

脑铁沉积 MRI 定量技术在不安腿综合征中的应用进展

王昊 综述 王振常 审核

【摘要】 不安腿综合征是一种常见的神经系统感觉运动障碍性疾病。不安腿综合征的发病机制尚不明确,目前普遍认为与脑铁缺乏有关。脑铁含量的变化是不安腿综合征的致病因素还是伴随现象目前尚有争论,但是监测深部灰质核团铁沉积的空间分布和动态变化将有助于了解不安腿综合征的发病机制。

【关键词】 不安腿综合征;磁敏感加权成像;定量磁化率成像;铁沉积

【中图分类号】 R445.5; R746 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)04-0560-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.04.027

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



不安腿综合征,又称 Willis-Ekbom 病,是一种常见的神经系统感觉运动障碍性疾病,患者的主要临床症状是在休息或静止状态下出现难以控制的腿部不适感,而迫使下肢发生不自主运动,且活动后腿部不适感部分或完全缓解^[1-2]。流行病学调查显示,不安腿综合征的发病率为 4.1%~10.6%,男女比例约 1:2^[3-4]。根据有无原发性疾病,不安腿综合征分为原发性和继发性两大类,终末期肾病导致的不安腿综合征是最常见的继发性不安腿综合征之一。与原发性不安腿综合征相比,对继发性不安腿综合征的相关研究较少,文献报道的因血液透析导致的继发性不安腿综合征的患病率差异较大,国外患病率为 12%~25%,国内为 12.1~21.5%^[5-9]。

铁参与 DNA 合成、氧转运、髓鞘形成和线粒体呼吸等神经生理活动,人体内铁稳态的平衡是维持大脑正常生理活动的必要条件。铁代谢需要严格的调节和控制,脑铁过载和脑铁缺乏均可导致不同的神经退行性疾病。不安腿综合征的发病机制尚不明确,目前普遍认为与脑铁缺乏有关。脑铁含量的变化是不安腿综合征的致病因素还是伴随现象目前尚有争论,但是监测深部灰质核团铁沉积的空间分布和动态变化将有助于了解不安腿综合征的发病机制^[10]。因此, T_2 信号强度的测量、横向弛豫时间(T_2^*)成像、有效横向弛豫率(R_2^*)成像、 R_2' 成像、磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)和定量磁化率成像(quantitative susceptibility mapping, QSM)等不同的脑铁沉积 MRI 定量分析技术先后应用于不安腿综合征的

神经影像学研究中。为了进一步认识不安腿综合征的病理生理学机制,本文主要综述不安腿综合征铁代谢异常研究、脑铁沉积 MRI 定量分析技术原理及在不安腿综合征中的应用进展。

不安腿综合征铁代谢异常的研究进展

铁在脑组织中需求量很大,但脑组织中各区域铁含量不同。研究发现,铁首先要通过脑血屏障;构成血脑屏障的脑微血管内皮细胞可以通过胞吞作用把转铁蛋白吸收入细胞内;血脑屏障发育完整后,脑组织中铁水平处于动态平衡状态^[11]。与内皮细胞一起构成血脑屏障的胶质细胞的铁转运机制可能不同,存在不依赖转铁蛋白的直接通路。因此,血脑屏障的完整性直接影响脑组织摄取铁的效率。

多项原发性不安腿综合征的相关研究显示,患者血清铁蛋白和转铁蛋白的水平多无明显异常,但脑脊液内铁蛋白水平降低,转铁蛋白水平升高^[12-13],这意味着脑组织中铁的贮存减少。笔者关于继发性不安腿综合征的研究结果显示,血液透析患者的血清铁水平和铁蛋白水平无明显异常,血液透析伴不安腿综合征患者和血液透析不伴不安腿综合征患者的血清铁水平和铁蛋白水平无差异^[14]。Conner 等^[15]学者的研究发现,脉络丛内相关铁蛋白的变化可能更反映中枢神经系统在缺铁条件下的一般变化。杨洋等^[16]学者认为不安腿综合征患者脑组织中铁含量的下降可能与血脑屏障的铁摄取下降有关。因为存在血脑屏障保护机制,外周补充的铁可能很难以进入脑组织中纠正脑组织的铁缺乏,因此口服或静脉补铁治疗并不能使原发性不安腿综合征的症状改善^[17]。

