

肝郁症与正常人群欣赏欢快音乐的 脑功能激活模式研究

刘明¹ 刘子旺² 赵晶¹ 陈云翔¹ 庞冉¹ 王志群¹

(1 北京中医药大学东方医院,北京,100078; 2 北京中医药大学第三附属医院,北京,100039)

摘要 目的:探讨肝郁证(肝气郁结证)患者欣赏欢快音乐时血氧水平依赖脑功能磁共振成像(BOLD-fMRI)的激活模式,从影像学角度揭示肝郁证的病理生理机制。方法:选择确诊的肝郁证患者16例,均为典型单纯肝气郁结证、无其他兼证夹杂患者。正常对照组16例,年龄和性别与患者组匹配。实验方法采用组块设计,所有受试者欣赏欢快音乐同时,用BOLD-fMRI技术进行脑功能磁共振成像,经统计学处理后获取激活脑区,比较肝郁证组和正常对照组激活脑区的差异。结果:肝郁证组16例在大脑双侧额中回、双侧顶叶、右侧小脑、左侧楔叶和左侧扣带回等有显著激活。正常对照组在双侧楔前叶、双侧中央前回、双侧中央后回、右侧中央旁小叶、左侧舌回、左侧楔叶等有显著激活。肝郁证组激活脑区范围显著减少。结论:研究发现肝郁证患者与正常对照者欣赏欢快音乐时脑区激活模式比较有统计学意义,从而进一步证实肝郁证脑功能异常模式,为探明中医肝气郁结证的发病机制提供了客观证据。

关键词 音乐欣赏;脑功能磁共振;肝郁证

The Difference of Brain Function Activation Mode between Liver Stagnation Patients and Healthy People while Hearing Cheerful Music

Liu Ming¹, Liu Ziwan², Zhao Jing¹, Chen Yunxiang¹, Pang Ran¹, Wang Zhiqun¹

(1 Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; 2 The Third Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100039, China)

Abstract Objective: To investigate the difference of brain function activation mode between liver stagnation patients and healthy people while hearing cheerful music by using the blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging (BOLD-FMRI) technique, which aims to reveal the pathology and physiology of liver depression syndrome from the perspective of photography.

Methods: To choose 16 cases of patients with liver depression syndrome and no other confirmed disease. Also to choose 16 cases of normal people into control group, and match the age and gender with the patient group. Using block design, all the participants enjoy cheerful music while performing BOLD-FMRI examination. After statistics analysis, differences between activated brain regions and the activation patterns between liver depression syndrome group and the normal control group were discussed. **Results:** Liver depression syndrome group presented significant activation in bilateral middle frontal gyrus, bilateral parietal lobe, right cerebellum, and on the left cuneus and left cingulate cortex. Normal control group presented significant activation in the bilateral precuneus, precentral gyrus and postcentral gyrus, right paracentral lobule, left tongue gyrus and cuneus. The scope of activated brain regions is significantly smaller in liver depression syndrome group than the control group. **Conclusion:** The study found that liver depression syndrome patients and healthy people's brain presented significant different activation pattern when in response to cheerful music, thus further confirming the abnormal brain pattern in patients with liver depression syndrome. Also, this provides objective evidence to clarify the pathogenesis of liver depression syndrome.

Key Words Music appreciation; Brain Function MRI; Liver depression syndrome

中图分类号:R256.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.09.069

磁共振成像不但能显示正常人体解剖结构的形态,而且可以观察器官的血流、代谢及功能改变,对功能区进行准确定位,提供多方面影像信息,由于其具有成像清晰、分辨率高及无放射性等优点,目前广

泛应用于临床和科研工作中,尤其成为神经系统疾病研究的最活跃的方法之一。血氧水平依赖(Blood Oxygen Level Dependent, BOLD)的功能磁共振成像是利用内源性血红蛋白作为对比剂,通过探测血流

基金项目:国家自然科学基金面上项目——基于磁共振关键技术的阿尔茨海默病脑网络异常和血流灌注相关性研究(编号:81370037);北京市自然科学基金项目——阿尔茨海默病大脑半球间功能与结构连接异常模式及认知相关性研究(编号:7153166)

