

# Cộng hưởng từ phổ P31: nguyên lý và ứng dụng

Tôn Thất Nam Anh<sup>1\*</sup>, Nguyễn Thanh Thảo<sup>2</sup>

(1) Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế

(2) Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

## Tóm tắt

Cộng hưởng từ phổ Phosphorus 31 (P31-MRS) là kỹ thuật không xâm lấn, cung cấp thông tin quan trọng về quá trình trao đổi chất và trạng thái phosphoenegertic của cơ thể. Với những tiến bộ vượt bậc trong kỹ thuật Cộng hưởng từ, đặc biệt là với các hệ thống cộng hưởng từ từ trường cao, P31-MRS ngày càng được nhìn nhận tương xứng với khả năng của nó. Tuy nhiên, tài liệu về kỹ thuật P31-MRS hiện nay chưa phổ biến và tương đối xa lạ với các bác sĩ chẩn đoán hình ảnh và bác sĩ lâm sàng. Vì vậy, trong bài viết này, chúng tôi trình bày các khía cạnh cơ bản về kỹ thuật và các ứng dụng của kỹ thuật P31-MRS.

**Từ khóa:** P31-MRS; PCr; ATP; pH nội bào; cộng hưởng từ từ trường cao.

## P31 magnetic resonance spectroscopy: principles and applications

Ton That Nam Anh<sup>1\*</sup>, Nguyen Thanh Thao<sup>2</sup>

(1) Faculty of Radiology, Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital

(2) Department of Radiology, Hue University of Medicine and Pharmacy

## Abstract

Phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy (P31-MRS) is a non-invasive imaging modality that furnishes pivotal insights into metabolic processes and the phosphoenegertic status within biological entities. Recent advancements in Magnetic Resonance technology, notably within ultra-high field magnetic resonance systems (ultra-high field MRI), have elevated the perceived suitability of P31-MRS due to its enhanced capabilities. Despite these advancements, comprehensive documentation regarding the P31-MRS technique remains relatively obscure and is not widely disseminated among radiologists, radiographers, and clinicians. Therefore, this article endeavors to expound upon the fundamental technical intricacies and applications of the P31-MRS technique.

**Keywords:** P31-MRS; PCr; ATP; intracellular pH; ultra-high field MRI.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cộng hưởng từ phổ (Magnetic Resonance Spectroscopy – MRS) là kỹ thuật không xâm lấn, cung cấp thông tin về các chất chuyển hóa của mô sinh học. Kỹ thuật này kết hợp với hình ảnh cộng hưởng từ thường quy (Magnetic Resonance Imaging – MRI) cung cấp dữ liệu về các quá trình sinh lý bệnh ở cấp độ phân tử [1]. Phần lớn các kỹ thuật cộng hưởng từ phổ hiện nay tập trung vào việc sử dụng hạt nhân Hydro ( $H^1$ ). Hydro là hạt nhân phổ biến nhất trong cơ thể. Việc thu tín hiệu cộng hưởng từ phổ hạt nhân hydro có thể thực hiện đồng thời với thu nhận hình ảnh cộng hưởng từ thường quy trên lâm sàng. Hiện nay, với sự tiến bộ trong phát triển chuỗi xung, cũng như sự xuất hiện của các hệ thống cộng hưởng từ có từ trường siêu cao đã giúp việc thực hiện kỹ thuật cộng hưởng từ phổ P31 (P31-MRS) trở nên khả thi và dễ dàng hơn [2]. Mục đích của chúng tôi là trình

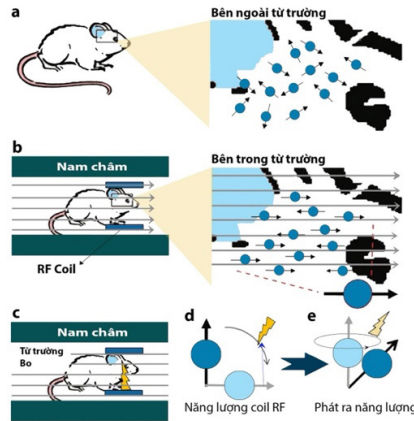
bày các kiến thức tổng quan về khía cạnh kỹ thuật và ứng dụng lâm sàng của P31-MRS; tóm tắt các chất chuyển hóa cần quan tâm và vai trò của chúng trong sinh lý và bệnh lý.

## 2. NGUYÊN LÝ KỸ THUẬT

Nguyên lý tạo ảnh cộng hưởng từ phổ là sự tương tác của hạt nhân với từ trường mạnh, kết hợp sử dụng sóng radio frequency (RF) và thuật toán chuyển đổi Fourier. Hiện tượng cộng hưởng từ hạt nhân xảy ra ở những nguyên tố có spin hạt nhân không bằng 0, nghĩa là nguyên tố có số proton hoặc neutron là số lẻ, ví dụ Hydro-1, Carbon-13, Phosphorus-31. Khi ở bên ngoài nam châm, tất cả các spin định hướng ngẫu nhiên (hình 1a); khi được đặt vào từ trường của máy cộng hưởng từ, các spin sắp xếp song song hoặc đối song với hướng từ trường (hình 1b). Kết hợp tất cả các spin tạo ra vector từ hoá tổng song

song với từ trường (hình 1c). Khi một phần năng lượng được cung cấp cho quá trình từ hoá bằng coil RF, vector từ hoá bị lật (flip) sang một hướng khác (hình 1d). Vector từ hoá luôn có xu hướng quay trở

