

类风湿关节炎静息态功能磁共振研究

冉淑华, 邹庆华, 张会平, 黎海涛, 方勇飞

【摘要】 目的:探讨类风湿关节炎(RA)患者静息态下局部脑区的自发神经活动。**方法:**利用 3.0T 磁共振扫描仪采集年龄、性别及受教育程度相匹配的 35 例 RA 患者(RA 组)和 35 例正常对照者(NC 组)静息态功能磁共振(rs-fMRI)数据,应用低频振幅(ALFF)方法分析、比较两组受试者大脑自发活动的差异。**结果:**与正常对照组相比,RA 患者 ALFF 值增高区位于双侧前扣带膝下部、双内侧眶额皮层以及双侧岛叶,ALFF 值降低区主要位于双侧距状回、右舌回、右楔叶、左枕中回($P<0.05$, AlphaSim 校正)。**结论:**RA 患者静息态下神经活动存在异常,增高区可能反映与疾病相关的运动决策功能改变,功能降低区可能反映视觉功能改变。

【关键词】 关节炎, 类风湿; 磁共振成像; 诊断

【中图分类号】 R684.3; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2015)01-0017-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2015.01.006

Study of resting-state functional MRI in patients with rheumatoid arthritis RAN Shu-hua, ZOU Qing-hua, ZHANG Hui-ping, et al. Department of Radiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, P. R. China

【Abstract】 Objective: To study the spontaneous neural activity in local cerebral regions during resting state in patients with rheumatoid arthritis. **Methods** 3.0T MRI was used for data acquisition. fMRI data were acquired during resting state in 35 patients with rheumatoid arthritis (RA group) and 35 healthy controls (NC group) matched at age, gender and education level. The discrepancies of spontaneous neural activity between the two groups were compared and analyzed using amplitude of low frequency fluctuation (ALFF). **Results:** Compared with NC group, the value of ALFF in RA group was significantly increased in bilateral subgenual cingulate, bilateral medial orbitofrontal cortex and bilateral insula, the value of ALFF was decreased mainly located in bilateral calcarine gyrus, right lingual gyrus, right cuneus and left middle occipital gyrus ($P<0.05$, AlphaSim corrected). **Conclusion:** Abnormal brain activity exists in RA patients during resting state, the increased regions might response to the changes of decision-making function on movement related to the disease, the decreased regions might reflect the changes of visual function.

【Key words】 Arthritis, rheumatoid; Magnetic resonance imaging; Diagnosis

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见的慢性自身免疫性疾病,患病率约为 1%,是造成人类丧失劳动力和致残的主要原因之一^[1]。RA 可引起多系统损害,还可诱发神经疾病,关于 RA 中枢神经系统的研究既往大多局限于合并脑膜炎、脑血管炎等方面,还缺乏对 RA 引起的中枢神经系统病变的研究。美国有研究认为 RA 患者存在认知功能障碍的比例达 31%^[2],另有研究表明脑损害早期标志物 S100 蛋白较正常水平高^[3],提示 RA 可能累及中枢神经系统。功能磁共振(functional MRI, fMRI)因其具有无创、无辐射、分辨力高、可重复操作等优点,目前已广泛应用于神经精神疾病、认知科学等领域。静息态成像(rest-state functional MRI, rs-fMRI)是近年来新发展起来的一种 MRI 技术,而低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)就是其中一种常用的方法。近年来,rs-fMRI 也逐渐应用于风湿免疫性疾病的研

究^[4],但是对 RA 的研究鲜有报道,既往有研究报道 RA 存在脑结构方面的改变^[5],而 RA 是否存在脑功能方面的改变还值得探讨,因此本研究拟采用 ALFF 方法探讨 RA 患者在静息态下是否存在脑功能改变,旨在为 RA 是否累及中枢神经系统提供影像学依据。

