

# 额叶低级别胶质瘤患者执行功能的功能磁共振研究

程志勇<sup>1</sup> 胡孝朋<sup>2</sup> 余永强<sup>2</sup> 梅照军<sup>1</sup> 陶龙香<sup>2</sup> 程宏伟<sup>1</sup>

**摘要** 目的 研究额叶低级别胶质瘤(LGG)患者的执行功能是否存在损害和相关的脑功能区域,探讨执行功能受损及代偿方式。方法 收集15例额叶LGG患者(病例组)和15例正常者(对照组)的基本资料。应用Stroop色词测验(CWT)比较两组执行功能差异;再通过静息态血氧水平依赖功能磁共振成像(BOLD-fMRI)扫描,应用局部一致性(ReHo)方法处理BOLD-fMRI数据,得出病例组与对照组之间差异脑区。结果 病例组与对照组在CWT中的正确率及平均反应时间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。病例组ReHo值比对照组升高的区域主要在:双侧颞下回、双侧颞中回、右侧梭状回、右侧枕中回;对照组ReHo值比病例组升高的区域主要在:右侧尾状核、双侧扣带回、左侧额叶内侧回、右侧中央后回。结论 额叶LGG患者执行功能受损,与执行功能显著相关部位的神经元活动下降,并提示颞叶为可能的代偿部位。

**关键词** 额叶;低级别胶质瘤;执行功能;局部一致性;功能磁共振

中图分类号 R 739.41; R 445.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)07-0996-04

胶质瘤是神经系统最常见的原发性肿瘤,发病年龄高峰除30~40岁,尚有另一个10~20岁的发病高峰<sup>[1]</sup>。大脑额叶是胶质瘤最多发部位,有丰富的传入及传出神经,几乎与中枢神经系统所有部分有联系<sup>[2]</sup>。额叶肿瘤导致的认知功能障碍报道<sup>[3-4]</sup>逐渐增多,已成为国内外研究的热点。随着诊疗技术的进步,低级别胶质瘤(low-grade glioma, LGG)患者预期寿命显著提高,因此患者的生存质量越来越得到重视。执行功能对于患者认知、情绪及社会功能方面有重要影响,与生存质量有密切关系。该研究旨在利用Stroop色词测验(Stroop color-word test, CWT)对额叶LGG患者的执行功能进行评价,并结合基于局部一致性(regional homogeneity, ReHo)的静息态血氧水平依赖功能磁共振成像(blood oxy-

genation level dependent functional MRI, BOLD-fMRI)方法对额叶LGG患者的整体脑活动状况进行观察分析。静息态BOLD-fMRI作为无损伤的检测方法,具有高空间分辨率和较好的时间分辨率,已广泛用于大脑功能的测定<sup>[5]</sup>。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例资料

**1.1.1 病例组** 收集2013年8月~2014年8月在安徽医科大学第一附属医院行手术治疗的额叶肿瘤患者,术后病理证实为LGG(WHO I-II级)15例,男10例,女5例;年龄29~61( $45.13 \pm 12.11$ )岁,患者均为右利手。入选标准:①术前影像学检查考虑首发LGG可能性大,并排除其他脑部及精神疾病可能,如梗死、炎症、痴呆、抑郁等;②正常视听言语表达理解能力,受教育程度大于4年;③行手术切除治疗,存在病理结果。排除标准:大于65岁,转移瘤及选择非手术治疗患者。

**1.1.2 对照组** 选择同期我院护工人员及患者家属,在性别、利手、受教育程度方面与病例组相匹配者15例,男10例,女5例;年龄29~63( $43.27 \pm 9.00$ )岁,既往无特殊脑部及精神疾病病史。病例组与对照组年龄差异无统计学意义。

### 1.2 仪器与方法

**1.2.1 执行功能检测** 对于符合纳入标准的被试者,采用计算机辅助的CWT即红、绿、蓝、黄色字刺激,颜色及字义一致或不一致随机出现,要求被试根据字的书写颜色,选择相应按钮。电脑自动记录被试者选择情况及反应时间,根据电脑记录数据计算出两组的应答正确率、平均反应时间,以及字义与颜色不一致与字义与颜色一致的平均反应时之差,并经统计分析两者差异。

