

## 基于体素的形态学分析在脊髓损伤中的研究进展

包书圣<sup>1</sup>, 赵璨<sup>2,3</sup>, 包星星<sup>1</sup>, 饶家声<sup>1,4</sup>

1. 北京航空航天大学生物与医学工程学院生物材料与神经再生北京市重点实验室, 北京 100083; 2. 中国康复科学所康复工程研究所, 北京 100068; 3. 首都医科大学康复医学院, 北京 100068; 4. 北京航空航天大学生物医学工程高精尖创新中心, 北京 100083

**【摘要】**创伤性脊髓损伤(SCI)通常会导致大脑皮质发生继发性损害,造成神经元凋亡或萎缩。基于体素的形态学(VBM)技术凭借其无创性、精确性的优点,已在SCI患者大脑微观结构变化的研究中得到了广泛应用。本文主要从损伤后皮质萎缩情况及其与患者临床表现间相关性的横向研究结果,损伤早期进行性神经退变的时空模式及其对患者临床结果预测能力的纵向研究结果,损伤持续时间(亚急性、慢性等)、损伤严重程度(完全性、不完全性等)、临床康复情况(感觉运动功能、神经性疼痛等)等因素对研究结果的不同影响这3个方面对VBM在SCI中的研究进展进行综述,并指出未来研究应进一步提高VBM技术的可靠性,同时完善研究方案的设计,以促进VBM在脑功能探索和SCI康复治疗中的作用。

**【关键词】**脊髓损伤;脑结构;基于体素的形态学;综述

**【中图分类号】**R318

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2021)09-1072-05

### Advances in the research of spinal cord injury using voxel-based morphometry

BAO Shusheng<sup>1</sup>, ZHAO Can<sup>2,3</sup>, BAO Xingxing<sup>1</sup>, RAO Jiasheng<sup>1,4</sup>

1. Beijing Key Laboratory for Biomaterials and Neural Regeneration, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100083, China; 2. Institute of Rehabilitation Engineering, China Rehabilitation Science Institute, Beijing 100068, China; 3. School of Rehabilitation, Capital Medical University, Beijing 100068, China; 4. Beijing Advanced Innovation Center for Biomedical Engineering, Beihang University, Beijing 100083, China

**Abstract:** Traumatic spinal cord injury (SCI) usually induces secondary damages to the cerebral cortex, leading to neuronal apoptosis and atrophy. Voxel-based morphometry (VBM) has been widely applied in research of cerebral microstructural alterations in SCI patients for its non-invasion and accuracy. Herein the advances in the research of SCI using VBM are reviewed from 3 main aspects: (1) the cross-sectional study on post-injury cortical atrophy and its correlation with clinical manifestations of patients, (2) the longitudinal study on the spatiotemporal pattern of progressive neurodegeneration in the early stage after injury and its ability to predict the clinical outcomes, (3) the effects of disease duration (sub-acute, chronic, etc.), injury severity (complete, incomplete, etc.) and clinical rehabilitation (sensory motor function, neuropathic pain, etc.) on research results. The reliability of VBM technology and the design of research scheme should be further improved in future researches for promoting the role of VBM in brain function exploration and SCI rehabilitation treatment.

**Keywords:** spinal cord injury; brain structure; voxel-based morphometry; review

### 前言

创伤性脊髓损伤(Spinal Cord Injury, SCI)是由

外伤引起的脊髓结构与功能的损伤,会导致损伤水平以下感觉、运动功能的损害,对患者造成严重的生理、心理伤害,给家庭与社会带来巨大的经济负担<sup>[1]</sup>。长期以来,对SCI的研究都主要聚焦于受损水平的局部结构、功能重建<sup>[2]</sup>。而随着实验设备和方法的改进,有研究发现SCI同样会引起脑内神经结构与功能的可塑性改变<sup>[3-6]</sup>,这些变化可能会对SCI患者的康复治疗产生重要的影响。

基于体素的形态学(Voxel-based Morphometry, VBM)是一种基于高分辨率3D T<sub>1</sub>加权图像的全脑组织形态学分析方法<sup>[7]</sup>,能够逐体素地定量计算分析脑

**【收稿日期】**2021-03-12

**【基金项目】**国家自然科学基金(31970970, 31900980);中央高校基本科研业务费(YWF-21-BJ-J-811);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(2021CZ-10)

