

Resting-state fMRI observation on functional connectivity of primary somatosensory cortex in patients with cervical spondylotic myelopathy

ZHANG Chenlei, TAN Yongming, HE Laichang*, ZHONG Jun,
GUO Jianqiang, ZHOU Fuqing

(Department of Medical Imaging, the First Affiliated Hospital of Nanchang University,
Nanchang 330006, China)

[Abstract] **Objective** To explore changes of functional connectivity of primary somatosensory cortex (S1) in patients with cervical spondylotic myelopathy (CSM) using resting-state fMRI. **Methods** Resting-state fMRI was performed in 33 patients with CSM (CSM group) and 23 healthy volunteers (control group). Bilateral S1 were divided into 6 sensory sub-regions (finger, hand, leg, chest, back, face) as the ROI. ROI signals were extracted and analyzed based on the correlation of voxel levels with other brain regions, the functional connection coefficient was obtained, and the functional connection map was constructed. The brain functional connectivity between CSM group and control group were compared with two-sample *t* test. The correlation between the functional connectivity values of the differential brain regions and the clinical functional scale scores were analyzed. **Results** Compared with control group, the functional sub-region of the left hand of S1 in CSM group reduced with the left angular gyrus, the left inferior temporal gyrus and the right middle temporal gyrus in the resting state, while the function connection of S1 left leg sensory sub-region and left angular gyrus also reduced. S1 right chest sensory sub-region of CSM group showed significantly decreased functional connectivity with the bilateral angular gyrus, bilateral superior frontal gyrus, left medial superior frontal gyrus, left middle frontal gyrus, left middle temporal gyrus/inferior temporal gyrus and right cerebellum posterior lobe. The functional connection between S1 right leg sensory sub-region and the left angular gyrus reduced ($P < 0.05$, FDR correction). The functional connectivity between S1 left hand sensory sub-region and the left angular gyrus negatively correlated with neck disability index scores (NDI; $r = -0.377$, $P = 0.031$), while the functional connectivity value of S1 left hand sensory sub-region and left inferior temporal gyrus positively correlated with the upper extremity sensation of the Japanese Orthopaedic Association (JOA) score ($r = 0.353$, $P = 0.044$). The functional connectivity value of S1 right leg sensory sub-region and the left angular gyrus also showed significantly positive correlation with the lower extremity sensation JOA scores ($r = 0.406$, $P = 0.019$). **Conclusion** The abnormalities in functional connectivity of sensorimotor exist in CSM patients, indicating cortical reorganization in CSM patients.

[Keywords] cervical spondylotic myelopathy; somatosensory cortex; magnetic resonance imaging

DOI: 10.13929/j.1003-3289.201804134

[基金项目] 国家自然科学基金(81460329)、中国博士后科学基金(2013M541877)、江西省卫生计生委科技计划项目(20155111)。

[第一作者] 章晨蕾(1992—),女,江西抚州人,在读硕士。研究方向:脑 fMRI。E-mail: 574741249@qq.com

[通信作者] 何来昌,南昌大学第一附属医院影像科,330006。E-mail: laichang_he@163.com

[收稿日期] 2018-04-24 **[修回日期]** 2018-09-21

静息态 fMRI 观察脊髓型颈椎病患者 初级躯体感觉皮层功能连接

章晨蕾, 谭永明, 何来昌*, 钟 军, 郭建强, 周福庆

(南昌大学第一附属医院影像科, 江西 南昌 330006)

