

Progresses of functional MRI for exploring mechanism of neurovascular coupling changes in diabetes mellitus type 2

YANG Dong, XU Shan, WANG Xuyang, DU Lina, LIN Lin, SHEN Jing, WU Jianlin*
(Department of Radiology, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116000, China)

[Abstract] The cognitive impairment of diabetes mellitus type 2 (T2DM) is closely related to neurovascular coupling (NVC) changes, but the exact mechanism remains unclear. Functional MRI (fMRI) technology were able to jointly analyze NVC changes of T2DM, providing new ideas for revealing the mechanism of cognitive dysfunction caused by T2DM. The progresses of fMRI for exploring NVC changes in T2DM were reviewed in this article.

[Keywords] diabetes mellitus, type 2; neurovascular coupling; cerebrovascular circulation; magnetic resonance imaging
DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2024.01.025

功能 MRI 探索 2 型糖尿病神经血管耦联改变机制进展

杨东, 许珊, 汪旭洋, 都丽娜, 林琳, 沈晶, 伍建林*
(大连大学附属中山医院放射科, 辽宁大连 116000)

[摘要] 2 型糖尿病(T2DM)认知功能损伤与神经血管耦联(NVC)改变存在密切关系,但目前对于具体机制尚不完全清楚。利用功能 MRI(fMRI)技术可联合解析 T2DM 患者 NVC 改变,为揭示 T2DM 所致认知功能障碍的机制提供了新思路。本文就 fMRI 探索 T2DM 所致 NVC 改变进展进行综述。

[关键词] 糖尿病, 2 型; 神经血管耦联; 脑血管循环; 磁共振成像

[中图分类号] R741.02; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2024)01-0125-05

90% 的糖尿病为 2 型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)^[1]。T2DM 患者蛋白质、脂肪等营养物质代谢长期紊乱,机体处于慢性高血糖状态;其所带来的并发症可分为大血管并发症(如心血管疾病)和微血管并发症(如肾脏、视网膜和神经系统并发症等)。过去 30 年 T2DM 所致大血管并发症和死亡率不断下降,但并发认知障碍^[2]、重度抑郁症^[3]、焦虑^[4]、严重精神疾病^[5]及痴呆^[6]风险增加。T2DM 是轻度认知功能障碍和痴呆的主要危险因素^[7-8],临床应对 T2DM 所致神经损伤、退行性改变及脱髓鞘病变等给予重点关注。神经血管耦联(neurovascular coupling, NVC)受损可能对于早期触发 T2DM 认知功能障碍具有一定作用^[9];积极探索 T2DM 所致 NVC 改变与认知功

能的关系,可在一定程度上指导个体化预防认知障碍。本文就功能 MRI(functional MRI, fMRI)探索 T2DM 患者 NVC 改变进展进行综述。

1 NVC 生理机制及病理改变

1.1 NVC 生理机制 神经元代谢增加将使脑血流量(cerebral blood flow, CBF)增加,以根据神经代谢需要而在细胞水平上调整脑灌注;NVC 即指神经元活动与 CBF 之间的这种耦联。神经血管单元(neurovascular unit, NVU)为 NVC 的解剖学基础,系由神经元、神经胶质细胞(星形胶质细胞和小胶质细胞)及脑血管细胞(血管平滑肌细胞、周细胞和内皮细胞)共同组成^[10],对于维持 CBF 相对稳定及血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)稳固非常重要^[11],可通过相

[基金项目] 国家自然科学基金(82071911)、大连市科技创新基金(2021JJ12SN38)。

[第一作者] 杨东(1997—),男,河北邯郸人,硕士。研究方向:中枢神经系统影像诊断学。E-mail: yangdongyjs@163.com

[通信作者] 伍建林,大连大学附属中山医院放射科,116000。E-mail: cjr.wujianlin@vip.163.com

[收稿日期] 2023-06-27 **[修回日期]** 2023-09-24

互作用实现瞬间调节局部血液供应与区域神经活动,以使代谢需求与相关代谢产物波动保持一致。T2DM 所致脑血流异常改变及神经细胞损伤与 NVC 改变存在密切联系,但目前尚无能够直接揭示其间关联的技术与方法。

