论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201503082

偏头痛患者发作间期磁共振脑局部一致性研究

禹智波[1,3],彭 婧[2],黎海涛[1],周振华[2],谢 兵[1] (400038 重庆,第三军医大学西南医院:放射科[1],神经内科[2];400020 重庆,解放军第324医院医学影像科[3])

[摘要] **目的** 采用局部一致性分析方法分析偏头痛患者的静息态功能磁共振成像影像,探讨偏头痛患者静息状态下自发神经活动特点及脑功能变化。**方法** 选取31例偏头痛患者,以及性别、年龄和受教育年限相匹配的30例健康对照者。进行静息态功能磁共振扫描,数据的预处理和全脑的ReHo值采用DPARSF软件计算。两组全脑ReHo值的组间比较行t检验,采用rest软件计算,观察偏头痛患者组和健康对照组静息状态脑功能差异。**结果** 与健康对照组相比,偏头痛患者多个情绪加工和认知控制相关脑区的自发神经活动异常,如额叶、颞叶和顶叶等,其中双侧前扣带回、双侧直回、右侧楔前叶、右侧后扣带回、右顶下小叶、右颞中回、右颞上回表现出功能一致性增强($P<0.01$);双侧辅助运动区、双侧旁中央小叶、右额内侧回、左背侧前扣带回、左边缘叶功能一致性减弱($P<0.01$)。**结论** 静息状态下偏头痛患者存在多个相互作用的脑区构成的脑网络功能一致性异常。这些区域多与认知控制和情绪加工有关。

[关键词] 局部一致性;静息态;偏头痛;功能磁共振成像
[中图法分类号] R181.32; R445.2; R747.2 [文献标志码] A

Regional homogeneity for migraine during interictal period: report of 31 cases

Yu Zhibo[1,3], Peng Jing[2], Li Haitao[1], Zhou Zhenhua[2], Xie Bing[1] ([1]Department of Radiology, [2]Department of Neurology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [3]Department of Medical Imaging, No. 324 Hospital of PLA, Chongqing, 400020, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the spontaneous neuronal activity (SNA) and brain function alteration in migraine patients during interictal period by regional homogeneity (ReHo) analysis with resting state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI). **Methods** Thirty-one patients with migraine during interictal period and 30 healthy controls, matched in age, sex and education level, were enrolled and scanned with rs-fMRI. The rs-fMRI data were preprocessed and calculated to obtain whole brain ReHo values with DPARSF software. The raw ReHo values were subjected to Student's t test of 2 independent samples with SPM8 software. **Results** Compared with controls, abnormal SNA in several brain regions related to cognitive control and emotional processing were found in the migraine patients during interictal period, including the frontal lobe, temporal lobe and parietal lobe, *etc*. ReHo increase was observed in the bilateral anterior cingulate cortex, bilateral rectus gyrus, right precuneus, right posterior cingulate cortex, right inferior parietal lobule, right middle temporal gyrus, and right superior temporal gyrus ($P<0.01$), and ReHo decrease was observed in the bilateral supplementary motor area, double side paracentral lobule, right medial frontal gyrus, left dorsal anterior cingulate cortex, and left limbic lobe ($P<0.01$). **Conclusion** Abnormal resting-state functional connectivity exists in several interactions in brain regions of the brain network among migraine patients during interictal period. These regions are associated with cognitive control and emotional processing.

[**Key words**] regional homogeneity; resting state; migraine; functional magnetic resonance imaging

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81171283). Corresponding author: Li Haitao, E-mail:liihait@163.com

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81171283)
[通信作者] 黎海涛, E-mail:liihait@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150703.1449.001.html(2015-07-03)

