

应用局部一致性方法探讨偏头痛不同时期 脑区功能状态及与临床表现的关系

雷明^{1,2}, 章军建², 许康¹, 吴冬梅³

摘要 目的:通过静息态功能磁共振局部一致性方法研究偏头痛患者不同时期脑区功能状态,并探讨其与临床症状的关系。**方法:**纳入19例发作期偏头痛患者(发作组)、22例缓解期偏头痛患者(缓解组),以及22例健康对照(对照组),采用静息态功能磁共振(rs-fMRI)扫描被试者,后处理采用局部一致性(ReHo)分析;同时观察患者临床表现,以偏头痛发作频率及每次发作持续时间作为主要临床观察指标。用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、简易智力状态检查量表(MMSE)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评测神经心理状态。**结果:**发作组的MoCA评分较其他2组低,发作组和缓解组的HAMA、HAMD评分较对照组高($P<0.01$)。缓解组与对照组相比,ReHo值差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组相比,发作组双侧边缘叶、背外侧额上回、扣带回、岛盖部额下回、岛叶、左侧额中回、左侧前扣带回、杏仁核等脑区ReHo值较低($P<0.01$)。与发作组对比,缓解组的右侧边缘叶、岛叶、右侧扣带回、背外侧额上回、尾状核、补充运动区、左侧海马、左侧额叶、颞上回、丘脑、右侧额中回ReHo值高($P<0.01$)。MNI坐标值(18, -12, 33)脑区(岛叶和扣带回)的ReHo值与偏头痛患者的发作频率及头痛持续时间呈正相关。**结论:**偏头痛影响情绪和认知。偏头痛患者发作期多个脑区的ReHo值较对照组和缓解组脑局部一致性减弱,感兴趣区域MNI坐标值(18, -12, 33)脑区的ReHo值与偏头痛患者的发作频率及头痛持续时间呈正相关,主要涉及岛叶、扣带回。

关键词 偏头痛;局部一致性;脑功能

中图分类号 R741;R747.2 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200835

本文引用格式:雷明, 章军建, 许康, 吴冬梅. 应用局部一致性方法探讨偏头痛不同时期脑区功能状态及与临床表现的关系[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(1): 13-17.

Assessing Relationship between Functional State of Brain Region and Clinical Manifestations in Different Periods of Migraine with Regional Homogeneity LEI Ming^{1,2}, ZHANG Jun-jian², XU Kang¹, WU Dong-mei³. 1. Department of Neurology, Yangtze River Shipping General Hospital, Wuhan 430010, China; 2. Department of Neurology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430062, China; 3. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 404100, China

Abstract Objective: To research functional status of brain regions in migraine patients at different stages by using resting functional magnetic resonance (fMRI), and to explore its relationship with clinical symptoms. **Methods:** Nineteen active migraine patients were included in the episode group, 22 patients in remission were included in the remission group, and 22 healthy controls were included in the control group. Scanning of all subjects was performed with resting state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI), and post-processing was completed using regional homogeneity (ReHo) analysis. The frequency and duration of migraine were taken as the main clinical observation indexes. The Montreal cognitive assessment scale (MoCA), simple mental state examination (MMSE), Hamilton anxiety scale (HAMA), and Hamilton depression scale (HAMD) were used to measure cognition and neuropsychological state. **Results:** MoCA score in the episode group was lower than those in the other two groups, while HAMA and HAMD scores in the episode group and remission group were higher than those in the control group ($P<0.01$). Compared with that of the control group, the ReHo value of the remission group had no significant difference ($P>0.05$). Compared with that of the control group, the ReHo value in the bilateral lobe, dorsolateral frontal gyrus, cingulate, pars opercularis, insula, left middle frontal gyrus, left anterior cingulate, and amygdala were lower in the episode group ($P<0.01$). Compared with that of the episode group, the ReHo value in the right limbic lobe, insula, right cingulate gyrus, dorsolateral superior frontal gyrus, caudate nucleus, supplementary motor area, left hippocampus, left frontal lobe, superior temporal gyrus, thalamus, and right middle frontal gyrus were higher in the remission group ($P<0.01$). The ReHo value of the MIN coordinate (18, -12, 33) brain region (include the insula and cingulate gyrus) was positively correlated with attack frequency and headache duration in migraine patients. **Conclusion:** Migraines affect mood and cognition. The ReHo values in multiple brain areas in the episode group were weaker than those in the control group and remission group. The MNI coordinate (18, -12, 33) ReHo values were positively correlated with

作者单位

1. 武汉市长江航运总医院神经内科
武汉 430010
 2. 武汉大学中南医院神经内科
武汉 430062
 3. 重庆医科大学第一附属医院神经内科
重庆 404100
- 基金项目**
武汉市卫健委指导项目(No. WX20Z41)
- 收稿日期**
2020-08-13
- 通讯作者**
章军建
wdsjxkx@163.com

clinical symptoms including the frequency of attack and headache duration, and mainly involved the insula and cingulate gyrus.

