

2型糖尿病脑病患者大脑功能磁共振网络小世界特性

王晓艳¹, 王鹏程¹, 侯立霞¹, 刘珊珊¹, 宋莉¹, 徐龙春², 赵雷²

1. 泰山医学院放射学院, 山东 泰安 271016; 2. 泰山医学院附属医院放射科, 山东 泰安 271016

【摘要】目的:以伴有脑病的2型糖尿病患者为研究对象,检验其大脑功能网络是否具有小世界特性,并比较与正常人的差异是否有统计学意义。**方法:**采集17例糖尿病脑病患者与15例健康志愿者被试的功能磁共振数据,采用gretna软件包和spm8在matlab2010b平台上对数据进行预处理。利用解剖学自动标记模板将全脑划分为90个脑区,每个脑区代表1个节点,计算两两节点之间的Pearson相关系数,通过Fisher-z变换将 90×90 的矩阵变成Z矩阵。以矩阵稀疏度为阈值,将Z值转换为二值矩阵,矩阵稀疏度阈值取0.05~0.40,以0.01为步长,计算共16个阈值点上的小世界参数。**结果:**在0.05~0.40的网络稀疏度阈值范围内,糖尿病脑病组与正常对照组的 γ 、 λ 、 σ 、最短路径长度均随阈值增大而减少,两组同时满足小世界网络特性。糖尿病脑病组与正常对照组相比, γ 、 σ 值变大, λ 变小,并且糖尿病脑病组最短路径长度变大,聚类系数变小,两组在整个阈值范围内的差异有统计学意义。**结论:**与正常对照组相比,糖尿病脑病患者脑网络虽然具有小世界特性,但与正常对照组相比发生了变化。

【关键词】糖尿病脑病;功能磁共振;大脑功能网络;小世界特性

【中图分类号】R445.2;R749.1

【文献标识码】A

【文章编号】1005-202X(2016)05-0501-04

Small-world features of brain functional MRI network in patients with type 2 diabetic encephalopathy

WANG Xiao-yan¹, WANG Peng-cheng¹, HOU Li-xia¹, LIU Shan-shan¹, SONG Li¹, XU Long-chun², ZHAO Lei²

1. School of Radiology, Taishan Medical University, Tai'an 271016, China; 2. Department of Radiology, Affiliated Hospital of Taishan Medical University, Tai'an 271016, China

Abstract: Objective To observe whether the brain function network of the patient with type 2 diabetic encephalopathy has small-world features, and to observe the statistically significant differences by comparing the patients with normal persons. **Methods** The functional magnetic resonance imaging (fMRI) data of 17 patients with diabetic encephalopathy and 15 healthy volunteers were collected. The data were preprocessed with the gretna package and spm8 on matlab2010b platform. The automatic labeling template was used to divide the whole brain into 90 brain regions, and each brain region represented a node. The Pearson correlation coefficients between two nodes were calculated and the 90×90 matrix was changed into Z matrix by using Fisher-z transformation. Matrix sparsity was taken as threshold to transform Z value into binary matrix. The small-world parameters of 16 threshold points were calculated with the sparsity of 0.05-0.40 and step of 0.01. **Results** For the network sparsity of 0.05-0.40, all the γ , λ , σ and the shortest path length (L_p) of diabetic encephalopathy group and control group decreased with the increasing of sparsity. Both the two groups were satisfied with small-world features. Compared with the controls, the diabetic encephalopathy patients had larger γ , σ , L_p and smaller λ , clustering coefficient. The differences in the whole range of threshold value were statistically significant. **Conclusion** The brain fMRI network of patients with diabetic encephalopathy has small-world features, with some differences with the controls.

Key words: diabetic encephalopathy; functional magnetic resonance imaging; brain functional network; small-world feature

前言

【收稿日期】2015-11-19

【基金项目】山东省优秀中青年科学家科研奖励基金(BS2011DX038)

【作者简介】王晓艳,女,博士,教授,主要从事功能磁共振方面的研究,
E-mail:xywjxc@126.com。

【通信作者】王鹏程,男,博士,教授,主要从事医学影像技术研究,E-mail:xywang@tsmc.edu.cn

糖尿病是多病因导致的胰岛功能减退,胰岛素相对或绝对分泌不足所引起的、以血糖升高为特征的代谢紊乱综合征。其特点主要为持续的血糖升高,是继肿瘤、心血管疾病之后又一严重威胁人类健康的重大疾病。《新英格兰医学杂志》有研究报道,在中国有9240万成人患有糖尿病,此外还约有1.5亿人处于糖尿病前期^[1]。糖尿病已成为我国一大公共卫

