

## 终末期肾病患者默认网络连接上的空间分解与中断

王水<sup>1</sup>,傅世舜<sup>2</sup>,尹毅<sup>2</sup>,华克磊<sup>2</sup>,黎程<sup>2</sup>,黎超<sup>2</sup>,詹文峰<sup>2</sup>

1.新疆维吾尔自治区人民医院北院影像科,新疆 乌鲁木齐 830054; 2.广东省第二人民医院影像科,广东 广州 510317

**【摘要】目的:**研究终末期肾病患者脑默认网络异常的功能连接及其临床意义。**方法:**收集31例终末期肾病患者和31例年龄和性别相匹配的健康对照组静息态脑功能数据。应用基于种子点的分析方法行全脑功能连接分析,分别以后扣带回皮层和腹内侧前额叶皮层为种子点研究全脑前、后默认网络的功能性连接。**结果:**与对照组比较,终末期肾病患者表现出左侧颞中回、右侧前扣带回及双侧额上回内侧与后扣带回的功能连接上明显降低。当以腹内侧前额叶皮层为种子点,患者出现右侧丘脑功能性连接明显下降。此外,患者的后扣带回和右额上回内侧的功能连接与血红蛋白水平表现出显著正相关。**结论:**终末期肾病患者的脑默认网络呈现出空间连接上的紊乱。

**【关键词】**终末期肾病;脑研究;静息态功能磁共振;默认网络;功能连接

**【中图分类号】**R338;R692.5

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2017)06-0619-06

## Space decomposition and disruptions of functional connectivity in the default mode network in patients with end-stage renal disease

WANG Shui<sup>1</sup>, FU Shishun<sup>2</sup>, YIN Yi<sup>2</sup>, HUA Kelei<sup>2</sup>, LI Cheng<sup>2</sup>, LI Chao<sup>2</sup>, ZHAN Wenfeng<sup>2</sup>

1. Department of Imaging, North District of Xingjiang Uiger Municipal People's Hospital, Urumqi 830054, China; 2. Department of Imaging, Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou 510317, China

**Abstract: Objective** To investigate the abnormal functional connectivity of the default mode network (DMN) in patients with end-stage renal disease (ESRD) and their clinical relevance. **Methods** Resting-state functional magnetic resonance imaging (R-fMRI) data were collected from 31 ESRD patients and 31 age- and gender-matched healthy controls. A whole-brain seed-based functional connectivity analysis was performed by locating the seeds in the posterior cingulate cortex (PCC) and ventromedial prefrontal cortex (vmPFC) to investigate the functional connectivity of the posterior and anterior DMN over the whole brain, respectively. **Results** Compared to the healthy controls, the ESRD patients exhibited significantly decreased functional connectivity with the PCC in the left middle temporal gyrus, the right anterior cingulate gyrus, and the bilateral medial superior frontal gyrus. For the vmPFC seed, only the right thalamus showed significantly decreased functional connectivity in ESRD patients, compared with healthy controls. The functional connectivity between the PCC and right medial superior frontal gyrus showed a significantly positive correlation with the hemoglobin level in ESRD patients. **Conclusion** The DMN in ESRD patients shows space decomposition and disruptions of functional connectivity.

**Keywords:** end-stage renal disease; brain research; resting-state functional magnetic resonance imaging; default mode network; functional connectivity

### 前言

终末期肾病(ESRD)是一种累及多器官衰竭的综合征,一般发生在慢性肾衰的进展阶段,通常其正常肾功能只剩不到10%<sup>[1]</sup>。ESRD不仅伴随中枢神经系统异常(如白质病变、脑萎缩和脱髓鞘)<sup>[2]</sup>,同时能

导致各类神经功能改变(如Wernicke's脑病、尿毒症和透析脑病)<sup>[3]</sup>。更为重要的是,ESRD能提高认知损害的患病风险<sup>[4-6]</sup>。近年来,神经影像学检查已经被用于研究ESRD相关的神经并发症的机制,例如,既往MRI研究发现ESRD患者的局部白质病变比正常人更多(56% vs 27%)<sup>[7-8]</sup>。无论是在单光子发射计算机断层扫描,还是在动脉自旋标记的MR灌注成像和波谱分析上,ESRD相关的大脑代谢及功能改变事实已经被证实<sup>[9-11]</sup>。扩散张量成像(DTI)进一步表明ESRD与白质完整性的广泛破坏有关<sup>[12-14]</sup>。这些研究

