

· 中枢神经影像学 ·

单侧突发感音神经性耳聋患者内在脑活动改变的 rs-fMRI 研究

刘振, 卢淑梅, 范文亮, 余建明

【摘要】 目的:利用静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)研究单侧突发感音神经性耳聋(SSNHL)患者内在脑活动的改变。**方法:**选取我院左侧 SSNHL 患者 55 例,右侧 SSNHL 患者 59 例以及相匹配的健康对照者 87 例,基于 rs-fMRI 数据,利用低频振幅(ALFF)和分数低频振幅(fALFF)指标分析单侧 SSNHL 患者内在脑活动水平的改变。**结果:**与健康对照组相比,急性期单侧 SSNHL 患者的 ALFF 值和 fALFF 值存在显著改变。右侧 SSNHL 患者右侧海马、左侧尾状核的 fALFF 值和右侧中央前回的 ALFF 值降低,双侧颞上回、直回、海马旁回、楔前叶、枕中回、角回的 ALFF 值和 fALFF 值在左、右侧 SSNHL 患者中均增高,差异均有统计学意义(P 值均 < 0.05);左侧 SSNHL 患者右侧颞中回脑区的 fALFF 值与纯音测听结果呈显著正相关($P < 0.05$)。**结论:**单侧 SSNHL 患者脑活动水平存在“超激活”现象,右侧颞中回脑区活动水平有望作为潜在的影像学生物标记评估听觉损伤程度。

【关键词】 突发性耳聋; 静息态; 磁共振成像; ALFF; fALFF; 超激活

【中图分类号】 R764.43; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2018)09-0888-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.09.002

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



rs-fMRI study of the change of intrinsic brain activity in unilateral sudden sensorineural hearing loss

LIU Zhen, LU Shu-mei, FAN Wen-liang, et al. Department of Radiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

【Abstract】 Objective: To investigate the changes of intrinsic brain activity in patients with unilateral sudden sensorineural hearing loss (SSNHL) by resting-state functional MRI (rs-fMRI). **Methods:** Fifty-five patients with left side SSNHL, 59 patients with right side SSNHL and 87 matched healthy controls in our hospital were recruited. Based on rs-fMRI data, amplitude of low frequency fluctuation (ALFF) and fractional amplitude of low frequency fluctuation (fALFF) were used to analyze the changes of intrinsic brain activity in patients with unilateral SSNHL. **Results:** Compared with control group, there were significant change in ALFF and fALFF values in the acute phase of unilateral SSNHL. In patients with right side SSNHL, the fALFF values in right hippocampus and left caudate nucleus and the ALFF value in the right anterior central gyrus decreased. The ALFF and fALFF values in bilateral superior temporal gyrus, straight gyrus, parahippocampal gyrus, precuneus, middle occipital gyrus, and angle gyrus increased in patients with right and left side SSNHL, with statistically significant difference (all $P < 0.05$). The fALFF in the right middle temporal brain area of patients with left side SSNHL showed a significant positive correlation with the pure tone audiometry results ($P < 0.05$). **Conclusion:** There is a "superactivation" phenomenon in brain activity of patients with unilateral SSNHL. The activity level of the right middle temporal brain area is expected to be used as a potential imaging biomarker to assess the degree of auditory damage.

【Key words】 Sudden sensorineural hearing loss; Resting-state; Magnetic resonance imaging; ALFF; fALFF; Superactivation

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科(刘振、范文亮、余建明);430022 武汉,中国人民解放军第一六一医院放射科(卢淑梅)

作者简介:刘振(1986-),男,江苏宿迁人,硕士研究生,初级技师,主要从事 MR 脑功能研究工作。

通讯作者:余建明, E-mail: cjr.yujianming@vip.163.com

基金项目:国家自然科学基金(81701673)

