

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2016.11.013

医学影像物理

伴有视网膜病变的2型糖尿病患者大脑静息态功能磁共振成像低频振幅研究

刘珊珊¹, 王晓艳¹, 王鹏程¹, 侯立霞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:利用低频振幅(ALFF)探讨伴有视网膜病变的2型糖尿病患者脑功能的改变。**方法:**对无明显认知功能障碍的18例单纯2型糖尿病(T2DM)患者、19例伴有视网膜病变的2型糖尿病(T2DR)患者及21例正常志愿者(NC组)进行静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)扫描,计算ALFF,比较3组被试的静息态脑功能差异。**结果:**3组的ALFF差异均具有统计学意义($P<0.05$),T2DM组患者较正常对照组ALFF增高脑区主要位于左侧顶下小叶、左侧舌回、右侧扣带回及边缘叶。T2DR患者组较T2DM患者组ALFF降低脑区主要位于双侧小脑后叶、左侧楔前叶及左侧额上回。**结论:**虽然临床上没有表现出明显认知障碍,但T2DM组患者在早期就出现了脑功能的改变。当出现视网膜病变的并发症后,脑功能改变的区域增多。

【关键词】2型糖尿病;视网膜病变;低频振幅;静息态功能磁共振

【中图分类号】R445.2;R749.1

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2016)11-1149-06

Amplitude of low frequency fluctuation in resting-state functional magnetic resonance imaging for patients with type 2 diabetes retinopathy

LIU Shanshan¹, WANG Xiaoyan¹, WANG Pengcheng¹, HOU Lixia¹, XU Longchun², 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 evaluate the change in the brain function of patients with type 2 diabetes retinopathy by utilizing the amplitude of low frequency fluctuation (ALFF). **Methods** The resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) data of 18 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), 19 patients with type 2 diabetes retinopathy (T2DR) and 21 normal controls (NC) were analyzed. ALFF values were calculated, and the differences in resting-state brain function between three groups were compared. **Results** Statistical significance was found in ALFF values between the three groups ($P<0.05$). Compared with NC, increased ALFF values of T2DM patients were detected in the left inferior parietal lobe, left lingual gyrus, right cingulate cortex and limbic lobe. Compared with T2DM patients, decreased ALFF values of T2DR patients were found mainly in the bilateral posterior cerebellum lobe, left precuneus and left superior frontal gyrus. **Conclusion** No obvious cognition disorder is found in clinic, but brain functional damages associated with cognition of T2DM patients are detected in the early period, and the number of damaged brain regions increased when the retinopathy is developing.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; retinopathy; amplitude of low frequency fluctuation; resting-state functional magnetic resonance imaging

【收稿日期】2016-07-22

【基金项目】山东省自然科学基金(ZR2014HL093);泰安市科技创新项目(2015NS2126);大学生科技创新项目(201510439136)

【作者简介】刘珊珊, 硕士研究生, 研究方向: 磁共振成像技术, E-mail: xywjxc@126.com; 王鹏程, 博士, 研究方向: 医学影像技术, E-mail: xywang@tsmc.edu.cn

【通信作者】王晓艳, 博士, 教授, 研究方向: 功能磁共振, E-mail: jxcwxy@126.com

前言

糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是一种代谢性疾病,根据胰岛素的绝对缺乏和相对缺乏,分为1型糖尿病(Type 1 Diabetes Mellitus, T1DM)和2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM),T1DM好发于青少年,而T2DM患者年龄则普遍大于30岁,患者主要表现为血糖升高,90%以上的糖尿病患者为T2DM。

近30年来,随着生活方式的改变及生活水平的提高,中国的糖尿病患者数量急剧上升,目前在中国有近1亿的T2DM患者,而这一数字在2030年预计将上升至1.297亿,这意味着每10个中国人中至少有一位T2DM患者,我国已然成为了世界上T2DM患者数量最多的国家。

