

◆ 中枢神经影像学

Changes of local brain coherence and functional connectivity of Uyghur patients with end-stage renal disease

TIAN Xuwei, ADIL • Ablat, QIU Ya, ZOU Ke, ZOU Xiaoguang*

(Department of Imaging Center, Kashgar First People's Hospital, Kashgar 844000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the changes of local brain coherence and functional connectivity (FC) of Uyghur patients with end-stage renal disease (ESRD) based on regional homogeneity (ReHo) and seed-based FC methods with blood oxygen level-dependent functional MRI (BOLD-fMRI). **Methods** Data of BOLD-fMRI of 26 Uyghur ESRD patients (study group) and 21 healthy Uyghur volunteers (control group) were collected. ReHo and whole brain FC were analyzed, and brain regions with ReHo and FC being significantly different between groups were obtained. **Results** Totally 23 ESRD patients were enrolled in study group, while 20 healthy volunteers were included in control group after excluding participants with exceeded head motion. Compared with control group, ReHo significantly decreased in the right cerebellar Crus II and the left precuneus of study group. Taken FC of the right cerebellar Crus II as the seed point, FC between the seed point of the right cerebellar Crus II and the left middle temporal gyrus and the right superior temporal gyrus significantly decreased in study group compared with those in control group. Taken FC of the left precuneus as the seed point, FC between the left precuneus and the right precuneus, left middle cingulate gyrus in study group were significantly lower than that in control group. **Conclusion** Uyghur ESRD patients had lower ReHo in right cerebellar Crus II and left precuneus and lower FC between the above regions and middle temporal gyrus, superior temporal gyrus, right precuneus, middle and posterior cingulate than healthy Uyghur adults.

[Keywords] nephrosis; magnetic resonance imaging; blood oxygen level-dependent; Uyghur

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2021.09.003

维吾尔族终末期肾病患者脑局部一致性及功能连接改变

田序伟,阿迪力·阿布来提,邱 娅,邹 科,邹小广*

(喀什地区第一人民医院影像中心,新疆 喀什 844000)

[摘要] **目的** 基于脑区局部一致性(ReHo)及种子点功能连接(FC)方法观察维吾尔族终末期肾病(ESRD)脑局部一致性及 FC 变化。**方法** 对 26 例维吾尔族 ESRD 患者(试验组)及 21 名维吾尔族健康志愿者(对照组)采集静息态血氧水平依赖功能 MRI(BOLD-fMRI),对比 2 组 ReHo 和全脑 FC,获得组间 ReHo 和 FC 差异有统计学意义脑区的图像。**结果** 最终试验组和对照组分别纳入 23 例 ESRD 及 20 名志愿者。相比对照组,试验组右侧小脑 Crus II 及左侧楔前叶 ReHo 下降。基于右侧小脑 Crus II 为种子点 FC 显示,试验组右侧小脑 Crus II 种子点与左颞中回和右颞上回的 FC 下降;基于左侧楔前叶为种子点 FC 显示,试验组左侧楔前叶种子点与右侧楔前叶、左中扣带回的 FC 低于对照组。**结论** 维吾尔族 ESRD 患者较健康维吾尔族成人右侧小脑 Crus II 和左侧楔前叶 ReHo 及其与颞中回、颞上回、右侧楔前叶、中扣带回和后扣带回的 FC 下降。

[基金项目] 新疆维吾尔自治区卫生健康青年医学科技人才专项(WJWY-201942)、新疆维吾尔自治区天山青年计划(2018Q056)。

[第一作者] 田序伟(1980—),男,山东威海人,在读硕士,副主任医师。研究方向:中枢神经影像学诊断。E-mail: tianxuwei521@163.com

[通信作者] 邹小广,喀什地区第一人民医院影像中心,844000。E-mail: zxgks@163.com

[收稿日期] 2020-09-14 **[修回日期]** 2021-06-11

[关键词] 肾病; 磁共振成像; 血氧水平依赖; 维吾尔族

[中图分类号] R692; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2021)09-1291-05

