

皮质脊髓束完整性与卒中后运动功能恢复的弥散张量成像研究进展

廖伶艺¹, 谢运娟¹, 高强²

【关键词】 脑卒中; 弥散张量成像; 皮质脊髓束; 康复

【中图分类号】 R49; R743.3 【DOI】 10.3870/zgkf.2019.09.013

脑卒中是一种急性脑血管障碍,是世界范围内导致死亡和残疾的主要原因之一^[1]。卒中发生后,20%~30%的成年患者会出现不同程度的功能障碍,其中,以运动功能障碍最为常见^[2]。而运动功能障碍的严重程度与患者的功能活动及生活质量密切相关^[3]。对于轻至中度的急性卒中患者,运动功能初始损伤程度能够预测其3个月的预后^[4-5]。研究表明,运动功能初始损伤程度和长期预后都取决于皮质脊髓束(corticospinal tract, CST)的损伤程度以及其替代运动纤维束(如,红核脊髓束和顶盖脊髓束)的完整性^[6-7]。

弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)作为一种非侵入性磁共振成像技术可用于量化卒中后白质(white matter, WM)纤维束的微观结构损伤^[8]。与目前广泛应用的临床评分、电生理学及功能性神经影像学方法相比,DTI可更直接地监测中枢神经系统最重要的肢体运动通路——CST。其主要原理为分析脑组织中受布朗运动影响的粒子的位移,显示水分子扩散的主要方向和程度。水分子在脑组织中的弥散主要受半透膜、细胞内外和血管间隙微结构定向性存在的影响,导致水分子更多沿平行于障碍物的方向运动,这种弥散的方向性就是各向异性。脑组织中的水分子多是沿平行于WM纤维束的方向弥散,故WM有很高的各向异性,当其受损时会导致各向异性降低^[9],因此可根据DTI的检测来判断CST的状态。Byblow等^[10]的研究表明,在卒中亚急性期,DTI具有分辨运动功能初始损伤严重的患者是否具有恢复潜能的价值;而其他预测因素,如梗死体积、年龄、性别、康复治疗

剂量、合并症等,都只具有中等预测价值^[3, 5, 11]。证据显示,DTI在检测急性卒中后与瓦勒变性相关的微观结构损伤方面有更高的准确性^[12-13]。然而,尽管国内外对DTI作为卒中后运动功能预后指标的关注日益提高,但它仍未被列入常规临床影像检查中。本文对CST完整性与卒中后功能恢复的DTI研究进展进行综述,探讨其临床应用价值及对神经康复的指导作用。

1 卒中后功能恢复

研究表明,卒中后大脑会自发产生神经修复并持续数周至数年^[14]。在康复医学中,运动、感觉、认知等功能恢复与大脑的可塑性密切相关并被广泛认可。

卒中会触发分子级联反应,产生损伤、炎症或自发修复^[15]。目前,动物实验已为卒中诱导的恢复机制提供了依据:卒中会改变许多基因的表达^[16],导致关键生长因子水平增加^[17-18],促进突触和树突的生长^[19-20],促进轴突重塑和血管生成^[21-22],并通过介导谷氨酸和 γ -氨基丁酸受体亚型改变来增强大脑兴奋性^[23]。这些改变通常集中在卒中区域,但并不局限于此;事实上,单侧脑卒中的自发性生长相关变化在对侧半球^[24]、与损伤区域相关的组织及脊髓中都广泛出现^[25-26]。这些自发的神经生物学机制的性质和时间与卒中后前几周的运动功能恢复相关^[27]。

与临床前期研究中采用的直接组织测量相比,人类卒中后自发神经修复的研究通常依赖于非侵入性方法。目前最常用的研究方法是经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)和功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)^[28-29]。而DTI相对前两者的优越性在于其能准确地识别和评估脑梗死对皮层下WM纤维束的影响^[30]。

2 DTI测量CST完整性预测卒中后功能恢复

单独使用临床评分预测运动功能恢复有一定的局

基金项目:四川省科技厅重点研发项目(2018FZ0103);国家自然科学基金青年基金(81601976);四川省卫生和计划生育委员会科研课题(17PJ372)

