

· 综述 ·

静息态功能磁共振在血管性轻度认知障碍研究中的应用进展

胡丹 段淑荣 姚辉 周一方

150000 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 段淑荣, Email: duanshurongsj@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.02.021

【摘要】 血管性认知障碍作为脑血管病致残结果之一,其发病率仅次于AD,成为与年龄相关的认知障碍和痴呆的第二大原因。目前血管性痴呆尚无有效的治疗措施,而血管性轻度认知障碍(VaMCI)作为血管性痴呆的早期阶段被认为是临床上治疗、预防痴呆的关键时期,也是当今血管性认知障碍研究的热点。近年来静息态功能磁共振成像技术的快速发展及其在认知领域的广泛应用使我们更加深入的了解VaMCI患者在神经结构、功能、代谢等方面的变化,为早期诊断、评估疾病严重程度及治疗效果带来了新的希望。将静息态功能磁共振用于该病并将其与神经心理学评估结合用来诊断VaMCI将会成为未来的趋势。

【关键词】 血管性轻度认知障碍; 静息态功能磁共振; 综述

基金项目: 哈尔滨市科技创新人才(2016RAXYJ065)

Application of rs-fMRI in research on vascular mild cognitive impairment Hu Dan, Duan Shurong, Yao Hui, Zhou Yifang

Neurology Department, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Corresponding author: Duan Shurong, Email: duanshurongsj@163.com

【Abstract】 Vascular cognitive impairment, as one of the results of disability caused by cerebrovascular disease, is second most common cause of age-related cognitive impairment and dementia. At present, there is no effective treatment for vascular dementia. Vascular mild cognitive impairment (VaMCI), as an early stage of vascular dementia (VaD), is considered to be a critical period for clinical treatment and prevention of dementia. It is also a hot topic in the study of vascular cognitive impairment. In recent years, the rapid development of resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) and its wide application in cognitive field have enabled us to understand the changes in neural structure, function, metabolism and so on in VaMCI patients for early diagnosis and assessment of disease severity. The use of rs-fMRI for this disease and its use in conjunction with neuropsychological assessment to diagnose VaMCI will be a future trend.

【Key words】 Vascular mild cognitive impairment; Resting-state functional magnetic resonance imaging; Review

Fund program: Scientific and Technological Innovation Talents in Harbin (2016RAXYJ065)

一、血管性轻度认知障碍(VaMCI)的定义及病因分类

VaMCI作为认知障碍分类中的第二大原因,这一概念由Bowler等^[1]于1995年首次提出,是指颅内血管损伤或其相关危险因素导致的一系列轻度认知损害相关的综合征,是正常衰老与痴呆之间的过渡阶段^[2],是血管性认知障碍的早期阶段。该概念的提出旨在最早阶段识别由脑血管疾病引起的认知障碍,并通过确定病因,使得能够建立适当

的预防性治疗。随着对VaMCI发病机制、病理生理过程及病因的了解逐渐深入,并期望从疾病早期阶段给予积极干预,延缓并防止血管性痴呆(VaD)的发生,2016年及2018年中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组在指南中推荐并强调了VaMCI诊断成立后的病因分型诊断^[3-4]: (1)危险因素相关性VaMCI; (2)缺血性VaMCI(包括大血管性、小血管性、低灌注性); (3)出血性VaMCI; (4)其他脑血管病性VaMCI; (5)脑血管病合并AD。该分型进一步细

化、剖析了血管性认知障碍的定义,对早期干预及治疗具有指导意义。VaMCI 作为脑卒中后残疾的重要组成部分,流行病学研究表明,我国 65 岁以上人群中 1.1%~3.0% 的人被诊断为 VaD^[5], 平均每年有 10% 的 VaMCI 患者进展为 VaD, 2 年后约 19% 的 VaMCI 患者进展为 VaD, 23% 进展为 AD 或痴呆, 5 年后 46% 进展为痴呆^[6]。这一惊人的数字引起神经病学者对 VaMCI 的高度关注。

二、VaMCI 的静息态功能磁共振应用进展

近年来,静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI) 技术快速发展及成熟,广泛用于认知方面的研究,提高了对脑部疾病诊断的敏感性,尤其对 VaMCI 患者的早期诊断、评估疾病严重程度及治疗效果带来了新的希望。其主要根据神经元兴奋后局部耗氧与血流增幅不一致的原理,采用血氧水平依赖性功能磁共振(blood oxygen level dependent fMRI, BOLD-fMRI) 来测量人脑在静息状态时相应脑功能区脑组织的血流量、血流速度、血氧含量和局部灌注状态等变化从而间接反映神经元活动。目前 rs-fMRI 中常用的分析方法包括:反映功能分化的局部脑区活动的分析方法(低频振荡振幅、局部一致性)和反映功能整合区域间功能连接性的分析方法(基于种子点的相关分析、独立成分分析)^[7]。该项检查技术自 1992 年^[8]发现以来迅速成为基础科学和应用神经科学研究的重要方法,广泛用于 AD、轻度认知障碍(MCI) 的研究中^[9-11]。

