



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.12.008

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.12.008

· 论著 ·

基于近红外脑功能成像技术的糖尿病 中枢神经病变研究

程炎培 汪俊逸 高凌

[摘要] **目的** 运用近红外脑功能成像(fNIRS)技术研究 2 型糖尿病(T2DM)及非糖尿病人群在语素流畅性任务(VFT)下大脑血氧反应变化的差异,探究 T2DM 对患者认知障碍的影响和中枢神经系统的改变。**方法** 前瞻性纳入 T2DM 患者(试验组)和同期健康对照者(对照组),每组各 13 例。收集两组受试者的一般资料及临床资料并分组进行比较。运用 fNIRS 技术检测两组受试者在 VFT 下大脑前额叶皮层氧合血红蛋白(HbO₂)的变化趋势,分析两组被试任务状态下大脑皮层 HbO₂变化(Δ HbO₂)的差异和大脑激活区域的不同。**结果** 试验组患者空腹血糖、餐后 2 h 血糖、fNIRS 检测时随机血糖均高于对照组,MoCA 量表评分低于对照组($P < 0.05$)。在 VFT 测试期间的 53 个通道中,试验组患者第 37 通道(眶额叶) Δ HbO₂显著高于对照组($P = 0.026$)。对照组两侧大脑半球均出现激活,而试验组仅分布在左侧背外侧前额叶。两组受试者全脑功能网络连接比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** T2DM 患者相比健康人群眶额叶 Δ HbO₂ 更高,存在显著的认知功能障碍;其右侧背外侧前额叶未出现激活,左侧激活范围变广可能因为大脑存在代偿反应。

[关键词] 近红外脑功能成像; 2 型糖尿病; 认知障碍; 中枢系统改变

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

Exploring the diabetic central neuropathy with functional near-infrared spectroscopy Cheng Yanpei, Wang Junyi, Gao Ling. Department of Endocrinology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

[Abstract] **Objective** Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) was used to investigate difference of cerebral blood oxygen response in verbal fluency test (VFT) between type 2 diabetes mellitus (T2DM) and non-diabetic groups, explore the effects of T2DM on cognitive impairment and changes in the central nervous system. **Methods** A total of 13 T2DM patients (experimental group) and 13 healthy controls (control group) were prospectively included. General data and clinical data of two groups were collected and grouped for comparison. Trend of oxygenated hemoglobin (HbO₂) in the prefrontal cortex of two groups in verbal fluency test was recorded by fNIRS. Changes of HbO₂ in the cerebral cortex (Δ HbO₂) and differences in activated brain regions were analyzed between the two groups in the task state. **Results**

Fasting blood glucose, 2 h postprandial blood glucose, and random blood glucose during fNIRS detection in the experimental group were higher than those in the control group, and MoCA scale score was lower than that in the control group ($P < 0.05$). Among 53 channels during VFT, the mean value of Δ HbO₂ in channel 37 (orbitofrontal lobe) in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P = 0.026$). Both cerebral hemispheres were activated in control group, while the distribution of experimental group only on the left dorsolateral prefrontal. There was no significant difference in the whole brain functional network connectivity between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with healthy people, T2DM patients have higher changes in oxyhemoglobin in the orbitofrontal lobe and significant cognitive impairment. There is no activation in the right dorsolateral prefrontal cortex, and the activation of the left side is wider, which may be due to the compensatory response of the brain.

[Key words] Functional near-infrared spectroscopy; Type 2 diabetes; Cognitive impairment; Central system change

随着我国逐渐步入老龄化社会,认知功能障碍正

在成为一个越来越常见的公共卫生问题,流行病学研究指出,糖尿病与认知功能障碍的风险显著相关^[1]。其中,2 型糖尿病(T2DM)对认知障碍的影响最为明显,患有 T2DM 的老年人患痴呆风险增加 1 倍。大多

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81571376)

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院内分泌科

通讯作者:高凌, E-mail: ling.gao@whu.edu.cn

数纵向研究结果表明, T2DM 与大脑执行功能、语言流畅性和记忆力的较大幅度下降有关^[2]。既往研究表明, 糖尿病可能通过葡萄糖毒性、氧化应激、胰岛素抵抗和晚期糖基化终产物 (AGEs) 积累等途径影响患者认知功能^[3]。随着临床影像学的发展, 一些基于 MRI 的研究已将 T2DM 与认知功能联系起来, 这些研究从结构和机制方面初步探讨了糖尿病和神经系统改变的关系, 但大多停留在静态影像分析层面, 无法实现动态观察大脑功能变化。

