

· 临床研究 ·

分数低频振幅技术对非增生性糖尿病视网膜病变患者静息态脑功能改变的评估

齐沉星 黄歆 童妍 沈吟

武汉大学人民医院眼科中心 430060

通信作者:沈吟, Email: yinshen@whu.edu.cn

【摘要】 目的 利用静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)的分数低频振幅(fALFF)技术研究糖尿病视网膜病变(DR)患者的静息态脑功能改变。**方法** 采用横断面研究方法,收集2018年7月至2019年3月于武汉大学人民医院就诊的34例非增生性DR患者为DR组,同期于当地社区招募34名年龄、性别、受教育程度相匹配的健康志愿者为正常对照组。所有受检者均接受常规MRI和rs-fMRI检查,计算全脑fALFF值,比较2个组受检者不同脑区fALFF测定值。**结果** DR组患者左侧颞叶下回、左侧小脑区、右侧苍白球、左侧辅助运动区和右侧眶额叶上回fALFF值分别为 -0.58 ± 0.29 、 -0.47 ± 0.39 、 -0.37 ± 0.24 、 -0.31 ± 0.26 和 0.29 ± 0.49 ,均明显高于正常对照组的 -1.03 ± 0.29 、 -0.90 ± 0.31 、 -0.78 ± 0.22 、 -0.72 ± 0.21 和 -0.17 ± 0.46 ,差异均有统计学意义(体素水平 $P < 0.01$,高斯随机场校正,聚类水平 $P < 0.05$)(均 $P < 0.001$)。**结论** DR患者存在多个脑区的神经元活动异常,包括左侧颞叶下回、左侧小脑区、右侧苍白球、左侧辅助运动区和右侧眶额叶上回。这些异常神经元活动区域可能与认知、视觉、情绪等方面的功能有关。

【关键词】 糖尿病视网膜病变; 静息态功能磁共振成像; 分数低频振幅

基金项目: 国家重点研发计划“政府间国际科技创新合作/港澳台科技创新合作”重点专项项目(2017YFE0103400)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190920-00406

Changes of brain function in resting-state in patients with nonproliferative diabetic retinopathy assessed by fractional low-frequency amplitude technique

Qi Chenxing, Huang Xin, Tong Yan, Shen Yin

Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Shen Yin, Email: yinshen@whu.edu.cn

【Abstract】 Objective To study the changes of brain function in patients with diabetic retinopathy (DR) by using resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) based on the fractional amplitude of low-frequency fluctuation (fALFF) method. **Methods** A cross-sectional study method was performed, 34 cases of non-proliferative DR patients treated in the Renmin Hospital of Wuhan University during July 2018 to March 2019 were collected. Meanwhile, 34 healthy volunteers with matched age, gender, and education years were recruited. All subjects were performed with conventional MRI scanning and rs-fMRI scanning, then the fALFF values in the whole brain were calculated, and the differences of neuronal activities between the two groups were explored. This research protocol was approved by the Ethic Committee of Renmin Hospital of Wuhan University, and written informed consent was obtained from each subject before any medical examination. **Results** The fALFF values of DR patients in the left inferior temporal gyrus, left cerebellum, right pallidum, left supplementary motor area, and right superior orbitofrontal gyrus were -0.58 ± 0.29 , -0.47 ± 0.39 , -0.37 ± 0.24 , -0.31 ± 0.26 and 0.29 ± 0.49 , respectively, which were significantly higher than -1.03 ± 0.29 , -0.90 ± 0.31 , -0.78 ± 0.22 , -0.72 ± 0.21 and -0.17 ± 0.46 of the normal control (voxel level $P < 0.01$, gaussian random field correction, cluster level $P < 0.05$) (all at $P < 0.001$). **Conclusions** Abnormal spontaneous neuronal activities occur in the left inferior temporal gyrus, left cerebellum, right pallidum, left supplementary motor area, and right superior orbitofrontal gyrus of DR patients. These abnormalities may associate with cognitive, vision and emotion.

