

经手术和语音康复后非综合征型唇腭裂儿童静息态脑功能改变的磁共振特征

程华¹, 饶波², 张文婧³, 陈仁吉³, 彭芸¹

1. 国家儿童医学中心首都医科大学附属北京儿童医院影像中心, 北京 100045; 2. 武汉大学中南医院放射科, 湖北 武汉 430071;
3. 首都医科大学口腔医学院整形创伤外科, 北京 100050

【摘要】目的:探讨非综合征型唇腭裂(NSCLP)患儿在外科修复术和语音治疗康复后静息状态脑功能模式。**方法:**选取北京儿童医院和北京口腔医院就诊的28例NSCLP儿童和28例性别和年龄相匹配的健康者(对照组),进行3DT₁和静息态功能性磁共振数据采集。使用DPARSFA软件进行预处理并计算低频振幅(ALFF)和局部一致性(ReHo),采用双样本 t 检验评价组间差异(TFCE校正, $P < 0.05$)。对于有显著性差异脑区的静息态脑功能参数与汉语语言清晰度量表(CLCDS)评分进行相关性分析。**结果:**NSCLP患儿左颞中回、左枕中回、右楔叶、右楔前叶、左中央后回、左顶上小叶ALFF值明显降低。与对照组相比,ReHo值降低脑区包括左侧的中央后回、中央前回、顶上小叶、缘上回和旁中央小叶。异常脑区的ALFF值和ReHo值与CLCDS评分无显著性相关。**结论:**经外科修复手术和语音治疗康复后的NSCLP患儿静息态自发性神经元活动及其协调性仍未达到正常水平,且以优势半球的语言相关脑区异常为主。

【关键词】儿童;非综合征型唇腭裂;静息态脑功能;磁共振

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2022)02-0177-05

Magnetic resonance imaging characteristics of resting-state brain function in children with nonsyndromic cleft lip and palate after surgical repair and speech rehabilitation

CHENG Hua¹, RAO Bo², ZHANG Wenjing³, CHEN Renji³, PENG Yun¹

1. Radiology Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China; 2. Department of Radiology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China; 3. Department of Oral and Maxillofacial Plastic and Trauma Surgery, Beijing Stomatological Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract: Objective To explore the resting-state brain functional patterns in pediatric patients with nonsyndromic cleft lip and palate (NSCLP) after surgical repair and speech rehabilitation. **Methods** A total of 28 pediatric patients with NSCLP treated in Beijing Children's Hospital and Beijing Stomatological Hospital and 28 gender- and age-matched healthy controls were enrolled and examined by 3DT₁ and resting-state functional MRI. DPARSFA software was used for preprocessing and calculating the amplitude of low-frequency fluctuations (ALFF) and regional homogeneity (ReHo). Two-sample t -test (TFCE correction, $P < 0.05$) was used for evaluating inter-group differences. In addition, a correlation analysis between the Chinese language clear degree scale (CLCDS) scores and the resting-state properties of brain regions with significant differences in NSCLP children after rehabilitation was carried out. **Results** For the pediatric patients with NSCLP, decreased ALFF values were detected in the left middle temporal gyrus, left middle occipital gyrus, right cuneus, right precuneus, left postcentral gyrus, left superior parietal lobule, and decreased ReHo values were found in the left postcentral gyrus, left precentral gyrus, left superior parietal lobule, left supramarginal gyrus and left paracentral lobule. There was no significant correlation between the resting-state properties (ALFF value and ReHo value) of brain regions with significant differences and CLCDS scores. **Conclusion** The spontaneous neuron activities and their coordination of NSCLP children after surgical repair and speech rehabilitation have not yet fully restored to the normal level, and the involved brain regions are mainly related to language in the dominant cerebral hemisphere.

