

# 基于独立成分分析的青年吸烟者大脑静息态执行网络功能连接变化研究

王宪福, 谢东东, 刘畅, 程永欣, 崔永婷, 田时雨, 喻大华  
内蒙古科技大学信息工程学院, 内蒙古 包头 014010

**【摘要】**采用独立成分分析方法探索40名青年吸烟者和40名年龄与性别相匹配的非吸烟者的静息态功能磁共振数据,并结合“双重回归”方法探索吸烟者执行网络功能连接变化,同时将有变化的脑区与吸烟统计学数据进行Pearson's双变量相关分析,例如年龄、包年、FTND、烟龄等。通过研究发现,青年吸烟者的大脑右中央执行网络的功能连接性增强,相关分析表明执行网络包含的背外侧前额叶皮质与烟龄呈显著性负相关( $r=-0.339$ ,  $P=0.032$ )。此项研究结果表明,吸烟对右侧中央执行网络的功能连接有一定的影响,研究结果可能为青年吸烟成瘾者的神经机制的特征提供额外的新见解。

**【关键词】**青年吸烟者;独立成分分析;双重回归;功能连接性;功能性磁共振成像

**【中图分类号】**R318

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2020)03-0289-04

## Changes of functional connectivity in executive network during the resting state in adolescent smokers: a research based on independent component analysis

WANG Xianfu, XIE Dongdong, LIU Chang, CHENG Yongxin, CUI Yongting, TIAN Shiyu, YU Dahua

School of Information Engineering, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, China

**Abstract:** Independent component analysis (ICA) is used to explore the resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) data from 40 adolescent smokers and 40 age- and gender- matched non-smokers, and then is combined with dual regression to explore the changes of functional connectivity in executive network in the smokers. Meanwhile, Pearson's bivariate correlation analysis is carried out on both the changed brain regions and smoking statistics such as age, pack-years, FTND and smoking duration. It is found that the functional connectivity in the right central executive network in adolescent smokers is enhanced, and the results of correlation analysis shows that the dorsolateral prefrontal cortex contained in executive network is significantly negatively correlated with smoke duration ( $r=-0.339$ ,  $P=0.032$ ). The results of this research suggest that smoking has a certain impact on the functional connectivity in the right central executive network, and the findings in this research may provide additional new insights for the characteristics of the neural mechanism in adolescents with smoking addiction.

**Keywords:** adolescent smoker; independent component analysis; dual regression; functional connectivity; functional magnetic resonance imaging

### 前言

近几十年来,吸烟被全世界认为是导致人类早期死亡和疾病的主要风险因素之一,由吸烟引起的

各种疾病正在不断地对身体的各种疾病的副作用逐渐趋于明显<sup>[1]</sup>。尽管全球吸烟人数在减少,但在中国14~22岁青年的吸烟率仍然很高(男性为10.6%)<sup>[2]</sup>。在青年时期吸烟会导致神经生理和大脑结构的变化,这可能会促进生命后期的尼古丁依赖<sup>[3]</sup>。青少年阶段尼古丁成瘾是成年后烟瘾成瘾的重要阶段,但目前对于青少年阶段吸烟的神经影像学的研究较少。以前的研究表明,吸烟可以增加或减少某些大脑区域的功能连接性,但是关于青年时期以及右中央执行网络的研究是存在空白的<sup>[4-5]</sup>。而此次的研究主要集中于青年吸烟者和非吸烟对照组在静息态下大脑中央执行网络功能连接的变化。静息态功能连

**【收稿日期】**2019-12-16

**【基金项目】**国家自然科学基金(81571753, 81571751, 81871430, 81871426, 61771266);内蒙古自治区高等学校青年科技英才支持计划资助(NJYT-17-B11);内蒙古自治区自然科学基金杰青培育基金(2019JQ07)

**【作者简介】**王宪福,硕士研究生,研究方向:医学图像处理, E-mail: fuxinxing521@163.com

**【通信作者】**喻大华,博士,教授,硕士生导师,研究方向:医学图像处理, E-mail: fmydh@imust.edu.cn

接(RSFC)测量了大脑区域之间的活动相关性,因此可用来研究尼古丁成瘾的脑神经网络机制<sup>[6-7]</sup>。在本研究中,假设青年吸烟者在静息态下中央执行网络中的功能连接性发生了一定的变化,通过使用独立成分分析(ICA)和双重回归来研究青年吸烟者相对健康对照组的功能连接可能发生的变化,希望这项研究可以提高对青年吸烟者病理学的理解。

# 1 对象与方法

## 1.1 研究对象

本研究经内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院医学伦理委员会批准,按照赫尔辛基宣言进行。参加本研究的所有被试均为内蒙古科技大学的学生(男性,年龄18~25岁,汉族,大学本科)。根据量表要求筛选合格的被试之后,询问他们是否自愿参与本实验,与此同时让他们了解整个实验的过程之后签署了知情同意书。

