

近 10 年磁共振成像在帕金森黑质病变中的研究进展

张树贤 王红*

(新疆医科大学第二附属医院 医学影像中心 乌鲁木齐 830000)

摘要: 多巴胺能黑质纹状体系统受损是 PD 的核心病理改变,主要的特征为位于中脑黑质致密部处小体的神经元退行性变及铁异常沉积。最近的研究发现神经黑色素敏感成像、酰胺质子转移成像、磁敏感成像等可以作为影像标志物,显示 PD 患者和健康人的黑质结构并达到识别、诊断早期 PD 的效果。但另一方面,在 PD 诊断与鉴别诊断中,仅基于临床的症状诊断难以完全区分,而基于黑质的诊断效能不高。因此临床需要对帕金森病进行客观的诊断测试或生物影像标志物,有助于对 PD 患者的早期诊断及规范管理。

正文: 帕金森病 (Parkinson' disease, PD) 是一种常见于中老年人的神经系统退行性疾病,一项 2021 年发表的社区调查研究表明,全国 60 岁及以上人群中,PD 患病率达到 1.37%^[1]。在既往的临床诊断中发现,在因为帕金森综合征或震颤的临床症状而接受的患者中,20%的病例忽略 PD 的诊断^[2]。基于尸检观察到的黑质多巴胺能神经元丢失及细胞内路易小体中 α -突触核蛋白的沉积,被认为是诊断 PD 的金标准,但作为临床诊断标准难以实现。先前的研究也证明,当黑质中约 30% 的多巴胺能神经元退化时,患者就会 PD 症状,这表明其丢失与临床表现存在相关^[3],对黑质的研究有望成为诊断和病情程度评估的生物、影像标志物。伴随着高场强、高分辨率 MRI 进展,多种 MRI 技术日趋成熟,一些磁共振功能成像如神经黑色素敏感成像、磁敏感成像、酰胺质子转移成像等的运用,对于观察 PD 患者黑质小体的变化具有显著效果^[4]。本文综述近 10 年的 PD 黑质病变影像学研究进展。

一、酰胺质子转移成像 (amide proton transfer, APT) 在黑质中的应用

近年来提出的化学交换饱和转移 (chemical exchange saturation transfer, CEST),是一种可以通过水信号检测具有可交换质子的低浓度化学物质^[5]。基于 CEST 方法,周等人进一步提出了 APT 成像的技术^[6],该技术可以基于组织中的内源性细胞蛋白和肽产生图像对比度,达到对蛋白浓度和 pH 在分子水平上的无创检测,以此反映组织及细胞的代谢变化及病理生理信息。一经问世便广泛应用于多个临床领域,如脑肿瘤、脑卒中、神经退行性疾病、乳腺癌、前列腺癌等疾病的诊断、鉴别、

分级及治疗后的评估等,在神经系统方面得到高度认可^[7]。Li 等的研究基于 H&Y 分期将 PD 患者分为 2 组,早期, H&Y 分期 ≤ 2 与晚期, H&Y 分期 ≥ 2.5 ,发现 APT 加权成像的值在 PD 组与正常对照组中存在显著差异,并且随 PD 分期或疾病持续时间逐渐降低,APT 值的降低机制尚不明确,可能是由于 PD 患者黑质的多巴胺神经元丢失后多种水交换化学物质的损失^[8]。目前的研究黑质 APT 成像较少,因为成像时间较长,研究尽可能采用单层黑质最大切面代表整体,这与完整黑质获得的信号有所不同,同时 APT 获取图像的空间分辨率也有待提高,解决这些问题可以更加精确的描述黑质区域。

二、神经黑色素敏感成像 (neuromelanin-MRI, NM-MRI) 在黑质中的应用

神经黑色素 (NM) 是去甲肾上腺素和多巴胺等单胺类神经递质合成的副产物, NM 和金属离子的结合可以产生顺磁性的 NM-金属复合物,具有磁化转移效应 (magnetization transfer, MT) 和 T1 缩短效应。普通的 T1 加权成像几乎不能显示神经黑色素产生的对比度,但特定的序列下,富含 NM 的黑质致密部呈现明显高信号。以往研究证实^[9], NM 序列的信号强度和黑质致密部富含 NM 的细胞密度成正相关^[10]。NM-MRI 是一种可以实现黑质可视化、量化黑质病理学的方法,有望成为 PD 的影像学标志物。尽管 NM-MRI 技术已在多个研究中心应用推广十数年,但专家学者们尚未对成像技术、数据分析、结论标准形成一致共识^[11]。正常衰老期间 NM 线性增加,然而在 PD 中,当黑质多巴胺能神经元减少死亡时,黑色素就会丢失,和健康对照组相比,PD 患者表现为黑质信号强度减底、体积缩小。一项

