

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.03.038

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241111.1632.010\(2024-11-12\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241111.1632.010(2024-11-12))

氢质子磁共振波谱在儿童神经代谢性疾病中的应用现状*

邬江涛,钱 龙,郭 毅,刘 虎[△]
(嘉兴市第二医院放射科,浙江嘉兴 314000)

[摘要] 近年来儿童神经代谢性疾病的发病率日益增长,该疾病的临床诊断缺乏特异性,易发生漏诊、误诊,给社会和家庭带来沉重的精神及经济负担。氢质子磁共振波谱(¹H-MRS)可以无创检测、定量分析脑代谢物含量,间接反映脑代谢状态的变化情况,从而为儿童神经代谢性疾病的早期诊断及鉴别诊断提供影像学依据,在临床诊疗过程中发挥着越来越重要的作用。该文综述¹H-MRS 在儿童神经代谢性疾病诊断、治疗及预后评估中的应用现状。

[关键词] 磁共振波谱;代谢物含量;儿童;神经代谢性疾病**[中图分类号]** R741**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2025)03-0775-04Application status of ¹H-MRS in children's neurometabolic diseases*WU Jiangtao, QIAN Long, GUO Yi, LIU Hu[△]
(Department of Radiology, The Second Hospital of Jiaxing,
Jiaxing, Zhejiang 314000, China)

[Abstract] In recent years, the incidence of neurometabolic diseases in children is increasing, the clinical diagnosis of this disease is lack of specificity, easy to occur missed diagnosis, misdiagnosis, which brings heavy mental and economic burden to society and family. Hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) can non-invasive detection and quantitative analysis of brain metabolite content, indirectly reflect the changes in brain metabolic state, and thus provide imaging basis for the early diagnosis and differential diagnosis of neurometabolic diseases in children, playing an increasingly important role in clinical diagnosis and treatment. This article focuses on the application of ¹H-MRS in the diagnosis, treatment and prognosis assessment of neurometabolic diseases in children.

[Key words] magnetic resonance spectroscopy; metabolite content; children; neurometabolic disorders

近年来,儿童神经代谢性疾病的发病率日益增长。儿童神经代谢性疾病在全身代谢性疾病中占比较高,常表现为脑发育异常、肌张力失调、精神异常等。海绵状脑白质营养不良、亚历山大病、非酮性高甘氨酸血症、尿素循环障碍、2-羟基戊二酸尿症、异染性脑白质营养不良等疾病通过常规检查难以确诊,常需依赖基因检测,而基因检测不具普适性,给儿童神经代谢性疾病的早期发现及鉴别诊断增加了难度。随着磁共振技术的发展,氢质子磁共振波谱(hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS)在临床中的应用范围越来越广,在儿童神经代谢性疾病的诊断、病因分析及疗效评估中发挥着重要作用^[1]。该技术可以展示脑组织的代谢改变,增加诊断特异性。在缺乏基因检测的患者群体中,¹H-MRS 检测脑代谢物含量变化结合影像学表现可以辅助对儿童脑代谢性疾病的诊断、治疗及预后评估。本文综述¹H-MRS 在儿童神经代谢性疾病诊断、治疗及预后

评估中的应用现状。

1 ¹H-MRS 的基本原理

原子由原子核和核外电子组成。头颅磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)通过磁旋比和外加在所测物质原子核上的磁场强度测得的即为原子核的磁共振(magnetic resonance, MR)信号频率。磁旋比是原子核的固有性质之一。化学位移是施加在所测物质原子核的磁场对其周围的电子和相邻原子中电子产生影响,而使原子核位置发生微小变化的现象,单位为 ppm。在磁共振波谱分析中,以化学位移向左移动为正性变化,常把四甲基硅烷(tetramethylsilane, TMS)用于¹H 零点设置。共振原子核产生的频率在外加磁场的影响下发生少许变化,在 MRS 的波谱中呈现不同的 MR 峰,因此可以根据不同化学物质在外加磁场中化学位移的不同来鉴别。MRS 目前能够对¹H、¹³C、¹⁹F、²³Na、³¹P、³⁹K 等原子进行波谱测定,其灵敏度受自然丰度等因素影响。而氢

原子核在人体中含量高,自然丰度和相对灵敏度高,是人体磁共振信号的主要来源。因氢原子核只有一个质子,其波谱也称为 ^1H -MRS,主要优势在于可以通过观察 MRS 谱线中峰线高低及比值变化体现感兴趣区的化学信号改变,进而提示脑组织细胞组成结构的改变^[2]。

