

# 躯体形式障碍患者脑葡萄糖代谢功能网络研究

潘智伟<sup>1</sup> 肖见飞<sup>1</sup> 黄琪<sup>1</sup> 姜东朗<sup>1</sup> 任树华<sup>1</sup> 管一晖<sup>1</sup> 谢芳<sup>1</sup> 孙达亮<sup>2</sup> 华逢春<sup>1</sup>

<sup>1</sup>复旦大学附属华山医院 PET 中心, 上海 200235; <sup>2</sup>天津市安定医院精神科 300222

华逢春现在上海中医药大学附属龙华医院核医学科 200032

通信作者: 华逢春, Email: huafc@hotmail.com

**【摘要】** **目的** 探讨躯体形式障碍(SFD)患者大脑葡萄糖代谢网络的拓扑变化。**方法** 用 2011 年 10 月至 2012 年 12 月期间复旦大学附属华山医院的 18 例 SFD 患者[男 10 例、女 8 例, 年龄(39.5±12.0)岁, 病程(3.67±3.20)年; SFD 组]、21 名健康体检检查者[男 13 名、女 8 名, 年龄(43.9±8.4)岁; 对照组]的<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(FDG) PET 图像, 建立静息状态下 2 组的大脑葡萄糖代谢网络。使用图论的方法计算脑网络的全局参数(标准化聚类系数、标准化最短路径长度、小世界属性和全局效率)和节点参数(聚类系数和介数中心度)。2 组脑网络参数间的差异采用重复 1 000 次的置换检验进行统计学分析。根据聚类系数和介数中心度定义前 20%(18/90)的节点为脑网络的关键(Hub)节点, 分析 SFD 患者 Hub 节点的变化。**结果** SFD 组患者的脑网络和对照组一样具有小世界属性( $\sigma > 1$ ), 但标准化聚类系数、小世界属性和全局效率有降低趋势, 标准化最短路径长度有增加趋势( $P > 0.05$ )。与对照组相比, SFD 患者左侧苍白球、左侧杏仁核、左侧楔前叶和右侧角回的介数中心度明显升高(置换检验,  $P < 0.05$ ), 左侧颞中回和右侧枕上回的介数中心度明显降低(置换检验,  $P < 0.05$ ); 双侧苍白球、双侧丘脑和左侧杏仁核的聚类系数明显降低(置换检验,  $P < 0.05$ )。SFD 组发生改变的 Hub 节点多数(16/24)位于边缘系统。**结论** SFD 患者的葡萄糖代谢脑网络拓扑性质发生改变, 小世界属性和全局效率呈降低的趋势及 Hub 节点的变化, 导致网络信息传递效率有所降低, 功能整合和功能分离的平衡被打破, 这为躯体化症状的脑功能异常提供了有效的影像学证据。

**【关键词】** 躯体形式障碍; 代谢网络和途径; 脑; 正电子发射断层显像术; 脱氧葡萄糖

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.01.002

## Brain glucose metabolism network and connectivity in patients with somatoform disorders

Pan Zhiwei<sup>1</sup>, Xiao Jianfei<sup>1</sup>, Huang Qi<sup>1</sup>, Jiang Donglang<sup>1</sup>, Ren Shuhua<sup>1</sup>, Guan Yihui<sup>1</sup>, Xie Fang<sup>1</sup>, Sun Daliang<sup>2</sup>, Hua Fengchun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China; <sup>2</sup>Department of Psychiatry, Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China

Hua Fengchun is working on the Department of Nuclear Medicine, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Hua Fengchun, Email: huafc@hotmail.com

