·全科医生技能发展·

新诊断2型糖尿病患者静息态功能磁共振成像分数低频振幅研究

周玉玲，邱春娟，武晋晓，焦秀敏，张星光，吕肖锋*

【摘要】 **目的** 基于静息态功能磁共振成像（rs－fMRI）探讨不同血糖水平的新诊断2型糖尿病（T2DM）患者自发性脑神经活动的改变及其与认知功能的关系。**方法** 选取2014年7月—2015年10月在陆军总医院内分泌科新诊断的T2DM患者41例。以入院时空腹血糖（FPG）水平进行分组，7.0 mmol/L≤FPG＜11.1 mmol/L为轻度高血糖组（A组，n＝21），FPG≥11.1 mmol/L为严重高血糖组（B组，n＝20）；选取本院同期健康体检者为健康对照组（n＝21）。采集3组受试者临床资料，行认知功能评分及rs－fMRI扫描。提取异常脑区的rs－fMRI分数低频振幅（fALFF）值，与临床资料、认知功能评分行相关性分析。**结果** A、B组FPG、糖化血红蛋白（HbA_{1c}）水平高于健康对照组，B组FPG、HbA_{1c}水平高于A组（P＜0.01）。3组认知功能评分比较，差异均无统计学意义（P＞0.05）。3组双侧额上回、后扣带回/楔前叶、顶下小叶、内侧前额叶皮质fALFF值均高于全脑平均水平（P＜0.05）。A、B组左侧额上回、右侧枕中回、右侧小脑后叶、左侧中央前回fALFF值低于健康对照组，右侧额上回fALFF值高于健康对照组（P＜0.05，FDR校正）。B组左侧额中回fALFF值高于A组，右侧中央前回fALFF值低于A组（P＜0.05，FDR校正）。新诊断T2DM患者右侧小脑后叶fALFF值与胰岛素抵抗指数（HOMA－IR）（r＝－0.470，P＜0.05）、HbA_{1c}（r＝－0.348，P＜0.05）呈负相关；新诊断T2DM患者右侧中央前回fALFF值与HbA_{1c}（r＝－0.518，P＜0.05）、FPG（r＝－0.528，P＜0.05）呈负相关；左侧额中回fALFF值与HbA_{1c}（r＝0.640，P＜0.05）、FPG（r＝0.738，P＜0.05）呈正相关。**结论** 新诊断T2DM患者在诊断早期已存在右侧小脑后叶、右侧枕中回等脑区自发性神经活动下降；部分脑区的改变与血糖控制或胰岛素抵抗密切相关，这些脑区的fALFF值进一步阐释了T2DM相关性认知障碍的神经生理学基础。

【关键词】 糖尿病，2型；认知障碍；静息态功能磁共振成像

【中图分类号】R 587.1 【文献标识码】A DOI：10.3969/j.issn.1007－9572.2017.00.148

周玉玲，邱春娟，武晋晓，等．新诊断2型糖尿病患者静息态功能磁共振成像分数低频振幅研究［J］．中国全科医学，2017，20（36）：4551－4556.［www.chinagp.net］

ZHOU Y L, QIU C J, WU J X, et al. Aberrant brain fractional amplitude of low－frequency fluctuations in newly diagnosed type 2 diabetes patients: a resting－state functional MRI study［J］. Chinese General Practice, 2017, 20（36）: 4551－4556.

Aberrant Brain Fractional Amplitude of Low－frequency Fluctuations in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients: a Resting－state Functional MRI Study

*ZHOU Yu－ling, QIU Chun－juan, WU Jin－xiao, JIAO Xiu－min, ZHANG Xing－guang, LYU Xiao－feng**

Department of Endocrinology, Army General Hospital, Beijing 100700, *China*

* *Corresponding author: LYU Xiao－feng, Chief physician, Professor, Master supervisor; E－mail: nfmklvxf@163.com*

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the changes of spontaneous brain activity in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus（T2DM）with different fasting plasma glucose（FPG）levels by resting－state functional magnetic resonance imaging（rs－fMRI），and based this, to explore the possible relationship between these changes and cognitive function. **Methods** We selected 41 newly diagnosed T2DM patients from Department of Endocrinology of Army General Hospital from July 2014 to October 2015 and divided them into mild hyperglycaemia group（group A, n＝21, 7.0 mmol/L≤FPG＜11.1 mmol/L），and severe hyperglycemia group（group B, n＝20, FPG≥11.1 mmol/L）based on the FPG levels measured on admission. Other 21 healthy controls were selected as the healthy control group. The clinical data of all the participants were collected. Cognitive function assessment and rs－fMRI（fALFF values）examination were preformed. Pearson correlation analysis was conducted to investigate the relationship of aberrant brain fALFF values with the clinical data and cognitive function score. **Results** Serum FPG

