

· 临床研究 ·

2型糖尿病PET/CT脑葡萄糖代谢统计参数图分析

周 露,赵 敏,郭 喆,唐立钧*

南京医科大学第一附属医院核医学科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者脑葡萄糖代谢的分布特点。方法:回顾性分析47例已被临床确诊且无明显脑损伤的T2DM患者,选取健康体检者62例作为健康对照(healthy control, HC)组,运用统计参数图(statistical parametric mapping, SPM)对两组脑部¹⁸氟-脱氧葡萄糖(¹⁸Fluoro-2-deoxyglucose, ¹⁸F-FDG)正电子发射断层显像/计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)显像资料进行基于体素水平的两独立样本 t 检验,获得有脑葡萄糖代谢差异区域的Talairach坐标值及相对应的脑区。结果:T2DM患者脑PET/CT成像显示区域性脑葡萄糖代谢异常模式,大脑额顶叶认知皮层葡萄糖代谢减低,而广泛的脑白质区域葡萄糖代谢增高,与HC组相比,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。结论:与炎症反应有关的脑白质代谢增高加重T2DM患者脑白质损伤,同时小脑后叶认知皮层局部葡萄糖代谢增高,可能对大脑认知皮层有负反馈作用。这一特定区域脑葡萄糖代谢差异模式,为T2DM认知障碍的研究提供物质基础。

[关键词] 2型糖尿病;PET/CT;¹⁸F-FDG;统计参数图

[中图分类号] R816.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)08-1190-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20200819

SPM analysis of cerebral glucose metabolism with PET/CT in type 2 diabetes mellitus

ZHOU Lu, ZHAO Min, GUO Zhe, TANG Lijun*

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the distribution of glucose metabolism in the brain of type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** Retrospective analysis was performed on 47 patients with T2DM who had been clinically confirmed and had no significant brain injury, 62 healthy persons were selected as healthy control (HC) group. Statistical parametric mapping (SPM) was used to analyze ¹⁸Fluoro-2-deoxyglucose (¹⁸F-FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging data in the brain of two groups, two independent sample t -test based on voxel level was performed. Talairach coordinate values and corresponding brain regions with different cerebral glucose metabolism were obtained. **Results:** Brain PET/CT imaging of T2DM patients showed regional abnormal patterns of cerebral glucose metabolism, decreased glucose metabolism in the cognitive cortex of the frontal and parietal lobes of the brain, and increased glucose metabolism in the extensive white matter region, all of which showed statistically significant differences compared with HC group ($P < 0.001$). **Conclusion:** Increased white matter metabolism related to inflammatory response may aggravate white matter damage in T2DM patients, while hypermetabolism in the cognitive gray matters of the posterior cerebellum may have a negative feedback effect on the cerebral cognitive cortex. This specific regional differential pattern of cerebral glucose metabolism provides a material basis for the study of cognitive impairment in T2DM.

[Key words] T2DM; PET/CT; ¹⁸F-FDG; statistical parametric mapping

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(08): 1190-1193]

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)以高血糖水平、慢性炎症及胰岛素抵抗为特征,导致肾脏、眼、心脑血管系统等损伤^[1]。糖尿病脑病是一

[基金项目] 江苏省医学重点人才(ZDRCB2016003)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: tanglijun@njmu.edu.cn

种由糖代谢异常导致的以神经系统结构改变和认知功能障碍为特征的慢性进行性糖尿病并发症,以进行性的记忆与注意能力及认知功能下降等为主要表现,严重者晚期可进展为痴呆^[2]。在日常工作中发现,T2DM患者尚无明显认知功能改变的临床

