

多模态磁共振成像对颞叶癫痫海马硬化诊断的研究

何明远 刘鹏飞

摘 要 顽固性癫痫中以伴有海马硬化的颞叶癫痫占绝大部分。大多数顽固性癫痫可以通过手术进行治疗,因此,术前对致痫灶进行早期定侧和精确定位就显得尤为重要。PET、SPECT 等方法都用于过癫痫的检测,但由于变态反应、辐射或造价高等原因并没有在临床上广泛应用。近年来随着磁共振成像(MRI),特别功能磁共振成像(fMRI)的迅猛发展,对颞叶癫痫海马硬化的早期诊断提供了帮助。

关键词 颞叶癫痫 海马硬化 磁共振成像(MRI)

中图分类号 R742

文献标识码 A

DOI 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.02.005

癫痫(epilepsy)是脑神经细胞异常放电冲动,导致突发惊厥、震颤以及一过性意识丧失等为主要表现的一种疾病。癫痫病中有一大类是颞叶癫痫,其中以内侧颞叶癫痫为主,而引起内侧颞叶癫痫最常见的病因就是海马硬化。据报道,在难治性癫痫中,大约70%存在海马硬化。所谓的难治性癫痫,也被称为顽固性癫痫,即在确诊癫痫后无论是使用单药治疗或者多药配伍,持续2~3年癫痫仍无法控制。本文简要介绍了人体海马的解剖、组织学特点以及海马硬化的病理改变,着重阐述了多种磁共振方法对颞叶癫痫海马硬化的诊断价值。

一、海马的解剖、组织学特点

海马(hippocampus)由于其形态相似于海洋生物中的海马故而得名,为内侧颞叶的一部分。海马结构(hippocampal formation, HF)包括海马、齿状回、下托和海马旁回等。海马位于侧脑室下角,靠近基底部,可分为CA1、CA2、CA3、CA4 4个区域,呈C形。齿状回(dentate gyrus)是一个狭长的皮质,仅内侧面没有被海马包围,其3层结构共同开口于门区(hilar区)。下托(subiculum)位于海马和海马旁回之间,由3层向6层皮质移行,共包括旁下托、前下托、下托和下托尖4个部分。海马旁回与旁下托相互延续。

海马的组织结构主要包括传入纤维与传出纤维两个部分,是大脑结构的边缘系统。海马的传入纤维主要包括来自内嗅皮质的纤维穿行通道和起源于隔核的隔核——海马通路。前者所转导的神经冲动大

多终止于CA1区腔隙分子层和齿状回的分子层,后者主要投射到海马齿状回和CA3、CA4区。海马的主要传出纤维是穹窿,其纤维结构可在扣带回、隔核、视前区、乳头体等处终止。此外,海马结构与皮质及皮质下中枢纤维联系也较为紧密^[1]。

二、海马硬化的病理改变

海马硬化(hippocampus sclerosis, HS)这个概念是1964年Falconer等^[2]最先提出的。海马硬化是由于海马萎缩导致的,其组织病理学特点是神经元缺失和胶质增生。经典的HS神经元损失最严重的区域是在CA1区和hilar区(包括CA4),并伴有胶质增生。严重的HS几乎海马的所有亚区神经元都完全丧失,甚至也可能有齿状颗粒细胞层的分散。HS可分为终板硬化型(end folium sclerosis)、经典型(classical hippocampal sclerosis)以及全海马硬化型(total Ammon's horn sclerosis)共3种类型,其中第一种病变最轻,最后一种病变程度最严重。

三、海马硬化的MRI

长期以来,HS的早期定侧与精确定位一直困扰着临床医生。以往主要是通过患者的临床症状和脑电图(EEG)来进行诊断,但由于部分单侧颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)存在双侧互不相关的痫性放电现象,甚至出现对侧放电占优势,因此脑电图对癫痫灶定侧、定位存在较大缺陷。在众多的检查方法中,MRI由于空间分辨率高、无辐射等优点,被广泛应用到HS的检测中。

1. MRI的常规方法:(1)海马结构的体积测量:众所周知,海马硬化的一个重要参考指标就是海马体积的减小。MRI对海马体积的测量能够给予海马形态直观准确的描述,是诊断海马萎缩较为准确的定量

基金项目:黑龙江省自然科学基金资助项目(D201102)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院核磁共振室

