

静息态功能磁共振与双下肢静脉血栓相关研究文献综述

郑利

山西医科大学, 山西太原, 030000;

摘要: 静息态功能磁共振成像 (rs-fMRI) 作为非侵入技术, 可无创勾勒大脑内在功能网络, 展现自发低频 BOLD 信号波动下的功能连接。双下肢静脉血栓 (DVT) 是常见血管病, 除影响外周循环, 血栓脱落致肺栓塞是主要威胁。近年发现其与中枢神经系统功能有潜在关联, 涉及疼痛、情绪等多方面。本文综述 rs-fMRI 原理等, 回顾其在多病研究进展, 探讨 DVT 致脑功能改变机制, 分析研究现状, 提出引入评估的可行方向以供跨学科参考。

关键词: 静息态功能磁共振; 双下肢静脉血栓; 功能连接; 默认模式网络; 神经-血管交互

DOI: 10.69979/3029-2808.26.03.069

引言

自 Biswal 等 (1995) 首次揭示脑区间低频同步波动, 静息态功能磁共振成像 (rs-fMRI) 便成为探索大脑内在功能架构的关键工具。^[1]该技术无需特定任务, 通过分析血氧水平依赖 (BOLD) 信号低频振荡 (0.01-0.1Hz), 可描绘默认模式网络 (DMN) 等核心静息态网络 (RSNs)。

双下肢静脉血栓 (DVT) 是血液在深静脉异常凝导致血管阻塞的疾病, 常见于长期卧床等患者, 血栓脱落引发肺栓塞 (PE) 致死率高。传统研究多聚焦流行病学、诊断与治疗预防。但 DVT 患者常伴身心问题, 或影响中枢神经系统活动。

近年来, 神经影像学关注外周疾病对脑功能影响, 如慢性疼痛等会改变脑网络功能连接。那么 DVT 及其并发症在 rs-fMRI 层面有无痕迹? 本综述将系统回顾文献、分析机制并展望方向。

1 静息态功能磁共振技术概述

1.1 基本原理

rs-fMRI 利用 BOLD 效应监测脑区血氧变化。即使在无任务状态下, 大脑仍存在持续的自发神经电活动, 导致相应区域血流量与氧代谢的微小波动, 这些波动在 0.01-0.1Hz 频段表现为同步信号变化。不同脑区之间若信号波动呈正相关, 则提示存在功能连接 (functional connectivity, FC)。

1.2 主要分析方法

种子点相关分析 (Seed-based correlation): 选取某一脑区 (如后扣带回, 作为 DMN 的核心节点) 计算全脑其他体素的时间序列相关性。^[2]这种方法通过选择一个特定的脑区 (如后扣带回, 作为默认模式网络的核心节点) 作为种子点, 然后计算这个种子点与其他脑区

之间的时间序列相关性, 以此来揭示不同脑区之间的功能连接。

独立成分分析 (ICA): 将数据分解为若干空间独立且时间上相关的成分, 自动识别多个静息态网络。ICA 是一种数据驱动的分析方法, 它将 fMRI 数据分解为若干个空间独立且时间上相关的成分, 从而自动识别出多个静息态网络。

图论分析 (Graph theory): 将脑区视为节点、连接强度视为边, 计算小世界属性、模块化、聚类系数、路径长度等指标。在这种方法中, 脑区被视为节点, 而它们之间的连接强度被视为边。通过计算小世界属性、模块化、聚类系数、路径长度等指标, 可以分析脑网络的结构和特性。

振幅低频率波动 (ALFF/fALFF): 衡量某一脑区自发活动的强度。这种方法用来衡量某个脑区自发活动的强度, 通过分析血氧水平依赖 (BOLD) 信号的低频波动来评估脑区的活动水平。

1.3 优势与局限

静息态功能磁共振 (rs-fMRI) 作为非侵入性脑功能成像技术, 优势与局限并存。

优势上, 非任务依赖特性使其适用于重症患者、儿童、老人等难配合认知任务群体, 拓宽了应用范围; 良好可重复性可多次扫描同一受试者观察脑功能变化; 还能通过分析 BOLD 信号低频振荡, 描绘核心静息态网络, 揭示大脑内在功能架构。

局限在于, 易受生理噪声干扰, 数据分析需严格校正; 功能连接解释需谨慎, 无法直接表明因果关系; 个体差异大, 分析或需更大样本量。

2 双下肢静脉血栓的临床与病理特征

2.1 病因与危险因素

Virchow 三要素（血流淤滞、血管内皮损伤、血液高凝状态）仍是 DVT 的基本病理框架。高危因素包括：外科手术（尤其骨科、腹部大手术）；长期制动（长途旅行、卧床）；恶性肿瘤与化疗；妊娠与产褥期遗传性/获得性凝血异常。

