

- [26] Srour M, Clond MA, Gangi A, et al. Evidence for CNS injury-induced immune dysfunction: elevated systolic blood pressure is specific for traumatic brain injury and associated with increased rates of pneumonia and high mortality [J]. *J Surg Res*, 2010, 165 (2) : 341.
- [27] Ashley M Fenn AM, John C Gensel JC, Huang y, et al. Immune activation promotes depression 1 month after diffuse brain injury: a role for primed microglia [J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76 (7) : 575-584.
- [28] Griffiths MR, Gasque P, Neal JW. The regulation of the CNS innate immune response is vital for the restoration of tissue homeostasis (repair) after acute brain injury: a brief review. [J]. *Int J Inflamm*, 2010, 2010 : 151097
- [29] Mrlian A, Smrcka M, Klabusay M. The importance of immune system disorders related to the Glasgow Outcome Score in patients after severe brain injury. [J]. *Bratislavske Lekarske Listy*, 2008, 108 (8) : 329-334.
- [30] Rayasam A, Hsu M, Hernández G, et al. Contrasting roles of immune cells in tissue injury and repair in stroke: The dark and bright side of immunity in the brain [J]. *Neurochem Int*, 2017, 107 : 104-116.

功能磁共振在创伤性脑损伤中的应用研究进展

宋仁杰, 宋赣军, 谢鹏, 段海真, 张天喜 综述 傅小云* 审校
贵州省遵义医学院附属医院急诊科, 贵州 遵义 563003

摘要: 创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 后脑组织在各种因素的直接或间接损伤诱导下会发生复杂的病理生理改变, 采取有效的医学诊疗技术对这一病理生理改变过程进行描述、评估对提高 TBI 的诊疗效果及改善患者预后具有重要的意义。功能磁共振 (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) 是在数字技术和影像学技术快速发展下应运而生的一种磁共振影技术, 在科研领域的应用主要集中在各种认知、神经、心理课题, 而临床上其在脑损伤、脑部肿瘤等疾病诊疗中的作用日益凸显。本文通过对近年来国内外相关文献的回顾和整理, 对 fMRI 在创伤性脑损伤临床诊断中的应用进行综述。

关键词: 创伤性脑损伤; 功能磁共振; 诊断; 治疗

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.03.022

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是神经外科最常见的疾病, 同时也是导致创伤患者伤残及死亡的主要原因。目前临床上用以创伤性脑损伤诊断及治疗的常规检测手段主要包括断层扫描 (Computed Tomography, CT) 和磁共振成像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI), 该两种影像学检测手段虽能在一定程度上反映 TBI 的病理生理状态和病变的解剖学信息, 但不能描述脑组织代谢异常以及血流灌注变化, 极大地限制了临床治疗方案的制定。而功能磁共振 (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) 是在数字技术和影像学技术快速发展下应运

而生的一种利用磁共振造影对神经元活动所引发之血液动力的改变进行测量的新兴神经影像学检测手段, 其以血氧水平依赖 (blood oxygenation level dependent, Bold) 效应为基础原理, 通过测定 MR 信号来反映脑血氧饱和度及血流量达到功能成像的目的。

目前, 从广义角度来, 功能磁共振成像包括磁敏感加权成像 (Susceptibility weighted imaging, SWI)、弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI)、弥散加权成像 (Diffusion weighted imaging, DWI)、动态磁敏感增强灌注成像 (dynamic contrast-enhanced magnetic

基金项目: 遵义市联合基金, 遵市科合社字(2014)59号

收稿日期: 2018-03-01; 修回日期: 2018-05-07

作者简介: 宋仁杰 (1984-), 主治医师, 硕士, 研究方向: 重症医学。

通信作者: 傅小云 (1972-), 主任医师, 博士学位, 主要从事重症医学, 神经重症研究。

resonance, DSCPWI)、血氧水平依赖功能磁共振成像 (blood oxygen leveldependent functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)、磁共振波谱成像 (magnetic resonance spectroscopy imaging, MRSI) 等多种成像序列,在 TBI 的诊断中这些成像技术通过优势互补能够清晰描述各个脑区的功能映射图,为疾病诊断提供丰富的信息和可靠的依据。本文对近年 fMRI 在创伤性脑损伤临床诊断中的应用进行综述。