材料与方法

1. 研究对象

本研究纳入本院风湿免疫科住院的 35 例 RA 患者(RA 组),纳入标准:①符合 2010 年 EULAR/ACR 类风湿关节炎分类标准;②年龄 18~50 岁。排除标准:①常规 MRI 检查有实质性病变者;②有重大躯体疾病(如肝病、糖尿病、癫痫等)者;③有脑外伤史、精神疾病史、酒精和药物依赖史;④有 MRI 检查禁忌者。由于抑郁、焦虑可能导致脑功能改变,因此本研究排除了焦虑和抑郁患者。抑郁自评量表评分(self-rating depression scale, SDS)、焦虑自评量表评分(self-rating anxiety scale, SAS)是评价患者抑郁、焦虑症状的常用心理学评分量表,较广泛应用于临床和科研中,SDS<53、SAS<50 被视为正常。本研究同时纳入 35 例健

作者单位:400038 重庆,第三军医大学西南医院放射科(冉淑华、张会平、黎海涛),风湿免疫科(邹庆华、方勇飞)
作者简介:冉淑华(1987—),女,重庆人,硕士,主要从事磁共振功能成像研究工作。
通讯作者:黎海涛, E-mail:lihait@163.com
基金项目:国家自然科学基金(81373180)

康受试者作为对照组,所有受试者均为右利手、智力正常,能配合检查并签署知情同意书。

对所有 RA 患者使用数字疼痛量表(numerical rating scale,NRS)、蒙特尔认知评分量表(Montreal cognitive assessment,MoCA)进行评估,并对 RA 疾病活动性进行评分(diseases activity score 28, DSA28)。

2. 检查方法

fMRI 检查采用西门子 3.0T 磁共振成像系统,标准正交头颅线圈,使用专用无磁耳机、橡皮耳塞降低噪声,海绵垫固定头部。详细告知受试者实验流程及注意事项,同时关闭检查室及核磁体腔内灯光。行常规 T₁WI 及 T₂WI 扫描,以排除器质性病变,fMRI 检查采用平面回波成像序列,轴面扫描,共 36 层,240 个时间点,TR 2000 ms,TE 30 ms,翻转角 90°,视野 192 mm×192 mm,矩阵 64×64,体素大小 3 mm×3 mm×3 mm。

3. 数据预处理

数据处理和分析基于 Matlab2011b 平台,采用 SPM8、REST、DPARSF 等软件完成。主要步骤如下:剔除前 10 个扫描时间点,时间层校正,头动校正,空间

标准化,空间平滑(高斯核 8 mm×8 mm×8 mm),去除线性漂移和提取低频滤波(频段 0.01~0.08 Hz),最后将各体素的 ALFF 值除以全脑平均 ALFF 值,得到标准化后的 ALFF 值并行统计分析,去除头动参数、脑白质和脑脊液等协变量的影响,ALFF 具体计算原理和方法与相关文献^[6]一致。

4. 统计学处理

fMRI 数据利用 REST 自带统计分析软件对 RA 组和正常对照组(normal controls,NC)组行双样本 *t* 检验,经 AlphaSim 校正(簇>74 个体素),得到 RA 组与 NC 组 ALFF 值差异有统计学意义的脑区,再将 RA 组差异脑区的 ALFF 值与病程、NRS、DSA28、MoCA 行 Pearson 相关分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本临床信息

