

磁共振波谱技术在代谢综合征研究中的应用

王南, 漆剑频

【中图分类号】R445.2 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2009)04-0452-03

高热卡饮食和久坐的生活方式,使得肥胖、2 型糖尿病、高血脂及高血压等慢性代谢性疾病的患病率显著增加,临床上把这些代谢异常称之为代谢综合征(metabolic syndrome, MS)^[1]。MS 的发病机制很复杂,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)在其发生发展中起着重要的作用,而糖类及脂质代谢异常是该疾病的核心所在。作为一个症候群,MS 会累及人体的多个重要器官,主要包括心脏、肝脏、胰腺、肾脏、骨骼肌等,由于代谢异常,糖类和脂质过度积聚于上述器官内,随后出现的炎性改变会导致器官正常细胞的坏死,进而出现器官的功能性及器质性损害,比如脂肪性肝炎、肝硬化、糖尿病心肌病等。因而,了解糖类和脂质的代谢过程及在各个器官的异常积聚情况必然是研究 MS 的重点。而在上述研究过程中,磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)技术正在扮演越来越重要的角色。MRS 是利用磁共振现象和化学位移作用对特定原子核及其化合物进行定量分析的方法。它可以无创、直接、准确、可重复地测定细胞内糖脂代谢产物浓度,而这些是常规穿刺活检技术无法实现的。因此,自 20 世纪 80 年代起,国外学者开始使用 MRS 研究人体内脂质及糖类代谢过程,及其与 MS 之间的联系,而国内相应的研究才刚刚起步。因此有必要对 MRS 在代谢综合征研究中的应用做一了解。目前,应用于代谢综合征研究的 MRS 包括磁共振氢谱(proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS)、磷谱(phosphorus³¹ magnetic resonance spectroscopy, ³¹P-MRS)及碳谱(carbon¹³ magnetic resonance spectroscopy, ¹³C-MRS),而研究涉及到的主要器官包括心脏、肝脏和骨骼肌。本文将对不同磁共振波谱在 MS 研究中的应用作一介绍。

1. ¹H-MRS

¹H 是组成人体最主要的成分,因而针对¹H-MRS 的研究开展最早并且进入了临床应用。在有关 MS 的研究中,¹H-MRS 的应用也较早,目前集中在对细胞内脂肪的定量研究中。

在¹H-MRS 应用过程中,主要涉及到激励回波探测序列(stimulated-echo acquisition mode, STEAM)和点分辨自旋回波序列(point resolved spectroscopy, PRESS)两种定位技术。其中,STEAM 序列是由 3 个互相垂直的选择性 90°射频脉冲(radio frequency pulse, RF)分别激励 3 个互相垂直的层面,产生一个刺激回波,最后获取三者交叉部分的信号而完成。该序列 TE 较短(TE 常为 20~30 ms),对 T₂ 弛豫较敏感,适用于观察肌醇(myo-inositol, MI)和脂质(lipid, Lip)等短 T₂ 的代谢物。

但该序列信噪比较低,对运动敏感^[2]。PRESS 序列是用 2 个 180°RF 和 1 个 90°RF 产生 1 个自旋回波从而选择感兴趣区。断层选择性 90°RF 后跟随 2 个断层选择性 180°射频脉冲。由 90°RF 激发后,磁化强度保持在 XY 平面内直到数据采集。此序列的 TE 一般较长(TE 常为 135~270 ms),故信噪比较高,并且扫描时间较短^[3]。相比之下,PRESS 序列更适合针对脂肪的研究^[4]。

