

定量磁共振成像在遗传性肌肉病中的应用

梁颖茵 黎规典 何荣兴 王惊 张成

【摘要】 MRI 可以无创性显示肌肉病理性质和损害分布模式,是肌肉病的重要检查方法。定量 MRI(qMRI)技术的出现和后处理方法的进步,可以量化肌肉组成结构、机械性能、灌注等多种特性,有效扩展评估肌肉病理变化的潜力。本文综述 qMRI 技术在遗传性肌肉病中的应用前景。

【关键词】 肌疾病; 遗传性疾病,先天性; 磁共振成像; 综述

Advances in quantitative MRI of hereditary myopathies

LIANG Ying-yin¹, LI Gui-dian², HE Rong-xing², WANG Liang¹, ZHANG Cheng¹

¹Department of Neurology, ²Department of Radiology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: ZHANG Cheng (Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn)

【Abstract】 MRI can non-invasively show the muscles pathological change and damage pattern. It has taken an important role in myopathies diagnosis and research. The emergence of quantitative MRI (qMRI) technology and the advancement of post-processing methods can quantify various characteristics such as muscle composition, mechanical properties, and perfusion, effectively expanding the potential for evaluating muscle pathological changes. This article reviews the application prospects of qMRI technology in hereditary myopathies.

【Key words】 Muscular diseases; Genetic diseases, inborn; Magnetic resonance imaging; Review
This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81771359).

Conflicts of interest: none declared

遗传性肌肉病的诊断传统上依靠临床、肌电图和病理学,基因检测技术的应用已将疾病认识扩展至分子水平,而 MRI 和定量 MRI(qMRI)的应用将进一步改变肌肉病的诊断模式。MRI 和 qMRI 有可视化、无创性、量化评估活体组织结构和功能等优点,近年来,新 qMRI 技术的出现及后处理方法的进步,可对肌肉组成、结构、机械性能、灌注等多种特性进行量化,扩展其评估遗传性肌肉病病理改变的潜力。本文拟综述 qMRI 技术在遗传性肌肉病中的应用进展,以期提高临床医师对遗传性肌肉病量化评估的认识。

一、常规 MRI

遗传性肌肉病临床表现重叠多、诊断难度大,

肌肉 MRI 已成为肌肉病诊断的常规手段,主要评估内容包括:(1)肌肉大小和形状。(2)脂肪浸润严重程度和分布。(3)水肿严重程度和分布。(4)肌肉受累的模式。常规扫描序列包括 T₁WI、T₂WI 和短时间反转恢复(STIR)等。基于目测的半定量分级法可以一定程度上量化肌肉的病变程度,主要采用 Mercuri 评分(1~4,表 1)^[1]、改良 Mercuri 评分(0~4,表 2)^[2]和改良 Fischer 分级(0~4 级,表 3)^[3]评估脂肪浸润严重程度,Carlo 水肿分级(0~3 级)评估水肿严重程度(表 4)^[4]。

二、定量 MRI

MRI 技术和后处理软件的进步扩展了量化评估活体肌肉组织病理改变的潜力,统称为 qMRI,是常规 MRI 的有力补充,在评估病程和疗效中发挥重要作用。

1. 脂肪分数 脂肪浸润是先天性或遗传性肌肉病的重要病理改变^[5]。脂肪在组织中的百分比称为脂肪分数(FF),是量化脂肪浸润的重要指标。

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2021.06.004

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81771359)

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院神经内科(梁颖茵、王惊、张成),医学影像科(黎规典、何荣兴)

通讯作者:张成,Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn

表 1 Mercuri 评分及其 MRI 表现^[1]

Table 1. Mercuri scale of muscle images^[1]

Mercuri 评分	MRI 表现
1(无浸润)	T ₁ WI 信号均匀,无脂肪浸润
2(轻度浸润)	T ₁ WI 显示局部虫噬样异常高信号区或散在多个异常高信号区融合,累及所检肌肉 < 30%
3(中度浸润)	T ₁ WI 显示斑片状高信号区累及所检肌肉的 30% ~ 60%
4(重度浸润)	T ₁ WI 显示的异常高信号遍布整块肌肉,筋膜和血管神经边缘清晰

表 2 改良 Mercuri 评分及其 MRI 表现^[2]

Table 2. Modified Mercuri scale of muscle images^[2]

改良 Mercuri 评分	MRI 表现
0(无浸润)	T ₁ WI 信号均匀,无脂肪浸润
1(极轻度浸润)	T ₁ WI 显示斑片状高信号累及所检肌肉的 < 30%
2(轻度浸润)	T ₁ WI 显示斑片状高信号累及所检肌肉的 30% ~ 60%
3(中度浸润)	T ₁ WI 显示斑片状高信号累及所检肌肉的 > 60% ~ 99%
4(重度浸润)	T ₁ WI 显示斑片状高信号累及所检肌肉的 100%

