



电子、语音版

· 论 著 ·

基于连接组学技术的额叶胶质瘤患者脑网络结构与 认知功能的关系

唐尧, 范啸, 程星, 李金潭, 张军霞, 尤永平
南京医科大学第一附属医院神经外科, 江苏 南京 210029

摘要:目的 利用连接组学技术探讨额叶胶质瘤对脑网络的累及模式, 分析额叶胶质瘤患者脑网络和认知功能的关系。方法 回顾性分析南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)接受治疗的 45 例额叶胶质瘤患者, 运用连接组学技术创建患者个性化大脑网络图谱, 分析额叶胶质瘤对传统功能结构和非传统功能网络的累及模式。前瞻性收集 10 例患者影像学 and 神经心理学资料, 分析额叶胶质瘤脑网络与认知功能间的关系。**结果** 回顾性研究中, 45 例患者中 33 例(73.33%)肿瘤累及传统的大脑功能结构(皮质脊髓束和语言区等); 43 例(95.56%)肿瘤累及非传统的大脑功能网络, 最常累及中央执行网络(51.11%)和突显网络(44.44%)。前瞻性研究中, 10 例患者中有 7 例累及中央执行网络(70%), 6 例累及突显网络(60%); 10 例患者术前简易精神状态检查平均(19.63±8.51)分, 蒙特利尔认知评估平均(14.34±7.62)分, 均出现不同程度的认知功能减退。**结论** 额叶胶质瘤不仅会累及大脑传统功能结构, 还会累及非传统的功能脑网络。非传统功能网络的损伤常常导致患者出现认知功能障碍。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(3): 40–44]

关键词: 额叶胶质瘤; 认知功能; 连接组学; 大脑功能网络

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.03.006

Association between brain network structures based on the connectomics technology and cognitive function in patients with frontal glioma

TANG Yao, FAN Xiao, CHENG Xing, LI Jintan, ZHANG Junxia, YOU Yongping

Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China

Corresponding author: YOU Yongping, Email: yypl9@njmu.edu.cn

Abstract: **Objective** To investigate the involvement patterns of brain networks in frontal glioma using the connectomics technology, as well as the association between brain networks and cognitive function in patients with frontal glioma. **Methods** A retrospective analysis was performed for 45 patients with frontal glioma who were diagnosed and treated in The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (Jiangsu Provincial People's Hospital), and the connectomics technology was used to create an individualized brain network atlas and analyze the involvement patterns of frontal glioma on traditional functional structures and nontraditional functional networks. In a prospective study, imaging and neuropsychological data were collected from 10 patients to analyze the association between functional brain networks and cognitive function in frontal glioma. **Results** In the retrospective study, among the 45 patients, 33 (73.33%) had the involvement of traditional functional brain structures (including corticospinal tract and language regions) and 43 (95.56%) had the involvement of nontraditional functional brain networks, mainly the central executive network (51.11%) and the salience network (44.44%). In the prospective study, among the 10 patients, 7 (70%) had the involvement of the central

基金项目: 江苏省科教能力提升工程(ZDXK202225)。

收稿日期: 2024-01-24; 修回日期: 2024-04-18

作者简介: 唐尧(1998—), 男, 硕士在读, 主要从事脑胶质瘤方面的临床研究, Email: tangyao202021@163.com。

通信作者: 尤永平(1966—), 男, 主任医师, 博士生导师, 主要从事脑胶质瘤临床与基础研究, Email: yypl9@njmu.edu.cn。

executive network and 6 (60%) had the involvement of the salience network; the 10 patients had a mean preoperative Mini-Mental State Examination score of 19.63 ± 8.51 and a mean Montreal Cognitive Assessment score of 14.34 ± 7.62 , suggesting that they had varying degrees of cognitive decline. **Conclusions** Frontal glioma involves not only traditional functional structures but also nontraditional functional brain networks, and impairment of nontraditional functional networks often leads to cognitive dysfunction in patients.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(3): 40–44]

Keywords: frontal glioma; cognitive function; connectomics; brain function networks

