

2型糖尿病患者海马体脑功能连接的磁共振成像研究

王传娜¹, 吕爽¹, 郭高德¹, 薛雅卓², 崔栋¹, 曹卫芳¹, 刘新风³, 郭永新¹, 焦青¹

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. 山东省泰山疗养院, 山东 泰安 271000

【摘要】目的:应用功能磁共振成像技术研究2型糖尿病(T2D)患者静息状态下海马功能连接的变化。**方法:**采集27例T2D患者和32例正常人的脑功能磁共振成像信号,选择海马的4个分区作为种子点计算功能连接,对海马与其他脑区的功能连接强度与临床指标进行相关性分析。**结果:**与正常人相比,T2D患者的右前海马与梭状回、枕中回之间的功能连接减弱;左前海马与梭状回功能连接增强;右后海马与距状回功能连接减弱;左后海马与舌回功能连接增强。**结论:**T2D患者相关脑区功能连接的变化可能与视觉相关认知功能的损伤有关,这为理解T2D患者海马体的功能提供线索。

【关键词】2型糖尿病;海马体;脑功能连接;功能磁共振成像

【中图分类号】R318;R445.2

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2020)09-1138-05

Magnetic resonance imaging study of hippocampal functional connectivity in type 2 diabetes patients

WANG Chuanna¹, LÜ Shuang¹, GUO Gaode¹, XUE Yazhuo², CUI Dong¹, CAO Weifang¹, LIU Xinfeng³, GUO Yongxin¹, JIAO Qing¹

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. Taishan Sanatorium of Shandong Province, Tai'an 271000, China

Abstract: Objective To investigate the abnormal resting-state hippocampal functional connectivity (FC) in patients with type 2 diabetes (T2D) by functional magnetic resonance imaging technology. **Methods** The brain functional magnetic resonance imaging signals of 27 T2DM patients and 32 healthy controls were collected. Four sub-regions of the hippocampus were chosen as seeds for FC calculation. The correlation between clinical indices and the FC between the hippocampus and other brain regions was investigated. **Results** Compared with healthy controls, T2D patients showed reduced FC between the right anterior hippocampus and fusiform gyrus, middle occipital gyrus, and between the right posterior hippocampus and calcarine. Moreover, there was increased FC in T2D patients between the left anterior hippocampus and fusiform gyrus, and between the left posterior hippocampus and lingual gyrus. **Conclusion** The changes of brain FC in T2D patients may play a role in vision-related cognitive impairments, which provides clues in understanding the function of hippocampus in T2D patients.

Keywords: type 2 diabetes; hippocampus; brain functional connectivity; functional magnetic resonance imaging

前言

国际糖尿病联盟地图第8版指出,2017年全球有4.25亿成年糖尿病患者,预计到2045年时有6.29亿成年糖尿病患者。中国的糖尿病患者数量高达1.14亿,位居世界第一,2017年有842 993人死于糖尿

病^[1],发病类型以2型糖尿病(Type 2 Diabetes, T2D)为主,2013年T2D患病率为10.4%^[2]。T2D伴随很多并发症,治疗时间长且费用昂贵,给患者及其亲人带来了巨大的经济压力及心理负担。

糖尿病可导致中枢神经系统损伤,10.8%~17.5%的糖尿病患者会发生认知功能障碍^[3]。海马体位于内侧额叶,主要负责储存短期记忆,并将短期重复多次的信息存入大脑皮层,认知功能的下降与海马体的结构和功能的完整性被破坏有关。有研究表明,在结构上海马体的前后部分与其他脑区的连接不同,前海马与外侧内嗅皮层、鼻周皮层紧密相连,接收来自杏仁核、初级感觉皮层、岛叶皮层和眶额皮层

【收稿日期】2020-03-06

【基金项目】国家自然科学基金(81371531);泰山医学院高层次课题培育计划(2017GCC11)

