

# 基于功能性近红外光谱成像技术的脊髓损伤患者脑激活及脑网络改变研究

孙志芳 李星楼 孙维震 罗美玲 王永慧

**【摘要】** 目的 探讨脊髓损伤患者脑激活及脑网络连接的变化。方法 纳入 2021 年 1-10 月山东大学齐鲁医院收治的 20 例脊髓损伤患者,包括单纯下肢受累 8 例(截瘫组)、四肢均受累 12 例(四肢瘫组),并同期纳入基线资料与脊髓损伤组相匹配的 10 例健康对照者。采用功能性近红外光谱成像(fNIRS)技术收集受试者静息态双侧前额皮质(LPFC/RPFC)、运动皮质(LMC/RMC)和枕叶(LOL/ROL)大脑氧合血红蛋白(HbO<sub>2</sub>)数据,广义线性模型计算静息态 HbO<sub>2</sub> β 值以评估不同检测通道覆盖大脑皮质的激活程度,Pearson 相关分析和偏相关分析计算不同检测通道 HbO<sub>2</sub> β 值之间的相关性[偏相关系数(*r*)定义为功能连接强度],并以此评估脑网络功能连接。结果 (1)脑激活程度:与对照组相比,四肢瘫组静息态通道 2( $t = -2.482, P = 0.020$ )、通道 8( $t = -3.315, P = 0.003$ )和通道 16( $t = -2.738, P = 0.011$ )相应脑皮质 HbO<sub>2</sub> β 值增加,通道 25 相应脑皮质 HbO<sub>2</sub> β 值减少( $t = 2.104, P = 0.045$ ),而截瘫组通道 8 相应脑皮质 HbO<sub>2</sub> β 值增加( $t = -2.475, P = 0.020$ );与四肢瘫组相比,截瘫组通道 17( $t = 2.552, P = 0.017$ )和通道 25( $t = 2.342, P = 0.027$ )相应脑皮质 HbO<sub>2</sub> β 值增加。不同脑区比较,四肢瘫组左侧前额皮质 HbO<sub>2</sub> β 值增加且显著高于对照组( $t = 2.652, P = 0.013$ )。(2)不同通道与脑区之间的功能连接数量:不同组别与运动皮质相关的通道对占比依次为截瘫组占 94.12%(32/34)、四肢瘫组占 82.76%(24/29),对照组仅占 74.36%(29/39)。(3)脑区内功能连接强度:与对照组相比,截瘫组( $t = 4.572, P = 0.000$ )和四肢瘫组( $t = 4.822, P = 0.000$ )右侧运动区功能连接强度减弱。结论 脊髓损伤后静息态脑激活和脑网络功能连接存在异常,表现为部分脑区局部自发性神经元活动增强、大脑皮质之间及脑区内功能连接异常。

**【关键词】** 脊髓损伤; 谱学,近红外线; 氧合血红蛋白; 功能连接(非 *MeSH* 词)

## Changes of brain activation and networks in patients with spinal cord injury based on functional near-infrared spectroscopy

SUN Zhi-fang, LI Xing-lou, SUN Wei-zhen, LUO Mei-ling, WANG Yong-hui

Rehabilitation Center, Qilu Hospital of Shandong University, Ji'nan 250012, Shandong, China

Corresponding author: WANG Yong-hui (Email: yonghuiw6606@126.com)

**【Abstract】 Objective** To investigate the changes of brain activation and brain network connectivity in patients with spinal cord injury (SCI). **Methods** A total of 20 patients with SCI were selected from Qilu Hospital of Shandong University from January to October 2021, including 8 patients with simple lower extremity involvement (paraplegia group) and 12 patients with all limbs involvement (tetraplegia group), and 10 healthy controls with matched baseline data with the SCI group were included in the same period. Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) was used to collect the data of cerebral oxyhemoglobin (HbO<sub>2</sub>) in the bilateral prefrontal lobe (LPFC/RPFC), motor cortex (LMC/RMC) and occipital lobe (LOL/ROL). The resting HbO<sub>2</sub> β values was calculated by generalized linear model to evaluate the activation degree of the cerebral cortex covered by different detection channels, the correlation between HbO<sub>2</sub> β values was calculated by Pearson correlation analysis and partial correlation to analysis different detection channels [partial correlation coefficient (*r*) was defined as functional connectivity strength] to evaluate the functional

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.11.007

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81672249);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81972154);  
国家自然科学基金资助项目(项目编号:82172536)

作者单位:250012 济南,山东大学齐鲁医院康复中心

通讯作者:王永慧,Email:yonghuiw6606@126.com

connectivity of the brain network. **Results** 1) Degree of brain activation: compared with the control group, the  $\text{HbO}_2$   $\beta$  values corresponding to channel 2 ( $t = -2.482, P = 0.020$ ), channel 8 ( $t = -3.315, P = 0.003$ ) and channel 16 ( $t = -2.738, P = 0.011$ ) was increased in the tetraplegia group, while the  $\text{HbO}_2$   $\beta$  value corresponding to channel 25 was decreased ( $t = 2.104, P = 0.045$ ), and the  $\text{HbO}_2$   $\beta$  value of channel 8 was increased ( $t = -2.475, P = 0.020$ ) in paraplegia group. Compared with the tetraplegia group, the  $\text{HbO}_2$   $\beta$  values in channel 17 ( $t = 2.552, P = 0.017$ ) and channel 25 ( $t = 2.342, P = 0.027$ ) were increased in the paraplegia group. The value of  $\text{HbO}_2$   $\beta$  in the left prefrontal lobe of tetraplegia group was significantly higher than that of control group ( $t = 2.652, P = 0.013$ ). 2) The number of functional connections between different channels and cerebral cortex: the proportion of channels related to motor cortex in different groups was 94.12% in the paraplegia group (32/34), 82.76% in the tetraplegia group (24/29), and only 74.36% in the control group (29/39). 3) Functional connectivity strength in the brain: compared with the control group, the functional connectivity strength in the right motor area was weakened in both the paraplegia group ( $t = 4.572, P = 0.000$ ) and the tetraplegia group ( $t = 4.822, P = 0.000$ ). **Conclusions** There are abnormalities in resting brain activation and functional connectivity of brain network after SCI, which are manifested as local enhancement of spontaneous neural activity in some brain regions and abnormal functional connectivity in cerebral cortices and brain regions.

**【Key words】** Spinal cord injuries; Spectroscopy, near-infrared; Oxyhemoglobins; Functional connectivity (not in *MeSH*)

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81672249, 81972154, 82172536).

