

- uid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. J Chromatogr A, 2013, 1274(1): 19-27.
- [15] Jin HE, Lee KR, Kang IH, et al. Determination of zafloxacin in rat plasma by liquid chromatography with mass spectrometry and its application to pharmacokinetic study[J]. J Pharm Biomed Anal, 2011, 54(4): 873-877.
- [16] Donkor ES, Newman MJ, Tay SC, et al. Investigation into the risk of exposure to antibiotic residues contaminating meat and egg in Ghana[J]. Food Control, 2011, 22(6): 869-873.
- [17] Bohm DA, Stachel CS, Gowik P. Validation of a multi-residue method for the determination of several antibiotic groups in honey by LC-MS/MS[J]. Anal Bioanal Chem, 2012, 403(10): 2943-2953.
- [18] Jiménez AR, Guiteras J. Development and validation of a multiclass method for the analysis of antibiotic residues in eggs by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. J Chromatogr A, 2011, 1218(11): 1443-1451.
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.09.038
- [19] Xu X, Liang FH, Shi JY, et al. Determination of hormones in milk by hollow fiber-based stirring extraction bar liquid-liquid microextraction gas chromatography mass spectrometry[J]. Anal Chim Acta, 2013, 790(1): 39-46.
- [20] 邵钰秀, 余云娟, 肖晶, 等. 电堆积毛细管电泳法检测食品中四环素类抗生素残留[J]. 河北大学学报: 自然科学版, 2013, 33(2): 161-166.
- [21] Lv YK, Zhang JQ, He YD, et al. Adsorption-controlled preparation of molecularly imprinted hybrid composites for selective extraction of tetracycline residues from honey and milk[J]. New J Chem, 2014, 38(2): 802-808.
- [22] Moreno-González D, Lara FJ, Gámiz-Gracia L, et al. Molecularly imprinted polymer as in-line concentrator in capillary electrophoresis coupled with mass spectrometry for the determination of quinolones in bovine milk samples [J]. J Chromatogr A, 2014, 1360(1): 1-8.
- (收稿日期: 2015-07-08 修回日期: 2015-12-27)

多发性硬化磁敏感加权成像的研究进展*

黄可忻 综述, 刘 衡[△] 审校

(遵义医学院附属医院影像科/贵州省医学影像中心, 贵州遵义 563003)

[关键词] 多发性硬化; 磁敏感加权成像; 综述

[中图分类号] R744.5+1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)09-1274-03

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是常见的同时累及灰白质的炎性脱髓鞘病变。临床上常导致运动、感觉认知功能障碍, 部分病例还会导致癫痫或智力障碍。目前, 国际公认的 MS 诊断标准主要是依据 2010 年修订版的 McDonald 标准, 此版修订简化了诊断标准、满足了各种人群的适应性, 在更广泛用于临床的同时强调了磁共振在诊断和治疗多发性硬化中的价值^[1-3]。近年来, 各类磁共振功能成像在 MS 的应用也逐步得到关注, 如磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI), 该技术不仅促进了对 MS 病灶病理生理特点、临床病理征与颅内病变关联性的理解, 还对 MS 患者颅内深部静脉改变, 深部灰质核团或局部脑区铁含量异常等改变提示了有用信息。本文就 SWI 在 MS 的研究进展进行回顾与综述。

1 SWI 的原理和研究进展

SWI 是反映组织磁化属性的对比增强技术, 通过运用高分辨率扫描、相位图像蒙片和最小密度投影等技术, 同时获得磁距图像(magnitude image)和相位图像(phase image)两组图像, 相位图可反映不同磁化率组织在磁场中导致的感应磁场变化, 适合于判断脑内物质的磁化率特性。SWI 运用于人脑研究的原理是利用组织间磁敏感差异形成图像。无论顺磁性物质(如静脉内脱氧血红蛋白)或反磁性物质(如动脉内氧合血红蛋白及脑实质)均可使局部磁场发生改变, 进而使质子自旋频率产生差别, 随着 TE 的延长, 这些质子形成明显的相位差别, 从而在相位图上得以显示^[4]。另一方面, 由于动静脉中脱氧血红蛋白含量的不同, 又可将脱氧血红蛋白作为一种内源性对比

