

# 动脉自旋标记技术对 2 型糖尿病患者 脑血流量改变的初步研究

罗 维<sup>1</sup>,汪 洁<sup>2</sup>,陈蜜蜜<sup>2</sup>,刘福军<sup>2</sup>,周善磊<sup>3</sup>,邓大同<sup>3</sup>,朱佳佳<sup>2</sup>,余永强<sup>1,2</sup>

**摘要** 目的 探究 2 型糖尿病(T2DM)患者脑血流量(CBF)的改变及其与认知功能及嗅觉功能减退的相关性。方法 对 83 例 T2DM 患者与 62 例健康对照(HC)进行认知功能评估及嗅觉识别测验(CSIT),并采集所有被试头部三维伪连续动脉自旋标记(3D-pcASL)图像,经后处理获得大脑灰质的 CBF 值。比较 T2DM 组与 HC 组之间 CBF 值差异,并分析其与认知功能及嗅觉识别测验的相关性。结果 T2DM 患者在 CSIT、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、数字广度测验(DST)、词语流畅性测验(VFT)测试结果低于 HC 组( $P < 0.05$ ),T2DM 患者双侧额中回 CBF 高于 HC 组( $P < 0.001$ ),T2DM 患者在双侧直回及双侧嗅皮质 CBF 则低于 HC 组( $P < 0.001$ )。结论 T2DM 患者的认知功能及嗅觉功能减退,双侧额中回、直回及嗅皮质存在灌注异常,揭示了这些脑区的 CBF 改变可能是 T2DM 认知障碍及嗅觉功能减退的原因之一。

**关键词** 动脉自旋标记;2 型糖尿病;脑血流量;嗅觉障碍;认知功能

**中图分类号** R 445.2

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2022)06-1002-04  
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.06.030

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是由于胰岛素分泌或代谢功能缺陷引起的、以血糖持续升高为特征的慢性代谢紊乱性疾病<sup>[1]</sup>。临床研究<sup>[2]</sup>表明 T2DM 是认知功能障碍的独立危险因素,也有文献<sup>[3]</sup>报道 T2DM 患者嗅觉功能受损可能是认知功能下降的早期评价指标,另有研究<sup>[4]</sup>表明 T2DM 导致的多种脑血管病变可直接造成脑部慢性缺血性改变。然而 T2DM 患者的脑血流量(cerebral blood flow, CBF)、认知功能及嗅觉功能障碍之间的关系目前尚不明确。因此,该研究利用三维伪连续

动脉自旋标记(three-dimensional pseudo-continuous arterial spin labeling, 3D-pcASL)磁共振技术,对 T2DM 患者的全脑灰质 CBF 进行了体素水平的测量,从而探究 T2DM 患者 CBF 的改变及其与认知功能及嗅觉损伤的相关性。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料与分组** 该研究选取 2019 年 11 月—2021 年 1 月就诊于安徽医科大学第一附属医院内分泌科住院 T2DM 患者。纳入标准包括年龄在 25~65 岁、小学以上文化程度、右利手。T2DM 的诊断符合 1999 年 WHO 关于 T2DM 的诊断标准。健康对照(healthy controls, HC)来自社区招募,与 T2DM 患者在年龄、性别和教育年限方面相匹配。

对于所有纳入被试排除标准主要包括痴呆及精神疾病,甲状腺功能异常,严重脑血管疾病(脑出血、脑梗死等),颅脑外伤史、颅脑手术史,妊娠或任何 MRI 禁忌证(幽闭恐惧症等),鼻部异常史(鼻炎及鼻窦炎急性期、鼻息肉、接受嗅觉测试当天感冒等),健康被试者空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)  $\geq 7.0$  mmol/L,蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)评分  $< 26$  分(代表有认知功能受损)。所有受试者均自愿参加此实验,并签署了知情同意书。

**1.2 人口学资料和临床实验室检查** 收集两组受试者一般情况数据,包括年龄、性别、教育年限、体质指数(body mass index, BMI)、血压、T2DM 患者病程。实验室数据包括 FPG、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)、三酰甘油(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL)。

**1.3 认知功能及嗅觉功能评估** 认知状态评价工具包括:MoCA 量表、简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)、听觉词语学习测验(auditory verbal learning test, AVLT)、连线测试 A(trail making test-A, TMT-A)、数字广度测验(digit

2022-04-02 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81771817)

作者单位:<sup>1</sup>安徽医科大学附属巢湖医院影像科,合肥 238000

安徽医科大学第一附属医院<sup>2</sup>放射科、<sup>3</sup>内分泌科,合肥 230022

作者简介:罗 维,男,硕士研究生;