**Conflicts of interest:** none declared

脊髓损伤(SCI)是由外伤、炎症或肿瘤等侵犯脊髓组织导致的严重神经损伤,可导致感觉或运动障碍等并发症。长期以来,对脊髓损伤后神经康复机制的研究主要集中在损伤部位的局部结构和功能重建,近年随着功能影像学技术的进步与发展,经进一步探索发现,脊髓损伤后脑结构和脑功能均发生可塑性改变<sup>[1-2]</sup>。因此,明确损伤后感觉和运动障碍及其潜在恢复能力的机制,是影响康复治疗决策与康复效果的关键因素。既往对脊髓损伤患者脑功能改变的观察主要采用fMRI<sup>[3-5]</sup>,但由于对伪影敏感、仪器庞大、费用较高等问题,不适用于日常生活或工作环境等自然情境下的认知科学研究。功能性近红外光谱成像(fNIRS)技术是一种新兴的无创性脑功能检测技术,通过实时监测大脑皮质氧合血红蛋白( $\text{HbO}_2$ )和脱氧血红蛋白( $\text{HbR}$ )变化,间接反映神经元活动<sup>[6]</sup>,是一项颇具前景的神经科学研究技术。近年来,虽然基于fNIRS技术的脊髓损伤后脑激活以及疼痛机制研究业已取得初步进展<sup>[7-8]</sup>,但其研究成果较少用于评估脊髓损伤后脑功能连接(FC)的异常改变。本研究拟通过广义线性模型(GLM)分析静息态fNIRS数据,研究脊髓损伤患者脑激活及脑网络改变,重点探索与运动区相关的脑功能连接改变,以及脊髓损伤及损伤后脑功能重塑机制,以指导脊髓损伤患者的神经康复治疗。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 纳入与排除标准 (1) 脊髓损伤组: 选择2021年1-10月山东大学齐鲁医院康复中心收治的脊髓损伤患者共20例,均符合《2019版脊髓损伤神经分类国际标准(ISNCSCI)》<sup>[9]</sup>有关脊髓损伤的诊断标准,且病程>1个月,意识清醒,具有自主交流能力,无认知功能障碍[简易智能状态检查量表(MMSE)评分>21分<sup>[10]</sup>];既往无脑卒中、颅脑创伤、神经系统变性疾病等其他神经或精神疾病病史,无严重心肺功能障碍,以及脊柱失稳或并发四肢骨折、骨盆骨折或其他部位严重损伤致无法配合者。(2) 对照组: 同期纳入10例基线资料与脊髓损伤组患者相匹配的健康志愿者作为对照,意识清醒、能自主交流、无认知功能障碍(MMSE评分>21分),排除标准与脊髓损伤组一致。

2. 试验注册 本研究于中国临床试验注册中心完成注册(注册号:ChiCTR2100048433),所有受试对象对本研究项目知情同意并签署知情同意书,并获山东大学齐鲁医院道德伦理委员会审核批准(审批号:2019108)。

### 二、研究方法

1. 一般资料收集 记录患者性别,年龄,受教育

程度,病程,MMSE 评分,脊髓损伤节段,Barthel 指数(BI)评分,既往史(高血压、糖尿病),个人史(吸烟、饮酒),感觉功能及运动功能评分(根据《2019 版脊髓损伤神经分类国际标准》<sup>[9]</sup>进行评估),美国脊髓损伤协会(ASIA)分级。

**2. fNIRS 检查** (1)数据采集:采用便携式近红外脑功能成像系统(Nirsmart,丹阳慧创医疗设备有限公司)实时监测大脑皮质 HbO<sub>2</sub> 和 HbR 变化,监测仪包括 22 个光源和 12 个探测器,共组成 34 个通道。其中,检测通道 1-5 覆盖左侧前额皮质(LPFC),通道 6-10 覆盖右侧前额皮质(RPFC),通道 11-20 覆盖左侧运动皮质(LMC),通道 21-30 覆盖右侧运动皮质(RMC),通道 31-32 覆盖左侧枕叶(LOL),通道 33-34 覆盖右侧枕叶(ROL)。为获得高精度数据,探测器和光源采用黑色头套固定,探测器与光源之间平均距离设置为 30 mm,使探测器和光源尽可能与头皮直接接触。受试者于安静环境下,以舒适姿势坐在椅子上,高位脊髓损伤患者(无法独坐或无支撑下不能独坐 8 min 的颈髓损伤患者)坐在高靠背轮椅上,佩戴设备,闭目保持放松,尽可能保持静止。分别采用 760 和 850 nm 波长光测量静息态大脑皮质 HbO<sub>2</sub> 和 HbR 变化,测试时间为 8 min、采样率为 10 Hz。(2)数据处理:采用 fNIRS NirSpark 软件进行数据处理与分析。首先进行数据预处理,剔除与试验无关的时间间隔、去除运动伪影<sup>[11]</sup>;将原始光强度信号转换为光密度曲线,再选用巴特沃斯带通滤波器对噪声和干扰信号进行过滤,保留 0.01~0.20 Hz 范围内的信号,然后根据修正的 Lambert-Beer 定律<sup>[12]</sup>将光密度信号转换为 HbO<sub>2</sub> 和 HbR 的相对浓度;并将血流动力学响应函数(HRF)的初始时间设置为“-2~0 s”、结束时间设置为 480 s。由于 HbO<sub>2</sub> 信噪比优于 HbR,因此后续数据分析时仅使用获得的 HbO<sub>2</sub> 数据<sup>[13]</sup>。(3)脑激活分析:通过拟合的真实实验数据,采用广义线性模型分析 HbO<sub>2</sub> 时间序列数据(8 min 静息态数据,采样率为 10 Hz,共 4800 个时间点),获得的激活系数 β 值代表受试者该通道下大脑皮质神经元活动的变化<sup>[14]</sup>,β 值越大、激活程度越高。(4)脑网络功能连接强度分析:采用 Pearson 相关分析和偏相关分析计算不同通道 HbO<sub>2</sub> β 值之间的相关性,并将偏相关系数(*r*)定义为功能连接强度<sup>[15-16]</sup>。其中, $|r| \geq 0.800$  为极强相关, $0.600 \leq |r| < 0.800$  为强相关, $0.400 \leq |r| < 0.600$  为中等强度相关, $0.200 \leq |r| < 0.400$  为弱相关,

$|r| < 0.200$  为极弱相关或无相关<sup>[17]</sup>;功能连接强度越高、大脑间信息交流效率越高。

**3. 统计分析方法** 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据处理与分析。采用 Shapiro-Wilk 检验评估数据正态性,呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用两独立样本的 *t* 检验或单因素方差分析,两两比较行 LSD-*t* 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验或 Kruskal-Wallis 检验(*H* 检验)。以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。采用 R 语言(version 3.6.3)的 pheatmap 工具包绘制相关性热图,采用 Matlab(R2022a)的 BrainNet Viewer 工具包<sup>[18]</sup>绘制脑网络连接可视化图像。