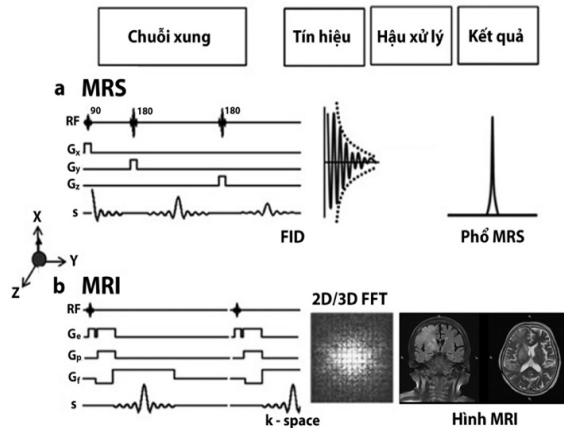
lại vị trí ban đầu bằng chuyển động đảo. Trong quá trình chuyển động đảo, từ hoá phát ra năng lượng, năng lượng này được RF coil thu lại và tạo ra tín hiệu cộng hưởng từ hạt nhân (hình 1e).



**Hình 1.** Sơ đồ hiện tượng cộng hưởng từ hạt nhân.

Cộng hưởng từ (MRI) và cộng hưởng từ phổ (MRS) sử dụng chung một nền tảng nguyên lý vật lý cộng hưởng từ hạt nhân, trong đó MRI là kỹ thuật thu tín hiệu hình ảnh, MRS là kỹ thuật thu tín hiệu phổ. Như hình 2b, MRI cung cấp hình ảnh lát cắt qua sọ não với độ tương phản khác nhau tùy vào chuỗi

xung cụ thể. Trong khi đó, MRS cung cấp thông tin chuyển hoá của mô sống. Kết hợp cả 2 kỹ thuật thu được dữ liệu chất chuyển hoá tương ứng một vị trí giải phẫu nhất định, cung cấp thông tin quan trọng cho nghiên cứu cũng như lâm sàng.



**Hình 2.** So sánh MRS và MRI.

(a) Sơ đồ thu tín hiệu phổ trong não người; dữ liệu thời gian hay phân rã cảm ứng tự do (Free induction decay – FID) được ghi nhận sau khi tắt sóng RF; FID được chuyển đổi thành dữ liệu tần số bằng thuật toán Fourier nhanh (fast Fourier transformation – FFT) tạo ra một đồ thị có dạng phổ [3]; phổ thu được cho hình ảnh các đỉnh trong u não như Choline (Cho), Creatine (Cre), NAA (N-acetyl aspartate) và Lactate (Lac). (b) Sơ đồ thu hình ảnh MRI; dữ liệu thời gian 2 chiều (2D) hoặc 3 chiều (3D) được chuyển thành dữ liệu không gian bằng FFT; kết quả thu được các hình ảnh T1w hay T2w.

Tần số chuyển động đảo của hạt nhân được tính bằng phương trình Larmor, tỷ lệ thuận với cường độ từ trường và hằng số gyromagnetic đặc trưng cho từng nguyên tố hóa học. Các hạt nhân bên trong phân tử chịu sự dịch chuyển nhỏ của tần số chuyển động đảo do từ trường được tạo ra bởi các electron lân cận. Hiện tượng này được gọi là dịch chuyển hóa học (chemical shift). Độ dịch chuyển hoá học của phân tử được đo bằng Hertz (Hz) hoặc phần triệu (parts per million – ppm). Kết quả của quá trình thu nhận tín hiệu cộng hưởng từ phổ không phải là hình ảnh giải phẫu thông thường mà là các biểu đồ có dạng phổ. Trong đó, mỗi chất chuyển hóa có vị trí cụ thể tương ứng với sự biến đổi tần số cộng hưởng,

được biểu thị bằng ppm trên trục hoành (trục X). Biên độ của chất chuyển hóa được hiển thị trên trục tung (trục Y).

Dù chưa được nghiên cứu đầy đủ, P31-MRS cung cấp thông tin độc đáo về trạng thái năng lượng sinh học, thành phần màng tế bào, pH nội bào và nồng độ  $Mg^{2+}$ . Đây là những thông tin không thể thu được từ các kỹ thuật cộng hưởng từ hay cộng hưởng từ phổ của hạt nhân khác [4]. Tuy nhiên, kỹ thuật P31-MRS chưa được ứng dụng rộng rãi vì yêu cầu máy CHT có từ lực cao, có thể hoạt động ở tần số cộng hưởng của hạt nhân Phosphorus 31, đồng thời cần coil chuyên dụng để thu nhận tín hiệu (hình 3).



**Hình 3.** H<sup>+</sup>/P31 transmit-receive surface coil của máy CHT Bruker 9.4 Tesla.

Tương tự hạt nhân Hydro, hạt nhân P31 có số spin hạt nhân là 1/2, có khả năng tạo ra tín hiệu cộng hưởng từ (bảng 1). Tuy nhiên, hệ số hồi chuyển từ của P31 thấp hơn 2,5 lần so với hydro, dẫn đến tần số cộng hưởng của P31 thấp hơn Hydro (51,7 MHz so với 127,7 MHz trong từ trường 3T), đồng thời độ nhạy của P31 rất thấp, chỉ bằng khoảng 7% so với Hydro [5].