Keywords migraine; ReHo; brain function

偏头痛是一种发作性、周期性、与遗传相关的表现为脑血管神经功能紊乱的疾病,其特点是单侧发作为主的、中至重度的跳动或搏动样头痛^[1],可伴非疼痛症状,包括感觉过敏,恶心、呕吐,认知和情感障碍^[2]。目前普遍观点认为其是一种神经功能紊乱综合征^[3]。偏头痛的诊断目前主要依靠头痛的特点表现,如位置、持续时间、疼痛程度、诱发事件及伴随症状。那么这就意味着在偏头痛的临床诊疗过程中,没有客观的诊断方法,因此,使用脑影像及电生理检测等检查不仅排除继发性头痛或偏头痛相关的一些疾病的病因,而且有助于了解偏头痛患者病理生理学状态^[4],进一步阐明其发病机制。

对于偏头痛在发作期和缓解期的病理生理变化及其与临床症状的关系很少研究,同时通过典型的影像学发现能作为偏头痛的早期诊断及预防的生物学标记物也有潜在的临床意义。本研究采用局部一致性(regional homogeneity, ReHo)来处理静息态脑功能成像数据,ReHo是一种处理fMRI图像的方法,它由我国研究者Zang等^[5]首次提出,并逐步应用到医学领域。ReHo理论认为:当功能脑区处在特定条件下,该脑区体素与周围体素存在时间一致性;ReHo增高,提示局部脑区神经元局部连接增强;ReHo减低,则表明局部神经元局部连接减弱。由此可以得出结论:ReHo异常与局部脑功能区神经元活动变化存在显著相关关系,即当ReHo发生异常,表明局部神经元同步性活动发生了改变。因此,本研究通过脑功能磁共振(functional magnetic resonance, fMRI)使用ReHo方法,对偏头痛发作期及缓解期进行数据分析,探索不同时期偏头痛患者脑区情况,同时根据有显著差异脑区的ReHo值与患者头痛临床发作频率及间歇期时间进行相关性分析,从而进一步理解偏头痛的病理生理学机制,为偏头痛脑重塑的可能机制提供一定的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年4月至2018年12月就诊于武汉脑科医院长江航运总医院神经内科门诊及住院的偏头痛患者41例,其中偏头痛发作期患者19例为发作组,偏头痛缓解期患者22例为缓解组,均为右利手。纳入标准:均符合国际头痛协会国际头痛疾病分类第3版

(ICHD-III)偏头痛诊断标准;年龄16~65岁,女性排除怀孕及近期流产史。排除标准:合并有其他脑器质性疾病、心脑血管疾病及其他内科疾病;有药物或酒精成瘾或滥用史;有磁共振扫描禁忌证。脱落标准:磁共振扫描过程中未完成全部序列、参数不一致或头动>3 mm,影响图像效果。使用简易智力状态检查量表(Mini Mental State Examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)、头痛影响测试问卷(Headache impact test-6, HIT-6)、视觉模拟评分(Visual Analogue Scale, VAS)等量表了解患者的基本情况。另纳入同期年龄、性别相匹配的健康体检者22例为对照组,纳入标准:无头痛病史,年龄16~65岁,女性排除怀孕及近期流产史。排除标准:合并有其他脑器质性疾病、心脑血管疾病及其他内科疾病;有药物或酒精成瘾或滥用史;有磁共振扫描禁忌证。该研究通过武汉市长江航运总医院伦理委员会批准,编号:L20170013,所有患者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 数据采集和管理 使用德国Siemens Trio 3.0T MRI扫描仪进行数据采集。用海绵垫固定被试者头部,佩戴耳塞减少噪声,扫描前让被试者安静10 min,要求所有被试者闭目、安静、尽量减少思维活动和头部活动,避免睡着。常规扫描T₁加权像(T₁ weighted image, T₁WI)和T₂加权像(T₂ weighted image, T₂WI),MRI基础数据采集参数:①T₁WI参数扫描参数:重复时间(TR)=2 300 ms,回波时间(TE)=3.28 ms,反转角(flip angle)=9°,矩阵=256×256,视野(FOV)=0.94'0.94'1,层厚1 mm,层间隔0 mm。②T₂WI-FLAIR参数:3D-FLAIR图像参数:TR=4 800 ms,TE=2.80 ms,翻转时间(TI)=2 800 ms,矩阵=256×256,FOV=256×256×190,层厚1 mm,层间隔0 mm。Rs-fMRI扫描,使用自旋回波序列(EPI),TR=2 000 ms,TE=30 ms,扫描36层,矩阵36×36,自旋角90°,FOV=200 mm×200 mm,层厚3.7 mm,层间距0.6 mm。