临床上突发感音神经性耳聋(sudden sensorineural hearing loss, SSNHL, 简称突聋)主要是指没有任何征兆的、突然的且不明原因的听力损失, SSNHL 患者听力通常在数小时内甚至数分钟内降到最低点(部分患者在 3 d 以内),排除第Ⅷ对脑神经外无其他脑神

经系统症状^[1]。SSNHL患者以单侧发病者居多,同时可伴有耳鸣、眩晕等症状^[2]。据不完全统计,全球每年约有15万突聋患者发病,发病率约为5~20/10万^[3],且近年来在我国其发病率呈逐年升高的趋势。目前绝大多数突聋患者的静息态功能磁共振成像(resting-state functional MRI, rs-fMRI)研究是基于单侧长期突聋与正常人^[4]、长期慢性突聋与急性突聋^[5]等方面进行的分析,主要从定位差异脑区、脑区间功能连接异常及复杂脑网络等方面得出结论,由于研究方法、角度、对象不同,得出的结论不尽相同^[6]。

2007年,Zang等^[7]提出低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)指标,即通过对全脑体素信号强度的时间序列逐个进行傅里叶变换,然后通过开方可获得血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD)信号振幅,也就是BOLD信号变化,在此基础上能够反映神经元自发进行的活动,一般选择特定频段(0.01~0.08 Hz)作为研究范围。ALFF分析法是听觉系统脑功能研究中应用较广泛的方法之一,有研究显示单侧SSNHL患者静息态下存在脑功能区自发活动异常,且异常脑区以ALFF值显著降低为主。本文通过扩大样本量,重点研究急性期内的单侧突聋患者,对其反映内在脑活动水平的ALFF和分数低频振幅(fractional amplitude of low frequency fluctuation, fALFF)两个指标进行计算,进一步研究单侧突聋患者在急性期内静息态下内在的脑活动,以期单侧突聋患者的脑功能研究提供更多信息。

材料与方法

1. 病例资料

依照中华医学会耳鼻喉头颈外科相关诊断标准纳入突聋受试人员,年龄18~65岁,除外孕期妇女或有其他神经系统疾病的患者,通过MR头颅平扫、内耳T₂-Space序列扫描排除颅内病变、乳突炎、听神经与周围血管密切者、听神经瘤等病变。选取本院2016年1月—2017年2月进行突聋治疗的114例患者归入突聋组,同时选取87例听力正常者归入对照组,对照组

未合并其他疾病,且没有耳鸣情况,听力正常。本研究受试者均为右利手^[8],具体人口统计学信息见表1。

2. 检查方法

采用Siemens Trio Tim 3.0T磁共振扫描仪行MRI检查。受检者取仰卧位,扫描序列包括常规颅脑扫描序列、听神经成像T₂-Space序列、高分辨力T₁3D成像序列、BOLD脑功能成像序列,突聋患者与正常受试者在检查过程中静卧,嘱受检者闭眼,全身尽量保持不动,尽量避免思维活动,且始终处于清醒状态。BOLD-fMRI采用回波平面成像(echo-planar imaging, EPI)序列进行数据采集。EPI序列扫描参数:TR 2000 ms, TE 30 ms,翻转角90°,扫描视野220 mm×220 mm,距阵64×64,层厚3.5 mm,层间距15%,共行32层扫描,共采集240个TR时间点,总扫描时间为486 s。高分辨力T₁3D结构像采用三维高分辨T₁加权磁化准备快速采集梯度回波序列,行矢状面扫描,全脑共采集176层图像。