胶质瘤是成人常见的原发性颅内恶性肿瘤,约占大脑恶性肿瘤的31%^[1]。额叶胶质瘤是指原发于额叶且主要位置在额叶的胶质瘤。胶质瘤的手术原则是在最大安全情况下最大程度地切除肿瘤^[2],但术后患者常出现不同程度的认知功能障碍^[3]。因此,手术在对传统功能结构保护的同时也要关注认知功能,这需要有更详细精确的可视化脑功能区用于术前规划和术中辅助。连接组学是构建和分析由计算机生成的大脑功能和结构连接图谱的大数据方法,利用神经影像和电生理技术从宏观层面构建人脑结构和功能连接网络,提供了一个可视化的大脑图谱^[4]。因此,本研究将利用连接组学技术分析额叶胶质瘤患者功能网络累及模式,探讨脑网络与认知功能的关系。

1 资料与方法

1.1 资料收集

回顾性收集2018—2023年在南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)接受诊疗的45例额叶胶质瘤患者资料,包括人口统计学、肿瘤位置、肿瘤级别、肿瘤大小和影像学资料。前瞻性收集2023年在该院接受诊疗的10例额叶胶质瘤患者资料,增加神经心理学资料(认知功能评估)的收集。研究流程见图1。本研究通过了本医院医学伦理委员会的批准(伦审号:2021-SR-076)。

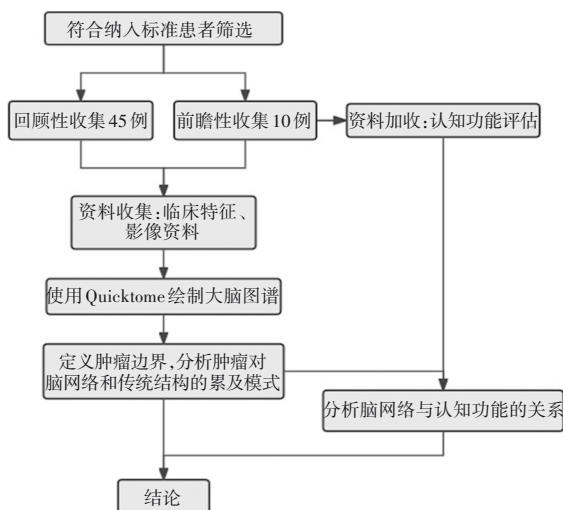


图1 研究流程图

1.2 术前核磁共振检查

所有患者术前均行标准结构弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)和T1、T2加权图像检查。检查采用Siemens Skyra 3.0 MRI扫描仪,扫描参数如下。①DTI:基线图像10 b=0,外壳b=1 000,64个方向采集,扫描视野:224 mm×224 mm,切片厚度为2 mm,切片间隙为0 mm,无重叠,全脑覆盖,各向同性体素,方形矩阵112×112;②T1:重复时间1 600 ms、回波时间1.8 ms,扫描视野320 mm×2 320 mm,矩阵320×288,层厚1 mm、层间距1 mm,共扫描176层;③T2:重复时间6 000 ms、回波时间96 ms,反转时间2 030 ms,翻转角120°,扫描视野320 mm×2 300 mm,矩阵320×2 240,层厚5 mm,层间距6 mm,共扫描20层。

1.3 图像预处理

1.3.1 DTI预处理 DTI使用Quicktome Brain Mapping Platform^[5]进行处理分析,该软件使用Python语言对核磁共振数据进行标准化处理,具体步骤如下:①对弥散成像进行再分割以确保各向同性体素;②通过刚体对齐进行运动校正;③剔除有过度运动的切片;④通过卷积神经网络对T1图像进行颅骨剥离,将其反向后与DTI图像进行刚性对齐,用作掩膜剥离DTI图像;⑤局部相似DTI和T1图像使用微分变形法进行梯度失真校正;⑥进行涡流校正;⑦估计纤维响应函数,并使用约束球面反卷积计算扩散张量;⑧采用随机播种进行确定性纤维束成像,通常每个大脑创建约300 000条流线。

