超声与放射

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000480

多发性硬化灰质病变静息态功能磁共振研究进展

刘　义，李咏梅

（重庆医科大学附属第一医院放射科，重庆　400016）

【摘　要】多发性硬化（multiple sclerosis，MS）长期以来被认为是累及中枢神经系统的炎性脱髓鞘疾病。近年来，MS 灰质病变越来越受到学者们的关注，利用静息态功能磁共振成像（resting-state function magnetic resonance imaging，RS-fMRI）技术可显示 MS 病程演变过程，有助于早期发现灰质病变。本文就 MS 灰质病变 RS-fMRI 研究进展进行综述。

【关键词】多发性硬化；磁共振成像；静息态功能磁共振成像

【中图分类号】R445.2　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2014-11-09

Exploring gray matter lesions in multiple sclerosis: a review on resting-state fMRI

Liu Yi, Li Yongmei

(*Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】Multiple sclerosis (MS) has been considered as an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system for a long time. Recently, gray matter lesions of MS have got more and more attentions from scholars. The application of resting-state function magnetic resonance imaging (RS-fMRI) is favorable for showing the evolution of MS and finding MS gray matter lesions early. The research progress of RS-fMRI in MS gray matter lesions was reviewed in this article.

【Key words】multiple sclerosis; magnetic resonance imaging; resting-state function magnetic resonance imaging

多发性硬化（multiple sclerosis，MS）是一种常见的中枢神经系统炎性退行性疾病，表现为广泛的炎性脱髓鞘、轴索损伤、神经元丢失及胶质增生。传统上认为 MS 是一种发生在白质的脱髓鞘疾病，研究已证明 MS 有灰质侵犯，且与 MS 相关的临床认知和残疾状况相关性较大，进一步更新了对该病的认识[1]。传统的磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）技术对 MS 局部白质损伤和萎缩比较敏感，但对灰质损伤敏感性较差。静息态功能磁共振成像（resting-state function MRI，RS-fMRI）是 20 世纪 90 年代出现的一种无创性 MRI 技术，对探测灰质变化尤其是看似正常灰质（normal-appearing gray matter，NAGM）变化有重要价值，因此本文对 RS-fMRI 技术在 MS 灰质病变中的的价值作一综述。

作者介绍：刘　义，Email：993537544@qq.com，研究方向：神经影像学。

通信作者：李咏梅，Email：lymzhang70@aliyun.com。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81371523）；重庆市卫生局资助项目（编号：2011-1-031、2012-1-017）；国家临床重点专科建设经费资助项目（编号：[2013]544）。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150308.2150.006.html（2015-03-08）

1　灰质病变的病理特点及与临床表现的相关性

1.1　MS 灰质病变的病理特点

MS 是免疫介导的侵犯中枢神经系统的疾病，其病理表现主要为 T 细胞介导的血管周围炎症反应，伴有不同程度的树突和轴索横断性损伤及神经元、神经胶质细胞凋亡。MS 患者大脑的尸检研究表明，中枢神经系统的任何区域都有脱髓鞘改变，包括白质、灰质和深部灰质核团[2]。Calabrese 等[3]基于组织病理学将 MS 灰质病变分为 3 种：与皮质下的病变相连、病变仅存在于皮质内并且侵犯整个皮质层、病变由软脑膜表面延伸到皮质表面。

1.2　MS 灰质病变与临床表现的相关性

MS 患者临床表现多种多样，主要表现为肢体无力、感觉障碍、复视、共济失调、步态紊乱、言语不利、疲劳等[1]，大多数患者同时伴有认知功能障碍，多见于注意力、信息处理能力和工作记忆[4]。近年来随着脑灰质受累被关注，越来越多的研究成果证实 MS 患者临床症状与灰质萎缩，尤其是深部核团萎缩间存在显著相关性[5]。研究表明 MS 患者海马、杏仁核、丘脑、尾状核的体积缩小越明显，学习新知识的能力、延迟回想记忆、识别认知的能力越差[6]；另一项研究表明 MS 患者纹状体的体积与修订的疲劳相关量表（modified fatigue impact scale，MFIS）评分相关[7]。

