

# 多模态功能磁共振成像在无先兆偏头痛中的研究进展

姚家慧, 张庆欣

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年8月9日; 录用日期: 2023年9月3日; 发布日期: 2023年9月11日

## 摘要

偏头痛是一种原发性头痛,常伴随着头痛、恶心、呕吐等不适症状。无先兆偏头痛(migraine without aura, MwoA)占有偏头痛类型的60%~80%,该病的发病机制至今尚未完全了解,但多模态功能磁共振技术相继完善并结合,为研究该病的病理机制和发生机制提供了有力的手段。本篇综述将从多模态功能磁共振研究的角度出发,全面、系统地探讨无先兆偏头痛的研究进展。

## 关键词

无先兆偏头痛, 功能磁共振, 动脉回旋标记成像, 磁共振波谱

# Advances in Multimodal Functional Magnetic Resonance Imaging in Study of Migraine without Aura

Jiahui Yao, Qingxin Zhang

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Aug. 9<sup>th</sup>, 2023; accepted: Sep. 3<sup>rd</sup>, 2023; published: Sep. 11<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Migraine is a primary headache, often accompanied by headaches, nausea, vomiting and other discomfort symptoms. Migraine without aura (MwoA) accounts for 60% to 80% of all types of migraine, but the mechanism of the disease has not been fully understood, but multi-modular functional magnetic resonance technology is successively improved and combined, providing a powerful tool for the study of the pathological mechanisms and the occurrence of the condition.

**From the perspective of multimodal functional magnetic resonance research, this review will comprehensively and systematically explore the progress of research on unprecedented migraines.**

## Keywords

**Migraine without Aura, Functional Magnetic Resonance, Arterial Rotation Marker Imaging, Magnetic Resonance Spectrum**

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

偏头痛是一种阵发性神经系统疾病, 其临床表现为头痛反复发作, 往往伴有各种不同的神经系统和全身症状。据研究发现, 偏头痛可分为有先兆和无先兆的偏头痛, 先兆主要表现为视觉、感觉、语言或脑干功能障碍等相关症状。最新流行病学调查显示, 全球偏头痛患病率高达 14%~15%, 其中无先兆偏头痛占约 70% (MwoA), 其高发病率对于个体和整个社会都产生了不少负面和实质性影响。无先兆偏头痛是一种罹患率极高的头痛障碍, 其主要特征为缓慢而渐进的单侧脑血管性头痛, 持续时间通常为数小时至数天, 无先兆偏头痛虽然是一种常见的头痛类型, 但其机制尚未明确, 随着成像技术的不断发展和成熟, 多模态 MRI 能够对其进行综合分析, 成为研究该病的有效手段。本篇综述将从多模态功能磁共振研究的角度出发, 全面、系统地探讨无先兆偏头痛的研究进展。

## 2. 诊断标准

### 无先兆偏头痛

诊断标准: 1) 符合 B-D 标准的头痛至少发作 5 次; 2) 头痛发作持续 4~72 小时(未治疗或治疗效果不佳); 3) 至少符合 4 项中的 2 项(单侧、搏动性、中重度疼痛、日常体力活动加重头痛或因头痛而避免日常活动如行走或上楼梯); 4) 至少符合 2 项中的 1 项(恶心和/或呕吐、畏光和畏声); 5) 不能用 ICHD-3 中的其他诊断更好地解释[1]。

## 3. 无先兆偏头痛功能影像学研究

### 3.1. 结构成像对无先兆偏头痛的研究

基于磁共振体素的形态计量学(voxel-based morphometry, VBM)是一种神经影像学分析技术, 主要用于研究人类大脑结构的变化[2]。VBM 技术通过对大脑结构的 3D 图像进行分析, 可以定量地评估不同个体或不同组之间的大脑结构差异, 并且能够检测到神经退化或病理性变化。VBM 易于操作、敏感、客观和可重复, 其基本原理是将大脑图像进行标准化、分割和配准, 然后通过统计学方法比较不同组之间的灰质、白质和脑脊液的体素密度或体积差异, 从而确定大脑结构的变化。VBM 可能反映树枝状复合物、轴突数量及含水量的变化。