3. 数据处理与统计学分析

静息态数据预处理使用SPM8^[7]和DPABI(<http://dpabi.org/>)中的DPARF软件包^[9]。预处理步骤主要包括去除前十个时间点、层间时间校正、头动计算及校正、空间配准(使用优化12参数仿射变换及非线性形变场理论)、去线性漂移、滤波、使用Friston 24参数模型^[10]去除协变量以及空间平滑等。预处理之后的静息态数据使用多重线性回归模型回归掉白质及脑脊液信号的影响,将所有被试者的灰质概率图进行平均并设置0.8的阈值构建灰质MASK模板,后续的分析都限定在这个灰质模板中进行。同时,对于单侧SSNHL患者组和对照组之间的3个平动因子及3个转动因子进行组间ANOVA统计分析,3组之间的最大运动值在6个参数上差异均无统计学意义(在6个参数上P值均>0.05)。而对于目前争议广泛的全脑信号^[11],本研究选择在回归协变量时保留全脑信号。

经过预处理的静息态数据,进一步计算相应的ALFF和fALFF。由于样本分布的原因,各参数在统计学分析之前通常需要进行标准化(Z值化)处理。首先对各组各参数进行单样本t检验,观察各参数在大

表1 人口统计学信息

指标	对照组	左侧 SSNHL	右侧 SSNHL	χ^2/F 值	P 值
例数(例)	87	55	59	N/A	N/A
性别(男/女)	42/45	27/28	29/30	0.014	0.993
年龄(岁)	39.8±12.0	39.3±10.9	39.9±9.8	0.513	0.599
受教育程度(年)	9.4±1.9	9.4±2.3	9.2±1.3	2.131	0.119
病程(天)	N/A	8.4±3.3	8.5±1.9	-0.859	0.390
左耳 PTA(dB HL)	12.9±1.7	65.4±31.7	15.1±5.9	1651.902	<0.001
右耳 PTA(dB HL)	13.0±1.6	15.3±3.9	57.8±30.3	1283.145	<0.001
THI 值	N/A	48.7±25.9	48.8±22.7	-0.053	0.958

注:PTA,纯音测听平均值;THI,耳鸣致残量表得分。

脑各区域的组内分布情况。而为了检测3组被试之间的差异,使用 ANCOVA(one-way analysis of covariance)法进行组间比较,同时将性别、年龄、受教育程度作为协变量进行回归,多重比较校正采用基于蒙特卡罗模拟的 Alphasim 方法。对于得到的3组间差异脑区,制作成 MASK,在后续两两比较中使用。为了分析单侧 SSNHL 患者与正常对照组之间各静息态指标的差异,利用 ANCOVA 统计分析得到的结果制作成 MASK,在这个 MASK 内行两两比较,即患者组与正常对照组在 MASK 内分别行双样本 t 检验,同样使用 Alphasim 方法(体素水平设置 $P=0.001$,cluster 水平设置 $P=0.05$)行多重比较校正。提取得到每个参数具有统计学差异的区域,并将 SSNHL 组的数据和临床指标如病程、纯音测听结果(pure tone audiometry results, PTA)、耳鸣致残量表(tinnitus handicap inventory, THI)得分等进行相关性分析。观察单侧 SSNHL 患者大脑静息态功能指标的变化及与哪些临床指标之间存在显著相关性。

结果

3组之间的人口统计学指标如性别、年龄差异无统计学意义(P 值分别为0.993、0.599,表1)。左侧与右侧 SSNHL 患者之间的病程、THI 差异无统计学意义(P 值分别为0.390、0.958)。不同组之间的 PTA 结果差异有统计学意义($P=0.000$)。

1. ALFF 值计算结果

将左、右侧 SSNHL 患者与健康对照组进行对比,ALFF 值的双样本 t 检验结果(Alphasim 校正,体素水平设置 $P=0.001$,cluster 水平设置 $P=0.05$)显示,左侧 SSNHL 患者与对照组相比,在双侧颞上回、直回、右侧额内侧回等大脑区域的 ALFF 值显著升高,没有脑区存在 ALFF 值的显著降低。右侧 SSNHL 患者与对照组相比,ALFF 值显著升高的脑区有直回、左侧海马旁回等;活动减弱的脑区有右侧大脑的中央前回(图1)。