[摘要] 目的 采用静息态 fMRI 观察脊髓型颈椎病(CSM)患者大脑初级躯体感觉皮层(S1)功能连接的变化。方法 对 33 例 CSM 患者(CSM 组)及 23 名健康志愿者(对照组)行静息态 fMRI,将双侧 S1 各分为 6 个感觉亚区(手指、上肢、下肢、胸部、背部和头面部)作为 ROI,提取 ROI 信号,并与大脑其他脑区行基于体素水平相关性分析,获得功能连接系数并构建功能连接图;以双样本 *t* 检验比较 CSM 组与对照组间大脑功能连接的差异,并分析差异脑区功能连接值与临床功能量表评分间的相关性。结果 与对照组比较,静息状态下 CSM 组 S1 左侧上肢感觉亚区与左侧角回、左侧颞下回、右侧颞中回功能连接减低;S1 左侧下肢感觉亚区与左侧角回功能连接减低;S1 右侧胸部感觉亚区与双侧角回、双侧额上回、左侧内侧额上回、左侧颞中回、左侧颞下回、右侧小脑后叶功能连接减低;S1 右侧下肢感觉亚区与左侧角回功能连接减低($P < 0.05$, FDR 校正)。CSM 患者 S1 左侧上肢感觉亚区与左侧角回的功能连接值与颈椎功能障碍指数评分(NDI)呈负相关($r = -0.377$, $P = 0.031$);S1 左侧上肢感觉亚区与左侧颞下回的功能连接值与上肢感觉日本骨科协会(JOA)评分呈正相关($r = 0.353$, $P = 0.044$);S1 右侧下肢感觉亚区与左侧角回的功能连接值与下肢感觉 JOA 评分呈正相关($r = 0.406$, $P = 0.019$)。结论 CSM 患者存在与感觉运动相关功能连接异常,提示 CSM 患者已发生大脑皮层功能重组。

[关键词] 脊髓型颈椎病;躯体感觉皮质;磁共振成像

[中图分类号] R681.5; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)01-0036-05

脊髓型颈椎病(cervical spondylotic myelopathy, CSM)是颈椎病各分型中最严重者,可导致上下肢运动和感觉功能异常。CSM 主要损伤机制包括直接慢性压迫导致脊髓前角和中间运动神经元退变、侧索和后索轴突脱髓鞘,大血管如椎体前方动脉受压导致脊髓供血不足或循环淤滞,以及起保护和修复作用的少突胶质细胞损伤等^[1]。基于 BOLD 的 fMRI 通过检测大脑功能区活动时血流变化而获得脑功能改变的客观信息。神经影像学研究^[2-3]表明,CSM 患者存在脑皮质结构和功能重构。本课题组前期研究^[4]发现脊髓病变可影响内源性脑活动,大脑皮质重塑参与 CSM 术后功能恢复,但对于初级躯体感觉皮层(primary somatosensory cortex, S1)的静息态功能连接改变尚需深入研究。鉴于不同体表部位在 S1 均有相应投射区域,本研究将 S1 分为胸部、背部、手指、上肢、下肢和头面部 6 个感觉亚区,采用基于种子点的功能连接技术观察 CSM 患者 S1 脑功能连接变化,旨在为 CSM 临床诊断、治疗和预测感觉功能的恢复提供客观影像学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 12 月—2017 年 8 月我

院经临床及影像学确诊的 33 例 CSM 患者(CSM 组),男 14 例,女 19 例,年龄 30~59 岁,平均(48.2±7.1)岁,平均病程(23.55±3.00)个月。排除标准:①脑肿瘤、脑出血、脑梗死、严重缺血脱髓鞘病变等中枢神经系统器质性疾病;②颈椎手术史;③年龄>60 岁;④不能配合 fMRI。选取同期年龄、性别、受教育程度相匹配的 23 名健康志愿者为对照组,男 10 名,女 13 名,年龄 30~59 岁,平均(46.8±7.7)岁,均无脊髓压迫症状和影像学表现,无神经系统疾病史,且神经系统检查正常。

所有受试者均为右利手,并接受日本骨科协会(Japanese Orthopaedic Association, JOA)评估治疗评分和颈椎功能障碍指数评分(neck disability index scores, NDI)测试。本研究经南昌大学第一附属医院医学伦理委员会批准,受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Trio Tim 3.0T MR 系统,8 通道头颅线圈。首先行常规 MR 扫描以排除脑部器质性病变。静息态 BOLD fMRI 扫描时,嘱受试者闭目、保持清醒,采用梯度回波-回波平面成像序列,TR 2 000 ms,TE 30 ms,翻转角 90°,FOV 200 mm×200 mm,矩阵 64×64,连续扫描 30 层,层厚

4 mm,层距 1.2 mm,扫描时间 8 min 6 s。T1W 结构像扫描采用 3D 梯度回波序列,矢状位扫描,TR 1 900 ms,TE 2.26 ms,翻转角 9°,层厚 1 mm,层间距 1 mm,矩阵 256×256,FOV 250 mm×250 mm,体素大小 1 mm×1 mm×1 mm,共 176 层。

