论著·智能医学与预测模型

自发性脑出血亚急性期患者静息态功能脑网络小世界属性减弱与代偿性重构:基于图论的拓扑特征分析及与认知损害的关系

罗　然[1],尹　怡[1],王　龙[1],李文才[2],胡　荣[1]　　[1]陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院神经外科,重庆;[2]惠州市中心人民医院神经外科,广东惠州

[**摘要**]　**目的**　脑出血后认知功能损害较为常见,但传统影像学指标难以从全脑功能网络层面解释其神经机制。探讨自发性脑出血(intracerebral hemorrhage,ICH)亚急性期患者静息态功能脑网络小世界拓扑属性的异常改变,分析全局与节点层面的拓扑重构特征,并进一步明确差异拓扑指标与认知功能损害之间的关系及病灶体积的影响。**方法**　采用观察性横断面研究设计,纳入2024年12月至2026年1月于惠州市中心人民医院神经外科就诊的亚急性期自发性ICH患者28例(ICH组)及于同一时间段本院体检中心或普通门诊就诊的年龄、性别、受教育程度匹配的健康对照(healthy controls,HC)35例。所有受试者完成简易精神状态检查(Mini-Mental State Examination,MMSE)评估及3.0 T静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging,rs-fMRI)扫描。对ICH患者的T1结构像采用ITK-SNAP软件进行病灶半自动勾画,基于Clinical Toolbox for SPM实施镜像标准化处理,以减少局灶病变对空间标准化的干扰。rs-fMRI数据经DPABI软件包完成预处理,包括头动校正、组织分割、标准化、去线性趋势、多参数回归、带通滤波等步骤;提取自动解剖标记(automated anatomical labeling,AAL)模板116个脑区的平均BOLD时间序列时,对病灶及血肿掩模范围内体素予以剔除。以Pearson相关系数构建功能连接矩阵并行Fisher r-to-z转换,采用GRETNA工具包在0.05~0.40稀疏度内构建无向二值功能脑网络,计算聚类系数(Cp)、特征路径长度(Lp)、归一化聚类系数(Gamma)、归一化特征路径长度(Lambda)、小世界属性(Sigma)、全局效率(Eglob)、局部效率(Eloc)等全局拓扑指标,及节点效率(Ne)、节点局部效率(NLe)等节点指标的AUC。**结果**　2组脑网络均保留小世界拓扑特征(Lambda≈1,Sigma>1),但ICH组Sigma、Gamma、Eloc、Eglob、Lambda均显著降低(FDR校正$P<0.05$),Lp升高(FDR校正$P=0.001$),Cp差异无统计学意义(FDR校正$P=0.086$)。节点层面,经Bonferroni校正后,ICH组左侧苍白球、双侧杏仁核、右侧后扣带回、左侧壳核及左侧小脑CrusⅠ、小脑蚓部的节点效率降低($P<0.05$),左侧内侧额上回及左侧辅助运动区节点效率升高($P<0.05$);节点局部效率方面,左侧苍白球、左侧杏仁核、右侧后扣带回降低($P<0.05$)。相关分析显示,左侧内侧额上回节点效率与地理位置判断评分呈负相关($r=-0.452$,$P=0.023$),左侧杏仁核节点效率与重复绕口令评分呈负相关($r=-0.433$,$P=0.031$),右侧后扣带回节点局部效率与重复绕口令评分呈负相关($r=-0.422$,$P=0.036$);全局拓扑指标与认知评分之间未见统计学相关性。病灶体积仅与地理位置判断评分呈负相关($r=-0.572$,$P=0.016$),与功能网络拓扑指标无显著相关性。**结论**　亚急性期ICH患者存在以小世界属性减弱、整合效率下降及局部信息处理能力受损为特征的全脑功能网络重构,提示其认知损害具有广泛的脑网络学基础。

[**关键词**]　自发性脑出血;静息态功能磁共振;认知障碍;图论分析;小世界网络

[**中图法分类号**]　R445.2;R743.34;R749.13　　[**文献标志码**]　A

[**基金项目**]　国家自然科学基金联合基金重点支持项目(U24A20688)

[**通信作者**]　胡　荣,E-mail:huchrong@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2026,陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

引用格式:罗然,尹怡,王龙,等.自发性脑出血亚急性期患者静息态功能脑网络小世界属性减弱与代偿性重构:基于图论的拓扑特征分析及与认知损害的关系[J].陆军军医大学学报,2026,48(09):1241-1249.DOI:10.16016/j.2097-0927.202602102.

Citation:LUO R,YIN Y,WANG L,*et al*. Diminished small-world properties and compensatory reorganization of resting-state functional brain networks in patients with subacute spontaneous intracerebral hemorrhage: a graph-theoretic analysis of topological properties and their relationship with cognitive impairment[J]. J Army Med Univ,2026,48(09):1241-1249. DOI:10.16016/j.2097-0927.202602102.

