

· 疾病诊断与流行病学评估模型 ·

多核磁共振成像助力新冠肺炎疫情防控

李海东^{1, 4, 5†} 陈世桢^{1, 4, 5†} 姜昕² 张定宇³ 周欣^{1, 4, 5*}

1. 中国科学院精密测量科学与技术创新研究院 波谱与原子分子物理国家重点实验室/武汉磁共振中心, 武汉 430071
2. 中国人民解放军总医院第一医学中心 放射诊断科, 北京 100853
3. 武汉市金银潭医院, 武汉 430048
4. 中国科学院大学, 北京 100049
5. 湖北光谷实验室, 武汉 430071

[摘要] 新型冠状病毒肺炎(简称“新冠肺炎”)疫情在全球仍持续处于大流行阶段,目前全球范围内累积确诊病例超5亿。肺部和脑部损伤在新冠肺炎患者中最为常见,一些患者在出院后数周乃至数月仍有相关症状。医学影像技术在受累器官的结构和功能的诊断评估中发挥了重要作用。本文回顾了临床放射学在新型冠状病毒感染引起的肺部和脑部损伤评估中的应用现状,介绍了我们用于新冠肺炎预测与功能评估的新影像技术,进一步阐述了多核肺部磁共振成像原理及其在我国的发展,简述了基于我国自主研发的多核肺部磁共振成像装备对新冠肺炎患者肺部功能改变的定量可视化评估,以及对肺部和脑部损伤之间的关联研究。研究结果表明多核磁共振成像在新型冠状病毒致肺功能损伤评估中具有独特优势,可点亮传统影像的肺部“盲区”。

[关键词] 新冠肺炎;多核磁共振成像;¹²⁹Xe MRI;¹H MRI;肺功能;超极化¹²⁹Xe



周欣 中国科学院精密测量科学与技术创新研究院副院长,研究员,博士生导师。国家自然科学基金创新研究群体项目负责人,国家杰出青年科学基金获得者,国家重大科研仪器研制项目专家委员会委员。主要从事医学影像的新仪器、新技术及活体分子成像方面的研究。在

Proceedings of the National Academy of Sciences、*Science* 子刊等国际知名学术刊物上发表论文150余篇,授权及受理国内外发明专利百余件,2018年获湖北省技术发明奖一等奖、全国十大科技创新人物,2020年获全国创新争先奖等荣誉。



李海东 中国科学院精密测量科学与技术创新研究院副研究员,硕士生导师,中国科学院青年创新促进会会员。主要从事超极化磁共振成像仪器技术研发及应用研究。在 *Science Advances*、*Magnetic Resonance in Medicine*、*NMR in Biomedicine* 等国际知名学术期刊发表SCI论文

20余篇,申请发明专利15余件,已获授权9件,2018年获湖北省技术发明奖一等奖,2014年获国际医学磁共振年会“E. K. Zavoisky Stipend Award”。



陈世桢 中国科学院精密测量科学与技术创新研究院研究员、博士生导师。主要从事磁共振分子影像及肿瘤的多模态影像研究,主要影像手段包括¹⁹F/¹²⁹Xe/¹H MRI和光学成像等。主持国家自然科学基金联合重点项目、多项面上项目等;发表 *Nano Letters*、*Angewandte Chemie, International Edition* 等SCI论文30余

篇,申请中国发明专利21件,已获授权10件;2017年获中国分析测试协会科技奖(第一完成人),先后入选武昌英才计划、中国科学院青年创新促进会、湖北省博士后卓越人才计划、湖北省杰出青年科学基金,湖北省青年拔尖人才等。并在第十八届国际生物物理大会、全国生物磁学会、国际分子影像大会等国内外重要学术会议上做特邀报告。

收稿日期:2022-06-10;修回日期:2022-07-27

† 共同第一作者

* 通信作者,Email: xinzhou@wipm.ac.cn;

本文受到国家自然科学基金项目(91859206, 21921004, 81625011, 81227902)、国家重点研发计划(2018YFA0704000)、湖北省科技重大专项(2021ACA013)和中国科学院关键技术研发团队项目(GJJSTD20200002)的资助。

新型冠状病毒肺炎(Coronavirus Disease 2019, COVID-19),简称“新冠肺炎”,是新型冠状病毒疾病最常见的临床表现,已成为现阶段世界范围内流行的呼吸系统传染性疾 病之一。截止 2022 年 5 月,全球范围内确诊病例已超 5.2 亿例,死亡病例超 620 万例^[1],我国内地确诊已超 200 万例,死亡病例超 1.6 万例^[2]。新冠病毒不仅会对患者的肺造成损伤,还会影响心脏、肾脏以及大脑等重要器官,这导致半数以上患者痊愈后仍存在症状,也就是新冠后遗症,除疲劳、肌无力等主观性症状以外,肺和大脑相关症状最为常见^[3]。

肺是新型冠状病毒(以下简称“新冠病毒”)主要攻击的器官,新冠肺炎康复者常见的肺部后遗症包括呼吸困难、咳嗽、间质型肺炎及肺纤维化等症状或疾病^[3]。之前的研究表明,重症新冠肺炎患者出院后 6 个月后仍存在肺部通气和交换功能的损伤^[4]。对 2020 年国内 1192 名新冠肺炎康复出院者进行了长达两年的随访研究发现 2 年后存在呼吸困难症状的康复者相比出院 6 个月时显著减少,轻症康复者的肺功能可恢复至正常水平,但大多数重症康复者的肺部存在疑似肺纤维化引起的限制性通气障碍和扩散功能障碍^[5]。

