

海洛因成瘾患者的大脑白质结构网络的拓扑特性

朱计芬¹, 江桂华^{2*}, 李淑美², 马晓芬², 彭晓玲³, 田军章², 方金², 苏欢欢², 邱迎伟²

(1.广东省第二人民医院成瘾医学科,广东广州 510317; 2.广东省第二人民医院影像科,广东广州 510317;

3.广州市康纳学校//广州市儿童孤独症康复研究中心,广东广州 510540)

摘要:【目的】探讨海洛因成瘾患者的大脑白质结构网络的拓扑特性。【方法】采集 20 例海洛因成瘾者及 17 例健康对照组的扩散张量成像和大脑高分辨率解剖结构像,利用纤维追踪技术和图论模型,构建了每个被试的大脑白质结构网络,计算大脑网络的拓扑特性。【结果】在全局参数上,海洛因成瘾者的大脑网络的最短路径长度显著低于健康对照组,全局效率高于健康对照组($P < 0.05$);在节点参数上,海洛因成瘾者的节点效率显著增加($P < 0.05$),这些显著增加的脑区主要分布在控制系统和感觉运动系统。【结论】海洛因成瘾患者的大脑结构网络的拓扑属性发生了显著改变。利用图论的方法可以便于我们探测海洛因成瘾所致的大脑结构网络变化,为探索成瘾所致的大脑连接的变化提供了一个有效的工具。

关键词: 图论;大脑白质;海洛因成瘾;效率

中图分类号:R445.2

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2013)06-0954-06

Human Brain White Matter Networks in Heroin Dependence: a DTI Tractography Study

ZHU Ji-fen¹, JIANG Gui-hua^{2*}, LI Shu-mei², MA Xiao-fen², PENG Xiao-ling³, TIAN Jun-zhang², FANG Jin²,
SU Huan-huan², QIU Ying-wei²

(1. Department of Addiction Medicine, Guangdong Second Provincial People's Hospital, Guangzhou 510317, China; 2. Department of Medical Imaging, Guangdong Second Provincial People's Hospital, Guangzhou 510317, China; 3. Guangzhou Cana School// Guangzhou Rehabilitation and Research Center for Children with ASD, Guangzhou 510540, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate the topological properties of heroin dependence individuals' white matter network alterations. 【Methods】 In this study, we used diffusion tensor imaging and deterministic tractography to map the white matter networks in 20 heroin dependence individuals and 17 age- and gender-matched healthy controls. Graph theoretical methods were applied to investigate alterations in the network metrics in these patients. 【Results】 In global network metrics, the heroin dependence individuals showed reduced shortest path length (L_p), and increased global efficiency (E_{glob}) in the brain networks compared with the controls ($P < 0.05$). In nodal efficiency, the nodal efficiency of all brain regions showed increased in heroin dependence individuals ($P < 0.05$), and most of these regions were located in control system, and sensory and motor system. 【Conclusion】 The results suggest the alteration of the topological network properties in the large-scale brain systems in heroin dependence individuals, thus providing new insights into the understanding of heroin dependence connectome. Our data also suggest that a topology-based brain network analysis can provide potential tool for monitoring the alteration of brain white matter integrity in heroin dependence.

Key words: graph theory; white matter; heroin dependence; efficiency

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(6):954-959]

海洛因成瘾是一种可能由神经连接之间的受损引起的大脑疾病。扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)作为目前探测活体内大脑白质纤维束分布的唯一手段,为我们探究大脑的神经

纤维连接提供了强有力的技术支撑。目前,已有研究者采用 DTI 技术来探讨海洛因成瘾患者的大脑白质微结构的属性特征,例如 Liu 等^[1]利用 DTI 技术,基于体素分析的方法对海洛因成瘾者和健康

收稿日期:2013-05-03

基金项目:广东省科技计划项目(2011B031800044)

作者简介:朱计芬,主治医师,本科,研究方向:药物成瘾的临床治疗与研究,E-mail:ZJF4140@163.com; *通信作者:江桂华,影像医学与核医学博士,硕士生导师,研究方向:功能磁共振研究,E-mail:jiangguihua177@163.com

