

## 2 型糖尿病患者前扣带回功能连接的静息态 fMRI 研究

刘婉婷<sup>1</sup>, 孙嘉璐<sup>2</sup>, 王倩倩<sup>2</sup>, 潘佩纯<sup>3</sup>, 黄 杨<sup>1</sup>, 张小玲<sup>1</sup>, 张东升<sup>1</sup>

(1. 陕西省人民医院磁共振室, 陕西 西安 710068; 2. 西安医学院研究生院, 陕西 西安 710068;

3. 陕西中医药大学研究生院, 陕西 咸阳 712046)

**[摘要]** 目的: 采用静息态 fMRI 探讨不伴轻度认知功能障碍(MCI)的 2 型糖尿病(T2DM)患者前扣带回功能连接(FC)的变化特点。方法: 纳入 56 例 T2DM 及人口学资料相匹配的 60 例健康被试(HC), 行静息态 fMRI 检查及神经心理学评估量表, 以前扣带回不同亚区为种子点行全脑 FC 分析, 将差异脑区的 FC 值与临床资料及神经心理学评分行相关性分析。结果: 与 HC 相比, 不伴 MCI 的 T2DM 患者膝前部前扣带回(pACC BA32)与双侧海马 FC 值减低, 与双侧外侧前额叶及左侧中央前回 FC 值增高( $P < 0.05$ )。T2DM 组 pACC(BA32)与左侧海马 FC 强度与颜色连线测试 2(CTT-2)评分呈负相关( $P = 0.002, r = -0.410$ )。结论: 不伴 MCI 的 T2DM 患者 pACC(BA32)与双侧海马及双侧外侧前额叶 FC 紊乱, 提示 T2DM 患者可能存在一种涉及记忆功能的代偿机制。

**[关键词]** 糖尿病, 2 型; 认知功能障碍; 磁共振成像

**[中图分类号]** R587.1; R749.25; R445.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1008-1062(2024)02-0086-04

DOI:10.12117/jccmi.2024.02.003

### Resting-state fMRI study of functional connectivity of the anterior cingulate gyrus in type 2 diabetes

LIU Wan-ting<sup>1</sup>, SUN Jia-lu<sup>2</sup>, WANG Qian-qian<sup>2</sup>, PAN Pei-chun<sup>3</sup>, HUANG Yang<sup>1</sup>, ZHANG Xiao-ling<sup>1</sup>, ZHANG Dong-sheng<sup>1</sup>

(1. MRI of Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China;

2. Xi'an Medical University, Xi'an 710068, China;

3. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang Shaanxi 712046, China)

**Abstract: Objective:** To investigate the functional connectivity (FC) of anterior cingulate gyrus in type 2 diabetes(T2DM) without mild cognitive impairment using resting state functional MRI (rs-fMRI). **Methods:** Fifty-six patients with T2DM and demographic data matched 60 healthy subjects (HC) were enrolled in this study. All participants underwent rs-fMRI and neuropsychological assessment. The whole brain FC analysis was performed using different subregions of anterior cingulate gyrus as seed points. The correlation analysis between FC values in different brain regions and clinical data and neuropsychological evaluation was conducted. **Results:** Compared with HC, T2DM patients without MCI had lower FC values in the pregenual anterior cingulate cortex (pACC BA32) and bilateral hippocampus, and higher FC values in the bilateral lateral prefrontal lobe and left central anterior gyrus ( $P < 0.05$ ). There was a negative correlation between the pACC (BA32) and the left hippocampus FC intensity and color trails test-2 (CTT-2) score in T2DM group ( $P = 0.002, r = -0.410$ ). **Conclusion:** The disorder of FC of pACC (BA32) and bilateral hippocampus and bilateral lateral prefrontal lobe in T2DM patients without MCI suggests that there may be a compensatory mechanism involving memory function in T2DM patients.

