

- [ 6 ] 李敏, 彭西, 崔恒敏. 铜对神经系统影响的研究进展. 安徽农业科学, 2008, 36(1): 216-218.
- [ 7 ] Xu L, Yan J, Chen D, et al. Human neural stem cells grafts ameliorate motor neuron disease in SOD-1 transgenic rats. Transplantation, 2006, 82: 865-875.
- [ 8 ] Takemura S, Kayama T, Kuge A, et al. Correlation between copper/zinc superoxide dismutase and the proliferation of neural stem cells in aging and following focal cerebral ischemia. J Neurosurg, 2006, 104(1): 129-136.
- [ 9 ] Faiz M, Acarin L, Peluffo H, et al. Antioxidant Cu/Zn SOD: expression in postnatal brain progenitor cells. Neurosci Lett, 2006, 401(1-2): 71-76.
- [ 10 ] Yu F, Sugawara T, Maier CM, et al. Akt/Bad signaling and motor neuron survival after spinal cord injury. Neurobiol Dis, 2005, 20(2): 491-499.
- [ 11 ] Yu F, Narasimhan P, Saito, et al. Increased expression of a proline-rich Akt substrate ( PRAS40 ) in human copper/zinc-superoxide dismutase transgenic rats protects motor neurons from death after spinal cord injury. J Cereb Blood Flow Metab, 2008, 28(1): 44-52.
- [ 12 ] Sugawara T, Lewén A, Gasche Y, et al. Overexpression of SOD1 protects vulnerable motor neurons after spinal cord injury by attenuating mitochondrial cytochrome c release. FASEB J, 2002, 16(14): 1997-1999.
- [ 13 ] Yu F, Kamada H, Niizuma K, et al. Induction of mmp-9 expression and endothelial injury by oxidative stress after spinal cord injury. J Neurotrauma, 2008, 25(3): 184-195.
- [ 14 ] Yu F, Sugawara T, Nishi T, et al. Overexpression of SOD1 in transgenic rats attenuates nuclear translocation of endonuclease G and apoptosis after spinal cord injury. J Neurotrauma, 2006, 23(5): 595-603.
- [ 15 ] Xu Y, Liachenko SM, Tang P, et al. Faster recovery of cerebral perfusion in SOD1-overexpressed rats after cardiac arrest and resuscitation. Stroke, 2009, 40(7): 2512-2518.
- [ 16 ] Zhang YE, Fu SZ, Li XQ, et al. PEP-1-SOD1 protects brain from ischemic insult following asphyxial cardiac arrest in rats. Resuscitation, 2011, 82(8): 1081-1086.
- [ 17 ] Endo H, Nito C, Kamada H, et al. Reduction in oxidative stress by superoxide dismutase overexpression attenuates acute brain injury after subarachnoid hemorrhage via activation of Akt/glycogen synthase kinase-3beta survival signaling. J Cereb Blood Flow Metab, 2007, 27(5): 975-982.
- [ 18 ] Filipović Đ, Pajović SB. Differential Regulation of CuZnSOD Expression in Rat Brain by Acute and/or Chronic Stress. Cell Mol Neurobiol, 2009, 29(5): 673-681.

## PTEN/PI3K/AKT 信号通路与脑血管畸形血管生成的研究进展

袁紫刚<sup>1</sup> 徐锦芳<sup>2</sup> 综述 金国良<sup>1</sup> 张建民<sup>2</sup> 审校

1. 浙江省绍兴市人民医院神经外科, 浙江 绍兴 312000

2. 浙江大学医学院附属第二医院神经外科, 浙江 杭州 310009

**摘要:** PTEN 是迄今为止发现的第一个具有磷酸酶活性的抑癌基因, PTEN 通过负调节 PI3K/AKT 细胞信号转导途径抑制 VEGF 的表达而抑制血管生成的作用, 已经证实 PTEN 的缺失和突变能促进肿瘤的血管生成。PTEN 在脑血管畸形血管生成中的作用已受到人们的广泛关注, 本文主要综述 PTEN/PI3K/AKT 信号通路在脑血管畸形的血管生成中的作用, PTEN 相关的抑制血管生成的生物制剂可能成为新型治疗脑血管畸形的分子药物。

**关键词:** PTEN; PI3K; AKT; VEGF; 脑血管畸形; 血管生成

血管生成 (angiogenesis) 是在原有血管床的基础上形成新的微血管系统的过程, 它在胚胎发育、女性生殖、组织修复、炎症病变以及肿瘤的生长和转移中发挥重要的作用。有多种因素可以触发血

