

- in vitro[J]. Med Biol Eng Comput, 2008, 46(12): 1263—1270.
- [19] Nishikori T, Ochi M, Uchio Y, et al. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on proliferation and chondroitin sulfate synthesis of cultured chondrocytes embedded in Atelocollagen gel [J]. J Biomed Mater Res, 2002, 59(2):201—206.
- [20] Naito K, Watari T, Muta T, et al. Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) increases the articular cartilage type II collagen in a rat osteoarthritis model [J]. J Orthop Res, 2010, 28(3):361—369.
- [21] Tien YC, Lin SD, Chen CH, et al. Effects of pulsed low-intensity ultrasound on human child chondrocytes [J]. Ultrasound Med Biol, 2008, 34(7):1174—1181.
- [22] Choi BH, Woo JI, Min BH, et al. Low-intensity ultrasound stimulates the viability and matrix gene expression of human articular chondrocytes in alginate bead culture [J]. J Biomed Mater Res A, 2006, 79(4):858—864.
- [23] Cook SD, Salkeld SL, Patron LP, et al. The effect of low-intensity pulsed ultrasound on autologous osteochondral plugs in a canine model[J]. Am J Sports Med, 2008, 36(9):1733—1741.
- [24] Jia XL, Chen WZ, Zhou K, et al. Effects of low-intensity pulsed ultrasound in repairing injured articular cartilage [J]. Chin J Traumatol, 2005, 8(3):175—178.
- [25] Gurkan I, Ranganathan A, Yang X, et al. Modification of osteoarthritis in the guinea pig with pulsed low-intensity ultrasound treatment [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18(5):724—733.
- [26] Mukai S, Ito H, Nakagawa Y, et al. Transforming growth factor- β 1 mediates the effects of low-intensity pulsed ultrasound in chondrocytes [J]. Ultrasound Med Biol, 2005, 31(12): 1713—1721.
- [27] Dodds RA, Merry K, Littlewood A, et al. Expression of mRNA for IL1 β , IL6 and TGF β 1 in developing human bone and cartilage [J]. J Histochem Cytochem, 1994, 42(6): 733—744.
- [28] Zhou S, Schmelz A, Seufferlein T, et al. Molecular mechanisms of low intensity pulsed ultrasound in human skin fibroblasts[J]. J Biol Chem, 2004, 279(52):54463—54469.
- [29] Choi BH, Choi MH, Kwak MG, et al. Mechanotransduction pathways of low-intensity ultrasound in C-28/I2 human chondrocyte cell line [J]. Proc Inst Mech Eng H, 2007, 221(5): 527—535.
- [30] Takeuchi R, Ryo A, Komitsu N, et al. Low-intensity pulsed ultrasound activates the phosphatidylinositol 3 kinase/Akt pathway and stimulates the growth of chondrocytes in three-dimensional cultures: a basic science study [J]. Arthritis Res Ther, 2008, 10(4):R77.
- [31] Parvizi J, Parpura V, Greenleaf JF, et al. Calcium signaling is required for ultrasound-stimulated aggrecan synthesis by rat chondrocytes[J]. J Orthop Res, 2002, 20(1):51—57.
- [32] Maylia E, Nokes LD. The use of ultrasonics in orthopaedics—a review[J]. Technol Health Care, 1999, 7(1):1—28.
- [33] Quinn TM, Grodzinsky AJ, Buschmann MD, et al. Mechanical compression alters proteoglycan deposition and matrix deformation around individual cells in cartilage explants[J]. J Cell Sci, 1998, 111 (Pt 5):573—583.
- [34] Lee HJ, Choi BH, Min BH, et al. Low-intensity ultrasound inhibits apoptosis and enhances viability of human mesenchymal stem cells in three-dimensional alginate culture during chondrogenic differentiation[J]. Tissue Eng, 2007, 13(5):1049—1057.
- [35] Weishaupt D, Schweitzer ME, Rawool NM, et al. Indirect MR arthrography of the knee: effects of low-intensity ultrasound on the diffusion rate of intravenously administered Gd-DTPA in healthy volunteers[J]. Invest Radiol, 2001, 36(8):493—499.

