

· 血管内治疗与认知功能障碍 ·

颈动脉狭窄伴认知功能障碍患者脑默认网络变化

李硕 李春林 王金芳 陈红燕 李晓青 徐晓彤

【摘要】目的 利用 fMRI 对颈动脉狭窄伴认知功能障碍患者的脑默认网络进行观察分析,结合神经心理学测验量表,探讨低灌注状态下脑默认网络连接与认知功能二者之间的联系。**方法** 共纳入 2017 年 6 月至 2018 年 12 月经 DSA 证实的 16 例单侧症状性颈内动脉重度狭窄(狭窄率 $\geq 70\%$)患者为研究对象,分别采用简易智能状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评价量表(MoCA)进行认知功能评价,并基于血氧水平依赖性功能磁共振成像建立脑网络模型,比较颈动脉狭窄组与正常对照组受试者功能连接的差异性。**结果** 颈动脉狭窄组患者 MoCA 评分低于正常对照组[(21.19 \pm 4.00)分对(27.94 \pm 2.00)分; $t=2.609, P=0.048$],提示存在一定程度的认知损害。颈动脉狭窄组和正常对照组受试者组内显著功能连接均呈现额叶至枕叶、大脑半球内与双侧大脑半球间广泛分布,但颈动脉狭窄组患者功能连接明显减弱。其中,双侧大脑半球间功能连接减弱以右侧额叶与左侧顶叶、左侧颞叶之间,右侧顶下缘角回与左侧杏仁核之间,双侧楔叶间等脑区为主;大脑半球内则表现为双侧内额叶和前额叶间功能连接减弱。颈动脉狭窄组患者尚可见局部脑区功能连接特异性增强。**结论** 颈动脉狭窄伴认知功能障碍患者在静息状态下脑默认网络可发生改变,在 fMRI 上呈现大脑半球内及双侧大脑半球间功能连接增强或减弱,可能与长期低灌注引起的局部脑功能改变有关。

【关键词】 颈动脉狭窄; 认知障碍; 磁共振成像; 神经心理学测验

Variation of default mode network in patients with carotid artery stenosis and cognitive impairment

LI Shuo¹, LI Chun-lin², WANG Jin-fang³, CHEN Hong-yan⁴, LI Xiao-qing¹, XU Xiao-tong¹

¹Neurological Intervention Center, ⁴Department of Radiology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

²School of Biomedical Engineering, Capital Medical University, Beijing 100069, China

³Department of Neurology, General Hospital of The Yangtze River Shipping, Wuhan 430010, Hubei, China

Corresponding author: XU Xiao-tong (Email: xuxiaotong@sina.com)

【Abstract】 Objective To observe the application of fMRI in detecting the default mode network (DMN) of patients with carotid artery stenosis and cognitive impairment. In the combination with neuropsychological scores, to explore the relationship between DMN and cognitive function under hypoperfusion. **Methods** A sample of 32 individuals, who went to Beijing Tiantan Hospital affiliated to Capital Medical University for treatment since June 2017 to December 2018, have been selected for this research. Among them 16 patients were confirmed by DSA with severe stenosis (stenosis rate $\geq 70\%$) of unilateral internal carotid artery (ICA); while the other 16 were healthy people as normal controls. The neuropsychological tests [Mini - Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA)] and blood oxygen level - dependent functional MRI (BOLD - fMRI) were performed to all the individuals. Furthermore, the function imaging was performed to develop a brain network model and to compare the differences of functional connectivity (FC) between 2 groups. **Results** The MoCA score in ICA stenosis group was lower than that in normal control group [(21.19 \pm 4.00) score vs. (27.94 \pm 2.00) score; $t = 2.609, P = 0.048$], indicating there was cognitive impairment in some degree in ICA stenosis. The significant FC in ICA stenosis group and normal control group were widely distributed between the frontal

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.10.006

基金项目:首都医科大学基础-临床科研合作基金资助项目[天坛专项,项目编号:17JL(TTZX)04]

作者单位:100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经介入中心(李硕、李晓青、徐晓彤),放射科(陈红燕); 100069 北京,首都医科大学生物医学工程学院(李春林);430010 武汉,长江航运总医院神经内科(王金芳)

通讯作者:徐晓彤,Email:xuxiaotong@sina.com

lobe and the occipital lobe, within the hemisphere and between both hemispheres. The FC of ICA stenosis group was significantly weaker than that of normal control group. The functional reduction between both hemispheres was indicated in the regions including the right frontal lobe, left parietal lobe and left temporal lobe, the lower margin of right parietal lobe and left amygdala. In the hemisphere, the FC was weakened between the frontal and prefrontal lobes. A specific enhancement in the function of the local brain region was also shown in ICA stenosis group. **Conclusions** Regarding the patients with carotid artery stenosis and cognitive impairment, the DMN has changed. The enhancement or attenuation of the FC within the hemisphere and between both hemispheres were reflected on fMRI. This may be related to the local functional changes under long-term hypoperfusion.

【Key words】 Carotid stenosis; Cognition disorders; Magnetic resonance imaging; Neuropsychological tests

This study was supported by Capital Medical University Foundation - Clinical Scientific Research Cooperation Fund Project [No. 17JL (TTZX) 04].

Conflicts of interest: none declared

血管性认知损害(VCI)最早由 Bowler 和 Hachinski^[1]提出,是一组由脑血管病危险因素(包括高血压、糖尿病、脂蛋白代谢紊乱和高同型半胱氨酸血症等)、显性脑血管病(缺血性或出血性卒中)和隐性脑血管病(脑小血管病、脑低灌注等)引起的轻度认知损害(MCI)至痴呆的综合征。对于血管性认知损害的分类,目前尚无定论^[1-2]。中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组制定的《血管性认知障碍诊治指南》^[3]按照病因、影像学特征结合临床特征进行分类,其中脑低灌注性血管性认知损害由于可干预性强而颇受临床关注。有证据表明,颈动脉狭窄性前循环低灌注为血管性认知损害的主要危险因素^[4]。脑默认网络(DMN)连接是指人脑在静息状态下某些功能脑区比较活跃,而由这些静息状态下比较活跃的脑区构成的网络即被定义为“脑默认网络”^[5-6]。目前用于研究脑网络连接的手段主要包括脑电图(EEG)、脑磁图(MEG)和功能磁共振成像(fMRI),前两种方法主要用于检测大脑对诱发刺激响应的电或磁信号构建功能连接网络,但很难对活动区进行准确的空间定位;而fMRI则能从多方位、多种形式对大脑活动区进行反复扫描,达到准确、可靠的定位。基于血氧水平依赖性功能磁共振成像(BOLD-fMRI)是目前临床较为常用的脑网络连接评价方法^[7],本研究利用fMRI对颈动脉狭窄伴认知功能障碍患者的脑默认网络进行观察分析,同时结合神经心理学测验量表,探究低灌注状态下脑默认网络连接与认知功能二者之间的联系,以为阐述低灌注性血管性认知损害患者脑血流动力学改变提供理论依据,有助于制定更为精准的治疗方案。

