

论 著 · 头颈部

2型糖尿病周围神经病变患者大脑皮层厚度改变的结构MRI研究\*

徐 进 王 欣\* 肖 勇  
盐城市第一人民医院医学影像科  
(江苏 盐城 224001)

【摘要】目的 探讨2型糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)患者大脑皮层厚度的变化模式及其与疾病严重程度的相关性。方法 收集2023年1月至2024年5月于盐城市第一人民医院内分泌科确诊的30例DPN患者和30例单纯2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者,同时招募性别、年龄与之相匹配的33例健康对照者(healthy controls, HC)。采集所有受试者的临床资料和高分辨率3D-T1WI颅脑磁共振数据,使用CAT12软件计算所有受试者的大脑皮层厚度。利用多伦多临床评分系统(Toronto clinical scoring system, TCSS)评估DPN患者周围神经病变的严重程度。采用SPM12软件及SPSS 26.0软件,以年龄、性别及受教育程度为协变量,对三组受试者的大脑皮层厚度进行单因素方差分析,并进行两组间的事后t检验,结果使用FWE及Bonferroni多重比较校正( $P<0.001$ )。最后,提取DPN组差异脑区的皮层厚度与TCSS评分进行偏相关性分析。结果 DPN组、T2DM组及HC组的大脑皮层厚度存在差异的脑区包括双侧距状旁回、双侧岛叶、双侧外侧眶额、左侧颞横回、左侧中央前回、左侧中央旁小叶、右侧颞极、右侧舌回以及右侧嗅皮质。与T2DM组及HC组相比,DPN组以上脑区的大脑皮层厚度均减低( $P<0.001$ , Bonferroni校正)。偏相关结果显示,DPN组右侧外侧眶额的皮层厚度与TCSS评分呈负相关( $r=-0.398$ ,  $P=0.04$ )。结论 DPN患者存在广泛的皮层萎缩,右侧外侧眶额可能是DPN中枢神经发病机制的重要节点。右侧外侧眶额的皮层厚度可以作为评价DPN严重程度的客观影像学标记物。

【关键词】2型糖尿病;周围神经病变;皮层厚度  
【中图分类号】R587.1  
【文献标识码】A  
【基金项目】江苏省卫生健康委医学  
科研项目(Z2024031);  
盐城市卫健委医学科研项目  
(YK2024037)  
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.10.008

Changes of Cortical Thickness in Type 2 Diabetes Mellitus with Peripheral Neuropathy: a Structural MRI Study\*

XU Jin, WANG Xin\*, XIAO Yong.  
Department of Medical Imaging, Yancheng NO.1 People's Hospital, Yancheng 224001, Jiangsu Province, China

**ABSTRACT**  
**Objective** To investigate the alteration pattern in cerebral cortex thickness and its correlation with disease severity in type 2 diabetes mellitus with peripheral neuropathy (DPN). **Methods** A total of 30 patients with DPN and 30 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) diagnosed between January 2023 and May 2024 at the Department of Endocrinology in the First People's Hospital of Yancheng were included. Additionally, 33 healthy controls (HC), matched by gender and age, were recruited during the same period. Clinical data and high-resolution 3D-T1 weighted brain MRI scans were collected from all participants. Cortical thickness measurements were calculated using CAT12 software. The severity of peripheral neuropathy in DPN patients was assessed using the Toronto Clinical Scoring System (TCSS). Using SPM12 and SPSS26.0 software, one-way ANOVA was performed to compare cortical thickness among the three groups, with age, gender, and educational level as covariates. Post hoc pairwise comparisons between groups were conducted using t-tests, and the results were corrected for multiple comparisons using family-wise error (FWE) and Bonferroni corrections ( $P<0.001$ ). Finally, partial correlation analyses were conducted between cortical thickness in significantly different regions in the DPN group and TCSS scores. **Results** Significant differences in cortical thickness among DPN, T2DM, and HC groups were identified in the bilateral paracalcarine cortex, bilateral insula, bilateral lateral orbitofrontal cortex, left transverse temporal gyrus, left precentral gyrus, left paracentral lobule, right temporal pole, right lingual gyrus, and right entorhinal cortex. Compared to T2DM and HC groups, the DPN group exhibited reduced cortical thickness in the above regions ( $P<0.001$ , Bonferroni corrected). Partial correlation analysis demonstrated a negative correlation between cortical thickness in the right lateral orbitofrontal cortex and TCSS scores in the DPN group ( $r = -0.398$ ,  $P=0.04$ ). **Conclusion** Patients with DPN have extensive cortical atrophy, and the right lateral orbitofrontal may be an important node in the central neuropathogenesis of DPN. The cortical thickness of the right lateral orbitofrontal cortex could serve as an objective imaging biomarker to assess the severity of DPN.

