

基于fMRI图论网络探索脑小血管病性轻度认知障碍的虚、实证候拓扑属性对照研究*

王建军^{1,2}, 杨卫敏³, 郑浩涛^{1,2}, 陈建湘^{1,2}, 蔡东滨^{1,2},
吕涵青^{1,2}, 秦秀德^{1,2**}, 刘兰英^{3,4**}

(1. 深圳市中医院 深圳 518033; 2. 广州中医药大学第四临床医学院 深圳 518033; 3. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心 上海 200031; 4. 上海市中医神经病研究所 上海 201108)

摘要:目的 基于图论网络探索性分析皮质下脑小血管病性轻度认知障碍虚证、实证的全脑及局部脑网络拓扑属性组间差异。方法 前瞻性招募诊断为皮层下小血管病所致轻度血管性认知障碍患者和健康对照,基于GRETNA平台,计算虚证、实证和健康对照比较的组间全局小世界拓扑属性和局部节点强度、节点效率的组间差异。结果 三组均具有小世界属性,但仅实证组患者在稀疏度为0.05–0.26内小世界属性 δ 显著低于对照组($P<0.05$);同时,涉及额、顶及小脑等多个脑区的节点效率和节点强度指标均显著区分实证组、虚证组,但虚证患者在节点效率上无阳性脑区($P>0.05$),在节点强度上仅表现为少数脑区的节点效率增高($P<0.05$)。结论 实证组在全局拓扑属性及局部拓扑属性上均显著有别于虚证组,说明虚实证候具有显著差异的影像表型,为进一步探讨中医证候在疾病生物学分型的作用提供研究基础。

关键词:脑小血管病 认知障碍 证候 脑网络 小世界

doi: 10.11842/wst.20230617003 中图分类号: R-058 文献标识码: A

藏象学说中蕴含着丰富的脑信息^[1-2],如五脏虚证可有头晕、乏力等表现,五脏实证具有急躁、失眠等表现,脑与五脏功能潜在的病理生理联系是从脏腑证候辨证认识脑疾病的理论依据。fMRI技术可反映患者的学习、记忆、执行功能、情绪控制等相关脑功能改变,这些变化并非受单一因素调节,而是多种行为、感觉等外在表型相互联系、相互作用后的中枢效应^[3-4]。因此,fMRI技术符合中医药“整体观念”的学术范式,可作为基于复杂科学范式研究中医脏腑证候脑机制的新工具^[5-6]。本研究旨在初步探讨皮质下脑小血管病性轻度认知障碍虚实证候的脑网络拓扑属性的中枢差异。

1 研究对象

1.1 招募及入组

收集2016年12月–2021年12月在深圳市中医院脑病心理科住院或门诊诊断为皮层下小血管病所致轻度血管性认知障碍37例患者,包括虚证组21例、实证组16例。同时从医院职工家属及体检科招募与患者组性别、年龄、学历等人口资料匹配的23名健康受试者作为健康对照组。

1.2 诊断及纳入、排除标准

1.2.1 诊断标准

西医诊断标准符合美国精神病学会(American

收稿日期:2023-06-17

修回日期:2023-10-19

* 国家自然科学基金委员会青年科学基金项目(82004284):基于数据驱动的多模态fMRI研究脑小血管病同病异证/异病同证中枢响应机制,负责人:王建军;上海市卫生健康委员会中医药科研创新团队专项(2022CX004):中医药防治伴有童年创伤的抑郁作用机制研究,负责人:刘兰英;深圳市科技创新委员会基金项目(JCYJ20210324111206017):基于多模态MRI和机器学习探索抑郁认知损害的肾虚证中枢响应模式,负责人:吕涵青。

** 通讯作者:刘兰英,主任医师,主要研究方向:精神疾病的中西医结合治疗研究;秦秀德,主任医师,主要研究方向:中医药防治脑病与心理疾病。

Psychological Association, APA)2013年制定的《精神障碍与统计手册第五版》(DSM-5)轻度血管性神经认知障碍诊断标准^[7],并符合中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组制定的《血管性认知障碍诊治指南》(2011年版)诊断标准^[8]。

