

◆ 中枢神经影像学

Regional homogeneity in patients with type 2 diabetes using resting-state functional MRI

PENG Juan^{1*}, LUO Tianyou¹, CHEN Li², LYU Fajin¹, LI Yongmei¹

(1. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Radiology, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China)

[Abstract] **Objective** To explore functional brain changes in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients by analyzing the regional homogeneity (ReHo) values of the brain with resting-state fMRI (rs-fMRI). **Methods** T2DM patients ($n=48$) and age-, sex-, and education-matched healthy controls ($n=40$) were underwent conventional MRI and rs-fMRI. ReHo values were calculated and compared in intra-group and inter-group. Then correlation analysis were conducted between ReHo values with significant difference and clinical data of T2DM patients. **Results** Compared with healthy controls, T2DM patients showed significantly decreased ReHo values in bilateral lingual gyrus/calcarine cortex, bilateral superior temporal gyrus, and left cerebellar hemisphere, while increased ReHo values in right precuneus, left superior frontal gyrus/middle frontal gyrus and insula. Furthermore, the ReHo values of lingual gyrus/calcarine cortex were inversely correlated with the body mass index ($r=-0.420$, $P=0.003$) and TMT-B ($r=-0.504$, $P=0.001$), and positively correlated with Rey-osterrich complex figure test ($r=0.686$, $P=0.001$) in T2DM patients. **Conclusion** The ReHo values were decreased or increased in multiple brain regions of T2DM patients, suggesting abnormal spontaneous activity in those regions. It probably indicates that ReHo values may be used as an objective approach to evaluate potential cognitive impairment in T2DM patients.

[Key words] Diabetes mellitus, type 2; Magnetic resonance imaging; Regional homogeneity

DOI:10.13929/j.1003-3289.201607051

2 型糖尿病患者脑局部一致性的静息态功能 MRI

彭娟^{1*}, 罗天友¹, 陈莉², 吕发金¹, 李咏梅¹

(1. 重庆医科大学附属第一医院放射科, 重庆 400016; 2. 川北医学院附属医院放射科, 四川南充 637000)

[摘要] **目的** 应用静息态功能 MR(rs-fMRI)的局部一致性(ReHo)技术探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者的静息态脑部功能的变化特点。**方法** 对 48 例 T2DM 患者(T2DM 组)及 40 名年龄、性别、受教育水平相匹配的健康对照组行常规 MRI 及 rs-fMRI 检查,计算全脑 ReHo 值并进行组内和组间比较,提取存在显著差异脑区的 ReHo 值并与临床数据做相关分析。**结果** 与对照组比较,T2DM 组左右舌回/距状皮层、左右颞上回、左侧小脑半球的 ReHo 值降低;而右侧楔前叶、左侧额上回/额中回及岛叶 ReHo 值升高。左右舌回/距状皮层平均 ReHo 值与体质量指数($r=-0.420$, $P=0.003$)、数字连接试验 B($r=-0.504$, $P=0.001$)呈负相关,与 Rey-osterrich 复杂图形测试($r=0.686$, $P=0.001$)呈正相关。**结论** T2DM 患者静息态多个脑区 ReHo 值降低或升高,提示这些脑区神经功能紊乱,可能是患者认知功能障碍的影像学基础。

[基金项目] 国家自然科学基金(81041050、81671666)、国家临床重点专科建设项目([2013]544)、重庆市卫计委资助项目(2012-1-013、2016MSXM005)。

[第一作者] 彭娟(1970—),女,重庆人,博士,副教授。研究方向:中枢神经系统疾病功能磁共振研究。

[通信作者] 彭娟,重庆医科大学附属第一医院放射科,400016。E-mail: pengjuan1209@126.com

[收稿日期] 2016-07-12 **[修回日期]** 2016-11-03

[关键词] 糖尿病, 2 型; 磁共振成像; 局部一致性

[中图分类号] R587.2; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2017)01-0006-05

