

论 著

正常人双侧齿状核高频段全脑功能连接的特征*

赵庆江¹ 张海三^{1,*} 耿艺博¹
艾伦朴¹ 张红星²

1.河南省精神病医院/新乡医学院第二附属医院、新乡市多模态脑影像重点实验室、新乡市精神影像工程技术研究中心

2.新乡医学院心理学院(河南 新乡 453002)

【摘要】目的 探讨正常人双侧齿状核在高频段时与全脑间的功能连接特征。**方法** 纳入正常人66例,男女性别数量无差异。应用磁共振成像采集受试者静息态功能磁共振成像数据,以双侧齿状核为感兴趣区在高频段(0.198Hz~0.25Hz)行全脑功能连接分析,对双侧齿状核数据行单样本t检验。**结果** 正常人在高频段(0.198Hz~0.25Hz)左侧齿状核与右侧齿状核、双侧小脑、脑干、扣带回、中央旁小叶、舌回、右侧尾状核及左侧顶上回功能连接较强(FWE校正, $P<0.05$),右侧齿状核与左侧齿状核、小脑、脑干、基底节、右侧补充运动区、舌回、左侧顶上回功能连接较强(FWE校正, $P<0.05$)。**结论** 在功能磁共振高频段(0.198Hz~0.25Hz)双侧齿状核通过大脑小脑环路参与了感觉运动网络、视觉网络功能的功能调节。

【关键词】 齿状核;
高频段功能连接(0.198Hz~0.25Hz);
功能磁共振成像; 正常人

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

【基金项目】 河南省精神心理疾病临床医学研究中心开放课题(2021-zxkft-005);
河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20210540);
河南省教育厅自然科学研究计划项目(12A320018);
河南科技计划基础与前沿项目(162300410246);
河南省二〇二〇年科技发展规划(202400410259);
新乡市科技攻关计划项目(GG2019040);
中原千人计划-中原科技领军人才(204200510020)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.07.001

Characteristics of High Frequency Whole Brain Functional Connectivity of Bilateral Dentate Nuclei in Normal Subjects*

ZHAO Qing-jiang¹, ZHANG Hai-san^{1,*}, GENG Yi-bo¹, AI Lun-pu¹, ZHANG Hong-xing².

1.Henan Mental Hospital, The Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang Key Laboratory of Multimodal Brain Imaging, Xinxiang Mental Image Engineering Technology Research Center, Xinxiang 453002, Henan Province, China

2.School of Psychology, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453002, Henan Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the functional connectivity between the bilateral dentate nucleus and the whole brain at high frequency in normal subjects. **Methods** Sixty-six normal subjects were included, and there was no difference in the number of males and females. The resting-state functional magnetic resonance imaging(fMRI) data of the normal subjects were collected by magnetic resonance imaging. The whole brain functional connectivity was analyzed with bilateral dentate nucleus as the region of interest (ROI) at high frequency (0.198Hz~0.25Hz), and the bilateral dentate nucleus data were analyzed by one-sample t-test. **Results** The left dentate nucleus had strong functional connectivity with the right dentate nucleus, cerebellum, brainstem, cingulate gyrus, paracentral lobule, lingual gyrus, right caudate nucleus and left superior parietal gyrus at high frequency (0.198Hz~0.25Hz) (FWE correction, $P<0.05$) in normal subjects. The right dentate nucleus had strong functional connectivity with the left dentate nucleus, cerebellum, brainstem, basal ganglia, right supplementary motor area, lingual gyrus, and left inferior parietal gyrus (FWE correction, $P<0.05$) in normal subjects. **Conclusion** The bilateral dentate nucleus participate in the functional regulation of sensorimotor network and visual network through the cerebello-cerebellar circuit at high frequency band (0.198Hz~0.25Hz) of fMRI.

