

躯干部带状疱疹急慢性期脑功能低频振荡幅度观察

梁豪文¹, 肖礼祖¹, 秋云海², 刘小武², 盛佑祥¹, 蓝慧琴¹, 熊东林¹, 张强¹

【摘要】 目的:利用功能性磁共振技术比较躯干部带状疱疹患者 2 个时期的低频振荡幅度,通过图像化方式描述不同时期带状疱疹患者大脑神经功能活动的情况。方法:将符合条件的 6 名带状疱疹患者在不同阶段分别给予功能磁共振扫描,扫描后通过统计软件处理分析得到低频振幅(ALFF)数据统计结果,将对结果通过软件图像化。然后对两者统计学差异部分进行分析。结果:对比慢性期与带状疱疹后神经痛期的 ALFF 结果,前者较后者数值升高的区域有:左前扣带回、双侧侧脑岛、双侧小脑、左梭状回。结论:前扣带回、脑岛、小脑、梭状回等部位在躯干部位的带状疱疹后神经痛的机制中起重要作用。

【关键词】 带状疱疹;带状疱疹后神经痛;功能性磁共振成像

【中图分类号】 R49;R752.12 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2015.02.008

Comparison of low frequency fluctuation amplitude for cerebral function in two phases of trunk herpes zoster Liang Haowen, Xiao Lizu, Qiu Yunhai, et al. Affiliated Nanshan Hospital, Guangdong Medical College, Shenzhen 518052, China

【Abstract】 Objective: To compare the amplitude of low frequency fluctuation (ALFF) in acute phase and postherpetic neuralgia (PHN) phase of patients with trunk herpes zoster by the function magnetic resonance imaging (fMRI) technique, and to describe the brain neural functions of patients with herpes zoster at different phases by the neuroimaging. **Methods:** Six cases of herpes zoster were scanned by fMRI at two different phases, and the ALFF data were obtained by a statistics software. The data were used to evaluate the changes of activated cerebral regions at different phases of herpes zoster. **Results:** As compared with the patients at acute phase, ALFF values were reduced in the left anterior cingulate cortex (ACC), bilateral insula, bilateral cerebellum, and left fusiform gyrus in those at PHN phase. **Conclusion:** The ACC, insula, and cerebellum may participate in the mechanism of PHN in patients with trunk herpes zoster.

【Key words】 herpes zoster; postherpetic neuralgia; function magnetic resonance imaging

带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 以躯干部的疱疹最为常见^[1]。Seifert 等^[2]利用功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 研究提示痛觉过敏患者在次要躯体感觉皮层、脑岛、扣带回前带、内侧前额叶皮质等均出现不同程度变化,临床易忽略情绪在疼痛后期的主要作用,因此我们以躯干部的疱疹患者为研究对象。笔者曾利用 fMRI 技术研究了不同人群不同阶段之间脑部局部一致性,发现丘脑、小脑等部分的异常活动与痛觉过敏形成机制相关,海马体可能参与疼痛记忆的形成^[3]。本文进一步描述同一人群不同阶段的脑功能变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 1 月~2014 年 12 月,本研究中接受测试的共 6 例患者,来源前期扫描的 15 例急性期带状疱疹患者中 3 个月后随访仍有残留疼痛者,均为女性,年龄 57~64 岁,平均 (61.00±2.37) 岁,病程 10~13d,全部右利手,疱疹神经分布区域均在右侧躯干,无其他脑血管疾病病史。其余 9 例患者因已治愈无残留疼痛因此排除。入选标准:带状疱疹急性期以起疱疹为标志,2 周以内疱疹未消退,VAS 评分 5 分以上者。PHN 期为疱疹消退以后 3 个月后 VAS 评分 >3 分。被试者被告知病后照常按照原有治疗方案,接受扫描前 24h 内停止使用药物,未接受过相关临床实验研究,且无任何 fMRI 扫描禁忌。被试者均签署和严格执行知情同意书并且通过医学伦理委员会审查。

