·中枢神经影像学·

衰老进程中脑氧代谢及灌注参数的变化规律研究

吴迪，朱文珍，张顺，张巨

【摘要】 **目的**：利用基于时间演变聚类分析(CAT)的定量磁化率成像(QSM)和定量血氧水平依赖成像(qBOLD)的脑氧代谢成像新技术“CAT-QQ”探讨健康人群衰老进程中脑氧代谢率($CMRO_2$)、氧摄取分数(OEF)和脑血流量(CBF)的变化规律。**方法**：前瞻性收集 108 例 20～70 岁健康志愿者，其中男 42 例，女 66 例。利用三维增强梯度回波 T_2^* 加权血管成像(ESWAN)及三维伪连续动脉自旋标记成像(3D-pCASL)重建静息状态下全脑体素水平 $CMRO_2$、OEF 及 CBF 参数图，并提取个体空间全脑灰质、全脑白质、不同脑叶和深部灰质核团的各参数值。分析比较各参数值在灰质与白质、男性与女性之间的差异，以及各参数值与年龄的相关性。**结果**：108 例志愿者全脑灰质的 $CMRO_2$ 和 CBF 高于白质，OEF 低于白质($P<0.05$)。女性全脑灰质与白质的 $CMRO_2$ 及 CBF 均高于男性($P<0.05$)，OEF 在不同性别间的差异无统计学意义。控制性别因素后，灰质 $CMRO_2$ 和 CBF 与年龄呈负相关($P<0.05$)，灰质 OEF 及白质各参数值与年龄无显著相关性。岛叶的 CBF、壳核的 $CMRO_2$ 以及尾状核的 $CMRO_2$、OEF 和 CBF 在不同年龄段之间的差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论**：健康人群衰老进程中大脑 $CMRO_2$ 及 CBF 逐渐减低且表现出性别差异，OEF 则相对稳定。CAT-QQ 脑氧代谢成像技术联合 3D-pCASL 可以对健康人群静息状态下的脑氧代谢及脑血流灌注进行精准测量，有望在临床疾病中展开应用以进一步探究脑氧代谢相关参数的病理变化机制。

【关键词】 衰老；脑氧代谢率；脑氧摄取分数；脑血流量；定量磁化率成像；定量血氧水平依赖成像

【中图分类号】R445.2；R33 【文献标志码】A 【文章编号】1000-0313(2023)07-0816-09

DOI：10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.07.002 开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Trajectories of cerebral oxygen metabolism and cerebral perfusion changes in aging WU Di, ZHU Wenzhen, ZHANG Shun, et al. Department of Radiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

【**Abstract**】 **Objective**: To investigate the trajectories of resting-state cerebral metabolic rate of oxygen ($CMRO_2$), oxygen extraction fraction (OEF), and cerebral blood flow (CBF) in aging with cluster analysis of time evolution (CAT) for quantitative susceptibility mapping (QSM) and quantitative blood oxygen level dependent (qBOLD) imaging-based OEF and $CMRO_2$ mapping (CAT-QQ). **Methods**: One hundred and eight healthy subjects were prospectively collected (age: 20～70 years; 42 males and 66 females). Enhanced gradient echo T_2 star weighted angiography (ESWAN) and three-dimensional pseudo-continuous arterial spin labeling (3D-pCASL) were used to reconstruct resting-state $CMRO_2$, OEF, and CBF maps. The difference of $CMRO_2$, OEF, and CBF between global gray matter (GGM) and global white matter (GWM) and between genders were compared. Correlation of the three parameters from different lobes in GGM and GWM and deep gray matter regions with age were also analyzed. **Results**: $CMRO_2$ and CBF were higher while OEF was lower in GGM compared to those in GWM ($P<0.05$). Females showed higher $CMRO_2$ and CBF in the GGM and GWM than males ($P<0.05$). The OEF between genders was no significant difference. After adjusting the effect of gender as a confounding factor, there were negative correlations of the $CMRO_2$ and CBF in the GGM with

作者单位：430030 武汉，华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科
作者简介：吴迪(1995－)，女，湖北十堰人，博士研究生，主要从事中枢神经系统疾病影像诊断与研究工作。
通讯作者：张巨，E-mail：zjws520@qq.com
基金项目：国家自然科学基金重点项目(81730049)；国家自然科学基金联合基金项目(U22A20354)；国家自然科学基金青年基金项目(81801666)

age ($P<0.05$), while no significant correlations were found between OEF in the GGM and age or between three parameters in the GWM and age. CBF in the insula, $CMRO_2$ in the putamen and three parameters in the caudate were significantly different between age groups ($P<0.05$). **Conclusion**: $CMRO_2$ and CBF gradually decrease with normal aging while OEF is relatively stable. CAT-QQ together with 3D-pCASL are of feasibility for accurate quantification of cerebral oxygen metabolism and cerebral perfusion, which may be useful for understanding pathological mechanism for diseases involving metabolism and perfusion impairment.

【Key words】 Aging; Cerebral metabolic rate of oxygen; Cerebral oxygen extraction; Cerebral blood flow; Quantitative susceptibility; Quantitative blood oxygen level dependent imaging

人类大脑重量约占全身重量的 2%，但是氧气消耗量却占全身氧消耗的 20%之高[1]。静息状态下，大脑几乎全部依赖葡萄糖有氧代谢以满足其神经活动所需要的能量供应，缺血缺氧数分钟即可导致脑组织发生不可逆的损伤甚至死亡[2]。所以，脑氧代谢率(cerebral metabolic rate of oxygen, $CMRO_2$)是反应脑组织活性和功能的关键指标，其调节对于维持正常认知功能至关重要[3-5]。研究健康人群不同阶段脑氧代谢的变化将有助于我们理解大脑发育、成熟乃至衰老进程中神经活动的自发性改变以及对刺激的反应，对脑血管疾病、精神疾病、神经退行性疾病、颅脑创伤性损伤以及肿瘤等神经系统疾病的脑代谢及脑功能研究具有重要意义[3,5-9]。

