

FA 值与 ALS 的关系及中西医结合治疗对其的影响

唐梅丽¹ 杜宝新² 陈志远¹ 陈 鑫¹ 刘斯润³ 刘玉品¹ 黄汝杭¹ 刘 波¹

摘要 **目的** 探讨各向异性分数 (fractional anisotropy, FA) 值是否可作为肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 病情追踪复查的 1 个量化指标, 分析 ALS 的 FA 值与中西医结合治疗后的相关性。**方法** 选取 18 例 ALS 患者, 采用 3.0T Propeller HD MR 扫描仪对患者进行前后两次弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 检查, 选取 6 个感兴趣区, 测量 FA 值; 对 11 例终点事件进行生存分析。**结果** (1) 大脑脚、内囊后肢、放射冠 3 个层面感兴趣区 (region of interest, ROI) 按 ALS 健康状况量表 (health status scale of amyotrophic lateral sclerosis, ALS/HSS) 分级, 轻度者其 FA 值最高; (2) 18 例患者的 3 个层面大脑脚、内囊后肢、放射冠的初查及复查 FA 均值比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); (3) *Kaplan-Meier* 生存曲线提示, 随着时间的延长, ALS 患者的生存率不断下降。中位生存时间为 48.0 个月。**结论** FA 值与 ALS 病情的分级呈反比, 病情越重, FA 值越低, FA 值是判定 ALS 患者病情的 1 个客观指标。ALS 目前尚为不治之症, 中西医结合治疗或许可能是 ALS 患者治疗的一个方向。

关键词 肌萎缩侧索硬化症; 中西医结合治疗; 弥散张量成像; 生存分析

Correlation between Fractional Anisotropy and Amyotrophic Lateral Sclerosis, and Effect of Integrative Medical Treatment on ALS TANG Mei-li¹, DU Bao-xin², CHEN Zhi-yuan¹, CHEN Xin¹, LIU Si-run³, LIU Yu-pin¹, HUANG Ru-hang¹, and LIU Bo¹ 1 Department of Medical Imaging, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou (510120); 2 Fourth Department of Neurology, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510120); 3 Department of Medical Imaging, First Affiliated Hospital, Jí'nan University, Guangzhou (510006)

ABSTRACT **Objective** To explore whether fractional anisotropy (FA) value could be taken as a quantitative indicator for tracing and reexamining amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and to analyze the correlation between FA value and integrative medical treatment. **Methods** Totally 18 ALS patients were recruited in this study. All patients received diffusion tensor imaging (DTI) using 3.0T (Propeller HD) MRI twice. Six regions of interest (ROI) were selected to measure FA values. Survival analyses were performed in 11 cases of end point events. **Results** (1) Three ROI (cerebral peduncle, posterior limb of internal capsule, and corona radiata) all indicated that FA value was the highest in patients with mild health status scale of amyotrophic lateral sclerosis (ALS/HSS). (2) There was statistical difference in the means of FA values in cerebral peduncle, posterior limb of internal capsule, and corona radiata of 18 cases between initial examination and reexamination ($P < 0.01$). (3) *Kaplan-Meier* survival curve showed the survival rate of ALS patients decreased as time went by, with the median survival time of 48 months. **Conclusions** FA value was inversely proportional to the severity of ALS, the more severe, the lower FA values. FA value was an objective indicator for assessing the severity of ALS. ALS is an incurable disease till now. Integrative medical treatment might become one direction for ALS patients.

KEYWORDS amyotrophic lateral sclerosis; integrative medical treatment; diffusion tensor imaging; survival analysis

基金项目:广东省科技计划项目 (No. 2010B080701025)

作者单位:1. 广东省中医院影像科 (广州, 510120); 2. 广东省中医院神经四科 (广州, 510120); 3. 暨南大学附属第一医院医学影像中心 (广州, 510006)

通讯作者:刘 波, Tel: 13929530750, E-mail: merytang@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.04.0421

肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)又称为“渐冻人症”,以肌无力起病,逐渐出现肌萎缩,直至瘫痪。ALS 与艾滋病、癌症被称为三大难治之症。目前,在西医治疗上尚缺乏能有效阻止及控制 ALS 继续进展的药物。中医学对 ALS 病因、病机亦不明,该病的诊断及治疗均缺乏规范性和系统性。笔者试通过分析各向异性分数(fractional anisotropy, FA)值与 ALS 临床病情级别的关系,探讨 FA 值是否可作为 ALS 追踪复查的 1 个量化指标,并观察中西医结合治疗对 ALS 疗效的影响,现报告如下。

资料与方法

1 中、西医诊断标准

1.1 西医诊断标准 参照世界神经病学联盟 1994 年提出及 2000 年补充修订的 ALS 诊断标准^[1,2]。

1.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[3]及《常见肌肉疾病中西医诊疗与调养》^[4],属肺脾两虚型。

