

近红外光学技术在脑功能成像和神经调控中的应用*

吴 毅^{1,2,3}

大脑在正常和病理状态下的神经活动和调节机制一直是神经康复的研究重点。人的感觉、运动、言语、认知和情绪等功能都依赖于大脑复杂而多样的神经元活动和网络连接。为了更好地了解大脑的结构和功能,基于核医学的计算机断层扫描和磁共振成像等脑成像技术不断发展,而近年来新兴的光学成像技术在监测脑功能方面也有较好的应用前景。

非侵入性脑刺激技术是治疗脑部疾病的重要手段,通过电、磁、光、声等不同的物理机制来调控脑功能。经颅电刺激和经颅磁刺激的相关研究起步相对较早,已经发布了临床治疗循证指南,作为脑损伤康复治疗的有效方法在临床上应用较多。而经颅光刺激相关的机制研究和临床试验相对较少,调控机制和治疗效果都尚不明确,亟待更多深入研究。

本文分别介绍基于光学的大脑功能检测技术和经颅光生物调节疗法,并分析近红外光在脑功能成像和神经调控中的应用前景。

1 功能性近红外光谱技术 (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)

fNIRS是一种基于光学原理的非侵入性脑成像技术,利用血液主要成分对波长在600—900nm范围内的近红外光良好的散射性作用于脑组织,检测神经元激活后血液中氧合血红蛋白(oxyhemoglobin, HbO₂)和脱氧血红蛋白(deoxygenated hemoglobin, HbR)的浓度变化^[1]。HbO₂和HbR对近红外光的吸收率不同,利用光谱分析可对其进行量化。

1.1 fNIRS的作用原理

大脑局部神经活动与脑血流变化之间存在相互作用。当局部神经元激活参与执行任务时,大脑对氧和葡萄糖的代谢需求增加,局部脑动脉血管扩张、区域脑血流增加,导致HbO₂浓度增加、HbR浓度下降。fNIRS通过在大脑皮层多个位点监测这种神经血管耦合机制引导的血流动力学反应,来评估任务态和静息态下大脑区域激活和网络连接特征。

1.2 fNIRS的临床应用

脑功能对年龄因素特别敏感,认知相关的脑组织和功能连接可能随着年龄的增长发生结构性变化,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)等神经退行性疾病的患病风险增加。fNIRS可以检测到大脑静息状态下的自发低频血氧信号,反映认知相关脑区的功能连接变化。与健康对照组相比,AD患者在静息状态下前额叶激活明显减少^[2],默认网络、额顶网络、腹侧和背侧注意网络中大脑信号复杂性降低^[3]。在执行数字言语广度任务时,AD患者额叶和双侧顶叶出现HbO₂浓度明显下降的负激活模式^[4];在言语流畅性任务中,AD患者前额叶功能连接程度和规律性显著降低^[5]。而对于PD运动症状出现之前的认知下降,fNIRS显示认知任务态下PD患者右背侧前额皮层神经活动显著减少^[6],此时执行功能障碍尚不明显。这些研究表明,fNIRS能以较高的灵敏度和特异性对AD引起的认知障碍进行早期诊断和预测严重程度,有利于探索疾病进展的机制,还可作为辅助诊断工具鉴别正常衰老、轻度认知障碍和AD患者,早期识别PD前驱期。



吴毅教授

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2024.02.001

*基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFC2001700);上海市科学技术委员会项目(22Y31900202);上海市临床重点专科项目(shslc-zdsk02702)

1 复旦大学附属华山医院康复医学科,上海,200040; 2 复旦大学附属华山医院国家老年疾病临床医学研究中心; 3 复旦大学附属华山医院国家神经疾病医学中心

作者简介:吴毅,男,教授,主任医师; 收稿日期:2023-11-08

对于脑卒中后运动障碍的患者, fNIRS可以检测前额叶、前运动区、感觉运动区和后顶叶在行走任务中的激活程度^[7], 并根据实时fNIRS反馈神经血管信号来调节训练强度^[8], 提高康复训练的有效性。利用fNIRS监测脑卒中发病后患侧半球初级运动区、体感区和运动前区之间的功能连接变化, 可以预测运动障碍的恢复程度^[9]。此外, fNIRS可以评估经颅直流电刺激对学习相关皮层激活和功能连接的影响^[10], 使神经调控技术的刺激靶点更具针对性。使用fNIRS评估记忆任务期间感觉运动皮层和额叶之间的功能连接水平, 可能有助于进一步探究卒中后认知障碍的神经机制^[11]。另有研究表明, 卒中后抑郁患者额叶HbO₂水平与汉密尔顿抑郁量表评分呈负相关, 表明fNIRS可作为诊断卒中后抑郁的有效方法^[12]。

