

## 放射性脑损伤的磁共振波谱研究进展

宋琼 综述 夏黎明 审校

【中图分类号】R445.2 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2006)04-0414-02

磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是基于核磁共振的原理发展起来的,因其可对脑组织内各种代谢物的化学浓度进行体外测量,现已成为一种重要的无创性检测活体组织的生化特性及代谢变化的诊断工具。目前,国内外MRS的功能研究已成为热点<sup>[1]</sup>,但在放射性脑损伤研究领域,MRS研究还处于初步阶段,放射性脑损伤作为一种继发性损害,在临床工作中严重地影响了原发疾病的疗效及患者的生活质量,且其临床诊断主要依靠影像学的发现,而传统的MRI对其诊断有限,参阅国内外有关的研究,现对放射性脑损伤的MRS研究做一个系统地回顾。

## 颅脑波谱内主要代谢物及其意义

N-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl aspartate, NAA)是最高峰,位于2.02 ppm处,NAA是神经元的标志物,由神经元的线粒体产生,代表脑的发育成熟程度,与轴突、树突及突触联系的功能有关<sup>[2]</sup>。

胆碱(Choline, Cho)是出现在3.2 ppm的峰,它代表的是含胆碱的复合物,包括胆碱、磷酸胆碱、甘油磷酸胆碱等胆碱化合物,与磷脂的合成分解和髓鞘的形成有关,存在于神经元和胶质细胞内,但以胶质细胞内含量较多<sup>[3]</sup>。

肌酸(Creatine, Cr)包括肌酸和磷酸肌酸,位于3.0 ppm处,是能量储存利用的主要代谢物,因为两者的共振峰是重叠的,且在酸的作用下互相转化,总量相对恒定,而且在病理状态下变化较少<sup>[4]</sup>,所以通常将其作为内标准来比较变动较大的NAA和Cho值。

乳酸(Lactate, Lac)在1.33 ppm处显示为双峰,正常脑组织的MRS难以见到,Lac的出现常常表示有氧磷酸化的中断及无氧糖酵解的开始,它的水平代表了细胞内外物质代谢速率和清除率,坏死或囊变区的清除率下降可提高乳酸水平,Lac升高见于缺氧、缺血、线粒体功能障碍和一些肿瘤<sup>[5]</sup>。

脂质(Lipids)在0.9~1.5 ppm之间的峰,活检指出脂质相对应于坏死区域,它也是高级别肿瘤的组织学特征,与细胞破裂所释放的膜磷脂以及坏死碎片相关<sup>[5]</sup>。

## MRS对放射性脑损伤与肿瘤复发的鉴别

原发肿瘤放疗后在原发部位出现新生物并且有强化,这给诊断和治疗带来了困惑,传统的MRI无法鉴别是肿瘤复发还是放射性坏死,MRS可通过对不同代谢物的测定来对两者进行

鉴别<sup>[6]</sup>,两种病变的NAA、Cho、Cr都可降低,一些研究表明Cho值在肿瘤复发中升高,而在放射性脑损伤中降低<sup>[7,8]</sup>,但是在晚期严重坏死的放射性损伤中,Cho值也显著较高<sup>[8,9]</sup>,同时,在早期放射性损伤时,Cho值也可以升高<sup>[10]</sup>,所以研究表明脑组织内主要的3种代谢物NAA、Cho、Cr之间比值在鉴别两者上仍较困难,Kimihisa<sup>[10]</sup>通过与放疗对侧正常的大脑半球相同区域脑组织比较,发现放射性脑损伤各代谢物比值与对侧正常组织比较接近,而肿瘤复发者的各比值明显低于对侧,由此可推断,放射线对放射野外区域仍有些影响。最具显著性差异的指标是NAA/Cho,NAA/Cho在放射性脑损伤中明显升高,另一个鉴别点为Lipids峰,它可在放射性脑损伤中出现<sup>[8,10]</sup>,而肿瘤复发中不可见。但Lac峰则多在肿瘤复发灶中见到。

## 放射性脑损伤不同进程的MRS研究

## 1. 放射性脑损伤的临床分期及主要病理

临床上将放射性脑损伤按起病时间分为3期<sup>[11,12]</sup>。①急性反应期:放疗结束后3个月内甚至更短,病理上为血管周围渗出及炎性细胞浸润,此期可完全逆转;②早期延迟反应期:主要发生在放疗后3~6个月表现为短暂的脱髓鞘改变。激素治疗有协助恢复的功能,但病理进程不能逆转,严重者可进展到昏迷甚至死亡;③晚期延迟反应期:发生于放疗后6个月到数年,可能为毛细血管上皮细胞和少突胶质细胞的损害,病理为放射性坏死,可表现为局部脑坏死或弥散性脑损伤,在CT或MRI上表现为肿块、周围水肿及血脑屏障破坏。这种分期在临床上界限并不明确。

