·临床研究·

基于功能性近红外光谱技术的脑卒中后运动功能障碍患者脑网络功能连接研究*

田 婧[1] 范晨雨[1] 李浩正[2] 杨 青[1] 吴 毅[1,3]

摘要

目的：采用功能性近红外光谱技术（fNIRS）对比观察运动功能障碍的脑卒中患者与健康人的静息态脑功能连接差异。

方法：应用fNIRS分析20例左侧、20例右侧脑卒中后运动功能障碍患者及20例健康对照组静息状态下各脑区之间功能连接强度，并在前额叶（prefrontal cortex，PFC）、第一躯体运动区（M1）、初级躯体感觉皮层区（primary somatosensory cortex，PSC）中比较组间差异。

结果：基于氧合血红蛋白情况下，左右脑卒中组的全脑功能连接平均强度均低于健康组；同源比较中左侧脑卒中组与左侧M1区（患侧）的功能连接强度与健康组有显著性差异（$P < 0.05$），其余兴趣区（ROI）与健康组无明显差异。右脑卒中组的左侧PFC、左侧M1区（健侧）的功能连接强度与健康组有显著性差异（$P < 0.05$），其余ROI与健康组无明显差异。异源比较中左脑卒中组和右脑卒中组与健康组相比左侧M1与右侧M1区间的功能连接强度差异有显著性意义（$P<0.05$），提示与健康组相比，左右脑卒中组的患者的双侧大脑半球间即健侧和患侧半球间M1区间的功能连接强度有明显减弱。另外，相较于健康组，右脑卒中组在左右半球PFC间的功能连接强度也有显著性意义（$P<0.05$）；而左脑卒中组则没有显著性差异（$P > 0.05$）。其他ROI功能区间功能连接均无显著性差异（$P > 0.05$）。左右脑卒中组的PFC区、M1区与FMA评分以及Brunnstrom分期之间的相关性没有显著性差异（$P > 0.05$）。

结论：在采用功能性近红外脑功能成像的静息态脑功能连接研究中，左右脑卒中组的全脑功能连接平均强度均低于健康组；其中左脑卒中组的患侧M1区功能连接低于健康组，而在左右半球间的功能连接中左右脑卒中组的两侧半球M1区间的功能连接均减少，右脑卒中组的两侧半球PFC区间的功能连接减少。

关键词 功能性近红外光谱技术；脑网络；静息态；脑功能连接

中图分类号：R493，R743.3 **文献标识码：**A **文章编号：**1001-1242（2022）-05-0600-06

Functional connectivity in patients with motor dysfunction after stroke by functional near-infrared spectroscopy/TIAN Jing，FAN Chenyu，LI Haozheng，et al.//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine，2022，37（5）：600—605

Abstract

Objective： Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) was used to observe the differences of resting-state functional brain connectivity between stroke patients with motor dysfunction and healthy people.

Method： fNIRS was used to analyze the functional connection strength between brain regions in 20 patients with post-left stroke motor dysfunction, 20 patients with post-right stroke motor dysfunction and 20 healthy controls. The differences between three groups were compared in the prefrontal cortex(PFC)、M1 and primary somatosensory cortex (PSC).

Result： Based on oxygenated hemoglobin, the average strength of whole brain functional connection in the

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2022.05.005

*基金项目：国家重点研发计划项目资助（2018YFC2001700）；上海市科学技术委员会项目资助（20412420200）；上海市临床重点专科项目资助（shslczdzk02702）

1 复旦大学附属华山医院康复医学科，上海市，200040；2 上海中医药大学；3 通讯作者

第一作者简介：田婧，女，硕士，主管技师；收稿日期：2022-02-05

left or right stroke groups was lower than that in the healthy group. In homologous comparison, the functional connection strength between the left stroke group and the left M1 area (affected side) was significantly different from that of the healthy group ($P<0.05$). However, there was no significant difference in the other ROI between the left stroke group and the healthy group. There was a significant difference in the functional connection strength of left PFC and left M1 area (healthy side) between the right stroke group and the healthy group ($P<0.05$), and there was no significant difference in the other ROI between the right stroke group and the healthy group. In heterologous comparison, there was a significant difference in the functional connection strength between left M1 and right M1 in the left stroke group or the right stroke group when compared with that in the healthy group ($P<0.05$), suggesting that the functional connection strength between the two hemispheres of the left or right stroke group, that is, between the healthy and affected hemispheres, was significantly weakened compared with the healthy group. In addition, compared with the healthy group, the functional connection strength between left and right hemisphere PFC in the right stroke group exhibited significant difference ($P<0.05$), while no significant difference in the left stroke group ($P>0.05$). There was no significant difference in functional connectivity between the other ROI functional intervals ($P>0.05$).

