本 t 检验比较对照组和患者组之间年龄以及 MMSE 分值间的差异。患者组与对照组间各 ROI 的 FA 值差异亦采用独立样本 t 检验,患者组各 ROI 的 FA 值与 MMSE 分值间的相关性采用 Pearson 相关性分析或 Spearman 秩相关检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况与 Sniffin'Stick 嗅觉功能测试

患者组与对照组年龄($t=1.19$)和 MMSE 评分($t=0.59$)差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。患者组 16 例嗅觉功能检测均为失嗅,TDI 值为(9.4±3.6),对照组 16 例嗅觉检查均正常,TDI 值为(29.9±1.3),2 组比较差异有统计学意义($t=21.4, P<0.01$)。

2.2 患者组与对照组 FA 参数图像的比较

与对照组相比,患者组双侧梨状皮层、眶额皮层、海马和岛叶邻近的白质 FA 值降低(表 1),而作为非嗅觉相关区域的双侧内囊 FA 值无明显差别,说明特发性失嗅患者嗅觉皮层相关脑白质微细结构出现损害。

2.3 患者组 FA 值与 MMSE 分数相关性

患者各 ROI 的 FA 值均与其 MMSE 分值没有相关性,分别为左侧梨状皮层($r=0.31, P=0.$

25), 右侧梨状皮层($r=0.14, P=0.60$), 左侧眶额皮层($r=0.16, P=0.53$), 右侧眶额皮层($r=0.17, P=0.53$), 左侧海马($r=0.19, P=0.47$), 右侧海马($r=0.18, P=0.50$), 左侧岛叶皮层($r=0.28, P=0.29$), 右侧岛叶皮层($r=0.46, P=0.07$)。

3 讨论

DTI 是一种能够在活体分析脑白质完整性和连接性能的功能磁共振方法, 其重要的指标之一 FA 值能够量化分析脑白质微细结构, 该技术已广泛应用于精神神经等多种疾病研究中^[5]。本研究发现特发性失嗅患者初级嗅觉皮层(梨状皮层)和次级嗅觉皮层(眶额皮层、海马、岛叶皮层)邻近白质 FA 值减低, 结果证实了特发性失嗅患者除了嗅觉相关脑区灰质皮层有损害外^[3], 其邻近白质微细结构也有损害。

梨状皮层作为最主要的初级嗅觉皮层, 接受发自嗅球的大量传入纤维, 并发出许多传出纤维投射至次级嗅觉中枢, 主要有眶额皮层、岛叶皮层、海马、丘脑, 然后次级嗅觉中枢将嗅觉信息纤维进一步投射到联合皮层。有学者研究发现灰质体积减小的脑区, 其邻近白质的 FA 值也有减低^[6]。我们前期研究发现^[3], 特发性失嗅患者存在嗅觉中枢灰质微细结构的损害, 表现为初级和次级嗅觉皮层神经元的丢失、灰质体积的减小。在前期基础上, 本研究进一步评估了嗅觉中枢邻近白质微细结构的

损害情况, 得到了一致的结果。本研究结果也与 Georqiopoulos 等^[7]研究帕金森伴嗅觉丧失患者脑白质完整性的结果一致, 他们也使用 DTI 的 ROI 分析方法发现失嗅的帕金森患者嗅觉皮层邻近白质 FA 值减低, 并指出该方法是研究嗅觉障碍时嗅觉皮层邻近白质微细结构改变的有效工具。

我们嗅觉门诊中约为 13.6% 的患者诊断为特发性失嗅^[8], 其发病机制尚不清楚。近年来, 有学者指出特发性失嗅作为阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病的早期表现, 可能是中枢性原因导致的嗅觉丧失^[1-2]。Rombau 等^[9]发现特发性失嗅患者的嗅球体积较正常对照组小, 嗅沟深度减小不明显, 我们发现特发性失嗅患者嗅觉皮层灰质体积减小、神经元减少^[3]。本研究结果提示连接嗅球与嗅觉皮层的脑白质微细结构也有损害, 因此我们推测嗅球到嗅觉皮层的整个中枢嗅觉通路微细结构损害可能与特发性失嗅的发病机制有关。但是特发性失嗅是由于外周嗅觉感觉输入减少导致嗅觉皮层及相关白质微细结构萎缩, 还是由于嗅觉相关中枢结构的损害导致嗅觉障碍, 这需要进一步的研究。

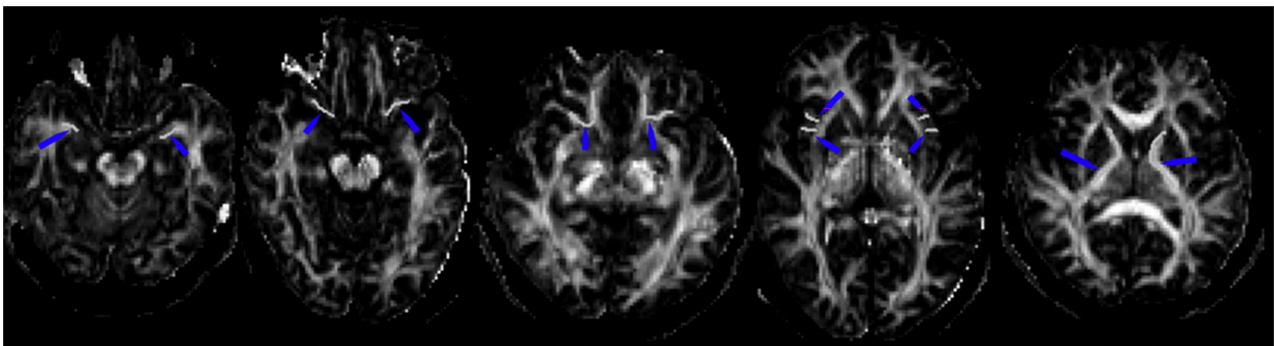
近年来不断有报道神经退行性疾病患者普遍存在嗅觉障碍。有一项的研究尸检资料显示阿尔茨海默病患者嗅觉系统受累达 84%^[10], 表现为嗅觉中枢相关脑内结构出现神经原纤维缠结、老年斑