1.3.2 创建个性化大脑图谱 Quicktome算法是在弥散张量结构连通性和200个正常成年受试者机器学习的基础上,创建个体特定版的人类连接组计划多模态分割图谱^[6]。首先,对T1和DTI图像进行预处理。然后利用Quicktome将HCP-MMP 1.0图谱转换到受试者大脑上,评估图谱的每个分割与一组区域之间的结构连通性,这些区域包括每个半球的8个皮层下结构。这一步骤既可以生成特征向量(基于379×379结构连通性邻接矩阵),又可以生成分割质心。该分割将研究的体素约束到其典型位置附近的合理区域,然后将每个区域的特征向量作为训练集,通过XGBoost方法对数据进行建模。随后,将该模型应用到新的受试者。先将HCP-MMP 1.0图谱转换到新的大脑,收集每个体素连通性的一组特征向量。然

后用特征向量来确定每个体素是否属于一个分割或区域,如果是,则将该体素分配给该分割或区域。所以,利用连接组学创建了一个带有皮层下成分的HCP-MMP 1.0图谱版本。该图谱是针对这个特定对象的,且在不同对象之间具有可比性。

1.3.3 定义肿瘤边界 低级别额叶胶质瘤T1对比增强显像并不显著,所以将T2高信号部分定义为肿瘤边界。而高级别额叶胶质瘤往往瘤周水肿严重,T2高信号部分相当广泛,临床上,高级别胶质瘤手术切除的目标大多是T1增强部分的肿瘤,因此,将高级别额叶胶质瘤的边界定义为肿瘤T1增强部分。

1.3.4 胶质瘤病例中大脑网络受累的定义 人工检查连接组学呈现的患者个性化脑网络和肿瘤边界,明确肿瘤边界是否靠近脑网络的1 cm范围内或已侵犯脑网络。①靠近:定义为脑网络没有区域位于肿瘤内部,但距离肿瘤边界最小距离<1 cm;②侵犯:定义为脑网络部分或全部区域位于肿瘤内部;③累及:定义为肿瘤靠近或侵犯脑网络;④未累及:定义为脑网络区域距离肿瘤边界最小距离≥1 cm。

1.4 认知功能评估

前瞻性收集的胶质瘤患者,术前都以简明精神状态量表(mini-mental State examination, MMSE)^[7]和蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MOCA)^[8]评估患者的认知水平。

2 结果

2.1 额叶胶质瘤对传统功能结构和非传统大脑功能网络的累及模式

45例患者的一般资料(表1)。其中,33例(73.33%)肿瘤累及传统的大脑功能结构(皮质脊髓束、语言区等);43例(95.56%)肿瘤累及非传统的大脑功能网络,如中央执行网络(central executive network, CEN)、突显网络(salience network, SN)、默认模式网络(default mode network, DMN)、腹侧注意网络(ventral attention network,

VAN)。最终,45例肿瘤中只有2例未涉及非传统的大脑功能网络。

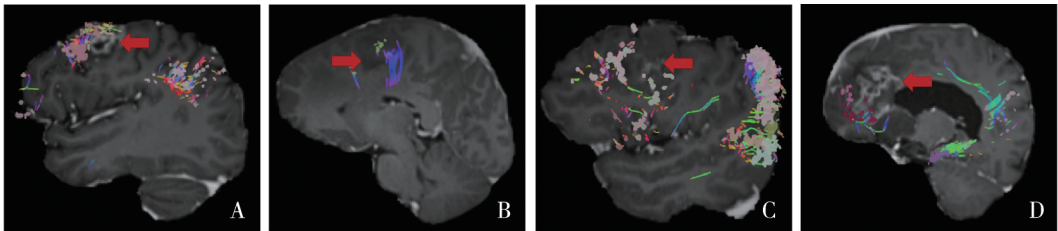
表1 额叶胶质瘤患者临床特征 n=45

项目	数值
年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	51.13±14.07
性别 例(%)	
女性	17(37.78)
男性	28(62.22)
侧别 例(%)	
左侧	24(53.33)
右侧	21(46.67)
胶质瘤级别 例(%)	
I级	2(4.44)
II级	10(22.22)
III级	13(28.89)
IV级	20(44.44)
大小 例(%)	
≤2 cm	2(4.44)
>2 cm 且≤4 cm	19(42.22)
>4 cm 且≤6 cm	17(37.78)
>6 cm	7(15.56)

45例额叶胶质瘤累及功能网络和功能结构的特征(表2)。其中,51.11%的病例累及中央执行网络,44.44%的病例累及突显网络,37.78%的病例累及默认模式网络,26.67%的病例累及腹侧注意网络。额叶胶质瘤累及非传统功能网络典型图见图2。