被试大脑白质区域的局部各向异性值(fractional anisotropy, FA)进行比较,发现海洛因成瘾者在多处脑区的脑白质出现各向异性值(FA)的明显下降。但是目前为止,国内外对于海洛因成瘾者的大脑白质连接情况的研究却少有报道。在本研究中,利用DTI技术结合图论(graph theory)构建及分析大脑的白质纤维束结构网络的特性,将有助于我们从大脑白质纤维束连接的角度对海洛因成瘾者的大脑活动神经特点有更深入的理解。图论是目前复杂网络分析领域最主要的数学工具。在图论中,一个复杂网络可以表述为一个图。基于图论的方法,利用不同模态的医学影像构建大脑网络是当今的脑科学领域的研究热点。自从Hagmann等2007年^[2]首次利用扩散成像技术对人脑的结构网络进行描绘后,大脑结构网络作为一种新的研究方向被广泛的应用于研究正常被试或病人群体^[3-6]。基于图论分析大脑结构网络的属性,为我们在大尺度水平下探索大脑白质纤维束连接的属性提供了新的模型。利用大脑白质连接作为网络的边,大脑的灰质区域为网络的节点构建大脑结构网络,为我们描绘大脑的白质连接提供了很好的手段。本研究利用DTI和图论的方法,旨在探讨海洛因成瘾者的大脑结构网络属性的改变情况。

1 材料和方法

1.1 研究对象

我们招募了20个海洛因成瘾被试对象[18名男性,2名女性,平均年龄(35.0±6.3)岁,右利手]以及17个年龄、性别、利手匹配的健康被试者。海洛因成瘾者均为2010年1月至2010年12月到广东省第二人民医院自愿戒毒的患者,符合《美国精神障碍诊断统计手册》第4版(DSM-IV)关于物质成瘾的诊断标准:所有海洛因被试的成瘾时间均在两年或者两年以上;均为接受美沙酮替代治疗患者,且检查前1周内尿检为阳性;无神经、精神方面的疾病及相关病史;无其他成瘾物质使用史;无磁共振检查的禁忌。通过广告征集的方式征集了21例志愿者作为正常对照组,采集时间为2010年1月至2010年12月。对照组被试无其他药物的不良使用史;无神经、精神方面的疾病及相关病史;经磁共振室医护人员检测无磁共振检查的禁忌。研究者事先告知两组被试该项研究的内

容,磁共振检查注意事项以及检查过程中可能出现的不适。本试验所有被试均自愿参加本研究,并签署知情同意书;此试验经广东省第二人民医院医学伦理委员会审批通过。

1.2 材料

所有的MR图像均在广东省第二人民医院影像科的Philips Achieva 1.5T MR进行扫描。DTI图像采用以下扫描参数:重复时间(TR)和回波时间(TE)TR/TE = 10694 / 62 ms,视野范围(FOV) = 210 mm × 210 mm,数据获得矩阵128 × 128,层厚为2 mm,共50层,其中32个b=800 s/mm²和1个b0的图像。大脑解剖结构像:TR/TE = 25 ms / 4.1 ms, FOV = 23 cm × 23 cm, matrix = 256 × 256,层厚=1 mm, 160层。

1.3 网络构建

利用DTIstudio(版本2.40, <https://www.dtistudio.org>)自带的AIR(anatomic image registration)进行头动涡流的校正。根据前人的研究^[7],大脑结构网络的构建包含4个步骤。第一步,节点的定义。大脑结构网络的节点是通过AAL模版定义的。该模版把大脑皮层分为90个脑区。经过空间配准和转化,我们最终获得在DTI空间下的90个脑区。每个脑区作为大脑结构网络的一个节点。第二步,纤维追踪。通过软件DtiStudio(Version 3.0.3),我们可以获得每个被试的白质纤维束。我们依据FACT(Fiber Assignment by Continuous Tracking)算法重建大脑的白质纤维束。纤维追踪的终止条件是各向异性参数FA < 0.20,追踪角度 > 45°。第三步,大脑网络边的定义。每对大脑网络节点之间的白质纤维束连接定义为大脑结构网络的边。给定两个节点*i*和*j*,如果两个节点之间有至少一根纤维束连接,我们则认为这两个节点是连接的。第四步,大脑结构网络的构建。DTI空间下的90个脑区作为大脑结构网络的节点,每个权重系数作为大脑结构网络的边,我们最终获得每个被试的加权大脑结构网络。

