

神经影像诊断

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002869

早期偏头痛患者脑网络度中心度的静息态 fMRI 研究

王小东¹, 徐 铭¹, 陈小刚¹, 郑 涛¹, 陈长江²

(重庆市潼南区人民医院 1. 放射科; 2. 神经内科, 重庆 402660)

【摘要】目的:采用静息态功能磁共振(resting-state functional magnetic resonance imaging, rsfMRI)探究早期偏头痛患者脑网络度中心度相较于健康人群是否存在异常。**方法:**对重庆市潼南区人民医院 44 例早期偏头痛患者及 45 名健康对照组(正常对照组)行 rsfMRI 扫描, 所得数据利用 DPARSFA 软件预处理, 并基于图论理论分析比较早期偏头痛患者和健康人群度中心度(degree centrality, DC)值差异, 通过斯皮尔曼相关分析差异脑区 DC 值与简易智力状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)评分和汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分的相关性。**结果:**早期偏头痛组和健康对照组进行全脑网络节点度中心度比较发现, 在丘脑、颞上回、内侧额叶脑回、额叶、边缘叶、中央后回、中央前回、旁中央小叶脑区存在统计学差异($P < 0.05$, Cluster > 20, TFCE 校正, 置换检验次数为 5 000), 但 DC 值与临床评分无相关性($P > 0.05$)。**结论:**早期偏头痛患者脑网络度中心度改变的脑区主要位于痛觉辨别处理区, 为进一步探究偏头痛的病理学和神经生理学机制提供了新的发现。

【关键词】静息态功能磁共振; 早期偏头痛; 度中心度; 脑功能

【中图分类号】R445.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-03-10

Degree centrality of brain network in patients with early migraine: a resting-state functional magnetic resonance imaging study

Wang Xiaodong¹, Xu Ming¹, Chen Xiaogang¹, Zheng Tao¹, Chen Changjiang²

(1. Department of Radiology; 2. Department of Neurology, Chongqing Tongnan District People's Hospital)

【Abstract】Objective: To investigate the abnormality of degree centrality of brain network in patients with early migraine compared with healthy subjects using resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI). **Methods:** A total of 44 patients with early migraine and 45 healthy controls were included, and the resting-state fMRI scanning for each subject was performed. The MRI data were pre-processed using DPARSFA software. The degree centrality (DC) based on graph theory analysis was calculated for both patients with early migraine and healthy controls. The comparison was performed by independent-sample t-test, and the spearman correlation analysis was used to evaluate the correlation between DC value of significant brain areas and the mini-mental state examination (MMSE), Hamilton anxiety scale (HAMA) and Hamilton depression scale (HAMD) scores. **Results:** For the patients with early migraine, the DC values in the thalamus, the superior temporal gyrus, the medial frontal gyrus, the frontal lobe, the limbic lobe, the posterior central gyrus, the anterior central gyrus and the paracentral lobule were significantly different compared to the healthy subjects ($P < 0.05$, the Cluster > 20, TFCE, permutation times > 5 000), but there was no correlation between the DC values and clinical scores ($P > 0.05$). **Conclusion:** The changes of DC values in patients with early migraine are mainly located in the area of pain recognition and processing, which provides a new discovery for further exploring the pathological and neurophysiological mechanisms of migraine.

【Key words】resting-state functional magnetic resonance imaging; early migraine; degree centrality; cerebral function

偏头痛是一种常见的阵发性神经紊乱综合征, 其特征是反复单侧的、不同程度的悸动或搏动性头痛, 然而, 构成其发作的病理生理过程尚不完全

作者介绍: 王小东, Email: 13452198607@163.com,

研究方向: 神经影像诊断。

通信作者: 徐 铭, Email: 664603233@qq.com。

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研资助项目(编号: 2019MSXM100)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210623.0858.002.html>

(2021-06-23)

清楚^[1], 早期诊断较为困难。静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rsfMRI)作为一种非侵入性神经成像技术在探究脑功能连接、网络属性、拓扑结构等方面有着重要的价值^[2]。神经影像学研究表明, 偏头痛患者存在特定脑区的功能连接异常, 如丘脑皮质、前脑岛、杏仁核、背桥和小脑, 以及下丘脑前部对痛觉刺激的反应, 疼痛三叉神经对视觉刺激的反应^[3-5]。相关研究