作者简介:刘明(1964.03—),男,本科,学士,副主任技师,研究方向:功能磁共振成像技术,E-mail:liuming2801@sohu.com

通信作者:王志群(1975.07—),男,博士,副主任医师,研究方向:神经影像学,E-mail:wangzhiqun@126.com

中血氧饱和度的变化,采集磁共振信号,间接反应神经元活动的一种成像技术。肝郁证患者以情志抑郁精神症状为主要表现,我们推测在欣赏欢快音乐时脑功能激活可能与正常人有所差异,目前尚未见相关研究报道,本文通过对肝气郁结证和正常对照组在欣赏欢快音乐时脑功能激活区差异的研究,旨在探讨肝郁症的脑功能异常模式,以揭示相关病理生理机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 肝郁证组 16 例,其中女 11 例、男 5 例,年龄 24 ~ 49 岁,入组患者采用中南大学湘雅医院中西医结合研究所典型肝气郁结证的诊断标准。同时选择性别,年龄相匹配的健康志愿者 16 例。受试者均为右利手,母语均为汉语,听觉和语言功能正常,未受过音乐专业教育,既往无神经或精神心理疾病如脑卒中、癫痫、认知障碍等。所有受试人员实验前签署知情同意书。

1.2 实验方法 fMRI 音乐听觉刺激任务采用组块设计(Block-design)。所有受试者进行 fMRI 扫描的同时完成音乐刺激任务,采用 Goldwave 软件编辑音乐刺激,由空气导管式耳塞机传入耳内,强度为(90 ± 10)dB。实验分为静息控制和音乐任务刺激 2 种状态,扫描从静息期开始,刺激次序为静息-音乐-静息-音乐-静息-音乐-静息-音乐-静息-音乐。包括 10 个时间点,每个时间段持续时间 3 s,反复循环 5 次。其中静息期无任何音乐刺激,欢快音乐节选自中国民乐《喜洋洋》片断。BOLD-fMRI 数据分析采用的是音乐刺激任务期图像减去静息期图像,获得差值图像,即为欢快音乐激活的脑区

1.3 MRI 检查 fMRI 扫描使用 1.5T 高场强全身 MR 扫描机(Plilips Intera Achieva)完成。BOLD-fMRI 功能图像采用单次激发平面回波成像序列(Single-shot Echo Planar Imaging, EPI)序列,层厚 5 mm,无间隔,分辨率为 2.4 mm × 2.4 mm × 5 mm,重复时间(Time Repetition, TR) = 3 000 ms,回波时间(Time Echo, TE) = 50 ms,反转角(Flip Angle, FA) = 90°,视野(Field of View, FOV) = 230 mm × 230 mm,矩阵(Matrix) = 96 mm × 96 mm,采集 1 次。

1.4 统计学方法 首先使用 MRIcro 软件将所有 Dicom 数据转换为适合 SPM 软件可以使用的 NIFTI 格式。数据分析采用 SPM (Statistical Parametric Mapping, SPM) 软件包进行处理。首先对 MRI 图像数据进行预处理,主要步骤包括:1) 时间校正,即将不同时间点的图像进行对齐;2) 头动校正,检查每一

位被试的头动参数,去除过度头动者;3) 解剖结构像与功能像配准,将转换后的结构像采用统一标准方法划分为灰质、白质和脑脊液像;4) 空间标准化:将分割后的 MRI 灰白质图像标准化到同一 Talairach 模板图像上,并采样为各向同性体素。5) 平滑:空间平滑采用半高宽(Full Width-half maximum, FWHM) 为 12 mm × 12 mm × 24 mm 的三维高斯核卷积;6) 噪声处理,使用带通滤波(0.01 ~ 0.08Hz)对时间序列进行处理,以消除低频漂移和低频噪声,提高图像信噪比。

对预处理后的 MRI 数据进行统计学分析,数据处理采用逐像素单边 *t* 检验,得到每个像素的 *t* 值,*t* 值超过阈值($P < 0.001$)且相连像素超过 30 个的脑区构成统计参数图,根据刺激时脑功能活跃程度计算出显著激活(表 1,表 2)的脑区。这些脑区用伪彩色显示,并全部叠加于模板 2DT1WI 轴位和 3D 结构像上(图 1,图 2,图 3,图 4),空间位置用 Talairach 坐标值 X、Y、Z(单位:mm)表示,按照该坐标进行解剖定位,并确定激活脑区对应的 Brodmann 分区(Brodmann area, BA)。

2 结果

肝郁证组显著激活脑区主要分布于双侧额中回、双侧顶叶、右侧小脑、左侧楔叶和扣带回等。左侧大脑半球激活范围大于右侧($P < 0.05$)。见表 1 和图 1,图 2。

