

## 基于图论分析探究 2 型糖尿病脑网络结构全局拓扑属性的改变

许珊,汪旭洋,杨东,杨芸,林琳,沈晶,宗建国,伍建林  
(大连大学附属中山医院放射科,辽宁 大连 116001)

**[摘要]** 目的:通过扩散谱成像(Diffusion spectrum imaging,DSI)及图论分析探究 2 型糖尿病(T2DM)患者脑网络全局拓扑属性改变及其与相关临床指标和认知功能评分的相关性。**方法:**收集符合诊断标准的 27 例 T2DM 患者(T2DM 组)及招募性别、年龄、受教育年限相匹配的 19 例健康志愿者(HC 组),采用认知量表等检测受试者 MoCA、VFT、焦虑相关评分,并收集空腹血糖、甘油三酯、高密度脂蛋白等临床指标。均使用 3.0T MRI 行 DSI 扫描,通过 DSI-STUDIO 软件构建全脑结构网络并计算全局网络拓扑属性。分析两组被试脑网络全局拓扑属性的差异,将年龄、性别作为协变量,采用 spearman 偏相关分析评估 T2DM 患者脑结构网络相关特征参数与临床相关指标及认知评分的相关性,以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。**结果:**T2DM 组的小世界系数、全局效率、聚类系数及富人俱乐部(rich-club)系数( $k=5, 15$ )均低于 HC 组( $P<0.05$ ),而 T2DM 组特征路径长度高于 HC 组( $P<0.05$ )。此外,rich-club 系数( $k=5$ )与焦虑呈负相关( $r=-0.630, P=0.001$ ),rich-club 系数( $k=15$ )与 FPG 呈负相关( $r=-0.398, P=0.049$ )。**结论:**T2DM 患者小世界系数、全局效率及聚类系数的全局传输能力均显示下降并伴纤维富集区域损伤,其中焦虑及空腹血糖的改变可能与全局拓扑属性之间存在一定关联。

**[关键词]** 糖尿病,2 型;脑;磁共振检查

**[中图分类号]** R587.1;R445.2;R742

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1008-1062(2024)08-0537-04

**DOI:**10.12117/jccmi.2024.08.002

### Exploring the changes in global topological properties of T2DM brain network structure based on graph theory analysis

XU Shan, WANG Xu-yang, YANG Dong, YANG Yun, LIN Lin, SHEN Jing, ZONG Jian-guo, WU Jian-lin  
(Department of Radiology, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian Liaoning 116001, China)

**Abstract: Objective:** To explore the changes in global topological properties of brain networks in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients and their correlation with relevant clinical indicators and cognitive function scores through diffusion spectroscopy imaging(DSI) and graph theory analysis. **Methods:** Twenty-seven T2DM patients with mild(T2DM group) who met the diagnostic criteria and 19 healthy volunteers(HC group) who matched gender, age, and years of education were recruited. MoCA, VFT, anxiety related scores, and clinical indicators such as fasting blood glucose, triglycerides, and high-density lipoprotein were measured using cognitive scales. All DSI scans were performed by a 3.0T MRI (Siemens, Magnetom Skyra), and the whole brain structure network was constructed using DSI-STUDIO software to calculate the global network topology properties. We analyzed the differences in global topological properties of brain networks between two groups of participants, using age and gender as covariates. Spearman partial correlation analysis was used to evaluate the correlation between brain structural network related characteristic parameters and clinical related indicators and cognitive scores in T2DM patients. A difference of  $P<0.05$  is statistically significant. **Results:** The small world coefficient, global efficiency, clustering coefficient, and rich club coefficient ( $k=5, 15$ ) of the T2DM group were lower than those of the HC group ( $P<0.05$ ), while the feature path length of the T2DM group was higher than that of the HC group( $P<0.05$ ). In addition, the rich club coefficient( $k=5$ ) is negatively correlated with anxiety ( $r=-0.630, P=0.001$ ), and the rich-club coefficient ( $k=15$ ) is negatively correlated with FPG ( $r=-0.398, P=0.049$ ). **Conclusion:** The global transmission ability of small world coefficient, global efficiency, and clustering coefficient in T2DM patients all showed a decrease accompanied by damage to fiber rich regions. Anxiety and changes in FPG may be associated with global topological attributes.

