

Resting-state functional MRI observation on relationship between functional connectivity of frontoparietal network and cognitive function in patients with cerebral small vessel disease

LEI Ting¹, YAN Wei¹, TANG Siwei¹, ZHOU Huiling¹, LI Haiqing¹, JIANG Yuxing¹,
HE Xi¹, HE Miao², SONG Jiarui³, ZHOU Lijing⁴, LI Yajun⁵, CHEN Li^{1*}

(1. Department of Radiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; 2. Department of Radiology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 3. Department of Nuclear Medicine, Chongqing Liangjiang New District People's Hospital, Chongqing 388617, China; 4. Department of Radiology, Ziyang People's Hospital, Ziyang 641300, China; 5. Department of Radiology, Nanchong Third People's Hospital, Nanchong 637000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the relationship between functional connectivity (FC) of frontoparietal network (FPN) and cognitive function in patients with cerebral small vessel disease (CSVD) using resting-state functional MRI (rs-fMRI). **Methods** rs-fMRI of 50 CSVD patients with cognitive impairment (CI group), 65 CSVD patients with normal cognition (NC group) and 60 healthy controls (HC group), as well as outcomes of neuropsychological tests were retrospectively analyzed. Brain regions with different FC of FPN were compared among 3 groups and between each 2 groups. Partial correlation analysis was used to evaluate the correlations of FC of brain regions value being statistically different between CI and NC groups and cognitive scores. **Results** Significant differences of FC in bilateral cingulate gyrus, left middle frontal gyrus, right supramarginal gyrus, right inferior parietal lobule and right medial superior frontal gyrus were found among groups (FWE correction, all $P < 0.05$). Compared with NC group, FC of left cingulate gyrus decreased, of right inferior frontal gyrus and right medial superior frontal gyrus increased in CI group (FWE correction, all $P < 0.05$). The decreased FC value of left cingulate gyrus was negatively correlated with clock drawing test score in CSVD patients ($r = -0.159$, $P = 0.049$). **Conclusion** CSVD patients with or without CI had extensive abnormal FC of FPN, and the left cingulate gyrus was associated with patient's cognitive function.

[Keywords] cerebrovascular disorders; cognition; magnetic resonance imaging; functional connectivity

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2024.05.018

静息态功能 MRI 观察脑小血管病患者额顶网络功能连接与认知功能的关系

雷 婷¹, 闫 伟¹, 唐思维¹, 周慧玲¹, 李海青¹, 蒋玉星¹, 贺 曦¹,
何 森², 宋佳芮³, 周立静⁴, 李亚君⁵, 陈 莉^{1*}

(1. 川北医学院附属医院放射科, 四川 南充 637000; 2. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院放射科, 北京 100730; 3. 重庆两江新区人民医院核医学科, 重庆 388617; 4. 资阳市人民医院放射科, 四川 资阳 641300; 5. 南充市第三人民医院放射科, 四川 南充 637000)

[摘要] **目的** 采用静息态功能 MRI(rs-fMRI)观察脑小血管病(CSVD)患者额顶网络(FPN)功能连接(FC)与认知功

[基金项目] 南充市市校科技战略合作专项(20SXZRKX0011)、国家临床重点专科建设项目[川卫医政函(2023)87号]。

[第一作者] 雷婷(1997—),女,四川资阳人,在读硕士,医师。研究方向:放射影像学。E-mail: leiting7082@sina.com

[通信作者] 陈莉,川北医学院附属医院放射科,637000。E-mail: chenliidea@sina.com

[收稿日期] 2023-11-28 **[修回日期]** 2024-01-04

能的关系。**方法** 回顾性分析 50 例 CSVD 认知障碍患者(CI 组)、65 例 CSVD 认知正常患者(NC 组)和 60 名健康对照者(HC 组)头颅 rs-fMRI 及神经心理学测试结果;比较 3 组间及两两 FPN FC 存在差异的脑区;采用偏相关分析评估 CI 组与 NC 组间存在差异脑区 FC 值与认知评分的相关性。**结果** 3 组双侧扣带回、左侧额中回、右侧缘上回、右侧顶下小叶及右内侧额上回 FC 存在差异(FWE 校正, P 均 < 0.05)。相比 NC 组, CI 组左侧扣带回 FC 减弱而右侧额下回及右内侧额上回 FC 增强(FWE 校正, P 均 < 0.05)。CSVD 患者左侧扣带回 FC 减弱与画钟测验评分呈负相关($r = -0.159$, $P = 0.049$)。**结论** CSVD 患者无论伴或不伴 CI 均存在广泛 FPN FC 改变;左侧扣带回与 CSVD 患者认知功能相关。

