

慢性低氧暴露脑认知、结构和功能MRI研究进展

曹顺道¹, 吉维忠²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院神经内科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月21日; 录用日期: 2022年6月11日; 发布日期: 2022年6月22日

摘要

高原有着特殊的自然环境,其特点是低压、低氧、气候干燥寒冷、太阳辐射和紫外线照射强等,其中低压低氧是影响人体生理功能最显著的因素。大脑作为高耗氧器官,对低氧反应尤为敏感,低氧环境必然会对大脑造成不同程度的损害。既往研究表明,急性低氧环境暴露能造成学习、记忆等认知功能损害,但目前针对慢性低氧环境暴露诱导认知损害的相关研究较少。磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)因具有无创、无辐射、空间分辨率高、覆盖范围广及可重复性强等优势,已成为研究神经认知功能领域的主要手段。因此,深入研究慢性低氧人群的MRI对寻找神经认知功能损伤的影像学生物标记、早期预测、风险评估和治疗效果均具有重要意义。

关键词

慢性低氧, 磁共振成像, 脑结构, 脑功能

Advances in Cognitive, Structural and Functional MRI of Brain Exposed to Chronic Hypoxia

Shundao Cao¹, Weizhong Ji²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Neurology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: May 21st, 2022; accepted: Jun. 11th, 2022; published: Jun. 22nd, 2022

Abstract

The plateau has special natural environment, which is characterized by low pressure, low oxygen, dry and cold climate, strong solar radiation and ultraviolet radiation, among which low pressure and low oxygen are the most significant factors affecting human physiological functions. As an organ with high oxygen consumption, the brain is particularly sensitive to hypoxia, and hypoxia environment will inevitably cause damage to the brain to varying degrees. Previous studies have shown that acute hypoxic environmental exposure can cause cognitive impairment such as learning and memory, but there are few relevant studies on the cognitive impairment induced by chronic hypoxic environmental exposure. Magnetic Resonance Imaging (MRI) has become the main means to study neurocognitive function due to its advantages of non-invasive, non-radiation, high spatial resolution, wide coverage and strong repeatability. Therefore, an in-depth study of MRI in chronic hypoxia population is of great significance for finding imaging biomarkers of neurocognitive impairment, early prediction, risk assessment and therapeutic effect.

Keywords

Chronic Hypoxia, Magnetic Resonance Imaging, Brain Structure, Brain Function

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

我国高原面积幅员辽阔,是世界上高原面积最大的国家。高原地区低压、低氧、空气稀薄、低温、干燥等特殊高原环境对高原常住人群的身心健康造成严重威胁。随着经济发展、交通便利、旅游开发等原因,移居高海拔地区的人群逐渐增多,高原移居人群的健康得到越来越多的关注。脑作为重要耗氧器官,对低氧刺激尤为敏感,高原低氧会严重影响脑的生理功能,尤其是认知功能,对高原人群的生活与工作造成严重影响。有研究指出[1],慢性低氧人群认知功能损伤可能与大脑结构异常有关。认知功能损伤对学习、记忆、情感等多个方面产生不利影响,而且随着暴露时间延长认知损伤呈现维持或进行性加重趋势,认知损伤不会随机体的适应性变化而缓解。

近年来,随着新的成像手段、新的数据处理及图像分析、多种技术手段相结合的多模态影像研究方法不断更新发展,如基于体素的形态学分析(voxel-based morphometry, VBM)、扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、动脉自旋标记技术(arterial spin labeling, ASL)、磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)和功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)等技术,极大地促进了神经认知科学的进步,不仅能无创、可重复地对脑形态及结构进行分析,还能从能量代谢、功能连接、信息处理等方面提供更多证据。深入研究慢性低氧人群的MRI对寻找神经认知功能损伤的影像学生物标记、早期预测、风险评估和治疗效果均具有重要意义,因此,本文就慢性低氧暴露脑认知、结构和功能MRI等方面相关研究进展进行综述。

