

综述

应用磁共振成像评价神经血管耦合功能的研究进展*

林斯文 陈旺生*

海南省人民医院(海南医科大学附属海南医院)放射科(海南 海口 570311)

【摘要】神经血管耦合揭示了大脑神经元活动与脑血流之间的紧密联系,为中枢神经影像的生成和发展提供了全新的研究角度。然而,神经血管耦合能运用在临床上的技术,主要通过经颅多普勒超声、单光子发射体层摄影以及氙清除技术等;这些技术由于不能深入探究疾病背后的病理过程,因此在很大程度上制约了它们的广泛应用和推广。与前述技术相比,磁共振成像展现出更高的软组织分辨率和零辐射的优势,因此近些年经磁共振成像在神经血管耦合检测中得到了广泛应用。针对神经血管耦合功能现阶段已经进行了众多的实际操作研究,并且取得了新的进展。本文对这些磁共振成像技术进行描述,为广大的研究学者提供新的认识。

【关键词】磁共振成像;神经血管耦合

【中图分类号】R455.2

【文献标识码】A

【基金项目】国家自然科学基金(81960311);
海南省重点研发项目(ZDYF2020115)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.09.053

Research Progress in Evaluating Neurovascular Coupling Function by Magnetic Resonance Imaging*

LIN Si-wen, CHEN Wang-sheng*

Department of radiology, Hainan General Hospital, Hainan Hospital Affiliated to Hainan Medical University, Haikou 571500, Hainan Province, China

ABSTRACT

Neurovascular coupling reflects the close relationship between neuronal activity in the brain and cerebral blood flow, which provides a new perspective for the occurrence and development of central nervous imaging. However, neurovascular coupling can be applied clinically mainly through transcranial Doppler ultrasound, single photon emission tomography and xenon scavenging technology. The inability of these technologies to better understand the pathologic mechanisms of diseases limits their application to a large extent. Compared with the above techniques, magnetic resonance imaging has higher soft tissue resolution, no radiation and other advantages, so in recent years, magnetic resonance imaging has been widely used in the detection of neurovascular coupling. A great deal of practical work has been carried out on the study of neurovascular coupling function, and new progress has been made. In this paper, these magnetic resonance imaging techniques are described to provide a new understanding for researchers.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging; Neurovascular Coupling

人脑作为中枢神经系统的核心器官,大部分用于支持静息状态的神经元活动,这是由神经元活动和血液供应之间的紧密耦合所促进的。如此重要的功能调节,应提供需足够脑血流量,来满足大脑需要的足够的氧和葡萄糖。在生理条件下,由神经元和周围微血管系统组成的神经血管单元能够很好地调节微血管血流量和周围脑组织(如神经元和胶质细胞)的代谢需求。神经血管耦合是一个新的概念,不仅仅是颅神经代谢的基础,还为很多神经系统疾病的发生和发展提供一个全新的视野。

1 神经血管耦合的生理功能

神经血管耦合强调了神经元和血管作为一个整体,主要是由神经元、胶质细胞以及血管构成的神经血管单元,是中枢神经代谢的基石。神经血管单元,在维持正常大脑功能中的重要性。神经血管单元的任何成分的损伤都可影响其功能及结构,导致异常的神经血管耦合^[1]。在多种中枢神经系统的影像资料中,已经观察到了神经血管耦合的破坏,如2型糖尿病、阿尔兹海默症、精神分裂症、视神经脊髓炎等疾病;同时,有很多研究表明,异常的神经血管耦合,反映了疾病早期的病理状态,并且在疾病的演变过程起了决定性的作用^[2]。因此,神经血管耦合理论不仅有助于我们对疾病的成因和病理变化有更深入的认识,还可能成为在病理条件下潜在的治疗目标,为患者的个性化治疗和预后效果提供理论支持。

2 常规的磁共振成像在神经血管耦合应用

磁共振成像是断层成像的一种,通过应用磁共振现象从人体中获得电磁信号,通过多方位重建出所需要的信息。在实际的扫描操作中,磁共振成像是通过施加外部梯度磁场和空间编码射频,通过调整扫描参数和改变信号的权重,可以得到T₁或T₂相关的加权图像(WI),即T₁WI和T₂WI。

在研究发现,利用T₁加权成像(T₁-Weighted imaging, T₁WI)获得神经血管耦合的大脑结构解剖图像,主要是评估疾病脑容量。主要有基于表面的分割技术、概率组织分类、和基于体素的形态学分析(voxel-based morphometry, VBM)^[3]。但它无法反映神经及血管功能的变化。

3 功能磁共振成像在神经血管耦合的研究

3.1 功能磁共振成像 功能磁共振成像主要是包括静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)和动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)rs-fMRI是一种用于检测在无刺激和任务状态下被试大脑自主活动的影像学技术^[4],相较于任务状态下的f-MRI,它更为简便敏捷。fMRI的成像技术是基于血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)效应的核心理念而提出的,即活动区脱氧血红蛋白(deoxyhemoglobin)含量的减少导致磁共振信号的增强。通过对这一信号变化的测量, fMRI能够间接反映神经元的活动,并与局部场电位有所关联。rs-fMRI常见算法包括低频振荡电幅(amplitude of low frequency fluctuations, ALFF)及区域一致性(regional homogeneity, ReHo)、基于种子区域的功能连(functional connectivity,

