

PQSM 在神经退行性疾病中的应用进展

Progress in the application of QSM in neurodegenerative diseases

侯鹏飞 韩雪 王红*

Hou Pengfei Han Xue Wang Hong *

(新疆医科大学第二附属医院影像中心 乌鲁木齐 830063)

(Imaging Center of the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830063)

摘要: 神经退行性疾病(neurodegenerative disease)是神经元结构及功能进行性丧失为主要特点的异质性疾病, 包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、肌萎缩侧索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)、额颞叶痴呆(Frontotemporal dementia, FTD)、威尔逊病(Wilson's disease, WD)。定量磁敏感成像(Quantitative susceptibility mapping, QSM)成像是近年来发展起来的磁共振成像技术, 通过测量脑内组织铁含量, 反映组织细胞的生理及病理信息。本文旨在阐述 QSM 技术优势, 综述其在神经退行性疾病中的研究现状。

Abstract: Neurodegenerative diseases are heterogeneous diseases characterized by progressive loss of neuronal structure and function, including Alzheimer's disease(AD), Parkinson's disease(PD), Amyotrophic lateral sclerosis(ALS), Huntington's disease(HD), Frontotemporal dementia(FTD), and Wilson's disease(WD). Quantitative susceptibility mapping (QSM) is a magnetic resonance imaging technique developed in recent years, which can reflect the physiological and pathological information of tissue cells by measuring the iron content in brain tissue. This article aims to describe the advantages of QSM technology and review the research status of QSM in neurodegenerative diseases.

关键词: 定量磁敏感成像、神经退行性疾病

Keywords: quantitative magnetic sensitivity imaging, neurodegenerative disease

Keywords: Quantitative susceptibility mapping (QSM)、Neurodegenerative diseases

神经退行性疾病是神经元结构及功能进行性丧失为主要特点的异质性疾病, 随着我国人口老龄化的加剧, 神经退行性疾病迅速增加, 已有的尸检结果证实, 过量的铁沉积与各种神经退行性疾病密切相关^[1]。但其诊断主要基于临床评估, 缺少了诊断的客观指标及影像学证据。随着 MRI 技术的不断发展, 许多 MRI 技术应用在人脑组织铁含量的研究中, 其中定量磁化率成像(Quantitative susceptibility mapping, QSM)被认为是最具准确度的方法之一, 能够准确地定量检测脑组织内铁含量改变。基于此, 本文将对 QSM 技术的原理及其在神经退行性疾病中的最新应用及应用进展进行系统综述。

1. QSM 的成像原理

QSM 技术是一种用于量化生物组织内磁化率的 MRI 技术。QSM 在磁敏感加权成像基础上对相位图进行处理得到组织场图, 在临床工作中, 磁敏感加权成像广泛应用在神经退行性疾病中^[2], 但是, 磁敏感加权成像是一种定性方法, 只能描述磁化率异常的存在, 不能对铁沉积进行定量测定, 相反, QSM 可直观地显示人脑铁沉积并测量磁化率值, 并且可以将脱氧血红蛋白、铁、铁蛋白和含铁血黄素表达为顺磁性物质, 将髓磷脂、氧合血红蛋白和钙化表达为抗磁性物质。

2. QSM 在神经退行性疾病中的应用进展

2.1 QSM 技术在 AD 中的应用进展

阿尔茨海默病(AD)又被称作老年痴呆, 病理特点为脑内 A β 淀粉样蛋白和 tau 蛋白异常升高, 脑内异常升高的 A β 和 tau 蛋白内铁含量较高, 因此颅内异常的铁沉积可以作为 AD 的一个影像学标志。因此, 研究 QSM 技术在 AD 中的应用价值, 将有助于帮助认识 AD 的病理进程。在脑深部核团中, AD 组左侧尾状核、双侧壳核的磁化率要明显高于健康对照组, 在皮层脑区中, AD 组右侧海马旁回、顶下回、缘上回、角回、枕下回、颞横回的磁化率值也明显高于健康对照组^[3]。QSM 技术对 AD 患者认知功能障碍的鉴别也有帮助^[4], Du 等^[5]研究发现, AD 组患者双侧尾状核、壳核的磁化率较对照组有明显升高, 左侧尾状核的磁化率值与 MMSE 评分、MoCA 评分呈负相关。同时一些研究强调脑内铁沉积与 A β 和 tau 蛋白相结合会加速认知能力下降^[6, 7]。因此, QSM 是评估 AD 患者疾病发展进程的有利工具。

