



超极化¹³C标记技术应用于神经代谢诊断的研究进展*

何长蔚¹, 何华龙², 杨小方², 幸浩洋^{1,2}, 吕 粟², 吴 敏^{2△}

1. 四川大学物理学院(成都 610064); 2. 四川大学华西医院 放射科 磁共振研究中心 功能与分子影像四川省重点实验室(成都 610041)

【摘要】 超极化¹³C标记技术通过超极化处理¹³C标记的代谢底物,并利用磁共振波谱监测其在体内的代谢情况。相比传统无创代谢诊断技术,超极化¹³C技术具备实时、精准、无创、无辐射及覆盖更广代谢链的优势,在神经胶质瘤、脑卒中、阿尔茨海默病以及脑损伤中都有着巨大的应用潜力。随着[1-¹³C]-丙酮酸受到美国食品药品监督管理局(FDA)批准进入临床试验,该技术的学术关注度持续增加。目前,开发更多的探针并推进其临床应用是该领域面临的主要挑战。本文简述超极化¹³C标记技术的原理,并探讨其在神经系统代谢诊断中的现状以及未来发展方向,包括在更高磁场强度(如7T)下进行超极化¹³C磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)技术、设计更多的针对超极化¹³C MRS技术的磁共振序列及与其他神经代谢诊断方法的结合。

【关键词】 超极化 磁共振波谱 ¹³C 神经系统代谢诊断 综述

Research Progress in Applying Hyperpolarized ¹³C Labeling Technology in Neurological Metabolic Diagnostics HE

Changwei¹, HE Hualong², YANG Xiaofang², XING Haoyang^{1,2}, LYU Su², WU Min^{2△}. 1. College of Physics, Sichuan University, Chengdu 610064, China; 2. Functional and Molecular Imaging Key Laboratory of Sichuan Province, Department of Radiology and Huaxi MR Research Center (HMRRC), West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: wuminscu@scu.edu.cn

【Abstract】 By using hyperpolarized ¹³C labeling technology, the magnetic resonance signals of ¹³C-labeled metabolic substrates are enhanced, which enables the *in vivo* monitoring of their metabolic states through magnetic resonance spectroscopy. Compared with traditional non-invasive metabolic diagnostic technologies, hyperpolarized ¹³C technology exhibits a number of strengths, including real-time monitoring, high precision, non-invasiveness, the absence of radiation, and the ability to assess a broader range of metabolic pathways, showing great potential for application in the treatment of glioma, stroke, Alzheimer disease, and cerebral injury. Following the approval of [1-¹³C]-pyruvate for clinical trials by U.S. Food and Drug Administration (FDA), there has been growing academic interest in this technology. Currently, the primary challenge lies in creating more probes and promoting their clinical applications. Herein, we outlined the principles of hyperpolarized ¹³C labeling technology, examined its current role in neurological metabolic diagnostics, and explored the future directions, including conducting hyperpolarized ¹³C magnetic resonance spectroscopy (MRS) technology at higher magnetic field strengths (such as 7T), designing additional magnetic resonance sequences specific to hyperpolarized ¹³C MRS, and its integration with other neuro-metabolic diagnostic methods.

【Key words】 Hyperpolarization Magnetic resonance spectroscopy ¹³C Neurologic metabolic diagnostics Review

超极化¹³C标记技术是一种基于核超极化原理显著增强¹³C核磁共振信号的无创代谢分析方法,能够快速、准确且实时地捕捉生物代谢信息。近年国际上对超极化¹³C技术在神经代谢诊断中的应用研究日益增多,涵盖了脑胶质瘤、中风、阿尔茨海默病以及脑损伤等多种类型的神经系统疾病,在无创代谢诊断、诊疗效果评估、细胞代谢水平监测等方面都取得了显著进展。本综述将介绍

超极化¹³C技术的基本原理和该技术在神经代谢诊断中的研究进展,并同时探讨其所面临的挑战,展望其未来的发展。

1 神经代谢诊断的现状

1.1 传统神经代谢诊断现状概述

神经代谢诊断在神经系统疾病的临床诊断与治疗中都扮演着十分重要的角色^[1-2],通过临床代谢诊断,可以实现更精确的疾病诊断与分型,并在治疗过程中评估疗效和预后,从而适时调整临床方案,提供更有效且个性化的

* 四川大学华西医院高原医学中心1.3.5基金(No. GYYX24004)资助

△ 通信作者, E-mail: wuminscu@scu.edu.cn

出版日期: 2024-11-20

诊疗^[3]。研究表明,代谢诊断方法不仅有助于揭示特定疾病的发病机理,还能鉴别基因水平的异常变化^[4-5]。

目前,几种神经代谢诊断方法广泛应用于临床实践,一种是利用放射性元素标记的代谢底物追踪代谢状况的正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET),如通过¹⁸F-FDG评估葡萄糖代谢;一种较为常见的方法是单光子发射断层扫描(single photon emission computed tomography, SPECT),通过放射性同位素监测神经系统的活动与功能;另一种被广泛用于临床的神经代谢诊断方法是磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)技术,通过分析不同代谢物在波谱上的分布以反映神经系统的代谢状态^[6]。此外,功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、脑磁图(magnetoencephalogram, MEG)等技术也在临床中被广泛地应用^[7]。

