

· 综述 ·

磁共振氢谱对胰岛素抵抗及Ⅱ型糖尿病的研究

张磊 综述 刘彦君, 金真 审核

【中图分类号】R445.2 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2005)03-0272-03

磁共振波谱(MR spectroscopy, MRS)作为一种无创性测量人体内化学成分的检查工具目前正在逐渐广泛地应用于基础医学及临床研究,其对人体安全性及可进行重复性检查的特点受到临床的青睐。MRS可对颅脑、肝脏、肾脏、前列腺、乳腺及心脏进行检查,还可应用于肌肉组织来对脂肪代谢进行研究。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是以高血糖或糖耐量异常、肥胖、高血压、脂代谢紊乱及动脉粥样硬化为特征的代谢综合征的共同发病基础。评估IR的金标准是葡萄糖钳夹试验,但由于该技术检测过程复杂,需多次采血,患者不易接受,临床上难以开展。已有研究证明肌细胞内脂质积聚与IR有关,因此利用磁共振氢谱(^1H -MRS)可以检测肌细胞内脂质含量来反映胰岛素抵抗状态,这对于Ⅱ型糖尿病的发病预测及其疗效评估有重要作用。本文综述近年来 ^1H -MRS技术在IR及Ⅱ型糖尿病研究中的应用情况,重点介绍 ^1H -MRS对骨骼肌肌细胞内脂质的测定。

磁共振氢谱用于骨骼肌内脂质的研究

磁共振氢谱可以准确分辨细胞内、外脂质。储存在肌肉组织间的脂质为细胞外脂质(extra-myocellular lipids, EMCL),以脂滴形式储存于肌肉细胞浆内的为细胞内脂质(intra-myocellular lipids, IMCL)。IMCL以游离的或与蛋白结合的形式存在于细胞浆内,浓度较低。虽然脂质和碳水化合物在能量提供上的作用仍有争议,但普遍认为脂质提供了长时间运动70%~90%的能量^[1]。EMCL的代谢相对迟缓,但是它在较低强度运动中可以提供大量的能量,而IMCL在数小时内即可被动员并使用。IMCL在细胞浆内与线粒体接触,在高强度运动中参与重要的能量提供。

MRI可以观察肌肉组织的形态学变化,用于诊断肌肉病变。 ^1H -MRS观察的则是肌肉组织的脂质代谢情况,可以发现代谢的异常。1989年Barany等^[2]使用氢谱技术对正常人及一些神经肌肉病变(如Duchenne营养不良、脊髓灰质炎肌萎缩、脑瘫等)患者的腿部腓肠肌进行了脂肪代谢研究,发现脂类质子(CH_2)_n的共振频率在正常人最常见于1.6ppm,在病变肌肉内出现在1.1~1.4ppm,这是最明显的区别。另外发现病变肌肉内含 $\text{CH}=\text{CH}$ 的多不饱和脂肪酸共振频率在5.5~7.0ppm之间,相应的含 $=\text{CH}-\text{CH}_2$ -在1.9~2.0ppm, $=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$ -在2.7~2.9ppm间,而这些波谱在正常肌肉组织内是探查不到的。Barany观察到骨骼肌内的正常及病变脂类因

化学结构不同可致特异性波谱,这一结果使MRS在活体骨骼肌的临床应用研究逐渐增多。进一步的研究发现骨骼肌中的脂类即使成分相同,其波谱亦会不同。1993年Schick等^[3]用参数相同的扫描序列将小腿比目鱼肌的氢谱与皮下脂肪组织及女性大腿黄骨髓的氢谱进行比较,发现同是源于肌肉组织的脂质信号其波谱相差约0.2ppm,通过测量组织弛豫时间及线性分析表明,这两种脂质成分有相似的组成成分,均含有脂肪酸或甘油三酯,它们不同的波峰位置可能分别代表肌肉组织内不同部位的脂质,较低频率的波峰代表了肌肉细胞内胞浆中的脂质成分,而高频率的波峰代表肌肉细胞外的脂质成分,即脂肪组织,这两种脂质频率的差异是由于其磁化率的不同。1997年Boesch^[4]通过被试小腿与磁场不同的角度及视野的变化来进一步测定IMCL及EMCL,更进一步证明IMCL与EMCL在 ^1H -MRS上表现为分离的两个峰,并且通过附加的计算及校正可以算出IMCL的绝对含量。

