

# MRI 在多发性硬化病理机制研究中的应用

宋峰 综述 宦怡 审核

【中图分类号】R445.2; R744.51 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2009)12-1383-03

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是中枢神经系统的慢性炎症和脱髓鞘疾病。MRI 目前是多发性硬化最佳的影像诊断方法。 $T_2$ WI 对中枢神经组织结构的变化尤其敏感。目前 MRI 在多发性硬化的研究热点是应用 MRI 技术对多发性硬化的潜在病理机制进行研究和对治疗效果进行活体监测评估。然而,传统的 MRI 参数对多发性硬化中神经系统的潜在病理改变缺乏敏感性和特异性。另外这些参数与临床相关性差并且对临床变化的预测也无能为力。因而一些 MRI 新技术用于研究 MRI 病理相关性<sup>[1,2]</sup>。本文回顾性分析迄今为止该领域的研究进展,旨在探讨未来 MRI 用于研究 MS 病理过程的途径。

1. 髓鞘水成像技术(myelin water imaging) 在多发性硬化病理机制研究中的应用进展

活体研究髓鞘病变的能力对诸如 MS 的神经疾病的研究具有重要意义。髓鞘由水、脂质和蛋白质组成,均含有质子。MRI 依据不同组织环境中质子的物理状态的不同获取图像。由于技术的限制,传统的 MRI 不能直接评估髓鞘。这是因为来自非水类髓鞘物质的质子信号会在大约  $50 \mu s$  的时间内迅速衰减到零。超短 TE 磁共振技术虽然能获取这种迅速衰减的信号,但却缺乏对髓鞘的特异性。然而 MRI 能获取来源于脑组织中水的衰减时间超过 10 ms 的 MR 信号。因而通过研究 MRI 可见的与髓鞘相关的水,髓鞘的结构和病理改变能够为 MRI 所探测。多重回波  $T_2$  弛豫是一种能特异性探测不同水环境的 MRI 技术。该技术通过移动质子的  $T_2$  弛豫时间把它们分为不同种类的水。先前的活体研究表明健康人类大脑的移动质子可以分为 3 类:①大约为 2 s 的非常长的  $T_2$  成分表示脑脊液;②约为 80 ms 的中等长的  $T_2$  成分表示细胞内外的水;③约为 20 ms 的短  $T_2$  成分代表髓鞘脂质双分子层内的髓鞘水。研究表明短  $T_2$  成分在 MS 病灶中减少。同样在看似正常脑白质(normal appearing white matter, NAWM)中短  $T_2$  成分与对照组相比表现为弥漫性减少<sup>[3,4]</sup>。

髓鞘水成像具有定量研究髓鞘特异性病理改变的潜能,最近对 25 例多发性硬化大脑标本的髓鞘水成像研究表明,髓鞘水分(myelin water fraction, MWF),定义为小于 30 ms 的  $T_2$  信号除以总信号,与髓鞘染色之间具有很强的相关性。证明 MWF 可以作为衡量髓鞘密度的参数,这种定量技术在活体监测脱髓鞘和髓鞘再生等病变中具有实用价值<sup>[5]</sup>。

2. DTI 在多发性硬化病理机制研究中的应用进展

早期的研究表明,无论是在  $T_2$  可见病灶还是在 NAWM, ADC 值为升高。ADC 值与临床特征无明显相关。然而这些研究受到诸多技术条件的限制如有限的脑覆盖范围和对移动伪影的敏感性。近年来由于 MRI 技术的进步,扩散张量正越来越多的应用于 MS 的研究并取得令人期待的结果。最近 DTI 在 MS 研究中取得的主要成就在于,尸体研究发现扩散的变化主要与脱髓鞘和轴突丢失相关。DTI 具有定量表示 MS 患者大脑变性严重程度的潜能,这种潜在在正常老化和阿尔海默氏病的研究中也得到证实。

