

fMRI 技术在探索原发性三叉神经痛 患者静息态下脑功能变化的研究

崔曼曼¹, 王霖蕾^{1*}, 肖芳莉¹, 吴川¹, 任少毓¹, 丁思懿¹, 曹志慧¹, 宋阳², 王海宝³, 王烈成⁴, 王元银¹

摘要 目的 利用功能性核磁共振成像 (fMRI) 技术评估三叉神经痛患者处于静息状态下大脑自发性功能活动变化。方法 选择原发性三叉神经痛 (ITN) 患者组 26 例, 健康对照组 22 例, 受试者静息态下进行功能性核磁共振扫描。利用 DPARSF 软件对图像进行处理, 得到两组人员的全脑平均低频振幅率 (mfALFF) 值。使用 SPM12 和 SPSS 17.0 软件分析数据。结果 两组受试人员在年龄、受教育程度和男女比例上差异无统计学意义; ITN 患者组部分脑区 mfALFF 值明显高于健康对照组, 分别是: 左侧枕中回 (BA18)、枕下回 (BA19)、三角部额下回 (BA47)、梭状回 (BA37)、小脑脚 1 区、距状裂周围皮层、中央旁回, 右侧背外侧额上回 (BA8), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论 ITN 患者多个相关脑区的 mfALFF 值增高, 提示患者在静息状态下, 部分脑区的活动改变可能与疼痛的调节或感觉的整合有关。

关键词 原发性三叉神经痛; 静息态; 功能性核磁共振; 脑功能

中图分类号 R 745.11; R 445.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)07-1029-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.07.019

原发性三叉神经痛 (idiopathic trigeminal neuralgia, ITN) 的病因及病理机制尚不明确^[1], 既往影像学研究^[2-3]显示 ITN 患者在任务态下, 其部分脑区

脑功能活动出现异常。然而这种方法存在诸多不可控因素, 例如情绪、刺激强度的控制、疼痛程度的控制、疼痛持续时间的不同等, 对于静息态下的功能性核磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 研究, 可以很好地避免任务态下 fMRI 的不足。研究^[4]证实, 大脑在静息状态下存在着功能活动, 并且有其特定的规律, 使得静息状态下脑功能成像技术进一步发展, 并逐步应用于临床疾病的研究, 其客观性及代表性也使其成为一大研究热门。该研究通过对 ITN 患者静息态下进行 fMRI 成像分析, 探讨静息态下 ITN 患者大脑自发性功能活动变化, 进一步探索 ITN 病因及发病机制。

1 材料与方法

1.1 病例资料 ITN 患者组取自 2014 年 12 月~2015 年 10 月在安徽省口腔医院门诊就医和病房住院患者, 以及合作医院新民医院三叉神经痛科就医和住院患者。纳入标准为: ① 无金属携带物; ② 无精神疾病史; ③ 无脑梗死病史; ④ 无 ITN 相关手术史; ⑤ 无颅脑手术史。共入组 30 例, 结合影像检查, 因脑膜瘤占位病变排除 3 例, 金属干扰排除 1 例。最终纳入了 26 例 ITN 患者以及 22 例健康正常者, 所有受试者为右利手, 听力、视力正常。本研究设计方案为病例-对照研究, 经安徽医科大学伦理委员会的审核批准。所有受试者签署相关知情同意协议书。

1.2 采集方法 采用 GE 750W3.0T 磁共振扫描仪, 16 通道头颈联合线圈。扫描过程要求受试者闭目清醒、无运动、无特定思维活动、尽量保持休息状态^[5]。先行常规 T2WI、FLAIR 扫描, 功能像方面进行血氧水平依赖平面回波成像及全脑 3D 结构像扫描。功能成像参数: 重复时间 2 000 ms, 回波时间 35 ms, 翻转角 90°, 视野 24 cm×24 cm, 矩阵 64×64, 扫描层厚 3.6 mm, 层间距 0.4 mm, 扫描层数 38; 采用快速扰相梯度回波序列扫描采集 3D 解剖图像; 重

2017-02-13 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81271162); 国家级大学生创新创业训练计划项目 (编号: 201510366027)

作者单位: 安徽医科大学¹ 口腔医学院、⁴ 基础医学院生理学教研室, 合肥 230032

安徽医科大学第一附属医院² 疼痛科、³ 放射科, 合肥 230022

作者简介: 崔曼曼, 女, 硕士研究生;

王烈成, 男, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: wangliecheng@ahmu.edu.cn;

王元银, 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: wyy1970548@sohu.com;

王海宝, 男, 博士, 副主任医师, 责任作者, E-mail: whblqh@mail.ustc.edu.cn

* 对本文具有同等贡献

复时间 8.5 ms ,回波时间 3.3 ms ,翻转角 12° ,视野 24 cm×24 cm ,矩阵 256×256 ,扫描层厚 1.2 mm ,扫描层数 170。