但 Soland 等^[18]学者开展的一项关于继发性不安腿综合征的盲、随机对照研究发现,不安腿综合征患者在静脉注射右旋糖苷铁一周后症状改善,第二周时

作者单位: 100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院放射科

作者简介: 王昊(1990—),男,山东滨州人,博士,住院医师,主要从事中枢神经系统疾病诊断和功能磁共振研究工作。

通信作者: 王振常, E-mail: cjr.wzhch@vip.163.com

基金项目: 国家重大科研仪器研制项目(61527807);国家自然科学基金(81701644, 61801311);北京市自然科学基金(7172064, 7182044)

效果最佳,改善作用一直持续四周。维持性血液透析患者需每周接受 3~4 次、单次持续 4 h 的常规血液透析治疗,多项研究发现在血液透析过程中患者的脑血流量和血压会明显降低^[19-20],血液透析患者的脑组织会遭受反复的缺血后灌注,这种透析状态可能导致了血脑屏障的破坏。因此血液透析伴不安腿综合征患者接受静脉补铁治疗时,铁可以通过受损的血脑屏障进入脑组织中,纠正了继发性不安腿综合征患者的铁缺乏。

MRI 脑铁定量分析技术原理及研究进展

磁化率是物质在外磁场的作用下产生的一种磁性物理特性,脑组织中的铁是一种顺磁性物质,可导致局部磁场不均匀,缩短氢质子的横向弛豫时间,使磁共振信号快速衰减,在横向弛豫时间(T_2)加权图上呈低信号。 $R_2 = 1/T_2$,即 R_2 值(横向弛豫率)等于横向弛豫时间 T_2 的倒数; $R_2^* = 1/T_2^*$,即 R_2^* 值(有效横向弛豫率)等于自由感应衰减时间 T_2^* 的倒数; $R_2' = R_2^* - R_2$ 。一般来说, T_2^* 值能够反映组织对磁敏感的变化, T_2^* 值与组织含铁量呈负相关,即组织含铁量越大,其 T_2^* 值越低。

部分学者早期通过应用 R_2' 值(R_2' 值被定义为“铁指数”)等技术来定量分析不安腿综合征患者的脑铁含量,以验证不安腿综合征脑铁缺乏的假说^[21-22]。Earley 等^[22]学者研究发现,与健康对照组相比,早发型不安腿综合征患者(<45 岁)黑质 R_2' 值降低,这意味着早发型不安腿综合征患者的黑质铁含量较正常组降低,这初步验证了不安腿综合征脑铁缺乏的假说。近期一项研究中 3.0T MRI R_2' 值测量结果表明:与对照组相比,黑质铁指数在晚发型不安腿综合征患者(>45 岁)中明显降低,而早发型未见明显降低,研究者推测与前期研究结果不一致的原因可能是磁共振扫描仪的场强不同。但是,Margariti 等^[24]学者的研究结果与前期结果一致,他们的研究结果显示晚发型不安腿综合征患者(>45 岁)的黑质致密部 T_2 值增加,而黑质网状部 T_2 值未见异常,提示晚发型不安腿综合征患者的黑质致密部铁含量降低。Godau 等^[25]学者的研究结果显示,原发性不安腿综合征患者的尾状核、背侧丘脑、内侧丘脑和腹侧丘脑等多个脑区的 T_2 值升高,但黑质未见明显铁含量降低,此研究中未区分早发型和晚发型不安腿综合征脑铁含量及其分布的差异。在另一项 T_2^* 值测量的研究中,并未发现不安腿综合征患者的任何灰质核团和脑区(包括黑质、苍白球、尾状核、丘脑和双侧额枕叶白质)的信号与健康对照组比较存在统计学差异^[26]。进一步的研究结果显示,未经治疗的早发型不安腿综合征患者的右侧苍

