

神经精神狼疮患者脑局部自发神经元活动的静息态功能磁共振成像研究

李一凡 邹红梅 夏建国 王宁 张继 田为中

【摘要】 目的 探讨神经精神狼疮患者神经功能改变及其与认知功能和情绪的相关性。方法 纳入 2020 年 6 月至 2022 年 9 月南京医科大学附属泰州人民医院收治的 46 例系统性红斑狼疮患者,根据是否具有神经精神症状分为神经精神狼疮组(NPSLE 组,26 例)和非神经精神狼疮组(非 NPSLE 组,20 例),采用静息态 fMRI 计算平均局部一致性(mReHo)和平均分数低频振幅(mfALFF),简易智能状态检查量表(MMSE)评价整体认知功能,运动和认知功能疲劳量表(FSMC)评价运动和认知疲劳,医院焦虑抑郁量表(HADS)评价焦虑和抑郁情绪;Pearson 相关分析和偏相关分析探讨神经精神狼疮患者脑局部 mReHo 值和 mfALFF 值与神经心理学测验评分之间的相关性。结果 NPSLE 组 MMSE 评分($Z = -3.934$, $P = 0.000$)低于非 NPSLE 组,FSMC-运动($t = 2.016$, $P = 0.050$)和认知($t = 2.055$, $P = 0.046$)、HADS-焦虑($Z = -2.424$, $P = 0.015$)和抑郁($Z = -2.731$, $P = 0.006$)评分高于非 NPSLE 组。神经精神狼疮患者右侧背外侧额上回、右侧枕中回、右侧中央后回、右侧顶下缘角回、右侧颞下回 mReHo 值降低,右侧枕中回、右侧中央后回 mfALFF 降低(FDR 校正;体素水平 $P < 0.001$, 团块水平 $P < 0.05$)。相关分析显示,神经精神狼疮患者右侧中央后回 mReHo 值($r = -0.483$, $P = 0.017$)和 mfALFF 值($r = -0.504$, $P = 0.012$)与 HADS-抑郁评分呈负相关;右侧顶下缘角回 mReHo 值与 FSMC-运动($r = -0.475$, $P = 0.019$)和认知($r = -0.414$, $P = 0.044$)评分呈负相关;右侧颞下回 mReHo 值与 FSMC-认知评分呈负相关($r = -0.427$, $P = 0.037$)。结论 神经精神狼疮患者存在脑局部自发神经元活动异常,且神经功能与神经心理学测验评分密切相关。

【关键词】 狼疮血管炎,中枢神经系统; 磁共振成像; 神经心理学测验

Analysis of local spontaneous neuronal activity by resting-state functional MRI in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus

LI Yi-fan¹, ZOU Hong-mei², XIA Jian-guo³, WANG Ning³, ZHANG Ji³, TIAN Wei-zhong³

¹Grade 2021, Nantong University Medical School, Nantong 226001, Jiangsu, China

²Department of Rheumatology and Immunology, ³Department of Medical Imaging, The Affiliated Taizhou People's Hospital of Nanjing Medical University, Taizhou 225300, Jiangsu, China

Corresponding author: WANG Ning (Email: shjxct@163.com)

【Abstract】 **Objective** To investigate the changes of neural function and its correlation with cognitive function and emotion in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). **Methods** A total of 46 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) admitted to The Affiliated Taizhou People's Hospital of Nanjing Medical University from June 2020 to September 2022 were included. The patients were divided into the NPSLE group ($n = 26$) and the non-NPSLE group ($n = 20$) based on the presence or absence of neuropsychiatric symptoms. The mean regional homogeneity (mReHo) and mean fractional amplitude of low-frequency fluctuation (mfALFF) were calculated by resting-state fMRI (rs-fMRI). The Mini-Mental State Examination (MMSE) was used to evaluate overall cognitive function, the Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC) was used to assess both motor and cognitive fatigue, and

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.11.013

基金项目:江苏省卫生健康委科研课题(项目编号:H2018093);江苏省第五期“333工程”科研项目(项目编号: BRA2017175)

作者单位:226001 南通大学医学院 2021 级(李一凡);225300 南京医科大学附属泰州人民医院风湿免疫科(邹红梅),影像科(夏建国、王宁、张继、田为中)

通讯作者:王宁,Email:shjxct@163.com

the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used to measure anxiety and depression mood. Pearson correlation analysis and partial correlation analysis were conducted to explore the correlation of mReHo and mfALFF values in various brain regions with neuropsychological tests. **Results** The MMSE scores in NPSLE group was lower than non-NPSLE group ($Z = -3.934, P = 0.000$). Additionally, the FSMC-Motor ($t = 2.016, P = 0.050$), FSMC-Cognition ($t = 2.055, P = 0.046$), HADS-Anxiety ($Z = -2.424, P = 0.015$) and HADS-Depression ($Z = -2.731, P = 0.006$) scores in NPSLE group were higher than those in non-NPSLE group. The mReHo values of the right dorsolateral superior frontal gyrus, right middle occipital gyrus, right posterior central gyrus, right inferior parietal margin angular gyrus and right inferior temporal gyrus decreased, while mfALFF values of the right middle occipital gyrus and right posterior central gyrus decreased in the NPSLE group (false discovery rate correction; voxel level $P < 0.001$, cluster $P < 0.05$). The mReHo and mfALFF in the right postcentral gyrus were both negatively correlated with HADS-Depression ($r = -0.483, P = 0.017$; $r = -0.504, P = 0.012$). The mReHo in the right inferior parietal gyrus was negatively correlated with FSMC-Motor ($r = -0.475, P = 0.019$) and FSMC-Cognition ($r = -0.414, P = 0.044$). The mReHo in the right inferior temporal gyrus was negatively correlated with FSMC-Cognition ($r = -0.427, P = 0.037$). **Conclusions** NPSLE patients exhibited abnormal local activity in brain regions, and neural function is closely related to neuropsychological test.

