

·临床研究·

2型糖尿病患者大脑静息葡萄糖代谢改变研究

马藤 轩昂 张杰 付畅 孙萌萌 尤阳 徐俊玲

450000, 郑州大学人民医院 PET/CT 中心

通信作者: 徐俊玲, Email: xjlhzq@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.01.005

【摘要】目的 探讨静息状态下2型糖尿病(T2DM)患者大脑葡萄糖代谢改变特点。**方法** 回顾性分析96例已被临床确诊的T2DM患者的头部¹⁸F-FDG PET/CT显像资料。选取96名健康体检者作为对照组。采用统计参数地形图8软件分析T2DM患者组与对照组PET脑代谢的改变。T2DM患者组与对照组图像采用体素对体素的两独立样本 t 检验。**结果** 与对照组比较, T2DM患者¹⁸F-FDG PET/CT表现为多个脑区的葡萄糖代谢减低($t=5.51\sim 6.42$, 均 $P<0.001$), 主要包括双侧额中下回、双侧颞上横回、双侧枕上中舌回、双侧楔前叶、双侧顶下缘角回、距状裂及周围皮层; 未见明显代谢增高脑区。**结论** T2DM患者大脑静息葡萄糖代谢改变以区域性葡萄糖代谢减低为主, 且基本呈双侧对称分布, 主要涉及的脑区包括情感、认知功能区和视觉皮层区等。

【关键词】 糖尿病, 2型; 脑葡萄糖代谢; 氟脱氧葡萄糖 F18; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X线计算机; 统计参数地形图

基金项目: 河南省医学科技攻关计划省部共建项目(201701026)

Changes in resting-state brain glucose metabolism in patients with type 2 diabetes Ma Teng, Xuan

Ang, Zhang Jie, Fu Chang, Sun Mengmeng, You Yang, Xu Junling

PET/CT Center, the People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: Xu Junling, Email: xjlhzq@163.com

【Abstract】Objective To investigate the metabolic changes in the resting brain glucose of patients with type 2 diabetes but without brain metastasis. **Methods** A total of 96 patients with type 2 diabetes were confirmed by ¹⁸F-FDG PET/CT examination. The whole-body ¹⁸F-FDG PET/CT images of the patients were retrospectively analyzed. Ninety-six healthy subjects were included as controls for comparison. The metabolic changes in resting brain glucose of the 96 patients with type 2 diabetes were analyzed using a statistical parametric mapping software. Data were processed with two independent sample t test of voxel to voxel in the images. **Results** Compared with the control group, the hypometabolic brain areas in patients with type 2 diabetes were in the bilateral middle-inferior frontal, bilateral superior-heschl gyrus, bilateral superior-middle-lingual gyrus, calcarine cortex, bilateral inferior parietal gyrus, and bilateral wedge anterior lobe($t=5.51\sim 6.42$, all $P<0.001$). Hypermetabolic areas were not observed in patients. **Conclusions** The reduced metabolic cerebral regions in the patients with type 2 diabetes involved a number of functional regions related to visual cortex and mood disorders.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Brain glucose metabolism; Fluorodeoxyglucose F18; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Statistical parametric mapping

Fund program: Medical Science and Technology Provincial Co-construction Project of Henan Province(201701026)