国内外磁共振研究表明T2DM患者存在许多脑部并发症,包括皮质及皮质下萎缩、脑白质损害、脑室扩大、患脑梗塞概率增高及脑内代谢异常等问题^[1-2]。在一项用KK-Ay小鼠作为实验对象的研究^[3]中证明了自发型T2DM小鼠存在认知功能障碍且其在患病早期就出现了颞叶和海马超微结构的改变,提示T2DM可引起海马及杏仁体萎缩。由于海马和杏仁体的萎缩,T2DM患者与正常人相比,罹患阿尔兹海默病(Alzheimer's Disease, AD)的几率要高2~3倍^[4]。对T2DM患者进行DTI扫描检查后发现患者的前额叶皮层及颞叶皮层白质的各项异性分数(Fractional Anisotropy, FA)明显下降,尤其是双侧顶叶白质、双侧弓形纤维束和右侧枕颞中回白质的FA值明显下降^[2,5];同时基于体素的形态学测量(Voxel-Based Morphometry, VBM)的DTI显示双侧额叶白质的FA值明显降低,并且病程的长短与双侧小脑及扣带回、颞叶和海马旁回的白质的微结构改变有较明显的相关性^[6-7]。先前研究^[8-9]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,尤其是颞中回的结构改变被认为是与发生T2DM相关。一项有关T2DM患者自发性脑部活动低频振幅(Amplitude of Low Frequency Fluctuation, ALFF)值与DM所致血管性疾病的相关性研究^[11]指出,执行单样本 t 检验时,T2DM患者与正常对照组在静息状态下能得到相似的ALFF激活图,激活区主要集中在默认网络(Default Mode Network, DMN)脑区。

静息态功能磁共振(rs-fMRI) ALFF方法对于纯T2DM患者脑功能和认知障碍的研究已经显示出优势^[10-11]。目前对存在认知功能障碍的T2DM患者脑静息态功能改变研究较多,而对无明显认知障碍的T2DM患者的研究,特别是对伴有视网膜病变的T2DM(Type 2 Diabetes Retinopathy, T2DR)患者的研究较少。本文利用ALFF方法,以健康被试(Controls, CN)和纯T2DM为对照,通过分析脑区自发性神经活动为特征,探讨T2DR患者局部脑区功能特征。

1 对象及方法

1.1 研究对象

收集2014年1月~2016年1月在泰山医学院附属

医院内分泌科住院的T2DM患者为研究对象。将受试者分为单纯血糖升高组(T2DM组,共18例,男10例,女8例,平均年龄56.9岁)和2型糖尿病伴视网膜病变组(T2DR组,共19例,男11例,女8例,平均年龄56.7岁)。纳入标准为均符合《2015年ADA糖尿病诊疗指南》诊断标准,T2DR患者为T2DM患者在散瞳的状态下行眼底镜和眼底照相检查,确认为视网膜病变,并排除其他疾病引起的视网膜改变;除此以外,排除精神疾病、高血压、颅内病变、内分泌疾病及烟酒依赖吸毒等。在门诊收集年龄、性别与病例组相符合的正常对照组(NC组,共21例,男12例,女9例,平均年龄52.1岁)。排除标准如上,所有受试者均为右利手,受教育程度为6年以上。其中T2DM组有4例、T2DR组有3例、NC组有4例由于颅脑内病变被排除。对3组研究对象进行简易精神量表评估(Minimum Mental State Examination, MMSE),小于27分的受试者定义为存在临床认知障碍,被排除,受试者均签署知情同意书。

1.2 数据采集

使用泰山医学院附属医院放射科GE(Discovery MR750) 3.0T磁共振机及8通道头部线圈进行扫描,所有受试者均由影像科技师进行操作,使用相同的扫描序列,在线圈内被检者双耳侧放置软垫以减少运动伪影,同时保护受试者的听力,并叮嘱受试者在扫描过程中,闭眼放松身体,不要入睡且不要进行特别的思维活动。rs-fMRI扫描参数如下:平面梯度回波成像序列EPI-GRE: TR/TE=2000/20 ms,层厚=3.2 mm,层间隔=0 mm,FOV=22 mm×22 mm,矩阵64×64,采集时间点240个,层数41层。