两组在年龄、性别、受教育程度、MoCA 上差异均无统计学意义(*P*>0.05,表 1)。

2. ALFF 结果比较

RA 组较 NC 组 ALFF 值增高区域:双侧前扣带

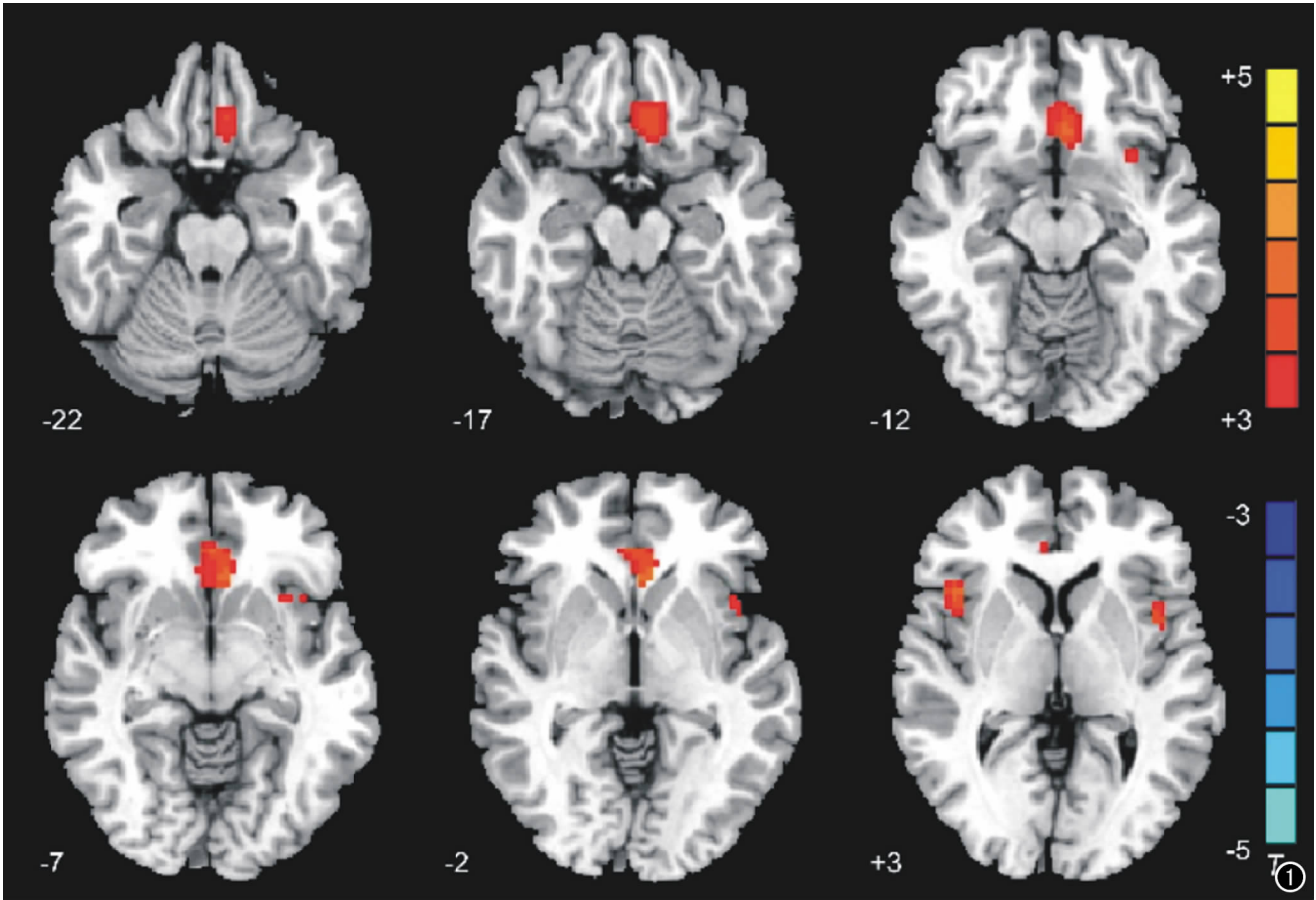


图 1 RA 组较 NC 组 ALFF 值显著增高脑区(红色区域),图像下方数字为层面位置,图像右侧为 T 值的色度条(经 AlphaSim 校正,*P*<0.05)。

表 1 RA 组和 NC 组临床信息比较

指标	RA 组	NC 组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	40±7.68	40.74±6.40	-0.44	0.66 ^a
性别(男/女)	7/28	7/28	—	—
受教育年限(年)	9.11±3.81	9.26±3.80	-0.16	0.88 ^a
病程	5.89±5.04	—	—	—
NRS	3.96±1.13	—	—	—
DSA28	5.65±1.64	—	—	—
MoCA	29±1.19	29.28±0.99	-1.09	0.28 ^a