**Key words:** Diabetes Mellitus, Type 2; Brain; Magnetic Resonance Imaging

人脑是由多个相互连接的大脑区域组成的复杂网络。2 型糖尿病(T2DM)是常见的慢性代谢性疾病,由于长期的高血糖及胰岛素抵抗的状态<sup>[1]</sup>,T2DM 患者在炎症因子及氧化应激的作用下更容易出现脑灰质及白质损伤<sup>[2-3]</sup>,并进一步导致患者脑网

络结构拓扑属性的改变。弥散张量成像(DTI)技术可无创性反映脑白质纤维束微结构特征,并可基于此构建脑结构网络<sup>[4]</sup>;图论为一种数学分支能够基于整体对大脑信息传输能力进行综合性分析和量化,为脑网络研究提供新的方法与视角<sup>[5]</sup>。但 DTI 模

**[收稿日期]** 2023-12-06;**[修回日期]** 2023-12-25

**[作者简介]** 许珊(1997-),女,贵州贵阳人,在读硕士研究生。E-mail:shanxu333@126.com

**[通信作者]** 伍建林,大连大学附属中山医院放射科,116001。E-mail:cjr.wujianlin@vip.163.com

**[基金项目]** 国家自然科学基金(82071911),大连市科技创新基金(2021JJ12SN38)。

型自身局限性无法解决纤维交叉等问题<sup>[6]</sup>,扩散谱成像(DSI)不基于任何模型,是广义  $q$  采样成像方法的一种,可直接探测水分子的扩散分布,具有更好的纤维束追踪效果<sup>[7]</sup>。本研究通过  $Q$ -空间微分同构( $Q$ -space diffeomorphic reconstruction, QSDR)算法重建 DSI 数据,分析 T2DM 患者脑网络的全局拓扑属性变化,并探究有关指标与临床及认知评分之间的相关性。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究设计

本研究收集 2021 年 8 月—2022 年 8 月我院内分泌科诊断符合美国糖尿病协会(ADA)标准<sup>[8]</sup>的 T2DM 患者 27 例(T2DM 组),同时招募 19 例性别、年龄相匹配的健康志愿者(HC 组)。本研究经医院伦理委员会审批通过(批准号:2020017),所有受试者均签署知情同意书。

### 1.2 研究受试者

T2DM 组纳入标准:需满足 2021 年 ADA 制定的“糖尿病医学诊疗标准”<sup>[8]</sup>;所有受试者既往无明确的脑部病变及精神疾病;无糖尿病足及视网膜病变者;受教育年限 $\geq 6$ 年;右利手。HC 组纳入标准:无糖尿病等代谢疾病;所有受试者既往无明确的脑部病变及精神疾病;受教育年限 $\geq 6$ 年;右利手。HC 与 T2DM 组排除标准:不能配合完成 MRI 及相关检查者;图像质量检查不合格;常规 MRI 检查显示脑内有病变者,如严重脑白质病变等;合并有其它代谢性疾病者,如甲状腺功能亢进、维生素 B12 缺乏等。

### 1.3 磁共振成像设备及参数

采用 Siemens 3.0T 超导磁共振扫描仪(Magnetom Skyra)及 32 通道头颅专用相控阵列线圈。先行 T<sub>2</sub>WI 扫描,参数:TR=3 610 ms,TE=112 ms,层数=20,层厚=5.5 mm,视野=230 mm $\times$ 186 mm,矩阵=384 $\times$ 218,扫描时间为 54 s;符合纳入标准者行 DSI 序列检查,参数:TR=5 100 ms,TE=109 ms,体素大小 2.1 mm $\times$ 2.1 mm $\times$ 2.0 mm,层数=70,层厚=2.0 mm,视野=230 mm $\times$ 230 mm,矩阵=110 $\times$ 110,扫描时间为 683 s,b 值为

