

定量磁化率成像对多发性硬化患者颅内铁沉积的初步研究

龙柳, 郭焯欣, 张丽娜, 康庄, 陈少琼

中山大学附属第三医院医学影像科, 广东 广州 510000

【摘要】目的:采用定量磁化率成像(QSM)方法观察多发性硬化(MS)患者病灶性质以及正常表现白质区域(NAWM)、灰质核团区域磁化率改变情况。**方法:**分别采集23例MS患者与9名正常志愿者的QSM数据,独立样本 t 检验进行患者组与对照组之间灰质核团、NAWM磁化率的差异分析,并采用Spearman相关分析观察患者组的灰质核团、病灶平均磁化率、病灶总负荷及各临床指标之间的相关性。**结果:**病灶主要表现为结节状高信号、环形高信号及等信号。MS患者组与对照组在NAWM区域的磁化率平均值的差值存在差异($P<0.05$),而在各灰质核团的磁化率平均值的差值无显著统计学差异。患者组的病灶平均磁化率与壳核、齿状核的磁化率存在正相关($P<0.05$),患者组的病灶总负荷及病程与苍白球、丘脑、红核的磁化率存在正相关($P<0.05$)。扩展残疾状态量表评分与病灶平均磁化率及各灰质核团的磁化率均没有相关性。**结论:**QSM可用于MS患者颅内铁含量的定量检测,同时能为无强化病灶的活动性判断提供较宽的时间窗。MS患者颅内的NAWM存在潜在的病理生理学异常。

【关键词】定量磁化率成像;多发性硬化;颅内铁含量;正常表现白质区域

【中图分类号】R445.2;R35

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2019)06-0672-05

Preliminary study on intracranial iron metabolism in patients with multiple sclerosis using MR quantitative susceptibility mapping

LONG Liu, GUO Zhuoxin, ZHANG Li'na, KANG Zhuang, CHEN Shaoqiong

Department of Radiology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, China

Abstract: Objective To apply quantitative susceptibility mapping (QSM) for observing the characteristics of the lesions and the changes in the magnetic susceptibility of normal-appearing white matter (NAWM) and gray matter nuclei in patients with multiple sclerosis (MS). **Methods** The QSM data of 23 MS patients and 9 normal controls were collected. The differences in the magnetic susceptibility of NAWM and gray matter nuclei between MS patients and normal controls were analyzed with independent-samples t test. The correlations among gray matter nuclei, mean magnetic susceptibility of lesions, total lesion load and clinical indicators of MS patients were investigated by Spearman correlation analysis. **Results** Three types of MS plaques were observed, including nodular hyperintense, annular hyperintense and isointense. Statistical differences were found in the mean magnetic susceptibility of NAWM between MS patients and normal controls ($P<0.05$), but not in the mean magnetic susceptibility of gray matter nuclei. The mean magnetic susceptibility of lesions was positively correlated with the magnetic susceptibility of putamen and dentate nuclei ($P<0.05$). The total lesion load had a positive correlation with the magnetic susceptibility of pallidus, thalamus and red nuclei ($P<0.05$). The expanded disability status scale score had no correlation with mean magnetic susceptibility of lesions and the magnetic susceptibility of gray matter nuclei. **Conclusion** QSM can be used for the quantitative detection of intracranial iron content in MS patients, providing a wider time window for determining the activity of non-enhanced lesions. MS patients have potential pathophysiological abnormalities in intracranial NAWM.