表2 额叶胶质瘤功能网络和功能结构累及特征 例(%),n=45

结构分类	大脑结构	未累及	靠近	侵犯
非传统功能网络	CEN	22(48.89)	10(22.22)	13(28.89)
	SN	25(55.56)	9(20.00)	11(24.44)
	VAN	33(73.33)	7(15.56)	5(11.11)
	DMN	28(62.22)	10(22.22)	7(15.56)
传统功能结构	语言区	29(64.44)	10(22.22)	6(13.33)
	皮质脊髓束	27(60.00)	6(13.33)	12(26.67)



A:中央执行网络受累及典型图;B:突显网络受累及典型图;C:腹侧注意网络受累及典型图;D:默认模式网络受累及典型图。红色箭头指示肿瘤位置。

图2 非传统功能网络受额叶胶质瘤累及典型图

2.2 额叶胶质瘤患者功能网络和认知功能的关系

前瞻性分析10例额叶胶质瘤,患者中位年龄(44.50±15.73)岁,女性4例(40%),男性6例(60%)。左侧肿瘤5例(50%),右侧肿瘤5例(50%)。WHO I级胶质瘤1例(10%),WHO II级胶质瘤2例(20%),WHO III级胶质瘤2例(20%),WHO IV级胶质瘤5例(50%)。>2 cm且≤4 cm肿瘤3例,>4 cm且≤6 cm肿瘤5例,>6 cm肿瘤2例。连接组学分析显示,额叶胶质瘤对非传统功能网络的累及极为常见(100%),7例肿瘤累及中央执行网络(70%),6

例肿瘤累及突显网络(60%),5例肿瘤累及默认模式网络(50%),2例肿瘤累及腹侧注意网络(20%)。而在传统的功能结构中,5例肿瘤累及皮质脊髓束(50%),4例肿瘤累及语言区(40%)。患者出现记忆力下降和沟通障碍等症状,术前简易精神状态检查(MMSE)平均(19.63±8.51)分(满分30分,27~30分正常),10例患者中有9例处于认知水平下降状态;蒙特利尔认知评估量表(MOCA)平均(14.34±7.62)分(满分30分,26~30分正常),均处于认知水平下降状态。见表3。

表3 10例额叶胶质瘤患者的临床特征、连接组学分析和认知评估结果

病例	年龄/岁	性别	肿瘤级别	肿瘤侧别	肿瘤大小/cm	累及传统功能结构	累及非传统功能网络	症状	MMSE	MOCA
1	50	女	IV级	右	5.6×5.0	皮质脊髓束	CEN	头痛、双侧手指麻木。	23	22
2	26	女	II级	左	6.8×4.5	无	CEN/SN/DMN	头痛、头晕、癫痫。	24	21
3	49	男	II级	左	2.6×3.1	皮质脊髓束/语言区	CEN/SN	头痛、恶心想吐、右侧肢体无力。	24	19
4	52	男	I级	右	5.2×2.6	皮质脊髓束	CEN/SN/VAN	双上肢无力。	25	14
5	35	男	III级	右	2.8×2.8	无	DMN	癫痫、晕厥、呕吐。	29	21
6	63	女	IV级	右	5.6×5.4	无	CEN/SN/DMN	记忆力下降、沟通障碍。	2	6
7	53	女	IV级	左	3.3×4.0	皮质脊髓束/语言区	SN/DMN	头痛、头晕。	21	12
8	29	男	III级	右	2.9×4.7	皮质脊髓束	CEN/VAN	头痛、左侧肢体麻木无力、嗜睡。	9	2
9	73	男	IV级	左	6.2×5.0	语言区	SN/DMN	头痛、言语障碍。	14	5
10	29	男	IV级	左	5.5×3.3	语言区	CEN	记忆力下降、头痛。	25	21

