

论 著

阻塞性睡眠呼吸暂停患者fMRI网络的小世界特性

管文婷^{1,*} 刘斌² 张楚¹
张晶晶³

1.南京医科大学附属淮安第一医院影像中心 (江苏淮安 223300)

2.东南大学附属中大医院放射科 (江苏南京 210009)

3.苏州市第九人民医院医学影像科 (江苏苏州 215200)

【摘要】目的 分析研究阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)患者脑功能网络的整体属性和局部属性。**方法** 回顾分析本院收治的40例OSA患者为OSA组,以40例体检健康者为对照组,收集功能磁共振成像(fMRI)采集的颅脑信息资料,使用睡眠监测(PSG)和主观量表法对比两组患者的OSA情况,并比较分析两组患者脑功能网络整体属性和局部属性的差异。**结果** OSA组患者的呼吸紊乱指数(AHI)和氧减指数(ODI)均显著高于对照组($P<0.05$);两组在稀疏度 $0.1\sim 0.2$ 下均表现出小世界特性($\sigma>1$),OSA组 σ 显著低于对照组($P<0.05$);与对照组相比,OSA组患者左侧背外侧额上回、右侧额中回的节点效率显著降低($P<0.05$),左侧岛盖部额下回和右侧眶部额下回的节点度显著降低($P<0.05$),左侧眶部额上回、左侧眶部额中回和右侧颞横回的节点介数显著降低($P<0.05$);OSA患者的AHI和右侧额中回的节点效率($r=-0.240$, $P<0.05$)、左侧眶部额上回的节点介数($r=-0.249$, $P<0.05$)以及右侧颞横回的节点介数($r=-0.286$, $P<0.05$)呈负相关;OSA患者的ODI和右侧额中回的节点效率($r=-0.250$, $P<0.05$)、右侧颞横回的节点介数($r=-0.272$, $P<0.05$)呈负相关。**结论** OSA对脑功能网络整体属性中小世界特性造成了一定影响,认知功能相关脑区的局部属性显著降低,并且其属性与OSA患者的AHI和ODI有一定的相关性。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停; 功能磁共振成像; 功能网络; 小世界特性

【中图分类号】 R563.8; R445.2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.03.007

Small-World Characteristics of fMRI Network in Patients with Obstructive Sleep Apnea

GUAN Wen-ting^{1,*}, LIU Bin², ZHANG Chu¹, ZHANG Jing-jing³.

1.Imaging Center, Huai'an First Hospital Affiliated to Beijing Medical University, Huaian 223300, Jiangsu Province, China

2.Department of Radiology, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China

3.Department of Medical Imaging, Suzhou Ninth People's Hospital, Suzhou 215200, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To analyze and study the overall and local attributes of brain function network in patients with obstructive sleep apnea (OSA). **Methods** A total of 40 patients with OSA admitted to the hospital were enrolled as OSA group, while other 40 healthy controls were enrolled as control group. The brain data from functional magnetic resonance imaging (fMRI) were collected. OSA was compared between the two groups by polysomnography (PSG) and subjective scales. The differences in the overall and local attributes of brain function network between the two groups were compared. **Results** The apnea hypopnea index (AHI) and oxygen desaturation index (ODI) in OSA group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). There were small-world characteristics ($\sigma>1$) under sparsity of 0.1-0.2 in both groups. The σ in OSA group was significantly lower than that in control group ($P<0.05$). Compared with control group, node efficiency of left dorsolateral superior frontal gyrus and right middle frontal gyrus was significantly decreased in OSA group ($P<0.05$), nodal degree of left insula operculum inferior frontal gyrus and right orbital inferior frontal gyrus was significantly decreased ($P<0.05$), node betweenness of left orbital superior frontal gyrus, left orbital middle frontal gyrus and right temporal transverse gyrus was significantly decreased ($P<0.05$). AHI was negatively correlated with nodal efficiency of right middle frontal gyrus ($r=-0.240$, $P<0.05$), nodal betweenness of left orbital superior frontal gyrus ($r=-0.249$, $P<0.05$) and nodal betweenness of right temporal transverse gyrus ($r=-0.286$, $P<0.05$). ODI was negatively correlated with nodal efficiency of right middle frontal gyrus ($r=-0.250$, $P<0.05$) and nodal betweenness of right temporal transverse gyrus ($r=-0.272$, $P<0.05$). **Conclusion** OSA has certain effects on small-world characteristics in overall attributes of brain function network, and local attributes of brain regions related to cognitive function significantly reduce. There is certain correlation between the attributes and AHI, ODI in OSA patients.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea; Functional Magnetic Resonance Imaging; Functional Network; Small-World Characteristic

