

脑震荡后认知功能障碍患者内侧前额叶皮质 功能连接变化的 fMRI 研究

魏荣胜¹, 钱若兵², 傅先明², 张 栋², 夏春生², 汪业汉²

摘要 目的 利用静息态功能磁共振成像探讨脑震荡综合征(PCS)患者内侧前额叶皮质功能连接变化及其意义。方法 PCS患者27例,同期招募27例健康对照者,采集并处理静息态fMRI数据,分别以左右内侧前额叶作为感兴趣区与全脑进行功能连接计算,得出PCS患者内侧前额叶与全脑功能连接有改变的脑区。结果 左侧内侧前额叶与双侧豆状核、左侧脑岛、双侧额下回眶部、右侧颞中回、额上回、额中回、额下回功能连接减弱,与左侧梭状回、左侧颞上回、左侧颞中回及左侧顶上小叶功能连接增强;右侧内侧前额叶与双侧顶上小叶、右侧距状回、左侧中央前回及中央后回功能连接减弱,与左侧海马旁回及右侧颞下回功能连接增强($P < 0.05$)。结论 静息状态下PCS患者内侧前额叶的功能连接存在异常,可能是导致PCS患者认知障碍的原因之一。

关键词 脑震荡综合征; 内侧前额叶; 功能连接; 功能磁共振成像

中图分类号 R 445.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)05-0732-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.05.024

脑震荡综合征(post-concussion syndrome, PCS)是轻度颅脑损伤后的一种慢性后遗症,主要表现为记忆减退、注意障碍、情绪易激惹等症[1]。既往研究[2]显示内侧前额叶皮质在学习记忆及思维情绪等认知信息加工过程中起关键作用;该研究利用静息态功能磁共振成像技术(functional magnetic resonance image, fMRI)对PCS患者内侧前额叶皮质进行功能连接分析,以了解其功能连接的改变及其意义。

1 材料与方法

1.1 病例资料

2017-03-17 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 30973084); 安徽省自然科学基金(编号: 1104060 6M167); 安徽省科技攻关计划项目(编号: 1301042201)

作者单位: 安徽医科大学附属省立医院神经外科, 合肥 230001

作者简介: 魏荣胜 男 硕士研究生;

钱若兵 男 副教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: qian-ruobing@163.com

1.1.1 PCS组 选自安徽医科大学附属省立医院神经外科2015年10月~2016年4月接诊的PCS患者27例,均为右利手,其中男14例,女13例,年龄22~40(31.1±9.3)岁。PCS被试者符合美国精神病学学会(APA)制订《诊断与统计手册:精神障碍》中有关诊断标准:①受伤后有短暂意识丧失(昏迷时间<30 min);②受伤后有注意障碍、记忆减退、情绪障碍等;③常规CT/MRI等辅助检查未见出血、骨折等异常;④排除既往有学习记忆、注意障碍或药物、酒精滥用及磁共振检查禁忌证者。

1.1.2 健康对照(health control, HC)组 招募正常志愿者27例,其中男14例,女13例,年龄21~41(30.7±9.5)岁,HC组要求与PCS组患者具有相似的教育经历,且均为右利手以避免不同大脑优势半球带来的影响,排除有神经系统相关疾病史、精神障碍、颅脑外伤史、药物酒精滥用及磁共振检查禁忌证者。

1.1.3 其他 本实验经医院医学伦理委员会批准,实验前告知参与对象所参与研究的目的、内容及相关注意事项,所有参与者自愿参与本研究,并签署知情同意书。

1.2 实验方法

1.2.1 神经心理学测评 采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)分别对PCS组和HC组进行注意与集中、执行功能、记忆、语言、视空间技能、抽象思维、计算和定向力测评,并将两组被试者测评分值进行独立样本 t 检验,同时对两组被试的性别进行 χ^2 检验,年龄及受教育年限进行独立样本 t 检验。

