

• 影像医学研究 •

基于 ReHo 的 7~15 岁不同程度肥胖儿童静息态 fMRI 研究

李倩, 王心, 杨明*

南京医科大学附属儿童医院放射科, 江苏 南京 210008

[摘要] 目的: 利用静息态功能磁共振(resting state functional MRI, rs-fMRI)探讨 7~15 岁不同程度肥胖儿童大脑局部一致性(regional homogeneity, ReHo)的特征。方法: 选取单纯性肥胖(obesity, OB)儿童 35 例、肥胖伴代谢综合征(metabolic syndrome, MS)儿童 20 例及健康对照(healthy control, HC)儿童 24 例, 均进行 rs-fMRI 扫描, 计算 ReHo 值并对比 3 组之间的差异, 而后将差异脑区与临床资料进行相关性分析。结果: 与 HC 组相比, OB 组及 MS 组右侧梭状回、左侧颞下回的 ReHo 值升高, 右内侧额上回、左背外侧额上回的 ReHo 值降低; 与 OB 组相比, MS 组左背外侧额上回 ReHo 值降低, 且左背外侧额上回的 ReHo 值与丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)呈显著负相关($r=-0.350$, $P=0.009$; $r=-0.294$, $P=0.029$)。结论: 肥胖儿童在参与摄食调节、抑制控制等脑区功能活动异常, 左背外侧额上回的活动异常与肥胖程度相关, 可为早期干预和治疗提供影像学依据。

[关键词] 肥胖儿童; 代谢综合征; 脑功能; 局部一致性

[中图分类号] R445.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2024)09-1257-05

doi: 10.7655/NYDXBNSN240511

Study on rs-fMRI in different degrees of obesity children aged 7–15 years based on ReHo

LI Qian, WANG Xin, YANG Ming*

Department of Radiology, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

[Abstract] **Objective:** To observe the features of brain regional homogeneity (ReHo) in children with different degrees of obesity aged 7–15 years by resting state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI). **Methods:** Resting-state fMRI data were collected from 35 cases obesity children (OB), 20 cases obesity children with metabolic syndrome (MS), and 24 cases healthy children (HC). The data were analyzed, and ReHo differences among the three groups were compared. Then the correlation between the different brain regions and clinical data was analyzed. **Results:** Compared with HC group, the ReHo values of right fusiform gyrus and left inferior temporal gyrus in OB group and MS group were higher. The ReHo values of right medial superior frontal gyrus and left dorsolateral superior frontal gyrus decreased. Compared with OB group, the ReHo value of left dorsolateral superior frontal gyrus in MS group was lower. The ReHo values of left dorsolateral superior frontal gyrus were negatively correlated with alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) ($r=-0.350$, $P=0.009$; $r=-0.294$, $P=0.029$). **Conclusion:** Obese children have abnormal functional activity in brain areas such as participating in feeding regulation and inhibitory control, and the abnormal activity in the left dorsolateral superior frontal gyrus is associated with the degree of obesity, which may provide imaging evidence for early intervention and treatment.

[Key words] obese children; metabolic syndrome; brain function; regional homogeneity

[J Nanjing Med Univ, 2024, 44(09): 1257-1261]

随着人民生活水平的提高以及生活方式的改

变, 儿童肥胖率正在以惊人的速度增长^[1]。《中国健康与营养调查》显示, 1993—2015 年, 我国 7~15 岁儿童肥胖率已接近 20%^[2]。肥胖易引起高血压、高血脂、2 型糖尿病、脂肪肝等相关并发症, 从而导致儿童代谢综合征(metabolic syndrome, MS)^[3], 并有进一

[基金项目] 国家自然科学基金(82101999)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: yangming19710217@163.com