1.3 磁共振图像处理 基于 Matlab7.12(R2011a)、SPM12 以及 Mrico 平台上的静息态功能磁共振数据处理工具 DPARSF ,对图像 DICOM 格式转换为 NIFTI 格式;剔除前 10 个时间点数据 ,时间、空间标准化;头动校正 ,剔除头动平移超过 2.5 mm、转动超过 2.5°的数据;采用 4 mm 半高全宽高斯对功能图像进行空间平滑;去线性漂移 ,低频滤波处理 ,获得频率范围 0.01~0.08 Hz 的低频信号;去除协变量、6 个头动参数、脑白质和脑脊液信号的影响;计算分数低频率振幅 (fractional amplitude of low frequency fluctuation *fALFF*) 的平均值 ,即 fMRI 血氧水平依赖性 (blood oxygen level-dependent ,BOLD) 信号变化的强度 ,并将每个体素的 *fALFF* 值除以全脑均值 ,得到标准化平均低频率振幅率 (mean fractional amplitude of low frequency fluctuations *μfALFF*) 值。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件进行分析 ,对两组人员的年龄、受教育年限采用配对样本 *t* 检验 ,男女分布比率进行 χ^2 检验 $P<0.05$ 为差异有统计学意义;应用 SPM12 软件对两组 *μfALFF* 进行两独立样本 *t* 检验 $P<0.01$ 且簇丛 ≥ 20 个体素为差异

有统计学意义;根据蒙特利尔模板 (montreal neurological institute ,MNI) 坐标呈现差异有统计学意义的脑区。

2 结果

2.1 受试对象的选择 本研究所有受试对象经过一致的筛选标准 ,前后经历近 11 个月的时间 ,26 例 ITN 患者纳入分析 ,其中男 15 例 ,女 11 例;年龄 19~87(58.62±14.07) 岁 ,病程 (2.63±2.82) 年 ,受教育年限 (5.65±3.68) 年 ,所有患者为单侧发病 ,左侧 11 例 ,右侧 15 例。另选 22 例健康志愿者为健康对照组 ,其中男 12 例 ,女 10 例;年龄 40~74 (53.46±11.82) 岁 ,受教育年限 (5.45±3.25) 年。两组年龄、受教育年限以及男女分布比率之间差异无统计学意义 (表 1)。

2.2 两组受试人员脑区的 *μfALFF* 数值的比较 ITN 患者组部分脑区的 *μfALFF* 明显高于健康对照组 ,差异有统计学意义 ($P<0.01$) (表 2) ,这些脑区分别为左侧的枕中回 (BA18)、枕下回 (BA19)、三角部额下回 (BA47)、梭状回 (BA37)、小脑脚 1 区、距状裂周围皮层和中央旁回 ,以及右侧的背外侧额上回 (BA8) (图 1)。

表 1 ITN 患者组与健康对照组人口统计

项目	ITN 患者组 (n=26)	健康对照组 (n=22)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄 (岁 $\bar{x}\pm s$)	58.62±14.07	53.46±11.82	-1.361	0.180
受教育年限 (年 $\bar{x}\pm s$)	5.65±3.68	5.45±3.25	-0.197	0.844
例数 (男/女 <i>n</i>)	15/11	12/10	0.048	0.529

表 2 ITN 患者组 *μfALFF* 高于健康对照组的脑区

脑区	体素	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值	峰值 MNI 坐标			BA 分区
				X	Y	Z	
左枕中回	52	4.15	<0.001	-24	-84	9	18
		3.63	<0.001	-30	-84	21	
		3.09	<0.001	-30	-75	15	
左枕下回	23	3.60	<0.001	-33	-87	-3	19
		3.21	<0.001	-33	-78	-6	
左梭状回	10	3.20	<0.001	-24	-87	-9	37
		12	2.93	<0.01	-30	-39	
左小脑脚 1 区	31	3.52	<0.001	-39	-78	-27	-
左距状裂周围皮层	20	3.54	<0.001	-6	-99	3	-
		3.27	<0.001	-3	-93	9	-
左中央旁回	12	3.35	<0.001	-9	-30	69	-
右背外侧额上回	11	3.41	<0.001	18	39	33	8
左三角部额下回	17	4.20	<0.001	-57	24	18	47