相比其他流感和呼吸道疾病,新冠肺炎会带来更高的神经系统疾病风险^[6]。患者康复后,神经系统的常见后遗症包括睡眠异常、味觉和/或嗅觉的持续丧失、认知障碍等症状^[3]。研究发现,即使是新冠肺炎轻中症康复者,大脑也会受到损伤,表现为脑皮质厚度的下降,嗅觉和味觉系统相连脑区的组织损伤,以及其他脑区的弥漫性萎缩,并且出现认知功能的显著下降^[7]。在死于新冠肺炎的患者大脑中,也发现了与阿尔茨海默病患者大脑相同的分子变化^[8]。多数康复者中,嗅觉和味觉丧失在 2 个月内完全恢复^[6],脑雾、注意力不集中和记忆力减退等认知症状在 6 到 9 个月后发生改善^[7]。当前对患新冠肺炎后脑部损伤的相关研究均限于感染后 1 年内,因此目前仍不清楚新冠病毒对于大脑的损伤是否可逆,以及是否会引发更长期的影响。

研究表明,呼吸系统疾病越严重的新冠肺炎患者,神经系统症状和影像学异常的发生率越高^[9-11]。越来越多的证据表明,急性肺损伤患者因低氧血症和/或促炎介质面临更高的脑损伤风险^[12]。因此,新冠病毒可能一方面通过急性期和恢复期的缺氧引发缺氧缺血性脑病、脑血栓等脑血管病^[13],另一方面通过免疫系统产生炎症介质或自身抗体,从而导

致神经系统症状及后遗症^[14]。然而,目前研究主要集中于新冠肺炎住院患者,少见康复患者肺部与脑部后遗症之间的关联性研究。我们的最新研究表明,4 名新冠肺炎重症患者出院 8 个月后,脑白质体积均增加,并且增加程度与肺功能损害程度呈正相关^[15]。但该研究队列规模较小,纳入的脑部影像学特征较少,也未对神经系统症状进行探究。因此,仍需对康复患者肺部与脑部后遗症之间的关联性进行更深入的研究。

1 当前用于新冠肺炎诊断的临床技术

1.1 新冠肺炎临床诊断的主要技术

目前临床用于新冠肺炎诊断的主要方法有实时聚合酶链式反应(Real Time Polymerase Chain Reaction (PCR), RT-PCR)与计算机断层扫描(Computed Tomography, CT)。其中,RT-PCR 阳性是新冠肺炎确诊的金标准,但受采样方法、病情程度等因素影响会出现假阴性。作为新冠肺炎诊断的辅助手段,特别是在临床症状不明显的早期,CT 或高分辨 CT(High Resolution CT, HRCT)由于其在结构成像上的高分辨率,可以快速检测出肺部异常的细微病变,成为了排查新冠病毒感染、判断疾病严重程度的重要影像学方法。COVID-19 患者常见的 CT 影像表现为磨玻璃影,此外还存在不规则边缘、平滑或不规则的小叶间隔增厚、空气支气管征、铺路石样病变及邻近胸膜增厚等症状,少部分表现为结节、囊性病变、细支气管扩张及胸腔积液。不同 COVID-19 阶段的 CT 影像会呈现出进行性改变,具体表现为症状发作后 1 周内,CT 图像迅速演变为双侧和弥漫性病变,此阶段会检测到胸腔积液和淋巴结肿大,但主要表现为磨玻璃影;症状发作后 1~2 周内,磨玻璃影仍是主要的表现形式,但出现了肺实变;在症状发作后 2~3 周内,磨玻璃影和网状结构是主要的影像学表现,同时也可见支气管不张、邻近胸膜增厚、胸腔积液和淋巴结肿大。因此,通过 CT 扫描表现出的肺部异常,有助于在疾病早期及时发现无症状感染者^[16]。

既往冠状病毒感染肺病(如急性呼吸系统综合征和中东呼吸系统综合征)的临床经验表明,COVID-19 患者很可能会出现严重的肺部纤维化病变。因此,对 COVID-19 出院患者的后续评估对于疾病的研究也有着重要意义。研究表明,出院 1 年后的 COVID-19 患者中,大部分 CT 影像上的异常情况均完全消退,但仍有部分患者的 CT 结果会残

留以磨玻璃影为主的影像学表现^[17]。残留病变类型可以进一步分为线状阴影和多灶性网状/囊性病变。

在评估 COVID-19 疾病的改善程度上,肺功能测试(Pulmonary Function Tests, PFTs)的结果也有着重要的意义。研究显示,COVID-19 导致的肺功能改变在 PFTs 中主要表现为受限性通气。部分住院患者在康复出院时,PFTs 的一秒用力呼气量(Forced Expiratory Volume in One Second, FEV1)及用力肺活量(Forced Vital Capacity, FVC)值均低于正常值范围,该情况会持续到长达 6 周^[18],到 6 至 12 个月后才呈现出显著改善^[19]。同时,针对重症患者(重症监护病房住院者)出院 3 个月后的 PFTs 随访表明,大部分重症患者依旧表现出异常的肺部一氧化碳弥散量(Diffusing Capacity For Carbon Monoxide, DL_{CO}),即肺部弥散功能受损^[20]。而针对 COVID-19 儿童患者的 PFTs 随访也发现,尽管 COVID-19 在儿童中的病情较轻,但部分患者的肺功能及弥散功能在感染数月内仍有所受损,炎症过程持续存在^[21]。通过 PFTs 能够得到有别于 CT 的患者肺通气功能相关的重要信息,然而 PFTs 检测中需要受试者配合多次用力吸气和呼气,存在交叉感染的风险,其更多用于出院患者的肺功能评估。

1.2 CT 新技术用于新冠肺炎的进程预测

在新冠肺炎患者的治疗过程中,尽可能早地鉴别出即将发展为重型或者危重症的患者具有重要的意义。肺部 CT 图像在监测新冠肺炎患者病情进展方面扮演着重要的角色。研究表明,新冠肺炎患者的肺部 CT 图像,结合临床和实验室指标,可被用于预测患者的病情进展^[22]。但目前已有的方法都是将肺部 CT 图像中提取出的结构特征输入到统计分析模型或机器学习模型中进行训练,然后进行预测,此方法存在一些不足^[23]:(1) 已有的方法不仅需要大量患者的数据,且缺乏生理学的解释,而这对临床决策非常重要^[24];(2) 已有的方法几乎都只使用了单个时间点的肺部 CT 图像,而最近的一项研究指出,使用两个时间点的肺部 CT 图像进行预测可以获得更好的结果^[25];(3) 已有的方法几乎全部关注于预测疾病的整体进展^[26],如预测患者是否需要进行治疗,预测患者是否会进入重症监护室治疗,或预测患者的死亡率,很难确定新冠肺炎患者即将出现的肺部病灶(例如,新的磨玻璃影和/或肺实变等)的空间位置和大小。针对这些问