**【作者简介】**包书圣,硕士,研究方向:神经影像技术, E-mail: baosscn@126.com

**【通信作者】**饶家声,博士,讲师,研究方向:生物医学信息及数据处理技术, E-mail: raojchina@126.com

灰、白质的体积,敏感地检测出大脑形态的局部变化,精确显示其它常规影像学方法难以检测到的细微结构改变<sup>[8]</sup>,为监测SCI的继发性脑损伤提供有力工具。本文主要针对VBM在SCI患者大脑微观结构变化研究中的应用展开综述。

## 1 SCI患者大脑的病理性变化

近年来的研究表明SCI会对大脑产生复杂的结构、功能方面的影响。一些研究者从细胞层面对这种变化进行了分析,Sobrido-Camean等<sup>[9]</sup>发现SCI患者的大脑内细胞凋亡机制可能会被激活,caspase-8抗体与Fas受体在这种激活机制中发挥重要作用,它们的活性对于SCI患者的大脑神经元正常结构功能的维持意义重大。De Berdt等<sup>[10]</sup>表明局部促炎性细胞因子的产生也可能加剧SCI的继发性损伤,诱发进行性的脱髓鞘和神经变性。还有一些研究采用神经影像学方法来对这些变化进行观测,Guo等<sup>[11]</sup>使用弥散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)测量颈髓损伤和胸髓损伤患者脑区的胼胝体、上纵束、丘脑后辐射等多个区域的弥散特性,以评估其微观结构变化,结果发现两组患者大脑的多个部位均存在不同程度的损伤,且颈髓损伤后的白质损害相比胸髓损伤更为严重,这种差异在丘脑后辐射区域表现尤为突出,这可能显示了损伤水平对损伤后白质脱髓鞘程度的影响。Jirjis等<sup>[12]</sup>对SCI大鼠的DTI研究也发现了损伤后大脑内皮质脊髓束(Corticospinal Tract, CST)区域弥散特性的变化。

这些研究的结果提示SCI患者的大脑会发生继发性的损伤,这些损伤程度严重,范围广泛,与患者感觉、运动功能恢复息息相关。虽然当前已可通过多种手段对其进行观测,但如何实现尽可能精确的监测对于阐明SCI患者神经修复的机制及预测临床结果十分重要。VBM技术凭借其无创性、精确性的优点,已在SCI患者大脑微结构的研究中得到了较为广泛的应用。

## 2 SCI的横向VBM研究

早在2004年,就有研究者将VBM技术应用于SCI,Crawley等<sup>[13]</sup>分别使用手动测量和自动VBM测量的方法对颈髓损伤患者的初级运动皮质(Primary Motor Cortex, M1)的灰、白质体积变化进行了探索,VBM结果显示患者大脑M1的灰质体积相较对照者虽有降低,但幅度很小,只有3.8%,不具有统计学意义,因此认为SCI患者大脑M1内更可能发生了功能重塑而非解剖结构的改变。Jurkiewicz等<sup>[14]</sup>则对颈髓损伤患者的初级躯体感觉皮质(Primary

Somatosensory Cortex, S1)进行了研究,结果发现患者的双侧S1的灰质体积出现了明显降低,表明SCI患者的大脑S1内可能会出现皮质萎缩。Wrigley等<sup>[15]</sup>对完全性胸髓损伤后人运动皮质的解剖学变化展开了较为系统的研究,通过VBM检测发现患者在M1、内侧前额叶皮质和前扣带回(Anterior Cingulate Cortex, ACC)内的灰质体积下降,对相同区域内DTI结果的分析也得到了同样的结论。他们认为先前的VBM研究中之所以难以检测到M1中显著的灰质体积改变,可能是由于患者的损伤严重程度较为混杂,既包括完全性损伤,又包括不完全性损伤。这些研究对SCI患者大脑皮质的体积变化进行了初步探索,发现大脑M1、S1等区域可能存在的萎缩,但他们大都止步于对损伤后大脑本身结构的观测,而未对皮质萎缩与患者临床表现间潜在的相关性做更深入的研究。