Keywords: Dentate Nucleus; High Frequency Functional Connectivity(0.198Hz~0.25Hz); fMRI; Normal Subjects

静息态功能磁共振易于操作而被广泛应用于对脑的研究工作^[1], 功能连接是静息态功能磁共振的常用研究方法, 可以显示脑区之间的连接及感兴趣区的功能连接图^[2-3]。传统上对脑功能的研究主要集中在低频段0.01-0.1Hz, 近年多项对正常人和精神神经疾病患者的高频段脑功能磁共振(>0.1Hz)的研究显示其结果存在生理意义^[4-6]。小脑输出汇聚到齿状核, 它通过小脑脚发出神经纤维到基底节、丘脑和大脑皮质, 所以齿状核是大脑小脑环路中的重要节点, 在大脑与小脑之间的信息传递中起到重要的中介作用^[7-8], WFU软件^[9]提供的双侧齿状核模板被用于多项研究中^[10-12], 本次研究拟以WFU软件^[9]提供的双侧齿状核为感兴趣区分析其在正常人高频段(0.198Hz~0.25Hz)的全脑功能连接, 得出正常人双侧齿状核的全脑高频段功能连接图。

1 资料与方法

1.1 对象 2014年至2022年从医院和临近社区招募的66例健康志愿者, 均为右利手、汉族, 受教育程度初中以上, 男女数量相等; 排除标准: 有重大躯体疾病、有其它精神科疾病、有精神活性物质依赖或病史、一级亲属有精神病或神经系统疾病家族史、有MRI检查禁忌症、不配合检查的受试者。本研究已获得新乡医学院第二附属医院医学伦理委员会审核批准(伦理批准号2014-01、2021-34), 所有参与者均表示同意并签署知情同意书, 被试均完成了磁共振扫描检查。

1.2 方法

1.2.1 磁共振扫描 应用新乡医学院第二附属医院医学影像科西门子3.0 T磁共振系统行图像采集, 受试者仰卧, 应用泡沫垫减少头部运动及用耳塞减少扫描仪噪声; 扫描程序包括定位和采集, 要求患者保持闭眼清醒状态。常规扫描轴位T1WI序列排除脑部器质性疾病及结构异常, 之后以轴位T1WI像为定位像, 应用梯度回波-回波平面成像(GRE-EPI)序列进行扫描, 采集血氧水平依赖(BOLD)的磁共振数据, 采集设计如下: 矢状位33层240个连续的功能时间序列, 层厚4mm, 层间隔0.8mm, 矩阵64×64、重复时间2000ms, 回波时间30ms, 翻转角度90°, 视野220×220mm², 平面分辨率3.75×3.75, 扫描时间8min。

1.2.2 数据处理 将数据导入计算机, 在Matlab 2013b(<http://www.mathworks.cn>)平台上应用DPABI3.1(<http://www.rfmri.org/dpabi>)软件^[13]进行处理, (1)将DICOM图像格式转换为Nifti格式, 舍弃前面10卷的时间序列点, 对剩下230卷进行分析; (2)对剩余图像进行时间校正和头动校正; (3)空间标准化到加拿大蒙特利尔神经科学研究所的标准回波平面成像功能像脑模板^[14]并将体素重新采样为3mm×3mm×3mm大小; (4)以6mm×6mm×6mm半高全宽高斯核进行空间平滑以提高图像信噪比; (5)使用线性回归方法将24个头动参数、灰质信号及脑脊液信号作为协变量去除。

【第一作者】赵庆江, 男, 主治医师, 主要研究方向: 神经影像学。E-mail: 120903137@qq.com

【通讯作者】张海三, 男, 主任医师, 主要研究方向: 神经影像学。E-mail: zhs386@163.com

1.2.3 功能连接分析 通过WFU软件^[9]提取双侧齿状核模板,对双侧齿状核进行重新采样,以双侧齿状核为感兴趣区,应用REST软件^[15](Resting-State fMRI Data Analysis Toolkit,http://www.restfmri.net/forum/REST)对图像进行滤波($0.198\text{Hz} < f < 0.25\text{Hz}$),之后消除线性趋势,得到全脑高频段范围内与双侧齿状核存在功能连接的脑区;在Matlab2018平台上应用SPM12(<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)进行单样本检验,以 $P < 0.05$ 、簇集大小 > 30 个体素为差异有统计学意义,得到全脑高频段范围内与双侧齿状核存在功能连接的脑区。