收稿日期:2019-02-28

作者单位:1. 四川大学,成都 610041;2. 四川大学华西医院康复医学中心,成都 610041

作者简介:廖伶艺(1995-),女,硕士生,主要从事神经与脑病康复方面的研究。

通讯作者:高强, gaoqiang_hxkf@163.com

限性,尤其是对于运动功能初始损伤严重的患者而言,因此我们需要采用其他方法为患者设定切合实际的康复目标^[31]。神经生物标志物的研究无疑是此中热点,而最近的1项系统评价对现有神经生物标志物的研究进行了分类总结,发现DTI是最为常用的标志物,整体证据质量也较为可观^[32]。目前的研究提出了3种主要指标来量化卒中相关的CST损伤:①各向异性分数(fractional anisotropy, FA)^[10, 31, 33];②用纤维束成像法测量穿过卒中区域的纤维数量^[34-36];③测量卒中区域与来自健康对照(年龄和性别匹配)的CST之间的重叠^[37-39]。

2.1 FA值 神经生理学和结构成像研究表明,患者运动功能恢复依赖于运动纤维的完整性,CST损伤的程度与运动性能及其恢复密切相关^[10, 31, 33, 40]。事实上,CST是人体主要的运动输出路径。自主肢体运动主要源于对侧运动皮层,其接收来自额叶和顶叶区域的输入,在高级感觉运动处理中起重要作用。运动皮层分为初级运动皮层(M1)、运动前区(premotor cortex, PMC)、扣带回运动区(cingulate motor area, CMA)和辅助运动区(supplementary motor area, SMA)。CST由来自M1的锥体神经元构成,并与源于SMA、PMC、躯体感觉皮层和后顶叶皮层的纤维汇聚^[41],穿过放射冠、内囊后肢和大脑脚,在延髓水平汇入脊髓。

常规MRI难以检测到与卒中相关的CST损伤,但在DTI中能够清楚地反映出来。多数DTI研究偏向于采用FA值作为量化卒中相关CST损伤的指标^[10, 33, 40, 42]。FA是弥散张量的各向异性部分与总弥散张量之比,随着WM纤维束的增加而增高,也随着神经束的分解、破坏而降低。急性脑梗死会导致轴突损伤,因而梗死区FA值较对侧相同部位会明显降低,而随后健侧半球运动通路的FA值增高有助于运动功能的恢复^[12-13]。张丽华等^[43]从内囊后肢(the posterior limb of the internal capsule, PLIC)、大脑脚、脑桥3个层面,测量了病灶侧CST和健侧相应部位的FA,并进行相关性分析,结果显示3个不同的层面上,病灶侧FA均显著低于健侧,经过8周康复后,PLIC层面FA提高,且与简易手功能检查(simple test for evaluating hand function)评分相关性较强($R=0.67$),可用于评估卒中后CST损伤及其与运动功能的关系。陈丹凤等^[44]的研究表明FA值与下肢运动损伤程度存在关联,可用于评估卒中后皮质脊髓束的损伤程度和运动功能障碍。1年的随访结果显示,CST的FA值从卒中后3个月到12个月均显著改善,并且与患者的运动表现密切相关,临床评分对卒中后功能恢

复的预测性为80.4%,FA值能将其提高到84.6%^[45]。这些发现与最近的Meta分析结果一致,证明了FA是亚急性缺血性卒中后运动功能恢复的强预测指标^[40]。而在急性期,由于瓦勒变性需要一定时间,所以FA值没有显著改变^[46]。

2.2 弥散张量纤维束成像 近期研究指出,损伤区域CST的纤维束成像术也可以预测肢体运动功能恢复。纤维束成像术基于DTI提供的水在组织中的弥散特性、弥散各向异性的范围和方向性等信息,用确定性追踪或概率性追踪的方法,以三维方式形象地将活体皮层下神经纤维束的构造和走行完整地重建出来^[47],能直观显示纤维束的三维形态,特别是梗死区与CST的关系,对判断预后起到重要作用。高鑫洁等^[48]的研究结果显示病灶对CST的直接累及程度与卒中中运动功能损害程度密切相关,弥散张量纤维束成像定量计算CST损伤值可作为评估脑卒中患者上肢,尤其是手/腕部运动功能障碍的一个潜在重要参考指标。Bigourdan等^[36]的研究也表明,检测卒中后24~72h的纤维数比率可评估CST完整性,并能独立预测1年时的运动结局,特别是对于初始损伤严重的患者。Kim等^[49]则使用纤维束成像评估大脑中动脉梗死患者的CST完整性,结果显示其能预测患者卒中后6个月的运动功能恢复情况。这些研究结果表明,弥散张量纤维束成像对卒中患者功能恢复潜力的预测极具参考价值。