**【收稿日期】**2017-01-20

**【基金项目】**国家自然科学基金(81471639);广东省科技计划项目(2015A030313723)

**【作者简介】**王水, E-mail: mnhu625@sohu.com

都表明 ESRD 引起大脑结构的混乱。近年来,静息态脑功能 MR 成像开始应用于 ESRD 的研究,这是一项用来描述全脑功能连接网络的技术<sup>[15-21]</sup>。进一步研究发现,基于区域同质性、独立分量分析或节点中心等分析方法,ESRD 的默认网络呈现出功能整合上的紊乱<sup>[18-19,21-22]</sup>。同样的研究证实,默认网络表现出功能异质性,其前、后部分功能连接并不一致<sup>[23-25]</sup>。然而,究竟 ESRD 患者的默认网络前、后部分是否不一样以及如何不一样,现在仍然未知。我们收集了 31 例无神经症状 ESRD 患者的静息态脑功能数据,进行以种子点为基础的全脑功能连接分析,以此来研究默认网络区域的功能连接。特别地,将种子点设置于后扣带回皮层和腹内侧面额叶皮层,分别观察 ESRD 患者相关改变的空间特异性。

## 1 材料与方法

### 1.1 参与者

本研究通过了广东省第二人民医院伦理审查委员会的批准,并且与每个参与者签约知情同意书。总计 34 例 ESRD 患者(均右利手)参加此项研究,试验者均来自 2011 年 8 月至 2013 年 7 月间医院肾移植中心。排除条件:(1)患有精神疾病或主要神经系统疾病(如严重的头外伤、中风、癫痫、痴呆、焦虑、抑郁或可见病变);(2)缺血性疾病,包括急性缺血性脑血管疾病、急性外周动脉闭塞、肝脏或心力衰竭进展期;(3)心电图检查发现的无症状心肌缺血;(4)糖尿病病史;(5)物品滥用,包括药物、酒精和香烟。MR 图像由一名有经验的放射科医生(20 年工作经验)进行阅片,阅片者对图像来自患者组抑或是对照组的情况未知。3 例患者由于在 T<sub>2</sub>-抑水像上表现出异常高信号被剔除。因此,最后入组数仅包括 31 例 ESRD 患者,24 名男性和 7 名女性,平均年龄(39.9±9.6)岁,范围 24~61 岁。

当地社区招募的 31 例年龄和性别相匹配的健康者[均右利手,21 名男性和 10 名女性,平均年龄(41.5±10.6)岁,范围 22~58 岁]作为对照组。所有健康对照者均无内科疾病和精神或神经系统疾病病史。所有参与者接受神经心理学测试,如一般精神状态检查(MMSE)<sup>[26]</sup>,并且对其进行血管收缩压和舒张压评价。ESRD 组要求在血液透析后 36 h 内,以及 MR 扫描前 24 h 内完成多个生化学检查。生化学检查包括血肌酐、尿素氮、血清胆固醇、血红蛋白、血清钾和钙。20 例患者(20/31, 64.5%)有高血压,6 例(6/31, 19.4%)有高脂血症。在目前的研究中,贫血患者服用琥珀酸亚铁或多糖铁复合物进行治疗。

### 1.2 图像采集

参与者均接受广东省第二人民医院医学影像中心 1.5 T MR 扫描仪(Achieva Nova-Dual, Philips, Best, the Netherlands)检查。所有受试者扫描期间未服用任何药物。为发现临床隐匿的病灶,采集了每个参与者的平扫图像序列,包括 T<sub>1</sub>加权像和 T<sub>2</sub>-抑水成像。在采集静息态脑功能数据时,要求参与者处于静躺状态,并且闭着眼睛,无任何遐想。整个扫描持续 8 min,每个参与者扫描所得 160 张动态图像。静息态脑功能数据采集的参数如下:33 张轴位图;TR=3 000 ms;TE=50 ms;翻转角度=90°;层厚=4.5 mm;矩阵=128×128;FOV=230 mm×230 mm。扫描结束后,所有参与者会被问问题,以此验证合作程度。同时,采用 T<sub>1</sub>加权三维体积磁化准备快速采集梯度回波成像获得每人的高分辨解剖图像:160 张轴位图;TR=25 ms;TE=4.1 ms;翻转角度=30°;层厚=1.0 mm;矩阵=256×256;FOV=230 mm×230 mm。

