



评述

神经功能成像及其在重大脑疾病中的应用

李恩中^①, 高家红^{②*}, 卢光明^③, 彭彧华^①, 董尔丹^{①*}^① 国家自然科学基金委员会医学科学部, 北京 100085;^② 北京大学磁共振成像研究中心和北京大学麦戈文脑科学研究所, 北京 100871;^③ 中国人民解放军南京军区南京总医院, 南京 210002

* 联系人, E-mail: jgao@pku.edu.cn; donged@nsfc.gov.cn

收稿日期: 2014-06-20; 接受日期: 2014-06-27; 网络版发表日期: 2015-03-10

doi: 10.1360/N052014-00183

摘要 根据第101期双清论坛“神经功能成像及其在重大脑疾病中的应用”的报告内容, 简述了功能神经成像技术与方法的现状与发展趋势, 介绍了近年来基于成像技术的重要脑科学研究成果和临床转化研究面临的挑战, 并提出了神经功能成像及其在重大脑疾病应用中的主要研究方向和科学问题的设想.

关键词
脑疾病
成像
神经
功能

21 世纪被称作“脑的世纪”, 是人类解读脑正常工作机制及重大脑疾病致病机理的关键历史阶段. 当前, 人类疾病谱发生了重大变化, 神经精神疾病在人类疾病谱系中越来越靠前, 且其发病率随着人们所面临的日益增加的工作和生活压力还在不断升高. 据世界卫生组织 2004 年统计 (<http://apps.who.int/gho/data/node.main.922>), 各类精神疾病约占人类疾病总负担的 13.08%. 在欧洲, 约 1/3 的人患有脑疾病, 这几乎影响到了所有家庭, 使得相关医疗费用逐年增高, 近几年高达 8000 亿欧元/年. 在我国, 目前精神疾病约占疾病总负担的 20.8%, 到 2020 年预计会增至 25%. 2009 年 6 月, 《柳叶刀》杂志发表了对中国四省精神障碍的流行病学调查结果^[1], 调查显示, 中国约有 1.73 亿人患有不同类型的精神障碍. 这项迄今为止在中国进行的最大规模的精神疾病流行病学调查, 反映出我国各类精神障碍的真实情况与发达国家接近.

另一方面, 随着老龄化人群不断增加, 中风、阿

尔茨海默病、帕金森病等神经系统疾病的发病率和患病率也在逐步增高. 这些重大脑疾病不仅使患者丧失工作能力、生活质量下降, 更重要的是它们给社会和家庭带来极大的经济和精神负担. 基于揭秘人脑工作机制对解决社会现实问题的重要性, 近年来, 在世界范围已掀起一股脑科学研究的热潮. 例如, 2013 年 1 月 28 日, 欧盟委员会宣布人脑工程(Human Brain Project, HBP)入选欧盟“未来新兴旗舰技术项目”(<http://www.humanbrainproject.eu>); 2013 年 4 月 2 日, 美国总统奥巴马宣布启动以技术创新为导向的“脑”计划(Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies, BRAIN), 将在未来 10 年内投资 40 亿美元实施该计划, 其规模可与“人类基因组计划”(<http://www.nih.gov/science/brain>)相提并论.

然而, 对这类重大神经精神疾病致病机理的研究仍然是当今医学界的世界难题之一. 其临床诊断和治疗既是医学上的难题, 也是易于引发社会法律和伦理争议的焦点. 其原因是这些疾病的发病机制

引用格式: 李恩中, 高家红, 卢光明, 等. 神经功能成像及其在重大脑疾病中的应用. 中国科学: 生命科学, 2015, 45: 237–246

Li E Z, Gao J H, Lu G M, et al. Functional neuroimaging and its applications to critical brain diseases. SCIENTIA SINICA Vitae, 2015, 45: 237–246, doi: 10.1360/N052014-00183

不清,且运用现有技术手段进行常规检查尚不能发现特异的结构、功能和代谢异常,这使得人们对这些疾病的诊治和评估缺乏客观生物学测试,长期依赖于主观判断;另一方面,由于缺乏客观生物学证据和疾病界定的金标准,导致社会人群对这类疾病缺乏基本认知,延误患者的诊治,带来社会歧视。其直接后果就是国内现有的1.73亿精神障碍患者中,1.58亿人从未接受过精神卫生专业治疗与干预。因此,对重大神经精神疾病发病机制的研究迫在眉睫,这不仅有利于促进对这类疾病早期而客观的诊治及评估,还将提高公众对疾病本身的认识,从而达到《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006~2020年)》所提出的“疾病防治重心前移,坚持预防为主、促进健康和防治疾病结合”的战略目标。国家自然科学基金委员会也将“重点支持针对严重危害人类健康的神经性疾病、精神性疾病以及环境相关性重大疾病等的研究”纳入发展规划,并根据这项发展规划精神从“十一五”开始资助了多项相关研究课题。

在过去数十年中,国内外学者应用多种研究手段发现,重大神经精神疾病存在脑结构及功能异常,且与遗传及环境关系密切。在这些研究手段中,功能神经影像学方法有突出优势,这不仅因为其可以无创(微创)观察活体脑结构及功能改变,更重要的是影像学作为中间桥梁可以整合分子、代谢、功能及结构等多方面的信息,从而为研究疾病的发病机制、开发生物学测试、临床早期诊断以及抗精神药物作用机理与疗效评价提供客观的备选指标。

2013年9月,来自全国27家科研院所和临床医院的39位专家学者应邀参加了主题为“神经功能成像及其在重大脑疾病中的应用”的第101期双清论坛,与会专家紧紧围绕本论坛的主题,通过充分深入地研讨,凝炼了本领域的重大关键科学问题,探讨了前沿研究方向和科学基金资助战略。

