

缺血性脑卒中后认知障碍患者静息态脑功能网络的拓扑属性分析

王碧茹 王丝蕊 苗国富 陈卓 廖维靖

武汉大学中南医院神经康复科, 武汉 430071

通信作者: 廖维靖, Email: weijingliao@sina.com

【摘要】目的 探究缺血性脑卒中后认知障碍 (iPSCI) 患者大脑静息态功能网络拓扑属性的改变及其与认知障碍的关系。**方法** 招募 iPSCI 患者 21 例, 设为 iPSCI 组, 另招募性别、年龄和受教育程度与患者组相匹配的健康志愿者 21 例, 设为对照 (HC) 组。采集 2 组受试者的 3D-T1 结构数据和静息态脑功能数据, 利用图论法分析脑网络拓扑属性的变化, 对 2 组受试者各脑区的度中心性 (DC)、中介中心性 (BC) 和全局拓扑属性采用两独立样本 *t* 检验进行比较, 并对发生显著变化的拓扑属性与蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分和简易精神状态检查量表 (MMSE) 的相关性进行 Spearman 相关性分析。**结果** iPSCI 组的 DC 较 HC 组显著增高的脑区有右侧眶部额中回、右侧海马、右侧丘脑, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 较 HC 组显著降低的脑区有左侧中央沟盖、左侧中央后回、左侧缘上回、左侧角回、左侧尾状核、右侧尾状核、左侧豆状壳核、左侧颞横回、左侧颞上回和左侧颞极, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。iPSCI 组的 BC 较 HC 组显著增高的脑区有左侧眶部额中回、左侧楔叶和右侧楔前叶, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 较 HC 组显著降低的脑区有左侧尾状核、左侧颞极: 颞上回、左侧颞下回, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 HC 组比较, iPSCI 组的最短路径长度 (L_p) 和标准化最短路径长度 (λ) 的曲线下面积 (AUC) 显著增加, 标准化聚类系数 (γ) 和小世界指数 (σ) 的 AUC 显著减小, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。左侧中央沟盖、左侧中央后回、左侧尾状核、左侧颞横回、左侧颞上回、左侧颞极的 DC 与 MoCA 评分和 MMSE 评分呈中等正相关 ($r > 0.4, P < 0.05$); 左侧尾状核和左侧颞极的 BC 与 MoCA 评分和 MMSE 评分呈中等正相关 ($r > 0.4, P < 0.05$)。**结论** 认知功能障碍主要与语言相关的脑区和尾状核节点属性的下降密切相关。额叶、海马、丘脑、纹状体和默认网络拓扑属性的重构可能是 iPSCI 后自我修复机制引起的。虽然 iPSCI 患者的脑功能网络仍具有小世界属性, 但尚处于低效能、高成本的状态。

【关键词】 缺血性脑卒中后认知障碍; 图论; 拓扑属性

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC2002302)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.11.005

The topology of resting-state functional networks in the brain after an ischemic stroke

Wang Biru, Wang Sirui, Miao Guofu, Chen Zhuo, Liao Weijing

Department of Rehabilitation Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: Liao Weijing, Email: weijingliao@sina.com

【Abstract】 Objective To explore any changes in the topology of the brain's resting-state functional networks after an ischemic stroke causing cognitive impairment (iPSCI) and their relationship with the impairment.

Methods Twenty-one patients with impaired cognition after a stroke were recruited into an iPSCI group, and 21 healthy counterparts matched in gender, age and the education level formed the control (HC) group. Three-dimensional T1-weighted anatomical images and resting state functional magnetic resonance images of all of the subjects were collected and any differences in brain network topology were analyzed using graph theory. The degree of centrality (DC), between centrality (BC) and the global topological properties of each brain region were compared using independent-sample *t*-tests. Spearman correlation coefficients were computed to analyze the significance of any correlation between topology differences and Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) or Mini-Mental Status Examination (MMSE) scores. **Results** Compared with the HC group, a significant DC increase was observed in the orbital part of the right of middle frontal gyrus (ORBmid.R), the right hippocampus (HIP.R), and the right thalamus (THA.R). There was a significant decrease in the left Rolandic operculum (ROL.L), the left postcentral gyrus (PoCG.L), the left supramarginal gyrus (SMG.L), the left angular gyrus (ANG.L), the left and right caudate nucleus (CAU.L and CAU.R), the putamen of the left lenticular nucleus (PUT.L), the left Heschl gyrus (HES.L),

