

[文章编号] 1000-2200(2010)08-0764-04

· 基础医学 ·

## 正常儿童和青少年胼胝体发育及其性别差异的 MRI 观察

季公俊<sup>1,2,3</sup>, 王震寰<sup>1,2,3</sup>, 隋东莉<sup>1,2,3</sup>, 宋永瑞<sup>1,2,3,4</sup>, 李成<sup>1,2,3</sup>

**[摘要]** 目的:探讨正常儿童和青少年发育过程中胼胝体的变化规律及其性别差异。方法:在微型计算机 e-film 2.0 工作站中选取 81 名正常儿童和青少年颅脑正中矢状面 MRI 扫描图像,导入 Adobe Photoshop® 10.0 后,测量端脑和胼胝体及其亚区的面积。并对胼胝体发育的形态学规律及性别差异进行统计分析。结果:81 名正常儿童和青少年胼胝体各亚区及总面积均与年龄存在直线相关关系( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ );男性和女性胼胝体 I 区面积与年龄均无相关关系( $P > 0.05$ ),而胼胝体其他各区及总面积与年龄均有相关关系( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ )。两性胼胝体总面积及 I 区、IV 区和 VI 区面积差异均有统计学意义( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ),但校正脑体积后差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:在儿童和青少年发育期,随年龄增长胼胝体各亚区面积同步增大。1~18 岁年龄段胼胝体的性别差异可能是由脑体积在两性的系统差异所致。

**[关键词]** 脑;胼胝体;发育;性别差异;磁共振成像

**[中国图书资料分类法分类号]** R 322.81 **[文献标识码]** A

### Development of corpus callosum with emphasis on sex difference: an MRI study

JI Gong-jun<sup>1,2,3</sup>, WANG Zhen-huan<sup>1,2,3</sup>, SUI Dong-li<sup>1,2,3</sup>, SONG Yong-rui<sup>1,2,3,4</sup>, LI Cheng<sup>1,2,3</sup>

(1. Institute of Clinical Anatomy, 2. Department of Anatomy,

3. Anhui Key Laboratory of Tissue Transplantation, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030;

4. Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

**[Abstract] Objective:** To investigate the regularity of callosal development in children and adolescent and its sex difference.

**Methods:** The midsagittal images of 81 normal children and adolescent were selected in e-film workstation and then imported to the Photoshop. The area of the cerebrum and the corpus callosum were measured in Adobe Photoshop® 10.0. Pearson correlation analysis and test were adopted to analyze the development of corpus callosum and the sex difference. **Results:** In the total samples, significant linear correlation was observed between the corpus callosum/all the subregions and the age ( $P < 0.05 - P < 0.01$ ); when the analyses were performed separately for males and females, all subregions still linearly correlated with the age except area I ( $P > 0.05$ ). Although significant sexual difference was found in the total callosal area, as well as in the area I, IV and VI ( $P < 0.05 - P < 0.01$ ), the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ) after the cerebral volume was corrected. **Conclusions:** In normal children and adolescent, the callosal area increases with the age, and all the subregions increase simultaneously. Sex difference of callosal area may be better explained by an underlying effect of cerebral size.

**[Key words]** brain; corpus callosum; development; sex difference; magnetic resonance imaging

胼胝体位于大脑纵裂,由联系两侧端脑的连合纤维构成。影响正中矢状面胼胝体面积的主要因素有轴突的数量、髓鞘化程度以及分布密度等。非人灵长类胼胝体的组织学研究排除了出生后轴突数量增加的可能<sup>[1]</sup>,人脑标本的研究<sup>[2]</sup>也表明胼胝体的面积与轴突纤维的密度无关,而 Keshavan 等<sup>[3]</sup>的研究表明轴突纤维的髓鞘化却贯穿整个青春期,因此,这也被认为是发育期间胼胝体面积增大的主要原