Keywords: quantitative susceptibility mapping; multiple sclerosis; intracranial iron content; normal-appearing white matter

【收稿日期】2019-01-17

【基金项目】国家自然科学基金青年科学基金(81801757)

【作者简介】龙柳, 硕士, 住院医师, 主要研究方向: 神经影像诊断, E-mail: longl11@163.com

【通信作者】陈少琼, 博士, 主任医师, 主要研究方向: 神经影像诊断, E-mail: csq_q@yahoo.com

前言

多发性硬化(Multiple Sclerosis, MS)是一种多灶性的脱髓鞘炎症,伴有胶质增生及轴索损伤,可导致间歇和累积的神经功能缺失,其自身免疫性发病机制尚不明确^[1]。MS患者多存在着脑深部灰质核团病变及萎缩^[2],也有研究指出MS患者脑内的灰质核团

存在着较多的铁沉积,大部分位于基底节区及病灶边缘^[3]。磁敏感加权成像(Susceptibility Weighted Imaging, SWI)对于顺磁性物质非常敏感,而铁则具有高度顺磁性,因此SWI可用于组织内铁含量的检测。但是SWI是种半定量的检查,并且存在着较大伪影。定量磁化率成像(Quantitative Susceptibility Mapping, QSM)是近年来在SWI基础上发展起来的一项较新技术,它从预处理后的相位信息中提取有价值的信息,根据微小的场强变化,通过从场到源的反演计算来定量计算磁化率值,可以定量检测脑组织结构内的铁含量。本研究采用QSM技术定量分析MS患者及健康对照组各灰质核团区的磁化率,探讨MS患者灰质核团及正常表现白质区域(Normal-Apparenting White Matter, NAWM)铁含量与正常人的差异,以及MS患者脑内不同区域病灶的铁沉积表现。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2016年11月~2017年3月期间,在中山大学附属第三医院神经内科就诊并诊断为复发缓解型多发性硬化(Relapsing Remitting Multiple Sclerosis, RRMS)患者共23例,其中2名患者因图像运动伪影被排除,最终共21例患者纳入作为试验组,其中男10例,女11例,年龄21~52岁,平均 (28.25 ± 7.20) 岁,其扩展残疾状态量表(Expanded Disability Status Scale, EDSS)评分为 3.00 ± 1.77 。入组标准:(1)符合McDonald Criteria标准;(2)复发缓解型。排除标准:(1)有精神疾病、颅脑手术及外伤病史;(2)由于存在禁忌证无法行磁共振扫描。同时纳入9名年龄、性别匹配的健康志愿者作为对照组,所有志愿者均排除神经系统疾病、精神疾病、外伤、手术及家族病史。

1.2 数据采集

采用GE Discovery 750W 3.0T超导磁共振扫描仪,8通道标准头线圈。参数如下:常规T₂WI:TR 12 376.0 ms, TE 92.0 ms, FOV 240 mm×240 mm,采集矩阵512×512,层厚5.0 mm。薄层T₂WI:TR 10 268.0 ms, TE 47.0 ms, FOV 200 mm×200 mm,层厚1.0 mm,翻转角111°。QSM序列:TR 49.0 ms, TE 46.0 (Δ TE=3.2) ms, FOV 240 mm×240 mm,采集矩阵256×256,层厚2.0 mm,翻转角20°,回波数14。

1.3 数据分析

病灶位置分布、信号表现观察由2名有经验的影像科医师进行盲法分析,最终采纳两者分析一致的阅片结果。采用MATLAB Toolboxes中的第三方软件

STISuite进行数据分析。分析获得患者组的病灶磁化率、病灶负荷、灰质核团及MS患者NAWM的磁化率,对照组仅分析灰质核团的磁化率。(1)病灶磁化率:分析最大轴位面积大于20 mm²的病灶,计算患者脑内病灶磁化率的平均值,即平均磁化率。(2)病灶负荷:在薄层T₂WI序列中测量,使用JIM软件半自动勾画病灶边界,得到轴位面积后再乘以层厚。患者脑内病灶负荷之和即得到病灶总负荷。(3)灰质核团及NAWM磁化率:灰质核团选取尾状核头、壳核、苍白球、丘脑、红核及齿状核的测量磁化率值;NAWM区域的感兴趣区选取双侧半卵圆中心区中在所有扫描序列图像中均没有异常信号的白质区域。病灶的选取均避开静脉,且选择幕上的病灶,融合性病变仅测量病灶负荷,不做其他分析。等信号病变不测量其磁化率。

