

论 著

慢性腰痛患者前扣带回功能连接的fMRI研究*

广州中医药大学第二附属医院放射科(广东 广州 510120)

陈俊 刘波 刘岷
黄燕

【摘要】目的 利用功能磁共振成像技术(function magnetic resonance imaging, fMRI), 探讨慢性腰痛患者在静息状态下脑内功能连接情况。**方法** 对15例慢性腰痛患者在静息状态下进行MR扫描, 选择双侧前扣带回后部(posterior anterior cingulated cortex, pACC)作为种子点, 分析其脑内功能连接情况, 采用两样本t检验方法与年龄分布相同的健康对照组进行比较。**结果** 与正常对照组相比, 慢性腰痛患者在静息状态下多个脑区与pACC的功能连接存在异常: 双侧距状回及邻近后扣带回、前额叶中内侧及邻近前扣带回、左侧中央前回及邻近中央后回、右侧扣带回中后部的功能连接减弱; 右侧岛叶后部、左侧额下回(眶部、三角部)及邻近左侧岛叶前部、左侧颞上回的功能连接增强。**结论** 静息状态下慢性腰痛患者多个脑区与pACC的功能连接存在异常。

【关键词】慢性疼痛; 静息状态; 功能性磁共振; 功能连接

【中图分类号】R323.3; R323.4+1

【文献标识码】A

【基金项目】广东省科技计划项目(编号2010B080701025); 广东省中医药管理局课题(编号20112113); 广州中医药大学青年英才项目(编号20120105); 广东省中医院朝阳人才专项

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2015.05.001

通讯作者: 刘波

The fMRI Study of Functional Connectivity in Chronic Low Back Pain*

CHEN Jun, LIU Bo, LIU Xian, HUANG Yan. Department of Radiology, the Second Affiliated hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

[Abstract] **Objective** To investigate functional connectivity changes in chronic low back pain in the resting brain by using magnetic resonance imaging. **Methods** Fifteen patients with chronic low back pain and sixteen healthy volunteers participated in the experiment. MR data acquired in the resting state were analyzed to investigate functional connectivity changes in chronic low back pain patients and controls, while bilateral posterior anterior cingulated cortex were chosen as seed point. **Results** Compared to control group, functional connectivity in chronic low back pain patients is abnormal, including decreased functional connectivity and increased functional connectivity. The brain area of decreased functional connectivity includes bilateral calcarine, bilateral medial frontal gyrus, left precentral gyrus and postcentral gyrus, right middle and posterior cingulate gyrus. The brain area of increased functional connectivity includes right insula, left inferior frontal gyrus and left superior temporal gyrus. **Conclusion** Functional connectivity between some brain areas with posterior anterior cingulated cortex is abnormal in chronic low back pain patients.

[Key words] Chronic Pain; Resting State; fMRI; Functional Connectivity

前扣带回(anterior cingulated cortex, ACC)是痛觉传导通路中的一个重要组成部分, 与前额叶皮质、顶叶皮质、杏仁核、下丘脑和岛叶等痛觉处理相关脑区具有复杂的纤维联系。研究发现前部ACC(anterior ACC, aACC)和后部ACC(posterior ACC, pACC)对外部刺激的反应并不完全相同, pACC主要是被伤害性刺激所激活, 而aACC的激活是非特异性的, 可以被伤害性刺激激活也可以被非伤害性刺激激活。电生理研究也证实伤害性神经元主要分布于pACC^[1]。我们团队此前的研究发现, 与健康对照组相比, 慢性腰痛患者pACC局部脑区活动的一致性降低^[2], 但pACC与脑内其它脑区之间的功能连接是否存在异常尚不得而知。为了更好地了解慢性腰痛患者的脑功能活动特点, 本研究选择pACC作为种子点, 计算其与脑内其它脑区的功能连接强度, 以健康对照组作为对照, 对慢性腰痛患者的脑内功能连接情况进行进一步研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取广州中医药大学第二附属医院门诊的15名腰椎间盘突出患者, 症状为持续的腰背部疼痛, 影像学检查(CT或MR扫描)结果为腰4/5椎间盘膨出压迫双侧神经根, 病程持续3~6个月。所有患者中男性5名, 女性10名, 年龄为35岁~69岁, 平均年龄为(50.9±9.2)岁, 所有患者起病后均接受过镇痛药物或物理治疗, 在进行磁共振扫描前所有患者停用药物或物理治疗至少24小时, 并接受目测类比疼痛评分法(即标尺法, 简称VAS评分)进行疼痛评分, 分数为4~10分, 平均为(6.47±2.10)分。所有患者母语均为汉语, 右利手,

