

论 著

无先兆偏头痛伴抑郁患者静息态脑功能磁共振成像局部一致性研究*

王小东^{1,*} 徐 铭¹ 文 明²
陈小刚¹ 于 敏¹ 郑 涛¹
王 瑶¹ 陈长江³

1.重庆市潼南区人民医院放射科

(重庆 402660)

2.重庆医科大学附属第一医院放射科

(重庆 400016)

3.重庆市潼南区人民医院神经内科

(重庆 402660)

【摘要】目的 探讨无先兆偏头痛伴抑郁患者静息状态下局部一致性(Regional homogeneity, ReHo)特征,及其与汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD-17)评分的关系。方法 对20例无先兆偏头痛伴抑郁、20例无先兆偏头痛不伴抑郁的患者,以及20例正常对照志愿者进行静息态功能磁共振扫描,并分析其局部一致性特征的差异,探讨无先兆偏头痛伴抑郁的局部一致性与HAMD-17评分的关系。结果 三组实验对象的局部一致性有差异的脑区为左侧额上回和额中回、左侧岛叶,右侧额上回和额下回,双侧前扣带回;与无先兆偏头痛不伴抑郁患者相比,无先兆偏头痛伴抑郁患者双侧前扣带回、左侧岛叶ReHo值减低,右侧额上回和额下回ReHo值升高,并且右侧额上回ReHo值与HAMD-17评分呈负相关。结论 无先兆偏头痛伴抑郁患者静息状态下前额叶和边缘系统存在异常的自发活动,并且与临床症状有一定的相关性。

【关键词】偏头痛;静息态功能磁共振;局部一致性;抑郁

【中图分类号】R747.2

【文献标识码】A

【基金项目】重庆市科卫联合医学科研资助项目(2019MSXM100)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.04.006

Study on Regional Homogeneity of Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging in Patients with Migraine Without Aura and Depression*

WANG Xiao-dong^{1,*}, XU Ming¹, WEN Ming², CHEN Xiao-gang¹, YU Min¹, ZHENG Tao¹, WANG Yao¹, CHEN Chang-jiang³.

1.Department of Radiology, Chongqing Tongnan District People's Hospital, Chongqing 402660, China

2.Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

3.Department of Neurology, Chongqing Tongnan District People's Hospital, Chongqing 402660, China

ABSTRACT

Objective To explore the characteristics of regional homogeneity at rest in patients with migraine without aura and depression, and its relationship to HAMD-17 score. **Methods** 20 patients with migraine without aura with depression, 20 patients with migraine without aura without depression, and 20 normal control volunteers underwent resting-state fMRI scans, and the differences in regional homogeneity characteristics were analyzed, to explore the relationship between the Regional homogeneity of migraine without aura with depression and the HAMD-17 score. **Results** The brain regions with differences in the Regional homogeneity of the three groups of subjects were the left superior and middle temporal gyrus, the left insula, the right superior and inferior frontal gyrus, and the bilateral anterior cingulate gyrus; Compared with patients with migraine with aura without depression, patients with migraine without aura and depression had lower ReHo values in the bilateral anterior cingulate gyrus and left insula, increased ReHo values in the right superior and inferior frontal gyrus, and increased right frontal gyrus. The last time ReHo value was negatively correlated with HAMD-17 score. **Conclusion** There are abnormal spontaneous activities of the prefrontal cortex and limbic system in the resting state of patients with migraine without aura and depression, and there is a certain correlation with clinical symptoms.

Keywords: Migraine; Resting-State fMRI; Regional Homogeneity; Depression

偏头痛是一种顽固性、反复发作性、慢性功能障碍性、阵发性神经系统疾病,典型特征为单侧搏动性头痛,在偏头痛发作期间,患者常常伴随恶心、呕吐、感觉异常、畏光等症状,并出现比如认知障碍、情绪改变等伴随症状^[1]。根据国际头痛协会发布的《国际头痛疾病分类》第三版,偏头痛主要分为两种类型:无先兆偏头痛(migraine without aura, MwoA)和有先兆偏头痛^[2]。无先兆偏头痛是早期偏头痛的常见类型^[3]。由于偏头痛在全球范围内发病率高,并且可能伴有认知、情绪等抑郁性改变,给社会和家庭造成巨大的医疗负担,影响患者的生活质量^[4]。然而,偏头痛伴抑郁(migraine with depression, MwD)的病理生理学机制目前尚不清楚。