【Key words】 Diabetic retinopathy; Resting-state functional magnetic resonance imaging; Fractional

amplitude of low-frequency fluctuation

Fund program: Key Special Project of National Key R & D Plan (2017YFE0103400)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190920-00406

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病常见的眼部微血管并发症,也是全世界中老年人获得性视力丧失的主要原因之一。DR 主要表现为视网膜微血管瘤、视网膜出血、黄斑水肿和视网膜新生血管等,病情严重者可出现视网膜脱离而导致视力明显下降^[1]。流行病学研究预测全世界 DR 患者在 2030 年将达到 1.91 亿^[2]。DR 主要病理改变为毛细血管无灌注、血管渗漏及退行性改变,可导致增生性视网膜脱离和致盲。视网膜血管系统具有与脑血管相似的解剖学、生理学和胚胎学特征,因此,DR 患者更容易出现大脑白质萎缩和灰质减少,长期 DR 患者出现腔隙性脑梗死和脑卒中的风险也会明显升高^[3-5]。大量神经影像学证据发现,DR 患者表现出与认知功能相关的脑区结构异常,认知能力下降和发生痴呆的风险增加^[6-7]。然而国内外对于 DR 患者认知功能障碍的发病机制研究较少。核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术具有无创、安全、多方位、多角度等成像特点,近年来其被越来越多地应用于临床疾病的诊断和疗效的评估^[8-9]。其中,分数低频振幅(fractional amplitude of low-frequency fluctuation, fALFF)技术通过测量大脑血流低频振荡幅度来检测自发神经元活动,具有较高的敏感性和特异性,现已成熟应用于中枢神经系统疾病的研究^[10-11]。本研究采用静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)的 fALFF 分析方法,观察 DR 患者静息态脑部神经元活动的变化,旨在进一步探讨 DR 患者认知功能障碍的发生机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用横断面研究方法,纳入 2018 年 7 月至 2019 年 3 月于武汉大学人民医院就诊的 34 例非增生性 DR 患者进行 rs-fMRI 扫描为 DR 组,其中男 18 例,女 16 例;年龄 36~67 岁,平均(53.41±8.59)岁;糖尿病病程 3~30 年,平均(10.21±5.71)年;空腹血糖水平为(9.14±2.51)mmol/L;糖化血红蛋白水平为(7.15±1.32)%。DR 组纳入标准:(1)符合 2 型糖尿病诊断标准,即空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L^[12];(2)重度非增生期 DR,扩瞳眼底检查可见视网膜内微血管异

常和/或视网膜出血灶^[13]。DR 组排除标准:(1)先天性屈光不正;(2)1 型糖尿病导致的 DR;(3)其他眼部疾病,如白内障、青光眼、视神经炎、黄斑变性和玻璃体积血;(4)心脏病、高血压等心血管系统疾病;(5)脑血管畸形、脑梗死、脑肿瘤等脑部疾病;(6)精神疾病,如抑郁症、躁狂症、睡眠障碍等。同期于当地社区招募 34 名健康受试者为正常对照组,其中男 15 名,女 19 名;年龄 37~67 岁,平均(54.53±7.56)岁。正常对照组纳入标准:空腹血糖 < 7.0 mmol/L,随机血糖 < 11.1 mmol/L,糖化血红蛋白 < 6.5%。正常对照组排除标准:(1)有眼部手术史,且双眼视力 < 1.0;(2)有 MRI 检查禁忌证,如心脏起搏器等金属植入物、幽闭恐惧症者;(3)有心血管系统疾病者;(4)有脑血管畸形、脑梗死、脑肿瘤等脑部疾病者;(5)有精神疾病者。DR 组与正常对照组利手均为右手,2 个组性别、年龄、受教育水平、体质指数比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$) (表 1)。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经武汉大学人民医院医学伦理委员会批准(批文号:WDRY2019-K032)。所有受试者均了解研究流程、检查项目及风险,自愿参加本研究过程,并签署知情同意书。

表 1 DR 组与正常对照组人口基线特征比较
Table 1 Comparison of baseline characteristics between the DR group and normal control group

组别	例数	性别 (男/女, n) ^a	年龄 (mean±SD, 岁) ^b	受教育年限 (mean±SD, 年) ^b	体质指数 (mean±SD, kg/m ²) ^b
DR 组	34	18/16	53.41±8.59	12.06±1.66	23.58±2.33
正常对照组	34	15/19	54.53±7.56	12.03±1.58	23.08±1.90
t 值	-	-	-0.444	0.083	1.742
P 值	-	0.474	0.577	0.941	0.205

注:(^a: Fisher 精确检验;^b: 独立样本 t 检验) DR: 糖尿病视网膜病变;-: 无数据

Note:(^a: Fisher exact test;^b: Independent sample t test) DR: diabetic retinopathy;-: no data