【作者简介】王传娜,研究方向:生物医学工程,E-mail: 462722117@qq.com

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

的输入,而后海马则是通过内侧内鼻及鼻后皮层及海马旁回接收来自于多种皮层的联合输入,包括后顶叶、视觉皮层V4脑区、压后皮层及颞上回^[4]。同时,前后海马体也具有不同的功能,其中,记忆依赖于后海马而不是前海马,且后海马对记忆的影响和海马与新皮层区域的功能连接有关,从而形成功能上不同的区域^[5]。与健康对照(Healthy Controls, HC)组相比,T2D患者海马体的结构与功能均呈现异常,如海马体积减小^[6];海马白质的分数各向异性降低^[7];海马与前扣带回、后扣带回、顶下小叶、梭状回、额叶、颞叶等脑区的功能连接下降^[8];双侧海马与双侧杏仁核、壳核、尾状核等脑区的功能连接降低,且与认知功能障碍相关^[9]。另外,任务态功能磁共振成像(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)研究表明,T2D患者的双侧海马/海马旁回在n-back测试中的激活强度明显低于HC组^[10]。但是,有关T2D患者前后海马功能的改变状况及其与血糖变化的关系等尚未清楚。

基于静息态fMRI的脑功能连接技术能反映大脑内部的活动模式。按照空间位置和功能,可把静息态内部关联程度较高的脑区归纳为多个静息态网络,并通过种子点相关分析法描述感兴趣区域(Region of Interest, ROI)之间的功能连接,最后结合连接强度信息与空间位置信息进行研究和讨论。脑功能连接分析方法在疾病的神经机制和诊疗研究方面应用广泛,可解释大脑时变动态的信息交互。

本研究拟通过对T2D患者脑fMRI信号进行分析,观察海马体脑功能连接强度的改变状况,并探讨T2D患者脑功能连接的改变与血糖的关系。

1 材料与方法

1.1 被试

本研究纳入27名T2D患者被试,其中男性16名,平均年龄(55.42±6.33)岁,女性11名,平均年龄(57.13±4.25)岁。以1999年WHO发布的糖尿病诊断标准为参考,即患者出现糖尿病典型症状,并且符合下列条件之一:①空腹血糖≥7.0 mmol/L;②餐后血糖≥11.1 mmol/L;③口服葡萄糖耐量试验2 h血糖≥11.1 mmol/L,为明确诊断需再重复检查1次。其中糖尿病的典型症状为多饮、多尿、体质量下降;空腹是指检查前8~10 h内无任何能量摄入;口服葡萄糖耐量试验采用75 g无水葡萄糖负荷。入组标准包括:(1)简易精神状态检查表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分>26分;(2)无服用降压药物的情况下收缩压<140 mmHg,舒张压

<90 mmHg;(3)患者年龄45~65周岁,性别不限,右利手;(4)患病时长一年以上,且期间接受药物治疗;(5)在进行MRI扫描时能够保持静止状态;(6)小学教育程度以上;(7)由执业医师对所有研究对象进行临床评定。排除标准包括:(1)有糖尿病急慢性并发症,如糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗状态、低血糖昏迷等;(2)有精神病史或其他精神病,包括精神分裂、抑郁、厌食症或暴食症;(3)患有神经系统疾病,包括脑血管意外、脑肿瘤等;(4)MRI检查禁忌症,如有金属假体植入、患有幽闭恐惧症、佩戴胰岛素泵等;(5)心、肝、肾脏等器官功能严重损害。

纳入32名正常志愿者为HC组,其中男性14名,平均年龄(53.14±6.54)岁,女性18名,平均年龄(55.19±5.24)岁。纳入标准包括:(1)MMSE评分>26分;(2)无高血压药物的情况下收缩压<140 mmHg,舒张压<90 mmHg;(3)年龄、性别、受教育年限与T2D患者组相匹配,右利手;(4)在MRI扫描时能够基本保持静止状态。排除标准同T2D患者组。

两组受试者均具有完整临床资料。本研究经山东第一医科大学伦理委员会批准,受试者均签署知情同意书。

1.2 临床资料采集

对两组受试者的临床资料进行采集,包括年龄、性别、身高、体质量、甘油三酯(Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(High-density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C)、低密度胆固醇(Low-density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)、空腹血糖、糖化血红蛋白(Glycosylated Hemoglobin, HbA1c)和口服葡萄糖耐量试验2 h血糖(75 g无水葡萄糖负荷)。

