

磁共振氢质子波谱分析在骨骼肌肉系统中的应用

廖波 综述 韩福刚 审核

【中图分类号】R445.2; R816.8 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2011)08-0896-03

磁共振波谱分析技术是利用磁共振现象和化学位移作用对原子核及其代谢物进行分析的方法,是目前唯一无损伤性研究人体器官、组织代谢、生化改变及化合物定量分析的方法。目前临床上最常用的为 ^1H 、 ^{31}P 两种波谱。 ^1H -MRS研究目前主要集中在颅脑、前列腺等。而骨与软组织肿瘤的波谱分析多为 ^{31}P -MRS,国外关于骨与软组织肿瘤的 ^1H -MRS研究的文献报告很少,多限于分析脊椎骨的水脂比及脂肪含量^[1-3],极少应用于四肢的骨与肌肉组织^[4,5]。本文就 ^1H -MRS的成像原理及其在骨骼肌肉系统中的应用研究作一综述。

^1H -MRS的成像原理

根据拉莫方程 $\omega=\gamma B$,磁共振频率取决于原子核的旋磁比和外加磁场的乘积。在一个理想的均匀磁场里,同一种同位素的核,如 ^1H ,具有完全相同的共振频率。事实上,当测量精度高时就会发现,即使是同一种核处在相同的磁场里,它们的共振频率也不完全相同,而是共振在一个有限的频率范围。这是由于核外电子对原子核有磁屏蔽作用,此作用产生的感应磁场起削弱外加磁场的作用。再则,核的屏蔽作用与核的特性和核的化学环境有关。同一种核处在不同的分子之中,甚至在同一分子的不同位置和不同的原子基团中,它周围的电子数和电子的分布将有不同,因而,受到电子的磁屏蔽程度不同,它们将具有不同的共振频率,这就是化学位移现象。这种由于原子核间的相互作用以及原子核周围电子间的磁场所产生的化学位移可以鉴别化合物和代谢物。经傅立叶转换将复杂的MR信号转换为MR波谱。在所测组织内不同代谢产物的化学位移产生不同的信号强度峰值,化学位移的大小以每百万单位(ppm)表示,纵坐标代表代谢物的信号强度单位,信号峰值由磁共振频率峰高和半高宽度决定^[6,7]。

^1H -MRS在骨骼肌肉系统中的应用

1. ^1H -MRS测量IMCL和EMCL的物理基础

肌肉细胞内脂肪(intramyocellular lipids, IMCL)主要是以甘油三脂(triglycerides, TG)的方式储存。众多的研究表明, ^1H -MRS是惟一可以活体、无创测量组织内TG含量的新方法^[8-15]。肌肉 ^1H -MRS谱线主要由两个波峰构成,分别位于1.4 ppm和1.6 ppm,均为亚甲基的信号。Boesch和Schick等^[14,15]证实这种频率的差异是信号源于两种完全不同间隙内的脂肪成分所造成。研究证实,1.4 ppm的信号为肌肉细胞内脂肪的亚甲基峰,1.6 ppm处的信号为肌肉纤维间隔间结缔组织内的脂肪细胞内的亚甲基所产生。其原理在于肌肉细胞内和肌肉间隙之间所处的局部微环境不同,且肌肉细胞内肌纤维

的物理排列方式和纤维间隔结缔组织内脂肪细胞的排列方式不一致,导致了肌肉细胞内外脂肪的顺磁性差异,故两种不同间隙内的亚甲基团间存在0.2 ppm的化学位移相位差,这就构成了 ^1H -MRS分辨IMCL和EMCL的物理基础。因此,理论上, ^1H -MRS可以准确区分IMCL和EMCL。肌肉 ^1H -MRS还可以在3.02~3.05 ppm处解析一个波峰,即总肌酸(tCr)。研究证实,对于同一个体,tCr在一定时期内保持一致,因而可以作为较为理想的内参照标准来相对定量IMCL和EMCL的含量^[8],这也是在绝大多数研究中所采用的表示IMCL和EMCL的方法^[6-9,14,15]。