**Keywords:** Type 2 Diabetes Mellitus, Peripheral Neuropathy, Cortex Thickness

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病最常见的慢性微血管并发症之一,严重时可导致疼痛、感觉丧失甚至截肢<sup>[1]</sup>。既往关于DPN的研究着重于周围神经改变,但近年来的研究显示中枢神经系统的改变也可能是其发病机制的重要节点<sup>[2-3]</sup>。结构磁共振成像作为一种无创、高分辨率的影像技术,已广泛应用于脑结构研究,常用的指标包括大脑灰质体积、皮层厚度等<sup>[4]</sup>。通过皮层厚度测量的形态学分析方法发现T2DM患者存在部分脑区的皮层萎缩<sup>[5]</sup>。然而,目前针对DPN患者大脑皮层厚度变化的研究较为有限。本研究致力于探索DPN患者大脑皮层厚度的改变模式,探索DPN的神经解剖学基础,有助于揭示DPN患者的中枢神经系统损伤机制,寻找评价DPN严重程度的客观影像学指标,为早期诊断和干预提供影像学依据。

1 资料与方法

**1.1 研究对象** 招募2023年1月至2024年5月于盐城市第一人民医院内分泌科确诊的30例DPN患者和30例T2DM患者,同时招募性别、年龄与之匹配的33例健康对照者(healthy controls, HC)。

T2DM的诊断标准参照《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》。

DPN组的诊断标准参照《糖尿病神经病变诊治专家共识(2021版)》。所有受试者的排除标准包括:(1)左利手;(2)因任何其他疾病或药物所引起的原发或继发周围神经损伤;(3)既往有颅脑手术史或外伤史;(4)既往有任何神经系统或精神疾病,包括焦虑、抑郁状态;(5)有磁共振检查禁忌症无法配合检查者;(6)简易精神状态检查(mini mental state exam, MMSE)量表得分 $<27$ 分。

临床生化检查及评估均在磁共振扫描前后的一周内完成,包括空腹血糖、糖化血红蛋白、甘油三酯、胆固醇及多伦多临床评分系统(Toronto clinical scoring system, TCSS)。本研究经盐城市第一人民医院伦理委员会批准,所有受试者均表示知情同意,并签署知情同意书。

**1.2 MRI数据采集与处理** 所有受试者均采用西门子Vera 3.0T MR扫描仪及8通道头颅线圈进行颅脑检查。先行常规轴位T2-FLAIR序列排除颅脑器质性病变。高分辨率3D-T1WI高清结构相扫描参数如下:矢状位,TR 2530ms,TE 3.49ms,视野

【第一作者】徐 进,男,主治医师,主要研究方向:神经影像学。E-mail: 420658797@qq.com  
【通讯作者】王 欣,女,主治医师,主要研究方向:神经影像学。E-mail: wangxinye@163.com

256mm×256mm，翻转角 9°，层数 176，层厚1mm，层间距 0，体素数 1mm×1mm×1mm。

采用基于MATLAB R2022a平台的SPM12工具箱及CAT12子工具包进行大脑皮层厚度的处理，具体处理流程如下：(1)进行图像质控筛选，排除存在显著运动伪影的受试者；(2)将原始DICOM数据转换为NIFTI标准格式；(3)采用多模态组织分割技术，先剥离颅外组织，再精细划分皮质、髓质及脑脊液区域；(4)运用曲面建模算法构建灰白质界面三维拓扑结构，完成皮层表面配准与膨胀处理；(5)通过非线性配准技术将个体T1像对齐至MNI标准空间，确保跨被试空间一致性；(6)基于表面模型计算皮层厚度形态学指标；(7)应用12mm FWHM高斯核对皮层厚度文件进行空间平滑处理，降低噪声干扰并优化统计效能。

