

Analysis of gray matter abnormalities based on voxel-based morphometry in migraine patients: Meta-analysis

ZHENG Shengni¹, WANG Yijie¹, HU Yikai¹, LI Lin², ZUO Rongyue³, YIN Weigang⁴,
LIN Rong⁴, DING Jie⁴, CHEN Yiyong^{4*}

(1. College of Science and Technology Ningbo University, Ningbo 315211, China; 2. Department of Anatomy, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; 3. Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of School of Medicine of Ningbo University, Ningbo 315000, China; 4. Medical School of Ningbo University, Ningbo 315211, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of brain gray matter in migraine patients obtained by voxel-based morphometry (VBM) with meta-analysis of activation likelihood estimate (ALE). **Methods** A systematic search in CNKI, PubMed and Embase database from January, 2000 to June, 2015 was performed to identify VBM studies that analyzed changes of brain gray matter of migraine patients. A quantitative meta-analysis was performed using the ALE method. **Results** Ten studies consisting of 246 migraine patients and 245 healthy controls were included. Regional gray matter atrophy in migraine patients was found in the bilateral inferior frontal gyrus (BA44), right precentral gyrus (BA43, BA44), bilateral medial frontal gyrus (BA6, BA9), bilateral anterior cingulate (BA32), left cingulate gyrus (BA24), right superior temporal gyrus (BA22), right insula (BA13), right inferior parietal lobule (BA40). **Conclusion** A characteristic pattern of gray matter abnormalities in migraine patients can provide some morphological basis to further researchwork in pathology and physiology of neural network related pain.

[Key words] Migraine; Activation likelihood estimate; Meta-analysis

DOI:10.13929/j.1003-3289.2016.10.002

基于体素的形态学分析偏头痛患者灰质异常:Meta 分析

郑声妮¹, 王怡洁¹, 胡轶凯¹, 李林², 左荣跃³, 尹维刚⁴, 林荣⁴, 丁杰⁴, 陈一勇^{4*}

(1. 宁波大学科技学院, 浙江 宁波 315211; 2. 南京医科大学解剖教研室, 江苏 南京 210029;

3. 宁波大学医学院附属医院骨科, 浙江 宁波 315000; 4. 宁波大学医学院, 浙江 宁波 315211)

[摘要] **目的** 采用激活似然估计(ALE)的 Meta 分析方法, 探讨偏头痛患者基于体素的形态学(VBM)分析所得的脑灰质改变。**方法** 在中国知网、PubMed 和 Embase 数据库中检索从 2000 年 1 月—2015 年 6 月间基于 VBM 的偏头痛患者灰质变化的文献, 然后通过 GingerALE 软件包对所检索结果进行 Meta 分析。**结果** 检索后共纳入包括 246 例偏头痛患者和 245 名健康对照者的 10 项研究。偏头痛患者双侧额下回(BA44 区)、右侧中央前回(BA43、44 区)、双侧额中回(BA6、9 区)、双侧扣带回前部(BA32 区)、左侧扣带回(BA24 区)、右侧颞上回(BA22 区)、左侧岛叶(BA13 区)、右侧顶下小叶(BA40 区)灰质与健康对照者比较均显著减少(P 均 <0.05)。**结论** 偏头痛患者脑灰质结构的改变为进一步研究与疼痛有关的脑神经网络的病理、生理机制提供了形态学依据。

[基金项目] 宁波市自然科学基金(2014A610233)。

[第一作者] 郑声妮(1995—), 女, 浙江宁波人, 在读本科。研究方向: 人体解剖学。E-mail: zsnunny88@qq.com

[通信作者] 陈一勇, 宁波大学医学院, 315211。E-mail: cheniyong0519@nbu.edu.cn

[收稿日期] 2015-12-23 **[修回日期]** 2016-05-29

[关键词] 偏头痛; 激活似然估计; Meta 分析

[中图分类号] R747.2; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2016)10-1480-05

