

## 基于动态功能连接分析的青少年吸烟者大脑静息态默认模式网络

解晓燕<sup>1</sup>, 薛婷<sup>2</sup>, 张云森<sup>1</sup>, 张士迪<sup>1</sup>, 周洋<sup>1</sup>, 贾少迪<sup>1</sup>, 喻大华<sup>1</sup>

1. 内蒙古科技大学信息工程学院, 内蒙古 包头 014010; 2. 内蒙古科技大学理学院, 内蒙古 包头 014010

**【摘要】**采集30名青少年吸烟者和相匹配的30名非吸烟者的静息态功能性磁共振成像数据。通过独立成分分析、滑动窗相关法和k-均值聚类分析探讨青少年吸烟者的默认模式网络的动态功能连接变化。同时,使用斯皮尔曼相关分析评估动态功能连接指标(时间分数、平均停留时间和转换次数)与吸烟统计学数据(烟龄、包年和FTND)的关系。结果显示,相比于非吸烟组,青少年吸烟者大脑的默认模式网络的功能连接性降低,进一步的相关性分析表明动态功能连接指标中的平均停留时间与烟龄呈显著性正相关。此项研究从动态功能网络连接的角度分析吸烟对青少年吸烟者默认模式网络的影响,可以为进一步探索青少年吸烟成瘾机制提供新的视角。

**【关键词】**青少年吸烟者;功能性磁共振成像;独立成分分析;滑动窗相关法;动态功能网络连接

**【中图分类号】**R318

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2022)06-0690-05

## Resting-state default mode network in adolescent smokers: a research based on dynamic functional connectivity analysis

XIE Xiaoyan<sup>1</sup>, XUE Ting<sup>2</sup>, ZHANG Yunmiao<sup>1</sup>, ZHANG Shidi<sup>1</sup>, ZHOU Yang<sup>1</sup>, JIA Shaodi<sup>1</sup>, YU Dahua<sup>1</sup>

1. School of Information Engineering, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, China; 2. School of Science, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, China

**Abstract:** After collecting the resting-state functional magnetic resonance imaging data from 30 adolescent smokers and 30 matched non-smokers, the dynamic functional connectivity changes of the default mode network (DMN) in adolescent smokers are explored by independent component analysis, sliding window correlation analysis and k-means cluster analysis. Meanwhile, the relationships between dynamic functional connectivity indices (fraction time, mean dwell time, transition number) and smoking statistics (smoking duration, pack-years, FTND) are evaluated using Spearman correlation analysis. The results showed that the functional connectivity of the DMN in adolescent smokers is reduced as compared with non-smokers group, and the further correlation analysis revealed that the mean dwell time is significantly positively correlated with smoking duration. The analysis on the effects of smoking on the DMN in adolescent smokers based on dynamic functional network connectivity provides a new perspective for further exploring the mechanism of adolescent smoking addiction.

**Keywords:** adolescent smoker; functional magnetic resonance imaging; independent component analysis; sliding window correlation analysis; dynamic functional network connectivity

### 前言

**【收稿日期】**2021-11-27

**【基金项目】**国家自然科学基金(81871430, 81871426, 61771266);内蒙古自治区自然科学基金杰青培育基金(2019JQ07);内蒙古自治区自然科学基金(2021MS08014);内蒙古自治区关键技术研发基金(2019GG109);内蒙古自治区自然科学基金2020MS08059

**【作者简介】**解晓燕, 硕士, 研究方向:医学图像处理, E-mail: 1916822-011@qq.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

吸烟是导致全球死亡率增加的主要原因之一,该死亡率是完全可以预防的,但仍然是全球一个重大的疾病负担<sup>[1]</sup>。一项基于学校的青少年烟草调查报告称,13.6%的青少年使用烟草,55.9%的青少年接触过二手烟<sup>[2]</sup>。青春期是大脑发育成熟的关键时期,在这个关键时期如果长期接触尼古丁可能会增加尼古丁成瘾的风险,并干扰正常的神经生物学过程<sup>[3-5]</sup>。先前有传统的静息态功能性磁共振成像(fMRI)研究表明,吸烟可以增加或减少大脑某些特定区域的功能连接<sup>[6-8]</sup>。最近有研究发现,大脑在静息状态下的功能连接在扫描采集过程中不是静态的,而是不断