表 3 改良 Fischer 分级及其 CT 或 MRI 表现^[3]

Table 3. Modified Fisher 5-point scale of muscle images^[3]

改良 Fischer 分级	CT 或 MRI 表现
0级(正常)	CT 无异常低密度或 T ₁ WI 无异常高信号
1级(轻度)	CT 可见散在低密度区或 T ₁ WI 可见异常高信号区
2级(中度)	CT 低密度区或 T ₁ WI 异常高信号区融合,但累及所检肌肉的 < 50%
3级(重度)	CT 低密度区或 T ₁ WI 异常高信号区融合,且累及所检肌肉的 ≥ 50%
4级(终末)	整块肌肉被 CT 低密度区或 T ₁ WI 异常高信号区替代

表 4 Carlo 水肿分级及其 MRI 表现^[4]

Table 4. Carlo myoedema scale of muscle images^[4]

Carlo 水肿分级	MRI 表现
0级	STIR 序列无水肿
1级	STIR 序列可见轻微肌束间水肿
2a级*	STIR 序列可见轻度节段性水肿,肌束间和肌束内均受累
2b级*	STIR 序列可见个别肌肉轻度全肌肉水肿,肌束间和肌束内均受累
3a级*	STIR 序列可见明显节段性水肿,肌束间和肌束内均受累
3b级*	STIR 序列可见个别肌肉明显全肌肉水肿,肌束间和肌束内均受累

*Subdivide grades 2 and 3 into grades 2a and 2b, 3a and 3b according to whether there is entire muscle involvement, 根据是否有全肌肉受累将 2 和 3 级细分为 2a 和 2b 级、3a 和 3b 级

Dixon^[6]于 1984 年首次提出水脂分离的化学位移 MRI 检查方法,可同时获得水脂同相图和异相图,这种扫描采集机制为两点式(0°, 180°),即 2 点 Dixon,再通过图像后处理技术生成仅水或仅脂肪图像,逐渐发展出 3 点及 3 点以上 Dixon。在肌肉病的诊断中可根据每个像素中脂肪百分比建立彩图并绘制兴趣区(ROI),获得兴趣区内脂肪分数,从而量化脂

肪含量。研究显示,3 点以上 Dixon 法测量的脂肪分数在任意回波时间(TE)下均是可靠的^[7]。Dixon 法测量脂肪分数在病情追踪、疗效评价和预后预测等方面均有应用。任意年龄段的 Duchenne 型肌营养不良症(DMD)患者股外侧肌脂肪分数每升高 10%,运动功能丧失风险增加 4.11 倍,因此,脂肪分数有望成为 DMD 新药试验的临床功能替代终点^[8]。脂肪分数较半定量分级敏感、可靠,眼咽型肌营养不良症(OPMD)患者大腿和小腿脂肪分数在 T₁WI Fischer 分级改变之前即已升高^[9]。相同改变同样见于肢带型肌营养不良症(LGMD)2I 型患者,随访 12 个月,14 块受检肌肉中 9 块脂肪分数升高,而 Mercuri 评分并无明显变化^[10];脂肪分数还与此类患者的运动功能评估有较好的一致性^[11]。脂肪分数亦是糖原贮积病 II 型(GSD II,亦称 Pompe 病)药物临床试验疗效评估的良好指标。一项为期 3 年的随访研究显示,行酶替代治疗的晚期 GSD II 型患者和无症状患者脂肪分数均明显升高,酶替代治疗组每年平均增加 1.9%、无症状组为 0.8%,且脂肪分数与下肢肌力呈负相关,提示即使采用酶替代治疗,肌肉脂肪含量仍持续增加,肌肉变性过程并未因治疗而停止^[12]。

2. 弛豫时间 弛豫时间系指原子核自旋磁矩自不平衡恢复至平衡的过程。由于弛豫时间直接反映不同物质内部原子核自旋磁矩的相互作用,故可用于区分不同物质。(1)T₂ mapping 成像:横向弛豫时间(亦称 T₂值)记录的是,垂直于磁场方向的原子核自旋磁矩自最大值衰减至 37% 所需的时间。在炎症、脂肪浸润和纤维化的病理生理学过程中,水分子活动受限,组织成像出现 T₂值延长。T₂ mapping 成像是定量计算 T₂值的成像方法。Johnston 等^[13]发现,臀大肌 T₂值为 28.3 ms 是正常人群与 Duchenne 型肌营养不良症患者的分界点(灵敏度和特异度均为 100%),股外侧肌 T₂值以 7.28 ms 为分界点(灵敏度为 83.3%、特异度为 100%)。Kim 等^[2]认为,T₂值与 DMD 患者肌肉脂肪浸润和炎症水肿程度相关,臀大肌 T₂值最长、股薄肌最短。亦有研究显示,DMD 患者 T₂值延长早于临床症状出现和常规 MRI 改变,可以作为评估激素疗效的指标^[14]。T₂ mapping 成像与 Dixon 法联合应用可以较好地解决严重脂肪浸润影响前者反映炎症水肿准确性的问题^[15]。Wokke 等^[16]联合应用这两项技术发现,Becker 型肌营养不良症(BMD)患者受累肌肉 T₂值