表 1 肝气郁结证组欣赏欢快音乐时显著激活的脑区

脑区	容积 (mm ²)	<i>t</i> 值	坐标 (mm)		
			<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
右侧 额中回 BA6	1 373	4.83	4	-6	54
左侧 额中回 BA6		4.81	-2	-14	66
右侧 中央后回 BA4		4.52	32	-16	58
左侧 顶下小叶 BA4	284	4.61	-40	-44	54
左侧 顶上小叶 BA7		3.76	-24	-44	62
左侧 中央后回 BA2		3.70	-28	-32	58
小脑	261	4.52	0	-70	-28
右侧 小脑		3.92	4	-66	-12
右侧 小脑		3.87	8	-66	-26
左侧 中央旁小叶 BA7	69	4.16	-4	-50	70
左侧 楔叶 BA7		3.45	-6	-50	58
左侧 枕中回 BA19	57	4.00	-48	-68	-10
右侧 额中回 BA10	45	3.98	46	52	4
左侧 中央后回 BA2	42	3.88	-58	-26	42
左侧 中央后回 BA2	42	3.76	60	-20	44
左侧 扣带回 BA32	39	3.63	-10	24	32

正常对照组显著激活的脑区主要位于:左侧大脑(按激活容积大小排序):舌回(BA18、BA19)、楔叶(BA18)、楔前叶(BA7)、中央前回(BA45)、中央

后回(BA35)、扣带回(BA23、BA24)、额中回(BA6)。右侧大脑(按激活容积大小排序):中央前回(BA44)、中央后回(BA34)、中央旁小叶(BA24、BA5)、楔前叶(BA18、BA7)、枕中回(BA18)、颞下回(BA37)、顶下小叶(BA40)。左侧枕叶和右侧顶叶脑区激活容积较大,左侧半球激活脑容积明显大于右侧($P < 0.01$)。见表2和图3,图4。

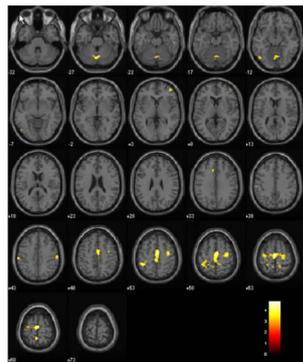


图1 肝郁证组显著激活脑区

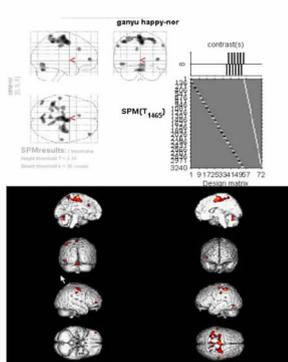


图2 肝郁证组显著激活脑区(3D图)

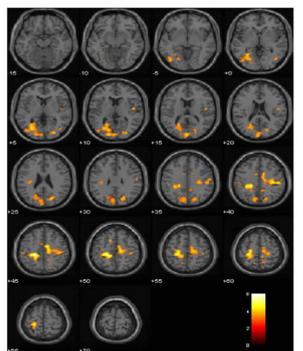


图3 正常对照组显著激活脑区

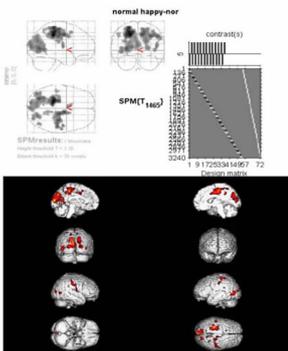


图4 正常对照组显著激活脑区(3D图)

认知功能改变^[1-2]。

表2 正常对照组欢快音乐刺激高激活的脑区

脑区	容积 (mm ²)	t 值	坐标(mm)		
			x	y	z
左侧 前楔叶 BA7	1 650	6.08	-20	-34	44
左侧 中央前回 BA45		5.70	-24	-30	52
左侧 中央后回 BA35		5.52	-24	-32	64
右侧 中央旁小叶 BA24	1 927	4.92	10	-6	44
右侧 中央后回 BA34		4.81	32	-20	42
右侧 中央前回 BA44		4.77	16	-18	48
左侧 舌回 BA18	2 640	4.86	-28	-70	6
左侧 楔叶 BA18		4.57	-16	-90	10
左侧 舌回 BA19		4.38	-30	-56	2
右侧 前楔叶 BA18	606	4.25	20	-72	26
右侧 枕中回 BA18		4.05	26	-84	8
右侧 颞下回 BA37		4.05	22	-74	34
右侧 中央旁小叶 BA5	78	3.96	42	-70	0
右侧 前楔叶 BA7	74	3.92	8	-38	60
右侧 前楔叶 BA7		3.52	10	-46	62
右侧 前楔叶 BA7		3.41	14	-56	60
左侧 扣带回 BA23	103	3.89	-32	-20	26
左侧 顶下小叶 BA40		3.54	-36	-28	28
左侧 额中回 BA6	93	3.83	-12	10	52
左侧 扣带回 BA24		3.79	-6	4	38
右侧 前楔叶 BA7	79	3.66	10	-48	38
右侧 顶下小叶 BA40		3.36	18	-48	44
左侧 前楔叶 BA7	61	3.51	-48	-26	44