**1.2.2 磁共振检查** 使用GE Signa HDxt 3.0超导MR仪,8通道标准头颅线圈及配套泡沫固定被试者头部周围,减少头动引起的误差,带耳塞减少噪声引起的误差,告知被试保持静息态,即放松闭眼、保持清醒静止,避免有意义的思维活动。检查序列采用三维扰相梯度回波序列(3D-spoiled gradient recalled acquisition in steadystate, 3D-SPLGR)获取解剖

2015-03-20 接收

基金项目:安徽省科技攻关项目(编号:12010402113)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院<sup>1</sup> 神经外科、<sup>2</sup> 放射科,合肥 230022

作者简介:程志勇,男,硕士研究生;

程宏伟,男,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: chw001@163.com

图像 扫描参数: 重复时间(repetition time, TR) 400 ms, 回波时间(echo time, TE) 40 ms; 层厚 1.0 mm, 层数 176, 翻转角(flip angle, FA) 11°, 成像视野(field of view, FOV) 240 mm × 240 mm, 扫描矩阵 256 × 256; fMRI 采用 T2 平面回波成像梯度回波序列 扫描参数: TR 3 000 ms, TE 30 ms, FA 90°, FOV 240 mm × 240 mm, 矩阵 64 × 64, 激励层数为 1, 层厚 3 mm, 层距 0。

**1.3 图像后处理** 首先预处理将获得的原始数据转换 Analyze 格式, 结合 SPM8 软件将所得数据的前 10 个时间点数据清除, 进行时间层矫正、头动校正(排除平动大于 2 mm, 转动大于 2°)、图像标准化、去线性漂移、带通滤波(0.01 ~ 0.08 Hz)及空间平滑。其中病例组 2 例超出此范围被排除, 有 1 例因患者头痛不能坚持, 收集数据不完整被排除。再应用 ReHo 功能以 27 个体素为一个团块, 使用肯德尔和谐系数(the kendall coefficient of concordance, KCC)作为指标来度量每个体素和邻近 26 个体素的 ReHo 值, KCC 值 0 ~ 1, 代表 BOLD-fMRI 信号的 ReHo 值由弱变强, 采用减法原则, 将病例组与对照组的差异表示出来, 并将这些有变化的脑区在加拿大蒙特利尔神经研究所(montreal neurologiel institute, MNI)模板上显示, 精确查找激活脑区, 其中暖色区域表示病例组 ReHo 值比对照组升高的区域, 冷色表示对照组 ReHo 值比病例组升高的区域。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 13.0 软件对 CWT 结果进行两独立样本 *t* 检验。采用 SPM8 软件对标准化 ReHo 图进行两独立样本 *t* 检验, 采用  $P < 0.001$  且体素(K 值)  $\geq 5$  为差异有统计学意义。经转换得出差异脑区具体解剖部位及坐标。

**2 结果**

**2.1 行为学结果** CWT 是研究执行功能的典范之

一。主要计算出被试者的正确率 = 正确个数/总个数, 平均反应时间 = 总时间/应答个数, 平均反应时之差 = 字、色不一致项目的平均反应时间 - 字、色一致项目的平均反应时间, 并进行两独立样本 *t* 检验。其中, 病例组正确率比对照组低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 平均反应时间比对照组延长, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 平均反应时之差比对照组延长, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见图 1。

**2.2 功能磁共振结果** 病例组与对照组 ReHo 比较, 两组受试者颅脑 ReHo 值差异有统计学意义。病例组 ReHo 值比对照组升高的区域主要集中在以下几个部位: 双侧颞下回、双侧颞中回、右侧梭状回、右侧枕中回, 各脑区位置及 *t* 值大小见表 1。病例组 ReHo 值比对照组降低的区域主要集中在以下几个部位: 右侧尾状核、双侧扣带回、左侧额叶内侧回、右侧中央后回, 各脑区位置及 *t* 值大小见表 2。处理后 ReHo 值存在显著性差异的脑区见图 2。