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

2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是以胰岛素抵抗和胰岛素相对缺乏所造成长期高血糖为特征的慢性代谢性疾病<sup>[1]</sup>。已有研究证实 T2DM 会增加轻度认知功能障碍 (Mild cognitive impairment, MCI) 的患病风险<sup>[2]</sup>。一旦发生 MCI 则会大概率发展为痴呆<sup>[3]</sup>, 因此探讨 T2DM 早期认知功能损伤的神经影像学特征对疾病的诊断和预后具有重要意义<sup>[4]</sup>。以往研究已经证实即使不伴 MCI 的 T2DM 患

者也存在记忆力及注意力等多种认知单元异常<sup>[5-6]</sup>, 但其神经机制仍不清楚。认知功能损伤与负责该功能的关键脑区结构异常及功能连接 (Functional connectivity, FC) 紊乱密切相关<sup>[7-8]</sup>。前扣带回皮层 (Anterior cingulate cortex, ACC) 是背侧注意网络的核心脑区, 其膝下部 ACC (Subgenual anterior cingulate cortex, sACC) 和膝前部 ACC (Pregenual anterior cingulate cortex, pACC) 亚区参与情绪调节、记忆等

**[收稿日期]** 2023-06-24; **[修回日期]** 2023-08-28

**[作者简介]** 刘婉婷 (1997-), 女, 陕西西安人, 在读硕士研究生。E-mail: lwt406892102@163.com

**[通信作者]** 张东升, 陕西省人民医院磁共振室, 710068。E-mail: yunyun122424@126.com

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目 (82170820); 陕西省重点研发计划项目 (2023-YBSF-606);

陕西省人民医院科技发展孵化基金项目 (2020YXM-04)。

多个过程<sup>[9-10]</sup>。先前的研究<sup>[11-12]</sup>发现在MCI前期,即主观认知功能障碍阶段,患者的海马、ACC就已经出现了灰质体积减少及FC紊乱,并与记忆力功能减低有关。可见,ACC在早期认知功能改变中扮演着重要角色。因此,本文拟采用静息态fMRI方法,探讨不伴MCI的T2DM患者ACC不同亚区的FC改变模式及其与认知功能之间的关系,为揭示其在T2DM患者早期认知功能损伤中的作用提供影像学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究纳入我院内分泌科56例T2DM患者及与之人口资料相匹配的60例健康被试(Healthy controls, HC), T2DM患者纳入须按照2014年WHO糖尿病诊断标准。所有被试纳入标准:年龄40~70岁;右利手;简易智力状态检查量表(MMSE)评分>24分,蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分 $\geq$ 26分。排除标准:存在任何MRI检查禁忌者;有其他系统疾病、精神及神经病史者;有物质依赖者。

被试人口学及临床资料采集包括性别、年龄、身高、体质量、体质量指数(BMI)、血压、空腹血糖、糖化血红蛋白等。本研究通过陕西省人民医院伦理委员会批准,在检查前两组被试均已知晓实验详细流程并签署知情同意。

### 1.2 神经心理学测试

在接受MRI扫描前,由经过系统培训的心理科医师对被试进行MMSE、MoCA、颜色连线测试1和2(CTT-1, CTT-2)以及Rey听觉词语学习训练(RAVLT)。MMSE和MoCA评估一般认知功能,其中MMSE用于排除痴呆症,MoCA用于快速筛查轻度认知障碍,CTT-1和CTT-2分别用于评估注意力和执行功能,RAVLT用于评估即时记忆和延迟记忆。除了12例HC未完成RAVLT的测试外,其余被试均完成了所有的神经心理学测试。

### 1.3 数据采集及分析

本研究采用Philips 3.0T Ingenia磁共振仪,使用16通道头线圈。扫描前嘱被试仰卧位,闭眼,并佩

戴降噪耳机以减少噪音影响。为了排除脑实质有器质性病变的被试,首先行常规T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI及T<sub>2</sub>-FLAIR序列。随后嘱被试保持闭目不动,行3D-T<sub>1</sub>WI及静息态fMRI扫描,静息态数据采用梯度回波平面成像序列,扫描参数:TR=2s, TE=30ms, 视野=230mm×230mm, 矩阵128×128, 翻转角度90°, 层厚为4mm, 共34层,共采集200个全脑。

