

## ❖ 综述

## Research progresses of MR quantitative magnetic susceptibility imaging in neurodegenerative diseases

LI Dongxue, WANG Di, YANG Weixin, XIONG Zhenliang, SONG Hui,  
LIU Jiangyong, WANG Rongpin\*

(Department of Radiology, Guizhou Provincial People's Hospital, Key Laboratory of  
Intelligent Medical Imaging Analysis and Accurate Diagnosis of Guizhou Province,  
International Exemplary Cooperation Base of Precision Imaging for  
Diagnosis and Treatment, Guiyang 550002, China)

**[Abstract]** Iron is an important trace element in human body, and too much or too little iron can lead to corresponding pathological changes. Although there is no direct evidence that the destruction of iron homeostasis leads to neurodegenerative diseases, it is undeniable that the abnormal iron content is involved in the pathogenesis of most diseases. Having high resolution and sensitivity, quantitative susceptibility mapping (QSM) imaging is able to detect abnormal iron depositions in the early stage of most neurodegenerative diseases, therefore it is used as the main method to quantitatively measure iron content in vivo brain tissue in the study of neurodegenerative diseases in recent years. QSM imaging research progresses of iron metabolism in Alzheimer disease, Parkinson disease, Huntington disease, multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis were reviewed in this article.

**[Keywords]** neurodegenerative diseases; quantitative susceptibility mapping imaging; magnetic resonance imaging

**DOI:**10.13929/j.1003-3289.201901195

## MR 定量磁化率成像在神经退行性 疾病中的研究进展

李栋学, 王 颀, 杨维新, 熊真亮, 宋 辉, 刘江勇, 王荣品\*

(贵州省人民医院放射科 贵州省智能医学影像分析与精准诊断重点实验室,  
精准影像诊疗示范型国际科技合作基地, 贵州 贵阳 550002)

**[摘要]** 铁是人体内重要微量元素, 过多或过少均会导致相应病理改变。目前虽无直接证据表明铁稳态破坏可导致神经退行性疾病发生, 但已知铁含量异常参与多种疾病的发生过程。定量磁化率(QSM)成像具有高分辨率及高敏感性, 可在大部分神经退行性疾病早期发现铁的异常沉积, 近年已逐渐用于研究神经退行性疾病。本文针对 QSM 在阿尔茨海默病、帕金森病、杭廷顿病、多发性硬化以及肌萎缩脊髓侧索硬化症的脑内铁代谢研究进展进行综述。

**[关键词]** 神经变性疾病; 定量磁化率成像; 磁共振成像

**[中图分类号]** R742; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)08-1248-04

**[基金项目]** 贵州省科技计划[黔科合支撑(2019)2810 号]、黔科合平台人才计划[(2019)5803 号、(2017)5724 号]。

**[第一作者]** 李栋学(1991—), 男, 甘肃庄浪人, 硕士, 医师。研究方向: 神经影像。E-mail: 429505217@qq.com

**[通信作者]** 王荣品, 贵州省人民医院放射科 贵州省智能医学影像分析与精准诊断重点实验室, 精准影像诊疗示范型国际科技合作基地, 550002。

E-mail: wangrongpin@126.com

**[收稿日期]** 2019-01-30 **[修回日期]** 2019-05-30

随着人口老龄化的加剧,与年龄相关的神经退行性疾病迅速增加。铁参与神经元及神经纤维的正常生理活动,铁过少或过多均会引起病理改变。结构和功能神经影像学已为诸多神经退行性疾病脑改变提供了有价值的证据,使早期诊断神经退行性疾病成为可能,并可为早期治疗提供有效的时间窗。本文就 MR 定量磁化率(quantitative susceptibility mapping, QSM)成像在阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)、杭廷顿病(Huntington disease, HD)、多发性硬化(multiple sclerosis, MS)以及肌萎缩脊髓侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等神经退行性疾病中的研究进展进行综述。