1.2 方法

1.2.1 MRI 检查 选择 8 通道头线圈和 3.0T MRI 仪(美国通用电气医疗公司)进行 MRI 扫描,扫描过程中受检者保持静息清醒状态,平卧位,闭上双眼,戴耳塞减轻噪音,头部两侧放置海绵垫以减少主动或被动活动。先行 T₁W₁ 序列扫描,扫描参数:重复时间/回波

时间为 8.5 ms/3.3 ms, 层厚 1.0 mm, 层间隔 0 mm, 矩阵 256×256, 反转角度为 12°。T₁W₁ 序列扫描结束后行 rs-fMRI 扫描, 扫描参数: 重复时间/回波时间为 2 000 ms/25 ms, 层厚 3.0 mm, 层间隔 1.2 mm, 矩阵 64×64, 反转角度为 90°, 视野 240 mm×240 mm, 体素 3.6 mm×3.6 mm×3.6 mm, 每个时间点采集 35 幅轴层图片。所有操作均由临床经验丰富的放射科医师进行。

1.2.2 MRI 数据获取与处理 基于 Matlab 2013 版本 (美国 MathWorks 公司), 使用 DPARSF (<http://rfmri.org/DPARSF>) 和 REST (<http://www.restfmri.net>) 软件对 rs-fMRI 数据进行预处理及 fALFF 值计算。把 DICOM 数据转化成可分析的 NIFTI 格式, 并去除数据的前 10 个时间点; 进行时间校正, 尺度的校正以保证一个 volume 内所有体素获取的时间一致, 并取扫描中间层作为参考层; 进行头动校正, 剔除任一方向上头动大于 2 mm 和/或旋转大于 1.5° 的数据; 实施空间配准, 以解决不同受检者脑形态的差异和扫描时空间位置不一致的问题, 将图像配准到标准蒙特利尔空间, 体素大小设为 3 mm×3 mm×3 mm; 平滑空间, 对数据进行 6 mm×6 mm×6 mm 全宽半高的高斯平滑, 以减少配准误差; 去除线性漂移; 采用线性回归模型去除脑白质信号和脑脊液信号干扰; 利用傅里叶变换算法将血氧水平依赖 (blood oxygen level dependent, BOLD) 信号转换为频域功率谱, 计算低频 (0.01~0.08 Hz) 内 BOLD 信号的频域功率谱能量的平均平方根, 获得 ALFF 值; 参照文献 [14] 的定义, fALFF 值为低频段 ALFF 值与全频段 (0~0.25 Hz) ALFF 值的比值。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析, 本研究中计量资料经 Shapiro-Wilk 检验证实接近正态分布, 以 mean±SD 表示, 计数资料采用频数表示。采用均衡分组单因素干预两水平研究设计, 组间计量资料差异比较采用独立样本 t 检验, 计数资料差异比较采用 Fisher 精确检验, P<0.05 为差异有统计学意义。采用 SPM8 软件 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) 对 fALFF 指标进行统计分析, DR 组与健康对照组间受检者 fALFF 值差异比较采用独立样本 t 检验, P<0.05 为差异有统计学意义。统计结果采用高斯随机场 (gaussian random field, GRF) 校正, 设置体素水平阈值 P<0.01, 聚类水平阈值 P<0.05, 得到全脑 fALFF 测定值差异有统计学意义的脑区, 同时提取差异脑区内的 fALFF 值。采用 BrainNet Viewer 软件 (<https://www.nitrc.org/projects/bnv/>) 来显示 2 个组样本 fALFF 值有明显差异的脑区。

2 结果

DR 组与正常对照组脑部 rs-fMRI 中的 fALFF 空间分布见图 1 (频段: 0.01~0.08 Hz)。DR 组患者左侧颞叶下回、左侧小脑区、右侧苍白球、左侧辅助运动区和右侧眶额叶上回 fALFF 值分别为 -0.58±0.29、-0.47±0.39、-0.37±0.24、-0.31±0.26 和 0.29±0.49, 均明显高于正常对照组的 -1.03±0.29、-0.90±0.31、-0.78±0.22、-0.72±0.21 和 -0.17±0.46, 差异均有统计学意义 (体素水平 P<0.01, GRF 校正, 聚类水平 P<0.05) (均 P<0.001) (表 2, 3; 图 2)。