2. fALFF 值计算结果

将左、右侧 SSNHL 患者与健康对照组进行对比,fALFF 值的

双样本 t 检验结果(Alphasim 校正,体素水平设置 $P=0.001$,cluster 水平设置 $P=0.05$)显示,左侧 SSNHL 患者在左侧楔前叶、左侧枕顶叶、左侧颞上回、左侧后扣带回、右侧枕中回、右侧角回、右侧海马旁回、右侧颞中回、右侧直回和右侧颞上回等脑区的 fALFF 值与对照组相比显著升高;没有脑区存在 fALFF 值的显著降低。右侧 SSNHL 患者与对照组相比,fALFF 值显著升高的脑区有右侧楔前叶、右侧枕下回、右侧颞上回、右距状裂周围皮层、左侧颞中回、双侧侧楔叶、双侧枕中回、双侧舌回等;fALFF 值显著性降低的脑区有右侧海马、左侧尾状核(图2)。

相关性分析结果显示,左侧突聋患者右侧颞中回脑区的 fALFF 值与 PTA 值之间存在显著正相关($R=0.67$, $P=0.03$),说明该脑区的内在脑活动水平可能一定程度上反映了突聋患者的听觉损伤程度(图3)。

讨论

SSNHL 患者单侧听觉剥离后,由于输入信号的突然改变,大脑内在活动水平会出现“应激性”改变,有

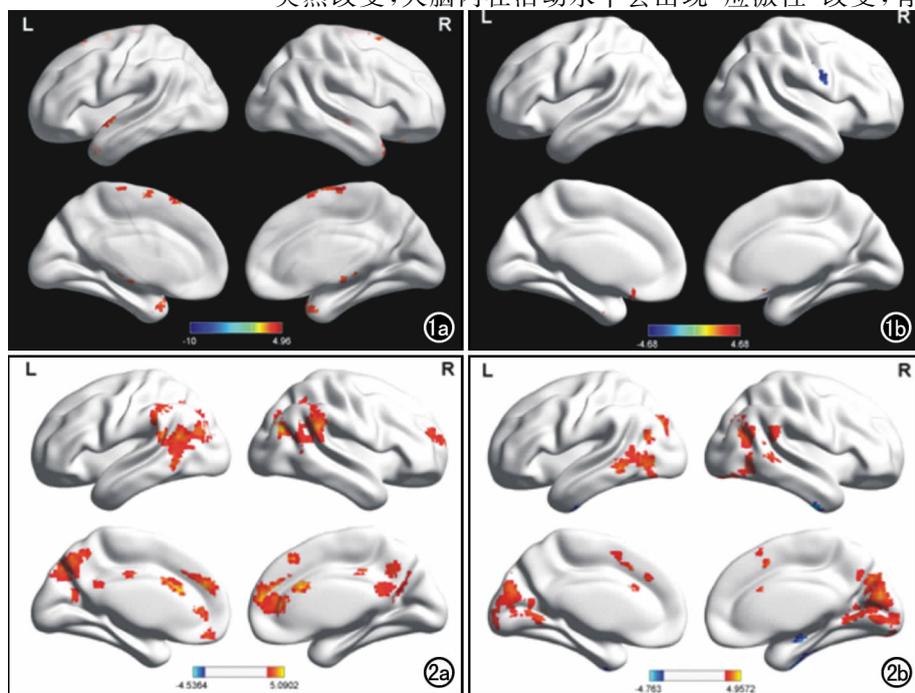


图1 单侧 SSNHL 患者与健康对照组的 ALFF 值对比结果,红色区域代表 SSNHL 较对照组 ALFF 值显著升高的脑区,蓝色区域代表 SSNHL 较对照组 ALFF 值显著降低的脑区。a) 左侧 SSNHL 与健康对照组的 ALFF 双样本 t 检验结果; b) 右侧 SSNHL 与健康对照组的 ALFF 双样本 t 检验结果。图2 单侧 SSNHL 患者与健康对照组的 fALFF 对比结果,红色区域代表 SSNHL 较对照组 fALFF 值显著升高的脑区,蓝色区域代表 SSNHL 较对照组 fALFF 值显著降低的脑区。a) 左侧 SSNHL 与健康对照组的 fALFF 双样本 t 检验结果; b) 右侧 SSNHL 与健康对照组的 fALFF 双样本 t 检验结果。

