

# 磁共振波谱分析在短暂性脑缺血发作的研究

张苗, 卢洁 综述 李坤成 审校

【中图分类号】R543; R445.2 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2006)04-0409-03

短暂性脑缺血发作(transient ischemic attacks, TIA)又称小中风(mini-stroke),为常见的缺血性脑血管病之一。TIA是颈动脉或椎-基底动脉系统的短暂性脑血液供应不足,临床表现为突然发病,持续几分钟至几小时的局灶性神经功能缺失,多在24h以内完全恢复,但可反复发作。由于TIA具有高度卒中危险性,因此需要早期评价和及时治疗,但CT及MR常规检查难以发现责任病变,诊断价值有限<sup>[1,2]</sup>。磁共振波谱技术(magnetic resonance spectroscopy, MRS)能够监测细胞内代谢变化,可以在形态学改变以前早期作出诊断,近年来在TIA的应用越来越受到关注<sup>[3-5]</sup>。本文对<sup>1</sup>H MRS在TIA中的研究进展综述如下。

## MRS原理

MRS是利用核磁共振现象和化学位移作用,进行特定原子核及其化合物定量分析,是唯一能够在活体上选择性、无创测量代谢变化的神经影像技术。由于同一原子核处在不同的化合物中,其周围电子云的结构、分布和运动状态不同,所受屏蔽作用的强弱不同,而引起相同原子核在磁共振波谱中吸收信号位置的不同,其产生的自由感应衰减信号经傅立叶变换,产生位置不同的共振峰,代表不同的代谢物,这种现象就称为化学位移(chemical shift)。MRI成像为了突出反映组织 $T_1$ 、 $T_2$ 间的差异,要尽量避免化学位移现象;而MRS恰恰要利用化学位移的作用来确定代谢物的种类和含量。目前大多使用<sup>1</sup>H-MRS,因为其信号强,能检测多种重要代谢物,测量的脑内化合物主要有N-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)、胆碱复合物(choline-containing compounds, Cho)、乳酸(lactic acid, Lac)、肌酸(creatine, Cr)等。MRS的定位技术分为单体素MRS、多体素MRS和化学位移成像(chemical shift imaging, CSI)<sup>[3]</sup>。

## MRS在TIA的研究现状

### 1. MRS兴趣区(volume of interest, VOI)的选择

TIA患者表现为一过性的脑缺血发作,当血管痉挛缓解、侧支循环开放或微栓子崩解时,脑血流即恢复正常,或者即使低灌注持续存在但尚不足以发生脑梗死,因此CT和MRI常规检查通常无异常发现。用MRS评价TIA患者的脑代谢改变时,大多选择半卵圆中心层面作为感兴趣区(VOI),因为半卵圆中心位于分水岭区的深部,为多条小动脉末端供血区之间的边缘带,易受到脑血流灌注不足的影响,常最早发生缺血性损伤,

而且没有灰质、皮下脂肪及颅骨结构的影响,适合进行精确的波谱分析<sup>[6,7]</sup>。

### 2. TIA患者脑内主要代谢物改变

NAA:主要包括N-乙酰天门冬氨酸(NAA)及少许N-乙酰天门冬氨酸-谷氨酸(NAAG),位于2.02 ppm,正常<sup>1</sup>H-MRS中NAA峰最高,主要存在于神经元及其轴索,是公认的神经元标志物。当神经元脱失或能量代谢障碍时,NAA浓度下降,脑梗死灶NAA较正常明显降低<sup>[8]</sup>。有关TIA的NAA浓度变化,文献报道不一。Rutgers等<sup>[9]</sup>对颈内动脉闭塞引起的TIA患者进行MRS研究,结果显示虽然受累大脑半球NAA下降没有脑梗死患者显著,但与健康对照组比较仍有明显降低;此外发作后6个月、6~12个月以及12~18个月后随访,显示有NAA逐渐恢复到正常水平的趋势。由于神经元是不能再生的,因此可以认为TIA患者这种可逆性的NAA浓度下降并不完全是神经元缺失导致,可能是由于轴突数量的改变或者线粒体机能失调造成,为一种功能性的改变,经过有效的临床干预或者侧支循环的建立,这种机能失调是可恢复的。此外研究发现NAA降低的脑组织会反复发生脑缺血,因此这类患者具有高度卒中危险性<sup>[10]</sup>。但Giroud等<sup>[11]</sup>报道TIA患者脑内NAA没有显著降低。这种结果的差异可能与患者的选择有关,代谢的改变与长期脑血流灌注不足或血管反应性降低有关,而首次发生TIA的患者,其短暂的、一过性的脑灌注降低尚不足以影响神经元的数量和功能。但无论TIA患者NAA浓度是否明显降低,均与脑梗死的改变有显著差异,因为脑梗死导致细胞含量减少,巨噬细胞吞噬死亡的神经细胞及胶质细胞增生,NAA明显降低,而且一周内呈持续下降趋势,提示神经元损伤为进行性<sup>[12,13]</sup>;而TIA患者NAA表现为轻度下降或正常,提示可能是由于神经元功能失调所致。