偏头痛是脑血管性神经功能紊乱导致的原发性头疼[1]。我国人群发病率约为9.3%[2],有明显的家族聚集性[3]。临床特征多为一侧或两侧颞部反复发作的搏动性头痛,发作前可伴视觉、体觉先兆,发作时常伴呕吐,反复发作会严重影响患者的生活质量,并且增加心脑血管疾病的患病风险。目前,偏头痛的发病机制及病因尚无明确说法,功能磁共振成像技术的发展,为偏头痛发病机制的研究提供了可能的途径。静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging,rs-fMRI)是测量受试者静息状态下大脑的自发神经活动(spontaneous neuronal activity,SNA)血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent,BOLD)信号。本研究采用局部一致性(regional homogeneity,ReHo)分析方法,观察静息态下偏头痛患者大脑神经元的自发活动特征,以及偏头痛患者的脑功能改变,以期为探索偏头痛的发病机制提供线索。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 偏头痛患者组 收集2014年11月至2015年2月第三军医大学西南医院神经内科门诊诊断为偏头痛的患者31例。入组标准:①符合国际头痛协会国际头痛疾病分类第3版(ICHD-Ⅲ)偏头痛标准;②头痛影响测试问卷调查-6(HIT-6)得分在60分以上;③头痛程度视觉模拟评分法(VAS)评估在8分以上;④世界卫生组织(WHO)疼痛等级划分在Ⅲ度以上;⑤发作频率>12次/年,病程持续时间>2年;⑥患者无药物滥用史,磁共振扫描前3 d无预防性用药;⑦常规磁共振扫描未发现异常信号,神经系统体检正常;⑧除偏头痛外无其他精神疾病或内科疾病;⑨扫描前3 d无偏头痛发作,扫描后7 d进行回访,看是否有偏头痛发作。回访中有1例在扫描后第5天右偏头痛发作,予以剔除。最终入组30例,其中男性9例,女性21例,年龄16~45岁,平均受教育年限9.6年,均为右利手。所有患者每次偏头痛发作持续时间>5 h,需要静卧休息才能缓解,均有典型的伴随症状,恶心或呕吐29例、畏光18例、畏声25例。

1.1.2 健康对照组 招募右利手健康志愿者30例作为对照,其中女性21例,男性9例,年龄16~48岁,平均受教育年限9.8年。

1.1.3 两组可比性 两组受试者的受教育程度、性别和年龄的差异无统计学意义($P>0.05$)。所有受试者自愿参加,实验前告知实验方法、目的,以及可能存在的风险和不适,签署知情同意书。本研究获得第三军医大学西南医院伦理委员会审核批准。

1.2 数据采集

功能磁共振成像采用德国西门子3.0 T磁共振扫描仪,8通道头线圈。固定受试者头部,闭目平卧,嘱其不要想特别的事情,双耳塞降低噪声,尽量保持不动。首先采集常规T_1WI及T_2WI,排除受试者头颅的器质性病变。矢状位高分辨率结构T_1WI采用三维磁化准备快速梯度回波(three-dimensional magnetization-prepared rapid acquisition gradient-echo,3D MP-RAGE)序列进行采集,扫描参数为TR=1 900 ms,TE=2.34 ms,翻转角为7°,层厚1 mm,共扫描160层。静息态脑功能像T_2WI采用平面回波成像(echo planar imaging, EPI)序列采集240个时间点,扫描参数:TR=2 000 ms,TE=30 ms,层厚为3 mm,层数为36层,翻转角为90°,视野为192 mm^2,矩阵64×64。

1.3 数据处理

1.3.1 数据预处理 将从磁共振扫描获得的原始数据采用Spin软件进行格式转换和分类。数据的预处理采用DPARSF V3.1(http://rfmri.org/DPARSF)版软件进行。剔除静息态功能数据的前10个时间点;头动校正,去除头部旋转角度>1°或者移动>1 mm的受试者数据;图像配准,将功能像数据配准到分割后的高分辨率结构像;空间标准化处理,将所有受试者的功能像和标准模板归一化到蒙特利尔标准空间。保证不同形状和大小的受试者脑图具有可比性。

1.3.2 局部一致性分析 采用DPARSF V3.1软件对经预处理的图像数据进行局部一致性分析。先以3 mm×3 mm×3 mm对经预处理的脑图每个体素重采样,进行去线性漂移,对所有受试者的数据进行带宽为0.01~0.08 Hz的带通滤波。计算全脑ReHo值,每个受试者的ReHo值除以模板给定的全脑mask内的平均ReHo值,得到标准化的全脑ReHo值。

1.4 统计学处理

在Matlab2012a平台运行REST1.8(http://restfmri.net/forum/index.php? q=rest)对偏头痛患者组和健康对照组的两组标准化的全脑ReHo图进行双样本t检验,比较偏头痛患者和健康对照组在静息状态下全脑功能活动的ReHo差异。采用REST Slice Viewer查看最终结果,连接规则rmm=5,将连续团块体积>85个体素的脑区经AlphaSim校正,以$P<0.01$为差异有统计学意义,考虑为有意义的激活区。采用xjView (http://www.alivelearn.net/xjview8/)软件查看差异激活区,并

