

慢性嗜酒者脑镜像同伦功能连接的 MRI 初步研究

敖亚雯, 陈军, 桑菲, 聂鸿雁

【摘要】 目的:运用静息态功能磁共振(rs-fMRI)基于体素镜像同伦功能连接(VMHC)方法分析慢性嗜酒者大脑半球间功能连接的改变情况。方法:对20例慢性嗜酒者(慢性嗜酒组)和14例健康志愿者(对照组)进行头部常规MRI和rs-fMRI扫描。将所有数据进行预处理,采用双样本 t 检验对两组的VMHC图进行分析,并对两组间VMHC显著性差异脑区的相关系数值与密西根酒精依赖调查表(MAST)及饮酒问卷(ADS)评分进行相关性分析。结果:因4名受试者图像不合格,最终纳入研究的慢性嗜酒者16例,健康对照者14例。与对照组相比,慢性嗜酒组楔状叶/楔前叶、颞中回及岛盖部VMHC值显著减低(P 均 <0.05)。VMHC减低脑区相关系数值与MAST、ADS评分均无显著相关性(P 均 >0.05)。结论:慢性嗜酒者在静息态下存在大脑半球间的功能连接减低,可能为慢性酒精成瘾病理生理机制及相关临床表现的研究提供新的视角。

【关键词】 酒精依赖; 磁共振成像; 大脑; 基于体素镜像同伦连接

【中图分类号】 R445.2; R749.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)02-0126-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.02.006

Alteration of the cerebral inter-hemispheric resting-state functional connectivity in chronic alcoholics: a voxel-mirrored homotopic connectivity MRI study AO Ya-wen, CHEN Jun, SANG Fei, et al. Department of Radiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

【Abstract】 Objective: To investigate the difference of the inter-hemispheric functional connectivity between chronic alcoholics and normal controls using the voxel-mirrored homotopic connectivity (VMHC) method based on resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI). **Methods:** Conventional and rs-fMRI sequences were conducted in 20 chronic alcoholics and 14 normal controls. Pre-processed of all the raw data were performed. VMHC image were analyzed by two sample t test; we performed VMHC analyses on rs-fMRI data of these participants. **Results:** Images of 4 cases in chronic alcoholics group were not qualified, 16 chronic alcoholics and 14 healthy controls were finally included in the study. Compared with healthy controls, alcoholics showed significant VMHC decreases in the middle temporal gyrus, cuneus and operculum ($P < 0.05$). Parameter values in brain regions with significant VMHC changes had no correlation with the MAST and ADS score ($P > 0.05$). **Conclusion:** The functional connectivity between homotopic brain regions decreased in alcoholics, it may provide a new perspective on the pathophysiology and clinical manifestations of chronic alcohol addiction.

【Key words】 Alcohol dependence; Magnetic resonance imaging; Cerebrum; Voxel-mirrored homotopic connectivity

慢性嗜酒能使饮酒者产生欣快感,从而无法控制自己的饮酒行为,可导致酒精滥用、成瘾及戒断后复饮等问题^[1]。酒精成瘾亦可导致严重的神经系统功能损伤,包括脑形态学改变^[2]、认知功能损害^[3]及脑代谢异常^[4]。以往研究表明慢性嗜酒者存在脑区域性灰白质萎缩、白质微结构损害及脑区间功能连接的异常。

静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)是在静息状态下,捕获自发波动的血氧水平依赖信号^[5],可用于定量揭示大脑基线状态下神经元之间的相互作用。功能同伦的定义为几何对应半球间高度同步性自发活动,其被认为是大脑固有功能结构的关键特征^[6]。基于体素镜像同伦连接(voxel-mirrored homotopic connectivity, VMHC)可用于量化静息状态下一侧半球与对称