1.3 数据预处理

在MatLab2010a上使用DPARSF软件包对静息态数据进行处理,步骤如下:(1)数据格式转换(DICOM格式转化为NIFTI格式);(2)剔除前10个时间点的数据;(3)时间层校正;(4)头动校正:本实验以在X、Y、Z轴方向上旋转2°或2 mm以内为标准,超过上述标准值的受试者将被剔除(其中T2DR组去除2人,NC组去除3人);(5)空间标准化:本研究采样的体素大小为3 mm×3 mm×3 mm;(6)平滑:本实验平滑时采用6 mm的高斯核;(7)去线性漂移和频率滤过处理:采用0.01~0.08 Hz的频率带宽;(8)协变量去除。

1.4 统计学分析

采用SPSS19.0对3组研究对象的临床数据及ALFF数据进行统计学分析,所有结果以 $P<0.05$ 认为

有统计学差异。首先对各组资料进行方差齐性检验和正态分布检验。若符合方差齐性,则直接对数据进行分析处理;若不符合方差齐性,则对数据校正后再进行分析和处理。对 3 组各项数据进行单因素方差分析,对各组男女比例进行 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 受试者临床人口学资料

NC 组与 T2DM 组空腹血糖有统计学差异($P=0.000$),但 T2DM 组与 T2DR 组空腹血糖无统计学差异($P=0.985$);T2DM 组和 T2DR 组糖尿病患者病程分别为(7.86 ± 3.16)年和(11.04 ± 7.23)年,有统计学意义($P=0.002$);其余临床参数均无明显统计学意义,具体情况见表 1。

表 1 受试者人口、临床、认知相关资料
Tab.1 Demographic, clinical, and cognitive characteristics of subjects

Item	NC (n=14)	T2DM (n=14)	T2DR (n=14)	F/χ^2	P value
Age/year	50.14±7.83	57.29±9.87	56.07±9.74	–	0.102
Gender (male/female)	7/7	7/7	9/5	0.769	0.681
HbA1c/%	–	8.28±1.63	8.26±1.77	–	0.228
LDL-c/mol·L ⁻¹	2.61±0.61	3.16±0.99	3.20±1.65	0.475	0.628
HDL-c/mol·L ⁻¹	1.27±0.23	1.30±0.43	1.33±0.29	0.064	0.938
TG/mol·L ⁻¹	0.95±0.40	1.62±0.77	4.31±7.33	1.070	0.362
CHOL/mol·L ⁻¹	4.44±0.87	6.36±2.79	5.79±2.80	1.040	0.372
FPG/mmol·L ⁻¹	5.11±0.88	9.27±2.96	9.63±2.93	–	0.000
Diabetes duration /year	–	7.86±3.16	11.04±7.23	–	0.002
Systolic BP/mmHg	125.50±9.96	132.56±19.62	130.80±26.32	0.271	0.765
Diastolic BP/mmHg	82.00±5.13	81.89±6.64	75.50±9.86	2.221	0.130
MMSE	28.92±0.83	28.29±0.99	28.50±1.09	1.569	0.221

NC: Normal controls; T2DM: Type 2 diabetes mellitus; T2DR: Type 2 diabetes retinopathy; HbA1c: Hemoglobin A1c; LDL-C: Low-density lipoprotein-cholesterol; HDL-C: High-density lipoprotein-cholesterol; TG: Triglyceride; CHOL: Cholesterol; FPG: Fasting plasma glucose; Systolic BP: Systolic blood pressure; Diastolic BP: Diastolic blood pressure; MMSE: Minimum mental state examination