在  $T_2$  可见的 MS 病灶内 DTI 反映各种病理特征,病灶的扩散异常比 NAWM 更显著但其数值却表现出很大的变异性。最大的异常是在  $T_1$ WI 上的“黑洞”区域,黑洞代表不可逆的组织破坏和轴突丢失区域<sup>[6]</sup>。

在  $T_2$  可见的病灶出现以前,DTI 就能显示 MS 患者 NAWM 和看似正常灰质(normal appearing gray matter, NAGM)区域的扩散异常。随着疾病持续时间的延长和神经功能障碍的加重,扩散异常变得更加显著<sup>[7]</sup>,这说明 DTI 对和神经功能障碍相关的病理改变更加敏感。DTI 与  $T_2$  可见的损伤负荷以及其它 MRI 技术检测的 NAWM 或 GM 区域的组织损害之间有限的相关性说明。①扩散异常不仅仅来自于退行性轴突变性而且反映某些病理特征的出现(如微小的病灶),这些病理特征不能为传统 MRI 技术所检测;②在精确评估 MS 患者的损伤负荷时,DTI 可作为其它技术的有效补充。

DTI 和临床表现具有相关性,定量 DTI 能够和其它 MRI 定量参数一起解释大部分 MS 相关的功能变化。最近一项前瞻性研究表明,灰质内扩散异常的严重度能够预测 5 年后功能的恶化程度<sup>[8]</sup>。

DTI 在 MS 的研究中也面临一些问题。迄今为止,对 MS 引起 DTI 改变的真正病理原因依然知之甚少。另一方面,多方证据表明往往是伴发的病理改变从相反方向影响组织的扩散和各向异性特征,从而降低了 DTI 对 MS 病理改变的敏感性和特异性。在衡量 DTI 对 MS 和其它脱髓鞘疾病的鉴别诊断能力时,这些方面必须加以考虑<sup>[9]</sup>。

对于 MS 研究的最优采集和后处理仍然存在一定争议。DTI 测量在不同扫描间的变异以及与高场扫描仪相关的 DTI 数据采集问题(如化学位移增加和对伪影的敏感性)都值得进一步探讨。高 b 值 q 空间成像尽管相对传统的低 b 值 DTI 其采集方案相当复杂,但其对病灶敏感性能大幅提高<sup>[10]</sup>。

3.  $^1H$ -MRS 的应用进展

$^1H$ -MRS 是唯一能够提供 MRI 可见病灶和看似正常脑组织的化学-病理特征的磁共振技术。在过去的几年里, $^1H$ -MRS 技术为人们更好的了解 MS 的发病机制和自然病程做出了很

作者单位:730030 兰州,解放军第一医院放射科(宋峰);710020 西安,第四军医大学西京医院放射科(宦怡)  
作者简介:宋峰(1968—),男,河南淮阳人,主治医师,博士,主要从事中枢神经系统脱髓鞘疾病的影像病理及临床研究。  
通讯作者:宦怡, E-mail: huanyiyi@fmmu.edu.cn

大贡献,通过检测组织中轴突完整性标志物 N-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl-aspartate, NAA)的水平,<sup>1</sup>H-MRS 提供了 MS 早期阶段就有神经变性的证据。<sup>1</sup>H-MRS 的研究成果让人们重新认识 MS 的轴突损伤。通过测量诸如肌醇(MI)和胆碱(Cho)等代谢产物的变化,<sup>1</sup>H-MRS 能够对 MS 患者髓鞘的损害和修复情况进行评估<sup>[11]</sup>。

在急性脱髓鞘病灶中,Cho 和乳酸(Lac)的共振强度在长 L 回波或短回波<sup>1</sup>H-MRS 中都升高。Cho 共振强度的改变主要是由于活跃的髓鞘破坏释放出过多的膜磷脂,膜磷脂的水平在正常情况下是稳定的,Lac 的升高可能反映炎症细胞的代谢情况。在大的急性脱髓鞘病灶中也能看到肌酸(Cr)的下降,短回波波谱能检测 Lip(脂质,在髓鞘破坏时释放)和 MI 的升高,所有这些代谢产物的改变都伴随 NAA 的下降。因为 NAA 只能在发育正常的成熟脑组织的神经元和轴突中检测到,所以 NAA 的下降被认定是轴突损害的结果<sup>[11]</sup>。