动态变化的<sup>[9-11]</sup>。动态功能网络连接是对传统静息状态下大脑功能网络连接的扩展,用于测量在整个扫描期间大脑网络之间的连接变化。因此,基于网络水平上对大脑某些特定区域进行整体性的分析方式能够更全面地描述吸烟对青少年大脑功能连接的影响。但是目前针对青少年吸烟者的默认模式网络(DMN)内部的动态功能连接研究是存在空白的。而此次的研究应用动态功能连接分析方法探讨青少年吸烟者和非吸烟者在静息状态下大脑DMN内部的功能连接变化,并进一步分析动态功能连接指标与吸烟统计学数据的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究得到内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院医学研究伦理委员会批准。参加本研究的所有年轻的吸烟者和非吸烟者(男性,年龄16~24岁,汉族,大学本科)都是从内蒙古科技大学通过网络或广告张贴招聘的。所有参与者在完整了解实验程序后签署知情同意书。所有的实验程序都遵循人类医学研究指南(赫尔辛基宣言)。

根据美国《精神疾病诊断与统计手册》第5版(DSM-V)中尼古丁依赖的诊断标准对年轻的吸烟者进行筛查,并根据尼古丁依赖测试量表(FTND)对年轻吸烟者的尼古丁依赖程度进行评估。纳入本次研究的年轻吸烟者的具体标准如下:(1)符合DSM-V对尼古丁依赖诊断的标准;(2)FTND测试量表得分大于3;(3)没有饮酒以及吸食任何毒品史或者各种(网络游戏、赌博等)成瘾史;(4)在过去两年中每天的吸烟数量大于或等于10支,并且在过去一年中没有戒烟行为或者尝试戒烟但是不超过3个月。年轻非吸烟者的具体标准如下:(1)一生中吸烟数量不超过3支;(2)父母和室友都不吸烟(为了避免受到二手烟的影响)。参加本次研究的所有被试都应符合以下要求:(1)根据爱丁堡利手量表测量为惯用右手;(2)没有任何根据临床诊断或医疗记录评估的身体疾病(脑肿瘤、阻塞性肺病、肝炎或癫痫等);(3)没有任何精神疾病,尿检中没有发现其他药物滥用(吸烟者的尼古丁除外);(4)无任何核磁共振扫描禁忌,如颅脑受伤、颅内有金属植入物等大脑结构的异常。根据以上标准筛选出30名青少年吸烟者和30名青少年非吸烟者参与本次研究,所有被试的人口统计学信息如表1所示。

1.2 数据采集

fMRI数据是使用内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院飞利浦3.0T扫描仪(Achieva, 飞利浦, 荷

表1 青少年被试人口统计学数据

Table 1 Demographic data of adolescent subjects

临床资料	青少年吸烟组(n=30)	非吸烟组(n=30)
年龄/岁	19.93±2.09	19.20±1.79
年龄范围/岁	16~24	16~22
初始吸烟年龄/岁	15.97±2.41	-
烟龄/年	3.40±1.37	-
尼古丁依赖测试指数	6.90±1.86	-
包年	2.87±1.70	-
惯用手	右手	右手
教育水平	本科	本科

兰)采集的。在磁共振扫描之前,告知被试者要缓慢躺下切勿碰撞头部等注意事项以及在磁共振扫描过程中可能会出现的身体不适感。在被试者的头部下方放上泡沫垫以保持舒服的状态和最小化因被试乱动引起的头部运动,使用耳塞来降低扫描仪产生的噪音。fMRI是使用回波平面成像序列获得的。fMRI扫描过程中的主要参数如下:重复时间为2 000 ms,回波时间为30 ms,切片厚度为5 mm,翻转角为90°,视场为220 mm×220 mm,数据矩阵为64×64,体素的大小为1 mm<sup>3</sup>的三维MRI序列,采集的时间点数为180个。在扫描过程中受试者被告知要保持清醒,闭上眼睛,不要想任何事情。扫描结束后,所有受试者被问及在整个扫描过程中是否保持清醒。两位放射科专家检查了所有受试者的影像,以排除任何临床上无症状的病变。