2. ^1H -MRS在骨骼肌方面用于脂类代谢研究

文献报道^[16,17],人体正常骨骼肌组织 ^1H -MRS成像中主要的波峰包括:脂质峰(Lip)、含胆碱化合物峰(Cho)和肌酸峰(Cr)。脂质既可以储存在皮下或组织间隙,称为细胞外脂质(extramyocellular lipids, EMCL),也可以脂滴形式储存于肌细胞浆内,称为细胞内脂质(IMCL)。骨骼肌EMCL与IMCL的频率相差0.2 ppm,表现为相邻的双尖峰,EMCL位于1.6 ppm处,IMCL位于1.4 ppm处,有时两峰重叠呈单一波峰,在正常肌肉组织中Lipid峰信号强度较高,常呈第一高峰。1999年Szczepaniak等^[18]通过研究首次证明了 ^1H -MRS测量活体小腿骨骼肌及肝组织IMCL含量是切实可行的,与血液生化测量值相比有较高的一致性。Szczepaniak等^[18]曾对4例先天性全身脂肪萎缩(congenital generalized lipodystrophy, CGL)患者的比目鱼肌进行MRS测定,发现在 1.6×10^{-6} 处未见信号,但是 1.4×10^{-6} 处可以见到较强的信号,这表明这些患者细胞外脂质消失,而细胞内脂质是存在的,MRS所见符合CGL疾病缺乏组织间脂肪的特点,也证明了 1.6×10^{-6} 亚甲基的波谱是组织间脂肪细胞所产生。而Brechtel等^[16]对1例罕见的获得性全身脂肪萎缩(acquired generalized lipodystrophy, AGL)患者的小腿比目鱼肌 ^1H -MRS测定同样没有发现EMCL。

3. ^1H -MRS小腿骨骼肌IMCL测定在2型糖尿病评估中的应用

Perseghin等^[19]研究认为比目鱼肌IMCL含量与血浆中自由脂肪酸水平均可作为全身胰岛素敏感性的最主要影响因素。MRS可揭示肌细胞内脂代谢异常并与全身胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)有关,并且可以作为预测糖尿病的一种无创性的技术手段。Jacob等^[20]的研究同样表明IMCL含量与葡萄糖钳夹所测定的胰岛素敏感性有很密切的关系,并且显著影响胰岛素作用下骨骼肌的葡萄糖摄取。IMCL在IR者中是增高的,是IR发病的早期异常表现,可能会导致骨骼肌葡萄糖摄取功能下降。IR被视为以2型糖尿病、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,并且研究发现小腿骨骼肌IMCL积聚与IR呈正相关。利用无创、可重复性测量人体内化学成分的检查工具—— ^1H -MRS可