2 ^1H -MRS 定量分析的脑内代谢物种类

^1H -MRS 可定量分析脑内代谢物含量,目前主要有 N-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl-aspartate, NAA)、胆碱类化合物(choline, Cho)、肌酸(creatine and phosphocreatine, Cr-PCr)、乳酸(lactic acid, Lac)、肌醇(myo-inositol, MI)、谷氨酸(glutamic Acid, Glu)、谷氨酰胺(glutamine, Gln)、谷氨酰胺和/或谷氨酸(glutamine and/or glutamic acid, Glx)、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、鲨肌醇(scyllo-inositol, SI)、甘氨酸(glycine, Gly)、葡萄糖(glucose, Glu)等^[3]。

3 ^1H -MRS 在儿童神经代谢性疾病中的具体应用

3.1 海绵状脑白质营养不良(canavan disease, CD)

CD 是一种罕见的常染色体隐性遗传病,又被称为脑白质海绵状变性综合征、卡纳万病。根据起病年龄及疾病严重程度,可分为先天型、婴儿型及少年型^[4]。其致病基因为天冬氨酸酰基转移酶(ASPA)基因,它编码 ASPA,可以将 NAA 分解为 L-天冬氨酸和乙酸^[5]。而天冬氨酸酰基转移酶的缺陷会使 NAA 在脑内堆积,致脑白质海绵状退变,损伤神经功能,进而产生相应症状^[6-7]。CD 的病理特征为病变区的脑白质疏松变色,呈海绵状空泡变性,伴星形细胞肿胀和髓鞘水肿,其内含有肿胀的异常线粒体,最终致胶质细胞减少和脱髓鞘,晚期呈脑白质萎缩、脑萎缩及脑室增大^[8]。在 ASPA 发现之前,对 CD 的确诊除了借助临床症状和体征外,主要通过检测尿 NAA 水平、ASPA 在血白细胞中活性和影像学表现。而 CD 患者的尿 NAA 水平波动范围极大,故国外目前尚无明确的尿 NAA 诊断标准,通常其数值明显增高即应高度怀疑^[9-10]。然而也有研究提示在 CD 进展过程中,通过早期尿液和血清中 NAA 水平的异常升高判断并不可靠,在适当的临床背景下,Canavan 病的诊断通常依靠在 ^1H -MRS 中发现 NAA 水平明显升高^[11]。结合既往病例,发现在轻型 Canavan 病中病灶往往表现为沿着壳核周围和尾状核头的环状长 T2 信号,这在累及基底节的其余神经系统疾病中并不常见,但是仍需与有机酸尿症、伴铁沉积的神经变性、线粒体病等区分鉴别,此时 MRS 中 NAA 峰值的升高有助于该病的确诊^[9],因此,国外认为 ^1H -MRS 是诊断 CD 的金标准。

3.2 亚历山大病(Alexander disease, AxD)

AxD 是一种常染色体显性遗传病,表现为遗传性脑白质营养不良^[12-13]。根据发病年龄,可分为婴幼儿型、少年型及成人型,其中婴幼儿型最多。其致病基

因为胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)基因^[14]。MRI 通常表现为“蝌蚪征”^[15],即延髓、颈髓萎缩的同时脑桥相对保留,有时也表现为自双侧额叶进行性扩展至顶叶及内外囊的白质异常^[16]。AxD 无法仅靠影像表现判断,其确诊主要依赖于基因检测,但基因检测可及程度低、难度和风险大,不易开展^[17]。而脑内代谢物的变化也在一定程度上预示着 AxD 的发生。在疾病进展过程中,因大量星形细胞明显增大、MI 代谢紊乱及渗透功能调节障碍, ^1H -MRS 能观察到 MI 和 SI 水平上升;膜密度增高,Cho 含量表现为正常或上升;神经元密度相对降低,故 NAA 水平也相应下降;同时也能在脑白质中观察到 Lac 的产生,并随时间推移而进展^[18]。因此,影像学表现结合脑代谢物含量变化可辅助对缺乏基因检测 AxD 患者的确诊。

3.3 非酮性高甘氨酸血症(non-ketotic hyperglycinemia, NKH)