对象与方法

一、研究对象

1. 诊断标准 颈动脉狭窄的诊断均符合北美症状性颈动脉内膜切除术试验(NASCET)标准^[8],狭窄率(%)=(狭窄远端正常血管直径-狭窄段血管直径)/狭窄远端正常血管直径×100%,并且根据DSA检查所显示的颈动脉内径缩小程度,将狭窄程度分为轻度狭窄(<30%)、中度狭窄(30%~69%)、重度狭窄(70%~99%)和闭塞(闭塞前状态测量狭窄率>99%)。

2. 纳入标准 (1)年龄40~75岁。(2)至少伴发一项动脉粥样硬化危险因素,包括高血压、糖尿病、脂蛋白代谢紊乱或高同型半胱氨酸血症。(3)头部MRI检查未见梗死灶或散在的陈旧性缺血灶。(4)经DSA和(或)CTA检查显示,一侧颈内动脉重度狭窄(狭窄率≥70%),另一侧无狭窄或狭窄率<50%。(5)CT灌注成像(CTP)提示患侧大脑半球局部脑血流量(rCBF)相对下降>30%,MRI动脉自旋标记(ASL)提示患侧兴趣区(ROI)与健侧信号强度比值<1。(6)未曾服用过影响认知功能的药物。(7)体检过程中未发现影响神经心理学测验的疾病如听力或严重视力障碍、失语、优势侧偏瘫等。(8)无抑郁、焦虑、精神分裂症等精神病史。(9)体内无金属植入物,能够配合完成约30 min的常规和fMRI检查。(10)本研究经首都医科大学附属北京天坛医院医学伦理委员会审核批准(批号:QX2014-008-01),所有受试者对研究目的、观察内容和存在风险知情,并签署知情同意书。

3. 排除标准 (1)有神经系统症状与体征,美国

国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 ≥ 1 分;同时伴有颅内动脉瘤和(或)动-静脉畸形(AVM);符合帕金森病(PD)、额颞叶痴呆(FTD)或亨廷顿病(HD)等可引起神经功能障碍的神经系统疾病的诊断标准;CT和(或)MRI提示陈旧性梗死、神经系统退行性变或其他病变引起的认知功能障碍。(2)其他病因导致的痴呆,如中枢神经系统创伤、肿瘤、感染、代谢性疾病,正常压力脑积水,叶酸、维生素 B₁₂ 缺乏,甲状腺功能减退症等。(3)存在精神心理问题或特定原因引起的认知功能减退。(4)合并存在颅脑创伤、癫痫,或有特殊药物服用史,或过去 6 个月内被确定为酒精或药物依赖者。(5)伴有意识障碍、失语等其他可能影响认知功能测验的疾病。(6)伴有严重的心、肺、肝、肾功能障碍;重度内分泌性、感染性、中毒性脑病;严重胃肠道疾病;肿瘤等。(7)DSA 显示伴有夹层动脉瘤,或怀疑其他非动脉粥样硬化性疾病如动脉炎等。(8)合并同侧颅内动脉或对侧颈内动脉狭窄率 ≥ 50%。

4. 一般资料 (1)颈动脉狭窄组:为 2017 年 6 月至 2018 年 12 月在我院神经介入中心就诊的症状性颈内动脉狭窄患者共 16 例,均经 DSA 检查证实为单侧颈内动脉重度狭窄(狭窄率 ≥ 70%),男性 12 例,女性 4 例;年龄 49 ~ 68 岁;受教育程度 6 ~ 13 年;合并存在脑血管病 2 例、糖尿病 5 例、冠心病 3 例、脂蛋白代谢紊乱 4 例,入院时收缩压为 121 ~ 159 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)、舒张压 66 ~ 96 mm Hg,有不良嗜好者吸烟 9 例、饮酒 3 例。(2)正常对照组:选择性别、年龄、受教育程度与颈动脉狭窄组患者相匹配,并同期在我院进行健康体检的 16 例志愿者为正常对照,均经 DSA 证实无颈内动脉狭窄性改变,男性 12 例,女性 4 例;年龄 49 ~ 62 岁;受教育程度 7 ~ 14 年;合并糖尿病 1 例、脂蛋白代谢紊乱 1 例,入组时收缩压 122 ~ 152 mm Hg、舒张压 66 ~ 97 mm Hg,不良嗜好者吸烟 3 例、饮酒 2 例。两组受试者上述各项指标比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 1),均衡可比。

二、研究方法

1. 认知功能评价 采用简易智能状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评价量表(MoCA)对两组受试者进行认知功能评价,同时通过汉密尔顿抑郁量表(HAMD)排除由抑郁引起的假性认知功能障碍病例,本研究受试者均为 6 个月内首次接受神经心理学测验。(1)MMSE 量表:用于痴呆筛查,内容覆盖

表 1 颈动脉狭窄组与正常对照组受试者一般资料的比较

Table 1. Clinical data in ICA stenosis group and normal control group

项目	正常对照组 (N = 16)	颈动脉狭窄组 (N = 16)	t 值	P 值
性别[例(%)]			—	1.000
男性	12(12/16)	12(12/16)		
女性	4(4/16)	4(4/16)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	57.00 ± 4.00	56.00 ± 6.00	0.316	0.767
受教育程度($\bar{x} \pm s$, 年)	10.00 ± 2.00	9.67 ± 2.00	0.674	0.530
收缩压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	137.00 ± 15.00	142.00 ± 14.00	0.543	0.692
舒张压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	80.00 ± 12.00	80.67 ± 11.00	0.136	0.897
脑血管病[例(%)]	0(0/16)	2(2/16)	—	0.484
糖尿病[例(%)]	1(1/16)	5(5/16)	—	0.172
冠心病[例(%)]	0(0/16)	3(3/16)	—	0.226
脂蛋白代谢紊乱[例(%)]	1(1/16)	4(4/16)	—	0.333
吸烟[例(%)]	3(3/16)	9(9/16)	—	0.066
饮酒[例(%)]	2(2/16)	3(3/16)	—	1.000