[Key words] Lupus vasculitis, central nervous system; Magnetic resonance imaging; Neuropsychological tests

This study was supported by Scientific Research Project of Jiangsu Health Commission (No. H2018093), and 5th "333 Project" Scientific Research Project of Jiangsu (No. BRA2017175).

Conflicts of interest: none declared

系统性红斑狼疮(SLE)是一种自身免疫性结缔组织病,好发于15~44岁女性,37%~95%患者伴有神经精神症状,称为神经精神狼疮(NPSLE)^[1-2]。神经精神狼疮病因不明,临床表现复杂,常规MRI可见脑白质高信号和脑萎缩,但并非特征性影像学表现^[3]。目前,神经精神狼疮尚无统一诊断标准,且发病机制、神经功能和代谢变化尚不明确等多种因素限制其早期诊断^[4]。静息态fMRI(rs-fMRI)通过检测静息状态下大脑自发神经元活动变化,先于解剖学变化监测到神经功能变化,广泛应用于神经精神疾病的早期诊断与鉴别诊断^[5]。rs-fMRI分析方法主要包括功能分离和功能整合两种形式,其中功能分离包括局部一致性(ReHo)和低频振幅(ALFF)两项指标,用于探究脑局部神经功能变化特征^[6]。本研究采用rs-fMRI对比分析神经精神狼疮与非神经精神狼疮患者功能分离指标的差异,探究其与认知功能和情绪的相关性,以为临床诊断与鉴别诊断神经精神狼疮提供影像学依据。

资料与方法

一、临床资料

1. 纳入标准 (1)系统性红斑狼疮的诊断符合《2020中国系统性红斑狼疮诊疗指南》^[7]。(2)年龄18~65岁。(3)均为右利手。(4)临床资料完整且能够配合完成各项检查。(5)本研究经南京医科大学

附属泰州人民医院道德伦理委员会审核批准(审批号:KY2022-188-01)。(6)所有患者及其家属均对检查项目知情并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)合并其他自身免疫性疾病。(2)合并痴呆、焦虑症、抑郁症等其他神经精神疾病。(3)合并颅内占位性病变。(4)既往行颅脑手术。(5)存在MRI检查禁忌证。

3. 一般资料 选择2020年6月至2022年9月在南京医科大学附属泰州人民医院风湿免疫科住院治疗的系统性红斑狼疮患者共46例,均为女性,年龄19~64岁,中位年龄48.00(36.50, 54.25)岁;受教育程度5~16年,中位值9(6, 12)年;病程0.50~30.00年,中位病程7(5, 10)年;既往合并高血压占6.52%(3/46)、高脂血症占4.35%(2/46)。血清IgG 4.32~25.40 g/L,平均(13.30±4.16) g/L; IgM 0.19~1.96 g/L,中位值0.80(0.67, 0.89) g/L; IgA 1.29~7.42 g/L,中位值3.07(2.18, 3.67) g/L。补体C3为0.19~1.35 g/L,平均(0.86±0.23) g/L; C4为0.06~0.35 g/L,平均为(0.16±0.07) g/L。参照1999年美国风湿病学会(ACR)的“神经精神狼疮”定义^[8],分为神经精神狼疮组(NPSLE组,26例)和非神经精神狼疮组(非NPSLE组,20例)。NPSLE组年龄($P = 0.011$)、血清IgM($P = 0.038$)和IgA($P = 0.000$)高于非NPSLE组,受教育程度($P = 0.001$)和补体C4($P = 0.003$)低于非NPSLE组,其余各项指标组间差异无

表 1 NPSLE 组与非 NPSLE 组患者一般资料的比较

Table 1. Comparison of clinical data between NPSLE group and non-NPSLE group

观察指标	NPSLE 组 (n=26)	非 NPSLE 组 (n=20)	Z 或 t 值	P 值
年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	51.00 (44.00, 55.50)	37.00 (29.25, 52.25)	-2.539	0.011
受教育程度 [$M(P_{25}, P_{75})$, 年]	8.00 (6.00, 9.75)	12.50 (9.00, 15.75)	-3.374	0.001
病程 [$M(P_{25}, P_{75})$, 年]	7.50 (4.75, 12.00)	6.85 (5.25, 9.50)	-0.844	0.398
高血压[例(%)]	2(7.69)	1(5.00)	—	1.000
高脂血症[例(%)]	1(3.85)	1(5.00)	—	1.000
IgG($\bar{x} \pm s$, g/L)	13.76 \pm 4.42	12.70 \pm 3.83	0.853	0.398
IgM [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	0.86 (0.76, 0.91)	0.71 (0.53, 0.87)	-2.061	0.039
IgA [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	3.67 (3.16, 3.87)	2.50 (1.88, 2.82)	-3.564	0.000
补体 C3($\bar{x} \pm s$, g/L)	0.84 \pm 0.18	0.89 \pm 0.28	-0.637	0.527
补体 C4($\bar{x} \pm s$, g/L)	0.13 \pm 0.05	0.19 \pm 0.08	-3.122	0.003