镜像之间的功能连接,测量半球间协调性^[7]。不同对称区域VMHC强度差异可代表在信息处理、感觉统合、运动协调等大脑半球特化特征的差别^[8]。本研究采用VMHC定量评估慢性嗜酒者半球间功能信息交流整合改变的空间异质性。

材料与方法

1. 研究对象

慢性嗜酒组:于2015年5月—2016年2月临床招募慢性酒精依赖者20例,饮酒年限均 >10 年,日均饮酒量 >150 g(以 38° 白酒为标准)。参照美国精神疾病诊断与统计手册(DSM-IV)第4版中慢性嗜酒或滥用的诊断标准,并按照密西根酒精依赖调查表(Michigan alcoholism screening test, MAST)及饮酒问卷(alcohol drinking scale, ADS)评分标准^[9]评估酒精依赖程度。排除标准(满足以下任意一条即排除本研究):①伴精神障碍症状;②除酒精以外的其他药物成

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院放射科

作者简介:敖亚雯(1990—),女,湖北武汉人,硕士研究生,主要从事中枢神经系统影像学诊断工作。

通讯作者:陈军, E-mail:whuchenjun@163.com

瘾史;③伴大脑器质性病变或严重躯体疾病;④颅脑外伤史或昏迷史;⑤癫痫或癫痫家族史;⑥扫描前2周使用过苯二氮卓类药物或接受过抗精神病药物治疗;⑦正在接受药物治疗(为排除短期饮酒对脑组织的影响,本研究所有受试者最后一次饮酒至MRI检查的时间间隔为1周);⑧有MRI检查的绝对禁忌证。

健康对照组:同期从临床中招募志愿者14例,在年龄、性别、受教育程度以及利手方面与慢性嗜酒组相匹配,无其他任何物质成瘾或依赖的病史,不饮酒。排除标准同慢性嗜酒组。

本研究通过武汉大学人民医院医学伦理委员会的批准与监督,所有受试者或其家属均签署知情同意书。

2. 数据采集

采用Discovery MR 750Plus 3.0T超导磁共振扫描仪(GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA),8通道阵列头线圈(并使用配套的橡胶软塞固定头部)。扫描时受试者仰卧位、闭眼、平静呼吸、最大限度地减少身体主动及被动运动、尽量不做任何思维活动,同时使用软泡沫耳塞降低设备噪音。rs-fMRI采用梯度回波-回波平面成像(gradient echo-echo planar imaging, GRE-EPI)序列扫描,扫描参数:TR 2000 ms, TE 30 ms,层厚4.0 mm,层间距0.6 mm,层数32,视野22 cm×22 cm,矩阵64×64,激励次数1,翻转角90°,扫描时间8 min 10 s。

3. 数据处理

将原始数据传至计算机,数据处理采用基于MATLAB 2014a操作界面、在统计参数图SPM8及REST运行环境下的DPARSF软件(DPARSF, <http://www.restfmri.net>)。数据预处理过程包括:①剔除前10个时间点,排除受试者不适应以及纵向磁化弛豫未稳定而带来的影响;②时间层校正:使不同时间点采集的数据校正到同一时间点;③头动校正:减少扫描过程中因为受试者头部运动的噪音影响,排除水平头动>1 mm与旋转头动>1.0°的受试者静息态数据;④空间标准化:将所有的功能图像配准到SPM8提供的标准模板,使功能像在空间上对齐;⑤平滑:采用8 mm×8 mm×8 mm半高全宽(full width at half maximum, FWHM)对标准化之后的图像进行平滑,减少标准化之后的个体差异并在一定程度上提高图像

信噪比;⑥去线性漂移:进一步去除诸多原因造成的受试者数据偏离生理基线的程度;⑦低频滤波:对受试者数据进行频率为0.01~0.08 Hz的带通滤波,以减少诸如心跳、呼吸节律等生理性噪音的影响;⑧去除协变量:提取头动、全脑、白质及脑脊液的平均信号作为计算功能连接的协变量进行简单线性回归,以排除这些因素对结构造成的影响。