Li [3]等研究表明与 HS 相比, MwoA 患者的双侧上、下丘、中脑导水管周围灰质(PAG)、蓝斑、内侧中缝核(MRN)和延髓背侧交界处的体积减少。无先兆偏头痛(MwoA)显示蚓部 VI 的分数各向异性(FA)降低, 延伸到小脑的双侧小叶 V 和 VI。研究还发现 MwoA 右侧下小脑蒂束的轴向扩散率(AD)、平均扩

散率(MD)和径向扩散系数(RD)更高。MwoA 在脊髓三叉神经核(SpV)中表现出灰质体积减少和 AD、MD 和 RD 增加[4]。

### 3.2. 扩散张量成像对无先兆偏头痛的研究

扩散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)是一种神经影像学技术, 它可以测量脑白质区域内水分子的运动方向和强度, 并通过这些数据构建脑白质的三维图像[5]。DTI 技术可以帮助研究人员探索神经系统中不同结构之间的连接, 包括神经元之间的连接以及不同脑区域之间的连接。对于偏头痛疾病, DTI 技术可以帮助研究人员更好地理解偏头痛和神经系统连接之间的关系。通过使用 DTI 技术, 研究人员可以更精细地观察这些异常, 以帮助诊断和治疗偏头痛疾病。

陈雪等[6]对 28 名无先兆偏头痛患者和 28 名对照组进行了比较。研究结果表明, 与健康对照组 DTI 相比, MwoA、左侧偏头痛患者组(LMwoA)、右侧偏头痛组(RMwoA)患者组分数各向异性(Fractional Anisotropy, FA)均未见明显异常。Dasilva [7]等人在 MWA 的腹侧三叉神经 - 丘脑通路呈现较低的分数的各向异性(FA), 而在 MwoA 的腹外侧中脑导水管周围灰质(PAG)中检测到较低的 FA。Camillo [8]等人发现, 与 HC 相比, MO 在下丘脑内具有显著更高的 MD、AD 和 RD 值。这些发现在双侧下丘脑亚区的探索性分析中也得到了证实, 在后侧 ROI 上增加了较低的 FA 值。

### 3.3. 功能成像对无先兆偏头痛的研究

功能磁共振成像技术通过测量血氧水平依赖(BOLD)信号, 可以非侵入性地观察大脑在休息和任务执行过程中的活动[9]。传统的功能磁共振成像研究比较任务各个阶段的信号差异, 但最近, 人们对静息态大脑活动模式也越来越感兴趣。尽管功能磁共振成像参数基本保持不变, 但这项研究见证了功能磁共振成像的快速发展。

与 HC 相比, 患者在显著网络(SN)和小脑内显示出较高的 FD 值, 在初级视觉(PV)网络内显示出较低的 FD 值。这表示小脑和 SN、FD 值与偏头痛的严重程度呈正相关。研究发现偏头痛发作之间的下丘脑异常可能形成部分的神经解剖学基质, 易于前驱期的发作, 因此, 发作的开始。在 PV、SN 和小脑中发现的特殊的分形维数可能被解释为大脑网络致力于整合与偏头痛严重程度相关的感觉, 情绪和认知信息的异常效率需求的表达[8]。

MwoA 患者在枕中回和枕下回的 Reho 值降低, 在 MRN 中显示 Reho 值升高。MRN 中只有一个区域在 MwoA 患者中显示出结构和功能改变。Pearson 相关分析显示, MRN 的体积或 Reho 值与 MwoA 患者头痛频率、头痛强度、疾病持续时间、自评焦虑量表或自评抑郁量表无关联。以 MRN 为种子的静息状态功能连接(FC)表明 MwoA 患者在 MRN 和 PAG 之间增加了 FC [3]。