1.2 T2DM 脑血流异常改变

脑血管细胞通过对化学和机械信号做出反应(如发生细胞内级联反应)、产生肌源性反应^[12]及维护 BBB 等机制来维持 CBF 稳定。T2DM 所致高血糖状态、胰岛素抵抗及糖尿病代谢相关产物等均能通过影响内皮细胞功能、破坏脑血管的结构及 BBB^[13]而致血管不良重塑和病理性新生血管形成等,使血管肌源性反应减弱而致血流发生异常改变(图 1);而脑灌注量减少使脑组织氧摄取进一步降低^[14],进一步损害脑血流调节功能。

1.3 T2DM 致神经细胞损伤 目前对于糖尿病损伤神经细胞的具体机制尚未明确。既往研究^[15]表明,胰岛素以星形胶质细胞为靶点,可促进突触生长、维护和修复神经元及改善海马突触可塑性等。BURY 等^[16]认为 T2DM 可通过多种机制影响 NVU,或直接损伤 NVU 细胞及其对于动脉及微血管的作用,导致神经元摄取和利用能量异常。肠道菌群失调也可直接^[17]或间接^[18]通过肠道毒素或炎症因子作用于神经细胞而致其损伤。此外,T2DM 所致血糖水平异常、营养缺乏及氧化应激^[19]等均可损伤神经结构,引发神经细胞变性或凋亡。

1.4 T2DM 所致 NVC 改变与认知功能损伤

T2DM 可能通过神经血管失耦联机制,经由脑血流灌注异常及脑神经细胞损伤等途径造成大脑认知功能改变。NVU 组件中的任一组分损伤均可导致神经元激活和血流灌注失匹配,即“神经血管失耦联”^[10]。T2DM 患者长期处于高血糖状态时,其脑内星形胶质细胞氧化应激反应增加,并通过干扰星形胶质细胞之间的缝隙连接而致脑内运输代谢产物信号传递中断^[20],使神经血管失耦联,进而导致认知功能下降。此外,T2DM 带来的氧化应激还可致内皮细胞和微血管功能障碍^[21],使脑血流调节功能受损;同时脑血流