最早在体应用¹H-MRS 检测脂肪含量的研究是由 Narayana 等完成的^[5],他们使用 STEAM 序列,对 2 例先天性线粒体疾病患者的腓肠肌进行检测,发现受检部位中性脂肪含量明显偏低,与受检者存在脂肪酸代谢缺陷的情况相符合,也证明¹H-MRS 在体检测脂肪含量是可行的。但直到 1999 年,¹H-MRS 检测脂肪含量的应用研究才取得进一步的成果。Szczepaniak 等^[6]使用 PRESS 序列,结合动物模型及组织活检,对人体的腓肠肌、胫骨前肌及肝脏脂肪进行检测,在获得的谱线图上,将细胞内甘油三酯定位于 1.4 ppm 处,而细胞外甘油三酯则位于 1.6 ppm 处,从而证明使用¹H-MRS 可以对细胞内\外的脂肪进行区分。这一进展为深入研究细胞内脂肪在 MS 发生与发展过程中的作用提供了有力的技术支持,有关 MS 与细胞内脂肪代谢的研究也随之逐步开展。当前,这些研究主要集中在对骨骼肌、肝脏和心肌脂肪含量的测定。结果表明,存在 IR 的受试者肝脏及骨骼肌细胞内脂肪含量明显升高,且两者间存在显著的相关性^[7-9]。这种非脂肪组织的细胞内脂肪过度沉积,脂质过氧化产生氧化应激不仅在 MS 的发病中起着重要作用,而且与细胞凋亡密切相关。其中,心肌脂肪的¹H-MRS 研究开展的很少,这是由于心脏持续搏动,而 MRS 扫描需要靶器官处于静止状态而造成的。但从 2003 年起,通过同时使用心电和呼吸门控,实现了对室间隔心肌脂肪含量的测定。随后的研究发现,48 h 内过量摄入高脂饮食,就可以导致受试者心肌脂肪含量明显升高。同时,心肌脂肪含量会随着体重指数的升高而增加^[10-12]。国内学者通过对 10 例离体心脏同一部位¹H-MRS 扫描与病理切片的对照研究,证实¹H-MRS 扫描获得的心肌脂肪含量与病理切片中出现脂肪变性的心肌细胞数量呈显著正相关^[13]。因此,通过¹H-MRS 获得的心肌脂肪含量可以真实反映心肌脂肪变性的程度。上述研究为¹H-MRS 的应用开创了全新的领域。

2. ³¹P-MRS

由于能量代谢过程中有多种含磷物质参与,在有关 MS 的研究中,使用³¹P-MRS 获得的谱线图中与代谢有关的物质峰有多个,主要包括三磷酸腺苷、磷酸肌酸、无机磷酸盐、磷酸二酯、6-磷酸葡萄糖等^[14,15]。由于在穿刺活检获得组织时,糖原会水解为 6-磷酸葡萄糖,因此不能准确检测细胞内糖原和 6-磷酸葡

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:王南(1974—),男,湖北人,硕士,主治医师,主要从事医学影像及介入放射学临床工作。

葡萄糖的浓度,而 ^{31}P -MRS很好地避开了这一问题^[16-18]。

^{31}P -MRS 涉及到的定位技术主要包括深部分辨表面线圈波谱(depth-resolved surface coil spectroscopy, DRESS)及在体成像选择波谱(image selected in vivo spectroscopy, ISIS)。

DRESS 序列是一种简单的一维 MRS 定位方法。利用 90° 选择性脉冲及梯度磁场激发平行于表面线圈的一定厚度的单一层面,层内组织的敏感性由表面线圈的空间特性决定。该方法加上水抑制技术已被成功的用于临床在体 MRS 的研究中,但是该方法是一维定位技术,仅用于定位要求较低的 MRS 中。ISIS 序列采用选择性脉冲及梯度磁场的 MRS 定位方法,在 90° 脉冲激发之前,在三个方向分别施加 180° 反转脉冲,用于 VOI 的定位。信号来自整个组织体。可直接在常规磁共振图像上进行定位,且位置、形状及大小都可变,可定义一维、二维、三维敏感体。该技术对运动伪影比较敏感,扫描时间较长,但是 VOI 较大、定位准确,可得到信噪比较高的波谱,是目前常规临床使用的 MRS 单体素定位技术之一。

自 20 世纪 80 年代后期开始,研究者陆续使用 ^{31}P -MRS 研究不同状态下(包括线粒体疾病、心功能衰竭、慢性阻塞性肺病、肌营养不良及减肥治疗等)骨骼肌细胞线粒体的功能及骨骼肌细胞的糖代谢过程^[5,17,19-22]。而 ^{31}P -MRS 在 MS 研究中的应用则是在 20 世纪 90 年代开始。

