

·技术研究·

肠易激综合征患者静息状态下大脑右侧海马的功能连接

李淑美, 江桂华*, 马晓芬, 苏欢欢, 詹文峰, 田军章, 邱迎伟
(广东省第二人民医院影像科, 广东 广州 510317)

摘要:【目的】利用功能磁共振成像技术(fMRI),探索肠易激综合征患者(IBS)静息状态下大脑右侧海马的功能连接与正常对照组的区别,了解大脑右侧海马及其功能相关区域在IBS患者的病理机制中的作用。【方法】对21例IBS患者及21例年龄、性别、受教育程度均匹配的健康对照组进行静息状态下的功能磁共振成像扫描,选取大脑右侧海马为种子点,比较两组之间大脑右侧海马功能连接的差别。【结果】与正常对照组相比,IBS患者在静息状态下大脑右侧海马与右侧扣带回中部、右侧岛叶、左右侧的中央前回的功能连接降低;与左侧额中回、左侧顶上回以及左侧楔前叶的功能连接增强。【结论】本研究证明静息状态下IBS患者大脑右侧海马功能连接存在异常。本研究从功能整合的角度探究IBS患者大脑神经活动的改变,促进我们进一步理解IBS的神经活动特点。

关键词:功能连接;静息态;功能磁共振;肠易激综合征

中图分类号:R445.2 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2013)06-0932-06

Functional Connectivity of Right Hippocampus in Irritable Bowel Syndrome during Resting State

LI Shu-mei, JIANG Gui-hua*, MA Xiao-fen, SU Huan-huan, ZHAN Wen-feng, TIAN Jun-zhang, QIU Ying-wei
(Department of Medical Imaging, Guangdong Second Provincial People's Hospital, Guangzhou 510317, China)

Abstract:【Objective】The aim of this study was to understand the role of hippocampus and hippocampus-related regions in the pathological mechanism of irritable bowel syndrome (IBS), we explore the difference of the right hippocampus functional connectivity between the irritable bowel syndrome (IBS) and the normal control group in resting state using functional magnetic resonance imaging (fMRI). 【Methods】The resting state fMRI were performed in 21 IBS patients and 21 age, education, and sex-matched normal healthy subjects. The right hippocampus was selected as the seed and the functional connectivity of the right hippocampus were compared between the IBS and normal control groups. 【Results】Compared to the control group, the IBS group showed significantly decreased functional connectivity between the right hippocampus and some brain regions, including the right median cingulum, right insular and bilateral precentral gyrus; the significantly increased connectivity with the right hippocampus included the left middle frontal gyrus, the left superior parietal gyrus and the left precuneus. 【Conclusions】The results indicated that the right hippocampus functional connectivity in the IBS group was abnormal in the resting state. This study investigates the change of the brain neural activity in the IBS group from the perspective of functional integration and promotes us to understand the neurobiological characteristic of IBS.

Key words: functional connectivity, resting state; functional magnetic resonance imaging; irritable bowel syndrome

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(6):932-937]

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种典型的功能性肠病,临床表现为排便习惯及大便形状异常,伴有腹痛,腹胀及黏液便等综合

特征^[1-3]。IBS的临床表现可能由遗传、早期生活事件、肠道蠕动障碍、肠道的高敏感性及反应性、肠黏膜内免疫细胞活化引起^[4-5]。目前,IBS的病因及

收稿日期:2013-04-05

基金项目:广东省科技计划项目(2010B031600116)

作者简介:李淑美,硕士,研究方向:功能磁共振及扩散张量成像研究,E-mail:shumeili0412@gmail.com; *通信作者:江桂华,影像医学与核医学博士,硕士生导师,研究方向:功能磁共振研究,E-mail:jiangguihua177@163.com

