

· 临床研究 ·

Fractional amplitude low frequency fluctuation for observing brain function changes accompanying limb numbness induced by long-term electrical stimulation in healthy subjects

MIAO Yingying, FANG Jie, ZHOU Yu, GUO Lingling, ZOU Fan,

WANG Hailong, WANG Haibao*

(Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Anhui

Medical University, Hefei 230022, China)

[Abstract] **Objective** To explore brain function changes in different regions after limb numbness induced by long-term electrical stimulation (LTES) in healthy subjects with fractional amplitude of low frequency fluctuation (fALFF) based on resting-state functional MRI (rs-fMRI). **Methods** A total of 27 healthy subjects were prospectively recruited. LTES once a day, 30 min per day, over 1 week was administered to induce unilateral limb numbness. Brain rs-fMRI were acquired, and scoring of the numbness after 5 min short-term electrical stimulation was performed according to visual analogue scale (VAS) on the day before LTES and the day after LTES, respectively. Then brain regions with fALFF being significantly different before and after LTES were collected, changes of fALFF values were assessed, and the correlations of the difference of fALFF values with that of VAS scores in the corresponding brain regions were analyzed.

Results After LTES, fALFF values decreased in the bilateral superior parietal lobule, the right middle temporal gyrus, the left parahippocampal gyrus and right supra marginal gyrus, but increased in bilateral nucleus accumbens, the right postcentral gyrus, the left cerebellum and the right putamen compared with those before LTES (all $P < 0.05$). The difference of fALFF values in left superior parietal lobule before and after LTES was negatively correlated with the difference of VAS scores ($r = -0.422$, $P = 0.029$). **Conclusion** Limb numbness induced by LTES involved various brain regions related to sensorimotor cortex and emotion, especially the left superior parietal lobule.

[Keywords] electric stimulation; hypesthesia; magnetic resonance imaging; functional neuroimaging; prospective studies

DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2024.04.006

基于分数低频振幅观察长时程电刺激诱发健康人 肢体麻木后脑功能变化

缪莹莹, 方杰, 周宇, 郭玲玲, 邹帆, 汪海龙, 王海宝*

(安徽医科大学第一附属医院放射科, 安徽合肥 230022)

[摘要] **目的** 利用静息态功能MRI(rs-fMRI)分数低频振幅(fALFF)观察长时程电刺激(LTES)诱发健康人肢体麻木感后不同脑区功能变化。**方法** 前瞻性对27名健康人以LTES诱发单侧肢体麻木感,每日1次、每次30 min,持续1周;分别于开始刺激前日及末次刺激次日采集脑rs-fMRI,并于予5 min短时程电刺激后要求受试者采用视觉模拟评分法(VAS)对麻木感进行评分。比较LTES前、后各脑区fALFF,针对存在显著差异脑区分析其fALFF值变化及其差值与VAS评分差值的相关性。**结果** LTES后双侧顶上小叶、右侧颞中回、左侧海马旁回及右侧缘上回

[第一作者] 缪莹莹(1997—),女,安徽合肥人,在读硕士。研究方向:神经影像学。E-mail: 386744912@qq.com

[通信作者] 王海宝,安徽医科大学第一附属医院放射科,230022。E-mail: wanghaibao916@163.com

[收稿日期] 2024-01-18 [修回日期] 2024-03-09

fALFF 值降低,而双侧伏隔核、右侧中央后回、左侧小脑及右侧壳核 fALFF 值升高(P 均 <0.05)。LTES 前、后左侧顶上小叶 fALFF 差值与 VAS 评分差值呈负相关($r=-0.422, P=0.029$)。结论 LTES 所诱发的肢体麻木感涉及感觉运动皮层及情绪等相关脑区,尤以左侧顶上小叶最为重要。

[关键词] 电刺激;感觉减退;磁共振成像;神经功能影像学;前瞻性研究

[中图分类号] R332.8; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2024)04-0216-04