4. 统计学方法

利用SPSS 22.0软件对受试者年龄、教育年限、MAST及ADS评分资料进行独立样本 t 检验。使用REST软件中的统计模块对慢性嗜酒组和对对照组的VMHC图进行双样本 t 检验分析,经计算,以单个体素 $P<0.01$,同时体素簇>20个体素的结果为达到总体显著性水平。使用REST工具提取慢性嗜酒组和对对照组VMHC显著性差异脑区间的相关系数值,并分析其与MAST、ADS评分的相关性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

慢性嗜酒组(20例)及对照组(14例)均完成MRI检查。慢性嗜酒组中1例受试者在功能像采集时,因血压升高未完成采集导致数据不完整;另3名受试者在预处理时,因头动超出标准,其数据被剔除,故慢性嗜酒组中最终纳入研究的受试者为16例。对照组14例志愿者均纳入研究。

1. 一般资料的统计结果

慢性嗜酒组(16例)及对照组(14例)受试者均为男性及右利手;慢性嗜酒组饮酒年限达(31.3±7.7)年,日均饮酒量达(246±93)g;两组的年龄、受教育程度均无统计学差异(P 均>0.05);MAST、ADS评分均具有统计学差异(P 均<0.05,表1)。

表1 慢性嗜酒组与对照组的一般资料比较

| | 慢性嗜酒组 | 对照组 | t 值 | P 值 |
|----------|-----------|----------|--------|-------|
| 年龄(岁) | 55.9±5.3 | 52.7±7.9 | 1.299 | 0.205 |
| 受教育年限(年) | 10.5±2.9 | 11.4±3.0 | -0.861 | 0.397 |
| MAST分 | 17.1±11.6 | 3.2±1.7 | 4.705 | 0.000 |
| ADS分 | 12.5±8.0 | 0.9±1.1 | 5.749 | 0.000 |

2. 慢性嗜酒组与对照组VMHC分析结果

与对照组相比,慢性嗜酒组未发现双侧半球VMHC显著增高的脑区;而慢性嗜酒组VMHC显著下降

表2 慢性嗜酒组与对照组VMHC比较

| 位置 | 峰值 MNI 坐标 | | | 簇大小 | VMHC 值 | | t 值 | P 值 |
|-----|-----------|-----|----|-----|-------------|-------------|--------|-------|
| | X | Y | Z | | 慢性嗜酒者 | 对照组 | | |
| 楔叶 | ±6 | -96 | 27 | 22 | 0.802±0.263 | 1.135±0.196 | -3.878 | 0.001 |
| 颞中回 | ±51 | -72 | 3 | 36 | 0.383±0.310 | 0.686±0.222 | -3.040 | 0.005 |
| 岛盖 | ±51 | -9 | 12 | 22 | 0.514±0.180 | 0.830±0.158 | -5.085 | 0.000 |

注: MNI为蒙特利尔神经科学研究所; VMHC值有正有负,部分数据标准差较均数大,仍符合正态分布。

的脑区包括双侧楔叶、颞中回及岛盖(图 1、2,表 2)。VMHC 减低脑区相关系数值与 MAST、ADS 评分均无显著相关性(r 为 $-0.414 \sim -0.240$, P 均 >0.05)。

讨论

同伦静息功能连接是大脑内在功能结构一个显著的特征,本研究运用 VMHC 方式探讨慢性嗜酒者半球间同伦静息功能连接发现,静息状态下,慢性嗜酒者存在两大脑半球镜像同伦区间的功能连接减低,改变的脑区主要位于楔叶、颞中回及岛盖。

