

2型糖尿病患者功能磁共振成像的局部脑区活动时空四维一致性

李煜瑶¹, 李静¹, 焦青¹, 薛雅卓², 刘新风³, 曹卫芳¹, 郭永新¹, 崔栋¹, 刘明³

1. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)放射学院, 山东 泰安 271016; 2. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)护理学院, 山东 泰安 271016; 3. 山东省泰山医院内分泌科, 山东 泰安 271000

【摘要】目的:利用功能磁共振成像(fMRI)及临床资料研究2型糖尿病(T2D)患者脑功能及血糖指标改变状况。**方法:**采集T2D患者(34例)及健康被试(37例)的fMRI信号,计算局部脑区神经活动时空四维一致性指标(FOCA),采集被试者临床实验室检查信息,并分析二者的相关性。**结果:**与健康对照组相比,T2D患者的FOCA值在左侧颞中回、右侧颞上回显著降低,在右侧小脑显著增加。左侧颞中回的FOCA值与空腹血糖指标、餐后血糖指标呈现显著的负相关。**结论:**T2D患者会出现右侧小脑、右侧颞上回、左侧颞中回等脑区自发神经活动的紊乱,且左侧颞中回的活动异常与T2D患者空腹及餐后2 h血糖水平等指标具有相关性。

【关键词】2型糖尿病;功能磁共振成像;时空四维一致性;血糖

【中图分类号】R318;R814.42

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2019)10-1162-06

Four-dimensional (spatio-temporal) consistency of local neural activity in type 2 diabetes patient on fMRI

LI Yuyao¹, LI Jing¹, JIAO Qing¹, XUE Yazhuo², LIU Xinfeng³, CAO Weifang¹, GUO Yongxin¹, CUI Dong¹, LIU Ming³

1. School of Radiology, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Tai'an 271016, China; 2. School of Nursing, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Tai'an 271016, China; 3. Department of Endocrinology, Shandong Provincial Taishan Hospital, Tai'an 271000, China

Abstract: Objective To investigate the abnormalities in the brain function and plasma glucose level of type 2 diabetes (T2D) patients by functional magnetic resonance imaging (fMRI) and clinical data. **Methods** The fMRI signals of 34 T2D patients and 37 healthy controls were collected. The four-dimensional (spatio-temporal) consistency (FOCA) of local neural activities was calculated. The information of clinical laboratory examination of subjects was also collected, and the correlations between FOCA and clinical information were analyzed. **Results** Compared with that of healthy controls, the FOCA of T2D patients was significantly decreased in left middle temporal gyrus and right superior temporal gyrus, while increased in right cerebellum. The FOCA of left middle temporal gyrus was negatively correlated to fasting plasma glucose and postprandial blood glucose. **Conclusion** T2D patients have abnormal spontaneous neural activities in certain brain areas which includes right cerebellum, right superior temporal gyrus and left middle temporal gyrus, and the abnormal activity of left middle temporal gyrus is related to fasting blood glucose and two-hour postprandial plasma glucose in T2D patients.

Keywords: type 2 diabetes; functional magnetic resonance imaging; four-dimensional (spatio-temporal) consistency; plasma glucose

【收稿日期】2019-05-15

【基金项目】国家自然科学基金(81371531);山东省医药卫生科技发展计划(2016WS0603);山东省高校科技计划(J18KA262);泰山医学院高层次课题培育计划(2017GCC11)

【作者简介】李煜瑶,研究方向:生物医学工程,E-mail: 2562389754@qq.com;李静,研究方向:生物医学工程,E-mail: 1282046287@qq.com

【通信作者】焦青,博士,教授,研究方向:磁共振成像技术、生物医学信号处理,E-mail: bingbao17@163.com

前言

糖尿病是以高血糖为特征的一种代谢性疾病,是由胰岛素缺乏或作用缺失所引起。国际糖尿病联盟(The International Diabetes Federation, IDF)发布的数据表明:2017年全球约4.25亿成人患有糖尿病,患病率为8.8%,而中国的糖尿病患者高达1.343亿。预计到2030年,全球成人糖尿病患者可达到4.39亿^[1]。2型糖尿病(Type 2 Diabetes, T2D)是糖尿病的主要类