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是一种常见的睡眠呼吸障碍疾病,其患者常表现为大声打鼾、夜间多次醒来以及白天嗜睡等,主要是由于睡眠期间反复上呼吸道塌陷、肺容量狭小等原因导致,研究报道未经治疗的OSA患者容易并发心脑血管疾病、糖尿病以及认知障碍等,OSA严重时甚至导致患者死亡,而一项调查发现,轻度、中度及重度OSA的发病率分别为10%、3.8%及6.5%,发病率较高,且患者的死亡风险随OSA的严重程度而明显增加^[1-2]。由于临床特征不明显,OSA患者经常被忽视,因此加强OSA的鉴定诊断至关重要。神经影像学技术是诊断OSA的有效方法之一,其中功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)是一种可以反映脑活动的影像学技术,可以测量患者的脑血流量、血氧含量等指标,并对大脑的功能网络进行研究^[3-4]。但是目前对于OSA患者受到的神经损害机制研究尚未明确,本文回顾分析2017年4月至2020年4月我院收治的OSA患者的fMRI神经影像学资料,分析其小世界网络属性,以期进一步完善OSA患者神经功能缺损相关机制的研究,为提高临床fMRI诊断OSA的认知水平提供参考。

【第一作者】 管文婷,女,住院医师,主要研究方向:脑功能。E-mail: chachadaren94@126.com

【通讯作者】 管文婷

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取我院2017年4月至2020年4月收治的40例OSA患者。以OSA患者为OSA组，另选取40名体检健康的正常人为对照组。

纳入标准：60岁>年龄>20岁；OSA患者符合相关文献的诊断标准^[5]。排除标准：患由其他睡眠呼吸相关性疾病；神经功能障碍；合并高血压、糖尿病；MRI检查禁忌证；酗酒者。入院时收集OSA组与对照组的一般临床资料信息包括年龄、性别、受教育程度以及体质量指数(body mass index, BMI)等。本次研究符合《赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法 所有受试者均使用3.0T磁共振扫描仪(MAGNETOM Prisma, 西门子医疗系统有限公司)和头部8通道联合线圈采集颅脑信息。受试者扫描期间戴耳塞、眼罩，闭目平躺保持安静。使用快速梯度平面回波扫描采集fMRI数据：TR/TE(2000ms/40ms)，翻转角90°，视野230mm×230mm，矩阵64×64，层厚4.0mm，间距1.2mm，层数30。3D高分辨容积扫描参数：TR/TE 1900ms/2.2ms，矩阵256×256，视野250mm×250mm，层厚1.0mm，间距0，层数176。将所有采集数据传至工作站进行处理。参照相关文献方法^[6]建立默认模式网络(default mode network, DMN)模型，在DMN脑区选取共选取感兴趣区(region of interesting, ROI)，计算DMN功能网络整体属性和局部属性(稀疏度0.1~0.2，步长0.01)，整体属性包括聚类系数(Cp)、标准化聚类系数(γ)、最短路径长度(Lp)、标准化最短路径长度(h)、小世界指数(σ)、整体效率(Eglob)以及局部效率(Eloc)并计算各整体属性的曲线下面积；局部属性包括节点度、节点介数以及节点效率。