—, Fisher exact probability, Fisher 确切概率法

定向力、记忆力、注意力、计算力、言语功能及视空间能力,总评分 30 分,评分越低代表认知功能受损越严重。其中,初中及以上受教育程度者 ≤ 26 分、小学受教育程度 ≤ 22 分和文盲 ≤ 19 分者,提示痴呆可能。(2)MoCA 量表:用于筛查痴呆及轻度认知损害,内容包括注意力、执行功能、记忆力、言语功能、视空间结构能力、抽象思维、计算力及定向力共 8 个认知域的 11 项检查项目,总评分 30 分,评分越低代表认知功能越差;MoCA 总评分 < 26 分(若受教育程度 ≤ 12 年则总评分加 1 分)提示轻度认知损害。(3)HAMD 量表:用于评价抑郁状态,内容可归纳为焦虑/躯体化、体重、迟缓、认知功能障碍、日夜变化、睡眠障碍、绝望感共 7 类,总评分 76 分,评分越高代表抑郁情绪越严重。HAMD 总评分 < 8 分,正常;8 ~ 20 分,可能存在抑郁症;20 ~ 35 分,肯定抑郁症;> 35 分,严重抑郁症。

2. 影像学检查 检查设备为德国 Siemens 公司生产的 Magnetom Trio Tim 3.0T MRI 扫描仪。以套垫固定受试者头部,使其在检查过程中尽量保持不动。扫描前,将灯光调暗并告知受试者保持清醒、闭目、全身放松,尽量不做任何思考活动;扫描时,耳塞封堵双耳(通过话筒与受试者交流)以减少或避免机器噪声的影响。每次扫描开始前测量受试者呼吸、脉搏是否平稳,然后方行定位像及常规扫

描,以保证采集数据的有效性。扫描范围包括全脑,所有层面均与前后联合连线(AC-PC)平行,数据采集由影像科专业技术人员独立完成。(1) T_1 WI:重复时间(TR)2000 ms、回波时间(TE)9.80 ms,层厚为 5 mm、层数 24 层、层间距 1 mm,矩阵 256×256 ,视野(FOV) $220 \text{ mm} \times 220 \text{ mm}$,扫描时间 90 s。(2) T_2 WI:重复时间 4500 ms、回波时间 84 ms,层厚 5 mm、层间距 1 mm,矩阵 256×256 ,视野 $220 \text{ mm} \times 220 \text{ mm}$,扫描时间 78 s。(3)FLAIR 成像:重复时间 8000 ms、回波时间 94 ms,层厚 5 mm、层间距 1 mm,矩阵 256×256 ,视野 $220 \text{ mm} \times 220 \text{ mm}$,扫描时间 114 s。(4)静息态 fMRI(rs-fMRI):重复时间 2485 ms、回波时间 30 ms,矩阵 64×64 ,视野 $200 \text{ mm} \times 200 \text{ mm}$,层厚为 3 mm、层间距 1 mm,扫描时间 486 s。(5)ASL:重复时间 5000 ms、回波时间 16.20 ms,层厚 3 mm、层间距 1 mm,矩阵 256×256 ,视野 $220 \text{ mm} \times 220 \text{ mm}$,扫描时间 78 s。(6)fMRI 数据预处理:采用 Matlab 2013b 计算机软件 DPARSF 4.0 版(<http://www.rfmri.org>)对 rs-fMRI 数据进行预处理^[9]。首先,将 DICOM 数据转换为 NIFTI 格式,删除每例受试者的前 10 个时间点,并对其余 230 个时间点的图像进行时间和头动校正,使每例受试者头部最大位移 $< 2 \text{ mm}$ 。然后,对单个 T_1 WI 结构图像进行脑提取(BET),新分割模块分割 T_1 WI 图像、Dartel 模块创建模板,分割后的结构图像空间标准化至加拿大蒙特利尔神经病学研究所(MNI)空间,回波平面成像(EPI)模板对功能图像进行空间标准化,重新采样获得大小 $3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$ 图像体素;通过去线性漂移剔除信号中的系统漂移,并以带通滤波(0.01 ~ 0.10 Hz)减小低频漂移和生理噪声对数据的影响;最后以 Friston 24 头部运动参数、白质及脑脊液信号、全球信号进行干扰信号校正^[10]。(7)网络拓扑属性和兴趣区水平功能连接(FC)计算:根据自动解剖分区(AAL)模板将全脑划分为 90 个兴趣区,提取每一兴趣区内血氧水平依赖(BOLD)信号的时间序列,Gretna 2.0.0 计算机软件(<https://www.nitrc.org>)计算兴趣区之间时间序列的 Pearson 相关系数,获得静息态相关 r 值矩阵,通过 Fisher-Z 变换获得 Z 值矩阵。组内 FC 值的比较采用单样本 t 检验,组间 FC 值的比较采用两独立样本的 t 检验,通过基于网络的统计学分析(NBS)校正比较两组 FC 值的差异,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。每例受试者的 Z 值矩阵,根据计算机给定的稀疏度阈值 $n\%$ 进行二值化

表 2 颈动脉狭窄组与正常对照组受试者神经心理学量表评分的比较($\bar{x} \pm s$, 评分)

Table 2. Neuropsychological scores in ICA stenosis group and normal control group ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	例数	MMSE	MoCA	HAMD
正常对照组	16	27.31 ± 2.00	27.94 ± 2.00	1.94 ± 1.43
颈动脉狭窄组	16	24.24 ± 6.00	21.19 ± 4.00	1.63 ± 1.67
t 值		1.083	2.609	-1.098
P 值		0.342	0.048	0.289

MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表; HAMD, Hamilton Depression Rating Scale, 汉密尔顿抑郁量表

