

多发性硬化的扩散张量成像研究进展*

曾 春 综述, 李咏梅[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院放射科 400016)

关键词: 磁共振成像; 扩散张量成像; 多发性硬化

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.20.038

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)20-2052-03

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种中枢神经系统最常见的炎性脱髓鞘疾病^[1-2]。虽然常规磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)对检出 MS 病灶非常敏感,但它不能区分病灶的病理学基础,也不能显示隐匿性的组织损害。磁共振扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是在扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)的基础上发展起来的一项新技术,可以在活体无创地显示脑白质纤维束及其走行,主要用来评价组织微观结构的完整性、水分子扩散运动的两向同性和各向异性等,是功能 MRI 的一个重要组成部分。DTI 不仅可以显示微观的白质解剖,还能对 MS 病灶的性质、范围和常规 MRI 不能显示的隐匿性损害进行分析,为解释 MS 微观病理改变提供了更多信息。

1 DTI 的基本原理

在那些具有随意微观结构的组织中,水分子向各个方向运动的概率相同,表现为扩散的各向同性,用平均扩散率(mean diffusivity, MD)来表示其大小,它与组织的方向性无关,而与组织结构的大小和完整性有关。在那些具有固定排列顺序的结构如脑组织中,由于神经纤维被髓鞘包裹,水分子沿着纤维走行方向的扩散速度远大于其垂直方向,这种具有明显方向依赖性的扩散即扩散的各向异性,可用各向异性分数(fraction anisotropy, FA)、相对各向异性(relative anisotropy, RA)和容积比(volume ratio, VR)来对其量化。FA 是指水分子张量各向异性成分占整个扩散张量的比例,为最常用的参数;RA 是指张量的各向异性与各向同性的比例;VR 是扩散形成的椭圆柱体与球体的容积比。三者的范围均为 0~1,其中 FA 值为 0,代表最大各向同性的扩散,1 代表最大各向异性的扩散,FA 值降低代表了神经通路的损伤^[3]。

2 DTI 在 MS 中的作用

2.1 DTI 在 MS 脑内可视病灶中的价值 MS 病灶在 T1 加权图像(T1-weighted imaging, T1WI)上表现为等信号和低信号,DTI 对鉴别 T1WI 上不同信号病灶的病理基础有价值。国内段云云等^[3]曾对 24 例复发-缓解型 MS(relapsing-remitting MS, RRMS)患者脑内的 76 处病灶(等信号 30 处,低信号 46 处)作了 DTI 分析。与对照组比较,所有病灶的平均 MD 值升高,而平均 FA 值降低,造成这种结果的原因为髓鞘丢失和轴索破坏,这与 Naismith 等^[4]的研究结果一致,即脑组织结构的破坏和成份的丢失会导致 MD 值升高,胶质增生或炎症反应作为限制水分子运动屏障结构的损害会引起 FA 值下降;其中,等信号病灶的 MD 值低于低信号病灶,FA 值高于低信号病灶,其研究结果认为前者大分子结构相对保留,以炎症或水肿

为主,脱髓鞘程度较轻,而后者大分子结构显著破坏,以髓鞘丢失和轴索破坏为主,脱髓鞘程度较重。还有很多研究^[5-6]一致认为,T1WI 上最低信号处(即所谓的“黑洞”)有最高的 MD 值和最低的 FA 值。

目前判断 MS 病灶具有活动性的标准是静脉注射钆后病灶有强化,但这种定性判断不能对病灶进行量化,DTI 克服了这个缺点,从而使急、慢性期病灶的鉴别更加准确。在 MS 的超急性期,由于再髓鞘化、炎细胞浸润和髓鞘崩解产物可导致扩散降低,即 MD 值降低、FA 值增高。李郁欣等^[2]分析了 34 例 MS 患者的急、慢性期病灶的扩散特点。急性期病灶,由于血管源性水肿、脱髓鞘、轴索脱失,使扩散增加,MD 值明显增加、FA 值明显降低;慢性期病灶,组织丢失会使 MD 值增加、FA 值降低,同时神经胶质增生和轻度炎性反应使 MD 值稍降低和 FA 值稍升高,但总的扩散特点仍表现为 MD 值升高,FA 值下降,不如急性期明显。Castriota-Scanderbeg 等^[7]也曾对 MS 患者作了 DTI 随访报道,得出了相同的结论。因此,DTI 联合常规 MRI 对 MS 病灶既可以定性诊断又可以定量分析。

