

## 多系统萎缩患者静息态下脑活动的局部一致性

姚 群<sup>1</sup>,祝东林<sup>1</sup>,肖朝勇<sup>2</sup>,石静萍<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学附属脑科医院神经内科,<sup>2</sup>影像医学科,江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:采用静息态功能磁共振(resting state functional magnetic resonance image, rs-fMRI)方法探讨不同亚型多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)患者脑局部一致性(regional homogeneity, ReHo)的变化及其与临床症状严重程度的相关性。方法:对 48 例 MSA 患者(MSA-C 型 28 例及 MSA-P 型 20 例)和 27 例健康对照进行 rs-fMRI 扫描,比较 3 组间 ReHo 的差异,采用简易精神状态量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、统一的 MSA 评分量表(UMSARS)等评估临床症状,并分析 MSA 患者 ReHo 值与临床症状严重程度之间的关系。结果:①相对于对照组,MSA-C 组双侧楔前叶、左侧海马、左侧枕中回、小脑蚓部 V~VI ReHo 增高,左侧小脑前/后叶 ReHo 减低;MSA-P 组双侧丘脑、左侧尾状核、脑干、小脑蚓部 V ReHo 增高,左侧小脑前/后叶 ReHo 减低;相对于 MSA-P 组,MSA-C 组左侧楔前叶、左侧海马、左侧颞中回 ReHo 增高,右侧枕中回 ReHo 减低。② MSA-C 组双侧楔前叶与 MoCA 评分呈负相关,MSA-P 组双侧丘脑与 UMSARS-II 评分呈正相关。结论:静息态下 MSA 患者存在局部脑区的神经元活动一致性异常,这些脑区异常可能与 MSA 的病理机制有关。

**[关键词]** 多系统萎缩;功能磁共振;静息态;局部一致性

**[中图分类号]** R445.2

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2017)04-499-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20170427

多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)是一种晚发性、进展性、多部位受累的神系统变性疾病,病理改变主要为弥漫性神经元变性萎缩及胶质细胞增生,少突胶质细胞胞浆内存在包涵体<sup>[1]</sup>。2008 年 Gilman 等<sup>[2]</sup>将 MSA 分为 2 个临床亚型:以小脑性共济失调为主要表现的 MSA-C 型及以对左旋多巴反应不佳的帕金森样症状为主要表现的 MSA-P 型。以往对 MSA 的神经影像学研究多集中在结构影像学改变,如病程进展至中期以后的脑桥十字征、壳核裂隙征及脑干、小脑中脚和壳核萎缩等,这对早期诊断价值有限。静息态功能磁共振(resting state functional magnetic resonance image, rs-fMRI)可反映基础状态大脑功能的病理生理变化,臧玉峰等<sup>[3]</sup>提出局部一致性(regional homogeneity, ReHo)是一种数据驱动模型,用来分析静息态 fMRI 数据,无需先验假设,通过分析空间上相邻的多个体素在同一时间序列中 BOLD 信号波动的相似性比较强的特点,可间接反映神经元自发性活动。本研究目的即应用 ReHo 方法探讨 MSA 各亚型患者静息状态下脑功能活动改变。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

收集 2013 年 6 月至 2015 年 12 月就诊于南京医科大学附属脑科医院神经内科,且符合 2008 年 Gilman 诊断标准的 MSA-C 型患者 28 例,MSA-P 型患者 20 例,27 例对照为同期性别、年龄相匹配的健康受试者。排除标准:脑外伤、脑炎、药物、代谢及其他神经系统变性疾病继发的帕金森综合征,其他精神障碍及智能障碍,严重的心、脑、肾疾病史,酒精和药物滥用史,T2 加权像上见脑梗死或其他血管损伤。本研究经过南京医科大学附属脑科医院伦理委员会批准[批号:(2012)伦审(KY025)号],所有被试均签署知情同意书。