(即选择稀疏度阈值最高的点为功能连接最强),将脑网络中具有最高 $n\%$ 绝对值的最强功能连接设置为 1,其他功能连接设置为 0。采用网络稀疏度法构建每组平均脑网络模型,稀疏度范围为 0.05 ~ 0.50、间隔 0.01,以中心度描述网络中节点的作用和地位,最大节点为网络中的核心节点(Hub),常用的度中心度(DC)以节点度描述其在网络中的中心程度,计算每个稀疏度下每一 DC 值的曲线下面积(AUC),筛选 DC 值前 10% 和 20% 的节点并定义为各组的 Hub 节点,然后以 BrainNetViewer 软件(<https://www.nitrc.org>)绘制两组受试者脑网络连接及 Hub 节点脑网络图。

三、统计分析方法

采用 SPSS 24.0 统计软件对数据进行处理与分析,正态性检验采用 Kolmogorov-Smirnov 检验(K-S 检验),结果均呈正态分布($P > 0.05$);呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本的 t 检验。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,行 Fisher 确切概率法。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、认知功能评价

颈动脉狭窄组患者 MoCA 评分低于正常对照组($P < 0.05$),符合轻度认知损害的诊断标准(MoCA 评分 < 26 分),提示颈动脉狭窄组患者存在一定程度的认知损害;两组受试者 MMSE 评分和 HAMD 评分比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 2)。

二、脑网络功能评价

1. 静息态脑网络连接 对颈动脉狭窄组与正常对照组的 Z 值矩阵分别进行组内单样本 t 检验

(Bonferonni 校正, $P < 0.05$), 然后对两组受试者脑区间相关系数明显为正或为负者(脑区间功能较强的功能连接)进行标记, 可见颈动脉狭窄组和正常对照组受试者组内显著功能连接均表现为额叶至枕叶、大脑半球内与双侧大脑半球间广泛分布(均 $P < 0.05$, 图 1)。由不同组间的两独立样本的 t 检验获得功能连接差异图, 可见颈动脉狭窄组患者成分内的功能连接较正常对照组减弱: 与双侧大脑半球间功能连接相比, 右侧额中回与左侧中央前回、中央后回、颞上回、颞横回之间的功能连接减弱显著, 即右侧额叶与左侧顶叶、左侧颞叶之间的功能连接减弱显著; 右侧顶下缘角回与左侧杏仁核之间的功能连接减弱显著; 双侧楔叶间的功能连接减弱显著。大脑半球内的功能连接亦发生改变, 与左侧大脑半球相比, 尤以左侧辅助运动区(SMA)与左侧中央后回之间、左侧额下回与左侧颞中回之间的功能连接减弱最为显著, 额叶与顶叶之间、额叶与颞叶之间的功能连接减弱显著; 与右侧大脑半球相比, 右侧额上回与右侧嗅皮质之间的功能连接减弱显著(均 $P < 0.05$, 图 2)。经 NBS 法校正后获得一个连接成分, 其中包含 270 条边共 87 个节点。

2. 基于图论的静息态脑网络分析 分别采集两组受试者 DC 值的前 10% 和 20% 的节点作为 Hub 节点, 其结果显示: 当取 DC 值的前 10% 节点时, 两组受试者 Hub 节点的分布均位于中央前回、中央后回、额叶、岛叶等脑区, 但正常对照组受试者的 Hub 节点同时还分布于双侧扣带回前部和旁扣带回, 而颈动脉狭窄组患者在相同脑区则并未出现 Hub 节点(表 3, 4; 图 3)。当取 DC 值的前 20% 节点时, 两组受试者的 Hub 节点主要分布于中央前回、中央后回、额叶、颞叶、枕叶等脑区, 但颈动脉狭窄组患者同时还在右侧辅助运动区、右侧顶下缘角回、右侧扣带回前部等脑区出现其所特有的 Hub 节点(表 5, 6; 图 4)。

讨 论

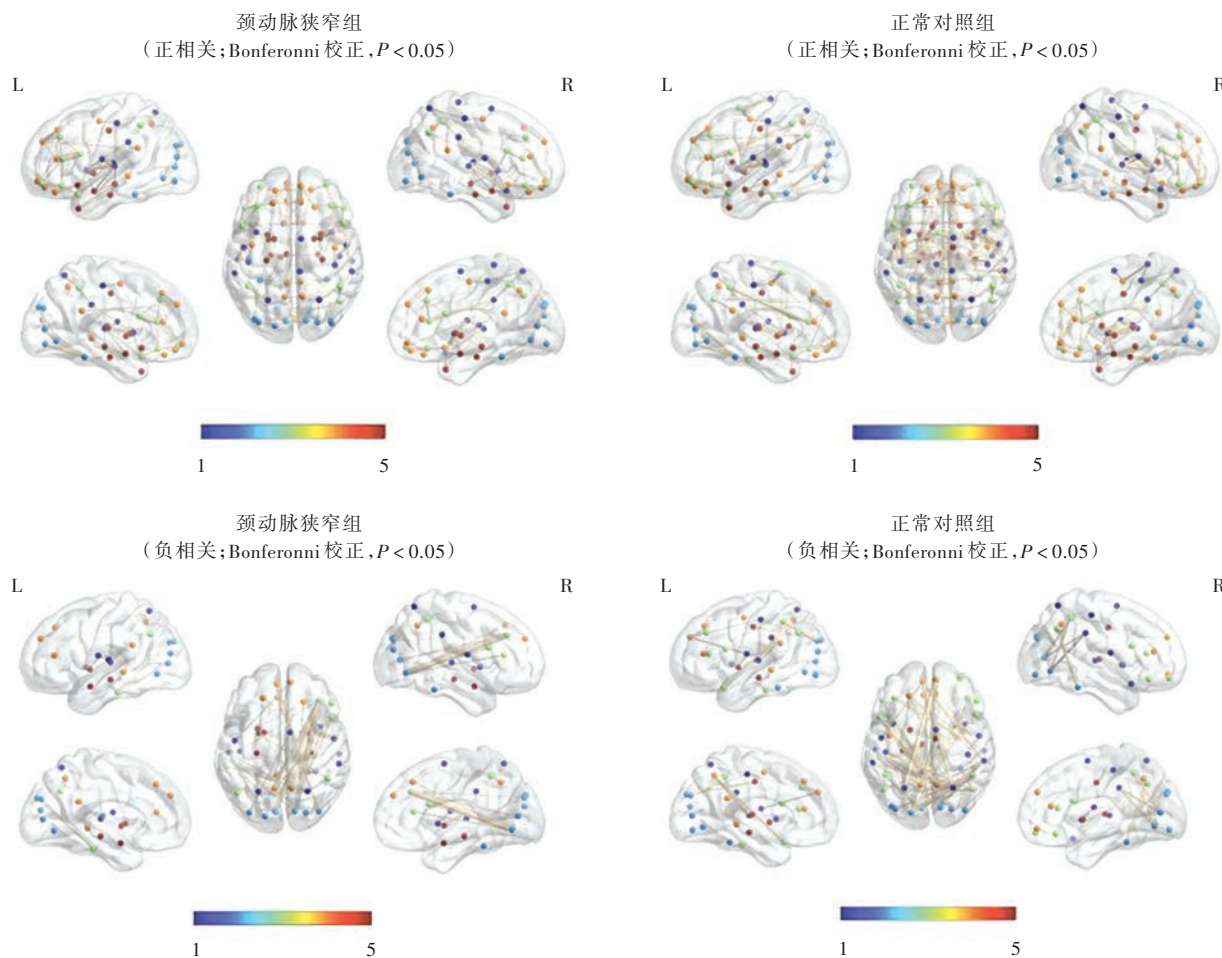
MMSE 量表及 MoCA 量表在临床上常被用于认知功能筛查, 其中 MoCA 量表可以快速筛查轻度认知损害状态, 敏感性优于 MMSE 量表^[11], 本研究所纳入的颈动脉狭窄患者的 MoCA 评分均显著低于正常对照者, 提示颈动脉狭窄患者存在一定程度的认知功能障碍。