1 功能神经成像技术与方法的现状与发展趋势

在技术方面,快速精准脑功能成像新技术的研发在神经科学和临床医学研究中起至关重要的作用。其中成像速度的提高对功能成像,特别是功能磁共振成像研究的发展与应用尤其重要。目前的功能磁共振扫描时间分辨率多在1~2 s,相对于毫秒级的神

经元放电活动来说,其时间分辨率远远不够。近几年发展起来的平行成像技术可以通过减少采样数量从而缩短采集时间。为了进一步提高成像速度,并同时减小现有技术手段的自身限制,除了多种技术的结合,还需要开发新的技术,包括压缩传感、射频激励并行发射和复用加速等技术。压缩传感磁共振技术在时间和空间上提供了一种拍摄软组织图像的快速途径,采用随机地记录数据,进而绘制出一个稀疏的图像,这种不完整的图像在扫描后会由显示每个像素最简单解决方案的算法进行填充。与并行加速成像类似,射频激励的并行发射可以通过多个射频发射通道与射频脉冲的组合实现多维激励,可以自主性地选择激励区域减小激励范围,并且可以有效避免卷褶伪影,避开局部磁场不均匀造成的伪影区域,提高激励速度。复用是通讯中将多个信号加合并共享传递介质以提高传递速度的方法,在磁共振成像中将多个片层同时激发采集,并结合平面回波、并行成像技术实现片层分离,能够实现在100 ms内完成整个人脑的磁共振成像,为整个人脑功能的实时研究提供了可能。动态实时成像问题一直是磁共振成像技术的难题之一,采用并结合了小倾角梯度回波成像序列、交错式径向k空间信号编码、主成分分析信道压缩合并及非线性反演法,以解决快速连续成像与辐射吸收率的安全问题、相位编码对运动和欠采样的敏感度问题、以及图像重建失真度的问题,最终得以同时实现高画质(高空间分辨率和信噪比)、高帧频(高时间分辨率)、多对比度、多层面的动态实时成像。

与此同时,神经功能成像技术趋向于多模态脑功能神经影像信息获取、数据融合、联合分析及其交叉验证。脑电图/脑磁图描记术(EEG(electroencephalogram)/MEG(magnetoencephalography))和基于血氧水平依赖(blood oxygenation level-dependent, BOLD)的功能磁共振成像是最常用的无创脑功能检测手段。脑电/脑磁是记录头表电/磁信号,具有高时间分辨率,但空间分辨率低,空间定位准确度有限。功能磁共振可以准确定位与记录颅内所有脑区的功能成像信号,空间分辨率高,但时间分辨率相对较低。磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)是利用组织结构或功能差异所导致的磁敏感变化得到图像反差,提供了一种新的诊断和研究手段。但较早采用的成像技术测量的是磁敏感变化所导致的空间综合效应,

缺乏对信号源的定量定位. 磁敏感定量成像, 通过攻克技术难关, 实现了对磁敏感扰动源的定量定位, 使得到的信号能够直接、准确地反映病变或功能. 在实际应用研究中融合这几种成像手段能够互取所长, 得到更准确与全面的人脑特性. 例如, 整合脑电/磁/功能磁共振成像对癫痫以及其他脑认知障碍进行研究, 对获取的神经影像数据进行联合分析, 能为临床应用转化研究提供系统的神经功能成像平台.

各种脑结构成像将为解释神经功能成像发现的脑结构基础提供手段. 例如, 磁共振弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是一种非侵入性的观察脑组织水分子微观运动的成像技术, 可以活体显示脑白质纤维束且能够定量评估其结构的完整性; 高角分辨率弥散成像(high angular resolution diffusion imaging, HARDI)是磁共振弥散张量成像的进一步发展, 通过评估更多方向上水分子弥散信息, 从而更加准确地探索大脑的微观结构. 传统的弥散张量成像仅适合研究内部纤维走行方向一致的体素, 而不能准确刻画存在纤维交叉、分叉体素的扩散属性, 进而限制了该技术的广泛应用. 而弥散频谱成像(diffusion spectrum imaging, DSI)采用多方向多弥散强度的成像方式, 可以更准确地描述一个体素内多方向扩散信息, 具有较大的应用前景.

功能神经影像技术的飞速进步带来了各种方法学挑战. 无论是获取时空精度提升还是多模态技术融合, 都将直接导致获取的功能神经影像数据量剧增, 研发大数据背景下的功能神经影像计算方法学体系成为未来方向之一. 人脑是一个复杂网络系统, 研究者们一直在试图理解人脑的工作机理, 特别是不同部位的脑区如何整合起来行使脑功能, 产生各种心理与日常行为并出现异常. 最近几年, 基于图论的复杂网络理论的方法学框架为大脑功能带来了新的理解. 例如, 与被广泛研究的规则网络和随机网络不同, 人脑网络是介于这 2 类网络之间的小世界网络^[2]. 人脑连接组学将是多模态海量影像数据计算分析的非常有前途的逻辑框架之一^[3]. 利用多模态神经影像技术, 连接组学在脑网络层面进行特征信息集的多模态技术融合, 根据磁共振扫描提供的脑功能和结构信息构建网络并进行融合, 并利用信息技术和大尺度脑连接图论的计算方法, 实现脑功能和结构在网络层面上的融合, 为重大脑疾病的研究提供了新视角和手段. 通过基于神经影像的人脑连接组