## 结 果

本研究 20 例脊髓损伤患者中男性 10 例,女性 10 例;年龄 14~74 岁,平均(47.20 ± 16.25)岁;受教育程度 5~15 年,平均(8.90 ± 2.71)年;病程 1~12 个月,中位值 4.00(1.00, 6.75)个月;入组时 MMSE 评分 22~30 分,平均为(25.05 ± 2.44)分;脊髓损伤节段分别位于 C<sub>2-4</sub>(3 例)、C<sub>5-7</sub>(9 例)、T<sub>10-12</sub>(6 例)和 L<sub>2</sub>(2 例);BI 评分 0~95 分,中位评分 37.50(15.00, 53.75)分;既往史及不良习惯包括高血压(3 例)、糖尿病(4 例),吸烟(1 例)、饮酒(3 例);感觉功能评分 89~216 分,平均(162.90 ± 40.51)分;运动功能评分 35~93 分,平均为(62.80 ± 17.53)分;ASIA 分级 A 级 2 例、C 级 11 例、D 级 7 例;根据脊髓损伤节段及其严重程度分为截瘫组(单纯下肢受累,8 例)和四肢瘫组(12 例)。对照组 10 例受试者中男性为 6 例,女性 4 例;年龄 40~64 岁,平均(54.40 ± 7.35)岁;受教育程度为 5~13 年,平均(8.70 ± 2.50)年;MMSE 评分 22~28 分,平均(25.20 ± 1.93)分;既往有高血压病史 3 例、糖尿病病史 2 例,吸烟 3 例、饮酒 4 例。

各组受试者性别、年龄、受教育程度、MMSE 评分,既往史和不良习惯所占比例差异无统计意义(均  $P > 0.05$ );四肢瘫组与截瘫组患者病程、BI 评分、感觉功能评分、运动功能评分和 ASIA 分级比较,差异亦无统计学意义(均  $P > 0.05$ , 表 1)。

单因素方差分析计算静息态下各检测通道脑皮质 HbO<sub>2</sub> β 值,结果显示:静息态通道 2 ( $P = 0.049$ )、通道 8 ( $P = 0.007$ )、通道 16 ( $P = 0.032$ )、通道

表 1 各组患者一般资料的比较

Table 1. Comparison of general data among 3 groups

观察指标	对照组 (n = 10)	截瘫组 (n = 8)	四肢瘫组 (n = 12)	统计量值	P 值
性别(例)				3.496	0.174
男性	6/10	6/8	4/12		
女性	4/10	2/8	8/12		
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	54.40 ± 7.35	45.38 ± 18.81	48.42 ± 15.05	0.965	0.394
受教育程度( $\bar{x} \pm s$ , 年)	8.70 ± 2.50	8.75 ± 2.49	9.00 ± 2.95	0.039	0.962
MMSE( $\bar{x} \pm s$ , 评分)	25.20 ± 1.93	24.75 ± 2.12	25.25 ± 2.70	0.125	0.883
高血压(例)	3/10	2/8	1/12	1.712	0.425
糖尿病(例)	2/10	1/8	2/12	0.174	0.917
吸烟(例)	3/10	1/8	0/12	4.113	0.128
饮酒(例)	4/10	1/8	2/12	2.297	0.317
病程 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , 年]		5.00( 1.75, 10.75)	3.00( 1.00, 5.00)	-1.137	0.256
感觉功能( $\bar{x} \pm s$ , 评分)		170.88 ± 31.72	157.58 ± 46.01	0.765	0.454
运动功能( $\bar{x} \pm s$ , 评分)		68.25 ± 17.04	59.17 ± 17.60	1.145	0.267
BI [ $M(P_{25}, P_{75})$ , 评分]		45.00(22.50, 61.25)	17.50(11.25, 52.50)	-1.284	0.199
ASIA 分级(例)				-1.301	0.193
A 级		2/8	0/12		
B 级		0/8	0/12		
C 级		4/8	7/12		
D 级		2/8	5/12		

Kruskal-Wallis test (*H* test) for comparison of sex, hypertension, diabetes, smoking and drinking, Mann-Whitney *U* test for comparison of duration, BI and ASIA grade, two-independent-sample *t* test for comparison of sensory score, motor score, and one-way ANOVA for comparison of others, 性别、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒的比较采用 Kruskal-Wallis 检验 (*H* 检验), 病程、BI 评分、ASIA 分级的比较采用 Mann-Whitney *U* 检验, 感觉功能评分、运动功能评分的比较采用两独立样本的 *t* 检验, 其余指标的比较采用单因素方差分析。MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; BI, Barthel Index, Barthel 指数; ASIA, American Spinal Injury Association, 美国脊髓损伤协会

17( $P = 0.049$ )和通道 25( $P = 0.045$ )对应的  $HbO_2$   $\beta$  值差异有统计学意义(表 2)。与对照组相比,四肢瘫组在通道 2( $P = 0.020$ )、通道 8( $P = 0.003$ )和通道 16( $P = 0.011$ )对应的  $HbO_2$   $\beta$  值增加,通道 25 对应的  $HbO_2$   $\beta$  值减少( $P = 0.045$ );截瘫组在通道 8 对应的  $HbO_2$   $\beta$  值增加( $P = 0.020$ , 表 3)。与四肢瘫组相比,截瘫组在通道 17( $P = 0.017$ )和通道 25( $P = 0.027$ )对应的  $HbO_2$   $\beta$  值增加(表 3)。

各组不同脑区基于  $HbO_2$   $\beta$  值的单因素方差分析结果显示,左侧前额皮质  $HbO_2$   $\beta$  值组间差异具有统计学意义( $P = 0.037$ ),其余各脑区  $HbO_2$   $\beta$  值差异均无统计学意义( $P > 0.05$ , 表 4)。与对照组相比,四肢瘫组左侧前额皮质  $HbO_2$   $\beta$  值增加( $t = 2.652, P = 0.013$ ),而对照组与截瘫组( $t = 0.756, P = 0.456$ )、截瘫组与四肢瘫组( $t = -1.702, P = 0.100$ )左侧前额皮质  $HbO_2$   $\beta$  值差异无统计学意义。