白球内侧核和丘脑底核的 T_2 值缩短,表明灰质核团铁含量增加,而黑质没有任何变化^[27]。

SWI 原理及研究进展

随着神经影像技术的发展,SWI 逐渐应用于不安腿综合征的研究中。SWI 不同于常规 T_1W 、 T_2W 、PDW 等成像技术,它基于梯度回波(gradient recalled-echo,GRE)序列,是一种利用组织间固有的磁敏感差异来获得图像对比的成像方式。磁敏感物质(如顺磁性物质、反磁性物质及铁磁性物质等)会使邻近的局部磁场发生改变,引起质子的失相位;如果给予足够长的 TE,自旋频率不同的质子间将形成明显的相位差异,不同磁化率的组织就可在相位图上区分开来。SWI 目前已经广泛应用于脑血管病、肿瘤和神经退行性疾病的诊疗中^[28-29]。SWI 通过梯度回波序列 T_2^* 加权成像可同时获得幅值图和相位(phase)图,幅度图由组织的质子密度信息和 T_2^* 衰减信息组成,幅度图上铁或钙等质子密度较低或 T_2^* 值减小的物质呈低信号;原始的相位图上包含大量的引起场不均匀性或者化学位移等信息的干扰,原始相位图的伪影非常严重。相位图由本身主磁场不均匀引起的相位信息和不同磁化率组织对局部以及全局的相位影像的信息组成,与此同时,不同物质间的化学位移现象也对相位图有很大的影响^[30]。应用高通滤波的方式,消除大部分由于主磁场以及磁化率差异导致全局相位影响的低频信息,随之通过归一化处理,将顺磁性物质导致的相位信息进行对比增强形成相位蒙片(mask)数据,然后再与幅值图像数据通过后处理软件相乘,进一步增强顺磁性物质在幅值图上的图像对比,最终利用薄层最小信号投影的形式进行显示^[31]。相位值能够反映组织对磁敏感的变化,相位值与组织含铁量成负相关,即组织含铁量越低,其相位值越高。

Rizzo 等^[32]采用 SWI 的 Phase 图技术检测原发性不安腿综合征患者的深部灰质核团的铁沉积情况。研究发现,与健康对照组相比,原发性不安腿综合征患者的红核、壳核、苍白球和丘脑等灰质核团的相位值升高,表明原发性不安腿综合征患者的部分灰质核团铁含量降低。

定量磁化率成像原理及研究进展

在 SWI 技术基础上,定量磁化率成像技术利用磁共振磁敏感加权成像的相位信息来获取组织局部的场图变化信息^[33]。与 SWI 不同的是,QSM 不是利用相位图对幅值图进行加权,而是直接通过相位值与磁化率之间的物理关系来反演出磁化率的分布。与传统的 T_2WI 、 T_2^* 弛豫法和 SWI 相比,QSM 技术可以检测

到脑内微小的铁含量变化,提供特异性较好的空间对比和较高分辨率的图像,具有更高的敏感度和可信度。QSM 测量的磁敏感值能够精确反映脑组织对磁敏感的变化,磁敏感值与组织含铁量成正相关,即组织含铁量越低,其磁敏感值越低。

Li 等^[34]学者利用 7T MR 仪进行 QSM 研究,结果显示:与健康对照组相比,早发型原发性不安腿综合征患者的丘脑和齿状核的磁敏感值降低,而黑质的磁敏感值无明显降低;同时还发现黑质的磁敏感值与睡眠期周期性肢体运动的严重程度呈负相关,这也为原发性不安腿综合征患者的脑铁缺乏可能与睡眠期周期性肢体运动有关提供了新的证据。唐小平等^[35]学者的研究也发现,与健康对照组相比,原发性不安腿综合征患者的黑质、丘脑、苍白球及壳核的相位值降低,提示原发性不安腿综合征脑内部分核团的铁含量降低。Wang 等^[14]学者在血液透析伴不安腿综合征患者的 QSM 研究中发现,与健康对照组相比,血液透析伴不安腿综合征患者的齿状核铁含量降低;与血液透析不伴不安腿综合征的患者组比较,壳核和尾状核的铁含量降低,且所有深部灰质核团的磁敏感值与不安腿综合征的严重评分、血清铁水平和铁蛋白水平无显著相关性。

