

磁共振波谱与脑功能成像

朱芳 周义成 王承缘

随着磁共振波谱技术及功能性磁共振技术的日臻完善和发展,人们对脑,这个人体内最复杂和最重要的器官的认识,从单纯的影像学研究转而进入了分子水平和超细胞(行为)等各个不同层次上的深入探索。这些对于从本质上揭示脑的结构、功能及行为机制之间的关系无疑提供了巨大的研究前景。

本文对磁共振波谱技术的原理及目前在临床和基础科学领域取得的进展作简单回顾,对其在脑功能研究中的地位和价值作出评价。

一、磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是一种利用核磁共振现象和化学位移作用,进行系列特定原子核及其他化合物定量分析的方法。该研究始于 1973 年, Moon 和 Richards 对完整红细胞及离体新鲜肌肉标本进行了 P^{31} 波谱测定。1978 年, Gordon 得到了第一个人体 P^{31} 标本,从此 MRS 技术进入临床活体研究,并成为目前唯一无创性研究人体内部器官、组织代谢、生理生化改变的定量分析方法^[1,2]。

MRS 的物理学基础是核磁共振现象。其基本原理与磁共振成像(MRI)一致。化学位移和自旋耦合现象使含有同一种原子核的不同化合物中的不同分子集团在频率轴的不同位置被分别表示出来,它们构成了波谱的精细结构。而分析这些波谱的特征、变化和相互关系等,据此推测人体的病理生理信息,构成了医学波谱分析的主要内容。

二、目前利用 MRS 已经对多种原子核进行过测定并都已逐渐在临床上取得了一定进展。其中应用最多的是 H^1 和 P^{31} 。

1. H^1 MRS 在出现强的水和脂肪信号的情况下,利用抑制技术行氢原子的波谱分析,可测定人脑内某些低浓度的代谢产物。正常脑 H^1 MRS 主要能够观察乙酰-天门冬氨酸(Naa)、含胆碱化合物(Cho)、肌酸+磷酸肌酸(Cr+PCr)等产物。其中 Naa 被证实脑内几乎全部位于神经元内,因此当出现 Naa 信号降低时,我们可以将其作为神经元减少和破坏的一种标志^[3,4]。而在星形胶质细胞和少突胶质细胞中 Cho 和 Cr 的浓度明显高于其它细胞,因此它们信号强度的改变可看作是胶质细胞代谢及功能改变结果的反映^[5]。随着研究的不断深入,我们除可以利用 H^1 MRS 数据提高疾病诊断的特异性外,尚可利用病变代谢产物与正常组织的区别,指导对病变定向活检及选择性切除。

2. P^{31} MRS P^{31} 是最早应用于波谱分析的原子核之一。它可以提供脑内能量代谢情况的信息。不同磷酸盐原子核之间微小的频率差异可由 MRS 测出,其中包括高能磷酸化合物如三磷酸腺苷、磷酸单酯酶、磷酸二酯酶、磷酸肌酸及无机磷酸盐(Pi)。在中性环境中 Pi 主要存在于 HPO_4^{2-} 和 $H_2PO_4^-$ 中,但由于这两种分子形式相互转换转换迅速、频繁,因此只能测到一个 Pi 峰。其所测得波峰的共振频率由当时两种物质的比例所

决定。并且因为其平衡是由组织的 pH 值所决定,因此 Pi 的波峰可以反映出活体组织的 pH 值^[6,7,8]。

3. F^{19} MRS F^{19} 于 1983 年即被在动物实验中应用于对三氟类精神抑制药物和三氟类抗抑郁药的磁共振波谱测定^[9]。十几年来,随着技术的不断改进,其测量时间已由过去的 10 多个小时缩短到数分钟,这使得该项研究有可能被应用于临床对患者脑内三氟类精神抑制药和抗抑郁药的浓度进行测量和评估。这对于能够更好的治疗精神分裂症和抑郁症病人无疑是非常有意义的^[10]。