$CMRO_2$ 衡量组织氧摄取以及血液氧供给之间的相互作用关系。在大脑衰老的过程中，针对静息状态下 $CMRO_2$ 的变化，不同研究所持观点不同。部分学者认为 $CMRO_2$ 随年龄增长而降低，其原因与动脉粥样硬化所致持续低灌注和低氧气供给有关，或者与衰老伴随的细胞丢失(表现为灰质体积减少)或细胞功能改变(表现为氧利用率降低)相关[10,11]。也有学者表示，尽管随年龄增长大脑结构进行性萎缩，但脑功能可以相对长时间维持稳定，这表明老年人群的大脑相较于青年人群消耗的能量更多，即 $CMRO_2$ 随年龄增长而上升[1]。通过测量任务态下功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)信号变化，有研究发现信号改变随年龄上升而增加，推测 $CMRO_2$ 的改变也增加，但其他研究则报道工作记忆任务中 $CMRO_2$ 变化分数在体素水平随年龄降低，说明在发育过程中，大脑趋于向“高效节能”状态发展[11,12]。因此，年龄与 $CMRO_2$ 之间的关系有待进一步明确。

$CMRO_2$ 成像的金标准为正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)。PET 利用静脉注射正电子核素 ^{15}O 标记的 $H_2{}^{15}O$ 定量脑血流量(cerebral blood flow, CBF)，以及吸入 $^{15}O_2$ 气体定量脑氧摄取分数(oxygen extraction fraction, OEF)和 $CMRO_2$。但该项技术操作复杂且有创，具有较高辐射危害，放射性 ^{15}O 示踪剂制备及保存困难，空间分辨率低及部分容积效应显著，这些特点限制其临床应用。MRI 技术的发展使高空间分辨率全脑水平或体素水平的精准 $CMRO_2$ 定量得以实现。氧合血红蛋白和去氧血红蛋白磁化性质的差异是 MRI-$CMRO_2$ 成像的基础。MR 信号，通常指横向弛豫时间(transverse relaxation time, T_2)受血液中顺磁性去氧血红蛋白浓度的调节。去氧血红蛋白浓度升高，T_2 缩短，MR 信号降低，反之亦然。既往研究中所用到的 $CMRO_2$ 成像技术有基于信号幅度(T_2、$T_2{}^*$ 或 $T_2{}'$)的定量血氧水平依赖(quantitative blood oxygen level dependent, qBOLD)技术、自旋标记 T_2 弛豫(T_2-relaxation-under-spin-tagging, TRUST)技术、非对称自旋回波(asymmetric spin echo, ASE)技术等[13-15]，也有基于信号相位的磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)和定量磁化率成像(quantitative susceptibility mapping, QSM)等[16,17]。结合信号幅度及相位信息，Cho 等[18]提出了一种定量体素水平 OEF 的新方法：基于时间演变聚类分析(cluster analysis of time evolution, CAT)的 QSM 与 qBOLD 联合模型(QSM+qBOLD, QQ)，下文中均以“CAT-QQ”表示。该方法无需吸入混合气体或呼吸控制进行参数矫正，也克服了单独应用 QSM 或 qBOLD 技术时的参数假设，模型准确性在与 PET 金标准的对比研究中得到了印证，结合灌注成像定量的 CBF 即可最终获得 CM-RO_2[19,20]。

基于此，本研究旨在利用 CAT-QQ 技术联合磁共振灌注成像，探究健康人群衰老进程中大脑 $CMRO_2$、OEF 以及 CBF 的变化规律，同时探讨性别、灰白质以及不同脑区之间的参数差异，以帮助理解脑氧代谢在衰老和疾病发生发展过程中的作用及意义，并进一步验证 CAT-QQ 技术的可行性，为其在临床疾病中的应用夯实基础。

材料与方法

1. 健康志愿者招募

本研究已通过机构医学伦理委员会的审查及批准，所有志愿者入组前均已知悉研究目的及内容，并签署知情同意书。纳入标准：①20～70 周岁；②无磁共振扫描禁忌症，如有支架、心脏起搏器、钢钉钢板等体内金属植入物，幽闭恐惧症等；③既往无重大躯体疾病史，如脑卒中、颅脑损伤、颅脑手术、精神分裂症、癫痫、恶性肿瘤等。排除标准：①磁共振图像质量差，如较大运动伪影、部分图像缺失等；②磁共振图像预处理质量差。

研究队列：本研究共招募 123 例符合纳入标准的志愿者，9 例志愿者的磁共振图像质量差，6 例志愿者图像预处理质量差。最终，本研究共纳入 108 例志愿者，其中男 42 例，女 66 例，20～29 岁共 19 例，30～39 岁共 15 例，40～49 岁共 14 例，50～59 岁共 43 例，60～69 岁共 17 例。

2. 磁共振图像采集

所有 MR 图像的采集均由 3.0T MR 扫描仪（Discovery MR750，GE Healthcare）完成，采用 32 通道头部线圈，并使用弹性泡沫塑料限制头部运动。告知志愿者检查当天勿剧烈运动、饮茶或饮咖啡。

磁共振序列及参数如下：①扩散加权成像（diffusion-weighted imaging，DWI）：自旋回波平面成像，重复时间（repeat time，TR）3000 ms，回波时间（echo time，TE）65.5 ms，b 值为 0、1000 s/mm^2，视野（field of view，FOV）240 mm×240 mm，矩阵 160×160，层厚 5 mm，层间距 1.5 mm，层数 20，采集时间 42 秒。②T_2 液体衰减反转恢复序列（T_2 fluid attenuated inversion recovery，T_2-FLAIR）：自旋回波反转恢复，TR 8000 ms，TE 165 ms，反转时间（inversion time，TI）2100 ms，FOV 240 mm×240 mm，矩阵 256×256，层厚 5 mm，层间距 1.5 mm，层数 20，采集时间 2 分 9 秒。③三维增强梯度回波 T_2* 加权血管成像（enhanced gradient echo T_2 star weighted angiography，ESWAN），TR 42.8 ms，8 个 TE，TE1 4.5 ms，ΔTE 4.9 ms，FOV 240 mm×240 mm，矩阵 416×320，层厚 2 mm，层间距 0 mm，层数 70，翻转角 20°，采集时间 5 分 59 秒。④三维伪连续动脉自旋标记成像（three-dimensional pseudo-continuous arterial spin labeling，3D-pCASL）：螺旋堆叠快速自旋回波，TR 4787 ms，TE 14.6 ms，标记时间（labeling duration，LD）1500 ms，标记后延迟时间（post-labeling delay，PLD）1525 ms，FOV 240 mm×240 mm，层厚 4 mm，层间距 0 mm，34 对标记相和控制相，采集时间 4 分 38 秒。⑤三维 T_1 脑容积成像（three-dimensional T_1 brain volume，3D-T_1 BRAVO）：扰相梯度回波序列，矢状面扫描，TR 7.1 ms，TE 2.7 ms，TI 450 ms，FOV 240 mm×280 mm，矩阵 256×256，层厚 1 mm，层间距 0 mm，层数 172，翻转角 12°，采集时间 4 分 16 秒。