2.3 健康对照CST重叠 1项双站点前瞻性队列研究用健康对照受试者构建了概率性CST,并在磁共振成像上覆盖患者的病变图来计算加权CST病变负荷(weighted CST lesion load, wCST-LL),对急性期及3个月时的运动损伤进行测量,结果表明wCST-LL是1种可在急性期确定的指标,能预测卒中后3个月的运动功能结局^[37]。Zhu等^[50]的研究也证实了wCST-LL的有效性,强调了卒中后运动功能障碍的程度高度依赖于病变与CST的重叠而不是病变大小本身。因此,建立健康对照库,实现CST病变负荷的自动计算可作为准确预测卒中后运动功能障碍及预后情况的1个研究方向。

3 DTI测量CST完整性监测卒中后康复治疗疗效

Song等^[42]使用DTI对接受脑机接口技术干预的卒中患者的运动恢复进行跟踪和预测,他们发现患侧PLIC有较低扩散率和较高FA值与偏瘫侧上肢良好的运动恢复相关。更重要的是,PLIC的DTI指标的基线率与干预后及干预后1个月的运动结果相关。经胼胝体运动纤维、患侧CST及其替代纤维束的DTI

指标可监测慢性卒中患者对康复干预的反应;其扩散性特征与健康受试者越相似,其功能恢复的可能性越大^[51]。这些发现与 fMRI 的检测结果一致,良好的运动恢复与双侧 PMC 激活或患侧半球运动皮层的再激活有关^[52]。

虽然越来越多的证据支持 CST 的 DTI 指标与运动功能相关,但其与卒中后运动技能再学习的关系仍不清楚。Borich 等^[53]的研究发现训练后患侧 PLIC 的 FA 与慢性卒中患者的运动学习程度之间存在关联,并且分层多元线性回归分析显示年龄、卒中时间及训练后患侧 PLIC 的 FA 与运动学习变化相关($R = 0.649$)。然而,另 1 项研究结果却显示卒中后患侧 CST 的完整性与运动功能密切相关,但与运动康复引起的治疗增益无关^[39]。因此,CST 的 DTI 指标是否能够作为卒中后康复治疗疗效的评估指标仍需要进一步的探索和研究。

4 研究局限性与展望

目前为止,没有可以定义卒中相关 CST 损伤程度的金标准,测量慢性卒中患者 CST 梗死重叠体积的自动化方法可能可作为未来定义 CST 损伤的潜在指标。这为大规模前瞻性纵向研究开辟了道路,使用 DTI 评估 CST 完整性,或将 DTI 和病变投射相结合,将增加在临床实践中量化 CST 卒中相关损伤的可能性。但是,DTI 不能完全确定残存组织的功能状态,患者的神经重组和功能恢复可能最终取决于皮层和皮质下网络之间的功能连接^[7]。其次,虽然 DTI 能够识别 WM 区域,实现 WM 完整性及纤维连接性的可视化,然而,与基础组织学相比,DTI 提供的关于 CST 的解剖学信息过于简单,且有诸多其他因素(如,生理噪声和确定性模型相关误差)可影响其精度^[54]。将 DTI 与功能性行为测量(如 Fugl-Meyer 评定量表)及 fMRI 相结合可能更好地对运动障碍及恢复潜力进行评估和预测。而近期少量小样本研究也关注到了 DTI 衍生的生物标志物与功能性运动恢复之间的联系。总之,DTI 作为卒中后运动功能预后指标仍存在一定的局限性,如何增加其信度和效度仍是未来研究的重点。DTI 检测能否作为卒中后运动功能预后指标,能否更好地指导康复治疗,仍需要更多高质量的研究进行验证。