作者单位:646000 四川,泸州医学院附属医院放射科

作者简介:廖波(1984—),男,湖南长沙人,硕士研究生,硕士研究生,主要从事骨骼肌肉系统影像学诊断工作。

以检测 IMCL 含量,因此¹H-MRS 对 IMCL 水平的测定可以作为胰岛素敏感性的检测指标。

4. ¹H-MRS 在骨骼肌方面用于肿瘤代谢研究

Cho 峰的化学位移位于 3.22 ppm,主要包括磷酸甘油胆碱(GPC)和磷酸胆碱(PC),参与细胞膜磷脂的合成与降解,为磷脂代谢的中间产物,反映细胞膜的转运功能,它的含量与细胞膜的磷脂代谢、细胞密度及细胞增生有关。目前较一致的看法是,在肿瘤组织存在的地方,Cho 升高^[21]。在评价肿瘤细胞代谢的化合物中,胆碱起首要的作用。恶性肿瘤中胆碱明显升高,反映了细胞膜转换的增强^[4]。肿瘤坏死、囊变区胆碱浓度降低。在肿瘤的进展期及术后残留肿瘤组织中,胆碱常明显增高,放射性坏死及疤痕组织,常无胆碱信号。良性肿瘤胆碱可正常、升高、甚至降低。在恶性肿瘤的治疗过程中胆碱信号强度的变化总是先于肿瘤大小的变化,若经有效治疗,则其峰值及浓度可逐渐降低,因此可以作为肿瘤治疗后随访的依据。Wang 等^[4]报道,¹H-MRS 上水溶性胆碱代谢物的出现与否,可用于恶性骨与软组织肿瘤和良性病变的鉴别诊断。在其报道的 33 例骨肌系统肿瘤中,19 例恶性肿瘤中有 18 例可检测到 Cho 峰,而 14 例良性病变中仅 3 例可检测到 Cho 峰,两者差异有极显著性意义。Sah 等^[22]利用¹H-MRS 检测原发性骨肿瘤的水脂比及脂肪含量,发现恶性肿瘤含有的脂肪很少。李勇刚等^[23]研究下肢骨病变的结果与此一致,即骨病变的¹H-MRS 波形与正常骨髓明显不同,出现了 Cho、Cr 和乳酸(Lac)峰,而 Lip 峰却明显降低,而且恶性骨病变出现较高的 Cho 峰和 Lac 峰,而 Lip 峰明显低于良性病变。Wang 等^[24]对 36 例骨与软组织肿瘤研究发现,良恶性肿瘤的¹H-MRS 波形显著不同,其中恶性肿瘤在 3.2 ppm 处出现一个 Cho 峰。利用¹H-MRS 检测骨与软组织肿瘤敏感度为 95%,特异度 82%,诊断符合率为 89%。

Cr 位于 3.02 ppm,主要由肌酸和磷酸肌酸(PCr)构成,Cr 是组织中的高能磷酸储备以及作为 ATP 和 ADP 储备的缓冲器,在维持细胞能量代谢中起关键作用,其水平高低反映着组织能量代谢状态。在低代谢状态下增加,而在高代谢状态下降低。在恶性肿瘤中,由于能量代谢通路不能正常进行,肌酸峰随恶性程度的增加而逐渐降低。正常人肌肉组织¹H-MRS 各代谢物中 Lipid 峰为第一高峰,Cr 峰为第二高峰,Cho 峰最小^[16,17]。

5. ¹H-MRS 在椎体良恶性压缩骨折中应用

Amano 等^[24]使用 MRS 观察神经系统以外器官的脂肪与水的含量及其比例的特性,发现 MRS 可以判断椎体骨恶性浸润性病变,并有助于与骨质疏松压缩性骨折的鉴别。骨质疏松所致椎体压缩骨折是临床的常见病、多发病,Ikeda 等^[25]通过定量 CT(QCT)对椎体骨质疏松的研究表明,骨质疏松时椎体骨脂肪含量增高,同时发现椎体骨髓脂肪的增多与骨质塌陷有关。Schellinger 等^[26,27]对脊柱¹H-MRS 的研究表明,骨质疏松的患者与相同年龄健康对照组比较,椎体内骨髓的脂肪含量明显增高。已有组织形态学研究表明随年龄增长,造血组织、骨小梁萎缩伴随脂肪组织相应增多,并由黄骨髓来替代骨小梁和造血组织萎缩后所残余空间位置^[28,29]这个过程同样也发生在某些病理情况,如脊柱骨质疏松,骨质疏松使骨小梁减少,剩余的骨小梁间留下间隙,脂肪骨髓代偿性地填充了增宽的骨髓间

隙,因此,椎体内骨髓的脂肪含量增高能够反映骨质量的减少或丢失。

健康人的骨髓含有水和脂类,若骨髓出现病变,脂肪与水的波谱峰值比率(lipid water ratio, LWR)就会产生相应的变化。通常病变组织内脂肪存在提示病变为良性,而脂肪的缺失提示病变倾向恶性^[30]。由于骨质疏松与恶性肿瘤所致椎体压缩骨折的病理基础不同,其脂肪与水的含量及比例也有明显差异,其代谢过程完全不同,两者化学位移有显著区别,而 MRS 是定量检测它们的最敏感手段,并可有效地鉴别两者。¹H-MRS 显示原发骨质疏松伴骨折有升高比较明显的脂峰,急性期骨折因水肿、出血的出现,¹H-MRS 显示其水峰也稍高,慢性期骨折由于骨小梁吸收和重建,脂肪增加更明显,脂峰显得更高。