发现,与健康志愿者相比,偏头痛患者的丘脑和特定脑区皮质及皮质下区域之间的功能连接强度改变与皮肤触感痛有关^[6]。图论理论为脑功能科学领域的研究提供了重要支撑,特别是刻画复杂脑功能系统及其网络结构属性^[7]。作为脑网络拓扑属性之一的度中心度(degree centrality,DC)是描述网络节点重要的度量指标,反映脑区与整个大脑之间的相关性,刻画节点在脑网络的中心程度,DC值的升高或降低提示与该脑区连接数量增加或下降,信息传递能力增强或减弱^[8]。本研究旨在探究早期偏头痛自发性发作时具有网络拓扑属性的度中心度在核心节点脑区的变化特点,为早期治疗提供更多可靠依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集 2017 年 1 月至 2020 年 12 月重庆市潼南区人民医院神经内科收治的 44 例早期偏头痛患者作为实验组,其中男性 23 例、女性 21 例,平均年龄 31.9 岁。早期偏头痛入组标准:①以入院时间记为 0 时间点,符合 2013 年 IHS 国际头痛分类第三版中偏头痛的诊断指标;②偏头痛起病为入院时间 4 周以内,且以前未发生类似头痛,基线期平均头痛强度不超过疼痛视觉模拟量表评分 5 分;③MRI 检查前受试者 72 h 内无偏头痛发作;④检查前 1 周无偏头痛药物治疗;⑤受试者为右利手。排除标准:①患有其他神经系统疾病;②服用过影响中枢神经系统的药物;③孕妇;④MRI 禁忌证。同期选取 45 名无任何头痛疾病史的健康人作为对照组,其中男性 25 名,女性 20 名,平均年龄 30.8 岁。

1.2 数据采集

采用 GE Optima MR360 1.5 T 超导型磁共振扫描仪,在 8 通道头颅线圈内使用泡沫填充固定受试者头部减少头动,并以降噪耳塞减少受试者在 rsfMRI 信号采集过程中所受噪声干扰。针对每一例受试者,分别以下述扫描协议进行 rsfMRI、高分辨率 T1 加权成像、T1 加权成像 3D IR-FSPGR 序列参数:回波时间:4.2 ms,重复时间:10.3 ms,翻转角=15°,视野:25 cm × 25 cm,矩阵:256 × 256,层厚:1 mm;rsfMRI 成像 GRE-EPI 序列参数:回波时间:40 ms,重复时间:3 000 ms,矩阵:64 cm × 64 cm,翻转角:90°,视野:30 cm × 30 cm,层厚:6 mm。所有受试者在图像采集过程中均呈闭目保持清醒和放松状态。

1.3 数据处理

运用 Matlab(2017b)软件中 DPARSFA(v2.3)工具包进行数据处理和度中心度计算^[9],预处理数据包括:数据格式转换、去掉前 10 个时间点、时间校正、头动伪影校正、分割与空间标准化、线性回归滤除头动参数(6 个头动参数、白质与脑脊液信号)、高斯平滑(FWHM=6 mm)、去线性漂移(0.01~0.08 Hz)。所有受试者头动在各个方向(x,y,z)的平动范围小

于 1.0 mm,转动小于 0.5°。DC 的计算如下:首先计算每个灰质体素与全脑其他所有灰质体素时间序列的 Pearson 相关系数,然后以 0.25 为阈值,对每个体素所有相关性大于 0.25 的连接数求和,最后即得到该灰质体素的 DC 值^[9]。由于负相关系数检验的可重复性不高,因此负相关的连接数不计入 DC 值^[10]。将体素的 DC 值进行 Fisher-Z 变化,得到每个被试者的 DC 值图像。

1.4 统计学处理

采用 Shapiro-Wilktest 检验对计量资料进行正态性评估,若符合正态性则采用独立样本 t 检验进行组间比较,若不满足则采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料采用卡方检验;对偏头痛组和无偏头痛健康组的 DC 图分别进行,两独立样本 t 检验,将年龄、性别及受教育程度作为协变量进行回归,经多重比较校正,得到两组人群 DC 值和功能对应脑区的统计学差异,相关性分析采用皮尔逊相关系数进行评价。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床资料比较

本研究纳入年龄、性别、教育程度无统计学差异的偏头痛组与健康对照组作为研究对象,其人口统计学资料和临床评分资料的比较见表 1,汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)评分和汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分在 2 组间存在统计学差异($P<0.001$),其余临床资料无统计学差异($P>0.05$)。