1.2.2 中医辨证标准

参照2002年田金洲等^[9]研制的血管性痴呆的中医辨证量表进行辨证,每一个证候的积分相加所得为这一证候积分,证候诊断积分 ≥ 7 分为该证候诊断成立,满分为30分。对符合多个单一证候诊断的患者,根据得分最高的证候归类。符合肾精亏虚证、气血不足证归类为虚证,痰浊阻窍证、瘀血阻络证归类为实证。

1.2.3 临床纳入标准

①汉族,50-70岁,具有每周大于4天陪伴的知情人提供病史^[10]。②主诉或家人报告存在包括记忆或其它维度的认知损害至少3个月。③符合DSM-5及《血管性认知障碍诊治指南》血管性认知障碍诊断标准,至少一个认知亚域的CDR ≥ 0.5 分且总分 ≤ 0.5 分,蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA) < 26 分。④Hachinski缺血量表(Hachinski Ischemic Scale, HIS) > 7 分;日常生活能力正常或仅轻度损害。⑤自愿参加并签署知情同意书。

1.2.4 脑小血管病(CSVD)影像学纳入标准

① ≥ 3 个幕上皮层下小梗死灶(3-20 mm),伴或不伴任何程度的白质高信号;或者是中到重度的白质高信号(Fazekas ≥ 2 分),伴或不伴小梗死灶;或者一个或多个皮层下关键位置(尾状核、苍白球及丘脑)小梗死灶^[10]。②不存在皮层及分水岭梗死、脑出血、脑积水和特殊原因所致的白质高信号(如多发性硬化)。③无海马及内嗅皮层萎缩(Scheltens内侧颞叶萎缩视觉评分量表MTA-scale=0分)。④研究对象均为右利手,无任何临床扫描禁忌。

1.2.5 排除标准

①严重失语症、身体残疾、或任何其他可能影响神经心理评估的因素。②存在除皮质下血管认知障碍以外的可能影响认知的其它精神疾病。③存在小血管病以外的其他卒中病因,包括颅外或颅内大动脉狭窄 $> 50\%$,心源性卒中,非腔隙性的皮层下梗死(直径 > 1.5 cm)或皮层梗塞。④基线前3个月内新发中风。⑤遗传或炎症性小血管病。⑥有显著临床意义的胃肠、肾、肝、呼吸道、感染性、内分泌或心血管系统

疾病、癌症。⑦罹患精神分裂症、酗酒、药物成瘾等严重精神疾病。⑧HAMD-17 ≥ 17 分。

1.2.6 对照组纳入标准

①与试验组性别、年龄、学历等人口资料匹配。②身体健康,既往无严重躯体疾病。③精神检查,既往无精神科诊断及相关家族史。④无幽闭恐怖症等其他MRI检查禁忌。⑤自愿参加试验并签署知情同意书。

1.3 知情同意与伦理

本研究方案通过深圳市中医院伦理委员会审批(深中医伦审(研)[2016]2号),所有受试者均为自愿参加试验并手写签署入组知情同意书。

2 研究方法

2.1 神经心理学测评

所有受试者均由统一培训的中级职称医师进行入组访谈。采集患者一般情况如:年龄、性别、婚姻状况、教育水平、职业,血管危险因素如:吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、高脂血症、卒中、冠心病等病史。同时还包括神经心理学检查如蒙特利尔认知评估量表北京版(MoCA)、汉密尔顿抑郁量表17项(17-item Hamilton Depression Rating Scale, HAMD-17)、血管性痴呆的中医辨证量表。