对各组不同检测通道脑皮质  $HbO_2$   $\beta$  值行

Pearson 相关分析和偏相关分析,以了解不同检测通道间功能连接强度(图 1),结果显示,截瘫组共 34 对检测通道存在相关性即 34 对通道均存在功能连接,其中通道 2-3、4-10、14-15、12-18、15-18、12-20、14-20、15-20、18-20、14-21、15-21、20-21、22-23、16-24、13-26、18-29、19-29、20-29、18-30、19-30、29-30 共 21 对通道相应脑皮质  $HbO_2$   $\beta$  值呈极强正相关( $r \geq 0.800, P < 0.05$ );而通道 6-12、6-18、19-22、15-23、18-23、19-23、6-24、22-29、23-29、22-30、23-30、15-32、21-32 共 13 对通道相应脑皮质  $HbO_2$   $\beta$  值呈极强负相关( $-1.000 < r \leq -0.800, P < 0.05$ )。四肢瘫组共 29 对通道存在相关性即 29 对通道存在功能连接,通道 4-5、7-8、5-16、8-22、4-32、5-32、30-33、17-34 共 8 对相应脑皮质  $HbO_2$   $\beta$  值呈极强的正相关( $r \geq 0.800, P < 0.05$ );通道 2-3、2-12、13-17、14-17、7-21、8-21、7-22、21-22、20-24、15-28、14-34 共计 11 对相应脑皮质  $HbO_2$   $\beta$  值呈强正相



表 2 各组检测通道相应脑皮质 HbO<sub>2</sub> β 值的比较 ( $\bar{x} \pm s, \times 10^{-3}$ )

Table 2. Comparison of β values of HbO<sub>2</sub> among different channels of 3 groups ( $\bar{x} \pm s, \times 10^{-3}$ )

观察指标	对照组 (n=10)	截瘫组 (n=8)	四肢瘫组 (n=12)	F 值	P 值	观察指标	对照组 (n=10)	截瘫组 (n=8)	四肢瘫组 (n=12)	F 值	P 值
通道 1	-92.60 ± 88.80	-68.32 ± 80.50	23.59 ± 152.53	2.996	0.067	通道 18	-43.94 ± 156.79	37.41 ± 104.03	2.75 ± 62.53	1.199	0.317
通道 2	-69.98 ± 92.31	-4.42 ± 47.22	6.98 ± 66.93	3.391	0.049	通道 19	-38.60 ± 149.52	-28.11 ± 113.09	39.25 ± 212.85	0.668	0.521
通道 3	-22.27 ± 64.24	-25.83 ± 53.37	19.78 ± 93.02	1.220	0.311	通道 20	-6.93 ± 54.14	64.95 ± 223.52	-49.68 ± 130.42	1.513	0.238
通道 4	-51.46 ± 73.45	-27.35 ± 53.89	7.43 ± 110.42	1.283	0.294	通道 21	3.47 ± 60.47	28.67 ± 102.10	23.85 ± 129.80	0.159	0.854
通道 5	-19.71 ± 62.50	-12.74 ± 54.09	57.70 ± 184.88	1.250	0.302	通道 22	-3.32 ± 72.95	113.28 ± 253.18	28.44 ± 100.02	1.409	0.262
通道 6	-26.48 ± 88.57	-14.77 ± 74.23	7.06 ± 99.61	0.395	0.677	通道 23	-43.62 ± 144.98	66.73 ± 125.34	-0.44 ± 125.26	1.556	0.229
通道 7	-20.60 ± 72.26	-1.22 ± 40.94	-17.20 ± 48.12	0.299	0.744	通道 24	-8.68 ± 64.58	-13.85 ± 88.23	0.21 ± 125.65	0.052	0.950
通道 8	-90.96 ± 65.45	7.88 ± 55.70	9.48 ± 82.55	5.963	0.007	通道 25	-3.63 ± 47.49	18.43 ± 158.64	-121.98 ± 156.49	3.490	0.045
通道 9	-26.40 ± 88.81	1.44 ± 99.83	-0.61 ± 75.54	0.314	0.733	通道 26	8.58 ± 99.94	-30.13 ± 59.42	-22.91 ± 170.05	0.254	0.778
通道 10	-0.93 ± 68.63	22.01 ± 72.15	-5.53 ± 55.13	0.471	0.629	通道 27	-13.81 ± 72.56	-15.87 ± 199.10	-29.54 ± 74.94	0.056	0.946
通道 11	-12.18 ± 107.07	28.70 ± 145.65	-27.09 ± 55.47	0.077	0.926	通道 28	-16.78 ± 68.49	39.18 ± 122.05	43.44 ± 192.72	0.557	0.579
通道 12	0.89 ± 67.16	43.33 ± 135.86	19.37 ± 57.75	0.523	0.598	通道 29	0.37 ± 61.81	-39.05 ± 302.11	156.88 ± 310.55	1.752	0.193
通道 13	2.71 ± 121.28	-19.12 ± 77.96	10.64 ± 69.20	0.258	0.774	通道 30	-78.32 ± 171.38	-108.45 ± 303.01	-17.01 ± 89.07	0.600	0.556
通道 14	-0.63 ± 84.46	34.60 ± 133.90	2.06 ± 114.17	0.273	0.763	通道 31	-80.59 ± 164.94	6.47 ± 125.05	-43.83 ± 146.48	0.771	0.472
通道 15	12.98 ± 67.13	-3.33 ± 28.59	16.18 ± 362.60	0.018	0.982	通道 32	21.03 ± 192.43	-6.77 ± 158.66	122.55 ± 537.04	0.355	0.704
通道 16	-132.36 ± 175.66	-81.57 ± 99.08	15.15 ± 85.89	3.911	0.032	通道 33	-29.28 ± 138.66	4.70 ± 65.87	-22.26 ± 141.57	0.178	0.838
通道 17	-2.40 ± 87.42	125.19 ± 188.59	-41.38 ± 146.00	3.380	0.049	通道 34	44.06 ± 169.88	13.53 ± 97.38	8.84 ± 345.37	0.062	0.940

表 3 各组不同检测通道相应脑皮质 HbO<sub>2</sub> β 值的两两比较

Table 3. Pairwise comparison of β values of HbO<sub>2</sub> among different channels

组间两两比	通道 2		通道 8		通道 16		通道 17		通道 25	
	t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值
对照组：截瘫组	-1.909	0.068	-2.475	0.020	-0.851	0.402	-1.881	0.071	-0.354	0.726
对照组：四肢瘫组	-2.482	0.020	-3.315	0.003	-2.738	0.011	0.637	0.530	2.104	0.045
截瘫组：四肢瘫组	-0.345	0.733	-0.538	0.595	-1.684	0.104	2.552	0.017	2.342	0.027

表 4 各组不同脑区 HbO<sub>2</sub> β 值的比较 ( $\bar{x} \pm s, \times 10^{-3}$ )