1999年Szczepaniak等^[5]在细胞内甘油三酯积聚的动物模型上用氢谱中脂类组织的亚甲基信号特点来验证IMCL与EMCL的区别,并通过组织学来证实肝细胞和肌肉细胞内脂质积聚的变化。 ^1H -MRS测得肝脏及肌肉组织脂类信号强度均在表示为细胞内脂肪的1.4ppm处升高,这与组织学上发现的细胞内脂类积聚相吻合。而代表细胞外脂肪的1.6ppm处信号强度没有改变,组织学上也没有发现细胞外脂肪有变化。MRS测得肝细胞内甘油三酯绝对含量上升,这与生化测量值是一致的。该作者进一步用MRS测量了4例先天性全身脂肪萎缩(congenital generalized lipodystrophy, CGL)患者,发现在1.6ppm处未见信号,但是1.4ppm处可以见到较强的信号。这表明这些患者细胞外脂肪消失,而细胞内脂肪是存在的,证实了CGL疾病的特点就是缺乏组织间脂肪,从而也证明了1.6ppm亚甲基的波谱是组织间脂肪细胞所产生。脂肪肝的特点是大量脂肪颗粒在肝细胞内积聚,MRS检查脂肪肝时可于1.4ppm处见到明显的亚甲基信号。Szczepaniak等首次证明了 ^1H -MRS活体测量小腿骨骼肌及肝组织IMCL含量是切实可行的,与生化测量值相比有较高的一致性。在动物试验组中, ^1H -MRS测定甘油三酯含量与肝脏穿刺活检测定结果有很好的相关性。与肌肉活检结果相比,MRS测量人体腓肠肌IMCL变异系数在非肥胖者为11.8%,肥胖者为7.9%。Brechtel等^[6]对1例罕见的获得性全身脂肪萎缩(acquired generalized lipodystrophy, AGL; Lawrence syndrome)患者的小腿比目鱼肌进行了 ^1H -MRS测定,同样没有发现EMCL。

MRS对于鉴别象肌肉这样的混合组织中的IMCL及EMCL无疑具有极大的优越性,传统的骨骼肌细胞内脂质只有进行肌肉活检并经组织学染色才能确定,而 ^1H -MRS技术因利

作者单位:100101 北京,中国人民解放军306医院磁共振室(张磊、金真),糖尿病中心(刘彦君)

作者简介:张磊(1965—),男,内蒙古呼和浩特人,副主任医师。主要从事磁共振成像及诊断。

位于不同化学键上的原子会产生不同频率的信号,可对人体组织内脂质含量进行量化研究,被证明是一种能够敏感、准确、特异性地进行活体脂肪代谢的研究工具。由于该技术可准确测量 IMCL 含量,并与化学分析及形态测量具有较高的一致性,因此可代替肌肉活检来动态观察 IMCL 变化^[7]。