Cho:Cho波峰出现于3.2 ppm,它包括甘油磷酸胆碱、磷酸胆碱和磷脂酰胆碱,反映脑内总胆碱的贮藏量。Cho是细胞膜磷脂代谢的一个组成成分并反应膜的更新,是乙酰胆碱和磷脂酰胆碱的前体,前者是重要的神经递质,影响记忆、认知和精神状态,后者参与构成细胞膜。Bisschops等<sup>[6]</sup>对44例临床确诊TIA患者进行MRS研究,结果显示脑血流灌注减低的脑组织Cho含量升高, Van der Grond等<sup>[14]</sup>也有相同的发现,认为Cho升高与乙酰胆碱代谢无关,而是由磷脂代谢改变引起,因为虽然Cho同时参与合成磷脂和乙酰胆碱,但由于乙酰胆碱常储存于膜性的囊泡中,缺血组织内含量降低,MRS常常检测不到,而膜性成分降解释放大量的自由磷脂酰胆碱,缺血时磷脂破坏增加和/或合成减少可能是Cho升高的主要原因。此外,Bisschops等<sup>[6,14]</sup>还发现TIA患者Cho升高,但NAA浓度没有异常,提示神经元的功能尚未受累,而且以视网膜缺血为首发症状的患

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院医学影像学部放射科

作者简介:张苗(1976-),女,河北唐山人,硕士研究生,主要从事中枢神经影像工作。

基金项目:北京市优秀人才培养资助项目(20042D0501809)

者没有代谢异常。

Lac: Lac峰由两个独特的共振峰组成,称为双重线,出现于1.32 ppm。正常情况下脑内Lac水平较低,波谱分析并不能发现Lac峰。Lac的存在提示正常细胞内氧化呼吸抑制而无氧糖酵解加强,因此对缺血缺氧性疾病的诊断有重要意义。Lac是早期脑梗死(<24 h)的敏感指标,研究表明脑血流量(CBF)<20 ml/(min·100 g)组织,Lac即升高<sup>[15]</sup>。脑梗死最初24~48 h Lac升高与无氧代谢有关,而晚期是由于梗死灶小胶质细胞和巨噬细胞浸润所致。TIA患者尚未形成梗死灶,Lac升高是由于该区域脑灌注不足引起的无氧糖酵解所致。Bakker等<sup>[4]</sup>研究发现TIA患者的认知损害与乳酸的出现密切相关。乳酸对短暂时、局灶性低灌注非常敏感,在低灌注引起的代谢改变尚不足以发生脑梗死时,即可检测到Lac峰。因此,TIA患者T<sub>2</sub>WI和DWI上均无异常发现,但MRS出现Lac峰时,提示该区域灌注降低,容易发展为脑梗死。脑梗死时Lac一般出现在急性期,6个月或更长时间后侧支循环建立,其含量会缓慢下降。但Rutgers等<sup>[9]</sup>对TIA患者脑代谢改变进行纵向研究时,仅发现NAA和Cho有恢复正常趋势,并未发现Lac含量随时间的变化,其原因有待于进一步研究。