2. 慢性低氧暴露认知功能损伤研究

多项研究表明,慢性低氧暴露人群在记忆、情感、感知、运动等存在认知功能损伤。MA H等[2]对

长期低氧暴露人群进行事件相关电位测评发现, 长期低氧暴露人群的注意力及冲突控制能力受损。Hogan 等[3]人以居住于玻利维亚不同海拔地区世居人群为研究对象, 检测该人群中不同年龄阶段的脑功能改变。该研究发现, 与海拔高度 500 米世居人群相比, 海拔 2500 米与 3700 米世居人群在各个年龄段均可观测到运动反应速度、认知过程反应速度以及脑血流速度有明显的降低。Yan 等[4] [5]人比较了高海拔世居 3~4 代人群中的青年个体与人口学、社会学指标相匹配的低海拔世居对照人群。结果显示, 世居高海拔区人群在各项认知功能测试中反应速度均较低, 言语工作记忆与空间工作记忆任务反应时间延长, 提示世居后 3~4 代且自幼居住高海拔地区的人群中存在工作记忆与反应方面认知功能的降低。Chen 等[6]对移居西藏两年的 69 名参与者追踪研究, 发现在长期高海拔暴露后工作记忆和精神运动功能等认知功能受损。一项动物实验通过低压氧舱模拟海拔 5000 米低压低氧环境制备低氧模型, 结果表明, 持续低压缺氧暴露后大鼠的空间学习和记忆能力均降低[7]。此外, 在对一些慢性系统性缺氧疾病, 如慢性阻塞性肺病、睡眠呼吸暂停综合征等疾病的研究中发现, 慢性系统性低氧也可导致患者出现认知功能损伤[8]。而与之相反, 在对海拔高度 2260 m 居住 7 个月的人群与其对照人群进行了认知功能测试后发现没有显著的认知功能降低[9], 提示中等偏高海拔暴露可能不会对认知功能产生不利影响。上述结果的矛盾之处可能是由海拔高度与暴露时间的差异造成的。目前针对慢性低氧引起认知损害的最低海拔高度与暴露时间仍没有一致标准, 但多数研究表明, 慢性低氧暴露人群在感知、记忆、运动等多个领域存在认知功能损伤, 且损伤与暴露时间和海拔高度成正相关。

3. 慢性低氧暴露的影像学研究

3.1. 脑灰质形态学改变的研究

VBM 是一种无偏全面的、客观的、全自动的全脑结构形态分析技术, 能够对全脑灰质体积密度差异的变化进行全面的评估, 具有较强的准确性, 是客观评价大脑局部组织差异的一种重要方法[10]。VBM 显示的大脑结构改变对研究认识慢性低氧暴露人群神经认知功能损伤具有重要价值。Bao 等[11]研究发现, 与正常对照组相比, 慢性低氧组左侧颞下回、右侧颞中回、右侧岛叶、右侧尾状核、双侧豆状核灰质体积增大, 左侧枕中回、左侧颞中回灰质体积减小。刘彩霞等[12]研究显示, 与对照组相比, 慢性低氧暴露人群右侧舌回、后扣带回、双侧海马旁回及左侧颞下回灰质体积增加, 左侧前扣带回灰质体积减少。Yan 等[13]利用 VBM 分析发现, 高原世居人群扣带回、顶叶、楔前叶、中前侧额叶、枕叶皮层灰质厚度均有降低趋势, 且皮层厚度与海拔高度成反比。此外, Zhang 等[14]研究也发现了类似的结果, 高原移居 2 年人群的右侧中央后回与右侧额上回皮层厚度显著降低, 而右侧额中回、海马旁回、右侧前中颞叶、双侧脑桥前腹侧以及右侧小脑皮质的皮层厚度均有增加, 而且研究还发现额上回的灰质体积与精神旋转呈显著正相关, 中央后回的灰质体积分别与数字搜索反应时间和记忆反应时间呈显著负相关。研究发现[15]灰质增多可能与神经细胞增加、胶质细胞增生、突出增加及血管生成等相关, 灰质减少可能与缺氧新陈代谢副产物有关。通过上述相关研究发现, 与健康对照者相比, 慢性低氧人群多个脑区的灰质体积发生改变, 且这种改变可能是认知功能损伤的一个重要影像学标志。

