·MR 影像学新技术专题·

扩散频谱成像在中枢神经系统的应用

梁丽红，雷益，吕贵文

【摘要】 扩散磁共振成像是唯一可以在活体组织内显示大脑白质纤维微观结构的方法。扩散频谱成像(DSI)是扩散磁共振成像中的一种，对比扩散张量成像(DTI)，DSI 是基于无模型多 b 值多方向的 q 空间的成像技术，能够更真实、更细微地显示复杂纤维束的特点并准确判断纤维束的走向。DSI 技术在精神障碍性疾病、神经退行性疾病、脑卒中及糖尿病等常见临床疾病的研究中发现了脑白质微结构的改变，有助于对其神经病理生理机制的研究。

【关键词】 扩散磁共振成像；精神障碍性疾病；神经变性疾病

【中图分类号】R445.2；R749；R742 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2019)10-1092-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.10.008 开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

扩散磁共振成像(diffusion magnetic resonance imaging，dMRI)是一种对水分子自然扩散运动较为敏感的磁共振成像技术，由于可以显示以前的成像方法无法分辨的微观组织学结构而受到广泛应用[1]。在中枢神经系统大脑白质研究中最常用的成像方式是扩散张量成像(diffusion tensor imaging，DTI)[2-4]。DTI 基于高斯模型，其优点是获得简单、采集时间较短，但由于算法的不足和空间分辨率不足，部分容积效应突出，导致无法精确追踪出白质内的交叉纤维。为了更好的显示复杂纤维束的特点并准确判断纤维束的走向，扩散频谱成像(diffusion spectrum imaging，DSI)有效弥补了扩散张量算法的不足。DSI 是基于无模型多 b 值多方向的 q 空间的成像技术[5]，与 DTI 相比，DSI 具有高角度和空间分辨率，可精确显示神经纤维交叉、缠绕、分段、终止等细微连接。DSI 已经被证实具有解决纤维交叉的能力[6-9]。DSI 可揭示大脑复杂的网络连接及生物组织的微观结构，使其成为目前中枢神经影像中的研究热点。

DSI 的基本原理及主要参数

DSI 基于 q 空间衰减回波信号与水分子扩散概率密度函数(probability density function，PDF)的傅里叶关系，通过在笛卡尔网格上对序列进行多方向扫描，获得数百幅扩散加权图像。q 空间数据进行傅里叶反变换得到每体素的纤维方向的 PDF，PDF 表示体素中的平均自旋位移的密度。为了使二维图像的可视化成为可能，通过对 PDF 的径向积分，得到水分子扩散的方向分布函数(orientation density function，ODF)，纤维追踪成像通过 ODF 的局部极大值的方向推断出局部纤维方向，重建并显示纤维通路。

DTI 的主要定量指标有分数各向异性(fractional anisotropy，FA)，而 DSI 主要定量指标为广义分数各向异性(generalized fractional anisotropy，GFA) 与 FA 高度相关，反映组织内水分子扩散方向的差异性。在中枢神经系统中，GFA 能较 FA 值精确而敏感的反映轴突或髓鞘的完整性，当轴突损伤、脱髓鞘、水肿或炎症，GFA 值下降。DSI 本身是一种基于体素的重建模型，在显示复杂纤维束走行的方法中，DSI 重建只是其中的一种，DSI 数据常见的重建模型还有一般 q 采样(generalized q-sampling，GQI)模型。GQI 除了可以得到 GFA，还可以得到定量各向异性(quantitative anisotropy，QA)[10]、标准化定量各向异性(normalized quantitative anisotropy，NQA)和各向同性扩散成分(isotropic diffusion component，ISO)等指标。QA 与 GFA 都表示纤维各向异性程度，但由于 GQI 模型提取了“ISO”的各向同性度量来模拟水肿，ISO 代表由脑脊液或背景各向同性扩散(例如细胞内或细胞之间的扩散)，所以 QA 能更可靠、更针对纤维自身的变化，受炎症和水肿的影响较小，更加突出反映轴突或髓鞘的完整性。

DSI 对中枢神经系统微观解剖结构的显示

Granzier 等[11]研究首次证明 DSI 纤维束成像能够揭示人体内复杂小脑网络结构，研究使用 DSI 无创性可视化人类小脑回路。研究表明 DSI 可用于描述小脑疾病中发生的解剖破坏，有可能为神经和精神疾病的病理生理学带来新的见解，并为小脑疾病的解剖及白质连接提供生物标志物。