生问题。糖尿病作为一个常见的代谢紊乱性疾病,能够给全身很多组织和器官带来损伤,包括心脏、视网膜、肾脏、血管和神经系统等。糖尿病脑病(Diabetic Encephalopathy, DE)的概念于1968年由Reske-Nielsen^[2]提出,是糖尿病所诱发的中枢神经系统的病理变化。糖尿病脑病起病隐匿、进展缓慢,临床上常把糖尿病患者视网膜病变视为糖尿病脑病发生的标志,此时脑组织及认知功能往往已发生较明显改变。近年来国内外关于糖尿病能否引起中枢神经系统损伤及认知损害的研究逐渐增多^[3-4],Van Harten等^[5]研究报导糖尿病与脑萎缩、腔隙性脑梗塞明显相关。

伴随着影像学技术发展,尤其是功能磁共振技术(fMRI)的日渐成熟,人们可以连续观测立体大脑影像及其活动过程。目前,基于图论的复杂网络理论也成为神经科学研究的有力工具。结合影像学技术和复杂网络理论,脑网络研究成为当今脑科学研究领域的热点。脑网络能够从系统水平研究脑区间的连接机制,揭示大脑内在组织模式及疾病原理^[6-10],但对于2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)脑病患者脑功能网络的研究未见有报道。本文以伴有脑病的T2DM患者为研究对象,检验其大脑功能网络是否具有小世界特性,并比较与正常人的差异是否有统计学意义。

1 材料和方法

1.1 数据采集

采用泰山医学院附属医院放射科GE(Discovery MR 750)3.0T磁共振扫描仪,采用8通道头部线圈作为发射和接收线圈,采集所有被试者多模态MRI数据。收集健康志愿者15例,其中女性7名,男性8名,被试年龄39~63岁,平均年龄50岁;糖尿病脑病患者17例,其中女性12名,男性5名,被试年龄39~79岁,平均年龄61岁。成像参数如下:选用EPI序列,TR=2000 ms,TE=30 ms,FA=90°,FOV=220 mm×220 mm,MATRIX=64×64,层厚3.2 mm,41层,240个时间点。

1.2 数据预处理

采用gretna软件包和spm8在matlab2010b平台上对数据进行预处理:将原始图像转化为nii数据格式,祛除前10个时间点,进行头动矫正,标准化处理(EPI模板),平滑,去线性漂移,祛除协变量,低频滤波(在0.01~0.08 Hz)。

1.3 小世界脑网络分析

1.3.1 网络构建 根据蒙特利尔神经科学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)解剖学自动标记模板

(Anatomical Automatic Labeling Template, AAL脑模板)将全脑划分为90个脑区,每个脑区代表1个节点,每个节点的时间序列为该区内所有体素时间序列的平均值,计算两两节点之间Pearson相关系数,通过Fisher-z变换将90×90矩阵变成Z矩阵。以矩阵稀疏度为阈值,将Z值转换为二值矩阵,矩阵稀疏度阈值取0.05~0.40,以0.01为步长,共计算36个阈值点上的小世界参数。根据二值矩阵构建脑功能网络,值为1表示两点之间有连接,值为0表示两点之间无连接。

1.3.2 小世界脑网络分析 小世界网络模型是Watts和Strogatz于1998年提出的,刻画了现实世界中众多网络具有大的聚类系数和短的平均路径长度的小世界现象。在脑功能网络中脑区间的聚类系数是表示节点*i*邻居节点之间的实际边数与理论边数的比值。脑功能网络的聚类系数(*C*)是网络中各节点聚类系数平均值,用来度量整个网络的局部特性。网络的平均路径长度(*L_p*)是所有节点*i*与节点*j*之间最短距离平均值。定义 $\gamma=C/C_{rand}$ 、 $\lambda=L/L_{rand}$,*C_{rand}*和*L_{rand}*表示任意网络的聚类系数和平均路径长度。 $\sigma=\gamma/\lambda$ 为小世界特性公式,如 $\sigma>1$ 表示有小世界特性。