1.4 网络分析

在本研究中,我们准备分析的全局参数包括4个小世界参数(集群系数 C_p ,最短路径长度 L_p ,标准化的集群系数 γ ,标准化的最短路径长度 λ),两个网络效率的参数(全局效率 E_{glob} ,局部效率 E_{loc})和节点效率(E_{nod})。集群系数衡量的是网络的集团化程度,是度量网络的另一个重要参数,表示

某一节点 i 的邻居间互为邻居的可能。采用以下公式度量^[8]:

$$C_p(G) = \frac{1}{N} \sum_{i \in N} C_p^w$$

最短路径对网络的信息传输起着重要的作用,是描述网络内部结构非常重要的一个参数。最短路径刻画了网络中某一节点的信息到达另一节点的最优路径,网络最短路径长度 L_p 描述了网络中任意两个节点间的最短路径长度的平均值。可采用公式进行度量^[9]:

$$L_p(G) = \frac{1}{1/(N(N-1)) \sum_{i=1}^N \sum_{j \neq i}^N 1/L_{ij}}$$

对于大脑网络的小世界属性一般采用标准化的集群系数 γ , 标准化的最短路径长度 λ 来判断。如果参数 $\gamma \geq 1$, $\lambda \approx 1$, 我们则认为大脑结构网络符合小世界属性。网络的全局效率为^[10]:

$$E_{\text{glob}}(G) = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j \in G} \frac{1}{L_{ij}}$$

其中最短路径长度和全局效率度量了网络的全局传输能力。最短路径长度越短,网络全局效率越高,网络节点间传递信息的速率就越快。网络的局部效率为^[10]:

$$E_{\text{loc}}(G) = \frac{1}{N} \sum_{i \in G} E_{\text{glob}}(G_i)$$

而节点效率反映一个节点在网络中的传输效率,公式为^[10]:

$$E_{\text{nod}}(i) = \frac{1}{N-1} \sum_{i \neq j \in G} \frac{1}{L_{ij}}$$

1.5 统计分析

为了探讨海洛因成瘾者大脑结构网络的拓扑特性的改变,在本研究中,对每一个大脑结构网络的参数都采用非参数置换检验的方法进行统计分析(置换次数为 10 000 次),以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。根据先前的研究,年龄和性别作为控制变量会影响大脑结构网络的参数^[11-12],因此,我们利用一般线性模型将性别、年龄作为协变量去除。

2 结果

海洛因成瘾组与健康对照组的临床及行为学资料见表 1。两组在年龄,性别,受教育程度及尼古丁用量上均无显著差异,完全匹配。

表 1 海洛因成瘾组和健康对照组的人口学及临床资料

Table 1 Demographics and clinical characteristics of HDI and HC groups

Characteristics	HDI (n = 20)	HC (n = 17)	P value
Gender (Male/Female)	18/2	15/2	0.6832
Mean age/years	35.0 ± 6.3	33.7 ± 11.8	0.6725
Education/years	10.5 ± 2.5	10.1 ± 3.4	0.6950
Dosage of Nicotine (number)	21.0 ± 13.3	16.5 ± 14.1	0.3231
Addiction duration	9.8 ± 5.5	-	

HDI: heroin dependence individual; HC, health controls

2.1 大脑结构网络的全局参数的改变

本次研究依据图论构建两组被试的大脑结构网络,研究结果表明无论是健康对照组还是海洛因成瘾组的大脑结构网络均保持小世界网络的属性。与健康对照组相比,海洛因成瘾组的标准化最短路径长度低于健康对照组,存在边缘显著 ($P = 0.0580$)。