通讯作者:刘鹏飞,电子信箱:Pfeiliu@hotmail.com

测定方法,进而可以评估海马的正常生理状态和病理变化^[3]。测量海马体积的方法大体可分为 2 种,即直接法跟间接法。直接法又称为左右海马体积差值法,Jack 等^[4]定义用右侧海马体积减去左侧海马体积的差值来衡量海马是否萎缩,此方法多用于单侧海马硬化的诊断。间接法主要是测量海马体积与颅内容积的比例,主要用于双侧海马硬化的诊断。而在实际中这两种方法往往互相结合才能定诊。Coan 等^[5]使用 3.0T 磁共振对 125 名经目测怀疑为海马硬化海马体积缩小的患者进行海马体积的测量,结果有 119 例患者海马体积萎缩,占受试者的 95%,另有 10 例经目测未发现海马体积有明显异常的患者也被查出海马萎缩。可见,海马结构的体积测量相比目测分析能够提高海马硬化海马萎缩检出的敏感度。(2)海马 T₂ 弛豫时间测量:海马硬化患者中有 65%~95% 可表现为 T₂WI 高信号,尤以 T₂WI FLAIR 为明显。硬化的海马 T₂ 信号增高的原因可能是海马神经元的缺失、胶质细胞增生,使其内部自由水的比例升高,继而引起 T₂ 弛豫时间延长。FLAIR 序列即液体衰减反转恢复序列,它可以将 T₂WI 上表现为高信号的自由水信号抑制掉,这其中就包括了脑脊液(CSF),而在侧脑室颞角旁的海马 T₂WI 信号值几乎不受影响。然而,由于在解剖细节的显示上 FLAIR 图像不及 T₂ 加权相,因此,联合应用 T₂WI 及 FLAIR 图像可更好的显示 HS。早在 1991 年,Berkovic 等^[6]就用磁共振的方法检测出海马硬化患者海马的 T₂WI 信号升高。而 Jackson 等^[7]则定量量化硬化海马的 T₂ 值,他们发现正常海马的 T₂ 值为 99~106ms,相对较小,而海马硬化患者病变的海马 T₂ 值升高,弛豫时间延长。在他们的研究中,79% 的海马硬化患者病灶侧海马的 T₂ 弛豫时间 > 106ms,而病灶侧海马 T₂ 弛豫时间 > 116ms 的则占 65%。海马 T₂ 弛豫时间大于 116ms 的所有患者均被病理和 MRI 证实为海马硬化^[7]。由此可见,海马 T₂ 弛豫时间超过 116ms 可高度提示海马硬化。

另外,Coan 等^[5]还发现,相比专家应用 3.0T MRI 目测检查海马表现正常者,联合应用量化的海马体积和 T₂ 值检查对颞叶内侧癫痫患者海马硬化的检出率可提高 28%,明显高于这两种方法单独使用。

