

原发性夜间遗尿症儿童静息态 fMRI 度中心度的研究

张静, 高敏, 江凯华, 郑爱斌, 周金全

【摘要】 目的:探讨原发性遗尿症(PNE)患儿静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)基于体素水平的度中心度(DC)变化。**方法:**纳入 22 例符合标准的 PNE 患儿以及 33 例年龄、性别和受教育程度相匹配健康对照组进行静息态 fMRI 扫描,采用基于体素水平的度中心度(DC)数据分析方法,计算 PNE 患儿以及正常对照组的 DC 值,并比较两组之间的差异。**结果:**相对于正常对照组儿童,遗尿组患儿 DC 值降低的脑区位于两侧颞叶(右侧颞叶 $t = -4.1669$,左侧颞叶 $t = -4.5943$)及两侧顶叶(右侧顶叶 $t = -3.9566$,左侧顶叶 $t = -4.1038$)。而 DC 值增高的脑区位于右侧枕叶及小脑后叶($t = 4.5026$)、右侧额内回($t = 3.7887$)。且差异均有统计学意义($P < 0.05$, AlphaSim 校正后)。**结论:**原发性遗尿症患儿核心节点神经元活动同步性及与相关脑区间的连接发生异常,为 PNE 的病理机制提供了影像学依据。

【关键词】 静息态功能磁共振; 度中心度; 遗尿; 儿童

【中图分类号】 R445.2; R694.53; R195.1 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2019)10-1077-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.10.005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Study of resting state fMRI in children with primary nocturnal enuresis on degree centrality ZHANG Jing, GAO Min, JIANG Kai-hua, et al. Changzhou Children's Hospital Affiliated to Nantong University, Jiangsu 213003, China

【Abstract】 Objective: To investigate the brain functional connectivity changes at voxel level in children with primary nocturnal enuresis (PNE) using degree centrality (DC) analysis method. **Methods:** Twenty-two children with PNE (PNE group) and age-, sex- and education-matched thirty-three healthy controls (control group) were enrolled and performed resting state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI). The DC values of both groups were calculated and compared. **Results:** Compared with control group, the decreased DC values were found in bilateral temporal lobe (the right temporal lobe $t = -4.1669$, the left temporal lobe $t = -4.5943$) and parietal lobe (the right parietal lobe $t = -3.9566$, the left parietal lobe $t = -4.1038$), and the increased DC values were found in the right occipital lobe and the cerebellum posterior lobe ($t = 4.5026$), the right medial frontal gyrus ($t = 3.7887$) in PNE group. The difference between groups was statistically significant ($P < 0.05$, after AlphaSim correction). **Conclusion:** The abnormalities of the synchronization of neuronal activity in the core node and the connection with the relevant brain regions were found in PNE children, which may provide imaging evidence for the pathological mechanism of PNE.

【Key words】 Resting-state functional magnetic resonance imaging; Degree centrality; Enuresis; Child

儿童夜间遗尿症(nocturnal enuresis, NE)是指年龄 ≥ 5 岁儿童每周至少 2 次夜间不自主排尿,并持续 3 个月以上。遗尿症是儿童期常见的发育性障碍问题,据统计大约有 16% 的 5 岁儿童、10% 的 7 岁儿童和 5% 的 11~12 岁儿童患有夜遗尿^[1]。部分患儿

的遗尿症状可随着年龄的增长自愈,但仍有部分患儿症状持续至成年^[2],给患者本身带来巨大的精神负担,严重影响患者及家庭的生活质量。遗尿患儿还存在不同程度的认知缺陷。近年研究表明遗尿患儿虽无明显智力发育障碍,但存在注意力、记忆力缺陷^[3,4],常同时伴有注意力缺陷多动障碍。

原发性夜间遗尿症(primary nocturnal enuresis, PNE)指自幼夜间尿床,没有明显尿路或神经系统器

作者单位:213003 江苏,南通大学附属常州儿童医院
作者简介:张静(1982-),女,江苏常州人,主治医师,主要从事儿童遗尿症静息态功能磁共振研究工作。
通讯作者:高敏,Email:87584833@qq.com

