

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220298

· 综述 ·

脑功能与结构磁共振成像在慢性阻塞性肺疾病中的应用研究进展

于清扬, 刘士远*

海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院医学影像科, 上海 200003

[摘要] 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种最常见的慢性肺疾病,其主要特征是慢性不可逆性气道受阻。患者长期气流受限引起大脑供氧量减少,易引起大脑功能与结构的一系列改变。近年来很多MRI技术应用于COPD患者的研究。本文主要从静息态功能磁共振成像、基于体素的形态测量及弥散张量成像3个方面,对基于脑功能与结构成像技术在COPD中的研究进展进行综述。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病;静息态功能磁共振成像;基于体素的形态测量;弥散张量成像

[引用本文] 于清扬,刘士远.脑功能与结构磁共振成像在慢性阻塞性肺疾病中的应用研究进展[J].海军军医大学学报,2025,46(2):234-238.DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20220298.

Application of functional and structural magnetic resonance imaging of brain in chronic obstructive pulmonary disease: research progress

YU Qingyang, LIU Shiyuan*

Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

[Abstract] Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common chronic lung diseases, which is characterized by chronic irreversible airway obstruction. Chronic airflow restriction causes a decrease in oxygen supply to the brain, which inevitably leads to a series of changes in brain function and structure. In recent years, many magnetic resonance imaging (MRI) technology has been applied to explore the brain function and structure of COPD. Resting-state functional MRI, voxel-based morphometry, and diffusion tensor imaging are reviewed in this article to discuss the recent research progress of brain function and structure imaging study in COPD.

[Key words] chronic obstructive pulmonary disease; resting-state functional magnetic resonance imaging; voxel-based morphometry; diffusion tensor imaging

[Citation] YU Q, LIU S. Application of functional and structural magnetic resonance imaging of brain in chronic obstructive pulmonary disease: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(2): 234-238. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220298.

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是肺和气管对有害气体或异常颗粒介导性炎症反应的慢性呼吸系统疾病,其特征为持续性气流受限,通常呈进行性发展,但部分患者可以治愈及预防^[1]。COPD患者由于长期通气不足易引起肺泡有效气血交换降低,导致血液中的氧含量降低及二氧化碳气体滞留,进而发生动脉血气异常^[2]。虽然大脑质量仅占人体体重的2%,但耗氧量却占全身耗氧量的20%,大脑对于缺氧的耐受性极差^[3]。因此,COPD患者长期不可逆的气流受限

将会引起大脑供氧量减少,不可避免地造成神经元损伤,进而对大脑功能及结构造成一系列影响。

随着MRI技术和相关图像分析方法的不断发展,静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)、基于体素的形态测量(voxel-based morphometry, VBM)、弥散张量成像等技术逐渐应用于COPD,对深入理解COPD发病机制及相关脑区的结构与功能改变的重要价值日益凸显。然而不同学者的研究在设计、实验方法和分析结果等方面都存在许多差异,

[收稿日期] 2022-04-12 [接受日期] 2022-11-14

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(81930049)。Supported by Key Program of National Natural Science Foundation of China (81930049)。

[作者简介] 于清扬,博士生,住院医师。E-mail: 235937917@qq.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81886012, E-mail: radiology_cz@163.com

本文主要从 rs-fMRI、VBM 及弥散张量成像 3 个方面对脑功能与结构成像在 COPD 中的研究进展进行综述分析,以期对此类研究的进一步研究方向提供参考。

1 rs-fMRI

rs-fMRI 是基于血氧水平依赖的一种功能 MRI 方法,主要研究大脑在静息态时血氧水平依赖信号的自发活动,具有操作简便、患者依从性好等优点,目前已被广泛用于神经系统疾病及神经精神疾病的病理生理机制研究^[4-7]。低频振幅 (amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)、局部一致性 (regional homogeneity, ReHo) 以及度中心性 (degree centrality, DC) 是 rs-fMRI 检测的指标,反映了静息状态下局部自发性脑部活动的强度和人脑内源性神经生理过程^[8]。