0~3 000 s/mm<sup>2</sup>。

### 1.4 脑网络分析

使用 Dsi-studio 软件 (<https://dsi-studio.labsolver.org>),计算 T2DM 组及 HC 组患者的全局结构网络的测量值。先使用 FSL 的涡流校正对于 DSI 图像进行预处理,并将 Nifti 文件转换成 Dsi-studio 软件独有的 SRC 格式的文件,通过软件自带的图像质量检查去除图像质量较低或弥散数据不完整的被试。选择 QSDR 的算法进行重建使数据位于 MNI 空间,并对重建后的 fib 文件进行纤维追踪以构建脑网络(图 1);纤维追踪是通过使用确定性纤维跟踪算法在整个大脑中共计 2 000 000 个种子点进行的,长度 $<30$ 或长度超过 300 mm 的纤维被舍弃,并根据各向异性分数(QA)在 0.5~0.7 之间随机选择阈值,当 QA 低于阈值时停止追踪。最后对所得的脑网络进行图论分析,并使用基于权重的分类系数、平均聚类系数、全局效率、特征路径长度、小世界系数和富人俱乐部(rich-club)系数等指标评估全局结构网络。

### 1.5 临床指标及神经心理学测试

采集受试者临床及实验室指标,包括年龄、受教育年限、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)及高密度脂蛋白(HDL)等。并在头颅 MRI 检查前,由经过训练的专人在密闭安静环境中行 MoCA、焦虑自评量表(SAS)、抑郁自评量表(SDS)、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)测试,总时长约 30 min。

### 1.6 统计分析

采用 SPSS 26.0 统计软件,所有计量资料均进行正态分布检验,方差齐性检验,符合正态分布表示为  $\bar{x}\pm s$ ,采用独立样本  $t$  检验;不符合正态分布表示为中位数(上下四分位数),采用 Mann-Whitney  $U$  检验,以  $P<0.05$  认为差异具有统计学意义。将年龄、性别作为协变量,将具有差异的全局拓扑属性与临床相关指标、认知评分等行 spearman 偏相关性分析,统计学显著性水平设定为  $P<0.05$ ,纠正错误发现率(FDR) $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

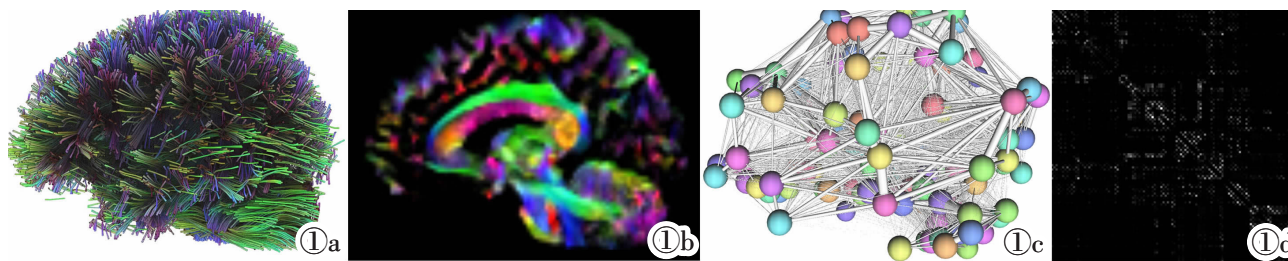


图 1 全脑确定性纤维追踪(图 1a);全脑纤维密度影像(图 1b);脑白质网络构建(图 1c);结构脑网络矩阵连接图(图 1d)。

Figure 1. Whole-brain deterministic fiber tracking(Figure 1a). Whole-brain fiber density imaging(Figure 1b). Construction of brain white matter networks(Figure 1c). Connectogram of structural brain network matrices(Figure 1d).