2. MRI 的功能检查方法:(1)磁共振扩散加权成像(diffusion weighted imaging,DWI):海马硬化的病理改变是神经元的缺失和胶质细胞增生,这会使病变海马的结构疏松,有利于水分子的扩散。正是基于这一

点,扩散加权成像(DWI)可以从分子水平去探究海马硬化。Lee 等^[8]对 20 例颞叶癫痫伴单侧海马硬化的患者行 DWI 检查,结果在发作间期 ADC 值的偏侧率为 100%,可见 DWI 对海马硬化的检出具有很高的敏感度。Yoo 等^[9]对 19 名健康志愿者和 18 名经 MR 证实为单侧海马硬化的顽固性颞叶癫痫患者行 DWI 检查,并绘制出相应的 ADC 图。结果显示:①在所有患者中患侧海马的平均 ADC 值显著高于对侧($P < 0.001$);②海马硬化者的平均 ADC 值也明显高于健康志愿者;③在患者中外观表现正常的一侧海马的 ADC 值同样较健康志愿者高($P = 0.045$)^[9]。此外,Wieshmann 等^[10]通过实验还对海马硬化患者与健康志愿者的海马 ADC 值进行了量化,计算得出硬化的海马平均 ADC 值为 $(1.13 \pm 0.17) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,而正常对照组的海马平均 ADC 值为 $(0.91 \pm 0.03) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$,两者之间的差异具有统计学意义。由此可见,磁共振扩散加权成像(DWI)可以从分子水平进一步揭示 HS 的成因,成为检出 HS 的一个行之有效的工具。(2)磁共振扩散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI):扩散张量成像(DTI)是在 DWI 基础上发展起来的,它可以检测白质纤维束的成分、完整性以及离散的程度,这是传统的磁共振方法不能做到的。DTI 的原理是定量量化在不同神经隔之间由布朗运动和扩散关联度引起的水分子的随机运动,是施加扩散敏感梯度场来获取体内水分子扩散运动的张量信息。DTI 常用的参数包括 MD(mean diffusivity)值与 FA(fractional anisotropy)值。MD 值即平均扩散率,它反应的是水分子在相应体素中平均的扩散幅度,其数值大小与组织内水分子扩散的受限程度呈反比;FA 值即各向异性分数,它反应的是水分子扩散各向异性的大小,其数值大小与组织内水分子扩散的各向异性程度呈正比^[11,12]。有研究表明,颞叶癫痫海马硬化患者致痫灶一侧海马的平均 MD 值要高于对侧,并明显高于对照组,而病灶侧海马的平均 FA 值要低于对照组;在患者组与对照组的 MD 不对称指数差异具有统计学意义;常规海马 MRI 表现正常的颞叶癫痫患者也存在双侧海马的 FA 值降低和 MD 值升高,并且 MD 值比 FA 值的变化更为敏感^[13]。Yu 等^[14]还发现,弥散异常不仅仅局限于病灶侧海马,脑内其他组织如同侧颞叶、颞叶外区域、对侧非硬化的海马等均可存在弥散各向异性的改变。而 DTI 成像经后处理后还有一个评价脑功能的重要指标即白质纤维束的走行及疏密情况。Briellmann

等^[15]经研究发现,对于局灶性癫痫患者,语言功能的偏侧性可能与白质纤维束的走行密切相关。Pai等^[16]对12名健康志愿者和15名内侧颞叶癫痫患者进行DTI检查,并使用“种子”体素的方法对脑内白质纤维束进行追踪,发现在海马相关结构的穹窿、扣带回处,健康志愿者的白质纤维束较癫痫患者致密、平滑。而且,这种3D的后处理效果使图像的观察更为清晰、直观。研究认为DTI不仅可预测TLE病例海马的异常,同时可评估由致痫灶引起的相关神经网络的联系与变化。因此,笔者认为利用MRI扩散张量成像对于HS的评估具有重要意义,其不仅可以较好地显示硬化海马微观结构的改变,还可以从整体水平早期发现海马以外的组织结构损伤,更好地指导临床早期诊断和治疗。(3)氢质子磁共振波谱(¹H-magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS)分析:MRS是根据MR化学移位作用,对人体内反应某些代谢功能的特异性标志物进行定量分析。虽然MRS的图像采集方法与传统MRI相似,但由于后处理方法的不同会将各种代谢物的参数转换为相应的谱线。到目前为止,MRS是一种无创活体显示组织代谢的较好的影像学方法。Kuznieck等^[17]认为,氢质子磁共振波谱在癫痫诊断检测方面具有明显的优势。¹H-MRS可以测定脑内多种重要代谢物的浓度,其中与癫痫生化改变密切相关的有N-乙酰天冬氨酸(NAA)、肌酸(Cr)、胆碱(Cho)等。NAA广泛存在于神经元中,是神经元密度及活力的重要标志物,其波峰位于2.02ppm,峰值的降低提示神经元数目减少或活性降低。Cr包含肌酸和磷酸肌酸,波峰位于3.03ppm,因总量相对恒定故常被用作参考值。Cho的波峰位于3.22ppm,是细胞膜更新的重要标志物。Cr和Cho主要存在于星形胶质细胞和少突胶质细胞中,其峰值升高可作为胶质细胞增生的重要指标。所以HS患者¹H-MRS分析呈现NAA峰值降低,Cho或和Cr峰值增高,NAA/(Cr+Cho)比值下降。有研究者用NAA/(Cr+Cho)值做为判定标准,认为其临界值为0.72,若低于此值5%则高度怀疑海马硬化^[18]。进一步研究还发现,如单侧低于该临界值下限,则该侧为致痫侧;若双侧海马硬化,其双侧差值>0.07可定侧,否则则不能定侧^[19]。海马组织结构的微小变化使用常规MRI通常不能早期显示,只有当病变较严重,神经元丢失超过50%,才能表现出形态学及信号的改变。而¹H-MRS却可以及时检测到早期的组织细胞代谢变化^[20]。夏清艳等^[21]经