4. C^{13} MRS 尽管早在 1940 年即可用 C^{13} 标记前体($C^{13}O_2$, $C^{13}H_4$)并应用于微生物活动和代谢研究,但由于它过低的浓度及缺乏合适的分析仪器,有关研究进展缓慢。直到 80 年代中期,随着设备改进, C^{13} 丰富前体物的提供, C^{13} 开始被应用于脑内研究。同位素标记 C^{13} 如 $(+C^{13})$ Glucose 分析被应用于脑内神经元、神经胶质细胞关系的研究^[11]。例如在活体内利用氟醋酸抑制胶质细胞代谢,其结果进一步证实了胶质细胞对毒素的特异性,说明它不影响醋酸盐的进入。当胶质细胞 TCA 循环被抑制,胶质细胞参与谷氨酸、谷氨酰胺循环的能力并未被破坏。这些结果可以从那些标记过的谷氨酰胺只能由神经元葡萄糖代谢不断衍生而来得以证实。此外, C^{13} MRS 对酶缺乏性疾病的诊断亦有价值。

三、目前 MRS 在脑功能研究方面主要应用在以下几个方面^[12]: ①脑内氧化反应的定量分析及神经元死亡的判断。②对神经元破坏范围的描述和评估。③细胞膜的改变。④脑病的特征性代谢改变。

1. 癫痫 癫痫是 MRS 目前研究最活跃的领域。第一篇 H^1 MRS 对于颞叶癫痫(TLE)病灶进行同侧定位的文章发表于 1993 年。

TLE 是临床较常见类型。其常见病因是颞叶内侧硬化症(mesial temporal sclerosis, MTS)。MTS 的病理特征表现为神经元丢失、萎缩,近中颞叶区域神经胶质增生。海马萎缩与这些海马区域病理学改变有关,放射影像上的萎缩征象与组织学上严重的细胞丢失有密切联系。因此,我们可以预测,如果敏感性足够, H^1 MRS 上能够提出 Naa 信号减轻是细胞丢失的证据。

研究表明^[13-16], 癫痫侧脑皮层 Naa/(Cr+Cho) 比值下降在 88% 病人中可以观察到,其中 40% 病人于双侧均可有此改变,病侧 Naa 下降约 22%,而 Cr 和 Cho 则分别上升 15% 和 25%,同样的变化,可以在对侧颞叶观察到,只是程度较轻。结果表明,在 TLE 患者 Naa 降低改变的同时, MRI 图像上不一定有相应颞叶萎缩的改变,亦即 Naa 降低并非仅见于萎缩情况。由此我们可以认为, Naa 信号测定对于海马区细胞丢失情况与 MRI 相较,无论是定性还是定量,都有更高的敏感性。

目前影像技术尚无法对颞叶以外癫痫灶进行全面评价,尤其是前叶癫痫灶。PET 和 MRI 仅能在病变区域出现明显的大

体结构改变时方能做出诊断。而前叶因为抑制技术的限制,只有一小部分可以进行波谱测定。但检查发现,前叶癫痫患者病灶区域内, Naa 信号及 Naa/Cr 比例均降低,但 Cho 和 Cr 信号无改变。说明神经元丢失对于任何癫痫均是一种常见表现。

2. 脑卒中 随着 MRS 的信号采集时间由数分钟缩短到数秒钟, MRS 将在临床上常规用于急性卒中病人的诊断、监测。MRS 可以直接测量卒中的重要生物化学指标,其结果与解剖影像学的病理结构及 MRI 对病变区水生物物理学状况的测量相结合,可以理解卒中的特殊生物学信息。随着各种无创方法的出现及它们可在同一台机器上完成的优势,我们可以对各个阶段卒中采取不同的方法进行评价,对单个病人卒中治疗及预后的预测将指日可待。

卒中时生物化学改变一般可由 P^{31} 和 H^1 MRS 测出。 P^{31} 波谱中磷酸肌酸和 ATP 有较强烈的频率信号,后者是能量代谢的重要物质。通过上述分子和其它分子信号,细胞内 pH 值及游离镁浓度可被计算出来。开始的研究显示在急性期,所有分子信号均降低,但是代谢产物比率正常。这与局部坏死组织被间质液所取代的病理组织学改变相一致。卒中发生后, Naa 信号将进一步减少。由于 Naa 主要存在于神经元细胞内,因此有理由认为在此期间神经元破坏仍在持续发生。而在卒中发生时,有时亦能观察到含胆碱化合物频率波峰升高,这可能与髓磷脂的破坏有关。

H^1 MRS 观察到的卒中时信号改变另一较明显处是乳酸的升高,该变化从卒中的急性期至发病后数月都持续存在。急性期乳酸升高的程度与临床研究结果相吻合,而乳酸升高的持续存在产生机理可能较复杂,不能以一元论解释之。目前认为急性期乳酸升高是由无氧糖酵解的缘故,而持续数周乃至数月的乳酸升高则是组织损伤反应的特征性代谢改变的反映,其中巨噬细胞浸润已经被证实,而其它机理尚有待进一步探讨和揭示^[17, 18]。