[关键词] 脑血管疾病; 认知; 磁共振成像; 功能连接

[中图分类号] R743; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2024)05-0718-06

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是血管性痴呆最常见原因之一^[1-2],可随病情进展出现执行力、注意力及视觉空间处理等认知功能不同程度减退^[3-5]。认知障碍与默认网络、额顶网络(frontoparietal network, FPN)及背侧注意网络间功能连接(functional connectivity, FC)异常有关^[6];其中,FPN 在判断、调节及执行任务方面发挥重要作用^[7]。本研究采用静息态功能 MRI(resting-state functional MRI, rs-fMRI)观察 CSVD 患者 FPN FC 与认知功能的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2019 年 1 月—2022 年 7 月川北医学院附属医院 115 例 CSVD 患者,男 68 例、女 47 例,年龄 50~80 岁、平均(67.8 ± 6.6)岁;根据简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)结果将其分为认知障碍(cognitive impairment, CI)组与认知正常(normal cognition, NC)组。CI 组男 30 例、女 20 例,年龄 52~80 岁、平均(69.2 ± 6.3)岁;NC 组男 38 例、女 27 例,年龄 50~80 岁、平均(66.8 ± 6.7)岁;均符合文献[8]诊断 CSVD 标准,颅脑 MRI 显示白质高信号及腔隙性脑梗死(lacunar infarction, LI)并可配合神经心理学测试。排除结节病、多发性硬化等非血管因素所致白质病变、皮质和/或皮质下非腔隙性脑梗死、妊娠女性及阿尔茨海默病、帕金森病等其他可致 CI 疾病或 MRI 质量不合格者。另以 60 名接受体检的健康人为健康对照(healthy control, HC)组,男 34 名、女 26 名,年龄 50~87 岁、平均(68.9 ± 5.8)岁。所有受试者均接受神经心理学测试及头颅 MR 检查。本研究经院伦理委员会批准(2022ER433-1);检查前受试者或监护人均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 GE 3.0T Discovery 750 MR 仪、标准 32 通道头部线圈行常规头颅 MR 平扫后,以单次激发回波平面成像序列采集 rs-fMRI;参数:TR 2 000 ms,TE 40 ms,FOV 240 mm \times 240 mm,矩阵 64 \times 64,NEX 1,层数 33,层厚 3 mm,共 240 个时间点。

1.3 处理图像 采用 DPARSFA 工具包(<http://rfmri.org/DPARSFA>)对图像进行预处理,包括剔除前 5 个时间点图像、校正时间层及头动(剔除头动 > 3 mm 或旋转角度 $> 3^\circ$ 图像),以 EPI 模板将图像配准至蒙特利尔神经学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)标准脑空间并行空间平滑(全宽半高 8 mm);以 Group ICA of fMRI Toolbox 工具箱^[9](<http://mialab.mrn.org/software/gift/>)中的 infomax 算法行组水平独立成分分析,设定独立成分(independent component, IC)为 25;参照文献[10-12]方法根据功能网络解剖位置提取 IC,获得感兴趣脑网络,包括左额顶网络(left FPN, LFPN)与右额顶网络(right FPN, RFPN)。见图 1。

1.4 神经心理学测试 由 3 名经过神经心理学培训并具有 3 年及以上工作经验的放射科医师于 MR 检查当日共同对患者行神经心理学测试,包括:①认知功能:MMSE、画钟测验(clock drawing test, CDT)、连线测验 A/B(trail making test-A/B, TMT-A/B)、复杂图形测验(complex figure test, CFT)及 Stroop 色词