剂, 使得静脉血与周围组织间产生相位差, 从而使细小动脉得以清楚显示。更进一步, 在脑组织中绝大多数磁敏感改变与铁的不同形式或出血等相关, 而 SWI 能检测任何形式的铁沉积, 包括脱氧血红蛋白、铁蛋白和含铁血黄素等, 且该技术对顺磁性物质非常敏感, 故而理论上通过对铁沉积物质引起相位位移改变定量分析, 可间接测量物质相对含量, 还可以清晰显示慢流速的静脉系统并可清晰观察脑内微量铁的代谢。如今, SWI 已广泛应用于帕金森病、脑血管畸形、脑肿瘤性病变及肝硬化等多种疾病的研究或鉴别中, 均表现为对血管畸形、出血、钙化及铁代谢产物的显示有较高的敏感性和特异性, 并可进一步定量评价铁沉积强度及容积, 是对各种疾病 MRI 检查常规序列的重要补充。总之随着 1.5 T、3 T、4 T 乃至 7 T 高场强磁共振设备的逐渐普及, 各种功能磁共振也在临床上应用日益广泛, SWI 逐步作为一种常用序列运用于各种疾病的诊疗。

2 多发性硬化 SWI 的研究进展

MS 是一种进展性、炎症性和退行性疾病, 具有多样的临床和病理的特点。根据病程发展通常可分为复发缓解型、继进展型、原发进展型及进展复发型, 而不论何种临床类型, 均可以观察到颅内或脊髓器质性病灶, 这些组织损伤可广泛分布于脑室周围白质、视神经、脊髓的传导束、脑干和小脑等处, 并且这些组织损伤常常不局限于在常规磁共振上肉眼观察到的区域, 常累及全脑, 如深部灰质核团及表现正常的脑白质。由于病灶部位与临床关系更密切且病情轻重与病灶大小不成比例, 对于这些多部位的器质性损伤近年来各类研究从不同方面

* 基金项目: 贵州省科技厅基金[黔科合 J 字 LKZ(2012)22 号]。
[△] 通讯作者, E-mail: zmcluh@163.com。

作者简介: 黄可忻(1989—), 硕士, 住院医师, 主要从事神经影像学方面的

对其进行探索,以对 MS 病因、病理、病变演变等多方面进行探讨。如 Zamboni 等^[5]提出颅内静脉狭窄导致血流动力学改变、颅内静脉压升高,形成血脑屏障破坏,进而红细胞渗透如血管旁间隙而导致铁沉积学说。同样有报道 MS 带来的组织损伤可能与静脉周围炎性渗出、静脉萎缩和铁沉积等因素综合有关^[6]。故而,在上述方面具有特别优势的 SWI 技术逐步作为一种具有意义的序列被广泛运用于 MS 的研究。

