

正常脑老化中静息态功能磁共振成像功能连接的研究进展

李琼阁,董超,赵海潮,张冀聪,刘涛

北京航空航天大学生物与医学工程学院,北京 100083

【摘要】静息态功能磁共振成像(fMRI)作为一种不需要任务刺激就能呈现功能脑影像的技术手段,在临床上被广泛应用。基于静息态fMRI的静息态功能连接(RSFC),作为一种重要的计算机辅助分析法,能够度量不同脑区的脑功能连接强度,对脑老化相关的神经科学领域的研究具有重要意义。本文介绍了功能连接的基本概念,总结了近年来脑老化相关的人脑功能连接的研究成果,最后提出了该研究领域存在的问题及未来的研究方向。

【关键词】脑老化;静息态;功能磁共振;功能连接

【中图分类号】R338.25;TP319

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2018)09-1030-05

Advances in research of resting-state fMRI functional connectivity in normal brain aging

LI Qiongge, DONG Chao, ZHAO Haichao, ZHANG Jicong, LIU Tao

School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100083, China

Abstract: As a task-free modality of functional magnetic resonance imaging (fMRI) data acquisition and image display, resting-state fMRI is widely used in clinical application. The resting-state functional connectivity based on resting-state fMRI, an important computer-aided analysis method, can be used to detect the fluctuations in brain activity across separate brain regions, which is of great significance for the research of neuroscience related to brain aging. Herein, some basic concepts of functional connectivity were firstly introduced. Then the recent progresses in human brain functional connectivity related to brain aging were summarized. Finally, the existing problems and the development trends of the research of resting state fMRI functional connectivity in normal brain aging were put forward.

Keywords: brain aging; resting-state; functional magnetic resonance imaging; functional connectivity

前言

人口老龄化是过去几十年中长期存在的一个问题。人口统计学显示,到2050年,全球60岁以上的人口将达到20.3亿,预计占全世界人口的22%^[1]。老龄化往往伴随着认知衰退,影响人们生活水准,增加社会负担。因此,深入了解脑老化的神经生理学机制,进行早期干预,对帮助老年人维持正常认知十分重要。随着神经影像学技术的发展,功能磁共振成像(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)已经成为一种能够基于大脑血氧水平依赖性(Blood

Oxygen Level Dependent, BOLD)变化来获取一定时间内大脑功能活动水平的成像技术,具有无创、便捷的特点。典型的fMRI技术主要通过特定的任务刺激来实现,但认知衰退的老年人或神经退行性疾病患者大多不能很好地配合完成。静息态fMRI技术不需要执行特定的任务,就能获取神经元自发产生的BOLD信号,实现脑功能影像的采集,因此被广泛应用于脑老化和神经退行性疾病的研究之中。此外,计算机辅助fMRI分析法,如静息态功能连接(Resting-State Functional Connectivity, RSFC)可以全面地分析fMRI图像,度量不同脑区间的功能连接强度^[2],反映脑功能的变化,对探究正常脑老化的神经生理学机制意义重大。

1 静息态fMRI概述

静息态fMRI不需要被试完成特定的认知任务就能扫描得到脑功能成像,是一种能够无创地研究基线状态下大脑自发功能的成像技术,近年来被越来越

【收稿日期】2018-06-15

【基金项目】国家重点研发计划专项(2016YFF0201002);国家自然科学基金(81401476)

