

性别对正常人脑边缘区功能连接的影响

陈志晔, 李金锋, 刘梦雨, 马 林

中国人民解放军总医院放射科, 北京 100853

通信作者: 马 林 电话: 010-66939592, 电子邮件: cjr.malin@vip.163.com

摘要: **目的** 采用静息态功能磁共振成像研究性别对正常人脑边缘区功能连接的影响。**方法** 对64名健康志愿者进行常规磁共振成像(MRI)、三维结构像及静息态脑功能成像扫描。将受试者分为男性组及女性组,手工勾画边缘区蒙片,进行全脑基于感兴趣区的功能连接计算。单组数据采用单样本 t 检验,成组数据采用协方差分析,年龄为协变量。**结果** 男性组边缘区相关的功能连接位于双侧中扣带回、岛盖、岛叶、壳核、丘脑及杏仁核;女性组边缘区相关的功能连接脑区位于双侧颞横回、壳核、丘脑及杏仁核。男性组较女性组边缘区相关的功能连接增多的脑区位于右侧颞上回、颞中回及直回,功能连接减少的脑区位于左侧顶上小叶。**结论** 边缘区的功能连接存在性别的一致性和差异性。

关键词: 边缘区; 功能连接; 性别; 磁共振成像

中图分类号: R445.2 文献标志码: A 文章编号: 1000-503X(2013)03-0294-05

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2013.03.010

Impact of Gender on the Marginal Division of the Neostriatum in Health Adults

CHEN Zhi-ye, LI Jin-feng, LIU Meng-yu, MA Lin

Department of Radiology, PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: MA Lin Tel: 010-66939592, E-mail: cjr.malin@vip.163.com

ABSTRACT: Objective To explore the impact of gender on the marginal division (MrD) of the neostriatum in healthy adults. **Methods** Conventional magnetic resonance imaging (MRI), 3D structure images, and resting-state function MRI (rs-fMRI) were performed in 64 health adults, who were divided into male group ($n = 28$) and female group ($n = 26$). MrD was defined using manual drawing on structure images, and was applied to the computation of functional connectivity maps. Single group data was performed with simple t test, and two groups data were performed with analysis of covariance with age as the covariance. **Results** The brain regions of functional connectivity related with MrD were located in bilateral middle cingulate gyrus, rolandic operculum, insula, putamen, thalamus and amygdala in male group, and in bilateral heschl gyrus, putamen, thalamus and amygdala in female group. The brain regions with increased functional connectivity related with MrD were demonstrated in right superior temporal gyrus, middle temporal gyrus and gyrus rectus, and decreased in left superior parietal cortex in male group compared with that in female group. **Conclusion** The functional connectivity related with MrD shows certain gender-related consistency and difference in the brain of health adults.

Key words: marginal division of the neostriatum; functional connectivity; sex; magnetic resonance imaging

Acta Acad Med Sin, 2013, 35(3):294-298

新纹状体边缘区 (marginal division of the neostriatum, MrD) 是在哺乳动物脑内发现的一个位于新纹状体尾内侧由梭形细胞组成的亚区, 为新纹状体和苍白球之间一扁平盘状结构, 富含多种和学习记忆有关的神经递质^[1-3], 在猴脑和人脑内也证实了边缘区的存在^[4-5]。功能性磁共振研究证实, 左侧纹状体边缘区与前额叶一起参与了人脑的听觉数字工作记忆过程, 边缘区可能是一个联系着其他学习记忆相关脑区的皮层下中枢^[6]。然而, 静息状态下边缘区与其他脑区间的功能连通性 (功能连接) 到目前为止尚未报道。静息态脑功能成像及其后处理方法的出现为此研究提供了契机。静息态脑功能连接分析是将静息态功能磁共振成像所采集的数据的低频信号进行脑区间的相关性分析^[7], 不需要刺激任务, 临床可操作性较强, 已经广泛应用于早发性痴呆^[8], 肌萎缩侧索硬化症^[9]等的研究中。本研究假定边缘区与脑内多个区域存在功能连接, 这种功能连接模式存在性别的一致性和差异性, 为此, 采用静息态脑功能成像对男性组和女性组健康志愿者进行边缘区功能连接分析。