管生成, 如包括生长因子在内的细胞外信号、致癌基因的基因改变和抑癌基因如 PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten) 和 p53 的突变等<sup>[1]</sup>。生理条件下的血管生成是一个有序

收稿日期: 2011-06-20; 修回日期: 2011-10-08

作者简介: 袁紫刚 (1980-), 男, 主治医师, 在读硕士研究生, 主要从事脑血管病的基础和临床研究。

通讯作者: 张建民, 男, 教授、主任医师, 浙医二院神经外科博士生导师。研究方向: 颅脑疾病的基础与临床研究。

的过程,受多种调节因素的严格控制,而病理状态的血管生成是无序和不可控制的。如肿瘤的血管生成受多种因子的调节,是促血管因子和血管生成抑制因子失衡的结果,目前已发现多条信号途径参与调控肿瘤的血管生成过程。磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinases, PI3K)/丝-苏氨酸蛋白激酶 (serine-threonine kinase, AKT) 便是其中重要的一条信号途径<sup>[2]</sup>。PTEN 是迄今为止发现的第一个具有磷酸酶活性的抑癌基因,它的表达产物 PTEN 是 PI3K 的抑制剂,在许多不同类型的肿瘤组织中存在着 PTEN 基因不同程度的突变或丢失,PTEN 通过负调节 PI3K/AKT 细胞信号转导途径抑制肿瘤生长和肿瘤血管生成,而 PTEN 基因的突变或缺失则促进了肿瘤的生成和肿瘤的血管生成<sup>[1]</sup>。目前已经证实 PTEN 的表达不足在参与脑海绵状血管畸形的血管生成中起着重要的作用<sup>[3]</sup>,但 PTEN 在脑血管畸形中血管生成的作用目前研究和报道较少,本文主要综述 PTEN/PI3K/AKT 信号通路在脑血管畸形的血管生成中的作用。

### 1 PI3K/AKT 信号通路与血管生成

PI3K 是细胞内重要的信号传导分子,参与调节细胞的增殖、凋亡与分化等生理过程。PI3K 可被受体酪氨酸激酶和非受体酪氨酸激酶活化,特异地使磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol, PI) 环上的 3'-羟基磷酸化<sup>[2]</sup>,在细胞膜上生成磷酸肌醇 3,4,5-三磷酸 (phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate, PIP3),PIP3 与信号蛋白分子 AKT 结合,从而活化 AKT。AKT 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,是 PI3K 的主要下游效应分子之一,通过直接磷酸化多种转录因子参与调节包括肿瘤的血管生成在内的多种生命活动<sup>[4]</sup>。AKT 分子的氨基酸组成由 N 端到 C 端依次为 PH 结构域、中心催化结构域和短的羧基端调节结构域<sup>[5]</sup>。结构域内部的 Thr308 和羧基端调节域的 Ser473 磷酸化为 AKT 活化所必需。PI3K 激活 PIP3,使之结构改变、迁移至细胞膜,磷酸化 AKT 的 Ser473、Thr308 位点,使 Ser/Thr 激酶 (AKT) 激活,参与细胞内相关基因的转录、翻译,抵抗凋亡。PI3K/AKT 是重要的信号通路,可使细胞永生化和促进正常血管发育和肿瘤血管生成。已有文献报道 PI3K/AKT 能够通过激活激酶 p70S6K1 (p70 S6 kinase 1) 和 HDM2 (human double minute 2) 调控血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和缺氧诱导因子-1 (hypoxia

inducible factor 1, HIF-1) 的表达<sup>[6]</sup>。VEGF 是参与血管生成的主要调控因子,目前认为,VEGF 诱导血管生成的作用机制有<sup>[7]</sup>:① VEGF 可以促进内皮细胞迁移和增殖;② VEGF 是新生血管内皮细胞的抗凋亡因子;③ VEGF 可以增加血管通透性,促进血浆蛋白外渗形成纤维素支架,从而为内皮细胞的迁移和血管的生长提供支持;④ VEGF 还可以激活蛋白水解酶系统,包括尿激酶及基质金属蛋白酶,促进细胞外基质降解,从而促进血管新生。HIF 是缺氧条件下广泛存在于哺乳动物与人体内的一类转录因子,与新生血管形成密切相关。根据亚单位结构与分布不同,HIF 存在 3 种亚型:HIF-1、HIF-2 与 HIF-3,其中 HIF-1、HIF-2 与血管生成较为密切。在缺氧条件下,积累的 HIF-1 可与 VEGF 基因转录起始位点上游的缺氧应答元件 (hypoxia response element, HRE) 结合,诱导 VEGF 的高表达<sup>[8]</sup>。

