

• 中枢神经影像学 •

右侧经典三叉神经痛患者中脑导水管周围灰质的功能连接研究

唐丹, 谢伟, 李宗芳, 赵卫, 张振光, 蒋元明, 王清

【摘要】 目的:采用静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)观察右侧经典三叉神经痛(CTN)患者脑导水管周围灰质(PAG)与全脑的功能连接变化。**方法:**对 21 例右侧 CTN 患者(右侧 CTN 组)和 35 例健康志愿者(HC 组)分别行 rs-fMRI 检查,选择 PAG 作为兴趣区,与全脑进行功能连接分析,得到两组间与 PAG 功能连接具有差异的脑区,并将右侧 CTN 组有差异的功能连接与患者的病程、疼痛评分进行相关性分析。**结果:**与 HC 组比较,右侧 CTN 组 PAG 与双侧前扣带回(ACC)以及右侧缘上回的功能连接增强(多重比较采用 GRF 校正, $P < 0.01$),并且 PAG 与双侧 ACC 功能连接的强度与病程($P = 0.007$)、疼痛感觉评分($P = 0.005$)、疼痛情感评分($P = 0.006$)呈正相关。**结论:**右侧 CTN 患者 PAG 与多个脑区间存在异常的功能连接,为深入了解经典三叉神经痛的中枢机制提供了新的影像学证据。

【关键词】 三叉神经痛; 中脑导水管周围灰质; 磁共振成像; 功能连接

【中图分类号】 R445.2; R745.11 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2019)07-0739-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.07.005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Study of brain functional connectivity changes of the periaqueductal gray in right classical trigeminal neuralgia patients TANG Dan, XIE Wei, LI Zong-fang, et al. Department of Medical Imaging, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

【Abstract】 Objective: To investigate the brain functional connectivity (FC) changes of the periaqueductal gray (PAG) in right classical trigeminal neuralgia (CTN) patients using resting state functional MRI (rs-fMRI). **Methods:** rs-fMRI data were acquired in 21 right CTN patients and 35 healthy controls (HC). PAG was selected as region of interest (ROI). The linear correlation between PAG and whole brain was calculated and the FC changes were compared between groups. Furthermore, correlation analysis was performed to study whether illness duration and/or pain ratings were related to the abnormal FCs in right CTN group. **Results:** Compared with the controls, PAG in right CTN group showed a significantly increased FC with bilateral anterior cingulate cortex (ACC) and right supramarginal gyrus (GRF correction for multiple comparisons, $P < 0.01$). Besides, the FC between PAG and bilateral ACC was positively related to the illness duration ($P = 0.007$), pain sensory rating ($P = 0.005$) and pain affective rating ($P = 0.006$) in right CTN group. **Conclusion:** This study provides imaging evidence of brain functional integration impairments in right CTN patients, which may contribute to further understanding of the possible central neural mechanisms of CTN.

【Key words】 Trigeminal neuralgia; Periaqueductal gray; Magnetic resonance imaging; Functional connectivity

经典三叉神经痛(classical trigeminal neuralgia, CTN)是一种慢性神经病理性疼痛,其发病机制尚不明确,近来研究显示 CTN 患者除了存在血管压迫神经(neurovascular compression, NVC)的外周因素外,也与中枢神经系统功能异常有关^[1]。目前较多研究认

为,中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)在疼痛的发生及调节过程中具有非常重要的作用^[4-6, 9-10]。笔者之前基于体素形态学测量^[2]以及静息态低频振幅^[3]的研究也显示右侧 CTN 患者的 PAG 发生了显著的结构及功能改变。然而 CTN 患者 PAG 的功能连接(functional connectivity, FC)是否存在异常的报道少见。本研究拟运用静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)分析以 PAG 为种子点的全脑 FC 的变