题,我们基于两个时间点的肺部 CT 图像,开发了一种新的预测方法来帮助临床医生准确地评估新冠肺炎患者的疾病进展,并能清晰地展示即将形成肺部病灶的局部区域。

新冠肺炎患者的肺部病灶在 CT 结构像上能被观察到之前,通常存在数天的潜伏期。在这段潜伏期,局部肺功能可能已经受损,这种肺功能损伤可以被功能成像方法探测^[27]。我们基于新冠肺炎患者已有的在不同日期采集得到的两次肺部 CT 图像,提出了一种新的 CT 通气功能成像方法,能可视化和定量分析患者的局部肺功能信息,并对患者肺部病灶进展进行评估^[28]。与此同时,我们利用肺功能影像生成患者病灶进展的预测图对局域病灶的进展进行预测,可用于区分患者肺内局部的健康区域和潜在受损的区域,最早能提前 12 天预测患者的肺部局域病灶,同时能清楚地展示和快速地定位即将受肺炎影响的肺内局部区域,帮助临床医生更早地预先判断新冠肺炎患者肺炎的严重程度,并提前制定相应的治疗计划。

1.3 临床磁共振成像用于新冠患者肺功能损伤评估

研究表明,新冠肺炎患者出院后的肺功能可能存在长期受损的现象^[29]。之前关于严重急性呼吸综合征(Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS)的研究表明,出院患者的通气功能仍持续受到了损伤,且这一受损过程可长达数月乃至数年。因此,对出院后的新冠肺炎患者的通气功能进行评估已迫在眉睫。目前已有研究使用 PFTs 对出院后的新冠肺炎患者的通气功能进行了评估^[30,31],但 PFTs 对局部通气功能异常的敏感性有限,并且不能提供功能和结构之间的关系。SPECT(Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT)技术是目前临床进行肺通气功能成像的金标准,并已被用于分析住院期间的新冠肺炎患者的局部通气功能^[4],但 SPECT 方法检查费用昂贵,且具有放射性,而新冠肺炎患者在住院期间可能已接受了多次带放射性的胸部 X 光或 CT 检查,因而 SPECT 方法不适合用于出院后的新冠肺炎患者的常规检查。

我们基于出院后新冠肺炎患者的肺部自由呼吸¹H 磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)的动态图像,提出了一种动态¹H MRI 通气功能成像方法,可生成患者动态通气功能像和动态通气功能参数,用于综合评估出院后患者的局部肺功能信息^[32]。我们提出的基于¹H MRI 的肺通气功能

成像方法简单易推广,成像所需的设备已在临床大面积使用,检查费用相对较低,无需使用造影剂,有望能满足临床对庞大的出院后新冠肺炎患者群体进行局部通气功能评估的需求。与此同时,该方法可对出院后患者的局域动态通气功能进行定量评估,时间分辨率可达 20 毫秒,相比常规的静态通气功能成像,在检测出院后患者的局部通气功能异常上更为敏感。基于 ^1H MRI 的动态通气功能成像可定量评估出院后的新冠肺炎患者的局部通气功能,有望用于诊断部分新冠肺炎出院患者的通气功能异常,并辅助新冠肺炎出院患者的康复治疗。

2 多核肺部磁共振成像用于新冠患者肺功能损伤研究

2.1 多核肺部磁共振成像原理及方法

尽管肺部 CT 能够灵敏地对 COVID-19 导致的肺损伤进行评估,但也存在只能反映肺部结构信息,以及短时间多次扫描带来辐射剂量累积等问题。MRI 相较于其他临床影像技术,具有无侵入、无电离辐射的特点,能够对人体绝大多数器官进行结构与功能成像。但是临床 MRI 只能对生物体内的水(质子, ^1H)进行成像,由于肺部为空腔结构,水密度极低,因此,在对肺部空腔检测时技术难度极大。虽然通过动态成像技术可以间接得到肺部的一些通气功能信息,但其结果受图像后处理影响较大,临床价值较为有限。多核磁共振成像突破常规临床 MRI 系统只能对氢(^1H)原子核成像、成像速度慢等难题,同时利用惰性气体作为造影剂,可以实现肺部空腔气体的直接成像,进而对肺部的结构和功能进行定量可视化检测。

对肺部进行气体磁共振成像,需选择合适的气体造影剂。氙气(^{129}Xe)是大气气体,资源丰富,价格低廉,具有良好的生化惰性,同时具有良好的脂溶性和化学位移敏感性,可以溶解在肺部血液和组织内并产生不同的磁共振信号,在探测生物体的相关功能变化,特别是肺部气血交换功能的探测中具有十分独特的优势。但未经信号增强的 ^{129}Xe 气体无法直接用作造影剂,需要利用自旋交换激光泵技术将其磁共信号进行增强。具体来说,首先将激光光子的角动量转移到电子,然后通过自旋交换碰撞的方式将电子的角动量转移到原子核上,从而将 ^{129}Xe 气体的磁共振信号灵敏度提高 4 个量级以上,克服肺部空腔气体密度比正常组织低三个量级而不能成像的不足,实现肺部气体磁共振成像^[33]。

研究表明健康受试者和患者对吸入 1L 的超极化氙气均表现出良好的安全性和耐受性^[34],在肺部气体成像过程中,受试者通常需吸入 0.3 L 至 1L 的超极化氙气体。