海洛因成瘾组网络的全局效率 ($P = 0.0248$),最短路径长度 ($P = 0.0236$) 与正常对照组在统计学上存在显著差异。具体表现为海洛因成瘾组具有较短的最短路径长度和较高的全局效率。而两组的集群系数之间不存在显著差异。两组被试的具体参数统计情况见表 2。

表 2 大脑结构网络全局参数的组间差异比较

Table 2 The comparison of global metrics of human brain anatomical networks between HDI and HC group

Global metrics	HDI (n = 20)	HC (n = 17)	P value
Normalized cluster coefficient (γ)	3.19 ± 0.21	3.32 ± 0.55	0.3749
Normalized shortest path length (λ)	1.17 ± 0.03	1.20 ± 0.05	0.0580
Cluster coefficient (C_p)	0.36 ± 0.02	0.36 ± 0.01	0.2885
Shortest path length (L_p)	1.17 ± 0.08	1.26 ± 0.15	0.0236 ¹⁾
Global efficiency (E_{glob})	0.85 ± 0.05	0.80 ± 0.08	0.0248 ¹⁾

1) $P < 0.05$; HDI: heroin dependence individual; HC, health controls

2.2 大脑结构网络的节点参数的改变

在明确海洛因成瘾组大脑结构网络全局参数分布的情况下,我们进一步探讨这种改变主要发生在哪些特定的功能区域。考虑到本研究被试相对较少,作为探索性研究,不考虑多重校正的问题,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。统计分析表明,与健康对照组相比,海洛因成瘾组中节点效率

(E_{nod})存在显著差异的脑区主要分布在额叶(右侧中央前回,右侧眶额叶皮层中部,左侧额下回盖部,左侧额下回三角部,左侧辅助运动区和右侧辅助运动区);顶叶(左侧顶上回,右侧顶上回,左侧顶上小叶,左侧缘上回,左侧角回及左侧旁中央小叶);枕叶(左侧枕上回,左侧枕中回)和皮下区域(右侧尾状核)(表 3、图 2)。统计分析结果显示,所有节点效率存在差异的脑区,海洛因成瘾组的节点效率均高于健康对照组。

3 讨 论

3.1 大脑结构网络全局参数的改变

人脑是由数以千亿计的神经元通过突触形成了错综复杂的连接性结构网络,而大脑执行功能

无论简单与否总是依赖于多个脑区之间的广泛交互,形成了复杂的功能网络。为此,从网络的角度来研究大脑给我们提供了一个新的视角。随着磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等技术的快速发展和普及,大脑网络的研究已成为神经信息科学研究中的热门领域^[13-15]。前期的研究已经证明大脑的结构和功能网络具备小世界(small-world)属性。小世界网络是介于规则网络和随机网络之间的一种具有独特优势的网络,在数学上可以表现为具有较大的集群系数和较短的最短路径长度。在人脑结构网络上,表现为有着大量的短连接和少量的长连接等特征,前者利于节省能量,后者可提高全局的信息传递效率。小世界属性是自然进化的结果,反映了这样结构的独特优势,脑部疾病的发生往往与这种小世界属性的