1.2 传统神经代谢诊断技术的不足

尽管这些成熟的代谢诊断技术已广泛应用于临床,但它们仍存在明显缺点。对于PET和SPECT而言,具有无法避免的辐射问题,且在某些情况下分辨率较低;MRS技术虽然无创且无辐射,但分辨率较低,难以识别细小病灶的代谢状况,对下游代谢产物的监测效果不佳,且信噪比问题也是一个巨大的挑战^[8-10]。

为解决这些问题,近年来许多新兴代谢诊断技术受到越来越多的关注,其中超极化¹³C标记技术表现出巨大潜力^[3]。

2 超极化¹³C标记技术的优势

2.1 超极化¹³C标记技术简述

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术作为一种无创临床影像检查技术,因其良好的组织对比度,在临床诊断中具有重要意义^[11-12]。得益于这一优势,MRI在神经系统临床实践中被广泛地应用。其中,MRS技术可以检测人体内某些代谢物的磁共振信号,获取其分子结构、相互作用及生化微环境信息,从而了解组织代谢变化^[13-14]。这些特征使MRS在过去十几年内成为学界的研究热点,并且在临床中得到了广泛的应用,但传统的MRS信号低,无法实现实时监测体内代谢过程。

相较于¹H,其他原子如¹³C和¹⁵N具有丰度和旋磁比较低的天然劣势(约为¹H的1/4和1/10),导致其在MRS中的信号为低信号^[15],从而为探究这些原子核的代谢产物带来挑战。解决这一问题的一个方法是通过电子自旋转移到核自旋(即超极化)来增强信号。

在代谢诊断领域,常用的获得超极化¹³C样本的方法

是由ARDENKJÆR-LARSEN等^[15]开发的溶解性动态核极化(dissolution dynamic nuclear polarization, d-DNP)的方法。该方法通过将未配对的电子作为自由基均匀分布于样品中,通过低温冷却形成均质固体,并利用微波辐射将其高极化状态部分转移到原子核自旋上。此过程显著延长了¹³C样本的 T_1 弛豫时间,使¹³C的磁共振信号增强了超过10 000倍。这一技术为无创检测生物代谢提供了一种全新的手段。

2.2 超极化¹³C标记技术的探针制备

本部分简述基于SPINlab系统(GE Healthcare, Waukesha, WI),利用d-DNP技术制备[1-¹³C]-丙酮酸探针的流程。不同超极化探针的制备流程之间存在差异,应根据实验目的合理调整,以确保最佳效果。整体流程可分为3个主要步骤。首先,配置探针样本。将丙酮酸按质量比例1 g/0.019 g加入到电子顺磁剂(electron paramagnetic agent, EPA)中,确保充分混合。第二步是极化处理。将样品置入SPINlab极化仪中,进行2~4 h的极化。在该过程中,样品被冷却形成均质固体,未配对的电子超极化状态通过射频脉冲转移至核自旋。第三步是出药,该过程通过130 °C的过热蒸馏水将样品溶解,同时调节pH值。过热蒸馏水的用量应根据实验要求调整。例如,在大鼠实验中,若目标药物浓度为70~80 mmol/L,需18 g的过热蒸馏水完成溶解出药操作。

2.3 超极化¹³C标记技术中的磁共振序列

在超极化¹³C标记技术中,磁共振序列对实验结果至关重要。由于超极化样品的极化强度会在短时间内不可逆地下降,因此射频脉冲(radio frequency, RF)的翻转角(flip angle)的选择必须根据实验的时间分辨率和成像总时间进行优化^[16]。前期研究表明,使用可变偏转角设置可提高信噪比,但该策略仅适用于小视场(field of view, FOV)^[17]。

在临床应用中,超极化[1-¹³C]-丙酮酸实验的标准方法是利用化学位移成像(chemistry shift imaging, CSI)。然而,由于超极化¹³C标记化合物的极化强度持续时间较短,快速成像的平面回波成像(echo planar imaging, EPI)序列在¹³C研究中展现出更大的优势^[18]。尤其是具有波谱-空间激发功能的平面回波成像(spectro-spatial echo planar imaging, spsp EPI)因其高效率备受关注。此外,由于其高度灵活性,spsp EPI序列已在超极化[1-¹³C]-丙酮酸实验应用^[19]。然而,spsp EPI序列在临床成像系统中的开发工作仍较为有限^[18],未来还需要更进一步研究与优化。另一个值得关注的方向是,¹³C标记化合物的较长的 T_2 时间特性为采用单次螺旋激发的K空间填充方式提供

了潜在应用前景。该方法对液体流动和空间运动不敏感, 为超极化¹³C在心脏代谢成像中的应用奠定了基础^[20]。

2.4 高灵敏性与高特异

如前所述, 超极化¹³C标记技术通过MRS为研究特定代谢产物提供了更广阔的操作空间。其放大标记原子的磁共振信号, 使其具有了高灵敏性和高特异性的优势^[21]。通过标记不同的特定生化物质, 从而监控特定的代谢过程, 如通过超极化¹³C标记的丙酮酸用于研究细胞有氧代谢^[22]; 超极化¹³C标记的丁酸用于研究酮体代谢^[23]; 超极化¹³C标记的葡萄糖用于监控戊糖磷酸代谢途径^[24]; 超极化¹³C标记的脱羟基抗坏血酸用于监控细胞间环境的氧化还原反应状态^[25-26]。