1.3 动态功能连接分析处理方法

fMRI数据的预处理是使用基于SPM12软件包的数据处理工具箱Gretna在Matlab2019平台上进行的。预处理的步骤包括头部运动校正、时间层校正、空间标准化、空间平滑(半高全宽6 mm的高斯核)和回归头部运动参数、脑白质信号和脑脊液信号<sup>[12]</sup>。首先,在Matlab2019软件上使用GIFT工具箱中的组水平空间独立成分分析将预处理后的fMRI数据分解为功能网络,并且使用一个相对高阶的模型(100个独立成分)进行划分功能网络<sup>[13]</sup>。在获取的100个独立成分中,以斯坦福大学的功能感兴趣区域分析标准模板匹配出本研究感兴趣的属于DMN的成分。然后,为了更好地理解功能网络连接的动态特性,对所有的被试采用滑动时间窗口分析方法计算动态功能网络连接生成所有被试的协方差矩阵<sup>[14]</sup>。最后,对生成的协方差矩阵进行k-均值聚类分析,用以检测特定的功能连接模式,使用肘部法则来确定最佳的聚类数目,然后计算受试者的动态功能连接指标<sup>[15]</sup>。动态功能连接指标包括:(1)时间分数:受试者属于

某个状态的时间窗口数目占总窗口数目的百分比；(2)平均停留时间:受试者在某个状态停留的平均时间长度；(3)转换次数:受试者从一个状态切换到其它状态的总的切换次数。

1.4 统计学方法

在 GIFT 工具箱中使用双样本独立 *t* 检验方法对青少年吸烟组和非吸烟组的动态功能连接进行比较,以检测特定状态下 DMN 的动态功能连接差异,统计性阈值设置为  $P<0.05$ ,并用错误发现率(False Discovery Rate, FDR)进行校正<sup>[16]</sup>。两组动态功能连接指标数据用  $M(Q1, Q3)$  表示。使用非参数曼惠特尼 *U* 检验检测两组动态功能连接指标的差异<sup>[12]</sup>,使用斯皮尔曼相关方法评估有差异的动态功能连接指标与吸烟统计学数据(烟龄,包年,FTND)的相关性。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

通过组水平空间独立成分分析并根据视觉和解剖等先验知识筛选得到 DMN(18,19,26,35 和 57)的独立成分空间分布(图 1)。

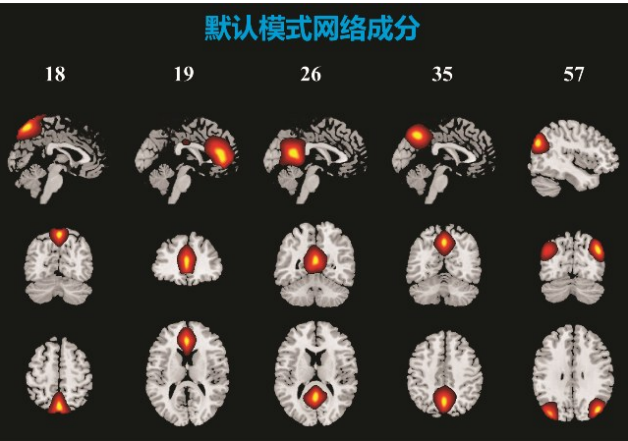


图 1 默认模式网络的独立成分空间  
Figure 1 Spatial distribution of the independent components in the default mode network

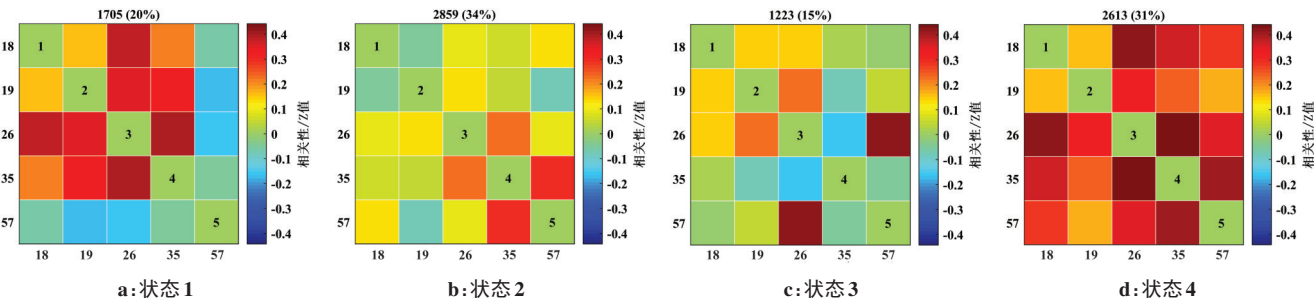


图 2 4 个动态功能连接状态的聚类质心  
Figure 2 Cluster centroids of 4 dynamic functional connectivity states