2.2 神经影像学数据采集与数据处理

本试验采用深圳市中医院科研磁共振平台(GE Discovery MR750 3.0T),完全具备本研究扫描序列的硬件条件,由受过系统培训的同一名中级职称技师采集全部受试者的磁共振数据。首先对所有受试者先行3D高分辨率T1WI结构像检查,然后行静息态fMRI扫描。BOLD参数:重复时间TR=2000 ms,回波时间TE=35 ms,翻转角FA=90°,层厚=4 mm,层数:38,采集时相:240。3D高分辨率T1WI参数:重复时间TR=8.62 ms,回波时间TE=3.22 ms,翻转角FA=12°,FOV=256 $\times$ 256 mm²,层厚=1 mm,体素=1 mm $\times$ 1 mm $\times$ 1 mm。扫描前让受试者休息30 min以调整至静息状态。扫描过程中嘱受试者闭目但保持清醒不能睡着;扫描结束时核实受试者在扫描过程中是否保持清醒状态。

2.2.1 数据预处理及脑网络拓扑属性计算

在MATLAB 2012b (<http://www.mathworks.com/products/matlab/>)环境下,应用基于SPM和DPABI中的DPARSF V3.0 Advanced edition(<http://rfmri.org>)工具进

行图像预处理并计算fALFF。预处理包括格式转换、去除前10个时间点、时序校正、头动校正、空间标准化、平滑及去漂移(计算fALFF时不做低频滤波)。采用GRETNA(v2.0<https://www.nitrc.org/projects/gretna>)进行功能网络全局及局部拓扑属性的计算。全局指标包括:小世界属性(σ);局部指标包括:节点效率(Ne)及节点强度(Dc)。

2.3 fMRI质量控制

为保证影像数据采集质量,本研究采用经培训的同一名技师采集全部受试者的脑影像数据,保证数据采集质量。

2.4 统计分析

对正态分布计量资料以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)进行统计描述。对符合方差齐性的组间比较,采用 t 检验或单因素方差分析。对计数资料采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。运用GRETNA(v2.0<https://www.nitrc.org/projects/gretna>)软件包,以性别、年龄及受教育程度等作为协变量,采用两独立样本 t 检验对比受试者拓扑指标的组间差异,其中脑网络参数比较包括全局与局部拓扑指标的曲线下面积(AUC)及0.05–0.4稀疏度范围内全局拓扑属性的组间差异。本研究应用IBM SPSS Statistics 21.0软件包,双侧检验 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 全局小世界网络拓扑属性组间比较

如图1A所示,图中红色和蓝色分别代表患者组和对照组的脑网络全局属性。在稀疏度为0.05–0.40,选择步长为0.01,患者组与对照组脑网络均具有“小世界”网络属性,但其组间比较差异无统计学意义。

如图1B所示,图中红色、绿色和蓝色分别代表虚

证组、虚证组和对照组的脑网络全局属性。在稀疏度为0.05–0.40,选择步长为0.01,三组均具有“小世界”网络属性。但与对照组比较,实证组在稀疏度为0.05–0.26,小世界属性 δ 显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),而虚证组在所有稀疏度范围内差异无统计学意义。

3.2 节点效率拓扑属性组间比较

与对照组相比,患者组节点效率在以下脑区均显著增高:在右侧中央前回、左侧中央后回、右侧中央后回、左侧中央旁小叶及右侧中央旁小叶;未出现节点效率低于对照组的脑区(表1和图2)。实证组节点效率在以下脑区均较对照组显著增高:右侧中央前回、左侧中央沟盖、右侧距状裂、右侧楔叶、右侧舌回、右侧梭状回、左侧中央后回、右侧中央后回、左侧中央旁小叶、右侧小脑上回、右侧小脑下回及Vermis_6,在左侧颞极中回节点效率低于对照组(表1和图2)。相比之下,虚证组患者未出现节点效率显著高或低于对照组患者的脑区(表1和图2)。

3.3 节点强度拓扑属性组间比较

与对照组比,患者组节点强度在以下脑区均显著增高:右侧中央前回、左侧中央后回、右侧中央后回、左侧中央旁小叶、右侧中央旁小叶、右侧小脑上回、Vermis_6、Vermis_7;在左侧后扣带回、左侧颞极中回较对照组显著降低(表1和图2)。实证组节点强度在以下脑区均较对照组显著增高:右侧中央前回、左侧中央沟盖、右侧距状裂、右侧楔叶、右侧舌回、右侧梭状回、左侧中央后回、右侧中央后回、左侧中央旁小叶、左侧小脑上回、右侧小脑上回、右侧中央旁小叶,未出现节点强度显著低于对照组的脑区(表1和图2)。相比之下,虚证组在右侧中央后回、右侧额极上回及