1.2.4 统计学处理 男性组和女性组分别为33例,两者无差异。应用SPASS20(<http://www-01.ibm.com/software/analytics/>

spss/)统计软件包进行数据分析对两组年龄进行检验,探索结果显示男性组shapiro-Wilk的p值等于0.285,女性组shapiro-Wilk的p值等于0.065,由于两组均符合正态分布,用比较均值的独立样本T检验进行检测,结果显示P值等于0.522,支持两组年龄在统计学上无差异。

2 结果

2.1 正常人左侧齿状核全脑高频段功能连接 正常人左侧齿状核在高频段与右侧齿状核、双侧小脑、脑干、扣带回、中央旁小叶、舌回、右侧尾状核及左侧顶上回功能连接较强(FWE校正, $P < 0.05$);如表1、图1所示。

表1 正常人左侧齿状核全脑高频段功能连接网络的主要节点分布位置和参数

脑区	簇水平	结合簇峰值水平		峰值水平T值	MNI峰值坐标		
	连续体素	FWE校正P值	未校正前P值		x	y	z
左侧齿状核	1478	0.000	0.000	46.92	-15	-54	-30
右侧齿状核		0.000	0.000	11.46	9	-54	-30
右侧齿状核		0.000	0.000	11.03	21	-48	-33
右侧小脑6区		0.000	0.000	10.99	18	-57	-27
右侧齿状核		0.000	0.000	10.07	9	-42	-27
小脑蚓部3区		0.000	0.000	9.53	-3	-42	-24
左侧小脑脚2区		0.000	0.000	9.14	-6	-69	-24
右侧小脑中脚		0.000	0.000	8.41	15	-39	-39
小脑蚓部7区		0.000	0.000	8.01	0	-75	-24
小脑蚓部8区		0.000	0.000	7.77	0	-63	-39
脑桥		0.000	0.000	7.26	-3	-27	-36
脑桥		0.000	0.000	6.96	9	-27	-39
脑桥		0.000	0.000	6.85	6	-30	-36
脑桥		0.000	0.000	6.64	-9	-30	-48
左侧小脑8区		0.000	0.000	6.59	-30	-66	-39
左侧小脑6区		0.000	0.000	6.59	-6	-69	-42
右侧中部扣带回 70		0.000	0.000	7.17	6	-33	48
右侧中央旁小叶		0.000	0.000	6.69	3	-30	57
左侧舌回 48		0.000	0.000	6.98	0	-72	0
右侧尾状核 35		0.000	0.000	6.60	15	12	6
左侧顶上回 49		0.000	0.000	6.29	-24	-66	48

注: MNI为蒙特利尔神经科学研究所的大脑坐标; FWE为总体错误率。

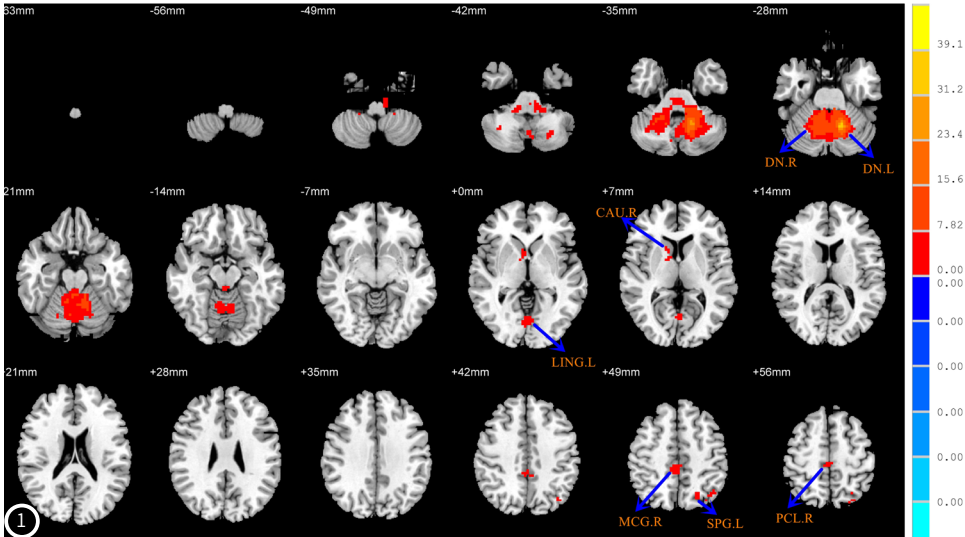


图1 正常人左侧齿状核全脑高频段功能连接的相关网络结构(单样本t检验, 经FWE校正后 $P < 0.05$)。DN. R: 右侧齿状核; DN. L: 左侧齿状核; LING. L: 左侧舌回; CAU. R: 右侧尾状核; MCG. R: 右侧中部扣带回; SPG. L: 左侧顶上回; PCL. R: 右侧中央旁小叶。