· 综述 ·

磁共振波谱技术及其在神经科学研究领域中的应用*

侯莉娟¹ 刘晓莉¹ 乔德才^{1,2}

1973 年 Moon 和 Richard 等利用磁共振波谱分析 (magnetic resonance spectroscopy, MRS) 技术对离体红细胞的特征物质变化进行了测定。这一研究成为 MRS 技术在生物学领域应用的开端^[1]。经过近 40 年的发展, MRS 已广泛应用于不同方向的基础科学研究与临床诊疗领域, 它通过无创、直接、准确、可重复地测定人体器官代谢产物、神经递质

等浓度的变化, 可以监测各组织器官的病理生理变化, 对疾病的早期诊断、疗效和预后判断均有十分重要的意义。MRS 中尤以 ¹H 在神经系统疾病诊治中的应用最为广泛, 本文以 ¹H 磁共振波谱为例, 就其基本原理及其在神经科学相关领域的研究现状作一综述。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2010.12.024

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30771050, 30971416)

1 北京师范大学体育与运动学院, 北京, 100875; 2 通讯作者

作者简介: 侯莉娟, 女, 博士, 实验师; 收稿日期: 2009-10-20

1 磁共振波谱技术基本原理

MRS 是利用核磁共振基本成像原理及化学位移和自旋耦合现象测定人体能量代谢和体内化学物质的一种检测技术^[2]。它的表现形式为不同峰值的波谱曲线,波谱曲线的形成基于化学位移和自旋耦合两种物理现象。

化学位移现象是 MRS 的理论基础。不同分子中的同一原子核,由于周围电子云的结构、分布和运动状态不同,其周围磁场强度存在细微变化,因而同一种原子核的共振有差别,这种现象被称为化学位移。每一特定原子核在特定分子环境中的共振频率是恒定不变的,对该特定分子来说具有特征性,因此借助共振频率差异有助于区分不同代谢产物,而共振频率信号强度则反映某特定分子的浓度。共振频率主要与磁场强度有关,所以用磁场强度的百万分之一作为它的单位(part per million,ppm)。不同原子核化学位移的范围各异,如磷 (^{31}P)、氢 (^1H) 和碳 (^{13}C) 分别为 40ppm、15ppm 和 200ppm,主要根据频谱线频率轴上共振峰的不同对不同原子核加以区别^[3]。

自旋耦合是由原子核之间自旋力矩的相互作用产生,自旋耦合的结果是代谢物的谱峰发生分裂,数目增多。其强度与场强无关,而与共价键的多少有关。

化学位移和自旋耦合两种物理现象,可将含有同种原子核的不同化合物,或将同一化合物中的不同分子基团在频率轴上区别开来,这就是 MRS 的物理基础。

2 核磁共振氢谱的测定

MRS 测定的原子核主要包括: ^1H 、 ^{13}C 、 ^{14}N 、 ^{15}N 、 ^{31}P 、 ^{23}Na 等,测定不同的原子核可得到包含这些原子核的物质的含量变化。如 ^{13}C 可以检测葡萄糖无氧酵解过程,而 ^{23}Na 则可观察钾、钠离子动力学变化。 ^{31}P 可对能量代谢进行检测^[4]。氢质子在人体内含量最为丰富,所以氢离子磁共振波谱(^1H -MRS)的应用最为广泛,也是活体 MRS 检测方法中灵敏度最高的一种。它能够同时检测到多种代谢物,如氮-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl aspartate,NAA)、乙酰胆碱复合物(choline,Cho)、乳酸(lactate,Lac)、肌酸(creatine,Cr)、肌醇(myo-inositol,mI)、 α -氨基酸(glutamate plus glutamine, α -Glx)、脂质(lipids,Lip),此外还可以测定 GABA、葡萄糖、乙醇和酮体等。

