

• 综述 •

神经影像学评估肌萎缩侧索硬化进展
和预后研究进展[☆]段青青* 侯炎冰* 商慧芳* 陈永平*[◎]

【关键词】肌萎缩侧索硬化 神经影像学 结构磁共振成像 静息态功能磁共振成像 磁共振波谱成像 弥散张量成像 磁敏感加权成像 正电子发射断层扫描

ALS肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)患者的中位生存时间约为3年,5年生存率约为39.6%^[1],因此,监测疾病进展、早期预后评估,对制定相应治疗措施从而延缓疾病发展、延长患者寿命十分重要。近年来,研究发现神经影像学可以作为监测ALS进展和预后的工具^[2]。神经影像学技术包括结构磁共振成像、静息态功能磁共振成像、弥散张量成像、磁敏感加权成像、磁共振波谱成像和正电子发射断层扫描技术等。这些影像学技术具有较高灵敏度和特异性,能精准地显示ALS疾病过程中枢和周围神经的细微变化,从而监测疾病进展和预后。本文将就近年来神经影像技术在评估ALS进展和预后中的研究进行综述。

1 结构磁共振成像(structure magnetic resonance imaging, sMRI)

sMRI技术主要用于研究大脑皮质以及白质体积和形态变化,目前常用分析方法包括基于体素的形态学成像(voxel-based morphometry, VBM)和基于表面的形态学成像(surface-based morphometry, SBM),前者主要用于比较脑局部结构的体积和密度改变,后者主要用于分析大脑表面的形态。一项基于VBM的纵向研究中,将67例散发性ALS患者根据从基线至随访6个月时ALSFRS-R的变化值(Δ ALSFRS-R)分为慢进展组(Δ ALSFRS-R ≤ 3 分),中等进展组(Δ ALSFRS-R: 4~6分)和快进展组(Δ ALSFRS-R ≥ 7 分),发现相较于中等进展组和慢进展组,快进展组患者的

尾状核、丘脑、岛叶和背内侧额叶皮质萎缩更加明显,且大脑皮质的萎缩程度和范围与疾病进展速度呈正相关,因此通过监测大脑皮质体积的改变可以评估ALS的进展^[3]。此外,在一项纳入26例ALS患者的回顾性研究中发现,额颞叶皮质厚度变薄与ALS较短的生存相关^[4]。但在另外两项采用VBM的分析方法,分别检测34例^[5]以及54例^[6]ALS患者大脑皮质改变的前瞻性研究中,并未发现疾病的进展与大脑皮质变化存在关联。一项6个月的纵向研究中,研究者对运动皮质厚度及上运动神经元受损体征进行随访评估,认为MRI能及时反映患者上运动神经元受损及进展情况,可作为反应ALS患者上运动神经元受损的生物标志物^[7]。对ALS患者有研究利用MRI进行全脑和下丘脑结构分析,结果提示额颞叶功能正常的ALS患者与健康对照组之间丘脑和下丘脑体积没有差异^[8]。上述研究结果不一致可能与不同研究之间的样本量、患者病程、严重程度、临床亚型等存在异质性相关。脊髓受累是肌萎缩侧索硬化的病理特征之一,颈髓横截面扫描是研究颈髓横截面面积(cervical spinal cord's cross-sectional area, CSA)的常用方法。一项多中心研究发现ALS患者上颈段脊髓(C1~3)出现明显萎缩,CSA随着疾病进展而缩小^[9]。另一项研究也发现CSA降低与ALSFRS-R评分降低、大脑运动皮层厚度降低、全脑灰质体积减小相关^[10]。一项COX生存分析结果显示,ALS患者局灶性的颈髓萎缩与疾病进展加速相关,颈髓多参数MRI在ALS的生存预测中有很应用价值^[11]。此外,研究发现ALS疾病早期颈髓体积减少和呼吸功能减退相关,提示颈髓MRI成像可以预测呼吸系统功能改变,早期呼吸支持可延长患者的生存时间^[12]。综上,颈髓MRI可以监控CSA的变化,CSA的降低与疾病进展加快和不良预后相关,定量脊髓成像技术也在不断发展^[13]。因此,颈髓MRI可以作为ALS进展和预后的可靠生物标志物。然而,这些结果有待于进一步在大样本的研究中证实,且现有的脊髓影像学技术缺乏对颈段下部脊髓横截面面积改变的探究。

