

文章编号 1006-8147(2023)02-0174-04

论 著

核磁定量参数联合听性脑干反应对 ASD 的诊断价值

吴值荣, 高超

(郑州大学附属儿童医院, 河南省儿童医院, 郑州儿童医院康复科, 郑州 450000)

摘要 目的:探讨磁共振弥散张量成像(DTI)联合听性脑干反应对孤独症谱系障碍(ASD)的诊断价值。方法:选取2019年1月—2022年1月就诊的ASD患儿60例(观察组),其中轻中度患儿40例,重度患儿20例,同时选取正常儿童60名作为对照组,分析DTI参数各向异性分数(FA)、表观扩散系数(ADC)及脑干听觉诱发电位(BAEP)参数差异。结果:观察组胼胝体压部FA明显高于对照组($t=6.433, P<0.05$),而ADC明显低于对照组($t=8.468, P<0.05$)。观察组I波潜伏期较对照组缩短($t=3.417, P<0.05$)。观察组重度患儿胼胝体压部FA明显高于轻中度患儿($t=2.457, P<0.05$),而胼胝体压部ADC和I波潜伏期明显低于轻中度患儿($t=4.564, P<0.001; t=3.519, P<0.05$)。胼胝体压部FA、胼胝体压部ADC和I波潜伏期预测重度ASD的受试者工作特征(ROC)曲线下面积分别为0.667、0.789和0.700(均 $P<0.05$)。结论:核磁定量参数联合听性脑干反应在ASD的诊断和患儿疾病严重程度鉴别中具有一定的价值。

关键词 孤独症谱系障碍;磁共振弥散张量成像;听性脑干反应;鉴别诊断

中图分类号 R729

文献标志码 A

Diagnostic value of MRI quantitative parameters combined with auditory brainstem response in ASD

WU Zhi-rong, GAO Chao

(Department of Rehabilitation, Children's Hospital of Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450000, China)

Abstract Objective: To investigate the diagnostic value of magnetic diffusion tensor imaging(DTI) combined with auditory brainstem response in autism spectrum disorder(ASD). **Methods:** A total of 60 children with ASD in hospital from January 2019 to January 2022 were selected as the observation group, among them, 40 cases were mild to moderate, 20 cases were severe, and 60 normal children were selected as the control group. The differences of fractional anisotropy(FA), apparent diffusion coefficient(ADC) and brainstem auditory evoked potential(BAEP) were analyzed. **Results:** The FA of the corpus callosum in the observation group was significantly higher than that in the control group($t=6.433, P<0.05$), while the ADC was significantly lower than that in the control group($t=8.468, P<0.05$). The latency of wave I in the observation group was significantly shorter than that in the control group($t=3.417, P<0.05$). The FA of the splenium of corpus callosum in severe children in the observation group was significantly higher than that in mild to moderate children($t=2.457, P<0.05$). The ADC and wave I latency of the splenium of the corpus callosum were significantly lower than those of mild to moderate children($t=4.564, P<0.001; t=3.519, P<0.05$). The area under the ROC curve of the FA of the corpus callosum, the ADC of the corpus callosum and the latency of the first wave in predicting severe ASD were 0.667, 0.789 and 0.700, respectively(all $P<0.05$).

Conclusion: MRI quantitative parameters combined with auditory brainstem response have certain value in the diagnosis of ASD and the differentiation of disease severity in children.

Key words autism spectrum disorder; MR diffusion tensor imaging; auditory brainstem response; differential diagnosis

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)又称为自闭症或孤独症,是一种具有广泛异质性的神经发育障碍性疾病,典型表现包括社会交往和沟通障碍、兴趣或活动范围狭窄及重复刻板行为等,目前世界范围内有5 000万以上的ASD患者,且发病率逐年增加,目前该病的发病机制仍不清楚,治疗手段也非常有限,且无特效的药物治疗,因此预后差,很多患者都需终生照顾,给家庭和社会带来

非常沉重的经济及精神负担^[1]。由于ASD患者病情是发展的,发育轨迹随之变化,因此临床诊断和评价患者病情变化相对困难,核磁共振具有较高软组织分辨率,具有多方位、多参数、无损伤、可重复等优势,磁共振弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)通过水分子在不同组织之间扩散过程中的各项异性来测定大脑中的水分子向各个方向的扩散程度,可以用来测量脑白质中神经纤维束的走向以及各种体素的扩散指标^[2]。本研究分析了DTI联合听性脑干反应对ASD的诊断价值,以期临床提供指导和依据。