颈内动脉狭窄患者普遍存在认知功能障碍, 尤

以记忆力、执行功能、视空间能力和言语功能最为明显。本研究所纳入的颈内动脉狭窄患者认知功能介于正常与痴呆之间的过渡阶段, 有进展为阿尔茨海默病、额颞叶痴呆、路易体痴呆等的可能。关于过渡阶段的持续时间目前尚未达成一致意见, 但早期识别、积极干预此类患者的颈内动脉狭窄和脑血管病相关危险因素, 可以有效延缓甚至阻止痴呆的发生^[12]。因此, 应重视低灌注性血管性认知损害这一特殊类型的认知损害, 在理论层面进一步证实脑低灌注机制在认知功能障碍发生与发展过程中的作用, 同时与实践层面对低灌注性血管性认知损害患者进行早期诊断、积极干预、长期随访, 以延缓痴呆的进展。

本研究结果显示, 静息状态下脑默认网络连接改变可能与认知功能障碍相关, 静息态 fMRI 可为低灌注性血管性认知损害的病理生理学机制研究提供影像学支持。与认知功能相关的脑网络连接在静息状态下呈现额叶至枕叶、大脑半球内与双侧大脑半球间广泛分布, 与早期研究相一致^[13-14]。颈动脉狭窄致脑低灌注可使脑网络中的功能连接明显减弱, 本研究颈动脉狭窄组患者双侧大脑半球间功能连接减弱的脑区以右侧额叶与左侧顶叶、左侧颞叶之间, 右侧顶下缘角回与左侧杏仁核之间, 双侧楔叶间等为主; 大脑半球内则表现为双侧内额叶与前额叶之间的功能连接减弱。其中, 前额叶、顶下缘角回、杏仁核等均属于脑默认网络, 调控包括注意力、记忆力、执行功能、言语功能等多种认知功能。这种各脑区之间功能连接的减弱与认知功能量表的测试结果相一致。颈动脉狭窄患者的脑功能改变可能与局部脑低灌注相关^[15], 长期低灌注可引起白质变性、皮质萎缩, 继而诱发认知功能渐进性下降^[16-17], 患侧神经元数目减少、脑萎缩参与其病理生理学机制^[18]。此外, 粥样硬化斑块脱落后形成的多发性腔隙性梗死可能也是颈动脉狭窄性认知功能障碍的原因之一^[19]。本研究未对颈动脉狭窄患者腔隙性梗死进行相关分析, 今后需进一步对两种作用机制所致认知功能障碍的相关性进行验证。

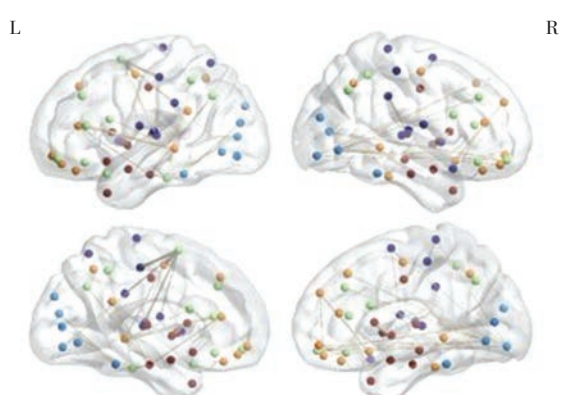
颈动脉狭窄导致的低灌注性血管性认知损害, 除了与狭窄部位、严重程度相关外, 同时还与颅内外侧支循环代偿功能有关^[20]。本研究颈动脉狭窄组患者右侧辅助运动区、右侧顶下缘角回和右侧扣带回前部等脑区的功能连接呈特异性增加, 这在以往的临床试验中也有所描述, 其原因可能是: (1) 脑



L, left, 左侧; R, right, 右侧

图1 静息态脑网络功能连接图显示,颈动脉狭窄组和正常对照组受试者组内显著功能连接均呈现额叶至枕叶、大脑半球内与双侧大脑半球间的广泛分布

Figure 1 Significant functional connections in ICA stenosis group and normal control group were extensively distributed from frontal lobe to occipital lobe, within hemisphere and between hemispheres



L, left, 左侧; R, right, 右侧

图2 静息态脑网络功能连接差异图显示,颈动脉狭窄组成分内的功能连接较正常对照组减弱:与双侧大脑半球间功能连接相比,右侧额中回与左侧中央前回、中央后回、颞上回、颞横回之间的功能连接减弱显著,即右侧额叶与左侧顶叶、左侧颞叶之间的功能连接减弱显著;右侧顶下缘角回与左侧杏仁核之间的功能连接减弱显著;双侧楔叶间的功能连接减弱显著。大脑半球内的功能连接亦发生改变,与左侧大脑半球相比,尤以左侧辅助运动区与左侧中央后回之间、左侧额下回与左侧颞中回之间的功能连接减弱最为显著,额叶与顶叶之间、额叶与颞叶之间的功能连接减弱显著;与右侧大脑半球相比,右侧额上回与右侧嗅皮质之间的连接减弱显著