对象和方法

对象 从社会招募85例健康志愿者, 所有受试者均为右利手, 均无高血压、心脏病、糖尿病、脑血管病、神经精神类疾病及遗传病史, 均无激素及化疗药物应用史。所有受试者均经过简明精神量表 (Mini-mental State Exam, MMSE)^[10]及蒙特利尔认知评估北京版 (Montreal Cognitive Assessment Beijing Version, <http://www.mocatet.org>) 标准筛选为无认知障碍。本研究获得医院伦理委员会批准, 所有受试者均签署知情同意书。

数据采集 采用 GE Signa 3.0 T 超导磁共振机 (GE Medical System, Milwaukee, Wisconsin, USA) 和 8 通道头颅相控阵列表面线圈进行数据采集, 扫描设备梯度场 40 mT/m, 梯度切换率 150 mT/ms。所有受试者均采用相同的扫描序列, 扫描均由 1 名操作熟练的放射科医生完成, 扫描前用海绵垫固定受试者头部, 并告知受试者扫描过程中保持头部静止。

扫描序列 (1) 横轴位液体衰减翻转恢复 (fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 序列扫描, 平行于前联合-后联合 (AC-PC) 线, 参数为 TR/TE/TI = 9602/108/2400 ms, 层厚 = 5 mm, 间隔 = 1 mm, 层数 = 22, FOV = 24 cm × 24 cm, 矩阵 = 320 × 224, NEX =

1.0; (2) 结构像扫描采用三维 (3D) 快速扰相梯度回波 (fast spoiled gradient echo, FSPGR) 采集全脑结构像, 包含头皮, 参数为: TR/TE/TI = 6.3/2.8/450 ms, 层厚 = 1.0 mm, 间隔 = 0 mm, 层数 = 118, FOV = 24 cm × 24 cm, 矩阵 = 256 × 256, 层面内分辨率为 0.9375 × 0.9375, NEX = 1.0; (3) 静息态脑功能成像 (resting-state functional MRI, rs-fMRI) 扫描期间不给受试者施加任何任务, 嘱受试者闭眼, 保持全身不动, 身体放松。成像参数: 采用回波平面成像 (echoplanar imaging sequence, EPI) 序列, TR/TE = 2000/30 ms, FA = 90°, 层厚 = 3.0 mm, 层间隔 = 0.8, 层数 = 32, 矩阵 = 128 × 128, FOV = 22 cm × 22 cm, NEX = 1.0, 扫描时间 6 min, 扫描 180 期。

图像分析 将原始资料传输至 PACS 系统, 对常规影像进行观察, 除外脑内有明确梗死、脑白质损伤、肿瘤等影响脑部病变的受试者。静息态功能成像分析基于 SPM8, 运行环境为 MATLAB 7.6 (The Mathworks, Natick, MA, USA)。

图像预处理 (1) 去除前 10 个时间点图像; (2) 时间校正; (3) 头动校正, 生成平均脑, x 、 y 及 z 方向移动超过 1.5 mm, 转动超过 1.5 度角者被排除; (4) 将结构像对齐到平均脑, 并进行联合分割 (unified segment), 生成配准参数; (5) 将配准参数写入经过时间及头动校正后的功能图像, 重新采样为 3 mm × 3 mm × 3 mm, 并用 4 mm × 4 mm × 4 mm FWHM 高斯核平滑, 得到配准后的功能图像; (6) 去线性漂移; (7) 滤波^[11]。

功能连接分析 (1) 采用 MRICron (Version 1) 构建双侧边缘区模板 (图 1); (2) 去除 6 个方向头动参数、全脑平均信号、白质信号及脑脊液信号混淆作用; (3) 采用感兴趣区 (region of interest, ROI) 法进行 ROI 与其他脑区相关性分析; (4) 采用 Fisher 法进行 z 值转换使相关系数尽可能正态分布。