1.2 方法 静息态 fMRI 的分析采用北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室开发的 REST

收稿日期:2014-12-21

作者单位:1. 广东医学院附属深圳南山医院,深圳 518052;2. 中科院深圳先进技术研究院,深圳 518052

作者简介:梁豪文 (1980-),男,主治医师,主要从事神经病理性疼痛方面的研究。

软件 (Restingstate fMRI data analysis toolkit) 完成。REST 软件先将预处理数据采用线性回归方法去除其线性趋势, 然后采用 Hamming 带通滤波对提取的时间曲线进行卷积处理, 提取其低频振幅 (amplitude of low frequency fluctuation, ALFF) 值 (0.01~0.08Hz)。二阶组分析: 先对急性期、后遗症期的 ALFF 统计图分别进行单样本 t 检验, 再进行 2 组的双样本 t 检验。最后将结果叠加在蒙特利尔神经学研究所 (Montreal Neurological Institute, MNI) 的标准脑之上。

1.3 评定标准 每次对患者进行 MRI 扫描前进行 2 项评分: 痛觉视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS): 0~10 分; 简式 McGill 疼痛问卷 (short-form McGill pain questionnaire, SF-MPQ) 评测: 分别对所有疼痛分级指数进行评估, 包括感觉类评分、情感类评分。以上各项分值越高, 表示疼痛强度越大。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件进行统计处理和分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

6 例患者 PHN 期 VAS 评分较急性期明显降低 ($P < 0.05$)。SF-MPQ 评分结果显示, 后遗症期总分以及感觉项较急性期降低, 但情感分有所上升, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。

软件将急性期与 PHN 期数值对比之后, 将差异有意义的数值用图像化形式表现出来, 高亮区域为脑激活区域, 见图 1, 包括双侧小脑、左前扣带回、左梭状回、左侧额上回、双侧侧脑岛。同时在表 2 中所列位置是功能团簇最大激活点的坐标。

表 1 6 例急性期与 PHN 期 VAS 及 SF-MPQ 评分比较 分, $\bar{x} \pm s$

分期	VAS	SF-MPQ		
		总分	感觉项分	情感项分
急性期	6.67±1.54	17.17±2.48	12.83±2.04	4.33±1.36
PHN 期	4.67±0.51 ^a	12.00±1.67 ^b	6.33±1.75 ^b	5.83±1.17 ^b

与急性期比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$

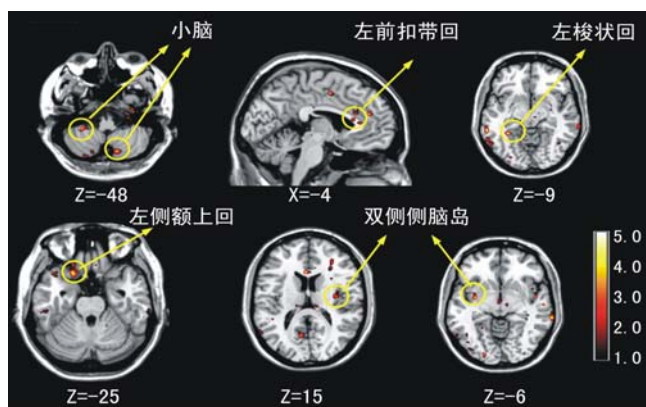


图 1 PHN 期较急性期 ALFF 值升高的区域

表 2 PHN 期较急性期 ALFF 信号升高的脑区

部位	Brodmann 分区	坐标 (MNI)			最大 t 值
		X	Y	Z	
左侧小脑	0	-33	-42	-48	3.07
右侧小脑	0	11	-71	-48	3.50
左前扣带回	24	-4	25	19	3.01
左梭状回	37	-31	-40	-9	4.05
左额上回	11	-19	17	-25	3.23
左侧脑岛	48	-34	-4	-6	2.88
右侧脑岛	48	32	-10	15	2.94

