

综 述

磷谱在磁共振中的应用现状及进展

复旦大学附属华山医院放射医学与核医学科 (上海 200040)

段 斐 张 华 吴 越
姚振威

【关键词】磷谱; 磁共振; 研究现状; 进展

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2016.05.042

通讯作者: 姚振威

磁共振(MR), 来源于原子核的自旋角动量在外加磁场作用下的进动, 只有自旋量子数等于1/2的原子核的磁共振信号才能够被利用, 包括: ^1H 、 ^{11}B 、 ^{13}C 、 ^{17}O 、 ^{19}F 、 ^{29}Si 、 ^{31}P 。由于磷的自旋量子数等于1/2, 是一个具有磁矩的核, 所以在含磷有机化合物中H质子会与P发生偶合作用^[1-3]。由于 ^{31}P MR的检测方法由于其分辨率高、精确、高效等优点, 能够快速检测样品中含磷化合物的有无及种类^[4]。而 ^{31}P MR检测方法需要含磷化合物的磁共振谱图数据作为依据与指导。本文研究的就是磷谱在磁共振中的应用现状及进展。

1 磁共振波谱基本原理

磁共振波谱是利用磁共振现象磁共振(MR)指的是自旋磁共振现象, 是磁共振成像和磁共振波谱技术完美结合的产物, 意义上较广, 包含核磁共振(NMR)、电子顺磁共振(EPR)或称电子自旋共振(ESR)。磁共振波谱(MRS)是唯一的无损伤的能够测定活体内某一特定组织区域化学成分的技术。临床上也借助磁共振成像的基础作为诊断的依据和方法。在生物体内大多数分子都含有磷原子(^{31}P), 含磷化合物(如磷酸肌酸PCr、三磷酸腺苷ATP及无机磷Pi)参与细胞能量代谢及与生物膜有关的磷脂代谢, ^{31}P -MR的原理是通过磁共振现象及化学位移作用区分化合物中的不同分子, 在不同的位置形成不同的峰值^[5]。由于峰下面积与特定频率原子核的共振数目成正比, 反映代谢物的浓度, 所以可用来定量分析。

2 ^{31}P MR的组成和意义

^{31}P -MRS特征参数包括MR频谱、峰值、半高宽、峰面积等; ^{31}P -MRS的图谱横坐标为共振峰位置, 纵坐标表示代谢产物信号强度。 ^{31}P -MRS图谱主要显示7种磷代谢物, 包括PME、PDE、PCr、 α -ATP、 β -ATP、 γ -ATP; PME是磷酸单酯, 其峰面积变化反映细胞膜的代谢; PDE是磷酸二酯, 是磷脂的最终分解产物; PCr作为高能磷酸盐的储存形式, 含量多少反映组织的能量状态; ATP包括 α 、 β 、 γ 3个共振峰, 其中 β 峰作为ATP水平主要指标。

3 ^{31}P MRS的应用

3.1 核磁共振磷谱的实时监控 化工原料中含磷化合物是重要的成分, 在工业生产上含磷化合物广泛应用在农药、医药、水处理、洗涤剂等行业, 由于核磁共振磷谱的准确度、灵敏度、时效性较高, 通过 ^{31}P MR实时监控分析在化学化工产业应用广泛。由于核磁共振磷谱可以准确检测化学化工反应中含磷化合物的变化情况, 所以核磁共振磷谱成为化学化工生产和合成研发监控的一种新方法^[5]。杜成堂等研究磁共振磷谱在羟基亚乙基二磷酸合成中的应用, 通过磁共振磷谱(^{31}P MR)方法, 实现了对合成反应过程的监控。毕韵梅等^[6-7]应用磁共振磷谱在混合取代聚磷腈合成过程进行实时监控, 通过建立两个监控点, 对合成反应进行监控, 为进一步优化合成条件、了解反应机理、提高合成收率提供了依据。

