



围绝经期妇女静息态功能磁共振成像的 脑局部一致性研究

李江, 辛越, 秦健, 郭威, 李长勤

(山东第一医科大学第二附属医院医学影像科, 山东 泰安 271000)

摘要:目的 探讨围绝经期妇女静息状态下各脑区局部一致性改变及其与雌激素水平、认知改变的关系。方法 将 25 例围绝经期妇女与 20 例相匹配的正常对照组进行 3.0T rs-fMRI 扫描, 计算其全脑的局部一致性(ReHo)值, 将差异有统计学意义脑区的 ReHo 均值与焦虑自评量表(SAS)、抑郁自评量表(SDS)及雌激素水平进行相关分析。结果 ①围绝经期妇女左小脑后叶(2 区)、右额中回、右侧扣带回的 ReHo 值均高于对照组;②右额中回的 ReHo 均值与 SDS 评分($r=0.393, P=0.029$)和 SAS 评分($r=0.377, P=0.013$)呈正相关, 右中扣带回的 ReHo 均值与 SDS 评分($r=0.312, P=0.016$)和 SAS 评分($r=0.303, P=0.021$)呈正相关, 左小脑 2 区与 SDS、SAS 评分未见明显相关性;③右侧额中回($r=-0.556, P=0.025$)、中扣带回($r=-0.489, P=0.038$)ReHo 值和雌激素水平呈负相关。结论 围绝经期妇女 ReHo 差异脑区与认知损害程度、雌激素水平存在密切关系, 这在影像学层面为围绝经期妇女的认知损害、行为学变化的神经生理机制及局部代谢改变提供了支持。

关键词:围绝经期; 静息态功能磁共振成像; 局部一致性; 认知改变

DOI:10.3969/j.issn.1002-1671.2019.12.005

中图分类号:R711.51;R445.2;R322.81 文献标志码:A 文章编号:1002-1671(2019)12-1906-04

A study on regional homogeneity of brain in perimenopausal women based on resting-state functional magnetic resonance imaging

LI Jiang, XIN Yue, QIN Jian, GUO Wei, LI Changqin

(Department of Imaging, the Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Tai'an 271000, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of resting-state brain activity in perimenopausal women and its relationship with estrogen levels and cognitive changes. **Methods** 25 perimenopausal women and 20 normal control subjects were scanned using 3.0T rs-fMRI, and the regional homogeneity (ReHo) values of the whole brain were calculated. A correlation analysis was studied between the ReHo in regional brain with the self-rating anxiety scale (SAS) and the self-rating depression scale (SDS). **Results** ①The ReHo values of left posterior cerebellum (area 2), right middle frontal gyrus and right cingulate gyrus in perimenopausal women were higher than those in normal control group; ②The mean ReHo values of the right frontal gyrus were positively correlated with SDS scores ($r=0.393, P=0.029$) and SAS scores ($r=0.377, P=0.013$); the ReHo values of the right cingulate gyrus were positively correlated with the SDS scores ($r=0.312, P=0.016$) and SAS scores ($r=0.303, P=0.021$); there was no significant correlation between the ReHo values and both the SDS and SAS scores about the 2nd area of the left cerebellum; ③The ReHo values of the right middle frontal gyrus ($r=-0.556, P=0.025$), the middle cingulate gyrus ($r=-0.489, P=0.038$) were significantly negatively correlated with the level of estrogen. **Conclusion** The resting-state brain activities in perimenopausal women are closely related with the degree of cognitive impairment and estrogen levels, which can support an evidence for explaining the changes of both the neurophysiological mechanisms and local metabolism about the cognitive impairment and behavioral changes in perimenopausal women by MRI.

Key words: perimenopausal period; resting-state functional magnetic resonance imaging; regional homogeneity; cognitive changes

围绝经期是指女性从生育走向停经的过渡时期, 其生理上表现为生殖功能的衰退及性激素水平的大幅度波动, 从而导致以神经、精神类症状为主的临床症候群。认知损害是围绝经期的常见并发症之一^[1], 雌激素替

代治疗虽然可以降低围绝经期女性认知功能障碍和神经退行性疾病发生的风险, 但雌激素水平的波动对各脑分区的影响尚不明确, 不能客观评价雌激素对认知的保护作用。本研究采用 rs-fMRI 技术的局部一致性 (regional homogeneity, ReHo) 分析方法, 探讨围绝经期妇女各脑区自发脑活动变化与雌激素水平及认知改变的关系。

