

❖ 实验研究

Diffusion tensor imaging in assessment of microstructure changes of white matter related to cognitive function in rabbit models of type 2 diabetes mellitus

WANG Qian¹, XU Ji-pan¹, WU Jian-lin^{2*}, MA He-ji¹, TAN Wei¹

(1. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Liaoning Medical University, Jinzhou 121000, China; 2. Department of Radiology, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, China)

[Abstract] **Objective** To explore the microstructure injuries of white matter (WM) related to cognitive function induced by type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the impact of disease duration on injury degrees. **Methods** Totally 30 male Japanese big-ear rabbits were randomly divided into T2DM group ($n=24$) and control group ($n=6$). On the 12th, 16th, 20th and 24th week after establishment of T2DM model, DTI was performed to measure ADC and FA of frontal lobe (FL), anterior cingulum (AC), posterior cingulum (PC), genu of corpus callosum (CC) and splenium of CC. **Results** Compared with control group, ADC and FA had no obvious changes in T2DM group on the 12th week (all $P>0.05$). PC, genu of CC and splenium of CC showed raise of ADC and reduction of FA (all $P<0.05$) from the 16th week, FL and AC also showed the same changes (all $P<0.05$) from the 20th week in T2DM group. ADC increased and FA decreased gradually along with the duration of disease course. **Conclusion** In rabbit models of T2DM, WM microstructure were injured related to cognitive function, and the injury degree was associated with the disease duration.

[Key words] Diabetes mellitus, type 2; Diffusion tensor imaging; White matter; Cognitive function

扩散张量成像评价 2 型糖尿病兔模型认知功能相关脑区白质微结构变化

王 倩¹, 徐基磐¹, 伍建林^{2*}, 马贺骥¹, 谭 威¹

(1. 辽宁医学院附属第一医院放射科, 辽宁 锦州 121000;
2. 大连大学附属中山医院放射科, 辽宁 大连 116001)

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病(T2DM)对认知功能相关脑区白质微结构的损伤以及病程对损伤程度的影响。**方法** 雄性日本大耳白兔 30 只, 随机选取 24 只建立 T2DM 模型(模型组), 余 6 只为对照组; 于建模后 12、16、20 和 24 周行 DTI, 测量额叶白质、前扣带回、胼胝体膝部、胼胝体压部及后扣带回 ADC 和 FA 值。**结果** 与对照组比较, 模型组建模 12 周时各部位 ADC 值和 FA 值无统计学差异(P 均 >0.05), 16 周起后扣带回、胼胝体膝部、胼胝体压部 ADC 值开始增高、FA 值开始降低(P 均 <0.05), 20 周起额叶白质、前扣带回 ADC 值亦开始增高、FA 值开始降低(P 均 <0.05); 随 T2DM 病程延长, ADC 值逐渐增高、FA 值逐渐降低。**结论** T2DM 兔模型的认知相关脑区白质微结构受损, 其损伤程度随病程延长而加重, 前部白质损伤晚于后部白质。

[关键词] 糖尿病, 2 型; 扩散张量成像; 脑白质; 认知功能

[中图分类号] R587.2; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2013)09-1423-04

[作者简介] 王倩(1972—), 女, 辽宁朝阳人, 博士, 副主任医师。研究方向: 中枢神经疾病影像诊断。E-mail: wangqian68853@126.com

[通讯作者] 伍建林, 大连大学附属中山医院放射科, 116001。E-mail: cjr_wujianlin@vip.163.com

[收稿日期] 2013-03-19 **[修回日期]** 2013-05-13

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是胰岛素缺乏或胰岛素抵抗引起的常见代谢性疾病,据国际糖尿病联盟统计,2011 年全世界已有 3.66 亿糖尿病患者,预计 2030 年将增长至 5.52 亿^[1]。T2DM 与认知功能降低密切相关,为痴呆的危险因素^[2],但其引起认知功能损伤的机制尚不十分清楚,可能与糖尿病致脑白质异常有关^[3]。近年来,DTI 已用于评价脑白质微结构的变化,较常规 MRI 更敏感。本研究采用 DTI 观察兔 T2DM 模型脑白质微结构,评价 T2DM 是否直接损伤认知相关脑区白质微结构以及 T2DM 病程对损伤程度的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物和造模 雄性日本大耳白兔 30 只,兔龄 8~10 周,体质量 2.5~3.0 kg,随机选取 24 只为模型组、6 只为对照组。采用文献^[4-5]的方法建立兔 T2DM 模型:给予动物 10% 猪油+37% 蔗糖+53% 正常饲料的高脂、高糖饲料 4 周后,经耳缘静脉注射 3% 戊巴比妥钠(30 mg/kg 体质量)麻醉动物,然后按 100 mg/kg 体质量注射四氧嘧啶(Sigma Aldrich Chemical),为避免发生低血糖,动物清醒后立即给予正常饲料和水,造模后 4 h、8 h 和 12 h 给予 10% 葡萄糖注射液 10 ml 皮下注射。造模后 72 h 耳缘静脉取血,测量空腹血糖(停食 12 h) >11 mmol/L 为造模成功。实验期间每周检测空腹血糖 1 次。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Verio 3.0T MR 扫描仪,分别于造模后 12、16、20 和 24 周行 DTI。以