2.1 氢谱中代表性物质

^1H -MRS 在神经科学研究中应用较为广泛。首先与其他核素相比氢质子对磁共振最敏感,空间分辨力也较高;其次进行检测时不需要附加新的配件;另外 ^1H -MRS 和 MRI 可在一次检查中同时完成,不需要改变患者的体位也不需要调整频率。MRS 与 MRI 联合使用时,可首先应用 MRI 选定区域,再用 MRS 测定所选区域的特定化学信息,这样可以更好地提高 MRS 的精确度^[5]。应用 ^1H -MRS 得出的波谱,主要的代谢物有:NAA、Cho、Cr、mI、 α -Glx、Lac 等。

2.1.1 NAA 是神经元的标志物,由神经元的线粒体产生。它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,它在脑内几乎全部位于神经细胞内,含量对于脑的状态较敏感,NAA 含量降低提示神经元或突触缺失和功能异常^[6]。

2.1.2 Cho 代表含胆碱的复合物,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。Cho 是细胞膜磷脂代谢的一个组成成分,反映膜的更新情况,而且是神经递质乙酰胆碱的前体,同时还影响记忆、认知和精神状态^[7]。

2.1.3 Cr 包括肌酸和磷酸肌酸,Cr 是能量代谢的物质,是能量储存利用的主要代谢物,Cr 作为高能磷酸化的储备物以及 ATP 和 ADP 的缓冲剂,对维持脑细胞中的能量系统发挥主要作用。脑内 Cr 浓度相对恒定,所以医学研究中常把 Cr 浓度作为内参来比较变动较大的 NAA 和 Cho 值^[8]。

2.1.4 Lac 在正常脑组织的 MRS 难以见到,Lac 的出现常表示有氧磷酸化的中断或者无氧糖酵解的开始,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。缺氧、缺血、线粒体功能障碍和一些肿瘤病例中可见 Lac 水平升高^[9]。

2.2 ^1H -MRS 测量代谢物的方法

2.2.1 比率。由于 MRS 分析技术不能完全定量测量脑代谢物水平,所以通常以代谢物之间的比率作为测定结果的表示方法。如用 ^1H -MRS 诊断海马硬化,过去许多文献证实几乎所有 NAA 均存在于神经元内,成熟的胶质细胞中不存在,而 Cr 和 Cho 主要位于胶质细胞内,而目前研究结果表明,病侧 NAA/(Cr+Cho)和 NAA/Lac 降低,提示脑组织内神经元减少或 Lac 和(或)Cho 化合物值升高,可能存在神经元的缺失或胶质细胞增生^[10]。手术病理证实 NAA/(Cr+Cho)值降低与神经元减少和胶质细胞增生的病理变化是一致的。代谢物之间的比率在某些临床应用中有其特定价值,原因是比率值可有效地修正 MRS 数值受容积效应、化学位移及场强不均所带来的影响。但是比率的应用也有其局限性,单凭比率值的升或降不能准确地判定具体代谢物水平变化情况。

2.2.2 定量测量。定量检测代谢物总的来说可以分为两类:内标准和外标准。

①内标准是将 MRS 中某一较恒定的物质作为参考,将待测代谢物与这一参考值相比较,得出待测物质数值的方法。Cr 主要包括肌酸和磷酸肌酸,是高能磷酸盐的储备形式和 ADP 及 ATP 的缓冲剂,两者在酸的作用下可相互转化,总量相对恒定。因为两者的共振峰是重叠的,位于 3.03ppm 及 3.94ppm,所以在病理状态下变化较少,经常被作为脑内代谢物参照物以检测 NAA 及 Cho 等代谢物水平,为临床诊断和治疗提供有价值的信息。

②外标准是用外标准液定量检测代谢物的方法。外标准

液就是已知标准浓度的溶液,浓度以模拟正常人脑频谱线作参考。外标准常用激回波成像方法(stimulated-echo acquisition mode,STEAM)和点分辨自旋回波波谱(point-resolved echo spin spectroscopy,PRESS)序列来进行定量测定。