楔叶与视觉信息的加工、情景记忆的提取、视空间意象、自我意识等功能有关。楔叶为默认模式网络(default mode network, DMN)的组成成分之一,而 DMN 涉及自我反省或自我意识的处理、监测周围环境、情景记忆等功能^[10]。当个体处于静息状态时,其对环境监测需要视空间能力^[11]。本研究中,慢性嗜酒组双侧楔叶 VMHC 减低,提示视觉信息处理功能损害,亦可能反映其对饮酒场景及饮酒后欣快感的记忆强化。Bagga 等^[12]的研究发现慢性嗜酒者的双侧前额枕束、下额枕束 FA 值降低,双侧前额枕束、左测下额枕束 MD 值显著增高,提示视觉皮质可能存在轴突损伤及星型胶质细胞增生。额枕叶白质结构损伤,为形成的额枕环路间信息交流下降提供了结构基础,可

导致相应的视觉功能障碍^[13]。白质连接同源区域左右半球,相应脑区白质损伤可能会破坏同伦连接区域的同步性。本研究发现两半球楔叶间的功能连接强度减低,可能与脑白质完整性的广泛破坏及功能连接异常有关,进而引起慢性嗜酒者视觉皮层功能损伤,具体认知功能异常与不同脑区 VMHC 改变的对应关系还需进一步研究及探索。

颞中回的主要功能是语义词典存储区域,参与语言的语义信息加工,包括语义概念、词典语义及更高级的句法加工^[14]。Acheson 等^[15]通过对有家族酗酒史及无家族酗酒史青年的 fMRI 对比研究发现,家族酗酒史青年组的左顶上小叶、楔前叶、顶下小叶及颞中回脑区表现相对大的激活,其原因可能与参与认知处理及工作记忆的网络区域损伤导致认知功能低下或沟通能力薄弱有关。既往的功能神经影像学报道认为,颞中回与杏仁核都参与情感反应,是情感回路的一部分。Kim 等^[16]对酒精依赖者的厌恶刺激 fMRI 研究发现,相对于酒精依赖者,健康参与者的右侧杏仁核、右侧颞中回、桥脑、左侧额叶脑回对厌恶刺激表现为更显著的反应。本研究中,慢性嗜酒组双侧颞中回 VMHC 减低,可能与其相应脑区半球间信息交流及整合功能损伤,或情感回路系统异常有关。