3.2. 脑白质形态学改变的研究

DTI 通过标定组织内水分子的运动方向, 可以清晰地显示白质纤维的走向和分布, 是目前唯一可以非侵入性显示大脑内部纤维结构的成像方法[16] [17]。借助 DTI, 临床医生和研究人员可以直接看到脑白质纤维束的方向和连接, 有助于更深入的研究大脑微观结构和功能的连通性, 已广泛应用于术前评估、病理研究、神经心理学研究等领域。DTI 主要参考指标为各项异性指数(fractional anisotropy, FA), 反映了水分子各向异性分量在整个扩散张量中的比例, 其数值越大, 则水分子扩散的各向异性越大, 可以反映

神经髓鞘的数量及连贯性, 间接反映了白质纤维束的完整性。Zhang 等[14]基于纤维束的空间统计(Tract-based spatial statistics, TBSS)分析 DTI 数据发现移居高原 2 年人群胼胝体、放射冠、前纵束以及双侧海马等区域 FA 降低, 而上下纵束、胼胝体、皮质脊髓束以及皮质脑干束等区域 FA 增高, 在另一项对高原世居 3~4 代人群的研究发现, 双侧上下纵束、胼胝体、放射冠、后扣带回和皮质脊髓束等区域 FA 增高; 而视束、上纵束等区域 FA 降低[1]。除此之外, Chen 等[18]的研究也发现了类似结果, 慢性低氧暴露 2 年的健康人群右后放射冠、前放射冠、胼胝体压部 FA 值显著, 而上纵束、内囊右前肢、胼胝体对 FA 值降低, 并且发现表明右下纵束损伤可能与延迟言语记忆降低有关。以上结果表明, 与灰质类似, 慢性低氧暴露人群全脑白质散在出现 FA 改变, 表明大脑白质微观结构受损, 且这种改变可能是认知功能改变的基础。

3.3. 功能磁共振研究

脑 fMRI 是一种非侵入性的手段测量大脑动脉血中氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的比例率变化引起局部脑组织磁化率的信号变化, 来反映相应脑区神经活动变化的技术, 它具有较高的空间和时间分辨率及可重复性等优点, 已广泛的应用于中枢神经系统多种疾病的研究。fMRI 分为任务态 fMRI (task-state fMRI, ts-fMRI)和静息态 fMRI (resting-state fMRI, rs-fMRI)。

ts-fMRI 指让检查者完成特定任务或给予刺激, 部分脑区神经活动状态发生变化引起血液动力学的改变, 继而确定相应脑区的功能变化情况。Yan 等[4] [5]对高原移居人群进行 2-back 任务检测, 收集空间工作记忆相关的脑区改变, 结果显示, 高原移居人群的 2-back 任务准确率与对照人群相比没有显著差异, 但是反应时间显著延长; 同时, fMRI 结果显示, 两组人群任务相关反应脑区与激活模式均类似; 但是与对照人群相比, 高原移居人群在与工作记忆相关的左侧锥体、左侧颞上回激活度更高, 左侧枕中回激活度较低。除此之外, 研究人员还发现, 额叶皮层与中央前皮层的 BOLD 信号幅度与受试者工作记忆任务反应时间具有相关性。另一项研究发现, 与对照组相比, 高原移居人群额下回、额中回、枕中叶、小脑等语音工作记忆相关部位反应强度显著降低[13]。以上研究提示, 慢性低氧暴露可能导致工作记忆相关脑区功能性改变。