### 2 PTEN 的结构特点和功能

PTEN 最早于 1997 年由 3 个研究小组同时克隆,分别命名为与张力蛋白同源第 10 染色体丢失的磷酸酶基因、多种进展期癌中发生突变的基因和转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 的、上皮细胞富含的磷酸酶基因,现统称为 PTEN。PTEN 位于染色体 10q23.3,全长约 200kb,含有 9 个外显子和 8 个内含子,其 cDNA 含有 1209bp 的开放阅读框架,编码由 403 个氨基酸残基组成的 1 条多肽链,产物的相对分子量为 56kDa。

PTEN 能抑制肿瘤血管生成,而多种肿瘤组织中均检测到 PTEN 的缺失或突变从而促进肿瘤的血管生成,究其机制可能的原因是<sup>[1]</sup>:① PTEN 缺失能上调 VEGF 介导的血管内皮细胞增殖、迁移,延长主干动脉血管出芽的长度和血管生成。② PTEN 突变后能上调 VEGF 启动子活性,增加 VEGF mRNA 的表达。③ PTEN 降低 AKT 的磷酸化的水平,抑制 HIF-1 的表达和活性,并降低其稳定性。

### 3 PTEN 对 PI3K/AKT 信号通路的调控

PI3K/AKT 信号通路受多种因子的调节,参与 PI3K/AKT 途径的调节分子主要为负调节分子,包括 PTEN、CTMP (carboxyl-terminal modulator protein) 和 PHLPP (PH domain leucine-rich repeat protein phosphatase) 等抑癌蛋白。本文主要综述 PTEN 的负调节作用。PI3K 激活 PIP3,使之结构改变、迁移至

细胞膜,磷酸化 AKT 的 Ser<sup>473</sup>、Thr<sup>308</sup> 位点,使 AKT 激活,参与细胞内相关基因的转录、翻译,抵抗凋亡,并促进正常血管发育和肿瘤血管生成。而 PTEN 是脂质磷酸酶,使 PIP3 脱磷酸,从而直接拮抗 PI3K 的活性,阻断 PI3K/AKT 通路,实现对 PI3K/AKT 通路的负调控。若 PTEN 失活,PI3K/AKT 持续活化,导致细胞分裂、体积增大、凋亡阻滞和肿瘤血管生成等<sup>[1]</sup>。在多种肿瘤组织中均检测到 PTEN 的缺失或突变,同时 PI3K 信号通路则相应显现高活性<sup>[9]</sup>。Jiang 等<sup>[7]</sup>研究表明,正常血管生成需要 PI3K/AKT 信号途径:当 VEGF 与其受体结合会激活 PI3K,使之激活信使前体 PIP2 磷酸化生成 PIP3。PIP3 通过 AKT 信号通路作用下游靶蛋白,促进 VEGF 的合成,进而促进血管的形成,而 PTEN 可以直接使 PIP3 的 D3 位去磷酸化,继而降低 AKT 的磷酸化水平,拮抗下游通路的转导,拮抗 PI3K/AKT 信号途径抑制 VEGF 的表达而抑制血管生成的作用。Jiang 等<sup>[10]</sup>的实验报道,在小鸡胚胎中过表达 PI3K 或 AKT 能诱导广泛的新血管生成及增大已生成血管,而 PTEN 则抑制这种效应。Connor 等<sup>[11]</sup>研究发现,PTEN 蛋白表达降低或缺失时失去对 PI3K/AKT 途径的下调作用,被氧化灭活片断的聚集有利于磷脂酰 3,4,5 - 三磷酸盐质膜的形成,导致 AKT 的活性增强和对它的下游靶位的调节,同时 PTEN 表达的缺失能增加 PI3K 的活性而增强 PI3K 信号,增强 HIF-1 对 VEGF 的诱导,从而促进 VEGF 的表达,促进血管内皮细胞增殖和微血管的形成。

