

论著·临床研究

## 早产儿与足月儿胼胝体面积的对比研究

刘瑞可<sup>1</sup> 刘芳<sup>2</sup> 李建英<sup>1</sup> 吴秀芳<sup>1</sup>

(1. 沧州市人民医院新生儿科一区, 河北 沧州 061000;  
2. 中国人民解放军白求恩国际和平医院儿科, 河北 石家庄 050082)

**[摘要]** **目的** 比较足月儿与发育至同龄的极低出生体重 (VLBW) 早产儿胼胝体及其分区面积的差异, 以期为早产儿胼胝体宫外生长发育监测提供参考。**方法** 24例胎龄为39周的足月儿于出生当日、30例VLBW早产儿于纠正胎龄39周时分别接受颅脑高场MRI检查, 扫描序列为T1WI、T2WI和DWI, 选择T1WI正中矢状位图像, 共得到49例合格的颅脑MRI图像, 其中足月儿组21例, VLBW早产儿组28例; 由两名影像学医师于不同时间分别勾画两次胼胝体及大脑, 使用MATLAB R2010a中的图像处理函数对所勾画的图像进行测量, 得到胼胝体及其6个分区面积。**结果** VLBW早产儿组整个胼胝体及其6个分区中的前中体部、后中体部、峡部和压部面积均小于与之同龄的足月儿组 (均 $P<0.05$ ), 但膝部和前体部面积在两组间差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$ )。**结论** 早产儿胼胝体后部区域的发育可能更容易受到病理因素的影响。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(5): 478-482]

**[关键词]** 大脑; 胼胝体; 磁共振成像; 胎龄; 早产儿

### A contrastive study of corpus callosum area in very preterm and full-term infants

LIU Rui-Ke, LIU Fang, LI Jian-Ying, WU Xiu-Fang. Department of Neonatology, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China (Liu F, Email: liufanglafy@126.com)

**Abstract: Objective** To compare the differences between full-term and VLBW premature infants at term equivalent for the whole and sub-regional corpus callosum areas in order to provide reference for monitoring the extrauterine development of corpus callosum in VLBW premature infants. **Methods** Brain MR image data of 24 term infants with a gestational age of 39 weeks were collected within 24 hours after birth. Brain MR image of 30 VLBW neonates at 39 weeks' gestational age equivalent were successfully obtained. Routine T1WI, T2WI and DWI were applied. T1-weighted images on the mid-sagittal slice were selected, analyzed and measured. Forty-nine eligible MR images of them were chosen, 21 cases from the full-term infant group and 28 cases from the premature infant group. Corpus callosum and brain MR images were then sketched by two radiographic doctors. All data were analyzed by the Image Processing Function of MATLAB R2010a, and the whole corpus callosum and six sub-regions were obtained. **Results** The whole corpus callosum, anterior mid-body, posterior mid-body, isthmus and splenium area in the premature infant group were smaller than those in the full-term infant group ( $P<0.05$ ), but the differences of Genu and rostral body area between the two groups was not statistically significant ( $P>0.05$ ). **Conclusions** The areas of the whole corpus callosum, anterior mid-body, posterior mid-body, isthmus and splenium in VLBW preterm infants at term are reduced, suggesting that the posterior end of the corpus callosum is probably most vulnerable to insults following pathogenic factors.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(5): 478-482]

