



磁共振波谱对脑内代谢物检测的研究现状

张俸玮*

作者单位: 上海交通大学医学院附属第九人民医院麻醉科

* 通讯作者: 张俸玮, 联系方式: 17852061788, 邮箱: zhangfwei98@163.com, 通讯地址: 上海市黄浦区制造局路 639 号, 200011

【摘要】 磁共振波谱作为一种非侵入性检测脑内代谢物含量的影像学方法, 在临床评估神经系统疾病方面发挥重要作用。人体脑内代谢物水平异常可能引起神经系统疾病。本文对磁共振波谱在脑内代谢物检测的研究现状及部分临床应用进行了综述。

【关键词】 磁共振波谱; 脑内代谢物; 神经系统疾病诊断; 全身麻醉; 术后认知功能障碍

Research Status of Magnetic Resonance Spectroscopy for the Detection of Metabolites in Brain

Fengwei Zhang*. (Department of Anesthesiology, Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine.)

Correspondence: Fengwei Zhang. Tel: 17852061788. Email: zhangfwei98@163.com. Address: Department of Anesthesiology, 9th Floor, Building 1, Shanghai Ninth Hospital, 639 Manufacturing Bureau Road, Huangpu District, Shanghai 200011, P.R. China.

【Abstracts】 Magnetic resonance spectroscopy, is a non-invasive imaging method to detect metabolite content in the brain, plays an important role in the clinical assessment of neurological diseases. Abnormal metabolite levels may cause neurological diseases. This paper reviews the research status and some clinical applications of magnetic resonance spectroscopy in the detection of metabolites in brain.

【Key words】 magnetic resonance spectrum; brain metabolites; diagnosis of neurological diseases; general anesthesia; postoperative cognitive dysfunction

1 引言

磁共振波谱 (magnetic resonance spectroscopy, MRS) 是一种评估脑内代谢物浓度及含量的无创手段, 用以评估脑内代谢及生化情况。全身麻醉可引起手术患者脑内代谢物水平改变, 老年患者退行脑处于易受麻醉药物影响的敏感阶段, 可引发术后认知功能障碍等神经系统并发症^[1], 有研究表明神经系统疾病的发生或许与脑内神经递质循环代谢相关, 如谷氨酸、谷氨酰胺、 γ -氨基丁酸等^[2]。

MRS 场强为 3T, 此外还有 1.5T、4T、7T 等^[3], 使用的场强不同, 可检测到的代谢物种类也不同。高场强可检测到低浓度代谢物^[4], 其中超高场强对 MRS 中某些代谢物的分离具有优势, 如谷氨酰胺、谷胱甘肽和天冬氨酸等。

MRS 对代谢物检测的原理是通过测量目标组织

中特定体素组内不同频率的磁共振频谱信号来实现的。在此过程中, 对采集到的 MRS 信号数据进行傅里叶变换处理, 得到的信号幅值与共振频率以 ppm 表示的 MRS^[5]。

MRS 中使用了两种主要的序列设计进行信号采集, 分别为点分辨光谱序列 (point-resolved spectroscopy, PRESS) 和激发回波采集模式 (stimulated echo acquisition mode spectroscopy, STEAM)。PRESS 因其具有较好的信噪比和较低的运动敏感性成为临床上最常用的序列, 可用于单像素光谱 (Single-voxel spectroscopy, SVS) (评估单个区域) 或多像素光谱 (multi-view stereo, MVS) (同时在多个区域进行光谱采集)。而 STEAM 只用于 SVS, 因为它比 PRESS 具有更好的抑水效果和更短的回声时间^[6]。

临床上 MRS 广泛用于评估各种患者神经系统疾病, 神经外科疾病如颅脑外伤、脑震荡等, 神经内科疾病如阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病、亨廷顿舞蹈病和癫痫等^[7]。大脑出现临床症状时, 上述代谢物的含量通常发生变化, 有些变化甚至先于症状发生。因此通过不同时间段的多次重复扫描, MRS 可以安全监测随着时间推移的疾病进展。MRS 常用于疾病的早期检测^[8]。此外, MRS 在某些情况下是对磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查的补充, 比如辅以 MRS 之后, 提高了 MRI 对某些肿瘤的分类或位置确诊的可能性^[9]。