100700 北京市，陆军总医院内分泌科

*通信作者：吕肖锋，主任医师，教授，硕士生导师；E－mail：nfmklvxf@163.com

www.chinagp.net

and HbA_{1c} levels were lower in healthy control group C compared with groups A and B（$P<0.01$），and they were higher in group B than in group A（$P<0.01$）. There was no significant difference between the three groups in terms of cognitive function score（$P>0.05$）. The fALFF values in bilateral superior frontal gyrus，posterior cingulate cortex/precuneus，inferior parietal lobule and medial prefrontal cortex were found to be higher than the whole brain fALFF values in all groups（$P<0.05$）. Compared with groups A and B，group C had higher fALFF values in left frontal gyrus，right middle occipital gyrus，right posterior cerebellar lobe and left precentral gyrus but lower fALFF values in right superior frontal gyrus（$P<0.05$，FDR correction）. fALFF values of left middle frontal gyrus in group B was higher than group A，fALFF values of right precentral gyrus in group B was lower than group A（$P<0.05$）. The fALFF values in the right cerebellum posterior lobe were negatively correlated with HOMA－IR（$r=-0.470$，$P<0.05$）and HbA_{1c}（$r=-0.348$，$P<0.05$）in T2DM patients. The fALFF values in the right precentral gyrus were negatively correlated with HbA_{1c}（$r=-0.518$，$P<0.05$）and FPG（$r=-0.528$，$P<0.05$）in T2DM patients，while those in the left middle frontal gyrus were positively correlated with HbA_{1c}（$r=0.640$，$P<0.05$）and FPG（$r=0.738$，$P<0.05$）. **Conclusion** In T2DM patients received initial diagnosis，decreased spontaneous neural activity were found in the right cerebellum posterior lobe，right middle occipital gyrus and so on in the early phase of T2DM；changes in fALFF values in partial brain regions are closely related to blood sugar control or insulin resistance，which provide insights into the neurological pathophysiology of cognitive impairments in T2DM.

【Key words】 Type 2 diabetes；Cognition disorders；Resting－state functional magnetic resonance imaging

根据国际2型糖尿病（T2DM）联合会（IDF）2015年最新版报告，在世界范围内约有4.15亿T2DM成年患者，中国目前有超过1亿的T2DM患者，成为T2DM第一大国[1]。痴呆是一种与年龄相关的神经退行性疾病，以缓慢出现的记忆力减退和丧失、认知功能障碍和个人日常活动能力受损为常见症状。流行病学调查显示，T2DM是认知功能受损的危险因素，新诊断T2DM患者患痴呆风险较非T2DM患者高63%，T2DM可加速轻度认知功能障碍（MCI）向痴呆进展，并加速痴呆患者的病情恶化[2]。静息态功能磁共振成像（rs－fMRI）是在无任务状态下，利用局部脑组织血氧水平依赖（BOLD）信号变化的特点研究大脑功能改变[3]。近年来rs－fMRI在T2DM相关认知功能障碍中的研究已成为热点。本研究以早期T2DM患者为研究对象，比较不同血糖水平的新诊断T2DM患者和健康对照组rs－fMRI分数低频振幅（fALFF）值的改变，探讨T2DM患者静息态脑功能变化特点，进一步阐述T2DM患者认知功能改变的神经病理生理学机制。

本文创新点：

本研究跨学科利用了影像学脑静息态功能磁共振显像技术，探讨不同血糖水平的新诊断2型糖尿病（T2DM）静息态下全脑自发性神经活动改变的特点及其与糖尿病相关性认知功能障碍可能存在的关系。本研究从功能影像方面验证糖尿病诊断早期阶段已有自发性脑活动的改变，通过相关性分析发现T2DM患者脑区异常活动与血糖水平及胰岛素抵抗水平密切相关。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 新诊断T2DM患者符合1999年世界卫生组织（WHO）的T2DM诊断标准[4]：空腹血糖（FPG）≥7.0 mmol/L，葡萄糖耐量试验（OGTT）后2 h血糖（2 hPG）≥11.1 mmol/L；既往未诊断T2DM；病程<1年；年龄18～65岁。健康对照组均经口服75 g OGTT排除T2DM。所有受试者为右利手，受教育年限≥6年。

1.2 病例排除标准 （1）存在磁共振成像（MRI）检查禁忌证及严重视力、听力障碍。（2）简易精神状态评价量表（MMSE）评分<26分，有卒中病史。（3）存在脑血管意外、脑创伤、手术史及MRI检查脑白质高信号病灶。（4）有肿瘤、高血压、低血糖史，T2DM急性并发症及严重内分泌疾病，慢性消耗性疾病严重心肝肾疾病。（5）有酒精、药物依赖史及服用改善认知、抗抑郁和抗精神疾病的药物。（6）其他能影响认知功能的神经精神疾病。