**Key words:** Brain; Corpus callosum; Magnetic resonance imaging; Gestational age; Premature infant

早产儿脑发育不成熟, 生后大脑仍将经历重要的成熟过程, 早产加上各种围生期因素, 使得

早产儿存在脑发育迟滞的可能<sup>[1]</sup>。尤其是胎龄不足33周, 出生体重 $<1500\text{ g}$ 的极低出生体重 (very

[收稿日期] 2013-10-25; [接受日期] 2014-01-16

[基金项目] 2012年河北省人口和计划生育委员会计划项目 (2012-A15)。

[作者简介] 刘瑞可, 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 刘芳, 女, 主任医师。

low birth weight, VLBW) 早产儿,  $\leq 50\%$  的 VLBW 早产儿在儿童期存在严重的认知或行为缺陷、学习障碍<sup>[2]</sup>。临床迫切需要一种无创、准确的检测方法来早期评估早产儿脑发育。胼胝体是连接两侧大脑半球最大的白质纤维束<sup>[3]</sup>, 在半球之间传递运动、感觉和认知信息<sup>[4]</sup>, 其生长情况可以代表复杂的脑神经结构发育的总体情况<sup>[5]</sup>。对于胼胝体与早产儿神经运动发育的关系已引起临床工作者的关注。目前国外已有关于新生儿胼胝体的研究报告<sup>[6-8]</sup>, 且有新近研究对比早产儿与同龄足月儿胼胝体于核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)正中矢状位的面积, 结果显示早产儿组要小于足月儿组<sup>[3]</sup>。国内尚无关于同龄早产儿及足月儿胼胝体面积的对比研究, 本研究应用高场 MRI 测量足月儿与发育至同龄的 VLBW 早产儿胼胝体的面积及其分区面积, 比较二者间发育的差异, 旨在评价早产等病理因素对胼胝体发育的影响, 期望为临床早期发现日后可能出现神经运动发育异常的早产儿提供依据, 并尽早采取干预措施改善早产儿脑发育, 提高生存质量。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2011 年 10 月至 2012 年 10 月于沧州市人民医院产科出生并于新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)治疗的新生儿 84 例为研究对象, 其中早产儿 60 例, 足月儿 24 例。纳入条件: (1) 早产儿胎龄为 30~32 周且出生体重  $<1500$  g, 足月儿胎龄为 39 周; (2) 均为适于胎龄儿; (3) 外观无先天异常及中枢神经系统异常; (4) 母亲平素身体健康、月经周期规律、记忆末次月经日期准确。随访 60 例早产儿, 有 30 例被成功随访, 于纠正胎龄 39 周时采集颅脑 MRI 图像, 剔除不清晰图像 2 例, 剩余 28 例早产儿颅脑 MRI 图像均未显示有明显的软化灶及其他损伤, 纳入本研究, 其中男 15 例, 女 13 例, 平均胎龄  $31.1 \pm 0.8$  周, 出生体重  $1378 \pm 58$  g; 收集足月儿组出生 24 h 之内的颅脑 MRI 图像, 剔除不清晰图像 1 例和未达测量要求断面的 2 例, 剩

余 21 例足月儿颅脑 MRI 图像纳入本研究, 其中男 13 例, 女 8 例, 平均胎龄  $39.3 \pm 0.2$  周, 出生体重  $3290 \pm 286$  g。以上研究均经新生儿家长知情同意。

### 1.2 仪器与方法

采用飞利浦公司 Philips Intera Achieva 3.0T 超高场强磁共振扫描仪, 8 通道相控阵头部线圈, 所有受试新生儿均行 T1WI、T2WI 和 DWI 扫描。扫描参数如下: SE-T1WI 序列: TR=128 ms, TE=23 ms, 常规进行矢状位和轴位扫描, 扫描时间 19 s; DRIVE-CLEAR-T2WI 序列: TR=3000 ms, TE=80 ms, 常规进行轴位扫描, 扫描时间 99 s; 层厚 3 mm, 层间距 1 mm, FOV 220 mm  $\times$  220 mm, NEX 2。DWI 采用回波平面成像: TR=2150 ms, TE=56 ms, 梯度磁场从 X、Y、Z 轴 3 个方向上施加, b 值 =1000 s/mm<sup>2</sup>, FOV 220 mm  $\times$  220 mm, 矩阵 512  $\times$  512, 层厚 3 mm, 层间距 1 mm, NEX 2, 扫描时间 14 s。扫描前用海绵垫固定新生儿头部, 置柔软耳塞于双侧外耳道, 待新生儿熟睡后进行 MRI 扫描, 体位为仰卧位, 头先进。在检查过程中严格控制吸收剂量值在 3 W/kg 以下。将符合要求研究的 49 例图像上传至飞利浦图像处理工作站系统, 选取 T1WI 上胼胝体正中矢状面进行研究, 以 bmp 格式输出图像并导入到 PhotoPad by ZAGG 1.4 软件中, 由两名熟悉新生儿核磁共振诊断的影像学医师对图像中的胼胝体和大脑感兴趣区域(region of interest, ROI)进行勾画(图 1), 每位医师于不同时间分别勾画两次, 对所有勾画图像的测量结果进行组间及组内重复性检验, 取两次有效测量值的平均值。