1 fMRI 评估 TBI 病情

临床上,通过对 TBI 患者病情严重程度的评估是制定临床治疗方案的基础依据。

1.1 DTI 序列评估脑损程度

fMRI 中 DTI 序列是在 DWI 基础上发展而来的磁共振 (Magnetic Resonance, MR) 技术,它可以显示脑组织的各向异性分数 (fractional anisotropy, FA)、表观扩散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 等指标,而其中的 FA 值是描述纤维细微结构完整性的指标,该指标值降低提示脑白质纤维束局部结构的完整性被破坏,且其不同脑区的降低程度与 TBI 病情的严重程度呈明显的正相关性,能够为临床患者病情的评估提供量化指标^[1]。Nowak 等以 17 例中重度 TBI 患者和 20 例轻度 TBI 患者进行了对比研究,通过对 13 个感兴趣区 FA 的测量,结果显示中重度 TBI 患者 FA 的下降幅度要大于轻度患者 ($P < 0.05$)^[2]。而另一指标 ADC 则是对水分子扩散自由度进行描述的指标,该指标值降低则提示水分子扩张被限制,警惕发生细胞毒性水肿;而该指标值升高则表明水分子扩张加快,警惕发生血管源性水肿^[3]。因此,ADC 是定性评估 TBI 严重的可靠指标。

1.2 BOLD-fMRI 序列评估认知功能损伤程度

认知功能障碍是 TBI 后最常见的并发症之一,同时也是影响患者生存质量的重要因素,因此临床治疗中采取针对性的干预措施以降低或恢复认知功能损伤是治疗体系的重要组成部分。相较于传统 CT 和 MRI 影像学技术,fMRI 最大的突破即不仅能从生理学、病理学角度开展对 TBI 状态的评估,且能从记忆、语言和认知等领域探索患者的病情进展情况、病情严重程度和临床治疗干预方案^[4]。而 fMRI 中 BOLD-fMRI 是目前为止唯一的非侵袭性、无创的对无运动神经输出 (包括语言能力、无运动) 脑外伤残留意识进行检测的成像技术,对患者的植物生存状态、最低残留意识及认知功能的评估

价值具有独特性^[5]。Arenth 等采用 fMRI 对 TBI 患者进行检测,结果发现当予以患者听觉、触觉及视觉等刺激时,BOLD-fMRI 显示相应皮层出现明显的激活^[6];Aslaksen 等研究发现 fMRI 检查下发现的 TBI 患者脑白质微细结构病灶与患者认知障碍有相关性,而常规 CT、MRI 检查下则显示微细病灶与其无关^[7];Bardin 等通过动物实验证实,BOLD-fMRI 序列成像下脑外伤大鼠脑损伤区域功能的改变与其运动行为及感觉的恢复相关^[8]。因此,临床上通过 fMRI 检查能够评估患者认知功能损伤,为疾病的临床治疗提供指导。