**Bảng 1.** Đặc điểm cộng hưởng từ của các hạt nhân

| Hạt nhân | Số spin hạt nhân | Hệ số hồi chuyển từ $\gamma$<br>( $10^7 \text{ rad s}^{-1} \text{ T}^{-1}$ ) | Độ phong phú (%) | Độ nhạy (%) |
|----------|------------------|--|------------------|-------------|
| Hydro-1  | 1/2              | 26,7522208   | 99,9885          | 100         |
| C13      | 1/2              | 6,728286   | 1,070            | 1,59        |
| N15      | 1/2              | -2,7126189   | 0,364            | 0,10        |
| F19      | 1/2              | 25,16233   | 100              | 83,30       |
| P31      | 1/2              | 10,8394  | 100              | 6,63        |

Những yếu tố trên cho thấy để thu được phổ P31 chất lượng tương đương phổ Hydro, cần lặp lại nhiều lần quá trình thu nhận dữ liệu với mục đích tăng tỷ lệ tín hiệu trên nhiễu (SNR), dẫn đến việc thời gian chụp phổ P31 dài hơn nhiều phổ Hydro [6]. Cần lưu ý rằng nồng độ các chất chuyển hóa P31 thấp hơn các chất chuyển hóa Hydro, gây khó khăn cho việc thu được tín hiệu P31-MRS với SNR cao. Bảng 2 là đặc điểm một số chất chuyển hóa trên P31-MRS.

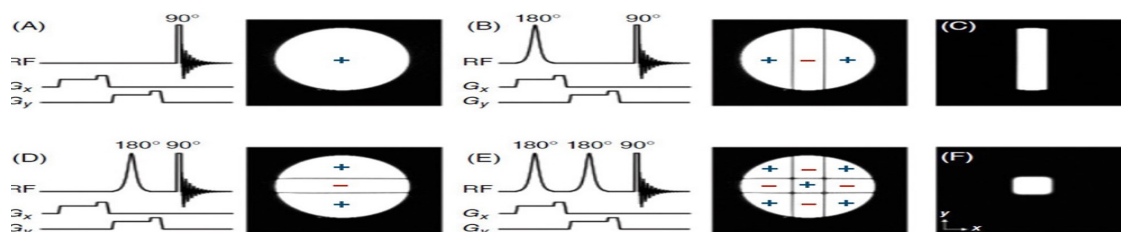
**Bảng 2.** Các chất chuyển hóa P31-MRS cơ bản của mô cơ [7] và mô não [8]

| Chất chuyển hoá | $\delta$ (ppm) | Nồng độ chất chuyển hoá (mM) |           |
|-----------------|----------------|------------------------------|-----------|
|                 |                | Mô não                       | Mô cơ     |
| PE              | 6,76           | 2,27 ± 0,16                  | -         |
| PC              | 6,24           | 0,30 ± 0,12                  | -         |
| Pi              | 4,82           | 0,85 ± 0,11                  | 4,6 ± 0,2 |
| GPE             | 3,5            | 0,80 ± 0,18                  | -         |
| GPC             | 2,95           | 1,32 ± 0,18                  | -         |
| PCr             | 0              | 4,37 ± 0,39                  | 34 ± 1,0  |
| NAD             | -8,21          | 0,28 ± 0,13                  | 4         |
| UDPG            | -9,72          | 0,08 ± 0,04                  | 4         |
| $\gamma$ -ATP   | -2,52          | 3,0                          | -         |
| $\alpha$ -ATP   | -7,56          | 3.09 ± 0,23                  | 8,1 ± 0,2 |
| $\beta$ -ATP    | -16,15         | 2,82 ± 0,25                  | -         |

Thời gian thư giãn ngang (T2) của các chất chuyển hóa trong phổ P31 ngắn, do đó các kỹ thuật thu phổ H<sup>+</sup> thông dụng như PRESS (Point Resolved Spectroscopy) hoặc STEAM (Stimulated Echo Acquisition Mode) không được sử dụng để thu phổ P31. Thay vào đó, kỹ thuật thu phổ được sử dụng trong P31-MRS là “Phổ in vivo chọn lọc hình ảnh” (Image selected in vivo spectroscopy – ISIS). ISIS cho phép thu tín hiệu phổ với TE tối thiểu 0,3 ms [9].

Trong kỹ thuật ISIS, việc định vị một lát cắt được thực hiện bằng cách thu nhận 2 FID, trong đó 1 FID được tạo ra sau khi tác động xung 180° cho một

chiều, 1 FID được tạo ra mà không cần xung 180°. Phép trừ (subtraction) của 2 tín hiệu này tương đương với tín hiệu của một lát cắt đơn, còn gọi là ISIS một chiều (1D ISIS). Để định vị một khối thể tích (3D ISIS), cần thu được 8 FID. Sự khác biệt giữa các FID này là việc xung chọn lọc 180° có được sử dụng theo một hướng xác định hay không, từ đó dẫn đến sự kết hợp 8 FID. Trong thực tế, thay vì trừ các tín hiệu liên tiếp nhau, ISIS chỉ thu nhận các phase xen kẽ (chu kì phase) (Hình 4). Lúc đó chỉ có tín hiệu quan tâm được ghi lại [10].



**Hình 4.** Nguyên lý của kỹ thuật thu phổ ISIS: Định vị 1D ISIS yêu cầu 2 lần quét: không sử dụng xung 180° (A) và có sử dụng xung 180° (B). (C) là hình subtraction của (A) và (B) sau khi loại đi các tín hiệu không mong muốn. (D), (E): 2D ISIS yêu cầu 2 lần quét bổ sung, theo đó thể tích chọn lọc (F) = (A) – (B) – (D) + (E). 3D ISIS yêu cầu thêm 4 lần quét bổ sung để có tổng cộng 8 lần quét. Quá trình trừ và cộng các lần quét khác nhau thường là một phần của chu kì phase. Dấu + đỏ và – xanh biểu thị từ hóa liên quan tại chỗ.