在一项早期的研究中, 与 MwoA 相比, MWA 中 0.08 Hz~0.04 Hz 频率范围内所有已确定的静息状态网络中的静息状态活动波动幅度更高。相反, 与对照组相比, 在 MwoA 的默认模式网络中发现的振幅较低[10]。

Qin 等[11]发现, 与健康对照组相比, 无先兆偏头痛患者表现出感觉运动区与视觉皮层、颞叶皮层、顶叶后部、前额叶区、楔前叶、扣带回、感觉运动区和小脑区之间的功能连接中断。在没有先兆的偏头痛患者中, 感觉运动脑区域与其他大脑区域之间的功能连接性降低。这些功能连接中断可能导致视觉处理、多感觉统合、伤害感受处理、空间注意和意图的异常以及认知评估和疼痛调节功能障碍。反复头痛发作可能导致初级运动皮层和颞区之间以及初级躯体感觉皮层和颞区之间的网络中断。

### 3.4. 磁共振波谱对无先兆偏头痛的研究

磁共振波谱(MRS)是一种非侵入性的成像技术, 可以通过检测人体组织和细胞中的代谢物含量来提

供关于疾病和健康状态的信息。谷氨酸、天冬氨酸等代谢物是与神经元功能相关的重要组分, 通过检测脑内其变化可以反映出细胞能量代谢的不同情况。通过分析这些变化, 研究人员可以更好地了解无先兆偏头痛的潜在生物学机制, 近年来, 研究人员开始探索使用 MRS 技术来探讨无先兆偏头痛的生物学机制。

MwoA-DA 患者的谷胱甘肽/总肌酸比率(GSH/tCr)低于 MwoA-DI 患者和 HC。此外, MwoA-DI 患者的总胆碱/总肌酸比率(tCho/tCr)也比其他两组的患者低。在 MwoA-DI 组, GSH/tCr 比率与发作频率呈正相关。在 MwoA-DA 组, tCho/tCr 比率与发作频率和偏头痛残疾评估量表(MIDAS)评分呈正相关。结论: 本研究表明, MwoA-DA 组和 MwoA-DI 组之间存在着不同的病理生理状态。神经元功能紊乱与氧化应激和炎症一起, 可能是偏头痛发作的易感因素[12]。

对 22 例 MwoA 患者和 25 例对照受试者进行 H-MRS。绝对定量基对 T(1)和 T(2)松弛效应、脑脊液含量、线圈负载和温度进行了校正。该方法通过枕骨视觉皮层的幻影测量和体内测量进行了验证。在校准定量程序并实施所需的校正因子后, 与对照组相比, 与对照组相比, MwoA 患者视觉皮层中测量的绝对浓度没有显著差异。在这项研究中, 在一项研究中展示了定量体内 H-MRS 光谱在偏头痛患者中的实施。尽管进行了严格的定量分析, 但在无先兆的偏头痛患者中未发现光谱异常[13]。

使用 MRS 进行量化。在 19 名 MwoA 患者和 26 名年龄匹配的对照组中, 在发作间和枕叶内侧进行了 MRS 测量。与以前的研究一样, 发现磷酸肌酸浓度([PCr])明显下降。而本研究发现 MwoA 患者的[ATP]测量值明显下降。无机磷酸盐([P(i)])和镁( $Mg^{2+}$ )的浓度在 MwoA 患者和对照组之间没有明显差异[14]。代谢浓度的改变表明, MwoA 患者的能量代谢受到损害, 当然是在一个亚组的患者。[ATP]的实际减少为偏头痛的病理生理学中存在线粒体成分的理论增加了进一步的力量。