图 1 沿胼胝体及大脑边缘勾画后的 MRI 图像

### 1.3 胼胝体及大脑面积计算

将对胼胝体和大脑进行勾画过的图像导入到MATLAB R2010a软件中,采用基于数字图像处理的图像面积计算方法来计算胼胝体和大脑面积,面积计算公式如下:  $SROI = S \times p / (m \times n)$ , 其中SROI为需要测量的图像ROI的面积,  $p$ 为图像ROI的像素点个数,  $m$ 和 $n$ 分别为以像素点为单位的图像长度和宽度,  $m \times n$ 即为图像整个像素点的个数,  $S$ 为图像的实际面积。

### 1.4 胼胝体分区

根据文献<sup>[9]</sup>对胼胝体的分区方法, Hofer等<sup>[10]</sup>在文献<sup>[9]</sup>的基础上参照弥散张量成像术(diffusion tensor imaging, DTI)<sup>[11]</sup>做了调整, Thompson等<sup>[3]</sup>又在文献<sup>[10]</sup>的基础上再次利用DTI技术对胼胝体的分区进行了调整,本研究采用文献<sup>[3]</sup>的分区方法,将胼胝体正中矢状面按其长轴分为6个部分。具体分割方法如下:按胼胝体前后联合线(长轴)的1/6、1/3、1/2、2/3和4/5作五条垂直线,将胼胝体分为膝部、前体部、前中体部、后中体部、峡部和压部,见图2。

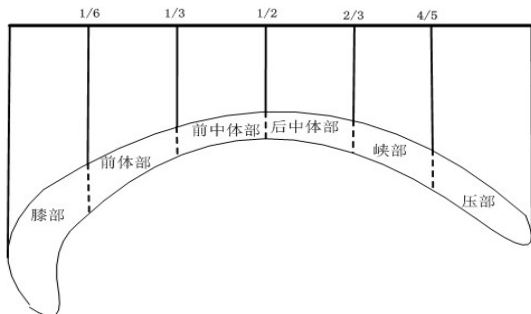


图2 基于文献<sup>[3]</sup>分割方法进行的胼胝体分区

### 1.5 面积校正

为了消除不同个体之间大脑面积差异的潜在

影响,需要对胼胝体面积进行校正工作。本研究采用协方差法<sup>[3]</sup>来对胼胝体面积进行校正,即以大脑正中矢状位的面积作为协变量,其中校正公式为:  $cCC = mCC - g \times (mMSA - aveMSA)$ ,  $cCC$ 为校正后的胼胝体面积,  $mCC$ 为实际测量的胼胝体面积,  $g$ 为实际测量的胼胝体面积与大脑面积之间的回归线梯度(斜率),  $mMSA$ 为实际测量的大脑面积,  $aveMSA$ 为所有实际测量得到的大脑面积的平均值。6个分区面积亦用同法校正。

### 1.6 统计学分析

应用SPSS 13.0、Microsoft Excel 2007和MATLAB R2010a对数据进行统计学分析和处理,所有测得的数据均值均以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )来表示,组间和组内重复性检验采用配对样本 $t$ 检验;足月儿与同龄早产儿之间胼胝体面积及其6个分区面积差异的比较采用独立样本 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 组间与组内重复性检验

采用配对样本 $t$ 检验进行组间与组内重复性检验,结果显示两位影像学医师勾画图像的测量结果间,以及每位医师在不同时间两次勾画图像的测量结果之间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。