Các chất chuyển hóa hiển thị trên đường cong phổ dưới dạng đỉnh đơn (singlet), đỉnh đôi (doublet), đỉnh ba (triplet) hoặc đa đỉnh (multiplet). Yếu tố tạo ra sự phân chia tín hiệu cộng hưởng từ phổ thành 2 hoặc nhiều đỉnh là khái niệm tương tác J-coupling giữa các hạt nhân liền kề trong cùng một phân tử [11]. Hiệu ứng J-coupling có thể được loại bỏ nếu

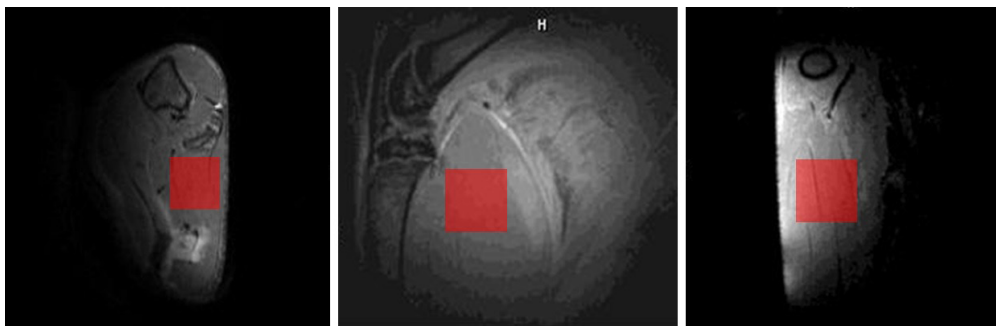
trong quá trình thu tín hiệu phổ, hạt nhân gây ra hiệu ứng này bị “chiếu xạ” (irradiated) bởi sóng RF thứ 2. Đây là kỹ thuật được sử dụng để làm giảm hiệu ứng J-coupling, gọi là decoupling [12]. P31-MRS có sự xuất hiện của 2 đỉnh đôi và một đỉnh ba của phân tử Adenosine triphosphate (ATP) [13].

Có thể truyền một phần năng lượng được hấp thụ

bởi hạt nhân Hydro sang P31 thông qua việc chiếu xạ hạt nhân Hydro, qua đó làm tăng tín hiệu cơ bản của hạt nhân P31. Khái niệm này gọi là hiệu ứng Tăng cường Overhauser hạt nhân (Nuclear Overhauser enhancement effect – nOe) [14]. Hiệu ứng nOe cũng có thể xuất hiện khi sử dụng xung decoupling. Lúc đó các spin Hydro hấp thụ năng lượng truyền sang spin P31, đây có thể trở thành một yếu tố ảnh hưởng đến kỹ thuật thu phổ. Từ những lý do trên, chúng tôi khuyến nghị khi sử dụng kỹ thuật decoupling, hạt nhân Hydro nên được chiếu xạ trước khi thu tín hiệu P31-MRS để tạo hiệu ứng nOe lớn hơn.

So với phổ Hydro, phổ P31 lợi thế hơn ở việc

không thu tín hiệu từ các phân tử nước, do đó P31-MRS không cần sử dụng các lưới chắn bão hòa [15]. Một lợi thế khác của P31-MRS nằm ở phạm vi phân tán rộng của độ dịch chuyển hóa học, khoảng 30 ppm hoặc 2000 Hz ở từ trường 3 Tesla [16]. Những thông số này giúp nâng cao đáng kể độ phân giải phổ P31, dễ dàng phân biệt vị trí và đỉnh của các chất chuyển hóa. Để thu được phổ với SNR cao, chiến lược lý tưởng là thu tín hiệu theo thể tích với nền tảng là kỹ thuật thu phổ ISIS, trong đó việc định vị không gian thu phổ được thực hiện bằng các gradient mã hóa pha [17]. Hình 5 minh họa cách đặt ROI để thu phổ P31-MRS cơ bắp chân của chuột, với thời gian quét là 7 phút.



Hình 5. Định vị phổ P31 ở cơ bắp chân của chuột. Hình vuông màu đỏ là vị trí đặt ROI

### 3. CHẤT CHUYỂN HÓA TRONG P31-MRS

Các phân tử phosphorus đóng vai trò quan trọng trong sinh lý mô não, mô cơ, chuyển hóa năng lượng cũng như cấu tạo nên thành phần màng tế bào. P31-MRS mang lại các thông tin quan trọng sau:

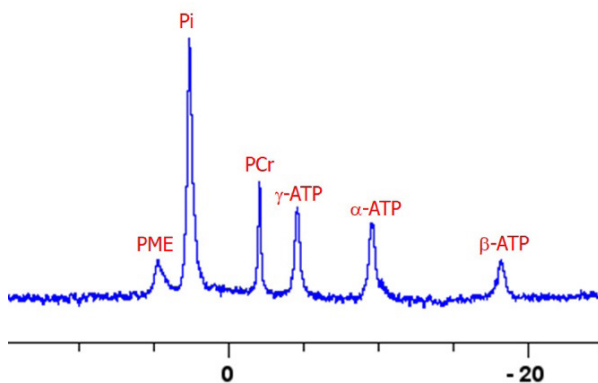
- Thông tin về nguồn năng lượng: thông qua đỉnh Phosphocreatine (PCr), Phosphat vô cơ (Pi) và Adenosine triphosphate (bao gồm  $\gamma$ -ATP,  $\alpha$ -ATP,

$\beta$ -ATP).

- Thông tin về Phospholipids, về quá trình tổng hợp và thoái hóa của màng tế bào: thông qua đỉnh Phosphomonoester (PME) và Phosphodiester (PDE).

- Thông tin về độ pH nội bào và nồng độ ion Magnesium ( $Mg^{2+}$ ).

Các chất chuyển hóa điển hình của P31-MRS được minh họa trong hình 6.