型, 占有所有糖尿病患者的90%以上^[2], 患者可出现下肢溃疡、心脏病及视网膜病变等多种并发症^[3], 严重影响患者生活质量。

研究表明, T2D患者的脑结构及脑功能均出现损伤。与正常人相比, T2D患者的大脑灰质体积有所减少, 包括海马、海马旁回、额叶(额中回、中央前回、额下回)、颞叶(左右颞中回、颞下回)以及枕颞外侧回、右侧角回、扣带回等脑区, 这些脑区灰质体积的下降与空腹血糖水平有关^[4-5]。经静息态功能磁共振成像(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)研究发现, 与正常人相比, T2D患者的双侧颞叶、左侧梭状回、左侧枕中回、右侧枕下回等脑区的低频振幅值(Amplitude of Low-Frequency Fluctuation, ALFF)明显降低, 双侧小脑的ALFF值明显增加^[6-7]; T2D患者的fMRI信号局域一致性(Regional Homogeneity, ReHo)在枕叶、左侧中央后回、丘脑等脑区显著降低, 在小脑后叶、前扣带回、额叶等脑区显著增加^[8]; 连接中心度(Degree Centrality, DC)在枕外侧皮质、右侧中央前回等脑区显著降低, 在左侧前扣带和旁扣带脑回显著升高^[9]。但上述脑功能损伤与血糖变化之间的关系还未知, 值得进一步研究。

局部神经活动时空四维一致性[Four-dimensional (Spatio-Temporal) Consistency of Local Neural Activities, FOCA]是由Dong等^[10-11]提出的一个新指标, 它同时强调了局部脑区的时间相关性和相邻时间内局部脑区神经元活动的空间相关性两方面的特征, 整合了局部脑区的时空间信息以灵活反应局部的自发脑活动, 其中时间相关性反映了局部相邻体素的时间一致性, 空间相关性反映了相邻时间点局部脑区活动状态的稳定性。FOCA已在fMRI信号分析方面获得了一些应用, 相继发现了如原发性震颤患者^[12]、额叶癫痫患者^[13]、全身强直-阵挛性癫痫患者^[14]以及精神分裂症患者脑功能的变化状况^[15]。

本研究拟对T2D患者的fMRI信号进行分析, 计算其FOCA值, 以了解T2D患者脑神经活动时空一致性的改变状况, 同时对T2D患者脑功能的变化与血糖等临床指标的相关性进行考察。

1 资料与方法

1.1 被试对象临床资料

本研究纳入T2D患者共34例, 男性18例、女性16例, 平均年龄(56.71±8.77)岁。入选标准如下所示: (1) 根据2018年美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)糖尿病诊疗标准以及1999年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准, 经确诊患

T2D且有半年以上病程。(2) 右利手, 汉族, 5年以上受教育程度。(3) 未服用药物时测定收缩压为90~140 mmHg, 舒张压为60~90 mmHg。(4) 诊断证实无下列疾病病史: ① 神经系统疾病病史, 如脑血管疾病、脑肿瘤以及脑外伤等; ② 精神疾病及心理状况不稳定者, 如厌食症、精神分裂症、抑郁、焦虑以及进食障碍等; ③ 不可进行MRI检测, 如幽闭恐惧症患者、植入金属异物者; ④ 电休克治疗史; ⑤ 甲状腺功能存在异常。(5) MRI扫描时能够保持静止。

纳入健康对照组(Healthy Controls, HCs)共37例, 其中男性17例、女性20例, 平均年龄(54.08±9.08)岁。入选标准为: 右利手, 汉族, 5年以上受教育程度, 未曾被诊断患有T2D, 即血糖指数正常, 其他排除标准与T2D相同。本研究经山东省泰山医院伦理委员会批准, 且所涉及的每个被试均已仔细阅读并签署了相关协议。