静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)自发明以来得到了广泛的应用,由于其具有操作简单、无创、可重复等优点,并且有大量免费开放的数据处理软件可供使用,目前rs-fMRI已大量应用于科研工作中。使用不同的数据处理方法,可以获取多种指标,如低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)、局部一致性(regional homogeneity, ReHo)、功能连接(functional connectivity, FC)等,为揭示疾病的病理生理改变提供有价值的参考。既往一些研究多集中在无先兆偏头痛的脑结构和功能改变^[5-6],而对于伴有情绪改变的患者,目前鲜有文献报道。本研究采用ReHo分析,研究无先兆偏头痛伴抑郁患者自发脑活动特征,探讨可能的病理生理机制。

1 材料与方法

1.1 研究对象 纳入2020年至2021年在本院神经内科诊断为无先兆偏头痛的患者40例,其中MwD组20例,患者汉密顿抑郁量表(HAMD-17)评分 ≥ 7 ,男11例,女9例,年龄 28.72 ± 6.25 岁,偏头痛不伴抑郁(migraine without depression, MwoD)20例,患者HAMD-17评分 < 7 ,男12例,女8例,年龄 29.63 ± 5.23 岁,另外纳入20例正常对照志愿者(health control, HC),HAMD-17评分 < 7 ,男10例,女10例,年龄 28.10 ± 2.83 岁,组间年龄、性别差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入与排除标准 偏头痛的诊断标准符合国际头痛协会发布的《国际头痛疾病分类》第三版诊断标准,头痛发作频率3-6次/月,病史持续时间在1年以上,近3个月未使用血管活性药物或镇静类精神药物。排除标准:患有明显的中枢神经系统器质性疾病,

【第一作者】王小东,男,副主任医师,主要研究方向:神经影像诊断。E-mail: 13452198607@163.com

【通讯作者】王小东

严重的精神疾病, 以及心肺功能不全, 不能配合完成MRI检查, 或者存在MRI检查禁忌的患者, 孕妇。

1.3 数据采集 嘱受试者在MRI扫描期间保持平静且清醒的状态, 采用GE Optima MR360 1.5T超导型磁共振扫描仪, 采用8通道头颅线圈进行数据采集, 使用填充物固定受试者头部以减少头动, 帮助受试者戴好降噪耳塞, 减轻噪声干扰并保护受试者听力。每一例受试者均按照以下扫描序列和扫描参数采集数据: 高分辨率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*25 cm, 矩阵: 256*256, 体素大小: 1mm×1mm×1mm; rsfMRI成像GRE-EPI序列参数: 回波时间: 40 ms, 重复时间: 3000 ms, 矩阵: 64*64 cm, 翻转角: 90°, 视野: 30*30 cm, 体素大小: 4mm×4mm×4mm, 层厚4mm, 层间距0mm。

1.4 数据处理 采用Matlab 2013a及REST(www.restfmri.net)软件包对数据进行预处理, 使用DPABI V5.1(http://rfmri.org/dpabi)计算ReHo值。预处理过程包括去掉前10个时间点, 头动矫正和时间层矫正, 结构相和功能相配准, 将每个受试者的图像配准到标准脑模板, 按照3mm×3mm×3mm进行空间标准化, 去线性漂移和滤波(0.01-0.08 Hz), 回归协变量(包括6个头动参数、脑脊液、全脑平均信号及脑白质信号), 然后计算全脑的ReHo值, 将每个被试者的ReHo值除以全脑平均ReHo值, 得到标准化ReHo值。最后采用4mm×4mm×4mm高斯平滑核对ReHo图像进行重采样降噪。