BA: 布鲁德曼分区

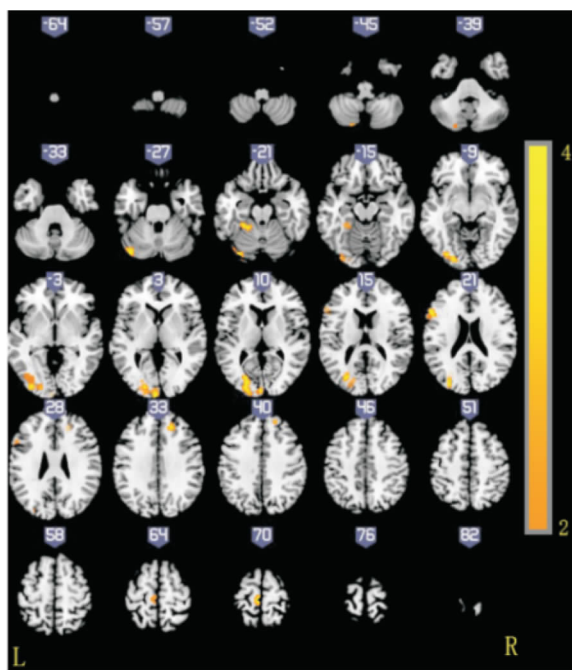


图1 ITN患者组mfALFF高于健康对照组的脑区

3 讨论

3.1 三叉神经痛fMRI方面研究 近年fMRI研究^[6]已使得人们对于小脑的功能有了全新的认识,显示其不仅协调机体运动,还与各种感觉活动有关。目前可查找的关于fMRI在ITN中研究的文献尚不多,国内学者针对ITN患者的疼痛矩阵进行了功能连接强度分析,显示静息态下ITN患者的疼痛矩阵发生明显功能交互的改变,也就是自发脑活动模式改变^[7]表明ITN患者的脑功能在静息态下的确是存在着慢性改变,机制有待进一步探索。

本次试验采用的是静息态下血氧水平依赖功能核磁共振成像技术,根据大脑反应区BOLD信号的变化,进行脑功能成像,来反映功能活跃的脑区,mfALFF值减少则代表神经元自发活动受抑制,兴奋性降低,代谢减弱,mfALFF值增强的脑区说明该区域神经元的自发性活动增强,兴奋性高,代谢强。

3.2 实验结果分析 枕叶与语言、动作感觉、抽象概念及视觉处理有关,研究^[8]显示在糖尿病引起的神经疼痛和慢性腰背疼痛患者的脑功能也表现出枕叶的活动异常,但并未阐明其改变机制。邵龙泉等学者^[9]发现拔牙引起的疼痛反应可以导致枕中回和枕叶楔叶的激活,认为其是重要的疼痛相关脑区。本研究中左侧枕中回、枕下回mfALFF值增高,提示枕叶的神经元兴奋,活动增强。枕叶属于视觉联合

皮层,主要参与视觉刺激的处理,由于受试者基本处在闭目状态,视觉刺激的可能性较低,但不排除扫描过程中受试者睁眼。

距状裂周围皮层位于枕叶内,该脑区mfALFF值的增高,本研究推测可能与枕叶情况类似,具体原因还需要进一步探索。

梭状回位于大脑视觉联合皮层的中底部,主要参与视觉的认知。在ITN的核磁共振脑弥散张量成像研究^[10]显示左侧梭状回的皮层变薄,研究人员认为其厚度与卡马西平用药量呈反比。国内学者对ITN患者进行扫描分析,也显示梭状回灰质体积变小,但位于右侧^[11],在其它疼痛中也出现这种改变,如偏头疼^[12]。Ter Minassian et al^[13]对健康成年人以电刺激导致急性疼痛,显示左侧梭状回出现明显异常活动,并与受试者的疼痛反应级别呈负相关性,推测左侧梭状回在急性疼痛反应过程中具有重要的作用。因此,本研究可以理解本研究中ITN患者组左侧梭状回mfALFF升高,神经元活动增强很可能与长期疼痛有关,同时本研究的ITN患者均有口服卡马西平用药史,所以也不排除药物原因,关于卡马西平是否会影响到本研究的结果,还有待于进一步探讨。

额叶是疼痛相关脑区,研究^[14]证实前额叶是大脑疼痛网络中的一部分,参与调节痛觉信息的传入。Obermann et al^[15]对ITN患者脑灰质的研究也发现额叶的灰质体积明显小于正常成年人,认为该脑区的变化与患者病程的长短具有显著的相关性。有学者在任务状态下进行相关fMRI成像实验,发现无论是健康人颌面部受到热刺激导致疼痛还是ITN患者诱发疼痛时,脑区额叶均有激活^[3,14]。所以本实验数据提示的额叶神经元活动异常,考虑是由于ITN患者经常出现的自发性电击样疼痛诱导调控脑区结构出现病理性异常。