2.5 空间分辨率和时间分辨率的提升

超极化¹³C原子的信号显著增强, 极大提升了MRS的空间分辨率和时间分辨率。研究表明, 超极化处理后¹³C在MRS中的信噪比相比于未经超极化的¹³C提升了656倍, 相比于常规的MRS, 超极化¹³C只需要在相对小的体素中就可以获得足够的信号, 这是空间分辨率上的重大突破^[15]。时间分辨率方面, 超极化处理过程使得被¹³C标记的分子在有限的时间窗口内能在MRS上获得强信号峰, 从而实现对代谢产物进行动态高精度监测^[11]。

3 超极化¹³C标记技术在神经代谢诊断研究中的应用

3.1 超极化¹³C技术在神经系统肿瘤代谢诊断中的应用

神经系统肿瘤的代谢诊断在临床治疗中一直扮演着重要角色。超极化¹³C技术由于其独特优势, 展现出强大的可发展潜力。该技术被广泛应用于脑胶质瘤的研究当中, 表现出良好的效果^[27]。

在这些研究中, 使用[1-¹³C]-丙酮酸作为探针的应用最为广泛^[22]。由于其独特的理化性质, [1-¹³C]-丙酮酸成为研究脑肿瘤代谢的最成功的探针。其在水介质的高溶解性和快速穿过血脑屏障的能力, 以及较长的 T_1 弛豫时间, 使其能在超极化状态持续时间中完成代谢过程, 转化为乳酸或碳酸氢盐^[28-29]。此外, SPINlab平台的成功开发大幅提高了[1-¹³C]-丙酮酸的极化率, 从18%提高到了40%, 其封闭式和多通道式设计也提高了制剂的质量与制备效率^[21]。超极化[1-¹³C]-丙酮酸适用于探测细胞在常氧状态下, 是否存在葡萄糖摄取和乳酸代谢通道增强的情况(Warburg效应)^[30-33]。转运丙酮酸进入细胞的转运蛋白MCT1与MCT2表达增强, 进一步导致肿瘤对丙酮酸的摄取增强。GALLAGHER等^[34]的研究表明, 脑肿瘤中丙酮酸摄取量和乳酸生成量均高于正常脑组织; MILOUSHEV

等^[35]在对4例临床脑肿瘤患者的研究中也佐证同样结果, 验证了该技术在临床中的可行性。

此外, 评估异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变在一些肿瘤诊断中也非常关键^[36-38], 特别是脑胶质瘤。正常细胞中, 两种支链氨基转移酶(BCAT1与BCAT2)与谷氨酸脱氢酶、谷草转氨酶和谷丙转氨酶共同作用, 将 α -酮戊二酸代谢为谷氨酸, 但在肿瘤细胞中, 突变的IDH催化 α -酮戊二酸还原转化为肿瘤代谢物2-羟基戊二酸, 后者堆积抑制依赖于 α -酮戊二酸的二氧化酶, 影响基因表达和细胞分化, 推动细胞癌变^[39]。使用[1-¹³C]- α -酮戊二酸, 可以检测谷氨酸与2-羟基戊二酸的比值从而诊断胶质瘤(该比值在胶质瘤中降低)。CHAUMEIL团队已经证明该方法对脑胶质瘤的诊断具有特异性, 但是他们的实验破坏了小鼠模型的血脑屏障, 这一应用方法在未来还有巨大的研究空间^[23]。

另外, 还有其他超极化¹³C标记的代谢物可用于监控神经代谢过程, 例如[1-¹³C]-脱氢抗坏血酸可以间接地监控细胞内还原性谷胱氨肽的水平与异柠檬酸脱氢酶的突变水平, 以评估细胞内氧化还原状态, 从而判断细胞恶变情况和化疗抗药性^[40-41]。相比[1-¹³C]- α -酮戊二酸, [1-¹³C]-脱氢抗坏血酸更易通过血脑屏障^[40]; 此外, 有报道使用超极化的[1,3-¹³C]-乙酰乙酸检查脑胶质瘤细胞中线粒体内的氧化还原状态^[29, 42-44]。

除了上述表述的基于超极化¹³C标记的生物探针用于细胞能量代谢和氧化还原状态的检测, 利用超极化¹³C检测肿瘤细胞环境的pH值也是一种非常有前景的神经代谢诊断方法。在肿瘤组织中, 由于乳酸的积累, 细胞外的pH值通常低于正常水平。基于这一现象, 通过检测细胞外液的pH值来监测肿瘤成为可能。超极化¹³C MRS技术作为一种无创的代谢诊断方法, 在这方面表现出了巨大潜力。组织的pH值可以通过Henderson-Hasselbalch公式计算得到^[30, 45]:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log_{10}([\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]) \quad (1)$$

