

· 论著 ·

酒精使用障碍患者大脑皮层折叠模式改变的研究*

戴西勇¹ 高磊³ 余金鸣² 黎超荣² 赵峰² 张建龙² 张海波^{1,*}

1.中山市第三人民医院医学影像科 (广东 中山 528451)

2.中山市第三人民医院医学精神科 (广东 中山 528451)

3.武汉大学中南医院医学影像中心 (湖北 武汉 430071)

【摘要】目的 运用皮层沟回化和分形维度两种指标研究酒精使用障碍(AUD)患者大脑皮层折叠模式的改变。**方法** 对40例AUD患者和40例匹配的健康对照者进行MRI扫描,采集颅脑高分辨3D-T1图像,计算沟回化和分形维度指标;同时采集所有参与者的密歇根酒精依赖筛查量表(MAST)和总体认知能力简易精神状态检查量表(MMSE)与蒙特利尔认知评估量表(MoCA);采用两独立样本t检验分析皮层指标的组间差异。**结果** 相比对照组, AUD组沟回化增加的脑区位于左侧后扣带回及楔前叶($P=0.00001$, FWE),而减低的脑区主要位于双侧岛叶及前额叶($P<0.05$, FWE); AUD组分形维度增加的脑区位于双侧前额叶和右侧颞中及颞下回($P<0.05$, FWE),减低的脑区主要位于双侧岛叶($P<0.05$, FWE); AUD组MMSE及MoCA评分显著降低($P<0.0001$, FWE)。**结论** AUD患者大脑皮层折叠异常的脑区主要分布在与认知控制相关的前额叶及岛叶,这些结果为探讨AUD认知功能下降提供了大脑皮层结构基础。

【关键词】 酒精使用障碍; 皮层复杂度; 沟回化指标; 分形维度; 认知功能障碍

【中图分类号】 R749.6+2; R741; R749

【文献标识码】 A

【基金项目】 广东省医学科研基金项目(B2015123); 中山市社会公益科技研究项目(2018B1051)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2021.03.009

A Study on the Changes of Cortical Folding Patterns in Patients with Alcohol Use Disorder*

DAI Xi-yong¹, GAO Lei³, YU Jin-ming², LI Chao-rong², ZHAO Feng², ZHANG Jian-long², ZHANG Hai-bo^{1,*}

1.Department of Medical Imaging, The Third People's Hospital of Zhongshan City, Zhongshan 528451, Guangdong Province, China

2.Department of Psychiatry, The Third People's Hospital of Zhongshan City, Zhongshan 528451, Guangdong Province, China

3.Medical Imaging Center, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China

Abstract: Objective This study aims to investigate the changes in cortical folding patterns in patients with alcohol use disorder (AUD) by gyrification and fractal dimension. **Methods** MRI scans were performed on 40 AUD patients and 40 healthy controls, high-resolution 3D-T1 images were collected to calculate the gyrification and fractal dimension; meanwhile, the Michigan Alcoholism Screening Test (MAST), Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) were assessed from all participants; the difference of cortical indicators between the two groups was compared using two independent sample t-tests. **Result** Compared to healthy controls, the increased gyrification index areas in the AUD group were located in the left posterior cingulate gyrus and precuneus ($P=0.00001$, FWE), while the decreased brain regions were mainly located in the bilateral insula and prefrontal lobe ($P<0.05$, FWE); the areas with increased fractal dimension were distributed in the bilateral prefrontal lobe, right middle and inferior temporal gyrus ($P<0.05$, FWE), and the areas with decreased fractal dimension were mainly distributed in the bilateral insula ($P<0.05$, FWE); MMSE and MOCA scores were significantly lower in AUD group ($P<0.0001$, FWE). **Conclusion** The brain regions with cortical folding abnormalities in AUD patients were mainly located in the cognitive control-related areas (prefrontal lobe and insula), which provided a structural basis for the cortex to explore the declined cognitive function of AUD.