Conclusion: In the study of resting brain functional connectivity using functional near-infrared brain functional imaging, the average intensity of whole brain functional connectivity in the left and right stroke groups is lower than that in the healthy group. The functional connection of M1 area on the affected side in the left stroke group was lower than that in the healthy group. For the functional connection between the left and right hemispheres, the functional connection of M1 area on both hemispheres in the left or right stroke group decreased, and the functional connection of PFC area on both hemispheres in the right stroke group decreased.

Author's address Department of Rehabilitation Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200040

Key word functional near-infrared spectroscopy; brain network; resting-state; functional brain connectivity

脑卒中是成人残疾的主要原因,由此产生的功能障碍对患者日常生活活动、生活质量和健康成本有巨大影响[1—2]。康复工作者需要深入了解神经功能缺损及其恢复的机制,以便提出适当的治疗方案和有效的干预方法。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[3]。功能磁共振成像(fMRI)的研究表明,休息时大脑活动的自发波动具有高度的组织性和一致性[4—5],因此,脑静息态的功能连接能反映出大脑活动的真实情况。功能性近红外光谱技术(functional near-infra-red spectroscopy,fNIRS)是一种无创光学成像技术,通过近红外光测量组织中氧合和脱氧血红蛋白浓度的变化,间接评估大脑神经活动[6]。有研究者同时记录fNIRS和fMRI数据,发现两者之间具有良好的相关性[7],也有国内研究者验证了使用fNIRS所采集的静息态数据分析大脑静息态语言网络功能连接的可行性和准确性[8]。同时,由于其安全性、安静性、抗运动伪影性和便携性,fNIRS已成为传统成像技术的补充工具,用于测量血流动力学反应,是目前脑科学研究中颇具潜力的研究工具[9],近年来在脑卒中康复临床研究中的应用得到快速发展。但现有报道多见于fNIRS在脑卒中后认知以及言语功能方面的应用,关于脑卒中后运动皮层功能连接的研究尚较少。本研究拟采用fNIRS对脑卒中后运动功能障碍患者的脑功能连接进行分析,探索卒中后运动皮层以及其他大脑区域的功能连接改变。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究获得复旦大学附属华山医院伦理委员会批准,伦理批件号为(2019)临审第(365)号。研究对象为2021年4—6月在华山医院康复医学科就诊的脑卒中患者40例和向社会招募的健康中老年志愿者20例,其中左脑卒中组为病灶在左侧脑卒中患者20例,女性4例,男性16例,右脑卒中组为病灶在右侧脑卒中患者20例,女性6例,男性14例;健康中老年人20例,女性6例,男性14例。

脑卒中患者纳入标准:①40岁≤年龄≤80岁;②首次发生脑出血、脑梗死或既往发生过腔隙性脑梗死而无后遗症存在的患者;③符合《中国各类主要脑

血管病诊断要点2019》标准[10]；④经头颅CT或MRI检查证实诊断；⑤发病时间≥2周，存在运动功能障碍；⑥无认知障碍，MMSE评分≥25分；⑦头颅完整，未行开颅手术和/或颅骨修补术；⑧自行签署或授权委托人签署知情同意书。

排除标准：①脑出血或者脑梗急性期；②严重认知障碍；③颅骨缺损；④头部皮肤感染或破损；⑤控制不佳癫痫。

左右脑卒中患者和健康组在年龄、性别、受教育程度等数据方面的差异无显著性意义；左脑卒中组和右脑卒中组在脑卒中类型、病灶位置以及病程等数据方面的差异同样没有显著性意义（表1）。

表1　脑卒中组和健康组一般资料

项目	左脑卒中组（n=20）	右脑卒中组（n=20）	健康组（n=20）	*P*值
性别（男/女，例）	14/6	14/6	16/4	0.711
年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	61.05±11.31	64.15±6.81	59.35±7.91	0.232
受教育年限（$\bar{x}\pm s$，年）	10.35±2.60	10.40±2.58	10.30±2.30	0.992
病程（$\bar{x}\pm s$，月）	6.30±8.52	7.60±8.68	–	0.635
卒中类型（脑梗/脑出血）	15/5	17/3	–	0.429
卒中位置（额顶叶/基底节/脑干/多发性）	6/10/2/2	5/8/3/4	–	0.758