**1.3 统计学分析** 使用SPSS 26.0软件对所有受试者的临床一般资料进行统计学分析。使用 Shapiro-Wilk 检验判断是否服从正态分布，服从正态分布的计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，两组间计量资料使用t检验，三组间计量资料使用单因素方差分析及事后t检验 (Bonferroni校正)。性别组成使用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

使用SPM12软件对三组间的大脑皮层厚度指标进行单因素方差分析，以性别、年龄及受教育程度为协变量，并进行FWE多重

比较校正，阈值为 $P<0.001$ 。提取差异脑区的皮层厚度值进行两组间比较，采用独立样本t检验，并进行Bonferroni多重比较校正，阈值为 $P<0.001$ 。

使用SPSS 26.0软件进行偏相关分析，以年龄、性别及受教育程度为协变量，将DPN组差异脑区的皮层厚度与TCSS评分进行偏相关分析， $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结 果

**2.1 三组间基本临床资料比较结果** DPN、T2DM和HC组的一般人口学和临床资料统计结果见表1。三组间的年龄、性别、受教育程度、甘油三脂及总胆固醇差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。三组间的空腹血糖及糖化血红蛋白差异有统计学意义( $P<0.05$ )，DPN组的空腹血糖及糖化血红蛋白明显高于T2DM和HC组。DPN和T2DM组的病程差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.2 三组间大脑皮层厚度比较结果** DPN组、T2DM组及HC组的大脑皮层厚度存在差异的脑区包括双侧距状旁回、双侧岛叶、双侧外侧眶额、左侧颞横回、左侧中央前回、左侧中央旁小叶、右侧颞极、右侧舌回以及右侧嗅皮质(表2，图1)。与T2DM组及HC组相比，DPN组上述多个脑区的大脑皮层厚度均减低( $P<0.001$ ) (表2)。

表1 基本临床资料比较

|              | DPN组(n=30)  | T2DM组(n=30) | HC组(n=33)  | P值     | P值(Bonferroni校正) |              |           |
|--------------|-------------|-------------|------------|--------|------------------|--------------|-----------|
|              |             |             |            |        | DPN组 vs. T2DM组   | DPN组 vs. HC组 | T2DM组 vs. |
| HC组          |             |             |            |        |                  |              |           |
| 性别(女/男)      | 17/13       | 17/13       | 21/12      | 0.807  | -                | -            | -         |
| 年龄(岁)        | 56.77±10.69 | 58.93±9.53  | 54.73±8.27 | 0.221  | -                | -            | -         |
| 受教育程度(年)     | 11.3±2.55   | 10.37±2.72  | 9.64±3.31  | 0.08   | -                | -            | -         |
| 病程(年)        | 10.83±6.34  | 9.77±6.64   | -          | 0.578  | -                | -            | -         |
| TCSS评分       | 7.3±3.3     | -           | -          | -      | -                | -            | -         |
| 空腹血糖(mmol/L) | 9.36±3.93   | 7.68±2.18   | 5.07±0.46  | <0.001 | 0.038            | <0.001       | <0.001    |
| 糖化血红蛋白(%)    | 9.13±2.66   | 7.48±1.94   | 5.16±0.32  | <0.001 | 0.003            | <0.001       | <0.001    |
| 甘油三脂(mmol/L) | 1.77±1.39   | 1.77±0.87   | 1.3±0.15   | 0.071  | -                | -            | -         |
| 总胆固醇(mmol/L) | 4.89±1.16   | 4.78±0.75   | 4.88±0.61  | 0.861  | -                | -            | -         |