X 轴为左右方向, Y 轴为前后方向, Z 轴为上下方向。t 阈值为 > 2 , $P < 0.05$

3 讨论

ALFF 的基本原理是, 假设静息态脑血氧水平依赖 (blood oxygenation level dependent contrast, BOLD) 信号在低频范围内有其生理意义, 使用一个频段 (0.01~0.08Hz) 内所有频率点上幅值的平均值来刻画一个体素自发活动的强弱, ALFF 从能量角度反映各体素在静息状态下自发活动水平的高低^[4]。Logothetis 等发现神经元的自发放电活动有振荡的特性, 且主要位于 C 脑电波的调频下, 与静息态 BOLD-fMRI 低频振荡的特征非常吻合, 因此 ALFF 信号变化可以直接反映大脑各区域代谢活动的强度^[5]。ALFF 值升高的脑区反映神经元活动的兴奋性增高, 代谢增强; ALFF 值减低说明神经元活动受到抑制。本研究中, 基于这种算法可不依赖任何外在时间信息和模型, 方便操作, 患者接受性也较强, 并可以直接对 BOLD 振荡活动的幅度进行观察, 直观的反映患者静息状态下 BOLD 信号及代谢活动的强度改变。此外, 本研究主要评定两种情况下的相对 ALFF 信号变化, 急性期或者 PHN 期各自的 ALFF 信号变化需要与近似条件的正常人群对比, 这将是我们的下一阶段的研究方向。

本研究显示, VAS 评分以及 SF-MPQ 评分在 PHN 期有所降低, 提示患者经急性期治疗后疼痛有所减轻, 但是 SF-MPQ 评分中的情感项评分不升反降, 说明患者在 PHN 期更多复杂情感参与到疼痛的“成分”当中, 同时结合静息态脑功能成像上的差异, 提示进入 PHN 期患者疼痛的中枢功能更复杂。在 PHN 期中, 小脑的 ALFF 更高, 小脑是参与平衡和调节肌张力的高级中枢, 虽然神经影像研究已经证明伤害性刺激能激活小脑皮层, 但是对于小脑的痛觉相关研究了解甚少^[6]。在本次调查患者在 PHN 期中, 由于长期受慢性疼痛影响, 患者肌肉协调、肌张力等方面较急性期有所强化, 处于该阶段的患者由于常常伴有触痛, 在日常生活中常常有意调整姿势, 防止衣服触碰等可

能是造成小脑信号增高的原因;近年来许多研究发现小脑参与疼痛处理以及精神疾病的情感调节,是一个处理多重效应的枢纽^[7]。除了小脑,ALFF 信号增高的部位还有脑岛,岛叶被称为“疼痛信号调节器”,脑岛接受来自 C 纤维的信息,与慢性疼痛密切相关^[8],提示如果脑岛功能活跃的情况下,疼痛敏感度则上升。在前面疼痛评分调查结果中,患者在 PHN 期触痛评分升高,同时脑岛功能活跃,提示脑岛与痛觉过敏有关。此外,该阶段的患者负性情绪较急性期时升高,提示此时中枢系统需要脑岛处理大量与长期慢性疼痛产生的负面情绪相关的信息^[9]。

