

• 中枢神经影像学 •

椎间盘源性下腰痛患者脑灰质体积改变的 MRI 研究

胡海, 石林, 陈莉, 张川, 郭志伟, 杜勇

【摘要】 目的:采用 MR 基于体素的形态学测量(VBM)技术,探讨椎间盘源性下腰痛患者大脑灰质体积的变化。**方法:**2016 年 5 月—10 月对本院 22 例椎间盘源性下腰痛患者和 22 例健康志愿者行 3.0T MRI 扫描,扫描序列包括 T₁WI、T₂WI 和三维快速扰相梯度回波序列 T₁WI,经图像后处理及统计分析,获得两组受试者大脑灰质形态学差异的相关信息。**结果:**与对照组比较,下腰痛组患者大脑皮层多个脑区灰质体积减少,包括右侧额上回、左侧额内侧回、左侧直回、右侧额上回、右侧额中回、右侧岛叶以及右侧额下回($P<0.001$,FWEc 校正);无灰质体积增加的区域。**结论:**慢性椎间盘源性下腰痛可引起广泛的脑功能区灰质体积的减少,这些脑区主要涉及感觉、认知及情绪,一定程度上揭示了慢性椎间盘源性下腰痛神经系统病变的发生机制。

【关键词】 功能磁共振成像;基于体素的形态学分析;灰质;腰椎间盘突出症;下腰痛

【中图分类号】R445.2;R747.9;R981.5 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1000-0313(2017)08-0812-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.08.006

Abnormalities of brain gray matter volume in patients with discogenic low back pain: a MRI study HU Hai, SHI Lin, CHEN Li, et al. Department of Radiology, the Affiliated Hospital of Chuanbei Medical College, Sichuan 637000, China

【Abstract】 Objective: To explore the morphometric abnormalities of brain gray matter (GM) in patients with chronic discogenic low back pain (LBP). **Methods:** 22 patients with discogenic LBP and 22 healthy individuals (control group) were enrolled and examined at a 3.0T magnetic resonance scanner using T₁WI, T₂WI and 3D fast spoiled gradient recall (FSPGR) T₁WI sequences. The scanning data were postprocessed and analyzed statistically, information of the morphological differences of the brain GM between the two groups were acquired. **Results:** Compared with the control group, patients with chronic discogenic LBP showed decreased GM volumes in several brain cortical areas including the right superior frontal gyrus, left medial frontal gyrus, left rectus, right superior temporal gyrus, right medial temporal gyrus, right insula and right inferior frontal gyrus ($P<0.001$, FWEc correction); no brain area with increased GM volumes was found. **Conclusion:** Volume reduction of gray matter can be found in several brain regions in patient with chronic discogenic LBP. These regions are related with sensation, cognitive and emotion. The results lead to a better understanding of the pathogenesis of nervous system due to chronic discogenic LBP.

【Key words】 Functional magnetic resonance imaging; Voxel-based morphometry; Gray matter; Lumbar disc herniation; Low back pain

腰椎间盘突出症是一种临床常见病和多发病,多见于中老年人,其病因是椎间盘发生退行性变,纤维环破裂,髓核突出,刺激和压迫神经根及马尾神经而导致的一种临床综合征^[1]。椎间盘突出症常可导致患者出现下腰痛(low back pain, LBP)的症状,给患者身心及社会经济带来了极大的负担^[2]。目前对于椎间盘源性 LBP 的研究主要集中在周围神经系统层面,随着精准医疗概念的提出,使得临床上不仅要理解疼痛产生和发展的外周因素,还要更好地理解疼痛形成、传导的中枢机制。

磁共振基于体素的形态学测量(voxel based morphometry, VBM)技术,能定量计算局部脑灰白质的密

度和体积,可精确显示脑组织的形态学变化,为研究疼痛的发生、发展与中枢神经系统的关系提供了新的途径。本研究旨在通过磁共振 VBM 分析技术,探讨椎间盘源性 LBP 发生发展过程中大脑的形态和功能改变。

材料与方 法

2016 年 5 月—2016 年 10 月将本院 22 例椎间盘源性 LBP 患者纳入研究。其中男 16 例,女 6 例;年龄 44~72 岁,平均(57.68±9.12)岁,病程 3~24 个月,平均(10.82±6.01)个月;VAS 评分 4~9 分,平均(6.95±1.40)分。

病例纳入标准:根据临床表现、查体以及腰椎 CT、MRI 证实为 L₄₋₅ 椎间盘突出所致的 LBP 患者;右利手,母语为汉语;病程≥3 个月;一周内未使用解热镇痛类、安眠及激素类药物。排除标准:有椎间盘源性