#### 4 PTEN 在脑血管畸形中血管生成的作用

脑血管畸形属先天性中枢神经系统血管发育异常,发病率为 0.1% ~ 4.0%,包括动静脉畸形、海绵状血管畸形、毛细血管扩张和静脉畸形等,以前两者多见,可散发或有遗传倾向,其临床表现主要是颅内出血、癫痫、头痛和神经功能缺失等。脑血管畸形通常被认为是会进展或退变的,甚至在外科切除后仍会重新生长的先天性病变,而不是静息不变的<sup>[12]</sup>。脑血管畸形的自然发展进程,目前存在“二次打击”学说<sup>[13]</sup>,即在一个脑血管畸形基因突变的基础上遭受第二次基因突变的打击,“二次打击”也可以是局部生理和病理干扰的环境改变。在脑海绵状血管畸形中目前已经证实存在 3 个基因(即 CCM1,CCM2,CCM3)在血管内皮上表达,它们的相互组合与细胞骨架、内皮间联接蛋白和特定

的细胞信号途径有关,而它们的缺失和表达不足则与脑海绵状血管畸形的发生密切相关<sup>[14]</sup>。2 种编码 TGF- $\beta$  受体相关蛋白 Endoglin<sup>[15]</sup> (ENG) 和 ALK-1<sup>[16]</sup> 的基因突变可分别引起 1 型和 2 型遗传性出血性毛细血管扩张症。而 ALK-1 的基因突变对与散发的脑动静脉畸形的发病风险密切相关。目前已发现有将近 900 种基因的改变参与了脑血管畸形的变化,其中 300 多种基因表达的改变上调畸形血管的生长,而将近 560 种的基因改变起下调作用<sup>[12]</sup>。这些基因编码生长因子、细胞粘附分子和细胞外基质、炎症因子、基质金属蛋白酶和内分泌激素等。其中,脑血管畸形的血管生成与 VEGF 的作用密切相关,目前已经发现脑血管畸形周围的低氧微环境会诱导 HIF-1 的分泌并促进以 VEGF 为主的生长因子的分泌,而后者与血管内皮细胞的增殖、移行、分化和生存密切相关<sup>[17]</sup>。而低氧的环境来自于血管畸形中的动静脉分流和局部的出血和梗塞,已有研究报道术前经不完全栓塞治疗的脑动静脉畸形标本有 3/4 表达 VEGF,而术前未经栓塞治疗的标本仅 1/4 表达 VEGF<sup>[18]</sup>。文献报道的 PI3K/AKT 信号通路调控 VEGF 和 HIF-1 的表达可能与脑血管畸形的血管生成密切相关<sup>[6]</sup>。目前已经证实 PI3K/PTEN/AKT 在参与血管畸形的血管生成中起着同样重要的作用,赵阳等<sup>[19]</sup>研究发现 PTEN 蛋白在消退期血管瘤和血管畸形及正常皮肤呈强阳性表达,而在血管瘤增生期 PTEN 蛋白表达降低。正常表达的 PTEN 蛋白可以通过其脂质磷酸酶活性使底物 PIP3 去磷酸化而失活,从而抑制 AKT 的活化,维持血管内皮细胞的正常生长过程;而 PTEN 蛋白表达降低对 PIP3 的去磷酸化作用减弱,导致活化的 AKT 水平升高,上调 VEGF 和 HIF-1 的表达,从而使磷酸化 AKT 的促进血管内皮细胞生长的作用得以发挥,这与其在肿瘤的血管生成中的作用相似。

目前已有文献报道 PTEN 基因的突变可能参与了脑血管畸形的“二次打击”的作用。Zhou 等<sup>[20]</sup>报道,PTEN 的种系突变会引起以大头畸形、脂肪过多症和血管畸形为特征的 Cowden 综合征、Bannayan-Riley-Ruvalcaba 综合征(BRRS)和 Proteus 综合征,研究认为 PTEN 的种系突变可作为这三个综合征的分子诊断标记,并会增加患者发生癌症的风险以及有潜在子代传递的可能;这在 Pilarski 等<sup>[21]</sup>的研究中得到了证实,而后者还进一步提出了行 PTEN 突

