

总脑小血管病负荷不同患者脑结构网络拓扑属性改变及其与认知障碍的相关性研究

冯萌萌^{1,2}, 文宏伟³, 郭凌飞², 梁长虎^{1,2*}

¹山东大学齐鲁医学院, 山东 济南

²山东省立医院放射科, 山东 济南

³西南大学心理学院, 认知与人格教育部重点实验室, 重庆

收稿日期: 2023年3月7日; 录用日期: 2023年4月1日; 发布日期: 2023年4月11日

摘要

目的: 研究总脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)负荷不同患者脑结构连接的拓扑属性及其与认知功能的关系。方法: 纳入2018年12月至2021年12月期间招募的54名总CSVD负荷严重患者(CSVD-s组)、117名总CSVD负荷轻微患者(CSVD-m组)和73名健康对照者(HC组)。我们使用概率性纤维追踪及图论方法构建白质结构网络, 并描述网络的拓扑属性(如小世界属性和网络效率等)。利用单因素协方差分析(analysis of covariance, ANCOVA)对图论指标进行组间比较, 进而分析组间显著改变的节点效率与认知参数之间的Pearson相关性。结果: CSVD组和HC组在白质结构网络中均表现出小世界属性。与CSVD-m组和HC组相比, CSVD-s组的局部效率、归一化集聚系数及小世界指数显著($p < 0.05$)增加, 枢纽分布部分重组。此外, CSVD-s组在左侧眶部额回、海马、丘脑及基底神经节节点效率显著(ANCOVA, $p < 0.05$)增加。虽然在CSVD-m组中没有发现明显的全局和区域拓扑属性发生变化, 但是该组右侧眶内额上回、眶部额中回、杏仁核、苍白球及前扣带回的节点效率与认知参数显著($p < 0.05$, FDR校正)相关。值得注意的是, CSVD-s组中却没有发现节点效率与认知功能之间存在显著相关关系。结论: 总CSVD负荷不同患者结构网络的改变为辨别CSVD疾病严重程度提供了新的理论依据。认知功能与拓扑属性的相关性表明它们有可能被用作评估CSVD风险的生物标志物。

关键词

总脑小血管疾病负荷, 扩散张量成像, 概率性纤维追踪, 结构网络, 图论

*通讯作者。

The Correlation of Altered Topological Properties of Brain Structural Networks and Cognitive Impairment in Patients with Different Total Cerebral Small Vessel Disease Burden

Mengmeng Feng^{1,2}, Hongwei Wen³, Lingfei Guo², Changhu Liang^{1,2*}

¹Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan Shandong

²Department of Radiology, Shandong Provincial Hospital, Jinan Shandong

³Key Laboratory of Cognition and Personality (Ministry of Education), Faculty of Psychology, Southwest University, Chongqing

Received: Mar. 7th, 2023; accepted: Apr. 1st, 2023; published: Apr. 11th, 2023

Abstract

Objective: To investigate the topological properties of brain structural connectivity and its relationship to cognitive function in cerebral small vessel disease (CSVD) patients with different total CSVD burden. **Methods:** Fifty-four patients with severe total CSVD burden (CSVD-s group), 117 patients with mild total CSVD burden (CSVD-m group), and 73 healthy controls (HC group) were recruited between December 2018 and December 2021. We used probabilistic tractography and graph theory methods to construct white matter structural networks and describe the topological properties of the network (e.g., small-world properties and network efficiency). One-way analysis of covariance (ANCOVA) was used to compare graph theoretic indicators among groups, and thus to assess Pearson's correlations between significantly changed nodal indicators and cognitive parameters. **Results:** Both the CSVD and HC groups exhibited efficient small-world properties in white matter structural networks. Compared with the CSVD-m group and the control group, the CSVD-s group showed significantly ($p < 0.05$) increased local efficiency, normalized clustering coefficient and small world index, with partially reorganized hub distributions. In addition, the CSVD-s group showed significantly (ANCOVA, $p < 0.05$) increased nodal efficiency in the left orbital frontal gyrus, hippocampus, thalamus, basal ganglia. Although no significant global and regional topological alterations were found in the CSVD-m group, the nodal efficiency in the medial orbital superior frontal gyrus, orbital middle frontal gyrus, amygdala, pallidum and anterior cingulate gyrus was significantly ($p < 0.05$, FDR corrected) correlated with cognitive parameters. Notably, no significant Pearson's correlation between nodal metrics and cognitive function was found in the CSVD-s group. **Conclusion:** The alterations of structural networks in patients with different total CSVD burden provide a new theoretical basis for discriminating the severity of CSVD. The correlation of cognitive function and topological properties suggests their potential use as biomarkers to assess the risk of CSVD.