3. 磁共振图像分析

①参数图重建。首先，联合 ESWAN 数据中的相位信息和幅度信息，基于 CAT 方法，进行 OEF 参数图的重建[18,21]。CAT 方法的核心思想为：具有相似幅度信号衰减特征的体素也具有相似的组织参数，将这些体素归为一个聚类，可以有效地提升信噪比，K 均值聚类方法可以用于识别这些聚类。其次，将 3D-pCASL 原始数据传入 GE AW 4.6 工作站，采用 FuncTool 工具获得 CBF 参数图。最后，采用牛津大学脑功能磁共振成像中心软件库（FSL）的线性图像配准工具（FLIRT）[22,23]将重建后的 CBF 参数图配准至 OEF 参数图，使其具备相同的空间分辨率和空间位置，通过公式：

$$CMRO_2 = CBF \cdot OEF \cdot [H]_a \quad (1)$$

即可获得 $CMRO_2$ 参数图，其中 $[H]_a$ 表示血细胞比容为 0.357 的动脉血氧合血红蛋白浓度（$[H]_a$ = 7.377）。

②参数值提取。步骤 1：序列间图像配准。采用 FLIRT 将 3D-T_1 BRAVO 图像配准至 OEF 参数图。步骤 2：结构像的空间标准化。采用 MATLAB 中的 CAT12 工具包[24]，对配准后的 3D-T_1 BRAVO 图像进行个体原始空间灰质、白质以及脑脊液的分割，得到个体原始空间灰质、白质以及全脑体积，相对体积为灰质（或白质）体积与全脑体积的比值。同时，获得标准空间（MNI 空间）的 T_1 图像、全脑灰质及白质概率图，分别提取概率值大于 0.7 的体素制作全脑灰质及白质模板[25]。步骤 3：参数图的空间标准化。采用步骤 2 中获得的 T_1 到 MNI 空间的形变场，将 $CMRO_2$、OEF、CBF 参数图配准至 MNI 空间。步骤 4：基于模板的不同脑区参数值提取。采用 ITK-SNAP 软件（www.itksnap.org）和步骤 2 中获取的标准空间全脑灰质及白质模板，提取全脑灰质及白质的 $CMRO_2$、OEF、CBF 值；利用全脑灰质模板以及标准空间的脑叶模板（额叶、颞叶、顶叶、岛叶、枕叶、小脑），生成只包含灰质区域的脑叶模板，并提取各参数值；利用标准空间的深部灰质核团模板（尾状核、壳核、苍白球、丘脑），提取各参数值。参数值提取流程见图 1。

4. 统计分析

统计分析与制图在 IBM SPSS Statistics 软件（阿蒙克，纽约，美国；www.ibm.com/products/spss-statistics）和 GraphPad Prism 软件（圣地亚哥，加利福尼亚，美国；www.graphpad.com）中完成。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验及 Levene 检验进行连续型变量的正态分布及方差齐性检验。连续型变量均用“均

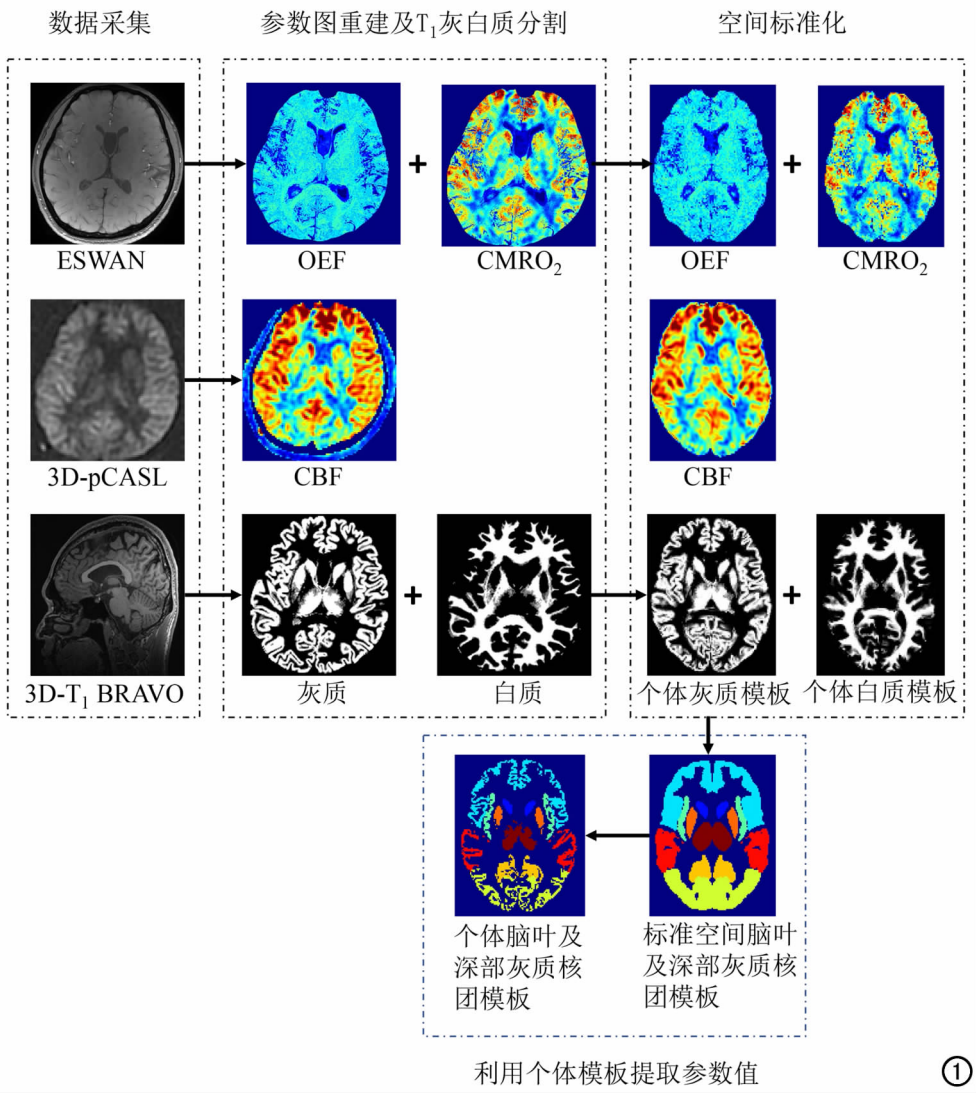

图 1　图像处理及参数提取流程。

值±标准差”表示。$CMRO_2$、OEF、CBF 参数值在全脑灰质与白质之间、男女性别之间的差异采用两样本 t 检验或者 Mann-Whitney U 检验进行比较。全脑灰白质相对体积与年龄的相关性、不同脑区各参数值与年龄的相关性、各参数值在脑区之间的相关性利用偏相关或 Pearson 相关性检验进行分析。相关系数 r 取绝对值后，0～<0.1 为无相关性，0.1～<0.3 为弱相关，0.3～<0.5 为中等相关，0.5～1.0 为强相关[26]。采用 Bonferroni 多重比较矫正的单因素方差分析比较各参数值在不同年龄段间的差异性脑区。双尾 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结　果