### 3.5. 动脉回旋标记对无先兆偏头痛的研究

动脉回旋标记(ASL)是一种非侵入性的成像技术, 其可以提供反映脑血流情况的信息。动态对比增强(DCE) MRI 提供直接的脑血流信息, 用于识别偏头痛中血脑屏障的功能障碍, 这也与脑灌注高度相关, 然而, 偏头痛患者的 DCE-MRI 应谨慎进行, 不优先推荐[15]。无需造影剂, 动脉自旋标记(ASL)技术可提供灌注评估, 而无需担心造影剂过敏或肾损伤。因此, ASL 技术可以用于检测这些血流变化, 从而更好地了解无先兆偏头痛的生物学机制。近年来, 研究者们开始探索 ASL 技术在无先兆偏头痛的应用。

这项研究招募了 30 名女性无先兆偏头痛患者和 15 名性别和年龄匹配的没有头痛病史的对照组根据临床表现, 比较患者和对照组之间以及患者内部的局部灌注值, 使用局部脑血流作为指标, 结果表示头痛频率与右侧颞下前区局部脑血流( $r = 0.458, p = 0.042$ )呈正相关。痛觉过敏的严重程度与大脑各个小脑回的局部脑血流呈负相关[16]。总之, 研究者使用高分辨率的灌注技术, 并未发现无头痛偏头痛患者和健康对照组在全局和局部 CBF 方面存在差异。但无头痛偏头痛患者的大脑在不同的区域存在 rCBF 的变化, 这与症状过敏和头痛频率严重程度相关。即使在头痛发作之外, 无先兆偏头痛患者的大脑仍然处于形态和功能过程的作用和临床反应之中。

应用磁共振动脉自旋标记(3D ASL)监测无先兆偏头痛患者头痛发作期脑血流灌注的变化。收集 2013 年 1 月至 2016 年 2 月在解放军第九八医院就诊的 20 例无先兆偏头痛患者(试验组)以及 20 名年龄和性别相符的健康志愿者(对照组), 采用动脉自旋标记序列进行脑血流灌注成像扫描, 试验组在头痛发作期及间歇期进行扫描, 对照组在安静清醒状态下进行扫描, 测量两者大脑局部脑血流量(rCBF)值并比较其差异。结果试验组头痛发作期头痛侧颞叶脑血流较对侧镜像区明显减少, 头痛侧颞叶 rCBF 值较健康对照组相应区域呈现明显低灌注。而试验组患者在发作间期未出现明显脑血流灌注减少。3D ASL 可定量分析全脑血流灌注情况, 监测偏头痛患者脑血流灌注的变化, 为偏头痛发病机制的研究及治疗提供一定的临床参考[17]。

## 4. 未来展望与结论

多模态 MRI 技术以其非侵入性、高分辨率和多参数等优点, 成为神经系统疾病影像学领域的热点。多模态 MRI 技术通过同时采集多种 MRI 序列, 如 T1WI、T2WI、T2FLAIR、DWI、fMRI、ASL、MRS 等, 可以提供全面的神经系统信息, 帮助诊断疾病和监测治疗效果。

对于无先兆偏头痛, 多模态 MRI 技术也具有广阔的应用前景。因为该技术通过在不同时间、不同方向和不同灵敏度下观察脑部组织的磁共振信号, 可以提供关于脑血流、脑代谢、不同脑区之间的连接等多种信息, 对于无先兆偏头痛的诊断和治疗具有良好的支持作用。例如, 脑血流成像序列可以揭示无先兆偏头痛患者中枢和外周血流的异常, 功能 MRI 可以研究大脑特定区域的血氧水平, 同时磁共振波谱成像则能够分析无先兆偏头痛患者脑部代谢的变化。

从长远考虑, 随着技术的不断进步, 多模态 MRI 技术将有望成为无先兆偏头痛的形态学和功能学评估的重要工具。同时, 在未来的临床实践中, 多模态 MRI 技术将发挥越来越重要的作用。随着技术的不断改进, 多模态 MRI 技术将变得更加普及和可行, 将有望为神经科学和临床神经病学带来更多的研究机会和临床应用前景。

