

论 著

VBM对腰间盘突出慢性期疼痛患者脑结构的研究*

1. 新乡医学院第二临床学院

(河南 新乡 453003)

2. 新乡医学院第二附属医院

(河南 新乡 453002)

董帅珂¹ 赵洪增²

【摘要】目的 应用基于体素磁共振形态测量(Voxel based morphometry, VBM)研究腰椎间盘突出(Lumbar disc herniation, LDH)患者慢性期疼痛使脑结构发生改变的脑区。**方法** 搜集新乡医学院第二附属医院已确诊为腰椎间盘突出且疼痛持续时间超过3个月患者58名为病例组(LDH组), 62名健康志愿者为正常对照组(HC组), 利用西门子3.0T核磁共振对120名受试者进行3DT1结构成像, 然后使用SPM-VBM软件对采集的磁共振数据进行分析, 最后采用REST软件包进行统计学分析。**结果** 与HC组相比, LDH患者在右侧扣带回、左额叶、左颞上回、左顶下小叶等区域的白质(WM)体积存在差异(FDR校正, $P < 0.05$); 在右小脑前叶、右中央前回、右小脑后叶、左梭状回、左颞上回、右尾状核、右额中回、左颞中回、右扣带回等区域的灰质(GM)体积存在差异性(FDR校正, $P < 0.05$)。**结论** 利用VBM软件能够发现LDH慢性期疼痛患者脑灰质和白质存在差异的区域, 可以为临床治疗和预后提供有效的价值。

【关键词】 腰椎间盘突出; 慢性疼痛; 磁共振; 基于体素磁共振形态测量; 灰质; 白质

【中图分类号】 R323.3+3

【文献标识码】 A

【基金项目】 二〇一三年度河南省医学科技攻关计划项目, 编号: 201303111

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2018.06.038

通讯作者: 赵洪增

VBM Study of Brain Structure in Patients with Chronic Pain of Lumbar Disc Herniation*

DONG Shuai-ke, ZHAO Hong-zeng. Second Clinical College of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453003, Henan Province, China

[Abstract] Objective To study the changes of brain structure in patients with chronic lumbar disc herniation (LDH) by using Voxel based morphometry (VBM). **Methods** 58 patients were diagnosed as lumbar disc herniation with a duration of more than 3 months (LDH). 46 healthy volunteers were the normal control group (HC). The 3D magnetic resonance imaging was performed on 104 subjects. The magnetic resonance data were analyzed by spm-VBM software. Finally, REST and AFN software was used for statistical analysis. **Results** Compared with HC group, the volume of white matter (WM) in LDH patients was significantly different in the right cingulate gyrus, left frontal lobe, left superior temporal gyrus, Left inferior parietal lobule ($P < 0.05$). In the right anterior lobe of cerebellum, right precentral gyrus, right posterior lobe of cerebellum, left fusiform gyrus, left superior frontal gyrus, right caudate nucleus, right middle frontal gyrus, left middle temporal gyrus, right cingulate areas of gray matter (GM) volume differences ($P < 0.05$). **Conclusion** Can be found in chronic phase LDH patients with pain of brain gray and white matter differences between regions by using the VBM software, can provide effective value for clinical treatment and prognosis.

[Key words] Lumbar Disc Herniation; Chronic Pain; MRI; VBM; Gray Matter; White Matter

LDH是一种脊柱损伤与退行性疾病, 病程较长, 我国人群的平均患病率为8%~25%^[1]。目前也成为青壮年人群的常见病。由LDH引起的慢性下腰痛(cLBP)使世界各地数百万人致残并产生巨大的经济负担^[2], 并且许多患者由于疾病的反复发作, 长期处在慢性疼痛的状态中, 大多会伴有紧张、焦虑、抑郁等情绪反应, 甚至出现焦虑症或抑郁症^[3]。越来越多的证据表明, 慢性疼痛的伤害输入作用于不同脑结构的神经轴突上, 从而可以引起不同区域的脑结构和功能的改变^[4]。尽管国内外许多研究对慢性疼痛患者的大脑功能和结构的改变进行了描述, 但是对患有腰椎间盘突出患者所引起的脑皮层结构的变化报道较少。所以本研究采用VBM对腰椎间盘突出慢性期疼痛患者进行脑结构分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有研究对象在检查前均签署知情同意书。LDH组为腰椎间盘突出慢性期疼痛患者58例, 平均年龄45~60岁。LDH组纳入标准: (1)出现临床症状并且经过磁共振检查诊断为腰椎间盘突出患者。(2)腰椎间盘突出伴随疼痛并且疼痛时间 ≥ 3 个月; (3)无其它慢性疼痛疾病; (4)常规MRI检查脑实质内无其它异常发现; (5)无精神障碍疾病。