作者单位:637000 四川,川北医学院附属医院放射科(胡海、石林、陈莉、张川、杜勇);637000 四川,南充市中心医院医学影像科(胡海、郭志伟)

作者简介:胡海(1991—),男,四川夹江人,硕士研究生,住院医师,主要从事腹部 CT、MRI 诊断及 CT 介入治疗工作。

通讯作者:杜勇, E-mail: yongdu2005@163.com

LBP 以外其它部位疼痛的患者;有全身系统性疾病以及其它病变的患者;有精神类疾病病史的患者;因疼痛剧烈或其它原因(磁共振检查禁忌证等)不能配合检查的患者。

此外,将性别、年龄与 LBP 组匹配的 22 例健康志愿者(对照组)纳入研究,其中男 16 例,女 6 例;年龄 46~71 岁,平均(58.59±7.30)岁。LBP 组与对照组中受试者的年龄差异无统计学意义($t=-0.365, P=0.717$)。纳入标准:经临床查体及 MRI 检查证实无腰椎间盘突出健康志愿者;右利手,母语为汉语;一周内无药物使用史。排除标准同 LBP 组。

本研究获得了本院医学伦理委员会的批准,被试者均签署了知情同意书。进行磁共振扫描之前向所有受试者说明扫描的目的、注意事项、可能存在的风险及不适等,并详细解答受试者的疑问。每例下腰痛组受试者都进行了病史采集以及疼痛的视觉模拟评分(visual analog scale, VAS)。

2. 数据采集和后处理

使用 GE Discovery MR750 3.0T 磁共振扫描仪和 32 通道头部相控阵线圈。受试者平卧于检查床上,佩戴耳塞减少外部刺激,头部摆放舒适并固定,嘱其保持清醒、放松、闭目状态,尽量保持头部不动,尽量不进行思考。所有扫描均由同一位影像技师操作完成。扫描序列包括 T₁WI、T₂WI 及 VBM 扫描,扫描范围包括整个大脑、大部分小脑及脑干。VBM 成像采用三维 T₁ 加权快速扰相梯度回波(fast spoiled gradient recall, FSPGR)序列,扫描参数:TR 6.3 ms, TE 2.8 ms,翻转角 12°,扫描野 256 mm×256 mm,矩阵 256×256,层厚 1.0 mm,无间隔扫描,层数 140。

所有受试者的 3D T₁-FSPGR 序列结构像数据采集结束后由两位影像科医师对图像质量进行评估,剔除有头部运动伪影影响实验结果的图像。在 Matalab R2012a 平台上采用 SPM8 (statistical parametric mapping, [http://www. fil. ion. ucl. ac. uk/spm/software/spm8/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/))自带的 VBM8 软件包对图像进行灰质(gray matter, GM)、白质(white matter, WM)及脑脊液 Cerebrospinal fluid, CSF)分割。分割后的 GM 数据使用 Check data quality 软件进行图像显示及样本一致性检测及高斯平滑(半高带宽=8 mm)。

3. 统计分析

通过 SPM 中的 Specify 2nd-level 软件对 LBP 组与对照组间脑灰质体积的差异进行双样本 t 检验,以 $P<0.001$ (FWEc 校正)为差异有统计学意义,将有差异的脑区叠加于脑表面图像上进行显示,观察并记录有统计学意义的体素所在的脑区及其坐标(Montreal Neurological Institute, MNI)、簇的大小以及 T 值。

结 果

1. 脑灰质体积的改变

经双样本 t 检验结果显示,与对照组比较,LBP 组中 7 个脑区的灰质体积明显减少(图 1),且未见脑灰质体积增加的脑区,详见表 1。

表 1 LBP 组较对照组脑灰质体积减低的脑区及其特征

部位	峰值体素 MNI 坐标			体素数	T 值
	X	Y	Z		
右侧额上回	12.0	64.5	-19.5	6322	-6.93
左侧额中回	12.0	64.5	-19.5		
左侧直回	12.0	64.5	-19.5		
右侧颞上回	55.5	-21.0	-3.0	3454	-6.58
右侧颞中回	55.5	-21.0	-3.0		
右侧岛叶	37.5	19.0	5.0	625	-5.79
右侧额下回	48.0	49.5	3.0	1530	-5.14