Figure 2 Functional connectivity (FC) in ICA stenosis group was weaker than that in normal control group. Between both hemispheres, the connection between right middle frontal gyrus and left anterior central gyrus, posterior central gyrus, superior temporal gyrus and transverse temporal gyrus decreased significantly; FC

between right inferior parietal angle gyrus and left almond nucleus decreased significantly, and the connection between left and right cuneiform lobe decreased significantly. Compared with the left hemisphere: FC between left auxiliary motor area and left posterior central gyrus, left inferior frontal gyrus and left middle temporal gyrus decreased significantly, and between frontal lobe and parietal lobe, and between the frontal lobe and the temporal lobe decreased significantly while in the right hemisphere, FC between right superior frontal gyrus and right olfactory cortex decreased significantly.

表 3 正常对照组受试者 DC 值的前 10% 节点*

Table 3. Top 10% of the nodes DC in normal control group*

脑区	侧别	MNI (mm)			体素
		x	y	z	
中央前回	右侧	41.375	-8.213	52.092	1002
额上回背外侧	右侧	21.900	31.120	43.815	1159
岛叶	右侧	39.019	6.245	2.078	539
扣带回前部	左侧	-4.037	35.400	13.953	426
舌回	左侧	-14.617	-67.555	-4.633	660
中央后回	左侧	-42.462	-22.631	48.917	1159
中央后回	右侧	41.428	-25.493	52.545	1138
颞上回	左侧	-53.157	-20.678	7.135	672
颞上回	右侧	58.146	-21.781	6.801	963

* $P < 0.05$ 。MNI, Montreal Neurological Institute, 加拿大蒙特利尔神经病学研究所

表 4 颈动脉狭窄组患者 DC 值的前 10% 节点*

Table 4. Top 10% of the nodes DC in ICA stenosis group*

脑区	侧别	MNI (mm)			体素
		x	y	z	
额上回背外侧	右侧	21.900	31.120	43.815	1159
罗兰多壳盖	右侧	52.647	-6.252	14.635	399
额上回内侧	左侧	-4.799	49.169	30.894	826
额上回内侧	右侧	9.099	50.841	30.219	641
岛叶	右侧	39.019	6.245	2.078	539
中央后回	右侧	41.428	-25.493	52.545	1138
角回	右侧	45.508	-59.985	38.628	496
楔前叶	左侧	-7.241	-56.071	48.009	1079
楔前叶	右侧	9.980	-56.049	43.769	935

* $P < 0.05$ 。MNI, Montreal Neurological Institute, 加拿大蒙特利尔神经病学研究所

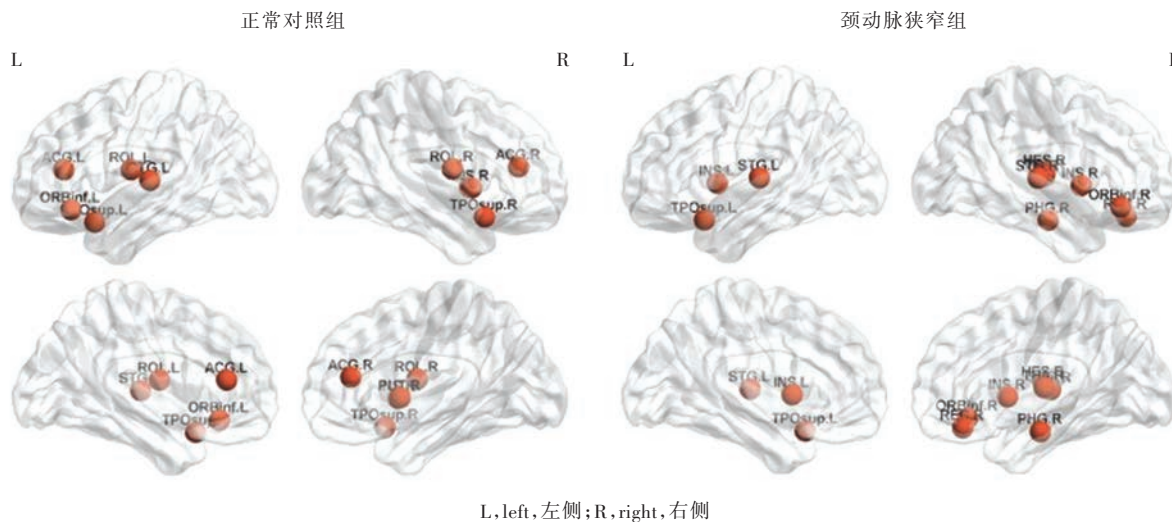


图 3 基于图论的静息态网络分析显示,当取 DC 值的前 10% 节点作为 Hub 节点时,两组受试者的 Hub 节点分布相似,但正常对照组的 Hub 节点还同时出现在双侧扣带回前部和旁扣带回,而颈动脉狭窄组在同一脑区未出现 Hub 节点

Figure 3 When top 10% of the nodes DC were taken as Hub nodes, the distribution of Hub nodes in normal control group was similar to ICA stenosis group, but Hub nodes appeared at the anterior cingulate gyrus and para-cingulate gyrus in normal control group while did not appear in ICA stenosis group.