研究指出,左前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)参与痛觉的情绪反应、刺激定位与强度编码、痛觉的注意反应、痛觉的运动反应和痛觉的预期等多种功能的整合,在痛情绪信息的编码中发挥主要作用^[10]。Petrovic^[11]研究显示,ACC 内发现有高密度的阿片受体结合位点的存在,提示 ACC 不仅参与痛觉的形成,还可能参与痛觉的调制。在疼痛评分中,直接的疼痛感觉评分下降,但患者因为长期的慢性疼痛,导致负面情绪增强,情感项评分不降反而上升,因此 ACC 功能区较急性期激活;ACC 是近年涉及疼痛神经影像研究的热门,多项 fMRI 的实验都表明 ACC 在 PHN 期患者的大脑区域中活跃,疼痛从初级感受器传导到大脑时,ACC 参与其中的编码、转化作用,经过处理的疼痛信号再分布到大脑各个区域^[12],在本研究中,PHN 期 ALFF 信号中前扣带回信号增强,符合该阶段中患者负面情绪如恐惧感、受惩罚感的评分升高,在此过程中,扣带皮层可能存在着决定疼痛记忆的决策作用,提示 ACC 在疱疹后疼痛患者中由反应性激活到常态活跃的转变是影响 PHN 疼痛的重要因素。与之相对应还有梭状回,结果中梭状回信号增高,梭状回主要与杏仁核一起参与面孔识别、恐惧反馈等^[13]。

通过以上结果我们认为在躯干部位的带状疱疹患者从急性期到 PHN 期这一个转化过程当中,疼痛由直接的疼痛刺激为主到疼痛在高级中枢结构重新编码、定义,形成主观感受更强烈的疼痛记忆,更难以被消除,因此在治疗带状疱疹过程中除了重视改善患者疼痛,更应该将治疗重点放在控制疼痛记忆、负面情绪的形成中,早期使用抗病理神经痛、改善情绪药物,对减少 PHN 的风险有重要意义,这与笔者此前做的风险性调查的结论是一致的^[14]。带状疱疹后神经痛的形成过程相当复杂,fMRI 安全、易于操作,对于将来

进一步深入研究有很大的空间。

【参考文献】

- [1] Johnson, R. W., Herpes zoster and postherpetic neuralgia[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2010, 9(3 Suppl): 21-26.
- [2] 梁豪文,肖礼祖,秋云海,等.带状疱疹不同阶段局部一致性脑功能磁共振对比研究[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2014, 20(10):717-721.
- [3] Seifert F, Bschorer K, De Col R, et al. Medial Prefrontal Cortex Activity Is Predictive for Hyperalgesia and Pharmacological Antihyperalgesia [J]. *Journal of Neuroscience*, 2009, 29(19): 6167-6175.
- [4] Zang YF, He Y, Zhu CZ, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI[J]. *Brain Dev*, 2007, 29(2): 83-91.
- [5] Logothetis NK, Pauls J, Augath M, et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal[J]. *Nature*, 2001, 412(6843): 150-157.
- [6] Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain: A review and meta-analysis[J]. *Neurophysiol Clin*, 2000, 30(5):263-288.
- [7] Moulton EA, Schmahmann JD, Becerra L, et al. The cerebellum and pain: passive integrator or active participator [J]? *Brain Res Rev*, 2010, 65(1): 14-27.
- [8] Garcia-Larrea L. The posterior insular-opercular region and the search of a primary cortex for pain[J]. *Neurophysiol Clin*, 2012, 42(5): 299-313.
- [9] Lin CS, Hsieh JC, Yeh TC, et al. Functional dissociation with in insular cortex: the effect of pre-stimulus anxiety on pain[J]. *Brain Res*, 2013, 2(1): 40-47.
- [10] Frankland PW, Teixeira CM. A pain in the ACC[J]. *Mol Pain*, 2005, 5(31):1-14.
- [11] Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, et al. Placebo and opioid analgesia—imaging a shared neuronal network[J]. *Science*, 2002, 295(5560):1737-1740.
- [12] Geha PY, Baliki MN, Wang X, et al. Brain dynamics for perception of tactile allodynia (touch-induced pain) in postherpetic neuralgia[J]. *Pain*, 2008, 138(3): 641-656.
- [13] Apicella F, Sicca F, Federico RR, et al. Fusiform Gyrus responses to neutral and emotional faces in children with Autism Spectrum Disorders: a High Density ERP study [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 8(251):155-162.
- [14] 梁豪文,熊东林,肖礼祖,等.带状疱疹后遗神经痛风险因素的研究[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2012, 18(5):287-289.