3 核磁共振氢谱技术在神经科学中的应用

3.1 ^1H -MRS 在脑外伤中的应用

应用 ^1H -MRS对外伤性脑损伤的研究发现:中脑损伤后Cho、Cr、Cho/Cr及Cho/NAA明显下降,其中Cho代表中脑区域神经细胞和神经递质的损失情况,Cho越低表明损伤越严重,昏迷时间越长^[11]。Smith等对猪弥漫性脑损伤后白质区轴索的MRS检查结合病理生理研究发现:NAA在1小时内降低20%,且持续了至少7d,表明白质区弥漫性轴索损伤后即发生了严重的代谢紊乱,MRS可作为评价轴索损伤的高度敏感性早期诊断手段之一^[12]。

3.2 ^1H -MRS 在脑肿瘤诊断中的应用

脑肿瘤的波谱研究主要应用于确定不同的组织类型和预测脑肿瘤的恶性程度等方面^[13]。根据NAA和Cho浓度变化,可以很明显的区分肿瘤和正常组织。而且根据NAA/Cho比值和Cho/Cr比值可以对肿瘤进行分级,同时判断肿瘤术后是否复发、残存等,而且与正常区域相比,肿瘤位置的NAA浓度明显降低,Cho浓度明显上升,并出现正常情况下没有的Lac峰^[14]。Kuker等对4例原发性中枢神经系统淋巴瘤进行MRS研究发现:NAA峰完全丧失,Cr降低,Cho和Lac显著升高^[15]。根据肿瘤的波谱峰还可反映出病变性质和变化过程。Freeman等研究下丘脑肿瘤的MRS结果显示NAA降低,说明病变神经元密度减低而神经胶质成分增多^[16]。

3.3 ^1H -MRS 在脑血管病方面的应用

通过MRS对代谢物的波谱分析,可以了解脑缺血的程度。脑梗死区NAA含量明显下降,病灶NAA与对侧相应部位NAA的比值下降幅度较Cr和Cho大,原因与脑梗死区神经元的死亡较胶质细胞更多有关。NAA的下降为不可逆变化,一旦NAA下降就不可能恢复正常。持续的NAA信号减低区是测定区域神经元缺失、脑梗死的征象。而Lac被认为是早期脑梗死(小于24h)的敏感指标^[17]。 ^1H -MRS发现缺血周边区在缺血后30min可见到GABA明显增高,结果以GABA与磷酸肌酸+肌酸的谱峰积分面积比值为判断指标,GABA在兴趣区缺血后先升高,后逐渐下降^[18]。其中缺血后50min,GABA/Cr的比值与缺血后40min的比值经统计学分析有显著性差异。

3.4 ^1H -MRS 在颞叶癫痫中的应用

1993年Nugg等首次将 ^1H -MRS应用于颞叶癫痫的定位诊断。Connelly等将25例颞叶癫痫患者与13例正常人进行了对照研究,发现癫痫患者NAA信号强度下降了22%,Cr信

号强度升高15%,而Cho升高25%^[19]。NAA的降低意味着神经元的丢失或其功能的丧失,但Cr、Cho升高反应神经胶质增生。由于颞叶癫痫病理变化主要是海马硬化,MRS表现为NAA峰值降低,以及Cho和Cr增加。根据双侧NAA/(Cho+Cr)比值的差可以判断异常的患侧^[20]。

老年性痴呆和帕金森病患者在MRS中也有病理表现。痴呆患者颞叶区的NAA峰值比正常人降低15%,而在大脑其他区域则降低10%。整个大脑区域mI升高15%,但Lac无变化。帕金森病患者NAA则只降低5%。张桂青等^[21]用磁共振质子波谱方法研究阿尔茨海默病患者内侧颞叶代谢的改变,结果老年性痴呆患者NAA/Cr降低,与临床简易精神测量评分和海马体积正相关;mI/Cr升高,与海马体积负相关。

