

基于纤维束空间统计学的吸烟成瘾青少年左右脑白质不对称研究

张晓花,王宪福,陈雅静,谢东东,刘畅,喻大华
内蒙古科技大学信息工程学院,内蒙古 包头 014010

【摘要】目的:观察吸烟成瘾青少年左右脑白质结构的不对称性变化。**方法:**采用基于纤维束空间统计(TBSS)的分析方法,对23名青少年吸烟成瘾者的脑白质弥散张量成像(DTI)数据进行处理,观察分析出现左右脑白质结构异常不对称的脑区。**结果:**通过分析,我们发现青少年成瘾者的脑白质在胼胝体部、胼胝体膝部、胼胝体压部、前放射冠、内囊前肢等脑区处的左右脑白质不对称差异值较大(FWE校正后 $P<0.05$)。Pearson相关分析显示在胼胝体部($r=0.431$, $P=0.040$)、胼胝体膝部($r=0.429$, $P=0.041$)、前放射冠($r=0.477$, $P=0.021$)这些脑区的轴向弥散率(AD)与尼古丁依赖量表(FTND)程度分数呈显著正相关,胼胝体压部与FTND呈显著负相关($r=-0.450$, $P=0.031$)。胼胝体膝部的分数各向异性与FTND呈现显著正相关($r=0.678$, $P=0.000$)。前放射冠的AD与吸烟指数包年(pack-year)呈现显著正相关($r=0.493$, $P=0.017$)。**结论:**青少年吸烟成瘾者的胼胝体、前放射冠等脑区的脑白质表现出了异常的左右不对称。

【关键词】吸烟成瘾;脑白质;左右不对称;纤维束空间统计学

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2019)01-0065-06

TBSS-based study of left-right asymmetry of white matter in young smokers

ZHANG Xiaohua, WANG Xianfu, CHEN Yajing, XIE Dongdong, LIU Chang, YU Dahua

School of Information Engineering, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, China

Abstract: Objective To comprehensively analyze the left-right asymmetry of cerebral white matter structure in young smokers. **Methods** The diffusion tensor imaging data of cerebral white matter in 23 young smokers were processed and the brain regions with abnormal left-right asymmetries of white matter structure were analyzed with tract-based spatial statistics (TBSS) method. **Results** Obvious left-right asymmetries (FWE corrected $P<0.05$) of cerebral white matter were found in some brain regions in young smokers, including the body, genu and splenium of corpus callosum, anterior corona radiata, the anterior limb of internal capsule, etc. Pearson correlation analysis showed that the results of Fagerstrom test for nicotine dependence (FTND) were positively correlated with the axial diffusivity values of the body of corpus callosum, the genu of corpus callosum, anterior corona radiata ($r=0.431$, 0.429 , 0.477 ; $P=0.040$, 0.041 , 0.021), and negatively correlated with the axial diffusivity value of splenium of corpus callosum ($r=-0.450$, $P=0.031$). Moreover, there were significant positive correlations between the fractional anisotropy value of the genu of corpus callosum and FTND results ($r=0.678$, $P=0.000376$), and between the axial diffusivity value of anterior corona radiata and smoking index (pack-year) ($r=0.493$, $P=0.017$). **Conclusion** The abnormal left-right asymmetry exists in the white matter of some brain regions (such as corpus callosum and anterior corona radiata) in young smokers.

Keywords: smoking addiction; white matter; left-right asymmetry; tract-based spatial statistics

前言

烟草中含有大量的尼古丁,长时间的尼古丁摄入会严重危害人体身体健康,引起神经生理上的改

变和认知控制能力的下降,进而影响其工作和学习^[1-3]。烟草危害已经成为世界上最为严重的公共卫生问题之一,我国在2012年发布的官方报告《中国吸烟危害健康报告》中指出,全球每年有高达600多万人死于烟草疾病,而中国又是世界上最大的烟草消耗国,每年因吸烟所致的死亡人数高达100万^[4],这已经引起了全世界研究者的高度关注^[5-7]。先前有研究发现,青少年时期的前额叶皮层的发育是一个复杂而又持续的非线性变化过程,而且脑白质的发育还不成熟,受环境的影响作用比较大,很容易尝试接触香烟,他