急性病程过后,经过数天到数周的时间,损害组织中升高的 Lac 逐渐下降到正常水平。Cr 也在几天之内恢复正常,但也可能是因为神经胶质增生而轻度升高。神经胶质增生也许同样是 MI 持续升高的原因。而 Cho 和 Lip 则需数月才能恢复正常。急性期之后的数月时间内 NAA 也许会减少或部分恢复。NAA 的恢复也许与水肿的消退、因髓鞘再生而至的轴突直径的回复及神经元内可逆的代谢变化有关。

早期的<sup>1</sup>H-MRS 主要专注于 MRI 可见病灶的研究。然而,依靠大的覆盖区域和高分辨率,最近的磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)成像研究表明 MS 患者脑代谢异常不仅局限于病灶内,而且出现在病灶毗邻区域甚至远离病灶区域。在 NAWM 区域的 NAA 下降通常是轴突损害造成的。虽然 NAA 的下降可以在疾病的早期出现,但更显著的下降出现在疾病的进展期。NAA 下降的程度随着离病灶核心距离的增加而下降。该现象与关于 NAWM 中的扩散性病变至少部分与斑块内的轴突横断相一致。然而,也有研究表明 NAA 的下降程度与 T<sub>2</sub> 可见病灶无明显关联<sup>[12]</sup>。

最近,<sup>1</sup>H-MRS 研究的焦点是 MS 患者灰质的代谢变化。研究结果支持灰质病理改变在 MS 中具有重要作用的设想。研究发现,在疾病早期皮层 NAA 的下降很少甚至没有下降,但是在疾病的进展期 NAA 的下降相当大。相反,皮层下灰质的 NAA 在疾病早期就有明显下降<sup>[13]</sup>。

4. 磁化传递成像(magnetization transfer imaging, MTI)在多发性硬化病理机制研究中的应用进展

磁化传递成像可反映大分子结合水质子与自由水质子之间的交换,磁化传递率(magnetization transfer ratio, MTR)反映这种交换的效率,通过计算射频脉冲作用前后图像信号强度而获得。MTR 降低说明组织中的大分子与周围水分子磁交换能力的降低,并且进一步解释为髓鞘和轴突膜等细胞结构的破坏。对 MS 患者的尸体研究表明,MTR 与 T<sub>2</sub> 可见病灶及看似正常脑组织(normal appearing brain tissue, NABT)中的轴突破坏和脱髓鞘程度强相关<sup>[14]</sup>。

一般来说,当病灶开始增多的时候,MTR 会显著降低。但

是在随后的 1~6 个月 MTR 可部分或完全恢复。因为在这种急性 MS 病灶中轴突受到的损害很小,因而 MTR 迅速而显著的变化主要反映脱髓鞘和髓鞘再生的过程。不同病灶的 MTR 值相差很大。以严重轴突丢失和脱髓鞘为特征的 T<sub>1</sub> 低信号病灶比 T<sub>1</sub> 等信号病灶具有更低的 MTR 值。这种 T<sub>1</sub> 低信号病灶的 MTR 值与病灶的信号强度负相关。

研究表明,在 NAWM 内可见的病灶形成之前已经有显著的 MTR 值的下降。T<sub>2</sub> 病灶周围 NAWM 区域的 MTR 直方图的峰值比远离病灶区域的 NAWM 区域的峰值显著降低<sup>[15]</sup>。多发性硬化患者的 NABT 和 NAWM 区域的 MTR 值也显著降低。临床孤立综合征(clinically isolated syndromes, CIS)患者的 NABT 和 NAWM 的 MTR 也表现为显著异常,早期复发-缓解型 MS (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)和继发-进展型 MS (secondary progressive multiple sclerosis, PPMS)的 NAWM 的 MTR 表现为进行性下降,并且 RRMS 和 PPMS 比其它亚型表现的更加严重。MTR 值与运动功能残疾及认知障碍的严重程度相关<sup>[16]</sup>。