#### 1.2 方法

##### 1.2.1 数据采集

采用德国西门子 3.0T MRI 扫描仪,用标准头线圈完成扫描。受试者平躺于扫描台,头部适当固定,以橡皮塞塞住耳孔,扫描时嘱被试安静闭眼,尽量不要想任何事情。静息态功能磁共振 BOLD 数据采用 GRE-EPI 序列成像,TR=2 000 ms,TE=30 ms,层数 30,层厚 3 mm,层间距 0 mm,视野(FOV):240 mm×240 mm,矩阵 64×64,翻转角 90°,体素大小:3.8

**[基金项目]** 南京市科技发展计划项目(201605040)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: profshijp@163.com

mm×3.8 mm×3.0 mm,时间点:140个。高分辨T1加权3D解剖结构像扫描采用参数为:TR=1 900 ms,TE= 2.48 ms,TI=900 ms,翻转角9°,层数176,层厚1 mm,矩阵:256×256。

### 1.2.2 MRI 数据处理

影像数据的处理与分析采用的是 Matlab2014a 平台下基于 sPM8 (statistical parametric mapping, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)、REST (rs-fMRI data analysis toolkit, <http://resting-fmri.sourceforge.net/>) 软件包。格式重建后,去除前10个不稳定时间点。进行时间层校正及头动校正,并剔除水平移动大于2 mm,旋转移动大于2°的被试,然后进行空间标准化,去线性漂移,回归6项头动参数、白质、脑脊液信号和全脑信号,滤波使结果处在低频(0.01~0.08 Hz)。ReHo分析使用 REST 工具包进行,以肯德尔系数(Kendall's coefficient of concordance, KCC)为指标评估计算局部相邻团块(27 voxels)时间序列变化的一致性,将每个体素的 KCC 值除以全脑平均 KCC 值得到标准化的 ReHo 图。再对平均 ReHo 图进行全宽半高的高斯核为4 mm的平滑提高信噪比。

### 1.2.3 临床症状评估

由经过培训的神经内科医生评估每个被试的简易精神状态量表 (mini mental state examination,

MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)及统一的MSA评分量表(unified multiple system atrophy rating scale, UMSARS),其中 UMSARS 包括:病史回顾评分(UMSARS-I)、运动检查评分(UMSARS-II)、自主神经功能检查(UMSARS-III)、整体失能等级评分(UMSARS-IV)。

### 1.3 统计学方法

使用 SPSS19.0 进行统计学分析,计数资料使用卡方检验,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间比较使用独立样本 *t* 检验,Pearson 相关法进行相关性分析,多组比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 Dunnett *t* 检验, $P\leq 0.05$  为差异有统计学意义。影像学资料使用基于 Matlab 平台的 REST 软件包,去除性别、年龄、灰质体积协变量进行双样本 *t* 检验, $P<0.01$ (AlphaSim 校正)及簇体积>2 295 mm<sup>3</sup> (85个体素)时为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 人口学及临床行为学资料比较

最终有 MSA-C 型 25 例、MSA-P 型 18 例、健康对照 25 例纳入统计分析,各组年龄、性别、病程差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表1),临床行为学量表评分均符合入组标准和排除标准。

表1 人口学及临床行为学资料比较

变量	MSA-C(n=25)	MSA-P(n=18)	对照组(n=25)	P 值
年龄(岁)	60.45±1.60	61.89±1.67	63.21±1.69	0.486
男/女(n/n)	16/9	8/10	15/10	0.417
病程(年)	2.44±0.37	2.39±0.32	-	0.920
MMSE(分)	27.50±0.21	27.70±0.24	28.12±0.16	0.069
MoCA(分)	26.15±0.27	26.64±0.32	26.96±0.19	0.066
UMSARS-I(分)	15.96±0.90	17.00±1.64	-	0.550
UMSARS-II(分)	16.24±0.83	20.33±1.90	-	0.035
UMSARS-III阳性(n)	14	10	-	0.610
UMSARS-IV(分)	2.56±0.22	3.06±0.26	-	0.159

### 2.2 患者组与对照组 ReHo 差异脑区

与对照组比较,MSA-C 组 ReHo 增高脑区:双侧楔前叶、左侧海马、左侧枕中回、小脑蚓部 V~VI,ReHo 减低脑区:左侧小脑前叶/后叶;MSA-P 组 ReHo 增高脑区:双侧丘脑、左侧尾状核、脑干、小脑蚓部 V,减低脑区:左侧小脑前叶/后叶(图1、表2)。