【收稿日期】2018-08-22

【基金项目】国家自然科学基金(81571753, 81301281, 81571751);内蒙古自治区高等学校青年科技英才支持计划(NJYT-17-B11)

【作者简介】张晓花,硕士研究生,主要研究方向:医学图像处理,E-mail: m15690321300@163.com

们对尼古丁的刺激很敏感^[8-10]。研究发现吸烟成瘾者的大脑灰质出现了异常结构变化^[7,11-12],部分脑区白质的功能和结构的完整性发生变化^[12-14]。然而却很少有学者研究青少年吸烟成瘾大脑白质结构的不对称性变化。通过采用基于纤维束的空间统计学研究(Tract-Based Spatial Statistics, TBSS)分析方法来观察吸烟成瘾青少年大脑白质出现左右异常不对称的脑区,为吸烟成瘾者的脑白质结构变化规律和神经机制提供更多证据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

该研究已得到内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院伦理委员会的批准。参与到本次研究中的吸烟成瘾青少年全部筛选自包头市当地院校的在校大学生(男性,年龄18~25岁,汉族,教育程度为本科)。在实验开始之前,我们详细告知了所有被试及其家属该实验研究的目的、实验的流程、可能会出现的安全和躯体的不适感。所有的被试均自愿参与本研究并在实验数据采集之前签署了知情同意书。

前期我们通过填写问卷调查的形式筛选了大约3 000名学生,并根据美国《精神疾病诊断与统计手册》第5版(DSM-V)中关于尼古丁依赖诊断标准筛选出了符合要求并愿意参与到本研究中的23名青少年吸烟成瘾者。主要的纳入标准如下:(1)吸烟者的吸烟年限 ≥ 2 年,每天吸烟的根数 ≥ 10 根;(2)在过去没有尝试过3个月以上的戒烟行为,并且除了烟草以外,没有其它任何物质(如酒精)成瘾的历史;(3)香烟的效应不断减弱,需要增加吸烟量来获得相同的效应等。被试的排除标准包括:患有有幽闭恐惧症,有精神性疾病的症状,伴有除尼古丁外的药物依赖史,有脑器质性及严重的躯体疾病,有颅脑损伤史,癫痫病或家族中有癫痫病史者,磁共振扫描前2周内仍在接受药物治疗的患者,非汉族,年龄不在18~25周岁之间。被试不满足以上其中的一条即不符合我们的被试筛选要求。此外,所有的被试者要求:无磁共振检查禁忌,磁共振检查未发现脑结构异常。所有受试者均填写了爱丁堡利手问卷、吸烟者尼古丁依赖量表(Fagerstrom Test for Nicotine Dependence, FTND)和简单渴求量表,我们根据问卷调查筛选出的被试均为右利手,FTND程度分数 ≥ 6 分,对烟草的渴求比较强烈。被试的人口统计学信息详见表1。

1.2 研究方法

弥散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)技术是目前唯一一种可在活体中无损观察脑白质纤

表1 成瘾青少年人口学资料

Tab.1 Demographic data of young smokers

临床资料	青少年吸烟人群($n=23$)
吸烟者年龄/岁	19.61 \pm 1.91
每天吸烟根数/根 \cdot 天 ⁻¹	13.61 \pm 5.89
开始吸烟年龄/岁	15.43 \pm 1.86
FTND	6.74 \pm 1.29
Pack-year/包 \cdot 年 ⁻¹	170.91 \pm 112.01
利手	右利手
受教育水平	大学

FTND: Fagerstrom test for nicotine dependence

维结构的方法。TBSS分析方法能够准确分析多个DTI参数,其中分数各向异性(Fractional Anisotropy, FA)是使用最广泛的弥散参数,它的数值大小表征了白质纤维结构的完整性。

