

基于功能性近红外光谱技术的健康青年人、老年人皮层脑网络静息态功能连接的特征研究*

范晨雨¹ 李浩正¹ 谢鸿宇¹ 胡瑞萍¹ 杨青¹ 吴军发¹ 鲍春蓉¹ 吴毅^{1,2}

摘要

目的:采用功能性近红外光谱技术(fNIRS)探究青年人、老年人在静息状态下皮层脑网络功能连接的特征。

方法:纳入30例青年受试者、30例老年受试者,采集8min fNIRS静息态数据。基于氧合血红蛋白(HbO₂)、脱氧血红蛋白(HbR)在时间序列上的浓度,计算两组受试者的静息态功能连接强度,并在感觉运动网络(SEN)、背侧注意网络(DAN)、腹侧注意网络(VAN)、默认模式网络(DMN)、额顶网络(FPN)、视觉网络(VIS)层面比较同源、异源脑网络的组间差异。

结果:基于HbO₂的功能连接分析发现,老年组在SEN、DAN、DMN、FPN、VIS内的功能连接强度显著降低($P < 0.05$),VAN内未见显著性差异。异源脑网络间的分析发现,与青年组相比,老年组除SEN-VAN、SEN-DMN间功能连接强度无显著差异外,其余脑网络间的功能连接强度均显著降低($P < 0.05$)。基于HbR的功能连接分析发现,老年组在SEN、DAN、VAN、DMN、FPN内功能连接强度显著降低($P < 0.05$),VIS未见显著性差异,异源脑网络间的功能连接均显著降低($P < 0.05$)。

结论:fNIRS适用于年龄相关的静息态功能连接研究。随着年龄的增长,老年组的同源、异源脑网络的功能连接强度均低于青年组。

关键词 功能性近红外光谱技术;健康老化;静息态

中图分类号:R493,R743 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2021)-08-0931-07

Healthy young and old adults functional connectivity among cortical networks: A resting-state functional near-infrared spectroscopy study/FAN Chenyu, LI Haozheng, XIE Hongyu, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2021, 36(8): 931—937

Abstract

Objective: Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) was used as an imaging tool to measure age-related resting-state functional brain connectivity among cortical networks.

Method: Totally 30 healthy young participants and 30 elderly participants were recruited to measure resting-state fNIRS in 8 minutes. We calculated functional connectivity strength based on the concentration of oxyhemoglobin(HbO₂) and reduced hemoglobin(HbR) in time series. Meanwhile, we compared homotopic and heterotopic connections between the young and elderly group in the sensorimotor network(SEN), dorsal attention network(DAN), ventral attention network(VAN), default mode network(DMN), frontoparietal network(FPN), and visual network (VIS).

Result: Compared to young participants, elderly participants exhibited significantly decreased functional connectivity strength based on HbO₂ in SEN, DAN, DMN, FPN, VIS, but not in VAN. We found that most brain net-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.08.005

*基金项目:国家重点研发计划(2018YFC2001700);上海市科学技术委员会项目资助(20412420200,19411968700);上海市临床重点专科项目(shslczdk02702)

1 复旦大学附属华山医院康复医学科,上海市,200040; 2 通讯作者

第一作者简介:范晨雨,女,博士研究生; 收稿日期:2021-04-27

works showed age-related decreases when calculating heterotopic connections based on HbO₂, excluding SEN-VAN and SEN-DMN. Besides, elderly participants presented lower functional connectivity strength based on HbR in SEN, DAN, VAN, DMN, FPN, but not in VIS. Elderly participants showed decreases in heterotopic connections based on HbR.

Conclusion: fNIRS is a useful imaging tool in age-related resting-state functional connectivity study. Both homotopic and heterotopic connections show a decreasing trend with increasing age.