作者单位:650032 昆明,昆明医科大学第一附属医院医学影像科

作者简介:唐丹(1991—),女,云南昆明人,硕士研究生,主要从事中枢神经系统影像学研究。

通讯作者:李宗芳, E-mail: lizf111@126.com

化,以期为 CTN 的中枢机制提供新的见解。

材料与方法

1. 研究对象

搜集 2012 年 2 月—2014 年 3 月于昆明医科大学第一附属医院接受 MRI 检查的右侧 CTN 患者。纳入标准:①符合国际头痛疾病分类第二版中对经典三叉神经痛的诊断标准,且未接受手术、射频等侵入性治疗;②经头颅 MRA 及 FIESTA 扫描并由 2 名影像医师独立评估后,均确认右侧三叉神经根入脑干区存在血管压迫现象;③常规 MRI 检查脑实质无明显异常(肿瘤、感染等);④右利手;⑤无 MRI 检查禁忌症;⑥采集 rs-fMRI 数据前停用镇痛药物 12h 以上。排除标准:①TN 频繁发作(15~30 次/天);②存在其他疼痛(偏头痛、腰背痛等);③有其他严重的躯体病变或系统性病变(糖尿病、高血压等);④有重大精神类疾病史;⑤有滥用药物史。最终纳入右侧 CTN 患者 21 例,其中男 3 例,女 18 例,平均年龄(51.2±8.9)岁。

另纳入 35 名健康志愿者作为正常对照(healthy control, HC)组,包括男 18 例,女 17 例,平均年龄(48.7±9.6)岁。纳入标准:①无慢性疼痛及其他严重的躯体、精神类疾病史;②常规头颅 MRI 检查无明显异常;③右利手;④无 MR 检查禁忌症。所有被试者均被告知了实验内容并签署了知情同意书。

2. 疼痛量表采集

本实验采用简化 McGill 疼痛问卷对患者组进行评分,评分项目包括:疼痛分级指数(感觉项和情感项)、视觉模拟评分(visual analogous scale, VAS)以及现在疼痛强度(present pain intensity, PPI)。

3. 数据采集

采用 Philips Achieve 3.0T MR 扫描仪,8 通道相控阵头部专用线圈。受试者佩戴隔音耳塞并使用海绵软垫限制头动,扫描过程中要求受试者闭眼并保持清醒、尽量平静呼吸。首先对所有受试者行头部常规 MR 扫描,符合入组标准的继续进行结构像及静息态数据采集。

采用 T₁WI-3D-TFE 序列进行结构像数据采集,FE-EPI 序列进行静息态数据采集。T₁WI-3D-TFE 序列参数:TR 7.4 ms, TE 3.4 ms, 翻转角 8°, 视野 250 mm×250 mm, 激发次数 1, 矩阵 228×228, 层厚 0.6 mm, 层间隔 0 mm, 层数 230 层, 扫描时间为 6 min 53 s。FE-EPI 序列参数:TR 2200 ms, TE 35 ms, 翻转角 90°, 视野 230 mm×230 mm, 激发次数 1, 矩阵 96×96, 层厚 3 mm, 层间隔 0 mm, 层数 50 层, 采集 240 个时间点, 扫描时间为 8 min 50 s。

4. 静息态数据分析

运用 DPABI 软件包(<http://rfmri.org/dpabi>)对静息态原始图像进行预处理及种子相关 FC 分析。考虑到机器磁场需要一定时间稳定,先将前 10 个时间点的图像剔除。处理过程包括时间校正,头动校正并将头动旋转角>2.5°和/或平移>2.5 mm 的受试者剔除,空间标准化,空间平滑,去线性漂移以及滤波(0.01<f<0.08 Hz)处理。

Bandler 等^[16]将 PAG 分为四个部分,即背侧、背外侧、腹外侧和内侧,其中 PAG 腹外侧是唯一能通过注射少量吗啡产生镇痛作用的地方,因此认为该处可能与阿片类镇痛机制有关。本研究选取 PAG 右侧腹外侧区(4, -26, -14, 半径为 3 mm)^[17]作为种子点,将其平均时间序列与全脑所有体素的平均时间序列进行 Pearson 相关分析,把得到相关系数 r 通过费希尔 z 转换(Fisher's z transformation)而标准化, Z 值(z score)即代表脑区间的 FC 强度。

5. 统计学分析

运用 SPSS 21.0 统计软件包对受试者的一般临床资料进行组间比较,两组间性别比较采用卡方检验,年龄比较采用单因素方差分析,以 P<0.05 为差异具有统计学意义。组间 FC 比较采用两独立样本 t 检验,多重比较采用 GRF 校正,以 P<0.01 为差异具有统计学意义。将右侧 CTN 组与 HC 组 PAG 功能连接有显著差异的脑区的 Z 值与患者的病程以及疼痛量表中的各项评分进行 Pearson 相关分析(P<0.05)。

