

原发性三叉神经痛患者大脑灰质变化的 VBM – MRI 研究

蔡仁贤 田 毅 何占平 侯春燕

摘 要 **目的** 探讨慢性原发性三叉神经痛(ITN)患者大脑灰质体积的变化及其与临床资料的关系。**方法** 运用基于体素的形态测量学(VBM)技术比较 ITN 患者与健康对照组($n=23$)的全脑灰质体积,并将有差异脑区的体积值与患者视觉模拟评分(VAS)和病程作相关分析。**结果** ITN 患者的灰质总体积较健康对照组明显减少($P=0.006$),脑脊液显著增多($P=0.000$)。灰质体积在左侧小脑前叶、左侧运动皮质、左侧顶叶、右侧海马旁回、右侧额中回、双侧后扣带回以及双侧中央后回显著降低($P<0.01$)。ITN 患者后扣带回皮质的灰质体积与 VAS 呈负相关($r=-0.495$, $P=0.016$)。**结论** VBM 可准确地探测 ITN 患者脑区中灰质体积的变化,这些改变与 ITN 慢性疼痛之间的相互作用可能是 ITN 发生、发展的重要机制之一。

关键词 原发性三叉神经痛 磁共振 基于体素的形态测量学 灰质体积 慢性疼痛

中图分类号 R6 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.06.019

VBM – MRI Study on the Changes of Cerebral Gray Matter in Patients Undergoing Idiopathic Trigeminal Neuralgia. Cai Renxian, Tian Yi, He Zhanping, et al. Department of Anesthesiology, Haikou People's Hospital, Hainan 570208, China

Abstract **Objective** To determine the alteration of cerebral gray matter volume in the patients undergoing idiopathic trigeminal neuralgia(ITN) and analyze the correlation with clinical materials. **Methods** The whole – brain graymatter volumes were compared between ITN patients and the healthy controls($n=23$) using voxel – based morphometry method(VBM). Correlation analysis was conducted between the volume in the brain regions where remarkable differences were detected and visual analog scale(VAS) and duration of ITN. **Results** As compared to the healthy control group, the whole – brain gray matter volume in the ITN patients was notably lower($P=0.006$), whereas the volume of cerebrospinal fluid increased significantly($P=0.000$). Gray matter volumes in the cerebellum anterior lobe, left motor cortex, left parietal lobe, right hippocampal gyrus, right middle frontal gyrus, bilateral cingulate gyrus and bilateral posterior central gyrus were dramatically reduced($P<0.01$). The gray matter volume in the cingulate gyrus was negatively correlated with VAS in the ITN patients($r=-0.495$, $P=0.016$). **Conclusion** VBM is able to detect the alteration of cerebral gray matter volume precisely. The interaction between these changes and ITN – induced chronic pain might be the potential key mechanism underlying the pathogenesis and development of ITN.

Key words Voxel – based morphometry method; Magnetic resonance image; Voxel – based morphometry method; Gray matter volume; Chronic pain

三叉神经痛是发生于面部三叉神经分布区域内反复发作的剧烈神经病理性疼痛,表现为阵发性、电击样、刀割样、顽固性剧烈疼痛,可导致张口、进食困难,严重影响生活质量^[1]。三叉神经痛分为原发性和继发性,原发性三叉神经痛(idiopathic trigeminal neuralgia, ITN)发病机制目前尚不明确,同时,由于其外周神经系统体征不明显,相关检查难以发现显著的器质性或功能性改变,使其防治工作成为了临床上面

临的重大难题之一^[2]。近年来,脑部磁共振扫描及分析技术的进步为探讨神经病理性疼痛的中枢机制提供了支持。其中,基于体素的形态测量学(voxel – based morphometry method, VBM)技术是分析大脑结构影像的常用方法,可探测慢性疾病对大脑灰白质结构的影响^[3]。因此,本研究运用 VBM 方法观察 ITN 患者大脑中灰质体积的变化,并分析其分布区域与临床症状之间的关系,为探寻 ITN 的发病机制及发展过程提供可靠的理论参考依据。

资料与方法

1. 一般资料:本研究经过笔者医院伦理学委员会审核批准,所有参与患者或家属均签署知情同意书。

基金项目:海南省科技厅基金资助项目(KJHZ2014 – 20)

作者单位:570208 海口市人民医院麻醉科(蔡仁贤、田毅、侯春燕),影像科(何占平)