the left superior temporal gyrus (STG.L), and the temporal pole of the left superior temporal gyrus (TPOsup.L). Compared with the HC group, the brain regions of the iPSCI group in which the BC had increased significantly were the orbital part of the left middle frontal gyrus (ORBmid.L), the left cuneus (CUN.L), and the right precuneus (PCUN.R). DC was significantly decreased in the left caudate nucleus (CAU.L), the left temporal pole of the superior temporal gyrus (TPOsup.L), and the left of inferior temporal gyrus (ITG.L). Compared with the HC group, the area under the receiver operating curve (AUC) of the shortest path length (L_p) and the normalized L_p (λ) of the iPSCI group increased significantly, and the AUC of the normalized clustering coefficient (γ) and small-worldness (σ) decreased significantly. The DCs of the ROL.L, PoCG.L, CAU.L, HES.L, STG.L and TPOsup.L regions showed moderate positive correlation with the MoCA and MMSE scores ($r>0.4$), as did the BC of the CAU.L and TPOsup.L regions ($r>0.4$). **Conclusions** Cognitive impairment is mainly associated with decreased nodal properties in the brain regions related to language and in the caudate nucleus. The topology of the frontal lobe, hippocampus, thalamus, striatum and default networks may self-repair after an iPSCI. The brain's functional network after an iPSCI still has small-world properties, but with low efficiency and high cost.

【Key words】 Ischemic stroke; Cognitive impairment; Graph theory; Brain topology

Funding: China's National Key R&D Program (2018YFC2002302)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.11.005

脑卒中是世界范围内导致死亡和残疾的主要原因之一,大部分脑卒中幸存者会伴有各种神经功能障碍^[1]。有研究报道,高达三分之一的脑卒中患者存在认知障碍,其中缺血性脑卒中后认知障碍(ischemic post-stroke cognitive impairment, iPSCI)占大多数^[2]。iPSCI 主要受累的区域包括结构和视空间、记忆、注意力、定向力和执行功能等,严重阻碍患者的全面康复,并导致患者的独立生活和工作能力进一步下降^[3]。

静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)可通过静息状态下不同区域的血氧水平信号来反映大脑神经元自发活动的情况,已被广泛应用于脑网络的研究^[4]。图论分析法是一种复杂网络的数学分析方法,它可将大脑简化成节点与边的排列组合,进而对全脑结构或功能连接网络进行全面的分析^[5]。目前,已有独立成分分析研究证实, iPSCI 患者的部分脑区间存在功能连接的异常,且与其病理生理学机制密切相关,其中以默认网络(default mode network, DMN)的改变最为突出^[6-7],但尚未见有研究分析 iPSCI 患者与健康人全脑功能连接的差异。

本课题组假设, iPSCI 患者的大脑功能网络拓扑学结构发生了改变,而其异常的拓扑结构可能与患者临床上所表现的功能障碍相关。本研究采用图论分析方法探索了 iPSCI 患者和健康人之间的脑功能网络拓扑属性差异,并分析了 iPSCI 患者脑功能连接网络异常与临床症状的潜在关系,以期对 iPSCI 的神经发生机制提供新的见解。

对象与方法

一、研究对象

iPSCI 患者纳入标准:①符合《中国脑血管疾病分类 2015》关于脑卒中的诊断标准^[8],且经 CT 或 MRI 检查证实;②初次发病;③发病时间为 7 天至 3 个月;④年龄为 40~80 岁;⑤经认知能力筛查记录表评定为有轻度或中度认知障碍,即 $10 \leq \text{MMSE}$ 评分 < 27 或 $10 \leq \text{MoCA}$ 评分 ≤ 26 (教育经历 > 6 年);⑥右利手;⑦无严重失语症,可完成整个实验;⑧签署知情同意书。

iPSCI 患者排除标准:①生命体征不稳定;②开颅手术后或颅骨缺损;③阿尔兹海默症、脑炎、外伤性脑损伤和帕金森病引起的认知能力下降;④装有心脏起搏器、幽闭恐惧症等 MRI 扫描禁忌症。

健康志愿者纳入标准:①无认知障碍;②年龄、性别和受教育程度与本研究入选的 iPSCI 患者相匹配;③右利手;④签署知情同意书。

本研究由武汉大学中南医院医学研究伦理委员会批准(伦理号:2019012)。选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在武汉大学中南医院神经康复科就诊且符合上述标准的 iPSCI 患者 21 例,设为 iPSCI 组,其中男 18 例,女 3 例;平均年龄(55.81 ± 10.61)岁。另招募符合上述标准的健康志愿者 21 例,设为对照(healthy control, HC)组。2 组受试者的性别、平均年龄、平均受教育年限、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment scale, MoCA)评分和简易精神状态检查量表(mini-mental status examination, MMSE)评分等一般资料见表 1。

二、MRI 数据采集

采用德国西门子公司生产的 MAGNETOM Trio 3.0T 型磁共振扫描仪对 2 组受试者进行 MRI 检查(64 通道头线圈),包含 3D-T1 加权像和 rs-fMRI 扫描。2 组受试者采取仰卧位,线圈内垫海绵泡沫以固定