Keywords

Total Cerebral Small Vessel Disease Burden, Diffusion Tensor Imaging, Probabilistic Tractography, Structural Network, Graph Theory



1. 引言

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是一系列影响脑小动脉、微动脉、毛细血管、小静脉、微静脉而导致的血管疾病的总称[1], 是老年人中最常见的疾病之一。CSVD 的诊断主要依赖于神经影像学, 通常表现为近期皮质下小梗死、推测为血管源性的腔隙、推测为血管源性的脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMHs)、扩大的血管周围间隙(enlarged perivascular space, EPVSs)、脑微出血(cerebral microbleed, CMBs)和脑萎缩[2]。先前关于 CSVD 的文章通常将上述影像特征割裂开来分别研究, 但是这些特征往往同时出现且共同影响 CSVD 的严重程度[3]。由 CSVD 导致的认知障碍是引起阿尔兹海默病的重要原因之一[4], 对 CSVD 相关认知障碍的早期诊断及治疗可以延缓甚至改善认知障碍, 从而预防阿尔兹海默病的发生。此外, CSVD 严重程度不同会影响认知障碍的严重程度[5], 因此对 CSVD 患者认知障碍的机制研究、分层研究尤为关键。人脑是由高度互联的大脑区域组成的复杂网络, 而图论方法为脑网络的测量提供了独特的框架, 可以用来分析网络的拓扑属性[6]。许多研究发现, CSVD 患者脑网络的破坏可以导致认知功能障碍。本研究拟对 CSVD 患者脑结构网络拓扑属性的改变进行基于总负荷的分层研究, 并分析其引起认知障碍的神经机制。

2. 资料与方法

2.1. 资料

1) 研究对象: 2018 年 12 月至 2021 年 12 月期间共招募 54 名总 CSVD 负荷严重患者(CSVD-s 组; 年龄: 67.08 ± 6.19 岁; 男/女: 35/19)和 117 名总 CSVD 负荷轻微患者(CSVD-m 组; 年龄: 66.79 ± 5.19 岁; 男/女: 60/57)。我们还纳入了 73 名年龄、性别和受教育程度相匹配的健康受试者(HC 组; 年龄: 63.90 ± 8.98 岁; 男/女: 33/40)。本研究通过了山东省立医院伦理委员会的批准。本研究所有参与者在开始前均已自愿签署书面知情同意书。

2) 纳入标准与排除标准: 根据当前 MRI 共识标准[2]确定 CSVD 患者及健康受试者。基于总 CSVD 负荷评分评估 CSVD 的严重程度: 如果存在早期融合的深部 WMH (Fazekas [7]评分为 2 或 3)或脑室周围不规则 WMH 延伸至深部白质(Fazekas 评分为 3), 则得 1 分; 如果出现 ≥ 1 个 lacunes, 则得 1 分; 如果基底节有中度至重度(2~3 级) EPVS, 则得 1 分; 如果出现 ≥ 1 个 CMB, 则得 1 分。总得分为 0~1 分的受试者被分为 CSVD-m 组, 总得分为 2~4 分的受试者被分为 CSVD-s 组。排除标准: a) 中风、脑外伤、癫痫和脑肿瘤病史; b) 溶栓史; c) 2 型糖尿病和严重高血压的急性并发症; d) 有重大神经或精神疾病病史。

2.2. 方法

1) 检查方法: 检查设备为 MAGNETOM Skyra 3.0 T MR (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany)扫描仪。线圈为 32 通道头线圈。扩散加权成像(diffusion weighted images, DWI)扫描参数如下: 重复时间为 3000 ms, 回波时间为 110 ms, 15 个扩散方向, b 值为 1700 s/mm^2 和 0 s/mm^2 , 视野为 $220 \times 220 \text{ mm}$, 矩阵大小为 110×110 , 60 层, 层厚为 2.2 mm。3D T1 加权成像参数如下: 重复时间/回波时间为 7.3/2.4 ms, 反转时间为 900 ms, 翻转角度为 9° , FOV 为 $240 \times 240 \text{ mm}$, 矩阵大小为 256×256 , 192 层, 层厚为 0.9 mm。

2) 所有被试均接受了蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)、Rey 听觉言语学习测试(auditory verbal learning test, AVLT)、符号数字模式测试(symbol digit modalities test, SDMT)、连线测试(trail-making test, TMT)和 Stroop 色词测试(Stroop color-word test, SCWT)。测试实施者是经过专业培训的合格人员, 测试实施者对被试的分组情况一无所知。

3) 数据处理利用 FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>)进行扩散图像处理及网络矩阵的构建。主要步骤为: 从 b0 像中创建脑模板并去除非脑组织; 将所有扩散加权图像与 b0 像进行配准, 并调整梯度方向以校正运动伪影及涡流变形; 对每个体素拟合扩散张量模型, 并使用双张量模型估计每个体素的纤维方向概率分布。网络构建过程如下: 将 T1 加权像与原始空间的 b0 像进行配准; 将上一步所得的 T1 像与 MNI 空间的 ICBM152 T1 模板进行配准, 从而产生非线性变换关系(T); 将逆变换(T^{-1})应用于 MNI 空间中的 AAL 模板, 对原始空间中节点区域进行分割; 每个区域作为一个节点, 使用概率扩散纤维追踪估计与其他节点的连接概率, 生成 90×90 加权网络; 将稀疏度设置为 6%~24%, 步长为 1%, 对单个矩阵进行阈值设置。