临床 MRI 系统无法对 ^{129}Xe 进行直接成像,因为多核(^{129}Xe)原子核与质子(^1H)在相同磁场下的磁共振信号频率不同,临床 MRI 系统的射频链路均工作在质子频率上。因此,我们研发了升降频多通道射频技术,实现临床 MRI 系统发射射频信号的频率由 ^1H 向 ^{129}Xe 的转变,接收磁共振信号的频率由 ^{129}Xe 向 ^1H 的转变,进而使临床单核(^1H)磁共振成像仪能扩展至多核成像系统,克服了临床 MRI 系统只能对氢(^1H)原子核成像的难题。

2.2 我国多核肺部磁共振成像的发展

多核肺部磁共振成像研究涉及物理、生物、医学等多学科的交叉,门槛较高。国内目前只有中国科学院精密测量科学与技术创新研究院(原武汉物理与数学研究所)开展相关仪器技术研究。在国家自然科学基金国家重大科研仪器设备研制专项(部委推荐)“用于人体肺部重大疾病研究的磁共振成像仪器系统研制”(81227902)、国家杰出青年科学基金(81625011)、创新研究群体项目(21921004)、重大研究计划(91859206)等项目的持续支持下,经过 10 多年的研发,研究团队在自旋交换激光增强气体磁共振成像信号方法、快速成像新方法、多核磁共振成像方法等方面开展了创新性研究,取得了一系列理论突破。提出了激光增强磁共振信号新理念,通过发展失谐光泵新方法、精确分区控温理论等,实现了 ^{129}Xe 磁共振信号增强大于 60 000 倍;发展了肺部气体磁共振成像快速采样及重建的新方法,实现了目前世界上最快人体肺部气体磁共振成像采样速率(3.33 帧/秒),提升了肺部气体呼吸过程的动态评估技术。在此基础上发展的用于人体肺部通气功能、微结构和气血交换功能检测的新方法和理论模型,实现了人体肺部微结构和交换功能等生理学参数的全面评估。多核肺部 MRI 仪器及技术已经成功应用至中国人民解放军总医院、武汉市金银潭医院、武汉同济医院、湖北省肿瘤医院、上海长征医院等多家知名三甲医院开展临床应用研究,对慢阻肺、放射性肺损伤、新冠肺炎、吸烟等肺部重大疾病及相关危险因素导致的肺部生理功能损伤进行定量可视化评价。研发的多核人体磁共振成像装备成果获 2018 年湖北省技术发明一等奖、第二十二届中国国际工业博览会大奖、全国创新争先奖、首届科学探索

奖等,入选李克强总理在中南海主持召开的“国家杰出青年科学基金 25 周年工作座谈会”的代表性成果之一,国家“十三五”科技创新成就展等。

2.3 多核肺部磁共振成像用于新冠出院患者肺功能损伤评估

新冠肺炎疫情发生后,自主研发的多核肺部气体磁共振成像(MRI)装备,在全球首次用于康复治疗患者的肺功能无损、定量、可视化评价设备,以解决 CT 检测存在电离辐射、且无法探测肺部功能的难题。2020 年 3 月至今,研究团队与武汉金银潭医院和武汉同济医院等单位开展了多核肺部功能 MRI 用于新冠肺炎疫情防控的科研攻关,针对肺部不同程度受损的新冠出院患者进行随访研究,目前已累计完成包括轻症、重症、危重症等在内的超 1 000 余人次的扫描。相比于临床最常用的肺部影像手段(肺部 CT),肺部气体 MRI 具有无电离辐射,且能对肺部通气功能、微结构和气血交换功能定量评估等突出特点,使其在新冠出院患者的长期随访中具有较大优势。首先,多核肺部磁共振成像可高灵敏、定量地发现出院患者肺功能的改变,做到早发现早治疗;其次,可动态评估不同康复治疗对出院患者肺功能改善的效果;再次,通过长期随访监测,还可评价新冠肺炎引起的肺功能损伤是否为永久性改变。

我们基于多核肺部气体 MRI 技术对新冠出院患者的肺部通气功能(序列:3D bSSFP;视野,38 cm × 38 cm;采样矩阵,96 × 84,重建为 96 × 96;TR/TE,5.6/2.65 ms;层数,20;层厚,9 mm)、肺部微结构(序列:多 b 值扩散加权成像;b 值,0, 10, 20, 30 s/cm²;视野,38 cm × 38 cm;采样矩阵 64 × 32,压缩感知重建为 64 × 64;TR/TE,15.5/12.5 ms;层数,4;层厚,30 mm)和气血交换功能(序列:化学位移饱和和恢复;交换时间,10~700 ms,共 21 个)进行了定量可视化评估。我们初步的研究发现(图 1),虽然普通症出院患者的肺部 CT 影像和吹气肺功能参数无异常,但其气体 MRI 影像显示通气功能有轻微损伤,气血交换功能明显受损,大部分普通症出院患者的通气和气血交换功能在第 6 个月的随访时有进程性改善^[35]。该研究第一次利用超极化¹²⁹Xe 气体磁共振成像技术对新冠肺炎出院患者的肺功能损伤情况进行了定量可视化评估,为新冠肺炎致肺功能损伤的检测提供了新思路,为新冠肺炎出院患者的康复治疗提供了依据。肺部气体 MRI 可无创获取一系列的肺通气和气血交换功能等参数,能有效辅助临床医生对患者进行分组、分层分析,评价患者