表 1 2 组受试者一般资料

组别	例数	性别		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	受教育年限 (年, $\bar{x}\pm s$)	病灶侧别(例)		病灶数量(例)		病灶部位(例)	
		男	女			左	右	单个	多个	皮质	皮质下
HC 组	21	17	4	60.10±6.59	11.81±2.80	-	-	-	-	-	-
iPSCI 组	21	18	3	55.81±10.61	12.24±3.03	16	5	9	12	15	6

组别	例数	病灶体积(mm^3 , $\bar{x}\pm s$)	平均病程(d , $\bar{x}\pm s$)	MoCA 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	MMSE 评分(分, $\bar{x}\pm s$)
HC 组	21	-	-	29.10±1.14	29.33±0.73
iPSCI 组	21	83149±69981	47.57±50.00	15.48±5.22	18.57±5.58

注: -为 HC 组无疾病相关数据

受试者头部,并给予耳塞以隔绝噪声,嘱受试者闭上眼睛,安静且放松地平躺在扫描床上。3D-T1 加权像采用磁化强度预备梯度回波序列(magnetization-prepared rapid gradient-echo, MPRAGE),具体参数为:重复时间 2000 ms,回波时间 2.3 ms,翻转角 8° ,层厚 1.0 mm,视野 $200\text{ mm}\times 160\text{ mm}$,体素大小 $1\times 1\times 1\text{ mm}^3$ 。rs-fMRI 采用平面回波成像序列(echo-planar imaging, EPI),具体参数为:重复时间 2000 ms,回波时间 30 ms,层厚 4.0 mm,共 35 层,翻转角 78° ,矩阵 64×64 ,视野 $240\text{ mm}\times 240\text{ mm}$,体素大小 $3.75\times 3.75\times 4\text{ mm}^3$,扫描时间为 480 s。

三、数据预处理

在矩阵实验室(matrix laboratory, MATLAB, 美国 MathWorks 公司开发)环境下运行的统计参数映射 12(Statistical Parametric Mapping, SPM12)和用于脑成像的数据处理和分析的工具箱(data processing & analysis of brain imaging, DPABI)进行如下图像预处理:①将医学数字成像和通信(digital imaging and communications in medicine, DICOM)文件转换为神经影像信息学技术(neuroimaging informatics technology initiative, NIFTI)图像;②将前 10 个时间点序列舍弃以降低误差;③头动校正和层面校正,所有受试者的头部运动范围在 x、y、z 三轴各方向上,头部平动不得超过 2 mm,旋转角度不得超过 2° ;④利用 T1 结构图像信息,将 rs-fMRI 数据采用 $3\times 3\times 3\text{ mm}^3$ 体素的大小为基本单位,重新采样到蒙特利尔神经病学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)标准脑空间的功能像模板进行归一化;⑤利用 $4\times 4\times 4\text{ mm}^3$ 的半高全宽(full width of half maximum, FWHM)的高斯核函数对图像进行空间平滑以降低空间噪声;⑥去除线性漂移,用时间带通滤波(0.01~0.08 Hz)消除由呼吸和心跳产生的高频生理性噪声。

四、脑功能网络构建

利用自动解剖标记(automated anatomical labeling, AAL)模板将每个受试者的大脑皮质表面分割成 90 个区域(每个半球 45 个区域)作为网络节点,节点之间的 Pearson 相关系数作为边,从而构建一个 90×90 的功能连接矩阵。

五、脑功能网络分析

以稀疏度设定阈值,取值范围 0.05~0.50,步长设置为 0.01,进行节点及全局拓扑属性分析。同时计算每个功能网络拓扑属性指标的多阈值曲线下面积(area under the curve, AUC)。AUC 独立于单一的阈值选择,已被证明对脑网络的拓扑改变高度敏感^[9]。

1. 节点拓扑属性包括:①度中心性(degree centrality, DC)——指网络中与该节点实际形成有效连接的路径数,是衡量节点重要性的直接指标;②中介中心性(betweenness centrality, BC)——指网络中经过某一既定节点的任意两个节点的最短路径数量,也可反映该节点与整个网络连接程度及其在网络中的重要性。