约 60%~70% 糖尿病患者存在轻、中度认知功能障碍^[1]。研究^[2]指出, 糖尿病患者的认知功能障碍与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)关系密切, 但 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)认知功能障碍的发病机制目前尚不清楚。静息态功能 MRI(resting state functional MRI, rs-fMRI)的局部一致性(regional homogeneity, ReHo)可反映大脑某特定区域脑神经元活动的时间同步性, 目前已广泛用于神经精神疾病的研究, 但其用于 T2DM 认知功能改变的研究较少^[3-4]。本研究采用 rs-fMRI 的 ReHo 分析方法, 观察 T2DM 患者静息态脑部网络的变化及其与临床生化指标、神经心理学评分可能存在的相关性, 旨在进一步探讨糖尿病认知功能障碍的发病机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 2 月—2014 年 12 月在我院内分泌科住院的 T2DM 患者 48 例(T2DM 组), 其中男 22 例、女 26 例, 年龄 41~73 岁, 平均(58.2±8.6)岁。纳入标准: ①所有 T2DM 患者均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准, 且病程均≥5 年; ②患者年龄>40 岁, 受教育程度≥5 年, 均为右利手。排除标准: ①有 T2DM 急性代谢并发症或严重低血糖发作史; ②中枢神经系统疾病和精神疾病; ③脑外伤; ④合并严重心肝肾疾病、慢性消耗性疾病、甲状腺功能亢进或减低; ⑤有痴呆病史; ⑥酒精和/或药物依赖史; ⑦MR 检查禁忌证。另同期纳入性别、年龄及受教育程度匹配的健康对照组 40 名, 其中男 16 名、女 24 名; 年龄 41~69 岁, 平均(56.3±6.6)岁。本研究得经我院伦理委员会批准, 所有受试者均签署知情同意书。

采集受试者一般临床资料并进行神经心理学测试。神经心理学测试包括简易智力状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE)、数字连接试验 A(TMT-A)、数字连接试验 B(TMT-B)、听觉词语学习测试(Auditory Verb Learning Test, AVLT)、以及 Rey-osterrich 复杂图形测试(Rey-osterrich complex figure test, CFT)。其中, MMSE 是对总体认知功能评估; TMT-A、TMT-B 代表注意力、认知速度及执行能力; AVLT 主要反映记忆功能, 特别是情节记忆功能; CFT 主要测试评估视觉情节记忆功能和视觉空间认知功能。

1.2 仪器与方法 采用 GE Signa Hdxt 3.0T 超导

MR 扫描仪及 8 通道头颅专用线圈, 扫描过程嘱受试者安静取仰卧位, 闭双眼, 尽量避免任何思维活动。首先采集轴位 T2 FLAIR 像以排除脑器质性病变及明显脑白质变性, 参数为 TR 8 000 ms, TE 126 ms, 层厚 5 mm, 层间隔 1.5; 3D T1WI 结构像采用快速毁损梯度回波序列(fast spoiled gradient echo, FSPGR), 参数 TR 24 ms, TE 9 ms, 层厚 1 mm, 层间隔 0.156 层, 视野 24 cm×24 cm, 激励次数 1, 矩阵 256×256, 翻转角 90°; rs-fMRI 采用梯度回波-平面回波序列(gradient echo and echo planner imaging, GRE-EPI), 参数 TR 2 000 ms, TE 40 ms, 层厚 4 mm, 层间隔 0.33 层, 视野 24 cm×24 cm, 激励次数 1, 矩阵 64×64, 翻转角 90°, 总共采集 240 个时间点。

1.3 rs-fMRI 数据处理与分析 基于 Matlab 软件, 采用 DPARSFV 2.2 和 RESTV 1.8 进行图像数据预处理及 ReHo 分析: 首先去除静息态数据中前 10 个时间点的数据; 时间校正; 头动校正; 去除脑白质信号和脑脊液信号协变量; 去除平移>1.5 mm 和/或转动>1.5°的数据; 空间标准化; 采用 0.01~0.08 Hz 带宽对所得信号进行低频滤波; 计算每个体素与相邻 26 个体素时间序列上的一致性, 得出该体素的肯德尔和谐系数(Kendall's coefficient of concordance, KCC), 即为该体素 ReHo 值, 通过每一体素的 KCC 值除以全脑平均 KCC 值生成标准化的 ReHo 图; 最后用 6 mm 半高宽做空间平滑。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计学软件。定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 在正态性检验和方差齐性检验之后, 行两独立样本 t 检验, 定性资料分析采用 χ^2 检验。采用 SPM 8 对两组受试者的 ReHo 统计图进行单样本 t 检验和双样本 t 检验。双样本 t 检验以年龄、性别、教育水平及灰质体积作为回归协变量, 多重比较校正采用 peak 点水平 FWE 校正, 以体素簇>50, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。对 T2DM 组中与对照组比较 ReHo 值存在显著差异脑区的相应 ReHo 值与受试者的临床、生化指标以及神经心理学评分行 Pearson 相关分析。