1.3 数据采集

本实验的所有DTI数据均采自包头医学院第一附属医院核磁共振室中的飞利浦3.0 T核磁共振扫描仪,该扫描仪采用的是8通道的正交头部线圈。我们要求被试在扫描前一天要有良好的睡眠,禁止摄入酒精,扫描前使用一氧化碳(CO)测量仪测量被试呼出气体的CO浓度并要求CO浓度 ≥ 10 ppm。扫描时采用标准的头部成像体位,被试要仰卧并且头先进入,双手放在身体两侧,人体长轴与床面长轴一致,定位中心要位于鼻根或眉间。摆位时,肩部必须靠近线圈,头顶部在线圈内,左右居中,用柔软的泡沫垫固定住被试的头部以减少扫描过程中因头部的运动而导致的伪影。整个扫描过程都由专业的医师来操作。扫描时先确定定位像和T1结构像,然后再进行DTI图像的扫描。DTI图像数据扫描过程中采用单次激发平面回波成像序列技术(45个连续轴向切片,层厚=3 mm,重复时间(Time Repeat, TR)=6 800 ms,回波时间(Time Echo, TE)=70 ms,数据矩阵=128 \times 128,视场(FOV)=(240 \times 240) mm²。扩散敏化梯度沿着32个非共线方向($b=1\ 000$ s/mm²)并且没有弥散加权($b=0$ s/mm²)的采集。在扫描过程中,需要提醒被试保持清醒。

1.4 图像后处理

本研究中DTI图像数据的处理和分析使用的是FMRIB软件包FSL5.0.0(美国牛津大学, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>)^[15]。FSL是分析FMRI、MRI和DTI图像数据的综合分析工具包库。首先是对原始数据的预处理,包括:将DICOM格式的原始数据转换成NIFTI的nii.gz格式的数据;提取b0图像并确定

mask;使用FMRIB'S弥散工具FDT 2.0进行涡流头动校正;使用FSL中脑组织提取工具BET 2.1进行脑提取;使用FDT生成弥散数据FA、平均弥散率(Mean Diffusivity, MD)、第一特征值图L1、第二特征值图L2、第三特征值图L3等,使用fslmaths命令行张量计算,其中第一特征值图L1就是轴向弥散率(Axial Diffusivity, AD),径向弥散率(Radial Diffusivity, RD)是第二特征值图L2与第三特征值图L3通过 $(L2+L3)/2$ 计算得来的,此时计算出来的各项数据均是个体空间下的,并没有配准到标准空间里面。见图1。

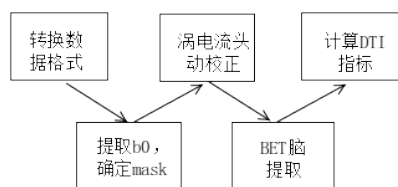


图1 DTI数据预处理流程

Fig.1 Pretreatment process of diffusion tensor imaging data

然后是进行TBSS的处理分析:首先需要数据的准备,并在研究目录下,创建一个TBSS文件并将所有被试个体空间下的FA图像拷入到这个文件中;TBSS预处理将FA图像转换为后面配准需要的分析格式;因为被试的头部大小不一致,所以我们需要运用非线性配准将所有被试的FA图像对齐,将它们非线性配准到FMRIB58-FA标准空间模板上然后对准到MNI标准空间;创建阈值为0.2的平均FA图像和FA骨架;每个被试的FA图像都要配准到这个平均FA骨架上,之后使用randomise工具做基于骨架FA数据的体素水平的统计分析。接下来使用non_FA图像协议运算,AD、RD、MD的图像也被对准到MNI空间并投影到平均FA骨架上。然后再进行跟FA同样流程的体素水平的统计分析,找出脑白质结构的左右差异。该统计使用了带有的FEW校正的无阈值聚类增强(Threshold Free Cluster Enhancement, TFCE)多重比较($P<0.05$, 5 000次迭代)。进行完以上处理之后,最后我们进行左右脑白质的不对称研究:首先使用tbss_sym脚本,将FA(AD、RD、MD)数据进行对称分析,生成均值FA图,将其镂空生成初始的对称骨架,对其进行翻转生成平均FA对称骨架数据、骨架掩膜图和距离图。然后将所有被试的FA数据投射到对称的骨架上,这就生成了最终的对称骨架;因为这个骨架是完全对称的,所以,将这个对称骨架数据进行左右翻转并相减。因在图像的左侧和右侧存在相同的信息(倒置),所以只留下右侧的数据,接下来运行随机分析来测试这些数据是否显著大于零,以上就是大脑