Author's address Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200040

Key word functional near-infrared spectroscopy; normal aging; resting state

脑老化导致脑的结构、功能发生改变,和神经退行性疾病有共同的病变基础^[1]。脑在静息状态下会发生固有、自发神经活动,功能连接是指大脑不同区域间神经活动在时间序列上的相关性或统计依赖性^[2]。脑老化会影响皮层脑网络静息态功能连接的时域和频域特征。功能性近红外光谱技术(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)是一种新型的无创神经检测技术,可以实时反映大脑皮层氧合血红蛋白(oxyhemoglobin, HbO₂)、脱氧血红蛋白(reduced hemoglobin, HbR)的变化^[3]。随着硬件技术的发展,多通道fNIRS可更全面、精确地反映受试者皮层脑网络的功能连接^[4]。目前,还未见到fNIRS探究年龄相关皮层脑网络静息态功能连接的研究报道。

本研究主要采用fNIRS研究青年人和老年人皮层脑网络静息态功能连接的特征。根据fNIRS通道的覆盖范围,将皮层脑网络分为感觉运动网络(sensorimotor network, SEN)、背侧注意网络(dorsal attention network, DAN)、腹侧注意网络(ventral attention network, VAN)、默认模式网络(default mode network, DMN)、额顶网络(frontoparietal network, FPN)、视觉网络(visual network, VIS)^[5],分析不同年龄组受试者皮层脑网络静息态功能连接的差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究纳入健康青年人、老年人作为受试者。纳入标准:①青年组年龄为18—40岁,老年组年龄为60岁(含)以上;②教育程度>6年;③视力、听力无明显障碍;④简明精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)得分≥27分,蒙特利尔认知评

定北京版(the Montreal cognitive assessment, MoCA)≥26分;⑤同意参与并签署知情同意。

排除标准:①合并严重神经系统疾病或关键部位脑梗死;②合并严重精神疾病;③既往有严重的心、肺、肝、肾等重要脏器功能衰竭;④不可控的高血压、心律失常、严重冠心病,糖尿病并发症控制欠佳者;⑤依从性差不能配合研究。青年组共招募志愿者30例,其中男性17例,女性13例。老年组共招募受试者30例,其中男性12例,女性18例。本研究获得复旦大学附属华山医院伦理委员会批准,批件号(2019)临审第(416)号。该方案已提交中国临床试验注册中心备案,注册号为ChiCTR2000029514。受试者基线信息见表1。

表1 青年、老年受试者基线信息

组别	青年组	老年组	P值
年龄(岁, M, IQR)	25.50(6.75)	66.37(12.50)	-
性别(男/女)	17/13	12/18	-
MMSE得分(M, IQR)	30(0.25)	30(1)	0.031
MoCA得分(M, IQR)	29(2.00)	28(2.00)	0.000

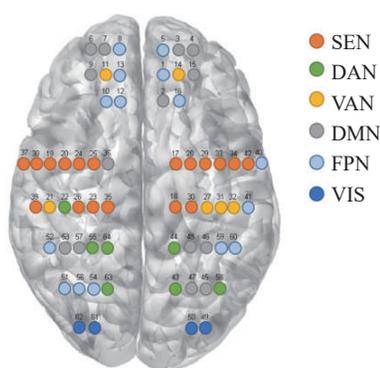
1.2 fNIRS静息态采集

使用64通道台式fNIRS成像设备NirSmart(丹阳慧创,中国)进行受试者静息态脑网络的采集。采集头帽基于10/20国际标准导联系统设计,由24个探头、24个光源组成64个通道,探头与光源间距离为30mm。根据MNI坐标,将通道划分为受试者大脑皮层的6个脑网络(SEN、DAN、VAN、DMN、FPN、VIS)。fNIRS采集通道与脑网络的对应关系见图1。fNIRS的采样频率为11Hz,有730、850nm两个波长,可实时检测受试者大脑中HbO₂和HbR的浓度变化。