随着神经成像技术的迅速发展, 功能 MRI (fMRI) 的出现, 使观察大脑功能的实时变化成为可能^[4]。尽管 fMRI 可获得氧合血红蛋白 (HbO₂) 指数等功能参数, 但高昂的成本阻碍了其在研究中的常规应用。此外, fMRI 测量受到身体姿势的严格限制, 很难同时执行语言或认知任务^[4]。近红外脑功能成像 (fNIRS) 是一种非侵入性的功能性神经成像技术, 对外部刺激或事件敏感, 并可对大脑代谢的变化进行纵向监测^[5-6]。大脑通过血液的新陈代谢为神经元活动提供所需的氧, 而氧的消耗又刺激大脑局部血管的舒张, 促使毛细血管血流量增加。在这个机制的作用下, 大脑活动区域在认知神经活动过程中会出现 HbO₂ 水平上升、脱氧血红蛋白水平下降^[7]。在执行脑负荷认知任务时, 脑氧代谢活动会更加活跃, 近红外光谱技术可测量大脑皮层 HbO₂ 和脱氧血红蛋白的变化特征, 间接反映大脑的功能^[8]。除此之外, fNIRS 的光谱分析允许评估大脑功能的自动调节, 静息状态下不产生运动伪影, 获得的信号更可靠, 信号噪声更小^[9]。本研究运用 fNIRS 技术动态观察 T2DM 患者和非糖尿病受试者在语素流畅性任务 (VFT) 下大脑血氧反应的差异, 探究 T2DM 对认知功能障碍和神经系统改变的影响。

对象与方法

1. 对象: 前瞻性纳入 2020 年 8 月 ~ 2021 年 3 月在我科住院的 T2DM 患者 13 例作为试验组, 纳入标准: (1) 年龄 50 ~ 65 岁; (2) 右利手; (3) 均符合美国糖尿病学会指南^[10]中 T2DM 的诊断标准。排除标准: (1) 脑内病变, 如肿瘤、脑梗死、出血或血管畸形; (2) 中风、癫痫、头部创伤或有脑部手术史; (3) 全身器质性疾病或有肿瘤史; (4) 近 1 个月有糖尿病急性并发症 (糖尿病酮症酸中毒、高渗性昏迷); (4) 其他类型糖尿病。同时纳入本院体检中心同期招募的健康者 13 例作为对照组。本研究已通过武汉大学人民医院伦理委员会审核批准, 所有受试者均签署知情同意书。

2. 方法

(1) 一般资料及临床资料收集: 包括所有受试者

的年龄、性别、受教育程度、收缩压、舒张压、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、fNIRS 检测时随机血糖及 MoCA 量表评分和试验组患者的药物使用情况。

(2) VFT: 所有受试者均需要完成 VFT, 同时同步进行 fNIRS 检测以便对患者大脑进行观察。该设备包含 16 个光源探头、16 个探测探头, 构成 53 个有效通道, 通道距离采用 3 cm 间距。参考国际 10-20 系统进行定位, 覆盖前额叶与双侧部分颞叶。该设备全通道采样率 20 Hz。光源探头采用波长分别为 690 nm 和 830 nm, 可同时检测大脑皮质相关区域 HbO₂ 和脱氧血红蛋白水平的变化。根据核磁定位系统, 53 个通道分布在运动前和辅助运动皮质、部分布罗卡区、额叶视野、背外侧前额皮质、额极区、和眶额区。这些近似通道位置基于国际 10/20 系统的解剖颅骨矫正^[11]。VFT 采用区块设计, 任务期 60 s, 静息期 30 s, 在任务阶段受试者被要求尽可能多的说出植物、动物和运动项目的名称。刺激任务应用 E-prime 软件编程, 由电脑呈现。受试者戴好 fNIRS 配套的光学探查头帽, 取坐位, 待熟悉环境后开始试验。测试之前要求受试者避免躯体特别是头部的运动。