作者简介: 李江(1985-), 男, 山东省泰安市人, 硕士, 主治医师。研究方向: 心、脑血管影像学及功能磁共振成像研究。

通信作者: 李长勤, E-mail: changqin_li@163.com

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2017 年 6 月至 2018 年 3 月在山东第一医科大学第二附属医院公开招聘的围绝经期妇女 25 例。纳入标准: (1) 女性、右利手; (2) 有子宫、至少有一侧卵巢; (3) 存在雌激素水平减低、月经改变或血管舒缩症状; (4) 无任何精神、神经系统病史及家族病史; (5) 参与研究前近 4 周末服用大豆、雌激素、黄体酮、异黄酮、维生素 E; (6) 无 MRI 扫描禁忌证。排除标准: (1) 伴有重度认知功能障碍、重大精神创伤史; (2) 既往患有严重内科疾病(中枢神经及循环系统疾病)、外科疾病(脑外伤)、中毒及精神心理类等疾病史; (3) 子宫及双侧附件切除病史、生殖系统肿瘤及病因不明的阴道流血者; (4) 失语、失聪及失明患者及其他不能配合检查者。对照组: 招募 20 例育龄期健康女性志愿者, 所有入组者均为右利手、月经规律, 排除妊娠、哺乳等引起雌激素水平改变的因素, 且无遗传性、精神类疾病及 MR 扫描禁忌证等。所有被试均签订知情同意书, 本研究获得山东第一医科大学第二附属医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 一般资料及心理评估 收集被试年龄、初潮年龄、雌激素水平及受教育程度等资料; 实验分组参照生殖衰老分期(stage of reproductive aging workshop, STRAW) 系统; 在行 MR 检查前接受焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS) 测试, 用以评估被试的心理状态。

1.2.2 rs-fMRI 数据采集 使用 GE Discovery 750 3.0T MR 扫描仪和 8 通道头部线圈进行数据采集。嘱被试在扫描过程中保持头部静止、平静呼吸, 不要入睡、不进行强烈的思维活动。软垫置于被试双耳侧, 以减少运动伪影和保护被试的听力。首先行常规序列扫描以排除脑肿瘤、脑梗死、脑出血及脑部其他异常改变; 然后进行 3D-T₁ 颅脑容积成像(BRAVO) 序列和基于 EPI 梯度回波(gradient echo, GRE) 的血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD) 序列扫描。扫描参数: ① 3D-T₁ BRAVO 序列, TE 3.2 ms, TR 8.2 ms, TI 450 ms, FOV 25.6 mm×25.6 mm, 矩阵 256×256, 层间距 0 mm, 层厚 1 mm, 层数 176, NEX 1; ② BOLD 序列, EPI-GRE, TR 2 000 ms, TE 20 ms, 层厚 3.2 mm, 层间隔 0 mm, FOV 22 cm×22 cm, 矩阵 64×64, 采集时间点 240 个, 层数 41 层。

1.2.3 数据处理和 ReHo 计算 采用 DPABI 工具箱进行图像预处理及 ReHo 值计算。(1) 图像预处理: 在磁化达到稳定状态和适应 fMRI 噪声之前, 由于瞬时信号的变化, 前 10 个时间点被舍弃; 所有被试的头部

运动位移(< 2 mm)、运动角度($< 2^\circ$) 均受到严格控制; 在运动校正后, 将所有数据在空间上归一化为 EPI 模板, 以平衡被试个体差异(重采样体素大小 3 mm× 3 mm× 3 mm); (2) ReHo 值的计算: ReHo 值是通过计算给定的体素时间序列及其最接近 26 个邻接的体素时间序列的肯德尔和谐系数(Kendall's coefficient of concordance, KCC) 值来估算的, 进行滤波处理(0.01 Hz $< f < 0.08$ Hz) 和去线性漂移以提高 SNR, 将年龄、初潮年龄及受教育程度等作为协变量进行去除, 为减少 KCC 值的个体变化对 KCC 值的影响, 将 KCC 值除以全脑的平均 KCC 值进行 ReHo 映射归一化, 得到的数据在空间上以 8 mm 的半高斯平滑核(FWHM) 进行空间标准化处理, 最后提取差异脑区的 ReHo 值。

1.3 统计学分析 采用 SPSS16 统计分析软件, 双样本 t 检验评估围绝经期女性与健康育龄者在年龄、初潮年龄、受教育年限、雌激素水平、SAS 评分、SDS 评分的差异; 组间 ReHo 差异行双样本 t 检验、置换检验和无阈值簇群增强(threshold-free cluster enhancement, TFCE) 校正; 分别提取了各显著区所有体素的平均 ReHo 值并应用 rs-fMRI 数据分析工具包(RESTPlus V1.2), 对不同区域的平均 ReHo 值与 SAS、SDS 评分及雌激素水平进行 Spearman 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料结果 与健康育龄组相比, 围绝经期组具有较低的雌激素水平和更高的 SAS、SDS 评分($P < 0.05$); 而初潮年龄、受教育程度的组间差异均无统计学意义($P > 0.05$) (表 1)。