1. 全脑分析

108 例健康志愿者的全脑灰质 $CMRO_2$、OEF 和 CBF 值分别为(122.22±27.30)μmol/(100g·min)、(27.80±4.09)%和(59.97±10.85)mL/(100g·min)，全脑白质 $CMRO_2$、OEF 和 CBF 值分别为(106.14±26.38)μmol/(100g·min)、(31.77±5.97)%和(45.49±8.22)mL/(100g·min)。全脑灰质 $CMRO_2$ 和 CBF 值显著高于全脑白质，而 OEF 值显著低于全脑白质($P<0.001$)。不同年龄段健康志愿者全脑灰质与白质的 $CMRO_2$、OEF 和 CBF 参数值见表 1。在男女性别差异分析中，女性全脑灰质的 $CMRO_2$、CBF 以及全脑白质的 $CMRO_2$、CBF 均显著高于男性($P<0.001$)，但是灰质与白质的 OEF 值在不同性别间差异无统计学意义(表 2)。

在控制性别因素后，相对灰质体积(绝对灰质体积与全脑体积的比值)与年龄呈负相关($r=-0.738$，$P<0.001$)，相对白质体积与年龄无相关性($P>0.05$)。全脑灰质的 $CMRO_2$($r=-0.275$，$P=0.004$)和 CBF($r=-0.291$，$P=0.002$)均随年龄的增长而逐渐减低，但是 OEF 随年龄的变化趋势不显著($r=-0.072$，$P>0.05$)。全脑白质的 $CMRO_2$、OEF 和

表 1 不同年龄段人群全脑灰质与白质 $CMRO_2$、OEF 及 CBF 值

参数	20～29 岁	30～39 岁	40～49 岁	50～59 岁	60～69 岁
全脑灰质					
$CMRO_2$/μmol/(100g·min)	137.29±37.16	125.81±22.33	119.59±29.99	115.23±19.35	122.04±29.35
OEF/%	27.63±4.05	29.79±4.84	27.32±3.10	27.34±3.60	27.80±5.18
CBF/mL/(100g·min)	67.49±12.95	58.02±8.71	59.28±12.51	57.52±8.42	60.06±11.46
全脑白质					
$CMRO_2$/μmol/(100g·min)	111.71±35.45	104.78±21.42	107.83±27.30	100.07±21.43	115.08±27.61
OEF/%	31.80±6.37	34.70±6.84	31.15±4.31	30.70±5.15	32.37±7.43
CBF/mL/(100g·min)	47.32±9.40	41.56±7.21	46.79±9.40	44.28±6.45	48.91±9.44

表 2 不同性别间全脑灰质与白质 $CMRO_2$、OEF 及 CBF 值的比较

参数	男性	女性	统计值	P
全脑灰质				
$CMRO_2$/μmol/(100g·min)	107.18±21.13	131.79±26.57	−4.550[b]	<0.001
OEF/%	27.77±4.00	27.82±4.18	−0.060[a]	0.952
CBF/mL/(100g·min)	52.67±8.18	64.62±9.75	−5.747[b]	<0.001
全脑白质				
$CMRO_2$/μmol/(100g·min)	92.57±20.90	114.78±25.98	−4.659[a]	<0.001
OEF/%	31.83±6.14	31.73±5.90	0.081[a]	0.935
CBF/mL/(100g·min)	39.49±5.79	49.31±7.20	−6.409[b]	<0.001

注：[a] t 值；[b] Z 值。

CBF 与年龄均无相关性（$P>0.05$）。灰白质的相对体积、$CMRO_2$、OEF 和 CBF 与年龄的相关性见图 2。

2. 脑叶及深部灰质核团分析

额叶、岛叶、枕叶、顶叶、颞叶、小脑 6 个脑叶，以及尾状核、壳核、苍白球、丘脑 4 个深部灰质核团的 $CMRO_2$、OEF 及 CBF 参数值见表 3。

在控制性别因素后，6 个脑叶的 $CMRO_2$ 和 CBF 均与年龄呈弱到中等强度的相关性（$P<0.05$），OEF 与年龄的相关性无统计学意义。尾状核的 $CMRO_2$、OEF、CBF，壳核的 $CMRO_2$、OEF，以及丘脑的 $CMRO_2$、CBF 均与年龄呈负相关，且相关性具有统计学意义（$P<0.05$）。苍白球区域各参数与年龄的相关性无统计学意义（$P>0.05$）。各个脑区不同参数与年龄的相关性见表 4。

在经过 Bonferroni 多重比较矫正的单因素方差分析中，5 个年龄段人群不同参数差异具有统计学意义的脑区如下：20～29 岁人群岛叶的 CBF 显著高于 50～59 岁人群（$P=0.025$，图 3a）。20～29 岁人群壳核的 $CMRO_2$ 显著高于 50～59 岁人群（$P=0.049$）和 60～69 岁人群（$P=0.044$），见图 3b。20～29 岁人群尾状核的 $CMRO_2$ 显著高于 40～49 岁人群（$P=0.024$）、50～59 岁人群（$P=0.001$）和 60～69 岁人群（$P=0.004$），30～39 岁人群尾状核的 OEF 显著高于 50～59 岁人群（$P=0.030$），20～29 岁人群尾状核的 CBF 显著高于 40～49 岁人

