

# QSM 在神经退行性疾病中的应用研究

王佳乐 王胜林\*

承德医学院附属医院

DOI:10.12238/bmtr.v6i3.7536

**[摘要]** 神经退行性疾病是一类以神经元丢失、特定区域的细胞死亡和萎缩及脑铁沉积为主要特征的异质性复杂疾病,给社会带来了沉重的医疗负担。近年来,随着铁稳态失调学说的提出,QSM这一非侵入性的磁敏感定量成像技术被广泛应用于神经退行性疾病的研究,凭借其定量、无创、分辨率高等独特优势,QSM技术有望成为探索各种神经退行性疾病的发病机制、早期诊断标准及治疗策略的可靠工具。因此,本文就QSM技术在帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化症及多发性硬化等神经退行性疾病中的应用现状进行综述。

**[关键词]** 定量磁化率成像; 铁沉积; 神经退行性疾病

中图分类号: R322.8 文献标识码: A

## Research on the application of QSM in neurodegenerative diseases

Jiale Wang Shenglin Wang\*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University

**[Abstract]** Neurodegenerative diseases are a heterogeneous and complex disease characterized by neuronal loss, cell death and atrophy in specific regions, and brain iron deposition, which brings a heavy medical burden to society. In recent years, with the proposal of the theory of iron homeostasis disorder, QSM, a non-invasive magnetic sensitive quantitative imaging technology, has been widely used in the study of neurodegenerative diseases. With its unique advantages of quantification, non-invasive, and high resolution, QSM technology is expected to become a reliable tool for exploring the pathogenesis, early diagnostic criteria, and treatment strategies of various neurodegenerative diseases. Therefore, this article reviews the current application status of QSM technology in neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, and multiple sclerosis.

**[Key words]** Quantitative magnetic susceptibility imaging; iron deposition; neurodegenerative diseases

### 前言

随着人口老龄化速度的迅速增长,神经退行性疾病已成为全球最常见的残疾原因,是公共卫生领域面临的重大挑战。常见的神经退行性疾病包括帕金森病(PD)、阿尔茨海默病(AD)、亨廷顿病(HD)、肌萎缩侧索硬化症(ALS)及多发性硬化(MS)等。鉴于其高发病率、破坏性症状及缺乏明确的诊断标准,早日确定其潜在的生物标志物和有效的治疗靶点对疾病的改善及靶向治疗具有重要意义。

铁稳态失调与衰老及认知功能的下降密切相关,是神经退行性疾病的重要病因,因此,脑铁含量的测量对于神经退行性疾病的研究至关重要。Langkammer等人<sup>[1]</sup>在尸检研究中发现化学测量的脑组织铁含量与磁化率之间存在显著相关性,即QSM值越大,组织中的铁浓度越高,因此,QSM可以用来表明脑铁含量的变化,并有望成为研究神经退行性疾病的发生发展的可靠工具。

### 1 QSM概述

定量磁化率成像(quantitative susceptibility mapping, QSM)是近些年开发的一种较新的MRI成像技术,用于量化磁化率的数值和空间分布。在此之前,T2\*加权成像、磁敏感加权成像(SWI)、横向弛豫率(R2\*)等已广泛用于磁化率的研究。然而,由于传统的T2\*加权成像是二维的,检测灵敏度较低。磁化率加权成像(SWI)是在T2\*对比增强成像的基础上开发的,通过采用三维采集技术、联合应用幅度和相位信息等使其具有较高的空间分辨率和检出率。然而,两者都是定性研究,只能描述异常磁化率的存在,并且在重建过程中,两者都会受到开花伪影的干扰,影响实验结果。R2\*(横向弛豫率)曾被用于定量评估磁化率,然而该参数容易受不均匀磁场和相对于静态场的几何方向的影响,导致测量误差。

相比之下,QSM是一种定量技术,通过图像采集、区域提取、

相位展开、背景场去除和磁偶极子反转等步骤从幅度和相位图像中定量测量磁化率,实现了对脑铁的非侵入性测量,并且不会受开花伪影等因素的影响,测量结果更加准确,另外,QSM特有的高空间分辨率和磁化率差异,使其在显示脑深部的核团方面具有明显优势。因此,QSM被广泛应用于神经退行性疾病的研究,为神经退行性疾病的早期诊断、治疗及预后提供重要线索。

## 2 帕金森病

帕金森病(Parkinsonism disease, PD)是常见的年龄相关性运动障碍,以震颤和运动迟缓为主要特征,是一种病因不明的进行性神经退行性疾病,缺乏有效的预防与治疗方法。

研究发现,PD患者双侧黑质的磁化率高于健康对照组,两组之间的一些影像组学特征差异具有统计学意义,代表着通过QSM技术获得的黑质纹状体系统的影像组学特征和磁化率值可能在诊断PD和评估相关认知障碍的影像学标志物中发挥关键作用。

Nabeela Nathoo等<sup>[2]</sup>利用QSM技术探索了有步态障碍的PD患者与无步态障碍PD患者间脑深灰质核团磁化率的差异,发现与没有步态障碍的PD患者相比,步态障碍的PD患者尾状核、壳核和红核的磁化率明显增加;另外,国外一项关于帕金森患者黑质中铁含量的研究发现,铁含量与疾病严重程度密切相关。因此,以上结果表明,QSM可以为PD患者的病情评估提供重要参考信息。