### 2.2 胼胝体及分区面积测量值

包括校正前的实际测量值(表1)和经大脑面积校正后的数值(表2),可见相对于足月儿来说,早产儿组校正前后的整个胼胝体、前中体部、后中体部、峡部和压部的面积均是减少的,两组间差异有统计学意义(均 $P < 0.05$ ),膝部和前体部的面积在两组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。

表1 经大脑面积校正前的两组胼胝体及其分区正中矢状位面积比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mm<sup>2</sup>)

| 组别    | 例数 | 胼胝体          | 膝部         | 前体部            | 前中体部           | 后中体部           | 峡部            | 压部         |
|-------|----|--------------|------------|----------------|----------------|----------------|---------------|------------|
| 足月儿组  | 21 | 102 $\pm$ 16 | 29 $\pm$ 8 | 13.1 $\pm$ 3.3 | 10.5 $\pm$ 2.2 | 10.4 $\pm$ 2.3 | 9.3 $\pm$ 2.3 | 30 $\pm$ 6 |
| 早产儿组  | 28 | 93 $\pm$ 6   | 28 $\pm$ 5 | 11.8 $\pm$ 1.1 | 9.5 $\pm$ 1.3  | 8.7 $\pm$ 1.4  | 7.9 $\pm$ 1.6 | 27 $\pm$ 4 |
| $t$ 值 |    | 2.57         | 0.42       | 1.92           | 2.04           | 3.26           | 2.46          | 2.14       |
| $P$ 值 |    | 0.013        | 0.675      | 0.061          | 0.047          | 0.002          | 0.018         | 0.038      |



表2 经大脑面积校正后的两组胼胝体及其分区正中矢状位面积比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mm<sup>2</sup>)

| 组别         | 例数 | 胼胝体      | 膝部     | 前体部        | 前中体部       | 后中体部       | 峡部        | 压部     |
|------------|----|----------|--------|------------|------------|------------|-----------|--------|
| 足月儿组       | 21 | 102 ± 15 | 29 ± 8 | 13.1 ± 3.2 | 10.5 ± 2.1 | 10.5 ± 2.3 | 9.3 ± 2.3 | 30 ± 6 |
| 早产儿组       | 28 | 93 ± 6   | 28 ± 5 | 11.8 ± 1.3 | 9.4 ± 1.2  | 8.7 ± 1.3  | 7.9 ± 1.7 | 27 ± 4 |
| <i>t</i> 值 |    | 3.17     | 0.58   | 1.96       | 2.15       | 3.39       | 2.50      | 2.25   |
| <i>P</i> 值 |    | 0.003    | 0.563  | 0.056      | 0.037      | 0.001      | 0.016     | 0.030  |

### 3 讨论

胼胝体是由联系两侧端脑的联合纤维构成的横行纤维束,是左右两侧大脑半球的重要连接通路,起信息交流的作用。如果胼胝体发生病变或发育异常,临床上会出现较为严重的症状及体征,例如神经运动发育障碍、认知障碍、视觉障碍等<sup>[12-14]</sup>。早期运用影像学技术检测胼胝体的生长发育情况,可以帮助评估大脑的发育情况,对临床工作有重要意义。

妊娠18至20周,胼胝体的各个部分均已基本形成,但在其后的3个月胼胝体仍会继续生长,直至生后2岁<sup>[3]</sup>。本研究选取了胎龄不足33周的VLBW早产儿进行随访,因其正处于胼胝体发育的敏感时期,在远期随访观察中更容易发生神经运动发育的异常。将其胼胝体与同龄足月儿组进行对照比较,观察面积有无统计学差异。结果显示两组胼胝体的面积大小是有统计学差异的,早产儿组胼胝体面积要小于同龄足月儿组,目前尚无研究显示胼胝体本身纤维的发育与胎龄有关,但有研究结果显示随胎龄的增加,胼胝体的轴突纤维直径逐渐增大<sup>[15]</sup>,且胎龄愈小,胼胝体生长愈慢<sup>[16-17]</sup>,直至青春期和成人期<sup>[6,18]</sup>。