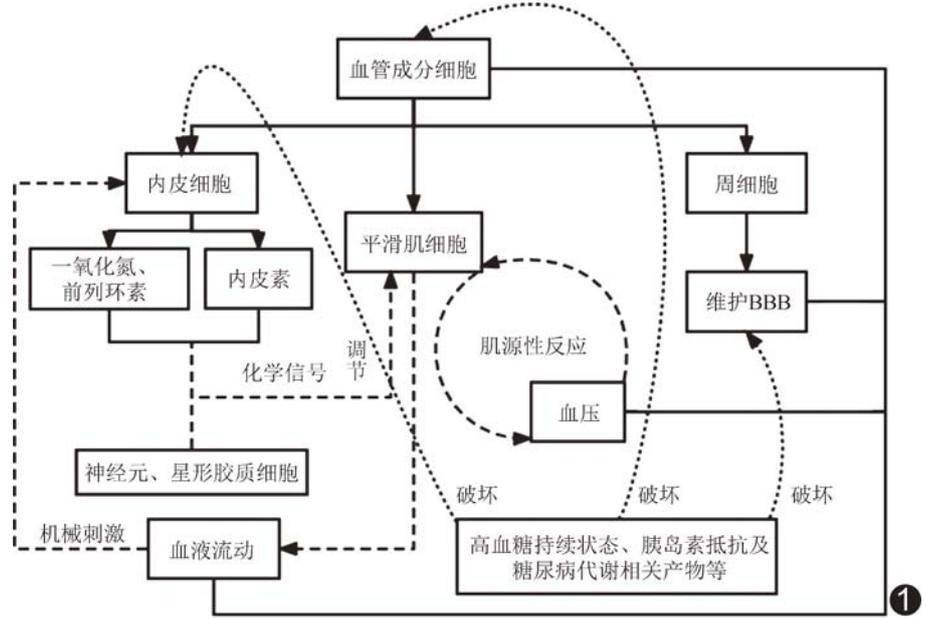


图 1 T2DM 所致脑血流异常改变机制图

灌注减低可因扩散性去极化而加速抑制性电位扩散^[22],使神经活动无法与血流灌注相吻合,此亦可能为引发认知功能障碍的通路之一。

2 fMRI 探究 T2DM 所致 NVC 改变

fMRI 可间接检测神经元活动强度,已成为研究健康及疾病条件下大脑认知功能改变的不可或缺的工具;用于观察 T2DM 所致 NVC 改变亦已取得重要进展。

2.1 血氧水平依赖 fMRI (blood oxygen level dependent fMRI, BOLD-fMRI) BOLD-fMRI 依赖于神经元活动与脑血流之间的 NVC,是目前最广泛用于观察 T2DM 所致 NVC 改变的 fMRI 技术^[23]。DUARTE 等^[24]观察 T2DM 患者对视觉运动刺激的 BOLD 信号反应,并以性能匹配刺激探测 NVC,发现血流动力学反应功能(hemodynamic response function, HRF)在糖尿病早期即已发生变化,且早期 HRF 整体变化可能反映 NVC 受损;其后续研究^[25]结果进一步证实 fMRI 可作为评估 T2DM 所致脑功能和 NVC 变化的有效工具。

2.2 ASL 及其联合 BOLD-fMRI BOLD-fMRI 信号变化并不能特异性反映 NVC 改变,却可能代表异常神经元活动或低效 NVC,即神经退行性变化和/或血流异常改变。在此基础上,T2DM 患者脑血流异常灌注改变逐渐受到重视。利用 SPECT、PET、灌注计算机断层扫描、动态磁化率对比 MRI 和动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)等技术可量化测定

CBF。ASL 技术以磁性标记体内动脉血作为内源性示踪剂测量 CBF, 无辐射且无创, 应用前景十分广阔。多项研究尝试以 ASL 描述 T2DM 脑灌注模式。LIU 等^[26]对以 ASL 技术比较 T2DM 患者和健康人脑灌注的研究进行荟萃分析, 发现枕叶和顶叶 CBF 下降是 T2DM 所致脑灌注改变的特征, 而此亦可能为视觉障碍和认知衰退的神经病理学机制; 同时, 该研究结果也对 ASL 技术用于测量 CBF 的可靠性提供了间接证据。

LIANG 等^[27]对健康受试者的 BOLD 和 ASL 数据进行跨体素相关性分析以间接反映全脑灰质水平 NVC, 通过比值分析得到单位神经活动的脑灌注量, 以间接反映局部 NVC, 结果显示脑神经活动与 CBF 跨体素耦联显著相关。此后有学者^[28-29]将此法用于其他神经系统疾病, 基于 BOLD-fMRI 计算功能连接强度 (functional connectivity strength, FCS)、局部一致性 (regional homogeneity, ReHo) 等参数, 并对 FCS、ReHo 与 CBF 进行跨体素相关性分析, 同时以 CBF/FCS、CBF/ReHo 比值间接评估精神分裂症、视神经脊髓炎患者 NVC 改变, 进一步证实 BOLD-fMRI 联合 ASL 对于评估 NVC 具有一定价值。此后相关研究^[30-34]多采用静息态下 BOLD-fMRI 联合 ASL 技术, 以间接评估 T2DM 患者神经活动与血流灌注之间的关联。