## 1 QSM 成像基础、优势及背景

QSM 成像是一种用于量化生物组织内磁化率空间分布的 MRI 技术,也是目前临床上定量测量活体组织内铁含量的主要方法。铁在脑内以各种形式存在,不同形式的铁产生的磁化效能不同,使得 MRI 信号表现不同。非血红素铁为顺磁性物质,能够引起局部磁场不均匀,缩短组织横向弛豫时间。铁蛋白、含铁血黄素占非血红素铁中的大部分,是引起 MRI 信号改变的主要的铁存在形式<sup>[1]</sup>,故可通过 MR 来评估正常氧合状态下脑组织的铁含量。

Langkammer 等<sup>[2]</sup>对 13 具尸体的脑组织进行 QSM 检查,证实 QSM 用于脑组织铁定量具有可行性,且准确率高。Klohs 等<sup>[3]</sup>首次采用 QSM 成像分析 AD 小鼠模型的病情严重程度,为 QSM 用于活体研究提供了实验基础。QSM 成像可清晰显示和辨别脑内细微结构,并分辨出高分辨 MRI 难以辨别的基底丘脑核团,而高磁场下 QSM 成像可以更好地显示脑白质和脑灰质边界细节<sup>[4]</sup>。目前国内外对 QSM 脑成像方面的研究越来越多,已有多名学者<sup>[5-6]</sup>采用 QSM 成像对正常人进行研究,发现苍白球磁化率最高,黑质次之,额叶白质最低。

## 2 QSM 在神经退行性疾病中的应用

2.1 AD 基底核铁超载是 AD 患者最主要的特征,在 AD 患者壳核和尾状核沉积的淀粉样蛋白及缠绕的神经纤维中均可发现铁蛋白含量增高。Acosta-Cabronero 等<sup>[7]</sup>发现 QSM 检测 AD 患者壳核的敏感度明显高于正常对照组,与 Du 等<sup>[8]</sup>的研究结果一致,提示壳核的磁化率值可能是诊断 AD 的生物标志物。Kim 等<sup>[9]</sup>分析 19 名正常对照(normal control, CN)、19 例轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)和 19 例早期 AD

患者铁累积引起的易感性变化,并将其与神经元丢失引起的灰质体积(gray matter volume, GMV)变化进行比较,发现 CN 组和 AD 组间 QSM 值差异有统计学意义, MCI 组和 AD 组的 GMV 较 CN 组减少,但 QSM 值增加;在铁和  $\beta$  淀粉样蛋白的聚集区, QSM 可用于区分 CN 和 MCI,这对于早期诊断 AD 具有重要意义。另有研究<sup>[10]</sup>显示主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)与 AD 患者脑结构、脑功能及脑脊液具有类似的异常改变模式,故认为 SCD 与 AD 具有一致的生物学基础。QSM 成像发现的基底核铁沉积有望成为早期诊断 AD 的生物标志物。

2.2 PD PD 是以黑质-纹状体通路破坏、多巴胺能神经元变性为主要病理变化的神经退行性疾病。An 等<sup>[11]</sup>发现 PD 患者黑质磁化率明显升高,特别是在病情严重的晚期患者,证实黑质中铁的积累与 PD 进展一致,与 Guan 等<sup>[12]</sup>的研究结论相似。目前黑质中的铁异常沉积被认为是 PD 的生物标志物,同时铁沉积可能损害其他脑区并诱发非运动症状。Li 等<sup>[13]</sup>对 10 例 PD 伴痴呆、31 例 PD 患者和 27 名对照者进行 QSM 定量分析,结果显示 PD 伴痴呆患者双侧海马的磁化率高于对照组,而 QSM 显示 PD 伴痴呆患者左侧海马铁沉积的敏感度高于单纯 PD 患者。以上结果为研究 PD 伴发非运动症状脑铁沉积提供了参考,但铁沉积是导致 PD 的原因还是 PD 产生的结果以及两者间的关系仍有待进一步研究。另外, QSM 对 PD 脑深部核团亚结构的研究已有一些报道。Lotfipour 等<sup>[14]</sup>观察 PD 患者和正常志愿者的黑质亚结构铁含量的差异,结果显示 PD 患者黑质致密部位的铁含量与正常组比较差异有统计学意义;Alkemade 等<sup>[15]</sup>认为 QSM 成像是显示 PD 患者下丘脑核的首选方法。QSM 亚结构定量可能为 PD 诊断和早期干预提供参考。