4) 网络拓扑分析利用 GREYNA (<http://www.nitrc.org/projects/gretna/>), 在每个阈值处评估网络拓扑属性, 包括全局属性(小世界属性、全局效率和局部效率)及区域属性(节点效率)。此外, 我们还计算了每个属性的曲线下面积(area under the curve, AUC), 以提供独立于单个稀疏度阈值选择的汇总标量。网络拓扑属性分析均基于节点效率的 AUC 值进行。

2.3. 统计学方法

利用单因素方差分析(analysis of variance, ANOVA)和 LSD 事后多重比较来分析三组之间的人口统计学资料和认知测试分数, 并使用卡方检验来分析性别比例。利用单因素协方差分析(analysis of covariance, ANCOVA)来分析三组之间的全局和区域属性, 控制年龄、性别和教育水平作为协变量, 使用 LSD 事后检验进行两两比较。使用 SPSS 24.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)进一步评估组间显著差异的节点指标与认知参数之间的 Pearson 相关性, 所有分析的显著性水平设为 $p < 0.05$ 。

3. 结果

1) 一般特征见表 1。与 CSVD-m 组和 HC 组相比, CSVD-s 组的 MoCA、AVLT 和 SDMT 评分显著降低($p < 0.05$), SCWT 和 TMT 评分显著升高($p < 0.05$)。此外, CSVD-m 组的 SDMT 评分显著低于 HC 组($p < 0.001$)。三组在年龄、性别及教育程度上无显著差异。

Table 1. Demographic and clinical characteristics of CSVD patients and controls

表 1. CSVD 患者及 HC 组的人口统计学及临床特征

一般特征	CSVD-s 组 (n = 54)	CSVD-m 组 (n = 117)	HC 组 (n = 73)	pvalue (ANOVA/ χ^2)	p value (post-hoc)		
					CSVD-s vs. HC	CSVD-s vs. CSVD-m	CSVD-m vs. HC
性别	35 M/19 F	60 M/57 F	33 M/40 F	0.086 χ^2	-	-	-
年龄(岁)	64.73 \pm 6.22	63.44 \pm 7.62	61.43 \pm 8.65	0.080 ^a	-	-	-
受教育年限(年)	11.35 \pm 3.14	12.10 \pm 3.23	12.49 \pm 3.52	0.155 ^a	-	-	-
MoCA 评分	24.34 \pm 2.88	25.50 \pm 3.54	26.36 \pm 3.79	0.007 ^a	0.002	0.046	0.099
AVLT 评分	54.79 \pm 13.13	61.81 \pm 11.43	64.26 \pm 12.40	<0.001 ^a	<0.001	0.001	0.178

Continued

SDMT 评分	26.47 ± 10.85	32.06 ± 11.95	39.31 ± 13.37	<0.001 ^a	<0.001	0.006	<0.001
SCWT 评分	181.02 ± 56.18	144.59 ± 41.57	132.81 ± 31.03	<0.001 ^a	<0.001	<0.001	0.066
TMT(B-A)评分	160.17 ± 87.86	124.92 ± 104.28	108.60 ± 80.45	0.010 ^a	0.003	0.025	0.250

CSVD: 脑小血管病; HC: 健康对照; χ^2 : 卡方检验; ^a: 协方差分析; MoCA: 蒙特利尔认知评估; AVLT: 听觉言语学习测试; SDMT: 符号数字模式测试; SCWT: Stroop 色词测试; TMT: 听觉言语学习测试; TMT (B-A): 听觉言语学习测试 B 部分与 A 部分的差值。

2) CSVD-s 组全局属性在整个稀疏度范围内, CSVD-s、CSVD-m 和 HC 组均表现出小世界属性。与 CSVD-m 和 HC 组相比, CSVD-s 组在广泛的稀疏阈值范围内表现出局部效率(E_{loc})、归一化聚类系数(γ)和小世界指数(σ)显著增加($p < 0.05$) (见图 1)。CSVD-m 组与 HC 组相比无显著差异。此外, 与 CSVD-m 组和 HC 组相比, CSVD-s 组 E_{loc} 、 γ 和 σ 的 AUC 值显著增加($p < 0.05$) (见表 2)。