研究, 已经取得多个重要发现, 例如, 局部癫痫患者脑默认网络功能和结构连接降低, 而全面癫痫患者因癫痫引起的脑功能和结构网络耦合程度降低^[4]; 阿尔茨海默病患者脑结构和功能网络效率下降^[5]; 揭示了首发未用药抑郁症患者静息态功能连接的增强模式, 未服药注意缺陷多动障碍患者额叶纹状体结构连接网络的异常模式^[6]; 连接组学也为融合与挖掘大数据, 探索人类大脑功能提供了整合框架. 例如, 国际千人功能连接组计划(1000 Functional Connectomes Project, FCP)联合全世界 35 个成像中心, 共享 1400 余人的功能成像数据, 揭示了大样本数据对于认识人类功能连接组内在网络架构的贡献^[7,8]. 在这项计划中, 中国作为重要节点参与并共享了大量神经影像数据. 最近的一项多中心、大样本神经影像研究则再一次展示了海量影像数据将会为精神疾病(孤独症)的脑功能异常机制带来新的认识^[9].

基于多模态成像数据的多变量模式分类方法, 以全脑连接特征为研究单元寻找特征与类别属性的关系, 检测不同人群间脑功能和结构的差异, 同时结合信息融合的方法, 能为临床重大神经精神疾病的生物学测试提供备选生物标记, 具有较高的临床应用价值. 脑成像模式识别中的关键问题, 包括脑功能活动模式识别、脑功能网络模式识别和利用多模态网络融合来探测脑功能和结构变化. 各种功能神经成像技术可以提供大脑结构与功能指标测量, 可以通过计算全局连接组属性和局部脑区特性等参数检测到大脑的细微差异, 通过模式识别的方法, 研究人员已成功将阿尔茨海默病、抑郁症、创伤后应激障碍、孤独症、强迫症等患者与正常人群区分开, 为临床诊断提供初步影像学证据. 此外, 从原始扫描数据提取脑功能活动模式需要解决的关键问题是, 如何可靠地识别脑功能活动所产生的微弱信号变化以及如何进行脑功能活动的时空模式分类. 随着技术的发展, 研究人员通过全新的脑功能活动时空测度, 建立分级聚类脑功能网络分离方法, 同时进行无先验信息条件下的脑功能活动定位和分类, 提高脑功能活动弱信号模式识别能力. 在现有探测到脑功能活动模式的基础上, 该如何进一步探测不同脑区之间的功能信息传递, 如何识别脑区之间信息的非线性传递关系, 以及如何克服可能存在的伪因果关系? 基于高斯核函数的非线性格兰杰因果模型(Granger causality model, GCM)可以有效地探测到 A 脑区到 C

脑区的真因果关系, 排除 A 脑区通过 B 脑区到 C 脑区的伪因果关系. 利用静息态功能磁共振成像的原始数据建立大尺度因果模型, 并推广到脑网络模块水平, 检测脑功能模块间的有效连接和信息转换关系. 多模态时空信息的整合为解决这些关键问题提供了可能.

作为一个复杂动力系统, 人脑包括海量的处理单元, 具备自身的动力学特性, 处理单元互相之间协同支撑脑功能. 脑结构是功能的物质与产生基础, 在计算神经科学领域, 已经有许多数学模型试图建模从脑结构到脑功能的机制. 各种功能神经成像技术使得人们可以观测到这个复杂动力系统的输出(即各种模态的时间序列信号). 脑连接组学为框架的计算神经科学模型正在初步探索这些输出产生的机制^[10]. 从统计学理论出发, 如何刻画海量的多模态脑成像数据的时空特性对于人脑功能建模至关重要. 例如, 目前已有的计算方法大都忽略了各种功能神经影像数据的自相关特性, 而这在时空采样精度提高以后将是未来面临的挑战之一. 与此同时, 传统的参数检验(如双样本 t 检验和方差分析)在涉及病人纵向随访研究、生长发育曲线建模、家系分析以及单个病例统计等临床转化研究时就不再适用. 例如, 众所周知的生长曲线是一种重要的发育监测工具, 在儿科临床实践和公共卫生领域有广泛应用, 可以用来辅助发育异常的早期识别与诊断. 绘制包括身高、体重和头围等发育指标的生长曲线, 能够辅助临床医生对患者的发育情况做出诊断. 虽然大脑生长曲线的研究还处在初步阶段^[11-13], 但是其成功绘制将为重大神经精神疾病的脑功能的病理生理机制研究提供正常参考(常模), 进而有助于及时、准确地对其进行诊断、预警、干预和后期评价. 对于诸如生长曲线建模等神经影像学的纵向研究, 需要对被试进行多次跟踪扫描, 因此开发反映脑结构和功能信息动态变化的数学模型和统计方法(如线性混合模型), 评估各种神经影像测量、认知功能和临床症状指标的信效度, 进行多模态连接组疾病关联分析等都是将来重要的发展方向.

最后, 随着数据量的不断积累, 如何提高神经影像计算的效率成为从基础到临床转化研究中至关重要的因素. 针对非常庞大的数据量, 为提高计算效率, 神经信息学研究人员应通过整合神经影像数据库和

计算脚本, 开发神经信息学计算平台, 充分利用其在易于并行、质量控制灵活、远程网络计算任务调度、影像数据获取与计算一体化等方面的优势.

综上, 大数据背景下的功能神经影像计算应同时发展数据和理论驱动方法, 通过统计理论进行 2 类方法整合, 建设神经信息学计算平台, 促进临床转化研究.

2 脑成像技术应用的重要研究进展

2.1 遗传与环境因素对脑疾病的影响

大量流行病学研究已证实神经精神疾病与遗传和环境因素相关. 由于目前对这些神经精神疾病潜在的遗传、分子和细胞水平的发病机制以及大脑异常知之甚少, 使得临床诊治面临巨大挑战. 因此, 需要从全新的视角, 结合最新的技术工具和分析方法来探索神经精神疾病的发病机制.