—, Fisher's exact probability, Fisher 确切概率法。Two-independent-sample *t* test for comparison of IgG, C3 and C4, and Mann-Whitney *U* test for comparison of others, IgG、补体 C3 和 C4 的比较行两独立样本的 *t* 检验, 其余指标的比较行 Mann-Whitney *U* 检验。NPSLE, neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, 神经精神狼疮

统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 1)。

二、研究方法

1. 神经心理学测验 由同一位经过专业培训的神内科医师采用简易智能状态检查量表(MMSE)、运动和认知功能疲劳量表(FSMC)、医院焦虑抑郁量表(HADS)评价患者认知功能、疲劳、焦虑和抑郁情绪。(1)MMSE 量表^[9]: 评价整体认知功能, 包括时间定向力(5分)、空间定向力(5分)、记忆力(3分)、注意力和计算力(5分)、回忆(3分)、语言功能(8分)、视空间能力(1分)共 7 项内容, 总评分 30 分, 评分越低、认知功能越差。(2)FSMC 量表^[10]: 包括运动疲劳(10项)和认知疲劳(10项)两部分, 每项评分 1~5 分, FSMC-运动评分 < 22 分为正常、 $22 \sim 26$ 分为轻度运动疲劳、 $27 \sim 31$ 分为中度运动疲劳、 ≥ 32 分为重度运动疲劳; FSMC-认知评分 < 22 分为正常、 $22 \sim 27$ 分为轻度认知疲劳、 $28 \sim 33$ 分为中度认知疲劳、 ≥ 34 分为重度认知疲劳。(3)HADS 量表^[11]: 共包括焦虑(7项)和抑郁(7项)两部分, 每项评分为 0~3 分, HADS-焦虑评分 ≥ 8 分为存在焦虑情绪; HADS-抑郁评分 ≥ 8 分为存在抑郁情绪。

2. 影像学检查 所有患者均于神经心理学测验当日采用德国 Siemens 公司生产的 Skyra 3.0T MRI 扫描仪行头部 fMRI 扫描, 8 通道头部线圈, 梯度场强

3.0T。患者佩戴降噪耳机, 仰卧位, 以海绵垫固定头部, 闭眼, 保持清醒, 不做任何思考。扫描序列为回波平面成像(EPI), 重复时间(TR)2160 ms、回波时间(TE)30 ms, 翻转角(FA)90°, 扫描视野(FOV)为 256 mm \times 256 mm, 矩阵 64 \times 64, 激励次数为 1 次, 体素 4 mm \times 4 mm \times 3 mm, 层厚 3 mm、层间距 0.75 mm, 共扫描 40 层, 扫描时间 518 s。

3. 图像处理与数据分析 采用 MATLAB R2013b 平台 RESTplus V1.2 软件对 rs-fMRI 图像和数据进行后处理。初始扫描时信号不稳定, 且受试者需要一定时间适应, 故首先剔除前 10 个时间点的 rs-fMRI 数据以排除初始扫描信号不稳定的干扰, 对剩余时间点数据进一步处理; 再进行时间和空间校正, 剔除头动平移 > 2 mm 或旋转角 $> 2^\circ$ 的数据; 然后以体素 3 mm \times 3 mm \times 3 mm 将图像配准至加拿大蒙特利尔神经病学研究所(MNI)标准空间, 校正头动并映射至标准脑, 计算平均局部一致性(mReHo)和平均分数低频振幅(mfALFF)。(1)mReHo 值: 对每一体素进行 0.01~0.08 Hz 的时域滤波以消除低频漂移和高频噪声, 采用 RESTplus V1.2 软件自动计算肯德尔和谐系数(KCC)以构建 ReHo 脑图, 将每一体素 ReHo 值除以全脑 ReHo 平均值进行归一化处理获得 mReHo 值, 以消除个体差异。(2)mfALFF 值: 行 6 mm \times 6 mm \times 6 mm 半高全宽(FWHM)的高斯平滑, 采用快速傅里叶变换(FFT)将每一体素的时间序列转换为频率域并获得功率谱, 计算功率谱平方根获得 ALFF 值。将低频段(0.01~0.08 Hz)ALFF 值除以全频段(0~0.25 Hz)ALFF 值即为分数低频振幅(fALFF), 随后将每一体素 fALFF 值除以全脑 fALFF 平均值进行归一化处理获得 mfALFF 值, 以消除个体差异。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示, 采用 χ^2 检验。正态性检验采用 Shapiro-Wilk 检验, 呈正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用两独立样本的 *t* 检验; 呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距[$M(P_{25}, P_{75})$]表示, 采用 Mann-Whitney *U* 检验。采用 SPM 12.0 统计参数图软件对 mReHo 值和 mfALFF 值进行分析, 将年龄和受教育程度作为协变量以消除混杂因素干扰, 两组 mReHo 值和 mfALFF 值的比较采用两独立样本的 *t* 检验, 错误发现率(FDR)法行多重校正(体素水平 $P < 0.001$, 团块水平 $P < 0.05$, 连续

表 2 NPSLE 组与非 NPSLE 组患者神经心理学测验的比较(评分)

Table 2. Comparison of neuropsychological tests between NPSLE group and non-NPSLE group (score)

组别	例数	MMSE [$M(P_{25}, P_{75})$]	FSMC($\bar{x} \pm s$)		HADS[$M(P_{25}, P_{75})$]	
			运动	认知	焦虑	抑郁
NPSLE 组	26	26.00(24.75, 28.25)	31.12 ± 9.75	30.29 ± 9.11	6.50(3.75, 12.00)	6.50(2.75, 8.25)
非 NPSLE 组	20	29.00(28.25, 30.00)	25.26 ± 9.81	24.32 ± 10.60	4.00(1.00, 6.75)	2.00(1.00, 4.68)
Z 或 t 值		-3.934	2.016	2.055	-2.424	-2.731
P 值		0.000	0.050	0.046	0.015	0.006