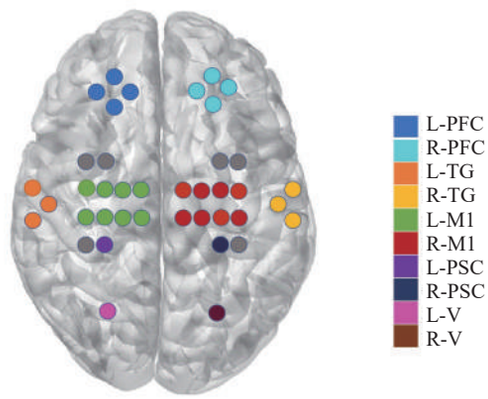
1.2　临床评估

在进行fNIRS测试的当天对患者进行Brunnstrom分期，以及Fulg-Meyer量表评定。评定由有经验的康复医师进行。

1.3　fNIRS静息态采集

使用40通道fNIRS成像设备NirSmart（丹阳慧创，中国）采集受试者静息态数据。该设备包含24个光源探头、16个探测探头，在实验设计中构成40个有效通道，通道距离采用30mm间距，参考国际10—20系统进行定位，覆盖前额与两侧运动区。头帽探头与光源间距离均值为（范围为29—31mm），每个通道的中点（即发射器和探测器连线的中点）下方脑区为该通道的主要探测区域，并以此为标准进行通道的脑区标定。以连续波形式记录两种不同波长的近红外光（760，850nm）信号，采样频率为11Hz，可实时检测受试者大脑中氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的浓度变化。受试者在舒适坐位下安静5min 后佩戴头帽，扫描期间，患者闭上眼睛并保持放松，但不能入睡，采集8min静息态数据[11]。根据坐标信息，将40个通道划分至受试者左右大脑皮层的3个感兴趣区（regions of interest，ROI），即前额叶（prefrontal cortex，PFC）、第一躯体运动区（M1）、初级躯体感觉皮层区（primary somatosensory cortex，PSC）并区分左右侧，如图1。

图1　fNIRS采集头帽与感兴趣区对应关系图



1.4　fNIRS数据分析

采用NirSpark近红外数据处理软件分析fNIRS收集的原始光强数据。数据处理分为以下步骤：①消除与实验数据无关的运动伪影干扰；②将原始光强信号转换成光密度曲线；利用低通和高通滤波器对数据进行滤波，消除脉搏和呼吸等生理波动引起的噪声，以及环境和温度变化引起的基线漂移；③通过使用修正的比尔-朗伯定律[12]，将光密度数据转换成氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的浓度变化；④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HbO_2浓度的变化，分析各个通道的HbO_2含量在时间序列上的皮尔森相关系数；⑤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。

1.5　统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。使用NirSpark软件处理原始数据获得健康组、左脑卒中组和右脑卒中组在各脑网络时间序列上功能连接强度的均值等数据，用SPSS 26.0软件检验各组功能强度的正态性，符合正态分布且方差齐；然后进行独立样本*t*检验；设显著性阈值为$P<0.05$，并进行FDR矫正。采用Levene检验进行方差齐性检验，在NirSpark软件中对不同组间的功能连接比较采用单

因素方差分析并且进一步使用最小显著性差异法进行多重比较，设显著性阈值为$P<0.05$，并进行FDR矫正。将左右脑卒中组的M1区，PFC区的功能连接均值分别与Brunnstrom分期，以及Fugl-Meyer量表评定结果做线性相关分析，设显著性阈值为相关系数的双侧检验$P<0.05$。

2 结果

2.1 基于HBO_2同源ROI脑功能连接强度特点

在对每组内全脑各个通道的功能连接强度计算均值发现，健康组的全脑功能连接平均强度为0.64，标准差为0.18；左脑损伤组全脑功能连接强度平均强度为0.52，标准差为0.20；右脑卒中组全脑功能连接平均强度为0.56，标准差为0.14。左右脑卒中组的全脑功能连接平均强度均低于健康组。在健康组与左脑卒中组的ROI功能强度均值的比较中发现，左侧M1区（患侧）的功能连接强度与健康组有显著性差异（$P<0.05$），其余ROI与健康组无明显差异。健康组与右脑卒中组的ROI功能强度均值的比较中发现，右脑卒中组的左侧PFC、左侧M1区（健侧）的功能连接强度与健康组有显著性差异（$P<0.05$），其余ROI与健康组无明显差异。见图2。