1.2.2 数据分析 MRI数据预处理通过MRIcro软件(www.mricro.com)检查数据完整性,排除不完整的MRI数据。基于Matlab 2014a平台,运用restplus软件

进行预处理,包括将DICOM格式转换为NIFIT格式、剔除前10个时间点、时间层校正、头动校正、空间标准化、去除线性漂移、滤波、回归头动参数、白质信号和脑脊液信号,基于各体素与周围26个相邻体素的肯德尔和谐系数生成ReHo图,采用6 mm高斯平滑核平滑后进行统计分析。剔除三维平移超过3 mm、头动超过2°的受试者数据。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件分析数据。计数资料以率(%)表示, χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示, t 检验,单因素方差分析。使用restplus软件分析影像学数据,2组脑区局部一致性采用双样本 t 检验,通过GRF校正, $P<0.01$ 且团簇体素 >5 为差异脑区。患者差异脑区与临床观察指标头痛持续时间、发作间隔时间、焦虑抑郁得分的相关性采用Pearson相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。统计参数图中黄色谱表示正激活,蓝色谱表示负激活。

2 结果

2.1 3组一般资料比较

缓解组和发作组患者的年龄、性别、受教育程度、汉密尔顿焦虑、抑郁评分、MMSE评分比较均无统计学意义($P>0.05$);偏头痛发作组和缓解组的受教育年限、HAMA、HAMD评分显著高于对照组($P<0.01$),发作组的MoCA评分低于对照组和缓解组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 缓解组和发作组偏头痛患者静息态fMRI

与对照组相比,发作组的双侧边缘叶、背外侧额上回、扣带回、岛盖部额下回、岛叶、左侧额中回、左侧前扣带回、杏仁核等脑区ReHo值较低($P<0.01$),见图1A。与缓解组相比,发作组的右侧边缘叶、岛叶、右侧扣带回、背外侧额上回、尾状核、补充运动区、左侧海马、左侧额叶、颞上回、丘脑、右侧额中回ReHo较低,见表2、图1B。

2.3 差异脑区的ReHo值与临床指标的相关性

MNI坐标值(18, -12, 33)脑区的ReHo值与偏头痛患者的头痛持续时间及发作频率呈正相关(Pearson相关系数 0.899, $P=0.032$; Pearson相关系数 0.831, $P=$