2 结果

两组空腹血糖、糖化血红蛋白比较差异均有统计学意义(P 均<0.05), 但受教育水平、体质量指数差异均无统计学意义(P 均>0.05)。T2DM 组 TMT-A、TMT-B 测试时间高于对照组、CFT 评分低于对照组

(P 均 < 0.05), 两组 MMSE、AVLT 评分差异无统计学意义(P 均 > 0.05), 见表 1。

2.1 ReHo 值分析 单样本 t 检验显示, 两组受试者的后扣带回及楔前叶皮层、内侧前额叶皮质、顶下小叶、部分颞叶、枕叶皮质等脑区的 ReHo 值显著高于全脑平均水平(图 1A、1B)。双样本 t 检验显示, 与对照组比较, T2DM 组左右舌回/距状皮层、左右颞上回、左侧小脑半球的 ReHo 值降低; 而右侧楔前叶、左侧额上回/额中回及岛叶 ReHo 值升高(表 2, 图 2)。

2.2 相关性分析 T2DM 组左右侧舌回/距状皮层平均 ReHo 值与体质指数($r = -0.420$, $P = 0.003$)、

TMT-B 时间($r = -0.504$, $P = 0.001$)呈负相关, 与 CFT 评分($r = 0.686$, $P = 0.001$)呈正相关(图 3)。其余差异脑区的 ReHo 值与年龄、受教育水平、病程、糖化血红蛋白及神经测试评分均无相关性(P 均 > 0.05)。

3 讨论

常规 MRI 可敏感发现糖尿病患者脑部异常改变, 包括脑白质脱髓鞘、腔隙性脑梗死及脑萎缩, 这些结构的改变与认知功能障碍存在不同程度的联系^[5]。但常规 MRI 无法评估 T2DM 患者早期脑部隐匿性的病理生理学变化。ReHo 直接探讨局部脑区神经元活动的时间同步性, 能早期发现受试者脑部网络及功能的异

表 1 两组一般资料及神经心理学测试比较

组别	受教育水平 (年)	病程 (年)	体质指数 (kg/m ²)	空腹血糖 (mmol/L)	糖化血红蛋白(%)	MMSE 评分(分)	TMT-A (s)	TMT-B (s)	AVLT 评分(分)	CFT 评分 (分)
T2DM 组	10.1±2.9	12.5	24.3±3.8	9.3±3.5	8.5±1.9	28.9±0.7	72.4±6.5	180.7±18.1	31.7±1.1	14.1±2.5
对照组	10.3±2.1	—	24.1±3.2	5.2±0.3	5.4±0.2	29.2±0.6	67.8±3.6	150.3±3.9	32.0±0.6	18.8±1.5
t 值	-0.23	—	0.19	7.87	11.18	-1.77	3.21	11.12	-1.41	-9.84
P 值	0.82	—	0.85	0.001	0.001	0.08	0.002	0.001	0.16	0.001

表 2 T2DM 组与对照组 ReHo 值具有差异的脑区

脑区	Brodmann 分区	峰值 MNI 坐标			峰值	体素
		x	y	z		
舌回/距状皮层	17/18	-3	-72	-3	-8.10	841
左侧小脑半球	—	-21	-63	-57	-6.36	79
左侧颞上回	41	-54	-24	9	-8.25	117
右侧颞上回	41	48	-18	9	-8.13	97
左侧额上回/额中回	8/9	-27	36	51	6.85	122
右侧楔前叶	7	21	-63	33	7.45	111
左侧岛叶	—	-33	18	12	6.15	62