2 磁共振波谱检测的代谢物浓度在不同颅脑疾病中的差异

2.1 脑部肿瘤中脑内代谢物的变化情况

在脑部肿瘤中常见基本代谢物变化包括胆碱、乳酸及脂质的升高, N-乙酰天冬氨酸 (N-acetylaspartate, NAA) 及肌酸的降低^[10]。高级胶质瘤中表现出胆碱的显著升高, NAA 的降低^[11]。胆碱升高已被认为是脑部和乳腺肿瘤^[12]等肿瘤进展和检测治疗反应的重要替代标志物, 其信号增高也提示肿瘤复发^[6]。

2.2 精神类疾病患者脑内代谢物的变化情况

双向情感障碍患者不同阶段不同脑区的 NAA 水平不同。与对照组相比, 患者抑郁期和缓解期的左侧白质前额叶皮层 (prefrontal cortex, PFC) 的 NAA 水平显著降低; 抑郁期的左侧背外侧 PFC 的 NAA 显著升高; 缓解期的前扣带回皮层 (anterior cingulate cortex, ACC) 的谷氨酰胺水平显著高于健康对照组^[13]。

2.3 外伤后脑内代谢物的变化情况

在对成人脑震荡的研究中, 可在多个时间点观察到 NAA 与 N-乙酰天冬氨酸谷氨酸 (N-acetylaspartylglutamate, NAAG) 的总量 (total N-acetylaspartate, tNAA) 的降低^[14]。在颅脑的创伤性损伤中同样可观察到 tNAA 降低。创伤后 (48 小时内) tNAA 值的改变被认为是区分疾病严重程度和判定预后的重要标志^[15]。

2.4 神经退行性疾病的脑内代谢物变化情况

近年来随着老龄化加剧, AD 的患病率不断

增高, 但是对该病的确诊通常是在潜在病理已达晚期或不可逆转的阶段^[4]。遗忘型认知功能障碍 (amnesic mild cognitive impairment, aMCI) 被认为是 AD 的前驱阶段^[10], 并以每年 10%~15% 的进度向 AD 过渡。

有文献报道 MRS 可以诊断轻度认知功能障碍, 这对于在可治疗阶段的 AD, 预测其发展, 从而采取措施阻止或延缓至关重要^[4]。NAA 在轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 患者的后扣带回、海马和旁脑白质中持续减少, 其 NAA 值介于健康受试者与 AD 之间^[4]。NAA 可能是 MCI 中最可靠的脑功能障碍标志物^[16]。有文献表明, 与健康对照组相比, MCI 患者通常表现出 NAA/肌酸、谷氨酸与谷氨酰胺的总量 (glutamate+glutamine, Glx) / 肌酸水平降低, 肌醇 / 肌酸和胆碱 / 肌酸水平升高^[4]。

一些特殊颅脑疾病中还存在特征性代谢峰, 如肿瘤中存在一个主要的胆碱峰, 几乎不含 NAA; 脑梗死中存在一个主要的乳酸峰, 并且代谢物总体减少。因此在不同颅脑疾病中各种代谢物的浓度、变化趋势以及变化时间不同^[4]。

3 磁共振波谱检测的代谢物浓度在不同年龄中的差异

不同年龄段脑内代谢物的浓度不同, tNAA 与年龄呈正相关, 与 Glx 呈负相关^[14]。2 岁幼儿脑内代谢物谱接近于成人, 在此之后随着生长, 其脑内代谢物 NAA 与肌酸的比值以及胆碱与肌酸的比值逐渐逆转^[10]。

正常衰老的大脑也伴随代谢的改变, 老年人与年轻人相比, NAA 和 Glx 较低, 胆碱、肌酸和肌醇较高^[8,17]。老年人的这些变化或许与神经元密度降低、脱髓鞘、胶质细胞活性增加和膜改变有关。所以这些代谢物可能共同参与了神经退行性和去分离过程。肌醇是一种生长促进因子, 在衰老大脑中的增加或许反映一种平衡衰老大脑神经退行性病变的代偿机制^[17]。此外, 通过对老年人与青少年脑震荡后脑内代谢物差异正常化的对比发现, 青少年的代谢物差异正常化更快, 可能是因为他们有较高的大脑可塑性^[14]。

4 磁共振波谱检测的代谢物浓度在不同脑区中的差异

不同脑区内的代谢物水平也不相同, 无论男

女,左侧前额叶皮质肌酸水平平均高于右侧^[18]。对于老年患者来说,不同脑区均表现胆碱的增加,但是NAA、肌醇、Glx和肌酸水平的差异并不一致,表现出区域特异性。不同文章有采用比值法(如NAA/肌酸)和绝对定量法(NAA)报告结果,因方法不同,结果也有差异^[8]。