表1 3组基本资料比较

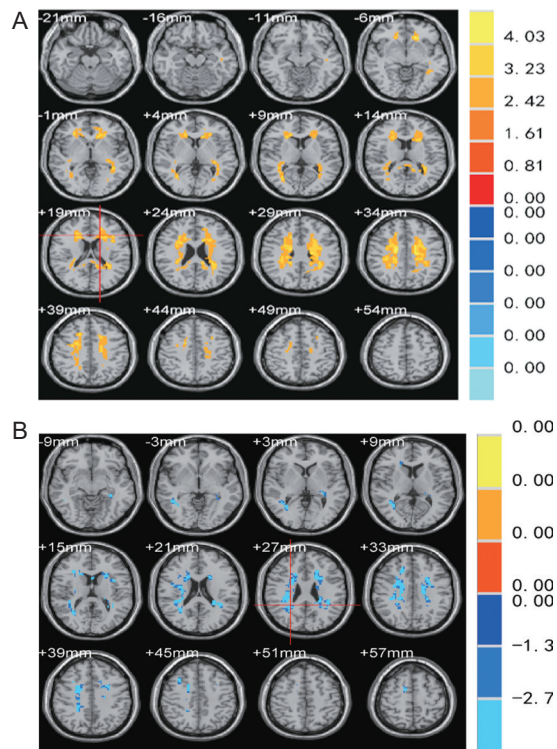
组别	例数	男/例	女/例	年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	受教育年限/ (年, $\bar{x}\pm s$)	HAMA 评分/ (分, $\bar{x}\pm s$)	HAMD 评分/ (分, $\bar{x}\pm s$)	MoCA 评分/ (分, $\bar{x}\pm s$)	MMSE 评分/ (分, $\bar{x}\pm s$)
对照组	22	6	16	34.59±7.99	16.36±2.63	2.86±3.03	2.86±3.06	28.27±1.72	29.00±1.22
发作组	19	5	14	35.53±10.67	12.42±2.63	8.68±3.33	8.63±3.40	26.61±1.81	28.89±1.15
缓解组	22	5	17	33.32±10.27	12.41±3.65	8.50±3.11	8.73±3.07	27.55±1.57	28.56±1.29
χ^2/t 值				0.282	0.012	-0.096	0.560	0.495	0.282
χ^2/t 值		0.132		-0.263	3.943	5.768	6.242	-0.641	-0.263
χ^2/t 值				0.545	3.955	5.864	5.682	-1.136	-0.545
P_1 值				0.879	0.991	0.606	0.924	0.044	0.254
P_2 值		0.936		0.985	<0.01	<0.01	<0.01	0.038	0.784
P_3 值				0.957	<0.01	<0.01	<0.01	0.352	0.143

注: χ^2/t_1 、 P_1 为发作组 v.s.缓解组, χ^2/t_2 、 P_2 为发作组 v.s.对照组, χ^2/t_3 、 P_3 为缓解组 v.s.对照组

表2 缓解组和发作组偏头痛患者ReHo值差异的脑区

脑区位置	半球	MNI坐标			体素值	T值
		X	Y	Z		
边缘叶	右	18	-12	33	68	4.1058
扣带回	右	18	-12	33	64	4.1058
岛叶	右	18	-12	33	21	4.1058
背外侧额上回	右	18	-12	33	36	4.1058
补充运动区	右	18	-12	33	16	4.1058
额叶	左	-18	-18	33	234	4.1556
海马	左	-18	-18	33	8	4.1556
颞上回	左	-18	-18	33	7	4.1556
丘脑	左	-18	-18	33	6	4.1556
额中回	右	36	21	45	17	3.2107

0.037),见图2A、图2B。ReHo值与偏头痛患者的头痛程度(VAS)无明显相关性($P=0.682$),见图2C。



注:A:与对照组相比,发作组的双侧边缘叶、背外侧额上回、扣带回、岛盖部额下回、岛叶、左侧额中回、左侧前扣带回、杏仁核等脑区局部一致性较低($P<0.01$);B:与缓解组相比,发作组的右侧边缘叶、岛叶、右侧扣带回、背外侧额上回、尾状核、补充运动区、左侧海马、左侧额叶、颞上回、丘脑、右侧额中回局部一致性较低

图1 发作组与对照组(A)、发作组与缓解组(B)的ReHo差异脑区

3 讨论

先进的MRI技术通过生物标记物的影像学发现,提高从实验室研究到临床的认识,为偏头痛患者的诊断、预后、疾病的转归提供关键信息^[6]。ReHo分析反映的是局部脑区神经元活动在时间上的同步性,ReHo值越高,说明该脑区的活动同步性越好。ReHo值异常提示局部神经元同步性活动的产生与调控机制发生异常^[7]。

本研究中,发作组与对照组相比,双侧边缘叶、背外侧额上回、扣带回、岛盖部额下回、岛叶、左侧额中回、左侧前扣带回、杏仁核等脑区抑制($P<0.01$);缓解组与发作组相比,右侧边缘叶、岛叶、右侧扣带回、背外侧额上回、尾状核、补充运动区、左侧海马、左侧额叶、颞上回、丘脑、右侧额中回脑区激活,而缓解组与对照组相比未见明显差异。说明在发作期脑功能状态发生显著改变,这些脑区的抑制与临床症状相关。有研究曾报道前额叶皮质与疼痛感知及情感相关方面的边缘