1.2 方法

1.2.1 临床信息采集 采集T2D与HCs两组所有被试的临床实验室检查数据, 包括空腹血糖(Fasting Plasma Glucose, FPG)、餐后2 h血糖(2-hour Plasma Glucose, 2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1C)、甘油三酯(Triglycerides, TG)、高密度胆固醇(High Density Lipoprotein, HDL)、低密度胆固醇(Low Density Lipoprotein, LDL)、体质量指数(BMI)、糖尿病年限、受教育年限等。由执业医师评定T2D患者符合糖尿病诊断标准, 即: 有典型糖尿病症状(多尿、多饮和无法解释的体质量下降)者, 任意血糖≥11.1 mmol/L, 或者FPG≥7.0 mmol/L。按照上述标准评定HCs组血糖水平为正常, 即FPG<6.11 mmol/L且2hPG<7.77 mmol/L。重复检查多次后确诊。空腹是指被试者在检查前8~10 h无任何形式的能量摄入。对所有被试进行了简易智力状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE), 对被试的认知功能进行评定。

1.2.2 fMRI数据的采集 使用1.5T磁共振成像仪(美国GE SIGNA)采集被试的静息态fMRI数据。嘱咐被试在扫描过程中要保持头部不动, 双眼闭合, 但不能进入睡眠状态, 要保持清醒。采用Ax 3D T1 FSPGR序列采集结构像数据, 扫描参数为重复时间(Repeat Time, TR)=11.184 ms, 回波时间(Echo Time, TE)=3.352 ms, 层厚=1.4 mm, 层间距=1.4 mm, 翻转角=20°, 矩阵=256×256。静息态功能像数据的采集使用平面回波成像序列, 其扫描参数为TR=2 000 ms, TE=40 ms, 层厚=5.0 mm, 层间距=5.5 mm, 翻转角=90°, 视野=240×240, 矩阵=64×64, 扫描层数为26层, 包括250个时间点的fMRI信号, 扫描时间为500 s。

1.2.3 fMRI数据预处理及FOCA的计算 采用NIT (Neuroscience Information Toolbox)对fMRI数据做预处理。处理步骤为:(1)剔除前5个时间点的数据,以减少磁场不稳定对数据造成的影响;(2)对时间层进行矫正;(3)进行头动校正,剔除头动过大的被试数据(平动大于2 mm或转动大于2°);(4)在MNI空间进行空间标准化,其中设置体素大小为(3×3×3) mm³;(5)为了减少噪声的干扰,去除低频线性漂移另外回归掉脑脊液信号、头动信号及白质信号。

利用经上述预处理后的fMRI数据计算FOCA值,计算步骤为:(1)计算每个体素的时间相关系数,即局部体素间平均互相关系数;(2)计算每个体素的空间相关系数;(3)计算每个体素对应的空间相关系数与时间相关系数的乘积,即为每个体素的FOCA值;(4)计算每个体素的FOCA值与全脑平均FOCA值比值,即每个体素标准化后的FOCA值;(5)将每个体素标准化后的FOCA值减1,并且对每个体素标准化FOCA值减去1的图像做平滑处理,高斯平滑核设置为8 mm。

1.3 统计学分析

对T2D组与HCs组的临床资料进行统计学分析,受教育年限、年龄、BMI、FPG、2hPG、HbA1c、高、低密度胆固醇及MMSE测试结果采用独立样本 t 检验进行比较,结果以平均值和标准差进行描述,T2D与HCs两组的性别差异采用卡方检验进行比较,结果以卡方值进行描述。

对平滑处理后的两组FOCA值进行单样本 t 检验(显著性水平设为 $P<0.05$,体素簇 $>621\text{ mm}^3$,FDR校正),对两组FOCA值采用双样本 t 检验(回归年龄和性别,显著性水平设为 $P<0.005$,体素簇 $>270\text{ mm}^3$)进行组间对比。

采用皮尔逊相关对FOCA值数据和T2D组的临床资料进行相关性分析(回归性别和受教育年限),检验水准为 $P<0.05$,均为双侧校验。

2 结果

2.1 被试临床检查与MMSE测试结果

如表1所示,T2D组与HCs组的受教育年限,年龄,BMI,高、低密度胆固醇等指标均无明显差异($P>0.05$)。T2D组与HCs组之间的FPG、2hPG、HbA1c,MMSE测试结果存在明显的统计学差异($P<0.05$)。与HCs组相比,T2D患者的MMSE得分明显降低。

2.2 FOCA结果比较

通过单样本 t 检验(P 值 <0.05 ,体素簇 $>621\text{ mm}^3$,FDR校验),笔者得到T2D组和HCs组的FOCA值显著脑区分布(图1)。可知,在T2D组中,FOCA值显著脑区主