结 果

右侧 CTN 组与 HC 组组间年龄比较差异无统计学意义(F=0.801, P=0.375),性别比较差异有统计学($\chi^2=7.726, P=0.005$, 表 1)。

表 1 右侧 CTN 组和 HC 组一般资料及右侧 CTN 组疼痛量表评分

一般资料	HC 组 (n=35)	右侧 CTN 组 (n=21)	P	χ^2/F 值
性别(男/女)	18/17	3/18	0.005	7.726*
年龄(岁)	48.7±9.6	51.2±8.9	0.375	0.801#
病程(月)	NA	48.0±46.7		
疼痛感觉评分	NA	7.1±5.9		
疼痛情感评分	NA	3.3±3.0		
VAS	NA	8.2±1.8		
PPI	NA	1.7±1.2		

注:*为 χ^2 值, #为 F 值。HC, 正常对照; CTN, 经典三叉神经痛; VAS, 视觉模拟评分; PPI, 现在疼痛强度; NA, 未获得。

随后在组间 FC 两独立样本 t 检验比较时,将性别作为协变量带入,以消除其影响。右侧 CTN 组 PAG 与双侧前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)、右侧缘上回功能连接增强(多重比较采用 GRF 校正, P 均<0.01, 表 2, 图 1)。PAG 与双侧 ACC 的

FC 强度分别与患者的病程($P=0.011$)、疼痛感觉评分($P=0.004$)及疼痛情感评分($P=0.021$)呈正相关,与 VAS 和 PPI 评分无相关性;PAG 与右侧缘上回的 FC 强度与患者的病程以及疼痛量表中的各项评分均无相关性。

表 2 右侧 CTN 组与 HC 组 PAG 功能连接有显著差异的脑区

脑区	簇大小 (mm ³)	MNI 坐标			<i>t</i> 值
		X	Y	Z	
左侧 ACC	46	-2	19	27	3.78
右侧 ACC	50	6	27	27	3.44
右侧缘上回	60	45	-30	24	4.03

注:多重比较采用 GRF 校正,以 $P<0.01$ 为差异有统计学意义。
ACC,前扣带回;MNI,蒙特利尔神经病学研究所。

讨 论

CTN 主要表现为一侧三叉神经分布区域反复阵发的、剧烈的、针刺样或刀割样疼痛,NVC 是其最多见的病因。此外作为一种长期存在的难治性疼痛,还可引起焦虑、抑郁等情绪,而这些负性情绪反过来又会加剧疼痛。近年来越来越多的证据显示 CTN 的病理生理学机制也与中枢神经系统功能异常有关^[1]。FC 作为一种度量不相邻脑区神经元活动同步性的方式,已被广泛应用于各种疼痛相关疾病的脑功能研究中。既往研究已发现纤维肌肉痛^[4]、慢性腰背痛^[5] 患者的 PAG 与多个脑区间存在异常的功能连接。

