

静息态 fMRI 研究遗忘型与小血管性轻度 认知障碍功能连接密度变化

李晓舒¹, 王海宝¹, 余永强¹, 田仰华², 周珊珊², 李小虎¹, 徐丽艳¹

摘要 目的 运用静息态功能磁共振研究遗忘型轻度认知障碍(aMCI)与小血管性轻度认知障碍(svMCI)功能连接密度变化,加深其脑机制的认识。方法 采集14例aMCI患者(aMCI组)、13例svMCI患者(svMCI组)与23例正常对照者(HC组)静息态功能磁共振数据,采用DPARSFA进行数据处理,获得功能连接密度FCD图,采用SPM8软件进行统计分析。结果 3组间FCD显著差异脑区包括右侧枕上回、右侧楔前叶、右侧顶上小叶、右侧海马旁回及左侧颞下回。与HC组比较,aMCI组右侧枕上回、右侧楔前叶、右侧顶上小叶FCD减低;svMCI组右侧海马旁回FCD增加。而与aMCI组比较,svMCI组左侧颞下回FCD相对增加。结论 功能连接密度在3者间存在差异,svMCI组与aMCI组FCD表现不同,提示两者间可能存在不同的神经病理机制。

关键词 遗忘型轻度认知障碍;小血管性轻度认知障碍;功能连接密度;静息态功能磁共振

中图分类号 R 814.46

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)07-1046-04

轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)指记忆或认知功能下降,主诉存在认知行为上的改变,且可被神经心理测验证实,但尚未达到痴呆标准,亦未影响到患者社会功能及日常生活能力^[1]。其中遗忘型轻度认知障碍(amnestic MCI, aMCI)与阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)关系密切,有类似的临床和大脑影像学特点,且进展为AD的几率大,被认为是AD前期^[2]。而颅内小血管病变(small vessel disease, SVD)指磁共振成像显示的腔隙性脑梗死或白质病变、白质高信号、小的软化灶、血管周围疏松间隙、微小出血灶等^[3],其导致的小血管性轻度认知障碍(small vascular MCI, svMCI)

某种程度上被认为是血管性痴呆的前期^[4-5]。aMCI与svMCI伴发的概率随年龄增加而增大。目前研究^[6]显示两者之间既存在分离又存在一定程度上的交叉。脑功能连接密度(functional connectivity density, FCD)是一种基于体素数据驱动的快速计算方法,可从密度角度反映节点在信息处理中的作用^[7]。以往研究多集中在功能连接强度上,从连接密度的角度观察两者间的共性和差异,既往研究甚少。该研究运用静息态fMRI初步探索aMCI与svMCI功能连接密度变化,以期加深对两者脑机制的认识。

1 材料与方法

1.1 病例资料 病例组:选取2014年1月~2015年3月于安徽医科大学第一附属医院神经内科记忆障碍门诊患者。aMCI组14例,其中男7例,女7例,年龄51~83(66.43±9.50)岁,受教育程度6~16(10.71±3.60)年;svMCI组13例,其中男7例,女6例,年龄54~78(66.85±6.74)岁,受教育程度6~16(10.15±3.91)年。aMCI入组标准:有记忆障碍主诉和记忆减退的客观证据(记忆功能评分在匹配组分值1.5标准差以下);日常生活中基本保持功能的独立性;患者无明显痴呆表现,简易精神状态量表(MMSE)评分≥24分(校正后)。能排除其他可能引起脑功能衰退的疾病或因素(如躯体疾病、免疫异常、甲状腺功能异常、抑郁症、卒中危险因素、脑外伤、药物和酒精中毒及精神药物等);排除肉眼可见的腔隙性脑梗死、明显的白质高信号、颅内软化灶及大范围脑梗死病灶。svMCI入组标准:有单项或多项MCI的临床表现;MMSE评分≥24分(校正后);排除其他可能引起脑功能衰退的疾病或因素(如躯体疾病、免疫异常、甲状腺功能异常、抑郁症、脑外伤、药物和酒精中毒及精神药物等);常规头颅磁共振影像学表现为有多发皮层下腔隙性梗死灶或广泛的白质高信号、小的软化灶等,且排除有大面积脑梗死、分水岭梗死或有大面积软化灶的病

