



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.11.010

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.11.010>

· 论著 ·

孟德尔随机化联合静息态功能磁共振成像： 揭示糖尿病周围神经病变的运动-认知 网络代偿机制

李茜娅 高凌

[摘要] **目的** 结合孟德尔随机化(MR)分析与静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)技术,系统探讨糖尿病周围神经病变(DPN)患者运动功能损害的遗传基础及其伴随的认知网络代偿机制。**方法** 根据有无DPD将40例2型糖尿病(T2DM)患者分为DPN组(16例)和非DPN组(NDPN组,24例),纳入同期健康体检者20例为健康对照组(HC组)。对3组患者进行rs-fMRI扫描。采用双样本MR分析评估rs-fMRI衍生的脑网络表型与DPN之间的遗传关联,采用单向协方差分析(ANCOVA)评估各组间功能连接(FC)的差异。采用pearson相关分析评估存在显著差异的三组FC与蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分及步速的相关性。**结果** DPN组、NDPN组及HC组患者年龄依次降低,HC组受试者MoCA评分显著高于NDPN组和DPN组($P < 0.05$)。DPN组患者病程、神经病理性疼痛-4项量表(DN-4)评分、甘油三酯(TG)水平平均高于NDPN组($P < 0.001$)。MR分析结果显示,皮质下-小脑网络(代表Pheno461脑网络表型)的FC每降低1个标准差,DPN发病风险显著增加46%($P = 0.001$)。控制年龄、性别、病程、MoCA评分和平均头动参数后,与HC组比较,NDPN组内侧前额叶(mPFC)与左侧辅助运动区(SMA.L)的FC显著增强(峰值 $t = 4.64$);与NDPN组比较,DPN组mPFC与左侧额上回(SFG.L)的FC显著增强(峰值 $t = 4.44$),后扣带回(PCC)与左侧额下回(IFG.L)的FC亦显著增强(峰值 $t = 4.55$)。Pearson相关分析结果显示,MoCA评分与mPFC-SFG.L的FC强度呈显著负相关($R = -0.34, P = 0.009$)。**结论** 遗传性运动相关脑网络FC下降可能是DPN发生的驱动因素。在疾病进展中,NDPN患者通过增强认知监控与运动执行网络(mPFC-SMA.L)的耦合来维持行为;而DPN患者在运动功能受损后,可能启动以mPFC-SFG.L和PCC-IFG.L通路为代表的认知代偿性重组,且这种代偿的程度与认知损害程度相关。

[关键词] 糖尿病周围神经病变; 静息态功能磁共振成像; 孟德尔随机化; 功能连接

[中图分类号] R587.2

[文献标识码] A

糖尿病周围神经病变(DPN)是2型糖尿病(T2DM)患者最常见且危害严重的并发症之一。患者不仅出现慢性疼痛、步态异常及平衡功能障碍,还易发生跌倒和骨折^[1]。近年研究发现,DPN病理改变不仅局限于周围神经,还涉及中枢神经系统的广泛变化^[2]。DPN患者脑容量与步行能力的相关性显著高于无神经病变者,其运动能力与认知功能密切相关^[1]。步速减慢可作为临床前期痴呆及认知功能受损的早期预警指标^[3]。值得注意的是,在运动及运动想象任务中,

尽管DPN患者表现为运动功能迟缓,其运动准备区域激活状态反而增强,提示存在代偿性神经机制^[4]。默认模式网络(DMN)作为静息状态下的核心认知网络^[5],在既往研究中被证明与运动网络具有一定的拮抗关系^[6],为探索DPN患者运动功能损害后的脑功能重组提供了重要研究视角。基于此,本研究创新性地结合双样本孟德尔随机化(MR)分析与静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)技术,系统探讨DPN患者运动功能损害的遗传学机制及中枢病理改变,重点分析其运动功能受损后认知网络的代偿特征与重组模式,为临床干预及预防提供理论依据。

对象与方法

1. 对象:纳入2023年2月~2024年9月于武汉大

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82270861);中央高校基本科研业务金项目(2042020kf1079);武汉大学国际发展规划项目(WHU-GJZDZX TS03)