因<sup>[4]</sup>。连合纤维髓鞘化的程度直接关系着两侧半球间神经冲动的传导速率,影响各种高级认知功能的完善<sup>[5]</sup>。大量病例对照研究<sup>[6]</sup>表明,各种儿童和青春期疾病患者胼胝体面积显著异于正常对照组,如注意力缺失多动症。因此,探索胼胝体正常发育规律,对脑在这一时期的正常发育和各种神经心理学疾病的理解与研究都有着重大意义。本研究以 81 名 1~18 岁正常儿童和青少年头颅 MRI 图像为研究资料,探讨胼胝体发育的形态学规律及性别差异。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 从蚌埠医学院第一附属医院临床门诊体检者中筛选出经 MRI 颅脑检查无神经、精神病史及家族性疾病的 1~18 岁儿童和青少年 81 名,其中男 42 名,女 39 名;男性年龄( $12.6 \pm 5.1$ )岁,女性( $12.8 \pm 3.7$ )岁,差异无统计学意义( $t = 0.20, P > 0.05$ )。MRI 检查场强为 1.5 T,选择自旋

[收稿日期] 2010-04-26

[基金项目] 安徽省跨世纪学术和技术带头人后备人选科研资助项目(2002HBL26)

[作者单位] 蚌埠医学院 1. 临床应用解剖研究所, 2. 人体解剖学教研室, 3. 组织移植安徽省重点实验室, 安徽蚌埠 233030; 4. 蚌埠医学院第一附属医院放射科, 安徽蚌埠 233004

[作者简介] 季公俊(1986-),男,硕士研究生。

[通讯作者] 王震寰, 研究生导师, 教授。

回波序列 T1WI;TR 400 ms,TE 15 ms,层厚 6 mm,层间距 1 mm。

1.2 图像处理与测量 将正中矢状面 MRI 图像从 e-film 2.0 工作站中以 .jpg 格式输出,导入 Adobe Photoshop® 10.0 后按原 DICOM 图像参数调整图像宽度为 240 mm,高度为 240 mm,分辨率为 21.333,再通过旋转画布使前后连合(AC-PC)线处于水平位,将图像转换到标准脑空间中。数据均在 Adobe Photoshop® 10.0 中测得。

1.2.1 胼胝体分区 目前采用最为广泛的分区方法由 Witelson<sup>[7]</sup> 提出,本研究在其基础上同时参照弥散张量成像术(diffusion tensor imaging, DTI)<sup>[8-9]</sup> 的研究结果,合并了 Witelson 分法的 I 区与 II 区,将胼胝体按其长轴分为 6 个亚区(见图 1)。具体划分如下:按胼胝体在标准空间中的最长横径(即最前端与最后端的直线距离)将其二等分、三等分或五等分。经胼胝体内侧界最前端(图 1 中箭头 a 所示)作垂线,胼胝体在此线之前部分(包括胼胝体嘴)即为 I 区,胼胝体前 1/3 部除去 I 区即为 II 区,而其前半部其余区域即为 III 区,胼胝体最后 1/5 部为 VI 区,后 1/3 部除去 VI 区即为 V 区,而其后半部其余区域即为 IV 区。