表1 T2D组与HCs组临床资料与MMSE测试结果比较($\bar{x}\pm s$)
Tab.1 Comparison of clinical data and MMSE results between T2D group and HCs group (Mean±SD)

特征	HCs($n=37$)	T2D($n=34$)	t/χ^2 值	P 值
年龄/岁	54.08±9.08	56.71±8.77	-1.24	0.22
性别(男/女)	17/20	18/16	0.35	0.56
BMI	24.77±3.42	25.96±3.21	-1.51	0.14
教育年限/年	8.00±3.00	7.53±4.00	0.56	0.58
FPG/mmol·L ⁻¹	5.42±0.46	9.53±2.92	-8.11	0.00
2hPG/mmol·L ⁻¹	5.95±1.14	15.10±3.72	-13.75	0.00
HbA1C/mmol·L ⁻¹	5.32±0.30	7.01±0.98	-9.68	0.00
TG/mmol·L ⁻¹	2.00±2.60	1.97±1.66	0.07	0.95
HDL/mmol·L ⁻¹	1.38±0.29	1.40±0.31	-0.32	0.75
LDL/mmol·L ⁻¹	2.82±1.04	3.06±0.96	-1.00	0.32
MMSE	27.54±2.10	26.44±2.10	2.10	0.04

T2D:2型糖尿病;BMI:体质量指数;FPG:空腹血糖;2hPG:餐后2 h 血糖;HbA1C:糖化血红蛋白;TG:甘油三酯;HDL:高密度脂蛋白;LDL:低密度脂蛋白;MMSE:简易智力状态检查

要包括双侧额叶、双侧海马、双侧颞极、双侧小脑、双侧楔叶、前扣带和扣带回等。在HCs组中,FOCA值显著脑区主要包括双侧额叶、双侧颞极、双侧小脑、双侧海马内侧和扣带回等(图1)。

两组双样本 t 检验(P 值 <0.005 ,体素簇 $>270\text{ mm}^3$)结果表明(图2),与HCs组相比,T2D组的FOCA值在左侧颞中回、右侧颞上回显著降低,右侧小脑显著增加,详细信息见表2。

2.3 T2D组FOCA值与临床资料的相关性分析

在T2D患者组中,提取显示两组间FOCA具有显著差异的脑区FOCA值,分析其与T2D组临床资料的相关性,结果显示,T2D患者在左侧颞中回的FOCA值与空腹血糖水平($P=0.024$, $r=-0.398$)和餐后血糖水平($P=0.014$, $r=-0.431$)有显著的负相关(图3)。

3 讨论

本研究采用静息态fMRI数据,结合FOCA方法分析T2D患者脑功能的改变以探讨T2D患者脑功能区神经元活动的变化。笔者发现T2D组与HCs组在双侧额叶、双侧颞叶、双侧小脑、旁扣带回等脑区FOCA值均显著增加;与HCs组相比,T2D组的FOCA值在左侧颞中回、右侧颞上回显著降低,右侧小脑显著增加。左侧颞中回的FOCA值与空腹血糖及餐后血糖水平呈负相关。