步延续到成年期甚至老年期的风险^[4]。静息态功能磁共振(resting state functional MRI, rs-fMRI)是通过改变血氧水平依赖(blood oxygen level depend, BOLD)产生的信号变化来反映大脑特定区域的功能活动,具体方法有局部一致性(regional homogeneity, ReHo)。ReHo在神经影像学中被广泛应用,对检测静息状态下脑区局部活动具有独特的优势,可早期发现患者脑功能的改变^[5]。以往研究更多关注于成年或老年肥胖患者,而学龄期是体力与脑力快速发展的重要时期,具有生长发育的特殊性。故本研究将基于ReHo来分析静息状态下肥胖儿童的局部脑功能变化,旨在为临床不同程度的肥胖儿童选择个体化治疗提供影像学依据。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2023年6—12月在南京医科大学附属儿童医院肥胖专科就诊的儿童,年龄7~15岁,其中单纯性肥胖(obesity, OB)儿童35例,肥胖伴MS儿童20例,对照性别、年龄招募正常体重的健康对照(healthy control, HC)儿童24例。

肥胖的诊断标准:①符合《中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛查体重指数分类标准》^[6],体重指数(body mass index, BMI)≥95百分位数(P95);②近1个月内未主动采取减肥措施者。

MS的诊断依据^[7]:凡符合下列5项指标中的3项及以上者诊断为MS。①中心性肥胖:腰围≥90百分位数(P90)为必备条件;②高血压:收缩压(systolic blood pressure, SBP)或舒张压(diastolic blood pressure, DBP)≥P95;③甘油三酯(triglycerides, TG)≥1.47 mmol/L;④高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) < 1.03 mmol/L或低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) ≥ 3.76 mmol/L;⑤空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) ≥ 5.6 mmol/L或已被诊断为2型糖尿病。

排除标准:①发育异常、慢性疾病史及重大疾病史;②伴明显情绪障碍或精神疾病史者;③有磁共振扫描禁忌证者。本研究由本院伦理委员会批准(编号:202402011-1),并取得所有被试者及其监护人签署的知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 磁共振检查

采用Philips Ingenia 3.0TMR扫描仪,16通道头

线圈。扫描时用棉垫固定头部,以耳塞降低噪音,嘱被试者整个扫描过程中安静闭眼,保持清醒。选用正中矢状位前后联合的连线作为扫描定位线。扫描序列:常规结构扫描T2WI及T2-FLAIR序列用于排除脑实质有器质性病变者,再行矢状位3D-T1WI及BOLD序列采集rs-fMRI数据。具体扫描参数包括①3D-T1WI:重复时间(repetition time, TR)7.9 ms,回波时间(echo time, TE)3.1 ms,视野(field of view, FOV)200 mm×200 mm,矩阵256×256,翻转角8°,层厚1 mm,扫描时间4 min;②BOLD-fMRI:采用梯度平面回波序列,TR 2 000 ms,TE 30 ms,FOV 200 mm×200 mm,矩阵128×128,翻转角90°,层厚4 mm,层数36,扫描时间8 min,共采集240个时间点。

1.2.2 rs-fMRI数据预处理

应用基于Matlab2022平台的SPM12和DPARSFA软件包对图像数据进行预处理,具体步骤如下:①将DICOM图像格式转化为NIFTI格式,并使用MRICroGL查看图像质量;②删除前10个时间点;③时间层校正;④头动校正:排除头部平移>2 mm和旋转角度>2°的数据;⑤应用回波平面成像模板进行空间标准化;⑥去线性趋势;⑦回归噪声协变量:去除白质信号、脑脊液信号、24个头动噪声信号等;⑧带通滤波处理。

1.2.3 ReHo

对没有经过平滑处理的滤波后数据进行ReHo分析,将每个体素的肯德尔和谐系数(Kendall's coefficient of concordance, KCC)值减去全脑所有体素的均值除以标准差,完成数据标准化处理再对ReHo值进行空间平滑,平滑核为6 mm×6 mm×6 mm,获得szReHo(smooth z-score ReHo)进行统计分析。