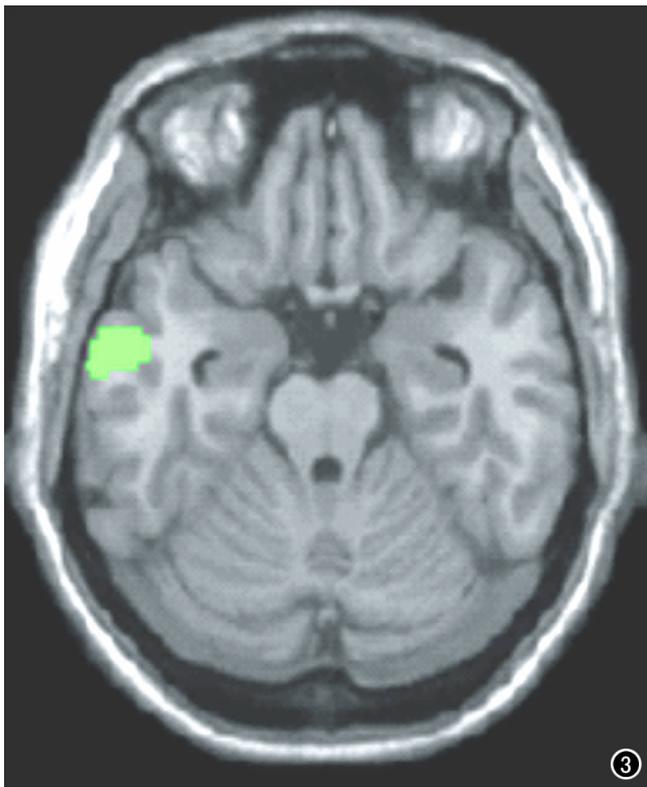


图3 左侧 SSNHL 患者右侧颞中回 fALFF 值与 PTA 之间的相关性分析结果,绿色区域代表 fALFF 值与 PTA 有显著正相关的脑区。

部分研究认为这可能是由于不同患者某一指标的改变而引起的,但受患者临床特征、样本量及分析指标等的影响,目前对突聋患者静息态脑自发活动的改变仍缺乏大样本的系统性研究。本研究基于静息态磁共振数据,通过 ALFF 和 fALFF 两个指标系统性研究单侧突聋患者静息态脑功能内在活动的改变。

本研究发现单侧 SSNHL 患者 ALFF 与 fALFF 值在急性期内显著升高,提示急性期内单侧 SSNHL 患者静息态大脑功能可能存在“超激活”现象,这与 Xia 等^[12]的研究结果一致;右侧颞中回脑区活动水平有望作为潜在的影像学生物标记评估听觉损伤程度。无论是左侧还是右侧 SSNHL 患者都存在 ALFF 和 fALFF 值在颞叶部分区域的显著升高,尤其是颞上回升高更为明显。ALFF 和 fALFF 一般被认为是从能量的角度反映大脑的基线活动水平,ALFF 和 fALFF 值的升高说明该区域大脑活动异常活跃。而听觉中枢位于颞上回中部及颞横回,突聋发生后颞上回出现激活现象,说明单侧突聋发生在急性期内,听觉中枢将会对听觉作出应激反应。然而对于单侧突聋患者,ALFF 与 fALFF 值发生显著改变的脑区不同,主要是因为 fALFF 能有效降低脑室系统及大血管腔隙的噪声影响,提高自发性脑活动检测的敏感性和特异性,能准确表现出大脑静息态默认网络,因此 fALFF 值发生