3.5 ^1H -MRS 在精神疾病方面的应用

王雪琦等利用活体磁共振波谱分析技术,进行了抑郁症大鼠模型脑变化的系列研究,结果发现抑郁大鼠大脑纵裂加深,体积扩大,提示有脑萎缩发生。前脑、下丘脑和海马区域 ^1H -MRS中NAA/Cho、NAA/Cr和NAA/(Cho+Cr)比值显著降低。日本学者Hamakawa等发现双向抑郁症患者处在抑郁期时,大脑基底核区NAA/Cho比值显著降低^[22]。

关于精神分裂症,早期研究认为慢性患者额叶和颞叶NAA含量偏低,新近研究表明精神分裂症患者急性期左侧丘脑的NAA含量也明显减少,而Cho在顶叶白质升高。根据Ende的分析,此类患者可能存在皮质神经元的萎缩,因为其前扣带回NAA下降更明显,另外还存在双侧海马NAA的降低,但并未发现体积的减少,提示NAA的降低比结构改变更为敏感^[23],即波谱诊断的生化指标较结构评价更便捷。

3.6 ^1H -MRS 在康复评价方面的应用

^1H -MRS技术为失语症患者康复计划的制定提供了许多有价值的参考依据。曲辉等^[24]对58例脑梗死的患者进行了 ^1H -MRS观察,其中12例为Broca失语、21例为Wernicke失语,研究发现脑卒中引发的运动性或感觉性失语患者,NAA及Cho在Broca或Wernicke区的代谢降低,Broca区出现Lac峰,即失语症患者急性期言语功能区呈低代谢表现特征,提示急性期是脑卒中引发失语症患者康复计划制定的关键期。张玉梅等研究发现失语症患者言语功能区呈低灌注、低代谢表现,这些可能是失语症的发病机制,所以在制定言语康复计划时,可适当提高言语功能区的灌注与代谢,促进失语症的康复^[25-26]。

4 小结

^1H -MRS可以无创的检测活体内的代谢变化情况,可以在传统的磁共振设备基础上进行检测,其检测代谢物的生理意义也逐渐明确,所以它不仅成为神经生物学领域研究细胞和分子的有力手段,也成为众多疾病早期诊断的重要工具。但 ^1H -MRS作为核磁共振成像的一种辅助诊断也存在一定

局限性,例如不同病种诊断标准值的研究,病情进展情况的判断尺度等。这就要求我们在进行研究与诊断过程中将¹H-MRS与各种检查手段结合起来,提高早期诊断的准确性。随着磁共振成像技术的不断发展和成熟,将DWI、PWI或SWI等多种技术联合使用将使¹H-MRS技术在应用领域中的应用越来越成熟。