症状时,脑部检查已出现葡萄糖代谢异常分布的情况。本研究通过¹⁸氟-脱氧葡萄糖(¹⁸Fluoro-2-deoxy-glucosel,¹⁸F-FDG)正电子发射断层显像/计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)及统计参数图(statistical parametric mapping, SPM)分析无明显认知功能改变症状的T2DM患者脑葡萄糖代谢的分布特点,从脑功能成像层面进一步探索T2DM患者认知功能损伤机制。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析2017年1月—2019年3月在南京医科大学第一附属医院PET/CT中心检查的T2DM患者的临床及影像资料。共47例患者纳入本研究,其中,男33例,女14例,年龄(61.3±9.1)岁,检查前空腹血糖(8.6±2.3)mmol/L。入选标准:符合1999年世界卫生组织糖尿病诊断标准,既往无明确糖尿病相关并发症。排除标准:有神经、精神、认知功能障碍及代谢性疾病史;有心脑血管疾病及脑部肿瘤或外伤史;有肝胆胰脾肾等严重脏器疾病;经PET/CT检查脑部或体部发现明显异常。选取62例健康体检且未曾被诊断患有T2DM者作为健康对照(healthy control, HC)组,排除标准同上,其中,男38例,女24例,年龄(57.3±11.3)岁,检查前空腹血糖(5.7±0.9)mmol/L。本研究经本院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 ¹⁸F-FDG PET/CT显像

¹⁸F-FDG显像剂由本院PET/CT中心合成,产物放射化学纯度达到95%以上,显像设备为德国Siemens公司Biograph型PET/CT扫描仪。检查前受检者空腹4~6 h以上,指尖采血验血糖。经肘静脉按3.70~5.55 MBq/kg剂量注射¹⁸F-FDG显像剂,要求受检者在暗光、安静状态下闭目休息60 min,排空膀胱后进行图像采集。先行脑部同机融合的CT扫描,采集到的数据用作PET图像的衰减校正,然后脑PET图像采集模式为三维模式,最后采用迭代法重建分别获得横状面、矢状面和冠状面图像。

1.2.2 图像处理与SPM分析

在MRIcron1.4软件上将患者DICOM格式的脑部PET图像转化为Analyze格式。采用MATLAB平台上SPM8软件对图像进行标准化和平滑处理,两组间局部脑葡萄糖代谢的差异采用软件内的基于体素水平(体素阈值K=100)的两独立样本 t 检验, $P<0.001$ 表示差异有统计学意义,组间分析分别进行减

低和升高2种假设水平下的对比分析,得到各自的脑代谢差异分布图,和有统计学意义的像素点空间坐标。最后将2组之间获得的有统计学差异脑区的空间坐标转化为Talairach坐标并投射在三维立体图上。

1.3 统计学方法

采用SPSS22.0统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组的年龄、性别分别采用两独立样本 t 检验和卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

T2DM组与HC组的年龄分布($t=2.003$, $P=0.151$)与性别构成($\chi^2=0.937$, $P=0.333$)差异均无统计学意义。在 $P<0.001$ 的显著性水平以及体素阈值K=100下,SPM分析结果得到的Talairach坐标及对应的葡萄糖代谢差异脑区见表1、2。T2DM组较HC组显示葡萄糖代谢减低的区域位于双侧额叶及顶叶灰质,主要脑区和对应的Brodmann分区(BA)为双侧额上回、额中回(BA 6、9、10区)及双侧顶上下小叶区(BA 7区)。T2DM组双侧额顶颞叶广泛白质区域以及双侧小脑后叶部分灰质区域葡萄糖代谢较对照组升高。这些脑区多为双侧对称区域性葡萄糖代谢异常的模式分布。T2DM组与HC组SPM统计分析结果如图1所示。T2DM患者常见的葡萄糖代谢PEF图像见图2。

3 讨 论

在临床工作中,发现一些无神经精神症状的T2DM患者在行¹⁸F-FDG PET/CT检查时可发现脑葡萄糖代谢有轻度的异常改变,主要表现为4种情况,即未见明显代谢异常、部分皮层代谢减低、皮层代谢减低而基底节区相对代谢升高,以及皮层和基底节代谢均减低。PET/CT扫描以葡萄糖类似物¹⁸F-FDG为示踪剂来测量受试者局部脑葡萄糖代谢率

表1 T2DM组与HC组¹⁸F-FDG PET图像SPM组间分析代谢减低脑区结果

Table 1 Results of hypometabolism area by SPM analysis of ¹⁸F-FDG PET images between T2DM group and HC group

Talairach脑区	坐标(x,y,z)	t 值	P 值	Brodmann分区
左顶上下小叶灰质	-40,-55,56	4.57	<0.001	7
左顶上下小叶灰质	-32,-69,48	3.88	<0.001	7
左额上中回灰质	-34,13,56	4.25	<0.001	6
右顶上下小叶灰质	44,-59,55	3.88	<0.001	7
右额上回灰质	36,51,20	3.79	<0.001	10
右额中回灰质	30,41,35	3.48	<0.001	9