1.5 统计分析 首先使用单因素方差分析比较三组实验对象ReHo之间的差别(AlphaSim矫正, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义), 然后将具有统计学差异的脑区ReHo值进行事后双样本t检验两两比较(AlphaSim校正, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义), 最后将MwD组全脑ReHo值与HAMD-17评分进行Pearson相关分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 三组被试者的年龄、性别差异无统计学意义, 无先兆偏头痛伴抑郁组的HAMD-17评分显著高于不伴抑郁组, 差异有统计学意义(表1)。

2.2 三组被试者的ReHo值比较及事后两两比较 三组被试者的

ReHo值存在显著差异的脑区包括左侧颞上回和颞中回、左侧岛叶, 右侧额上回和额下回, 双侧前扣带回(AlphaSim矫正, 体素簇>110, $P<0.05$, 图1), 两两比较的结果显示, 与MwoD相比, MwD组双侧前扣带回、左侧岛叶ReHo值减低, 右侧额上回和额下回ReHo值升高(AlphaSim校正, 体素簇>110, $P<0.05$, 图2)。

2.3 MwD患者ReHo值与HAMD-17相关分析 MwD组全脑ReHo值与HAMD-17评分的Pearson相关分析显示, 右侧额上回ReHo值与HAMD-17评分呈负相关($r=-0.5662$, $P=0.0110$, 图3)。

表1 三组被试者临床资料(*为MwD与MwoD相比)

指标	MwD	MwoD	HC	F	P
性别(男/女)	11/9	12/8	10/10	0.19	0.83
年龄(岁)	29.25±2.42	29.15±3.84	28.10±2.83	0.85	0.43
HAMD-17	25.25±3.25	3.10±1.97	2.40±1.64	589.90	0.00*

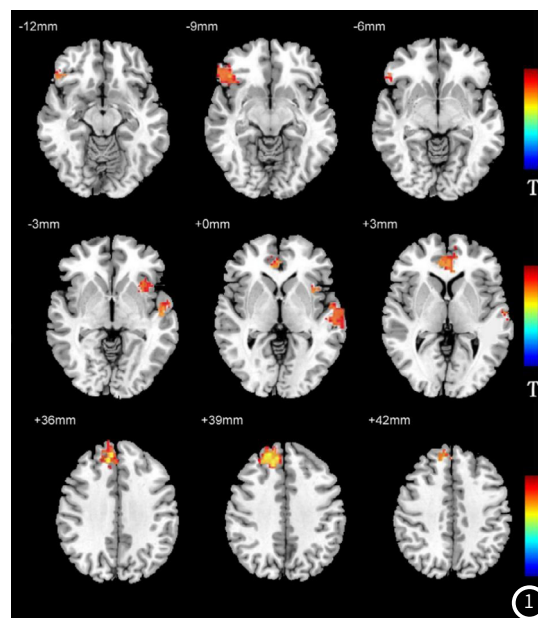


图1 三组被试者ReHo存在差异的脑区

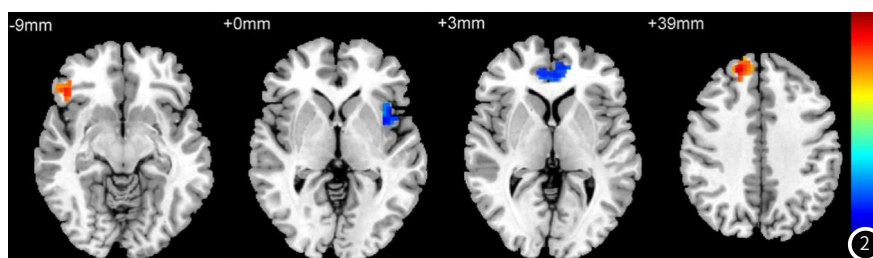
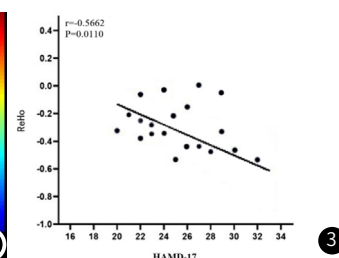