受试者进入近红外评定室后,舒适坐位5min,熟悉环境,消除紧张情绪。然后佩戴fNIRS头帽,嘱

受试者闭上眼睛,大脑放空,避免肢体活动。评定者关闭评定室内照明设施,开始采集8min受试者静息态数据。

图1 fNIRS采集头帽与脑网络对应关系图



1.3 fNIRS数据分析

1.3.1 fNIRS 静息态数据预处理:在 NirSpark 软件中的 Preprocess 模块进行 fNIRS 静息态数据的预处理。首先,采用样条插值方法识别、去除运动伪迹,将信号标准差阈值设定为6,峰阈值设定为0.5。然后,用0.01—0.1Hz的带通滤波过滤包括心跳、呼吸、梅尔波在内的一般噪声。最后,路径差分因子设定为-6到6,根据修正 Beer-Lambert 定律计算受试者静息态状态下 HbO₂、HbR 的浓度变化。

1.3.2 功能连接分析:在 NirSpark 软件的 Network 模块提取受试者在静息态测量的各时间点内 HbO₂、HbR 浓度的变化,分析各个通道的 HbO₂、HbR 含量在时间序列上的皮尔森相关系数。接着进行 Fisher-Z 转换,将转换后的数值定义为通道之间的功能连接强度。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。对受试者基本信息相关数据进行正态检验,将非正态分布的数据用中位数 (median, M)、四分位距 (interquartile range, IQR) 的形式描述,使用独立样本的秩和检验进行组间比较。然后,检验各组功能连接强度的正态性,符合正态分布。使用 NirSpark 软件对青年组和老年组在各脑网络时间序列上功能连接强度的平均值进行独立样本 *t* 检验。设显著性阈值为 $P < 0.05$, 并进行错误发现率 (false discovery rate, FDR) 矫正。

2 结果

2.1 基于 HbO₂ 的青年组、老年组全脑功能连接特征及差异

与青年组相比,老年组基于 HbO₂ 的功能连接强度在6个皮质脑网络中均出现下降趋势。青年组、老年组的平均功能连接强度如图2所示。青年组的全脑功能连接平均强度为0.73,标准差为0.3;老年组的全脑功能连接平均强度为0.54,标准差为0.18。青年组的功能连接强度大、分布离散,老年组的功能连接强度小,分布集中,两组的功能连接强度分布直方图见图3。

青年组、老年组基于 HbO₂ 的功能连接强度在同源脑网络之间的差异见图4A。老年组与青年组相比,在 SEN、DAN、DMN、FPN、VIS 五个同源脑网络内均出现功能连接强度显著降低 ($P < 0.05$), VAN 内未见显著性差异。两组间异源脑网络的功能连接强度差异见图4B。我们发现与青年组相比,老年组 SEN-VAN、SEN-DMN 间功能连接强度不存在显著差异,其余异源脑网络功能连接强度均显著降低 ($P < 0.05$)。

2.2 基于 HbR 的青年组、老年组全脑功能连接特征及差异

基于 HbR 计算两组全脑功能连接,老年组在各脑网络的功能连接强度仍低于青年组,两组的平均功能连接强度见图5。青年组基于 HbR 的功能连接平均强度为0.37,标准差为0.19;老年组基于 HbR 的功能连接平均强度为0.24,标准差为0.14。青年组、老年组基于 HbR 的功能连接强度分布见图6。两组受试者基于 HbR 的功能连接强度均低于基于 HbO₂ 的功能连接强度,仍呈现青年组功能连接强度大、分布离散,老年组的功能连接强度小,分布集中的趋势。

基于 HbR, 比较两组内同源脑网络、异源脑网络功能连接强度的差异。老年组 SEN、DAN、VAN、DMN、FPN 内功能连接强度均低于青年组 ($P < 0.05$), VIS 的功能连接强度在两组间无差异,结果见图7A。青年组、老年组的6个皮质脑网络在异源脑网络间的功能连接强度均有差异。青年组的功能连接强度显著高于老年组 ($P < 0.05$), 见图7B。