偏头痛是一种常见的反复发作的慢性神经综合征, 一般被视为一种神经系统血管性疾病, 常伴恶心、呕吐、畏光、畏声等^[1]。随着神经影像技术在偏头痛研究中的应用, 人们对偏头痛的病理、生理机制的认识已从最初的血管学说发展为神经血管学说, 直至中央神经系统紊乱学说^[2-3]。基于体素的形态学分析 (voxel-based morphometry, VBM) 是一种可在活体观察脑部密度和体积变化的新兴的影像学方法, 已广泛用于观察神经精神疾病患者的脑结构变化, 通过采用 VBM 方法已确认偏头痛患者存在灰质异常^[4]。但对于具体的异常脑区, 既往研究^[5-6]结果并不完全一致, 参与者的异质性和采用方法的不同均有可能导致研究结果的不一致。Dai 等^[4]采用信号差异图分析 (signed difference map analysis, SDM) 方法研究偏头痛患者的脑灰质改变, 提示岛盖区、前额叶和前扣带回皮质均有萎缩。本研究采用激活似然估计 (activation likelihood estimate, ALE) 分析的方法, 对基于 VBM 的偏头痛患者脑灰质变化的研究进行 Meta 分析, 探讨偏头痛患者脑灰质变化情况。

1 资料与方法

1.1 资料收集 在 PubMed 和 Embase 数据库中搜索关键词“VBM”、“Grey Matter”、“Migraine”等, 对 2000 年 1 月—2015 年 6 月间的相关文献进行系统检索。在中国知网数据库对相关中文文献进行检索, 检索词为“VBM”、“灰质”“偏头痛”。并对检索出文献的相关参考文献进行二次检索。

1.2 文献纳入标准 ①采用 VBM 方法, 对偏头痛患者和健康对照者进行灰质体积比较的研究; ②大脑灰质定位使用标准立体三维空间, 包括蒙特利尔神经病学研究所 (Montreal Neurological Institute, MNI) 或 Talairach 坐标, 且对坐标 (x, y, z) 进行了记录; ③阈值进行过修正或范围控制; ④当文献的患者组数据有两个或两个以上时, 纳入样本数最大、信息最综合的组别结果。

1.3 VBM 分析 采用 GingerALE 和 ManGo 软件 (Research Imaging Institute, UTHSCSA) 对偏头痛患者和健康对照者的灰质差异进行 Meta 分析。

1.3.1 建立 foci 文件 在所选文献中查询差异灰质的坐标, 以文本格式进行记录。文献坐标格式有 Talairach 和 MNI 两种, 本研究选用 MNI 坐标系统, 如

不一致则进行坐标转换。

1.3.2 单数据集分析 根据所得脑区最大激活坐标峰值, 建立三维高斯分布模型。本研究 GingerALE 软件的参数设定值为: 高斯滤波器全宽半高 (full width half maximum, FWHM) 8 mm, 置换检验次数为 5 000, 错误发现率 (false discovery rate, FDR) P 值为 0.05, 像素簇阈值为 50 mm^3 , 最后获得各脑区 ALE 分布图。

1.3.3 结果显示 采用 Mango 软件将三维坐标数据 “_ALE_pN01. nii” 映射到 MNI 空间的脑解剖模板, 并根据统计表格 “_clust. xls” 制作结果表格。

2 结果

2.1 文献检索结果 检索获得文献 118 篇, 经筛选, 最终纳入 10 篇^[5-14], 均为英文文献, 文献基本特征见表 1。文献纳入与排除情况见图 1。10 篇纳入文献共包含 246 例偏头痛患者 (女 189 例, 男 57 例) 和 245 名健康对照者 (女 190 名, 男 55 名), 获得 78 个激活坐标。