【第一作者】林斯文,男,初级医师,主要研究方向:中枢神经系统影像学。E-mail: 630828090@qq.com

【通讯作者】陈旺生,男,主任医师,主要研究方向:中枢神经系统影像学。E-mail: wschen_ok@126.com

FC)、独立成分分析(independent component analysis, ICA)等^[5]。Fox等人基于静息状态功能MRI(fMRI)技术,通过对血氧水平依赖性(BOLD)信号的深入分析,揭示自发的神经元活动^[6]。

ASL(arterial spin labling, ASL)是灌注加权成像的一种。ASL是通过动脉血水分子被用作内源性示踪剂,并在感兴趣区域附近进行磁性标记,用得到的标记图像与对照图像相减,从而脑血流绝对值(cerebral blood flow, CBF),被用作脑灌注的影像学生物标志物。ASL存在一些优势:以内源性水分子为示踪剂,不需要造影剂、不存在累积效应,可在短时间内对脑血流量CBF进行反复测量,有利于疾病的随访。基于单一的rs-fMRI或ASL,无法同时反映神经血管耦合状态。

3.2 多种磁共振成像在神经血管耦合的应用 众多的研究利用fMRI数据,如ReHo、ALFF和FC,来评估大脑中自发神经元的活动水平。并结合ASL获得的CBF,揭示了在生理条件下,脑神经元活动与脑灌注的关系,以及在病理条件下,大脑内部异常神经血管耦合^[7-10]。

Liang等^[11]通过基于f-MRI和ASL计算得到的功能连接强度值(functional connectivity strength, FCS)和CBF,来反应神经元活动和脑血流量,并分别计算了跨体素的CBF-FCS相关性和CBF/FCS比值,来反映了神经血管耦合的状态。对于单独的个体来说,CBF-FCS相关性,代表了全脑的神经血管耦合,而CBF/FCS比值,反映了特定体素或脑区的神经血管耦合。

3.3 多模态磁共振成像在多种疾病神经血管耦合的研究中的应用

3.3.1 多模态磁共振成像对慢性偏头痛的神经血管耦合应用 慢性偏头痛(CM)是一种常见的神经系统疾病^[12]。因为这种致残性疾病的病理尚不清楚,所以缺乏有效的治疗和监测方法。因此,揭示潜在的大脑改变可能有助于更好地监测和治疗CM。Hu B等^[13]分别通过静息状态功能MRI计算ALFF/fALFF动脉自旋标记成像计算CBF,使用神经血管生物标记物即ALFF-CBF, fALFF-CBF来探索NVC功能障碍时,发现NVC生物标志物主要位于顶叶或枕叶发生异常的升高或降低,并且这些脑区,与视觉或感觉信息处理有关。即区域水平上的NVC神经血管生物标记物会出现异常的升高和降低。表明了,多模态MRI可用于检测慢性偏头痛患者的NVC功能障碍,为评估慢性偏头痛对大脑的影响提供了一种新的方法。

3.3.2 多模态磁共振成像对精神分裂症的神经血管耦合研究 精神分裂症是一种破坏性疾病,病因不明,在一般人群中患病率约为1%^[14]。而它的神经病理学机制尚未清楚解释。Zhao等^[15]基于静息状态功能MRI计算功能连接强度(FCS)和动脉自旋标记成像计算CBF,来表征神经血管耦合的状态;发现,与健康对照组相比,精神分裂症患者的全灰质CBF-FCS耦合率降低;在精神分裂症患者中,CBF/FCS比值下降主要位于认知和情绪相关的脑区;而CBF/FCS比值增加主要见于感觉运动区。这些发现表明,大脑中的异常的神经血管耦合的状态可能是精神分裂症的一种潜在的发病机制。

3.3.3 多模态磁共振成像对NMO神经血管耦合障碍研究 NMO被定义为中枢神经系统中的一种自身免疫导致的脱髓鞘性疾病^[16]。它不仅累及视神经和脊髓,还有可能出现灰质异常。在病理学研究中,NMO患者已经显示出了大脑皮质层的星形胶质细胞损伤和神经元丢失。星形胶质细胞损伤被认为是NMO的关键病理特征,这可能会破坏NVU,并最终导致异常的神经血管耦合^[17]。Guo等^[18]应用静息状态功能MRI计算功能连接强度(FCS)和动脉自旋标记成像计算CBF,分别计算ReHo-CBF和ReHo/CBF数值;研究发现在对照组与患者组中均发现了CBF与ReHo之间存在显著的跨体素相关性和患者全脑灰质的CBF-ReHo耦合显著降低,这反映了人类大脑内存在的神经血管耦合和NMO患者脑灰质内存在神经血管的解耦合;另外,NMO患者的局部脑区CBF/ReHo比值出现异常的下降和上升,这表明NMO患者的大脑内部存在局部脑区的神经血管的解耦合现象。综上所述,CBF/ReHo比值的不正常变化在NMO患者的认知功能评估和预测方面具有不可忽视的重要性和价值。

