

NaMRI 在定量诊断软骨退变中的应用

贺露姣, 李红, 符策岗

【摘要】 软骨退行性改变引起的骨关节和下腰部疼痛是影响中老年人健康的重要因素,磁共振为主要的检查方法,主要是依赖 H 质子成像,但除此之外还可检测出²³Na、³¹P、³³S、¹²⁷I 等非零自旋原子。而 NaMRI 可弥补常规 MRI 的不足为退行性改变的早期提供生化信息。本文结合国内外相关文献对 NaMRI 在定量分析骨关节软骨和椎间盘退行性改变中的应用进行简要综述。

【关键词】 磁共振成像; 椎间盘退行性变; 软骨疾病; 诊断

【中图分类号】 R681.5; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)06-0550-03

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.06.017

软骨组织退行性改变是生物体自然老化、退化的生理过程之一。过度的生理活动和超负荷的承载都能加速软骨组织老化,严重时可引起疼痛甚至造成神经损害,严重影响患者的日常生活和工作。退行性改变的早期诊断和预防性治疗能有效提高其治疗质量,因此,对软骨组织早期量化分析显得尤为重要。常规的影像检查主要是依赖信号强弱及形态学改变评估软骨退行性改变,属于非定量方法,存在一定误差,并受评估者主观影响较大,且无法反应软骨退变早期细微成分的改变,然而 NaMRI 可以提供常规 MRI 不能提供的组织生化信息,为软骨退行性改变的早期诊断提供重要价值。本文主要介绍 NaMRI 在骨性关节炎和椎间盘退行性改变中的应用。

正常软骨的生化组成

软骨是一种致密的结缔组织,存在于人体的多个部位,如骨关节的透明软骨、耳朵和鼻子的弹性软骨、椎间盘的纤维软骨。软骨由软骨细胞、基质及纤维组成,而胶原纤维、蛋白多糖(proteoglycan,PG)和水等主要存在于软骨细胞外基质。软骨组织基质内无血管组织,因此对损伤的反映不同于其他的组织,主要表现为对组织损伤的修复能力很低。PG 由核心蛋白和糖胺聚糖侧链(glycosaminoglycan,GAG)组成^[1],这些侧链被广泛的硫酸化和羧化后能使整个分子带大量的负电荷^[2],赋予软骨组织固有负电荷密度(fixed charge density,FCD)。同时,FCD 可吸引大量游离的阳离子(主要是 Na 离子),而 Na 离子又可以在软骨组织通过渗透压调节吸收水分子。从而影响椎间盘的膨胀压力和维持椎间盘的含水量,因此 Na 的测量可以直接评估 PG 含量,已有研究表明 Na 含量与 PG/GAG 含量成正比^[3,4]。由于软骨的抗压应力作用使带有负电荷的 GAG 侧链在 PG 分子间形成了巨大的静电排斥力,而胶原纤维可以抵抗这些静电排斥力来稳定 PG,正因如此,软骨能减少相邻两骨间的摩擦,缓冲运动时产生的震动^[5]。