NKH 是一种罕见的常染色体隐性遗传病。根据临床表现,可分为新生儿型、非典型性及暂时型,其中新生儿型最常见。甘氨酸裂解系统(Glycine cleavage system, GCS)控制 Gly 的合成和代谢,具有重要的生理作用,而 GCS 的活性降低正是 NKH 的起病原因,其引起 Gly 的异常堆积,损害脑功能,引发神经系统发育障碍^[19]。NKH 通常需要通过基因检测来确诊^[20],影像学表现结合 ^1H -MRS 中脑代谢物含量变化可在相关检查缺乏或者表现为正常的情况下预示该疾病。MRI 常表现为脑畸形,髓鞘相关信号降低和弥散信号增加^[21]。有研究^[20]表明,可在 NHK 患者中观察到脑 Gly 水平增高,脑 Gly 水平较血浆和脑脊液 Gly 更为可靠。 ^1H -MRS 显示在 3.5 ppm 处可观察到 Gly 增加。在此位移处可能观察到 Gly 峰与 MI 峰重叠,为消除这个影响,通常采用较短和更长的回波时间;也可能观察到 Cr 含量升高及 NAA 含量降低;病情严重时可观察到 NAA/Gly-MI 水平降低^[22]。这为 NKH 的早期诊断和对症治疗提供了有效信息。

3.4 尿素循环障碍(urea cycle disorders, UCD)

UCD 是一种遗传代谢性疾病,因参与尿素循环的酶及转运体结构或功能缺陷导致,常表现为高氨血症^[23]。对新生儿而言,UCD 致死率极高^[24],幸存者也常因病致生长发育及智力障碍^[25],因此早期诊断尤为重要。然而,UCD 临床表现缺乏特异性,易漏诊、误诊,往往需要通过基因检测确诊^[26]。观察 ^1H -MRS 中脑代谢物的含量变化可提示性诊断 UCD,有助于疾病的早期发现。研究表明,可在 UCD 患者中观察到 Glu 和 Gln 含量增加,二者在 1.5 T 的 2.00~2.50 ppm 中重合,而在 3.0 T 中更易区分,2.20 ppm 的峰对应 Glu,2.40 ppm 的峰对应 Gln^[27]。在 3.75 ppm 处,可观察到 Glx 峰,这是易被忽视的与 Glx α 质子相关的峰。长期的高氨血症会使 Cho 减少。有时 MRI

中表现为脑正常,而在 $^1\text{H-MRS}$ 中 Gln 水平升高,MI 和 Cho 水平降低也可提示 UCD。 $^1\text{H-MRS}$ 中 Gln 和 Glu 表现较血浆中更精确。它在追踪脑代谢恢复,显示 Lac 溶解和 Gln、MI 水平提高方面有一定的优越性^[28-30],对疾病的早期发现、干预和治疗有指导性意义。

3.5 2-羟基戊二酸尿症(2-hydroxyglutaric aciduria, L2HGA)

L2HGA 是一种罕见的常染色体隐性遗传神经代谢疾病,患儿血、尿及脑脊液 2-羟基戊二酸(2-hydroxyglutaric acid, 2HG)浓度异常上升^[31]。2HG 因 2HG 分子构型不同可分为 L2HGA、D2HGA 和合并型,其中 L2HGA 好发^[31]。研究^[32-33]发现,D2HGA 和 L2HGA 患儿尿 2HG 浓度分别为正常的 60~100 倍和 11~25 倍。L2HGA 有独特的 MRI 表现,常表现为齿状核异常信号,多累及基底节区^[34]。在 $^1\text{H-MRS}$ 中能够观察到 L2HG 的产生及 NAA 和 Cho 水平下降^[34],在缺乏基因检测时具有指导性意义。因发病机制复杂,病情严重,2HG 的诊治目前仍有较大困难,但 $^1\text{H-MRS}$ 有助于对该病的预判及早期治疗。

3.6 异染性脑白质营养不良(metachromatic leukodystrophy, MLD)

