

原发性三叉神经痛患者性别差异的静息态 fMRI 初探

沈博文¹, 王元银¹, 周 健¹, 王海宝², 宋 阳³

摘要 探究不同性别原发性三叉神经痛(ITN)患者脑部功能活动变化的差异性。本研究实验组纳入31例ITN患者(男15例,女16例),健康对照组(HC)纳入33例(男16例,女17例)。所有被试者在静息状态下行常规T2WI、FLAIR扫描,功能态方面采用血氧水平依赖(BOLD)平面回波成像和全脑3D结构像扫描。利用DPARSF软件对图像进行处理,得到实验组和HC组全脑局部一致性(ReHo)值,采用SPM12和SPSS13.0软件进行统计分析。结果显示,在HC组中,ReHo值男性与女性差异脑区($P < 0.005$)有:颞中回、右侧枕中回、右侧枕上回、左侧眶部额中回、左侧内侧额上回、左侧内侧眶部额上回、左侧顶骨下除缘上回和角回的脑回。在实验组中,ReHo值男性与女性差异脑区($P < 0.005$)有:楔前叶、右侧颞下回、左右小脑脚2区、左侧丘脑、尾状核、右侧额上回、左侧前扣带回、中央前回和中央后回。体现出患者脑功能改变的性别差异性。

关键词 原发性三叉神经痛;静息态功能磁共振;脑功能;性别差异

中图分类号 R 445.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)11-1813-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.11.034

原发性三叉神经痛(idiopathic trigeminal neuralgia, ITN)是目前公认的难治性颌面部慢性疼痛,年发病率为12.6/100 000^[1]。ITN的发病机制尚不明确,最近的研究^[2-3]认为ITN是由于第五脑神经入脑区受到如微血管等结构的压迫而导致慢性脱髓鞘病变并与相邻的无髓鞘纤维形成通路,使得外周区域的传入刺激和中枢的传出刺激到达一定阈值后引发疼痛。静息态fMRI作为一种能反映人脑功能改变情况的成像方法,近年来得到了广泛应用。有研

究^[4-5]显示ITN患者的脑功能发生了变化。然而鲜有研究将ITN患者脑功能的性别差异作为观测方向,该研究利用fMRI检测不同性别ITN患者脑部局部一致性(regional homogeneity, ReHo)值的改变情况,来探究ITN患者相关脑区功能改变的性别差异和疼痛的发生与调控机制。

1 材料与方法

1.1 病例资料 本研究实验组为ITN患者,纳入标准为:①符合国际头痛协会关于原发性ITN的诊断标准(第二版);②体内无影响MRI扫描的金属植入物;③无精神病史;④无ITN手术治疗史。排除年龄、性别、病程差异后,最终进行分析的实验组共31例(男15例,女16例)。健康对照组(HC组)纳入33例志愿者(男16例,女17例)。实验组、对照组一般资料见表1。

1.2 MRI扫描 实验组与对照组在静息态下采用3.0T磁共振扫描仪(GE Discovery)联合24通道头颈线圈进行常规T2WI及FLAIR扫描。功能态成像采用血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)平面回波成像和3D结构态全脑成像来获得MRI扫描参数:重复时间2 000 ms,回波时间35 ms,翻转角90°,视野24 cm × 24 cm,矩阵64 × 64,扫描层厚3.6 mm,层间距0.4 mm,扫描层数38;快速抗相梯度翻转恢复序列扫描来采集轴位3D解剖图像,TE 3.3 ms,TR 8.5 ms,FA 12°,FOV 24 cm × 24 cm,矩阵256 × 256,扫描层厚1.2 mm,扫描层数170。

1.3 MRI数据处理 使用Matlab7.12、SPM12和DPARSF软件包将DICOM图像格式转为NIFTI格式;删除扫描初始10个点数据,确保磁场、数据稳定;头动矫正(删除头动超过3 mm,转动超过3转的数据)时间点矫正。去线性漂移。低频滤波处理。计算任一像素周围相邻的26个体素单位的Kendall协和系数获得各个体素单位的ReHo值,除以全脑均值,得到标准化的ReHo值之后进行图像空间平滑处理。

1.4 统计学处理 采用SPM12软件对二组ReHo

2018-06-20 接收

基金项目:安徽省博士后研究人员科研活动经费资助项目(编号:2017B238)

作者单位:¹安徽省口腔医院口腔外科,合肥 230032

安徽医科大学第一附属医院²磁共振室、³疼痛科,合肥 230022

作者简介:沈博文,男,硕士研究生;