新疆喀什地区是维吾尔族聚居区之一,终末期肾病(end stage renal disease, ESRD),即肾小球滤过率小于 $15 \text{ ml}/(\text{min} \times 1.73 \text{ m}^2)$ 或慢性肾衰竭发展至需接受持续性肾功能替代治疗的肾病^[1],发病率较高^[2-4]。ESRD 进展过程中可发生多种神经系统并发症,以抽象思维和执行功能受损最明显^[5]。随着应用静息态血氧水平依赖功能 MRI(blood oxygen level-dependent functional MRI, BOLD-fMRI)观察脑神经的自发活动及脑功能连接(functional connectivity, FC)的相关研究逐步成熟,有学者^[6-7]提出将脑局部分布一致性(regional homogeneity, ReHo)用于衡量特定脑区多种神经活动的同步性,以加深对于大脑功能复杂性的理解。本研究采用 BOLD-fMRI,基于脑区 ReHo 及种子点 FC 方法观察维吾尔族 ESRD 患者脑局部分布一致性及 FC 的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2019 年 6 月—2020 年 1 月喀什地区第一人民医院 26 例维吾尔族 ESRD 患者(试验组),男 16 例,女 10 例。纳入标准:①维吾尔族,长期居住于喀什;②年龄 17~60 岁;③确诊 ESRD,且持续性血液透析(简称血透)半年以上。排除标准:①神经精神心理疾病;②严重神经系统疾病;③其他系统严重疾病;④急性感染;⑤滥用药物、吸烟、酗酒史;⑥长期服用铝制剂;⑦MR 检查禁忌证。同时招募 21 名同区域长期居住维吾尔族健康志愿者,男 7 名,女 14 名。MR 检查前以蒙特利尔认知量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)对患者进行认知功能评估。本研究获院伦理委员会批准[批准号:(2020)快审研第(17)号],检查前受检者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Aera 1.5T MR 扫描仪,20 通道头部磁共振射频线圈,行头部扫描。BOLD-fMRI:采用梯度回波-平面回波(gradient-recalled echo-planar imaging, GRE-EPI)序列,TR 2 790 ms,TE 45 ms,矩阵 64×64 ,层厚 4.2 mm,层间距 7 mm,翻转角 90° ,全脑轴位隔层扫描 35 层,210 个时间点。以 T1 磁化准备快速梯度回波(T1 magnetization prepared rapid gradient echo, T1-MPRAGE)序列采集结构像,TR 2 530 ms,TE 1.94 ms,矩阵 256×256 ,翻转角 7° ,正中矢状位扫描 192 层,层厚 1 mm。

1.3 图像处理及分析 基于 Matlab(2013b)平台,采用 SPM 和 DPABI 软件^[8]对 BOLD-fMRI 数据进行预处理:①去除前 10 个时间点的数据;②以中间层第 35 层为参照层进行时间层校正;③头动校正,以头动平动不超过 3 mm 且转动不超过 3° 为标准,剔除超标准数据,生成平均功能像,计算相应头动参数逐帧位移指标(frame-wise displacement Jenkinson, FD-Jenkinson);④配准,将每三维 T1WI 配准至平均功能像;⑤分割,按照统一分割算法将配准后三维 T1WI 分割成灰质、白质和脑脊液;⑥标准化,基于分割算法中的标准化参数矩阵信息,将平均功能像标准化到蒙特利尔神经学院(Montreal neurological institute, MNI)标准空间模板,重采样体素 $3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$ 的数据;⑦去除协变量,包括随扫描进展的线性趋势、基于 Friston 24 模型的 24 个头动参数、平均白质、脑脊液信号等协变量。

