

磁共振阴性颞叶患者的功能连接分析

张令宇浩*#

青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年4月16日; 录用日期: 2025年5月9日; 发布日期: 2025年5月20日

摘要

目的: 本研究旨在识别同为磁共振阴性颞叶癫痫患者中, 存在功能异常的脑区, 并进一步分析其功能连接模式, 从而对颞叶癫痫的耐药性发生机制有更深入的了解, 为该疾病的诊疗提供更进一步的理论依据。方法: 收集符合纳入标准的30例颞叶癫痫患者, 以及32例健康对照, 并将癫痫组分为药物反应性和药物难治性两组, 在进一步在此基础上采用种子点相关分析、局部静息态活动分析从而深入探究相在体素水平、脑区水平上的功能连接模式变化。结果: 癫痫组和对照组ALFF值的显著组间差异主要分布在双侧梭状回。三组间FC值的显著差异主要分布在左侧的中央前回和右侧的旁中央小叶。事后检验显示, 药物难治性组与药物反应性组的组间差异主要在于左侧额中回、中央前回及右侧旁中央小叶的功能连接降低。药物难治性组与对照的组间差异主要在左侧楔前叶和右侧的中央前回。结论: 提示了海马其可能在磁共振阴性颞叶癫痫耐药性的发生机制中起到了重要作用, 或者是难以控制的发作促使了发作侧对侧海马代偿功能的异常。且海马与默认模式网络内结构功能连接降低, 表明默认网络异常中可能在磁共振阴性颞叶癫痫中起着核心干预作用, 其深层次的病理生理机制需要进一步研究。

关键词

颞叶癫痫, 磁共振阴性, 耐药性

Functional Connectivity Analysis of MRI-Negative Temporal Lobe Patients

Lingyuhao Zhang*#

Neurology Department of Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Apr. 16th, 2025; accepted: May 9th, 2025; published: May 20th, 2025

Abstract

Objective: In order to gain a deeper understanding of the mechanism of drug resistance in temporal

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张令宇浩. 磁共振阴性颞叶患者的功能连接分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 1088-1096.

DOI: 10.12677/acm.2025.1551470

lobe epilepsy and provide further theoretical basis for the diagnosis and treatment of this disease, this study aims to identify brain regions with functional abnormalities in patients with magnetic resonance negative temporal lobe epilepsy and analyze their functional connectivity patterns. Method: 30 patients with temporal lobe epilepsy who met the inclusion criteria and 32 healthy controls were collected and the epilepsy groups were divided into drug responsive and drug refractory groups. Based on this, seed-based analysis and resting state activity analysis were further used to explore the changes in functional connectivity patterns at the voxel and brain region levels. Result: The significant inter group differences in ALFF values between the epilepsy group and the control group were mainly distributed in the bilateral fusiform gyrus. The significant differences in FC values among the three groups were mainly distributed in the left precentral gyrus and the right paracentral lobule. Post-hoc analysis showed that the inter group differences of reduced functional connectivity between the drug resistant group and the drug responsive group were mainly distributed in the left precentral gyrus, left middle frontal gyrus and the right paracentral lobule. The inter group differences of reduced functional connectivity between the drug resistant group and the control group were mainly distributed in the left precuneus and the right precentral gyrus. Conclusion: This suggests that the hippocampus may play an important role in the mechanism of drug resistance in MRI negative temporal lobe epilepsy, or that uncontrollable seizures may lead to abnormal compensatory function in the contralateral hippocampus. Moreover, the reduced functional connectivity between the hippocampus and the default mode network suggested that the default network abnormalities may play a central intervention role in MRI negative temporal lobe epilepsy, and its underlying pathophysiological mechanisms need further investigation.