MS 是一种免疫系统疾病,其典型影像学表现为垂直于双侧脑室的指状脱髓鞘改变,而双侧脑室旁白质区为小静脉引流区,故在免疫细胞侵犯脑实质时,常可见小静脉或深部髓静脉穿行、包绕该走行形的病灶,急性斑块内还可见血管壁周围炎性渗出、管壁周围纤维素形成并呈套样,慢性斑块内可见血管壁增厚及轴索消失等^[7],上述病理改变大多在常规 MRI 序列上得不到充分体现,而 SWI 则可清楚显示这种沿静脉周围分布斑块的特点及病灶的血红蛋白代谢产物沉积^[8]。在 1999 年,Tan 等^[9]第一次运用 SWI 检测 MS 病灶,检测小静脉内脱氧血红蛋白和氧合血红蛋白浓度改变引起的磁场变化,再通过幅值图像和相位图像进一步处理,最后以最小密度投影(MinIP)清晰显示各组织间磁敏感差异,最终将颅内小静脉可视化并发现了其具有病态改变,在此基础上后人进一步研究,逐步将脑内小静脉、深部髓静脉的改变与疾病进行关联。有研究证实脑内静脉血管及其周围炎性渗出与 MS 病灶关系密切,在病灶形成过程中,存在巨噬细胞、淋巴细胞和髓鞘碎片聚集、浸润,进而形成血管周围炎症,故而病灶常以小静脉为中心,病灶发展时互相融合、扩大^[7]。而在疾病稳定或好转时,即 MS 疾病慢性期,细胞浸润消退,但髓鞘脱失仍存在并伴有细胞增生、少突胶质细胞减少,故而不同病程、时期的患者静脉变化又有所不同。而针对不同类型的 MS 患者,Luo 等^[10]学者发现 SWI 对不同类型 MS 患者深静脉改变,如数量增多、延长或部分管径扩张等都清楚显示,且图像法优于 FLAIR 序列并与临床症状具有相关性,但上述分析主要关注于脑白质,没有考虑重要区域的深灰质结构及大脑皮层边缘系统。Gaitan 等^[11]研究则发现在稳定期深部髓静脉数量减少、变细、缩短的同时,也有部分侧脑室旁小静脉延长或扩张,这种征象提示了在稳定期 MS 患者脑实质内同样具有炎性再活动,该种变化导致了临床病灶的复发或新的器质性病灶的产生,故而颅内静脉具有方向性的监测对指导临床治疗具有重要意义。部分研究对患者脑室周围静脉进行了量化处理,静脉数量的减少也体现了 MS 病灶处脑白质长期处于病理状态,进而对应位置氧摄取率下降,而氧利用率又与病灶多少呈负相关,即氧利用率越低,病灶越多;另一方面病灶的数量又决定着脑室周围静脉的情况,因此通过观察脑室周围静脉形态改变或对静脉进行定量测量,均可间接反映脑内代谢状态、监测病情程度^[12]。而 Thomas 等^[13]等也提示中央小静脉是无处不在的,并不仅仅被发现于 MS 患者表现正常脑白质区,即中央静脉的改变虽然可对 MS 病灶提供有用信息,但中央静脉对 MS 的研究需要在对研究静脉进行各方面的限定前提下进行。同样,Muller 等^[8]研究也表示 SWI 上显示的 MS 病灶中受损狭窄或阻塞的萎缩静脉,与临床复发率及 MS 疾病的密切相关程度在以往的研究中被过度夸大了。众所周知,在人体机理活动中的众多反应,如组织形成、电子传递及神经递质合成等都不可或缺铁元素的参与,铁也是脑组织在维持正常生理活动过程中必不可少的一种微量元素,在神经能量代谢以及髓鞘形成中均有重要作用。虽然目前 MS 颅内病变异常铁沉积机制尚未完全清楚,但有理论假设当 MS 发病时,铁蛋白被破坏,自由铁过量,铁作为一种神经毒素的介质,引起了自由基的产生,过多的自由基导致氧化

应激,进而神经元变性、髓鞘形成障碍,这些髓鞘损害及细胞外周环境改变使得巨噬细胞等易于通过血脑屏障并吞噬红细胞,导致了铁沉积与组织损伤^[14-16]。故可推断 MS 病灶的铁沉积亦在该病理生理中起着重要作用,铁可能是另外一个重要的评估 MS 患者病灶的标志物,由此,大量研究拟对 MS 患者脑内核团或固定区域的异常铁沉积进行定量测量。目前 MRI 测量铁的方法常用的有横向弛豫时间(T2)、磁场相关性(magnetic field correlation,MFC)、及 SWI 等方法。SWI 相位图能提供铁沉积的独特标记,特别是对含铁血黄素、铁蛋白、脱氧血红蛋白有非常高的敏感度,具有检测组织内 1 $\mu\text{g/g}$ 组织铁改变的能力^[17],并可在敏感检测病灶同时,显示 MS 病灶中心、病灶周围及穿行静脉壁等不同位置铁的沉积,对其进行定量研究和测定,可更好的区分患者的正常与异常的铁沉积。研究发现 SWI 显示斑块的敏感度较常规磁共振明显增加,同时可显示深部灰质结构显著的铁沉积,在 MS 患者中脑铁沉积最常见的部位为深部灰质核团,如尾状核头、苍白球、壳核、黑质、红核等,这些铁沉积在常规 MRI 上不能显示,却与 MS 的临床过程存在密切联系^[18],如在对 MS 患者的纵向跟踪观察中发现,随着病情进展、病灶增加、脑实质炎症及脱髓鞘的进行性加重,各核团相位值均有所下降,由此可推测疾病的恶化可能是由于过量沉积的铁所导致^[19]。有数据表明 MS 患者表现正常脑白质区域相位值明显下降,同时 Filippi 等^[20]研究该类患者表现正常脑白质区并进行定量研究后与正常对照组进行比较,明显增加的有效横向弛豫率 $R2^*$ 值说明患者整体脑组织代谢率降低^[21]。上述研究均表明了,在 MS 病程中相位值可间接反映脑组织微循环血流动力学变化,这提示了对深部核团铁含量测定也许可以作为一种生物指标对疾病进程及疗效进行评价,对铁异常沉积的机制研究也有助于鉴别对铁的干扰是否对疾病的治疗有效。近年,对 MS 病变研究趋向于研究颅内各部位灰质铁沉积。Kuchling 等^[21]就大脑中央前回灰质为感兴趣区,并量化了该处铁沉积。但不得不指出,在实际检测中有些病灶在 SWI 上能看到,而在 FLAIR 或 T2WI 上看不到;反之,也同样存在病变仅在常规序列上显示,而 SWI 上未能出现。所以尽管 SWI 对 MS 病灶的检测率远高于 FLAIR 或者 T2,仍需联合各种检查方法以提高对其病灶的检测率^[22-23]。