注:^a独立样本 *t* 检验, *P*>0.05。

膝下部、双内侧眶额皮层和双侧岛叶(表 2,图 1)。ALFF 值 RA 组较 NC 组降低区域:双侧距状回、右舌回、右楔叶、左枕中回(表 3,图 2);RA 组差异脑区 ALFF 值与临床相关指标及认知评分未见显著相关性(*P*>0.05)。

表 2 RA 组较 NC 组 ALFF 值增高脑区

区域	MNI 坐标			T 值	体素数目	BA 分区
	X	Y	Z			
双侧前扣带膝下部	-6	24	-6	4.39	54	BA25
双内侧眶额皮层	-6	24	-9	4.67	148	BA11
左岛叶	-39	12	12	4.21	76	BA45,BA13
右岛叶	42	21	12	4.8	98	BA45,BA13

注:BA 为 Brodmann 分区,数据经 AlphaSim 校正, *P*<0.05。

表 3 RA 组较 NC 组 ALFF 值减低脑区

区域	MNI 坐标			T 值	体素数目	BA 分区
	X	Y	Z			
双侧距状回	6	-63	18	-5.2	253	BA17
右舌回	9	-81	-6	-4.6	116	BA18
右楔叶	12	-96	18	-4.79	60	BA18
左枕中回	-21	-99	0	-4.24	107	BA18

注:BA 为 Brodmann 分区,数据经 AlphaSim 校正, *P*<0.05。

讨 论

本研究发现 RA 组较 NC 组 ALFF 值增高区为前扣带膝下部(subgenual cingulate,sACC)、内侧眶额皮层(medial orbitofrontal cortex,mOFC)及双侧岛叶,而 sACC 和内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex,MPFC)均属腹内侧前额叶(ventromedial prefrontal cortex,VMPFC)。

VMPFC 主要与情绪、决策相关,有感知刺激的情感和社会意义表象的功能,其对情绪和行为的调控较为灵活^[7-8]。对于 VMPFC 的研究,Damasio 提出“躯体标记假说”,认为有意义的情绪识别可以产生躯体反应,并产生躯体反应的中枢表象,指导决策的实施,引导决策向着有利于个体的方向发展,VMPFC 参与了这一过程。大量研究表明 VMPFC 损害的患者将不