Keywords: children; nonsyndromic cleft lip and palate; resting-state brain function; magnetic resonance imaging

【收稿日期】2021-07-17

【基金项目】国家自然科学基金(81671651);北京市属医院科研培育计划项目(PX2018047);北京市医院管理局临床技术创新项目(XMLX201714)

【作者简介】程华,博士,主任医师,研究方向:儿童中枢神经系统影像,E-mail: chhuaer@hotmail.com

【通信作者】彭芸,主任医师,研究方向:儿科影像学,E-mail: ppengyun@hotmail.com

前言

唇腭裂是一种最为常见的颌面部畸形,在出生人口中的发病率达到1.95%,已成为我国发病率最高的先天性畸形^[1]。临床上从遗传学角度,根据唇腭裂是否为已知综合征的组成部分,将其分为综合征型唇腭裂和非综合征型唇腭裂(Nonsyndromic Cleft Lip and Palate, NSCLP),NSCLP占病因不明唇腭裂的70%。NSCLP患者大多需通过序贯治疗得以恢复,耗时且昂贵的治疗给家庭和社会带来巨大压力。5%~44%的NSCLP患者在手术治疗对唇、腭等发音器官修复后,仍需经系统性语音治疗,部分患者能去除发音障碍。这一发现提示,发音器官的结构和功能与中枢神经系统发育之间存在着相互作用,20世纪90年代起学者们逐渐开始关注唇腭裂患者与大脑的关系,并用磁共振发现唇腭裂患者存在大脑及小脑的结构异常,而且发现唇腭裂患者存在语言相关脑区结构和功能的异常^[2-4],但并未证实这些结构和功能的异常来自先天发育异常,还是来自后天大脑结构与功能的重塑,经治疗是否可达到结构和功能的康复。

本研究小组关于成人术后及语音康复后的功能性磁共振(fMRI)研究发现,执行默读任务时,NSCLP患者脑功能激活模式已恢复正常,但仍存在海马激活的差异^[5];最近本研究小组另一项对于康复后NSCLP儿童基于图论静息态磁共振(rs-MRI)研究发现NSCLP儿童脑网络全局属性与正常对照组无差异^[6],但仍存在语言相关脑区聚集系数和最短路径长度的差异。

低频振幅(ALFF)和局部一致性(ReHo)是静息态磁共振研究中最常用的参数,可反映脑的自发性神经元活动,本研究对于听力、智力正常,在手术修复唇、腭等发育器官结构异常后,经规范语音治疗达到康复的NSCLP患儿,采用rs-MRI的研究方法,通过ALFF和ReHo等参数来观察NSCLP患儿脑功能与健康对照组比较是否也恢复正常,探讨NSCLP患儿脑功能和语音清晰度之间的关系,并寻找临床语音康复效果预后及NSCLP患儿脑功能恢复的评估方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象

从北京儿童医院和北京口腔医院招募28例NSCLP患儿和28例年龄和性别匹配的健康者(对照组),行头颅MRI扫描。NSCLP患儿纳入标准:(1)唇腭裂修复手术后NSCLP患儿并经过规律语音治疗,年龄6~16岁,汉语语言清晰程度量表(CLCDS)评分

不低于86分(CLCDS参考中国腭裂100个语音单词表,阅读字表口型正确,发音正确,发音清晰即为清晰发音。1个单词清晰发音得1分,满分100分,86分被认为是康复标准)^[7];(2)以汉语为母语;(3)视力和听力正常(脑干听觉反应低于30 dB nHL);(4)智力正常,全量表智商(FSIQ)采用中国韦氏儿童智力量表(IV级以上);(5)右利手;(6)无其他先天性疾病;(7)无神经系统疾病;(8)无其他系统疾病。本研究经北京儿童医院和北京口腔医院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。病例组,男21例,女7例,年龄6~16岁,平均年龄(10.0±2.3)岁,平均CLCDS评分(91.6±4.0)分;对照组,男21例,女7例,年龄6~16岁,平均年龄(10.4±2.0)岁。两组之间的基本信息比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器及参数

所有受试者使用3.0T GE磁共振成像系统(Discovery 750),8通道相控阵头线圈,嘱受试者保持安静闭眼,头部舒适摆放适当固定,带耳机降低噪声干扰,获得静息状态fMRI和高分辨率 T_1 加权图像。BOLD-fMRI序列采用回波平面成像(EPI)序列:TR 2 000 ms,TE 30 ms,FA 90°,矩阵64×64,FOV 240 mm×240 mm,层厚3.6 mm,层间距1 mm,分辨率为3.75×3.75 mm, NEX 1,时间点240,层数37,包括全脑(共8 880幅图像)。3D- T_1 WI结构像:TR 8.6 ms,TE 3.4 ms,FA 12°,矩阵256×256,FOV 240 mm×240 mm,层厚1 mm,分辨率0.95 mm×0.95 mm,层数164。

