

默认网络的静息态功能性磁共振成像研究

伊涛 综述 傅先明 钱若兵 审核

安徽医科大学附属省立医院神经外科, 安徽 合肥 230001

摘要:近年来随着静息态 fMRI 的发展和应用,发现人脑在无任务静息状态时存在一个“默认网络”,对内外环境的监测、情绪的加工和情景记忆的提取等起重要作用。本文综述了默认网络的静息态功能性磁共振成像研究进展,特别是在阿尔茨海默病、癫痫、精神分裂症、注意缺陷多动综合征和药物成瘾等疾病中的应用研究。

关键词:默认网络;静息态;功能磁共振

1 概述

2003年Raichle等^[1]在PET(positron emission tomography)和fMRI(functional magnetic resonance imaging)研究的基础上提出了默认网络(default mode network, DMN)的概念,当大脑处于无任务的清醒静息状态时,脑部仍持续进行着功能活动,即大脑在静息时存在着一个有组织的网络,该网络与人脑对内外环境的监测、情绪的加工、自我内省、维持意识的觉知、情景记忆的提取等功能密切相关,默认网络在静息较为活跃,但在进行任务刺激时,其活动受到抑制。DMN涉及的脑区主要包括前额叶中部、后扣带回、楔前叶、颞叶、前扣带回、顶下小叶和海马等;在不同任务状态下,这些脑区通常表现为随着认知任务的难度提高而出现负激活的增强,并且空间分布非常一致;同时这些脑区还能自发产生低频信号,具有较强的时间一致性。研究表明DMN的脑功能活动主要与人脑清醒状态的维持有关,DMN功能连接的紊乱可能导致其所执行的功能出现紊乱,从而导致疾病的发生,如阿尔茨海默病,癫痫,精神分裂症,注意缺陷多动综合征和药物成瘾等。

近年来,由于静息态功能性磁共振成像技术的发展,利用静息态fMRI对DMN的结构与功能进行研究取得了很大的进展。Biswal等^[2]于1995年提出静息态的概念,相对于事件相关或任务fMRI,静息态fMRI要求受试者在实验过程中保持清醒、闭

眼、平静呼吸、头部固定、最大限度地减少头部及其它部位的主动与被动活动,同时尽量不要做任何系统性思维活动;Mazoyer等^[3]研究提示大脑存在相对固定的脑区,当处于静息时激活,这些脑区的活动呈持续性,提示大脑持续处理某些重要信息。

功能性磁共振研究结果分为激活和负激活,而经典的fMRI研究是将闭眼无任务的静息态作为对照状态,将任务刺激曲线与血液动力学反应函数(hemodynamic response function, HRF)综合,得到一个理想的血流动力学函数或模板,然后经统计分析磁共振所得到的每个体素的时间曲线与模板的相关系数,确定其激活的显著性,成正相关的即为正激活,成负相关的则为负激活。负激活又分为两种类型:任务依赖性负激活和非任务依赖性负激活,前者与特定的任务状态相关,活动的脑区根据任务的种类不同而异;而后者在不同任务下活动的脑区基本一致,据此Raichle等^[1]提出DMN假说,并引入氧吸收分数(oxygen extraction fraction, OEF)的概念来定义脑的生理基态,OEF即脑组织对氧的利用率, $OEF = \text{氧消耗} / \text{BF} \times \text{CA}$ (BF为血流量,CA为血氧含量),脑激活时局部神经活动增强,相应血液氧供应增加,但耗氧并没有相应增加,通过OEF值可以判断脑区的激活情况^[4]。Raichle认为与全脑平均OEF值相比较,与全脑平均OEF值相似的区域认为是基线水平,OEF值降低的区域为激活区,此区神经活动高于基线水平;OEF值增加的区域为

基金项目:国家自然科学基金(30670683, 30973084),安徽省自然科学基金(070413264X, 11040606M167),安徽省卫生厅医学科研课题(09B137)