表 1 偏头痛组与健康对照组基线资料比较($n, \bar{x} \pm s$)

资料	偏头痛组($n=44$)	健康对照组($n=45$)	P 值
性别 男	23	25	0.920
女	21	20	
年龄/岁	31.9 ± 9.3	30.8 ± 8.7	0.630
教育程度/年	15.2 ± 3.3	16.2 ± 2.9	0.810
MMSE 评分	27.3 ± 1.2	28.1 ± 1.3	0.650
HAMA 评分	5.9 ± 2.8	2.6 ± 1.1	<0.001
HAMD 评分	4.1 ± 1.5	1.7 ± 1.2	<0.001

注:MMSE 评分,简易智力状态检查量表(mini-mental state examination)评分

2.2 rsfMRI 度中心度研究结果

偏头痛组和健康对照组进行全脑网络节点度中心度比较发现,在丘脑、颞上回、内侧额叶脑回、额叶、边缘叶、中央前回、中央后回、旁中央小叶脑区存在统计学差异(图 1)($P<0.05$, Cluster>20, TFCE 校正,置换检验次数为 5 000)(表 2)。

2.3 度中心度与临床评分的相关性

将显著差异脑区的度中心度值与受试者的临床评分资料进行相关性分析发现,丘脑、颞上回、内侧额叶脑回、额叶、边缘叶、中央后回、中央前回、旁中央小叶脑区的度中心度与 MMSE 评分、HAMA 评分和 HAMD 评分无相关性($P>0.05$)(表 3)。

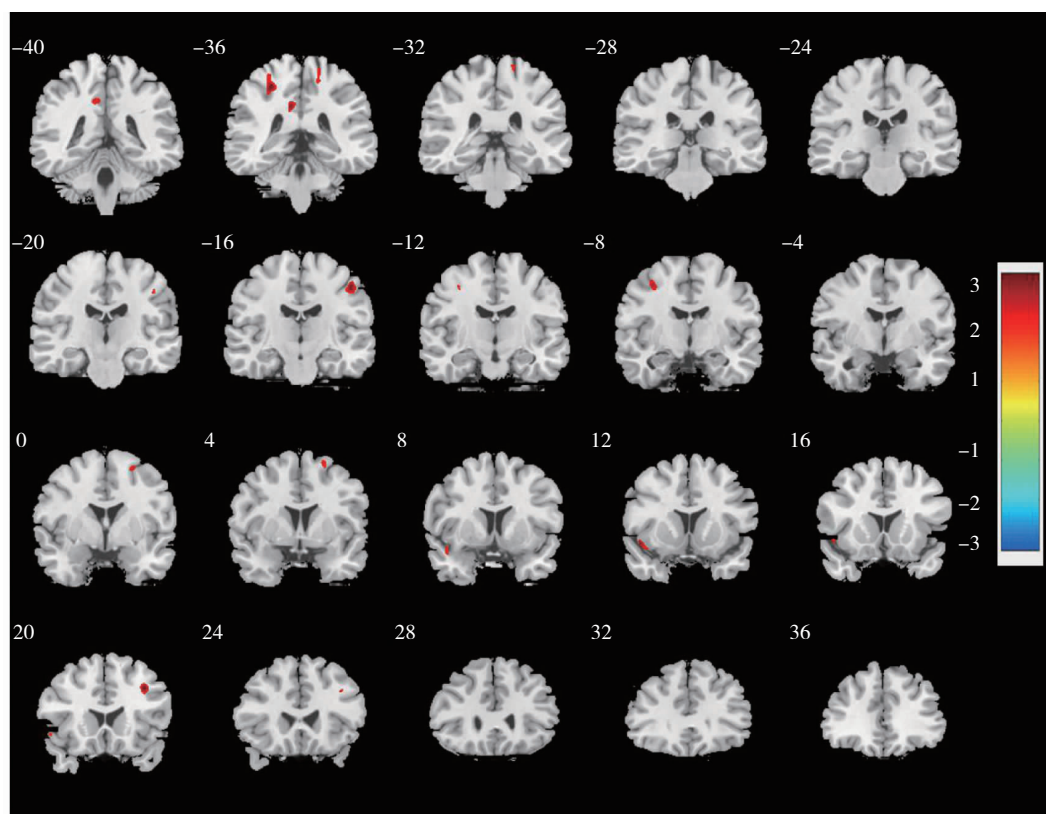
图 1 偏头痛组和健康组大脑度中心度双样本 t 检验结果

表 2 偏头痛组和健康组大脑度中心度差异脑区

脑区	体素大小	t 值	BA 分区	MNI 坐标		
				x	y	z
丘脑	43	-3.25	38	-16	-52	-41
颞上回	58	3.66	9	-46	13	-10
内侧额叶脑回	37	2.97	9	-3	52	21
额叶	34	3.01	9	33	43	33
边缘叶	54	3.53	31	-10	-36	35
中央后回	65	3.58	4	45	-17	46
中央前回	21	3.71	3	-35	-9	49
旁中央小叶	40	2.97	6	16	-34	69