数据处理使用Matlab 2014b中运行的DPABI软件对图像进行预处理及分析。预处理流程如下:去除前10个时间点,行时间校正及头动校正(剔除平动 $\geq$ 1.5mm或/和角动 $\geq$ 1.5°);空间标准化到蒙特利尔标准脑模板(分辨率3mm×3mm×3mm);以高斯核平滑处理(全宽半高为6mm),滤波后保留0.01~0.08低频信号。根据之前的一项研究<sup>[13]</sup>,将ACC分为3个感兴趣区域(ROI)。利用自动解剖标记模板手动勾画ROI,以sACC(ROI1)、pACC(ROI2, BA24)及pACC(ROI3, BA32)为种子点(图1),计算种子点与全脑各体素之间的FC值;采用Fisher转换将计算得到的FC值转为Z值。将BMI作为协变量,比较两组种子点与全脑FC差异,结果采用GRF校正(单个体素 $P<0.001$ ,校正后 $P<0.05$ )。提取组间差异脑区的FC值,以BMI作为协变量,与临床及神经心理学变量行偏相关分析。

采用SPSS 24.0软件分析两组被试的人口学及神经心理学评分。性别采用 $\chi^2$ 检验比较两组差异;计量资料符合正态分布的采用两样本 $t$ 检验比较两组差异;不符合的采用Wilcoxon秩和检验比较两组差异。

## 2 结果

### 2.1 人口学资料及神经心理学测试结果

两组间年龄、性别、血压、受教育程度、MMSE、MOCA、CTT-2及RAVLT均无统计学差异( $P$ 值均 $>0.05$ );T2DM组的BMI、空腹血糖和糖化血红蛋白显著高于HC组( $P$ 值均 $<0.05$ );T2DM组CTT-1得分显著高于HC组( $P$ 值 $<0.05$ )。

### 2.2 静息态FC结果

相对于HC, T2DM患者pACC(BA32)与双侧海

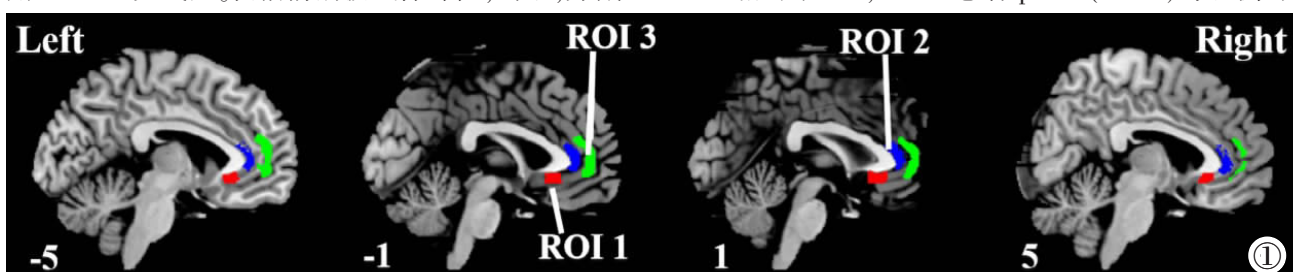


图1 ACC亚区的ROI划分。每种颜色代表一个ROI,并在图中做了标记。

Figure 1. The ROI division of the ACC subregions. Each color represents an ROI and is marked in the figure.

马 FC 减低,与双侧外侧前额叶、左侧中央前回 FC 增高( $P$  值均 $<0.05$ ),具体脑区坐标、BA 分区、体素大小、 $t$  值见表 1 及图 2。其余两个 ROI 与全脑 FC 组间差异无统计学意义( $P$  值均 $>0.05$ )。

### 2.3 相关性分析结果

以被试 BMI 作为协变量,对存在显著组间差异脑区的 FC 值与临床及神经心理学变量行偏相关性分析,结果显示 T2DM 患者 pACC(BA32)和左侧海马之间的 FC 强度与 CTT-2 测试评分呈负相关 ( $P=$