基金项目 河南省医学科技攻关计划普通项目(201702323)

作者简介 吴值荣(1982-),女,副主任医师,硕士,研究方向:儿童康复科相关疾病的诊治;通信作者:高超, E-mail: gaochao996@sina.com。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 1 月—2022 年 1 月就诊的 ASD 患儿 60 例(观察组),其中轻中度患儿 40 例,重度患儿 20 例。纳入标准:(1)诊断符合 DSM-V 的诊断标准^[3]。(2)年龄 1~6 岁。(3)患儿监护人知情同意。排除标准:(1)有 Rett 综合征、童年瓦解性障碍、儿童精神分裂症、癫痫、抽搐史等。(2)有颅脑外伤史。(3)有恶性肿瘤、血液系统疾病、免疫系统疾病等。(4)患儿监护人不能配合调查者。同时选取正常儿童 60 例作为对照组(经发育评估正常,且 MRI 检查排除颅内器质性病变),观察组和对照组一般资料比较见表 1。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general data of two groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	男/女	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)
观察组	60	35/25	3.50±1.01	90.27±6.33	12.05±2.25
对照组	60	34/26	3.47±1.07	91.05±5.58	12.17±2.06
χ^2		0.034	0.158	0.716	0.305
P		0.854	0.875	0.475	0.761

1.2 DTI 检查 采用 GE Optima MR360 核磁共振成像系统开展常规 MRI 检查,4 通道相控阵头颅线圈,梯度场切换率调至 150 mT/ms,开展轴位扫描。横轴位 SE 序列 T1WI 参数:TE:15 ms,TR:630 ms,FOV:230×230,矩阵:256×256,扫描间隔:1 mm,扫描层厚:5 mm;横轴位快速自旋回波(FSE)T2WI 参数:TE:100 ms,TR:4 800 ms,FOV:230×230,矩阵:256×256,扫描间隔:1 mm,扫描层厚:5 mm;横轴位 T1WI 增强扫描,注射 0.1 mmol/L 泛影葡胺。DTI 扫描:单次发射 SE EPI 序列横轴位:TE:76 ms,TR:4 600 ms,FOV:240×240,矩阵:128×128,扫描间隔:0 mm,扫描层厚:3 mm,在 13 个方向施加弥散梯度,扩散敏感系数取 0 和 800,成像 494 层,采集时间:255 s。核磁序列扫描完成后图像资料自动导入西门子后处理工作站,由两名高年资放射科医师分别阅片(同时避免交叉测量)并在各向异性分数(fractional anisotropy,FA)图上手动勾画感兴趣区,所有感兴趣区均放置于所测量解剖位置的中心,均测量 3 次后取其平均值。完成后将测量数据录入电脑,以避免长时间存放对相关影像资料造成的影响。

1.3 脑干听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potential,BAEP)检查 仪器选择丹麦丹迪公司生产 Keypoint 全功能肌电诱发电位仪开展测定,配以 TDH39 耳机,采取表面电极片以四导联接法将受试者与诱发电位仪相连接,检测前均给予镇静,进入

睡眠状态后平卧于检查床,两个记录电极分别置于左右侧前额发际处,两个参考电极分别置于双侧乳突,地极置于眉间。医用摩擦膏清洁局部皮肤油脂,然后用电极膏接置电极,使其电阻降低至 5 k Ω 以下,声刺激:短声刺激,波宽:0.1 ms,滤波带通:100~3 000 Hz,声刺激速率:21 次/s,记录时间:12 ms,每条波形叠加 2 048 次。定位后分别记录各波潜伏期、波幅及波间期并计算得出两次的平均值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件,计量资料均符合正态分布资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较使用 t 检验;性别等资料采用频数或百分比表示,组间比较使用 χ^2 检验;诊断价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。 $P<0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组和对照组 DTI 参数比较 观察组胼胝体压部 FA 明显高于对照组($P<0.05$),而表观扩散系数(apparent diffusion coefficient,ADC)明显低于对照组($P<0.05$)。观察组和对照组胼胝体膝部、胼胝体体部、左侧扣带束、右侧扣带束等比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 2。

表 2 观察组和对照组 DTI 参数比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of DTI parameters between observation group and control group($\bar{x}\pm s$)