综上所述,ITN患者多个相关脑区的mfALFF值增高,提示患者在静息状态下,有自发的脑活动,并且这些脑区的异常改变可能与疼痛的调节、多感觉的整合有关。本研究的结果有助于更深入地认识ITN,后期课题组还会继续搜集样本,进行更多方面的探索,寻找ITN脑区信号改变的确切原因,为攻克ITN提供新的方向。

参考文献

[1] van Kleef M, van Genderen W E, Narouze S, et al. Trigeminal

- neuralgia[J]. *Pain Pract*, 2009, 9(4): 252-9.
- [2] Becerra L, Morris S, Bazes S, et al. Trigeminal neuropathic pain alters responses in CNS circuits to mechanical (brush) and thermal (cold and heat) stimuli[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(42): 10646-57.
- [3] Moisset X, Villain N, Ducreux D, et al. Functional brain imaging of trigeminal neuralgia[J]. *Eur J Pain*, 2011, 15(2): 124-31.
- [4] Nir Y, Mukamel R, Dinstein I, et al. Interhemispheric correlations of slow spontaneous neuronal fluctuations revealed in human sensory cortex[J]. *Nat Neurosci*, 2008, 11(9): 1100-8.
- [5] Cao Q, Zang Y, Sun L, et al. Abnormal neural activity in children with attention deficit hyperactivity disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. *Neuroreport*, 2006, 17(10): 1033-6.
- [6] 王敏锐, 王海宝, 余永强. 手简单与精细运动的脑激活区功能磁共振成像研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2013, 48(9): 1103-7.
- [7] 何来昌, 张思影, 谭永明, 等. 原发性三叉神经痛患者疼痛矩阵的静息态功能 MRI 研究[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(12): 938-41.
- [8] Cauda F, Sacco K, D'Agata F, et al. Low-frequency BOLD fluctuations demonstrate altered thalamocortical connectivity in diabetic neuropathic pain[J]. *BMC Neurosci*, 2009, 10: 138.
- [9] 邵龙泉, 刘洪臣, 张蕾, 等. 下颌第三磨牙拔除后疼痛患者的脑激活区研究[J]. *口腔颌面修复学杂志*, 2009, 10(1): 9-11.
- [10] Parise M, Kubo T T, Doring T M, et al. Cuneus and fusiform cortices thickness is reduced in trigeminal neuralgia[J]. *J Headache Pain*, 2014, 15: 17.
- [11] 颜剑豪, 李盟, 汪天悦, 等. 三叉神经痛患者脑灰质结构的变化: 一项基于体素的形态学测量[J]. *南方医科大学学报*, 2015, 35(8): 1180-3.
- [12] 李匡时, 张勇, 任毅, 等. 无先兆偏头痛患者基于皮层的功能磁共振局部一致性研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(2): 181-4.
- [13] Ter Minassian A, Ricalens E, Humbert S, et al. Dissociating anticipation from perception: acute pain activates default mode network[J]. *Hum Brain Mapp*, 2013, 34(9): 2228-43.
- [14] 李家, 刘洪臣, 李科, 等. 面部热刺激的功能磁共振成像研究[J]. *现代口腔医学杂志*, 2013, 27(2): 70-3.
- [15] Obermann M, Rodriguez-Raecke R, Naegel S, et al. Gray matter volume reduction reflects chronic pain in trigeminal neuralgia[J]. *Neuroimage*, 2013, 7(74): 352-8.

The changes of the brain function of patients with idiopathic trigeminal neuralgia by fMRI under the resting-state

Cui Manman, Wang Jilei, Xiao Fangli, et al

(*Stomatological College of Anhui Medical University, Hefei 230032*)

Abstract Objective To evaluate the brain function changes of patients with idiopathic trigeminal neuralgia (ITN) by functional magnetic resonance imaging (fMRI) under the resting-state. **Methods** 26 patients with ITN were involved in ITN group and 22 healthy adults were selected as control group. Both groups were examined by fMRI in the resting state. Images were processed with data processing assistant for resting-state fMRI (DPASf) and mean fractional amplitude of low frequency fluctuations (mfALFF) were acquired in the two groups. SPM12 and SPSS 17.0 were used for statistic analysis. **Results** There were no significant differences in age, educational level and gender ratio between the two groups. The mfALFF in ITN group was higher than that in control group in the left middle occipital gyrus, inferior occipital gyrus, pars triangularis gyrus frontalis inferior, fusiform gyrus, cerebellum crust 1, calcarine fissure and surrounding cortex, paracentral lobule, and the right dorsolateral superior frontal gyrus ($P < 0.01$). **Conclusion** In patients with primary trigeminal neuralgia, mfALFF increases in multiple regions of the brain at rest, and the mechanism may be associated with pain regulation or sensory integration.

Key words idiopathic trigeminal neuralgia; resting state; functional magnetic resonance imaging; brain function