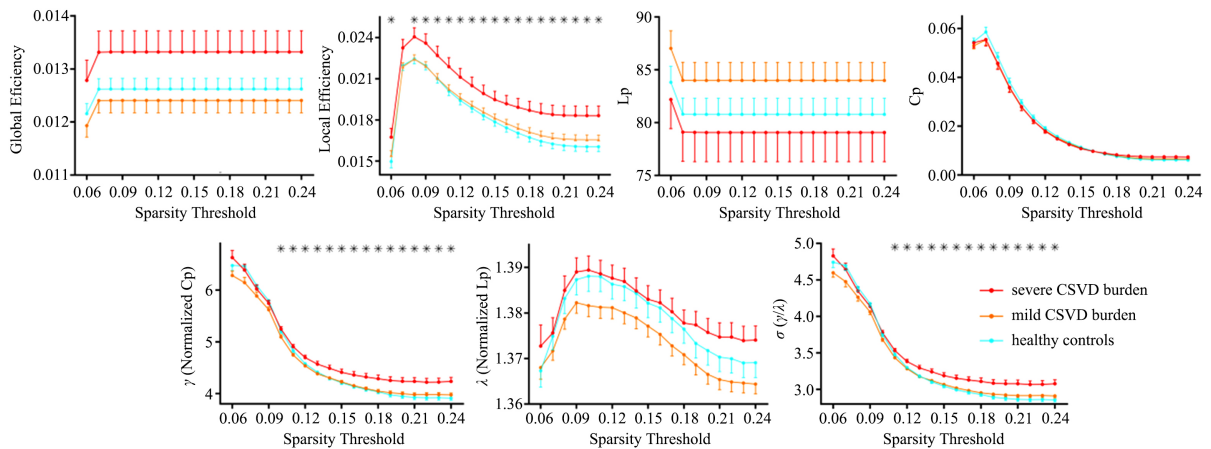


Figure 1. Group comparisons of global properties

图 1. 全局属性的组间比较

Table 2. Group comparisons of AUC values of global properties

表 2. 全局属性 AUC 值的组间比较

全局属性	CSVD-s 组	CSVD-m 组	HC 组	p value (ANCOVA)	p value (post-hoc)		
					CSVD-s vs. HC	CSVD-s vs. CSVD-m	CSVD-m vs. HC
$E_{glob} (\times e^{-2})$	1.33 ± 0.29	1.24 ± 0.25	1.26 ± 0.17	0.070 ^a	-	-	-
$E_{loc} (\times e^{-2})$	2.00 ± 0.48	1.84 ± 0.34	1.82 ± 0.28	0.009 ^a	0.004	0.008	0.599
L_p	79.24 ± 20.34	84.16 ± 18.51	80.94 ± 13.04	0.187 ^a	-	-	-
$C_p (\times e^{-2})$	1.94 ± 0.22	1.91 ± 0.28	1.98 ± 0.23	0.189 ^a	-	-	-
γ	5.00 ± 0.37	4.79 ± 0.32	4.83 ± 0.29	<0.001 ^a	0.004	<0.001	0.107
λ	1.38 ± 0.02	1.37 ± 0.02	1.38 ± 0.03	0.147 ^a	-	-	-
σ	3.62 ± 0.24	3.48 ± 0.21	3.50 ± 0.19	<0.001 ^a	0.002	<0.001	0.575

E_{glob} : 全局效率; E_{loc} : 局部效率; L_p : 最短路径长度; C_p : 集聚系数; γ : 标准化集聚系数; λ : 标准化最短路径长度; σ : 小世界属性。

3) CSVD-s 组枢纽分布部分重组如果某节点效率比网络的平均节点效率至少高一个标准差[8] [9], 则称该节点为枢纽。我们发现 CSVD-m 组和 HC 组的枢纽分布相同, 而 CSVD-s 组中的枢纽分布部分重组, 三组间有 10 个共同区域, 主要位于双侧枕下回(inferior occipital gyrus, IOG)、角回、颞横回、颞中回(颞极)、右侧顶下回和左侧缘上回(supramarginal gyrus, SMG)。与 CSVD-m 组和 HC 组相比, CSVD-s 组增加的枢纽区域为双侧眶内额上回(medial orbital superior frontal gyrus, ORBsupmed)和左侧眶部额回(orbital middle frontal gyrus, ORBmid), 同时缺少的枢纽区域为双侧中央沟盖(Rolandic operculum, ROL)和右侧 SMG (见表 3)。

Table 3. Hub regions of white matter networks in both the CSVD and control groups

表 3. CSVD 组和 HC 组白质网络的枢纽区域

CSVD-s 组		CSVD-m 组		Controls 组	
区域	$E_{\text{nodal}} (\times e^{-2})$	区域	$E_{\text{nodal}} (\times e^{-2})$	区域	$E_{\text{nodal}} (\times e^{-2})$
IOG.L	3.10	IOG.L	2.69	IOG.L	2.72
IOG.R	3.21	IOG.R	2.92	IOG.R	3.05
IPL.R	2.41	IPL.R	2.37	IPL.R	2.20
SMG.L	2.94	SMG.L	2.86	SMG.L	2.73
ANG.L	2.64	ANG.L	2.45	ANG.L	2.54
ANG.R	2.50	ANG.R	2.46	ANG.R	2.38
HES.L	2.83	HES.L	2.74	HES.L	2.77
HES.R	2.75	HES.R	2.74	HES.R	2.84
TPOmid.L	2.73	TPOmid.L	2.29	TPOmid.L	2.32
TPOmid.R	2.67	TPOmid.R	2.41	TPOmid.R	2.43
ORBmid.L	2.48	ROL.L	2.24	ROL.L	2.20
ORBsupmed.L	2.43	ROL.R	2.25	ROL.R	2.23
ORBsupmed.R	2.53	SMG.R	2.34	SMG.R	2.26