Herigstad 等^[9]对 41 例 COPD 患者及 40 名健康志愿者进行 rs-fMRI 扫描,发现 COPD 患者表现出内侧前额叶皮质和前扣带皮质激活,这与视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 对单词提示的反应相关,活动度与患者对抑郁、疲劳和呼吸困难警觉性问卷的反应独立相关,前岛叶、外侧前额叶皮质和楔前叶的激活与 VAS 及呼吸困难量表相关。Zhang 等^[10]对 25 例稳定期 COPD 患者及 25 名健康志愿者进行 rs-fMRI 扫描,发现 COPD 患者全脑功能 MRI 分析显示, COPD 患者双侧后扣带回和右舌回 ALFF 值显著降低,左中央后回 ALFF 值增加;在控制动脉血氧饱和度后, COPD 患者仅显示左中央后回 ALFF 值增加;感兴趣区分析显示, COPD 患者左中央前回 ALFF 值降低,左尾状核 ALFF 值增加;同时所有受试者中,双侧扣带回后回和右舌回的 ALFF 与视觉再现呈正相关。Lu 等^[11]对 28 例 COPD 患者和 26 名健康受试者进行 rs-fMRI 扫描,发现 COPD 患者双侧基底节及右丘脑 ALFF 值降低, ALFF 异常与动脉血氧分压、第 1 秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV1) 相关,补充吸氧后,对照组基底节和右丘脑的 ALFF 值明显升高, COPD 患者无明显升高。以上研究结果表明, COPD 患者大脑中有异常的自发功能活动,这可能是缺氧、高碳酸血症和炎症共同作用的结果,区域自发神经元活动的改变可能与视觉认知能力的缺陷有关。这些发现表明,

大脑情绪回路可能参与调控 COPD 患者的呼吸困难,并受到抑郁、疲劳和警觉的影响。

有别于前者的研究, Li 等^[12]则使用了 DC 分析方法,探讨内在 COPD 功能枢纽模式的变化,并使用基于种子点的功能连接 (functional connectivity, FC) 对这些异常中枢与剩余大脑之间的连接进行了研究。该研究纳入 19 例稳定期的 COPD 患者和 20 名健康志愿者,分析发现 COPD 患者右侧舌回、双侧辅助运动区和右侧中央旁小叶的 DC 明显降低,同时发现 COPD 患者右侧舌回 DC 下降与 FEV1 呈正相关。该研究推测 COPD 患者大脑中存在固有的功能中枢和连通性改变可能反映 COPD 患者大脑中的信息沟通异常,这些发现可能有助于从全脑功能连接理解 COPD 相关认知障碍的机制。Wang 等^[13]纳入 45 例稳定期 COPD 患者和 40 名健康志愿者,利用 FC 来评估网络水平的功能变化,发现 COPD 患者主要表现为视觉网络、额顶叶网络等脑区 FC 下降。后续相关分析显示, COPD 患者视觉网络、额顶叶网络 FC 下降与蒙特利尔认知评分 (Montreal cognitive assessment, MoCA)、语言域评分、注意域评分及病程呈正相关。该项研究表明视觉网络和额顶叶网络萎缩的 FC 参与了 COPD 稳定患者轻度认知障碍的神经机制。

2 VBM

VBM 是一种基于体素水平的脑 MRI 分析方法,可定量计算给定脑区灰质、白质体积与密度等的改变,精确显示不同疾病所引起的脑组织结构改变。VBM 的基本方法是对脑 MRI 进行标准化、分割、平滑、建模,然后用统计参数检验显示的灰质或白质脑区是否有组间差异^[14]。VBM 有助于了解大脑的详细解剖变化,并将这些发现与神经症状联系起来,可以提供关于大脑结构的客观、公正的信息。近年来,基于 VBM 的脑结构研究已被广泛应用于神经精神疾病^[15-17]。

Zhang 等^[18]最先使用 VBM 方法对 25 例稳定期 COPD 患者及 25 名健康对照者进行数据采集与分析,并进行一系列神经心理测试,发现 COPD 患者边缘和旁边缘结构灰质密度降低,包括右侧直回、左侧中央前回、双侧扣带回前和中回、双侧颞上回、双侧岛叶前延伸至 Rolandic 盖、双侧丘

