

血脑屏障与认知功能障碍的功能影像学研究进展

熊晓晓, 张强

摘要 血脑屏障的完整对维持中枢神经系统内部稳态至关重要。运用功能影像学技术来分析血脑屏障结构和功能的完整性受到越来越多关注。认知功能障碍及其他中枢神经系统疾病都存在血脑屏障结构和功能障碍。本文对血脑屏障功能影像学研究现状进行综述,探寻认知功能障碍等中枢神经系统疾病早期影像学指标。

关键词 血脑屏障;功能影像学;中枢神经系统;认知功能障碍

中图分类号 R741;R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210021

本文引用格式:熊晓晓, 张强. 血脑屏障与认知功能障碍的功能影像学研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(1): 25-26, 36.

1 基本概念

血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)是将血液与中枢神经系统(central nerve system, CNS)分开的屏障,其通透性会随CNS的生理和病理状态发生改变。BBB由毛细血管内皮细胞及其细胞间的紧密连接、完整的基膜、周细胞以及星形胶质细胞血管终足构成^[1]。BBB阻止有害物质由血液进入脑组织,保护脑组织免受神经毒性成分和病原体的伤害,维持脑组织内环境的稳定,对维持CNS正常生理状态和功能具有重要的意义^[2]。认知障碍(cognitive impairment)指学习和记忆、语言、执行功能、注意力、知觉运动技能和社会认知方面的障碍^[3],按严重程度可分为轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)、轻度痴呆、中度痴呆和重度痴呆^[4]。最近一些研究表明,BBB的破坏是人类认知功能障碍的早期标志物^[5,6]。

2 血脑屏障功能评估影像学技术

BBB受损时,颅脑CT或MRI影像方法显示颅内病变的同时,造影剂可通过不完整的BBB进入脑实质,结合合适的药代动力学模型及相应的数学曲线,可以计算出相关参数,用来评价BBB通透性。

2.1 动态对比增强磁共振

动态对比增强磁共振(dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)是通过连续快速的MRI成像序列,在静脉注入对比剂的前、中、后阶段,获得反映组织强化的一系列连续的图像,并进一步通过数据后处理获得定量分析数据。具体的原理是对比剂通过受损的BBB进入到血管外间隙导致局部影像改变,借助于相应的药代动力学参数和数学模型,进一步分析时间-信号强度曲线,从而得到定量评价BBB通透性的参数,这些参数包括容量转移常数(K_{trans})、速率常数(K_{ep})、血管外细胞外间隙容积分数(V_e)等。DCE-MRI因其良好的灵敏性被广泛应用于血脑屏障破坏的评价,被

认为是颅内肿瘤、多发性硬化、慢性缺血性脑血管病和痴呆等疾病中BBB早期破坏的影像学标志^[7,8]。研究显示,与相同年龄阶段的健康对照组的DCE-MRI扫描结果相比,阿尔茨海默病患者的BBB渗透率更高^[9]。在急性缺血性脑梗死DCE-MRI定量研究中也显示梗死侧 K_{trans} 值较梗死对侧明显增高^[10]。

2.2 磁共振灌注成像

磁共振灌注成像(perfusion-weighted imaging, PWI)对脑组织微循环的灌注十分敏感,可以反映缺血状态下微循环灌注改变。PWI按对比剂分为两种:外源性——动态磁敏感对比增强(dynamic susceptibility weighted contrast enhanced, DSC)灌注成像,是基于团注对比剂追踪技术对动脉血内自旋质子进行标记实现脑血流测定,对比剂首过期间主要存在于血管内,血管外极少,血管内外浓度梯度最大,信号的变化受弥散因素的影响很小,故能反映组织血液灌注的情况,从而反映组织的微血管分布情况,间接评价BBB结构和功能;内源性——动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)灌注成像,通过射频脉冲标记动脉血,不需注射造影剂即可进行脑血流量(cerebral blood flow, CBF)的定量测定,且重复性较好^[11]。