目前,关于不安腿综合征的脑铁含量的研究结果不一致,可能的原因是患者纳入标准的不一致性和技术上的差异性所致。首先,从临床角度来看,研究对象的年龄、发病年龄、病程、疾病严重程度、睡眠期肢体周期性运动的严重程度和治疗方法等在不同研究中是不同的;其次,有可能脑铁含量降低只是部分不安腿综合征患者的致病原因;此外,MR 场强、扫描序列和分析方法的不同也是重要原因,一项旨在评估不安腿综合征的不同弛豫测量方法和不同感兴趣区方法之间关系的研究结果也证实了上述解释^[36]。

展望

近年来不安腿综合征的神经影像学研究大量出现,利用神经影像学技术来研究不安腿综合征的神经机制及推进不安腿综合征的诊断和治疗已越来越迫切。随着 QSM 技术的日渐成熟,监测深部灰质核团铁沉积的空间分布和动态变化,对不安腿综合征的早期诊断、准确分型和药物疗效评价有重要意义。相信随着技术的不断进步,其临床意义也将更加突显。

参考文献:

[1] Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features[J]. J Clin Neurophysiol, 2001, 18(2):128-147.
[2] Earley CJ, Silber MH. Restless legs syndrome: understanding its

consequences and the need for better treatment[J]. Sleep Med, 2010, 11(9):807-815.
[3] Stiasny-Kolster K, Pfau DB, Oertel WH, et al. Hyperalgesia and functional sensory loss in restless legs syndrome[J]. Pain, 2013, 154(8):1457-1463.
[4] Yeh P, Walters AS, Tsuang JW. Restless legs syndrome: a comprehensive overview on its epidemiology, risk factors, and treatment[J]. Sleep Breath, 2012, 16(4):987-1007.
[5] Araujo SM, Bruin VM, Nepomuceno LA, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease: clinical characteristics and associated comorbidities[J]. Sleep Med, 2010, 11(8):785-790.
[6] Lin CH, Wu VC, Li WY, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease: a multicenter study in Taiwan[J]. Eur J Neurol, 2013, 20(7):1025-1031.
[7] Novak M, Winkelman JW, Unruh M. Restless legs syndrome in patients with chronic kidney disease[J]. Semin Nephrol, 2015, 35(4):347-358.
[8] Xiao JP, Zhang GX, Chen L, et al. Restless legs syndrome in maintenance hemodialysis patients: an epidemiologic survey in Hefei[J]. Int Urol Nephrol, 2017, 49(7):1267-1272.
[9] 杜亨, 甘华, 陈泽君, 等. 维持性血液透析患者不安腿综合征的临床特点及相关因素[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(3):198-203.
[10] Rizzo G, Li X, Galantucci S, et al. Brain imaging and networks in restless legs syndrome[J/OL]. Sleep Med, 2017, 31: e39-e48. DOI:10.1016/j.sleep.2016.07.018. Epub 2016 Aug 29.
[11] Hare D, Ayton S, Bush A, et al. A delicate balance: Iron metabolism and diseases of the brain[J/OL]. Front Aging Neurosci, 2013, 5: e34. Published 2013 Jul 18. DOI: 10.3389/fnagi.2013.00034.
[12] Connor JR, Patton SM, Oexle K, et al. Iron and restless legs syndrome: treatment, genetics and pathophysiology[J]. Sleep Med, 2017, 31(3):61-70.
[13] Connor JR, Wang XS, Patton SM, et al. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome[J]. Neurology, 2004, 62(9):1563-1567.
[14] Wang H, Han X, Jin M, et al. Different iron deposition patterns in hemodialysis patients with and without restless legs syndrome: a quantitative susceptibility mapping study[J/OL]. Sleep Med, 2020, 69: e34-e40. DOI: 10.1016/j.sleep.2019.12.024. Epub 2020 Jan 11.
[15] Connor JR, Ponnuru P, Wang XS, et al. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome[J]. Brain, 2011, 134(4):959-968.
[16] 杨洋, 彭华, 孙文静, 等. 不安腿综合征铁代谢异常的研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2015, 14(11):1180-1184.
[17] Allen RP. Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS)[J]. Sleep Med, 2004, 5(4):385-391.
[18] Sloand JA, Shelly MA, Feigin A, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome[J]. Am J Kidney Dis, 2004, 43(4):663-670.
[19] Chen CH, Shu KH, Yang Y. Long-term effects of an oral iron chelator, deferasirox, in hemodialysis patients with iron overload[J]. Hematology, 2015, 20(5):304-310.
[20] Polinder-Bos HA, Garcia DV, Kuipers J, et al. Hemodialysis in-