表 1 病例组 ReHo 值比对照组升高区域

脑区	半球	体素	MNI 坐标			<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
			x	y	z		
颞下回	R	55	63	-63	-15	4.757	<0.001
颞下回	L	15	-61	-63	-10	3.814	<0.001
颞中回	R	11	69	-24	-18	4.187	<0.001
颞中回	L	48	-60	-28	-13	4.493	<0.001
梭状回	R	10	47	-12	-40	3.662	<0.001
枕中回	R	13	35	-87	-24	3.780	<0.001

表 2 病例组 ReHo 值比对照组降低区域

脑区	半球	体素	MNI 坐标			<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
			x	y	z		
尾状核	R	15	18	-6	27	-4.325	<0.001
扣带回	R	13	18	-4	31	-4.265	<0.001
扣带回	L	7	-18	-3	36	-4.357	<0.001
额内侧回	L	9	-18	18	30	-6.303	<0.001
中央后回	R	9	39	-42	66	-4.438	<0.001

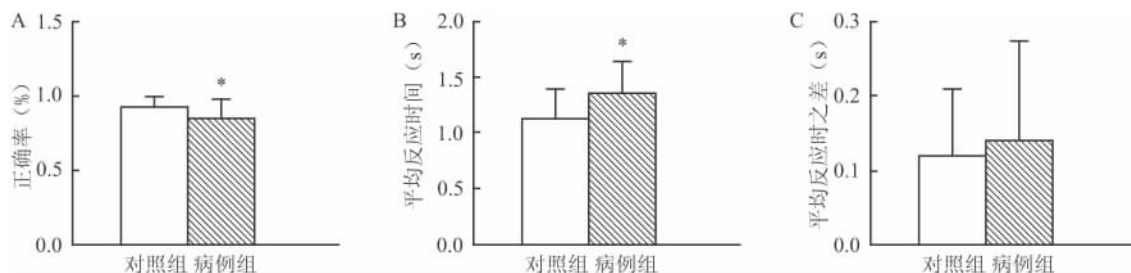


图 1 CWT 结果

A: 正确率; B: 平均反应时间; C: 平均反应时之差; 与对照组比较: \*  $P < 0.05$

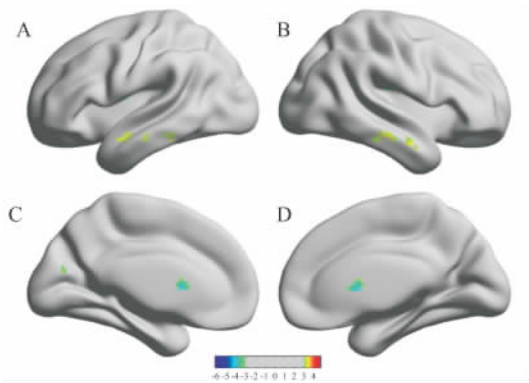


图2 病例组 ReHo 值比对照组增强及减弱激活脑区图  
A、B: 大脑半球外侧面; C、D: 大脑半球内侧面

### 3 讨论

执行功能属于人类的高级认知功能,一般指个体在实现某一特定目标时,以灵活、优化的方式控制多种认知加工过程以及协同操作的功能。额叶与执行功能关系密切,CWT 正确率及平均反应时间的结果显示,病例组执行功能受损。这一研究结果与国内外多数学者研究<sup>[4-6]</sup>基本一致。对于肿瘤导致脑功能障碍的具体作用机制,目前尚不清楚,可能是由于肿瘤导致脑组织代谢异常即神经递质及受体异常或肿瘤本身所产生的压迫破坏及周围水肿的影响,还可能与肿瘤周围脑内血管异常而引起的局部血氧异常有关。

本研究显示病例组较对照组在 CWT 中的平均反应时之差虽然延长,但两者差异无统计学意义,这与研究<sup>[7]</sup>基本一致,而张登科等<sup>[8]</sup>研究的额叶外伤患者的平均反应时之差却较对照组明显延长。这可能是由于创伤出血是对大脑直接迅速的破坏,而 LGG 则是缓慢侵袭性的生长,研究<sup>[9]</sup>证明,颅内肿瘤患者的运动功能能够被代偿与重建,所以额叶 LGG 患者的执行功能也可能存在相似的特点。

