

论 著

2型糖尿病伴轻度认知障碍患者丘脑扩散峰度成像研究*

汪丽娜¹ 徐梅梅¹ 肖 勇^{2,*}

1.江苏医药职业学院影像学院

(江苏 盐城 224005)

2.徐州医科大学盐城临床学院, 江苏省盐城市第一人民医院影像科

(江苏 盐城 224006)

【摘要】目的 采用扩散峰度成像(DKI)研究2型糖尿病伴轻度认知障碍(T2DM-MCI)患者丘脑微结构变化特点,并探讨DKI在T2DM-MCI诊断中的价值。方法 纳入T2DM-MCI组19例、认知正常组(T2DM-NC)21例,以及健康对照组(HC)20例。对所有人员行DKI扫描。经DKE软件生成平均峰度(MK)、轴向峰度(AK)、径向峰度(RK)、各向异性分数(FA)、平均扩散率(MD)参数图,再提取双侧丘脑各参数均值,比较各参数的组间差异。通过受试者工作特征曲线(ROC)寻求诊断T2DM患者MCI的最佳参数和最佳阈值。结果 与HC组比较,T2DM组MK、AK、RK、FA均降低,MD均升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与T2DM-NC比较,T2DM-MCI组MK值下降11.43%,MD值升高8.26%,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC曲线显示,MK的诊断T2DM-MCI效能高于MD。结论 DKI技术可显示T2DM患者丘脑存在微结构损害,MK、MD对T2DM患者MCI的早期诊断有一定参考价值。

【关键词】糖尿病;丘脑;认知障碍;扩散峰度

【中图分类号】R587.1

【文献标识码】A

【基金项目】盐城市医学科技发展计划项目(YK2018070)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.04.005

Diffusion Kurtosis Imaging Study of Thalamus in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Mild Cognitive Impairment*

WANG Li-na¹, XU Mei-mei¹, XIAO Yong^{2,*}

1.Jiangsu Vocational College of Medicine, Yancheng 224005, Jiangsu Province, China

2.The Yancheng Clinical College of Xuzhou Medical University, Yancheng NO.1 People's Hospital Yancheng 224006, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To study the characteristics of thalamic microstructural changes in type 2 diabetes mellitus patients with cognitive impairment(T2DM-MCI) using diffusion kurtosis imaging (DKI), and to explore the value of DKI in the diagnosis of T2DM-MCI. **Methods** 19 cases in T2DM-MCI group, 21 cases in normal cognition group (T2DM-NC) and 20 cases in healthy control group (HC) were enrolled in the study. All cases were scanned with DKI. DKE software is used to generate the parameter maps of mean kurtosis (MK), axial kurtosis (AK), radial kurtosis (RK), anisotropy fraction (FA) and mean diffusivity (MD). Then the mean values of parameters in bilateral thalamus are extracted, and the inter group differences of mean values of parameters are compared. Receiver operating characteristic(ROC) test were used to find the optimal parameters and threshold for diagnosing MCI in T2DM patients. **Results** Compared with HC group, MK, AK, RK and FA decreased and MD increased in T2DM group ($P<0.05$). Compared with T2DM-NC, the MK value of bilateral thalamus in T2DM-MCI group decreased by 11.43%, and the MD value increased by 8.26% ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that MK was more effective than MD in diagnosing T2DM-MCI. **Conclusion** DKI technology can show the microstructure damage of thalamus in T2DM patients. MK and MD have a certain reference value for the early diagnosis of MCI in T2DM patients.

Keywords: Diabetes; Thalamus; Cognitive Impairment; Diffusion Kurtosis

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是临床最为常见的慢性疾病之一,全球T2DM患者人数超3.6亿,预计到2030年患病人数增幅将超过50%^[1]。T2DM患者由于受长期持续高血糖影响,导致多器官的结构异常和功能损害,其中糖尿病所致的脑损伤越来越引起临床医生的关注。既往的研究表明,糖尿病患者患痴呆症的风险明显高于正常人,在病程的早期即存在认知功能的损害^[2]。目前临床对T2DM患者认知能力的测定主要依靠认知评分量表,如蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)、简易智能状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)以及剑桥老年认知功能量表(Cambridge cognitive, CAMCOG-C)等,但随着神经影像学的发展,尤其是磁共振成像技术的不断进步,可以无创检测脑内代谢、微循环灌注以及灰白质结构的微观变化^[3],有望建立基于影像学指标的认知功能评估标准,为糖尿病患者早期诊断轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)提供更为客观可靠的依据。磁共振扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)可反映组织内水分子非高斯扩散的分布特点,从而可以显示组织微结构复杂度的改变。DKI成像技术已应用于全身多种疾病的研究^[4-6],而在神经系统疾病研究中的应用尤为广泛和深入^[7-9],但未见关于T2DM患者丘脑的独立DKI研究。本研究利用DKI成像技术检测T2DM患者丘脑非高斯扩散特点,并探究DKI参数在诊断T2DM-MCI中的价值。