参考文献

- [1] Lara A, Brandao, Romeu C, et al. MR Spectroscopy of the brain [M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 2005.1—9.
- [2] 孙学军, 李丽云, 刘买利, 等. 脑功能核磁共振成像在精神疾病中的应用[J]. 波谱学杂志, 2001, 18(1):91—97.
- [3] Gujar SK, Maheshwari S, Burtscher B, et al. Magnetic resonance spectroscopy [J]. J Neuro Ophthalmol, 2005, 25(3):217—226.
- [4] Ende GR, Laxer KD, Knowlton RC, et al. Temporal lobe epilepsy: bilateral hippocampal metabolite changes revealed at proton MR spectroscopic imaging [J]. Radiology, 1997, 202(3): 809—817.
- [5] Jones RS, Waldman AD. ¹H-MRS evaluation of metabolism in Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. Neurol Res, 2004, 26(5):488—495.
- [6] Podell M, Hadjiconstantinou M, Smith MA, et al. Proton magnetic resonance imaging and spectroscopy identify metabolic changes in the striatum in the MPTP feline model of parkinsonism [J]. Exp Neurol, 2003, 179(2):159—166.
- [7] Bertolino A, Frye M, Callicott JH, et al. Neuronal pathology in the hippocampal area of patients with bipolar disorder: a study with proton magnetic resonance spectroscopic imaging [J]. Biol Psychiatry, 2003, 53(10):906—913.
- [8] Terakawa H, Nakamura M, Nakamori M, et al. Metabolic changes in the basal ganglia in patients with Parkinson's disease [J]. Ann Neurol, 2000, 42(3):467—472.
- [9] Bergersen LH. Lactate in the brain without turning sour [J]. Tidsskr Nor Lægeforen, 2006, 126(16):2094—2097.
- [10] Berkovic SF, Andermann F, Olivier A, et al. Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy demonstrated by magnetic resonance imaging [J]. Ann Neurol, 1991, 29(2):175—182.
- [11] 叶春林, 于明现, 江基尧, 等. 外伤性中脑损伤早期质子磁共振波谱分析 [J]. 第二军医大学学报, 2001, 22(8):770—772.
- [12] Smith DH, Cecil KM, Meaney DF, et al. Magnetic resonance spectroscopy of diffuse brain trauma in the pig [J]. J Neurotrauma, 1998, 15(9):665—674.
- [13] Sharma MS, Suri A, Shah T, et al. Intraventricular glioneuronal hamartoma: histopathological correlation with magnetic resonance spectroscopy [J]. J Neurooncol, 2005, 74(3): 325—328.
- [14] Majós C, Julià-Sapé M, Alonso J, et al. Brain tumor classification by proton MR spectroscopy: comparison of diagnostic accuracy at short and long TE [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2004, 25(10):1696—1704.
- [15] Kuker W, Nagele T, Korfel A, et al. Primary nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients [J]. J Neurooncol, 2005, 72(3):169—177.
- [16] Freeman JL, Coleman LT, Wellard RM, et al. MR imaging and spectroscopic study of epileptogenic hypothalamic hamartomas: analysis of 72 cases [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2004, 25(3):450—462.
- [17] Gramsbergen JB, Skjoth-Rasmussen J, Rasmussen C, et al. On-line monitoring of striatum glucose and lactate in the endothelin-1 rat model of transient focal cerebral ischemia using microdialysis and flow-injection analysis with biosensors [J]. J Neurosci Methods, 2004, 140(1—2):93—101.
- [18] 周林江, 沈天真, 陈星荣. 脑梗死¹H磁共振波谱研究初探 [J]. 中国医学计算机成像杂志, 2000, 6(2):77—82.
- [19] Connolly A, Jackson GD, Duncan JS, et al. Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy [J]. Neurology, 1994, 44(8):1411—1417.
- [20] Auer DP, Wilke M, Grabner A, et al. Reduced NAA in the thalamus and altered membrane and glial metabolism in schizophrenic patients detected by ¹H-MRS and tissue segmentation [J]. Schizophr Res, 2001, 52(1—2):87—99.
- [21] 张桂青, 谢敬霞, 杜湘珂, 等. 磁共振质子波谱无创性分析活体情况下阿尔茨海默病人脑组织生化代谢改变 [J]. 现代康复, 2001, 5(3):54—55.
- [22] Hamakawa H, Kato T, Murashita J, et al. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the basal ganglia in patients with affective disorders [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 1998, 248(1):53—58.
- [23] Ende GR, Laxer KD, Knowlton RC, et al. Temporal lobe epilepsy: bilateral hippocampal metabolite changes revealed at proton MR spectroscopic imaging [J]. Radiology, 1997, 202(3): 809—817.
- [24] 曲辉. 脑梗死后失语症的磁共振波谱分析[J]. 首都医科大学学报, 2007, 28(2): 246—248.
- [25] 张玉梅. 语言中枢的低灌注、低代谢与失语症发病关系的临床研究[J]. 中国康复医学杂志, 2005, 20(4): 267—368.
- [26] Peterson PM, Vinter K, Olsen TS, et al. Aphasia after stroke, type, severity and prognosis—the copenhagen aphasia study [J]. Cerebrovasc Disease, 2004, 7:35—43.