

# 静息态功能磁共振在认知障碍中的应用

滑美焕 安东侠 李瑶 董艳红

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)01-0146-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.01.036

静息态功能磁共振成像(Resting-state functional MRI, rs-fMRI)是一项用于研究区域神经活动和大规模脑网络有前景的成像技术,因其简单易行、空间分辨率高等优点已被广泛应用于认知障碍疾病方面的研究。本研究对 rs-fMRI 在各种类型的认知障碍(轻度认知障碍、阿尔茨海默病、血管性认知障碍、帕金森病认知障碍)中的应用进展进行综述。

rs-fMRI 是一种用于静息态网络研究的功能磁共振技术,它是指在无特定任务的情况下受试者不做任何系统思考的状态下通过测量大脑血氧水平依赖(Blood-oxygen level dependent, BOLD)信号的低频振荡(low-frequency fluctuations, LFFs)来反映大脑的自发神经活动。与结构神经成像及神经心理学量表相比,rs-fMRI 可以及时发现大脑轻微功能改变及弥补主观性较强的弊端,有利于认知障碍等疾病的早期诊断及改善预后。rs-fMRI 数据处理方法较多包括局部功能活动特性分析方法和线性相关分析方法等。大多数的 rs-fMRI 研究都使用功能连接的分析方法来揭示基线状态脑功能网络连接的异常,它的局限是只能反映多个脑区之间的相互作用和功能协调性的改变,但不能提供异常网络里确切的异常位点。局部一致性(regional homogeneity, ReHo)是一种可靠的 rs-fMRI 分析算法,用于探索局部功能连通性,该算法可测量一个给定体素与其相邻体素之间的静止状态时间序列的相似性。低频振荡振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)已被用作反映 rs-fMRI 区域自发性大脑活动强度的合适指标,研究各种认知和神经精神疾病中的异常自发性大脑活动如精神分裂症、轻度认知障碍和脑卒中后抑郁。

## 1 rs-fMRI 在轻度认知障碍中的应用

轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常衰老与痴呆之间的一种过渡状态,分为遗忘型 MCI(amnestic MCI, aMCI)和非遗忘型 MCI。aMCI 患者罹患阿尔茨海默病(Alzheimer's dementia, AD)的风险较高,因此

了解 MCI 的神经生物学机制对 AD 的早期诊断和预防有重要意义。在静息状态网络中默认模式网络(Default Mode Network, DMN)包括内侧前额叶皮质(the Bilateral Medial Prefrontal Cortex, mPFC)、楔前叶(precuneus, Pcu)、前扣带皮层和后扣带皮层(Posterior cingulate cortex, PCC)参与自我参照和记忆处理过程,易受神经退行性变的影响,参与 AD 的早期病理生理,故成为 aMCI 和 AD 中研究最多的脑认知网络<sup>[1-2]</sup>。Zhen 等<sup>[3]</sup>一项荟萃分析纳入 378 例 aMCI 患者和 435 名健康对照者(healthy controls HCs),应用 ReHo 的分析方法研究 aMCI 患者脑网络的变化,结果显示相对于 HCs, aMCI 患者主要在 DMN 中双侧 PCC, 右角回和双侧颞中回的 ReHo 显著下降,左侧海马/海马旁回(Hippocampus/Parahippocampal gyrus HIP / PHG) ReHo 增加,提示 aMCI 患者记忆能力下降与 DMN 脑区神经元活动异常有关,海马旁回/海马体中 ReHo 的增加可能有助于弥补 aMCI 患者的神经变性潜在的记忆损伤。Li 等<sup>[4]</sup>应用 ICA 的方法研究发现,与健康人相比, aMCI 患者的 DMN 与右中、上额回, 左中枕回和左中颞回之间的功能连接显著增加,但 DMN 与左中、下额回和左岛叶功能连接性降低,表明 aMCI 患者在 DMN 和某些脑区之间表现出异常的功能连接可能导致了 aMCI 相关的记忆功能的变化。

载脂蛋白 E(apolipoprotein E, APOE)ε4 等位基因的存在是 AD 的风险因素之一。许多神经影像学研究表明, APOEε4 的调节会影响健康人群和 AD 患者的内在功能性脑网络。然而,在具有 aMCI 的受试者中 APOEε4 是否以及如何调节脑功能网络结构仍然很不清楚。Zhu 等<sup>[5]</sup>利用基于种子的静息状态功能连接(Seed-based Resting-State Functional Connectivity, RSFC)分析显示,与 ε3 携带者相比, ε4 携带者在右 HIP/PHG 与双侧 mPFC 具有更低的 RSFC,进一步的相关分析得出两者之间较低的 RSFC 与 APOEε4 携带者的情景记忆得分呈正相关。因此, HIP 和 mPFC 之间连通性的损害可能是情景记忆中 APOEε4 相关缺陷的结构基础,同时两者之间的功能连接的下降可为 AD 转换的预测提供补充信息,这对 AD 的早期诊断和早期预防具有重要意义。