2 fMRI 诊断 TBI 脑组织病变

TBI 后机体对创伤的应激性反应可引起脑组织发生一系列病理生理性变化,及时而恰当的诊断,可以有助于将脑损伤造成的后果降到最低程度。

2.1 MRSI 序列诊断脑组织代谢及生化变化

临床上以往对 TBI 的诊断一直侧重于伤后脑组织形态的变化,而忽略了对伤后脑组织代谢生化变化异常连锁反应所导致的神经元延迟性或继发性损伤的诊断。fMRI 中 MRSI 序列是目前为止唯一一种能够对活体组织代谢和生化变化进行检测的成像技术,其序列下氢质子磁共振波谱 (Hydrogen proton magnetic resonance, H-MRS) 能够定量检测脑部不同区域的生化物质含量,包括胆碱化合物 (Cho)、肌酸/磷酸肌酸 (Cr)、N-乙酰天冬氨酸 (NAA)、谷氨酸类化合物等等,而这些生化物质是反映 TBI 病情发生、发展的重要指标^[9]。其中,Cho 提示神经胶质细胞变化,Cr 提示脑组织缺血、缺氧,NAA 主要评价神经元和轴索生存质量,谷氨酸类化合物的过量释放是导致 TBI 病情进展的重要因素,临床上通过予以 TBI 患者 MRSI 检查了解患者脑代谢物质变化,进而间接评估患者生理过程,为康复治疗提供指导^[10]。Sumrall 等研究结果显示,fMRI 检查下,TBI 患者较正常对照者 Cho/Cr 值升高明显,NAA/Cr 值、NAA/Cho 值降低明显,且患者病情越重,这种变化幅度越明显^[11];Kalpakidou 等通过对轻型 TBI 患者 fMRI 检查显示,患者 NAA/Cr 值仍出现较为明显的下降,且其下降幅度与患者预后密切相关^[12];Stiles 等研究表明 Cho 值升高、NAA 值降低提示患者脑组织物质代谢改变,而这些变化是影响患者记忆力及认知功能的重要因素,对判断患者预后具有重要的意义^[13]。

2.2 DSCPWI 序列诊断脑组织微循环改变

随着临床医学对 TBI 病理生理机制研究的不断深入,越来越多的研究报道证实无论是局灶性脑损伤还是广泛性脑损伤,均会发生不同程度的脑微循环障碍,并引起 TBI 后继发性脑缺血,且脑缺血引发的脑血管反应性变化与 TBI 病情程度及预后密切相关。因此,加强 TBI 患者脑微循环的诊断是临床诊断关键环节^[14]。传统 CT 和 MRI 对脑组织微循环的分布及血流灌注情况的描述有限,而 fMRI 则能够从神经影像学对脑微循环进行客观、敏感的反映,其中能够敏感的反映 TBI 后脑缺血及微血管血容量的变化,提供最直接、最早的局部血容量 (Regional cerebral blood volume, rCBV) 下降信息^[15]。动态磁敏感增强灌注加权成像 (dynamic susceptibility contrast enhanced perfusion weighted imaging, DSCPW) 分外源性和内源性示踪法,其中外源性示踪法主要是将 MR 对比剂予以静脉快速团注,通过对对比剂在毛细血管网通过时引起的磁场反映所导致的 MR 信号变化来予以相关指标的测量,包括脑血容量 (rCBV)、平均通过时间 (meantime, MTT)、相对脑血流量 (relative Cerebral Blood Flow, rCBF) 等,临床上借助这些指标来对 TBI 患者的脑微循环状况进行诊断^[16]。内源性示踪法主要是通过血管内向组织间隙示踪剂的扩散来检测图像信号变化,并得到 rCBF 值,而该指标值是反映脑组织缺血的关键指标^[17]。Herzmann 等指出,当 rCBF < 20 ml/100 g/min 时,提示脑细胞有氧代谢下降,而当其 < 10 ml/100 g/min 时,提示泵功能衰竭^[18]。

3 fMRI 判断 TBI 预后

目前,TBI 后继发性脑损伤是世界性难题,是对神经系统的二次打击,同时也是威胁 TBI 患者预后的重要因素,而引起 TBI 继发性脑损伤的主要包括脑出血和脑水肿。

3.1 SWI 序列诊断微量出血灶

TBI 引发的脑出血是导致患者预后不良的重要因素,临床上,常规 MRI 对针尖小出血灶难以显示,而 fMRI 中的 SWI 序列是一种较长的 TE 全新序列,与常规 CT、MRI 相比具有高分辨率、三维成像、高信噪比等显著特点,具有更小的部分容积效应、更强的周围组织对比度,能够通过流动补偿技术对病灶成像进行薄层采集,有效提高空间分辨率,更加清晰的反映组织间磁敏感差异,突出显示微量出血灶。Tang 等指出,相较于常规 MRI, fMRI 对出血灶数量和体积的显示要高出 2 ~ 6.2 倍,而