的预后康复情况,为服务新冠患者的临床康复治疗提供了科技支撑,也是现有临床影像技术的重要补充。

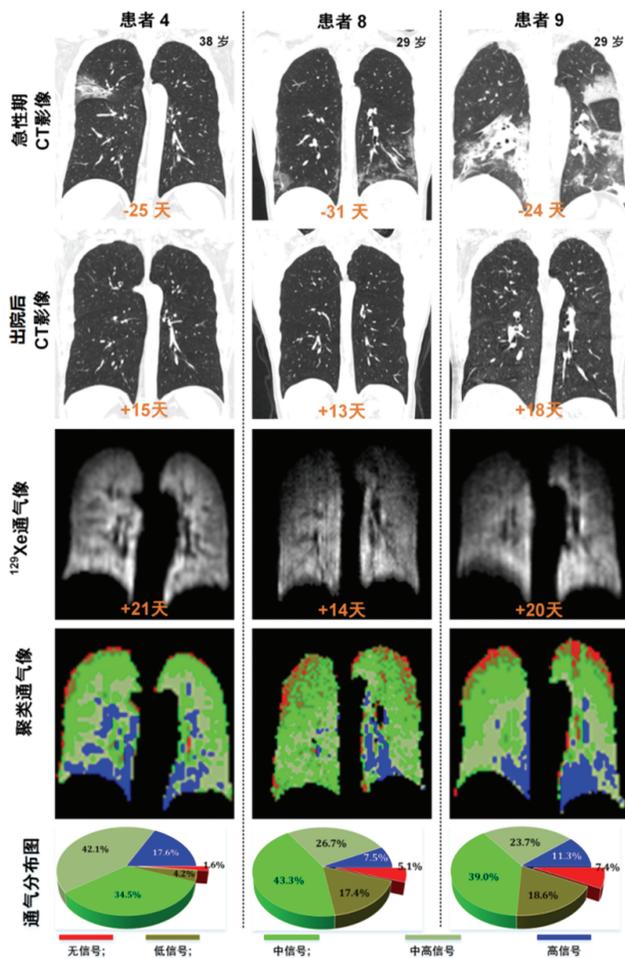


图 1 三名新冠出院患者的典型肺部影像^[35]:从上到下依次为:肺炎急性期时肺部 CT 图像、恢复期最后的肺部 CT 图像(出院前后)、对应的肺部气体 MRI 影像和肺部通气功能影像(红色表示通气功能受损;棕色表示通气功能受限;绿色、苹果绿和蓝色表示通气功能正常)

3 新冠病毒致脑部损伤研究

3.1 当前新冠病毒致脑损伤研究当前现状

自新冠肺炎疫情全球大流行以来,已经发现多种神经系统并发症与新冠病毒感染有关,其中头痛、嗅觉丧失和味觉障碍是新冠病毒感染最普遍神经系统症状^[36]。更严重的神经系统并发症,如急性脑炎、昏迷、中风、格林-巴利综合症等症状也有报道^[37,38]。这些神经系统症状的发生可能是由于病毒穿过血脑屏障后直接对神经系统造成了影响,亦或是由于免疫系统介导的炎症反应间接对大脑造成了损伤^[39,40]。

研究证明新冠病毒可以进入并感染大脑,例如在患者的脑脊液和脑组织中检出新冠病毒的基因组

序列^[41,42],但是新冠病毒突破血脑屏障的机制尚不清晰。一些研究认为血管收缩转化酶(Angiotensin-converting Enzyme 2, ACE2)在新冠病毒穿过血脑屏障和中枢神经系统组织渗透中起重要作用^[43,44]。也有学者提出新冠病毒刺突蛋白 S1 可以使用其他糖蛋白作为受体或者辅助受体,包括亲环蛋白、二肽基肽酶-4 和葡萄糖调节蛋白 78(Glucose Regulated Protein-78, GRP78)^[45,46]。美国国立卫生研究院在 2021 年 12 月发表了对 44 名新冠肺炎患者的尸检报告。报告结果显示,在无症状或者轻症新冠病毒感染的患者体内发现了广泛的新冠病毒分布,并且病毒复制不仅局限于肺部,还存在于肺外组织中,例如中枢神经系统的大脑皮层、丘脑、硬脑膜等^[42]。这些数据证明新冠病毒会导致全身感染,并在体内持续数月。

除了在大脑中和脑脊液中检测到新冠病毒之外,英国 Biobank 对新冠患者的大脑影像学研究发现,感染新冠病毒后的大脑影像学也出现了一系列的变化^[7]。对比感染前后的脑部 MRI 结果,发现感染新冠病毒后大脑整体体积变小,皮质和海马旁回的灰质厚度和组织对比度减少,并且嗅觉皮层功能相关区域的组织损伤标志物发生较大变化^[7]。这与感染新冠病毒后的临床症状相符合。需要进一步的研究以确定这些大脑的变化是否会长期存在以及是否会发生逆转。

通过研究新冠病毒感染后的大脑微血管病理学,发现新冠病毒可能通过影响大脑内皮功能,减少大脑血液灌注来损害中枢神经系统^[47],从而出现神经系统的症状。数据发现,新冠病毒的主蛋白酶(Mpro)通过切割宿主细胞 NEMO 蛋白,使 NEMO 蛋白失去功能,诱导人脑内皮细胞的死亡和小鼠弦血管的出现。NEMO 蛋白调节 NF- κ B 信号通路,其缺失会导致血管稀疏,血液灌注减少和血脑屏障破坏^[15]。

3.2 新冠病毒致的脑和肺损伤关联研究

根据武汉的第一手证据,除肺部症状外,36.4% 的新冠肺炎患者出现神经症状。COVID-19 通常会导​​致不可逆的气流限制,从而导致大脑供氧减少。由于大脑对动脉氧浓度的变化极为敏感,因此不可避免地出现低氧应激。此外,COVID-19 重症患者常有多器官炎症,而这可能会加重神经元的损伤。然而目前还没有新冠病毒致的脑和肺损伤的关联研究报道,因此迫切需要对此进行进一步的研究。在前期的工作中,我们通过肺部¹²⁹Xe 气体 MRI 和