2.2 正常人右侧齿状核全脑高频段功能连接 正常人右侧齿状核底节、脑干、双侧补充运动区、舌回、左侧顶下回功能连接较强核在高频段(0.198Hz~0.25Hz)与左侧齿状核、小脑、脑干、基 (FWE校正, $P<0.05$); 如表2、图2所示。

表2 正常人右侧齿状核全脑高频段功能连接网络的主要节点分布位置和参数

脑区	簇水平	结合簇峰值水平		峰值水平T值	MNI峰值坐标		
	连续体素	FWE校正P值	未校正前P值		x	y	z
右侧齿状核	1606	0.000	0.000	45.29	18	-54	30
左侧齿状核		0.000	0.000	10.29	-15	-63	-33
左侧齿状核		0.000	0.000	10.28	-12	-54	-30
左侧齿状核		0.000	0.000	9.31	-6	-48	-27
小脑蚓部3区		0.000	0.000	9.18	-3	-42	-21
右侧齿状核		0.000	0.000	9.09	9	-36	-36
右侧枕下回		0.000	0.000	8.14	36	-81	-15
右侧小脑脚1区		0.000	0.000	8.08	33	-57	-39
左侧齿状核		0.000	0.000	7.99	-24	-48	-36
右侧枕下回		0.000	0.000	7.62	51	-72	-12
中脑		0.000	0.000	7.52	3	-33	-15
左侧齿状核		0.000	0.000	7.43	-18	-36	-36
脑桥		0.000	0.000	7.41	9	-27	-39
脑桥		0.000	0.000	7.27	0	-27	-36
右侧小脑脚1区		0.000	0.000	7.00	45	-69	-18
右侧尾状核	72	0.000	0.000	6.97	12	3	12
左侧苍白球		0.000	0.000	6.12	-12	6	-3
左侧顶下回	123	0.000	0.000	7.65	-30	-72	51
左侧枕中回		0.000	0.000	7.62	-33	-72	39
左侧枕中回		0.000	0.000	7.25	-30	-75	27
中脑右部	30	0.000	0.000	6.32	9	-12	-9
中脑左部		0.000	0.000	5.28	-3	-21	-9
中脑右部		0.000	0.000	5.19	18	-21	-9
右侧补充运动区	30	0.000	0.000	7.07	3	24	54
左侧舌回	31	0.000	0.000	7.02	-3	-75	-3