麻木感属全身或局部皮肤感觉异常表现,包括感觉过敏及感觉减退^[1],常为某些潜在疾病的首发症状,严重时可能影响患者生活质量。本研究组前期利用电刺激诱发麻木感范式,以任务态和静息态功能 MRI (resting-state functional MRI, rs-fMRI) 研究麻木感即时效应和短时效应的脑机制^[1-2]。本研究以长时程电刺激(long-term electrical stimulation, LTES)建立模拟慢性病理性麻木模型,利用 rs-fMRI 及分数低频振幅(fractional amplitude of low-frequency fluctuation, fALFF)分析电刺激诱发健康人肢体麻木感后脑区功能改变。

1 资料与方法

1.1 研究对象 于 2023 年 2 月—5 月前前瞻性纳入 27 名健康人,男 12 名、女 15 名,均为右利手(采用中国人利手量表评定),年龄 20~28 岁、平均(24.3±1.7)岁。纳入标准:①刺激部位麻木感正常;②无神经及精神疾病;③无影响脑功能的其他系统代谢性疾病;④无颅脑外伤及电刺激按摩治疗史;⑤近 6 个月无服药史。排除月经期女性。本研究经院伦理委员会审核(2022414);检查前受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用深圳奥泊康公司 979 低频脉冲电刺激仪,选择 4 级刺激强度按压模式,刺激频率为 0~150 Hz。分别于左侧内、外踝上方皮肤处粘贴 8.8 cm×5.8 cm 电极片,每日施加 1 次电刺激、每次 30 min,持续 1 周,以诱发单侧肢体麻木感。

1.2.1 MR 检查 分别于开始 LTES 前日及末次刺激次日采用 Siemens MAGNETOM Prisma 3.0T MR 仪、64 通道头部线圈采集脑 rs-fMRI。扫描前嘱受试者佩戴耳塞,以海绵垫固定其头部,并嘱其保持清醒。以三维扰相梯度回波磁化准备快速梯度回波序列采集矢状位 T1WI, TR 2.3 ms, TE 2.96 ms, FOV 256 mm×256 mm, 矩阵 256×256, FA 9°, 层厚 1 mm, 层间距 0, 层数 208。另采集轴位血氧水平依赖 fMRI (blood oxygen level dependent fMRI, BOLD-fMRI), TR 3 000 ms, TE 30 ms, FOV 220 mm×220 mm, 矩阵 64×64, FA 90°, 层厚 3.4 mm, 层间距 0, 共采集 197 次。

基于 Matlab R2018a 平台,采用 dpabi 软件包(<http://rfmri.org/dpabi>)对 MRI 数据进行预处理,将 DICOM 格式转换为 NIFTI 格式,并去除前 10 个点的静息态图像,行时间校正及头动校正,使头动平移 ≤ 1 mm 且旋转 $\leq 1^\circ$;去除头皮结构后进行空间标准化、去除协变量(包括全局信号、灰质中的噪声等)、去线性漂移等预处理后,以半高全宽(full width at half-maxima, FWHM)均为 4 mm 的高斯核行空间平滑,并以时阈滤波(0.01~0.08 Hz)降噪;经过傅里叶转换和均方根计算,得到每个体素的标准低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF),除以整个频段的 ALFF 值,获得 fALFF 图谱。