统计学处理 采用 SPM 8 统计软件, 一般性资料以均数 ± 标准差表示, 对于单组数据采用单样本 t 检验 (FWE 校正, $P < 0.05$), 对于成组数据采用协方差分析, 年龄作为协变量 ($P < 0.001$, 未校正)。

结 果

受试者一般情况 5 例受试者中 21 例不符合标准被排除, 另外 64 例正常成年人符合入组标准被纳入。受试者平均年龄 (40.1 ± 16.4) 岁 (22 ~ 83 岁), 中

位年龄 33.5 岁。根据性别分为男性组和女性组，男性组 28 人，平均年龄 (42.4 ± 15.9) (25 ~ 83 岁)，中位年龄 37.5 岁；女性组 36 人，平均年龄 (38.3 ± 16.8 岁) (22 ~ 72 岁)，中位年龄 29.0 岁。

男性组边缘区功能连接特点 男性组左侧边缘区相关的功能连接脑区包括双侧中扣带回、缘上回、壳核、丘脑、岛叶、岛盖及杏仁核 (图 2)。男性组右侧边缘区相关的功能连接脑区包括右侧缘上回、双侧中扣带回、岛盖、岛叶、壳核、丘脑及杏仁核 (图 3)。

女性组边缘区功能连接的特点 女性组左侧边缘区相关的功能连接脑区包括双侧中扣带回、颞横回、壳核、丘脑海马及杏仁核 (图 4)。女性组右侧边缘区相关的功能连接脑区包括双侧颞横回、岛叶、岛盖、壳核、丘脑、杏仁核 (图 5)。



图 1 利用 MRIcron (Version 1) 手工构建边缘区模板
Fig 1 The marginal division of the neostriatum was manually drawn using MRIcron (version 1)

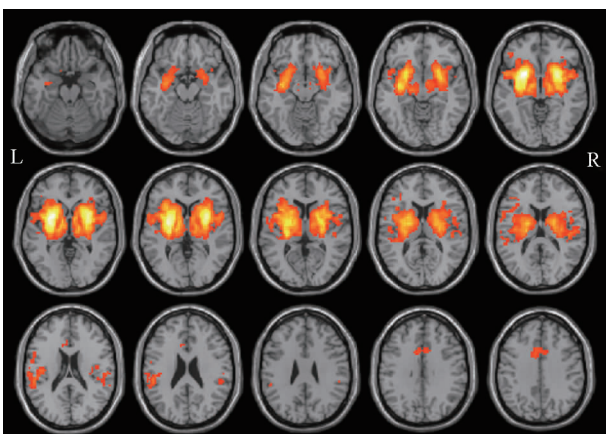


图 2 男性组左侧边缘区相关的功能连接脑区，包括双侧中扣带回、缘上回、壳核、丘脑、岛叶、岛盖及杏仁核
Fig 2 The functional connectivity of the left marginal division was mainly located in bilateral middle cingulate gyrus, supramarginal gyrus, putamen, thalamus, insula, rolandic operculum and amygdala in male group

不同性别组边缘区功能连接的差异 男性组左侧边缘区相关的功能连接脑区较女性组增多的脑区位于右侧颞上回及颞中回，功能连接减少脑区位于左侧顶上小叶 (图 6)。男性组右侧边缘区相关的功能连接脑区较女性组增多的脑区位于右侧直回及右侧颞上回 (图 7)，无功能连接减少脑区。