2. 全局拓扑属性包括:①全局效率(global efficiency, Eg)——指整体网络内所含全部节点的连接效率的平均值,反映大脑整体网络对信息传递的传输能力;②局部效率(local efficiency, Eloc)——指局部网络内部所有节点的连接效率的平均值,反映局部区域网络内部信息传递转换的效率;③最短路径长度(shortest path length, Lp)——指能够将两个节点连接起来的最短的那条路径的长度,体现了节点间信息传递的最优路径,对网络内信息的快速传递有着重要作用;④聚类系数(clustering coefficient, Cp)——是指某个网络节点的邻居节点间已经形成的连接路径数与最大可能形成连接的路径数的比值,是用来量化脑功能网络对某种功能的群集分化程度的指标,表现了群集对某种信息专门处理能力;⑤小世界指数(small-worldness, σ)——针对每一个被试的脑白质网络共产生 1000 个与其节点和节点度分布匹配的随机网络,将每个受试者实际脑网络拓扑属性除以 1000 个随机网络的相应属性后得到标准化聚类系数(γ)和标准化最短路径长度(λ), $\gamma = C_{\text{real}}/C_{\text{rand}}$ (其中 real 代表实际网络, rand 代表随机网络), $\lambda = L_{\text{real}}/L_{\text{rand}}$, 小世界指数 $\sigma = \gamma/\lambda$, 当某网络 $\sigma > 1$ 时,表示此网络具有“小世界”属性。

六、统计学方法

采用 SPSS 23.0 版软件学软件对本研究所得数据进行分析,数值变量以($\bar{x}\pm s$)表示。对性别进行 χ^2 检验,对年龄、受教育年限、病程、MMSE 评分、MoCA 评

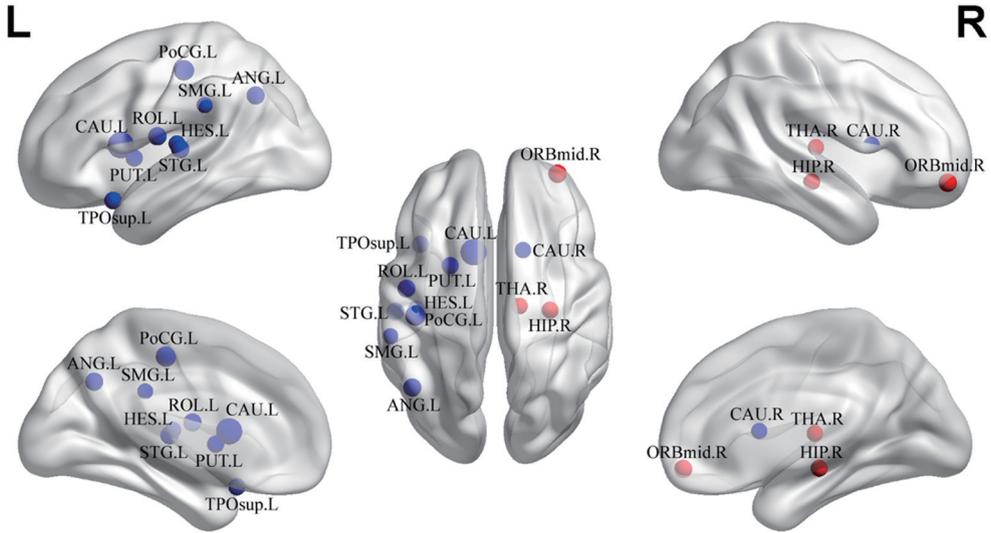
分、节点和全局属性各指标 AUC 等进行两独立样本 *t* 检验。对有统计学差异的脑功能网络拓扑属性和临床参数(MOCA 和 MMSE 评分)进行 Spearman 相关性分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、2 组受试者脑功能连接网络节点拓扑属性的比较

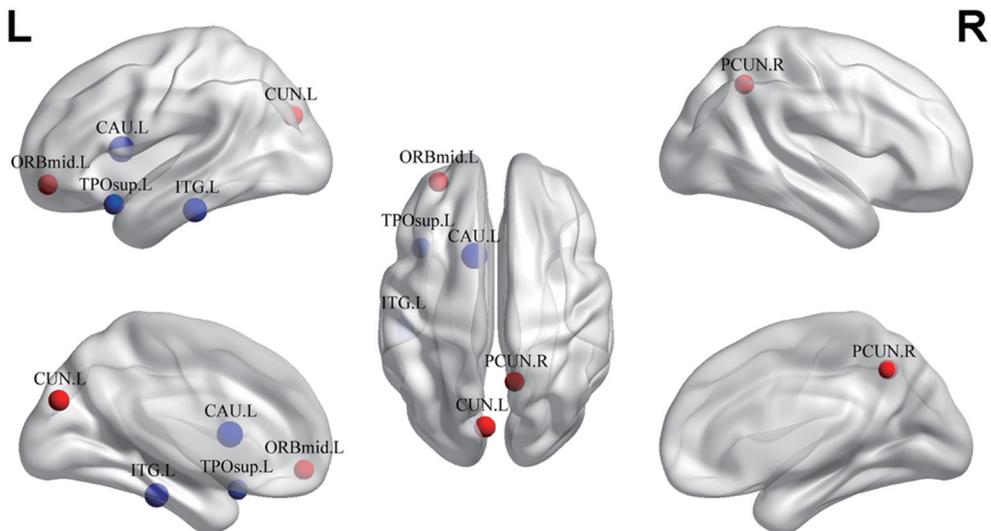
iPSCI 组的 DC 较 HC 组显著增高的脑区有右侧眶部额中回、右侧海马、右侧丘脑,差异均有统计学意义