### 1.3 图像处理

使用 SPM12 及 GRETNA 数据包<sup>[27]</sup>进行预处理,包括:(1)消除前 5 个容积以达到 T<sub>1</sub>平衡效果;(2)重新排列以修正头部运动带来的空间位移;(3)结构图像的重新整合;(4)空间标准化,采用结构图像的分割组织的变场,以适应蒙特利尔空间;(5)空间平滑;(6)去除线性趋势;(7)时间带通滤波(0.01~0.10 Hz);(8)白质信号、脑脊液信号和头部运动的几种干扰信号的回归。

最新的研究强调头部运动能够影响大脑的功能连接<sup>[15,28]</sup>。我们首先排除头部位移大于 3 mm 或者任何方向上头部转动超过 3°的参与者。其次,检查总值(即最大值和均方根)和微小头部运动,并且发现组间无显著性差异( $P>0.05$ )。然后,采用设置 24 个参数代替之前 6 个参数下头部运动模式,以此来控制头部运动的结果<sup>[29-30]</sup>。最后,在组级比较中将所有头部运动度量作为协变量<sup>[31]</sup>。通过这些改变,能尽可能减轻头部运动对当前数据带来的影响。更为重要的是,如何减轻头部运动的影响并且如何采用其他替代策略来处理这个问题,都将是一个持续性研究话题<sup>[32-33]</sup>。

### 1.4 基于种子点的脑功能连接

尽管默认网络一直以来被认为是一个同质性网络,实际上它却是异质化的,默认网络前、后部分间连接模式完全不同。因此,我们分别选定后扣带回和腹内侧面额叶皮层为种子点来研究默认网络前、后部分的功能连接<sup>[23]</sup>。根据 MNI 空间转换,他们的同样部分会被用来集中生成 2 个半径约 6 mm 的球形

感兴趣区。对于每个参与者,一个参考时间序列是由每个ROI里的平均所有体素时间所得。由此产生的参考时间序列进一步与全脑单体素时间序列有关,从而产生两个独立的功能连接网<sup>[34]</sup>。最后,费舍尔的r-to-z变换应用于整个大脑相关网络来提高相关系数的常态。

### 1.5 数据分析

功能性连接图和组间差别,采用具有随机效应的单样本 $t$ 检验,以体素方式来确定与种子点功能连接的区域(如后扣带回及腹内侧前额叶皮层)。考虑到多重比较问题,随机场理论被应用在SPM工具包里( $P<0.05$ ,修正后的,簇大小 $>10$ 个像素)。为进一步确定与种子点功能连接的区域在ESRD患者与健康对照组间的差别,采用单体素的多个一般线性模型来分析年龄、性别、受教育程度,并且以总体的头部运动作为协变量。为修正多重比较问题,在静息态中应用Alpha-Sim程序<sup>[35]</sup>发现组间高度阈值 $P<0.001$ <sup>[36]</sup>,阈值范围 $P<0.05$ ,对应于校正 $P<0.05$ 。通过BrainNet查看器,所有结果均能反映到皮层表面的可视化图中<sup>[37]</sup>。

### 1.6 大脑行为相关性

在ESRD组和健康对照组中,对每个表现出功能连接显著差别的区域,计算出Pearson相关系数,评估病患组区域的平均功能连接强度(通过傅里叶变换)和临床变量(透析时间、血钙、血钾、血红蛋白、肌酐和尿素水平)<sup>[38]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 人口统计学和临床特征

两组间性别( $P=0.393$ )、年龄( $P=0.216$ )和受教育程度( $P=0.174$ )无显著性差异。对比健康对照组,ESRD患者有较高的血收缩压和舒张压,以及低MMSE得分( $P<0.001$ )。患者的平均透析时间为 $(16.0\pm6.6)$ 月,平均血钙、血钾、血红蛋白、肌酐和血尿素水平分别为 $(2.3\pm0.2)$  mmol/L、 $(4.6\pm0.8)$  mmol/L、 $(104.0\pm24.7)$  g/L、 $(783.3\pm402.2)$   $\mu$ mol/L和 $(17.7\pm8.1)$  mmol/L。需注意的是,血清钙与血清白蛋白水平通过Payne公式得到纠正。