MMSE 常用来检测被试者的认知能力,主要从

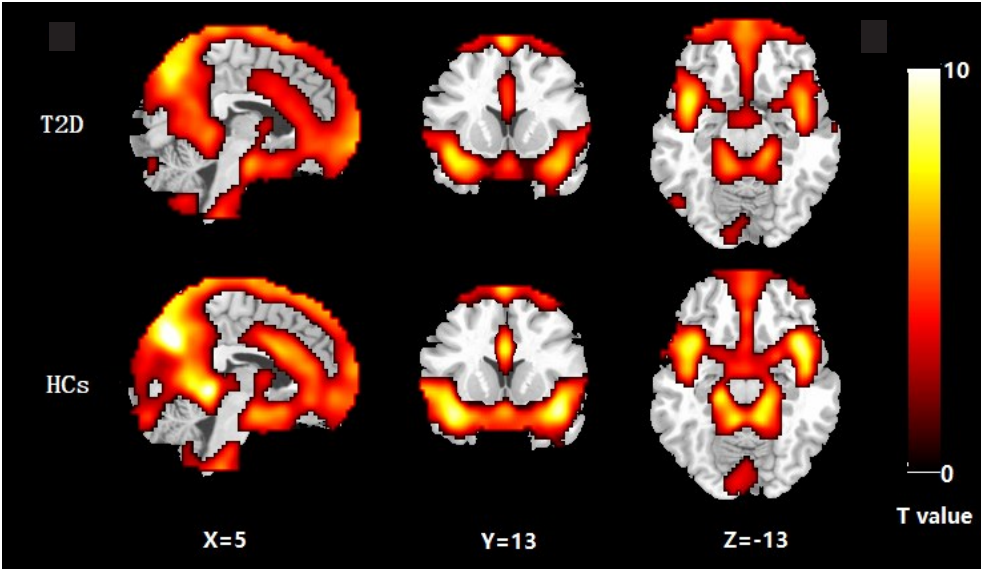


图1 T2D组和HCs组FOCA值显著脑区
Fig.1 Brain regions with significant FOCA in T2D group and HCs group

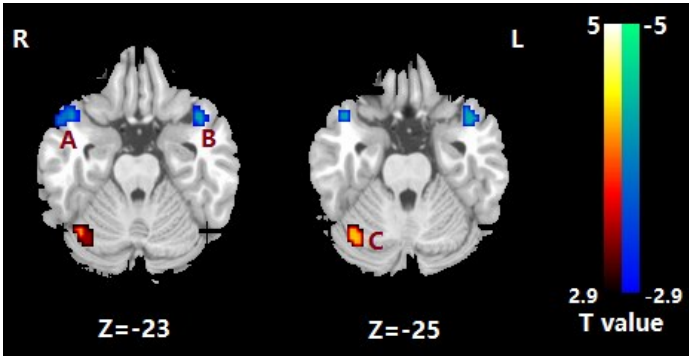


图2 T2D组与HCs组FOCA值差异显著的脑区
Fig.2 Brain regions with significantly different FOCA between T2D group and HCs group
A:右侧颞上回;B:左侧颞中回;C:右小脑脚1区。R:右半球;L:左半球。暖色与冷色分别指示FOCA值增高与降低的脑区

表2 T2D组与HCs组FOCA值差异显著的脑区特征

Tab.2 Details of brain regions with significantly different FOCA between T2D and HCs

脑区	半球	布洛德曼分区	体积/mm ³	MNI坐标			t值
				X	Y	Z	
颞中回	左	21	432	-42	12	-27	-3.45
颞上回	右	22	1 458	51	12	-21	-3.70
小脑脚1区	右	-	459	36	-69	-30	3.34

时间、地点定向力、即刻、延迟记忆力、语言及视觉能力等方面评估被试者整体的认知功能。有研究发现,中老年T2D患者常伴随着认知能力的降低。在该研究中,T2D患者的MMSE得分较正常组明显降低^[16],与先前研究相符,表明T2D患者具有认知功能

的损伤。

颞中回与视觉记忆、语义记忆以及注意力等功能紧密相关^[17]。先前研究发现T2D患者左侧颞中回灰质密度比正常人显著减少,且与MMSE评分呈现正相关关系,即颞中回灰质密度减少越多,MMSE评分越低,另外T2D患者左侧颞中回的ALFF值显著降低^[18]。本研究发现,相比HCs组,T2D患者左侧颞中回的FOCA值显著降低,说明T2D患者颞中回的神经元自发性活动出现异常。另外,T2D患者左侧颞中回的FOCA值与空腹血糖、餐后血糖的水平呈显著负相关,即空腹血糖与餐后2 h血糖越高,则颞中回神经元自发性活动的时空一致性表现为越弱化的趋势。有研究报道T2D患者中左侧颞中回FOCA值降低与葡萄糖代谢和升高的胰岛素抵抗密切相关,且与记忆测试表现相关^[19]。