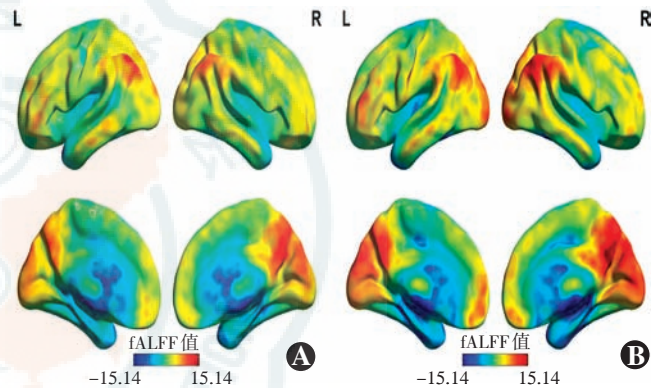


图 1 各组脑部矢状面 fALFF 值分布图 A: DR 组在 rs-fMRI 0.01~0.08 Hz 频段的 fALFF 分布图 B: 正常对照组在 rs-fMRI 0.01~0.08 Hz 频段的 fALFF 分布图 L: 左侧 R: 右侧

Figure 1 fALFF value distribution of brain in sagittal plane of each group A: fALFF value distribution in the rs-fMRI frequency range of 0.01-0.08 Hz in the DR group B: fALFF value distribution in the rs-fMRI frequency range of 0.01-0.08 Hz in the normal control group L: left side R: right side

表 2 DR 组与正常对照组 fALFF 值有明显差异的脑区分布 Table 2 Distribution of brain regions with significant differences in fALFF values in the DR group and normal control group

脑区	BA	体素 (m ³)	MNI 坐标 (mm)			最大差异点 t 值	P 值
			X	Y	Z		
左侧颞叶下回	20	118	-30	-15	-51	4.163 7	<0.05
左侧小脑		111	-24	-51	-48	3.838 5	<0.05
右侧苍白球		882	21	-6	3	4.471 1	<0.05
左侧辅助运动区	6	589	-9	-3	66	4.610 4	<0.05
右侧眶额叶上回	47	75	18	27	-15	3.872 2	<0.05

注: (独立样本 t 检验) 体素水平 P<0.01, GRF 校正, 聚类水平 P<0.05 DR: 糖尿病视网膜病变; fALFF: 分数低频振幅; BA: Brodmann 分区; MNI: 蒙特利尔坐标系; -: 无数据

Note: (Independent sample t test) voxel level P<0.01, GRF corrected, cluster level P<0.05 DR: diabetic retinopathy; fALFF: fractional amplitude of low-frequency fluctuation; BA: Brodmann area; MNI: montreal neurological institute; -: no data

表 3 DR 组与正常对照组不同脑区 fALFF 测定值比较 (mean±SD)
Table 3 Comparison of fALFF values in different brain regions between the DR group and normal control group (mean±SD)

组别	例数	左侧颞叶下回	左侧小脑	右侧苍白球	左侧辅助运动区	右侧眶额叶上回
DR 组	34	-0.58±0.29	-0.47±0.39	-0.37±0.24	-0.31±0.26	0.29±0.49
正常对照组	34	-1.03±0.29	-0.90±0.31	-0.78±0.22	-0.72±0.21	-0.17±0.46
t 值		6.610	5.183	7.501	7.410	4.077
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:(独立样本 t 检验) DR:糖尿病视网膜病变;fALFF:分数低频振幅
 Note:(Independent sample t test) DR:diabetic retinopathy;fALFF:fractional amplitude of low-frequency fluctuation

