

[文章编号] 1000-1182(2008)04-0383-04

· 临床研究 ·

口腔内水刺激的脑功能成像研究

杨秀文¹, 刘洪臣¹, 金真², 李科²

(1.解放军总医院 口腔科, 北京 100853; 2.解放军306医院 放射科磁共振室, 北京 100101)

[摘要] 目的 利用功能性磁共振成像(fMRI)技术探讨高级中枢如何解读口腔内水刺激。方法 选取13名健康志愿者,利用自制水传递装置将水注入口腔内,采用水刺激信号减静息信号的组块设计方法,以SPM99软件分析数据获得口腔内水刺激与静息状态对比的fMRI脑功能图像。结果 水刺激口腔时,广泛激活左侧岛叶、罗兰多区(BA1/3/4/43)、右侧眶额皮层(BA11)、额中回(BA10),其次是右侧顶叶(BA7)、中脑红核、扣带回和左侧额下回、岛叶(BA13)。结论 口腔内水刺激引起口腔感觉运动代表区的激活,还引起其他相关脑区激活;在研究味觉和温度觉的神经解剖研究过程中需要控制水和其他非味觉因素。

[关键词] 功能性磁共振成像; 口腔内; 温度刺激; 大脑皮层

[中图分类号] R781 **[文献标识码]** A

Cortical activation induced by intraoral stimulation with water in humans with functional magnetic resonance imaging YANG Xiu-wen¹, LIU Hong-chen¹, JIN Zhen², LI Ke². (1. Dept. of Stomatology, The PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. Dept. of Radiology, The PLA 306 Hospital, Beijing 100101, China)

[Abstract] Objective To investigate the neural representations of normal humans intraoral water stimulation using non-invasive functional magnetic resonance imaging(fMRI) measurement, provide information for intraoral thermosensory study. Methods 13 healthy right-handed subjects(of which 6 were males) participated in the study to receive 23 deionized distilled water stimuli in mouth. The experimental protocol consisted of a block-design using 5 stimulus. Water stimuli were delivered to the subject's mouth through self-made polythene tubes that were held between lips. Functional MRI scan covering the whole brain was carried out. The fMRI data was analyzed by SPM99 software with statistic t-test to generate the activation map. Results Significant activations existed in peri-sylvian including pre/post-central gyrus, insular, orbitalfrontal cortex(OFC), anterior cingulate cortex(ACC), frontal gyrus, parietal lobule, midbrain and parietal lobule. Conclusion Water's ability to activate nonspecific somatosensory, thermal or taste processing. The findings highlight the complex and distributed processing of different aspects of intraoral perception, and emphasize the importance of controlling for the effects of water when investigating the functional neuroanatomy of taste or temperature.

[Key words] functional magnetic resonance imaging; intraoral; thermal stimulation; cerebral cortex

口腔感觉功能是重要的口腔功能之一^[1],口腔感觉与中枢系统的关系密不可分。在传统的人类大脑感觉皮层(somatosensory, S1)矮人图中,口腔颌面部功能区面积很大,表明口腔感觉功能的重要和精细。但是,至今还没有一个精确的唇、舌、牙齿等口腔组织在大脑皮层的功能定位图。随着神经影像研究在视觉、听觉、嗅觉、味觉等感觉中枢机制研究中的飞速发展,人类高级神经中枢如何解读口

腔感觉已日益受到关注。要全面了解口腔感觉和大脑功能的关系,需要分别研究口腔内的不同感觉。

功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术是无损伤的动态探测技术,可以直接窥视人脑的功能活动,为口腔功能和脑功能的研究提供了先进的手段。目前fMRI技术广泛用于躯体感觉和口腔感觉的脑功能定位^[2-3],由于口腔感觉复杂,该方面的研究受到限制。探讨口腔内水刺激过程中的大脑皮层反应对于理解口腔感觉系统中枢和认知调控具有深远意义。本研究利用自制水传递装置和fMRI技术探讨高级中枢如何解读口腔内的水刺激,为口腔温度感觉的中枢调控研究奠