Keywords: Alcohol Use Disorder; Cortical Complexity; Gyrification Index; Fractal Dimension; Cognitive Dysfunction

饮酒是一种常见的社会现象,而问题饮酒及伴随的问题日渐突出,已成为国内乃至全球的社会公共安全与卫生问题。根据美国精神病协会2013年发表的第5版《精神疾病诊断与统计手册》,将先前与饮酒相关的酒精依赖、酒精成瘾、酒精中毒等概念统称为酒精使用障碍(Alcohol Use Disorder, AUD)。AUD是一类强迫性饮酒,不计严重后果且伴有认知功能障碍的躯体与精神方面的疾病。已发表的文献中不乏从脑结构方面来探索AUD的发病机制,这些研究结果显示AUD患者在大脑灰质体积^[1]、皮层厚度^[2]、皮层表面积^[3]等方面均发生了不同程度的变化。虽有数篇关于青少年及产前酒精暴露者脑沟回化及脑沟深度的研究^[4-6],但其纳入对象年龄偏小,而关于成年患者大脑皮层折叠模式的文献少见

报道。尽管关于AUD脑形态学已经发表了不少的文献,但是其发病机制仍然未阐明清楚。本研究拟以具有敏感性和高精度的大脑皮层折叠模式为出发点,从沟回化(Gyrification)与分形维度(Fractal Dimension)两指标对AUD患者大脑皮层的折叠变化进行探索,旨在揭示导致大脑皮层异常折叠的神经生物学机制,进而为研究AUD患者认知功能下降提供有价值的结构基础。本研究假定AUD患者大脑皮层折叠模式发生了异常改变。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究获得了我院伦理委员会批准,同时全部参与者都签署了知情同意书。搜集2017年2月至2020年9月来

【第一作者】戴西勇,男,主治医师,主要研究方向:脑功能成像。E-mail: langmuyangcheng@163.com

【通讯作者】张海波,男,主任医师,主要研究方向:脑功能成像。E-mail: luczhang123@126.com

我院就医的40例AUD患者[平均年龄(47.25 ± 8.41)岁]。纳入标准: 全为男性且右利手; 依据美国精神病协会于2013年出版的第5版《精神疾病诊断与统计手册》符合诊断标准; 满足密歇根酒精依赖筛查量表(Michigan alcoholism screening test, MAST)评分 ≥ 7 分; 既往无精神类疾病; 无脑震荡等外伤史和脑血管、肿瘤病变; 没有物质依赖/滥用(除了酒精)。排除标准: 患有精神类疾病; 滥用成瘾药物, 如海洛因等(酒精除外); 患有一般慢性疾病, 如: 糖尿病、高血压等; 脑肿瘤、脑血管或脑外伤史; MRI检查禁忌症, 如骨折内固定、心脏支架植入、幽闭症等。

同时期在社会上招募年龄、教育程度等相匹配的40例男性健康者[平均年龄(47.60 ± 5.09)岁]作为对照组。根据爱丁堡利手量表(Edinburgh Handedness Questionnaire, EHQ), 所有参与者全为右利手^[7]。在MRI扫描前或后24h内对简易精神状态检查(MMSE)^[8], 蒙特利尔认知评估(MoCA)^[9]评分。80例被试的疾病诊断或量表评分均由高年资医师完成。

1.2 MRI数据采集 在数据采集前所有对象均被要求禁酒不少于24h。所有影像数据在我院医学影像科1.5T磁共振设备上(MAGNETOM Essenza, Siemens, Germany)采集, 头部线圈为8通道相控阵线圈。仰卧位, 使用泡沫软垫固定头部减少运动伪影, 保持安静、勿动。常规头部MRI检查(T_1WI 、 T_2WI 、 T_2FLAIR)以排除脑肿瘤等器质性病变, 接着采集高分辨3D- T_1WI 序列(TR 2200ms, TE 5.12ms, FOV 256mm $\times$ 256mm, Thickness 1mm, Slices 176, Flip angle 15°, Voxel 1mm $\times$ 1mm $\times$ 1mm)。由经验丰富且资历高的技师对图片质量把关, 排除运动伪影过大而不满足要求的影像数据。

1.3 沟回化指标和分形维度数据分析 沟回化指标(Gyrification Index)的定义是指冠状位内部轮廓线之长与外部轮廓线之长的比值, 基于网格曲面的皮层复杂度指标。数据预处理大致的过程如下: 首先, 使用CAT12软件包对