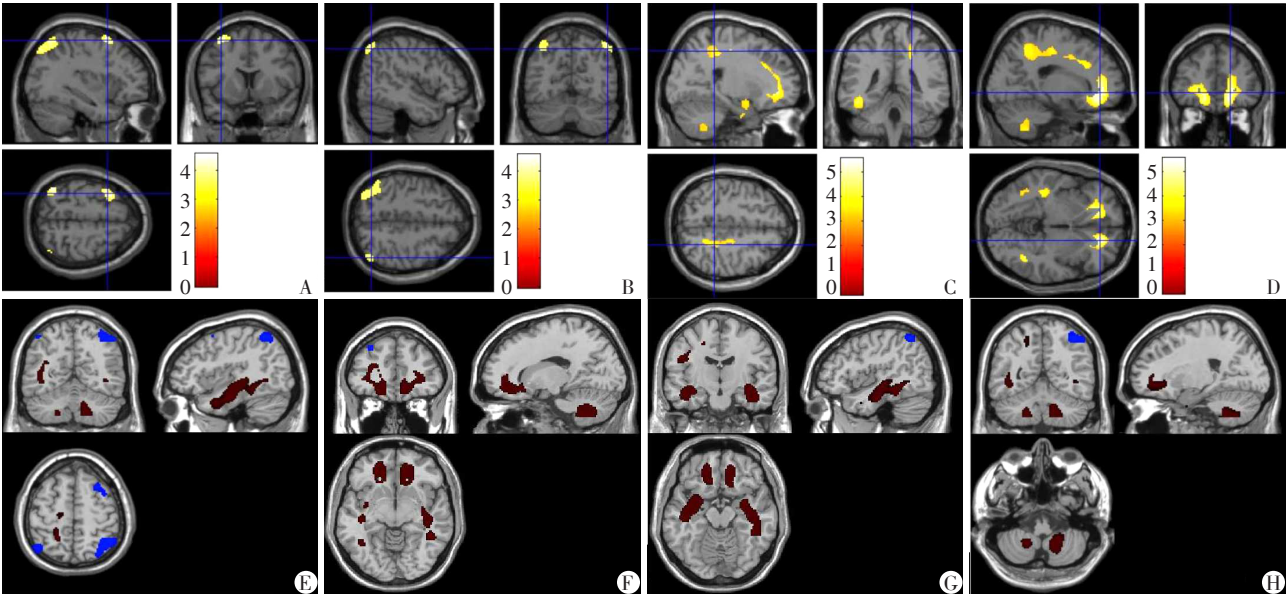
表 2 T2DM 组与 HC 组 ¹⁸F-FDG PET 图像 SPM 组间分析
代谢增高脑区结果

Table 2 Results of hyper-metabolism area by SPM analysis of ¹⁸F - FDG PET images between T2DM group and HC group

Talairach 脑区	坐标(x,y,z)	t 值	P 值
左额叶脑回下白质	-14,31,-8	5.58	<0.001
左额叶脑回下白质	-28,35,0	5.05	<0.001
右额叶脑回下白质	18,36,-12	5.49	<0.001
右额叶脑回下白质	20,43,-4	5.22	<0.001
右额叶脑回下白质	18,45,5	5.03	<0.001
右颞叶脑回下白质	42,-5,-27	4.99	<0.001
右颞叶脑回下白质	36,-7,-15	4.66	<0.001
右颞叶脑回下白质	34,1,-29	4.62	<0.001
右颞叶脑回下白质	34,-61,18	4.69	<0.001
右颞叶脑回下白质	42,-54,-1	4.25	<0.001
右颞叶脑回下白质	-40,-18,-11	4.50	<0.001
左颞叶脑回下白质	-46,-39,-10	4.42	<0.001
左颞叶脑回下白质	-36,2,-29	4.18	<0.001
左小脑后叶灰质	-16,-56,-69	4.48	<0.001
右额叶脑回下白质	36,-8,34	4.08	<0.001
右额叶中央前回白质	42,-10,26	4.00	<0.001
右顶叶楔前叶白质	20,-46,47	3.92	<0.001
右顶叶白质	24,-33,42	3.91	<0.001
右额叶脑回下白质	20,-17,47	3.69	<0.001
左小脑后叶灰质	18,-54,-39	3.56	<0.001