【参考文献】

- [1] Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee [J]. *Circulation*, 2006, 113(6): e85-151.
- [2] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2013, 127(1): e6-e245.
- [3] Ayis S, Wellwood I, Rudd AG, et al. Variations in Health-Related Quality of Life (HRQoL) and survival 1 year after stroke: five European population-based registers [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(6): e007101.
- [4] Prabhakaran S, Zarahn E, Riley C, et al. Inter-individual variability in the capacity for motor recovery after ischemic stroke [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2008, 22(1): 64-71.
- [5] Winters C, Wegen EE, Daffertshofer A, et al. Generalizability of the Proportional Recovery Model for the Upper Extremity After an Ischemic Stroke [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2015, 29(7): 614-622.
- [6] Stinear C. Prediction of recovery of motor function after stroke [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(12): 1228-1232.
- [7] Stinear CM, Ward NS. How useful is imaging in predicting outcomes in stroke rehabilitation [J]. *Int J Stroke*, 2013, 8(1): 33-37.
- [8] Puig J, Blasco G, Schlaug G, et al. Diffusion tensor imaging as a prognostic biomarker for motor recovery and rehabilitation after stroke [J]. *Neuroradiology*, 2017, 59(4): 343-351.
- [9] Mukherjee P, Berman J, Chung SW, et al. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(4): 632-641.
- [10] Byblow WD, Stinear CM, Barber PA, et al. Proportional recovery after stroke depends on corticomotor integrity [J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(6): 848-859.
- [11] Coupar F, Pollock A, Rowe P, et al. Predictors of upper limb recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Rehabil*, 2012, 26(4): 291-313.
- [12] Puig J, Pedraza S, Blasco G, et al. Wallerian degeneration in the corticospinal tract evaluated by diffusion tensor imaging correlates with motor deficit 30 days after middle cerebral artery ischemic stroke [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010, 31(7): 1324-1330.
- [13] Thomalla G, Glauche V, Koch MA, et al. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke [J]. *Neuroimage*, 2004, 22(4): 1767-1774.
- [14] Cramer SC. Treatments to Promote Neural Repair after Stroke [J]. *J Stroke*, 2018, 20(1): 57-70.
- [15] Overman JJ, Carmichael ST. Plasticity in the injured brain: more than molecules matter [J]. *Neuroscientist*, 2014, 20(1): 15-28.
- [16] Li S, Carmichael ST. Growth-associated gene and protein expression in the region of axonal sprouting in the aged brain after stroke [J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 23(2): 362-373.
- [17] Saber H, Himali JJ, Beiser AS, et al. Serum Insulin-Like Growth Factor 1 and the Risk of Ischemic Stroke: The Framingham Study [J]. *Stroke*, 2017, 48(7): 1760-1765.
- [18] Greenberg DA, Jin K. Vascular endothelial growth factors (VEGFs) and stroke [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(10): 1753-1761.
- [19] Frauenknecht K, Diederich K, Leukel P, et al. Functional Improvement after Photothrombotic Stroke in Rats Is Associated with Different Patterns of Dendritic Plasticity after G-CSF Treatment and G-CSF Treatment Combined with Concomitant or Sequential Constraint-Induced Movement Therapy [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146679.
- [20] Wu KW, Lv LL, Lei Y, et al. Endothelial cells promote excitatory synaptogenesis and improve ischemia-induced motor deficits in neonatal mice [J].