发病机制尚未完全明确,但已知的发病机制与脑肠轴功能紊乱,内脏感觉异常以及精神、心理因素有关^[6-7]。最近的研究已经将功能磁共振技术(functional magnetic resonance imaging, fMRI)应用于IBS的研究中,并且发现,大脑右侧海马在直肠刺激以及认知任务中有激活改变^[1,8]。海马与学习、记忆、情绪等多种脑功能都有关系,海马与皮质和皮质下结构存在广泛的连接。而在IBS患者中,大脑右侧海马的功能连接是否存在异常,还有待进一步研究。因此,我们采用fMRI技术,旨在探讨静息态下IBS患者的功能连接特征,从而进一步分析大脑右侧海马及其功能相关脑区在IBS病理机制中的作用。

1 材料与方法

1.1 一般资料

患者组:21例[男性14例,女性7例,平均年龄(41.8 ± 11.9)]岁的IBS患者。所有的被试均来自于2010年8月至2012年4月在广东省第二人民医院消化内科就诊的IBS患者。每一个IBS患者都由一个或者两个经验丰富的胃肠病医生诊断确诊。入组标准如下:①所有IBS患者都符合Rome III诊断标准。②所有被试均为右利手,并且没有吸烟,药物或者酒精滥用史;③磁共振扫描时头动平移小于1.5 mm或旋转角小于1.5°。排除标准:①患者有中风,脑外伤等脑损伤;②患者有神经性或精神性神经障碍;③患者有义齿或者曾经做过支架植入手术等影响图像质量的头部金属异物;④经消化内科评估明确患者合并其他消化道疾病。

对照组:通过广告征集的方式征集了21例志愿者作为正常对照组;对照组在性别、年龄、利手、受教育程度上均与IBS病人组匹配[男性11例,女性10例,平均年龄(35.9 ± 14.8)岁]。表1为IBS病人组及正常对照组详细的人口学以及临床资料。

本研究通过中国广东省第二人民医院医学研究伦理委员会审核批准,所有受试在检查前均详细告知实验内容及方法,并签署知情同意书。

1.2 MR数据采集

所有被试均采用1.5T磁共振扫描仪(Achieva Nova-Dual; Philips, Best, the Netherlands)进行

数据采集。扫描时受试者仰卧并用配套的泡沫垫固定头部位置以减少被试的头部运动;在进行功能像数据采集时,嘱咐每位被试安静的平卧于检查床,闭眼,尽量避免精神活动,禁止进入睡眠状态;相关扫描序列及参数如下。静息态BOLD-fMRI脑功能像:轴位22层,脉冲重复时间/回波时间(TR/TE) = 2 000 ms/50 ms,层厚/层距=4.5 mm/0 mm,矩阵(Matrix) = 128×128,视野(FOV) = 230×230 mm,翻转角(Flip Angle) = 90°,240次采集(8 min),扫描线平行于前后联合线;全脑3D高分辨率T1WI结构像:轴位160层,脉冲重复时间/回波时间(TR/TE) = 25 ms/4.1 ms,层厚/层距=1 mm/0 mm,视野(FOV) = 256 mm×256 mm,翻转角30°。

1.3 数据预处理

采用DPARSF软件,把240个时间点的EPI序列中的前10个时间点去除,以排除开始时磁场不均匀或者被试不适应造成的影响;剩余的230个时间点以扫描位置中心点为参考层(本研究为22层)对所有被试的功能像进行时间差异校正(slice timing);按头动标准,平移 ≤ 1.5 mm以及旋转移动 $\leq 1.5^\circ$,对所有被试进行头动校正(realignment);将头动校正后的数据标准化到MNI模板(重采样分辨率为3 mm×3 mm×3 mm)并转化到MNI空间;空间平滑,根据高斯随机场理论以半高宽(FWHM)为4 mm的平滑核对标准化后的功能图像进行空间平滑;最后进行滤波以及去线性漂移。在完成上述预处理之后,对全脑的数据进行基于ROI的功能连接相关分析。

1.4 感兴趣区域的选择

根据之前的研究结果,右侧海马是IBS影响最为密切的脑区。所以本研究将大脑右侧海马作为感兴趣区,从AAL模版上进行选取,研究右侧海马与其他功能脑区之间的功能连接的变化。