2016-01-18 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81171326);高等学校博士学科点专项科研基金联合资助课题(编号:20123420110001);安徽省科技攻关项目(编号:1301042202)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院¹放射科、²神经内科,合肥 230022

作者简介:李晓舒,女,博士研究生;

余永强,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail: yuyongqiang@hotmail.com

例。正常对照(healthy control, HC)组 23 例,均来自于社区志愿者,其中男 10 例,女 13 例,年龄 50 ~ 78(63.57 ± 6.96)岁,受教育程度大致与 MCI 组相匹配。入组标准:无记忆障碍主诉;MMSE 评分 ≥ 28 分;无严重躯体疾病;目前精神状况良好,既往无精神、认知和执行功能障碍史;无精神疾病家族史;无脑外伤、脑卒中、药物服用及长期大量饮酒史。常规 MR 扫描未见明显的梗死灶及其他器质性病变。被试实验前均签署知情同意书。

1.2 MRI 设备及检查方法 采用美国通用电气 GE 公司生产的 HDxt 3.0T 超导型全身磁共振成像系统。八通道头线圈。扫描前嘱被试者闭眼,尽量保持安静清醒状态,平躺于检查床,双侧头部放置海绵垫以固定头部。常规定位,匀场,扫描常规 T1 加权(T1WI)、T2 加权(T2WI)、抑水像(FLAIR)序列,并采集静息态磁共振功能相。静息态 fMRI 扫描采用 SE/EPI 序列,设置参数回波时间(TE) = 30 ms,重复时间(TR) = 2 000 ms,翻转角 90°,扫描视野(FOV) 24 cm × 24 cm,矩阵 64 × 64,层数 34 层,层厚为 3.0 mm,间隔为 0.8 mm,扫描时间总计 15 min。

1.3 图像处理 运用 DPARSFA 2.3 软件对静息态 MR 数据进行批量处理,剔除每个功能序列前 10 幅全脑图像后,进行时间层校正、头动校正、使用多元线性回归分析方法去除协变量,包括 6 个头动参数、全脑白质及脑脊液伪影,选用 0.01 ~ 0.08 Hz 频率进行滤波,重采样为 3 mm × 3 mm × 3 mm 体素,空间配准至 EPI 标准 MNI 模板。剔除头动平移 > 2.5 mm 或旋转 > 2.5°者,利用 DPARSFA 软件中的 degree centrality 选项计算出 FCD 值,相关系数 r 值取 0.25,再利用 SPM8 软件对 FCD 值进行平滑处理,平滑核选择全宽半高 8 mm 高斯核,得到平滑后的二值化的平均 FCD 值,用于下一步统计分析。使用 SPM8 软件建立一般线性模型,3 组资料间采用 One-Way ANOVA 对 3 组的 FCD 脑图进行方差分析和多重比较分析,得到 3 组之间存在差异的脑区($F = 5.94, P < 0.005$,未校正),用 xjview 软件看图,并提取差异脑区做为 mask,用于事后比较,用 SPM8 软件得出两两间差异的脑区($P < 0.005$,未校正);簇团块大小均取 20 体素。

1.4 统计学处理 临床基线资料采用 SPSS 10.0 软件进行分析,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。影像图像数据用 SPM8 软件分析。3 组资料间采用单因素方差分析,并进行事后检验。

2 结果

2.1 3 组间连接密度差异脑区 aMCI、svMCI 和 HC 3 组之间连接密度存在差异的脑区有右侧枕上回、右侧楔前叶、右侧顶上小叶、右侧海马旁回及左侧颞下回(图 1、表 1)。