MLD 是一种罕见的常染色体隐性遗传病^[35],是由致病基因芳基硫酸酯酶 A(arylsulfatase A, ARSA)基因缺陷引起硫苷脂积累造成的^[36],最终致神经系统产生脱髓鞘反应^[37]。根据发病年龄,可分为晚婴型、青少年型和成人型,其中晚婴型最为常见,早期诊断有重大意义^[38]。MRI 中常显示脑白质营养不良,有时可见“豹纹征”,即表现为放射状的异常白质信号内观察到条带状正常信号,这对诊断有提示性作用,但也缺乏特异性^[39]。因此,通过 MRI 联合 $^1\text{H-MRS}$ 监测脑内代谢物含量变化更有利于对 MLD 的判断。在 $^1\text{H-MRS}$ 中,可观察到 MI 明显增加,Cho、Cr 升高, NAA、Glu 降低^[39]。 $^1\text{H-MRS}$ 对 MLD 患者的预后判断也有重要作用。通过观察晚婴型 MLD 患者白质代谢物浓度变化可判断其预后状况:NAA、Glu、Gln 降低,MI、Cr 上升提示预后不良;NAA 正常,Cho、Cr、Gln 升高则提示预后良好^[40]。目前针对 MLD 的治疗往往在早期患者中效果更好,因此疾病的早期发现、诊断尤为重要,MRI 联合 $^1\text{H-MRS}$ 对该病的诊断有提示性意义。

4 $^1\text{H-MRS}$ 在儿童神经代谢性疾病中的局限性

$^1\text{H-MRS}$ 在儿童神经代谢性疾病的诊断中具有不可替代的优越性,但其局限性也不容忽视。首先, $^1\text{H-MRS}$ 对设备要求高,部分脑代谢物在 1.5 T 设备中的重叠峰可在 3.0 T 设备中被识别,故磁场强度有重要作用;其次,对操作者有一定的要求,经验丰富者对不同代谢物的识别及参数的选择更为精准;同时, $^1\text{H-MRS}$ 重复性较差,易受患者或局部环境影响,

患者的情绪变化、体温等会对结果产生明显影响,有时还会存在检查时间过长的现象;且 $^1\text{H-MRS}$ 存在信号定量分析问题,分为绝对定量、半定量及相对定量,通常为半定量数据,因此其算法、扫描稳定性还有待提升优化。对于相关疾病在不同累及部位、病程中不同进展的鉴别及研究还有待深入。

5 总 结

$^1\text{H-MRS}$ 作为一种非侵入性的检查工具,较常规的影像学检查技术而言,能够无创检测、定量分析脑代谢物的水平,对于如 CD、AxD、NKH 等缺乏基因检测的儿童神经代谢疾病的诊断有提示性作用,可为疾病预后情况的评估提供帮助。但存在的问题也亟待解决,未来将建立相关数据库,深入研究中枢神经系统疾病进展与代谢物含量变化的相关性,以此制定相关指南,指导 $^1\text{H-MRS}$ 的临床应用,充分发挥其优势。

参考文献

- [1] WHITEHEAD M T, LAI L M, BLUML S. Clinical (1) HMRS in childhood neurometabolic diseases-part 2: MRS signatures[J]. *Neuroradiology*, 2022, 64(6): 1111-1126.
- [2] 吴双, 吕智桢, 周星辰, 等. MRS 评估腰椎间盘突出症患者脑代谢物与神经递质研究进展[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2024, 34(2): 186-189.
- [3] ANSELMINI M, CATALUCCI A, FELLI V, et al. Diagnostic accuracy of proton magnetic resonance spectroscopy and perfusion-weighted imaging in brain gliomas follow-up: a single institutional experience[J]. *Neuroradiol J*, 2017, 30(3): 240-252.
- [4] CHAO J, FENG L, YE P, et al. Therapeutic development for Canavan disease using patient iPSCs introduced with the wild-type ASPA gene[J]. *iScience*, 2022, 25(6): 104391.
- [5] 周季, 丁昌红, 卓秀伟, 等. 轻型 Canavan 病一例[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(12): 961-963.
- [6] GESSLER D J, LI D, XU H, et al. Redirecting N-acetylaspartate metabolism in the central nervous system normalizes myelination and rescues Canavan disease[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(3): e90807.
- [7] BHAT M D, MANJUNATH N, KUMARI R, et al. Cribriform appearance of white matter in Canavan disease associated with novel mutations of ASPA gene[J]. *J Pediatr Genet*, 2022, 11(4): 267-271.
- [8] 董纪强, 马彩云, 尚清. Canavan 病 1 例并文献复习[C]// 中华医学会第二十次全国儿科学术大会论文集. 郑州: 中华医学会, 2015.