1.3 数据处理 采用基于 Matlab 7.0 平台的 SPM8 (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)软件,首先以静息态 fMRI 数据处理助手(DPARSFA)V2.3 工具对 T1W 结构像数据进行预处理。将每侧 S1 分为下肢、背部、胸部、上肢、手指及头面部 6 个感觉亚区^[5],分别以双侧 12 个感觉亚区的蒙特利尔神经病学研究所(montreal neurological institute, MNI)坐标为中心,勾画 12 个半径为 4 mm 的球形 ROI 作为种子区(图 1),提取种子区 BOLD 信号的时间序列,与全脑其他脑区作基于体素的时间序列 Pearson 相关性分析,得到功能连接系数并构建功能连接图,对得到的相关系数值行 Fisher-z 转换,转换成 z 分数,使其符合正态分布。采用 DPARSFA 软件包,在构建的功能连接图内以双样本 t 检验比较 CSM 组与对照组间的差异,经 FDR 校正, P<0.05、簇体素≥10 为差异有统计学意义。

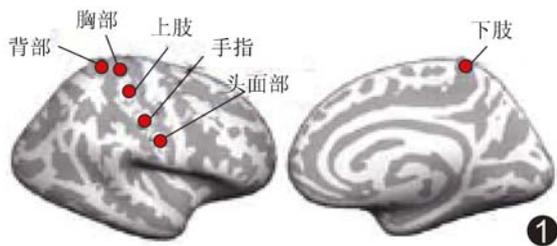


图 1 S1 分区示意图 根据感觉纤维投射特点,将中央后回按体表不同部位分为 6 个感觉亚区

1.4 统计学分析 采用 SPSS 24.0 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,CSM 组与对照组间年龄比较采用两独立样本 t 检验。2 组间性别比较采用 χ^2 检验。以 Pearson 或 Spearman 相关分析差异脑区的功能连接值与 JOA 评分(包括上肢、下肢运动功能和上肢、下肢、躯干感觉功能)、NDI 之间的相关性。 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

CSM 组与对照组间性别 ($\chi^2 = 0.077, P = 0.938$)、年龄 ($t = 0.795, P = 0.430$) 差异均无统计学意义。CSM 组 JOA 评分平均为 (12.24±2.08) 分, NDI 为 27.64%±15.35%。

CSM 组中,2 例为颈髓单节段受压,31 例多节段受压,其中 C2~C3 节段受压 3 例,C3~C4 节段受压 25 例,C4~C5 节段受压 30 例,C5~C6 节段受压 30 例,C6~C7 节段受压 22 例;C3~C4 节段脊髓变性 4 例,C4~C5 节段脊髓变性 4 例,C5~C6 节段脊髓变性 14 例,C6~C7 节段脊髓变性 1 例。

与对照组比较,CSM 组患者 S1 左侧上肢感觉亚区与左侧角回、左侧颞下回、右侧颞中回功能连接减低;左侧下肢感觉亚区与左侧角回功能连接减低;右侧胸部感觉亚区与左侧角回、左侧额上回、左侧内侧额上回、左侧额中回、左侧颞中回/颞下回、右侧角回、右侧额上回、右侧小脑后叶功能连接减低;右侧下肢感觉亚区与左侧角回功能连接减低 (P 均 < 0.05, FDR 校正,表 1,图 2~5)。其他感觉亚区与全脑皮质的功能连接差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05, FDR 校正)。

表 1 CSM 患者与对照组之间 S1 感觉亚区功能连接异常的脑区

种子区	差异脑区	BA 分区	峰值 MNI 坐标(mm)			体素个数	t 值
			x	y	z		
左侧上肢感觉亚区	左侧角回	39	-51	-66	39	31	-4.834
	左侧颞下回	20	-60	-39	-21	20	-5.222
	右侧颞中回	21	69	-39	-6	16	-4.692
左侧下肢感觉亚区	左侧角回	39	-42	-60	24	14	-4.311
右侧胸部感觉亚区	左侧角回	39	-45	60	24	163	-5.448
	左侧额上回	11	-24	48	-9	50	-4.712
	左侧内侧额上回	32	-9	21	42	14	-3.903
	左侧额中回	6	-36	6	60	34	-4.709
	左侧颞中回/颞下回	20	-60	-39	-21	27	-4.365
	右侧角回	40	45	-57	30	20	-3.627
右侧下肢感觉亚区	右侧额上回	8	18	27	54	22	-4.471
	右侧小脑后叶	-	42	-60	-39	59	-4.524
	左侧角回	39	-42	-60	24	20	-4.385