3D- T_1WI 图像数据进行处理, 经过不均匀磁场校正、颅骨剔除、脑白质分割、空间平滑处理(FWHM)等步骤获得三角网格形式的灰质与脑脊液交界面(大脑皮层曲面, pial曲面), 然后将其转化为二值化的实体图像, 接着对其实施形态学闭合操作, 把实体图像的沟填平进而产生与大脑皮层紧贴的凸包实体图像, 再三角化操作得到三角网格形式存在的外曲面。其次, 在外曲面上计算每一个点的沟回化指标。最后, 使用高斯滤波器对大脑皮层曲面上每个点的沟回化指标进行平滑处理以提高信噪比。

分形维度(Fractal Dimension)的定义是指局部以某种形式与整体相似的形状, 可以理解为物体的局部放大与整体相似的性质, 亦是权衡物体本身复杂性的指标。数据预处理大致的过程如下: (1)使用CAT12软件包参照上述沟回化指标相同的处理步骤得到大脑皮层曲(pial曲面)。(2)运用 r 为边长的三维立方体来掩盖大脑皮层曲面, 运算得出信息容量。(3)重复上述步骤, 不断改变边长 r 的大小。(4)使用线性拟合的方法得出直线的斜率, 进而估算出分形信息维度。

1.4 统计学方法 应用统计学软件SPSS 22软件进行分析。以($\bar{x} \pm s$)形式描述计量资料, 以Shapiro-Wilk来检验数据的正态分布。对于正态分布的数据, 两独立样本 t 检验来比较两组数据间的差异; 对于非正态分布的数据, 则采用非参数Mann-Whitney U检验。设置 $P < 0.05$ 为有显著差异水平的阈值。

2 结果

2.1 人口统计学数据及临床量表 AUD组每天平均饮酒量约400~1000mL, 持续6~43年不等, 以白酒为主。研究对象在年龄、文化程度等方面无明显差异, 然而在MoCA和MMSE量表得分中存在差异($P < 0.0001$), AUD患者认知功能存在不同程度的障碍。

表1 AUD组及对照组临床数据和量表得分

项目	AUD组(N=40)		对照组(N=40)		P
	平均值	范围	平均值	范围	
年龄(岁)	47.25 ± 8.41	35~61	47.60 ± 5.09	36~62	0.823
文化程度(年)	7.65 ± 2.39	3~11	8.00 ± 1.79	5~11	0.462
喝酒年限(年)	22.20 ± 11.00	6~43	-	-	-
日均喝酒量(mL)	613.75 ± 207.24	400~1000	-	-	-
MAST	25.73 ± 8.65	13~42	-	-	-
MMSE*	24.43 ± 2.70	16~27	28.83 ± 1.13	27~30	< 0.0001
MoCA*	20.33 ± 3.35	13~29	24.60 ± 2.95	18~30	< 0.0001

注: 以($\bar{x} \pm s$)形式描述数据; MAST: 密歇根酒精依赖筛查量表; MMSE: 简易精神状态检查; MoCA: 蒙特利尔认知评估; *: 统计学差异显著; -: 不可获得。

2.2 AUD组与对照组沟回化指标组间差异 AUD组与对照组沟回化指标两样本 t 检验结果如图1所示。AUD组在左侧后扣带回及楔前叶沟回化指标增加。AUD组沟回化指标显著减低的脑区域分布在双侧额上回、额上回及额横回、缘上回、中央前回及后回、岛叶; 左侧额下回岛盖部及三角部、外侧眶额

