

## 基于静息态 fMRI 的难治性癫痫患者丘脑功能连接研究

季学兵<sup>1</sup>, 肖芳<sup>1</sup>, 罗艺<sup>1</sup>, 魏建林<sup>1</sup>, 钱若兵<sup>2</sup>, 牛朝诗<sup>2</sup>, 傅先明<sup>2</sup>

**摘要** 目的 利用静息态功能磁共振成像(fMRI)中的功能连接方法,探讨难治性癫痫患者丘脑的功能连接改变及意义。方法 难治性癫痫患者19例,多模态神经影像学检查中颅内均未发现明显致痫病灶,发作间期及发作期长程视频脑电图提示双侧大脑半球棘波及棘慢波;同期招募19例健康对照者。采集静息态fMRI数据,分别以左、右丘脑为感兴趣区(ROI)与全脑进行功能连接分析,了解难治性癫痫患者相对于正常对照组功能连接增高和减弱的区域。结果 以左侧丘脑为ROI做功能连接分析,难治性癫痫组与双侧梭状回、右侧舌叶、双侧楔叶及双侧楔前叶的功能连接强度增强,而与双侧尾状核、左侧壳核及左侧杏仁核的功能连接强度减弱;以右侧丘脑为ROI做功能连接分析,难治性癫痫组与双侧距状回、双侧楔前叶及左侧直回的功能连接强度增强,而与双侧壳核、双侧尾状核、双侧杏仁核及右侧脑岛的功能连接强度减弱。结论 难治性癫痫患者静息状态下丘脑功能连接异常,丘脑可能参与了“癫痫网络”的构成。

**关键词** 癫痫;功能磁共振成像;功能连接;丘脑;癫痫网络

2015-04-14 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:11040606M167);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<sup>1</sup>影像科、<sup>2</sup>神经外科,合肥 230001

作者简介:季学兵,男,副主任医师,责任作者,E-mail:jixueb@sina.com

中图分类号 R 742.1;R 445.2;R 319

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)06-0800-04

癫痫是一种常见的、反复发作的严重威胁人类身心健康的慢性功能性神经疾病,癫痫的发病机制仍未完全明了;近年来,相关研究<sup>[1]</sup>证实颅内存在与癫痫发作相关的“癫痫网络”,“癫痫网络”是指在癫痫的发生发展过程中有多个脑区而不是单一脑区参与引起癫痫的发生,其中丘脑作为组成结构参与了癫痫的发生与发展。该研究基于静息态功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)的功能连接分析方法,探讨难治性癫痫患者丘脑的功能连接改变及其在癫痫发病机制中的意义。

### 1 材料与方法

#### 1.1 病例资料

**1.1.1 癫痫组** 安徽医科大学附属省立医院影像中心2013年8月~2014年6月接诊的难治性癫痫患者19例,其中男13例,女6例;年龄21~32(25.42±5.06)岁。

**1.1.2 健康对照组** 正常志愿者19例,其中男13例,女6例;年龄21~36(24.74±1.85)岁,排除MRI检查禁忌证、神经及精神系统疾病及药物滥用

## Expression of miR-200a in colorectal carcinoma and its clinical significance

Sun Jinglu, Li Hao, Yin Yu et al

(Dept of Pathology, Anhui Medical University, Hefei 230032)

**Abstract Objective** To investigate the expression of miR-200a in colorectal carcinoma(CRC) and its relationship with clinicopathologic features. **Methods** In situ hybridization for miR-200a was performed in 70 colorectal carcinoma and normal colorectal tissues 5 cm distant from tumors. Analyzed its relationship with clinicopathologic parameters of CRC. **Results** The positive expression rate of the miR-200a in CRC was higher than those in normal colorectal mucosa ( $P < 0.01$ ). The expression of miR-200a was positively correlated with the degree of tumor differentiation ( $r = 0.320, P < 0.01$ ); it was lower in the poorly differentiated CRC than the highly and moderately differentiated CRC, but showing no correlation with age, sex, tumor size, depth of tumor invasion, lymph node metastasis and TNM stage. **Conclusion** The expression of miR-200a is up-regulated in CRC, and miR-200a may play an important role in the occurrence and development of CRC.