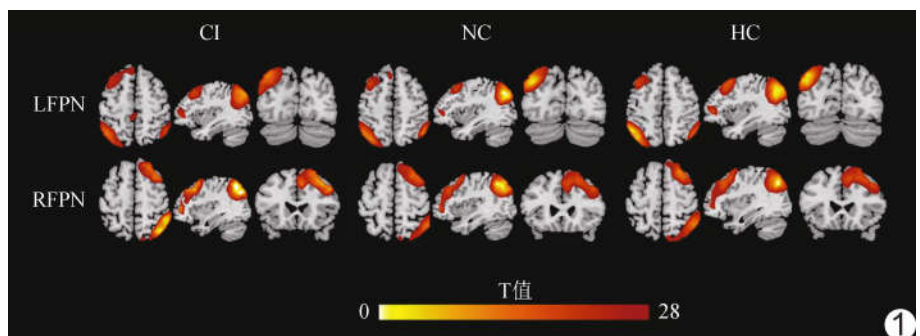


图 1 感兴趣脑网络示意图(T 值越大代表 FC 越强)

测验 (color-word test, CWT);
②焦虑及抑郁:汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton depression rating scale, HAMD)及汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton anxiety scale, HAMA)。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料,分别以单因素方差分析及独立样本 t 检验行 3 组间及两两比较;以中位数(上下四分位数)表示不符合者,分别以 Kruskal-Wallis H 检验及 Mann-Whitney U 检验行 3 组间及 2 组间比较。采用 FWE 校正结果。以 χ^2 检验比较计数资料。以年龄、性别、受教育年限、焦虑及抑郁评分作为协变量,采用偏相关分析评估 CI 组与 NC 组间差异脑区 FC 值与认知功能评分的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 3 组高血压史、糖尿病史、LI 病灶数、脑白质病变数,以及缺血指数量表、MMSE、HAMD 及 HAMA 评分差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。两两比较,CI 组与 HC 组上述指标差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05);除 MMSE 评分外,NC 组与 HC 组上述指标差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05);CI 组与 NC 组 MMSE 评分差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 认知功能 3 组 CDT、TMT-A-反应时间 (reaction time, RT)、TMT-B-RT、TMT-B-正确数 (accuracy, ACC)、CFT 及 Stroop CWT 评分差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。两两比较,CI 组与 HC 组上述指标差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05);除 TMT-A-RT 及 Stroop CWT-Back 评分外,CI 组与 NC 组上述其他指标差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05);NC 组与 HC 组 TMT-A-RT、TMT-B-RT、Stroop CWT-Back、Stroop CWT-A-RT 及 Stroop

表 1 115 例 CSVD 患者与 60 名健康对照者一般资料比较

组别	性别(例/名)		年龄(岁)	受教育年限(年)	吸烟史(例/名)	饮酒史(例/名)
	男	女				
CI 组 (n=50)	30	20	69.2±6.3	9.52±2.20	14	9
NC 组 (n=65)	38	27	66.8±6.7	10.54±2.73	11	14
HC 组 (n=60)	34	26	68.9±5.8	9.53±2.77	11	5
F/ χ^2 / H 值	0.126		2.754	3.083	2.402	4.256
P 值	0.939		0.067	0.051	0.301	0.119
组别	体质量指数(kg/m ²)	心率(次/分)	高血压史(例/名)	糖尿病史(例/名)	冠心病史(例/名)	
CI 组 (n=50)	24.88±7.09	76.70±13.16	36*	14*	3	
NC 组 (n=65)	24.54±2.28	75.17±11.07	40*	24*	4	
HC 组 (n=60)	23.44±2.48	73.73±6.74	10	3	0	
F/ χ^2 / H 值	1.757	1.087	39.768	18.539	5.555	
P 值	0.176	0.340	<0.001	<0.001	0.062	
组别	LI 病灶数(处)	脑白质病变数(处)	缺血指数量表(分)	MMSE(分)	HAMA(分)	HAMD(分)
CI 组 (n=50)	3.26±2.29*	6.96±2.40*	7(5,9)*	24(22,26)*#	4(3,5)*	2.5(1,3.25)*
NC 组 (n=65)	2(1,5)*	5.89±2.58*	6(4,8)*	28(27,29)	3(2.25,4.75)*	2(1,3)*
HC 组 (n=60)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	28(27,29)	1(1,3)	1(0,2)
F/ χ^2 / H 值	84.398	117.023	114.900	101.399	36.411	18.679
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: * : 与 HC 组比较 $P < 0.05$; # : 与 NC 组比较 $P < 0.05$

CWT-B-RT 评分差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 FPN FC 存在差异脑区 3 组双侧扣带回、左侧额中回、右侧缘上回、右侧顶下小叶及右内侧额上回 FC 存在差异 (P 均 < 0.05 , FWE 校正)。见图 2 及表 3。