前额叶肌酸在女性月经周期中以半球特异性的方式发生变化,在卵泡期表现为左侧前额叶肌酸升高而右侧降低,在黄体期则不存在这种不对称变化。

5 磁共振波谱检测的代谢物浓度与生活习惯的相关性

不良生活习惯也会引起代谢物水平改变。长期酗酒的大脑区域存在神经元损伤、树突和(或)轴突萎缩或神经元代谢紊乱。重度饮酒者的所有代谢物水平平均轻度升高,并且与较长的酗酒年限有关。在酗酒时间及饮酒量相似的男性和女性的额叶白质NAA水平平均降低,然而只有女性ACC灰质区域的NAA显著降低,这表明女性额叶灰质神经元比男性更容易受到长期饮酒的影响^[19]。

6 脑内代谢物与大脑疾病的相关性

目前,人们仍在探索NAA的功能。作为大脑中含量仅次于水的第二大分子,NAA与线粒体中产生的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)浓度密切相关,其水平可被认为是线粒体能量代谢完整性的标志^[13]。在健康大脑中,NAA的浓度在白质和灰质中几乎相同^[20],其在神经元中广泛且高浓度存在,但几乎不存在于神经胶质细胞中^[19],MRS检测中,其主峰处在2.02ppm。

NAA的存在表明神经元和轴突的完整性,在神经元或轴突丧失的疾病(如梗死、脑肿瘤)NAA均被证实减少了^[20]。特别是人们在多发性硬化中观察到了脑内NAA值与患者损伤程度有很强的相关性^[20]。

NAA水平降低表明神经元损伤或丢失,可能由许多不同类型的脑损伤引起^[7]。但在各种病理中NAA水平降低是可逆的,这也表明NAA不一定反映神经元的密度或浓度,而是更多地反映了神经元的可塑性和影响神经元代谢功能的病理过程。有一种特殊情况需要说明:海绵状脑白质营养不良(Canavan病)患者由于缺少天冬氨酸酰基化酶(将NAA分解为醋酸盐和天冬氨酸),细胞内NAA堆积到非常高的水平,但这并不代表是神经元活动增加的迹象^[20]。

肌酸或磷酸肌酸是能量代谢的标志,其主要峰值在3.0ppm,对大脑能量的变化敏感,在创伤或缺氧中肌酸代谢降低^[20]。肌酸水平升高或降低都是一种病理结果,肌酸逐渐降低表明主要细胞或组织死亡,通常由疾病、血液供应不足或死亡引起的。

胆碱的主要峰值在3.2ppm,胆碱水平的增加表明新细胞的增加或者膜破裂及更新,这可能是神经细胞脱髓鞘或者存在恶性肿瘤的结果。且胆碱的增高与恶性肿瘤的恶性程度相关(坏死区除外,胆碱不在坏死区增加)^[7],胆碱在神经胶质细胞中的浓度远高于神经元^[20]。

脂质化学位移的主要峰值区域为0.9~1.5ppm,脑脂质的增加进一步提示脑坏死。但由于脂质也存在于生物组织中,如头皮中的脂肪、以及头皮与颅骨之间的头皮下结蹄组织中,因此MRS中的脂质光谱可能存在假的指征^[7]。

乳酸显示在1.33ppm的双重共振峰,由于乳酸浓度通常低于MRS的检测限度,常常不可见。若是观察到乳酸浓度,提示可能存在糖酵解,糖酵解发生在无氧或缺氧环境中,这提示到可能存在缺血、缺氧、线粒体疾病以及某些类型的肿瘤^[7]。

在AD、痴呆以及艾滋病患者中检测到肌醇浓度的增加。肌醇在星形胶质细胞中合成,是神经胶质细胞激活增殖的标志代谢物,其并不存在于神经元中,它的峰值在3.56ppm。肌醇升高见于胶质细胞数量的增殖或大小的增加、神经胶质瘤、星形细胞病和AD^[11]。肌醇降低见于肝性脑病,且降低程度与损伤程度相关。在双向情感障碍和AD的患者中观察到肌醇信号的增加,这可能是含有肌醇的神经胶质细胞增加的原因^[20]。