2.2 全脑 ALFF 图

2.2.1 T2DM 组全脑 ALFF 图 对 T2DM 组进行单样本 t 检验, ALFF 高于全脑平均基线的脑区主要位于右侧额中回、左侧眶部额下回、右侧额上回、右侧楔前叶、左侧顶下小叶(图 1b)。对 T2DM 组与 NC 组进行双样本 t 检验可以得到,与 NC 组相比 T2DM 患者 ALFF 值增高的脑区主要位于左侧额下回、双侧眶部额下回、左侧舌回、扣带回及边缘叶,且 broadmann 18 区和小脑前叶也存在 ALFF 值增高(表 2,图 2)。

2.2.2 T2DR 组全脑 ALFF 图 进行单样本 t 检验, T2DR 组 ALFF 值高于全脑平均基线的脑区主要位于右侧楔前叶、双侧额上回、左侧内侧额上回(图 1c)。进行双样本 t 检验,与 T2DM 组相比较, T2DR 患者

ALFF 值降低的脑区主要位于左侧颞中回、左侧楔前叶及左侧额上回,同时小脑后叶和 broadmann 9 区也出现了 ALFF 值降低(表 3,图 3)。

3 讨 论

rs-fMRI 与任务态成像技术相比,不会受到受试者教育程度的影响,不需要进行特定的任务训练,可行性高,静息态脑功能成像技术依赖的是大脑血氧水平依赖信号,而有研究指出大脑低频段出现的自发性神经活动与其具有同步性,所以可以用 ALFF 来表示大脑的自发性神经活动。

近年来有报道指出内侧前额皮层作为默认模式网络的重要组成部分之一,对处理社交认知能有

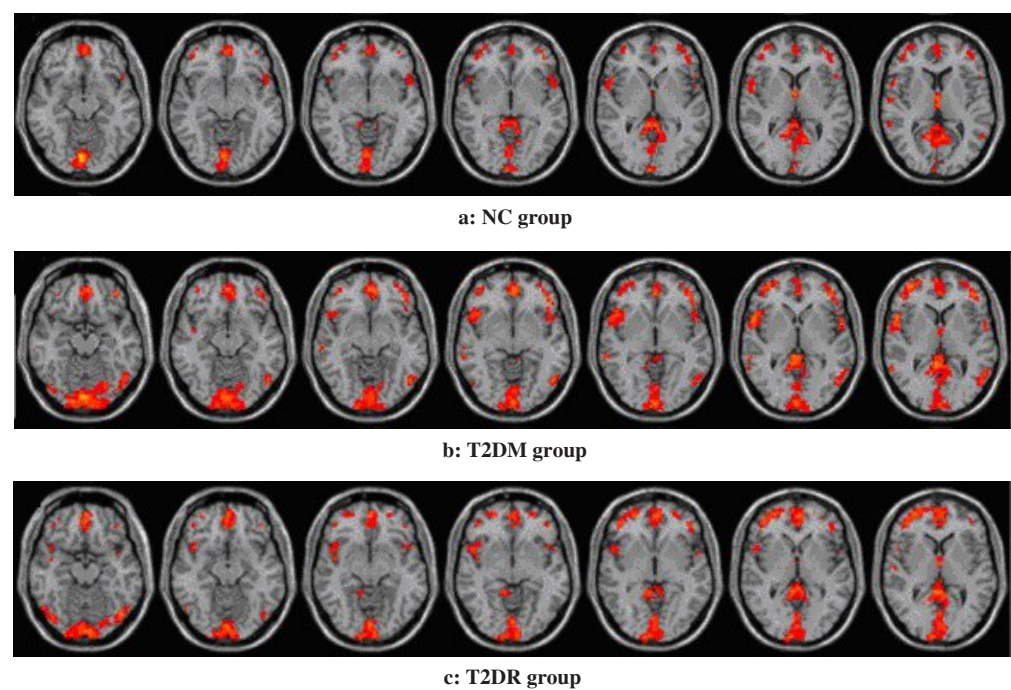


图 1 ALFF 高于全脑平均基线的脑区

Fig.1 Brain regions with ALFF value higher than the whole brain mean baseline were showed

表 2 与 NC 比较,T2DM 组受试者 ALFF 增高脑区 (双样本 *t* 检验)