3% 戊巴比妥钠(30 mg/kg 体质量)经耳缘静脉注射麻醉动物,俯卧位保定于膝关节 8 通道线圈内,行斜冠状位 SE-EPI 序列 DTI,扫描参数: $b=0,600$ s/mm²,12 个方向,TR 5500 ms,TE 125 ms,FOV 206 mm×140 mm,矩阵 192×192,层厚 2 mm,层间距 0.2 mm,像素 1.1 mm×1.1 mm×2.0 mm。

1.3 图像后处理 采用 Siemens Verio MR 工作站自动生成 b0 图、FA 图及 ADC 图。将 ROI 分别置于两侧额叶白质、前扣带回、胼胝体膝部、胼胝体压部和后扣带回(图 1)处,大小为 3 个像素,测量 ADC 和 FA 值。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 17.0 软件包进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。以配对 t 检验比较双侧额叶白质、前扣带和后扣带回 ADC 和 FA 值,如无统计学差异,则取双侧数据平均值;以单因素方差分析比较各组间 ADC 和 FA 值差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

与对照组比较,模型组造模后 12 周各部位 ADC 和 FA 值差异无统计学意义($P>0.05$),16 周起后扣带回、胼胝体膝部、胼胝体压部 ADC 开始增高、FA 开始降低(P 均 <0.05),20 周起额叶白质、前扣带回 ADC 亦增高、FA 降低(P 均 <0.05);随 T2DM 病程延长,ADC 逐渐增高、FA 逐渐降低(表 1、2)。

3 讨论

T2DM 为系统性疾病,可引起许多组织和器官结构和功能障碍,其对中枢神经系统的影响已引起广泛重视。1965 年 Reske-Nielsen 等^[6]观察了 16 例糖尿病患者尸体检查标本脑组织,发现患者脑膜广泛纤维化、神经元丢失和轴突变性,提出“糖尿病脑病”的概念;随后诸多临床和基础研究^[7-8]均发现 T2DM 可致轻、中度认知功能障碍。T2DM 患者中,约有 60%~70% 存在轻、中度认知功能障碍,尤其表现为学习和记忆能力下降^[2],但由于轻度认知功能障碍表现不明显、且患者对此缺乏了解而常被忽视;一旦认知功能严重受损,治疗效果往往较差^[9]。因此,早期发现糖尿病脑病成为亟待解决的临