参数	观察组($n=60$)	对照组($n=60$)	t	P
FA				
胼胝体膝部	0.54±0.09	0.55±0.10	0.576	0.566
胼胝体体部	0.59±0.10	0.60±0.11	0.521	0.603
胼胝体压部	0.67±0.08	0.57±0.09	6.433	0.000
左侧扣带束	0.35±0.05	0.34±0.06	0.992	0.323
右侧扣带束	0.30±0.06	0.29±0.05	0.992	0.323
左侧下额枕束	0.23±0.05	0.24±0.04	1.210	0.229
右侧下额枕束	0.24±0.06	0.23±0.05	0.992	0.323
左侧下纵束	0.31±0.06	0.30±0.07	0.840	0.403
右侧下纵束	0.30±0.05	0.29±0.06	0.993	0.323
ADC($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)				
胼胝体膝部	1.02±0.06	1.04±0.07	1.680	0.096
胼胝体体部	1.05±0.12	1.07±0.11	0.952	0.343
胼胝体压部	0.98±0.08	1.12±0.10	8.468	0.000
左侧扣带束	0.85±0.07	0.87±0.08	1.457	0.148
右侧扣带束	0.84±0.05	0.86±0.07	1.801	0.074
左侧下额枕束	0.89±0.06	0.91±0.08	1.549	0.124
右侧下额枕束	0.88±0.05	0.86±0.08	1.642	0.103
左侧下纵束	0.95±0.10	0.97±0.11	1.042	0.230
右侧下纵束	1.03±0.09	1.05±0.07	1.359	0.177

注:FA:各向异性分数;ADC:表观扩散系数

2.2 观察组和对照组 BAEP 参数比较 观察组 I 波潜伏期较对照组缩短($P<0.05$);观察组和对照组 III 波潜伏期、V 波潜伏期、I~III 波间期、I~V

波间期和Ⅲ~Ⅴ波间期比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表3。

表3 观察组和对照组BAEP参数比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of BAEP parameters between observation group and control group($\bar{x}\pm s$)

参数	观察组($n=60$)	对照组($n=60$)	t	P
I波潜伏期(ms)	1.56 \pm 0.10	1.63 \pm 0.12	3.417	0.007
Ⅲ波潜伏期(ms)	3.75 \pm 0.30	3.78 \pm 0.32	0.530	0.597
V波潜伏期(ms)	5.57 \pm 0.39	5.60 \pm 0.40	0.416	0.678
I~Ⅲ波间期(ms)	2.17 \pm 0.13	2.20 \pm 0.14	1.216	0.226
I~V波间期(ms)	4.08 \pm 0.40	4.12 \pm 0.35	0.583	0.561
Ⅲ~V波间期(ms)	1.72 \pm 0.36	1.75 \pm 0.32	0.483	0.630

注:BAEP:脑干听觉诱发电位

2.3 BAEP参数与DTI参数相关性分析 将观察组BAEP参数与DTI参数进行相关性分析,结果显示:BAEP参数与DTI参数无明显相关性($P>0.05$)。

2.4 观察组不同病情患儿DTI、BAEP参数比较 将上述有统计学意义指标纳入分析,观察组重度患儿胼胝体压部FA明显高于轻中度患儿($P<0.05$),而胼胝体压部ADC和I波潜伏期明显低于轻中度患儿($P<0.05$),见表4。

表4 观察组不同病情患儿DTI、BAEP参数比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of DTI and BAEP parameters of children with different conditions in the observation group($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	胼胝体压部 FA	胼胝体压部 ADC ($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)	I波潜伏期 (ms)
轻中度	40	0.64 \pm 0.14	1.03 \pm 0.12	1.60 \pm 0.11
重度	20	0.73 \pm 0.12	0.88 \pm 0.12	1.48 \pm 0.15
t		2.457	4.564	3.519
P		0.017	0.000	0.001

注:DTI:磁共振弥散张量成像;BAEP:脑干听觉诱发电位

2.5 预测价值分析 胼胝体压部FA、胼胝体压部ADC和I波潜伏期预测重度ASD的ROC曲线下面积分别为0.667、0.789和0.700,均 $P<0.05$,见表5。

表5 ROC曲线参数

Tab 5 ROC curve parameters

指标	曲线下 面积	P	截断值	灵敏性 (%)	特异性 (%)
胼胝体压部FA	0.667	0.000	0.73	45.00	85.00
胼胝体压部ADC	0.789	0.000	0.84 $\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$	55.00	92.50
I波潜伏期	0.700	0.000	1.50 ms	70.00	75.00