IOG: 枕下回; IPL: 顶下缘角回; SMG: 缘上回; ANG: 角回; HES: 颞横回; TPOmid: 颞中回(颞极); ORBmid: 眶部额回; ORBsupmed: 眶内额上回; ROL: 中央沟盖。 E_{nodal} 表示节点效率的 AUC 值。

4) CSVD-s 组区域属性三组间节点效率显著(ANCOVA, $p < 0.05$)改变的 13 个脑区(表 4), 主要位于皮层下、默认模式网络(default mode network, DMN)及注意力相关的功能模块, 如和注意力功能模块[10]。与 CSVD-m 和 HC 组相比, CSVD-s 组在双侧 ORBsupmed、左侧眶部额回、前扣带回(anterior cingulate gyrus, ACG)、海马、杏仁核、壳核、苍白球、丘脑和左侧内侧额上回节点效率显著增加($p < 0.05$) (见表 4)。

5) CSVD-m 组节点效率与认知参数的相关性 CSVD-m 组和 HC 组的认知评分与节点效率显著相关($p < 0.05$, FDR 校正) (见图 2(b), 图 2(c)), 而 CSVD-s 组不存在显著相关关系(见图 2(a))。简言之, CSVD-m 患者和 HC 组的节点与 MoCA、AVLT 和 SDMT 评分呈显著负相关, 与 SCWT 和 TMT(B-A)评分呈正相关。CSVD-m 组显著相关区域主要包括内侧眶部额上回、眶部额中回、杏仁核、ACG、苍白球, 而 HC 组则包括眶部额上/下回、海马、壳核、苍白球、丘脑。

Table 4. Brain regions showing significantly altered nodal efficiency among the three groups for the white matter networks
表 4. 三组间白质网络的节点效率显著改变的大脑区域

模块	区域	$E_{\text{nodal}} (\times e^{-2})$			p value (ANCOVA)	p value (post-hoc)		
		CSVD-s 组	CSVD-m 组	HC 组		CSVD-s vs. HC	CSVD-s vs. CSVD-m	CSVD-m vs. HC
attention	ORBsup.L	1.91 ± 0.88	1.56 ± 0.70	1.57 ± 0.65	0.010	0.010	0.004	N.S.
attention	ORBmid.L	2.49 ± 1.25	1.99 ± 0.90	1.96 ± 0.68	0.002	0.002	0.001	N.S.
attention	ORBinf.L	1.98 ± 0.88	1.56 ± 0.63	1.56 ± 0.58	<0.001	0.001	<0.001	N.S.
Subcortical	OLF.L	1.73 ± 0.69	1.44 ± 0.62	1.44 ± 0.46	0.009	0.008	0.004	N.S.
DMN	SFGmed.R	2.04 ± 1.08	1.76 ± 0.78	1.69 ± 0.57	0.038	0.015	0.032	N.S.
DMN	ORBsupmed.L	2.43 ± 1.26	1.95 ± 0.80	1.94 ± 0.62	0.002	0.002	0.001	N.S.
DMN	ORBsupmed.R	2.53 ± 1.23	2.09 ± 0.87	2.04 ± 0.68	0.005	0.003	0.004	N.S.
DMN	ACG.L	1.98 ± 0.96	1.69 ± 0.48	1.74 ± 0.36	0.013	0.026	0.004	N.S.
Subcortical	HIP.L	1.77 ± 0.60	1.55 ± 0.52	1.52 ± 0.41	0.012	0.007	0.008	N.S.
Subcortical	AMYG.L	1.97 ± 0.89	1.61 ± 0.78	1.69 ± 0.64	0.019	0.046	0.005	N.S.
Subcortical	PUT.L	1.50 ± 0.49	1.36 ± 0.47	1.28 ± 0.29	0.015	0.004	0.046	N.S.
Subcortical	PAL.L	1.87 ± 0.99	1.46 ± 0.79	1.30 ± 0.65	<0.001	<0.001	0.002	N.S.
Subcortical	THA.L	1.29 ± 0.46	1.14 ± 0.31	1.13 ± 0.24	0.013	0.010	0.006	N.S.

ORBsup: 眶部额上回; ORBinf: 眶部额下回; OLF: 嗅皮质; SFGmed: 内侧额上回; ACG: 前扣带回; HIP: 海马; AMYG: 杏仁核; PUT: 壳核; PAL: 苍白球; THA: 丘脑; N.S.: 无显著性差异。