质性病变,约占 NE 患者的 70%~80%。先前的研究表明中枢神经系统发育延迟是 PNE 发病机制中的重要因素。静息状态脑电图 (electroencephalogram, EEG) 及事件相关电位 (event-related potentials, ERPs) 发现 PNE 患儿存在中枢神经系统功能成熟延迟^[5,6]。PNE 发病神经机制的研究中基于血氧融合依赖的功能磁共振,因其无创、无辐射、高空间分辨率等优点,得到了广泛的应用。其中静息态功能磁共振主要反映自发脑活动,因不需要被试执行任务,特别适用于儿童这类执行任务相对困难的群体,具有实验结果稳定,可重复性较好的优点。

近年来静息态功能磁共振对于脑区之间的相互关系研究成为 fMRI 研究的一个重大突破^[7]。度中心度 (degree centrality, DC) 是静息态 fMRI 数据分析的方法之一,是一种基于图论原理计算脑网络拓扑属性的方法,可以用来描述网络节点重要性,节点 DC 值发生改变意味着该节点与其它节点间的功能同步性出现异常。本研究运用 DC 分析方法,探讨静息状态下遗尿患儿脑网络核心节点的变化,并分析相关脑区在遗尿病理机制中的作用。

材料与方法

1. 研究对象

遗尿症组:经常州市儿童医院遗尿门诊高年资医师确认符合本次课题研究的患儿 22 例。遗尿组符合以下标准:①年龄 5~11 岁,每周夜尿 ≥ 2 次,持续 3 个月以上;日间能控制排尿,但入睡后不能自主排尿。②无泌尿系统疾病;无骶尾部隐性脊柱裂病史;无神经系统相关症状、体征及病史。未接受过神经精神类药物。③能够耐受 MR 检查。④根据《美国精神障碍诊断和统计手册》第 4 版 (DSM-IV) 诊断标准,排除注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 患儿。

正常对照组 33 例,来自本市普通小学。对照组与遗尿组遵循年龄、性别和受教育程度相匹配原则。

两组儿童均为右利手,韦氏智力量表筛查智商 ≥ 80 。本研究通过常州市儿童医院伦理委员会的批准,受试者均签署知情同意书。

2. 研究方法

数据采集:遗尿症和对照组在 Siemens 1.5T 核磁共振机器采集影像学数据。受试者平躺于检查台上,保持闭眼清醒,平静呼吸,尽量不做动作和意向性思维活动。MRI 扫描:BOLD 信号采集,用梯度回波-平面回波序列 (GRE-EPI) 获取 18 层 T₂ 加权序列,参数:TR 2000 ms, TE 40 ms, 翻转角 90°, 视野 24 cm \times 24 cm, 矩阵 64 \times 64, 层厚 6.0 mm, 间距 1.2 mm, 共

180 个时间点,扫描时间为 360 s。

数据处理:应用静息态功能磁共振数据处理助手 (DPARF) 软件对 fMRI 数据进行批处理及相关的后期分析。步骤:①将 DICOM 数据转换为 NIFTI 格式。②剔除前 10 个时间点以排除开始扫描时由于磁场不均匀及受试者不应对结果造成的影响,将剩余的 170 个时间点数据进行时间及空间对齐、头动矫正。头动平移 >3 mm、旋转 $>3^\circ$ 的数据剔除。本次试验中遗尿组及正常对照组数据均符合标准,未被剔除。③采用 3 mm \times 3 mm \times 3 mm 体素大小重采样,用 SPM8 标准 EPI 模板进行空间标准化;以 FWHM 为 6 mm 高斯核函数进行平滑。④去线性漂移。⑤低频滤波 (0.01~0.10 Hz)。⑥去除协变量 (头动参数、脑白质、脑脊液)。⑦计算 DC 值,计算脑实质范围 (61 \times 73 \times 61 维度) 内体素水平上的 DC 值, r 阈值取 0.25。⑧得到的个体水平 DC 图像经过 z 变化,得到加权 DC 图。