结构左侧脑白质大于右侧脑白质即 $L>R$ 的测试。反转数据并重新运行randomise,便可测试 $R>L$,最后在fslview中便可查看差异。见图2。

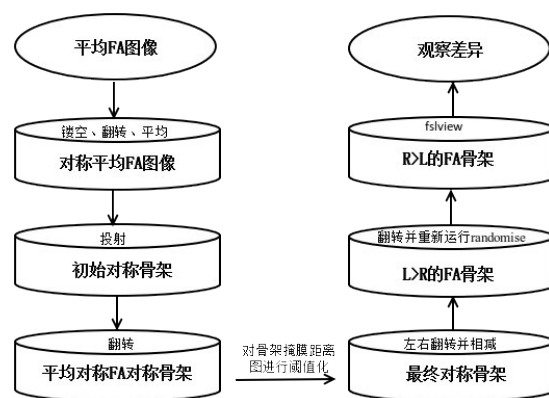


图2 不对称的分析流程

Fig.2 Asymmetric analysis process

1.5 数据统计分析

在fslview中观察在TFCE校正后 $P<0.05$ 显著水平下的结果图,观察差异值在0.95~1.00之间的结果,对脑白质纤维中显示出显著差异的脑区进行观察并将检验结果中出现异常的脑区作为感兴趣区,提取FA、AD和RD在结果图中差异值并在SPSS软件中进行一系列的Pearson's双变量相关分析,检查这些重叠脑区域的差异值与FTND和吸烟指数包年(Pack-year)的累积效应之间的相关性。

2 结果

通过分析,我们发现青少年吸烟成瘾者的脑白质在放射冠前部、内囊、大脚脑、胼胝体压部、胼胝体膝部等脑区的脑白质FA值呈现 $L>R$ 的显著不对称差异;在放射冠前部和上部、内囊前肢、外囊、胼胝体膝部和压部等脑区的FA值呈现 $R>L$ 的显著不对称差异(FWE校正后 $P<0.05$)。见图3和图4。在胼胝体部和放射冠上部AD值表现出了 $L>R$ 的显著不对称差异;在胼胝体部和膝部、放射冠前部和上部表现出了AD值 $R>L$ 显著不对称差异。见图5。

Pearson相关分析显示胼胝体膝部的FA与FTND呈现显著正相关($r=0.678$, $P=0.000$);放射冠前部的AD与Pack-year呈现显著正相关($r=0.493$, $P=0.017$)。在放射冠前部($r=0.477$, $P=0.021$)、胼胝体部($r=0.431$, $P=0.040$)、胼胝体膝部($r=0.429$, $P=0.041$)这些脑区的AD值与FTND呈显著正相关;胼胝体压部的AD值与FTND呈显著负相关($r=-0.450$, $P=0.031$)。见图6和图7。