糖尿病常伴随肾脏、视网膜及周围血管等并发症的现象已为学界熟知, 对其诊断和治疗的研究较多^[1-3]。

糖尿病对中枢神经系统的影响近年来也引起了人们的广泛重视, “糖尿病脑病”由 Reske-Nielsen 等^[4]提

出,长期的高血糖会导致脑能量代谢障碍,从而引起认知障碍和大脑的神经生理及结构改变。笔者回顾性分析了96例2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)患者的脑部PET/CT资料,探讨静息状态下T2DM患者脑葡萄糖代谢改变特点及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2012年3月至2017年1月经我院临床确诊为T2DM患者的全身PET/CT检查资料。纳入标准:①无脑卒中、癫痫、脑外伤、精神疾病史及一氧化碳中毒史;②无慢性神经系统疾病史;③无心、肝、胰、脾、肾等严重脏器疾病;④无甲状腺亢进、甲状腺功能减退等代谢疾病史,无长期乙醇及药物滥用史;⑤经PET/CT或MRI证实无脑内原发肿瘤或转移性病变以及脑内其他器质性病变。排除标准为排除了上述5类情况。最终有96例T2DM患者纳入本研究,其中男性56例、女性40例,年龄30~85岁,平均年龄(60.15±12.74)岁。选取96名在我院行全身PET/CT健康体检无阳性发现且无上述疾病病史者作为对照组,其中男性56名、女性40名,年龄28~80岁,平均年龄(52.71±8.59)岁。所有正常对照者的年龄、性别、利手及文化程度均与T2DM患者相匹配。所有患者均于检查前签署了知情同意书。

1.2 ¹⁸F-FDG PET/CT显像

显像设备为美国GE Discovery™ VCT PET/CT仪,¹⁸F-FDG由美国医用回旋加速器GE Minitrace和北京派特生物技术有限公司FDG自动化合成模块合成,放化纯度>95%。检查前受检者禁食6h以上,指尖采血验血糖,测量身高、体重。检查前控制血糖水平在正常范围(6.1 mmol/L以下),静脉注射¹⁸F-FDG,剂量为5.55 MBq/kg。受检者在温度适宜、安静状态下闭目休息40~50 min后进行显像。扫描时将头部固定于相同位置,先行CT扫描,随后采集PET图像;先行体部三维采集,后行头部三维采集,采集时间共30 min,其中头颅采集10 min,均以听毗线定位,扫描范围由颅顶至颅底。脑部PET/CT扫描参数为:CT电压120 kV,电流240 mA,层厚5 mm;PET轴向显示野25.0 cm,矩阵128×128。采集计数用迭代法重建,分别获得横断面、矢状面和冠状面图像。

1.3 统计学方法

应用SPSS17.0软件进行统计学分析,T2DM患者组与对照组的年龄、性别分别采用两独立样本 t 检验、卡方检验。在Matalab 7.2平台上应用统计参数地形图8软件先将PET图像转换为Analyze 7图像数据格式,然后对图像进行位置校正及归一化处理,使之与Talairach脑图谱的空间坐标对应,使用2倍于图像空间分辨率的卷积核(8 mm×8 mm×8 mm)对图像进行高斯平滑处理,以增加图像信噪比,得到矩阵128×128,以及体素大小为2 mm×2 mm×2 mm的目标图像,后进行图像的统计学分析,将T2DM患者组与对照组图像进行体素对体素的两独立样本 t 检验,并对其进行族错误率校正,得到各自的脑代谢差异分布图。借助统计参数地形图8中的插件xjView 8对有统计学差异的脑区进行立体定位分析和体素值定量分析,计算异常脑区各自所占的体素值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

T2DM患者组与对照组的年龄分布($t=1.834$, $P=0.147$)、性别构成($\chi^2=0.008$, $P=0.847$)差异均无统计学意义。与对照组比较,T2DM患者组¹⁸F-FDG PET/CT显示为区域性脑葡萄糖代谢减低,且这种改变基本呈双侧对称分布,涉及的脑区包括左侧额中下回、右侧额中下回、左侧颞上横回、右侧颞上横回、左侧枕上中舌回、右侧枕上中舌回、左侧楔前叶、右侧楔前叶、左侧顶下缘角回、右侧顶下缘角回、距状裂及周围皮层,全脑未见代谢增高脑区。详细分布见表1和图1。

3 讨论

T2DM导致外周器官及中枢神经系统侵犯已引起研究者的普遍关注,由于T2DM临床症状比较明显,一般易于被临床发现并及时治疗,但脑部损伤多比较隐匿,容易被忽视。糖尿病脑病为糖尿病所致糖代谢异常,可导致脑血管病变以及中枢神经系统损害,从而引起大脑形态学、神经生理学及精神方面的慢性进行性异常^[4]。其中以T2DM对中枢神经的损害更为严重。Xia等^[5]应用静息态fMRI信号的ALFF(低频振幅)研究T2DM患者脑功能改变,结果发现ALFF(低频振幅)值可能在T2DM患者的认知障碍中起着重要作用。另有Liu等^[6]、Cui等^[7]