2.2 QSM 技术在 PD 中的应用进展

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是当今世界上仍然无法治愈的中老年人群中常见的第二大神经系统退行性疾病, 目前, PD 没有

临床上公认的诊断标志物, 即便是拥有多年经验的医师, 对 PD 的误诊率也较高。有研究将 QSM 和 R2* 技术应用于 PD 的诊断, 研究结果发现 PD 患者的磁化率值明显高于健康对照组, 并且 QSM 诊断的准确性也高于 R2*^[8, 9]。一项对 48 名 PD 患者和 20 名年龄匹配的健康对照组的研究表明, PD 患者在黑质和纹状体区域的磁化率值较健康对照组升高, 同时, 该研究也表明壳核的 QSM 值与 PD 患者的运动评分有一定的相关^[10]。有研究发现 PD 患者苍白球也存在过量铁沉积^[11]。QSM 技术对 PD 患者的运动分型亦有帮助, He 等^[12]研究发现震颤为主组的 PD 患者齿状核磁化率高于姿态不稳组, 并且齿状核的磁化率值与震颤评分呈正相关, 这表明 QSM 技术有助于区分 PD 患者的运动分型, 为临床诊疗提供依据。

2.3 QSM 技术在 ALS 中的应用进展

肌萎缩侧索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种进行性神经退行性疾病, 其特征表现是皮质和脊髓运动神经元功能障碍。ALS 缺乏特定的疾病生物标志物, 临床上诊断较为困难, 诊断时患者的临床症状往往出现了一年以上^[13], 所以早期诊断并治疗对控制患者的病程进展至关重要, 因此, 寻找诊断 ALS 的影像学依据非常重要, 有研究证实, ALS 患者大脑运动皮层中磁化率值较健康对照组升高^[14, 15], 这表明, QSM 有很大的潜力成为 ALS 诊断和预后标志物。

2.4 QSM 技术在 HD 中的应用进展

亨廷顿病(Huntington disease, HD)为染色体基因突变所致神经退行性疾病, 该疾病好发于 40-50 岁人群。HD 的病变为进行性发生, 且疾病不可逆转, 因此, 早期诊断与及时干预可延缓病程的发展。HD 主要的萎缩部位是纹状体, 准确测量纹状体中铁含量有助于早期诊断, 并且 QSM 可作为 HD 基因检测阳性患者的影像依据^[16]。Chen 等^[17]对 16 名 HD 患者和 14 名年龄匹配的健康对照进行常规 MRI 和 QSM 扫描, 研究发现早期 HD 纹状体和苍白球中的铁含量较健康对照组有所升高, 该结果表明, 监测脑内铁沉积可以为 HD 的病理学发展提供影像依据, 并有可能为临床诊疗提供新的生物标志物。Bergen^[18]等对 15 名 HD 患者和 16 名年龄匹配的健康对照者进行了 QSM 扫描, 他们发现尾状核和壳核的磁敏感值与其体积呈负相关, 尾状核和壳核体积的萎缩越严重, 其磁敏感值就越高, 这表明, 可以通过测量尾状核和壳核的磁敏感值来预测 HD 的发生与发展。