**【Abstract】** **Objective** To observe the alteration of brain glucose metabolic network in patients with somatoform disorders (SFD). **Methods** <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET images of 18 SFD patients (10 males, 8 females; age: (39.5±12.0) years; illness duration: (3.67±3.20) years) and 21 matched healthy controls (13 males, 8 females; age: (43.9±8.4) years) in Huashan Hospital of Fudan University from October 2011 to December 2012 were enrolled to construct the brain glucose metabolic networks for 2 groups (SFD group, control group) respectively. Then the global network properties (normalized clustering coefficient, normalized shortest path length, small-worldness and global efficiency) and local parameters (clustering coefficient and betweenness centrality of the node) were calculated using the graph theory. Differences between 2 groups were compared by permutation test with 1 000 permutations. The top 20% (18/90) were classified as Hub nodes based on the results of clustering coefficient and betweenness centrality of the node. **Results** Small-worldness of SFD patients was similar to that of healthy controls ( $\sigma > 1$ ). There were decreased tendency in normalized clustering coefficient and global efficiency, and increased tendency in normalized shortest path length in SFD patients, but without significant differences ( $P > 0.05$ ). Compared to healthy controls, the betweenness centrality of left pallidum, left amygdala, left precuneus and right angular gyrus increased (permutation test,  $P < 0.05$ ); the betweenness centrality of left middle temporal gyrus, right superior occipital gyrus decreased (permutation test,  $P < 0.05$ ); the clustering coefficients of bilateral palli-

dum, bilateral thalamus, and left amygdala decreased (permutation test,  $P < 0.05$ ). Most changed Hub nodes (16/24) belonged to limbic system. **Conclusion** The changes of topological properties of brain glucose metabolic network in SFD patients including the decreased tendency of small-worldness and global efficiency, as well as the altered Hub nodes, may provide valid imaging evidences for brain dysfunction of somatization symptoms.

**【Key words】** Somatoform disorders; Metabolic networks and pathways; Brain; Positron-emission tomography; Deoxyglucose

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.01.002

躯体形式障碍(somatoform disorders, SFD)是一种常见的精神疾病<sup>[1-2]</sup>,临床表现多样。SFD 患者会过度关注自身健康状况,伴有不同程度的焦虑和抑郁症状,严重影响正常生活和工作<sup>[3-5]</sup>。<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET 显像能够反映大脑葡萄糖代谢特征,有助于脑机制和脑疾病的临床诊断和研究,但从脑网络的角度探讨 SFD 患者脑功能异常的相关研究报道较少。

功能整合和分离是人脑功能的两大组织原则,脑功能的执行依赖于多个脑区的协调交互,形成脑功能网络。在脑网络中,有节点和边 2 种元素,节点定义为不同的脑区,边定义为脑区之间的连接;利用图论的方法从网络角度研究大脑能更全面地认识人脑<sup>[6]</sup>。本研究拟采用<sup>18</sup>F-FDG PET 显像技术构建 SFD 患者大脑的葡萄糖代谢功能网络,利用图论的方法研究 SFD 患者大脑葡萄糖代谢功能网络拓扑属性的变化,从而为 SFD 患者的脑功能异常提供有效的影像学证据。

## 资料与方法

1. 研究对象。本研究为横断面研究,共纳入 2011 年 10 月至 2012 年 12 月间在复旦大学附属华山医院 PET 中心经检查未发现与症状相关的器质性病变,转诊至华山医院精神科门诊且诊断为 SFD 的患者。入组标准:(1)年龄 18~60 岁;(2)符合美国精神疾病诊断与统计手册第四版(the diagnostic and statistical manual of mental disorders IV, DSM-IV)有关 SFD 的诊断标准<sup>[7]</sup>;(3)入组前未曾服用抗焦虑、抗抑郁及其他精神科药物,或入组前停用上述药物 $\geq 4$  周。排除标准:(1)严重的脑部器质性病变或躯体疾病;(2)符合精神分裂症、精神发育迟滞、心境障碍、疑病症、惊恐障碍者;(3)精神活性物质滥用;(4)妊娠或哺乳期女性。共入组 18 例,其中男 10 例、女 8 例,年龄 18~60(39.5 $\pm$ 12.0)岁,病程(3.67 $\pm$ 3.20)年。