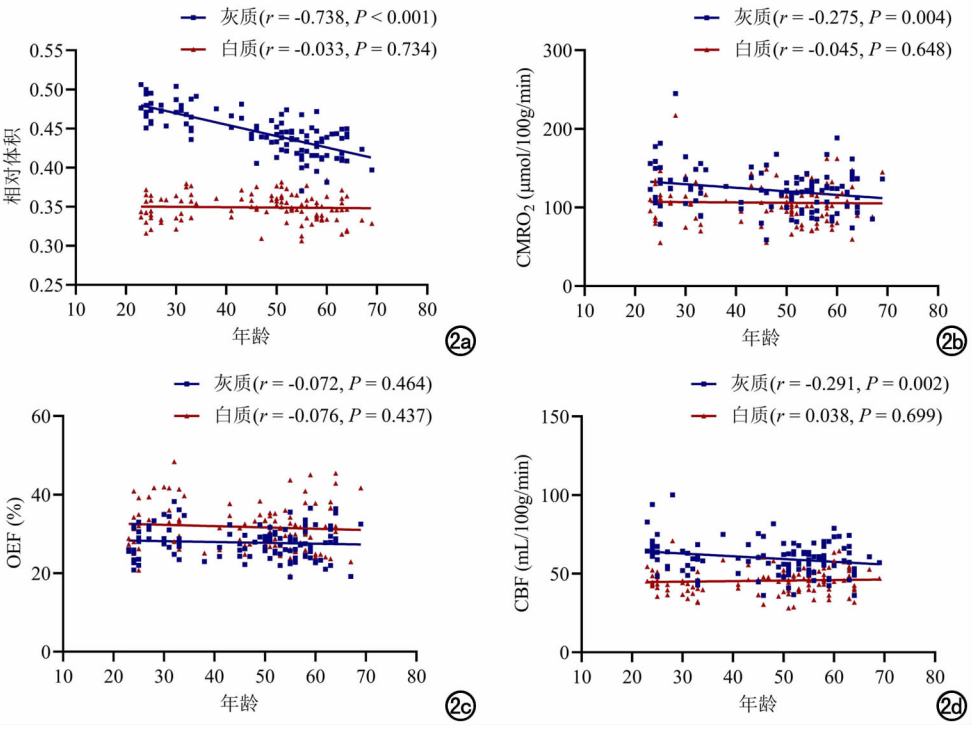

图 2 a）全脑灰质和白质的相对体积与年龄的相关性；b）全脑灰质和白质的 $CMRO_2$ 与年龄的相关性；c）全脑灰质和白质的 OEF 与年龄的相关性；d）全脑灰质和白质的 CBF 与年龄的相关性。

表 3　各个脑区不同参数值

脑区	$CMRO_2$/μmol/(100g·min)	OEF/%	CBF/ mL/(100g·min)
额叶	137.38±29.04	27.56±4.08	68.22±11.61
颞叶	113.62±24.37	26.80±4.06	57.51±9.67
顶叶	129.17±32.56	28.09±4.32	62.84±13.24
岛叶	110.99±21.82	24.27±3.44	62.70±9.47
枕叶	120.12±37.19	29.17±4.60	55.88±14.95
小脑	110.47±29.02	27.32±4.28	54.96±12.16
尾状核	105.00±21.13	28.92±4.32	48.11±7.37
壳核	115.93±20.27	31.24±4.20	50.62±6.94
苍白球	83.69±14.22	28.60±3.86	39.93±5.29
丘脑	117.40±27.99	29.26±4.65	53.92±10.58

表 4　各个脑区不同参数与年龄的相关性

脑区	相关系数 r		
	$CMRO_2$	OEF	CBF
额叶	−0.215*	0	−0.266*
颞叶	−0.250*	−0.105	−0.226*
顶叶	−0.224*	−0.017	−0.272*
岛叶	−0.255*	−0.05	−0.274*
枕叶	−0.299*	−0.073	−0.322*
小脑	−0.313*	−0.133	−0.258*
尾状核	−0.477*	−0.331*	−0.328*
壳核	−0.335*	−0.27*	−0.116
苍白球	−0.067	−0.18	0.122
丘脑	−0.313*	−0.186	−0.240*

注：* 为 $P<0.05$。

群（$P=0.007$）和50～59岁人群（$P=0.006$），见图 3c。

讨　论

在本项研究中，笔者利用 CAT-QQ 模型，探讨了健康人群衰老进程中脑氧代谢的变化规律。研究结果表明，全脑灰质的相对体积、$CMRO_2$ 和 CBF 随年龄增长而缓慢减低，但灰质的 OEF 以及白质的各参数值与年龄无相关性；6 个脑叶各参数值呈现与全脑灰质相同的变化特征。$CMRO_2$ 和CBF在不同性别间显示差