两两比较,相比 NC 组,CI 组左侧扣带回 FC 减弱而右侧额下回及右内侧额上回 FC 增强 (FWE 校正, P 均 < 0.05);相比 HC 组,CI 组左侧三角部额下回、左侧扣带回及右侧顶下小叶 FC 减弱而右侧扣带回 FC 增强 (FWE 校正, P 均 < 0.05);相比 HC 组,NC 组双侧三角部额下回、左侧后扣带回、右侧扣带回及右背外侧前额叶 FC 减弱而右侧中扣带回 FC 增强 (FWE 校正, P 均 < 0.05)。见图 3 及表 4。

表 2 115 例 CSVD 患者与 60 名健康体检者认知功能比较

组别	CDT(分)	TMT-A/B			
		TMT-A-RT(s)	TMT-A-ACC(个)	TMT-B-RT(s)	TMT-B-ACC(个)
CI 组 (n=50)	2(1.75, 3.25)*#	132.47(102.88, 173.92)*	24(23, 25)	342.11(249.08, 409.70)*#	23(21, 24)*#
NC 组 (n=65)	3(2, 4)	92.16(68.86, 123.36)*	24(24, 25)	226.57(161.40, 286.10)*	24(23, 25)
HC 组 (n=60)	3(2, 2.5, 4)	82.26(67.28, 99.85)	24(24, 25)	156.55(124.59, 226.93)	24(24, 25)
H 值	15.687	42.417	3.387	46.323	19.546
P 值	<0.001	<0.001	0.184	<0.001	<0.001

组别	CFT		Stroop CWT	
	CFT-即刻(分)	CFT-延迟(分)	Stroop CWT-Back-ACC(个)	Stroop CWT-Back-RT(s)
CI 组 (n=50)	30(25.5, 33)*#	5(2, 11.63)*#	47(31, 25, 60)*	1 242.33(1 062.34, 1 635.13)*
NC 组 (n=65)	34(31, 13, 36)	13(9, 18.75)	53(40, 25, 58, 75)*	1 102.43(879, 1201.6)*
HC 组 (n=60)	35(33, 36)	14.5(11, 13, 21, 63)	58(54, 58)	964.63(981.98, 1089.46)
H 值	36.333	31.779	10.541	24.454
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	Stroop CWT			
	Stroop CWT-A-ACC(个)	Stroop CWT-A-RT(s)	Stroop CWT-B-ACC(个)	Stroop CWT-B-RT(s)
CI 组 (n=50)	99(83.5, 104)*#	1 680.19(1 177.32, 2 407.69)*#	77.5(63, 93)*#	1 837.29(1 265.02, 2 772.17)*#
NC 组 (n=65)	107(102, 110, 75)	1 182.17(1 014.92, 1 478.23)*	98.5(91, 25, 103)	1 437.22(1 054.1, 1 089.48)*
HC 组 (n=60)	109(104, 111)	1 063.18(916.03, 1 204.17)	102(95, 107)	1 114.81(993.73, 1 237.92)
H 值	42.879	36.574	53.255	36.355
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: * : 与 HC 组比较 $P < 0.05$; # : 与 NC 组比较 $P < 0.05$