注:CEN(中央执行网络);SN(突显网络);VAN(腹侧注意网络);DMN(默认模式网络)。

3 讨论

胶质瘤起源于神经胶质细胞,是中枢神经系统的原发性肿瘤,胶质瘤在颅内浸润性的生长方式决定其高度恶性的生物学行为。其中额叶肿瘤随着疾病进展可向颞叶、岛叶和顶叶等区域发展,涉及众多解剖结构与脑功能区,可引起头晕头痛、癫痫、视力减退、肢体活动障碍、神经衰弱症状群、认知功能障碍等多种症状^[9-10]。与对运动、语言和视觉等传统功能的保护相比,对患者认知功能的保护是近年来才逐渐引起神经外科医生的关注。认知功能是包括记忆力、注意力、情感控制、执行功能、空间结构能力、抗干扰能力等多方面能力的大脑皮层高级功能^[11]。尽管有患者术前或术后与认知功能相关的传统结构并未受到损伤,许多患者还是出现思维、情感、智力、意识及人格等方面的改变,这提示神经外科医生在传统功能结构以外,还有非传统的、肉眼不可见的与认知功能相关的结构,需要从全新的视角看待大脑结构与功能的关系。

传统的神经外科保护脑功能是以“Brodmann大脑分区图”为基础,认为人脑不同的脑区承担不同的功能。而“人脑连接组”^[4,12]这一概念的出现,将传统神经外科保护相应的脑功能区转变成保护不同脑区之间相互连接组成的复杂网络。作为医学影像学的分支,人脑连接组学是近年来神经外科学领域的重要成果,从以往基于大脑解剖结构的功能研究深入到基于网络连接的功能研

究。在现代技术帮助下,连接组学研究大脑连接有两种方式^[4,13]:①绘制功能连接。当大脑中的某个区域正在活动时,该区域的电子活动往往会增加。可利用先进的磁共振成像技术,如功能性磁共振成像来模拟这种情况;②绘制结构连接。一种称为“纤维束成像”的三维建模技术,通过DTI数据来进行建模。纤维束成像模拟了水分子在白质纤维束中的移动路径,当其被可视化表达时,连接的纤维束显示了大脑的不同区域是如何跨区域连接在一起的。Quicktome是一款利用纤维束成像来创建个性化大脑图谱的脑图软件^[6],能够绘制出每个大脑的特定区域和差异性,还可以提供准确的脑区定位,该软件将脑网络分为语言网络、视觉网络、感觉运动网络、中央执行网络、突显网络、默认模式网络、腹侧注意网络、背侧注意网络和边缘系统共9个大规模脑网络^[14-15]。

在既往基于连接组学技术的临床研究中,迈阿密大学米勒医学院的Alexis Morell教授等^[15]利用Quicktome软件来探索脑肿瘤如何影响大规模脑网络,研究结果表明受影响最大的网络是中央执行网络,其次是默认模式网络和背侧注意网络;有认知功能缺损的患者术前神经网络改变的数量高于无缺损的患者。本团队曾利用连接组学技术指导脑胶质瘤手术^[16-17],使用Quicktome软件对术前磁共振的影像数据进行脑网络分析,制定手术计划,并将分析后的数据导入神经导航系统,以达到精准定位切除肿瘤与有效保护脑功能的目的。《岛叶胶质瘤手术技术

中国专家共识》于2023年发布,其中将连接组学技术以C级推荐、4级证据作为术中辅助技术的重要内容^[18]。

本次研究回顾性收集额叶胶质瘤患者的临床资料,利用Quicktome软件对患者的功能脑网络进行精细的重建和可视化,通过脑网络模型,观察额叶胶质瘤与功能区之间的相互影响,明确肿瘤和功能区的关系。其中,33(73.33%)例患者累及传统功能结构,却有43例、占比高达95.56%的患者累及以往被忽视的非传统功能脑网络,且肿瘤大多同时侵犯多个网络结构,最常累及中央执行网络和突显网络。中央执行网络主要负责任务和决策工作^[19],突显网络用于监测外部世界并决定其他脑网络对新的信息和刺激的反应^[20]。本次研究还前瞻性分析了10例额叶胶质瘤患者功能脑网络与认知功能的关系,10例肿瘤均累及非传统脑网络,7例肿瘤累及传统功能结构,10例患者认知评估得分均低于正常人。这表明额叶胶质瘤常常累及非传统功能网络,并且对非传统功能网络的累及会导致患者的认知功能出现下降。由于本研究样本量小、样本来源于单个单位,不同的研究中心可能发现脑网络的累及频率不同于本次结果,该连接组学技术在临床上的应用还需要长期的探索和实践。