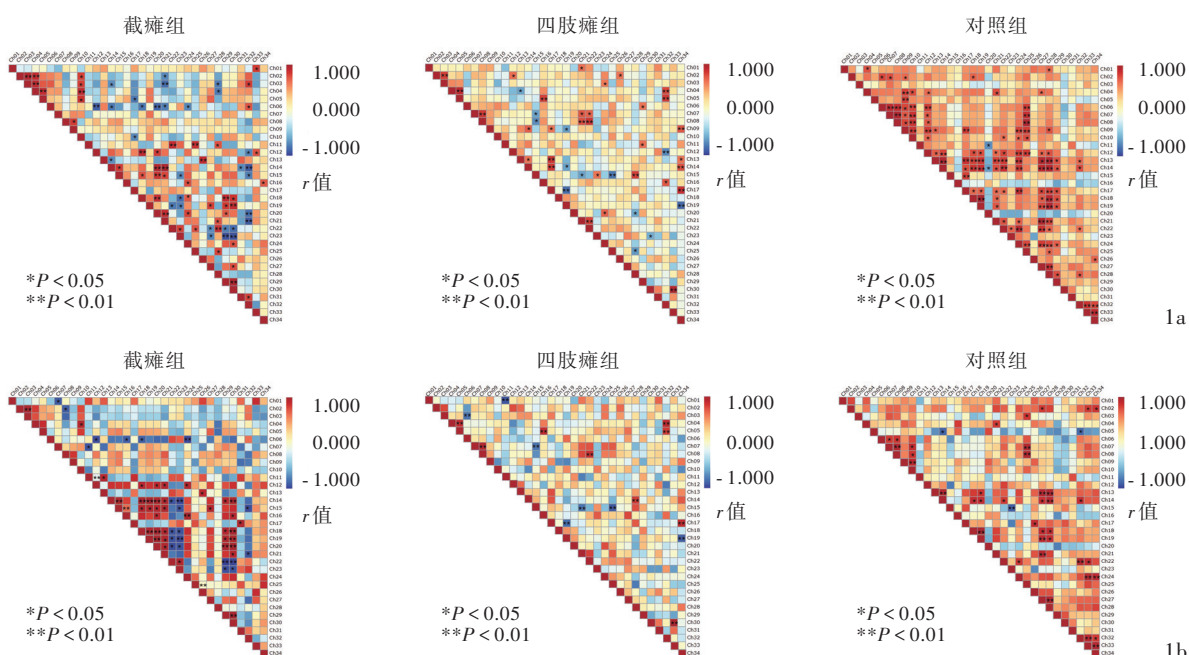
Table 4. Comparison of β values of HbO<sub>2</sub> among different brain areas of 3 groups ( $\bar{x} \pm s, \times 10^{-3}$ )

组别	例数	LPFC	RPFC	LMC	RMC	LOL	ROL
对照组	10	-51.20 ± 53.39	-33.07 ± 70.88	-22.04 ± 65.30	-15.58 ± 55.33	-29.78 ± 132.31	7.39 ± 149.83
截瘫组	8	-27.73 ± 39.94	0.08 ± 42.54	14.47 ± 68.11	5.89 ± 64.51	-0.15 ± 134.52	9.11 ± 61.27
四肢瘫组	12	23.10 ± 84.58	-1.36 ± 52.27	-1.28 ± 48.84	6.10 ± 44.31	39.36 ± 256.27	-6.71 ± 183.56
F 值		3.718	1.064	0.884	0.536	0.355	0.036
P 值		0.037	0.359	0.441	0.591	0.704	0.965

LPFC, left prefrontal cortex, 左侧前额皮质; RPFC, right prefrontal cortex, 右侧前额皮质; LMC, left motor cortex, 左侧运动皮质; RMC, right motor cortex, 右侧运动皮质; LOL, left occipital lobe, 左侧枕叶; ROL, right occipital lobe, 右侧枕叶

关 ( $0.600 \leq r < 0.800, P < 0.05$ ); 通道 9-14 相应脑皮质 HbO<sub>2</sub> β 值呈中等强度正相关 ( $0.400 \leq r < 0.600, P < 0.05$ ); 而通道 7-15、17-19、15-21、15-25、19-34 共 5 对通道相应脑皮质 HbO<sub>2</sub> β 值呈极强负相关 ( $-1.000 < r \leq -0.800, P < 0.05$ ); 通道 9-19、25-28、23-30、12-32 共 4 对相应脑皮质 HbO<sub>2</sub> β 值呈强负相关 ( $-0.800 < r \leq -0.600, P < 0.05$ )。对照组共 39 对通道

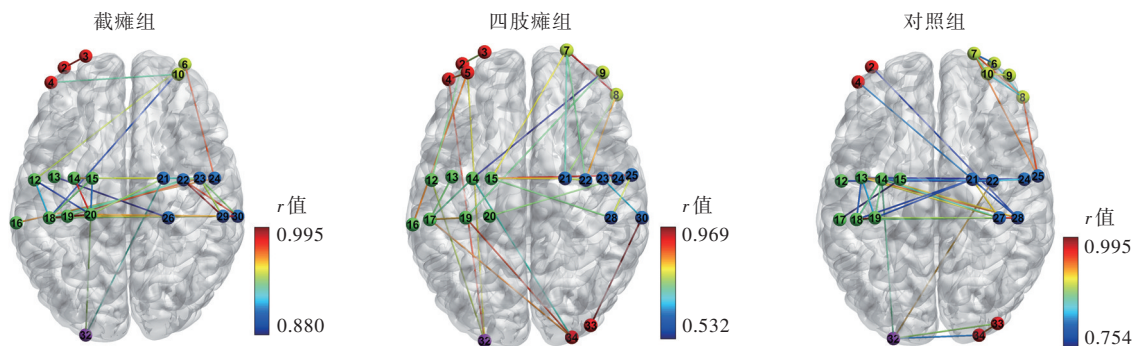
存在相关性即 39 对通道存在功能连接, 其中通道 6-7、6-8、7-8、7-10、8-10、9-10、13-14、14-18、13-19、14-19、18-19、4-21、14-22、22-24、7-25、8-25、13-27、14-27、18-27、19-27、21-27、13-28、14-28、18-28、19-28、27-28、14-32、22-32、32-33、32-34、33-34 共 31 对相应脑皮质 HbO<sub>2</sub> β 值呈极强正相关 ( $r \geq 0.800, P < 0.05$ ); 通道 6-10、13-18、18-21、19-21、



自左向右、自上向下依次为检测通道1-34。红色呈正相关,蓝色呈负相关,颜色越深、相关性越强

图1 各组基于HbO<sub>2</sub> β值的通道间相关性分析热图 1a Pearson相关分析 1b 偏相关分析

Figure 1 Correlation analysis heat maps of channels of 3 groups based on HbO<sub>2</sub> β values Pearson correlation analysis (Panel 1a). Partial correlation analysis (Panel 1b).