1.3 统计学方法

基于SPSS22.0统计软件,分析各组人口学资料及临床数据,性别差异采用卡方检验,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,经Kolmogorov-Smirnov检验,各变量均呈正态或近似正态分布,而后进行单因素方差分析。对各组ReHo值基于体素进行方差分析,以年龄、性别和头动参数为协变量,计算差异性脑区,使用团块水平与体素水平的FWE(family-wise error)校正。统计阈值设为:体素水平 $P < 0.001$,团块水平 $P < 0.05$,团块大小>20体素。对差异性脑区的ReHo值与临床资料进行Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组间人口资料学及临床资料比较

3组间性别、年龄及FPG差异无统计学意义($P > 0.05$)。与HC组比较,OB组及MS组TG、血清总胆固

醇(total cholesterol, TC)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)均显著升高,而BMI、DBP、SBP、HDL-C在各组间差异均有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

表1 3组间临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data among three groups

Clinical data	HC(n=24)	OB(n=35)	MS(n=20)	χ^2/F	P
Sex(male/female, n/n)	18/6	27/8	15/5	1.57	0.389
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	9.89 \pm 2.02	10.75 \pm 1.99	10.89 \pm 2.53	1.84	0.165
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	16.52 \pm 2.29	28.94 \pm 4.42*	31.56 \pm 3.71**	132.89	< 0.001
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	66.72 \pm 8.73	70.53 \pm 9.72*	75.26 \pm 8.70**	5.21	0.006
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	111.31 \pm 7.17	121.44 \pm 13.39*	132.65 \pm 10.39**	23.52	0.003
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	0.97 \pm 0.51	1.23 \pm 0.52*	1.92 \pm 0.79*	17.25	< 0.001
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.01 \pm 0.70	4.32 \pm 0.64*	4.52 \pm 0.65*	4.06	0.020
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	14.82 \pm 8.28	45.18 \pm 39.09*	66.26 \pm 55.11*	12.21	< 0.001
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	21.86 \pm 5.18	30.13 \pm 18.94*	36.69 \pm 26.19*	4.29	0.016
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.46 \pm 0.24	1.05 \pm 0.14*	1.09 \pm 0.16**	18.51	< 0.001
FPG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.12 \pm 0.65	5.04 \pm 0.33	5.11 \pm 0.42	0.31	0.733
FINS(mU/L, $\bar{x} \pm s$)	7.60 \pm 6.69	23.06 \pm 13.68*	50.22 \pm 1.98*	3.47	0.035

Compared with HC group, * $P < 0.05$; compared with OB group, ** $P < 0.05$.

2.2 组间全脑ReHo值分析

方差分析结果显示,HC组、OB组及MS组在右侧梭状回、左侧颞下回、右内侧额上回和左背外侧额上回的ReHo值差异具有统计学意义($P < 0.05$),差异脑区的位置分布见表2、图1。

表2 组间ReHo值有显著差异的脑区

Table 2 Brain regions with significant differences in ReHo values among groups

Gyrus	Coordinates			F	Cluster size
	X	Y	Z		
Fusiform_R	39	-48	-18	15.29	131
Temporal_Inf_L	-45	-39	-24	19.47	130
Frontal_Sup_Medial_R	12	66	15	19.39	270
Frontal_Sup_L	-18	42	27	12.75	129

采用Tukey检验对差异性脑区ReHo值进行组间两两对比,结果显示,与HC组相比,OB组及MS组的右侧梭状回和左侧颞下回ReHo值明显上升,右内侧额上回和左背外侧额上回ReHo值明显降低;与OB组相比,MS组的左背外侧额上回ReHo值降低(图2)。