注:FA:各向异性分数;ADC:表观扩散系数

3 讨论

ASD是指一类以社会交往沟通障碍、重复刻板行为或异常的兴趣为主要特点的神经发育障碍疾病,近年来患病率呈逐年上升的趋势^[4-5]。ASD中的

亚型会表现为“过生长”状态,在幼年时期大脑额叶及颞叶会经历一段快速发育的阶段,而这种过快的发育在接下来的时期又会逆转为减慢的发育过程^[6]。动物学研究证实建立小鼠独症谱系障碍动物模型,正常小鼠的高级认知相关皮层如额叶、颞叶等在大脑发育过程中处于较晚的位置,在ASD小鼠上发现相关高级皮层的发育出现了提前,提示由于大脑兴奋性神经元快速生长,导致大脑神经活动兴奋/抑制比例出现失衡是导致本病发生的关键^[7-8]。

听性脑干反应是产生听觉刺激时在头皮上记录的诱发电位的脑干成分,一般由5个波组成,依据潜伏期长短命名,这些波都有其特定的神经发生源,各发生源神经解剖结构受损、传导通路受阻或其他神经结构病变等都会引起波幅、潜伏期以及波间期的变化^[9]。研究发现,波幅是反映受到刺激后所引起同步性放电神经元数量的多少,提示早期病理功能改变,潜伏期反映从刺激点到反应波之间的神经传导时值,波间期则反映各神经核团之间的传导时值,可以对脑干功能进行评估^[10]。研究发现,脑干与大脑体感神经系统部分发育变化复杂,中枢体感通路传导时值在婴幼儿期最长,之后随着年龄增长而缩短,听性脑干反应可在一定程度上反映特殊躯体感觉传导通路、大脑皮层、脑干网状结构等功能状态^[11]。本研究中观察组I波潜伏期较对照组缩短,提示发生ASD患儿通过听性脑干反应表现为I波潜伏期缩短。说明ASD患儿对声音的反应敏感度多种多样,当病变影响到脑干上行纤维系统时,听觉系统受累尤其明显,而在3岁前是儿童语言发育形成的主要时期,在这个时期里,如果外界声音的刺激在传导中被改变,就会导致听觉中枢性编码误差,出现中枢性听觉紊乱,由于没有规范的信息组合,导致错误模板的建立,所以当需要组织语言输出时,大脑提取的都是不适宜的元素和信息,最终导致输出的语言贫乏或混乱^[12]。

近年来DTI在临床广泛用于神经系统疾病的诊治,通过测量脑组织中受限的水扩散,了解脑内变化情况。水分子在人体内的扩散运动是立体的空间行为,其在不同的方向上可能会有不同的扩散速率^[13]。本研究通过MRI检查发现观察组胼胝体压部FA明显高于对照组,而ADC明显低于对照组,提示ASD患儿胼胝体压部FA和ADC相对于健康儿童存在差异,ASD患儿脑白质纤维发育存在发育异常。研究发现DTI检查对于大脑白质病变方面具有独特诊断价值,可以反映脑区间白质的连接情况,以及大脑白质的完整性。FA反映了髓鞘形成,白质组

织和纤维束密度,随着年龄的增长而增加,一旦大脑白质微结构发生改变,如髓鞘化、轴索密度和轴索直径的变化等都会影响扩散各向异性^[14]。ASD 患儿的突触发生改变,影响髓鞘形成,从而损害白质的完整性。

本研究通过对患儿进行分层研究发现,观察组重度患儿胼胝体压部 FA 明显高于轻中度患儿,而胼胝体压部 ADC 和 I 波潜伏期明显低于轻中度患儿,绘制 ROC 曲线发现,胼胝体压部 FA、胼胝体压部 ADC 和 I 波潜伏期预测重度 ASD 的 ROC 曲线下面积分别为 0.667、0.789 和 0.700,说明胼胝体压部 FA、胼胝体压部 ADC 和 I 波潜伏期有助于临床对患儿严重程度进行区分,同时对于预测病情严重性具有一定的价值。