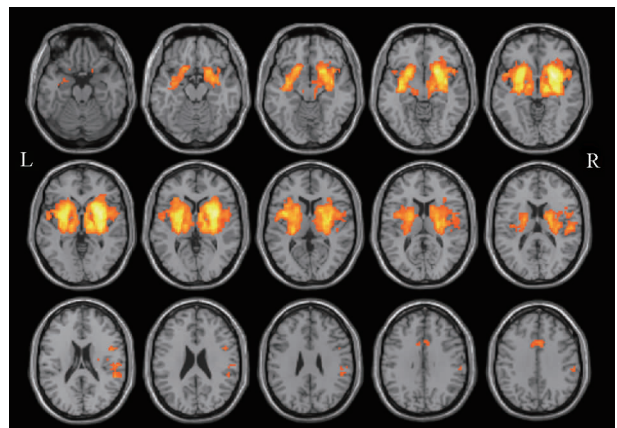


图 3 男性组右侧边缘区相关的功能连接脑区，包括右侧缘上回、双侧中扣带回、岛叶、岛盖、壳核、丘脑及杏仁核
Fig 3 The functional connectivity of the right marginal division was mainly located in right supramarginal gyrus, bilateral middle cingulate gyrus, insula, rolandic operculum, putamen, thalamus and amygdala in male group

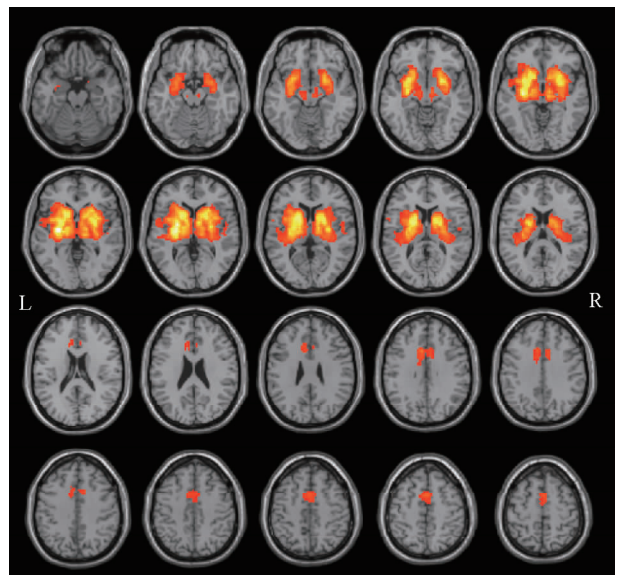


图 4 女性组左侧边缘区相关的功能连接脑区，包括双侧中扣带回、颞横回、壳核、丘脑及杏仁核
Fig 4 The functional connectivity of the left marginal division was mainly located in bilateral middle cingulate gyrus, heschl gyrus, putamen, thalamus and amygdala in female group

讨 论

边缘区静息状态下的脑部功能连接反映了边缘区与其他脑区空间上的远距离神经生理事件的相关性^[12]。本研究采用 ROI 方法进行全脑基于体素的功能连接分析发现, 双侧中扣带回、壳核、丘脑及杏仁核为两组受试者边缘区静息状态下共同存在功能连接的脑区。对于男性组来说, 边缘区与缘上回之间存在着功能连接, 而对于女性组来说, 边缘区还与海马及颞横回存在功能连接, 因此, 男性组与女性组边缘区的功能连接既存在一致性, 又存在差异性。

缘上回属于顶下小叶, 主要负责语言概念及处理, 当缘上回损伤时, 患者可以出现感觉性失语。本研究发现男性组边缘区与缘上回之间存在功能连通性, 推测这种功能连通性的减弱或损伤, 可能会影响到患者的语言功能, 进而影响到患者与人的交流及信息的传递。但对于女性组来说, 边缘区与海马及颞横回之间均存在功能连通性。海马与长时程记忆有关, 边缘区的损伤可能会影响到患者的记忆及认知功能。颞横回是人类的听觉中枢, 当进行听觉处理时颞横回通常会激活, 因此, 边缘区的损伤可能会影响人的听觉处理等听觉相关的反应活动。功能上的一致性说明不同性别的人的边缘区存在着同步性的远距离神经生理活动, 功能上的差异性说明不同性别的人边缘区的损伤所导致的脑部功能的影响是不同的。在未来的病例研究中, 应当考虑到性别对脑部边缘区功能的影响。