## 参考文献

- [1] 中国医师协会神经内科医师分会, 中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会. 中国偏头痛诊治指南(2022版)[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(12): 881-898.
- [2] Ashburner, J. and Friston, K.J. (2000) Voxel-Based Morphometry—The Methods. *Neuroimage*, **11**, 805-821. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
- [3] Li, Z., et al. (2020) Concurrent Brain Structural and Functional Alterations in Patients with Migraine without Aura: An fMRI Study. *The Journal of Headache and Pain*, **21**, Article No. 141. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01203-5>
- [4] Qin, Z., et al. (2019) Structural Changes of Cerebellum and Brainstem in Migraine without Aura. *The Journal of Headache and Pain*, **20**, Article No. 93. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1045-5>
- [5] Yang, E., Nucifora, P.G. and Melhem, E.R. (2011) Diffusion MR Imaging: Basic Principles. *Neuroimaging Clinics of North America*, **21**, 1-25. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2011.02.001>
- [6] 陈雪. 无先兆偏头痛患者脑结构和功能变化多模态磁共振研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2021.
- [7] DaSilva, A.F., et al. (2007) Interictal Alterations of the Trigeminal Somatosensory Pathway and Periaqueductal Gray Matter in Migraine. *NeuroReport*, **18**, 301-305. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32801776bb>
- [8] Porcaro, C., et al. (2021) Hypothalamic Structural Integrity and Temporal Complexity of Cortical Information Processing at Rest in Migraine without Aura Patients between Attacks. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 18701. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98213-3>
- [9] Logothetis, N.K. (2008) What We Can Do and What We Cannot Do with fMRI. *Nature*, **453**, 869-878. <https://doi.org/10.1038/nature06976>
- [10] Cucchiara, B., Datta, R., Aguirre, G.K., Idoko, K.E. and Detre, J. (2015) Measurement of Visual Sensitivity in Migraine: Validation of Two Scales and Correlation with Visual Cortex Activation. *Cephalalgia*, **35**, 585-592. <https://doi.org/10.1177/0333102414547782>
- [11] Qin, Z., et al. (2020) Disrupted Functional Connectivity between Sub-Regions in the Sensorimotor Areas and Cortex in Migraine without Aura. *The Journal of Headache and Pain*, **21**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01118-1>
- [12] Zhang, L.P., Huang, J.W., Zhang, Z.X. and Cao, Z.J. (2021) Altered Metabolites in the Occipital Lobe in Migraine without Aura during the Attack and the Interictal Period. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article 656349. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.656349>
- [13] Reyngoudt, H., et al. (2010) <sup>1</sup>H-MRS of Brain Metabolites in Migraine without Aura: Absolute Quantification Using the Phantom Replacement Technique. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, **23**, 227-241. <https://doi.org/10.1007/s10334-010-0221-z>
- [14] Reyngoudt, H., Paemeleire, K., Descamps, B., De Deene, Y. and Achten, E. (2011) <sup>31</sup>P-MRS Demonstrates a Reduction in High-Energy Phosphates in the Occipital Lobe of Migraine without Aura Patients. *Cephalalgia*, **31**, 1243-1253. <https://doi.org/10.1177/0333102410394675>

- [15] Carroll, T.J. and Ginat, D.T. (2019) Using Dynamic Contrast-Enhanced MRI as an Imaging Biomarker for Migraine: Proceed with Caution. *Radiology*, **292**, 721-722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019191159>
- [16] Giani, L., *et al.* (2019) Cerebral Blood Flow in Migraine without Aura: ASL-MRI Case Control Study. *Neurological Sciences*, **40**, 183-184. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03806-6>
- [17] 叶永强, 张军, 唐杰, 等. 磁共振动脉自旋标记法在无先兆偏头痛患者头痛发作期脑血流灌注中的应用[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(1): 40-43.