上式中的碳酸氢根浓度和二氧化碳的浓度就可以通过使用超极化¹³C标记的碳酸氢钠来获得^[34]。在实践中, 只需将MRS中碳酸氢根峰与二氧化碳峰的面积比取对数, 并加上一个常数即可简单地得出组织中细胞外的pH值, 以用于诊断肿瘤。在这个过程中, 外源注射的操作可能会影响细胞外液的pH, 但由于注射后被稀释, 其影响通常可以忽略^[46]。需要注意的是, 这一方法要求同时监测超极化¹³C标记的碳酸氢根和二氧化碳的浓度。由于这两种物质在超极化后的去极化速度的差异会影响计算结果, 但是这两种代谢参与物在体内相互转化的速度

非常快,其 T_1 弛豫时间几乎相等[碳酸氢根为 (10.1 ± 2.9) s,二氧化碳为 (9.8 ± 2.5) s],所以可以忽略去极化速度的差异^[34]。不过,这种一致性只能在注射操作时间受到严格控制的情况下才能保证^[34]。肿瘤组织细胞外酸化在多种肿瘤中普遍存在,通过注射超极化 ^{13}C 标记的碳酸氢钠并对特定部位进行MRS成像可以进行肿瘤诊断。然而,在神经系统中,这一技术面临挑战。由于血脑屏障的存在,带负电荷的碳酸氢根无法自由通过血脑屏障,而转运蛋白的效率不足以满足超极化 ^{13}C 的诊断要求,导致信号衰减。只有在破坏小鼠血脑屏障后才能监测胶质瘤细胞外pH,但这一行为本身就会影响细胞外pH,而且在临床应用中也无法接受^[47]。未来,这一诊断方法还有许多改进空间。

3.2 超极化 ^{13}C 技术在其他神经系统疾病代谢诊断中的应用

除在神经系统肿瘤代谢诊断中的应用,超极化 ^{13}C MRS技术在其他神经系统疾病的代谢诊断中也展示了巨大的应用潜力。

在BØGH等^[48]的研究中,他们探索了超极化 $[1-^{13}\text{C}]$ -丙酮酸在评估脑中风患者再灌注收益和治疗时间窗的应用前景。MRI作为一种无创的检查方式,其高分辨率在脑中风治疗评估中有显著应用前景。结合超极化 $[1-^{13}\text{C}]$ -丙酮酸的代谢诊断能力,更加凸显了其应用价值^[3]。该研究通过注射内皮素1(ET-10)诱发缺血性脑卒中的猪模型,在此模型中验证了注射超极化 $[1-^{13}\text{C}]$ -丙酮酸进行MRS检查,比常规加权成像更好地反映了可以挽救的良性缺血区。尽管目前技术仍有局限,但未来改进空间巨大。

GUGLIEMMETTI等^[49]研究发现,超极化 ^{13}C MRS技术可以评估小鼠模型中多发性硬化的免疫疗法效果。该研究观测到未经治疗的小鼠模型中丙酮酸向乳酸的转化增多,而经过芬戈莫德或富马酸二甲酯治疗后的小鼠模型中,这一现象明显减少反映出患处免疫细胞的减少。此外,超极化 $[1-^{13}\text{C}]$ -丙酮酸MRS还能够检测到富马酸二甲酯的治疗效果,这是常规的 T_1 加权增强MRI无法观测到的。

在另一项研究中,BØGH等^[4]发现通过超极化 $[1-^{13}\text{C}]$ -丙酮酸MRS技术,可以检测分拣蛋白相关受体1(SORL1)表达受阻的小鼠模型中的丙酮酸代谢受阻情况。SORL1已经被确认是阿尔茨海默病的致病基因之一,这进一步证明了超极化 $[1-^{13}\text{C}]$ -丙酮酸MRS技术在阿尔茨海默病基因表达和代谢功能监测中的应用价值^[50]。

另外,CHAUMEIL等^[51]的一项研究中,验证了超极化 $[1-^{13}\text{C}]$ -丙酮酸在脑损伤中的可行性与应用潜力。通过给脑损伤3.5个月后的鼠静脉注射超极化 $[1-^{13}\text{C}]$ -丙酮酸,

检测到小鼠大脑皮层的代谢变化。此外他们还尝试通过机器学习,将超极化 $[1-^{13}\text{C}]$ -丙酮酸与其代谢产物的通量纳入为危险行为预测参数中。

综上所述,超极化 ^{13}C MRS技术在神经代谢诊断的研究中展示了强大的潜力^[52]。由于血脑屏障的存在,能够高效穿过血脑屏障的 $[1-^{13}\text{C}]$ -丙酮酸成为最常用的探针,其他 ^{13}C 标记的代谢物如碳酸氢盐和葡萄糖等也被广泛地研究,但因血脑屏障的限制,其应用方法仍需改进。此外,更多 ^{13}C 标记的探针的开发和研究也有很大需求。

