doi:10.11659/jjssx.12E016064

·临床研究·

膝骨性关节炎患者慢性疼痛静息态脑功能局部一致性研究

石爱军[1],李春雷[2],吴 媛[3],江开航[3],黄兴涛[3],罗 甜[3],王 静[4] (1.重庆市黔江中心医院放射科,重庆 409000;2.重庆市中医骨科医院放射科,重庆 400012;3.重庆市第五人民医院放射科,重庆 400026;4.重庆市南岸区人民医院五官科,重庆 400060)

[摘 要] **目的** 探讨膝骨性关节炎(KOA)慢性疼痛患者静息状态下脑功能活动改变情况。**方法** 采用局部一致性(ReHo)分析方法分析21例KOA患者(KOA组)和21例健康人群(HC组)静息状态下脑功能活动差异。**结果** 与HC组相比,KOA组患者双侧额叶、顶叶、颞叶、小脑、边缘系统及静息状态默认网络分布区ReHo值广泛异常。**结论** 慢性疼痛疾病患者的脑功能异常除了包括了疼痛信息的处理,更是一种皮层广泛参与的情绪功能异常、认知功能损害的病理状态。

[关键词] 膝骨性关节炎;慢性疼痛;功能磁共振;静息态;局部一致性

[中图分类号] R816.1 [文献标识码] A [收稿日期] 2016-12-21

Regional homogeneity of resting-state brain activity in knee osteoarthritis patients with chronic pain

SHI Ai-jun[1],LI Chun-lei[2],WU Yuan[3],JIANG Kai-hang[3],HUANG Xing-tao[3],LUO Tian[3],WANG Jing[4] (1.Department of Radiology,Central Hospital of Qianjiang,Chongqing 409000,China;2.Department of Radiology,Chinese Traditional Chinese Medicine Orthopaedic Hospital of Chongqing,Chongqing 400012,China;3.Department of Radiology,Fifth People's Hospital of Chongqing,Chongqing 400026,China;4.Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology,People's Hospital of Nanan District,Chongqing 400060,China)

Abstract: Objective To study the changes of resting-state brain activity in knee osteoarthritis (KOA) patients with chronic pain. **Methods** The data of 21 KOA patients (KOA group) and 21 healthy controls (HC group) who underwent standard resting-state fMRI scan were analyzed with regional homogeneity (ReHo) method to observe the changes in the patients in contrast to the controls. **Results** Compared to HC group,patients of the KOA group showed ReHo changes in bilateral frontal lobe,bilateral parietal lobe,bilateral temporal lobe,bilateral cerebellum,limbic system and default-mode network. **Conclusion** Patients with chronic pain demonstrate abnormal neuron activities in the brain regions, and control loops not only related with pain but also related with emotive function disorder and cognitive impairment.

Keywords: knee osteoarthritis;chronic pain;functional magnetic resonance;resting-state;regional homogeneity

慢性疼痛患者在躯体上承受巨大的痛苦,在精神上也存在着非常大的压力,明显降低了患者的生活质量[1]。慢性疼痛会导致睡眠紊乱、焦虑、抑郁,甚至会导致决策失误等认知损害,感觉、情感、认知等脑功能异常。目前普遍认为,痛觉是多种属性的脑区共同参与的功能调节异常,包括痛觉的感知、辨别、记忆、情绪以及回避反应等。持续的疼痛可以导致疼痛加工脑区血流动力学改变,导致脑区功能关系改变,引起疼痛模式环路功能异常。慢性疼痛指疼痛持续1个月以上,或反复发作超过3个月[2]。膝骨性关节炎(knee osteoarthritis,KOA)核心症状为慢性疼痛,该病在65岁以上发病率高达85%以上[3],发病率高,临床病例易于收集,为此本研究组选KOA患者为慢性疼痛的研究对象。