2.3 HD HD 是以进行性运动、认知和精神神经障碍为主要表现的常染色体显性遗传病,主要累及纹状体,该区域神经元广泛变性,且存在铁沉积现象,主要表现在尾状核和壳核。Sanchez-Castaneda 等<sup>[16]</sup>观察 77 例不同病程 HD 患者和 73 名健康对照者,发现与健康对照者比较, HD 患者尾状核和壳核的磁化率值更高,且壳核、苍白球及前扣带回的体积与铁含量呈负相关关系。Niu 等<sup>[17]</sup>对 HD 小鼠模型进行研究,发现其纹状体和皮质铁含量升高,并证明基底核铁沉积伴随着神经元丢失。

Chen 等<sup>[18]</sup>利用 QSM 观察到临床前期 HD 和早期 HD 中尾状核有更高的铁沉积率。Dominguez

等<sup>[19]</sup>发现先兆和症状性 HD 患者苍白球、壳核和尾状核的铁含量均明显高于对照组,且壳核和尾状核中的铁沉积与疾病严重程度显著相关。上述结果均表明,监测壳核和尾状核中的铁可进一步了解 HD 疾病进展的病理生理学机制,并可能为生物标志物的开发和诊疗干预开辟新的途径。另外有研究<sup>[20]</sup>发现,突变的杭廷顿蛋白基因能与新生 HD 小鼠的铁补充剂相互作用,增加新生小鼠铁摄入量,并增加其发展为 HD 的风险,这主要体现在纹状体;因此,新生儿膳食铁摄入量可能是人类 HD 的环境调节因素,这对胎儿、新生儿铁含量的检测有重要意义。

**2.4 MS** MS 是以中枢神经系统白质炎性脱髓鞘病变为主要特点的自身免疫性疾病。尸体解剖结果显示脱髓鞘斑块周围有含铁血黄素;Drayer 等<sup>[21]</sup>推测丘脑和纹状体 T2 信号减低可能与这些部位的铁沉积有关。Ge 等<sup>[22]</sup>利用 MR 磁场相关(magnetic field correlation, MFC)成像对 17 例 MS 患者和 14 名健康对照者进行研究,结果显示 MS 患者壳核、丘脑和苍白球的 MFC 值明显高于健康对照者,为后续定量 MS 患者脑铁含量奠定了基础。随后多名学者研究<sup>[23-24]</sup>证实 MS 患者的大脑中存在铁过载现象,且铁异常增多参与 MS 的病理过程,同时,MS 患者铁的积累与脑组织形态学损伤程度以及疾病进展有关。另外,Zhang 等<sup>[25]</sup>对 64 例 MS 患者的 QSM 和 R2\* 钆增强变化进行观察,发现晚期活动性病变(强化)、晚期或慢性非活动性病变(不强化)的 QSM 值增加,反映了髓鞘的消化和清除,而早期活动性 MS 病变无磁敏感性图谱变化,反映了早期髓鞘的破坏,与 Deh 等<sup>[26]</sup>的研究结果不一致,可能原因是 QSM 能否检测到 MS 早期髓鞘破坏,主要取决于病变及其周围有无非血红素铁,这一方面与髓鞘破坏程度有关,另一方面与 QSM 的敏感度有关。