精神疾病具有较高的遗传易感性. 例如, 同卵双生子的精神疾病共病率较异卵双生子显著增高. 就孤独症而言, 多达 80% 的同卵双生子家庭中, 若其中一个患病, 另一个也出现孤独症的相关临床症状. 同卵双生子中精神分裂症的同病率约 50%, 而在异卵双生子中同病率仅为 5%~10%. 而基因组学研究提示, 成千上万的基因参与调节神经系统的发育和功能. 1 个或数个基因结构和功能的改变可能导致广泛而复杂的神经精神疾病表型. 这种复杂性解释了神经精神疾病的高患病率, 同时也表明, 多基因突变、表观遗传改变以及其他的细胞和大脑形态改变可以会聚并引起特定脑环路的改变和共同的临床表现(如幻觉和妄想), 而得出相同的临床诊断(如精神分裂症). 近期研究^[14]也揭示了精神疾病病因学的多源性(redundancy)和多向性(pleiotropism). 多源性是指相同诊断的精神疾病可能是多种因素引起的, 从生物、心理到社会因素, 独立或相互作用的结果. 而多向性则是指单一因素具有多种效应. 例如, 基因的多向性表明, 单一基因可以导致不同的表型, 这取决于基因-基因和基因-环境水平的相互作用. 《柳叶刀》杂志的 1 篇文章^[15], 进行了孤独症、注意缺陷多动障碍、双相情感障碍、精神分裂症和抑郁症 5 种精神疾病的全基因组学分析, 结果提示精神疾病具有共同的易感性. 因此, 由于遗传和环境的异质性, 从疾病诊断出发寻

找所有某一特定精神疾病患者共同的遗传病因学基础,不太可能成功.那么,如何才能有效揭示精神疾病生物学发病机制?神经影像学为无创的活体研究大脑结构和功能提供了新手段.功能和结构影像学能证实疾病的神经及神经递质变化及其与认知和行为学变化的联系,但不能完全捕获疾病临床前的神经发育异常.影像遗传学可能是解决该问题的策略^[16].在《科学》杂志纪念人类基因组测序 10 周年的 1 篇文章中指出,在目前最有待进一步探索的基因组学领域中,最重要的问题是如何结合可靠精细的疾病表型信息来解读海量的遗传信息.表型组学的研究已经成为目前面临的挑战^[17].近期,《科学》杂志发表文章提出整合基因和神经环路分析(脑网络连接)或许是未来精神病学的研究方向^[18].神经精神疾病,如精神分裂症、情感障碍、孤独症等疾病的发生可能是神经环路破坏所造成的.神经环路是调节思维、情感和行为的脑细胞的功能总和.遗传、发育过程、解剖结构和功能整合以及神经环路动态发展的缺陷均可以引起一系列症状继而导致神经精神疾病的发生.近期研究已经发现一些精神疾病的神经环路缺陷相关的大脑解剖位置.例如,抑郁症与大脑前额叶的膝部下前扣带皮质(Brodman 25 区)的活动性增高有关^[19],焦虑状态与杏仁核的活动性增强有关^[20],而强迫症与纹状体的活动性异常有关^[21].结合全基因组关联分析和精神疾病的神经环路分析有望提供可能的生物学标志物,阐明相关疾病的神经解剖学基础,并提供更加客观的疾病诊断和治疗疗效评价的方法.

另一研究思路是将基因表达与成像技术融合.近期美国艾伦脑科学研究所的科学家绘制出了人脑基因图谱(艾伦人脑图谱, www.brain-map.org),与高性能、多功能的全球定位系统(global position system, GPS)一样,确定了人脑中的 1000 个解剖点,指明了每个点上特定的基因表达和基本的生物化学特性.该图谱显著标识出人类基因图谱中的基因在大脑表达的位置,并且还涵盖了大脑核磁共振成像和磁共振弥散张量成像提供的数据.人脑基因图谱提供的数据将被广泛用于与帕金森病、精神分裂症、多发性硬化症甚至肥胖等与神经障碍和认知功能有关的疾病研究.科学家能借用艾伦人脑图谱探测人脑,理清人脑遭受的疾病和损伤(包括生理损伤和精神疾病)

对大脑特定区域的影响.科学家有望借此准确定位出某种特定的药物靶向作用于大脑的哪个区域并最终更好地控制很多疗法的治疗结果.

2.2 脑疾病症状及认知功能损害机制

不同的神经精神疾病具有不同的临床特征,即使同一种疾病的临床表现也具有多样性.以精神分裂症为例,阳性症状表现为妄想、幻觉及思维紊乱等;阴性症状表现为行为动机低下、情感反应淡漠以及兴奋能力降低等;而认知功能损害则以注意力、记忆力和执行功能损害最为常见.相同疾病的不同临床表型的发病机制、治疗方法及预后可能均不相同,通过疾病症状学研究有助于揭示病因,阐明发病机制,以提供有效的治疗方法.功能影像技术的发展使得研究与不同临床表型相关的脑区成为可能,有助于进一步认识其生理学机制.通过对其神经病理学机制的了解,可以更精确地发现临床症状发作前、发作中及发作后的特征性神经生物学变化.此外,有学者发现,从正常状态到精神疾病的发病可能是一个连续过程,而非临床确诊的人群出现幻觉及妄想等症状则可能是精神疾病的发病前兆之一^[22].对于临床症状影像学客观表征的探索,将有助于在早期干预疾病的发生和发展,进而改善患者的预后.