从而直观反映被检者脑组织能量代谢的活性^[3],但由于注射药物剂量不同及个体差异等原因,视觉分析往往主观性较大。SPM 是以像素为最小分析单位的软件,可避免研究对象间的像素及解剖学差异干扰,从而增加可比性,是中枢神经系统功能影像学研究中常用的且相对客观的方法。

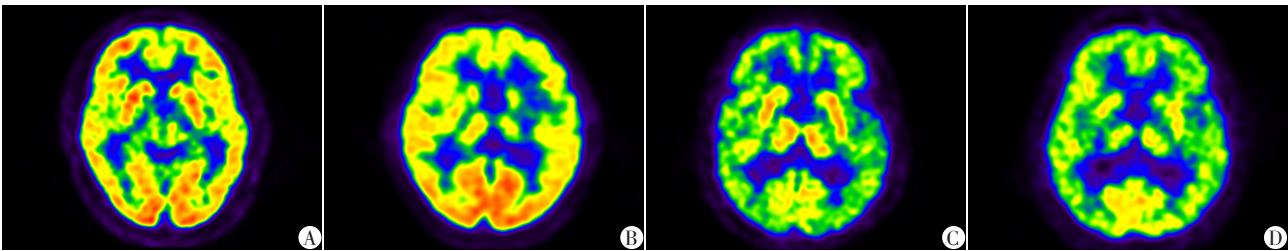
本研究发现,T2DM 患者双侧额顶叶可出现大脑皮层的局部脑葡萄糖代谢减低,主要脑区为双侧额上中回(BA 6、9、10 区)及双侧顶上下小叶(BA 7 区)。胡裕效等^[4]的研究发现 T2DM 患者全部额、顶叶和部分颞、枕叶出现了大范围大脑皮层的脑葡萄糖代谢减低,与本研究结果大致相仿。前额叶皮质因有着广泛的纤维联系,参与执行力、注意力、工作记忆力及动作选择等功能,BA 9 和 10 区作为联合皮质区,参与前额叶皮质的整合功能,与认知等高级活动有关;BA7 区为体感联合皮层,参与计算、空间定位以及情景记忆等功能。因此,额顶叶认知皮层糖代谢减低提示相关脑区的神经元活性减低及受损。流行病学调查显示,T2DM 患者的认知障碍发生率明显高于非糖尿病患者^[5],T2DM 已被证实是老年人认知能力下降的危险因素^[6]。有研究表明,糖尿病及其相关代谢异常导致了大脑结构和代谢的改变,这些改变通常发生在阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)优先影响的区域附近^[7]。此外,研



图中灰色色阶图像是同 Talairach 坐标图谱位置对应的 MRI 模板,即 2 组之间 SPM 分析下 t 值有统计学意义的点对应的 Talairach 坐标以彩色色阶显示在灰色色阶的 MRI 模板上。A、B 显示葡萄糖代谢减低脑区,以额顶叶皮层为主(黄色);C、D 显示葡萄糖代谢增高脑区,位于双侧额顶颞叶白质区(黄色);E、F、G、H 同时显示代谢增高和减低脑区,蓝色表示大脑皮层的葡萄糖代谢减低脑区;红色表示额顶颞叶白质及小脑后叶灰质的葡萄糖代谢增高区。

图 1 T2DM 组与 HC 组图像 SPM 统计分析结果

Figure 1 Results of SPM statistical analysis of images in T2DM group and HC group



A:男,58岁,10年病程,脑葡萄糖代谢未见明显增高或减低区;B:女,72岁,10年病程,额叶皮层代谢减低;C:女,68岁,17年病程,双侧皮层代谢减低而基底节代谢高于皮层;D:男,72岁,6年病程,皮层及基底节代谢均减低。