表2 DPN、T2DM和HC三组之间大脑皮层厚度比较

| 大脑半球 | 体素大小 | 脑区    | 峰值MNI坐标 |     |    | F值    | P值     | P值(Bonferroni校正) |              |               |
|------|------|-------|---------|-----|----|-------|--------|------------------|--------------|---------------|
|      |      |       | X       | Y   | Z  |       |        | DPN组 vs. T2DM组   | DPN组 vs. HC组 | T2DM组 vs. HC组 |
| 左侧   | 1321 | 距状旁回  | -16     | -98 | 23 | 25.43 | <0.001 | <0.001           | <0.001       | 0.281         |
|      | 965  | 颞横回   | -37     | -48 | 44 | 31.31 | <0.001 | <0.001           | <0.001       | >0.999        |
|      | 643  | 中央前回  | -36     | -49 | 74 | 26.36 | <0.001 | <0.001           | <0.001       | 0.001         |
|      | 398  | 距状旁回  | -21     | -73 | 30 | 22.05 | <0.001 | <0.001           | <0.001       | 0.817         |
|      | 283  | 外侧眶额  | -21     | -73 | 30 | 23.44 | <0.001 | <0.001           | <0.001       | >0.999        |
|      | 169  | 中央旁小叶 | -11     | -54 | 75 | 21.45 | <0.001 | <0.001           | <0.001       | 0.151         |
|      | 144  | 岛叶    | -32     | -45 | 49 | 21.98 | <0.001 | <0.001           | <0.001       | >0.999        |
|      | 90   | 岛叶    | -37     | -23 | 36 | 20.56 | <0.001 | <0.001           | <0.001       | >0.999        |
|      | 1283 | 距状旁回  | 4       | -94 | 29 | 29.97 | <0.001 | <0.001           | <0.001       | >0.999        |
| 右侧   | 460  | 岛叶    | 36      | -30 | 33 | 22.72 | <0.001 | <0.001           | <0.001       | 0.033         |
|      | 299  | 外侧眶额  | 27      | -11 | 35 | 26.75 | <0.001 | <0.001           | <0.001       | >0.999        |
|      | 169  | 颞极    | 27      | -14 | 21 | 26.68 | <0.001 | <0.001           | <0.001       | 0.254         |
|      | 125  | 舌回    | 9       | -75 | 34 | 20.44 | <0.001 | <0.001           | <0.001       | >0.999        |
|      | 82   | 嗅皮质   | 22      | -35 | 12 | 20.55 | <0.001 | <0.001           | <0.001       | 0.162         |
|      |      |       |         |     |    |       |        |                  |              |               |