根据美国《精神疾病诊断与统计手册》第5版(DSM-V)中关于尼古丁依赖诊断标准(Fagerstrom Test for Nicotine Dependence, FTND)筛选被试,最终挑选出40名合格的青年吸烟成瘾者,其主要纳入标准为:(1)吸烟年数一般大于两年,同时每天吸烟的根数需大于等于10根;(2)在过去3个月内没有尝试戒烟的行为且没有其他物质的依赖性(如药物);(3)当香烟产生的效应减弱时,需要吸烟来得到先前的效应。被试的排除标准主要如下:(1)根据临床评估和医疗记录评估的任何身体疾病,如脑肿瘤、阻塞性肺病、肝炎或癫痫;(2)任何精神疾病,包括DSM-V的结构化临床细节中的其他药物滥用(吸烟者的尼古丁除外);(3)磁共振扫描前2周内仍在接受药物治疗的患者;(4)非汉族,年龄不在18~25周岁之间。被试只要有以上任何一项就会被排除,同时,他们无磁共振检查禁忌,磁共振检查未发现脑结构异常。同时吸烟被试者还填写了尼古丁依赖量表和简单渴求量表,得知他们尼古丁依赖分数大于等于6分,对烟草的渴求相对强烈。所有被试者均根据爱丁堡利手问卷标准筛选出他们均为右利手。被试的人口统计学信息如表1所示。同时筛选出40名年龄、教育程度和性别匹配的青年非吸烟者作为对照组(吸烟数量要少于5支,且平时生活学生中不受父母或同学二手烟的影响)。

## 1.2 数据采集

被试的所有功能性磁共振成像(fMRI)数据均来自内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院MRI室的飞利浦3.0T扫描仪(Achieva, 飞利浦, 荷兰)。在扫

表1 青年被试人口统计学数据  
Tab.1 Demographic data of adolescent subjects

临床资料	青年吸烟组(n=40)	健康对照组(n=40)
年龄/岁	19.77±4.28	19.29±5.75
吸烟年数/年	14.29±6.04	-
尼古丁依赖测试指数	6.81±3.69	-
包年	2.41±0.82	-
优势手	右手	右手
教育水平	本科	本科

描之前让被试者缓慢躺下并且在头下垫上泡沫垫以使被试者保持舒适性和防止乱动,使用耳塞降低噪音。在静息状态功能磁共振成像运行之前,通过使用体素大小为1 mm<sup>3</sup>的三维MRI序列,使用轴向快速变质梯度回忆序列(TR=1 900 ms;TE=2.26 ms;数据矩阵=256×256;视场=256 mm×256 mm)获得每个被试者的高分辨率功能图像,然后用回波平面成像序列获取静息状态功能图,功能图像扫描的主要参数如下:TR=2 000 ms,TE=30 ms,切片厚度=5 mm,翻转角=90°,FOV=(224×224) mm<sup>2</sup>,数据矩阵=64×64,采集时间点数为180个时间点。在扫描过程中会询问所有被试者是否睡着,以确保他们能够保持清醒的状态,若被试在扫描过程中有头动或睡着的情况则数据作废或者重新扫描。

## 1.3 ICA处理方法

为了研究青年吸烟者和非吸烟者之间在大脑连接的差异,选择ICA方法<sup>[8-9]</sup>,ICA是一种数据驱动的方法,用于区分由涉及药物滥用的大脑区域组成的静息态网络(RSN);同时运用“双重回归”技术,它是用来区分两者脑网络之间的功能连接性差异<sup>[10]</sup>。使用来自脑功能磁共振成像(FMRIB)软件库(FSL; www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)的工具进行ICA和双重回归分析。为了确定所有受试者共同的静息状态网络集合,来自40名青年吸烟者和40名青年非吸烟者重新抽样的功能数据在时间上连接,使用FSL MELODIC ICA<sup>[8]</sup>进行多变量组概率ICA。在进行ICA之前先对静息态数据进行预处理,包括运动校正、去除非脑结构、空间平滑(半高全宽5 mm的高斯核)、通过相同因子所有体积的平均强度归一化、高通时间滤波(100 s)。然后进行ICA处理,将独立分量(IC)的数量限制为25(约为相应扫描时间点的七分之一),以限制IC分裂为子组件<sup>[11-12]</sup>,对获得的数据集进行ICA分析,并把fMRI数据注册到Montreal Neurological Institute-152标准空间以获得基于所有受试者右中央

执行网络。基于之前描述的功能网络的空间相似性和低频波动的存在来选择中央执行网络<sup>[13-14]</sup>, 中央执行网络主要涉及背外侧前额叶皮质和顶叶区域(图1)。