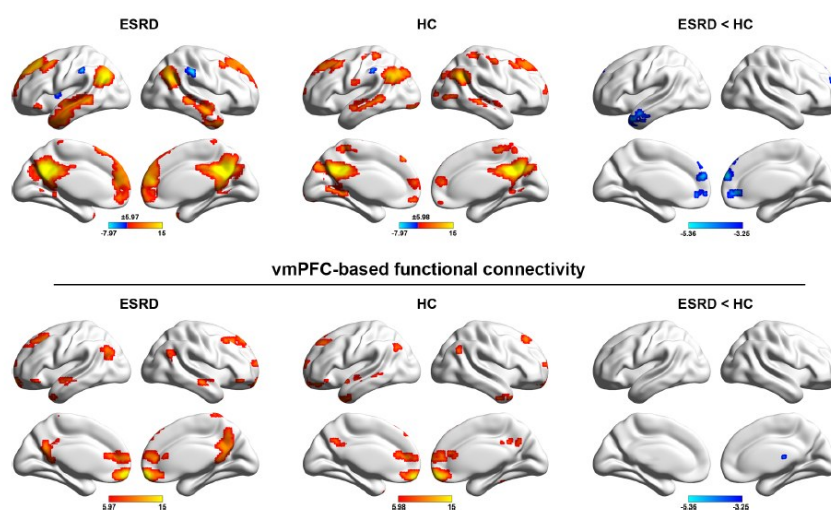
### 2.2 功能连接图

图1表现ESRD组和健康对照组的默认网络功能连接以及两组间的差异。总体上,以后扣带回和腹内侧前额叶皮层为基础的功能连接,默认网络主要包括内侧前额叶皮层、背外侧前额叶皮层、颞侧皮层和后内侧顶叶皮层。同时我们也注意到,相对于以腹内侧前额叶皮层为基础,基于后扣带回的功能连接显示默认网络空间上更广泛。与健康对照组相比,ESRD患者在左侧颞中回、右侧前扣带回、双侧额上回与后扣带回功能连接显著降低,但以腹内侧前额叶皮层为种子点,却仅有右侧丘脑功能连接呈显著降低。

默认网络功能连接和临床变量间的关系:后扣带回与右侧额上回内侧的功能连接表现为与血红蛋白水平呈显著正相关( $r=0.489$ ,  $P=0.008$ )。由于患者的取值分布范围狭窄,没有分析出ESRD患者在与MMSE得分相关的功能连接的变化。

### 2.3 可重复性分析

我们注意到两名患者有极低的血红蛋白值(56和59 g/L),提示严重贫血。分析数据时,排除此2例以免主要的研究结果受到影响。全脑功能连接的差异



The color bars represented the  $T$  scores. The results were mapped onto the brain surface using BrainNet viewer software. DMN: Default mode network; ESRD: End-stage renal disease group; HC: Healthy control group; vmPFC: Ventromedial prefrontal cortex

图1 组内和组间的默认网络模式差异

Fig.1 Between- and within-group differences in DMN: Default mode network



很大程度得到保留,并且MRI与临床有相关性( $r=0.590$ ,  $P=0.002$ )。此外,入组ESRD患者,有20例(64.5%)有高血压,6例(19.4%)有高脂血症,因此,进一步比较伴有高血压/高脂ESRD患者与无高血压/高脂患者的每簇异常的功能连接(相比于健康对照组而言),两组间并无显著性差异( $P>0.05$ )。再者,以单体素方法研究伴或不伴高血压/高脂ESRD患者的全脑功能连接,同样,两者间无显著差异( $P>0.05$ , Alpha-Sim校正值)。所有这些重复性分析表明贫血、高血压和高脂对报告结果影响不大。