因人在静息状态下,大脑仍消耗大量的能量,提示在静息状态也存在着大量有意义的脑功能活动。相对任务态而言,省略了任务环境的刺激,受试者处于一致的实验条件下,因而可比性较高。ReHo 是静息态 BOLD-fMRI 数据处理的一种方法,本研究使用 ReHo 值这一指标,其通过分析同一条件下空间上相邻的多个体素在同一时间序列中 BOLD-fMRI 信号波动的相似性来探测脑功能,以相似性程度反映局部脑区中神经元活动的一致性程度<sup>[10]</sup>。ReHo 值的大小反映局部神经元活动一致性的高低。

本研究显示对照组 ReHo 值比病例组升高的区域主要集中在以下几个部位:右侧尾状核、双侧扣带回、左侧额叶内侧回、右侧中央后回。这可能是由于病例组额叶肿瘤对正常脑组织的神经元系统的破坏,导致额叶功能下降。研究<sup>[11]</sup>表明,执行功能与前额叶关系密切,特别是位于大脑额叶内侧的前扣带回皮质。前扣带回皮质参与执行功能内在机制存在多种假设,包括注意监管、反应冲突评价、监控信号的动机与情绪评价等。尾状核参与执行功能也已被证明<sup>[12]</sup>,其主要可能是与前扣带回皮质之间的联系被破坏而导致执行功能的障碍。而额叶内侧回对于执行功能存在一定影响,尚未被明确证实,可能与尾状核类似,需进一步研究。而中央后回通常被认为躯体感觉中枢,可能患者存在躯体感觉功能的变化,与执行功能有无关系,目前尚未明确。

本次研究另一个发现就是病例组 ReHo 值比对照组升高的区域主要集中在以下几个部位:双侧颞下回、双侧颞中回、右侧梭状回、右侧枕中回;这表明在患者额叶受到破坏时,以上部位的神经元活动明显加强。目前关于颞叶与执行功能的关系并无大量的研究,但是基于额叶、颞叶可通过穹窿、终纹及基底节区等在解剖结构上相联系;研究<sup>[13]</sup>显示在癫痫发作时可以导致血流的异常分配,颞叶、丘脑的血流增加,而额叶血流下降,本次研究中同样证实了额叶 LGG 患者静息态时颞叶血流增加。研究<sup>[9]</sup>显示术后急性期运动功能下降的肿瘤患者,在长期随访中出现运动功能的恢复,并观察到运动神经网络的恢复和重建。研究<sup>[14]</sup>证明额叶、颞叶功能之间存在相互影响的作用,如在执行冲突任务时,前扣带回皮质可能是协调其他大脑区域的核心部分,与此同时上顶叶及颞顶交界区也有调节前扣带回皮质的作用。Chang et al<sup>[15]</sup>发现在轻度认知损害患者的情景记忆与额叶皮质及双侧后部扣带回显著相关,甚至超过了内侧颞叶。可以推测额叶执行功能受到缓慢破坏后,大脑的颞叶区域可能存在对执行功能的代偿作用。

综上所述,额叶 LGG 患者的执行功能受损,而且通过基于 ReHo 的 BOLD-fMRI 研究结果亦证明了在与执行功能显著相关的部位神经元活动下降及提示颞叶为可能的代偿部位。但具体代偿机制及变化过程不清,尚需加大样本量,获得更多随访数据,进一步研究。并且对于神经外科医师在手术处理额叶 LGG 时,应加强对细小穿支血管及以往认为是“非功能区”脑组织的保护,提高患者生存质量与预后。