1.3 图像后处理

用Mricron软件将MR数据从DICOM格式转换为NIFTI格式;剔除前10个时间点的数据;进行层间时间校正,头动校正(计算x、y、z轴上的平移和旋转参数,头动平移<3 mm和/或旋转角度<3°),空间标准化、去线性漂移、滤波等预处理。本研究入组33例NSCLP患儿中5例因头部运动大(平移≥3 mm和/或旋转角度≥3°)而被剔除,实际入组NSCLP患儿28例。

数据预处理完成后使用DPARSFA软件(<http://www.restfmri.net/forum/>)仅对频率在0.01~0.08 Hz的数据进行分析,以半峰全宽(FWHM)均为3 mm的高斯核行平滑处理,计算ALFF和ReHo值,每个体素的ALFF和ReHo分别除以全脑平均ALFF和ReHo值进行标准化处理。ALFF描述神经元自发低频波动振幅,ReHo反映脑功能活动同质性的变化。

1.4 统计学方法

应用SPSS19.0软件进行一般资料数据分析。正态分布或近似正态分布的计量资料用均数±标准差表示,组间比较应用 t 检验。计数资料以例数表示,

组间差异应用 χ^2 检验。使用DPARSF统计工具包进行磁共振数据分析。把灰质体积、头部运动、年龄和性别作为协变量,采用无阈值集群增强(TFCE)校正(体素 $P<0.05$,双侧)进行多重比较校正。采用Pearson相关分析(体素 $P<0.05$,双侧,TFCE校正),显著差异脑区的静息态参数值与患者CLCDS评分进行相关性分析,相关性范围为-1~1。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLP 患儿与对照组 ALFF 值的比较

NSCLP 患儿ALFF值较对照组明显降低,包括左颞中回、左枕中回、右楔叶、右楔前叶、左中央后回、左顶上小叶($P<0.05$,TFCE校正,置换检验5 000)(图1,表1)。差异脑区ALFF值与CLCDS相关性分析显示两者无明显相关性($P>0.05$,TFCE校正,置换检验5 000)。

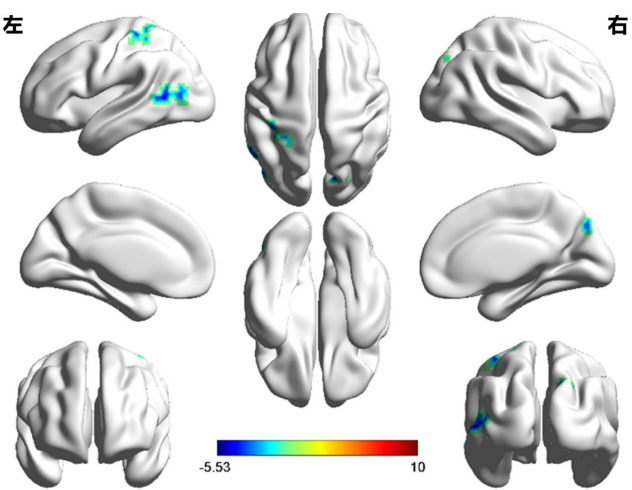


图1 ALFF值降低的脑区分布
Figure 1 Distribution of brain regions with reduced ALFF values

2.2 NSCLP 患儿与对照组 ReHo 值的比较

与健康对照组比较,NSCLP 患儿ReHo值降低的脑区包括左中央后回、左中央前回、左顶上小叶、左缘上回和左旁中央小叶区($P<0.05$,TFCE校正,置换检验5 000)(图2,表2)。差异脑区的ReHo值与CLCDS评分相关性分析结果显示,二者无明显相关性($P>0.05$,TFCE校正,置换检验5 000)。

3 讨论

本研究采用脑ALFF波动和ReHo的测量指标对经唇腭裂修复术后且语音治疗达康复的NSCLP 患儿进行研究,观察静息状态下NSCLP 患儿大脑局部脑区功能的变化。结果显示,与正常对照组相比,NSCLP 患儿的ALFF和ReHo在多个脑区出现显著性差异,而且这些静息态脑功能存在差异的脑区主要位于语言相关脑区,但并未发现差异脑区的ALFF值和ReHo值与患儿CLCDS评分存在显著相关性。