Keywords

Temporal Lobe Epilepsy, Magnetic Resonance Imaging Negative, Drug Resistance

Copyright © 2025 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

颞叶癫痫，作为最为常见的局灶癫痫，其耐药比例可达到 70% [1]。迁延不愈的病程严重影响患者的生活质量，并引起许多合并症和猝死风险[2]。已经证明，在颞叶癫痫的病程中，认知、精神状态和社会适应行为的异常并不罕见，这些异常被称为癫痫的神经行为合并症[3]。这些严重影响生活质量的神经行为并发症是癫痫患者残疾的主要来源之一。所以，长期得不到控制的发作带来巨大的公共卫生问题，这些耐药性往往与异常的结构密切相关，例如海马硬化、皮质发育不良等。合并异常结构的耐药癫痫，可以通过手术或方式解决。然而，有一类特殊的颞叶癫痫，被称做磁共振阴性癫痫。这一类癫痫，在普通的成像难以发现异常改变，需要进一步的研究明确[4]。在成像方面，功能性磁共振成像在反映大脑活动模式差异的方面更为突出和一致，也许是研究网络变化的最佳方法[5]。而事实上，已经关于磁共振阴性的颞叶癫痫的多模态磁共振研究，发现其在灰质体积、白质纤维、皮层厚度、代谢变化、功能活动方面的不同[4]，而对于耐药的磁共振阴性癫痫颞叶癫痫患者，也已有研究表明了其合并海马硬化的磁共振阴性颞叶癫痫患者之间的结构与功能的异同，提出了其在网络连接中的改变[6]。近年来，曾有相关的文献，关注了同为磁共振阴性的颞叶癫痫患者，以耐药性有无分为两组，发掘其大脑自发活动模式的不同[7]。这提示了我们，也许可以对于同为磁共振阴性的颞叶癫痫患者，行进一步的功能连接分析，不仅关

注局部功能的改变，更加注重远隔脑区的功能连接改变，发掘大脑网络模式的异同。因此，本研究意图深入探索磁共振阴性颞叶癫痫患者中功能层面的变化，以耐药性的有无分为两组，并与对照组相比较，为临床可能的药物、手术或其他治疗方式提供靶点，发掘潜在的大脑功能活动异常，探索可能的病理生理机制，为临床提供更可靠的证据。

2. 研究对象与方法

2.1. 颞叶癫痫组

收集 2024 年 5 月至 2024 年 8 月于本院就诊的共 32 名颞叶癫痫患者。

2.1.1. 纳入标准

- (1) 依据国际抗癫痫联盟标准诊断为颞叶癫痫患者；
- (2) 脑电图有颞区或蝶骨电极痫样放电支持颞叶癫痫；
- (3) 所有患者均行 3.0T 高分辨率磁共振平扫，由经验丰富的放射科医师进行综合评估，确认不存在潜在的致癫痫性结构异常；
- (4) 药物难治性癫痫，定义为在两种或两种以上合适的抗癫痫发作药物治疗下，仍未能达到持续无发作，具体取决于患者的病情；药物反应性癫痫，接受当前抗癫痫发作药物方案的患者在三倍干预前最长间歇期或 12 个月内(以较长者为准)达到无癫痫发作的癫痫[8]。

2.1.2. 排除标准

- (1) 患者有肿瘤、海马硬化等致癫痫性结构异常；
- (2) 不能配合完成检查；
- (3) 合并有其他神经精神系统疾病；
- (4) 其他类型癫痫。

2.2. 造成对照组

2.2.1. 纳入标准

- (1) 年龄在 18 至 55 岁之间；
- (2) 常规颅脑磁共振检查正常；
- (3) 无神经精神疾病史。

2.2.2. 排除标准

- (1) 头颅磁共振检查存在结构异常；
- (2) 不能配合检查；
- (3) 慢性疾病史，如高血压、糖尿病、肝肾疾病等。

所有参与者均已充分了解本研究的目的和过程，自愿参与并签署了知情同意书。本研究遵循了伦理审查标准，并获得了相应的伦理批准。

2.3. 数据采集

静息态功能磁共振数据由 3.0T 磁共振扫描仪进行数据采集；受试者进入磁共振室前完成详细的健康筛查和安全检查，以排除任何可能影响成像数据质量的因素。扫描时受试者平躺在检查床上，使用泡沫软垫固定受试者的头部两侧，尽可能减少受试者头部的活动。检查前均给受试者佩戴耳塞减少磁共振扫描噪声对其影响，并要求受试者在检查过程中保持安静、闭眼，不要进行任何特定的思维活动或者进入

入睡状态。为保障未来数据分析的准确性，所有 MRI 数据的采集过程皆在相同的环境条件下进行，排除由于设备或技术问题导致的影像伪影。扫描参数：重复时间(repetition time, TR) = 2000 ms。