并未延长,而 DMD 患者 T_2 值明显延长,推测前者炎症反应较轻微。 T_2 mapping 成像联合 Dixon 法可以较好地同时评估肌肉脂肪浸润和炎症水肿程度。(2) T_1 mapping 成像: T_1 mapping 成像是测量纵向弛豫时间(亦称 T_1 值)的成像方法。 T_1 值在炎症组织中延长、在脂肪浸润组织中缩短^[17], T_2 值在炎症和脂肪替代组织中均延长^[18]。快速 T_1 mapping 成像业已应用于心肌研究,强直性肌营养不良症(DM)患者心肌 T_1 值较正常对照者可见明显缩短(394.5 ms 对 441.4 ms, $P < 0.0001$),且与左心室质量指数(LVMI)和左心室舒张末期容积指数(LVEDVI)呈正相关,推测与此类患者存在弥漫性心肌纤维化有关^[19]。Marty 等^[20]采用快速 T_1 mapping 成像对比分析正常对照者与 BMD 患者,并与标准的 3 点 Dixon 法比较,结果显示,正常对照者股外侧肌平均 T_1 值为(1199 ± 45) ms、BMD 患者则降至(951 ± 206) ms,并且 T_1 值与 Dixon 法测量的肌肉内脂肪分数呈线性相关($R = -0.98, P < 0.05$),提示 T_1 mapping 成像在定量检测肌肉脂肪替代方面具有较大潜力,并且采集时间更加迅速。

3. 扩散成像 DWI 可以反映水分子在生物组织中的扩散性,即水分子随机不规则运动。骨骼肌脂肪变性时水分子扩散减少,活动性炎症时扩散增加。DTI 是 DWI 的扩展,DTI 评价水分子在均匀介质内的各向同性扩散程度,DTI 评价水分子在不对称组织空间(如脑白质、肌纤维)内的各向异性扩散程度。DTI 的主要评价指标有部分各向异性(FA)、相对各向异性(RA)、平均扩散率(MD)、表观扩散系数(ADC)。FA 值是扩散的各向异性成分/扩散张量总值的比值,反映各向异性成分占整个扩散张量的比例,取值 0 ~ 1,0 代表最大各向同性的扩散(如在完全均质介质中的水分子扩散),1 代表假想下最大各向异性的扩散。RA 值是各向异性成分/各向同性成分的比值,与 FA 值相似,RA 值越接近 1 说明水分子各向异性程度越高,是分析水分子扩散各向异性最常用的参数。MD 通常指 ADC,是水分子单位时间内的扩散范围,ADC 是反映组织各向同性的指标。其他评价指标还包括轴向扩散率(AD)和径向扩散率(RD)。肌纤维是高各向异性结构,当肌纤维排列的完整性、有序性、紧密性破坏(如脂肪浸润、肌原纤维破坏)时,反映各向异性的指标如 FA 值下降^[21],故认为 DTI 可以定量评估肌纤维整体排列的情况。DMD 患者肌肉组织被脂肪组织和纤维结缔