3.2 核磁共振磷谱在生物医学的应用

^{31}P -MRS在生物医学方面的应用受到特别重视,原因不仅因为 ^{31}P 的天然丰度高以及在细胞中的含量高,而且由于生物体内 ^{31}P 的化学位移范围宽^[8-9],便于MR检测。 ^{31}P -MR可以检测活体内细胞磷酸盐化合物的相对浓度,在组织代谢研究中扮演重要作用^[10]。可以提供三磷酸核苷(NTP)、磷酸肌酸(PCr)和无机磷酸盐(Pi)等生物能量代谢信息。此外,磁共振磷谱还可以评价磷酸单酯(PME)和磷酸二酯(PDE),由于PME、PDE涉及到生物膜的脂类合成过程,所以磁共振磷谱在生物医学的应用非常广泛。在生物活体中 ^{31}P -MR的功能主要是测定能量物质(ATP、磷酸肌酸PCr和无机磷Pi)和磷脂的代谢。ATP被称为“生命的能量货币”^[11]。正常人体不同组织磷代谢产物分布也不尽相同,例如肌组织的磷酸单酯、磷酸二酯含量相对低于其他组织,但高能磷酸盐明显高于脑组织,以及肝及肾组织内不含高能磷酸盐。 ^{31}P -MR被越来越多的应用于各种疾病的研究。在 ^{31}P -MR中,一般以85%的H3P04作为基准物质^[12]。磷谱主要反映人体组织细胞的能量代谢改变,通过测定磷代谢产物的浓度和分布从而确定人体内组织细胞的能量状态及分布^[13]。因此 ^{31}P -MR被广泛地应用于研究组织代谢和生化改变,优其势在于无损伤、易重复,并且在短时间内能连续记录谱线,动态观察能量代谢变化。

3.2.1 动态磷谱研究骨骼肌线粒体相关疾病:线粒体病是一类能量代谢障碍的复杂系统疾病,常见于线粒体结构或功能异常,主要导致脑和骨骼肌受累。 ^{31}P -MRS能够有效地评价骨骼肌做功时的能量转换效率,动态磷

谱在研究线粒体功能发挥巨大作用,能够探测细胞内糖原分解代谢异常,以及氧化磷酸化的异常行为。Wu FY等^[14-15]研究表明肌肉内未与大分子结合的代谢物质能够直接被 ^{31}P -MRS探测,虽然游离的ADP较少不能够被直接探测,但通过平衡反应可计算出其含量。赖鸿等^[16]研究线粒体(脑)肌病患者骨骼肌的改变,认为 ^{31}P -MRS可无创性检测线粒体(脑)肌病患者骨骼肌的能量代谢变化。陈超等^[17]研究认为 ^{31}P -MRS能够有效评价运动诱导的骨骼肌损伤,Pi及Pi/PCr比值可作为检测骨骼肌损伤的观察指标。Pi及Pi/PCr与血清生化指标CK具有相关性,因此 ^{31}P -MRS与血清学指标可以对运动后骨骼肌损伤进行综合评价,科学地从理论上理论指导运动员训练。曾辉等骨骼肌急性损伤分级的研究中表示PME/Pi、PDE/Pi能够准确的反映组织破坏程度和糖酵解状况,能在细胞和分子水平反映肌肉损伤的程度、能量代谢水平^[18],从新的角度研究肌肉损伤的不同程度。

3.2.2 ^{31}P -MRS在脑组织研究中的应用:ATP和PCr作为体内能量储存的重要方式,反映生物体内的能量代谢变化,由偏头痛引发患者脑皮质能量代谢,有先兆猝死的患者PCr/Pi减低,其他类型脑梗死患者的PME/PCr、PDE/PCr、ATP/Pi的比值都有所降低^[19-20]。由于磷脂的前体磷酸乙醇胺与磷酸胆碱一起构成了PME峰,所以PME与细胞膜的稳定性有关,又因为ATP是细胞储存能量的最主要形式,所以PME/ATP的比值表示细胞能够保持其完整性的能力,可以作为观察脑部肿瘤治疗效果的指标。有研究^[21]发现大脑正常的婴儿聚合酶链反应与聚异氰酸酯的PCr/Pi为1.7左右,而生

产时严重窒息的婴儿的比值仅在0.2-1.0范围内,随着临床情况的改善其比率会相应增大。 ^{31}P -MRS在精神治疗方面也有所进展,可以为精神病的诊断治疗提供相应的影像依据,提供脑部病理状态的信息,为临床提供一种治疗的手段。