Tab.2 Brain region of T2DM with higher ALFF value than NC (two-sample *t* test)

Cluster	Side	Anatomic region	Peak			K	<i>t</i> value	<i>P</i> value (corrected)
			X	Y	Z			
1	R/L	Cerebellum anterior lobe	0	-54	-30	46	4.111 2	0.01
2	L	Inferior temporal gyrus	-51	-12	-30	33	4.598 0	0.01
3	R	Frontal_Inf_Orb_R (aal)	24	21	3	14	4.458 7	0.01
4	L	Lingual gyrus	-12	-96	-18	49	4.584 2	0.01
4	L	Brodmann area 18	-12	-96	-18	17	4.584 2	0.01
5	L	Frontal_Inf_Orb_R (aal)	-24	21	-9	14	5.059 7	0.01
6	R	Cingulate gyrus	21	0	39	47	4.021 6	0.01
6	R	Limbic lobe	21	0	39	54	4.021 6	0.01

Peak (X Y Z): Coordinate of the maximum of the clusters (*P*<0.001, AlphaSim corrected; *P*<0.01, cluster size>40).

特别的意义,这主要包括做决策和自身调节^[12-13];内侧颞叶包括了海马及其周边区域(如海马旁回)、杏仁体和扣带回,它们主要负责记忆功能,并且有研究证明内侧颞叶的改变是发生阿兹海默症的重要环节^[14-16];顶下小叶是大脑中一个非常复杂的区域,它包含了缘上回和角回,主要负责回忆、巩固和提取短

期记忆信息^[17-19],同时也参与多种认知功能活动^[22],例如负责生成责任感和自身意识^[21-22]、处理行为、语言和数学方面的问题^[23-24],除此之外,顶下小叶和颞叶还协同完成记忆工作^[25]。本文通过 ALFF 分析发现,与正常人相比 T2DM 患者左侧颞下回、双侧眶部额下回、左侧舌回、broadmann 18 区和小脑前叶的

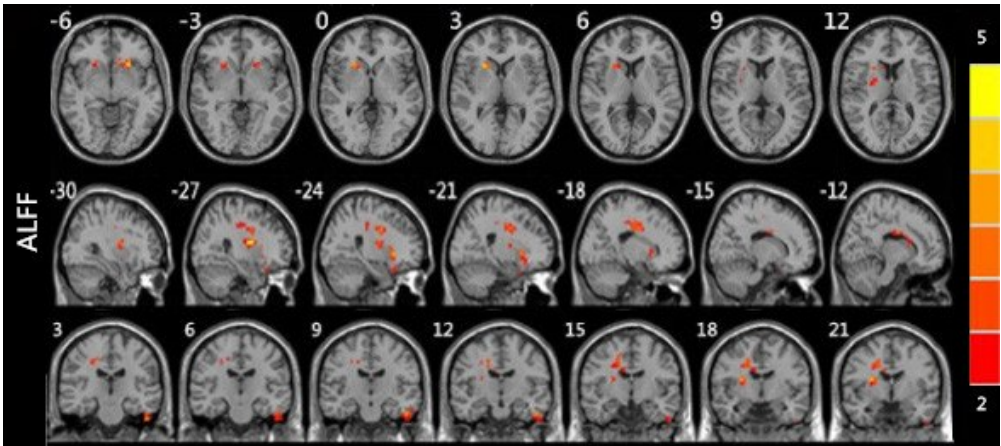


图 2 与对照组相比,T2DM 患者 ALFF 值增高的脑区

Fig.2 Compared with NC group, brain regions with increased ALFF value in T2DM group were showed

表 3 T2DR 组受试者与 T2DM 组相比 ALFF 降低脑区(双样本 *t* 检验)

Tab.3 Brain region of T2DR with lower ALFF value than T2DM (two-sample *t* test)