统计学分析:利用 REST 软件对遗尿组和对照组标准化后 DC 脑图进行两独立样本 t 检验分析,得出统计图后再 AlphaSim 校正,设置阈值为 $P<0.05$,同时只有不 <228 个连续体素的区域才被认为差异有统计学意义,将两独立样本 t 检验后的结果图最后叠加到 Ch2 模板上进行查看。

结果

1. 人口学资料分析

分析结果 (表 1) 所示,两组受试者在年龄、受教育程度无显著差异 ($P>0.05$), 完全匹配。

两组性别采用卡方检验, $\chi^2=0.982, P=0.331, P>0.05$, 两组性别无统计学差异。

表 1 PNE 组与正常对照组人口学资料比较

类别	遗尿症组 标准差	正常学龄期组 标准差	t 值	P 值
年龄 (年)	8.54 \pm 1.65	9.12 \pm 1.15	-1.538	0.130
教育程度 (年)	2.09 \pm 1.545	2.66 \pm 1.195	-1.557	0.125

2. 磁共振数据分析结果

与正常对照组相比, PNE 组 DC 值明显增高或降低的脑区如图 1, 表 2 所示。

相对于正常对照组儿童, 遗尿组患儿 DC 值降低的脑区位于两侧颞叶及两侧顶叶 ($P<0.05$ 校正后)。而 DC 值增高的脑区位于右侧枕叶、小脑后叶、右侧额内回 ($P<0.05$ 校正后)。