组织填充,肌纤维排列有序性破坏,肌纤维收缩方向不一致,宏观上可表现为肌无力。此时反映各向同性的指标如 ADC 值升高,各向异性指标如 FA 值和 RA 值下降。Ponrartana 等^[22]的研究显示,DMD 患者患者肌力与 FA 值呈负相关,与 ADC 值呈正相关,但在疾病后期则出现相反结果,因此认为,肌肉脂肪浸润 > 45% 可对 FA 值和 ADC 值产生影响,但是具体的影响规律尚待进一步探究。FA 值和 ADC 值与脂肪浸润(肌纤维排列紊乱而非肌纤维结构破坏)的关系更密切,FA 值($r = -0.891, P \leq 0.0001$)和 ADC 值($r = 0.894, P \leq 0.0001$)均与肌肉脂肪分数(MFF)密切相关亦印证这一观点^[22]。扩散张量纤维束示踪成像(DTT)是 DTI 技术的进一步发展,是目前最好的肌纤维可视化技术,可以分析肌纤维的生物力学特性,如羽状角、肌纤维曲率、肌纤维长度等^[23]。肌纤维的生物力学特性受脂肪浸润和肌萎缩的影响,肌营养不良症患者肌纤维长度与 Dixon 法测量的肌肉脂肪分数显著相关^[24]。体素内不相关运动成像(IVIM)是另一种基于扩散的技术,可以同时量化组织灌注和扩散特性^[25]。IVIM 法目前已应用于灌注相关肌肉损伤的研究。例如,运动后肌肉损伤^[26-27]、炎性肌病^[28]等。Ran 等^[29]采用大腿 IVIM 法联合 T_2 mapping 成像对比分析自身免疫性肌炎和肌营养不良症患者的 ADC 值、组织弥散性(D)、 T_2 值、灌注分数(F_p)和伪扩散率(D_p),结果显示,肌营养不良症患者肌肉 ADC 值、D 值和 T_2 值均低于, F_p 值高于自身免疫性肌炎患者,而 D_p 值组间差异无统计学意义;其中尤以 D 值区分自身免疫性肌炎与肌营养不良症的特异度最高(75.60%)。总之,多种扩散成像技术均在肌肉病变静止和运动后的潜在病理生理学过程中发挥重要作用。

4. 磁共振波谱 MRS 通过原子核在不同组织环境中的化学位移以获得组织代谢物的信息,常用原子核有 1H 、 ^{31}P 、 ^{23}Na 和 ^{13}C 。MRS 可发现肌肉轻度脂肪浸润产生的代谢物异常,故可追踪整个病程肌肉代谢物的可逆性或不可逆性改变,可资鉴别早期与晚期病变。MRI 扫描仪大多仅配备 1H -MRS 所需的硬件和软件,扫描其他原子核还需其他专用的硬件和软件。(1) 1H -MRS: 1H -MRS 可以有效量化肌营养不良症患者的肌肉脂肪浓度,特别是 DMD^[30],其测量的肌肉脂肪分数可以作为评价疾病进程的生物学标志物^[31]。 1H -MRS 无创性、实用、可重复的特点,可作为 DMD 皮质类固醇激素治疗效果的追踪量

化指标^[31]。肌肉含水量(尤其是炎症水肿)可影响¹H-MRS检测结果,故应用时应尽量避免急性炎症水肿区域。(2)³¹P-MRS:肌肉组织高能磷酸化合物含量较高,是³¹P-MRS检测的最理想器官。³¹P-MRS可检出细胞能量代谢过程中的含磷生物分子,如磷酸肌酸(PCr)、ATP和无机磷酸(Pi),膜磷脂代谢产物磷酸单酯和磷酸二酯(PDE)也是常被研究的含磷生物分子^[32];³¹P-MRS还可间接反映组织pH值^[32]。然而其应用受设备硬件的限制,未能在临床中广泛开展。Pi及其代谢物特别是PDE、Pi与代谢物比值不仅可以反应肌肉能量代谢,还可以作为预测脂肪浸润的生物学标志物,Hooijmans等^[33]对DMD患者行3点Dixon法联合³¹P-MRS检测,发现存在严重脂肪浸润的肌肉PDE/ATP比值、Pi/PCr比值、T₂值和pH值均显著增加,存在轻度脂肪浸润的肌肉仅PDE/ATP比值和T₂值显著增加;DMD患者肌肉PDE和T₂值增加发生于脂肪替代前,早期迅速升高,晚期仍保持较高水平,提示PDE含量联合T₂值可作为评估肌肉早期损伤和疾病进展的生物学标志物。(3)²³Na-MRS:钠在维持细胞内外电荷浓度梯度中起重要作用,先天性肌强直(MC)患者肌细胞内外钠离子浓度异常可影响肌膜稳定性而出现肌无力^[34]。²³Na-MRS研究显示,DMD患者肌细胞内钠离子浓度升高,发生细胞内水肿^[35]。Nagel等^[36]采用低剂量利尿药依普利酮治疗DMD患者,²³Na-MRS显示依普利酮治疗后肌细胞内钠离子浓度下降较激素治疗更明显,即肌细胞水肿明显减轻,提示依普利酮可能对DMD有益,因此认为,²³Na-MRS可以作为疗效评价的指标。DM属于钠离子通道病,故认为采用²³Na-MRS研究DM的组织钠浓度(TSC)及其病理生理学机制更有优势。由于钠的信噪比(SNR)较低,²³Na-MRI须在高场强下完成,目前的3.0T或7.0T MRI扫描仪均可基本达到这一要求,其应用前景将越来越广阔。(4)¹³C-MRS:受到硬件条件的限制,¹³C-MRS极少应用于遗传性肌肉病。糖原中含有较多碳原子,理论上¹³C-MRS在糖原代谢异常肌肉病中有广阔的应用前景。近年来,该项技术开始应用于成人发病的GSD II型患者肌肉糖原贮积情况的检测^[37]。