Cluster	Side	Anatomic region	Peak			K	<i>t</i> value	<i>P</i> value
			X	Y	Z			
1	R/L	Cerebellum posterior lobe	30	-78	-36	709	-4.682 5	0.01
2	L	Middle temporal gyrus	-57	-69	12	38	-5.129 2	0.01
3	L	Precuneus	0	-45	48	45	-4.238 2	0.01
4	L	Superior frontal gyrus	-33	45	33	61	-5.252 4	0.01
4	L	Broadmann area 9	-33	45	33	33	-5.252 4	0.01

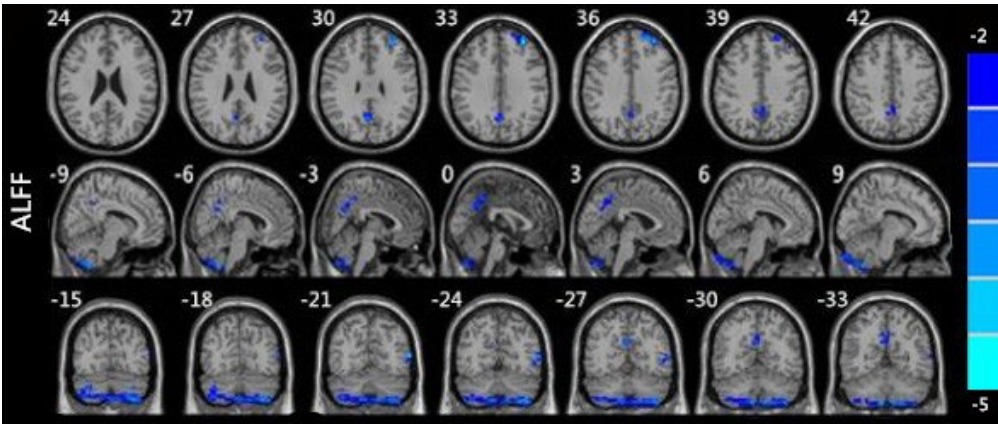


图 3 与 T2DM 组相比,T2DR 患 者 ALFF 值降低的脑区

Fig.3 Compared with T2DM group, brain regions with decreased ALFF value in T2DR group were showed

ALFF 值增加;与 T2DM 组相比,T2DR 组左侧颞中回、左侧楔前叶及左侧额上回,小脑后叶和broadmann 9 区的 ALFF 值降低。之前有对无认知障碍的 T2DM

患者的研究发现其 ALFF 值与正常对照组相比存在显著的降低^[26],而本研究则出现了相反的结果,提示 T2DM 患者部分脑区的 ALFF 高,可能是一种代偿效

应,但具体的机制还有待进一步研究和观察。T2DR患者与T2DM患者相比,某些脑区出现了ALFF降低,提示T2DR患者的自发性神经活动出现了一定程度的受损。

总之,在本项研究中T2DM组和T2DR组ALFF值改变的区域主要包括梭状回、扣带回、内侧眶部前额回、顶下小叶及楔前叶,从一定程度上提示T2DM/T2DR患者在早期就能出现与认知功能相关的脑功能的改变。