1. 基于种子点的相关分析(seed-based analysis): 它是 Biswal 等^[12]用来确定静息态脑网络的第一种分析方法。该方法是一种基于模型的分析方法,在这种方法中,通过选择一个种子点或感兴趣区域(ROI),并找到这个种子区域与整个大脑中所有其他体素的线性相关性,从而生成一个基于种子的功能连接图,反映各脑区间的关联强度^[13]。Lin 等^[14]使用种子分析法研究无症状严重颈动脉狭窄不伴认知损害主诉的患者,发现有 40% 的人存在 MCI, 这些患者大脑半球的背侧注意网络、额顶叶网络、脑默认网络(DMN) 等与选定的种子点间功能连接性明显减弱,且连接强度改变与注意力缺陷呈明显线性关系,以上这些区域与认知和记忆功能有关^[15]。以上研究结果提示严重无症状颈内动脉狭窄患者大脑间远距离、非海马通路的早期破坏可能先于神经认知功能的下降。因此种子分析法测量可以作为具有认知障碍高风险的预测指标,也可以作为减少血管性

认知障碍发病的治疗目标。

2. 独立成分分析(independent component analysis ICA): 是一种基于盲源分离算法的数据驱动信号处理方法,其利用数学算法将全脑体素信号分解为时空上独立的成分^[16-17],从而有效提取出不同的功能网络,能显示不同脑区间功能连接性的空间分布,但不能评价不同脑区间的关联强度,可作为种子分析方法的补充。Liu 等^[18]采用 ICA 和比例风险回归模型(Cox 模型)相结合的方法,对 MCI 向痴呆转化的相关潜在危险因素进行了研究,结果表明将 ICA 和 COX 模型相结合可以成功地应用于生存数据分析来预测 MCI 向痴呆的进展,该方法比单一模式模型预测率高出 6%,其准确率、敏感性及特异度均在 82% 以上。此外,他们的发现还表明,神经影像学因素结合临床危险因素变量可以有效地预测从 MCI 到痴呆的进展时间。这项工作为痴呆相关生存分析提供了一个基于网络的视角,并可能对未来的研究有所帮助。另有研究者使用基于种子点的功能连接性分析观察到慢性皮质下脑卒中患者 DMN 内功能连接性的降低^[19]。最近 Jiang 等^[20]指出用 ICA 观察到急性脑干梗死者 DMN(尤其是右内侧前额叶皮质和右楔前叶)内的功能连接性明显降低,这一发现将为无 MCI 的急性脑干梗死者的神经病理过程提供更好的认识。

3. 时移分析法(time-shift analysis): 这种方法可以从 rs-fMRI^[21]中获得组织灌注信息的时间,并被看作是一种很有前景的新方法,不仅可用于评估急性或亚急性脑卒中^[22]血流动力学变化,还可显示这些患者灌注延迟的分布范围和程度^[23]。Yan 等^[24]通过 rs-fMRI 研究时移映射创建的大脑时移值,研究发现 MCI 组与认知正常组相比,其具有较长的时移值,主要分布在双侧额叶眶回、右侧额中回、颞中回和顶上小叶,这一研究结果与以往研究结果相似:认知障碍者右额中回、右颞中回、顶上小叶等区域显示灌注不足^[25]。另外 Yan 等人的研究结果也证明了 rs-fMRI 的时移图与脑血供图谱的一致性,提示时移分析法可无创地检测轻度血管性认知障碍者的灌注缺损,并为认知障碍的发病机制提供新的见解。

4. 低频振荡振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF): 是从能量角度在低频段、静息状态下反映每个体素自发活动水平的高低,继而反映神经元自发放电的活动情况。ALFF 增高说明相应脑区兴奋性增高,ALFF 减低说明神经元抑制,该区活动下降,其对人脑的基础功能结构的认识极其重

要。Lei等^[26]发现烟雾病者与健康组相比在前额叶、顶叶、颞叶、前扣带回皮质、海马及海马旁回等区域ALFF有广泛的差异,且额叶前扣带回和右侧辅助运动区的ALFF差异有统计学意义。随着患者认知水平的逐渐下降,顶叶回、右侧额上回、右侧颞上回和左侧尾状核等区域的ALFF显著减低,这有利于对疾病的病理生理学机制的深入了解。