### 2.3 MSA-C 组与 MSA-P 组 ReHo 差异脑区

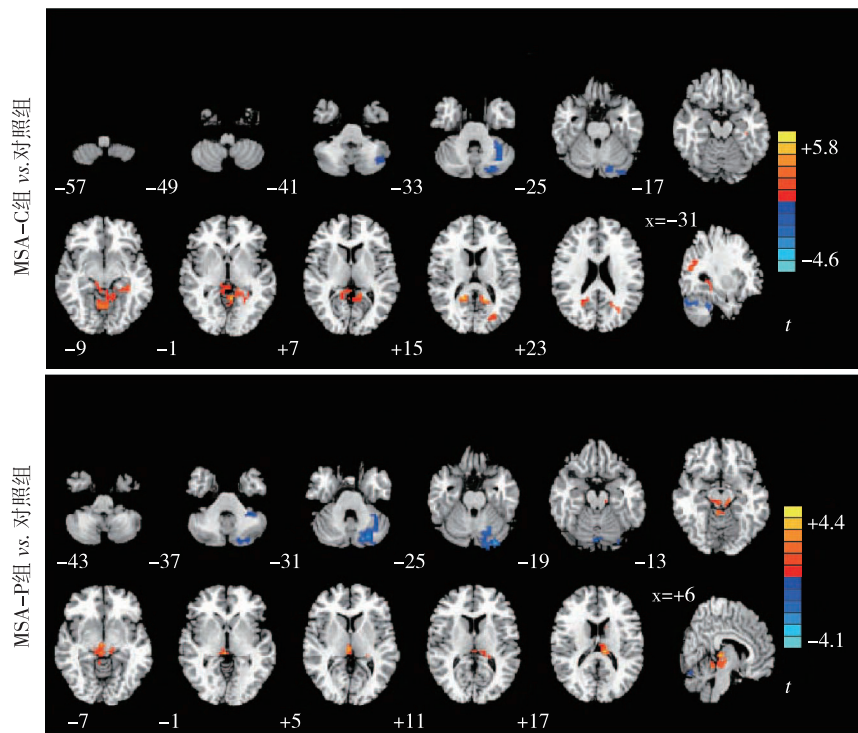
与 MSA-P 组比较,MSA-C 组 ReHo 增高脑区:左侧楔前叶、左侧海马、左侧颞中回;减低脑区:右侧枕中回(图2、表2)。

### 2.4 MSA 患者 ReHo 改变与临床症状严重程度的相关性分析

提取存在组间差异脑区的平均时间序列,分别与病程、MMSE、MoCA 及 UMSARS 得分进行 Pearson 相关分析,结果 MSA-C 组双侧楔前叶与 MoCA 评分呈负相关( $r=-0.43$ , $P=0.03$ ),MSA-P 组双侧丘脑与 UMSARS-II 评分呈正相关( $r=0.73$ , $P=0.001$ ,图3)。