图2 青年组、老年组基于HbO₂的平均功能连接强度

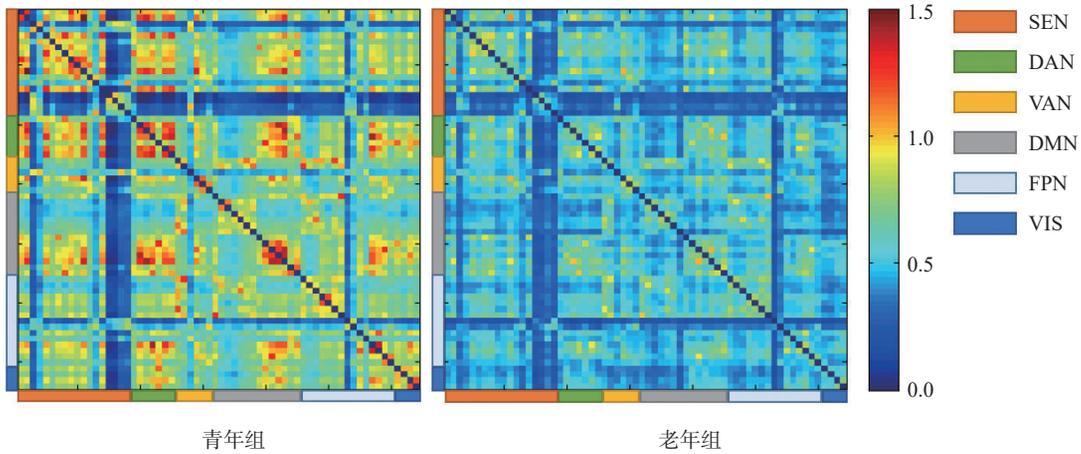


图3 青年组、老年组基于HbO₂的功能连接强度分布直方图

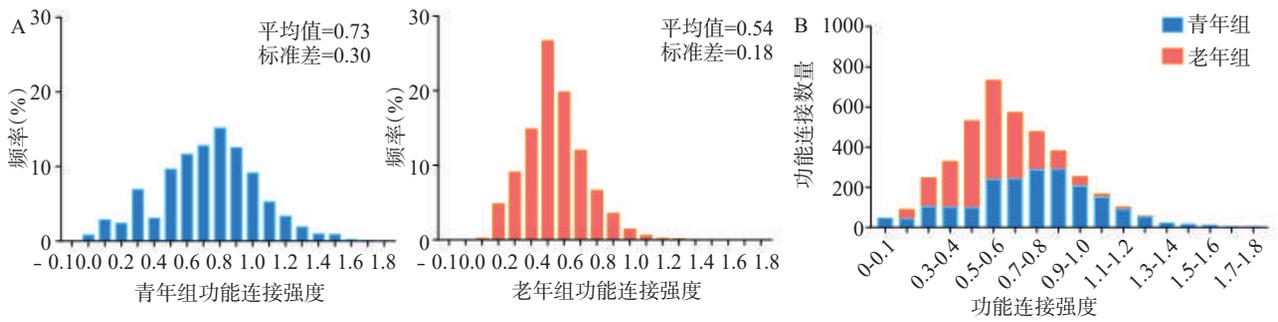
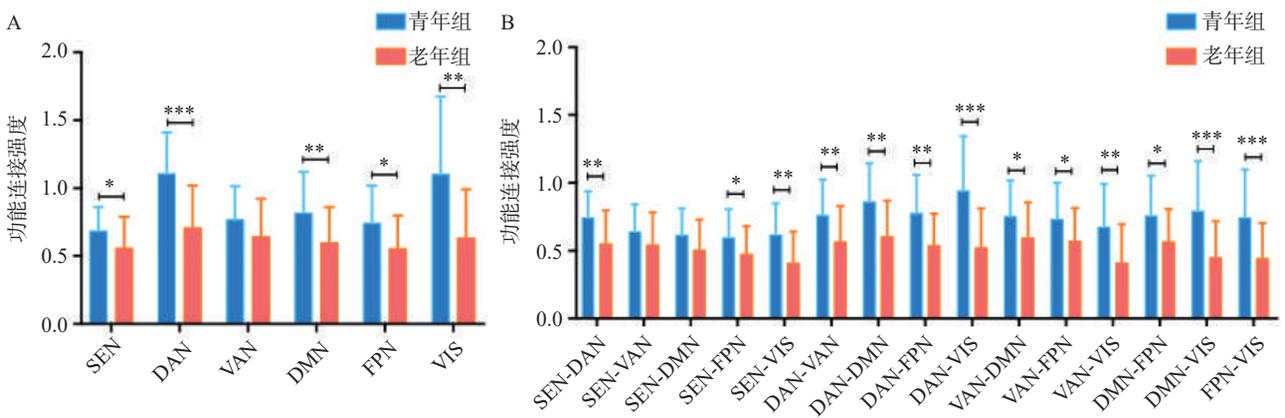