(3) fnirs 数据记录及分析: 采用基于 Matlab 的源代码对 fNIRS 数据进行处理和分析。预处理: ①将原始 NIRS 的光强转换为光密度信号; ②滤波: 识别、去除或重新校准有噪声和长时间运动伪迹的通道, 然后使用 Homer2 (参数设置为 tMotion = 0.5 s; tMask = 1.0), 减少生理噪音 (滤波范围 0.01 ~ 0.10 Hz); ③采用改进的 Beer-Lambert 定律^[12]将过滤后的光密度数据转化为 HbO₂、脱氧血红蛋白和总血红蛋白水平。预处理后将血流动力学的变化转化为相关系数, 计算个体在静息期和任务期的 HbO₂ 变化 (ΔHbO_2) 用以代表大脑激活程度, 以此来估计血氧动力响应曲线, 随后提取振幅等特征信息进行全组水平上的统计分析以评估脑区激活强度。在 Matlab 程序中使用 NIRS-SPM^[13] 软件对预处理的数据进行分析, 选择 GLM 所需参数, 得到的参数 β 值估计模型, 采用独立样本 t 检验, 经错误发现率 (FDR) 矫正后, 记录激活区的激活范围及激活强度。结果组数据图像的阈值为 0.05。根据每位被试的 HbO₂ 数据, 由相关及相干系数计算方式得到两种连接矩阵, 进行组间 t 检验, 画出任务态下数据的通道分布热图 (数值范围 0 ~ 0.05)。静息态功能连接分析 (FC) 和可视化操作在 BrainNet viewer 中进行。提取受试者各时间点的静息态数据, 在时间序列节点上计算 Person 相关系数以观察全脑功能网络连接。

3. 统计学处理: 应用 IBM SPSS Statistics 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,

组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组受试者一般资料及临床资料比较: 试验组患者中 4 例(31%)单用胰岛素,5 例(38%)单用二甲双胍,4 例(31%)使用胰岛素联合口服药物降糖。试验组患者空腹血糖、餐后 2 h 血糖、fNIRS 检测时随机血糖均高于对照组,MoCA 量表评分低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2. 两组受试者 ΔHbO_2 比较: 在 VFT 测试期间的 53 个通道中,试验组患者第 37 通道(眶额叶) ΔHbO_2 显著高于对照组 [$(-0.14 \pm 0.03) \mu\text{M}$] 比 $(0.71 \pm 0.11) \mu\text{M}$, $P = 0.026$]。

3. 两组受试者大脑激活区域差异: 各组受试者静息期与任务期大脑激活区域的大小和位置进行组内比较,所显示的激活区域为规定阈值 < 0.05 校正后图像,观察激活范围后结果显示,试验组和对照组在 VFT 任务下均出现显著激活区域,其中,试验组激活区域仅分布在左侧背外侧前额叶(DLPFC),而对对照组的显著激活区域更广,以右侧 DLPFC 为主。见图 1。

4. 两组受试者大脑功能连接差异: FDR 校正前差异通道数过多且无意义。经 FDR 校正后,在任务期,两组数据组内各通道相关分析结果显示,两组数据比较差异无统计学意义($P = 0.170$),见图 2;两组数据组内各通道相干分析结果显示,两组数据比较差异无统计学意义($P = 0.230$),见图 3。提取受试者各时间点的静息态数据,分析各通道时间序列上的 Person 相关系数,两组受试者的全脑功能网络连接比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 4。

讨 论

本研究中,我们对 T2DM 患者和健康人群在 VFT 下进行 fNIRS 检测,探究两组之间大脑 ΔHbO_2 的差异,结果证明了 T2DM 患者存在更明显的认知障碍,同时发现了 T2DM 患者眶额叶 ΔHbO_2 更高,且研究提示了糖尿病对大脑不同区域的损伤和大脑代偿的差异。

本研究结果发现,与年龄、性别和受教育程度相匹

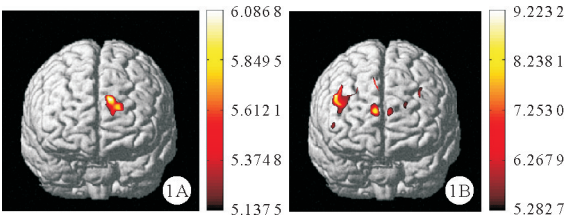


图 1 两组受试者在 VFT 任务下的大脑激活图
(A: 试验组; B: 对照组)

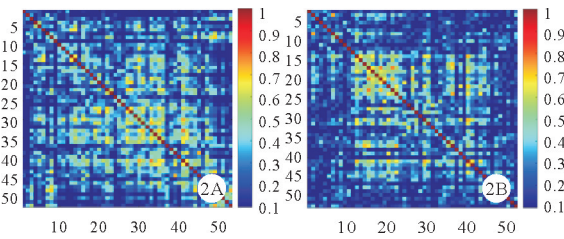


图 2 两组受试者相关分析的通道分布热图
(A: 试验组; B: 对照组)