相较于常规 CT,则要高出 2 ~ 3.5 倍^[19]; Sharova 等报道强调 SWI 能对约 1 mm² 大小的微小出血灶进行敏感显示^[20]; Thompson 等研究结果显示,对比于 T2 · WI 序列,SWI 对脑出血灶与周围组织的对比度的显示更强,且同一患者在 T2 · WI 序列上不能显示的出血灶在 SWI 序列上均能得以显示^[21]。但是也有研究表明, fMRI 对非出血性轴索损伤的检出具有一定的限制,且对脑水肿的分辨率有限^[22]。

3.2 DWI 序列诊断脑水肿

临床上,TBI 后因脑水肿不影响 X 射线的衰减或诱导组织肿胀,早期 CT 和 MRI 的 T1WI、T2WI 变化不明显,因此 CT 扫描难以检测出单纯的细胞毒性脑水肿,而 fMRI 上的 DWI 像易于对细胞毒性脑水肿进行检测,呈现出易于识别的高信号。Mayer 报道指出, fMRI 是目前一种能在活体研究脑结构和代谢、机能变化的技术,而 DWI 序列能够早期发现脑损伤病灶,判断脑水肿的性质^[23]。Rao 报道指出,62 岁男性,TBI 后 87 分钟后完成了 CT 扫描,但 CT 上并未检测出患者的细胞毒性脑水肿。症状发作后 3 小时 10 分钟,患者完成了 fMRI 扫描,DWI 显示患者大脑和小脑半球呈现出多发栓塞形式的小病灶,大脑半球右侧为著^[24]。因此,DWI 序列对 TBI 后脑水肿的诊断有着显著的优势。

4 fMRI 在 TBI 诊断中的应用限制

尽管相较于传统 CT 和 MRI, fMRI 有着其独特的优势,但临床实践应用中,因各种主客观因素的影响,其对 TBI 的诊断和治疗也具有一定的限制^[25]。如 SWI 虽能敏感检测出微量出血灶,但其对患者有着较高的配合度,在重症 TBI 患者中的应用受限; DTI 虽能评估患者病情严重程度,但涡流、运动、磁敏感效应等易对图像质量造成影响,且种子点的选取与检测医师的经验水平密切相关^[26]; BOLD-fMRI 能实现实施动态成像,但后期的数据处理难度大,且过程繁琐; MRSI 波普基线稳定,但采集数据需花费较长的时间,且易受容积效应的影响^[27]。因此,在实践应用中应根据各序列的优点和弊端进行合理权衡,最大限度的发挥 fMRI 的应用价值。

综上, fMRI 作为新兴神经影像学检测手段,突破了传统影像学技术仅从病理生理状态为创伤性脑损伤提供有限的诊疗信息,能深入到脑神经、脑代谢、微循环、功能重组、认知损伤等各个领域,为创伤性脑损伤的诊断和治疗提供多方位、多层次、全

面的信息依据,对提高疾病的诊断水平及改善患者预后具有重要的作用。同时,fMRI和CT一样属影像诊断,不像内窥镜可同时获得影像和病理两方面的诊断,在TBI中的应用存在一定的局限性,同时其检查费用高,耗力费时,并不能作为临床常规检查方法。目前,fMRI诊断的主要内容还是停留在常规图像、弥散和增强这三个手段,在未来发展上随着临床需要的提高尤其是创伤性脑损伤诊疗方面的需求,fMRI还需要做技术的革新和突破,为临床提供更丰富的信息依据。