运用滑动窗相关法,将滑动窗口的大小设置为 30 TR,步长设置为 1 TR,滑动时间窗的窗口以 1 TR 的步长沿着时间轴滑动。每个被试的核磁数据经过预处理后,数据的时间序列的长度变为 170 TR,所以每个被试会生成 140 个时间窗口,60 个被试共生成 8 400 个时间窗口。然后通过 k-均值聚类方法并且使用肘部法则将动态功能网络连接聚类为 4 种功能连接状态(图 2)。在 8 400 个时间窗口中,有 1 705 个时间窗口属于状态 1,占有所有时间窗口的比例为 20%;有 2 859 个时间窗口属于状态 2,占有所有时间窗口的比例为 34%;有 1 223 个时间窗口属于状态 3,占有所有时间窗口的比例为 15%;有 2 613 个时间窗口属于状态 4,占有所有时间窗口的比例为 31%。每个状态表示 DMN 内部具有不同的连接强度,每个状态的聚类质心的功能连接模式和强度在图 2 的 4 个功能连接矩阵中显示。

通过双样本独立 *t* 检验检测出吸烟组和非吸烟组 DMN 内部的动态功能连接在状态 2 具有显著性统计学差异(图 3)。图 3 中红色的矩形表明,统计显著性阈值( $P<0.05$ , FDR 校正)。结果表明,相比于非吸烟者,青少年吸烟者的 DMN 内部的功能连接性显著性降低。

曼惠特尼 *U* 检验是一种非参数检验方法,如果研究的两组样本数据之间相互独立,但是不符合正态分布,则可以使用曼惠特尼 *U* 检验方法研究两组数据的差异性,该检验方法的有效性与 *t* 检验方法相当,并且容易计算检验统计量<sup>[12]</sup>。通过验证吸烟组和非吸烟组的动态功能连接指标发现,两组样本数据之间相互独立,但是均不符合正态分布。在数据分析软件 SPSS 中采用非参数曼惠特尼 *U* 检验方法检测两组动态功能连接指标的差异,结果如表 2 所示,青少年吸烟组和非吸烟组的动态功能连接指标中的平均停留时间在状态 3 存在统计学差异( $P=0.038$ ),两组其它的动态功能连接指标没有统计学差异( $P>0.05$ )。



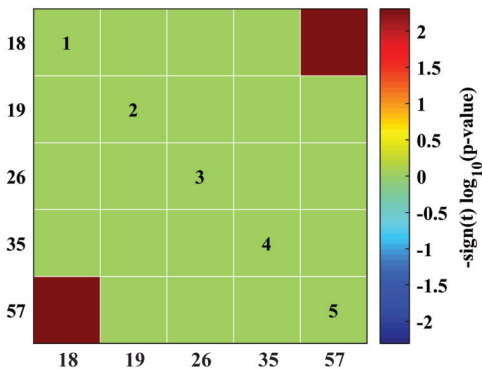


图3 吸烟组和非吸烟组在状态2的功能网络连接的显著性差异  
Figure 3 Significant differences in functional network connectivity in state 2 between smoking group and non-smoking group

由斯皮尔曼相关方法分析表明,在状态3中,吸烟组的平均停留时间与烟龄呈显著性正相关( $r=0.389$ ,  $P=0.034$ )(图4),但是与包年、FTND无显著相关性。

3 讨论

DMN 主要包括内侧前额叶皮质、后扣带回皮质、楔前叶等脑区<sup>[17]</sup>。该网络的脑区通常在静息状态时活动水平明显强于其他脑区,并表现出自发性活动增加,但是在执行认知任务期间,DMN的活动会受到一定的抑制表现出自发性活动减少<sup>[18]</sup>。先前传统的静息态 fMRI 研究发现,相比于非吸烟者,吸烟者在静

表2 吸烟组和非吸烟组的动态功能连接指标的显著性分析  
Table 2 Significance analysis of dynamic functional connectivity indices in smoking group and non-smoking group