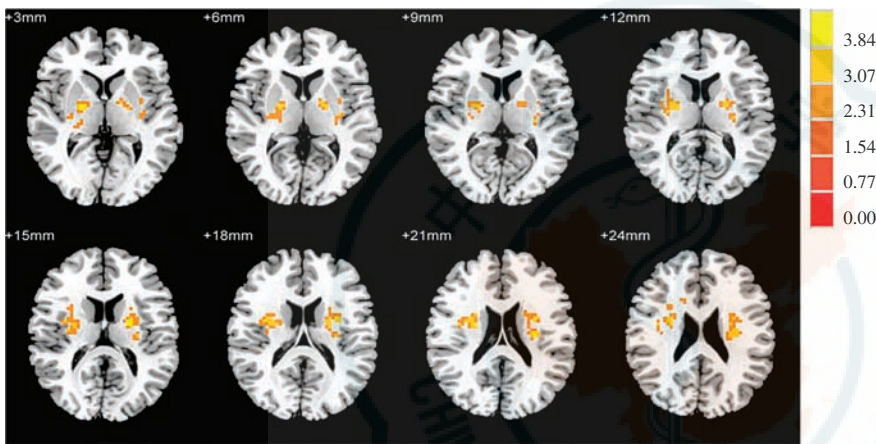


图 2 DR 组较正常对照组 fALFF 有差异脑区分布 横断面连续 MRI 图像显示 DR 组 fALFF 值较正常对照组显著改变的脑区有左侧颞叶下回、左侧小脑、右侧苍白球、左侧辅助运动区和右侧眶额叶上回,暖色区域为 fALFF 升高脑区

Figure 2 Distribution of brain regions in the DR group with differences in fALFF value compared to the normal control group Continuous cross-sectional MRI images showed that fALFF values in the DR group were significantly changed in the inferior temporal gyrus, left cerebellum, right pallidum, left supplementary motor area, and right superior orbitofrontal gyrus when compared with those in the normal control group, the warm color area indicated relative high fALFF values.

3 讨论

常规 MRI 可敏感检测到 DR 患者脑部异常改变,包括脑白质脱髓鞘、腔隙性脑梗死和脑萎缩,这些结构改变与认知功能障碍存在不同程度的联系^[15]。但常规 MRI 无法检测到 DR 患者早期脑部病理生理学变化。fALFF 技术通过测量大脑血流低频振荡幅度来检测自发神经元活动,具有较高的敏感性和特异性,现已广泛应用于各类疾病相关脑功能的研究中。本研究通过对 DR 患者脑部 fALFF 值分析发现,与正常对照组比较,DR 组受检者左侧颞叶下回、左侧小脑区、右侧苍白球、左侧辅助运动区和右侧眶额叶上回 fALFF 值显著升高。

颞叶下回位于颞叶底部,在后方与枕叶相连接,是视觉刺激处理的高级脑区,对促进认知处理和情绪调节功能尤为重要^[16]。一项 rs-fMRI 研究发现,参与初级视觉皮层自发神经元活动的脑区除了视觉皮层外,还包括颞叶

中回、颞叶下回、楔前叶等脑区^[17]。一项针对迟发性单眼盲的脑功能核磁局部一致性(regional homogeneity, ReHo)方法研究发现,试验组右侧颞叶下回 ReHo 值明显升高,提示颞叶下回与视觉功能明显相关^[18]。Wang 等^[19]研究发现 DR 患者右侧颞叶上回 ALFF 值降低,推测该脑区功能改变与 DR 患者认知功能下降有关。本研究中发现左侧颞叶下回存在自发神经元活动的升高,推测 DR 患者颞叶下回在视觉处理和认知方面存在功能异常。

小脑位于后颅窝内,与中脑、脑桥基底和延髓相连接。小脑不仅在运动控制方面起着至关重要的作用,而且还可以通过前额叶皮层间的纤维投射参与高级认知功能^[20]。此外,针对多种眼部疾病的 MRI 研究结果显示小脑均有不同程度的功能下降^[21-23]。因此,我们推测眼部疾病导致的视力下降可能会引起小脑运动控制能力下降。近来,Liao 等^[24]研究发现 DR 患者小脑区域 ReHo 值明显升高,推测 DR 患者小脑功能异常。本研究同样发现 DR 患者左侧小脑区 fALFF 值升高,表明 DR 患者小脑在运动控制和认知方面存在功能异常。

眶额叶上回位于大脑额叶前下方的区域,在决策、认知和情感调节方面发挥重要作用^[25]。一项关于 2 型糖尿病患者的 MRI 研究发现,2 型糖尿病患者前扣带回和眶额叶灰质体积明显减少^[26]。Liang 等^[27]对 DR 患者进行磁共振扩散加权成像研究发现,DR 患者眶额叶表观扩散系数较正常对照组明显升高,提示 DR 患者眶额叶区域存在损伤。本研究结果中 DR 患者右侧眶额叶上回 fALFF 值较正常对照组明显升高,表明 DR 患者眶额叶上回存在异常的神经元活动,可能与患者的认知功能及情感功能损害有关。

苍白球是基底节的核心结构,主要由苍白球内侧部和苍白球外侧部构成。苍白球主要通过直接和间接运动回路接收感觉运动和联合皮层信息,在启动运动活动中起主导作用^[28]。糖尿病可导致周围神经系统疾病发生,临床表现为感觉和运动功能障碍^[29]。本研究结果发现,与正常对照组相比,DR 组患者右侧苍白球 fALFF 值显著升高,表明 DR 患者苍白球存在异常的神经元活动,可能

