

## 2型糖尿病脑改变的fMRI研究进展

孙倩, 于瀛综述 胡玉川, 崔光彬 审校

**【摘要】** 糖尿病为常见代谢性疾病,2型糖尿病(T2DM)患者易罹患认知功能障碍,甚至可进展为痴呆,但T2DM脑部变化特征及发病机制尚未完全阐明。神经影像学为T2DM患者认知功能障碍的发病及进展提供了重要线索,随着MRI技术的进步,扩散张量成像(DTI)、灌注加权成像(PWI)及血氧水平依赖(BOLD)成像等功能磁共振成像(fMRI)广泛应用于T2DM脑病的研究。本文对T2DM相关脑结构、血流及功能改变的fMRI研究进展进行综述。

**【关键词】** 糖尿病,2型;糖尿病并发症;功能磁共振成像;脑微结构;脑血流

**【中图分类号】** R587.1; R587.2; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)02-0138-03

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.02.010

近年来,糖尿病发病率不断攀升,已成为全球面临的严重问题。2013年国际糖尿病联盟(International diabetes federation, IDF)公布糖尿病的全球患病人数为3.82亿,预计到2035年,该数字将增至5.92亿<sup>[1]</sup>。中国的糖尿病发病率为11.6%,患病人数超过1亿,占全世界糖尿病患病人数的1/3,其中2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)高达95%<sup>[2]</sup>。

糖尿病是认知功能障碍的独立危险因素<sup>[3]</sup>。T2DM患者发生痴呆的风险是正常人群的1.5~2.5倍,早在单纯空腹血糖升高或糖耐量受损时,即可出现认知功能减退,并随着病程的进展,认知减退愈加显著,甚至发展为痴呆<sup>[4]</sup>。目前对于痴呆的临床治疗效果甚微,而早期诊断及及时有效干预T2DM患者合并认知功能障碍对降低痴呆的发生率具有重要意义。然而,T2DM伴认知功能障碍的病理生理机制目前尚未完全阐明。近年来,大量的研究应用MRI新技术来探讨T2DM的脑结构、血流及功能改变。本文对T2DM伴认知功能障碍的功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究进展进行综述。

### T2DM相关脑内病变

#### 1. 脑萎缩

研究显示T2DM患者全脑体积减小<sup>[5,6]</sup>,随着病程进展,脑萎缩加快,甚至可达正常老年人脑萎缩速度的3倍<sup>[6]</sup>。此外,T2DM还可造成局部脑萎缩,多累及颞叶<sup>[7,8]</sup>。T2DM患者脑萎缩与轻度认知功能障碍有关,表现为记忆力、注意力、执行能力减低以及信息处理速度下降<sup>[9]</sup>。内侧颞叶尤其是海马的萎缩,被认为是神经退行性变的标志,在阿尔兹海默病中尤其显著,这可能是T2DM患者易向痴呆转化的神经机制之一。

在MRI中评估脑萎缩的常用方法有视觉分级法和自动分割法。视觉分级较主观,对操作者依赖性强;自动分割法相对客观准确,其中基于体素的形态学测量(voxel-based morphometry, VBM)是全自动的形态学测量方法,可以定量评估脑灰质、白质病变。值得注意的是,多数研究只对头颅大小或颅内体积进行校正,很少对全脑容量进行校正,因此无法评估海马萎缩

占全脑萎缩的比例。近期一项对海马体积和全脑体积进行校正的研究发现,T2DM相关认知功能下降与海马萎缩不存在相关性<sup>[5]</sup>。因此,T2DM相关认知功能减低与海马萎缩之间的关系有待进一步研究。

#### 2. 脑白质病变

深部脑白质主要由大脑中动脉的滋养动脉供血,侧枝循环少,对缺血较敏感,此部位损伤易导致认知功能障碍<sup>[10]</sup>。研究表明,T2DM组的脑白质病变体积大于未患糖尿病组,其原因可能与高血糖状态下的大脑微血管病变导致脑白质缺血变性及脱髓鞘改变有关<sup>[11]</sup>。同时,T2DM常伴随血管危险因素,如胰岛素抵抗、高血压、肥胖等,这些因素也被证实与脑白质损害有关,当校正了其他心血管危险因素后,T2DM和脑白质损害无显著相关性<sup>[5]</sup>。相关研究发现,T2DM显著加速了脑白质损害的进程<sup>[6]</sup>,糖尿病病程越长,腔隙性脑梗死和脑白质病变的比例越高,且罹患轻度认知功能障碍的比例越高<sup>[12]</sup>。然而,亦有研究证实T2DM对脑白质损害无明显促进作用<sup>[13]</sup>。