4 超极化 ^{13}C 标记技术的未来挑战与发展前景

4.1 超极化 ^{13}C 技术的未来挑战

自超极化 ^{13}C MRS技术问世以来,其在神经代谢诊断中的应用吸引了众多研究者的关注,展示出巨大的潜力。目前,该技术已经形成了相对成熟和标准化的流程,能够通过监测和评估神经系统中特定的代谢状态来实现诊断目的。其应用范围涵盖广泛,包含肿瘤、神经退行性疾病、外伤、炎症等疾病的病灶范围监测、治疗效果评估以及辅助治疗决策等方面^[3, 34, 53]。尽管目前已有多项临床应用研究,但超极化 ^{13}C 技术仍然存在广阔的研究和改进空间。首先,需要进一步探索其在更广泛临床场景中的应用潜力。例如,当前已有研究表明,超极化 ^{13}C 技术可以帮助临床确定肿瘤边界,从而为术前方案的制定和术后预后评估提供支持。值得一提的是在阿尔茨海默病中,超极化 $[1-^{13}\text{C}]$ -丙酮酸已验证对特定致病基因的监测能力,未来研究需要进一步明确其潜力的开发前景和监测准确性^[4]。此外,在分辨率方面,尽管超极化 $[1-^{13}\text{C}]$ -丙酮酸已达到6 mm的空间分辨率,而其代谢产物的空间分辨率也达到12 mm,这在众多代谢成像技术中具有一定的优势,并且在这种分辨率下,其无创性与实时性也成为重要优势。然而,这一分辨率水平主要局限于面内分辨率,对于面外分辨率仍然需要更多的研究以提升和改进^[54]。未来的研究应着重于提升整体分辨率,尤其是面外分辨率,以进一步扩展技术的应用范围和诊断能力。

除了超极化 $[1-^{13}\text{C}]$ -丙酮酸之外,其他超极化 ^{13}C 探针在神经代谢诊断中的应用相对有限,这主要归因于血脑屏障的存在^[5]。超极化处理后的 ^{13}C 标记物质在短时间内会迅速去极化,因而许多具有潜力的探针由于穿越血脑屏障的效率低而无法实际应用。虽然在动物实验中可以通过破坏血脑屏障来监测代谢状态,但这种方法在临床实践中无法实现。 $[1-^{13}\text{C}]$ - α -酮戊二酸和 ^{13}C 标记的碳酸氢盐等探针也面临类似的问题。未来的研究需要着眼于开发更多能够穿越血脑屏障的 ^{13}C 标记的探针,以克服这些

障碍,从而实现对更多代谢状态的监控。这将为神经代谢诊断提供更广泛的应用前景。

4.2 超极化¹³C标记技术的发展前景

超极化¹³C标记技术在未来的发展中,需要应对当前的挑战,但具有许多令人期待的前景。目前,大多数超极化¹³C MRS技术是在3T磁共振设备下进行。然而,在更高磁场强度下(如7T),该技术可能展现出更高的分辨率和灵敏度,从而带来更大的机遇。同样地,针对超极化¹³C的磁共振序列设计也有广阔的开发空间,以适应不同超极化¹³C探针的信号特性^[55]。此外,结合其他代谢成像技术,如氘代谢成像和¹⁸F-FDG PET,可以实现互补评估,从而增强整体代谢评估的准确性和全面性^[21, 56]。

5 小结

总的来说,超极化¹³C MRS技术在当前的研究与临床应用中展现出巨大的潜力,超极化[1-¹³C]-丙酮酸已经在一定规模上得到了推广,并且针对不同类型的¹³C标记代谢参与物的研究也表明该项技术广阔的开发前景。然而,挑战依然存在。由于血脑屏障的限制,我们还需要寻找更多如[1-¹³C]-丙酮酸一样有效的代谢探针,以更广泛地监控神经代谢状态。在MRI方面,提升空间分辨率(包括层内与层外分辨率)以及扩展成像范围都是未来的重要研究方向。除了技术层面的挑战外,该技术在临床实践中的应用也面临诸多问题。例如,虽然用于动物实验的线圈(如小鼠、大鼠和猪的适配线圈)已得到较为完备的开发,但适用于人体的磁共振接收线圈仍存在开发不足。此外,超极化设备的高昂成本也限制了该技术的推广难度。同时,培训专业的操作人员和管理人员来执行技术的研究、开发和临床诊断工作,以及如何扩大平台影响力以吸引更多的研究者参与相关研究,推动代谢影像的发展,都是各位研究者需要关注的重要挑战。

* * *

作者贡献声明 何长蔚负责论文构思和初稿写作,何华龙和杨小方负责研究项目管理,幸浩洋和吕粟负责审读与编辑写作,吴敏负责论文构思、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution HE Changwei is responsible for conceptualization and writing--original draft. HE Hualong and YANG Xiaofang are responsible for project administration. XING Haoyang and LYU Su are responsible for writing--review and editing. WU Min is responsible for conceptualization, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 本文作者吕粟是本刊编委会编委。该文在编辑评审过程中