5. 局部一致性(regional homogeneity, ReHo): 是一种基于数据模型的反映局部脑区功能活动的分析方法,该方法假设rs-fMRI时间序列在功能活跃和连接区域内是同步的,提示单个体素与相邻体素具有时间相似性,进而通过ReHo值的增高或降低反映患者自发神经活动的协调功能^[27]。ReHo值减低,表明神经元活动一致性降低,提示该区域神经元活动异常,反之ReHo值增高,表明局部脑区神经元活动在时间上趋于同步。Diciotti等^[28]采用ReHo和认知测评相结合对皮质下血管性认知损害伴中、重度脑白质高信号者进行分析发现,整体认知功能有损害者的左小脑后部的ReHo值较高,且与MoCA评分呈负相关;而执行功能差者的双侧扣带回皮质的ReHo较高并与Stroop评分呈正相关,并推测此现象可能是一种不适应或补偿的机制。Ni等^[29]采用ReHo的研究方法发现与认知正常人相比,MCI伴腔隙性脑梗死者(MCI-Li)楔前叶/楔叶和岛叶的ReHo降低,颞叶ReHo升高,MCI不伴腔隙性脑梗死组(MCI-NOLi)双侧海马和海马旁回、额叶的ReHo增加,颞叶ReHo降低;与MCI-NOLi患者相比,MCI-Li患者楔前叶/楔叶和岛叶ReHo降低,颞叶ReHo升高。这种组间差异提示MCI-Li组血管损伤可能是MCI-NOLi损伤的代偿机制。以上研究表明ReHo异常脑区可以作为VaMCI的早期影像学标志。

三、小结与展望

rs-fMRI作为一种新兴的具有较高的时间分辨率、无创性的成像技术已广泛应用于研究AD和MCI者、精神分裂症等的功能缺陷,并越来越多地被用于探讨大脑的功能活动。近年来,基于rs-fMRI的研究证明了人脑在静息状态下存在一种DMN^[30],它负责人们在基础状态下的认知、内省和情感处理等思维活动。这种DMN区域包括内侧前额叶、扣带回前皮质、颞下回、扣带回后部、楔前叶及后顶叶、内侧颞叶等^[31]。fMRI研究表明,和认知正常者相比,MCI患者DMN中内侧前额叶、前扣带回后部及顶叶区域的静息态活性减低,扣带回中部、内侧前额叶皮质、左侧下顶叶皮质默认网络活性增加。以上研

究提示,大脑某些区域在静息状态下激活程度的改变,可以作为区分MCI和认知正常者的一个有意义的功能性标志^[32]。DMN中的活动改变可以被认为是早期认知障碍的敏感和特定的生物标志,其将成为将来研究的重要方向之一。另外,通过文献查阅发现目前研究中共有的问题如:样本量较小、研究方法颇多、影像学参数不统一、后续数据处理程序复杂等限制了它的推广及应用。但其作为影像学新生派生物对神经解剖、脑代谢、基础灌注具有独特价值,尤其是在血管性认知障碍的早期识别中,随着该项检查技术的逐渐成熟,将功能影像学与神经心理认知量表结合用于MCI的诊断及预后评估是今后的研究热点及趋势。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 研究设计为胡丹、段淑荣,查找文献及归纳数据为胡丹、姚辉、周一方,撰写论文为胡丹,经费支持为段淑荣

参 考 文 献

- [1] Bowler JV, Hachinski V. Vascular cognitive impairment: a new approach to vascular dementia [J]. *Baillieres Clin Neurol*, 1995, 4(2): 357-376.
- [2] O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment [J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2(2): 89-98.
- [3] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(五): 轻度认知障碍的诊断与治疗 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(17): 1294-1301. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.17.003.
- [4] 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会,脑卒中防治系列指导规范编审委员会. 2016中国血管性认知障碍诊疗指导规范 [J]. *心脑血管病防治*, 2017, 17(1): 3-6. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2017.02.
- [5] Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 908915. DOI: 10.1155/2014/908915.
- [6] Tham W, Auchus AP, Thong M, et al. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients [J]. *J Neurol Sci*, 2002, 203-204: 49-52.
- [7] Azeez AK, Biswal BB. A Review of Resting-State Analysis Methods [J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2017, 27(4): 581-592. DOI: 10.1016/j.nic.2017.06.001.
- [8] Ogawa S, Tank DW, Menon R, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(13): 5951-5955.
- [9] Contreras JA, Goñi J, Risacher SL, et al. Cognitive complaints in older adults at risk for Alzheimer's disease are associated with altered resting-state networks [J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2017, 6: 40-49. DOI: 10.1016/j.dadm.2016.12.004.
- [10] Rodríguez GPL, Rodríguez GD. Diagnosis of vascular cognitive impairment and its main categories [J]. *Neurologia*, 2015, 30(4):