Cr: Cr峰见于3.03 ppm,包括肌酸和磷酸肌酸。Cr作为高能磷酸化的储备以及ATP和ADP的缓冲剂,对维持脑细胞中的能量依赖系统发挥作用,能够直接反映能量代谢情况。在正常波谱中,Cr峰紧邻Cho峰的右侧,为第3高峰。Cr值一般不会随病理变化而变化,所以临床上通常作为参考值,对代谢信号强度进行标准化。但梗死灶内高能磷酸代谢物减少,肌酸和磷酸肌酸的总含量降低,Cr下降。TIA患者尚未发生脑梗死,因此目前研究认为可以用Cr作为参考值<sup>[14]</sup>。

### MRS与PET的比较

目前除MRS以外,用于评价TIA脑代谢的影像学方法还有正电子发射断层摄影(positron emission tomography, PET)。PET是一种反映脑功能状态的核素断层显像技术,能够对缺血灶的脑血流量、脑氧代谢和组织氧分压进行动态检测。Tsuchida等<sup>[16]</sup>分别用PET和MRS对TIA患者进行了脑代谢分析,结果表明缺血脑组织NAA/Cr与PET的rCMO<sub>2</sub>(局部脑氧代谢)和rCBF(局部脑血流)呈明显正相关,Cho/Cr与rOEF(局部氧摄取分数)也呈正相关。由于PET检查费用极其昂贵,且空间分辨率较低,操作复杂,检查时间长,难以临床常规应用,更不适用于急诊检查,而MRS检查方便、快捷、能够提供更多的代谢信息。

### MRS的应用价值与发展前景

神经影像学的飞速发展,对以往认为影像学没有异常的TIA有了新认识<sup>[17,18]</sup>。但目前国内MRS技术对TIA的研究尚属空白,国外也仅见少量报道,且结论不一。由于脑内代谢产物变化在脑缺血组织出现形态学改变前就存在,且代谢异常区往往为发生脑梗死的高危区域,因此,MRS能够早期发现脑缺血,使神经影像学从对超急性期脑梗死的研究提前到了TIA

阶段,对更有效的降低脑梗死的发生率有重要价值。MRS的不足之处在于检查时间相对较长,不适于高龄和体弱患者,且该技术对检查设备要求较高,限制了其在临床上的推广应用,目前还处于研究阶段。但随着MRS技术的不断发展,加上软件和设备的不断更新,我们有理由相信,MRS技术在TIA的研究和临床应用前景必将愈来愈广阔。

### 参考文献:

- [1] Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, et al. Transient Ischemic Attacks are More than "Ministrokes"[J]. *Stroke*, 2004, 35(11): 2453-2458.
- [2] Nguyen-Huynh MN, Johnston SC. Transient Ischemic Attack: a Neurologic Emergency[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2005, 5(1): 13-20.
- [3] Gujar SK, Maheshwari S, Bjorkman-Burtscher I, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy [J]. *J Neuroophthalmol*, 2005, 25(3): 217-226.
- [4] Bakker FC, Klijn CJ, Jennekens-Schinkel A, et al. Cognitive Impairment is Related to Cerebral Lactate in Patients with Carotid Artery Occlusion and Ipsilateral Transient Ischemic Attacks[J]. *Stroke*, 2003, 34(6): 1419-1424.
- [5] Kim GE, Lee JH, Cho YP. Can Carotid Endarterectomy Improve Metabolic Status in Patients with Asymptomatic Internal Carotid Artery Flow Lesion? Studies with Localized in Vivo Proton Magnetic Resonance Spectroscopy[J]. *J Vasc Surg*, 2002, 36(3): 559-564.
- [6] Bisschops RH, Kappelle LJ, Mali WP, et al. Hemodynamic and Metabolic Changes in Transient Ischemic Attack Patients: a Magnetic Resonance Angiography and <sup>1</sup>H-magnetic Resonance Spectroscopy Study Performed within 3 Days of Onset of a Transient Ischemic Attack[J]. *Stroke*, 2002, 33(1): 110-115.
- [7] Klijn CJ, Kappelle LJ, van der Grond J, et al. Magnetic Resonance Techniques for the Identification of Patients with Symptomatic Carotid artery Occlusion at High Risk of Cerebral Ischemic Events [J]. *Stroke*, 2000, 31(12): 3001-3007.
- [8] Chu WJ, Mason GF, Pan JW, et al. Regional Cerebral Blood Flow and Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging Findings in Diasthesis from Stroke[J]. *Stroke*, 2002, 33(5): 1243-1248.
- [9] Rutgers DR, Klijn CJ, Kappelle LJ, et al. Cerebral Metabolic Changes in Patients with a Symptomatic Occlusion of the Internal Carotid Artery: a Longitudinal <sup>1</sup>H Magnetic Resonance Spectroscopy Study[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2000, 11(3): 279-286.
- [10] Rutgers DR, van Osch MJ, Kappelle LJ, et al. Cerebral Hemodynamics and Metabolism in Patients with Symptomatic Occlusion of the Internal Carotid Artery[J]. *Stroke*, 2003, 34(3): 648-652.
- [11] Giroud M, Walker P, Guy F, et al. Cerebral Metabolism after Transient Ischemic Attack: a <sup>1</sup>H MR Spectroscopy Study[J]. *Neurol Res*, 1999, 21(6): 563-565.
- [12] Saunders DE. MR Spectroscopy in Stroke[J]. *Br Med Bull*, 2000, 56(2): 334-345.
- [13] Walker PM, Ben Salem D, Lalande A, et al. Time Course of NAA T<sub>2</sub> and ADC(w) in Ischaemic Stroke Patients: <sup>1</sup>H MRS Imaging and Diffusion-weighted MRI[J]. *J Neurol Sci*, 2004, 220(1-2): 23-28.