既往无神经系统疾病或精神障碍。

健康对照组16名，其中男性6名，女性10名，年龄为38~70岁，平均年龄为(53.1±8.7)岁，性别和年龄与慢性疼痛组无统计学差异；母语均为汉语，右利手，无神经系统疾患及腰腿痛病史。

1.2 数据采集 MR数据采集均在广州中医药大学第二附属医院磁共振室完成，仪器为Siemens Avanto 1.5TMR机型，标准正交头颅线圈。研究被试平卧，脸朝上，头部摆放至舒适位置并固定，使用橡皮耳塞降低噪音。解剖图像采用3D-SPGR序列，详细参数为：TR=24ms，TE=6ms，flip angle=35°，层厚=0.9mm，FOV=24cm×24cm，矩阵=256×256；功能图像采用T2*-EPI-GRE序列，详细参数为：TR=2000ms，TE=30ms，flip angle=90°，层厚=4mm，间

隔=1mm，FOV=24cm×24cm，矩阵=64×64，180个时间点，总扫描时间为6分钟。

1.3 数据处理 本研究采用北京师范大学研发的静息态脑功能磁共振数据分析工具包(REST)和静息态功能磁共振数据处理助手(DPARSF)对数据进行预处理，DPARSF软件是建立在SPM软件(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)一些功能基础上的，可以对功能磁共振数据进行批量处理。考虑到机器的磁场达到稳态以及受试者对环境的适应需要一定的时间，静息态前10个时间点的图像数据被剔除掉，剩余的170个时间点的图像数据被转换成转换为Analyze格式后进行常规的预处理：时间校正、头动校正、空间标准化、高斯模糊、去线性漂移、低频滤波。首先将数据在时间上对齐，然后进行头动校正，如果受试者头动幅度在X、Y、Z轴的平动超过1.5mm或旋

转角度超过1.5° 将被剔除；接着将每个个体的图像数据进行空间标准化配准到MNI空间，并重新采样为3mm×3mm×3mm的体素；随后以4mm×4mm×4mm半高全宽的高斯核对图像进行空间平滑处理，确保个体图像数据具有随机高斯场的性质以满足SPM的统计假设及提高信噪比；然后再对数据进行去线性漂移及低频滤波，提取0.01~0.8Hz频率范围的低频振荡信号，以消除生理噪声。

功能连接分析：本研究采用种子点脑功能连接分析方法，选取我们此前研究中慢性腰背痛患者异常脑活动的pACC为种子点^[2]，以MNI坐标x：-42，y：6，z：12为圆心，球体半径为3mm，提取种子点区域的时间序列并进行平均，得到平均时间序列，计算种子点平均时间序列与全脑所有体素的时间序列的相关性。