功能连接分析:首先计算右侧海马区域时间序列的平均值,然后将右侧海马区域内的平均值与全脑其他体素内的平均值进行皮尔逊相关分析;进行相关分析时,将头动参数,全脑平均信号,脑白质以及脑脊液信号作为协变量,以减少这些因素对数据分析结果的影响;最后将相关系数 r 经过费希尔Z转换进行标准化处理,Z分即代表右侧海马的功能连接。

1.5 统计分析

使用 SPSS13.0 统计分析软件, 采用 Mann-Whitney *U* 检验对两组间的年龄、受教育程度及头动参数(平对及转动)进行差异检验, 以 $P < 0.05$ (双尾)为有统计学意义。采用 Pearson χ^2 检验对两组间的性别进行差异检验, 以 $P < 0.05$ (双尾)为有统计学意义。采用 REST 软件对病例组及对照组的功能连接图进行双样本 *t* 检验, 以评估 2 个组 (IBS 和健康对照组) 中与右侧海马连接存在差异的区域, 以 $P < 0.05$ (AlphaSim 校正, 簇团大小 > 54)为有统计学意义。

2 结 果

IBS 病人组与健康对照组的临床及行为学资

表 1 IBS 病人组及正常对照组的人口学以及临床资料
Table 1 Demographics and clinical characteristics of IBS and healthy control group

	HC	IBS	<i>P</i> value
Gender (Male/Female)	11/10	14/7	0.21
Age	35.91 ± 14.76	41.82 ± 11.92	0.15
Education	11.48 ± 4.03	10.29 ± 3.05	0.29
Disease duration	NA	4.92 ± 3.07	NA
Head motion/mm	0.295 ± 0.184	0.247 ± 0.123	0.33
Head Motion /(°)	0.331 ± 0.250	0.240 ± 0.107	0.13

NA: not applicable; HC: healthy control; IBS: irritable bowel syndrome. 1) Two sample *t*-test, $P < 0.05$