所有流程严格按照期刊政策进行,且未经其本人经手处理。除此之外,所有作者均声明不存在利益冲突。

Declaration of Conflicting Interests LYU Su is a member of the Editorial Board of the journal. All processes involved in the editing and reviewing of this article were carried out in strict compliance with the journal's policies and there was no inappropriate personal involvement by the author. Other than this, all authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] MORITA T, ASADA M, NAITO E, *et al.* Contribution of neuroimaging studies to understanding development of human cognitive brain functions. *Front Hum Neurosci*, 2016, 10: 464. doi: 10.3389/fnhum.2016.00464.
- [2] LITWIŃCZUK M C, TRUJILLO-BARRETO N, MUHLERT N, *et al.* Relating cognition to both brain structure and function: a systematic review of methods. *Brain Connect*, 2023, 13(3): 120-132. doi: 10.1089/brain.2022.0036.
- [3] CHAUMEIL M M, BANKSON J A, BRINDLE K M, *et al.* New horizons in hyperpolarized ¹³C MRI. *Mol Imaging Biol*, 2024, 26(2): 222-232. doi: 10.1007/s11307-023-01888-5.
- [4] BØGH N, SØRENSEN C B, ALSTRUP A K O, *et al.* Mice and minipigs with compromised expression of the Alzheimer's disease gene SORL1 show cerebral metabolic disturbances on hyperpolarized [1-¹³C]pyruvate and sodium MRI. *Brain Commun*, 2024, 6(2): fcae114. doi: 10.1093/braincomms/fcae114.
- [5] VISWANATH P, LI Y, RONEN S M, *et al.* C-13 hyperpolarized MR spectroscopy for metabolic imaging of brain tumors. *Glioma Imaging*, 2020: 191-209. doi: 10.1007/978-3-030-27359-0_12.
- [6] BRINGAS-VEGA M L, MICHEL C M, SAXENA S, *et al.* Neuroimaging and global health. *NeuroImage*, 2022, 260: 119458. doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119458.
- [7] EBRAHIMZADEH E, SAHARKHIZ S, RAJABION L, *et al.* Simultaneous electroencephalography-functional magnetic resonance imaging for assessment of human brain function. *Front Syst Neurosci*, 2022, 16: 934266. doi: 10.3389/fnsys.2022.934266.
- [8] TEE S S, KESHARI K R. Novel approaches to imaging tumor metabolism. *Cancer J*, 2015, 21(3): 165. doi: 10.1097/PPO.0000000000000111.
- [9] ZHANG H. The potential of hyperpolarized ¹³C MRI in assessing signaling pathways in cancer. *Acad Radiol*, 2014, 21(2): 215-222. doi: 10.1016/j.acra.2013.11.015.
- [10] SIDDIQUI S, KADLECEK S, POURFATHI M, *et al.* The use of hyperpolarized carbon-13 magnetic resonance for molecular imaging. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 113: 3-23. doi: 10.1016/j.addr.2016.08.011.
- [11] PARK I, LARSON P E Z, ZIERHUT M L, *et al.* Hyperpolarized ¹³C magnetic resonance metabolic imaging: application to brain tumors. *Neuro Oncol*, 2010, 12(2): 133-144. doi: 10.1093/neuonc/nop043.
- [12] SANDO S. Development of hyperpolarized NMR molecular probes for biological applications. *Bull Chem Soc Jpn*, 2023, 96(9): 995-1002. doi: 10.