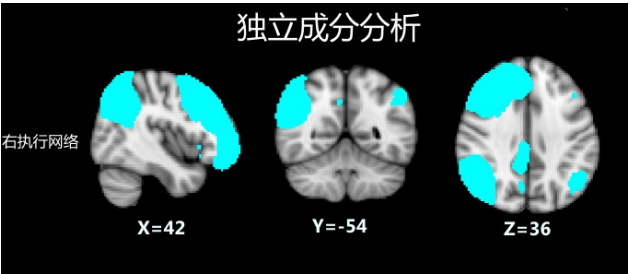


图1 由ICA分离出的右执行网络  
Fig.1 Right execution network isolated by ICA

1.4 双重回归

为了研究RSN功能连接性, 首先估计青少年烟瘾组和不吸烟健康对照组的所有被试对应的IC空间图, 其次使用双重回归方法估计每个被试所对应的IC图<sup>[15]</sup>。最后使用非参数置换检验(5000迭代)来测量青年吸烟者和非吸烟者之间的IC图的统计学显著差异<sup>[16]</sup>, 结果经过无阈值聚类增强校正, 统计显著性设定为 $P<0.05$ 。

2 结果

为了评估青年吸烟者和非吸烟者之间的右中央网络功能连接差异, 使用多元回归的广义线性模型框架中的线性模型对比, 以体素方式探测来自双重回归第二阶段的受试者特定空间图。通过使用双重回归第二阶段输出的偏回归系数和偏相关系数空间映射来比较RSN中的右中央执行网络的连贯性, 使用振幅来评估两组功能连通性差异。结果表明青年吸烟者与不吸烟者相比, 吸烟者在右中央执行网络的功能连接性有所增强, 即背外侧前额叶的部分功能连接性增强, 顶叶区域的部分功能也有所增强(图2)。

本研究还评估了吸烟相关指标(年龄、烟龄、尼古丁依赖测试指数和包年)和右中央执行网络功能连接性之间的相关性, 由Pearson's 双变量相关分析得知右中央执行网络的右背外侧前额叶皮质与烟龄有显著性的负相关( $r=-0.339$ ,  $P=0.032$ )(图3)。

3 讨论

研究结果表明, 与青年非吸烟者相比, 吸烟者在静息状态下的右中央执行网络中网络耦合和功能连

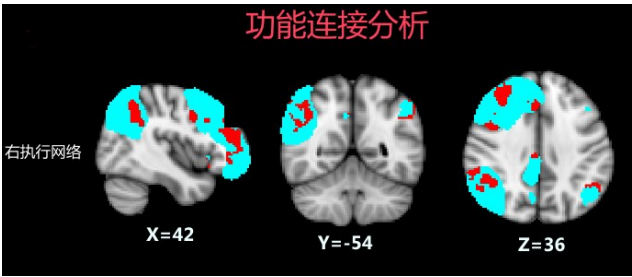


图2 青年吸烟者和健康对照组的功能连接性差异(红色体素表示功能连接性增强)

Fig.2 Differences in functional connectivity between adolescent smokers and healthy controls (red voxels indicate enhanced functional connectivity)

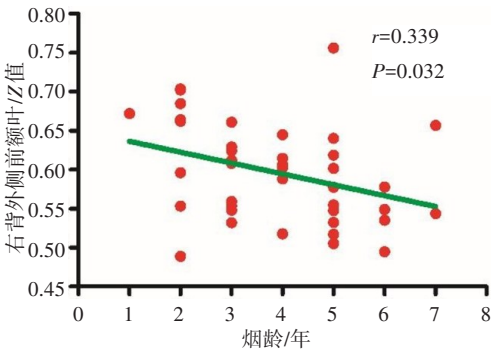


图3 烟龄和右背外侧前额叶的显著相关性  
Fig.3 Significant correlation between smoking duration and the right dorsolateral prefrontal cortex

接性发生改变, 即功能连接性增强(图2), 同时通过双变量相关分析得知青年吸烟组的右背外侧前额叶与烟龄有显著的负相关性(图3)。这些发现表明右中央执行网络内部之间RSFC强度与青年吸烟者的严重程度有关。本文研究结果与了解青年吸烟者的大脑机制有关, 由此可能为青年吸烟者的进一步分析和研究奠定基础。

在功能性神经影像学研究中, 已经发现吸烟者中额叶脑区域的异常, 例如前扣带皮层(参与抑制控制和意识)和背外侧前额叶皮质(参与高级认知操作和决策)的功能障碍<sup>[17]</sup>。最近的物质使用障碍研究表明, 奖励区域和认知控制区域之间的异常连接模式在物质使用障碍的病理学中起到重要作用<sup>[18-19]</sup>。在本文研究中, 右背侧前额叶皮质的RSFC与青年吸烟者的烟龄呈负相关, 表明右内侧前额叶RSFC强度可能是尼古丁成瘾严重程度的生物标志物。