2.2 区域自发脑活动改变 rs-fMRI 分析显示, 在静息状态下的围绝经期妇女左小脑后叶(2 区)、右额中回、右侧扣带回的 ReHo 值均高于健康育龄组, 差异有统计学意义($P < 0.05$) (图 1; 表 2)。

2.3 差异区 ReHo 值与 SAS、SDS 评分的相关性 右额中回的 ReHo 值与 SDS 评分($r = 0.393, P = 0.029$) 和 SAS 评分($r = 0.377, P = 0.013$) 呈正相关; 右中扣带回的 ReHo 值与 SDS 评分($r = 0.312, P = 0.016$) 和 SAS 评分($r = 0.303, P = 0.021$) 呈正相关; 左小脑 2 区与 SDS、SAS 评分未见明显相关性。

2.4 差异区 ReHo 值与雌激素水平的相关关系 围绝经期组的右侧额中回($r = -0.556, P = 0.025$)、中扣带回($r = -0.489, P = 0.038$) ReHo 值和雌激素水平呈负相关(图 2, 3)。

3 讨论

本研究以 rs-fMRI 的 ReHo 分析为基础,分析围绝经期妇女脑内自发活动改变的区域,结果显示右侧额中叶、中扣带回及左侧小脑 2 区 ReHo 值显著增高,且额中回、扣带回升高的 ReHo 值与围绝经期妇女的雌激素水平及认知功能具有显著相关性。

前额叶皮层是人脑高级认知功能区,主要参与记忆、语言、智力、分析思维和执行能力等功能,并与其他脑区相互协同^[2-3]。Berent-spillson 等^[1]报道围绝经期妇女前额叶脑灰质与语言、视觉工作记忆及认知功能减退密切相关;额中回的 ReHo 值在焦虑症^[4]、抑郁症^[5-6]的研究中均出现不同程度的增高,提示该脑区神经元活动存在异常;此外,郑中凯等^[7]发现重性抑郁

症患者额中回的功能连接亦出现减低。本研究发现围绝经期妇女右额中回的 ReHo 值显著增高,且增高的 ReHo 值与 SDS 评分($r=0.393, P=0.029$)和 SAS 评分($r=0.377, P=0.013$)呈正相关,进一步在影像学层面证实了额中回与负面情绪活动及认知功能改变密切相关。

围绝经期妇女右中扣带回自发脑活动改变也存在异常。Phan 等^[8]报道内侧前额叶皮层在情绪加工中起着普遍作用,且悲伤情绪及有认知需求的情绪任务与扣带回有关;Pourtois 等^[9]通过颅内脑电图检测结合 fMRI 的方法证实扣带回皮层与认知过程控制、行为活动调整相关;此外,罗梦婷等^[10]报道围绝经期抑郁症前扣带回区出现代谢异常。本研究结果显示,围

表 1 被试一般资料

组别	健康育龄组(n=20)	围绝经期组(n=25)	t 值	P 值
年龄(岁)	38.70±6.29	50.76±2.72	-8.4	0.00
初潮年龄(岁)	13.75±2.34	13.54±1.19	0.38	0.65
雌激素(pg/mL)	108.94±63.76	31.25±13.13	17.23	0.00
受教育程度(年)	11.10±2.17	10.90±3.41	1.57	0.39
SAS 评分	42.72±5.84	51.83±10.85	-5.34	0.00
SDS 评分	44.12±6.14	55.47±8.92	-7.45	0.00

表 2 组间 t 检验围绝经期组 ReHo 值改变的脑区

脑区	MNI			体素大小	最高 t 值
	x	y	z		
小脑 2 区(左)	48	-66	-51	32	3.898 2
额中回(右)	-36	45	12	57	5.218 7
中扣带回(右)	-6	15	33	39	3.909 3