骨骼肌细胞内脂质含量与 IR¹H-MRS 与葡萄糖钳夹实验的对照

在动物试验中,骨骼肌 IMCL 增加与骨骼肌及全身胰岛素作用降低的程度呈正相关^[8]。人体脂类代谢研究也证明了脂类在 IR 方面起重要的作用,骨骼肌活检证实 IMCL 增加与胰岛素刺激葡萄糖摄取功能损害有关^[9]。1997 年 Pan 等^[10]对 38 例非糖尿病的男性印第安皮玛族人(Pima Indians)进行了骨骼肌甘油三酯与 IR 关系的研究,通过葡萄糖钳夹试验与股内侧肌穿刺活检比较,证明 IR 与骨骼肌内甘油三酯含量有密切相关性,骨骼肌胰岛素敏感性极为明显地受到局部甘油三酯含量的影响。但是 Ebeling 等^[11]用与 Pan 相仿的方法对体瘦的正常人及 I 型糖尿病患者进行研究,却没有得到肌肉甘油三酯含量与胰岛素敏感性的关系。1999 年 Krssak 等^[12]对 23 例无糖尿病家族史的健康人用¹H-MRS 对比目鱼肌 IMCL 进行了定量测量,同时行 2h 高胰岛素葡萄糖钳夹试验测定胰岛素敏感性,发现 IMCL 与胰岛素刺激全身葡萄糖摄取率(M-Value)成反比关系,这与空腹血浆内非酯化脂肪酸与 M-Value 的关系是一样的。Krssak 认为 IMCL 浓度与胰岛素刺激全身葡萄糖摄取呈负相关,并且这种相关性不仅存在于 IR 及肥胖人群,同样见于对胰岛素敏感的非肥胖正常人群。这表明 MRS 测定的 IMCL 水平是检测非糖尿病及非肥胖人群的胰岛素敏感性的一个很敏感的指标。MRS 提供的无创性、特异性、可重复性的 IMCL 含量测定方法无疑对于 IR 的研究提供了一个全新的手段,有可能代替葡萄糖钳夹实验,并正逐渐由现象研究深入到机理的研究中。

IR 对 II 型糖尿病病因及临床的研究意义

IR 是 II 型糖尿病的重要发病基础,但引起 IR 的机制目前尚不很清楚。MRS 的研究有助于对于这种机制的理解,IMCL 积聚可能是主要的致病原因。

2001 年 Virkamaki 等^[13]将无糖尿病家族史的 20 例正常健康人各分为 10 例一组,即高 IMCL 水平组及低 IMCL 水平组。由 MRS 测定股外侧肌 IMCL 水平,葡萄糖钳夹试验测定全身胰岛素敏感性,胰岛素注射前、后均行股外侧肌活检来评估胰岛素信使作用。结果表明,IMCL 积聚与全身 IR 有关,可使胰岛素受体的酪氨酸磷酸化作用延迟,胰岛素信使作用下降。如果骨骼肌脂质(特别是 IMCL)积聚在 IR 及 II 型糖尿病致病病因上起重要作用,则在血糖正常但 IR 的 II 型糖尿病后代中应该发现 IMCL 增高。Perseghin 等^[14]对 14 例 II 型糖尿病的正常年轻体瘦子女作为可能会发展成为糖尿病患者的 IR 模型,并选取严格配对的 14 例正常人作为对照组,以葡萄糖钳夹试验作为全身胰岛素敏感性测定标准。试验结果表明,虽然糖尿病子女组有关体型指标(身体质量指数 BMI、腰臀比 WHR)及脂肪分布正常,但是 MRS 测定比目鱼肌的 IMCL 增高并与 IR 明显相关,并且比目鱼肌 IMCL

含量与血浆中自由脂肪酸水平均可被认为是全身胰岛素敏感性的最主要影响因素。MRS 可帮助了解糖尿病高危人组肌细胞内脂代谢异常并与全身 IR 有关,因此可作为一种无创性的预测糖尿病的检查手段。最近对孕期糖尿病妇女的骨骼肌 MRS 研究也表明 IMCL 可作为判断孕期糖尿病危险因素的参数^[15]。