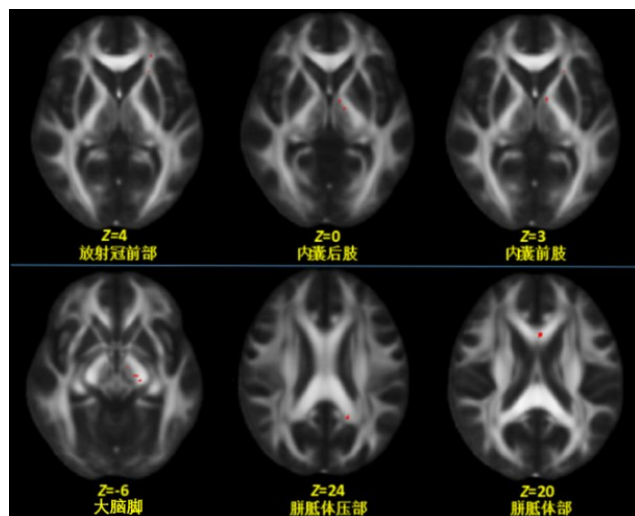


图3 FA值在放射冠前部、内囊后肢、内囊前肢、大脚脑、胼胝体压部、胼胝体部表现出的L>R的不对称

Fig.3 L>R asymmetry of fractional anisotropy (FA) values in anterior corona radiata, the anterior and posterior limbs of internal capsule, cerebral peduncle, and the splenium and body of corpus callosum

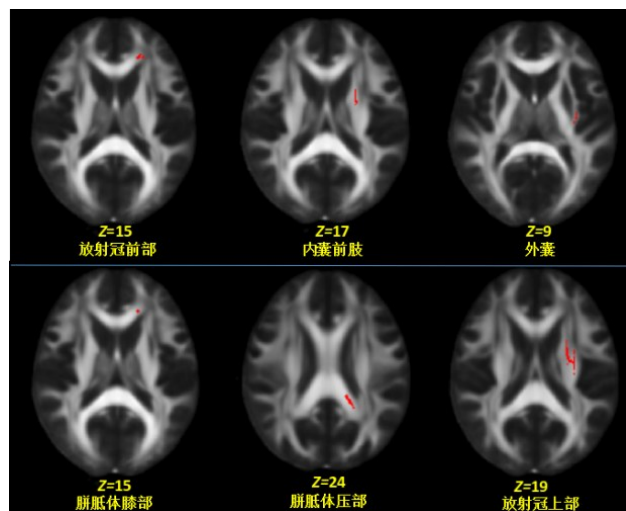


图4 FA值在放射冠前部、内囊前肢、外囊、胼胝体膝部、胼胝体压部和放射冠上部表现出的R>L的不对称

Fig.4 R>L asymmetry of FA values in anterior corona radiata, the anterior limb of internal capsule, external capsule, the genu and splenium of corpus callosum, and superior corona radiata

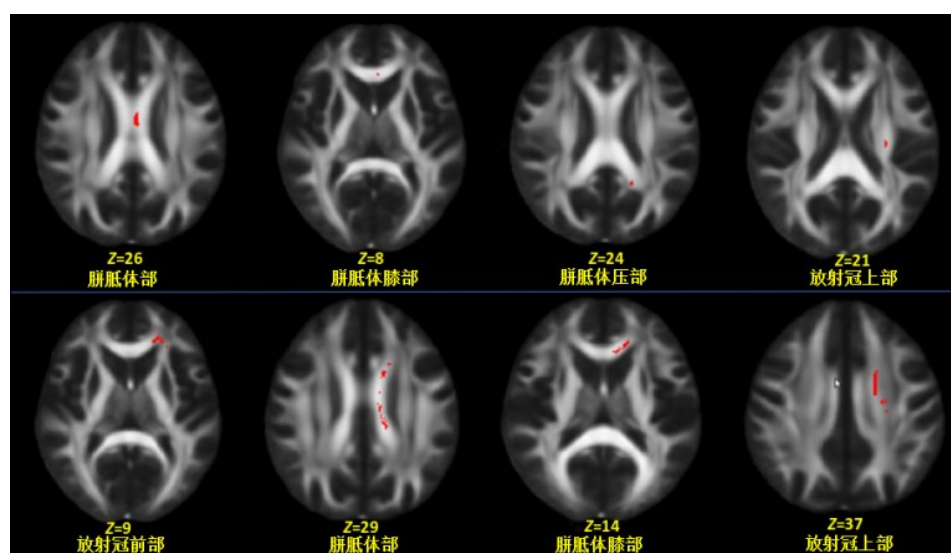


图5 上部为AD值在胼胝体部、胼胝体膝部、胼胝体压部和放射冠上部表现出的L>R的不对称；下部为AD值胼胝体部、胼胝体膝部、放射冠前部和放射冠上部表现出的R>L的不对称

Fig.5 The upper row of images showed left brain white matter structure larger than the right (L>R) asymmetry of axial diffusivity (AD) values in the body, genu and splenium of corpus callosum, and superior corona radiata; and the below images showed R>L asymmetry of AD value in the body, genu and splenium of corpus callosum, anterior corona radiata, and superior corona radiata.