简而言之,铁沉积可能是帕金森病患者黑质和壳核微观结构改变的常见机制,QSM的出现使得通过MRI对体内脑铁进行非侵入性定量测量成为可能,利用QSM技术监测整个PD过程中铁含量和微观结构的动态变化将有助于我们更好地了解PD的发病机制,进而开发出新的思路和方法对PD进行诊断与治疗,并有可能在PD的铁基生物标志物的开发过程中发挥重要作用。

## 3 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种遗传性和散发性神经退行性疾病,其特征是 $\beta$ -淀粉样蛋白的过度积累、神经原纤维缠结和tau的过度磷酸化,还涉及铁稳态的失调,导致进行性神经退行性变或丢失,表现为遗忘性认知障碍或非记忆删除性认知障碍,目前已成为世界上最常见的痴呆因素。

近年来的研究证明,铁代谢的改变与AD病理学相关的异常蛋白质相互作用,彻底产生氧化应激。目前可用的高精度AD病理检测方法是正电子发射断层扫描(PET)成像,但它存在空间分辨率低、偏离目标误差和辐射暴露等局限性。所以,QSM这种非侵入性的、灵敏准确的成像技术在AD的研究中得到广泛应用。

研究证实,与健康对照组相比,AD患者的壳核、苍白球和尾状核等基底核中的铁沉积显著增加,而丘脑在两组之间的QSM值上没有明显差异,这可能提示与AD相关的大脑铁沉积的区域分布特征。Luca Sacchi等人在研究中发现铁过载区域与AD中的淀粉样蛋白和tau负荷区域存在关联<sup>[3]</sup>。另外,部分学者将QSM与扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)联系起来,发现AD患者存在异常铁沉积的部位,其DTI指标也存在异常。

总的来说,铁的特异性沉积可能与AD的进展有关,研究深部灰质铁沉积水平与AD之间的相关性可以为AD的发病机制提供有价值的见解,QSM可作为检测AD患者大脑铁沉积状况的可靠成像技术。

## 4 亨廷顿病

亨廷顿病(Huntington disease, HD)是一种常染色体显性遗传性神经退行性疾病,其特征是神经精神症状、运动障碍(最常见的是舞蹈样)和进行性认知障碍。4号染色体上亨廷顿基因中CAG重复序列的扩增,编码亨廷顿蛋白中的聚谷氨酰胺,是导致亨廷顿舞蹈症的主要原因,并且CAG重复次数与脑细胞内异常亨廷顿蛋白的异常增多有关。

近年来有证据表明,异常的亨廷顿蛋白会损害大脑中的铁稳态,并在基底神经节中表现的较明显,尤其是纹状体。Domínguez等人证实HD患者在苍白、壳核和尾状核中的铁沉积显著增加,并且壳核和尾状核中的铁含量与疾病严重程度显著相关,与Bergen等人<sup>[4]</sup>的研究结果一致,因此,通过QSM对脑铁实行精准监测可能有助于进一步了解HD的病理生理机制,并有望为临床试验提供生物标志物。另外,还有研究表明,随着HD患者纹状体磁化率的增加,其执行功能及社会情感功能也随之下落,这说明HD患者纹状体的铁沉积与认知功能存在一定相关性;所以,QSM技术可作为研究HD发病机制及疾病进展的重要工具,并为HD的生物标志物的开发和治疗干预开辟新的途径。

## 5 肌萎缩侧索硬化症

肌萎缩侧索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种致命的神经退行性疾病,其特征是上下运动神经元变性,导致瘫痪,最终因呼吸衰竭而死亡。越来越多的证据表明,运动皮层中的铁沉积可能是ALS的神经病理学标志,因此,利用QSM技术早期发现其微观结构及病理生理变化成为当下研究的热点。

国外有关学者基于QSM技术对肢体发病的ALS进行了深入研究,结果显示<sup>[5]</sup>,在肢体发病的ALS患者运动皮层中可以检测到铁含量的异常,并且与颈椎型ALS患者相比,腰椎型ALS患者更容易出现运动皮层的铁失调,所以,QSM作为定量指标在肢体发病的ALS及其亚型的早期诊断中具有很大潜力;与此同时,Kathryn等人<sup>[6]</sup>在ALS患者的模拟诊断研究中发现,QSM在评估疑似ALS患者以及区分ALS和模拟诊断方面具有较高的特异性。Julio等人在利用QSM技术对ALS患者全脑铁沉积情况的定量分析中发现,运动皮层的磁化率明显增高;另外,Francesco等<sup>[7]</sup>在最近的研究中证实,ALS患者的磁化率值与MCS评分具有显著相关性,这表明QSM技术对ALS患者的病理变化具有重要提示意义,相比于其他MR成像技术,QSM在ALS的鉴别诊断方面具有较高的准确率。