2.4. 数据预处理

对于获得的数据，为了抵消癫痫偏侧的影响，在药物难治性和药物反应性组中，将右侧颞叶癫痫的功能像进行右向左的翻转，从而使所有颞叶癫痫的偏侧位于左侧，同时将相同比例的对照组进行翻转以进行平衡。使用 dpabi (<https://rfmri.org/dpabi>) 图像数据进行预处理。使用 DPABI 对静息态功能磁共振数据进行预处理，包括以下步骤：① 除去前 10 个时间点，使受试者适应磁共振扫描环境，信号达到平衡；② 时间层校正，确保所有体素的信号采集在同一时间水平上进行；③ 头动校正：将功能性时间序列重新对准到第一张图像进行运动校正。最大平移超过 3 mm 或旋转超过 3° 的参与者被排除；④ 空间标准化，使受试者数据进行统一处理和统计分析；⑤ 空间平滑，使用 4 mm 全宽半高(FWHM)的各向同性高斯核进行空间平滑；⑥ 移除线性趋势，消除在扫描过程中由于机器过热、呼吸脉搏等影响因素导致的信号漂移；⑦ 去除噪声协变量，包括运动参数、脑白质信号、脑脊液搏动以及头动等噪声，降低由头部移动和非神经源信号波动引起的的影响；⑧ 滤波，带通时间滤波(0.01~0.08 Hz)以去除低频漂移和生理高频噪声。

2.5. 统计分析

使用 SPSS 对人口统计学和临床特征进行统计描述性分析，以平均值表示。两组的测量数据包括年龄、性别、病程、和蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评分，如果呈正态分布，则使用为多组间比较的单因素方差分析(ANOVA)。非正态分布的测量数据则通过 Wilcoxon 秩和检验进行分析。对于性别则以构成比的方式进行卡方检验。对于有差异的数据进行事后分析。P < 0.05 的阈值被认为具有显著性。

首先使用 DPABI 对磁共振阴性颞叶癫痫患者组与正常对照组进行低频振幅(ALFF)指标的双样本 t 检验，以年龄、性别为协变量，使用 GRF 方法校正 P 值设置为体素水平 P < 0.001，集群水平 P < 0.05，双尾。随后，依据 ALFF 分析的结果，使用解剖学自动标记(Anatomical Automatic Labeling, AAL)模板，提取 ALLF 分析中显著差异脑区峰值坐标所在的 AAL 分区(双侧梭状回)及双侧海马体作为感兴趣区域，采用协方差分析(ANOVA)研究药物难治性癫痫组、药物反应性癫痫组和对照组三组间差异，以年龄、性别为协变量。使用 GRF 方法将 ANCOVA 的校正 P 值设置为 P < 0.05 (体素水平 P < 0.001，集群水平 P < 0.05)。在 ANCOVA 之后，Bonferroni 检验用于组对的比较后校正，校正后的 Z 图进行了 GRF 校正以校正体素的多重比较 P < 0.05 (体素水平 P < 0.001，簇水平 P < 0.05)。对于事后分析中难治性和反应性组间有统计学差异的区域作为感兴趣区域，提取相关指标并与病程、MoCA 评分进行双尾 Pearson 相关性分析，所获得结果校正为 P < 0.05。

3. 结果

3.1. 人口统计学和临床特征

2 名颞叶癫痫患者由于头动超过 3 mm 或 3° 被剔除。所以在最终分析中包含 30 名患者(16 名药物难治性患者与 14 名药物反应性的患者)和 32 名健康被试。患者组和健康被试组在性别上无显著的统计学差异。患者组和健康被试组在年龄上存在统计学差异，事后检验显示耐药组和对照组间存在差异(P = 0.013)。同样于认知评分(MOCA)上存在统计学差异，事后检验显示耐药组和对照组(P < 0.001)、反应组和对照组间存在差异(P < 0.001)。药物难治性患者与药物反应性患者间的病程无统计学差异。纳入本研究的被试人口统计学信息和临床信息，如表 1 所示。

Table 1. Demographic and clinical data of participants**表 1.** 参与者的人口统计学和临床数据

特征	耐药组(n = 16)	良好组(n = 14)	对照组(n = 32)	P
年龄(岁)	36.2	37.8	26.4	0.006
性别(男/女)	11/5	5/9	12/20	0.061
病程(年)	7.47	4.5	/	0.239
偏侧(左/右)	8/8	6/6	/	/
MoCA	25.82	26.5	29.5	<0.001