脑¹H MRI 结合,探讨了重症新冠患者的脑部微结构变化与肺部功能损害之间的关系。利用超极化¹²⁹Xe 肺部气体 MRI 可同时获得肺的微结构参数及肺部的关键功能参数(图 2)。这些重要的生理参数包括气血交换时间常数(T)、肺组织间隔厚度(d)和血细胞比容(Hct)。同时,还计算了交换时间为 100 ms 时来自红细胞(RBC)的 Xe 信号与来自间质组织/血浆(TP)的 Xe 信号的比率(RBC/TP)。此外,利用超极化¹²⁹Xe 扩散加权 MRI(DW-MRI)来计算肺微结构参数,包括肺泡半径(R)、平均线性截距(Lm)和表面体积比(SVR)。图 2 的上图说明了大脑¹H MRI 的标准化分割,利用 MATLAB 对图像进行分割后,计算脑灰质(GMV)、白质(WMV)和脑脊液的体积。通过校正颅内体积,对估计的灰质、白质和脑脊液的整体体积进行进一步归一化计算。结合肺功能参数和脑灰质体积(GMV)的动态变化,我们发现新冠恢复患者的肺部气血交换时间与 GMV 呈显著正相关^[15]。这是由于新冠病毒可导致肺部的炎症和缺氧,而患者脑内氧供应的减少是神经元损伤的原因之一,结合临床的神经症状也提示新冠患者可能有脑部的损伤。我们推断患者脑部灰质体积的升高可能是由于持续缺氧引起的脑水肿所致,同时肺部的功能如气血交换功能也有一定的损害。

两位 COVID-19 重症出院患者 8 和患者 9 出院后的¹H 脑 MRI、肺 CT 图像和¹²⁹Xe 肺部气体 MRI 如图 3 所示。4 月 14 日,患者 9 在双侧枕叶的直回和皮质下白质(红色方框区)出现异常病变,伴有轻微的高信号 T₂ FLAIR 信号。12 月 18 日出现异常病灶信号(黄色方框区域)。CT 图像显示,右上叶的絮状毛玻璃密度影(红色圆圈区域)逐渐减少(黄色圆圈区域)并最终消失。在此期间,患者的肺部气—血交换时间从 64.7 ms 减少到 36.0 ms,表明肺功能逐渐恢复。患者 8 在左额叶显示小部分异常信号,并持续了 8 个月。CT 显示其双肺大面积高密度影未完全消失,因此其肺功能并没有完全恢复。这些结果与¹²⁹Xe 肺部气体 MRI 得到的肺功能参数的变化是一致的。

随着新冠病毒的变异,其致死率和传播能力发生了一系列的改变。日本有学者在动物研究中发现 Omicron 毒株相较于新冠原生毒株和 Delta 毒株,其毒力有所下降^[48],Omicron 在小鼠和仓鼠肺部的传染性受到限制,造成肺部损伤的能力下降。然而,基于多核磁共振成像评价不同新冠毒株造成的肺损

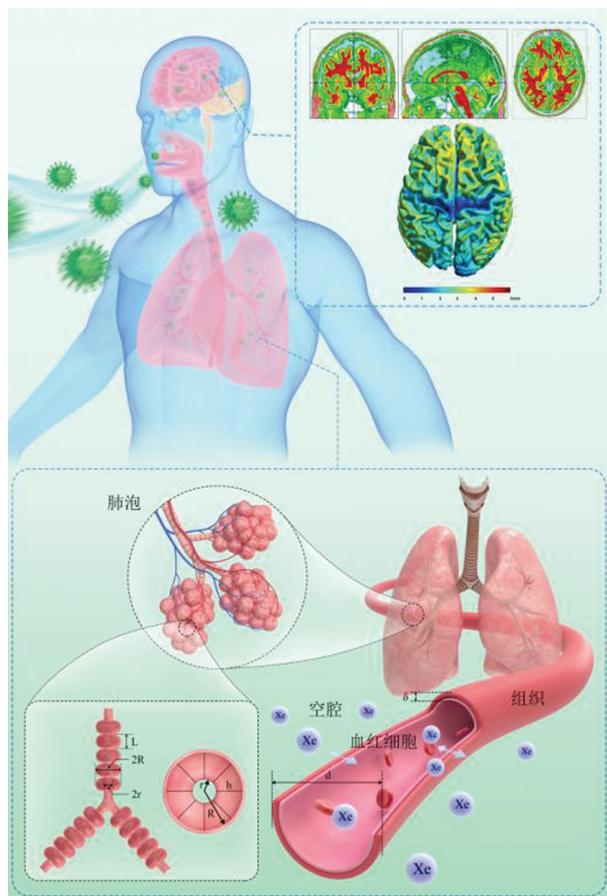


图2 脑部 ^1H MRI(上图)和超极化 ^{129}Xe 肺部气体 MRI(下图)的示意图。上图显示了患者的脑部 ^1H MRI图像及其标准化分割。下图显示了肺部的关键生理参数和肺部微结构的主要参数,主要包括肺泡内径(r)、肺泡外径(R)和肺泡深度(h),隔膜总厚度(d)、肺部的气血交换时间常数(T)和红细胞压积(Hct)^[15]

伤的差异还未见报道,这也是未来研究的重点。但是,有研究发现新冠病毒感染的轻症患者也会出现脑部的损伤^[49]。通过使用基因工程小鼠模拟新冠病毒感染的轻症患者,发现感染新冠病毒七周内脑脊液中促炎因子和趋化因子持续升高。在持续升高的趋化因子中,CC 修饰趋化因子(C-C Motif Chemokine Ligand 11, CCL11)与神经系统认知功能受损相关。此外,在小鼠轻度感染新冠病毒后,发现海马神经受损,少突胶质细胞减少和脱髓鞘,这些症状至少持续7周^[50]。这些数据证明即使是轻微的新冠病毒感染后也会出现持久的神经系统症状。