表 1 aMCI、svMCI 和 HC 组 FCD 存在差异脑区

| 脑区 | 体素 | 峰值 MNI 坐标 | | | Z 值 | P 值 |
|--------|----|-----------|--------|--------|------|-------|
| | | x(mm) | y(mm) | z(mm) | | |
| 右侧枕上回 | 46 | 21 | -87 | 45 | 3.23 | 0.001 |
| 右侧楔前叶 | 26 | 12 | -66 | 63 | 3.07 | 0.001 |
| 右侧顶上小叶 | 21 | 33 | -69 | 57 | 2.84 | 0.002 |
| 右侧海马旁回 | 27 | 30 | -30 | -12 | 3.17 | 0.001 |
| 左侧颞下回 | 30 | -51 | -54 | -12 | 3.07 | 0.001 |

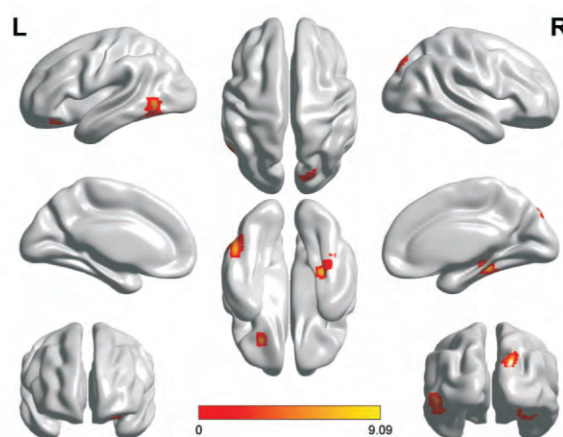


图 1 3 组间连接密度差异脑区

2.2 两两组间比较连接密度差异脑区 两两间比较分析显示:aMCI 组与 HC 组比较其连接密度减弱的脑区包括右侧枕上回、右侧楔前叶、右侧顶上小叶。而 svMCI 组较 HC 组连接密度增强的脑区为右侧海马旁回。svMCI 组较 aMCI 组连接密度增强的脑区为左侧颞下回(表 2)。

表 2 两两间比较 FCD 存在差异脑区

| 脑区 | 体素 | 峰值 MNI 坐标 | | | Z 值 | P 值 |
|--------------|----|-----------|--------|--------|------|--------|
| | | x(mm) | y(mm) | z(mm) | | |
| aMCI < HC | | | | | | |
| 右侧枕上回 | 46 | 21 | -87 | 45 | 3.90 | <0.001 |
| 右侧楔前叶 | 26 | 12 | -69 | 63 | 3.76 | <0.001 |
| 右侧顶上小叶 | 21 | 33 | -69 | 57 | 3.53 | <0.001 |
| svMCI > HC | | | | | | |
| 右侧海马旁回 | 27 | 30 | -33 | -12 | 3.60 | <0.001 |
| svMCI > aMCI | | | | | | |
| 左侧颞下回 | 30 | -51 | -60 | 0 | 3.76 | <0.001 |

3 讨论

FCD 是一种改进的基于图论的功能连接新算法,是一种快速的基于体素数据驱动的计算方法,用于描述某个体素与全脑其他所有体素之间的连接数目^[8-10]。不同于传统的功能连接强度(functional connectivity strength, FCS),用于反映两个体素或两个兴趣区或网络之间的连接强度, FCD 反映的是一对多的连接关系。一个高 FCD 值的体素说明该体素与脑区很多其他的体素间存在功能连接,该节点在信息处理过程中可能发挥着更重要的作用^[7]。因而 FCS 与 FCD 反映不同的功能连接属性,探索 FCD 的改变也许可以提供 FCS 探测不到的额外信息。