椎体恶性肿瘤主要是转移性肿瘤和多发性骨髓瘤,其引发的压缩性骨折的 MRS 特征明显,病椎的水峰很高,相反脂峰很低,部分病例未见脂峰信号。椎体恶性肿瘤骨折由于肿瘤细胞的浸润、堆积,取代了正常的脂肪骨髓,脂类的质子部分信号强度削弱并伴有丰富的水信号。Disler 等^[31]用化学位移成像评价弥漫性骨髓异常,如多发性骨髓瘤,转移性骨肿瘤及骨髓纤维化等对骨髓的浸润情况,并用该法鉴别肿瘤与非肿瘤病变的可能性。

¹H-MRS 在骨与软组织疾病中的应用展望

总之,¹H-MRS 可以应用于四肢骨与软组织疾病的研究,它可无创性显示肢体骨与软组织疾病的生化及代谢信息,将其用于骨肿瘤良恶性的诊断与鉴别,可为临床提高诊断的准确性、检测治疗效果和评估预后提供依据。相信随着分子生物学的不断发展,设备软硬件技术不断提高,¹H-MRS 在四肢骨与软组织疾病中将得以广泛的应用。

参考文献:

- [1] Schellinger D, Lin CS, Fertikh D, et al. Normal lumbar vertebrae: anatomic, age, and sex variance in subject proton MR spectroscopy-initial experience[J]. Radiology, 2000, 215(3): 910-916.
- [2] Shih TT, Chang CJ, Hsu CY, et al. Correlation of bone marrow lipid water content with bone mineral density on the lumbar spine[J]. Spine, 2004, 29(24): 2844-2850.
- [3] Griffith JF, Yeung DK, Antonio GE, et al. Vertebral bone mineral density, marrow perfusion, and fat content in healthy men and men with osteoporosis: dynamic contrast-enhanced MR imaging and MR spectroscopy[J]. Radiology, 2005, 236(3): 945-951.
- [4] Wang CK, Li CW, Hsieh TJ, et al. Characterization of bone and soft-tissue tumors with in vivo ¹H-MR spectroscopy: initial results [J]. Radiology, 2004, 232(2): 599-605.
- [5] Weis J, Courivaud F, Hansen MS, et al. Lipid content in the musculature of the lower leg: evaluation with high-resolution spectroscopic imaging[J]. Magn Reson Med, 2005, 54(1): 152-158.
- [6] De Luis DA, Aller R, Izaola O, et al. Influence of insulin resistance in obese patients on elevated serum alanine aminotransferase[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2007, 11(1): 21-25.
- [7] Bloomgarden ZT. Second world congress on the insulin resistance syndrome, insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Diabet Care, 2005, 28(6): 1518-1523.
- [8] Beha A, Juretschke HP, Kuhlmann J, et al. Muscle type specific