DSC-MRI以体素方式计算CBF,还可以通过计算皮尔逊相关系数R和耦合系数 α 来研究BBB渗漏指标与脑血流量的关系^[12]。使用ASL技术建模计算得到的参数水交换率(K_w),根据毛细血管和脑组织中独特的扩散系数来区分标记水在毛细血管和脑组织中的比例,可敏感地检测到BBB通透性的改变。有研究采用扩散法制备的3D Grase pCASL序列,结合TGV正则化SPA建模,这种新方法可量化血脑屏障的水交换率(K_w),且重复性好,血脑屏障的 K_w 可作为脑小血管病及其相关认知损害的影像标志物^[13]。

2.3 CT灌注成像

CT灌注成像(computed tomography perfusion, CTP)借助静脉注射造影剂,在不同的时间段,扫描

作者单位

华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科

武汉 430030

收稿日期

2020-07-07

通讯作者

张强

zhangqiang_glia@

126.com

脑组织的同一层面,获得感兴趣区的时间-密度曲线,根据该曲线计算出血流量(blood flow, BF)、血容量(blood volume, BV)、对比剂平均通过时间(mean transit time, MTT)、对比剂峰值时间(transit time to peak, TTP)、表面通透性(permeability surface, PS)等参数,可用于判断血脑屏障的开放程度。CTP在临床上被广泛应用于脑血管疾病的评估,具有高空间/时间分辨率及低辐射剂量的优点^[14]。Alexander等^[15]采用CTP检测缺血性脑梗死患者,使用灌注模型的非线性回归(non-linear regression, NLR)定量分析血脑屏障通透性(blood brain barrier permeability, BBBP),结果显示BBBP可以很好地预测急性缺血性脑梗死出血性转化的发生。

2.4 弥散加权成像

弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)可以检测到BBB通透性增加后水分子的异常运动,通过表现弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)的测量能够定量研究分子弥散运动的程度,进而对BBB破坏作出评估。DWI可精确诊断急性脑梗死,弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是DWI的发展和深化,主要应用于白质成像。Etherton等^[16]回顾了105例男性和79例女性急性缺血性卒中患者的影像学资料,评估发病9h内DWI梗死体积,以及梗死半球对侧表面正常脑白质内BBBP(用基于DSC灌注成像计算的K2系数表示)和白质纤维结构完整性(用基于DTI计算的ADC表示),结果显示,脑微血管完整性可能与白质结构完整性、梗死体积相关。还有研究收集了130例不同脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)总负荷评分的受试者,结果显示总CSVD负担评分与整体CBF呈负相关^[17]。

2.5 磁敏感加权成像

磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)是基于不同组织的不同磁敏感性而成像,具有3D、高分辨率、高信噪比的特点。它可以检测到BBB开放,在BBB受损早期检测到微出血改变,并且这种改变随脑缺血严重程度的增加而增加,甚至能检测到组织的修复过程。在阿尔茨海默病、多发性硬化、帕金森病等存在铁在脑组织的异常沉积,而SWI序列对铁沉积显示敏感,可显示皮质、黑质、苍白球、丘脑等多处的异常铁质沉积^[18]。

2.6 磁共振定量技术/mapping技术

磁共振定量技术主要是指纵向弛豫时间定量技术(T_1 mapping)、横向弛豫时间定量技术(T_2 mapping)、有效横向弛豫时间定量技术(T_2^* mapping)。 T_1 mapping可以分析扫描序列的信号强度与组织 T_1 值之间的关系。 T_2 mapping就是测量组织的 T_2 值,含水量越大, T_2 值越大;在水肿、炎症时 T_2 值增大。相比于 T_2 值, T_2^* 值能够反映组织对磁敏感的变化,与组织含铁量成负相关,而且 T_2^* mapping的采集时间要短于 T_2 mapping。磁共振定量技术在心肌病变、骨关节疾病等研究和肿瘤组织分化程度分析中应用广泛。在中枢神经系统方面,有学者发现,放射性坏死病灶会出现类似心肌梗死的钆对比剂延迟强化,而复发的肿瘤组织则无此征象,因此尝试用 T_1 mapping技术联合图像处理技术定量分析对比剂的代谢特点,鉴别脑转移瘤伽马刀