在传统的大脑功能分区上,岛盖被认为主要与语

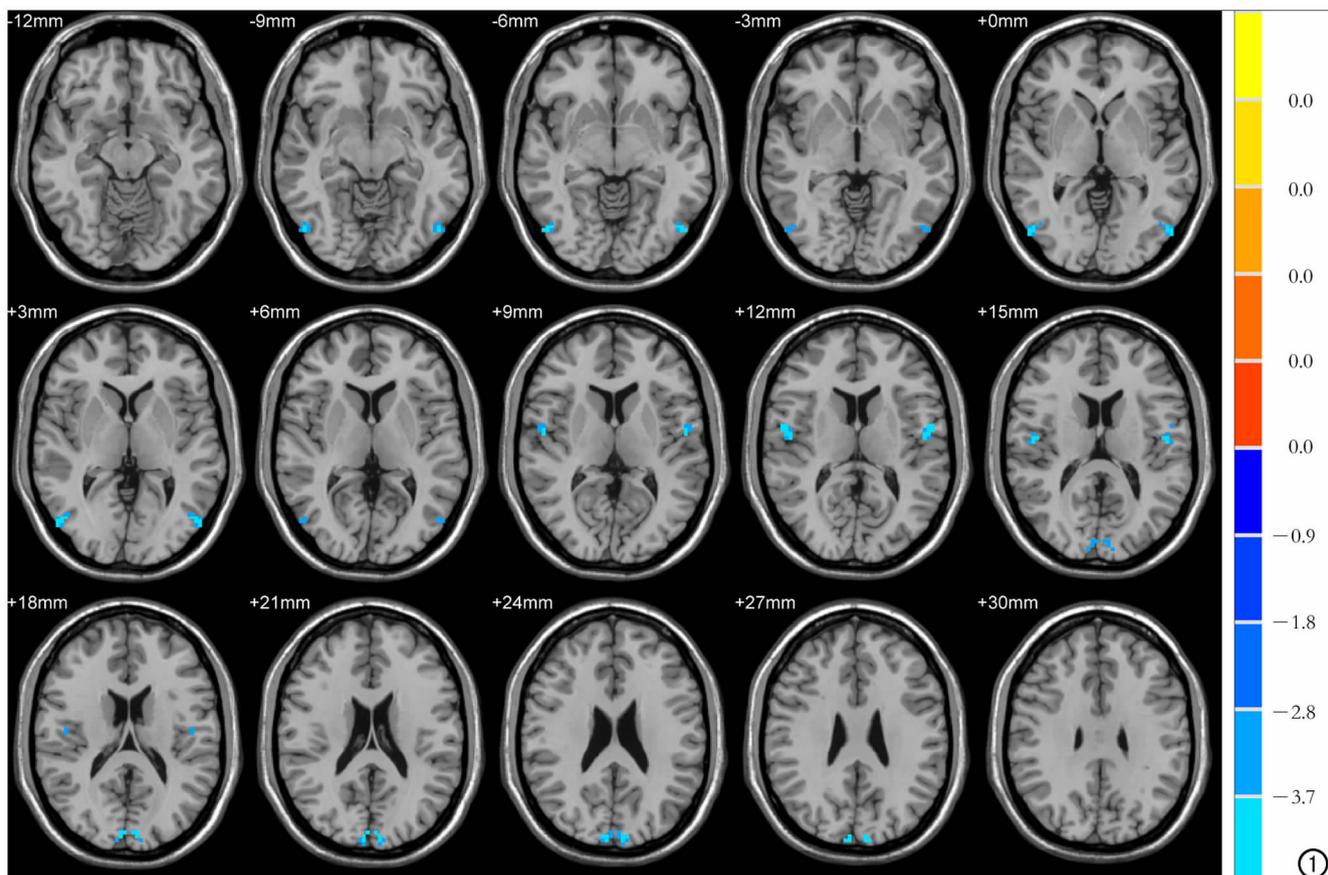


图 1 VMHC 在慢性嗜酒组与对照组间的差异轴面展示图,显著变化的脑区主要包括楔叶、颞中回、岛盖。

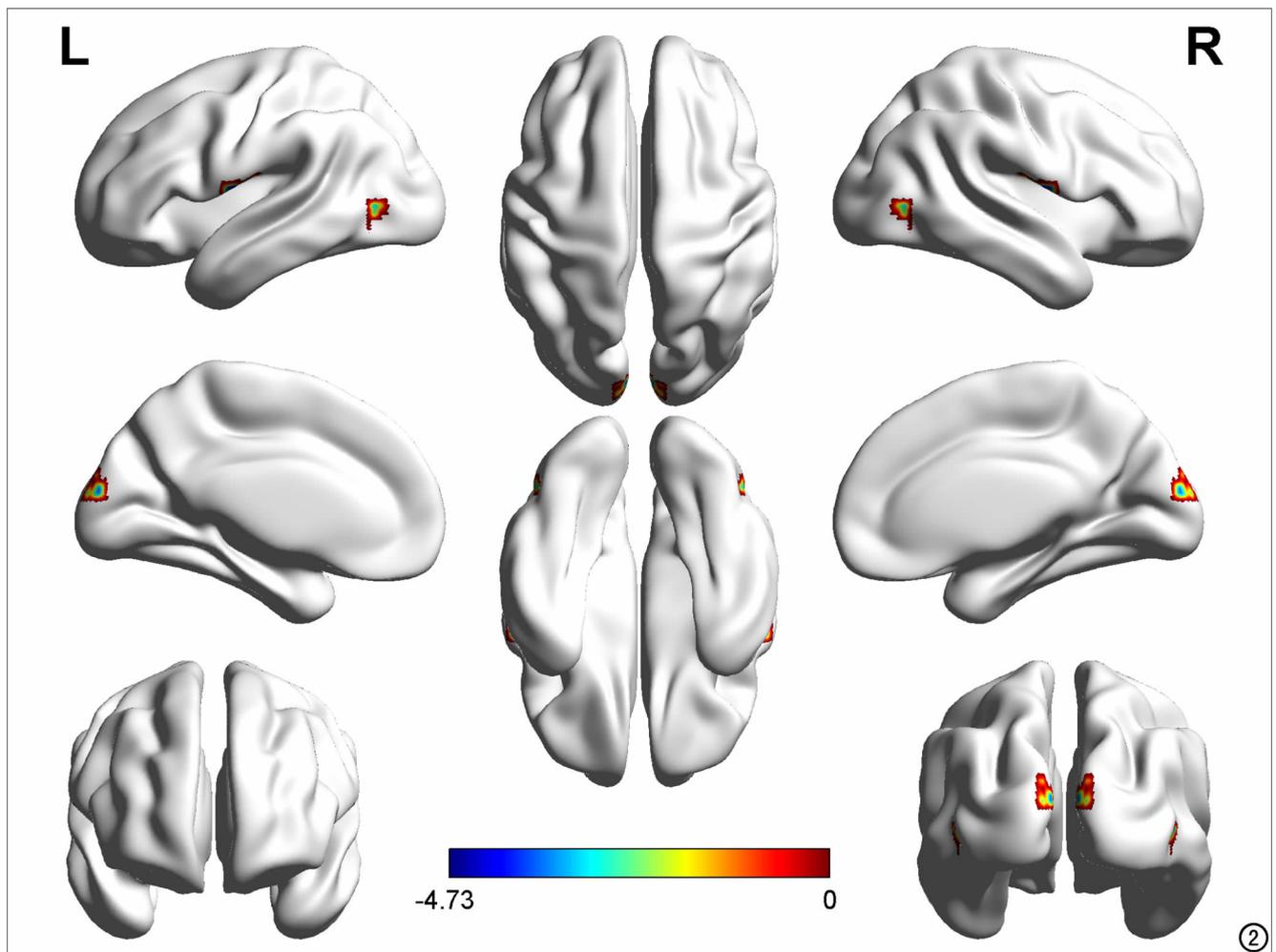


图 2 VMHC 在慢性嗜酒组与对照组间的差异脑平面展示图,显著变化的脑区主要包括楔叶、颞中回、岛盖。

言相关。文献研究表明,与语言相关的功能主要由岛盖的左半球部执行。在大脑进化过程中,左右大脑半球的同一区域逐渐分化和专用,形成优势半球。而本研究发现,慢性嗜酒组双侧岛盖 VMHC 减低,具体的角色和功能有待进一步探索。

本研究发现楔叶、颞中回及岛盖 VMHC 下降,但与 MAST、ADS 评分均无显著相关性,笔者推测,酒精依赖时间及每日饮酒量形成的原因多样,可能造成嗜酒者的饮酒特征与 VMHC 值无显著相关。

本研究采用 VMHC 方法分析慢性嗜酒者大脑半球间的镜像功能连接,研究发现慢性嗜酒者在静息态下存在涉及视觉、语言及情绪加工等相应脑区功能连接减低,其结果可能为慢性酒精成瘾的病理生理机制及相关临床表现的研究提供新的视角。本研究尚存在一些不足之处,样本量较少,结果的可重复性有待进一步证实。

参考文献:

- [1] Oscar-Berman M, Marinkovic K. Alcoholism and the brain: an overview[J]. *Alcohol Res Health*, 2003, 27(2): 125-133.
- [2] Bühler M, Mann K. Alcohol and the human brain: a systematic re-