2 静息态功能磁共振成像(resting state-functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)

rs-fMRI可监测默认模式网络(default mode network, DMN)和感觉运动网络(sensorimotor network, SMN),前者是大脑处于静息状态时的基准功能网络,后者包括中央前回、中央后回和延伸至辅助运动区的功能网络^[14-15]。rs-fMRI常用的分析参数有功能连接性(functional connectivity, FC)和低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF), FC

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2021.12.013

[☆] 国家自然科学基金面上资助项目(编号:81971188);四川省科技厅重点研发计划资助项目(编号:2019YFS0216)

* 四川大学华西医院神经内科(成都 610041)

[◎] 通信作者(E-mail: yongping.chen@wchscu.cn)

用于评估不同脑区之间相互作用的功能连接,ALFF用于评估静息状态自发脑活动的振幅^[16-18]。既往研究利用rs-fMRI技术联合ALSFRS-R评分对ALS患者进行评估,发现SMN内的FC随着病程增加和ALSFRS-R评分的降低而增加^[17],提示rs-fMRI可监测疾病的进展及严重程度。纵向研究发现^[19-21],ALS患者静息状态下FC变化与额叶执行功能障碍有关,为监测ALS的认知障碍进展提供了潜在影像标志物。同时RSN受损可在疾病进展较快的ALS患者早期出现,这表明ALS早期出现的广泛的功能连接受损可能是疾病预后不良的预测因子^[6,22]。本团队既往基于ALFF分析的rs-fMRI研究发现ALS患者枕下叶、梭状回的ALFF明显降低,左额叶中回ALFF明显增高,且左额叶的ALFF值与疾病进展速度之间呈负相关,与病程呈正相关^[23-24]。目前关于ALS患者不同脑区功能连接改变的原因仍未达成共识。一种假设认为ALS功能连接的增强可能是对疾病过程中相关结构网络完整性丧失后出现的生理性代偿反应;另一种假设认为可能是皮质抑制性神经元的缺失导致功能连接性的增强,进一步支持ALS上运动神经元损伤是疾病的病理特征之一^[23,25]。大脑运动网络结构的完整性及其交互作用对于维持正常运动功能至关重要,利用rs-fMRI技术研究脑中局部区域及整体脑部功能连接,为监测疾病的进展和预后提供了新的方法。

3 磁共振波谱成像(MR spectroscopic imaging, MRSI)

MRSI是一种定量分析体内组织代谢和生化改变的无创成像技术,可用于监测ALS患者大脑皮质中的特定神经代谢产物的合成速度和浓度,如谷胱甘肽(glutathione, GSH)、N-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl-aspartate, NAA)、胆碱(choline, Cho)和肌酸(creatine, Cr)等^[26]。既往的研究发现ALS患者运动皮层中NAA浓度下降与ALSFRS-R得分降低相关,NAA/Cr比值降低的程度与ALSFRS-R得分降低的程度和疾病进展的速度负相关^[27-29]。另外两项探究ALS患者运动皮层NAA、Cho和Cr浓度变化的纵向研究同样发现ALS患者运动皮层内NAA浓度的下降与ALSFRS-R得分下降相关,并且疾病早期Cr和Cho的水平较稳定,后期随着疾病的进展而逐渐下降^[30]。由于NAA在神经元中表达,Cho和Cr与神经元细胞膜代谢有关,以上变化提示神经元的减少或功能障碍以及神经元细胞膜变化和重塑过程在ALS发病和进展中的作用^[31]。