作者单位：511400 广州，广州医科大学(梁丽红)；518000 深圳，深圳市第二人民医院(雷益、吕贵文)
作者简介：梁丽红(1992－)，女，广东河源人，硕士研究生，主要从事神经功能影像学的研究工作。
通讯作者：雷益，E-mail：chiefleiyi@gmail.com
基金项目：深圳市卫计委学科建设项目(SZXJ2018056)

除了对于小脑结构的探索，大脑半球间或半球内纤维的连通性在维持正常的认知功能和行为方面起着至关重要的作用。Meng 等[12]通过 DSI 纤维束成像的方法分析 1～24 岁的猕猴大脑跨胼胝体连接强度随年龄增长的变化情况，结果发现大多数额叶皮层区域，包括背侧和腹侧前额叶前部、前运动皮质和运动皮质的跨胼胝体连接都随着年龄的增长表现出明显的变化，这些结果揭示了猕猴从婴儿期到成年，大脑不同皮质区域跨胼胝体连接的年龄相关进化模式，可能对评估人类发育和衰老过程中相关皮质区域的功能缺陷或改变具有重要意义。

丘脑前额束（thalamic-prefrontal peduncle，TPP）是连接丘脑和前额叶皮质的纤维束，但其结构定义和功能仍存在争议，传统的 DTI 的研究尽管已经对 TTP 的连接轨迹做了大致的描述，但限于对复杂纤维的显示，未能揭示 TPP 精细的连接模式及精确的皮质连接区域，Sun 等[13]采用 DSI 重建了 TPP 的连接轨迹和空间关系，研究发现 TPP 将丘脑与同侧前额叶从内侧到外侧逐层连接，并确定了其在前额叶皮质及在丘脑的连接区域，为 TPP 的微观组织结构的提供了细节显示，可能有助于未来的研究以及更好地理解 TPP 在人脑中的功能作用。

了解大脑解剖结构是认识中枢神经系统各种疾病发生的基础，DSI 提供了一种可精确揭示大脑白质纤维复杂多样连接形式的技术，对了解各种中枢神经系统疾病的发病机制、临床表现和诊断及治疗均有重大意义。

DSI 在中枢神经系统常见疾病的应用

由于 DSI 可以更好的显示复杂纤维，较长的扫描时间限制其在临床的应用，所以先前研究主要在技术改进以及在大脑复杂的微观解剖结构的显示上应用较多。随着现在 MR 硬件的发展、扫描时间的缩短，以及 DSI 在显示微观组织结构上的准确性、纤维束示踪上的可靠性，它已经被逐渐应用在一些临床疾病研究中。

1. 在精神障碍性疾病上的应用

精神障碍性疾病是指在各种生物学、心理学以及社会环境因素影响下，大脑功能失调导致认知、意志、情感和行为等精神活动出现不同程度障碍为临床表现的疾病。随着结构及功能磁共振成像技术的发展，发现常见的精神障碍性疾病（如小儿多动症、精神分裂症、自闭症等）患者存在脑区功能连接及脑网络结构等方面的异常。

注意缺陷多动障碍（attention deficit hyperactivity disorder，ADHD）是学龄期儿童最常见的神经发育障碍性疾病，认知缺陷是导致 ADHD 患儿学业等社会功能缺陷的重要原因。Chiang 等[14]利用 DSI 发现 ADHD 组和正常对照组的执行功能和纤维束显微结构特性之间表现出不同关联模式，ADHD 组的执行功能，包括组织能力、持续注意、认知抑制和规划能力等较正常对照组差，同时控制这些功能的神经纤维束（左侧额叶皮质纹状体束、左上纵束、左弓状束和右扣带束）GFA 值也较正常人低，他们进一步对患有 ADHD 患者未受影响的兄弟姐妹做了遗传相关性研究[15]，发现 ADHD 患者在上纵束、皮质脊髓束、胼胝体的 GFA 值与正常对照组存在显著差异，而 ADHD 患者未受影响的兄弟姐妹在这些纤维束的 GFA 值介于 ADHD 组和正常对照组之间，并与 ADHD 症状、持续注意力和工作记忆呈显著相关性，提示 ADHD 存在潜在的家族遗传风险。

言语性幻听是精神分裂症的主要诊断特征之一，先前的 DTI 研究已经表明精神分裂症患者言语性幻听与语言网络的结构和功能改变有关，但是其网络结构和功能改变的方式以及这些改变之间的相关性仍然不清楚。Wu 等[16]利用 DSI 基于纤维束成像的方法重建了大脑背、腹侧通路，并结合语言任务态功能磁共振成像获得 18 名精神分裂症患者和 18 名匹配的正常健康人相应功能区域激活的信息，结果发现精神分裂症组双侧腹侧及右侧背侧通路 GFA 值降低、结构完整性受到破坏，右侧背侧通路的结构完整性与背侧通路的功能侧化之间呈正相关。这些结果表明背侧通路功能侧化的减少与右侧背侧通路的结构完整性破坏有关，这些改变可能会加重精神分裂症中的言语性幻听，为该病的病理机制假说提供了依据。