入组 SFD 患者均行相关量表评估,包括焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量

表(self-rating depression scale, SDS)、躯体症状自评量表(somato symptom self-rating scale, SSS)和 90 项症状清单(symptom checklist 90, SCL-90)。

对照组来自华山医院 PET 中心健康体检检查者。入组标准:(1)年龄 18~60 岁;(2)入组前未曾服用抗焦虑、抗抑郁及其他精神科药物。排除标准:(1)严重的脑部器质性病变或躯体疾病;(2)符合精神分裂症、精神发育迟滞、心境障碍、疑病症、惊恐障碍者;(3)精神活性物质滥用;(4)妊娠或哺乳期女性。筛选出符合入组标准的 21 名性别、年龄匹配的受试者,其中男 13 名、女 8 名,年龄 18~57(43.9 $\pm$ 8.4)岁。

本研究经本院伦理委员会批准[伦快审科第(2015-01)号],所有受试者均签署知情同意书。

2. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像。受试者检查当天空腹 6 h 以上,在安静环境下休息 15 min 后,接受肘静脉注射<sup>18</sup>F-FDG 222~370 MBq(自行合成,放化纯 $> 95\%$ ),在安静、避光环境下休息 40~50 min 后行脑部 PET/CT 检查。采用德国 Siemens Biograph 64 HD 型 PET/CT 仪,先行 10 s 低剂量头部 CT 扫描,再行 10 min 三维模式下脑 PET 扫描。PET 图像的重建采用滤波反投影法,重建图像矩阵大小为 168 $\times$ 168 $\times$ 148,体素大小为 2.04 mm $\times$ 2.04 mm $\times$ 1.5 mm。重建后的 PET 图像与 CT 图像进行图像融合,剔除有明显头动者。

3. 构建脑功能网络。利用统计参数图(statistical parametric map, SPM)12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)对 FDG PET 图像进行预处理:(1)个体图像利用统一化分割方法进行空间标准化;(2)利用半高宽为[8 8 8]的高斯平滑核对图像进行平滑处理;(3)以全脑均值为参考,对图像强度进行标准化处理。然后采用自动解剖标记(automated anatomical labeling, AAL)模板提取出 90 个脑区的标准摄取值比(standardized uptake value ratio, SUVR)。计算任意两两脑区 SUVR 的 Pearson 相关系数( $P < 0.05$ ),分别得到 SFD 组和对照组的葡萄糖代谢脑功能网络。



4.脑功能网络分析。利用图论方法分析脑功能网络,分别分析节点属性和网络全局属性。(1)节点属性。最常用的参数为聚类系数( $\gamma$ )和介数中心度。对所有节点 2 个参数排序求和,如果 1 个节点具有最大的介数中心度和第二小的  $\gamma$ ,其介数中心度和  $\gamma$  的排序分别为 90 和 89,其和为 179。将排序求和的前 20% 的节点定义为网络的关键(Hub)节点<sup>[6]</sup>。

(2)网络全局属性。最常用的参数为标准化  $\gamma$ 、标准化最短路径长度( $\lambda$ )、小世界属性( $\sigma = \gamma/\lambda$ )和网络全局效率(Eglob)等。网络的小世界属性反映网络功能整合和功能分离,当网络的  $\gamma > 1, \lambda \approx 1, \sigma > 1$  时,表示该网络具有小世界属性;Eglob 测量的是网络平行信息传输的全局效率,用以描述网络的全局传输能力<sup>[8]</sup>。为全面反映脑网络的全局属性,并保证所有节点均连通,在稀疏度区间(0.11~0.20)内对邻接矩阵进行二值化,计算网络的小世界属性和全局效率。