获得差异激活区的蒙特利尔神经病学研究所(montreal neurological institute,MNI)坐标、解剖名称及体素大小值。

2 结果

2.1 常规颅脑磁共振检查

两组受试者头颅 T_1WI 及 T_2WI 平扫未见异常信号。

2.2 偏头痛患者组局部一致性高于健康对照组的差异脑区

对偏头痛患者组和健康对照组两组 ReHo 值进行独立双样本 t 检验,偏头痛患者组 ReHo 值显著高于健康对照组的脑区包括双侧前扣带回及直回、左嗅束沟、右梭状回、右胼胝体下回、右侧边缘叶、右额下回、右侧楔前叶、右侧楔叶、右侧后扣带回、右顶下小叶、右颞中回、颞上回等(图1)。偏头痛患者组局部一致性高于健康对照组的峰值点见表1。

2.3 偏头痛患者组局部一致性低于健康对照组的差异脑区

对偏头痛患者组和健康对照组两组 ReHo 值进行独立双样本 t 检验,偏头痛患者组 ReHo 值显著低于健康对照组的脑区包括双侧中央前回、双侧辅助运动区、双侧旁中央小叶、右额内侧回、左侧中央小叶、左中央后回、左额中回、左背侧前扣带回、左边缘叶(图2)。偏头痛患者组局部一致性低于健康对照组的峰值点见表1。

表1 偏头痛患者组和健康对照组静息态 ReHo 值差异脑区及激活强度

脑区	大脑半球	体素	MIN 坐标			t 值	P 值
			X	Y	Z		
偏头痛组高于对照组							
梭状回	右	381	9	−42	−42	4.699	<0.01
直回	左	188	−27	−57	−54	4.901	<0.01
前扣带回	右	85	9	15	−12	3.850	<0.01
楔前叶	右	349	15	−84	27	4.633	<0.01
顶下小叶	右	98	54	−57	33	4.178	<0.01
偏头痛组低于对照组							
旁中央小叶	左	114	−3	−30	75	−4.832	<0.01