1.3 BOLD数据采集

利用1.5 T超导型MRI扫描仪SIGNA(美国GE Medical System)进行静息态MRI数据的采集,要求被试者仰卧于扫描床上并保持安静状态,被试者的头部用海绵垫固定,使被试者在扫描过程中保持头部静止不动,并佩戴耳塞防止噪音干扰,扫描过程中被试者需闭眼并保持清醒状态。采用Ax 3D T1 FSPGR序列采集结构图像,扫描参数为:重复时间(TR)=11.184 ms,回波时间(TE)=3.352 ms,层厚=1.4 mm,层间距=1.4 mm,翻转角=20°,矩阵=256×256。采用平面回波成像序列采集BOLD功能图像,扫描参数为:TR=2 000 ms,TE=20 ms,层厚=5.5 mm,层间距=5.5 mm,翻转角=90°,矩阵=60×60,FOV=240×240,体素=3 mm×3 mm×3 mm,共30层。每个研究对象共采集255个体的BOLD数据,删去前10个时间点的数据以消除主磁场稳定性的影响,将剩余的245个时间点

纳入数据分析。

1.4 BOLD数据处理

采用 Neuroscience Information Toolbox (NIT) 软件^[11]对 fMRI 数据进行预处理,包括时间层校正、头动校正、空间标准化到 MNI 空间和空间平滑(8 mm 高斯平滑核),以去除头动偏大的被试数据(平动>1.5 mm,转动>1.5°),并通过带通滤波器(带宽 0.01~0.08 Hz)来去除低频漂移;然后,采用广义线性回归分析回归 6 个头动参数信号、白质与脑脊液信号、线性漂移信号和全脑均值信号。

将双侧海马分别分为前后海马,即右侧前海马(28, -10, -22)、左侧前海马(-28, -10, -22)、右侧后海马(25, -37, 0)和左侧后海马(-25, -37, 0),并作为种子点计算海马功能连接网络^[12]。以上述种子点为中心做半径为 5 mm 的小球作为计算功能连接的 ROI,然后分别计算这些 ROI 与其他体素时间序列的皮尔逊相关系数,使用 Fisher *z* 变换将 *r* 值变换为 *z* 值,获得每个被试每个海马种子区功能连接的 *z* 分数图像。为了评估临床指标与 T2D 患者海马脑功能连接的关系,将海马功能连接强度在两组间具有显著性差异脑区的功能连接值与临床检查指标做皮尔逊相关分析,统计显著性水平设为 *P*<0.05。

1.5 统计学分析

对两组研究对象的一般临床资料进行统计学分析,用卡方检验分析性别差异,而年龄、身体质量指数、受教育年限等临床指标采用独立样本 *t* 检验,并采用双侧显著性校验,统计显著性设置为 *P*<0.05。利用单样本 *t* 检验获得两组海马亚区脑功能连接网络的平均图像(FDR 校正,显著水平设置为 *P*<0.05);采用双样本 *t* 检验分析两组间 4 个海马功能网络图,得到差异图,显著水平设置为 *P*<0.005(团簇>540 mm³),并通过广义线性回归分析去除被试性别与年龄的影响。

2 结果

2.1 临床资料比较

如表 1 所示,T2D 患者组与 HC 组之间的性别、年龄、身体质量指数、受教育年限、TG、HDL-C 和 LDL-C 及 MMSE 评分均无统计学差异(*P*>0.05),空腹血糖、餐后血糖(OGTT)、HbA1C 均存在显著性差异(*P*<0.05)。

2.2 T2D 患者组与 HC 组海马功能连接差异

两组的海马亚区功能连接单样本结果如图 1 所示。可见在两组被试中,4 个海马亚区的功能连接区域均包含了左右海马和海马旁回。在 HC 组中,前海马的功能网络脑区还包括梭状回、额上回、楔前叶、颞中回与杏仁核;后海马功能网络脑区还包括梭状