## 3 讨论

本研究应用 ReHo 方法分析 rs-fMRI 数据发现,MSA 组与对照组在静息态下全脑 BOLD 信号存在



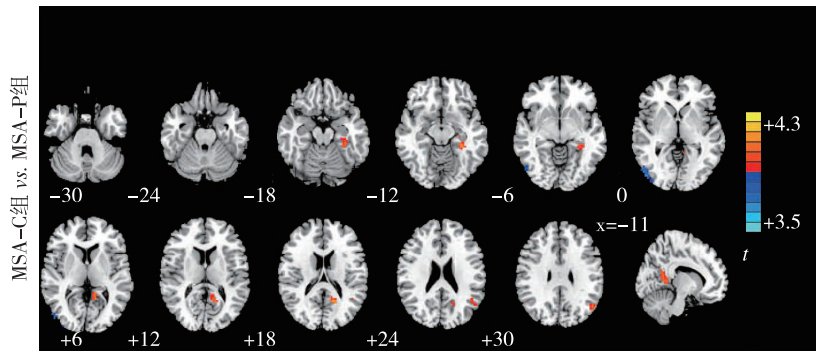
红色区域代表 MSA 组 ReHo 较对照组增高区域,蓝色代表减低区域。

图 1 患者组与对照组 ReHo 改变脑区

表 2 患者组与对照组 ReHo 改变脑区

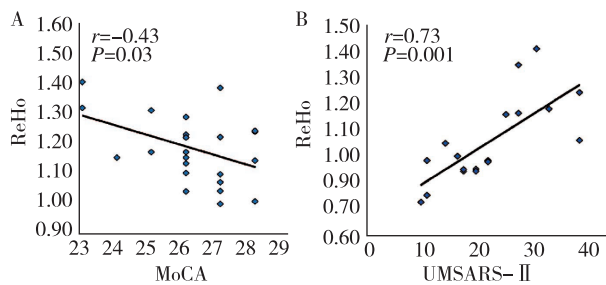
脑区	BA	体素(mm <sup>3</sup> )	MNI 坐标			t 值
			X	Y	Z	
MSA-C 组 vs. 对照组						
增高						
左侧楔前叶	17	1 485	-17	-53	18	5.61
右侧楔前叶	7	2 646	15	-51	18	5.90
左侧海马	37	918	-34	-36	-5	4.22
左侧枕中回	19	1 350	-30	-75	19	4.78
小脑蚓部 V~VI	-	2 700	0	-60	-4	4.78
降低						
左侧小脑前叶/后叶	-	6 237	-20	-79	-28	-4.45
MSA-P 组 vs. 对照组						
增高						
左侧丘脑	-	1 269	-12	-25	18	3.47
右侧丘脑	-	1 053	5	-27	4	4.41
左侧尾状核	-	891	-13	10	18	2.67
脑干	-	1 728	-11	-26	-15	4.31
小脑蚓部 V	-	972	5	-41	-10	3.70
降低						
左侧小脑前叶/后叶	-	6 534	-31	-86	-28	-3.90
MSA-C 组 vs. MSA-P 组						
增高						
左侧楔前叶	29	1 206	-12	-49	12	2.85
左侧海马	20	1 053	-27	-23	-14	3.20
左侧颞中回	39	1 081	-49	-57	24	3.24
降低						
右侧枕中回	19	1 296	48	-81	3	-3.26

BA 为布洛德曼脑区(Brodman area);MNI 坐标是 Montreal Neurological Institute 制定的人脑三维定位系统, $P < 0.01$  (AlphaSim correction)。



红色区域代表 MSA-C 组 ReHo 较 MSA-P 组增高区域,蓝色代表减低区域。

图 2 MSA-C 组与 MSA-P 组 ReHo 差异脑区



A:MSA-C 组双侧楔前叶与 MoCA 评分的相关性;B:MSA-P 组双侧丘脑与 UMSARS-II 评分的相关性。

图 3 ReHo 改变与临床症状严重程度的相关性

显著差异,ReHo 增高和减低并不局限于某一个脑区,而是广泛分布于大脑多个部位。病理学研究发现 MSA 患者存在橄榄核、脑桥、小脑、黑质、纹状体等多个部位病理改变<sup>[1]</sup>。Shigemot 等<sup>[4]</sup>通过基于体素的形态学分析技术也发现 MSA 患者壳核、丘脑、小脑等部位存在明显萎缩,同时伴有大脑皮质萎缩,本研究进一步验证了 MSA 是由大脑多个脑区病变共同导致的。