幻觉和妄想均是精神病理学中最显著的症状,同时也是精神分裂症及其他精神性疾病的重要诊断标准之一.影像学技术,如正电子放射断层造影术(positron emission tomography, PET)和功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)的发展可以从局部脑区、局部网络及全脑网络等多个层次评价和这些临床症状相关的脑功能和结构改变.2008 年,在《神经科学和行为学综述》上发表了关于幻听患者脑结构和功能改变的综述^[23],该文阐述包含初级听觉皮层在内的颞上回体积异常与幻觉相关,而语言区或初级听觉皮层的功能改变与幻听相关,次级视觉皮层的异常活动和幻觉相关.同时,多篇文献证实了额叶-颞叶系统及岛叶/屏状核的结构及功能异常改变与妄想相关^[24,25].另外,除了对于精神疾病的相关研究,针对帕金森病(Parkinson's disease, PD)及阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等神经系统疾病的研究也发现了具有幻觉症状的患者双侧前额叶及右侧颞上回的异常高灌注^[26]以及膝距束及其皮

层下连接的异常^[27]。采用新型影像学技术, 部分典型的临床表型已经具有一定的客观影像表征, 尽管有多种假说及推论, 幻听、妄想等临床症状的发作机制及病理基础尚不完全清楚。同时, 目前针对重大神经疾病的临床表现与影像表征相关性方面的研究数量仍然较少且多数为小样本研究, 大样本及长期的纵向研究较为缺乏。

神经精神疾病的临床表现较为复杂, 不同的精神疾病可能具有相似的临床症状, 由此, 给临床诊断带来了一定困难, 对不同疾病特别是精神疾病的诊断和评估长期依赖于主观判断, 一致性较低。2013年精神疾病遗传研究联盟发表在《柳叶刀》上的研究结果显示^[15], 最常见的5种精神疾病, 如孤独症、注意力缺陷多动障碍、双相障碍、精神分裂症及抑郁症具有相似的异常基因位点。与此类似, 不同的脑疾病的功能影像表现也存在相似性与特异性。对不同类型脑疾病影像客观表征的探索将在很大程度上提高诊断准确率, 指导并监测临床治疗。

以精神疾病为例, 精神分裂症、分裂情感障碍、伴有精神病症状的情感障碍及未分类的精神障碍均可表现出相似的精神病症状, 但其病理机制可能并不相同。较精神疾病而言, 神经系统疾病具有较高特异性, 但也存在一定的重叠和相似性。例如, 帕金森病与亨廷顿病、病毒性脑炎等在一定程度上具有相似的症状。美国国立精神卫生研究院已于2007年启动1项大型多中心研究计划, 旨在探索精神分裂症、分裂情感障碍及双相障碍的易感基因、功能影像表征、人格及认知特点。该计划已经发现, 这些不同类型的精神病患者均存在大脑功能的相似及特异改变^[28,29]。PET, PET/CT(computerized tomography)及PET/MRI显像技术的发展使得探测脑受体的功能与结构异常成为可能, 为神经精神疾病的研究与诊断提供了崭新的手段。利用各类不同的放射性分子探针, 可以通过图像直接显示相关疾病细胞或分子水平的生理病理过程, 能够发现不同疾病的相似及特异病理改变过程, 从而明确不同疾病的关键神经系统靶点, 在疾病早期予以正确诊断及靶向治疗。目前受体显像已从长期实验室基础研究进入临床应用研究阶段, 国外已有较多报道, 而国内的研究相对落后。

多种环境因素均可能造成认知功能的损害, 如颅脑损伤及神经精神疾病。而认知损害是多种脑疾

病的核心症状及重要病理过程之一, 其损害涉及语言理解、视觉思维、社会功能、多任务处理、执行功能等多方面, 可能导致智能缺陷、学习障碍及失语症等, 严重影响病人们的生活质量及社会功能。然而, 不同的脑疾病可能导致不同表现的认知功能损害, 而不同认知损害则可能具有各自的影像学表征。对于认知功能损害的脑功能影像客观表征的研究, 将有助于明确其病理生理过程、指导治疗, 甚至有望在临床症状出现前对疾病进行干预。

随着各种新型脑功能影像技术的发展, 研究者发现, 不同的认知功能具有不同的脑结构和功能连接网络基础。而近年来功能影像与分子影像的结合, 则能够进一步在高精度水平探索脑功能的改变。例如, 利用fMRI及PET, 前期研究已经发现脑功能网络节点的连接强度与智商(intelligence quotient, IQ)及局部脑血流和葡萄糖代谢高度相关^[30-32]。而针对认知功能损害最为严重的疾病之一——阿尔茨海默病, 也已采用脑功能连接异常模式建立了敏感性和特异性均较高的诊断标记^[33]。脑放射性药物(探针)的开发和应用迅速发展, 在探索认知功能障碍的发生机制以及评价认知损害程度, 预测预后等方面存在较广阔应用前景和研究价值。美国食品与药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准一个以阿尔茨海默病患者脑内A β 斑块为靶点的PET探针。同时针对神经退行性疾病的靶向探针也已进入三期临床试验^[34]。随着深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)及经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)越来越多地应用到各种精神及神经系统的疾病治疗中, 对这些治疗手段的神经机制及基于影像学的相关靶点脑区的功能精确定位也不断取得实质性的进步。相较国际而言, 我国目前缺乏神经功能成像的中长期计划, 针对大脑和行为障碍的病理生理分子影像的新型神经影像学分子探针仍较国际领先水平有一定差距。

3 临床转化研究面临的挑战

如前所述, 虽然各种脑功能影像技术, 特别是功能磁共振技术在重大神经精神疾病中显示出广泛的临床应用潜力, 但其临床转化仍面临诸多困难。虽然多种脑成像指标被提出并广泛应用于研究个体之间脑功能的差异(例如, 脑功能与各种心理行为以及神