2.2 基于HBO_2异源ROI间脑功能连接强度特点与差异

左右脑卒中组在各个脑区的功能连接与健康组相比均呈现减弱的趋势，在进行多重比较时发现左脑卒中组和右脑卒中组与健康组相比左侧M1与右侧M1区间的功能连接强度差异有显著性意义（$P<0.05$），提示与健康组相比，左右脑卒中组的患者的双侧大脑半球间即健侧和患侧半球间M1区间的功能连接强度有明显减弱。另外，相较于健康组，右脑卒中组在左右半球PFC间的功能连接强度也有显著性意义（$P<0.05$）；而左脑卒中组则没有显著性差异（$P>0.05$）。其他ROI功能区间功能连接均无显著性差异（$P>0.05$）。见图3。

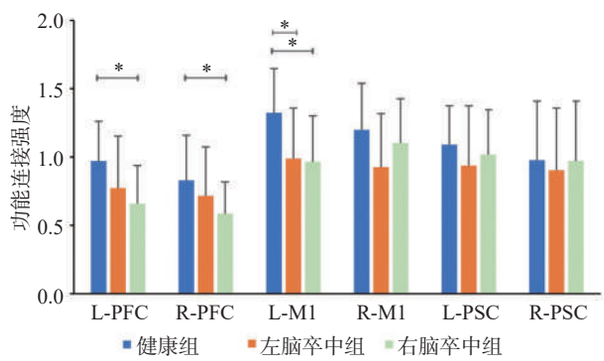
2.3 左右脑卒中组ROI与临床评估的相关性结果

左右脑卒中组的PFC区、M1区与FMA评分以及Brunnstrom分期之间的相关性没有显著性差异（$P>0.05$）。见表2。

表2 左右脑卒中组ROI与临床评估的相关性比较

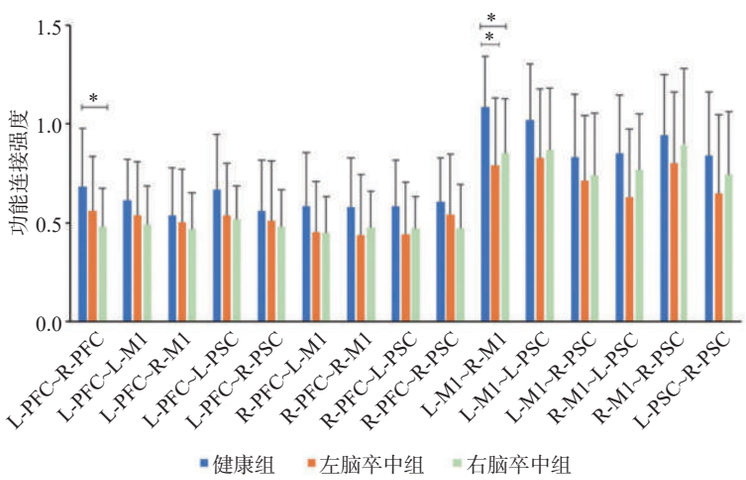
感兴趣区	FMA评分	Brunnstrom分期
L-PFC		
相关系数r值	-0.027	0.003
P值	0.869	0.986
R-PFC		
相关系数r值	0.144	0.2
P值	0.377	0.215
L-M1		
相关系数r值	0.19	0.155
P值	0.239	0.339
R-M1		
相关系数r值	0.173	0.108
P值	0.287	0.509

图2 左右脑卒中组与健康组的ROI功能连接强度统计图



注：*$P<0.05$

图3 左、右脑卒中组两侧半球间ROI功能连接强度与健康组比较



注：*$P<0.05$

3 讨论

在过去的十年里，脑卒中对脑各区域间功能连接的影响都是通过静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)来研究的。有报道称静息状态fMRI连通性的改变与运动功能等功能结果相关，例如脑卒中后患者的连通性值较低则会表现出更多的运动障碍[13—16]。另外，有研究证明，干预或恢复相关的运动功能改善与大脑功能网络内部和之间向正常水平的功能连接的改变有关[17—18]。在几项研究中一致发现，与对照组相比，同源感觉区和运动区之间的半球间功能连接减少，并与急性期行为障碍的程度相关[13，19—20]。目前，对于近红外功能连接的研究并不多，有研究已经表明fNIRS和fMRI数据之间具有良好的相关性，本研究中对于卒中后运动区的功能连接结果显示卒中后运动区的功能连接较健康组有明显减弱，这与fMRI的研究结果基本一致，也进一步说明了近红外在脑功能连接研究方向的可行性。