收稿日期:2010-12-09; **修回日期:**2011-03-11

作者简介:伊涛(1984-),男,在读硕士研究生,主要从事功能神经外科和脑功能成像的研究。

通讯作者:傅先明(1956-),男,博士生导师,教授、主任医师,主要从事立体定向和功能性神经外科研究。

负激活区。

2 功能解剖

人类大脑是一个高度自主化的器官,在没有环境刺激时也进行着有规律的活动。Mason 等^[5]研究表明当个体没有进行针对外界刺激的任务时,大脑处于意识活动的“稳态”,此时注意资源关注内在信息的处理。当个体受到外界任务刺激的影响,即时的环境刺激使注意资源投向外部的刺激,意识活动进入“亚稳态”,大脑进入针对任务刺激产生反应的阶段。当任务刺激停止,脑内的神经活动有从“亚稳态”回归“稳态”的倾向。在静息时,脑内进行着大量的无意识的活动,涉及对原有信息的整理,记忆的巩固等过程,其中达到意识阈限的,进入大脑的高级认知活动。此过程是个体对以往信息不断加工处理,对将来的环境刺激进行主动预测,以便更好地应对环境的变化。DMN 所在区域远离感觉运动皮层,其活动在外界任务刺激时受到抑制,据此推测它可能进行与外部刺激无关的内部信号的加工。Gusnard 等^[4]根据解剖位置的不同将 DMN 结构主要分成四个部分:①中后部脑皮层区 (posterior medial cortices): 主要包括后扣带回、楔前叶、胼胝体压部,此区是人脑能量代谢最主要的区域之一,在静息态时进行高水平的信息处理,而进行有关任务活动时,功能有所减弱;此区主要与视觉空间的信息处理有关,同时后扣带回及楔前叶对内外环境的信息监测起重要作用,而后扣带回及胼胝体压部还涉及情感的加工;②侧后部脑皮层区 (posterior lateral cortices): 主要包括 Brodman 分区中的双侧的顶下小叶 (BA39/BA40)、颞叶 (BA22) 及枕叶 (BA19) 等,集中在大脑外侧裂和颞上沟的后端,可将此区分为背侧部及颞上沟后腹侧部,前者主要参与大脑对不熟悉或意外出现的物体的方位及运动方式的判断有关,后者则涉及对生物运动的分析;③前额叶腹内侧皮层 (ventral medial prefrontal cortex): 此区涉及身体和外部环境的感受信息传递,与边缘系统 (杏仁核,腹侧纹状体) 的功能密切相关,此区可将情感信息与来自内外环境的信息整合起来;④前额叶中背侧皮层 (dorsal medial prefrontal cortex): 其激活常伴随前额叶腹内侧皮层的激活,但有时与之分开,主要参与监测和报告人的内心状态,例如自我思想的产生,计划性语言和情感功能等活动,对“白日梦”和个人未来的规划等有重要意义。Mantini 等^[6]将静息态网络 (rest-

ing-state networks, RSNs) 分成传统的 DMN、顶下小叶-背侧注意系统、视觉系统、听觉系统、运动感觉区域、前扣带回及小脑区。Fox 等^[7]将参与外部任务信息处理的部分统称为外在任务系统 (task positive network, TPN), 它与 DMN 相对应,两个网络系统在对内外信息处理的动态平衡中,实现了人脑的正常的认知活动。当 DMN 活动增加时,TPN 活动就减弱,反之,亦然。DMN 通过增加自身活动,来降低对外部环境的注意力,然后对以往记忆进行加工处理,以便更好的应对外界的任务刺激;而它的信息提取又来自外在 TPN 的外部任务刺激通过感觉通道传递,这两个系统之间相互竞争又彼此依存。当两个系统发生功能紊乱时,必将影响大脑的正常功能活动,导致疾病的发生。

3 应用

3.1 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)

阿尔茨海默病是老年人最常见的进展性神经变性疾病,起初表现为记忆障碍和认知水平的下降,特征性病理改变是在神经组织中 A β 蛋白的沉积,目前尚无早期诊断指标。fMRI 检查显示额、颞、顶叶脑区代谢率或脑血流降低,颞叶内侧尤其是海马区域常发生病变。Greicius 等^[8]研究提示阿尔茨海默病患者的 DMN 活动明显低于健康老年人,特别是后扣带回和内侧颞叶。Sorg 等^[9]进一步对正常老年人、轻度认知障碍的人 (mild cognitive impairment, MCI) 和 AD 患者进行研究,发现 AD 患者 DMN 脑区活动水平下降,颞叶内侧发生体积的萎缩,并且萎缩的程度 AD 患者大于 MCI 患者,AD 患者双侧海马和后扣带回功能连接消失,表明 MCI 患者是 AD 患者的一个过渡阶段,通过对 RSNs 改变的观察很可能发现早期的神经改变。Sheline 等^[10]将 Pittsburgh 化合物 B (Pittsburgh Compound-B, PIB) 的结果将认知能力正常的受试者分为 PIB (+) 组和 PIB (-) 组两组,分别与 AD 患者组进行 fMRI 研究比较,PIB (+) 组 DMN 脑区的功能连接明显与 PIB (-) 组不同,研究显示在未发生认知和行为障碍之前,通过静息态 fMRI 研究可以检测 A β 蛋白沉积的存在,可从更早的时间水平上进行预测。