自从首次进行 MS 的 MRI-病理相关性研究以来,已经证实 MRI 能敏锐检测到 MS 病灶。目前正努力证实与 MRI 异常相关的组织病理改变。这种在 MS 病灶和 NAWM 中的 MRI 改变是高度动态的,而病理图像却是静态。静态的病理与动态的 MRI 改变之间的比较通常是困难的。比较患者生前与尸体标本的 MRI 图像也许可弥补这一缺憾。反复的穿刺活检与相应的 MRI 和临床改变相比,对理解 MS 影像改变的病理基础是有益的。

虽然传统 MRI 技术,特别是 T<sub>2</sub>WI,能敏锐的显示 MS 病灶,但是这些技术缺乏特异性。MR 新技术却为组织特异性带来了希望。在将来,若干具有组织特异性的 MR 技术相结合也许能够特异性反映 MS 病灶的各种病理特征。纵使组织病理改变不能为某种 MR 技术所预知,但是病灶中所见的 MRI 信号改变也许能够提供关于病理、疾病分期以及病灶分期的重要信息。MRI 与病理相关性研究,也许会使我们明白病灶或非病灶白质的病理演化过程。因为采用病理特异性 MR 技术不仅能研究采集标本时的 MS 病理特征,而且还能对标本采集前后的病理特征进行分析研究。在这个新的将 MR 图像转化为生物学实质的研究领域,还需要我们付出更多的努力。

#### 参考文献:

- [1] Kolind SH, Laule C, Vavasour IM, et al. Complementary Information from Multi-exponential T<sub>2</sub> Relaxation and Diffusion Tensor Imaging Reveals Differences between Multiple Sclerosis Lesions [J]. Neuroimage, 2008, 40(1): 77-85.
- [2] Khan O, Shen Y, Bao F, et al. Long-term Study of Brain <sup>1</sup>H-MRS Study in Multiple Sclerosis: Effect of Glatiramer Acetate Therapy on Axonal Metabolic Function and Feasibility of Long-term <sup>1</sup>H-MRS Monitoring in Multiple Sclerosis [J]. J Neuroimaging, 2008, 18(3): 34-39.
- [3] Pulizzi A, Rovaris M, Judica E, et al. Determinants of Disability in Multiple Sclerosis at Various Disease Stages: a Multiparametric Magnetic Resonance Study [J]. Arch Neurol, 2007, 64(8): 1163-