【作者简介】李琼阁,硕士,研究方向:神经影像学,E-mail: qionggeli@buaa.edu.cn

【通信作者】刘涛,博士,副教授,研究方向:神经影像学,E-mail: tao.liu@buaa.edu.cn

越多地应用于认知神经科学领域的研究中。

1990年,Ogawa^[3]第一次提出了基于BOLD信号的fMRI技术,Kwong等^[4]于1991年首次将其用于人脑研究,开创了活体无创人脑功能成像研究的先河。fMRI主要基于神经元活动时引起其附近血红蛋白浓度发生的变化,即BOLD信号的改变,引起局部磁场性质发生改变来获取一定时间内的脑成像^[5]。“静息态”指的是让被试保持清醒、安静,并避免任何有结构思维活动的一种状态。静息态fMRI技术是通过静息态下大脑自发产生的低频(<0.1 Hz)BOLD信号的波动来呈现功能脑影像^[6]。静息态下的脑功能活动非常复杂,基于静息态fMRI技术可以将全脑分为多个功能网络,不同的脑网络表征不同的脑功能活动^[7-9]。从静息态fMRI数据中探究脑老化相关的神经生理学信息显得尤为重要。RSFC作为一种重要的计算机辅助分析法,能够反映静息状态下“远距神经生理事件之间的时间相关性”,不仅对神经科学领域的研究具有重要意义,同时对临床的早期干预也有重要价值^[10]。

2 RSFC常用的研究方法

2.1 种子点功能连接分析

种子点连接分析的方法需要基于先验的解剖知识或激活图,首先定义一个脑区为种子点。然后提取种子点各体素BOLD信号的时间序列,通过计算其与全脑其他体素的时间序列之间的相关性来实现功能连接的计算。当一个基于先验脑区的合理假设有待验证时,种子点连接分析的方法能够提供直观的解释。尽管这种方法局限于种子点的选取和数据的预处理过程,但仍代表着直观解决功能连接问题的最好方法^[11]。

2.2 独立成分分析

独立成分分析是一种数据驱动的信号处理方法。它将数据分解成多个空间上互相独立的成分,其中每个成分都包含一个空间映射和一个时间序列。一般情况下,独立成分分析的方法定义同一成分上信号投影较大的脑区间存在功能连接,从而可以得到功能离散网络的空间分布。与种子点功能连接的分析相比,独立成分分析的一大优势在于不需要先验的种子点或者先验的假设,因此对探索性的研究十分有利。除此之外,独立成分分析还能够将伪影、头动、生理噪音等信号分离出来,从而减少其对主成分的干扰^[12]。

2.3 图论

图论利用数学的思想,把大脑描绘成一个内在

相互关联的网络来获取全脑的功能连接。一般来说,图论的方法首先将大脑划分为一系列的区域或节点,通过节点间连接的度量指标来获取局部或全脑的连接属性。基于图论的脑功能指标一般包含局部效率、全局效率、模块化等^[13]。一旦定义了全脑网络,就能够在不同层次的复杂程度和精细程度上进行研究^[11]。

3 RSFC在正常脑老化中的应用研究

3.1 RSFC的降低

3.1.1 默认网络 默认网络是目前研究最为广泛的一个静息态功能网络。它不受外界环境所影响,在大脑执行外部任务时受到抑制,而在静息态下表现为神经元活动的高度活跃。默认网络所包含的脑区主要有内侧前额叶皮质、顶下小叶、后扣带回/楔前叶、海马、角回、外侧颞叶等^[14]。研究发现,默认网络内部的功能连接不仅与神经退行性疾病的发生显著相关,在正常脑老化中也发生了显著变化^[15]。基于种子点连接分析^[16-17]、独立成分分析^[18]和图论^[17, 19-20]的方法,静息态fMRI研究一致发现默认网络的RSFC在正常老化的老年人中降低。同时,有研究认为默认网络各脑区的变化趋势并不是同质的。例如,Campbell等^[21]运用种子点功能连接分析的方法,比较了默认网络各脑区(内侧颞叶、背内侧前额叶、腹侧后扣带回和背侧后扣带回)的RSFC在老年被试中的变化。他们发现,相较于默认网络的其他脑区,腹侧后扣带回和背内侧前额叶在老年被试中表现出更低的RSFC。