静息态功能核磁共振成像(functional magnetic resonance imaging,fMRI)研究的是静息状态下大脑内部发生的血氧水平依赖性(blood-oxygen-level dependence,BOLD)信号的自发低频涨落。局部一致性(regional homogeneity,ReHo)是静息态fMRI数据处理技术的一种,现已广泛应用于神经精神性疾病的研究[4-5],但目前尚无基于ReHo技术的KOA慢性疼痛的脑功能研究报道。本研究采用ReHo技术对比分析KOA组及健康对照(healthy control,HC)组静息状态下ReHo的差异,探讨分析KOA慢性疼痛患者脑神经元自发活动的一致性改变情况。

1 资料与方法

1.1 临床资料

KOA的诊断参照1995年美国风湿病学会诊断标准:①近1个月大多数时间有膝痛;②X射线片示骨赘形成;③关节液检查符合骨性关节炎;④年龄不小于40岁;⑤晨僵不大于30 min;⑥有骨摩擦音。满足①+②或①+③+⑤+⑥或①+④+⑤+⑥者可诊断膝骨性关节炎(KOA)。排除椎间盘突出症、颈椎病、

[基金项目] 2015重庆市临床重点专科建设项目(渝卫医函[2015]517号)

[通信作者] 李春雷,E-mail:1084645724@qq.com

肌筋膜劳损、肩周炎等慢性疼痛患者,糖尿病、高血压等慢性疾病患,及其他神经精神性疾患者。最终纳入符合上述诊断标准的重庆市黔江中心医院 2014 年 10 月至 2016 年 12 月收治的双侧 KOA 患者 21 例作为 KOA 组,病程(7.43 ± 2.75)年。对 KOA 患者依据视觉模拟评分-数字评分法(0 ~ 10 分)标准进行疼痛指数评估。疼痛指数评分结果:1 例 1 分,2 例 2 分,6 例 3 分,7 例 4 分,4 例 5 分,1 例 7 分。将同期 21 例人口学匹配的健康志愿者作为 HC 组,与 KOA 组比较,2 组研究对象性别、年龄及受教育年限差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(表 1)。所有被试者均无 MR 扫描禁忌证,实验方案经医院伦理审查委员会审核通过,书面告知被试者,并签字同意。

表 1 KOA 组与 HC 组基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	KOA 组	HC 组	t	P
性别(男/女,例)	10/11	10/11		
年龄(岁)	52.86 ± 4.65	51.24 ± 3.97	1.367	0.187
受教育年限(年)	8.76 ± 1.95	9.10 ± 2.04	0.568	0.576

1.2 数据采集

本研究采用 GE 公司 1.5 T Brivo MR355(Op Tix MR)扫描仪、头部八通道线圈。功能像采用梯度回波-平面回波成像脉冲序列,扫描参数如下:扫描参数为 TR = 2 000 ms,TE = 30 ms,翻转角 = 90°,矩阵 = 64 × 64,体素 = 3.75mm × 3.75 mm × 4.00 mm,采集 180 个时间点,无间距隔层轴位扫描覆盖全脑。

1.3 数据处理

采集基于 MATLAB 平台的 DPARSF 2.0(http://www.restfmri.net)软件对整理后的原始数据进行数据预处理。图像预处理后的数据剔除配准不佳及头校正后大于 1 mm 的数据后进行下一步 ReHo 分析。本研究采用 REST 1.8(http://www.restfmri.Sourceforge.net)软件进行 ReHo 分析得到每个被试的全脑每个体素的 ReHo 值,进而得到每个被试的脑 ReHo 图,最后对得到的 ReHo 图进行标准化、空间平滑,采用 8 mm × 8 mm × 8 mm 半高宽平滑盒。