## 2. MRS的表现

目前的研究显示MRS在检测放射性脑损伤有更高的敏感性,放疗后在常规MRI上表现不明显的病灶,可以在MRS显出异常<sup>[10,13,14]</sup>,有研究对1例肾腺癌脑转移患者放疗前后的5、7、21、35、70、135、160天分别进行了相同区域MRS扫描,可见NAA/Cho发生变化在35天,70天达到最低值,3个月后开始恢复至正常<sup>[14]</sup>。还有一个评价接受全脑姑息放疗的肺癌患者研究中,患者的细微精神状态评估完全正常时,MRS显示全脑的NAA水平下降。研究表明在放射性脑损伤中,NAA下降是最先出现的指标<sup>[10,14,15]</sup>,示早期神经元细胞较胶质细胞对放射线敏感,发生机制可能为神经元暂时的代谢功能障碍。还有研究发现接受累计剂量20~30Gy后4个月后NAA/Cho、NAA/Cr显著下降至最低点<sup>[14,16]</sup>,同时伴有短暂的Cho值升高<sup>[14,15]</sup>,随后NAA/Cho、NAA/Cr比值开始回升,8个月后可恢复正常,但仍有部分患者的比值却一直处于下降状态,原因不明。Cho信号与细胞膜的生物合成相关,放疗后Cho值升高途径还不清楚,因为神经轴突周围神经鞘富含Cho,假定放疗可破坏膜磷

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科

作者简介:宋琼(1976—),女,湖北武穴人,硕士,主要从事磁共振影像诊断研究工作。

脂,则可导致水溶性的磷酸胆碱成分增加,因此,有学者<sup>[14]</sup>认为 Cho 的增加应归于有活性的磷酸胆碱的增加,因此在早期可有短暂的 Cho 值增加。

在晚期延迟反应期的 NAA/Cho 和 NAA/Cr 较正常组织明显降低,主要为 NAA 的减少,反映了此区的神经元的丢失及神经元的功能障碍<sup>[9,10,17]</sup>,Cho 值并没有明显的变化,除了脑组织严重坏死区的 Cho 值有明显增高<sup>[9]</sup>,而且在坏死严重区域可有 Lac 峰的出现,其发生机制可能是局部缺血缺氧所致<sup>[10]</sup>。有动物实验示短期内脑组织接受大剂量的放射线照射,NAA/Cr 和 Cho/Cr 值在一周内显著下降,NAA/Cho 值明显升高,在 6 个月内各比值呈特征性的变化,1 个月后可在 T<sub>2</sub> 上呈高信号区域的范围明显减少,且 NAA、Cho 值有所回升,在 1~6 个月内,NAA/Cr 值呈缓慢下降趋势,而 Cho/Cr 值呈缓慢上升趋势,但总的代谢物均低于正常水平,且 6 个月后可见 Lip 峰,各个时间段均未见有 Lac 峰<sup>[18]</sup>。另有动物实验单次 50Gy 剂量的照射,9 个月后可见有 T<sub>2</sub> 上可见有高信号,且 NAA/Cho 和 NAA/Cr 值均较对侧正常脑组织低,而 Cho/Cr 无明显区别,无 Lac 峰。有研究发现接受放疗后 9 个月,NAA/Cr 明显降低,Lac 和 Lip 也明显可见,且跟吸收剂量无明显相关性,并且 Lac/NAA>2.0 显示预后更差<sup>[19]</sup>。有个案报道<sup>[20]</sup>在放疗 7 年后,虽然常规 MRI 上脑组织无明显异常信号,但 Cho 异常升高,NAA 降低,Lac 升高。

综上所述,放射性脑损伤的 MRS 表现较为复杂,接受剂量和放疗模式的不同导致代谢物发生改变的时间不一,但主要是三大代谢物的改变,NAA 改变最早最为明显,且下降趋势最快,因此,也成了早期对放射性脑损伤的主要观测指标,Cho 的改变比较复杂,什么时候出现,持续多长时间,早期和晚期出现的程度都还需要进一步研究。同时,通过 MRS 可观测放射性脑损伤的恢复过程,且其恢复程度与损伤程度有明显相关性。