表1 T2DM 患者组比正常对照组脑内代谢减低的区域分布

Fig.1 Positions of the reduced glucose metabolism cerebral regions in patients with type 2 diabetes compared with normal control

脑区	MNI 坐标			体素	t 值	P 值
	X	Y	Z			
左侧额中下回	-26	10	66	633	5.73	<0.001
右侧额中下回	46	-60	62	588	6.11	<0.001
左侧颞上横回	-65	30	12	55	5.92	<0.001
右侧颞上横回	72	-36	-18	64	5.51	<0.001
左侧枕上中舌回	-40	70	35	483	5.99	<0.001
右侧枕上中舌回	22	-75	6	515	5.84	<0.001
距状裂及周围皮层	-2	-90	4	1677	6.05	<0.001
左侧顶下缘角回	-37	-70	58	335	5.58	<0.001
右侧顶下缘角回	18	-82	56	144	6.42	<0.001
左侧楔前叶	-12	-88	67	72	5.82	<0.001
右侧楔前叶	27	-95	72	56	6.33	<0.001

注：表中，T2DM：2 型糖尿病；MNI：蒙特利尔神经病学研究所。

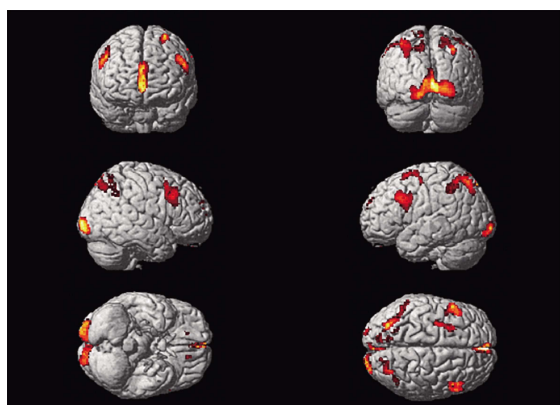


图1 T2DM 患者组比正常对照组脑内代谢减低的区域(SPM8 图像) 图中, 红色和黄色所示区域为 T2DM 患者组比正常对照组脑内代谢减低的区域, 包括双侧额中下回、双侧颞中上横回、双侧枕上中舌回、双侧顶下缘角回、双侧楔前叶、距状裂及周围皮层。T2DM: 2 型糖尿病; SPM8: 统计参数地形图 8。

Fig.1 Cerebral regions of reduced brain glucose metabolism (red and yellow areas) in patients with type 2 diabetes compared with normal control

研究发现 T2DM 患者 DMN(默认网络)神经网络链接强度明显低于对照组。上述大量神经影像学为 T2DM 患者脑局部及网络属性改变研究提供了理论基石。¹⁸F-FDG PET/CT 显像可直接反映局部脑葡萄糖代谢改变, 并对其进行定量分析, 能灵敏地发现糖尿病患者的脑能量代谢功能异常, 为糖尿病脑病的产生机制及其预防、诊断和治疗提供分子影像学依据^[8]。以往的 ¹⁸F-FDG PET/CT 研究多为小样

本对照研究^[9-11], 采用 PET/CT 对大宗病例 T2DM 患者进行脑功能损害的评价研究尚少, 为了进一步提高对 T2DM 患者脑功能损害机制和临床意义的认识, 故笔者对 96 例 T2DM 患者的脑 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像进行了分析研究。

