

静息态功能磁共振成像在神经内科疾病中的应用

孙 源, 韩新焕, 郁 芸*, 胡晓雯, 申家华, 施 玥

南京医科大学第一临床医学院, 江苏 南京 211166

[摘要] 静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)是研究静息状态下自发脑功能活动的重要手段。近期许多研究成果表明,对患有神经内科疾病的患者利用rs-fMRI进行检测,可发现其多个脑区的自主神经活动性以及相互之间的连接性等脑功能属性与正常人不同,对其疾病的诊断与治疗非常有帮助。本文主要介绍rs-fMRI技术在神经内科疾病中的研究进展。

[关键词] 静息态功能磁共振成像;神经内科疾病

[中图分类号] R445.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)10-1477-04

doi:10.7655/NYDXBNS20181033

1 rs-fMRI简介

功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)是指通过血氧水平改变产生的磁共振信号变化来反映脑区活动状况的活体检测技术。Ogawa等^[1]提出神经元活动时,局部脑血流量和耗氧量均增加,但脑血流量的增加多于耗氧量的增加,最终局部血液氧含量增加,血液中氧合血红蛋白(oxyhemoglobin)相对增加,脱氧血红蛋白(deoxyhemoglobin)相对减少。脱氧血红蛋白是顺磁性的物质,氧合血红蛋白是一种反磁性物质,血液中氧含量的变化就可表现为磁信号的变化,即可在成像系统中观察到脑区信号强度的不同。

静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)是指扫描时需人平躺、安静、无运动、不进行系统思维活动。相比于任务态功能磁共振成像,rs-fMRI不需要复杂的实验设计,可以无创、全面深入地研究大脑运行机制,从而得到了快速发展。

目前rs-fMRI主要有以下几种研究方法:低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)、比率低频振幅(fractional amplitude of low frequency

fluctuation, fALFF)、局部一致性(regional homogeneity, ReHo)、功能连接(functional connectivity, FC)、有向连接等。ALFF反映神经元的自发活动,其变化与该脑区基于血氧合水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)信号强度的变化呈正相关,ALFF值较高说明该脑区神经元活跃,由于ALFF噪声较大,后又提出fALFF的分析方法,fALFF可以消除脑室高信号的影响,提高检测的敏感性和特异性。ReHo反映的是局部脑区中神经元活动一致性,ReHo值增高表示局部脑区的神经元活动在时间上趋于同步,ReHo值降低则表示局部脑区神经元活动异常。FC表示的是空间上有一定距离的神经生理活动之间的相关性,通常用独立成分分析法(independent component analysis, ICA)检测出的功能网络中各个脑区作为感兴趣区(region of interest, ROI),考察ROI之间或ROI与全脑体素之间的线性相关程度,由此判断是否与ROI在功能上有较高相似性,即有无功能连接。

2 rs-fMRI在神经内科疾病中的应用

2.1 阿尔兹海默症(Alzheimer disease, AD)

AD是老年性痴呆最常见的一种类型,是慢性进行性中枢神经系统病变导致的痴呆,发病隐匿,主要表现为认知功能障碍、渐进性记忆障碍、人格改变以及语言障碍等症状,严重影响老年人的正常生活。而AD的早期诊断在临床上还较为困难,诊断时大多病程已进入中晚期,治疗效果不理想,且

[基金项目] 江苏省大学生实践创新训练计划项目(201710312067X);南京医科大学科技发展基金重点项目(2016NJMUZD006)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: yuyun@njmu.edu.cn

主观性强,易漏诊错诊,研究者期望借助 rs-fMRI 能够对 AD 进行早诊断早治疗。

近年来有证据表明,大脑网络神经变性的改变出现在临床症状出现之前^[2]。有研究指出,静息态功能核磁共振扫描发现,在 AD 临床早期无症状阶段,后扣带回(PCC)与海马的功能连接及默认网络(DMN)脑区已经发生病理损伤^[3]。DMN 是根据静息状态下 BOLD 低频信号的同步性划分出的脑区,其主要包括海马、后扣带回/楔前叶、前扣带回腹侧、角回、内侧前额叶等^[4]。该研究同时发现,从正常人到轻度认知功能障碍者(MCI),再到 AD 患者,后扣带回/楔前叶(PCC/PCu)功能连接呈递减趋势。随 AD 病程的发展,DMN 中的颞顶通路、额顶通路和颞额通路发生明显改变,主要表现为 PCC/PCu 和海马等脑区域功能连接明显下降,而这些脑部区域对于情节记忆、认知功能有十分重要的意义。