NaMRI 的特性及组织 Na 浓度和 FCD 值的估算

NaMRI 主要依靠²³Na 原子成像,通过脉冲激励接收被检

测组织的²³Na 原子信号构建 Na 的 MR 幻影图像,其成像的敏感度是普通 H 质子成像的 9.6%。健康软骨组织内 Na 原子的含量和横向弛豫时间 T₂ 要少于 H 原子,也因此 NaMRI 成像相比于常规 MRI 有较低的信噪比、空间分辨率和较长的成像时间。Na 原子电荷的非球面对称性分布可产生磁偶极距和四级距,当原子核在电场梯度和四级距的相互作用下可影响 Na 核磁共振的性能。根据 Na 的分子环境,可发生以下 4 种运动机制:快速各向同性运动、缓慢各向同性运动、缓慢各向异性运动和快速各向异性运动^[6]。在液体中 Na 原子的运动机制是快速各向异性运动,在电场梯度方向快速波动,因此,4 级的相互作用“平均”为零,在此环境下 T₁ 和 T₂ * 呈单指数衰减;而在生物组织中(如胶原纤维等有序的半固体组织),Na 原子的运动机制是缓慢各向同性运动或缓慢各向异性运动,在这种情况下,4 级的相互作用控制着弛豫时间,T₁ 和 T₂ 呈双指数衰减,信号可产生短 T₂ 成分(T₂ * SHORT)、长 T₂ 成分(T₂ * LONG)和两个弛豫时间相似的 T₁ 成分。此外,NaMRI 可对软骨组织中的 Na 浓度和 FCD 值进行估算。由于软骨退行性改变的过程中 Na 浓度和 FCD 值会发生相应的变化,因此 NaMRI 可以应用于软骨退变的定量分析。

1. Na 浓度的估算

首先要将 Na 的幻影信号图像转化为 Na 浓度图像^[7];Na 浓度的定量可以通过测量已知幻影 Na 浓度和与软骨相近的弛豫时间的琼脂糖凝胶体模或者盐水的信号强度,根据校准弛豫时间的幻影信号强度来绘制它们的 Na 浓度曲线,通过数据的线性拟合获得校准曲线,然后将软骨组织中每个像素的 Na 信号强度拟合到校准曲线可以得到每个像素的 Na 浓度,从而构建出组织的 Na 浓度图像(mapping[Na])。校准弛豫时间的幻影信号强度(Scorrected)可根据以下公式拟合计算得出^[3]:

$$S_{corrected} = \frac{\sin(FA) \cdot (1 - e^{-TR/T_1}) \cdot e^{-TE/T_2^*}}{(1 - \cos(FA)) \cdot e^{-TR/T_1}} \cdot S_0$$

FA 表示翻转角;S₀ 表示原始 Na 信号强度;Na 原子的 T₁ 和 T₂ * 可通过先进的饱和实验计算得出。

2. FCD 值的估算 FCD 值可根据 Na 浓度值用以下公式计算得出:

$$FCD = \frac{[Na^+]_f^2}{[Na^+]_t} - [Na^+]_t$$

下标 t 表示组织,下标 f 表示周围液体,[Na⁺]_f 表示血清

作者单位:443000 湖北,三峡大学第二临床医学院/三峡大学仁和医院放射科

作者简介:贺露姣(1990-),女,湖北咸宁人,硕士研究生,主要从事影像医学与核医学诊断工作。

通讯作者:李红,E-mail:lihong0717623@sina.com

Na 浓度, $[Na^+]_t$ 为之前测定的 Na 浓度。通过此公式拟合可计算得出 $mapping[Na]$ 中每个像素的 FCD 值构建出 FCD 值图像 ($mapping[FCD]$)。

NaMRI 在骨性关节炎(OA)中的应用

骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 是关节软骨的退行性改变, 发病率随着年龄的增长而升高。早期主要的生化改变是 FCD 或 GAG 的减少、胶原纤维和 PG 聚合体结构和数量的改变。在病变早期采取有效的措施可恢复并且逆转, 但如果发生胶原纤维崩解, 软骨组织将出现不可逆性破坏^[8]。正因为这些生化改变发生在形态学改变之前, 所以通过分子水平对 OA 早期进行定量诊断具有重要意义。