1.3 一般资料 依据以上标准选取2014年7月—2015年10月在陆军总医院内分泌科住院的T2DM患者41例，以入院时FPG水平进行分组，将T2DM患者分为轻度高血糖组（A组，7.0 mmol/L≤FPG<11.1 mmol/L），其中男13例、女8例，平均年龄（43.5±8.3）岁；严重高血糖组（B组，FPG≥11.1 mmol/L），其中男12例、女8例，平均年龄（42.4±7.3）岁；健康对照组为本院同期健康体检者，其中男11例、女10例，平均年龄（47.1±10.8）岁。

1.4 方法

1.4.1 临床资料与认知功能评估 采集受试者临床资料，包括年龄、性别、受教育年限、体质指数（BMI）、空腹胰岛素（FINS）、胰岛素抵抗指数（HOMA－IR）、总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL－C）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL－C）水平。采用MMSE评估受试者总体认知功能，采用连线实验（TMT）A－B、数字符号替换测验（DSST）评估受试者注意力、精神运动速度和执行功能。

1.4.2 MRI数据参数及扫描 采用3.0 T超导磁共振机（USA）和8通道颅脑相控阵列表面线圈进行MRI扫描，由同一名操作熟练的放射科医生进行操作。受试者均采用相同的扫描序列，嘱受试者静息平卧，闭眼，保持清醒及放松状态，使用海绵垫固定头部并最大限度减少头部和其他身体部位的主动及被动活动。同时要求受试者尽量不进行任何思维运动，待受试者熟悉扫描室的环境后即开始扫描。对脑结构未发生异常者进行静息态功能扫描。功能像采用回平面成像（EPI）序列，

www.chinagp.net C.G.P.

TR/TE = 2 000 ms/30 ms，FA90，层厚 3.4 mm，层间隔 0.8，层数 32，矩阵 64 cm × 64 cm。

1.4.3 MRI 数据处理 应用基于 SPM12 的脑成像数据处理与分析软件（DPABI）V2.3 在 MATLAB 软件上进行数据处理分析。原始数据进行预处理，将原始资料传输至 PACS 系统，对常规影像进行观察，除外脑内有明确梗死、脑白质损伤、肿瘤病变的受试者。处理步骤如下：DICOM 格式的原始数据转换为 NIFTI 格式；去除前 10 个时间点图像；层时间校正；头动校正，三维头动超过 1.5 mm，排除转动超过 1.5 °；空间标准化；去线性漂移；以 4 mm 半高全宽高斯核完成平滑，计算 fALFF 值，带通滤波（0.01 ~ 0.08 Hz）。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料采用（$\bar{x} \pm s$）表示，不符合正态分布的计量资料进行对数转换后再进行分析。计量资料比较采用独立样本 t 检验和单因素方差分析；计数资料比较采用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 DPABIV 2.3 软件对 3 组 fALFF 统计参数图进行单样本 t 检验，以年龄、性别为协变量，对 3 组 fALFF 统计图进行单因素方差分析，如果存在统计学差异，则进一步进行事后单独测试以检测 3 组间的 fALFF 值差异。将单个体素 $P < 0.001$，体素数 > 54，经 FDR 多重比较校正后 $P < 0.05$ 定义为差异有统计学意义脑区。采用感兴趣区域（ROI）的方法分别提取 T2DM 患者各个异常脑区 fALFF 值，与临床资料指标、认知功能评分行 Pearson 相关分析。

2 结果

2.1 临床资料与认知功能评分比较 3 组的年龄、性别、受教育年限、BMI、FINS、HOMA - IR、TC、HDL - C、LDL - C 水平及 MMSE 评分、TMT - A、TMT - B、ΔTMT、DSST 间差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。3 组的 FPG、HbA_{1c}、TG 水平间差异有统计学意义（$P < 0.05$）；其中 A、B 组 FPG、HbA_{1c} 水平高于健康对照组，B 组 FPG、HbA_{1c} 水平高于 A 组，B 组 TG 水平高于健康对照组，差异有统计学意义（$P < 0.01$）。A、B 组 FINS、HOMA - IR 水平间差异无统计学意义（$P > 0.05$）。3 组认知功能评分间差异无统计学意义（$P > 0.05$，见表 1）。

2.2 fALFF 值分析

2.2.1 3 组 fALFF 值与全脑平均水平比较 单样本 t 检验结果显示，3 组 fALFF 值在双侧额上回、后扣带回/楔前叶、顶下小叶、内侧前额叶皮质均高于全脑平均水平，上述脑区与默认网络组成的脑区较为一致（$P < 0.05$，FDR 校正，见图 1，本文图 1、2 彩图见本刊官网 www.chinagp.net 电子期刊相应文章附件）。