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

学人民医院内分泌科住院的 T2DM 患者 40 例。T2DM 诊断参照 1999 年 WHO 标准^[7]。纳入标准:(1) 年龄 40~70 岁;(2) 初中及以上学历;(3) 右利手。排除标准:(1) 合并其他神经系统疾病,包括由其他原因导致的周围神经病变、脑损伤、脑肿瘤、严重脑血管疾病或精神疾病史;(2) 合并糖尿病急性并发症或未受控制的严重高血压者;(3) 有酗酒或药物滥用史;(4) 存在任何 MRI 扫描禁忌证。DPN 诊断标准:至少 1 项神经病变表现,即麻木、刺痛、灼烧或疼痛(主要位于四肢),且伴有踝反射减弱或消失或远端感觉的对称性下降等体征^[8]。根据有无 DPN 将 40 例 T2DM 患者分为 DPN 组 16 例及 NDPN 组 24 例,其中 DPN 组男 11 例、女 5 例,年龄 38~69 岁,平均年龄(55.88 ± 9.44)岁;NDPN 组男 19 例、女 5 例,年龄 22~56 岁,平均年龄(37.88 ± 9.08)岁。纳入同期我院健康体检者 20 例为健康对照组(HC 组),其中男 11 例、女 9 例,年龄 24~47 岁,平均年龄(32.25 ± 7.66)岁。纳入标准:(1) 年龄 30~70 岁;(2) 学历初中及以上;(3) 右利手;(4) 无糖尿病病史且糖化血红蛋白(HbA1c)水平 4%~6%。排除标准:(1) 有重大神经系统疾病(含脑外伤、手术及肿瘤史);(2) 精神疾病;(3) 其他重要器官系统性疾病;(4) 酒精或药物滥用史。本研究经我院伦理委员会审核批准(WDRY2024-K220),所有受试者均签署知情同意书。

2. 方法

(1) 临床资料收集与问卷调查:临床资料包括一般资料(性别、年龄、BMI、病程)及实验室检查结果[HbA1c、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹 C 肽(FCP)及餐后 2 h C 肽(2h CP)]。认知功能采用北京版蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估^[9]。疼痛严重程度通过神经病理性疼痛-4 项量表(DN-4)进行评定^[10]。步态测试在 5×4 米室内走廊的 3 米跑道上进行,记录完成指定距离所需时间^[11],步速(米/秒)定义为距离与时间之比。所有测试均由经过专业培训的有资质人员按标准流程执行。

(2) 静息态 fMRI 图像采集:静息态 fMRI 数据使用 GE Discovery MR750w 3.0T 扫描仪采集,参数:重复时间(TR)=2 000 ms、回波时间(TE)=25 ms、翻转角=90°、视野(FOV)=240 mm×240 mm、40 层(层厚 3.5 mm,间隔 0.6 mm)、矩阵=64×64。受试者扫描期间需闭眼、避免思考并保持清醒。影像学数据使用 SPM12 及 DPABI 软件进行预处理,包括时间层校正、头动校正,排除头动超过 3 mm 或 3°的受试者。数据标准化至平面回波成像(EPI)模板,重采样至 3×3×3 mm³ 体素,

频段滤波(0.01~0.08 Hz),去除头动效应和线性漂移,采用高斯平滑(8×8×8 mm³)后,选取默认模式网络中双侧后扣带回(PCC;-1,54,27)及内侧前额叶(mPFC;0,-52,27)作为种子点(半径 6 mm)^[5],计算与全脑的 *pearson* 相关系数并进行 Fisher Z 变换组间功能连接(FC)的差异。

(3) MR 分析方法:以 rs-fMRI 衍生的脑网络表型为暴露变量,DPN 为结局变量。rs-fMRI 全基因组关联研究(GWAS)数据来自于英国生物银行(UK Biobank, 34 691 例),涵盖 191 个遗传显著关联的神经网络影像表型;DPN 数据来自芬兰数据库(FinnGen R12;病例/对照:3 862/92 612)。工具变量(IV)筛选标准:①全基因组显著性阈值 $P < 5 \times 10^{-8}$;②控制连锁不平衡($R^2 < 0.001$,窗口宽度 > 10 000 kb);③排除潜在混杂,通过 *F* 统计量($F > 10$)确保 IV 有效性。主要分析采用逆方差加权(IVW)法,辅以简单模式法、加权中位数法、加权模式法及 MR-Egger 回归进行验证^[12]。效应量以 OR 及 95% CI 表示。