讨 论

慢性 LBP 作为一种常见的慢性疼痛综合征,具有病程长、疼痛部位广、疼痛程度不一等特点。Krege 等^[3]对近几年研究慢性 LBP 患者脑灰质体积的相关文献进行总结分析,主要研究结果:相较于健康对照,慢性 LBP 患者中与疼痛相关脑区的灰质体积都出现了改变,如前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)、颞叶、岛叶皮层(insular cortex, IC)、楔前叶、基底节、初级躯体感觉皮层(primary somatosensory cortex, S1)、次级躯体感觉皮层(secondary somatosensory cortex, S2)、杏仁核、小脑、前扣带回皮层(anterior cingulate cortex, ACC)和脑干等区域,并且 PFC、ACC 及 IC 是疼痛相关脑功能 MRI 研究中最常出现激活和改变的脑区。对于椎间盘源性 LBP,有文献报道^[4],主要表现为右侧前外侧额叶皮层、右侧颞叶、左前运动皮层、右侧岛叶及右侧小脑等部位脑灰质体积减少,而右侧 ACC、左侧楔前叶、左侧梭状回及脑干等部位脑灰质体积增加。以往关于 LBP 脑功能成像的各研究之间,实验设计及纳入、排除标准不完全相同,例如大多数实验都没有具体区分 LBP 亚型(机械性,非机械性及内脏疾病引起的下腰痛),导致研究结果间存在较大差异。本研究仅针对机械性即椎间盘源性下腰痛患者。并且,为了减少疼痛范围过大对实验结果的影响,本研究中仅纳入了 L₄₋₅ 椎间盘突出症所致的 LBP 患者,受试者纳入标准控制严格,实验结果更加可靠。

许多有关下腰痛脑灰质体积的研究中都观察到下腰痛患者与健康对照组相比 PFC 体积有不同程度的减少^[5-7]。本研究结果显示,与对照组比较,LBP 组患者在右侧额上回、额下回及左侧额内侧回、直回等部位可见脑灰质体积显著减少($P<0.001$)。既往研究表明,PFC 与高阶认知和情绪功能相关,包括注意力、决

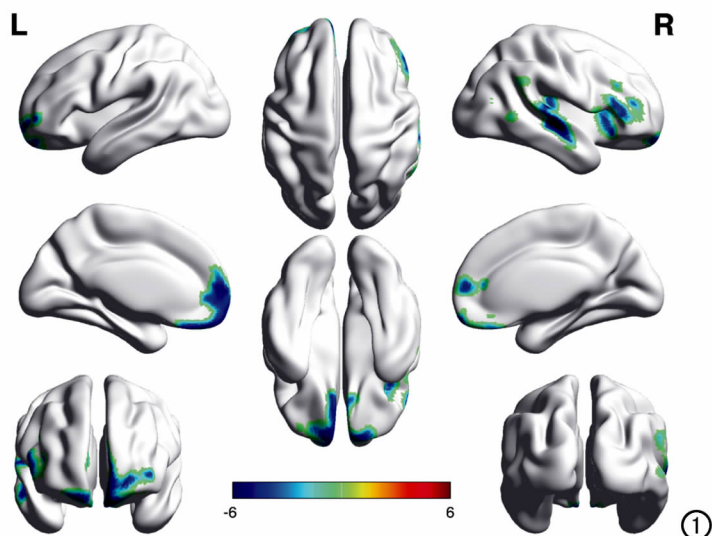


图1 脑表面结构伪彩图(校正后),图中蓝绿色区域代表LBP组脑灰质体积显著低于对照组的脑区($P < 0.001$, FWEc校正),主要包括右侧额上回、左侧额内侧面回、左侧直回、右侧额上回、右侧额中回、右侧岛叶以及右侧额下回;未见体积相对增大的脑区(注:下方为T值的色度条,蓝色代表体积相对减小的体素,红色代表体积相对增大的体素)。

策、目标导向行为和工作记忆^[8]。在疼痛发展过程中起作用的不同亚区中,内侧PFC参与疼痛这种不愉快信号的传导。Metz等^[9]通过选择性神经损伤建立神经性疼痛大鼠模型,对其进行膜片箝记录和疼痛对侧内侧PFCII/III层锥体神经元的解剖分析。他们的结果显示,相比于假手术对照组,实验组大鼠内侧PFC锥体细胞的基底树突更长、并且分支更多。Fritz等^[10]对比了111例腰背痛患者与432例无痛志愿者的脑灰质体积,发现腰背痛患者PFC体积明显减小。他们认为,PFC与中脑导水管周围的灰质有大量连接,而既往的研究表明中脑导水管是下行疼痛调节系统的一部分,并且能够调节内源性疼痛,这可能是腰背痛患者PFC体积减少的原因之一;同时,由于背外侧PFC对认知功能至关重要,其可以通过分散注意力的方法调节疼痛,部分慢性腰背痛患者出现了认知障碍,这可能至少部分地与慢性疼痛患者中发现的背外侧PFC体积减少相关;此外,该研究还观察到,某些患者在进行有效治疗后,腰背疼痛的症状明显减轻,这部分患者初始较薄的PFC在有效治疗后显示厚度增加。这一结果提示我们疼痛所致脑灰质体积的减少或许是可逆的。Luchtmann等^[4]对12例椎间盘源性LBP患者进行了VBM成像研究,发现LBP患者在双侧PFC区域可见脑灰质体积减小,与本实验结果相符。根据本实验研究结果及既往实验所得到的结论,我们认为,PFC对慢性LBP具有调节作用,并且由于本实验纳入的LBP组受试者病程较长[平均病程(10.82 ± 6.01)