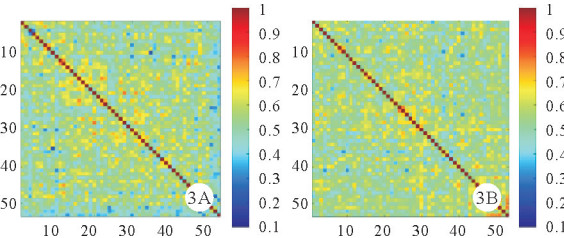


图 3 两组受试者相干分析的通道分布热图
(A: 试验组; B: 对照组)

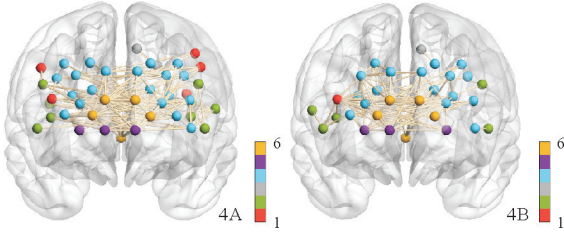


图 4 两组受试者的大脑功能连接示意图
(A: 试验组; B: 对照组)

配的非糖尿病患者相比,T2DM 患者 MoCA 量表评分较低,与前人对糖尿病患者的认知障碍研究结论一致。糖尿病患者认知障碍的发病机制涉及多种因素,包括氧化损伤和线粒体功能障碍^[14]导致的糖尿病大血管病变、血管损伤^[15]等。也有研究指出,与糖尿病患者认知障碍相关的危险因素还与糖尿病病程延长^[16]、微血

表 1 两组受试者一般资料及临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女)	受教育程度(年)	MoCA 量表评分(分)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
试验组	13	57.38 ± 3.84	7/6	12.54 ± 3.05	25.00 ± 0.71	129.46 ± 12.05	78.23 ± 10.02
对照组	13	60.15 ± 4.63	7/6	12.00 ± 3.16	27.00 ± 0.82	126.85 ± 8.11	78.15 ± 5.43
t/χ^2 值		-1.678	0.000	0.446	-7.211	0.653	0.024
P 值		0.110	1.000	0.662	<0.001	0.522	0.472

管功能障碍及所致并发症^[17]的存在有关。大量临床研究表明,在降糖药物中,胰高血糖素样肽-1 受体激动剂具有改善糖尿病认知功能障碍的作用,其他降糖药物如二甲双胍、胰岛素、钠-葡萄糖共转运蛋白-2 抑制剂等是否能有效改善糖尿病认知功能障碍仍存在争议^[18]。

本研究结果表明,T2DM 患者眶额叶具有更高的 ΔHbO_2 。在 VFT 任务期间,第 37 通道(眶额叶)平均 ΔHbO_2 较对照组更高。眶额叶涉及大脑对食物等相关奖励机制的处理。fMRI 显示 OFC 及其他参与奖励处理的结构在食物线索的反应中被激活^[19],肥胖者在此区域表现出更高的血氧水平依赖(BOLD)^[20]。T2DM 患者眶额叶具有更高的 ΔHbO_2 ,可能参与了糖尿病的发病,这种变化很有可能发生在糖尿病更早以前。正是这种改变,使得这部分人群出现摄食平衡失调,进一步增强了对食物的渴望,最终导致了糖尿病的发生。对 T2DM 患者施行 RYGB 手术也正是通过手术对脑肠轴的影响,调节了大脑部分神经功能,使得患者在面对食物奖励时,大脑相关处理区域反应明显减弱,从而在一定程度上逆转了 T2DM^[21]。

本研究还发现,糖尿病患者的右侧 DLPFC 未出现激活,而左侧激活范围变广,这可能是在认知衰退过程中由于部分大脑功能受损,出现相应的代偿反应^[22]。

本研究的不足之处在于入选病例数较少,且仅为 T2DM 患者,不能回答不同病情糖尿病的异常;在认知评估方面未采用简易智能精神状态检查量表;此外本研究没有对大脑进行影像学检查以及功能检测时没有同步实时血压监测,对于糖尿病并发认知障碍的机制研究不够充分,未来我们将纳入更全面的、样本量更大的糖尿病病种进行研究,比较不同类型糖尿病之间是否有一致的结论。另外,本研究为横向研究,未来将继续开展纵向研究来探讨糖尿病发展过程中的大脑结构及功能变化。

综上所述,本研究通过对 T2DM 患者和健康人群进行 fNIRS 检测,发现 T2DM 患者相比健康人群存在更严重的认知功能障碍。T2DM 患者眶额叶具有更高的 ΔHbO_2 。研究结果中右侧 DLPFC 未出现激活,而左侧额叶激活范围变广可能是 T2DM 患者大脑功能受损后的代偿反应。