- [14] Van der Grond J, Balm R, Kappelle LJ. Cerebral Metabolism of Patients with Stenosis or Occlusion of the Internal Carotid Artery: a  $^1\text{H}$  MR Spectroscopic Imaging Study[J]. Stroke, 1995, 26(5):822-828.
- [15] Beauchamp NJ Jr, Barker PB, Wang PY, et al. Imaging of Acute Cerebral Ischemic[J]. Radiology, 1999, 212(2):307-324.
- [16] Tsuchida C, Kimura H, Sadato N, et al. Evaluation of Brain Metabolism in Steno-occlusive Carotid Artery Disease by Proton MR Spec-

- troscopy: a Correlative Study with Oxygen Metabolism by PET[J]. J Nucl Med, 2000, 41(8):1357-1362.
- [17] Saver JL, Kidwell C. Neuroimaging in TIAs. Neurology, 2004, 62(8 Suppl 6):S22-25.
- [18] Sherman DG. Reconsideration of TIA Diagnostic Criteria[J]. Neurology, 2004, 62(8 Suppl 6):S20-21.

(收稿日期:2005-10-25 修回日期:2005-12-22)

## · 病例报道 ·

# 石骨症一例

吴笋

【中图分类号】R814.4; R681 【文献标识码】D 【文章编号】1000-0313(2006)04-0411-01

**病例资料** 患者,男,10岁。因轻伤至右腕关节肿胀、疼痛,遂来院就诊。查体:右腕皮肤瘀斑,表皮尚完整,腕关节运动障碍,未出现明显畸形及异常活动,浅表淋巴结未及。夜尿多,有尿失禁史。

X线检查:摄取右腕关节正侧位,继而对摄左腕关节、双膝关节、胸腰椎侧位、骨盆正位片。X线表现:右桡骨干骺端多条平行的横行浓密带,右桡骨远段骨折(图1),未见明显移位,右腕骨呈一致性骨密度增高,双膝关节、左腕关节诸构成骨及骺板骨质呈普遍性密度增高,皮质增厚,骨纹增粗,髓腔模糊(图2),双侧股骨远端见浓白的线条状骨影同正常骨质相间,在髌骨可见与髌嵴平行的同心弧状排列的浓白骨影(图3), $\text{Th}_2\sim\text{L}_5$ 椎体上下缘特别致密,夹以正常骨质呈“夹心椎”改变(图4),股骨近端干骺部,浓白线呈横行排列。X线诊断为石骨症。

**实验室检查:**血常规 WBC  $4.1 \times 10^9/\text{l}$ 、Hb 9.8 g/l、PLT  $10 \times 10^9/\text{l}$ ,血沉 2 mm/h。B超检查:肝脾轻度增大。遗传病学调查:患者父母、祖母均健在,否认有石骨症家庭史,其祖父死于脑溢血。

