

## • 综述 •

# fMRI 在缺血性脑卒中髓鞘损伤变化中的应用进展

翁娜,李国栋,宾莉,黄丹琪,刘彩云,王旭

**【摘要】** 缺血性脑卒中发病率高,死亡率高,预后较差。研究发现,白质髓鞘的损伤是影响缺血性脑卒中预后的关键因素之一,但由于髓鞘本身结构的特殊性,常规磁共振序列无法显示白质髓鞘损伤的细节。本文对近几年国内外相关文献进行回顾和整理,对扩散张量成像(DTI)、扩散峰度成像(DKI)、髓鞘水分数(MWF)和大分子质子分数(MPF)四种功能磁共振成像技术监测缺血性脑卒中的髓鞘变化,及其他三种可进行髓鞘成像的序列应用进展进行综述。

**【关键词】** 缺血性脑卒中;功能磁共振成像;脱髓鞘;定量分析

**【中图分类号】** R445.2;R743.33   **【文献标志码】** A   **【文章编号】** 1000-0313(2023)03-0361-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.03.022

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



缺血性脑卒中是指由栓塞或动脉粥样硬化疾病等原因引起的脑供血不足导致的脑组织坏死<sup>[1-2]</sup>,是世界上最常见的残疾和死亡原因之一<sup>[3,4]</sup>,研究发现,缺血性脑卒中发生后,脑营养供应中断,导致灰质和白质结构功能障碍及坏死<sup>[5-7]</sup>。其中白质对缺血影响更加敏感,白质中的髓鞘结构在缺血 30 min 后即可发生破坏<sup>[8,9]</sup>,并进一步发展至髓鞘脱失、轴突变性,导致不可逆的神经功能障碍<sup>[10]</sup>。因此有效地诊断评估缺血性脑卒中髓鞘变化,确定髓鞘的丢失和再生情况,对于指导脑卒中患者的临床用药,改善患者预后十分重  
要<sup>[11-13]</sup>。

近年来随着功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging,fMRI)技术的发展,扩散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI)、扩散峰度成像(dif-fusion kurtosis imaging,DKI)、髓鞘水分数(myelin water fraction,WMF)成像、大分子质子分数(macro-molecular proton fraction,MPF)成像等功能序列可以显示髓鞘结构的改变及毗邻结构的位置关系,并进行定量分析。本文综述了以上四种 fMRI 技术在缺血性脑卒中髓鞘损伤变化研究中的应用,并简要介绍其他三种可进行髓鞘成像的序列,旨在为缺血性脑卒中髓鞘损伤的影像诊断、临床治疗等方面提供新视角。

