

◆综述

Application progresses of 7.0T small animal MRI in Alzheimer disease

ZHANG Zhinan, ZHENG Yang, WANG Xiaoming*

(Department of Radiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

[Abstract] Alzheimer disease (AD) is the most common degenerative disease of central nervous system. Animal models can simulate the pathological changes of early AD. MRI is an important method for the diagnosis of AD. 7.0T small animal MRI promotes the study of AD. Multimodal imaging provides help for the diagnosis of early AD. The application of 7.0T small animal MRI technologies in AD research were reviewed in this paper.

[Keywords] Alzheimer disease; magnetic resonance imaging; multimodal imaging; models, animal

DOI:10.13929/j.1003-3289.201812176

应用 7.0T 小动物 MRI 研究阿尔茨海默病进展

张志男, 郑 阳, 王小明*

(中国医科大学附属盛京医院放射科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 阿尔茨海默病(AD)是最常见的中枢神经系统退行性疾病,动物模型可模拟早期 AD 病理学变化。MRI 是诊断早期 AD 的重要方法。7.0T 小动物 MRI 促进了 AD 动物模型研究,多模态成像技术可为诊断早期 AD 提供帮助。本文对应用 7.0T 小动物 MRI 新技术研究 AD 的进展进行综述。

[关键词] 阿尔茨海默病;磁共振检查;多模态成像;模型;动物

[中图分类号] R714.04; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2019)06-0930-04

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)为进行性不可逆的中枢神经系统退行性疾病,是痴呆最常见病因。AD 病理学变化主要有 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)沉积形成的老年斑(senile plaques, SP)及高度磷酸化 tau 蛋白聚集形成的神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)等^[1]。目前诊断 AD 缺乏有效标记物,对早期 AD 诊断能力有限,如能找出相应标记物,将有助于识别早期 AD 并及时干预。MRI 是寻找早期 AD 诊断标记物的常用检查方法,7.0T 超高场强 MR 具有 3.0T、1.5T 等较低场强 MR 及 PET 无可比拟的优点,无需引用外源性对比剂,具有更高信噪比、更大的空间及组织分辨率,并可缩短扫

描时间、提供更好的波谱分辨率,是研究早期 AD 的较为理想的手段^[2]。

研究早期 AD 的常用动物模型主要包括通过注射 A β 1-40 造模以及 APP/PS1、rTg4510、3xTg、APP 等多种类型的转基因鼠,其中 APP/PS1 转基因鼠最为常用。使用 7.0T MRI 对 AD 动物模型进行研究是寻找早期 AD 诊断标记物的重要方法,常用成像序列包括 T2 参数图(T2 mapping, T2MAP)、磁敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI)和定量磁敏感图(quantitative susceptibility mapping, QSM)、扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)和扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)以及¹H-

[基金项目] 国家自然科学基金(81471720)、辽宁省教育厅重点实验室基础研究项目(LZ2014039)、盛京自由研究者基金(201402)。

[第一作者] 张志男(1993—),男,辽宁辽阳人,在读硕士。研究方向:中枢神经系统影像学。E-mail: zhangzn08@126.com

[通信作者] 王小明,中国医科大学附属盛京医院放射科,110004。E-mail: wangxm024@163.com

[收稿日期] 2018-12-31 [修回日期] 2019-04-25

MRS、动脉自旋标记技术 (arterial spin labeling, ASL)、化学交换饱和转移成像 (chemical exchange saturation transfer, CEST) 和酰胺质子转移成像 (amide proton transfer, APT) 等。本文对应用 7.0T 小动物 MRI 新技术在 AD 研究中的进展进行综述。