常规 MRI 如 T_1 、 T_2 、质子密度加权成像以及 X 线检查只能够检查病变的形态学改变, 并不能体现细胞外基质 GAG 含量和胶原纤维网状结构等分子水平的变化。研究表明在软骨组织中 Na 的浓度与 FCD、GAG 含量有很强的相关性^[9]。Wheaton 等^[10] 对 9 个无症状的健康患者和 3 个有症状的早期 OA 患者通过 4T MRI 研究发现, 健康者膝盖软骨的平均 Na 含量为 254mmol/L, 相应的 FCD 平均值为 -182mmol/L; 有症状的早期 OA 患者的 FCD 值为 -108 到 -144mmol/L。通过 FCD 值的大小反映 GAG 值的大小, 并证实 NaMRI 能够定量检测 OA 早期 GAG 的减少^[11]。此外, Wang 等^[12] 首次对 5 位无症状的健康志愿者和 5 位被诊断为骨性关节炎的患者进行 7TNaMRI, 分别选取 3 个相同的软骨区域作为感兴趣区 (region of interest, ROI) 进行测量, 结果显示健康志愿者的关节软骨的平均 Na 浓度范围在 240~280mmol; 骨关节炎患者的平均 Na 浓度比健康志愿者要低 30%~60%。进一步证实 Na 与退行性变的相关性。但是, 在 Na 原子成像中软骨成分稀薄 (尤其是骨性关节炎患者) 以及图像的低分辨率, 无法分辨感兴趣区是否混有几种软骨成分及关节滑液的共同信号, 为排除滑液对 Na 浓度测定, 可在 NaMR 成像时加上水抑制序列来排除部分容积效应的影响^[13]。综上所述, NaMRI 在骨性关节炎的早期诊断中具有其独特的优势, 能通过反映 FCD 和 GAG 的含量进一步反映病变的存在, 弥补了传统检查仅通过形态学改变来反映病变的局限, 能更早, 更客观的反映退行性改变。

NaMRI 在椎间盘退变中的应用

椎间盘主要由中央的髓核 (nucleus pulposus, NP)、外层的纤维环及骨终板 3 层结构组成。主要的作用是保持身体的稳定性, 缓冲机械压力。椎间盘为无血管组织, 营养只能通过被动转运获得, 椎间盘的静水压和高渗透压保证营养的正常运输。椎间盘退变早期的生化成分变化与关节软骨类似, NP 主要由带电的 PG 和去离子水组成, PG 存在于 NP 的细胞外基质。椎间盘退变早期的主要变化是大量 PG 和水分的减少, 最终导致椎间盘水合作用和静水压的下降^[14]。常规 MRI 是评估腰椎间盘退变的重要影像学手段, 主要依靠 Pfirrmann 分级对其进行评估, 但受主观影响较大, 不能在分子水平对其做出早期诊断。

Haneder 等^[15] 分别对 55 个健康志愿者和 12 个下背部疼痛者在 3.0T MRI 扫描仪进行 Na 原子成像和形态学 H 质子成像, 结果显示 Na 与 Pfirrmann 分级有一定的相关性, Pfirrmann

4、5 级椎间盘的 Na 明显减少具有统计学意义 ($P < 0.01$)。此外, Moon 等^[16] 对兔子的椎间盘进行 3T NaMR 成像, 分别对 15 个正常椎间盘和 9 个退变的椎间盘进行分析, 结果显示正常椎间盘和退变椎间盘 Na 的平均值分别为 (274.8 ± 40.2) mM 和 (190.6 ± 19.1) mM ($P < 0.01$), 同样反映 Na 值与病变存在明显的相关性。相似的, Wang 等^[17] 对牛的椎间盘进行 3TNaMR 成像, 研究显示在冠状面、矢状面、轴状面 3 个层面的 Na 图像上清楚看到在椎间盘的正中心 NP 的位置 Na 可达 300mM; 而接近纤维环处降至 150mM 左右, 轴面的 FCD 图像与 Na 图像趋势相同显示 NP 有大量的 FCD, 此外又采用 1,9-二甲基亚甲蓝法测定对应椎间盘样本中蛋白聚糖含量, 结果表明 PG 含量与 Na 成正相关 ($r = 0.71, P < 0.05$); 有症状者椎间盘的钠较无症状者显著降低。综上所述, NaMRI 在椎间盘退行性改变的早期诊断中具有重要的意义, 不仅能帮助诊断且对评估病变的严重程度具有重要的指导意义。