[收稿日期] 2007-12-24; [修回日期] 2008-03-20

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30772450)

[作者简介] 杨秀文(1966-),女,内蒙古人,副主任医师,博士

[通讯作者] 刘洪臣, Tel: 010-66936634

定基础。

1 材料和方法

1.1 研究对象的选择

选取2005年就读于解放军总医院的研究生13名作为研究对象，年龄26~38岁，平均年龄29岁；其中男性6名，女性7名。均为大学以上教育背景，右利手，无影响试验结果的因素；颌系统功能正常。试验前告知所有志愿者研究内容，并签署知情同意书；指导志愿者了解试验设计。所有研究对象在试验的任何时间允许自由退出。

1.2 试验设计

自制长2 m、直径1 mm的水传递导管装置。导管一侧固定于被试上下唇之间，将23 ℃（室温）去离子水通过水传递装置传递至口内，每次2 mL。在fMRI扫描后嘱被试立刻用视觉模拟评估(visual analogue scale, VAS)法评定其感觉^[4]，0为不愉快，5为中等愉快，10为非常愉快；请被试根据自身的感受写出VAS值。

试验过程中嘱被试全程闭目静息。试验前注入23 ℃去离子水，试验过程采用水刺激信号减静息信号的组块设计方法(block design)，刺激任务如图1所示。0 s开始注入水，15 s后结束刺激，轻拍被试右足示意吞咽口腔内水，15 s后静息，持续30 s静息状态，之后再次给水，重复5次；这一阶段fMRI扫描时间共5 min，然后行全头三维横轴位解剖像扫描，时间8 min。总共扫描时间13 min。试验前被试禁食2 h，静息30 min。



图1 组块试验设计模块图

Fig 1 Schematic drawing of the stimulus paradigm

1.3 数据采集、统计分析和激活脑区的判定

采用2T Prestige型全身扫描仪(Elscent/GE公司，美国)，真空头部固定袋VF-140型(Bionix公司，美国)和标准头线圈获取功能图像数据。试验在解放军306医院放射科磁共振室完成。被试佩戴耳塞、真空头颅固定帽以减轻扫描噪音干扰及细微的头颅移动。被试仰卧，闭目，真空头颅固定帽固定头部。测试软件为Talairach daemon client软件(美国德克萨斯州立大学San Antonio影像研究中心提供)。功能性图像采用单次激发平面回波进行横轴面扫描，层厚6 mm，无间隔，每3 s可获得无间隔的覆盖全脑的20层图像。分辨率为29 mm×29 mm，脉冲重复时间3 000 ms，回波时间45 ms，反转角90°，图像

范围373 mm×212 mm，数据矩阵128×72。另外，还对每个被试进行了梯度回波、T1加权的三维解剖像扫描(层厚2 mm，无间隔，脉冲重复时间25 ms，回波时间6 ms，反转角28°，图像范围220 mm×220 mm，数据矩阵220×220)，用于随后图像的Talairach转化。

图像处理和数据分析采用SPM99软件，首先将所有功能像与扫描时间点最接近三维解剖像的功能像应用正弦(sinc)插值法进行头动校正。以脑内灰质、白质及脑脊液的信号对比将图像进行去头皮分割，其中灰质分割数据将用于解剖结构像与功能像的对齐。对齐后的图像与蒙特利尔(Montreal neurological institute, MNI)模板进行空间标准化。将标准化后的数据以高斯公式为核心算法进行半高宽为7 mm×7 mm×7 mm的平滑处理，然后行统计学分析。统计分析结果的计算采用每一激活任务开始后延迟6 s的延迟半正弦法(delayed half-sinc design)，以计算血红蛋白动态反应，即血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)反应的延迟。MNI模板不同于Talairach模板，需使用相应的转换公式进行转换，并将产生的Talairach坐标值用Talairach daemon client 软件进行脑区判定^[5]。

