

前庭性偏头痛患者大脑皮质厚度异常研究

乔超^{1,2} 刘衍希³ 阎文静¹ 刘学军⁴ 王海萍¹

(1 青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛 266003; 2 枣庄市立医院神经内科;

3 日照市中医医院核磁共振室; 4 青岛大学附属医院放射科)

[摘要] **目的** 分析前庭性偏头痛(vestibular migraine, VM)患者大脑皮质厚度改变区域,为 VM 发病机制的研究提供理论依据。**方法** 选择 2021 年 6 月—2022 年 12 月于我院神经内科就诊的 VM 患者 27 例(设为 VM 组),同期招募 28 例健康志愿者作为对照组。所有受试者进行全脑磁共振(MR)扫描,采用基于表面形态学分析(SBM)方法分析并比较两组受试者 MR 图像中大脑皮质厚度;对 VM 组患者皮质厚度异常脑区与其病程、头痛发作频率、头晕发作频率、头痛视觉模拟评分(VAS)分值等参数进行 Spearman 相关性分析。**结果** 与对照组相比,VM 组患者左侧顶下小叶皮质厚度明显下降($P_{\text{vertex}} < 0.01$, $P_{\text{cluster}} < 0.05$),但左侧顶下小叶皮质厚度与 VM 病程、头痛发作频率、头晕发作频率、头痛 VAS 分值均无相关性($P > 0.05$)。**结论** 前庭性偏头痛患者大脑皮质厚度异常区域位于左侧顶下小叶,左侧顶下小叶可能参与了 VM 发生的病理生理过程。

[关键词] 偏头痛;前庭疾病;脑皮质厚度;磁共振成像

[中图分类号] R747.2;R764.34 **[文献标志码]** A

Cortical thickness abnormalities in patients with vestibular migraine QIAO Chao, LIU Yanxi, YAN Wenjing, LIU Xuejun, WANG Hai ping (Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate cortical thickness changes in patients with vestibular migraine (VM), and to provide a basis for studying the pathogenesis of VM. **Methods** From June 2021 to December 2022, we enrolled 27 patients with VM visiting the department of neurology of our hospital and 28 healthy volunteers as control group. All the subjects underwent whole-brain magnetic resonance (MR) scanning. Using surface-based morphometry, the thickness of the cortex was analyzed on MR images and compared between the two groups. In the VM group, Spearman correlation analysis was performed to detect the correlation between cortical thickness changes and VM course, headache attack frequency, dizziness attack frequency, and headache intensity on the Visual Analogue Scale (VAS). **Results** Compared with the control group, patients with VM had a significant decrease in the cortical thickness of the left inferior parietal lobule ($P_{\text{vertex}} < 0.01$, $P_{\text{cluster}} < 0.05$). However, there was no significant correlation between the cortical thickness of the left inferior parietal lobule and the course of VM, headache attack frequency, dizziness attack frequency, or VAS score ($P > 0.05$). **Conclusion** The cortical thickness of the left inferior parietal lobule is altered in patients with VM. The left inferior parietal lobule may be involved in the pathophysiological process of VM.

[KEY WORDS] Migraine disorders; Vestibular diseases; Brain cortical thickness; Magnetic resonance imaging

前庭性偏头痛(vestibular migraine, VM)是一种以前庭症状为特征的中枢神经系统疾病^[1]。迄今为止,VM 依然缺乏特异性的血清学及影像学诊断标准。虽然国内外研究人员不断从大脑结构与前庭功能上对 VM 进行研究,但 VM 发病机制仍未明确。VM 的诊断通常主要依据其临床症状^[2-3],因此误诊和漏诊率相对较高,且该病尚无确切治疗方案。VM 易导致患者脑结构及功能异常,既往有基于体素形态学分析(VBM)的研究,证实 VM 患者大脑皮质有形态改变,该变化可能参与了 VM 的发病^[4]。为进一步探明 VM 的发病机制,本研究采用基于表面形态学分析(SBM)的方法,通过 FreeSurfer 软件

分析 VM 患者大脑皮质厚度的改变,以期为 VM 的研究提供新的理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2021 年 6 月—2022 年 12 月于我院神经内科就诊的 VM 患者 27 例(设为 VM 组),其中男 5 例,女 22 例,平均年龄 41.0(30.0, 53.0)岁,受教育年限为 10.0(8.0, 12.0)年。患者纳入标准:①符合 2013 年国际头痛协会(IHS)制定的《国际头痛分类(第 3 版)》^[5]中 VM 诊断标准;②年龄 18~60 岁;③右利手;④患者处于 VM 发作间期(MR 扫描前后 3 d 内均无头痛、头晕发作);⑤无其他神经系统疾病史、其他类型原发性或继发性头痛史及精神疾病史,无高血压史、糖尿病病史、其他代谢紊乱性疾病