治疗后肿瘤复发和放射性坏死^[19]; T_2^* mapping技术可从量化角度来对出血时相或者铁元素沉积水平进行较准确的诊断,且基于多维度集成算法(multi-dimensional integration algorithm, MDI)的高信噪比 T_2^* mapping图对脑出血检测与判定的诊断价值显著提高^[20]。有研究分别应用 T_1 mapping和 T_2 mapping来定位脑胶质瘤和评价其诊断价值^[21,22]。Seiler等^[23]利用多参数定量磁共振成像(quantitative magnetic resonance imaging, QMRI)研究不同年龄段健康受试者大脑皮质微结构和区域模式随年龄的变化,结果显示皮质 T_1 值与年龄呈负相关, T_2 值与年龄呈正相关,皮质铁沉积随着衰老显著增加。磁共振定量技术在癫痫、多发性硬化、创伤、肿瘤等方面的研究也有报道^[24]。

3 认知功能障碍与BBB

颅内肿瘤、脑血管病和多发性硬化等CNS疾病,往往伴有BBB的结构和功能障碍,借助于CT或MRI技术可以观察BBB的破坏。在早期阿尔兹海默病的人类和动物模型中,脑脊液中可溶性血小板衍生生长因子受体 β (sPDGFR β ,主要是脑毛细血管周细胞的生物标志物)水平升高,表明BBB破坏和认知功能障碍有关,而且BBB的破坏可能是神经系统开始退化的一个早期事件^[6,25]。有动物研究表明, β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)和tau蛋白导致血管异常和BBB破坏^[26],载脂蛋白E4(apolipoprotein E4, APOE4)与血脑屏障的分解也有关^[5,25],但也有研究表明血脑屏障的改变是独立于A β 和tau的阿尔茨海默病的早期标志^[6]。所以,BBB的破坏是否会导致认知障碍,如何导致认知障碍,究竟是疾病的原因还是结果还需进一步深入研究。

4 总结与展望

BBB是位于血液循环和脑组织间的保护性屏障,可以起到帮助多种物质转运和保护CNS功能的作用。神经影像学技术的发展实现在体实时动态研究BBB的结构和功能,有利于认知功能障碍及其他CNS疾病的早期诊断与治疗。

参考文献

[1] Tang M, Rich J, Chen S. Biomaterials and 3d bioprinting strategies to model glioblastoma and the blood-brain barrier[J]. Adv Mater, 2020, e2004776.
[2] Pellegrini L, Albecka A, Mallery D, et al. Sars-cov-2 infects the brain choroid plexus and disrupts the blood-csf barrier in human brain organoids[J]. Cell Stem Cell, 2020, 27: 951-961.
[3] Jin J. Screening for cognitive impairment in older adults[J]. JAMA, 2020, 323: 800.
[4] Force USPST, Owens DK, Davidson KW, et al. Screening for cognitive impairment in older adults: Us preventive services task force recommendation statement[J]. JAMA, 2020, 323: 757-763.
[5] Montagne A, Nation D, Sagare A, et al. Apoe4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline[J]. Nature, 2020, 581: 71-76.
[6] Nation DA, Sweeney MD, Montagne A, et al. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction[J]. Nature medicine, 2019, 25: 270-276.
[7] Raja R, Rosenberg GA, Caprihan A. Mri measurements of blood-brain barrier function in dementia: A review of recent studies[J]. Neuropharmacology, 2018, 134: 259-271.

impairments via Arc misregulation[J]. *Aging Cell*, 2017, 16: 281-292.

[40] Duan TT, Tan JW, Yuan Q, et al. Acute ketamine induces hippocampal synaptic depression and spatial memory impairment through dopamine D1/D5 receptors[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013, 228: 451-461.

[41] Li C, Zhang J, Xu H, et al. Retigabine ameliorates acute stress-induced impairment of spatial memory retrieval through regulating USP2 signaling pathways in hippocampal CA1 area [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 135: 151-162.

[42] Yu Y, Huang Z, Dai C, et al. Facilitated AMPAR endocytosis causally contributes to the maternal sleep deprivation-induced impairments of synaptic plasticity and cognition in the offspring rats[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 133: 155-162.

[43] Hu N, Wang M, Xie K, et al. Internalization of GluA2 and the underlying mechanisms of cognitive decline in aged rats following surgery and prolonged exposure to sevoflurane[J]. *Neurotoxicology*, 2015, 49: 94-103.

[44] Greer PL, Hanayama R, Bloodgood BL, et al. The Angelman Syndrome protein Ube3A regulates synapse development by ubiquitinating arc[J]. *Cell*, 2010, 140: 704-716.