5.统计学处理。采用 MATLAB 处理数据,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。采用软件计算重复 1 000 次的非参数置换检验比较 SFD 组和对照组脑功能网络属性的差异, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1.构建脑功能网络。通过计算任意两两脑区间的 Pearson 相关系数,并根据相关系数的统计学意义( $P < 0.05$ )获得二值化矩阵,即 SFD 组和对照组的脑葡萄糖代谢网络(图 1)。

2. SFD 患者节点属性分析。根据节点的  $\gamma$  和介数中心度的排序求和,18 个脑区被定义为 Hub 节点。比较 2 组受试者 Hub 节点的变化发现,SFD 组与对照组有 6 个共同的 Hub 节点:左侧楔叶、右侧舌回、右额上回背外侧、右侧缘上回、右侧颞上回和右侧颞极。与对照组相比,SFD 组出现的 12 个 Hub 节点中,有 6 个节点属于边缘系统:双侧杏仁核、左侧尾状核、右内侧扣带回、左侧眶内额上回和左背外侧额上回;消失的 12 个节点中,有 10 个节点属于边缘系统:左侧扣带回、右侧尾状核、左侧三角部额下回、右侧额中回、双侧眶部额中回、双侧眶部额上回、左侧后扣带回和左内侧额上回。

非参数置换检验显示,SFD 组左侧苍白球、左侧杏仁核、左侧楔前叶和右侧角回的介数中心度升高,左侧颞中回和右侧枕上回的介数中心度降低;双侧苍白球、双侧丘脑和左侧杏仁核的  $\gamma$  降低( $P < 0.05$ ),如图 2 所示。

3. SFD 患者脑功能网络全局属性分析。在稀

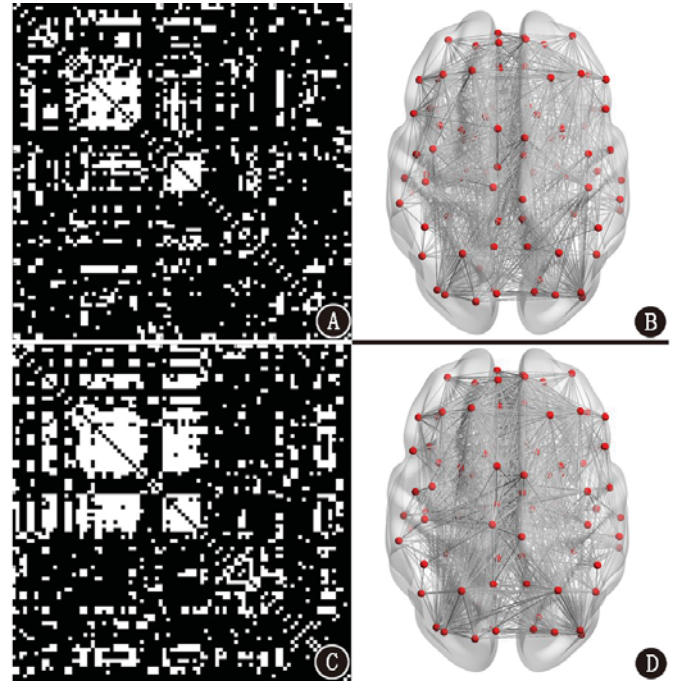


图 1 对照组(A、B)和躯体形式障碍(SFD)组患者(C、D)的葡萄糖代谢脑网络。A 和 C 分别为对照组和 SFD 组患者大脑葡萄糖代谢网络的连接矩阵,B 和 D 分别为对照组和 SFD 组患者大脑葡萄糖代谢网络的连接示意图;红点代表脑节点,灰线代表节点之间的连接