1.4 统计分析 组间统计采用独立双样本t检验，P<0.05，

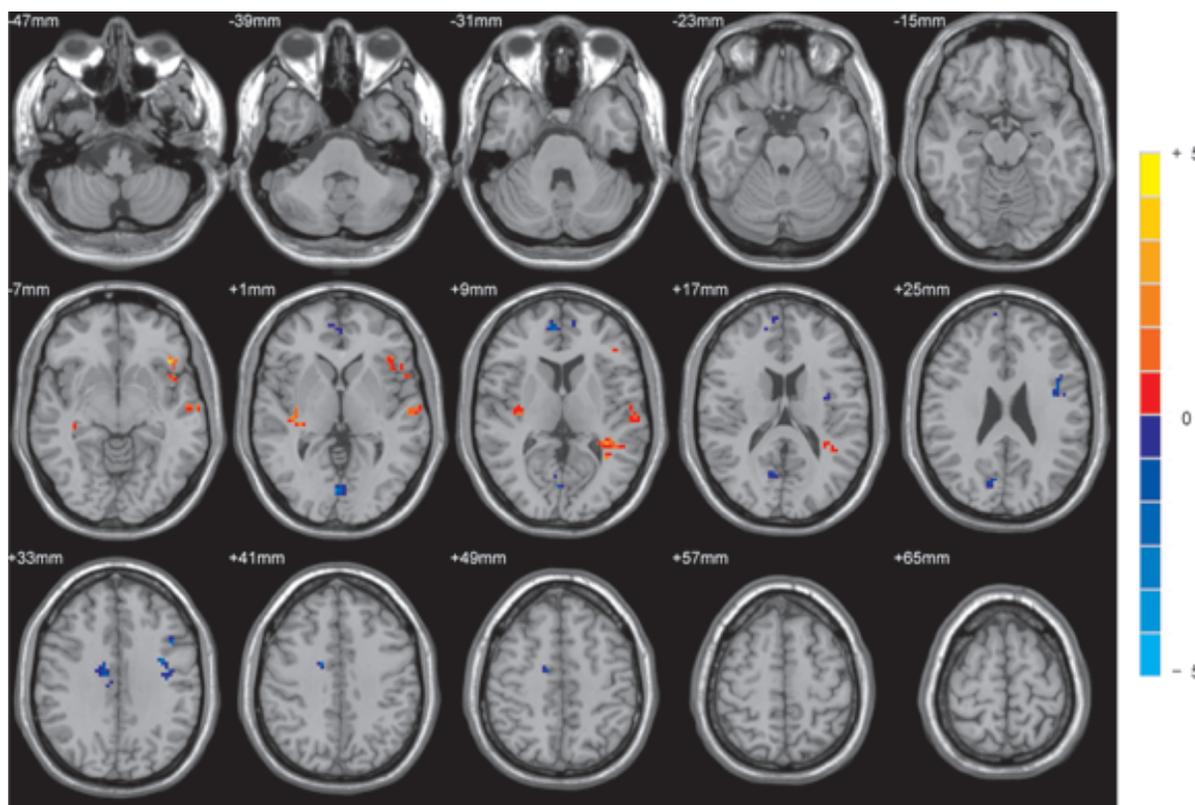


图1 慢性腰背痛组与健康对照组比较图(独立双样本t检验，单体素阈值P<0.05，簇块体积阈值为1350mm³；暖色调为正的T值，代表慢性疼痛组功能连接较对照组高的脑区；冷色调为负的T值，代表慢性疼痛组功能连接较对照组低的脑区)

并选用连续体素大于50个体素作为最小簇块进行多重比较校正。

2 结果

与健康对照组相比,慢性腰背痛患者pACC与多个脑区的功能连接存在异常(表1,图1)。

1. 与pACC连接减弱: 双侧距状回及邻近后扣带回、前额叶中内侧及邻近前扣带回、左侧中央前回及邻近中央后回、右侧扣带回中后部。

号波动存在显著的相关性,这被认为是远距离的感觉运动皮层之间存在功能连接(functional connectivity)。进一步研究发现语言、听觉、视觉、运动系统等不同的脑区之间也广泛地存在功能连接,这种“空间上远离的神经生理活动之间在时间上的相关性”^[4]可能是脑皮层中不同脑区之间完成某种任务时的协调反应机制。当机体处于疾病状态时相应脑区之间的功能连接也会出现异常,对阿尔茨海默病