2.5 QSM 技术在 FTD 中的应用进展

额颞叶痴呆(Frontotemporal dementia, FTD)是与额颞叶变性相关

的异质性神经退行性疾病，以认知损害、行为异常、语言障碍等为主要表现，同时可以合并锥体外系损害和运动神经元病的临床综合征。Sheelakumari^[19]等的研究纳入了 46 例额颞叶痴呆患者（34 例行为变异型额颞叶痴呆患者和 12 例原发性进行性失语性额颞叶痴呆患者）和 34 例年龄匹配的健康对照组，研究发现行为变异型额颞叶痴呆患者双侧额颞上回、壳核、右半球中央前回、岛叶、海马和红核铁含量高于对照组，原发性进行性失语症患者左颞上回铁水平升高，此外，右颞上回铁沉积的差异可以将两者区分开，这表明对铁沉积的定量测定可作为额颞叶痴呆诊断提供新影像学标志物。

2.6 QSM 技术在 VaD 中的应用进展

血管性痴呆 (Vascular dementia, VaD) 是指由脑组织缺血、缺氧引起的脑损伤，主要表现出认知功能障碍、记忆障碍和行为改变的一种综合病症，是目前可预防且预后较好的痴呆类型。随着我国人口老龄化加剧，由心脑血管疾病损伤脑血管引发的血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 日益增多。据统计，中国是世界上痴呆患者最多的国家，其中 VaD 患病率占 1.1%–3.0%^[20]，但是，少有针对 VaD 铁沉积模式的相关研究，有研究发现，与对照组相比，皮层下血管性轻度认知障碍 (svMCI) 患者在双侧海马体和右壳核内的磁敏感值升高，此外，右侧海马体的磁敏感值与记忆评分呈负相关，与语言评分呈正相关，这项研究结果证实了铁沉积在 svMCI 相关认知缺陷方面的重要性，因此，需要进一步的研究来评估 VaD 局部区域铁含量的变化。

2.7 QSM 技术在 WD 中的应用进展

威尔逊病 (Wilson disease, WD) 又被称为肝豆状核变性，是常染色体隐性遗传疾病，其病变的部位主要在肝脏和中枢神经系统，WD 也是现在少数可治的神经系统遗传病之一，因此，对 WD 患者早诊断、早治疗非常重要。Fritsch^[21]等研究发现，在威尔逊病中，脑组织的铜含量有所增加，这在基底神经节中表现更为显著，通过分析选定区域（黑质、红核、苍白、壳核、尾状核）的磁敏感性，与健康对照组相比，WD 患者在选定区域的磁敏感值均有增加，该研究也发现，在仅有肝脏功能异常的患者中也能检测到脑内磁敏感值的升高，在脑内病变的 WD 患者中，即使在 T1 和 T2 加权 MRI 图像中未检测到 WD 患者的信号改变，QSM 也可以检测到 WD 患者在基底神经节和脑干的磁敏感值增加^[22]，这为临床诊断 WD 提供了影像学依据。

3. QSM 的挑战与展望

综上所述，QSM 作为一种新的磁共振成像序列，它能定量测定脑内病变的铁含量，QSM 在脑肿瘤、脑血管病、神经退行性病变中的应用逐渐增加并被广泛认可。迄今为止，QSM 技术的大多数临床应用都在脑中。QSM 的脑外应用价值目前是一个活跃的研究领域。如在肝脏和心脏中的应用，因此，QSM 有良好的临床应用前景，有望成为多种系统疾病的影像生物标志物。

参考文献：

References:

- [1]Sun, Y., et al., Mechanisms of Ferroptosis and Emerging Links to the Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci*, 2022. 14: p. 904152.
- [2]Haller, S., et al., Susceptibility-weighted Imaging: Technical Essentials and Clinical Neurologic Applications. *Radiology*, 2021. 299(1): p. 3–26.
- [3]杨鼻偲, 阿尔兹海默症患者全脑铁沉积与脑结构改变的 MRI 研究, 2021, 山东大学. 第 71 页.
- [4]Hwang, E.J., et al., Texture analyses of quantitative susceptibility maps to differentiate Alzheimer's disease from cognitive normal and mild cognitive impairment. *Med Phys*, 2016. 43(8): p. 4718.
- [5]Du L, et al., Increased Iron Deposition on Brain Quantitative Susceptibility Mapping Correlates with Decreased Cognitive Function in Alzheimer's Disease. *ACS Chem Neurosci*, 2018. 9(7): p. 1849–1857.