数据经 AlphaSim 校正

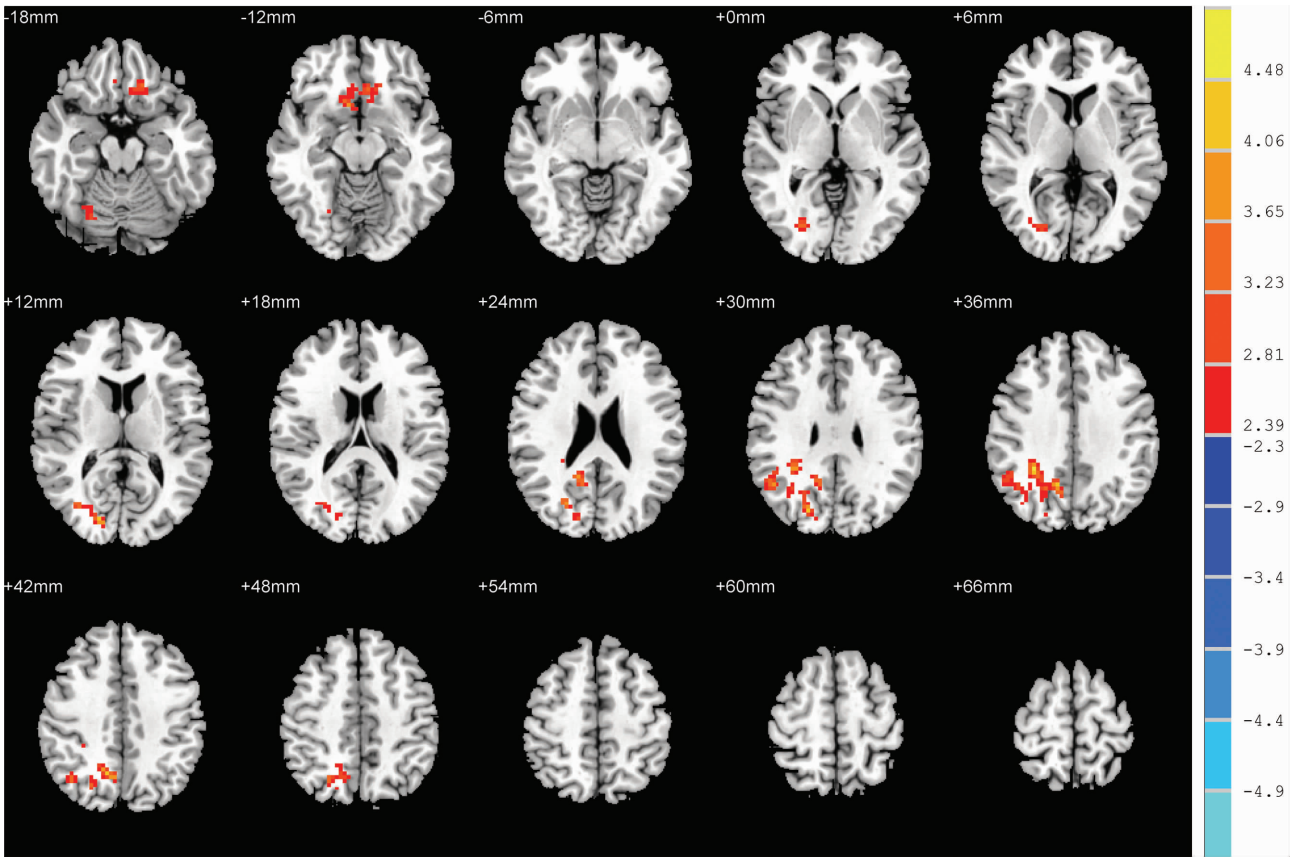


图1 偏头痛患者组局部一致性和健康对照组相比 ReHo 值增高的差异脑区 (黄色或红色区域经 AlphaSim 校正,$P<0.01$)