方面的成份,痛觉信息从外周传导到中枢神经系统的过程中,大脑内广泛的脑区结构参与了这些不同成分传导、整合处理。研究发现不同痛觉成分上传至中枢神经系统的通路是分离的,痛觉的普通感觉成分(刺激位置、持续长度等)主要经由脊髓背角的广动力神经元上传至丘脑外侧核群,再投射到初级躯体感觉皮层、次级躯体感觉皮层等脑区对其进行处理,而痛觉的情绪成分则主要经由脊髓背角的特异性伤害感受性

表1 慢性腰背痛组与健康对照组t-test表(独立双样本t检验,单体素阈值P<0.05,簇块体积阈值为1350mm³)

	簇体积(mm ³)	脑区	BA分区	最大值区域T值	最大值区域坐标		
					x	y	z
1	1512	右侧岛叶后部	13	4.03	36	-15	3
2	1728	左侧额下回(眶部、三角部)及邻近左侧岛叶前部	47、45	4.20	-42	24	-6
3	1485	双侧距状回及邻近后扣带回	18、31	-3.67	3	-81	0
4	1620	双侧前额叶中内侧及邻近前扣带回	10	-3.20	6	51	9
5	1539	左侧颞上回	42、22	3.38	-60	-24	6
6	1431	左侧颞上回	13	3.41	-36	-42	9
7	2160	左侧中央前回及邻近中央后回	6	-3.70	-36	0	33
8	1566	右侧扣带回中后部	24	-4.30	12	-3	36

2. 与pACC连接增强: 右侧岛叶后部、左侧额下回(眶部、三角部)及邻近左侧岛叶前部、左侧颞上回。

3 讨论

fMRI常被用于检测被研究对象对于特定的任务实验刺激的大脑活动变化,相对于执行任务前的无刺激状态,任务刺激后某个或几个脑区的血氧水平依赖性(Blood Oxygen Level Dependent, BOLD)信号会增加或降低,这种信号的改变反映了局部脑区的活动改变。研究发现^[3],尽管没有明显的运动,人脑左右半球的感觉运动皮层BOLD信

(Alzheimer's disease, AD)患者的脑研究发现,AD患者的扣带回后部、海马区域的活动强度减弱^[5]。谢洪武等发现,膝骨性关节炎慢性疼痛患者后扣带回与多个脑区的功能连接异常增高或减低^[6];本研究进一步发现慢性腰背痛患者脑内多个脑区与pACC的功能连接存在异常,提示慢性疼痛患者脑内存在异常的功能连接。

本研究发现健康对照组、慢性腰背痛患者脑内pACC与多个脑区存在显著地功能连接,这些脑区之间的连接可能在痛觉相关信息中的处理中起着协调反应作用。疼痛是一种多维度的复合感觉,包括了感觉、情绪和认知三

神经元上传至丘脑内侧核群,再投射到前扣带回、岛叶皮层等脑区对其进行处理,此外前额叶皮质、顶叶皮质、杏仁核、海马、下丘脑等多个脑结构参与了对不同痛觉成分的整合、认知等处理^[7-8]。在这些参与痛觉信息处理的脑结构中,ACC被发现在痛觉调制中占有重要的地位,与大脑皮层及皮层下许多核团存在广泛的直接或间接地纤维联系,可能在痛觉的不同成分整合以及对疼痛的反应选择、运动执行以及记忆认知中扮演了重要的角色^[9]。本研究还发现与健康组相比,慢性腰背痛患者多个脑区与pACC的功能连接出现异常,这些连接的异常可能与持续的慢性疼痛刺激有

关。

本研究发现慢性腰背痛患者pACC与前额叶中内侧皮层、后扣带回皮层的连接强度减弱。根据以往学者的研究成果,上述区域均属于静息状态下脑默认网络结构的一部分。Raichle等^[10]在对大脑静息状态的发现中发现,前额叶中内侧部、扣带回前部、扣带回后部以及顶下小叶等区域的BOLD信号具有较高的时间相关性,提出了默认状态网络的概念,认为大脑在无任务的安静、清醒状态下存在有组织的功能活动。这些脑区有着重要的生理功能,与情景记忆的提取、对周围环境与自我内省状态检测以及持续进行的认知和情感的相互作用过程有关。我们的结果提示慢性腰背痛患者pACC与默认网络的连接减弱,这可能导致机体相应的功能受损。