1.2.2 麻木感视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS) 于结束采集 MRI 后即刻以与 LTES 相同强度行 5 min 短时程电刺激(short-term electrical stimulation, STES),之后随机要求受试者依据 VAS 对所产生的麻木感进行评分(0~10);0 分代表无麻木感,10 分代表麻木感非常强烈。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 24.0 统计分析软件,以及 SPM12(<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)和 REST18 软件包(<http://www.restfmri.net>)。利用 SPM12 软件包对 LTES 前、后 fALFF 图谱进行基于体素的全脑配对 t 检验分析($P<0.005$, 体素 ≥ 5),获取刺激前、后 fALFF 存在显著差异的脑区。采用 REST18 软件包,以上述脑区为 ROI,分别提取 LTES 前、后相应 ROI 的原始 fALFF 值,并进行配对样本 t 检验。采用 $\bar{x}\pm s$ 描述 VAS 评分,以配对 t 检验比较 LTES 前、后 VAS 评分。以 Pearson 相关系数评估各脑区 LTES 前、后各 ROI 原始 fALFF 差值与 VAS 评分差值的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 fALFF 值比较 LTES 后,双侧顶上小叶、右侧颞中回、左侧海马旁回及右侧缘上回 fALFF 值降低,而双侧伏隔核、右侧中央后回、左侧小脑及右侧壳核 fALFF 值增加(P 均 <0.005 , 体素 ≥ 5),见图 1 及表 1。各 ROI 在 LTES 前、后的原始 fALFF 值差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。

2.2 麻木感评分 LTES前、后,个体VAS评分分别为(4.74±1.13)及(2.81±0.96),前者高于后者($t=10.036$, $P<0.05$)。

2.3 相关性分析 LTES前、后,左侧顶上小叶fALFF差值(0.44±0.66)与VAS差值(1.93±0.10)呈负相关($r=-0.422$, $P=0.029$),其余各脑区fALFF差值与VAS差值未见明显相关性(P 均 >0.05)。

3 讨论

本研究利用rs-fMRI及fALFF观察以LTES诱发肢体麻木感后脑区功能改变,结果显示LTES所诱发的麻木感主要涉及脑区包括顶上小叶、颞中回、海马旁回、缘上回、伏隔核、中央后回、小脑及壳核,提示麻木感不仅涉及感觉运动皮层,还可能涉及其他相关脑区和网络系统。

本研究结果显示,LTES后,右侧中央后回脑区功能增加,双侧顶上小叶及右侧缘上回脑区功能减低,且LTES前、后左侧顶上小叶fALFF差值与VAS评分差值呈负相关。中央后回属初级体感皮层(primary somatosensory cortex, S1),为大脑皮质躯体感受中心,接受对侧肢体感觉输入,对于处理躯体感知感觉信息(包括触觉、瘙痒和疼痛)具有至关重要的作用^[3];而麻木感产生后投射于中央后回^[1]。右侧缘上回属于次级感觉皮层(secondary somatosensory, S2),在将触觉转化为知觉的过程中发挥重要作用^[4]。顶上小叶位于顶叶后内侧,为精细触觉和实体觉皮质区,对于整合不同信息(如躯体感觉、运动和视觉)具有重要意义^[5]。推测S2及顶上小叶在感知麻木信息中具有重要作用,可能参与麻木感相关信息的整合和调控机制;麻木感越强,则顶上小叶功能抑制越明显。