图2 MwD与MwoD相比ReHo存在差异的脑区。图3 MwD组全脑ReHo值与HAMD-17评分的Pearson相关分析。



3 讨论

人脑在清醒、静息状态下具有自发性的功能活动, 这种自发的脑功能活动可以引起氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白浓度比例变化, 使用特殊的磁共振扫描序列即可采集到这种动态变化引起的信号改变, 即静息态功能磁共振成像, 经计算机软件处理后即可获得多种指标, 用于评估疾病状态下异常的脑功能活动。静息态功能磁共振成像目前已经被大量应用于中枢神经系统器质性疾病、精神疾病的研究, 如偏头痛^[5]、精神分裂症^[7]、抑郁症^[8]等, 而偏头痛伴抑郁患者自发脑功能活动是否存在异常目前鲜有报道, 本文就此进行探讨。

既往研究表明, 前额叶、海马、扣带回和岛叶参与情绪调节, 前者负责自上而下的情绪调节, 以及注意力的处理, 前额叶功能异常可能与抑郁症患者过度的自我关注、反刍思维等自我意识加工有关^[9]。扣带回和岛叶属于边缘系统, 在结构上, 它们与杏仁核、丘脑、腹侧纹状体、前额叶之间存在广泛的神经纤维联络, 在功能上, 他们共同参与个人的决策、社会行为、注意力及

情绪的处理^[10]。岛叶的功能包括感觉处理、情绪和运动控制、自我意识、风险预测和决策等, 前岛叶与皮层下脑区相关, 包括前额叶、杏仁核、前扣带回和腹侧纹状体等, 这些区域整合感觉信息并参与情绪、动机和认知功能^[11]。这些结构所组成的边缘系统, 形成情感处理的脑网络, 参与到情绪调控当中。海马与人脑的可塑性、记忆、学习以及情感等高级认知功能具有密切的联系, 表明海马功能异常在抑郁的发生过程中起到了重要的作用^[12]。本研究结果显示, MwD患者前额叶、前扣带回和岛叶ReHo值异常, 提示MwD患者可能存在边缘系统情绪调节功能障碍, 这与以往的一些研究结果相符, 即偏头痛与抑郁症具有某些大脑结构和神经递质异常的共性^[13], 推测可能是偏头痛伴抑郁的一种病理生理机制。

本研究发现, MwD组右侧额上回ReHo值与HAMD-17评分呈负相关。既往研究显示, 抑郁反刍思维与前额叶部分脑区结构和功能异常相关, 高抑郁反刍思维患者额叶部分脑区的灰质体积更大^[14], 抑郁症患者前额叶自发活动增强, 并且存在ReHo异常

^[15]，我们推测，前额叶可能在偏头痛伴抑郁患者出现自上而下的情绪调节减弱时存在一定的代偿，在静息态功能磁共振成像上表现为ReHo异常。

综上所述，本研究发现MwD患者存在前额叶和边缘系统自发脑功能活动异常，并且与临床症状有一定的相关性，可能对于诊断、治疗后随访MwD提供一定的影像学依据。然而，本研究存在一定的局限性，包括样本量偏少、单中心研究，研究结果可能存在偏倚，未来可以纳入更多的病例，采用大数据、深度学习算法为识别MwD提供科学依据。

参考文献

- [1] Pradeep R, Nemichandra SC, Harsha S, et al. Migraine disability, quality of life, and its predictors[J]. *Ann Neurosci*, 2020; 27: 18-23.
- [2] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(1): 1-211.
- [3] Kelman L. Migraine changes with age: IMPACT on migraine classification[J]. *Headache*, 2006; 46: 1161-1171.
- [4] Cho SJ, Song TJ, Chu MK. Outcome of Chronic Daily Headache or Chronic Migraine[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2016 Jan; 20(1): 2
- [5] Li Z, Zhou J, Lan L, et al. Concurrent brain structural and functional alterations in patients with migraine without aura: an fMRI study[J]. *J Headache Pain*, 2020, 21(1): 141.
- [6] Qin Z, He X W, Zhang J, et al. Altered Spontaneous Activity and Functional Connectivity in the Posterior Pons of Patients With Migraine Without Aura[J]. *J Pain*, 2020, 21(3-4): 347-354.