4 结 语

新冠肺炎疫情在我国内地已得到很好的控制,

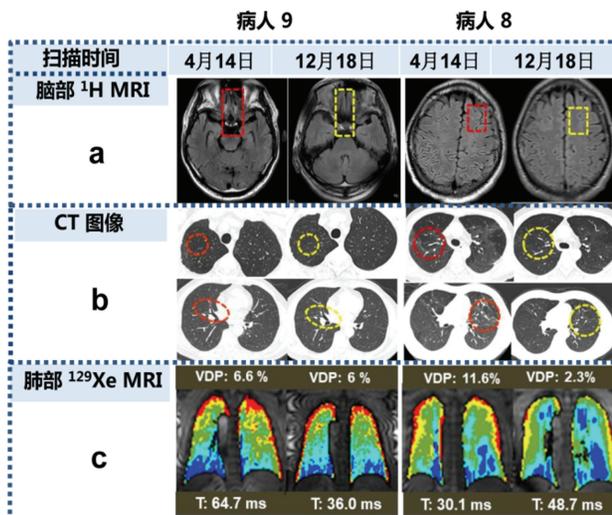


图3 两位新冠重症患者出院后的脑部 ^1H MRI(a)、肺部 CT 影像(b)和 ^{129}Xe 肺部气体 MRI(c)^[15]

但在全球范围内仍然处于大流行阶段,我国仍然面临较为严峻的输入病例导致的疫情扩散。新冠病毒导致的器官损伤会持续数周、数月,甚至数年。影像技术在新冠病毒导致的器官损伤(如肺和脑部等)临床诊断中发挥了不可替代的优势,但当前的临床常用的影像技术在新冠患者的康复随访中存在一定的局限,如 CT 的电离辐射剂量问题等。多核肺部磁共振成像新技术在肺部交换功能的诊断中具有独特的优势,可为新冠病毒导致的器官损伤提供更多的功能信息以辅助诊断、康复管理等。与此同时,结合大数据和人工智能等图像后处理技术,将不同模态的影像数据和临床数据进行交叉对比分析,实现对新冠病毒导致的器官损伤诊断和进展预测。

参 考 文 献

- [1] Organization WH. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. (2022-05-27)/[2022-05-29]. <https://covid19.who.int/>.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 截至5月28日24时新型冠状病毒肺炎疫情最新情况. (2022-05-29)/[2022-05-29]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202205/ac66476324994b17806441c858574a80.shtml>.
- [3] Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, 2021, 27(4): 601–615.
- [4] Verger A, Bahloul A, Melki S, et al. Tracheobronchitis signs observed on ventilation lung scintigraphy during the course of COVID-19 infection. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2020, 47(11): 2709–2710.

- [5] Huang LX, Li X, Gu XY, et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2022, DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00126-6.
- [6] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Beckers E, et al. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *Journal of Internal Medicine*, 2021, 290(2): 451—461.
- [7] Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*, 2022, 604(7907): 697—707.
- [8] Reiken S, Sittenfeld L, Dridi H, et al. Alzheimer's-like signaling in brains of COVID-19 patients. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*, 2022, 18(5): 955—965.
- [9] Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, et al. Brain MRI findings in patients in the intensive care unit with COVID-19 infection. *Radiology*, 2020, 297(1): E232—E235.
- [10] Mao L, Jin HJ, Wang MD, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 2020, 77(6): 683—690.
- [11] Mahammedi A, Ramos A, Bargalló N, et al. Brain and lung imaging correlation in patients with COVID-19: could the severity of lung disease reflect the prevalence of acute abnormalities on neuroimaging? A global multicenter observational study. *American Journal of Neuroradiology*, 2021, 42(6): 1008—1016.
- [12] Raabe A, Wissing H, Zwissler B. Brain cell damage and S-100B increase after acute lung injury. *Anesthesiology*, 2005, 102(4): 713—714.
- [13] Gentile F, Bocci T, Coppola S, et al. Putative role of the lung-brain axis in the pathogenesis of COVID-19-associated respiratory failure: a systematic review. *Biomedicines*, 2022, 10(3): 729.
- [14] Marshall M. COVID and the brain: researchers zero in on how damage occurs. *Nature*, 2021, 595(7868): 484—485.
- [15] Chen SZ, Lan YN, Li HD, et al. Relationship between lung and brain injury in COVID-19 patients: a hyperpolarized ^{129}Xe -MRI-based 8-month follow-up. *Biomedicines*, 2022, 10(4): 781.
- [16] Pan F, Yang L, Liang B, et al. Chest CT patterns from diagnosis to 1 year of follow-up in patients with COVID-19. *Radiology*, 2022, 302(3): 709—719.
- [17] Shi HS, Han XY, Jiang NC, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020, 20(4): 425—434.
- [18] Fumagalli A, Misuraca C, Bianchi A, et al. Pulmonary function in patients surviving to COVID-19 pneumonia. *Infection*, 2021, 49(1): 153—157.
- [19] Fumagalli A, Misuraca C, Bianchi A, et al. Long-term changes in pulmonary function among patients surviving to COVID-19 pneumonia. *Infection*, 2022, 50(4): 1019—1022.
- [20] González J, Benítez ID, Carmona P, et al. Pulmonary function and radiologic features in survivors of critical COVID-19: a 3-month prospective cohort. *Chest*, 2021, 160(1): 187—198.
- [21] Öztürk GK, Beken B, Doğan S, et al. Pulmonary function tests in the follow-up of children with COVID-19. *European Journal of Pediatrics*, 2022, 181(7): 2839—2847.
- [22] Wynants L, van Calster B, Collins GS, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *British Medical Journal*, 2020, 369: m1328.
- [23] Feng ZC, Yu QZ, Yao SH, et al. Early prediction of disease progression in COVID-19 pneumonia patients with chest CT and clinical characteristics. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 4968.
- [24] Chassagnon G, Vakalopoulou M, Battistella E, et al. AI-driven quantification, staging and outcome prediction of COVID-19 pneumonia. *Medical Image Analysis*, 2021, 67: 101860.
- [25] Pu JT, Leader JK, Bandos A, et al. Automated quantification of COVID-19 severity and progression using chest CT images. *European Radiology*, 2021, 31(1): 436—446.
- [26] Wu QX, Wang S, Li L, et al. Radiomics Analysis of Computed Tomography helps predict poor prognostic outcome in COVID-19. *Theranostics*, 2020, 10(16): 7231—7244.
- [27] Cobes N, Guernou M, Lussato D, et al. Ventilation/perfusion SPECT/CT findings in different lung lesions associated with COVID-19: a case series. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2020, 47(10): 2453—2460.