2.3 差异性脑区ReHo值与临床资料的相关性

相关分析结果显示,右侧梭状回ReHo值与BMI、SBP呈正相关,左侧颞下回ReHo值与BMI、

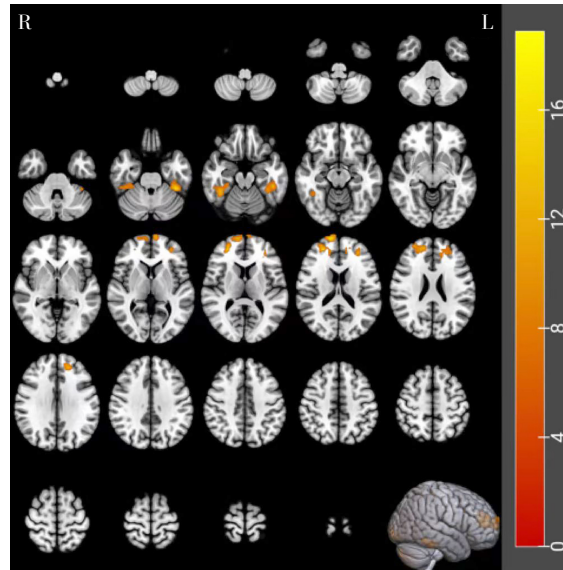


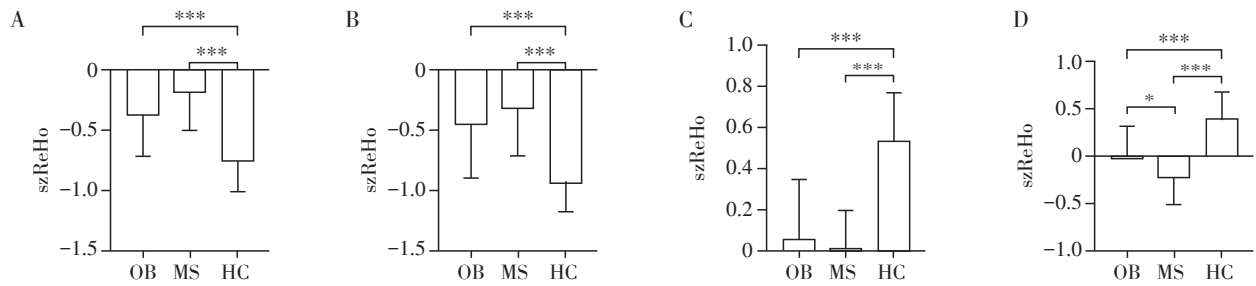
图1 组间ReHo值有显著差异的脑区

Figure 1 Brain regions with significant differences in ReHo values among groups

SBP、ALT、AST呈正相关,右内侧额上回ReHo值与BMI呈负相关,左背外侧额上回ReHo值与BMI、ALT、AST呈负相关(表3)。

3 讨论

由于具有非侵入性和高空间分辨率等优势,fMRI



A: Fusiform_R. B: Temporal_Inf_L. C: Frontal_Sup_Medial_R. D: Frontal_Sup_L. * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$.

图2 组间差异脑区的szReHo值比较

Figure 2 Comparison of szReHo values in different brain regions among groups

表3 组间差异性脑区ReHo值与临床资料相关性

Table 3 Correlation between ReHo value and clinical data among groups

Gyrus	BMI		SBP		ALT		AST	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Fusiform_R	0.439	< 0.001	0.310	0.021	0.246	0.070	0.230	0.090
Temporal_Inf_L	0.383	0.004	0.374	0.005	0.347	0.009	0.366	0.006
Frontal_Sup_Medial_R	-0.270	0.046	-0.202	0.138	-0.228	0.094	-0.210	0.124
Frontal_Sup_L	-0.484	< 0.001	-0.173	0.207	-0.350	0.009	-0.294	0.029

已经广泛应用于研究脑功能的基本变化及精神疾病的发病机制^[8]。静息态MRI成像主要专注于测量BOLD信号中的自发活动,能量消耗要远高于任务态,可以捕捉到更多的大脑趋势^[9]。由于该方式不需要任务态中受试者的主动配合,更加适合于儿童,且ReHo用来描述相邻体素区域活动步调的一致性,可以间接反映局部脑区神经元活动的同步程度^[10]。