Two-independent-sample *t* test for comparison of motor fatigue and cognitive fatigue in FSMC, and Mann-Whitney *U* test for comparison of others, FSMC-运动和认知评分的比较行两独立样本的 *t* 检验,其余指标的比较行 Mann-Whitney *U* 检验。NPSLE, neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, 神经精神狼疮; MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; FSMC, Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions, 运动和认知功能疲劳量表; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale, 医院焦虑抑郁量表

体素 ≥ 26)。神经精神狼疮患者差异脑区 mReHo 值和 mfALFF 值与神经心理学测验评分的相关性采用 Pearson 相关分析和偏相关分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

神经心理学测验显示, NPSLE 组 MMSE 评分 ($P = 0.000$) 低于非 NPSLE 组, FSMC-运动 ($P = 0.050$) 和认知 ($P = 0.046$)、HADS-焦虑 ($P = 0.015$) 和抑郁 ($P = 0.006$) 评分高于非 NPSLE 组(表 2)。

与非 NPSLE 组相比, NPSLE 组右侧背外侧额上回、右侧枕中回、右侧中央后回、右侧顶下缘角回、右侧颞下回 mReHo 值降低(FDR 校正, 体素水平 $P < 0.001$, 团块水平 $P < 0.05$; 表 3, 图 1), 右侧枕中回、右侧中央后回 mfALFF 值降低(FDR 校正, 体素水平 $P < 0.001$, 团块水平 $P < 0.05$; 表 3, 图 2)。

Pearson 相关分析结果显示, NPSLE 组右侧中央后回 mReHo 值 ($r = -0.436, P = 0.026$) 和 mfALFF 值 ($r = -0.422, P = 0.032$) 与 HADS-抑郁评分呈负相关关系; 且右侧顶下缘角回 mReHo 值与 FSMC-运动 ($r = -0.510, P = 0.008$) 和认知 ($r = -0.449, P = 0.021$) 评分呈负相关(表 4)。偏相关分析显示, NPSLE 组右侧中央后回 mReHo 值 ($r = -0.483, P = 0.017$) 和 mfALFF 值 ($r = -0.504, P = 0.012$) 与 HADS-抑郁评分呈负相关; 右侧顶下缘角回 mReHo 值与 FSMC-运动 ($r = -0.475, P = 0.019$) 和认知 ($r = -0.414, P = 0.044$) 评分呈负相关; 右侧颞下回 mReHo 值与 FSMC-认知评分呈负相关 ($r = -0.427, P = 0.037$; 表 5)。

讨 论

神经精神狼疮是系统性红斑狼疮的严重并发

症, 认知功能障碍是神经精神症状之一, 发病率为 21% ~ 80%, 严重降低患者生活质量, 病死率较普通系统性红斑狼疮患者增加近 10 倍, 是系统性红斑狼疮患者主要死因^[12-13]。近年来, fMRI 技术的快速发展为神经精神狼疮提供从结构到功能的多角度、全方位影像学依据, 其中 rs-fMRI 无需任务刺激, 操作简便, 分析方法多样, 广泛应用于临床^[14]。ReHo 值可反映局部脑区神经元活动状态是否一致, 具有较高可重复性^[15]; ALFF 值可从能量代谢角度反映自发神经元活动程度^[16], 而 fALFF 值可进一步降低生理噪声的影响, 提高检测结果准确性^[17]。ReHo 值和 fALFF 值可有效反映脑组织代谢状态^[18]。目前, fMRI 研究主要集中于非神经精神狼疮患者, 神经精神狼疮患者较为少见, 尤其是二者对比分析^[19]。

根据解剖功能, 人脑可以分为多个解剖位置不同但功能相互联系的脑网络, 其中, 额顶网络(FPN)包括前额皮质和后顶皮质, 属于控制网络。控制网络与其他脑网络功能相互协调, 满足不同认知任务要求^[20]。研究显示, 健康人群执行控制、认知决策等任务时, 额顶网络显著激活^[21]; 此外, 神经精神狼疮患者额叶(双侧额上回、双侧额中回、左侧额下回)、右侧小脑后叶和胼胝体脑血流量显著低于非神经精神狼疮患者, 表明上述脑区存在广泛的脑血管病变^[22]。脑小血管病、帕金森病及脑卒中后认知功能障碍患者 rs-fMRI 均可见背外侧额上回功能损害, 提示背外侧额上回与认知功能密切相关^[23-24]。本研究结果显示, NPSLE 组患者右侧背外侧额上回 mReHo 值低于非 NPSLE 组, 提示神经精神狼疮患者前额皮质功能损害; 但进一步的相关分析并未显示神经精神狼疮患者右侧背外侧额上回 mReHo 值和 mfALFF 值与 MMSE 评分存在相关性, 可能与本研究

表 3 NPSLE 组与非 NPSLE 组 mReHo 值和 mfALFF 值差异脑区

Table 3. The different brain regions of mReHo and mfALFF values between NPSLE group and non-NPSLE group