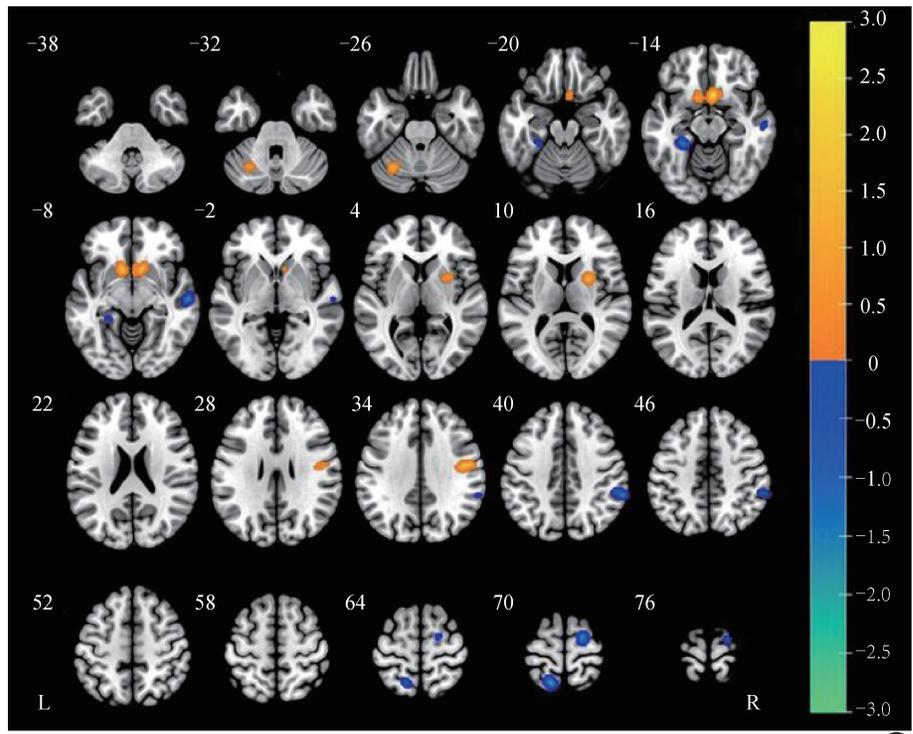


图1 健康人LTES前、后fALFF值存在显著差异脑区图(橙黄色示LTES后fALFF值升高,蓝绿色示LTES后fALFF值降低)

表1 健康人LTES前、后fALFF值存在显著差异的脑区

刺激后fALFF值较前变化	脑区	体素	MNI坐标			t值	P值
			X	Y	Z		
降低	左侧顶上小叶	8	-15	-57	69	-3.690	<0.001
	右侧颞中回	5	60	-18	-9	-3.432	0.001
	右侧顶上小叶	7	18	-9	69	-3.342	0.001
	左侧海马旁回	5	-24	-39	-12	-3.127	0.001
	右侧缘上回	7	57	-39	42	-3.030	0.002
	升高	左侧伏隔核	7	-12	12	-12	3.839
右侧伏隔核		16	3	12	-12	3.012	<0.001
右侧中央后回		7	48	-9	33	3.650	<0.001
左侧小脑		5	-30	-63	-27	3.181	0.001
右侧壳核		5	27	6	9	3.065	0.002

MNI:蒙特利尔神经学研究所(Montreal Neurological Institute)

小脑具有平衡身体、协调运动等功能^[6]。既往研究^[7]结果表明,慢性自发性荨麻疹患者具有搔抓趋势,其小脑功能较健康人增强,在接受干预后减弱。另有研究^[8]发现,缺血性脑卒中患者接受头针治疗后小脑fALFF值升高,且脑区活动变化与运动功能恢复密切相关。本研究中,LTES后,健康人左侧小脑功能增强,与既往研究^[7-8]结果类似,且所产生的麻木感亦涉及伏隔核、右侧壳核、右侧颞中回及左侧海马旁回。奖赏

系统包括伏隔核和纹状体。壳核为纹状体的组成部分,其主要作用是参与奖励引导的工作与学习^[9];伏隔核被认为是快乐中枢,在刺激显著性、诱因显著性及表达快乐和幸福等积极情绪方面发挥关键作用^[10]。既往研究^[11]表明,伏隔核可通过奖赏系统缓解慢性神经性疼痛;慢性自发性荨麻疹患者右腹侧纹状体/壳核 ALFF 值更高^[7];瘙痒可激活纹状体,而针刺引起的壳核反应减少与瘙痒缓解有关^[12];镇痛及解除瘙痒后,奖励系统使机体产生愉悦感。本研究发现双侧伏隔核和右侧壳核脑区功能增强,提示电刺激产生麻木感或与之相关。颞中回是由多个感觉整合皮层扩展形成的脑区^[13]。既往研究^[14]表明,慢性非特异性下腰痛患者颞叶功能发生改变;腰椎间盘突出患者颞叶及海马旁回 ALFF 值更高^[15];而急性腰痛患者接受针刺治疗后外侧颞叶皮质及海马旁回脑区功能减弱^[16]。本研究发现,LTES 后,正常人右侧颞中回及左侧海马旁回 fALFF 值减低。