注：MNI为蒙特利尔神经科学研究所的大脑坐标；FWE为总体错误率。

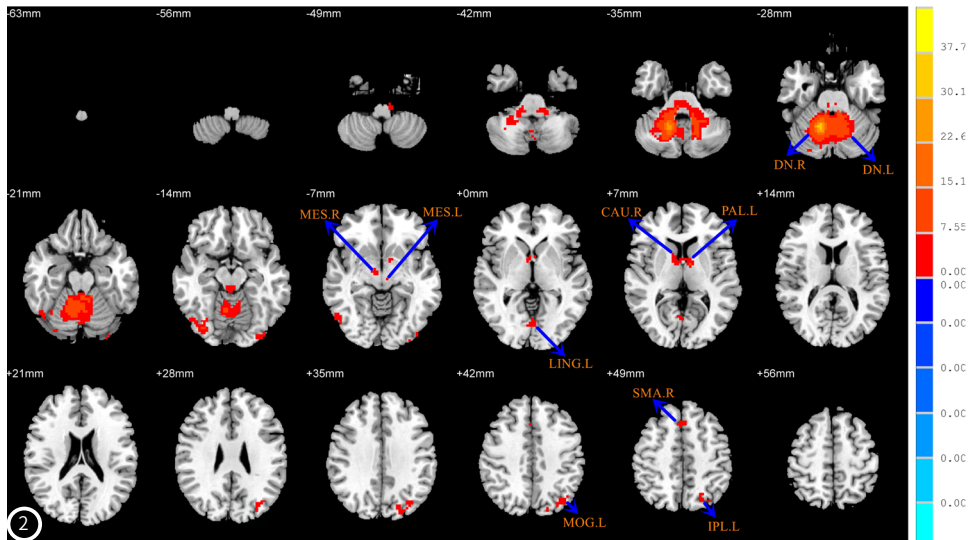


图2 正常人右侧齿状核全脑高频段功能连接的相关网络结构(单样本t检验, 经FWE校正后 $P<0.05$)。DN.R: 右侧齿状核; DN.L: 左侧齿状核; MES.R: 中脑右部; MES.L: 中脑左部; LING.L: 左侧舌回; CAU.R: 右侧尾状核; PAL.L: 左侧苍白球; MOG.L: 左侧枕中回; SMA.R: 右侧补充运动区; IPL.L: 左侧顶下回。

3 讨 论

小脑是个相对独立模块化结构,小脑皮质主要通过小脑齿状核和大脑皮质核团与大脑皮质形成多个大脑小脑环路,小脑齿状核是大脑小脑环路中的重要节点^[8,16-17]。

既往对齿状核在低频段的功能连接研究显示,小脑齿状核与小脑、基底节、脑干存在功能连接^[18-19]且双侧齿状核间存在功能连接^[20],本次研究显示在高频段,双侧齿状核与小脑、脑桥、中脑、基底节存在较强的功能连接且双侧齿状核间存在较强的功能连接,与既往低频段研究结果相似。

本此研究显示在高频段,左侧齿状核与右侧补充运动区、左侧顶上回存在较强的功能连接,右侧齿状核与右侧中央旁小叶、左侧顶上回存在较强的功能连接,应用病毒对齿状核的研究显示齿状核投射到运动皮层、补充运动区、额叶^[21],既往对齿状核在低频段功能连接研究显示小脑齿状核与初级运动皮层、补充运动皮层、颞顶枕叶存在正相关的功能连接^[18],最近对齿状核功能磁共振低频段研究显示小脑与感觉运动网络存在功能连接^[22-23],补充运动区、中央旁小叶顶上回均属于感觉运动网络,提示在高频段小脑齿状核参与了感觉运动功能的调节。

本次研究结果显示在高频段,左侧齿状核与左侧舌回存在较强的功能连接,右侧齿状核与左侧舌回、左侧枕中回存在较强的功能连接,双侧齿状核存在较强功能连接,枕中回和舌回属于视觉网络,最近对齿状核的低频段功能磁共振的研究显示小脑齿状核参与了视觉功能^[20,24],最近研究显示视觉网络在小脑存在映射^[22],提示在小脑齿状核在功能磁共振高频段参与了视觉功能的调节。

本次研究显示,在功能磁共振高频段双侧齿状核与感觉运动网络、视觉网络存在较强功能连接,提示在功能磁共振高频段双侧齿状核通过大脑小脑环路参与了感觉运动网络、视觉网络的功能调节。

本次研究的局限性在于研究人数较少及只应用功能磁共振序列进行研究,进一步的大样本的检验会使结果更具可重复性,应用功能像和结构相的匹配可使结果更具可信性。

参考文献

- [1] Qiu L, Fu X, Wang S, et al. Abnormal regional spontaneous neuronal activity associated with symptom severity in treatment-naïve patients with obsessive-compulsive disorder revealed by resting-state functional MRI [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 640: 99-104.
- [2] Chen Y, Meng X, Hu Q, et al. Altered resting-state functional organization within the central executive network in obsessive-compulsive disorder [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2016, 70 (10): 448-456.
- [3] 王宁, 吴晶涛, 陈文新, 等. 正常人中脑红核与黑质的静息状态功能网络连接观察 [J]. *中华医学杂志*, 2013, 93 (47): 3758-3761.
- [4] Zuo XN, Di Martino A, Kelly C, et al. The oscillating brain: complex and reliable [J]. *Neuroimage*, 2010, 49 (2): 1432-1445.
- [5] Wang Z, Zhang Z, Liao W, et al. Frequency-dependent amplitude alterations of resting-state spontaneous fluctuations in idiopathic generalized epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2014, 108 (5): 853-860.
- [6] 张佳荣, 高中展, 侯亚男, 等. 帕金森病患者不同频率自发脑活动的fMRI研究 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2016, 25 (3): 220-225.