**讨论** 石骨症(osteopetrosis)又名 Albers-Schonberg 病、大理石骨、泛发性脆性骨硬化症、粉笔样骨等<sup>[1]</sup>,是一种少见的普遍性骨质硬化性病。发生年龄 1~15 岁,可有家族史,本病由于正常的破骨吸收活动减弱,使钙化的软骨和骨样组织不能被正常组织所代替而发生蓄积,致骨质明显硬化而变脆。髓腔缩小甚至闭塞,造成贫血,髓外的造血器官如脾、肝、淋巴结均可继发性增大。临床分为两型:①轻型为常染色体显性遗传,症状出现较晚亦较轻,常在轻伤下发生骨折。可有轻度贫血,牙齿发育不良,视、听觉缺陷等;②重型为常染色体隐性遗传,症状出现早且严重。发育迟缓,身材矮小,贫血较重,白细胞和血小板也减少,肝、脾和淋巴结常肿大。智力减退,视神经萎缩和其他颅神经异常,齿发育不良。X线表现主要为骨硬化、成型异常、骨中骨。髌骨翼和椎体有特征性改变。髌骨的致密带与髌嵴平行,呈同心弧排列,形如年轮。脊柱的

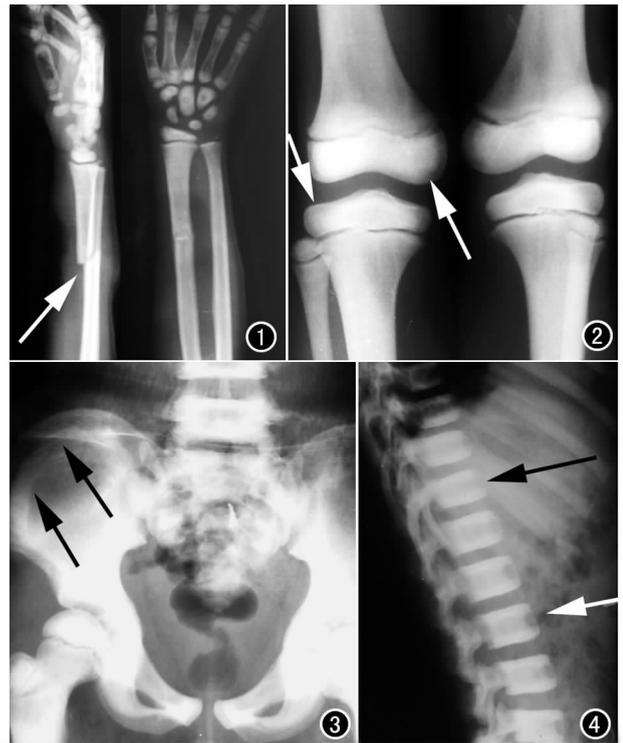


图1 右桡骨干骺端见多条平行的横行浓密带,桡骨远端在轻伤下骨折(箭)。图2 双膝关节诸骨广泛硬化,骨结构不能分辨(箭)。图3 髌骨的致密带与髌嵴平行,呈同心弧排列(箭)。图4 各椎骨呈“夹心椎”改变(箭)。

所有椎体上下缘增厚致密,中间夹以松质骨,称“夹心椎”。肋骨骨皮质显著增厚,锁骨、肩胛骨也有同样改变。颅底骨致密增厚,尤以蝶骨体明显。“骨中骨”是本病特征性表现之一。

石骨症主要须与骨密度普遍性增高的疾病相鉴别,需与氟骨症、原发性骨髓硬化症,少数多发性硬化型骨髓瘤、慢性白血病、致密骨炎、对称出现的骨纤维异常增生症、慢性铅中毒、骨斑点症、肥大性骨关节病相鉴别。

### 参考文献:

- [1] 陈焯贤.实用放射学[M].北京:人民卫生出版社,1998.858-859.

(收稿日期:2005-05-20 修回日期:2005-09-20)

作者单位:448000 湖北,荆门市第二人民医院放射科

作者简介:吴笋(1969—),男,湖北荆门人,主治医师,主要从事放射诊断和介入工作。