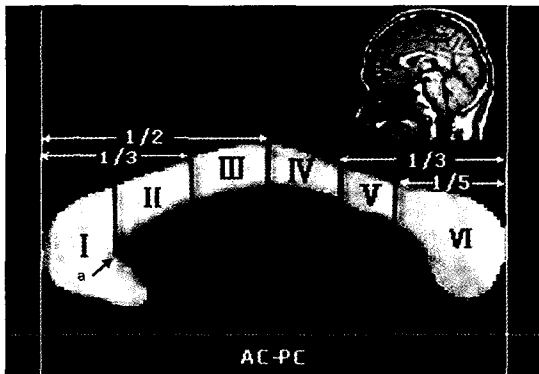


图 1 胼胝体亚区的划分

1.2.2 脑体积校正 比较胼胝体性别差异时,为消除不同个体脑体积差异的潜在影响,本研究采用端脑正中矢状面面积作为指标,对脑体积采用间接标准化的方法<sup>[10-11]</sup>,即以端脑在正中矢状面的面积为协变量,对男性和女性胼胝体面积进行协方差分析。将大脑正中矢状面 MRI 图像导入 Adobe Photoshop® 10.0 后,利用软件“磁性套索”工具从胼胝体嘴下缘开始,沿端脑皮质边缘对端脑(图 2 中虚线所示)进行手动分割后(不包括胼胝体),软件自动测得分割区域面积<sup>[12]</sup>。采用上述兴趣区分割、测量方法,结合“快速选取”和“切片”等工具在正中矢状面 MRI 图像上分割出胼胝体及其亚区,并测得面积。

1.3 统计学方法 采用直线相关和回归分析及 t 检验。以年龄为控制变量对端脑面积与胼胝体面

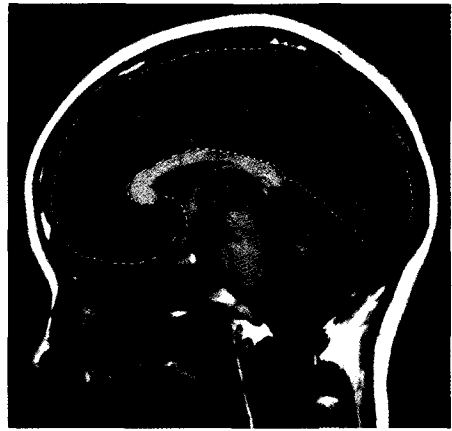


图 2 正中矢状面端脑边界提取及面积测量

积做偏相关分析,以端脑面积为协变量对两性胼胝体面积做协方差分析。

## 2 结果

相关性分析显示,总样本中,胼胝体各区与年龄均有较好的直线相关关系;按性别分组后,男性和女性胼胝体 I 区面积与年龄均无相关关系( $P > 0.05$ ),而其他各亚区面积与年龄的相关性依然存在( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ )。男性和女性胼胝体总面积与年龄也存在显著相关关系( $P < 0.01$ )(见表 1、图 3)。在总样本和两性中,胼胝体各区面积与年龄相关分析得到的直线斜率均以 VI 区为最大(见表 2)。

表 1 正常儿童、青少年年龄与胼胝体不同亚区面积的相关性分析

	n	I 区	II 区	III 区	IV 区	V 区	VI 区	总面积
男性	42	0.269	0.375 *	0.454 **	0.433 **	0.341 *	0.380 *	0.449 **
女性	39	0.288	0.419 **	0.513 **	0.552 **	0.396 *	0.425 **	0.479 **
总体	81	0.271 *	0.393 **	0.479 **	0.491 **	0.371 **	0.400 **	0.456 **

表中数值为相关系数(r); \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

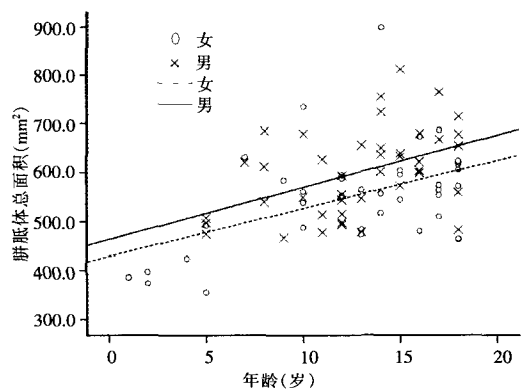


图 3 男女性胼胝体总面积与年龄的相关性分析

测得的两性胼胝体各区及端脑面积所示,男性胼胝体面积中 I 区、IV 区、VI 区、总面积和端脑面积

均大于女性( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ),其余各区面积差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表3)。