1.2.2 磁共振数据采集 静息态fMRI数据通过Philips 3.0 Tesla 磁共振扫描获取,配16通道头线圈对被试进行静息态颅脑扫描,采集前嘱受试者尽量避免头动和意向性思维活动,安静、闭目平躺与扫描仪内。数据采集参数:重复时间/回波时间:2 000 ms/40 ms,扫描视野:240 mm×240 mm,矩阵:64×64,扫描层厚:4 mm,层数25层,共180个动态,扫描时间约6.5 min。

1.2.3 数据预处理 通过 Gretna 软件对数据进行预处理: ① 预处理前去除前 10 个图像数据, 以消除机器及受试者的不稳定带来的误差; ② 分别进行格式转换、层间校正、头动校正; ③ 校正后图像采用 3 mm × 3 mm × 3 mm 标准重采样至蒙特利尔神经科学研究所(Montreal neurological institute , MNI) 标准脑空间的功能像模板; ④ 以半峰全宽为 4 mm 的高斯核平滑; ⑤ 进行线性漂移和低频滤波 0.01 ~ 0.08 Hz 处理; ⑥ 去除全脑协变量、头动信号、脑白质信号及脑脊液信号。

1.2.4 功能连接分析 在 Matlab 环境下通过 REST 软件分别选取左右内侧前额叶为感兴趣区(region of interest , ROI) , 利用 Reslice image 模块对 ROI 进行重采样, 并随之与全脑进行功能连接分析, 得到符合正态分布的功能连接统计图。

1.3 统计学处理 采用 Rest 软件统计分析模块对 PCS 组和 HC 组分析得到的功能连接图像进行两独立样本 *t* 检验; 设定 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, 得到两组之间功能连接有差异的脑区图, 并通过 Rest-Viewer 及 BrainNet-Viewer 呈现图像。

2 结果

2.1 一般资料比较结果 PCS 组和 HC 组成员在性别、年龄及受教育年限的差异无统计学意义; Mo-CA 分值的差异有统计学意义(28.4 ± 1.5 vs 21.7 ± 3.2 $t = 9.851$ $P = 0.034$)。

2.2 内侧前额叶功能连接变化结果 以左侧内侧前额叶为 ROI 做功能连接分析, 与 HC 组相比, PCS 组与左侧内侧前额叶功能连接减弱的脑区有双侧豆状核、左侧脑岛、双侧额下回眶部、右侧颞中回、额上回、额中回、额下回; 功能连接增强的脑区有左侧梭状回、左侧颞上回、左侧颞中回及左侧顶上小叶($P < 0.05$), 见图 1、表 1; 以右侧内侧前额叶为 ROI 做功能连接分析, 显示 PCS 组功能连接减弱的脑区有双侧顶下小叶、右侧距状回、左侧中央前回及中央后回; 功能连接增强的脑区有左侧海马旁回及右侧颞下回($P < 0.05$), 见图 2、表 2; PCS 组与 HC 组功能连接分析结果差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

fMRI 是目前无创性监测大脑神经元活动性的最佳技术, 其利用脑局部血氧含量的差异来判断其活动情况。静息态 fMRI 是患者在静息状态下的脑神经活动检查方法。功能连接是大脑不同脑区血氧

信号在时间上的一致性, 反映各个脑区之间联系的紧密程度^[3]。脑震荡也称为轻度脑损伤, 过去认为仅仅是中枢神经系统的暂时性机能障碍, 表现为一过性的功能抑制, 但有部分患者 3 个月后仍然出现持续注意障碍、记忆困难、情绪障碍等症状。认知功能包括注意与集中、执行功能、记忆、抽象思维等, 属于人类大脑特有的高级功能, 已有研究^[2]表明, 内侧前额叶皮质几乎参与了所有认知功能如情景记