2 MRI 技术对灰质病变的研究

传统的 MRI 技术探测灰质病变的敏感性较低，因此近年来发展起来的 MRI 新技术被用来探测 MS 患者除了白质损伤以外的看似表现正常白质(normal-appearing white matter, NAWM)和 NAGM 的隐匿性病变[8]。应用磁化传递率[9]、磁敏感加权成像[10]、灌注成像[11]、扩散加权成像、扩散张量成像[12]、磁共振波谱检查[13]、基于体素的形态学研究(voxel-based morphometry, VBM)[14]等均发现与健康对照组相比，MS 患者不同区域存在异常改变。某些研究还取得比较统一的共识，如海马受损对高级认知功能有重要影响[10,12]。上述 MRI 新技术研究均提示 MS 患者存在广泛的灰质病变，但尚不能完全解释 MS 患者灰质损伤与其临床表现之间的相关性，因此，应用 RS-fMRI 进一步深入探索 MS 患者与临床残疾状况相关的 NAGM 的隐匿性病变逐渐成为研究热点。

3 RS-fMRI 技术对 MS 灰质病变的研究进展

3.1 RS-fMRI 原理及数据分析方法

在 MS 病变过程中，其功能改变远较结构改变早，RS-fMRI 是探测功能改变的常用方法之一。RS-fMRI 通过静息状态下脑血流量的变化来判断神经元活动的改变，数据分析方法分为两大类：功能整合法和功能分化法。功能整合法常用的主要有脑功能连接(functional connectivity, FC)、独立成分分析方法(independent component analysis, ICA)和小世界网络(small world network, SWN)等。FC 方法依赖于种子点的选择，生成的功能连接图仅局限于反映选定的种子点的功能连接性，而不能检测全脑范围内的功能连接性[15]。ICA 是最常用的非模型法，但 ICA 法只能得到网络的空间分布，不能度量脑区间的连接强度。SWN 模型用于考察大脑的整体连接水平，即考察整个网络的拓扑特性。功能分化是研究局部脑活动的分析方法，主要包括局部一致性(regional homogeneity, ReHo)方法和低频振荡振幅(amplitude of law frequency fluctuation, ALFF)等。我国学者 Zang 等[16]开发研究的 ReHo 方法可以客观的反映全脑的功能状态，但不能具体表示每个脑区的活动状态。ALFF 可以用于反映局部自发神经活动的高低和脑组织的生理状态，但容易受噪声干扰。因此，合理应用多种分析方法，扬长避短，进而可以全面的研究 MS 患者脑功能的潜在变化。

3.2 RS-fMRI 技术在 MS 灰质病变中的研究进展

3.2.1 RS-fMRI 与 MS 认知功能损害的研究　人脑是功能和结构相互连接的复杂网络，脑区间的功能连接在复杂的认知过程中起重要作用。RS-fMRI 研究已经发现 MS 患者脑功能异常和认知障碍之间存在关联。Audoin 等[17]利用 RS-fMRI 对 13 例早期 MS 患者随访 1 年，表明早期 MS 患者前额叶背外侧皮质增加的激活信号与人体增加的工作记忆和处理速度有关系。Louapre 等[18]通过对 15 例认知功能障碍的复发-缓解型 MS(relapsing-remitting MS, RRMS)患者，15 例认知功能保留的 RRMS 以及 15 例健康对照组进行静息态功能连接分析，发现认知功能障碍的 RRMS 患者与认知保留的 RRMS 患者及健康对照组相比，前额叶皮质与后扣带回间的功能连接发生改变。Wojtowicz 等[19]研究发现 RRMS 对复杂事件处理速度越稳定，腹侧前额叶内侧皮质与额叶的静息态功能连接越明显。总之，MS 脑区皮质激活信号的改变和脑区间功能连接的异常均说明 RS-fMRI 可以有效的探及到 NAGM 的潜在变化，为 MS 患者认知功能的变化提供更充足的理由。

3.2.2 RS-fMRI 对 MS 大脑静息态网络的研究　研究表明某些解剖上分割但功能上有关联的脑区在静息状态下显示高水平的功能连接性，共同组成静息态网络(resting state network, RSNs)。RSNs 主要包括默认网络(default-mode network, DMN)、视觉网络、听觉网络、注意力网络及运动网络等，其中研究最多的就是 DMN。Raichle 等[20]首先提出 DMN 的概念，主要包括内侧额叶皮质、楔前叶/后扣带皮质(precuneus/PCC)、顶下小叶和颞叶皮层。不同类型 MS 患者 RSNs 均可以发生改变，因此可以应用 RSNs 的激活性和完整性来检验 MS 患者的临床残疾状况。Mühlau 等[21]运用 ICA 的方法提取 34 例 RRMS 患者，14 例继发-进展型 MS 患者与 25 例对照组的感觉运动网络和 DMN，发现网络功能连接的损害程度与 MS 患者的临床表现和对认知障碍的代偿能力相关。另一项研究通过计算 MS 患者视觉网络脑区神经元的活动性，表明网络活动的异常与临床功能减退相关[22]。根据这些研究可以合理推断早期 MS 患者认知和临床功能减退可能由大范围的 RSNs 活动紊乱引起的。