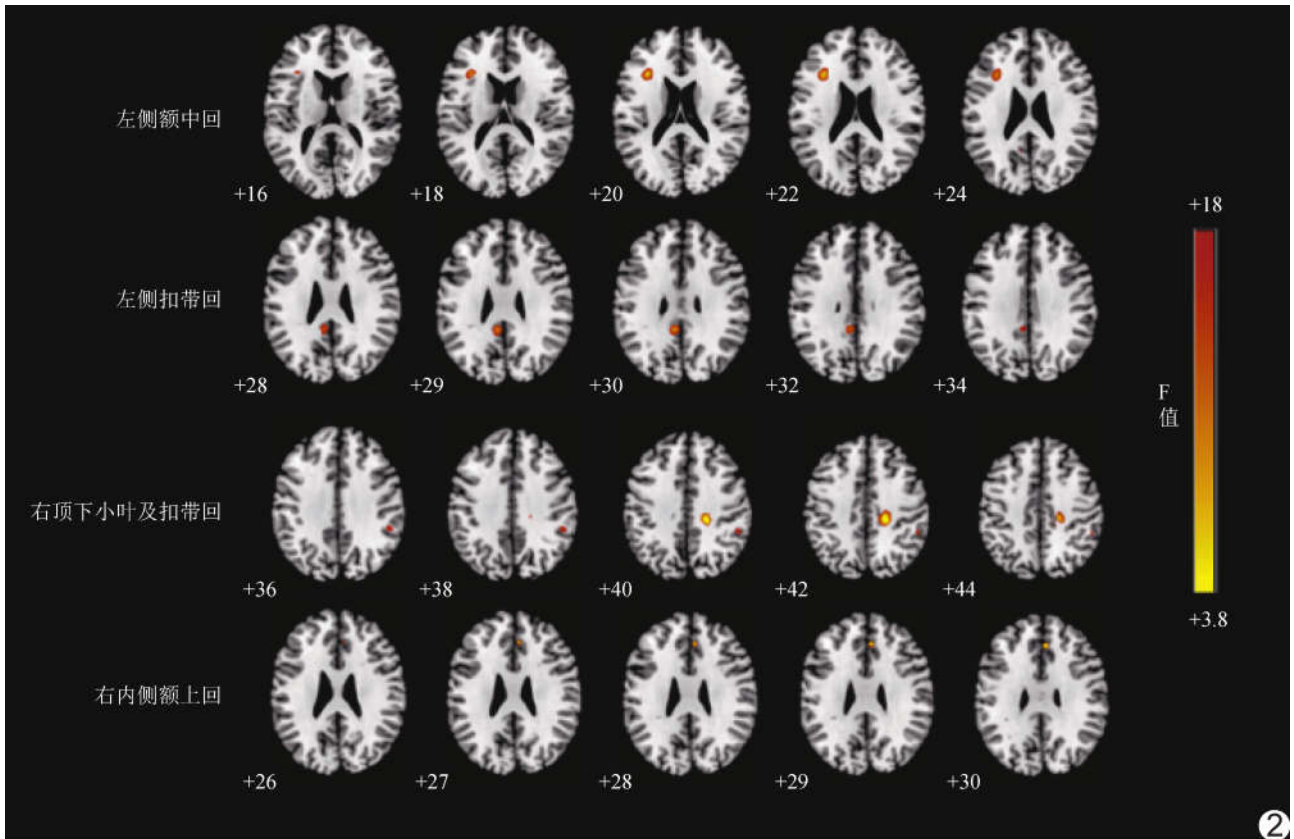


图 2 3 组 FPN FC 存在差异脑区示意图(F 值越大代表 FC 越强)

表 3 3 组 FPN FC 存在差异的脑区

感兴趣脑网络	脑区	MNI 峰值坐标(mm)			体素	F 值
		X	Y	Z		
LFPN	额中回	-33	21	21	41	17.987
	扣带回	-6	-42	30	41	15.788
RFPN	缘上回	51	-42	42	34	10.686
	扣带回	18	-30	42	23	18.514
	顶下小叶	51	-42	42	33	10.686
	内侧额上回	3	36	30	19	10.375