1.3 观察指标 入院时当晚对所有受试者进行睡眠监测(polysomnography, PSG)，持续监测超过7h，检查当天禁止饮酒及含咖啡因的饮品、吸烟以及睡眠类、精神类药物。使用睡眠系统(Embla N7000, 北京市中美特新医疗用品有限责任公司)采集受试者的脑电图、心电图、肌电图、鼾声、血氧饱和度、呼吸频率以及体位等，根据采集结果计算呼吸紊乱指数(apnea hypopnea index, AHI)和氧减指数(oxygen

desaturation index, ODI)等相关指标。

1.4 统计学方法 本研究使用SPSS 22.0进行统计分析，计量数据结果以($\bar{x} \pm s$)表示，组内配对t检验，组间独立样本t检验；计数资料用例(%)描述， χ^2 检验。对OSA的临床相关指标与功能网络整体属性和局部属性的相关性做多元线性逐步回归分析。P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料比较 两组患者的性别差异无统计学意义(P>0.05)，OSA组患者的年龄和BMI显著高于对照组(P<0.05)，受教育程度显著低于对照组(P<0.05)，见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别(例)		年龄(岁)	受教育程度(年)	BMI(kg/m ²)
	男	女			
OSA组(n=40)	33	7	44.43±10.82	12.31±2.99	26.80±4.31
对照组(n=40)	31	9	36.60±9.40	14.50±2.93	22.45±2.98
统计值	0.313		3.452	3.308	5.253
P	0.576		0.001	0.001	<0.001

2.2 两组患者的AHI和ODI水平比较 OSA组患者的AHI和ODI均显著高于对照组(P<0.05)，见表2。

表2 两组患者的AHI和ODI水平比较

组别	AHI(次/h)	ODI(次/h)
OSA组(n=40)	29.89±18.81	30.30±27.35
对照组(n=40)	2.48±1.70	1.06±1.17
t	9.179	6.757
P	<0.001	<0.001

2.3 两组DMN整体属性比较 两组在稀疏度0.1~0.2下均表现出小世界特性(σ>1)，与对照组相比，OSA组aσ显著降低(P<0.05)；两组的Cp、Lp、γ、λ、Eglo、Eloc差异不显著(P>0.05)，见表3。

表3 两组DMN整体属性比较

组别	aCp	aLp	aγ	aλ	aσ	aEglo	aEloc
OSA组(n=40)	0.053±0.005	0.190±0.010	0.184±0.040	0.106±0.003	0.171±0.037	0.053±0.001	0.075±0.002
对照组(n=40)	0.053±0.004	0.187±0.006	0.199±0.022	0.106±0.002	0.188±0.020	0.054±0.002	0.076±0.002
t	0.240	1.232	-1.779	0.941	-2.228	-1.220	-0.643
P	0.811	0.223	0.080	0.351	0.030	0.227	0.522

2.4 两组DMN局部属性比较 与对照组相比，OSA组患者左侧背外侧额上回、右侧额中回的节点效率显著降低(P<0.05)，左侧岛盖部额下回和右侧眶部额下回的节点度显著降低(P<0.05)，左侧眶部额上回、左侧眶部额中回和右侧颞横回的节点介数显著降低(P<0.05)，见表4。

2.5 多元线性逐步回归分析 多元线性逐步回归分析表明(表5~表6)，OSA患者右侧额中回的节点效率(r=-0.240，P<0.05)、左侧眶部额上回的节点介数(r=-0.249，P<0.05)以

及右侧颞横回的节点介数(r=-0.286，P<0.05)与AHI呈负相关；OSA患者右侧额中回的节点效率(r=-0.250，P<0.05)、右侧颞横回的节点介数(r=-0.272，P<0.05)与ODI呈负相关。

3 讨论

在我国OSA是一种常见疾病，发病率高达15%且多发于男性，在部分患者上表现为打鼾、嗜睡等情况，长时间未经治疗会导致患者的认知功能受损、引发痴呆，严重危害患者的生命

表4 两组DMN局部属性比较

组别	节点效率		节点度		节点介数		
	左侧背外侧额上回	右侧额中回	左侧岛盖部额下回	右侧眶部额下回	左侧眶部额上回	左侧眶部额中回	右侧颞横回
脑区	SFGdor.L(3)	MFG.R(8)	IFGoperc.(11)	ORBinf.R(16)	ORBsup.L(5)	ORBmid.L(9)	HES.R(80)
OSA组(n=40)	0.061±0.012	0.063±0.015	1.410±0.626	1.540±0.533	4.669±3.131	4.672±3.702	3.082±2.761
对照组(n=40)	0.071±0.014	0.073±0.011	1.690±0.419	1.801±0.432	8.214±6.553	8.203±6.301	5.107±3.691
t	-2.531	-2.706	-2.119	-2.085	-2.673	-2.126	-2.407
P	0.014	0.009	0.038	0.042	0.010	0.038	0.019