参 考 文 献

- [1] Berginström N, Nordström P, Ekman U. Using Functional Magnetic Resonance Imaging to Detect Chronic Fatigue in Patients With Previous Traumatic Brain Injury: Changes Linked to Altered Striato-Thalamic-Cortical Functioning [J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2017, 87(12):332-336.
- [2] Nowak R, Gimenez S. ID 65 - Magnetoencephalography (MEG) and diffusion tensor magnetic resonance imaging (DTI) of functional and effective brain connectivity in traumatic brain injury (TBI) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(3):75.
- [3] Mayer AR, Hanlon FM, Dodd AB, et al. A functional magnetic resonance imaging study of cognitive control and neurosensory deficits in mild traumatic brain injury [J]. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36(11):4394-4406.
- [4] Morgan AT, Masterton R, Pigdon L, et al. Functional magnetic resonance imaging of chronic dysarthric speech after childhood brain injury: reliance on a left-hemisphere compensatory network. [J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 2):646-657.
- [5] Bardin JC, Schiff ND, Voss HU. Pattern classification of volitional functional magnetic resonance imaging responses in patients with severe brain injury. [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(2):176-181.
- [6] Arenth PM, Russell KC, Scanlon JM, et al. Encoding and recognition after traumatic brain injury: Neuropsychological and functional magnetic resonance imaging findings [J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2012, 34(4):333-344.
- [7] Aslaksen PM, Vangberg TR, Schäfer C. Probing for consciousness after severe brain injury by functional magnetic resonance imaging (fMRI). [J]. *J Neurol*, 2012, 16(24):261-265.
- [8] Bardin JC, Fins JJ, Katz DI, et al. Dissociations between behavioural and functional magnetic resonance imaging-based evaluations of cognitive function after brain injury [J]. *Brain*, 2011, 134(3):769-782.
- [9] Newsome MR, Scheibel RS, Seignourel PJ, et al. Effects of methylphenidate on working memory in traumatic brain injury: a preliminary fMRI investigation [J]. *Brain Imaging Behav*, 2009, 3(3):298-305.
- [10] Lima FP, Lima MO, Leon D, et al. fMRI of the sensorimotor cortex in patients with traumatic brain injury after intensive rehabilitation [J]. *Neurol Sci*, 2011, 32(4):633-639.
- [11] Sumrall JG, Chaudry MS, Chakravarthy R. An fMRI framework for identifying statistical differences in blood oxygenated level dependent response levels: A brain injury demonstration [J]. *Artif Intell Med*, 2007, 40(3):201-209.
- [12] Kalpakidou AK, Allin MP, Walshe M, et al. Neonatal brain injury and neuroanatomy of memory processing following very preterm birth in adulthood: an fMRI study. [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):348-358.
- [13] Stiles J, Moses P, Roe K, et al. Alternative brain organization after prenatal cerebral injury: convergent fMRI and cognitive data. [J]. *Int Neuropsychol Soc*. 2003, 9(4):604-622.
- [14] Mayer AR, Mannell MV, Ling J. et al. Auditory orienting and inhibition of return in mild traumatic brain injury: a FMRI study. [J]. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(12):4152-4166.
- [15] Yang Z, Yeo RA, Pena A. et al. An FMRI Study of Auditory Orienting and Inhibition of Return in Pediatric Mild Traumatic Brain Injury [J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29(12):2124-2136.
- [16] Slobounov SM, Zhang K, Pennell D, et al. Functional abnormalities in normally appearing athletes following mild traumatic brain injury: a functional MRI study [J]. *Exp Brain Res*, 2010, 202(2):341-354.
- [17] Bardin JC, Schiff ND, Voss HU. Pattern classification of volitional functional magnetic resonance imaging responses in patients with severe brain injury. [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(2):176-181.
- [18] Herzmann C, Zubiaurre-Elorza L, Wild CJ. et al. Using Functional Magnetic Resonance Imaging to Detect Preserved Function in a Preterm Infant with Brain Injury [J]. *J Pediatr*, 2017, 189:213-217.
- [19] Tang C, Eaves E, Dams-O'Connor K, et al. Diffuse disconnectivity in traumatic brain injury: a resting state fMRI and DTI study [J]. *Trans Neurosci*, 2012, 3(1):9-14.
- [20] Sharova E, Boldyreva G, Chelyapina M, et al. P312 fMRI analysis of the human brain's neuroplasticity as a basis of movement disorders compensation after traumatic brain injury [J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(9):278-279.
- [21] Thompson WH, Thelin EP, Lilja A, et al. Functional resting-state fMRI connectivity correlates with serum levels of the S100B protein in the acute phase of traumatic brain injury

[J]. Neuroimage Clin, 2016, 12(5):1004-1012.