3.2.3 ^{31}P -MRS在心脏研究中的应用:心肌的PCr/ATP反应心脏能量状态,与冠心病、心衰、2型糖尿病的磷化合物代谢息息相关。近年来 ^{31}P -MRS已用于评价试验性药物的治疗效果,因其无创性可用来反复评价药物治疗效果及观察疾病的进展状况,大多数研究显示治疗后磷酸代谢状态升高,表现为在治疗后PCr/Pi或 β -NTP/Pi比值升高^[22]。由于 ^{31}P -MRS能够精确测定人体心肌磷代谢产物的浓度从而定量反应人体能量代谢含量及变化,可为临床疾病的诊断提供依据。

3.2.4 ^{31}P -MRS在肝脏组织研究中的应用:由于PME是细胞膜的组成部分,与细胞膜合成降解有关,反映细胞膜的代谢状况;PDE也是细胞膜的组成部分,两者的比值反映了肝脏的动态变化,可以提示肝脏肿瘤的存在。袁正等研究表明^[23-24], ^{31}P -MRS中PME/NPT和PDE/NPT的比值变化可以指导早期肝癌化疗的化疗效果。在吴沁等慢性病毒性肝炎研究中利用 ^{31}P -MRS从肝脏获得7个清晰的波峰,经过治疗后,肝组织的PME/PDE降低。

3.2.5 ^{31}P -MRS在肿瘤研究中的应用:通过 ^{31}P -MRS对肿瘤的研究,获得了活体肌肉瘤的磷谱,其中具有明显代表性的是共振峰PME和PDE,恶性肿瘤改变最显著的指标是PME、PDE及其相关代谢物的比值^[25]。PME的相对值PME/ β -ATP,和PME/NTP可作为区别

良、恶性肿瘤的潜在指标。齐滋华等研究中, Pcr/PME、PME/NTP 比值的变化与肿瘤细胞膜的修复和合成肿瘤、细胞生长速度有关。另有研究显示^[26], 因肿瘤组织细胞经化疗后大多其PME峰均有所降低, 所以PME可作为检测化疗效果的依据。

3.3 磁共振磷谱在地质学的应用

磁共振磷谱在地质学中的应用则主要体现在油气田的勘探、地下水资源的找寻、原油的定性鉴定和结构分析等方面, 但由于磁共振磷谱能够在不破坏物质内部结构的前提下迅速、准确地分析物质结构, 在地质勘探、结构分析中作用显著, 包括分子的结构测定、元素的定量分析、无机化合物的结构解析、大分子化学结构的分析等。

综上所述, 磁共振磷谱在化学化工、生物医学、地质等方面应用十分广泛, 更多的研究倾向结构的分析及疾病的评估, 使³¹P-MR在分子水平、细胞水平评估分析工业生产和诊断疾病, 在工业生产和疾病的诊断预防方面效果显著。MR技术的迅速发展, 已经从单纯的实验室研究转入工业生产以及临床应用, 虽然现在其敏感度较低, 但相信MRS将会在生物医学的疾病诊断分析、预后疗效中越来越重要, 同时在工业生产和地质应用中也会越来越广泛。