1.3 病情分级标准 按照 ALS 健康状态量表(health status scale of amyotrophic lateral sclerosis, ALS/HSS),分为轻度、中度、重度。即:轻度:新诊断者,仅 1 个区域轻度损害;中度:3 个区域轻度损害,或 2 个区域轻度损害或正常,1 个区域中重度损害;重度:2~3 个功能区需帮助,构音障碍或行走需帮助或生活需帮助;终末:至少 2 个功能区域无功能,另 1 个功能区域中-重度损害。

2 一般资料 18 例均为 2011 年 2 月—2013 年 12 月在广东省中医院确诊的 ALS 住院患者,其中男性 13 例,女性 5 例;年龄 39~72 岁,平均(53.00±8.76)岁;病程 4~34 个月,平均(13.56±7.35)个月。18 例患者的 MRI 弥散张量成像初查时间为入院后 5~10 天内,复查时间为初查后的 4~9 个月。

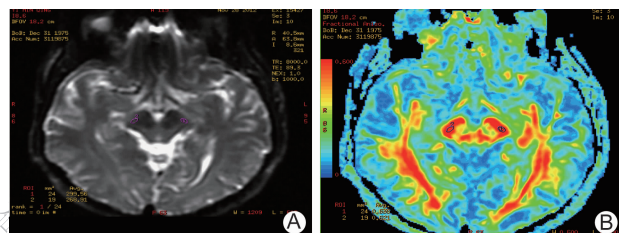
3 治疗方法 18 例 ALS 患者均采用中西医结合治疗。即:金水宝胶囊(组成主要为蝙蝠蛾拟青霉 Cs-4 菌粉,每粒 0.33 g,江西济民可信金水宝制药有限公司生产,批号:Z10890003)口服,每天 1 次,每次 3 粒,整个住院治疗期间一直服用。高压氧治疗:治疗压力 0.18~0.20 mPa,治疗时间 90 min,10 次为 1 个疗程。同时服健脾益肺方(本院神经四科自拟方):黄芪 9 g(相当于中药饮片原药 30 g,下同) 党参 4.5 g(原药 15 g) 白术 4.5 g(原药 15 g) 干姜 1 g(原药 6 g) 五味子 1 g(原药 6 g) 杜仲 1 g(原药 10 g) 菟丝子 0.5 g(原药 10 g) 麦冬 3 g

(原药 10 g) 陈皮 0.5 g(原药 5 g) 法半夏 0.5 g(原药 6 g) 僵蚕 0.5 g(原药 5 g) 紫菀 3 g(原药 9 g) 杏仁 1 g(原药 10 g) 桔梗 2 g(原药 9 g) 柴胡 1 g(原药 6 g) 制马钱子 0.1 g(原药 0.1 g) 炙甘草 2 g(原药 6 g),诸味药温水冲服,每天 1 剂,吞咽障碍或停留胃管者,可分次给予。连续服用 2 个月为 1 个疗程。

4 观察指标及检测方法 使用 GE 公司 3.0T Propeller HD MR 扫描仪,头颅标准正交线圈,采用横轴位扫描,弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)扫描参数如下:TR 8 000 ms, TE 88.6 ms,矩阵 128×128,FOV 24 cm×24 cm, NEX 为 1,层厚为 5.0 mm,层间距为 0.0 mm, b 值分别为 0、1 000s/mm²,扩散敏感梯度方向为 23 个,扫描范围包括全脑。

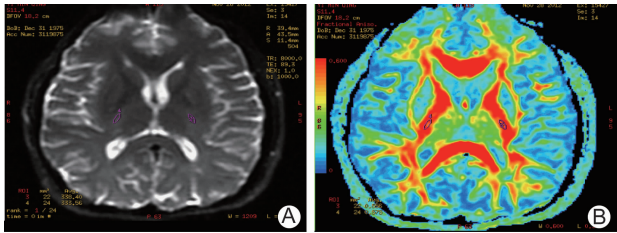
将采集到的 DTI 原始数据全部传送至 GE ADW 4.3 工作站,采用 Functool II 软件进行后处理。对原始图像进行校正,选好合适的阈值范围,确认所扫描的脑组织位于阈值范围内,再通过设定感兴趣区(region of interest, ROI),构建 FA 图,进行 FA 值的测量。测量图包括 T2WI 定位图及 FA 图,分别于放射冠、内囊后肢后 3/4、大脑脚共设置 6 处 ROI,面积为 15~30 mm²。在同一个层面的 2 幅图像上测量两侧的 FA 值,重复测量 3 次,取平均值。设置 ROI 时先用半自动的方法选择一侧的 ROI,为圆形或椭圆形,所选择 ROI 位于要测量部位的中心,避免周围组织结构的沾染,对侧的 ROI 采用对称性选择的方法,如果对侧自动对称选择时未能位于对侧结构的中心,再使用手动的方法将对侧 ROI 放置于要测量部位的中心处。移动 ROI 时要保持两侧面积大致一样。从左到右依次为 T2WI 定位图及 FA 图。每个层面 ROI 的选择由同一层面的这 2 幅图像来确定。由大脑脚往放射冠方向从下往上选择 ROI,见图 1~3。