**2.5 ALS** ALS 是一种病因不明、以脊髓运动神经元功能障碍为主要特征的神经退行性疾病。关于 ALS 患者的脑铁含量研究相对较少。Yasui 等<sup>[27]</sup>发现 ALS 患者额叶灰质铁含量显著升高。随后陆续有研究指出,ALS 患者存在特定脑区的铁沉积现象,主要表现在运动皮层。Acosta-Cabronero 等<sup>[28]</sup>以 QSM 成像观察 28 例 ALS 患者和 39 名健康对照者,发现 QSM 成像检测 ALS 患者运动皮层、双侧黑质的敏感度较健康对照者高;ALS 患者的黑质与苍白球的 QSM 值呈交叉相关,皮质脊髓束的 QSM 值与该束中的扩散张量指标相关。同样,Sheelakumari 等<sup>[29]</sup>研究

指出,皮质脊髓束运动皮质区铁沉积和弥散张量参数的测定可作为临床疑诊 ALS 的生物标志物。另外,Moreau 等<sup>[30]</sup>在小鼠 ALS 模型中观察到铁积累,并指出适度的铁螯合方案可以避免全身铁水平的变化,这可能是 ALS 神经保护的一种新的治疗方式。上述结果提示 ALS 患者存在特异性运动皮层铁沉积现象,磁化率值或许能成为影像学生物标记物,并为将来 ALS 铁螯合剂治疗提供评估手段。

### 3 小结

铁含量异常存在于诸多神经退行性疾病中,目前虽无证据证实铁含量异常是某种疾病的致病因素,但铁含量异常确实参与该类疾病的病程。脑深部核团铁含量异常是大多数此类疾病的共同现象,AD 以壳核为著,PD 以黑质为著,而 HD 主要表现在纹状体、以尾状核明显,MS 主要表现在壳核和丘脑,ALS 主要累及运动皮层。QSM 有望成为该类疾病的生物标记物,使得此类疾病的早期诊治成为可能。

### [参考文献]

- [1] Dusek P, Dezortova M, Wuerfel J. Imaging of iron. *Int Rev Neurobiol*, 2013,110:195-239.
- [2] Langkammer C, Schweser F, Krebs NA, et al. Quantitative susceptibility mapping (QSM) as a means to measure brain Iron? A post mortem validation study. *Neuroimage*, 2012,62(3):1593-1599.
- [3] Klohs J, Politano IW, Deistung A, et al. Longitudinal assessment of amyloid pathology in transgenic ArcA $\beta$  mice using Multi-parametric magnetic resonance imaging. *PLoS One*, 2013,8(6):e66097.
- [4] Betts MJ, Acosta-Cabronero J, Cardenas-Blanco A, et al. High-resolution characterisation of the aging brain using simultaneous quantitative susceptibility mapping (QSM) and R2\* measurements at 7T. *Neuroimage*, 2016,138:43-63.
- [5] 夏爽,柴超,沈文,等. MR 定量磁敏感图评估正常人脑铁含量的初步研究. *中华放射学杂志*, 2014,48(9):730-735.
- [6] 洪居陆,申小明,卢瑞梁,等. 基于定量磁敏感成像的正常青年人脑磁化率分析. *中国医学影像技术*, 2017,33(5):693-697.
- [7] Acosta-Cabronero J, Williams GB, Cardenas-Blanco A, et al. In vivo quantitative susceptibility mapping (QSM) in Alzheimer's disease. *PLoS One*, 2013,8(11):e81093.
- [8] Du L, Zhao ZF, Cui AL, 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):1849-1857.
- [9] Kim HG, Park S, Rhee HY, et al. Quantitative susceptibility mapping to evaluate the early stage of Alzheimer's disease.