HC组为健康志愿者62名, 平均年龄46~60岁。HC组纳入标准: (1)无其它慢性疼痛疾病; (2)常规MRI检查脑实质内无其它异常发现; (3)无精神障碍疾病。

LDH组及HC组排除标准: (1)体内置入起搏器、支架等磁共振禁忌症者以及无法耐受此项检测者; (2)有其它慢性疼痛疾病者; (3)常规

MRI检查发现脑实质内有其它异常改变；(4)有精神障碍疾病。

1.2 影像学设备及参数 利用新乡医学院第二附属医院放射科3.0T的磁共振设备(3.0T X-Series)进行图像采集,扫描序列为矢状位3DT1WI,扫描参数:层数192,层厚1mm,层间距0.5mm,FOV 256×256,TE 2.52ms,TR2300ms,TI 900ms。扫描时所有受试者仰卧位,应用泡沫垫和耳塞来减少头部运动和扫描仪噪声;扫描过程中保持安静状态,闭眼,放松,尽可能心无它想。

1.3 数据处理 本研究数据的处理采用的是Matlab和基于SPM8的VBM8(dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/)软件包进行。其处理过程为:将原始DICOM图像进行格式重建后,空间标准化至蒙特利尔神经科学研究所(MNI)制作的152个欧洲青年人大脑结构平面图像(ICBM)平均所得的标准模板。对标准化后的图像进行分割,分别得到脑灰质、脑白质和脑脊液图像,并对灰质和白质图像进行调制,使得调制产生的体素值能代表局部绝对灰质及白质体积。分别计算脑灰质、脑白质及脑脊液的体积,颅内总体积(total intracranial volume, TIV)为三者之和。进行平滑。并对平滑后的灰质、白质体积进行统计学分析。

1.4 统计学分析 使用SPSS20.0统计软件对入组对象一般情况进行统计分析,两组间计数资料采用 χ^2 检验,计量资料(年龄、病程)用($\bar{x} \pm s$)表示,用独立样本t检验;影像学资料的统计分析采用REST软件包以及AFN软件包进行,结果采用FDR校正,矫正后 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

LDH组与HC组在一些脑结构区域比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。本研究结果显示白质体积减少的区域:右侧扣带回、左额叶、左颞上回、左顶下小叶等区域(如表1及图1);灰质体积增多的区域:右小脑前叶、右中央前回、右尾状核等区域;灰质体积减少的区域:右小脑后叶、左梭状回、左额上回、右额中回、左颞中回、右扣带回(如表2及图2)。

3 讨论

LDH是一种退行性疾病,是慢性疼痛如坐骨神经痛和下腰痛(LBP)的常见原因。主要临床症状为腰背痛、下肢痛,持续时间长并且无明显的定位感。慢性疼痛与延迟的组织损伤或周围或中枢神经系统(CNS)的损伤有关,这是由于伤害性途径中的许多复杂变化^[5],这些疼痛的伤害性输入

可以引起不同神经元结构整合,从而导致一定水平的大脑皮质重组,引起大脑结构和功能的改变。

VBM近年来已广泛用于活体脑部结构变化的观察和分析^[6]。利用该分析方法从而可以得出哪些大脑区域存在脑结构的差异性。进一步为理解腰椎间盘突出慢性期疼痛的神经病理学机制奠定基础,并可以为临床对该类患者选择更有效的治疗方法提供一个有力的依据。