3.1.2 其他脑网络 研究也发现了其他脑网络的RSFC在正常老年人中的下降。例如,Siman-tov等^[16]将887个被试分为年轻组(21~40岁)、中年组(41~60岁)和老年组(61~85岁),基于种子点的功能连接的分析方法,发现视觉网络、听觉网络、额顶控制网络、突显网络的RSFC均随年龄发生了持续的下降。但研究者发现,背侧注意网络仅在“中年组 vs. 年轻组”的对比分析时表现出RSFC的显著下降,在“老年组 vs. 中年组”并无显著变化。同时,Ng等^[22]基于一组包含78个正常老年被试(平均68.03岁)的纵向研究,也发现了执行控制网络的RSFC先下降后趋于平缓的变化趋势。因此研究者们认为,不同的脑网络对年龄的响应存在特异性。

3.2 RSFC的升高

虽然大多数研究发现人脑的RSFC随着年龄增长出现下降的趋势,但也有研究结果显示出相关RSFC的上升。值得注意的是,多数研究发现的老化

相关的脑功能活性升高主要体现在不同脑网络之间的RSFC上^[23-24]。Geerligs等^[24]基于图论学的方法发现,相较于年轻对照组,老年被试视觉网络-感觉运动网络、视觉网络-带盖状网络的RSFC出现升高的现象。同时,其研究还发现了老年被试相对降低的模块化效应和局部效率。结合以上研究结果,研究者们认为老年被试脑的局部功能相对降低,而全脑功能发生整合。因此有研究提出,随着正常老化,老年人脑会表现出“网络内功能连接强度降低,网络间连接强度升高”的一种全脑“去分化”理论^[25]。此外,Ng等^[22]基于图论方法的纵向研究除发现默认网络和执行控制网络内RSFC的降低外,还发现了执行控制网络-默认网络的RSFC出现随年龄增长先下降后上升的U型变化轨迹。其中,拐点出现在65~70岁。Ng等^[22]的研究在验证“去分化”理论的同时,也提出了大脑老化过程中的代偿机制。研究者们认为在相对年轻的老年被试中,其脑功能连接能够维持现有的认知,因此表现为比较普遍的RSFC的下降。但随着年龄的升高,认知不断下降,为弥补了网络内功能连接损失,在达到一定的阈值后,脑网络的功能连接发生重组,网络间RSFC发生代偿性升高^[22]。虽然代偿机制能够帮助解释老年人RSFC的升高,但其本质还有待进一步验证。

3.3 RSFC与认知

伴随着正常脑老化,老年人在执行功能、信息加工速度、记忆功能等认知领域的表现会出现普遍的下降。因此,除探究正常脑老化过程中RSFC的差异性改变之外,基于静息态fMRI技术探索RSFC与认知表现之间可能存在的关系也尤为重要。在对执行功能的研究中,Fjell等^[26]发现老年被试的执行功能与壳核-全脑皮质的RSFC存在一个显著的正相关,表明执行功能的降低能够用来解释老年被试壳核-全脑皮质之间RSFC的下降。同样针对老年人执行功能的认知下降,Kawagoe等^[27]应用图论的方法发现老年被试的执行功能与全局效率成显著正相关。此外,Ng等^[22]的纵向研究还发现了信息加工速度的下降与默认网络-执行控制网络RSFC的变化成正相关关系。而在记忆功能与RSFC的研究中,研究者们一致发现老年被试的记忆任务表现与海马-后扣带回的RSFC之间存在显著的正相关关系^[28-29]。有趣的是,Wang等^[28]并没有发现非记忆任务的表现与RSFC有任何相关关系,因此证实了记忆功能与海马-后扣带回RSFC的特异性。而海马和后扣带回作为默认网络的关键性脑区^[30],揭示了默认网络在老年人记忆

功能中的重要性。这些将RSFC与行为认知学度量做相关性分析的研究有助于阐明RSFC的生物相关性,对进一步探索老化进程中脑功能的稳定模式与相关认知表现之间的关系具有显著的意义。