## 2 rs-fMRI 在 AD 中的应用

神经影像学研究 AD 早期的结构和功能性脑异常,构成 AD 研究框架的重要组成部分<sup>[6]</sup>。多尺度熵(multiscale entropy, MSE)分析是一种用于估计多时间尺度上的有限时间序列的复杂度的方法。Niu 等<sup>[7]</sup>应用 MSE 分析,使用来自

基金项目:河北省财政厅项目

作者单位:050051 河北省唐山市华北理工大学研究生学院[滑美焕(河北省人民医院神经内科研究生)];河北医科大学研究生学院[安东侠(河北省人民医院神经内科研究生)];河北北方学院研究生院[李瑶(河北省人民医院神经内科研究生)];河北省人民医院神经内科[董艳红(通信作者)]

AD 神经影像学计划数据库的 rs-fMRI 数据研究 BOLD 信号的异常复杂性, 研究表明与 HCs 相比, MCI 和 AD 患者 BOLD 信号的复杂性显著降低, 且 AD 患者的复杂性低于 MCI 受试者; 研究还发现来自感兴趣区域 (Region Of Interest, ROI) BOLD 信号的复杂性与多个时间尺度上患者的认知下降明显相关, 故 BOLD 信号的复杂性或 MSE 可提供 MCI 和 AD 中认知障碍的成像生物标志物。在一项多模态研究中 Dai 等采用图论分析方法研究了功能连接网络 (functional connectivity networks, FCNs) 和结构连接网络 (structural connectivity networks, SCNs) 的拓扑结构, 结果显示与 HCs 相比, AD 患者的 FCN 和 SCN 均表现为网络整合的中断和分离, 且 FCN 的聚类系数降低<sup>[8]</sup>, 这为理解 AD 的病理生理机制提供了新的视角。另外, Laura 等<sup>[9]</sup> 研究指出 AD 患者中腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 与 DMN 区域连接性降低, 同时发现 VTA 与海马旁回和小脑蚓之间功能连接性变化会导致 AD 患者躁动、易怒和去抑制等症状, 而睡眠和进食障碍等症状与 VTA 与纹状体和岛状皮质的功能连接变化有关, 这表明 AD 患者病理生理学和神经精神症状的发生可一部分由 VTA 与其他脑区功能连接改变来解释。

Xingyun 等<sup>[10]</sup> 通过定义脑岛的 3 个亚区绘制了全脑 RSFC, 并发现了脑岛内三种与认知相关的 RSFC 模式 (1) 岛叶背侧前区, 与执行控制网络 (executive control network, ECN) 具有功能连接; (2) 岛叶腹前区, 与显著网络 (salience network, SN) 具有功能连通性; (3) 岛叶后区表现出与感觉运动网络 (salience network, SMN) 的功能连接。进一步研究发现与对照组相比, AD 患者在 ECN 和 SMN 中表现出明显的 RSFC 阳性中断, 表明功能完整性受损; 另一方面, 某些 DMN 区域显示与 AD 患者的岛叶亚区域的 RSFC 增加, 表明代偿可塑性。以上结果表明异常的脑岛亚区 RSFC 与 AD 患者的认知表现密切相关。

Mascali 等<sup>[11]</sup> 学者为探究语义控制网络在轻度 AD 患者中是否失调, 利用 rs-fMRI 在左前额颞语义控制网络中确定了 AD 患者中 FC 改变的 2 个区域, 特别是在岛盖部 (Pars opercularis, POp, Brodmann area 44, BA44) 和颞中后回 (Posterior middle temporal gyrus, pMTG, Brodmann area 21, BA21) 中, 使用基于全脑种子的分析, 证明了 pMTG 与语言语义处理中涉及的几个大脑区域的连通性较低, 同时与 Wernicke 区域的连接性补偿性增高, 说明在轻度 AD 中属于语义控制网络的区域不仅存在网络内异常连接, 而且与其他已知的对语言处理至关重要的区域也有异常连接。

### 3 rs-fMRI 在血管性认知障碍中的应用

近年来来自临床、功能影像学、神经解剖学等研究的证据表明, 小脑在人类认知中也有相关作用<sup>[12]</sup>。Fan 等<sup>[13]</sup> 采用低频波动分数振幅 (fractional amplitude of low-frequency fluctuation, fALFF) 和 FC 方法对急性后叶小脑梗死合并认知障碍患者进行研究, 结果显示急性小脑梗死 (acute cerebellar infarction, ACI) 患者右额叶、左侧海马、右侧扣带回和小脑后叶 4 个脑区 fALFF 值存在显著的组间差异, 其中右