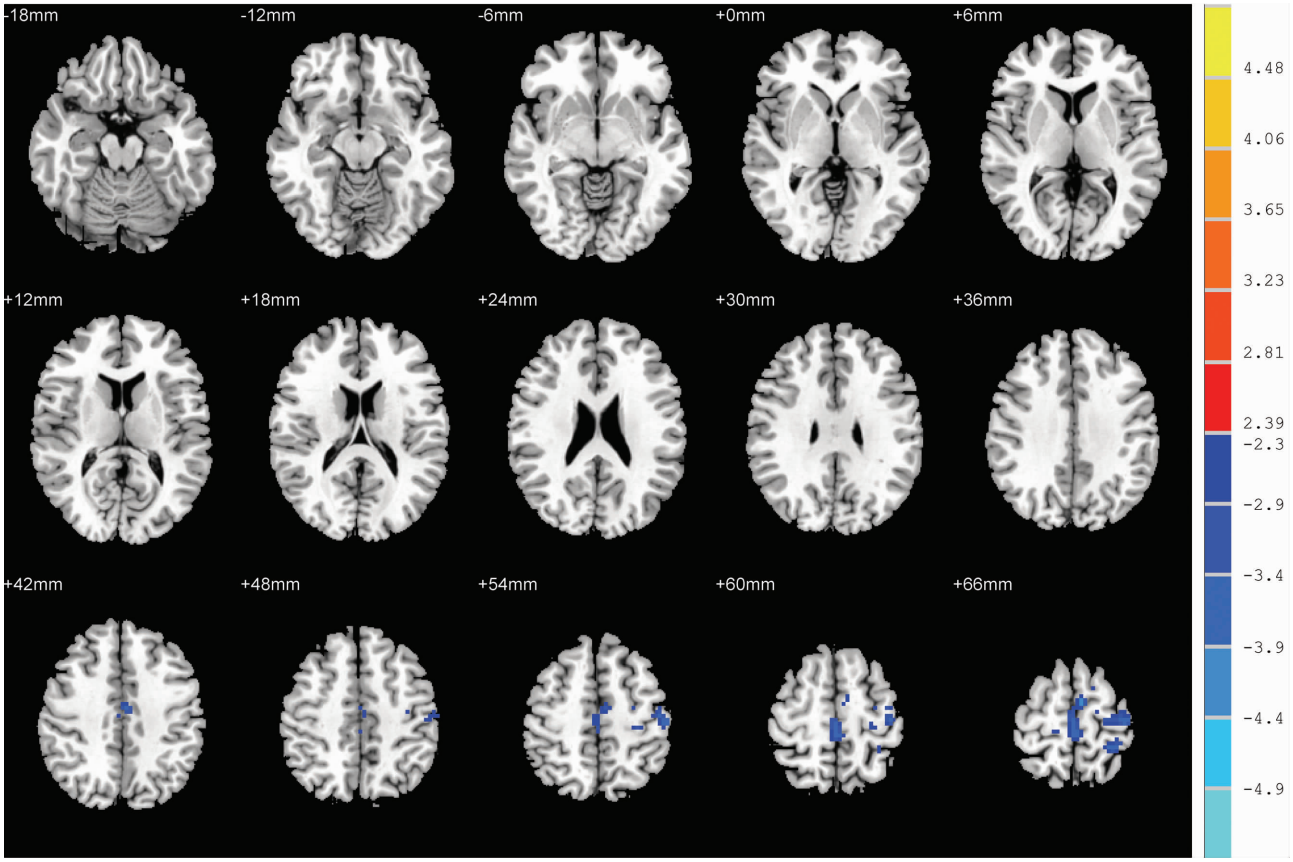


图 2　偏头痛患者组局部一致性和健康对照组相比 ReHo 值降低的差异脑区　（蓝色或淡蓝色区域经 AlphaSim 校正，$P<0.01$）

3　讨论

疼痛是一种复杂的情绪、感觉和认知活动，使患者情绪低落或主观感觉不愉快。本研究发现静息状态下偏头痛患者的右侧楔前叶、右侧后扣带回、右顶下小叶、右额下回、右颞中回、右颞上回的 ReHo 值较健康对照组升高。楔前叶、后扣带回、顶下小叶、额下回、颞叶皮层是默认网络的重要组成部分，而后扣带回、顶下小叶及楔前叶是默认网络的重要组成部分[4]。静息状态下，默认网络主要与人脑的高级功能相关，如记忆、意识等，在静息的状态下正激活，在非静息状态时负激活。楔前叶和扣带回是静息态时脑代谢活动最多的脑区，后扣带回和楔前叶不间断地收集周围和自身的信息，然后对这些信息进行分配。楔前叶有参与高水平的相关认知功能，如情景记忆、自我信息处理等，还与有意识的短时记忆回想有关[5]。额叶和后扣带回参与痛觉的情感反应和疼痛的主观感受，同时也参与痛觉的记忆、注意反应和认知[6]。顶下小叶包括缘上回和角回，主要有响应疼痛、温度和压力感觉等功能，顶下小叶的 ReHo 值升高，说明偏头痛患者对疼痛的响应和感觉明显激活。偏头痛患者这些脑区的 ReHo 值升高与痛情感反应相关，说明偏头痛患者出现较明显的情绪反应。因此，这些默认网络脑区的 ReHo 值升高与偏头痛成呈正相关，默认网络正激活参与偏头痛的主观感受和痛情感反应等。

另外，痛觉的完整体验包括感觉、情绪和认知三方面的因素。脑内存在介导痛的情绪成分和感觉成分两条平行上传的痛觉通路[7]。丘脑内侧核群和它所投射的边缘系统以及前额叶组成痛的情感通路；丘脑外侧核群及其相应的皮层投射区、躯体感觉区组成痛的感觉通路。本研究发现静息状态下偏头痛患者的双侧前扣带回、右胼胝体下回、左嗅束沟的 ReHo 值较健康对照组升高，这些脑区是组成边缘网络的重要成分，也是构成痛觉情感通路的重要环节。前扣带回接受丘脑中线核和丘脑内侧核群的纤维投射，在痛觉的情感通路中有显著作用。在慢性痛和健康受试者的对照研究中发现前扣带回存在高密度的阿片受体结合位点[8]，说明前扣带回同时参与痛觉的形成和痛觉的调制。Leknes 等[9]研究发现刺激边缘系统的下丘脑前区、前扣带回等部位使其激活可使痛阈增高。同样，边缘系统还有引起睡眠活动的功能。本组 30 例偏头痛患者，在偏头痛发作期均需静卧休息才能缓解，可能与边缘

系统的该功能激活有关。因此,边缘网络的 ReHo 值增高与偏头痛显著正相关,一方面边缘网络正激活参与偏头痛的内侧痛觉通路形成痛觉,另一方面参与痛觉的调制,使痛阈增高。