图4 青年组、老年基于HbO₂的皮质脑网络功能连接强度统计图



A:同源脑网络内;B:异源脑网络间;注:* $P < 0.05$;** $P < 0.01$;*** $P < 0.001$

图5 青年组、老年组基于HbR的平均功能连接强度

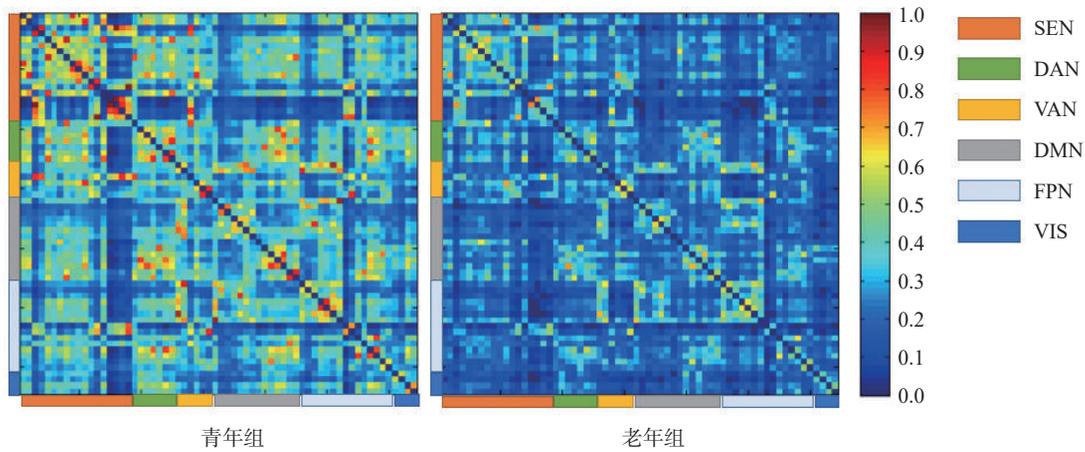


图6 青年组、老年组基于HbR的功能连接强度分布直方图

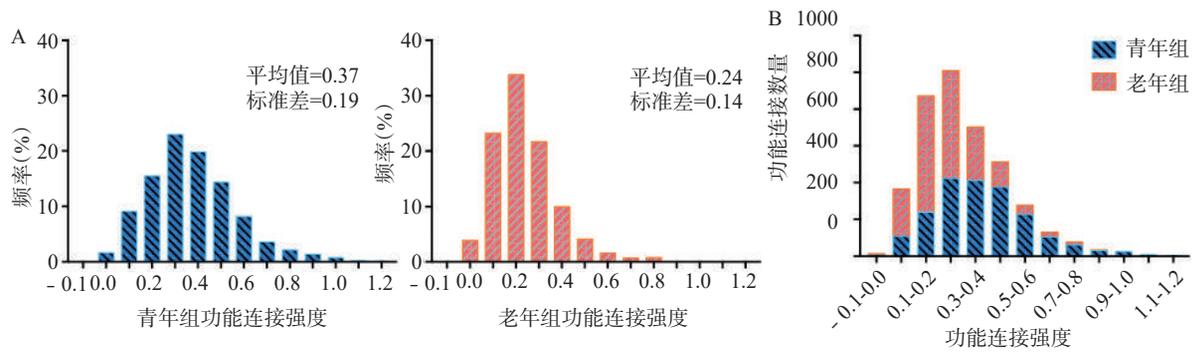
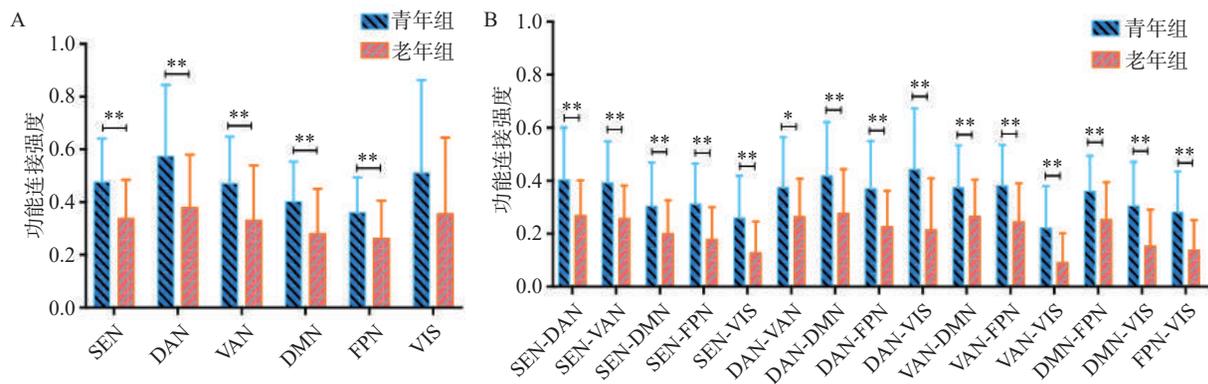


图7 青年组、老年基于HbR的皮质脑网络功能连接强度统计图



A:同源脑网络内;B:异源脑网络间;注:* $P < 0.05$;** $P < 0.01$

3 讨论

本研究通过 fNIRS 探究青年人、老年人皮质脑网络静息态功能连接的特征及差异,发现老年组比青年组的功能连接强度低,且该趋势同时存在于同源脑网络和异源脑网络中。

3.1 fNIRS 是研究皮质脑网络静息态功能连接的有效工具