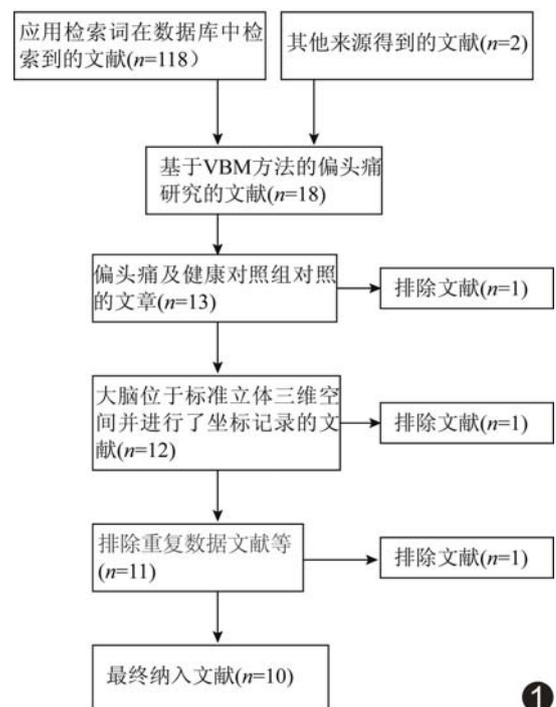


图 1 文献纳入与排除流程图

2.2 ALE 分析结果 对 78 个激活坐标进行 ALE 分析, 获得 8 个主要的激活簇: 双侧额下回 (BA44 区)、右侧中央前回 (BA43、44 区)、双侧额中回 (BA6、9

表 1 纳入文献基本特征

第一作者	样本量	平均年龄	病程(年)	所用软件
Matharu MS ^[5]	病例组:28 例, 对照组:28 名	32.80 32.80	未知 —	SPM89
Rocca MA ^[8]	病例组:16 例, 对照组:15 名	42.70 38.60	24.8 —	SPM2
Kim JH ^[9]	病例组:20 例, 对照组:33 名	33.70 33.80	9.8 —	SPM2
Schmidt-Wilcke T ^[10]	病例组:35 例, 对照组:31 名	32.40 32.30	未知 —	SPM2
Schmitz N ^[11]	病例组:28 例, 对照组:28 名	43.50 42.50	30.5 —	SPM2
Valfre W ^[12]	病例组:27 例, 对照组:27 名	34.90 34.90	20.6 —	SPM2
Russo A ^[13]	病例组:14 例, 对照组:14 名	30.57 28.64	9.28 —	SPM8
Tessitore A ^[6]	病例组:20 例, 对照组:20 名	28.15 28.90	8.22 —	SPM8
Obermann M ^[7]	病例组:17 例, 对照组:17 名	42.71 42.17	6.17 —	SPM8
Coppola G ^[14]	病例组:24 例, 对照组:15 名	32.30 28.60	14.15 —	SPM8

表 2 ALE 分析结果

脑区	BA 分区	MNI 坐标 (x, y, z)	簇体积 (体素数)	ALE 值 ($\times 10^{-3}$)
右侧额下回	44	62,14,10	960*	14.76
右侧中央前回基底部分	44	52,6,8	960*	8.76
左侧额下回	44	-60,10,12	464	16.05
右侧额中回	9	4,40,28	440#	10.53
左侧扣带回前部	32	-4,42,18	440#	9.69
左侧额中回	6	32,8,46	264	9.84
右侧扣带回前部	32	8,44,-2	96	8.79
右侧岛叶	13	44,14,4	96	8.88
左侧扣带回	24	-1,0,46	96	8.79
右侧颞上回	22	64,-6,4	80△	8.70
右侧中央前回	43	66,-6,10	80△	8.70
右侧顶下小叶	40	44,-48,40	56	8.88

注:*,右侧中央前回基底部分和右侧额下回体素数之和;#,左侧扣带回前部与右侧额中回体素数之和;△:右侧中央前回和右侧颞上回体素数之和

区)、双侧扣带回前部(BA32 区)、左侧扣带回(BA24 区)、右侧颞上回(BA22 区)、右侧岛叶(BA13 区)、右侧顶下小叶(BA40 区)皮质与健康对照者比较均显著减少,见表 2,图 2、3。

