

- and DGAT1 activity; Studies in PON2-deficient mice[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 208(2):390-395.
- [16] Rosenblat M, Hayek T, Hussein K, et al. Decreased macrophage paraoxonase 2 expression in patients with hypercholesterolemia is the result of their increased cellular cholesterol content; effect of atorvastatin therapy[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(1):175-180.
- [17] Shiner M, Fuhrman B, Aviram M. Macrophage paraoxonase 2 (PON2) expression is upregulated by unesterified cholesterol through activation of the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway. *Biol Chem*, 2007, 388(12):1353-1358.
- [18] She ZG, Zheng W, Wei YS, et al. Human Paraoxonase Gene Cluster Transgenic Overexpression Represses Atherogenesis and Promotes Atherosclerotic Plaque Stability in ApoE-Null Mice[J]. *Circ Res*, 2009, 104(10):1160-1168.
- [19] Ng CJ, Hama SY, Bourquard N, et al. Adenovirus mediated expression of human paraoxonase 2 protects against the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Mol Genet Metab*, 2006, 89(4):368-373.
- [20] Devarajan A, Grijalva VR, Bourquard N, et al. Macrophage paraoxonase 2 regulates calcium homeostasis and cell survival under endoplasmic reticulum stress conditions and is sufficient to prevent the development of aggravated atherosclerosis in paraoxonase 2 deficiency/apoE (-/-) mice on a Western diet[J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 107(3):416-27.
- [21] Schweikert EM, Amort J, Wilgenbus P, et al. Paraoxonases-2 and -3 Are Important Defense Enzymes against *Pseudomonas aeruginosa* Virulence Factors due to Their Anti-Oxidative and Anti-Inflammatory Properties[J]. *J Lipids*, 2012; 2012:352857.
- [22] Teiber JF, Horke S, Haines DC, et al. Dominant role of paraoxonases in inactivation of the *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing signal N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone[J]. *Infect Immun*, 2008, 76(6):2512-2519.
- [23] Stoltz DA, Ozer EA, Ng CJ, et al. Paraoxonase-2 deficiency enhances *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing in murine tracheal epithelia[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 292(4):L852-860.
- [24] Horke S, Witte I, Altmann S, et al. Paraoxonase 2 is down-regulated by the *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing signal N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone and attenuates oxidative stress induced by pyocyanin[J]. *Biochem J*, 2010, 426(1):73-83.
- [25] Griffin PE, Roddam LF, Belessis YC, et al. Expression of PPAR γ and paraoxonase 2 correlated with *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7):E42241.

(收稿日期:2012-11-21 修回日期:2013-02-19)

· 综 述 ·

BOLD-fMRI 在脑肿瘤中的应用研究进展*

刘晓虎 综述, 罗天友 Δ 审校

(重庆医科大学附属第一医院放射科 400016)

关键词: 血样水平依赖性功能磁共振成像; 脑肿瘤; 进展

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.12.037

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)12-1412-03

血样水平依赖性功能磁共振成像(blood-oxygen level dependent functional MR imaging, BOLD-fMRI)能无创地对神经元活动进行准确的测定,它在以图像的方式显示抽象的大脑功能活动的同时,一并获得解剖学及病理学的信息。BOLD-fMRI 获得的脑功能图像分辨率高、精确度好,在临床神经外科领域里显示出越来越重要的作用,本文就其基本原理及其在脑肿瘤中的应用研究进展做一综述。

1 BOLD-fMRI 的基本原理

BOLD-fMRI 是 1990 年由 AT&T BELL 实验室 Ogawa 等^[1]首先报道的,其基本原理是将血液中的血红蛋白作为一种天然的内源性对比剂,用 T2W 敏感的 MRI 序列探测其在脑活动时的变化。脱氧血红蛋白是一种顺磁性物质,它能缩短 T2 时间,在 T2 加权成像时,使局部信号减弱。静息状态下,血液

