

中枢神经系统功能磁共振成像临床诊断转化应用之路:挑战与突破

卢光明 张志强

【摘要】 fMRI 问世近 30 年来,以适宜的高时间和空间分辨力及无创性优点,成为最热门的脑成像技术,推动脑科学发展。然而,其在临床诊断转化应用方面尚有诸多挑战。本文拟从 fMRI 原理、技术研究和临床诊断转化应用特点方面,分析其存在问题、展望其发展方向。

【关键词】 磁共振成像; 中枢神经系统; 诊断; 综述

Clinical translation of central nervous system fMRI: challenges and promises

LU Guang-ming, ZHANG Zhi-qiang

Department of Medical Imaging, Clinical School, Medical College of Nanjing University; Nanjing General Hospital of Chinese PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China

Corresponding author: LU Guang-ming (Email: cjr.luguangming@vip.163.com)

【Abstract】 Over recent 30 years, fMRI has emerged as one of the most popular brain imaging techniques with highly spatiotemporal resolution and noninvasiveness, and has promoted the development of brain science. However, it still faces numerous challenges in the application of clinical translation. Based on the principles, technical research and development, and clinical applications, this review will discuss existing problems and future directions of fMRI.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Central nervous system; Diagnosis; Review

This study was supported by the Major Program of National Natural Science Foundation of China (No. 81790653).

狭义的 fMRI 特指血氧水平依赖性功能磁共振成像 (BOLD-fMRI),自该项技术问世近 30 年来,以其适宜的高时间和空间分辨力及无创性优点,在揭示神经功能机制方面获得广泛、深入的应用,成为目前深受欢迎的多学科交叉脑成像技术,推动脑科学的发展^[1-2]。应用于中枢神经系统疾病时,尽管 fMRI 甫一出现即受到重视,用于神经外科手术术前重要功能区的定位,但是迄今其临床诊断的转化应用仍相对迟滞,多用于中枢神经系统疾病病理生理学机制的临床前研究^[3-4]。本文拟从 fMRI 原理、技

术研究和临床诊断转化应用特点方面,分析其存在问题、展望其发展方向。

fMRI 作为一项面向基础研究的应用技术,良好的敏感性和稳定性是必要条件,而成为一项有效的临床诊断技术,还需要显著提高特异性^[5],首先,把基于组分析 (group analysis) 的基础研究模式转化为基于个体分析 (individual analysis) 的模式^[3,6];其次,把基础研究中丰富但繁杂的指标和详细但繁琐的分析过程转化为适用于临床的精炼有效的指标和简洁直接的分析过程^[6];最后,要求数据采集技术具有规范化和标准化流程^[7]。

一、基于个体分析模式的转化应用

目前的 fMRI 技术设计和工具研发[包括统计参数图 (SPM)、FSL 软件、AFNI 软件等]多基于基础研究的组分析模式,大致体现在三方面:(1)空间标准化,是基于立体定向神经外科的一项定量坐标化分析策略,应用于基础研究时,可以使人脑数据的空

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.03.001

基金项目:国家自然科学基金重大资助项目(项目编号:81790653)

作者单位:210002 南京大学医学院临床学院 解放军南京总医院医学影像科

通讯作者:卢光明 (Email: cjr.luguangming@vip.163.com)

间信息整齐、统一和规范,适用于对生理学机制和病理学机制研究的组分析模式,是目前脑成像图像分析工具的通用步骤^[8];但是,空间标准化也可以导致影像学数据个体特征的缺失,需要发展保留个体信息的空间配准策略。(2)基于连续变量参数统计的组分析,进行fMRI等影像学参数统计分析时不仅考量样本间变量,还应加权考量时间和空间信息^[9],这使得临床诊断转化的决策过程复杂、繁琐。研发面向临床诊断的个体分析技术意义重大,如任务态广义线性模式激活指标;在大规模数据分析基础上研发适用于临床决策的非参数统计方法如个体影像逐次递归法^[10]、置换检验等,以及引入模式识别等人工智能诊断技术^[11-12]。(3)影像学指标的稳定性,作为临床诊断技术,检测病变时应具有较高的准确性和稳定性。fMRI因其特殊成像[基于梯度回波序列(GRE)]特征,易受各种生理因素和环境因素的干扰,信号稳定性不佳,后者又影响其特异性,因此,在大规模评价指标稳定的基础上研发稳定的成像序列和分析指标意义重大^[13]。