总之,QSM反映了ALS患者与神经炎症反应和皮质小胶质细胞增生相关的铁沉积物的存在,并且可以提供相关脑区铁稳态失调的定量信息,有助于了解ALS的病理生理学改变并监测疾病进展,有望成为ALS患者上运动神经元损伤的灵敏且特异的影像学标志。

## 6 多发性硬化

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种影响中枢神经系统的慢性自身免疫性脱髓鞘疾病,其特征是铁和髓鞘含量的变化引发的神经退行性改变,临床表现为疲劳、肢体感觉丧失、感觉异常、认知能力下降和视觉症状等。多发性硬化通常由神经科医生基于患者的症状、体格检查和颅脑磁共振成像做出诊断。然而,传统的MR成像技术与MS临床结果的相关性很弱,为了更好地理解和监测多发性硬化症的病理生理变化,非侵入性的定量成像技术QSM被广泛应用于MS的研究。

最近,Voon等人<sup>[8]</sup>在一项研究中表明,与健康对照组相比,MS患者的基底神经节磁化率值明显增加,并且,还有研究发现MS病变中磁化率的改变与患者的残疾状态存在一定关联,即病变边缘的磁化率值增加,患者的残疾程度也随之增加;还有学者将接受不同药物治疗的MS患者病灶区的铁含量做了对比研究,结果表明,接受富马酸二甲酯治疗的患者病灶边缘磁化率值较醋酸格拉替雷组减低更显著<sup>[9]</sup>,这说明通过QSM技术对MS患者脑铁含量的监测,可以为患者治疗策略的选择提供指导。Yin等人<sup>[10]</sup>利用QSM技术对不同病程的复发缓解型多发性硬化患者黑质铁沉积情况进行评估发现,不同病程的RRMS患者铁沉积的部位具有显著差异,这为了解MS的病理生理机制提供了有价值的信息。

以上研究结果表明,在MS的研究中,QSM技术是探索疾病进展过程中髓磷脂和铁含量变化的宝贵工具,与仅使用传统成像相比,QSM技术对病变区域的识别更为敏感,有助于反映MS的潜在活性和进展,进而影响治疗策略的选择,有望在未来MS的早期诊断及治疗方面发挥重要作用。

## 7 小结与展望

综上所述,QSM在神经退行性疾病中的应用十分广泛,尤其是在显示异常脑铁沉积方面,较常规的MR成像具有显著优势,有助于探索疾病的发病机制、监测病情进展及为早期诊断与治疗提供重要线索。但是,QSM技术也存在一定局限性,比如,微小的磁场不均匀或波动就可能导致图像伪影、难以避免组织中的脂肪、水等其他成分对定量结果的影响以及不同MR扫描设备和实验室之间缺乏统一的标准等,这些缺陷及局限性表明,尽管QSM技术在神经退行性疾病领域具有广泛的应用前景,但在实际应用过程中仍需大规模及多中心的临床研究去证实并改善这一技术,进而为后续的医学研究和临床诊疗提供可靠信息,为神经退行性疾病的诊断与治疗开辟新的纪元。

## [参考文献]

[1]Quantitative susceptibility mapping (QSM) as a means to measure brain iron? A post mortem validation study[J]. *NeuroImage*,2012,62(3):1593-1599.

[2]Nathoo N,Gee M,Nelles K,etal.Quantitative Susceptibility Mapping Changes Relate to Gait Issues in Parkinson's Disease[J]. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2023, 50(6): 853-860.

[3]Sacchi L, Contarino V E, Siggillino S, et al. Banks of the Superior Temporal Sulcus in Alzheimer's Disease: A Pilot Quantitative Susceptibility Mapping Study[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*,2023,93(3):1125-1134.

[4]Van Bergen J M G,Hua J,Unschuld P G, et al. Quantitative Susceptibility Mapping Suggests Altered Brain Iron in Premanifest Huntington Disease[J].*American Journal of Neuroradiology*,2016,37(5):789-796.

[5]Bhattarai A, Chen Z, Ward P G D, et al. Serial assessment of iron in the motor cortex in limb-onset amyotrophic lateral sclerosis using quantitative susceptibility mapping[J]. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*,2020,10(7):1465-1476.

[6]Dean K E, Shen B, Askin G, et al. A specific biomarker for amyotrophic lateral sclerosis: Quantitative susceptibility mapping[J].*Clinical Imaging*, 2021,75:125-130.

[7]Lo Russo F, Contarino V E, Conte G, et al. Amyotrophic lateral sclerosis with upper motor neuron predominance: diagnostic accuracy of qualitative and quantitative susceptibility metrics in the precentral gyrus[J].*European Radiology*, 2023,33(11):7677-7685.

[8]Voon C C, Wiltgen T, Wiestler B, et al. Quantitative susceptibility mapping in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis[J]. *NeuroImage: Clinical*,2024,42:103598.

[9]Zinger N, Ponath G, Sweeney E, et al. Dimethyl Fumarate Reduces Inflammation in Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions[J]. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 2022,9(2):e1138.

[10]殷菲悦,李咏梅,丁爽,等.复发缓解型多发性硬化患者黑质亚区的定量磁化率成像研究[J].*中华放射学杂志*,2023,57(6): 632-639.