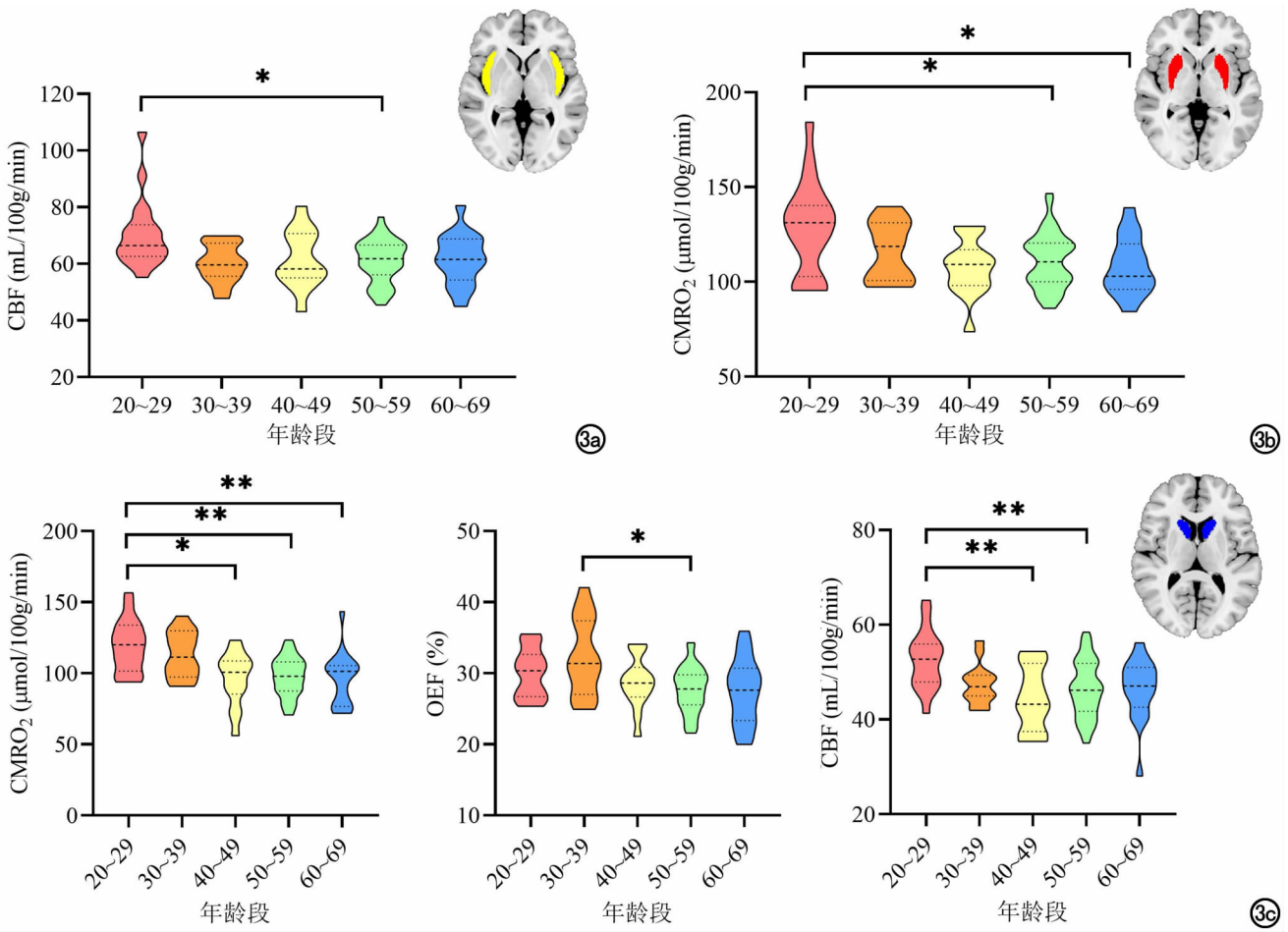

图 3　不同年龄段人群脑氧代谢及脑血流参数差异具有统计学意义的脑区。a）岛叶的 CBF；b）壳核的 $CMRO_2$；c）尾状核的 $CMRO_2$、OEF 和 CBF。* $P<0.05$；** $P<0.01$。

异，而 OEF 仍维持相似水平。

$CMRO_2$ 为神经元细胞代谢及生物活性的评估提供了直接在体测量工具，反映正常静息状态、激活状态或病理状态下的神经元活动。氧供给与氧代谢之间的平衡调控在正常衰老进程中十分关键。本研究与既往众多研究结果相似，$CMRO_2$ 与 CBF 随年龄呈下降趋势，而 OEF 在各年龄阶段、不同性别以及不同大脑结构间均维持相对稳定[10,11,27]。表明 $CMRO_2$ 与 CBF 的动态变化密切匹配，OEF 则在时间及空间上更为均一[28]。采用 T_1 容积扫描进行大脑体积测量以及灰白质分割，笔者发现灰质相对体积在青春期之后线性下降，白质相对体积与年龄无相关性，说明随年龄增长，大脑出现萎缩，神经元数量减少、活性降低[29,30]，进行功能活动所需要的能量减少，进而 $CMRO_2$ 降低、CBF 降低。白质结构各参数值在不同年龄段间无显著差异，表明神经胶质细胞较少参与衰老进程。另一方面，本研究纳入的志愿者均无脑血管疾病史，且 CBF 图像显示左右大脑半球灌注均一对称，故可初步排除动脉粥样硬化所致的 CBF 减低。在动脉粥样硬化性血管狭窄闭塞疾病中，CBF 长期持续下降，OEF 将代偿性升高，以维持脑氧代谢需求，即保持 $CMRO_2$ 在同一水平上下波动[6,31,32]。这一现象与本研究结果不符，故最终可排除动脉粥样硬化所致的脑氧代谢及脑血流灌注改变。

$CMRO_2$ 及 CBF 的差异也在不同性别人群中有所体现，具体表现为女性全脑灰质和全脑白质 $CMRO_2$ 及 CBF 均高于男性。Liu 等[33]在一项纳入 17 名 21～31 岁的健康志愿者的氧代谢定量研究中，发现女性的基线 CBF 以及吸入高碳酸混合气体后 CBF 变化量均高于男性。相似的结果在多项 PET 研究中也有报道[34-36]。Aanerud 等[37]发现年轻女性额叶和颞叶的 CBF 显著高于男性，但这种差异在 65 岁以后消失。解释其原因，有如下几点：①女性动脉血红蛋白浓度低于男性[38]，故携氧能力较男性弱，为维持正常水平的 $CMRO_2$，CBF 将代偿性升高；②生育期女性体内雌激素水平较高，雌激素增强前列环素的生物活性，而后者可以促进血管对 CO2 的反应性，表现为血管扩张、CBF 升高[39]。当女性绝经后，雌激素和前列环素降至与男性相同水平，则 CBF 的变化也趋于与男性一致。

在分析不同年龄段志愿者全脑皮层灰质、脑叶及深部灰质核团 $CMRO_2$、OEF 和 CBF 指标时，我们发现 60～69 岁的老年人群 $CMRO_2$ 和 CBF 值较 30～59 岁人群高，这可能与血压、动脉粥样硬化有关。血压与脑血流的关系十分复杂，在不同年龄段人群、不同疾病状态下均存在差异。健康状态下，血压在一定范围内波动时，个体在脑血流自动调控机制的作用下产生脑血管的适应性调节，以保持脑血流的相对恒定。随年龄增长，动脉硬化的发生导致收缩压升高、舒张压降低，进而导致脉压升高。而在老年人群中，收缩压与脉压的升高可以帮助克服动脉粥样硬化所致的增大的血管床阻力，维持脑组织的灌注。在一项纳入了 2489 名平均年龄为 79.8 岁的老年人的研究中，作者报道了舒张压与收缩压对脑血流的不同影响：更高的舒张压与较低的脑血流相关，相反，更高的收缩压则与更高的脑血流相关[40]。本研究纳入的 60～69 岁志愿者既往未发生脑血管事件，其升高的 $CMRO_2$ 和 CBF 可能反应大脑尚具备良好的自我调节功能。

不同年龄阶段脑氧代谢与脑血流的差异主要表现在岛叶、壳核和尾状核。岛叶是边缘系统的重要组成成分，参与感觉、情感处理甚至高级认知功能的调控[41]。壳核和尾状核作为纹状体的组成部分，在维持肌肉正常张力、肌群协调稳定方面起着关键作用，与锥体外系统疾病如帕金森病等的发生发展密切相关[42,43]。这些脑区的氧代谢与血流变化在一定程度上揭示了衰老进程中认知功能下降以及神经退行性疾病的病理生理机制。