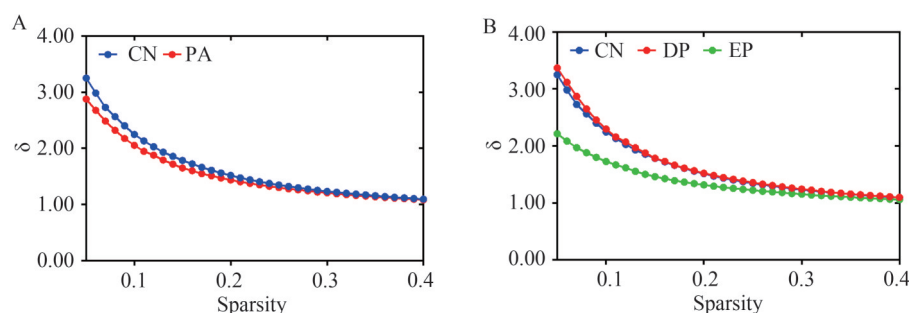


图1 脑网络全局拓扑属性的组间比较

注:A:患者vs对照;CN:健康对照,蓝色;PA:患者,红色;B:实证vs对照,虚证vs对照,CN:健康对照,蓝色;DP:虚证患者,红色;EP:实证患者,绿色; δ :小世界属性。

表1 脑网络局部拓扑属性的组间比较

续表

组别	节点强度	节点效率
患者组 vs 对照组	右侧中央前回 [*] ($t=2.265, P=0.028$)	右侧中央前回 [*] ($t=2.188, P=0.033$)
	左侧中央后回 ^{**} ($t=3.721, P=0.000$)	左侧中央后回 ^{**} ($t=2.990, P=0.004$)
	右侧中央后回 ^{**} ($t=3.251, P=0.002$)	右侧中央后回 ^{**} ($t=2.842, P=0.006$)
	左侧中央旁小叶 [*] ($t=2.269, P=0.027$)	左侧中央旁小叶 [*] ($t=2.132, P=0.038$)
	右侧中央旁小叶 [*] ($t=2.034, P=0.047$)	右侧中央旁小叶 [*] ($t=2.157, P=0.036$)
	左侧后扣带回 [*] ($t=-2.092, P=0.041$)	
	左侧颞极中回 [*] ($t=-2.434, P=0.018$)	
	右侧小脑上回 [*] ($t=2.247, P=0.029$)	
	Vermis_6 [*] ($t=2.490, P=0.016$)	
	Vermis_7 [*] ($t=2.298, P=0.026$)	
	右侧中央前回 [*] ($t=2.555, P=0.016$)	右侧中央前回 [*] ($t=2.269, P=0.030$)
	左侧中央沟盖 [*] ($t=2.154, P=0.039$)	左侧中央沟盖 [*] ($t=2.432, P=0.021$)
实证 vs 对照组	右侧距状裂 [*] ($t=2.739, P=0.010$)	右侧距状裂 [*] ($t=2.573, P=0.015$)
	右侧楔叶 [*] ($t=2.456, P=0.020$)	右侧楔叶 [*] ($t=2.362, P=0.024$)
	右侧舌回 ^{**} ($t=2.795, P=0.009$)	右侧舌回 ^{**} ($t=2.808, P=0.008$)
	右侧梭状回 [*] ($t=2.186, P=0.036$)	右侧梭状回 [*] ($t=2.243, P=0.032$)
	左侧中央后回 ^{**} ($t=3.552, P=0.001$)	左侧中央后回 ^{**} ($t=3.965, P=0.000$)
	右侧中央后回 ^{**} ($t=3.208, P=0.003$)	右侧中央后回 ^{**} ($t=3.332, P=0.002$)
	左侧中央旁小叶 [*] ($t=2.494, P=0.018$)	左侧中央旁小叶 [*] ($t=2.117, P=0.042$)
	左侧小脑上回 ^{**} ($t=2.786, P=0.009$)	右侧小脑上回 [*] ($t=3.197, P=0.003$)
	右侧小脑上回 [*] ($t=2.201, P=0.035$)	右侧小脑下回 [*] ($t=2.110, P=0.043$)
	右侧中央旁小叶 [*] ($t=2.160, P=0.038$)	左侧颞极中回 [*] ($t=-2.582, P=0.015$)
		Vermis_6 [*] ($t=2.068, P=0.047$)