3.2 癫痫

癫痫是一组大脑神经元异常放电引起的短暂性中枢神经系统功能失常为特征的慢性疾病,常分为发作期和间期痫样发放。Kobayashi 等^[11]采用同

步脑电联合 fMRI 技术, 综合同步脑电图的高时间分辨率和 fMRI 高空间分辨率的优点对 18 位颞叶癫痫患者进行研究, 通过对 HRF 的监测发现, 在函数曲线峰值后的 3 秒颞叶中部、豆状核、岛叶下部和颞上回出现激活, 在峰值后的 5 秒集中激活岛叶下部和颞上回, 而双侧后扣带回在两个时刻都呈现负激活。Laufs H 等^[12] 发现发作间期颞叶癫痫 (temporal lobe epilepsy, TLE) 患者静息态时 DMN 脑区的活动明显减弱, 同时发现 TLE 与颞叶外侧癫痫对 DMN 脑区的影响不同, 提示致痫灶持续痫电的发放干扰了正常的 DMN, 使 DMN 功能降低。当致痫灶位于癫痫脑区内部改变作用更加明显。Buckner 等^[13] 将海马区域归属在 DMN 脑区, 对癫痫的脑功能深入研究起到推动性作用。Morgan 等^[14,15] 使用时间簇分析方法 (temporal clustering analysis, TCA) 以海马前部为种子点对 17 位颞叶癫痫患者的 fMRI 结果分析, 发现颞叶、后扣带回、双侧后顶叶及前扣带回等脑区明显激活, 较其他方法敏感度有所提高, 常规头皮脑电图不能得到的癫痫活动信号也可检测出。而后又对其中 5 位杏仁核海马切除术后的左侧颞叶癫痫患者进一步发现双侧岛叶和 DMN 的相关区域激活, 而丘脑、脑干等脑区显示出增强的负性连接。Zhang 等^[16] 对海马硬化的内侧颞叶癫痫患者进行研究, 显示 DMN 绝大多数区域和其他区域的功能连接和结构连接显著下降, DMN 内的功能连接的降低可能与结构性病变相关。

3.3 注意缺陷多动综合征 (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD)

注意缺陷多动综合征发生于儿童时期, 以长时间持续的注意力不集中和活动过度为主要特征的行为障碍性精神疾病。Tian 等^[17] 第一次用功能连接的方法对儿童患者进行静息态研究, DMN 脑区的双侧背外侧前扣带回与其他脑区的功能连接明显增强, 提示其自主控制功能存在异常情况。Zang 等^[18] 用低频振荡 (amplitude of low frequency fluctuation, ALFF) 的方法观察患儿 DMN 自发产生的脑功能活动的变化, 其中右侧前扣带回和左枕颞内侧区功能活动明显异常, 反映了 DMN 区的功能改变, DMN 功能连接的变化引起注意力涣散, 工作记忆的缺失等认知障碍。

3.4 精神分裂症

精神分裂症具有思维、知觉、情感和行为等多

方面障碍。Garrity 等^[19] 对精神分裂症患者在静息状态下显示了非典型功能连接增强, 在 DMN 脑区尤为明显。Zhou 等^[20] 研究中发现 DMN 脑区功能连接明显增加导致妄想偏执型精神分裂症, 它对外部环境、自我指示和内省思维的敏感度增加。DMN 和 TPN 两个网络过度竞争引发了相应的神经活动和心理功能的改变, DMN 特定脑区中增加的功能活动与精神分裂症症状相关, 前扣带回减低的功能活动与注意力控制的减弱有关。Rotarska-Jagiela 等^[21] 对 16 位偏执型精神分裂症的患者进行脑功能网络的分析显示 DMN 存在异常的功能连接, DMN 与听觉网络表现出增强的低频振荡信号, 患者阳性症状的严重程度和额颞叶与听觉网络的功能连接相关。