实验证实,19例常规MRI阴性的内侧颞叶癫痫(mesial temporal lobe epilepsy, mTLE)患者,在海马区的单体素氢质子磁共振波谱(SVS)均显示病灶的存在,病灶可出现在一侧海马或双侧海马同时受累,表现为NAA/(Cho+Cr)比值不同程度的降低,说明当常规MRI上没有发现mTLE患者海马病变时,¹H-MRS就可以表现出异常^[21]。此外,在颞叶癫痫患者中,¹H-MRS能较常规MRI发现更多的双侧病变,据文献报道,约有40%~50%的颞叶癫痫患者存在双侧NAA/(Cho+Cr)比值下降^[17,22],这也得到了术后病理结果的证实。到目前为止其发生机制尚不完全清楚,王志群等^[23]认为,可能是由于一侧致痫灶异常放电,经联合纤维传递到对侧,导致对侧海马及杏仁核等结构出现一过性损伤,短暂的神经元缺失,但致痫灶侧若早期进行相关干预,对侧功能往往都能自行恢复。(4)磁共振动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)技术:足够的血流灌注对于组织进行氧气和营养物质及代谢产物的供应和排泄非常关键,它的正常与否含有器官的活性和功能的重要信息,因此是一个极其重要的生理参数。灌注的下降或异常可作为诊断癫痫等疾病较具特征性的参考标准。目前传统的灌注成像方法如PET、SPECT以及传统的磁共振灌注成像(PWI)等都需要注射入某种放射性化合物作为外源性对比剂,这使得成本高、不方便,存在辐射污染,又有一定的危险性。正是基于上述原因,磁共振动脉自旋标记(ASL)作为一种新兴的技术成为学者广泛研究的热点。ASL技术通过对动脉血进行磁化以作为内源性对比剂,在流经脑组织的过程中被计算机接收信号并采集灌注信息,从而定量测量脑组织的血流灌注情况。该技术作为一种完全无创性的、不需注射对比剂的新的磁共振灌注功能成像方法,结合了功能、影像和解剖三方面的因素,具有高的时间及空间分辨率、造价低、可重复性好等优点^[24]。随着磁共振成像技术的迅猛发展,ASL技术已由最初的定性测量发展到现在的定量测量,其中一个重要的定量参数就是局部脑血流量(region cerebral blood flow, rCBF),利用其对颞叶癫痫海马硬化患者的致痫灶进行脑血流量的定量评估,可以早期发现病灶、早期诊断、早期治疗。Li等^[25]曾使用ASL序列测量过海马的rCBF,证实了该序列可用于定量检测HS患者海马灌注量的可行性。Wolf等^[26]最早使用动脉自旋标记技术对一侧难治性颞叶癫痫患者进行检测,结果发现患者双侧颞叶的rCBF显著不对称,癫痫侧(主要是