注: P 均 < 0.05, FDR 校正

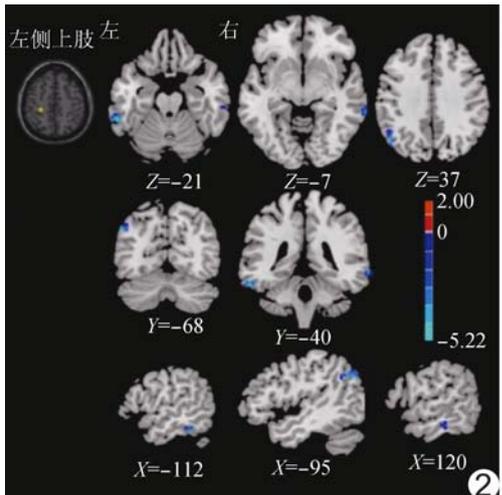


图 2 与对照组比较,CSM 组患者与 S1 左侧上肢感觉亚区功能连接减低的脑区

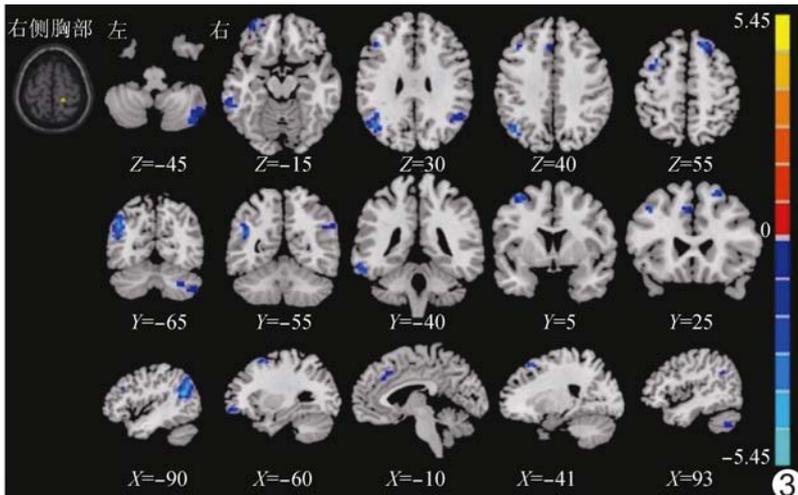


图 3 与对照组比较,CSM 组患者与 S1 右侧胸部感觉亚区功能连接减低的脑区

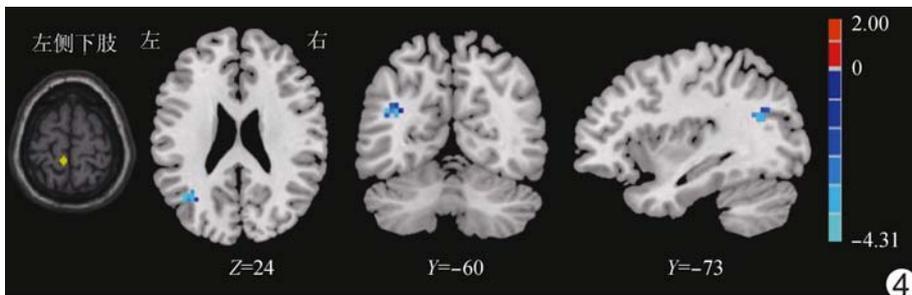


图 4 与对照组比较,CSM 组患者与 S1 左侧下肢感觉亚区功能连接减低的脑区

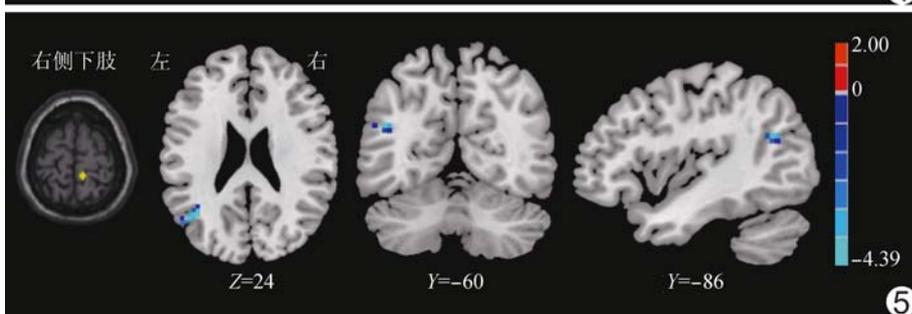


图 5 与对

照组比较,CSM 组患者与 S1 右侧下肢感觉亚区功能连接减低的脑区

CSM 患者 S1 左侧上肢感觉亚区与左侧角回的功能连接值与 NDI 呈负相关($r = -0.377, P = 0.031$),与左侧颞下回的功能连接值与上肢感觉 JOA 评分呈正相关($r = 0.353, P = 0.044$)。S1 右侧下肢感觉亚区与左侧角回的功能连接值与下肢感觉 JOA 评分呈正相关($r = 0.406, P = 0.019$)。其他差异脑区的功能连接值与 JOA 评分、NDI 均无明显相关(P 均 > 0.05)。

3 讨论

目前多采用静息态和/或任务态 fMRI 观察感觉运动网络(sensory motor network, SMN)网络激活情

况^[6-7]。SMN 主要包括初级感觉运动区(sensorimotor area of cortex, SMC)、前运动区(premotor cortex, PMC)、顶叶皮层(parietal cortex, PC)、辅助运动区(supplementary motor area, SMA)、前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)、岛叶和小脑。