4 弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)

DTI可量化水分子在活体组织和器官中的布朗运动,灵敏地检测白质纤维的完整性和纤维束的走向,从而评估ALS患者皮质脊髓束(corticospinal tract, CST)的损伤^[32],其常用指标包括各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、平均扩散率(mean diffusivity, MD)、轴向扩散系数(axial diffusivity, AD)等。FA表示不同组分中水分子运动方向的差异性,反映髓鞘的功能以及纤维数量、大小和密度;MD表示水分子的整体扩散水平,其值升高提示细胞膜或髓鞘结构紊乱使水分子运动受限^[33]。两项多中心研究结果表明,ALS患者的FA值在CST和额叶明显下降,CST以及额叶FA值的降低、胼胝体MD值的升高与ALSFRS-R评分降低和 Δ ALSFRS-R升高有显著关联,但FA值在监测疾病严重程度方面的可信度优于MD^[34-35]。另外两项纵向随访研究发现,大脑白质FA值降低和MD值升高的幅度和范围随着受试者病情进展和病程延长而增加^[36-37]。此外,有研究认为与健康对照相比,ALS患者脑干和胼胝体部位的FA显著降低,利用DTI监测脑干的FA变化可以反映ALS疾病严重程度^[38-39]。利用DTI技术得出胫神经AD值、腓神经的FA值和ALSFRS-R得分之间呈显著正相关,因此认为DTI可以作为一种监测ALS周围神经轴突再生和变性的有效技术^[40]。此外,利用DTI重建ALS患者脑部功能网络并研究其纵向变化,发现脑部功能网络受损的程度和范围与病程呈正相关,这提示DTI可用于监测ALS患者中枢神经功能受损、疾病进展和预后评估^[41]。此外,在一项纳入145例ALS的前瞻性研究中,采用D50模型评估疾病的进展,发现进展快的ALS患者双额叶与顶叶AD/MD的比值增加^[42]。综上,利用DTI技术监测ALS患者脑白质FA、MD和AD值的变化,可以评估疾病进展和预后。但DTI参数指标的变化可能受多种病理生理改变的影响,如炎症、水肿、脱髓鞘或轴突变性^[43],因此,该技术特异性受到一定限制,仍需要更多的研究来评估其准确性和实用性。

5 磁敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI)

SWI是一种特殊的T₂脉冲序列,其原理是基于物质的磁化特性和不同组织间磁化率的差异以增强图像对比度,提高磁化物质的可见度^[44],例如铁沉积的区域在SWI下显示出明显的低信号^[45]。研究发现,大脑皮质中的铁蓄积是ALS的神经病理学标志之一^[46],因此其可作为ALS潜在标志

物。一项病例对照研究结果表明,与正常人群相比,ALS患者从中央前、后回到整个内囊后肢和脑干的SWI信号强度明显降低^[47],另外一项研究同样发现双侧中央前回的SWI信号与ALS上运动神经元损害评分相关^[48],提示SWI可以作为ALS早期诊断的工具。同时发现ALS患者胼胝体和皮质脊髓束的SWI信号强度越低,患者疾病ALSFRS-R评分越低^[47],提示SWI可反映疾病的严重程度。基于SWI基础上发展起来的定量磁化率图(quantitative susceptibility mapping, QSM)是一种通过对MRI相位信号和磁化率模型进行卷积来定量测量脑组织中的铁含量的技术。相比于SWI, QSM可以定量分析脑组织中铁沉积水平,同时具有更高的分辨率和灵敏度,有助于提高临床中监测疾病进展的准确性^[49]。一项病例对照研究发现,ALS患者运动皮层的QSM值较对照组增加,提示QSM可作为ALS的潜在诊断标志物^[50]。然而,目前尚缺乏足够的研究数据判断QSM在疾病进展和评估预后方面的作用,需要更多的纵向研究来验证QSM作为ALS潜在的诊断和预后工具的适用性。此外,SWI测量准确性易受到空气组织界面处不良磁化产生的伪影干扰,故其使用存在一定的局限性^[51]。