Hình 6. Phổ P31-MRS điển hình của mô cơ ở chuột. Từ phải sang trái:  $\beta$ -ATP,  $\alpha$ -ATP,  $\gamma$ -ATP, PCr (Phosphocreatine), Pi (Phosphat vô cơ), PME (Phosphomonoester)

#### 3.1. Adenosine triphosphate và Phosphocreatine

P31-MRS có khả năng phân biệt 3 đồng vị của Adenosine triphosphate (ATP), thể hiện bằng 3 đỉnh

riêng biệt của ATP trên đồ thị phổ, từ phải sang trái bao gồm  $\beta$ -ATP,  $\alpha$ -ATP và  $\gamma$ -ATP. ATP được tổng hợp trong ty thể từ quá trình phosphoryl oxy hoá

của Adenosine diphosphate (ADP) với chất xúc tác là ATP-synthase, cùng sự tổng hợp từ phản ứng creatine kinase [18].

PCr là đỉnh nổi bật nhất trong phổ P31 của mô não cũng như mô cơ. Đỉnh PCr cộng hưởng xung quanh vị trí 0 ppm, vì vậy nó được sử dụng như chất chuyển hoá tham chiếu trong P31-MRS. PCr là một phân tử cao năng lượng, đóng vai trò là chất đệm để duy trì định mức ATP, hỗ trợ nhu cầu năng lượng thông qua phản ứng được xúc tác bởi creatine kinase [19].

### 3.2. Phospholipids màng tế bào

Phosphomonoester (PME) đại diện cho hoạt động đồng hoá của màng tế bào. Thành phần chính của PME là phosphoethanolamine (PE) và phosphocholine (PC). Ngược với PME, phosphodiester (PDE) đại diện cho sự thoái hoá của màng tế bào. PDE được cấu tạo từ các sản phẩm của quá trình thoái hoá như Glycerophosphoethanolamine (GPE) và glycerophosphocholine (GPC). Tỷ lệ PME/PDE thể hiện sự thay đổi của màng tế bào [20].

### 3.3. pH nội bào và nồng độ ion Mg<sup>2+</sup>

Đỉnh phosphate vô cơ (Pi) nằm giữa PME và PDE. Pi tham gia trực tiếp vào quá trình tổng hợp ATP. Độ dịch chuyển hoá học của Pi so với PCr được sử dụng để tính pH nội bào theo công thức sau [21]:

$$pH(i) = pK_A + \log \frac{\delta - \delta_{HA}}{\delta_A - \delta}$$

Trong đó, pK<sub>A</sub> = 6,75 là hằng số phân ly của Pi;  $\delta_{HA} = 3,27$  và  $\delta_A = 5,63$  lần lượt là độ dịch chuyển hoá học proton hoá và không proton hoá của Pi; là độ dịch chuyển hoá học của đỉnh Pi sau khi tham chiếu với đỉnh PCr.

Nồng độ ion Mg<sup>2+</sup> tế bào tự do có thể được tính toán từ kỹ thuật P31-MRS in vivo thông qua độ dịch chuyển hoá học của β-ATP theo phương trình sau [22]:

$$pMg = 4,24 - \log \frac{(\delta\beta + 18,58)^{0,42}}{(-15,74 - \delta\beta)^{0,84}}$$

Trong đó, là độ dịch chuyển hoá học của đỉnh β-ATP so với đỉnh tham chiếu.

## 4. Ứng dụng:

### 4.1. Sọ não – Thần kinh

Một số nghiên cứu đã cung cấp nhiều bằng chứng cho thấy P31-MRS phản ánh tình trạng rối loạn chức năng ty thể trong bệnh rối loạn lưỡng cực [23]. Kết quả phổ biến trong bệnh lý này là giảm độ

pH nội bào. Khi rối loạn chức năng ty thể, nhu cầu năng lượng dưới dạng ATP không được đáp ứng bởi quá trình phosphoryl hóa. Kết quả là tăng sản xuất các loại oxy phản ứng, dẫn đến stress oxy hóa, làm độ pH giảm [24].

Một số nghiên cứu cho thấy P31-MRS có thể phát hiện các thay đổi chuyển hóa trong rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD). Đỉnh PME và tỷ lệ PME/PDE giảm tại khu vực vỏ não trước trán và hạch nền ở trẻ mắc ADHD so với nhóm đối chứng [25]. Một nghiên cứu khác cho thấy ở trẻ mắc ADHD chưa được chẩn đoán, có sự tăng PME ở khu vực hạch nền hai bên và giảm PME ở vùng đỉnh dưới bán cầu não phải [26].

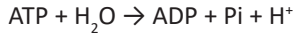
Tương tự như rối loạn lưỡng cực, cơ chế bệnh sinh của bệnh lý Parkinson cũng liên quan đến rối loạn chức năng ty thể. Các nghiên cứu ban đầu cho thấy những bất thường của chuỗi hô hấp ty thể ở chất đen [27] và cơ [28] của bệnh nhân Parkinson. Để khảo sát những thay đổi này, các nghiên cứu về P31-MRS đã đo tỷ lệ Pi/PCr để mô tả tốc độ chuyển hóa năng lượng nội bào.