目前对年龄相关静息态功能连接的研究主要集中在功能性核磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)的相关研究中^[6-9]。与 fMRI 相比, fNIRS 的价格低廉、操作简便、无噪声干扰,适用于医疗环境的静息态研究。fNIRS 有 730nm、850nm 两个波长,可以实时检测受试者大脑皮层 HbO₂、HbR 的浓度变化。理论上来说, HbR 和 HbO₂ 高度相关,相关系数接近于-1。在实际的运用中,真实的 HbO₂、HbR 数据存在噪声干扰,同时记录 HbO₂、HbR 可以显著增加脑机接口的正确率^[10]。HbO₂、HbR 信号各存在优缺点。比如, HbO₂ 的变化幅度高、信噪比高,但生理干扰较多; HbR 不易受到系统性变化的影响,但是统计效力较低^[11]。因此,使用 fNIRS 同时从 HbO₂、HbR 两方面揭示全脑静息态功能连接是以后研究的发展方向。

3.2 老龄化引起皮质脑网络功能连接强度的下降

脑老化伴随着大脑结构和功能的退化,导致注意力、记忆力、情绪控制、运动控制等功能减退。健康脑老化的神经重组、功能连接降低等特征可以作为预测退行性疾病的临床前生物标记物^[12]。本研究发现,老年组的认知评分显著低于青年组,且在 fNIRS 中观察到同源脑网络、异源脑网络中的功能连接强度均低于青年组。这意味着老龄化会使大脑各区域之间的协同性减弱,可能解释健康脑老化导致的认知减退。