二、精炼有效的指标和简洁直接的分析过程

在fMRI数据采集、图像处理和数据分析过程中,存在大量需权衡参数设置的步骤,如数据采集过程中需平衡重复时间(TR)与采集范围的关系、数据处理时需设置适宜的平滑核以平衡信噪比(SNR)与空间分辨力、分析时需选择合适的阈值平衡假阳性与假阴性等;详细且自由的可选择性参数设置虽便于进行研究的合理化调整,但也可能造成结果变异较大,从而影响诊断决策,且繁琐的步骤不适用于临床应用^[14]。fMRI技术发展迅速,目前发展出丰富的分析指标,可以分为两种类型,一种是用于神经活动定位的局域指标[包括激活强度、低频振幅(ALFF)、局域一致性(ReHo)、连接密度等]^[15],另一种是用于反映各脑区之间的网络指标(包括有向和无向功能连接、基于图论分析的指标等)^[16]。不同指标可以从多方面反映神经活动特征,但是指标众多也可能造成结果不统一,例如,定位致痫灶或检测异常神经活动传播时,不同指标产生的结果不尽一致甚至相互矛盾,影响临床诊断效果^[7]。因此,基于明确的疾病模型(如准确的致痫灶、明确传播途径的局灶性癫痫、帕金森病等)和大规模数据分析的方法学验证具有重要意义。同时,联合多模态技术,对非定量BOLD-fMRI信号的生理学意义(如神经活动、脑血流动力学、葡萄糖和氧代谢等)进行研究,

也具有重要意义^[17]。

三、fMRI临床应用技术的标准化和规范化

面向基础研究的fMRI,从任务试验范式、数据采集、图像处理到数据分析,每一步骤均有较多的可选择性参数设置,以满足不同研究条件的最优化;然而繁琐的步骤和不同的参数设置造成的结果不一致,影响临床应用。因此,fMRI技术的规范化和参数设置的标准化意义重大。应在多中心、大数据基础上,在具体临床应用目的要求下,对任务试验范式、数据采集、图像处理和数据分析的全流程进行质量控制^[11],制定技术标准,实现fMRI技术路径的规范化,是fMRI临床诊断转化应用的关键。

综上所述,尽管BOLD-fMRI在脑科学研究方面发挥重要作用,但其在临床诊断应用方面尚存较大距离,需大量转化研究工作。今后的工作重点是,在明确疾病模型和大规模数据分析基础上评价fMRI指标的稳定性,并研发新的敏感性和特异性更高的分析指标以及更先进的检测技术,对fMRI数据采集、图像处理和数据分析的全流程进行规范化,研发面向个体分析的数据处理工具、选择并研发适宜的统计分析方法、联合多模态技术理清fMRI指标的意义等,积极推动fMRI临床诊断的转化应用。

参 考 文 献

- [1] Raichle ME. Behind the scenes of functional brain imaging: a historical and physiological perspective[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95:765-772.
- [2] D'Esposito M, Deouell LY, Gazzaley A. Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging[J]. Nat Rev Neurosci, 2003, 4:863-872.
- [3] Smith K. Brain imaging: fMRI 2.0[J]. Nature, 2012, 484:24-26.
- [4] Poldrack RA, Farah MJ. Progress and challenges in probing the human brain[J]. Nature, 2015, 526:371-379.
- [5] Button KS, Ioannidis JP, Mokrysz C, Nosek BA, Flint J, Robinson ES, Munafò MR. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience [J]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14:365-376.
- [6] Bullmore E. The future of functional MRI in clinical medicine [J]. Neuroimage, 2012, 62:1267-1271.
- [7] Lu GM, Zhang ZQ. To promote the research and application of multimodal brain imaging technology[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2013, 93:801-802.[卢光明, 张志强. 推进多模态脑成像技术的研究与应用[J]. 中华医学杂志, 2013, 93:801-802.]
- [8] Friston KJ. Imaging neuroscience: principles or maps[J]? Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95:796-802.
- [9] Eklund A, Nichols TE, Knutsson H. Cluster failure: why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113:7900-7905.
- [10] Wang D, Buckner RL, Fox MD, Holt DJ, Holmes AJ, Stoecklein S, Langs G, Pan R, Qian T, Li K. Parcellating cortical functional networks in individuals [J]. Nat Neurosci, 2015, 18:1853-1860.