显著改变的脑区范围明显偏多,其激活点数量较 ALFF 也明显升高,与相关研究结果相符。在 Yang 等^[13]的研究中报道了右侧 SSNHL 患者在双侧楔前叶、左侧顶下小叶、右侧额下回以及脑岛存在 ALFF 值的显著降低,而本研究却发现右侧 SSNHL 患者与正常人相比,ALFF 值显著升高的脑区有直回、左侧海马旁回等,活动减弱的脑区有右侧大脑的中央前回;需要注意的是他们的研究中纳入的患者单侧耳聋持续时间为 14 年左右,笔者推测造成此种差异的原因很可能与患者的单侧耳聋病程长短有关,考虑到本研究中单侧 SSNHL 患者仍处于急性期,大脑可能更多地表现为对听觉损伤的应激反应(即出现脑区活动的超激活现象);而对于长时间单侧听觉剥夺的患者,大脑可能更多地表现出代偿机制或交叉模式可塑性现象^[14,15],即虽然长期没有听觉输入,但是大脑听觉皮层并没有消失,而是可能会用来执行别的如视觉加工、空间处理等功能。

同时笔者还注意到,左侧 SSNHL 患者与对照组相比,没有脑区存在 ALFF 和 fALFF 值的显著降低;而右侧 SSNHL 患者与对照组相比,有脑区存在 ALFF 和 fALFF 值的显著降低,但结果不完全相同。笔者推测有两种可能,一是两组患者的临床表现不同,结合大脑功能脑区间功能的不对称性,我们推测可能是由于不同侧 SSNHL 患者在急性期内左、右脑的应急机制不同导致的;另一种可能是 ALFF 和 fALFF 测量的是静息态 BOLD 信号频率域上低频成份振幅幅度的全脑分布,该指标受磁共振 EPI 序列采样频率及人体血流信号特征的影响,在一些有脑部大血管的位置同样会出现较高的 ALFF 和 fALFF 值,同时 ALFF 和 fALFF 值对生理噪声非常敏感,这样在右侧 SSNHL 患者组中发现的 ALFF 值降低的脑区可能是由于这两个原因引起的假象。无论哪种可能,都需要将来进一步的研究证实,并结合病理生理机制给出合理解释。

本研究存在以下局限性:①虽然采集了 114 例相对较大的样本量,但是由于单侧 SSNHL 患者仍然存在低频、高频、全频听力丧失等不同的临床分型,本研究中没有考虑到该因素可能对结果产生的影响;②本研究采用的是描述静息态网络局部特征的参数指标,对大脑区域间相互连接功能网络层面的改变仍不清楚,在以后的研究中可以考虑使用数据驱动的全脑研究方法,如独立成份分析、聚类分析等;③BOLD 数据本身只能间接反映神经元的活动,而且确切的生理机制目前仍未完全清楚,所以本研究中的所有发现和推论还需要在将来理论发展完整之后行进一步验证。

参考文献:

- [1] 周恩,刘斌,赵鹏,等.低频型突聋伴耳闷胀感患者耳闷胀感特征及与突聋的关系[J].中华耳科学杂志,2017,15(2):201-206.
- [2] Stew BT, Fishpool SJ, Williams H. Sudden sensorineural hearing loss[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2012, 73(2): 86-89.
- [3] 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会,中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会.突发性聋的诊断和治疗指南(2005年,济南)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2006,41(8):569.
- [4] 朱新,黄志纯,张萍萍,等.单侧长期感音神经性聋患者默认网络的静息态 fMRI 研究[J].中华耳科学杂志,2015,13(3):511-515.
- [5] 王伟,黄志纯,杨明,等.单侧突发性聋慢性期及急性期患者的静息态功能磁共振成像研究[J].现代中西医结合杂志,2015,24(9):921-923.
- [6] 覃媛媛,朱文珍,王承缘.脑功能磁共振成像的研究进展[J].放射学实践,2013,28(3):250.
- [7] 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.
- [8] 李心天.中国人的左右利手分布[J].心理学报,1983,28(3):268-276.
- [9] Chao-Gan Y, Yu-Feng Z. DPARSF: a MATLAB toolbox for "pipeline" data analysis of resting-state fMRI[J]. Front Syst Neurosci, 2010, 13(4): 13.
- [10] Friston KJ, Williams S, Howard R, et al. Movement-related effects in fMRI time-series[J]. Magn Reson Med, 2015, 35(3): 346-355.
- [11] Hahamy A, Calhoun V, Pearlson G, et al. Save the global: global signal connectivity as a tool for studying clinical populations with functional magnetic resonance imaging[J]. Brain Connect, 2014, 4(6): 395-403.
- [12] Xia S, Song T, Che J, et al. Altered brain functional activity in infants with congenital bilateral severe sensorineural hearing loss: a resting-state functional MRI study under sedation[J]. 2017, 2017: 8986362.
- [13] Yang M, Chen HJ, Liu B, et al. Brain structural and functional alterations in patients with unilateral hearing loss[J]. Hear Res, 2014, 316(1): 37-43.
- [14] Sharma A, Glick H. Cross-modal re-organization in clinical populations with hearing loss[J]. Brain Sci, 2016, 6(1): 4.
- [15] 姚洪祥,安宁豫,张熙,等.遗忘型轻度认知障碍杏仁核功能连接静息态纵向变化功能磁共振研究[J].放射学实践,2014,29(6):613-617.

(收稿日期:2018-03-11 修回日期:2018-06-05)

关于开放科学标识(OSID)码告《放射学实践》杂志作者和读者书

《放射学实践》杂志自 2018 年 4 月起正式加入 OSID 开放科学计划。通过在杂志每篇论文上添加开放科学(资源服务)标识码(Open Science Identity, OSID),为读者和作者们提供增值服务。每一篇被纳入 OSID 开放科学计划的论文,将匹配一个专属的 OSID 识别码。此码就如同一个具有交互功能的论文“身份证”,给作者提供了更好地与业界同伴交流成果的途径。

OSID 码中包含以下 5 项内容:①作者介绍论文的语音(不超过 1 分钟);②作者与读者在线交流;③作者与读者互动交流精选问答合集;④作者本篇论文的读者圈;⑤论文附加说明(可选择上传论文相关图片或视频)。其中,作者介绍论文的语音是 OSID 识别码必须包含的内容;论文附加说明中,可上传论文相关图片或视频,这为弥补纸刊载体承载内容的局限性提供了一种有效途径。这 5 项互动内容,让作者的论文转换成知识工作者互动、交流的载体平台,使论文变得与众不同,从而提升论文的阅读量和下载量和引用率,并促进学术交流。上传论文的语音介绍,是一种传播作者学术成果的途径,能更好地展现作者的研究成果,提升作者的影响力和学术评价。

同时,我们会为每篇论文的作者开通一个 OSID 开放科学作者账号,并通过邮件告知作者。作者通过微信扫描邮件中的二维码并关注公众号“SAYS 管理平台”,上传对所著论文的 1 分钟语音介绍,以及附加说明(实验过程、推演数据、图像、视频等),完成本刊稿件录取、发表之前的最后一步。登陆作者账号后,作者即刻拥有所著论文的读者圈和问答,可与读者进行交流互动(读者只需在微信上扫 OSID 码,即可直接向作者提问或互动沟通)。

如您有任何疑问,请咨询工作人员 刘琦(电话:18062026009;微信/QQ:249115562)

董盈盈(电话:15623095186;QQ:2368705356;微信号:UED-Test1)

感谢您对本刊的支持,欢迎继续赐稿!

《放射学实践》杂志社