Freund等<sup>[16]</sup>采用脊髓横截面面积测量、VBM、基于体素的皮质厚度测量等方法对颈髓损伤后脊髓和大脑的解剖结构变化进行全面的横向研究,并分析这些指标与患者上、下肢功能表现间的相关性。结果表明相较于对照组,患者的脊髓横截面面积减少了约30%,锥体、左小脑脚区域的白质体积和M1、S1区域的灰质体积显著较低,且在M1、S1区域还存在皮质变薄的现象。更大的脊髓面积以及M1中更高的灰质体积与患者的临床表现之间显著相关。在其后续研究中,他们还将VBM应用于颅皮质脊髓束的DTI图像分析<sup>[17-18]</sup>,并在患者的锥体、内囊、M1区域检测到了显著的部分各向异性降低,在大脑脚区域检测到了显著的轴向弥散率降低,在锥体和大脑脚区域检测到了显著的径向弥散率降低,这一般被认为是由轴突变性和脱髓鞘所导致<sup>[19]</sup>。同样,他们也发现了这些弥散特性变化与脊髓面积萎缩、上肢运动功能障碍之间的相关性<sup>[18]</sup>。Freund等<sup>[16-18]</sup>的一系列实验系统地揭示了SCI患者大脑皮质萎缩(微观结构)与脊髓本身形态(宏观结构)、临床表现评分(功能评价)等多项指标间的潜在联系,表明对大脑微观结构的VBM研究有潜力用于对患者损伤程度的监测。但这些研究也存在一个问题,即它们大都是对单一时间点的患者进行横向研究,而SCI患者的神经退变是一个进行性的过程。在临床应用中,对患者的恢复情况进行持续的监测具有重要意义。因此,对SCI患者大脑微观结构纵向变化的VBM研究亦十分必要。

## 3 SCI的纵向VBM研究

Freund等<sup>[20]</sup>率先将VBM技术用于检测急性SC

患者损伤水平以上的纵向神经退变过程。他们招募了13名患者和18名对照者,在基线、2个月、6个月、12个月时,分别采用国际脊髓损伤神经学分类标准(International Standards for the Neurological Classification of Spinal Cord Injury, ISNCSCI)和脊髓独立性评定(Spinal Cord Independence Measure, SCIM)两种方式对患者的临床康复水平进行评估,同时使用VBM方法测量患者和对照者的颅皮质脊髓束和感觉运动皮质的灰、白质萎缩。结果显示在内囊水平和右大脑脚水平,患者CST白质体积和左侧M1灰质体积减少的速度要快于对照组。12个月时患者SCIM评分的改善与内囊水平和左大脑脚水平CST白质体积损失的减少有关,ISNCSCI运动评分的改善则与右内囊水平CST周围白质体积损失的减少相关。这项纵向研究对SCI患者神经退变过程的时空模式及其与临床结果的关系进行了探索,发现在损伤后的头几个月内,患者皮质脊髓轴突和感觉运动皮质区域内会发生广泛的上游萎缩和微结构改变,且这种退变速度与他们的临床表现之间存在相关性,萎缩速度越快,临床结果评分越差。Ziegler等<sup>[21]</sup>的纵向研究则对急性SCI患者两年内的皮质萎缩和临床康复情况进行随访,结果显示患者在延髓、小脑脚、右内囊水平的CST和小脑蚓部存在显著的白质体积下降,在左岛叶、左ACC和右丘脑存在显著的灰质体积下降。他们还对这种萎缩的时间模式进行了模拟,并使用基线后6个月时的皮质体积变化较准确地预测了24个月时的临床结果。Seif等<sup>[22]</sup>也得出了类似的结果,他们发现了基线时患者左侧小脑灰质体积与基线后12个月时美国脊柱损伤协会(American Spinal Injury Association, ASIA)轻触觉评分之间的相关性。这些研究表明:在损伤部位远端,即脑水平的微结构MRI结果可作为急性SCI的神经影像生物标记。能够对大脑皮质结构体积进行精确测量的VBM技术在监测SCI后患者脑部细微变化、预测临床康复结果方面具有巨大的潜力。

#### 4 可能影响VBM结果的因素

关于SCI患者大脑内的灰、白质萎缩情况,不同研究得到的结论不尽相同。一方面,一些研究者对这些结果进行系统归纳,以找寻不同实验结果之间可能的共性。如Nardone等<sup>[23]</sup>提出大部分VBM研究都显示在患者双侧S1存在明显的灰、白质萎缩,而对M1中灰质萎缩研究的结果则分歧较大,其它较常出现萎缩的皮质区域主要包括ACC、岛叶、额中回和辅助运动区(Supplementary Motor Area, SMA)等。Wang等<sup>[24]</sup>荟萃分析纳入了12个灰质体积数据集、9

