

脑胶质瘤病人静息态默认模式网络研究进展

刘东明 胡新华 刘 永 陈 玖 刘宏毅

【关键词】脑胶质瘤;默认模式网络;认知功能
【文章编号】1009-153X(2018)12-0821-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

脑胶质瘤占有所有原发性中枢神经系统肿瘤的32%,占中枢神经系统恶性肿瘤的81%^[1],目前仍以手术辅以放、化疗为主要治疗方式。脑胶质瘤病人常伴随认知功能障碍,可能与胶质瘤引起的脑区间网络异常相关,包括肿瘤同侧和对侧半球间脑区的网络连接^[2-4]。默认模式网络(default-mode network, DMN)与自发认知功能、外部环境监控功能、内部心理活动相关^[5]。研究胶质瘤病人DMN对于更好地理解疾病发生发展规律、指导重要脑网络保护及临床治疗评估具有重要意义。本文就脑胶质瘤DMN的研究历史、概念理论及目前相关研究进展进行综述。

1 DMN概述

1.1 DMN 概念提出 Raichle 等^[6]2001 年基于 PET 和静息态功能 MRI 研究首先提出 DMN,发现人脑在清醒、闭眼、无任务时,后扣带回/楔前叶、额叶中部等脑区在静息状态下比在绝大多数任务状态下有更强的激活,而在执行认知任务时,这种默认状态会被暂时悬挂,对应脑区呈现负激活状态。Greicius 等^[7]首次基于种子点静息态功能连接分析发现后扣带回/楔前叶与内侧前额叶、双侧角回、左背外侧前额叶等多个脑区存在功能连接,进一步证实存在 DMN。

1.2 DMN 的研究方法 近年来,对 DMN 的研究方法主要集中为:①基于种子点功能连接分析;②任务诱发激活或负激活;③低频振幅和局部一致性;④弥散张量成像技术;⑤独立成分分析;⑥分析复杂脑网络

的图论技术等。胶质瘤病人因肿瘤及瘤周水肿引起占位效应导致解剖移位,因此成为种子点分析方法中种子点选取及功能连接分析结果的一个重要混杂因素。目前,多项对脑肿瘤的研究采用成组的独立成分分析结合双回归分析,通过数据驱动减弱肿瘤带来的占位效应^[8]。

1.3 DMN 的结构基础 Greicius 等^[9]使用 DTI 分析发现后扣带回和内侧前额叶存在神经纤维连接。Hagmann 等^[10]通过弥散波谱成像研究发现后扣带回以及顶叶脑皮层部分脑区是人脑 DMN 中的结构核心节点。这些脑区组成能够连接所有主要结构模型的连接中心。DMN 结构连接与功能连接具有一致性,表明结构连接是 DMN 功能完整性的重要基础。

1.4 DMN 功能分区 目前, MRI 对 DMN 脑区定位结果基本一致,是一个复杂的系统,包含一系列功能上紧密联系的脑区。DMN 包括^[7,11,12]:后扣带回/楔前叶皮质, Brodmann 区 (Brodmann area, BA) 23/30/31/和 BA 7/19, 腹内侧前额叶皮质 BA 8/9/10/11/24/32, 双侧顶下小叶 BA39/40, 双侧颞下回皮质 BA 20/21, 双侧海马/海马旁皮质 BA 30/36/35。

1.5 DMN 功能假设 目前主要分为两方面,即支持内部心理活动和外部环境监测作用^[5,12-14],前者主要包括心理理论、道德决策、心智游移和白日梦等;后者假设默认网络使受试者保持一种探索状态,保持对外部环境广泛的、低水平的集中注意,以监测应对外部环境突发事件。上述功能在某种程度上相互协调,即默认网络可整合外部环境和内部资源,使个体更好的适应环境的动态变化。

2 胶质瘤病人静息态 DMN 的研究进展

2.1 胶质瘤对 DMN 的影响 研究显示,胶质瘤可引起 DMN 功能连接改变^[2,4,8,15-17]。Esposito 等^[15]发现脑胶质瘤病人 DMN 的功能连接在前额叶区明显下降,而在海马区域功能连接明显增强,这种改变与肿瘤等