rs-fMRI 是让检查者处于安静状态, 在不做任何特定任务情况下进行磁共振采集, 避免了因研究任务设计和检查者个体差异对实验结果产生的影响, 可重复性强且易于操作, 在科研中应用较多。它常用的数据分析方法包括局部一致性(regional homogeneity, ReHo)、低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)、功能连接(functional connectivity, FC)。Bao 等[11]研究发现, 与对照组相比, 慢性低氧人群的左侧缘上回、左侧海马旁回、左侧颞中回自发脑活动增加, 右侧小脑杏仁核和右侧辅助运动区自发脑活动减少。Chen 等[19]用 rs-fMRI 方法研究比较高原移居人群静息态脑功能的变化, ReHo 分析显示, 高原移居人群右下侧感觉运动皮层 ReHo 显著增高, 且变化值与记忆搜索任务反应时间具有相关性。在另一项研究中[6], 发现高原移居人群双侧壳核、双侧颞上回、双侧顶上小叶、前扣带回、额内侧回以及小脑前叶 ReHo 显著降低, 双侧海马 ReHo 显著升高, 且研究者发现上述脑区神经活动减弱可能是工作记忆、精神运动功能降低的脑功能基础。同时, 慢性低氧暴露后引起颞上回、纹状体、扣带回等脑区与左侧壳核 FC 降低, 这些脑区具有感官知觉与处理、执行机制、工作记忆以及其他重要功能。此外, 基于 fMRI 数据的静息状态网络分析显示, 左右额顶叶、感觉运动和听觉网络的共激活显著降低。在左侧额顶叶网络中, 左侧角回的共激活强度降低, 而在右侧额顶叶网络中, 左侧中央前回和中央后回的共激活强度降低。研究人员发现高海拔暴露引起的上述静息状态网络的改变可能是执行控制障碍的功能基础[20]。Yuan H 等[7]通过动物实验研究发现, 与对照组相比, 模型组在双侧海马体、左内嗅皮层、左纹状体、左丘脑、双侧下丘脑、左脑桥、左髓质、左小脑前叶等脑区表现出 ALFF 显著降低, 研究者

认为模型组中这些大脑区域的异常激活可能与认知功能的变化有关。以上多种发 fMRI 分析方法均表明慢性低氧暴露人群的脑功能存在异常, 且与神经认知功能损害存在一定关系。此外, 静息状态网络揭示了特定大脑区域和局部网络的功能连接, 为研究大脑网络中的功能通信提供了新的视角。

除此之外, 一些学者还应用其他神经影像学技术研究慢性低氧暴露脑部改变, 如磁共振波谱是一种利用氢离子信号来确定脑组织代谢和生化改变, 通过检测中枢神经系统重要代谢产物, 如 N-乙酰天冬氨酸、肌酸、胆碱等及其比值变化来评价脑功能的成像技术; 动脉自旋标记是利用血液作为流动示踪剂, 不需要对比剂, 不依赖血脑屏障来定量评估脑血流灌注情况, 从血流灌注的角度为认知损伤的病理生理机制提供影像学证据。

4. 小结

综上所述, 慢性低氧暴露人群的脑结构、功能及代谢会发生改变, 包括区域灰质丢失, 白质纤维微结构改变, 静息状态下区域神经活动改变。并且这些改变可能与认知功能损伤相关。目前针对慢性低氧与脑结构、功能相关研究数量较少, 慢性低氧对大脑的影响的关键靶点和病理生理机制仍未精确阐明。慢性低氧暴露脑结构和功能异常的病理生理机制复杂, 还需要进一步扩大样本量进行纵向研究, 此外 MRI 新技术的发展结合多模态 MRI 的优势为研究慢性低氧人群神经认知功能改变提供更多更有价值的信息, 对于疾病的早期发现、早期干预、治疗和预后具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] Zhang, J., Yan, X., Shi, J., Gong, Q., Weng, X. and Liu, Y. (2010) Structural Modifications of the Brain in Acclimatization to High-Altitude. *PLOS ONE*, **5**, e11449. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011449>
- [2] Ma, H., Wang, Y., Wu, J., Wang, B., Guo, S., Luo, P., *et al.* (2015) Long-Term Exposure to High Altitude Affects Conflict Control in the Conflict-Resolving Stage. *PLOS ONE*, **10**, e0145246. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145246>
- [3] Hogan, A.M., Virues-Ortega, J., Botti, A.B., Bucks, R., Holloway, J.W., Rose-Zerilli, M.J., *et al.* (2010) Development of Aptitude at Altitude. *Developmental Science*, **13**, 533-544. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2009.00909.x>
- [4] Yan, X., Zhang, J., Gong, Q. and Weng, X. (2011) Adaptive Influence of Long Term High Altitude Residence on Spatial Working Memory: An fMRI Study. *Brain and Cognition*, **77**, 53-59. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2011.06.002>
- [5] Yan, X., Zhang, J., Gong, Q. and Weng, X. (2011) Prolonged High-Altitude Residence Impacts Verbal Working Memory: An fMRI Study. *Experimental Brain Research*, **208**, 437-445. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2494-x>
- [6] Chen, X., Zhang, Q., Wang, J., Liu, J., Zhang, W., Qi, S., *et al.* (2017) Cognitive and Neuroimaging Changes in Healthy Immigrants upon Relocation to a High Altitude: A Panel Study. *Human Brain Mapping*, **38**, 3865-6877. <https://doi.org/10.1002/hbm.23635>
- [7] Yuan, H., Wang, Y., Liu, P.F., Yue, Y.L., Guo, J.S. and Wang, Z.C. (2019) Abnormal Brain Activity in Rats with Sustained Hypobaric Hypoxia Exposure: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Chinese Medical Journal*, **132**, 2621-2627. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000495>
- [8] Olaithe, M., Bucks, R.S., Hillman, D.R. and Eastwood, P.R. (2018) Cognitive Deficits in Obstructive Sleep Apnea: Insights from a Meta-Review and Comparison with Deficits Observed in COPD, Insomnia, and Sleep Deprivation. *Sleep Medicine Reviews*, **38**, 39-49. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.03.005>
- [9] Zhang, J., Liu, H., Yan, X. and Weng, X. (2011) Minimal Effects on Human Memory Following Long-Term Living at Moderate Altitude. *High Altitude Medicine & Biology*, **12**, 37-43. <https://doi.org/10.1089/ham.2009.1085>
- [10] Nemoto, K. (2017) Understanding Voxel-Based Morphometry. *Brain and Nerve [Shinkei kenkyu no shinpo]*, **69**, 505-511.
- [11] Bao, H., He, X., Wang, F. and Kang, D. (2021) Study of Brain Structure and Function in Chronic Mountain Sickness Based on fMRI. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article ID: 763835. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.763835>
- [12] 刘彩霞, 鲍海华, 李伟霞, 赵希鹏, 吴有森, 张红迁, 等. 慢性高原病患者脑灰质变化的VBM-MRI研究[J]. 磁共振成像, 2014, 5(3): 211-215.
- [13] Yan, X., Zhang, J., Shi, J., Gong, Q. and Weng, X. (2010) Cerebral and Functional Adaptation with Chronic Hypoxia