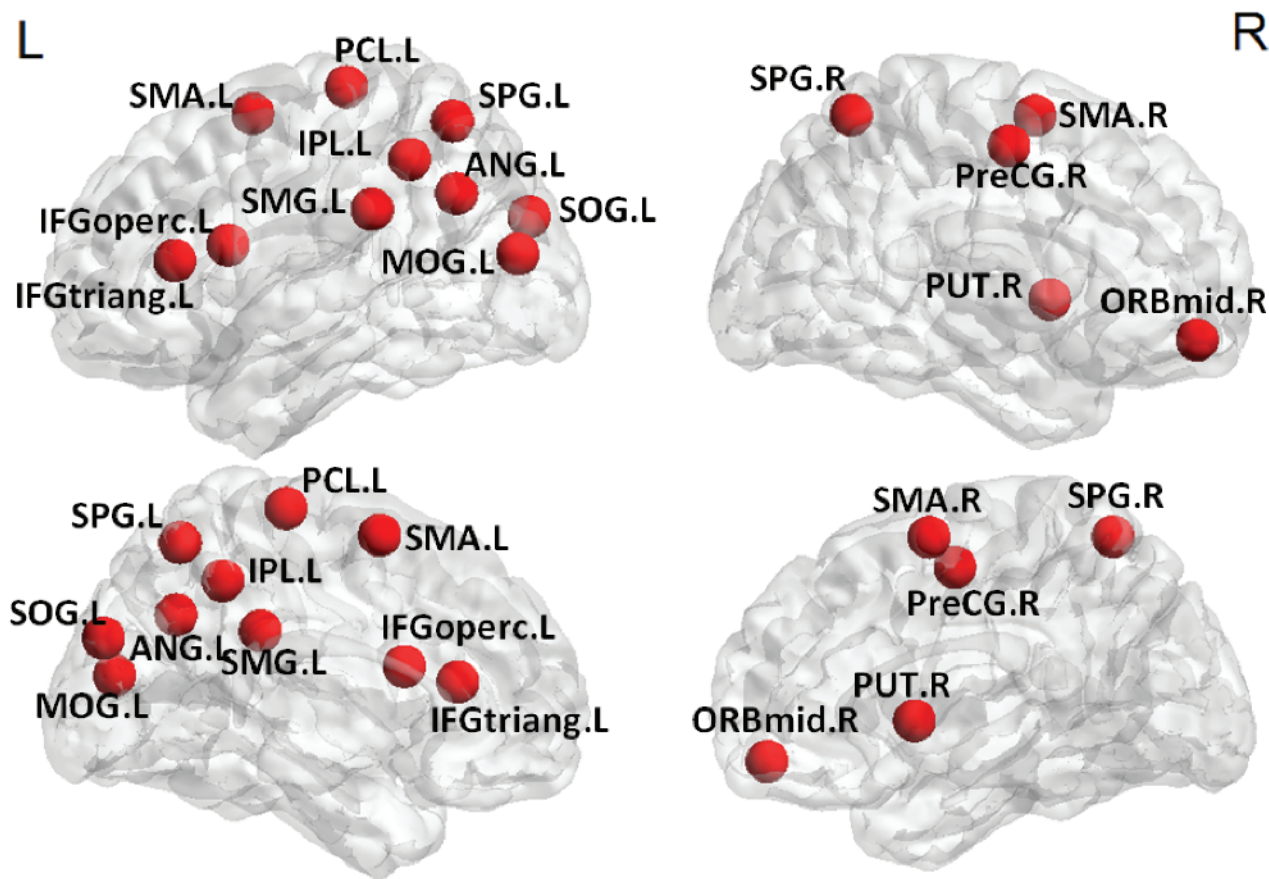


图 1 海洛因成瘾组大脑结构网络的节点效率显著高的脑区

Fig.1 Regions with significantly high value of the nodal efficiency in the anatomical networks derived from heroin dependence group

Please referred to the Table 3 for the abbreviation of the brain regions. L: Left; R:Right. The red nodes in the figure represent the brain regions with the significantly high value of the nodal efficiency in the heroin dependence group. The brain regions in the upper and down panels are all shown in the sagittal view. The down panel is from the 180° rotation of the corresponding upper panel.

表 3 海洛因成瘾组和正常对照组节点效率的统计比较

Table 3 Statistical comparison of the nodal efficiency of the brain anatomical networks between the HDI and HC group