本研究发现,MSA-C 组楔前叶、海马等脑区活动一致性增高。楔前叶与皮层及皮层下结构存在广泛的纤维联系,与许多高水平的认知功能有关,如情景记忆,自我相关的信息处理,并在高度整合的任务中发挥核心作用<sup>[5]</sup>,而海马及海马旁回在长时记忆中发挥重要作用<sup>[6]</sup>,并参与 Papez 环组成。静息态下,Raichle 等<sup>[7]</sup>以后扣带回/楔前叶为中心包括内侧前额叶、内侧颞叶、海马等脑区定义为脑默认网络(default mode network,DMN),对认知和情感方面起重要作用,本研究中这些脑区 ReHo 增高,说明 MSA-C 患者 DMN 可能存在异常。距状裂两侧的枕叶皮质及下方的舌回构成视觉中枢,与视觉信息处理有关<sup>[8]</sup>,本研究枕叶 ReHo 改变可能是患者产生运动计划时需要增加对视觉依赖而引起视觉皮层的代偿<sup>[9]</sup>,亦不排除被试接受 fMRI 扫描时未遵医嘱闭眼导致

视觉皮层激活。小脑蚓部具有姿势维持和运动调节控制的功能<sup>[10]</sup>,Habas 等<sup>[11]</sup>通过独立成分分析技术发现小脑蚓部 V~VI 区参与感觉运动网络组成,本研究结果也提示 MSA 患者有小脑蚓部 V~VI ReHo 改变,有助于进一步探索 MSA 患者运动障碍发生机制。

此外,尾状核、壳核、苍白球、丘脑底核和黑质为基底节重要组成部分,基底节纤维联系复杂,主要参与处理运动、认知和情感信息<sup>[12]</sup>,通过对运动信息的动态调控,激活丘脑和皮层,执行运动程序<sup>[13]</sup>。已有多项研究<sup>[14-15]</sup>证实 MSA-P 患者存在基底节、丘脑、皮层等部位结构和功能改变,本研究中 MSA-P 患者尾状核、丘脑等 ReHo 增高,可能是皮质-纹状体、黑质-纹状体环路功能减低,而小脑-丘脑-皮层环路功能的代偿作用增强所致,但本研究尚未发现皮层功能异常,这可能与纳入患者处于疾病早期有关。

综合 MSA-C 及 MSA-P 组发现,MSA 患者 ReHo 减低区域主要位于小脑,小脑的主要功能是调节和控制人的运动能力<sup>[16]</sup>,也有研究发现小脑还与人类的感受、情绪和认知水平密切相关,特别是对神经环路中的整合作用<sup>[17-18]</sup>。病理学证实小脑与大脑皮层之间联系密切,大脑皮质通过皮质脑桥小脑束发出的纤维到达下橄榄核,经小脑齿状核后传出冲动到达红核、丘脑核团,然后投射至大脑皮层<sup>[19]</sup>。Lu 等<sup>[20]</sup>通过确定性纤维追踪发现 MSA 患者小脑局部网络发生显著改变,与本研究结果一致。本研究中小脑 ReHo 显著降低,刘岷等<sup>[21]</sup>认为可能由于小脑过度激活或局部的代谢不均,使神经元之间联系紊乱,导致小脑协同性下降所致。

进一步分析发现,与 MSA-P 相比,MSA-C 组楔前叶、海马 ReHo 增高,提示 MSA-C 患者 DMN 功能抑制的反馈性调节可能较 MSA-P 更显著。MSA-C 组 ReHo 显著增高区域还包括颞中回,刘波等<sup>[22]</sup>提出这可能是相对完整的颞叶一侧的运动前区环路代

偿机制,帮助完成复杂运动。而MSA-C组枕叶功能改变较MSA-P明显,推测MSA-C患者可能更易早期出现视嗅觉等异常。

相关性分析结果显示,MSA-C组楔前叶 ReHo 变化与 MoCA 评分呈负相关,提示MSA-C患者认知功能障碍与楔前叶功能损害密切相关,而MSA-P组丘脑与UMSAR-II评分呈正相关,提示丘脑-皮层环路活动越强,MSA-P患者运动障碍越严重。

总之,本研究表明静息态下MSA患者局部脑区的神经元活动一致性异常,MSA-C型主要为小脑及默认网络改变,且与认知功能改变有显著相关,MSA-P型主要为小脑-丘脑-皮层环路异常,且丘脑活动增强可能预示了MSA-P患者临床症状严重程度,而这些脑区异常可能与MSA的病理机制相关。但ReHo方法对评价MSA患者脑神经活动的早期改变以及疾病进展预测作用的敏感性和特异性有待于进一步研究,且本研究仍需进一步扩大样本量。