- Neuroimage Clin, 2017, 16:429-438.
- [10] Risacher SL, Wudunn D, Pepin SM, et al. Visual contrast sensitivity in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and older adults with cognitive complaints. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(4):1133-1144.
- [11] An H, Zeng X, Niu T, et al. Quantifying iron deposition within the substantia nigra of Parkinson's disease by quantitative susceptibility mapping. *J Neurol Sci*, 2018, 386:46-52.
- [12] Guan XJ, Zhang YY, Wei HJ, et al. Iron-related nigral degeneration influences functional topology mediated by striatal dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2019, 75: 83-97.
- [13] Li DT, Hui ES, Chan Q, et al. Quantitative susceptibility mapping as an indicator of subcortical and limbic Iron abnormality in Parkinson's disease with dementia. *Neuroimage Clin*, 2018, 20:365-373.
- [14] Lotfipour AK, Wharton S, Schwarz ST, et al. High resolution magnetic susceptibility mapping of the substantia nigra in Parkinson's disease. *J Magn Reson Imaging*, 2012, 35(1):48-55.
- [15] Alkemade A, De Hollander G, Keuken MC, et al. Comparison of T2\*-weighted and QSM contrasts in Parkinson's disease to visualize the STN with MRI. *PLoS One*, 2017, 12(4):e0176130.
- [16] Sanchez-Castaneda C, Squitieri F, Di Paola M, et al. The role of iron in gray matter degeneration in Huntington's disease: A magnetic resonance imaging study. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36(1):50-66.
- [17] Niu L, Ye C, Sun Y, et al. Mutant huntingtin induces iron overload via up-regulating IRP1 in Huntington's disease. *Cell Biosci*, 2018, 8(1):41.
- [18] Chen L, Hua J, Ross CA, 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): 467-479.
- [19] Dominguez JF, Ng AC, Poudel G, et al. Iron accumulation in the basal ganglia in Huntington's disease: Cross-sectional data from the IMAGE-HD study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(5):545-549.
- [20] Berggren KL, Lu Z, Fox JA, et al. Neonatal iron supplementation induces striatal atrophy in female YAC128 Huntington's disease mice. *J Huntingtons Dis*, 2016, 5(1): 53-63.
- [21] Drayer B, Burger P, Hurwitz B, et al. Reduced signal intensity on Mr images of thalamus and putamen in multiple sclerosis: Increased iron content? *AJR Am J Roentgenol*, 1987, 149(2): 357-363.
- [22] Ge Y, Jensen JH, Lu H, et al. Quantitative assessment of iron accumulation in the deep gray matter of multiple sclerosis by magnetic field correlation imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007, 28(9):1639-1644.
- [23] Levine SM, Chakrabarty A. The role of iron in the pathogenesis of experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1012(1):252-266.
- [24] Khalil M, Langkammer C, Ropele S, et al. Determinants of brain iron in multiple sclerosis: A quantitative 3T MRI study. *Neurology*, 2011, 77(18):1691-1697.
- [25] Zhang Y, Gauthier S, Gupta A, et al. Quantitative susceptibility mapping and R2\* measured changes during white matter lesion development in multiple sclerosis: Myelin breakdown, myelin debris degradation and removal, and iron accumulation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37(9): 1629-1635.
- [26] Deh K, Ponath GD, Molvi Z, et al. Magnetic susceptibility increases as diamagnetic molecules breakdown: Myelin digestion during multiple sclerosis lesion formation contributes to increase on QSM. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 48(5):1281-1287.
- [27] Yasui M, Ota K, Garruto RM. Concentrations of zinc and iron in the brains of guamanian patients with amyotrophic-lateral-sclerosis and parkinsonism-dementia. *Neurotoxicology*, 1993, 14(4):445-450.
- [28] Acosta-Cabronero J, Machts J, Schreiber SA, et al. Quantitative susceptibility MRI to detect brain iron in amyotrophic lateral sclerosis. *Radiology*, 2018, 289(1): 195-203.
- [29] Sheelakumari R, Madhusoodanan M, Radhakrishnan A, et al. A potential biomarker in amyotrophic lateral sclerosis: Can assessment of brain iron deposition with SWI and corticospinal tract degeneration with DTI help? *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37(2):252-258.
- [30] Moreau C, Danel V, Devedjian JC, et al. Could conservative iron chelation lead to neuroprotection in amyotrophic lateral sclerosis? *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(8):742-748.