- [9] MERRILL S T, NELSON G R, LONGO N, et al. Cytotoxic edema and diffusion restriction as an early pathoradiologic marker in Canavan disease: case report and review of the literature [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11(1):169.
- [10] HOSHINO H, KUBOTA M. Canavan disease: clinical features and recent advances in research [J]. *Pediatr Int*, 2014, 56(4):477-483.
- [11] KARIMZADEH P, JAFARI N, NEJAD B H, et al. The clinical features and diagnosis of Canavan's disease: a case series of Iranian patients [J]. *Iran J Child Neurol*, 2014, 8(4):66-71.
- [12] 夏晓娜, 董影, 叶春涛, 等. 亚历山大病一例[J]. *临床放射学杂志*, 2016, 35(10):1540-1541.
- [13] HAYASHI Y, NAGASAWA M, ASANO T, et al. Central hypothermia associated with Alexander disease: a case report [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2017, 157:31-33.
- [14] 赖盼建, 王大燕, 李小兵. GFAP 基因 c. 1249delG 变异引起的婴儿型亚历山大病 1 例[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(8):1446-1448.
- [15] YOSHIDA T, YASUDA R, MIZUTA I, et al. Quantitative evaluation of brain stem atrophy using magnetic resonance imaging in adult patients with Alexander disease[J]. *Eur Neurol*, 2017, 77(5):296-302.
- [16] 孙云闯, 黄一宁, 朱慧, 等. GFAP 基因新突变致罕见表现的亚历山大病临床及基因突变分析[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2019, 19(3):199-204.
- [17] 李蕾, 徐文杰, 李志军, 等. II 型成人型亚历山大病 1 例并文献复习[J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17(8):493-495.
- [18] DAVISON J E, DAVIES N P, ENGLISH M W, et al. Magnetic resonance spectroscopy in the diagnostic evaluation of brainstem lesions in Alexander disease[J]. *J Child Neurol*, 2011, 26(3):356-360.
- [19] 戴红梅, 蔡蕾, 伍志翔. 新生儿非酮症性高甘氨酸血症 1 例[J]. *神经损伤与功能重建*, 2017, 12(2):187-188.
- [20] 刘霞, 胡萍. 新生儿非酮症性高甘氨酸血症 1 例[J]. *中国儿童保健杂志*, 2018, 26(11):1274-1276.
- [21] STENCE N V, FENTON L Z, LEVEK C, et al. Brain imaging in classic nonketotic hyperglycinemia: quantitative analysis and relation to phenotype[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2019, 42(3):438-450.
- [22] WHITEHEAD M T, FRICKE S T, GROPMAN A L. Structural brain defects[J]. *Clin Perinatol*, 2015, 42(2):337-361.
- [23] 楚晓云, 孙祎璠, 颜崇兵, 等. 新生儿尿素循环障碍 5 例临床分析[J]. *临床儿科杂志*, 2023, 41(4):266-271.
- [24] HABERLE J, BURLINA A, CHAKRAPANI A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2019, 42(6):1192-1230.
- [25] RAINA R, BEDOYAN J K, LICHTER-KONECKI U, et al. Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(8):471-482.
- [26] 张银纯, 莫文辉, 白波, 等. 尿素循环障碍所致新生儿高氨血症基因筛查和早期干预[J]. *临床儿科杂志*, 2023, 41(4):259-265.
- [27] BLÜML S, SAUNDERS A, TAMRAZI B. Proton MR spectroscopy of pediatric brain disorders[J]. *Diagnostics*, 2022, 12(6):1462.
- [28] SEN K, ANDERSON A A, WHITEHEAD M T, et al. Review of multi-modal imaging in urea cycle disorders: the old, the new, the borrowed, and the blue [J]. *Front Neurol*, 2021, 12:632307.
- [29] PACHECO-COLON I, FRICKE S, VANMETER J, et al. Advances in urea cycle neuroimaging: proceedings from the 4th International Symposium on urea cycle disorders, Barcelona, Spain, September 2013[J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 113(1):118-126.
- [30] SEN K, WHITEHEAD M T, GROPMAN A L. Multimodal imaging in urea cycle-related neurological disease: what can imaging after hyperammonemia teach us? [J]. *Transl Sci Rare Dis*, 2020, 5(1):87-95.
- [31] 刘华, 蒋文婷, 胡展红, 等. 2-羟基戊二酸病理机制的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(5):607-610.
- [32] TOPLAK M, BRUNNER J, SCHMIDT J, et al. Biochemical characterization of human D-2-hydroxyglutarate dehydrogenase and two disease related variants reveals the molecular cause of D-2-hydroxyglutaric aciduria[J]. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2019, 1867(11):140255.
- [33] SHEA A, DE RISIO L, CARRUTHERS H, et al. Clinical features and disease(下转第 785 页)