3 讨论

3.1 ALE 分析在基于 VBM 研究脑结构中的应用 VBM 是一种基于像素对脑结构 MRI 图像进行自动、全面、客观分析的技术。与传统的体积测定法(基于 ROI)不同,VBM 可同时定量检测整个脑组织成分的密度,反映局部脑区的特征和脑组织成分的差异,近年来已广泛用于活体脑部结构变化的观察和分析^[15],但由于软件的检验标准、样本量不同以及受试者的异质性等原因而导致所得结果不一致。ALE 分析是一种基于坐标的脑成像 Meta 分析方法。该方法将不同研究进行汇聚,对坐标分布的可能性进行模拟,其中 FWHM 取决于被试间变异与模板间变异的实证估计。通过随机效应分析,将不同文献汇聚的 ALE 值与虚无分布获得的 ALE 值进行对比,并进行多重比较^[16]。

除 ALE 外,其他常见的对脑图像的 Meta 分析方法还有核密度分析(kernel density analysis, KDA)和信号差异图分析(signed difference map analysis, SDM)。KDA 和 ALE 均允许随机效应推测,且都可用于计算大脑定位问题。其中,ALE 关注不同体素的覆盖,通过可能性定位以反映空间分布的不确定性;此外,ALE 分析方法是考察不同体素空间定位的可能性模型。SDM

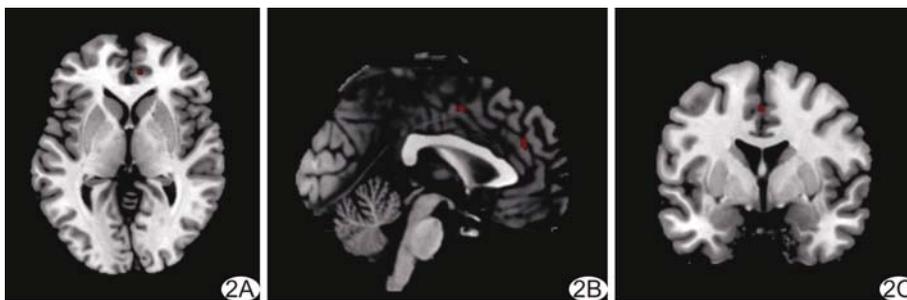


图 2 ALE 分析显示偏头痛患者大脑皮质萎缩区域图 A. 轴位; B. 矢状位; C. 冠状位 (红色为激活区)

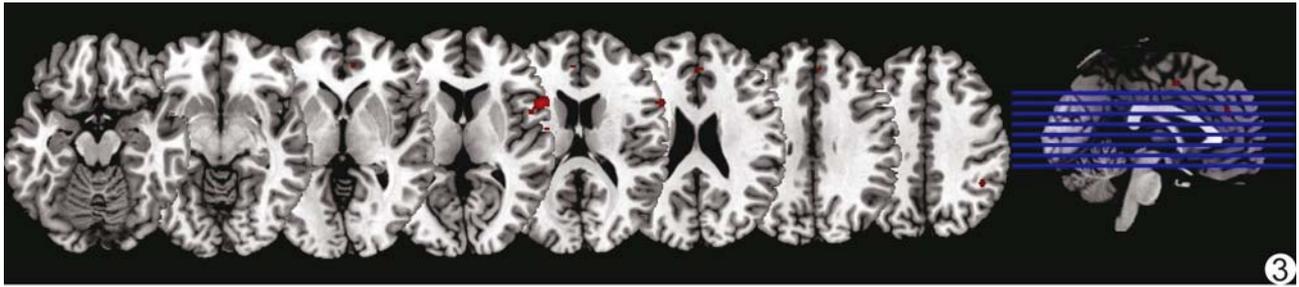


图3 轴位连续层面显示 ALE 分析偏头痛患者大脑皮质萎缩区域 (红色为激活区)