已有研究表明尼古丁成瘾者的静息状态下脑功能连接出现异常, 如吸烟可导致脑网络的有效连接发生改变, 女性吸烟者的皮质下边缘网络和前额皮质功能连接变化等<sup>[20-22]</sup>。迄今为止, 还未有研究探讨青少年吸烟者大脑静息状态下右中央执行网络的功

能连接性变化。因此,本文尝试探讨吸烟对青年右中央执行网络的功能连接性产生的影响,通过ICA方法并结合双重回归技术,来观察青少年吸烟成瘾者右中央执行网络的功能连接性变化,研究结果进一步证明吸烟会导致脑网络功能连接性的变化。实验结果表明,青年的右中央执行网络中的功能连接发生了改变,此项研究结果可能有助于缩小寻找青年吸烟者对大脑功能影响的单一机制的范围。

本项研究受限于参加被试的人数相对较少,且研究只涉及男性,对于女性尼古丁成瘾者是否适用于本研究结论尚不明确。

## 【参考文献】

- [1] COLLABORATORS G T. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the global burden of disease study 2015[J]. *Lancet*, 2017, 389(10082): 1885-1906.
- [2] YUAN K, YU D, BI Y, et al. The implication of frontostriatal circuits in young smokers: a resting-state study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37(6): 2013-2026.
- [3] MENGLU Y, CROSS S J, LOUGHLIN S E, et al. Nicotine and the adolescent brain[J]. *J Physiol*, 2015, 593(16): 3397-3412.
- [4] YU D, YUAN K, BI Y, et al. Altered interhemispheric resting-state functional connectivity in young male smokers[J]. *Addict Biol*, 2017, 23(2): 772-780.
- [5] BI Y, YUAN K, GUAN Y, et al. Altered resting state functional connectivity of anterior insula in young smokers [J]. *Brain Imaging Behav*, 2017, 11(1): 155-165.
- [6] FOX M D, RAICHLE M E. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(9): 700-711.
- [7] YUAN K, QIN W, YU D, et al. Core brain networks interactions and cognitive control in internet gaming disorder individuals in late adolescence/early adulthood [J]. *Brain Struct Funct*, 2016, 221(3): 1427-1442.
- [8] BECKMANN C F, MARILENA D L, DEVLIN J T, et al. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2005, 360(1457): 1001-1013.
- [9] SMITH S M, JENKINSON M, WOOLRICH M W, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL[J]. *Neuroimage*, 2004, 23(Suppl 1): S208-S219.
- [10] BECKMANN C F, MACKAY C E, FILIPPINI N, et al. Group comparison of resting-state FMRI data using multi-subject ICA and dual regression[J]. *Neuroimage*, 2009, 47(Suppl 1): S148.
- [11] TING X, KAI Y, LING Z, et al. Intrinsic brain network abnormalities in migraines without aura revealed in resting-state fMRI[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e52927.
- [12] YUAN K, QIN W, DONG M, et al. Gray matter deficits and resting-state abnormalities in abstinent heroin-dependent individuals [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 482(2): 101-105.
- [13] BECKMANN C F, SMITH S M. Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2004, 23(2): 137-152.
- [14] CORDES D, HAUGHTON V M, ARFANAKIS K, et al. Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging[J]. *Am J Neuroradiol*, 2000, 21(9): 1636.
- [15] FILIPPINI N, MACINTOSH B J, HOUGH M G, et al. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE e4 allele [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 47(17): S139.
- [16] NICHOLS T E, HOLMES A P. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples [J]. *Hum Brain Mapp*, 2002, 15(1): 1-25.
- [17] FEIL J, SHEPPARD D, FITZGERALD P B, et al. Addiction, compulsive drug seeking, and the role of frontostriatal mechanisms in regulating inhibitory control[J]. *Neurosci Biobehav R*, 2011, 35(2): 248-275.
- [18] MOTZKIN J C, BASKIN-SOMMERS A, NEWMAN J P, et al. Neural correlates of substance abuse: reduced functional connectivity between areas underlying reward and cognitive control[J]. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35(9): 4282-4292.
- [19] TOMASI D, VOLKOW N D. Striatocortical pathway dysfunction in addiction and obesity: differences and similarities [J]. *Crit Rev Biochem Mol*, 2013, 48(1): 1-19.
- [20] XIAOYU D, SEONG-WHAN L. Changes of functional and effective connectivity in smoking replenishment on deprived heavy smokers: a resting-state FMRI study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59331.
- [21] JANES A C, NICKERSON L D, FREDERICK B B, et al. Prefrontal and limbic resting state brain network functional connectivity differs between nicotine-dependent smokers and non-smoking controls[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2012, 125(3): 252-259.
- [22] SMITH S M, FOX P T, MILLER K L, et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(31): 13040-13045.

(编辑:陈丽霞)