1.4 统计学分析

所有计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,使用 SPSS 17.0 软件进行处理,采用成组 t 检验比较 KOA 组与 HC 组年龄、受教育年限的差异,$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。为比较 KOA 组与 HC 组在静息状态下 ReHo 的差异,在 REST 1.8 软件下进行 ReHo 图组间双样本 t 检验,采用 AlphaSim 校正($P < 0.01$,rmm = 6,最小体素簇为 75 个体素)校正数据结果。利用 REST 1.8 软件来报告、显示 ReHo 值存在显著统计学差异的脑区。再提取 KOA 组 ReHo 差异图分布区的时间序列信号,与疼痛指数评分进行相关分析($P < 0.01$,AlphaSim校正,rmm = 6,最小体素簇为 75 个体素),利用 Rest 1.8 软件来呈报结果。

2 结果

2.1 KOA 组与 HC 组之间 ReHo 值存在显著差异的脑区

与 HC 组相比,KOA 组 ReHo 值存在显著异常的脑区广泛分布于额叶、顶叶、颞叶、小脑、边缘系统及静息状态默认网络(表 2、图 1)。

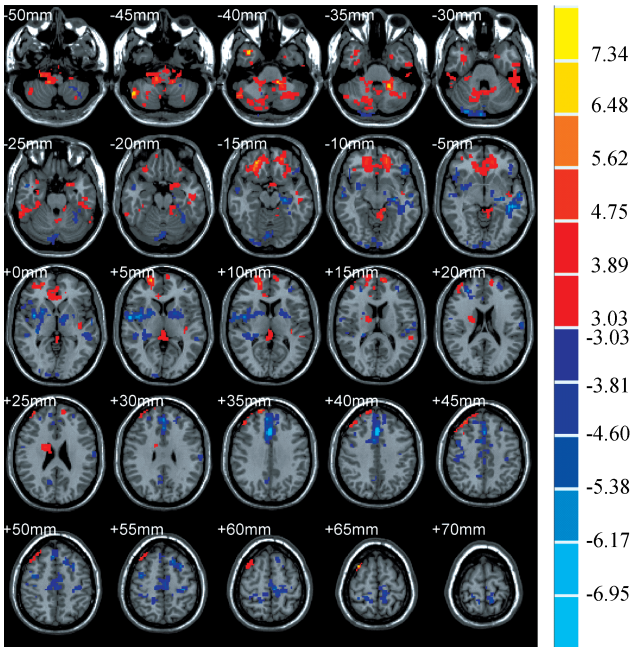
表 2 KOA 组与 HC 组之间 ReHo 值存在显著差异的脑区

存在显著差异的脑区	MNI 坐标			V(mm^3)	T
	x	y	z		
KOA 组较 HC 组 ReHo 值升高的脑区					
右侧额中回	33	12	66	1 962	4.558 6
右侧前扣带回	21	−3	24	684	3.108 1
左侧内侧额上回	−9	63	15	873	3.732
右侧额上回	21	63	6	6 687	3.509 8
左侧小脑前叶	−6	−48	−9	1 260	4.501 8
左侧海马旁回	−21	6	−24	702	1.659 8
左侧颞下回	−57	−51	−30	2 322	3.966 4
右侧颞中回	36	15	−39	918	4.393
右侧小脑后叶	54	−57	−42	801	2.070 8
左侧小脑前叶/双侧小脑后叶	−21	−45	−36	8 451	5.204 9
KOA 组较 HC 组 ReHo 值减低的脑区					
右侧中央后回/顶下缘角回	18	−45	63	765	−2.082 6
左侧中央前回/背外侧额上回	−15	21	54	981	−4.747 2
左侧中央前回/中央后回	−33	−12	21	3 186	−5.882 3
左侧额中回	39	−3	54	846	−2.618 3
右侧楔前叶	9	−51	45	747	−4.720 4
双侧内侧额上回	0	24	39	3 960	−3.733 4
右侧额中回	30	48	18	720	−1.931 5
左侧中央后回	−63	−12	18	972	−3.572 4
左侧额中回	−36	48	9	1 026	−3.626 4
右侧中央前回/颞横回	57	−3	6	4 824	−4.743
右侧眼眶部额下回	48	24	−3	693	−2.037 7
左侧眼眶部额下回	−45	33	−9	819	−3.874 7
左侧颞中回/海马/海马旁回	−48	−30	−6	2 988	−4.816 3
右侧小脑后叶	30	−87	−30	2 115	−5.106 6