【参考文献】

- [1] MISRA C, FAN Y, DAVATZIKOS C. Baseline and longitudinal patterns of brain atrophy in MCI patients, and their use in prediction of short-term conversion to AD: results from ADNI[J]. *Neuroimage*, 2009, 44(4): 1415-1422.
- [2] YAU P L, KLUGER A, JOAN C, et al. Neural substrates of verbal memory impairments in adults with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2014, 36(1): 74-87.
- [3] 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[J]. 首都医科大学学报, 2007, 28(1): 75-77.
WANG X L, JIA J P. Study on the cognition and the pathogenetic mechanisms of early stage in diabetic KK-Ay mouse[J]. *Journal of Capital Medical University*, 2007, 28(1): 75-77.
- [4] BIESSELS G J. Sweet memories: 20 years of progress in research on cognitive functioning in diabetes[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 719(1-3): 153-160.
- [5] YAU P L, JAVIER D, TSUI W, et al. Emotional and neutral declarative memory impairments and associated white matter microstructural abnormalities in adults with type 2 diabetes[J]. *Psychiat Res*, 2009, 174(3): 223-230.
- [6] REIJMER YD, LEEMANS A, BRUNDEL M, et al. Disruption of the cerebral white matter network is related to slowing of information processing speed in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2013, 62(6): 2112-2115.
- [7] FRØKJAER J B, ANDERSEN L W, BROCK C, et al. Altered brain microstructure assessed by diffusion tensor imaging in patients with diabetes and gastrointestinal symptoms[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(3): 662-668.
- [8] BRUEHL H, SWEAT V, TIRSI A, et al. Obese adolescents with type 2 diabetes mellitus have hippocampal and frontal lobe volume reductions[J]. *Neurosci Med*, 2011, 2(1): 34-42.
- [9] 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.
- [10] XIA W, WANG S, SUN Z. Altered baseline brain activity in type 2 diabetes: a resting-state fMRI study[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(11): 2493-2501.
- [11] 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): 740-760.
- [12] BEER J S, LOMBARDO M V, BHANJI J P. Roles of medial prefrontal cortex and orbitofrontal cortex in self-evaluation[J]. *Cogn Neurosci*, 2010, 22(9): 2108-2119.
- [13] BECHARA A, DAMASIO H, DAMASIO A R. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex[J]. *Cereb Cortex*, 2000, 10(3): 295-307.
- [14] BARKHOF F, POLVIKOSKI T M, VAN STRAATEN E C, et al. The significance of medial temporal lobe atrophy: a postmortem MRI study in the very old[J]. *Neurology*, 2007, 69(15): 1521-1527.
- [15] DE LEON M J, MOSCONI L, BLENNOW K, et al. Imaging and CSF studies in the preclinical diagnosis of Alzheimers disease[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2007, 1097(1): 114-145.
- [16] VISSER P J, VERHEY F R, HOFMAN P A, et al. Medial temporal lobe atrophy predicts alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment[J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72(4): 491-497.
- [17] GUSNARD D A, RAICHLE M E, RAICHLE M E. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2(10): 685-694.
- [18] FOSTER D J, WILSON M A. Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state[J]. *Nature*, 2006, 440(7084): 680-683.
- [19] WIG G S, GRAFTON S T, DEMOS K E, et al. Medial temporal lobe BOLD activity at rest predicts individual differences in memory ability in healthy young adults[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(47): 18555-18560.
- [20] LAIRD A R, EICKHOFF S B, LI K. Investigating the functional heterogeneity of the default mode network using coordinate-based meta-analytic modeling[J]. *Neuroscience*, 2009, 29(46): 14496-14505.
- [21] SCHAICH BORG J, HYNES C, VAN HORN J, et al. Consequences, action, and intention as factors in moral judgments: an fMRI investigation[J]. *Cogn Neurosci*, 2006, 18(5): 803-817.
- [22] FELICIAN O, ANTON J L, NAZARIAN B, et al. Where is your shoulder? neural correlates of localizing others' body parts[J]. *Neuropsychologia*, 2009, 47(8-9): 1909-1916.
- [23] SCHILBACH L, BZDOK D, TIMMERMANS B, et al. Introspective minds: using ALE meta-analyses to study commonalities in the neural correlates of emotional processing, social and unconstrained cognition[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30920.
- [24] SEGHER M L. The angular gyrus: multiple functions and multiple subdivisions[J]. *Neuroscientist*, 2013, 19(1): 43-61.
- [25] SESTIERI C, CORBETTA M, ROMANI G L, et al. Episodic memory retrieval, parietal cortex, and the default mode network: functional and topographic analyses[J]. *Neuroscience*, 2011, 31(12): 4407-4420.
- [26] 陈志晔, 刘梦琦, 刘梦雨, 等. 2型糖尿病患者脑部静息态的功能磁共振成像[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(8): 1083-1091.
CHEN Z Y, LIU M Q, LIU M Y, et al. Resting-state brain functional magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2014, 34(8): 1083-1091

(编辑:薛泽玲)