### 扩散张量成像(DTI)

DTI 是一种非侵入性探测人体组织内水分子运动情况的 MRI 检查技术,临床应用十分广泛,可以定量地对脑白质纤维束走行等显微结构信息进行分析。

**作者单位:**256600 山东,滨州医学院附属医院核医学科  
**作者简介:**翁娜(1996—),女,黑龙江哈尔滨人,硕士研究生,主要从事分子影像与脑功能成像研究。

**通讯作者:**王旭,E-mail:wangxu1978@163.com

**基金项目:**国家自然科学基金(81771828)

DTI 的常见指标包括:各项异性分数(fractional anisotropy,FA)、平均扩散系数(mean diffusion,MD)、轴向扩散系数(axial diffusivity,AD)、径向扩散系数(radial diffusivity,RD)。DTI 在缺血性脑卒中发生时主要采用 FA 值来检测白质的完整性,采用 RD 来判断髓鞘的受损情况,FA、RD 与髓鞘化的组织学标志物直接相关<sup>[14]</sup>。Berndt 等<sup>[15]</sup>采用 DTI 对基底节神经梗死(basal ganglia infarction,BGI)及外周皮质脊髓束(corticospinal tract,CST)完整性的研究,发现 BGI 与 CST 在梗死区域的 FA 值相似,在 CST 中,轻度梗死的 FA 值高于中度及重度梗死的 FA 值( $P < 0.05$ ),CST 的完整性与梗死程度呈线性相关。表明可以使 FA 值判断 CST 的白质完整性破坏程度,进而对区分梗死亚型起到一定的辅助作用。王红霞等<sup>[16]</sup>采用 DTI 技术评估新生儿缺血缺氧性脑病的研究发现,胼胝体压部和内囊后肢等髓鞘丰富的区域 FA 值降低程度同患儿的病情严重程度呈正相关。表明 FA 值可以反映脑白质髓鞘的受损程度。Wei 等<sup>[17]</sup>用 DTI 研究脑桥梗死与白质的微观结构改变方面发现,病灶及远端白质 FA 值降低, RD 值升高,表明白质微结构破坏主要是由于髓鞘完整性受损所致。Jung 等<sup>[18]</sup>研究发现,在大鼠大脑中动脉缺血闭塞模型(middle cerebral artery occlusion,MCAO)的疾病发展过程中,胼胝体部位 FA 值持续减低, MD 值先降低后升高, RD 值先降低后升高, AD 值先降低后升高,这反映了由于轴突和髓鞘丢失而导致的细胞外空间和细胞膜异常的整体增加。综上,DTI 的 FA 指标和 RD 指标通过水分子在空间上的扩散率来评估白质的形态以及髓鞘的完整性。然而,DTI 的计算是基于水扩散的概率密度函数在其形状上是高斯分布的假设。实际上,水的扩散不仅受到髓鞘的限制,还受到细胞膜或轴突的限制,从而

产生非高斯性<sup>[19]</sup>。因此,DTI 只能近似表示在发生脑梗死时髓鞘的变化。

### 扩散峰度成像(DKI)

DKI 是一种磁共振成像的新兴技术,近年来在临幊上偶见使用,它是 DTI 技术上的延伸与进阶,基于非高斯分布来进行计算,不仅量化了扩散速率(即 DTI 的 FA 等指标),还量化了与高斯扩散曲线(即峰度)的偏差程度<sup>[20,21]</sup>,可提供较常规 DTI 更多的扩散信息,反映组织微观结构的改变,在脑梗死急性损伤区域能够表现出水分子扩散受限的高度不均质性。平均峰度(mean kurtosis, MK)、轴向峰度(axial kurtosis, AK, K//)、径向峰度(radial kurtosis, RK, K $\perp$ )是 DKI 的可靠指标。MK 是 DKI 最具代表性的参数,反映组织微结构复杂程度的指标。组织结构越复杂(如白质),非正态水分子扩散运动受限越显著,MK 值就越大。AK 类似于扩散张量中的 AD,主要反映沿着轴突方向的峰度信息。RK 值主要用来评估髓鞘等垂直于轴突方向的扩散峰度,因髓鞘、细胞膜等导致水分子扩散运动偏离高斯分布,出现异质性非高斯分布,因此在脑白质内 RK 较高。Wei 等<sup>[17]</sup>采用 DKI 研究脑桥梗死与白质的细微结构的关系时发现,RK 值明显降低,表明髓鞘的完整性受到破坏。Li 等<sup>[22]</sup>采用 DKI 技术讨论亚急性缺血性脑梗死患者不同组别的神经功能恢复情况与 CST 转化之间的关系,结果表明 AK 值在缺血性卒中患者恢复较好组大幅度增加,RK 值虽略有增加但差异无统计学意义,表明非高斯分布的效应在轴向比在径向更为明显。与 DTI 单一的扩散度量只反映了白质特征的一个方面相比,DKI 的参数增加了交叉纤维群体的区域,而且还提供了与相应纤维取向对应的纤维所占轴突内体积的相对测量<sup>[23]</sup>。DKI 通过使用有限数量的低 b 值采集,来减少采集时间,然而,白质中与扩散相关的信号衰减曲线是多指数的,在 DKI 中牺牲了扩散分辨率<sup>[19]</sup>。