[收稿日期] 2023-11-27; **[修订日期]** 2024-01-12

[基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划面上项目(2021BJ-000009)

[通讯作者] 王海萍, Email: wanghaiping999@163.com

史、结缔组织或自身免疫性疾病史；⑤常规 MR 扫描大脑无异常信号。同时选择同时期健康志愿者 28 例作为对照组，其中男 7 例，女 21 例，平均年龄 48.5(26.0, 52.0) 岁，受教育年限 12.0(9.0, 15.0) 年。志愿者纳入标准：①常规神经系统查体未见异常；②既往无偏头痛、头晕家族史及神经系统损害史；③右利手；④常规 MR 扫描大脑无异常信号。两组受试者排除标准：①有酒精、尼古丁或药物滥用史，1 年内有预防性 VM 用药史；②女性受试者处于妊娠或月经期；③汉密尔顿抑郁量表、焦虑量表得分未在正常范围内。两组受试者的性别、年龄、受教育年限等基线资料无显著差异 ($P > 0.05$)。收集两组所有受试者的标准全脑 MR 高分辨率 3D 图像 (T_1 加权像, MP-RAGE 序列) 及 VM 组患者的 VM 病程、头痛发作频率、头晕发作频率以及头痛视觉模拟评分 (VAS) 参数。

1.2 MR 图像处理

采用 FreeSurfer 7.3.2 软件包，依据软件推荐的 recon-all 命令对两组受试者的全脑 MR 图像进行如下处理：①图像转换：将原始 DICOM 格式图像转换为 NIFTI 格式，切除颈部图像，人工检查图像质量后转换为 MGZ 格式；②头动校正：对 T_1 加权图像进行头动校正；③脑组织影像提取：将大脑组织原始体积仿射变换到 MNI305 图集上进行 Talairach 坐标系转换，再将原始体积信号强度进行标准化处理，然后对所有体素的强度进行缩放，使白质平均强度达 110，排除颅骨和硬脑膜等组织后提取出脑组织影像；④MR 信号配准：依次执行最大期望算法 (EM) 线性配准、典型强度标准化配准、典型非线性体积配准、EM 配准。⑤MR 信号分割：基于全脑皮质萎缩模型对大脑皮质下结构进行分区和统计，进行大脑白质结构分割，划分灰质、白质及软脑膜等脑组织边界；⑥创建脑表面：生成大脑皮质原始曲面，并对原始曲面进行平滑，对生成的大脑皮质图像进行膨胀并查找拓扑缺陷；⑦空间平滑：采用 15 mm 半高全宽平滑核指标进行高斯平滑，提高图像信噪比。

通过图像处理获得两组受试者可参数化的大脑皮质重组图像，即大脑皮质网格，采用 DODS 统计模型对该网格面进行大脑皮质厚度分析。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件及 FreeSurfer 7.3.2 软件对数据进行统计学分析。计数资料以例(率)表示，组间比较采用 χ^2 检验；符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25},$

$P_{75})$ 表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验；采用 Spearman 相关系数法对于大脑皮质异常厚度与 VM 相关指标进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。将患者的年龄、性别、受教育程度作为协变量，采用 DODS 统计模型进行大脑皮质厚度分析，以 $P_{\text{vertex}} < 0.01$ 为差异具有统计学意义；使用 Monte Carlo 模拟对 P_{vertex} 进行多重比较校正，以 $P_{\text{cluster}} < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者大脑皮质厚度比较

DODS 模型分析结果显示，两组受试者的左顶下小叶脑区内皮质厚度最显著差异顶点所对应的 MNI 空间坐标 $X、Y、Z$ 值分别为 $-37.7、-60.6、24.8$ ，两组受试者的脑皮质厚度显著差异脑区位于脑左顶下小叶 ($P_{\text{vertex}} < 0.01, P_{\text{cluster}} < 0.05$)。与对照组相比，VM 组患者大脑左侧顶下小叶皮质厚度明显减少。见图 1。