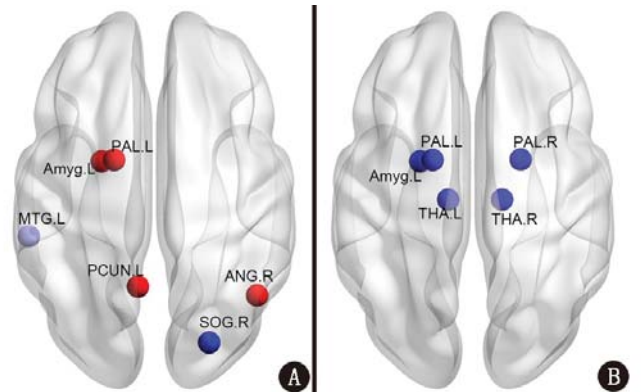


图 2 SFD 患者节点的介数中心度(A)和聚类系数(B)的变化示意图。与对照组相比,SFD 患者左侧苍白球(PAL.L)、左侧杏仁核(Amyg.L)、左侧楔前叶(PCUN.L)和右侧角回(ANG.R)的介数中心度升高,左侧颞中回(MTG.L)和右侧枕上回(SOG.R)的介数中心度降低;双侧苍白球(PAL.L 和 PAL.R)、双侧丘脑(THA.L 和 THA.R)和左侧杏仁核的聚类系数降低;红色示 SFD 对应脑区的节点属性升高,蓝色示 SFD 对应脑区的节点属性降低

疏度 0.11~0.20 范围内计算 SFD 组和对照组脑网络的全局属性,结果显示,SFD 组和对照组脑功能网络的  $\sigma > 1$ ,表明 2 组脑功能网络均具有小世界属性。与对照组相比,SFD 患者的标准化  $\gamma$ 、小世界属性和 Eglob 有降低趋势, $\lambda$  有增加趋势,但置换检验显示差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),如图 3 所示。