[45] Koneru R, Bimonte-Nelson H, Ciavatta V, et al. Reversing interferon-alpha neurotoxicity in a HIV-associated neurocognitive disorder mouse model[J]. *Aids*, 2018, 32: 1403-1411.

[46] Barros LF, Brown A, Swanson RA, et al. Glia in brain energy metabolism: A perspective[J]. *Glia*, 2018, doi: 10.1002/glia.23316.

(本文编辑:王晶)

(上接第26页)

[8] Joseph CR. Novel mri techniques identifying vascular leak and paravascular flow reduction in early alzheimer disease[J]. *Biomedicine*, 2020, 8: 228.

[9] van de Haar HJ, Burgmans S, Jansen JF, et al. Blood-brain barrier leakage in patients with early alzheimer disease[J]. *Radiology*, 2017, 282: 615.

[10] 陈蓓蕾, 于海龙, 杭景, 等. 动态对比增强磁共振对急性脑梗死患者血脑屏障通透性的研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22: 127-132.

[11] 雷少阳, 张淑倩. Asl技术在中枢神经系统中的应用进展[J]. *国际医学放射学杂志*, 2020, 43: 73-77.

[12] May WS, A JF, Eleana ZC, et al. Novel mri techniques identifying vascular leak and paravascular flow reduction in early alzheimer disease [J]. *Neurology*, 2019, 92: 228.

[13] Shao X, Ma S, Casey M, et al. Mapping water exchange across the blood-brain barrier using 3d diffusion-prepared arterial spin labeled perfusion mri[J]. *Magn Reson Med*, 2019, 81: 3065-3079.

[14] Zhao C, Martin T, Shao X, et al. Low dose ct perfusion with k-space weighted image average (kwia)[J]. *IEEE transactions on medical imaging*, 2020, 39: 3879-3890.

[15] Horsch AD, Bennink E, van Seeters T, et al. Computed tomography perfusion derived blood-brain barrier permeability does not yet improve prediction of hemorrhagic transformation[J]. *Cerebrovascular diseases*, 2018, 45: 26-32.

[16] Etherton MR, Wu O, Cougo P, et al. Sex-specific differences in white matter microvascular integrity after ischaemic stroke[J]. *Stroke and vascular neurology*, 2019, 4: 198-205.

[17] Yu C, Lu W, Qiu J, et al. Alterations of the whole cerebral blood flow in patients with different total cerebral small vessel disease burden[J]. *Frontiers in aging neuroscience*, 2020, 12: 175.

[18] 孙丽, 钟华, 刘杨. 3.0t磁共振 swi 序列在颅内病变中的应用[J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4: 3-4.

[19] 王宝, 刘英超, 赵斌, 等. 强化 t₁ mapping 技术在鉴别脑转移瘤伽马刀治疗后复发和放射性坏死中的价值[J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53: 447-452.

[20] 吴宗山, 彭传勇, 叶永泉, 等. 基于多维度集成算法的 t₂*定量成像对颅内出血的诊断[J]. *放射学实践*, 2019, 34: 1071-1076.

[21] Herrmann K, Erokwa BO, Johansen ML, et al. Dynamic quantitative t₁ mapping in orthotopic brain tumor xenografts[J]. *Translational oncology*, 2016, 9: 147-154.

[22] Kern M, Auer TA, Picht T, et al. T₂ mapping of molecular subtypes of who grade ii/iii gliomas[J]. *BMC neurology*, 2020, 20: 8.

[23] Seiler A, Schongrundner S, Stock B, et al. Cortical aging - new insights with multiparametric quantitative mri[J]. *Aging*, 2020, 12: 16195-16210.

[24] 徐良洲, 徐霖, 贺梦吟, 等. 集成mr序列 t₁、t₂ 弛豫定量的可重复性研究[J]. *放射学实践*, 2019, 34: 1178-1181.

[25] Ishii M, Iadecola C. Risk factor for alzheimer's disease breaks the blood-brain barrier[J]. *Nature*, 2020, 581: 31-32.

[26] Bennett R, Robbins A, Hu M, et al. Tau induces blood vessel abnormalities and angiogenesis-related gene expression in p301l transgenic mice and human alzheimer's disease[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2018, 115: E1289-E1298.

(本文编辑:王晶)