本研究发现,OB组及MS组右侧梭状回及左侧颞下回ReHo值升高,且与BMI值呈正相关,提示该脑区局部神经元同步程度增强。梭状回是视觉通路上的重要节点,而颞下回参与更高级的视觉加工及认知功能^[11]。当肥胖儿童在面对美食诱惑时,视觉皮层会异常兴奋,所以当肥胖儿童面临饮食享乐(近端行为)与维持体重(远端目标)的冲突时,冲动想法大于控制能力,常会为了近端行为而放弃远端目标^[12],导致暴饮暴食,体重增加,这一过程类似于成瘾行为的中枢病理特征^[13]。有学者为肥胖患者制定针对性的运动规划,通过训练视觉处理,重复刺激视觉依赖和本体感觉,提高患者的注意水平及反应水平,从而达到控制饮食的目的^[14]。

本研究还显示,OB组及MS组的左背外侧额上回及右内侧额上回ReHo值异常降低,且与BMI值呈正相关,可提示肥胖儿童该脑区的神经元活动不协调或连接中断^[15]。前额叶支持最高级别的认知活动,额上回与工作记忆任务中的执行功能相关,

是参与食欲渴求、进食抑制及调节奖赏环路的关键脑区^[16]。肥胖儿童存在额叶损伤,可能与认知功能受损和情绪调节障碍有关,从而调节食物摄入的能力降低^[17]。当正常体重的人食欲得到满足后,与食物相关的信息会迅速去激活,而肥胖患者的去激活能力迟缓,所以他们很可能在饱腹状态下继续进食。另外,MS组相较于OB组的左背外侧额上回ReHo值降低,猜测该脑区的活动异常与儿童的肥胖程度紧密相关,肥胖伴有MS儿童的额叶代谢减弱,额上回功能同步性紊乱,执行控制能力受损。当奖励机制与抑制控制之间存在对抗关系时,肥胖伴有MS儿童可能更难控制自己的行为,而做出冲动反应。

既往研究表明肥胖儿童体内存在一定程度的胰岛素抵抗及肝、肾功能代谢异常^[18]。本研究提取差异性脑区的ReHo值与临床资料进行相关性比较,发现左背外侧额上回ReHo值随ALT、AST的增加而降低。综合所有结果分析:与OB组相比,MS组在该脑区ReHo值减低,而ALT、AST增高,故MS组在左背外侧额上回的ReHo值与ALT、AST呈显著负相关。在评估肥胖儿童肝功能损伤方面,ALT、AST比其他酶指标更有特异性,儿童肥胖程度与肝、肾受损的严重程度有关^[19]。此外,左侧颞下回ReHo值除与ALT、AST均呈正相关外,和SBP也呈正相关,肥胖是高血压的独立危险因素^[20],但高血压的患病机制比较复杂,作为肥胖的诊断指标敏感度和特异

性一般^[21]。故当ALT、AST指标出现异常时,左背外侧额上回的ReHo最为敏感,进一步证实了该脑区在肥胖伴有MS儿童中枢病理变化中的重要作用。

本研究还存在一些局限性,样本量偏小,且算法单一,未来将继续扩大样本量,并对肥胖儿童进行纵向追踪,采用多模态算法,着重分析OB组和MS组之间的差异性,以及经过干预或治疗后脑功能的变化趋势。

综上,本研究对比了单纯性肥胖儿童、肥胖伴有MS儿童与健康儿童大脑ReHo的差异,发现肥胖儿童右侧梭状回、左侧颞下回、右内侧额上回及左背外侧额上回活动异常,其中左背外侧额上回是肥胖伴有MS的特异性脑区。儿童MS一般症状较轻,重点在预防,但如不及时干预或可导致心血管疾病及2型糖尿病,严重影响成年期的健康,故对肥胖儿童实施个性化管理,是未来研究中一个亟待解决的问题^[22]。