### 3 讨论

本研究采用静息态功能磁共振成像评估ESRD患者的默认模式网络的功能连接。尽管默认网络通常被看作是一个均一的网络,但越来越多的证据表明其功能的不均匀性。具体而言,任务型活化研究的结果表明,默认网络的两个关键区域即腹内侧前额叶皮层和后扣带回在广泛的认知任务中是独立行动的<sup>[23-25]</sup>。此外,静息状态和认知任务下的功能连接研究揭示腹内侧前额叶皮层和后扣带回的不同的连接模式。在默认网络中,前后功能分离意味着他们之间的沟通与其他网络不一样,需要研究人员分别对待。于是,我们通过在ESRD患者的后扣带回和腹内侧前额叶皮层植入活性氧中间体(ROIs),检查其前、后部默认网络功能连接,发现当ROIs被植入后扣带回时,患者主要表现为默认网络功能连接的减少,当被植入腹内侧前额叶皮层时,患者表现为额叶皮层下功能连接的减少。这些发现为ESRD神经畸形的理解提供了新见解。相比于健康对照组,ESRD患者的后扣带回植入ROIs后,扣带回前部、颞中回及内侧额上皮层的功能连接减少。这些结构是典型默认网络组成成分,也就是说ESRD患者的网络功能整合性是减低的。这与之前局部一致性<sup>[18]</sup>和独立成分分析方法<sup>[19]</sup>的静息态功能磁共振成像研究一致。应用磁共振波谱学(MRS)<sup>[11,39]</sup>、DTI<sup>[14]</sup>及基于体素的形态测量学(VBM)<sup>[10]</sup>,许多先前的研究已经明确了与ESRD相关的脑生化和多个默认网络区域结构的异常。我们所见的这些病灶可能是生化和/或网络功能连接中被破坏的结构基础所致。从功能上讲,默认网络保障一系列广泛的与认知过程相关的自我意识、情景记忆以及大脑内部活动和外部任务之间的互动调制<sup>[40-41]</sup>。在所有已知的神经系统表现中,ESRD患者通常显露出多方面的认知障碍,包括注意力、办事效率<sup>[42]</sup>、行政能力及记忆力<sup>[43]</sup>。因此,我们推测ESRD中默认网络中功能整合性的减低可能是

构成这些认知障碍的基础部分。后续研究需要提供更完整的ESRD患者的神经心理测试,以寻求其与默认网络的联系。

有趣的是,我们发现ESRD患者后扣带回-内侧额上回功能连接与血红蛋白水平呈正相关关系。先前的研究已表明ESRD患者长期血液透析有可能使脑氧合<sup>[10]</sup>和脑血流量<sup>[44-46]</sup>出现异常,从而严重影响脑功能和脑循环。近代研究表明脑血流量和脑代谢在建立和保持大脑区域功能协调中扮演着重要角色<sup>[47-52]</sup>。鉴于之前的调查结果显示低血红蛋白与心理障碍密切相关<sup>[46,53-54]</sup>,接下来可以通过同时记录同组患者的MRS、ASL灌注、静息态功能磁共振成像及神经心理学数据进一步了解这个问题。

当以腹内侧前额叶皮层作为种子点时,ESRD患者丘脑功能连接减少。腹内侧前额叶皮层是一个涉及情感和认知过程的关键结构,其机制是大量的脑皮层下结构(包括丘脑)相互作用<sup>[23,55-56]</sup>。因此,丘脑与额叶默认网络区域的结构和功能连接破坏经常在抑郁症患者中报道<sup>[57-58]</sup>。ESRD患者通常表现为情绪问题,例如恐惧适应行为。先前的研究表明,丘脑室旁核是一个假定的压力传感器,它组成了一种新的神经回路,而这种新回路对建立恐惧记忆、恐惧反应表达和恐惧适应行为至关重要<sup>[59-61]</sup>。并且,ESRD患者更易患上抑郁症<sup>[62]</sup>。据此,我们可以推测,这些所观察到的腹内侧前额叶皮层和丘脑间功能连接的减少,可能是导致经认知障碍特别是情绪处理(如恐惧适应行为)的原因,并且最终促进ESRD患者对抑郁症的易感性。如果这个推论是正确的,今后我们的研究主题将是测试认知训练是否能提高丘脑和默认网络功能连接从而可能提高ESRD患者的认知功能。此外,还有另一种可能是当前的病人也许会并发抑郁症,从而导致我们所观察到的腹内侧前额叶皮层与丘脑间功能连接进一步减少。

### 4 局限性

第1点,对当前搜集的数据而言,样本量相对较小,且MRI扫描参数略次(如1.5 T的扫描仪和各向异性体素)。我们先前基于此数据集的研究始终在提示ESRD相关的默认网络功能连接中断,这与3 T MRI扫描仪最优成像参数之下的研究相比无明显差别。故对于研究ESRD默认网络功能连接,当前数据集是有效的。但不可否认的是,后续研究仍需大样本、更先进的技术和更优化的参数来测试结果的再现性。第2点,由于当前横断设计的研究,我们无从得知随着慢性肾脏疾病的进展,默认网络功能连接是如何逐渐改变的。因此,仍需进行不同程度肾功能下慢性肾病患者的默认网络功能