Brain regions	HDI ($n = 20$)	HC ($n = 17$)	<i>P</i> value
Right Precentral gyrus (PreCG.R)	1.15 ± 0.16	1.03 ± 0.25	0.0449
Right Middle frontal gyrus (ORBmid.R)	0.72 ± 0.14	0.60 ± 0.15	0.0141
Left Inferior frontal gyrus (IFGoperc.L)	0.83 ± 0.14	0.72 ± 0.15	0.0254
Left Inferior frontal gyrus (IFGtriang.L)	0.95 ± 0.17	0.84 ± 0.15	0.0440
Left Supplementary motor area (SMA.L)	1.15 ± 0.17	1.02 ± 0.22	0.0255
Right Supplementary motor area (SMA.R)	1.13 ± 0.14	1.03 ± 0.22	0.0476
Left Superior occipital gyrus (SOG.L)	0.95 ± 0.08	0.81 ± 0.14	0.0002
Left Middle occipital gyrus (MOG.L)	1.05 ± 0.24	0.91 ± 0.16	0.0071
Left Superior parietal gyrus (SPG.L)	1.06 ± 0.17	0.91 ± 0.27	0.0411
Right Superior parietal gyrus (SPG.R)	0.95 ± 0.22	0.75 ± 0.29	0.0169
Left Inferior parietal (IPL.L)	1.06 ± 0.18	0.92 ± 0.22	0.0267
Left Supramarginal gyrus (SMG.L)	0.83 ± 0.10	0.73 ± 0.17	0.0276
Left Angular gyrus (ANG.L)	0.90 ± 0.16	0.74 ± 0.17	0.0029
Left Paracentral lobule (PCL.L)	0.87 ± 0.18	0.69 ± 0.18	0.0029
Right Putamen (PUT.R)	0.90 ± 0.15	0.78 ± 0.19	0.0407

变化息息相关^[16]。

海洛因成瘾作为一种脑疾病^[17],其大脑结构网络的属性具有什么样的特点,在国内外的文献中均未见报告。在当前的研究中,我们发现无论是健康对照组还是海洛因成瘾者的大脑结构网络均表现出小世界属性。但是统计分析发现,海洛因成瘾者表现出较短的标准化路径长度和最短路径长度。路径是衡量大脑脑区进行信息传递效率的参数^[18],短的路径长度表明脑区之间的传递效率高。所以海洛因成瘾者的大脑结构网络在全局传递效率是显著增高的。虽然目前大脑网络效率所反映的生理意义不是很明确,但是,我们可以猜想海洛因成瘾患者常常表现出的冲动^[19]行为是否就是由大脑脑区之间信息传递过快引起的。在未来的研究中,可以将影像学的研究和行为学资料结合探究大脑网络效率和行为冲动之间的关系。

在节点效率的结果上,我们发现海洛因成瘾者的大脑网络的节点效率在眶额叶皮层、额下回、顶下小叶、尾状核、角回出现明显的改变。根据前人的研究报道,我们可以发现这些节点主要可以归为自上而下的认知冲动控制系统^[20-21]。许多既往的研究表明认知控制的失调在成瘾的被试中往往表现得更加明显^[19,22-23],这种认知控制的失调势必会影响价值判断,从而导致成瘾者不顾后果的

“觅药”。这种“觅药”行为的一个根源就是成瘾者延迟满足能力下降,对自己“觅药”的后果无法预知,从而表现出一种冲动行为。一项利用 DTI 技术研究海洛因成瘾者的研究发现,海洛因成瘾者大脑额叶皮层的完整性出现了改变,并且白质的各向异性值与冲动分数成反比^[1]。此外,一项利用静息态 fMRI 对海洛因成瘾者的研究发现认知控制环路的功能连接出现了明显的改变^[24]。我们的研究发现节点效率差异的脑区主要与认知冲动控制系统的改变有关,这与前人的研究一致。这也进一步表明海洛因成瘾者的认知冲动控制系统功能发生改变。

在此项研究中,我们还发现海洛因成瘾者在中央前回、辅助运动区、旁中央小叶、顶上回、缘上回等属于感觉运动系统的脑区的节点效率出现了明显的改变。这可能是由于海洛因成瘾者由于“觅药”行为,而导致感觉运动系统常处于兴奋的状态,从而导致感觉运动区域的节点效率出现显著改变。

本研究利用图论的方法,构建海洛因成瘾组和健康对照组的大脑结构网络。我们发现海洛因成瘾者的大脑结构网络拓扑属性在统计学上发生了显著改变。当前的研究结果表明利用图论的方法可以便于我们探测海洛因成瘾者所致的大脑结