($P < 0.05$); iPSCI 组 DC 较 HC 组显著降低的脑区有左侧中央沟盖、左侧中央后回、左侧缘上回、左侧角回、左侧尾状核、右侧尾状核、左侧豆状壳核、左侧颞横回、左侧颞上回和左侧颞极,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2 和图 1。iPSCI 组的 BC 较 HC 组显著增高的脑区有左侧眶部额中回、左侧楔叶和右侧楔前叶,差异均有统计学意义($P < 0.05$); iPSCI 组的 BC 较 HC 组显著降低的脑区有左侧尾状核、左侧颞极;颞上回、左侧颞下回,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 3 和图 2。



注:红色代表 DC 增高的节点——右侧眶部额中回(right of middle frontal gyrus, orbital part, ORBmid.R)、右侧海马(right of hippocampus, HIP.R)、右侧丘脑(right of thalamus, THA.R);蓝色代表 DC 降低的节点——左侧中央沟盖(left of rolandic operculum, ROL.L)、左侧中央后回(left of postcentral gyrus, PoCG.L)、左侧缘上回(left of supramarginal gyrus, SMG.L)、左侧角回(left of angular gyrus, ANG.L)、左侧尾状核(left of caudate nucleus, CAU.L)、右侧尾状核(right of caudate nucleus, CAU.R)、左侧豆状壳核(left of lenticular nucleus, putamen, PUT.L)、左侧颞横回(left of heschl gyrus, HES.L)、左侧颞上回(left of superior temporal gyrus, STG.L)、左侧颞极:颞上回(left of temporal pole-superior temporal gyrus, TPOsup.L)

图 1 2 组受试者各脑区有差异节点的三维立体展示图



注:红色代表 BC 增高的节点——ORBmid.L、左侧楔叶(LeftofCuneus, CUN.L)、右侧楔前叶(RightofPrecuneus, PCUN.R);蓝色代表 BC 降低的节点——CAU.L、TPOsup.L、左侧颞下回(LeftofInferior temporal gyrus, ITG.L)

图 2 2 组受试者 BC 有差异节点的三维立体展示图

表 2 2 组受试者各脑区的 DC 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	右侧眶部额中回	右侧海马	右侧丘脑	左侧中央沟盖	左侧中央后回	左侧缘上回	左侧角回
HC 组	21	4.710±2.729	7.279±3.855	9.951±5.363	9.217±3.054	10.099±3.255	7.809±4.199	7.751±3.410
iPSCI 组	21	7.369±3.882 ^a	10.410±5.053 ^a	13.204±4.548 ^a	6.058±4.740 ^a	6.386±4.544 ^a	5.184±4.150 ^a	5.191±4.150 ^a

组别	例数	左侧尾状核	右侧尾状核	左侧豆状壳核	左侧颞横回	左侧颞上回	左侧颞极;颞上回
HC 组	21	5.792±4.941	5.384±4.457	7.929±3.834	7.631±3.469	11.394±3.955	11.201±4.463
iPSCI 组	21	0.842±1.184 ^a	2.959±2.939 ^a	5.224±3.790 ^a	4.894±4.674 ^a	7.273±6.128 ^a	6.957±6.105 ^a

注:与 HC 组比较,^a $P<0.05$

表 3 2 组受试者各脑区的 BC 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	左侧眶部额中回	左侧楔叶	右侧楔前叶	左侧尾状核	左侧颞极;颞上回	左侧颞下回
HC 组	21	7.051±6.716	9.649±11.198	26.502±20.727	13.878±17.345	42.915±31.324	53.711±37.253
iPSCI 组	21	15.241±16.047 ^a	26.311±30.496 ^a	50.032±47.208 ^a	1.638±3.445 ^a	22.552±29.440 ^a	26.455±23.658 ^a

注:与 HC 组比较,^a $P<0.05$

表 4 2 组受试者脑功能连接网络的全局拓扑属性比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	C_p^{AUC}	L_p^{AUC}	γ^{AUC}	λ^{AUC}	σ^{AUC}	E_g^{AUC}	E_{loc}^{AUC}
HC 组	21	0.190±0.021	1.286±0.126	0.815±0.099	0.514±0.021	0.698±0.075	0.165±0.017	0.234±0.024
iPSCI 组	21	0.189±0.032	1.402±0.184 ^a	0.701±0.125 ^a	0.528±0.023 ^a	0.590±0.096 ^a	0.154±0.020	0.227±0.033