**Key words** miR-200a; in situ hybridization; colorectal carcinoma

史。

**1.1.3 难治性癫痫患者入选及排除标准** ① 根据国际抗癫痫联盟 2001 年癫痫分类诊断标准及常规 CT/MRI 等多模态神经影像学检查未发现明确致病病灶;② 病史 2 年或 2 年以上且均有过癫痫全身发作病史;经过长期、系统的多种抗癫痫药物治疗,即使在血液药物浓度监测下,也不能控制癫痫的发生,发生频率每月 4 次或以上符合难治性癫痫的诊断标准;③ 长程视频脑电图检查中发作间期和发作期在双侧大脑半球描记出弥漫性棘波及棘慢波;④ 发作类型为全面强制-阵挛发作;⑤ 抗癫痫药物为一线药物(丙戊酸钠、卡马西平、苯妥英钠);⑥ 无神经及精神方面的疾病及相关病史;⑦ 无其他身体结构发育异常;⑧ 简易精神状态量表得分低于 24 分,检查不合作及未能顺利完成者予以排除。

## 1.2 方法

**1.2.1 MRI 数据采集** 扫描前告知被试扫描过程和注意事项,对于癫痫患者,嘱其正常服用抗癫痫药物,在扫描前 24 h 无癫痫发作。使用 Philips Achieva 3.0T MRI 成像系统,16 通道标准头线圈进行头部静息态数据扫描,扫描前使用配套泡沫海绵和标准 3M 除噪耳机以减少头动和降噪,并嘱受试者闭目清醒安静平躺于扫描仪内,避免头动,尽可能不要进行意向性思维活动。静息态数据采集参数设置为:矩阵:64×64,扫描视野:240 mm×240 mm,动态间隔时间:2 000 ms,层厚:4 mm,间距:0 mm,扫描层数为 25 层,共 180 动态,扫描时间约 6 min。

**1.2.2 数据预处理** 在工作站上分析处理采集的数据,先采用 SPM8 (www.fil.ion.ucl.uk/spm/) 软件进行功能像预处理,进行层间校正和头动矫正,在处理前去除前 10 个时间点图像,以消除机器不稳定带来的误差;再采用 3mm×3mm×3mm 重采样到蒙特利尔神经病学研究所标准脑空间的功能像模板,后以全宽半高为 6 mm 的高斯核进行平滑,使数据更符合高斯场模型;预处理头动平移 >1 mm 或转动角度 >1.5° 的被试数据予以剔除(本实验无剔除数据)。

**1.2.3 功能连接分析** 通过 REST 软件 (http://resting-fmri.sourceforge.net) 对预处理之后的数据进行线性漂移、低频滤波(0.01~0.08 Hz)处理,提取全脑协变量并同预处理产生的头动信号进行整合,进行简单线性回归后作为功能连接分析的回归

协变量;通过 WFU-Pickatlas 软件 (http://www.fmri.wfubmc.edu/cms/software) 选取左右两侧的丘脑作为感兴趣区 (regions of interest, ROI),经 REST 重采样后分别与全脑进行功能连接分析,得到通过 Fisher Z 转换符合正态分布的功能连接统计图。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 16.0 软件进行分析。对两组受试者分别进行左右侧丘脑功能连接统计图双样本 *t* 检验,观察左右丘脑与全脑的功能连接连通性,分析之后得到的脑网络连通图通过 REST 软件 Slice Viewer 模块显示。