6 正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)

PET利用放射性同位素标记的示踪剂从分子水平定量研究脑组织的代谢,目前临床最常使用的示踪剂是¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)。ALS患者疾病进展往往伴随着认知功能的下降^[52],利用¹⁸F-FDG-PET评估ALS患者脑代谢变化与认知损害的相关性研究发现,合并认知损害的ALS患者额颞叶代谢降低的范围和程度与其认知功能下降的程度正相关,未合并认知损害的ALS患者没有出现额颞叶皮质代谢降低^[53-54]。一项¹⁸F-FDG-PET/MR研究发现,ALS患者的脑干存在显著葡萄糖高代谢,且延髓葡萄糖高代谢与ALS患者生存期缩短有关^[55]。PET除了可以评估脑组织的代谢外,还可以分析特定的神经病理标记物。外周苯二氮草受体(即TSPO,一种神经炎症标志物蛋白)在神经系统炎症反应时会表达增加^[56-57]。TSPO-PET可以评估脑小胶质细胞和星形胶质细胞表面TSPO的表达水平,监测神经炎症反应的激活程度和范围,用于评估ALS临床试验的疗效和跟踪疾病进展^[58]。此外,一些新型示踪剂也应用于PET在ALS疾病进展的评估中,如近期一项利用¹¹C-(2-甲氧基苄基)-N-(4-苯氧基吡啶-3-基)乙酰胺(¹¹C-PBR2)的PET-MR集成成像研究显示,ALS患者运动皮层、双侧中

央前回和中央旁回等皮质变薄区域的¹¹C-PBR28摄取增加,但研究人员未得出¹¹C-PBR28摄取与疾病进展和预后之间有明显相关性^[59]。综上,PET可以通过监测特定脑区的代谢变化及检测特定神经病理标记物的表达,评估患者的认知改变、疾病进展和预后等。然而,目前这些研究结果仍有待于在大样本的研究中进一步证实。

7 展望

ALS进展和预后是目前研究热点之一,神经影像技术在ALS疾病中的深入研究和精细化发展,为疾病早期监测和预后评估提供了可靠的方法,同时也表现出其在分子生物水平研究疾病进展和预后的巨大潜力。但目前仍存在临床实用性有限、个体化差异较大以及研究结论不一致等问题,需要更多大样本、多中心研究来明确神经影像作为ALS诊断及预后标志物的实用价值。同时,随着影像学技术的发展及临床研究的不断深入,一些新的影像学技术如研究神经轴突形态和量化结构改变的轴突定向弥散密度成像、研究全脑微结构变化的扩散峰度成像、绘制脊髓微结构的定量MRI、对解剖结构和细胞结构进行成像的锰增强MRI等^[60-62]也正在投入临床研究中。因此,目前神经影像学研究正在逐渐从“点”到“面”,从单一指标到多模式整合,将临床指标、影像学技术、生化指标的联合应用将提高其在ALS诊断、监测疾病进展及预后评估中的应用价值。

参 考 文 献

- [1] WEI Q Q, CHEN Y, CHEN X, et al. Clinical and prognostic features of ALS/MND in different phenotypes—data from a hospital-based registry[J]. *Brain Res Bull*, 2018, 142: 403–408.
- [2] 陈永平, 商慧芳. 肌萎缩侧索硬化的临床诊治进展[J]. *重庆医科大学学报*, 2019, 44(4): 539–542.
- [3] SENDA J, ATSUTA N, WATANABE H, et al. Structural MRI correlates of amyotrophic lateral sclerosis progression[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(11): 901–907.
- [4] FERRARO P M, CABONA C, MEO G, et al. Age at symptom onset influences cortical thinning distribution and survival in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neuroradiology*, 2021, 63(9): 1481–1487.
- [5] CARDENAS-BLANCO A, MACHTS J, ACOSTA-CABRONERO J, et al. Structural and diffusion imaging versus clinical assessment to monitor amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neuroimage Clin*, 2016, 11: 408–414.
- [6] TROJSI F, DI NARDO F, SICILIANO M, et al. Resting state