- fatty acid metabolism in insulin resistance; an integrated in vivo study in Zucker diabetic fatty rats[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290(5):E989-997.
- [9] White LJ, Fergusson MA, McCoy SC, et al. Cardiovascular/on-insulin-dependent diabetes mellitus risk factors and Intramyocellular lipid in healthy subjects; a sex comparison[J]. *Metabolism*, 2006, 55(1):128-134.
- [10] 白亮彩, 郭顺林, 周怀琪, 等. ^1H -MRS 在定量分析脂肪肝中的初步研究[J]. *中国医学影像技术*, 2006, 22(4):529-531.
- [11] Thomas EL, Brynes AE, Hamilton G, et al. Effect of nutritional counselling on hepatic, muscle and adipose tissue fat content and distribution in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(36):5813-5819.
- [12] 王霄英, 袁云, 林璐, 等. 脂质沉积性肌肉病的 MRI 和 ^31P MRS 表现[J]. *中国医学影像技术*, 2004, 20(5):748-751.
- [13] 吴坚, 叶慧义, 孙非, 等. 肝细胞癌 3.0T MR 氢质子波谱的初步研究[J]. *中国医学影像技术*, 2006, 22(12):1856-1859.
- [14] Boesch C, Slotboom J, Hoppeler H, et al. In vivo determination of intramyocellular lipids in human skeletal muscle by means of localized ^1H -MR spectroscopy[J]. *Magn Reson Med*, 1997, 37(4):484-493.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Rico-Sanz J, Thomas EL, Jenkinson G, et al. Diversity in levels of intracellular total creatine and triglycerides in human skeletal muscles observed by ^1H -MRS[J]. *J Appl Physiol*, 1999, 87(6):2068-2072.
- [18] Szczepaniak LS, Babcock EE, Schick F, et al. Measurement of intracellular triglyceride stores by Hs spectroscopy: validation in vivo[J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(5 Pt 1):E977-E989.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Negendank WG, Sauter R, Brown TR, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in patients with glial tumors: a multicenter study[J]. *J Neurosurg*, 1996, 84(3):449-548.
- [22] Sah PL, Sharma R, Kandpal H, et al. In vivo proton spectroscopy of giant cell tumor of the bone[J]. *Am J Roentgenol*, 2008, 190(2):W133-W139.
- [23] 李勇刚, 王仁法, 陈文学, 等. 氢质子波谱在骨肌系统肿瘤诊断中的临床应用[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2007, 18(10):736-740.
- [24] Amano Y, Kumazaki T. Proton MR imaging and spectroscopy evaluation of aplastic anemia: three bone marrow patterns[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 1997, 21(2):286-292.
- [25] Ikeda T, Sakurai K. Influence of bone marrow fat on the determination of bone mineral content by QCT[J]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*, 1994, 54(9):886-896.
- [26] Schellinger D, Lin CS, Hatipoulu HG, et al. Potential value of vertebral MR spectroscopy in determining bone weakness[J]. *AJNR*, 2001, 22(9):1620-1627.
- [27] Schellinger D, Lin CS, Fertikh D, et al. Normal lumbar vertebrae anatomic age, and sex variance in Subjects at proton MR spectroscopy-initial experience[J]. *Radiology*, 2000, 215(3):910-916.
- [28] Verma S, Rajaratnam JH, Denton J, et al. Adipocytic proportion of bone marrow is inversely related to bone formation in osteoporosis[J]. *J Clin Pathol*, 2002, 55(9):693-698.
- [29] Justesen J, Stenderup K, Ebbesen EN, et al. Adipocyte tissue volume in bone marrow is increased with aging and in patients with osteoporosis[J]. *Biogerontology*, 2001, 2(3):2165-171.
- [30] Schick F, Einsele H, Bongers H, et al. Leukemic red bone marrow change assessed by magnetic resonance imaging and localized ^1H spectroscopy[J]. *Ann Hematol*, 1993, 66(1):3-13.
- [31] Disler DG, McCauley TR, Rather LM, et al. In-phase and out-of-phase MR imaging of bone marrow: prediction of neoplasia based on the detection of coexistent fat and water[J]. *AJR*, 1997, 169(5):1439-1447.

(收稿日期:2010-12-01)

第二十一期胃肠道传统造影及消化系影像新进展学习班通知

上海交通大学附属第六人民医院和上海市卫生局将于 2011 年 11 月上、中旬在上海六院联合举办第二十一期胃肠道传统造影及消化系影像新进展学习班。学习班属国家级继续教育项目(项目编号:2011-09-01-122)。学分 10 分, 学习班传承我国著名胃肠放射学家尚克中教授, 重点介绍: 胃肠道造影原理、应用、现状及进展; 胃肠道综合检查(包括钡检、螺旋 CT、内镜、腔内超声、MRI 等)、腹膜和腹膜腔病变、小肠造影(演示)、小肠出血的影像学检查线路、肠缺血性病变、食管和咽-食管连接的影像学、吞咽困难影像学、消化道肿瘤的介入治疗等。学费: 900 元, 食宿统一安排, 费用自理。

欲参加者请于近期来函或来电报名, 届时将向报名者投发入学通知。

联系地址: 200233 上海市宜山路 600 号 上海交通大学附属第六人民医院科教处 汤佩文

电话: 021-24058247 E-mail: tangpeiwen71@yahoo.com.cn zhuangxinqi@yahoo.cn

(上海交通大学附属第六人民医院科教处)