## 2 结果

**2.1 一般资料比较** 两组受试者的性别使用  $\chi^2$  检验,年龄及受教育程度使用两独立样本 *t* 检验,差异均无统计学意义。见表 1。

表 1 一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	难治性癫痫组 ( <i>n</i> =19)	健康对照组 ( <i>n</i> =19)	<i>t</i> / $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	25.42±5.06	24.74±1.85	-0.964	0.346
男/女( <i>n</i> )	13/6	13/6	0.000	1.000
受教育程度(年)	9.94±2.17	9.69±3.85	0.489	0.620
发病年龄病程(年)	12.31±4.59	11.31±4.61	-	-

**2.2 功能连接分析结果** 两组功能连接分析差异有意义,静息状态下,难治性癫痫组相比于对照组,以左侧丘脑为 ROI 做功能连接分析,难治性癫痫组与双侧梭状回、右侧舌叶、双侧楔叶及双侧楔前叶的功能连接强度增强,而与双侧尾状核、左侧壳核及左侧杏仁核的功能连接强度减弱;以右侧丘脑为 ROI 做功能连接分析,难治性癫痫组与双侧距状回、双侧楔前叶及左侧直回的功能连接强度增强,而与双侧壳核、双侧尾状核、双侧杏仁核及右侧脑岛的功能连接强度减弱。见表 1、2,图 1。

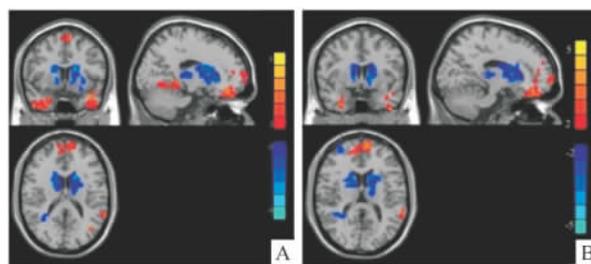


图 1 以左右丘脑作为 ROI 的功能连接图  
A: 左侧丘脑; B: 右侧丘脑

表2 以左侧丘脑为 ROI 癫痫组与健康对照组比较功能连接增强/减弱的脑区、体素及坐标值

脑区	左/右侧	Peak 值 (MNI 坐标)	体素值	t 值
梭状回	左侧	(-31, -70, -8)	23	2.17
梭状回	右侧	(25, -70, -12)	27	2.53
尾状回	左侧	(13, 19, 7)	16	-2.64
尾状回	右侧	(-10, 17, 5)	43	-1.98
舌叶	右侧	(15, -69, -10)	59	2.70
壳核	左侧	(-26, 13, -5)	19	-2.69
杏仁核	左侧	(-25, -7, -10)	11	-2.30
楔叶	左侧	(1, -92, 23)	11	2.29
楔叶	右侧	(11, -77, 19)	31	2.34
楔前叶	左侧	(-9, -45, 76)	56	2.73
楔前叶	右侧	(8, -45, 75)	37	3.38

表3 以右侧丘脑为 ROI 癫痫组与健康对照组比较功能连接增强/减弱的脑区、体素及坐标值

脑区	左/右侧	Peak 值 (MNI 坐标)	体素值	t 值
壳核	左侧	(-27, 1, -7)	164	-3.72
壳核	右侧	(31, 1, -1)	113	-3.84
直回	左侧	(-7, 30, -24)	16	3.18
尾状回	左侧	(-14, 15, 10)	68	-2.76
尾状回	右侧	(14, 17, 7)	74	-3.25
杏仁核	左侧	(-25, -1, -15)	27	-2.98
杏仁核	右侧	(31, 19, -17)	22	-2.84
脑岛	右侧	(31, 19, -17)	15	-2.65
距状回	左侧	(3, -94, 2)	28	2.41
距状回	右侧	(9, -92, 5)	39	2.60
楔前叶	左侧	(-8, -45, 72)	75	4.22
楔前叶	右侧	(11, -45, 71)	30	3.41