低灌注引起侧支循环开放、特异性脑功能代偿性改变^[21],而无症状性颈动脉狭窄患者的认知功能改变与其病变程度则不存在这种关联性^[22]。(2)认知域范围广泛^[23],本研究仅采用 MMSE 量表和 MoCA 量表对颈动脉狭窄组患者的认知损害特点进行评价,未对每一领域中的单项试验进行测试,可能对研究结果有一定影响。(3)国外研究显示,FC 值与认知功能评分呈负相关关系,即 FC 值越高、认知功能评分越低^[24]。这可能解释本研究颈动脉狭窄组患者某些脑区功能连接增加的现象,但其病理生理学机制尚不明确。由此推断,低灌注相关脑区过度功能连

接可能在某种程度上导致认知功能障碍。静息态 fMRI 具有一定优势,同时还需与其他影像学检查和神经心理学测验相结合,方能更好地发挥作用。在下一步研究中,需对患者认知域进行精细划分,并对认知功能改变与侧支循环之间的相关性做进一步研究分析。

然而本研究尚存在不足之处:首先,本研究样本量较小,而且未对双侧病变存在的差异进行比较,同时未纳入伴有同侧颅内串联病变的病例。其次,本研究为非随机对照临床试验,所纳入的颈动脉狭窄患者均来自首都医科大学附属北京天坛医

表5 正常对照组受试者DC值的前20%节点*

Table 5. Top 20% of the nodes DC in normal control group*

脑区	侧别	MNI (mm)			体素
		x	y	z	
中央前回	右侧	41.375	-8.213	52.092	1002
额上回背外侧	右侧	21.900	31.120	43.815	1159
额中回	左侧	-33.432	32.732	35.456	1448
额中回	右侧	37.595	33.062	34.035	1510
罗兰多壳盖	右侧	52.647	-6.252	14.635	399
额上回内侧	右侧	9.099	50.841	30.219	641
岛叶	右侧	39.019	6.245	2.078	539
扣带回前部	左侧	-4.037	35.400	13.953	426
舌回	左侧	-14.617	-67.555	-4.633	660
枕上回	左侧	-16.541	-84.262	28.165	396
枕上回	右侧	24.291	-80.854	30.587	428
梭状回	右侧	33.968	-39.102	-20.178	760
中央后回	左侧	-42.462	-22.631	48.917	1159
中央后回	右侧	41.428	-25.493	52.545	1138
顶上回	右侧	26.106	-59.180	62.062	647
颞上回	左侧	-53.157	-20.678	7.135	672
颞上回	右侧	58.146	-21.781	6.801	963
颞极	右侧	48.247	14.745	-16.863	400

*P<0.05。MNI, Montreal Neurological Institute, 加拿大蒙特利尔神经病学研究所

表6 颈动脉狭窄组患者DC值的前20%节点*

Table 6. Top 20% of the nodes DC in ICA stenosis group*

脑区	侧别	MNI (mm)			体素
		x	y	z	
额上回	左侧	-18.446	34.808	42.202	1076
额上回	右侧	21.900	31.120	43.815	1159
额中回	左侧	-33.432	32.732	35.456	1448
岛盖部额下回	右侧	50.204	14.976	21.412	421
罗兰多壳盖	左侧	-47.158	-8.475	13.951	302
罗兰多壳盖	右侧	52.647	-6.252	14.635	399
额上回内侧	左侧	-4.799	49.169	30.894	846
额上回内侧	右侧	9.099	50.841	30.219	641
岛叶	右侧	39.019	6.245	2.078	539
扣带回前部	左侧	-4.037	35.400	13.953	426
扣带回前部	右侧	8.456	37.006	15.840	397
枕上回	右侧	24.291	-80.854	30.587	428
枕中回	左侧	-32.389	-80.732	16.115	959
中央后回	右侧	41.428	-25.493	52.545	1138
角回	右侧	45.508	-59.985	38.628	647
楔前叶	左侧	-7.241	-56.071	48.009	672
楔前叶	右侧	9.980	-56.049	43.769	963
颞上回	右侧	-53.157	-20.678	7.135	400

*P<0.05。MNI, Montreal Neurological Institute, 加拿大蒙特利尔神经病学研究所

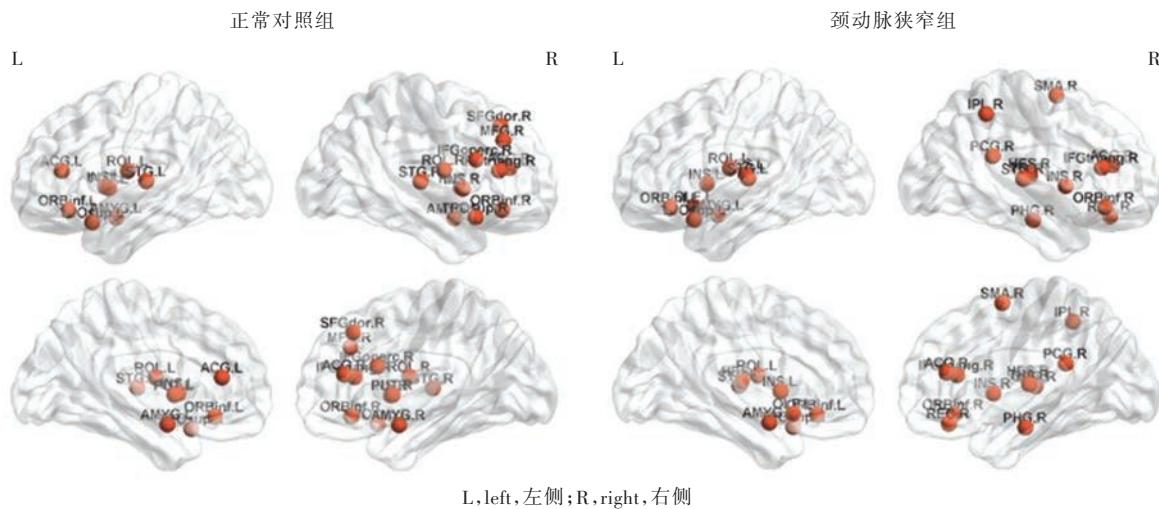


图4 基于图论的静息态网络分析显示,当取DC值的前20%节点作为Hub节点时,正常对照组受试者的Hub节点主要分布在左侧扣带回前部和旁扣带回;而颈动脉狭窄组患者则以右侧辅助运动区、右侧顶下缘角回和右侧前扣带回为其特有的Hub节点
Figure 4 When top 20% of the nodes were taken as the Hub nodes, Hub nodes were still distributed at the left anterior cingulate gyrus and the para-cingulate gyrus in normal control group, while the right supplementary motor area, the right parietal lower margin angular gyrus and the right anterior cingulate gyrus were the specific Hub nodes in ICA stenosis group.