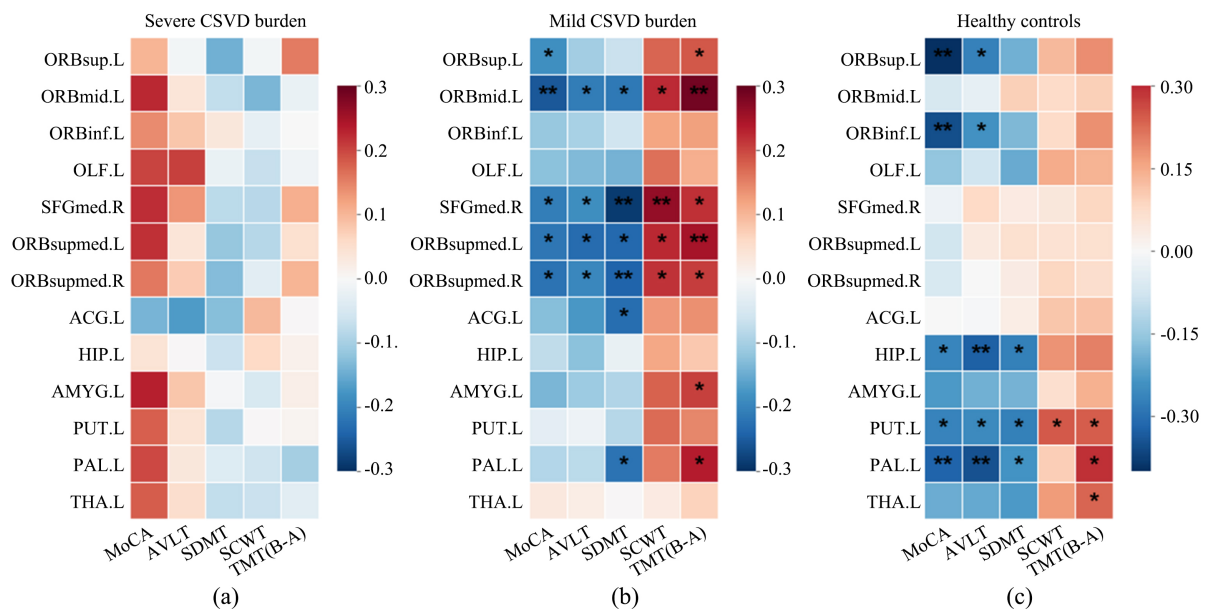


Figure 2. Pearson's correlations between nodal efficiency and cognitive parameters in both the CSVD and control groups
图 2. CSVD 组和 HC 组节点效率与认知参数之间 Pearson 相关性

4. 讨论

本研究使用概率性纤维追踪构建大脑结构网络,采用图论方法研究 CSVD 患者结构网络拓扑属性的变化。结果表明,CSVD 患者仍然存在小世界属性,但是与 CSVD-m 组和 HC 组相比,CSVD-s 组的网络拓扑属性的确发生了变化,在广泛的稀疏阈值范围内表现出 E_{loc} 、 γ 和 σ 的增加。这些结果暗示了 CSVD-s 患者结构脑网络中信息交换的障碍。此外,CSVD-s 患者节点效率的显著提高主要位于皮层下、DMN 和注意力功能模块。有趣的是,没有在 CSVD-s 组中观察到节点效率与认知参数之间的显著相关关系,而是在 CSVD-m 组和 HC 组观察到节点效率与认知参数之间的显著相关性。我们的发现揭示了总 CSVD 负荷不同患者结构网络破坏的差异,为进一步探索 CSVD 患者认知障碍的神经机制提供了依据。

人脑是具有小世界属性的复杂网络,其特征是高集聚系数和短路径长度,这反映了全局完整性和局部特征性之间的平衡[11][12]。在本研究中,CSVD 患者和 HC 组均表现出小世界属性表明 CSVD 患者中大脑的基本组织是保守的,支持了小世界网络可以在一定程度上耐受发育或疾病引起的大脑结构改变的观点[13]。但是,与 CSVD-m 组和 HC 组不同,CSVD-s 组的 E_{loc} 、 γ 和 σ 显著增加,这意味着 CSVD-s 患者的结构网络具有更高的信息处理速度和传递效率[14]。我们之前关于 CSVD 患者功能网络的研究发现 CSVD 患者 E_{loc} 和 γ 明显下降[15]。Wang 等人报道了结构改变和功能改变在一定程度上互为因果关系[16]。我们推测,由于疾病导致功能网络的信息处理和传输效率下降,CSVD 患者的结构网络进行了适应性重组和优化,以保证大脑功能的正常运行。局部特征性明显增加,但全局完整性却没有,这说明 CSVD 患者的结构网络确实经过了适应性的重组和优化,并倾向于向规则网络的拓扑模式转变。此外,与 CSVD-m 组相比,CSVD-s 组的病理改变更严重,MRI 特征更多样,拓扑结构破坏更严重。因此,可以解释与 HC 组相比,只观察到 CSVD-s 组显著改变。

枢纽区域在大脑中占据中心位置,它们很容易在脑部疾病中出现断裂和功能障碍[17]。我们发现三组的枢纽区域分布高度相似,枢纽区域主要位于枕叶、顶叶和颞叶,支持结构网络的枢纽区域在整个发育过程中是保守的观点[8]。此外,与 CSVD-m 组和 HC 组相比,CSVD-s 组增加了双侧 ORBsupmed 和左侧 ORBmid 作为额外枢纽区域,同时缺失了双侧 ROL 和右侧 SMG 枢纽区域。这可能是由于 CSVD-s 组的大脑结构网络在病程中发生了变化,影响了信息传输的最佳路径,最终导致了枢纽分布的改变。双侧 ROL 和右 SMG 枢纽区的缺失表明情绪识别能力和语言生成能力受损[18][19]。我们假设,正是为了补偿受损的功能,才增加了枢纽区域。双侧 ORBsupmed 及左侧 ORBmid 在情绪调整、认知功能及工作记忆中发挥的关键作用恰巧证实了我们的假设[20][21]。换句话说,CSVD 组中枢纽的重新分布可以被解释为一种补偿机制。