经与精神疾病的关联), 但是, 它们所依据的影像数据及其分析的标准化却未被充分重视. 随着各种国际影像共享数据库的建立, 如“千人功能连接组脑计划”、“孤独症脑成像数据交换计划”等, 为神经科学及脑疾病研究提供了大样本数据. 但是, 数据采集与分析流程的标准化就成为有效利用大样本、多中心数据的关键. 一项国际合作的研究系统地阐述了各种参数与非参数的数据标准化方法, 考察不同的标准化策略对各种连接组指标的影响, 以及对具体应用的影响^[35]. 这项研究指出: (i) 恰当的数据标准化可以降低不同“中心”之间的变异, 并且降低“头动”、“年龄”对个体差异的影响; (ii) 各种指标全脑平均值的标准化比其全脑方差的标准化更为重要和有效; (iii) 相较于个体水平的标准化方法, 组水平上的标准化方法可以更好地避免连接组指标产生虚假效应; (iv) 数据标准化还可以显著提高低频振荡振幅的重测信度; (v) 全局信号与灰质平均信号几乎等同, 因此去除全局信号可以增强脑组织特异性的说法需要谨慎对待. 这项研究将为未来基于大型数据库的人脑功能连接组疾病关联研究及其临床医学转化提供标准化基础.

联合多模态神经成像技术用于神经精神疾病的早期诊断, 特别是神经变性疾病早期诊断对于患者的预后具有极其重要的意义, 但首先要区分哪些人会患病, 哪些人不会. 早期阿尔茨海默病的 2 个脑脊液标记物与静息态磁共振功能连接默认模式网络连接减低相关, 证实了在默认网络与脑脊液 A β 42 和 ptau 变化的关系, 发现脑脊液 A β 42 的减少及 ptau 的降低与默认网络完整性下降是独立相关的, 在后扣带回及内侧颞叶功能连接的降低最显著. 近年来, 遗忘型轻度认知障碍和恢复期老年抑郁症患者被认为是阿尔茨海默病的高危人群. 患者可能会进一步发展成阿尔茨海默病, 但也可能并无大碍. 如果能在遗忘型轻度认知障碍或恢复期老年抑郁症阶段对症施治, 对预防和治疗阿尔茨海默病来说就能事半功倍. 因此, 阐明遗忘型轻度认知障碍和恢复期老年抑郁症可能的“共病”机制, 研究它们有哪些共同特征, 有哪些差异, 进而掌握它们共同的发病机理, 为进一步研究 2 种疾病神经调节的环路, 以及把握阿尔茨海默病高风险人群治疗时间窗研究提供依据. 研究表明, 遗忘型轻度认知障碍和恢复期老年抑郁症这 2 组病人的脑白质纤维连接网络同正常人一样都表现出高

效的“小世界”连接属性, 但是他们的全脑网络连接强度和全局效率较正常对照显著降低, 2 种疾病患者之间无显著差异. 在脑区的局部节点上, 2 组病人的节点效率在额叶脑区都降低, 并且发现遗忘型轻度认知障碍组比恢复期老年抑郁症组在后扣带皮层的效率更为降低^[36]. 该研究结果提示, 遗忘型轻度认知障碍和恢复期老年抑郁症患者的脑神经环路变化模式具有较多的共同点, 可以发现哪些人的大脑网络可能会出现异常, 有发展成老年痴呆的倾向; 哪些人不会发展成老年痴呆, 在治疗上就可以通过对白质纤维网络的干预, 改善通路, 或寻找替代通路进行治疗. 对于阿尔茨海默病的随访研究指出, 通过磁共振脑结构成像, 可以发现轻度认知障碍患者大脑皮质萎缩情况, 从而判断患阿尔茨海默病的风险. 大脑皮质在记忆、注意力、思维和语言方面起关键作用, 而阿尔茨海默病的特点之一就是大脑皮质某些部位的细胞死亡, 导致该部位发生萎缩. 轻度认知障碍是指人出现轻度记忆或其他认知功能障碍, 但未达到痴呆标准, 其临床表现不仅有记忆障碍, 而且还有注意力、词语流畅性、执行能力等其他认知功能方面的障碍. 轻度认知障碍不一定会发展成阿尔茨海默病, 但随着年龄增长, 患者出现认知功能减退的情况要比正常人严重.

抑郁症是一种常见的精神疾病, 严重者可出现自杀念头和行为, 并对药物治疗的反应差, 已经成为中国疾病负担的第二大疾病. 现有的结构和功能神经影像研究均强调抑郁症的临床症状源于情绪和认知处理相关神经网络的破坏. 研究人员应用定量脑血流分析技术发现了难治性抑郁症患者特征性脑区的脑血流异常, 并且这种异常主要与特定脑区有密切关系^[37]; 应用静息态磁共振功能连接发现, 难治性与非难治性抑郁症患者所涉及的神经网络不同, 难治性抑郁症患者在丘脑-皮层环路中的功能连接受损, 而非难治性抑郁患者降低的功能连接主要存在于边缘系统-纹状体-苍白球-丘脑环路中^[38], 这些研究成果使影像磁共振检查对抑郁症的病情监测和指导临床治疗成为可能, 具有重要的临床应用前景. 此外, 通过将结构磁共振信息与核函数模式识别相结合, 研究人员将重症抑郁患者根据治疗效果分为难治性与非难治性 2 组, 发现治疗前的灰质和白质结构均对治疗效果有较好的预测效力, 诊断准确度均高于 67%, 对于早期诊断难治性抑郁患者和指导用药具有