根据研究设计的时间序列，构建数据分析模型，进行标准化激活情况的判定。不同任务间激活体素(voxel)的对比采用SPM99软件，使用普通线性模型进行随机效应统计。每组内个体数据的所有体素逐个计算，每个体素在不同情况下的BOLD反应均与各自的静息状态进行t检验来判定激活。同组内不同任务的激活进行单样本t检验，在计算同组内所有数据后判定激活，组分析的统计阈值设为P<0.01(uncorrected)。所报告的激活区均为P<0.01，激活区为大于20个体素以上的cluster。fMRI所有的数据统计均采用SPM99软件包提供的方法。

2 结果

口腔内室温水刺激时脑内平均激活区的组分析结果见表1，结合Talairach坐标和脑激活图像决定最终激活部位。由表1可以看出，水刺激口腔黏膜时，激活最为广泛的是左侧布罗德曼分区(Brodman area, BA)44左岛叶；左侧中央前后回的罗兰多(Rolandic)区(BA1/3/4/43)、右侧眶额皮层(orbital-frontal cortex, OFC)(BA11)和额中回(BA10)有强烈广泛激活，其次是右侧顶叶的楔前叶(BA7)；同时左侧额下回、右侧中脑红核和左侧岛叶(BA13)激活较为广泛；右侧扣带回也可见到信号增强。图2显示激活坐标为[36, -3, 63]即中央后回激活位置的

BOLD信号随时间强度变化的情况，波峰为水刺激时BOLD信号增强，波谷为静息状态。图3显示大脑皮层激活位置的三维重建图，由图3可见双侧皮层

激活反应明显，额-顶-颞岛盖和罗兰多区外侧裂附近，即中央前后回BA1/3/4/43激活最为明显，其次是右侧OFC和顶叶BA7激活较为广泛。

表 1 口腔内室温水刺激时脑内平均激活区的组分析结果
Tab 1 Coordinates of activation peaks from group analysis

脑区	BA	MNI			Talairach			k-voxel	t-score
		X	Y	Z	X	Y	Z		
左岛叶	44	-48	18	9	-48	18	7	435	37.56
左中央后回	1/3/4	-45	-21	27	-54	-10	25		30.84
左中央前回	4/43	-60	-6	18	-59	-5	17		21.68
右OFC	11	30	33	-18	30	31	-17	806	32.35
右额中回	10	3	63	0	3	61	-3	20	31.54
右顶叶楔前叶	7	3	-51	48	3	-47	47	24	21.17
左额下回		-6	-12	-9	-6	-12	-7	28	14.55
右中脑红核		6	-21	-6	6	21	-4	21	13.30
左岛叶/S	13	-42	3	-6	-41	3	-5	80	9.88
右扣带回	31	3	-39	27	3	-37	27	45	5.16

注：BA为布罗德曼大脑皮层分区；X、Y、Z为Talairach坐标，确定激活位置的空间分布；k-voxel为激活体素，t-score为刺激信号强度值

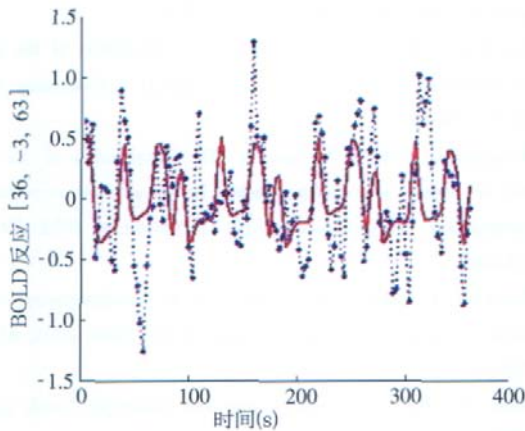
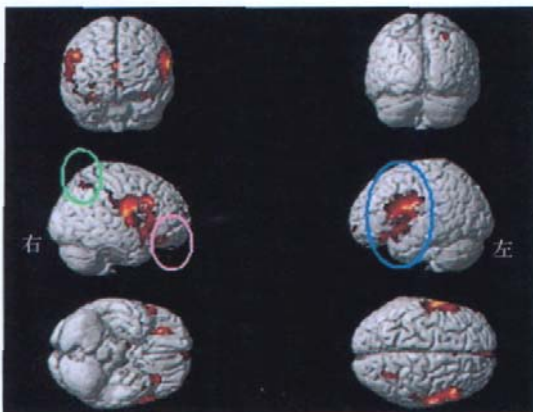