- functional MRI brain signatures of fast disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective study[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2021, 22(1-2): 117-126.
- [7] NITERT A D, TAN H H, WALHOUT R, et al. Sensitivity of brain MRI and neurological examination for detection of upper motor neurone degeneration in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 93(1): 82-92.
- [8] YE S, LUO Y, JIN P, et al. MRI Volumetric Analysis of the Thalamus and Hypothalamus in Amyotrophic Lateral Sclerosis [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 610332.
- [9] WIMMER T, SCHREIBER F, HENSIEK N, et al. The upper cervical spinal cord in ALS assessed by cross-sectional and longitudinal 3T MRI[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1783.
- [10] VAN DER BURGH H K, WESTENENG H J, MEIER J M, et al. Cross-sectional and longitudinal assessment of the upper cervical spinal cord in motor neuron disease[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 24: 101984.
- [11] QUERIN G, EL MENDILI M M, LENGLET T, et al. Spinal cord multi-parametric magnetic resonance imaging for survival prediction in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(8): 1040-1046.
- [12] GROLEZ G, KYHENG M, LOPES R, et al. MRI of the cervical spinal cord predicts respiratory dysfunction in ALS[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1828.
- [13] QUERIN G, EL MENDILI M M, BEDE P, et al. Multimodal spinal cord MRI offers accurate diagnostic classification in ALS[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(11): 1220-1221.
- [14] GREICIUS M D, KRASNOW B, REISS A L, et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(1): 253-258.
- [15] CHENJI S, JHA S, LEE D, et al. Investigating Default Mode and Sensorimotor Network Connectivity in Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157443.
- [16] SHEN D C, CUI L Y, CUI B, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Functional MRI Investigation of Motor Neuron Disease[J]. *Frontiers in Neurology*, 2015, 6: 246.
- [17] MENKE R A L, PROUDFOOT M, TALBOT K, et al. The two-year progression of structural and functional cerebral MRI in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 17: 953-961.
- [18] MENKE R A, AGOSTA F, GROSSKREUTZ J, et al. Neuroimaging Endpoints in Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *Neurotherapeutics*, 2017, 14(1): 11-23.
- [19] CASTELNOVO V, CANU E, CALDERARO D, et al. Progression of brain functional connectivity and frontal cognitive dysfunction in ALS[J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 28: 102509.
- [20] WEI J, LIN J H, CAI L M, et al. Abnormal Stability of Dynamic Functional Architecture in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Preliminary Resting-State fMRI Study[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 744688.
- [21] TEMP A G M, DYRBA M, BÜTTNER C, et al. Cognitive Profiles of Amyotrophic Lateral Sclerosis Differ in Resting-State Functional Connectivity: An fMRI Study[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 682100.
- [22] TROJSI F, DI NARDO F, SANTANGELO G, et al. Resting state fMRI correlates of Theory of Mind impairment in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Cortex*, 2017, 97: 1-16.
- [23] LUO C Y, CHEN Q, HUANG R, et al. Patterns of Spontaneous Brain Activity in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Resting-State fMRI Study[J]. *Plos One*, 2012, 7(9): e45470.
- [24] ZHU W, FU X, CUI F, et al. ALFF Value in Right Parahippocampal Gyrus Acts as a Potential Marker Monitoring Amyotrophic Lateral Sclerosis Progression: a Neuropsychological, Voxel-Based Morphometry, and Resting-State Functional MRI Study[J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 57(1): 106-113.
- [25] DOUAUD G, FILIPPINI N, KNIGHT S, et al. Integration of structural and functional magnetic resonance imaging in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 12): 3470-3479.
- [26] BOGNER W, OTAZO R, HENNING A. Accelerated MR spectroscopic imaging—a review of current and emerging techniques[J]. *NMR Biomed*, 2021, 34(5): e4314.
- [27] ANDRONESI O C, NICHOLSON K, JAFARI-KHOZANI K, et al. Imaging Neurochemistry and Brain Structure Tracks Clinical Decline and Mechanisms of ALS in Patients[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 590573.
- [28] CHEONG I, MARJANSKA M, DEELCHAND D K, et al. Ultra-High Field Proton MR Spectroscopy in Early-Stage Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(6): 1833-1844.
- [29] TA D, ISHAQUE A, SRIVASTAVA O, et al. Progressive Neurochemical Abnormalities in Cognitive and Motor Subgroups of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Prospective Multicenter Study [J]. *Neurology*, 2021, 97(8): e803-e13.
- [30] UNRATH A, LUDOLPH A C, KASSUBEK J. Brain metabolites in definite amyotrophic lateral sclerosis. A longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study[J]. *J Neurol*, 2007, 254(8): 1099-1106.
- [31] STAGG C J, KNIGHT S, TALBOT K, et al. Whole-brain mag-