脑/枕核和左侧尾状核,部分降低区域的灰质密度与动脉血氧分压和视觉任务呈正相关,与病程呈负相关。另一项研究基于VBM分析显示,COPD患者大脑部分区域灰质体积显著降低,包括左侧楔前叶、双侧距状沟、右侧颞上回/颞中回、双侧梭状回和右侧顶叶下叶,并发现肺活量与胼胝体中的灰质体积相关^[19]。彭兆辉等^[20]对60例中度至重度COPD患者及55名年龄、性别、受教育程度匹配的健康受试者进行T1加权成像扫描,应用VBM方法评估脑灰质体积的改变,发现与对照组相比,COPD组灰质体积降低的脑区为双侧颞中回、右侧枕中回、右侧额下回、双侧缘上回、左侧额中回、左侧中央前回、左侧楔前叶;灰质体积增加的脑区为双侧纹状体。并且发现COPD组的部分灰质异常与肺功能、动脉血气分析指标及MoCA相关。稳定期COPD患者存在多个脑区灰质体积的异常,部分灰质体积的变化与肺功能、动脉血气分析及MoCA相关,这些发现可能为COPD脑功能研究提供新的见解。Wang等^[13]使用相同方法对45例稳定期COPD患者和40名健康受试者进行rs-fMRI扫描发现,稳定期COPD患者左侧边缘上回/中央前回、双侧后中扣带皮质、右侧枕中回和右侧边缘上回的灰质体积均较健康对照组降低。

Ryu等^[21]收集6例重度COPD患者、13例中度COPD患者与12例健康对照者进行VBM分析,发现重度和中度COPD患者的灰质容积均无显著的区域差异。而Yin等^[22]对26例重度COPD患者、29例中度COPD患者、29例轻度COPD患者及31名无COPD的对照者进行VBM分析,结果显示对照者与轻度COPD患者脑部结构差异无统计学意义;中度COPD患者左侧额中回和右侧额下回三角区萎缩,重度COPD患者灰质体积变化则最大,部分灰质体积与MoCA评分和FEV1相关。可见,COPD患者的灰质表现出进行性的结构损害,同时肺功能水平受损,这提示早期临床干预的重要性。以上研究结果中灰质体积改变的脑区各不相同,但总结认为COPD患者相关区域灰质缺失与疾病的严重程度有关,可能是COPD病理生理及心理变化的基础,而灰质体积改变是否为COPD所引起的继发改变目前尚不清楚。VBM方法还被用于多种慢性疼痛病例的研究,通过对疾病治疗前后进行VBM分析,提示灰质体积改变可能是疾病所引起的继发

性改变^[23]。

3 弥散张量成像

弥散张量成像是由弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)发展而来的一种MRI技术,能在三维空间内定量分析活体组织内水分子扩散特性,通过水分子在细胞间的运动来反映神经纤维的解剖结构及变性程度等^[24-25]。弥散张量成像在神经病变中应用的主要参数有:各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、平均扩散率(mean diffusivity, MD)、轴向扩散率(axial diffusivity, AD)以及径向扩散率(radial diffusivity, RD)等^[26-27]。FA表示水分子各向异性成分占整个扩散张量的比率,MD反映脑白质中水分子的平均扩散能力,AD为平行于神经纤维方向的扩散系数,而RD则表示垂直于神经纤维方向的扩散系数^[24-25, 28]。

Dodd等^[29]最先对25例COPD患者及25例健康对照者进行弥散张量成像扫描,发现COPD患者的白质微观结构完整性被破坏,白质纤维束中FA值呈显著降低、MD值呈显著增高,差异区域占整个白质骨架体素的46%。Zhang等^[18]使用基于纤维束示踪的空间统计分析(tract-based spatial statistics, TBSS)方法对25例稳定期的COPD患者及25名健康对照者进行分析,发现COPD患者双侧上放射冠、双侧上下纵束、双侧视放射、双侧舌回、左侧海马旁回和穹窿的FA值降低、RD值增高。Ryu等^[21]则发现,与健康对照者相比,重度COPD患者脑皮质、额顶叶白质FA值增高,而中度COPD患者未发现明显异常改变。Yin等^[22]对26例重度、29例中度、29例轻度COPD患者和31名健康志愿者完成了MoCA和FEV1测试,并进行TBSS分析发现,白质变化主要表现在上放射冠、后放射冠、胼胝体及扣带回,重度COPD患者脑白质的变化最为广泛。部分白质纤维束的改变与MoCA评分和FEV1相关。Lee等^[30]对13例男性COPD患者及13名年龄、性别匹配的健康对照者进行TBSS分析,发现COPD患者在皮质脊髓束、丘脑、下丘脑、大脑脚和中脑AD值降低。目前虽然弥散张量成像技术用于COPD的研究所得出的差异脑区各异,但所得初步研究结果显示COPD患者脑白质的改变与疾病严重程度有关,并且呈多参数变化,但是由于各项实验研究对象以及分组情