1.4 统计学分析

采用SPSS 17.0软件,使用独立样本 t 检验进行患者组与对照组之间灰质核团、NAWM磁化率的差异分析。患者组的灰质核团、病灶平均磁化率、病灶总负荷、病程、年龄、EDSS评分之间的相关性分析使用Spearman相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病灶形态及数目

21例MS患者于薄层T₂WI序列共显示881个病灶,其中81个为融合性病灶。常规T₂WI序列中有47个病灶未见显示,其中位于近皮层区域的有39个,位于深部脑白质的有9个,其余2个病灶位于侧脑室旁。其中在QSM序列中表现为结节状高信号的病灶467个,环形高信号的病灶251个,另有表现为等信号的病灶59个,23个病灶在重建过程中被去除。最终共有235个病灶满足磁化率测量的条件(图1)。

2.2 NAWM区域及各灰质核团的差异分析

MS患者组与对照组在NAWM区域的磁化率平均值的差值存在差异($P < 0.05$),而两组被试之间在各灰质核团(苍白球、齿状核、红核、壳核、丘脑及尾状核)的磁化率平均值的差值均无显著统计学差异,见图2。

2.3 Spearman相关分析

结果显示患者组病灶平均磁化率与壳核、齿状核的磁化率存在正相关($P < 0.05$),患者组病灶总负荷及病程与苍白球、丘脑、红核的磁化率存在正相关($P < 0.05$),而患者组病灶总负荷与病灶平均磁化率存在正相关($P < 0.05$)。病程、年龄及EDSS评分与病灶