注:BA, 罗德曼分区 (Brodmann's area); MNI: 蒙特利尔坐标系 (Montreal neurological institute)

表 3 度中心度与临床量表评分相关性结果

显著性脑区	MMSE 评分		HAMA 评分		HAMD 评分	
	r	P	r	P	r	P
丘脑	-0.12	0.78	0.19	0.32	-0.32	0.62
颞上回	0.33	0.65	0.27	0.46	0.28	0.69
内侧额叶脑回	-0.18	0.23	0.25	0.13	-0.17	0.55
额叶	0.11	0.54	-0.32	0.12	0.14	0.47
边缘叶	0.25	0.12	-0.46	0.09	0.11	0.35
中央后回	-0.27	0.46	-0.17	0.26	0.23	0.46
中央前回	0.35	0.72	0.22	0.55	-0.25	0.52
旁中央小叶	0.28	0.63	0.26	0.63	0.19	0.59

注: r , 斯皮尔曼相关系数

3 讨论

近年来,随着 fMRI 技术的发展,rsfMRI 利用血氧依赖水平的改变揭示在大脑功能或结构损伤中所致的固有脑功能模态异常以及灰白质损伤所提供的信息处理异常,为探究偏头痛的早期诊断提供了新的契机^[10]。通过研究偏头痛患者脑功能区域的变化及神经网络拓扑结构的复杂属性,能够客观、科学地了解偏头痛发作时大脑结构和功能变化的特点,有助于寻找新的治疗靶点。

Russo A 等^[11]通过基于 KCC 的血氧水平依赖的局部相关性研究了偏头痛患者静息状态下脑神经元活动的变化,分析局部脑活动的差异,指出偏头痛脑功能网络异常是由长期反复头痛发作的累积效应引起的。Zhang J 等^[12]利用 rsfMRI 发现无先兆型偏头痛患者中央后回的静息态功能指标,如低频振幅比和局部一致性均降低。本文研究发现,早期偏头痛患者中央后回脑网络度中心度相较健康对照发生变化,这也印证了前述的研究发现,表明偏头痛发作致使中央后回脑区出现脑功能与脑网络异常重塑或改变。

本研究还发现,小脑后叶、颞上回、内侧额叶脑回、额叶、边缘叶、中央前回、旁中央小叶脑区度中心度较健康对照组异常增高。这些核心脑区组成了脑网络的信息处理流程中非常重要的部位,偏头痛发作可能会改变这些核心节点在脑网络拓扑属性中的功能,进而引起异常的功能网络连接改变,这表明早期偏头痛患者大脑中存在异常的疼痛信息处理通路。因为丘脑是疼痛基质的关键区域,在疼痛发展中起关键作用,其直接或间接参与疼痛的感知、编码和调节,与疼痛感知的情绪反应有关^[13]。此外,大脑前额叶皮质功能与认知、情绪、疼痛和行为管理等相关,与许多其他脑区存在相互作用,其结构和功能的变化可能反映了早期偏头痛患者情绪处理的潜在变化。丘脑作为感觉传导的中枢,参与发出、传递和与情绪相关的疼痛反应。许多先前的报道表明,偏头痛患者在发作间期可能存在脑岛和丘脑的功能改变^[14-15]。Moulton EA 等^[16]研究了发作期偏头痛患者的 rsfMRI 变化,发现与健康人群相比,偏头痛患者在内侧颞叶表现出过度激活,尤其是在前颞极,与情绪变化、痛觉认知和痛觉调节等相关的多个脑区功能连接显著增强,提示痛觉亢进可能导致偏头痛的功能异常。本文进行度中心度组间比较时,将年龄、性别及受教育程度作为协变量进行回归,尽可能规避人口统计学因素对脑功能分析结果的影响,显著性脑区 DC 值的差异可能由 HAMA 评分和 HAMD 评分差异引起,但由于样本量的关系,统计学上未见 DC 值与评分相关的脑区。