本研究结果显示, T2DM 患者脑葡萄糖代谢存在显著异常, 以区域性脑代谢减低为主要改变, 脑代谢减低区域主要分布在双侧额中下回、双侧颞中上横回、双侧枕上中舌回、双侧顶下缘角回、双侧楔前叶、距状裂及周围皮层。这些结果与以往的研究结果相似但又不完全相同, 本研究结果发现 T2DM 患者多个脑区葡萄糖代谢减低, 受累脑区主要集中在额叶、颞叶、枕叶及部分顶叶, 而以往的研究结果发现额叶、颞叶可能为 T2DM 脑损害最早的脑区, 且这种损害在糖尿病前期就已存在^[12-13]。额叶、颞叶及顶叶作为脑发育中的最高级部分, 参与了精神、情感、认知及记忆等高级脑认知活动, 本研究结果发现这些脑区葡萄糖代谢减低, 提示可能这些脑区局部神经元的活动性减弱, 各脑区之间的神经传导通路受损; 另外, 楔前叶在认知功能中起着重要作用, 如自我相关信息处理、自我意识、情景记忆的存储等^[14], 本研究结果发现双侧楔前叶葡萄糖代谢减低, 表明可能楔前叶网络局部神经元活动同步性下降, 这种改变也在一定程度上解释了 T2DM 患者存在认知功能损害。本研究的另一重要发现是 T2DM 患者枕叶中回、舌回和距状裂及周围皮层葡萄糖代谢显著降低。枕叶主要负责视觉处理, 尤以舌回、距状回是大脑视觉网络中的关键部位。Liang 等^[15]研究发现视觉皮层脑部相关功能区域损伤与糖尿病性视网膜病变有一定的关联性, 糖尿病性视网膜病变不仅仅局限于眼部本身, 推理可能与脑部相关功能区域的损伤也有一定的相关性。T2DM 患者长期高血糖可导致视网膜病变及相关脑部功能损害^[16], 舌回、距状裂及周围皮层作为视觉皮层重要的分布区域, 是视觉网络的重要部分, T2DM 患者视觉皮层损害将可能表现为距状裂及周围皮层葡萄糖代谢减低。T2DM 患者之所以存在多脑区功能受损的原因尚不明确, 部分研究者认为这些脑区广泛分布有胰岛素受体^[17], 而胰岛素受体信号通路减弱在 T2DM 患者脑功能损伤中起着重要作用^[18]。也有学者认为 T2DM 与阿尔茨海默症存在某些相似的病理过程, 从发病机制层面能提高罹

患阿尔茨海默症的风险^[19-20]。因此,在糖尿病早期对患者病情加以控制,对糖尿病脑病等并发症具有重要的临床意义。从上述 T2DM 脑内葡萄糖代谢改变来看,相比于以往的研究,本研究中所用的信号源及研究方法不同,反映不同的生理参数,另外本研究中采用了更大的样本量,从而发现了更大范围的脑局部代谢改变。

笔者通过较大样本量客观地分析了 T2DM 患者脑区葡萄糖代谢改变特点,为 T2DM 脑功能代谢及其产生机制提供了重要依据,作为回顾性分析,本研究尚存在一些不足。首先,本研究缺乏患者行为学、心理学数据支持,影响了对脑区异常代谢的临床意义的评价;其次,样本量尚不够大,且尚未对 T2DM 患者按病程及性别分组研究。此外,脑部微血管病变会对局部脑葡萄糖代谢研究产生影响,本研究由于未对患者脑部微血管病变情况进行评价,目前尚不能有效排除有可能存在微血管病变对脑葡萄糖代谢的干扰,今后需要开展更多结合临床及心理评估的前瞻性研究,进一步分析研究其脑代谢改变的临床意义。

综上所述, T2DM 患者大脑静息葡萄糖代谢改变以区域性葡萄糖代谢减低为主,涉及脑区包括情感认知功能脑区及视觉皮层等相关脑区,舌回和距状裂及周围皮层代谢减低可能与视网膜病变有一定的相关性。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 马藤负责研究命题的提出和设计、讨论部分的观点提出、研究过程的实施、数据获取及处理分析、论文的起草和修订;轩昂负责研究过程的指导、研究实施的帮助、数据分析;张杰负责命题设计的修改、研究过程的实施;付畅负责研究过程的实施、数据的分析;孙萌萌、尤阳负责研究过程的实施、数据的获取;徐俊玲负责指导研究设计的提出、论文修改、数据分析、最终版本的修订。