表2 两性年龄与胼胝体各亚区直线回归分析得到的直线斜率( $b$ )

性别	$n$	I区	II区	III区	IV区	V区	VI区
男性	42	2.050	1.656	1.554	1.304	1.226	2.866
女性	39	1.585	1.290	1.463	1.39	1.175	2.860
总体	81	1.791	1.430	1.510	1.371	1.200	2.893

胼胝体面积与端脑面积有显著相关关系( $r =$

0.439,  $P < 0.001$ ),但因为二者又都与年龄有相关关系(胼胝体面积与年龄: $r = 0.456, P < 0.01$ ;端脑面积与年龄: $r = 0.280, P < 0.05$ ),所以我们又以年龄为控制变量对他们做偏相关分析以排除第三变量的影响,结果表明显著性依然存在( $r = 0.364, P < 0.01$ )。协方差分析显示,胼胝体各区及总面积的性别差异均无统计学意义(总面积, $F = 0.442$ ; I区, $F = 0.519$ ; II区, $F = 0.231$ ; III区, $F = 0.303$ ; IV区, $F = 0.582$ ; V区, $F = 0.005$ ; VI区, $F = 1.206$ ;  $P > 0.05$ )。所得相关性结果均为正相关。

表3 正常儿童、青少年不同性别间胼胝体不同亚区面积比较( $\bar{x} \pm s; \text{mm}^2$ )

性别	$n$	I区	II区	III区	IV区	V区	VI区	总面积	端脑面积
男性	42	169.7 ± 28.3	82.6 ± 16.4	70.5 ± 12.7	57.4 ± 11.2	57.1 ± 13.4	162.7 ± 28.0	600.0 ± 88.3	9 620.3 ± 847.4
女性	39	154.2 ± 27.8	80.1 ± 15.6	64.6 ± 14.4	51.4 ± 12.7	53.9 ± 15.0	148.5 ± 34.0	552.7 ± 103.0	8 890.2 ± 776.5
$t$	—	2.84	0.70	1.96	2.26	1.01	2.06	2.22	4.03
$P$	—	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.01

### 3 讨论

3.1 胼胝体分区 构成胼胝体的连合纤维来自于不同的脑皮质区域,为了更明确地研究两性半球间联系的差异,Witelson<sup>[7]</sup>总结前人对灵长类动物和临床患者的研究结论,将胼胝体按其长轴划分为7个亚区,这一按纤维皮质来源的胼胝体划分方法随后得到了广泛的引用。近年来随着DTI技术的不断成熟,使得对人类活体胼胝体内连合纤维的皮质来源进行追踪成为可能。事实上,此类研究<sup>[8-9]</sup>表明,来自额叶的连合纤维在胼胝体中所占范围并不仅仅局限于Witelson所认为的前半部,Witelson分法中的V区(即本研究中的IV区)仍属于额叶范围。然而,可能由于各实验室在具体研究方法上存在差异或胼胝体本身的变异较大,此类研究对于脑叶(如额叶)内部各区(如前额叶和躯体运动区)在胼胝体上的分布界限并未达成一致结论,且他们提出的2种新分区方法在形态学上同样沿用了Witelson的方法,只是将其中某些亚区合并或将某分区线做了细微的移动,以定位各脑叶内亚区在胼胝体的范围。考虑到这些亚区的范围在此类研究中尚未达成一致结论,同时DTI的研究方法仍有待改进,本研究只取此类研究结论的一致之处,将Witelson分法的I区与II区合并而未改动其他分区线。本研究分法中前4区代表额叶,V区代表感觉区,VI区代表顶叶、枕叶和颞叶,对于前4区中是I区还是I区与II区之和代表前额叶还有待于以后的研究进一步深入确认。