结点代表通道;线段表示通道间功能连接;不同颜色代表功能连接强度:红色呈正相关、蓝色呈负相关,颜色越深、相关性越强

图2 各组脑网络功能连接可视化图像

Figure 2 Visualization images of 3 groups of brain network connections.

12-22、13-24、2-28、21-28共8对通道相应脑区皮质HbO<sub>2</sub> β值呈强正相关(0.600 ≤ r < 0.800, P < 0.05)。

选择具有统计学差异的检测通道对绘制不同通道及其所在脑区之间的脑网络功能连接可视化图像(图2),结合通道覆盖位置可见,截瘫组除通道2-3、4-10外,其余32对通道(32/34, 94.12%)均与运动皮质相关(P < 0.05);四肢瘫组除通道2-3、4-5、7-8、4-32、5-32外,其余24对通道(24/29, 82.76%)均与运动皮质相关(P < 0.05);对照组除通道6-7、

6-8、7-8、7-10、8-10、9-10、32-33、32-34、33-34、6-10外,其余29对通道(29/39, 74.36%)均与运动皮质相关(P < 0.05)。

结合上述结果,进一步分析不同组别患者静态双侧运动皮质功能连接强度变化,结果显示,3组右侧运动皮质功能连接强度比较差异具有统计学意义(P = 0.000,表5),与对照组相比,截瘫组(t = 4.572, P = 0.000)和四肢瘫组(t = 4.822, P = 0.000)右侧运动皮质功能连接强度减弱,而两组间功能连接强度比较差异无统计学意义(t = 0.249, P = 0.803)。

表 5 各组双侧运动区功能连接强度的比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 5. Comparison of FC strength of bilateral motor areas among 3 groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	LMC	RMC
对照组	10	0.260 ± 0.513	0.447 ± 0.320
截瘫组	8	0.180 ± 0.470	0.042 ± 0.568
四肢瘫组	12	0.092 ± 0.353	0.019 ± 0.326
F 值		1.548	14.741
P 值		0.216	0.000

LMC, left motor cortex, 左侧运动皮质; RMC, right motor cortex, 右侧运动皮质

## 讨 论

脊髓损伤后大脑皮质可发生相应改变及重塑,但其发生机制尚未明确。有研究发现,脊髓损伤后双侧初级运动皮质(M1)、初级感觉皮质(S1)、辅助运动区(SMA)、旁中央小叶、右侧小脑、小脑蚓部等部位神经元激活增加,表明脊髓损伤后运动感觉系统的激活程度及范围增加<sup>[19]</sup>。鉴于此,本研究基于静息态 fNIRS 对皮质激活范围及强度进行分析,结果显示,与对照组相比,四肢瘫组在通道 2、8、16 相应脑皮质 HbO<sub>2</sub> β 值增加,截瘫组在通道 8 相应脑皮质 HbO<sub>2</sub> β 值增加,提示截瘫组和四肢瘫组皮质激活程度总体呈增强趋势,且四肢瘫组的激活范围更为广泛;此外,结合各通道的覆盖范围可知,上述 β 值增加的检测通道主要分布于前额皮质和运动皮质,提示脊髓损伤患者前额皮质与运动皮质激活程度更高。与此同时本研究还发现,与四肢瘫组相比,截瘫组在通道 17 和 25 相应脑皮质 HbO<sub>2</sub> β 值增加,可见截瘫组皮质激活程度更高,这可能与四肢瘫患者潜在增加激活强度的能力受损更严重有关,提示脊髓损伤后脑功能重塑能力与损伤平面有关。其可能原因为,脊髓损伤后上行感觉传入减少,大脑信息处理能力改变,脑组织发生应激性代偿,而四肢瘫患者较截瘫患者功能障碍更严重,故其代偿性应激反应更为广泛,但激活增强能力下降。除与感觉运动相关的大脑皮质发生结构及功能改变外,脊髓损伤后与精神、行为、认知和视空间等功能相关的脑区亦随之发生变化<sup>[20]</sup>。前额叶被认为是所有脑叶中的高级决策者,参与执行记忆、分析、判断、思考、操作等高级认知功能,且与情绪处理密切相关<sup>[20]</sup>,同时也是感觉和动机信息整合以及复杂关联

行为表现的核心枢纽<sup>[21]</sup>。本研究发现,与对照组相比,四肢瘫组左侧前额皮质 HbO<sub>2</sub> β 值增加,提示四肢瘫组左侧前额皮质激活程度更高,可能与四肢瘫患者感觉运动障碍后并发情绪低落、主动性及注意力下降,引起前额叶代偿性或反馈性激活增加有关;抑或与脊髓损伤后运动功能受损,执行同样任务时较损伤前需要更大的运动控制能力,导致大脑活动增加有关。

正常情况下,大脑通过下行传导通路激活或抑制脊髓神经元,此时脊髓会向大脑发出负反馈信号,使大脑对脊髓的这种激活或抑制信号强度减弱,即脊髓可调节大脑指令带来的效应;而脊髓损伤后这种信息交流被阻断或交流效率受到影响,此与脊髓损伤患者不同脑区之间及脑区内功能连接受影响有关。本研究通过对脊髓损伤患者脑网络功能连接分析发现,截瘫组和四肢瘫组分别有 34 对和 29 对通道存在功能连接,而对照组有 39 对通道存在功能连接,可见截瘫和四肢瘫患者脊髓损伤后功能连接数量减少,尤以四肢瘫患者减少趋势更为明显,可能与其损伤平面及功能障碍严重程度存在一定关联性。此外,本研究还发现,截瘫组(13 对)与四肢瘫组(9 对)患者均存在一定数量的呈负相关关系的检测通道对,即脊髓损伤患者负向功能连接增加,这可能是由于脊髓损伤后脑功能重建,不同脑区相互竞争、协同性降低所致<sup>[22]</sup>。目前对于脊髓损伤患者负向功能连接的研究较少,未来可通过研究并制定减少负向功能连接的干预措施,以促进患者运动功能的恢复。晚近研究表明,脊髓损伤后患者的感觉运动皮质与认知、视觉和听觉皮质之间的功能连接增强,且运动皮质和认知皮质之间的功能连接可随病程的迁延而逐渐增强<sup>[23]</sup>。Hou 等<sup>[24]</sup>发现,脊髓损伤患者主要表现为双侧初级感觉运动皮质之间的功能连接减弱,而大脑半球内运动网络包括初级感觉运动皮质、前运动皮质、辅助运动区、丘脑和小脑之间的功能连接增强。本研究结果亦表明,截瘫组患者与运动区相关通道对约占 94.12% (32/34),四肢瘫组占 82.76% (24/29),而对照组仅占 74.36% (29/39),提示脊髓损伤患者功能连接主要与运动区相关,结合脑网络功能连接可视化图像,进一步验证了脊髓损伤患者存在运动区功能连接增强的现象,与上述研究结果基本一致。一项基于 fMRI 的研究表明,与健康对照组相比,完全性脊髓损伤患者感觉和运动皮质 FC 值下降<sup>[25]</sup>;但也有研