注：P 值为显著差异性水平。

3.2. 颞叶癫痫组与对照组的 ALFF 差异

使用双样本 t 检验比较两组之间 ALFF 的差异。如表 2 所示，ALFF 值的显著组间差异主要分布在双侧梭状回，表现为癫痫组相对对照组 ALFF 值的升高。

Table 2. Brain regions that show significant differences in ALFF values according to t-test**表 2.** 根据 t 检验，大脑区域在 ALFF 值中表现出显著差异的脑区

峰值点脑区	大小(体素)	MNI 坐标			峰值点 T 值
		X	Y	Z	
梭状回(右)	65	33	-6	-33	4.83
梭状回(左)	43	-21	-6	-42	5.23

注：P 值为显著差异性水平，MNI 为蒙特利尔标准空间。

3.3. 三组间的功能连接(Functional Connectivity, FC)分析

将双侧梭状回、海马体设为感兴趣区域进行与全脑体素的功能连接的协方差分析后，发现在右侧海马体(因为我们进行了右向左的翻转，因此为发作侧对侧)存在着功能连接的差异。

3.3.1. 三组间在右侧海马体的功能连接差异

使用 ANOVA 比较两组之间功能连接的差异。所以，三组间 FC 值的显著差异主要分布在左侧的中央前回和右侧的旁中央小叶。事后检验显示，药物难治性组与药物反应性组的组间差异主要在于左侧额中回、中央前回及右侧旁中央小叶的功能连接降低。药物难治性组与对照的组间差异主要在左侧楔前叶和右侧的中央前回。药物反应性组与对照组间未发现显著组间差异。如表 3~5 及图 1~3 所示。

Table 3. The three groups showed significant differences in voxel FC values between the right hippocampus and the whole brain regions according to ANOVA**表 3.** 根据 ANOVA，三组在右侧海马体与全脑体素 FC 值中表现出显著差异的脑区

峰值点脑区	大小(体素)	MNI 坐标			峰值点 F 值
		X	Y	Z	
中央前回(左)	79	-21	-27	-54	13.3
旁中央小叶(右)	129	6	-36	63	14.1

Table 4. The drug resistant group and the drug responsive group showed significant differences in the right hippocampus and whole brain voxel FC values in brain regions according to post hoc testing

表 4. 根据事后检验，药物难治性组与药物反应性组在右侧海马体与全脑体素 FC 值中表现出显著差异的脑区

峰值点脑区	大小(体素)	MNI 坐标			峰值点值
		X	Y	Z	
额中回(右)	38	-18	-12	45	-4.15
中央前回(左)	34	-27	-24	48	-3.72
旁中央小叶(右)	27	6	-36	63	-3.81

Table 5. The drug resistant group and the control group showed significant differences in the right hippocampus and whole brain voxel FC values in brain regions according to post hoc testing

表 5. 根据事后检验，药物难治性组与对照组在右侧海马体与全脑体素 FC 值中表现出显著差异的脑区

峰值点脑区	大小(体素)	MNI 坐标			峰值点值
		X	Y	Z	
楔前叶(左)	323	-15	-27	-54	-4.81
中央前回(右)	129	6	-54	66	-3.75