与患者运动功能障碍的代偿活动有关。

本研究还存在以下局限性:(1)纳入的 DR 组患者均为重度非增生期,且均不合并黄斑水肿、玻璃体积血等 DR 相关的眼部并发症,且受限于样本数量,DR 不同分期及严重程度对脑内 fALFF 值改变的影响尚无法阐明;(2)尽管受检者在静息状态下接受 fMRI 扫描,但是其 fALFF 信号仍然会受到生理噪声,如心跳、呼吸活动的影响,可能影响结果的准确性;(3)本研究中受检者检测指标单一,缺少对 DR 患者认知水平的评估指标。在后续研究中,我们会扩充样本量,分组研究 DR 的不同分期及疾病严重程度,进一步分析其的大脑功能改变的不同影响,提高研究结果的可靠性;此外,我们将联合多模态 MRI 技术,如 ReHo、功能连接、独立成分分析等对 DR 进行更深入的研究。

本研究利用 rs-fMRI 中的 fALFF 技术研究重度非增生性 DR 的静息态脑功能改变,发现 DR 患者静息态下参与认知、视觉处理、情感和运动控制的脑区 fALFF 值较健康对照明显升高,提示这些脑区的功能可能受损。研究结果可部分阐释 DR 患者认知功能障碍的神经生理基础,为临床早期诊断 DR 患者是否伴发认知障碍提供了参考依据。关于 DR 患者各部位脑皮层 rs-fMRI 改变与患者情绪、运动等功能的关系仍有待进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Whitehead M, Osborne A, Widdowson PS, et al. Angiotensin in diabetic retinopathy: Current understanding and therapeutic potential [J/OL]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 5140521 [2019-09-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31485452>. DOI: 10.1155/2019/5140521.
- [2] Ting DS, Cheung GC, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges; a review [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 44 (4) : 260-277. DOI: 10.1111/ceo.12696.
- [3] 黄明明,林富春,高丽凤,等. 糖尿病脑病的磁共振研究[J]. *波谱学杂志*, 2012, 29(3) : 446-456. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4556.2012.03.013. Huang MM, Lin FC, Gao LF, et al. Diabetic encephalopathy studied by magnetic resonance imaging and spectroscopy [J]. *Chin J Magnet Resonance*, 2012, 29(3) : 446-456. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4556.2012.03.013.
- [4] Sanahuja J, Alonso N, Diez J, et al. Increased burden of cerebral small vessel disease in patients with type 2 diabetes and retinopathy [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(9) : 1614-1620. DOI: 10.2337/dc15-2671.
- [5] Hägg S, Thorn LM, Putaala J, et al. Incidence of stroke according to presence of diabetic nephropathy and severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(12) : 4140-4146. DOI: 10.2337/dc13-0669.
- [6] Chen YC, Jiao Y, Cui Y, et al. Aberrant brain functional connectivity related to insulin resistance in type 2 diabetes: a resting-state fMRI study [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(6) : 1689-1696. DOI: 10.2337/dc13-2127.
- [7] Sun Q, Chen GQ, Wang XB, et al. Alterations of white matter integrity and hippocampal functional connectivity in type 2 diabetes without mild cognitive impairment [J/OL]. *Front Neuroanat*, 2018, 12: 21 [2019-09-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29615873>. DOI: 10.3389/fnana.2018.00021.
- [8] 宋琳琳,张伟. 功能磁共振成像在弱视研究中的新进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2009, 27(2) : 153-156. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2009.02.017.
- [9] 王均清,李鸣歌,周欢粉,等. AQP4 抗体阳性与 MOG 抗体阳性视神经炎患者脑区低频振幅特征性变化比较 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(12) : 982-987. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.12.009.
- [10] Wang JQ, Li MG, Zhou HF, et al. Comparison of the low frequency fluctuation between AQP4 antibody positive and MOG antibody positive patients with optic neuritis [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37 (12) : 982-987. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.12.009.
- [11] Yu HL, Liu WB, Wang T, et al. Difference in resting-state fractional amplitude of low-frequency fluctuation between bipolar depression and unipolar depression patients [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(7) : 1541-1550.
- [12] Rao JS, Ma M, Zhao C, et al. Fractional amplitude of low-frequency fluctuation changes in monkeys with spinal cord injury: a resting-state fMRI study [J]. *Magn Reson Imaging*, 2014, 32 (5) : 482-486. DOI: 10.1016/j.mri.2014.02.001.
- [13] 钱荣立. 关于糖尿病的新诊断标准与分型 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2000, 8(1) : 5-6.
- [14] Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales [J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(9) : 1677-1682. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5.