在进行两组比较时,对其胼胝体予以分区形成6个分区的对照组,分析6个分区面积有无统计学差异。分割胼胝体进行分区时未划分嘴部进行研究,这是因为新生儿胼胝体的嘴部非常小,变化度高,且不易辨识。胼胝体膝部、体部、峡部及压部的发育情况可以提供洞察大脑发育的时间过程<sup>[19]</sup>,各个部分正常成熟的过程可以指示皮层区域的发育过程<sup>[20-21]</sup>,所以本研究采用Thompson等<sup>[3]</sup>的分区方法,计算了39周足月儿组和随访的早产儿组发育至39周时的胼胝体膝部、前体部、前中体部、后中体部、峡部和压部的面积。比较两组胼胝体各个分区面积的差异,结果显示随访的早产儿组6个分区中前中体部、后中体部、

峡部和压部的面积,即胼胝体的后2/3面积小于与其比较的同龄足月儿组,此结论与Thompson等<sup>[3]</sup>的研究结论类似。本研究选取的早产儿组与Thompson等<sup>[3]</sup>选取的早产儿组相比有差异,本研究中早产儿组胎龄为31.1 ± 0.8周,出生体重为1378 ± 58 g,未采集到<30周的早产儿,Thompson等<sup>[3]</sup>的研究资料中早产儿的胎龄为27.6 ± 1.7周,出生体重为996 ± 216 g。原因在于入住我院NICU胎龄<30周的早产儿生后需要应用生命支持设备维持生命体征平稳,MRI检查室无相应的屏蔽设施,故无法采集当日颅脑MRI图像。虽与Thompson等<sup>[3]</sup>的研究对象纳入标准不同,但研究结论与其类似,分析原因可能与胎龄愈小、出生体重愈低的早产儿,其胼胝体后部区域的发育更容易受到病理因素的影响有关。

由结论可推测早产儿胼胝体的后2/3部分是容易受到影响的区域。这是由于胼胝体的发育是从前向后发育的,即从膝部向压部发育所致。在胼胝体形成期间,如果大脑受到损伤,胼胝体的前部(包括膝后部和体前部)通常已经形成,而后部(包括体后部、压部和嘴部)尚缺失。有些研究随访早产儿发育到儿童期和成人期,发现相对晚发育的胼胝体后部区域更容易受到“早产”因素的影响而发生病变<sup>[18,22-23]</sup>。胼胝体是脑内最大的联合纤维,其膝部纤维向内前方弯曲,与两侧额叶前部相连,体部纤维连接两侧额叶的运动前区、中央前回、颞叶和顶叶,压部纤维向后弯曲,连接两侧枕叶。对应于本研究中胼胝体的6个分区来说,受影响最严重的区域是那些连接运动、躯体感觉、颞叶、顶叶后部和枕叶区域之间的大脑半球,涉及运动协调、感觉处理、听力、语言和视觉。

本研究比较足月儿与发育至同龄的VLBW早产儿在胼胝体及其分区面积上存在的差异,从而了解VLBW早产儿宫外胼胝体的发育情况,以期为早期评价和改善脑部发育提供参考。结果显示

在发育至与足月儿同龄的早产儿中,整个胼胝体、前中体部、后中体部、峡部和压部的面积减少,提示早产儿胼胝体后部区域的发育可能更容易受到病理因素的影响,如早产。

本研究纳入的研究对象尚少,因此该研究结果还只是初步结论,研究尚处于初步阶段,今后还需扩大样本量,从而进一步证实研究结果。且在今后的工作中,需要对这一研究队列进行前瞻性的随访研究,以便获得胼胝体异常发育与不良神经结局的相关性,从而为预测远期神经发育不良提供影像学标记物。