2 经颅光生物调节技术 (transcranial photobiomodulation, tPBM)

光生物调节疗法是一种已经应用于临床的无创性物理治疗方法, 其中低能量光疗法是应用最为广泛的一种类型, 利用红光或近红外光作用于细胞线粒体, 起到减轻炎症、促进胶原蛋白生成、改善血液循环、缓解疼痛、刺激毛发生长、减少脂肪含量等积极影响。近红外光波长比红光波长更长, 对组织的穿透力更强。研究表明, 波长为810nm和980nm的近红外光在功率为10—15W范围内, 对组织的穿透深度为3cm^[13], 显示出经颅神经调控的应用前景。

2.1 tPBM的作用原理

tPBM基于近红外光激发的多光子吸收效应, 使用特定波长的近红外光(通常为600nm—1100nm)穿透头皮和颅骨将光子传递至脑组织。tPBM刺激的主要光受体是线粒体细胞色素C氧化酶(cytochrome-C oxidase, CcO), CcO是细胞氧代谢的关键线粒体酶, 能够促进细胞的代谢活动。tPBM发出的近红外光子被CcO吸收后通过光电效应氧化CcO, 氧化过程中线粒体膜电位增加^[14], 从而加速和增加三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)合成, 并激活二级细胞信号通路^[15]。在细胞水平上, tPBM能够上调脑源性神经营养因子水平, 促进突触发生^[16], 抑制神经元凋亡, 减少神经炎症, 降低氧化应激下神经元内活性氧水平^[17]。在组织水平上, tPBM能够上调氧化CcO和HbO₂浓度, 增加脑血流^[18], 调节脑电节律^[19], 改善认知功能。

2.2 tPBM的动物研究

衰老是许多脑部疾病的风险因素, 如AD、PD和脑血管疾病等。引起衰老的主要原因之一可能是CcO功能随着年龄增长而下降, 导致活性氧积累, 诱发氧化应激, 而氧化CcO可以将活性氧转化为没有额外电子的化学稳定状态, 缓解氧化应激导致的细胞损伤和凋亡^[20]。

有研究分析了tPBM对健康年轻和老年大鼠的长期影响, 经过连续58天的tPBM刺激, 比较4月龄年轻大鼠和20月龄老年大鼠大脑区域CcO活性的差异, 结果表明, tPBM能够逆转衰老诱导的大脑区域CcO活性和功能连接减少, 并达到与年轻大鼠相似的水平^[21]。此外, tPBM能够减少D-半乳糖/AICl₃诱导的衰老小鼠社会认知和空间记忆受损, 其机制可能是通过下调肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素-6来减轻神经炎症, 并抑制生长相关蛋白43和突触素下调来改善突触功能^[22]。对于AD模型小鼠, tPBM通过促进脑膜淋巴引流来清除大脑中积累的 β -淀粉样蛋白, 提高脑组织血氧饱和度, 从而改善认知功能^[23]。此外, tPBM能够增加PD模型小鼠中脑黑质中酪氨酸羟化酶阳性细胞数量、改善运动行为^[24], 并通过改善线粒体功能以减轻脑缺血模型小鼠的缺血再灌注损伤、减少梗死体积^[25]。

2.3 tPBM的临床应用

临床研究表明, tPBM通过上调大脑氧化CcO来增加脑血流-代谢耦合强度^[18], 提高健康年轻人的记忆力、注意力和反应速率^[26], 脑电图显示 α 、 β 和 γ 振荡增强、 θ 振荡降低^[19]。无论年龄差异如何, tPBM都可以诱导相似的大脑氧化CcO和HbO₂浓度变化, 有效促进健康老年人的大脑代谢水平, 其效果等同于年轻人^[27]。此外, tPBM对创伤性脑损伤^[28—29]、PD^[30]、AD^[31]、卒中后功能障碍^[32]、孤独症谱系障碍^[33]、焦虑和抑郁^[34—35]等脑部疾病具有治疗效果。