正常静息状态下存在默认网络系统(DMN),静息态时处于高激活状态,任务态时激活程度则减低^[11-12]。在内部监视、空间定位、记忆过程中均起关键作用,是大脑进行高级认知活动的基础。DMN 组成包括后扣带回、楔前叶、双侧顶下小叶及腹内侧前额叶^[13]。目前研究^[14-15]显示,DMN 在 AD 患者、MCI,甚至在主观认知抱怨的患者中均存在异常。本研究显示作为默认网络系统的组成脑区之一的楔前叶在 aMCI 患者中较正常对照者功能连接密度减低,从功能连接密度的角度说明默认网络的节点在 aMCI 患者中确实存在改变。此外与正常对照者相比, aMCI 患者尚存在顶叶、枕叶功能连接密度的减弱,这可能与 AD 是一种更全面的衰退有关,在其前期 aMCI 阶段,就在一定程度上刻画了它的这种属性。

svMCI 患者与正常对照者比较,未发现功能连接密度减低区,相反其右侧海马旁回功能连接密度较正常对照者反而增加,而左侧颞下回功能连接密度较 aMCI 患者增加。海马旁回及颞叶与记忆密切相关,参与记忆和辨认物体细节等复杂的认知历程,这可以解释血管型 MCI 患者一般记忆障碍主诉并不十分突出,而遗忘型 MCI 患者则出现的较为突出的遗忘症状。此外连接密度的增强可能也提示存在一定程度上的代偿,用于弥补 svMCI 患者其他认知领域能力的下降。本研究局限之处在于样本含量较少,统计力度尚不够强,但仍可以反映一定的趋势。后期将继续加大样本含量,进一步来验证实验结果。

综上所述,初步探索功能连接密度在 aMCI、svMCI 及 HC 3 组之间存在差异。与 HC 组比较, aMCI 表现为部分脑区连接密度减弱;而 SVMCI 在右侧海马旁回连接密度增强,且与 aMCI 比较,左侧

颞下回功能连接密度增强。这与 aMCI 表现不同,提示两者间可能存在不同的神经病理机制,有待进一步探索验证。

参考文献

- [1] Ewers M, Sperling R A, Klunk W E, et al. Neuroimaging markers for the prediction and early diagnosis of Alzheimer's disease dementia [J]. *Trends Neurosci*, 2011, 34(8): 430-42.
- [2] Zhang D, Shen D. Predicting future clinical changes of MCI patients using longitudinal and multimodal biomarkers [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33182.
- [3] Wardlaw J M, Smith E E, Biessels G J, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 822-38.
- [4] Seo S W, Ahn J, Yoon U, et al. Cortical thinning in vascular mild cognitive impairment and vascular dementia of subcortical type [J]. *J Neuroimaging*, 2010, 20(1): 37-45.
- [5] Vermeer S E, Prins N D, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(13): 1215-22.
- [6] Chui H C, Ramirez-Gomez L. Clinical and imaging features of mixed Alzheimer and vascular pathologies [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2015, 7(1): 21.
- [7] Zhuo C, Zhu J, Qin W, et al. Functional connectivity density alterations in schizophrenia [J]. *Front Behav Neurosci*, 2014, 8: 404.
- [8] Tomasi D, Volkow N D. Association between functional connectivity hubs and brain networks [J]. *Cereb Cortex*, 2011, 21(9): 2003-13.
- [9] Tomasi D, Volkow N D. Functional connectivity density mapping [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(21): 9885-90.
- [10] Tomasi D, Volkow N D. Functional connectivity hubs in the human brain [J]. *Neuroimage*, 2011, 57(3): 908-17.
- [11] Buckner R L, Andrews-Hanna J R, Schacter D L. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1124: 1-38.
- [12] Raichle M E, MacLeod A M, Snyder A Z, et al. A default mode of brain function [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(2): 676-82.
- [13] Barkhof F, Haller S, Rombouts S A. Resting-state functional MR imaging: a new window to the brain [J]. *Radiology*, 2014, 272(1): 29-49.
- [14] Wang Y, Risacher S L, West J D, et al. Altered default mode network connectivity in older adults with cognitive complaints and amnesic mild cognitive impairment [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 35(4): 751-60.
- [15] Greicius M D, Srivastava G, Reiss A L, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(13): 4637-42.