在本研究中,我们还研究了节点效率。与 CSVD-m 组和 HC 组相比,CSVD-s 组在 13 个脑区的节点效率都有所增加,主要是在额叶、中心、颞叶及扣带回区域。这反映了网络的局部特征性的提高,并与全局属性的分析结果保持一致。这些区域大多参与皮质-纹状体-丘脑-皮质环路,协助不同的功能,如情感和奖励处理、工作记忆和执行功能,以及运动和反应抑制[22]。因此,CSTC 环路相关区域节点效率的改变也是 CSVD-s 组认知功能损害的原因之一。此外,这些区域主要分布在 DMN、注意和皮层下相关的功能模块中。CSVD 认知障碍患者 DMN 纤维束的微观结构会发生改变,不同网络之间的负连通性降低[23][24]。我们的结果进一步支持了上述观点。

值得注意的是,CSVD 负荷是预测患者认知障碍的一个重要因素[25]。以前有研究显示,中/重度 CSVD 患者 MoCA 分数明显低于轻度 CSVD 组的患者[26]。我们发现 CSVD-s 组节点效率普遍提高,因此节点效率可能与 MoCA、AVLT 和 SDMT 评分呈潜在的负相关,而与 SCWT 和 TMT 评分呈正相关。耐人寻味的是,节点效率与认知参数之间的潜在相关性与我们在 CSVD-m 患者和 HC 组中的结果一致,但 CSVD-s

患者除外, 这可能是因为 CSVD-s 患者的大脑结构损伤更严重, 导致认知参数与节点效率之间的相关性不再是简单的线性关系。此外, 虽然 CSVD-m 组和 HC 组的节点效率与认知功能都有明显的相关性, 但两组的相关区域存在差异, 说明 CSVD 造成了与认知相关的关键脑区的转移。因此 CSVD-m 患者需要在临床上得到更多的关注。通过对他们进行筛查, 早期诊断和早期治疗, 可以防止或延缓疾病的发展。这些结果强调了研究总 CSVD 负荷不同患者网络指标和认知功能之间相关性的重要性, 这为更好地理解 CSVD 患者的认知障碍提供了启示。

本研究存在一定的局限性。首先, 我们为讨论结果提出了一些假设, 这些假设需要在今后的研究中通过收集更多的病例进一步验证。此外, 本研究仅阐述了被破坏的白质结构网络, 后续应结合功能 MRI 成像, 以进行 CSVD 中结构和功能关系的全面研究。最后, 尽管本研究引入了 CSVD 总负荷的概念来弥补了单一影像特征的缺陷, 但后续研究仍需深入探索在总负荷评分相同的情况下, 不同赋分特征是否影响大脑结构改变。

5. 结论

本研究通过概率性纤维追踪结合图论的方法, 揭示了 CSVD 患者脑结构网络破坏及其与认知功能的关系, 拓展了我们对总 CSVD 负荷不同患者拓扑属性改变的理解, 为 CSVD 的风险评估提供了新的理论基础。

基金项目

这项工作得到了国家自然科学基金项目(编号: 32100902)、中央高校基本科研项目(编号: SWU118065)、山东省自然科学基金面上项目(编号: ZR2020MH288)、山东省济南市科技计划项目(编号 201907052)的支持。

参考文献

- [1] Cuadrado-Godia, E., Dwivedi, P., Sharma, S., *et al.* (2018) Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focusing on Pathophysiology, Biomarkers, and Machine Learning Strategies. *Journal of Stroke*, **20**, 302-320. <https://doi.org/10.5853/jos.2017.02922>
- [2] Wardlaw, J.M., Smith, E.E., Biessels, G.J., *et al.* (2013) Neuroimaging Standards for Research into Small Vessel Disease and Its Contribution to Ageing and Neurodegeneration. *The Lancet Neurology*, **12**, 822-838. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
- [3] Klarenbeek, P., van Oostenbrugge, R.J., Rouhl, R.P., Knottnerus, I.L. and Staals, J. (2013) Ambulatory Blood Pressure in Patients with Lacunar Stroke: Association with Total MRI Burden of Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*, **44**, 2995-2999. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002545>
- [4] Brickman, A.M. (2013) Contemplating Alzheimer's Disease and the Contribution of White Matter Hyperintensities. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **13**, 415. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0415-7>
- [5] Pinter, D., Enzinger, C. and Fazekas, F. (2015) Cerebral Small Vessel Disease, Cognitive Reserve and Cognitive Dysfunction. *Journal of Neurology*, **262**, 2411-2419. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7776-6>
- [6] He, Y. and Evans, A. (2010) Graph Theoretical Modeling of Brain Connectivity. *Current Opinion in Neurology*, **23**, 341-350. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32833aa567>
- [7] Fazekas, F., Chawluk, J.B., Alavi, A., Hurtig, H.I. and Zimmerman, R.A. (1987) MR Signal Abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's Dementia and Normal Aging. *AJR American Journal of Roentgenology*, **149**, 351-356. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.351>
- [8] Wen, H., Liu, Y., Reikik, I., *et al.* (2017) Disrupted Topological Organization of Structural Networks Revealed by Probabilistic Diffusion Tractography in Tourette Syndrome Children. *Human Brain Mapping*, **38**, 3988-4008. <https://doi.org/10.1002/hbm.23643>
- [9] Cao, Q., Shu, N., An, L., *et al.* (2013) Probabilistic Diffusion Tractography and Graph Theory Analysis Reveal Abnormal White Matter Structural Connectivity Networks in Drug-Naive Boys with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Neuroscience*, **33**, 10676-10687. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4793-12.2013>