注: MNI: 蒙特利尔神经研究所, $P < 0.05$, FWE 校正, 体素簇 > 50

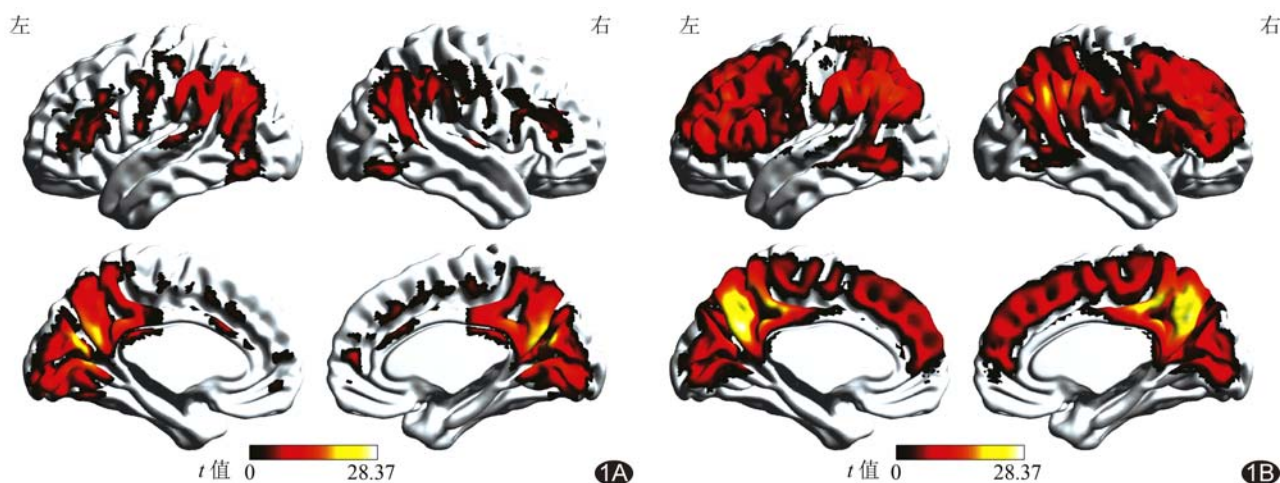


图 1 对照组(A)和 T2DM 组(B)ReHo 值的单样本 t 检验结果($P < 0.05$, FWE 校正) 暖色区域为 ReHo 升高脑区

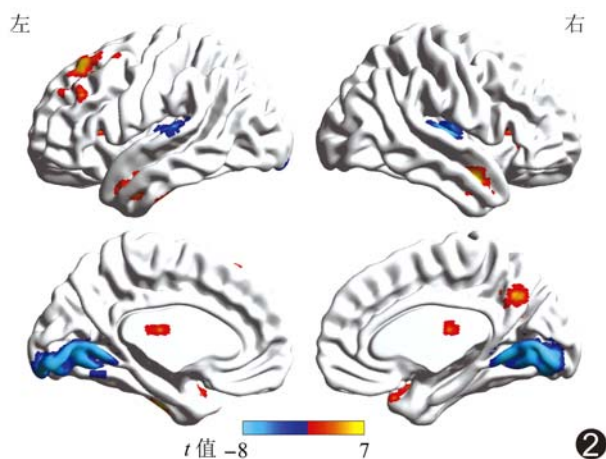


图2 T2DM组与对照组 ReHo 值存在差异的脑区 ($P < 0.05$, FWE 校正) 冷色区域为 ReHo 降低脑区, 暖色区域为 ReHo 升高脑区

常, 已被广泛应用于 AD^[6]、抑郁症^[7]、多发性硬化^[8]等神经精神疾病研究。

本研究显示, T2DM 患者双侧舌回/距状皮层(初级视觉皮层) ReHo 值显著降低, 提示患者视觉处理功能下降。Wang 等^[9]研究发现与初级视觉皮层相关的脑区不仅分布于视觉区域, 还分布于额叶、楔前叶、颞叶、中央前后回和海马旁回, 推测前述脑区与视觉记忆相关。由视觉原因造成对物体在空间内的各种特性的认识障碍称为视空间认知功能障碍。白静等^[10]应用任务态 fMRI 发现轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者的视空间认知功能受损, 主要表现在双侧顶叶、颞枕交界处和视觉皮层的激活强度较正常对照显著减弱而在右侧额中回的激活代偿性增强。本研究发现, T2DM 患者 ReHo 值异常的区域均位于与初级视觉皮层以及视空间认知功能相关的脑区, 其中大部分区域 ReHo 值降低, 反映局部脑区神经元活动同步性下降, 可能是神经心理测试中所发现的认