### 讨 论

大脑是一个复杂的系统,脑网络可以用来描述

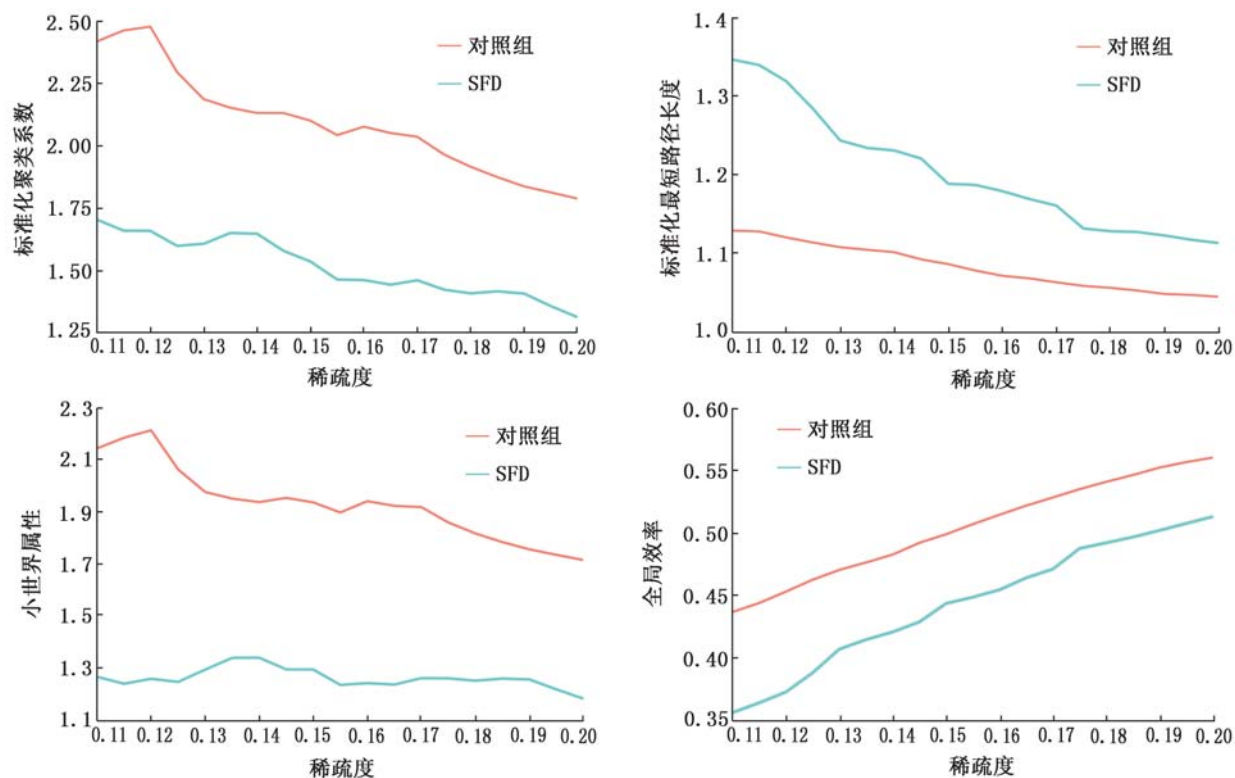


图3 躯体形式障碍(SFD)组患者与对照组的脑网络全局属性比较。与对照组相比,SFD患者的标准化聚类系数、小世界属性和全局效率有降低趋势,标准化最短路径长度有升高趋势

大脑内信息的传输特性,基于图论的复杂网络分析方法针对节点和边的不同性质进行分析,在正常大脑及疾病状态下脑网络改变的研究中具有重要作用。本研究采用FDG PET显像构建了SFD患者大脑葡萄糖代谢脑网络,并利用图论方法研究网络拓扑属性的变化,揭示SFD患者大脑功能的改变。利用神经影像学数据构建的脑网络研究表明脑网络有许多重要的拓扑性质,如小世界网络属性,小世界网络有较高的 $\gamma$ 和较小的 $\lambda$ ,使大脑功能整合和功能分离达到了最优平衡。与规则网络和随机网络相比,小世界网络更加优化,具有较大的全局与局部网络传递效率。Eglob衡量的则是网络平行信息交换的能力,Eglob越高,信息交换能力越强<sup>[9]</sup>。本研究在剔除冗余连接并保证脑功能网络的全联通性后,在稀疏度0.11~0.20分析了SFD患者脑区的全局属性。结果显示,SFD组和对照组脑功能网络的小世界属性 $\sigma > 1$ ,均属于小世界网络;与对照组相比,SFD组的标准化 $\gamma$ 、小世界属性和Eglob有降低趋势,且 $\lambda$ 有增加趋势,表明SFD组脑葡萄糖功能网络的小世界属性受到了一定程度的破坏,导致网络的信息传递效率有所降低,功能整合和功能分离的平衡被打破。

对节点属性的研究显示,SFD患者左侧苍白球、左侧杏仁核、左侧楔前叶和右侧角回的介数中心度升高;左侧颞中回和右侧枕上回的介数中心度降低;

双侧苍白球、双侧丘脑和左侧杏仁核的 $\gamma$ 降低。与对照组相比,SFD患者的Hub节点的脑区及排序均有一定程度改变,且多数(16/24)发生改变的Hub节点属于边缘系统。边缘系统主要包括前额叶、杏仁核、海马、扣带回、下丘脑等脑区,其与情绪反应、学习和记忆等高级认知功能密切相关,边缘系统功能异常会导致抑郁症、焦虑症等精神疾病<sup>[10-13]</sup>。边缘系统脑区拓扑属性的改变表明,SFD患者发病的主要原因可能是负责情绪反应脑区的功能异常,这在一定程度上也是SFD患者出现焦虑、抑郁等症状的原因<sup>[14]</sup>。

根据DSM-IV标准,SFD包括躯体化障碍、未分化型躯体障碍、疼痛障碍、疑病症、转换障碍、躯体变性障碍以及未定型SFD等多种亚型,本研究纳入了所有被诊断为SFD的患者,但未区分亚型;不同亚型的SFD患者的脑功能表现可能不同,因此下一步研究将进一步扩大样本量,比较不同亚型SFD患者脑功能的异常。既往研究表明,男性和女性的全脑葡萄糖代谢网络的拓扑结构存在差异<sup>[15]</sup>,本研究入组SFD病例样本数较为有限,没有对不同性别的SFD患者的脑功能网络进行比较分析;后期需要扩大样本量进一步验证SFD患者的脑功能异常是否与性别相关。