#### [参考文献]

- [1] Cykowski MD, Coon EA, Powell SZ, et al. Expanding the spectrum of neuronal pathology in multiple system atrophy[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 8):2293-2309
- [2] Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy[J]. *Neurology*, 2008, 71(9):670-676
- [3] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis[J]. *Neuroimage*, 2004, 22(1):394-400
- [4] Shigemoto Y, Matsuda H, Kamiya K, et al. In vivo evaluation of gray and white matter volume loss in the parkinsonian variant of multiple system atrophy using SPM8 plus DARTEL for VBM [J]. *Neuroimage Clin*, 2013, 2: 491-496
- [5] Margulies DS, Vincent JL, Kelly C, et al. Precuneus shares intrinsic functional architecture in humans and monkeys [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(47):20069-20074
- [6] Chen H, Inuma M, Onozuka M, et al. Chewing maintains Hippocampus-Dependent cognitive function[J]. *Int J Med Sci*, 2015, 12(6):502-509
- [7] Raichle ME, Macleod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(2):676-682
- [8] Ogawa K, Ishikawa H, Suzuki Y, et al. Clinical study of the visual field defects caused by occipital lobe lesions [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 37(2):102-108
- [9] Helmich RC, De Lange FP, Bloem BR, et al. Cerebral compensation during motor imagery in Parkinson's disease[J]. *Neuropsychologia*, 2007, 45(10):2201-2215
- [10] Al-Afif S, Staden M, Krauss JK, et al. Splitting of the cerebellar vermis in juvenile rats--effects on social behavior, vocalization and motor activity [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 250:293-298
- [11] Habas C, Kamdar N, Nguyen D, et al. Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(26):8586-8594
- [12] Morita M, Hikida T. Distinct roles of the direct and indirect pathways in the basal ganglia circuit mechanism [J]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 2015, 35(5-6): 107-111
- [13] Caligiore D, Pezzulo G, Baldassarre G, et al. Consensus paper: towards a Systems-Level view of cerebellar function: the interplay between cerebellum, basal ganglia, and cortex [J]. *Cerebellum*, 2017, 16(1):203-229
- [14] Planetta PJ, Kurani AS, Shukla P, et al. Distinct functional and macrostructural brain changes in Parkinson's disease and multiple system atrophy [J]. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36(3):1165-1179
- [15] Lee JH, Kim TH, Mun CW, et al. Progression of subcortical atrophy and Iron deposition in multiple system atrophy: a comparison between clinical subtypes [J]. *J Neurol*, 2015, 262(8):1876-1882
- [16] Matsuwaki T, Kobayashi A, Mase K, et al. Possible involvement of the cerebellum in motor-function impairment in progranulin-deficient mice [J]. *Neuroreport*, 2015, 26(14):877-881
- [17] Baumann O, Borra RJ, Bower JM, et al. Consensus paper: the role of the cerebellum in perceptual processes [J]. *Cerebellum*, 2015, 14(2):197-220
- [18] Riedel MC, Ray KL, Dick AS, et al. Meta-analytic connectivity and behavioral parcellation of the human cerebellum [J]. *Neuroimage*, 2015, 117:327-342
- [19] Mariën P, Baillieux H, De Smet HJ, et al. Cognitive, linguistic and affective disturbances following a right superior cerebellar artery infarction: a case study [J]. *Cortex*, 2009, 45(4):527-536
- [20] Lu CF, Soong BW, Wu HM, et al. Disrupted cerebellar connectivity reduces whole-brain network efficiency in multiple system atrophy [J]. *Mov Disord*, 2013, 28(3): 362-369
- [21] 刘 岷,郑金枝,刘 波,等.帕金森静止性震颤脑局部一致性的功能磁共振研究[J]. *临床放射学杂志*, 2012, 31(4):488-491
- [22] 刘 波,陈 俊,刘 岷,等.帕金森病静息态脑默认状态网络的观察[J]. *中国医学影像技术*, 2009, 25(7): 1156-1159