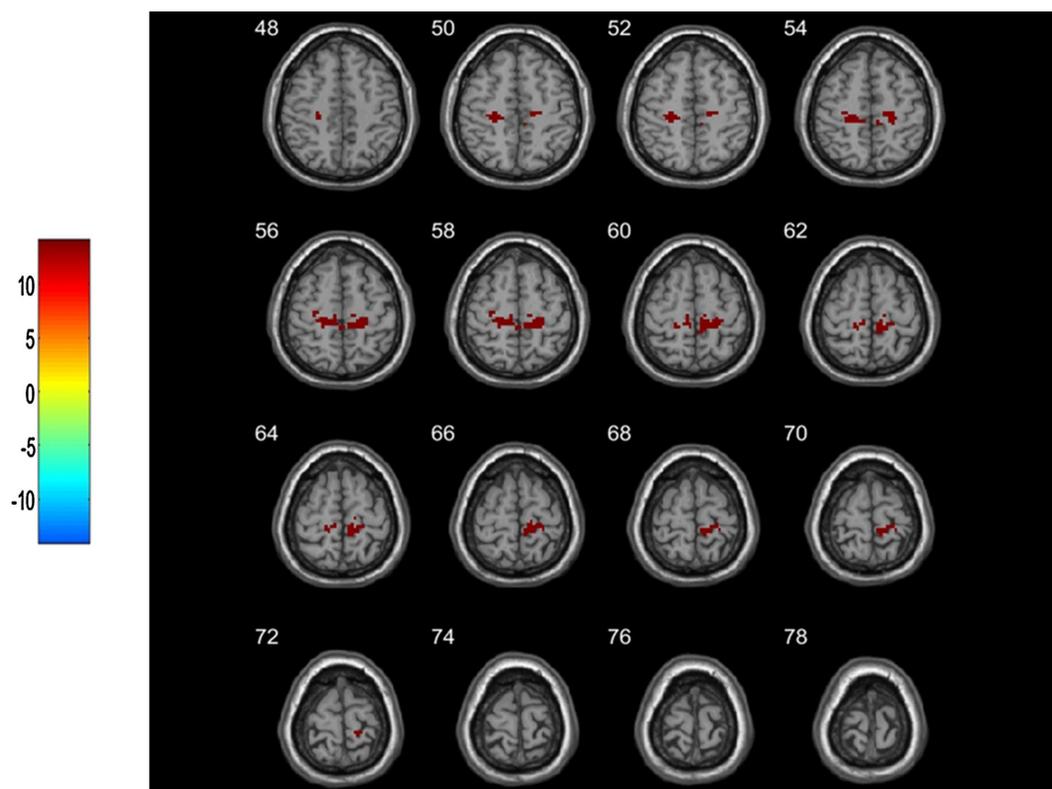


Figure 1. The three groups showed significant differences in voxel FC values between the right hippocampus and the whole brain regions according to ANOVA

图 1. 根据 ANOVA，三组在右侧海马体与全脑体素 FC 值中表现出显著差异的脑区

3.3.2. 相关性分析

改变的 FC 与药物难治性组或药物反应性组患者的任何其他临床特征之间没有其他显著相关性。

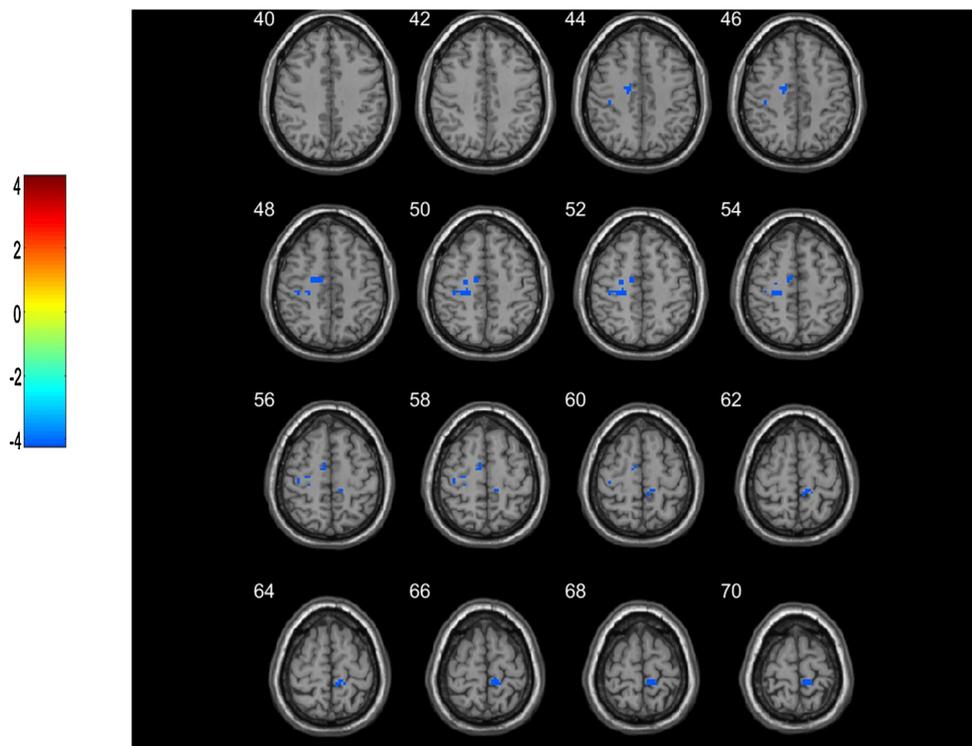


Figure 2. The drug resistant group and the drug responsive group showed significant differences in the right hippocampus and whole brain voxel FC values in brain regions according to post hoc testing