- duces an acute decline in cerebral blood flow in elderly patients [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(4):1317-1325.
- [21] Allen RP, Barker PB, Wehrli FW, et al. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome [J]. *Neurology*, 2001, 56(2):263-265.
- [22] Earley CJ, Barker PB, Horska A, et al. MRI-determined regional brain iron concentrations in early- and late-onset restless legs syndrome [J]. *Sleep Med*, 2006, 7(5):458-461.
- [23] Moon HJ, Chang Y, Lee YS, et al. T₂ relaxometry using 3.0-tesla magnetic resonance imaging of the brain in early- and late-onset restless legs syndrome [J]. *J Clin Neurol*, 2014, 10(3):197-202.
- [24] Margariti PN, Astrakas LG, Tsouli SG, et al. Investigation of unmedicated early onset restless legs syndrome by voxel-based morphometry, T₂ relaxometry, and functional MR imaging during the night-time hours [J]. *AJNR*, 2012, 33(4):667-672.
- [25] Godau J, Klose U, Di Santo A, et al. Multiregional brain iron deficiency in restless legs syndrome [J]. *Mov Disord*, 2008, 23(8):1184-1187.
- [26] Knake S, Heverhagen JT, Menzler K, et al. Normal regional brain iron concentration in restless legs syndrome measured by MRI [J/OL]. *Nat Sci Sleep*, 2009, 2:e19-e22. PMID:23616694.
- [27] Astrakas LG, Konitsiotis S, Margariti P, et al. T₂ relaxometry and fMRI of the brain in late-onset restless legs syndrome [J]. *Neurology*, 2008, 71(12):911-916.
- [28] 张顺, 朱文珍, 王毅. 磁共振脑氧代谢成像原理在缺血性脑卒中应用 [J]. *放射学实践*, 2019, 34(10):1063-1065.
- [29] Haacke EM. Susceptibility weighted imaging (SWI) [J]. *Z Med Phys*, 2006, 16(4):237-237.
- [30] Haddad D, Haacke EM, Sehgal V, et al. Susceptibility weighted imaging. Theory and applications [J]. *J Radiol*, 2004, 85(11):1901-1908.
- [31] Neelavalli J, Cheng YC, Jing JM, et al. Removing background phase variations in susceptibility-weighted imaging using a fast, forward-field calculation [J]. *JMRI*, 2009, 29(4):937-948.
- [32] Rizzo G, Manners D, Testa C, et al. Low brain iron content in idiopathic restless legs syndrome patients detected by phase imaging [J]. *Mov Disord*, 2013, 28(13):1886-1890.
- [33] 谭慧, 陈军. 定量磁敏图基本原理及其在中枢神经系统应用进展 [J]. *放射学实践*, 2015, 30(8):873-875.
- [34] Li X, Allen RP, Earley CJ, et al. Brain iron deficiency in idiopathic restless legs syndrome measured by quantitative magnetic susceptibility at 7 tesla [J/OL]. *Sleep Med*, 2016, 22:e75-e82. DOI:10.1016/j.sleep.2016.05.001. Epub 2016 Jun 21.
- [35] 唐小平, 于建华, 肖新兰. 相位值定量评估原发性不宁腿综合征脑灰质核团铁含量 [J]. *中华放射学杂志*, 2017, 51(3):161-165.
- [36] Moon HJ, Chang Y, Lee YS, et al. A comparison of MRI tissue relaxometry and ROI methods used to determine regional brain iron concentrations in restless legs syndrome [J/OL]. *Med Devices (Auckl)*, 2015, 8:e341-e350. DOI:10.2147/MDER.S83629. eCollection 2015.

(收稿日期:2020-03-19 修回日期:2020-07-12)