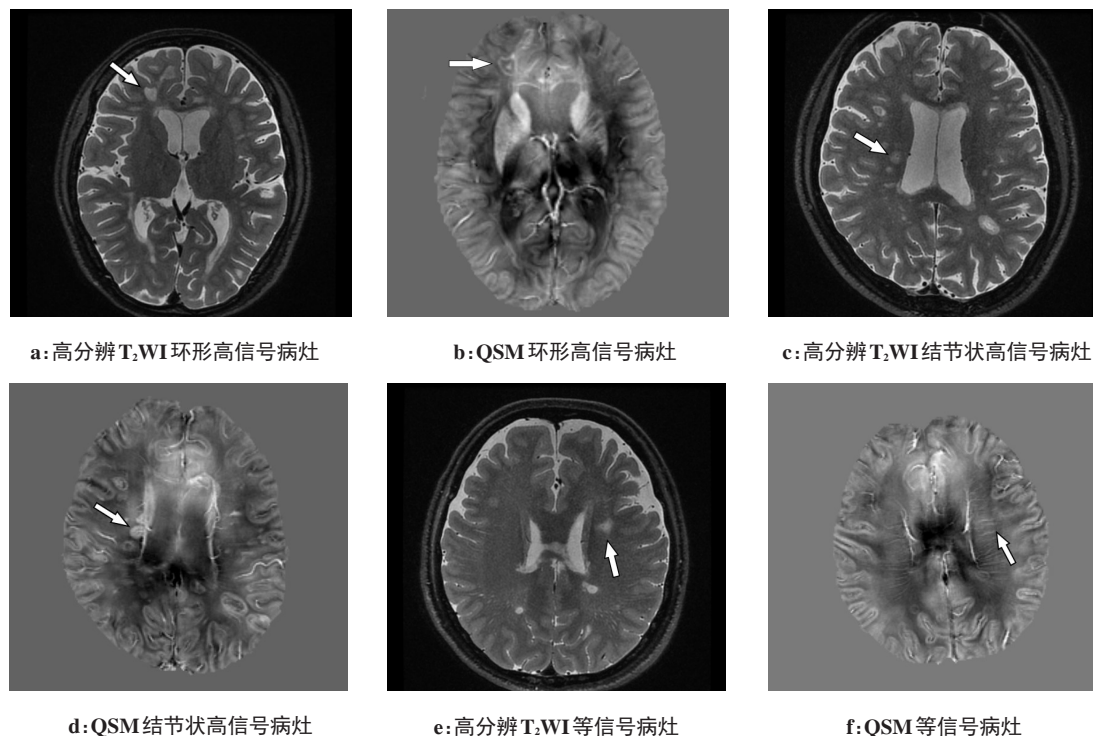


图1 MS病灶3种不同的信号表现

Fig.1 Three different signal manifestations of multiple sclerosis (MS) lesions

QSM: 定量磁化率成像

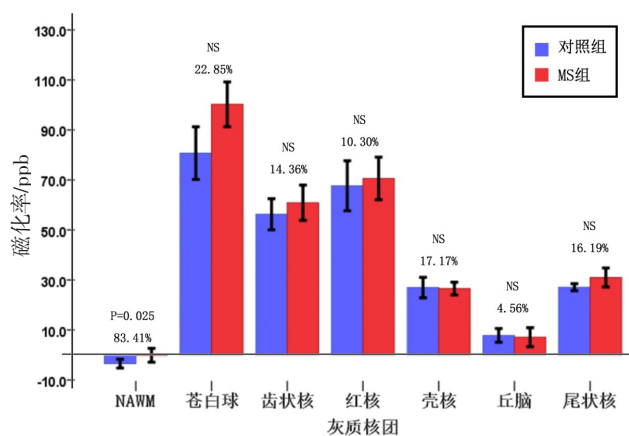


图2 MS患者与对照组灰质核团及NAWM磁化率比较

Fig.2 Comparison of the magnetic susceptibility of gray matter nuclei and normal-appearing white matter in MS patients and normal controls

NS: 差异无统计学意义

平均磁化率均无统计学差异。见表1和表2。

3 讨论

脑内铁参与脑组织内多种新陈代谢,在髓鞘形成和少突胶质细胞发育过程及在维持脑内动态平衡中的作用至关重要^[4]。当疾病导致铁代谢障碍时,自由铁过量促进自由基的产生,导致氧化应激反应,可

引起细胞膜损害,同时发挥神经毒性作用,导致正常脑的老化和神经系统疾病。MS患者脑内白质病灶周围的神经元、小胶质细胞和巨噬细胞内存在铁沉积异常^[5]。SWI对于顺磁性物质非常敏感,而铁则具有高度顺磁性,因此SWI可以反映组织内的铁含量。磁化率反应组织在磁场中被磁化的程度,它是组织的固有属性,不受场强等因素的影响,其数值大小不仅能反映生物组织的物理特性,还可以提供丰富的病理信息^[6]。QSM成像是利用相位信息数据得到局部磁场变化特性,通过复杂的场到源反演计算,可直接得到定量的磁化率图,可以在分子水平从生物物理学角度帮助理解MS病变的发生发展过程^[7-8]。

本研究中常规T₂WI序列无法显示的病灶约占5.88%,大部分为近皮层病灶。原因可能是脑脊液产生的部分容积效应及流动性伪影使得在常规层厚的T₂WI序列中脑室周围深部白质及大脑皮髓交界区的病变不易显示^[9-10]。T₂WI高信号的本质是病灶内水分子的增多,炎症、水肿、脱髓鞘、神经变性或轴突损伤等病理状态均可出现相似改变,因此缺乏特异性^[11]。QSM中病变表现为环状高信号、结节状高信号及等信号。等信号见于急性期或长期处于慢性静止期的病灶。QSM高信号被研究证实是铁沉积所致,这部分铁可能来源于炎症过程中崩解的髓鞘及少突胶质细胞,后者进一步被活化的小胶质细胞及

表1 患者各灰质核团磁化率、病灶平均磁化率、EDSS分值、病灶总负荷、病程及年龄之间的相关性[*r*值(*P*值)]

Tab.1 Correlation among the magnetic susceptibility of gray matter nuclei, mean magnetic susceptibility of lesions, EDSS score, total lesion load, course of disease and age [*r* value (*P* value)]