1 T2MAP 评价脑灰白质微结构的完整性

T2MAP 技术可测量组织 T2 值。T2 是重要的 MRI 参数, T2 值改变可反映脑灰白质微结构完整性; AD 发生发展过程中存在多脑区 T2 值改变^[3], T2 值可用于鉴别诊断 AD。Teipel 等^[4]以 7.0T MRI 观察 APP/PS1 转基因鼠, 发现 T2 值改变与 AD 病理生理特征及行为改变相关, 脑组织中 A β 斑块、铁质沉积等因素的变化会导致 T2 值变化。Esteras 等^[5]发现 APP/PS1 转基因鼠大脑皮层及海马 T2 值升高, 并出现神经炎症反应, 而脑含水量增加会导致炎症反应, 以此推测大脑皮层及海马 T2 值升高可能与该区域含水量增加有关。Li 等^[6]认为 APP/PS1 转基因鼠海马 T2 值随年龄增长而降低, 且病理学染色证实海马 A β 斑块沉积随年龄增长而增多, 提示 T2 值降低与 A β 斑块沉积增多有关; 该组 12 月龄转基因鼠海马 T2 值明显升高, 而 20 月龄转基因鼠海马 T2 值明显降低, 即海马 T2 值变化呈先升高后降低的趋势。

以上研究结果提示, T2 值可敏感地反映早期 AD 的病理生理变化, 但不同研究结果有所差异, 仍需对多种类型动物模型进行实验研究。

2 SWI、QSM 评估脑内铁质沉积及相关病理学变化

SWI 在 T2* 序列基础上发展而来, 具有三维成像、高分辨率、高信噪比等特点; 其主要参数为平均相位值 (mean phase value, MPV), 根据不同组织磁敏感系数的差异提供影像对比, 一次扫描可同时获得幅度图和相位图, 经过对图像进行后处理, 即可获得 SWI 图像^[7]。Wang 等^[8]研究表明 AD 患者脑中存在铁异常沉积。刘浩蒂等^[9]采用 SWI 技术对 APP/PS1 转基因鼠进行 3.0T MR 研究, 发现 MPV 改变与铁沉积呈明显负相关。目前采用 7.0T SWI 观察 AD 动物模型报道鲜见, 但其具有高分辨率及高磁敏感性的优势, 有望成为检测矿物质沉积的更为敏感的方法。

QSM 技术能清晰显示脑内富含铁质的结构, 可对组织磁化率进行定量分析, 与 SWI 的区别主要在于图像后处理方法不同, QSM 图像后处理主要包括相位图的初始处理、背景场的除去和磁化率的反演^[10]。7.0T QSM 在 AD 动物模型中的应用鲜见报道。O'Callaghan 等^[11]应用 9.4T QSM 技术针对 rTg4510

转基因鼠进行研究, 在其多脑区检测到 QSM 值差异, 且病理证实相应脑区中有低至中等浓度 NFT 沉积, 表明 QSM 能探测 AD 早期 tau 蛋白病理学变化; 脑区内 QSM 值与髓鞘含量显著相关, 表明 QSM 值对大脑髓鞘浓度敏感, 提示 QSM 技术可用于检测 AD 患者脑中髓鞘的变化。

结合高场强带来的优势, 应用 7.0T SWI/QSM 技术可进一步研究或验证 AD 动物模型脑内铁质沉积及相关病理学变化的规律。另外, 除铁离子外, 多种金属离子及其转运蛋白在 AD 病理变化中也存在相应改变, 7.0T SWI/QSM 技术也可用于研究锌离子或二价金属离子转运蛋白变化的规律。

3 DTI、DKI 评价白质纤维束结构的完整性

DTI 技术是能在活体有效显示大脑白质纤维及其走行的方法之一。根据水分子在介质中的扩散具有各向异性的特征, DTI 可将组织内水分子扩散差异以图像的形式表达出来, 主要用于评价白质纤维束结构的完整性^[12]。DTI 的主要参数为 FA。朱皓等^[13]的 7.0T DTI 研究发现较低月龄 APP/PS1 转基因鼠顶叶皮层和海马区 FA 值即已明显降低, 原因可能是在 AD 发病早期, 轴索膜或髓鞘破坏和脱失造成神经纤维密度降低, 使水分子扩散更趋向于各向同性; Snow 等^[14]以 3xTg 转基因鼠为研究对象, 得出同样结论; 而 Shu 等^[15]的研究结果却是海马 FA 值升高; Shen 等^[16]则发现 APP/PS1 转基因鼠部分脑区的 FA 值与对照组相比虽稍有差异, 但差异无统计学意义。多项研究结果不一, 原因可能与 AD 模型鼠的品系不同有关, 或与不同时期占主导地位的病理变化不同有关。