连接和神经心理测试变化的后续纵向研究,以进一步提供随着肾功能恶化不同时间进程下大脑功能连接和神经心理行为变化的情况。第3点,当前研究中的患者有几个与ESRD相关的并发症(如贫血、高血压和高脂血症),我们所观察到的默认网络功能连接异常很可能是ESRD和这些并发症共同导致的结果。虽然探究性分析表明上述因素对结果影响不大,但这可能是因为样本太小。考虑到这些因素对BOLD信号的影响<sup>[63-64]</sup>,接下来还需系统地调查这些因素影响大脑功能网络的机制。此外,ESRD发展到后阶段可能会有诸如抑郁症之类的并发症,这些因素也可能导致当前结果。而当前样本并没有对这些心理障碍进行神经心理测试,因此分析研究结果时应特别谨慎。第4点,我们没有收集患者的临床信息,如血细胞比容、平均血透析时间和透析中低血压的几率。后续研究可以通过使用更严格的实验设计和选样标准解决这些重要问题。最后,越来越多的证据表明,默认网络功能连接反映了最根本的结构通路<sup>[59-60]</sup>,因此,我们仍需探索现观察的默认网络功能连接中断是否拥有结构基础。

## 5 结 论

当前研究表明ESRD患者大脑中后扣带回、前扣带回、颞中回区与腹内侧前额叶皮层、丘脑的不连接性,并且这与患者的生化指标相关。这些研究结果为无症状ESRD患者的神经生理机制提供了新的见解。

## 【参考文献】

- [1] FOLEY R N, COLLINS A J. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(10): 2644-2648.
- [2] DE DEYN P P, SAXENA V K, ABTS H, et al. Clinical and pathophysiological aspects of neurological complications in renal failure[J]. Acta Neurol Belg, 1992, 92(4): 191-206.
- [3] BROUNS R, DE DEYN P P. Neurological complications in renal failure: a review[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2004, 107(1): 1-16.
- [4] KURELLA M, CHERTOW G M, LUAN J, et al. Cognitive impairment in chronic kidney disease[J]. J Am Geriatr Soc, 2004, 52(11): 1863-1869.
- [5] MURRAY A M, TUPPER D E, KNOPMAN D S, et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common[J]. Neurology, 2006, 67(2): 216-223.
- [6] KURELLA TAMURA M, YAFFE K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies[J]. Kidney Int, 2011, 79(1): 14-22.
- [7] AGILDERE A M, KURT A, YILDIRIM T, et al. MRI of neurologic complications in end-stage renal failure patients on hemodialysis: pictorial review[J]. Eur Radiol, 2001, 11(6): 1063-1069.
- [8] MARTINEZ-VEA A, SALVADO E, BARDAJI A, et al. Silent cerebral white matter lesions and their relationship with vascular risk factors in middle-aged predialysis patients with CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2006, 47(2): 241-250.
- [9] FAZEKAS G, FAZEKAS F, SCHMIDT R, et al. Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment[J]. J Neurol Sci, 1995, 134(2): 83-88.
- [10] PROHOVNIK I, POST J, URIBARRI J, et al. Cerebrovascular effects of hemodialysis in chronic kidney disease[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2007, 27(11): 1861-1869.
- [11] TRYC A B, ALWAN G, BOKEMEYER M, et al. Cerebral metabolic alterations and cognitive dysfunction in chronic kidney disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(8): 2635-2641.
- [12] HSIEH T J, CHANG J M, CHUANG H Y, et al. End-stage renal disease: *in vivo* diffusion-tensor imaging of silent white matter damage[J]. Radiology, 2009, 252(2): 518-525.
- [13] CHOU M C, HSIEH T J, LIN Y L, et al. Widespread white matter alterations in patients with end-stage renal disease: a voxelwise diffusion tensor imaging study[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2013, 34(10): 1945-1951.
- [14] KIM H S, PARK J W, BAI D S, et al. Diffusion tensor imaging findings in neurologically asymptomatic patients with end stage renal disease[J]. Neurorehabilitation, 2011, 29(1): 111-116.
- [15] VAN DIJK K R, HEDDEN T, VENKATARAMAN A, et al. Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization[J]. J Neurophysiol, 2010, 103(1): 297-321.
- [16] WANG J, ZUO X, HE Y. Graph-based network analysis of resting-state functional MRI[J]. Front Syst Neurosci, 2010, 4: 16.
- [17] BISWAL B, YETKIN F Z, HAUGHTON V M, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI[J]. Magn Reson Med, 1995, 34(4): 537-541.
- [18] LIANG X, WEN J, NI L, et al. Altered pattern of spontaneous brain activity in the patients with end-stage renal disease: a resting-state functional MRI study with regional homogeneity analysis[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71507.
- [19] NI L, WEN J, ZHANG L J, et al. Aberrant default-mode functional connectivity in patients with end-stage renal disease: a resting-state functional MR imaging study[J]. Radiology, 2014, 271(2): 543-552.
- [20] QIU Y, LÜ X, SU H, et al. Structural and functional brain alterations in end stage renal disease patients on routine hemodialysis: a voxel-based morphometry and resting state functional connectivity study[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e98346.
- [21] MA X, JIANG G, LI S, et al. Aberrant functional connectome in neurologically asymptomatic patients with end-stage renal disease[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0121085.
- [22] LI S, MA X, HUANG R, et al. Abnormal degree centrality in neurologically asymptomatic patients with end-stage renal disease: a resting-state fMRI study[J]. Clin Neurophysiol, 2016, 127: 602-609.
- [23] UDDIN L Q, KELLY A M, BISWAL B B, et al. Functional connectivity of default mode network components: correlation, anticorrelation, and causality[J]. Hum Brain Mapp, 2009, 30(2): 625-637.
- [24] MITCHELL J P, HEATHERTON T F, MACRAE C N. Distinct neural systems subserve person and object knowledge[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(23): 15238-15243.
- [25] CAVANNA A E, TRIMBLE M R. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates[J]. Brain, 2006, 129(3): 564-583.
- [26] SCHULTZ-LARSEN K, LOMHOLT R K, KREINER S. Mini-mental status examination: a short form of MMSE was as accurate as the original MMSE in predicting dementia[J]. J Clin Epidemiol, 2007, 60(3): 260-267.
- [27] WANG J, WANG X, XIA M, et al. GREYNA: a graph theoretical