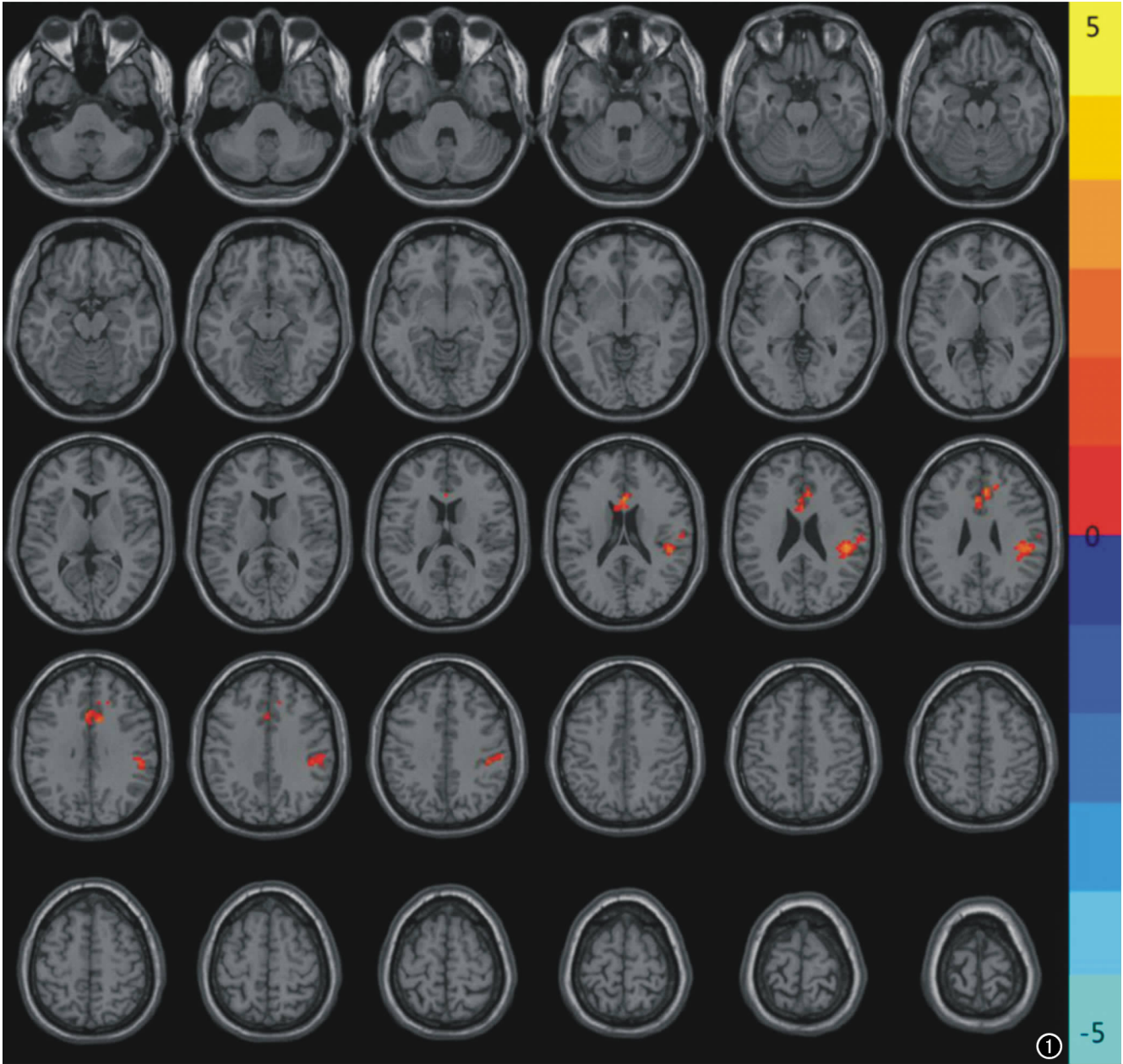


图 1 右侧经典三叉神经痛(CTN)组与健康对照(HC)组中脑导水管周围灰质(PAG)的功能连接差异图(横轴面)。图中暖色区域代表右侧 CTN 组相对于 HC 组与 PAG 功能连接增强的区域(多重比较采用 GRF 校正, P 均 <0.01)。

PAG 是由围绕中脑导水管的一群小而高密度的神经元所构成的区域,它接受来自伤害性感受神经元的传入冲动,并通过脑桥臂旁核向上投射至丘脑参与上行性痛觉传导,同时也是中枢内源性镇痛系统的关键枢纽,与其他众多脑区间存在着广泛的纤维连接。自 1969 年 Reynolds 证实了电刺激 PAG 可产生镇痛作用后,对下行性疼痛调节系统的研究都主要围绕着以中脑导水管周围灰质-延髓头端腹内侧区(rostral ventrolateral medulla, RVM)-脊髓背角/三叉神经脊束核通路为核心的下行性抑制系统展开,并将下行性易化效应视为是对下行性抑制系统的去抑制。但是上世纪 90 年代初,卓敏等^[6]提出除下行性抑制系统外,可能还存在一个源于相同中枢核团,但经由不同的通路传导的独立存在的易化系统,并且这种观点近年来也得到了越来越多证据的支持。