Contreras 等^[5]根据 rs-fMRI 评估了大脑功能连接与神经认知之间的关系,发现功能失调的大脑,其特征表现为一致性降低的静息状态,可能与自我认知能力下降有关。

Liu 等^[6]发现伴有抑郁的 AD 患者与不伴有抑郁的患者比较,ALFF 值增高的脑区有左侧尾状核、丘脑,降低的脑区为左侧颞极中部。

迄今为止,AD 的发病机制尚不明确,该病可造成家庭和社会严重的经济负担,其早期诊断和干预显得十分重要,rs-fMRI 技术对于 AD 患者脑区功能连接的改变、临床早期鉴定、后续治疗效果的监测有重要作用。

2.2 帕金森综合征(Parkinson's disease, PD)

PD 是中老年人常见的神经系统变性疾病,主要临床表现为静止性震颤、动作迟缓及减少、肌张力增高、姿势不稳等。

冯映洁等^[7]的研究显示,与正常对照组相比,PD 组 ReHo 显著增高的脑区包括右侧楔前叶、左侧中央旁小叶、左侧额内侧回、左侧小脑后叶。PD 组 ReHo 减低的脑区包括右侧小脑后叶、右侧舌回、右侧颞中回、右侧颞下回、右侧枕中回、右侧额上回、右侧中央前回、右侧壳核、右侧枕中回。

Wang 等^[8]研究显示,伴有焦虑症的 PD 患者 ALFF 显著增高的脑区有右侧小脑后叶,双边脑干和右眶额回。

将所有研究结果进行比较发现,研究结果并不完全一致,这可能与患者服用药物与否有关。采用

ALFF 法进行研究时发现未服药的 PD 组在近中前额叶皮层、左侧小脑下部 ALFF 值显著减少,而在右侧小脑上部增加。最终发现 PD 患者大脑内存在多区域的功能障碍,不仅包括基底节区,还包括 DMN、额顶叶网络、前额边缘系统网络等,这与已知的 PD 病理改变一致。

2.3 癫痫

癫痫是一种常反复性突然发作的脑功能短暂异常的慢性疾病,病程可迁延数年甚至数十年之久,严重影响患者的身心健康。目前很多研究将 rs-fMRI 运用于癫痫的发作机制研究和诊断中。穆颖等^[9]研究了原发性全面强直痉挛性癫痫(generalized tonic-clonic seizure, GTCS)患者的大脑-小脑功能连通性,发现 GTCS 组右侧楔前叶、左侧额中回 ALFF 值明显增高,而右侧海马、右侧小脑脚、左侧小脑 ALFF 值明显降低,说明了患者发作期间大脑和小脑静息态功能连通性异常。

Park 等^[10]基于 rs-fMRI 的数据,计算海马、海马旁回以及杏仁核之间的有效连接性,发现患者非文字记忆和语言障碍主要与癫痫发作的偏侧性有关,符合左半球颞叶内侧在非文字记忆处理过程中的优势参与。

王天成等^[11]运用 rs-fMRI 研究新诊断青少年肌阵挛性癫痫(JME)患者静息态下的神经网络,探讨其认知功能损伤的机制。JME 患者 fALFF 减低的区域主要是左侧内侧额上回、右侧顶下小叶脑区, fALFF 增高的区域主要分布于右侧梭状回、左侧中央前回、左侧中央后回;ReHo 值增加的脑区为左侧颞下回、右侧中央前回,ReHo 值降低的脑区为左侧前扣带回、左侧额叶中部。推测新诊断 JME 患者静息态下存在一个额颞叶丘脑皮层网络,这个病理性神经网络对于正常的生理性神经网络功能构成抑制甚至破坏,导致了 JME 患者在记忆力、注意力和执行能力上的障碍。

2.4 偏头痛

偏头痛是一种慢性神经血管性疾病,发作时常呈单侧搏动性头痛,多从青年期开始起病,女性多见^[12]。

张茜等^[13]使用 rs-fMRI 研究有先兆偏头痛(migraine with aura, MA)患者的脑活动,计算相邻体素的 ReHo 值,发现偏头痛组右侧丘脑、右侧壳核、右侧小脑、脑干的 ReHo 值明显降低,而右侧枕叶的 ReHo 值明显升高。结果提示 MA 患者丘脑功能改变,而丘脑被认为是感觉传导中继站,这与既往研究认为其可能在头痛中起一定作用一致^[14];壳核是