表 1 HC 组与 T2D 患者组临床资料比较($\bar{x} \pm s$)
Tab.1 Comparison of clinical information between T2D patients and healthy controls (Mean±SD)

指标	T2D(<i>n</i> =27)	HC(<i>n</i> =32)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别(女性/男性)	11/16	18/14	1.409	0.299
年龄/岁	56.78±8.455	54.56±9.154	-0.959	0.342
糖尿病史/年	6.185±4.511	-	-	-
身体质量指数/kg·m ²	26.55±3.01	25.16±3.47	-1.627	0.109
受教育年限/年	7.780±4.117	7.690±2.845	-0.099	0.921
空腹血糖/mmol·L ⁻¹	9.85±3.14	5.39±0.48	-7.311	0.000
OGTT /mmol·L ⁻¹	15.55±3.59	5.83±1.16	-13.496	0.000
HbA1C/%	7.02±1.06	5.32±0.30	-8.077	0.000
TG/mmol·L ⁻¹	1.99±1.78	2.13±2.77	0.228	0.820
HDL-C/mmol·L ⁻¹	1.42±0.31	1.35±0.29	-0.890	0.377
LDL-C/mmol·L ⁻¹	2.97±0.97	2.67±0.99	-1.151	0.255
MMSE 评分/分	26.59±2.24	27.66±2.10	1.878	0.065

OGTT:口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖;HbA1c:糖化血红蛋白;TG:甘油三酯;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度胆固醇;MMSE:简易精神状态检查表

回、丘脑枕、舌回、颞上回、楔前叶。在 T2D 患者组中,前海马功能网络脑区还包括颞中回与小脑,而后海马功能网络脑区还包括颞中回、楔叶、壳核、舌回及丘脑枕。

双样本 *t* 检验结果如图 2 所示,与 HC 组相比较,T2D 患者组的右侧前海马与梭状回(图 2a)、枕中回(图 2b)的功能连接下降;左侧前海马功能与梭状回(图 2c)的功能连接增强;右后海马与距状回(图 2d)功能连接下降;左后海马与舌回(图 2e)的功能连接增强,详细信息见表 2。

2.3 海马种子点的脑功能连接与临床指标间的相关性分析

采用 SPSS 对临床指标及提取的 ROI 的功能连接强度值进行相关性分析,并将性别、受教育年限作为协变量。结果未发现海马与其他脑区的功能连接强度与临床指标如空腹血糖、餐后血糖、HbA1c 含量等具有显著相关性。

3 讨论

本研究发现与 HC 组相比,T2D 患者的右前海马与梭状回、枕中回之间的功能连接减弱;左前海马与梭状回功能连接增强;右后海马与距状回功能连接减弱;左后海马与舌回功能连接增强。

枕中回属于视觉皮层纹外区,视觉皮层纹外区

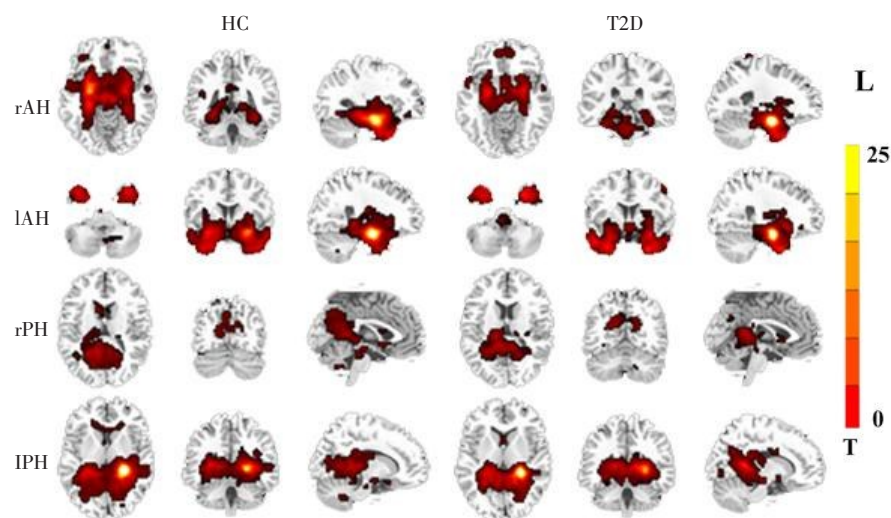


图1 正常对照组(左)与 T2D 患者(右)关于 4 个海马种子点的功能连接图($P<0.05$, FDR 校正)