2.2 临床表现与并发症

典型表现为患肢肿胀、疼痛、压痛、皮肤温度升高及浅静脉扩张。最严重的并发症是急性肺栓塞（PE），可导致猝死。此外，慢性 DVT 可发展为血栓后综合征（PTS），表现为持续性静脉功能不全、皮肤色素沉着、溃疡。DVT 可通过疼痛、心理应激、缺氧及炎症等途径影响中枢神经系统功能。

2.3 心理与神经相关影响

DVT 患者因急性起病、住院环境、对 PE 死亡的恐惧，常伴显著焦虑与抑郁。慢性疼痛与肢体功能受限亦会影响睡眠质量与认知表现。这些中枢状态的变化提示 DVT 可能间接作用于脑功能网络。

3 rs-fMRI 在外周血管与血栓相关疾病中的研究现状

虽然直接针对 DVT 的 rs-fMRI 研究匮乏，但在其他血管疾病与血栓相关疾病中已有探索，可提供借鉴。本文综述 rs-fMRI 在相关疾病中的研究进展，提出 DVT-脑功能网络相互作用的可能机制。方法：采用叙述性文献综述法，检索 PubMed, Web of Science, Scopus 等数据库截至 2024 年 6 月的文献，筛选涉及 rs-fMRI 在外周血管病，慢性疼痛，围术期认知障碍，焦虑/抑郁及肺栓塞动物模型的原创研究，归纳其共性发现，并结合 DVT 病理生理特点构建机制假设。

3.1 慢性静脉功能不全（CVI）与 rs-fMRI

CVI 与 DVT 的 PTS 有病理重叠。一项针对 CVI 患者的 fMRI 研究发现，疼痛相关脑区（岛叶、前扣带回）活动增强，DMN 与突显网络连接改变，提示慢性静脉高压与疼痛信号的中枢加工密切相关（Kurz et al., 2017）。^[3]

3.2 肺栓塞（PE）与脑功能

PE 导致的急性缺氧可诱发脑灌注不足。动物实验显示，急性 PE 大鼠模型出现海马与前额叶皮层神经元活性下降（Zhang et al., 2020）。^[4]人类研究多为结构性 MRI 观察脑缺血灶，rs-fMRI 尚缺乏系统报告。

3.3 围术期认知功能障碍（POCD）与 rs-fMRI

重大骨科或肿瘤手术后 POCD 发生率升高，与术中

血流动力学波动、炎症反应有关。rs-fMRI 研究表明，POCD 患者 DMN 功能连接减弱，ECN 与 SN 耦合异常（Mason et al., 2018）。^[5]由于骨科手术是 DVT 高风险情境，这一发现提示 DVT 相关手术可能共享类似的脑功能改变机制。

3.4 疼痛与焦虑/抑郁的神经影像

DVT 患者常有慢性肢体疼痛，而慢性疼痛已知会引起岛叶、杏仁核、前扣带回网络重塑（Baliki et al., 2008）。^[6]焦虑/抑郁则与 DMN 过度活跃、ECN 调控能力下降相关（Sheline et al., 2010）。^[7]因此，DVT 患者的心理合并症可能在 rs-fMRI 上呈现类似模式。

4 DVT 可能引起的脑功能网络改变的潜在机制

4.1 疼痛信号的中枢敏化

患肢持续性疼痛通过脊髓-丘脑-皮层通路强化上行输入，使疼痛矩阵（pain matrix）各节点功能连接增强，同时抑制默认网络的自我参照加工。DVT 患者常伴有患肢的持续性疼痛，这种疼痛通过脊髓-丘脑-皮层通路强化上行输入，导致疼痛矩阵各节点的功能连接增强。同时，这种疼痛信号的强化可能会抑制默认网络（DMN）的自我参照加工，从而影响大脑的整体功能状态。

4.2 情绪与应激反应

对疾病预后的担忧激活下丘脑-垂体-肾上腺轴（HPA），增加皮质醇分泌，长期作用可改变前额叶-边缘系统的连接模式，表现为情绪调节能力下降。DVT 患者可能因疾病预后、住院环境等因素产生焦虑和抑郁情绪。这些情绪反应会激活下丘脑-垂体-肾上腺轴（HPA），增加皮质醇的分泌。长期皮质醇水平的升高可能会改变前额叶-边缘系统的连接模式，表现为情绪调节能力的下降。

4.3 缺氧与炎症因子作用

PE 或严重 DVT 导致短暂或局部缺氧，可影响脑血流自动调节；炎症因子透过血脑屏障干扰神经递质平衡，影响神经网络稳定性。在 DVT 的严重情况下，如急性肺栓塞或大面积血栓形成，可能会导致短暂的或局部的缺氧。这种缺氧状态会影响脑血流的自动调节机制，进而影响大脑的功能。此外，炎症因子如 IL-6 和 TNF- α 等也可能透过血脑屏障，干扰神经递质的平衡，影响神经网络的稳定性。