料(表 1)。两组在年龄,性别,受教育程度及头动

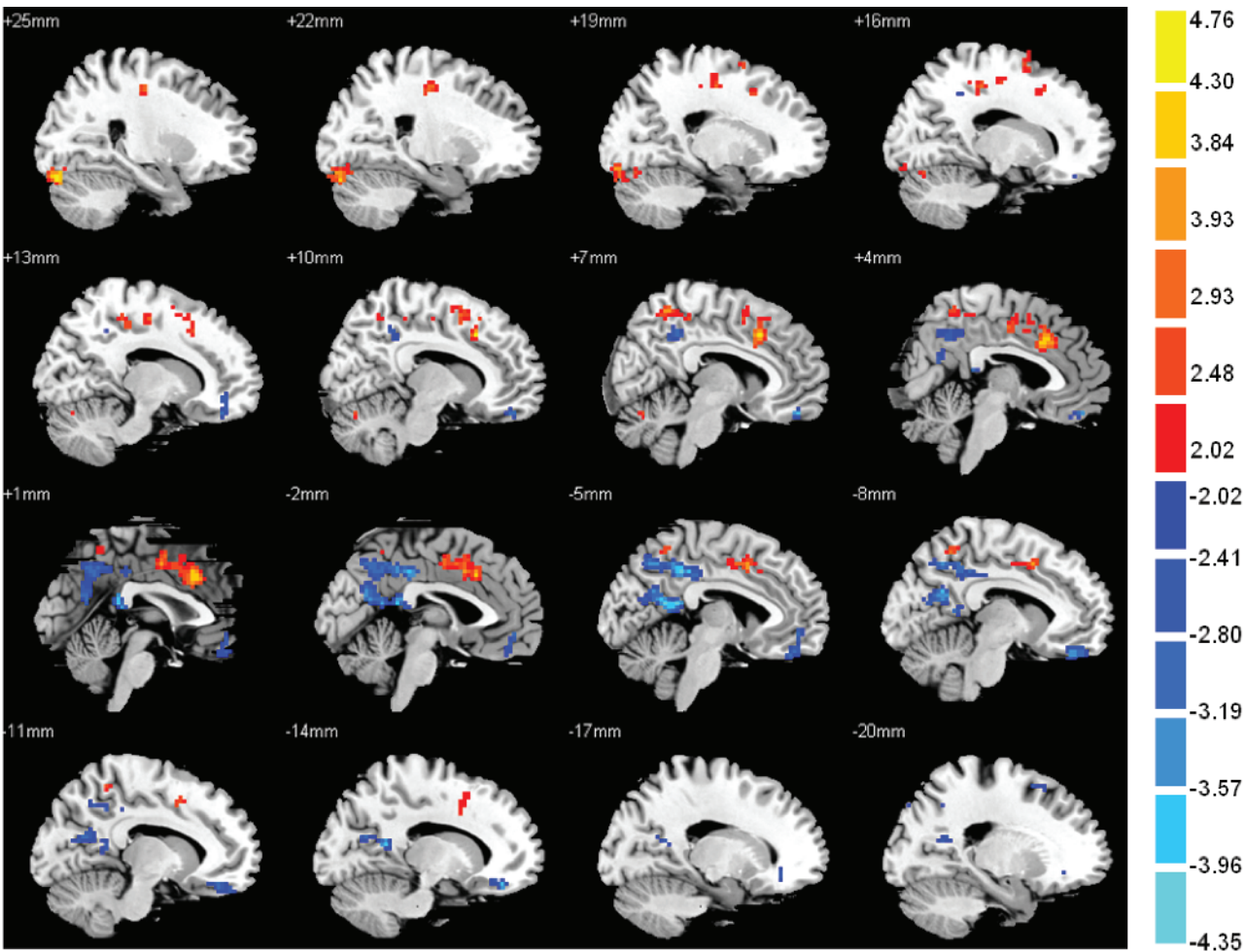


图 1 IBS 病人组及正常对照组右侧海马全脑功能连接存在差异的脑区

Fig.1 Regions showing functional connectivity differences in the right hippocampus between the IBS and healthy control groups

1)Two sample *t*-test, (Alphasim correction; voxels >54); 2)The warm color represents decreased functional connectivity in IBS group;The cold color represents increased functional connectivity in IBS group