网络出版时间: 2016-6-6 13:52:32 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20160606.1352.060.html>

自我接纳在抑郁症患者病耻感与抑郁症状间的中介作用研究

张 晴¹ 朱春燕¹ 周晓琴² 田仰华³

摘要 目的 探讨抑郁症患者的病耻感对临床症状的影响以及该过程中自我接纳的中介作用。方法 对 45 例抑郁症患者进行 Link 病耻感系列量表、贝克抑郁自评量表、自我接纳问卷评定,对 45 例正常对照者进行自我接纳问卷评定。结果 ① 抑郁症患者在病耻感应对方式各维度及情感体验的误解维度上得分显著高于量表 midpoint 2.50 分;② 抑郁症患者和正常对照者在自我接纳总分及因子分方面差异均有统计学意义;③ 病耻感的保密维度对抑郁症状严重程度有正性预测作用,自我接纳是病耻感与抑郁症状之间的部分中介变量。结论 抑郁症患者的病耻感较强,可影响抑郁症状的严重程度,而患者的自我接纳水平可部分调节病耻感对抑郁症状的影响。临床工作中可进行相应的心理干预。

关键词 抑郁症;病耻感;自我接纳

中图分类号 R 749.4

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)07-1049-04

抑郁症是一种常见的情感障碍,有高发病、高复发、高致残的特点,近 20 年一直是中国第二大疾病负担^[1]。其中由于疾病本身症状特点以及我国文化因素给患者及家人带来严重的“病耻感”,是疾病负担的重要组成部分^[2]。病耻感的存在可以损害患者的自尊和自我效能感,降低患者的求医意愿及治疗依从性^[3-5],严重影响了患者的生活质量及康复^[6]。同时研究^[7]表明较低自我接纳可增加或加重抑郁情绪发生的频率或强度,而疾病病耻感、自我接纳及抑郁症状三者之间是如何相互影响的这一问题暂不清楚。该研究旨在探讨抑郁症患者的病耻感对抑郁的影响及自我接纳在病耻感与抑郁症状间的作用,为临床进行心理干预提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 病例资料 抑郁组:2014 年 11 月~2015 年

2016-03-05 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81471117)

作者单位:¹ 安徽医科大学医学心理学系,合肥 230032² 安徽省精神卫生中心,合肥 230022³ 安徽医科大学第一附属医院神经内科,合肥 230022

作者简介:张 晴,女,硕士研究生;

朱春燕,女,副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: ay-swallow@126.com

Resting-state fMRI study on changes of functional connectivity density in amnesic mild cognitive impairment and small vascular mild cognitive impairment

Li Xiaoshu, Wang Haibao, Yu Yongqiang, et al

(Dept of Radiology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To observe the changes of functional connectivity density (FCD) in amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and small vascular mild cognitive impairment (svMCI) using resting-state fMRI. **Methods** 14 aMCI patients, 13 svMCI patients and 23 health controls (HC) participated in resting-state fMRI examinations. DPARSFA was used for data processing to get the FCD maps and SPM8 was used for statistic analysis. **Results** In the right superior occipital gyrus, right precuneus, right superior parietal lobe, right parahippocampal gyrus and left inferior temporal gyrus, the FCD values were significantly different among the 3 groups. Compared with HC, aMCI presented FCD decreased in the right superior occipital gyrus, right precuneus and right superior parietal lobe, while svMCI showed increased FCD in the right parahippocampal gyrus. Compared with aMCI, svMCI showed FCD increase in the left inferior temporal gyrus. **Conclusion** There exist FCD differences among the 3 groups. svMCI shows different FCD compared with aMCI, which indicates that there may be different neuropathology mechanisms between those two diseases.

Key words amnesic mild cognitive impairment; small vascular mild cognitive impairment; functional connectivity density; resting-state functional MRI