脑区	MNI 坐标(mm)			体素	极值点 <i>t</i> 值*	脑区	MNI 坐标(mm)			体素	极值点 <i>t</i> 值*
	x	y	z				x	y	z		
mReHo 值						右侧颞下回	48	-60	-15	48	-4.785
右侧背外侧额上回	24	-3	63	49	-4.867	mfALFF 值					
右侧枕中回	33	-84	9	47	-4.445	右侧枕中回	36	-87	12	26	-4.346
右侧中央后回	36	-30	45	104	-5.101	右侧中央后回	39	-30	51	61	-5.146
右侧顶下缘角回	27	-51	51	47	-4.381						

*FDR correction, voxel $P < 0.001$, cluster $P < 0.05$, FDR 校正, 体素水平 $P < 0.001$, 团块水平 $P < 0.05$ 。MNI, Montreal Neurological Institute, 加拿大蒙特利尔神经病学研究所; mReHo, mean regional homogeneity, 平均局部一致性; mfALFF, mean fractional amplitude of low-frequency fluctuation, 平均分数低频振幅

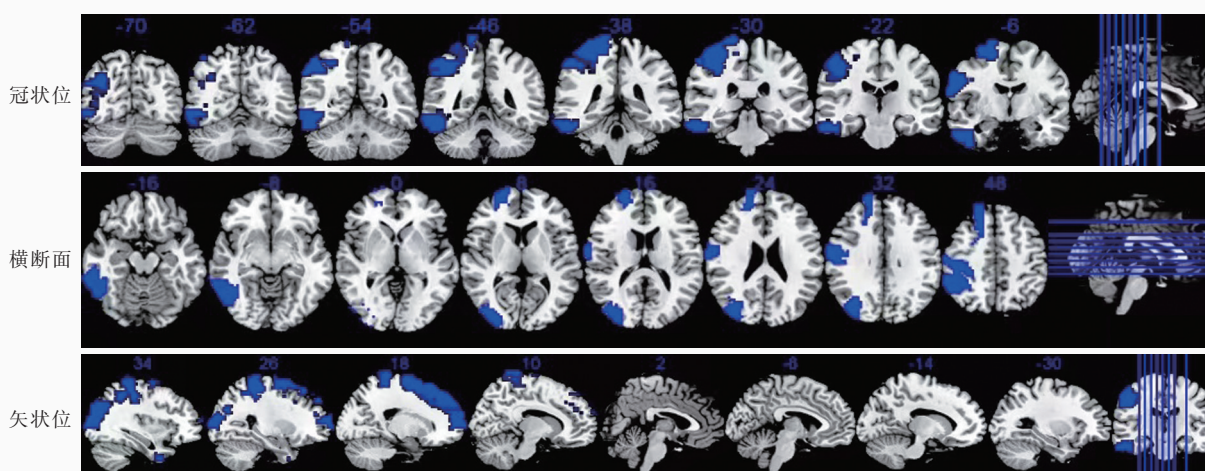


图 1 神经精神狼疮患者右侧背外侧额上回、右侧枕中回、右侧中央后回、右侧顶下缘角回、右侧颞下回 mReHo 值降低(蓝色区域所示)

Figure 1 The mReHo values of the right dorsolateral superior frontal gyrus, right middle occipital gyrus, right posterior central gyrus, right inferior parietal marginal angular gyrus and right inferior temporal gyrus in NPSLE group were lower than those in non-NPSLE group (blue areas indicate).

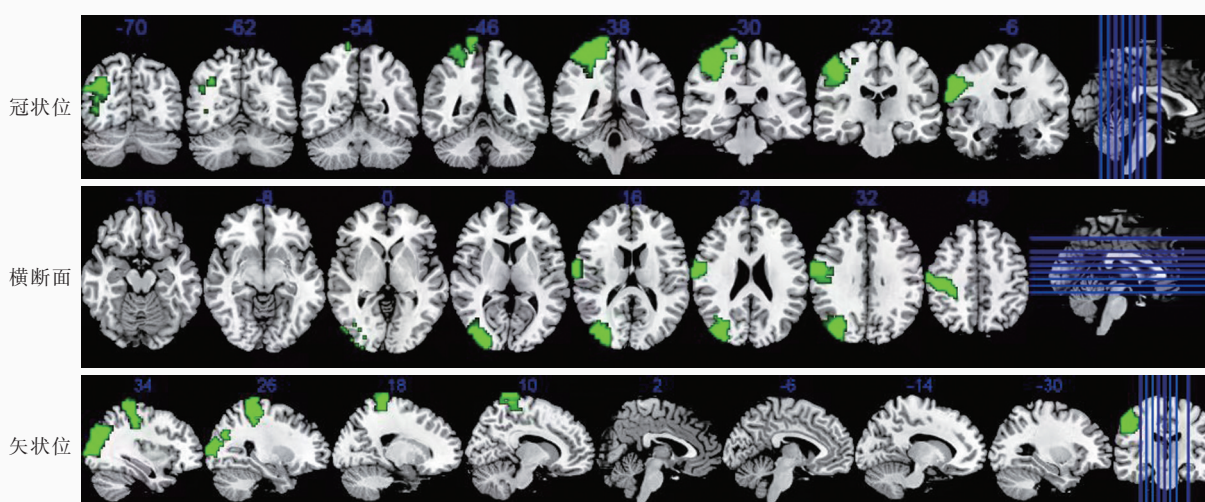


图 2 神经精神狼疮患者右侧枕中回、右侧中央后回 mfALFF 值降低(绿色区域所示)

Figure 2 The mfALFF values of right middle occipital gyrus and right posterior central gyrus in NPSLE group were lower than those in non-NPSLE group (green areas indicate).