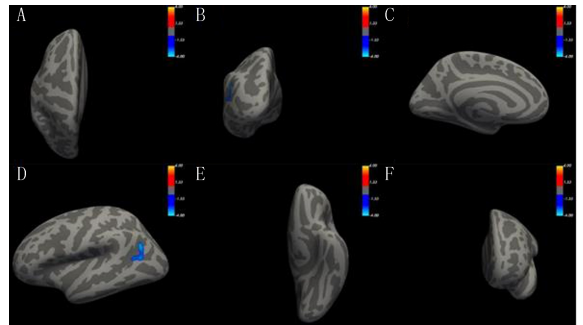


图 1 大脑左半球皮质厚度差异显著脑区 3D 模拟图
A: 轴位顶面观; B: 冠状位正面观; C: 矢状位内面观; D: 矢状位外面观; E: 轴位底面观; F: 冠状位后面观。log₁₀(P_{vertex}) 以色条表示，红色条代表正值，表示 VM 组的大脑皮质厚度大于对照组；蓝色条为负值，表示 VM 组的大脑皮质厚度小于对照组；色条颜色越深代表差异越显著

图 1 大脑左半球皮质厚度差异显著脑区 3D 模拟图

2.2 相关性分析

使用 FreeSurfer 7.3.2 软件分析 VM 组患者全脑 MR T_1 加权图像，测得的左侧顶下小叶皮质厚度为 (2.34 ± 0.11) mm。VM 组患者的病程为 (3.55 ± 1.72) 年，每月头痛发作天数为 (2.42 ± 2.39) d，每月头晕发作天数为 (1.43 ± 1.47) d，头痛 VAS 分值为 (5.79 ± 1.89) 分。Spearman 相关性分析结果显示，VM 患者左侧顶下小叶皮质厚度与 VM 病程、头痛发作频率、头晕发作频率、头痛 VAS 分值均无相关性 ($P > 0.05$)。

3 讨论

目前对于大脑皮质形态结构的研究，通常采用

VBM 及 SBM 两类方法。VBM 在测量脑白质及灰质的密度、厚度与体积方面精确度与客观度皆较高, SBM 则是一种新颖的脑结构分析方法, 与 VBM 相比, 其模板配准更加精准, 反映脑区皮质结构的改变更加直接和敏感^[6]。FreeSurfer 是基于 Linux 操作系统, 以 SBM 为工作原理的 MR 图像处理软件, 其可用于分析来自脑横断面和纵向神经的成像数据, 能较为客观地评估大脑皮质形态(如大脑皮质厚度、表面积、凹凸度、曲率等), 评估效果可靠, 具有较高灵敏度及准确性^[7], 目前 FreeSurfer 软件在医学图像处理中已被广泛应用。

本研究结果显示, VM 组患者左侧顶下小叶的皮质厚度明显小于对照组。顶下小叶是大脑高级联络皮质之一, 位于大脑的中心附近。有研究通过应用前庭电刺激等方法发现处理前庭信息的脑区主要集中在后脑岛、杏仁核、顶下小叶、颞上回和扣带回等位置^[8]。利用功能磁共振成像技术研究显示, 大脑左侧顶下小叶、左侧中央回、双侧颞上回等参与了视听信息的转化^[9]。顶下小叶主要由缘上回和角回组成。缘上回是视觉-前庭皮质网络中的一部分, 可被前庭信号激活^[10-11]。ZHE 等^[12]通过种子点分析法研究发现, VM 患者左侧体感皮质、顶下小叶与左侧前庭皮质之间的功能连接增加, 进一步说明顶下小叶在前庭信息处理时起到了重要作用。复杂的视觉环境、嘈杂的声音环境, 以及躯体姿势变化均较易诱发 VM 疾病发作。本研究中 VM 患者左侧顶下小叶皮质厚度明显减少, 考虑左侧顶下小叶皮质变薄可能会使患者接收和处理前庭信息能力下降, 导致 VM 疾病发作。另有研究表明, 焦虑状态会导致 VM 患者更加依赖视觉, 焦虑、抑郁情绪与 VM 发病可能互为因果, 从而形成恶性循环^[13-14]。有研究采用 CAT12 软件基于 SBM 方法比较 VM 患者与正常人的大脑皮质厚度, 结果显示 VM 患者左侧舌回、额下回岛盖区, 右侧额上回、颞上回、距状旁回、舌回、额下回岛盖区及三角区皮质厚度较正常人显著减少^[15]。本研究结果较单一, 考虑原因可能是使用软件不同及样本量偏少产生的误差, 但本结果与上述结果并不冲突, 或可作为其补充。