V 为存在显著差异的脑区的体积;MNI 坐标为存在显著差异脑区 ReHo 差异峰值点神经空间坐标、T 值为峰值点差异强度值。$P < 0.01$,AlphaSim 校正

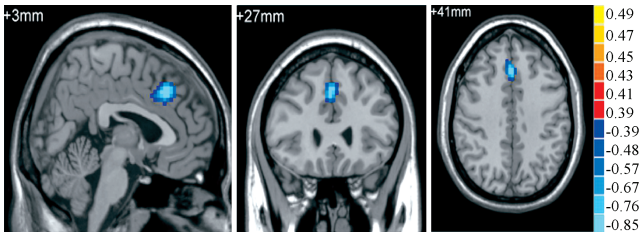
2.2 KOA 组与疼痛指数评分相关分析结果

相关性分析结果显示,KOA 组双侧前扣带回 ReHo 值与疼痛指数评分呈负相关,存在显著相关的团块体积为 1 917 mm^3,存在显著相关团块 ReHo 相关峰值点神经空间坐标(x,y,z) = (3,27,41),峰值点相关强度值(R 值)为 −0.703 17($P < 0.01$,AlphaSim 校正),见图 2。



红色部位为 KOA 组静息状态下 ReHo 值高于 HC 组的脑区，蓝色部位为 KOA 组 ReHo 值低于 HC 组的脑区（AlphaSim 校正，$P<0.01$）

图 1 KOA 组、HC 组 ReHo 值存在显著差异的脑区



蓝色部位为 KOA 组、ReHo 值与疼痛指数评分呈负相关的脑区（AlphaSim 校正，$P<0.01$）

图 2 KOA 组 ReHo 差异图与疼痛指数评分存在显著相关的脑区

3 讨论

静息态 fMRI 研究的是静息态下大脑内部 BOLD 信号的自发低频涨落，以此来研究人脑静息状态下神经元自发活动特征、脑功能的连接模式[6]。静息态 fMRI 重在研究不同脑区间的相互联系，神经网络的并行性，能够深入且全面地探讨脑功能的机制。静息态 fMRI 是近年来脑功能成像领域的研究热点，目前静息态 fMRI 已广泛应用于神经精神性疾病研究[7-8]，相对于任务态 fMRI，静息态 fMRI 无需任务刺激，使研究更加简单易行，且没有了任务、动机以及个体差异等容易导致误差的因素存在，其结论更加可靠，所以静息态 fMRI 更加适合于临床应用研究。静息态 fMRI 数据处理技术多种多样，ReHo 技术通过计算一个功能团块内每个体素与其最相邻体素的时间信号序列变化的一致性来衡量神经元自发活动的一致性来自动分析全 BOLD-fMRI 信号的方法[4]，ReHo 值升高提示局部脑区自发活动的一致性好，反之则差，解剖及功能上密切联系的神经环路、脑网络分布区 ReHo 值异常能够更完整地揭示其功能失代偿和失平衡[9]。本研究将 ReHo 技术运用于 KOA 慢性疼痛患者静息态下的脑功能研究，以此观察特殊功能脑区的变化。