ASD 属于先天性精神疾病,及早确诊对患儿的治疗、康复及后期的成长具有重要作用^[15]。目前听性脑干反应在 ASD 患儿中的应用较少,但其广泛应用于儿童的听力诊断中。同时其与 DTI 二者均具备安全、便捷、没有辐射等特点。核磁定量参数与听性脑干反应联合检测相较于传统的建立在评估为基础的诊断上提供了客观评价指标,能为患儿的早期诊断提供一定的理论依据。为临床指导 ASD 患儿开展治疗提供了最佳干预时机,同时本文证实了胼胝体压部 FA、ADC 和 I 波潜伏期对患儿病情严重程度具有一定的判断价值,这在以往研究中较为少见。但由于时间、仪器条件等限制,部分患儿资料收集不够全面,而且未能对不同年龄段患儿上述指标变化进行深入分析,且从临床上来看,这两个指标都很难对临床症状程度进行判断。但从 ASD 的某一类亚型存在胼胝体 ADC 异常,与脑干诱发电位 I 波潜伏期直接进行相关性分析,能进一步提升其可信性及研究价值,可作为今后研究的重心,但还需要扩大样本量、扩大病例数量进行论证分析。

综上所述,ASD 患儿胼胝体压部 FA、ADC 及 BAEP 参数波潜伏期异常,在鉴别诊断轻中度和重度 ASD 中有一定应用价值。

参考文献:

[1] 李咏梅,邹小兵.孤独症谱系障碍合并紧张症研究进展[J].中华

儿科杂志,2021,59(03):242-246.

- [2] 李翠翠,陈玲瓏,徐海波.不同性别自闭症谱系障碍患儿的静息态脑功能成像研究[J].中华神经医学杂志,2021,20(2):188-195.
- [3] 毕小彬,范晓壮,米文丽,等. ICD-11 和 DSM-5 中孤独症谱系障碍诊断标准比较[J].国际精神病学杂志,2021,48(2):193-196.
- [4] SA-CARNEIRO F,CALHAU C,RUI C,et al. Putative shared mechanisms in autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder, a systematic review of the role of oxidative stress[J]. Acta Neurobiol Exp(Wars),2020,80(2):129-138.
- [5] 刘芸,李志斌,徐开寿.2019 年加拿大儿科学会立场声明《孤独症谱系障碍诊断性评估标准》解读[J].中国全科医学,2020,23(8):893-900.
- [6] 韦秋宏,张渝,何燕,等.不同发育水平孤独症谱系障碍患儿的语言状况[J].中华儿科杂志,2021,59(11):922-927.
- [7] WILSON R B,VANGALA S,ELASHOFF D,et al. Using wearable sensor technology to measure motion complexity in infants at high familial risk for autism spectrum disorder[J].Sensors (Basel),2021,21(2):616.
- [8] MORIMOTO M,HASHIMOTO T,TSUDA Y,et al. Assessment of oxidative stress in autism spectrum disorder using reactive oxygen metabolites and biological antioxidant potential[J].PLoS One,2020,15(5):e0233550.
- [9] APICELLA F,COSTANZO V,PURPURA G. Are early visual behavior impairments involved in the onset of autism spectrum disorders? Insights for early diagnosis and intervention[J].Eur J Pediatr,2020,179(2):225-234.
- [10] FRYE R E,CAKIR J,ROSE S,et al. Early life metal exposure dysregulates cellular bioenergetics in children with regressive autism spectrum disorder[J].Transl Psychiatry,2020,10(1):223.
- [11] NEELY K A,MOHANTY S,SCHMITT L M,et al. Motor memory deficits contribute to motor impairments in autism spectrum disorder[J].J Autism Dev Disord,2019,49(7):2675-2684.
- [12] BLAZEWCZ A,SZYMANSKA I,DOLLIVER W,et al. Are obese patients with autism spectrum disorder more likely to be selenium deficient? Research findings on pre-and post-pubertal children[J].Nutrients,2020,12(11):3581.
- [13] 韦念堇,王瑜.孤独症谱系障碍基因组学生物学标记物的研究进展[J].中国儿童保健杂志,2020,215(5):69-72,76.
- [14] 潘钰,王苇,瞿航.孤独症谱系障碍的磁共振成像研究进展[J].磁共振成像,2020,11(9):820-822,832.
- [15] 李洪华,温和花,杨丽娟,等.不同性别和年龄孤独症谱系障碍儿童症状严重程度及发育水平的差异分析[J].中华行为医学与脑科学杂志,2021,30(1):27-32.

(2022-09-04 收稿)