0.002,  $r=-0.410$ ),见图 3。

表 1 T2DM 组与 HC 组 pACC(BA32)存在 FC 差异的脑区

脑区	BA	MNI 坐标			体素数	$t$ 值	$P$ 值
		X	Y	Z			
左侧海马	20	36	-24	-15	54	-4.534 4	$<0.05$
右侧海马	20	-33	-24	15	78	-5.476 3	$<0.05$
左侧外侧前额叶	10/46	-12	39	6	294	5.299 6	$<0.05$
右侧外侧前额叶	10	33	51	9	102	4.833 3	$<0.05$
左侧中央前回	6	-33	6	48	135	4.456 9	$<0.05$

注:BA:布罗德曼分区;MNI:蒙特利尔神经研究所。

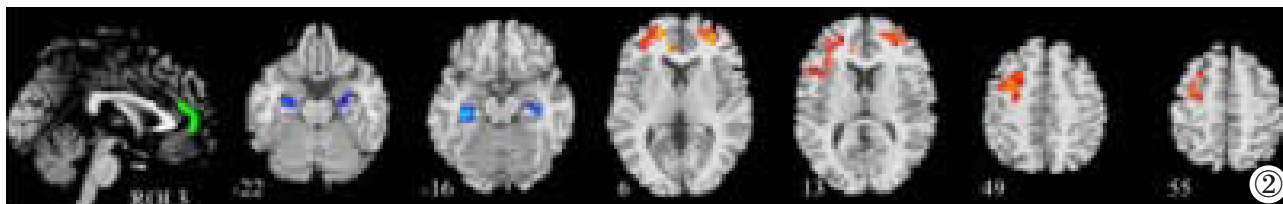


图 2 T2DM 组与 HC 组 pACC(BA32)FC 存在差异的脑区(蓝色区域为组间 FC 减低的脑区,红黄色区域为组间 FC 增高的脑区, $P<0.05$ , GRF 校正)。

Figure 2. Brain regions with different FC in pACC (BA32)(blue area is the brain region with decreased FC between groups, and red-yellow area are the brain regions with increased FC between groups,  $P<0.05$ , GRF correction).

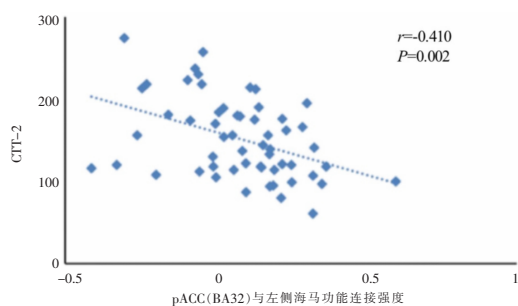


图 3 T2DM 组 pACC(BA32)和左侧海马 FC 强度与 CTT-2 评分的相关性。

Figure 3. Correlation of FC strength and CTT-2 between pACC(BA32) and left hippocampus in T2DM group.

### 3 讨论

本研究探讨了不伴 MCI 的 T2DM 患者 ACC 不同亚区与全脑 FC 的变化模式,结果发现 T2DM 患者 pACC(BA32)与双侧海马、外侧前额叶及左侧中央前回 FC 异常,提示即使是临床尚未明确认知功能损伤的 T2DM 患者依然存在广泛的 FC 紊乱。

长期记忆的实现依靠记忆编码、巩固和检索三个过程<sup>[14]</sup>。pACC(BA32)在记忆巩固中起着至关重要的作用,它连接着长期记忆中的新皮层表征区域,并具有抑制边缘系统中的无关表征的功能<sup>[15]</sup>。海马体长期以来一直被认为在记忆编码和检索中具有重要的作用<sup>[16]</sup>。先前的研究<sup>[17]</sup>发现,ACC 投射可以自上而下的直接控制海马体的记忆加工。最近的一项动物实验表明<sup>[18]</sup>,ACC 的突触可塑性在学习后 1 天发生,这反映了记忆从海马体转移到 ACC 实现记忆巩固的神经机制。因此我们推测 pACC(BA32)与海马 FC