与正常对照组比较,NSCLP 患儿双侧大脑半球出现多个脑区ALFF值降低,左侧大脑半球受累区域均位于优势大脑半球语音处理的背侧通路上^[8],包括左侧颞中回、枕中回、中央后回、顶上小叶。右侧大脑半球主要累及楔叶和楔前叶,楔叶皮质与感觉刺激和认知过程(如注意、学习和记忆)整合不良相关^[9],楔前叶位于躯体感觉皮层、后扣带回皮层和内侧顶叶皮层的交界区^[10],对于大脑、躯体和环境之间的整合以及管理内部认知模型至关重要^[11-13]。一项对于未康复的NSCLP 患儿词汇加工任务相关fMRI的研究发现,大脑的前额叶皮质、扣带回、右楔前叶和右颞叶等语言脑区的血氧水平依赖性(BOLD)反应延迟和延长^[14],提示NSCLP 患儿在词汇加工的缺

表1 NSCLP 患儿与健康对照组比较ALFF值存在显著差异的脑区
Table 1 Brain regions with significant differences in ALFF between pediatric patients with NSCLP and healthy controls

团簇	团簇体积(总体素)	t	极值点MNI坐标			脑区	体素
			x	y	z		
1	106	-4.83	-51	-54	6	左颞中回	84
						左枕中回	22
2	19	-4.25	21	-78	39	右楔叶	13
						右楔前叶	6
3	47	-5.53	-39	-36	60	左中央后回	41
						左顶上小叶	6

陷造成语言相关脑区的损伤。本研究中这些语言相关及高阶脑区的自发性脑活动降低,可能因为NSCLP 患儿在语音处理以及语言认知整合功能方面

仍然存在不足,并未达到完全正常水平。目前使用的CLCDS评价标准是86%发音正确率即为正常的非完全性语音校正标准,因此本组语音康复的

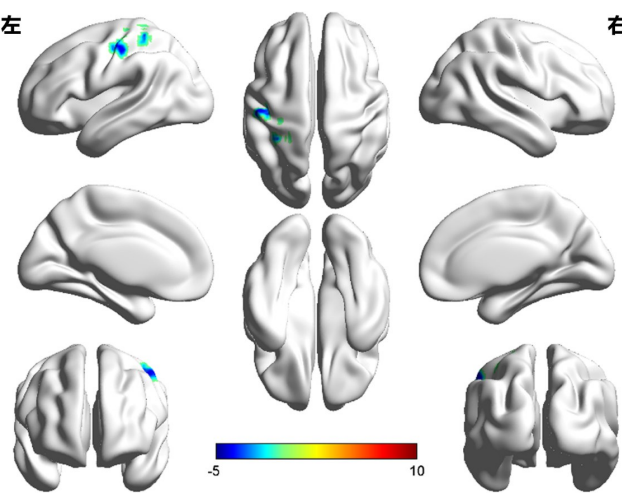


图2 ReHo值降低的脑区分布
Figure 2 Distribution of brain regions with reduced ReHo values

表2 NSCLP 患儿与健康对照组比较 ReHo 值存在显著差异的脑区
Table 2 Brain regions with significant differences in ReHo between pediatric patients with NSCLP and healthy controls

团簇	团簇总体素	t	MNI坐标			脑区	体素
			x	y	z		
1	55	-3.97	-51	-21	50	左中央后回	49
						左缘上回	6
2	12	-3.10	-33	-42	57	左中央后回	12
3	13	-3.76	-46	-18	52	左中央前回	13
4	12	-4.00	-15	26	66	左旁中央小叶	12
5	10	-2.80	-36	-42	57	左顶上小叶	5
						左中央后回	5

复,但仍然残存着大脑功能不足。本组康复后 NSCLP 患儿残存的静息态脑功能异常会随着生长发育及正常的语音发生适应性改变而逐渐恢复,还是会继续保持其特定的静息态大脑功能网络,有待于进一步研究。