个白质体积数据集,共466名对象(190名患者、276名对照者)的数据,对大量数据检验的结果表明:与对照组相比,患者的感觉运动系统区域,包括双侧S1、双侧M1、SMA、中央旁小叶、丘脑、基底节中表现出明显的灰质萎缩,在CST中表现出明显的白质萎缩。另一方面,大量研究针对可能会导致损伤后皮质萎缩差异的因素进行了探索,如损伤持续时间、损伤严重程度、临床康复情况等。

##### 4.1 损伤持续时间

Hou等<sup>[25]</sup>针对SCI患者大脑皮质的早期结构变化进行了研究,所纳入患者的损伤持续时间为4~12周,平均损伤持续时间为 $(8.9 \pm 2.7)$ 周,VBM结果显示患者在M1、S1、SMA和丘脑中存在显著的灰质萎缩,在双侧大脑脚水平的CST中存在显著的白质萎缩,且患者M1的灰质体积与ASIA总运动评分呈正相关。Chen等<sup>[26]</sup>研究将SCI患者分为亚急性(损伤持续时间<1年)和慢性(持续时间>1年)亚组,发现虽然患者的背侧ACC、双侧前岛叶、双侧眶额叶(Orbital Frontal Cortex, OFC)、右颞上回中的灰质体积相较对照者显著降低,但不同亚组间的差异并不显著。在亚急性亚组中,背侧ACC的灰质体积与临床总运动评分呈正相关,右侧OFC的灰质体积与损伤持续时间呈负相关。Holler等<sup>[27]</sup>研究则未发现损伤持续时间(亚急性vs慢性)对皮质体积的影响。这些结果表明:在大脑感觉运动系统中出现的显著微观结构变化可能主要发生在SCI后较为早期的阶段内,因此在损伤后亚急性期与慢性期的皮质体积间才无法检测到明显差异。这也与Freund等<sup>[20]</sup>的纵向研究结果吻合,在扫描基线后6个月,大脑皮质的萎缩速率出现了明显下降。

##### 4.2 损伤严重程度

Chen等<sup>[26]</sup>研究还对完全性损伤和不完全性损伤亚组的灰质体积进行了比较,结果并未发现两组之间的显著差异,在完全性损伤亚组中,右侧OFC的灰质体积与左肢的临床运动评分呈正相关。Karunakaran等<sup>[28]</sup>则更进一步对完全性损伤患者中截瘫和四肢瘫亚组的灰质体积差异进行研究,发现四肢瘫患者中的灰质体积下降相较截瘫患者和健康对照者更为明显。目前关于损伤严重程度差异方面的研究还相对较少,因此对于SCI患者大脑皮质体积是否会受到其影响,还难以得出结论。

##### 4.3 临床康复情况

随着用于SCI治疗的各种干预措施逐步进入临床试验,越来越多的研究者开始将目光聚焦于对患者康复状况的监测评估,VBM技术也在其中起到了重要作用。Villiger等<sup>[29]</sup>综合使用VBM、基于体素的



皮质厚度和基于张量的形态学技术来评价在不完全性SCI患者中虚拟现实强化下肢康复训练的作用,结果显示在进行了虚拟现实强化训练后的患者大脑皮质中确实存在体积损失的改善。Hou等<sup>[30]</sup>对损伤后运动功能恢复良好和运动功能恢复较差的患者间大脑微结构的差异进行研究,对DTI图像的VBM分析显示:与恢复良好患者相比,恢复较差患者在双侧M1和右侧内囊处存在显著的各向异性值降低。Chen等<sup>[31]</sup>研究了SCI患者脑内视觉相关皮质的结构变化,VBM结果表明:相较健康对照者,SCI患者在左海马、海马旁回、右额上回、额中回区域表现出明显的灰质萎缩,这也揭示了视觉反馈训练对SCI患者运动功能康复的可能影响。在其另一项对SCI患者感觉相关皮质的研究中<sup>[32]</sup>,在患者左顶上小叶中检测到了灰质体积下降,在右颞叶、右枕叶和右距状回中检测到白质体积下降,但并未在一些公认与感觉功能密切相关的区域,如S1、次级躯体感觉皮质和丘脑中检测到微结构变化,这可能表明SCI导致躯体感觉功能受损后,大脑内并非通过这些传统感觉通路,而是通过可能的替代通路来实现对感觉功能的重塑<sup>[33]</sup>,这可为损伤后患者感觉功能的康复治疗提供新的视点。