尽管如此,大家对强化病灶、未强化病灶及不同强化形式病灶间的 MD 值和 FA 值还是有争议的。虽然 DTI 结合其他检查已经证实急性 MS 病灶发生了显著的组织破坏,但是,在强化病灶中究竟哪些损害是永久的(即与轴索丢失有关),哪些是可逆的(即与水肿、脱髓鞘和髓鞘再生有关)还是不清楚,还有待深入研究。

2.2 DTI 在脑内隐匿的组织损害中的价值 目前,DTI 除了用于研究 MS 脑内可视病灶的改变外,还用于研究病灶周围看似正常表现脑白质(normal appearing white matter, NAWM)和看似正常表现脑灰质(normal appearing grey matter, NAGM)的变化特点。国外很多研究表明,MS 患者与健康对照组的白质(white matter, WM)相比,MS 患者 NAWM 区的 MD 值增加^[8],FA 值下降^[9]。最近,国内于春水等^[10]对 MS 患者全脑 DTI 的研究显示,整个脑组织的 MD 值和 FA 值明显不同于正常人,说明 NAWM 区出现了潜在的异常,其病理改变主要为弥漫的胶质细胞增生、血管周围细胞浸润、髓鞘异常变薄、轴索缺失等,这些均导致了水分子运动的结构屏障损伤。虽然炎症和胶质增生潜在性地限制了水分子运动,但髓鞘丢失和轴索损伤则明显导致了细胞间隙扩大,水分子扩散增加,表现为 MD 值增加和 FA 值降低。胼胝体是连接两侧大脑半球最大的白质纤维束,是脑内最具有方向性的组织结构,很多学者在研究 MS 的 NAWM 区损伤时,都将胼胝体作为研究对象。国内李郁欣等^[11]研究发现,MS 患者在常规 MRI 上看似

* 基金项目:重庆市自然科学基金资助项目(2007BB5289);重庆市卫生局资助项目(2009-2-311);重庆市卫生局资助项目(2010-2-004)。 △ 通讯作者, Tel:13101363092; E-mail:lymzhang70@yahoo.com.cn。

正常表现的胼胝体在 DTI 上已经出现了微观的异常,主要表现为整个胼胝体的 MD 值升高,FA 值下降,以体部最显著,这与 Rueda 等^[12]和 Hasan 等^[13]的研究结果一致,他们推断轴索的华勒变性是胼胝体出现扩散异常的主要原因。其中胼胝体扩散异常以体部为主,这可能与膝部、体部和压部的纤维构成有关,膝部和压部主要由直径小于 $2\ \mu\text{m}$ 纤细的纤维构成,且髓鞘化程度高,纤维排列紧密,间隙很小,而体部的纤维直径最粗,纤维间的间隙较大,所以,胼胝体扩散异常主要表现在体部。

Zhou 等^[14]指出,MS 患者 NAGM 区的平均 MD 值也要高于健康对照组的脑灰质(gay matter,GM),FA 值较之降低,这说明 MS 患者的 NAGM 区也存在着微观改变。Bozzali 等^[15]进一步研究指出,在 MS 患者 NAGM 区的病理改变中,原发进展型 MS(primary progressive MS,PPMS)和继发进展型 MS(secondary progressive MS,SPMS)比 RRMS 更加显著。同时,Marco 等^[16]对 PPMS 和 SPMS 作了比较,显示二者的病理改变没有明显的差别。由于基底节是由灰质核团组成的,Ceccarelli 等^[17]采用扩散图像研究得出 MS 患者基底节区的各向异性明显高于对照组,可能反映了基底节内在联系的重组,并伴有纤维选择性的丢失。NAGM 区扩散异常可能的原因,常规 T2WI 不能显示其已经发生的微小病灶,和继发于白质病灶的灰质神经元的逆行性变性。