减低可能提示 T2DM 患者海马-前扣带记忆通路受损。此外,本研究还发现 pACC(BA32)与左侧海马减低的 FC 值与 CTT-2 测试呈负相关,这提示 pACC(BA32)与左侧海马的 FC 异常和 T2DM 患者更差的执行功能有关。最近研究表明<sup>[19]</sup>执行功能与记忆密切相关,并且执行功能能够预测主观遗忘及工作记忆<sup>[20-21]</sup>。因此本研究中 T2DM 患者 CTT-2 评分存在统计学差异的趋势,这似乎也暗示了 T2DM 患者可能存在记忆功能的轻微改变。

认知过程需要多个脑区协作完成<sup>[22]</sup>。Meta 分析发现,在情景记忆任务中除了海马外,外侧前额叶也一直保存持续稳定的激活<sup>[23]</sup>。既往有研究<sup>[24]</sup>认为左侧外侧前额叶具有缩小检索范围,进而实现准确情景检索的功能。先前的研究<sup>[25-26]</sup>发现,为了维持更好的工作记忆表现,受试者的前额叶激活增加,或与记忆检索网络相关的前额叶 FC 增强<sup>[27]</sup>。这表明外侧前额叶在工作记忆中具有代偿功能。虽然本研究中部分 HC 患者缺乏 RAVLT 评分可能影响了我们的统计学效能,但就目前的数据来看,T2DM 患者并没有表现出记忆功能损伤的趋势。因此我们推测 pACC(BA32)与双侧外侧前额叶 FC 增高,可能是对损伤的记忆通路的一种补偿机制。

pACC 不仅参与记忆、情感等多种认知功能,而且与感觉运动网络也存在交互作用<sup>[13]</sup>。中央前回是经典的感觉运动区,对感觉和运动信号的处理具有重要意义。糖尿病周围神经病变(DPN)患者感觉运动网络常存在异常改变。既往研究证实<sup>[28-29]</sup>,DPN 患者的中央前回灰质体积减少,且神经元活动异常,提

示糖尿病神经病变与中枢感觉运动功能异常密切相关。本研究中有 27 例 T2DM 患者存在 DPN, 这可能是 pACC 与中央前回 FC 增高的原因。此外, 先前的研究<sup>[30]</sup>发现存在肢体感觉障碍的脊髓型颈椎病患者 pACC 与中央前回 FC 增强并与神经症状相关, 提示这可能是运动网络为了保护因为脊髓损伤而导致的外周神经功能异常的一种代偿机制。本研究中 pACC(BA32)与左侧中央前回的 FC 增强是否也是一种代偿机制, 这还需要后期采集详细完善的临床资料与神经影像学结果进一步分析验证。

本研究不足之处: ①虽然部分健康被试缺乏 RAVLT 量表导致我们无法准确评估这些 T2DM 患者是否存在记忆力功能损伤。然而, 所有 T2DM 患者量表都很齐全, 这让本研究在分析神经影像学结果与行为学量表的相关性方面并未受到太大的影响。②本研究没有剔除有并发症的 T2DM 患者, 27 例 DPN 患者可能是 pACC 与中央前回 FC 差异的原因, 导致我们的结果产生了一定的偏倚, 然而合并糖尿病肾病及视网膜病变的患者均较少, 可能对结果影响并不大。③T2DM 患者不同药物的治疗方案存在差异可能对研究结果造成一定的偏倚, 但这难以避免。

总之, 我们的研究探讨了不伴 MCI 的 T2DM 患者 ACC 不同亚区的 FC 模式。结果发现 pACC(BA32)与双侧海马 FC 减低, 与双侧外侧前额叶 FC 增高, 提示 T2DM 患者可能存在一种涉及记忆功能的代偿机制, 为进一步研究 T2DM 早期认知功能受损的神经机制提供新的思路。

#### [参考文献]

[1]Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138: 271–281.