3 讨论

之前的研究揭示了健康不吸烟群体的大脑白质纤维本身就存在着左与右的不对称^[16],并且有人提出该神经解剖学的不对称与功能性侧位相关,如Geschwind和Levitsky在1968年提出了颞平面左大于右的不对称性^[17],Toga和Thompson在2003年验证了他们的研究^[18]。研究发现吸烟这一行为对左侧

脑白质的破坏程度要大于右侧脑白质。本研究通过采用TBSS分析方法并结合DTI技术,观察青少年吸烟成瘾者的脑白质的左右结构的异常不对称变化,所得参数中,FA值反映了白质纤维束的完整性,AD值反映了沿主要扩散方向的扩散幅度。通过分析我们发现,吸烟不仅导致胼胝体、放射冠、内囊等脑白质纤维束的完整性受到破坏,而且大脚脑、内囊丘系白质结构也发现了显著性不对称,这是之前的研究

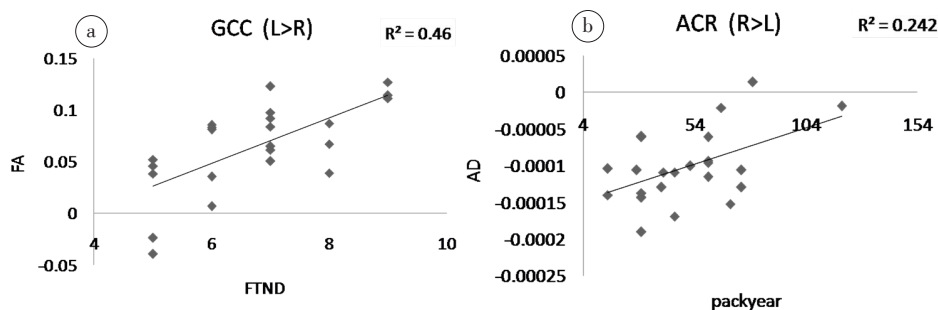


图6 吸烟成瘾组胼胝体膝部FA值与FTND呈正相关(a);放射冠前部AD值与pack-year呈正相关(b)

Fig.6 Positive correlations between FA value of the genu of corpus callosum and FTND results (a) and between AD value of anterior corona radiata and Pack-year (b)