### [参 考 文 献]

- [1] 刘芳,刘皎然,杜志方,等.早产儿胼胝体生长率与运动发育迟滞关系的研究[J].中国当代儿科杂志,2008,10(6): 701-704.
- [2] Perenyi A, Amodio J, Katz JS, et al. Clinical utility of corpus callosum measurements in head sonograms of preterm infants: a cohort study[J]. BMJ Open, 2013, 3(4): e002499.
- [3] Thompson DK, Inder TE, Faggian N, et al. Characterization of the corpus callosum in very preterm and full-term infants utilizing MRI[J]. Neuroimage, 2011, 55(2): 479-490.
- [4] Amaniti EM, Hasenpusch-Theil K, Li Z, et al. Gli3 is required in Emx1+ progenitors for the development of the corpus callosum[J]. Dev Biol, 2013, 376(2): 113-124.
- [5] Anderson NG, Laurent I, Woodward LJ, et al. Detection of impaired growth of the corpus callosum in premature infants[J]. Pediatrics, 2006, 118(3): 951-960.
- [6] Narberhaus A, Segarra D, Caldu X, et al. Gestational age at preterm birth in relation to corpus callosum and general cognitive outcome in adolescents[J]. J Child Neurol, 2007, 22(6): 761-765.
- [7] Thompson DK, Inder TE, Faggian N, et al. Corpus callosum alterations in very preterm infants: perinatal correlates and 2 year neurodevelopmental outcomes[J]. Neuroimage, 2012, 59(4): 3571-3581.
- [8] Hasegawa T, Yamada K, Morimoto M, et al. Development of corpus callosum in preterm infants is affected by the prematurity: in vivo assessment of diffusion tensor imaging at term-equivalent age[J]. Pediatr Res, 2011, 69(3): 249-254.
- [9] Witelson SF. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum: a postmortem morphological study[J]. Brain, 1989, 112(3): 799-835.
- [10] 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.
- [11] Chao YP, Cho KH, Yeh CH, et al. Probabilistic topography of humancorpus callosum using cytoarchitectural parcellation and high angular resolution diffusion imaging tractography[J]. Hum Brain Mapp, 2009, 30(10): 3172-3187.
- [12] Chaim TM, Duran FLS, Uchida RR, et al. Volumetric reduction of the corpus callosum in Alzheimer's disease in vivo as assessed with voxel-based morphometry[J]. Psychiatry Res, 2007, 154(1): 59-68.
- [13] Paul LK, Brown WS, Adolphs R, et al. Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity[J]. Nat Rev Neurosci, 2007, 8(4): 287-299.
- [14] Mesaros S, Rocca MA, Riccitelli G, et al. Corpus callosum damage and cognitive dysfunction in benign MS[J]. Hum Brain Mapp, 2009, 30(8): 2656-2666.
- [15] Lebel C, Caverhill-Godkewitsch S, Beaulieu C. Age-related regional variations of the corpus callosum identified by diffusion tensor tractography[J]. Neuroimage, 2010, 52(1): 20-31.
- [16] Anderson NG, Laurent I, Cook N, et al. Growth rate of corpus callosum in very premature infants[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2005, 26(10): 2685-2690.
- [17] Anjari M, Srinivasan L, Allsop JM, et al. Diffusion tensor imaging with tract-based spatial statistics reveals local white matter abnormalities in preterm infants[J]. Neuroimage, 2007, 35(3): 1021-1027.
- [18] Lawrence EJ, Allen GM, Walshe M, et al. The corpus callosum and empathy in adults with a history of preterm birth[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2010, 16(4): 716-720.
- [19] Keshavan MS, Diwadkar VA, DeBellis M, et al. Development of the corpus callosum in childhood, adolescence and early adulthood[J]. Life Sci, 2002, 70(16): 1909-1922.
- [20] Innocenti GM. Some new trends in the study of the corpus callosum[J]. Behav Brain Res, 1994, 64(1-2): 1-8.
- [21] Keshavan MS, Diwadkar VA, Harenski K, et al. Abnormalities of the corpus callosum in first episode, treatment naive schizophrenia[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, 72(6): 757-760.
- [22] Nosarti C, Rushe TM, Woodruff PWR, et al. Corpus callosum size and very preterm birth: relationship to neuropsychological outcome[J]. Brain, 2004, 127(9): 2080-2089.
- [23] Stewart AL, Rifkin L, Amess PN, et al. Brain structure and neurocognitive and behavioural function in adolescents who were born very preterm[J]. Lancet, 1999, 353(9165): 1653-1657.

(本文编辑: 万静)