注: x, y, z 为 MNI 坐标; 体素大小 > 20, P < 0.05; 置换检验和无阈值簇群增强校正

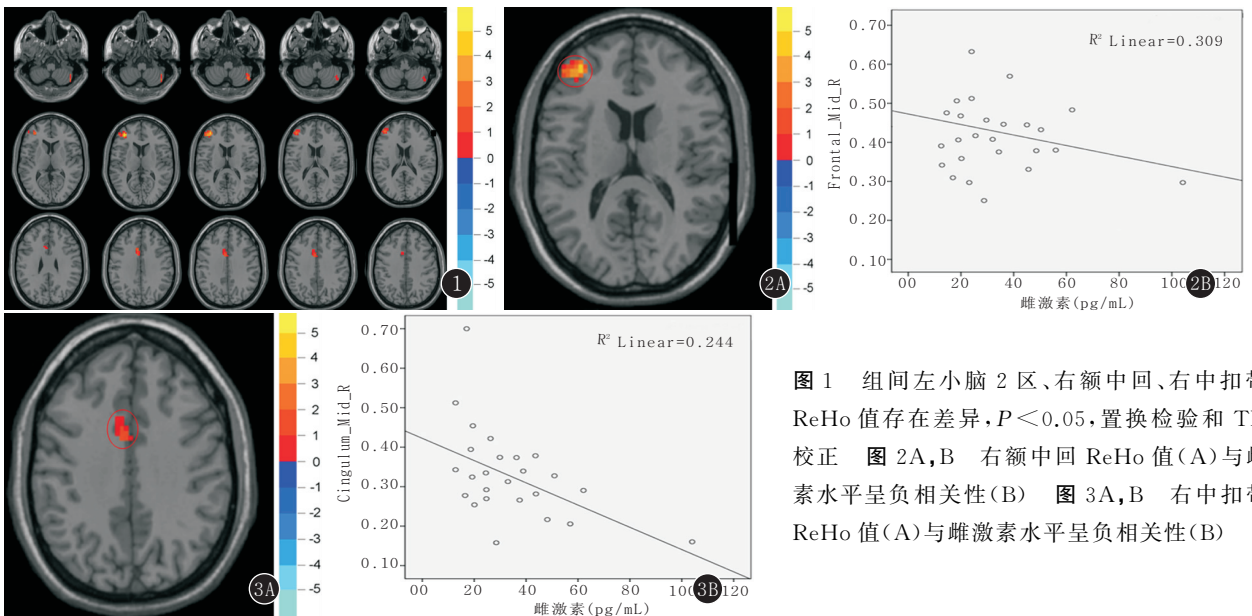


图 1 组间左小脑 2 区、右额中回、右中扣带回 ReHo 值存在差异, $P < 0.05$, 置换检验和 TFCE 校正 图 2A, B 右额中回 ReHo 值(A)与雌激素水平呈负相关性(B) 图 3A, B 右中扣带回 ReHo 值(A)与雌激素水平呈负相关性(B)

绝经期妇女左侧中扣带回 ReHo 值增高, ReHo 值与 SDS 评分($r=0.312, P=0.016$)和 SAS 评分($r=0.303, P=0.021$)呈正相关, 这为扣带回的神经活动变化与异常情绪、认知改变的相关关系提供了佐证。

近年来, 关于小脑在执行功能、视觉空间处理、语言功能和情绪调节等非运动功能方面的功用被不断证实。有研究^[11]通过 MRI 定量分析研究发现阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者小脑体积较对照组明显变小; Bernard 等^[12]证实小脑后部主要与额顶叶有强功能连接, 即小脑与大脑之间存在功能耦合。本研究发现围绝经期女性右侧小脑 2 区 ReHo 值升高, 然而升高的 ReHo 值却与 SAS、SDS 评分无相关性, 推测是由于小脑并非直接参与、影响认知功能, 而是通过白质纤维束与大脑前联络皮质相联系而发挥作用^[13], 即“大脑-小脑环路”。

此外, 有研究证实围绝经期妇女产生的一系列异常精神情绪症状、认知状态改变与雌激素减少密切相关^[14]; 在对广泛性焦虑症患者的研究证实额中回、扣带回脑物质代谢存在异常^[15]; Dumas 等^[16]通过任务态 fMRI(taskstate-fMRI, ts-fMRI)研究发现绝经期女性额叶胆碱能系统与认知功能具有相关性, 并指出雌激素替代治疗是通过维持相应脑区胆碱能功能水平以达到缓解围绝经期综合征的作用。这与本研究发现右额中回($r=-0.556, P=0.025$)、中扣带回($r=-0.489, P=0.038$)的 ReHo 值和雌激素水平呈负相关的结论相一致, 推测这与雌激素能够维持并促进额叶多个神经递质系统和生长因子的功能有关^[17]。

本研究采用 rs-fMRI 的研究方法证实围绝经期妇女多个脑区存在 ReHo 差异, 且部分差异脑区的 ReHo 值与认知损害程度、雌激素水平存在密切关系。这为围绝经期妇女的认知及行为学变化的神经生理机制及局部代谢异常提供了影像学支持; 为围绝经期临床症候群的适当临床干预提供了影像学保障; 为实现激素替代的精准化、个体差异化治疗提供了影像学依据。

参考文献:

[1] BERENT-SPILLSON A, BRICENO E, PINSKY A, et al. Distinct cognitive effects of estrogen and progesterone in menopausal women[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 59: 25-36. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.04.020.