- 1246/bcsj.20230161.
- [13] GILLIES R J, MORSE D L. *In vivo* magnetic resonance spectroscopy in cancer. *Annu Rev Biomed Eng*, 2005, 7: 287-326. doi: 10.1146/annurev.bioeng.7.060804.100411.
- [14] GOLDER W. Magnetic resonance spectroscopy in clinical oncology. *Onkologie*, 2004, 27(3): 304-309. doi: 10.1159/000077983.
- [15] ARDENKJÆR-LARSEN J H, FRIDLUND B, GRAM A, *et al.* Increase in signal-to-noise ratio of > 10, 000 times in liquid-state NMR. *PNAS*, 2003, 100(18): 10158-10163. doi: 10.1073/pnas.1733835100.
- [16] CRANE J C, GORDON J W, CHEN H Y, *et al.* Hyperpolarized ^{13}C MRI data acquisition and analysis in prostate and brain at University of California, San Francisco. *NMR Biomed*, 2021, 34(5): e4280. doi: 10.1002/nbm.4280.
- [17] WALKER C M, FUENTES D, LARSON P E Z, *et al.* Effects of excitation angle strategy on quantitative analysis of hyperpolarized pyruvate. *Magn Reson Med*, 2019, 81(6): 3754-3762. doi: 10.1002/mrm.27687.
- [18] SAHIN S I, JI X, AGARWAL S, *et al.* Metabolite-specific echo planar imaging for preclinical studies with hyperpolarized ^{13}C -pyruvate MRI. *Tomography*, 2023, 9(2): 736-749. doi: 10.3390/tomography9020059.
- [19] GORDON J W, CHEN H Y, AUTRY A, *et al.* Translation of carbon-13 EPI for hyperpolarized MR molecular imaging of prostate and brain cancer patients. *Magn Reson Med*, 2019, 81(4): 2702-2709. doi: 10.1002/mrm.27549.
- [20] RAMIREZ M S, LEE J, WALKER C M, *et al.* Radial spectroscopic MRI of hyperpolarized [1-(13) C] pyruvate at 7 Tesla. *Magn Reson Med*, 2014, 72(4): 986-995. doi: 10.1002/mrm.25004.
- [21] DEEN S S, ROONEY C, SHINOZAKI A, *et al.* Hyperpolarized carbon 13 MRI: clinical applications and future directions in oncology. *Radiol Imaging Cancer*, 2023, 5 (5): e230005. doi: 10.1148/rycan.230005.
- [22] GUTTE H, HANSEN A E, JOHANNESSEN H H, *et al.* The use of dynamic nuclear polarization (13)C-pyruvate MRS in cancer. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 5(5): 548-560.
- [23] CHAUMEIL M M, LARSON P E Z, WOODS S M, *et al.* Hyperpolarized [1-13C] glutamate: a metabolic imaging biomarker of IDH1 mutational status in glioma. *Cancer Res*, 2014, 74(16): 4247-4257. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0680.
- [24] MORENO K X, HARRISON C E, MERRITT M E, *et al.* Hyperpolarized δ -[1-13C]gluconolactone as a probe of the pentose phosphate pathway. *NMR Biomed*, 2017, 30(6): e3713. doi: 10.1002/nbm.3713.
- [25] KESHARI K R, KURHANEWICZ J, BOK R, *et al.* Hyperpolarized ^{13}C dehydroascorbate as an endogenous redox sensor for *In vivo* metabolic imaging. *Proc Natl Acad Sci*, 2011, 108(46): 18606-18611. doi: 10.1073/pnas.1106920108.
- [26] QIN H, CARROLL V N, SRIRAM R, *et al.* Imaging glutathione depletion in the rat brain using ascorbate-derived hyperpolarized MR and PET probes. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7928. doi: 10.1038/s41598-018-26296-6.
- [27] KURHANEWICZ J, VIGNERON D B, ARDENKJÆR-LARSEN J H, *et al.* Hyperpolarized ^{13}C MRI: path to clinical translation in oncology. *Neoplasia*, 2019, 21(1): 1-16. doi: 10.1016/j.neo.2018.09.06.
- [28] VERA M G, HONAVAR M, PINHEIRO C, *et al.* Monocarboxylate transporters (MCTs) in gliomas: expression and exploitation as therapeutic targets. *Neuro Oncol*, 2013, 15(2): 172-188. doi: 10.1093/neuonc/nos298.
- [29] HALESTRAP A P. The monocarboxylate transporter family-structure and functional characterization. *IUBMB Life*, 2012, 64(1): 1-9. doi: 10.1002/iub.573.
- [30] HU S, BALAKRISHNAN A, BOK R A, *et al.* ^{13}C -pyruvate imaging reveals alterations in glycolysis that precede c-Myc-induced tumor formation and regression. *Cell Metab*, 2011, 14(1): 131-142. doi: 10.1016/j.cmet.2011.04.012.
- [31] KESHARI K R, SRIRAM R, Van CRIEKINGE M, *et al.* Metabolic reprogramming and validation of hyperpolarized ^{13}C lactate as a prostate cancer biomarker using a human prostate tissue slice culture bioreactor: HP lactate in a human prostate TSC bioreactor. *Prostate*, 2013, 73(11): 1171-1181. doi: 10.1002/pros.22665.
- [32] VISWANATH P, RADOUL M, IZQUIERDO-GARCIA J L, *et al.* Mutant IDH1 gliomas downregulate phosphocholine and phosphoethanolamine synthesis in a 2-hydroxyglutarate-dependent manner. *Cancer Metab*, 2018, 6: 3. doi: 10.1186/s40170-018-0178-3.
- [33] SRIRAM R, Van CRIEKINGE M, HANSEN A, *et al.* Real-time measurement of hyperpolarized lactate production and efflux as a biomarker of tumor aggressiveness in an MR compatible 3D cell culture bioreactor. *NMR Biomed*, 2015, 28(9): 1141-1149. doi: 10.1002/nbm.3354.
- [34] GALLAGHER F A, KETTUNEN M I, DAY S E, *et al.* Magnetic resonance imaging of pH *In vivo* using hyperpolarized ^{13}C -labelled bicarbonate. *Nature*, 2008, 453(7197): 940-943. doi: 10.1038/nature07017.
- [35] MILOUSHEV V Z, GRANLUND K L, BOLTYANSKIY R, *et al.* Metabolic imaging of the human brain with hyperpolarized ^{13}C pyruvate demonstrates ^{13}C lactate production in brain tumor patients. *Cancer Res*, 2018, 78(14): 3755-3760. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0221.
- [36] MATTHEW S W, DIPLAS B H, HAI Y. Isocitrate dehydrogenase mutations in gliomas. *Neuro Oncol*, 2016, 18(1): 16-26. doi: 10.1093/neuonc/nov136.
- [37] GUPTA R, WEBB-MYRERS R, FLANAGAN S, *et al.* Isocitrate dehydrogenase mutations in diffuse gliomas: clinical and aetiological implications. *J Clin Pathol*, 2011, 64(10): 835-844. doi: 10.1136/jclinpath-2011-200227.
- [38] MARTJE T, BARBUS S, PARK Y J, *et al.* BCAT1 promotes cell proliferation through amino acid catabolism in gliomas carrying wild-Type IDH1. *Nat Med*, 2013, 19(7): 901-908. doi: 10.1038/nm.3217.
- [39] CHAUMEIL M, LARSON P E, YOSHIHARA H A, *et al.* Non-invasive *In vivo* assessment of IDH1 mutational status in glioma. *Nat Commun*, 2013, 4: 2429. doi: 10.1038/ncomms3429.
- [40] RECZEK C R, CHANDEL N S. The two faces of reactive oxygen species in cancer. *Annu Rev Cancer Biol*, 2017, 1: 79-98. doi: 10.1146/annurev-cancerbio-041916-065808.
- [41] BOCKOS D S, FRANKLIN C C, REIGAN P. The role of glutathione in