- [11] Zuo XN, Anderson JS, Bellec P, Birn RM, Biswal BB, Blautzik J, Breitner JC, Buckner RL, Calhoun VD, Castellanos FX, Chen A, Chen B, Chen J, Chen X, Colcombe SJ, Courtney W, Craddock RC, Di Martino A, Dong HM, Fu X, Gong Q, Gorgolewski KJ, Han Y, He Y, He Y, Ho E, Holmes A, Hou XH, Huckins J, Jiang T, Jiang Y, Kelley W, Kelly C, King M, LaConte SM, Lainhart JE, Lei X, Li HJ, Li K, Li K, Lin Q, Liu D, Liu J, Liu X, Liu Y, Lu G, Lu J, Luna B, Luo J, Lurie D, Mao Y, Margulies DS, Mayer AR, Meindl T, Meyerand ME, Nan W, Nielsen JA, O'Connor D, Paulsen D, Prabhakaran V, Qi Z, Qiu J, Shao C, Shehzad Z, Tang W, Villringer A, Wang H, Wang K, Wei D, Wei GX, Weng XC, Wu X, Xu T, Yang N, Yang Z, Zang YF, Zhang L, Zhang Q, Zhang Z, Zhang Z, Zhao K, Zhen Z, Zhou Y, Zhu XT, Milham MP. An open science resource for establishing reliability and reproducibility in functional connectomics[J]. *Sci Data*, 2014, 1:140049.
- [12] Finn ES, Shen X, Scheinost D, Rosenberg MD, Huang J, Chun MM, Papademetris X, Constable RT. Functional connectome fingerprinting: identifying individuals using patterns of brain connectivity[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18:1664-1671.
- [13] Kundu P, Voon V, Balchandani P, Lombardo MV, Poser BA, Bandettini PA. Multi-echo fMRI: a review of applications in fMRI denoising and analysis of BOLD signals[J]. *Neuroimage*, 2017, 154:59-80.
- [14] Poldrack RA, Baker CI, Durnez J, Gorgolewski KJ, Matthews PM, Munafò MR, Nichols TE, Poline JB, Vul E, Yarkoni T. Scanning the horizon: towards transparent and reproducible neuroimaging research[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18:115-126.
- [15] Khalili - Mahani N, Rombouts SA, van Osch MJ, Duff EP, Carbonell F, Nickerson LD, Becerra L, Dahan A, Evans AC, Soucy JP, Wise R, Zijdenbos AP, van Gerven JM. Biomarkers, designs, and interpretations of resting - state fMRI in translational pharmacological research: a review of state-of-the-art, challenges, and opportunities for studying brain chemistry [J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38:2276-2325.
- [16] Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10:186-198.
- [17] Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal [J]. *Nature*, 2001, 412:150-157.

(收稿日期:2018-03-02)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- 阿尔茨海默病 Alzheimer's disease(AD)
- γ -氨基丁酸 γ -aminobutyric acid(GABA)
- 半高全宽 full width half maximum(FWHM)
- 白细胞介素 interleukin(IL)
- 胞嘧啶-胞嘧啶-鸟嘌呤 cytosine-cytosine-guanine(CCG)
- 胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤 cytosine-adenine-guanine(CAG)
- 胞嘧啶-胸腺嘧啶-鸟嘌呤 cytosine-thymine-guanine(CTG)
- 背外侧额叶皮质 dorsolateral prefrontal cortex(DLPFC)
- 边缘系统-皮质-纹状体-苍白球-丘脑环路 limbic-cortical-striatal-pallidal-thalamic circuit(LCSPTC)
- 标记后延迟时间 post-labeling delay(PLD)
- 表观扩散系数 apparent diffusion coefficient(ADC)
- 丙氨酸转氨酶 alanine aminotransferase(ALT)
- 丙二醛 malondialdehyde(MDA)
- 补充运动区 supplementary motor area(SMA)
- 补体受体 1 complement receptor 1(CR1)
- 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 mammalian target of rapamycin(mTOR)
- 部分各向异性 fractional anisotropy(FA)
- 超氧化物歧化酶 superoxide dismutase(SOD)
- 潮气量 tidal volume(TV)
- 齿状核红核苍白球路易体萎缩 dentatorubral-pallidolusian atrophy(DRPLA)
- 重复时间 repetition time(TR)
- 磁共振波谱 magnetic resonance spectroscopy(MRS)
- 簇集素 clusterin(CLU)
- 脆性 X 染色体综合征 fragile X syndrome(FXS)
- 单纯部分性发作 simple partial seizures(SPS)
- 单次激发平面回波成像 spin-echo echo-planar imaging(SE-EPI)
- 单分子计数 single-molecule counting(SMC)
- 单分子实时 single-molecule real-time(SMRT)
- 单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphism(SNP)
- 胆碱 choline(Cho)
- TYRO 蛋白酪氨酸激酶结合蛋白 TYRO protein tyrosine kinase-binding protein(TYROBP)
- 低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 low-density lipoprotein receptor-related protein 1(LRP1)
- 低频振幅 amplitude of low-frequency fluctuation(ALFF)
- β -淀粉样蛋白 amyloid β -protein(A β)
- β -淀粉样前体蛋白 amyloid β -protein precursor(APP)
- 淀粉样前体蛋白 β 位点剪切酶-1 β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 (BACE-1)
- 动脉血氧分压 arterial partial pressure of oxygen(PaO₂)
- 动脉自旋标记 arterial spin labeling(ASL)
- 动态磁敏感对比增强灌注成像 dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion-weighted imaging(DSC-PWI)
- 动态对比增强磁共振成像 dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI)
- 冻结步态 freezing of gait(FOG)
- 多巴胺转运体 dopamine transporter(DAT)
- 多导睡眠图 polysomnography(PSG)