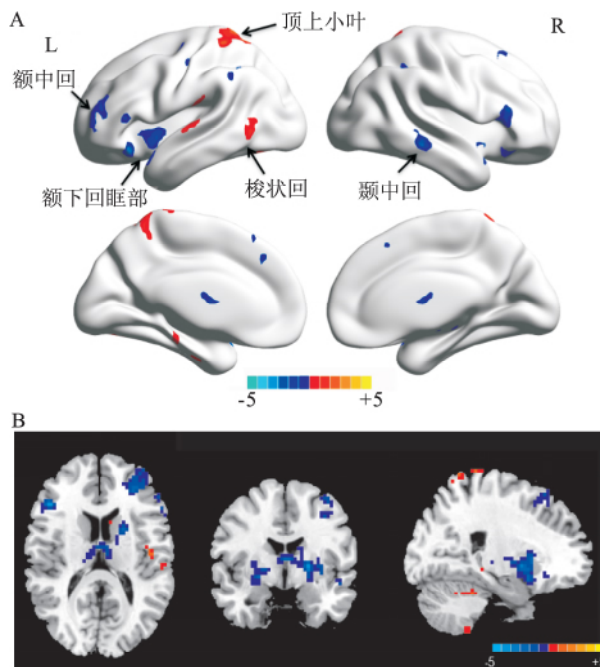


图 1 左侧内侧前额叶为 ROI 的功能连接的脑区

A: 大脑三维重建图; B: 功能连接图

注: 暖色为功能连接增强的脑区, 冷色为功能连接减弱脑区

表 1 左侧内侧前额叶为 ROI 的功能连接的脑区

脑区	左/右侧	峰值点坐标 (MNI 坐标)	体素值	t 值
梭状回	左	(-31 , -11 , -32)	76	3.841
壳核	左	(-18 , 10 , -3)	130	-3.062
壳核	右	(22 , 10 , -8)	78	-3.150
颞上回	左	(-62 , -18 A)	72	2.762
海马旁回	左	(-21 , -26 , -20)	40	3.867
岛叶	左	(-40 , 11 , -9)	67	-2.834
额下回眶部	右	(32 , 24 , -12)	64	-3.350
额下回眶部	左	(-37 , 24 , -16)	62	-4.143
颞中回	左	(-48 , -60 , 7)	97	2.264
颞中回	右	(60 , -31 , -10)	92	-2.930
额下回三角部	右	(51 , 27 A)	119	-3.110
额中回	左	(-36 , 51 , 7)	195	-4.030
额下回三角部	左	(-52 , 27 , 8)	62	-2.719
角回(顶下小叶)	右	(36 , -65 , 43)	59	-2.110
额叶上回内侧	左	(-3 , 34 , 39)	64	-3.684
顶上小叶	左	(-21 , -46 , 73)	70	4.398

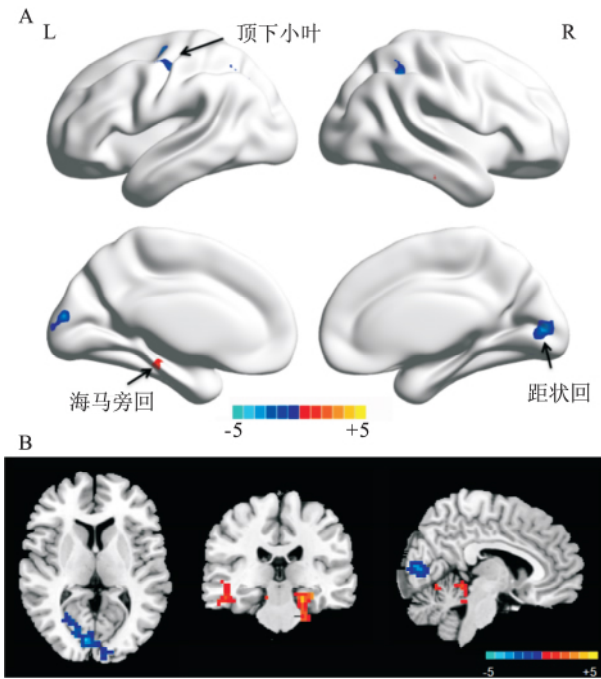


图2 右侧内侧前额叶为 ROI 的功能连接的脑区

A: 大脑三维重建图; B: 功能连接图

注: 暖色为功能连接增强的脑区, 冷色为功能连接减弱脑区

表2 右侧内侧前额叶为 ROI 的功能连接的脑区

脑区	左/右侧	峰值点坐标 (MNI 坐标)	体素值	t 值
海马旁回	左	(-22 , -27 , -20)	33	3.937
颞下回	右	(52 , -19 , -21)	50	3.558
距状回	右	(9 , -84 , 9)	124	-3.559
顶下小叶	右	(42 , -55 , 45)	64	-2.719
顶下小叶	左	(-30 , -59 , 41)	47	-2.921
中央前回	左	(-33 , -8 , 57)	89	-3.388
中央后回	左	(-30 , -13 , 59)	49	-4.313