- 223-239. DOI: 10.1016/j.nrl.2011.12.014.
- [11] Limotai C, McLachlan RS, Hayman-Abello S, et al. Memory loss and memory reorganization patterns in temporal lobe epilepsy patients undergoing anterior temporal lobe resection, as demonstrated by pre-versus post-operative functional MRI [J]. J Clin Neurosci, 2018, 55: 38-44. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.06.020.
- [12] Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI [J]. Magn Reson Med, 1995, 34(4): 537-541.
- [13] Tahmasian M, Bettray LM, van Eimeren T, et al. A systematic review on the applications of resting-state fMRI in Parkinson's disease: Does dopamine replacement therapy play a role? [J]. Cortex, 2015, 73: 80-105. DOI: 10.1016/j.cortex.2015.08.005.
- [14] Lin CJ, Tu PC, Chern CM, et al. Connectivity features for identifying cognitive impairment in presymptomatic carotid stenosis [J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85441. DOI: 10.1371/journal.pone.0085441.
- [15] Tuladhar AM, Snaphaan L, Shumskaya E, et al. Default Mode Network Connectivity in Stroke Patients [J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66556. DOI: 10.1371/journal.pone.0066556.
- [16] Bell AJ, Sejnowski TJ. An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution [J]. Neural Comput, 1995, 7(6): 1129-1159.
- [17] Boly M, Phillips C, Tshibanda L, et al. Intrinsic brain activity in altered states of consciousness: how conscious is the default mode of brain function? [J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1129: 119-129. DOI: 10.1196/annals.1417.015.
- [18] Liu K, Chen K, Yao L, et al. Prediction of Mild Cognitive Impairment Conversion Using a Combination of Independent Component Analysis and the Cox Model [J]. Front Hum Neurosci, 2017, 11: 33. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00033.
- [19] Liu J, Qin W, Wang H, et al. Altered spontaneous activity in the default-mode network and cognitive decline in chronic subcortical stroke [J]. J Neurol Sci, 2014, 347(1/2): 193-198. DOI: 10.1016/j.jns.2014.08.049.
- [20] Jiang L, Geng W, Chen H, et al. Decreased functional connectivity within the default-mode network in acute brainstem ischemic stroke [J]. Eur J Radiol, 2018, 105: 221-226. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.06.018.
- [21] Ovadia-Caro S, Margulies DS, Villringer A. The value of resting-state functional magnetic resonance imaging in stroke [J]. Stroke, 2014, 45(9): 2818-2824. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.003689.
- [22] Ni L, Li J, Li W, et al. The value of resting-state functional MRI in subacute ischemic stroke: comparison with dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MRI [J]. Sci Rep, 2017, 7: 41586. DOI: 10.1038/srep41586.
- [23] Gupta L, Gupta RK, Postma AA, et al. Advanced and amplified BOLD fluctuations in high-grade gliomas [J]. J Magn Reson Imaging, 2018, 47(6): 1616-1625. DOI: 10.1002/jmri.25869.
- [24] Yan S, Qi Z, An Y, et al. Detecting perfusion deficit in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment patients by resting-state fMRI [J]. J Magn Reson Imaging, 2018. DOI: 10.1002/jmri.26283.
- [25] Chao LL, Buckley ST, Kornak J, et al. ASL perfusion MRI predicts cognitive decline and conversion from MCI to dementia [J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2010, 24(1): 19-27. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181b4f736.
- [26] Lei Y, Li Y, Ni W, et al. Spontaneous brain activity in adult patients with moyamoya disease: a resting-state fMRI study [J]. Brain Res, 2014, 1546: 27-33. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.12.022.
- [27] Jiang L, Zuo XN. Regional Homogeneity: A Multimodal, Multiscale Neuroimaging Marker of the Human Connectome [J]. Neuroscientist, 2016, 22(5): 486-505. DOI: 10.1177/1073858415595004.
- [28] Diciotti S, Orsolini S, Salvadori E, et al. Resting state fMRI regional homogeneity correlates with cognition measures in subcortical vascular cognitive impairment [J]. J Neurol Sci, 2017, 373: 1-6. DOI: 10.1016/j.jns.2016.12.003.
- [29] Ni L, Liu R, Yin Z, et al. Aberrant Spontaneous Brain Activity in Patients with Mild Cognitive Impairment and concomitant Lacunar Infarction: A Resting-State Functional MRI Study [J]. J Alzheimers Dis, 2016, 50(4): 1243-1254. DOI: 10.3233/JAD-150622.
- [30] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(1): 253-258. DOI: 10.1073/pnas.0135058100.
- [31] Norton L, Hutchison RM, Young GB, et al. Disruptions of functional connectivity in the default mode network of comatose patients [J]. Neurology, 2012, 78(3): 175-181. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31823fed61.
- [32] Oghabian MA, Batouli SA, Norouzi M, et al. Using functional Magnetic Resonance Imaging to differentiate between healthy aging subjects, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's patients [J]. J Res Med Sci, 2010, 15(2): 84-93.

(收稿日期: 2019-01-07)

(本文编辑: 赵金鑫)