分析过程与 ALE 相似,但 SDM 更强调坐标应源于保守的修正分析,且允许正向和负向值共同纳入同一激活图中^[17]。Eickhoff 等^[18]认为,ALE、KDA 和 SDM 三者均为适合的、有效的、基于坐标的 Meta 分析方法。采用以上 3 种分析方法对既往基于 VBM 研究的文献进行定量整合分析多用于认知领域的研究^[19]。其中 ALE 用于脑成像元分析的方法较为成熟,本研究采用该方法对偏头痛患者的脑结构进行分析。

3.2 基于 ALE 的偏头痛 Meta 分析 本研究结果显示患者双侧额下回(BA44 区)、右侧中央前回(BA43、44 区)、双侧额中回(BA6、9 区)、双侧扣带回前部(BA32 区)、右侧扣带回(BA24 区)、右侧颞上回(BA22 区)、左侧岛叶(BA13 区)、右侧顶下小叶(BA40 区)灰质与健康对照者比较显著萎缩。

前额叶皮质与边缘系统和皮质下区域间有广泛的纤维联系,因此与疼痛的感知、认知及情感变化关系密切。尤其如背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)、腹内侧的眶回(orbitofrontal cortex, OFC)被认为是导致偏头痛及其他慢性疼痛发作的最主要结构^[20],应用 DTI、fMRI 及 PET 等研究也获得类似结果^[21]。研究^[22]发现通过高频重复经颅磁刺激(rTMS)左侧 DLPFC 可改善慢性偏头痛,提示 DLPFC 可能参与疼痛控制。本研究通过 Meta 分析发现偏头痛患者 DLPFC(BA43、44 区)皮质大量萎缩,从形态学上支持了以上结论。

同时,本研究结果显示偏头痛患者颞上回(BA22 区)体积萎缩,因颞上回附近的岛叶后部和岛盖被认为是接受和处理脊髓丘脑系传入刺激的部位,这些区域的灰质损失可能反映感觉输入稳态的结构-功能失衡,可能是引起偏头痛的重要病理原因^[23]。

本研究结果显示偏头痛患者扣带回前部(BA32 区)萎缩,扣带回前部和前额叶皮质是作为疼痛网络的关键组件之一^[24]。本研究结果与 Dai 等^[4]采用 SDM

分析方法所得结果基本一致,另外,本研究结果还显示偏头痛患者顶下小叶(BA40 区)灰质与健康对照者比较显著萎缩,顶下小叶包括缘上回和角回,主要有疼痛、温度和压力感受等功能,禹智波等^[25]的研究证明偏头痛患者发作期间顶上小叶局部一致性活动增强。

目前 Meta 分析均提示偏头痛患者的灰质萎缩存在不对称性,本研究结果也显示萎缩区域多位于大脑右侧,认为这一现象可能与患者的特征(如利手情况)以及检测方法等因素有关。

3.3 本研究的不足 ①ALE 分析方法导致数据缺乏同质性,由于数据有限,未能对疾病的持续时间、严重程度以及不同方面的症状子群进行分析;②ALE 元分析方法未考虑激活的强度,有可能忽略一些激活水平低的脑区。

总之,本研究采用 ALE 分析方法,所获得的偏头痛患者脑灰质结构的改变,可为进一步理解与疼痛有关的神经网络的病理、生理机制提供形态学依据。

[参考文献]

- [1] Cutrer FM, Black DF. Imaging findings of migraine. *Headache*, 2006,46(7):1095-1107.
- [2] Schwedt TJ, Dodick DW. Advanced neuroimaging of migraine. *Lancet Neurol*, 2009,8(6):560-568.
- [3] Bhaskar S, Saeidi K, Borhani P, et al. Recent progress in migraine pathophysiology: Role of cortical spreading depression and magnetic resonance imaging. *Eur J Neurosci*, 2013,38(11):3540-3551.
- [4] Dai Z, Zhong J, Xiao P, et al. Gray matter correlates of migraine and gender effect: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Neuroscience*, 2015,299:88-96.
- [5] Matharu MS, Good CD, May A, et al. No change in the structure of the brain in migraine: A voxel-based morphometric study. *Eur J Neurol*, 2003,10(1):53-57.
- [6] Tessitore A, Russo A, Giordano A, et al. Disrupted default mode network connectivity in migraine without aura. *J Headache*