与对照组相比,NSCLP 患儿 ReHo 值降低脑区主要位于左侧大脑半球,包括中央后回、中央前回、顶上小叶、缘上回和旁中央小叶。双通路的语言模型指出优势大脑半球中央后回、中央前回、顶上小叶和缘上回位于语言处理通路中^[8]。缘上回、中央后回及中央前回以及皮质下的弓状束和上纵束与语音处理功能相关,顶上小叶位于下额枕束的浅层连接的皮质区,与语义处理相关^[21]。旁中央小叶与常见的多感觉整合和肢体感觉加工有关^[22]。本研究结果发现中央后回、中央前回、顶上小叶、缘上回和旁中央小叶静息态神经元自发性活动协调性降低,我们推测这些脑区的语音及语义处理能力下降。目前尚未发现其他 NSCLP 康复后 ReHo 值改变的相关研究。基

NSCLP 患儿仍残留部分发音错误^[7]。陈仁吉等^[15]研究发现经过语音治疗康复后,在唇腭裂儿童中发音缺陷的百分率为 10.5%~14.5%,辅音错误的百分率为 12%~18%,国外研究也发现经过手术修复和语音治疗康复后的唇腭裂儿童仍有语音障碍,辅音错误的百分率为 15%~22%^[16-20]。因此我们推测残存发音缺陷可能使语言相关脑区的静息态脑功能受损。本研究组另一项成人 NSCLP 执行默读任务 fMRI 的研究发现,经唇腭裂修补术后且语音康复后(采用 CLCDS 评分标准)的患者已恢复到与健康对照组相似的功能激活模式,但左侧海马区激活较对照组增强,且激活时间较对照组延迟,这也证实大脑语言相关功能区的功能基本恢复,但尽管 CLCDS 评分虽已提示康

于体素的形态学研究发现,在未康复治疗的 NSCLP 儿童中,额叶和皮质下核团^[2]和腹侧额叶皮质^[3]的体积减小,认为发音缺陷可能导致大脑结构发育低下。本研究中,虽然临床语音已经康复,但是错误发音没有达到完全校正,残留部分发音缺陷,我们推测残存发音缺陷可能损害了相应脑区神经元活动的协调性。

本研究发现左侧中央后回及左侧顶上小叶 ALFF 值和 ReHo 值降低有很好的一致性。尽管这两个静息态参数所反映的脑功能特点有所不同,ALFF 值代表区域性神经元自发低频波动振幅波动,而 ReHo 值代表区域内神经元自发低频波动的一致性,提示局部脑区功能连接状态,但二者均为描述神经元自发低频波动的生理指标。本研究中,左侧中央后回和左侧顶上小叶的低频振幅波动和波动一致性均明显降低,反映出相应脑区神经元活动区域性减弱,推测残留的发音错误可能损伤了这些脑区的功能。虽然我们未能发现差异脑区 ALFF 值和 ReHo 值

降低与CLCDS评分的相关性,在我们扩大样本量及对残留语音异常进行更精细的分类后,这两个脑区有可能成为我们评估NSCLP康复效果的标记脑区,静息态功能磁共振ALFF值和ReHo值将可能成为评价NSCLP语音康复的影像学指标。

本研究仍有局限性。首先,两组的受试者人数相对较少,需要进行重复性验证,需要大样本研究;第二,应比较语音治疗前后唇腭裂儿童静息态脑功能改变来探查语音治疗引起大脑可塑性改变;第三,还需进行远期随访,观察康复后的NSCLP儿童随年龄增长静息态脑功能改变是否逐渐趋于正常。