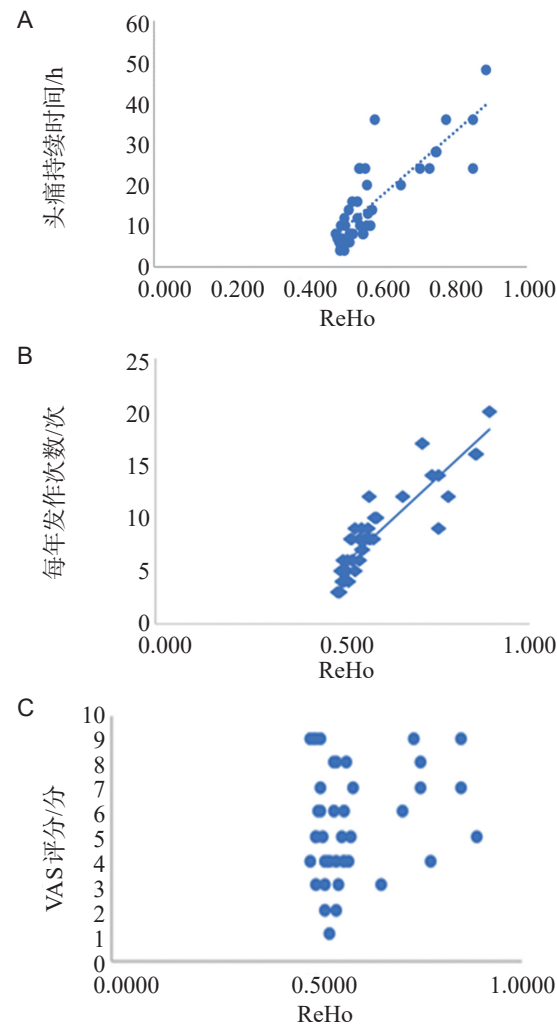


图2 MNI坐标值(18,-12,33)脑区的ReHo值与偏头痛患者的头痛持续时间(A)、发作频率(B)及头痛程度(C)的相关性分析

皮质下区域(如扣带回皮质)的体积异常^[8]。在本研究中,偏头痛发作组和缓解组的HAMA、HAMD评分同对照组相比提示有轻度异常,差异有统计学意义($P<0.05$),考虑头痛的反复发作导致情绪相关脑区的激活异常,临床中许多焦虑抑郁状态患者的主要主诉就是疼痛。扣带回和岛叶与较低的激活及有害热刺激有关,反映情感和认知疼痛处理的中断^[9]。

本研究着重观察偏头痛患者缓解期和发作期脑区激活的变化,结合临床指标进行相关性分析,发现在MNI坐标为(18,-12,33)的相关脑区的ReHo值与头痛发作频率及持续时间呈正相关,表明随着有害刺激的传入及时间的推移,相关脑区发生变化,与脑的适应性和重塑有关。既往有研究表明脑区体积在反复疼痛刺激后随着疾病的程度及灰质体积异常出现变化^[10]。另外,偏头痛患者脑部处理偏头痛发作的频率是通过减少疼痛处理区域皮质的减少,另一方面增加负性疼痛处理脑区的皮质的增加^[11]。岛叶是埋藏在外侧沟内

的一个皮质中心,与脑的许多重要功能密切相关,包括目标导向认知、意识知觉、自主神经调节、内感受和体感。岛叶可能是偏头痛发病的“活跃中心”^[12],岛叶和颞叶皮质的纤维密度增加^[13];关于疼痛的研究证实岛叶激活存在右侧躯体感觉优势,在一项关于自发性偏头痛的PET研究中,岛叶的右侧优势激活是存在的^[14],本研究得到了一致的结果,反复发作之后局部神经重塑,导致局部一致性较其他区域增高。

研究证明偏头痛患者下丘脑显著的局部脑血流增加^[15],故推测丘脑在偏头痛的病理生理机制中占据重要作用,结果证实偏头痛患者缓解期时丘脑的局部一致性更强。Chong 和 Schwedt 的研究证实下丘脑前部和皮质脊髓束的 MD 值与偏头痛持续时间呈正相关^[16]。本研究虽未发现偏头痛患者丘脑 ReHo 值与临床指标的显著相关性,但其丘脑较缓解期抑制,提示了一种趋势,而其与临床指标的观察需要更多病例的研究,或者与患者的病程以及分析方法等相关,在下一步的研究中将进行探讨。