重要的作用。

运用无创的磁共振检查技术评估神经系统病变的发展及药物疗效,将对临床治疗和新药开发提供客观的影像学证据。在对精神分裂症患者进行二代抗精神病药物治疗 6 周后,对患者进行静息态功能磁共振的随访扫描,研究人员发现,精神分裂症患者主要在双侧前额叶和顶叶的局部功能活动增强,而在较大范围内的功能连接强度下降,而这种影像学的发现与临床症状评分下降具有相关性,提示功能磁共振能够发现药物治疗的靶点脑区,并对疗效的监控能够起到及时准确的作用^[39]。而针对较大样本精神分裂症患者的结构磁共振随访研究,对 200 多个发病初期的精神分裂症病人采用结构磁共振的扫描,并且对这些患者定期进行至少 15 年以上的磁共振随访扫描,发现一般情况下抗精神病药物剂量越高,患者额叶脑组织的体积缺失的越多,研究者还检测了患者疾病复发对其大脑组织的影响,包括是否长期的精神病对大脑具有毒性等,结果显示,疾病复发的时间和脑组织缺失的程度直接相关^[40]。这项研究或许可以改变医生们使用抗精神病药物来治疗精神分裂症的思路,也显示了脑成像技术在精神分裂症相关新药研制开发中的重要作用。

4 主要研究方向和科学问题

随着生命科学、基础医学等学科的飞速发展,以磁共振成像为代表的神经功能影像技术也日新月异。例如,血氧水平依赖的功能磁共振成像、扩散张量成像等的出现丰富了人类对自身脑结构和功能的认识。神经功能影像逐渐成为融合多个学科,如物理、生物医学工程、数学、遗传学等的优势为一体的综合学科,甚至派生出一些亚学科,能从细胞、分子水平显示活体的生物过程,探求生命和人类认知活动的奥秘,定量评估人脑结构和功能状态。例如,从结构和功能影像中获得的灰质体积厚度、结构和功能连接强度、脑网络指标等客观指标(即功能影像客观表征)均从不

同方面刻画人类脑的结构和功能信息,在疾病发病机制、诊断以及治疗随访等方面有巨大的应用潜力。

在神经影像学迅速发展的今天,如何将海量影像数据进行有效分析获得包括脑结构、功能、代谢、分子水平的信息(内表型),并与分子遗传学等所检测的基因型、临床认知和行为等表征有机地联系起来以阐明神经精神疾病的脑机制是当前脑科学研究中的前瞻性课题。经过与会专家集体讨论辩证,一致认定“脑疾病的功能影像客观表征”是未来神经影像学研究的重大学术核心科学问题。大会主席陈霖院士还特别强调,这些客观表征应是定量的,具有较高的敏感性和特异性、较好的一致性和稳定性,且有临床转化应用的潜力。与会专家最后达成一致意见,为了促进我国神经功能成像在重大脑疾病中的发展,未来应着重围绕上述核心科学问题重点开展以下 4 个方向的研究:

(i) 多模态成像技术与数据分析方法。例如,快速精准脑功能成像新技术(如直接观测神经活动的在体成像技术),多模态脑功能神经影像信息获取、数据融合、联合分析(如局部和网络特征的提取和分析)及其交叉验证,适用于多模态脑成像数据分析的统计学方法研究(如四维时空数据统计建模、纵向数据的统计分析方法)。

(ii) 遗传与环境因素对脑疾病功能影像客观表征的调控机制。例如,遗传因素对脑疾病功能影像客观表征的调控机制,遗传与环境对脑疾病功能影像客观表征的交互影响,脑基因组谱成像技术。

(iii) 脑疾病功能影像客观表征与认知功能损害的关系。例如,不同临床表型(如幻听、妄想等)的功能影像客观表征,不同类型脑疾病功能影像客观表征的一致性和特异性,脑疾病功能影像客观表征与认知功能损害的关系。

(iv) 脑疾病功能影像客观表征临床转化的关键问题。例如,脑功能成像诊断信息的标准化,脑疾病功能影像客观表征的动态演变规律,脑疾病治疗的关键靶点定位。

参考文献

- 1 Phillips M R, Zhang J, Shi Q, et al. Prevalence, treatment, and associated disability of mental disorders in four provinces in China during 2001-05: an epidemiological survey. *Lancet*, 2009, 373: 2041-2053
- 2 Watts D J, Strogatz S H. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 1998, 393: 440-442
- 3 Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: a structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol*, 2005, 1: e42