- network analysis toolbox for imaging connectomics[J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9: 386.
- [28] POWER J D, BARNES K A, SNYDER A Z, et al. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion[J]. *Neuroimage*, 2012, 59(3): 2142-2154.
- [29] FRISTON K J, HOLMES A, POLINE J B, et al. Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power[J]. *Neuroimage*, 1996, 4(3 pt 1): 223-235.
- [30] YAN C G, CRADDOCK R C, HE Y, et al. Addressing head motion dependencies for smallworld topologies in functional connectomics[J]. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7: 910.
- [31] FAIR D A, NIGG J T, IYER S, et al. Distinct neural signatures detected for ADHD subtypes after controlling for micro-movements in resting state functional connectivity MRI data[J]. *Front Syst Neurosci*, 2012, 6: 80.
- [32] MUSCHELLI J, NEBEL M B, CAFFO B S, et al. Reduction of motionrelated artifacts in resting state fMRI using a CompCor[J]. *Neuroimage*, 2014, 96(8): 22-35.
- [33] PATEL A X, KUNDU P, RUBINOV M, et al. A wavelet method for modeling and despiking motion artifacts from resting-state fMRI time series[J]. *Neuroimage*, 2014, 95(100): 287-304.
- [34] LANCASTER J L, TORDESILLAS-GUTIERREZ D, MARTINEZ M, et al. Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template[J]. *Hum Brain Mapp*, 2007, 28(11): 1194-1205.
- [35] LEDBERG A, AKERMAN S, ROLAND P E. Estimation of the probabilities of 3D clusters in functional brain images[J]. *Neuroimage*, 1998, 8(2): 113-128.
- [36] WOO C W, KRISHNAN A, WAGER T D. Cluster-extent based thresholding in fMRI analyses: pitfalls and recommendations[J]. *Neuroimage*, 2014, 91(2): 412-419.
- [37] XIA M, WANG J, HE Y. BrainNet viewer: a network visualization tool for human brain connectomics[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68910.
- [38] PAYNE R B, LITTLE A J, WILLIAMS R B, et al. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins[J]. *Br Med J*, 1973, 4(5893): 643-646.
- [39] CHIU M L, LI C W, CHANG J M, et al. Cerebral metabolic changes in neurologically presymptomatic patients undergoing haemodialysis: *in vivo* proton MR spectroscopic findings[J]. *Eur Radiol*, 2010, 20(6): 1502-1507.
- [40] BUCKNER R L, ANDREWS-HANNA J R, SCHACTER D L. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1124(10): 1-38.
- [41] FOX M D, SNYDER A Z, VINCENT J L, et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(27): 9673-9678.
- [42] JASSAL S V, ROSCOE J, LEBLANC D, et al. Differential impairment of psychomotor efficiency and processing speed in patients with chronic kidney disease[J]. *Int Urol Nephrol*, 2008, 40: 849-854.
- [43] WILLIAMS M A, SKLAR A H, BURRIGHT R G, et al. Temporal effects of dialysis on cognitive functioning in patients with ESRD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(4): 705-711.
- [44] HOLZER H, MARGUC K, POGGLITSCH H, et al. The effects of haemodialysis on cerebral blood flow[J]. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*, 1981, 18: 126-132.
- [45] STEFANIDIS I, BACH R, MERTENS P R, et al. Influence of hemodialysis on the mean blood flow velocity in the middle cerebral artery[J]. *Clin Nephrol*, 2005, 64(2): 129-137.
- [46] REGOLISTI G, MAGGIORE U, CADEMARTIRI C, et al. Cerebral blood flow decreases during intermittent hemodialysis in patients with acute kidney injury, but not in patients with end-stage renal disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(1): 79-85.