3.2.3 RS-fMRI 探测到的 MS 灰质代偿和重塑　RS-fMRI 对 MS 的研究最显著结果是探测到了功能组织的代偿过程和重塑，在 MS 各个阶段都存在皮质的代偿和功能重塑，并且与一些特定的症状相关，如包括丘脑在内的运动相关的皮层下网络的激活减低与 MS 患者疲劳表现相关[23]，认知相关的网络活动增强与 MS 患者认知受损相关[21]。利用 RS-fMRI 可有效的探测到 MS 患者人脑皮质代偿和重塑，解释常规 MRI 结果与患者症状的不一致，即临床-影像分离现象[24]。MS 患者皮质重塑反映机体为了减少广泛组织损害产生的再适应性[25]。Filippi 等[26]用 RS-fMRI 研究结果显示 MS 患者大脑的重塑有助于限制疾病相关的组织损害对认知功能产生的影响。进一步对限制性机理研究显示 MS 患者在静息态下部分脑区激活程度比健康对照组对应脑区激活程度更加明显，表明 MS 患者临床残疾状况是基于组织损伤、修复和皮质重塑的综合效应。然而机体的限制性保护作用是有限的，当病变损伤程度超出机体代偿能力后，将导致组织损害及认知功能紊乱，进而导致 MS 患者病情的进展。

3.2.4 RS-fMRI 对 MS 研究的未来方向　目前许多 RS-fMRI 对 MS 研究多以横向对比研究为主，评估 MS 患者的适应和代偿机制的纵向研究尚缺乏。纵向研究可以全面观察 MS 患者皮质代偿和重塑(包括神经组织修复、神经重塑、康复诱导重塑和药物诱导重塑)随时间的变化过程，有助于提高预测 MS 预后[27]。MS 的病程变化过程中既涉及到功能的改变又涉及到结构的变化，且二者间存在相关性[28]，联合分析 MS 功能和结构损伤是一种很有前景的分析方法。Bonarita 等[29]联合应用 FC 和 VBM 来研究 MS 影像改变与临床表现的相关

性，发现与健康对照组相比，MS 患者前扣带回功能连接减弱，并且与灰质体积缺损相关，成功的从多方面显示 MS 影像特点，有助于检测 MS 病程进展。因此，在纵向研究过程中可以联合分析功能和结构的变化，综合应用多种 MRI 技术全面预测 MS 损伤的不同途径以便更好的发挥 RS-fMRI 预测整个疾病进程的能力。RS-fMRI 对潜在的一些混淆包括运动、生理噪声、血管搏动、血液流动等很敏感，可能导致偏倚结果，因此需要在实验中排除这些混淆因素的影响。随着时间推移 MS 患者某一结果变量也会发生动态变化，而引起 RS-fMRI 的结果偏倚，因此需要考虑多种因素的影响，制定全面严谨的实验设计方案，方能得出有意义的科研结果。

4 小 结

RS-fMRI 是传统 MRI 的有效补充，能够更精确地显示组织损伤引起的功能上的改变，有助于了解 MS 灰质病变的演变过程，为进一步阐明 MS 发病机制和早期诊断提供了一条新途径。总之，RS-fMRI 技术在临床应用方面具有很大的潜力。

参 考 文 献

[1] Damasceno A, Damasceno BP, Cendes F. The clinical impact of cerebellar grey matter pathology in multiple sclerosis[J]. PLoS One, 2014, 9(5): 96193.

[2] Horakova D, Kalincik T, Dusankova JB, et al. Clinical correlates of grey matter pathology in multiple sclerosis[J]. Neurology, 2012(12): 10.

[3] Calabrese M, Filippi M, Gallo P. Cortical lesions in multiple sclerosis[J]. Nat Rev Neurol, 2010, 6(8): 438-444.

[4] Ochi H. Cognitive impairment in multiple sclerosis[J]. Brain Nerve, 2014, 66(10): 1201-1209.

[5] Bergsland N, Horakova D, Dwyer MG, et al. Subcortical and cortical gray matter atrophy in a large sample of patients with clinical isolated syndrome and early relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. Am J Neuroradiol, 2012, 33(8): 1573-1578.

[6] Benedict RH, Ramasamy D, Munschauer F, et al. Memory impairment in multiple sclerosis: correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80(2): 201-206.