3. 统计学处理:应用 SPSS 27.0 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,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,事后检验采用最小显著性差异法;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney 检验。采用单向协方差分析(ANCOVA)评估各组间 FC 的差异。采用高斯随机场(GRF)校正(voxel $P < 0.001$,cluster $P < 0.05$)。采用 MR-PRESSO 检验水平多效性,Cochran's *Q* 检验评估异质性($P < 0.05$),并进行留一法敏感性分析。采用 *pearson* 相关分析评估存在显著差异的三组 FC 与 MoCA 及步速的相关性。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1.3 组受试者一般资料、MoCA 评分及步速比较:3 组受试者年龄及 MoCA 评分比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。DPN 组、NDPN 组及 HC 组患者年龄依次降低,HC 组受试者 MoCA 评分显著高于 NDPN 组和 DPN 组($P < 0.05$)。其余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. DPN 组和 NDPN 组患者病程、DN-4 评分及实验室检查结果比较:DPN 组患者病程、DN-4 评分、TG 水平平均高于 NDPN 组($P < 0.001$)。其他指标两组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

3. rs-fMRI 衍生的脑网络表型与 DPN 间的遗传关联:MR 分析结果显示,皮质下-小脑网络(代表 Pheno461 脑网络表型)的 FC 每降低 1 个标准差,DPN 发病风险

表 1 3 组受试者一般资料、MoCA 评分及步速比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	MoCA 评分(分)	步速(m/s)
DPN 组	16	11/5	55.88 ± 9.44	23.38 ± 2.89	24.69 ± 1.85	0.94 ± 0.12
NDPN 组	24	19/5	37.88 ± 9.08 ^a	26.71 ± 3.70	26.17 ± 3.54	0.96 ± 0.13
HC 组	20	11/9	32.25 ± 7.66 ^{ab}	23.09 ± 3.61	28.70 ± 1.17 ^{ab}	1.00 ± 0.21
χ^2/t 值		5.733	34.761	1.452	11.743	3.273
<i>P</i> 值		0.057	<0.001	0.243	<0.001	0.292

注:与 DPN 组比较,^a*P*_{事后} <0.05;与 NDPN 组比较,^b*P*_{事后} <0.05

表 2 DPN 组和 NDPN 组患者病程、DN-4 评分及实验室检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	病程[年, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	DN-4 评分[分, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	HbA1c (%)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	0h CP (nmol/L)	2h CP (nmol/L)
DPN 组	16	10.00(2.00,13.00)	5.00(4.00,5.75)	9.15(7.97,13.63)	5.01 ± 1.20	2.61 ± 0.54	3.32 ± 0.62	0.91 ± 0.28	1.45 ± 0.68	4.62 ± 7.07
NDPN 组	24	1.00(0.00,5.00)	0(0.00,0.75)	11.20(9.28,11.88)	4.57 ± 1.04	1.79 ± 0.22	2.89 ± 0.74	1.13 ± 0.40	1.31 ± 0.72	2.76 ± 1.64
<i>U/t</i> 值		21.500	0	164.500	1.634	8.867	1.906	-1.910	0.617	1.234
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.448	0.110	<0.001	0.065	0.064	0.537	0.225

显著增加 46% (*IVW*:*OR* = 0.54, 95% *CI* 0.38 ~ 0.78, *P* = 0.001)。见表 3。敏感性分析结果表明该因果推断结果稳健可靠,不存在显著异质性和水平多效性(异质性检验 *Q* 值 = 12.096,自由度为 11, *P* = 0.356;多效性检验截距 = 0.016,标准误差为 0.024, *P* = 0.518)。

表 3 MR 分析结果

暴露 (解剖位置)	代表的 脑网络/ 通路	SNP 数量	方法	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
Pheno461 (中央前/ 后回和小脑)	皮质下- 小脑网络	12	MR-Egger 回归	0.44	0.22 ~ 0.90	0.049
		12	加权中位数法	0.64	0.39 ~ 1.06	0.081
		12	<i>IVW</i> 法	0.54	0.38 ~ 0.78	0.001
		12	简单模式法	0.79	0.37 ~ 1.71	0.561
		12	加权模式法	0.79	0.37 ~ 1.71	0.414

4. rs-fMRI 分析部分结果:控制年龄、性别、病程、MoCA 评分和平均头动参数后,与 HC 组比较,NDPN 组 mPFC 与左侧辅助运动区(SMA. L)的 FC 显著增强(峰值 *t* = 4.64)。与 NDPN 组比较,DPN 组 mPFC 与左侧额上回(SFG. L)的 FC 显著增强(峰值 *t* = 4.44),PCC 与左侧额下回(IFG. L)的 FC 亦显著增强(峰值 *t* = 4.55)。见表 4。