#### 参考文献:

- [1] Gujar SK, Maheshwari S, Bjorkman-Burtscher I, et al. Magnetic resonance spectroscopy[J]. J Neuroophthalmol, 2005, 25(3): 217-226.
- [2] Tong Z, Yamaki T, Harada K, et al. In Vivo Quantification of the Metabolites in Normal Brain and Brain Tumors by Proton MR Spectroscopy Using Water as an Internal Standard[J]. Magn Reson Imaging, 2004, 22(7): 1017-1024.
- [3] Vikhoff-Baaz B, Malmgren K, Jonsson L, et al. Lateralisation with Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging in Temporal Lobe Epilepsy: An Evaluation of Visual and Region of Interest Analysis of Metabolite Concentration Images [J]. Neuroradiology, 2001, 43(9): 721-727.
- [4] Vermathen P, Capizzano AA, Maudsley AA. Administration and <sup>1</sup>H-MRS Detection of Histidine in Human Brain: Application to in Vivo pH Measurement[J]. Magn Reson Med, 2000, 43(5): 665-675.
- [5] Howe FA, Opstad KS. <sup>1</sup>H MR Spectroscopy of Brain Tumours and Masses[J]. NMR Biomed, 2003, 16(3): 123-131.
- [6] Herminghaus S, Dierks T, Pilatus U, et al. Determination of Histopathological Tumor Grade in Neuroepithelial Brain Tumors by Using Spectral Pattern Analysis of in Vivo Spectroscopic Data [J]. J Neurosurg, 2003, 98(1): 74-81.
- [7] Taylor JS, Langston JW, Reddick WE, et al. Clinical Value of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy for Differentiating Recurrent or Residual Brain Tumor from Delayed Cerebral Necrosis [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996, 36(5): 1251-1261.
- [8] Schlemmer HP, Bachert P, Herfarth KK, et al. Proton MR Spectroscopic Evaluation of Suspicious Brain Lesions after Stereotactic Radiotherapy[J]. AJNR, 2001, 22(7): 1316-1324.
- [9] Chan YL, Yeung DK, Leung SF, et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of Late Delayed Radiation-induced Injury of the Brain[J]. J Magn Reson Imaging, 1999, 10(2): 130-137.
- [10] Kinoshita K, Tada E, Matsumoto K, et al. Proton MR Spectroscopy of Delayed Cerebral Radiation in Monkeys and Humans after Brachytherapy[J]. AJNR, 1997, 18(9): 1753-1761.
- [11] 洪明晃, 郭翔. 鼻咽癌[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003. 255-257.
- [12] New P. Radiation Injury to the Nervous System[J]. Curr Opin Neurol, 2001, 14(6): 725-734.
- [13] Movsas B, Li BS, Babb JS, et al. Quantifying Radiation Therapy-induced Brain Injury with Whole-brain Proton MR Spectroscopy: Initial Observations[J]. Radiology, 2001, 221(2): 327-331.
- [14] Esteve F, Rubin C, Grand S, et al. Transient Metabolic Changes Observed with Proton MR Spectroscopy in Normal Human Brain after Radiation Therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 15, 40(2): 279-286.
- [15] 沈海林, 沈纪芳, 秦颂兵, 等. 大鼠全脑照射后早期放射性脑损伤的磁共振波谱与病理对照研究[J]. 江苏医药杂志, 2005, 24(9): 818-823.
- [16] Szigety SK, Allen PS, Huyser-Wierenga D, et al. The Effect of Radiation on Normal Human CNS as Detected by NMR Spectroscopy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993, 25(4): 695-701
- [17] 张雪林, 蒋猛, 邱士军, 等. 鼻咽癌放疗后放射性脑病的<sup>1</sup>H-MR 波谱研究[J]. 中华放射学杂志, 2003, 38(6): 570-574.
- [18] Yousem DM, Lenkinski RE, Evans S, et al. Proton MR Spectroscopy of Experimental Radiation-induced White Matter Injury[J]. J Comput Assist Tomogr, 1992, 16(4): 543-548.
- [19] Rutkowski T, Tarnawski R, Sokol M, et al. <sup>1</sup>H-MR Spectroscopy of Normal Brain Tissue before and after Postoperative Radiotherapy because of Primary Brain Tumors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 56(5): 1381-1389.
- [20] Rumpel H, Ho GL, Chan LL, et al. Concomitant Diminishing Magnetization-transfer Effect and Increasing Choline Level in Radiation-induced Temporal-lobe Changes [J]. Australas Radiol, 2002, 46(3): 340-344.

(收稿日期: 2006-02-26)