变测验的预测模型。而 Palencia 等<sup>[22]</sup> 在 1986 年首次报道西班牙一个 BRRS 的患儿并发有颅内动静脉畸形; Srinivasa 等<sup>[23]</sup> 也报道 BRRS 的患儿并发有硬脑膜动静脉畸形的病例, 并同时都肯定了 PTEN 的种系突变在其病变中的作用。Zhu 等<sup>[3]</sup> 首次报道 PTEN 的表达不足与脑海绵状血管畸形的内皮细胞增殖有关, PTEN 的表达与脑海绵状血管畸形的大小及病变是否多发呈负相关, 并且发现 PTEN 的表达不足与患者是否有癫痫、出血等症状和病灶的分布相关; 但由于 PTEN 基因的表达被沉默后, 内皮细胞增殖的结果不能被一种叫渥曼青霉素的 PI3K 的特异性抑制剂所逆转, 其推测 PTEN 的表达不足可能会通过不依赖于 PI3K/AKT 途径促进脑海绵状血管畸形的血管生成, 而是通过使 p53 缺失进而导致 VEGF 水平的上调和 p21 表达的下调而促进血管生成。这些报道均提示 PTEN 基因的表达可能与脑血管畸形的血管生成有关。目前 PTEN 在脑血管畸形中的高流量型的动静脉畸形中的表达及其对血管生成的作用尚无文献报道, 有待于进一步的研究。

## 5 小结

脑血管畸形的诊断和治疗一直以来都是神经外科医生关注的重点之一, 随着分子生物学研究的深入, 目前已发现有大约 900 种的基因参与脑血管畸形的发生、发展、退变和复发, 但 PI3K/PTEN/AKT 信号途径在脑血管畸形中对血管生长作用的研究报道较少。由于 PI3K/AKT 在血管畸形与肿瘤的血管生成作用机理上有相似之处, 目前有必要对 PI3K/PTEN/AKT 信号途径在脑血管畸形中血管生长中的作用作深入的研究。相信随着研究的深入, PI3K/PTEN/AKT 信号途径在脑血管畸形血管生成中的作用会更加明晰, 更多更有效的以 PI3K/PTEN/AKT 通路分子为靶点的抑制剂将被用于临床试验研究。尤其是随着血管内介入治疗的发展, 直接将含有或包被有 PTEN 相关的抑制血管生成的生物制剂的栓塞材料填塞于畸形血管中对疾病的治疗和减少疾病的复发将具有广阔的应用前景。

## 参 考 文 献

[1] Jiang BH, Liu LZ. PI3K/PTEN signaling in tumorigenesis and angiogenesis. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1784 (1): 150-158.

[2] Engelman JA. Targeting PI3K signaling in cancer: opportuni-

ties, challenges and limitations. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9 (8): 550-562.

- [3] Yuan Zhu, Christian P, Monika HN, et al. Phosphatase and tensin homolog in cerebral cavernous malformation: a potential role in pathological angiogenesis. *J Neurosurg*, 2009, 110 (3): 530-539.
- [4] McAuliffe PF, Meric-Bernstam F, Mills GB, et al. Deciphering the role of PI3K/Akt/mTOR pathway in breast cancer biology and pathogenesis. *Clin Breast Cancer*, 2010, 10 (3): 59-65.
- [5] Carnero A, Blanco-Aparicio C, Renner O, et al. The PTEN/PI3K/AKT signalling pathway in cancer, therapeutic implications. *Current Cancer Drug Targets*, 2008, 8 (3): 187-198.
- [6] Skinner HD, Zheng JZ, Fang J, et al. Vascular endothelial growth factor transcriptional activation is mediated by hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , HDM2, and p70S6K1 in response to phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling. *J Biol Chem*, 2004, 279 (44): 45643-45651.
- [7] Jiang BH, Liu LZ. AKT signaling in regulating angiogenesis. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008, 8 (1): 19-26.
- [8] Kang MJ, Jung SA, Jung JM, et al. Associations between single nucleotide polymorphisms of MMP2, VEGF, and HIF1A genes and the risk of developing colorectal cancer. *Anticancer Res*, 2011, 31 (2): 575-584.
- [9] Graupera M, Guillemet-Guibert J, Foukas LC, et al. Angiogenesis selectively requires the p110 $\alpha$  isoform of PI3K to control endothelial cell migration. *Nature*, 2008, 453 (7195): 662-666.
- [10] Jiang BH, Zheng JZ, Aoki M, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase signaling mediates angiogenesis and expression of vascular endothelial growth factor in endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97 (4): 1749-1753.
- [11] Connor KM, Subbaram S, Regan KJ, et al. Mitochondrial H2O2 regulates the angiogenic phenotype via PTEN oxidation. *J Biol Chem*, 2005, 280 (17): 16916-16924.
- [12] Moftakhar P, Hauptman JS, Malkasian D, et al. Cerebral arteriovenous malformations. Part 1: cellular and molecular biology. *Neurosurg Focus*, 2009, 26 (5): E10.
- [13] Leblanc GG, Golanov E, Awad IA, et al. Biology of vascular malformations of the brain. *Stroke*, 2009, 40 (12): e694-702.
- [14] 陈大兴, 徐宇伦, 等. 家族性中枢神经系统海绵状血管畸形致病基因的研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2009, 36 (4): 372-375.
- [15] Torsney E, Charlton R, Diamond AG, et al. Mouse model for hereditary hemorrhagic telangiectasia has a generalized vascular abnormality. *Circulation*, 2003, 107 (12): 1653-1657.