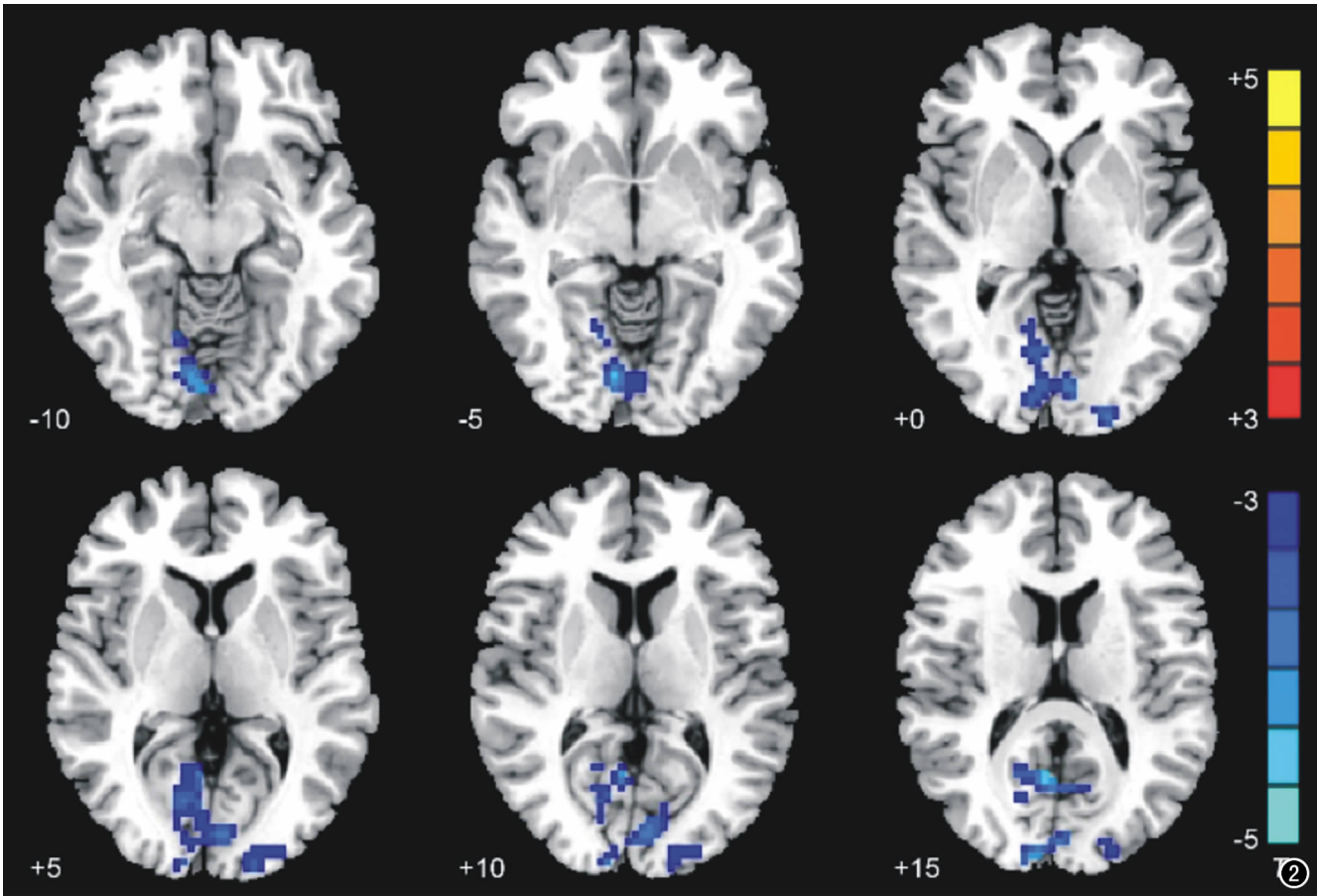


图 2 RA 组较 NC 组 ALFF 值显著降低脑区(蓝色区域),图像下方数字为层面位置,图像右侧为 T 值的色度条(经 AlphaSim 校正, *P*<0.05)。

能产生和有效使用躯体标记,失去了从以往错误决策经验中学习的能力,并做出更多不利自身的选择,而相关执行、感知、记忆等神经心理学指标并无异常^[7],这表明 VMPFC 在连接既往经验学习和正确决策的执行方面起着关键作用^[9]。因此,我们推测 RA 患者腹内侧前额叶 ALFF 值增高可能是为了引导机体向着有利于自身的方向发展,表现为 RA 患者运动减少以减轻疼痛;也说明了机体从以往的疼痛经验中学习的能力没有受到损害,进一步证实了 RA 患者腹内侧前额叶 ALFF 值增高是机体的一种代偿。也有研究发现,眶额皮层近中部连接岛叶的情绪处理过程和背外侧前额叶的记忆提取过程,而前扣带则负责决策的执行^[10],本研究也发现双侧岛叶 ALFF 值增高。Killgore 等^[11]研究认为前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)在侦测识别意识阈值以下的情绪信息方面起重要作用。Ito 等^[12]研究发现 ACC 特别是右侧参与行为监控、抑制和克服不适当反应、降低冲突,并将信息提供给眶额皮层及其他执行脑区。因此,腹内侧前额叶 ALFF 值增高也可能提示机体对疼痛引起的情绪变化的侦测能力,提取对疼痛体验记忆的能力以及运动执行能力增强,以使机体快速产生回避反应以减少运动,进而减轻疼痛。