2.2.2 3 组 fALFF 值比较 单因素方差分析结果显示，3 组 fALFF 值在双侧额叶（额上回、额中回、双侧中央前回）、双侧小脑后叶、右侧楔前叶、双侧中央后回、右侧枕中回脑区存在显著性差异（见图 2，表 2 ~ 5）。单因素方差分析后，使用事后单独测试分析 3 组 fALFF 值两两比较的结果显示，A、B 组左侧额上回、右侧枕中回、右侧小脑后叶、左侧中央前回 fALFF 值低于 C 组，右侧额上回 fALFF 值高于健康对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$，FDR 校正）。B 组左侧额中回 fALFF 值高于 A 组，右侧中央前回 fALFF 值低于 A 组，差异有统计学意义（$P < 0.05$，FDR 校正，见图 2）。

2.2.3 Pearson 相关分析 基于 ROI 的 Pearson 相关分析显示，新诊断 T2DM 患者右侧小脑后叶 fALFF 值与 HOMA - IR（$r = -0.470$，$P < 0.05$）、HbA_{1c}（$r = -0.348$，$P < 0.05$）呈负相关；新诊断 T2DM 患者右侧中央前回 fALFF 值与 HbA_{1c}（$r = -0.518$，$P < 0.05$）、FPG（$r = -0.528$，$P < 0.05$）呈负相关；新诊断 T2DM 患者左侧额中回 fALFF 值与 HbA_{1c}（$r = 0.640$，$P < 0.05$）、FPG（$r = 0.738$，$P < 0.05$）呈正相关（见图 3 ~ 8）。

表 1 3 组临床资料及认知功能评分比较

Table 1 Comparison of the clinical data and cognitive function between the three groups

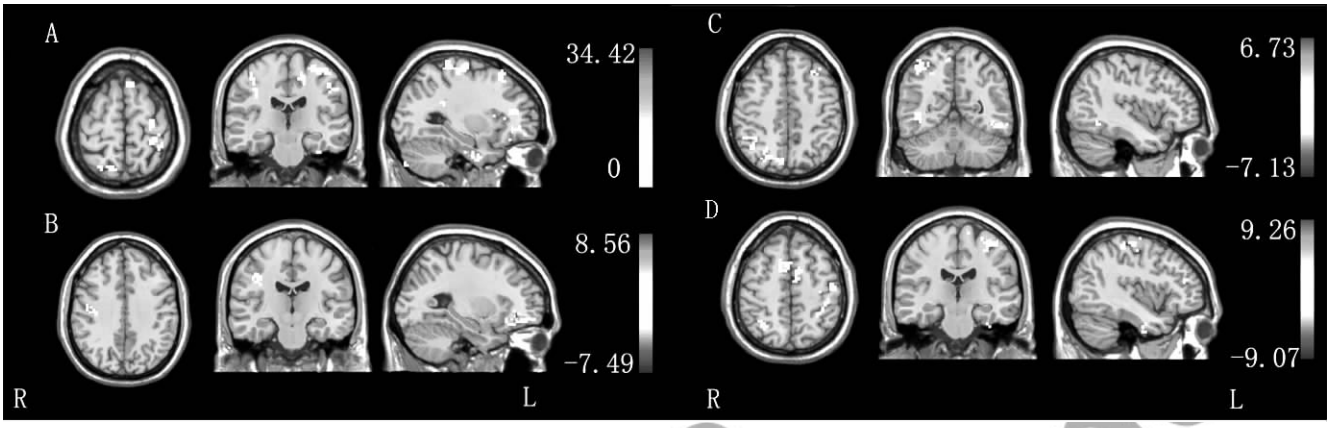
组别	例数	年龄（岁）	性别[n(%)] 男	性别[n(%)] 女	受教育年限（年）	BMI（kg/m²）	FPG（mmol/L）	FINS（mU/L）	HOMA - IR	HbA_{1c}（%）
健康对照组	21	47.1 ± 10.8	11(52.4)	10(47.6)	13.4 ± 3.9	25.9 ± 4.5	4.81 ± 0.50[ab]	-	-	5.1 ± 0.6[ab]
A 组	21	43.5 ± 8.4	13(61.9)	8(38.1)	13.5 ± 3.3	24.9 ± 1.9	8.46 ± 0.91	9.66 ± 4.15	2.1 ± 1.4	7.8 ± 1.2
B 组	20	42.4 ± 7.3	12(60.0)	8(40.0)	13.7 ± 3.1	27.2 ± 3.9	12.25 ± 2.06[a]	8.94 ± 4.56	5.8 ± 4.9	12.0 ± 2.2[a]
检验统计量值		0.315	0.005[c]		0.760	2.740	155.39	0.367[d]	1.870[d]	103.28
P 值		0.606	0.765		0.660	0.134	< 0.001	0.593	0.079	< 0.001