DKI 技术基于水分子的非高斯分布模型进行成像, 能更精确地描述组织微观结构变化的特点^[17], 其主要参数为平均峰度 (mean kurtosis, MK)。Praet 等^[18]对 APP/PS1 转基因鼠进行随访, 发现受 A β 诱导, 其运动皮层 MK 值明显升高; 另外, DKI 参数与 A β 抗体、髓鞘碱性蛋白等病理学指标具有高度相关性, 表明 DKI 技术对早期检测和纵向随访 A β 诱导的病理学改变具有巨大潜力。

7.0T DTI/DKI 技术评价白质纤维束结构的完整性、观察水分子的扩散运动及髓鞘的变化具有很大优势, 但相关研究尚不够深入, 尚需联合应用其他成像方法探究和验证 7.0T DTI/DKI 技术相关成像参数变化规律及原因。

4 ¹H-MRS 评估体内生化代谢变化

¹H-MRS 通过化学位移来分析化合物含量, 是检

测体内生化代谢改变的常用技术之一;通过检测 N-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl aspartate, NAA)、肌酸(creatine, Cr)、胆碱(choline, Cho)、肌醇(myoinositol, MI)以及谷氨酸(glutamate, Glu)等代谢物质,可间接反映脑细胞病理生理特性。由于 Cr 在各种状态下较为恒定,常作为参照物,检测结果通常以某物质与 Cr 的比值表示,如 NAA/Cr、MI/Cr、Cho/Cr 及 Glu/Cr 等^[19]。

Shen 等^[16]发现 APP/PS1 转基因鼠海马及大脑皮质均表现出 NAA/Cr、Glu/Cr 降低,MI/Cr 升高,但与对照组相比,仅海马区域各指标差异有统计学意义,提示海马代谢物质变化较皮质明显,其原因可能是在皮质受累前,海马神经元及神经胶质即已出现代谢障碍。Zhang 等^[20]注射 A β 1-40 造模后进行研究,发现与对照组相比,实验组小鼠海马 NAA/Cr 降低,但 Cho/Cr 无明显改变,同时在光镜下观察到海马区有多种超微结构变化,推测代谢物质变化可能与超微结构变化相关。Chaney 等^[21]对 6、12、18 月龄的 APP/PS1 转基因鼠进行 7.0T MRS 研究,发现 NAA 含量受年龄与基因型交互作用的影响,使得 18 月龄转基因鼠的 NAA 含量低于 6 月龄转基因鼠。

以上研究结果提示¹H-MRS 可能为早期 AD 的诊断手段之一。虽然¹H-MRS 技术较为成熟,但也存在可重复性差、易产生伪影、易受周边化合物影响等缺点;应用 Lcmodel 等后处理软件可在一定程度上加以弥补^[22]。¹H-MRS 技术结合应用 Lcmodel 等后处理软件有望发挥重要作用。

5 ASL 评估脑血流量

ASL 技术是一种新兴的灌注成像方法,无需引用外源性对比剂,对成像层面上游供血动脉中水中的氢质子施加 1 个反转脉冲进行标记,当其流到成像层面时,会与组织中水中的氢质子发生交换,反映该成像层面组织的脑血流量(cerebral blood flow, CBF)^[23]。

目前 7.0T ASL 技术在 AD 模型鼠中的应用较少。Shen 等^[16]针对 APP/PS1 转基因鼠,以双侧海马、大脑皮质、丘脑为感兴趣区,发现与对照组相比,转基因鼠左侧海马、左侧丘脑、右侧皮质 CBF 显著降低,而病理学检测结果也证实了这些脑区血管数量有所减少,表明在 AD 早期阶段海马和皮质可能已经受到影响。Hébert 等^[24]针对 APP 转基因鼠的研究显示,与对照组相比,低月龄转基因小鼠的皮质厚度增加且 CBF 显著降低,原因可能包括局部淀粉样前体蛋白聚集、皮质神经元过度生长以及星形胶质细胞增生等。

脑灌注变化在 AD 脑形态学改变前即可出现,或由于某些病理变化导致血管数量减少,或因功能代偿导致脑灌注增加,但具体变化规律及机制尚不完全清楚。对于 AD 不同时期、不同脑区、不同病理状态下 CBF 的变化有待进一步研究,7.0T ASL 技术为此提供了有效的手段。