图 2 中央后回的BOLD信号强度与时间曲线变化

Fig 2 Curve of BOLD signal and time in post central gyrus



蓝色圆环：中央前后回BA1/3/4/43；粉色圆环：右侧OFC；绿色圆环：顶叶BA7

图 3 水刺激过程中激活的大脑皮层fMRI三维重建图

Fig 3 Three-dimensional fMRI images of cortical activation cerebral cortex induced by intraoral stimulation with water

3 讨论

功能影像技术通常采用的刺激手段有直接电、机械、光、空气、震动、水等刺激。在味觉的fMRI研究中常常采用从远处通过导管把液体传递到口腔的液体刺激手段⁶。本试验利用fMRI技术研究了水刺激口腔内时的大脑皮层反应，结果显示水刺激可激活罗兰多区、岛叶、额叶、中央前回和OFC等相应脑区。

罗兰多区位于外侧裂附近，是躯体感觉皮层的口腔功能区，Zald等⁷利用正电子发射断层扫描技术(positron emission tomography, PET)研究证实纯水刺激口腔引起该区以及岛叶的广泛激活，显示口腔温度和触觉作用。电生理研究发现人类的罗兰多区是口腔的躯体感觉功能区；神经影像研究证实，口腔感觉运动区在中央前、后回的罗兰多区⁸⁻¹⁰，颊部、舌、唇等口腔的感觉区在中央后回¹¹。中央沟是味觉和躯体感觉信息的界面¹²。本研究显示，罗兰多区被明显激活，从中央前后回的BA1/3/4/43延伸到中央后回舌和口腔区，舌躯体感觉区反应最大。舌躯体感觉功能区远大于人体的其他部位，说明舌感觉功能在口腔感觉功能中的重要性。

岛叶是初级味觉中枢，OFC为次级味觉中枢。尽管感觉的是无味的水，但水刺激激活岛叶说明水的味觉刺激作用。啮齿类动物的研究发现，水刺激大鼠口腔可以激活味觉通路上包括岛叶的许多细胞，提示水本身可以直接激活初级味觉中枢¹²。除

了味觉作用以外，岛叶和额叶的激活可能还代表有较强的躯体感觉、温度和运动信号。此外，顶叶和中脑红核的激活，与口腔的刺激感觉以及刺激范围有关，也与被试扫描过程中控制头部运动及反射性的颌、舌运动有关。

OFC是强化刺激如愉快触觉、嗅觉、味觉等的情感区^[12]。有学者在口腔内水刺激与口渴的中枢机理研究中发现，由于渴的时候对水的感觉愉快，当口渴的时候OFC对口腔内水反应非常明显，喝饱后这种反应逐渐减少至零，说明人的生理状态控制OFC对水的反应^[13]。本试验显示，OFC激活信号最为明显，表明被试口腔对水感觉愉快，笔者认为可能与被试对口腔内水的愉快行为评估有关。口腔内水刺激传导路线可能是通过三叉神经感觉通路传导至丘脑后，经岛叶投射到躯体感觉皮层口腔区和OFC。