动态功能连接指标	青少年吸烟组( $n=30$ )	非吸烟组( $n=30$ )	曼惠特尼 $U$ 值	$Z$ 值	$P$ 值
状态1时间分数	0.064(0, 0.325)	0.125(0, 0.288)	447.5	-0.038	0.970
状态2时间分数	0.293(0.082, 0.498)	0.293(0.116, 0.588)	437.5	-0.185	0.853
状态3时间分数	0(0, 0.560)	0(0, 0.052)	334.5	-1.929	0.054
状态4时间分数	0.196(0.038, 0.566)	0.286(0.093, 0.552)	398.0	-0.771	0.441
状态1平均停留时间/s	5.000(0, 26.875)	10.000(0, 23.186)	438.5	-0.173	0.862
状态2平均停留时间/s	20.500(9.500, 35.250)	18.250(6.875, 25.813)	404.5	-0.673	0.501
状态3平均停留时间/s	0(0, 47.750)	0(0, 7.250)	325.5	-2.079	0.038
状态4平均停留时间/s	20.000(5.25, 31.583)	17.083(8.688, 32.917)	434.0	-0.237	0.813
转换次数	4.00(2.75, 5.00)	5.00(3.75, 6.25)	338.5	-1.670	0.095

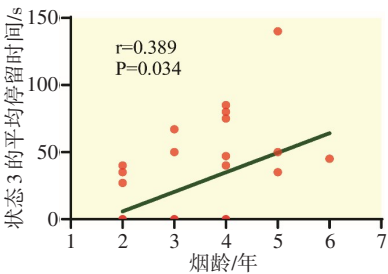


图4 吸烟组在状态3的平均居留时间与烟龄的显著相关性  
Figure 4 Significant correlation between the mean dwell time of smoking group in state 3 and smoking duration

息态时 DMN 内部的功能连接性降低<sup>[19]</sup>。除此之外,有研究表明,吸烟者 DMN 脑区的活性降低可能是因为尼古丁提高基于认知任务的整体注意力,从而增强任务表现的一般机制<sup>[20]</sup>。最近许多研究发现处于静息态时的大脑不是一成不变的,而是动态变化的<sup>[21-23]</sup>。上述的研究没有考虑大脑活动的动态特性,而此次研究运用动态功能连接分析方法(滑动时间窗口分析方法)探讨青少年吸烟者与非吸烟者 DMN 内部的功能连接并且与先前静息态 fMRI 研究得出的

结论一致,得出吸烟者的 DMN 内部功能连接降低的结论。

本研究还对吸烟组和非吸烟组的动态功能连接指标进行比较,发现吸烟者在状态3的平均停留时间较长。相比于其它2个状态的功能连接强度,状态2和状态3显示出相对弱的连接性。这表明吸烟者在功能连接性弱的状态3的平均时间长度更长。这与之前的一项研究解释一致,尼古丁的使用会降低网络内部和网络之间的功能连接,导致吸烟者会在功能连接性弱的状态的停留时间更长<sup>[24]</sup>。除此之外,本文还将状态3的平均停留时间与吸烟统计学数据(烟龄、包年和 FTND)做相关性分析,发现烟龄(吸烟年限)与平均停留时间呈显著性正相关,说明吸烟的年限越长,在功能连接性弱的状态3的平均停留时间越长。这表明动态功能连接指标可以作为研究青少年吸烟成瘾者吸烟年限有用的生物标志物。

从青春期到成年期正在经历一系列重大的神经生物学变化,处于这个阶段的青少年机体的各个系统及器官发育还不完善<sup>[25]</sup>。在青少年发育的关键时

期,大脑容易受到尼古丁的影响,极大部分的青少年在尝试吸烟后难以戒烟,并且有很大的可能成为终生的吸烟者<sup>[26]</sup>。之前的fMRI研究是以在静息态时大脑是一成不变的前提下进行研究的。本文通过动态功能连接分析方法,来探讨青少年吸烟者和非吸烟者与认知控制能力机制有关的DMN内的动态功能连接,研究的结果进一步证明吸烟会导致DMN功能连接性发生变化,实验的结果表明吸烟会导致青少年DMN的功能连接性降低,并且还发现烟龄对大脑DMN的功能连接有直接的影响。青少年吸烟者吸烟的年限越长,对大脑DMN功能网络连接较弱的状态的影响就越大,且维持在该状态下的平均停留时间越长。希望本研究可以为青少年吸烟成瘾机制提供新的见解,可以促进大家对青少年吸烟成瘾机制更全面的认识。