额叶是精神智能相关脑区，前额叶与消极情绪有关[10]，前额叶、顶叶后部与疼痛相关[11]。疼痛属于躯体感觉，其中枢位于双侧顶叶的中央后回，顶叶在情景记忆提取、感知觉加工及自我意识等功能密切相关[12]，Chapin 等[13]的静息态 fMRI 研究发现前额叶、顶叶皮层参与疼痛调节。小脑参与了情绪、感觉信息初始分辨功能，与疼痛的感受性、情绪体验密切相关[14]，在疼痛刺激实验中，小脑出现异常活动[15]。颞叶作为记忆、情绪等功能的关键脑区。边缘系统在启动和调节情感反应中起着重要作用，与焦虑、伤心、恐惧等情感有关[16]。Raichle 等[12]在脑血流血氧研究中发现，内侧前额叶、前扣带回、后扣带回、楔前叶及两侧顶下小叶等脑区形成一个静息状态下明显活动而呈高代谢状态的网络系统，即静息状态默认网络（default mode network，DMN），目前多认为其与认知功能有关，主要参与信息的收集评估、社会认知、情景记忆提取、注意及情感等过程[17]。Baliki 等[18]的静息态 fMRI 研究显示慢性疼痛患者 DMN 与内侧前额叶皮层间连接强度降低。

本研究中 KOA 组双侧额叶、顶叶及小脑 ReHo 值出现广泛异常，提示慢性疼痛患者额顶叶及小脑脑组织自发广泛异常，提示慢性疼痛的病理状态可能与这些脑区的功能异常有关；KOA 组颞叶、边缘系统 ReHo 值出现广泛异常，可能与疼痛信息的传递、负面情绪的处理有关；KOA 组静息状态默认网络分布区出现广泛自发活动异常，提示慢性疼痛患者大脑网络模式发生了改变，破坏了正常脑功能活动。额叶、顶叶、颞叶、小脑、边缘系统及 DMN 均与认知控制、情绪加工密切相关。本研究结果显示 KOA 患者这些区域的 ReHo 值广泛异常，提示慢性疼痛是一种皮层广泛参与的病理状态，涉及多脑区、多功能网络，慢性疼痛疾病患者的大脑脑功能异常不仅包括了疼痛信息的演变，还是更广泛的显示情绪功能异常、认知功能损害，与 Baliki 等[19]研究发现一致。

前扣带回是痛觉研究的一个重点，以往研究发现疼痛刺激均能引起前扣带回的激活[20-21]，慢性疼痛患者前扣带回活动异常[13,22]。本研究中，KOA 组较 HC

组双侧前扣带回 ReHo 值异常增高和降低,提示双侧前扣带回自发活动一致性异常,表示局部自发功能紊乱。KOA 组双侧前扣带回 ReHo 值与疼痛指数评分呈负相关,即疼痛程度增加,双侧前扣带回自发活动更加紊乱,提示 KOA 患者的前扣带回的功能活动异常可能与疼痛症状有关。

综上所述,本研究利用 ReHo 技术能够发现 KOA 患者静息态下额叶、顶叶、颞叶、小脑、边缘系统及 DMN 神经元自发活动一致性异常,提示 KOA 慢性疼痛是一种皮层广泛参与的病理状态,涉及多脑区、多功能网络,KOA 组双侧前扣带回 ReHo 值与疼痛指数评分呈负相关,提示 KOA 患者的前扣带回的功能活动异常可能与疼痛症状有关,总之 ReHo 技术可用于观察慢性疼痛患者脑自发活动的改变。

[参考文献]

[1] 陈国良,王 梅,陈继军,等. 慢性疼痛患者心理状况研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志,2014,20(9):658 - 660. doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2014.09.013.

[2] Borsook D, Becerra LR. Breaking down the barriers: fMRI applications in pain, analgesia and analgesics[J]. Mol pain, 2006, 18(2):30. doi:10.1186/1744-8069-2-30.

[3] 陆艳红,石晓兵. 膝骨关节炎国内外流行病学研究现状及进展[J]. 中国中医骨伤科杂志,2012,20(6):81 - 84. doi:10.3969/1005-0202.2012.06.0081.04.

[4] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis[J]. Neuroimage, 2004, 22(1):394 - 400. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.12.030.

