技术与方法 文章编号:0253-3626(2009)11-1531-03

多体素磁共振质子波谱分析在正常成人脑组织发育的研究

黄 华[1],冯占辉[2],吕发金[3],何选丽[2],黄 敏[2],晏 勇[2]

(1. 达州市中心医院神经内科,达州 635000;2. 重庆医科大学附属第一医院神经内科 重庆市神经病学重点实验室;
3. 重庆医科大学附属第一医院放射科,重庆 400016)

【摘 要】目的:应用多体素 2D^{1}H-MRS 观察正常成人大脑顶叶皮质主要代谢化合物随年龄变化规律。方法:应用场强为 1.5T 的磁共振成像系统对 50 例正常人(19~49 岁)大脑顶叶皮质进行 ^{1}H-MRS 采集。计算氮-乙酰门冬氨酸(NAA)与肌酸(Cr)的峰下面积比值以及胆碱复合物(Cho)与肌酸(Cr)峰下面积的比值,并分别与年龄进行相关分析。结果:NAA/Cr 值与年龄增长无明显相关性。Cho/Cr 值随年龄增长呈显著递减。结论:多体素磁共振质子波谱可无创观察不同年龄组正常成人大脑顶叶皮质代谢情况,获得主要代谢产物与年龄的关系,为临床提供参考。

【关键词】正常成人;脑;多体素磁共振波谱

【中国图书分类法分类号】R742.8;R445.2 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-10-21

Proton magnetic resonance spectroscopy for evaluating the development of the normal adult brain

HUANG Hua, et al

(*Department of Neurology, the Da Zhou City Center Hospital*)

【Abstract】*Objective*: To discover the metabolic change of brain with age in normal adults by using volume-selective, two dimensional ^{1}H-MRS. *Methods*: ^{1}H-MRS was obtained from 50 normal persons aged from 19 to 49 years with the use of PRESS sequence. The areas under the peaks were measured; the ratio of N-acetylaspartate (NAA, choline (Cho) to creatine (Cr)were caculated. The relationship between the decreased ratio of NAA/Cr and Cho/Cr, and age was examined by statistics method. *Results*: We found there was no relationship between NAA/Cr and age. The ratio of Cho/Cr decreased with age. *Conclusion*: MRS can detect the metablolic change of the brain with age in normal people, and show the development of the normal brain noninvasively.

【Key words】Nomal adult; Brain; Two dimensional ^{1}H-MRS

人脑从成熟至衰老经历了一系列复杂的生理生化改变。其中神经元、胶质细胞及髓鞘的组成是其演变的主要因素。因而,这些组成成分的改变与脑代谢密切相关。正常成人随着年龄的增长,脑灰质的数量逐渐减少,这是脑老年化的一个指标。因此应用一种无创技术观察脑内正常的生理生化演变进程成为研究热点。

质子磁共振波谱是随着磁共振技术的发展而逐渐发展起来的一门新技术,一种无创性获得活体生理及病理物质代谢的检查方法[1]。目前已经由单体素发展为二维多体素扫描,正逐渐应用于临床研究,如急性脑梗死的代谢改变,代谢性脑病、脑肿瘤、癫痫等[2]。本研究应用多体素磁共振波谱研究成人不同年龄组脑组织代谢的变化,反映成人脑组织的发育,同时为疾病的研究提供临床参考。

作者介绍:黄 华(1974-),男,主治医师,博士,
研究方向:皮质发育障碍与难治性癫痫。

通讯作者:晏 勇,男,教授,E-mail:yyanpro@21cn.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30570636)。

1 材料和方法

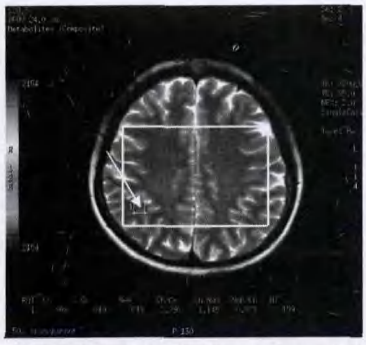
1.1 一般资料

选择 50 例成人健康受试者,经 GE signa highspeed MR/i 1.5T 超导 MRI 仪平扫显示正常头颅核磁共振(Magnetic kesonance image,MRI)及质子磁共振波谱,其中男 28 例、女 22 例,平均年龄为 34 岁(19~49 岁)。我们把此年龄段分为 3 组,19~29 岁(18 例)、30~39 岁(14 例)、40~49 岁(18例)。所有健康受试者均同意参加此次研究。