#### 3. 腔隙性脑梗死

T2DM与腔隙性脑梗死之间存在显著相关性<sup>[14]</sup>,是腔隙性脑梗死和脑白质损害的主要病因之一。腔隙性脑梗死是常见的脑小血管病,是深部脑白质及脑干穿通动脉病变所致的缺血性梗死,基底节区和脑干是神经纤维束走行的重要通路,因此发病后约1/3患者出现认知功能障碍,11%~23%进展为痴呆<sup>[15,16]</sup>。

#### 4. 脑微出血

脑微出血是脑内微小血管病变导致的脑实质亚临床损害,其病理改变是微小血管周围的含铁血黄素沉积及微量出血。据报道,脑微出血在平均(68.5±6.3)岁的人群中的发生率约为10.2%,而在T2DM人群中的检出率高达37.26%,且常为多发,说明T2DM导致脑微出血病变的发生率更高,且微血管损伤更广泛。研究显示T2DM患者脑微出血的病灶数目与蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)评分呈负相关,即病灶数目越多,MoCA评分越低,认知功能损害越严重<sup>[17]</sup>。同时,脑微出血加重了T2DM患者记忆力等认知功能的损害程度<sup>[18]</sup>。另外,脑微出血与脑白质损害、腔隙性梗死间关系密切,且随着脑白质病变和腔隙性梗死程度的加重,脑微出血检出率明显提高<sup>[19-21]</sup>。

作者单位:710038 西安,第四军医大学唐都医院放射科

作者简介:孙倩(1990—),女,陕西西安人,硕士研究生,主要从事糖尿病脑改变功能磁共振成像工作。

通讯作者:崔光彬, E-mail:cgbtd@126.com

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81471636)

## MRI 新技术在 T2DM 患者认知功能障碍中的应用

## 1. 扩散张量成像

扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是基于水分子扩散的差异性来研究神经纤维的走向,通过各向异性分数(fractional anisotropy, FA)和平均扩散率(mean diffusivity, MD)等参数间接反映脑白质微结构的完整性<sup>[22]</sup>。FA代表水分子各向异性占整个扩散张量的比例;FA值越高,脑白质各向异性越强,组织排列越致密,完整性越好。MD值代表组织内水分子向不同方向扩散的速率和范围,反映细胞膜或髓鞘的完整性;MD值越高,表明水分子运动受限程度越小。相关研究显示,T2DM患者部分脑区FA值减低<sup>[23,24]</sup>,伴或不伴MD值升高,以额叶和颞叶受累为著。而另一项研究却发现,T2DM患者的胼胝体、左侧内囊前肢和左侧外囊最易受累<sup>[25]</sup>。

## 2. 灌注加权成像

T2DM患者血糖控制不佳可导致血管病变,在中老年T2DM患者中发病率约为正常人的2~5倍<sup>[26]</sup>。灌注加权成像(perfusion weighted imaging, PWI)通过静脉内注射对比剂,观察脑组织血流灌注信息。研究发现,T2DM患者的脑血容量(cerebral blood volume, CBV)和脑血流量(cerebral blood flow, CBF)均不同程度减低,对比剂平均通过时间(mean transit time, MTT)和达峰时间(time to peak, TTP)延长<sup>[27]</sup>。可能原因是:①T2DM患者长期高血糖引起毛细血管基底膜增厚,继发性管腔狭窄;②T2DM患者常伴随脂质代谢紊乱造成血液粘稠度升高,血流缓慢,导致脑血流减少。Last等<sup>[28]</sup>应用动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)技术测量T2DM患者局部脑血流改变的研究结果证实,大脑皮层和皮层下多个脑区血流量降低,以额、颞叶为著。同时,相关SPECT研究也证实,T2DM患者全脑或部分脑区脑血流均有所降低,尤以颞叶、顶叶和海马区降低为著,甚至在T2DM早期就可出现部分脑区血流量降低<sup>[29]</sup>,这些脑区脑血流降低与认知功能障碍相关。

## 3. 血氧水平依赖功能磁共振成像

血氧水平依赖功能磁共振成像(blood oxygen level dependent-functional magnetic resonance imaging, Bold-fMRI)是基于氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的磁敏感性不同,即脑活动时,引起局部血液中氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白比值改变,造成MR信号的改变,Bold-fMRI是最常用的fMRI技术,包括任务态fMRI和静息态fMRI。与任务态fMRI相比,静息态fMRI不需要设计复杂的任务,扫描简单易行,可操作性强。静息态fMRI主要包括功能连接(functional connectivity, FC)、局部一致性(regional homogeneity, ReHo)和低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)方面的研究。