6 CEST、APT 成像评价 AD 脑中特定物质的变化及异常蛋白的沉积

CEST 成像技术是一种新的分子成像方法,其理论基础为磁化传递及化学交换理论,对某种物质施加特定的偏共振饱和脉冲,通过化学交换影响自由水的信号强度,检测水的信号即可间接在体检测该物质的浓度^[25]。多名学者^[26-28]采用 9.4T CEST 技术分别对葡萄糖、Glu、MI 等物质进行研究,结果表明 9.4T CEST 技术可反映其在 AD 病理过程中的变化规律及其相关病理学变化。9.4T CEST 技术与 7.0T CEST 技术同属超高场强技术范畴,对于 7.0T CEST 技术在 AD 动物模型中的应用有一定指导意义。

APT 成像是 CEST 成像技术的分支,通过探测游离蛋白质的酰胺质子与水中氢质子的交换速率评估细胞内蛋白质和酸碱度变化,成像参数为不对称磁化转移率(magnetic resonance ratio asymmetry, MTR_{asym})。AD 脑中有多种蛋白质异常沉积,如 A β 蛋白、tau 蛋白等。Wang 等^[29]的临床研究表明 AD 患者双侧海马 MTR_{asym}显著高于对照组,且与简易智力状态检查量表评分存在负相关,表明 APT 技术临床诊断 AD 的可行性,但 APT 值与何种或哪些蛋白或物质相关,或与 AD 脑中多种异常沉积的蛋白或物质的综合效应相关,仍需进一步行动物实验研究,7.0T APT 技术可为研究提供强有力的支持。

7.0T CEST/APT 技术在 AD 动物模型中的应用前景广阔,所获成果可为其用于临床提供理论支持。7.0T CEST/APT 技术有望成为 AD 临床诊断、病情监测及病理生理研究等的重要手段。

7 小结

MRI 可进行多参数及多方位断层成像,各种新成像技术为 AD 研究提供了更多可选择的方法。超高场 MRI 对显示较低场强无法检出的细微异常具有很大潜力。在 7.0T 超高磁场中,信噪比增加和对比度增强可为解剖成像带来更高的分辨率,并提高波谱成像中代谢物检测的准确性。7.0T 小动物 MRI 已经成为小动物研究中不可或缺的工具之一,用于包括 AD 在内的各种神经系统疾病的动物实验研究。

[参考文献]