叶, 右侧顶上小叶及内侧眶额叶。具体的脑区域、团块大小及 P 值见表2。

2.3 AUD组与对照组分形维度组间差异 AUD组与对照组分形维度两样本 t 检验结果如图2所示。AUD组分形维度增加的脑区域分布在左侧额上回及额中回喙部; 右侧额中回、额下回

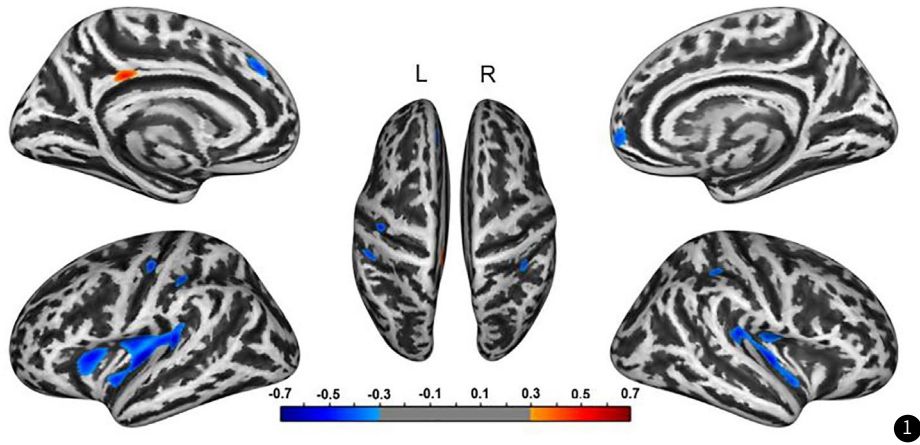


图1 AUD组与对照组沟回化指标存在差异的脑区域。蓝色表示沟回化指标减低的脑区；红色表示沟回化指标增加的脑区。

表2 AUD组与对照组沟回化指标存在差异的脑区域

左侧大脑半球			右侧大脑半球		
脑区	团块大小	P	脑区	团块大小	P
AUD组>对照组	53%后扣带回	0.00001			
	47%楔前叶				
AUD组<对照组	57%岛叶	0.00000	44%岛叶	345	0.00001
	15%颞上回		32%颞上回		
	10%缘上回		20%缘上回		
	8%颞横回		3%颞横回		
	6%中央后回				
	4%中央前回				
	67% 岛叶		72%中央后回	121	
	16%额下回岛盖部		26% 岛叶		
	12%额下回三角部	0.00005	2%中央前回		0.00012
	5%外侧眶额叶		70%内侧眶额叶	53	
	69%缘上回		30%额上回		
	31%中央后回		64%缘上回	42	
	98%中央前回	0.00002	26%顶上小叶		0.00006
	2%中央后回		10%中央后回		
	100%额上回	0.00004			

及外侧眶额叶。AUD组分形维度减低的脑区域分布在双侧岛叶、中央后回、缘上回，左侧顶下小叶及额中回喙部，右侧顶上小叶。具体的脑区域、团块大小及P值见表3。

3 讨论

本研究拟从具有敏感性和高精度的沟回化指标与分形维度对AUD患者大脑皮层折叠的异常变化进行探索，结果显示其大脑皮层发生了异常折叠，沟回化指标增加的脑区位于左侧后扣带回及楔前叶，而减低的脑区主要位于双侧岛叶及前额叶；分形维度增加的脑区位于双侧前额叶和右侧颞中及颞下回，而减低的脑区主要位于双侧岛叶，同时AUD组患者的认知功能存在不同程度障碍。

AUD患者普遍存在一个鲜明的特点：自我控制能力较

低。虽然明知无节制地饮酒会带来严重的后果，但是其仍然禁受不住酒精的诱惑。前额叶是中脑皮层多巴胺环路的关键脑区^[10-11]，其结构或功能的改变都会引起大脑奖赏功能的变化。长期慢性饮酒使多巴胺受体敏感性降低，只有超过阈值才能使多巴胺受体激动；戒断时，多巴胺受体敏感性增加，低于阈值就能使多巴胺受体激动。本研究发现AUD患者双侧额叶大脑皮层厚度折叠异常，这可能会引起奖赏功能的异常。由此推测长期饮酒者只有超出平时饮酒量时才能获得满足感(即欣快感)，长此以往饮酒量越来越大，随之脑损伤越来越严重，陷入恶性循环；同理，戒断时少于平时饮酒量即可获得满足感。