2.3 fMRI 衍生参数 HU 等^[30]计算度中心性 (degree centrality, DC) 和低频波动幅 (amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF) 与 CBF 的相关系数, 发现该系数在 T2DM 患者 10 个脑区中显著下降; 其中, 左侧海马和杏仁核的 ALFF-CBF 分数与执行功能呈正相关, 而右侧梭状回 ALFF-CBF 与执行功能呈负相关。YU 等^[31]计算 CBF 与 DC、平均 ALFF (mean ALFF, mALFF) 和平均 ReHo (mean ReHo, mReHo) 的耦联, 发现 T2DM 组 CBF-DC、CBF-mALFF 和 CBF-mReHo 的耦联程度在一定程度上随认知表现改善而增加; 对存在 CBF 或 DC 改变区域构建 “CBFnetwork” 或 “DCnetwork” 并计算其内 mALFF 和 mReHo, 所获 CBFnetwork 显示组间 CBF-mALFF 与 CBF-mReHo 耦联存在显著变化, 而 DCnetwork 显示 CBF-DC 耦联变化显著, 表明以上耦联指标对于研究 NVC 均有重要价值。

ZHANG 等^[32]发现 T2DM 主要 mReHo/mCBF 比值 (NVC 值) 下降区域包括左侧岛叶、左侧中央后回、右侧中央前回及右侧 Rolandic 岛盖, 尤以左侧岛叶 NVC 值下降幅度更大; 且患者短期记忆评分与左

侧脑岛 NVC 值、左侧中央后回短/长记忆评分与 NVC 值均呈显著正相关。CANNA 等^[33]基于脑区及神经网络水平计算 CBF 与 ALFF、ReHo、DC 之间的比值, 以此作为 NVC 值, 并分析其与临床认知评分的相关性, 发现 T2DM 患者默认模式网络 (default mode network, DMN) 的 NVC 减低, 双侧背侧注意网络 (dorsal attention network, DAN) 和左侧显著腹侧注意网络 (salience ventral attention network, SVAN) 3 个区域 NVC 增加, 且 SVAN 的 NVC 异常与视觉空间认知能力下降呈正相关。张晓璐^[13]同样发现 T2DM 患者部分 DMN 涵盖脑区 NVC 值 (FCS/CBF、ReHo/CBF 比值) 异常升高。以上结果提示, T2DM 可能加速大脑特定区域 NVC 损伤而致认知功能障碍与损伤。

2.4 定量磁化率成像 (quantitative susceptibility mapping, QSM) NI 等^[34]通过 QSM 检出大脑易感性变化区域, 并以之为功能连接分析的种子点, 联合 DC 与 QSM 或 CBF 评估 NVC, 观察其与认知功能减退的相关性, 结果显示 T2DM 患者右侧海马回易感性值较高, 且与蒙特利尔认知评估命名能力评分呈负相关; 右侧颞中回和右侧距状裂周围皮质间功能连接明显增加; NVC 系数 (即 DC 与 QSM、CBF 跨体素相关性系数) 在右侧海马回降低、而在右侧颞中回和右侧距状裂升高; 右侧海马回及右侧颞中回 NVC 系数均随认知能力提高而增加。该研究将 QSM、ASL 与 fMRI 相结合得到与铁沉积相关的 NVC 系数, 为 fMRI 探索 T2DM 所致 NVC 改变及进一步揭示 T2DM 相关认知障碍的病理生理机制提供了新的思路。

3 小结与展望

利用 fMRI 探索 T2DM 所致 NVC 改变研究已从最初的单一 BOLD 技术发展到了 BOLD 联合 ASL 技术, 利用 fMRI 衍生的 ALFF、ReHo 和 DC 等影像学指标联合 CBF 计算相关系数或比值, 以间接反映 NVC 改变; 再至联合 QSM 分析技术, 基于神经和血流信号及铁沉积系数于脑区水平和神经网络水平对 T2DM 所致 NVC 改变进行横向或纵向分析与探索, 并分析 NVC 改变与认知功能的相关性, 使得 NVC 成为临床早期识别 T2DM 认知功能下降的影像学标志物, 为揭示 T2DM 所致认知功能障碍的机制提供了新技术与思路。但现有研究大多基于静息态 fMRI, 未来应以 NVC 动态变化及其在任务状态下的改变作为研究重点。目前已有学者^[35]针对健康中老年人分析部分性激素与 NVC 及认知状态的相关性, 以帮助理