5 统计学方法 使用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,采用秩和检验(Kruskal-Wallis 法)检验 ALS/HSS

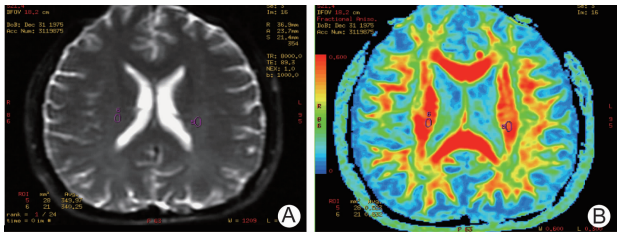


注:A 为 T2WI 定位图; B 为 FA 图

图 1 大脑脚层面 2 个 ROI 的选择



注:A 为 T2WI 定位图; B 为 FA 图
图 2 内囊后肢层面 2 个 ROI 的选择



注:A 为 T2WI 定位图; B 为 FA 图
图 3 放射冠层面 2 个 ROI 的选择

轻、中、重度 3 个级别患者的 FA 值,采用重复测量设计的方差分析,对 ALS 初查和复查同一 ROI 的 FA 值比较,并采用 *Kaplan-Meier* 法计算不同时点的生存率、中位生存时间,并绘制生存率曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 18 例患者 ALS/HSS 轻、中、重度 3 个分级 3 个层面 ROI 初查 FA 值比较(表 1-3) 表 1 经秩和检验,大脑脚层面 3 种级别 FA 值差异有统计学意义($\chi^2=9.835, P < 0.01$)。轻度级别 ALS 患者 FA 值最高,平均秩为 13.67。表 2 经秩和检验,内囊后肢层面 3 种级别 FA 值差异无统计学意义($\chi^2=5.922, P > 0.05$)。轻度级别 ALS 患者 FA 值平均秩为 11.83,最高。表 3 放射冠层面 3 种级别 FA 值差异有统计学意义($\chi^2=11.694, P < 0.01$)。轻度级别 ALS 患者 FA 值最高,平均秩为 14.58。

2 18 例 ALS/HSS 轻、中、重度 3 个级别 3 个层面 ROI 初查与中西医结合治疗后复查 FA 值比较(表 4) 经采用重复测量设计的单因素方差分析可见,18 例患者的 3 个层面(大脑脚、内囊后肢、放射冠)的初查及复查 FA 值比较差异均有统计学意义(F 值分别为 20.35,40.43, 26.81, $P < 0.01$),3 个部位 FA 值均随时间延长,出现减低趋势,但幅度不同。

3 11 例 ALS 患者终点事件的生存分析(图 4) 11 例患者从发病到终点事件发生时间为(47.3 ± 2.38)个月,中位生存时间为 48.0 个月。随着时间的

延长,ALS 患者的生存率不断下降。37 个月时生存率为 85.7%,44 个月时生存率为 62.5%,54 个月时生存率降至 20.8%。

表 1 18 例 ALS 患者 ALS/HSS 轻、中、重度分级与大脑脚 ROI 初查 FA 值的关系

级别	例数	FA 值					
轻度	6	0.723	0.670	0.660	0.622	0.609	0.655
中度	8	0.599	0.567	0.587	0.649	0.690	0.603
重度	4	0.567	0.534	0.576	0.523		

表 2 18 例 ALS 患者 ALS/HSS 轻、中、重度分级与内囊后肢 ROI 初查 FA 值的关系

级别	例数	FA 值					
轻度	6	0.633	0.700	0.606	0.610	0.655	0.634
中度	8	0.610	0.663	0.600	0.612	0.623	0.638
重度	4	0.612	0.589	0.567	0.597		

表 3 18 例 ALS 患者 ALS/HSS 轻、中、重度分级与放射冠 ROI 初查 FA 值的关系

级别	例数	FA 值					
轻度	6	0.683	0.600	0.645	0.665	0.623	0.634
中度	8	0.597	0.578	0.610	0.600	0.621	0.632
重度	4	0.578	0.580	0.555	0.567		

表 4 18 例 ALS/HSS 轻、中、重度 3 个级别 3 个层面初查 FA 值与治疗后复查 FA 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