综上,本研究结果表明,LTES 诱发的正常人肢体麻木感涉及感觉运动皮层、小脑及奖赏系统、颞叶和海马等情绪相关脑区,左侧顶上小叶为麻木感涉及的重要脑区。但本研究为单中心、小样本横断面观察,且仅针对健康受试者,有待后续进一步分析。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:缪莹莹研究设计和实施、数据和统计分析、撰写文章;方杰、周宇、郭玲玲和邹帆数据分析;汪海龙研究实施;王海宝研究设计、指导、审阅文章。

[参考文献]

- [1] 鲁学婷,王海宝,方杰,等. fMRI 观察电刺激麻木感对正常人中枢神经系统的影响[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(8): 1168-1172.
- [2] 方杰,鲁学婷,刘飞,等. 静息态 fMRI 观察电刺激诱发肢体持续麻木感[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(6): 808-812.
- [3] WOO S, KIM Y R, BAK M S, et al. Multiplexed representation of itch and pain and their interaction in the primary somatosensory cortex[J]. *Exp Neurobiol*, 2022, 31(5): 324-331.
- [4] ROSSI-POOL R, ZAINOS A, ALVAREZ M, et al. A continuum of invariant sensory and behavioral-context perceptual coding in secondary somatosensory cortex [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2000.
- [5] PASSARELLI L, GAMBERINI M, FATTORI P. The superior parietal lobule of primates: A sensory-motor hub for interaction with the environment [J]. *J Integr Neurosci*, 2021, 20(1): 157-171.
- [6] THANAWALLA A R, CHEN A I, AZIM E. The cerebellar nuclei and dexterous limb movements [J]. *Neuroscience*, 2020, 450: 168-183.
- [7] WANG Y, FANG J, SONG P, et al. The dysfunction of the cerebellum and its cerebellum-reward-sensorimotor loops in chronic spontaneous urticaria [J]. *Cerebellum*, 2018, 17(5): 507-516.
- [8] ZHAN Y, PEI J, WANG J, et al. Motor function and fALFF modulation in convalescent-period ischemic stroke patients after scalp acupuncture therapy: A multi-centre randomized controlled trial [J]. *Acupunct Med*, 2023, 41(2): 86-95.
- [9] PEREZ S, CUI Y, VIGNOUD G, et al. Striatum expresses region-specific plasticity consistent with distinct memory abilities [J]. *Cell Rep*, 2022, 38(11): 110521.
- [10] WATANABE M, NARITA M. Brain reward circuit and pain [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1099: 201-210.
- [11] LEE M, MANDERS T R, EBERLE S E, et al. Activation of corticostriatal circuitry relieves chronic neuropathic pain [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(13): 5247-5259.
- [12] KIM K Y, KIM J S T W, TSAI A W W, et al. Acupuncture for the treatment of itch: Literature review and future perspectives [J]. *Med Acupunct*, 2021, 33(2): 137-143.
- [13] PETRIDES M. On the evolution of polysensory superior temporal sulcus and middle temporal gyrus: A key component of the semantic system in the human brain [J]. *J Comp Neurol*, 2023, 531(18): 1987-1995.
- [14] HAZRA S, HANDA G, NAYAK P, et al. A dysfunctional descending pain modulation system in chronic nonspecific low back pain: A systematic review and ALE meta-analysis [J]. *Neurol India*, 2022, 70(4): 1344-1360.
- [15] 钟向凯,邱志强,杨麒民,等. 基于静息态功能磁共振成像的慢性下腰痛患者不同脑区自发活动变化研究进展 [J]. *山东医药*, 2023, 63(33): 108-111.
- [16] SHI Y, LIU Z, ZHANG S, et al. Brain network response to acupuncture stimuli in experimental acute low back pain: An fMRI study [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 210120.