解与探讨性激素水平对大脑认知功能的调节机制,并加深对神经退行性疾病的认识。未来需进一步加深 MRI 技术在这一领域中的应用,拓展检查手段、完善相关技术,以更好地解读 NVC 改变机制。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:杨东查阅文献、文章撰写;许珊、汪旭洋、都丽娜图像分析与处理;林琳、沈晶修改文章;伍建林指导、审阅文章和经费支持。

[参考文献]

- [1] LYU F, WU D, WEI C, et al. Vascular cognitive impairment and dementia in type 2 diabetes mellitus: An overview[J]. *Life Sci*, 2020,254:117771.
- [2] HARDING J L, PAVKOV M E, MAGLIANO D J, et al. Global trends in diabetes complications: A review of current evidence[J]. *Diabetologia*, 2019,62(1):3-16.
- [3] FAROOQI A, GILLIES C, SATHANAPALLY H, et al. A systematic review and meta-analysis to compare the prevalence of depression between people with and without type 1 and type 2 diabetes[J]. *Prim Care Diabetes*, 2022,16(1):1-10.
- [4] MERSHA A G, TOLLOSA D N, BAGADE T, et al. A bidirectional relationship between diabetes mellitus and anxiety: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Psychosom Res*, 2022,162:110991.
- [5] MIZUKI Y, SAKAMOTO S, OKAHISA Y, et al. Mechanisms Underlying the comorbidity of schizophrenia and type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2021,24(5):367-382.
- [6] SAVELIEFF M G, CHEN K S, ELZINGA S E, et al. Diabetes and dementia: Clinical perspective, innovation, knowledge gaps [J]. *J Diabetes Complications*, 2022,36(11):108333.
- [7] DOVE A, SHANG Y, XU W, et al. The impact of diabetes on cognitive impairment and its progression to dementia [J]. *Alzheimers Dement*, 2021,17(11):1769-1778.
- [8] ZHOU X, ZHANG J, CHEN Y, et al. Aggravated cognitive and brain functional impairment in mild cognitive impairment patients with type 2 diabetes: A resting-state functional MRI study[J]. *J Alzheimer Dis*, 2014,41(3):925-935.
- [9] RYAN J P, FINE D F, ROSANO C. Type 2 diabetes and cognitive impairment: Contributions from neuroimaging [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2014,27(1):47-55.
- [10] SCHAEFFER S, IADECOLA C. REVISITING the neurovascular unit[J]. *Nat Neurosci*, 2021,24(9):1198-1209.
- [11] SWEENEY M D, ZHAO Z, MONTAGNE A, et al. Blood-brain barrier: From physiology to disease and back[J]. *Physiol Rev*, 2019,99(1):21-78.
- [12] LONGDEN T A, HILL-EUBANKS D C, NELSON M T. Ion channel networks in the control of cerebral blood flow [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016,36(3):492-512.
- [13] 张晓璐. 2 型糖尿病患者神经血管耦合改变的 MRI 研究[D]. 天津:天津医科大学,2020:27.
- [14] VAN SLOTEN T T, SEDAGHAT S, CARNETHON M R, et al. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: Stroke, cognitive dysfunction, and depression [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020,8(4):325-336.
- [15] CAI W, XUE C, SAKAGUCHI M, et al. Insulin regulates astrocyte gliotransmission and modulates behavior [J]. *J Clin Invest*, 2018,128(7):2914-2926.
- [16] BURY J J, CHAMBERS A, HEATH P R, et al. Type 2 diabetes mellitus-associated transcriptome alterations in cortical neurones and associated neurovascular unit cells in the ageing brain[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021,9(1):5.
- [17] LUKIW W J, LI W, BOND T, et al. Facilitation of gastrointestinal (GI) tract microbiome-derived lipopolysaccharide (LPS) entry into human neurons by amyloid beta-42 (A β 42) peptide[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019,13:545.
- [18] LIU Z, DAI X, ZHANG H, et al. Gut microbiota mediates intermittent-fasting alleviation of diabetes-induced cognitive impairment[J]. *Nat Commun*, 2020,11(1):855.
- [19] HALIM M, HALIM A. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes)[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019,13(2):1165-1172.
- [20] HANANI M, SPRAY D C. Emerging importance of satellite glia in nervous system function and dysfunction [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2020,21(9):485-498.
- [21] SINGH A, KUKRETI R, SASO L, et al. Mechanistic insight into oxidative stress-triggered signaling pathways and type 2 diabetes[J]. *Molecules*, 2022,27(3):950.
- [22] DREIER J P. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease[J]. *Nat Med*, 2011,17(4):439-447.
- [23] PHILLIPS A A, CHAN F H, ZHENG M M, et al. Neurovascular coupling in humans: Physiology, methodological advances and clinical implications [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016,36(4):647-664.
- [24] DUARTE J V, PEREIRA J M, QUENDERA B, et al. Early disrupted neurovascular coupling and changed event level hemodynamic response function in type 2 diabetes: An fMRI study[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015,35(10):1671-1680.
- [25] DUARTE J V, GUERRA C, MORENO C, et al. Changes in hemodynamic response function components reveal specific changes in neurovascular coupling in type 2 diabetes[J]. *Front Physiol*, 2023,13:1101470.
- [26] LIU J, YANG X, LI Y, et al. Cerebral blood flow alterations in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of arterial spin labeling studies [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022,14:847218.
- [27] LIANG X, ZOU Q, HE Y, et al. Coupling of functional connectivity and regional cerebral blood flow reveals a physiological basis for network hubs of the human brain [J].

- Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(5):1929-1934.
- [28] ZHU J, ZHUO C, XU L, et al. Altered coupling between resting-state cerebral blood flow and functional connectivity in schizophrenia[J]. Schizophr Bull, 2017, 43(6):1363-1374.
- [29] GUO X, ZHU J, ZHANG N, et al. Altered neurovascular coupling in neuromyelitis optica[J]. Hum Brain Mapp, 2019, 40(3):976-986.
- [30] HU B, YAN L F, SUN Q, et al. Disturbed neurovascular coupling in type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from a comprehensive fMRI analysis [J]. Neuroimage Clin, 2019, 22:101802.
- [31] YU Y, YAN L F, SUN Q, et al. Neurovascular decoupling in type 2 diabetes mellitus without mild cognitive impairment: Potential biomarker for early cognitive impairment [J]. Neuroimage, 2019, 200:644-658.
- [32] ZHANG Y, ZHANG X, MA G, et al. Neurovascular coupling alterations in type 2 diabetes: A 5-year longitudinal MRI study[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2021, 9(1):e001433.
- [33] CANNA A, ESPOSITO F, TEDESCHI G, et al. Neurovascular coupling in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14:976340.
- [34] NI M H, LI Z Y, SUN Q, et al. Neurovascular decoupling measured with quantitative susceptibility mapping is associated with cognitive decline in patients with type 2 diabetes[J]. Cereb Cortex, 2023, 33(9):5336-5346.
- [35] 李慧, 李晓舒, 高子雯, 等. 健康中老年人性激素、神经血管耦合及认知功能的相关性 [J]. 中国医学影像技术, 2023, 39(3): 326-330.

2023 版中国科技期刊引证报告相关数据 ——《中国医学影像技术》

由中国科学技术信息研究所主持的“2023 中国科技论文统计结果发布会”于 2023 年 9 月举行。《中国医学影像技术》杂志在《2023 版中国科技期刊引证报告(核心版)》的相关数据为:

- 1 文献来源量:366 篇;
- 2 基金论文比:0.42;
- 3 核心总被引频次:3051;
- 4 核心影响因子:1.145;
- 5 学科扩散指标:16.54;
- 6 学科影响指标:0.96;
- 7 综合评价总分:58.3。