宋 阳,男,博士后,副主任医师,责任作者,E-mail: syahmu@163.com;

周 健,男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: zj@ahmu.edu.cn

值进行二独立样本 *t* 检验,如 $P < 0.005$ 及簇丛大小等于 20 个体素则认为差异有统计学意义,利用蒙特利尔坐标系体现差异有统计学意义的脑区。实验组与对照组间男女分布比使用 χ^2 检验,两患者组年龄、病程、受教育年限使用方差分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验组与对照组基本情况 对两组临床资料进行统计分析得出实验组与对照组男女分布比差异无统计学意义,男女患者组间年龄、病程、受教育程度差异无统计学意义。见表 1。

2.2 对照组中两性 ReHo 值比较 采用 Matlab7.12、SPM12 和 DPARSF 软件对 HC 组的 MRI 扫

描数据进行处理,结果显示在 HC 组中 ReHo 值女性大于男性的脑区 ($P < 0.005$) 为:右侧颞中回、右侧枕中回、右侧枕上回、左侧额中回、左侧眶部额中回、左侧内侧额上回和左侧内侧眶部额上回,见表 2。ReHo 值男性大于女性的脑区 ($P < 0.005$) 为:左侧顶骨下除缘上回和角回的脑回,见表 3。

2.3 实验组中两性 ReHo 值比较 使用同样的方法对实验组的 MRI 扫描数据进行处理,结果显示实验组中 ReHo 值女性大于男性的脑区 ($P < 0.005$) 为:楔前叶、右侧颞下回、左右小脑脚 2 区、左侧丘脑、左侧尾状核和右侧尾状核,见表 4。ReHo 值男性大于女性的脑区 ($P < 0.005$) 为:右侧额上回、左侧前扣带回、左右中央前回和左右侧中央后回,见表 5。

表 1 实验组与对照组一般资料($\bar{x} \pm s$)

项目	男性 ITN 患者组 ($n=15$)	女性 ITN 患者组 ($n=16$)	男性 HC 组 ($n=16$)	女性 HC 组 ($n=17$)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	61.6 ± 10.6	60.8 ± 9.5	60.3 ± 9.2	61.3 ± 9.8	0.576
病程(月)	28 ± 20.5	27.6 ± 21.3	29 ± 19.8	26.2 ± 20.1	0.612
受教育程度(年)	10.2 ± 5.6	11.3 ± 6.5	12.3 ± 6.7	9.5 ± 5.4	0.954

表 2 对照组女性高于男性 ReHo 值差异脑区

脑区 ReHo 值(女 > 男)	体素	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值	峰值 MNI 坐标			BA 分区
				<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>	
右侧颞中回	22	3.64	<0.005	60	-60	21	22
右侧枕中回	22	2.65	<0.005	51	-69	30	39
右侧枕上回	26	3.50	<0.005	27	-93	18	18
左侧额中回	15	3.18	<0.005	-27	27	48	8
左侧眶部额中回	32	3.27	<0.005	-21	57	-15	11
左侧内侧额上回	10	3.62	<0.005	-6	27	45	8
左侧内侧眶部额上回	18	3.33	<0.005	-21	57	-15	11

BA(Brodmann area) 分区为布鲁德曼分区

表 3 对照组男性高于女性 ReHo 值差异脑区

脑区 ReHo 值(男 > 女)	体素	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值	峰值 MNI 坐标			BA 分区
				<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>	
左侧顶骨下除缘上回和角回的脑回	24	3.93	<0.005	-30	-75	45	7

表 4 实验组女性高于男性 ReHo 值差异脑区

脑区 ReHo 值(女 > 男)	体素	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值	峰值 MNI 坐标			BA 分区
				<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>	
左侧楔前叶	14	3.52	<0.005	-6	-57	45	-
右侧楔前叶	14	2.61	<0.005	3	-57	45	-
右侧颞下回	23	3.24	<0.005	54	-51	-12	20
左侧小脑脚 2 区	10	3.44	<0.005	-48	-69	-42	-
右侧小脑脚 2 区	14	3.48	<0.005	45	-54	-39	-
左侧丘脑	33	3.71	<0.005	-6	-21	15	-
左侧尾状核	33	3.98	<0.005	-12	-3	18	25
右侧尾状核	46	4.26	<0.005	15	15	15	-