参 考 文 献

- [1] Gu WJ, Wan YD, Tie HT, et al. Risk of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in critically ill adult patients with pre-existing diabetes: a meta-analysis[J/OL]. PLoS One, 2014, 9(2): e90426[2017-09-08]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0090426>. DOI: 10.1371/journal.pone.0090426.
- [2] Kovacic JC, Castellano JM, Farkouh ME, et al. The relationships between cardiovascular disease and diabetes: focus on pathogenesis [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2014, 43(1): 41-57. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.09.007.
- [3] Umamahesh K, Vigneswari A, Surya Thejaswi G, et al. Incidence of cardiovascular diseases and associated risk factors among subjects with type 2 diabetes—an 11-year follow up study[J]. Indian Heart J, 2014, 66(1): 5-10. DOI: 10.1016/j.ihj.2013.12.009.
- [4] Reske-Nielsen E, Lundbaek K, Gregersen G, et al. Pathological changes in the central and peripheral nervous system of young long-term diabetics. The terminal neuro-muscular apparatus[J]. Diabetologia, 1970, 6(2): 98-103. DOI: 10.1007/BF01257917.
- [5] Xia W, Wang S, Sun Z, et al. Altered baseline brain activity in type 2 diabetes: a resting-state fMRI study[J]. Psychoneuroendocrinology, 2013, 38(11): 2493-2501. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.05.012.
- [6] Liu ZY, Cui XW, Tang ZC, et al. Identifying cognitive impairment in type 2 diabetes with functional connectivity: a multivariate pattern analysis of resting state fMRI data[J]. Proc SPIE, 2017, 10137: 1-6. DOI: 10.1117/12.2254062.
- [7] Cui Y, Li SF, Gu H, et al. Disrupted brain connectivity patterns in patients with type 2 diabetes[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2016, 37(11): 2115-2122. DOI: 10.3174/ajnr.A4858.
- [8] 齐颖, 张人玲. 糖尿病患者脑血流灌注及糖代谢的临床特点[J]. 中华糖尿病杂志, 2005, 13(4): 272-273. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2005.04.013.
Qi Y, Zhang RL. Clinical characteristics of cerebral blood perfusion and metabolism of galactoside in type 2 diabetic patients[J]. Chin J Diabetes, 2005, 13(4): 272-273.
- [9] 林铮, 陈怀红, 徐磊, 等. 2 型糖尿病合并轻度认知损害的正电子发射计算机断层扫描研究[J]. 中华精神科杂志, 2012, 45(2): 89-92. DOI: 10.3763/cma.j.issn.1006-7884.2012.02.008.
Lin Z, Chen HH, Xu L, et al. Positron emission tomography imaging study of mild cognitive impairment in patients with 2 type diabetes mellitus[J]. Chin J Psychiatry, 2012, 45(2): 89-92.
- [10] Kawasaki K, Ishii K, Saito Y, et al. Influence of mild hyperglycemia on cerebral FDG distribution patterns calculated by statistical parametric mapping[J]. Ann Nucl Med, 2008, 22(3): 191-200. DOI: 10.1007/s12149-007-0099-7.
- [11] 赵晋华, 赵佩琴, 赵燕, 等. 2 型糖尿病患者局部脑血流灌注与认知功能障碍的关系[J]. 中华核医学杂志, 2001, 21(1): 49-51. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2001.01.019.
Zhao JH, Zhao PQ, Zhao Y, et al. Relationship between regional cerebral perfusion and cognitive disorders in type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Nucl Med, 2001, 21(1): 49-51.
- [12] Gold SM, Dziobek I, Sweat V, et al. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2007, 50(4): 711-719. DOI: 10.1007/s00125-007-0602-7.
- [13] 姜东朗, 冯洪波, 邱湘哲, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 评价糖尿病前期患者脑葡萄糖代谢的改变[J]. 中国医学影像技术, 2016, 32(8): 1184-1188. DOI: 10.13929/j.1003-3289.2016.08.009.
Jiang DL, Feng HB, Qiu XZ, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in evaluation of glucose metabolism change in prediabetes patients' brain[J]. Chin J