研究发现,T2DM患者双侧海马和默认网络(default mode network, DMN)出现广泛性FC降低,且FC降低程度与认知水平相关<sup>[30]</sup>。早在胰岛素抵抗增加和糖化血红蛋白升高时即可发现DMN的FC降低<sup>[31]</sup>。胰岛素抵抗是T2DM的主要特征之一,T2DM患者后扣带回与全脑FC的研究发现,后扣带回与右侧颞中回、左侧舌回等部位出现FC异常,且后扣带-右侧颞中回FC与胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)呈负相关。后扣带-右侧颞中回FC异常可能对评估T2DM患者的认知功能障碍起到了核心作用<sup>[30]</sup>。陈志晔等<sup>[32]</sup>研究显示,与正常对照组相比,

不伴有认知功能障碍的T2DM患者,双侧后扣带回与其他脑区间的FC无显著差异,且后扣带回的FC值与认知水平无显著相关性,提示后扣带回FC可能是T2DM患者发生认知功能障碍的特征性改变。另一项结合DTI和静息态Bold-fMRI功能连接方法分析T2DM认知功能障碍的神经生物学机制研究发现,T2DM患者的扣带束和钩束完整性降低(FA值降低),后扣带回、梭状回和额中回FC异常,且后扣带-额中回FC异常与扣带束完整性降低有关<sup>[31]</sup>。

ReHo是利用肯德尔和谐系数(the kendall coefficient of concordance, KCC)来计算时间序列内相邻体素间随时间变化的相似性。研究发现T2DM患者枕叶和中央后回ReHo值降低,且楔前叶和舌回ReHo值降低能预测认知功能减退的程度。T2DM患者的双侧楔前叶、右侧距状回、舌回和枕中回ReHo值降低,上述脑区主要分布于DMN和视觉网络,表明楔前叶网络和DMN局部神经元活动同步性减低,这种改变提示T2DM患者存在认知功能障碍,同时左侧楔前叶ReHo值与MoCA评分存在正相关<sup>[33]</sup>。由此可见,楔前叶ReHo值改变可能是T2DM患者发生认知功能障碍的特征性改变。另有研究证实,T2DM早期尚未出现认知功能障碍患者的右侧丘脑、海马、嗅皮质及左侧壳核的ReHo值显著降低,局部脑区神经功能协同性受损。T2DM患者ReHo值减低区主要位于皮层下结构和边缘叶,大脑皮层受累并不显著<sup>[32]</sup>。由此可见,随着认知功能障碍的进展,T2DM患者ReHo改变可能首先发生于皮层下,而后累及皮层。

ALFF是分析大脑运动皮层在低频波段(0.01~0.08 Hz)BOLD信号的低频振荡。研究发现,T2DM患者额叶、颞叶、丘脑以及小脑后叶ALFF值降低,而视觉皮层ALFF值升高,且ALFF值升高与MoCA分数呈显著负相关<sup>[34]</sup>。T2DM伴轻度认知功能障碍患者岛叶、楔前叶等DMN脑区的自发神经活动强度降低<sup>[35]</sup>,提示楔前叶在T2DM患者神经功能自发性活动中起着重要作用。因此,静息态fMRI对T2DM相关认知功能下降的神经生理学机制提供了重要科学证据。

综上所述,糖尿病起病隐匿,T2DM与中枢神经退行性改变及血管性病变更密切相关,血糖控制不佳易引发并加速认知功能障碍。fMRI技术可精准定量分析T2DM患者脑血流、微结构以及脑功能的改变,联合应用多种fMRI技术综合分析大脑结构和功能特性将提供更加全面的信息。

## 参考文献:

- [1] Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(2):137-149.
- [2] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. *JAMA*, 2013, 310(9):948-959.
- [3] Wennberg AM, Gottesman RF, Kaufmann CN, et al. Diabetes and cognitive outcomes in a nationally representative sample: the National Health and Aging Trends Study[J]. *Int Psychogeriatr*, 2014, 26(10):1729-1735.
- [4] Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, et al. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(2):108-114.
- [5] Falvey CM, Rosano C, Simonsick EM, et al. Macro- and micro-