目前，基于半球间制衡的理论对大脑恢复的机制以及作用是不确定的。一些研究证明，健侧半球的过度活跃与受损半球抑制活性的缺失有关，从而引起半球间失衡，导致预后不良[21]。另一些研究认为，健侧半球对患侧功能恢复具有支持性作用[22—24]。感觉运动障碍和半球间连通性减弱之间存在联系，在与有运动障碍的未康复患者相比，无运动障碍的急性卒中患者和亚急性康复患者表现出患侧和对侧运动皮质之间的正常连接[25—26]。在另一项静息状态和被动运动相结合的研究中[20]，急性期大脑半球间连通性的降低可以区分恢复差和恢复好的患者。受损/恢复程度和半球间连通性减少之间的密切对应表明，跨半球兴奋性和抑制性连接之间的紧密控制平衡对于感觉运动功能的最佳执行是必要的[22]。同样，在急性期，同侧运动皮层、对侧丘脑和辅助运动区之间的连接性较高，也会和大脑半球间功能连接性高一样，有较好的恢复和预后[15，27—28]。但也有研究结果发现，早期脑卒中脑网络功能连接仅表现在各脑区功能连接有明显变化，与临床评估之间没有直接相关性[29]。本研究在同源脑区比较中，M1区内功能连接减弱，同时在异源脑区的比较中，左右脑卒中患者的两侧半球间M1区与健康组也均存在显著性差异，提示卒中后脑网络功能连接减弱不仅是在受损半球出现，同时还影响了健患侧半球间的网络连接。这对我们临床神经调控精准治疗如rTMS，tDCS等治疗提供了一些方向，除了针对受损半球进行神经调控干预，健侧半球相应脑区的干预同样具有非常重要的意义。另外目前大多数的康复训练常常仅局限于患侧肢体的康复训练，而忽略健侧肢体，健患侧脑网络的减弱提示我们在康复训练中增加一些健侧和双侧肢体的训练可能会引起双侧大脑运动皮层的兴奋从而促进患侧肢体的恢复。

本实验的不足之处在于，由于样本量的不足导致未能按照发病时间进行亚分组观察卒中后各个阶段脑功能连接的差异，因此，对脑功能连接的规律研究缺乏依据，且仅为一次静息态数据对比，对临床相关性的研究过于简单，因此，对于脑网络中功能连接是否存在规律？如何通过脑功能连接强度评估卒中患者的恢复水平及预后的问题，将是未来研究的热点。本研究基于ROI的相关性进行分析，分析时只考虑了特定ROI的时域信号，可能会忽略其他脑区间的次要连接，在进一步研究中需要考虑更多可能潜在的次要连接。

4 结论

在采用功能性近红外脑功能成像的静息态脑功能连接研究中，左右脑卒中组的全脑功能连接平均强度均低于健康组；其中左脑卒中组的患侧M1区功能连接低于健康组，而在左右半球间的功能连接中左右脑卒中组的两侧半球M1区间的功能连接均减少，右脑卒中组的两侧半球PFC区间的功能连接减少。

参考文献

[1] Dobkin B. The economic impact of stroke[J]. Neurology，1995，45：S6—9.

[2] Feigin VL，Roth GA，Naghavi M，et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries，during 1990—2013：a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet Neurol，2016，15：913—924.

[3] Friston KJ. Functional and effective connectivity：a review[J]. Brain Connect，2011，1(1)：13—36.

[4] Fox MD，Snyder AZ，Vincent JL，et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic，anticorrelated functional networks[J]. Proc Natl Acad Sci USA，2005，102：

9673—968

[5] Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006,103:13848—13853.

[6] 吴毅. 功能性近红外光谱技术在脑卒中患者康复中的临床应用[J]. 中国康复医学杂志,2020,35(11):1281—1283.