3. 其它 除癫痫和卒中外, MRS 尚被在临床上广泛用于多种疾病分析研究,如肿瘤、出血、创伤、白质病变、感染性疾病、AIDS、新生儿脑病、代谢及系统性疾病、精神神经性疾病等^[9]。神经波谱分析的出现和发展改变了我们看待脑内疾病的视角,提供了一种新的思维方式和探索手段。

当然,这项技术尚存在操作费时长,空间定位方法待改进,数据后处理复杂及谱线变化的意义有待进一步深入探讨,图像分辨率有待进一步提高等系列问题。我们相信,这种新兴的磁共振检查项目与传统磁共振影像相结合,将显示巨大的发展潜力。这种代谢与解剖影像的结合可以为疾病的诊断、治疗和预后评价提供更好的敏感性和特异性。

参考文献

1 Loehr E, Sievers K. W, Bokisch A, et al. 临床神经放射学(第二

版)。

- 2 彭振军. 医用磁共振成像技术. 湖北科学技术出版社.
- 3 Hugg JW, Matson GB, Duyn JH, et al. Phosphorous MR spectroscopic imaging(MRSI) of focal epilepsy. Proc Soc Magn Reson Med, San Francisco, 1991.
- 4 Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, et al. Specific expression of N-acetylaspartate in neurons, oligodendrocyte-type-2 astrocyte progenitors and immature oligodendrocytes. In vitro. J Neuro Chem, 1992, 59: 55-61.
- 5 Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, et al. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. J Neurosci, 1993, 13: 981-989.
- 6 Gadian D, Connelly A, Cross J, et al. Magnetic resonance spectroscopy in children with brain disease. In: New trends in pediatric neurology. Amsterdam, 1993a: 23-32.
- 7 Gadian D, Connelly A, Cross J, et al. H^1 Magnetic resonance spectroscopy in the investigation of intractable epilepsy. Acta Neurol Scand, 1993b (in press).
- 8 Graeme D, Jackson. New techniques in magnetic resonance and epilepsy. Epilepsy, 1994, 35: S2-S13.
- 9 Henriksen O. In vivo quantitation of metabolite concentrations in the brain by means of proton MRS. NMR Biomed, 1995, Jun8(4): 139-148.
- 10 Marc Fisher, James W, Prichard, et al. New Magnetic resonance techniques for acute ischemic stroke. JAMA 1995, Sep 20: 908-911.
- 11 Pettegrew JW, Klunk WE, Pandhalingam K, et al. Magnetic resonance spectroscopic changes in Alzheimer's disease. Ann N Y Acad Sci 1997, Sep 26, 826: 282-306.
- 12 Vion-Dury J, Meyerhoff DJ, Cozzone PJ, et al. What might be the impact on neurology of the analysis of brain metabolism by in vivo magnetic resonance spectroscopy? J Neurol, 1994, May, 241(6): 354-371.
- 13 Bartels M, Albert K. Detection of Psychoactive drugs using F^{19} MR spectroscopy. J Neural Transm Gen Sect 1995, 99(1-3): 1-6.
- 14 Badelard H. Landmarks in the application of C^{13} -magnetic resonance spectroscopy to studies of neuronal/glial relationships. Dev Neurosci, 1998, 20(4-5): 277-288.
- 15 Sibson NR, Shen J, Mason GF, et al. Functional energy metabolism: in vivo C^{13} -NMR spectroscopy evidence for coupling of cerebral glucose consumption and glutamatergic neuronal activity. Dev Neurol, 1993, 34: 788-794.
- 16 Hugg JW, Laxer KD, Matson GB, et al. Neuron loss localizes human temporal lobe epilepsy by in vivo proton magnetic resonance spectroscopic imaging. Ann Neurol, 1993, 34: 788-794.
- 17 Kenneth D. Laxer. Clinical application of magnetic resonance spectroscopy. Epilepsia 1997, 38: S13-S17.
- 18 John S. Duncan. Magnetic resonance spectroscopy. Epilepsia, 1996, 37(7): 598-605.
- 19 Baker PB, Gillard JH, Van Zijl PC, et al. Acute stroke: evaluation with series proton MR spectroscopic imaging. Radiology, 1994, 92: 723-732.

(1999-05-07 收稿)