

· 综 述 ·

核磁共振波谱成像在急性 CO 中毒迟发性脑病诊断中的应用价值

关里, 赵金垣, 毛丽君, 张雁林

(北京大学第三医院职业病研究中心, 北京 100191)

摘要: 核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 目前已成为临床常规采用的神经影像学检查方法, 而核磁共振波谱分析 (magnetic resonance spectroscopy, MRS) 技术作为一种在体、无创检查方法, 又对 MRI 进行了补充和完善, 通过显示脑组织代谢状态, 成为神经影像学检查的新工具。应用于临床的 MRS 主要有两种, 即¹H-MRS 和³¹P-MRS, 由于氢质子有天然丰度特性, 所以¹H-MRS 分析技术的灵敏度更高, 目前在神经系统检查的应用也更广泛; 它可以灵敏地反映脑组织常见代谢产物 *N*-乙酰-*L*-天门冬氨酸、肌酸、乳酸和脂类等代谢水平及变化, 甚至早于脑组织形态学改变, 因此可为神经系统疾病的临床早期预警和医学干预提供重要线索。急性一氧化碳中毒后迟发性脑病是急性 CO 中毒最严重的并发症之一, 利用¹H-MRS 跟踪一氧化碳中毒迟发性脑病患者脑组织常见代谢产物浓度变化, 对于判断 CO 中毒患者预后和早期进行医学干预具有重要意义。

关键词: 一氧化碳中毒迟发性脑病 (DEACMP); 核磁共振波谱 (MRS); *N*-乙酰-*L*-天门冬氨酸 (NAA); 肌酸 (Cr); 乳酸 (Lac)

中图分类号: R595.1 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2015)03-0187-03 DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2015.03.09

Value of nuclear magnetic resonance spectroscopic imaging in diagnosis of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning

GUAN Li, ZHAO Jin-yuan, MAO Li-jun, ZHANG Yan-lin

(Research Center of Occupational Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

Abstract: Magnetic resonance imaging (MRI) has become a routine clinical examination in neuroimaging. As a new non-invasive examination technique, magnetic resonance spectroscopy (MRS) is a supplement and perfection of MRI, which even could check metabolism in brain. There are two kinds of MRS for clinical application, namely ¹H-MRS and ³¹P-MRS, but since the higher natural abundance feature of proton, ¹H-MRS's has much better sensitivity and wider application especially in examination of central nervous system disease. It can sensitively measure the common metabolites and their changes in brain, such as *N*-acetyl aspartate, creatine, lactate, lipids, etc. even earlier than the morphological change. Delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning is one of the most serious complication of acute CO poisoning, ¹H-MRS can be used to track these changes in brain, which should be very important for judging the prognosis of disease and giving medical intervention for the patients.

Key words: delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning (DEACMP); magnetic resonance spectroscopy (MRS); *N*-acetyl-aspartate (NAA); creatine (Cr); lactate (Lac)

核磁共振波谱分析 (magnetic resonance spectroscopy, MRS) 技术是测定机体某一特定组织区域化学成分的唯一无创性检查手段, 是核磁共振成像 (nuclear magnetic resonance imaging, MRI) 和波谱技术完美结合的产物, 在 MRI 形态学诊断基础上, 从代谢角度对病变进一步定性, 临床可广泛应用于脑发育成熟程度鉴定、颅脑肿瘤代谢测定及对脑组织感染性病变、脱髓鞘病变、缺血性病变等进行更为细致的观察和研究。本文主要对目前临床最常用的波谱成像技术之一, 氢质子波谱分析 (¹H-MRS) 技术在急性一氧化碳中毒迟发性脑病 (delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning, DEACMP) 的应用价值作一概述。

1 氢质子波谱分析 (H proton magnetic spectroscopy, ¹H-MRS)

1946 年斯坦福大学 Bloch 教授和哈佛大学 Purcell 教授所在的两个课题组, 分别在水和石蜡中观察到质子在静磁场里对射频辐射产生共振吸收现象, 即核磁共振 (nuclear magnetic resonance, NMR) 现象, 60 多年来核磁共振波谱已经形成一门具有完整理论的新兴学科——核磁共振波谱学^[1]。与 MRI 一样, 核磁共振波谱分析 (magnetic resonance spectroscopy, MRS) 也是基于核磁共振原理, 利用核磁共振设备获得活体组织内某些生化物质核磁共振波谱信息, 并推测其含量变化的技术^[2]。

目前波谱技术已经广泛应用于分析溶液中的化学物质, 从理论上讲, MRS 分析可以用于人体几乎所有组织, 但脑组织的临床核磁共振波谱研究则是目前应用领域中最重要的兴趣器官。其主要原因与脑组织均匀一致的结构 (最易捕捉核磁共振波谱信号), 同时伪影产生较少有关。作为一种在体、无创性临床检查手段, 核磁共振波谱在 1995 年得到美国食品和药物管理局批准应用于临床检查^[3]。