[6]van Bergen, J.M., et al., Colocalization of cerebral iron with Amyloid beta in Mild Cognitive Impairment. *Sci Rep*, 2016. 6: p. 35514.

[7]Tiepol, S., et al., Quantitative Susceptibility Mapping of Amyloid-beta Aggregates in Alzheimer's Disease with 7T MR. *J Alzheimers Dis*, 2018. 64(2): p. 393–404.

[8]Murakami, Y., et al., Usefulness of quantitative susceptibility mapping for the diagnosis of Parkinson disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015. 36(6): p. 1102–8.

[9]Du G, et al., Quantitative susceptibility mapping of the midbrain in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2016. 31(3): p. 317–24.

[10]Uchida, Y., et al., Magnetic Susceptibility Associates With Dopaminergic Deficits and Cognition in Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 2020. 35(8): p. 1396–1405.

[11]Nikparast, F., Z. Ganji and H. Zare, Early differentiation of neurodegenerative diseases using the novel QSM technique: what is the biomarker of each disorder? *BMC Neurosci*, 2022. 23(1): p. 48.

[12]He, N., et al., Dentate nucleus iron deposition is a potential biomarker for tremor-dominant Parkinson's disease. *NMR Biomed*, 2017. 30(4).

[13]Eskreis-Winkler, S., et al., The clinical utility of QSM: disease diagnosis, medical management, and surgical planning. *NMR Biomed*, 2017. 30(4).

[14]Acosta-Cabronero, J., et al., Quantitative Susceptibility MRI to Detect Brain Iron in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Radiology*, 2018. 289(1): p. 195–203.

[15]Schweitzer, A.D., et al., Quantitative susceptibility mapping of the motor cortex in amyotrophic lateral sclerosis and primary lateral sclerosis. *AJR Am J Roentgenol*, 2015. 204(5): p. 1086–92.

[16]van Bergen, J.M., et al., Quantitative Susceptibility Mapping Suggests Altered Brain Iron in Premanifest Huntington Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016. 37(5): p. 789–96.

[17]Chen, L., et al., Altered brain iron content and deposition rate in Huntington's disease as indicated by quantitative susceptibility MRI. *J Neurosci Res*, 2019. 97(4): p. 467–479.

[18]van Bergen, J.M., et al., Quantitative Susceptibility Mapping Suggests Altered Brain Iron in Premanifest Huntington Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016. 37(5): p. 789–96.

[19]Sheelakumari, R., et al., Assessment of Iron Deposition in the Brain in Frontotemporal Dementia and Its Correlation with Behavioral Traits. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017. 38(10): p. 1953–1958.

[20]刘海燕与赵超蓉, 血管性痴呆的中西医研究进展. *现代中西医结合杂志*, 2021. 30(03): 第 334–338 页.

[21]Fritsch, D., et al., Seven-tesla magnetic resonance imaging in Wilson disease using quantitative susceptibility mapping for measurement of copper accumulation. *Invest Radiol*, 2014. 49(5): p. 299–306.

[22]Dogany, S., et al., Magnetic Susceptibility Changes in the Basal Ganglia and Brain Stem of Patients with Wilson's Disease: Evaluation with Quantitative Susceptibility Mapping. *Magn Reson Med Sci*, 2018. 17(1): p. 73–79.

通讯作者: 王红, 女性, 硕士, 副教授, 研究方向: 中枢神经系统, E-mail: wangh_xj@163.com

基金项目: 2019, 新疆医科大学第二附属医院, 磁共振 NODDI 技术对帕金森患者黑质纹状体病变的临床应用研究, 2019D01C227