- [15] Wang S, Zhao Y, Zhang L, et al. Stress and the brain: Perceived stress mediates the impact of the superior frontal gyrus spontaneous activity on depressive symptoms in late adolescence [J]. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(17) : 4982-4993. DOI: 10.1002/hbm.24752.
- [16] 彭娟,罗天友,陈莉,等. 2 型糖尿病患者脑局部一致性的静息态功能 MRI [J]. *中国医学影像技术*, 2017, 33(01) : 6-10.
- [17] Noppeney U, Price CJ. Retrieval of visual, auditory, and abstract semantics [J]. *Neuroimage*, 2002, 15(4) : 917-926. DOI: 10.1006/nimg.2001.1016.
- [18] Wang K, Jiang T, Yu C, et al. Spontaneous activity associated with primary visual cortex: a resting-state fMRI study [J]. *Cereb Cortex*, 2008, 18(3) : 697-704. DOI: 10.1093/cercor/bhm105.
- [19] Huang X, Ye CL, Zhong YL, et al. Altered regional homogeneity in patients with late monocular blindness: a resting-state functional MRI study [J]. *Neuroreport*, 2017, 28 (16) : 1085-1091. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000855.
- [20] Wang ZL, Zou L, Lu ZW, et al. Abnormal spontaneous brain activity in type 2 diabetic retinopathy revealed by amplitude of low-frequency fluctuations: a resting-state fMRI study [J/OL]. *Clin Radiol*, 2017, 72(4) : 340. e1-340. e7 [2019-09-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28041652>. DOI: 10.1016/j.crad.2016.11.012.
- [21] Ernst TM, Brol AE, Gratz M, et al. The cerebellum is involved in processing of predictions and prediction errors in a fear conditioning paradigm [J/OL]. *eLife*, 2019, 8 : e46831 [2019-09-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31464686>. DOI: 10.7554/eLife.46831.
- [22] Huang X, Cai FQ, Hu PH, et al. Disturbed spontaneous brain-activity pattern in patients with optic neuritis using amplitude of low-frequency fluctuation: a functional magnetic resonance imaging study [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11 : 3075-3083. DOI: 10.2147/NDT.S92497.
- [23] Tan G, Huang X, Zhang Y, et al. A functional MRI study of altered spontaneous brain activity pattern in patients with congenital comitant strabismus using amplitude of low-frequency fluctuation [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12 : 1243-1250. DOI: 10.2147/NDT.S104756.
- [24] Wu YY, Yuan Q, Li B, et al. Altered spontaneous brain activity patterns in patients with retinal vein occlusion indicated by the amplitude of low-frequency fluctuation: A functional magnetic resonance imaging study [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(3) : 2063-2071. DOI: 10.3892/etm.2019.7770.
- [25] Liao XL, Yuan Q, Shi WQ, et al. Altered brain activity in patients with diabetic retinopathy using regional homogeneity: a resting-state fMRI study [J]. *Endocr Pract*, 2019, 25(4) : 320-327. DOI: 10.4158/EP-2018-0517.
- [26] Wilson RC, Takahashi YK, Schoenbaum G, et al. Orbitofrontal cortex as a cognitive map of task space [J]. *Neuron*, 2014, 81(2) : 267-279. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.11.005.
- [27] Kumar A, Haroon E, Darwin C, et al. Gray matter prefrontal changes in type 2 diabetes detected using MRI [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2008, 27(1) : 14-19. DOI: 10.1002/jmri.21224.

[27] Liang M, Chen X, Xue F, et al. Diffusion-weighted imaging of injuries to the visual centers of the brain in patients with type 2 diabetes and retinopathy[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2): 1153-1156. DOI: 10.3892/etm. 2017. 4582.
 [28] Singh-Bains MK, Waldvogel HJ, Faull RL. The role of the human globus pallidus in Huntington's disease[J]. Brain Pathol, 2016, 26(6): 741-751. DOI: 10.1111/bpa. 12429.
 [29] Raghav A, Singh P, Ahmad J. New insights into bioelectronic

medicines: A new approach to tackle diabetic peripheral neuropathy pain in clinics[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(2): 1011-1014. DOI: 10.1016/j. dsx. 2019. 01. 021.