核磁共振波谱分析技术可检测多种原子核, 其中包括碳

收稿日期: 2015-02-02; 修回日期: 2015-03-20

基金项目: 国家自然科学基金青年基金 (HO-1/CO 系统在急性一氧化碳中毒迟发性脑病中的致病作用研究, 编号: 81101024)

作者简介: 关里 (1976—), 女, 助理研究员。

(^{13}C)、氮 (^{15}N)、氟 (^{19}F)、钠 (^{23}Na)、核磷 (^{31}P) 和氢 (^1H)，但由于人体只有核磷 (^{31}P) 和氢 (^1H) 的天然丰度足够高，因此目前仅有 ^{31}P -MRS 和 ^1H -MRS 可用于临床常规检查。其中 ^1H -MRS 的研究相对更普及，这除了与研究兴趣区缺乏磷酸化代谢有关外，还与氢质子本身具有高天然丰度（天然存在比）、高灵敏度磁场操纵力、高空间解析度以及高度可操作性有密切关系。目前 ^1H -MRS 可用来检测脑组织多种代谢物，如 *N*-乙酰-*L*-天门冬氨酸 (NAA)、肌酸 (Cr)、磷酸肌酸 (PCr)、胆碱 (Cho)、肌醇 (MI)、谷氨酰胺 (Gln)、谷氨酸盐 (Glu)、乳酸 (Lac) 等。 ^{31}P -MRS 则广泛用于研究组织能量代谢和生化改变。

目前临床常用的核磁共振波谱分析方法多为 PRESS 序列单体素 (single voxel) ^1H -MRS，其操作方便、省时，可以进行定量分析。但因其空间分辨范围仅为 $1\sim 8\text{ cm}^3$ ，数据呈一维性，所以尚不能提供病变区代谢异常的空间分布，因此在应用方面受到一定制约。二维或 M 维 MRS 分析技术弥补了上述不足，它应用化学位移成像 (chemical shift imaging, CSI) 一次可进行多体素 MRS 分析，得到二维或三维数据表，经计算机处理后可得到各代谢物分布图^[4]。此图可与常规核磁共振 T1 序列或 T2 序列图像配准，从而得到良好的背景参照，使组织形态学改变与生化代谢改变更直观^[5]。

此外，针对或解决不同临床问题需要选择恰当的 MRS 分析技术参数，包括脉冲序列重复时间 (repetition time, TR) 和回波时间 (echo time, TE)^[6,7]。当目标代谢物的弛豫时间短，如谷氨酰胺、谷氨酸、肌醇和某些氨基酸，那么回波时间估算值较小，在 $20\sim 35\text{ ms}$ 。长回波时间 ($135\sim 270\text{ ms}$) 主要用于检测 NAA、Cho、Cr 等。

2 ^1H MRS 技术分析的主要脑组织代谢产物及其意义^[8]

2.1 *N*-乙酰-*L*-天门冬氨酸 (NAA)

主要存在于神经元及其轴突，可作为神经元的内标物，其含量可反映神经元的功能状态，其化学位移在 2.02 ppm ，是正常波谱中最大的峰。NAA 含量降低则表示神经元缺失、受损，或出现在多种类型脑损伤后。目前其生理意义不明，在大脑发育和成熟过程中，可见脑组织 NAA 水平生理性增加。

2.2 胆碱 (choline, Cho)

其化学位移在 3.22 ppm ，MRS 技术分析的为总胆碱化合物，包括甘磷酸胆碱、卵磷脂和磷酸胆碱等。胆碱主要存在于细胞膜，其含量变化反映细胞膜代谢变化，在细胞膜降解或合成旺盛时其含量增加。当细胞数量增加、细胞膜合成增加或细胞膜破裂增加的情况下，Cho 明显升高。在脑肿瘤 MRS 检测中，常出现 Cho 升高和 NAA 降低，因此 Cho/NAA 升高，尤以恶性肿瘤更为明显。脑组织脱髓鞘病变亦可见 Cho 升高。

2.3 肌酸 (creatine, Cr)

包括磷酸肌酸，其化学位移在 3.0 ppm ，是脑组织能量代谢的标志物，在脑组织浓度稳定，可作为脑组织 ^1H -MRS 分析技术检测的内参物，常用其他代谢产物与 Cr 的比值反映其他代谢产物的变化。当脑组织出现坏死，Cr 与其他主要代谢物

将逐渐减少。在颅脑损伤过程中，Cr 水平呈高渗反应性增加，而脑部肌酸缺乏症患者脑 MRS 检测发现 Cr 缺失，这是一种罕见的先天性疾病^[9]。

2.4 乳酸 (lactate, Lac)