表5 实验组男性高于女性 ReHo 值差异脑区

脑区 ReHo 值(男 > 女)	体素	Z 值	P 值	峰值 MNI 坐标			BA 分区
				X	Y	Z	
右侧额上回	11	2.78	<0.005	18	-9	63	6
左侧前扣带回	24	3.68	<0.005	-12	42	6	32
左侧中央前回	24	3.21	<0.005	-39	-9	63	6
右侧中央前回	14	4.51	<0.005	42	-3	39	6
左侧中央后回	24	3.32	<0.005	-42	-9	51	6
右侧中央后回	19	3.24	<0.005	51	-18	36	3

3 讨论

本研究显示 HC 组中女性脑部右侧额中回、枕上回与枕中回、左侧额中回、额上回的 ReHo 值高于男性,而男性在左侧顶骨下除缘上回和角回的脑回处的 ReHo 值高于女性。Filippi et al^[6]发现在静息态下男女在脑区灰质体积,感觉与认知网络的功能连接方面均存在差异,这些差异可能与不同性别在神经心理和体内激素水平的差异有关。

比较实验组中的男性与女性,女性患者在楔前叶、右侧颞下回、左侧丘脑、尾状核及小脑脚 2 区的 ReHo 值较高。楔前叶和颞下回是大脑默认网络的重要组成部分,该网络在自我认知和情绪处理与调节中起着关键作用。楔前叶在网络内的代谢活动是最旺盛的^[7]。有研究^[8]显示,在阿尔茨海默病患者的脑内,楔前叶的代谢和功能强度是减弱的,这可能是该疾病在脑内表现出的综合征之一。Wang et al^[9]发现 ITN 患者的右侧颞下回 ReHo 值升高,表明慢性疾病会对上述区域的功能产生影响。

丘脑被认为是神经性疼痛产生的重要区域,该区的簇状放电和丘脑皮质区的节律障碍会引起疼痛上行通路中低频率振荡电波活动增强从而引发疼痛^[10]。同时丘脑也与人的情绪加工整合处理有关,有研究^[11]显示在 ITN 患者脑部丘脑皮质区灰质体积减少,同时伴随 N-乙酰天冬氨酸/肌酸比值这一神经元活性的重要生化标志物的消减的现象,推测可能与患者受到持续的伤害性刺激有关。

本研究显示男女患者在尾状核的 ReHo 值存在差异,尾状核不仅参与人的运动过程,而且在一些认知功能如空间记忆方面发挥着作用。Nota et al^[12]发现,正常男性在右侧工作记忆网络中的尾状核的功能连接要强于女性患者;而本研究中女性 ITN 患者的尾状核 ReHo 值高于男性,Koenig et al^[13]发现在多发性硬化症患者中女性在右侧尾状核的 ReHo 值显著高于男性,提示在持续的伤害性刺激传入下,男性尾状核的功能减退,而女性患者在对疼痛等不

适感觉的记忆上要强于男性。

本研究显示男性患者在左侧前扣带回的 ReHo 值大于女性患者,前扣带回在人脑情绪变化时会被激活,Desouza et al^[14]发现 ITN 患者与正常对照组相比脑部前扣带回灰质是减少的。Dou et al^[15]发现在射频热凝手术前后 ITN 患者前扣带回的 ReHo 变化值与病程呈负相关。提示该部位在 ITN 中扮演着重要的作用。

中央前回与中央后回也是默认网络与突显网络的组成部分,中央前回是初级体感皮质所在区域,该区域被认为与面部表情的表达和疼痛的监控有关。Wang et al^[9]发现在 ITN 患者脑内左侧中央前回 ReHo 值与患者疼痛强度呈正相关。推测是由于在 ITN 患者中,即使是一些微小的面部表情活动也会引起患支的剧烈疼痛,因此 ITN 患者往往会加强对患侧上下颌表情肌的控制来避免触发疼痛。本研究中男性患者组的 ReHo 值较高,提示男性患者在对疼痛的监控与面部的控制功能上可能强于女性患者。

综上所述,本研究结果显示不同性别的 ITN 患者脑部 ReHo 值相对于对照组发生了不同的变化,提示在 ITN 患者的 fMRI 研究中性别差异也要成为一项需要考虑的因素。