4 问题与挑战

静息态fMRI技术能够为正常脑老化的研究提供有力的技术手段,但由于功能连接分析技术的不成熟和对数据采集认识的不足,这一领域仍然存在亟待解决的问题。

第一,噪声的处理。在数据采集过程中,BOLD时间序列中可能夹杂有非神经源的噪声,如心肺噪声。这些噪声可能会形成功能连接的伪相关^[31-32]。因此,静息态fMRI的研究通常需要通过预防噪声的过程来防止出现假阳性的结果。这些方法包括,在fMRI影像采集的过程中同时获取心肺数据,然后在预处理中,通过回归这些生理数据达到降噪的效果^[32]。此外,研究者们还提出了通过去除平均全脑信号或者脑脊液、脑白质信号的降噪方法^[33]。

第二,头动校正。在磁共振的扫描过程中,老年人会表现出比年轻人更为严重的头动。严重的头动效应往往会对研究结果的造成影响^[34]。因此,在静息态fMRI数据的预处理过程中,一般需要进行头动校正^[6,35]。头动校正在一定程度上可以实现图像序列的配准,但可能还会影响到功能连接的计算。因此,未来的研究还需要进一步探究头动效应的生理意义,并寻求和改进解决这一问题的方法。

第三,心理活动对静息态的影响。在静息态fMRI数据采集的过程中,被试不能产生任何思维活动。但在影像采集的过程中,个体发生的认知行为是无法控制的^[36-37]。如果两组被试在采集神经影像的过程中发生的行为认知不同,那么RSFC的差异反映的可能是不同认知条件下的结果^[38]。有研究者提出,通过半结构访谈的形式评估被试在数据采集的过程中发生的内在心理活动,在一定程度上能够帮助解决这一问题^[39]。

尽管功能连接的分析方法仍有不足,但依然在神经影像的研究领域取得了很多重大的研究成果,能够反映神经生理学基础和认知行为学意义,可以作为脑老化的一个有效生物标记。

5 总结与展望

随着神经影像技术发展的日渐成熟,静息态fMRI技术能够为正常脑老化的研究提供有力的技术

手段。RSFC作为脑功能研究的一个关键的研究方法,能够获取神经生理学信号间的瞬时相关性,为探索正常老年人脑活动的神经机制提供有效的途径。

本文综述了近年来通过RSFC的方法探究老化过程中脑功能变化的相关研究成果,为该领域提供了强有力的证据支持。研究发现,默认网络在正常脑老化中表现出与年龄相关的RSFC的显著下降。其他重要脑网络的功能连接也呈现出与老龄化相关的升高或降低的伴随性变化。但相关RSFC升高的代偿机制的本质还需要更进一步的研究来验证。关于认知与RSFC相关性的研究,一致发现了正常老年人记忆功能下降与默认网络功能连接下降之间的相关性关系,但关于其他认知领域与RSFC的关联性发现还有待探索或验证。总而言之,基于静息态fMRI的RSFC方法不仅有助于全面的探究脑老化进程中的脑功能变化,而且能够帮助更进一步理解老年人认知下降与脑功能的联系。

尽管fMRI的研究已经取得了许多重大的进展,但仍面临许多挑战。未来的研究可以致力于优化当前技术,开发新的研究方法。首先,未来可将静息态fMRI结合其他成像技术,如任务态fMRI、弥散张量成像、脑电图、脑磁图等^[40],通过多模态评估的方法,多方位度量神经机制的差异性变化。其次,将RSFC结合其他神经影像的分析方法,可以建立更加复杂和深入的模型,为神经生理学的研究提供有价值的参考。最后,脑功能磁共振技术和功能连接的计算方法也可以应用于临床疾病的研究中,为疾病的诊断、预后和疗效评估提供有效的神经生理学信息。