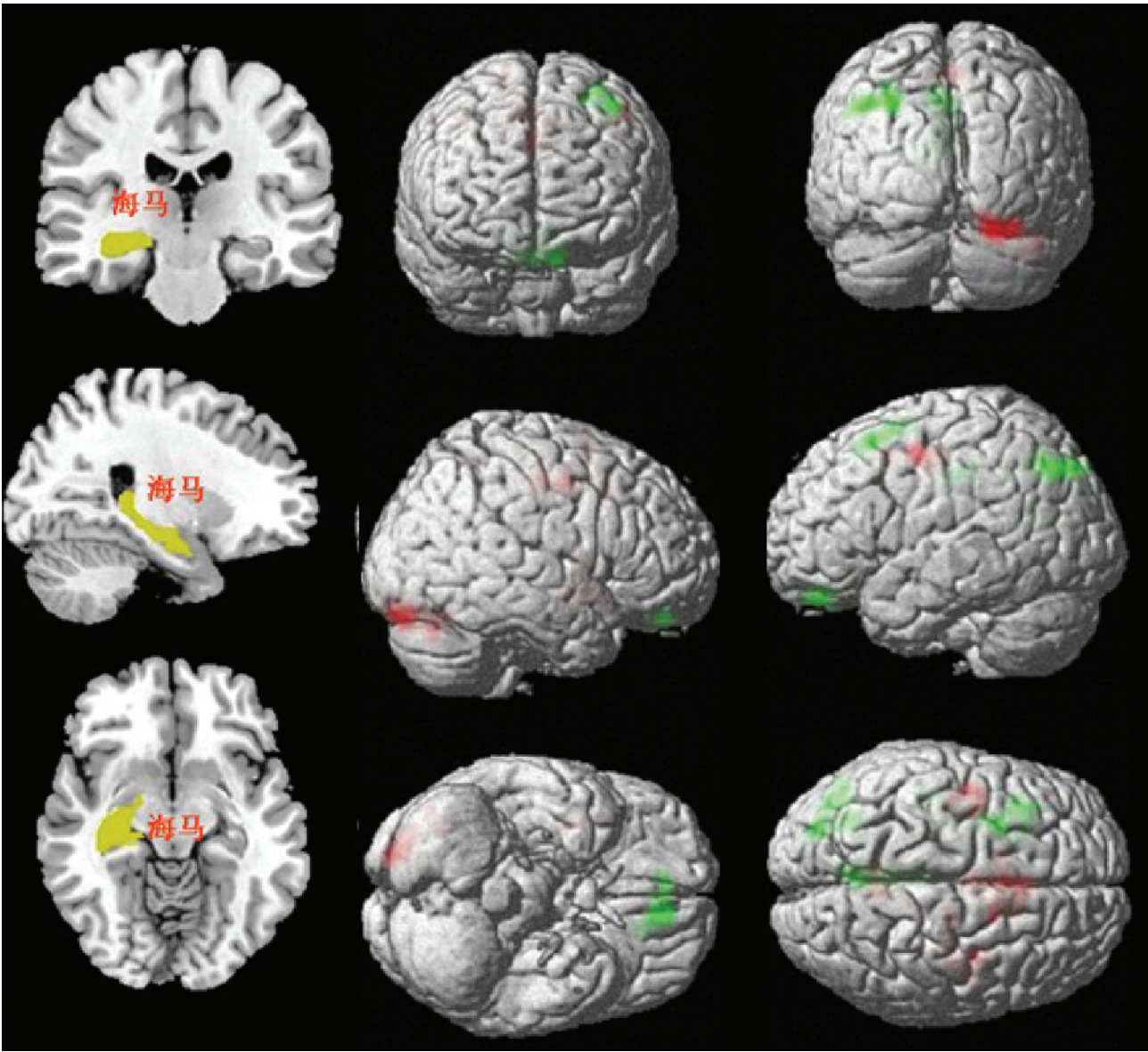


图 2 功能连接种子点示意及图一双样本 t 检验结果的 3D 图

Fig.2 The diagram of the right hippocampus and 3D render representation of the regions showing functional connectivity differences in Figure 1

1) The left column represent the seed of the functional connectivity, right hippocampus; 2) The right two columns represent the 3D render of the regions showing functional connectivity differences; 3) The green color represents increased functional connectivity in IBS group, the red color represents decreased functional connectivity in IBS group.

参数上均无显著差异,完全匹配。

与健康对照组相比,IBS 患者右侧海马与右侧扣带回中部,右侧楔前叶,左侧与右侧的中央前回的功能连接降低(图 1,2,表 2);IBS 患者右侧海马与左侧额中回,左侧顶上回以及左侧楔前叶的功能连接增强(图 1,2)。

3 讨 论

本研究结果表明,在静息状态下,IBS 患者大脑右侧海马与多个大脑内其他的功能脑区之间的连接存在异常。具体表现为,相对于正常对照组,

表 2 IBS 病人组及正常对照组右侧海马全脑功能连接的差异

Table 2 Functional connectivity differences in the right hippocampus between the IBS and HC groups

Brain regions	MNI coordinate			Voxels	t Value
	x	y	z		
Cingulum_Mid_R	6	18	39	266	4.76
Insula_R	39	-3	-12	98	3.77
Precentral_L	39	-15	42	122	3.28
Precentral_R	-36	-6	45	71	3.74
Frontal_Mid_L	-30	0	63	84	-3.60
Parietal_Sup_L	-30	-66	45	146	-4.07
Precuneus_L	-6	-54	15	393	-4.35

L: Left; R:Right. Two sample *t*-test, (Alphasim correction: voxels >54); A positive *t* value represents decreased functional connectivity in IBS group, A negative *t* value represents increased functional connectivity in IBS group.