2 结果

糖尿病脑病组与正常对照组两脑区的偏相关系数在脑解剖空间的分布如图1所示。在0.05~0.40网络稀疏度阈值范围内,糖尿病脑病组与正常对照组 γ 、 λ 、 σ 、*L_p*均随阈值增大而减少(图2和图3)。两组同时满足小世界网络特性。在整个阈值范围内,糖尿病脑病组 γ 、 λ 、 σ 均高于健康对照组,并且有统计学差异($P<0.05$)。糖尿病脑病组*L_p*值在整个阈值范围内均低于健康对照组;对网络的聚类系数*C_p*来说,糖尿病脑病组明显低于正常对照组($P<0.05$)。

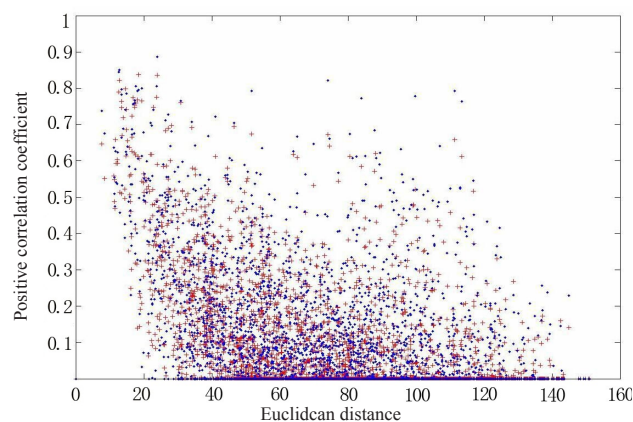


图1 正偏相关系数在脑解剖空间的分布

Fig.1 Space distribution of positive correlation coefficient in brain anatomy

+ was patients with type 2 diabetic encephalopathy; · was the controls.

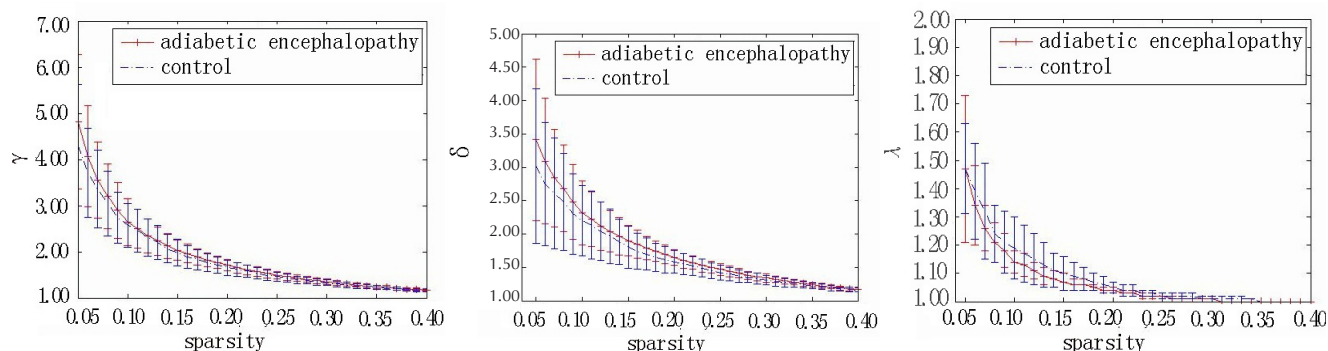


图2 糖尿病脑病组与健康对照组小世界参数比较

Fig.2 Contrast of small-world parameters between diabetic encephalopathy group and control group