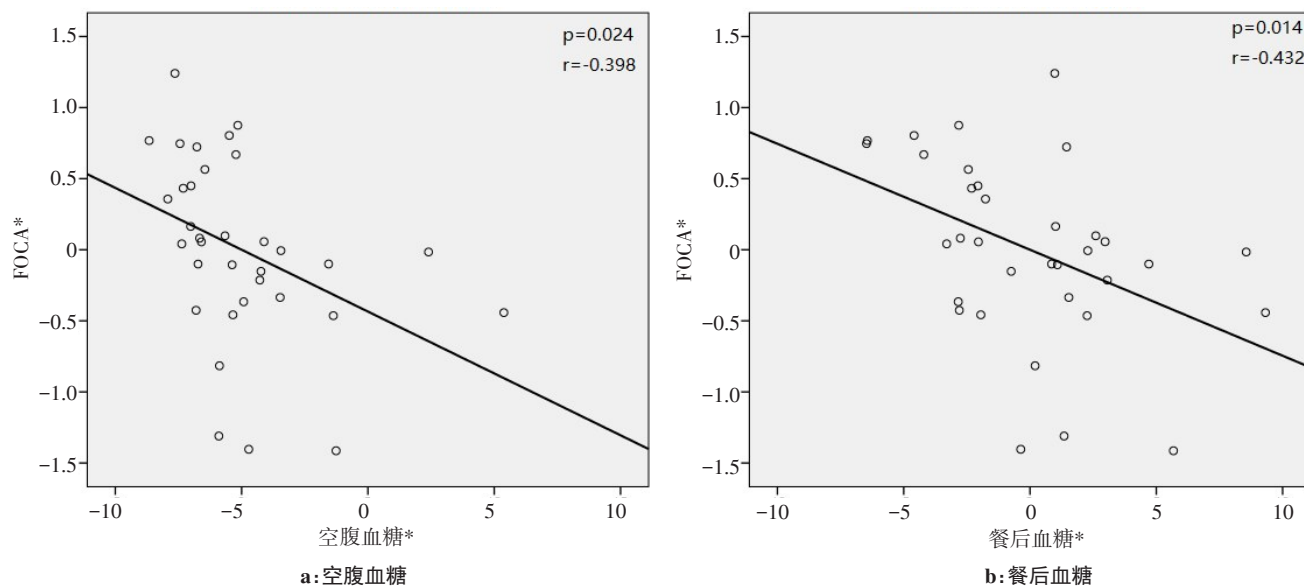


图3 T2D患者空腹血糖水平、餐后血糖水平与左侧颞中回FOCA值的相关性

Fig.3 Correlation between FPG, postprandial plasma glucose and the FOCA of left middle temporal gyrus in T2D patients

*表示左侧颞中回的FOCA值,空腹血糖水平值和餐后血糖水平值回归了性别和受教育年限

颞上回是与听觉、理解语义等功能密切相关的脑区^[20],研究表明,T2D患者颞上回的脑体积会明显减小^[21]。在对无认知障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)、轻度MCI的T2D患者和正常人3组人群进行比较时,发现有MCI的T2D患者颞上回的BOLD信号低频振幅均显著高于无MCI的T2D患者和正常人,提示颞叶在T2D患者从MCI转向阿尔茨海默病过程中起到关键作用^[22]。本研究发现,与HCs组相比,T2D患者右侧颞上回的FOCA值显著降低,说明颞上回神经元自发性活动的时空一致性发生异常改变可能对T2D患者认知损伤造成一定的影响。

小脑在人体感觉运动调解中起着重要作用,且与注意力、记忆力及问题处理等许多高级认知功能密切相关^[23]。先前研究发现T2D患者在右侧小脑的ALFF值显著降低^[24],右侧小脑1区的白质束各向异性分数与T2D患者糖尿病高危因子收缩压密切相关^[25]。本研究发现,与正常人相比,T2D患者在右侧小脑脚1区的FOCA值显著增高,表明右侧小脑脚1区的神经元自发性活动时空一致性出现异常,其与血糖水平及认知损伤的关系还有待于进一步研究。

4 结论

本研究通过对静息态fMRI进行分析,计算T2D患者FOCA及其与临床检查数据的相关性,发现T2D患者右侧小脑、右侧颞上回、左侧颞中回等脑区自发性神经元活动时空一致性存在异常,在一定程度上