海马)的 rCBF 明显较对侧降低。笔者使用 ASL 技术对顽固性癫痫海马硬化的患者进行研究,并分为 3 个实验组,即正常对照组,海马常规 MRI 表现正常的癫痫患者以及常规 MRI 确定为海马硬化的癫痫患者。笔者在研究中发现,上述 3 组在海马的相同区域绘制相同大小的感兴趣区,rCBF 值差异具有统计学意义。此外,郭超等^[27]通过进一步研究发现,无论是左侧还是右侧颞叶癫痫,除相应侧海马受累外,脑内很多结构如海马旁回、梭状回等亦可出现单侧或双侧 rCBF 值下降,但患侧的下降程度和范围均大于对侧,这表明有海马硬化的颞叶癫痫患者由于癫痫的发作会使脑内很多相关结构血流灌注量减低。笔者相信,随着科技的进步,特别是 MRI 技术的迅速发展,ASL 技术会逐渐取代 PET,成为最主要的人脑灌注测量方法,在癫痫等疾病的诊断中发挥更重要的作用。(5) 静息态脑功能磁共振成像 (resting - state functional MRI, rfMRI):虽然磁共振功能成像有很多种,但狭义的 fMRI 仅是只血氧水平依赖 (blood oxygenation level dependent, BOLD) 磁共振成像。而静息态脑功能磁共振成像是指大脑在静息状态下,利用内源性血氧信号进行成像,检测功能相关脑区的低频波动信号,用于静息态脑活动网络的研究。此种方法相比外界刺激的脑功能成像操作更简单,可重复性更好。静息态脑活动网络包括后扣带回、丘脑背侧区、前额叶内侧区、楔叶及楔前叶、海马、部分颞叶等结构,可能认为与情景记忆的提取、对周围环境和自我内省状态的监控以及持续进行的认知和情感过程有关^[28]。由此可见,颞叶癫痫海马硬化的患者很可能存在静息态脑活动网络的改变。Zhang 等^[29]经研究证实,单侧海马硬化患者在背内侧前额叶、内侧颞叶及颞下极网络连接功能降低。而右侧 mTLE 患者双侧颞叶内侧连接功能降低和扣带回后部连接功能增加,提示扣带回后部在右侧颞叶癫痫的网络连接改变中发挥代偿作用,但左侧海马硬化的患者却没有相应的变化。这表明右侧与左侧海马硬化的 mTLE 发病机制可能不同。颞叶癫痫海马硬化的患者中还有一部分人存在语言功能区受损的情况。研究发现,HS 患者支配语言功能的感兴趣区 (region of interest, ROI) 与其他语言功能区连接减少,出现了网络系统的异常。进一步研究还发现,由于语言中枢的优势半球在左侧,因此左侧海马硬化的患者支配语言功能区的网络连接破坏的更加严重,这是形态学磁共振成像无法发现的^[30]。近年来,将脑电图与功能磁共振相结合组成的脑电图 -

功能磁共振 (electroencephalography - correlated functional MRI, EEG - fMRI) 成像对癫痫的研究成为热点。Coan 等^[5]根据 EEG 监测的发作期癫痫样放电及常规 MRI 将内侧颞叶癫痫患者分为 HS (MTLE - HS) 与非 HS (MTLE - NL) 两组。研究发现,MTLE - HS 组和 MTLE - NL 组在同侧颞叶前部及导叶有相对积极的 BOLD,只有 MTLE - HS 组在对侧海马和前扣带回有显著积极的 BOLD,而 MTLE - NL 组相对积极的 BOLD 区域出现在同侧额叶。两组患者在静息态脑活动网络中均存在显著的消极 BOLD,如后扣带回和楔前叶。并且所有积极与消极的 BOLD 区域没有任何的重叠区。由此可见,结合了 EEG 的 fMRI 对内侧颞叶癫痫的研究更加深入,获得的相关信息也更多。

四、展 望

磁共振成像技术由于其良好的空间分辨率、丰富的功能成像方法以及强大的后处理功能等特点,在中枢神经系统、特别是对癫痫的诊断中存在着巨大的优势。我们有理由相信,随着研究的深入和 MRI 成像技术的不断进步,对颞叶癫痫的发现会更早、对癫痫灶的定位会更加精确,从而更好地指导临床进行诊断与治疗。