### 3 讨论

丘脑是人体最重要的感觉传导接替中转站,来自全身各种感觉的传导通路在丘脑内更换神经元后投射到大脑皮质;研究<sup>[2]</sup>显示颞叶癫痫患者的丘脑内侧呈现十分明显的萎缩,这可能是丘脑在癫痫发作扩散中首先受到影响导致;采用广义线性模型的 EEG-fMRI 研究<sup>[3]</sup>表明丘脑与癫痫波的发放关系密切。静息态 fMRI 有易实施、不受癫痫发作时间限制等优势,通常观察不同脑区间自发活动的时间同步性,以衡量脑区间的功能协作情况,逐渐成为研究癫痫的新方法。研究<sup>[4-5]</sup>已经证实颅内存在与癫痫发作相关的“癫痫网络”,其中丘脑参与了癫痫的发生与发展,然而对难治性癫痫患者丘脑的功能连接的研究很少;本研究运用静息态 fMRI 技术了解丘脑与其他脑区的功能连接,从而探讨丘脑在癫痫发作或传导中的作用。

研究<sup>[6]</sup>显示当丘脑的功能下降或功能受到抑

制,丘脑的闸阀放开,许多电信号同时抵达大脑很多区域,导致部分性继发全身强直-阵挛发作。本研究显示,难治性癫痫组相比于健康对照组,丘脑与梭状回、楔前叶等脑区的功能连接增强,而与尾状核、杏仁核及岛叶等脑区的功能连接减弱。产生功能连接改变的脑区在癫痫发生和传播过程中的作用:①尾状核对癫痫发作的抑制作用:尾状核是脑内抑制系统的主要核团<sup>[7]</sup>,与小脑的齿状核构成癫痫发作自动抑制环路的两个重要中继站;尾状核尾部为  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)能神经元,通过刺激尾状核尾部使 GABA 能神经元兴奋,释放较多的 GABA,可以达到抑制癫痫放电作用;本研究中丘脑与尾状核的功能连接减弱,可能导致尾状核的抑制作用减弱,从而容易诱发癫痫发作。②岛叶和杏仁核形成“灶性复合体”在癫痫发作中的作用:杏仁核外侧核接受丘脑和大脑皮质感觉信息,并定向传导到杏仁核内部,使杏仁核有广泛的内部连接;研究<sup>[8]</sup>表明,杏仁核在癫痫活动过程中的活动度较高,对癫痫的进展有重要影响;由于杏仁核在“癫痫网络”中起到重要的信息传导作用,可以选择性地切除杏仁核来治疗难治性癫痫;岛叶与杏仁核之间存在密切的关系,作为“灶性复合体”,刺激杏仁核的同时可以激活同侧岛叶,而岛叶又加速了杏仁核的周期性痫样放电。③梭状回在癫痫传播过程中的作用:梭状回与多种复杂的刺激识别有关,活动程度增加时可产生幻觉,是获得识别近似物体的技能的关键性脑区;癫痫患者发作时有意识朦胧、幻觉、错觉、及记忆缺损等;本研究中丘脑与梭状回的功能连接增强,可能是癫痫患者产生幻觉、似曾相识感等的原因。④难治性癫痫患者默认网络的损伤:楔叶和楔前叶作为“默认网络”的关键节点之一,与许多高水平的认知功能有关,如情景记忆、自我相关的信息处理以及意识的各个方面;丘脑与楔叶、楔前叶之间的功能连接明显增强可能与癫痫患者发作时出现的心理和精神异常有关。⑤壳核参与了学习和记忆等许多高级认知功能,研究<sup>[9]</sup>显示壳核及丘脑的结构与功能改变可能与癫痫患者认知功能受损有关。⑥边缘系统的变化:边缘系统由边缘叶(如胼胝体、海马、海马旁回、钩及距状回)及如杏仁核、隔核、下丘脑及背侧丘脑等结构共同构成,边缘系统异常可导致精神疾病障碍;本研究中距状回、舌叶、杏仁核等功能连接均有不同程度改变,该系统异常可能影响癫痫患者