组别	TC（mmol/L）	TG（mmol/L）	HDL - C（mmol/L）	LDL - C（mmol/L）	MMSE 评分（分）	TMT - A(s)	TMT - B(s)	ΔTMT(s)	DSST(s)
健康对照组	4.05 ± 1.14	1.65 ± 0.57[b]	1.10 ± 0.39	2.34 ± 0.94	28.3 ± 1.2	41.8 ± 10.6	143.0 ± 23.8	101.2 ± 18.5	44.8 ± 8.7
A 组	4.79 ± 1.22	2.27 ± 0.58	1.01 ± 0.19	2.98 ± 0.98	28.3 ± 1.0	40.4 ± 9.6	157.2 ± 25.6	116.9 ± 21.7	40.7 ± 10.2
B 组	4.43 ± 1.04	2.83 ± 1.06	0.90 ± 0.18	2.62 ± 0.61	28.3 ± 1.1	44.5 ± 12.6	150.9 ± 19.4	106.4 ± 10.4	42.7 ± 9.8
检验统计量值	2.079	9.047	2.820	3.568	0.3616	0.201	3.445	8.256	0.804
P 值	0.122	< 0.001	0.073	0.080	0.850	0.477	0.152	0.067	0.351

注：BMI = 体质指数，FPG = 空腹血糖，FINS = 空腹胰岛素，HOMA - IR = 胰岛素抵抗指数，HbA_{1c} = 糖化血红蛋白，TC = 总胆固醇，TG = 三酰甘油，HDL - C = 高密度脂蛋白胆固醇，LDL - C = 低密度脂蛋白胆固醇，MMSE = 简易精神状态评价量表，TMT = 连线实验，DSST = 数字符号替换测验；与 A 组比较，[a]$P < 0.05$；与 B 组比较，[b]$P < 0.05$；- 表示无此数据；[c] 为 χ^2 值，[d] 为 t 值，余检验统计量值为 F 值；A 组 = 轻度高血糖组，B 组 = 严重高血糖组

www.chinagp.net

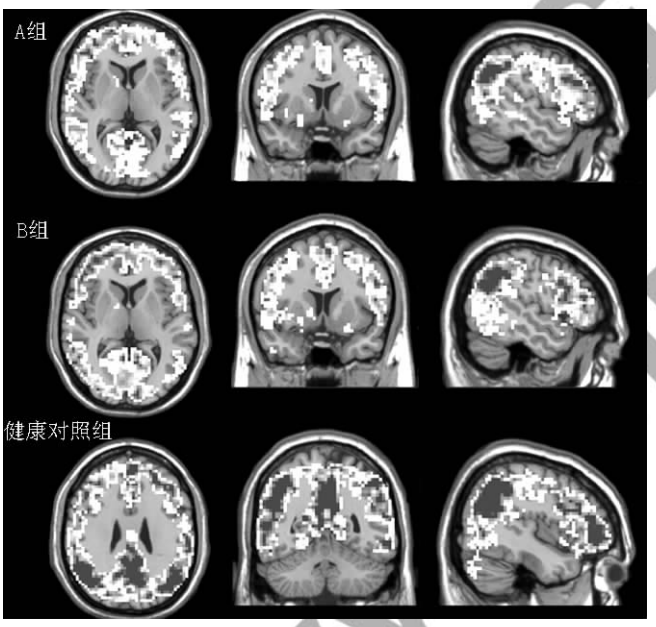
CGP Chinese General Practice
December 2017, Vol. 20 No.36



注：A 为 3 组比较结果，B 为 A 组与 B 组比较，C 为 A 组与健康对照组比较，D 为 B 组与健康对照组比较

图 2 3 组间 fALFF 值比较结果

Figure 2 Comparison of fALFF values between the three groups



注：色度条数值代表 t 值，暖色为 fALFF 值增高，冷色为 fALFF 值下降

图 1 3 组 fALFF 值与全脑平均水平比较

Figure 1 Regional and whole brain fALFF values in three groups

表 2 3 组 fALFF 值差异脑区

Table 2 Region - specific differences in fALFF values between the three groups

脑区	BA 分区	体素数	峰值 MNI 坐标(mm)			t 值
			X 轴	Y 轴	Z 轴	
双侧额上回	8	55	-27	24	57	16.87
双侧小脑后叶	-	78	21	-81	-27	28.89
右侧楔前叶	7	75	30	-63	60	23.36
双侧中央后回	3	116	-27	-27	60	23.26
右侧枕中回	19	96	9	6	60	19.48
双侧中央前回	6	106	42	-15	33	22.90
双侧额中回	11	90	-33	36	15	23.88

注：-表示无此数据

表 3 A 组与健康对照组组 fALFF 值差异脑区

Table 3 Region - specific differences in fALFF values between group A and healthy control group