[16] Srinivasan S, Hanes MA, Dickens T, et al. A mouse model for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) type 2. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(5):473-482.

[17] Hall CJ, Flores MV, Davidson AJ, et al. Radar is required for the establishment of vascular integrity in the zebrafish. *Dev Biol*, 2002, 251(1):105-117.

[18] Sure U, Butz N, Schlegel J, et al. Endothelial proliferation, neoangiogenesis, and potential de novo generation of cerebrovascular malformations. *J Neurosurg*, 2001, 94(6):972-977.

[19] 赵阳, 吕仁荣, 霍然等. PTEN 和磷酸化 Akt 在婴幼儿血管瘤中的表达及意义. *山东大学学报*, 2009, 47(5):95-98.

[20] Zhou X, Hampel H, Thiele H, et al. Association of germline mutation in the PTEN tumour suppressor gene and Proteus and Proteus-like syndromes. *Lancet*, 2001, 358(9277):210-211.

[21] Pilarski R, Stephens JA, Noss R, et al. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet*, 2011, 48(8):505-512.

[22] Palencia R, Ardura J. Bannayan syndrome with intracranial arteriovenous malformations. *An Esp Pediatr*, 1986, 25(6):462-466.

[23] Srinivasa RN, Burrows PE. Dural arteriovenous malformation in a child with Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome. *Am J Neuroradiol*, 2006, 27(9):1927-1929.

## 多发性硬化的磁共振成像研究进展

朱洪<sup>1,2</sup> 综述 谭长连<sup>1</sup> 审校

1. 中南大学湘雅二医院放射科, 湖南省长沙市 410011
2. 中南大学湘雅二医院 2006 级临床八年制, 湖南省长沙市 410011

**摘要:**不断发展的磁共振成像(MRI)新技术,如磁化传递成像(MTI)、扩散加权成像(DWI)、扩散张量成像(DTI)、磁共振波谱(MRS)、MR灌注成像(PWI)、功能磁共振成像(fMRI)等,为多发性硬化(MS)研究提供了新的视角,在MS的早期诊断、鉴别诊断、病程进展监测、疗效评估、病理机制及神经心理变化等方面发挥越来越重要的作用。

**关键词:**多发性硬化;磁共振成像

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种中枢神经系统慢性脱髓鞘疾病,其病理特征为中枢神经系统多灶性炎症、脱髓鞘、轴索缺失、神经胶质增生等,病变常累及侧脑室周围白质、小脑、脑干、脊髓及视神经。由于临床表现复杂,磁共振成像(MRI)已成为诊断MS的主要影像检查手段。近年来一些MRI新技术在MS中的应用越来越广泛,对MS的病变显示更加敏感并能动态监测病变进展,同时也广泛应用于评估MS药物疗效、探究MS病理机制、显示MS脑功能损害及其代偿改变以及反映皮质重塑与心理变化情况等<sup>[1]</sup>。

### 1 MS的扩散张量成像(DTI)、弥散加权成像(DWI)研究

#### 1.1 MS的DTI和DWI研究

DTI和DWI可对MS进行量化分析和连续测量,尤其对探测短时间内的演变过程非常敏感,典型表现为径向扩散系数(radial diffusion coefficient, RD)升高、轴向扩散系数(axial diffusion coefficient, AD)轻度升高而各向异性指数值(fractional anisotropy, FA)与磁化传递率(magnetization transfer ratio, MTR)均降低。DTI能检测MS患者白质中心病灶、显示外观正常表现脑白质(normal-appearing white matter, NAWM)微小病灶及病理变化,准确显示病

收稿日期:2011-07-12;修回日期:2011-09-13

作者简介:朱洪(1987-),男,现为中南大学临床医学八年制学生。

通讯作者:谭长连(1964-),男,放射科副主任,教授,主要从事神经系统的影像研究。