## 参考文献

- [1] 王忠诚. 王忠诚神经外科学[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2005: 514.
- [2] 初晶琦, 甘洁, 刘建宪. 应用局部一致性研究静息态脑功能磁共振成像的性别差异[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2014, 11(6): 587-9.
- [3] Campanella F, Shallice T, Ius T, et al. Impact of brain tumour location on emotion and personality: a voxel-based lesion-symptom mapping study on mentalization processes [J]. *Brain*, 2014, 137 ( Pt 9): 2532-45.
- [4] 彭立辉, 郭立新, 李江, 等. 额叶肿瘤患者执行功能研究[J]. 中国临床心理学杂志, 2010, 18(6): 717-9.
- [5] 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): 1103-6.
- [6] Tucha O, Smely C, Preier M, et al. Cognitive deficits before treatment among patients with brain tumors [J]. *Neurosurgery*, 2000, 47(2): 324-33.
- [7] Zarghi A, Zali A, Tehranidost M, et al. Comparative assessment of neuro-cognitive impairments among patients with brain tumor and healthy adults [J]. *Turk Neurosurg*, 2012, 22(3): 309-16.
- [8] 张登科, 苏巧荣, 张宏卫, 等. 局限性脑外伤患者的心理推理能力和执行功能缺陷[J]. 中国心理卫生杂志, 2011, 25(7): 549-55.
- [9] Otten M L, Mikell C B, Youngerman B E, et al. Motor deficits correlate with resting state motor network connectivity in patients with brain tumours [J]. *Brain*, 2012, 135( Pt 4): 1017-26.
- [10] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis [J]. *Neuroimage*, 2004, 22(1): 394-400.
- [11] Lord L D, Allen P, Expert P, et al. Functional brain networks before the onset of psychosis: A prospective fMRI study with graph theoretical analysis [J]. *Neuroimage Clin*, 2012, 1(1): 91-8.
- [12] Riley J D, Moore S, Cramer S C, et al. Caudate atrophy and impaired frontostriatal connections are linked to executive dysfunction in temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2011, 21(1): 80-7.
- [13] Blumenfeld H, McNally K A, Vanderhill S D, et al. Positive and negative network correlations in temporal lobe epilepsy [J]. *Cereb Cortex*, 2004, 14(8): 892-902.
- [14] Posner M I, Sheese B E, Odludas Y, et al. Analyzing and shaping human attentional networks [J]. *Neural Netw*, 2006, 19(9): 1422-9.
- [15] Chang Y L, Jacobson M W, Fennema-Notestine C, et al. Level of executive function influences verbal memory in amnesic mild cognitive impairment and predicts prefrontal and posterior cingulate thickness [J]. *Cereb Cortex*, 2010, 20(6): 1305-13.

## Executive function and resting fMRI study in frontal lobe low-grade glioma patients

Cheng Zhiyong, Hu Xiaopeng, Yu Yongqiang, et al

(<sup>1</sup>Dept of Neurosurgery, <sup>2</sup>Dept of Radiology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

**Abstract Objective** To study whether the executive function is impaired in frontal lobe low-grade glioma (LGG) patients and find related functional brain areas. To investigate the possible methods the executive function is impaired and reconstructed. **Methods** Stroop color-word test (CWT) was applied in patients ( $n = 15$ ) and healthy controls ( $n = 15$ ) to investigate the executive function. Rest-state blood oxygenation level dependent functional MRI (BOLD-fMRI) data were collected from the frontal lobe LGG patients and healthy controls. Regional homogeneity (ReHo) approach was also applied for rest-state BOLD-fMRI data analysis and then calculated the different areas in two groups. **Results** In CWT, the accuracy and the average response time were significantly different between patients and the healthy controls ( $P < 0.05$ ). Patients showed increased and decreased brain regions in ReHo in the resting state compared with the controls. The increased ReHo was distributed over bilateral inferior temporal gyrus, bilateral middle temporal gyrus, right fusiform gyrus, right occipital gyrus. The decreased ReHo was found in right caudate, bilateral cingulate gyrus, left medial frontal gyrus, right post central gyrus. **Conclusion** The executive function is impaired by frontal LGG and BOLD-fMRI shows the regions related to executive function have been disrupted and suggests the compensated region may be temporal lobe.

**Key words** frontal lobe; low-grade glioma; executive function; regional homogeneity; functional magnetic resonance imaging