- netic resonance spectroscopic imaging measures are related to disability in ALS[J]. *Neurology*, 2013, 80(7): 610–615.
- [32] ANDICA C, KAMAGATA K, HATANO T, et al. MR Biomarkers of Degenerative Brain Disorders Derived From Diffusion Imaging [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 52(6): 1620–1636.
- [33] TAE W S, HAM B J, PYUN S B, et al. Current Clinical Applications of Diffusion-Tensor Imaging in Neurological Disorders[J]. *J Clin Neurol*, 2018, 14(2): 129–140.
- [34] KALRA S, MÜLLER H P, ISHAQUE A, et al. A prospective harmonized multicenter DTI study of cerebral white matter degeneration in ALS[J]. *Neurology*, 2020, 95(8): e943–e52.
- [35] BAEK S H, PARK J, KIM Y H, et al. Usefulness of diffusion tensor imaging findings as biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 5199.
- [36] FLOETER M K, DANIELIAN L E, BRAUN L E, et al. Longitudinal diffusion imaging across the C9orf72 clinical spectrum[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(1): 53–60.
- [37] ALRUWAILI A R, PANNEK K, HENDERSON R D, et al. Serial MRI studies over 12 months using manual and atlas-based region of interest in patients with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *BMC Med Imaging*, 2020, 20(1): 90.
- [38] LI H, ZHANG Q, DUAN Q, et al. Brainstem Involvement in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Combined Structural and Diffusion Tensor MRI Analysis[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 675444.
- [39] SPINELLI E G, RIVA N, RANCOITA P M V, et al. Structural MRI outcomes and predictors of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 27: 102315.
- [40] SIMON N G, LAGOPOULOS J, PALING S, et al. Peripheral nerve diffusion tensor imaging as a measure of disease progression in ALS[J]. *Journal of Neurology*, 2017, 264(5): 882–890.
- [41] SHEN D C, XU Y Y, HOU B, et al. Monitoring Value of Multimodal Magnetic Resonance Imaging in Disease Progression of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Prospective Observational Study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(24): 2904–2909.
- [42] STEINBACH R, GAUR N, ROEDIGER A, et al. Disease aggressiveness signatures of amyotrophic lateral sclerosis in white matter tracts revealed by the D50 disease progression model[J]. *Hum Brain Mapp*, 2021, 42(3): 737–752.
- [43] STROMAN P W, WHEELER-KINGSHOTT C, BACON M, et al. The current state-of-the-art of spinal cord imaging: methods[J]. *Neuroimage*, 2014, 84: 1070–1081.
- [44] LIU S, BUCH S, CHEN Y, et al. Susceptibility-weighted imaging: current status and future directions[J]. *NMR Biomed*, 2017, 30(4): 10.