首项针对中度创伤性脑损伤患者的随机临床试验明确了tPBM改善脑损伤后神经功能的可行性和安全性, 磁共振成像显示, 径向扩散率、平均扩散率和分数各向异性在脑损伤后3个月的时间点显示出显著的时间和治疗的相关性^[28]。对于脑外伤后遗留硬膜下血肿、蛛网膜下腔出血、弥漫性轴突病变和挫伤的患者, tPBM能够增加脑氧合和脑血流, 主要表现为左侧峰值收缩速度增加, 从而改善患者的视觉记忆、执行功能、语言能力, 同时减少创伤后应激障碍症状、失眠和抑郁情绪^[29]。tPBM能够改善PD患者的步态、提高快速行走的步速^[30], 对AD患者的工作记忆、执行功能、语言学习及注意力都有促进作用^[31], 并可以改善脑卒中患者的认知功能、提高手部活动的灵巧性、缓解疼痛, 有效提高脑卒中患者的生活质量^[32]。此外, tPBM还可以减少儿童和青少年与孤独症谱系障碍相关的易激惹等异常行为^[33], 改善大学生焦虑抑郁量表评分^[34], 减轻重度抑郁症患者的抑郁症严重程度^[35]。

目前, tPBM的安全性已得到证实^[36]。有受试者报告tPBM作用区域的头皮有温热感, 这可能是tPBM提高了头皮的环境温

度或受试者对热刺激的敏感性。进一步研究表明,tPBM作用期间的热效应将抑制脑组织中CcO氧化、降低脑氧合^[37],并对脑电功率地形图产生与tPBM的治疗作用相反的影响^[38]。

3 展望

fNIRS具有便携、安全、低成本、可穿戴、可长期持续监测等优势,在脑部疾病的精准诊断、疗效评估和预后判断等方面都是—种很有前途的新技术。然而,现有研究中fNIRS通道排布的差异性较大,且尚未建立标准化的诊断范式和数据处理程序。未来可以通过提取各类患者的静息态脑网络特征,制定基于fNIRS的诊断标准;结合不同任务态下的脑网络特征变化,筛选出各种疾病敏感的认识范式;并联合运用fNIRS-功能磁共振成像^[39]和fNIRS-脑电图^[40]进行多模态成像,同时获取大脑解剖结构、血流动力学和神经电生理学信息,以更加精准地评估康复治疗效果,预测疾病转归。此外,fNIRS的测量可能受到自主神经活动和血压波动、心率、呼吸频率等生理因素的影响^[41],通过函数模型过滤信号和改进信号采集系统能一定程度上减少干扰。

tPBM作为一种新兴的无创性神经调控技术,相关研究仍处于起步阶段。现有研究所使用的刺激方法和研究结果存在较大的异质性,不同的tPBM刺激范式可能对脑功能起到不同的效果。例如,tPBM局灶刺激或全脑刺激可能通过增加区域脑血流、改变神经元兴奋性来发挥作用,聚焦刺激能够有效诱导大脑网络连接发生变化^[42];与连续刺激的tPBM相比,脉冲刺激的tPBM可能更好地改善认知功能^[43]。因此,针对各种脑部疾病进行更多的随机对照试验是必要的,未来还需阐明tPBM神经调控的作用机制,结合脑电图、功能磁共振成像、fNIRS等技术来探究其对脑功能的影响,明确其对各种脑部疾病的疗效。