1 材料和方法

1.1 研究对象 纳入本研究T2DM患者共40例,为2018年7月至2020年6月在盐城市第一人民医院就诊的患者,均为右利手。所有入组人员需完善人口学资料,询问健康史(包括降糖药的使用情况、慢性病和痴呆家族史以及临床主诉和其他并发症)。血生化检查项目包括血糖、糖化血红蛋白A1c(HbA1c)。其中2型糖尿病伴轻度认知障碍(T2DM-MCI)组19例,其中男性9例,女性10例,年龄范围51~65岁,平均年龄(59.7 ± 9.4)岁,受教育年限(9.1 ± 1.8)年。

纳入标准:符合2型糖尿病诊断标准(糖尿病临床症状合并空腹血糖 $>7.0\text{mmol/L}$,或随机血糖 $>11.1\text{mmol/L}$,或口服葡萄糖耐量实验2h血糖 $>11.1\text{mmol/L}$);糖尿病病程 ≥ 1 年;主诉有记忆力减退;蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分18~26、简易智能状态量表(MMSE)评分21~26,临床痴呆评定量表(Cinical Dementia Rating, CDR) <1 ;除外其他可能导致患者认知功能减退的身体或精神疾病。排除标准:脑内有器质性病变(如脑肿瘤、脑梗塞、出血或血管畸形等);既往有癫痫、脑外伤以及颅脑手术史;既往有精神疾病(如抑郁症、精神分裂症等);全身器质性疾病(如尿毒症等)或脑外肿瘤史;中、重度高血压(收缩压 $\geq 160\text{mmHg}$,或舒张压 $\geq 100\text{mmHg}$),高血脂症;磁共振禁忌症,如磁性金属植入物、金属假牙、心脏起搏器,幽闭恐惧症等。

2型糖尿病认知正常(T2DM-NC)对照组21例被试,其中男性11例,女性10例,年龄

【第一作者】汪丽娜,女,中级,主要研究方向:神经影像。E-mail: wln2021yc@163.com

【通讯作者】肖 勇,男,副主任医师,主要研究方向:神经影像。E-mail: xiaoyongxy2008@163.com

范围53~64岁,平均年龄(58.1 ± 10.1)岁,受教育年限(8.9 ± 1.0)年,纳入标准:(1)2型糖尿病诊断标准及糖尿病病程同T2DM-MCI组;(2)MoCA评分、MMSE评分均 ≥ 27 ,CDR评分=0;(3)常规MRI序列脑内无异常信号。排除标准同T2DM-MCI组。

正常对照(HC)组20例被试,其中男性10例,女性10例,年龄范围48~65岁,平均年龄(56.14 ± 13.41)岁,受教育年限(9.01 ± 1.15)年,纳入标准:(1)空腹血糖 $< 7 \text{ mmol/L}$,糖化血红蛋白A1c $\% < 6.0\%$;(2)MoCA评分、MMSE评分均 ≥ 27 ,CDR评分=0;(3)脑实质在常规MRI序列上显示正常。排除标准同T2DM-MCI组。本研究获得盐城市第一人民医院医学伦理委员会批准,所有入组人员检查前均被告知检查内容及相关注意事项,并签署知情同意书。

1.2 认知评估 MoCA评分测试采用中文长沙版^[10],测试内容包括视空间/执行功能、命名、注意、语言、抽象、延迟回忆及定向8个项目。总分30分,其中视空间/执行功能5分,命名3分,注意6分,语言3分,抽象2分,延迟回忆5分,定向6分。受教育年限 ≤ 12 年MoCA总分加1分,以矫正受教育年限对评分结果的影响。评分 ≥ 27 分为认知正常,评分在18~26分为MCI。

MMSE评分包括时间定向、地点定向、即刻记忆、注意力及计算力、延迟记忆、语言、视空间7个项目,包含30道题,每题1分。评分 ≥ 27 分为认知正常,评分在21~26分为MCI。