随着 MRI 技术的发展, 目前可用于定量诊断的技术有 $T1\rho$ mapping^[18]、 T_2 mapping^[19]、糖胺聚糖相关化学交换饱和和转移 (gagCEST)^[20-22]、软骨延迟钆增强 MRI (delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage, dGEMRIC)^[23] 和扩散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI)^[24]。 T_2 mapping 和弥散加权成像能够提供胶原纤维和水分子扩散速率等信息, 而其他技术可通过对比剂或者直接的 $T1\rho$ mapping, gagCEST 成像提供 FCD 或 GAG 含量等信息, 因此 NaMRI 技术可以联合其他定量技术提供多种生化标记对软骨退行性改变进行准确的分析和早期诊断, 弥补了常规 MR 成像仅通过形态改变判断病变的不足, 为临床诊断提供有效的诊疗信息。NaMRI 新技术的发展使其已用于临床前的研究, 全身超高磁场 MRI 系统的出现^[25], 专用的高频相控阵线圈^[26], 优化的 MR 序列^[27] 能够在较短的时间提供较高的信噪比和空间分辨率。关于 NaMRI 基于 Na 定量研究技术的运用已有相关文献报道, 如牛关节软骨的体外 NaMRI 技术^[7]; 测量牛关节软骨 Na 含量与 PG 含量的相关性^[3]; 高血压患者组织 Na 含量的测量^[28]; 人体内踝关节软骨的 NaMRI^[29] 等。但是这些技术仍然处于研究发展阶段, 仍有不足之处, 组织中 Na 的 T_2 值很短, 所以 Na 离子具有较低的旋磁比和较高的横向磁化, 信噪比和空间分辨率以及成像时间有待进一步提高, 仍需对磁共振仪器的软件和硬件进行研究使 NaMRI 更成熟的应用于临床诊断。

参考文献:

- [1] Shelbourne KD, Jari S, Gray T. Outcome of untreated traumatic articular cartilage defects of the knee: a natural history study[J]. J Bone Joint Surg Am, 2003, 85-A(Suppl 2): 8-16.
- [2] Urban JP, Winlove CP. Pathophysiology of the intervertebral disc and the challenges for MRI[J]. J Magn Reson Imaging, 2007, 25(2): 419-432.
- [3] Shapiro EM, Borthakur A, Gougoutas A, et al. ^{23}Na MRI accurately measures fixed charge density in articular cartilage[J]. Magn Reson Med, 2002, 47(2): 284-291.
- [4] Wheaton AJ, Borthakur A, Shapiro EM, et al. Proteoglycan loss in human knee cartilage: quantitation with sodium MR imaging feasibility study[J]. Radiology, 2004, 231(3): 900-905.
- [5] Borthakur A, Mellon E, Niyogi S, et al. Sodium and $T_1\rho$ MRI for