壳核、丘脑及杏仁核均为皮层灰质核团, 通常是作为神经信息传导的中继核团。边缘区作为皮层下的记忆中心, 目前认为和学习、记忆有关^[13]。边缘区与这些核团的功能连通性证实了边缘区也参与了脑内复杂的神经环路。边缘区的直接或间接损伤, 通常会致患者出现记忆力及计算力减退的情况^[14]。目前关于边缘区的研究主要局限于哺乳动物的细胞学及免疫组织化学研究, MRI 研究相对较少, 主要采用任务态功能磁共振成像研究边缘区与工作记忆的关系, 而关于边缘区的静息态功能磁共振成像研究仍属空白。本研究所证实的边缘区与脑内其他脑区间的功能连通性为进一步的形态学上的研究提供了证据, 不同性别组的正常人脑边缘区静息态脑功能连接模式的探讨, 为将来人脑边缘区的活体研究提供了一种新的思路。

性别是人类固有的属性, 男性和女性患者生理上

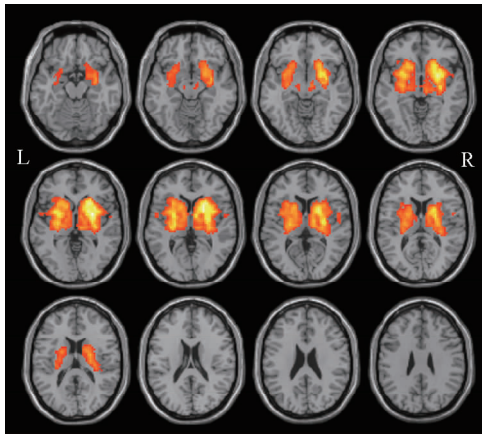


图 5 女性组右侧边缘区相关的功能连接脑区, 包括双侧颞横回、岛叶、岛盖、壳核、丘脑及杏仁核

Fig 5 The functional connectivity of the right marginal division was mainly located in bilateral heschl gyrus, insula, rolandic operculum, putamen, thalamus and amygdala in female group

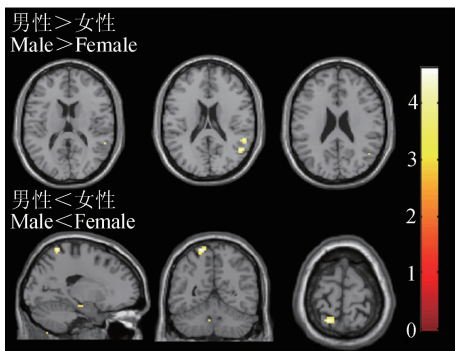


图 6 与女性组比较, 男性组左侧边缘区功能连接增多脑区主要位于右侧颞上回及颞中回 (上行), 功能连接减少脑区位于左侧顶上小叶

Fig 6 The functional connectivity of the left marginal division increased in right superior temporal cortex and middle temporal cortex (top row), and decreased in left superior parietal cortex (bottom row) in male group compared with that in female group

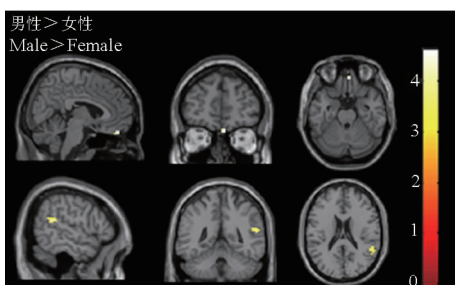


图 7 与女性组比较, 男性组右侧边缘区功能连接增多脑区主要位于右侧直回及颞上回

Fig 7 The functional connectivity of the right marginal division increased in right gyrus rectus in male group compared with that in female group

的不同、社会属性的不同均可能会影响到脑部结构^[15-17]和功能的差异^[18-19]。本研究证实, 男性组边缘区的功能连接要多于女性组, 增多的功能连接区域主要为右侧颞叶, 而减少的功能连接区域相对较少, 主要位于左侧顶上小叶。靶向性的功能连接区域的变化可能是性别对边缘区功能连接差异性的直接体现。