[7] Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, et al. Basal ganglia and frontal parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. Mult Scler, 2010, 16(10): 1220-1228.

[8] Rocca MA, Messina R, Filippi M. Multiple sclerosis imaging: recent advances[J]. J Neurol, 2013, 260(3): 929-935.

[9] Chen JT, Easley K, Schneider C, et al. Clinically feasible MTR is sensitive to cortical demyelination in MS[J]. Neurology, 2013, 80(3): 246-252.

[10] Hagemeier J, Weinstock-Guttman B, Bergsland N, et al. Iron deposition on SWI-filtered phase in the subcortical deep gray matter of patients with clinically isolated syndrome may precede structure-specific atrophy[J]. Am J Neuroradiol, 2012, 33(8): 1591-1601.

[11] Peruzzo D, Castellaro M, Calabrese M, et al. Heterogeneity of cortical lesions in multiple sclerosis: an MRI perfusion study[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33(3): 457-463.

[12] 吴 麟，龚洪翰，周福庆，等. DTI 联合 ReHo 在复发-缓解型多发性硬化患者海马区的研究[J]. 临床放射学杂志，2013，32(10)：1394-1398.

[13] Szafirska M, Urbanik A, Róg T. The metabolic abnormalities in plaques of multiple sclerosis patients-the assessment in proton MR spectroscopy(1HMRS)[J]. Przeql Lek, 2013, 70(5): 328-334.

[14] Parisi L, Rocca MA, Mattioli F, et al. Patterns of regional gray matter and white matter atrophy in cortical multiple sclerosis[J]. J Neurol, 2014, 261(9): 1715-1725.

[15] Chang C, Cunningham JP, Glover GH, et al. Influence of heart rate on the BOLD singnal: the cardiac response function[J]. Neuroimage, 2009, 44(3): 857-869.

[16] Zhang Z, Liu Y, Jiang T, et al. Altered spontaneous activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment revealed by Regional Homogeneity[J]. Neuroimage, 2012, 59(2): 1429-1440.

[17] Audoin B, Reuter F, Duong MV, et al. Efficienty of cognitive control recruitment in the very early stage of multiple sclerosis: a one-year fMRI follow-up study[J]. Mult Scler, 2008, 14(6): 786-792.

[18] Louapre C, Perlbarg V, García-Lorenzo D, et al. Brain networks disconnection in early multiple sclerosis cognitive deficits: An anatomo-functional study[J]. Hum Brain Mapp, 2014, 35(9): 4706-4717.

[19] Wojtowicz M, Mazerolle EL, Bhan V, et al. Altered functional connectivity and performance variability in relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. Mult Scler, 2014, 20(11): 1453-1463.

[20] Raichle ME, Suyder AZ. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea[J]. Neuroimage, 2007, 37(4): 1083-1090.

[21] Mühlau M, Buck D, Förschler A, et al. White-matter lesions drive deep gray-matter atrophy in early multiple sclerosis: support from structural MRI[J]. Mult Scler, 2013, 19(11): 1485-1492.

[22] 桂绍高，龚洪翰，王 博，等. 多发性硬化(MS)患者静息态视觉网络的脑功能研究[J]. 江西医学，2013，48(1)：1-4.

[23] Rocca MA, Absinta M, Moiola L, et al. Functional and structural connectivity of the motor network in pediatric and adult-onset relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. Radiology, 2010, 254(2): 541-550.

[24] Miller TR, Mohan S, Choudhri AF, et al. Advances in multiple sclerosis and its variants conventional and newer imaging techniques[J]. Radiol Clin N Am, 2014, 52(2): 321-336.

[25] Helekar SA, Shin JC, Mattson BJ, et al. Functional brain network changes associated with maintenance of cognitive function in multiple sclerosis[J]. Front Hum Neurosci, 2010(4): 219.

[26] Filippi M, Rocca MA, Benedict RH, et al. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis[J]. Neurology, 2010, 75(23): 2121-2128.

[27] Fox RJ, Beall E, Bhattacharyya P, et al. Advanced MRI in multiple sclerosis: current statue and future challenges[J]. Neurol Clin, 2011, 29(2): 357-380.

[28] Dogonowski AM, Andersen KW, Madsen KH, et al. Multiple sclerosis impairs regional functional connectivity in the cerebellum[J]. NeuroImage Clin, 2013(4): 130-138.

[29] Bonavita S, Gallo A, Sacco R, et al. Distributed changes in default-mode resting-state connectivity in multiple sclerosis[J]. Mult Scler, 2011, 17(4): 411-422.

（责任编辑：关蕴良）