个月]且疼痛强度较大(平均VAS评分 6.95 ± 1.39),PFC对疼痛的调节持续存在,最终导致了PFC体积减小。此外,由于长期疼痛,LBP组受试者患病过程中时常有不愉快的情绪体验,而PFC通常被认为与情绪功能相关,所以不排除PFC体积减小与其参与了疼痛过程中不愉快信号的传导有关。

本研究还观察到LBP组右侧IC灰质体积较对照组明显减小。IC皮层涉及多种感官和认知的整合,如学习、记忆和感官知觉^[11-12]。IC接受来自丘脑的信息传入,并且与杏仁核、边缘系统以及相关皮质联合区形成交互联系^[13]。这些连接为IC发挥更高级的脑功能,如疼痛感知、记忆以及决策等提供了神经解剖基础。动物实验的电生理记录及人脑功能成像实验都表明,IC皮层在疼痛加工中发挥了重要作用。例如,Coffeen等^[14]在神经性或炎性疼痛的动物模型中发现,IC的损伤显著减少了其疼痛行为,包括热痛觉过敏或机械性异常性疼痛。

在过去有关疼痛脑神经影像学的研究中发现,IC和ACC是实验性疼痛的脑功能研究中最常见的激活脑区^[15-16],且痛阈强度加大,IC的激活强度和范围显著增大,提示IC可能在疼痛辨认、加工和机体内外感受体验等方面发挥着重要作用。Baliki等^[17]在研究慢性疼痛脑灰质体积改变的实验中发现IC体积减小,与本研究结果相符。本实验结果进一步证实了IC在LBP的感知及发展过程中发挥着重要的作用,我们认为,IC体积的减少在一定程度上与其对疼痛的辨认、加工有关。并且椎间盘源性LBP患者为了避免疼痛加重,常常降低了日常运动量,而IC被认为与运动整合有关,所以运动的减少可能对观察到的IC体积减少有一定贡献。

LBP组脑灰质体积减低的区域还有右侧额上回及额中回。额上回被认为涉及听觉感知,言语感知和理解^[18]。然而,通过一些诱导疼痛的研究^[19-20],人们发现了额上回的激活,他们认为额上回涉及对情绪的感知。例如,Freund等^[20]对受试者进行了热刺激使其产生痛觉,并进行功能磁共振成像检查,发现与对照组相比,实验组额上回区域有明显激活。Schmidt-Wilcke等^[21]使用VBM对持续性特发性面部疼痛患者的脑灰质体积进行了研究,同样也发现左额叶区域灰质体积减少。结合既往的研究,我们认为,本实验中额上回与额中回灰质体积减少与慢性椎间盘源性LBP有关。但是,由于疼痛研究尤其是对LBP的研究

中发现有颞叶体积改变者相对较少,所以颞叶在 LBP 病程中的作用还有待进一步的实验予以证实。

既往大量的研究显示疼痛可以导致脑灰质体积改变,且部分灰质体积改变区域与疼痛强度及病程具有一定相关性^[22-24]。Luchtmann 等^[22]对 12 例椎间盘源性下腰痛患者进行了 VBM 研究,通过对结果中有差异的脑区与疼痛强度及病程的相关分析,研究者发现左侧海马旁回灰质体积改变与疼痛强度具有显著相关性。此外, Schmidt-Wilcke 等^[24]在对腰背痛患者脑灰质体积的研究中也发现疼痛程度与脑干、左侧躯体感觉皮层成明显负相关。但各实验之间纳入排除标准不一,结果差异较大,实验重复性较低。因此,椎间盘源性 LBP 患者脑灰质体积改变与 VAS 评分是否具有相关性仍有待进一步研究。