- [28] Wang C, Huang L, Xiao S, et al. Early prediction of lung lesion progression in COVID-19 patients with extended CT ventilation imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2021, 48(13): 4339—4349.
- [29] Mo XN, Jian WH, Su ZQ, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *The European Respiratory Journal*, 2020, 55(6): 2001217.
- [30] Guler SA, Ebner L, Aubry-Beigelman C, et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *The European Respiratory Journal*, 2021, 57(4): 2003690.
- [31] Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*, 2021, 76(4): 399—401.
- [32] Wang C, Li HD, Xiao S, et al. Abnormal dynamic ventilation function of COVID-19 survivors detected by pulmonary free-breathing proton MRI. *European Radiology*, 2022, 32(8): 5297—5307.
- [33] Walker TG, Happer W. Spin-exchange optical pumping of noble-gas nuclei. *Reviews of Modern Physics*, 1997, 69: 629—642.
- [34] Driehuys B, Martinez-Jimenez S, Cleveland Z, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: safety and tolerability of hyperpolarized ^{129}Xe MR imaging in healthy volunteers and patients. *Radiology*, 2012, 262(1): 279—289.
- [35] Li HD, Zhao XC, Wang YJ, et al. Damaged lung gas exchange function of discharged COVID-19 patients detected by hyperpolarized ^{129}Xe MRI. *Science Advances*, 2021, 7(1): eabc8180.
- [36] Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. *Clinical Infectious Diseases*, 2020, 71(15): 889—890.
- [37] Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *The Lancet Psychiatry*, 2020, 7(10): 875—882.
- [38] Chou SHY, Beghi E, Helbok R, et al. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with COVID-19—A report for the GCS-NeuroCOVID consortium and the ENERGY consortium. *JAMA Network Open*, 2021, 4(5): e2112131.
- [39] Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *The Lancet Neurology*, 2020, 19(9): 767—783.
- [40] Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, 2020, 92(6): 552—555.
- [41] Karvigh SA, Vahabizad F, Mirhadi MS, et al. COVID-19-related refractory status epilepticus with the presence of SARS-CoV-2 (RNA) in the CSF: a case report. *Neurological Sciences*, 2021, 42(7): 2611—2614.
- [42] Chertow D, Stein S, Ramelli S, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain. *Research Square*, 2021, DOI: doi.org/10.21203/rs.3.rs-1139035/v1.
- [43] Mittal A, Manjunath K, Ranjan RK, et al. COVID-19 pandemic: insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLoS Pathogens*, 2020, 16(8): e1008762.
- [44] Pennisi M, Lanza G, Falzone L, et al. SARS-CoV-2 and the nervous system: from clinical features to molecular mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(15): 5475.
- [45] Erickson MA, Rhea EM, Knopp RC, et al. Interactions of SARS-CoV-2 with the blood-brain barrier. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(5): 2681.
- [46] Ibrahim IM, Abdelmalek DH, Elshabat ME, et al. COVID-19 spike-host cell receptor GRP78 binding site prediction. *Journal of Infection*, 2020, 80(5): 554—562.
- [47] Wenzel J, Lampe J, Müller-Fielitz H, et al. The SARS-CoV-2 main protease M^{pro} causes microvascular brain pathology by cleaving NEMO in brain endothelial cells. *Nature Neuroscience*, 2021, 24(11): 1522—1533.
- [48] Miyamoto S. Nuclear initiated NF- κ B signaling: NEMO and ATM take center stage. *Cell Research*, 2011, 21(1): 116—130.
- [49] Kawaoka Y, Uraki R, Kiso M, et al. Characterization and antiviral susceptibility of SARS-CoV-2 Omicron BA. 2. *Nature*, 2022, 607:119—127.
- [50] Fernández-Castañeda A, Lu P, Geraghty AC, et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. *Cell*, 2022, 185(14):2452—2468.

Multi-Nuclei Magnetic Resonance Imaging Assists Prevention and Control of COVID-19 Pandemic

Haidong Li^{1, 4, 5†} Shizhen Chen^{1, 4, 5†} Xin Lou² Dingyu Zhang³ Xin Zhou^{1, 4, 5*}

1. *State Key Laboratory of Magnetic Resonance and Atomic and Molecular Physics/National Center for Magnetic Resonance in Wuhan, Innovation Academy for Precision Measurement Science and Technology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430071*
2. *Department of Radiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853*
3. *Jin Yin-tan Hospital, Wuhan 430048*
4. *University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049*
5. *Optics Valley Laboratory, Hubei 430074*

Abstract Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is still an ongoing global pandemic, and so far more than 500 million confirmed cases have been reported around the world. Lung and brain injuries are the most common clinical symptoms in patients with COVID-19, and some patients might suffer the symptoms of long COVID for more than weeks or even months after discharge from hospital. Medical imaging techniques have played an important role in diagnosing and evaluating the structure and functional changes of the damaged organs caused by COVID-19. Herein, we briefly reviewed the applications of clinical imaging techniques for assessing the brain and lung injuries caused by SARS-CoV-2 virus, and the new methods we developed for predicting the COVID-19 pneumonia progress and pulmonary function evaluation based on the clinical imaging techniques. Additionally, we also reviewed the development of multi-nuclei magnetic resonance imaging (MRI) in China, and its applications for quantitative evaluation of pulmonary function injury caused by COVID-19 using our self-developed multi-nuclei MRI instruments. These results showed that the technique of multi-nuclei MRI could light up the “black hole” of the lung in MRI, and has unique advantages in quantitatively evaluating pulmonary function injury caused by COVID-19.

Keywords coronavirus disease 2019 (COVID-19); multi-nuclei magnetic resonance imaging; ^{129}Xe magnetic resonance imaging; ^1H magnetic resonance imaging; pulmonary function; hyperpolarized ^{129}Xe

(责任编辑 魏鹏飞 张强)

* Corresponding Author, Email: xinzhou@wipm.ac.cn