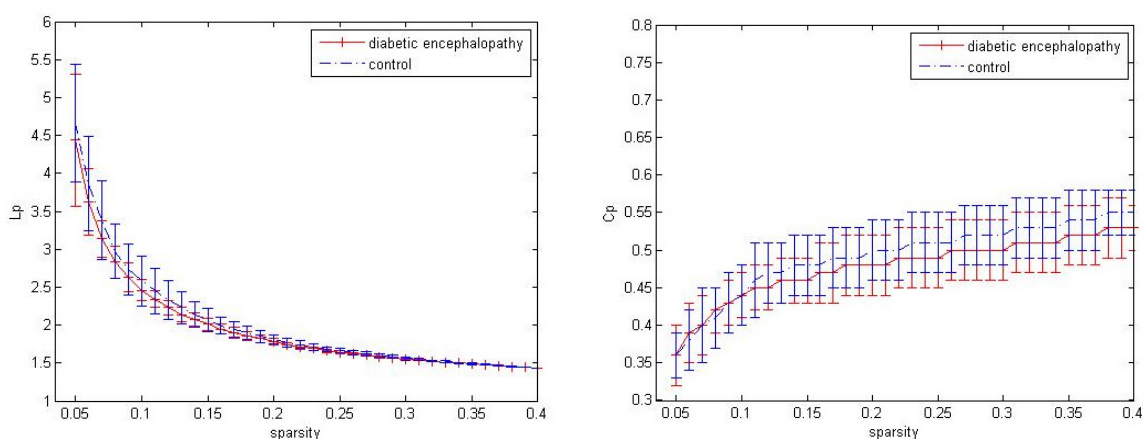


图3 糖尿病脑病组与健康对照组最短路径长度与聚类系数比较

Fig.3 Comparison of shortest path length (L_p) and clustering coefficient (C_p) between diabetic encephalopathy group and control group

3 讨论

目前研究大脑神经活动最广泛的方法就是 fMRI,其主要基于血氧水平依赖效应。其中在静息状态下运用 fMRI 观察 T2DM 患者大脑神经活动是最新最广泛的研究方法。主要使用的数据有低频振幅 (Amplitude of Low-Frequency Fluctuation, ALFF)、局部一致性 (Region Homogeneity, ReHo) 及功能连接 (Functional Connectivity, FC)。ALFF 代表神经元自发活动所反映的大脑区域同步化活动特征,而 ReHo 可以反映局部脑区之内神经活动的时间同步性。之前的研究发现在 T2DM 患者中颞中回 (海马) 和前额回是主要受到影响而发生萎缩的区域^[11-12]。尤其是颞中回的结构改变被认为是发生与 T2DM 相关轻度认知功能障碍的最关键的病理变化。大量研究表明海马功能障碍与糖尿病的严重程度有关。除此以外,有报道海马和大脑其他区域的功能连接减弱。更重大的发现是颞中回的 ALFF 值与 HbA1c 有着密不可分的关联。我们知道 HbA1c 是长期血糖控制的

测量指标,如果血糖控制不佳的话将引起海马损伤以及 T2DM 小鼠和病患的认知能力下降。还有一些其他研究发现终板旁回、小脑后叶 ALFF 值降低,而小脑后叶萎缩能导致执行力、空间辨识能力和语言处理方面的损伤,于此同时可能出现小脑共济失调;而小脑蚓部损伤还能引起调节异常。其他脑区如双侧丘脑、左侧额上回和顶叶的 ALFF 值也出现不同程度的降低,以上脑区通过多种通道控制认知活动并且与前额皮层关系紧密^[13-16]。不管是以前的研究还是最新的研究,均发现 ALFF 值改变的区域主要包括枕叶、颞叶和小脑后叶。不过 Cui 等^[17]指出不论枕叶 (包括右侧舌回、梭状回和左侧楔叶) ALFF 值增高或者降低,都与认知能力测试的表现有很大关系。因为与先前研究比较, Cui 发现枕叶的 ALFF 值既能降低也能升高。同时,从大量文献报道中我们可以得知 ALFF 值的改变都可能存在完全相反的结果^[18-19]。这些差异可能是因为采样不同,也有可能是因为病程长的中年病患中存在补偿机制。

一项最新的研究发现比起 ALFF, ReHo 在监测区域异常方面更敏感, ALFF 可以作为 ReHo 的一种补充手段用来共同测量全脑自发性活动^[20]。比起其他检查手段, 将 ALFF 和 ReHo 结合起来也许能为构建人类大脑病理生理学框架提供更多信息。与 ALFF 相同, ReHo 降低出现在枕叶(包括双侧舌叶、右侧梭状回、左侧楔叶和右侧距状沟皮层)以及顶叶(中央后回), 并且在丘脑及尾状核出现明显降低。小世界脑网络的提出为量化研究大脑网络性质提供了新手段和思路。目前国内外多项研究表明正常对照甚至很大一部分患有脑功能疾病的患者脑网络均具有小世界属性, 即具有最小路径长度和较大聚类系数。本项研究表明伴有视网膜病变的 T2DM 患者即本文中的糖尿病脑病患者脑网络仍然具有小世界特性, 但与正常对照组相比较其最短路径长度变长、聚类系数变小, 表明糖尿病脑病患者脑功能网络已经发生了改变。