组别	节点强度	节点效率
虚证 vs 对照组	左侧中央后回 [*] ($t=2.555, P=0.015$)	
	右侧颞极上回 [*] ($t=2.060, P=0.046$)	
	Vermis_6 [*] ($t=2.140, P=0.039$)	

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$ 。

Vermis_6节点强度显著高于对照组,未出现比对照组节点强度降低的脑区(表1和图2)。

4 讨论

血管性认知障碍(Vascular cognitive impairment, VCI)在1995年由Bowler等^[11]首次提出,2005年美国国立神经疾病和卒中研究院-加拿大卒中网(The National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network, NINDS-CSN)进一步扩大VCI的概念范围^[12]。而AHA/ASA指南^[13]、VASCOG共识声明^[14]及VICCS分类共识^[15]均按病程进行分类,涵盖了从轻度认知损害到重度痴呆的整个发病过程。2019年《中国血管性认知障碍诊治指南》^[16]将VCI定义为:由血管因素、显性或非显性脑血管病引起的从轻度认知损害到痴呆的一大类临床综合征。因此,VCI是一类强异质性的临床认知综合征。但是,但随着全球人口老龄化以及伴随的血管性疾病的增多,预计未来30年内VCI患者数量会大幅度增加,且目前尚无确切有效的治疗方法,尽早明确VCI的生物学亚型意义重大^[17]。本研究结合国内贾建平团队发表的系列研究^[10,18-19],将焦点聚焦于VCI中皮质下小血管病所致轻度血管性认知障碍(Mild vascular cognitive impairment due to subcortical small vessel disease, mVCI-SSVD)这一亚型,选择符合国内科研现状的纳入及排除标准,以达到既符合国际研究的标准性,也符合国内实际运用现状。

八纲辨证是中医各种辨证的总纲,虚、实证候具有显著不同的临床特征,是八纲辨证的重要组成部分。从虚实证候的功能影像学来探讨其神经机制已经有了一些有益的尝试^[20-22]。如杨琼^[23]最高采用MRs技术研究VCIND患者虚证与实证的证候区别,随后针对多发性硬化的研究则同时采用了DTI和BOLD两种模态探讨寒证与热证、虚证与实证的证候区别^[24],一项