相比对照组,本组 CSM 患者大脑存在感觉、运动相关脑区功能重组,包括 S1 双侧下肢感觉亚区与顶叶区(左侧角回)功能连接减低,S1 左侧上肢感觉亚区与顶叶区(左侧角回、右侧颞中回)、左侧颞下回功能连接减低,S1 右侧胸部感觉亚区与 SMA(左侧内侧额上回)、顶叶区(双侧角回)、PFC(双侧额上回、左侧额

中回)、右侧小脑后叶及左侧颞中回/颞下回连接减低。

人脑前额叶、中央区、顶叶、颞叶和皮质下等多个区域涉及运动执行、各种下行运动命令和上行感觉输入的处理和传递^[8]。角回位于顶下小叶后部,后顶叶皮层是重要的联合皮层区域,既可调控感觉和运动,也可起认知功能作用。本研究结果显示 S1 多个感觉亚区与角回、颞中回功能连接减低,这可能与 CSM 患者感觉障碍有关,本体感觉和触觉传入减少导致后顶叶皮层与 S1 连接功能减低,这一理论已在脊髓损伤的研究中得到证实^[8]。另外,角回作为“语言的视觉记忆中

心”,与认知功能相关,研究^[9]发现 CSM 患者存在认知功能障碍,可能也是 S1 多个感觉亚区与左侧角回功能连接减低的原因之一。同时,本研究发现 CSM 患者 S1 右侧下肢感觉亚区与左侧角回功能连接值与下肢感觉 JOA 评分呈正相关、S1 左侧上肢感觉亚区与左侧角回功能连接值与 NDI 呈负相关,提示 CSM 患者脊髓受压越严重,纤维束损伤越明显,所致脑部功能受损越严重。颞叶皮层也属于联合皮层区,接受多通道的感觉信息。其中颞中回后部与顶叶同属于 SMA 的顶部整合区,但颞下回不属于 SMN。本研究 CSM 组颞中回与 S1 右侧胸部感觉亚区的功能连接减低,并累及颞下回,推测可能是邻近皮层功能代偿的结果;而 S1 左侧上肢感觉亚区与左侧颞下回功能连接减低,可能与 CSM 患者脊髓受压,导致初级感觉皮层灰质萎缩,脑区间纤维束连接紊乱,最终导致相关脑区功能连接减低有关。本研究还发现 CSM 患者 S1 左侧上肢感觉亚区与左侧颞下回的功能连接值与上肢感觉 JOA 评分呈正相关,提示随着 JOA 评分减低,患者上肢感觉功能障碍症状加重,上行纤维损伤、减少,导致功能连接减低。