- Exposure: A Multi-Modal MRI Study. *Brain Research*, **1348**, 21-29. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.06.024>
- [14] Zhang, J., Zhang, H., Li, J., Chen, J., Han, Q., Lin, J., *et al.* (2013) Adaptive Modulation of Adult Brain Gray and White Matter to High Altitude: Structural MRI Studies. *PLOS ONE*, **8**, e68621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068621>
- [15] Zatorre, R.J., Fields, R.D. and Johansen-Berg, H. (2012) Plasticity in Gray and White: Neuroimaging Changes in Brain Structure during Learning. *Nature Neuroscience*, **15**, 528-536. <https://doi.org/10.1038/nn.3045>
- [16] Varentsova, A., Zhang, S. and Arfanakis, K. (2014) Development of a High Angular Resolution Diffusion Imaging Human Brain Template. *NeuroImage*, **91**, 177-186. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.009>
- [17] Basser, P.J., Mattiello, J. and Lebihan, D. (1994) MR Diffusion Tensor Spectroscopy and Imaging. *Biophysical Journal*, **66**, 259-267. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(94\)80775-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(94)80775-1)
- [18] Chen, X., Li, H., Zhang, Q., Wang, J., Zhang, W., Liu, J., *et al.* (2019) Combined Fractional Anisotropy and Subcortical Volumetric Abnormalities in Healthy Immigrants to High Altitude: A Longitudinal Study. *Human Brain Mapping*, **40**, 4202-4212. <https://doi.org/10.1002/hbm.24696>
- [19] Chen, J., Fan, C., Li, J., Han, Q., Lin, J., Yang, T., *et al.* (2016) Increased Intraregional Synchronized Neural Activity in Adult Brain after Prolonged Adaptation to High-Altitude Hypoxia: A Resting-State fMRI Study. *High Altitude Medicine & Biology*, **17**, 16-24. <https://doi.org/10.1089/ham.2015.0104>
- [20] Chen, X., Liu, J., Wang, J., Xin, Z., Zhang, Q., Zhang, W., *et al.* (2021) Altered Resting-State Networks May Explain the Executive Impairment in Young Health Immigrants into High-Altitude Area. *Brain Imaging and Behavior*, **15**, 147-156. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00241-1>