(收稿日期: 2020-03-12 修回日期: 2020-07-28)

(本文编辑: 张宇)

· 病例报告 ·

迟发性着色性干皮病继发两种眼睑恶性肿瘤 1 例

柯丹丹 刘荣 罗班 项楠

华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科, 武汉 430030

通信作者: 项楠, Email: hongnam2@vip. 163. com

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200825-00609

A case of tardive xeroderma pigmentosum secondary with two kinds of eyelid malignant tumors

Ke Dandan, Liu Rong, Luo Ban, Xiang Nan

Department of Ophthalmology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Xiang Nan, Email: hongnam2@vip. 163. com

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200825-00609

患者,女,46岁,自诉自2004年初面部皮肤出现棕褐色色素斑,日晒后加重,无自觉症状。患者右眼下睑有一黑痣样肿物,逐渐增大,于2004年6月在外院行右眼下睑肿物切除,病理诊断结果为右眼下睑基底细胞癌。2007年10月患者右侧面部出现一黑色肿物,再次于外院行手术切除,病理诊断结果为右侧面部基底细胞癌。2013年8月患者因左侧耳廓及面部多发肿物在外院行手术切除,病理诊断结果为左耳廓恶性黑色素瘤、面部基底细胞癌,术后于华中科技大学同济医学院附属同济医院行左侧耳廓局部放射治疗。2015年患者右眼下睑及左额部出现黑色肿物,反复破溃,搔抓后易出血,生长迅速,于2015年6月18日至华中科技大学同济医学院附属同济医院就诊。患者既往无特殊病史;父母系表兄妹近亲结婚,家系中无类似病史。体格检查结果显示,躯体、智力发育正常,身高、听力均正常。全身系统检查无异常。额部、面颊、口周、耳廓、颈部以及双手前臂等曝光处均可见棕褐色雀斑样色素斑,间有萎缩性瘢痕,皮肤粗糙,形成特殊面容(图1,2)。右眼外眦部可见一大小约1.5 cm×1.5 cm黑色肿物,表面欠光滑,可见血痂,不可推动,侵犯局部上下睑,并与球结膜粘连,下睑全层缺损,皮下软组织暴露(图3)。右眼内眦及下睑有陈旧性瘢痕,右眼球运动尚可,左侧眉弓上方可见硬币大小黑色肿物,表面破溃结痂,中央凹陷,左眼下睑外翻(图1)。双眼裸眼视力均为0.8,结膜未见充血,角膜透明,前房深度正常,瞳孔正圆,直径3 mm,对光反射灵敏,晶状体尚透明,眼底未见异常。实验室检查结果显示血尿常规、肝肾功能等检查未见异常。PET-CT结果显示,右眼下

睑结节,代谢增高,结合病史考虑恶性肿瘤复发,未见转移。2015年6月22日请皮肤科医生会诊,根据患者父母为近亲结婚、典型的色素斑和萎缩斑皮损表现及多次肿瘤病理结果,临床诊断为着色性干皮病(xeroderma pigmentosum, XP)。患者于2015年6月25日在全身麻醉下行右眼睑占位切除+游离植皮+眼睑重建+左侧眉弓占位切除术(图4A)。术后3个月复查,可见伤口I期愈合,植片成活(图4B)。术后病理检查显示:(1)右眼下睑肿物,光学显微镜下见肿瘤组织弥漫性生长,主要由



图1 患者面部外观 出现大小不一的棕褐色雀斑样色素斑,皮肤粗糙,形成特殊面容,右眼外眦部可见黑色肿物,左侧眉弓上方可见硬币大小黑色肿物,表面破溃结痂 图2 患者前臂伸侧外观 呈现大小不一的棕褐色雀斑样色素斑,间有萎缩性瘢痕,皮肤粗糙 图3 患者右眼外观 右眼外眦部可见一大小约1.5 cm×1.5 cm黑色肿物,表面可见血痂,侵犯局部上下睑,下睑全层缺损,皮下软组织暴露 图4 患者术后面部外观 A:将右眼睑及左眉弓肿物完整切除,右眼睑全层缺失,取耳后皮片移植 B:术后3个月,可见伤口I期愈合,皮片成活