构网络变化,为探索成瘾所致的大脑连接的变化提供了一个更加有效地工具。

参考文献:

- [1] Liu, HH, Li L, Hao YH. et al. Disrupted white matter integrity in heroin dependence: a controlled study utilizing diffusion tensor imaging [J]. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2008, 34 (5): 562-575.
- [2] Hagmann P, Kurrant M, Gigandet X, et al. Mapping human whole-brain structural networks with diffusion MRI [J]. *PLoS One*, 2007, 2(7): e597.
- [3] Wen W, He Y, Sachdev P. Structural brain networks and neuropsychiatric disorders [J]. *Cur Opin Psych*, 2011, 24(3): 219-225.
- [4] Xia M, He Y. Magnetic resonance imaging and graph theoretical analysis of complex brain networks in neuropsychiatric disorders [J]. *Brain Connectivity*, 2011, 1(5): 349-365.
- [5] Wang B, Fan Y, Lu M et al. Brain anatomical networks in world class gymnasts: A DTI tractography study [J]. *NeuroImage*, 2013, 65: 476-487.
- [6] Li S, Wang B, Xu P, et al. Increased global and local efficiency of human brain anatomical networks detected with FLAIR-DTI compared to non-FLAIR-DTI [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71229.
- [7] Gong G, He Y, Concha L, et al. Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using in vivo diffusion tensor imaging tractography [J]. *Cereb Cortex*, 2009, 19 (3): 524-536.
- [8] Maslov S, Sneppen K. Specificity and stability in topology of protein networks [J]. *Science*, 2009, 296: 910-913.
- [9] Latora V, Marchiori M. Efficient behavior of small-world networks [J]. *Phys Rev Lett*, 2001, 87: 198701.
- [10] Achard, S., Bullmore, E. Efficiency and cost of economical brain functional networks [J]. *PLoS Comput Biol*, 2007, 3 (2), e17.
- [11] Gong G, Rosa-Neto P, Carbonell F, et al. Age- and gender-related differences in the cortical anatomical network [J]. *J Neurosci*, 2009, 29 (50): 15684-15693.
- [12] Yan C, Gong G, Wang J, et al. Sex- and brain size-related small-world structural cortical networks in young adults: a DTI tractography study [J]. *Cerebral Cortex*, 2011, 21(2): 449-458.
- [13] McNab JA, Edlow BL, Witzel T, et al. The Human Connectome Project and Beyond: Initial Applications of 300 mT/m Gradients [J]. *NeuroImage*, 2013, 80: 234-245.
- [14] Setsompop K, Kimmlingen R, Eberlein E, et al. Pushing the limits of in vivo diffusion MRI for the Human Connectome Project [J]. *NeuroImage*, 2013, 80: 220-233.
- [15] Sporns O. The human connectome: origins and challenges [J]. *NeuroImage*, 2013, 80: 53-61.
- [16] Griffa A, Baumann PS, Thiran JP. Structural connectomics in brain diseases [J]. *NeuroImage*, 2013, 80: 515-526.
- [17] Leshner AI. Addiction is a brain disease, and it matters [J]. *Science*, 1997, 278(8): 45-47.
- [18] Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations [J]. *NeuroImage*, 2010, 52 (3): 1059-1069.
- [19] Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective [J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8 (11): 1458-1463.
- [20] Dosenbach NU, Fair DA, Miezin FM., et al. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans [J]. *Proc Nation Acad Sci*, 2007, 104 (26): 11073-11078.
- [21] Dalley JW, Everitt BJ, Robbins TW. Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control [J]. *Neuron*, 2011, 69 (4): 680-694.
- [22] Baler RD, Volkow ND. Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control [J]. *Trends Molecul Med*, 2006, 12(12): 559-566.
- [23] Garavan H, Hester R. The role of cognitive control in cocaine dependence [J]. *Neuropsychology review*, 2007, 17(3): 337-345.
- [24] Ma N, Liu Y, Li N, et al. Addiction related alteration in resting-state brain connectivity [J]. *NeuroImage*, 2010, 49(1): 738-744.

(编辑 王晓鹰)