[2] KOEHLIN E, ODY C, KOUNEIH F. The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex[J]. *Science*, 2003, 302(5648): 1181-1185. DOI: 10.1126/science.1088545.

[3] LEE K W, TIAN Y H, YOU I J, et al. Blockade of M1 muscarinic acetylcholine receptors modulates the methamphetamine-induced psychomotor stimulant effect[J]. *Neuroscience*, 2008, 153(4): 1235-1244. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.02.021.

[4] 夏丽坤, 江桂华, 汪天悦, 等. 基于局部一致性方法的广泛性焦虑障碍患者静息态功能磁共振成像[J]. *中国医学物理学杂志*, 2016, 33(1): 30-33. DOI: 10.3969/j.issn.1005-202X.2016.01.007.

[5] 邓达标, 杨侃荣, 梁敏杰, 等. 双相及单相抑郁患者静息态脑功能磁共振成像大脑局部一致性观察[J]. *临床放射学杂志*, 2014, 33(10): 1469-1473. DOI: 10.13437/j.cnki.jcr.2014.10.002.

[6] 张继良, 孙萌萌, 轩 昂, 等. 首发抑郁症患者脑纹状体多巴胺 D2 受体结合力与脑功能局部一致性改变的多模态影像研究[J]. *中华放射学杂志*, 2018, 52(7): 495-501. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2018.07.002.

[7] 郑凯中, 孙 昕, 李 棕, 等. 情感网络功能连接的异常对重性抑郁症患者复发的影响[J]. *实用放射学杂志*, 2018, 34(5): 649-653. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2018.05.001.

[8] PHAN K L, WAGER T, TAYLOR S F, et al. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI[J]. *Neuroimage*, 2002, 16(2): 331-348. DOI: 10.1006/nimg.2002.1087.

[9] POURTOIS G, VOCAT R, N'DIAYE K, et al. Errors recruit both cognitive and emotional monitoring systems: simultaneous intracranial recordings in the dorsal anterior cingulate gyrus and amygdala combined with fMRI[J]. *Neuropsychologia*, 2010, 48(4): 1144-1159. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.020.

[10] 罗梦婷, 王建波, 王 丹, 等. 围绝经期抑郁症前扣带回的磁共振波谱研究[J]. *实用放射学杂志*, 2017, 33(8): 1159-1162. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2017.08.001.

[11] STOODLEY C J, SCHMAHMANN J D. Functional topography of the human cerebellum[J]. *Handb Clin Neurol*, 2018, 154: 59-70. DOI: 10.1016/B978-0-444-63956-1.00004-7.

[12] BERNARD J A, SEIDLER R D, HASSEVOORT K M, et al. Resting state cortico-cerebellar functional connectivity networks: a comparison of anatomical and self-organizing map approaches [J]. *Front Neuroanat*, 2012, 6: 31. DOI: 10.3389/fnana.2012.00031.

[13] ADAMASZEK M, D'AGATA F, FERRUCCI R, et al. Consensus paper: cerebellum and emotion[J]. *Cerebellum*, 2017, 16(2): 552-576. DOI: 10.1007/s12311-016-0815-8.

[14] COHEN L S, SOARES C N, POITRAS J R, et al. Short-term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary report[J]. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(8): 1519-1522. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.8.1519.

[15] 魏 杰, 王建安, 杨庚林, 等. 广泛性焦虑症患者额中回、扣带回、海马磁共振质子波谱成像研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2013, 22(8): 725-727. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2013.08.016.

[16] DUMAS J A, MCDONALD B C, SAYKIN A J, et al. Cholinergic modulation of hippocampal activity during episodic memory encoding in postmenopausal women: a pilot study[J]. *Menopause*, 2010, 17(4): 852-859. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181e04db9.

[17] SHANMUGAN S, EPPERSON C N. Estrogen and the prefrontal cortex: towards a new understanding of estrogen's effects on executive functions in the menopause transition[J]. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35(3): 847-865. DOI: 10.1002/hbm.22218.