通讯作者:田毅,电子邮箱:ditactor@163.com

选取笔者医院疼痛科从 2017 年 1 月 ~ 2018 年 3 月期间收治的 ITN 患者, 纳入标准: ①年龄 < 75 岁; ②根据国际头痛疾患分类第 2 版 (International Classification of Headache Disorders, ICDH - II) 标准确诊为 ITN; ③患者病程在 2 个月以上, 视觉模拟评分 (visual analog scale, VAS) > 5 分, 在磁共振扫描前未进行系统治疗。排除标准: ①既往有神经系统及精神方面的病史, 有严重心脑血管疾病者; ②颅脑核磁共振平扫发现明显大脑结构异常。选取性别、年龄、文化程度组成与 ITN 组相匹配的健康志愿者 23 例作为健康对照组, 排除标准同 ITN 组。

2. 数据采集:磁共振数据采集通过美国 GE 3.0T HDxt 型磁共振完成,通过 3D BRAVO 序列采集高分辨率 T_1 加权结构像,矢状位成像。扫描参数:TR/TE = 7.8ms/3ms, FOV $256 \times 256\text{mm}^3$, 矩阵 256×256 , NEX1, 层厚 1mm, 间隔 0, 带宽 31.25Hz, 翻转角 (FA) = 12° , TI 450ms, 扫描时间 208s。

3. 数据处理: 影像学数据的处理使用基于 Matlab2012 的 SPM8 完成。所有原始文件首先转换格式, 完成原点矫正, 将 3D TI 加权像分割为灰质、白质和脑脊液。运用李代数微分同胚配准算法 (diffeomorphic anatomical registration through exponential lie algebra, DARTEL) 工具对灰质图像进行初始化、创建模板, 将所有灰质图像匹配到标准空间, 并行 4mm 的高斯平滑。通过 VBM8 软件进行运算, 得到每个患者的灰质、白质、脑脊液和全脑总体积的数值。

4. 统计学方法:数据通过 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用双样本 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。磁共振数据组间比较采用双样本 t 检验, $P = 0.000$ (未校正)且 50 以上的体素集合认为差异有统计学意义。将 ITN 组灰质体积降低区域的体素值与患者 VAS 和病程作 *Pearson* 相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料比较: ITN 组患者与健康对照组患者比较, 年龄(59.6 ± 18.2 岁 vs 55.7 ± 14.3 岁)、性别比(14/9 vs 12/11)及受教育年限(9.4 ± 3.2 年 vs 11.3 ± 4.2 年)比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 全脑灰白质、脑脊液体积比较: ITN 患者的灰质总体积较健康对照组明显减少 ($P = 0.006$), 脑脊

液显著增多($P=0.000$),两组白质总体积和全脑总体积比较,差异无统计学意义,详见表1。

表1 两组全脑灰质、白质、脑脊液总量及全脑体积的比较 (ml, $\bar{x} \pm s, n = 23$)

项目	健康对照组	ITN 组	<i>P</i>
灰质总体积	571.18 ± 54.67	523.45 ± 51.3	0.006
白质总体积	574.18 ± 45.63	584.32 ± 56.3	0.615
脑脊液总量	201.48 ± 26.61	242.81 ± 27.82	0.000
全脑体积	1344.62 ± 115.60	1357.84 ± 119.45	0.918

3. 两组比较灰质体积降低区域分布及其与临床资料相关性分析: ITN 患者与健康对照组比较, 其灰质体积在左侧小脑前叶、左侧运动皮质、左侧顶叶、右侧海马旁回、右侧额中回、双侧后扣带回以及双侧中央后回显著降低 ($P < 0.01$, 图 1), 相应脑区的位置、体素大小以及 T 值见表 2。ITN 患者后扣带回皮质的灰质体积与 VAS 呈负相关 ($P = 0.016$), 详见图 2。