谷氨酸和谷氨酰胺的浓度表现为于2.2~2.4ppm之间的一系列特征性共振峰,当与MRI结合使用时,MRS可用于检测谷氨酸和谷氨酰胺浓度的变化和显著异常。在高氨血症和肝性脑病中可以检测到谷氨酸与谷氨酰胺浓度升高^[7]。谷氨酸是大脑中最丰富的氨基酸和最重要的神经递质,90%的神经元兴奋时分泌谷氨酸^[20]。

7 脑内代谢物与认知功能

认知功能障碍的发生机制目前并不明确,或与谷氨酸和同型半胱氨酸诱导的兴奋性毒性、降低的脑源性神经营养因子水平、氧化应激和自由基水平的升高、神经炎症和遗传脆弱性等相关^[21]。谷氨酸、谷氨酰胺、氨基丁酸等脑内代谢物是三羧酸循环的

重要参与物质,作为脑内重要的神经递质不仅参与神经活动,也参与脑内能量代谢^[22]。这几种神经递质在脑内代谢平衡,相互制约,维持大脑活动稳定^[23]。因此术后有认知功能改变的患者可能由于全麻药物作用使其脑内某一种或几种代谢物水平发生改变,脑内代谢物浓度、含量处于异常水平,进而大脑信息传递及能量代谢发生障碍,影响患者术后认知。

8 磁共振波谱在麻醉领域的临床应用

MRS目前较少应用于麻醉领域,应用于术后认知功能评估方面更少。既往有研究表明全麻手术常规使用中等剂量麻醉剂1小时,可导致手术患者脑内代谢谱发生显著的特征性改变。其中右美托咪定诱导的改变反映 α_2 -肾上腺素能受体激动作用,异丙酚乳剂改变了脑内脂质谱,七氟醚的惰性可能对老年患者脆弱脑代谢有影响,氯胺酮引起的氨基酸改变可能与其抗抑郁特性有关^[24]。

2013年的一个动物实验通过吸入麻醉后小鼠的质子MRS显示,卤代挥发性麻醉药改变脑代谢并引起多种代谢物含量变化^[25]。而且不同种类、不同浓度的麻醉药引起脑内代谢物浓度变化程度不同,尽管这种差异很小,但均改变了脑内代谢物的

含量^[26]。因此对于接受全身麻醉的患者,麻醉药物可能因为脑内代谢物水平变化导致患者相应脑功能的变化。因此MRS在麻醉学领域应用前景广阔,对于术前患者可进行筛查预防,对于术后发生认知功能障碍的患者可进行诊断治疗。

9 总结

MRS因其无创、对检测设备要求不高以及较早的疾病预见性等优点在临床诊断中广受重视,特别是运用相关代谢物浓度的变化诊断某些神经系统疾病的技术日趋成熟,且应用范围较广。有很多经历全身麻醉的患者(包括口腔颌面部疾病患者),在术后发生了认知功能障碍。未来可通过MRS来监测患者术前与术后的脑代谢物浓度及改变,从而进行相关机制探索并进行针对性的治疗。

MRS也具有一定的局限性,扫描耗时长、价格昂贵、扫描结果需要具备专业知识人士解读等,限制了其临床应用^[6]。对此笔者建议,可针对脑区选择性扫描几种特定的代谢物,简化其扫描序列以节约时间成本。同时,麻醉科医师与影像科医师开展合作,共同学习,从而实现MRS检测在全麻患者术前检测及术后诊断中应用的普及。