突显网络主要由双侧额叶、岛叶及背侧前扣带回构成。额叶及岛叶皮层在无认知相关任务的抑制及高级控制任务的启动过程中有重要作用,在中央执行网络与默认网络之间的转换过程中的"开关"作用,即在两者执行认知任务过程中起相互拮抗作用[10]。本研究中 ReHo 值显著降低的脑区包括双侧中央前回、双侧辅助运动区、双侧旁中央小叶、右额内侧回、左侧中央小叶、左中央后回、左额中回、左背侧前扣带回和左边缘叶,均是突显网络的主要组成部分。任务态功能磁共振成像对偏头痛患者的研究观察到偏头痛患者前额皮质、扣带回、岛叶、丘脑等处微观结构的损伤以及功能的异常,这些区域主要参与中枢神经对痛觉的调节。旁中央小叶与大脑皮层的注意及记忆有关[11]。本研究发现双侧旁中央小叶的 ReHo 值降低可能就是注意减少所致。本组偏头痛患者的辅助运动区的 ReHo 值也同样出现了降低。辅助运动区是在连接认知到行动之间的一个重要脑区。辅助运动区涉及执行控制、疼痛预期和疼痛的情感成分。其他需要抑制反应和刺激反应切换规则的任务同样会一致地激活辅助运动区[12]。因此推测偏头痛患者额叶皮质和辅助运动区 ReHo 值降低可能和情感疼痛调节和情感疼痛反应抑制有关系。本组 ReHo 值降低的脑区如额叶皮层、顶下小叶、辅助运动区等,是疼痛矩阵中的重要脑区,也可能是产生镇痛作用的重要脑区,ReHo 值降低,引起镇痛作用减弱,导致偏头痛的发作。因此,我们推测突显网络在偏头痛中可能起着重要的作用。突显网络的 ReHo 值降低,一方面调节减弱了对疼痛反应的注意和记忆,另一方面因其镇痛作用的减弱导致偏头痛。

静息态功能成像因其操作简便、检查时间较任务态明显缩短、患者的耐受性显著提高、具有良好的临床应用价值,越来越被广大研究者和患者所接受。偏头痛患者痛觉的产生涉及疼痛中枢等多个相互作用的脑网络[13]。但每例偏头痛患者的病程持续时间、疼痛部位、发作频率都不完全相同,因此其静息态脑功能的结果可能存在一定差异。本研究虽然观察到了偏头痛患者多个脑网络的多个脑区激活的变化,但还难以达到客观揭示偏头痛发病机制的要求。随着科技的进一步发展,将来可能可以无创地捕捉到每一个神经元的电生理活动,从而实现偏头痛患者的个性化和超选择性治疗。

志谢 感谢第三军医大学西南医院神经内科史树贵教授在受试者收集过程中给予的帮助

参考文献:

[1] 于生元, 陈小燕. 偏头痛发生机制的神经影像学研究进展[J]. 武警医学, 2014, 25(1): 1-4.

[2] Yu S, LiuR, Zhao G, *et al*. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey[J]. Headache, 2012, 52(4): 582-591.

[3] 王波, 罗巍. 偏头痛遗传机制的研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2009, 42(5): 348-351.

[4] Buckner R L, Andrews-Hanna J R, Schacter D L. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease [J]. Ann NY Acad Sci, 2008, 1124: 1-38.

[5] Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies [J]. J Cogn Neurosci, 2000, 12(1): 1-47.

[6] Bluhm R L, Miller J, Lanius R A, *et al*. Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network [J]. Schizophr Bull, 2007, 33(4): 1004-1012.

[7] Schnitzler A, Ploner M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception [J]. J Clin Neurophysiol, 2000, 17(6): 592-603.

[8] 任璐, 王志红, 程金明, 等. 偏头疼发作间期的静息态功能磁共振变化[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(4): 225-228.

[9] Leknes S, Tracey I. A common neurobiology for pain and pleasure [J]. Nat Rev Neurosci, 2008, 9(4): 314-320.

[10] Seeley W W, Menon V, Schatzberg A F, *et al*. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control [J]. J Neurosci, 2007, 27(9): 2349-2356.

[11] Forss N, Merlet I, Vanni S, *et al*. Activation of human mesial cortex during somatosensory target detection task [J]. Brain Res, 1996, 734(1/2): 229-235.

[12] Schall J D, Stuphorn V, Brown J W. Monitoring and control of action by the frontal lobes[J]. Neuron, 2002, 36(2): 309-322.

[13] Apkarian A V, Sosa Y, Sonty S, *et al*. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density [J]. J Neurosci, 2004, 24(46): 10410-10415.

(**收稿**:2015-03-13;**修回**:2015-04-02)

(编辑 王小寒)