综上所述,MRI 为 MS 脑内铁异常沉积提供了无创性检测方法,但异常铁沉积与运动功能、认知障碍、病程发展及在发病机制中的确切作用尚未完全确定。但众多研究表明脑内病灶的铁含量与疾病发展呈正相关,而在 SWI 上测量得出的相位值与铁含量呈负相关,可推论,在疾病进一步发展的过程中,SWI 可作为一种非侵入性测量铁含量技术^[24-25],用于对患者颅内不同区域铁沉积的量化分析,在临床上可以帮助预测疾病预后,并与多种临床精神类评价量表相互协同,更提示铁含量有可能作为评价神经变性疾病进程及疗效的一种新的生物标记物,亦或是否可以利用铁螯合剂进行辅助治疗或抑制疾病进展。

参考文献

- [1] McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis[J]. Ann Neurol, 2001, 50(1): 121-127.
- [2] Marcus JF, Waubant EL. Updates on clinically isolated syndrome and diagnostic criteria for multiple sclerosis [J]. Neurohospitalist, 2013, 3(2): 65-80.
- [3] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDo-

- nald criteria[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(2):292-302.
- [4] Li D, Waight DJ, Wang Y. In vivo correlation between blood T2 * and oxygen saturation[J]. *J Magn Reson Imag*, 1998, 8(6):1236-1239.
 - [5] Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(4):392-399.
 - [6] Singh AV, Zamboni P. Anomalous venous blood flow and iron deposition in multiple sclerosis[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(12):1867-1878.
 - [7] Bendfeldt K, Kloeppel S, Nichols TE, et al. Multivariate pattern classification of gray matter pathology in multiple sclerosis[J]. *Neuroimage*, 2012, 60(1):400-408.
 - [8] Mueller K, Kuchling J, Doerr J, et al. Detailing intralational venous lumen shrinking in multiple sclerosis investigated by sFLAIR MRI at 7-T[J]. *J Neurol*, 2014, 261(10):2032-2036.
 - [9] Tan IL, Van Schijndel RA, Pouwels PJ, et al. Mr venography of multiple sclerosis[J]. *Am J Neuroradiol*, 2000, 21(6):1039-1042.
 - [10] Luo J, Yablonskiy DA, Hildebolt CF, et al. Gradient echo magnetic resonance imaging correlates with clinical measures and allows visualization of veins within multiple sclerosis lesions[J]. *Mult Scler*, 2014, 20(3):349-355.
 - [11] Gaitan MI, Maggi P, Wohler J, et al. Perivenular brain lesions in a primate multiple sclerosis model at 7-tesla magnetic resonance imaging[J]. *Mult Scler*, 2014, 20(1):64-71.
 - [12] Ge YL, Zohrabian VM, Osa EO, et al. Diminished visibility of cerebral venous vasculature in multiple sclerosis by susceptibility-weighted imaging at 3.0 tesla[J]. *J Magn Res Imag*, 2009, 29(5):1190-1194.
 - [13] Thomas Kau, Manuel Taschwer, Hannes Deutschmann et al. The central vein sign: is there a place for susceptibility weighted imaging in possible multiple sclerosis[J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(7):1956-1962.
 - [14] Kay T, Manuel T, Deutschmann H, et al. The "central vein sign. is there a place for susceptibility weighted imaging in possible multiple sclerosis[J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(7):1956-1962.
 - [15] Rumzan R, Wang JJ, Zeng C, et al. Iron deposition in the precentral grey matter in patients with multiple sclerosis: a quantitative study using susceptibility-weighted imaging[J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(2):E95-E99.