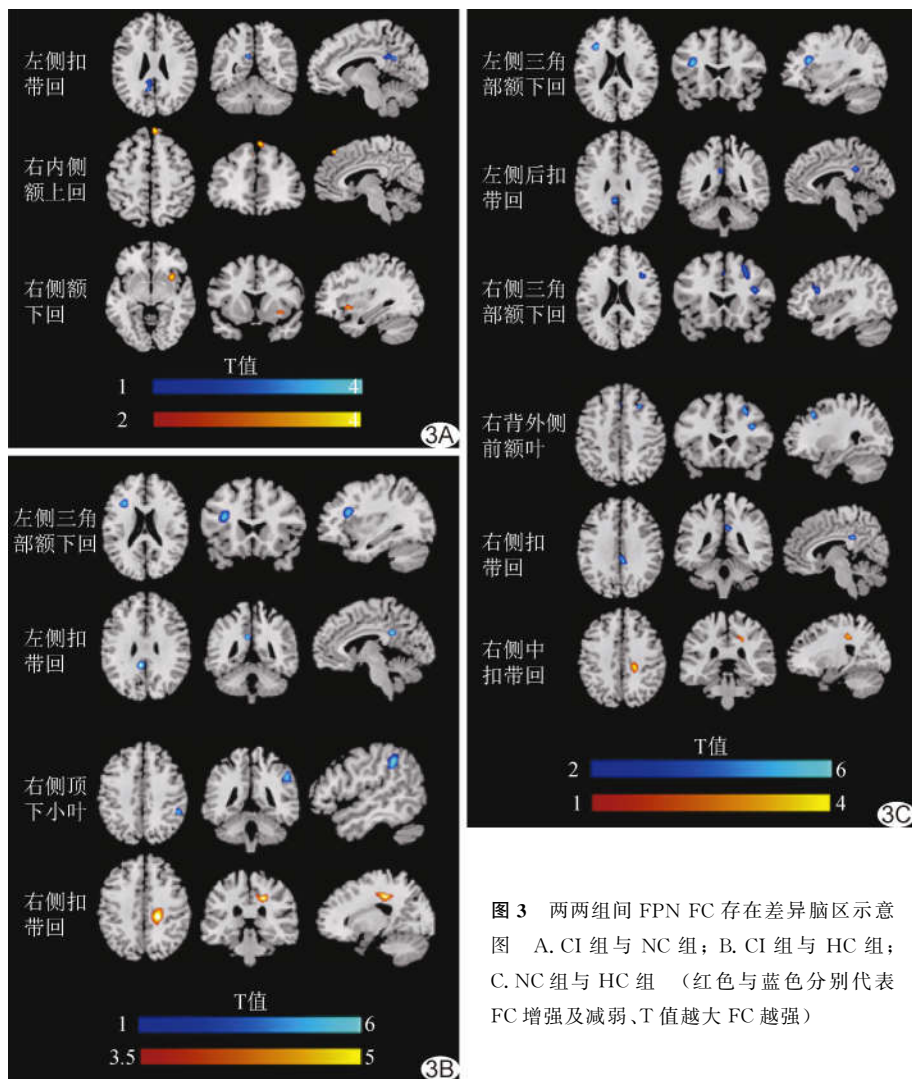


图 3 两组间 FPN FC 存在差异脑区示意图 A. CI 组与 NC 组; B. CI 组与 HC 组; C. NC 组与 HC 组 (红色与蓝色分别代表 FC 增强及减弱、T 值越大 FC 越强)

2.4 相关性分析 CSVD 患者左扣带回 FC 减弱与 CDT 评分呈负相关($r = -0.159, P = 0.049$)。

3 讨论

既往研究^[6,13]认为 CSVD 患者发生 CI 早期主要表现为执行力减退。本研究观察伴或不伴 CI 的 CSVD 患者及健康体检者,发现 3 组反映注意/执行力的 CDT、TMT-A-RT、TMT-B、CFT 及 Stroop CWT

评分差异均有统计学意义,提示 CSVD 患者无论伴或不伴 CI 均存在不同程度执行功能减退,且早期往往表现为 RT 延长,支持 LIU 等^[6,13]观点。

本研究发现 CSVD 患者存在双侧扣带回、左侧额中回、右侧缘上回、右侧顶下小叶及右内侧额上回 FC 变化,而以上脑区均为 FPN 的重要节点,提示 CSVD 可致 FPN 内广泛 FC 异常,与既往研究^[14]相符。SHEFFIELD 等^[10]提出,FPN FC 改变可能与执行处理速度、视觉整合能力存在正相关。

本研究中,相比 NC 组,CI 组左侧扣带回 FC 减弱且与 CDT 评分呈负相关;可能认知功能受多个脑网络调控,左脑半球在视觉想象中占主导地位,而左侧扣带回在视觉空间能力中作用更显著^[5,10-11]。

前额叶与记忆、执行控制等行为有关,可通过信息转换参与多种认知功能,其与皮层下各区域间 FC 强度在 CSVD 认知功能损伤中具有一定作用^[1,15]。CSVD 患者 CI 主要受与深部脑白质高信号相关的 FPN 影响,而顶下小叶为 FPN 主要脑区之一。LIU 等^[6]发现,CSVD 伴 CI 患者右侧顶下小叶 FC 增强。本研究 CI 组右侧顶下小叶 FC 减弱,可能 LIU 等^[6]利用基于种子点的 FC 分析构建静息态网络,而本研究采用独立成分分析,有助于