情绪变化。

难治性癫痫发生机制是十分复杂,此次实验丘脑作为“癫痫网络”的组成部分参与了癫痫的发生与发展,丘脑可能作为其中的一个节点在癫痫异常放电和传播中起到了重要的作用。然而本次实验仍有一定的局限性,药物对难治性癫痫的影响在实验中难以排除,从理论上药物使用会对研究结果造成一定的影响;但是在实验中为了排除药物影响而停用药物是违反医学伦理的,在当前的实验条件下不能排除药物的干扰。

### 参考文献

- [1] Barron D S, Tandon N, Lancaster J L, et al. Thalamic structural connectivity in medial temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(6): e50-5.
- [2] Bernhardt B C, Bernasconi N, Kim H, et al. Mapping thalamocortical network pathology in temporal lobe epilepsy [J]. *Neurology*, 2012, 78(2): 129-36.
- [3] Moeller F, Siebner H R, Wolff S, et al. Changes in activity of stria-

- to-thalamo-cortical network precede generalized spike wave discharges [J]. *Neuroimage*, 2008, 39(4): 1839-49.
- [4] Blumenfeld H. What is a seizure network? Long-range network consequences of focal seizures [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 813: 63-70.
- [5] Fisher R S, Scharfman H E, deCurtis M. How can we identify ictal and interictal abnormal activity? [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 813: 3-23.
- [6] Blumenfeld H, Varghese G I, Purcaro M J, et al. Cortical and subcortical networks in human secondarily generalized tonic-clonic seizures [J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 4): 999-1012.
- [7] Fridley J, Thomas J G, Navarro J C, et al. Brain stimulation for the treatment of epilepsy [J]. *Neurosurg Focus*, 2012, 32(3): E13.
- [8] 魏书航, 漆松涛, 杨开军. 立体定向杏仁核海马毁损术治疗颞叶内侧型癫痫的临床研究 [J]. *中华神经医学杂志*, 2012, 11(6): 545-8.
- [9] Cash D M, Ridgway G R, Liang Y, et al. The pattern of atrophy in familial Alzheimer disease: volumetric MRI results from the DIAN study [J]. *Neurology*, 2013, 81(16): 1425-33.

## Functional connectivity of thalamus in refractory epilepsy: a resting-state functional magnetic resonance imaging study

Ji Xuebing, Xiao Fang, Luo Yi, et al

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

**Abstract Objective** To explore the functional connectivity in the pathogenesis of refractory epilepsy using resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI). **Methods** 19 patients with refractory epilepsy, among which Multi-modal neuroimaging of intracranial lesions without obvious epileptic, seizure exacerbation period and long-term video EEG showed bilateral cerebral hemispheres spine spread spike and wave and 19 healthy persons were recruited as the controls. All fMRI data were preprocessed after resting-state fMRI scanning. Then left and right thalamus were selected as regions of interest (ROI) to calculate the linear correlation between thalamus and whole brain to study the intractable epilepsy group increased and decreased brain areas relative to the control group in functional connectivity. **Results** Compared with the controls, left thalamus in refractory epilepsy group showed increased functional connectivity with bilateral fusiform gyrus, right lingual, bilateral precuneus, bilateral cuneus and decreased functional connectivity with bilateral AAcaudatas, left putamen, right amygdala. On the contrary right thalamus demonstrated increased functional connectivity with bilateral calcarine gyrus, bilateral precuneus, left rectus and decreased functional connectivity with bilateral putamen, bilateral caudatas, bilateral amygdalas, right insula. **Conclusion** Altered functional connectivity of thalamus reflects its dysfunction in refractory epilepsy patients, suggesting that thalamus participates in the “epilepsy network”.

**Key words** epilepsy; functional magnetic resonance imaging; functional connectivity; thalamus; epilepsy network