中的氧合血红蛋白与脱氧血红蛋白的浓度比呈稳定状态。脑组织被激活后,伴随局部脑血流量、局部脑葡萄糖的利用及氧摄取量等血流动力学的改变,血液中的氧合血红蛋白量增加,脱氧血红蛋白量减少,因此后者缩短 T2 时间的作用减弱,局部脑区的 T2 或 T2* 相对延长,使用 T2W 敏感的 MRI 序列采集的图像上就可以见到激活脑区信号强度的增加^[2]。为了显示激活区的解剖定位,在 BOLD 扫描的同时,选择适当的 MRI 序列进行解剖学结构成像,将 BOLD 影像融合在解剖结构图像上,即获得脑活动时激活脑区的功能成像图。

2 BOLD-fMRI 在脑肿瘤术前功能区定位中的应用

2.1 任务态 BOLD-fMRI 的应用 传统的脑功能定位的方法是体感诱发电位(SSEPs)和皮层电刺激(ECS),但此类定位方法需扩大手术视野和延长手术时间,从而增加了手术风险。任

* 基金项目:教育部博士点基金项目(20105503110006)。 作者简介:刘晓虎(1986~),在读研究生,主要从事神经影像学方面的研究。

Δ 通讯作者, Tel:13983659609; E-mail:lttychy@sina.com。

务态 BOLD-fMRI 主要研究执行任务或接受外部刺激情况下神经元活动所引发的局部脑血氧水平的改变,这种方法是在脑功能活动的同时对脑组织进行实时的脑功能成像。目前已有大量研究证明 fMRI 能够确定各种刺激任务时相应的脑功能区,与术中电刺激所获得脑功能定位有很好的 consistency^[3-5]。

脑肿瘤常常累及运动、语言等功能区,术前这些功能区的准确定位,有利于在切除病灶时尽可能避免损伤脑功能区,从而有利于患者术后的恢复,并提高生活质量。Xie 等^[6]对 26 例邻近或累及脑运动功能区的胶质瘤患者术前采用双手握拳的任务刺激获得脑运动功能区激活图像,并用以辅助制定手术方案,所有患者在唤醒麻醉下行最大程度的肿瘤切除,术后患者 KPS 评分较术前有明显提高,通过这种术前定位脑功能区的方法,大大避免了脑肿瘤患者术后功能的缺失。Chen 等^[7]运用 BOLD-fMRI 对累及运动皮层区的脑肿瘤进行功能定位时,发现在肌力正常与肌力减退的不同患者人群中,运动功能区存在一定差异,在肌力减退的人群中所获得运动功能区较正常肌力患者更分散、移位更明显,这些脑功能区的改变不仅给脑肿瘤患者术前评估及手术设计提供了重要信息,且对患者术后的肌力恢复情况的评价也有一定意义。有研究还发现任务态 BOLD-fMRI 能用于了解肿瘤患者语言功能区分布及偏侧性特点^[8-9],对临床制定肿瘤切除方案具有重要的参考价值。不过 Giussani 等^[10]发现运用 BOLD-fMRI 进行语言区功能定位时,所获得的肿瘤患者语言功能区与直接皮层电刺激所得的语言功能区还存在一定偏差,有待进一步探讨。Shang 等^[11]研究认为将任务态 BOLD-fMRI 与 DTI 及 MRS 结合起来,对脑肿瘤患者的术前评估更有意义。

尽管任务态 BOLD-fMRI 在术前脑功能定位方面有着重要价值,但其在日常临床工作中仍存在一定局限性:首先是某些情况下患者不能配合完成特定的刺激任务,比如意识不清、失语或肢体偏瘫等情况,因而无法获得准确的脑功能区定位信息^[12];其次,一个特定的任务只能获得与该任务相关的脑功能区激活区^[13],某些肿瘤往往累及多个脑功能区,这就加大了对患者配合程度的要求。因此如何更全面、更有效地获得脑功能区定位图像已成为研究者们努力探索的方向。