Diminished small-world properties and compensatory reorganization of resting-state functional brain networks in patients with subacute spontaneous intracerebral hemorrhage: a graph-theoretic analysis of topological properties and their relationship with cognitive impairment

LUO Ran[1], YIN Yi[1], WANG Long[1], LI Wencai[2], HU Rong[1] [1]Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing; [2]Department of Neurosurgery, Huizhou Central People's Hospital, Huizhou, Guangdong, China

[**Abstract**] **Objective** Cognitive impairment is common after intracerebral hemorrhage (ICH), yet conventional imaging metrics fail to explain its neural mechanisms from the perspective of whole-brain functional networks. This study aims to investigate abnormal changes in small-world topological properties of resting-state functional brain networks in patients with spontaneous ICH during the subacute phase, to characterize the topological reorganization at both global and nodal levels, and to further elucidate the relationship between differential topological metrics and cognitive impairment as well as the influence of lesion volume. **Methods** An observational cross-sectional study was conducted. A total of 28 patients with subacute spontaneous ICH (ICH group) who were treated at Department of Neurosurgery of Huizhou Central People's Hospital between December 2024 and January 2026, and 35 healthy controls (HC) matched for age, sex, and years of education who were treated at Health Check-up Center or General Clinic of Huizhou Central People's Hospital during the same period were enrolled. All participants underwent Mini-Mental State Examination (MMSE) assessment and 3.0 T resting-state functional MRI (rs-fMRI) scanning. For ICH patients, T1 structural images were subjected to semi-automatic lesion delineation using ITK-SNAP software, and mirror normalization was performed based on the Clinical Toolbox for SPM to reduce interference from focal lesions on spatial normalization. rs-fMRI data were preprocessed using the DPABI software package, including head motion correction, tissue segmentation, spatial normalization, linear detrending, nuisance regression, and bandpass filtering. When extracting the mean BOLD time series from 116 brain regions of interest defined by the automated anatomical labeling (AAL) atlas, voxels falling within the lesion and hematoma masks were excluded. Functional connectivity matrices were constructed using Pearson correlation coefficients followed by Fisher r-to-z transformation. The GRETNA toolbox was used to construct binary undirected functional brain networks within a sparsity threshold range of 0.05 to 0.40, and the area under the curve (AUC) was calculated for global topological metrics including clustering coefficient (Cp), characteristic path length (Lp), normalized clustering coefficient (Gamma), normalized characteristic path length (Lambda), small-world property (Sigma), global efficiency (Eglob), and local efficiency (Eloc), as well as nodal metrics including nodal efficiency (Ne) and nodal local efficiency (NLe). **Results** Both groups exhibited small-world topological characteristics (Lambda≈1, Sigma>1); however, the ICH group demonstrated significant decreases in Sigma, Gamma, Eloc, Eglob, and Lambda (all FDR-corrected $P<0.05$), an increase in Lp (FDR-corrected $P=0.001$), and no statistical difference in Cp (FDR-corrected $P=0.086$). At the nodal level, following Bonferroni correction, the ICH group exhibited decreased nodal efficiency in the left globus pallidus, bilateral amygdala, right posterior cingulate gyrus, left putamen, left cerebellar Crus Ⅰ, and cerebellar vermis ($P<0.05$), and increased nodal efficiency in the left medial superior frontal gyrus and left supplementary motor area ($P<0.05$). Regarding nodal local efficiency, the left globus pallidus, left amygdala, and right posterior cingulate gyrus were decreased ($P<0.05$). Correlation analysis revealed that nodal efficiency of the left medial superior frontal gyrus was negatively correlated with spatial orientation scores ($r=-0.452$, $P=0.023$), nodal efficiency of the left amygdala was negatively correlated with tongue twister repetition scores ($r=-0.433$, $P=0.031$), and nodal local efficiency of the right posterior cingulate gyrus was negatively correlated with tongue

twister repetition scores (r=−0.422, P=0.036). No significant correlations were observed between global topological metrics and cognitive scores. Lesion volume was negatively correlated only with spatial orientation scores (r=−0.572, P=0.016), and showed no significant correlation with any of the functional network topological metrics. **Conclusion** Patients with subacute ICH exhibit whole-brain functional network reorganization characterized by diminished small-world properties, decreased integration efficiency, and impaired local information processing, suggesting that cognitive impairment after ICH has a broad network basis.

[**Key words**] spontaneous intracerebral hemorrhage; resting-state functional magnetic resonance imaging; cognitive impairment; graph-theoretic analysis; small-world network

Supported by the Key Supporting Program of Joint Funds of National Natural Science Foundation of China (U24A20688). Corresponding author: HU Rong, E-mail: huchrong@tmmu.edu.cn

自发性脑出血(intracerebral hemorrhage,ICH)是卒中的常见亚型,起病急、病情重,存活者常遗留不同程度的神经功能缺损[1]。近年来急性期救治水平的提高使ICH患者生存率逐步上升,认知功能损害随之成为影响长期预后的突出问题[2-4]。系统评价显示,ICH后认知障碍较为常见,可累及记忆、执行、语言及视空间等多个认知域[2-4]。在病程演变过程中,亚急性期既是急性损伤后的关键过渡阶段,也是脑功能重组和认知结局逐渐显现的重要时期。然而传统影像学评估多聚焦于血肿部位、体积及继发损伤等局灶性指标,难以从整体脑网络层面解释认知损害的神经机制。事实上,卒中后脑功能异常并不局限于原发病灶,还可通过远隔效应和网络连接影响结构完整但功能相关的远隔脑区,进而扰动全脑信息传递与功能整合[5-6]。这一认识促使研究视角从局灶损伤逐步转向全脑功能网络拓扑层面。

静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging,rs-fMRI)可在无需任务配合的条件下刻画脑区间功能连接,已成为脑网络研究的重要手段[7]。基于rs-fMRI的图论分析表明,健康大脑功能网络具有小世界拓扑特征,即在保持较高局部聚集性的同时具有较短的特征路径长度,以较低连接成本实现信息的有效分离与整合[8]。小世界属性、聚类系数、路径长度及全局和局部效率等图论指标可从全局和节点层面定量刻画脑网络拓扑组织,已广泛应用于多种神经系统疾病的网络表型研究[7,9-10]。在卒中领域,已有证据提示网络拓扑异常与功能损害及恢复过程密切相关[5-6],但针对ICH人群从全脑小世界拓扑及节点层面系统评估功能网络异常并探讨其与认知功能关系的研究仍较为有限。