-
- [10] He, Y., Wang, J., Wang, L., *et al.* (2009) Uncovering Intrinsic Modular Organization of Spontaneous Brain Activity in Humans. *PLOS ONE*, **4**, e5226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005226>
- [11] Sporns, O. (2011) The Human Connectome: A Complex Network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1224**, 109-125. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05888.x>
- [12] Sporns, O., Tononi, G. and Kötter, R. (2005) The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *PLOS Computational Biology*, **1**, e42. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0010042>
- [13] He, Y., Dagher, A., Chen, Z., *et al.* (2009) Impaired Small-World Efficiency in Structural Cortical Networks in Multiple Sclerosis Associated with White Matter Lesion Load. *Brain*, **132**, 3366-3379. <https://doi.org/10.1093/brain/awp089>
- [14] Sporns, O. and Honey, C.J. (2006) Small Worlds inside Big Brains. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**, 19219-19220. <https://doi.org/10.1073/pnas.0609523103>
- [15] Xin, H., Wen, H., Feng, M., *et al.* (2022) Disrupted Topological Organization of Resting-State Functional Brain Networks in Cerebral Small Vessel Disease. *Human Brain Mapping*, **43**, 2607-2620. <https://doi.org/10.1002/hbm.25808>
- [16] Wang, Z., Dai, Z., Gong, G., Zhou, C. and He, Y. (2015) Understanding Structural-Functional Relationships in the Human Brain: A Large-Scale Network Perspective. *Neuroscientist*, **21**, 290-305. <https://doi.org/10.1177/1073858414537560>
- [17] van den Heuvel, M.P. and Sporns, O. (2013) Network Hubs in the Human Brain. *Trends in Cognitive Sciences*, **17**, 683-696. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.012>
- [18] Triarhou, L.C. (2021) Cytoarchitectonics of the Rolandic Operculum: Morphofunctional Ponderings. *Brain Structure and Function*, **226**, 941-950. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02258-z>
- [19] Wada, S., Honma, M., Masaoka, Y., *et al.* (2021) Volume of the Right Supramarginal Gyrus Is Associated with a Maintenance of Emotion Recognition Ability. *PLOS ONE*, **16**, e0254623. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254623>
- [20] Zhao, P., Yan, R., Wang, X., *et al.* (2019) Reduced Resting State Neural Activity in the Right Orbital Part of Middle Frontal Gyrus in Anxious Depression. *Front Psychiatry*, **10**, 994. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00994>
- [21] Zhao, C., Zhu, J., Liu, X., *et al.* (2018) Structural and Functional Brain Abnormalities in Schizophrenia: A Cross-Sectional Study at Different Stages of the Disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **83**, 27-32. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.12.017>
- [22] Milad, M.R. and Rauch, S.L. (2012) Obsessive-Compulsive Disorder: Beyond Segregated Cortico-Striatal Pathways. *Trends in Cognitive Sciences*, **16**, 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.003>
- [23] Liu, R., Wu, W., Ye, Q., *et al.* (2019) Distinctive and Pervasive Alterations of Functional Brain Networks in Cerebral Small Vessel Disease with and without Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **47**, 55-67. <https://doi.org/10.1159/000496455>
- [24] Papma, J.M., de Groot, M., de Koning, I., *et al.* (2014) Cerebral Small Vessel Disease Affects White Matter Microstructure in Mild Cognitive Impairment. *Human Brain Mapping*, **35**, 2836-2851. <https://doi.org/10.1002/hbm.22370>
- [25] Chen, X., Wang, J., Shan, Y., *et al.* (2019) Cerebral Small Vessel Disease: Neuroimaging Markers and Clinical Implication. *Journal of Neurology*, **266**, 2347-2362. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9077-3>
- [26] Chen, H., Wan, H., Zhang, M., *et al.* (2021) Cerebral Small Vessel Disease May Worsen Motor Function, Cognition, and Mood in Parkinson's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, **83**, 86-92. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.12.025>