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

span test, DST)、词语流畅性测验 (verbal fluency test, VFT)、焦虑自评量表 (self-rating anxiety scale, SAS) 以及抑郁自评量表 (self-rating depression scale, SDS)。嗅觉功能评价工具: 使用中国科学院基于中国人群所开发的嗅觉识别测验 (Chinese smell identification test, CSIT)<sup>[5]</sup>, 测验工具为 40 支含有不同气味的嗅棒, 在通风、无特殊气味、安静的环境下, 测试者依次将嗅棒笔帽旋开后放置于被试者鼻孔前方约 5 s, 让被试者从 4 个所给出的选项中选出与所闻气味最相似的选项, 正确得 1 分, 错误不得分, 总共 40 题, 每次测试间隔 30 s。

**1.4 MRI 图像采集** 采用 GE 公司 Discovery MR 750w 型号的 3.0T 磁共振及 8 通道头线圈进行头颅磁共振扫描。所有被试者均先行常规 MRI 检查 (T2WI、FLAIR) 来观察被试者是否患有其他脑部疾病。该研究静息态脑灌注成像采用 3D-pcASL 技术, 采集的 ASL 序列扫描参数如下: 轴位 50 层, 层厚 = 3 mm, 重复时间 (repetition time, TR) = 5 070 ms, 回波时间 (echo time, TE) = 11.5 ms, 标记延迟时间 (post labeling delay time, PLD) = 2 025 ms, 矩阵 = 128 × 128, 视野 (field of view, FOV) = 240 mm × 240 mm, 采样点 = 512, 激励次数 (number of excitation, NEX) = 3, 螺旋臂 = 8, 扫描时间 = 294 s; 所有被试者在扫描期间要求闭眼、放松、保持清醒状态, 并避免头部移动。

**1.5 图像预处理** ① 在 GE Discovery 750w 3.0T MR 工作站后处理软件中生成 CBF 图; ② 使用 dcm2nii 软件将 CBF 图转换为 NIFTI 图像格式, 然后逐层检查所有被试图像质量; ③ 使用 SPM 8.0 软件 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) 将所有被试 CBF 图由个体空间向 MNI 标准空间配准; ④ 再次检查所有被试 CBF 图像质量, 将严重变形的 CBF 图像删除; ⑤ 在 DPABI 插件中采用“Mean Division”方法将所有数据进行归一化; ⑥ 对归一化后的图像使用半高全宽 (full width at half maximum, FWHM) 为 8 mm × 8 mm × 8 mm 的各向同性高斯核进行空间平滑处理, 从而提高 CBF 图像的信噪比。

**1.6 统计学处理** 使用 SPM 8.0 软件对处理后的标准化 CBF 值进行数据统计。组间比较分析采用独立样本 *t* 检验, 将性别、教育年限和年龄作为协变量, 在大脑灰质范围内对 CBF 做体素水平的比较 ( $P < 0.001$ , FDR 校正, 取簇块体素大小最小值 402)。将具有显著组间差异的团块作为感兴趣区 (ROI), 然后提取所有被试者 ROI 内的 CBF 均值。

对于人口学资料和临床实验室检查使用 SPSS 22.0 软件进行数据统计, Kolmogorov-Smirnov 法用于数据的正态性检验。正态分布的计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 *t* 检验。非正态分布的定量数据以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示。两组间的性别构成比较使用  $\chi^2$  检验。提取两组差异脑区 CBF 值, 以年龄、性别和教育年限为协变量, 运用偏相关分析, 探究 T2DM 患者 CBF 改变与认知功能及嗅觉功能的相关性。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 人口学及临床指标** 该研究共纳入 T2DM 患者 83 例, HC 组 62 例。人口学和临床数据见表 1。T2DM 组和 HC 组在年龄、性别、教育年限匹配。两组的 TC、LDL 以及血压差异无统计学意义。T2DM 组在 BMI、FPG、HbA1c、TG 均高于 HC 组 ( $P < 0.05$ ), 而 HDL 低于 HC 组 ( $P < 0.05$ )。认知功能及 CSIT 测试结果见表 2。T2DM 组和 HC 组的 MMSE、AVLT、TMT-A 测试结果差异无统计学意义。T2DM 组 CSIT、MoCA、DST、VFT 测试结果低于 HC 组, SDS、SAS 测试结果则高于 HC 组 ( $P < 0.05$ )。