本研究还发现提示慢性腰背痛患者pACC与中央前回及邻近中央后回皮层的连接强度减弱。既往研究^[11]发现扣带回和前额叶可能共同参与了躯体面临伤害性刺激信息的回避反应,而扣带回在其中起着重要的联系作用,ACC与前额叶皮层的运动区和辅助运动区之间存在大量的往返纤维联系,这种联系将中央后回(初级躯体感觉皮层)整合后的伤害性信息传递给前额叶皮层及辅助运动区,再进一步启动与痛觉相关的行为反应。我们的结果发现pACC与躯体感觉皮层、运动皮层的连接减弱,可能与机体面临长期的慢性疼痛刺激的适应性有关,导致机体的回避反应减弱。

此外,我们还发现慢性腰背

痛患者pACC与右侧岛叶后部、左侧岛叶前部的功能连接增强。岛叶是内侧痛觉系统一个重要的组成脑区,既往研究发现岛叶的前部、后部分别介导痛觉的不同成份^[12],岛叶前部可能与痛觉的情感动机、注意和记忆功能有关,而岛叶后部则与躯体感觉的辨别和整合处理功能有关。临床研究发现岛叶损伤后出现痛感知的不平衡,导致回避行为和生理反应减弱。我们的结果发现前扣带回与岛叶之间的功能连接增强,可能提示慢性腰背部疼痛患者对疼痛情绪成份处理增强。

综上所述,本研究发现静息状态下健康对照组、慢性腰背痛患者脑内pACC与多个脑区存在显著地功能连接,这些脑区之间的连接可能在痛觉相关信息中的处理中起着协调反应作用,而且与健康对照组比较,慢性腰背部疼痛患者多个脑区与pACC的功能连接存在异常,这些连接的异常可能与持续的慢性疼痛刺激有关。

参考文献

1. Vogt BA, Berger GR, Derbyshire SW. Structural and functional dichotomy of human midcingulate cortex. *Eur J Neurosci*, 2003, 18(11): 3134-3144.
2. 陈俊, 刘波, 叶泳松, 等. 慢性腰背痛患者的脑静息态功能磁共振成像. *中国医学影像技术*, 2011, 27(6): 1116-1120.
3. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*. 1995; 34(4): 537-41.
4. Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, et al. Functional

connectivity: the principle component analysis of large (PET) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1993, 13: 5-14.

5. W L, Zang Y, He Y, et al. Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI. *Neuroimage*, 2006, 31: 496-504.
6. 谢洪武, 罗天友, 陈日新, 等. 慢性疼痛患者静息态脑功能磁共振的默认网络研究. *生命科学研究*, 2011, 15(6): 502-506.
7. Sowards TV, Sowards M. Separate, parallel sensory and hedonic pathways in the mammalian somatosensory system. *Brain Res Bull*, 2002, 58: 243-260.
8. Sehlmeier C, Schoning S, Zwitserlood P, et al. Human fear conditioning and extinction in neuroimaging: a systematic review. *PLoS One*, 2009, 10: e5865.
9. Buffington AL, Hanlon CA, McKeown MJ. Acute and persistent pain modulation of attention-related anterior cingulate fMRI activations. *Pain*. 2005 Jan; 113(1-2): 172-84.
10. Raichle ME, Macleod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function. *PNAS*, 2001, 98(2): 676-682.
11. Price DD. Psychological and Neural Mechanisms of the Affective Dimension of Pain. *Science*, 2000, 288: 1769-1772.
12. Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin*. 2000, 30(5): 263-88.

(本文编辑: 刘龙平)

【收稿日期】2015-03-26