忆、语言加工、思维推理、情绪认知和学习等。本实验利用静息态 fMRI 技术, 研究脑震荡患者及健康被试大脑内侧前额叶皮质与全脑功能连接情况, 从而探讨脑震荡后认知障碍的机制。

本研究以左右侧内侧前额叶为 ROI 与全脑进行功能连接计算显示: 以左侧内侧前额叶为 ROI 做功能连接分析, 与 HC 组相比, PCS 组与左侧内侧前额叶功能连接减弱的脑区有双侧壳核、左侧脑岛、双侧颞下回眶部、右侧颞中回、额上回、额中回、额下回; 功能连接增强的脑区有左侧梭状回、左侧颞上回、左侧颞中回及左侧顶上小叶; 以右侧内侧前额叶为 ROI 做功能连接分析, 显示 PCS 组功能连接减弱的脑区有双侧顶下小叶、右侧距状回、左侧中央前回及中央后回; 功能连接增强的脑区有左侧海马旁回及右侧颞下回。这些研究结果可能对阐明脑震荡后

认知功能障碍的机制有一定意义: ① 内侧前额叶皮质与顶下小叶以及属于顶下小叶的角回是大脑默认网络^[4]的重要核心脑区, 这些脑区的大部分在安静条件下呈激活状态, 其在执行功能、空间定向及记忆起着十分重要的作用, 且顶下小叶^[5]是警觉注意网络重要组成部分, 参与视觉空间相关信息的注意目标定位功能; 本研究显示顶下小叶和内侧前额叶功能连接减弱, 可能是引起患者注意及记忆障碍等认知异常的原因。② 额叶上回、中回皮质, 颞叶上回、中回及下回皮质, 枕叶距状回是大脑最高级的皮质层, 负责大脑最为高级的认知信息加工、整合、储存、提取等功能, 本实验显示内侧前额叶皮质与大脑额叶、颞叶皮质呈大范围明显的减弱状态, 引起各个中枢皮质与内侧前额叶的信息交流下降, 从而导致各种认知信息的加工受阻, 可能是引起脑震荡后认知障碍的原因。③ 壳核: 壳核位于豆状核外侧部, 是人体运动神经传导的重要中转站, 既往观念认知壳核仅仅参与运动信息传递, 但是有学者认为壳核周围有大量的运动和感觉纤维束通过, 壳核可能也参与了学习和记忆等许多高级认知功能^[6]; Kokubo et al^[6]研究发现壳核卒中会破坏纹状体—苍白球—丘脑电路, 导致执行功能障碍, 特别是记忆障碍和认知障碍; Kwon et al^[7]利用弥散张量成像技术重建壳核出血患者的壳核纤维束, 认为其记忆障碍的原因可能与皮质纤维束的损伤有关; 本研究显示内侧前额叶皮质与双侧壳核功能连接减弱, 且体素值较大, 可能是导致脑震荡后记忆以及其他认知障碍的原因之一。④ 海马旁回: 内侧前额叶与双侧海马旁回功能连接都处于减弱状态。海马旁回是情景记忆系统的核心脑区之一, 负责沟通海马与压后复合体以及前额叶皮质^[8]; 同时也参与认知信息的粗加工, 海马旁回的损伤可以引起严重的记忆障碍, 夏春生等^[9]研究发现脑震荡后记忆障碍患者海马旁回与全脑各脑区功能连接减弱是导致记忆障碍的原因; 本研究显示内侧前额叶皮质与双侧海马旁回功能连接呈增强状态, 可能是机体的一种代偿机制, 海马旁回加强与额叶的功能联系, 提高情景记忆加工的效率, 从而可能缓解记忆下降的症状。⑤ 梭状回位于视觉联合皮层中底面, 与多种复杂的刺激识别有关, 是大脑识别近似物体的关键性脑区, 而且以右侧梭状回比左侧更为重要; 本研究显示左侧梭状回功能连接明显增强, 可能是机体对视觉信息识别的一种功能代偿。⑥ 本研究显示内侧前额叶与中央前回和中央后回功能连接呈减弱状态, 可能与初级感觉和运动