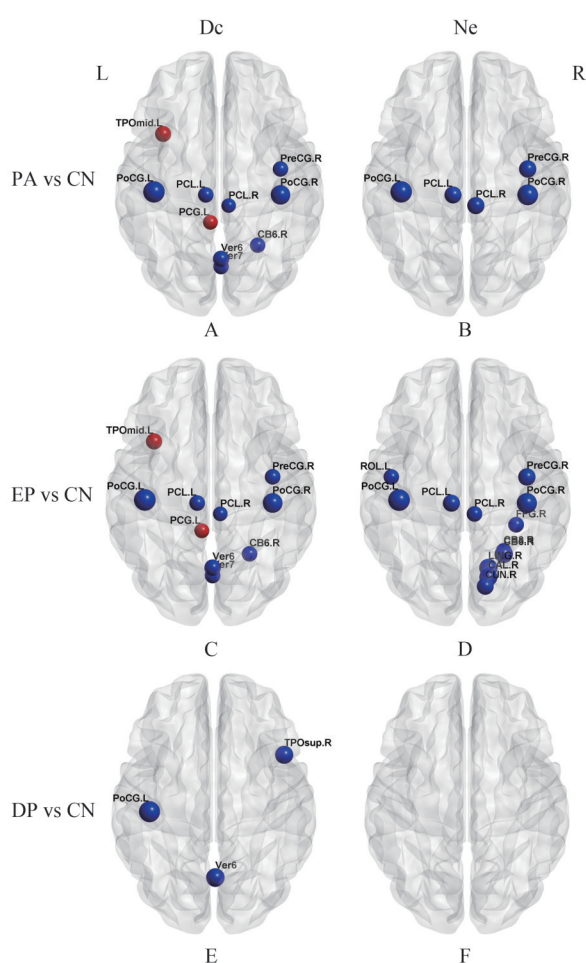


图2 脑网络局部拓扑属性的组间比较

注:Ne:节点效率;Dc:节点强度;CN:健康对照,PA:患者;DP:虚证患者;EP:实证患者;蓝色:较健康对照比较均显著增加;红色:较健康对照比较均显著降低;A、B:患者组Dc和Ne阳性脑区;C、D:实证组Dc和Ne阳性脑区;E、F:虚证组Dc和Ne阳性脑区。

针对抑郁症的研究采用了基于种子点的功能连接,研究发现:实证组后扣带回与颞中回和双侧前叶的功能连接降低,与双侧额上回的功能连接增强,且与虚证组相比,实证组后扣带回与双侧小脑和左额上回的功能连接降低^[25]。另一项同样针对抑郁症的研究则利用功能连接探讨了阴阳证候在抑郁症患者中区别^[26]。上述研究不仅使用了MRs、BOLD及DTI等多种模态,也从节点局部功能和环路功能连接探讨了阴、阳、寒、热、虚、实等中医证候在认知、抑郁等疾病中的区别,说明fMRI技术能够很好的用于疾病证候研究,为本探索性研究提供了方法学基础^[27-28]。

本研究引入基于图论的拓扑结构分析,这种方法从整体大尺度脑网络的角度研究人脑功能网络的拓

扑属性,定量刻画脑区间功能连接特征^[29]。已有研究发现,阿尔兹海默症(Alzheimer's Disease, AD)是一种脑网络失连接疾病,患者在结构改变之前即已经出现全脑拓扑属性的变化^[30]。VCI患者也存在网络连接功能改变,但只有少量的研究聚焦于血管损害发生在皮层下的类型。国内韩璠教授团队的研究发现,皮层下血管性轻度认知障碍(svMCI)患者和对照组均具有小世界属性,但其组间差异无统计学意义,这与本研究结果相符^[31]。但我们的研究结果也有不同发现:实证组患者在稀疏度为0.05-0.26时,表现显著的小世界属性降低,而在所有患者组(实证+虚证)及虚证组均无此发现,说明实证与虚证具有小世界属性的中枢差异,为中医虚实证候临床表型实践提供了科学基础。

本研究发现:在额顶叶脑区、基底节区、颞叶及小脑的多个部位出现显著的改变,这符合疾病的发展趋势,即先出现局部属性的改变,再出现全局属性的改变^[32]。在右侧中央前回、双侧中央后回、双侧中央旁小叶节点效率和节点强度均显著增高,提示额顶叶脑区在疾病早期阶段就出现了自身代偿,一项发表在Neurology上针对皮层下血管性认知障碍的研究发现,早发病例更多地出现血管因素,并表现出额叶结构连接受损^[33]。本研究中受试者平均年龄与该研究相符,其额顶叶出现节点强度和节点效率的增加是对该研究有益的补充。同时,本研究特异性发现:在局部拓扑属性上,虚证患者在节点效率比较上无阳性脑区,在节点强度上表现为少数脑区的节点效率增高,而实证患者的节点效率和节点强度均有显著异常的阳性脑区发现。上述研究结果从两个层面说明虚证与实证表现出完全不同的变化规律,是两种完全不同的临床表型,这将具有实践意义,对临床特异性区分皮层下小血管病性轻度认知障碍提供了影像依据,为从中医证候层面研究疾病生物学亚型提供了方法学基础。