图 2. 根据事后检验，药物难治性组与药物反应性组在右侧海马体与全脑体素 FC 值中表现出显著差异的脑区

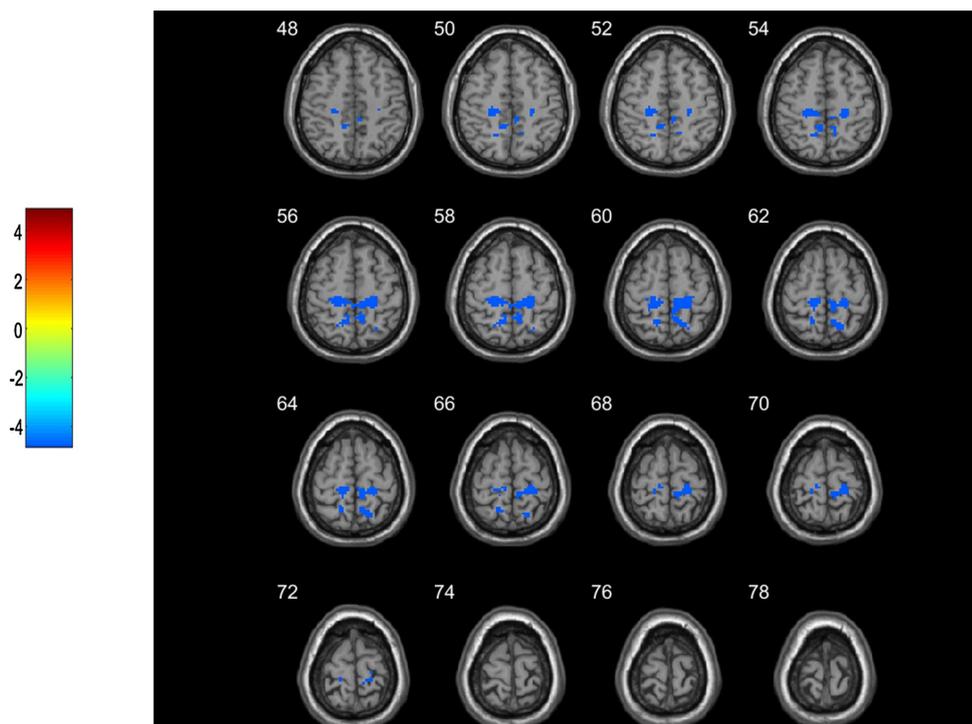


Figure 3. The drug resistant group and the control group showed significant differences in the right hippocampus and whole brain voxel FC values in brain regions according to post hoc testing

图 3. 根据事后检验，药物难治性组与对照组在右侧海马体与全脑体素 FC 值中表现出显著差异的脑区

4. 讨论

在研究中,我们以双侧梭状回、海马体作为感兴趣区域,分析了与全脑其他体素的功能连接,发现了与药物反应性组及对照组相比,药物难治性组在癫痫发作侧对侧的海马体与双侧大脑区域的显著功能连接减低。

海马,在颞叶癫痫的研究广泛受到关注[8]。在既往的文献系统评价中,描述了颞叶癫痫患者表现为同侧海马的网络内及网络间功能连接减低及对侧的功能连接增加,并考虑这可能是某种代偿机制[9]。但是我们发现药物难治性组与药物反应性组相比,对侧海马与双侧额叶的功能连接减低,这可能是难治性组独特的网络结构,抑或者是长期难以控制的发作所引起的功能连接异常,因此其深层次的病理生理机制需要进一步研究。与对照组相比,右侧海马不仅表现出与额叶的功能连接减低,还出现了与对侧楔前叶的功能连接降低。海马体和楔前叶目前均被广泛认为是默认模式网络的一部分[10],那么可以说难治性组的默认模式网络内功能连接性降低,这个在药物反应性组没有体现出来,可能与患者迁延不愈的病程相关,也再次提醒可能把默认模式网络的关键枢纽作为可能的治疗靶点。同时我们研究说明,即使在没有明显结构异常时,癫痫发作偏侧依然存在着影响。未来的研究需要更详细地探索这些潜在的侧化差异,以及它们对认知和感觉处理的具体影响。对这些区别的深入理解有助于揭示海马在多种神经功能中的复杂作用。