本研究采用观察性横断面研究设计,基于rs-fMRI构建全脑功能连接网络,以自动解剖标记(automated anatomical labeling,AAL)划分脑区,计算全局与节点拓扑指标,比较亚急性期ICH患者与健康对照(healthy controls,HC)的功能脑网络小世界拓扑特征差异,并进一步分析差异拓扑指标与认知功能之间的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为观察性横断面研究[11]。为保证研究质量,本研究预先制定统一的纳入与排除标准,统一完成临床资料采集、认知量表评估及MRI扫描,并对影像数据进行严格质量控制。ICH组初始纳入32例,均为2024年12月至2026年1月在惠州市中心人民医院神经外科门诊及住院的自发性脑出血患者。排除头动过大、继发性脑出血及影像明显伪影者4例后,最终纳入28例,其中男10例、女18例,平均年龄为(57.00±12.78)岁。HC组纳入35名健康对照,来源于同一研究时段惠州市中心人民医院体检中心或普通门诊就诊人群,其中男18名、女17名,平均年龄为(55.20±12.73)岁。2组在年龄、性别及受教育年限等人口学特征上基本匹配。本研究经惠州市中心人民医院临床科研伦理委员会批准(kyll2025105),所有受试者或其法定代理人在研究开始前签署知情同意书。

1.2 样本量估算

以全局拓扑指标中的小世界属性(Sigma)为主要结局指标。根据前期资料,ICH组与HC组在Sigma上的效应量Cohen's d为1.004。采用双侧独立样本t检验,设α=0.05、检验效能1−β=0.80,2组样本量分配比为1.0∶1.4,使用G*Power 3.1.9.7软件进行估算,ICH组至少需15例,HC组至少需21例,共36例。考虑头动过大、影像伪影及图像质量控制不合格等因素,预留约15%的样本排除率,计划纳入ICH组不少于18例、HC组不少于25例。本研究最终纳入63例,满足样本量要求。

1.3 纳入及排除标准

ICH组纳入标准:①头颅CT或MRI证实为脑实质内出血,符合自发性脑出血的临床诊断标准[1];②入组

时病情相对稳定,处于亚急性期或慢性期,能够配合完成rs-fMRI扫描及认知量表评估;③常规影像学检查未见其他可能明显影响分析的脑实质病变,如颅内肿瘤、明显弥漫性白质病变等;④临床资料完整,图像质量满足后续分析要求。

HC组纳入标准:①在年龄、性别等人口学特征上与ICH组基本匹配;②无脑卒中史及神经系统、精神系统疾病史;③能够配合完成认知量表评估及MRI扫描;④头颅MRI未见明显结构性异常。

排除标准:①继发性脑出血,包括外伤性脑出血、脑血管畸形或动脉瘤所致出血、肿瘤性出血、静脉窦血栓相关出血及脑梗死出血性转化等;②既往有明确脑卒中史,或合并其他可能影响脑功能网络的中枢神经系统疾病,如癫痫、痴呆、帕金森病、脑肿瘤等,或严重精神障碍;③存在明显意识障碍,或存在MRI扫描禁忌证;④头动过大者,即最大平移>3 mm或最大旋转>3°。

1.4 认知量表评估

采用简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination,MMSE)对受试者整体认知功能进行评估。量表内容包括时间判断、地理位置判断、短期重复、基本算数、短期记忆、识物、重复绕口令、识别言语并动作执行、识字并执行、写字、画图等;总分30分,分值越高提示认知功能越好。所有评估由经过统一培训的评估人员在安静环境下以面对面方式完成,记录MMSE总分及各分项得分用于后续统计分析。

1.5 rs-fMRI数据采集

在3.0 T磁共振扫描仪(Siemens Prisma,syngo MR E11)上采集rs-fMRI数据,采用20通道头颈联合线圈,受试者取仰卧位,头先进。功能像采用梯度回波-回波平面成像(GRE-EPI)序列,参数如下:TR 2 000 ms,TE 30 ms,FOV 240 mm×240 mm,矩阵64×64,层厚4.0 mm,层间距0.8 mm,共36层,采集200个时间点。3D T1加权结构像采用3D MPRAGE序列,参数如下:TR 2 000 ms,TE 3 ms,TI 1 000 ms,翻转角9°,层厚1 mm。扫描期间嘱受试者闭眼、保持清醒、尽量不做系统性思考,头部予以固定并佩戴耳塞及眼罩。扫描结束后询问受试者受检状态并予以记录。

1.6 MRI数据质量控制及病灶标准化处理

对所有受试者MRI图像进行检查,排除合并其他脑实质病变者。对原始EPI图像进行逐层目视检查,重点评估血肿核心及周围区域的信号脱失与几何畸变情况。采用MRIcro软件对rs-fMRI及3D T1结构像进行质量控制,重点评估扫描覆盖范围及头动、磁敏感伪影,图像质量不合格者予以剔除。

为减少病灶对后续空间标准化的影响,在个体T1结构像上使用ITK-SNAP软件进行半自动病灶勾画并人工修正,生成病灶掩模,由2名医师独立完成并核对一致。随后基于MATLAB 2016b和SPM12平台,采用Clinical Toolbox for SPM进行镜像标准化,利用健侧镜像脑组织填充病灶区域,以减轻局灶病变对非线性空间标准化的干扰[12-13]。对填充后的T1结构像进行空间标准化,将病灶图像转换至MNI空间获得标准化病灶图像后,计算病灶体积。