利用VBM我们的研究分析显示:LDH组和HC组之间的脑灰质和白质体积在一些区域存在显著的差异。存在差异的区域如下:(1)灰质体积增加的区域:右小脑前叶、右中央前回、右侧尾状核;(2)灰质体积减少的区域:右小脑后叶、左梭状回、左额上回、右额中回、左颞中回、右扣带回;(3)白质体积减少的区域:右侧扣带回、左额叶、左颞上回、左顶下小叶。这些区域的结构改变的诱发机制到目前为止仍不明确。

表1 LDH组与HC组白质体积差异的脑区

脑区	MNI坐标			t值	体素(个)
	x	y	z		
右扣带回	36	-24	27	-4.3799	338
左额叶	-21	9	21	-3.9411	202
左颞上回	-27	-45	21	-2.9555	29
右顶下小叶	39	-45	21	-3.2712	11

表2 LDH组与HC组灰质体积差异的脑区

脑区	MNI坐标			t值	体素(个)
	x	y	z		
右小脑前叶	33	-24	-39	11.0574	113
右中央前回	18	-18	-3	14.107	209
右小脑后叶	-6	-51	-24	-7.0663	307
左梭状回	-45	-33	-15	-8.9013	108
左额上回	-30	66	6	-7.4666	498
右尾状核	24	18	21	9.1003	548
右额中回	27	24	60	-7.0982	226
左颞中回	-51	-84	42	-5.2463	110
右扣带回	18	-6	51	-10.592	128

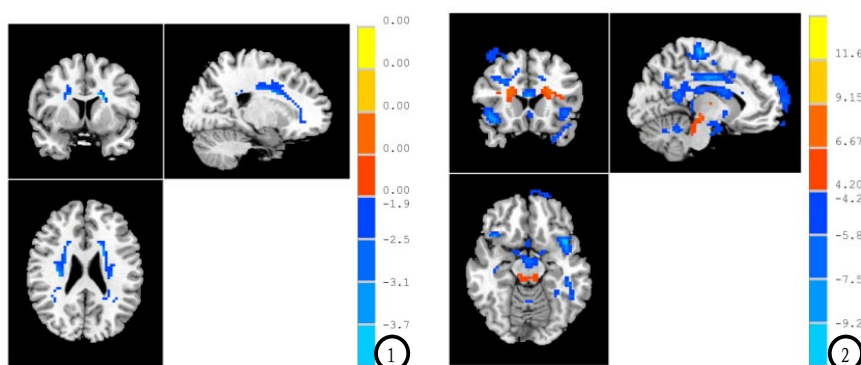


图1 LDH组与HC组大脑白质差异的脑区域图（分别为冠状位、矢状位、横断位）。图2 LDH组与HC组大脑灰质差异的脑区域图（分别为冠状位、矢状位、横断位）。

本研究显示在右侧尾状核的灰质体积是增加的，尾状核是纹状体的一部分，是基底神经节（BG）的主要组成部分。大量的证据表明，基底神经节是唯一参与慢性疼痛的丘脑-皮质-BG回路整合运动、情绪、自主神经和认知方面的区域^[7]。特定疼痛诱导激活的尾状核被认为是大脑的痛觉调制系统的一个重要组成部分^[8-9]。因此，发现灰质体积增加可能会导致右侧纹状体的激活增多。在这一区域的皮层下结构变化可能与无法控制的慢性疼痛相关，这与纤维肌痛^[10]和慢性外阴疼痛患者在基底节区域的灰质增加^[11]是一致的。不同疾病引起相同区域灰质增加的一致性很可能是由于相同的神经病理机制的过程最终导致慢性疼痛。但是与Luchtman M et al^[12]的研究报道是相反的。

我们的研究结论中，右侧扣带回既有白质体积的减少又有灰质体积的减少，这与May A et al^[13]等的研究是相似的，认为扣带回在慢性疼痛中受到影响，这引起人们对慢性疼痛神经通路的推测。前扣带回皮层和前岛叶在经历和预期疼痛中是作为多重整合结构的角色^[14-15]。特别是前扣带回皮质有较显著意义，因为它在疼痛调节和镇痛中起决定性作用。而RACC（右侧扣带回）作为内