脑区	BA 分区	体素数	峰值 MNI 坐标(mm)			t 值
			X 轴	Y 轴	Z 轴	
左侧额上回	8	64	-30	24	51	-6.34
右侧枕中回	19	106	39	-84	0	-5.51
右侧小脑后叶	7	96	21	-81	-27	-6.29

表 4 B 组与健康对照组 fALFF 值差异脑区

Table 4 Region - specific differences in fALFF values between group B and healthy control group

脑区	BA 分区	体素数	峰值 MNI 坐标(mm)			t 值
			X 轴	Y 轴	Z 轴	
右侧额上回	8	68	9	3	57	16.87
右侧小脑后叶	7	96	21	-81	-27	-6.29
右侧枕中回	19	100	39	-84	0	-6.04
左侧中央前回	6	82	-18	-60	39	-6.87

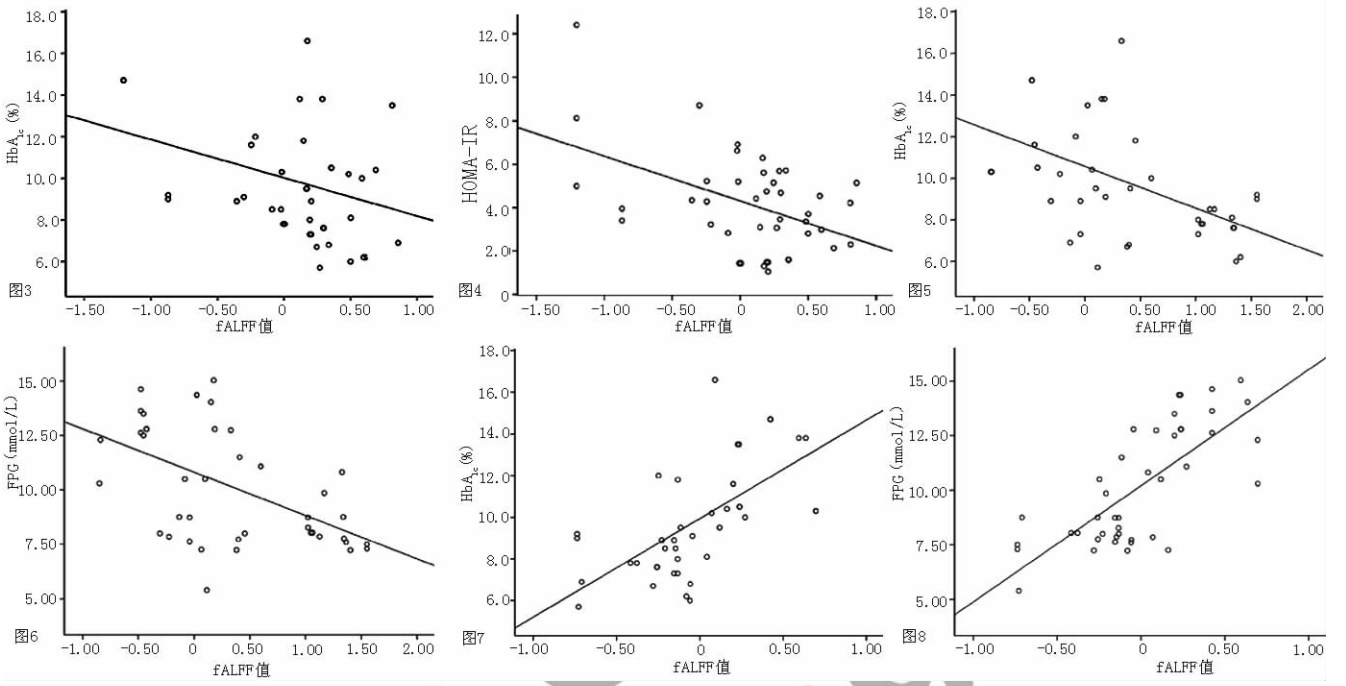
表 5 A 组与 B 组 fALFF 值差异脑区

Table 5 Region - specific differences in fALFF values between group A and group B

脑区	BA 分区	体素数	峰值 MNI 坐标(mm)			t 值
			X 轴	Y 轴	Z 轴	
B 组降低脑区						
右侧中央前回	6	78	45	-12	39	6.32
B 组升高脑区						
左侧额中回	11	93	-27	36	-9	-6.56

3 讨论

3.1 局部脑区自发性神经活动 ALFF 是计算低频段（0.01 ~0.08 Hz）下 BOLD 信号功率谱的均方根，利用低频信号的能量表示不同脑区神经元的活动强弱。ZOU 等[5]将计算的低频信号能量除以整个频段的功率，得到 fALFF 值，fALFF 值可



注：HbA_{1c} = 糖化血红蛋白，HOMA－IR = 胰岛素抵抗指数，FPG = 空腹血糖

图3 右侧小脑后叶 fALFF 值与 HbA_{1c} 相关性分析

Figure 3 Correlation analysis of fALFF values in right posterior cerebellar lobe with HbA_{1c}