1.2 MRI 检查方法

采用 GE signa highspeed MR/i 1.5T 超导型磁共振成像系统,全部受试者均行常规 MR 及多体素 2D^{1}H-MRS 扫描。常

规 MR 扫描包括轴位 SE-T_1WI、FSE-T_2WI、T_2-FLAIR，矢状位或冠状位 SE-T_1WI 扫描，扫描参数 TR350 ms/TE10 ms (SE-T_1WI)；TR 3 000 ms/TE90 ms(FSE-T_2WI)；TR 8 000 ms/TE120 ms(T_2-FLAIR，T_1=2 000 ms)；FOV24×24，层厚 8 mm，矩阵 256×256，间隔 2 ms，NEX=2。常规 MR 扫描结束后行多体素 2D^{1}H-MRS 扫描，采集序列选用点分辨表面线圈法(PRESS)，用 PRESS 序列在感兴趣区内进行匀场，使水峰的半高全宽小于 8 Hz，同时测定水的共振频率，将水的共振频率输入化学位移选择(CHESS)序列，然后通过改变序列中的脉冲激励角度以获得最佳的抑制效果。水抑制大于 96%水平。在此基础上用使用 PRESS 序列进行波谱数据的采集，TR 1 000 ms，TE 144 ms，激励次数为 200 次，层厚 8 mm，间隔 2 mm，Fov24×24，矩阵 128×128，扫描时间 3 min 40 s。采集结束后马上进行无水抑制的扫描（激励次数改为 8 次，其他参数不变），将两次扫描结果经计算机结合以消除涡流的影响，而得到各代谢产物的波峰。感兴趣区(Volume of interest，VOI)层面位于顶叶皮质，尽可能避免来自头皮、颅底骨骼、脂肪、脑脊液的干扰(见图 1)。



本研究所选择的感兴趣体素区(VOI)，其中包含双侧顶叶皮质和半卵园区，其内的小箭头所示方形框为选择的感兴趣区(ROI)，顶叶皮质

图 1　正常受试者感兴趣体素区(VOI)

2　结　果

2.1　50 例正常受试者顶叶皮质的 NAA/Cr 值与年龄变化相关性的研究中显示

NAA/Cr 值与年龄改变无明显相关性(r=0.37，P>0.05)(见图 3)；不同年龄组 NAA/Cr 值分别为 1.46±0.28，1.49±0.35，1.67±0.18，各组别之间的差别无统计学意义(P>0.05)(见图 4)。

2.2　顶叶 CHO/Cr 值与年龄相关性研究中显示

Cho/Cr 与年龄变化呈明显负相关(r=-0.70，P<0.01)(见图 5)，随着年龄增大，Cho/Cr 值在降低。与上述年龄分组相同，不同年龄组间 Cho/Cr 值分别为 2.15±0.34，1.54±0.18，1.33±0.36，各组别之间存在显著性差别(P<0.01)(见图 6)。

2.3　正常成人 50 例受试者顶叶皮质的 NAA/Cr 值

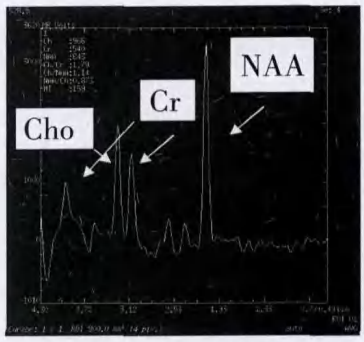
男性与女性分别为 1.54±0.29，1.55±0.28(t=0.959，P>0.05)，Cho/Cr 值男性与女性分别为 1.66±0.51、1.72±0.43(t=0.438，P>0.05)。

1.3　图像分析与测量

采用 GE Signa LX Release9.1 版 Functool (2)spectroscopy-2DBrain 分析软件进行图像分析，同时获得化学位移图、波谱、代谢图、以及代谢和解剖叠加图。感兴趣区(Region of interest，ROI)采用 1 个像素大小为测量单位。观察的主要代谢物为氮－乙酰门冬氨酸(NAA)、肌酸(Cr)、胆碱复合物(Cho)(见图 2)。并计算各代谢物水平的测定以波谱覆盖的面积为准。对所有 MRS 部位测量值均重复测定 3 次并取其平均值，并计算 NAA/Cr、Cho/Cr 比值。