## 【参考文献】

- [1] Carter BD, Freedman ND, Jacobs EJ. Smoking and mortality-beyond established causes REPLY[J]. *New Engl J Med*, 2015, 372(22): 2170.
- [2] Xi B, Liang Y, Liu Y, et al. Tobacco use and second-hand smoke exposure in young adolescents aged 12-15 years: data from 68 low-income and middle-income countries[J]. *Lancet Glob Health*, 2016, 4(11): E795-E805.
- [3] Morales AM, Ghahremani D, Kohno M, et al. Cigarette exposure, dependence, and craving are related to insula thickness in young adult smokers[J]. *Neuropsychopharmacol*, 2014, 39(8): 1816-1822.
- [4] Yu D, Yuan K, Bi Y, et al. Altered interhemispheric resting-state functional connectivity in young male smokers[J]. *Addict Biol*, 2018, 23(2): 772-780.
- [5] Yuan K, Yu D, Zhao M, et al. Abnormal frontostriatal tracts in young male tobacco smokers[J]. *NeuroImage*, 2018, 183: 346-355.
- [6] 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.
- [7] Li Y, Yuan K, Guan Y, et al. The implication of salience network abnormalities in young male adult smokers[J]. *Brain Imaging Behav*, 2017, 11(4): 943-953.
- [8] 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.
- [9] Calhoun VD, Miller R, Pearlson G, et al. The chronnectome: time-varying connectivity networks as the next frontier in fMRI data discovery[J]. *Neuron*, 2014, 84(2): 262-274.
- [10] Gonzalez-Castillo J, Hoy CW, Handwerker DA, et al. Tracking ongoing cognition in individuals using brief, whole-brain functional connectivity patterns[J]. *P Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(28): 8762-8767.
- [11] Hutchison RM, Womelsdorf T, Allen EA, et al. Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations[J]. *Neuroimage*, 2013, 80: 360-378.
- [12] Li G, Zhou L, Chen Z, et al. Dynamic functional connectivity impairments in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder [J]. *Parkinsonism Relat D*, 2020, 79: 11-17.
- [13] Malhi GS, Das P, Outhred T, et al. Resting-state neural network disturbances that underpin the emergence of emotional symptoms in adolescent girls: resting-state fMRI study[J]. *Brit J Psychiat*, 2019, 215(3): 545-551.
- [14] Fu Z, Caprihan A, Chen J, et al. Altered static and dynamic functional network connectivity in Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular disease: shared and specific brain connectivity abnormalities [J]. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(11): 3203-3221.
- [15] Espinoza FA, Liu J, Ciarochi J, et al. Dynamic functional network connectivity in Huntington's disease and its associations with motor and cognitive measures[J]. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(6): 1955-1968.
- [16] Jiang SF, Shi JY, Yang ZT, et al. Aberrant dynamic functional network connectivity in cirrhotic patients without overt hepatic encephalopathy [J]. *Eur J Radiol*, 2020, 132(4):109324.
- [17] Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model[J]. *Trends Cogn Sci*, 2011, 15(10): 483-506.
- [18] Raichle ME, Macleod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function[J]. *P Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(2): 676-682.
- [19] Tanabe J, Nyberg E, Martin LF, et al. Nicotine effects on default mode network during resting state[J]. *Psychopharmacology*, 2011, 216(2): 287-295.
- [20] Hahn B, Ross TJ, Yang Y, et al. Nicotine enhances visuospatial attention by deactivating areas of the resting brain default network[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(13): 3477-3489.
- [21] Allen EA, Damaraju E, Plis SM, et al. Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state[J]. *Cereb Cortex*, 2014, 24(3): 663-676.
- [22] Bonkhoff AK, Schirmer MD, Bretzner M, et al. Abnormal dynamic functional connectivity is linked to recovery after acute ischemic stroke [J]. *Hum Brain Mapp*, 2021, 42(7): 2278-2291.
- [23] Mennigen E, Jolles DD, Hegarty CE, et al. State-dependent functional dysconnectivity in youth with psychosis spectrum symptoms [J]. *Schizophrenia Bull*, 2020, 46(2): 408-421.
- [24] Vergara VM, Weiland BJ, Hutchison KE, et al. The impact of combinations of alcohol, nicotine, and cannabis on dynamic brain connectivity[J]. *Neuropsychopharmacol*, 2018, 43(4): 877-890.
- [25] Yuan K, Yu D, Bi Y, et al. The left dorsolateral prefrontal cortex and caudate pathway: new evidence for cue-induced craving of smokers [J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(9): 4644-4656.
- [26] Bi Y, Zhang Y, Li Y, et al. 12 h abstinence-induced right anterior insula network pattern changes in young smokers[J]. *Drug Alcohol Depen*, 2017, 176: 162-168.

(编辑:陈丽霞)