院神经介入中心,存在选择偏倚,可能对结果有一定的影响。最后,对于本研究受试者的随访周期较短,亦未对后续治疗和疗效进行随访。

结 论

低灌注性血管性认知损害患者在静息状态下

脑默认网络可发生改变,这种改变在 fMRI 上表现为大脑半球内及双侧大脑半球间功能连接的增强或减弱,推测可能与长期低灌注引起的局部脑功能改变有关。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Bowler JV, Hachinski V. Vascular cognitive impairment: a new approach to vascular dementia[J]. *Baillieres Clin Neurol*, 1995, 4:357-376.
- [2] Román GC, Sachdev P, Royall DR, Bullock RA, Orgogozo JM, López - Pousa S, Arizaga R, Wallin A. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia[J]. *J Neurol Sci*, 2004, 226: 81-87.
- [3] Writing Group, Dementia and Cognitive Impairment Group, Branch of Neurology, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of vascular cognitive impairment [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2011, 44:142-147.[中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组. 血管性认知障碍诊治指南[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44:142-147.]
- [4] Chang XL, Zhou HQ, Lei CY, Wu B, Chen YC, Hao ZL, Dong W, Liu M. Association between asymptomatic carotid stenosis and cognitive function: a systematic review [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37:1493-1499.
- [5] Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJ. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2009, 33:279-296.
- [6] Oghabian MA, Batouli SA, Norouziyan M, Ziaei M, Sikaroodi H. Using functional magnetic resonance imaging to differentiate between healthy aging subjects, mild cognitive impairment, and Alzheimer's patients[J]. *J Res Med Sci*, 2010, 15:84-93.
- [7] An H, Rajeev O, Huang D, Yang J, Li J, Yu F, Liu R, Du C, Zhang Y, Zhu W. Influence of internal carotid artery stenosis, blood pressure, glycosylated hemoglobin, and hemoglobin level on fmri signals of stroke patients[J]. *Neurol Res*, 2015, 37:502-509.
- [8] Kappelle LJ, Eliasziw M, Fox AJ, Sharpe BL, Barnett HJ. Importance of intracranial atherosclerotic disease in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery: the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial[J]. *Stroke*, 1999, 30:282-286
- [9] Chao - Gan Y, Yu - Feng Z. Dparsf: a matlab toolbox for "pipeline" data analysis of resting - state fMRI [J]. *Front Syst Neurosci*, 2010, 4:13.
- [10] Hahamy A, Calhoun V, Pearlson G, Harel M, Stern N, Attar F, Malach R, Salomon R. Save the global: global signal connectivity as a tool for studying clinical populations with functional magnetic resonance imaging [J]. *Brain Connect*, 2014, 4:395-403.
- [11] Zavoreo I, Bašić Kes V, Lisak M, Maršić N, Ciliga D, Trošt Bobić T. Cognitive decline and cerebral vasoreactivity in asymptomatic patients with severe internal carotid artery stenosis [J]. *Acta Neurol Belg*, 2013, 113:453-458.
- [12] Kirshner HS. Mild cognitive impairment: to treat or not to treat [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2005, 5:455-457.
- [13] Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Beckmann CF. Consistent resting-state networks across healthy subjects[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 13848-13853.
- [14] Lustig C, Buckner RL. Preserved neural correlates of priming in old age and dementia[J]. *Neuron*, 2004, 42:865-875.
- [15] Baradaran H, Mtui EE, Richardson JE, Delgado D, Dunning A, Marshall RS, Sanelli PC, Gupta A. White matter diffusion abnormalities in carotid artery disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neuroimaging*, 2016, 26:481-488.
- [16] Lin CJ, Tu PC, Chern CM, Hsiao FJ, Chang FC, Cheng HL, Tang CW, Lee YC, Chen WT, Lee IH. Connectivity features for identifying cognitive impairment in presymptomatic carotid stenosis[J]. *PLoS One*, 2014, 9:E85441.
- [17] Hase Y, Horsburgh K, Ihara M, Kalaria RN. White matter degeneration in vascular and other ageing-related dementias[J]. *J Neurochem*, 2018, 144:617-633.
- [18] Zhong W, Cruickshanks KJ, Huang GH, Klein BE, Klein R, Nieto FJ, Pankow JS, Schubert CR. Carotid atherosclerosis and cognitive function in midlife: the Beaver Dam Offspring Study [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219:330-333.
- [19] Schmidt WP, Roesler A, Kretzschmar K, Ladwig KH, Junker R, Berger K. Functional and cognitive consequences of silent stroke discovered using brain magnetic resonance imaging in an elderly population[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2004, 52:1045-1050.
- [20] Inoue T, Ohwaki K, Tamura A, Tsutsumi K, Saito I, Saito N. Extracranial - intracranial bypass for internal carotid/middle cerebral atherosclerotic steno-occlusive diseases in conjunction with carotid endarterectomy for contralateral cervical carotid stenosis: clinical results and cognitive performance [J]. *Neurosurg Rev*, 2016, 39:633-641.
- [21] Liu Y, Wang K, Yu C, He Y, Zhou Y, Liang M, Wang L, Jiang T. Regional homogeneity, functional connectivity and imaging markers of Alzheimer's disease: a review of resting-state fMRI studies[J]. *Neuropsychologia*, 2008, 46:1648-1656.
- [22] Schröder J, Heinze M, Günther M, Cheng B, Nickel A, Schröder T, Fischer F, Kessner SS, Magnus T, Fiehler J, Larena-Avellaneda A, Gerloff C, Thomalla G. Dynamics of brain perfusion and cognitive performance in revascularization of carotid artery stenosis[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 22:101779.
- [23] Puzo C, Labriola C, Sugarman MA, Tripodis Y, Martin B, Palmisano JN, Steinberg EG, Stein TD, Kowall NW, McKee AC, Mez J, Killiany RJ, Stern RA, Alosco ML. Independent effects of white matter hyperintensities on cognitive, neuropsychiatric, and functional decline: a longitudinal investigation using the national Alzheimer's coordinating center uniform data set[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2019, 11:64.
- [24] Zhang B, Hua R, Qing Z, Ni L, Zhang X, Zhao H, Liu R, Lu J, Wu S, Xu Y, Zhu B, Wan S, Sun Y. Abnormal brain functional connectivity coupled with hypoperfusion measured by resting-state fMRI: an additional contributing factor for cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2019, 289:18-25.

(收稿日期:2019-10-05)