本研究的局限性包括: (1) 本研究仅仅探讨了静息状态下边缘区的默认网络, 没有与任务态的网络进行对照分析; (2) 本研究属于功能方面的研究, 没有对边缘区的结构进行 MRI 研究。

总之, 边缘区的功能连接存在性别的一致性和差异性, 不同性别组边缘区相关的功能连接一致性脑区主要位于双侧中扣带回、壳核、丘脑及杏仁核, 差异性脑区主要位于右侧颞叶。

参 考 文 献

- [1] Shu SY, Penny GR, Peterson GM. The "marginal division": a new subdivision in the neostriatum of the rat [J]. *J Chem Neuroanat*, 1988, 1(3):147-163.
- [2] Shu SY, McGinty JF, Peterson GM. High density of zinc-containing and dynorphin B-and substance P-immunoreactive terminals in the marginal division of the rat striatum [J]. *Brain Res Bull*, 1990, 24(2):201-205.
- [3] Shu SY, Bao X, Li S, et al. A new subdivision of mammalian neostriatum with functional implications to learning and memory [J]. *J Neurosci Res*, 1999, 58(2):242-253.
- [4] Shu SY, Bao XM, Zhang C, et al. A new subdivision, marginal division, in the neostriatum of the monkey brain [J]. *Neurochem Res*, 2000, 25(2):231-237.
- [5] 包新民, 舒斯云, 李胜修, 等. 人脑纹状体边缘区的免疫细胞化学研究 [J]. *第一军医大学学报*, 2001, 21(12):894-897.
- [6] 吴永明, 舒斯云, 包新民, 等. 人脑纹状体边缘区参与听觉数字工作记忆的功能磁共振研究 [J]. *第一军医大学学报*, 2002, 22(12):1096-1098.
- [7] Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, et al. Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging [J]. *Am J Neuroradiol*, 2000, 21(9):1636-1644.
- [8] Zhang HY, Wang SJ, Xing J, et al. Detection of PCC functional connectivity characteristics in resting-state fMRI in mild Alzheimer's disease [J]. *Behav Brain Res*, 2009, 197(1):103-108.
- [9] Mohammadi B, Kollewé K, Samii A, et al. Changes of resting state brain networks in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Exp Neurol*, 2009, 217(1):147-153.
- [10] Galea M, Woodward M. Mini-mental state examination (MMSE) [J]. *Aust J Physiother*, 2005, 51(3):198.
- [11] Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI [J]. *Magn Reson Med*, 1995, 34(4):537-541.
- [12] Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, et al. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1993, 13(1):5-14.
- [13] Shu SY. Marginal division of the neostriatum: a subcortical memory center [J]. *J Biomed Sci*, 2003, 10(1):14-29.
- [14] 舒斯云, 王鲁宁, 吴永明, 等. 双侧壳核内侧区出血致记忆力、计算力减退 1 例报告 [J]. *第一军医大学学报*, 2002, 22(1):38-40.
- [15] Smith CD, Chebrolu H, Wekstein DR, et al. Age and gender effects on human brain anatomy: a voxel-based morphometric study in healthy elderly [J]. *Neurobiol Aging*, 2007, 28(7):1075-1087.
- [16] Hsu JL, Leemans A, Bai CH, et al. Gender differences and age-related white matter changes of the human brain: a diffusion tensor imaging study [J]. *Neuroimage*, 2008, 39(2):566-577.
- [17] Lv B, Li J, He H, et al. Gender consistency and difference in healthy adults revealed by cortical thickness [J]. *Neuroimage*, 2010, 53(2):373-382.
- [18] Xu X, Wang Q, Zhang M. Age, gender, and hemispheric differences in iron deposition in the human brain: an *in vivo* MRI study [J]. *Neuroimage*, 2008, 40(1):35-42.
- [19] Pal D, Trivedi R, Saksena S, et al. Quantification of age- and gender-related changes in diffusion tensor imaging indices in deep grey matter of the normal human brain [J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(2):193-196.

(收稿日期: 2012-09-03)