还有一些研究者针对困扰某些SCI患者已久的神经性疼痛(Neuropathic Pain, NP)现象进行了探索。Mole等<sup>[34]</sup>使用VBM方法对存在NP的SCI患者(SCI-P)、无NP的患者(SCI-N)以及健康对照组的大脑皮质进行了比较,结果表明SCI-P组相较SCI-N组,其双侧躯体感觉皮质的灰质体积显著较低,且灰质体积与疼痛强度呈负相关;SCI-P组相较对照组,其S1的灰质体积减少,CST的白质体积减少;SCI-N组相较对照组,其S1的灰质体积增加,CST的白质体积减少,但程度较轻,且在视皮质中出现了灰质体积增加和白质体积减少。Jutzeler等<sup>[35]</sup>对SCI患者神经性疼痛的VBM研究则显示:NP的出现与患者左侧ACC、右侧M1的灰质体积增加和右侧S1、丘脑的灰质体积下降相关。这些研究有助于从微观结构层面了解NP的潜在发病机制,对预防和管理难治性神经疼痛,尽可能降低SCI患者的生理心理痛苦具有重要临床意义。

## 5 局限性

虽然VBM技术在SCI患者的大脑微结构研究中发挥了重要作用,但这些研究也存在一定的局限性。

### 5.1 VBM技术本身的局限性

VBM本质上是通过磁共振图像进行算法处理来实现后续的一系列操作,因此图像质量对VBM的

影响非常重大,有一些研究就提出:由于DTI图像的较低分辨率,在对其进行VBM处理过程中,更容易在图像配准、组织特异性、平滑等方面出现错误<sup>[36-37]</sup>。因此,高质量的磁共振图像的获取十分重要。

同时,对VBM处理过程中一些参数的选择也可能对结果产生影响,其中较为常见的是平滑核大小的选择<sup>[8]</sup>:若平滑核过小,可能会导致图像间缺乏一致性,难以进行比较;若平滑核过大,则可能会掩盖一些细微的结构差异,导致对结果的误判。这就需要研究者综合考虑自身实验性质,谨慎选择适宜参数。

### 5.2 VBM研究的局限性

纵观SCI中VBM研究的发展进程,我们可以发现,横向研究占了大多数,而纵向研究相对较少,考虑到研究所需的时间、经济成本,这种现象也不难理解。但即使是这些纵向研究也存在一个普遍的问题:无法获得损伤前健康状态下的磁共振数据,最早的基线数据也是损伤后的结果<sup>[23]</sup>。这种正常状态数据的缺失使得损伤前后大脑细微结构差异的研究变得困难,在一定程度上阻碍了研究人员揭示SCI对于大脑皮质影响。在这种情况下,系统的动物实验,尤其是对高等非人灵长类动物的SCI磁共振研究可能能够提供更多有用的信息<sup>[38]</sup>。

此外,一些研究纳入的患者数量相对较少,尤其是在那些需要将患者分为不同亚组的实验内,每个亚组内较少的样本量可能会进一步导致统计效力的削弱<sup>[26-28]</sup>。

## 6 结语

VBM技术已在对SCI患者大脑微结构的研究中得到了较为广泛的应用,虽然还存在一些不足,但其依旧为监测SCI患者大脑皮质体积的细微变化,探索脑内继发性损伤的病理生理机制,预测患者临床康复的结果,促进新型治疗干预措施的应用做出了重要贡献。随着VBM技术的日臻完善和人们对神经系统认识的不断加深,SCI患者的病理生理改变必将得到更为精确的观测,其潜在机制也将得到进一步阐明,从而为未来SCI患者的康复治疗奠定坚实的基础。