表 4 神经精神狼疮患者各脑区 mReHo 值和 mfALFF 值与神经心理学测验评分的 Pearson 相关分析

Table 4. Pearson correlation analysis of mReHo and mfALFF values with neuropsychological tests in NPSLE group

观察指标	MMSE		FSMC-运动		FSMC-认知		HADS-焦虑		HADS-抑郁	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
mReHo 值										
右侧背外侧额上回	0.237	0.244	0.046	0.825	-0.032	0.877	0.205	0.316	0.131	0.522
右侧枕中回	-0.086	0.678	0.245	0.228	0.233	0.253	0.052	0.800	-0.060	0.771
右侧中央后回	0.054	0.793	-0.259	0.202	-0.196	0.338	-0.314	0.119	-0.436	0.026
右侧顶下缘角回	0.314	0.119	-0.510	0.008	-0.449	0.021	-0.320	0.111	-0.353	0.077
右侧颞下回	0.139	0.500	-0.270	0.182	-0.328	0.102	-0.348	0.082	-0.280	0.167
mfALFF 值										
右侧枕中回	0.095	0.643	0.131	0.523	0.147	0.473	-0.107	0.604	-0.167	0.416
右侧中央后回	0.067	0.744	-0.245	0.228	-0.163	0.425	-0.308	0.126	-0.422	0.032

mReHo, mean regional homogeneity, 平均局部一致性; mfALFF, mean fractional amplitude of low-frequency fluctuation, 平均分数低频振幅; MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; FSMC, Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions, 运动和认知功能疲劳量表; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale, 医院焦虑抑郁量表。The same for Table 5

表 5 神经精神狼疮患者各脑区 mReHo 值和 mfALFF 值与神经心理学测验评分的偏相关分析

Table 5. Partial correlation analysis of mReHo and mfALFF values with neuropsychological tests in NPSLE group

观察指标	MMSE		FSMC-运动		FSMC-认知		HADS-焦虑		HADS-抑郁	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
mReHo 值										
右侧背外侧额上回	0.086	0.689	0.141	0.512	0.069	0.749	0.295	0.161	0.205	0.336
右侧枕中回	-0.100	0.643	0.259	0.222	0.210	0.324	0.057	0.793	-0.028	0.895
右侧中央后回	0.169	0.429	-0.329	0.116	-0.286	0.175	-0.371	0.075	-0.483	0.017
右侧顶下缘角回	0.196	0.360	-0.475	0.019	-0.414	0.044	-0.281	0.183	-0.314	0.135
右侧颞下回	0.205	0.336	-0.323	0.124	-0.427	0.037	-0.393	0.058	-0.282	0.183
mfALFF 值										
右侧枕中回	0.158	0.461	0.115	0.594	0.112	0.603	-0.126	0.556	-0.170	0.426
右侧中央后回	0.252	0.236	-0.347	0.096	-0.281	0.184	-0.394	0.057	-0.504	0.012

样本量较小有关。顶下缘角回属于顶下小叶,后者是额顶网络的核心部分。额顶网络是极少数具有明显双侧不对称性的脑网络,其中右侧额顶网络主要处理活动抑制、感知觉等^[25]。我们课题组前期研究发现,神经精神狼疮患者右侧眶内额上回与左侧顶下缘角回功能连接降低,提示眶额皮质与额顶网络之间存在信息整合障碍^[26]。本研究 NPSLE 组患者右侧顶下缘角回 mReHo 值低于非 NPSLE 组,且与运动和认知疲劳(FSMC-运动和认知评分)呈负相关关系,推测额顶网络异常可能是神经精神狼疮患者认知功能障碍的病理生理学机制。颞下回在高级认知功能如记忆力、语言流畅性和情绪等调节中发挥重要作用^[27-28]。研究显示,非神经精神狼疮患者颞下回神经元活动异常,且与认知损害相关^[29-30]。本研究结果显示,神经精神狼疮患者右侧颞下回

mReHo 值降低,且与认知疲劳(FSMC-认知评分)呈负相关关系,提示颞下回可能是其认知功能障碍的靶点之一。枕中回主要负责视觉处理和视觉记忆。神经精神狼疮患者枕中回脑血流量与蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评分呈正相关关系,推测其认知功能障碍与枕中回神经细胞缺血性坏死有关^[31]。中央后回位于顶叶皮质,属于感觉中枢,亦是额顶网络的重要组成部分。感觉皮质在情绪产生和调节中发挥重要作用,可能是部分神经精神疾病患者情绪障碍的潜在靶点^[32]。神经精神狼疮和非神经精神狼疮患者均存在枕中回、中央后回镜像同伦连接(VMHC)值降低,前者枕中回半球间协调能力障碍更严重,且焦虑情绪越严重、上述脑区半球间协调能力越差^[33]。本研究 NPSLE 组右侧中央后回、枕中回 mReHo 值和 mfALFF 值均低于非 NPSLE 组,且

右侧中央后回 mReHo 值和 mfALFF 值与抑郁情绪 (HADS-抑郁评分) 呈负相关关系, 推测中央后回功能障碍可能是神经精神狼疮患者情绪障碍的原因之一; 此外, 神经精神狼疮患者多脑区 mReHo 值和 mfALFF 值降低, 表明其神经元活动一致性和强度受损严重, 且受损脑区与额顶网络相关脑区具有高度一致性, 提示神经精神狼疮患者可能通过影响额顶网络功能连接强度, 损伤神经功能和认知功能。