- [7] Saarinen A I L, Huhtaniska S, Pudas J, et al. Structural and functional alterations in the brain gray matter among first-degree relatives of schizophrenia patients: A multimodal meta-analysis of fMRI and VBM studies[J]. *Schizophr Res*, 2020, 216: 14-23.
- [8] Gong J, Wang J, Qiu S, et al. Common and distinct patterns of intrinsic brain activity alterations in major depression and bipolar disorder: voxel-based meta-analysis[J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 353.
- [9] Cui SS, Du JJ, Fu R, et al. Prevalence and risk factors for depression and anxiety in Chinese patients with Parkinson disease[J]. *BMC Geriatr*. 2017 Nov 22; 17(1): 270.
- [10] Tang W, Jbabdi S, Zhu Z, et al. A connectional hub in the rostral anterior cingulate cortex links areas of emotion and cognitive control[J]. *Elife*, 2019; 8.
- [11] YAN R, GENG J T, HUANG Y H, et al. Aberrant functional connectivity in insular subregions in somatic depression: a resting-state fMRI study[J]. *BMC Psychiatry*, 2022, 22(1): 146.
- [12] 肖红, 赵玲玲, 张萍. 青少年抑郁患者额叶、海马及丘脑的¹H-MRS分析研究[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2014, 12(7): 24-27.
- [13] 偏头痛与抑郁障碍共病诊治中国专家共识[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(12): 881-90.
- [14] 杨营凯, 刘衍玲. 抑郁反刍的认知神经机制[J]. *心理科学进展*, 2016, 24(7): 1042-1049.
- [15] ZHANG B, QI S, LIU S, et al. Altered spontaneous neural activity in the precuneus, middle and superior frontal gyri, and hippocampus in college students with subclinical depression[J]. *BMC Psychiatry*, 2021, 21(1): 280.

(收稿日期: 2022-10-25)

(校对编辑: 朱丹丹)

(上接第9页)

- [2] Hubbard EM, Hay WW Jr. The Term Newborn: Hypoglycemia. *Clin Perinatol*. 2021; 48(3): 665-679.
- [3] 董世杰, 陈志平, 李欣. 新生儿颅脑常见弥散受限类疾病的MRI特点[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2022(1).
- [4] 裴俊明, 李德亮, 朱萍, 等. CT与MRI检测新生儿低血糖脑损伤的价值比较[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2019(1).
- [5] Cummings CT, Ritter V, LeBlanc S, et al. Evaluation of Risk Factors and Approach to Screening for Asymptomatic Neonatal Hypoglycemia [published online ahead of print, 2021 Dec 20]. *Neonatology*, 2021; 1-7.
- [6] Dong M, E JY, Zhang L, et al. Non-ketotic Hyperglycemia Chorea-Ballismus and Intracerebral Hemorrhage: A Case Report and Literature Review. *Front Neurosci*, 2021; 15: 690761. Published 2021 Jun 23.
- [7] 宋懿红, 李在坡, 李娟, 等. 糖尿病非酮症性偏身舞蹈症二例报道[J]. *中国糖尿病杂志*, 2021(2).
- [8] Wang W, Tang X, Feng H, et al. Clinical manifestation of non-ketotic hyperglycemia chorea: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*, 2020; 99(22): e19801.
- [9] 刘冰芳, 欧阳红, 樊凤仙, 等. 非酮症高血糖性偏侧舞蹈症的临床及影像学特征[J]. *磁共振成像*, 2020(9).
- [10] 潘恒恒, 冯占辉, 杨雪霞, 等. 非酮症性高血糖合并偏侧舞蹈症1例报告[J]. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2020, 29(2): 122-123.
- [11] Liu J, Si Z, Liu J, et al. Clinical and Imaging Prognosis in Patients with Delayed Encephalopathy after Acute Carbon Monoxide Poisoning. *Behav Neurol*, 2020 Dec 7; 2020: 1719360.
- [12] Jeon SB, Sohn CH, Seo DW, et al. Acute Brain Lesions on Magnetic Resonance Imaging and Delayed Neurological Sequelae in Carbon Monoxide Poisoning. *JAMA Neurol*. 2018 Apr 1; 75(4): 436-443.
- [13] Xiang W, Xue H, Wang B, et al. Combined application of dexamethasone and hyperbaric oxygen therapy yields better efficacy for patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Drug Des Devel Ther*, 2017 Feb 23; 11: 513-519.
- [14] 孙道银, 赵静, 韩丽, 等. 一氧化碳中毒迟发性脑病的磁共振表现及脑电图特征: 两例报道与文献复习[J]. *现代电生理学杂志*, 2021, 28(2): 122-126.
- [15] Bohmwald K, Andrade CA, Gálvez NMS, et al. The Causes and Long-Term Consequences of Viral Encephalitis. *Front Cell Neurosci*. 2021 Nov 30; 15: 755875.
- [16] Venkatesan A, Murphy OC. Viral Encephalitis. *Neurol Clin*. 2018 Nov; 36(4): 705-724.
- [17] Jayaraman K, Rangasami R, Chandrasekharan A. Magnetic Resonance Imaging Findings in Viral Encephalitis: A Pictorial Essay. *J Neurosci Rural Pract*. 2018; 9(4): 556-560.