5. 磁化转移 磁化转移(MT)技术是一种新型MRI技术,通过物理方法增加图像对比度或制造新的对比,以描述组织-水质子的相互作用。组织中水分子分为自由水(不依附蛋白质分子)和结合水(依

附蛋白质分子),MT成像时先给组织施加一个预脉冲,使蛋白质和结合水获得能量而自由水不被激发,获得能量的蛋白质和结合水将能量传递给其周围自由水的过程即为磁化转移。施加预脉冲后,组织中自由水产生不同程度的饱和效应,正式成像时组织信号强度不同程度降低,这种由于磁化转移现象造成的对比称为磁化转移对比(MTC)。某些肌肉病早期病变时,自由水含量变化较小,但结合水含量已发生变化,通过MT成像测量磁化转移率(MTR)可以定量分析组织损害程度,并发现早期病变。目前MT成像尚未在遗传性肌肉病中充分开展,2021年Nuñez-Peralta等^[38]的MT成像研究显示,GSD II型患者肌肉磁化转移率较正常对照者显著降低(45.5±8.5对51.7±2.3, $P < 0.05$),提示磁化转移率是反映肌肉损害和变性程度的敏感指标。

6. 磁共振弹性成像 磁共振弹性成像(MRE)可以量化组织弹性特征,是一种定量评价组织机械属性的检查方法,可用于评估正常和受损肌肉的僵硬程度^[39]。目前主要采用剪切波弹性成像(SWE)评估DMD患者的肌肉刚性,Pichiecchio等^[40]认为,DMD患者下肢肌肉刚度增加。目前MRE成像尚未广泛应用于遗传性肌肉病领域,预计率先应用于DMD等肌肉弹性明显改变的肌肉病。

7. 灌注成像 血氧水平依赖(BOLD)是一种通过神经元激活前后产生的血氧饱和水平变化而成像的技术,用于评估脑灌注。静息状态下肌细胞代谢无大幅度的氧合水平波动,因此BOLD成像在肌肉病中的应用受到一定限制。2020年,Huang等^[41]联合BOLD成像和T₂ mapping成像研究运动前后腰段脊旁肌的激活情况,并获得成功。2021年,Lopez等^[42]采用BOLD成像研究DMD患者肌肉收缩前后的微循环情况,与正常对照者相比,DMD患者胫骨前肌和趾长伸肌峰值BOLD反应降低($P < 0.001$),提示DMD患者可能存在微血管功能损害。

8. 遗传性肌肉病的qMRI选择 遗传性肌肉病最突出的病理学特征之一是肌肉脂肪浸润、纤维组织增生,肌肉组织最终被脂肪组织和纤维结缔组织替代。因此,qMRI主要基于肌肉内脂肪的检测和量化。其他病理表现还包括炎症、纤维紊乱、代谢异常和微循环异常等,不同qMRI技术侧重反应的肌肉病理生理学情况参见表5。

综上所述,常规MRI在遗传性肌肉病的诊断中占据重要地位,近年兴起的qMRI技术层出不穷,许

表 5 qMRI 技术及其所评估的肌肉病理改变

Table 5. Summary of qMRI technique and the corresponding muscle pathology

qMRI 技术	所评估的肌肉病理改变
Dixon 法	肌肉脂肪浸润
T ₂ mapping 成像和 T ₁ mapping 成像	肌肉脂肪浸润
¹ H-MRS	肌肉脂肪浸润
T ₂ mapping 成像和 T ₁ mapping 成像	肌肉水肿
DWI	肌肉水肿
MT	肌肉水肿
DTI 和 DTT	肌纤维排列有序性
³¹ P-MRS、 ²³ Na-MRS 和 ¹³ C-MRS	肌肉代谢
MRE	肌肉纤维化(僵硬度)
BOLD	肌肉灌注/微循环