[22] Kim J, Whyte J, Patel S, et al. Methylphenidate modulates sustained attention and cortical activation in survivors of traumatic brain injury: a perfusion fMRI study [J]. Psychopharmacology, 2012, 222(1):47-57.

[23] Mayer AR, Bellgowan PS, Hanlon FM. Functional magnetic resonance imaging of mild traumatic brain injury [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2015, 49(12):8-18.

[24] Rao JS, Ma M, Zhao C, et al. Alteration of brain regional homogeneity of monkeys with spinal cord injury: A longitudinal resting-state functional magnetic resonance imaging study [J]. Magn Reson Imaging, 2015, 33(9):1156-1162.

[25] Bodien Y. Poster 56 functional magnetic resonance imaging-

based detection of covert command-following and communication in a patient with severe traumatic brain injury: a case report [J]. PM&R, 2015, 7(9):110.

[26] Guller Y, Giacino J. Potential applications of concurrent transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging in acquired brain injury and disorders of consciousness [J]. Brain Injury, 2014, 28(9):1190-1196.

[27] Seghier ML, Hüppi PS. The role of functional magnetic resonance imaging in the study of brain development, injury, and recovery in the newborn. [J]. Semin Perinatol, 2010, 34(1):79-86.

以 β 淀粉样蛋白为靶点治疗阿尔茨海默病的 临床药物试验研究进展

陈永洪 综述 曾进胜 审校

中山大学附属第一医院神经内科, 广东省 广州市 510080

摘要: β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 所形成的斑块沉积是阿尔茨海默病 (AD) 的重要病理特征之一。 $A\beta$ 的聚集对神经细胞具有毒性作用, 可导致海马及皮质神经元的变性和死亡, 最终造成机体学习记忆及认知功能障碍。以 $A\beta$ 为治疗靶点, 减少 $A\beta$ 斑块的生成和促进其清除, 是目前治疗 AD, 改善认知功能障碍的主要策略之一, 并已有多种靶向药物进入临床药物试验。本文将近年的相关临床药物试验研究进展作了综述。

关键词: β 淀粉样蛋白; 阿尔茨海默病; 认知功能障碍; 临床药物试验

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.03.023

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最常见的导致学习记忆及认知功能障碍的疾病, 约占导致认知功能障碍病因的 50% ~ 70%^[1], 但 AD 的发病机制至今仍未完全阐明, 其中淀粉样蛋白假说是目前研究最多的 AD 病理机制之一。该学说的核心观点是 AD 发病过程中的关键因素之一是 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid peptide, $A\beta$) 聚集体在细胞外沉积, 并最终导致认知功能障碍。该假说从

1992 年提出至今, 几乎统治了 AD 研究的学术圈和制药界。如今, 以 $A\beta$ 为靶点治疗 AD, 改善认知功能障碍的药物, 已不断从实验室研究进入临床药物试验。

1 调节 APP 代谢关键酶减少 $A\beta$ 的生成

$A\beta$ 是 β 淀粉样前体蛋白 (β -amyloid precursor, APP) 在加工修饰过程中的剪切产物。在生理状态下, APP 通过非淀粉样蛋白生成途径进行代谢时,

基金项目: 广东省科技项目 (2014B030301035; 2015B050501003); 广州市科技项目 (201604020010); 广东省神经系统疾病重大疾病诊治工程技术研究中心

收稿日期: 2017-12-07; **修回日期:** 2018-01-18

作者简介: 陈永洪 (1988-), 男, 在读博士, 主要从事脑血管疾病临床与机制的研究。

通信作者: 曾进胜 (1964-), 男, 博士后, 副院长, 科主任, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事脑血管疾病临床与机制的研究。E-mail: zengjs@pub.guangzhou.gd.cn.