[2]Ciudin A, Espinosa A, Simo-Servat O, et al. Type 2 diabetes is an independent risk factor for dementia conversion in patients with mild cognitive impairment [J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(8): 1272–1274.

[3]Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment[J]. *Lancet*, 2006, 367(9518): 1262–1270.

[4]Hamed SA. Brain injury with diabetes mellitus: evidence, mechanisms and treatment implications [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10(4): 409–428.

[5]Li Y, Liang Y, Tan X, et al. Altered functional hubs and connectivity in type 2 diabetes mellitus without mild cognitive impairment[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 1016.

[6]王嫚, 张东升, 齐菲, 等. 2 型糖尿病患者岛叶功能连接异常的静息态功能磁共振研究 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2020, 31(7): 466–469.

[7]Genon S, Reid A, Langner R, et al. How to characterize the function of a brain region[J]. *Trends Cogn Sci*, 2018, 22(4): 350–

364.

[8]Xie K, Jin Z, Jin DG, et al. Shared and distinct structure–function substrates of heterogenous distractor suppression ability between high and low working memory capacity individuals[J]. *Neuroimage*, 2022, 260: 119483.

[9]Armsten AFT, Joyce MKP, Roberts AC. The aversive lens: stress effects on the prefrontal–cingulate cortical pathways that regulate emotion[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 145: 105000.

[10]Rolls ET, Deco G, Huang CC, et al. The human orbitofrontal cortex, vmPFC, and anterior cingulate cortex effective connectome: emotion, memory, and action[J]. *Cereb Cortex*, 2022, 33(2): 330–356.

[11]Viviano RP, Hayes JM, Pruitt PJ, et al. Aberrant memory system connectivity and working memory performance in subjective cognitive decline[J]. *Neuroimage*, 2019, 185: 556–564.

[12]Yasuno F, Kazui H, Yamamoto A, et al. Resting–state synchrony between the retrosplenial cortex and anterior medial cortical structures relates to memory complaints in subjective cognitive impairment[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(6): 2145–2152.

[13]Yu C, Zhou Y, Liu Y, et al. Functional segregation of the human cingulate cortex is confirmed by functional connectivity based neuroanatomical parcellation [J]. *Neuroimage*, 2011, 54(4): 2571–2581.

[14]Liu J, Zhang H, Yu T, et al. Transformative neural representations support long–term episodic memory [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(41): eabg9715.

[15]Nieuwenhuis IL, Takashima A. The role of the ventromedial prefrontal cortex in memory consolidation [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 218(2): 325–334.

[16]Eichenbaum H. Prefrontal–hippocampal interactions in episodic memory[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(9): 547–558.

[17]Ye X, Kapeller–Libermann D, Travaglia A, et al. Direct dorsal hippocampal–prelimbic cortex connections strengthen fear memories[J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(1): 52–61.

[18]Goto A, Bota A, Miya K, et al. Stepwise synaptic plasticity events drive the early phase of memory consolidation[J]. *Science*, 2021, 374(6569): 857–863.

[19]Kim WH, Kim BS, Chang SM, et al. Relationship between subjective memory complaint and executive function in a community sample of South Korean elderly [J]. *Psychogeriatrics*, 2020, 20(6): 850–857.

[20]Chao RY, Chen TF, Chang YL. Executive function predicts the validity of subjective memory complaints in older adults beyond demographic, emotional, and clinical factors [J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2021, 8(2): 161–168.

[21]Wang Z, Jing J, Igarashi K, et al. Executive function predicts the visuospatial working memory in autism spectrum disorder and attention–deficit/hyperactivity disorder[J]. *Autism Res*, 2018, 11(8): 1148–1156.

[22]Medaglia JD, Lynall ME, Bassett DS. Cognitive network neuroscience[J]. *J Cogn Neurosci*, 2015, 27(8): 1471–1491.

[23]Nellessen N, Rottschy C, Eickhoff SB, et al. Specific and disease stage–dependent episodic memory–related brain activation patterns in Alzheimer’s disease: a coordinate–based meta–analysis[J]. *Brain Struct Funct*, 2015, 220(3): 1555–1571.