曾有理论认为,糖原合成最后阶段存在缺陷是 2 型糖尿病患者出现 IR 的原因,但通过使用 ^{31}P -MRS 监测糖原合成中间产物 6-磷酸葡萄糖在骨骼肌细胞内的浓度,发现与正常人相比,它并没有随着糖原合成量的降低而明显升高,而对存在胰岛素抵抗的 2 型糖尿病患者后代做同样的检测,也得到了类似的结果。这表明前述理论并不正确,真正导致胰岛素抵抗的缺陷其作用靶点应在 6-磷酸葡萄糖合成之前,而且这种缺陷极可能并不是后天获得的^[23,24]。 ^{31}P -MRS 无创、准确、可重复的优势在上述研究中得到了充分体现。

近年来,线粒体功能障碍与 IR 之间的联系逐渐受到重视,而 ^{31}P -MRS 为检测线粒体功能提供了可能,在相关研究中主要有 2 种 ^{31}P -MRS 应用方法。一种方法是结合磁化传递技术,在对 ATP 信号进行饱和处理后,检测不同时间点细胞内无机磷酸盐含量的变化,了解 ATP 合成情况,从而间接反映线粒体功能。Petersen 等应用此方法通过一系列研究,指出线粒体功能低下与细胞内脂肪异常沉积明确相关,同时它也是 IR 的主要发病因素之一^[25,26]。另一种方法是检测大运动量后骨骼肌细胞内磷酸肌酸的含量,由于 ATP 转化为磷酸肌酸的过程是在线粒体内完成的,因此其转化速度直接反映了线粒体功能情况。有关的研究表明,线粒体缺陷会延长这一转化过程^[14],而 IR 明显的 2 型糖尿病患者,其过程要较健康受试者延长 45%^[27]。上述研究也解释了为什么衰老是胰岛素抵抗和 2 型糖尿病发生的主要危险因素之一,因为线粒体功能会随着年龄的增长而逐步减退。

3. ^{13}C -MRS

碳元素也是人体最主要的组成成分之一,人体主要的能量来源,包括糖类、脂肪、蛋白质,其间都有碳元素的存在,而且 ^{13}C

的磁共振信号传递范围要明显超出 ^1H ,所以单纯从理论而言,使用碳谱来研究人体的能量代谢过程应该是最为全面而简单的。但是磁共振碳谱所测定的 ^{13}C 在自然界的丰度仅为 1.1%,而且 ^{13}C 的磁共振信号强度仅有 ^1H 的万分之一,所以在使用 ^{13}C -MRS 进行研究时,如何获得足够强度的信号是一个很大的问题。正因为如此, ^{13}C -MRS 目前仍不适合临床应用。早期为解决这一问题,在延长扫描过程的同时,有研究者尝试人为引入 ^{13}C 至研究对象体内。但为了保证研究的指向性,在人为引入 ^{13}C 时,含有 ^{13}C 的化合物必须是所研究物质的前体或是仅仅出现在该研究物质的代谢过程中,这无疑大大提高了研究的难度。故而,早期 ^{13}C -MRS 参与的有关能量代谢的研究全部为离体或动物实验。在这些研究中, ^{13}C -MRS 已经展示了一些传统研究手段所不具有的优势,包括全面、持续检测的能力,避免衍生反应或副反应的干扰等^[28]。1990 年,首篇有关使用 ^{13}C -MRS 进行人体在体检测的论文发表。受试者在注射了使用 ^{13}C 标记的葡萄糖溶液后,由 ^{13}C -MRS 对其腓肠肌进行扫描(使用专门的 ^{13}C 表面线圈,TR 为 15.5 min),在不同时间点对受试者腓肠肌内葡萄糖和糖原中 ^{13}C 的含量进行测定,从而间接了解受试者体内糖原合成的速度^[16]。该研究发现,2 型糖尿病患者腓肠肌细胞对葡萄糖的摄取能力明显低于正常人,提示骨骼肌细胞摄取葡萄糖能力的下降及它对胰岛素刺激的反应降低可能是 IR 发生机制之一。而 ^{13}C -MRS 在研究中的良好表现也使得它在能量代谢研究中的应用领域主要集中在了对糖原合成过程的测定方面。近年来,随着磁共振装备水平的提高,当组织内糖原或甘油三脂含量超过 50 mmol/l 时已经可以使用 ^{13}C -MRS 在体检测,不再需要人为引入 ^{13}C 至体内。而除腓肠肌外,相关研究还涉及到比目鱼肌、股外侧肌、前臂屈肌等。但不同部位的肌肉组织, ^{13}C -MRS 所需设备及参数的设置差异较大。股外侧肌和腓肠肌可以使用 2.1T 的磁共振仪,而前臂屈肌需要 4.7T 磁共振仪,两者重复时间、采集时间、脉冲信号等也有不同^[29]。此外,Petersen 等^[25]在将 ^{13}C 标记的乙酰辅酶 A 导入体内后,使用 ^{13}C -MRS 对骨骼肌进行扫描,了解骨骼肌细胞三羧酸循环的状况,发现随着年龄的增长,三羧酸循环代表的有氧代谢过程活度可减低 40%。