- molecular and diagnostic imaging of articular cartilage[J]. *NMR Biomed*, 2006, 19(7):781-821.
- [7] Shapiro EM, Borthakur A, Dandora R, et al. Sodium visibility and quantitation in intact bovine articular cartilage using high field ^{23}Na MRI and MRS[J]. *J Magn Reson*, 2000, 142(1):24-31.
- [8] Sakata R, Iwakura T, Reddi AH. Regeneration of articular cartilage surface; morphogens, cells, and extracellular matrix scaffolds [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2015, 21(5):461-473.
- [9] Saar G, Zhang B, Ling W, et al. Assessment of glycosaminoglycan concentration changes in the intervertebral disc via chemical exchange saturation transfer[J]. *NMR Biomed*, 2012, 25(2):255-261.
- [10] Wheaton AJ, Borthakur A, Shapiro EM, et al. Proteoglycan loss in human knee cartilage; quantitation with sodium MR imaging—feasibility study[J]. *Radiology*, 2004, 231(3):900-905.
- [12] Wang L, Wu Y, Chang G, et al. Rapid isotropic 3D-sodium MRI of the knee joint in vivo at 7T[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 30(3):606-614.
- [13] Madelin G, Lee JS, Inati S, et al. Sodium inversion recovery MRI of the knee joint in vivo at 7T[J]. *J Magn Reson*, 2010, 207(1):42-52.
- [14] Antoniou J, Steffen T, Nelson F, et al. The human lumbar intervertebral disc; evidence for changes in the biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, ageing and degeneration[J]. *J Clin Invest*, 1996, 98(4):996-1003.
- [15] Haneder S, Ong MM, Budjan JM, et al. ^{23}Na -magnetic resonance imaging of the human lumbar vertebral discs; in vivo measurements at 3.0T in healthy volunteers and patients with low back pain[J]. *Spine J*, 2014, 14(7):1343-1350.
- [16] Moon CH, Jacobs L, Kim JH, et al. Part 2: Quantitative proton T_2 and sodium magnetic resonance imaging to assess intervertebral disc degeneration in a rabbit model[J]. *Spine*, 2012, 37(18):E1113-1119.
- [17] Wang C, Mcardle E, Fenty M, et al. Validation of sodium magnetic resonance imaging of intervertebral disc[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2010, 35(5):505-510.
- [18] Vadalà G, Russo F, Battisti S, et al. Early intervertebral disc degeneration changes in asymptomatic weightlifters assessed by $T_{1\rho}$ -magnetic resonance imaging [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2014, 39(22):1881-1886.
- [19] Hoppe S, Quirbach S, Mamisch TC, et al. Axial T_2 mapping in intervertebral discs; a new technique for assessment of intervertebral disc degeneration[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(9):2013-2019.
- [20] Schleich C, Müller-Lutz A, Matuschke F, et al. Glycosaminoglycan chemical exchange saturation transfer of lumbar intervertebral discs in patients with spondyloarthritis[J]. *Magn Reson Imaging*, 2015, 42(4):1057-1063.
- [21] Haneder S, Apprich SR, Schmitt B, et al. Assessment of glycosaminoglycan content in intervertebral discs using chemical exchange saturation transfer at 3.0 Tesla; preliminary results in patients with low-back pain[J]. *Eur Radio*, 2013, 23(3):861-868.
- [22] Saar G, Zhang B, Ling W, et al. Assessment of glycosaminoglycan concentration changes in the intervertebral disc via chemical exchange saturation transfer [J]. *NMR Biomed*, 2012, 25(2):255-261.
- [23] Crema MD, Hunter DJ, Burstein D, et al. Delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of medial tibiofemoral cartilage and its relationship with meniscal pathology; a longitudinal study using 3.0T magnetic resonance imaging [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(6):1517-1524.
- [24] Resorlu M, Gokmen F, Resorlu H, et al. Association between apparent diffusion coefficient and intervertebral disc degeneration in patients with ankylosing spondylitis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 158(1):1241-1246.
- [25] Staroswiecki E, Bangerter NK, Gurney PT, et al. In vivo sodium imaging of human patellar cartilage with a 3D cones sequence at 3T and 7T[J]. *Magn Reson Imaging*, 2010, 32(2):446-451.
- [26] Qian Y, Zhao T, Wiggins GC, et al. Sodium imaging of human brain at 7T with 15-channel array coil [J]. *Magn Reson Med*, 2012, 68(6):1807-1814.
- [27] Konstandin S, Kramer P, Günther M, et al. Sodium magnetic resonance imaging using ultra-short echo time sequences with anisotropic resolution and uniform k-space sampling [J]. *Magn Reson Imaging*, 2015, 33(3):319-327.
- [28] Kopp C, Linz P, Dahlmann A, et al. ^{23}Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients [J]. *Hypertension*, 2013, 61(3):635-640.
- [29] Zbyň s, Brix MO, Juras V, et al. Sodium magnetic resonance imaging of ankle joint in cadaver specimens, volunteers, and patients after different cartilage repair techniques at 7T; initial results [J]. *Invest Radiol*, 2015, 50(4):246-254.

(收稿日期:2015-09-08 修回日期:2015-11-23)