### 髓鞘水分数(MWF)

MWF 是基于 T<sub>2</sub> 或 T<sub>2</sub><sup>\*</sup> 衰减信号进行髓鞘水成像,Mackay 等<sup>[24]</sup>将 MWF 定义为 T<sub>2</sub> 分布中髓鞘水对应部分的面积(即 T<sub>2</sub> 为 10~40 ms 部分的面积)占 T<sub>2</sub> 分布曲线总面积的比例。该技术目前多见于研究报道中,当发生髓鞘受损时,MWF 降低,发生髓鞘修复后,MWF 升高。Park 等<sup>[25]</sup>采用髓磷脂水成像评估脑卒中患者康复过程中 CST 的髓鞘变化,康复后的患者 MWF 显著升高( $P < 0.05$ ),较 FA 更加敏感。Borich 等<sup>[26]</sup>在评估慢性脑卒中患者的内囊后肢时发现,梗死区域及远端白质的 MWF 降低,相较 DTI 准确率更

高。MWF 的不足是反映微观结构能力较差,扫描相对耗时<sup>[27]</sup>,对运动效应高度敏感,需要进一步发展以减轻运动效应,如运动检测或矫正技术,平行成像也可以有利于减少运动效应。在此基础上,Liu 等<sup>[28-30]</sup>使用 MWF 技术对正常人群进行了扫描,开发了 MWF 的髓鞘图谱,也开发了更为先进的处理方法,这对于解决 MWF 技术的不足起到了推动作用。

### 大分子质子分数(MPF)

MPF 是描述磁化转移效应的定量 MRI 参数,该技术在临床使用较少,多为科研应用,它对髓鞘的改变具有高敏感性和高特异性,被认为是与髓鞘组织学相关性最强的参数之一。当发生脱髓鞘改变时,MPF 值降低,发生再髓鞘改变时,MPF 值升高<sup>[31]</sup>,且 MPF 与组织学髓鞘标记物具有很强的相关性( $r > 0.7$ )。Khodanovich 等<sup>[32]</sup>在前临床研究中使用 MPF 技术定量分析 MCAO 模型的不同阶段脱髓鞘变化,在 MCAO 发生第 3 天、第 10 天,随着髓鞘的损伤持续发生,MPF 值持续下降。而第 1 天由于水肿因素的混杂效应,MPF 值下降较大,对髓鞘的评估失去客观性。Khodanovich 等<sup>[33]</sup>对 MCAO 大鼠进行长期的 MPF 监测,随着疾病的发展以及修复,在 MCAO 发生的 3~85 天内,病变部位的 MPF 值先降低后升高。综上,MPF 的指标可以用来定量评估髓鞘的完整性,这在其他脱髓鞘疾病中都有良好的表现。在缺血性脑卒中模型中,由于该疾病的本身的水肿、炎症等混杂因素的干扰,导致 MPF 偶尔会出现假阳性表现,未来仍需使用某些办法来消除水肿对 MPF 的干扰。

### 其他髓鞘功能磁共振成像

在过去十年中,使用 MR 成像方法研究中枢神经系统的髓鞘损伤、修复和发育,引起了广泛关注。数位学者研究发现了一些技术,在检测多发性硬化(multiple sclerosis, MS)等脱髓鞘疾病方面获得了卓越的成果。如 Petracca 等<sup>[34]</sup>使用 T<sub>1</sub>W/T<sub>2</sub>W 技术评估 MS 患者灰质及白质内的髓鞘变化,发现 T<sub>1</sub>W/T<sub>2</sub>W 值较正常减低,表示髓鞘发生破坏。如 Lee 等<sup>[35,36]</sup>使用酰胺质子转移加权(amide proton transfer, APT)MRI 技术在脱髓鞘的小鼠 MS 模型中胼胝体部位的 3.5 ppm 处发现,发生脱髓鞘时,APTw 增高,发生髓鞘形成时,APTw 降低。如 Wang 等<sup>[37]</sup>合成 Gd<sup>3+</sup>-荧光髓鞘探针,该探针优先分布于富含髓鞘的白质区域,如小脑、胼胝体、外囊,并且能够在活体动物内检测到局灶性脱髓鞘的区域。