综上所述,额叶胶质瘤不仅会累及大脑传统功能结构,还会累及非传统的功能脑网络。非传统功能网络的损伤常常会导致患者出现认知功能障碍。本次研究结果有助于神经外科医生更好地理解额叶胶质瘤和功能网络,对脑网络与认知功能之间关系认识的不断提高,未来或可有效地辅助手术决策,保护功能脑网络,改善额叶胶质瘤认知预后,提高患者的生存质量。

参 考 文 献

- [1] OSTROM QT, GITTLEMAN H, STETSON L, et al. Epidemiology of intracranial gliomas[J]. *Prog Neurol Surg*, 2018, 30: 1-11.
- [2] 国家卫生健康委员会医政医管局,中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会,中国医师协会脑胶质瘤专业委员会.脑胶质瘤诊疗指南(2022版)[J]. *中华神经外科杂志*, 2022, 38(8): 757-777.
- [3] 李勃翰,于书卿,朱强,等.影响老年额叶胶质瘤认知功能的因素及手术治疗对认知功能的影响[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2020, 47(1): 27-30.
- [4] 张艳阳,余新光.人脑连接组学在神经外科中的应用进展[J]. *中国医学影像学杂志*, 2017, 25(10): 789-793.
- [5] YEUNG JT, TAYLOR HM, NICHOLAS PJ, et al. Using Quicktome for intracerebral surgery: early retrospective study and proof of concept[J]. *World Neurosurg*, 2021, 154: e734-e742.
- [6] GLASSER MF, COALSON TS, ROBINSON EC, et al. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex[J]. *Nature*, 2016, 536(7615): 171-178.
- [7] 段金旗,任炜,殷秀霞,等.MMSE评估老年脑胶质瘤患者术前认知功能及影响因素[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(16): 3406-3409.
- [8] 钱忠立,缪建良,陈旭,等.应用蒙特利尔认知评估量表评价睡眠剥夺对认知功能影响的研究[J]. *中国疗养医学*, 2023, 32(7): 721-724.
- [9] 项朝晖.185例额叶脑挫裂伤诊治体会[J]. *临床神经外科杂志*, 2011, 8(1): 50.
- [10] 马志恒,雒雪燕.额叶脑梗死57例临床分析[J]. *饮食保健*, 2015, 2(9): 38.
- [11] 中国防治认知功能障碍专家共识专家组.中国防治认知功能障碍专家共识[J]. *中华老年医学杂志*, 2006, 25(7): 485-487.
- [12] 夏明睿,贺永.精神影像大数据与人脑连接组学[J]. *中华精神科杂志*, 2018, 51(4): 221-223.
- [13] OCAMPO-PINEDA M, SCHIAVI S, RHEAULT F, et al. Hierarchical microstructure informed tractography[J]. *Brain Connect*, 2021, 11(2): 75-88.
- [14] ALLAN PG, BRIGGS RG, CONNER AK, et al. Parcellation-based tractographic modeling of the dorsal attention network[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(10): e01365.
- [15] MORELL AA, EICHBERG DG, SHAH AH, et al. Using machine learning to evaluate large-scale brain networks in patients with brain tumors: traditional and non-traditional eloquent areas[J]. *Neurooncol Adv*, 2022, 4(1): v142.
- [16] 张军霞,尤永平.人脑连接组学指导下的脑胶质瘤手术[J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(21): 1098-1102.
- [17] WU Z, HU G, CAO B, et al. Non-traditional cognitive brain network involvement in insulo-sylvian gliomas: a case series study and clinical experience using quicktome[J]. *Chin Neurosurg J*, 2023, 9(1): 16.
- [18] 张军霞,张伟,王樑,等.岛叶胶质瘤手术技术中国专家共识[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2023, 50(4): 1-8.
- [19] NIENDAM TA, LAIRD AR, RAY KL, et al. Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions[J]. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2012, 12(2): 241-268.
- [20] CHANG LJ, YARKONI T, KHAW MW, et al. Decoding the role of the insula in human cognition: functional parcellation and large-scale reverse inference[J]. *Cereb Cortex*, 2013, 23(3): 739-749.

责任编辑:王荣兵