Jacob 等^[16]选取了 II 型糖尿病患者的非糖尿病子女 26 人,通过葡萄糖钳夹实验分为胰岛素敏感的及抵抗的各 13 人。测定比目鱼肌及胫前肌 IMCL 水平以揭示 IMCL 浓度在骨骼肌 IR 发病机理中的可能作用。结果表明,IMCL 与胰岛素敏感性关系密切,IMCL 在 IR 者中是增高的,并显著影响骨骼肌内胰岛素作用下的葡萄糖摄取。而 EMCL 及骨骼肌总脂质含量没有区别,这表明 IMCL 增高是 IR 发病的早期异常表现,提示这可能会导致骨骼肌葡萄糖摄取功能下降。2002 年 Anderwald 等^[17]用 MRS 及葡萄糖钳夹试验研究了胰岛素对 II 型糖尿病的治疗作用,结果表明 II 型糖尿病患者 IMCL 在未应用胰岛素治疗时与 IR 有关,胰岛素治疗至血糖近正常时,IMCL 增加并与胰岛素敏感性呈正相关。该研究表明胰岛素治疗刺激脂类在骨骼肌及肝脏的积聚而不影响胰岛素敏感性。2003 年 Kuhlmann 等^[18]用 7 Tesla MR 仪测定 II 型糖尿病的动物模型雄性 Zucker 鼠的 IMCL 来验证胰岛素敏感与 IMCL 的相互关系,结果表明罗格列酮(Rosiglitazone)药物治疗尽管增加体重,但是有明显的 IMCL 及肝内脂肪含量下降以及胰岛素敏感性升高作用,罗格列酮所致的胰岛素敏感性是通过将非脂肪细胞(骨骼肌、肝脏)中的脂类重新分布到脂肪组织中来改变的。

迄今为止的研究表明 II 型糖尿病患者或非糖尿病的胰岛素抵抗者骨骼肌脂类含量有增加^[11,12],骨骼肌脂肪积聚可以通过肌肉活检或 CT、MRI 扫描来进行检查,但是由于方法学的限制,无论哪种都不能单凭解剖位置来分辨 EMCL 或 IMCL。¹H-MRS 可以清楚地分辨上述两者并可以特异性的定量测定 IMCL。从特殊的细胞浆内 IMCL 紧邻线粒体的位置上来说,IMCL 比 EMCL 更高程度地影响胰岛素作用。IMCL 积聚对骨骼肌 IR 的发病机理具有独特的作用,并且其潜在的分子学机制的研究可能会对明确 IR 及 II 型糖尿病病因带来希望。

参考文献:

- [1] Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, et al. Regulation of Endogenous Fat and Carbohydrate Metabolism in Relation to Exercise Intensity and Duration[J]. Am J Physiol, 1993, 265(3 Pt 1): 380-391.
- [2] Barany M, Venkatasubramanian PN, Mok E, et al. Quantitative and Qualitative Fat Analysis in Human Leg Muscle of Neuromuscular Diseases by ¹H MR Spectroscopy in Vivo[J]. Magn Reson Med, 1989, 10(2): 210-226.
- [3] Schick F, Eismann B, Jung WI, et al. Comparison of Localized Proton NMR Signals of Skeletal Muscle and Fat Tissue in Vivo: Two Lipid Compartments in Muscle Tissue[J]. Magn Reson Med, 1993, 29(2): 158-167.
- [4] Boesch C, Slotboom J, Hoppeler H, et al. In Vivo Determination of Intra-Myocellular Lipids in Human Muscle by Means of Localized ¹H-MR-Spectroscopy[J]. Magn Reson Med, 1997, 37(4): 484-493.
- [5] Szczepaniak LS, Babcock EE, Schick F, et al. Measurement of Intracel-