3.5 药物成瘾

药物成瘾疾病的精神依赖表现为心理的渴求和强烈的觅药行为, 伴有情绪、学习、记忆等认知功能受损。主要涉及脑内的“奖赏系统”, 包括杏仁核、尾状核、海马、伏核、前额叶和腹侧被盖区等。Hong 等^[22] 对尼古丁成瘾者的研究显示其成瘾的程度与扣带回和纹状体环路网络活动成负性相关。Gu 等^[23] 对可卡因成瘾者与对照组进行分析, 发现前额叶中部、后扣带回等脑区的功能连接存在显著差异。Ma 等^[24] 在海洛因成瘾的研究中发现成瘾者的前额叶和前扣带回的功能连接减弱。

4 小结与展望

静息状态时仍存在脑功能活动, 并且在相应的脑区组成默认网络结构, 该网络还具有自发性和持续性的特点。这对于传统的任务相关 fMRI 的研究结果提出了挑战。作为对照静息态必将影响任务相关研究的结果, 对于明确阐释 fMRI 相关实验结论和探索脑功能具有重要意义。静息态 fMRI 避免了复杂的任务刺激导致的脑活动差异, 使不同受试者的实验条件基本控制在相同的水平, 更容易得到可靠的结论, 且易于配合, 对于一些重症病人仍可采用, 具有积极的早期临床诊断和治疗价值。

参 考 文 献

- [1] Raichle ME, Macleod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(2): 676-682.
- [2] Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. Magn Reson Med, 1995, 34(4): 537-

541.

- [3] Mazoyer B, Zago L, Mellet E, et al. Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull*, 2001, 54 (3) : 287-298.
- [4] Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2(10) : 685-694.
- [5] Mason MF, Norton MI, Horn JDV, et al. Wandering minds: The default network and stimulus-independent thought. *Science*, 2007, 315(5810) : 393-395.
- [6] Mantini D, Perrucci MG, Del Gratta D, et al. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(32) : 13170-13175.
- [7] Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(27) : 9673-9678.
- [8] Greicius MD, Menon V. Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. *J Cogn Neurosci*, 2004, 16(9) : 1484-1492.
- [9] Sorg C, Riedl V, Mührlau M, et al. Selective changes of resting-state networks in individuals with Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(47) : 18760-18765.
- [10] Sheline YI, Raichle ME, Snyder AZ, et al. Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(6) : 584-587.
- [11] Kobayashi E, Grova C, Tyvaert L, et al. Structures involved at the time of temporal lobe spikes revealed by interindividual group analysis of EEG/ fMRI data. *Epilepsia*, 2009, 50(12) : 2549-2556.
- [12] Laufs H, Hamandi K, Salek-Haddadi A, et al. Temporal lobe interictal epileptic discharges affect cerebral activity in "default mode" brain regions. *Hum Brain Mapp*, 2007, 28(10) : 1023-1032.
- [13] Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1124 : 1-38.
- [14] Morgan VL, Gore JC, Abou-Khalil B. Cluster analysis detection of functional MRI activity in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 2007, 76(1) : 22-23.
- [15] Morgan VL, Gore JC, Abou-Khalil B. Functional epileptic network in left mesial temporal lobe epilepsy detected using resting fMRI. *Epilepsy Res*, 2010, 88(2-3) : 168-178.
- [16] Zhang ZQ, Lu GM, Zhong Y, et al. fMRI study of mesial temporal lobe epilepsy using amplitude of low-frequency fluctuation analysis. *Hum Brain Mapp*, 2010, 28(10) : 1023-1032.
- [17] Tian L, Jiang T, Wang Y, et al. Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett*, 2006, 400(1-2) : 39-43.
- [18] Zang Y, He Y, Zhu CZ, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev*, 2007, 29(2) : 83-91.
- [19] Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan KA, et al. Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(7) : 450-457.
- [20] Zhou Y, Liang M, Tian L, et al. Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophr Res*, 2007, 97(1-3) : 194-205.
- [21] Rotarska-Jagiela A, van de Ven V, Oertel-Knochel V, et al. Resting-state functional network correlates of psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*, 2010, 117(1) : 21-30.
- [22] Hong LE, Gu H, Yang Y, et al. Association of nicotine addiction and nicotine's action with separate cingulate cortex functional circuit. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66(4) : 431-441.
- [23] Gu H, Salmeron BJ, Ross TJ, et al. Mesocorticolimbic circuits are impaired in chronic cocaine users as demonstrated by resting-state functional connectivity. *Neuroimage*, 2010, 53(2) : 593-601.
- [24] Ma N, Liu Y, Li N, et al. Addiction related alteration in resting-state brain connectivity. *Neuroimage*, 2010, 49(1) : 738-744.