1.4　统计学处理

采用 SAS8.2 专用统计分析软件包，统计结果以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。对不同年龄组间的 NAA/Cr、Cho/Cr 值进行单因素方差分析(Oneway-ANOVA)法，P<0.05 为均数间有统计学意义，并采用 SNK 法(Student-Newman-Keuls，q 检验)，对各组之间进行两两比较，统计结果以 P<0.05 为有显著性。受试者 NAA/Cr、Cho/Cr 与年龄之间相关性研究应用简单直线相关分析来判断各参数之间相关性，均以 r>0.50 P<0.05 认为其相关有统计学意义。对不同性别的 NAA/Cr、Cho/Cr 值比较，进行 t 检验，P<0.05 为均数间有统计学意义。



所选方形框的代谢曲线，可见该处的 NAA(氮乙酰天门冬氨酸)、Cr(肌酸复合物)、Cho(胆碱)的波峰及数值。NAA 位于 2 ppm，Cho 位于 3.2 ppm，Cr 位于 3 ppm 和 3.9 ppm

图 2　ROI 代谢曲线图

3　讨　论

在过去 30 年中磁共振波谱分析广泛应用于分子物理学的研究，近 6 年才用于人脑研究。MRS 是现有技术中能测定活体生化物质改变的唯一的非创伤性技术。可以对体内有关能量代谢和病灶代谢状况的变化做连续性动态观察。正常成人 ^{1}H-MRS 可以有以下几个高峰：氮-乙酰门冬氨酸(NAA)通常认为是神经元存在的标志，与神经元的完整性有关，高峰的位置在 2.0 ppm，Cho 波反映脑内总的胆碱量，高峰的位置在 3.2 ppm。Cr 是总肌酸中的甲基组，在同一个体脑内不同代谢条件下，总量是恒定的。高峰的位置在 3 ppm 和 3.9 ppm[3]。