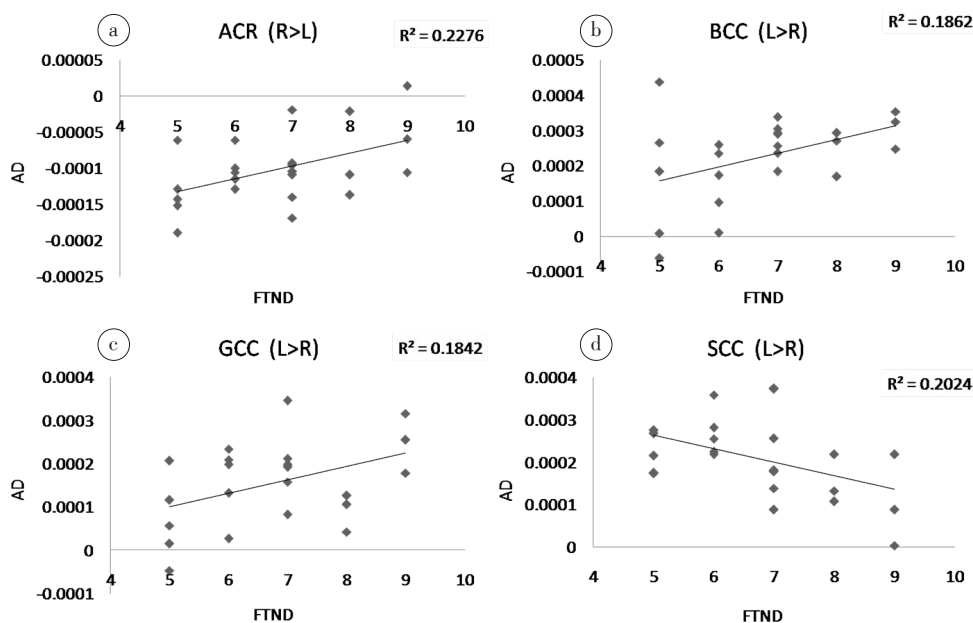


图7 放射冠前部(a)、胼胝体部(b)和胼胝体膝部(c)AD值与FTND呈正相关;胼胝体压部(d)AD值与FTND呈负相关

Fig.7 Correlations between AD values and FTND results in anterior corona radiate (a), the body of corpus callosum (b), the genu of corpus callosum (c), and the splenium corpus callosum (d)

没有发现的。研究发现吸烟这一行为对左侧脑白质的破坏程度要大于右侧脑白质,这也进一步证明了吸烟会导致左右脑白质结构的改变^[19]。双变量相关分析结果显示,在胼胝体部,胼胝体膝部,放射冠前部左大于右(L>R)的AD值与FTND呈显著性正相关,表明胼胝体部与膝部和放射冠前部的白质完整性随着FTND值的增加,白质纤维的完整性受损程度随之增加,这与之前的研究结果相似^[20]。胼胝体压部右大于左(R>L)的AD值与FTND呈显著性负相关。大量的研究证明了白质纤维的损坏程度与吸烟的严重程度有关,本研究结果显示放射冠前右大于左(R>L)的AD值与吸烟者的Pack-year指数呈显著性正相关,表明该脑区的白质AD的改变与吸烟的数量相关。通过分析,我们发现,吸烟对胼胝体的脑白质的不对称结构影响较大,这与之前的研究有相似

之处^[21]。胼胝体是大脑中连接左右半球的主要纤维束,是双边大脑之间传递信息的桥梁,并且对于完成双侧的运动、感觉与视觉的协调功能有着重要的作用^[22]。本研究中的FA值随着香烟的摄入增加,这与之前的研究相矛盾^[20-21],造成这种差异的原因可能是青少年吸烟成瘾的年限较短。之前的研究发现从青少年到成年这段时期,白质的变化是非线性的,白质的发育对香烟的刺激比较敏感。

综上所述,吸烟成瘾青少年的白质微观结构在部分脑区显示出了异常的左右不对称性,且放射冠前部、胼胝体的白质微观结构的不对称异常变化与FTND呈显著性相关,且放射冠前部的不对称变化与Pack-year呈显著性相关。该变化为重度吸烟导致的脑白质病理性变化提供了非常有价值的信息,能够为吸烟成瘾的戒断提供有效的预防和治疗。另外本

研究还存在一些局限性,首先参与该研究的被试数量较少,因此该研究结果需要在更大的群体中进行验证。其次,由于女性吸烟者被试招募困难,本研究只有男性吸烟者,性别对该研究的影响还不清楚,这有待进一步的研究。