ALFF 值降低区位于距状回、右舌回、楔叶、左枕中回,位于 BA17、BA18 区,这些区域被认为是视觉处理区域,研究表明 RA 患者继发干燥综合症的比例为 24.3%^[13];另有研究发现参与实验的 75 人中 38.7% 存在视力障碍,70.7% 的参与者有干眼症状^[14],本研究没有发现继发干燥综合症者,少数患者有视力下降、眼干眼涩症状,但由于缺乏客观的检查指标,因此以上改变是否反应视觉方面异常有待进一步明确。

疼痛及疼痛导致的运动减少是 RA 患者最突出的临床症状之一,而 RA 患者的疼痛几乎伴随疾病的整个过程。有研究者认为,疼痛的一个重要特征是对伤害性刺激的中枢敏化,使疼痛的阈值降低或对疼痛的响应增强^[15]。本研究疼痛评分量表(NRS)与差异脑区未观察到相关性,NRS 是患者自身对疼痛体验评分,易受患者性格、敏感性、情绪等方面的影响,这可能是其影响因素。另外,DSA28、MoCA、病程与差异脑区的 ALFF 值亦未观察到显著相关性,可能受实验样本量较小、患者病程长短不一、疾病表现形式各异影响。

综上所述,本研究对类风湿关节炎患者静息态下局部脑区的自发神经活动情况进行了初步探讨,发现类风湿关节炎患者静息状态下自发脑活动存在异常,

其中功能增强区域可能反映疾病相关的运动决策功能的改变,而功能降低区可能与视觉方面有关。由于类风湿关节炎病因未明、发病机理复杂,其对中枢神经系统的影响仍不清,本研究仅从功能影像学方面就 RA 患者脑区神经活动情况进行了探讨,样本量相对不足,存在一定局限性,仍需神经病理等方面的进一步研究。

参考文献:

- [1] Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Drug Discov, 2003, 2(6): 473-488.
- [2] Shin SY, Katz P, Wallhagen M, et al. Cognitive impairment in persons with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(8): 1144-1150.
- [3] Hamed SA, Selim ZI, Elattar AM, et al. Assessment of biocorrelates for brain involvement in female patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2012, 31(1): 123-132.
- [4] Lin Y, Zou QH, Wang J, et al. Localization of cerebral functional deficits in patients with non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus[J]. Hum Brain Mapp, 2011, 32(11): 1847-1855.
- [5] Wartolowska K, Hough MG, Jenkinson M, et al. Structural changes of the brain in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(2): 371-379.
- [6] Zang YF, He Y, Zhu CZ, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI[J]. Brain Dev, 2007, 29(2): 83-91.
- [7] Bechara A, Damasio AR. The somatic marker hypothesis: a neural theory of economic decision[J]. Game Econ Behav, 2005, 52(2): 336-372.
- [8] Adolphs R. Social cognition and the human brain[J]. Trends Cogn Sci, 1999, 3(12): 469-479.
- [9] Eslinger PJ, Damasio AR. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR[J]. Neurology, 1985, 35(12): 1731-1741.
- [10] Li X, Lu ZL, D'Armenbeau A, et al. The Iowa Gambling task in fMRI images[J]. Hum Brain Mapp, 2010, 31(3): 410-423.
- [11] Killgore WD, Yurgelun-Todd DA. Activation of the amygdala and anterior cingulate during nonconscious processing of sad versus happy faces[J]. Neuroimage, 2004, 21(4): 1215-1223.
- [12] Ito S, Stuphorn V, Brown JW, et al. Performance monitoring by the anterior cingulate cortex during saccade countermanding[J]. Science, 2003, 302(5642): 120-122.
- [13] Antero DC, Parra AG, Miyazaki FH, et al. Secondary sjogren's syndrome and disease activity of rheumatoid arthritis[J]. Rev Assoc Med Bras, 2011, 57(3): 319-322.
- [14] Piper H, Douglas KM, Treharne GJ, et al. Prevalence and predictors of ocular manifestations of RA: is there a need for routine screening? [J]. Musculoskeletal Care, 2007, 5(2): 102-117.
- [15] Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain[J]. Pain, 2011, 152(3 Suppl): S2-15.

(收稿日期: 2014-09-29 修回日期: 2014-12-04)