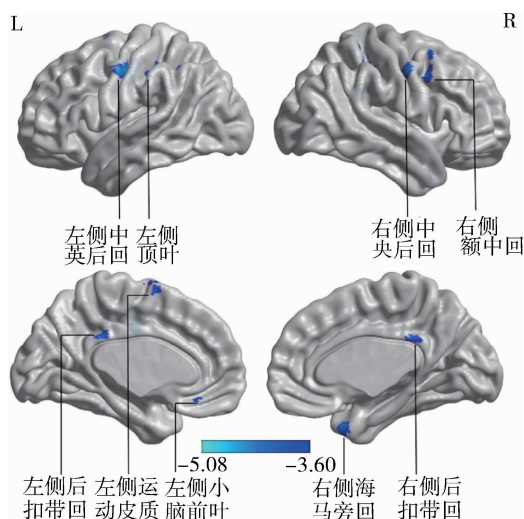


图1 ITN 患者与健康对照者比较灰质体积显著降低区域分布

蓝色区域为 ITN 组与 C 组比较灰质体积显著降低的脑区 ($P=0.000$, 未校正)。中间相应条带为对于 T 值刻度

讨 论

VBM 方法可通过探测局部区域内包含体素个数,得出该脑区结构和成分改变的程度。而在此基础之上,本研究使用的 DARTEL 算法又是对传统 VBM 分析技术基础的改良,可弥补其在图像配准中的不足,由此可更加敏感地探测大脑体积的改变^[4]。

表2 两组比较灰质体积降低的脑区分布

患者 编号	脑区	MNI 坐标			体素	T
		x	y	z		
1	左侧小脑前叶	-27	-36	-27	50	-4.34
2	右侧海马旁回	15	-3	-18	56	-4.24
3	左侧运动皮质	-4	2	62	59	-4.77
4	左侧顶叶	-39	-24	12	60	-4.22
5	右侧额中回	42	6	24	60	-4.50
6	后扣带回	0	-39	33	65	-4.25
7	右侧中央后回	54	-6	45	140	-4.60
8	左侧中央后回	-39	-24	42	254	-5.08

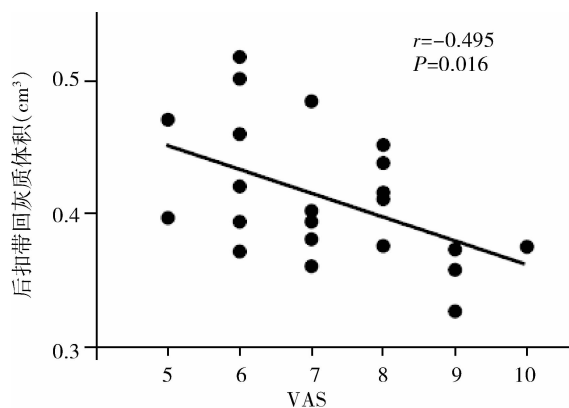


图2 ITN 患者后扣带回皮质灰质体积与 VAS 之间呈显著负相关

本研究结果显示,与健康对照组比较,ITN 患者全脑灰质总体积显著减少,而白质体积和全脑总体积不变,说明 ITN 主要影响大脑灰质,引起灰质萎缩。受影响区域主要集中在左侧小脑前叶、左侧运动皮质、左侧顶叶、右侧海马旁回、右侧额中回、双侧后扣带回以及双侧中央后回显著降低,且后扣带回的灰质体积与患者的疼痛水平呈显著负相关。其中后扣带回是于多种慢性疼痛密切相关的区域,如慢性面部疼痛、偏头疼等均可引起前后扣带回灰质体积的明显下降^[5,6]。同时功能磁共振研究也发现,ITN 患者扣带回皮质区域的功能活动发生了明显异常,且与患者的 VAS 呈显著相关性,这也与本研究结果相吻合,说明扣带回皮质灰质的体积可在一定程度上客观反映慢性疼痛的程度^[7]。另外,后扣带回皮质在疼痛的感觉传递、认知整合及调控方面均发挥着重要的作用,其结构的改变引发相应功能的异常,从而加剧疼痛的感受,形成恶性循环^[8,9]。

海马旁回与扣带回同属于边缘区域,与多种高级认知功能、情绪相关,其中灰质结构的改变可能涉及 ITN 患者由于长期疼痛而引起的精神和情绪障碍^[10]。中央后回区域包含初级体感皮质,是外周痛

觉信息在中枢的对应区域,同时也参与痛觉信号的初级整合,在慢性腰背痛、三叉神经痛等慢性疼痛患者中,中央后回区域被长期激活^[11]。因此在本研究中,中央后回大片区域的灰质体积显著减少,可能主要是由于长期疼痛刺激导致局部灰质微结构逐渐变化所致。顶叶和额叶属于高级信息处理区域,不直接接受脊髓丘脑束的投射,但可将初级的痛觉信息整合为疼痛感知。大多数的慢性疼痛均可影响这些脑区的活动乃至灰质结构,并影响一些高级脑功能如联合学习记忆、应激、情绪等,导致学习记忆能力下降、焦虑情绪产生以及痛觉调节能力降低等疼痛相关并发症^[12,13]。此外,小脑前叶可接受脊髓和三叉神经的纤维投射,长期强烈的疼痛刺激传入可导致其局部灰质结构改变^[14];而同侧的运动皮质灰质的减少则主要是由于疼痛限制患者运动所致。