数据分析:①ReHo,对经过标准化的数据进行滤波(频段 $0.01 \sim 0.10 \text{ Hz}$)后,采用肯德尔系数计算每个体素与相邻 26 个体素间的一致性,生成 ReHo 图,并以半宽全高为 4 mm 的高斯核对其进行空间平滑;②基于种子点的 FC,首先以半高宽为 4 mm 的各向同性高斯核标准化数据进行空间平滑,之后对经过平滑的数据进行滤波(频段 $0.01 \sim 0.1 \text{ Hz}$);以组间 ReHo 差异有统计学意义的脑区为种子点,采用 Pearson 相关计算所选种子点时间序列与全脑各体素的 FC 情况,获得 FC 图;应用 Fisher r to z transfer 对 FC 图进行 z 转换。

采用 DPABI 软件中的双样本 t 检验比较组间 ReHo 及 FC 图,以 FD-Jenkinson 为协变量^[9],获得相应统计 t 图,并以高斯自由场矫正方式(体素水平 $P < 0.01$,团块水平 $P < 0.05$)对统计 t 图进行矫正,获得组间 ReHo 和 FC 差异存在统计学意义脑区的图像,并根据自动解剖标签-90(anatomical automatic labeling, AAL-90)模板得出报告。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计分析软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验。采用 χ^2 检验比较计数资料。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

剔除超出头动标准者后,试验组及对照组分别纳入 23 例 ESRD 患者及 20 名志愿者。试验组男 14 例、

女 9 例, 年龄 16~60 岁, 平均 (37.4±11.0) 岁; 病程 3~120 个月, 中位病程 7 个月; 血透持续时间 3~72 个月, 中位血透持续时间 5 个月。对照组男 7 名, 女 13 名, 年龄 16~60 岁, 平均 (35.2±6.1) 岁。

2.1 组间一般资料及头动参数比较 组间性别、年龄、MoCA 评分及 FD-Jenkinson 差异均无统计学意义 (P 均>0.05), 见表 1。

2.2 组间 ReHo 比较 与对照组相比, 试验组右侧小脑 Crus II 和左侧楔前叶 ReHo 显著下降, 见图 1 和表 2。

表 1 ESRD 患者与一般资料及头动参数比较

组别	男/女(例/名)	年龄(岁)	MoCA 评分	FD Jenkinson
试验组($n=23$)	14/9	37.4±11.0	18.39±4.98	0.10±0.06
对照组($n=20$)	7/13	35.2±6.1	20.20±4.49	0.07±0.05
χ^2/t 值	2.865	0.855	-1.243	1.586
P 值	0.091	0.399	0.221	0.121

2.3 组间基于右侧小脑 Crus II 及左侧楔前叶种子点的 FC 比较 以右侧小脑 Crus II 为种子点的 FC 显示, 相比对照组, 试验组右侧小脑 Crus II 种子点与左颞中回和右颞上回的 FC 显著下降(表 2 和图 2A); 以左侧楔前叶为种子点的 FC 显示, 试验组左侧楔前叶种子点与右侧楔前叶、左中扣带回的 FC 均低于对照组(表 2 和图 2B)。