**2.3 偏相关分析结果** DPN组右侧外侧眶额皮层的皮层厚度与TCSS评分呈显著负相关( $r=-0.398$ ,  $P=0.04$ )(图2), 其他差异脑区的皮层厚度与TCSS评分之间无显著相关性。

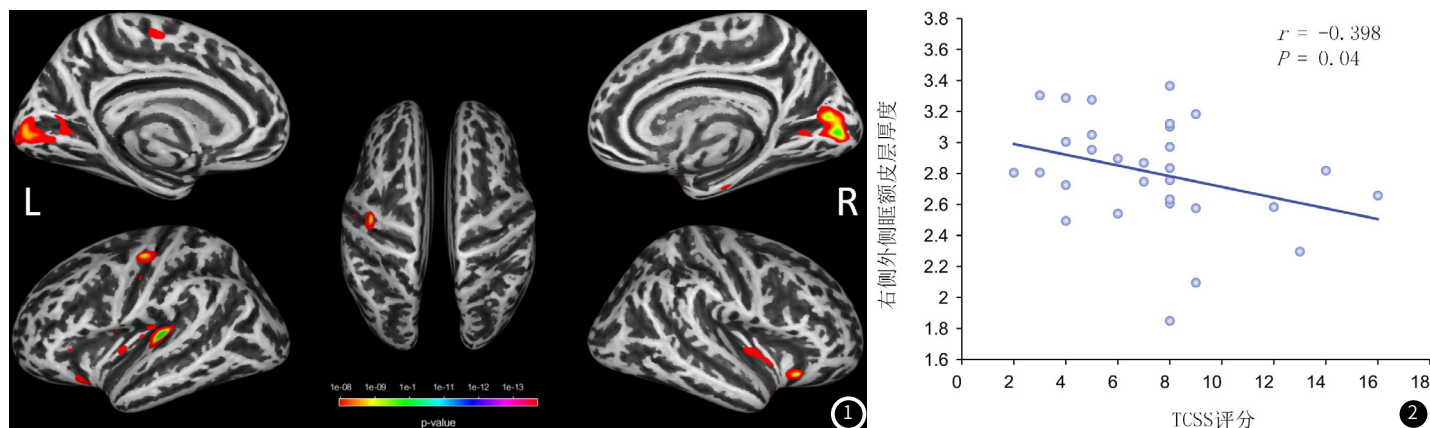


图1 DPN、T2DM和HC三组之间大脑皮层厚度差异。图2 DPN组右侧外侧眶额皮层厚度与TCSS评分相关性。

### 3 讨论

本研究通过基于形态学的测量分析方法发现, DPN患者存在广泛的皮层萎缩, 主要涉及感觉、疼痛的处理。岛叶主导多模态感觉整合与疼痛感知, 参与内部躯体感觉(痛觉、温度和内脏感觉)的处理, 也参与情感体验, 是内侧痛觉通路和情感-动机通路的重要节点<sup>[6]</sup>。该通路经由脊髓网状结构和脊髓边缘通路上行至丘脑的中、内侧核, 再投射到边缘系统相关皮层, 包括前岛叶前部、眶额皮质和其他前额叶区域<sup>[7]</sup>。岛叶前部与疼痛的不快情绪和自主反应密切相关, 而外侧眶额皮质参与对疼痛惩罚意义的评估和调节情绪反应<sup>[8]</sup>。外侧眶额皮质对非奖励和惩罚信号(例如疼痛导致的负性结果)有强烈反应, 并与大脑中的惩罚相关网络相连接, 在疼痛的情绪-认知方面发挥重要作用<sup>[9]</sup>。内侧痛觉通路整合了疼痛引起的情绪(痛苦、焦虑、烦躁)和动机驱动(逃避、防御行为), 该通路的过度激活会导致疼痛的“痛苦”成分放大, 即使疼痛刺激本身不强, 患者仍感到难以忍受。外侧眶额皮质参与下行通路调节脊髓水平的痛觉信号传递, 可通过投射影响中脑导水管周围灰质的活动, 影响抑制性介质的释放, 从而调节痛觉传入<sup>[10]</sup>。中央前回是初级运动皮层, 中央旁小叶前部属于运动皮层, 后部属于躯体感觉皮层, 两者在外侧痛觉通路中承担下肢区域痛觉的感觉-定位功能, 在DPN等累及足部的疾病中, 由于外周传入减少, 可出现代谢率下降, 发生结构或功能重组<sup>[11]</sup>。总的来说, DPN患者大脑感觉-疼痛相关区域出现结构萎缩, 这可能是其感觉异常和慢性疼痛症状的神经解剖学因素。

本研究还发现DPN患者的距状旁回、舌回、颞横回、颞极以及嗅皮质的皮层厚度减低, 这些脑区参与视觉、听觉、嗅觉以及情感记忆的调控<sup>[12]</sup>。有研究表明, 在某一感官功能丧失时, 大脑会通过增强其他感官的功能来进行补偿的能力, 然而, DPN患者由于周围感觉输入的减少, 可能导致这种补偿机制受限, 从而影响视觉、听觉、嗅觉等感官皮层的功能和结构<sup>[13]</sup>。

在DPN患者中, 外侧眶额皮层厚度与TCSS评分呈负相关, 即随着周围神经病变严重程度的增加, 外侧眶额皮层厚度逐渐减低。既往研究表明, 慢性疼痛状态可引发前额叶皮层的功能重塑和结构性萎缩, 且疼痛持续时间及严重程度与前额叶皮层厚度呈负相关。此外, 外侧眶额皮层在整合疼痛体验的不愉快特质与未来决策行为中具有关键作用<sup>[14]</sup>。在DPN患者中, 长期存在的慢性疼痛、感觉剥夺及情绪应激可能共同驱动外侧眶额皮层区域的代谢异常与神经元可塑性下降, 从而导致皮层萎缩现象<sup>[15]</sup>。