【参考文献】

- [1] BLOOM D E, MITGANG E, OSHER B. Demography of global aging[M]. Social Science Electronic Publishing, 2016.
- [2] FOX M D, GREICIUS M. Clinical applications of resting state functional connectivity[J]. Front Syst Neurosci, 2010, 4(19): 19.
- [3] OGAWA S. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990, 87(24): 9868-9872.
- [4] KWONG K K, BELLIVEAU J W, CHESLER D A, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992, 89(12): 5675-5679.
- [5] FLEISHER A S, SHERZAI A, TAYLOR C, et al. Resting-state BOLD networks *versus* task-associated functional MRI for distinguishing Alzheimer's disease risk groups[J]. Neuroimage, 2009, 47(4): 1678-1690.
- [6] POWER J D, SCHLAGGAR B L, PETERSEN S E. Recent progress and outstanding issues in motion correction in resting state fMRI[J]. Neuroimage, 2015, 105: 536-551.
- [7] 王亮, 于春水. 静息状态脑功能连接磁共振成像的分析方法及应用[J]. 中国医学影像技术, 2008, 24(8): 1277-1280.
- [8] WANG L, YU C S. Analytic methods on functional connectivity based on resting-state fMRI and their applications[J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2008, 24(8): 1277-1280.
- [9] YEO B T, KRIENEN F M, SEPULCRE J, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity[J]. J Neurophysiol, 2011, 106(3): 1125-1165.
- [10] 梁夏, 王金辉, 贺永. 人脑连接组研究: 脑结构网络和脑功能网络[J]. 科学通报, 2010, 55(16): 1565-1583.
- [11] LIANG X, WANG J H, HE Y. Human connectome: structural and functional brain networks[J]. Chinese Science Bulletin, 2010, 55(16): 1565-1583.
- [12] VAN DEN HEUVEL M P, MANDL R C, KAHN R S, et al. Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain [J]. Hum Brain Mapp, 2009, 30(10): 3127-3141.
- [13] SALA LLONCH R, BARTRES FAZ D, JUNQUE C. Reorganization of brain networks in aging: a review of functional connectivity studies [J]. Front Psychol, 2015, 6: 663.
- [14] GRIFFANTI L, SALIMI KHORSHIDI G, BECKMANN C F, et al. ICA-based artefact removal and accelerated fMRI acquisition for improved resting state network imaging[J]. Neuroimage, 2014, 95(4): 232-247.
- [15] SHAKARIAN P, ROOS P, MOORES G. A novel analytical method for evolutionary graph theory problems[J]. Biosystems, 2013, 111(2): 136-144.
- [16] GREICIUS M D, KRASNOW B, REISS A L, 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.
- [17] FERREIRA L K, REGINA A C, KOVACEVIC N, et al. Aging effects on whole-brain functional connectivity in adults free of cognitive and psychiatric disorders[J]. Cereb Cortex, 2016, 26(9): 3851-3865.
- [18] SIMAN-TOV T, BOSAK N, SPRECHER E, et al. Early age-related functional connectivity decline in high-order cognitive networks[J]. Front Aging Neurosci, 2016, 8(2): 330.
- [19] KLAASSENS B L, VAN GERVEN J M, VAN DER GROND J, et al. Diminished posterior precuneus connectivity with the default mode network differentiates normal aging from Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 1-13.
- [20] SALAMI A, WÄHLIN A, KABOODVAND N, et al. Longitudinal evidence for dissociation of anterior and posterior MTL resting-state connectivity in aging: links to perfusion and memory [J]. Cereb Cortex, 2016, 26(10): 3953-3963.
- [21] GRADY C, SARRAF S, SAVERINO C, et al. Age differences in the functional interactions among the default, frontoparietal control, and dorsal attention networks[J]. Neurobiol Aging, 2016, 41: 159-172.
- [22] SONG J, BIRN R M, BOLY M, et al. Age-related reorganizational changes in modularity and functional connectivity of human brain networks[J]. Brain Connect, 2014, 4(9): 662-676.
- [23] CAMPBELL K L, GRIGG O, SAVERINO C, et al. Age differences in the intrinsic functional connectivity of default network subsystems [J]. Front Aging Neurosci, 2013, 5(12): 73.
- [24] NG K K, LO J C, LIM J K, et al. Reduced functional segregation between the default mode network and the executive control network in healthy older adults: a longitudinal study[J]. Neuroimage, 2016, 133: 321-330.
- [25] SPRENG R N, STEVENS W D, VIVIANO J D, et al. Attenuated anticorrelation between the default and dorsal attention networks with aging: evidence from task and rest[J]. Neurobiol Aging, 2016, 45: 149-160.
- [26] GEERLIGS L, RENKEN R J, SALIASI E, et al. A brain-wide study