Nhiều loại đột quỵ kèm theo thiếu máu cục bộ có thể được đánh giá bằng P31-MRS. Đánh giá sự thay đổi môi trường trao đổi chất trong bệnh cảnh này có tác động đáng kể đến hiệu quả điều trị. Cả đột quỵ do thiếu máu cục bộ và xuất huyết đều có thể dẫn đến tổn thương do thiếu máu và nhồi máu não, dẫn đến rối loạn ngôn ngữ, vận động và trí nhớ. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy Mg<sup>2+</sup> tự do ở vỏ não giảm đáng kể sau đột quỵ [29, 30]. Hơn nữa, một số nghiên cứu cho thấy mức độ giảm Mg<sup>2+</sup> có mối tương quan chặt chẽ với mức độ nghiêm trọng của tình trạng thiếu máu cục bộ [31]. Dù không có nhiều nghiên cứu về ứng dụng của P31-MRS trong đột quỵ ở người, kỹ thuật này vẫn rất nhạy với những thay đổi của nồng độ Mg<sup>2+</sup> tự do và chuyển hóa năng lượng ở vỏ não trong một số nghiên cứu in vivo về đột quỵ.

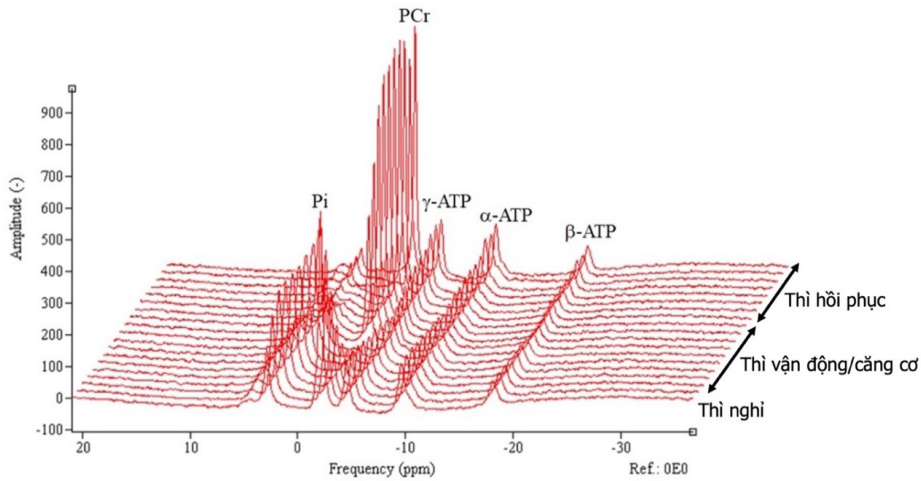
### 4.2. Cơ xương khớp

Phổ P31 của mô cơ khá đồng nhất ở trạng thái nghỉ ngơi và thay đổi trong một số điều kiện nhất định. Các bài tập thể dục hay các thực phẩm bổ sung creatine có thể làm tăng nồng độ các chất chuyển hoá phosphate trong cơ thể [32]. Tập thể dục gắng sức có thể làm tăng tỷ lệ Pi/PCr [33], đồng thời có thể xuất hiện đỉnh PME ở người lớn tuổi [34]. Trong các bệnh lý rối loạn chức năng ty thể, những thay đổi này có thể liên quan đến sự tăng ADP trong cơ ở trạng thái nghỉ. Những bất thường về trao đổi chất được đánh giá rõ ràng hơn nhờ kỹ thuật dynamic P31-MRS trong quá trình tập luyện và hồi phục.

P31-MRS có thể đánh giá năng lượng sinh học của mô cơ. Nguồn năng lượng tức thời cung cấp cho các quá trình tiêu tốn năng lượng trong cơ đến từ phản ứng sau:



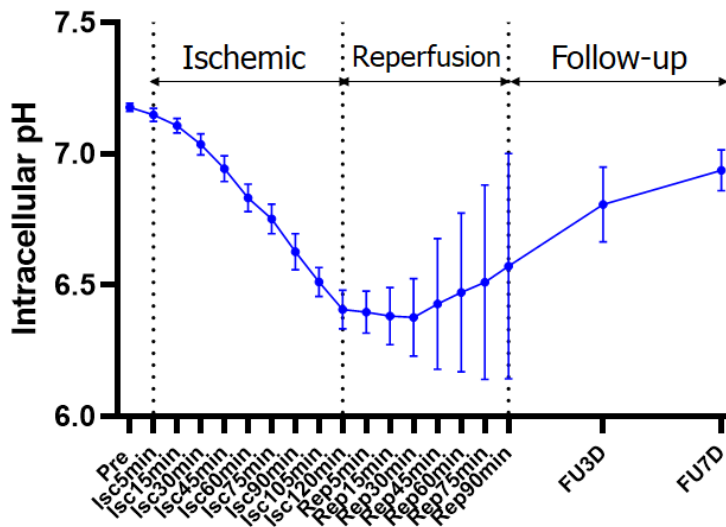
Trong quá trình tiêu thụ năng lượng, khi mức ATP được duy trì không đổi, việc giảm mức PCr sẽ đi kèm với tăng mức Pi. P31-MRS cung cấp bằng chứng trực quan nhất cho nhận định này, được minh họa trong sơ đồ tín hiệu phổ dynamic trong quá trình vận động cơ (hình 7).



**Hình 7.** Ảnh hưởng của sự vận động cơ lên phổ P31-MRS ở chuột. Đồ thị phổ được sắp xếp theo thời gian thực. Phổ đầu tiên được thu ở thì nghỉ với các đỉnh ATP, PCr và Pi. Sau khi bắt đầu quá trình cơ học, có thể thấy PCr giảm, Pi tăng và ATP ít thay đổi. Đến giai đoạn hồi phục, PCr tăng nhanh về mức ban đầu và Pi giảm.

Phản ứng creatine kinase có chức năng ổn định độ pH trong quá trình cơ học hoặc thiếu oxy, thiếu máu cục bộ (ischemic). Có thể quan sát rõ ràng chức năng này trong các thí nghiệm ở chuột với tạo mẫu thiếu máu cục bộ. Ở nhóm chuột bị thiếu hụt

creatine kinase, độ pH giảm xuống thấp hơn nhiều so với nhóm chuột đối chứng. Hơn nữa, độ pH thấp được quan sát trong giai đoạn đầu của thì hồi phục của cơ (hình 8).