- Neurobiol Dis, 2019, 121: 230-239.
- [21] Hermann DM, Chopp M. Promoting brain remodelling and plasticity for stroke recovery: therapeutic promise and potential pitfalls of clinical translation [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(4): 369-380.
- [22] Seevinck PR, Deddens LH, Dijkhuizen RM. Magnetic resonance imaging of brain angiogenesis after stroke [J]. *Angiogenesis*, 2010, 13(2): 101-111.
- [23] Clarkson AN, Overman JJ, Zhong S, et al. AMPA receptor-induced local brain-derived neurotrophic factor signaling mediates motor recovery after stroke [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(10): 3766-3775.
- [24] Dijkhuizen RM, Marel K, Otte WM, et al. Functional MRI and diffusion tensor imaging of brain reorganization after experimental stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2012, 3(1): 36-43.
- [25] Dancause N, Barbay S, Frost SB, et al. Extensive cortical rewiring after brain injury [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(44): 10167-10179.
- [26] Sist B, Fouad K, Winship IR. Plasticity beyond peri-infarct cortex: spinal up regulation of structural plasticity, neurotrophins, and inflammatory cytokines during recovery from cortical stroke [J]. *Exp Neurol*, 2014, 252: 47-56.
- [27] Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(12): 861-872.
- [28] Park CH, Chang WH, Ohn SH, et al. Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke [J]. *Stroke*, 2011, 42(5): 1357-1362.
- [29] Grefkes C, Nowak DA, Wang LE, et al. Modulating cortical connectivity in stroke patients by rTMS assessed with fMRI and dynamic causal modeling [J]. *Neuroimage*, 2010, 50(1): 233-242.
- [30] Le Bihan D, Johansen-Berg H. Diffusion MRI at 25: exploring brain tissue structure and function [J]. *Neuroimage*, 2012, 61(2): 324-341.
- [31] Stinear CM, Barber PA, Petoe M, et al. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke [J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 8): 2527-2535.
- [32] Kim B, Winstein C. Can Neurological Biomarkers of Brain Impairment Be Used to Predict Poststroke Motor Recovery A Systematic Review [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2017, 31(1): 3-24.
- [33] Puig J, Blasco G, Daunis-I-Estadella J, et al. Decreased corticospinal tract fractional anisotropy predicts long-term motor outcome after stroke [J]. *Stroke*, 2013, 44(7): 2016-2018.
- [34] Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, et al. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke [J]. *Neurology*, 2010, 74(4): 280-287.
- [35] Maraka S, Jiang Q, Jafari-Khouzani K, et al. Degree of corticospinal tract damage correlates with motor function after stroke [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2014, 1(11): 891-899.
- [36] Bigourdan A, Munsch F, Coupé P, et al. Early Fiber Number Ratio Is a Surrogate of Corticospinal Tract Integrity and Predicts Motor Recovery After Stroke [J]. *Stroke*, 2016, 47(4): 1053-1059.
- [37] Feng W, Wang J, Chhatbar PY, et al. Corticospinal tract lesion load: An imaging biomarker for stroke motor outcomes [J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(6): 860-870.
- [38] Doughty C, Wang J, Feng W, et al. Detection and Predictive Value of Fractional Anisotropy Changes of the Corticospinal Tract in the Acute Phase of a Stroke [J]. *Stroke*, 2016, 47(6): 1520-1526.
- [39] Sterr A, Dean PJ, Szameitat AJ, et al. Corticospinal tract integrity and lesion volume play different roles in chronic hemiparesis and its improvement through motor practice [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014, 28(4): 335-343.
- [40] Kumar P, Kathuria P, Nair P, et al. Prediction of Upper Limb Motor Recovery after Subacute Ischemic Stroke Using Diffusion Tensor Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Stroke*, 2016, 18(1): 50-59.
- [41] Davidoff RA. The pyramidal tract [J]. *Neurology*, 1990, 40(2): 332-339.
- [42] Song J, Nair VA, Young BM, et al. DTI measures track and predict motor function outcomes in stroke rehabilitation utilizing BCI technology [J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9: 195.
- [43] 张丽华, 米立新, 郭龙军, 等. 应用弥散张量成像研究脑卒中后皮质脊髓束各向异性分数与运动功能的关系 [J]. *中国康复理论与实践*, 2017, 23(7): 802-806.
- [44] 陈丹凤, 燕铁斌, 黎冠东, 等. 磁共振弥散张量成像参数与脑卒中早期患者下肢运动功能恢复的相关性研究 [J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(7): 812-816.
- [45] Lin LY, Ramsey L, Metcalf NV, et al. Stronger prediction of motor recovery and outcome post-stroke by cortico-spinal tract integrity than functional connectivity [J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0202504.
- [46] Puig J, Pedraza S, Blasco G, et al. Acute damage to the posterior limb of the internal capsule on diffusion tensor tractography as an early imaging predictor of motor outcome after stroke [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32(5): 857-863.
- [47] Kwon HG, Lee J, Jang SH. Injury of the corticobulbar tract in patients with dysarthria following cerebral infarct: diffusion tensor tractography study [J]. *Int J Neurosci*, 2016, 126(4): 361-365.
- [48] 高鑫洁, 唐朝正, 徐国军, 等. 基于弥散张量纤维束成像探讨皮质脊髓束损伤对脑卒中运动功能障碍的评估价值 [J]. *中国康复理论与实践*, 2018, 24(12): 1432-1437.
- [49] Kim EH, Lee J, Jang SH. Motor outcome prediction using diffusion tensor tractography of the corticospinal tract in large middle cerebral artery territory infarct [J]. *NeuroRehabilitation*, 2013, 32(3): 583-590.
- [50] Zhu LL, Lindenberg R, Alexander MP, et al. Lesion load of the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke [J]. *Stroke*, 2010, 41(5): 910-915.
- [51] Lindenberg R, Zhu LL, Rüber T, et al. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging [J]. *Hum Brain Mapp*, 2012, 33(5): 1040-1051.
- [52] Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, et al. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients [J]. *Neurology*, 2010, 75(24): 2176-2184.
- [53] Borich MR, Brown KE, Boyd LA. Motor skill learning is associated with diffusion characteristics of white matter in individuals with chronic stroke [J]. *J Neurol Phys Ther*, 2014, 38(3): 151-160.
- [54] Kou N, Park CH, Seghier ML, et al. Can fully automated detection of corticospinal tract damage be used in stroke patients [J]. *Neurology*, 2013, 80(24): 2242-2245.
- [55] Crocker T, Forster A, Young J, et al. Physical rehabilitation for older people in long-term care [J]. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013, (2): CD004294.
- [56] Stinear CM, Byblow WD. Predicting and accelerating motor recovery after stroke [J]. *Curr Opin Neurol*, 2014, 27(6): 624-630.