- lular Triglyceride Stores by H Spectroscopy: Validation in Vivo[J]. Am J Physiol, 1999, 276(5 Pt 1): 977-989.
- [6] Brechtel K, Jacob S, Machann J, et al. Acquired Generalized Lipodystrophy (AGL): Highly Selective MR Lipid Imaging and Localized ^1H -MRS[J]. J Magn Reson Imaging, 2000, 12(2): 306-310.
- [7] Boesch C, Kreis R. Observation of Intramyocellular Lipids by ^1H -Magnetic Resonance Spectroscopy[J]. Ann N Y Acad Sci, 2000, 904(1): 25-31.
- [8] Oakes ND, Cooney GJ, Camilleri S, et al. Mechanisms of Liver and Muscle Insulin Resistance Induced by Chronic High-Fat Feeding[J]. Diabetes, 1997, 46(11): 1768-1774.
- [9] Phillips DI, Caddy S, Illic V, et al. Intramuscular Triglyceride and Muscle Insulin Sensitivity: Evidence for a Relationship in Nondiabetic Subjects[J]. Metabolism, 1996, 45(8): 947-950.
- [10] Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, et al. Skeletal Muscle Triglyceride Levels are Inversely Related to Insulin Action[J]. Diabetes, 1997, 46(6): 983-988.
- [11] Ebeling P, Essen-Gustavsson B, Tuominen JA, et al. Intramuscular Triglyceride Content is Increased in IDDM[J]. Diabetologia, 1998, 41(1): 111-115.
- [12] Krssak M, Falk Petersen K, Dresner A, et al. Intramyocellular Lipid Concentrations are Correlated with Insulin Sensitivity in Humans: a ^1H NMR Spectroscopy Study[J]. Diabetologia, 1999, 42(1): 113-116.
- [13] Virkamaki A, Korsheninnikova E, Seppala-Lindroos A, et al. Intramyocellular Lipid is Associated with Resistance to in Vivo Insulin Actions on Glucose Uptake, Antilipolysis, and Early Insulin Signaling Pathways in Human Skeletal Muscle[J]. Diabetes, 2001, 50(10): 2337-2343.
- [14] Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F, et al. Intramyocellular Triglyceride Content Is a Determinant of in Vivo Insulin Resistance in Humans: a ^1H - ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy Assessment in Offspring of Type 2 Diabetic Parents[J]. Diabetes, 1999, 48(8): 1600-1606.
- [15] Kautzky-Willer A, Krssak M, Winzer C, et al. Increased Intramyocellular Lipid Concentration Identifies Impaired Glucose Metabolism in Women with Previous Gestational Diabetes[J]. Diabetes, 2003, 52(2): 244-251.
- [16] Jacob S, Machann J, Rett K. Association of Increased Intramyocellular Lipid Content with Insulin Resistance in Lean Nondiabetic Offspring of Type 2 Diabetic Subjects[J]. Diabetes, 1999, 48(5): 1113-1119.
- [17] Anderwald C, Bernroider E, Krssak M, et al. Effects of Insulin Treatment in Type 2 Diabetic Patients on Intracellular Lipid Content in Liver and Skeletal Muscle[J]. Diabetes, 2002, 51(10): 3025-3032.
- [18] Kuhlmann J, Neumann-Haefelin C, Belz U, et al. Intramyocellular Lipid and Insulin Resistance: a Longitudinal in Vivo ^1H -Spectroscopic Study in Zucker Diabetic Fatty Rats[J]. Diabetes, 2003, 52(1): 138-144.

(收稿日期: 2004-04-08 修回日期: 2004-06-28)

欢迎订阅 2005 年《放射学实践》

《放射学实践》是由国家教育部主管, 华中科技大学同济医学院主办, 与德国合办的全国性影像学学术期刊, 由国内著名影像专家郭俊渊教授担任主编, 至今创刊已 20 周年。本刊坚持服务广大医学影像医务人员的办刊方向, 关注国内外影像医学的新进展、新动态, 全面介绍 X 线、CT、磁共振、介入放射及放射治疗、超声诊断、核医学、影像技术学等医学影像方面的新知识、新成果, 受到广大影像医师的普遍喜爱。

本刊为国家科技部中国科技论文统计源期刊、中国科学引文数据库统计源期刊, 在首届《中国学术期刊(光盘版)检索与评价数据规范》执行评优活动中, 被评为《CAJ—CD 规范》执行优秀期刊!

主要栏目: 论著、继续教育园地、研究生展版、图文讲座、本刊特稿、实验研究、影像技术学、外刊摘要、学术动态、读片追踪、病例报道、知名产品介绍、信息窗等。

本刊为月刊, 每册 8 元, 全年定价 96 元。

国内统一刊号: ISSN 1000-0313/CN 42-1208/R 邮政代号: 38-122

电话/传真: (027) 83662875 E-mail: radio@tjh.tjmu.edu.cn

编辑部地址: 430030 武汉市解放大道 1095 号 同济医院《放射学实践》编辑部