- [7] Bernard JA, Seidler RD, Hassevoort KM, et al. Resting state cortico-cerebellar functional connectivity networks: a comparison of anatomical and self-organizing map approaches [J]. *Front Neuroanat*, 2012 Aug 10; 6: 31.
- [8] Bernard JA, Peltier SJ, Benson BL, et al. Dissociable functional networks of the human dentate nucleus [J]. *Cereb Cortex*, 2014, 24 (8): 2151-2159.
- [9] Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, et al. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets [J]. *Neuroimage*, 2003, 19 (3): 1233-1239.
- [10] Yang H, Wang N, Luo X, et al. Altered functional connectivity of dentate nucleus in parkinsonian and cerebellar variants of multiple system atrophy [J]. *Brain Imaging Behav*, 2019, 13 (6): 1733-1745.
- [11] Wang N, Zhang L, Yang H, et al. Similarities and differences in cerebellar grey matter volume and disrupted functional connectivity in idiopathic Parkinson's disease and multiple system atrophy [J]. *Neuropsychologia*, 2019, 124: 125-132.
- [12] Dresel C, Li Y, Wilzeck V, et al. Multiple changes of functional connectivity between sensorimotor areas in focal hand dystonia [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85 (11): 1245-1252.
- [13] Yan CG, Wang XD, Zuo XN, et al. DPABI: Data Processing & Analysis for (Resting-State) Brain Imaging [J]. *Neuroinformatics*, 2016, 14 (3): 339-351.
- [14] Ashburner J, Friston KJ. Nonlinear spatial normalization using basis functions [J]. *Hum Brain Mapp*, 1999, 7 (4): 254-266.
- [15] Song X W, Dong Z Y, Long X Y, et al. REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing [J]. *Plos One*, 2011, 6 (9): e25031.
- [16] Küper M, Dimitrova A, Thürling M, et al. Evidence for a motor and a non-motor domain in the human dentate nucleus—an fMRI study [J]. *Neuroimage*, 2011, 54 (4): 2612-2622.
- [17] Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies [J]. *Neuroimage*, 2009, 44 (2): 489-501.
- [18] Zhou X, Zhang Z, Liu J, et al. Disruption and lateralization of cerebellar-cerebral functional networks in right temporal lobe epilepsy: a resting-state fMRI study [J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 96: 80-86.
- [19] Caligiore D, Pezzulo G, Baldassarre G, et al. Consensus paper: towards a systems-level view of cerebellar function: the interplay between cerebellum, basal ganglia, and cortex [J]. *Cerebellum*, 2017, 16 (1): 203-229.
- [20] Lin YC, Lien YR, Lin SN, et al. Baseline cerebro-cerebellar functional connectivity in afferent and efferent pathways reveal dissociable improvements in visuomotor learning [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 904564.
- [21] Middleton FA, Strick PL. Dentate output channels: motor and cognitive components [J]. *Prog Brain Res*, 1997, 114: 553-566.
- [22] Xue A, Kong R, Yang Q, et al. The detailed organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity within the individual [J]. *J Neurophysiol*, 2021, 125 (2): 358-384.
- [23] Saadon-Grosman N, Angeli PA, DiNicola LM, et al. A third somatomotor representation in the human cerebellum [published online ahead of print, 2022 Sep 21] [J]. *J Neurophysiol*, 2022, 128 (4): 1051-1073.
- [24] Guell X, D'Mello AM, Hubbard NA, et al. Functional territories of human dentate nucleus [J]. *Cereb Cortex*, 2020, 30 (4): 2401-2417.

(收稿日期: 2024-05-15)

(校对编辑: 翁佳鸿、韩敏求)