综上,本研究以血管性认知障碍疾病异质性为研究话题,将研究对象聚焦于皮质下小血管病所致轻度认知障碍这一亚型,引入中医药领域虚、实证候的疾病表型,基于图论网络探索性分析虚证、实证的脑网络拓扑属性组间差异。研究发现:实证组在节点效率、节点强度及稀疏度为0.05-0.26的小世界属性均显著有别于虚证组,说明中医虚、实证候具有显著差异的生物学内表型,为进一步探讨中医证候在疾病生物学分型的作用提供研究基础。

参考文献

- 黄燕,王睿弘,乔利军,等.中医脑病发展思考与“脑为血海”学说构想.世界科学技术-中医药现代化,2023,25(1):11-16.
- 辛陈,王瑜,荣培晶.重构“脑经”的理论探索.中医杂志,2023,64(5):433-437.
- 冯天骄,张瑶,张占军,等.fMRI技术在胆碱能药物及其他神经递质药物研究中的作用及其在中医药疗效评价中的应用展望.中国中药杂志,2011,36(6):810-813.
- 张玉倩,贾岩辉,邱艳艳,等.不同中医证候脑小血管病人影像学表现.中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(20):3813-3815.
- 邢文文,王相东,王郁金,等.脑功能成像技术在中医证候辨识中的应用价值探索.陕西中医,2018,39(8):1129-1131.
- 陈少宗,王振国.系统中医研究的回顾.山东中医药大学学报,2019,43(4):330-334,323.
- 美国精神医学学会.精神障碍诊断与统计手册.北京:北京大学出版社,2016:80-82.
- 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组.血管性认知障碍诊治指南.中华神经科杂志,2011,44(2):142-147.
- 田金州,韩明向,涂晋文,等.血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用).中国老年学杂志,2002,22(5):329-331.
- Jia J, Wei C, Liang J, et al. The effects of DL-3-n-butylphthalide in patients with vascular cognitive impairment without dementia caused by subcortical ischemic small vessel disease: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(2):89-99.
- Bowler J V. The concept of vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci*, 2002, 203-204:11-15.
- Hachinski V, Iadecola C, Petersen R C, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*, 2006, 37(9):2220-2241.
- Gorelick P B, Scuteri A, Black S E, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/american stroke association. *Stroke*, 2011, 42(9):2672-2713.
- Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2014, 28(3):206-218.
- Skrobot O A, Black S E, Chen C, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(3):280-292.
- 中国医师协会神经内科分会认知障碍专业委员会,《中国血管性认知障碍诊治指南》编写组.2019年中国血管性认知障碍诊治指南[J].中华医学杂志,2019,99(35):2737-2744.
- Biesbroek J M, Biessels G J. Diagnosing vascular cognitive impairment: current challenges and future perspectives. *Int J Stroke*, 2023, 18(1):36-43.
- 周爱红,魏翠柏,秦伟,等.皮质下小血管病所致轻度血管性认知障碍的危险因素及临床特征.中华神经科杂志,2011,44(3):167-170.
- Qin Q, Qu J, Yin Y, et al. Unsupervised machine learning model to predict cognitive impairment in subcortical ischemic vascular disease. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(8):3327-3338.
- 肖康,欧政杭,苏晓鹏,等.抑郁障碍肝气郁结证及肾阳亏虚证患者静息态脑功能与外周血肿瘤坏死因子- α 相关性研究.北京中医药大学学报,2022,45(9):903-912.
- Chen H, Jann K, Li Y, et al. A true response of the brain network during electroacupuncture stimulation at scalp acupoints: an fMRI with simultaneous EAS study. *Brain Behav*, 2023, 13(1):e2829.
- Liu J, Quan S, Zhao L, et al. Evaluation of a clustering approach to define distinct subgroups of patients with migraine to select electroacupuncture treatments. *Neurology*, 2023, 101(7):e699-e709.
- 杨琼.非痴呆型血管性认知功能障碍边缘系统磁共振波谱和虚实证候相关性研究.武汉:湖北中医药大学硕士学位论文,2012.
- 于姚.复发—缓解型多发性硬化中医虚实寒热证候与影像学相关性研究.北京:北京中医药大学硕士学位论文,2017.
- Zhang Y F, Han Y, Wang Y Z, et al. Characterization of resting-state fMRI-derived functional connectivity in patients with deficiency versus excess patterns of major depression. *Complement Ther Med*, 2015, 23(1):7-13.
- Xu Z, Zhang S, Huang L, et al. Altered resting-state brain activities in drug-naïve major depressive disorder assessed by fMRI: associations with somatic symptoms defined by Yin-Yang theory of the traditional Chinese medicine. *Front Psychiatry*, 2018, 9:195.
- 王建军,郑浩涛,华骏,等.中医药临床疗效研究中多模态fMRI的应用.中国中西医结合影像学杂志,2020,18(1):14-18.
- 王建军,刘立瑾,蔡浩斌,等.基于静息态fMRI评价中药复方干预抑郁症脑网络拓扑属性的理论探讨.中医学报,2019,34(11):2315-2318.
- Ryu H, Habeck C, Stern Y, et al. Persistent homology-based functional connectivity and its association with cognitive ability: life-span study. *Hum Brain Mapp*, 2023, 44(9):3669-3683.
- Dai Z, Lin Q, Li T, et al. Disrupted structural and functional brain networks in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2019, 75:71-82.
- Yi L Y, Liang X, Liu D M, et al. Disrupted topological organization of resting-state functional brain network in subcortical vascular mild cognitive impairment. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21(10):846-854.
- Miraglia F, Vecchio F, Marra C, et al. Small world index in default mode network predicts progression from mild cognitive impairment to dementia. *Int J Neural Syst*, 2020, 30(2):2050004.
- Jang YK, Kwon H, Kim YJ, et al. Early- vs late-onset subcortical vascular cognitive impairment. *Neurology*, 2016, 86(6):527-534.