5. 结论

目前的研究仍有一定的局限性,首先,纳入的样本量较少,其次,颞叶癫痫存在不同的类型,不同类型的颞叶癫痫对脑功能的影响可能是一个混杂因素。另外,数据是在没有同步脑电图的情况下获得的,无法评估癫痫发作间期放电的可能影响。在未来,我们计划采用更高分辨率的影像技术,将应用更先进的数据分析方法,更有效地处理和解释神经影像数据。此外,我们还计划扩大样本量,执行多中心分析,纳入更多的患者和健康对照组数据,这样可以提高研究的统计力和结果的普遍性。通过跨学科的合作,例如结合神经学、遗传学、生物信息学等多个领域的专家知识,我们可以从多个角度分析和理解磁共振阴性颞叶癫痫的复杂性,这将有助于发现新的治疗靶点,最终提高治疗效果和患者的生活质量。通过这些综合的方法,我们期望能够更全面地理解颞叶癫痫的病理机制,进而开发出更有效的预防和治疗策略。并通过多角度、多技术的研究方法将为未来的癫痫研究奠定基础、提供新思路。

参考文献

- [1] Kobayashi, K., Yoshinaga, H. and Ohtsuka, Y. (2011) Drug-Resistant Epilepsy. *The New England Journal of Medicine*, **365**, 2238-2239.
- [2] Hermann, B.P., Struck, A.F., Busch, R.M., Reyes, A., Kaestner, E. and McDonald, C.R. (2021) Neurobehavioural Comorbidities of Epilepsy: Towards a Network-Based Precision Taxonomy. *Nature Reviews Neurology*, **17**, 731-746. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00555-z>
- [3] Lin, J.J., Mula, M. and Hermann, B.P. (2012) Uncovering the Neurobehavioural Comorbidities of Epilepsy over the Lifespan. *The Lancet*, **380**, 1180-1192. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61455-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61455-x)
- [4] Muhlhofer, W., Tan, Y., Mueller, S.G. and Knowlton, R. (2017) MRI-Negative Temporal Lobe Epilepsy—What Do We Know? *Epilepsia*, **58**, 727-742. <https://doi.org/10.1111/epi.13699>
- [5] 郭佳慧, 吴琼, 高阳, 等. 静息态功能磁共振成像在癫痫中的研究进展[J]. *磁共振成像*, 2024, 15(3): 206-211.
- [6] Vaughan, D.N., Rayner, G., Tailby, C. and Jackson, G.D. (2016) MRI-Negative Temporal Lobe Epilepsy: A Network Disorder of Neocortical Connectivity. *Neurology*, **87**, 1934-1942. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003289>
- [7] Yang, F., Jia, W., Kukun, H., Ding, S., Zhang, H. and Wang, Y. (2022) A Study of Spontaneous Brain Activity on Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging in Adults with MRI-Negative Temporal Lobe Epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **18**, 1107-1116. <https://doi.org/10.2147/ndt.s366189>

- [8] Siebzehnrbubl, F.A. and Blumcke, I. (2008) Neurogenesis in the Human Hippocampus and Its Relevance to Temporal Lobe Epilepsies. *Epilepsia*, **49**, 55-65. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01638.x>
- [9] James, G.A., Tripathi, S.P., Ojemann, J.G., Gross, R.E. and Drane, D.L. (2013) Diminished Default Mode Network Recruitment of the Hippocampus and Parahippocampus in Temporal Lobe Epilepsy. *Journal of Neurosurgery*, **119**, 288-300. <https://doi.org/10.3171/2013.3.jns121041>
- [10] Raichle, M.E. (2015) The Brain's Default Mode Network. *Annual Review of Neuroscience*, **38**, 433-447. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>