注:与 HC 组比较,^a $P<0.05$

二、2 组受试者脑功能连接网络的全局拓扑属性比较

全局拓扑属性比较结果显示,2 组受试者的小世界属性指标在阈值范围内 $\sigma(\gamma/\lambda)$ 均 >1 ,说明 iPSCI 组与 HC 组的脑功能连接网络均具有小世界属性。与 HC 组比较,iPSCI 组的 L_p 和 λ 的 AUC 显著增加, γ 和 σ 的 AUC 显著减小,差异均有统计学意义($P<0.05$); iPSCI 组的 C_p 、 E_g 和 E_{loc} 的 AUC 较 HC 组减小,但差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表 4。

三、脑功能连接网络拓扑属性与 MoCA 评分和 MMSE 评分的相关性分析

左侧中央沟盖、左侧中央后回、左侧尾状核、左侧颞横回、左侧颞上回、左侧颞极的 DC 与 MoCA 评分和 MMSE 评分呈中等正相关($r>0.4, P<0.05$);左侧尾状核和左侧颞极的 BC 与 MoCA 评分和 MMSE 评分呈中等正相关($r>0.4, P<0.05$)(表 5)。

表 5 脑功能连接网络拓扑属性与 MoCA 评分和 MMSE 评分的 Spearman 相关性分析

指标	MoCA		MMSE	
	r 值	P 值	r 值	P 值
DC17 左侧中央沟盖	0.452	0.003	0.560	<0.001
DC57 左侧中央后回	0.536	<0.001	0.620	<0.001
DC71 左侧尾状核	0.634	<0.001	0.538	<0.001
DC79 左侧颞横回	0.503	0.001	0.581	<0.001
DC81 左侧颞上回	0.498	0.001	0.626	0.001
DC83 左侧颞极;颞上回	0.450	0.003	0.476	0.001
BC71 左侧尾状核	0.515	<0.001	0.481	0.001
BC83 左侧颞极;颞上回	0.477	0.001	0.481	0.001

讨 论

本研究结果显示,与健康人相比,iPSCI 患者部分脑区的 DC 和 BC 会发生显著改变,其 L_p 和 σ 的 AUC 也显著降低,且语言相关的脑区和尾状核的 DC 和 BC 与 MoCA 评分和 MMSE 评分呈中等正相关。该结果提示,iPSCI 患者的大脑功能网络拓扑学结构会发生异常改变,且异常的拓扑结构和临床上所表现的功能障碍相关。

一、iPSCI 组和 HC 组脑功能网络节点属性的对比分析

DC 是衡量一个节点重要性的直接指标,可反映其在功能网络中的信息通信能力;BC 是指网络中经过某一既定节点的任意两个节点的最短路径数量,可反映该节点与整个网络连接程度及对其他节点间信息流的影响,也可体现该节点在网络中的重要性^[10]。颞横回为听觉中枢,处理初级传入听觉信息,颞上回、缘上回和角回属于 Wernicke 区,为左额顶网络的主要脑区之一^[11]。Berron 等^[14]的研究表明,早期 AD 患者的内侧颞叶功能连接减弱,且与工作记忆表现有关^[12]。Zhao 等^[13]的研究也发现,左前侧颞叶 DC 值的降低与语义表现缺陷的严重程度显著相关,且轻度认知障碍和 AD 患者的颞中回 BC 的降低与非文字记忆能力的下降有关。本研究发现,iPSCI 组的左侧缘上回、左侧角回、左侧颞横回和左侧颞上回的 DC 较 HC 组均明显降低,其左侧颞极和左侧颞下回的 BC 较 HC 组也明显减小,这与上述研究结果基本一致,提示这些脑区在 iPSCI 患者脑功能连接网络中的重要性遭到破坏,从而

影响了感觉性语言中枢功能的正常发挥,导致患者出现语音、语义、外显和工作记忆等语言相关的认知功能障碍。

研究证明,基底节不仅仅参与运动控制环路,它还与认知功能息息相关^[15]。纹状体属于基底节一个重要的组成结构,它除了涉及规划和执行运动路径、奖惩途径、强化学习、习惯的建立和维持等,还参与更高级的认知过程如注意定势转移^[16]。本研究发现,iPSCI 患者的双侧尾状核和左侧豆状壳核的 DC 明显降低,提示 iPSCI 患者的学习、注意障碍和这些脑区的功能拓扑属性异常可能有关。