文献报道的大脑 $CMRO_2$ 值在 (125 ± 15)～$(165.84\pm25.32)\mu mol/(100g\cdot min)$之间变化[38,44]，OEF 值在$(26\pm2)\%$～$(40.6\pm5.2)\%$之间变化[44,45]，CBF 值在$(41.8\pm9)$～$(53.67\pm7.75)mL/(100g\cdot min)$之间变化[10,38]，本研究各参数值均落在区间范围内，与既往研究一致性较好。

循环与代谢 PET 研究促进了静息态脑网络的发现与发展，更为 fMRI 使用 BOLD 对比奠定了生理学基础。fMRI-BOLD 通过检测自发波动（噪声）信号的空间相干模式反映大脑活动，静息状态下不同脑区之间的信号波动高度一致，构成一个脑网络。脑氧代谢成像与基于 BOLD 的脑功能网络分析有着相似的生理基础和磁共振成像基础，因此脑氧代谢成像也具备研究静息态脑网络的价值，甚至较受血流与氧代谢多因素同时决定的 BOLD 对比更精细。Yang 等[46]利用脉冲序列获得时间分辨率为 3 秒级别的 OEF 加权信号，发现部分灰质区域尤其是默认网络的局部一致性（regional homogeneity，ReHo）和低频波动振幅分数（fractional amplitude of low-frequency fluctuations，fALFF）较其他区域高，且基于 OEF 对比的 ReHo 较 BOLD-ReHo 具有更高的可信度。脑氧代谢和白质结构网络关联性分析方面也已有初步探索[47]，未来利用脑氧代谢成像解释脑结构连接、功能连接、效应性连接等特征将对理解健康及患病大脑功能发挥更大作用。

本研究存在以下几点局限性：①未严格控制纳入志愿者的特征，如血管危险因素（高血压、高脂血症、糖

尿病、吸烟、饮酒)、学历及社会关系等,这些因素也可导致 $CMRO_2$ 及 CBF 的变化[10,48]。②只评估了静息状态下脑氧代谢及脑血流的水平,缺乏任务态评估。通过分析执行任务时 $CMRO_2$、OEF 及 CBF 的变化规律,有助于进一步理解衰老进程中认知功能的改变与氧代谢参数的关系。未来将通过增加任务态扫描[11]或外在被动刺激如药物刺激、气体刺激、经颅直流电刺激等[16,38],更为深入地探究不同情境下,脑氧代谢的改变,为疾病研究奠定基础。

综上所述,CAT-QQ 技术可以应用于健康人群体素水平脑氧代谢参数的重建,结合 3D-pCASL 技术获得的 CBF 参数信息,能够精准评估静息状态下大脑 $CMRO_2$ 及 OEF 随年龄的变化规律。未来该技术将被应用于任务态研究或神经系统疾病如缺血性脑卒中、阿尔茨海默病、肿瘤等的研究中,探索脑氧代谢与认知、疾病的内在关系,明确脑氧代谢变化的病理生理机制,从理论上建立脑氧代谢无创成像体系。

参考文献:

[1] Peng SL, Dumas JA, Park DC, et al. Age-related increase of resting metabolic rate in the human brain[J]. NeuroImage, 2014, 98: 176-183.

[2] SAFAR P. Resuscitation from clinical death: pathophysiologic limits and therapeutic potentials[J]. Crit Care Med, 1988, 16(10): 923-941.

[3] Thomas BP, Sheng M, Tseng BY, et al. Reduced global brain metabolism but maintained vascular function in amnestic mild cognitive impairment[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37(4): 1508-1516.

[4] Anwar N, Tucker WJ, Puzziferri N, et al. Cognition and brain oxygen metabolism improves after bariatric surgery-induced weight loss: A pilot study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 954127.

[5] Robb WH, Khan OA, Ahmed HA, et al. Lower cerebral oxygen utilization is associated with Alzheimer's disease-related neurodegeneration and poorer cognitive performance among apolipoprotein E ε4 carriers[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2022, 42(4): 642-655.

[6] Liu Z, Li Y. Cortical cerebral blood flow, oxygen extraction fraction, and metabolic rate in patients with middle cerebral artery stenosis or acute stroke[J]. Am J Neuroradiol, 2016, 37(4): 607-614.

[7] Stadlbauer A, Heinz G, Marhold F, et al. Differentiation of glioblastoma and brain metastases by MRI-based oxygen metabolomic radiomics and deep learning [J]. Metabolites, 2022, 12(12): 1264.

[8] Yamauchi H, Kagawa S, Kusano K, et al. Neuronal alterations in secondary thalamic degeneration due to cerebral infarction: A ^{11}C-flumazenil positron emission tomography study[J]. Stroke, 2022, 53(10): 3153-3163.

[9] Chandler HL, Stickland RC, Patitucci E, et al. Reduced brain oxygen metabolism in patients with multiple sclerosis: evidence from dual-calibrated functional MRI[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2023, 43(1): 115-128.

[10] Pantano P, Baron JC, Lebrun-Grandie P, et al. Regional cerebral blood flow and oxygen consumption in human aging[J]. Stroke, 1984, 15(4): 635-641.

[11] Jog MA, Yan LR, Kilroy E, et al. Developmental trajectories of cerebral blood flow and oxidative metabolism at baseline and during working memory tasks[J]. NeuroImage, 2016, 134: 587-596.

[12] Cabeza R, Daselaar SM, Dolcos F, et al. Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval[J]. Cereb Cortex, 2004, 14(4): 364-375.

[13] Cherukara MT, Stone AJ, Chappell MA, et al. Model-based bayesian inference of brain oxygenation using quantitative BOLD [J]. NeuroImage, 2019, 202: 116106.

[14] Watchmaker JM, Juttukonda MR, Davis LT, et al. Hemodynamic mechanisms underlying elevated oxygen extraction fraction (OEF) in moyamoya and sickle cell anemia patients[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38(9): 1618-1630.

[15] 郭林英,张顺,石晶晶,等. 磁共振氧摄取分数成像在缺血性脑卒中的应用初探[J]. 放射学实践, 2015, 30(8): 817-821.

[16] Zaitsu Y, Kudo K, Terae S, et al. Mapping of cerebral oxygen extraction fraction changes with susceptibility-weighted phase imaging[J]. Radiology, 2011, 261(3): 930-936.

[17] Miyata M, Kakeda S, Kudo K, et al. Evaluation of oxygen extraction fraction in systemic lupus erythematosus patients using quantitative susceptibility mapping [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2019, 39(8): 1648-1658.