为糖酵解的终产物，一般情况下 ^1H -MRS 分析图像无明显的 Lac 峰，脑室扩大的正常受试者脑脊液可出现 Lac 峰。MRS 分析图像出现 Lac 峰说明脑组织氧化磷酸化受到抑制，并启动厌氧糖酵解。Lac 增加可见于脑组织缺氧、缺血、线粒体疾病或某些恶性肿瘤。Lac 的化学位移在 1.32 ppm ，有时与脂质 (lipid) 重叠，可采用改变 TE 的方法加以区别，在 $\text{TE} = 144\text{ ms}$ 的 ^1H -MRS 分析图像上，Lac 波峰向下；在 $\text{TE} = 28\text{ ms}$ 的 ^1H -MRS 分析图像上，Lac 波峰向上。

2.5 脂质 (lipids, Lip)

其化学位移在 $0.9\sim 1.5\text{ ppm}$ ，由于脂质 TE 很短，因此一般 ^1H -MRS 分析技术检测不到，如果出现明显的 Lip 的波峰，往往是感兴趣区接近于脂肪组织而受后者污染所致。用 TE 很短的 ^1H -MRS 分析技术可以检测 Lip。脑组织胶质瘤、淋巴瘤及转移瘤中 Lip 可升高，肿瘤坏死区也可出现 Lip。

2.6 肌醇 (ml)

一种渗透压和星形细胞的标志物。用短 TE 做 MRS 分析检查时，在 3.6 ppm 处可见到共振。肌醇的增高和其他改变可见于阿尔茨海默病、颞叶性痴呆以及 HIV 感染。

2.7 谷氨酸盐和谷氨酸酯

用短 TE 时，谷氨酸盐和谷氨酸酯可以在 MRS 分析图像的 2.2 和 2.4 ppm 之间出现多处共振。有报告称，谷氨酸盐和谷氨酸酯的水平在高血氨症、中度肝性脑病及其导致的高血氨症中有所提高^[3]。

3 急性 CO 中毒迟发性脑病的 MRS 表现特征

目前国内已有多篇报道 MRS 分析技术用于检查 DEACMP 患者脑组织代谢变化，报道均发现在 DEACMP 的大脑白质或基底节区存在 Cho 显著增高峰，Cho/Cr 比值增高，NAA 峰显著降低，NAA/Cr 比值均降低，乳酸峰是否出现报道不一致^[10-12]。DEACMP 患者脑白质病变为单纯脱髓鞘或轴索损伤，樊中营等进行 MRS 分析研究发现，迟发性脑病患者脑白质病变内 NAA 下降，Cho 上升，并可见乳酸峰，分别提示病变区有神经元及轴突缺失退变卵磷脂增加，及局部发生缺血或低氧血症，NAA 下降及乳酸峰暗示该区神经元有可逆性损害^[10,11]。

Beppu、Sakamoto 等^[13,14] 在研究间歇性 CO 中毒患者的 MRS 分析结果发现，病变区 NAA/Cr 比值显著降低，而 Cho/Cr 比值轻度升高，症状改善后上述两种比值均恢复，并提出在跟踪和判断 CO 中毒患者预后方面，MRS 分析指标具有很高的参考价值。Murata 等对 1 例迟发性脑病患者发病初期大脑额叶白质的 MRS 分析检查中也发现，额叶 NAA 水平下降，Cho 水平升高，并出现明显的乳酸峰，他也认为 MRS 分析发现的脑代谢变化早于常规 MRI 检查^[15,16]。

DEACMP 脑组织病变区域 NAA 及 NAA/Cr 均下降，其原因可能为受损脑组织 NAA 合成严重受限，线粒体能量代谢障

碍, 导致 *L*-天冬氨酸-*N*-乙酰转移酶活性减弱; 神经元坏死缺失, 功能性神经元失活, 致使 NAA 水解加速, Cho 及 Cho/Cr 增高, 这与广泛的神经轴索脱髓鞘及其诱发的大脑组织中存活神经元合成胆碱的功能代偿性增加有关。

MRS 分析对 DEACMP 脑组织病变区乳酸的检出率报道不一致^[13,16]。在 CO 中毒早期, MRS 分析在脑组织可见显著的乳酸峰, 这与中毒早期脑组织严重缺氧有关; 随着时间的延长, 中毒情况得到缓解, 患者脑组织不易再检出乳酸, 这可能与病灶区组织缺血不明显, 且残存的乳酸被血液运送到肝脏代谢有关, 因此脑组织乳酸存在与否尚不能作为判断 DEACMP 的特异性指标。

到目前为止, 急性 CO 中毒迟发性脑病患者病情发生发展临床尚不能明确判断, MRS 分析检测方法可动态显示脑组织功能变化状态, 其出现变化明显早于其他形态学检查手段, 利用 MRS 分析手段跟踪 CO 中毒病情发展, 对于临床早期判断急性 CO 中毒预后具有重要意义。