自闭症是一种较为严重的先天性精神疾病，Lin 等[17]利用 DSI 基于脑网络分析的方法对 29 名自闭症谱系障碍（autism spectrum disorder，ASD）患者额顶叶的网络结构改变进行了纵向研究。研究发现 ASD 组在基线水平时额顶叶网络及其与其他脑网络之间的连接，包括视觉、背侧注意网络、默认网络和皮质下区域。表现出明显更强的连接，而在随访过程中这些网络结构连接强度出现适应性减低。研究结果表明 ASD 患者额顶叶网络连接强度的自我适应性调整，可能是 ASD 患者不同脑网络之间的适应性相互作用的过程，是患者从儿童晚期到成年早期症状改善的原因。

2. 在神经退行性疾病上的应用

神经退行性疾病是由神经元和（或）其髓鞘的丧失所致，随着时间的推移而恶化，并随之出现功能障碍。DSI 能敏感的检测出轴突及其髓鞘的改变，在神经系统退行性疾病上的研究主要包括阿尔兹海默症（alzheimer's disease，AD）、多发性硬化（multiple scle-

rosis, MS)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)。

扣带束是边缘系统最重要的白质纤维,其完整性在大脑情景记忆、认知和感情中具有重要作用。Lin 等[18]使用 DSI 基于纤维束成像的分析方法对早期阿尔茨海默病(early alzheimer's disease, EAD)患者重建了扣带束,并对其扣带束完整性与其临床症状进行了相关性研究,发现 EAD 组扣带束后段、下段平均 GFA 值降低,执行功能和记忆的下降与扣带束后段退行性变相关,而记忆能力与扣带束下段退行性变相关。同时,研究发现右侧扣带束前段平均 GFA 值降低,为 EAD 的进一步研究提供了参考。

GFA 值对检测轴突及其髓鞘的改变敏感。Romascano 等[19]结合 DSI 和静息状态功能磁共振成像,并采用连接组学的分析方法研究早期 MS 患者小脑结构和功能网络连接完整性的微小变化。结果发现在 MS 患者小脑部分网络结构连接 GFA 值下降,表明轴突微结构和完整性受损,但在小脑功能连接还没有观察到有改变,说明 DSI 可以为检测早期疾病阶段脑细微结构变化提供一种新的方法。

DSI 对于 ALS 的研究,Abhinav 等[20]利用 DSI 对 ALS 患者运动传导通路及运动传导通路外的脑白质变化进行了纵向研究,初步分析显示 ALS 患者在疾病进展过程中运动传导通路及运动传导通路外的脑白质都发生了双侧非对称性变化,发现纵向研究受试者白质变化是从皮质脊髓束和胼胝体开始,并向上纵束、下枕额束等脑白质延展。同时,研究发现边缘系统也受到影响,这很好的解释了 ALS 患者出现的认知症状,证明 DSI 可以作为监测疾病进展的纵向生物标志物,在评估疾病进展与好转起到很好的作用。

3. 在其他临床常见疾病上的应用

DSI 在中枢神经系统除了对精神障碍性疾病、神经退行性疾病方面有所研究,还对缺血性脑卒中、代谢性疾病及癌症化疗等患者的脑网络结构改变与其相应的临床症状相关性做出了很好的解释。

在缺血性脑卒中的急性期,患者最佳治疗方案往往不明确,虽然可以通过患者年龄、梗死部位和范围等指标预测一般卒中恢复结果,但它们不用于预测特定的运动功能结果。Lin 等[21]对比了 DTI 与 DSI 在缺血性脑卒中患者运动网络的连接重塑,通过 FA 值及 GFA 值评估中风后连接重塑轴突和髓鞘的变化,发现在卒中影响运动网络后,轴突和髓鞘重塑都发生在卒中对侧运动网络中,而 GFA 值对检测轴突和髓鞘的变化较 FA 值更敏感。这些结果表明 GFA 值可以较 FA 值更敏感的对缺血性脑卒中患者运动网络的连接重塑进行预测及评估,为临床治疗方案的选择提供更加精准的指导。