- 4 Zhang J, Cheng W, Wang Z, et al. Pattern classification of large-scale functional brain networks: identification of informative neuroimaging markers for epilepsy. *PLoS One*, 2012, 7: e36733
- 5 He Y, Chen Z, Evans A. Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2008, 28: 4756–4766
- 6 Cao Q, Shu N, An L, et al. Probabilistic diffusion tractography and graph theory analysis reveal abnormal white matter structural connectivity networks in drug-naïve boys with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Neurosci*, 2013, 33: 10676–10687
- 7 Biswal B B, Mennes M, Zuo X N, et al. Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 4734–4739
- 8 Zuo X N, Ehmke R, Mennes M, et al. Network centrality in the human functional connectome. *Cereb Cortex*, 2012, 22: 1862–1875
- 9 Di Martino A, Yan C G, Li Q, et al. The autism brain imaging data exchange: towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. *Mol Psychiatry*, 2014, 19: 659–667
- 10 Deco G, Hugues E. Neural network mechanisms underlying stimulus driven variability reduction. *PLoS Comput Biol*, 2012, 8: e1002395
- 11 Clayden J D, Jentschke S, Muñoz M, et al. Normative development of white matter tracts: similarities and differences in relation to age, gender, and intelligence. *Cereb Cortex*, 2012, 22: 1738–1747
- 12 Dosenbach N U, Nardos B, Cohen A L, et al. Prediction of individual brain maturity using fMRI. *Science*, 2010, 329: 1358–1361
- 13 Lebel C, Beaulieu C. Longitudinal development of human brain wiring continues from childhood into adulthood. *J Neurosci*, 2011, 31: 10937–10947
- 14 Licinio J, Wong M L. A novel conceptual framework for psychiatry: vertically and horizontally integrated approaches to redundancy and pleiotropism that co-exist with a classification of symptom clusters based on DSM-5. *Mol Psychiatry*, 2013, 18: 846–848
- 15 Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*, 2013, 381: 1371–1379
- 16 Meyer-Lindenberg A. From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature*, 2010, 468: 194–202
- 17 Jasny B R, Zahn L M. Genome-sequencing anniversary: a celebration of the genome, Part II. *Science*, 2011, 331: 689–691
- 18 Akil H, Brenner S, Kandel E, et al. Medicine. The future of psychiatric research: genomes and neural circuits. *Science*, 2010, 327: 1580–1581
- 19 Hamani C, Mayberg H, Stone S, et al. The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression. *Biol Psychiat*, 2011, 69: 301–308
- 20 Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci*, 1992, 15: 353–375
- 21 Menzies L, Chamberlain S R, Laird A R, et al. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev*, 2008, 32: 525–549
- 22 Stip E, Letourneau G. Psychotic symptoms as a continuum between normality and pathology. *Can J Psychiatry*, 2009, 54: 140–151
- 23 Allen P, Largi F, McGuire P K, et al. The hallucinating brain: a review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations. *Neurosci Biobehav Rev*, 2008, 32: 175–191
- 24 Abdul-Rahman M F, Qiu A, Woon P S, et al. Arcuate fasciculus abnormalities and their relationship with psychotic symptoms in schizophrenia. *PLoS One*, 2012, 7: e29315
- 25 Cascella N G, Gerner G J, Fieldstone S C, et al. The insula-claustrum region and delusions in schizophrenia. *Schizophr Res*, 2011, 133: 77–81
- 26 Matsui H, Nishinaka K, Oda M, et al. Hypoperfusion of the auditory and prefrontal cortices in Parkinsonian patients with verbal hallucinations. *Mov Disord*, 2006, 21: 2165–2169
- 27 Lin S H, Yu C Y, Pai M C. The occipital white matter lesions in Alzheimer's disease patients with visual hallucinations. *Clin Imaging*, 2006, 30: 388–393
- 28 Khadka S, Meda S A, Stevens M C, et al. Is aberrant functional connectivity a psychosis endophenotype? A resting state functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 2013, 74: 458–466
- 29 Meda S A, Gill A, Stevens M C, et al. Differences in resting-state functional magnetic resonance imaging functional network connectivity between schizophrenia and psychotic bipolar probands and their unaffected first-degree relatives. *Biol Psychiatry*, 2012, 71: 881–889
- 30 Liang X, Zou Q, He Y, et al. Coupling of functional connectivity and regional cerebral blood flow reveals a physiological basis for network hubs of the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 1929–1934
- 31 Tomasi D, Wang G J, Volkow N D. Energetic cost of brain functional connectivity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 13642–13647
- 32 van den Heuvel M P, Stam C J, Kahn R S, et al. Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *J Neurosci*, 2009, 29: 7619–7624
- 33 Wang J, Zuo X, Dai Z, et al. Disrupted functional brain connectome in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 2013,

73: 472–481

- 34 Vallabhajosula S. Guest Editorial: new PET radiopharmaceuticals as molecular imaging probes. *Semin Nucl Med*, 2011, 41: 244–245
- 35 Yan C G, Craddock R C, Zuo X N, et al. Standardizing the intrinsic brain: towards robust measurement of inter-individual variation in 1000 functional connectomes. *Neuroimage*, 2013, 80: 246–262
- 36 Bai F, Shu N, Yuan Y, et al. Topologically convergent and divergent structural connectivity patterns between patients with remitted geriatric depression and amnesic mild cognitive impairment. *J Neurosci*, 2012, 32: 4307–4318
- 37 Zobel A, Joe A, Freymann N, et al. Changes in regional cerebral blood flow by therapeutic vagus nerve stimulation in depression: an exploratory approach. *Psychiatry Res*, 2005, 139: 165–179
- 38 Lui S, Wu Q, Qiu L, et al. Resting-state functional connectivity in treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry*, 2011, 168: 642–648
- 39 Lui S, Li T, Deng W, et al. Short-term effects of antipsychotic treatment on cerebral function in drug-naïve first-episode schizophrenia revealed by “resting state” functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67: 783–792
- 40 Andreasen N C, Liu D, Ziebell S, et al. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry*, 2013, 170: 609–615

Functional Neuroimaging and Its Applications to Critical Brain Diseases

LI EnZhong¹, GAO JiaHong², LU GuangMing³, PENG YuHua¹ & DONG ErDan¹

1 Department of Health Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China;

2 Center for MRI Research and McGovern Institute for Brain Research, Peking University, Beijing 100871, China;

3 Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China

This review provides an overview of current status and developing trends for technology and methodology used in functional neuroimaging, introduces the latest and significant findings in brain research and challenges in translational medicine based on imaging techniques, and proposes future research directions and major scientific questions to be addressed in the field of functional neuroimaging and its applications to critical brain diseases.

brain disease, imaging, neuronal, functional

doi: 10.1360/N052014-00183