参考文献:

- [1] Pyatigorskaya N, Gallea C, Garcia-Lorenzo D, *et al.* A review of the use of magnetic resonance imaging in Parkinson's disease [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2014, 7 (4): 206-220.
- [2] Serkova N J, Brown M S. Quantitative analysis in magnetic resonance spectroscopy: from metabolic profiling to in vivo biomarkers [J]. *Bioanalysis*, 2012, 4 (3): 321-341.
- [3] Mansfield P, Pykett I L. Biological and medical imaging by NMR [J]. *J Magn Reson*, 2011, 213 (2): 513-531.
- [4] Alger J R. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy and spectroscopic imaging of the brain: a didactic review [J]. *Top Magn Reson Imaging*, 2010, 21 (2): 115-128.
- [5] Verma S, Rajesh A, Fütterer J J, *et al.* Prostate MRI and 3D MR spectroscopy: how we do it [J]. *Am J Roentgenol*, 2010, 94 (6): 1414-1426.
- [6] Wang Z J, Zimmerman R A. Proton MR spectroscopy of pediatric metabolic

- disorders [J]. *Neuro Imag Clin N Am*, 1998, 8: (4): 781-807.
- [7] Zimmerman R A, Wang Z J. The value of proton MR spectroscopy in pediatric metabolic brain disorders [J]. *Am J Neuroradiol*, 1997, 18 (10): 1872-1879.
- [8] Yang M, Wang S, Hao F, *et al.* NMR analysis of the rat neurochemical changes induced by middle cerebral artery occlusion [J]. *Talanta*, 2012, 15 (88): 136-144.
- [9] Else Rubaek Danielsen, Ross B. Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological disease [M]. New York: Marcel Dekker, Inc. 1999: 176.
- [10] 王凌玲, 石静萍, 刘文, 等. CO 中毒后迟发性脑病的临床与磁共振表现 [J]. *临床神经学杂志*, 2004, 17 (1): 44-45.
- [11] 樊中营, 罗福成, 汪青松, 等. 急性一氧化碳中毒迟发性脑病氢质子波谱学研究 [J]. *中国医学影像技术*, 2008, 24 (11): 1708-1710.
- [12] 高敏, 邱传亚, 周玉荣, 等. 氢质子磁共振波谱技术检测一氧化碳中毒迟发性脑病海马代谢产物 [J]. *中国医学影像技术*, 2014, 30 (3): 348-351.
- [13] Beppu T, Nishimoto H, Fujiwara S, *et al.* ¹H-magnetic resonance spectroscopy indicates damage to cerebral white matter in the subacute phase after CO poisoning [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82 (8): 869-875.
- [14] Sakamoto K, Murata T, Omori M, *et al.* Clinical studies on three cases of the interval form of carbon monoxide poisoning: serial proton magnetic resonance spectroscopy as a prognostic predictor [J]. *Psychiatry Res*, 1998, 83 (3): 179-192.
- [15] Kudo K, Otsuka K, Yagi J, *et al.* Predictors for delayed encephalopathy following acute carbon monoxide poisoning [J]. *BMC Emerg Med*, 2014, 31 (14): 3.
- [16] Murata T, Kimura H, Kado H, *et al.* Neuronal damage in the interval from of CO poisoning determined by serial diffusion weighted magnetic resonance imaging plus ¹H-magnetic resonance spectroscopy [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 71 (2): 250-253.

欢迎订阅《中国工业医学杂志》

主管单位: 国家卫生和计划生育委员会

主办单位: 中华预防医学会 沈阳市劳动卫生职业病研究所

主要内容: 职业病、工作相关疾病、劳动卫生基础研究和实验研究的科研论著、综述、讲座、调查报告, 职业病及职业因素所致疾病、生活中毒、农药中毒、药物中毒的预防、急救、诊断、治疗、护理的临床病例报道、经验总结等。

主要栏目: 论著、专题交流、临床实践、调查报告、综述、讲座、专家论坛、病例报告、监测与检验、劳动卫生管理、卫生评价、尘毒防治等。

订阅方式: 邮发代号 8-215, 全国各地邮局均可订阅。本刊为双月刊, 每期定价 6.00 元, 全年定价 36.00 元 (含邮费)。订阅者可随时与本刊编辑部联系。款到即寄发票。本刊现存少量过刊期刊, 需要者也可随时联系订阅。

邮局汇款

收款人: 中国工业医学杂志编辑部

地址: 沈阳市铁西区南十一西路 18 号 (邮编: 110024)

电话: 024-25731414

银行汇款

账户: 中国工业医学杂志编辑部

开户行: 交通银行沈阳分行铁西办事处 (邮编: 110021)

账号: 211111203012015204308