参考文献

- [1] Pinti P, Tachtsidis I, Hamilton A, et al. The present and future use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for cognitive neuroscience[J]. *Ann N Y Acad Sci*,2020, 1464(1): 5—29.
- [2] Keles HO, Karakulak EZ, Hanoglu L, et al. Screening for Alzheimer's disease using prefrontal resting-state functional near-infrared spectroscopy[J]. *Front Hum Neurosci*, 2022, 16: 1061668.
- [3] Li X, Zhu Z, Zhao W, et al. Decreased resting-state brain signal complexity in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a multiscale entropy analysis[J]. *Biomed Opt Express*, 2018, 9(4): 1916—1929.
- [4] Li R, Rui G, Chen W, et al. Early detection of Alzheimer's disease using non-invasive near-infrared spectroscopy[J]. *Front Aging Neurosci*,2018, 10: 366.
- [5] Tang TB, Chan YL. Functional connectivity analysis on mild Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal aging using fNIRS[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*,2018, 2018: 17—20.
- [6] Hofmann A, Rosenbaum D, Int-Veen I, et al. Abnormally reduced frontal cortex activity during Trail-Making-Test in prodromal Parkinson's disease-a fNIRS study[J]. *Neurobiol Aging*,2021, 105: 148—158.
- [7] Lim SB, Yang CL, Peters S, et al. Phase-dependent brain activation of the frontal and parietal regions during walking after stroke: an fNIRS study[J]. *Front Neurol*,2022, 13: 904722.
- [8] Rieke JD, Matarasso AK, Yusufali MM, et al. Development of a combined, sequential real-time fMRI and fNIRS neurofeedback system to enhance motor learning after stroke[J]. *J Neurosci Methods*,2020, 341: 108719.
- [9] Arun KM, Smitha KA, Sylaja PN, et al. Identifying resting-state functional connectivity changes in the motor cortex using fNIRS during recovery from stroke[J]. *Brain Topogr*,2020, 33(6): 710—719.
- [10] Kim H, Lee G, Lee J, et al. Alterations in learning-related cortical activation and functional connectivity by high-definition transcranial direct current stimulation after stroke: an fNIRS study[J]. *Front Neurosci*,2023, 17: 1189420.
- [11] Kong Y, Peng W, Li J, et al. Alteration in brain functional connectivity in patients with post-stroke cognitive impairment during memory task: a fNIRS study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*,2023, 32(9): 107280.
- [12] Koyanagi M, Yamada M, Higashi T, et al. The usefulness of functional near-infrared spectroscopy for the assessment of post-stroke depression[J]. *Front Hum Neurosci*,2021, 15: 680847.
- [13] Henderson TA, Morries LD. Near-infrared photonic energy penetration: can infrared phototherapy effectively reach the human brain? [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 2191—2208.
- [14] Tsai CM, Chang SF, Chang H. Transcranial photobiomodulation add-on therapy to valproic acid for pentylentetrazole-induced seizures in peripubertal rats[J]. *J Biophotonics*,2020, 13(8): e202000095.
- [15] Zhao C, Li D, Kong Y, et al. Transcranial photobiomodulation enhances visual working memory capacity in humans[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(48): eabq3211.
- [16] Xuan W, Agrawal T, Huang L, et al. Low-level laser therapy for traumatic brain injury in mice increases brain derived neurotrophic factor (BDNF) and synaptogenesis[J]. *J Biophotonics*,2015, 8(6): 502—511.
- [17] Hamblin MR. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation[J]. *AIMS Biophys*,2017, 4(3):