源性疼痛控制的关键部位的众多证据已经在疼痛调节的背景下被观察到，包括疼痛和安慰剂镇痛的预防^[16-18]（关于疼痛缓解的神经刺激研究^[19]）。另外在大脑颞叶发现灰质和白质体积的减少，Greicius.etal^[20-21]认为双侧颞叶灰质体积显著性减少通常与疼痛处理不相关。这些区域被认为是负责视觉刺激整合的关联区域，并且受到认知和情感处理中涉及的脑电路的影响。特别是颞上回附近的岛叶后部和岛盖被认为是接受和处理脊髓丘脑系传入刺激的部位，这些区域的灰质损失可能导致稳定的感觉输入失衡，这可能是引起慢性疼痛的重要病理原因^[22]。

额上回（SFG，superior frontal gyrus）与疼痛加工相关^[23-26]，但其在慢性疼痛中的作用通常没有讨论。本研究分析的右侧SFG灰质的改变，表明：其与疼痛过程中的应对方式相关。这与Smallwood RF et al^[27]的研究结果一致。Lorenz等^[28]通过PET研究发现，背外侧前额叶激活增加与中脑、丘脑内侧的激活降低呈明显负相关。在本研究中，双侧额叶灰白质和体积均有减少，这与毛翠平等^[29]研究分析也是一致的。

虽然越来越多的证据支持慢性疼痛与灰质、白质异常的关

联，但慢性疼痛和皮质下一些区域的灰质、白质体积改变的因果关系尚未确定。因此，需要使用大量患者（理想情况下的入选标准）的纵向研究来探讨不同部位引起的慢性疼痛对脑结构的影响及部分区域在治疗后可能存在的一些潜在的可逆性变化将是继本研究之后的重中之重，这可以为临床不同疾病引起的慢性疼痛患者提供不同的治疗方案，进而可以尽可能的减少患者的痛苦，提高生活质量。

本研究仍然存在一些局限性，第一：样本量相对仍较少，可能部分影响我们的结果。其次，药物治疗以及混淆心理社会因素（抑郁和焦虑）也可能影响了我们的研究结果。第三，我们没有区分性别差异性。最后也未区分神经性和非神经性疼痛。因此，未来的研究应该纳入更多的样本、排除性别差异的影响，分析各种疼痛类型对脑结构的影响，尽可能评估每位患者心理因素。

参考文献

- [1] 甄鹰, 乔爱珍, 孙梅. 不同年龄腰椎间盘突出症患者情绪反应特征[J]. 中国医药导报, 2012, 9(1): 145-146.
- [2] Wenig C M, Schmidt C O, Kohlmann T, et al. Costs of back pain in Germany[J]. European Journal of Pain, 2009, 13(3): 280-286.
- [3] Du J Y, Fang J Q, Liang Y, et al. Electroacupuncture attenuates mechanical allodynia by suppressing the spinal JNK1/2 pathway in a rat model of inflammatory pain[J]. Brain Research Bulletin, 2014, 108: 27-36.
- [4] Shah J P, Thaker N, Heimur J, et al. Myofascial Trigger Points Then and Now: A Historical and Scientific Perspective[J]. Pm & R the Journal of Injury