表 4 3 组受试者比较的 FC 显著差异区域

连接对比	种子区	连接 脑区	峰值 MNI 坐标			体素 (mm ³)	BA	峰值 强度
			<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>			
DPN > NDPN	mPFC	SFG. L	-18	51	42	243	BA9_L	4.44
NDPN > HC	mPFC	SMA. L	-6	12	45	648	BA32_L	4.64
DPN > NDPN	PCC	IFG. L	-45	33	-6	810	BA47_L	4.55

注:MNI:蒙特利尔神经研究所坐标;BA:布罗德曼区;峰值强度为组间比较的统计值(*t* 值),正值表示对比方向(如 DPN > NDPN)上的 FC 增强

5. 存在显著差异的三组 FC 与 MoCA 及步速的相关性分析:*Pearson* 相关分析结果显示,MoCA 评分与

mPFC-SFG. L 的 FC 强度呈显著负相关(*R* = -0.341, *P* = 0.009)。

表 5 存在显著差异的三组 FC 与 MoCA 及步速的相关性分析

指标	脑 FC	<i>R</i> 值	<i>P</i> 值
MoCA 评分	PCC-IFG. L. L	-0.201	0.124
	mPFC-SFG. L	-0.341	0.009
	mPFC-SMA. L	-0.154	0.262
步速	PCC-IFG. L. L	-0.058	0.691
	mPFC-SFG. L	0.037	0.776
	mPFC-SMA. L	-0.163	0.285

讨 论

本研究创新性地整合了 MR 分析与 rs-fMRI 技术,系统阐明了 DPN 患者运动-认知网络的多层次重组机制。MR 分析揭示了运动网络异常对 DPN 的驱动效应(病因级联),而 rs-fMRI 成像技术进一步刻画了疾病表型相关的网络动态重构特征(病理重塑)。

在一般资料与实验室指标的分析中,本研究 3 组受试者样本量未能达到完全均衡,主要因 DPN 患者招募受限于符合入组标准的患者数量。DPN 组存在显著年龄差异,可能与长病程及频繁神经筛查相关^[12]。为控制潜在混杂效应,我们将年龄、病程、平均头动参数及 MoCA 评分均作为协变量去除。3 组受试者步速未见显著差异,可能原因为步行测试同时需考虑患者耐力和心肺功能,且步行测试时间较短,可能无法揭示更为细微的步态变化和运动能力差异。同时,DPN 组患者 DN-4 评分显著升高。值得注意的是,DPN 患者具有较高的 TG 水平,这可能与 TG 和葡萄糖代谢负荷超载有关^[13]。

MR 分析证实,皮质下-小脑网络 FC 的遗传性下降与 DPN 风险显著关联。该网络通过调控运动协调

和平衡维持,并参与高阶认知功能^[14]。这一发现提示,遗传导向的运动网络原发性功能障碍可能是 DPN 的风险病因,加剧了患者步态稳定性与执行功能的共损风险。

鉴于运动功能障碍与认知功能改变的密切关联,研究选取 DMN 的两个关键节点作为种子点:mPFC 在自我认知加工中发挥核心作用^[15],而 PCC 不仅与高水平同理心相关,还参与运动控制的整合过程。SMA 在复杂运动控制过程确保动作按特定顺序执行,更在内源性运动的规划和协调中起核心作用。rs-fMRI 结果显示,NDPN 患者 mPFC 与左侧 SMA 之间的 FC 显著增强。mPFC 参与认知监控,SMA 在运动规划和执行中起核心作用。我们推测 NDPN 患者可能通过加强认知监控与运动执行网络的耦合,成功维持了轻微运动功能受限下的相对正常的行为表现。除此以外,较 NDPN 相比,DPN 患者表现出显著增强的 mPFC-左侧 SFG FC。作为 DMN 的另一重要组成部分,SFG 参与社会认知和运动控制与监测环路^[16],且 mPFC 和左侧 SFG 还共同构成运动控制与监测环路。基于上述发现,我们推测 DPN 患者患者由于运动功能受限,大脑动员额外认知网络,以增强对身体状态的主动监测能力和运动相关信息的整合效率^[17]。进一步相关分析结果显示,mPFC 与左侧 SFG 的 FC 强度与 MoCA 评分呈显著负相关,提示认知损害越明显,大脑需要动员更强的代偿性 FC 来维持基本功能水平。此外,研究发现 DPN 患者的 PCC 与左侧额下回(IFG)之间的 FC 也呈现显著增强。额下回在反应抑制环路中扮演关键枢纽角色,可能反映了大脑对运动错误检测和行为调整的代偿性增强^[18]。