- of age-related changes in functional connectivity[J]. *Cereb Cortex*, 2015, 25(7): 1987-1999.
- [25] FERREIRA L K, BUSATTO G F. Resting-state functional connectivity in normal brain aging[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(3): 384-400.
- [26] FJELL A M, SNEVE M H, GRYDELAND H, et al. The disconnected brain and executive function decline in aging[J]. *Cereb Cortex*, 2017, 27(3): 2303-2317.
- [27] KAWAGOE T, ONODA K, YAMAGUCHI S. Associations among executive function, cardiorespiratory fitness, and brain network properties in older adults[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40107.
- [28] WANG L, LAVIOLETTE P, O'KEEFE K, et al. Intrinsic connectivity between the hippocampus and posteromedial cortex predicts memory performance in cognitively intact older individuals[J]. *Neuroimage*, 2010, 51(2): 910-917.
- [29] ANDREWS-HANNA R, SNYDER Z, VINCENT J L, et al. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging[J]. *Neuron*, 2007, 56(5): 924-935.
- [30] BUCKNER R L, SEPULCRE J, TALUKDAR T, et al. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(6): 1860-1873.
- [31] WANG L, DAY J, ROE C M, et al. The effect of APOE $\epsilon 4$ allele on cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer disease: evaluation of the feasibility of resting state functional connectivity magnetic resonance imaging[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2014, 28(2): 122-127.
- [32] VAN BUUREN M, GLADWIN T E, ZANDBELT B B, et al. Cardiorespiratory effects on default-mode network activity as measured with fMRI[J]. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(9): 3031-3042.
- [33] FOX M D, SNYDER A Z, VINCENT J L, et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(27): 9673-9678.
- [34] VAN DIJK K R, HEDDEN T, VENKATARAMAN A. Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization[J]. *J Neurophysiol*, 2010, 103(1): 297-321.
- [35] POWER J D, MITRA A, LAUMANN T O, et al. Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI[J]. *Neuroimage*, 2014, 84(1): 320-341.
- [36] ALBERT N B, ROBERTSON E M, MIAL R C. The resting human brain and motor learning[J]. *Curr Biol*, 2009, 19(12): 1023-1027.
- [37] HARRISON B J, PUJOL J, ORTIZ H, et al. Modulation of brain resting-state networks by sad mood induction[J]. *PLoS One*, 2008, 3(3): e1794.
- [38] DOUCET G, NAVEAU M, PETIT L, et al. Patterns of hemodynamic low-frequency oscillations in the brain are modulated by the nature of free thought during rest[J]. *Neuroimage*, 2012, 59(4): 3194-3200.
- [39] MEVEL K, LANDEAU B, FOUQUET M, et al. Age effect on the default mode network, inner thoughts, and cognitive abilities[J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(4): 1292-1301.
- [40] 周龙江, 王苇. BOLD-fMRI联合DTI技术在神经解剖学中的应用[J]. *神经解剖学杂志*, 2012, 28(2): 222-224.
- ZHOU L J, WANG W. Application of BOLD-fMRI combined with DTI in neuroanatomy[J]. *Chinese Journal of Neuroanatomy*, 2012, 28(2): 222-224.

(编辑:薛泽玲)