究选择 M1 区作为兴趣区,对不完全性脊髓损伤组和健康对照组进行分析,结果发现脊髓损伤组患者运动网络内各成分之间功能连接增强,而感觉网络内各成分之间的功能连接减弱<sup>[26]</sup>,考虑前者可能是一种运动网络的代偿性增强,而后者则可能是因损伤平面以下感觉传入减少所致。本研究结果显示,与对照组相比,脊髓损伤患者右侧运动皮质功能连接减弱,提示脊髓损伤后信息交流受阻,导致脑网络功能连接减弱,但截瘫组和四肢瘫组功能连接强度无显著差异。上述研究结果不一致的原因可能与入组患者损伤类型不一致等有关,未来尚待进一步探索。

近年来,有学者发现脊髓损伤后小脑-脑回路发生变化:完全性胸腰髓损伤后各亚区可发生不同程度的结构和功能改变,其中小脑蚓部 X 区与右侧梭状回之间的功能连接减弱在感觉和运动障碍中起重要作用,提示小脑可以通过调节大脑皮质功能,进而改善运动功能,该研究结果有可能成为脊髓损伤康复治疗的重要神经网络评价指标<sup>[27]</sup>。此外,还有研究发现,脊髓损伤后脑结构与功能的重塑与损伤节段、损伤程度、病程、年龄以及治疗等存在密切关联<sup>[28]</sup>,并且在一定程度上影响运动功能的恢复及预后,因此进一步探索其重塑机制对康复治疗具有重要意义。

本研究存在一定的局限性:首先,样本量较小;入组患者的病程差异较大,既包括完全性脊髓损伤又包括不完全性脊髓损伤,导致纳入样本异质性较大。其次,仅观察静息态 fNIRS 数据,未与临床表现进行相关性分析。再次,受限于 fNIRS 尚无法精确定位之缺点,本研究未对感觉区进行详细描述。最后,本文所得结果有部分未进行统计学分析,仅根据变化趋势提供一种猜测;或为提高检验效能,将脑激活及功能连接分析数据均看做近似正态分布资料,采用参数检验,可能对研究结果的准确性有一定影响。未来将进一步扩大样本量,纳入同质性较高的脊髓损伤患者,扩大脑区研究,以提高结果之准确度。

综上所述,脊髓损伤后静息态脑激活及脑网络功能连接存在异常,表现为部分脑区局部自发性神经元活动增强及大脑皮质之间及脑区内功能连接数量和强度异常;未来需更深入地了解脊髓损伤后的脑功能重塑,对于探究损伤后神经康复机制及研发更有效的康复治疗方法具有重要意义。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Pons TP, Garraghty PE, Ommaya AK, Kaas JH, Taub E, Mishkin M. Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques[J]. *Science*, 1991, 252:1857-1860.
- [2] Boyko A, Tsepikova P, Aleshin V, Artiukhov A, Mkrtchyan G, Ksenofontov A, Baratova L, Ryabov S, Graf A, Bunik V. Severe spinal cord injury in rats induces chronic changes in the spinal cord and cerebral cortex metabolism, adjusted by thiamine that improves locomotor performance[J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14:620593.
- [3] Liu SJ, Zhang JW, Wang FY, Tang HH, Bai JZ, Lü Z, Li JJ. Motor control function of brain in subacute complete spinal cord injured patients: a functional magnetic resonance imaging study [J]. *Zhongguo Kang Fu Li Lun Yu Shi Jian*, 2020, 26:757-765. [刘舒佳, 张军卫, 王方永, 唐和虎, 白金柱, 吕振, 李建军. 完全性脊髓损伤亚急性期脑运动控制功能变化的功能磁共振研究[J]. *中国康复理论与实践*, 2020, 26:757-765.]
- [4] Hawasli AH, Rutlin J, Roland JL, Murphy RKJ, Song SK, Leuthardt EC, Shimony JS, Ray WZ. Spinal cord injury disrupts resting-state networks in the human brain [J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35:864-873.
- [5] Anil K, Demain S, Burrige J, Simpson D, Taylor J, Cotter I, Vuckovic A. The importance of self-efficacy and negative affect for neurofeedback success for central neuropathic pain after a spinal cord injury[J]. *Sci Rep*, 2022, 12:10949.
- [6] Wu Y. Clinical application of functional near infrared spectroscopy in rehabilitation of stroke patients [J]. *Zhongguo Kang Fu Yi Xue Za Zhi*, 2020, 35:1281-1283. [吴毅. 功能性近红外光谱技术在脑卒中患者康复中的临床应用[J]. *中国康复医学杂志*, 2020, 35:1281-1283.]
- [7] Sun X, Long H, Zhao C, Duan Q, Zhu H, Chen C, Sun W, Ju F, Sun X, Zhao Y, Xue B, Tian F, Mou X, Yuan H. Analgesia-enhancing effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on neuropathic pain after spinal cord injury: an fNIRS study[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2019, 37:497-507.
- [8] Zou Y, Zhang CJ, Kong Y. A study of near - infrared spectroscopy during motor imagery in patients with spinal cord injury[J]. *Chuang Shang Wai Ke Za Zhi*, 2022, 24:175-181. [邹颖, 张长杰, 孔瑛. 脊髓损伤患者运动想象期间的近红外脑功能成像研究[J]. *创伤外科杂志*, 2022, 24:175-181.]
- [9] ASIA and ISCoS International Standards Committee. The 2019 revision of the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI): what's new[J]? *Spinal Cord*, 2019, 57:815-817.
- [10] Tian JZ, Xie HG, Qin B, Shi J, Wang YH, Wang XP, Du YF, Wang HL, Xiao WZ, Yu BC, Zhang SZ, Wang LN. Chinese guidelines for the application of brief cognitive tests in the diagnosis of dementia[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2016, 96:2945-2959. [田金洲, 解恒革, 秦斌, 时晶, 王荫华, 王新平, 杜怡峰, 王华丽, 肖卫忠, 于宝成, 张守宇, 王鲁宁. 中国简短认知测试在痴呆诊断中的应用指南[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96:2945-2959.]
- [11] Scholkmann F, Spichtig S, Muehlemann T, Wolf M. How to detect and reduce movement artifacts in near-infrared imaging using moving standard deviation and spline interpolation [J]. *Physiol Meas*, 2010, 31:649-662.
- [12] Cope M, Delpy DT. System for long - term measurement of cerebral blood and tissue oxygenation on newborn infants by near infra - red transillumination [J]. *Med Biol Eng Comput*,