- Pain, 2013, 14:89.
- [7] Obermann M, Wurthmann S, Steinberg BS, et al. Central vestibular system modulation in vestibular migraine. *Cephalalgia*, 2014, 34(13):1053-1061.
- [8] Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: A 3-T MRI study. *Stroke*, 2006, 37(7):1765-1770.
- [9] Kim JH, Suh SI, Seol HY, et al. Regional grey matter changes in patients with migraine: A voxel-based morphometry study. *Cephalalgia*, 2008, 28(6):598-604.
- [10] Schmidt-Wilcke T, Ganssbauer S, Neuner T, et al. Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia*, 2008, 28(1):1-4.
- [11] Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkink EB, et al. Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache*, 2008, 48(7):1044-1055.
- [12] Valfre W, Rainero I, Bergui M, et al. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache*, 2008, 48(1):109-117.
- [13] Russo A, Tessitore A, Giordano A, et al. Executive resting-state network connectivity in migraine without aura. *Cephalalgia*, 2012, 32(14):1041-1048.
- [14] Coppola G, Di Renzo A, Tinelli E, et al. Evidence for brain morphometric changes during the migraine cycle: A magnetic resonance-based morphometry study. *Cephalalgia*, 2015, 35(13):783-791.
- [15] 胡晓云, 张久权, 张艳玲, 等. 帕金森病轻度认知功能障碍: 基于体素的全脑灰质形态学研究. *中国医学影像技术*, 2013, 29(1):24-29.
- [16] Turkeltaub PE, Eden GF, Jones KM, et al. Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: Method and validation. *Neuroimage*, 2002, 16(3 Pt1):765-780.
- [17] 邓沁丽, 陈俊. 基于坐标的脑成像元分析方法: 激活似然性评估. *心理科学*, 2015, 38(1):216-220.
- [18] Eickhoff SB, Angela R, Laird, et al. Coordinate-based ALE meta-analysis of neuroimaging data: A random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(9):2907-2926.
- [19] Laird AR, Fox PM, Price CJ, et al. ALE meta-analysis: Controlling the false discovery rate and performing statistical contrasts. *Hum Brain Mapp*, 2005, 25(1):155-164.
- [20] Jin C, Yuan K, Zhao L, et al. Structural and functional abnormalities in migraine patients without aura. *NMR Biomed*, 2013, 26(1):58-64.
- [21] Brighina F, Piazza A, Vitello G, et al. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: A pilot study. *J Neurol Sci*, 2004, 227(1):67-71.
- [22] Mazzola L, Faillet I, Barral FG, et al. Spatial segregation of somato-sensory and pain activations in the human operculo-insular cortex. *Neuroimage*, 2012, 60(1):409-418.
- [23] Borsook D, Edwards R, Elman I, et al. Pain and analgesia: The value of salience circuits. *Prog Neurobiol*, 2013, 104:93-105.
- [24] Kim JH, Kim S, Suh SI, et al. Interictal metabolic changes in episodic migraine: A voxel-based FDG-PET study. *Cephalalgia*, 2010, 30(1):53-61.
- [25] 禹智波, 彭婧, 黎海涛, 等. 偏头痛患者发作间期磁共振脑局部一致性研究. *第三军医大学学报*, 2015, 37(21):2190-2194.

2015 版中国科技期刊引证报告相关数据 ——《中国医学影像技术》

由中国科学技术信息研究所主持的“2014 中国科技论文统计结果发布会”于 2015 年 10 月 21 日在北京国际会议中心举行。《中国医学影像技术》杂志在《2015 版中国科技期刊引证报告》(核心版)的相关数据为:

- 1 文献来源量: 443 篇;
- 2 基金论文比: 0.42;
- 3 总被引频次: 4227;
- 4 影响因子: 0.850;
- 5 学科扩散指标: 20.68;
- 6 学科影响指标: 1.00;
- 7 综合评价总分: 74.30。