Comparative Study on the Topological Attributes of Deficiency and Excess Pattern of Cerebral Small Vessel Disease Mild Cognitive Impairment Based on fMRI Graph Theory Network

Wang Jianjun^{1,2}, Yang Weimin³, Zheng Haotao^{1,2}, Chen Jianxiang^{1,2}, Cai Dongbin^{1,2},
Lyu Hanqing^{1,2}, Qin Xiude^{1,2}, Liu Lanying^{3,4}

(1. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518033, China; 2. The Fourth Clinical Medical College Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518033, China; 3. Shanghai Mental Health Center Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200031, China; 4. Shanghai Institute of Traditional Chinese Medicine for Psychiatry, Shanghai 201108, China)

Abstract: Objective This study aimed to explore the differences in global and local brain network topological properties between deficient pattern (DP) and excess pattern (EP) of mild vascular cognitive impairment caused by subcortical small vessel disease based on graph theory network. Methods Patients were recruited prospectively and were classified with DP and EP subtype. The global small-world topological attributes and local nodes were calculated for the comparison of DP, EP, and healthy controls (CN) using the GRETNA platform. Results The three groups all had small-world attributes, but only the patients in EP had a significantly lower small world attribute δ in the range of 0.05–0.26 than the control group ($P<0.05$). The node efficiency and node strength indicators of multiple brain region were able to significantly distinguish the DP group from the EP group. However, there was no positive brain region in the node efficiency of the DP patients ($P>0.05$), and only a few brain regions showed increased node strength efficiency ($P<0.05$). Conclusion The results indicate that the syndrome of DP and EP have significantly different neuroimaging phenotypes, providing a basis for further research of biological classification based on Chinese Medicine syndromes.

Keywords: Cerebral small vessel disease (CSVD), Cognitive impairment, Chinese Medicine syndrome, Brain network, Small world

(责任编辑: 李青)