图4 右侧小脑后叶 fALFF 值与 HOMA－IR 相关性分析

Figure 4 Correlation analysis of fALFF values in right posterior cerebellar lobe with HOMA－IR

图5 右侧中央前回 fALFF 值与 HbA_{1c} 相关性分析

Figure 5 Correlation analysis of fALFF values in right precentral gyrus with HbA_{1c}

图6 右侧中央前回 fALFF 值与 FPG 相关性分析

Figure 6 Correlation analysis of fALFF values in right precentral gyrus with FPG

图7 左侧额中回 fALFF 值与 HbA_{1c} 相关性分析

Figure 7 Correlation analysis of fALFF values in left middle frontal gyrus with HbA_{1c}

图8 左侧额中回 fALFF 值与 FPG 相关性分析

Figure 8 Correlation analysis of fALFF values in left middle frontal gyrus with FPG

提高自发神经活动信号检测的灵敏度及特异度。本研究以新诊断 T2DM 患者为研究对象，入组时不合并糖尿病相关并发症及心脑血管疾病，通过分析静息态脑功能 fALFF 值的改变，探究新诊断 T2DM 患者脑部自发神经活动的改变，结果显示，与 C 组比较，A、B 组右侧枕中回、右侧小脑后叶 fALFF 值下降；与 A 组比较，B 组右侧中央前回 fALFF 值降低，而在左侧额中回 fALFF 值升高，进一步验证了糖尿病患者在诊断早期已出现多个脑区异常活动。

3.2 视觉中枢受损与认知功能障碍 本研究中新诊断 T2DM 患者右侧枕中回 fALFF 值明显下降，枕中回位于视觉皮质中枢，枕叶受损时出现视觉形成及视觉记忆缺陷。慢性高血糖和微血管病变特别是视网膜病变与轻度认知功能受损有关，可作为早期痴呆的标志[6]。此外，合并视网膜病变的患者较常规 T2DM 患者枕叶静息态脑功能下降更明显[7]。CUI 等[8]研究病程在 10 年左右不合并视网膜病变的 T2DM 患者，发现其枕叶、舌回、枕中回等脑区 fALFF 值与 ReHo 值均下降。故推测 T2DM 患者视觉中枢功能的早期改变可能也是反映糖尿病相关性认知障碍的病理机制之一，但视觉中枢功能异常和眼底病变是否存在相关性仍需更深入研究。

3.3 糖尿病认知功能障碍与脑功能相关性 T2DM 相关性认知功能障碍的机制尚未阐明，胰岛素抵抗、高血糖均是糖尿病患者认知功能障碍的危险因素[9]。胰岛素抵抗可导致记忆力下降，增加阿尔茨海默病发病风险[10]。本研究通过比较不同血糖水平的新诊断 T2DM 患者脑区自发性神经活动改变，发现 T2DM 在诊断初期已出现右侧枕中回、右侧小脑后叶、左侧中央前回等脑区功能异常，部分脑区的功能改变与血糖控制不佳及胰岛素抵抗相关。本研究显示，新诊断 T2DM 患者右侧小脑后叶 fALFF 值下降，小脑主要协调运动皮质维持机体运动及平衡，同时通过纤维投射到额叶、前额叶皮质参与多种非运动高级认知功能[11]，提示糖尿病患者小脑后叶受损可能是糖尿病

患者早期认知功能改变的机制之一。相关性分析显示右侧小脑后叶 fALFF 值与 HbA_{1c}、HOMA－IR 呈负相关，提示血糖控制差、胰岛素抵抗严重与小脑后叶损伤密切相关，在糖尿病诊断早期改善患者胰岛素抵抗、控制血糖对脑功能是否有改善仍需进一步研究。与 A 组相比，B 组患者在右侧中央前回 fALFF 值降低，而左侧额中回 fALFF 值升高。中央前回属于初级运动皮质，中央前回、额中回位于额叶，两者在认知功能中发挥重要作用。既往对糖尿病的多数研究结果提示受损脑区自发性神经活动下降与 HbA_{1c}无明显相关性[12]。

3.4 相关性分析 本研究显示新诊断 T2DM 患者右侧中央前回 fALFF 值与 HbA_{1c}、FPG 呈负相关，提示血糖控制不佳与脑自发性神经活动密切相关。既往相关研究中 T2DM 病程长，且合并各种痴呆危险因素[9]，本研究中 T2DM 患者未合并糖尿病相关并发症及心脑血管疾病，提示在 T2DM 早期控制血糖对延缓脑功能损伤具有一定作用。B 组左侧额中回 fALFF 值升高，目前认为 fALFF 值升高区域可能存在早期代偿。本研究显示，左侧额中回与 HbA_{1c}、FPG 呈正相关，进一步验证左侧额中回神经活动代偿性升高在新诊断 T2DM 糖尿病患者早期血糖升高与控制不佳相关。新诊断 T2DM 患者患痴呆风险较非糖尿病人群高 63%[6]，本研究结果显示，新诊断 T2DM 患者已出现脑功能损害，部分脑区神经活动代偿性升高。随着疾病进展，当代偿机制失效时，T2DM 患者可能出现明显认知功能下降，而具体的代偿与失代偿机制仍有待进一步研究。