- 337—361.
- [18] Wang X, Tian F, Reddy DD, et al. Up-regulation of cerebral cytochrome-c-oxidase and hemodynamics by transcranial infrared laser stimulation: a broadband near-infrared spectroscopy study[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(12): 3789—3802.
- [19] Zomorodi R, Loheswaran G, Pushparaj A, et al. Pulsed near infrared transcranial and intranasal photobiomodulation significantly modulates neural oscillations: a pilot exploratory study[J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 6309.
- [20] Musatov A, Robinson NC. Susceptibility of mitochondrial electron-transport complexes to oxidative damage. Focus on cytochrome C oxidase[J]. *Free Radic Res*, 2012, 46(11): 1313—1326.
- [21] Cardoso FDS, Barrett DW, Wade Z, et al. Photobiomodulation of cytochrome C oxidase by chronic transcranial laser in young and aged brains[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 818005.
- [22] Hosseini L, Farazi N, Erfani M, et al. Effect of transcranial near-infrared photobiomodulation on cognitive outcomes in D-galactose/AICl₃ induced brain aging in BALB/c mice[J]. *Lasers Med Sci*, 2022, 37(3): 1787—1798.
- [23] Semyachkina-Glushkovskaya O, Klimova M, Iskra T, et al. Transcranial photobiomodulation of clearance of beta-amyloid from the mouse brain: effects on the meningeal lymphatic drainage and blood oxygen saturation of the brain[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1269: 57—61.
- [24] Reinhart F, Massri NE, Torres N, et al. The behavioural and neuroprotective outcomes when 670 nm and 810 nm near infrared light are applied together in MPTP-treated mice[J]. *Neurosci Res*, 2017, 117: 42—47.
- [25] Strubakos CD, Malik M, Wider JM, et al. Non-invasive treatment with near-infrared light: a novel mechanisms-based strategy that evokes sustained reduction in brain injury after stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(4): 833—844.
- [26] Jahan A, Nazari MA, Mahmoudi J, et al. Transcranial near-infrared photobiomodulation could modulate brain electrophysiological features and attentional performance in healthy young adults[J]. *Lasers Med Sci*, 2019, 34(6): 1193—1200.
- [27] Pruitt T, Wang X, Wu A, et al. Transcranial photobiomodulation (tPBM) with 1,064-nm laser to improve cerebral metabolism of the human brain in vivo[J]. *Lasers Surg Med*, 2020, 52(9): 807—813.
- [28] Figueiro Longo MG, Tan CO, et al. Effect of transcranial low-level light therapy vs sham therapy among patients with moderate traumatic brain injury: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(9): e2017337.
- [29] Carneiro AMC, Poiani GC, Zaninotto AL, et al. Transcranial photobiomodulation therapy in the cognitive rehabilitation of patients with cranioencephalic trauma[J]. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, 2019, 37(10): 657—666.
- [30] Santos L, Olmo-Aguado SD, Valenzuela PL, et al. Photobiomodulation in Parkinson's disease: a randomized controlled trial[J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(3): 810—812.
- [31] Liu H, Nizamutdinov D, Huang JH. Transcranial photobiomodulation with near-infrared light: a promising therapeutic modality for Alzheimer's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(9): 1944—1945.
- [32] Paolillo FR, Luccas GAA, Parizotto NA et al. The effects of transcranial laser photobiomodulation and neuromuscular electrical stimulation in the treatment of post-stroke dysfunctions[J]. *J Biophotonics*, 2023, 16(4): e202200260.
- [33] Leisman G, Machado C, Machado Y, et al. Effects of low-level laser therapy in autism spectrum disorder[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1116: 111—130.
- [34] Kerppers FK, Dos Santos K, Cordeiro MER, et al. Study of transcranial photobiomodulation at 945-nm wavelength: anxiety and depression[J]. *Lasers Med Sci*, 2020, 35(9): 1945—1954.
- [35] Iosifescu DV, Norton RJ, Tural U, et al. Very low-level transcranial photobiomodulation for major depressive disorder: the ELAT-ED-3 multicenter, randomized, sham-controlled trial[J]. *J Clin Psychiatry*, 2022, 83(5): 21m14226.
- [36] Zivin JA, Albers GW, Bornstein N, et al. Effectiveness and safety of transcranial laser therapy for acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2009, 40(4): 1359—1364.
- [37] Wang X, Reddy DD, Nalawade SS, et al. Impact of heat on metabolic and hemodynamic changes in transcranial infrared laser stimulation measured by broadband near-infrared spectroscopy[J]. *Neurophotonics*, 2018, 5(1): 011004.
- [38] Wang X, Wanniarachchi H, Wu A, et al. Transcranial photobiomodulation and thermal stimulation induce distinct topographies of EEG alpha and beta power changes in healthy humans[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 18917.
- [39] Bulgarelli C, Blasi A, Arridge S, et al. Dynamic causal modelling on infant fNIRS data: A validation study on a simultaneously recorded fNIRS-fMRI dataset[J]. *Neuroimage*, 2018, 175: 413—424.
- [40] Li R, Nguyen T, Potter T, et al. Dynamic cortical connectivity alterations associated with Alzheimer's disease: an EEG and fNIRS integration study[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 21: 101622.
- [41] 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.
- [42] Dole M, Auboiroux V, Langar L, et al. A systematic review of the effects of transcranial photobiomodulation on brain activity in humans[J]. *Rev Neurosci*, 2023, 34(6): 671—693.
- [43] Tang L, Jiang H, Sun M, et al. Pulsed transcranial photobiomodulation generates distinct beneficial neurocognitive effects compared with continuous wave transcranial light[J]. *Lasers Med Sci*, 2023, 38(1): 203.