额叶、左侧海马和右侧扣带回的 fALFF 值显著增加, 而小脑后叶中 fALFF 值降低, 表明 ACI 小脑后叶有组织缺失或没有自发神经元活动, 而静息时特定区域神经元活动得到补偿性增加; 本研究还显示 ACI 患者组的小脑、左海马旁回、左额叶、右扣带回等部分脑区与左侧海马的功能联系减弱, 且 Rey 听觉言语学习测试评分与海马和额叶之间的 FC 值呈正相关, 提示海马和额叶之间的联系对 ACI 后的认知功能如记忆等有重要作用。

作为一种特殊类型的脑卒中, 脑梗死可以破坏皮质—小脑回路、边缘系统及相关广泛的神经递质上传途径导致卒中后相关认知障碍。Liang 等<sup>[14]</sup> 为研究 DMN 的完整性及其与急性缺血性脑干卒中患者临床变量的关系, 给予 21 例急性缺血性脑干卒中的患者和 25 例匹配良好的 HCs rs-fMRI, 采用 ICA 方法来提取 DMN, 结果显示与 HCs 相比, 急性缺血性脑卒中患者前后 DMN 中右侧 mPFC 和右侧 Pcu 功能连接性明显下降, 结果说明急性脑干梗死患者 DMN 内功能连接性降低为脑干梗死后认知功能障碍的神经机制提供了新的见解。另外, Yeh 等<sup>[15]</sup> 将脑卒中后轻度认知能力下降的患者通过 MMSE 分数进行分层, 然后以 1:1:1 的比例随机分组且干预组均接受总共 12 周的认知功能训练, 在干预前、干预后立即和干预后 6 个月通过 rs-fMRI 进行评估, 结果显示与训练前相比, 额叶、顶叶和枕叶中的 FC 有所增加和神经激活, 且 FC 值的增加与患者的认知能力提高有关。

无症状颈动脉狭窄 (Asymptomatic carotid artery stenosis, aCAS) 也可能导致认知障碍。Wang 等<sup>[16]</sup> 发现 aCAS 组患者在整体认知、记忆和执行功能方面表现较差, 利用 ALFF 值对比 2 组脑功能活性时发现, aCAS 组左、右 mPFC ALFF 较 HCs 下降, 并以 PCC 为“种子”, 发现 aCAS 组右侧额上回和额内侧回与 PCC 的功能连接减少, 证明 aCAS 患者的认知障碍与 DMN 活动减少有直接关系。

### 4 rs-fMRI 在帕金森病认知障碍中的应用

Wang 等<sup>[17]</sup> 应用 ALFF 值对比 HCs、PD 认知正常者 (PD patients with normal cognition, PD-NC)、PD-MCI 患者脑功能活性时发现, 三者 ALFF 值差异最大的地方是右侧额下回岛盖部分 (opercular part of right inferior frontal gyrus, Frontal\_Inf\_Oper\_R), 相比于 HCs 和 PD-NC, PD-MCI 患者 Frontal\_Inf\_Oper\_R ALFF 值明显升高; 研究还发现 Frontal\_Inf\_Oper\_R 区域的 ALFF 与 UPDRS 总分呈正相关, 与 MoCA 得分呈负相关, 早期 PD-MCI 患者伴有右额下回活性增强, 推断为认知能力下降时的一种代偿性增强表现。Zhan 等<sup>[18]</sup> 选取 PCC 为种子区域, 研究 PD-MCI 和 PD 痴呆患者脑功能连接的变化, 结果显示 PD-MCI 患者 PCC 与其他脑区的功能连接性增加, 而 PD 痴呆患者 PCC 与其他脑区功能连接性下降, 且后者也显示出前额皮质和小脑后皮层之间连接增强, 提示 PCC 中 RSFC 与 PD 患者的认知功能表现相关, PCC 与大脑某些区域 FC 强度的增加与 PD-MCI 的代偿性皮质网络扩张有关, 前额皮质—小脑回路 FC 增强同时起到代偿的作用, 而 FC 强度的降低与 PD-MCI 向 PD 痴

呆的进展有关。另一项相似研究中 Chen 等<sup>[19]</sup> 同样以 PCC 定义为种子区域,分析 PD-MCI 患者的脑功能连接,发现右侧颞叶(TG)、双侧 PFC 与 PCC 连接减少,提示 PCC 与其他脑区的皮质网络连接完整性的破坏参与了 PD 认知障碍的发生。