3.2 胼胝体各区发育的时序性差异 1996年Giedd等<sup>[4]</sup>首次对胼胝体发育进行了大样本的( $n =$

114,4~18岁)MRI影像学研究,认为胼胝体各亚区在发育时可能存在时序性差异。然而,本研究观察到,总样本中胼胝体各亚区均随年龄显著增长,并未发现时序性差异,与Keshavan等<sup>[3]</sup>的研究结论一致。究其原因,我们认为在于胼胝体分区的方法不同。Giedd等<sup>[4]</sup>完全沿用了Witelson的方法,即将本研究中的I区又划分为2个亚区,并观察到,在胼胝体中除这最前端的2个区域,其余各区均与年龄有显著相关性。Keshavan等<sup>[3]</sup>研究中则将Witelson分法中的前3区(即本研究中I、II区)合并为1个亚区。如前所述,我们在分析近年来胼胝体的DTI研究结果<sup>[8-9]</sup>后对Witelson分法提出改进,认为本研究的方法能更恰当地反应出胼胝体中联合纤维与脑功能区的对应关系。本研究中,我们也得到与Giedd等<sup>[4]</sup>类似的结果:(1)当单独分析男性或女性时,我们确实发现,除胼胝体最前端的I区,其余各区面积都随年龄显著增长。按性别分组后,由于各组样本量明显减少,因此,在男性和女性组观察到的这种胼胝体发育的前后时序差异,也可由其前部的增长不如中后部明显,小样本量无法观察到来解释;(2)胼胝体各亚区直线相关分析显示,在总体或两性中均以VI区的增长速率为最高(见表2)。这可能与位于枕叶的视觉中枢在此年龄段发育较快有关。这两点提示,虽然本研究发现胼胝体各区均随年龄显著增长,并不存在明显的时序性,但因各区联系的皮质区域不同,其发育速率可能存在不均衡性。

3.3 胼胝体的性别差异 1982年Delacoste-Utamsing等<sup>[13]</sup>首次报道胼胝体的性别差异,但仍有较大争议,这可能是由于胼胝体变异较大而性别差

异较小,对样本的含量及男性与女性的年龄配对程度要求较高。本研究发现,男性胼胝体 I、IV 和 VI 区面积显著大于女性。有学者<sup>[4]</sup>认为这种性别差异真正的原因是男性的脑体积较大。消除脑体积差异的方法除直接校正脑体积外,还可通过脑重量<sup>[7,13]</sup>以及端脑的正中矢状面面积<sup>[10-11]</sup>等指标间接地对其进行标准化。本研究采用后者,以端脑面积为协变量(它与胼胝体面积有显著相关性),通过协方差分析对脑体积进行间接校正,结果显示,胼胝体各区及总面积的性别差异无统计学意义,我们认为胼胝体面积的性别差异可能是由两性脑体积的显著不同所致,肯定了 Giedd 等<sup>[4]</sup>的研究结果。虽然端脑面积与胼胝体面积的相关性是协方差分析的重要前提,但这种相关性是否是受年龄的影响所致却不得而知,Giedd 等<sup>[4]</sup>也未对此进行探讨。本研究中我们用偏相关分析排除了这种可能,说明胼胝体面积和脑体积可能有着内在的相关性,也肯定了协方差分析的合理性。然而,事实上,影响胼胝体大小的因素可能还有很多,如脑皮质神经元数量<sup>[14]</sup>以及脑功能的侧化程度<sup>[15]</sup>等,尚有待于更先进的技术手段和精细的实验设计来探讨。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] LaMantia AS, Rakic P. Axon overproduction and elimination in the corpus callosum of the developing rhesus monkey [J]. *J Neurosci*, 1990, 10(7): 2156 - 2175.
- [2] Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, et al. Fiber composition of the human corpus callosum [J]. *Brain Res*, 1992, 598(10): 143 - 153.
- [3] 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.
- [4] Giedd JN, Rumsey JM, Castellanos FX, et al. A quantitative MRI study of the corpus callosum in children and adolescents [J]. *Dev Brain Res*, 1996, 91(2): 274 - 280.
- [5] Fields RD. White matter in learning, cognition and psychiatric disorders [J]. *Neurosci*, 2008, 31(7): 361 - 370.
- [6] Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, et al. Corpus callosum morphology in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analytic review [J]. *Neuropsychology*, 2008, 22(3): 341 - 349.
- [7] 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.
- [8] Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited-comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging [J]. *Neuro Image*, 2006, 32(3): 989 - 994.
- [9] Chao YP, Cho KH, Yeh CH, et al. Probabilistic topography of human corpus callosum using cytoarchitectural parcellation and high angular resolution diffusion imaging tractography [J]. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(10): 3172 - 3187.
- [10] Bishop KM, Wahlsten D. Sex differences in the human corpus callosum: myth or reality? [J]. *Neurosci Biobehav Res*, 1997, 21(5): 581 - 601.
- [11] Clarke JM, Zaidel E. Anatomical-behavioral relationships: corpus callosum morphometry and hemispheric specialization [J]. *Behav Brain Res*, 1994, 64(1/2): 185 - 202.
- [12] Keyvan K, Bentley C, John T, et al. Digital photography as a novel technique of measuring ocular surface dimensions [J]. *Orbit*, 2008, 27(4): 259 - 265.
- [13] Delacoste-Utamsing C, Holloway RL. Sexual dimorphism in the human corpus callosum [J]. *Science*, 1982, 216(4553): 1431 - 1432.
- [14] Pakkenberg B, Gundersen HJ. Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age [J]. *J Comp Neurol*, 1997, 384(2): 312 - 320.
- [15] Ringo JK, Doty RW, Demeter S, et al. Time is of the essence: a conjecture that hemispheric specialization arises from interhemispheric conduction delay [J]. *Cereb Cortex*, 1994, 4(4): 331 - 343.