- Function & Rehabilitation, 2015, 7 (7): 746-761.
- [5] Kim W, Kim S K, Nabekura J. Functional and structural plasticity in the primary somatosensory cortex associated with chronic pain[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2017, 141 (4): 499-506.
 - [6] 胡晓飞, 张久权, 张艳玲等. 帕金森病轻度认知功能障碍: 基于体素的全脑灰质形态学研究[J]. *中国医学影像技术*, 2013, 29 (1): 24-29.
 - [7] Borsook D, Upadhyay J, Chudler E H, et al. A key role of the basal ganglia in pain and analgesia - insights gained through human functional imaging[J]. *Molecular Pain*, 2010, 6 (1): 27.
 - [8] Freund W, Klug R, Weber F, et al. Perception and suppression of thermally induced pain: a fMRI study[J]. *Somatosensory & Motor Research*, 2009, 26 (1): 1-10.
 - [9] Freund W, Stuber G, Wunderlich A P, et al. Cortical correlates of perception and suppression of electrically induced pain[J]. *Somatosensory & Motor Research*, 2007, 24 (4): 203-212.
 - [10] Schmidt-Wilcke T, Luerding R, Weigand T, et al. Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia - a voxel-based morphometry study[J]. *Pain*, 2007, 132 (Suppl 1): S109-S116.
 - [11] Schweinhardt P, Kuchinad A, Pukall C F, et al. Increased gray matter density in young women with chronic vulvar pain[J]. *Pain*, 2008, 140 (3): 411-419.
 - [12] Luchtman M, Steinecke Y, Baecke S, et al. Structural Brain Alterations in Patients with Lumbar Disc Herniation: A Preliminary Study[J]. *Plos One*, 2014, 9 (3): e90816.
 - [13] May A. Chronic pain may change the structure of the brain[J]. *Pain*, 2008, 137 (1): 7.
 - [14] Peyron R, Laurent B, García-larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000) [J]. *Neurophysiologie clinique= Clinical neurophysiology*, 2000, 30 (5): 263-288.
 - [15] Porro C A, Baraldi P, Pagnoni G, et al. Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems[J]. *Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2002, 22 (8): 3206-3214.
 - [16] Bantick S J, Wise R G, Ploghaus A, et al. Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI[J]. *Brain*, 2002, 125 (Pt 2): 310-319.
 - [17] Porro C A, Cettolo V, Francescato M P, et al. Functional activity mapping of the mesial hemispheric wall during anticipation of pain[J]. *Neuroimage*, 2003, 19 (4): 1738-1747.
 - [18] Faymonville M E, Laureys S, Degueldre C, et al. Neural mechanisms of antinociceptive effects of hypnosis [J]. *Anesthesiology*, 2000, 92 (5): 1257.
 - [19] Kupers R, Faymonville M E, Laureys S. The cognitive modulation of pain: hypnosis- and placebo-induced analgesia[J]. *Progress in Brain Research*, 2005, 150: 251-269.
 - [20] Greicius M D, Krasnow B, Reiss A L, et al. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100 (1): 253.
 - [21] Uddin L, Clare-Kelly A B, Xavier-Castellanos F, et al. Functional connectivity of default mode network components: Correlation, anticorrelation, and causality [J]. *Human Brain Mapping*, 2009, 30 (2): 625-637.
 - [22] Borsook D, Edwards R, Elman I, et al. Pain and analgesia: the value of salience circuits[J]. *Progress in Neurobiology*, 2013, 104 (5): 93-105.
 - [23] Gerstner G, Ichesco E, Quintero A, et al. Changes in regional gray and white matter volume in patients with myofascial-type temporomandibular disorders: a voxel-based morphometry study[J]. *Journal of Orofacial Pain*, 2011, 25 (2): 99-106.
 - [24] Rocca M A, Ceccarelli A, Falini A, et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study[J]. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 2006, 37 (7): 1765-1770.
 - [25] Vartiainen N, Kalliainen K, Hlushchuk Y, et al. Changes in brain function and morphology in patients with recurring herpes simplex virus infections and chronic pain[J]. *Pain*, 2009, 144 (1-2): 200-208.
 - [26] Younger J W, Shen Y F, Goddard G, et al. Chronic myofascial temporomandibular pain is associated with neural abnormalities in the trigeminal and limbic systems[J]. *Pain*, 2010, 149 (2): 222-228.
 - [27] Smallwood R F, Laird A R, Ramage A E, et al. Structural brain anomalies and chronic pain: a quantitative meta-analysis of gray matter volume[J]. *Journal of Pain Official Journal of the American Pain Society*, 2013, 14 (7): 663-675.
 - [28] Lorenz J, Minoshima S, Casey K L. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation[J]. *Brain A Journal of Neurology*, 2003, 126 (Pt 5): 1079-1091.
 - [29] 毛翠平, 杨全新, 唐鉴, 等. 慢性腰背痛患者的大脑灰质异常: 基于体素的形态测量学分析[J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36 (8): 1041-1047.

(本文编辑: 刘龙平)

【收稿日期】2018-02-06