参 考 文 献

- [1] Pignatola FC, Desiderio A, Mirra P, et al. Diabetes and Cognitive Impairment: A Role for Glucotoxicity and Dopaminergic Dysfunction[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22): 12366.
- [2] Callisaya ML, Beare R, Moran C, et al. Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy and cognitive decline in older people: a longitudinal study[J]. Diabetologia, 2019, 62(3): 448-458.
- [3] Hadley G, Zhang J, Harris-Skillman E, et al. Cognitive decline and diabetes: a systematic review of the neuropathological correlates accounting for cognition at death[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2022, 93(3): 246-253.
- [4] Wen D, Lang X, Zhang H, et al. Task and Non-task Brain Activation Differences for Assessment of Depression and Anxiety by fNIRS[J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 758092.
- [5] Nishizawa Y, Kanazawa T, Kawabata Y, et al. fNIRS Assessment during an Emotional Stroop Task among Patients with Depression: Replication and Extension[J]. Psychiatry Investig, 2019, 16(1): 80-86.
- [6] 接双双, 戴立英. 近红外光谱技术在危重新生儿的应用及研究进展[J]. 中华全科医学, 2021, 19(12): 2106-2109.
- [7] van der Heide F, van Sloten TT, Willekens N, et al. Neurovascular coupling unit dysfunction and dementia: Retinal measurements as tools to move towards population-based evidence[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1014287.
- [8] Lang X, Wen D, Li Q, et al. fNIRS Evaluation of Frontal and Temporal Cortex Activation by Verbal Fluency Task and High-Level Cognition Task for Detecting Anxiety and Depression[J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 690121.
- [9] Yeung MK, Jingxia L. Probing depression, schizophrenia, and other psychiatric disorders using fNIRS and the verbal fluency test A systematic review and meta-analysis[J]. J Psychiatr Res, 2021, 140: 416-435.
- [10] Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes; Standards of Medical Care in Diabetes-2021[J]. Diabetes care, 2021, 44(Suppl 1): S15-S33.
- [11] Okamoto M, Dan H, Sakamoto K, et al. Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping[J]. NeuroImage, 2004, 21(1): 99-111.
- [12] Shaaban-Ali M, Momeni M, Denault A. Clinical and Technical Limitations of Cerebral and Somatic Near-Infrared Spectroscopy as an Oxygenation Monitor[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2021, 35(3): 763-779.
- [13] Ye JC, Tak S, Jang KE, et al. NIRS-SPM: statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy[J]. Neuroimage, 2009, 44(2): 428-447.
- [14] Liu Y, Liu L, Lu S, et al. Impaired amyloid beta-degrading enzymes in brain of streptozotocin-induced diabetic rats[J]. J Endocrinol Invest, 2011, 34(1): 26-31.
- [15] 李雪, 李竞. 血清神经元特异性烯醇化酶对糖尿病脑病患者继发性痴呆型血管性认知障碍的预测价值[J]. 临床内科杂志, 2017, 34(2): 104-107.
- [16] 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.
- [17] Perlmuter LC, Hakami MK, Hodgson-Harrington C, et al. Decreased cognitive function in aging non-insulin-dependent diabetic patients[J]. Am J Med, 1984, 77(6): 1043-1048.
- [18] 张蓉, 陆丽, 王亚昕, 等. 糖尿病患者血糖波动异常与认知功能障碍关系的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2022, 42(2): 235-240.
- [19] Van der Laan LND. The first taste is always with the eyes a meta analysis on the neural correl[J]. NeuroImage, 2011, 55(1): 296-303.
- [20] Lowe CJ, Reichelt AC, Hall PA. The Prefrontal Cortex and Obesity: A Health Neuroscience Perspective[J]. Trends Cogn Sci, 2019, 23(4): 349-361.
- [21] Salem V, Demetriou L, Behary P, et al. Weight Loss by Low-Calorie Diet Versus Gastric Bypass Surgery in People With Diabetes Results in Divergent Brain Activation Patterns: A Functional MRI Study[J]. Diabetes Care, 2021, 44(8): 1842-1851.
- [22] van Bussel FCG, Backes WH, van Veenendaal TM, et al. Functional Brain Networks Are Altered in Type 2 Diabetes and Prediabetes: Signs for Compensation of Cognitive Decrements? The Maastricht Study[J]. Diabetes, 2016, 65(8): 2404-2413.

(收稿日期: 2023-03-17)

(本文编辑: 高婷)