肝气郁结的现代医学研究很多,如:分子生物学、生化检查、微循环检测、自主神经功能检查、情绪量表、个性测验等从多个方面来研究揭示中医肝气郁结的本质。在解剖结构对应功能脑区方面的研究目前很少。腾晶^[3]等利用脑电信号非线性分析的方法研究肝气郁结证脑区脑电非线性动力学特性的变化特点,王爱成^[4]和刘子旺^[5]等用PET脑功能技术初步找到了肝气郁结证相关脑区的功能定位信息,近几年,磁共振脑功能(fMRI-BOLD)成像技术被广泛应用于脑神经疾病方面的研究,具有无创性、易操作性、高时间和空间分辨率等有点,尤其是在精神心理学认知功能等方面得到广泛应用。鉴于肝郁证患者以情志抑郁精神症状为主要表现,本实验用欢快音乐刺激大脑并与正常组对比观察脑功能改变特点,对其进行研究以进一步探讨揭示肝郁证发病机制。

本研究发现肝郁证患者欣赏欢快音乐时双侧额中回、双侧顶叶、右侧小脑、左侧楔叶和扣带回等脑区存在显著激活,肝郁证大脑激活脑区数量及范围明显小于正常组。我们推测肝郁证患者肝气郁结,肝失疏泄,气血不畅,不能上达神明之府,髓海不足,则大脑工作懈怠,所致参与工作的脑区比正常人明

3 讨论

传统医学认为脑为奇恒之腑之首,“脑为髓之海”“头者精明之府”;脑主精神活动,与情志活动有密切关系。“肝主疏泄”,即有肝具有保持全身疏通畅达的作用,其中2个主要功能表现:1)对气机的影响:肝的疏泄功能减退,可形成气机不畅、气机郁结的病例变化。2)对情志的影响:人的情志活动与肝的疏泄功能密切相关,功能正常,则气机调畅,气血和调,心情开朗。肝疏泄功能减退,则肝气郁结,心情抑郁,稍有刺激,即抑郁难解。反之,持久情志异常,反过来影响肝的疏泄功能,加重肝气郁结等病理变化。如《灵枢·本神》所说,“肝气虚则恐,实则怒”,肝郁证多因情志不遂,或受到精神刺激或因病邪侵扰所致。常见症状主要有:情志抑郁,多疑善虑,易怒,善太息,胁肋胀痛无定处、时作时止等,尤以精神情绪异常突出,研究已经证明肝郁证多伴有

显减少,客观上符合肝郁证的中医理论。刘子旺^[6]等人发现肝郁证患者进行汉字词组刺激时大脑激活范围明显小于正常组,与本实验结果一致。但汉字词组刺激与本实验比较,参与激活的脑区的数量范围存在一定差异,这可能与汉字词组和欢快音乐的不同任务内容等有关。

额叶是情感思维活动的高级中枢,肝郁证组欣赏音乐时激活了右侧额中回(BA6、BA10)、左侧额中回(BA6)。正常组欣赏音乐时激活了左侧额中回(BA6)、双侧中央前回(BA45)、右侧中央前回(BA44)等脑区。2组相比肝郁证高激活面积明显减少。有PET研究提示肝郁证患者左侧额中回(BA6)葡萄糖代谢减低^[4],另有研究显示左侧额中回(BA9、BA10)葡萄糖代谢减低^[5],与本实验结果一致。

顶叶是躯体感觉的重要中枢,肝郁证组音乐欣赏时激活了右侧中央后回(BA4),左侧顶下小叶(BA4)、顶上小叶(BA7)、中央后回(BA2)、中央旁小叶(BA7)。正常组音乐欣赏时激活了左侧中央后回(BA35)、右侧中央后回(BA34)、中央旁小叶(BA24)。2组相比肝郁证高激活面积明显减少。有PET研究^[5]也发现肝郁证右侧中央后有葡萄糖代谢减低区。肝郁证的躯体感觉症状可能与顶叶功能改变有关。