表 1 患者组与对照组感兴趣区的 FA 值比较

$\bar{x} \pm s$

组别	左侧 PC	右侧 PC	左侧 OFC	右侧 OFC	左侧海马	右侧海马	左侧岛叶	右侧岛叶	左侧内囊	右侧内囊
对照组	0.45 ± 0.04	0.45 ± 0.05	0.46 ± 0.06	0.49 ± 0.07	0.44 ± 0.08	0.44 ± 0.10	0.41 ± 0.07	0.40 ± 0.04	0.64 ± 0.08	0.63 ± 0.07
患者组	0.41 ± 0.04	0.41 ± 0.04	0.42 ± 0.03	0.43 ± 0.04	0.38 ± 0.04	0.37 ± 0.05	0.37 ± 0.03	0.36 ± 0.05	0.61 ± 0.10	0.60 ± 0.09
<i>t</i>	3.26	2.67	2.47	3.11	2.64	2.40	2.42	2.45	0.91	1.14
<i>P</i>	0.00	0.01	0.02	0.00	0.01	0.02	0.02	0.02	0.37	0.26

注: PC: 梨状皮层, OFC: 眶额皮层。



从左到右绘制的感兴趣区(箭头)依次为双侧海马、梨状皮层、眶额皮层、岛叶皮层邻近白质以及双侧内囊(30 个扩散敏感梯度方向, 采集 4 次, 扩散敏感系数 $b=1\ 000\ s/mm^2$)。

图 1 脑白质 FA 参数图像

形成等。Morgan 等^[11]提出,嗅觉通路可能是阿尔茨海默病最早受累的病损部位,嗅觉障碍可作为早期诊断阿尔茨海默病的指标之一。Woodward 等^[12]通过一项 DTI 研究发现,伴有嗅觉障碍的阿尔茨海默病患者其嗅觉相关白质的微细结构受损,他们认为这是阿尔茨海默病发生嗅觉障碍的病理生理基础。本研究结果显示特发性失嗅患者嗅觉中枢相关白质微细结构发生损害,但是患者组与对照组相比 MMSE 评分无差异,且患者组 FA 值与 MMSE 评分无相关性。我们分析可能的原因是特发性失嗅的发生早于神经退行性疾病的发生,也可能与 MMSE 评分量表过于简单,不能反应轻度的神经退行性改变有关。

本研究也存在一定的缺陷,一是受试者缺乏详尽的认知能力评估评分。二是手工绘制 ROI 计算 FA 值,易受操作者因素影响,因此我们采用两个有经验的课题组成员在不知受试者分组的情况下勾画 ROI,计算 FA 值,取两者的平均值。

本研究采用 DTI 技术的 ROI 方法发现,特发性失嗅患者不仅有嗅觉中枢灰质神经元减少、灰质体积减小,而且嗅觉皮层邻近脑白质微细结构也出现损害,这可能会为特发性失嗅发病机制的研究及早期治疗提供依据。

参考文献

- [1] HAEHNER A, HUMMEL T, HUMMEL C, et al. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2007, 22: 839—842.
- [2] MAKOWSKA I, KIOSZEWSKA I, GRABOWSKA A, et al. Olfactory deficits in normal aging and Alzheimer's disease in the polish elderly population[J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2011, 26: 270—279.
- [3] YAO L, PINTO J M, YI X, et al. Gray matter volume reduction of olfactory cortices in patients with idiopathic olfactory loss[J]. *Chem Senses*, 2014, 39: 755—760.
- [4] 郭怡辰,姚淋尹,魏永祥.糖皮质激素及银杏叶提取物治疗上呼吸道感染后嗅觉障碍临床效果观察[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(20): 1585—1592.
- [5] 彭璐,余水莲,景艳,等.老年人中枢听觉系统的弥散张量成像研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(8): 637—640.
- [6] NENADIC I, GÜLLMAR D, DIETZEK M, et al. Brain structure in narcissistic personality disorder: a VBM and DTI pilot study[J]. *Psychiatry Res*, 2015, 23: 184—186.
- [7] GEORGIPOULOS C, WARNTJES M, DIZDAR N, et al. Olfactory impairment in Parkinson's disease studied with diffusion tensor and magnetization transfer imaging[J]. *J Parkinsons Dis*, 2017, 7: 301—311.
- [8] CHEN G, WEI Y, MIAO X, et al. Clinical features of olfactory disorders in patients seeking medical consultation[J]. *Med Sci Monit*, 2013, 19: 444—450.
- [9] ROMBAUX P, POTIER H, MARKESSIS E, et al. Olfactory bulb volume and depth of olfactory sulcus in patients with idiopathic olfactory loss[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2010, 267: 1551—1556.
- [10] GRAVES A B, BOWEN J D, RAJARAM L, et al. Impaired olfaction as a marker for cognitive decline: interaction with apolipoprotein E epsilon4 status[J]. *Neurology*, 1999, 53: 1480—1487.
- [11] MORGAN C D, MURPHY C. Olfactory event-related potentials in Alzheimer's disease [J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2002, 8: 753—763.
- [12] WOODWARD M R, DWYER M G, BERQSLAND N, et al. Olfactory identification deficit predicts white matter tract impairment in Alzheimer's disease[J]. *Psychiatry Res*, 2017, 266: 90—95.

(收稿日期:2018-01-13)