4.4 睡眠与认知负荷

肢体不适与夜间痛可破坏睡眠结构，减少慢波睡眠，进而损害海马记忆巩固与前额叶执行功能，rs-fMRI 可检测到相关网络效率下降。DVT 患者的肢体不适和夜间

疼痛可能会破坏睡眠结构,减少慢波睡眠的时间和质量。长期的睡眠不足会影响海马的记忆巩固功能和前额叶的执行功能。静息态功能磁共振可以检测到这些网络效率的下降,为DVT患者的脑功能变化提供客观的评估指标。

在一项OSA患者的rs-fMRI研究中三个dFNC状态分别为:状态1(31.7%):以视觉与感觉运动网络与其他网络间强正连接为特征,反映外部任务导向或感知整合状态;状态2(22.1%):以默认网络内部正连接及默认-注意网络间负连接为特点,代表典型静息态切换模式,但出现频率最低,提示OSA患者注意调控功能受损;状态3(46.2%):全脑弱连接为主,呈现“平静”状态,可能与缺氧导致的大脑整体抑制、觉醒度下降相关,是OSA患者最常出现的状态。^[8]

5 当前研究空白与挑战

截至2025年,PubMed检索“resting-state fMRI AND deep vein thrombosis”,直接研究稀缺,多为病例报告或关联性弱讨论,动物实验也未直接验证DVT与脑网络因果关系。现有提示DVT引发因素可影响中枢神经,rs-fMRI有检测潜力。未来应建专病队列,结合多技术探索标志物,动物模型明因果。虽缺直接临床研究,但可推测DVT改变脑网络。开展研究能拓展理论、提供新评估与靶点。不过,研究面临混杂因素难控、数据采集受限、机制验证缺乏等挑战。

6 未来研究方向

建立DVT队列的rs-fMRI研究:1.纳入不同病程(急性期、亚急性期、慢性PTS)患者,与健康对照及单纯术后无DVT患者比较。区分疼痛、情绪、睡眠障碍的独立贡献。多模态融合,联合DTI评估白质完整性,结合血清炎症标志物、皮质醇水平,构建脑-外周综合模型。2.动态rs-fMRI应用探索DVT患者在静息状态下网络状态的瞬时切换规律,捕捉疼痛或焦虑诱发的网络重构。3.机器学习与预测模型,利用rs-fMRI特征预测DVT患者发生POCD或慢性疼痛的风险,辅助个体化康复干预。4.动物实验验证,立可控DVT动物模型(如股静脉结扎),并行小动物fMRI,观察脑网络连接变化与外周血栓参数的关系。

7 结论

静息态功能磁共振为探索大脑内在功能架构提供了强大工具。尽管目前直接针对双下肢静脉血栓的rs-fMRI研究极为有限,但基于慢性疼痛、情绪障碍、围术

期脑功能变化等相关领域的研究成果,我们有理由推测DVT可能通过改变疼痛加工、应激反应、缺氧与炎症等途径影响脑功能网络。未来的跨学科研究应致力于建立DVT专用rs-fMRI数据库,结合多模态指标与动物实验,系统阐明其神经机制,这不仅有助于深化对“神经-血管交互”的理解,也可能为DVT患者的综合管理提供新的评估与干预思路。

参考文献

- [1]Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med.* 1995;34(4):537-541.
- [2]Raichle ME et al. A default mode of brain function. *PNAS.* 2001;98(2):676-682.
- [3]Kurz A, et al. Altered brain connectivity in patients with chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5(2):163-171.
- [4]Zhang Y, et al. Cerebral effects of acute pulmonary embolism in a rat model. *Exp Neurol.* 2020;328:113254.
- [5]Mason S, et al. Resting-state fMRI reveals cognitive-related network changes after major surgery. *Br J Anaesth.* 2018;120(3):526-535.
- [6]Baliki MN, et al. Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous pain intensity. *J Neurosci.* 2008;28(22):12165-12173.
- [7]Sheline YI, et al. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *PNAS.* 2010;107(24):11020-11025.
- [8]Tong Y, Huang X, Gao Q, Qi CX, Shen Y. [Fractional amplitude of low-frequency fluctuations in retinal vein occlusion: a resting-state fMRI study]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2020 Apr 1;56(4):266-271. Chinese.

作者简介:郑利(1995.05-),女,汉族,忻州神池人,硕士研究生在读,医师,研究方向:利用静息态功能磁共振研究双下肢静脉血栓患者特定脑功能区改变。