本实验肝郁证和正常组均激活了左侧扣带回,扣带回是作为边缘系统的重要组成部分,在情感调节、认知记忆及自我意识方面发挥着重要的作用,其功能依赖于额叶、颞叶皮质及皮质下结构的调控。有文献表明青少年抑郁症前扣带回与脑岛、杏仁核、楔前叶网络的连接会发生改变并随着抑郁程度加重而表现为功能连接的减低^[7]。

肝郁证组中欣赏欢快音乐时同时激活了右侧小脑半球,研究发现小脑半球与大脑的功能区之间存在着广泛的联系。研究表明小脑通过与边缘系统的联络,在情绪认知加工过程中发挥着重要作用。楔叶的激活与想象幻觉有关,与欢快音乐的内容旋律及音韵可能有一定关系,而肝郁证组激活区只有左侧楔叶(BA7),比正常组明显减少。

值得提出的是,尽管肝郁证与抑郁症在情绪情志方面临床表现类似,多数的抑郁症和肝郁证存在相互交叉性。但两者仍属于不同的体系,诊断标准和方法不能完全等同,肝郁证发病机制目前也未完全清楚。国内外关于抑郁症的磁共振脑功能方面的研究很多,特别是青少年抑郁症的研究^[8-9]、音乐治

疗抑郁症^[10-13]、音乐治疗与认知和情绪的关系^[14-15]等。而关于肝郁证音乐欣赏过程中的脑功能研究未见报道,本实验初步探索发现了肝气郁结与正常组比较相应脑区激活的变化规律,为中医整体水平研究肝气郁结证提供了客观的可视性的数据和资料。对进一步研究中医肝气郁结的实质起到重要帮助作用,间接对中医临床肝气郁结患者诊治提供了参考价值。

参考文献

[1]孔军辉,李雪,姚守志,等.肝郁脾虚型慢性疲劳综合征患者的认知功能特点[J].中国行为医学科学,2006,15(6):492-493.

[2]杜贵友,赵雍,工秀荣,等.天麻促智冲剂对“肝郁型血瘀”大鼠血液流变学及脑缺血再灌注小鼠学习记忆障碍的影响[J].中国中药杂志,1999,24(10):626-628.

[3]滕晶,王玉来,姚斌,等.肝气郁结证患者脑电非线性分析的研究[J].山东中医药大学学报,2008,32(5):378-382.

[4]王爱成,王玉来,李柏,等.肝气郁结证相关脑区的正电子发射断层成像[J].中华中医药杂志,2005,20(8):479-481.

[5]刘子旺,王玉来,尹岭,等.肝气郁结证患者正电子发射断层成像研究[J].临床研究,2007,13(3):281-282.

[6]刘子旺,王玉来,王爱成,等.肝气郁结证患者汉字词组听觉工作记忆功能磁共振成像研究[J].北京中医药大学学报,2008,31(10):664-667.

[7]Colm G. Connolly, Jing Wu, et al. Resting-State Functional Connectivity of Subgenual Anterior Cingulate Cortex in Depressed Adolescents [J]. Biol Psychiatry. 2013, 74(12):898-907.

[8]Kathryn R. Cullen, M. D, Dylan G. Gee, et al. A Preliminary Study of Functional Connectivity in Comorbid Adolescent Depression [J]. Neurosci Lett. 2009, 460(3):227-231.

[9]Yun Gong, Lili Hao, Xiyang Zhang, et al. Case-control resting-state fMRI study of brain functioning among adolescents with first-episode major depressive disorder [J]. Shanghai Archives of Psychiatry, 2014, 26(4):207-215.

[10]Jaakko Erkkilä, Christian Gold, Jörg Fachner, et al. The effect of improvisational music therapy on the treatment of depression: protocol for a randomised controlled trial [J]. BMC Psychiatry, 2008, 8:50.

[11]Sabine Aust, Karin Filip, Stefan Koelsch, et al. Music in depression: Neural correlates of emotional experience in remitted depression [J]. World J Psychiatr, 2013, 3(2):8-17.

[12]Van Assche E, De Backer J, Vermote R. Music therapy and depression [J]. Tijdschr Psychiatr, 2015, 57(11):823-829.

[13]Ramirez R, Palencia-Lefler M, Giraldo S, et al. Musical neurofeedback for treating depression in elderly people [J]. Front Neurosci, 2015, 9:354.

[14]Carlson E, Saarikallio S, Toivianen P, et al. Maladaptive and adaptive emotion regulation through music: a behavioral and neuroimaging study of males and females [J]. Front Hum Neurosci, 2015, 9:466.

[15]Tai SY, Wang LC, Yang YH. Effect of music intervention on the cognitive and depression status of senior apartment residents in Taiwan [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2015, 11:1449-1454.