参考文献

- 1 王志业. 颞叶癫痫海马硬化的 MRI 研究现状 [J]. 国外医学临床:放射学分册,2006,29(1):20-24
- 2 Falconer MA, Serafetinides EA, Corsellis JAN, *et al.* Etiology and pathogenesis of temporal lobe epilepsy [J]. Arch Neurol, 1964, 10: 233-248
- 3 Olson BL, Holshouser BA, Britt W 3rd, *et al.* Longitudinal metabolic and cognitive changes in mild cognitive impairment patients [J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2008, 22(3):269-277
- 4 Jack CR, Sharbrogh FW, Twomey CK, *et al.* Temporal lobe seizures: lateralization with MR volume measurements of the hippocampal formation [J]. Radiology, 1990, 175(2):423-429
- 5 Coan AC, Kubota B, Bergo FPG, *et al.* 3T MRI quantification of hippocampal volume and Signal in mesial temporal lobe epilepsy improves detection of hippocampal sclerosis [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2014, 35(1):77-83
- 6 Berkovic SF, Andermann F, Olivier A, *et al.* Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy demonstrated by magnetic resonance imaging. Ann [J]. Neurol, 1991, 29: 175-182
- 7 Jackson GD, Connelly A, Duncan JS, *et al.* Detection of hippocampal pathology in intractable partial epilepsy: increased sensitivity with Quantitative magnetic resonance T₂ relaxometry [J]. Neurology, 1993, 43(9):1973-1979
- 8 Lee JH, Chung CK, Song IC, *et al.* Limited utility of interictal apparent diffusion coefficient in the evaluation of hippocampal sclerosis [J]. Acta Neurol Scand, 2004, 110: 53-58

- 9 Yoo SY, Chang KH, Song IN, *et al.* Apparent diffusion coefficient value of the hippocampus in patients with hippocampal sclerosis and in healthy volunteers[J]. ANJR, 2002, 23(5): 809 – 812
- 10 Wieshmann UC, Clark CA, Symms MR, *et al.* Water diffusion in the human hippocampus in epilepsy[J]. Magn Reson Imaging, 1999, 17: 29 – 36
- 11 Sundgren PC, Dong Q, Gomez – Hassan D, *et al.* Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications[J]. Neuroradiology, 2004, 46(5): 339 – 350
- 12 Lansberg MG, Thijs VN, Ali JO, *et al.* Evolution of apparent diffusion coefficient, diffusion weighted, and T2 weighted signal intensity of acute stroke[J]. AJNR, 2001, 22(4): 637 – 644
- 13 Salmenpera TM, Simister RJ, Bartlett P, *et al.* High – resolution diffusion tensor imaging of the hippocampus in temporal lobe epilepsy[J]. Epilepsy Research, 2006, 71: 102 – 106
- 14 Yu AH, Li KC, Yu CS, *et al.* Diffusion tensor imaging in medial temporal lobe epilepsy[J]. Chinese Medical Journal, 2006, 119(15): 1237 – 1241
- 15 Briellmann RS, Mitchell LA, Waites AB, *et al.* Correlation between language organization and diffusion tensor abnormalities in refractory partial epilepsy[J]. Epilepsia, 2003, 44(12): 1541 – 1545
- 16 Pai D, Soltanian – Zadeh H, Hua J. Evaluation of fiber bundles across subjects through brain mapping and registration of diffusion tensor data[J]. Neuroimage, 2011, 54 Suppl 1: S165 – 175
- 17 Kuznieck RI, Knowlton RC. Neuroimaging of epilepsy[J]. Semin Neurol, 2002, 22(3): 279 – 288
- 18 Irwan R, Sijens PE, Potze JH, *et al.* Correlation of proton MR spectroscopy and diffusion tensor imaging[J]. Magnetic Resonance Imaging, 2005, 23(8): 851 – 858
- 19 Grob TJ, Novak U, Maisse C, *et al.* Human delta NP73 regulates a dominant negative feedback loop for TAP73 and p53[J]. Cell Death