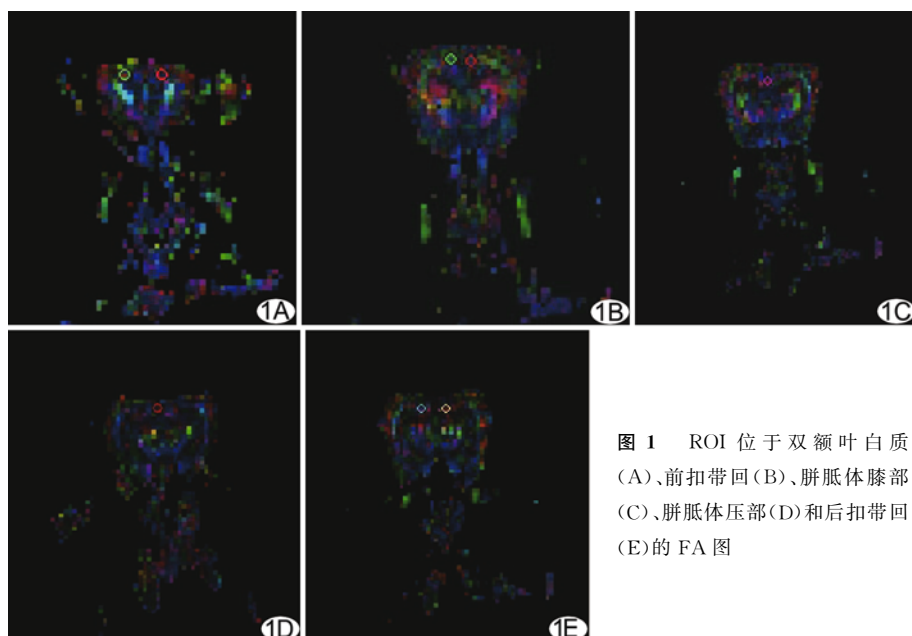


图 1 ROI 位于双额叶白质(A)、前扣带回(B)、胼胝体膝部(C)、胼胝体压部(D)和后扣带回(E)的 FA 图

表 1 模型组造模后不同时间及对照组认知相关脑区 ADC 值($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	额叶白质	前扣带回	胼胝体膝部	胼胝体压部	后扣带回
模型组					
12 周	0.98±0.08	0.93±0.05	1.04±0.04	0.99±0.03	0.95±0.03
16 周	1.03±0.08	0.99±0.07	1.21±0.06*#	1.31±0.03*#	1.23±0.05*#
20 周	1.19±0.11*#△	1.32±0.13*#△	1.46±0.04*#△	1.50±0.03*#△	1.34±0.03*#△
24 周	1.34±0.11*#△▲	1.52±0.13*#△▲	1.54±0.03*#△▲	1.59±0.03*#△▲	1.53±0.07*#△▲
对照组	0.98±0.06	0.92±0.06	0.99±0.06	0.99±0.02	0.91±0.10

注: *:与对照组比较, $P<0.05$; #:与 12 周比较, $P<0.05$; △:与 16 周比较, $P<0.05$; ▲:与 20 周比较, $P<0.05$

表 2 模型组造模后不同时间及对照组认知相关脑区 FA 值($\bar{x} \pm s$)

组别	额叶白质	前扣带回	胼胝体膝部	胼胝体压部	后扣带回
模型组					
12 周	0.38±0.02	0.29±0.01	0.41±0.01	0.43±0.02	0.36±0.07
16 周	0.38±0.02	0.29±0.01	0.30±0.07*#	0.30±0.03*#	0.27±0.04*#
20 周	0.30±0.02*#△	0.25±0.01*#△	0.24±0.04*#△	0.21±0.04*#△	0.22±0.03*#△
24 周	0.21±0.03*#△▲	0.21±0.01*#△▲	0.20±0.03*#△▲	0.17±0.02*#△▲	0.17±0.02*#△▲
对照组	0.40±0.04	0.31±0.02	0.41±0.03	0.44±0.05	0.37±0.03

注: *:与对照组比较, $P<0.05$; #:与 12 周比较, $P<0.05$; △:与 16 周比较, $P<0.05$; ▲:与 20 周比较, $P<0.05$

床问题。

DTI 是功能 MRI 的重要组成部分,可无创测定活体神经纤维走行,其利用水分子在不均质组织中的弥散具有各向异性的特征,通过改变弥散敏感梯度方向,检测体素内水分子在各个方向上的弥散强度,在三维空间定量分析组织内水分子的弥散运动,从而获得多种参数值成像,其中 ADC 和 FA 是最常用于评价组织弥散特征的参数。ADC 表示一个水分子在单位时间内弥散运动的平均范围,反映分子弥散水平和弥散阻力的整体情况,ADC 值越高,提示组织内水分子弥散运动越强;脱髓鞘和轴突损失等可引起 ADC 增高。FA 为各向异性分数,反映水分子弥散的各向异性成分与各向同性成分的比值,范围为 0~1,FA 值越大,提示水分子扩散的各向异性越强;FA 受白质髓鞘、轴突细胞膜的完整性及轴突运输快慢的影响,缺血、脱髓鞘、水肿、炎症和肿瘤等病理改变均可引起 FA 的变化。脑白质损伤可影响帕佩兹环路、Livengston 环路和额叶-皮质下环路,导致皮质和皮质下功能连接中断,从而出现认知功能障碍。参与认知功能网络的脑白质部位包括:①胼胝体,由连接左右半球新皮质的纤维构成,是位于大脑纵裂最大的连合纤维,主要与基本认知能力,包括记忆力、注意力、语言和智力等有关^[10];②后扣带回,海马是学习和记忆的重要神经中枢,是近记忆回路的重要结构,海马突触可塑性的改变与糖尿病认知功能障碍有关^[11],而后扣带回是海马的重要传出纤维^[12],海马钩回部发出纤维至后扣带回,

另外前、后扣带回亦存在相互联系^[13];③额叶白质及前扣带回与认知功能亦关系密切。已知脱髓鞘可损伤认知功能^[14]。本实验发现 T2DM 兔模型脑白质 ADC 值升高、FA 值降低,提示脱髓鞘参与脑白质损伤;随 T2DM 病程增加,脑白质 ADC 值逐渐升高、FA 值逐渐降低,提示认知相关脑区白质损伤程度与 T2DM 病程有关。与对照组比较,模型组建模 12 周时 ADC 值和 FA 值未见明显改变,提示 T2DM 对脑白质的损伤为慢性过程。