## 2 结果

### 2.1 一般资料

两组间 FPG、HbA1c、TG、HDL、MoCA、VFT、焦虑差异均有统计学意义 ( $P$  均  $<0.05$ )；而两组间年龄、性别、受教育年限、LDL、TC、CDT、TMT-A、抑郁及睡眠的差异均无统计学意义 ( $P$  均  $>0.05$ )。

### 2.2 两组受试者脑全局拓扑属性的比较

T2DM 组的小世界系数、全局效率、聚类系数及 rich-club 系数 ( $k=5、15$ ) 均低于 HC 组 ( $t=2.888, t=$

$2.496, t=2.114, t=-2.040, t=-2.577, P$  均  $<0.05$ )，而 T2DM 组特征路径长度高于 HC 组 ( $t=-2.599, P<0.05$ )，详见表 1。

### 2.3 T2DM 患者差异性全局拓扑属性与临床及认知评分的相关性

在 T2DM 患者组中，rich-club 系数 ( $k=5$ ) 与焦虑评分呈负相关 ( $r=-0.630, P=0.001$ )，rich-club ( $k=15$ ) 与 FPG 呈负相关 ( $r=-0.398, P=0.049$ )，其余全局拓扑属性与临床相关指标及认知评分相关性无统计学意义 ( $P$  均  $>0.05$ )，详见图 2。

表 1 两组受试者脑全局拓扑属性的比较

	T2DM 组 (n=27)	HC 组 (n=19)	T/Z	P
聚类系数	0.016±0.001	0.017±0.002	2.114	0.040
特征路径长度	21.387(19.022, 25.128)	18.722(18.206, 21.049)	-2.599	0.009
小世界系数	0.001±0.000	0.001±0.000	2.888	0.006
全局效率	0.067±0.008	0.073±0.008	2.496	0.016
rich-club ( $k=5$ )	1.000	1.000	-2.040	0.041
rich-club ( $k=10$ )	1.000	1.000	-1.853	0.064
rich-club ( $k=15$ )	0.9933(0.988, 0.996)	0.997(0.993, 1.000)	-2.577	0.010
rich-club ( $k=20$ )	0.978±0.009	0.983±0.010	1.519	0.136
rich-club ( $k=25$ )	0.954±0.019	0.957±0.022	0.456	0.651

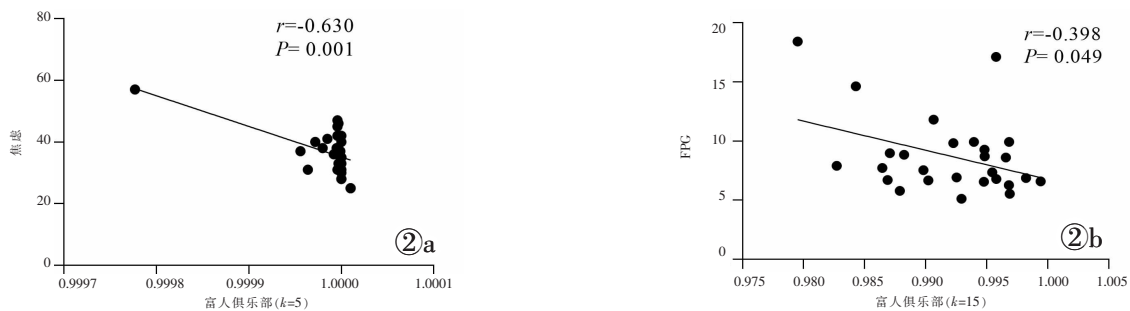


图 2 T2DM 患者差异的全局拓扑属性与临床相关指标相关性散点图。rich-club( $k=5$ )与焦虑呈负相关(图 2a)；rich-club( $k=15$ )与 FPG 呈负相关(图 2b)。

**Figure 2.** Global topological properties differences in T2DM patients and correlation with clinical parameters. Negative correlation between rich-club( $k=5$ ) and anxiety(Figure 2a). Negative correlation between rich-club( $k=15$ ) and FPG(Figure 2b).