表 1 T2DM 患者与 HC 组人口学特征及实验室检查 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	T2DM 组	HC 组	$\chi^2/t$ 值	<i>P</i> 值
性别(男/女)	60/23	43/19	0.149	0.700
年龄(岁)	46.1 ± 8.5	45.1 ± 7.4	0.820	0.414
教育年限(年)	13.4 ± 3.3	14.2 ± 3.5	-1.650	0.102
病程(年)	3.0(0.3, 9.8)	-	-	-
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.7 ± 3.3	24.1 ± 2.6	3.350	0.001
HbA1c(%)	9.8 ± 3.5	5.2 ± 0.4	11.680	<0.001
FPG(mmol/L)	9.5 ± 3.1	5.1 ± 0.4	12.530	<0.001
TG(mmol/L)	2.0 ± 1.1	1.4 ± 0.5	4.830	<0.001
TC(mmol/L)	4.4 ± 1.0	4.4 ± 0.8	-0.570	0.955
HDL(mmol/L)	1.0 ± 0.3	1.5 ± 0.4	-6.820	<0.001
LDL(mmol/L)	2.6 ± 0.9	2.4 ± 0.7	1.170	0.244
收缩压(mmHg)	131.4 ± 15.1	127.0 ± 13.8	1.410	0.161
舒张压(mmHg)	84.7 ± 10.0	82.4 ± 9.9	1.310	0.192

**2.2 CBF 的组间差异** 组间比较分析显示 T2DM 组和 HC 组多个脑区 CBF 的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与 HC 相比, T2DM 患者双侧额中回 CBF 增高 ( $P < 0.001$ , FDR 校正)。T2DM 患者在双侧直回及双侧嗅皮质 CBF 值比 HC 降低 ( $P < 0.001$ , FDR 校正)。见图 1 和表 3。

**2.3 CBF 改变与认知功能及嗅觉功能的相关性** 如表 4 所示, T2DM 患者的左、右侧额中回 CBF 值的改变与 CSIT、MMSE、MoCA 测试结果无相关性 ( $P > 0.05$ ); T2DM 患者的嗅皮质的 CBF 值的改变与

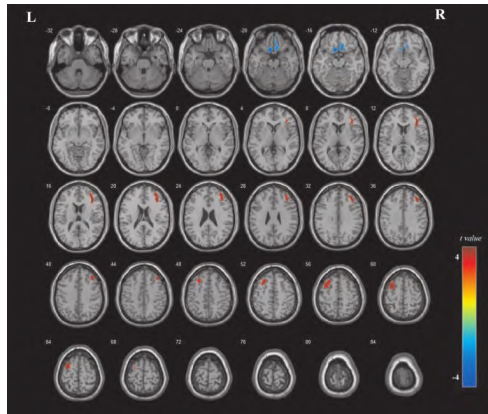


图1 T2DM患者组与HC组CBF的差异  
L、R:左侧、右侧

表2 T2DM患者与HC组认知测试(分,  $\bar{x} \pm s$ )

认知测试	T2DM组	HC组	t值	P值
CSIT	31.9 ± 3.8	33.3 ± 3.5	-2.40	0.018
MMSE	29.0 ± 1.0	29.3 ± 0.8	-1.87	0.064
MoCA	26.1 ± 2.8	27.6 ± 1.3	-4.08	<0.001
AVLT-1	9.2 ± 1.8	9.6 ± 1.9	-1.26	0.208
AVLT-2	9.6 ± 3.4	10.3 ± 2.7	-1.41	0.162
AVLT-3	14.0 ± 1.3	14.1 ± 1.4	-0.52	0.603
TMT-A(s)	37.4 ± 12.9	33.2 ± 12.9	1.89	0.061
DST-1	8.0 ± 1.7	8.5 ± 1.4	-2.11	0.037
DST-2	5.5 ± 1.7	6.1 ± 1.6	-2.13	0.035
VFT-1	18.4 ± 4.9	20.6 ± 5.0	-2.65	0.009
VFT-2	13.8 ± 3.2	14.7 ± 3.5	-1.66	0.098
VFT-3	6.6 ± 3.1	7.4 ± 3.5	-1.54	0.127
SDS	6.2 ± 3.9	4.5 ± 3.4	2.90	0.004
SAS	34.7 ± 6.4	32.1 ± 5.5	2.55	0.012