偏头痛是一个动态的连续体^[17]。额叶对于疼痛认知相关的认识有重要调节作用。额叶、扣带回变化也与复杂执行功能有关^[18],本研究发作组较缓解组额叶局部一致性较低,发作组的 MoCA 评分较对照组及缓解组低,差异有统计学意义($P<0.05$),与头痛发作时患者出现一系列症状,从而注意力、执行功能、维持目标等功能受影响有关,本研究中缓解期局部一致性更高符合疾病的静态疾病模型。长期重复的偏头痛发作似乎诱导中枢系统的重塑,导致偏头痛慢性化。这是最初自适应策略(静态负荷)的不适应结果^[19]。因此,偏头痛的慢性化被认为是大脑的进行性适应不良。

本研究发现不同时期偏头痛患者的一些脑区差异,但本研究的样本量较少,下一步需增加样本量,并进行纵向研究,从而确定慢性和偶发性偏头痛之间的差异是转化的影响以及寻找转化的诱发因素。

参考文献

- [1] Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigemino vascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain.[J]. Pain, 2013, 154: S44-S53.
- [2] Santangelo G, Russo A, Trojano L, et al. Cognitive dysfunctions and psychological symptoms in migraine without aura: a cross-sectional study. [J]. Headache Pain, 2016, 17: 76.
- [3] Schwedt TJ, Chiang CC, Chong CD, et al. Functional MRI of migraine. [J]. Lancet Neurol, 2015, 14: 81-91.
- [4] Russo A, Silvestro M, Tessitore A, et al. Advances in migraine neuroimaging and clinical utility: from the MRI to the bedside.[J]. Expert Rev Neurother, 2018, 6: 18: 533-544.
- [5] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis.[J]. Neuroimage, 2004, 22: 394-400.
- [6] Fleming JO, Carlsson CM. Biomarkers for neurology: Guides and lines.[J]. Neurology, 2014, 83: 1130-1131.
- [7] Mainiero C, Boshyan J, Hadjikhani N. Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine.[J]. Ann Neurol, 2011, 70: 838-845.
- [8] Dai Z, Zhong J, Xiao P, et al. Gray matter correlates of migraine and gender effect: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies.[J]. Neuroscience, 2015, 299: 88-96.
- [9] Kim JH, Kim JB, Suh SI et al. Thickening of the somatosensory cortex in migraine without aura.[J]. Cephalalgia, 2014, 34: 1125-1133.
- [10] Stankewitz A, Valet M, Schulz E. Pain sensitizers exhibit grey matter changes after repetitive pain exposure: a longitudinal voxel-based morphometry study. [J]. Pain, 2013, 154: 1732-1737.
- [11] Maleki N, Becerra L, Brawn J, et al. Concurrent functional and structural cortical alterations in migraine.[J]. Cephalalgia, 2012, 32: 607-620.
- [12] Borsook D, Veggeberg R, Erpelding N, et al. The Insula: A “Hub of Activity” in Migraine.[J]. Neuroscientist, 2016, 22: 632-652.
- [13] Maleki N, Barmettler G, Moulton EA, et al. Female migraineurs show lack of insular thinning with age.[J]. Pain, 2015, 156: 1232-1239.
- [14] Cechetto DF. Cortical control of the autonomic nervous system.[J]. Exp Physiol, 2014, 99: 326-331.
- [15] Denuelle M, Fabre N, Payoux P, et al. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks.[J]. Headache, 2007, 47: 1418-1426.
- [16] Chong CD, Schwedt TJ. Migraine affects white-matter tract integrity: A diffusion-tensor imaging study.[J]. Cephalalgia, 2015, 35: 1162-1171.
- [17] Borsook D, Maleki N, Becerra L, et al. Understanding migraine through the lens of maladaptive stress responses: a model disease of allostatic load.[J]. Neuron, 2012, 73: 219-234.
- [18] Edes AE, Kozak LR, Magyar M, et al. Spontaneous migraine attack causes alterations in default mode network connectivity: a resting-state fMRI case report.[J]. BMC Res Notes, 2017, 10: 165.
- [19] Lovati C, Giani L, Mele F, et al. Brain plasticity and migraine transformation: fMRI evidences.[J]. Expert Rev Neurother, 2016, 16: 1413-1425.

(本文编辑:王晶)