CDR评分测试量表分5级(0、0.5、1、2、3分),主要反映被试者总体认知能力损害和社会生活功能损害的程度。本研究依据CDR评分排除入组人员痴呆(评分 ≤ 1 分)。

本研究所有入组人员均要完成以上三项神经心理学测试,测试用时共计约30分钟。测试选择在安静的环境中进行,测试前消除被试者紧张情绪,测试过程中使用统一引导语,以免影响评估结果。测试由两名接受过培训的神经内科医生完成,如两位医师评分结果不一致时,由上级医师重新测试后确定。

1.3 MRI检查 采用Siemens Skyra 3.0T超导磁共振扫描仪,以及20通道相控阵头颈联合线圈。所有受试者检查时均带眼罩、抗噪耳塞减少外界干扰,仰卧位头先进,头两侧用柔性泡沫加塞固定。先行扫描轴位T2FLAIR以排除脑内器质性病变,再行扫描矢状位T₁WI结构像和轴位DKI。T2FLAIR序列扫描参数:重复时间(TR)=6000ms,回波时间(TE)=85ms,视野(FOV)245mm $\times$ 245mm,矩阵256 $\times$ 256,层厚5.0mm,层间距1mm,层数22,激励次数(NEX)1,扫描时间1分38秒。

T₁WI结构像采用三维快速扰相梯度回波(three dimensional fast spoiled gradient echo,3D MPRAGE),扫描范围涵盖头皮。参数:TR=2300ms,TE=89ms,反转时间(TI)=900ms,翻转角(FA)9°,FOV 256mm $\times$ 256mm,矩阵256 $\times$ 256,层厚1.0mm,层间距0mm,层数176,层内分辨率1 $\times$ 1 $\times$ 1mm, NEX 1,扫描时间5分20秒。

DKI成像采用单次激发自旋平面回波EPI序列,扫描范围涵盖

全部脑组织,扫描基线与AC-PC线平行。参数:TR=13700ms,TE=95ms,层厚2mm,层间距0mm,层数70,FOV 240mm $\times$ 240mm,矩阵128 $\times$ 128,b值取0、1000、2000s/mm²,扩散梯度方向1(b₀)、30(b₁₀₀₀,b₂₀₀₀),NEX 1。扫描时间14分38秒。

1.4 MRI图像处理与分析

1.4.1 原始图像预处理 首先将采集的DKI原始图像数据经MRICRON软件“dcm2n2gui”工具包由DICOM格式转换为FSL(Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library)软件可识别的NIfTI格式,并逐层检查转换后的图像质量,再行头动及涡流校正以减少因头动和涡流形成的图像失真,然后行剥脑处理去除脑外组织信号得到全脑的图像数据。

1.4.2 双侧丘脑DKI指标计算 将预处理后的图像数据导入DKE软件处理得到MK、AK、RK、FA、MD等参数图(见图1)。然后将由加拿大蒙特利尔神经所提供的标准丘脑图谱(MNI_Thalamus_Template.n2.gz)配准到个体参数空间,再提取每个个体双侧丘脑区域的MK、AK、RK、FA、MD的平均值。

1.5 统计学分析 使用SPSS 20.0统计学软件进行数据统计分析,所有数据用均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。 $P < 0.05$ 认为有统计学差异。用单方差分析和卡方检验确定T2DM-MCI、T2DM-NC组间在年龄、性别和教育年限上的一致性。计量资料比较采用t检验。通过绘制ROC曲线,计算曲线下面积(area under the ROC curve, AUC),寻求诊断T2DM-MCI的最佳参数和最佳阈值。

2 结果

2.1 各组间人口学资料和临床指标比较 T2DM-NC组患者MoCA量表评分、MMSE量表评分均高于T2DM-MCI组,组间差异有统计学意义($P < 0.05$);T2DM-MCI组糖尿病病程比T2DM-NC组长,但差异无统计学意义($P = 0.087$)。三组间性别、年龄以及受教育年限差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 各组间丘脑MK、AK、RK、FA、MD均值比较 与HC组比较,T2DM-MCI组患者双侧丘脑MK、AK、RK、FA值均降低($P < 0.05$),MD值升高($P < 0.05$)。与T2DM-NC组比较,T2DM-MCI组患者双侧丘脑MK值下降11.43%,MD值升高8.26%,差异有统计学意义($P < 0.05$),AK、RK、FA值亦有降低,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 双侧丘脑MK、MD诊断T2DM-MCI效能 ROC曲线分析显示,双侧丘脑MK值诊断T2DM的轻度认知障碍的曲线下面积(AUC)为0.841(95%可信度区间为0.716~0.915),取阈值0.67,诊断T2DM-MCI的敏感度89.5%,特异度为66.7%。丘脑MD值诊断T2DM的轻度认知障碍的AUC为0.747(95%可信度区间为0.596~0.898),取阈值1.14,诊断T2DM-MCI诊断敏感度73.7%,特异度为57.1%。见图2。