- 1988, 26:289-294.
- [13] Strangman G, Culver JP, Thompson JH, Boas DA. A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation [J]. *Neuroimage*, 2002, 17:719-731.
- [14] Kawabata Duncan K, Tokuda T, Sato C, Tagai K, Dan I. Willingness-to-pay-associated right prefrontal activation during a single, real use of cosmetics as revealed by functional near-infrared spectroscopy[J]. *Front Hum Neurosci*, 2019, 13:16.
- [15] Li HZ, Fan CY, Xie HY, Wu JF, Tian S, Wu Y, Zhu YL, Hu RP. Functional connectivity patterns in global aphasia by functional near-infrared spectroscopy[J]. *Zhongguo Kang Fu Yi Xue Za Zhi*, 2021, 36:1233-1239.[李浩正, 范晨雨, 谢鸿宇, 吴军发, 田冈, 吴毅, 朱玉连, 胡瑞萍. 脑卒中后完全性失语症患者功能连接模式的功能性近红外光谱成像研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2021, 36:1233-1239.]
- [16] Friston KJ. Functional and effective connectivity: a review [J]. *Brain Connect*, 2011, 1:13-36.
- [17] Cieplucha A, Trojnarowska O, Bartczak-Rutkowska A, Kociemba A, Rajewska-Tabor J, Kramer L, Pyda M. Severity scores for ebstein anomaly: credibility and usefulness of echocardiographic vs magnetic resonance assessments of the celermajer index [J]. *Can J Cardiol*, 2019, 35:1834-1841.
- [18] Xia M, Wang J, He Y. BrainNet Viewer: a network visualization tool for human brain connectomics [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e68910.
- [19] Wang W, Xie W, Zhang Q, Liu L, Liu J, Zhou S, Shi J, Chen J, Ning B. Reorganization of the brain in spinal cord injury: a meta-analysis of functional MRI studies [J]. *Neuroradiology*, 2019, 61: 1309-1318.
- [20] Nicotra A, Critchley HD, Mathias CJ, Dolan RJ. Emotional and autonomic consequences of spinal cord injury explored using functional brain imaging [J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 3):718-728.
- [21] Hughes BA, Crofton EJ, O'Buckley TK, Herman MA, Morrow AL. Chronic ethanol exposure alters prefrontal cortical Fast-Spiking and Martinotti interneuron function with differential sex specificity in rat brain [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 162:107805.
- [22] Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102:9673-9678.
- [23] Guo Y, Ge Y, Li J, Dou W, Pan Y. Impact of injury duration on a sensorimotor functional network in complete spinal cord injury [J]. *J Neurosci Res*, 2022, 100:1765-1774.
- [24] Hou JM, Sun TS, Xiang ZM, Zhang JZ, Zhang ZC, Zhao M, Zhong JF, Liu J, Zhang H, Liu HL, Yan RB, Li HT. Alterations of resting-state regional and network-level neural function after acute spinal cord injury [J]. *Neuroscience*, 2014, 277:446-454.
- [25] Oni - Orisan A, Kaushal M, Li W, Leschke J, Ward BD, Vedantam A, Kalinosky B, Budde MD, Schmit BD, Li SJ, Muqet V, Kurpad SN. Alterations in cortical sensorimotor connectivity following complete cervical spinal cord injury: a prospective resting-state fMRI study [J]. *PLoS One*, 2016, 11: e0150351.
- [26] Min YS, Park JW, Jin SU, Jang KE, Nam HU, Lee YS, Jung TD, Chang Y. Alteration of resting - state brain sensorimotor connectivity following spinal cord injury: a resting - state functional magnetic resonance imaging study [J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32:1422-1427.
- [27] Zheng W, Wang L, Yang B, Chen Q, Hu Y, Du J, Li X, Chen X, Qin W, Li K, Lu J, Chen N. Cerebellum regulating cerebral functional cortex through multiple pathways in complete thoracolumbar spinal cord injury [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 914549.
- [28] Melo MC, Macedo DR, Soares AB. Divergent findings in brain reorganization after spinal cord injury: a review [J]. *J Neuroimaging*, 2020, 30:410-427.
- (收稿日期:2022-11-22)  
(本文编辑:袁云)

## 《中国现代神经疾病杂志》2023 年广告征订启事

《中国现代神经疾病杂志》(ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R)是国家卫生健康委员会主管,中国医师协会、天津市科学技术协会、天津市神经科学学会、天津市环湖医院主办的神经病学专业学术期刊。月刊,国内外公开发行。目前本刊已入编北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017 年版(即第 8 版)和 2020 年版(即第 9 版)的核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)和 RCCSE 中国核心学术期刊,并已被 WJCI(2020 和 2021 科技版)、EMBASE/SCOPUS、DOAJ、EBSCOhost、JSTChina 等国际知名检索机构收录。

本刊订阅用户遍及全国各级医疗机构、高等医学院校、各级医学院校图书馆、科研单位和个人。为加强本刊与神经内外科医学科研、医药、医疗器械行业的合作,共同宣传推广新药、新器械和新技术,促进互惠双赢,现诚邀广告合作方。现将刊登广告注意事项告知:

1. 严格遵守《中华人民共和国广告法》,刊登广告单位必须经国家级或所在省级食品药品监督管理局审核批准,并在广告发布地的省级医疗药品和医疗器械行政监督管理部门备案。

2. 刊登广告单位必须附有国家食品药品监督管理局核发的《药品广告审查表》和《医疗器械广告审查表》。广告内容应与医疗药品和医疗器械广告批准文号同时发布。广告审查批准文号有效期 1 年。

3. 广告文字简练,图片清晰、规范、必须以大 16 开本为基准进行设计,广告图稿原图或资料请于广告发布前 1 个月发送至编辑部邮箱(xdsjbbz@263.net.cn)。

4. 凡刊登广告者,须与编辑部提前签订广告发布合同,根据合同具体内容执行。

联系地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 C 座二楼。邮政编码:300350。联系人:陈雪。联系电话:(022) 59065612。Email: xdsjbbz@263.net.cn。