IBS患者大脑右侧海马与情绪以及内脏感觉处理相关的脑区(右侧扣带回中部,右侧岛叶)以及感觉运动区域(左右侧中央前回)功能连接下降,而与高级认知调控相关脑区(左侧额中回,左侧顶上回以及右侧楔前叶)的功能连接增强。

海马在调控觉醒,注意中起到重要的作用,通过下丘脑的调节,海马在压力抑制中起到至关重要的作用。目前,IBS患者中海马功能的紊乱已经是很多研究达成的共识^[8]。之前有研究表明,IBS患者多存在有心理学紊乱,如抑郁症、焦虑症等^[9]。IBS的这种情绪症状与海马在IBS患者中神经活动的异常有密切联系。本研究结果显示,IBS患者大脑右侧海马与右侧扣带回中部以及右侧岛叶的功能连接强度降低。Labus等^[10]的研究报道,由于不同的研究任务设计以及分析方法不同,IBS患者神经活动存在异常的脑区在不同的研究之间有差异,但是他们发现,在脑岛及扣带回中前部却存在一致的神经活动增强。对IBS神经影像学方面的研究进行元分析,Tillisch等的研究发现^[11],IBS发生改变的脑区与内脏感觉,情绪觉醒以及注意过程有关;IBS患者在内脏传入处理的区域(脑岛,扣带回中前部,丘脑等)会产生比较一致的激活;IBS和正常对照组的差异在于,在情感激活相关的脑区(扣带回前部,脑岛,杏仁核),IBS有更大的激活。Wilder-Smith等人^[1]采用直肠充气刺激来测定直肠的敏感性,以确定相应功能脑区的变化;其

结果显示,直肠充气刺激增加了额前皮质、丘脑、扣带前皮质、岛叶皮质等区域的兴奋性。Andresen等^[12]采用听觉刺激来测定IBS患者功能脑区的区域反应变化;结果显示对于悦耳的刺激,IBS患者不被激活,而正常对照组在扣带前皮质和额前皮质有明显的激活;对于中性刺激,患者却在大范围的感知处理区域表现出很高的兴奋性。本研究结果显示,IBS患者大脑右侧扣带回中部以及右侧岛叶与海马的功能连接存在异常;之前的研究发现IBS患者扣带回中部以及岛叶神经活动增强,本研究却发现大脑右侧扣带回中部以及右侧岛叶与海马的功能连接降低。我们的研究结果表明,虽然扣带回,脑岛等单独的脑区在IBS患者中的神经活动增强,但是这些情绪及内脏感觉相关的脑区的协同活动却降低。Seminowicz等^[13]的研究发现,IBS患者在运动前区皮层的大脑灰质密度降低。本研究结果也发现,IBS患者左右侧大脑中央前回区域与海马的功能连接降低;IBS患者在运动前皮层区域的大脑密度降低,可能是海马与其功能连接降低的深层次的结构基础。

另外,本研究发现,IBS患者大脑右侧海马与高级认知相关的脑区(左侧额中回,左侧顶上回以及右侧楔前叶)的功能连接区域增强。额叶及顶叶参与记忆及思维等脑高级功能;楔前叶也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,以及意识的各个方面。Tillisch等人^[11]的研究发现,IBS在背侧前额叶激活降低;Seminowicz等人^[13]的研究发现,IBS患者在眶额叶皮层以及海马区域大脑灰质密度同时增强。Mertz等人^[14]采用fMRI技术结合直肠刺激任务对18名IBS病人及16名正常对照组进行了研究,研究结果发现IBS病人组在前额叶皮层,前扣带皮层,丘脑及脑岛区域存在明显的激活。Song等^[15]研究了IBS病人组在内源性疼痛刺激的激活模式,发现在额叶,丘脑以及前扣带皮层存在异常激活。这些研究都为我们的研究结果提供了支持。之前的研究表明,高级认知相关的脑区在IBS患者中一个重要的作用是中央疼痛放大。抑郁,焦虑,腹部疼痛等IBS的一些主要症状可以解释海马与左侧额中回,左侧顶上回以及右侧楔前叶功能连接的增强。