(上接第 763 页)

总之,本研究结果提示,CYP1A1 Ile/Val 基因多态性与子宫颈腺癌和子宫颈鳞状细胞癌的发病相关,突变基因型增加患子宫颈癌的危险性,这可能是因为 CYP1A1 Exon7 基因突变提高了酶的诱导活性,加速致癌物的活化。对于不同基因多态性与子宫颈癌发病的具体机制,尚须进一步的研究。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] Li H, Chen XL, Li HQ. Polymorphism of CYP1A1 and GSTM1 genes associated with susceptibility of gastric cancer in Shandong Province of China [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(37): 5757 - 5762.
- [2] Masson LF, Sharp L, Cotton SC, et al. Cytochrome P - 450 1A1 gene polymorphisms and risk of breast cancer: a huge review [J]. *Am J Epidemiol*, 2005, 161(10): 901 - 915.
- [3] Zhang J, Deng J, Zhang C, et al. Association of GSTT1, GSTM1 and CYP1A1 polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus in the Chinese population [J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(11/12): 878 - 881.
- [4] Juárez-Cedillo T, Vallejo M, Fragoso JM, et al. The risk of developing cervical cancer in Mexican women is associated to CYP1A1 Msp I polymorphism [J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(10): 1590 - 1595.
- [5] Agorastos T, Papadopoulos N, Lambropoulos AF, et al. Glutathione-S-transferase M1 and T1 and cytochrome P1A1 genetic polymorphisms and susceptibility to cervical intraepithelial neoplasia in Greek women [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2007, 16(6): 498 - 504.
- [6] Taioli E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Polymorphisms in CYP1A1, GSTM1, GSTT1 and lung cancer below the age of 45 years [J]. *Int J Epidemiol*, 2003, 32(1): 60 - 63.
- [7] Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, Senczuk A, et al. CYP1A1 alleles in female genital cancers in the Polish population [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005, 118(2): 246 - 250.
- [8] Taskiran C, Aktas D, Yigit-Celik N, et al. CYP1A1 gene polymorphism as a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 101(3): 503 - 506.