额叶、海马和丘脑是调控高级认知功能的脑区。额叶是选择性注意、感觉运动控制、决策和目标导向行为等高级认知过程的调控中枢;海马是记忆中枢,在大脑存储和检索情景记忆的能力中发挥着关键作用;丘脑是高级皮质-丘脑-皮质经典回路的中继站,支持内侧前额叶皮质和海马之间的信息交流^[17]。近年来的研究表明,DMN 也与认知功能密切相关^[18-20],该网络在静息态下活动明显,在执行有目标导向的任务时活动则减弱,楔叶、楔前叶和角回均属于 DMN 的核心脑区。Chen 等^[21]的研究提示,主观认知功能下降人群的 DMN 节点属性较健康人群显著增强,存在功能连接体代偿机制以维持正常的认知表现。研究证明,脑卒中后大脑存在自我修复机制,缺血灶邻近或远隔部位会有不同程度的神经发生、血管发生、轴突萌发和突触发生,最终发生结构和功能重组,促进功能恢复^[22-23]。本研究发现,iPSCI 患者的右侧眶部额中回、右侧海马和右侧丘脑的 DC 较健康受试者显著增高,且左侧眶部额中回、左侧楔叶和右侧楔前叶的 BC 较健康受试者亦显著增高,反映了 iPSCI 患者的脑认知功能处于可代偿期,相应的认知资源在进行补偿性招募或重新分配,这可能与大脑损伤后的自我修复机制有关。

二、iPSCI 组和 HC 组脑功能网络全局属性的对比分析

功能分化和整合是脑网络的关键组织原则。在图论分析中,网络局部效率和聚类系数可以用来表征功能分化,网络全局效率和最短路径长度可以用来表征功能整合^[10]。本研究发现,iPSCI 组聚类系数和局部效率轻度降低,但组间差异无统计学意义,说明 iPSCI 患者与健康者的分化能力无差异。与 HC 组相比,iPSCI 患者的最短路径长度明显增加,表明网络信息传递的能力降低,节点间实现信息传递需要消耗更多的资源。

功能分离与功能整合的平衡是认知功能网络运行的关键,其可用小世界属性来表征^[24]。小世界网络特

殊的拓扑结构,具有局部和整体的高效性组合,即使网络规模较大,依然能够高效率地实现信息传递,是一种非常理想的网络类型。健康人脑网络符合“小世界”特点,对信息的传递、处理具有较高的效率和较低的成本,同时也反映了大脑功能整合与功能分化的特点^[25]。本研究结果显示,虽然 iPSCI 患者脑功能网络仍具有小世界属性,但其内部特性发生了变化,与正常对照组相比,处于低效能、高成本的状态。

三、脑功能网络拓扑参数与 iPSCI 临床评估相关指标的相关性分析

本研究发现,语言相关的脑区和尾状核的 DC 和 BC 与 MoCA 评分和 MMSE 评分呈中等正相关,提示语言相关的脑区和尾状核的节点属性的降低与缺血性卒中患者的认知功能障碍有关。这将有利于理解脑卒中后认知障碍的发生机制,并对利用无创性神经功能调控技术如经颅直流电刺激、重复经颅磁刺激等给 iPSCI 患者进行康复治疗确定刺激靶点时有重要指导意义。

四、不足与展望

本研究存在以下几点不足之处:①样本量太小;②只设了健康对照组,后续研究应增设脑卒中后非认知障碍组;③只收集了两个认知量表的整体认知功能的数据,后续研究需收集认知子量表,如注意力,记忆,执行功能等相关量表数据;④未分析病灶侧、大小及部位对结果的影响。将来的研究应扩大样本量,纳入发生缺血性卒中中非认知障碍的病例作进一步的对照研究,并针对注意力、记忆、执行功能等具体认知领域做相关性分析,深入探索 iPSCI 患者的脑功能网络拓扑属性,为其神经生理机制以及临床治疗方案提供新思路。

综上所述,本研究首次利用图论分析方法分析了 iPSCI 患者静息态脑功能网络拓扑属性,结果显示:认知障碍主要与语言相关的脑区及尾状核节点属性下降密切相关;额叶、海马、丘脑、纹状体和默认网络拓扑属性的重构可能是 iPSCI 后自我修复机制引起的;iPSCI 患者较健康者功能整合能力降低,但其分化能力无差异;虽然 iPSCI 患者的脑功能网络仍具有小世界属性,但尚处于低效能、高成本的状态。这些结果可为 iPSCI 患者的评估、诊断和治疗提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke[J]. *Semin Neurol*,2018, 38(2):208-211. DOI:10.1055/s-0038-1649503.
- [2] Sun JH, Tan L, Yu JT. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management[J]. *Ann Transl Med*,2014,2(8):80. DOI:10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.05.
- [3] Mellon L, Brewer L, Hall P, et al. Cognitive impairment six months after ischaemic stroke: a profile from the ASPIRE-S study[J]. *BMC*