[5] Wu T, Long X, Zang Y, et al. Regional homogeneity changes in patients with Parkinson's disease[J]. Hum Brain Mapp, 2009, 30(5):1502 - 1510. doi:10.1002/hbm.20622.

[6] Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, et al. Mapping functionally related Regions of brain with functional connectivity MR imaging[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2000, 21(9):1636 - 1644. doi:10.1038/sj.onc.1210816.

[7] Napadow V, LaCount L, Park K, et al. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity[J]. Arthritis, 2010, 62(8):2545 - 2555. doi:10.1002/art.27497.

[8] Mainero C, Boshyan J, Hadjikhani N. Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine[J]. Ann Neurol, 2011, 70(5):838 - 845. doi:10.1002/ana.22537.

[9] Xiong J, Parsons LM, Gao JH, et al. Interregional connectivity to primary motor cortex revealed using MRI resting state images[J]. Hum Brain Mapp, 1999, 8(2 - 3):151 - 156. doi:10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:2/3<151.

[10] Duke Han S, Buchman AS, Arfanakis K, et al. Functional connectivity networks associated with chronic musculoskeletal pain in old age[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2013, 28(8):858 - 867. doi:10.1002/gps.3898.

[11] Bogdanov VB, Vigan A, Noirhomme Q, et al. Cerebral responses and role of the prefrontal cortex in conditioned pain modulation: an fMRI study in healthy subjects[J]. Behav Brain Res, 2015, 15(281):187 - 198. doi:10.1073/pnas.98.2.676.

[12] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(2):676 - 682. doi:10.1073/pnas.98.2.676.

[13] Chapin H, Bagarinao E, Mackey S. Real-time fMRI applied to pain management[J]. Neurosci Lett, 2012, 520(2):174 - 181. doi:10.1016/j.neulet.2012.02.076.

[14] Moulton EA, Schmahmann JD, Becerra L, et al. The cerebellum and pain: passive integrator or active participator? [J]. Res Rev, 2010, 65(1):14 - 27. doi:10.1016/j.brainresrev.2010.05.005.

[15] Wey HY, Catana C, Hooker JM, et al. Simultaneous fMRI-PET of the opioidergic pain system in human brain[J]. NeuroImage, 2014, 102(Pt 2):275 - 282. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.07.058.

[16] Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex[J]. Trends Cogn Sci, 2000, 4(6):215 - 222. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01483-2.

[17] Kucyi A, Moayedi M, Weissman-Fogel I, et al. Enhanced medial prefrontal-default mode network functional connectivity in chronic pain and its association with pain rumination[J]. J Neurosci, 2014, 34(11):3969 - 3975. doi:10.1523/JNEUROSCI.5055-13.2014.

[18] Baliki MN, Mansour AR, Baria AT, et al. Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions[J]. PLoS One, 2014, 9(9):e106133. doi:10.1371/joural.pone.0106133.

[19] Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, et al. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics[J]. Neurosci, 2008, 28(6):1398 - 1403. doi:https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4123-07.2008.

[20] Kong J, Loggia ML, Zyloney C, et al. Exploring the brain in pain: activations, deactivations an d their relation[J]. Pain, 2010, 148(2):257 - 267. doi:10.1016/j.pain.2009.11.008.

[21] Theysohn N, Choi KE, Gizewski ER, et al. Acupuncture-related modulation of pain-associated brain networks during electrical pain stimulation: a functional magnetic resonance imaging study[J]. J Altern Complement Med, 2014, 20(12):893 - 900. doi:10.1089/acm.2014.0105.

[22] Emmert K, Breimhorst M, Bauermann T, et al. Comparison of anterior cingulate vs. insular cortex as targets for real-time fMR I regulation during pain stimulation[J]. Front Behav Neurosci, 2014, 9(8):350. doi:10.3389/fnbeh.2014-00350.

(编辑:刘 艺)