- [1] Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2016, 388(10043):505-517.
- [2] Kerchner GA. Ultra-high field 7T MRI: A new tool for studying Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2011, 26(Suppl 3):91-95.
- [3] Knight MJ, Wearn A, Coulthard E, et al. T2 relaxometry and diffusion tensor indices of the hippocampus and entorhinal cortex improve sensitivity and specificity of MRI to detect amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 49(2):445-455.
- [4] Teipel SJ, Kaza E, Hadlich S, et al. Automated detection of amyloid-beta-related cortical and subcortical signal changes in a transgenic model of Alzheimer's disease using high-field MRI. *J Alzheimers Dis*, 2011, 23(2):221-237.
- [5] Esteras N, Alquezar C, Bartolome F, et al. Systematic evaluation of magnetic resonance imaging and spectroscopy techniques for imaging a transgenic model of Alzheimer's disease (A β PP/PS1). *J Alzheimers Dis*, 2012, 30(2):337-353.
- [6] Li L, Wang XY, Gao FB, et al. Magnetic resonance T2 relaxation time at 7 Tesla associated with amyloid beta pathology and age in a double-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 2016, 610:92-97.
- [7] Schneider E, Ng KM, Yeoh CS, et al. Susceptibility-weighted MRI of extrapyramidal brain structures in Parkinsonian disorders. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(26):e3730.
- [8] Wang D, Li YY, Luo JH, et al. Age-related iron deposition in the basal ganglia of controls and Alzheimer disease patients quantified using susceptibility weighted imaging. *Arch Gerontol Geriatr*, 2014, 59(2):439-449.
- [9] 刘浩蒂, 郑阳, 王晓明. APP/PS1 转基因 AD 小鼠脑内淀粉样斑块与铁沉积的磁敏感成像研究. *磁共振成像*, 2018, 9(8):612-618.
- [10] Haacke EM, Liu S, Buch S, et al. Quantitative susceptibility mapping: Current status and future directions. *Magn Reson Imaging*, 2015, 33(1):1-25.
- [11] OCallaghan J, Holmes H, Powell N, et al. Tissue magnetic susceptibility mapping as a marker of tau pathology in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 2017, 159:334-345.
- [12] Choudhri AF, Chin EM, Blitz AM, et al. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: Technique, anatomy, and pathologic patterns. *Radiol Clin North Am*, 2014, 52(2):413-425.
- [13] 朱皓, 高凯, 张连峰. 阿尔兹海默病小鼠模型的磁共振影像学分析. *中国比较医学杂志*, 2012, 22(12):48-53.
- [14] Snow WM, Dale R, O'Brien-Moran Z, et al. In vivo detection of gray matter neuropathology in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease with diffusion tensor imaging. *J Alzheimers Dis*, 2017, 58(3):841-853.
- [15] Shu X, Qin YY, Zhang S, et al. Voxel-based diffusion tensor imaging of an APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, 2013, 48(1):78-83.
- [16] Shen Z, Lei J, Li X, et al. Multifaceted assessment of the APP/PS1 mouse model for Alzheimer's disease: Applying MRS, DTI, and ASL. *Brain Res*, 2018, 1698:114-120.
- [17] Steven AJ, Zhuo J, Melhem ER. Diffusion kurtosis imaging: An emerging technique for evaluating the microstructural environment of the brain. *AJR Am J Roentgenol*, 2014, 202(1):W26-W33.
- [18] Praet J, Manyakov NV, Muchene L, et al. Diffusion kurtosis imaging allows the early detection and longitudinal follow-up of amyloid- β -induced pathology. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10(1):1.
- [19] Rapalino O, Ratai EM. Multiparametric imaging analysis: Magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2016, 24(4):671-686.
- [20] Zhang L, Dong S, Zhao G, et al. 7.0T nuclear magnetic resonance evaluation of the amyloid beta (1-40) animal model of Alzheimer's disease: Comparison of cytology verification. *Neural Regen Res*, 2014, 9(4):430-435.
- [21] Chaney A, Bauer M, Bochicchio D, et al. Longitudinal investigation of neuroinflammation and metabolite profiles in the APP^{swe} $\times$ PS1^{DeltaE9} transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2018, 144(3):318-335.
- [22] Shih CM, Lai JJ, Chang CC, et al. Comparison of LCMModel and SAGE in analysis of brain metabolite concentrations—A study of patients with mild cognitive impairment. *Acta Neurol Taiwan*, 2017, 26(1):20-28.
- [23] Dolui S, Vidorreta M, Wang Z, et al. Comparison of PASL, PCASL, and background-suppressed 3D PCASL in mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(10):5260-5273.
- [24] Hébert F, Grandmaison M, Ho MK, et al. Cortical atrophy and hypoperfusion in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(6):1644-1652.
- [25] McMahon MT, Gilad AA. Cellular and molecular imaging using chemical exchange saturation transfer. *Top Magn Reson Imaging*, 2016, 25(5):197-204.
- [26] Wells JA, OCallaghan JM, Holmes HE, et al. In vivo imaging of tau pathology using multi-parametric quantitative MRI. *Neuroimage*, 2015, 111:369-378.
- [27] Crescenzi R, DeBrosse C, Nanga RP, et al. Longitudinal imaging reveals subhippocampal dynamics in glutamate levels associated with histopathologic events in a mouse model of tauopathy and healthy mice. *Hippocampus*, 2017, 27(3):285-302.
- [28] Haris M, Singh A, Cai K, et al. MICEST: A potential tool for non-invasive detection of molecular changes in Alzheimer's disease. *J Neurosci Methods*, 2013, 212(1):87-93.
- [29] Wang R, Li SY, Chen M, et al. Amide proton transfer magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease at 3.0 Tesla: A preliminary study. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(5):615-619.