AVLT-1:听觉词语学习测验即时记忆;AVLT-2:听觉词语学习测验延迟记忆;AVLT-3:听觉词语学习测验口语再认;DST-1:数字广度测验数字顺背;DST-2:数字广度测验数字倒背;VFT-1:词语流畅性测验动物词汇;VFT-2:词语流畅性测验水果词汇;VFT-3:词语流畅性测验水字开头词汇

表3 T2DM患者与HC组存在CBF组间差异的脑区

脑区	团块大小 (体素)	峰值点 t值	峰值点MNI 坐标(x,y,z)	解剖定位	百分比
					(%)
Frontal_Mid_R	662	4.694	38,34,16	右侧额中回	75.38
Frontal_Mid_L	467	4.571	-32,10,60	左侧额中回	81.16
Olfactory_L	402	-4.521	-8,18,-18	右侧直回	37.78
				左侧直回	23.38
				左侧嗅皮质	17.66
				右侧嗅皮质	6.46

表4 CBF改变与认知功能及嗅觉功能的相关性

脑区	CSIT		MMSE		MoCA	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
Frontal_Mid_R	0.073	0.520	0.109	0.337	0.086	0.446
Frontal_Mid_L	-0.072	0.525	-0.026	0.817	-0.034	0.765
Olfactory_L	0.081	0.474	-0.021	0.854	-0.117	0.301

CSIT、MMSE、MoCA测试结果也无相关性( $P > 0.05$ )。基于ROI的相关性分析表明T2DM患者的

CBF值的改变与认知评分及CSIT测试结果无相关性( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

既往研究指出T2DM患者的部分脑区存在CBF灌注升高,然而有关受累脑区的分布,不同研究结果并不一致。Zhang et al<sup>[6]</sup>研究指出T2DM患者的右侧额中回、右侧额上回、右侧颞极CBF增加;Cui et al<sup>[7]</sup>表明T2DM患者的前扣带回CBF较HC增加。该研究结果显示患者组的双侧额中回CBF增加,而MoCA(反映总体认知水平)、DST(反映学习和工作记忆能力)及VFT(反映语言能力)得分降低。Thomas et al<sup>[8]</sup>认为前额叶的脑血流灌注增加是疾病早期的血管代偿反应。额中回位于大脑的前部,是背外侧前额叶的组成部分,作为人类高级认知中枢,参与情绪加工、视觉分析与语言协调整合、工作记忆中的信息处理和储存等多种复杂认知活动<sup>[9]</sup>,该脑区的损伤与认知功能障碍密切相关。Hays et al<sup>[10]</sup>研究显示轻度认知障碍患者存在额叶CBF增加与认知功能改善呈正相关的现象。然而,该研究未能发现脑影像学的改变与认知测评的相关,可能的原因包括该研究T2DM组的病人年龄较为年轻,同时病程又相对较短。

该研究显示与HC组相比,病例组的双侧直回及嗅皮质CBF降低。过去不同研究分析T2DM患者的CBF灌注减低区的结果也存在差异;Cui et al<sup>[7]</sup>研究显示T2DM患者在后扣带回、楔前叶及双侧枕叶皮层CBF显著下降。Bangen et al<sup>[11]</sup>报道T2DM患者在双侧海马、右侧颞下回、右侧顶下小叶、右侧额中回下部CBF灌注减低。直回是情绪处理的关键脑区,与抑郁症的发病有一定的关系,有临床研究显示,难治性抑郁患者在针对直回靶向脑深部刺激治疗后,其临床症状将得到改善<sup>[12]</sup>。该研究显示与HC组相比,T2DM患者的双侧直回CBF降低,同时神经心理学测试显示T2DM患者的抑郁和焦虑程度均高于正常对照,因此,推断该脑区血流灌注的减低可能会引起情绪障碍。嗅觉是人类5大感觉之一,与日常活动息息相关,嗅觉功能损伤对人的生活质量及心理健康都有不利影响,已有研究<sup>[13]</sup>表明T2DM患者存在嗅觉功能障碍,张洲等<sup>[14]</sup>认为T2DM患者在认知功能未明显下降之前,已经表现出嗅觉阈值提高和嗅觉脑区功能影像学改变,该研究显示T2DM患者的双侧嗅皮质CBF及嗅觉测试评分减低。然而目前T2DM患者嗅觉功能受损的神