综上所述,ITN 患者大脑中涉及痛觉传导的后扣带回、中央后回和小脑前叶,以及涉及痛觉感知与整合的额叶、海马旁回、顶叶等区域的灰质体积发生了显著下降,这些大脑结构与 ITN 慢性疼痛之间的相互作用可能是 ITN 发生、发展的重要机制之一。

参考文献

- Maarbjerg S, Di Stefano D, Bendtsen L, *et al.* Trigeminal neuralgia - diagnosis and treatment [J]. *Cephalalgia*, 2017, 37(7): 648 - 657
- Mueller D, Obermann M, Yoon MS, *et al.* Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: a population - based study [J]. *Cephalalgia*, 2011, 31(15): 1542 - 1548
- 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]. *Pain*, 2016, 17(1): 111 - 118
- Ashburner, J. A fast diffeomorphic image registration algorithm [J]. *NeuroImage*, 2007, 38(1): 95 - 113
- Jia Z, Yu S. Grey matter alterations in migraine: a systematic review and meta - analysis [J]. *NeuroImage Clin*, 2017, 14: 130 - 140
- Schmidt - Wilcke T, Hierlmeier S, Leinisch E. Altered regional brain morphology in patients with chronic facial pain [J]. *Headache*, 2010, 50(8): 1278 - 1285
- Yuan J, Cao S, Huang Y, *et al.* Altered spontaneous brain activity in patients with idiopathic trigeminal neuralgia: a resting - state functional MRI study [J]. *Clin J Pain*, 2018, 34(7): 600 - 609
- Lee J, Protsenko E, Lazaridou A, *et al.* Encoding of self - referential pain catastrophizing in the posterior cingulate cortex in fibromyalgia [J]. *Arth Rheumatol*, 2018, 70(8): 1308 - 1318
- Wang Y, Cao DY, Remeniuk B, *et al.* Altered brain structure and function associated with sensory and affective components of classic trigeminal neuralgia [J]. *Pain*, 2017, 158(8): 1561 - 1570

(下转第 88 页)

检测了 Tim - 3 在肿瘤干细胞中的表达,结果显示, Tim - 3 在肝癌干细胞中的表达显著高于肝癌细胞,表明 Tim - 3 可能与干细胞特性相关。通过比较下调 Tim - 3 后细胞的自我更新能力发现,下调 Tim - 3 后细胞的克隆形成能力及细胞成球能力均显著下降,表明下调 Tim - 3 抑制肝癌干细胞的自我更新能力,这表明 Tim - 3 在肝癌干细胞的自我更新维持中具有重要作用。本研究中抑制 Tim - 3 基因表达后, Wnt3 及 β - catenin 表达水平也显著降低,表明 Tim - 3 调控 Wnt3 及 β - catenin 的表达,其表达降低可以引起 Wnt 信号通路减弱,影响肿瘤细胞的激活。

综上所述,抑制 Tim - 3 的表达能够拮抗 Tim - 3 对肝癌细胞的免疫抑制作用,下调 Wnt 信号通路的激活及肝癌干细胞的自我更新能力,本研究尚存在不足之处,对其具体作用机制尚未研究清楚。

参考文献

- 1 陈孝平,张万广. 肝细胞性肝癌实验研究的热点与展望[J]. 中华实验外科杂志,2006,23(3):264-265
- 2 潘刘翊,姚敏,顾娟娟,等. Wnt 通路关键信号分子 Wnt3a 在肝细胞性肝癌组织中的表达及临床病理学特征[J]. 南通大学学报:医学版,2016,36(4):249-252
- 3 张唯,蔡荣,张红峰,等. 肿瘤干细胞[J]. 生命的化学,2006,26(6):498-500
- 4 周新木. Wnt 信号通路 GS 蛋白、E - cadherin 和 β - catenin 在肝细胞肝癌中的表达及其临床意义[D]. 杭州:浙江大学,2013
- 5 张华,李苏宜. CD133 与肿瘤干细胞研究进展[J]. Chinese Journal of Cancer, 2010, 29(3):259-264
- 6 陶景莲,李丽娟,邵宗鸿. TIM3 在肿瘤微环境中作用的研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2016,32(7):1070-1073
- 7 Kikushige Y, Shima T, Takayanagi S, *et al.* TIM - 3 is a promising target to selectively kill acute myeloid leukemia stem cells[J]. Cell Stem Cell, 2010, 7(6):708-717
- 8 阎文江. Tim - 3 在肿瘤相关巨噬细胞极化及肝细胞肝癌进展中的作用及机制研究[D]. 济南:山东大学,2014
- 9 李葛,韩根成. Tim - 3 与肿瘤免疫的研究进展[J]. 国际免疫学杂志,2016,39(3):241-244