图2 T2DM患者常见葡萄糖代谢PET图像
Figure 2 PET images of glucose metabolism in T2DM patients

究表明T2DM与AD病理过程存在一些共同特征,如胰岛素信号传导通路受到损害,通过氧化应激和炎症因子释放引起炎症反应及晚期糖基化终产物的积累等^[8]。迄今为止,临床上对认知功能障碍及痴呆等患者的治疗仍然未找到有效方法,因此,¹⁸F-FDG PET/CT对T2DM患者脑代谢显像研究,有利于发现糖尿病患者早期中枢神经系统改变的功能学影像特征,从而尽可能早期地干预糖尿病引起的认知功能障碍等并发症。

与既往T2DM相关的¹⁸F-FDG PET/CT研究结果不同的是,本研究的SPM分析结果同时显示双侧额顶颞叶广泛白质区葡萄糖代谢较对照组增加。同时已有研究表明,T2DM患者胰岛素抵抗使肿瘤坏死因子 α 、白介素等炎症介质释放增加,导致神经元的炎症反应及脑白质纤维脱髓鞘,加大了对神经元的损伤作用^[9],因此,炎症反应可能在大脑广泛白质区葡萄糖代谢增加现象中发挥了重要的作用。本研究从PET功能显像层面证实了T2DM患者脑白质脱髓鞘造成的白质高代谢的征象。此外,T2DM组双侧小脑后叶灰质局部脑葡萄糖代谢也出现较对照组增高的现象,这一结果与胡裕效等^[4]的发现类似。本研究中T2DM受试者小脑后叶皮层葡萄糖代谢上升,认知和情感功能在小脑后叶处理,小脑通过脑桥和丘脑的反馈连接与大脑感觉运动区和高级认知功能区(如前额叶皮质、顶叶皮质、扣带回和海马旁回)相连^[10],小脑葡萄糖代谢增加可能是对大脑相关认知功能皮质区域受损的负反馈,所以T2DM患者认知损害程度与AD相比常常较轻。

本研究未进行患者精神行为量表的分析且样本量偏小,作为回顾性研究未纳入血糖因素,是本研究的局限性。但初步结果发现T2DM患者有较为规律的脑皮层及白质的代谢改变特点,这种脑葡萄糖代谢分布模式,为研究T2DM脑功能代谢的皮层与白质、大脑与小脑的特定区域性差异提供重要依

据,为进一步探讨T2DM所致认知功能障碍的发病机制提供了新的线索。

[参考文献]

[1] BOMMER C, SAGALOVA V, HEESEMANN E, et al. Global economic burden of diabetes in adults: projections from 2015 to 2030[J]. Diabetes Care, 2018, 41(5):963-970

[2] MAYEDA E R, WHITMER R A, YAFFE K. Diabetes and cognition[J]. Clin Geriatr Med, 2015, 31(1):101-115

[3] 邱云亮,李天女,郭 喆. ¹⁸F-FDG PET/CT显像在难治性癫痫致痫灶定位中的应用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2018,38(9):1292-1295

[4] 胡裕效. 正常人和2型糖尿病人脑葡萄糖代谢局域及网络属性的初步研究[D]. 南京:南京大学,2014

[5] CHORNENKYY Y, WANG W X, WEI A, et al. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus are distinct diseases with potential overlapping metabolic dysfunction upstream of observed cognitive decline[J]. Brain Pathology, 2019, 29(1):3-17

[6] VERMA N, DESPA F. Contributing factors to diabetic brain injury and cognitive decline[J]. Diabetes Metab J, 2019, 43(5):560-567

[7] TAKENOSHITA N, FUKASAWA R, OGAWA Y, et al. Amyloid and tau positron emission tomography in suggested diabetesrelated dementia [J]. Curr Alzheimer Res, 2018, 15(11):1062-1069

[8] AHN K, LEARMAN C R, BAKER G B, et al. Regulation of diabetes: a therapeutic strategy for Alzheimer's disease?[J]. J Korean Med Sci, 2019, 34(46):1-17

[9] MAGGI P, MACRI S M C, GAITÁN M I, et al. The formation of inflammatory demyelinated lesions in cerebral white matter[J]. Ann Neurol, 2014, 76(4):594-608

[10] JACOBS H, HOPKINS D A, MAYRHOFFER H C, et al. The cerebellum in Alzheimer's disease: evaluating its role in cognitive decline[J]. Brain, 2018, 141(1):37-47

[收稿日期] 2019-12-23