参考文献

- [1] SINGHAL A. Obesity in toddlers and young children: causes and consequences[J]. Nestle Nutr Inst Workshop Ser, 2020, 95: 41-51
- [2] 王晓红,赵天旺,雷朝秋,等. 中国1993—2015年儿童青少年腰围及腹型肥胖流行趋势[J]. 中国学校卫生, 2020, 41(6): 897-900
- [3] NEHUS E, MITSNEFES M. Childhood obesity and the metabolic syndrome[J]. Pediatr Clin North Am, 2019, 66(1): 31-43
- [4] 广东省中西医结合学会肥胖与体重管理专业委员会,广东省预防医学会内分泌代谢病防治专业委员会. 儿童青少年超重肥胖的医学体重管理专家共识[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2023, 43(3): 261-273
- [5] 付林,于昊,刘德国. 功能磁共振成像在烟雾病认知障碍中的研究进展[J]. 磁共振成像, 2024, 15(1): 189-193
- [6] 中国肥胖问题工作组,季成叶. 中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛查体重指数分类标准[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(2): 97-102
- [7] 妇幼健康研究会,妇女儿童肥胖控制专业委员会,中国儿童代谢健康型肥胖定义与管理专家委员会. 中国儿童代谢健康型肥胖定义与筛查专家共识[J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(12): 1487-1490
- [8] 郭佳慧,吴琼,高阳,等. 静息态功能磁共振成像在癫痫中的研究进展[J]. 磁共振成像, 2024, 15(3): 206-211
- [9] CHEN X M, GAO X, QIN J M, et al. Resting-state functional network connectivity underlying eating disorder symptoms in healthy young adults[J]. Neuroimage Clin, 2021, 30: 102671
- [10] HU J, XIAO C Y, GONG D W, et al. Regional homogeneity analysis of major Parkinson's disease subtypes based on functional magnetic resonance imaging[J]. Neurosci Lett, 2019, 706: 81-87
- [11] LIN Y H, YOUNG I M, CONNER A K, et al. Anatomy and white matter connections of the inferior temporal gyrus[J]. World Neurosurg, 2020, 143: e656-e666
- [12] SI R G, ROWE J B, ZHANG J X. Functional localization and categorization of intentional decisions in humans: a meta-analysis of brain imaging studies[J]. Neuroimage, 2021, 242: 118468
- [13] ZHENG A H, YU R Q, DU W Y, et al. Two-week rTMS-induced neuroimaging changes measured with fMRI in depression[J]. J Affect Disord, 2020, 270: 15-21
- [14] 张荣荣,闫伟,谢世平,等. 首发精神分裂症患者的认知及比率低频振幅研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(9): 1377-1381
- [15] 覃旭骢,王惠玲,黄欢,等. 首发精神分裂症患者视觉情绪识别与静息态脑局部一致性的相关性研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2024, 19(4): 192-195, 216
- [16] QIU X L, ZHANG R R, WEN L, et al. Alterations in spontaneous brain activity in drug-naïve first-episode schizophrenia: an anatomical/activation likelihood estimation meta-analysis[J]. Psychiatry Investig, 2022, 19(8): 606-613
- [17] ZHENG J X, GE L L, CHEN H Y, et al. Disruption within brain default mode network in postpartum women without depression[J]. Medicine, 2020, 99(18): e20045
- [18] LI W H, HOMER K, HULL S, et al. Obesity predicts liver function testing and abnormal liver results[J]. Obesity, 2020, 28(1): 132-138
- [19] ALTALEBI R R, AL-HUSSANIY H A, AL-TAMEEMI Z S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: relation to juvenile obesity, lipid profile, and hepatic enzymes[J]. J Med Life, 2023, 16(1): 42-47
- [20] WANG X, ZHAO F Y, ZHAO Q, et al. Specific types of physical exercises, dietary preferences, and obesity patterns with the incidence of hypertension: a 26-years cohort study[J]. Int J Public Health, 2021, 66: 1604441
- [21] TIAN Z Y, LI Y Q, LI L L, et al. Dose-response relationship between visceral fat index and untreated hypertension in Chinese rural population: the Rural Diab study[J]. J Am Soc Hypertens, 2018, 12(6): 448-456
- [22] 张文婷,刘丹,毛琛,等. 加强儿童营养与健康研究推动儿童期肥胖防控[J]. 中华疾病控制杂志, 2021, 25(5): 500-503

[收稿日期] 2024-05-17
(本文编辑:蒋莉)