综上所述,通过多年的应用研究,人们已经逐步认识到磁共振波谱的优势所在,并将其应用于 MS 研究的许多方面。 ^1H -MRS 主要用于测定细胞内脂肪含量,而 ^{13}C -MRS 及 ^{31}P -MRS 检测糖代谢的特异性更好,数种磁共振波谱的联合应用将深入揭示不同代谢过程间的内在联系。我们相信,借助磁共振波谱技术的支持,MS 发病机制将得到进一步明确,这将为有效治疗 MS 提供良好的理论依据。

参考文献:

- [1] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic Syndrome: a New World-wide Definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation[J]. Diabet Med, 2006, 23(5): 469-480.
- [2] Meyerand ME, Pipas JM, Mamourian A, et al. Classification of Biopsy-confirmed Brain Tumors Using Single-voxel MR Spectros-

- copy[J]. AJNR, 1999, 20(1):117-123.
- [3] Alger JR, Symko SC, Bizzi A, et al. Absolute Quantitation of Short TE Brain ^1H -MR Spectra and Spectroscopic Imaging Data[J]. J Comput Assist Tomogr, 1993, 17(2):191-199.
- [4] 苏中振, 单鸿, 何炳钧, 等. STEAM 和 PRESS 序列在脂肪肝定量诊断中应用价值的对比研究[J]. 中国介入影像与治疗学, 2008, 5(2):95-98.
- [5] Narayana PA, Slopis JM, Jackson EF, et al. In Vivo Muscle Magnetic Resonance Spectroscopy in a Family with Mitochondrial Cytopathy: a Defect in Fat Metabolism[J]. Magn Reson Imaging, 1989, 7(2):133-139.
- [6] Szczepaniak LS, Babcock EE, Schick F, et al. Measurement of Intracellular Triglyceride Stores by ^1H Spectroscopy: Validation in Vivo[J]. Am J Physiol, 1999, 276(5):E977-989.
- [7] Brechtel K, Machann J, Jacob S, et al. In-vivo ^1H -MR Spectroscopy: the Determination of the Intra- and Extramyocellular Lipid Content Depending on the Insulin Effect in the Direct Offspring of Type-2 Diabetics[J]. Fortschr Röntgenstr, 1999, 171(2):113-120.
- [8] Jacob S, Machann J, Rett K, et al. 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.
- [9] Li X, Youngren JF, Hyun B, et al. Technical Evaluation of in Vivo Abdominal Fat and IMCL Quantification Using MRI and MRSI at 3T[J]. Magn Reson Imaging, 2008, 26(2):188-197.
- [10] Szczepaniak LS, Dobbins RL, Metzger GL, et al. Myocardial Triglycerides and Systolic Function in Humans: in Vivo Evaluation by Localized Proton Spectroscopy and Cardiac Imaging[J]. Magn Reson Med, 2003, 49(3):417-423.
- [11] Garg A. Acquired and Inherited Lipodystrophies[J]. N Engl J Med, 2004, 350(12):1220-1234.
- [12] Reingold JS, McGavock JM, Kaka S, et al. Determination of Triglyceride in the Human Myocardium by Magnetic Resonance Spectroscopy: Reproducibility and Sensitivity of the Method[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005, 289(5):E935-939.
- [13] 吴坚, 孙非, 郭爱桃, 等. 氢质子磁共振波谱检测体外心脏心肌脂肪变性[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2007, 9(1):23-25.
- [14] Mattei JP, Bendahan D, Cozzone P. ^31P Magnetic Resonance Spectroscopy. A Tool for Diagnostic Purposes and Pathophysiological insights in Muscle Diseases[J]. Reumatismo, 2004, 56(1):9-14.
- [15] Radda GK. Control, Bioenergetics, and Adaptation in Health and Disease: Noninvasive Biochemistry from Nuclear Magnetic Resonance[J]. Faseb J, 1992, 6(12):3032-3038.