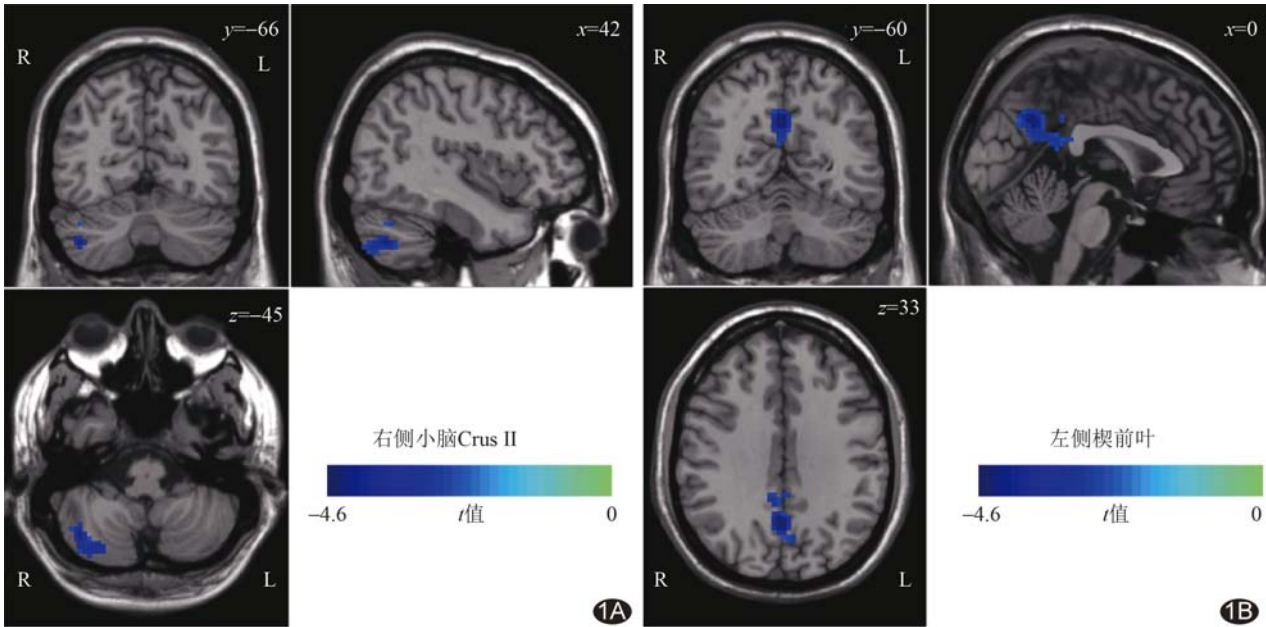


图 1 试验组与对照组 ReHo 差异具有统计学意义的脑区(蓝色区域) (L 表示大脑左半球, R 表示大脑右半球)

表 2 试验组与对照组 ReHo 及种子点 FC 差异具有统计学意义的脑区

参数	峰值点脑区	集群大小(体素)	t 值	MNI 空间坐标			包括其他脑区
				X	Y	Z	
ReHo	右侧小脑 Crus II	129	-3.956	42	-66	-45	右侧小脑 Crus I
	左侧楔前叶	177	-4.585	0	-60	33	右侧楔前叶、后扣带回
FC 右侧小脑 Crus II	左侧颞中回	258	-4.450	-66	-12	-15	左侧颞上回
	右侧颞上回	134	-4.453	63	-30	9	右侧颞中回
	左侧楔前叶						
	左侧中扣带回	152	-4.438	-2	-18	32	右侧中扣带回
	右侧楔前叶	357	-4.831	3	-63	39	左侧楔前叶、后扣带回