信息的处理和传递有关,具体机制仍有待进一步研究。

本研究利用静息态 fMRI 研究 PCS 患者内侧前额叶功能连接变化,对揭示脑震荡后认知功能障碍有一定的意义;下一步将就具体功能损伤部位之间的相互关系作更深入研究,从而进一步揭示 PCS 的神经机制。

参考文献

- [1] 王忠诚. 王忠诚神经外科学[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2005: 417.
- [2] Piray P, Toni I, Cools R. Human choice strategy varies with anatomical projections from ventro-medial prefrontal cortex to medial striatum[J]. *Neurosci*, 2016, 36(10): 2857-67.
- [3] Liu H H, Wang J, Chen X M, et al. Interhemispheric functional and structural alterations and their relationships with alertness in unilateral temporal lobe epilepsy[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(8): 1526-36.
- [4] Lei X, Zhao Z, Chen H, et al. Extraversion is encoded by scale-free dynamics of default mode network[J]. *Neuroimage*, 2013, 74: 52-7.
- [5] Foster C M, Addis D R, Ford J H, et al. Prefrontal contributions to relational encoding in amnesic mild cognitive impairment[J]. *Neuroimage Clin*, 2016, 11: 158-66.
- [6] Kokubo K, Suzuki K, Hattori N, et al. Executive dysfunction in patients with putaminal hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(9): 1978-85.
- [7] Kwon H G, Chang C H, Jang S H, et al. Is thalamocortical tract injury responsible for memory impairment in a patient with putaminal hemorrhage? [J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(2): 321-2.
- [8] Aminoff E M, Kveraga K, Bar M. The role of the parahippocampal cortex in cognition[J]. *Trends Cogn Sci*, 2013, 17(8): 379-90.
- [9] 夏春生, 傅先明, 钱若兵, 等. 海马旁回功能连接变化在脑震荡后记忆障碍中作用的研究[J]. *中华神经外科杂志*, 2016, 32(3): 248-51.

Alteration of medial prefrontal cortex functional connectivity in the role of cognitive disorder after concussion: a resting-state fMRI study

Wei Rongsheng¹, Qian Ruobing², Fu Xianming², et al

(Dept of Neurosurgery, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

Abstract Objective To study the alteration of the medial prefrontal cortex functional connectivity in post-concussion syndrome(PCS) patients by resting-state functional magnetic resonance imaging(fMRI). **Methods** The resting-state fMRI data acquired from 27 PCS patients and 27 healthy volunteers. The right and left medial prefrontal cortex were selected as region of interest to make functional connectivity (FC) calculation with the whole brain after the data preprocessing. At last the brain regions with altered functional connectivity with the medial prefrontal cortex were cleared after the study. **Results** Compared with the health controls, left medial prefrontal cortex in PCS patients showed decreased FC with bilateral lentiform nucleus, left insula, bilateral inferior frontal gyrus orbit, back in the right temporal, superior frontal gyrus, middle frontal gyrus and inferior frontal gyrus et al, on the contrary with the increased FC with the left fusiform gyrus, the left superior temporal, the left middle temporal gyrus and the left superior parietal lobule et al. The right medial prefrontal cortex in PCS patients showed decreased FC with bilateral inferior parietal lobule, right calcarine gyrus, left cerebral precentral gyrus, and posterior central gyrus et al. Similarly, it had the increased FC with the left parahippocampal gyrus and the right inferior temporal gyrus et al. **Conclusion** There are medial prefrontal cortex functional connectivity abnormalities in PCS patients that may lead to cognitive disorder.

Key words post-concussion syndrome; medial prefrontal cortex; functional connectivity; fMRI