另外,本研究显示后扣带回、胼胝体压部及胼胝体膝部 ADC 的升高和 FA 的降低早于额叶白质和前扣带回,与 Preti 等^[15]研究一致,原因可能在于病理状态下白质脱髓鞘顺序为自后部白质至前部白质,与正常状态下白质髓鞘化顺序相反^[16-17];因此推测后部白质损伤可能发生于 T2DM 早期,前部白质损伤可能发生于 T2DM 后期。

总之,T2DM 兔模型通过脱髓鞘损伤认知功能脑区白质微结构,T2DM 病程越长,损伤程度越重,前部白质损伤晚于后部白质。

[参考文献]

[1] 纪立农,胡善联,张丹仪.以新的策略和管理方法挑战糖尿病给中国带来的巨大经济负担.中国医药科学,2013,3(1):9-11.
[2] Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Mild cognitive impairment: Ten years later. Arch Neurol, 2009, 66(12):1447-1455.

- [3] 蒋超, 王建平. 脑白质损伤程度与认知功能障碍的关系. 中国老年学杂志, 2012, 32(9): 1787-1789.
- [4] Wang J, Wan R, Mo Y, et al. Creating a long-term diabetic rabbit model. *Exp Diabetes Res*, 2010, 2010: 289614.
- [5] McNay EC, Ong CT, McCrimmon RJ, et al. Hippocampal memory processes are modulated by insulin and high-fat-induced insulin resistance. *Neurobiol Learn Mem*, 2010, 93(4): 546-553.
- [6] Reske-Nielsen E, Lundbaek K, Rafaelsen Ole J. Pathological changes in the central and peripheral nervous system of young long-term diabetics. *Diabetologia*, 1965, 1(3-4): 233-241.
- [7] Gold SM, Dziobek I, Sweat V, et al. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2007, 50(4): 711-719.
- [8] 王宪玲, 贾建平. 自发性 2 型糖尿病小鼠发病早期认知功能的研究. 首都医科大学学报, 2007, 28(1): 75-77.
- [9] Umegaki H, Iimuro S, Kaneko T, et al. Factors associated with lower Mini Mental State Examination scores in elderly Japanese diabetes mellitus patients. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(7): 1022-1026.
- [10] 于春水, 李坤成, 李永忠, 等. 人脑连合纤维的弥散张量纤维束成像. 中国医学影像技术, 2004, 20(03): 378-381.
- [11] Van der Jeugd A, Blum D, Raison S, et al. Observations in THY-Tau22 mice that resemble behavioral and psychological signs and symptoms of dementia. *Behav Brain Res*, 2013, 242: 34-39.
- [12] Schmahmann JD, Pandya DN. Cerebral white matter—historical evolution of facts and notions concerning the organization of the fiber pathways of the brain cerebral white matter—historical evolution of facts and notions concerning the organization of the fiber pathways of the brain. *J Hist Neurosci*, 2007, 16(3): 237-267.
- [13] 吴敏范, 滕国玺. 扣带回的形态结构. 解剖科学进展, 2000, 6(4): 329-331.
- [14] Bartzokis G. Alzheimer's disease as homeostatic responses to age-related myelin breakdown. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(8): 1341-1371.
- [15] Preti MG, Baglio F, Laganà MM, et al. Assessing corpus callosum changes in Alzheimer's disease: Comparison between tract-based spatial statistics and atlas-based tractography. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35856.
- [16] Ringman JM, O'Neill J, Geschwind D, et al. Diffusion tensor imaging in preclinical and presymptomatic carriers of familial Alzheimer's disease mutations. *Brain*, 2007, 130 (Pt 7): 1767-1776.
- [17] Stricker NH, Schweinsburg BC, Delano-Wood L, et al. Decreased white matter integrity in late-myelinating fiber pathways in Alzheimer's disease supports retrogenesis. *Neuroimage*, 2009, 45(1): 10-16.

《中国介入影像与治疗学》被数据库收录情况

《中国介入影像与治疗学》杂志是由中国科学院主管, 中国科学院声学研究所主办, 中国工程院医药卫生工程学部协办的国家级学术期刊, 被以下数据库收录:

中国精品科技期刊

中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)

中国科学引文数据库核心期刊

中国期刊全文数据库全文收录期刊

荷兰《医学文摘》收录源期刊

俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊

波兰《哥白尼索引》收录源期刊