- view of different neuroimaging methods[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2011, 35(10): 1771-1793.
- [3] Mann K, Günther A, Stetter F, et al. Rapid recovery from cognitive deficits in abstinent alcoholics: a controlled test-retest study[J]. *Alcohol Alcohol*, 1999, 34(4): 567-574.
- [4] Cardenas VA, Durazzo TC, Gazdzinski S, et al. Brain morphology at entry into treatment for alcohol dependence is related to relapse propensity[J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 70(6): 561-567.
- [5] Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(9): 700-711.
- [6] Salvador R, Suckling J, Coleman MR, et al. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain[J]. *Cereb Cortex*, 2005, 15(9): 1332-1342.
- [7] Zuo XN, Kelly C, Di MA, et al. Growing together and growing apart: regional and sex differences in the lifespan developmental trajectories of functional homotopy[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(45): 15034-15043.
- [8] Wang L, Li K, Zhang QE, et al. Interhemispheric functional connectivity and its relationships with clinical characteristics in major depressive disorder: a resting state fMRI study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e60191.
- [9] Selzer ML. The Michigan alcoholism screening test; the quest for a

new diagnostic instrument[J]. Am J Psychiatry, 1971, 127(12): 1653-1658.

[10] Davey CG, Pujol J, Harrison BJ. Mapping the self in the brain's default mode network[J]. Neuroimage, 2016, 132(2): 390-397.

[11] Wang J, Korczykowski M, Rao H, et al. Gender difference in neural response to psychological stress[J]. Soc Cogn Affect Neurosci, 2007, 2(3): 227-239.

[12] Bagga D, Sharma A, Kumari A, et al. Decreased white matter integrity in fronto-occipital fasciculus bundles: relation to visual information processing in alcohol-dependent subjects[J]. Alcohol, 2014, 48(1): 43-53.

[13] Stavro K, Pelletier J, Potvin S. Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis[J]. Addict Biol, 2013, 18(2): 203-213.

[14] Huang CY, Lee CY, Huang HW, et al. Number of sense effects of Chinese disyllabic compounds in the two hemispheres[J]. Brain Lang, 2011, 119(2): 99-109.

[15] Acheson A, Franklin C, Cohoon AJ, et al. Anomalous temporoparietal activity in individuals with a family history of alcoholism: studies from the Oklahoma Family Health Patterns Project[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2014, 38(6): 1639-1645.

[16] Kim SM, Han DH, Min KJ, et al. Brain activation in response to craving- and aversion-inducing cues related to alcohol in patients with alcohol dependence[J]. Drug Alcohol Depend, 2014, 141: 124-131. doi: 10. 1016/j. drugaldep. 2014. 05. 017. Epub 2014 Jun 3.

(收稿日期: 2016-06-07 修回日期: 2016-11-25)

《放射学实践》杂志微信公众平台开通啦!

2015 年 6 月,《放射学实践》杂志入选北京大学和北京高校图书馆期刊工作研究会共同主持的国家社会科学基金项目“学术期刊评价及文献计量学研究”研究成果——《中国核心期刊要目总览》。这是继 1999, 2008 年之后的第 3 次入选临床医学/特种医学类核心期刊。

《放射学实践》杂志微信公众平台立足于准确地传递医学影像领域的最新信息,为关注医学影像领域的广大人士服务,也欢迎大家通过微信平台,以文字、图片、音频和视频等形式与我们互动,分享交流最新的医学影像资讯。您可以通过微信平台免费阅读及搜索本刊所有发表过的论文,投稿作者可以查询稿件状态等。

您可以通过以下方式关注《放射学实践》杂志微信公众平台:

1. 打开微信,通过“添加朋友”,在搜索栏里直接输入“放射学实践”进行搜索。
2. 或者在“查找微信公众号”栏里,输入“放射学实践”,即可找到微信公众号,点击“关注”,添加到通讯录。
3. 打开微信,点击“扫一扫”,将手机镜头对准下面的二维码,扫出后点击关注即可。



期待您的加入!