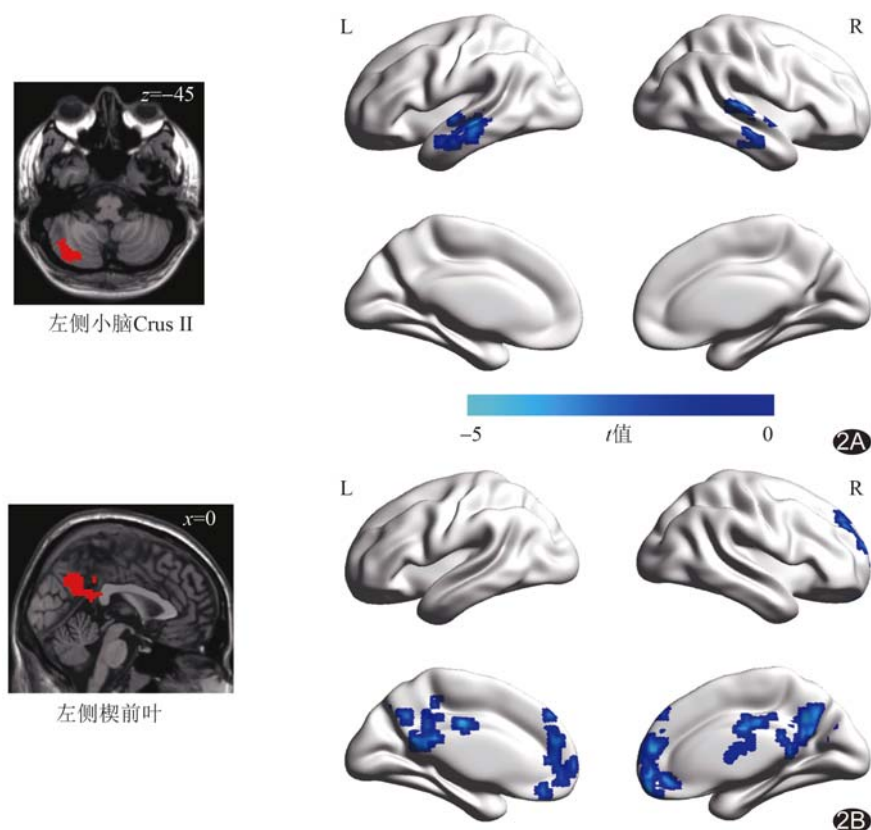


图2 组间基于种子点 FC 差异具有统计学意义的脑区(蓝色区域) A. 以右侧小脑 Crus II 为种子点; B. 以左侧楔前叶为种子点 (红色区域为 FC 种子点, L 表示大脑左半球, R 表示大脑右半球)

3 讨论

目前对于 ESRD 患者出现认知障碍的神经机制尚不明确,脑功能连接破坏及自发性脑活动降低可能是导致 ESRD 认知障碍的原因^[10-12]。部分 ESRD 患者认知功能异常较为突出,表现为注意力、记忆力、执行能力及智力下降^[13]。新疆汉族与维吾尔族健康正常人脑 MRI 测量径线无明显差异^[14]。本研究对比维吾尔族健康人群与 ESRD 患者的脑局部自发活动及 FC 差异,发现组间性别、年龄、MoCA 评分和头动参数差异均无统计学意义,提示本结果受外在因素影响较小,结果准确率较高。

ReHo 可直接观察局部脑区神经活动的时间同步性,间接反映大脑神经活动以及脑神经网络连接的细微变化^[15-16]。既往研究^[17-18]发现 ESRD 患者双侧颞上回及颞前叶、左顶下叶等脑区 ReHo 减低。小脑与大脑之间存在丰富的神经网络连接;小脑除参与精确调控运动外,还参与调控学习记忆、情感等高级脑功能^[19]。本研究发现 ESRD 患者右侧小脑 Crus II 和左侧楔前叶 ReHo 较对照组下降,且右侧小脑 Crus II 种

子点与左颞中回和右颞上回的 FC 均显著下降,而 ESRD 患者认知功能表现与健康正常人无明显差异,提示 fMRI 是检测 ESRD 潜在认知功能损害早期脑功能改变的有效方法,小脑活动与 FC 异常为 ESRD 认知障碍的潜在神经机制。

ZHENG 等^[20]发现接受血液透析的 ESRD 患者主要发生于额叶的脑皮质和皮质下网络连接广泛减弱与其认知功能损害有关,而其内侧前额叶与左、右侧楔前叶的 FC 随认知功能受损程度加重而下降。楔前叶主要负责认知功能,涉及情景记忆、视空间、自我相关信息处理及元认知、意识等过程;后扣带回主要监控感觉和立体定位及记忆作用。本研究基于左侧楔前叶的种子点进行观察,发现 ESRD 患者左侧楔前叶种子点与右侧楔前叶、中扣带回及后扣带回的 FC 均低于对照组,提示 ESRD 患者脑神经功能

损伤早于其认知行为改变。

综上所述,维吾尔族 ESRD 患者右侧小脑 Crus II 和左侧楔前叶 ReHo 及其与颞中回、颞上回、右侧楔前叶、中扣带回和后扣带回的 FC 均下降,对评估及治疗 ESRD 具有一定价值。本研究的主要不足之处在于样本量少,有待扩大样本量进一步研究。