表 1 各 fMRI 技术的参数定义及变化表示的病理学意义<sup>[14-35]</sup>

技术/参数	定义	变化	代表的病理学改变
DTI			
FA	描述扩散限制的各向异性程度的参数。FA 反映细胞膜完整性、纤维髓鞘形成、纤维直径和方向性的差异等多种特征,主要反映白质结构的完整性。	降低 升高	脑白质受损,髓鞘等结构完整性破坏,水分子各向同性增大,FA 值降低。 受损的脑白质逐渐修复,水分子各向异性增大,FA 值升高。
RD	垂直于白质纤维束的扩散系数,表示垂直于主特征向量的扩散系数( $\lambda_1$ ,轴向扩散系数)。RD 易受到髓鞘化、轴突直径和轴突堆积的影响。其中髓磷脂的特征影响最大,常用来表示髓鞘的形态。	降低	表示髓鞘形成增加。
AD	平行于纤维束的扩散系数,受到轴突密度或口径的改变的影响,主要反映轴突的形态学变化。	升高 降低	表示髓鞘受到损伤 表示轴突修复、再生
MD	扩散张量在 x、y、z 三个方向上水分子扩散的平均值,反映分子整体的扩散水平和扩散阻力情况,只表示扩散的大小,而与扩散的方向无关。MD 与组织的细胞数量呈负相关。	升高 降低	表示轴突损伤 由于水肿等因素,水分子局限于细胞或髓鞘内,扩散速度受限。
DKI			
MK	峰度在所有方向的平均值,反映组织微结构复杂程度的指标。	降低 升高	细胞受损,水分子扩散速度增强。 与神经细胞结构等丢失有关。
AK	峰度在扩散本征矢量中最大的扩散本征值,主要反映沿着轴突方向的峰度信息。在脑白质,AK 非常低,因为轴突方向水分子扩散运动相对自由、不受限制。	降低 升高	组织结构越复杂(如白质),非正态水分子扩散运动受限越显著,MK 值就越大。 轴突等结构修复。
RK	所有垂直于本征值最大的本征矢量方向的平均扩散峰度,主要反映垂直于轴突方向扩散(髓鞘)的峰度信息。在脑白质,RK 值较高,因为细胞膜和髓鞘的阻碍导致水分子扩散运动偏离高斯分布,呈现出异质性非高斯分布。	降低 升高	髓鞘受损,水分子扩散增加,偏向高斯分布,RK 降低。 髓鞘再生、修复
WMF			
MWF	基于特征性的短 $T_2$ 挛豫时间,可以从总 MR 信号中提取来自髓鞘双层之间捕获的水的 MR 信号。髓磷脂水信号相对于总信号的比值称为髓磷脂水分数(MWF)。	降低 升高	髓鞘受损,水分子 $T_2$ 值增加,MWF 降低。 髓鞘修复

## 小结与展望

缺血性脑卒中髓鞘损伤影响预后的重要性被广泛关注,使用无创性定量分析髓鞘变化情况是当前的研究热点。受髓鞘结构的特殊性的影响,目前尚无统一的技术认为何种检查手段更为优越,磁共振的 DTI、DKI、MPF、MWF 等功能成像技术在判断缺血性脑卒中急性期、慢性期等阶段的髓鞘损伤部位、髓鞘改变等方面都具有良好的表现,尤其是在对髓鞘的定量分析方面取得了重大进展,但这几种 fMRI 技术受缺血性脑卒中急性期脑水肿的影响较大。其他的 fMRI 检测髓鞘方法,如  $T_1 W/T_2 W$ 、APT-CEST、髓鞘探针等,在一些脱髓鞘疾病已经得到良好的应用,较少有文献记载用在缺血性脑卒中髓鞘损伤方向,期望未来能够得到应用,对缺血性脑卒中疾病在临床上的早期诊断、损伤评估、预后评估等方面提供更多有价值的信息。

## 参考文献:

- [1] Guo YS, Yuan M, Han Y, et al. Effects of enriched environment on microglia and functional white matter recovery in rats with post stroke cognitive impairment [J]. Neurochem Int, 2022, 154: 105295.