多有前景的技术如果能够充分开展,将极大推动遗传性肌肉病的研究进展。多种技术联合应用成为研究趋势,如 Dixon 法与 T₂ mapping 成像联用,Dixon 方法、T₂ mapping 与 DTI 联用,Dixon 法与 ¹H-MRS 联用,IVIM 法与 T₂ mapping 成像联用等。结合遗传分析、神经肌肉病、病理学和神经肌肉影像学的多学科诊疗模式(MDT)可能是未来遗传性肌肉病的常规诊疗模式。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Mercuri E, Pichiecchio A, Allsop J, Messina S, Pane M, Muntoni F. Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: past, present, and future[J]. J Magn Reson Imaging, 2007, 25: 433-440.
- [2] Kim HK, Laor T, Horn PS, Racadio JM, Wong B, Dardzinski BJ. T₂ mapping in Duchenne muscular dystrophy: distribution of disease activity and correlation with clinical assessments[J]. Radiology, 2010, 255:899-908.
- [3] Fischer D, Kley RA, Strach K, Meyer C, Sommer T, Eger K, Rofls A, Meyer W, Pou A, Pradas J, Heyer CM, Grossmann A, Huebner A, Kress W, Reimann J, Schröder R, Eymard B, Fardeau M, Udd B, Goldfarb L, Vorgerd M, Olivé M. Distinct muscle imaging patterns in myofibrillar myopathies [J]. Neurology, 2008, 71:758-765.
- [4] Carlo B, Roberta P, Roberto S, Marina F, Corrado A. Limb-girdle muscular dystrophies type 2A and 2B: clinical and radiological aspects[J]. Basic Appl Myol, 2006, 16:17-25.
- [5] Barp A, Laforet P, Bello L, Tasca G, Vissing J, Monforte M, Ricci E, Choumert A, Stojkovic T, Malfatti E, Pegoraro E, Semplicini C, Stramare R, Scheidegger O, Haberlova J, Straub V, Marini-Bettolo C, Løkken N, Diaz-Manera J, Urtizberea JA, Mercuri E, Kynčl M, Walter MC, Carlier RY. European muscle MRI study in limb girdle muscular dystrophy type R1/2A (LGMDR1/LGMD2A)[J]. J Neurol, 2020, 267:45-56.
- [6] Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging[J]. Radiology, 1984, 153:189-194.
- [7] Grimm A, Meyer H, Nickel MD, Nittka M, Raithele E, Chaudry O, Friedberger A, Uder M, Kemmler W, Quick HH, Engelke K. Evaluation of 2-point, 3-point, and 6-point Dixon magnetic resonance imaging with flexible echo timing for muscle fat quantification[J]. Eur J Radiol, 2018, 103:57-64.
- [8] Naarding KJ, Reingoudt H, van Zwet EW, Hooijmans MT, Tian C, Rybalsky I, Shellenbarger KC, Le Louër J, Wong BL, Carlier PG, Kan HE, Niks EH. MRI vastus lateralis fat fraction predicts loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy [J]. Neurology, 2020, 94:e1386-1394.
- [9] Fischmann A, Hafner P, Fasler S, Gloor M, Bieri O, Studler U, Fischer D. Quantitative MRI can detect subclinical disease progression in muscular dystrophy[J]. J Neurol, 2012, 259:1648-1654.
- [10] Willis TA, Hollingsworth KG, Coombs A, Sveen ML, Andersen S, Stojkovic T, Eagle M, Mayhew A, de Sousa PL, Dewar L, Morrow JM, Sinclair CD, Thornton JS, Bushby K, Lochmuller H, Hanna MG, Hogrel JY, Carlier PG, Vissing J, Straub V. Quantitative magnetic resonance imaging in limb-girdle muscular dystrophy 2I: a multinational cross-sectional study[J]. PLoS One, 2014, 9:e90377.
- [11] Murphy AP, Morrow J, Dahlqvist JR, Stojkovic T, Willis TA, Sinclair CDJ, Wastling S, Yousry T, Hanna MS, James MK, Mayhew A, Eagle M, Lee LE, Hogrel JY, Carlier PG, Thornton JS, Vissing J, Hollingsworth KG, Straub V. Natural history of limb girdle muscular dystrophy R9 over 6 years: searching for trial endpoints[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6:1033-1045.
- [12] Nuñez-Peralta C, Alonso-Pérez J, Llauger J, Segovia S, Montesinos P, Belmonte I, Pedrosa I, Montiel E, Alonso-Jiménez A, Sánchez-González J, Martínez-Noguera A, Illa I, Diaz-Manera J. Follow-up of late-onset Pompe disease patients with muscle magnetic resonance imaging reveals increase in fat replacement in skeletal muscles [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2020, 11:1032-1046.
- [13] Johnston JH, Kim HK, Merrow AC, Laor T, Serai S, Horn PS, Kim DH, Wong BL. Quantitative skeletal muscle MRI: part 1, derived T₂ fat map in differentiation between boys with Duchenne muscular dystrophy and healthy boys[J]. AJR Am J Roentgenol, 2015, 205:W207-215.
- [14] Forbes SC, Arora H, Willcocks RJ, Triplett WT, Rooney WD, Barnard AM, Alabasi U, Wang DJ, Lott DJ, Senesac CR, Harrington AT, Finanger EL, Tennekoon GI, Brandsema J, Daniels MJ, Sweeney HL, Walter GA, Vandenborne K. Upper and lower extremities in Duchenne muscular dystrophy evaluated with quantitative MRI and proton MR spectroscopy in a multicenter cohort[J]. Radiology, 2020, 295:616-625.
- [15] Yin L, Xie ZY, Xu HY, Zheng SS, Wang ZX, Xiao JX, Yuan Y. T₂ mapping and fat quantification of thigh muscles in children with Duchenne muscular dystrophy[J]. Curr Med Sci, 2019, 39: 138-145.
- [16] Wokke BH, Van Den Bergen JC, Hooijmans MT, Verschuuren JJ, Niks EH, Kan HE. T₂ relaxation times are increased in Skeletal muscle of DMD but not BMD patients [J]. Muscle Nerve, 2016, 53:38-43.
- [17] Greulich S, Mayr A, Kitterer D, Latus J, Henes J, Steubing H, Kaesemann P, Patrascu A, Greiser A, Groeninger S, Braun N, Alscher MD, Sechtem U, Mahrholdt H. T₁ and T₂ mapping for evaluation of myocardial involvement in patients with ANCA-associated vasculitides[J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2017, 19: 6.
- [18] Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert EB, Taylor AJ, Thompson R, Ugander M, van Heeswijk RB,