本研究存在以下局限性: 首先, 本研究样本量不足以将DPN组进行更细致的分类, 以探讨感觉异常和慢性疼痛两个症状群体之间的差异; 此外, 本研究为横断面研究, 不能动态观察DPN患者的病情变化以及大脑结构改变。今后的研究应注重具体症状亚

型的细分化研究以及纵向观察研究。

综上所述, 糖尿病周围神经病变不仅影响外周神经, 也导致多个大脑皮层萎缩, 其中外侧眶额皮层可能是中枢系统变化的关键节点。体感皮层出现萎缩可能影响多个感觉-痛觉传导通路, 同时触发其他多感官皮层的结构重塑。这些中枢变化共同决定了DPN患者疼痛和感觉障碍的表现, 这种涉及多环路的全局性神经系统反应, 将有助于理解DPN发病机制, 并指导更有效的治疗策略。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] West S J, Bannister K, Dickenson A H, et al. Circuitry and plasticity of the dorsal horn- Toward a better understanding of neuropathic pain[J]. *Neuroscience*, 2015 Aug 6, 300: 254-275.
- [3] Zhang Y, Qu M, Yi X, et al. Sensorimotor and pain-related alterations of the gray matter and white matter in Type 2 diabetic patients with peripheral neuropathy[J]. *Human Brain Mapping*, 2019, 41(2).
- [4] 戴西勇, 高磊, 余金鸣, 等. 酒精使用障碍患者大脑皮层折叠模式改变的研究[J]. *罕少疾病杂志*, 2021, 28(3): 24-27, 39.
- [5] 唐湘雅, 陈彦珍, 于大飞, 等. 伴认知功能障碍早期2型糖尿病脑结构改变[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2023, 21(9): 22-24.
- [6] Labrakakis C. The Role of the Insular Cortex in Pain[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5736.
- [7] De Ridder D, Vanneste S, Smith M, et al. Pain and the triple network model[J]. *Front Neurol*, 2022 Mar 7, 13: 757241.
- [8] Rolls ET, Cheng W, Feng J. The orbitofrontal cortex: reward, emotion and depression[J]. *Brain Commun*, 2020, 2(2): fcaal196.
- [9] Rolls ET. Emotion, motivation, decision-making, the orbitofrontal cortex, anterior cingulate cortex, and the amygdala[J]. *Brain Struct Funct*, 2023, 228(5): 1201-1257.
- [10] Huang D, Zhang Z, Gambeta E, et al. An orbitofrontal cortex to midbrain projection modulates hypersensitivity after peripheral nerve injury. *Cell Rep*, 2021; 35(4): 109033.
- [11] Chitneni A, Rupp A, Ghorayeb J, et al. Early detection of diabetic peripheral neuropathy by fMRI: an evidence-based review[J]. *Brain Sci*, 2022, 12(5): 557.
- [12] 叶煜晨, 陈剑飞, 余媛, 等. 突发性聋患者治疗前后在大脑皮层静息态fMRI的表现[J]. *罕少疾病杂志*, 2023, 30(10): 18-19, 35.
- [13] Zhang D, Huang Y, Zhang X, et al. Potential effects of peripheral neuropathy on brain function in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1448225.
- [14] Wager TD, Zorina-Lichtenwalter K, Friedman NP. A new look at gray matter decreases in chronic pain[J]. *Biol Psychiatry*, 2024; 95(5): 387-388.
- [15] Chitneni A, Rupp A, Ghorayeb J, et al. Early detection of diabetic peripheral neuropathy by fMRI: an evidence-based review[J]. *Brain Sci*, 2022; 12(5): 557.

(收稿日期: 2025-04-28)

(校对编辑: 赵望淇、姚丽娜)