Fig.1 Function connectivity (FC) of 4 hippocampal seeds in T2D patients (right) and healthy controls (left) ($P<0.05$, FDR corrected)

rAH:右前海马;lAH:左前海马;rPH:右后海马;lPH:左前后海马

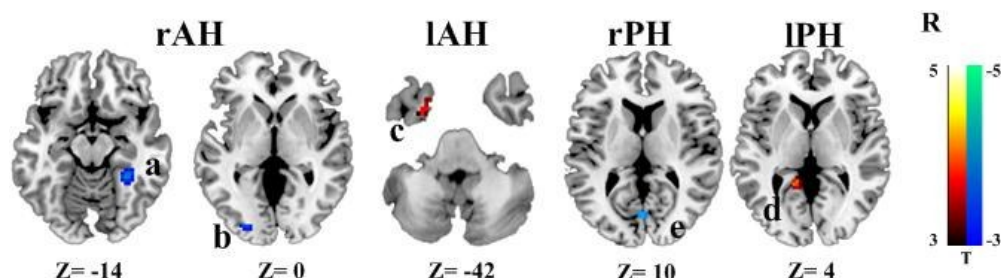


图2 T2D 患者和正常对照组关于功能连接差异脑区($P<0.005$)

Fig.2 Brain regions showing FC differences between T2D patients and healthy controls ($P<0.005$)

表2 T2D 患者与正常对照组 4 个海马亚区功能连接差异脑区

Tab.2 Brain regions showing differences in FC of 4 hippocampal sub-regions between T2D patients and HC

ROI	大脑半球	脑区	峰值 MNI 坐标			<i>t</i> 值	簇大小
			X	Y	Z		
rAH	右	梭状回	30	-42	-10	-4.067	42
	左	枕中回	-31	-87	2	-3.646	29
lAH	左	梭状回	-27	-3	-40	3.794	20
rPH	左	距状回	-2	-75	15	-3.831	13
lPH	左	舌回	-12	-48	6	4.121	34

作为高级视觉皮层,被认为与综合视觉信息并形成有意识的知觉有关。有研究表明左侧枕中回与视觉记忆相关联^[13];与 HC 组相比,认知功能正常的 T2D 患者的枕中回灰质体积减少^[6]。本研究发现 T2D 患者的右前海马与枕中回功能连接下降,表明 T2D 患者可能会出现有关视觉和记忆的下降。

梭状回位于视觉联合皮层中底面,主要功能与识别面孔和识别物体次级分类有关。有研究发现

T2D 患者的双侧海马与梭状回功能连接下降^[14]。本研究发现 T2D 患者的右前海马与梭状回功能连接下降,说明 T2D 患者在有梭状回参与的记忆加工过程中出现异常,而左前海马与梭状回功能连接升高,可能是对前述异常起到一定的补偿作用,有待于进一步研究。

距状回是初级视觉皮层的组成部分,与视觉处理功能有关。有研究表明距状回与视觉记忆认知过

程的减退有关^[15], T2D患者的距状回中fALFF值显著降低^[16]。本研究发现T2D患者的右后海马与距状回功能连接减弱,可能与T2D患者视觉处理功能及视空间记忆下降有关。

舌回的主要功能是负责视觉和字母的加工,是视觉皮层纹外区的组成部分。本研究中,T2D患者左后海马与舌回的功能连接升高。T2DR患者认知的损害主要在视觉皮层区,包括舌回和距状回的静息态脑功能的改变^[15],一项对于T2D患者的fMRI研究也表明舌回与T2D患者视觉信息处理过程受损有关^[17],与本研究结果一致。

本研究通过分析静息态BOLD信号的功能连接,发现T2D患者组的双侧前后海马呈现异常功能连接的脑区主要分布在枕叶视觉区域,即枕中回、距状回、梭状回及舌回,说明T2D患者视觉相关的认知功能改变与海马有关。这些研究结果将为理解T2D海马相关功能提供线索。