本研究以水作为刺激手段，探索口腔内水刺激的脑功能磁共振研究的可行性，为口腔内冷热刺激的fMRI研究提供对照。本研究发现去离子水刺激口腔可显著激活OFC，可能与口腔内水的愉快行为评估有关；同时激活味觉皮层、口腔躯体感觉运动皮层，说明了口腔内不同方面感知的复合和分散加工。该方面的深入研究可为口腔温度觉，以及摄食行为中与情感有关的认知行为的系统性研究奠定基础。由于口腔内感觉复杂，研究一种感觉同时激活其他感觉，分解口腔内各种感觉将是未来研究的难点，要精确定位口腔内不同部位不同感觉以及解释相应的脑功能兴奋区还需要一定时间的探索。后续研究中，笔者将应用fMRI研究口腔内不同温度水刺激的中枢反应情况。

[参考文献]

[1] 刘洪臣. 口腔功能与脑功能研究[J]. 口腔颌面修复学杂志, 2002, 3(3):137-139.
LIU Hong-chen. Study of relationship between oral function and brain function[J]. Chin J Prosthodont, 2002, 3(3):137-139.

[2] Iannetti GD, Porro CA, Pantano P, et al. Representation of different trigeminal divisions within the primary and secondary human somatosensory cortex[J]. Neuroimage, 2003, 19(3):906-912.

[3] 杨秀文, 刘洪臣. 口腔味觉感知的脑功能测试技术的研究进展[J]. 中华口腔医学杂志, 2006, 41(10):639-640.
YANG Xiu-wen, LIU Hong-chen. Study of functional brain imaging in oral taste perception[J]. Chin J Stomatol, 2006, 41(10):639-640.

[4] Kringelbach ML, O'Doherty J, Rolls ET, et al. Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness[J]. Cereb Cortex, 2003, 13(10):1064-1071.

[5] Chau W, McIntosh AR. The Talairach coordinate of a point in the MNI space: How to interpret it[J]. Neuroimage, 2005, 25(2):408-416.

[6] Small DM, Zald DH, Jones-Gotman M, et al. Human cortical gustatory areas: A review of functional neuroimaging data[J]. Neuroreport, 1999, 10(1):7-14.

[7] Zald DH, Pardo JV. Cortical activation induced by intraoral stimulation with water in humans[J]. Chem Senses, 2000, 25(3):267-275.

[8] Benjamin RM, Burton H. Projection of taste nerve afferents to anterior opercular-insular cortex in squirrel monkey(*Saimiri sciureus*)[J]. Brain Res, 1968, 7(2):221-231.

[9] Van Buren JM. Sensory responses from stimulation of the inferior Rolandic and Sylvian regions in man[J]. J Neurosurg, 1983, 59(1):119-130.

[10] McCarthy G, Allison T, Spencer DD. Localization of the face area of human sensorimotor cortex by intracranial recording of somatosensory evoked potentials[J]. J Neurosurg, 1993, 79(6):874-884.

[11] Nakahara H, Nakasato N, Kanno A, et al. Somatosensory-evoked fields for gingiva, lip, and tongue[J]. J Dent Res, 2004, 83(4):307-311.

[12] Rolls ET. The orbitofrontal cortex and reward[J]. Cereb Cortex, 2000, 10(3):284-294.

[13] de Araujo IE, Kringelbach ML, Rolls ET, et al. Human cortical responses to water in the mouth, and the effects of thirst[J]. J Neurophysiol, 2003, 90(3):1865-1876.

(本文编辑 吴爱华)

本刊对来稿格式的要求

因为本刊实行“双盲法”审稿，请作者来稿时注意：1)请将文题、全部作者姓名及单位(中英文)、作者详细地址、邮政编码、第一作者和通讯作者的联系方式(包括电话、E-mail等)打印于首页。2)论文从第2页开始，请重新书写文题。中英文文题和摘要下不再署名(包括单位和作者)。3)投稿时文章及照片均应一式两份(图片切忌复印件)，两份文稿均按以上要求书写。4)请参见稿约要求交纳审稿费。希望广大作者支持和谅解。