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是全球最常见的慢性代谢性疾病之一。大量研究显示Ⅱ型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)并发认知功能障碍的比例明显高于同龄正常人。Zhang 等[22]运用 DSI 探讨 T2DM 患者的血糖以及总胆固醇等生化指标的高低对大脑白质微观结构完整性的影响,研究重建了双侧上扣带束及双侧钩状束,发现与正常对照组相比,T2DM 患者左侧钩状束和右上扣带的平均 GFA 值显著降低,右上扣带束的 GFA 值与血总胆固醇水平呈负相关。结果表明高胆固醇血症会影响白质纤维的微观结构完整性,降低突触可塑性。DSI 能够评估 T2DM 患者白质纤维束的微观结构完整性,可以帮助 T2DM 患者预测早期脑白质异常。

代谢性疾病可引起脑认知功能障碍,研究发现 15%～50%的恶性肿瘤患者在化疗后表现出持续的认知障碍[23]。Li 等[24]首次运用基于 GQI 重建的多种分析方法评估化疗治疗的乳腺癌患者的脑网络结构改变,基于体素分析发现乳腺癌组的 GFA 值和 NQA 值显著低于正常对照组,同时发现感知认知障碍症状与左侧放射冠及右侧扣带回的 GFA 值和 NQA 值呈显著正相关;基于图论分析发现乳腺癌组显示出明显更长的特征路径长度,说明化疗可以影响脑白质的完整性,导致脑网络整合能力变差;基于网络分析发现乳腺癌组的一些脑结构网络连接减少,通过运用多种分析方法和网络拓扑特性的变化为治疗诱导的神经毒性提供了神经病理学的生物标志物。

不同的脑功能区域的损伤表现出相应区域的行为功能异常,DSI 不仅可以通过基于纤维束成像、基于网络的分析方法,还可以通过基于区域、基于体素、基于图论及连接组学等多种分析方法来反映大脑白质纤维及网络结构的改变,这对中枢神经系统疾病的发病机制及行为异常机制的了解与阐释上具有重要作用。

不足与展望

DSI 作为一种新型的磁共振无创性检查手段,是 DTI 的基础上进一步延伸,能够更好的反映脑白质微观结构以及更精确的显示复杂大脑白质纤维结构,是一种具有较高的敏感性及特异性的影像技术。DSI 最大的不足之处在于扫描时间较长、数据采样要求较高,但随着 MR 硬件设施分辨率的增高(如 7T)、q 空间对称性的半球采集[25]、压缩感知的欠采样等[26,27]数据采集方案的优化,以及 DSI 后处理技术的不断完善,使 DSI 在临床应用上具有潜在的巨大价值。Yeh 等[28]提出了具有高度个体特异性的"局部连接体指纹(local connectome fingerprinting, LCF)"。LCF 能切实度量

个体间的连接差异，为探索病理、遗传、社会或环境因素对人类连接体结构的影响打开了一扇新的大门。

DSI 势必取代 DTI 成为扩散磁共振成像的新主流技术，未来不仅有望对中枢神经系统疾病的诊断、分类、治疗方案的选择取得重要进展，还将对治疗前后疗效评价及神经病理生理机制等方面的研究发挥重要作用。

参考文献：

[1] Le Bihan D, Iima M. Diffusion magnetic resonance imaging: what water tells us about biological tissues[J]. PLoS Biol, 2015, 13(7): e1002203.

[2] Solso S, Xu R, Proudfoot J, et al. Diffusion tensor imaging provides evidence of possible axonal overconnectivity in frontal lobes in autism spectrum disorder toddlers[J]. Biol Psychiatry, 2016, 79(8): 676-684.

[3] 张亚，陈博宇，商秀丽，等. 早期帕金森病患者脑白质损害的扩散张量成像研究[J]. 放射学实践, 2017, 32(12): 1248-1251.

[4] Aoki Y, Cortese S, Castellanos FX. Research review: diffusion tensor imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analyses and reflections on head motion[J]. J Child Psychol Psychiatry, 2018, 59(3): 193-202.

[5] Wedeen VJ, Hagmann P, Tseng WY, et al. Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging[J]. Magn Reson Med, 2005, 54(6): 1377-1386.

[6] Wedeen VJ, Wang RP, Schmahmann JD, et al. Diffusion spectrum magnetic resonance imaging (DSI) tractography of crossing fibers [J]. NeuroImage, 2008, 41(4): 1267-1277.

[7] Wu Y, Sun D, Wang Y, et al. Tracing short connections of the temporo-parieto-occipital region in the human brain using diffusion spectrum imaging and fiber dissection[J]. Brain Res, 2016, 1646: 152-159.

[8] Leng B, Han S, Bao Y, et al. The uncinate fasciculus as observed using diffusion spectrum imaging in the human brain[J]. Neuroradiology, 2016, 58(6): 595-606.