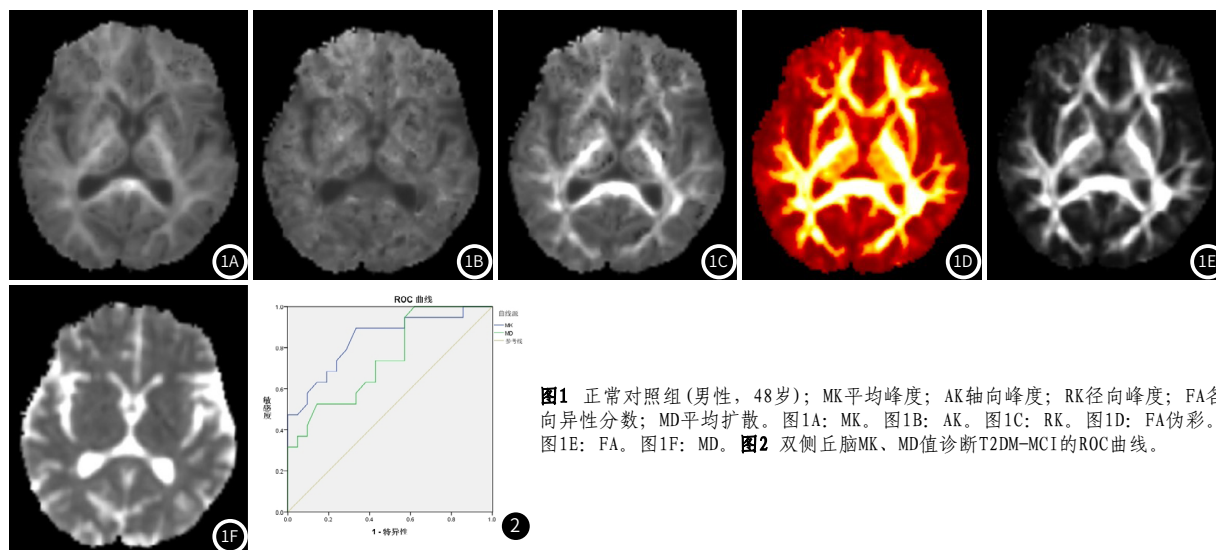


图1 正常对照组(男性,48岁);MK平均峰度;AK轴向峰度;RK径向峰度;FA各向异性分数;MD平均扩散。图1A:MK。图1B:AK。图1C:RK。图1D:FA伪彩。图1E:FA。图1F:MD。图2 双侧丘脑MK、MD值诊断T2DM-MCI的ROC曲线。

表1 各组人口学资料及临床指标比较

指标	HC	T2DM-NC	T2DM-MCI
性别(男/女)例	10/10	11/10	9/10
年龄(岁)	56.14±13.41	58.07±10.11	59.74±9.44
受教育年限(年)	9.01±1.15	8.93±1.03	9.10±1.79
糖尿病病程(年)	—	14.12±4.41	15.79±6.17
MoCA(分)	28.36±1.77	27.81±2.02*	22.65±1.37#
MMSE(分)	28.44±1.04	28.22±1.18*	23.11±1.14#
HbA1c(%)	5.41±0.38	7.49±1.41*	8.15±1.70*

注: *表示与HC比较 $P>0.05$, 与T2DM-MCI比较 $P<0.05$; #表示与HC、T2DM-MCI比较 $P<0.05$; ※表示两组间比较 $P>0.05$, 与HC比较 $P<0.05$ 。