在该研究中,我们将大脑皮层的网络分为 SEN、DAN、VAN、DMN、FPN、VIS 6 个同源脑网络。SEN 由感觉运动皮层、辅助运动区和次级感觉运动皮层构成,属于低级脑功能区,主要负责感觉和运动的相关功能。SEN 的稳定性高,是所有静息态网络中最早被发现的网络。健康脑老化会导致感觉运动皮层整合障碍^[13],且神经元代谢的降低水平与老化相关的运动功能减退有关^[14]。在该研究中,我们

发现老年组基于 HbO₂、HbR 计算的功能连接强度均低于青年组,这可能提示老年组运动功能的减退与 SEN 的功能连接强度存在相关性。

注意代表认知加工的最初环节,是意识的选择活动。DAN 呈双侧偏侧化的特点,可以提供自上而下的注意定向,与 DMN 存在拮抗关系。在健康老化的过程中, DAN 和 DMN 的拮抗呈减弱趋势^[15],在我们的研究中也观察到了类似趋势。Chhatwal 等^[16]发现与 SEN 相比, DAN 能更好的区分正常老化和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),本研究也提示 DAN 内功能连接强度的组间差异大于 SEN 的组间差异。VAN 有右侧偏侧化的特点,主要负责非空间注意,可以参与刺激驱动的自上而下的注意选择。Deslauriers^[17]在 fMRI 中发现,老年人 VAN 后部的脑区功能连接升高,前部脑区功能连接降低。本研究中老年组基于 HbO₂ 的功能连接强度与青年组没有差异,基于 HbR 的功能连接强度低于青年组。该结果可能与 VAN 前部、后部功能连接变化趋势不一致有关。

DMN 是静息态状态下激活程度最高的脑网络,主要参与情节记忆、自我参照、维持觉醒和对周围环境监视等,是一个高级的认知网络区域。DMN 的损伤与 AD^[18]、帕金森病^[19]、癫痫^[20]、自闭症^[21]等多种神经、精神疾病关系密切。而且,在 AD 中,淀粉样沉积使 DMN 首先受到损害,且 DMN 的损害程度可以预测 AD 的相关预后^[18]。先前的工作证实,老年人随着年龄的增长, DMN 的功能连接模式出现异常,且功能连接强度逐年下降。这表示 DMN 在老化有重要的作用。在本研究中,我们发现 DMN 是 6 个脑网络中功能连接强度最高的网络,且老年组 DMN 的基于 HbO₂、HbR 计算出的功能连接强度均显著低于青年组。

FPN 主要负责包括语言、注意、视觉、记忆等相关的认知过程的信息加工的处理、调节在内的高级认知活动。与青年人相比,老年人可以通过增加 FPN 的激活来完成认知任务^[22],静息时右侧 FPN 的功能连接是下降的^[23]。在该研究中,我们发现老年组静息态的 FPN 呈下降趋势,这与之前的研究结果是符合的。

枕区是视觉皮层所在的脑区,与额叶、颞叶纤维

连接广泛,属于低级脑功能区。之前的研究结果提示,静息态VIS的功能连接强度在老年人中比青年人高^[12]。不同的是,我们的研究提示老年组的VIS是降低趋势。该结果可能与fNIRS在枕部采集信号难度大,我们仅排布了4个通道,未完全覆盖VIS相关区域有关。

4 结论

fNIRS具备成本低、无噪声、采集方便、抗干扰能力强等特性,临床应用前景广阔。本研究主要采用fNIRS研究了青年人、老年人全脑静息态功能连接的特征,大部分结果与fMRI主流的研究结果相同。本研究发现,fNIRS适用于做年龄相关的皮质脑网络静息态功能连接研究,随着年龄的增长,老年组的同源、异源脑网络的功能连接强度均低于青年组,提示了老年人认知下降的可能机制,为后续研究病理性老化作基础。