这些隐匿损害的病理学机制非常复杂,它们从不同方面影响水分子的扩散和各向异性,可能减少 DTI 的灵敏性和特异性,因此,需结合常规 MRI 和 DWI 等多种方法对其综合分析。

2.3 DTI 在 MS 患者脊髓中的价值 MS 不仅可表现为脑内病灶,还可表现为脊髓内病灶。脊髓和脑相比,结构较小,有较大的表面积和体积比,且易受脑脊液影响,所以,研究脊髓的扩散图像需要更高的技术,目前对 DTI 报道较少。

Van 等^[18]证明了 DTI 能够量化脊髓内常规 MRI 上可视病灶损害的严重程度。最近,Valsasina 等^[19]对 RRMS 和 SPMS 患者颈髓的 DTI 研究显示,MS 患者与对照组比较有显著不同的 MD 和 FA 直方图特征,提示 MS 患者有弥漫的脊髓损害。Agosta 等^[20]也发现 PPMS 患者颈髓显示出异常的扩散率和各向异性,它的病理机制仍为脱髓鞘和轴索丢失,这可能使残存纤维间的细胞外间隙的扩大,从而导致 MD 值增加和 FA 值降低。

2.4 DTI 对 MS 患者神经功能缺损的评估 目前,常规 MRI 虽能显示 MS 患者脑白质脱髓鞘病变,但其与患者神经功能缺损间缺乏良好相关性,DTI 在这方面突显了其优势。Giorgio 等^[21]结合 DTI 与临床神经功能研究发现,MS 患者病灶区的 FA 值与扩展残疾状态量表(expended disability status scale,EDSS)评分之间呈中度相关性,在 SPMS 患者中,损伤区的 MD 值和 FA 值与 EDSS 评分有显著相关性。还有研究表明^[22]MS 患者大脑脚的 FA 值与运动能力丧失状态量表的评估和锥体功能积分呈负相关,疾病持续时间则与大脑脚 FA 值显著相关。Rovaris 等^[23]认为有轻微残疾的 RRMS 患者的总体认知缺损指数和 NAGM 的 MD 值间呈中等相关。国内陈丽萍等^[24]的研究发现,有认知障碍的 MS 患者其 NAWM 和 NAGM 区的 FA 值均较对照组低。总之,DTI 结果结合其他检查为 MS 患者神经功能的缺损提供了一种可行的办法,但在这方面的研究还有待深入。

3 结 语

MS 是中枢神经系统的—个弥漫性病变,常规 MRI 对显

示其病变有局限性,DTI 对直接显示 MS 的微观病理损害提供了量化指标,对 MS 神经纤维的损害程度进行定量分析,有助于临床医师认识 MS 影像学特点、亚临床隐匿性病变、神经功能缺损症状与 MS 病理学改变之间的相互联系。但是 DTI 作为一项新技术,还有很多潜能没有被探知,相信随着 MRI 设备的改进,DTI 会更加显示出它的优越性,将对 MS 的研究提供更加丰富的信息。

参考文献:

- [1] 姜利勇,秦新月,胡梅,等. 170 例多发性硬化患者的临床特征及误诊分析[J]. 重庆医学,2009,38(13):1637-1639.
- [2] 李郁欣,初曙光,李振新,等. 多发性硬化脑内病灶的扩散张量成像[J]. 国际医学放射学杂志,2008,31(3):145-148.
- [3] 段云云,李坤成,于春水,等. 多发性硬化患者的磁化传递及弥散张量成像特点[J]. 中华神经科杂志,2006,39(12):799-802.
- [4] Naismith RT,Xu J,Tutlam NT,et al. Increased diffusivity in acute multiple sclerosis lesions predicts risk of black hole[J]. Neurology,2010,74(21):1694-1701.
- [5] Filippi M,Agosta F. Imaging biomarkers in multiple sclerosis[R]. J Magn Reson Imaging,2010,31(4):770-788.
- [6] Commowick O,Fillard P,Clatz O,et al. Detection of DTI white matter abnormalities in multiple sclerosis patients[J]. Med Image Comput Comput Assist Interv,2008,11:975-982.
- [7] Castriota-Scanderbeg A,Sabatini U,Fasano F,et al. Diffusion of water in large demyelinating lesions;a follow-up study[J]. Neuroradiology,2002,44(9):764-767.
- [8] Bodini B,Khaleeli Z,Cercignani M,et al. Exploring the relationship between white matter and gray matter damage in early primary progressive multiple sclerosis;an in vivo study with TBSS and VBM[J]. Hum Brain Mapp,2009,30(9):2852-2861.
- [9] Andrade RE,Gasparetto EL,Cruz LC,et al. Evaluation of white matter in patients with multiple sclerosis through diffusion tensor magnetic resonance imaging[J]. Arq Neuropsiquiatr,2007,65(3):561-564.
- [10] 于春水,李坤成,林富春,等. 复发好转型多发性硬化患者中表现正常的脑组织的 DTI 研究[J]. 中华医学杂志,2006,86(18):1260-1264.
- [11] 李郁欣,耿道颖,姜兴岳,等. 白质纤维束成像在颅脑疾病中的初步临床应用研究[J]. 中国医学计算机成像杂志,2007,13(2):148-152.
- [12] Rueda F,Hygino LC,Domingues RC,et al. Diffusion tensor MR imaging evaluation of the corpus callosum of patients with multiple sclerosis[J]. Arq Neuropsiquiatr,2008,66(3):449-453.
- [13] Hasan KM,Cupta RK,Santos RM,et al. Diffusion tensor fractional anisotropy of the normal-appearing seven segments of the corpus callosum in healthy adults and relapsing-remitting multiple sclerosis patients[J]. J Magn Reson Imaging,2005,21(6):735-743.

- [14] Zhou F, Zee CS, Gong H, et al. Differential changes in deep and cortical gray matters of patients with multiple sclerosis: a quantitative magnetic resonance imaging study [J]. J Comput Assist Tomogr, 2010, 34(3): 431-436.
- [15] Bozzali M, Cercignani M, Sormani MP, et al. Quantification of brain gray matter damage in different MS phenotypes by use of diffusion tensor MR imaging [J]. Am J Neuroradiol, 2002, 23(6): 985-988.
- [16] Marco R, Gallo A, Valsasina P, et al. Short-term accrual of gray matter pathology in patients with progressive multiple sclerosis: an in vivo study using diffusion tensor MRI [J]. Neuroimage, 2005, 24(4): 1139-1146.
- [17] Ceccarelli A, Fillippi M, Neema M, et al. T2 Hypointensity in the deep gray matter of patients with benign multiple sclerosis [J]. Mult Scler, 2009, 15(6): 678-686.
- [18] Van Hecke W, Nagels G, Emonds G, et al. A diffusion tensor imaging group study of the spinal cord in multiple sclerosis patients with and without T2 spinal cord lesions [J]. J Magn Reson Imaging, 2009, 30(1): 25-34.
- [19] Valsasina P, Rocca MA, Agosta F, et al. Mean diffusivity and fractional anisotropy histogram analysis of the cervical cord in MS patients [J]. Neuroimage, 2005, 26(3): 822-828.
- [20] Agosta F, Absinta M, Sormani MP, et al. In vivo assessment of cervical cord damage in MS patients: a longitudinal diffusion tensor MRI study [J]. Brain, 2007, 130: 2211-2219.
- [21] Giorgio A, Palace J, Johansen-Berg H, et al. Relationships of brain white matter microstructure with clinical and MR measures in relapsing-remitting multiple sclerosis [J]. J Magn Reson Imaging, 2010, 31(2): 309-316.
- [22] Ciccarelli O, Werring DJ, Wheeler-Kingshott CA, et al. Investigation of MS normal-appearing brain using diffusion tensor MRI with clinical correlations [J]. Neurology, 2001, 56(7): 926-933.
- [23] Rovaris M, Iannucci G, Falautano M, et al. Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging [J]. J Neurol Sci, 2002, 195(2): 103-109.
- [24] 陈丽萍, 吴卫平, 郑奎洪, 等. 多发性硬化患者弥散张量成像及其与认知功能的关系 [J]. 中国医学影像学杂志, 2004, 12(1): 20-22.