- 1168.
- [4] Hesseltine SM, Law M, Babb J, et al. Diffusion Tensor Imaging in Multiple Sclerosis: Assessment of Regional Differences in the Axial Plane within Normal-appearing Cervical Spinal Cord[J]. AJNR, 2006, 27(6): 1189-1193.
  - [5] Laule C, Leung E, Lis DK, et al. Myelin Water Imaging in Multiple Sclerosis: Quantitative Correlations with Histopathology[J]. Mult Scler, 2006, 12(6): 747-753.
  - [6] Srinivasan R, Sailasuta N, Hurd R, et al. Evidence of Elevated Glutamate in Multiple Sclerosis Using Magnetic Resonance Spectroscopy at 3T[J]. Brain, 2005, 128(5): 1016-1025.
  - [7] Rovaris M, Gallo A, Valsasina P, et al. Short-term Accrual of Gray Matter Pathology in Patients with Progressive Multiple Sclerosis: an in Vivo Study Using Diffusion Tensor MRI[J]. Neuroimage, 2005, 24(4): 1139-1146.
  - [8] Pulizzi A, Rovaris M, Judica E, et al. Determinants of Disability in Multiple Sclerosis at Various Disease Stages: Multiparametric Magnetic Resonance Study[J]. Arch Neurol, 2007, 64(8): 1163-1168.
  - [9] Benedetti B, Valsasina P, Judica E, et al. Grading Cervical Cord Damage in Neuromyelitis Optica and MS by Diffusion Tensor MRI[J]. Neurology, 2006, 67(1): 161-163.
  - [10] Assaf Y, Chapman J, Ben-Bashat D, et al. White Matter Changes in Multiple Sclerosis: Correlation of q-space Diffusion MRI and <sup>1</sup>H-MRS[J]. Magn Reson Imaging, 2005, 23(6): 703-710.
  - [11] De Stefano N, Bartolozzi ML, Guidi L, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy as a Measure of Brain Damage in Multiple Sclerosis[J]. J Neurol Sci, 2005, 233(1-2): 203-208.
  - [12] Arnold DL. Changes Observed in Multiple Sclerosis Using Magnetic Resonance Imaging Reflect a Focal Pathology Distributed Along Axonal Pathways[J]. J Neurol, 2005, 252(S5): v25-29.
  - [13] Geurts JJ, Reuling IE, Vrenken H, et al. MR Spectroscopic Evidence for Thalamic and Hippocampal, but not Cortical, Damage in Multiple Sclerosis[J]. Magn Reson Med, 2006, 55(3): 478-483.
  - [14] Schmierer K, Scaravilli F, Altmann DR, et al. Magnetization Transfer Ratio and Myelin in Postmortem Multiple Sclerosis Brain[J]. Ann Neurol, 2004, 56(3): 407-415.
  - [15] Vrenken H, Geurts JJ, Knol DL, et al. Normal-appearing White Matter Changes Vary with Distance to Lesions in Multiple Sclerosis[J]. AJNR, 2006, 27(9): 2005-2011.
  - [16] Ramio-Torrenta L, Sastre-Garriga J, Ingle GT, et al. Abnormalities in Normal Appearing Tissues in Early Primary Progressive Multiple Sclerosis and Their Relation to Disability: a Tissue Specific Magnetisation Transfer Study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77(1): 40-45.

(收稿日期: 2008-12-25 修回日期: 2009-04-16)

## 艾滋病系列丛书

艾滋病患者免疫功能损害, 并发机遇性感染和相关性肿瘤, 严重危及生命。85% 艾滋病患者死于并发症的发生。影像学检查是艾滋病并发症的重要诊断方法。

李宏军教授通过 1998 年~2008 年共 10 年的研究特别是留学回国后, 深入疫区, 亲自采集国内临床第一手资料, 总结出中国艾滋病并发症疾病谱系, 基本完成中国艾滋病临床应用基础研究。人民卫生出版社全面立项资助, 系列出版以下 5 本专著。

《艾滋病影像鉴别图谱》 16 开本, 251 页精装, 定价 69 元。

《艾滋病临床与影像诊断》 2007 年 1 月由中国医药科技出版社出版, 图文并茂, 图片 400 余幅, 16 开精装本, 定价 68 元, 全国各大新华书店有售, 网上订购或由中国医药科技出版社邮购。

《ATLAS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS IN HIV/AIDS》 16 开本, 276 页精装, 定价 70 美元(国际市场价)。2007 年该书被卫生部高等院校教材办公室, 人民卫生出版社选为西医参考书“走出去”规划重点出版图书, 2007 年 10 月 9 日在德国国际书展上引起强烈反响, 畅销欧美发达国家, 被美国 NIH 收录。

《艾滋病眼病鉴别图谱》 16 开本, 276 页精装, 定价 69 元。内容包括眼眶病和眼底病。

《艾滋病影像与解剖、病理对照鉴别图谱》 16 开本, 429 页 84 万字, 精装, 定价 199 元。内容包括艾滋病活体影像、尸体影像、解剖标本及病例对照。

全国各大新华书店有售, 网上订购或由人民卫生出版社邮购。地址: 100078 北京市丰台区方庄方群园 3 区 3 号楼; 邮购电话: 010-67605754