- brain tumor drug resistance. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(8): 1005-1012. doi: 10.1016/j.bcp.2011.11.016.
- [42] MILLER J J, BALL D R, LAU A Z, *et al.* Hyperpolarized ketone body metabolism in the rat heart. *NMR Biomed*, 2018, 31: e3912. doi: 10.1002/nbm.3912.
- [43] Von MORZE C, OHLIGER M A, MARCO-RIUS I, *et al.* Direct assessment of renal mitochondrial redox state using hyperpolarized ¹³C-acetoacetate. *Magn Reson Med*, 2018, 79(4): 1862. doi: 10.1002/mrm.27054.
- [44] BASTIAANSEN J A M, MERRITT M E, COMMENT A. Measuring changes in substrate utilization in the myocardium in response to fasting using hyperpolarized [1-¹³C]butyrate and [1-¹³C]pyruvate. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 25573. doi: 10.1038/srep25573.
- [45] STABENAU E, HEMING T. Determination of the constants of the henderson-hasselbalch equation, (Alpha)CO₂ and pKa, in sea turtle plasma. *J Exp Biol*, 1993, 180(1): 311-314. doi: 10.1242/jeb.180.1.311.
- [46] MU C, LIU X, KIM Y, *et al.* Clinically translatable hyperpolarized ¹³C bicarbonate pH imaging method for use in prostate cancer. *ACS Sens*, 2023, 8(11): 4042-4054. doi: 10.1021/acssensors.3c00851.
- [47] LAI Y C, HSIEH C Y, JUAN Y H, *et al.* Hyperpolarized carbon-13 magnetic resonance imaging: technical considerations and clinical applications. *Korean J Radiol*, 2024, 25(5): 459. doi: 10.3348/kjr.2024.0069.
- [48] BØGH N, OLIN R B, HANSEN E S, *et al.* Metabolic MRI with hyperpolarized [1-¹³C]pyruvate separates benign oligemia from infarcting penumbra in porcine stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(11): 2916-2927. doi: 10.1177/0271678X211018317.
- [49] GUGLIELMETTI C, CORDANO C, NAJAC C, *et al.* Imaging immunomodulatory treatment responses in a multiple sclerosis mouse model using hyperpolarized ¹³C metabolic MRI. *Commun Med (Lond)*, 2023, 3(1): 71. doi: 10.1038/s43856-023-00300-1.
- [50] NEHA S R, BRICKMAN A M, ANDREWS H, *et al.* Whole-exome sequencing in 20, 197 persons for rare variants in Alzheimer's disease. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5(7): 832-842. doi: 10.1002/acn3.582.
- [51] CHAUMEIL M, GUGLIELMETTI C, QIAO K, *et al.* Hyperpolarized ¹³C metabolic imaging detects long-lasting metabolic alterations following mild repetitive traumatic brain injury. *Res Sq*, 2023: rs.3.rs-3166656. doi: 10.21203/rs.3.rs-3166656/v1.
- [52] 譙金果, 吴昊, 张伟国. 脑胶质瘤超极化¹³C-MRI研究进展. *国际医学放射学杂志*, 2022, 45(3): 293-297. doi: 10.19300/j.2022.Z19043.
- QIAO J G, WU H, ZHANG W G. Progress in hyperpolarization ¹³C magnetic resonance imaging of glioma. *Int J Med Radiol*, 2022, 45(3): 293-297. doi: 10.19300/j.2022.Z19043.
- [53] STEWART N J, SATO T, TAKEDA N, *et al.* Hyperpolarized ¹³C magnetic resonance imaging as a tool for imaging tissue redox state, oxidative stress, inflammation, and cellular metabolism. *Antioxid. Redox Signal*, 2022, 36(1/2/3): 81-94. doi: 10.1089/ars.2021.0139.
- [54] JEFFRY R B, KISHIMOTO S, HELLMUT M, *et al.* Dynamic imaging of glucose and lactate metabolism by ¹³C-MRS without hyperpolarization. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3410. doi: 10.1038/s41598-019-38981-1.
- [55] RUTLEDGE O, KWAK T, CAO P, *et al.* Design and test of a double-nuclear rf coil for 1H MRI and ¹³C MRSI at 7T. *J Magn Reson*, 2016, 267: 15-21. doi: 10.1016/j.jmr.2016.04.001.
- [56] GUTTE H, HANSEN A E, HENRIKSEN S T, *et al.* Simultaneous hyperpolarized ¹³C-pyruvate MRI and 18F-FDG-PET in cancer (hyperPET): feasibility of a new imaging concept using a clinical PET/MRI scanner. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 5(1): 38-45.
- (2024-09-01收稿, 2024-11-04修回)
- 编辑 余琳



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© 2024《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*