- [18] 洪莲, 任鸿萍, 刘华, 等. 病毒性脑炎患者头部MRI影像学特点及其对预后的诊断价值[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(16): 2361-2363.
- [19] 孙颖志, 贺延莉, 张杰, 等. 自身免疫性脑炎与病毒性脑炎临床症状及MRI表现的比较与鉴别[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2021(9).
- [20] Niu FN, Meng HL, Chang LL, et al. Mitochondrial dysfunction and cerebral metabolic abnormalities in patients with mitochondrial encephalomyopathy subtypes: Evidence from proton MR spectroscopy and muscle biopsy. *CNS Neurosci Ther*, 2017; 23(8): 686-697.
- [21] 李长海. 线粒体脑肌病的临床特征及MRI影像诊断分析[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2017(7).
- [22] 许凯, 张坤, 苏航, 等. MELAS综合征的MRI表现及鉴别诊断[J]. *实用放射学杂志*, 2020, 36(2): 194-197.
- [23] 王霄英, 周元春, 蒋学祥, 等. 儿童线粒体脑肌病的MRI表现[J]. *实用放射学杂志*, 2001, 17(9): 644-646.
- [24] 李涵怡, 韩顺昌, 冯娟. 以后部壳核受累为主要影像学表现的成人Wernicke脑病1例报道[J]. *卒中与神经疾病*, 2021, 28(1): 103-104, 106.
- [25] Eren OE, Schöberl F, Campana M, et al. A unique MRI-pattern in alcohol-associated Wernicke encephalopathy. *Acta Neurol Belg*, 2020 Dec; 120(6): 1439-1441.
- [26] Xie B, Si ZZ, Tang WT, et al. Wernicke encephalopathy in a patient after liver transplantation: A case report. *World J Gastroenterol*, 2017, Dec 21; 23(47): 8432-8436.
- [27] Shah FA, Moronta S, Braford M, et al. Wernicke Encephalopathy in an Elderly Patient Due to Chronic Malnutrition From an Atypical Diet. *Cureus*, 2021 Mar 31; 13(3): e14210.
- [28] Cheng Y, Li JL, Zhou JM, et al. Renormalization of Thalamic Sub-Regional Functional Connectivity Contributes to Improvement of Cognitive Function after Liver Transplantation in Cirrhotic Patients with Overt Hepatic Encephalopathy. *Korean J Radiol*, 2021 Dec; 22(12): 2052-2061.
- [29] Sun Q, Fan W, Liu Y, et al. Characterization of brain microstructural abnormalities in cirrhotic patients without overt hepatic encephalopathy using diffusion kurtosis imaging. *Brain Imaging Behav*. 2020 Apr; 14(2): 627-638.
- [30] Díaz-Fontenla F, Castillo-Pradillo M, Díaz-Gómez A, et al. Refractory hepatic encephalopathy in a patient with hypothyroidism: Another element in ammonia metabolism. *World J Gastroenterol*, 2017 Jul 28; 23(28): 5246-5252.

(收稿日期: 2022-02-14)

(校对编辑: 朱丹丹)