- Med Imaging Technol, 2016, 32(8): 1184–1188.
- [14] 邵辉丽, 杜小霞. 楔前叶/后扣带皮层在静息态功能网络中起关键节点作用的研究进展[J]. 磁共振成像, 2011, 2(3): 215–217. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8034.2011.03.011.
- Shao HL, Du XX. Progress of the research on the role of key node of precuneus/posterior cingulate cortex in default brain functional network[J]. Chin J Magn Reson Imaging, 2(3): 215–217.
- [15] Liang M, Chen X, Xue F, et al. Diffusion-weighted imaging of injuries to the visual centers of the brain in patients with type 2 diabetes and retinopathy[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2): 1153–1156. DOI: 10.3892/etm.2017.4582.
- [16] Roy S, Kern TS, Song B, et al. Mechanistic insights into pathological changes in the diabetic retina: implications for targeting diabetic retinopathy[J]. Am J Pathol, 2017, 187(1): 9–19. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.08.022.
- [17] Huang C, Wu M, Du J, et al. Systematic modeling for the insulin signaling network mediated by IRS(1) and IRS(2)[J]. J Theor Biol, 2014, 355(34): 40–52. DOI: 10.1016/j.jtbi.2014.03.030.
- [18] Zhang D, Meng H, Yang HS. Antidiabetic activity of Taxus cuspidata polysaccharides in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. Int J Biol Macromol, 2012, 50(3): 720–724. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2011.12.020.
- [19] De Nazareth AM. Type 2 diabetes mellitus in the pathophysiology of Alzheimer's disease[J]. Dement Neuropsychol, 2017, 11(2): 105–113. DOI: 10.1590/1980-57642016dn11-020002.
- [20] Li W, Wang T, Xiao S. Type 2 diabetes mellitus might be a risk factor for mild cognitive impairment progressing to Alzheimer's disease[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2016, 12: 2489–2495. DOI: 10.2147/NDT.S111298.

(收稿日期: 2017-09-08)

(上接第 24 页)

- Li F, Xie XM, Xu HT. Diagnostic efficiency of CT-guided percutaneous for lung biopsies[J]. Med J West China, 2015, 27(10): 1572–1574.
- [9] Yao X, Gomes MM, Tsao MS, et al. Fine-needle aspiration biopsy versus core-needle biopsy in diagnosing lung cancer: a systematic review[J]. Curr Oncol, 2012, 19(1): e16–e27. DOI: 10.3747/co.19.871.
- [10] Beslic S, Zukic F, Milisic S. Percutaneous transthoracic CT guided biopsies of lung lesions; fine needle aspiration biopsy versus core biopsy[J]. Radiol Oncol, 2012, 46(1): 19–22. DOI: 10.2478/v10019-012-0004-4.
- [11] Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy[J]. Oncologist, 2002, 7(Suppl 4): S2–8. DOI: 10.1634/theoncologist.7-suppl-4-2.
- [12] 高淑艳, 叶斌, 蒲高波. CT引导下经皮肺穿刺活检并发症的相关因素研究[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(12): 2258–2259. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6636.2013.12.061.
- Gao SY, Ye B, Pu GB. Research of related factors of CT-guided percutaneous lung biopsy complications[J]. J Clin Pulm Med, 2013, 18(12): 2258–2259.
- [13] Collins LG, Haines C, Perkel R, et al. Lung cancer: diagnosis and management[J]. Am Fam Physician, 2007, 75(1): 56–63.
- [14] 潘清, 陈卉, 马宇晶, 等. 影像学诊断评价中的参数法 ROC 曲线分析[J]. 中国医学影像技术, 2011, 27(8): 1694–1697. DOI: 1003-3289(2011)08-1694-04.
- Pan Q, Chen H, Ma YJ, et al. Parametric ROC curve analysis for the performance evaluation of radiological diagnosis[J]. Chin J Med Imaging Technol, 2011, 27(8): 1694–1697.

(收稿日期: 2017-08-22)