总之,之前关于IBS的神经影像学的研究都是从局部神经活动角度探索IBS患者深层次神经生理基础,而本研究则从功能连接的角度探索

IBS患者中不同脑区之间的神经活动的关系,从功能整合的角度为 IBS 患者中枢神经活动异常提供证据。静息态下的功能磁共振技术(fMRI)由于无需复杂的实验设计,可操作性好,被试的配合度高;基于静息状态的研究也可以避开任务研究中由于任务设计以及被试执行情况的差异性导致的实验结果的不可比性,所以目前研究静息状态下正常人以及病人的大脑活动成为人们研究的一个新热点。之前关于 IBS 患者的功能磁共振研究多基于任务设计,不同的研究间存在很大的差异;在今后 IBS 的相关研究中,可以结合 fMRI 技术,从功能分化和功能整合的角度探索 IBS 患者的神经活动,为 IBS 患者中枢神经活动异常提供确切的证据。

参考文献:

- [1] Wilder-Smith CH, Schindler D, Lovblad K, et al. Brain functional magnetic resonance imaging of rectal pain and activation of endogenous inhibitory mechanisms in irritable bowel syndrome patient subgroups and healthy controls [J]. *Gut*, 2004, 53(11): 1595-1601.
- [2] Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2006, 15(3): 237-241.
- [3] Piche M, Arsenault M, Poitras P, et al. Widespread hypersensitivity is related to altered pain inhibition processes in irritable bowel syndrome [J]. *Pain*, 2010, 148(1): 49-58.
- [4] Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1377-1390.
- [5] Fukudo S, Kanazawa M, Mizuno T, et al. Impact of serotonin transporter gene polymorphism on brain activation by colorectal distention [J]. *Neuroimage*, 2009, 47(3): 946-951.
- [6] Blankstein U, Chen J, Diamant NE, et al. Altered brain structure in irritable bowel syndrome: potential contributions of pre-existing and disease-driven factors [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(5): 1783-1789.
- [7] Rapps N, van Oudenhove L, Enck P, et al. Brain imaging of visceral functions in healthy volunteers and IBS patients [J]. *J Psychosom Res*, 2008, 64(6): 599-604.
- [8] Aizawa E, Sato Y, Kochiyama T, et al. Altered cognitive function of prefrontal cortex during error feedback in patients with irritable bowel syndrome, based on FMRI and dynamic causal modeling [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(5): 1188-1198.
- [9] Fichna J, Storr MA. Brain-Gut Interactions in IBS [J]. *Front Pharmacol*, 2012, 3(1): 127-143.
- [10] Labus JS VE, Tillisch K, Naliboff B, et al. Brain response during pelvic visceral distension in healthy controls and patients with irritable bowel syndrome: a quantitative meta analysis [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21(3): 80-87.
- [11] Tillisch K, Mayer EA, Labus JS. Quantitative meta-analysis identifies brain regions activated during rectal distension in irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(1): 91-100.
- [12] Andresen V, Poellinger A, Tsrouya C, et al. Cerebral processing of auditory stimuli in patients with irritable bowel syndrome [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(11): 1723-1729.
- [13] Seminowicz DA, Labus JS, Bueller JA, et al. Regional gray matter density changes in brains of patients with irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(1): 48-57 e42.
- [14] Mertz H, Morgan V, Tanner G, et al. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention [J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(5): 842-848.
- [15] Song G H, Venkatraman V, Ho K Y, et al. Cortical effects of anticipation and endogenous modulation of visceral pain assessed by functional brain MRI in irritable bowel syndrome patients and healthy controls [J]. *Pain*, 2006, 126(1-3): 79-90.

(编辑 王晓鹰)