基底核区(basal ganglia, BG)的重要部分, BG可能参与到痛觉处理,有相关研究表明了BG在偏头痛神经病理机制中的作用^[15-16];小脑的功能改变被认为是偏头痛功能与代谢异常的主要原因;有研究认为脑干是偏头痛的产生位点^[17]。

张茜等^[13]也用相同方法研究了无先兆偏头痛(migraine without aura, MwoA)患者的脑活动,发现偏头痛组右侧丘脑、右侧壳核、右侧前额叶皮质及右侧海马的ReHo值显著高于健康对照组。Amin等^[18]发现MwoA患者在右侧丘脑和几个侧脑区(顶上小叶、岛叶皮质、初级运动皮层等)之间的功能连通性增加。有研究显示前额叶皮质通过认知控制机制在弱化痛觉上有特殊作用^[19];海马与偏头痛之间有何关联尚不十分清楚。

2.5 脑卒中(stroke)

脑卒中是一种急性脑血管疾病,致残率高,病情发作后超过半数患者遗留肢体运动障碍,其中缺血性脑卒中约占脑卒中患者的80%~88%^[20],为主要研究对象。

王想敏等^[21]发现缺血性脑卒中患者的fALFF值降低脑区位于病灶同侧丘脑、基底节和枕叶。基底节fALFF值降低的区域有基底节区神经核团(壳核、苍白球、屏状核)及周围白质。

Kornfeld等^[22]发现患有动脉缺血性脑卒中的青少年女性患者在大脑左、右下顶叶的功能连通性较正常发育的同龄人明显减小,这与患者的核心执行功能和认知功能减弱成正相关。

许军程等^[23]利用rs-fMRI研究缺血性脑卒中患者康复后的运动功能网络连接的变化,发现脑卒中患者康复治疗后运动功能网络连接系数为0.697,优于治疗前0.742,揭示了运动功能网络连接的变化,说明临床治疗取得了较好结果。

2.6 三叉神经痛(trigeminal neuralgia, TN)

TN以面部三叉神经区域的电触样疼痛为特点,是临床一种常见的慢性神经性疼痛^[24]。

颜剑豪等^[25]对三叉神经患者的局部一致性研究发现, TN患者左侧颞中回、左侧海马旁回的ReHo值降低,而双侧丘脑、左侧顶叶的ReHo值增高。沈连芳等^[26]研究发现原发性TN患者双侧丘脑、中央后回、岛叶、杏仁核及小脑等脑区ALFF值明显增高,双侧前扣带回、后扣带回、角回、楔前叶等脑默认模式网络脑区ALFF值明显降低。

Wang等^[27]发现典型TN患者在双侧颞枕叶、左额中回区域、左侧扣带回ALFF值增高,在右颞下回

区域、DMN的内侧前额叶区域ALFF值降低。

3 总结与展望

与其他检查相比,rs-fMRI有不可替代的优势。CT、MRI对AD的检查中,只有当脑皮质萎缩明显时才可发现,而这通常出现于中晚期患者,rs-fMRI对AD的早期诊断有重要意义。PET/CT、SPECT/CT对PD的检查中,对设备和技术的要求较高,且注射示踪剂含有放射性物质,对患者有辐射危险,rs-fMRI因其无创性、空间分辨率高而具有一定临床应用价值。脑电图检查中,发作期间的癫痫样放电是诊断癫痫的重要依据,但患者发作期较为短暂,捕捉异常脑电波信号具有一定困难,而癫痫患者静息态下即可能存在脑功能活动变化,rs-fMRI也对解剖影像检查如CT等不能查出的无灶性癫痫具有很大帮助。

近年来rs-fMRI在神经内科疾病的研究中取得了较大进展,通过ReHo、ALFF及fALFF等方法分析fMRI数据,研究神经内科疾病患者与正常人在脑功能方面的异同,为rs-fMRI用于神经内科疾病的临床诊断、治疗以及预后判断提供科学依据。但目前仍处于探索阶段,简单模式对于理解复杂的人脑结构功能体系相差很大,因此在未来研究中细化脑区结构,更精细地研究神经内科疾病的结构和功能异常,才能进一步加深对他们的认识和理解。

[参考文献]