VM 症状反复发作可致患者出现认知功能障碍^[16-17], 而顶下小叶参与人类多种认知过程, 能够影响认知功能^[18-19]。有研究表明认知功能障碍的发生与楔叶、顶下小叶的活动减少及结构破坏有关^[20-21]。位于顶下小叶后部的角回, 在记忆和情景模拟中也起着非常关键的作用, 角回在涉及情节记忆的过程

中被明显激活^[22-23]。汪腾龙等^[24]研究发现, 左侧角回大脑皮质变薄是导致认知障碍发生的原因。本研究也从侧面证实了上述结果。目前对于 VM 患者认知功能方面的研究相对较少, 且认知功能改变的观察需要长期随访, 这也为相关研究增加了难度。但认知功能障碍对患者生活质量影响巨大, 为及早干预病情、提供最佳治疗、抓住最佳干预时机, 临床仍需积极探索 VM 发生与认知功能障碍的关系。

综上所述, 本研究结果显示, VM 患者大脑皮质厚度异常区域主要集中在左侧顶下小叶。既往较少有研究使用 FreeSurfer 软件分析 VM 患者大脑结构, 本研究初步尝试使用 FreeSurfer 软件分析 VM 患者大脑皮质结构改变, 我们今后研究将以此为基础, 对患者大脑皮质病变区域的表面积、凹凸度、曲率等方面进行多元度量, 开展更大样本量的研究, 为尽早明确 VM 发病机制提供更多理论依据。

伦理批准和知情同意: 本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZLL28397)。所有试验过程均遵照《人体医学研究的伦理准则》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明: 乔超、刘学军、王海洋、刘衍希参与了研究设计; 乔超、王海洋、阎文静参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文, 且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] 王淑青, 李滢, 王明慧, 等. 前庭性偏头痛患者脑灰质体积异常研究[J]. 精准医学杂志, 2019, 34(3): 220-223.
- [2] LI Z Y, SI L H, SHEN B, et al. Altered brain network functional connectivity patterns in patients with vestibular migraine diagnosed according to the diagnostic criteria of the Bárány Society and the International Headache Society[J]. J Neurol, 2022, 269(6): 3026-3036.
- [3] KRISHNAN P S, CAREY J P. Vestibular migraine: Clinical aspects and pathophysiology[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2022, 55(3): 531-547.
- [4] 王金辉, 刘波, 喻大华, 等. 前庭性偏头痛患者基于体素的脑灰质体积研究[J]. 磁共振成像, 2021, 12(3): 67-70, 88.
- [5] HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)[J]. Cephalgia, 2013, 33(9): 629-808.
- [6] 吴佩怡. 基于脑皮层形态结构的重性抑郁障碍发病及 SSRI 疗效研究[D]. 山西医科大学, 2022. DOI: 10.27288/d.cnki.gsxyu.2022.001061.
- [7] WORKER A, BLAIN C, JAROSZ J, et al. Cortical thickness, surface area and volume measures in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e114167.