【参考文献】

- [1] International Diabetes Federation. The IDF diabetes atlas [M]. 8th Edition. 2017. <http://diabetesatlas.org/>.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-234.
Chinese Medical Association Diabetes Branch. Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2017 edition)[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2018, 38(4): 292-234.
- [3] BRUCE D G, CASEY G P, GRANGE V, et al. Cognitive impairment, physical disability and depressive symptoms in older diabetic patients: the Fremantle Cognition in Diabetes Study [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2003, 61: 59-67.
- [4] BLUM S, HABECK C, STEFFENER J, et al. Functional connectivity of the posterior hippocampus is more dominant as we age [J]. Cogn Neurosci, 2014, 5(3-4): 150-159.
- [5] POPPENK J, MOSCOVITCH M. Hippocampal marker of recollection memory ability among healthy young adults: contributions of posterior and anterior segments [J]. Neuron, 2011, 72(6): 931-937.
- [6] ZHANG Y, ZHANG X, ZHANG J, et al. Gray matter volume abnormalities in type 2 diabetes mellitus with and without mild cognitive impairment [J]. Neurosci Lett, 2014, 562: 1-6.
- [7] ZHANG J, WANG Y, WANG J, et al. White matter integrity disruptions associated with cognitive impairments in type 2 diabetic patients [J]. Diabetes, 2014, 63: 3596-3605.
- [8] XIA W, ZHANG B, YANG Y, et al. Poorly controlled cholesterol is associated with cognitive impairment in T2D: a resting-state fMRI study [J]. Lipids Health Dis, 2015, 14:47.
- [9] ZHOU H, LU W, SHI Y, et al. Impairments in cognition and resting state connectivity of the hippocampus in elderly subjects with type 2 diabetes [J]. Neurosci Lett, 2010, 473(1): 5-10.
- [10] HUANG R R, JIA B H, XIE L, et al. Spatial working memory impairment in primary onset middle-age type 2 diabetes mellitus: an ethology and BOLD-fMRI study [J]. J Magn Reson Imaging, 2016, 43: 75-87.
- [11] DONG L, LUO C, LIU X, et al. Neuroscience information toolbox: an open source toolbox for EEG-fMRI multimodal fusion analysis [J]. Front Neuroinform, 2018, 12: 56.
- [12] BLUM S, HABECK C, STEFFENER J, et al. Functional connectivity of the posterior hippocampus is more dominant as we age [J]. Cogn Neurosci, 2014, 5: 150-159.
- [13] BOGOUSLAVSKY J, MIKLOSSY J, DERUAZ J P, et al. Lingual and fusiform gyri in visual processing: a clinico-pathologic study of superior altitudinal hemianopia [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1987, 50: 607-614.
- [14] ZHOU H, LU W, SHI Y, et al. Impairments in cognition and resting-state connectivity of the hippocampus in elderly subjects with type 2 diabetes [J]. Neurosci Lett, 2010, 473: 5-10.
- [15] 白伟, 郭炜, 陈自谦. 2型糖尿病视网膜病变患者脑自发神经活动的静息态功能磁共振研究 [J]. 医学影像学杂志, 2018, 28(2): 191-195.
BAI W, GUO W, CHEN Z Q. Resting state functional magnetic resonance imaging of spontaneous neural activity in patients with type 2 diabetic retinopathy [J]. Journal of Medical Imaging, 2018, 28(2): 191-195.
- [16] 王伟茜, 刘新风, 曹卫芳, 等. 2型糖尿病磁共振成像静息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.
- [17] 刘代洪, 段姗姗, 张久权, 等. 2型糖尿病伴轻度认知功能障碍患者脑静息态功能MRI研究 [J]. 磁共振成像, 2015, 6(3): 161-167.
LIU D H, DUAN S S, ZHANG J Q, et al. Spontaneous brain activity alterations in T2DM patients with mild cognitive impairment: a resting state fMRI study [J]. Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2015, 6(3): 161-167.

(编辑:谭斯允)