本研究中还发现 CSM 患者 S1 右侧胸部感觉亚区与多个 SMN 相关脑区功能连接减低。内侧额上回位于 SMA,其部分神经元轴突投射至脊髓,参与运动准备及运动执行^[10-11]。CSM 患者 S1 右侧胸部感觉亚区与左侧内侧额上回功能连接减低,可能是由于 CSM 患者躯体感觉输入信息减少,脊髓丘脑束等传入纤维损伤,破坏了完整的感觉、运动相关神经反射等控制系统。PFC 与记忆、语言、认知和随意运动等有关,是人体主要的感觉运动中枢。额上回对空间工作记忆的存储极为重要,额中回与运动功能相关。除上述功能外,PFC 作为脑的最高级中枢,还与感觉功能密切相关^[12]。本研究中 CSM 患者 S1 右侧胸部感觉亚区与 PFC(双侧额上回、左侧额中回)功能连接减低,可能与 CSM 患者感觉障碍有关;而 S1 右侧胸部感觉亚区与右小脑后叶功能连接降低,考虑可能与 CSM 患者的小脑萎缩致小脑的功能减弱所致,而小脑后叶的萎缩可能与 CSM 患者运动功能障碍相关。

总之,本研究结果表明 CSM 患者存在感觉运动相关的脑功能重组。但本研究结果中功能连接异常脑区存在偏侧化现象,笔者推测可能是控制感觉或运动

的皮层存在优势半球现象,也有研究^[13]认为当某些病变或损伤位于非优势半球时,则可能产生对侧忽视,另一可能是本研究纳入的 CSM 患者脊髓损伤存在如旁正中型椎间盘突出等可致偏侧化损伤的原因。

[参考文献]

- [1] Ellingson BM, Ulmer JL, Kurpad SN, et al. Diffusion tensor MR imaging in chronic spinal cord injury. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(10):1976-1982.
- [2] Duggal N, Rabin D, Bartha R, et al. Brain reorganization in patients with spinal cord compression evaluated using fMRI. *Neurology*, 2010, 74(13):1048-1054.
- [3] Tam S, Barry RL, Bartha R, et al. Changes in functional magnetic resonance imaging cortical activation after decompression of cervical spondylosis: Case report. *Neurosurgery*, 2010, 67(3): E863.
- [4] 谭永明,周福庆,何来昌,等. 脊髓型颈椎病患者局部一致性的静息态 fMRI 研究. *临床放射学杂志*, 2015, 34(10):1544-1548.
- [5] Kim J, Loggia ML, Cahalan CM, et al. The somatosensory link in fibromyalgia: Functional connectivity of the primary somatosensory cortex is altered by sustained pain and is associated with clinical/autonomic dysfunction. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(5):1395-1405.
- [6] Kokkonen SM, Nikkinen J, Remes J, et al. Preoperative localization of the sensorimotor area using independent component analysis of resting-state fMRI. *Magn Reson Imaging*, 2009, 27(6):733-740.
- [7] van de Ven VG, Formisano E, Prvulovic D, et al. Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest. *Hum Brain Mapp*, 2004, 22(3):165-178.
- [8] 黄跃. 脑功能连接的神经系统疾病机制研究. 武汉: 华中科技大学, 2014:60-62.
- [9] 赵莹. 脊髓型颈椎病认知功能变化及其静息态功能连接的 fMRI 研究. 天津: 天津医科大学, 2015:23-28.
- [10] Nachev P, Kennard C, Husain M. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(11):856-869.
- [11] 王美豪,祝一虹,李建策,等. 运动准备和执行的全脑功能磁共振研究. *中华医学杂志*, 2007, 87(14):971-974.
- [12] Yamamura H, Iwata K, Tsuboi Y, et al. Morphological and electrophysiological properties of ACCx nociceptive neurons in rats. *Brain Res*, 1996, 735(1):83-92.
- [13] 刘自平. 针刺治疗急性腰痛导致脑功能网络改变的 fMRI 研究. 广州: 南方医科大学, 2013:15-16.