- [2] Mendelson SJ, Prabhakaran S. Diagnosis and management of transient ischemic attack and acute ischemic stroke: a review [J]. JAMA, 2021, 325(11): 1088-1098.
- [3] Gorelick PB. The global burden of stroke: persistent and disabling [J]. Lancet Neurol, 2019, 18(5): 417-418.
- [4] Baron JC. Protecting the ischaemic penumbra as an adjunct to thrombectomy for acute stroke [J]. Nat Rev Neurol, 2018, 14(6): 325-337.
- [5] Tuo QZ, Zhang ST, Lei P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications [J]. Med Res Rev, 2022, 42(1): 259-305.
- [6] Wan T, Zhu W, Zhao Y, et al. Astrocytic phagocytosis contributes to demyelination after focal cortical ischemia in mice [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1134.
- [7] Lima RR, Oliveira ACA, Fernandes RM, et al. Inflammatory response and secondary white matter damage to the corpus callosum after focal striatal stroke in rats [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(6): 3179.
- [8] Wang Y, Liu G, Hong D, et al. White matter injury in ischemic stroke [J]. Prog Neurobiol, 2016, 141: 45-60.
- [9] Yang L, Li M, Zhan Y, et al. The impact of ischemic stroke on gray and white matter injury correlated with motor and cognitive impairments in permanent MCAO rats: a multimodal MRI-based study [J]. Front Neurol, 2022, 13: 834329.