与fMRI相比,fNIRS只能用于观察皮质的血氧变化且空间分辨率较低(2—3cm)。因此,对于主要引起皮质下脑网络变化的疾病来讲,fNIRS的局限性较大。另外,本研究用64通道覆盖6个皮层脑网络,VIS仅有4个通道,未覆盖完全。在以后的研究中,我们会选用覆盖脑区更广的fNIRS头帽,深入探索健康老化的相关机制,促进老年人退行性疾病的精准康复、治疗。

参考文献

- [1] Fjell AM, Walhovd KB, Fennema-Notestine C, et al. One-year brain atrophy evident in healthy aging[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2009,29(48):15223—15231.
- [2] Friston KJ. Functional and effective connectivity: a review [J]. *Brain Connect*, 2011,1(1):13—36.
- [3] Pinti P, Tachtsidis I, Hamilton A, et al. The present and future use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for cognitive neuroscience[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2020,1464(1):5—29.
- [4] Yücel MA, Selb JJ, Huppert TJ, et al. Functional near infrared spectroscopy: enabling routine functional brain imaging[J]. *Current Opinion in Biomedical Engineering*, 2017,4: 78—86.
- [5] Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity[J]. *Journal of Neurophysiology*, 2011, 106(3):1125—1165.
- [6] Patil AU, Madathil D, Huang CM. Healthy aging alters the functional connectivity of creative cognition in the default mode network and cerebellar network[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2021,13:607988.
- [7] Almdahl IS, Martinussen LJ, Agartz I, et al. Inhibition of emotions in healthy aging: age-related differences in brain network connectivity[J]. *Brain and Behavior*, 2021, 11(5): e2052.
- [8] Hrybouski S, Cribben I, McGonigle J, et al. Investigating the effects of healthy cognitive aging on brain functional connectivity using 4.7 T resting-state functional magnetic resonance imaging[J]. *Brain Structure & Function*, 2021, 226(4):1067—1098.
- [9] Chen Q, Xia Y, Zhuang K, et al. Decreased inter-hemispheric interactions but increased intra-hemispheric integration during typical aging[J]. *Aging*, 2019, 11(22): 10100—10115.
- [10] Xu C, Bray S, Reiss AL. Functional near infrared spectroscopy (NIRS) signal improvement based on negative correlation between oxygenated and deoxygenated hemoglobin dynamics[J]. *Neuroimage*, 2010,49(4):3039—3046.
- [11] Tachtsidis I, Scholkmann F. False positives and false negatives in functional near-infrared spectroscopy: issues, challenges, and the way forward[J]. *Neurophotonics*, 2016, 3(3):031405.
- [12] Zonneveld HI, Pruim RH, Bos D, et al. Patterns of functional connectivity in an aging population: The Rotterdam study[J]. *NeuroImage*, 2019,189:432—444.
- [13] Degardin A, Devos D, Cassim F, et al. Deficit of sensorimotor integration in normal aging[J]. *Neuroscience Letters*, 2011,498(3):208—212.
- [14] Levin O, Weerasekera A, King BR, et al. Sensorimotor cortex neurometabolite levels as correlate of motor performance in normal aging: evidence from a H-MRS study[J]. *NeuroImage*, 2019,202:116050.
- [15] Esposito R, Cieri F, Chiacchiarretta P, et al. Modifications in resting state functional anticorrelation between default mode network and dorsal attention network: comparison among young adults, healthy elders and mild cognitive impairment patients[J]. *Brain Imaging and Behavior*, 2018,12(1):127—141.
- [16] Chhatwal JP, Schultz AP, Johnson KA, et al. Preferential degradation of cognitive networks differentiates Alzheimer's disease from ageing[J]. *Brain*, 2018,141(5):1486—1500.

(下转第942页)