1.7 rs-fMRI数据预处理

基于MATLAB 2016b和SPM12平台,采用DPABI V8.2(DPARSF 5.4)软件包对rs-fMRI数据进行预处理:①将原始DICOM图像转换为NIFTI格式并检查数据完整性;②删除前10个时间点;③时间层校正;④采用刚体变换进行头动校正,排除最大平移>3 mm或旋转>3°的被试,并计算逐帧位移量(framewise displacement,FD);⑤将T1结构像与平均功能像配准,基于镜像标准化后的填充T1结构像进行组织分割并计算标准化参数,将功能像标准化至MNI空间,重采样为3 mm×3 mm×3 mm;⑥去线性趋势;⑦回归白质信号、脑脊液信号、全脑平均信号及24项头动参数;⑧基于AAL模板提取各脑区ROI平均时间序列时,对落入血肿及病灶掩模范围内的体素予以剔除,仅保留非病灶区域体素用于功能连接计算,以降低血肿及其周围含铁血黄素降解产物所致局部磁敏感效应对功能连接估计的干扰[14];⑨进行0.01~0.08 Hz带通滤波。

1.8 全脑功能小世界网络构建与图论指标计算

采用AAL模板将全脑划分为116个脑区,提取各脑区的平均BOLD时间序列,以Pearson相关系数构建116×116功能连接矩阵并进行Fisher r-to-z转换。采用GRETNA工具包进行功能网络构建及图论分析[15]。为避免固定相关系数阈值导致不同个体网络密度不一致,采用基于稀疏度的阈值化策略构建无向二值功能脑网络[15-16]。采用absolute network方式,稀疏度设定为0.05~0.40,步长为0.01,该范围可在保证不同个体网络边密度一致的基础上提高组间比较的可比性[15-16]。

在各稀疏度水平下分别计算全局拓扑指标,包括聚类系数(Cp)、特征路径长度(Lp)、归一化聚类系数(Gamma)、归一化特征路径长度(Lambda)、Sigma、全局效率(Eglob)和局部效率(Eloc)。节点指标包括节点度、节点介数中心性、节点聚类系数、节点效率(Ne)、节点局部效率(NLe)及节点特征路径长度。为减少单一阈值对结果的影响,对各图论指标在全稀疏度范围内计算AUC作为后续统计分析的汇总指标[16]。

全局拓扑指标以各指标在全稀疏度范围内的AUC作为统计量,并计算效应量Cohen's d,对7项全

局指标采用Benjamini-Hochberg法进行FDR校正。节点层面以各节点拓扑指标的AUC值为统计量,对116个脑区进行组间比较,采用Bonferroni法进行多重比较校正。

1.9 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计分析。连续变量以$\bar{x}\pm s$表示,分类变量以例表示。临床资料、平均FD的组间比较中,连续变量根据方差齐性情况采用独立样本t检验或Welch t检验,分类变量采用χ^2检验。采用Spearman秩相关分析评估ICH患者功能脑网络差异拓扑指标与认知评分之间的关系,并进一步分析病灶体积与临床指标、功能网络拓扑指标之间的相关性。相关分析中同样对年龄、性别、受教育程度及头动等混杂因素进行校正,双侧P<0.05为差异有统计学意义。鉴于样本量较小,临床相关分析未进行多重比较校正,结果作为探索性分析。

2 结果

2.1 ICH患者认知功能减退

2组年龄、性别构成、体质量及受教育程度差异均无统计学意义。ICH组病灶体积为(16.84±21.10)mL。与HC组比较,ICH组MMSE总分及时间判断、地理位置判断、基本算数、短期记忆、重复绕口令、识别言语并动作执行、识字并执行和写字评分均降低(P<0.01)。画图、短期重复及识物评分差异无统计学意义,见表1。

2.2 ICH患者全脑功能网络全局拓扑特征异常

在0.05~0.40稀疏度内,ICH组与HC组功能网络均表现为Lambda接近1且Sigma>1,提示2组全脑功能脑网络整体仍保持小世界拓扑特征。AUC分析显示,与HC组比较,ICH组Sigma、Gamma、Eloc、Eglob、Lambda均显著降低(FDR校正P<0.05),Lp升高(FDR校正P=0.001);Cp差异无统计学意义(FDR校正P=0.086),见表2。

2.3 ICH患者功能脑网络节点属性减低

经Bonferroni校正后,ICH组多个脑区节点拓扑指标存在显著组间差异。对116个脑区逐节点进行组间比较,并采用Bonferroni方法进行多重比较校正。仅列出校正后差异有统计学意义的脑区。节点局部效率方面,ICH组左侧苍白球、左侧杏仁核及右侧后扣带回较HC组降低(Bonferroni校正P<0.05)。节点效率方面,左侧内侧额上回及左侧辅助运动区较HC组升高(Bonferroni校正P<0.05),而左侧杏仁核、左侧苍白球、左侧壳核、左侧小脑Crus Ⅰ、右侧杏仁核、右侧后扣带回及小脑蚓部较HC组降低(Bonferroni校正P<0.05)。其余节点指标包括节点度、节点介数中心性、节点聚类系数及节点特征路径长度,经Bonferroni校正后组间差异均无统计学意义。见表3及图1、2。