知速度、视觉处理功能缺陷及视空间记忆下降的主要原因之一。左右侧舌回/距状皮层平均 ReHo 值与 TMT-B 测试时间及 CFT 得分的相关性证实了该推断。Cui 等^[3]研究发现, T2DM 患者双侧舌回、右侧梭状回、距状皮层、左侧楔叶的 ReHo 及低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)值降低, 提示视觉及视觉记忆功能受损, 与本研究结果相符。

本研究发现, T2DM 患者左右颞上回的 ReHo 值降低, 提示患者双侧颞叶皮层功能受损。糖尿病能引起人体微血管和周围神经病变, 可对内耳微循环和听觉神经造成损害引起不同程度的听力下降^[11]。颞上回为初级听觉皮层及听觉联合皮层, 其 ReHo 值降低, 提示 T2DM 患者可能存在听力损害, 与研究^[11]报道 T2DM 增加听力损害风险的结论相符。研究^[4, 12]显示, T2DM 患者的双侧颞中回 ALFF 值降低、右侧颞中回等脑区与后扣带皮层功能连接强度降低, 推测颞中回可能在 T2DM 患者认知功能下降中扮演重要作用。但本研究发现颞上回 ReHo 异常, 与前述研究不完全一致, 可能与 rs-fMRI 的分析方法、病例的选择不同有关, 有待进一步大样本研究。

近年研究^[13]发现, 小脑通过小脑—丘脑—皮层及皮层—脑桥—小脑环路与额顶叶皮层相互作用而参与认知活动, 与工作记忆、空间立体功能等相关。本研究发现 T2DM 患者小脑半球的 ReHo 值降低, 表明局部神经元活动的时间一致性降低, 进而提示这些脑区存在功能缺陷。小脑如何参与认知功能, 还有待进一步研究。

除了前述的 ReHo 值降低的脑区外, T2DM 患者左侧额上回/额中回、岛叶及右侧楔前叶 ReHo 值显著升高, 表明这些脑区局部神经元活动的时间一致性增高, 可能是对枕叶、颞叶及小脑功能下降的一种代偿作用。本研究中额上回/额中回, 位于 BA8(额叶眼动区)、

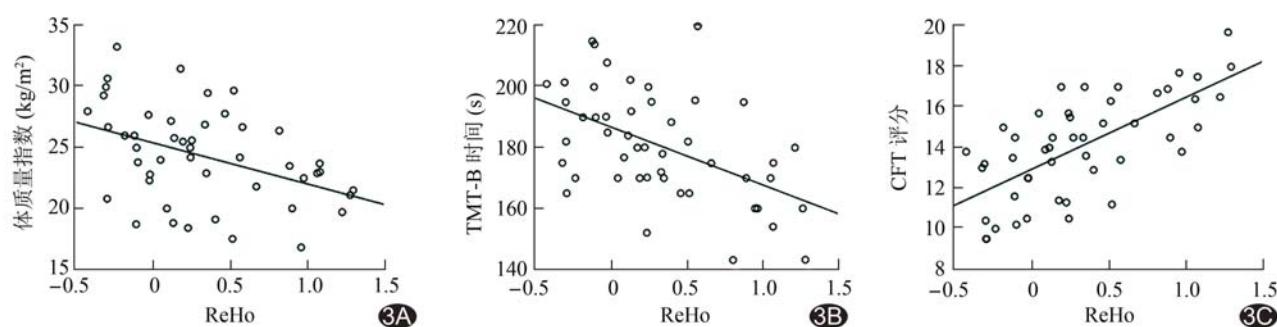


图3 相关性分析 A. T2DM 组左右侧舌回/距状皮层平均 ReHo 值与体质指数(A)、TMT-B 时间(B)呈负相关, 与 CFT 评分(C)呈正相关

BA9(后外侧前额叶皮层),负责处理眼球随意运动,并参与构成背侧注意网络(即视空间注意网络)^[14]。该区神经元活动的时间一致性增高,可能是对视觉功能下降的一种代偿,以加强对外界干扰的控制。