本研究存在以下局限性: (1) 为单中心研究, 样本量较小, 治疗方案不一致, 可能存在选择偏倚。(2) 仅观察功能分离指标, 未从功能整合角度对比分析神经精神狼疮与非神经精神狼疮患者神经功能变化, 无法全面反应二者神经功能差异。(3) 未纳入疾病活动度、并发症、治疗方案等影响神经功能的指标。未来尚待扩大样本量、纳入多中心患者及更多 rs-fMRI 指标, 对不同治疗方案进行分层分析, 进一步证实本研究结论。

综上所述, 本研究基于 rs-fMRI 技术发现神经精神狼疮患者多脑区神经元活动异常, 且神经功能与神经心理学测验评分密切相关, 为神经精神狼疮发病机制及病情进展研究提供新的视角。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56:1945-1961.
- [2] Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Vilchez-Oya F, Monfort J. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: a review [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20:102780.
- [3] Mackay M, Tang CC, Vo A. Advanced neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus [J]. *Curr Opin Neurol*, 2020, 33:353-361.
- [4] Moore E, Huang MW, Putterman C. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32:152-158.
- [5] Xia MR, He Y. Opportunities and challenges of functional magnetic resonance imaging for human brain research: achievements and prospects over the past decade in China [J]. *Ci Gong Zhen Cheng Xiang*, 2022, 13:23-36. [夏明睿, 贺永. 功能磁共振成像机遇和挑战——中国十年来发展成果及展望 [J]. *磁共振成像*, 2022, 13:23-36.]
- [6] Veselinović T, Rajkumar R, Amort L, Junger J, Shah NJ, Fimm B, Neuner I. Connectivity patterns in the core resting-state networks and their influence on cognition [J]. *Brain Connect*, 2022, 12:334-347.
- [7] Rheumatology Branch, Chinese Medical Association; Dermatologic and Immunologic Diseases, National Clinical Research Center; Systemic Lupus Erythematosus Treatment and Research Group of China. 2020 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus [J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2020, 59:172-185. [中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59:172-185.]
- [8] Acr Ad Hoc Committee On Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes [J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42:599-608.
- [9] Jia X, Wang Z, Huang F, Su C, Du W, Jiang H, Wang H, Wang J, Wang F, Su W, Xiao H, Wang Y, Zhang B. A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study [J]. *BMC Psychiatry*, 2021, 21:485.
- [10] Penner IK, Raselli C, Stöcklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue [J]. *Mult Scler*, 2009, 15:1509-1517.
- [11] Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: an updated literature review [J]. *J Psychosom Res*, 2002, 52:69-77.
- [12] Piao SR, Wu H, Li YX, Geng DY. Research progress in functional magnetic resonance imaging in the diagnosis and treatment of neuropsychiatric lupus [J]. *Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Ke Xue*, 2019, 27:347-355. [朴思蓉, 吴昊, 李郁欣, 耿道颖. 功能磁共振成像在狼疮性脑病诊治中的研究进展 [J]. *中国临床神经科学*, 2019, 27:347-355.]
- [13] Papachristos DA, Oon S, Hanly JG, Nikpour M. Management of inflammatory neurologic and psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2021, 51:49-71.
- [14] Zhang ZQ. Flickering flames in human brain: history of functional neuroimaging [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2018, 18:156-159. [张志强. 跳跃的脑活动火焰: 功能神经影像学发展史 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2018, 18:156-159.]
- [15] Fang Z, Mu Q, Wu C, Jia L, Wang Z, Hu S, Xu Y, Huang M, Lu S. The impacts of anhedonia on brain functional alterations in patients with major depressive disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study of regional homogeneity [J]. *J Psychiatr Res*, 2022, 156:84-90.
- [16] Chen T, Zhao W, Zhang Y, Yu J, Wang T, Zhang J, Li Y, Zhu J, Zhu DM. Neural mechanism of the relationship between sleep efficiency and clinical improvement in major depressive disorder: a longitudinal functional magnetic resonance imaging study [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13:1027141.
- [17] Seidel M, Borchardt V, Geisler D, King JA, Boehm I, Pauligk S, Bernardoni F, Biemann R, Roessner V, Walter M, Ehrlich S. Abnormal spontaneous regional brain activity in young patients with anorexia nervosa [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2019, 58:1104-1114.
- [18] Deng S, Franklin CG, O'Boyle M, Zhang W, Heyl BL, Jerabek PA, Lu H, Fox PT. Hemodynamic and metabolic correspondence of resting-state voxel-based physiological metrics in healthy adults [J]. *Neuroimage*, 2022, 250:118923.
- [19] Li XL, Xia JG. Research progress of resting state functional magnetic resonance imaging in systemic lupus erythematosus [J]. *Lin Chuang Fang She Xue Za Zhi*, 2022, 41:970-973. [李晓露, 夏建国. 静息态功能磁共振成像在系统性红斑狼疮中的研究进展 [J]. *临床放射学杂志*, 2022, 41:970-973.]
- [20] Herbet G, Duffau H. Revisiting the functional anatomy of the human brain: toward a meta-networking theory of cerebral