- [47] GOTTLIEB D, MILDWOLF B, RUBINGER D, et al. The regional cerebral blood flow in patients under chronic hemodialytic treatment[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1987, 7: 659-661.
- [48] LINDEGAARD K F, LUNDAR T, WIBERG J, et al. Variations in middle cerebral artery blood flow investigated with noninvasive transcranial blood velocity measurements[J]. *Stroke*, 1987, 18(6): 1025-1030.
- [49] POSTIGLIONE A, FACCENDA F, GALLOTTA G, et al. Changes in middle cerebral artery blood velocity in uremic patients after hemodialysis[J]. *Stroke*, 1991, 22(12): 1508-1511.
- [50] HATA R, MATSUMOTO M, HANDA N, et al. Effects of hemodialysis on cerebral circulation evaluated by transcranial Doppler ultrasonography[J]. *Stroke*, 1994, 25: 408-412.
- [51] 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.
- [52] TOMASI D, WANG G J, VOLKOW N D. Energetic cost of brain functional connectivity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(33): 13642-13647.
- [53] BORNIVELLI C, APERIS G, GIANNIKOURIS I, et al. Relationship between depression, clinical and biochemical parameters in patients undergoing haemodialysis[J]. *J Ren Care*, 2012, 38(2): 93-97.
- [54] KALENDER B, OZDEMIR A C, KOROGU G. Association of depression with markers of nutrition and inflammation in chronic kidney disease and end-stage renal disease[J]. *Nephron Clin Pract*, 2006, 102(3-4): c115-c121.
- [55] MYERS-SCHULZ B, KOENIGS M. Functional anatomy of ventromedial prefrontal cortex: implications for mood and anxiety disorders[J]. *Mol Psychiatry*, 2012, 17(2): 132-141.
- [56] MOTZKIN J C, PHILIPPI C L, OLER J A, et al. Ventromedial prefrontal cortex damage alters resting blood flow to the bed nucleus of stria terminalis[J]. *Cortex*, 2015, 64: 281-288.
- [57] GREICIUS M D, FLORES B H, MENON V, et al. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus[J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(5): 429-437.
- [58] KORGAONKAR M S, FORNITO A, WILLIAMS L M, et al. Abnormal structural networks characterize major depressive disorder: a connectome analysis[J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76(7): 567-574.
- [59] SPENCER S J, FOX J C, DAY T A. Thalamic paraventricular nucleus lesions facilitate central amygdala neuronal responses to acute psychological stress[J]. *Brain Res*, 2004, 997(2): 234-237.
- [60] CHASTRETTE N, PFAFF D W, GIBBS R B. Effects of daytime and nighttime stress on Fos-like immunoreactivity in the paraventricular nucleus of the hypothalamus, the habenula, and the posterior paraventricular nucleus of the thalamus[J]. *Brain Res*, 1991, 563(1-2): 339-344.
- [61] PENZO M A, ROBERT V, TUCCIARONE J, et al. The paraventricular thalamus controls a central amygdala fear circuit[J]. *Nature*, 2015, 519(7544): 455-459.
- [62] KIMMEL P L, CUKOR D, COHEN S D, et al. Depression in end-stage renal disease patients: a critical review[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2007, 14(4): 328-334.
- [63] SON S J, KIM J, LEE E, et al. Effect of hypertension on the resting-state functional connectivity in patients with Alzheimer's disease (AD)[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2015, 60(1): 210-216.
- [64] LI X, LIANG Y, CHEN Y, et al. Disrupted frontoparietal network mediates white matter structure dysfunction associated with cognitive decline in hypertension patients[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(27): 10015-10024.

(编辑:黄开颜)