流行病学研究^[15]发现,糖尿病发病年龄、病程、血糖控制水平、微血管并发症、体质量指数等与认知功能障碍有一定的相关性。体质量指数越高,T2DM 发病率及并发症发病率增加,认知功能损害加重^[15],本研究左右舌回/距状皮层平均 ReHo 值与体质量指数呈负相关,间接印证了他们的关系。其余差异脑区的 ReHo 值与年龄、受教育程度、病程、糖化血红蛋白无相关性,提示上述临床指标未直接影响 T2DM 患者静息态脑网络,有待进一步大样本研究证实。

综上所述,T2DM 患者静息态下脑 ReHo 值具有局部降低及局部升高的双向性变化,反映了整体脑网络功能调节的失衡,ReHo 降低可能提示该脑区神经元之间相互联系发生功能一致性紊乱,由此导致该脑区功能失调;ReHo 增高可能参与了 T2DM 认知功能障碍的代偿。这些脑区的异常活动可部分阐释 T2DM 患者伴发认知功能障碍的神经生理基础。本研究为横向的前瞻性研究,未来需要针对 T2DM 患者进行纵向的脑部静息态功能随访研究,进一步探讨 ReHo 在早期诊断、监测糖尿病认知功能障碍发生、发展中的价值。

[参考文献]

- [1] Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: A lifespan perspective. *Lancet Neurol*, 2008,7(2):184-190.
- [2] Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, et al. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: The Hisayama study. *Neurology*, 2010,75(9):764-770.
- [3] Cui Y, Jiao Y, Chen YC, et al. Altered spontaneous brain activi-

- ty in type 2 diabetes: A resting-state functional MRI study. *Diabetes*, 2014,63(2):749-760.
- [4] Xia W, Wang S, Sun Z, et al. Altered baseline brain activity in type 2 diabetes: A resting-state fMRI study. *Psychoneuroendocrinology*, 2013,38(11):2493-2501.
- [5] Ryan CM. Diabetes, aging, and cognitive decline. *Neurobiol Aging*, 2005,26(suppl 1):21-25.
- [6] Zhang Z, Liu Y, Jiang T, et al. Altered spontaneous activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment revealed by Regional Homogeneity. *Neuroimage*, 2012,59(2):1429-1440.
- [7] Wu QZ, Li DM, Kuang WH, et al. Abnormal regional spontaneous neural activity in treatment-refractory depression revealed by resting-state fMRI. *Hum Brain Mapp*, 2011,32(8):1290-1299.
- [8] 熊华,李咏梅,曾春,等.功能磁共振成像观察复发缓解型多发性硬化患者运动相关脑区的局部一致性. *中国医学影像技术*, 2015,31(3):327-330.
- [9] Wang K, Jiang T, Yu C, et al. Spontaneous activity associated with primary visual cortex: A resting-state FMRI study. *Cereb Cortex*, 2008,18(3):697-704.
- [10] 白静,王荫华,翁旭初,等.轻度认知障碍患者视空间功能的 fMRI 研究. *中国神经科学杂志*, 2003,19(5):277-281.
- [11] Bainbridge KE, Hoffman HJ, Cowie CC. Risk factors for hearing impairment among U. S. adults with diabetes: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Diabetes Care*, 2011,34(7):1540-1545.
- [12] Chen YC, Jiao Y, Cui Y, et al. Aberrant brain functional connectivity related to insulin resistance in type 2 diabetes: A resting-state fMRI study. *Diabetes Care*, 2014,37(6):1689-1696.
- [13] Stoodley CJ, Valera EM, Schmahmann JD. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: An fMRI study. *Neuroimage*, 2012,59(2):1560-1570.
- [14] Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ, et al. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006,103(26):10046-10051.
- [15] Xu Y, Wang L, He J, et al. 2010 China noncommunicable disease surveillance group. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA*, 2013,310(9):948-959.

文章题名要求

▲题名应以简明、确切的词语反映文章中最重要、最特定的内容,要符合编制题录、索引和检索的有关原则,并有助于选定主题词。

▲中文题名一般不宜超过 20 个字,必要时可加副题名。

▲英文题名应与中文题名含义一致。

▲题名应避免使用非公知公用的缩写词、字符、代号,尽量不出现数学公式和化学式。