表明T2D患者的血糖水平与脑区的自发性神经元活动时空一致性有密切联系。这些研究可为T2D患者的异常脑活动提供线索。

【参考文献】

- [1] SHAW J E, SICREE R A, ZIMMET P Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 87(1): 4-14.
- [2] ZHENG Y, LEY S H, HU F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(2): 88-98.
- [3] SAYIN N, KARA N. Ocular complications of diabetes mellitus[J]. World J Diabetes, 2015, 6(1): 92-108.
- [4] ERUS G, BATTAPADY H, ZHANG T, et al. Spatial patterns of structural brain changes in type 2 diabetic patients and their longitudinal progression with intensive control of blood glucose[J]. Diabetes Care, 2015, 38(1): 97-104.
- [5] SAMARAS K, LUTGERS H L, KOCHAN N A, et al. The impact of glucose disorders on cognition and brain volumes in the elderly: the sydney memory and ageing study[J]. Age, 2014, 36(2): 977-993.
- [6] 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.
- [7] 王伟茜, 刘新风, 曹卫芳, 等. 2型糖尿病磁共振成像静态低频振幅变化及其认知受损的相关性[J]. 中国医学物理学杂志, 2018, 35(5): 543-548.
WANG W Q, LIU X F, CAO W F, et al. Altered fractional amplitude of low-frequency fluctuation of fMRI signals and its correlation with cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus patients[J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2018, 35(5): 543-548.
- [8] 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.
- [9] LIU D, DUAN S, ZHOU C, et al. Altered brain functional hubs and

- connectivity in type 2 diabetes mellitus patients: a resting-state fMRI study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 55.
- [10] DONG L, LUO C, CAO W, et al. Spatiotemporal consistency of local neural activities: a new imaging measure for functional MRI data[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 42(3): 729-736.
- [11] DONG L, GONG D, VALDES-SOSA P A, et al. Simultaneous EEG-fMRI: trial level spatio-temporal fusion for hierarchically reliable information discovery[J]. *NeuroImage*, 2014, 99: 28-41.
- [12] WANG P, LUO X, ZHONG C, et al. Resting state fMRI reveals the altered synchronization of BOLD signals in essential tremor[J]. *J Neurol Sci*, 2018, 392: 69-76.
- [13] DONG L, LI H, HE Z, et al. Altered local spontaneous activity in frontal lobe epilepsy: a resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. *Brain Behav*, 2016, 6(11): e00555.
- [14] MA S, JIANG S, PENG R, et al. Altered local spatiotemporal consistency of resting-state BOLD signals in patients with generalized tonic-clonic seizures[J]. *Front Comput Neurosci*, 2017, 11: 90.
- [15] CHEN X, JIANG Y, CHEN L, et al. Altered hippocampo-cerebello-cortical circuit in schizophrenia by a spatiotemporal consistency and causal connectivity analysis[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 25.
- [16] ZHONG Y, ZHANG X Y, MIAO Y, et al. The relationship between glucose excursion and cognitive function in aged type 2 diabetes patients[J]. *Biomed Environ Sci*, 2012, 25(1): 1-7.
- [17] VISSER M, JEFFERIES E, EMBLETON K V. Both the middle temporal gyrus and the ventral anterior temporal area are crucial for multimodal semantic processing: distortion-corrected fMRI evidence for a double gradient of information convergence in the temporal lobes [J]. *J Cogn Neurosci*, 2012, 24(8): 1766-1778.
- [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] WILLETTE A A, BENDLIN B B, STARKS E J, et al. Association of insulin resistance with cerebral glucose uptake in late middle-aged adults at risk for Alzheimer disease[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(9): 1013-1020.
- [20] SIMMONS W K, MARTIN A. Spontaneous resting-state BOLD fluctuations reveal persistent domain-specific neural networks[J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2012, 7(4): 467-475.
- [21] GOLD S M, DZIOBEK I, SWEAT V, et al. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(4): 711-719.
- [22] ZHOU X, ZHANG J, CHEN Y, et al. Aggravated cognitive and brain functional impairment in mild cognitive impairment patients with type 2 diabetes: a resting-state functional MRI study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 41(3): 925-935.
- [23] SCHMAHMANN J D, CAPLAN D. Cognition, emotion and the cerebellum[J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 2): 290-292.
- [24] WANG C X, FU K L, LIU H J, et al. Spontaneous brain activity in type 2 diabetics revealed by amplitude of low-frequency fluctuations and its association with diabetic vascular disease: a resting-state FMRI study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e108883.
- [25] LIANG Y, ZHANG H, TAN X, et al. Local diffusion homogeneity provides supplementary information in T2DM-related WM microstructural abnormality detection[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 63.

(编辑:薛泽玲)