灰质核团	病灶平均磁化率	EDSS	病灶总负荷	病程	年龄
尾状核	0.196(0.435)	-0.101(0.671)	-0.059(0.834)	-0.144(0.545)	0.328(0.170)
壳核	0.608(0.007)*	-0.128(0.590)	0.028(0.920)	0.067(0.779)	0.370(0.119)
苍白球	-0.216(0.390)	-0.094(0.703)	0.623(0.013)*	0.576(0.008)*	-0.074(0.762)
丘脑	0.246(0.326)	-0.128(0.590)	0.623(0.013)*	0.750(0.000)*	0.281(0.245)
红核	0.383(0.117)	-0.079(0.740)	0.726(0.002)*	0.692(0.001)*	0.341(0.153)
齿状核	0.675(0.002)*	0.002(0.995)	0.355(0.194)	0.211(0.371)	0.418(0.075)

*表示 $P<0.05$; EDSS: 扩展残疾状态量表

表2 患者病灶平均磁化率、EDSS分值、病灶总负荷、病程及年龄之间的相关性[*r*值(*P*值)]

Tab.2 Correlation among mean magnetic susceptibility of lesions, EDSS score, total lesion load, course of disease and age [*r* value (*P* value)]

	病灶平均 磁化率	EDSS	病灶总负荷	病程
EDSS	-0.029(0.913)	-	-	-
病灶总 负荷	0.550(0.034)*	0.411(0.128)	-	-
病程	0.269(0.265)	0.192(0.417)	0.431(0.109)	-
年龄	0.036(0.484)	0.003(0.990)	-0.075(0.790)	0.253(0.296)

*表示 $P<0.05$

巨噬细胞吞噬^[3]。急性期,强化的脱髓鞘病灶在QSM图呈等信号,慢性早期,增强扫描病灶强化减退,在QSM图上的高信号边界逐渐变清晰,数年以后发展为慢性静止期病灶时,病灶再次表现为QSM等信号^[12-13]。

MS不仅表现为脑白质脱髓鞘,还可能造成脑深部灰质结构弥漫性损害^[14]。深部灰质核团受累在MS早期阶段及临床孤立综合症患者中已经出现,与疲劳及认知损害程度有关^[3, 15]。本研究中MS患者组在NAWM区域的磁化率平均值高于对照组。既往的研究也发现NAWM存在着常规MRI不能检测到的损伤,磁化率与神经功能缺损程度呈正相关^[16]。患者组的病灶平均磁化率与壳核、齿状核的磁化率存在正相关,患者组的病灶总负荷及病程与苍白球、丘脑、红核区域的磁化率存在正相关,这些结果都与既往研究结论一致。深部灰质核团受累也可出现在帕金森病、亨廷顿病及老年痴呆症等多种神经退行性疾病中,没有特异性^[17]。

EDSS是最常用于评估MS患者各系统功能障碍的临床指标。本研究中EDSS评分与病灶平均磁化率及各灰质核团的磁化率均无相关性,这与既往研究结果存在分歧。其原因可能与复发缓解型MS患者EDSS分值容易随疾病状态波动有关^[18]。因此推断EDSS在预测MS患者的预后或作为药效评价的终点指标上存在着一定的局限性。同时,本研究中病灶平均磁化率及病灶总负荷与年龄也不存在相关性。磁化率的最强预测因子是年龄,本研究得到的结果可能是由于纳入研究的患者年龄较小,平均年龄为(28.25±7.21)岁,因此年龄增长所致的铁沉积对研究结果影响小。

本研究存在一些缺陷。首先,纳入的样本量较少,仅纳入了复发缓解型MS患者,未进行不同类型MS之间磁化率等征象的相关性比较分析。其次,未对融合病灶及非幕上的病灶进行分析,QSM序列中无法显示少数分布接近于颅底的病灶,且本次研究为基于感兴趣区的分析,未进行体素水平的分析,导致存在一定的局限性。最后,本研究没有扫描增强序列,也尚未开展对患者的追踪复查,因此缺乏对病灶炎症状态及灶龄方面的分析。

【参考文献】

[1] ZIVADINOV R, POLONI G U, MARR K, et al. Decreased brain venous vasculature visibility on susceptibility-weighted imaging venography in patients with multiple sclerosis is related to chronic cerebrospinal venous insufficiency[J]. BMC Neurol, 2011, 11(1): 128.