经机制尚未建立,值得进一步深入研究。

### 参考文献

- [1] 余越,王艳燕,陈征,等. Nesfatin-1 参与高糖化血红蛋白 2 型糖尿病患者执行功能损伤[J]. 安徽医科大学学报, 2019,54(12):1966-71.
- [2] Moran C, Beare R, Wang W, et al. Type 2 diabetes mellitus, brain atrophy, and cognitive decline[J]. *Neurology*, 2019, 92(8):e823-30.
- [3] Xu Z P, Yang S L, Zhao S, et al. Biomarkers for early diagnostic of mild cognitive impairment in type-2 diabetes patients: a multi-centre, retrospective, nested case-control study[J]. *EBioMedicine*, 2016,5:105-13.
- [4] Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, et al. Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020,18(2):110-6.
- [5] Feng G, Zhuang Y, Yao F, et al. Development of the chinese smell identification test[J]. *Chem Senses*, 2019,44(3):189-95.
- [6] Zhang D, Shi L, Song X, et al. Neuroimaging endophenotypes of type 2 diabetes mellitus: a discordant sibling pair study[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2019,9(6):1000-13.
- [7] Cui Y, Liang X, Gu H, et al. Cerebral perfusion alterations in type 2 diabetes and its relation to insulin resistance and cognitive dysfunction[J]. *Brain Imaging Behav*, 2017,11(5):1248-57.
- [8] Thomas K R, Osuna J R, Weigand A J, et al. Regional hyperperfusion in older adults with objectively-defined subtle cognitive decline[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020,41(5):1001-12.
- [9] Leung H C, Gore J C, Goldman-Rakic P S. Sustained mnemonic response in the human middle frontal gyrus during on-line storage of spatial memoranda[J]. *J Cogn Neurosci*, 2002,14(4):659-71.
- [10] Hays C C, Zlatar Z Z, Wierenga C E. The utility of cerebral blood flow as a biomarker of preclinical Alzheimer's disease[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016,36(2):167-79.
- [11] Bangen K J, Werhane M L, Weigand A J, et al. Reduced regional cerebral blood flow relates to poorer cognition in older adults with type 2 diabetes[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018,10:270.
- [12] Accolla E A, Aust S, Merkl A, et al. Deep brain stimulation of the posterior gyrus rectus region for treatment resistant depression[J]. *J Affect Disord*, 2016,194:33-7.
- [13] Zhang Z, Zhang B, Wang X, et al. Olfactory dysfunction mediates adiposity in cognitive impairment of type 2 diabetes; insights from clinical and functional neuroimaging studies[J]. *Diabetes Care*, 2019,42(7):1274-83.
- [14] 张洲,王欣,张鑫,等. 2型糖尿病患者认知功能及嗅觉任务态功能磁共振研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019(11):736-41.

## Preliminary study on the changes of cerebral blood flow in patients with type 2 diabetes mellitus by arterial spin labeling

Luo Wei<sup>1</sup>, Wang Jie<sup>2</sup>, Chen Mimi<sup>2</sup>, Liu Fujun<sup>2</sup>, Zhou Shanlei<sup>3</sup>, Deng Datong<sup>3</sup>, Zhu Jiajia<sup>2</sup>, Yu Yongqiang<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Dept of Imaging, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Hefei 238000;

<sup>2</sup>Dept of Radiology, <sup>3</sup>Dept of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

**Abstract Objective** To investigate the changes of cerebral blood flow (CBF) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its correlation with cognitive function and olfactory impairment. **Methods** Cognitive function assessment and smell identification test were performed on 83 patients with T2DM and 62 healthy controls (HC). Three-dimensional pseudo-continuous arterial spin labeling (3D-pcASL) head images were collected from the two groups. CBF values of the cerebral cortex were compared between the patients and HC after the postprocessing. Correlations between the CBF values and cognitive function assessment and between the CBF values and smell identification test scores were analyzed as well. **Results** Compared to the HC, Chinese smell identification test (CSIT), montreal cognitive assessment (MoCA), digit span test (DST), verbal fluency test (VFT) scores were lower in T2DM patients ( $P < 0.05$ ). The CBF of the bilateral middle frontal gyrus in T2DM patients was higher than that in HC group ( $P < 0.001$ ). The CBF of the bilateral gyrus rectus and olfactory cortex in T2DM patients was lower than that in HC group ( $P < 0.001$ ). **Conclusion** The cognitive and olfactory function of patients with T2DM decreased. Patients with T2DM have abnormal perfusion in the bilateral middle frontal gyrus, gyrus rectus and olfactory cortex, revealing that CBF changes in these brain regions may be one of the causes for cognitive impairment and olfactory dysfunction in T2DM.

**Key words** arterial spin labeling; type 2 diabetes mellitus; cerebral blood flow; olfactory dysfunction; cognitive function