- Neurol, 2015, 15; 31. DOI: 10.1186/s12883-015-0288-2.
- [4] Chen JE, Glover GH. Functional magnetic resonance imaging methods [J]. *Neuropsychol Rev*, 2015, 25 (3): 289-313. DOI: 10.1007/s11065-015-9294-9.
- [5] Sporns O. Graph theory methods; applications in brain networks [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2018, 20 (2): 111-121. DOI: 10.31887/DCNS.2018.20.2/osporns.
- [6] Ding X, Li CY, Wang QS, et al. Patterns in default-mode network connectivity for determining outcomes in cognitive function in acute stroke patients [J]. *Neuroscience*, 2014, 277: 637-646. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.07.060.
- [7] Jiang L, Geng W, Chen H, et al. Decreased functional connectivity within the default-mode network in acute brainstem ischemic stroke [J]. *Eur J Radiol*, 2018, 105: 221-226. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.06.018.
- [8] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑血管疾病分类 2015 [J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50 (3): 168-171. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.03.003.
- [9] Zhang D, Liu X, Chen J, et al. Widespread increase of functional connectivity in Parkinson's disease with tremor: a resting-state fMRI study [J]. *Front Aging Neurosci*, 2015, 7: 6. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00006.
- [10] Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations [J]. *Neuroimage*, 2010, 52 (3): 1059-1069. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.003.
- [11] Fujii M, Maesawa S, Ishiai S, et al. Neural basis of language: an overview of an evolving model [J]. *Neurol Med Chir*, 2016, 56 (7): 379-386. DOI: 10.2176/nmc.ra.2016-0014.
- [12] Berron D, Van Westen D, Ossenkoppele R, et al. Medial temporal lobe connectivity and its associations with cognition in early Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2020, 143 (4): 1233-1248. DOI: 10.1093/brain/awaa068.
- [13] Zhao Y, Song L, Ding J, et al. Left anterior temporal lobe and bilateral anterior cingulate cortex are semantic hub regions; evidence from behavior-nodal degree mapping in brain-damaged patients [J]. *J Neurosci*, 2017, 37 (1): 141-151. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1946-16.2016.
- [14] Yao Z, Zhang Y, Lin L, et al. Abnormal cortical networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *PLoS Comput Biol*, 2010, 6 (11): e1001006. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1001006.
- [15] Burton AC, Nakamura K, Roesch MR. From ventral-medial to dorsal-lateral striatum: neural correlates of reward-guided decision-making [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2015, 117: 51-59. DOI: 10.1016/j.nlm.2014.05.003.
- [16] Sleezer BJ, Hayden BY. Differential contributions of ventral and dorsal striatum to early and late phases of cognitive set reconfiguration [J]. *J Cogn Neurosci*, 2016, 28 (12): 1849-1864. DOI: 10.1162/jocn_a_01011.
- [17] Dolleman-Van Der Weel MJ, Griffin AL, Ito HT, et al. The nucleus reuniens of the thalamus sits at the nexus of a hippocampus and medial prefrontal cortex circuit enabling memory and behavior [J]. *Learn Mem*, 2019, 26 (7): 191-205. DOI: 10.1101/lm.048389.118.
- [18] Obler LK, Rykhlevskaia E, Schnyer D, et al. Bilateral brain regions associated with naming in older adults [J]. *Brain Lang*, 2010, 113 (3): 113-123. DOI: 10.1016/j.bandl.2010.03.001.
- [19] Ye Q, Su F, Shu H, et al. Shared effects of the clusterin gene on the default mode network among individuals at risk for Alzheimer's disease [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2017, 23 (5): 395-404. DOI: 10.1111/cns.12682.
- [20] Shi Y, Li J, Feng Z, et al. Abnormal functional connectivity strength in first-episode, drug-naive adult patients with major depressive disorder [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 97: 109759. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2019.109759.
- [21] Chen H, Sheng X, Luo C, et al. The compensatory phenomenon of the functional connectome related to pathological biomarkers in individuals with subjective cognitive decline [J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9 (1): 21. DOI: 10.1186/s40035-020-00201-6.
- [22] Marlier Q, Verteneuil S, Vandenbosch R, et al. Mechanisms and functional significance of stroke-induced neurogenesis [J]. *Front Neurosci*, 2015, 9: 458. DOI: 10.3389/fnins.2015.00458.
- [23] Frost SB, Barbay S, Friel KM, et al. Reorganization of remote cortical regions after ischemic brain injury: a potential substrate for stroke recovery [J]. *J Neurophysiol*, 2003, 89 (6): 3205-3214. DOI: 10.1152/jn.01143.2002.
- [24] Bassett DS, Bullmore ET. Small-world brain networks revisited [J]. *Neuroscientist*, 2017, 23 (5): 499-516. DOI: 10.1177/1073858416667720.
- [25] Stam CJ, Reijneveld JC. Graph theoretical analysis of complex networks in the brain [J]. *Nonlinear Biomed Phys*, 2007, 1 (1): 3. DOI: 10.1186/1753-4631-1-3.

(修回日期: 2022-10-20)

(本文编辑: 阮仕衡)