总之，T2DM 相关性认知功能损害机制复杂，rs－fMRI 研究有助于阐明 T2DM 认知功能损伤的神经生理学机制。目前对 T2DM 患者 rs－fMRI 研究较局限，大部分是基于小样本、横断面研究设计，某些研究结论之间互相矛盾，大部分研究结论有待进一步验证。今后可进行多中心、纵向研究，追踪糖尿病并发症以及各种降糖方案对脑功能的影响。此外可以将 rs－fMRI 与灌注加权成像、扩散张量成像、正电子发射型计算机断层显像（PET－CT）等脑功能影像技术相结合，提高 T2DM 患者认知功能障碍诊断的灵敏度和特异度，在疾病早期尽早发现相应的认知功能变化，达到提前干预、延缓认知功能障碍的目的。

作者贡献：周玉玲进行文章的构思与设计，文章的可行性分析，文献、资料收集，撰写论文；邱春娟、武晋晓、焦秀敏、张星光进行论文的指导、修订，英文的修订；吕肖锋负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] HU H, SAWHNEY M, SHI L, et al. A systematic review of the direct economic burden of type 2 diabet in China [J]. Diabetes Ther, 2015, 6 (1): 7－16. DOI: 10. 1007/s13300－015－0096－0.

[2] CHENG P Y, SY H N, WU S L, et al. Newly diagnosed type 2 diabetes and risk ofdementia: a population－based 7－year follow－up study in Taiwan [J]. J Diabetes Complications, 2012, 26 (26): 382－387. DOI: 10. 1016/j. jdiacomp. 2012. 06. 003.

[3] FOX M D, RAICHLE M E. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging [J]. Nat Rev Neurosci, 2007, 8 (9): 700－711. DOI: 10. 1038/nrn2201.

[4] LSOHWG W H O. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a World Health Organisation Collaborations [J]. Diabet Med, 1999, 15 (7): 539－553.

[5] ZOU Q H, ZHU C Z, YANG Y, et al. An improved approach to detection of amplitude of low－frequency fluctuation (ALFF) for resting－state fMRI: fractional ALFF [J]. J Neurosci Methods, 2008, 172 (1): 137－141. DOI: 10. 1016/j. jneumeth. 2008. 04. 012.

[6] CHIU W C, HO W C, LIAO D L, et al. Progress of diabetic severity and risk of dementia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100 (8): 2899－2908. DOI: 10. 1210/jc. 2015－1677.

[7] PENG J, QU H, PENG J, et al. Abnormal spontaneous brain activity in type 2 diabetes with and without microangiopathy revealed by regional homogeneity [J]. Eur J Radiol, 2016, 85 (3): 607－615. DOI: 10. 1016/j. ejrad. 2015. 12. 024.

[8] CUI Y, JIAO Y, CHEN Y C, et al. Altered spontaneous brain activity in type 2 diabetes: a resting－state functional MRI study [J]. Diabetes, 2014, 63 (2): 749－760. DOI: 10. 2337/db13－0519.

[9] MA F, ZHANG Y P, MIAO R J, et al. Risk factors for dementia with type 2 diabetes mellitus among elderly people in China [J]. Age Ageing, 2013, 42 (3): 398－400. DOI: 10. 1093/ageing/afs188.

[10] WILLETTE A A, BENDLIN B B, STARKS E J, et al. Association of insulin resistance with cerebral glucose uptake in late middle－aged adults at risk for Alzheimer's disease [J]. JAMA Neurol, 2011, 72 (9): 1013－1020. DOI: 10. 1001/jamaneurol. 2015. 0613.

[11] BALSTERS J H, WHELAN C D, ROBERTSON I H, et al. Cerebellum and cognition: evidence for the encoding of higher order rules [J]. Cereb Cortex, 2013, 23 (6): 1433－1443. DOI: 10. 1093/cercor/bhs127.

[12] PENG J, QU H, PENG J, et al. Abnormal spontaneous brain activity in type 2 diabetes with and without microangiopathy revealed by regional homogeneity. [J]. Eur J Radiol, 2016, 85 (3): 607. DOI: 10. 1016/j. ejrad. 2015. 12. 024.

（收稿日期：2017－05－10；修回日期：2017－11－15）

（本文编辑：赵跃翠）

www.chinagp.net C.G.P.