本研究结果显示,右侧 CTN 组较 HC 组 PAG 与双侧 ACC 功能连接增强,并且 FC 强度与疼痛的感觉评分呈正相关。在神经解剖学方面,ACC 与下行调节系统 PAG、RVM 等部位存在直接纤维投射^[7]。在功能连接方面,Kong 等^[8]通过 rs-fMRI 研究指出,静息状态下正常人 PAG 与包括 ACC、前岛叶在内的多个脑区之间存在明显的固有 FC。近年来生理学和行为学研究^[9]显示,通过电刺激 ACC 或化学活化 ACC 内的代谢型谷氨酸受体可增强躯体疼痛反应,并且这种易化效应依赖于下行性疼痛调节系统(RVM)的激活。与本研究结果一致,Truini 等^[4]也纤维肌肉痛患者中观察到了 PAG 与 ACC 功能连接增强,而 PAG 与 RVM 的功能连接没有相应地增加,提示可能存在下行性疼痛调节功能的异常。综上,笔者推测本研究中右侧 CTN 组 PAG 与双侧 ACC 功能连接增加,可能与下行性疼痛易化和抑制系统的失衡有关。目前观点认为,正常状态下,下行疼痛易化和抑制系统同时发挥作用,从而维持感觉处理的基线状态,疾病、损伤或炎症可以打破这种平衡,如果抑制效应更强则可以掩盖潜在增强的疼痛,在效果上维持一个内稳状态;而易化效应更强则可导致痛觉过敏以及异常疼痛^[10]。这在一定程度上可以解释 CTN 患者三叉神经分布区反复发作性剧烈疼痛,轻触性疼痛,冷刺激诱发痛等临床表现可能机制。

本研究发现右侧 CTN 组 PAG 与双侧 ACC 的功能连接强度也疼痛的情感评分呈正相关。ACC 不仅是内侧痛觉通路的重要环节,同时也是边缘系统的一部分,参与了疼痛相关情感、认知信息的处理。Rainville 等^[11]通过催眠暗示法,选择性地改变因疼痛刺激所引起的受试者情绪反应,并应用 PET 检测脑血流改变,结果显示疼痛情绪成分是在 ACC 编码,而非躯

体感觉皮层。Cohen 等^[12]研究发现,外科 ACC 切除术可明显减轻顽固性疼痛患者的负性情绪。而 ACC 内阿片系统的激活则被证实可能诱导了疼痛相关情绪的缓解^[13]。因此,笔者推测该功能连接的增强可能参与了与 CTN 长期疼痛相关的情感调节,这也符合慢性疼痛与精神障碍密切相关这一普遍认识。

本研究还发现右侧 CTN 组 PAG 与双侧 ACC 的功能连接强度还与病程呈正相关。近年来越来越多的证据表明,以 PAG 为枢纽的下行性疼痛调节系统功能异常参与了疼痛的慢性化,并且通过与情绪、动机及认知相关的高级中枢的相互作用,为这些外源因素影响疼痛慢性化风险提供了途径^[10]。Obermann 等^[14]应用基于体素的形态学分析技术发现 TN 患者 ACC 的灰质体积较正常人减少,并且病程越长灰质体积越少。因此,笔者推测本研究中 PAG 与双侧 ACC 功能连接增加,可能也与疼痛的慢性化有关。但是,目前还无法确定该功能连接的改变是 CTN 慢性化的原因或结果,事件的顺序还需要通过纵向研究来确定。

此外,本研究还显示与 HC 组比较,右侧 CTN 组 PAG 与右侧缘上回功能连接增强。缘上回是背侧注意系统的一个重要脑区,其活动与注意相关的疼痛调节有关,并且还参与对情绪的再评估。Taylor 等^[15]对慢性骨骼肌肉痛患者进行图片想象力测试,受试者在观看日常活动的图片时还需对执行这些活动的紧张度进行评分,结果显示与正常组比,实验组包括缘上回在内的等多个脑区活动增加,其认为可能与患者的恐惧反应有关。笔者推测 PAG 与右侧缘上回功能连接的异常可能也是 CTN 病理生理学的一个重要基础,并且可能也参与了疼痛情感的调节。

本研究仍存在一定的局限性。首先,患者组样本量较小,可能尚不足以说明 CTN 患者 PAG 存在的功能连接变化。其次,由于笔者先前的研究仅在右侧 CTN 组中观察到 PAG 低频振幅的异常,所以仅对右侧 CTN 进行了功能连接分析,至于左侧 CTN 患者 PAG 的功能连接是否存在异常还有待进一步的研究。