讨论

现代脑网络研究技术表明疾病所引起的脑功能网络变化通常并非全脑均匀受累, 而是优先影响某些重

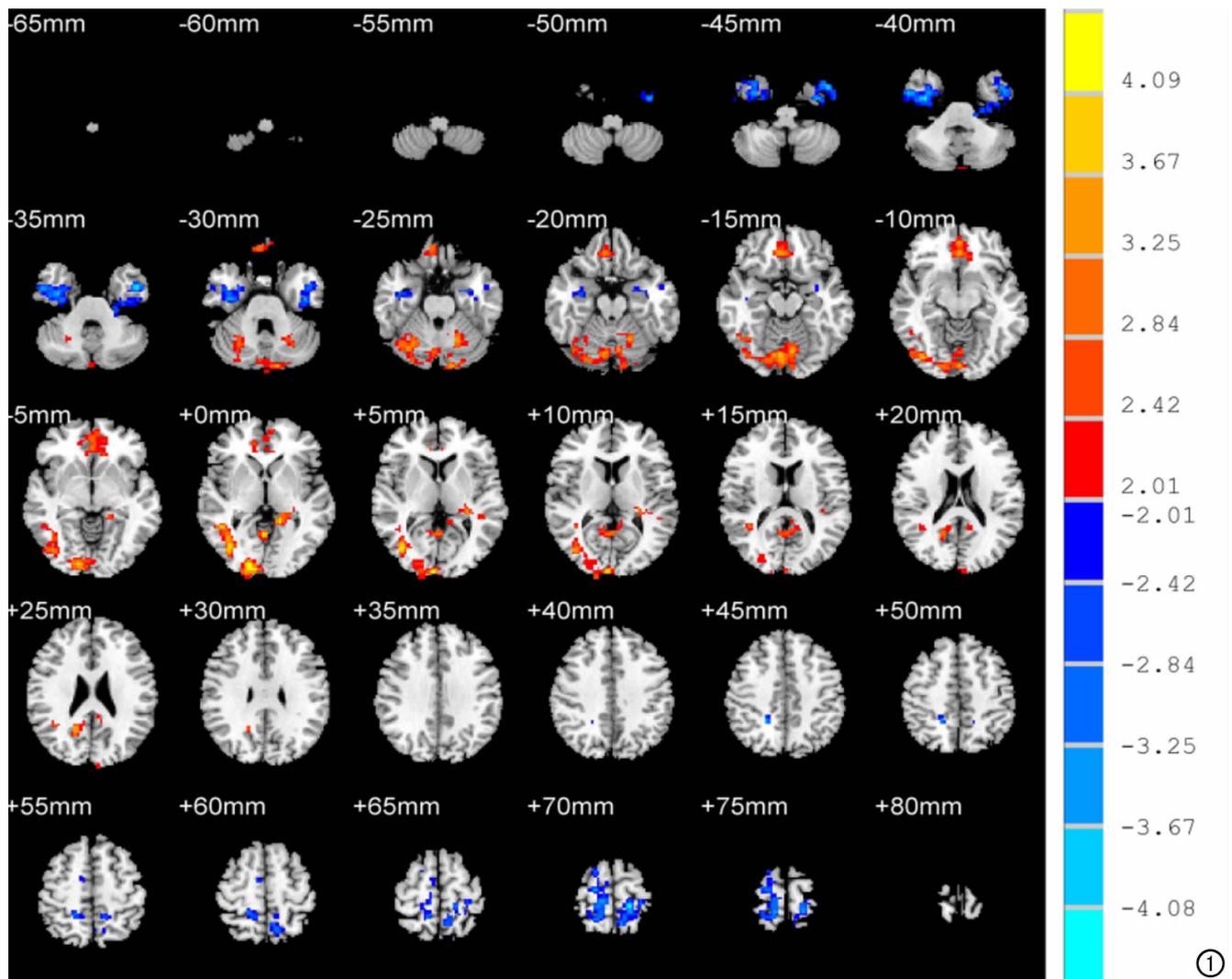


图1 双样本检验结果叠加到CH2模板上的结果图,用马赛克断层图像逐层显示,层间距为5mm,右边图像为T值的色度条。暖色(红色)代表PNE组DC值高于对照组,冷色(蓝色)代表PNE组DC值低于对照组。

表2 2间DC值差异有统计学意义的脑区(AlphaSim校正)

脑区	体积 (mm ²)	Brodmann 脑区	MNI 坐标			t 值
			X	Y	Z	
PNE<正常组						
左侧颞下回	337	20	-45	6	-42	-4.5943
右侧颞下回	367	20	36	-6	-39	-4.1669
左侧中央后回	243	4	-18	-36	69	-4.1038
右侧中央后回	370	4	21	-45	45	-3.9566
PNE>正常组						
右侧枕叶/小脑后叶	1308	18/-	18	-96	0	4.5026
右侧额内回	337	11	9	39	-18	3.7887

要的核心节点^[8],这些核心节点在脑功能网络的信息处理流程中处于非常重要的位置,病变通过改变核心节点的功能而引起一系列的脑功能网络变化^[9]。

研究表明静息态下中心度最高的脑区分布于后扣带回、颞叶、顶叶和内外侧前额叶,与脑默认网络(default mode network, DMN)基本一致,它们是静息状态下人脑连接组的核心节点^[10]。本研究显示静息态下泌尿组较正常组在两侧顶叶、两侧颞叶、右侧额内回存在DC值增高或降低。泌尿组核心节点神经元活动

同步性及与相关脑区间的连接发生异常。

顶叶的不同区域是基本的注意激活系统,在认知控制过程的冲突监测及解决过程中发挥重要作用。既往研究发现阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征^[11]患者楔叶的ReHo值减低与患者认知功能评分明显相关。楔叶作为顶叶皮质在持续性注意功能中起关键作用。静息态ReHo分析方法对于泌尿症的共患病注意缺陷多动障碍(ADHD)的研究发现^[12]顶下小叶的ReHo值降低,提示其注意力缺陷与之密切相关。本研究中泌尿患儿两侧顶叶DC值下降,提示泌尿注意激活系统及其注意系统间的联系及协调功能可能存在缺陷,这些缺陷导致了患儿的注意力缺陷。

默认网络的另一个重要节点:内侧前额叶皮质,它与前扣带回(anterior cingulate cortex, ACG)、下丘脑、丘脑和岛叶相关,与控制排尿有关。在Fowler的高级脑中心下尿路控制的初步工作模型中,内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, MPFC)参与了储存

和排尿阶段,是排尿决策的关键脑区^[13],通过对 ACG 长效抑制,维持储尿状态,抑制排尿。在遗尿患儿中,由于膀胱逼尿肌的过度兴奋^[14],以及对漏尿的强烈的排斥反应,导致在内侧前额叶皮质过度兴奋,DC 值增高。