【参考文献】

- [1] 张文婧,陈仁吉,杨永懿.非综合征型唇腭裂患者语言相关脑区结构和功能研究进展[J].北京口腔医学,2017,25(2):118-120.
ZHANG W J, CHEN R J, YANG Y Y. Research progress on structure and function of language-related brain regions in patients with nonsyndromic cleft lip and palate[J]. Beijing Journal of Stomatology, 2017, 25(2): 118-120.
- [2] NOPOULOS P, LANGBEHN D R, CANADY J, et al. Abnormal brain structure in children with isolated clefts of the lip or palate[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2007, 161(8): 753-758.
- [3] BOES A D, MURKO V, WOOD J L, et al. Social function in boys with cleft lip and palate: relationship to ventral frontal cortex morphology[J]. Behav Brain Res, 2007, 181(2): 224-231.
- [4] LI Z, ZHANG W, LI C, et al. Articulation rehabilitation induces cortical plasticity in adults with non-syndromic cleft lip and palate[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(13): 13147-13159.
- [5] ZHANG W, LI C, CHEN L, et al. Increased activation of the hippocampus during a Chinese character subvocalization task in adults with cleft lip and palate palatoplasty and speech therapy[J]. Neuroreport, 2017, 28(12): 739-744.
- [6] RAO B, CHENG H, FAN Y, et al. Topological properties of the resting-state functional network in nonsyndromic cleft lip and palate children after speech rehabilitation[J]. J Integr Neurosci, 2020, 19(2): 285-293.
- [7] 王国民,朱川,袁文化,等.汉语语音清晰度测试字表的建立和临床应用研究[J].上海口腔医学,1995,4(3):125-128.
WANG G M, ZHU C, YUAN W H, et al. Establishment and clinical application of Chinese speech intelligibility test character list[J]. Shanghai Journal of Stomatology, 1995, 4(3): 125-128.
- [8] FUJII M, MAESAWA S, ISHIAI S, et al. Neural basis of language: an overview of an evolving model[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2016, 56(7): 379-386.
- [9] PRICE D D. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain[J]. Science, 2000, 288(5472): 1769-1772.
- [10] MARGULIES D S, VINCENT J L, KELLY C, et al. Precuneus shares intrinsic functional architecture in humans and monkeys[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(47): 20069-20074.
- [11] LAND M F. Do we have an internal model of the outside world?[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2014, 369(1636): 20130045.
- [12] BRUNER E, IRIKI A. Extending mind, visuospatial integration, and the evolution of the parietal lobes in the human genus[J]. Quat Int, 2015: S1040618215005054.
- [13] PEER M, SALOMON R, GOLDBERG I, et al. Brain system for mental orientation in space, time, and person[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(35): 11072-11077.
- [14] BECKER D B, COALSON R S, SACHANANDANI N S, et al. Functional neuroanatomy of lexical processing in children with cleft lip and palate[J]. Plast Reconstr Surg, 2008, 122(5): 1371-1382.
- [15] 陈仁吉,王光和,孙勇刚,等.腭裂术后腭咽闭合协调异常的训练治疗[J].现代口腔医学杂志,1996,10(1):6-9.
CHEN R J, WANG G H, SUN Y G, et al. Training treatment of abnormal coordination of velopharyngeal closure after cleft palate surgery[J]. Journal of Modern Stomatology, 1996, 10(1): 6-9.
- [16] GIBBON F, HARDCASTLE W J, CRAMPIN L, et al. Visual feedback therapy using electropalatography (EPG) for articulation disorders associated with cleft palate[J]. Asia Pacific Journal of Speech Language and Hearing, 2001, 6(1): 53-58.
- [17] YSUNZA A, PAMPLONA M C, FEMAT T, et al. Videonasopharyngoscopy as an instrument for visual biofeedback during speech in cleft palate patients[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 1997, 41(3): 291-298.
- [18] PAMPLONA C, YSUNZA A, PATINO C, et al. Speech summer camp for treating articulation disorders in cleft palate patients[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2005, 69(3): 351-359.
- [19] PAMPLONA M C, YSUNZA A, PÉREZ G, et al. Summer school speech therapy for children with cleft palate and language disorder[J]. Gaceta Medica De Mexico, 2009, 145(6): 475-479.
- [20] WILLADSEN E, LOHMANDER A, PERSSON C, et al. Scandeleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 5. Speech outcomes in 5-year-olds-consonant proficiency and errors[J]. J Plast Surg Hand Surg, 2017, 51(1): 38-51.
- [21] LEFF A P, SCHOFIELD T M, CRINION J T, et al. The left superior temporal gyrus is a shared substrate for auditory short-term memory and speech comprehension: evidence from 210 patients with stroke[J]. Brain, 2009, 132(12): 3401-3410.
- [22] THYE M D, BEDNARZ H M, HERRINGSHAW A J, et al. The impact of atypical sensory processing on social impairments in autism spectrum disorder[J]. Dev Cogn Neurosci, 2018, 29: 151-167.

(编辑:陈丽霞)