- [10] Fields RD. A new mechanism of nervous system plasticity: activity-dependent myelination[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(12): 756-767.
- [11] Xie Y, Zhang X, Xu P, et al. Aberrant oligodendroglial LDL receptor orchestrates demyelination in chronic cerebral ischemia [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(1): e128114.
- [12] Yang L, Li CY, Ouyang JY, et al. Trillium tschonoskii rhizomes' saponins induces oligodendrogenesis and axonal reorganization for ischemic stroke recovery in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114358.
- [13] Zhao Y, Wang H, Chen W, et al. Melatonin attenuates white matter damage after focal brain ischemia in rats by regulating the TLR4/NF-KB pathway[J]. *Brain Res Bull*, 2019, 150: 168-178.
- [14] Li J, Rong DD, Shan Y, et al. Brain abnormalities in pontine infarction: a longitudinal diffusion tensor imaging and functional magnetic resonance imaging study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(2): 106205.
- [15] Berndt MT, Pürner D, Maegerlein C, et al. Basal ganglia versus peripheral infarcts: predictive value of early fiber alterations[J]. *Am J Neuroradiol*, 2021, 42(2): 264-270.
- [16] 王红霞, 孟楠, 任继鹏, 等. 磁共振扩散张量成像在新生儿缺氧缺血性脑病中的应用价值[J]. 放射学实践, 2019, 34(3): 322-327.
- [17] Wei Y, Wang C, Liu J, et al. Widespread white matter microstructure alterations based on diffusion tensor imaging and diffusion kurtosis imaging in patients with pontine infarction[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 758236.
- [18] Jung WB, Han YH, Chung JJ, et al. Spatiotemporal microstructural white matter changes in diffusion tensor imaging after transient focal ischemic stroke in rats[J]. *NMR Biomed*, 2017, 30(6). DOI: 10.1002/nbm.3704.
- [19] Fujiyoshi K, Hikishima K, Nakahara J, et al. Application of q-space diffusion MRI for the visualization of white matter[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(9): 2796-2808.
- [20] 王玉亮. 磁共振扩散峰度成像(DKI)临床研究进展[J]. 影像诊断与介入放射学, 2015, 24(4): 340-345.
- [21] 万齐, 余煜栋, 包盈莹, 等. 扩散峰度与扩散张量成像对比评估兔周围神经急性挤压伤[J]. 放射学实践, 2022, 37(2): 158-163.
- [22] Li C, Lan C, Zhang X, et al. Evaluation of diffusional kurtosis imaging in sub-acute ischemic stroke: comparison with rehabilitation treatment effect [J]. *Cell Transplant*, 2019, 28 (8): 1053-1061.
- [23] Becerra-Laparra I, Cortez-Conradis D, Garcia-Lazaro HG, et al. Radial diffusivity is the best global biomarker able to discriminate healthy elders, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A diagnostic study of DTI-derived data[J]. *Neurol India*, 2020, 68(2): 427-434.
- [24] Mackay A, Laule C, Vavasour I, et al. Insights into brain microstructure from the  $T_2$  distribution [J]. *Magn Reson Imaging*, 2006, 24(4): 515-525.
- [25] Park M, Cho Y, Kim DH, et al. Myelin water imaging of nerve recovery in rehabilitating stroke patients[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2022, 56(5): 1548-1556.
- [26] Borich MR, Mackay AL, Vavasour IM, et al. Evaluation of white matter myelin water fraction in chronic stroke[J]. *Neuroimage Clin*, 2013, 2: 569-580.
- [27] Uddin MN, Figley TD, Marrie RA, et al. Can  $T_1w/T_2w$  ratio be used as a myelin-specific measure in subcortical structures? Comparisons between FSE-based  $T_1w/T_2w$  ratios, GRASE-based  $T_1w/T_2w$  ratios and multi-echo GRASE-based myelin water fractions[J]. *NMR Biomed*, 2018, 31(3). DOI: 10.1002/nbm.3868.
- [28] Liu H, Ljungberg E, Dvorak AV, et al. Myelin water fraction and intra/extracellular water geometric mean  $T_2$  normative atlases for the cervical spinal cord from 3T MRI[J]. *J Neuroimaging*, 2020, 30(1): 50-57.
- [29] Liu H, Rubino C, Dvorak AV, et al. Myelin water atlas: a template for myelin distribution in the brain[J]. *J Neuroimaging*, 2019, 29(6): 699-706.
- [30] Liu H, Xiang QS, Tam R, et al. Myelin water imaging data analysis in less than one minute[J]. *Neuroimage*, 2020, 210: 116551.
- [31] Kisiel AA, Naumova AV, Yarnykh VL. Macromolecular proton fraction as a myelin biomarker: principles, validation, and applications[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 819912.
- [32] Khodanovich MY, Kisiel AA, Akulov AE, et al. Quantitative assessment of demyelination in ischemic stroke *in vivo* using macromolecular proton fraction mapping[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(5): 919-931.
- [33] Khodanovich MY, Gubskiy IL, Kudabaeva MS, et al. Long-term monitoring of chronic demyelination and remyelination in a rat ischemic stroke model using macromolecular proton fraction mapping[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(11): 2856-2869.
- [34] Petracca M, El Mendili MM, Moro M, et al. Laminar analysis of the cortical  $T_1/T_2$ -weighted ratio at 7T[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(6): e900.
- [35] Lee DW, Heo H, Woo DC, et al. Amide proton transfer-weighted 7T MRI contrast of myelination after cuprizone administration [J]. *Radiology*, 2021, 299(2): 428-434.
- [36] Van Zijl PCM. APT-weighted MRI can be an early marker for demyelination[J]. *Radiology*, 2021, 299(2): 435-437.
- [37] Frullano L, Zhu J, Miller RH, et al. Synthesis and characterization of a novel gadolinium-based contrast agent for magnetic resonance imaging of myelination[J]. *J Med Chem*, 2013, 56 (4): 1629-1640.

(收稿日期:2022-08-17 修回日期:2022-12-05)