参考文献

- [1] Van Hecke O, Austin S K, Khan R A, et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies [J]. Pain, 2014, 155(4): 654-662.
- [2] Hughes M A, Frederickson A M, Branstetter B F, et al. MRI of the trigeminal nerve in patients with trigeminal neuralgia secondary to vascular compression [J]. AJR Am J Roentgenol, 2016, 206(3): 595-600.
- [3] Alper J, Shrivastava R K, Balchandani P. Is there a magnetic resonance imaging-discernible cause for trigeminal neuralgia? A structured review [J]. World Neurosurg, 2017, 98: 89-97.
- [4] Lin C. Brain signature of chronic orofacial pain: a systematic review and meta-analysis on neuroimaging research of trigeminal neuropathic pain and temporomandibular joint disorders [J]. PLoS

- One, 2014, 9(4): e94300.
- [5] Dasilva A F, Becerra L, Pendse G, et al. Colocalized structural and functional changes in the cortex of patients with trigeminal neuropathic pain [J]. *PLoS One*, 2008, 3(10): e3396.
- [6] Filippi M, Valsasina P, Misci P, et al. The organization of intrinsic brain activity differs between genders: a resting-state fMRI study in a large cohort of young healthy subjects [J]. *Hum Brain Mapp*, 2013, 34(6): 1330–43.
- [7] Fransson P, Marrelec G. The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis [J]. *Neuroimage*, 2008, 42(3): 1178–84.
- [8] He Y, Wang L, Zang Y, et al. Regional coherence changes in the early stages of Alzheimer's disease: a combined structural and resting-state functional MRI study [J]. *Neuroimage*, 2007, 35(2): 488–500.
- [9] Wang Y, Zhang X, Guan Q, et al. Altered regional homogeneity of spontaneous brain activity in idiopathic trigeminal neuralgia [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 2659–66.
- [10] Alshelh Z, Di Pietro F, Youssef A M, et al. Chronic Neuropathic Pain: It's about the Rhythm [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(3): 1008–18.
- [11] Gustin S M, Peck C C, Wilcox S L, et al. Different pain, different brain: thalamic anatomy in neuropathic and non-neuropathic chronic pain syndromes [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(16): 5956–64.
- [12] Nota N M, Burke S M, Den M H, et al. Brain sexual differentiation and effects of cross-sex hormone therapy in transpeople: A resting-state functional magnetic resonance study [J]. *Neurophysiol Clin* 2017, 47(5–6): 361–70.
- [13] Koenig K A, Lowe M J, Lin J, et al. Sex differences in resting-state functional connectivity in multiple sclerosis [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34(12): 2304–11.
- [14] Desouza D D, Davis K D, Hodaie M. Reversal of insular and microstructural nerve abnormalities following effective surgical treatment for trigeminal neuralgia [J]. *Pain*, 2015, 156(6): 1112–23.
- [15] Dou Z, Zhang X, Yang L, et al. Alternation of regional homogeneity in trigeminal neuralgia after percutaneous radiofrequency thermocoagulation: A resting state fMRI study [J]. *Medicine*, 2016, 95(42): e5193.

An elementary exploration into the sex difference of brain function changes in ITN with rfMRI

Shen Bowen, Wang Yuanyin, Zhou Jian, et al

(Dept of Oral Surgery, Stomatological Hospital of Anhui Province, Hefei 230032)

Abstract To explore the gender difference of brain function changes in patients with idiopathic trigeminal neuralgia (ITN). 31 subjects (15 males and 16 females) with idiopathic trigeminal neuralgia and 33 pain-free controls (16 males and 17 females) were recruited for the study. All subjects were subjected to T2WI and FLAIR scanning in resting state, and the functional states were using blood oxygen level dependent (BOLD) the plane echo imaging (EPI) in resting state. DPARSF software was used to process the image, and the regional homogeneity (ReHo) of the whole brain was obtained from the primary trigeminal neuralgia group and the healthy control group, and the data were analyzed using SPM12 and SPSS 13.0 software. In control group, encephalic regions which the male's ReHo value was different from the female's ReHo value ($P < 0.005$) were: middle temporal gyrus, right middle occipital gyrus, right superior occipital gyrus, left orbitalis middle frontal gyrus, left medial superior frontal gyrus, left medial orbitalis superior frontal gyrus, and left inferior parietal lobule. In ITN group, encephalic regions which the male's ReHo value was different from the female's ReHo value ($P < 0.005$) were: precuneus, right inferior temporal gyrus, left cerebellar peduncle region 2, left thalamus caudate, right superior frontal gyrus, left anterior cingulate, precentral gyrus, posterior central gyrus. The different gender subjects show variability changes in brain function.

Key words idiopathic trigeminal neuralgia; resting-state functional magnetic resonance imaging; brain function; sex difference