小脑后外侧半球参与注意、工作记忆、视觉记忆等认知行为活动。本实验中小脑后叶 DC 值增加,基于 Stam^[9]核心节点处理信息的功能过载或丧失的理论,笔者推测小脑是低分级网络中的关键脑区,当顶叶这个注意核心节点存在神经元活动同步性降低时,更多的信息流向小脑,引起小脑的 DC 值增加。

颞叶皮层与自我意识密切相关,是大脑自发产生自我意识及内察性意识活动所必须的脑区。遗尿患儿两侧颞叶的 DC 值降低,神经元活动同步性减弱,与相关脑区连接减弱,遗尿患儿夜间膀胱憋尿时产生排尿冲动,当控制排尿出现障碍,颞叶不能及时地向大脑发出信号,从而出现遗尿症状表现。枕叶与记忆认知功能密切相关。以往研究表明遗尿患儿枕叶的 fALFF 值较正常组低可能与记忆力下降相关^[15]。本研究显示右侧枕叶 DC 增加,进一步验证了枕叶与患儿记忆力缺陷的密切关系。

综上,本研究运用 DC 分析方法对遗尿患儿静息态下脑网络进行分析,发现存在多处核心节点及相关脑区 DC 值的改变,揭示患儿脑功能网络的紊乱,为病理机制和临床研究提供影像依据,尤其是 PNE 患儿的注意、记忆的认知障碍,虽然不是疾病的主要症状,但可能对疾病的治疗具有重大的影响。

参考文献:

- [1] Vande Walle J, Rittig S, Bauer S, et al. Practical consensus guidelines for the management of enuresis[J]. *Eur J Pediatrics*, 2012, 171(6):971-983.
- [2] 沈茜,刘小梅,姚勇,等. 中国儿童单症状性夜遗尿疾病管理专家共识[J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(10):970-975.

- [3] 丁立,朱洁,沈惠娟,等. 原发性遗尿症儿童注意缺陷的事件相关电位研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2017, 26(5):435-439.
- [4] Zhang K, Ma J, Lei D, et al. Task positive and default mode networks during a working memory in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis and healthy controls[J]. *Pediatric Research*, 2015, 78(4):422-429.
- [5] 冯军坛,阮毅燕,梁晓竹,等. 遗尿症儿童视频脑电图特点的研究[J]. *医学综述*, 2014, 20(15):2868-2869.
- [6] Equit M, Becker A, El Khatib D, et al. Central nervous system processing of emotions in children with nocturnal enuresis and attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Acta Paediatrica*, 2014, 103(8):868-878.
- [7] 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):250-250.
- [8] van den Heuvel MP, Sporns O. Network hubs in the human brain[J]. *Trends in Cognitive Sciences*, 2013, 17(12):683-696.
- [9] Stam CJ. Modern network science of neurological disorders[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2014, 15(10):683-695.
- [10] Fransson P, Aden U, Blennow M, et al. The functional architecture of the infant brain as revealed by resting-state fMRI[J]. *Cerebral Cortex*, 2011, 21(1):145-154.
- [11] 周毅,王琦,张军,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者认知功能障碍的 ReHo 分析研究[J]. *实用放射学杂志*, 2018, 34(9):1321-1324.
- [12] 庞高峰,王苏弘,任艳玲,等. 注意缺陷多动障碍儿童静息态的脑功能磁共振成像研究[J]. *中华精神科杂志*, 2009, 42(4):202-205.
- [13] Fowler CJ, Griffiths DJ. A decade of functional brain imaging applied to bladder control[J]. *Neurourology & Urodynamics*, 2010, 29(1):49-55.
- [14] 王庆伟,万听想,车英玉,等. 原发性单症状性夜遗尿症患儿静息态磁共振脑功能成像和动态尿动力学研究[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(8):618-622.
- [15] 江凯华,董选,丁丽,等. 功能磁共振比率低频振幅技术在夜间遗尿症儿童脑功能失调的机制研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2016, 25(9):821-824.

(收稿日期:2019-08-28 修回日期:2019-09-30)