2.2 静息态 BOLD-fMRI 的应用 静息态功能连接成像是利用脑组织自发性低频振荡现象获得整个大脑在静息状态下的脑功能活动信息,经过处理而呈现,只需要患者休息不动,就能获得脑功能区的信息,而且获得脑功能区信息的范围可扩展到全脑。静息态 BOLD-fMRI 的出现弥补了任务态 BOLD-fMRI 的不足,即使是对某些不能配合的患者也能通过静息态 BOLD-fMRI 获得脑功能区的信息,这不但扩大了 BOLD-fMRI 的适用人群范围,而且单次信息采集所能获得的脑功能区信息远远超过了以往^[14]。

Zhang 等^[15]对比研究了基于任务态和静息态下 BOLD-fMRI 所获得的脑功能区信息,同时联合术中皮层电刺激定位进行分析,结果发现通过静息态功能连接所获得的脑功能区和术中皮层电刺激所获得的脑功能区定位有很好的 consistency,而且还能通过功能连接的分析方法获得其他功能脑区的信息。对于累及多个脑功能区的肿瘤,静息态 BOLD-fMRI 较任务态 BOLD-fMRI 显示出了更多的优越性,为临床肿瘤治疗提供了更多的信息。Kokkonen 等^[16]在研究静息态 BOLD-fMRI 用于脑肿瘤患者术前功能区定位时发现,除了辅助运动区(SMA)的激活在任务态 BOLD-fMRI 的功能定位图中较静息态 BOLD-fMRI 明显外,其他激活的脑功能区无论是在正常志愿

者还是脑肿瘤患者中,两者所获得的脑功能区分布均有很好的 consistency。Liu 等^[17]研究也证明了静息态 BOLD-fMRI 所获得的脑功能区与任务态 BOLD-fMRI 所获得的结果十分相近,前者单次信号采集所获得脑功能区的信息较任务态更多、更全面,更有利于进行术前评估及辅助制订手术方案。这些研究均表明静息态 BOLD-fMRI 在辅助脑肿瘤手术或其他治疗计划制定中具有很好的应用前景,值得进一步期待。

3 静息态 BOLD-fMRI 反映脑肿瘤患者大脑网络改变中的应用

大脑处于病理状态时,受累脑区神经细胞的功能及参与该功能的神经网络都会受到影响^[18]。而术前任务态 BOLD-fMRI 脑功能区定位只能反映任务相关脑区本身的改变情况,无法观察到神经网络中各参与脑区之间的功能联系及变化。而静息态 BOLD-fMRI 能揭示解剖和功能上密切联系的神经环路,可帮助医生理解肿瘤所致脑功能重组的产生机制,更有利于全面评估病理状态下大脑结构的改变情况及预测患者术后功能恢复情况。

韩彬等^[19]应用功能连接 MR 成像技术(fcMRI)研究运动功能区已重组的中央沟附近脑肿瘤的运动神经网络的改变时,发现 fcMRI 结果显示在肿瘤组患者非肿瘤侧 M1 区的功能连接脑区与正常组比较有减少的趋势,提示非肿瘤侧 M1 区与对侧半球的功能受到破坏。Briganti 等^[20]研究也发现脑肿瘤患者其全脑的语言功能连接区较正常自愿者有明显减少,尤其是在肿瘤侧颞顶连接区域,这种减少更加明显,并认为这种脑功能连接的改变可能是由于肿瘤对皮层下脑白质纤维的浸润和压迫,使皮层功能传导阻滞以及病理状态下的神经紊乱改变了大脑内部功能连接网络所致;而 Otten 等^[21]在研究脑肿瘤患者运动功能网络改变情况时,也发现伴有运动功能缺失的脑肿瘤患者其大脑运动网络的功能连接较正常对照组明显减少。总之,静息态 BOLD-fMRI 这一无创方法所反映出的脑肿瘤患者这些大脑神经网络改变的情况,对临床制定手术方案、评估手术风险及预测患者术后功能恢复情况可能是重要的参考依据,应进一步深入研究。