- 10 许朝旭,张桂梅,黄波,等. 膜型 Tim - 3 分子促进荷瘤小鼠抗肿瘤免疫应答的研究[J]. 医学分子生物学杂志,2007,4(3):200-203
- 11 程贵,蒋敬庭,吴昌平. Tim - 3 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志,2012,17(3):219-222
- 12 陆海洋,王利. TIM - 3 分子及其在抗肿瘤免疫中的作用[J]. 现代免疫学,2015,35(1):77-80
- 13 刘津麟,周南进. Tim - 3/Tim - 3L 与肿瘤免疫的关系[J]. 江西医药,2009,44(10):1036-1039
- 14 Klibi J, Niki T, Riedel A, *et al.* Blood diffusion and Th1 - suppressive effects of galectin - 9 - containing exosomes released by Epstein - Barr virus - infected nasopharyngeal carcinoma cells[J]. Blood, 2009, 113(9):1957-1966
- 15 Wiener Z, Kohalmi B, Pocza P, *et al.* TIM - 3 is expressed in melanoma cells and is upregulated in TGF - beta stimulated mast cells[J]. J Investiga Dermatol, 2007, 127(4):906-914
- 16 袁方均,周文波,邹灿,等. 肝癌细胞系中 Oct4 与 Wnt/ β - catenin 和 TGF - β 信号通路的相互影响[J]. 肿瘤防治研究,2011,38(1):21-24
- 17 刘洋,张晨光,周春燕. 经典 Wnt/ β - catenin 信号通路中的双向调控[J]. 北京大学学报:医学版,2010,42(2):238-242
- 18 王启明,李肖,贾连群,等. Wnt/ β - catenin 信号通路在实验性大鼠肝癌形成过程中的作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2006,22(4):454-457
- 19 Hans C, Roel N. Wnt/ β - Catenin signaling and disease[J]. Cell, 2012, 149(6):1192-1205
- 20 何艳姣,刘朝霞,乔超,等. Wnt 信号通路在乳腺癌中的作用[J]. 山西医科大学学报,2010,41(3):210-213
- 21 Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer[J]. Nature, 2005, 434(7035):843-850
- 22 Sato N, Meijer L, Skaltsounis L, *et al.* Maintenance of pluripotency in human and mouse embryonic stem cells through activation of Wnt signaling by a pharmacological GSK - 3 - specific inhibitor[J]. Nat Med, 2004, 10(1):55-63
- 23 Kruger JA, Kaplan CD, Luo Y, *et al.* Characterization of stem cell - like cancer cells in immune - competent mice[J]. Blood, 2006, 108(12):3906-3912

(收稿日期:2018-09-14)

(修回日期:2018-09-19)

(上接第 82 页)

- 10 Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, *et al.* Migraine and its psychiatric comorbidities[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 2016, 87(7):741-749
- 11 Dou Z, Zhang X, Yang L, *et al.* Alternation of regional homogeneity in trigeminal neuralgia after percutaneous radiofrequency thermocoagulation: a resting state fMRI study[J]. Medicine, 2016, 95(42):e5193
- 12 Mansour ZM, Lepping RJ, Honea RA, *et al.* Structural brain imaging

in people with low back pain[J]. Spine, 2017, 42(10):726-732

- 13 Del Casale A, Ferracuti S, Rapinesi C, *et al.* Pain perception and hypnosis: findings from recent functional neuroimaging studies[J]. Int J Clin Exp Hypno, 2015, 63(2):144-170
- 14 Shi H, Yuan C, Dai Z, *et al.* Gray matter abnormalities associated with fibromyalgia: a meta - analysis of voxel - based morphometric studies[J]. Semin Arthr Rheumatism, 2016, 46(3):330-337

(收稿日期:2018-08-08)

(修回日期:2018-10-06)