## 【参考文献】

- [1] ZHAO C, RAO J, PEI X, et al. Longitudinal study on diffusion tensor imaging and diffusion tensor tractography following spinal cord contusion injury in rats[J]. *Neuroradiology*, 2016, 58(6): 607-614.
- [2] 周红梅, 徐向阳, 刘祥, 等. 基于体素的形态学方法评价急性脊髓损伤患者脑灰白质体积改变[J]. *中国医学影像技术*, 2018, 34(9): 62-66. ZHOU H M, XU X Y, LIU X, et al. Evaluation of gray and white matter volume of brain changes in patients with acute spinal cord

- injury using voxel-based morphometry[J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2018, 34(9): 62-66.
- [3] ANASTAKIS D J, MALESSY M J, CHEN R, et al. Cortical plasticity following nerve transfer in the upper extremity[J]. Hand Clin, 2008, 24(4): 425-444.
  - [4] FREUND P, CURT A, FRISTON K J, et al. Tracking changes following spinal cord injury: insights from neuroimaging[J]. Neuroscientist, 2013, 19(2): 116-128.
  - [5] NARDONE R, HOELLER Y, BRIGO F, et al. Functional brain reorganization after spinal cord injury: systematic review of animal and human studies[J]. Brain Res, 2013, 1504: 58-73.
  - [6] HAMAIDE J, DE GROOF G, VAN DER LINDEN A. Neuroplasticity and MRI: a perfect match[J]. Neuroimage, 2016, 131: 13-28.
  - [7] ASHBURNER J, FRISTON K J. Voxel-based morphometry-the methods[J]. Neuroimage, 2000, 11: 805-821.
  - [8] 沈善昌, 姜兴岳. 基于体素的形态学测量在认知障碍相关疾病中的研究进展[J]. 磁共振成像, 2019, 10(11): 851-854.
  - [8] SHEN S C, JIANG X Y. Research progress of voxel-based morphological measurements in cognitive impairment-related diseases[J]. Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2019, 10(11): 851-854.
  - [9] SOBRIDO-CAMEAN D, BARREIRO-IGLESIAS A. Role of caspase-8 and Fas in cell death after spinal cord injury[J]. Front Mol Neurosci, 2018. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00101.
  - [10] DE BERDT P, BOTTEMANNE P, BIANCO J, et al. Stem cells from human apical papilla decrease neuro-inflammation and stimulate oligodendrocyte progenitor differentiation *via* activin-a secretion[J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(15): 2843-2856.
  - [11] GUO Y, GAO F, LIU Y, et al. White matter microstructure alterations in patients with spinal cord injury assessed by diffusion tensor imaging[J]. Front Hum Neurosci, 2019. DOI: 10.3389/fnhum.2019.00011.
  - [12] JIRJIS M B, VEDANTAM A, BUDDE M D, et al. Severity of spinal cord injury influences diffusion tensor imaging of the brain[J]. J Magn Reson Imaging, 2016, 43(1): 63-74.
  - [13] CRAWLEY A P, JURKIEWICZ M T, YIM A, et al. Absence of localized grey matter volume changes in the motor cortex following spinal cord injury[J]. Brain Res, 2004, 1028(1): 19-25.
  - [14] JURKIEWICZ M T, CRAWLEY A P, VERRIER M C, et al. Somatosensory cortical atrophy after spinal cord injury: a voxel-based morphometry study[J]. Neurology, 2006, 66(5): 762-764.
  - [15] WRIGLEY P J, GUSTIN S M, MACEY P M, et al. Anatomical changes in human motor cortex and motor pathways following complete thoracic spinal cord injury[J]. Cereb Cortex, 2009, 19(1): 224-232.
  - [16] FREUND P, WEISKOPF N, WARD N S, et al. Disability, atrophy and cortical reorganization following spinal cord injury[J]. Brain, 2011, 134(6): 1610-1622.
  - [17] FREUND P, WHEELER-KINGSHOTT C A, NAGY Z, et al. Axonal integrity predicts cortical reorganisation following cervical injury[J]. J Neurol Neurosurg Ps, 2012, 83(6): 629-637.
  - [18] FREUND P, SCHNEIDER T, NAGY Z, et al. Degeneration of the injured cervical cord is associated with remote changes in corticospinal tract integrity and upper limb impairment[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e51729.
  - [19] ZHAO C, RAO J, PEI X, et al. Diffusion tensor imaging of spinal cord parenchyma lesion in rat with chronic spinal cord injury[J]. Magn Reson Imaging, 2018, 47: 25-32.