- structural magnetic resonance imaging indices associated with diabetes among community-dwelling older adults[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(3):677-682.
- [6] Espeland MA, Bryan RN, Goveas JS, et al. Influence of type 2 diabetes on brain volumes and changes in brain volumes: results from the Women's Health Initiative Magnetic Resonance Imaging studies[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(1):90-97.
- [7] Moran C, Phan TG, Chen J, et al. Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(12):4036-4042.
- [8] Roberts RO, Knopman DS, Przybelski SA, et al. Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment[J]. *Neurology*, 2014, 82(13):1132-1141.
- [9] Manschot SM, Brands AM, van der Grond J, et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2006, 55(4):1106-1113.
- [10] Silvera VM, Gordon LB, Orbach DB, et al. Imaging characteristics of cerebrovascular arteriopathy and stroke in Hutchinson-Gilford progeria syndrome[J]. *AJNR*, 2013, 34(5):1091-1097.
- [11] Kooistra M, Geerlings MI, Mali WP, et al. Diabetes mellitus and progression of vascular brain lesions and brain atrophy in patients with symptomatic atherosclerotic disease. The SMART-MR study[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 332(1-2):69-74.
- [12] 苏琳, 张庆文, 李卫, 等. 病程对老年 2 型糖尿病患者认知功能及相关危险因素的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(10):1071-1075.
- [13] van Elderen SG, de Roos A, de Craen AJ, et al. Progression of brain atrophy and cognitive decline in diabetes mellitus: a 3-year follow-up[J]. *Neurology*, 2010, 75(11):997-1002.
- [14] van Harten B, de Leeuw FE, Weinstein HC, et al. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(11):2539-2548.
- [15] Morris HR, Waite AJ, Williams NM, et al. Recent advances in the genetics of the ALS-FTLD complex[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012, 12(3):243-250.
- [16] Marchant NL, Reed BR, Sanossian N, et al. The aging brain and cognition: contribution of vascular injury and abeta to mild cognitive dysfunction[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(4):488-495.
- [17] 熊婧彤, 苗强, 伍建林, 等. 磁敏感加权成像检测糖尿病患者脑微出血及其与认知功能的相关性[J]. *中国医学影像技术*, 2015, 13(12):1792-1796.
- [18] 侯静. 合并 CMBs 的 T2DM 患者相关记忆功能及静息态脑功能改变的研究[D]. 长沙:中南大学, 2014:1-39.
- [19] 高中宝, 赵杏丽, 王振福, 等. 脑微出血与脑白质病变及腔隙性梗死关系研究[J]. *中国卒中杂志*, 2015, 10(10):822-826.
- [20] 何金龙, 牛广明, 韩晓东, 等. SWI 在糖尿病患者伴发脑内微出血中的诊断应用[J]. *放射学实践*, 2013, 28(12):1254-1258.
- [21] Ikram MA, van der Lugt A, Niessen WJ, et al. The rotterdam scan study: design update 2016 and main findings[J]. *Eur J Epidemiol*, 2015, 30(12):1299-1315.
- [22] Tournier JD, Mori S, Leemans A. Diffusion tensor imaging and beyond[J]. *Magn Reson Med*, 2011, 65(6):1532-1556.
- [23] Hsu JL, Chen YL, Leu JG, et al. Microstructural white matter abnormalities in type 2 diabetes mellitus: a diffusion tensor imaging study[J]. *Neuroimage*, 2012, 59(2):1098-1105.
- [24] Reijmer YD, Brundel M, de Bresser J, et al. Microstructural white matter abnormalities and cognitive functioning in type 2 diabetes: a diffusion tensor imaging study[J]. *Diabetes care*, 2013, 36(1):137-144.
- [25] 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(11):3596-3605.
- [26] Kim JT, Lee SH, Hur N, et al. Blood flow velocities of cerebral arteries in lacunar infarction and other ischemic strokes[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 308(1-2):57-61.
- [27] 刘桂锋, 姚铭, 陈琰. MRI 血管及灌注成像对糖尿病患者脑血管病变的应用研究[J]. *磁共振成像*, 2013, 4(5):321-324.
- [28] Last D, Alsop DC, Abduljalil AM, et al. Global and regional effects of type 2 diabetes on brain tissue volumes and cerebral vasoreactivity[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(5):1193-1199.
- [29] 齐颖, 张人玲. 糖尿病患者脑血流灌注及糖代谢的临床特点[J]. *中华糖尿病杂志*, 2005, 13(4):272-273.
- [30] Chen YC, Jiao Y, Cui Y, et al. Aberrant brain functional connectivity related to insulin resistance in type 2 diabetes: a resting-state fMRI study[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(6):1689-1696.
- [31] Hoogenboom WS, Marder TJ, Flores VL, et al. Cerebral white matter integrity and resting-state functional connectivity in middle-aged patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2014, 63(2):728-738.
- [32] 陈志晔, 刘梦琦, 刘梦雨, 等. 2 型糖尿病患者脑部静息态的功能磁共振成像[J]. *南方医科大学学报*, 2014, 34(8):1083-1091.
- [33] 林钱森, 陈自谦, 肖慧, 等. 基于局部一致性方法的 2 型糖尿病静息态脑功能磁共振成像研究[J]. *功能与分子医学影像学(电子版)*, 2015, 4(2):645-650.
- [34] Wang CX, Fu KL, Liu HJ, 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.
- [35] 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.

(收稿日期:2015-12-20 修回日期:2016-01-15)