表1 ICH组与HC组人口学及MMSE评分比较($\bar{x}\pm s$,例)

Table 1 Comparison of demographic characteristics and Mini-Mental State Examination (MMSE) scores between the intracerebral hemorrhage (ICH) and healthy controls (HC) groups($\bar{x}\pm s$, n)

Metric	ICH group(n=28)	HC group(n=35)	t/χ^2	P
Age/years	57.00±12.78	55.20±12.73	0.56	0.583
Body weight/kg	65.81±12.17	63.31±11.10	0.83	0.416
Sex			0.59	0.441
Male	10	18		
Female	18	17		
Years of education	12.36±2.88	12.44±2.51	−0.11	0.914
Mean FD	0.17±0.08	0.09±0.03	4.27	0.001
MMSE total score	20.43±8.33	28.26±1.34	−4.92	<0.001
Temporal orientation	3.32±1.72	4.74±0.51	−4.22	<0.001
Spatial orientation	3.57±1.77	4.71±0.57	−3.28	0.003
Immediate registration	2.75±0.70	2.89±0.32	−0.95	0.353
Calculation	2.68±2.13	4.71±0.52	−4.95	<0.001
Delayed recall	1.93±1.21	2.83±0.45	−3.72	<0.001
Naming	0.89±0.31	0.97±0.17	−1.19	0.242
Tongue twister repetition	0.57±0.50	0.94±0.24	−3.60	<0.001
Verbal comprehension and motor response	2.32±0.82	2.86±0.43	−3.13	0.003
Reading and command execution	0.57±0.50	1.00±0.00	−4.50	<0.001
Writing	0.43±0.50	0.86±0.36	−3.81	<0.001
Figure copying	0.64±0.49	0.86±0.36	−1.95	0.065

表2 ICH组与HC组全脑功能网络全局拓扑指标AUC的比较($\bar{x}\pm s$)

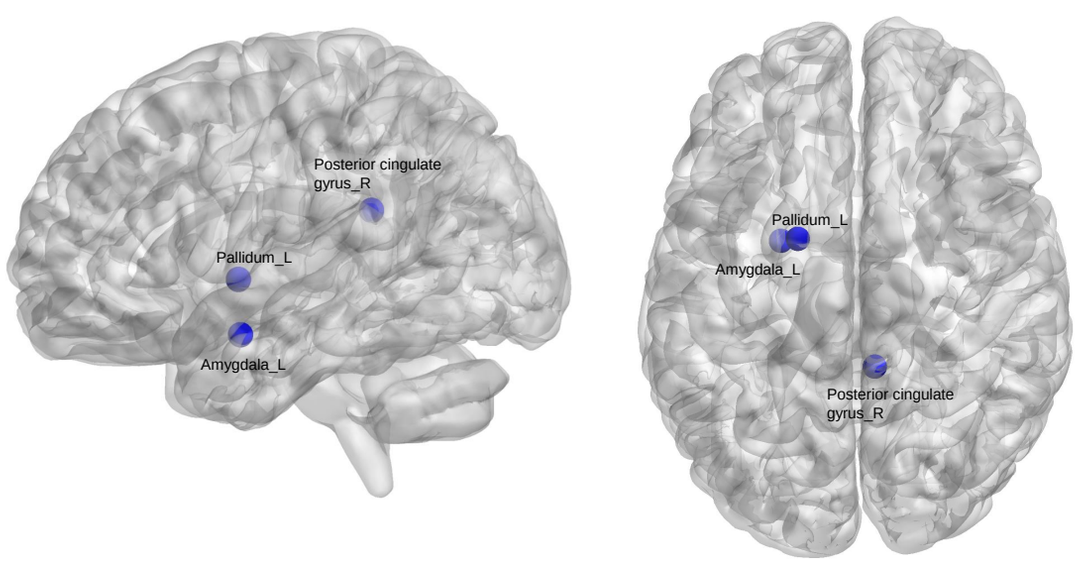
Table 2 Comparison of AUC values of global topological metrics of whole-brain functional networks between the ICH and HC groups($\bar{x}\pm s$)

Metric	ICH group	HC group	t	P	FDR-corrected P value	Cohen's d
Sigma	0.457±0.076	0.532±0.075	−3.826	<0.001	<0.001	−1.004
Gamma	0.499±0.083	0.595±0.077	−4.566	<0.001	<0.001	−1.211
Lambda	0.378±0.009	0.385±0.011	−2.481	0.016	0.019	−0.632
Lp	0.829±0.096	0.751±0.049	3.740	<0.001	0.001	1.083
Cp	0.188±0.013	0.193±0.009	−1.759	0.086	0.086	−0.488
Eglob	0.169±0.014	0.178±0.009	−2.865	0.007	0.009	−0.799
Eloc	0.236±0.011	0.248±0.006	−5.495	<0.001	<0.001	−1.584

表3 ICH组与HC组差异脑区节点拓扑指标的比较

Table 3 Comparison of nodal topological metrics in brain regions between the ICH and HC groups