分级	例数	时间	FA 值		
			大脑脚	内囊后肢	放射冠
轻度	6	初查	0.657 ± 0.040	0.640 ± 0.035	0.642 ± 0.030
		复查	0.608 ± 0.021	0.610 ± 0.011	0.615 ± 0.029
中度	8	初查	0.623 ± 0.041	0.624 ± 0.020	0.605 ± 0.016
		复查	0.575 ± 0.034	0.585 ± 0.017	0.571 ± 0.028
重度	4	初查	0.550 ± 0.025	0.591 ± 0.019	0.570 ± 0.012
		复查	0.531 ± 0.024	0.561 ± 0.020	0.544 ± 0.016

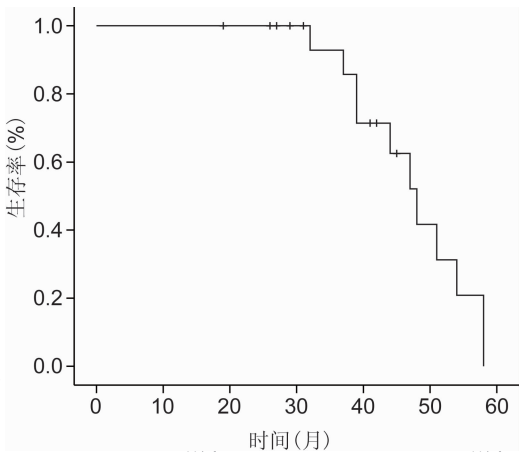


图 4 11 例 ALS 患者生存率

讨 论

目前为止,由于 ALS 的发病机制不明。现代医学亦缺乏对治疗本病有效的手段及药物,故 ALS 被称为病因、疗效及预后不良的“三不”疾病。FA 值定义为各向异性部分与整个扩散的比值,它反映组织的微观结构完整性^[5]。在 ALS 病变中,以大脑脚、内囊后肢及放射冠处检测的敏感度及特异度较高。故本研究就皮质脊髓束行程选择了这 6 个 ROI 来进行统计分析。

3 个层面 ROI 结果均提示 ALS/HSS 轻、中、重度分级越高,对应层面的 ROI 的 FA 值就越低,即 FA 值可较好的反映 ALS 患者病情的严重程度。

与初查 FA 值结果对比,3 个级别的 3 个层面 ROI FA 值均在下降。提示随着病情加重,FA 值降低,也提示了 ALS 患者皮质脊髓束行程的广泛受损。

大脑脚、放射冠初查及复查的 FA 值提示在这 2 个层面的 ROI FA 值下降明显,与病情恶化相对应,从轻度、中度患者进展为中度、重度的例数有所增加;内囊后肢初期及后期复查的 FA 值在该层面 ROI 的复查 FA 值下降无放射冠及大脑脚明显,但是仍呈下降趋势。

通过 FA 值初查及复查直线图对比显示,病情越重,FA 值越低,并随着时间的推移,FA 值在不断下降,ALS 患者病情亦在恶化,提示 FA 值可以作为追踪复查判定 ALS 患者病情的一个客观指标。

通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,11 例 ALS 患者的中位生存时间为 48 个月,较既往报道的中位生存时间 23~36 个月^[6]和 39.5 个月^[7]要长,这或许与加用中医辨证治疗有关,但因为亦加用其他治疗(如金水宝胶囊、高压氧)等,中医辨证治疗的效果尚需进一步观察。

综上,ALS 迄今尚无公认可显著改善症状、逆转病程的有效治疗手段,亦缺乏统一的 ALS 疗效标准,疗程亦长短不一。中西医结合治疗或许是 ALS 患者治

疗的一个方向。

参 考 文 献

- [1] Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors [J]. J Neurol Sci, 1994, 124 (Suppl): 96-107.
- [2] Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis [J]. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord, 2000, 1 (4): 293-299.
- [3] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 361-364, 390-392.
- [4] 刘小斌, 邓中光主编. 常见肌肉疾病中西医诊疗与调养 [M]. 广州: 广东旅游出版社, 2000: 164.
- [5] Mukherjee P, Chung SW, Berman JI, et al. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: technical considerations [J]. Am J Neuroradiol, 2008, 29 (5): 843-852.
- [6] Traynor BJ, Codd MB, Corr B, et al. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study [J]. Arch Neurol, 2000, 57 (8): 1171-1176.
- [7] Fujimura-Kiyono C, Kimura F, Ishida S, et al. Onset and spreading patterns of lower motor neuron involvements predict survival in sporadic amyotrophic lateral sclerosis [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82 (11): 1244-1249.

(收稿: 2014-08-03 修回: 2015-08-10)