- Friedrich MG. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI) [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017, 19:75.
- [19] Turkbey EB, Gai N, Lima JA, van der Geest RJ, Wagner KR, Tomaselli GF, Bluemke DA, Nazarian S. Assessment of cardiac involvement in myotonic muscular dystrophy by T1 mapping on magnetic resonance imaging [J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9:1691-1697.
- [20] Marty B, Coppa B, Carlier PG. Monitoring skeletal muscle chronic fatty degenerations with fast T1 - mapping [J]. *Eur Radiol*, 2018, 28:4662-4668.
- [21] Winters KV, Reynaud O, Novikov DS, Fieremans E, Kim SG. Quantifying myofiber integrity using diffusion MRI and random permeable barrier modeling in skeletal muscle growth and Duchenne muscular dystrophy model in mice [J]. *Magn Reson Med*, 2018, 80:2094-2108.
- [22] Ponrartana S, Ramos-Platt L, Wren TA, Hu HH, Perkins TG, Chia JM, Gilsanz V. Effectiveness of diffusion tensor imaging in assessing disease severity in Duchenne muscular dystrophy: preliminary study [J]. *Pediatr Radiol*, 2015, 45:582-589.
- [23] Damon BM, Froeling M, Buck AK, Oudeman J, Ding Z, Nederveen AJ, Bush EC, Strijkers GJ. Skeletal muscle diffusion tensor - MRI fiber tracking: rationale, data acquisition and analysis methods, applications and future directions [J]. *NMR Biomed*, 2017, 30:10.
- [24] Keller S, Wang ZJ, Aigner A, Kim AC, Golsari A, Kooijman H, Adam G, Yamamura J. Diffusion tensor imaging of dystrophic skeletal muscle: comparison of two segmentation methods adapted to chemical - shift - encoded water - fat MRI [J]. *Clin Neuroradiol*, 2019, 29:231-242.
- [25] Paschoal AM, Leoni RF, Dos Santos AC, Paiva FF. Intravoxel incoherent motion MRI in neurological and cerebrovascular diseases [J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 20:705-714.
- [26] Federau C, Kroismayr D, Dyer L, Farshad M, Pfirrmann C. Demonstration of asymmetric muscle perfusion of the back after exercise in patients with adolescent idiopathic scoliosis using intravoxel incoherent motion (IVIM) MRI [J]. *NMR Biomed*, 2020, 33:e4194.
- [27] Adelnia F, Shardell M, Bergeron CM, Fishbein KW, Spencer RG, Ferrucci L, Reiter DA. Diffusion - weighted MRI with intravoxel incoherent motion modeling for assessment of muscle perfusion in the thigh during post - exercise hyperemia in younger and older adults [J]. *NMR Biomed*, 2019, 32:e4072.
- [28] Sigmund EE, Baete SH, Luo T, Patel K, Wang D, Rossi I, Duarte A, Bruno M, Mossa D, Femia A, Ramachandran S, Stoffel D, Babb JS, Franks AG, Bencardino J. MRI assessment of the thigh musculature in dermatomyositis and healthy subjects using diffusion tensor imaging, intravoxel incoherent motion and dynamic DTI [J]. *Eur Radiol*, 2018, 28:5304-5315.
- [29] Ran J, Yin C, Liu C, Li Y, Hou B, Morelli JN, Dai B, Li X. The diagnostic value of MR IVIM and T2 mapping in differentiating autoimmune myositis from muscular dystrophy [J]. *Acad Radiol*, 2021, 28:e182-188.
- [30] Hsieh TJ, Jaw TS, Chuang HY, Jong YJ, Liu GC, Li CW. Muscle metabolism in Duchenne muscular dystrophy assessed by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2009, 33:150-154.