 - [16] 苗延巍, 伍建林, 郎志谨. 人脑正常铁代谢的 MR 研究进展[J]. *临床放射学杂志*, 2009, 28(11):1576-1578.
 - [17] 王忠平, 李咏梅. 磁共振成像评价多发性硬化脑内铁异常[J]. *中国医学影像技术*, 2011, 27(3):635-637.
 - [18] Liu C, Li W, Tong KA, et al. Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain[J]. *J Magn Reson Imag*, 2015, 42(1):23-41.
 - [19] 苗延巍, 蔡兆诚, 宋清伟, 等. 多发性硬化脑深部灰质核团铁沉积的 SWI 定量研究[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2010, 21(3):153-156.
 - [20] 黄富洪, 李咏梅, 吕发金, 等. 磁敏感加权成像纵向观察复发-缓解型多发性硬化患者脑深部灰质核团铁沉积[J]. *中国医学影像技术*, 2012, 28(9):1632-1636.
 - [21] Filippi M, Rocca MA. Novel MRI approaches to assess patients with multiple sclerosis[J]. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23(3):212-217.
 - [22] Kuchling J, Sinnecker T, Bozin I, et al. Ultrahigh field MRI in context of neurological diseases[J]. *Nervenarzt*, 2014, 85(4):445-458.
 - [23] 苗延巍, 刘婷, 伍建林, 等. 磁敏感加权成像评价正常人大脑灰质核团铁含量[J]. *中国医学影像技术*, 2009, 25(3):377-379.
 - [24] Wang Y, Butros SR, Shuai X, et al. Different iron-deposition patterns of multiple system atrophy with predominant parkinsonism and idiopathic parkinson diseases demonstrated by phase-corrected susceptibility-weighted imaging[J]. *Am J Neuroradiol*, 2012, 33(2):266-273.
 - [25] 曾春, 李咏梅, 欧阳羽, 等. 三维增强 T2 * 加权血管成像对多发性硬化脑内病灶铁沉积的分析[J]. *中华放射学杂志*, 2011, 45(12):1166-1170.

(收稿日期:2015-08-22 修回日期:2015-12-19)

(上接第 1270 页)

- [6] Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients[J]. *Clin Chem*, 2007, 53(3):480-488.
- [7] Lee M, Saver JL, Huang WH, et al. Impact of elevated cystatin C level on cardiovascular disease risk in predominantly high cardiovascular risk populations: a meta-analysis[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, 3(6):675-683.
- [8] Peralta CA, Whooley MA, Ix JH, et al. Kidney function and systolic blood pressure new insights from cystatin C: data from the Heart and Soul Study[J]. *Am J Hypertens*, 2006, 19(9):939-946.
- [9] Shankar A, Teppala S. Relationship between serum cystatin C and hypertension among US adults without clinically recognized chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2011, 5(5):378-384.
- [10] Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, et al. Homocysteine and essential hypertension[J]. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43(12):1299-1306.
- [11] Ashjzadeh N, Fathi M, Shariat A. Evaluation of homocysteine level as a risk factor among patients with ischemic stroke and its subtypes[J]. *Iran J Med Sci*, 2013, 38(3):233-239.
- [12] Tyagi N, Moshal KS, Lominadze D, et al. Homocysteine-dependent cardiac remodeling and endothelial-myocyte coupling in a 2 kidney, 1 clip goldblatt hypertension mouse model[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2005, 83(7):583-594.

(收稿日期:2015-09-16 修回日期:2015-12-11)