3.3.4 多模态磁共振成像对2型糖尿病神经血管耦合研究 2型糖尿病(T2DM)可能加速大脑衰老,并且与认知障碍增加和痴呆风险增加有关^[19]。T2DM与认知障碍之间关系的潜在机制尚不完全解释清楚。Zhang等^[20]首次将局部一致性(ReHo)和CBF相结合纵向

研究T2DM患者区域神经血管耦合(NVC)的改变,发现T2DM患者mReHo:mCBF比值的纵向下降低主要分布在左侧岛叶,左侧中央后回,右侧岛盖,右侧中央前回;并且与健康对照组相比,左脑岛叶的mReHo:mCBF比值显著降低;还发现mReHo:mCBF比与内存性能之间的相关性。这表明了T2DM可能加速了大脑特定区域(左脑岛叶)的NVC损伤,从而导致记忆下降表明;并且ReHo:CBF比值(mReHo:mCBF比值)是检测神经血管变化的潜在影像学标志。

4 小结与展望

通过对以上多种疾病的研究,发现rs-fMR联合ASL的多模态磁共振成像对中枢神经影像给予了一个新的角度去探索神经血管耦合障碍,更加深入地了解疾病的病理机制,对未来探索鼻咽癌放疗后神经血管耦合障碍提供理论依据。

参考文献

- [1] Zlokovic B V. Neurodegeneration and the neurovascular unit [J]. *Nature Medicine*, 2010, 16 (12): 1370-1371.
- [2] Merlini M, D Davalos, K Akassoglou. In vivo imaging of the neurovascular unit in CNS disease [J]. *Intravital*, 2012, 1 (2): 87-94.
- [3] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration [J]. *The Lancet Neurology*, 2013, 12 (8): 822-838.
- [4] Kooistra M, Geerlings MI, Mali WP, et al. Diabetes mellitus and progression of vascular brain lesions and brain atrophy in patients with symptomatic atherosclerotic disease. The smart-mr study [J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2013, 332 (1-2): 69-74.
- [5] Espeland MA, Bryan RN, Goveas JS, et al. Influence of type 2 diabetes on brain volumes and changes in brain volumes: Results from the women's health initiative magnetic resonance imaging studies [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 (1): 90-97.
- [6] Gold SM, Dziobek I, Sweat V, et al. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2007, 50 (4): 711-719.
- [7] Wang Y F, Ji X M, Lu G M, et al. Resting-state functional MR imaging shed insights into the brain of diabetes [J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31 (5): 993-1002.
- [8] Liang X, Q Zou, Y He, et al. Coupling of functional connectivity and regional cerebral blood flow reveals a physiological basis for network hubs of the human brain [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110 (5): 1929-1934.
- [9] Phillips A A, F H Chan, M M Zheng, et al. Neurovascular coupling in humans: Physiology, methodological advances and clinical implications [J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2016, 36 (4): 647-664.
- [10] Merlini M, D Davalos, K Akassoglou. In vivo imaging of the neurovascular unit in CNS disease [J]. *Intravital*, 2012, 1 (2): 87-94.
- [11] Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1124: 1-38.
- [12] Tarantini S, Tran CHT, Gordon GR, et al. Impaired neurovascular coupling in aging and Alzheimer's disease: Contribution of astrocyte dysfunction and endothelial impairment to cognitive decline [J]. *Exp Gerontol*, 2017, 94: 52-58.
- [13] Zhu J, Zhuo C, Xu L, et al. Altered coupling between resting-state cerebral blood flow and functional connectivity in schizophrenia [J]. *Schizophr Bull*, 2017, 43 (6): 1363-1374.
- [14] Dowson A. The burden of headache: global and regional prevalence of headache and its impact. *Int J Clin Pract Suppl* [J]. 2015, (182): 3-7.
- [15] Hu B, Yu Y, Dai YJ, et al. Multi-modal MRI reveals the neurovascular coupling dysfunction in chronic migraine [J]. *Neuroscience*, 2019, 419: 72-82.
- [16] Lewis DA, Lieberman JA. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology [J]. *Neuron*, 2000, 28: 325-334.
- [17] Zhao Z, Xu G, Sun B, et al. Altered coupling of spontaneous brain activities and brain temperature in patients with adolescent-onset, first-episode, drug-naïve schizophrenia [J]. *Neuroradiology* [J]. 2019, 61 (5): 575-584.
- [18] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* [J]. 2007, 6 (9): 805-815.
- [19] Wang Q, Zhang N, Qin W, et al. Gray matter volume reduction is associated with cognitive impairment in neuromyelitis optica. *AJNR Am J Neuroradiol* [J]. 2015, 36 (10): 1822-1829.
- [20] Hu B, Yan LF, Sun Q, et al. Disturbed neurovascular coupling in type 2 diabetes mellitus patients: Evidences from a comprehensive fMRI analysis. *Neuroimage Clin* [J]. 2019; 22: 101802.

(收稿日期: 2023-08-09)

(校对编辑: 姚丽娜)