## 3 讨论

图论是 1736 年由欧拉首次提出并用于解决柯尼斯堡桥的数学模型<sup>[9]</sup>，在全脑确定性纤维追踪中，以脑区为节点，纤维束数量值为边从而构建脑白质网络。近年来图论方法的运用不仅可以分析不同脑区之间的相互作用，还能对复杂的脑网络进行全局度量<sup>[10]</sup>，而大脑所具有的小世界属性能够保障信息在全局水平传递的高效性<sup>[11]</sup>，当相应拓扑属性降低或可提示存在脑白质网络的破坏及信息传递效率的下降。本研究通过 DSI 并基于图论分析方法探究 T2DM 患者脑结构网络全局拓扑属性的变化显示，相对于健康人群，T2DM 患者 rich-club 系数、全局效率及聚类系数等全局拓扑属性减低，其中 rich-club 系数 ( $k=5、15$ ) 与焦虑指数以及 FPG 之间存在

负相关，提示 T2DM 患者脑白质连接性的异常改变可引起全脑信息交流障碍，并且 T2DM 高血糖状态及焦虑心理与脑白质结构连接富集区域的损伤之间存在密切联系。

近年来，大脑区域连接在神经病理及精神疾病的研究中受到越来越多的重视；既往的研究表明，rich-club 区域相对于外周区域在病理条件下更易受到损伤<sup>[12]</sup>，例如 Crossley 等对阿兹海默症、癫痫等 26 种不同疾病进行研究发现，脑灰质病变多发生在脑的中枢区域<sup>[13]</sup>，而某些精神疾病所引起的白质损伤也同样集中在富集连接上<sup>[14]</sup>。尽管不同疾病针对的具体区域可能存在差异，但是 rich-club 区域白质损伤以及相关全局拓扑属性的下降似乎是神经病理改变的普遍特征规律<sup>[15]</sup>。

T2DM 由于胰岛素抵抗<sup>[16]</sup>和全身炎症反应<sup>[17]</sup>可

以导致脑白质损伤并加重随年龄增长而发生的脱髓鞘改变<sup>[18]</sup>,从而引起脑结构全局拓扑属性的降低。有研究<sup>[19]</sup>指出,与边缘区域相比,富人俱乐部区域呈现出持续的高基线活动与更高葡萄糖代谢水平,而 T2DM 引起的氧化应激及炎症反应可能更加集中在 rich-club 区域,导致突触功能障碍、髓鞘形成缺陷以及神经元的死亡<sup>[20]</sup>。同时,T2DM 可加重神经退行性改变,并在早期表现出代偿性大脑活动增加<sup>[21]</sup>,这可能导致淀粉样前体蛋白、 $\beta$ -淀粉样蛋白等毒性或氧化性物质等在高代谢富集区域的优先沉积,且 rich-club 可以通过轴突介导毒性物质在神经元之间的传播<sup>[22]</sup>,T2DM 引起的高血糖水平,不仅可以增加炎症因子水平,还可以促进晚期糖基化物质的表达,从而引起神经元及神经纤维损伤<sup>[23]</sup>;此外,T2DM 引起的胰岛素抵抗还可加重患者的焦虑与抑郁<sup>[24]</sup>。值得注意的是,本研究还发现只有当  $k$  值=15 时,空腹血糖与 rich-club 系数之间存在负相关,而只有  $k$  值=5 时,富人俱乐部系数与焦虑之间存在负相关,或可提示异常代谢引起的空腹血糖增高引起 rich-club 节点度相对较低区域的白质损伤,而 T2DM 患者的焦虑与节点度更高脑区的连接减低之间存在关联。

本研究也存在如下局限性:一方面,由于全局属性与临床指标的关系较为密切,本研究只分析了全局拓扑属性的改变,并未对局部属性进行分析;另一方面,由于 DSI-STUDIO 本身的算法未设定阈值,这可能对结果存在一定程度的影响。在今后的研究中我们将利用 Greta 进一步处理 DSI-STUDIO 结构网络连接数据,以期获得更加丰富的数据及可视化结果。