综上所述,慢性椎间盘源性 LBP 可引起广泛的脑功能区灰质体积的减小,这些脑区主要涉及感觉、认知及情绪,一定程度上揭示了慢性椎间盘源性 LBP 的脑神经病理生理机制。此外,我们的研究也突出了两个关键问题,即疼痛所致脑灰质改变的病理生理机制以及此改变是否可逆,这为我们将来进一步的研究指明了方向。

参考文献:

- [1] Williams AL, Murtagh FR, Rothman SL, et al. Lumbar disc nomenclature version 2, 0[J]. AJNR, 2014, 35(11):2029-?
- [2] Dagenais SI, Caro J, Haldeman S. A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally[J]. Spine J, 2008, 8(1):8-20, 23.
- [3] Kregel J, Meeus M, Malfliet A, et al. Structural and functional brain abnormalities in chronic low back pain: a systematic review[J]. Semin Arthritis Rheum, 2015, 45(2):229-237.
- [4] Luchtmann M, Steinecke Y, Baecke S, et al. Structural brain alterations in patients with lumbar disc herniation: a preliminary study[J/OL]. PLoS One, 2014, 9(3): e90816. DOI: 10. 1016/j. semarthrit. 2015. 05. 002
- [5] Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density[J]. J Neurosci, 2004, 24(46):10410-10415.
- [6] Buckalew N, Haut MW, Morrow L, et al. Chronic pain is associated with brain volume loss in older adults: preliminary evidence[J]. Pain Med, 2008, 9(2):240-248.
- [7] Seminowicz DA, Wideman TH, Naso L, et al. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function[J]. J Neurosci, 2011, 31(20):7540-7550.
- [8] Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, et al. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(7):4259-4264.
- [9] Metz AE, Yau HJ, Centeno MV, et al. Morphological and func-

tional reorganization of rat medial prefrontal cortex in neuropathic pain[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(7):2423-2428.

- [10] Fritz HC, McAuley JH, Wittfeld K, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and anterior insular gray matter: results from a population-based cohort study[J]. J Pain, 2016, 17(1):111-118.
- [11] Gal-Ben-Ari S, Rosenblum K. Molecular mechanisms underlying memory consolidation of taste information in the cortex[J/OL]. Front Behav Neurosci, 2012, 5: 87. DOI: 10. 3389/fnbeh. 2011. 00087.
- [12] Nieuwenhuys R. The insular cortex: a review[J]. Prog Brain Res, 2012, 195:123-163.
- [13] Craig AD. Topographically organized projection to posterior insular cortex from the posterior portion of the ventral medial nucleus in the long-tailed macaque monkey[J]. J Comp Neurol, 2014, 522(1):36-63.
- [14] Coffeen U, Manuel Ortega-Legaspi J, Lopez-Munoz FJ, et al. Insular cortex lesion diminishes neuropathic and inflammatory pain-like behaviours[J]. Eur J Pain, 2011, 15(2):132-138.
- [15] Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain[J]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14(7):502-511.
- [16] Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, et al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease[J]. Eur J Pain, 2005, 9(4):463-484.
- [17] Baliki MN, Schnitzer TJ. Brain morphological signatures for chronic pain[J/OL]. PLoS One, 2011, 6(10): e26010. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0026010
- [18] 赵澄, 王晓怡, 陈学志. 蒙汉双语者的汉语词汇命名加工脑机制的功能磁共振成像[J]. 放射学实践, 2013, 28(12):1246-1249.
- [19] Long-term depression of pain-related cerebral activation in healthy man: an fMRI study[J]. Eur J Pain, 2009, 14(6):615-624.
- [20] Freund W, Klug R, Weber F, et al. Perception and suppression of thermally induced pain: a fMRI study[J]. Somatosens Motor Res, 2009, 26(1):1-10.
- [21] Schmidt-Wilcke T, Hierlmeier S, Leinisch E. Altered regional brain morphology in patients with chronic facial pain[J]. Headache, 2010, 50(8):1278-1285.
- [22] Luchtmann M, Baecke S, Steinecke Y, et al. Changes in gray matter volume after microsurgical lumbar discectomy: a longitudinal analysis[J/OL]. Front Hum Neurosci, 2015, 5: 12. DOI: 10. 3389/fnhum. 2015. 00012.
- [23] Neeb L, Bastian K, Villringer K, et al. Structural gray matter alterations in chronic migraine: implications for a progressive disease[J]. Headache, 2016, 57(3):400-416.
- [24] Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, G? nssbauer S, et al. Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients[J]. Pain, 2006, 125(1-2):89-97.

(收稿日期:2016-12-28 修回日期:2016-03-22)