- [1] Ogawa S, Lee TM. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: *in vivo* and *in vitro* measurements and image simulation [J]. *Magn Reson Med*, 1990, 16(1):9-18
- [2] Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2):207-216
- [3] 樊东琼,李锐,雷旭,等.阿尔兹海默症及轻度认知障碍静息态大尺度脑网络功能连接的改变[J]. *心理学进展*, 2016, 24(2):217-227
- [4] 袁宝玉,张志珺. 默认网络在阿尔兹海默病早期诊断中的研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(9):729-732
- [5] Contreras JA, Goni J, Risacher SL, et al. Cognitive complaints in older adults at risk for Alzheimer's disease are associated with altered resting-state networks [J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(7):10-11
- [6] Liu X, Guo Z, Ding Y, et al. Abnormal baseline brain activity in Alzheimer's disease patients with depression: a resting-state functional magnetic resonance imaging study

- [J]. *Neuroradiology*, 2017, 59(7): 709-714
- [7] 冯洁映. 帕金森病的静息态脑功能局部一致性研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2015: 1-44
- [8] Wang X, Li J, Wang M, et al. Alterations of the amplitude of low-frequency fluctuations in anxiety in Parkinson's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 668: 19-23
- [9] 穆颖, 张喆, 刘光耀, 等. 原发性全面强直阵挛癫痫大脑-小脑功能连通性的静息态功能磁共振成像研究[J]. *磁共振成像*, 2017, 8(4): 289-295
- [10] Park CH, Choi YS, Kim HJ, et al. Interactive effects of seizure frequency and lateralization on intratemporal effective connectivity in temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(1): 215-225
- [11] 王天成, 凡振玉, 王学峰, 等. 青少年肌阵挛性癫痫初诊患者的fMRI研究[J]. *第三军医大学学报*, 2016, 37(20): 2080-2085
- [12] 李舜伟, 李焰生, 刘若卓, 等. 中国偏头痛诊断治疗指南[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2011, 17(2): 65-86
- [13] 张茜, 王志红, 耿左军, 等. 有先兆偏头痛发作期间的静息态功能磁共振研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2016, 24(1): 7-11
- [14] Chai SC, Kung JC, Shyu BC. Roles of the anterior cingulate cortex and medial thalamus in short-term and long-term aversive information processing[J]. *Mol Pain*, 2010, 6(1): 1-10
- [15] Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkink EB, et al. Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine[J]. *Headache*, 2008, 48(7): 1044-1055
- [16] Moulton EA, Becerra L, Maleki N, et al. Painful heat reveals hyperexcitability of the temporal pole in interictal and ictal migraine states[J]. *Cereb Cortex*, 2011, 21(2): 435-448
- [17] Afridi SK, Giffin NJ, Kanbe H, et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine[J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(8): 1270-1275
- [18] Amin FM, Hougaard A, Magon S, et al. Altered thalamic connectivity during spontaneous attacks of migraine without aura: A resting-state fMRI study[J]. *Cephalgia*, 2017, 33: 102417729113. doi: 10.1177/0333102417729113
- [19] Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation[J]. *Brain*, 2013, 126(5): 1079-1091
- [20] Della-Morte D, Guadagni F, Palmirotta R, et al. Genetics of ischemic stroke, stroke-related risk factors, stroke precursors and treatments[J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(5): 596-613
- [21] 王想敏, 赵智勇, 尹大志, 等. 脑卒中静息态下脑活动异常的比率低频振幅fMRI研究[J]. *磁共振成像*, 2016, 7(6): 401-406
- [22] Kornfeld S, Yuan R, Biswal BB, et al. Resting-state connectivity and executive functions after pediatric ischemic stroke[J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 17: 359-367
- [23] 许军程, 韩俊洲. 利用静息态功能磁共振成像研究缺血性脑卒中患者康复治疗后的运动功能网络连接的变化[J]. *影像技术*, 2015, 27(1): 43-44
- [24] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version) [J]. *Cephalgia*, 2013, 33(9): 629-808
- [25] 颜剑豪, 汪天悦, 李盟, 等. 三叉神经痛患者局部一致性研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2015, 14(11): 1144-1147
- [26] 沈连芳, 仇丽, 葛海涛, 等. 原发性三叉神经痛患者基于ALFF的静息态功能MRI成像研究[J]. *临床放射学杂志*, 2015, 34(5): 685-688
- [27] Wang Y, Xu C, Zhai L, et al. Spatial-temporal signature of resting-state BOLD signals in classic trigeminal neuralgia[J]. *J Pain Res*, 2017, 10: 2741-2750

[收稿日期] 2017-09-14