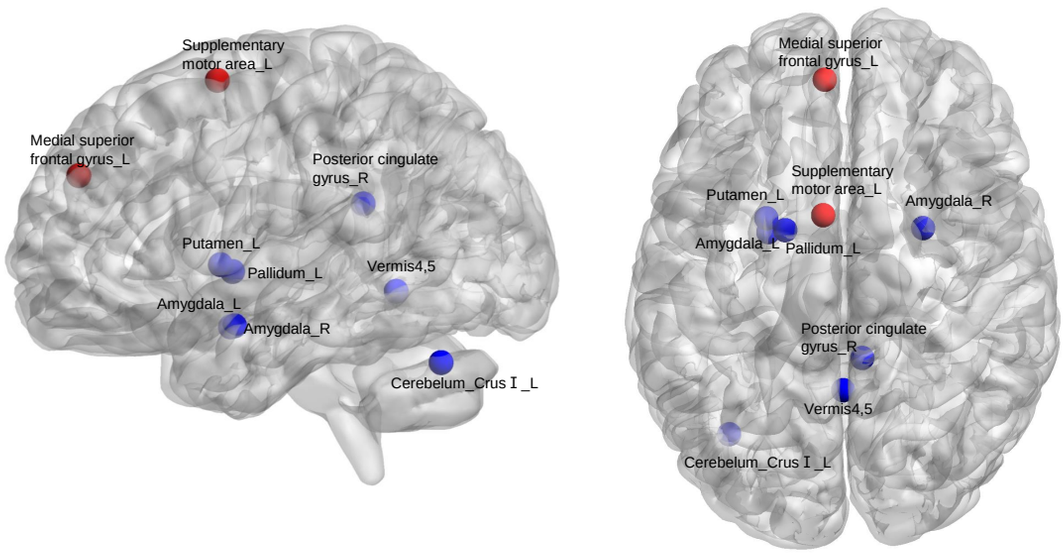
Metric	Brain region	t	Bonferroni-corrected P value	Cohen's d
Nodal local efficiency	Pallidum_L	−4.903	0.002	−1.395
	Amygdala_L	−4.880	0.004	−1.450
	Posterior cingulate gyrus_R	−4.054	0.026	−1.128
Nodal efficiency	Amygdala_L	−6.014	<0.001	−1.700
	Medial superior frontal gyrus_L	5.596	<0.001	1.319
	Amygdala_R	−4.747	0.003	−1.337
	Supplementary motor area_L	4.520	0.004	1.123
	Pallidum_L	−4.714	0.004	−1.323
	Cerebellum Crus Ⅰ_L	−4.402	0.012	−1.276
	Putamen_L	−4.079	0.030	−1.174
	Posterior cingulate gyrus_R	−3.945	0.040	−1.116
	Vermis4,5	−3.966	0.048	−1.168



Blue circles: brain regions with lower nodal efficiency in the ICH group compared with the HC group

图1 ICH组的节点局部效率异常脑区

Figure 1 Brain regions showing altered nodal local efficiency in the ICH group



Red circles: brain regions with higher nodal efficiency in the ICH group compared with the HC group; Blue circles: brain regions with lower nodal efficiency in the ICH group compared with the HC group

图2 ICH组的节点效率异常脑区

Figure 2 Brain regions showing altered nodal efficiency in the ICH group

2.4 ICH患者功能脑网络节点属性与认知评分负相关

Spearman相关分析显示,左侧内侧额上回节点效率与地理位置判断评分呈负相关(r=-0.452,P=0.023),左侧杏仁核节点效率与重复绕口令评分呈负相关(r=-0.433,P=0.031),右侧后扣带回节点局部效率与重复绕口令评分呈负相关(r=-0.422,P=0.036)。全局拓扑指标与认知评分之间未见统计学相关性。进一步分析病灶体积与各临床及影像学指标的关系。病灶体积与地理位置判断评分呈负相关(r=-0.572,P=0.016),与其余认知指标及各功能网络拓扑指标均无统计学相关性。

3 讨论

3.1 ICH后全脑功能网络拓扑异常与认知损害的总体特征

本研究基于rs-fMRI和图论分析发现,亚急性期ICH患者全脑功能网络虽仍保留小世界拓扑特征,但其小世界属性已明显减弱,网络分化与整合效率均有所下降。节点层面的异常主要累及基底节、边缘系统、默认模式网络及小脑等区域,且部分节点拓扑指标与定向及语言相关认知评分存在相关性。上述结果提示,ICH后认知损害可能不仅源于血肿局部损伤,还与全脑功能网络拓扑组织的失代偿性重构有关。

3.2 全脑功能网络小世界属性受损

健康大脑功能网络具有小世界拓扑特征,即在较低连接成本下,兼顾局部信息分离与全局整合[17-18]。本研究中,ICH组与HC组在0.05~0.40稀疏度内均保留了小世界特征,但ICH组Sigma和Gamma较HC组降低,提示小世界属性减弱,局部模块化水平下降,网络分化与整合的平衡向低效率状态偏移。具体而言,ICH组Lp升高,而Eglob和Eloc降低,提示跨脑区信息传递路径延长、全局整合能力下降、局部容错性减弱[19];Cp差异无统计学意义,说明网络异常更主要体现在整合效率的下降而非局部聚集能力的全面减弱。Lambda的轻度降低进一步提示拓扑组织趋近于随机网络基线。上述表现与既往缺血性卒中研究中观察到的网络退化方向一致[5,20]。

这些全局改变提示ICH后的网络异常并不局限于血肿本身。血肿及继发损伤可通过远隔效应、功能失连接及白质传导通路中断等机制影响全脑信息传递[5-6],使脑网络从高效小世界组织向低效率状态偏移。既往亚急性期ICH多模态网络研究显示功能网络拓扑属性大体保留[21],而本研究观察到了功能网络效率的明显下降,这种失代偿的提前显现可能与本研究队列存在明确的多认知域损害有关,也可能与病灶镜像填充等标准化策略提高了检测敏感性有关。既往ICH相关rs-fMRI研究已提示默认模式网络连接异常[22],本研究从全脑图论层面进一步说明ICH后功能网络异常可从局部连接改变延伸至全局拓扑组织层面。