- [31] Rooney WD, Berlow YA, Triplett WT, Forbes SC, Willcocks RJ, Wang DJ, Arpan I, Arora H, Senesac C, Lott DJ, Tennekoon G, Finkel R, Russman BS, Finanger EL, Chakraborty S, O'Brien E, Moloney B, Barnard A, Sweeney HL, Daniels MJ, Walter GA, Vandenberghe K. Modeling disease trajectory in Duchenne muscular dystrophy [J]. *Neurology*, 2020, 94:e1622-1633.
- [32] Meyerspeer M, Boesch C, Cameron D, Dezortová M, Forbes SC, Heerschap A, Jensen JAL, Kan HE, Kent J, Layec G, Prompers JJ, Reyngoudt H, Sleight A, Valkovič L, Kemp GJ; Experts' Working Group on 31P MR Spectroscopy of Skeletal Muscle. ³¹P magnetic resonance spectroscopy in skeletal muscle: experts' consensus recommendations [J]. *NMR Biomed*, 2020. [Epub ahead of print]
- [33] Hooijmans MT, Doorenweerd N, Baligand C, Verschuuren JJGM, Ronen I, Niks EH, Webb AG, Kan HE. Spatially localized phosphorous metabolites of skeletal muscle in Duchenne muscular dystrophy patients: 24-month follow-up [J]. *PLoS One*, 2017, 12:e0182086.
- [34] Myers JH, Denman K, DuPont C, Hawash AA, Novak KR, Koesters A, Grabner M, Dayal A, Voss AA, Rich MM. The mechanism underlying transient weakness in myotonia congenita [J]. *Elife*, 2021, 10:e65691.
- [35] Weber MA, Nagel AM, Jurkat - Rott K, Lehmann - Horn F. Sodium (²³Na) MRI detects elevated muscular sodium concentration in Duchenne muscular dystrophy [J]. *Neurology*, 2011, 77:2017-2024.
- [36] Nagel AM, Amarteifio E, Lehmann - Horn F, Jurkat - Rott K, Semmler W, Schad LR, Weber MA. 3 Tesla sodium inversion recovery magnetic resonance imaging allows for improved visualization of intracellular sodium content changes in muscular channelopathies [J]. *Invest Radiol*, 2011, 46:759-766.
- [37] Wary C, Laforêt P, Eymard B, Fardeau M, Leroy - Willig A, Bassez G, Leroy JP, Caillaud C, Poenaru L, Carlier PG. Evaluation of muscle glycogen content by ¹³C NMR spectroscopy in adult - onset acid maltase deficiency [J]. *Neuromuscul Disord*, 2003, 13:545-553.
- [38] Nuñez-Peralta C, Montesinos P, Alonso-Jiménez A, Alonso-Pérez J, Reyes-Leiva D, Sánchez-González J, Llauger-Roselló J, Segovia S, Belmonte I, Pedrosa I, Martínez-Noguera A, Matellini-Mosca B, Walter G, Díaz-Manera J. Magnetization transfer ratio in lower limbs of late onset pompe patients correlates with intramuscular fat fraction and muscle function tests [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 634766.
- [39] Koga A, Itoigawa Y, Suga M, Morikawa D, Uehara H, Maruyama Y, Kaneko K. Stiffness change of the supraspinatus muscle can be detected by magnetic resonance elastography [J]. *Magn Reson Imaging*, 2021, 80:9-13.
- [40] Pichiecchio A, Alessandrino F, Bortolotto C, Cerica A, Rosti C, Raciti MV, Rossi M, Berardinelli A, Baranello G, Bastianello S, Calliada F. Muscle ultrasound elastography and MRI in preschool children with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Neuromuscul Disord*, 2018, 28:476-483.
- [41] Huang YL, Zhou JL, Jiang YM, Zhang ZG, Zhao W, Han D, He B. Assessment of lumbar paraspinal muscle activation using fMRI BOLD imaging and T2 mapping [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2020, 10:106-115.
- [42] Lopez C, Taivassalo T, Berru MG, Saavedra A, Rasmussen HC, Batra A, Arora H, Roetzheim AM, Walter GA, Vandenberghe K, Forbes SC. Post - contractile blood oxygenation level - dependent (BOLD) response in Duchenne muscular dystrophy [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2021. [Epub ahead of print]

(收稿日期:2021-06-16)

(本文编辑:彭一帆)