偏头痛作为一种慢性进行性神经系统疾病,其发作具有反复性和持久性特点,越来越多的研究证明偏头痛患者大脑处理疼痛相关脑区的功能连接或网络异常改变,但对于早期偏头痛的研究涉及不多。本研究发现一些新的疼痛处理和调节相关脑区度中心度异常,具有一定的创新性,这为从神经影像学角度为早期偏头痛的诊疗以及神经生理学提供一些新的依据。

本研究尚存不足,首先是样本量较少;其次是对偏头痛的扫描采集时间点与疼痛程度可能不一致。后续的研究工作将进一步标准化,并纳入多中心数据以扩大样本量;纳入多模态功能磁共振和结构像研究,结合相关的生物学标记物,并将偏头痛患者根据头痛发生时、发生中和发作后进行分期研究,为偏头痛研究提供更为客观的影像学依据。

致谢:本研究部分病例为重庆医科大学附属医院提供,部分数据处理由 GE 公司协助完成。

参 考 文 献

- [1] Soheili-Nezhad S, Sedghi A, Schweser F, et al. Structural and functional reorganization of the brain in migraine without aura[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:442-451.
- [2] Čukić M, López V, Pavón J. Classification of depression through resting-state electroencephalogram as a novel practice in psychiatry: review[J]. *J Med Internet Res*, 2020, 22(11):e19548.
- [3] Russo A, Tessitore A, Esposito F, et al. Pain processing in patients with migraine: an event-related fMRI study during trigeminal nociceptive stimulation[J]. *J Neurol*, 2012, 259(9):1903-1912.
- [4] Schulte LH, Allers A, May A. Hypothalamus as a mediator of chronic migraine: evidence from high-resolution fMRI[J]. *Neurology*, 2017, 88(21):2011-2016.
- [5] Tu YH, Zeng F, Lan L, et al. An fMRI-based neural marker for migraine without aura[J]. *Neurology*, 2020, 94(7):e741-e751.
- [6] Coppola G, Di Renzo A, Petolicchio B, et al. Aberrant interactions of cortical networks in chronic migraine: a resting-state fMRI study[J]. *Neurology*, 2019, 92(22):e2550-e2558.
- [7] Nicolini C, Forcellini G, Minati L, et al. Scale-resolved analysis of brain functional connectivity networks with spectral entropy[J]. *Neuroimage*, 2020, 211:116603.
- [8] Rivera-Romano LS, Juárez-Cano G, Hernández-Lemus E, et al. Structure of communities in semantic networks of biomedical research on disparities in health and sexism[J]. *Biomedica*, 2020, 40(4):702-721.
- [9] Yan CG, Wang XD, Zuo XN, et al. DPABI: data processing & analysis for resting-state brain imaging[J]. *Neuroinformatics*, 2016, 14(3):339-351.
- [10] Hougaard A, Amin FM, Hoffmann MB, et al. Interhemispheric differences of fMRI responses to visual stimuli in patients with side-fixed migraine aura[J]. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35(6):2714-2723.
- [11] Russo A, Silvestro M, Tessitore A, et al. Recent insights in migraine with aura: a narrative review of advanced neuroimaging[J]. *Head-ache*, 2019, 59(4):637-649.
- [12] Zhang J, Su J, Wang M, et al. The sensorimotor network dysfunction in migraineurs without aura: a resting-state fMRI study[J]. *J Neurol*, 2017, 264(4):654-663.
- [13] May A, Burstein R. Hypothalamic regulation of headache and migraine[J]. *Cephalalgia*, 2019, 39(13):1710-1719.
- [14] Meda KS, Patel T, Braz JM, et al. Microcircuit mechanisms through which mediodorsal thalamic input to anterior cingulate cortex exacerbates pain-related aversion[J]. *Neuron*, 2019, 102(5):944-959.
- [15] Chen C, Yan M, Yu Y, et al. Alterations in regional homogeneity assessed by fMRI in patients with migraine without aura[J]. *J Med Syst*, 2019, 43(9):298.
- [16] Moulton EA, Becerra L, Maleki N, et al. Painful heat reveals hyperexcitability of the temporal pole in interictal and ictal migraine states[J]. *Cereb Cortex*, 2011, 21(2):435-448.

(责任编辑:冉明会)