- functions[J]. *Physiol Rev*, 2020, 100:1181-1228.
- [21] Fedorenko E, Duncan J, Kanwisher N. Broad domain generality in focal regions of frontal and parietal cortex [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110:16616-16621.
- [22] Zhuo Z, Su L, Duan Y, Huang J, Qiu X, Haller S, Li H, Zeng X, Liu Y. Different patterns of cerebral perfusion in SLE patients with and without neuropsychiatric manifestations [J]. *Hum Brain Mapp*, 2020, 41:755-766.
- [23] Huang ZX, Wang Y, Liu YW, Zhang XX, Xu DD, Yang YP, Huang MM, Yu H. Changes in resting state brain functional network in patients with neuropsychiatric lupus erythematosus: analysis of the correlation between brain function and olfactory function in patients with small vessel disease and Parkinson's disease using resting state functional magnetic resonance imaging [J]. *Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu*, 2024, 28:3209-3215. [黄中霞, 王雨, 刘雅文, 张小旭, 徐丹丹, 杨艳萍, 黄明明, 余晖. 静息态功能磁共振分析脑小血管病和帕金森病患者脑功能与嗅觉功能的相关性[J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28:3209-3215.]
- [24] Liu T, Guo XP, Li LJ, Li X, Li QF, Chen R, Jia DD, Ma L. Changes of DMN and ECN in patients with post-stroke early cognitive impairment based on functional magnetic resonance imaging [J]. *Zhonghua Lao Nian Xin Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2022, 24:1164-1168. [刘婷, 郭晓鹏, 李丽娟, 李仙, 李其富, 陈蓉, 贾丹丹, 马琳. 卒中后早期认知下降患者默认模式网络和执行控制网络改变的功能磁共振成像研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24:1164-1168.]
- [25] Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, Filippini N, Watkins KE, Toro R, Laird AR, Beckmann CF. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106:13040-13045.
- [26] Li YF, Sun ZR, Wang N, Xia JG, Gao JY, Zhang J, Tian WZ. Changes in resting brain functional network in patients with neuropsychiatric lupus erythematosus [J]. *Zhongguo Yi Xue Ying Xiang Ji Shu*, 2023, 39:1306-1310. [李一凡, 孙中茹, 王宁, 夏建国, 高俊逸, 张继, 田为中. 神经精神性狼疮患者静息态脑功能网络改变[J]. *中国医学影像技术*, 2023, 39:1306-1310.]
- [27] Lin YH, Young IM, Conner AK, Glenn CA, Chakraborty AR, Nix CE, Bai MY, Dhanaraj V, Fonseka RD, Hormovas J, Tanglay O, Briggs RG, Sughrue ME. Anatomy and white matter connections of the inferior temporal gyrus [J]. *World Neurosurg*, 2020, 143:e656-e666.
- [28] Garcia-Larrea L, Bastuji H. Pain and consciousness [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 87(Pt B):193-199.
- [29] Yu Y, Chen L, Wang Q, Hu L, Ding Q, Jia X, Yang X. Altered amplitude of low-frequency fluctuations in inactive patients with nonneuropsychiatric systemic lupus erythematosus [J]. *Neural Plast*, 2019, 2019:9408612.
- [30] Li XL, Zhou WS, Zhang P, Tian WZ, Xia JG, Zou HM. Amplitude of low - frequency fluctuations and functional connectivity in non - neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a resting - state functional magnetic resonance imaging study [J]. *Zhongguo Yi Xue Ying Xiang Xue Za Zhi*, 2021, 29:1170-1176. [李晓露, 周文苏, 张鹏, 田为中, 夏建国, 邹红梅. 基于静息态功能磁共振成像的非神经精神系统性红斑狼疮低频振幅和功能连接的研究[J]. *中国医学影像学杂志*, 2021, 29:1170-1176.]
- [31] Feng YH, Zhang P, Xia JG, Zhang J, Xu TY, Zhou WS, Zou HM. Application of ASL technology in patients with abnormal cerebral blood perfusion of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus [J]. *Zhongguo Lin Chuang Yi Xue Ying Xiang Za Zhi*, 2023, 34:457-461. [冯艳泓, 张鹏, 夏建国, 张继, 徐天野, 周文苏, 邹红梅. ASL技术在神经精神系统性红斑狼疮脑血流灌注异常患者中的应用研究[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2023, 34:457-461.]
- [32] Kropf E, Syan SK, Minuzzi L, Frey BN. From anatomy to function: the role of the somatosensory cortex in emotional regulation [J]. *Braz J Psychiatry*, 2019, 41:261-269.
- [33] Wang YL, Jiang ML, Huang LX, Meng X, Li S, Pang XQ, Zeng ZS. Disrupted resting-state interhemispheric functional connectivity in systemic lupus erythematosus patients with and without neuropsychiatric lupus [J]. *Neuroradiology*, 2022, 64:129-140.
- (收稿日期:2023-09-06)
(本文编辑:柏钰)

《中国现代神经疾病杂志》关于谨防盗用编辑部名义的声明

近日,有作者举报不法分子盗用《中国现代神经疾病杂志》编辑部名义给作者发送邮件,让作者添加其微信好友,借以窃取相关信息甚至进行钱财诈骗。这种行为严重违反了国家《关于维护互联网安全的决定》等法律法规,严重损害了我刊编辑部和作者的利益。

《中国现代神经疾病杂志》特此郑重声明:我刊迄今不曾以编辑个人名义请求添加作者微信好友,我刊使用网上采编系统进行稿件处理(www.xdjb.org),所有录用和缴费通知均由系统或公共邮箱(xdsjjbzz@263.net.cn)发出,请广大作者提高安全意识,以免上当受骗。

若遇假冒我刊网站、盗用编辑部名义、伪造采编中心、中介、代理等不法事件,欢迎广大作者和读者向我刊提供相关线索!对于以我刊名义从事不法活动的个别网站、个人或微信号码,我刊保留通过法律途径解决问题的权利。此声明长期有效,最终解释权归我刊所有。