避免因先验信息不足而无法对脑网络进行有效建模的局限性。

综上,CSVD 患者无论伴或不伴 CI 均存在广泛 FPN FC 改变,且双侧具有异质性;左侧扣带回与 CSVD 患者认知功能具有相关性。但本研究为单中心回顾性分析,样本量有限,且仅涉及静息态下 FC 变化,有待后续进一步完善。

表 4 两两比较 FPN FC 存在差异脑区

组别	差异脑区	MNI 峰值坐标 (mm)			体素	峰值点强度
		X	Y	Z		
CI 组相比 NC 组	左侧扣带回	-22	-54	27	19	4.051
	右侧额下回	33	12	-6	5	3.886
	右内侧额上回	6	42	54	7	4.044
CI 组相比 HC 组	左侧三角部额下回	-33	21	21	19	3.893
	左侧扣带回	-6	-42	30	41	5.377
	右侧扣带回	18	-30	42	33	6.010
NC 组相比 HC 组	右侧顶下小叶	51	-42	42	59	4.565
	左侧三角部额下回	-33	21	21	19	5.823
	右侧三角部额下回	39	21	21	14	3.80
	左侧后扣带回	-6	-42	30	19	3.827
	右侧扣带回	6	-39	33	18	3.877
	右背外侧前额叶	27	24	45	16	3.823
	右侧中扣带回	21	-33	42	8	3.901

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:雷婷研究实施、图像处理、数据分析、统计分析、撰写和修改文章;闫伟数据分析;唐思维、李海青、蒋玉星和贺曦研究实施;周慧玲研究实施、统计分析;何森图像处理、统计分析;宋佳芮查阅文献;周立静修改文章;李亚君审阅文章;陈莉指导、研究设计、审阅文章、经费支持。

[参考文献]

[1] DU J, XU Q. Neuroimaging studies on cognitive impairment due to cerebral small vessel disease[J]. Stroke Vasc Neurol, 2019, 4(2):99-101.

[2] CHEN L, SONG J, CHENG R, et al. Cortical thinning in the medial temporal lobe and precuneus is related to cognitive deficits in patients with subcortical ischemic vascular disease[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 12:614833.

[3] 黄晶. 脑小血管病认知障碍患者脑连接改变研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(11):1028-1030.

[4] 高文鑫, 刘华琼, 许昌. 静息态功能磁共振在 CSVD 认知障碍中的研究进展[J]. 影像技术, 2022, 34(6):61-65.

[5] 周立静, 何森, 李亚君, 等. 皮层下缺血性脑血管病白质纤维束与认知功能的关系[J]. 中国医学影像技术, 2023, 39(3):331-335.

[6] LIU R, WU W, YE Q, et al. Distinctive and pervasive alterations of functional brain networks in cerebral small vessel disease with and without cognitive impairment [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2019, 47(1-2):55-67.

[7] MAREK S, DOSENBACH N U F. The frontoparietal network function, electrophysiology, and importance of individual precision mapping [J]. Dialogues Clin Neurosci, 2018, 20(2):133-140.

[8] 中国研究型医院学会脑小血管病专业委员会《中国脑小血管病诊治专家共识》编写组. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021 [J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(7):716-726.

[9] CALHOUN V D, ADALI T, PEARLSON G D, et al. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis[J]. Hum Brain Mapp, 2001, 14(3):140-151.

[10] SHEFFIELD J M, REPOVS G, HARMS M P, et al. Fronto-parietal and cingulo-opercular network integrity and cognition in health and schizophrenia [J]. Neuropsychologia, 2015, 73:82-93.

[11] TER TELGTE A, van LEIJSEN E M C, WIEGERTJES K, et al. Cerebral small vessel disease: From a focal to a global perspective[J]. Nat Rev Neurol, 2018, 14(7):387-398.

[12] SACK A T, SCHUHMAN T. Hemispheric differences within the fronto-parietal network dynamics underlying spatial imagery [J]. Front Psychol, 2012, 3:214.

[13] ZHOU X, ZHANG C, LI L, et al. Altered brain function in cerebral small vessel disease patients with gait disorders: A resting-state functional MRI study[J]. Front Aging Neurosci, 2020, 12:234.

[14] 陆佩文, 杨洁, 邓秋琼, 等. 脑小血管病患者认知障碍早期功能网络连接性研究[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(12):1267-1275.

[15] CALDINELLI C, CUSACK R. The fronto-parietal network is not a flexible hub during naturalistic cognition[J]. Hum Brain Mapp, 2022, 43(2):750-759.