研究结果显示在 19~49 岁之间大脑顶叶皮质 NAA/Cr 与年龄无明显相关性，不同年龄组间 NAA/

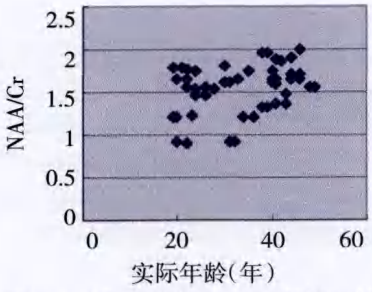


图 3 正常受试者 NAA/Cr 值随年龄变化

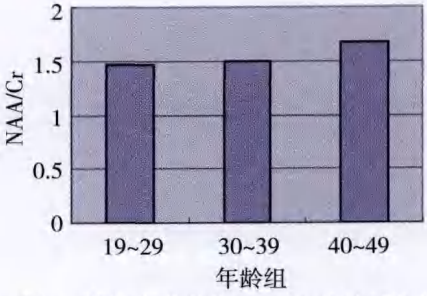


图 4 不同年龄段间 NAA/Cr 值之间比较

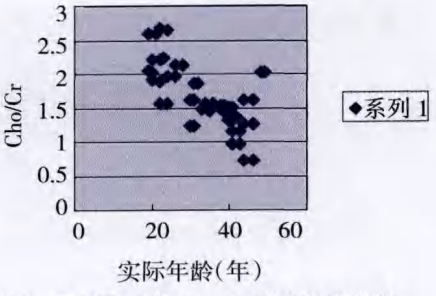


图 5 正常受试者 Cho/Cr 值随年龄变化

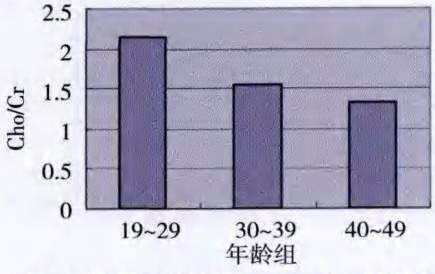


图 6 不同年龄段间 Cho/Cr 值之间比较

Cr 值无显著性差异。众所周知，NAA/Cr 是公认的神经元代谢功能的一种标志，在许多脑损害时其浓度下降[4-6]。本研究结论顶叶皮质的 NAA/Cr 值在此年龄阶段较稳定，说明可能与神经元发育成熟有关，神经元代谢功能在此年龄阶段比较稳定。本结论与范国光等学者研究是一致的，其研究发现 18~50 之间 NAA/Cr 与年龄的 r（相关系数）值为 0.134~0.167 之间，$P>0.05$，发现 NAA/Cr 与年龄无明显相关性。本研究重点选择了此年龄段进行研究 NAA/Cr 与年龄之间的相关性，随着年龄的增长 NAA/Cr 还是有增高的趋势，这提示此阶段的人群脑代谢功能还是相当活跃的[7]。本研究另一发现在 19~49 岁之间 Cho/Cr 与年龄呈现负相关，不同年龄组间 Cho/Cr 值存在显著性差异。通常认为 Cho/Cr 值是反映细胞膜磷脂代谢和髓鞘改变的一个组成成份，并反映膜的更新，而且是乙酰胆碱和磷脂酰胆碱的前体。本研究结论说明顶叶皮质的 Cho/Cr 值改变反映了成人脑内髓鞘化逐渐完成的过程，其含量降低随年龄降低可能是参与髓鞘形成过程中转变为 MRS 所不能发现的髓鞘大分子结构[8]。因此在把 Cho/Cr 值作为对照组时必须考虑到年龄的因素，但是在既往的国外学者的研究中，例如 Kuzniecky 以及 Simone 等研究者均未考虑年龄的因素而直接进行把 Cho/Cr 作为研究的对照组，因而产生了在不同皮质发育障碍患者的病变区 Cho/Cr 升高或降低，结果差异很大。故在本研究中，我们强调 Cho/Cr 值与年龄的呈现明显相关性，不同组间差别很大，所以比较时必须考虑年龄的改变，因而当我们在应用磁共振波谱研究疾病时，应考虑年龄的因素，对大样本资料进行年龄分组，然后进行多因素分析，从而使我们的结论更可靠。

研究发现相同部位正常受试者 50 例顶叶皮质的 NAA/Cr 值、Cho/Cr 值分别在不同性别人群之中进行对比。结果提示不同性别的两组中，NAA/Cr 值、Cho/Cr 值没有显著性差别，进一步提示尽管男性与女性有很多特征性的不同，但是正常成人脑组织已经发育成熟，影响男性与女性的特征的激素并未影响到脑的代谢功能。我们同时对同一受试者进行对称比较顶叶皮质的 NAA/Cr 值、Cho/Cr 值结果显示无差异。提示脑代谢在脑内分布均匀。当进行病例对照研究时，可选用单侧的结果进行比较。

综上所述，多体素多体素磁共振质子波谱可无创观察不同年龄组正常人脑组织代谢情况，获得主要代谢产物与年龄的关系，为临床提供参考。

参 考 文 献

[1] Belkic D. Exact quantification of time signals in Padebased magnetic resonance spectroscopy[J]. Phys Med Biol, 2006, 51(10): 2633-2670.

[2] 王 怡，黎海涛，李露斯，等.10 例特发性全身性癫痫患者丘脑磁共振波谱变化[J].第三军医大学学报，2007，29(10)：967-969.

[3] Safriel Y, Pol-Rodriguez M, Novotny EJ, et al.Reference values for long echo time MR spectroscopy in healthy adults[J]. AJNR, 2005, 26(6): 1439-1445.

[4] Flogel U, Jacoby C, Godecke A.In vivo 2D mapping of impaired murine cardiac energetics in NO-induced heart failure[J].Magn Reson Med, 2007, 57(1): 50-58.

[5] Norbury R, Mackay CE, Cowen PJ, et al. Short-term antidepressant treatment and facial processing: functional magnetic resonance imaging study[J]. Br J Psychiatry, 2007, 190: 531-532.

[6] Helms G, Ciumas C, Kyaga S, et al. Increased thalamus levels of glutamate and ghtamine (Glx)in patients with idiopathic generalised epilepsy [J]. Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77(4): 489-494.

[7] 范国光，吴振华，张 伟，等.我国正常成人脑灰质的 MRI 及 1H-MRS 定量研究[J].实用放射学杂志，2001，17(2)：81-85.

[8] Van der Knaap MS, van der Grond J, van Rijen PC, et al. Age-dependent changes in localized proton and phosphorus MR spectroscopy of the brain[J]. Radiology, 1990, 176: 509-515.

（责任编辑：关蕴良）