综上所述,与正常人相比,右侧 CTN 患者 PAG 与双侧 ACC 以及右侧缘上回的 FC 增强,并且 PAG 与双侧 ACC 的 FC 强度分别与疼痛感觉、情感及病程相关。这些发现为揭示 CTN 患者中存在痛觉过敏、异常疼痛以及情绪改变等症状的可能机制提供了新的影像学证据。此外,在临床上抑郁等消极情绪和疼痛共病的情况比较普遍,对它们共同涉及的神经回路的研究也将有助于为新治疗方法的提供思路及靶点。

参考文献:

- [1] Maarbjerg S, Wolfram F, Gozalov A, et al. Significance of neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia[J]. Brain, 2015,

- 138(2):311-319.
- [2] 蒋元明, 黄建强, 李宗芳, 等. 基于体素的形态学测量原发性三叉神经痛患者脑灰质体积的研究[J]. 中国医学影像技术, 2015, 31(6):826-830.
- [3] 谢伟, 李宗芳, 赵卫, 等. 静息态 fMRI 观察特发性三叉神经痛患者脑内自发性活动[J]. 中国医学影像技术, 2016, 32(7):1020-1025.
- [4] Truini A, Tinelli E, Gerardi MCH, et al. Abnormal resting state functional connectivity of the periaqueductal gray in patients with fibromyalgia[J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(2 Suppl 96):129-133.
- [5] Yu RSR, Napadow V, Wasan A, et al. Disrupted functional connectivity of the periaqueductal gray in chronic low back pain[J]. Neuroimage Clin, 2014, 6:100-108.
- [6] Zhuo M. Descending facilitation: from basic science to the treatment of chronic pain[J]. Mol Pain, 2017, 13:1-12.
- [7] Fields H. State-dependent opioid control of pain[J]. Nat Rev Neurosci, 2004, 5(7):565-575.
- [8] Kong J, Tu PC, Zyloney C, et al. Intrinsic functional connectivity of the periaqueductal gray, a resting fMRI study[J]. Behav Brain Res, 2010, 211(2):215-219.
- [9] Calejesan AA, Kim SJ, Zhuo M. Descending facilitatory modulation of a behavioral nociceptive response by stimulation in the adult rat anterior cingulate cortex[J]. Eur J Pain, 2000, 4(1):83-96.
- [10] Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain[J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2014, 8(2):143-151.
- [11] Rainville P, Duncan GH, Price DD, et al. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex[J]. Science, 1997, 277(5328):968-971.
- [12] Cohen RA, Paul R, Zawacki TM, et al. Emotional and personality changes following cingulotomy[J]. Emotion, 2001, 1(1):38-50.
- [13] Navratilova E, Morimura K, Xie JY, et al. Positive emotions and brain reward circuits in chronic pain[J]. J Comp Neurol, 2016, 524(8):1646-1652.
- [14] Obermann M, Rodriguez-Raecke R, Naegel S, et al. Gray matter volume reduction reflects chronic pain in trigeminal neuralgia[J]. Neuroimage, 2013, 74:352-358.
- [15] Taylor AM, Harris AD, Varnava A, et al. A functional magnetic resonance imaging study to investigate the utility of a picture imagination task in investigating neural response in patients with chronic musculoskeletal pain to daily physical activity photographs[J]. PLoS One, 2015, 10(10):e0141133.
- [16] Bandler R, Shipley MT. Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression[J]. Trends Neurosci, 1994, 17(9):379-389.
- [17] Kong J, Loggia ML, Zyloney C, et al. Exploring the brain in pain: activations, deactivations and their relation[J]. Pain, 2010, 148(2):257-267.

(收稿日期:2018-12-28 修回日期:2019-06-02)

“磁共振新技术专题”征文启事

为及时报道磁共振研究及临床应用的最新成果和进展,《放射学实践》杂志 2019 年第 10 期拟刊发“磁共振新技术专题”。现向全国广大影像同道征文。

征文要求:内容具备创新性、科学性和实用性,层次清楚、逻辑性强;语句通顺、文字简练。

征文截稿时间:2019 年 8 月 30 日。

投稿网址:www.fsxsj.net,来稿注明“磁共振新技术专题”。

联系人:晓月 18872271216