纵向研究表明,随着 PD 患者疾病病程延长, NM 序列显示的黑质体积减小,且黑质体积减小从后外侧开始逐渐累及到黑质内侧^[12],通过黑质体积减小可以区分 PD 患者与健康对照以及早期及晚期的 PD 患者^[13]。多项 1.5 及 3T 的研究表明, NM 敏感成像可以帮助区分 PD 患者和无 PD 患者^[14, 15]。一项荟萃分析发现,在 3T 时诊断 PD 的敏感性 & 特异性均为 82%^[16]。既往的文献报道 NM 敏感成像性能有限,原因可能与低场强 MRI 的局限性有关,导致信噪比和 NM 对比度较差。Wolters 等^[17]在 7TMRI 评估黑质和蓝斑的 NM 信号强度比过程中,发现早期 PD 组与健康对照组之间没有显著差异,这与先前的基于 3TMRI 的研究和已知的 PD 中发生的组织病理学变化相矛盾,这可能与研究设计的局限性有关。2024 年的一项关于帕金森 7TMRI 的研究则表明^[18], PD 队列与非 PD 队列的黑质的对比度差异不显著,无统计学意义,但在黑质体积的比较中,PD 患者相比非 PD 受试者显著降低,黑质的总体积在区分 PD 中表现明显的特异性和敏感性,研究发现基于黑质体积的显著性优于其他体内成像研究。尽管目前相关文献较少,收集的数据量相对有限,目前的研究表明 7TNM-MRI 在黑质的显像具有诊断 PD 优秀潜力。

三、磁敏感加权成像 (susceptibility-weighted imaging, SWI) 在黑质成像中的应用

帕金森病患者在出现任何临床症状之前很久就经历了黑质小体 1 (N1) 中多巴胺能神经元的丢失,通过 MRI 对黑质进行了磁化率测定,结果显示黑质致密核的易感性增加,这反映出 PD 中铁沉积增加^[19]。磁敏感加权成像研究观察到正常人黑质背外侧高信号,由于黑质铁沉积分布不均匀,高信号的黑质小体与两侧的低信号区域形状像燕尾,此征象被称为“燕尾征”。燕尾结构的潜在解剖结构是 N1,在 7T 磁共振图像^[20]表现符合组织学标本。基于 3.0TMRI 的荟萃分析表明^[4],尽管在部分健康人群中燕尾征消失,通过 SWI 中燕尾征消失判断 PD 患者的准确性极高,但不包括铁沉积相关信息,He 等^[21]结合定量磁敏感成像技术 (quantitative susceptibility mapping, QSM) 及 NM 提供的定量信息可以为早期 PD 诊断提供补充。另一方面,既往的手工分割缺乏统一标准,Ariz 的研究^[22]通过自动化分割和定量黑质发现随着疾病的进展,更加准确的测量到 NM 减少以及

N1 中的铁积累,这与病情存在显著相关。

小结:综上所述,基于 PD 病人黑质铁沉积增多、NM 随多巴胺能神经元失活减少、体积减小的特点, NM-MRI 及磁敏感相关序列可以作为有效的 PD 患者的影像标志物,且对于早期 PD 的识别也有价值。黑质 MRI 在 PD 的鉴别诊断如各种疾病导致的 PD 综合征敏感及特异度不佳,未来建议结合中脑等其他结构进一步分析。随着自动化分割、高场强 MRI 及特异核磁序列的应用,在影像上可以更加精确的区分黑质结构,影像学的检查准确性有望得到进一步提高。

参考文献:

- [1] QI S, YIN P, WANG L, et al. Prevalence of Parkinson's Disease: A Community-Based Study in China [J]. *Mov Disord*, 2021, 36(12): 2940-4.
- [2] SCHRAG A, BEN-SHLOMO Y, QUINN N. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 73(5): 529-34.
- [3] SMOLDERS S, VAN BROECKHOVEN C. Genetic perspective on the synergistic connection between vesicular transport, lysosomal and mitochondrial pathways associated with Parkinson's disease pathogenesis [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1): 63.
- [4] CHAU M T, TODD G, WILCOX R, et al. Diagnostic accuracy of the appearance of Nigrosome-1 on magnetic resonance imaging in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 78: 12-20.
- [5] VAN ZIJL P C, ZHOU J, MORI N, et al. Mechanism of magnetization transfer during on-resonance water saturation. A new approach to detect mobile proteins, peptides, and lipids [J]. *Magn Reson Med*, 2003, 49(3): 440-9.
- [6] ZHOU J, PAYEN J F, WILSON D A, et al. Using the amide proton signals of intracellular proteins and peptides to detect pH effects in MRI [J]. *Nat Med*, 2003, 9(8): 1085-90.
- [7] 米日班·买买提库尔班, 张树贤, 马景旭, et al. 酰胺质子转移磁共振成像在帕金森病中的研究进展 [J]. *磁共振成像*, 2023, 14(06): 94-8.

- [8]LI C, CHEN M, ZHAO X, et al. Chemical Exchange Saturation Transfer MRI Signal Loss of the Substantia Nigra as an Imaging Biomarker to Evaluate the Diagnosis and Severity of Parkinson's Disease [J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 489.
- [9]KITAO S, MATSUSUE E, FUJII S, et al. Correlation between pathology and neuromelanin MR imaging in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies [J]. *Neuroradiology*, 2013, 55(8): 947–53.
- [10]杨俊强. 神经黑色素敏感的磁共振成像对诊断帕金森病的应用价值 [D], 2021.
- [11]柏福运, 高平. 神经黑色素敏感的MRI在帕金森病中的应用进展 [J]. *国际医学放射学杂志*, 2021, 44(02): 165–9.
- [12]BIONDETTI E, GAURAV R, YAHIA-CHERIF L, et al. Spatiotemporal changes in substantia nigra neuromelanin content in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2020, 143(9): 2757–70.
- [13]BIONDETTI E, SANTIN M D, VALABREGUE R, et al. The spatiotemporal changes in dopamine, neuromelanin and iron characterizing Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2021, 144(10): 3114–25.
- [14]SULZER D, CASSIDY C, HORGAN G, et al. Neuromelanin detection by magnetic resonance imaging (MRI) and its promise as a biomarker for Parkinson's disease [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2018, 4: 11.
- [15]HATANO T, OKUZUMI A, KAMAGATA K, et al. Neuromelanin MRI is useful for monitoring motor complications in Parkinson's and PARK2 disease [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2017, 124(4): 407–15.
- [16]WANG X, ZHANG Y, ZHU C, et al. The diagnostic value of SNpc using NM-MRI in Parkinson's disease: meta-analysis [J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(12): 2479–89.
- [17]WOLTERS A F, HEIJMANS M, PRIOVOULOS N, et al. Neuromelanin related ultra-high field signal intensity of the locus coeruleus differs between Parkinson's disease and controls [J]. *Neuroimage Clin*, 2023, 39: 103479.
- [18]LAKHANI D A, ZHOU X, TAO S, et al. Diagnostic utility of 7T neuromelanin imaging of the substantia nigra in Parkinson's disease [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2024, 10(1): 13.
- [19]LOTFIPOUR A K, WHARTON S, SCHWARZ S T, et al. High resolution magnetic susceptibility mapping of the substantia nigra in Parkinson's disease [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2012, 35(1): 48–55.
- [20]BLAZEJEWSKA A I, SCHWARZ S T, PITIOT A, et al. Visualization of nigrosome 1 and its loss in PD: pathoanatomical correlation and in vivo 7 T MRI [J]. *Neurology*, 2013, 81(6): 534–40.
- [21]HE N, GHASSABAN K, HUANG P, et al. Imaging iron and neuromelanin simultaneously using a single 3D gradient echo magnetization transfer sequence: Combining neuromelanin, iron and the nigrosome-1 sign as complementary imaging biomarkers in early stage Parkinson's disease [J]. *Neuroimage*, 2021, 230: 117810.
- [22]ARIZ M, MARTINEZ M, ALVAREZ I, et al. Automatic Segmentation and Quantification of Nigrosome-1 Neuromelanin and Iron in MRI: A Candidate Biomarker for Parkinson's Disease [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2023.
- 作者简介: 张树贤, 出生于1997年, 男性, 硕士研究生, 研究方向: 帕金森。
- 通讯作者: 王红, 女性, 研究生学历, 副教授, 研究方向: 帕金森。