有研究证实大脑突显网络在物质成瘾过程中扮演着重要角色^[12]，而岛叶与前扣带回又是突显网络的重要节点，

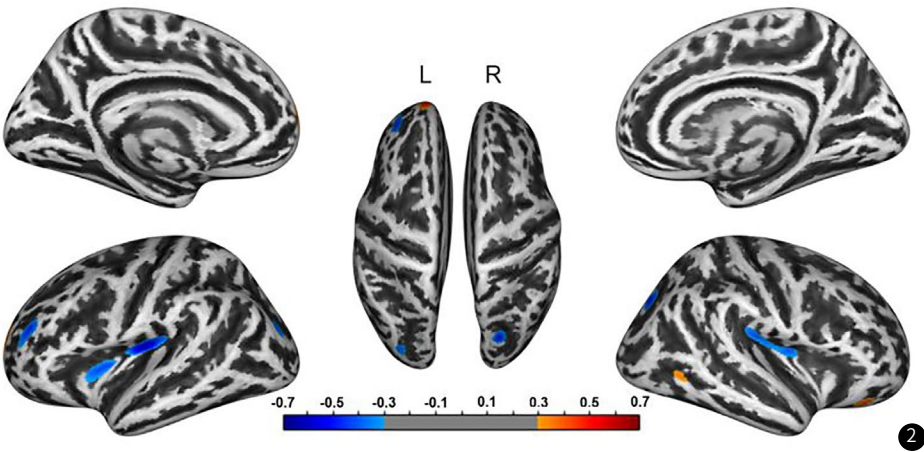


图2 AUD组与对照组分形维度存在差异的脑区域。蓝色表示分形维度减低的脑区；红色表示分形维度增加的脑区。

表3 AUD组与对照组分形维度存在差异的脑区域

	左侧大脑半球			右侧大脑半球		
	脑区	团块大小	P	脑区	团块大小	P
AUD组>对照组	84%额上回	107	0.00001	100%外侧眶额叶	40	0.00003
	16%额中回喙部					
				67%颞下回	24	0.00021
AUD组<对照组				33%颞中回		
	71%岛叶	233	0.00000	49%缘上回	219	0.00008
	16%缘上回			48%岛叶		
	13%中央后回			2%中央后回		
	100%岛叶	90	0.00005	100%顶上小叶	81	0.00001
	100%额中回喙部	87	0.00002			
	100%顶下小叶	40	0.00011			

二者间存在拓扑学的互相连接并共同形成联系密切的耦合网络。在认知控制过程中，岛叶和前扣带回组成的突显网络发出控制信号，使得中央执行网络被激活和默认网络被抑制^[13]。也有学者认为突显网络是通过调节某些关键网络来控制认知行为^[14-15]。还有研究发现突显网络的外力损伤也会导致认知控制功能的丧失^[16]。本研究发现岛叶及扣带回的大脑皮层折叠异常，这可能说明AUD患者的认知控制功能下降跟岛叶-扣带回组成的突显网络发生了改变有关系。

众所周知，大脑皮层表面由数量不等的沟回组成，正是这些看似杂乱无章的沟回排列分布，即大脑皮层折叠，使得脑表面积在有限的脑容积下拥有较大的表面积，为没有折叠情况下的三倍左右，约1600cm²。大脑沟回是如何形成的以及某些位置的脑沟回在个体间保持相对恒定，而另一些位置的脑沟回在个体间差别却非常大？对于这些疑惑，脑科学家们试着建立多种模型来解释，有2种比较典型的模型学说，即板层折叠模型和张力模型。板层折叠模型学说认为大脑是皮层由6层细胞构成，其内至外依次为多形细胞层、内锥体细胞层、内颗粒细胞层、外锥体细胞层、外颗粒细胞层、分子层，脑沟回的形成可能是由于细胞层之间异常的生长速度引起大脑皮层内部作用力变化所致^[17]。张力模型学说则认为

脑回是由于脑区之间紧密连接的神经纤维较强的张力牵拉所形成，而脑沟是由于神经纤维较弱的张力牵拉所形成，即皮层的差异化折叠是由于连接脑灰质的脑白质纤维之间不同的张力所致^[18]。先前的AUD研究结果中亦发现AUD患者脑白质纤维发生了变化^[19]。因此，根据两种模型学说，本研究认为AUD患者大脑皮层折叠模式的变化可能是因为上述脑区的细胞构筑以及脑白质纤维间的张力发生了改变所致。