3 讨论

丘脑作为脑内最重要感觉传导中转站,参与了除嗅觉以外所有感觉中枢传导通路。同时丘脑也是参与认知功能的重要环节,任何因素导致的丘脑损害,均会对认知功能产生负面影响^[11]。既往关于T2DM患者脑部DKI研究中,多未涉及丘脑的观测^[12-13],这是由于DTI检测主要针对脑白质,而丘脑作为灰质核团,内含白质纤维很少,其内水分子扩散趋于各向同性,DTI主要参数FA值的变化难以全面反映丘脑的微结构改变,进而也不能揭示丘脑功能的改变机理。DKI作为DTI技术的延伸,其反映组织内水分子扩散偏离高斯分布的程度,其检测范围同时包括白质和灰质,同时DKI也解决了DTI无法解决的纤维交叉问题,更利于显示复杂纤维区域的白质属性^[14]。DKI最主要的参数MK是各方向峰度的均值,组织结构越复杂,组织内水分子扩散偏离高斯分布的程度越高, MK值就越大^[15]。DKI其余主要参数包括: AK、RK。AK是指沿扩散椭圆体最大本征向量方向的峰度值,在脑白质纤维中沿轴突方向的水分子扩散偏离高斯分布的程度低,所以脑白质中的AK值偏小。RK是指沿扩散椭圆体轴向的峰度值均值,反映白质纤维走向垂直方向的水分子扩散偏离高斯分布的程度。本研究发现T2DM-NC组患者丘脑MK值较HC组出现明显降低,这一结果与李秋雨等^[16]研究结果一致。而T2DM-NC组患者MoCA、MMSE测试评分与HC组无显著差异,提示丘脑微结构的损害早于临床症状出现前就已经存在,同时也显示DKI在脑灰质微结构检测中的高

敏感度。一些研究发现,糖尿病与阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease,AD)存在部分相同的致病因子,主要包括胰岛素缺乏、葡萄糖介导的细胞毒性以及A β 沉积^[17]。Vanhoutte等^[18]认为AD患者丘脑A β 沉积引起内部微结构复杂程度增加,从而导致MK值的升高,这一病理改变在AD发病的早期就已存在。而DM患者丘脑虽然也存在A β 沉积,但本研究中DM患者丘脑MK值与正常人比较出现明显下降,这可能是因为A β 沉积并不是DM患者丘脑最主要病理理性改变,长期慢性高血糖对丘脑神经元的损害作用超过A β 沉积所带来的丘脑微结构影响。本研究中发现,与T2DM-NC组相比, T2DM-MCI组患者丘脑MK值降低, MD值升高, 丘脑微结构的破坏对认知功能产生损害。

本研究采用参照MNI标准脑图谱选取双侧丘脑的方法比传统手绘ROI更为精确,所测得的DKI参数能够更好地反映丘脑整体的变化情况。而传统的手绘ROI的方法可重复性差,测得数值不稳定,直接影响研究结果的可信度。本研究入组人员均为右利手,避免了不同大脑优势半球个体间差异对研究结果的影响。既往的研究多将双侧丘脑作为两个独立的脑区进行统计分析,而结果中双侧丘脑间参数值均未见显著差异^[19],所以本研究中将双侧丘脑作为一个整体ROI进行研究分析。

MCI在T2DM患者中发生率约20~30%,有研究发现已发生MCI的DM患者更易进展为痴呆^[20]。但目前并没有早期诊断DM患者MCI的可靠易行的方法,这为临床早期发现、早期干预治疗带来困难。MoCA、MMSE神经心理学测试是目前用于糖尿病认知障碍筛查最为常用的检测方法,但测试结果容易受到测试者与测试者主观因素影响。本研究中通过ROC曲线分析显示, MK与MD值在诊断T2DM-MCI具有较高的特异性和敏感度。由此可见,DKI技术因不受患者主观因素影响,可重复性好,结果稳定,有可能成为早期预测糖尿病患者认知障碍发展倾向的有效检查方法,进而为早期治疗提供影像学依据。

本研究存在一些局限性,如研究的样本量较少,研究结果还需要大样本的研究验证。此外,没有长期的随访研究,以检验DKI参数预测MCI的可靠性。今后需进一步增加样本量,做长期随访研究以验证本研究结果的可靠性。

表2 各组间丘脑MK、AK、RK、FA、MD均值比较

	MK	AK	RK	FA	MD($\mu\text{m}^2/\text{s}$)
HC(n=20)	0.87±0.01	0.68±0.02	0.80±0.05	0.32±0.03	0.89±0.07
T2DM-NC(n=21)	0.70±0.02**	0.62±0.03*	0.71±0.03*	0.29±0.01	1.09±0.04**
T2DM-MCI(n=19)	0.62±0.06**	0.58±0.01*	0.69±0.01*	0.28±0.06	1.18±0.03**