**Hình 8.** Ảnh hưởng của tình trạng thiếu máu cục bộ lên độ pH của cơ chuột. Thời gian diễn ra thiếu máu cục bộ là 120 phút. Độ pH giảm nhanh trong giai đoạn thiếu máu, tiếp tục giảm trong giai đoạn đầu của quá trình hồi phục và dần hồi phục trong các giai đoạn theo dõi (FU: Follow-up). Thí nghiệm được tiến hành với giá trị trung bình và độ lệch chuẩn từ mẫu 6 con chuột.

Trong một nghiên cứu riêng biệt trên chuột, Giannesini và cộng sự đã sử dụng Citrulline malate (CM) để điều trị chứng suy nhược và nhận thấy rằng, việc bổ sung CM đã làm ngăn chặn sự giảm tỷ lệ PCr/ATP, đồng thời duy trì độ pH nội bào ổn định trong quá trình vận động cơ bắp [35]. Nghiên cứu trên kết luận việc bổ sung CM giúp kiểm soát quá trình suy yếu chức năng oxy hoá, bảo vệ quá trình chuyển hoá năng lượng cơ bản. Dữ liệu từ các nghiên cứu P31-MRS trên người hoặc động vật gợi ý cho một phương pháp điều trị tiềm năng.

### 4.3. Các bộ phận khác

#### 4.3.1. Tim

Từ trường càng cao sẽ làm tăng đáng kể tín hiệu P31-MRS của tim [36]. Một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ PCr/ATP cơ tim giảm rõ rệt ở những bệnh nhân cơ tim phì đại [37]. Một nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ PCr/ $\beta$ -ATP sau ghép bắc cầu động mạch vành cao hơn trước khi ghép, và cả 2 tỷ lệ đều thấp hơn nhóm đối chứng [38].

#### 4.3.2. Gan

Tương tự các cơ quan khác, P31-MRS gan cũng hưởng lợi nhờ từ trường cao. Wylezinska và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu so sánh kỹ thuật P31-MRS ISIS gan ở máy CHT 1.5T và 3T cho nhóm đối chứng và nhóm bệnh nhân bị bệnh gan mãn tính. Kết quả cho thấy độ phân giải phổ ở từ trường 3T được cải thiện đáng kể so với 1.5T, thể hiện ở mức tăng SNR 21% cho đỉnh PME ở từ trường 3T [39]. Protocol này được thực hiện với thể tích ROI 18cm<sup>3</sup> và thời gian chụp 34 phút.

Một số nghiên cứu sử dụng kỹ thuật P31-MRS in vivo cho bệnh lý gan tan toả. Kết quả cho thấy đỉnh PDE trong bệnh lý xơ gan thấp hơn nhóm đối chứng [40]. Đỉnh PDE cũng được dùng để phân biệt nguyên nhân do rượu, virus và ứ mật của bệnh lý gan lan toả [41]. Một nghiên cứu cắt ngang đã phát hiện tỷ lệ PME/PDE là thước đo mức độ nghiêm trọng của bệnh viêm gan C mãn tính [42].

#### 4.3.3. Ung thư ở người và mô hình động vật

Chawla và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu MRS nhiều hạt nhân với ung thư tế bào vảy ở đầu và cổ. Nghiên cứu kết luận các con đường sinh hoá xác định đỉnh tCho trong H<sup>+</sup>-MRS khác với đỉnh PME trong

P31-MRS, khiến nội dung thông tin chuyển hoá của chúng bổ sung cho nhau [43]. Các nghiên cứu khác chứng minh vai trò của P31-MRS trong các bệnh ung thư ở người như u lymphoma không Hodgkin (NHL), sarcoma xương, ung thư vú và ung thư đầu cổ [44, 45].

Đối với các mô hình ung thư ở loài gặm nhấm, P31-MRS là một kỹ thuật nghiên cứu nhiều tiềm năng khi được thực hiện ở từ trường siêu cao, cùng với surface coil hoặc volume coil chuyên dụng. Nhờ có SNR và độ phân giải phổ tốt hơn đáng kể so với kỹ thuật MRS in vivo trên người, những nghiên cứu MRS trên động vật rất phù hợp để đánh giá các biện pháp điều trị, kết quả in vivo có thể dễ dàng xác nhận bằng kỹ thuật cộng hưởng từ ex vivo. Bansal và cộng sự đã phát triển kỹ thuật đốt nhiệt các khối u được cấy ghép trong chuột, sau đó đánh giá đáp ứng trị liệu bằng kỹ thuật MRS với các hạt nhân P31, Hydro và Na<sup>23</sup> [46]. McKenzie và cộng sự đã theo dõi sự phát triển của ung thư biểu mô tế bào gan phát sinh từ nhiễm trùng trong 6 tháng bằng kỹ thuật P31-MRS [47]. Kết quả cho thấy tỷ lệ PME/ $\beta$ -ATP tăng, vốn là kết quả của tăng sinh tế bào của khối u gan.