参考文献

- [1] Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction[J]. Dtsch Arztebl Int. 2014; 111(8):119-125.
- [2] Andersen JV, Schousboe A, Verkhratsky A. Astrocyte energy and neurotransmitter metabolism in Alzheimer's disease: Integration of the glutamate/GABA-glutamine cycle[J]. Prog Neurobiol. 2022; 217:102331.
- [3] Henning A. Proton and multinuclear magnetic resonance spectroscopy in the human brain at ultra-high field strength: A review[J]. Neuroimage. 2018; 168:181-198.
- [4] Tumati S, Martens S, Aleman A. Magnetic resonance spectroscopy in mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis[J]. Neurosci Biobehav Rev. 2013; 37(10 Pt 2):2571-2586.
- [5] Fujima N, Carlota Andreu-Arasa V, Barest GD, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy of the Head and Neck: Principles, Applications, and Challenges[J]. Neuroimaging Clin N Am. 2020; 30(3):283-293.
- [6] García-Figueiras R, Baleato-González S, Padhani AR, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in oncology: the fingerprints of cancer[J]? Diagn Interv Radiol. 2016; 22(1):75-89.
- [7] Rhodes CJ. Magnetic resonance spectroscopy[J]. Sci Prog. 2017; 100(3):241-292.
- [8] Haga KK, Khor YP, Farrall A, et al. A systematic review of brain metabolite changes, measured with 1H magnetic resonance spectroscopy, in healthy aging. Neurobiol Aging[J]. 2009; 30(3):353-363.
- [9] Hellström J, Romanos Zapata R, Libard S, et al. The value of magnetic resonance spectroscopy as a supplement to MRI of the brain in a clinical setting[J]. PLoS One. 2018; 13(11):e0207336.
- [10] Soares DP, Law M. Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications[J]. Clin Radiol. 2009 Jan; 64(1):12-21.
- [11] Bertholdo D, Watcharakorn A, Castillo M. Brain proton magnetic resonance spectroscopy: introduction and

- overview[J]. *Neuroimaging Clin N Am*. 2013; 23(3):359-380.
- [12] Bolan PJ. Magnetic resonance spectroscopy of the breast: current status[J]. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2013; 21(3):625-639.
- [13] Chabert J, Allauze E, Pereira B, et al. Glutamatergic and N-Acetylaspartate Metabolites in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Studies[J]. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(16):8974.
- [14] La PL, Joyce JM, Bell TK, et al. Brain metabolites measured with magnetic resonance spectroscopy in pediatric concussion and orthopedic injury: An Advancing Concussion Assessment in Pediatrics (A-CAP) study[J]. *Hum Brain Mapp*. 2023; 44(6):2493-2508.
- [15] Veeramuthu V, Seow P, Narayanan V, et al. Neurometabolites Alteration in the Acute Phase of Mild Traumatic Brain Injury (mTBI): An In Vivo Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (1H-MRS) Study[J]. *Acad Radiol*. 2018; 25(9):1167-1177.
- [16] Guo Z, Liu X, Hou H, et al. (1)H-MRS asymmetry changes in the anterior and posterior cingulate gyrus in patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease[J]. *Compr Psychiatry*. 2016; 69:179-85.
- [17] Rodríguez-Nieto G, Levin O, Hermans L, et al. Organization of neurochemical interactions in young and older brains as revealed with a network approach: Evidence from proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS)[J]. *Neuroimage*. 2023; 266:119830.
- [18] Rietzler A, Steiger R, Mangesius S, et al. Energy metabolism measured by 31P magnetic resonance spectroscopy in the healthy human brain[J]. *J Neuroradiol*. 2022; 49(5):370-379.
- [19] Meyerhoff DJ. Brain proton magnetic resonance spectroscopy of alcohol use disorders[J]. *Handb Clin Neurol*. 2014; 125:313-337.
- [20] Bittšanský M, Výbohová D, Dobrota D. Proton magnetic resonance spectroscopy and its diagnostically important metabolites in the brain[J]. *Gen Physiol Biophys*. 2012; 31(1):101-112.
- [21] Lin X, Chen Y, Zhang P, et al. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people[J]. *Exp Gerontol*. 2020; 130:110791.
- [22] Andersen JV, Christensen SK, Westi EW, et al. Deficient astrocyte metabolism impairs glutamine synthesis and neurotransmitter homeostasis in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*. 2021; 148:105198.
- [23] McCarthy L, Verma G, Hangel G, et al. Application of 7T MRS to High-Grade Gliomas[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2022; 43(10):1378-1395.
- [24] Nummela AJ, Laaksonen LT, Laitio TT, et al. Effects of dexmedetomidine, propofol, sevoflurane and S-ketamine on the human metabolome: A randomised trial using nuclear magnetic resonance spectroscopy[J]. *Eur J Anaesthesiol*. 2022; 39(6):521-532.
- [25] Boretius S, Tammer R, Michaelis T, et al. Halogenated volatile anesthetics alter brain metabolism as revealed by proton magnetic resonance spectroscopy of mice in vivo[J]. *Neuroimage*. 2013; 69:244-255.
- [26] Söbbeler FJ, Carrera I, Pasloske K, et al. Effects of isoflurane, sevoflurane, propofol and alfaxalone on brain metabolism in dogs assessed by proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS)[J]. *BMC Vet Res*. 2018; 14(1):69.