注: n为人数, *表示与HC组比较 $P<0.05$, #表示两组间比较 $P<0.05$ 。

参考文献

- [1]Whiting D R,Guariguata L,Weil C,et al.IDF Diabetes Atlas:Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030[J].Diabetes research and clinical practice,2011,94(3):311-321.
- [2]Lindsay A,Zilliox,et al.Diabetes and Cognitive Impairment[J].Current Diabetes Reports,2016,16(9):1-11.
- [3]McCrinnon R J,Ryan C M,Frier B M.Diabetes and cognitive dysfunction[J].Lancet,2012,379(9833):2291-2299.
- [4]Meng N,Wang X,Sun J,et al.Application of the amide proton transfer-weighted imaging and diffusion kurtosis imaging in the study of cervical cancer[J].European Radiology,2020,30(10):5758-5767.
- [5]周莹,陈娇,贺国庆,等.磁共振扩散峰度成像联合磁共振加权成像在前列腺癌早期诊断中的应用[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(2):118-120.
- [6]Li Q,Cao B,Tan Q,et al.Prediction of muscle invasion of bladder cancer:A comparison between DKI and conventional DWI[J].European Journal of Radiology,2021,136(8):109522.
- [7]Chen Y,Sha M,Zhao X,et al.Automated detection of pathologic white matter alterations in Alzheimer's disease using combined diffusivity and kurtosis method[J].Psychiatry Research:Neuroimaging,2017,264:35-45.
- [8]司海娜,田玉玲,王效春,等.不同运动亚型帕金森病患者脑深部核团扩散峰度成像的比较研究[J].中华神经科杂志,2019,52(5):379-386.
- [9]Kang L,Chen J,Huang J,et al.Identifying epilepsy based on machine-learning technique with diffusion kurtosis tensor[J].CNS Neuroscience & Therapeutics,2021,28(3):354-363.
- [10]靳慧.长沙版蒙特利尔认知评估量表的形成及在中国湖南地区缺血性脑血管病人中的应用[D].中南大学,2011.
- [11]Cassel J C,Ferraris M,Quilichini P,et al.The reunions and rhomboid nuclei of the thalamus:A crossroads for cognition-relevant information processing[J].Neuroscience & Biobehavioral Reviews,2021,126(2):338-360.

- [12]Xiong Y,Sui Y,Xu Z,et al.A TBSS-based Diffusion Tensor Imaging Study on White Matter Abnormalities in Patients with Type-2 Diabetes[J].American Journal of Neuroradiology,2016,37(8):1462-1469.
- [13]Tan X,Fang P,An J,et al.Micro-structural white matter abnormalities in type 2 diabetic patients:a DTI study using TBSS analysis[J].Neuroradiology,2016,58(12):1209-1216.
- [14]Glenn G R,Kuo L W,Chao Y P,et al.Mapping the Orientation of White Matter Fiber Bundles:A Comparative Study of Diffusion Tensor Imaging,Diffusional Kurtosis Imaging,and Diffusion Spectrum Imaging[J].American Journal of Neuroradiology,2016,37(7):1216-1222.
- [15]Jensen J H,Helpern J A,Ramani A,et al.Diffusional kurtosis imaging:The quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging[J].Magnetic Resonance in Medicine,2005,53(6):1432-1440.
- [16]李秋雨,陶仪德,付东,等. II型糖尿病患者脑实质微结构改变的扩散峰度成像研究[J].中国CT和MRI杂志,2017,15(11):31-34.
- [17]Li W,Wang T,Xiao S.Type 2 diabetes mellitus might be a risk factor for mild cognitive impairment progressing to Alzheimer's disease[J].Neuropsychiatric Disease & Treatment,2016,29(12):2489-2495.
- [18]Vanhoutte G,Pereson S,Rafael D Y P,et al.Diffusion kurtosis imaging to detect amyloidosis in an APP/PS1 mouse model for Alzheimer's disease[J].Magnetic Resonance in Medicine,2013,69(4):1115-1121.
- [19]Ying,Xiong,Yi,et al.Brain microstructural alterations in type 2 diabetes:diffusion kurtosis imaging provides added value to diffusion tensor imaging[J].European radiology,2018,(2019)29:1997-2008
- [20]Jan B G,Florin D.Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus:mechanisms and clinical implications[J].Nature Reviews Endocrinology,2018,14(10):591-604.

(收稿日期:2020-04-25)

(校对编辑:朱丹丹)