- [45] ADACHI Y, SATO N, SAITO Y, et al. Usefulness of SWI for the Detection of Iron in the Motor Cortex in Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *J Neuroimaging*, 2015, 25(3): 443–451.
- [46] MASALDAN S, BUSH A I, DEVOS D, et al. Striking while the iron is hot: Iron metabolism and ferroptosis in neurodegeneration [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 221–233.
- [47] PRELL T, HARTUNG V, TIETZ F, et al. Susceptibility-Weighted Imaging Provides Insight into White Matter Damage in Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *Plos One*, 2015, 10(6): e0131114.
- [48] ENDO H, SEKIGUCHI K, SHIMADA H, et al. Low signal intensity in motor cortex on susceptibility-weighted MR imaging is correlated with clinical signs of amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study[J]. *J Neurol*, 2018, 265(3): 552–561.
- [49] ACOSTA-CABRONERO J, MACHTS J, SCHREIBER S, et al. Quantitative Susceptibility MRI to Detect Brain Iron in Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *Radiology*, 2018, 289(1): 195–203.
- [50] CANNA A, TROJSI F, DI NARDO F, et al. Combining structural and metabolic markers in a quantitative MRI study of motor neuron diseases[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8(9): 1774–1785.
- [51] GASPAROTTI R, PINELLI L, LISERRE R. New MR sequences in daily practice: susceptibility weighted imaging. A pictorial essay[J]. *Insights Imaging*, 2011, 2(3): 335–347.
- [52] CROCKFORD C, NEWTON J, LONERGAN K, et al. ALS-specific cognitive and behavior changes associated with advancing disease stage in ALS[J]. *Neurology*, 2018, 91(15): e1370–e80.
- [53] CANOSA A, MOGLIA C, MANERA U, et al. Metabolic brain changes across different levels of cognitive impairment in ALS: a (18)F-FDG-PET study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, jnnp-2020-323816.
- [54] BENBRIKA S, DOIDY F, CARLUER L, et al. Longitudinal Study of Cognitive and Emotional Alterations in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Clinical and Imaging Data[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 620198.
- [55] ZANOVELLO M, SORARÙ G, CAMPI C, et al. Brainstem glucose hypermetabolism in ALS/FTD and shorten survival: a (18)F-FDG PET/MR study[J]. *J Nucl Med*, 2021, jnum ed.121.262232.
- [56] MCCAULEY M E, BALOH R H. Inflammation in ALS/FTD pathogenesis[J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 137(5): 715–730.
- [57] ZHANG L, HU K, SHAO T, et al. Recent developments on PET radiotracers for TSPO and their applications in neuroimaging[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(2): 373–393.
- [58] WERRY E L, BRIGHT F M, PIGUET O, et al. Recent Developments in TSPO PET Imaging as A Biomarker of Neuroinflammation in Neurodegenerative Disorders[J]. *International Journal of*