3.3 关键脑区节点拓扑重构及其潜在意义

节点效率反映单个脑区与全网其他脑区之间的平均信息传递能力,节点局部效率反映该脑区邻域子网络的信息处理效率及容错性[10]。本研究中,节点拓扑异常涉及边缘-皮质下系统、默认模式网络及小脑认

知环路等多个功能系统,说明ICH后的网络重构并非局限于单一脑区。杏仁核、苍白球和壳核同属边缘-皮质下环路,共同参与情绪加工、动机调节及高级认知活动[23],其节点效率降低提示ICH后该环路的信息传递能力减弱,这与ICH患者常见的情绪及行为调节障碍在网络层面具有一定对应性。右侧后扣带回是默认模式网络的核心枢纽,在内部信息整合、自我相关加工及认知控制中发挥重要作用[24],其节点效率和节点局部效率均降低,提示默认模式网络关键节点的整合功能受损,这或许是ICH患者在需要内部注意资源调配的认知任务中表现下降的网络基础之一。小脑Crus Ⅰ及小脑蚓部节点效率降低则提示皮质-小脑认知环路亦受到波及。既往研究表明小脑不仅参与运动协调,还与语言、执行及工作记忆等高级认知功能密切相关[25],本研究观察到的小脑拓扑异常进一步支持ICH后认知损害具有广泛的网络基础,而非单纯由幕上局灶性病变所致。

与上述效率降低形成对比的是,左侧内侧额上回及左侧辅助运动区节点效率升高。这2个区域与执行控制、决策及动作准备相关,其节点效率的升高可能反映ICH后局部网络的代偿性重构,即部分脑区通过增强与全网的信息交换以弥补其他节点效率的下降,从而维持整体网络功能。这种代偿性重构在卒中后脑网络研究中并非罕见,既往研究观察到对侧半球或功能相关脑区在损伤后可出现连接增强的现象[5-6]。效率降低与代偿性升高并存,提示ICH后节点拓扑重构是损伤与代偿交织的动态过程,而非单向的网络退化。这一代偿机制的有效性及其与认知恢复的关系,仍需纵向研究加以验证。

3.4 功能网络异常与认知损害及病灶负荷的关系

本研究进一步分析了功能网络差异拓扑指标与认知评分之间的关系。左侧内侧额上回节点效率与地理位置判断评分呈负相关,左侧杏仁核节点效率及右侧后扣带回节点局部效率均与重复绕口令评分呈负相关,提示关键脑区的拓扑异常可能参与了特定认知环节的受损。内侧额上回与认知控制和自我监控相关,后扣带回是默认模式网络的枢纽节点,杏仁核除参与情绪加工外,也与记忆及语言相关信息整合有关[23-24]。上述负相关均出现在节点效率升高或相对保留的脑区,提示这些区域的代偿性活动增强未必能转化为认知表现的改善,反而可能反映了一种低效的代偿模式,即网络重构虽增强了局部信息交换但未能有效支撑相应认知功能。全局拓扑指标与认知评分之间未见显著相关性,其原因可能与样本量较小、MMSE对轻度认知差异的敏感性有限有关,也可能提示认知损害更易受特定关键节点或子网络异常的影响而非全局拓扑指标的均匀改变。既往ICH多模态网络研究亦提示功能网络异常更容易在特定节点与环路层面显现[21]。

病灶体积仅与地理位置判断评分呈负相关,而与其余认知指标及各功能网络拓扑指标均未见显著相关性。这一结果提示病灶体积增大可能与部分认知功能下降有关,但并不足以直接解释全脑功能网络异常。既往研究认为,卒中后脑网络重构不仅受病灶负荷影响,还与病灶位置、远隔效应、白质传导通路损伤及个体代偿能力等多种因素相关[5-6],本研究结果更支持ICH后认知损害和功能网络异常是局灶损伤与全脑网络重构共同作用的结果。本研究相关分析未进行多重比较校正,上述结果应视为探索性证据。此外,HC组MMSE评分接近满分,与MMSE在认知正常人群中易出现高分值的量表特征一致,但也提示其对轻度认知差异的区分能力有限[26]。

本研究的主要贡献在于从全脑图论层面系统评估了ICH后功能网络的拓扑改变,而非局限于传统的局部脑区激活或功能连接分析。通过同时考察全局小世界属性与节点拓扑指标,揭示了ICH后网络异常兼具整合效率下降与关键节点代偿性重构并存的双重特征,并初步建立了节点拓扑异常与特定认知域损害之间的关联。病灶镜像标准化与病灶体素剔除策略的联合应用,也在一定程度上提高了对出血性病灶患者功能网络拓扑异常的检测敏感性。

本研究存在以下不足:①样本量较小且为单中心横断面设计,无法推断因果关系或反映动态演变;②ICH患者病灶异质性较大,未开展分层分析;③病灶邻近区域残余信号异常对功能连接的影响不能完全排除;④MMSE在HC组中可能存在天花板效应。未来需扩大样本并结合纵向随访、多模态网络分析及更敏感的认知评估工具,进一步验证上述发现。

综上,亚急性期ICH患者全脑功能网络虽仍保留小世界拓扑特征,但小世界属性、网络整合效率及局部信息处理能力均已受损,节点拓扑异常主要累及边缘-皮质下系统、默认模式网络相关脑区及皮质-小脑认知环路,这些改变可能共同参与了ICH后认知功能损害的发生过程。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2019)[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(12): 994-1005. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.003.

Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute intracerebral hemorrhage 2019[J]. Chin J Neurol, 2019, 52(12): 994-1005. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.003.

[2] KAZIM S F, OGULNICK J V, ROBINSON M B, *et al*. Cognitive impairment after intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis[J]. World Neurosurg, 2021, 148: 141-162. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.01.026.

[3] DONNELLAN C, WERRING D. Cognitive impairment before and after intracerebral haemorrhage: a systematic review[J]. Neurol Sci, 2020, 41(3): 509-527. DOI: 10.1007/s10072-019-04150-5.

[4] POTTER T, LIOUTAS V A, TANO M, *et al*. Cognitive impairment after intracerebral hemorrhage: a systematic review of current evidence and knowledge gaps[J]. Front Neurol, 2021, 12: 716632. DOI: 10.3389/fneur.2021.716632.

[5] REHME A K, GREFKES C. Cerebral network disorders after stroke: evidence from imaging-based connectivity analyses of active and resting brain states in humans[J]. J Physiol, 2013, 591(1): 17-31. DOI: 10.1113/jphysiol.2012.243469.

[6] SILASI G, MURPHY T H. Stroke and the connectome: how connectivity guides therapeutic intervention[J]. Neuron, 2014, 83(6): 1354-1368. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.08.052.

[7] WANG J H. Graph-based network analysis of resting-state functional MRI[J]. Front Syst Neurosci, 2010: 16. DOI: 10.3389/fnsys.2010.00016.

[8] ACHARD S, BULLMORE E. Efficiency and cost of economical brain functional networks[J]. PLoS Comput Biol, 2007, 3(2): e17. DOI: 10.1371/journal.pcbi.0030017.

[9] FORNITO A, ZALESKY A, BREAKSPEAR M. The connectomics of brain disorders[J]. Nat Rev Neurosci, 2015, 16(3): 159-172. DOI: 10.1038/nrn3901.

[10] 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.

[11] GRIMES D A, SCHULZ K F. An overview of clinical research: the lay of the land[J]. Lancet, 2002, 359(9300): 57-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07283-5.

[12] NACHEV P, COULTHARD E, JÄGER H R, *et al*. Enantiomorphic normalization of focally lesioned brains[J]. Neuroimage, 2008, 39(3): 1215-1226. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.10.002.

[13] RORDEN C, BONILHA L, FRIDRIKSSON J, *et al*. Age-specific CT and MRI templates for spatial normalization[J]. Neuroimage, 2012, 61(4): 957-965. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.020.

[14] YOURGANOV G, FRIDRIKSSON J, STARK B, *et al*. Removal of artifacts from resting-state fMRI data in stroke[J]. Neuroimage Clin, 2017, 17: 297-305. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.10.027.

[15] WANG J H, WANG X D, XIA M R, *et al*. *GRETNA*: a graph theoretical network analysis toolbox for imaging connectomics[J]. Front Hum Neurosci, 2015, 9: 386. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00386.

[16] HE Y, CHEN Z J, EVANS A C. Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI[J]. Cereb Cortex, 2007, 17(10): 2407-2419. DOI: 10.1093/cercor/bhl149.

[17] BULLMORE E, SPORNS O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems[J]. Nat Rev Neurosci, 2009, 10(3): 186-198. DOI: 10.1038/nrn2575.

[18] WATTS D J, STROGATZ S H. Collective dynamics of 'small-world' networks[J]. Nature, 1998, 393(6684): 440-442. DOI: 10.1038/30918.

[19] LATORA V, MARCHIORI M. Efficient behavior of small-world networks[J]. Phys Rev Lett, 2001, 87(19): 198701. DOI: 10.1103/PhysRevLett.87.198701.

[20] VAN DEN HEUVEL M P, SPORNS O. Network hubs in the human brain[J]. Trends Cogn Sci, 2013, 17(12): 683-696. DOI: 10.1016/j.tics.2013.09.012.

[21] ZHANG X B, YU X B, BAO Q Q, *et al*. Multimodal neuroimaging study reveals dissociable processes between structural and functional networks in patients with subacute intracerebral hemorrhage[J]. Med Biol Eng Comput, 2019, 57(6): 1285-1295. DOI: 10.1007/s11517-019-01953-8.

[22] YANG D, ZHANG X, LUO X Q, *et al*. Abnormal local brain activity and cognitive impairments in young non-disabled patients with intracerebral hemorrhage: a resting-state functional MRI study[J]. J Magn Reson Imaging, 2024, 60(3): 941-951. DOI: 10.1002/jmri.29166.

[23] PHELPS E A, LEDOUX J E. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior[J]. Neuron, 2005, 48(2): 175-187. DOI: 10.1016/j.neuron.2005.09.025.

[24] LEECH R, KAMOURIEH S, BECKMANN C F, *et al*. Fractionating the default mode network: distinct contributions of the ventral and dorsal posterior cingulate cortex to cognitive control[J]. J Neurosci, 2011, 31(9): 3217-3224. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5626-10.2011.

[25] STOODLEY C J, SCHMAHMANN J D. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies[J]. Neuroimage, 2009, 44(2): 489-501. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.08.039.

[26] O'BRYANT S E, HUMPHREYS J D, SMITH G E, *et al*. Detecting dementia with the mini-mental state examination in highly educated individuals[J]. Arch Neurol, 2008, 65(7): 963-967. DOI: 10.1001/archneur.65.7.963.

(收稿:2026-02-28;修回:2026-03-19)

(编辑 栾 嘉)