- [16] Shulman GI, Rothman DL, Jue T, et al. Quantitation of Muscle Glycogen Synthesis in Normal Subjects and Subjects with Non-insulin-dependent Diabetes by ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy[J]. N Engl J Med, 1990, 322(4):223-228.
- [17] Cline GW, Petersen KF, Krssak M, et al. Impaired Glucose Transport as a Cause of Decreased Insulin-stimulated Muscle Glycogen Synthesis in Type 2 Diabetes[J]. N Engl J Med, 1999, 341(4):240-246.
- [18] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin[J]. N Engl J Med, 2002, 346(6):393-403.
- [19] Hackman RM, Ellis BK, Brown RL. Phosphorus Magnetic Resonance Spectra and Changes in Body Composition During Weight Loss[J]. J Am Coll Nutr, 1994, 13(3):243-250.
- [20] Kutsuzawa T, Shioya S, Kurita D, et al. Muscle Energy Metabolism and Nutritional Status in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a ^31P Magnetic Resonance Study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 152(2):647-652.
- [21] Larson DE, Hesslink RL, Hrovat MI, et al. Dietary Effects on Exercising Muscle Metabolism and Performance by ^31P -MRS[J]. J Appl Physiol, 1994, 77(3):1108-1115.
- [22] Lodi R, Muntoni F, Taylor J, et al. Correlative MR Imaging and ^31P -MR Spectroscopy Study in Sarcoglycan Deficient Limb Girdle Muscular Dystrophy[J]. Neuromuscul Disord, 1997, 7(8):505-511.
- [23] Rothman DL, Shulman RG, Shulman GI. ^31P Nuclear Magnetic Resonance Measurements of Muscle Glucose-6-phosphate. Evidence for Reduced Insulin-dependent Muscle Glucose Transport or Phosphorylation Activity in Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus[J]. J Clin Invest, 1992, 89(4):1069-1075.
- [24] Rothman DL, Magnusson I, Cline G, et al. Decreased Muscle Glucose Transport/phosphorylation is an Early Defect in the Pathogenesis of Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(4):983-987.
- [25] Petersen KF, Befroy D, Dufour S, et al. Mitochondrial Dysfunction in the Elderly: Possible Role in Insulin Resistance [J]. Science, 2003, 300(5622):1140-1142.
- [26] Petersen KF, Dufour S, Befroy D, et al. Impaired Mitochondrial Activity in the Insulin-resistant Offspring of Patients with Type 2 Diabetes[J]. N Engl J Med, 2004, 350(7):664-671.
- [27] Schrauwen-Hinderling VB, Kooi ME, Hesselink MK, et al. Impaired in Vivo Mitochondrial Function but Similar Intramyocellular Lipid Content in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and BMI-matched Control Subjects[J]. Diabetologia, 2007, 50(1):113-120.
- [28] Risley JM, Van Etten RL. Kinetics of Oxygen Exchange at the Anomeric Carbon Atom of D-glucose and D-erythrose Using the Oxygen-18 Isotope Effect in Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy[J]. Biochemistry, 1982, 21(25):6360-6365.
- [29] Krssak M, Petersen KF, Bergeron R, et al. Intramuscular Glycogen and Intramyocellular Lipid Utilization During Prolonged Exercise and Recovery in Man: a ^{13}C and ^1H Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy Study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(2):748-754.