- Molecular Sciences, 2019, 20(13): 3161.
- [59] ALSHIKHO M J, ZURCHER N R, LOGGIA M L, et al. Integrated magnetic resonance imaging and[(11) C]-PBR28 positron emission tomographic imaging in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Ann Neurol, 2018, 83(6): 1186-1197.
- [60] BROAD R J, GABEL M C, DOWELL N G, et al. Neurite orientation and dispersion density imaging (NODDI) detects cortical and corticospinal tract degeneration in ALS[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019, 90(4): 404-411.

- [61] DU X Q, ZOU T X, HUANG N X, et al. Brain white matter abnormalities and correlation with severity in amyotrophic lateral sclerosis: An atlas-based diffusion tensor imaging study[J]. J Neurol Sci, 2019, 405: 116438.
- [62] SAAR G, KORETSKY A P. Manganese Enhanced MRI for Use in Studying Neurodegenerative Diseases[J]. Front Neural Circuits, 2018, 12: 114.

【中图分类号】R741 (收稿日期:2021-07-05)

【文献标识码】A (责任编辑:李立)

· 综述 ·

成人髓母细胞瘤诊断和治疗研究进展[☆]

刘裕* 肖爵贤* 桂诗凯* 程天祥*
程祖珏*[⊗]

【关键词】成人 髓母细胞瘤 诊断 治疗 预后

髓母细胞瘤(medulloblastoma, MB)是一种恶性原发性中枢神经系统肿瘤,好发于儿童,成人较为少见,成人MB每年发病率仅有6/1000万^[1]。临床医生常将其忽视,误诊为室管膜瘤、血管母细胞瘤和胶质瘤等其他疾病。成人MB的治疗包括手术切除肿瘤,术后辅以全脑全脊髓放疗(craniospinal irradiation, CSI)联合后颅窝加强放疗,同时予以化疗,5年生存率为70%~80%^[2]。目前对于成人MB放疗、化疗方案尚无统一的标准,预后影响因素也存在争议。本文针对成人MB的诊断、治疗以及预后影响因素的最新进展作一综述。

1 分型与分期

1.1 MB分型 2021年WHO第五版中枢神经系统肿瘤分类(WHO CNS5)更新了MB的组织学分型和分子分型,对MB

的诊断提供了新的指导。MB的组织学类型分为:经典型(classic, CL)、促结缔组织增生/结节型髓母细胞瘤(desmoplastic/nodular, DN)、广泛的结节型髓母细胞瘤(medulloblastoma with extensive nodularity, MBEN)和大细胞/间变型髓母细胞瘤(large cell/anaplastic, LC/A)^[3]。WHO CNS5将2016年版中的group3和group4归为一组,将SHH活化型分裂为TP53野生型以及TP53突变型两组。WHO CNS5更新的MB分子分型为:髓母细胞瘤, WNT活化型(medulloblastoma, WNT-activated);髓母细胞瘤, SHH活化和TP53野生型(medulloblastoma, SHH-activated and TP53-wildtype);髓母细胞瘤, SHH活化和TP53突变型(medulloblastoma, SHH-activated and TP53-mutant);髓母细胞瘤, 非WNT/非SHH活化型(medulloblastoma, non-WNT and non-SHH)^[3]。

1.2 MB分期 1969年CHANG等根据肿瘤大小和转移情况制订MB的TM分期,并被广泛的应用^[4]。CHANG氏分期系统主要借鉴于其他肿瘤的TMN分期,其中T分期描述肿瘤侵犯情况, M分期描述肿瘤的播散转移、脑脊液浸润和远处转移情况,见表1。目前主要依据CHANG TM分期将MB分

表1 CHANG氏分期

T分期	肿瘤大小以及侵犯情况	M分期	肿瘤播散、转移情况
T1	≤3 cm	M0	无转移
T2	>3 cm	M1	脑脊液内含有肿瘤细胞
T3a	>3 cm, 肿瘤侵犯至中脑导水管、第四脑室侧孔、蛛网膜下腔、第三脑室以及侧脑室	M2	脑部蛛网膜下腔、侧脑室或第三脑室发现结节转移灶
T3b	>3 cm, 肿瘤侵犯至脑干	M3	脊髓蛛网膜下腔发现结节转移灶
T4	>3 cm, 肿瘤侵犯至中脑导水管以及枕骨大孔外	M4	神经系统外转移

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2021.12.014

[☆] 江西省教育厅科学技术研究项目(编号:GJJ200133);江西省卫生健康委科技项目(编号:202130349)

^{*} 南昌大学第二附属医院神经外科(南昌 330006)

[⊗] 通信作者(E-mail:juejue@126.com)