综上，本研究从沟回化和分形维度指标对AUD患者大脑皮层折叠模式进行分析，结果发现其大脑皮层折叠异常的脑区主要分布在与认知控制相关的前额叶及岛叶，这些结果为探讨AUD患者认知功能下降提供了大脑皮层结构基础。但本研究存在一定的局限性：(1)本研究仅分析了AUD患者沟回化与分形维度指标，没有进一步分析结构脑网络，未能很好地阐述脑区的协调及互交影响。(2)大脑结构与功能相互相成，而本研究仅从大脑结构方面来分析，脑功能方面的分析未引入，未来的研究将需要将结构与功能的分析相结合，即多模态分析有助于阐述脑疾病的发病机制。(3)本研究样本量不大、单中心、横向研究等因素均不能忽视其局限性，未来研究需要综合考量设计实验方案，以期更深入、透彻地探索问题饮酒对于人脑的影响。

(参考文献下转第 39 页)

参考文献

- [1]Mechtcheriakov S,Brenneis C,Egger K,et al.A widespread distinct pattern of cerebral atrophy in patients with alcohol addiction revealed by voxel-based morphometry[J]. J Neurol,Neurosurg Psychiatry,2007,78(6):610-614.
- [2]Momenan R,Steckler L E,Saad Z S,et al.Effects of alcohol dependence on cortical thickness as determined by magnetic resonance imaging[J]. Psychiatry Res,2012,204(213):101-111.
- [3]Durazzo T C,Tosun D,Buckley S,et al.Cortical thickness, surface area,and volume of the brain reward system in alcohol dependence:Relationships to relapse and extended abstinence[J].Alcohol: Clin Exp Res,2011,35(6):1187-1200.
- [4]De Guio F,Mangin J,Rivière D,et al.A study of cortical morphology in children with fetal alcohol spectrum disorders[J]. Hum Brain Mapp,2014,35(5):2285-2296.
- [5]Hua J P Y,Piasecki T M,McDowell Y E,et al.Alcohol use in young adults associated with cortical gyrification[J].Drug Alcohol Depend,2020,209:107925.
- [6]Hendrickson T J,Mueller B A,Sowell E R,et al.Cortical gyrification is abnormal in children with prenatal alcohol exposure[J]. Neuroimage Clin,2017,15:391-400.
- [7]Oldfield R C.The assessment and analysis of handedness:the Edinburgh inventory[J]. Neuropsychologia,1971,9(1):97-113.
- [8]Tombaugh T N,McIntyre N J.The Mini-Mental State Examination:A Comprehensive Review[J]. J Am Geriatr Soc,1992,40(9):922-935.
- [9]Nasreddine Z S,Phillips N A,Bedirian V,et al.The Montreal Cognitive Assessment, MoCA:a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc,2005,53(4):695-699.
- [10]Goldstein R Z,Volkow N D.Drug addiction and its underlying neurobiological basis:Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex[J]. Am J Psychiat ry,2002,159(10):1642-1652.
- [11]Ferenczi E A,Zalocusky K A,Liston C,et al.Prefrontal cortical regulation of brainwide circuit dynamics and reward-related behavior[J]. Science,2015,351(6268):aac9698.
- [12]Stoeckel L E,Chai X J, Zhang J,et al.Lower gray matter density and functional connectivity in the anterior insula in smokers compared with never smokers[J].Addict Biol,2016,21(4):972-981.
- [13]Sridharan D,Levitin D J,Menon V.A Critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks[J].Proc Nat L Acad Sci USA,2008,105(34):12569-12574.
- [14]Uddin L Q,Supekar K S,Ryali S,et al.Dynamic reconfiguration of structural and functional connectivity across core neurocognitive brain networks with development[J].J Neurosci,2011,31(50):18578-18589.
- [15]Menon V.Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model[J].Trends Cogn Sci,2011,15(10):483-506.
- [16]Bonnelle V,Ham T E,Leech R,et al.Salience network integrity predicts default mode network function after traumatic brain injury[J].Proc Nat Acad Sci USA,2012,109(12):4690-4695.
- [17]Richman D P,Stewart R M,Hutchinson J W,et al.Mechanical model of brain convolutional development[J]. Science,1975,189(4196):18-21.
- [18]Van Essen D C.Symmetry of cortical folding abnormalities in williams syndrome revealed by surface-based analyses[J]. J Neurosci,2006,26(20):5470-5483.
- [19]张海波,余金鸣,戴西勇,等.酒依赖患者脑白质微结构的多参数扩散张量成像研究基于纤维束示踪的空间统计学分析[J].影像诊断与介入放射学,2019,28(2):90-95.

(收稿日期:2021-03-04)