综上,SFD患者的脑葡萄糖代谢网络拓扑性质发生改变,并导致网络信息传递效率降低,功能整合



和功能分离的平衡被打破,从而为躯体化症状的脑功能异常提供了有效的影像学证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010 [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011, 21(9): 655-679. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.018.
- [2] Baumeister H, Härter M. Prevalence of mental disorders based on general population surveys[J]. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2007, 42(7): 537-546. DOI:10.1007/s00127-007-0204-1.
- [3] Barsky AJ, Orav EJ, Bates DW. Somatization increases medical utilization and costs independent of psychiatric and medical comorbidity [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62(8): 903-910. DOI:10.1001/archpsyc.62.8.903.
- [4] Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011, 21(10): 718-779. DOI:10.1016/j.euroneuro.2011.08.008.
- [5] Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, et al. The economic cost of brain disorders in Europe[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19(1): 155-162. DOI:10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x
- [6] Duan SF, Mu XT, Huang Q, et al. Occult spastic diplegic cerebral palsy recognition using efficient machine learning for big data and structural connectivity abnormalities analysis [J]. *J Med Imaging Health Inform*, 2018, 8(2): 317-324. DOI:10.1166/jmihi.2018.2282.
- [7] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. 4th ed. Washington DC, USA: American Psychiatric Association, 1994.
- [8] 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.
- [9] Liu J, Li M, Pan Y, et al. Complex brain network analysis and its applications to brain disorders: a survey [J]. *Complexity*, 2017(2): 1-27. DOI:10.1155/2017/8362741.
- [10] Hamilton JP, Etkin A, Furman DJ, et al. Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data [J]. *Am J Psychiatry*, 2012, 169(7): 693-703. DOI:10.1176/appi.ajp.2012.11071105.
- [11] Papagni SA, Benetti S, Arulanantham S, et al. Effects of stressful life events on human brain structure: a longitudinal voxel-based morphometry study [J]. *Stress*, 2011, 14(2): 227-232. DOI:10.3109/10253890.2010.522279
- [12] Dannlowski U, Stuhrmann A, Beutelmann V, et al. Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging [J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 71(4): 286-293. DOI:10.1016/j.biopsych.2011.10.021.
- [13] Belujon P, Grace AA. Hippocampus, amygdala, and stress: interacting systems that affect susceptibility to addiction [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1216: 114-121. DOI:10.1111/j.1749-6632.2010.05896.x
- [14] 朱彦,李月峰,赵天,等.首发抑郁症患者杏仁核及海马<sup>18</sup>F-FDG摄取及代谢过程的PET/CT动态研究[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(12): 758-762. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.12.002.
- Zhu Y, Li YF, Zhao T, et al. <sup>18</sup>F-FDG uptake and clearance in the amygdala and hippocampus in patients with first-episode depression [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(12): 758-762. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.12.002.
- [15] 方雷,安建平,毛军锋,等.<sup>18</sup>F-FDG PET脑代谢网络的性别差异[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(9): 544-549. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.09.005.
- Fang L, An JP, Mao JF, et al. Gender differences of brain metabolic networks: a <sup>18</sup>F-FDG PET study [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(9): 544-549. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.09.005.

(收稿日期:2019-07-15)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

### 本刊有关文章涉及课题基金项目的标注要求

论文所涉及的课题如取得国家或部、省级以上基金或属攻关项目,应列出(双语著录)。中英文基金项目分别置于中文关键词、英文 Key words 下方,如“基金项目:国家自然科学基金(39570835)”、“Fund program: National Natural Science Foundation of China (39570835)”,并附基金证书复印件。

本刊编辑部