[7] Sasai S, Homae F, Watanabe H, et al. A NIRS-fMRI study of resting state network[J]. Neuroimage, 2012, 63(1): 179—193.

[8] Zhang YJ, Lu CM, Biswal BB, et al. Detecting resting-state functional connectivity in the language system using functional near-infrared spectroscopy[J]. J Biomed Opt,2010, 15(4):47003.

[9] Arenth PM, Ricker JH, Schultheis MT. Applications of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) to neurorehabilitation of cognitive disabilities[J]. Clin Neuropsychol,2007,21 (1):38—57.

[10] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国各类主要脑血管病诊断要点2019[J]. 中华神经科杂志,2019(9)710—715.

[11] Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain[J]. Nat Rev Neurosci,2001,2(10):685—694.

[12] León-Carrión J, León-Domínguez U. Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): principles and neuroscientific applications[J]. Neuroimaging-Methods (InTech), 2012,47—74.

[13] Carter AR, Astafiev SV, Lang CE, et al. Resting interhemispheric functional magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke[J]. Ann Neurol, 2010,67(3):365—375.

[14] Baldassarre A, Ramsey L, Rengachary J, et al. Dissociated functional connectivity profiles for motor and attention deficits in acute right-hemisphere stroke[J]. Brain, 2016,139 (Pt 7):2024—2038.

[15] Park CH, Chang WH, Ohn SH, et al. Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke[J]. Stroke, 2011,42(5):1357—1362.

[16] Vahdat S, Darainy M, Thiel A, et al. A single session of robot-controlled proprioceptive training modulates functional connectivity of sensory motor networks and improves reaching accuracy in chronic stroke[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2019,33(1):70—81.

[17] Lam TK, Dawson DR, Honjo K, et al. Neural coupling between contralesional motor and frontoparietal networks correlates with motor ability in individuals with chronic stroke[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2018, 384: 21—29

[18] Adrian GG, Philipp JK, Friedhelm C, et al. Brain networks and their relevance for stroke rehabilitation[J]. Clin Neurophysiol, 2019, 130(7): 1098—1124.

[19] Wang L, Yu C, Chen H, et al. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke[J]. Brain, 2010,133(pt 4):1224—1238.

[20] van Meer MP, van der Marel K, Wang K, et al. Recovery of sensorimotor function after experimental stroke correlates with restoration of resting-state interhemispheric functional connectivity[J]. J Neurosci, 2010,30:3964—3972.

[21] Buetefisch CM. Role of the contralesional hemisphere in post-stroke recovery of upper extremity motor function[J]. Front Neurol,2015,6:214.

[22] Grefkes C, Fink GR. Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function[J]. Lancet Neurol, 2014,13 (2):206—216.

[23] Zhang Y, Li KS, Ning YZ, et al. Altered structural and functional connectivity between the bilateral primary motor cortex in unilateral subcortical stroke: A multimodal magnetic resonance imaging study[J]. Medicine (Baltimore), 2016,95(31):e4534.

[24] Rehme AK, Eickhoff SB, Wang LE, et al. Dynamic causal modeling of cortical activity from the acute to the chronic stage after stroke[J]. NeuroImage, 2011, 55(3): 1147—1158.

[25] Jung TD, Kim JY, Seo JH, et al. Combined information from resting-state functional connectivity and passive movements with functional magnetic resonance imaging differentiates fast late-onset motor recovery from progressive recovery in hemiplegic stroke patients: a pilot study[J]. J Rehabil Med, 2013,45:546—552.

[26] Goodin P, Lamp G, Vidyasagar R,et al. Altered functional connectivity differs in stroke survivors with impaired touch sensation following left and right hemisphere lesions [J]. NeuroImage Clin, 2018,18:342—355.

[27] Xu H, Qin W, Chen H, et al. Contribution of the resting-state functional connectivity of the contralesional primary sensorimotor cortex to motor recovery after subcortical stroke[J]. PLoS One, 2014,9:e84729.

[28] Hensel L, Tscherpel C, Freytag J, et al. Connectivity-related roles of contralesional brain regions for motor performance early after stroke[J]. Cerebral Cortex, 2021, 31(2): 993—1007.

[29] Paul T, Hensel L, Rehmel AK, et al. Early motor network connectivity after stroke: An interplay of general reorganization and state-specific compensation[J]. Hum Brain Mapp, 2021,42:5230—5243.