- Differ, 2001, 8(12): 1213 – 1223
- 20 Kuznieck RI, Knowlton RC. Neuroimaging of epilepsy[J]. Semi Neurol, 2002, 22(3): 279 – 288
- 21 夏清艳, 刘鹏飞, 王巍. 磁共振单体系波谱在颞叶癫痫诊断中的应用[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2008, 42(6): 625 – 628
- 22 Araujo D, Santos AC, Velasco TR, *et al.* Volumetric evidence of bilateral damage in unilateral mesial temporal lobe epilepsy[J]. Epilepsia, 2006, 47(8): 1354 – 1359
- 23 王志群, 李坤成, 王亮等. 颞叶癫痫定位诊断的磁共振波谱研究[J]. 放射学实践, 2007, 22(4): 371 – 375
- 24 Buxton RB. Quantifying CBF with arterial spin labeling[J]. JMRI, 2005, 6: 723 – 726
- 25 Li X, Sarkar SN, Purdy DE, *et al.* Anteroposterior perfusion heterogeneity in human hippocampus measured by arterial spin labeling MRI[J]. NMR Biomed, 2013, 26(6): 613 – 621
- 26 Wolf RL, Alsop DC, Levy – Reis I, *et al.* Detection of mesial temporal lobe hypoperfusion in patients with temporal lobe epilepsy by use of arterial spin labeled perfusion MR imaging[J]. Annals of Neurology, 2001, 1999: 1334 – 1341
- 27 郭超, 郑罡, 陈春晓, 等. 基于动脉自旋标记技术的内侧颞叶癫痫病人脑血流灌注成像研究[J]. 生物物理学报, 2011, 27(11): 975 – 983
- 28 曾自三. 静息态脑功能磁共振成像的研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2012, 29(5): 811 – 813
- 29 Zhang ZQ, Lu GM, Zhong Y, *et al.* Altered spontaneous neuronal activity of the default – mode network in mesial temporal lobe epilepsy[J]. Brain Res, 2010, 1323: 152 – 160
- 30 龙森森, 倪红艳. 静息态脑功能成像临床应用研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2013, 36(3): 217 – 221, 231

(收稿日期: 2014 – 07 – 28)

(修回日期: 2014 – 08 – 19)

(上接第 171 页)

- 5 陈健, 陈昱, 唐勇, 等. 骨桥蛋白及肾功能与冠状动脉病变程度的研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(5): 430 – 433
- 6 Rosenberg M, Meyer FJ, Gruening E, *et al.* Osteopontin predicts adverse right ventricular remodeling and dysfunction in pulmonary hypertension[J]. Eur J Clin Invest, 2012, 42(9): 933 – 942
- 7 Cao DX, Li ZJ, Jiang XO, *et al.* Osteopontin as potential biomarker and therapeutic target in gastric and liver cancers[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(30): 3923 – 3930
- 8 Zeyda M, Gollinger K, Todoric J, *et al.* Osteopontin is an activator of human adipose tissue macrophages and directly affects adipocyte function[J]. Endocrinology, 2011, 152(6): 2219 – 2227
- 9 Gimba ER, Tilli TM. Human osteopontin splicing isoforms: known roles, potential clinical applications and activated signaling pathways[J]. Cancer Lett, 2013, 331(1): 11 – 17
- 10 Miller JD, Chu Y, Castaneda LE, *et al.* Vascular function during prolonged progression and regression of atherosclerosis in mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(3): 459 – 465
- 11 杨松, 周建中, 陈永宏. 阿托伐他汀钙对肾性高血压大鼠骨桥蛋白的影响[J]. 北京大学学报: 医学版, 2010, 42(2): 147 – 150
- 12 Daniele G, Guardado MR, Winnier D, *et al.* The inflammatory status score including IL – 6, TNF – α , osteopontin, fractalkine, MCP – 1

and adiponectin underlies whole – body insulin resistance and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus[J]. Acta Diabetol, 2014, 51(1): 123 – 131

- 13 Nilsson – Berglund LM, Zetterqvist AV, Nilsson – Ohman J, *et al.* Nuclear factor of activated T cells regulates osteopontin expression in arterial smooth muscle in response to diabetes – induced hyperglycemia[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(2): 218 – 224
- 14 Zuo L, Du Y, Gao JL, *et al.* Atorvastatin inhibits hyperglycemia – induced expression of osteopontin in the diabetic rat kidney via the p38 MAPK pathway[J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(4): 2551 – 2558
- 15 Berezin AE, Kremzer AA. Circulating osteopontin as a marker of early coronary vascular calcification in type two diabetes mellitus patients with known asymptomatic coronary artery disease[J]. Atherosclerosis, 2013, 229(2): 475 – 481
- 16 Orlandi A, Bennett M. Progenitor cell – derived smooth muscle cells in vascular disease[J]. Biochem Pharmacol, 2010, 79(12): 1706 – 1713
- 17 Li XD, Chen J, Ruan CC, *et al.* Vascular endothelial growth factor – induced osteopontin expression mediates vascular inflammation and neointima formation via Flt – 1 in adventitial fibroblasts[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(9): 2250 – 2258

(收稿日期: 2014 – 06 – 20)

(修回日期: 2014 – 07 – 28)