[2] BATISTA S, ZIVADINOV R, HOOGS M, et al. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis[J]. J Neurol, 2012, 259(1): 139-146.

[3] LEVINE S M, CHAKRABARTY A. The role of iron in the pathogenesis of experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1012(1): 252-266.

[4] STANKIEWICZ J, PANTER S S, NEEMA M, et al. Iron in chronic

- brain disorders: imaging and neurotherapeutic implications [J]. *Neurotherapeutics*, 2007, 4(3): 371-386.
- [5] 苗延巍, 伍建林. 慢性神经系统疾病脑铁过度沉积的MR研究进展[J]. *中国医学影像技术*, 2009, 25(11): 2129-2131.
- MIAO Y W, WU J L. MR progress on excessive iron depositon in chronic nervous diseases[J]. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, 2009, 25(11): 2129-2131.
- [6] BALDAWA S S, BELE K, MENON G, et al. Susceptibility-weighted imaging[J]. *Clin Neuroradiol*, 2011, 22(3): 1-5.
- [7] LIU T, WISNIEFF C, LOU M, et al. Nonlinear formulation of the magnetic field to source relationship for robust quantitative susceptibility mapping[J]. *Magn Reson Med*, 2013, 69(2): 467-476.
- [8] LI J, CHANG S, LIU T, et al. Reducing the object orientation dependence of susceptibility effects in gradient echo MRI through quantitative susceptibility mapping[J]. *Magn Reson Med*, 2012, 68(5): 1563-1569.
- [9] DE ROCHEFORT L, LIU T, KRESSLER B, et al. Quantitative susceptibility map reconstruction from MR phase data using Bayesian regularization: validation and application to brain imaging[J]. *Magn Reson Med*, 2010, 63(1): 194-206.
- [10] RYDBERG J N, HAMMOND C A, GRIMM R C, et al. Initial clinical experience in MR imaging of the brain with a fast fluid-attenuated inversion-recovery pulse sequence[J]. *Radiology*, 1994, 193(1): 173-180.
- [11] 王飞, 于春水, 李坤成. 多发性硬化MRI研究进展[J]. *中国医学影像技术*, 2009, 25(11): 2132-2134.
- WANG F, YU C S, LI K C, et al. Progress on MRI investigation on multiple sclerosis [J]. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, 2009, 25(11): 2132-2134.
- [12] STUBER C, PITT D, WANG Y. Iron in multiple sclerosis and its noninvasive imaging with quantitative susceptibility mapping[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(1): E100.
- [13] RACHEL W, BUCHHEIT C L, BERMAN N E J, et al. Pathogenic implications of iron accumulation in multiple sclerosis [J]. *J Neurochem*, 2012, 120(1): 7-25.
- [14] INGLESE M, PARK S J, JOHNSON G, et al. Deep gray matter perfusion in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion magnetic resonance imaging at 3T[J]. *Arch Neurol*, 2007, 64(2): 196-202.
- [15] MEHTA V, PEI W, YANG G, et al. Iron is a sensitive biomarker for inflammation in multiple sclerosis lesions[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57573.
- [16] MILLER D H, THOMPSON A J, FILIPPI M. Magnetic resonance studies of abnormalities in the normal appearing white matter and grey matter in multiple sclerosis[J]. *J Neurol*, 2003, 250(12): 1407-1419.
- [17] CHAWLA S, KISTER I, WUERFEL J, et al. Iron and non-iron-related characteristics of multiple sclerosis and neuromyelitis optica lesions at 7T MRI[J]. *Am J Neuroradiol*, 2016, 37(7): 1223-1230.
- [18] SCHMALBROCK P, PRAKASH R S, SCHIRDA B, et al. Basal ganglia iron in patients with multiple sclerosis measured with 7T quantitative susceptibility mapping correlates with inhibitory control [J]. *Am J Neuroradiol*, 2016, 37(3): 439-446.

(编辑:黄开颜)