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2018.12.022
基金项目:江苏省卫计委十三五“科教强卫工程”创新团队项目 (CXTDA2017050);国家自然科学基金(81701675);南京市医学科技发展项目(ZKX14044);南京市卫计委项目(H201540)
作者单位:210029 南京,南京医科大学附属脑科医院神经外科(刘东明、胡新华、刘 永、刘宏毅),神经精神病研究所(陈 玖),脑功能影像研究所(陈 玖、刘宏毅)
通讯作者:刘宏毅,E-mail:hyliu18@126.com

级相关。Harris 等^[16]研究发现胶质瘤病人的 DMN 完整性不同程度降低,并且这种改变与胶质瘤的等级密切相关,WHO 分级是 DMN 完整性的一个重要预测因素;他们同时发现,与额叶胶质瘤相比,左顶叶胶质瘤 DMN 更易受损,肿瘤位置对 DMN 连接强度有显著影响。Zhang 等^[2]基于种子点分析发现额叶胶质瘤病人双侧额顶叶脑区与后扣带回间的功能连接均减弱,且肿瘤病人半球内和半球间的功能连接对之间的相关系数增加。Ghumman 等^[8]运用数据驱动及种子点分析发现左侧半球肿瘤对 DMN 的连接影响巨大,还发现小脑肿瘤对 DMN 连接亦有影响。此外,Touvinen 等^[18]发现肿瘤位于重要功能节点区病人,如后扣带回,放疗后出现 DMN 连接整体而短暂的增强,他们推测这可能因为受肿瘤占位影响的中心节点部分重建了其在各网络间的协调作用。

2.2 脑胶质瘤病人脑网络与认知功能改变的关系
胶质瘤病人随疾病进展可出现认知功能改变,与肿瘤本身、手术、放化疗等密切相关^[19]。研究发现脑胶质瘤病人认知功能异常与脑网络的改变关系密切。van Dellen 等^[20]应用脑磁图对 10 例低级别胶质瘤病人术前术后网络改变进行研究,发现低等级胶质瘤术后默认网络连接增强与病人术后的言语记忆功能改善有关,而右侧额顶叶网络的连接增强与病人术后注意、工作记忆、执行功能改善相关。Maesawa 等^[4]发现脑胶质瘤病人的 DMN 及执行控制网络的功能连接明显下降,并且与认知功能有改变相关,右侧执行控制网络的连接改变与空间记忆有关,左侧执行控制网络的连接改变与注意力相关;而腹侧 DMN 与注意、工作记忆、总智商水平、言语智商相关。

3 DMN 研究在胶质瘤诊疗中的价值及展望

关于胶质瘤 DMN 研究表明其在临床应用上面可能存在巨大的潜力。Van Dellen 等^[20]研究表明手术可以部分改善低级别胶质瘤病人的认知功能,这种改善可以在脑磁图记录上得到体现。Burks 等^[21]对 40 例胼胝体胶质瘤进行研究,通过皮层下扣带回保留技术,尝试达到保护 DMN 并安全切除肿瘤的目的,为胶质瘤病人的认知保护提供新的思路。然而该方法需要病人保持术中清醒状态,并同时执行注意任务,对手术麻醉及病人配合度要求较高。

人脑连接组学观点认为,脑胶质瘤手术不能仅聚焦于肿瘤切除,更应聚焦大脑网络^[22]。DMN 是大脑静息态下最基础、最重要的网络之一,为大脑自主与自发意识行为的神经基础。目前,对胶质瘤 DMN

的研究仍停留在小样本阶段,且多局限于对特定脑区功能连接改变的研究,结合结构网络分析的研究较少。病人的异质性、影像数据采集参数的不一致、认知域量表及评分标准的差异使我们难以在不同研究间进行比较,相关研究结果需进一步验证。未来仍需高时间-空间分辨率、多模态下网络分析技术以及广认知域多维度的量表测评,以对胶质瘤病人的 DMN 功能、结构改变及其与认知功能关系进行研究,为更好理解脑肿瘤病人脑功能变化及代偿机制、疾病发展阶段及病人个性化的诊疗评价提供参考。

【参考文献】

[1] 中国脑胶质瘤协作组,中国脑胶质瘤基因组图谱计划. 中国脑胶质瘤分子诊疗指南[J]. 中华神经外科杂志, 2014, (5):435-444.