4 BOLD-fMRI 对在脑肿瘤术后评估中应用

大脑功能具有可塑性,它是各种脑功能恢复的重要机制。脑肿瘤患者术后功能的恢复可以通过对侧正常脑功能区的代偿及脑功能区的重组来实现,BOLD-fMRI 能观察到大脑皮层的这种改变,显示出肿瘤患者术后功能区的残留及对侧功能区的代偿情况,客观评价肿瘤患者术后功能区的恢复情况^[22]。Kokkonen 等^[23]在对 7 例脑胶质瘤患者手术前后的听觉和运动功能区的 BOLD-fMRI 信号强度进行对比分析时,发现在伴有脑水肿的肿瘤患者中,手术切除病灶后患者患侧的脑功能区激活体系较术前有明显的增长,并认为这可能是肿瘤的切除使得患侧脑区的压力减轻所致。李文贵等^[24]运用 BOLD-fMRI 对 6 例运动区附近脑瘤患者进行术后评价,发现其 M1 区分散程度及移位程度均较术前有一定改善。Shimoura 等^[25]通过 BOLD-fMRI 也观察到了脑肿瘤患者在肿瘤切除后 M1 区的恢复情况。以上研究证明运用 BOLD-fMRI 来观察脑肿瘤术后脑功能区的变化情况,是一种无创、客观和有效评价患者术后功能恢复的方法。

5 展望

虽然 BOLD-fMRI 无创显示脑功能区的能力已得到普遍认可,逐步应用于临床实际工作,对于医生了解肿瘤及脑功能区信息,辅助制定手术或其他治疗方案,评估手术风险及评价

预后等方面起到十分重要的作用,但它也存在一定的局限性。首先,BOLD-fMRI 检测的信号受到生理及生化因素的一定影响;其次任务态下 BOLD-fMRI 的任务设计的合理性及静息态 BOLD-fMRI 数据分析的不同方法,也会对最终的分析结果产生一定影响。此外 BOLD-fMRI 无法显示脑白质纤维束,需要联合其他 MRI 技术才能评价肿瘤患者脑白质纤维束的受累情况。相信随着 MRI 扫描设备软硬件的进一步改进与完善,BOLD-fMRI 的进一步深入研究以及临床应用的经验积累,这些问题会逐步得到解决,并使得 BOLD-fMRI 在临床脑肿瘤治疗计划的制定及患者术前术后脑功能评价中发挥更大的作用。

参考文献:

- [1] Ogawa S, Lee T, Kay A, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(24): 9868-9872.
- [2] Gupta A, Shah A, Young RJ, et al. Imaging of brain tumors: functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging [J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2010, 20(3): 379-400.
- [3] Bartos R, Jech R, Vymazal J, et al. Validity of primary motor area localization with fMRI versus electric cortical stimulation: a comparative study [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2009, 151(9): 1071-1080.
- [4] Rutten GJ, Ramsey NF. The role of functional magnetic resonance imaging in brain surgery [J]. *Neurosurg Focus*, 2010, 28(2): E4.
- [5] Bizzi A, Blasi V, Falini A, et al. Presurgical functional MR imaging of language and motor functions: validation with intraoperative electrocortical mapping [J]. *Radiology*, 2008, 248(2): 579-589.
- [6] Xie J, Chen X, Jiang T, et al. Preoperative blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging in patients with gliomas involving the motor cortical areas [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(7): 631-635.
- [7] Chen XK, Xiao Y, Zheng WB, et al. Functional magnetic resonance mapping of motor cortex in patients with mass lesions near primary motor and sensory cortices [J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2006, 1: 1877-1880.
- [8] Niskanen E, Kononen M, Villberg V, et al. The effect of fMRI task combinations on determining the hemispheric dominance of language functions [J]. *Neuroradiology*, 2012, 54(4): 393-405.
- [9] Partovi S, Jacobi B, Rapps N, et al. Clinical standardized FMRI reveals altered language lateralization in patients with brain tumor [J]. *AJNR*, 2012, 33(11): 2151-2157.
- [10] Giussani C, Roux FE, Ojemann J, et al. Is preoperative functional magnetic resonance imaging reliable for language areas mapping in brain tumor surgery? Review of language functional magnetic resonance imaging and direct cortical stimulation correlation studies [J]. *Neurosurgery*, 2010, 66(1): 113-120.
- [11] Shang HB, Zhao WG, Zhang WF, et al. Preoperative assessment using multimodal functional magnetic resonance imaging techniques in patients with brain gliomas [J]. *Turk Neurosurg*, 2012, 22(5): 558-565.
- [12] Nallasamy N, Tsao DY. Functional connectivity in the brain: effects of anesthesia [J]. *Neuroscientist*, 2011, 17(1): 94-106.
- [13] 李东海, 龚洪翰, 淦作松, 等. 脑功能区病变术前运动功能的评估 [J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2008, 7(3): 249-252.
- [14] Shimony JS, Zhang D, Johnston JM, et al. Resting-state spontaneous fluctuations in brain activity: a new paradigm for presurgical planning using fMRI [J]. *Acad Radiol*, 2009, 16(5): 578-583.
- [15] Zhang D, Johnston JM, Fox MD, et al. Preoperative sensorimotor mapping in brain tumor patients using spontaneous fluctuations in neuronal activity imaged with fMRI: initial experience [J]. *Neurosurgery*, 2009, 65(6 Suppl): 226-236.
- [16] Kokkonen SM, Nikkinen J, Remes J, et al. Preoperative localization of the sensorimotor area using independent component analysis of resting-state fMRI [J]. *Magn Reson Imaging*, 2009, 27(6): 733-740.
- [17] Liu H, Buckner RL, Talukdar T, et al. Task-free presurgical mapping using functional magnetic resonance imaging intrinsic activity [J]. *J Neurosurg*, 2009, 111(4): 746-754.
- [18] Martino J, Honma SM, Findlay AM, et al. Resting functional connectivity in patients with brain tumors in eloquent areas [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(3): 521-532.
- [19] 韩彤, 崔世明, 向华东, 等. 观察脑肿瘤致大脑运动功能重组患者运动神经网络变化的功能性连接 MRI 研究 [J]. *中华放射学杂志*, 2008, 42(3): 268-275.
- [20] Briganti C, Sestieri C, Mattei PA, et al. Reorganization of functional connectivity of the language network in patients with brain gliomas [J]. *AJNR*, 2012, 33(10): 1983-1990.
- [21] Otten ML, Mikell CB, Youngerman BE, et al. Motor deficits correlate with resting state motor network connectivity in patients with brain tumours [J]. *Brain*, 2012, 135(4): 1017-1026.
- [22] Tuntiyatorn L, Wuttiplakorn L, Laohawiriyakamol K, et al. Plasticity of the motor cortex in patients with brain tumors and arteriovenous malformations: a functional MR study [J]. *J Med Assoc Thai*, 2011, 94(9): 1134-1140.
- [23] Kokkonen SM, Kiviniemi V, Makiranta M, et al. Effect of brain surgery on auditory and motor cortex activation: a preliminary functional magnetic resonance imaging study [J]. *Neurosurgery*, 2005, 57(2): 249-256.
- [24] 李文贵, 张云亭, 高万军, 等. 初级运动区脑瘤手术前后功能区变化的 BOLD-fMRI 评价 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2009, 20(7): 553-555.
- [25] Shinoura N, Suzuki Y, Yamada R, et al. Restored activation of primary motor area from motor reorganization and improved motor function after brain tumor resection [J]. *AJNR*, 2006, 27(6): 1275-1282.