[18] Cho J, Zhang S, Kee Y, et al. Cluster analysis of time evolution (CAT) for quantitative susceptibility mapping (QSM) and quantitative blood oxygen level-dependent magnitude (qBOLD)-based oxygen extraction fraction (OEF) and cerebral metabolic rate of oxygen ($CMRO_2$) mapping[J]. Magn Reson Med, 2020, 83(3): 844-857.

[19] Cho J, Lee J, An H, et al. Cerebral oxygen extraction fraction (OEF): comparison of challenge-free gradient echo QSM + qBOLD (QQ) with ^{15}O PET in healthy adults[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2021, 41(7): 1658-1668.

[20] 张顺,朱文珍,WANG Y. 磁共振脑氧代谢成像原理在缺血性脑卒中应用[J]. 放射学实践, 2019, 34(10): 1063-1065.

[21] Cho J, Kee Y, Spincemaille P, et al. Cerebral metabolic rate of oxygen ($CMRO_2$) mapping by combining quantitative susceptibility mapping (QSM) and quantitative blood oxygenation level-dependent imaging (qBOLD)[J]. Magn Reson Med, 2018, 80(4): 1595-1604.

[22] Jenkinson M, Smith S. A Global optimisation method for robust affine registration of brain images[J]. Med Image Anal, 2001, 5(2): 143-156.

[23] Jenkinson M, Bannister P, Brady M, et al. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images [J]. NeuroImage, 2002, 17(2): 825-841.

[24] Gaser C, Dahnke R, Thompson PM, et al. A computational anatomy toolbox for the analysis of structural MRI data[J]. BioRxiv, 2022. https://doi.org/10.1101/2022.06.11.495736.

[25] Mutsaerts H, Petr J, Bokkers RPH, et al. Spatial coefficient of variation of arterial spin labeling MRI as a cerebrovascular correlate of carotid occlusive disease [J]. PloS One, 2020, 15(2):

e0229444.

[26] Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences [M]. 2nd Ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988:71.

[27] Gauthier CJ, Hoge RD. Magnetic resonance imaging of resting OEF and $CMRO_2$ using a generalized calibration model for hypercapnia and hyperoxia[J]. NeuroImage, 2012, 60(2): 1212-1225.

[28] Lin W, Powers WJ. Oxygen metabolism in acute ischemic stroke [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38(9): 1481-1499.

[29] Shefer VF. Absolute number of neurons and thickness of the cerebral cortex during aging, senile and vascular dementia, and Pick's and Alzheimer's diseases[J]. Neurosci Behav Physiol, 1973, 6(4): 319-324.

[30] Bethlehem RAI, Seidlitz J, White SR, et al. Brain charts for the human lifespan [J]. Nature, 2022, 604(7906): 525-533.

[31] Sette G, Baron JC, Mazoyer B, et al. Local brain haemodynamics and oxygen metabolism in cerebrovascular disease. Positron emission tomography[J]. Brain, 1989, 112(Pt 4): 931-951.

[32] Derdeyn CP. Hemodynamics and oxygen extraction in chronic large artery steno-occlusive disease: clinical applications for predicting stroke risk[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38(9): 1584-1597.

[33] Liu EY, Guo J, Simon AB, et al. The potential for gas-free measurements of absolute oxygen metabolism during both baseline and activation states in the human brain [J]. NeuroImage, 2019: 116342.

[34] Gur RC, Gur RE, Obrist WD, et al. Age and regional cerebral blood flow at rest and during cognitive activity[J]. Arch Gen Psychiatry, 1987, 44(7): 617-621.

[35] Daniel DG, Mathew RJ, Wilson WH. Sex roles and regional cerebral blood flow[J]. Psychiatry Res, 1989, 27(1): 55-64.

[36] Esposito G, Horn JDV, Weinberger DR, et al. Gender differences in cerebral blood flow as a function of cognitive state with PET [J]. J Nucl Med, 1996, 37(4): 559-564.

[37] Aanerud J, Borghammer P, Rodell A, et al. Sex differences of human cortical blood flow and energy metabolism[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37(7): 2433-2440.

[38] Muccio M, Masters LW, Pilloni G, et al. Cerebral metabolic rate of oxygen ($CMRO_2$) changes measured with simultaneous tDCS-MRI in healthy adults[J]. Brain Res, 2022, 1796.

[39] Kastrup A, Happe V, Hartmann C, et al. Gender-related effects of indomethacin on cerebrovascular CO_2 reactivity[J]. J Neurol Sci, 1999, 162(2): 127-132.

[40] Moonen JE, Sabayan B, Sigurdsson S, et al. Contributions of cerebral blood flow to associations between blood pressure levels and cognition: the age, gene/environment susceptibility-reykjavik study[J]. Hypertension, 2021, 77(6): 2075-2083.

[41] Uddin LQ, Nomi JS, Hebert-Seropian B, et al. Structure and function of the human insula[J]. J Clin Neurophysiol, 2017, 34(4): 300-306.

[42] Hortnagl H, Pifl C, Hortnagl E, et al. Distinct gradients of various neurotransmitter markers in caudate nucleus and putamen of the human brain[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2020, 152(6): 650-662.

[43] 郭卫娜, 李晶雪, 常雅君, 等. 认知功能障碍的帕金森病患者脑静息态功能连接[J]. 放射学实践, 2020, 35(5): 682-686.

[44] Bolar DS, Rosen BR, Sorensen AG, et al. Quantitative imaging of extraction of oxygen and tissue consumption (QUIXOTIC) using venular-targeted velocity-selective spin labeling[J]. Magn Reson Med, 2011, 66(6): 1550-1562.

[45] Obrien C, Okell TW, Chiew M, et al. Volume-localized measurement of oxygen extraction fraction in the brain using MRI[J]. Magn Reson Med, 2019, 82(4): 1412-1423.

[46] Yang Y, Yin Y, Lu J, et al. Detecting resting-state brain activity using OEF-weighted imaging[J]. NeuroImage, 2019, 200: 101-120.

[47] Yu B, Huang M, Zhang X, et al. Relationship between topological efficiency in white matter structural networks with cerebral oxygen metabolism in young adults[J]. Neuroimage, 2019, 199: 336-341.

[48] Macintosh BJ, Shirzadi Z, Atwi S, et al. Metabolic and vascular risk factors are associated with reduced cerebral blood flow and poorer midlife memory performance[J]. Hum Brain Mapp, 2020, 41(4): 855-864.

(收稿日期:2023-03-15 修回日期:2023-04-07)