本研究局限性如下:(1)基线特征存在组间差异,虽已纳入协变量分析,但未来需优化样本匹配;(2)横断面设计及小样本量限制了研究结论的推广性,未来需开展纵向队列研究并扩大样本量;(3)现有检测手段可能漏诊早期运动神经损伤,后续将结合高频超声、皮肤活检及可穿戴设备提升诊断效能;(4)GWAS 数据以欧洲人群为主,在未来工作中,我们计划结合东亚人群的 GWAS 数据进行验证分析;(5)MR 分析揭示的方向性关联尚需临床纵向研究进一步验证。

本研究基于 MR 分析揭示的皮质下-小脑网络 FC 下降这一原发性遗传因素,通过 rs-fMRI 系统揭示了患者认知-运动网络的动态相互作用:从 NDPN 阶段的运动执行网络耦合增强,到 DPN 阶段的认知网络代偿

性重组,且这种重组与认知损害程度相关。这些发现为 DPN 患者的临床干预和预防提供了新的理论依据。

参 考 文 献

- [1] Menz HB, Lord SR, St George R, et al. Walking stability and sensorimotor function in older people with diabetic peripheral neuropathy [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2004, 85 (2) : 245-252.
- [2] Selvarajah D, Wilkinson ID, Davies J, et al. Central nervous system involvement in diabetic neuropathy [J]. Curr Diab Rep, 2011, 11 (4) : 310-322.
- [3] Buracchio T, Dodge HH, Howieson D, et al. The trajectory of gait speed preceding mild cognitive impairment [J]. Arch Neurol, 2010, 67 (8) : 980-986.
- [4] Venkataraman K, Pun V, Mohamed AZ, et al. Altered Motor and Motor Perceptual Cognitive Imagery Task-Related Activation in Diabetic Peripheral Neuropathy: Insights From Functional MRI [J]. Diabetes Care, 2019, 42 (10) : 2004-2007.
- [5] Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease [J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1124 : 1-38.
- [6] Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102 (27) : 9673-9678.
- [7] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. Diabet Med, 1998, 15 (7) : 539-553.
- [8] Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments [J]. Diabetes Care, 2010, 33 (10) : 2285-2293.
- [9] 孙宇任, 安畅, 何伟, 等. 蒙特利尔认知评估量表北京版在沈阳市社区老年人群中的初步应用 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2012, 21 (10) : 948-950.
- [10] Selvarajah D, Kar D, Khunti K, et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7 (12) : 938-948.
- [11] Manor B, Newton E, Abduljalil A, et al. The relationship between brain volume and walking outcomes in older adults with and without diabetic peripheral neuropathy [J]. Diabetes Care, 2012, 35 (9) : 1907-1912.
- [12] 梁玲霞, 李树法, 张梅, 等. 2 型糖尿病患者周围神经传导速度异常的相关因素分析 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39 (7) : 475-478.
- [13] 孙文字, 乔晶, 孟敏敏, 等. 甘油三酯葡萄糖指数与 2 型糖尿病胰岛素抵抗及血管并发症的相关性 [J]. 临床内科杂志, 2023, 40 (10) : 681-685.
- [14] Liu H, Liu J, Peng L, et al. Changes in default mode network connectivity in different glucose metabolism status and diabetes duration [J]. Neuroimage Clin, 2019, 21 : 101629.
- [15] Tian Y, Zheng J, Zhu X, et al. A prefrontal-habenular circuitry regulates social fear behaviour [J]. Brain, 2024, 147 (12) : 4185-4199.
- [16] Goldberg II, Harel M, Malach R. When the brain loses its self: prefrontal inactivation during sensorimotor processing [J]. Neuron, 2006, 50 (2) : 329-339.
- [17] Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition [J]. Nat Rev Neurosci, 2006, 7 (4) : 268-277.
- [18] Muramatsu K. Diabetes Mellitus-Related Dysfunction of the Motor System [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (20) : 7485.

(收稿日期: 2025-02-13)

(本文编辑: 余晓曼)