表5 OSA患者DMN属性与AHI的多元线性逐步回归分析

分级		系数	研究误差	r	t	P	VIF
$\alpha\sigma$		-29.724	44.749	-0.079	-0.664	0.509	1.147
节点效率	左侧背外侧额上回	1041.860	871.743	-0.140	-1.195	0.236	2.305
	右侧额中回	-766.415	367.820	-0.240	-2.084	0.041	1.127
节点度	左侧岛盖部额下回	7.189	12.561	-0.068	-0.572	0.569	0.674
	右侧眶部额下回	10.632	11.145	-0.113	-0.954	0.343	1.983
节点介数	左侧眶部额上回	3.174	1.466	-0.249	-2.165	0.034	1.171
	左侧眶部额中回	-0.336	0.581	-0.068	-0.578	0.565	1.642
	右侧颞横回	-4.759	1.890	-0.286	-2.518	0.014	1.176

表6 OSA患者DMN属性与ODI的多元线性逐步回归分析

分级		系数	研究误差	r	t	P	VIF
$\alpha\sigma$		-73.657	58.722	-0.147	-1.254	0.214	0.699
节点效率	左侧背外侧额上回	1112.720	1143.951	-0.115	-0.973	0.334	1.346
	右侧额中回	-1050.589	482.675	-0.250	-2.177	0.033	1.878
节点度	左侧岛盖部额下回	11.249	16.483	-0.081	-0.682	0.497	1.047
	右侧眶部额下回	19.709	14.625	-0.158	-1.348	0.182	1.737
节点介数	左侧眶部额上回	3.782	1.924	-0.227	-1.966	0.053	2.289
	左侧眶部额中回	-0.553	0.763	-0.086	-0.724	0.471	0.987
	右侧颞横回	-5.899	2.480	-0.272	-2.379	0.020	1.157

安全^[7]。本研究结果表明,与未患有OSA的健康人相比,OSA患者的AHI和ODI均显著提高,提示通过AHI和DI的检测可以对OSA的病情程度进行评估。但是,这些指标的检测主要依靠于PSG测量,检测步骤较复杂,检测过程对受试者的依从性要求较高,且检测结果的准确性也因医师的技术水平及设备的不同而差异较大,因此使用AHI和ODI指标对OSA患者的病情状况进行检测,其准确性会受到一定影响,在临床上应用存在争议^[8]。神经影像学技术可以通过收集患者的颅脑信息对患者的病理情况进行诊断分析。人类各项身体功能主要是由大脑中数量高达千亿的神经元通过树突与轴突传递神经冲动并形成神经回路构成复制的功能网络来实现,主要包括视觉、听觉、触觉、记忆、思维以及言语等功能^[9],通过对大脑功能网络信息的收集可以有效的对患者的颅脑疾病进行诊断、治疗及管理。常规MRI主要用于扫描人脑的形态结构,而fMRI与之不同,它可以通过收集大脑活动相关参数来研究分析大脑功能网络,具有无创性、高分辨率、可重复性较好等优点^[10]。

目前关于OSA的fMRI研究发现,OSA患者的大脑功能网络的小世界特性发生变化,尤其是在DMN上发现了整体及局部属性的变化,DMN包括的脑区与认知功能密切相关,DMN的

脑区功能相关参数可以反映人认知功能的情况,而研究发现OSA患者发生的间歇性缺氧会对患者的DMN造成严重的损伤^[11-12]。本研究结果表明,在稀疏度0.1~0.2范围内,与健康人相比,OSA患者的 $\alpha\sigma$ 显著地降低了,提示小世界特性是健康人脑功能网络的普遍情况,即功能网络的Cp/Lp较高,其中Cp值表示功能网络的集团化程度,Cp值越高反映大脑功能分化能力越强。LP值则表示功能网络的信息传递路径,Lp值越高反映信息传递越快^[13]。本研究中,OSA患者的脑功能网络虽然仍具有小世界特性,但是小世界属性相比于健康人较差,其大脑功能分化能力和信息传递能力受到了一定影响。此外,本研究结果还表明,OSA组患者脑功能网络的局部属性发现了明显改变,其左侧背外侧额上回、右侧额中回的节点效率显著降低,左侧岛盖部额下回和右侧眶部额下回的节点度显著降低,左侧眶部额上回、左侧眶部额中回和右侧颞横回的节点介数显著降低。通过对OSA的临床相关指标与功能网络整体属性和局部属性做相关性分析发现,OSA患者的AHI和右侧额中回的节点效率、左侧眶部额上回的节点介数以及右侧颞横回的节点介数呈负相关,OSA患者的ODI和右侧额中回的节点