[参考文献]

- [1] KANG M W, TANGRI N, KIM C, et al. An independent validation of the kidney failure risk equation in an Asian population[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):12920.
- [2] 郑笑,谢大星,陆晨,等.新疆某三甲医院慢性肾衰竭住院患者的病因构成分析[J].重庆医学, 2019, 48(2):221-224.
- [3] LIU Y, YASHENG A, CHEN K, et al. Difference in urinary stone composition between Uyghur and Han children with urolithiasis[J]. Urolithiasis, 2017, 45(5):435-440.
- [4] 张媛,侯丽,杨帆,等. ApoE 基因 rs429358 和 rs7412 位点基因多态性与喀什地区维吾尔族人群尿道结石的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(12):1453-1456.
- [5] 马驰,秦珊珊,王家臣,等.基于 MRI 分析终末期肾病脑损伤机制

- 研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(12):1893-1896.
- [6] ZHANG J, CAI X, WANG Y, et al. Different brain activation after acupuncture at combined acupoints and single acupoint in hypertension patients: An rs-fMRI study based on ReHo analysis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019:5262896.
- [7] LIANG Y, ZHANG H, TAN X, et al. Local diffusion homogeneity provides supplementary information in T2DM-related WM microstructural abnormality detection [J]. Front Neurosci, 2019, 3:63.
- [8] YAN C G, WANG X D, ZUO X N, et al. DPABI: Data processing & analysis for (resting-state) Brain imaging [J]. Neuroinformatics, 2016, 14(3):339-351.
- [9] JENKINSON M, BANNISTER P, BRADY M, et al. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images[J]. NeuroImage, 2002, 17(2):825-841.
- [10] 李朋, 马雪英, 丁墩, 等. 静息态 fMRI 观察终末期肾病患者大脑自发神经活动异常与认知障碍的相关性[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(11):1645-1649.
- [11] LI A, MU J, HUANG M, et al. Altered amygdala-related structural covariance and resting-state functional connectivity in end-stage renal disease patients[J]. Metab Brain Dis, 2018, 33(5):1471-1481.
- [12] MU J, CHEN T, LIU Q, et al. Abnormal interaction between cognitive control network and affective network in patients with end-stage renal disease[J]. Brain Imaging Behav, 2018, 12(4):1099-1111.
- [13] WEBSTER A C, NAGLER E V, MORTON R L, et al. Chronic kidney disease[J]. Lancet, 2017, 389:1238-1252.
- [14] 敬文波, 朱正权, 顿志平, 等. 基于 MRI 的维吾尔族立体定向标准化脑图谱的研究[J]. 海南医学, 2020, 31(13):1724-1726.
- [15] 韩祺, 冯亚瑾, 刘代洪, 等. 慢性主观性耳鸣患者大脑局部一致性和灰质结构的 MRI 分析[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(1):30-34.
- [16] 单艳棋, 相丽, 邹立巍, 等. 中青年终末期肾脏病腹膜透析患者脑白质损伤与认知功能改变的相关性研究[J]. 中国医学影像技术, 2016, 32(10):1485-1489.
- [17] CHEN H J, QI R, KONG X, et al. The impact of hemodialysis on cognitive dysfunction in patients with end-stage renal disease: A resting-state functional MRI study [J]. Metab Brain Dis, 2015, 30:1247-1256.
- [18] LI S, MA X, HUANG R, et al. Abnormal degree centrality in neurologically asymptomatic patients with end-stage renal disease: A resting-state fMRI study [J]. Clin Neurophysiol, 2016, 127:602-609.
- [19] 韩曼, 薛宪鹏, 李金泉, 等. 小脑参与神经退行性病变过程的研究进展[J]. 生命科学, 2020, 32(2):125-138.
- [20] ZHENG G, WEN J, ZHANG L, et al. Altered brain functional connectivity in hemodialysis patients with end-stage renal disease: A resting-state functional MR imaging study[J]. Metab Brain Dis, 2014, 29(3):777-786.