综上所述,本研究探究和验证了 T2DM 患者全脑拓扑属性改变与临床及心理认知指标的关联性,并为构建 T2DM 脑网络异常与临床表征及认知功能改变的神经通讯机制研究奠定了重要的影像学研究方法基础。

#### [参考文献]

[1]Demir S, Nawroth PP, Herzig S, et al. Emerging targets in type 2 diabetes and diabetic complications [J]. *Adv Sci(Weinh)*, 2021, 8(18): e2100275.  
 [2]Zilliox LA, Chadrasekaran K, Kwan JY, et al. Diabetes and cognitive impairment[J]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16(9): 87.  
 [3]赵秋月,杜鑫,张扬,等. 中老年人 2 型糖尿病遗传风险与脑灰质体积的关联研究[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2022, 33(1): 1-6.  
 [4]Wilmskoetter J, He X, Caciagli L, et al. Language recovery after brain injury: a structural network control theory study [J]. *J Neurosci*, 2022, 42(4): 657-669.  
 [5]Sporns O. Graph theory methods: applications in brain networks [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2018, 20(2): 111-121.  
 [6]董俊伊,苗延巍,王微微,等. 2 型糖尿病对阿尔茨海默病脑灰质

的影响;DKI 初步研究 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2019, 30(2): 92-97.  
 [7]Zhang H, He WJ, Liang LH, et al. Diffusion spectrum imaging of corticospinal tracts in idiopathic normal pressure hydrocephalus[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 636518.  
 [8]American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2021 [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1): S15-S33.  
 [9]Seguin C, Sporns O, Zzlesky A. Brain network communication: concepts, models and applications[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2023, 24(9): 557-574.  
 [10]Farahani FV, Karwowski W, Lighthall NR. Application of graph theory for identifying connectivity patterns in human brain networks: a systematic review[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 585.  
 [11]Lee DA, Lee HJ, Park KM. Structural brain network analysis in occipital lobe epilepsy[J]. *BMC Neurol*, 2023, 23(1): 268.  
 [12]Griffa A, Van Den Heuvel MP. Rich-club neurocircuitry: function, evolution, and vulnerability[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2018, 20(2): 121-132.  
 [13]Crossley NA, Mechelli A, Scott J, et al. The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 8): 2382-2395.  
 [14]Klauser P, Baker ST, Cropley VL, et al. White matter disruptions in schizophrenia are spatially widespread and topologically converge on brain network hubs [J]. *Schizophr Bull*, 2017, 43(2): 425-435.  
 [15]Goodkind M, Eickhoff SB, Oathes DJ, et al. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness [J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72(4): 305-315.  
 [16]Cui Y, Tang TY, Lu CQ, et al. Insulin resistance and cognitive impairment: evidence from neuroimaging [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2022, 56(6): 1621-1649.  
 [17]Venkat P, Zzcharek A, Landschoot-Ward J, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells harvested from type two diabetes rats promotes neurorestorative effects after stroke in type two diabetes rats[J]. *Exp Neurol*, 2020, 334: 113456.  
 [18]Hamilton RT, Bhattacharya A, Walsh ME, et al. Elevated protein carbonylation, and misfolding in sciatic nerve from db/db and Sod1(-/-) mice: plausible link between oxidative stress and demyelination[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65725.  
 [19]Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, et al. Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8609213.  
 [20]Cheong JLY, De Pablo-Fernandez E, Foltynic T, et al. The association between type 2 diabetes mellitus and Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2020, 10(3): 775-789.  
 [21]Griffa A, Baumann PS, Thiran JP, et al. Structural connectomics in brain diseases[J]. *Neuroimage*, 2013, 80: 515-526.  
 [22]Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, et al. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(6): 1860-1873.  
 [23]Galiero R, Caturano A, Vetrano E, et al. Peripheral neuropathy in diabetes mellitus: pathogenetic mechanisms and diagnostic options[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3554.  
 [24]Aagrwal R, Reno CM, Sharma S, et al. Insulin action in the brain regulates both central and peripheral functions [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 321(1): E156-E163.