[2] Zhang H, Shi Y, Yao C, *et al.* Alteration of the intra- and cross-hemisphere posterior default mode network in frontal lobe glioma patients [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26972.

[3] Bartolomei F, Bosma I, Klein M, *et al.* How do brain tumors alter functional connectivity? A magnetoencephalography study [J]. *Ann Neurol*, 2006, 59(1): 128-138.

[4] Maesawa S, Bagarinao E, Fujii M, *et al.* Evaluation of resting state networks in patients with gliomas: connectivity changes in the unaffected side and its relation to cognitive function [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): 1-13.

[5] Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease [J]. *Ann NY Aca Sci*, 2008, 1124: 1-38.

[6] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, *et al.* A default mode of brain function [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(2): 676-682.

[7] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, *et al.* Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(1): 253-258.

[8] Ghumman S, Fortin D, Noel-Lamy M, *et al.* Exploratory study of the effect of brain tumors on the default mode network [J]. *J Neuro-Oncol*, 2016, 128(3): 437-444.

[9] Greicius MD, Supekar K, Menon V, *et al.* Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network [J]. *Cereb cort*, 2009, 19: 72-78.

[10] Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, *et al.* Mapping the structural core of human cerebral cortex [J]. *PLoS biol*,

- 2008, 6(7): 1479-1493.
- [11] 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(27): 9673-9678.
- [12] Raichle ME. The brain's default mode network [J]. Ann Rev Neurosci, 2015, 38: 413-427.
- [13] Mason MF, Norton MI, van Horn JD, *et al.* Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought [J]. Science, 2007, 315(5810): 393-395.
- [14] Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain [J]. Nat Rev Neurosci, 2001, 2(10): 685-694.
- [15] Esposito R, Mattei PA, Briganti C, *et al.* Modifications of default-mode network connectivity in patients with cerebral glioma [J]. PloS One, 2012, 7(7): 1-9.
- [16] Harris RJ, Bookheimer SY, Cloughesy TF, *et al.* Altered functional connectivity of the default mode network in diffuse gliomas measured with pseudo-resting state fMRI [J]. J Neuro-oncol, 2014, 116(2): 373-379.
- [17] Ghinda DC, Wu JS, Duncan NW, *et al.* How much is enough—Can resting state fMRI provide a demarcation for neurosurgical resection in glioma [J]? Neurosci Biobehav Rev, 2018, 84: 245-261.
- [18] Tuovinen N, De Pasquale F, Caulo M, *et al.* Transient effects of tumor location on the functional architecture at rest in glioblastoma patients: three longitudinal case studies [J]. Rad Oncology, 2016, 11(1): 1-18.
- [19] 胡新华, 刘宏毅. 脑胶质瘤与认知功能障碍[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2014, (9): 430-432.
- [20] Van Dellen E, De Witt Hamer PC, Douw L, *et al.* Connectivity in MEG resting-state networks increases after resective surgery for low-grade glioma and correlates with improved cognitive performance [J]. NeuroImage Clin, 2012, 2: 1-7.
- [21] Burks JD, Bonney PA, Conner AK, *et al.* A method for safely resecting anterior butterfly gliomas: the surgical anatomy of the default mode network and the relevance of its preservation [J]. J Neurosurg, 2017, 126(6): 1795-1811.
- [22] Duffau H. Surgical neurooncology is a brain networks surgery: a "connectomic" perspective [J]. World Neurosurg, 2014, 82(3-4): e405-407.