【参考文献】

- [1] 冯丹. 吸烟青少年静息状态脑功能与认知控制的影像学研究[D]. 西安: 西安电子科技大学, 2015.
FENG D. Abnormal resting state patterns and cognitive control in yong smokers [D]. Xi'an: Xi'an University of Electronic Science and Technology, 2015.
- [2] 飞飞. 吸烟对青少年的危害[J]. 妇女生活: 现代家长, 2014(12): 48.
FEI F. The harm of smoking to young people [J]. Women's Life: Modern Parents, 2014(12): 48.
- [3] 墨菲. 吸烟影响青少年的生长和智力发育[J]. 高中生, 2008(20): 46.
MO F. Smoking affects young people's growth and mental development [J]. High School Student, 2008(20): 46.
- [4] NAQVI N H, RUDRAUF D, DAMASIO H, et al. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking [J]. Science, 2007, 315(5811): 531.
- [5] ZHANG X, SALMERON B J, ROSS T J, et al. Factors underlying prefrontal and insula structural alterations in smokers [J]. Neuroimage, 2011, 54(1): 42-48.
- [6] US Department of Health and Human Services. The health and consequences of smoking. nicotine addiction: a report of the surgeon general [R]. 1988.
- [7] BRODY A L, MANDELKERN M A, JARVIK M E, et al. Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities [J]. Biol Psychiatry, 2004, 55(1): 77-84.
- [8] ASHTARI M, CERVELLIONE K L, HASAN K M, et al. White matter development during late adolescence in healthy males: a cross-sectional diffusion tensor imaging study [J]. NeuroImage, 2007, 35(2): 501-510.
- [9] BARNEAGORALY N, MENON V, ECKERT M, et al. White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study [J]. Cereb Cortex, 2005, 15(12): 1848.
- [10] 喻大华. 吸烟成瘾的磁共振影像学研究进展[J]. 实用放射学杂志, 2016, 32(9): 1453-1456.
YU D H. The neuroimaging progerss of smoking addiction in MRI [J]. Journal of Practical Radiology, 2016, 32(9): 1453-1456.
- [11] JOSEPH R M, FRICKER Z, FENOGLIO A, et al. Structural asymmetries of language-related gray and white matter and their relationship to language function in young children with ASD [J]. Brain Imaging Behav, 2014, 8(1): 60-72.
- [12] GALLINAT J, MEISENZAHLE, JACOBSEN L K, et al. Smoking and structural brain deficits: a volumetric MR investigation [J]. Eur J Neurosci, 2006, 24(6): 1744-1750.
- [13] TAKAO H, ABE O, YAMASUE H, et al. Gray and white matter asymmetries in healthy individuals aged 21-29 years: a voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study [J]. Hum Brain Mapp, 2011, 32(10): 1762-1773.
- [14] PAUL R H, GRIEVE S M, NIAURA R, et al. Chronic cigarette smoking and the microstructural integrity of white matter in healthy adults: a diffusion tensor imaging study [J]. Nicotine Tob Res, 2008, 10(1): 137.
- [15] SMITH S M, JENKINSON M, WOOLRICH M W, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL [J]. Neuroimage, 2004, 23(Suppl 1): S208.
- [16] BÜCHEL C, RAEDLER T, SOMMER M, et al. White matter asymmetry in the human brain: a diffusion tensor MRI study [J]. Cereb Cortex, 2004, 14(9): 945-951.
- [17] GESCHWIND N, LEVITSKY W. Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region [J]. Science, 1968, 161(3837): 186-187.
- [18] TOGA A W, THOMPSON P M. Temporal dynamics of brain anatomy [J]. Annu Rev Biomed Eng, 2003, 5(5): 119-145.
- [19] LIAO Y, TANG J, DENG Q, et al. Bilateral fronto-parietal integrity in young chronic cigarette smokers: a diffusion tensor imaging study [J]. PLoS One, 2011, 6(11): e26460.
- [20] LIN F, WU G, ZHU L, et al. Heavy smokers show abnormal microstructural integrity in the anterior corpus callosum: a diffusion tensor imaging study with tract-based spatial statistics [J]. Drug Alcohol Depend, 2013, 129(1-2): 82-87.
- [21] UMENE-NAKANO W, YOSHIMURA R, KAKEDA S, et al. Abnormal white matter integrity in the corpus callosum among smokers: tract-based spatial statistics [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e87890.
- [22] HOFER S, FRAHM J. Topography of the human corpus callosum revisited- comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging [J]. NeuroImage, 2006, 32(3): 989-994.

(编辑: 薛泽玲)