## 5 结束语

利用 rs-fMRI 对静息态脑功能连接的研究发现,认识障碍异常变化的脑区多位于 DMN 内,其功能性连接的改变已经成为 MCI 到 AD 转换的预测因素,同时疾病的早期会有部分脑区的活性代偿性增强。rs-fMRI 作为一种敏感的功能影像学技术,可及时从静息状态的神经网络和功能状态揭示认知障碍的发病机制,有助于在临床认知障碍出现前监测出高危人群。但目前 rs-fMRI 在这方面的应用仍存在国内外研究文献相对较少,各个研究应用方法尚不统一,不同研究方法结果存在差异性不足,仍需不断的研究和创新。

## 参 考 文 献

- [1] Pievani M, Pini L, Ferrari C, et al. Coordinate-Based Meta-Analysis of the default mode and salience network for target identification in Non-Invasive brain stimulation of alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia networks[J]. *Journal of Alzheimers Disease*, 2017, 57(3): 825-843.
- [2] Wang CL, Pan Y, Liu YM, et al. Aberrant default mode network in amnesic mild cognitive impairment: a meta-analysis of Independent component analysis studies[J]. *Neurological Sciences*, 2018, 39(5): 919-931.
- [3] Zhen D, Xia W, Yi ZQ, et al. Alterations of brain local functional connectivity in amnesic mild cognitive impairment[J]. *Transl Neurodegener*, 2018, 7(1): 26.
- [4] Li MY, Zheng GH, Zheng YH, et al. Alterations in resting-state functional connectivity of the default mode network in amnesic mild cognitive impairment: an fMRI study[J]. *BMC Med Imaging*, 2017, 17(1): 48.
- [5] Zhu L, Shu H, Liu D, et al. Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 specifically modulates the hippocampus functional connectivity network in patients with amnesic mild cognitive impairment[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2018, 10: 289.
- [6] Jack C R, Bennett D A, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2018, 14(4): 535-562.
- [7] Niu Y, Wang B, Zhou MN, et al. Dynamic complexity of spontaneous BOLD activity in alzheimer's disease and mild cognitive impairment using multiscale entropy analysis[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 677.
- [8] Dai ZJ, Lin QX, Li T, et al. Disrupted structural and functional brain networks in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 75: 71-82.
- [9] Laura S, D'Amelio Marcello, Carlotta D D, et al. In-vivo mapping of brainstem nuclei functional connectivity disruption in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiology of Aging*, 2018, 72: 72-78.
- [10] Liu XY, Chen XD, Zheng WM, et al. Altered functional connectivity of insular subregions in alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 107.
- [11] Mascali D, Dinuzzo M, Serra L, et al. Disruption of semantic network in mild alzheimer's disease revealed by Resting-State fMRI[J]. *Neuroscience*, 2018, 371: 38-48.
- [12] Adamaszek M, D'agata F, Ferrucci R, et al. Consensus paper: cerebellum and emotion[J]. *Cerebellum*, 2017, 16(2): 552-576.
- [13] Fan L, Hu J, Ma WY, et al. Altered baseline activity and connectivity associated with cognitive impairment following acute cerebellar infarction: A resting-state fMRI study[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 692: 199-203.
- [14] Jiang L, Geng W, Chen HY, et al. Decreased functional connectivity within the default-mode network in acute brainstem ischemic stroke[J]. *Eur J Radiol*, 2018, 105: 221-226.
- [15] Yeh T T, Chang K C, Wu C Y, et al. Effects and mechanism of the HECT study (hybrid exercise-cognitive trainings) in mild ischemic stroke with cognitive decline: fMRI for brain plasticity, biomarker and behavioral analysis. [J]. *Contemporary Clinical Trials Communications*, 2018, 9: 164-171.
- [16] Wang T, Sun D, Liu YM, et al. The impact of carotid artery stenting on cerebral perfusion, functional connectivity, and cognition in severe asymptomatic carotid stenosis patients[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 8738714.
- [17] Wang ZJ, Jia XQ, Chen HM, et al. Abnormal spontaneous brain activity in early parkinson's disease with mild cognitive impairment: a Resting-State fMRI study[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1093.
- [18] Zhan ZW, Lin LZ, Yu EH, et al. Abnormal resting-state functional connectivity in posterior cingulate cortex of Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(10): 897-905.
- [19] Chen BY, Wang SS, Sun WE, et al. Functional and structural changes in gray matter of parkinson's disease patients with mild cognitive impairment[J]. *Eur J Radiol*, 2017, 93: 16-23.

(2019-04-26 收稿)