参考文献

- [1] Mazaev VV, Stukalova OV, Temovol SK, et al. ³¹P magnetic resonance spectroscopy in cardiac diseases[J]. Kardiologiya, 2012, 52(3): 67-73.
- [2] 刘汉桥, 冯飞, 聂伟霞, 等. 脑梗塞治疗前后磁共振波谱分析与临床评分的相关性分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2012, 10(5): 5-7, 11.
- [3] 刘宏伟, 杨贞振, 李传亭, 等. 常规MRI与³¹P MR波谱在骨及软组织肿块中的鉴别诊断价值[J]. 中华放射学杂志, 2006, 40(2): 198-203.
- [4] Harper DG, Jensen JE, Ravichandran C, et al. Tissue-specific differences in brain phosphodiesterases in late-life major depression[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2014, 22(5): 499-509.
- [5] 杜成堂, 庄东青, 施波. 磁共振磷谱在羟基亚乙基二磷酸合成中的应用[J]. 波谱学杂志, 2015, 32(1): 345-350.
- [6] 秦斌, 徐化风, 陈婷等. ³¹P-MRS对短跑运动员骨骼肌能量代谢的研究[J]. 南京医科大学学报, 2011, 31(1): 213-215.
- [7] 左敏静. ³¹P-MRS技术原理及在活体肌骨系统疾病中的应用[J]. 临床放射学杂志, 2007, 26(7): 732-734.
- [8] 曾辉. 骨骼肌代谢的P-MRS研究及临床应用进展[J]. 国外医学临床放射学分册, 2006, 8(4): 12-15.
- [9] Sikoglu EM, Jensen JE, Vitaliano G, et al. Bioenergetic measurements in children with bipolar disorder: a pilot ³¹P magnetic resonance spectroscopy study[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e54536.
- [10] 秦斌, 徐化风, 陈婷等. ³¹P-MRS对短跑运动员骨骼肌能量代谢的研究[J]. 南京医科大学学报, 2011, 31(1): 37-42.
- [11] Khushu S, Rana P, Sekhri T, et al. Bio-energetic impairment in human calf muscle in thyroid disorders: a ³¹P MRS study[J]. Magn Reson Imaging, 2010, 28(5): 683-689.
- [12] 齐静, 王德杭, 朱晓梅. 磁共振磷谱(P-MRS)探测不同年龄正常人骨骼肌能量代谢的特点[J]. 实用放射学杂志, 2007, 23(10): 1355-1358.
- [13] 朱佳媚, 刘维民, 褚睿智, 等. 咪唑取代环三磷嗪生物物的制备及其摩擦学性能[J]. 润滑与密封, 2008, 33(5): 5-9.
- [14] Wu FY, Tu HJ, Qin B, et al. Value of dynamic ³¹P magnetic resonance spectroscopy technique in in vivo assessment of the skeletal muscle mitochondrial function in type 2 diabetes[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(2): 281-286.
- [15] 汪红志, 杨培强, 张英力, 等. 低场磁共振分析测试技术原理及应用[C]//上海: 中国仪器仪表学会医疗仪器分会2010两岸四地生物医学工程学术年会论文集, 2010.
- [16] 毕韵梅, 毕旭滨, 赵黔榕, 等. 核磁共振磷谱在混合取代聚磷腈合成中的应用研究[J]. 波谱学杂志, 2004, 21(4): 413-418.
- [17] 杜飞舟, 丁仕义, 王健等. 正常人骨及软组织活体³¹P-MRS扫描技术及后处理应用研究[J]. 医械临床, 2007; 28(12): 68-70.
- [18] 邓锻炼. 比较MRI与CT诊断颅内肿瘤的临床价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2015, 13(7): 982-989.
- [19] 乔鹏飞, 谢生辉, 牛广明. 高场磁共振弥散加权成像对肝脏良恶性病变的鉴别诊断价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2012, 10(6): 376-380.
- [20] 康素敏, 周金池. 磁共振波谱在木素结构研究中的最新应用[J]. China Pulp&Paper, 2012, 10(58): 34-37.
- [21] Ljungberg M, Westberg G, Vikhoff-Baaz B, et al. ³¹P MR spectroscopy to evaluate the efficacy of hepatic artery embolization in the treatment of neuroendocrine liver metastases[J]. Acta Radiol. 2012, 53(10): 1118-1126.
- [22] 赵黎黎, 王敏, 钟江春, 林吉柏. 磁共振磷谱在有机化合物草甘膦合成过程中的监控[J]. 农药科学与管理, 2012, 33(12): 890-896.
- [23] Nenadic I, Dietzek M, Langbein K, et al. Effects of olanzapine on ³¹P MRS metabolic markers in schizophrenia[J]. Hum Psychopharmacol, 2013, 28(1): 91-93.
- [24] 王娜, 郑涌泉, 许翠翠, 等. 糖尿病大鼠脑能量代谢改变的磁共振磷谱研究[J]. 分析化学研究简报, 2014, 8(42): 985-989.
- [25] 曾和强, 夏平, 宋吉锐. 有氧运动对成年男子股四头肌能量代谢影响的磁共振磷谱研究[J]. 2014, 6(29): 1029-1031.
- [26] 朱凯, 由长城. MR磷谱临床应用进展[J]. 中华放射学杂志, 2013, 47(8): 493-500.
- [27] 由长城, 朱凯, 关国发, 等. 恶性纤维组织细胞瘤及转移瘤³¹P-MRS研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2011, 25(10): 970-972.

(本文编辑: 汪兵)

【收稿日期】2016-03-28