- [8] LOPEZ C, CULLEN K E. Electrical stimulation of the peripheral and central vestibular system[J]. *Curr Opin Neurol*, 2024,37(1):40-51.
- [9] JIAYING S, JIE H, AIJUN W, et al. The role of the interaction between the inferior parietal lobule and superior temporal gyrus in the multisensory go/no-go task[J]. *Neuro Image*, 2022,254:119140.
- [10] BEN-SHABAT E, MATYAS T A, PELL G S, et al. The right supramarginal gyrus is important for proprioception in healthy and stroke-affected participants: A functional MRI study[J]. *Front Neurol*, 2015,6:248.
- [11] TEGGI R, COLOMBO B, ROCCA M A, et al. A review of recent literature on functional MRI and personal experience in two cases of definite vestibular migraine[J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(9):1399-1402.
- [12] ZHE X, ZHANG X L, CHEN L, et al. Altered gray matter volume and functional connectivity in patients with vestibular migraine[J]. *Front Neurosci*, 2021,15:683802.
- [13] 吴心仪, 严钢莉, 潘春联. 前庭性偏头痛与焦虑 抑郁的相关性研究进展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2023,26(6):785-788.
- [14] 牛玉格, 张道培, 张怀亮. 前庭性偏头痛相关视觉性眩晕发病机制的研究进展[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2023,32(1):1-4.
- [15] 折霞, 张小玲, 高洁, 等. 前庭性偏头痛患者脑皮层形态学研究[J]. *影像诊断与介入放射学*, 2019,28(4):269-272.
- [16] PREYSNER T A, GARDI A Z, AHMAD S, et al. Vestibular migraine: Cognitive dysfunction, mobility, falls[J]. *Otol Neurotol*, 2022,43(10):1216-1221.
- [17] 姚丹, 于秋宏, 江雪梅, 等. 前庭性偏头痛认知功能研究[J]. *中国医刊*, 2020,55(08):826-828.
- [18] IGELSTRÖM K M, GRAZIANO M S A. The inferior parietal lobule and temporoparietal junction: A network perspective[J]. *Neuropsychologia*, 2017,105:70-83.
- [19] LIU X F, ZHAO S W, CUI J J, et al. Differential expression of diacylglycerol kinase ζ is involved in inferior parietal lobule-related dysfunction in schizophrenia with cognitive impairments[J]. *BMC psychiatry*, 2023,23(1):526.
- [20] LUO Q Y, ZOU Y R, NIE H Q, et al. Effects of childhood neglect on regional brain activity and corresponding functional connectivity in major depressive disorder and healthy people: Risk factor or resilience? [J]. *J Affect Disord*, 2023,340:792-801.
- [21] TOUROUTOGLOU A, KATSUMI Y, BRICKHOUSE M, et al. The sporadic early-onset Alzheimer's disease signature of atrophy: Preliminary findings from the longitudinal early-onset Alzheimer's disease study (LEADS) cohort[J]. *Alzheimers Dement*, 2023,19(Suppl 9):S74-S88.
- [22] HUMPHREYS G F, LAMBON RALPH M A, SIMONS J S. A unifying account of angular gyrus contributions to episodic and semantic cognition[J]. *Trends Neurosci*, 2021,44(6):452-463.
- [23] THAKRAL P P, MADORE K P, SCHACTER D L. A role for the left angular gyrus in episodic simulation and memory[J]. *J Neurosci*, 2017,37(34):8142-8149.
- [24] 汪腾龙, 赵晓宇, 吴越, 等. 轻度认知障碍人群局部一致性与全脑功能连接探讨[J]. *中华老年医学杂志*, 2021,40(8):1000-1004.
- (本文编辑 范睿心 厉建强)
-
- (上接第 162 页)
- [16] FHU C W, ALI A. Fatty acid synthase: An emerging target in cancer[J]. *Molecules*, 2020,25(17):3935.
- [17] PARIDA P K, MARQUEZ-PALENCIA M, GHOSH S, et al. Limiting mitochondrial plasticity by targeting DRP1 induces metabolic reprogramming and reduces breast cancer brain metastases[J]. *Nat Cancer*, 2023,4(6):893-907.
- [18] WILSON H E, STANTON D A, RELICK S, et al. Breast cancer-associated skeletal muscle mitochondrial dysfunction and lipid accumulation is reversed by PPARG [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021,320(4):C577-C590.
- [19] CHEN C, ZHAO W, LU X X, et al. AUP1 regulates lipid metabolism and induces lipid accumulation to accelerate the progression of renal clear cell carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(8):2600-2615.
- [20] LEWCZUK Ł, PRYZYNYCZ A, GUZIŃSKA-USTYMOWICZ K. Cell adhesion molecules in endometrial cancer—A systematic review[J]. *Adv Med Sci*, 2019,64(2):423-429.
- [21] HIRTH M, GANDLA J, HÖPER C, et al. CXCL10 and CCL21 promote migration of pancreatic cancer cells toward sensory neurons and neural remodeling in tumors in mice, associated with pain in patients[J]. *Gastroenterology*, 2020,159(2):665-681.
- [22] OWEN K L, BROCKWELL N K, PARKER B S. JAK-STAT signaling: A double-edged sword of immune regulation and cancer progression[J]. *Cancers*, 2019,11(12):2002.
- [23] BOSE S, BANERJEE S, MONDAL A, et al. Targeting the JAK/STAT signaling pathway using phytochemicals for cancer prevention and therapy[J]. *Cells*, 2020,9(6):1451.
- [24] WANG J Q, ZHANG Y, SONG H, et al. The circular RNA circSPARC enhances the migration and proliferation of colorectal cancer by regulating the JAK/STAT pathway[J]. *Mol Cancer*, 2021,20(1):81.
- [25] YUE Y Y, ZHANG Q, WU S, et al. Identification of key genes involved in JAK/STAT pathway in colorectal cancer[J]. *Mol Immunol*, 2020,128:287-297.
- (本文编辑 耿波 厉建强)