总之, fMRI 为糖尿病患者相关脑区功能和结构的改变提供了一些可观证据, 而静息态 fMRI 则提示其局部相对应脑区的认知功能损伤, 为潜在的发病机制提供了有用线索, 同时也显示出对应脑区之间的功能连接的改变。作为一种无创、高效的检查手段, fMRI(尤其是静息态 fMRI)将为 T2DM 脑病患者提供早期的诊断证据, 并且结合临床其他检查手段, 为揭示 T2DM 发病机制提供更多证据, 也能为 T2DM 患者提供早期的诊疗建议, 帮助指导并改善患者的生活水平和生活质量。

【参考文献】

- [1] SHI Z. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2425.
- [2] RESKE-NIELSEN E, LUNDBAEK K. Pathological changes in the central and peripheral nervous system of young long-term diabetics. II. The spinal cord and peripheral nerves[J]. Diabetologia, 1968, 4(1): 34-43.
- [3] 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.
- [4] KULJIŠ R O, SALKOVIĆ- PETRIŠIĆ M. Dementia, diabetes, Alzheimer's disease, and insulin resistance in the brain: progress, dilemmas, new opportunities, and a hypothesis to tackle intersecting epidemics[J]. J Alzheimers Dis, 2011, 25(1): 29-41.
- [5] VAN HARTEN B, DE LEEUW F E, WEINSTEIN H C, et al. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review [J]. Diabetes Care, 2006, 29(11): 2539-2548.
- [6] GONG G, HE Y, CONCHA L, et al. Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using *in vivo* diffusion tensor imaging tractography[J]. Cereb Cortex, 2009, 19(3): 524-536.
- [7] BULLMORE E, SPORNS O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems[J]. Nat Rev Neurosci, 2009, 10(3): 186-198.
- [8] ACHARD S, SALVADOR R, WHITCHER B, et al. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs[J]. J Neurosci, 2006, 26(1): 63-72.
- [9] HE Y, CHEN Z J, EVANS A C. Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI [J]. Cereb Cortex, 2007, 17(10): 2407-2419.
- [10] BASSETT D S, BULLMORE E. Small-world brain networks [J]. Neuroscientist, 2006, 12(6): 512-523.
- [12] CHEN Z, LI L, SUN J, et al. Mapping the brain in type II diabetes: Voxel-based morphometry using DARTEL [J]. Eur J Radiol, 2012, 81(8): 1870-1876.
- [13] BAXER M G. Mediodorsal thalamus and cognition in non-human primates [J]. Front Syst Neurosci, 2013, 7: 38.
- [14] TUCHSCHERER V, SEIDENBERG M, PULSIPHER D, et al. Extrahippocampal integrity in temporal lobe epilepsy and cognition: thalamus and executive functioning [J]. Epilepsy Behav, 2010, 17(4): 478-482.
- [15] ZHANG S, LI C S. Functional clustering of the human inferior parietal lobule by whole-brain connectivity mapping of resting-state functional magnetic resonance imaging signals [J]. Brain Connect, 2014, 4(1): 53-69.
- [16] SORAN B, XIE Z, TUNGARAZA R, et al. Parcellation of human inferior parietal lobule based on diffusion MRI [J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2012, 2012: 3219-3222.
- [17] CUI Y, JIAO Y, CHEN Y C, et al. Altered spontaneous brain activity in type 2 diabetes: a resting-state functional MRI study [J]. Diabetes, 2014, 63(2): 749-760.
- [18] XIA W, WANG S, SUN Z, et al. Altered baseline brain activity in type 2 diabetes: a resting-state fMRI study [J]. Psychoneuroendocrinology, 2013, 38(11): 2493-2501.
- [19] CHEN Y C, XIA W, QIAN C, et al. Thalamic resting-state functional connectivity: disruption in patients with type 2 diabetes [J]. Metab Brain Dis, 2015, 30(5): 1227-1236.
- [20] AN L, CAO Q J, SUI M Q, et al. Local synchronization and amplitude of the fluctuation of spontaneous brain activity in attention-deficit/hyperactivity disorder: a resting-state fMRI study [J]. Neurosci Bull, 2013, 29(5): 603-613.

(编辑:黄开颜)