况的差异性,尚需更多的实验积累来进行进一步的验证。

4 小 结

脑功能及结构MRI技术对于检测COPD患者脑自发功能活动和灰质及白质结构完整性具有重要作用,为发现COPD鉴别及预后的脑部稳定影像学标记提供了可能性。然而COPD患者功能及结构MRI研究结果的争议颇多,已有的研究支持COPD患者大脑中有异常的自发功能活动,但相应脑区的形态学改变结论各异,需要大量样本及进一步的研究来验证。在各项MRI研究中,学者所选取的实验机器、扫描参数,以及后处理软件和示踪阈值各不相同,可能影响实验结果的解释,同类研究采取的各项参数亟待统一。

目前MRI在COPD的研究中,脑功能及结构MRI技术的应用与研究还属于发展阶段,脑功能及结构MRI技术在COPD疾病中的临床应用价值仍需要大量的实验研究作为理论依据。在COPD的研究中以稳定期的患者研究居多,已有研究中有分组纳入轻度、中度及重度的COPD患者,今后研究中可增大样本量的同时进一步探讨COPD患者磁共振指标在不同发病程度之间的差异。COPD患者神经元的损伤已在临床症状中表现出来,如视觉空间与执行功能、命名、注意等认知功能的异常,因此今后应进一步探讨COPD患者认知相关脑区在MRI上的表现。

[参考文献]

- [1] HESS M W. The 2017 global initiative for chronic obstructive lung disease report and practice implications for the respiratory therapist[J]. *Respir Care*, 2017, 62(11): 1492-1500. DOI: 10.4187/respcare.05402.
- [2] MORLINO P, BALBI B, GUGLIELMETTI S, et al. Gait abnormalities of COPD are not directly related to respiratory function[J]. *Gait Posture*, 2017, 58: 352-357. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2017.08.020.
- [3] ERECIŃSKA M, SILVER I A. Tissue oxygen tension and brain sensitivity to hypoxia[J]. *Respir Physiol*, 2001, 128(3): 263-276. DOI: 10.1016/s0034-5687(01)00306-1.
- [4] LUO C, SONG W, CHEN Q, et al. Reduced functional connectivity in early-stage drug-naive Parkinson's disease: a resting-state fMRI study[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(2): 431-441. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.08.018.
- [5] VAN DER SALM S M, VAN DER MEER J N, NEDERVEEN A J, et al. Functional MRI study of response inhibition in myoclonus dystonia[J]. *Exp Neurol*, 2013, 247: 623-629. DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.02.017.
- [6] FANG W, LV F, LUO T, et al. Abnormal regional homogeneity in patients with essential tremor revealed by resting-state functional MRI[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69199. DOI: 10.1371/journal.pone.0069199.
- [7] TU Y, WEI Y, SUN K, et al. Altered spontaneous brain activity in patients with hemifacial spasm: a resting-state functional MRI study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(1): e0116849. DOI: 10.1371/journal.pone.0116849.
- [8] FOX M D, RAICHLE M E. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(9): 700-711. DOI: 10.1038/nrn2201.
- [9] HERIGSTAD M, HAYEN A, EVANS E, et al. Dyspnea-related cues engage the prefrontal cortex: evidence from functional brain imaging in COPD[J]. *Chest*, 2015, 148(4): 953-961. DOI: 10.1378/chest.15-0416.
- [10] ZHANG J, CHEN J, YU Q, et al. Alteration of spontaneous brain activity in COPD patients[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 1713-1719. DOI: 10.2147/COPD.S110089.
- [11] LU C Q, XU W, ZENG C H, et al. Altered amplitude of low-frequency fluctuation in basal Ganglia correlates to pulmonary ventilation function in COPD patients: a resting-state fMRI study[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(7): e01336. DOI: 10.1002/brb3.1336.
- [12] LI H, XIN H, YU J, et al. Abnormal intrinsic functional hubs and connectivity in stable patients with COPD: a resting-state MRI study[J]. *Brain Imaging Behav*, 2020, 14(2): 573-585. DOI: 10.1007/s11682-019-00130-7.
- [13] WANG W, WANG P, LI Q, et al. Alterations of grey matter volumes and network-level functions in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Neurosci Lett*, 2020, 720: 134748. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.134748.
- [14] 张敬,张成周,张云亭.基于体素的形态学测量技术临床应用进展[J].*国际医学放射学杂志*,2010,33(4):314-317. DOI: 10.3784/j.issn.1674-1897.2010.04.Z0402.
- [15] TU Y, YU T, WEI Y, et al. Structural brain alterations in hemifacial spasm: a voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study[J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(2): 1470-1474. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.07.036.
- [16] DESOUSA D D, MOAYEDI M, CHEN D Q, et al. Sensorimotor and pain modulation brain abnormalities