(下转第35页)

效率、右侧颞横回的节点介数呈负相关。既往研究发现这些脑区与人的认知功能密切相关^[14-16]，人脑功能网络的节点度和节点介数分别从节点连接数量以及节点信息传递效率来反映该节点在功能网络的活动情况，本研究结果显示，OSA患者认知功能相关的脑区信息传递出现异常，其原因可能是OSA间歇性缺氧使脑功能损伤导致^[17-18]。

综上所述，使用fMRI收集患者脑功能网络信息发现，OSA对脑功能网络整体属性中小世界特性造成了一定影响，损害了认知功能相关脑区的局部属性，并且其属性与OSA患者的AHI和ODI有一定的相关性。

参考文献

- [1] Chang H P, Chen Y F, Du J K. Obstructive sleep apnea treatment in adults[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2020, 36(1): 7-12.
- [2] Patel S R. Obstructive sleep apnea[J]. Ann Intern Med, 2019, 171(11): ITC81-ITC96.
- [3] Gamaleldin O, Bahgat A, Anwar O, et al. Role of dynamic sleep MRI in obstructive sleep apnea syndrome[J]. Oral Radiol, 2021, 37(3): 376-384.
- [4] Fleck R J, Shott S R, Mahmoud M, et al. Magnetic resonance imaging of obstructive sleep apnea in children[J]. Pediatr Radiol, 2018, 48(9): 1223-1233.
- [5] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 成人阻塞性睡眠呼吸暂停基层诊疗指南(2018年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(1): 21-29.
- [6] 陈立婷, 彭德昌, 李海军, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停患者默认网络小世界属性的fMRI研究[J]. 临床放射学杂志, 2018, 37(12): 1955-1960.
- [7] 王丽飞, 关巍. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气患者认知功能与脑结构变化研究[J]. 放射学实践, 2018, 33(6): 637-641.

- [8] 王博谦, 白云飞, 张妹, 等. 氧减指数联合ESS评分对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的临床诊断价值[J]. 广东医学, 2019, 40(15): 2222-2224, 2228.
- [9] 柯铭, 沈辉, 胡德文. 基于fMRI的静息状态脑功能复杂网络分析[J]. 国防科技大学学报, 2010, 32(1): 147-151.
- [10] Ehsan Z, Ishman S L. Pediatric obstructive sleep apnea[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2016, 49(6): 1449-1464.
- [11] 陈立婷, 彭德昌, 李健, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停患者默认网络功能连接及拓扑属性异常[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(8): 1153-1158.
- [12] 聂思, 彭德昌, 李海军. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者脑功能网络中心度改变的初步研究[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36(2): 210-214.
- [13] 辛欣, 程川东, 李厨荣, 等. 鼻咽癌患者放疗引发小世界网络变化: 三维结构MRI数据研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2019, 28(11): 811-816.
- [14] 时艳丽, 李坤, 张海三, 等. 强迫症患者静息态功能磁共振低频振幅和功能连接改变[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45(4): 217-222.
- [15] 王多浩, 姚群, 于森, 等. 急性小脑梗死患者认知功能评估及其与大脑结构网络的关系研究[J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20(4): 356-363.
- [16] 吴宝林, 岳征, 李学坤, 等. 终末期肾病患者的脑功能网络改变及其与患者认知功能的相关性[J]. 中华神经医学杂志, 2020, 19(2): 181-187.
- [17] 李红新, 于敏, 郑爱斌, 等. 缺氧缺血性脑病新生儿大脑静息态网络功能属性变化的初步研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(9): 814-819.
- [18] 曾令, 徐平. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征致认知功能障碍与胰岛素样生长因子1相关性研究进展[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(20): 3485-3487.

(收稿日期: 2021-09-06)