[9] Bao Y, Wang Y, Wang W, et al. The superior fronto-occipital fasciculus in the human brain revealed by diffusion spectrum imaging tractography: an anatomical reality or a methodological artifact? [J]. Front Neuroanat, 2017, 11: 119.

[10] Yeh FC, Tseng WY. Sparse solution of fiber orientation distribution function by diffusion decomposition[J]. PloS One, 2013, 8(10): e75747.

[11] Granziera C, Schmahmann JD, Hadjikhani N, et al. Diffusion spectrum imaging shows the structural basis of functional cerebellar circuits in the human cerebellum in vivo[J]. PLoS One, 2009, 4(4): e5101.

[12] Meng Y, Zhang X. Transcallosal connectivity changes from infancy to late adulthood: an ex vivo diffusion spectrum imaging study of macaque brains[J]. Brain Connect, 2015, 5(3): 147-155.

[13] Sun C, Wang Y, Cui R, et al. Human thalamic-prefrontal peduncle connectivity revealed by diffusion spectrum imaging fiber tracking[J]. Front Neuroanat, 2018, 12: 24.

[14] Chiang HL, Chen YJ, Shang CY, et al. Different neural substrates for executive functions in youths with ADHD: a diffusion spectrum imaging tractography study[J]. Psychol Med, 2016, 46(6): 1225-1238.

[15] Chiang HL, Hsu YC, Shang CY, et al. White matter endophenotype candidates for ADHD: a diffusion imaging tractography study with sibling design[J]. Psychol Med, 2019: 1-11.

[16] Wu CH, Hwang TJ, Chen PJ, et al. Reduced structural integrity and functional lateralization of the dorsal language pathway correlate with hallucinations in schizophrenia: A combined diffusion spectrum imaging and functional magnetic resonance imaging study[J]. Psychiatry Res, 2014, 224(3): 303-310.

[17] Lin HY, Perry A, Cocchi L, et al. Development of frontoparietal connectivity predicts longitudinal symptom changes in young people with autism spectrum disorder[J]. Transl Psychiatry, 2019, 9(1): 86.

[18] Lin YC, Shih YC, Tseng WY, et al. Cingulum correlates of cognitive functions in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: a diffusion spectrum imaging study[J]. Brain Topogr, 2014, 27(3): 393-402.

[19] Romascano D, Meskaldji DE, Bonnier G, et al. Multicontrast connectometry: a new tool to assess cerebellum alterations in early relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. Hum Brain Mapp, 2015, 36(4): 1609-1619.

[20] Abhinav K, Yeh FC, El-Dokla A, et al. Use of diffusion spectrum imaging in preliminary longitudinal evaluation of amyotrophic lateral sclerosis: development of an imaging biomarker[J]. Front in Hum Neurosci, 2014, 8: 270.

[21] Lin YC, Daducci A, Meskaldji DE, et al. Quantitative analysis of myelin and axonal remodeling in the uninjured motor network after stroke[J]. Brain connect, 2015, 5(7): 401-412.

[22] Zhang Q, Xiao Y, Lin L, et al. Diffusion spectrum imaging in white matter microstructure in subjects with type 2 diabetes[J]. PLoS One, 2018, 13(11): e0203271.

[23] Cheung YT, Ng T, Shwe M, et al. Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: A multi-centered, prospective, cohort study[J]. Ann Onco, 2015, 26(7): 1446-1451.

[24] Li TY, Chen VC, Yeh DC, et al. Investigation of chemotherapy-induced brain structural alterations in breast cancer patients with generalized q-sampling MRI and graph theoretical analysis[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 1211.

[25] Kuo LW, Chiang WY, Yeh FC, et al. Diffusion spectrum MRI using body-centered-cubic and half-sphere sampling schemes[J]. J Neurosci Methods, 2013, 212(1): 143-155.

[26] Tobisch A, Stirnberg R, Harms RL, et al. Compressed sensing diffusion spectrum imaging for accelerated diffusion microstructure MRI in long-term population imaging[J]. Front Neurosci, 2018, 12: 650.

[27] Tobisch A, Schultz T, Stirnberg R, et al. Comparison of basis functions and q-space sampling schemes for robust compressed sensing reconstruction accelerating diffusion spectrum imaging [J]. NMR Biomed, 2019, 32(4): e4055.

[28] Yeh FC, Vettel JM, Singh A, et al. Quantifying differences and similarities in whole-brain white matter architecture using local connectome fingerprints[J]. PLoS Comput Biol, 2016, 12(11): e1005203.

（收稿日期：2019-08-27　修回日期：2019-09-21）