- in trigeminal neuralgia: a paroxysmal, sensory-triggered neuropathic pain[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66340. DOI: 10.1371/journal.pone.0066340.
- [17] ASAMI T, BOUIX S, WHITFORD T J, et al. Longitudinal loss of gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia: DARTEL automated analysis and ROI validation[J]. *Neuroimage*, 2012, 59(2): 986-996. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.066.
- [18] ZHANG H, WANG X, LIN J, et al. Grey and white matter abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study[J]. *BMJ Open*, 2012, 2(2): e000844. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-000844.
- [19] WANG C, DING Y, SHEN B, et al. Altered gray matter volume in stable chronic obstructive pulmonary disease with subclinical cognitive impairment: an exploratory study[J]. *Neurotox Res*, 2017, 31(4): 453-463. DOI: 10.1007/s12640-016-9690-9.
- [20] 彭兆辉,杨林峰,彭兆伟,等.基于VBM研究中度至重度COPD患者脑灰质体积变化[J]. *医学影像学杂志*, 2019, 29(11): 1832-1836.
- [21] RYU C W, JAHNG G H, CHOI C W, et al. Microstructural change of the brain in chronic obstructive pulmonary disease: a voxel-based investigation by MRI[J]. *COPD*, 2013, 10(3): 357-366. DOI: 10.3109/15412555.2012.752808.
- [22] YIN M, WANG H, HU X, et al. Patterns of brain structural alteration in COPD with different levels of pulmonary function impairment and its association with cognitive deficits[J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1): 203. DOI: 10.1186/s12890-019-0955-y.
- [23] GWILYM S E, FILIPPINI N, DOUAUD G, et al. Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(10): 2930-2940. DOI: 10.1002/art.27585.
- [24] THOMASON M E, THOMPSON P M. Diffusion imaging, white matter, and psychopathology[J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2011, 7: 63-85. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-032210-104507.
- [25] ALEXANDER A L, LEE J E, LAZAR M, et al. Diffusion tensor imaging of the brain[J]. *Neurotherapeutics*, 2007, 4(3): 316-329. DOI: 10.1016/j.nurt.2007.05.011.
- [26] CHEN H J, GAO Y Q, CHE C H, et al. Diffusion tensor imaging with tract-based spatial statistics reveals white matter abnormalities in patients with vascular cognitive impairment[J]. *Front Neuroanat*, 2018, 12: 53. DOI: 10.3389/fnana.2018.00053.
- [27] 李琼,于清扬,张泉.三叉神经痛病人三叉神经和脑白质改变的DTI研究[J]. *国际医学放射学杂志*, 2020, 43(5): 509-513. DOI: 10.19300/j.2020.L18256.
- [28] SMITH S M, JENKINSON M, JOHANSEN-BERG H, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data[J]. *Neuroimage*, 2006, 31(4): 1487-1505. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.024.
- [29] DODD J W, CHUNG A W, VAN DEN BROEK M D, et al. Brain structure and function in chronic obstructive pulmonary disease: a multimodal cranial magnetic resonance imaging study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(3): 240-245. DOI: 10.1164/rccm.201202-0355OC.
- [30] LEE S, PYUN S B, TAE W S. Reduced axial diffusivity and increased mode and T2 signals in cerebral white matter of chronic obstructive pulmonary disease using tract-based spatial statistics[J]. *Neuroradiology*, 2019, 61(7): 795-801. DOI: 10.1007/s00234-019-02178-0.

[本文编辑] 魏学丽