  - [20] FREUND P, WEISKOPF N, ASHBURNER J, et al. MRI investigation of the sensorimotor cortex and the corticospinal tract after acute spinal cord injury: a prospective longitudinal study[J]. Proc Lancet Neurol, 2013, 12(9): 873-881.
  - [21] ZIEGLER G, GRABHER P, THOMPSON A, et al. Progressive neurodegeneration following spinal cord injury implications for clinical trials[J]. Neurology, 2018, 90(14): e1257-e1266.
  - [22] SEIF M, CURT A, THOMPSON A J, et al. Quantitative MRI of rostral spinal cord and brain regions is predictive of functional recovery in acute spinal cord injury[J]. Neuroimage Clin, 2018, 20: 556-563.
  - [23] NARDONE R, HOELLER Y, SEBASTIANELLI L, et al. Cortical morphometric changes after spinal cord injury[J]. Brain Res Bull, 2018, 137: 107-119.
  - [24] WANG W, TANG S, LI C, et al. Specific brain morphometric changes in spinal cord injury: a voxel-based meta-analysis of white and gray matter volume[J]. J Neurotraum, 2019, 36(15): 2348-2357.
  - [25] HOU J M, YAN R B, XIANG Z M, et al. Brain sensorimotor system atrophy during the early stage of spinal cord injury in humans[J]. Neuroscience, 2014, 266: 208-215.
  - [26] CHEN Q, ZHENG W, CHEN X, et al. Brain gray matter atrophy after spinal cord injury: a voxel-based morphometry study[J]. Front Hum Neurosci, 2017. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00211.
  - [27] HOLLER Y, TADZIC A, THOMSCHEWSKI A C, et al. Factors affecting volume changes of the somatosensory cortex in patients with spinal cord injury: to be considered for future neuroprosthetic design[J]. Front Neurol, 2017, 11: 211.
  - [28] KARUNAKARAN K D, HE J, ZHAO J, et al. Differences in cortical gray matter atrophy of paraplegia and tetraplegia after complete spinal cord injury[J]. J Neurotraum, 2019, 36(12): 2045-2051.
  - [29] VILLIGER M, GRABHER P, HEPP-REYMOND M, et al. Relationship between structural brainstem and brain plasticity and lower-limb training in spinal cord injury: a longitudinal pilot study[J]. Front Hum Neurosci, 2015, 9: 254.
  - [30] HOU J, XIANG Z, YAN R, et al. Motor recovery at 6 months after admission is related to structural and functional reorganization of the spine and brain in patients with spinal cord injury[J]. Hum Brain Mapp, 2016, 37(6): 2195-2209.
  - [31] CHEN Q, ZHENG W, CHEN X, et al. Whether visual-related structural and functional changes occur in brain of patients with acute incomplete cervical cord injury: a multimodal based MRI study[J]. Neuroscience, 2018, 393: 284-294.
  - [32] CHEN Q, ZHENG W, CHEN X, et al. Reorganization of the somatosensory pathway after subacute incomplete cervical cord injury[J]. Neuroimage Clin, 2019, 21: 101674.
  - [33] RAO J, MA M, ZHAO C, et al. Fractional amplitude of low-frequency fluctuation changes in monkeys with spinal cord injury: a resting-state fMRI study[J]. Magn Reson Imaging, 2014, 32(5): 482-486.
  - [34] MOLE T B, MACIVER K, SLUMING V, et al. Specific brain morphometric changes in spinal cord injury with and without neuropathic pain[J]. Neuroimage Clin, 2014, 5: 28-35.
  - [35] JUTZELER C R, HUBER E, CALLAGHAN M F, et al. Association of pain and CNS structural changes after spinal cord injury[J]. Sci Rep-UK, 2016, 6: 18534.
  - [36] LEE J E, CHUNG M K, LAZAR M, et al. A study of diffusion tensor imaging by tissue-specific, smoothing-compensated voxel-based analysis[J]. Neuroimage, 2009, 44(3): 870-883.
  - [37] SMITH S M, JENKINSON M, JOHANSEN-BERG H, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data[J]. Neuroimage, 2006, 31(4): 1487-1505.
  - [38] RAO J, ZHAO C, ZHANG A, et al. NT3-chitosan enables *de novo* regeneration and functional recovery in monkeys after spinal cord injury[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(24): E5595-E5604.

(编辑:谭斯允)