(收稿日期: 2010-11-17 修回日期: 2011-01-24)

· 综 述 ·

脂联素与心血管疾病的研究现状与进展*

王要鑫 综述, 莫新玲[△] 审校

(广西桂林医学院附属医院心内科 541001)

关键词: 脂联素; 心血管疾病; 高血压; 冠心病; 心功能不全

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.20.039

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)20-2054-03

脂联素(adiponectin, APN)又称脂肪细胞补体相关蛋白(adipocyte complement related protein of 30 kD, Acrp30)、脂肪组织基因转录最丰富的物质(apM1)、AdipoQ以及凝胶结合蛋白(GBP28)。1995年, Scherer等首先从鼠的脂肪细胞分离出一种新基因, 将其编码的蛋白质命名 Acrp30。1999年 Arita等将其命名为脂联素, 并建立了可测定人的血浆中 apM1产物浓度的方法。人类脂联素由244个氨基酸组成, 包含4个功能区: 氨基末端的分泌信号序列、胶原样结构域, 非同源序列和羧基末端的球形结构域。目前研究发现球形结构域是脂联素发挥功能的主要结构, 具有药理学活性。脂联素在血浆中通常以聚合体形式存在, 3个单体通过球形结构域连接成同源三聚体, 进一步以二硫键形成低分子量六聚体, 4~6个三聚体可汇聚成高分子量多聚体。目前, 已确认有2种脂联素受体^[1]: AdipoR1和AdipoR2。前者在骨骼肌中表达最丰富, 是球形Acrp30的高亲和受体及全长型脂联素的低亲和受体; 后者在肝脏中表达最丰富, 是脂联素和球形Acrp30的中等亲和受体。

1 脂联素与心血管疾病的关系

1.1 脂联素与高血压及左室肥厚 目前多数研究支持高血压患者血浆脂联素水平明显降低, 在排除肥胖、体质量指数(BMI)、血脂等因素的影响仍有相关性。Iwashima等^[2]研究了446例高血压患者和312例血压正常者, 发现原发性高血压组较血压正常组血浆脂联素水平明显降低, 经校正年龄、BMI及总胆固醇等因素后, 低脂联素血症为患原发性高血压的独立危险因素。国内张志伟等^[3]对50例高血压患者的研究结果亦提示低脂联素血症与原发高血压密切相关。Marcin等^[4]研究了患者血浆脂联素浓度与血压的关系, 发现血浆脂联素浓度在高血压患者明显减低, 且与收缩压、舒张压、平均动脉压呈负相关, 认为脂联素在高血压发病过程中起一定作用。

有研究证实内皮的损害或功能紊乱已经成为高血压患者发生心血管事件的预兆^[5]。血管内皮细胞能生成、激活和释放许多血管活性物质, 血管舒张因子一氧化氮(NO)的调节作用占有重要地位。研究亦显示高血压血管重构与平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)增殖有关, 而脂联素可通过减少血小板源生长因子和成纤维细胞生长因子等介导的主动脉内皮