## 5. KẾT LUẬN

Các chất chuyển hoá phosphorus đóng vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hoá của nhiều cơ quan như não, cơ, tim, gan, thận,... P31-MRS tuy chưa được khám phá đầy đủ như Hydro-MRS nhưng đã tỏ ra là một kỹ thuật chẩn đoán hữu ích trong phát hiện các bất thường chuyển hoá trong nhiều bệnh lý như đột quỵ, Parkinson,... cũng như đánh giá biến đổi chuyển hoá trong cơ trong quá trình vận động. Các nghiên cứu bước đầu trên mô hình động vật cũng chứng minh P31-MRS có vai trò nhất định trong đánh giá hiệu quả của các liệu pháp điều trị. Cần có những nghiên cứu mới để đánh giá khả năng của kỹ thuật P31-MRS, đồng thời rút ngắn khoảng cách giữa nghiên cứu in vivo và lâm sàng, đưa kỹ thuật này phù hợp hơn với thực tế lâm sàng hiện nay. Chúng tôi tin rằng việc hiểu rõ nguyên lý và ứng dụng của kỹ thuật P31-MRS rất quan trọng trong việc phát triển các nghiên cứu sâu hơn về kỹ thuật này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Liu CH. Anatomical, functional and molecular biomarker applications of magnetic resonance neuroimaging. *Future Neurol*. 2015;10(1):49-65.
2. Dorst J, Ruhm L, Avdievich N, Bogner W, Henning A.

- Comparison of four 31P single-voxel MRS sequences in the human brain at 9.4 T. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2021;85(6):3010-26.
3. Velasco AV, Cheben P, Florjańczyk M, Calvo ML.



Chapter 3 - Spatial Heterodyne Fourier-Transform Waveguide Spectrometers. In: Wolf E, editor. Progress in Optics. 59: Elsevier; 2014. p. 159-208.

4. Peter SB, Nandhan VR. 31-Phosphorus Magnetic Resonance Spectroscopy in Evaluation of Glioma and Metastases in 3T MRI. *Indian J Radiol Imaging*. 2021;31(04):873-81.

5. In Vivo NMR Spectroscopy – Static Aspects. *In Vivo NMR Spectroscopy* 2019. p. 43-128.

6. Liu Y, Gu Y, Yu X. Assessing tissue metabolism by phosphorous-31 magnetic resonance spectroscopy and imaging: a methodology review. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2017;7(6):707-26.

7. Kemp GJ, Meyerspeer M, Moser E. Absolute quantification of phosphorus metabolite concentrations in human muscle in vivo by 31P MRS: a quantitative review. *NMR Biomed*. 2007;20(6):555-65.

8. Ren J, Sherry AD, Malloy CR. (31)P-MRS of healthy human brain: ATP synthesis, metabolite concentrations, pH, and T1 relaxation times. *NMR Biomed*. 2015;28(11):1455-62.

9. Ordidge RJ, Connelly A, Lohman JAB. Image-selected in Vivo spectroscopy (ISIS). A new technique for spatially selective nmr spectroscopy. *Journal of Magnetic Resonance* (1969). 1986;66(2):283-94.

10. Zhu H, Barker PB. MR spectroscopy and spectroscopic imaging of the brain. *Methods Mol Biol*. 2011;711:203-26.

11. Belkić D, Belkić K. Derivative NMR spectroscopy for J-coupled multiplet resonances using short time signals (0.5 KB) encoded at low magnetic field strengths (1.5T). Part I: water suppressed. *Journal of Mathematical Chemistry*. 2021;59(2):364-404.

12. Kupče Ě. Perspectives of adiabatic decoupling in liquids. *Journal of Magnetic Resonance*. 2020;318:106799.

13. Valkovič L, Chmelík M, Krššák M. In-vivo 31P-MRS of skeletal muscle and liver: A way for non-invasive assessment of their metabolism. *Analytical Biochemistry*. 2017;529:193-215.

14. Makriyannis A, Pavlopoulos S. Structural Chemistry Using NMR Spectroscopy, Pharmaceuticals. In: Lindon JC, Tranter GE, Koppenaal DW, editors. *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry* (Third Edition). Oxford: Academic Press; 2017. p. 306-15.

15. Liu Y, Gu Y, Yu X. Assessing tissue metabolism by phosphorous-31 magnetic resonance spectroscopy and imaging: a methodology review. *Quant Imaging Med Surg*. 2017;7(6):707-26.

16. Sedivy P, Dusilova T, Hajek M, Burian M, Krššák M, Dezortova M. In Vitro (31)P MR Chemical Shifts of In Vivo-Detectable Metabolites at 3T as a Basis Set for a Pilot Evaluation of Skeletal Muscle and Liver (31)P Spectra with LCModel Software. *Molecules*. 2021;26(24).

17. Lee BY, Zhu XH, Woo MK, Adriany G, Schillak S, Chen W. Interleaved (31) P MRS imaging of human frontal and occipital lobes using dual RF coils in combination with single-channel transmitter-receiver and dynamic B(0) shimming. *NMR Biomed*. 2018;31(1).

18. Meyerspeer M, Boesch C, Cameron D, Dezortová M, Forbes SC, Heerschap A, et al. (31) P magnetic resonance spectroscopy in skeletal muscle: Experts' consensus recommendations. *NMR Biomed*. 2020;34(5):e4246.

19. Bonilla DA, Kreider RB, Stout JR, Forero DA, Kerksick CM, Roberts MD, et al. Metabolic Basis of Creatine in Health and Disease: A Bioinformatics-Assisted Review. *Nutrients*. 2021;13(4).

20. Hnilicová P, Štrbák O, Kolisek M, Kurča E, Zeleňák K, Sivák Š, et al. Current Methods of Magnetic Resonance for Noninvasive Assessment of Molecular Aspects of Pathoetiology in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17).

21. Moon RB, Richards JH. Determination of Intracellular pH by 31P Magnetic Resonance. *Journal of Biological Chemistry*. 1973;248(20):7276-8.

22. Barker PB, Butterworth EJ, Boska MD, Nelson J, Welch KM. Magnesium and pH imaging of the human brain at 3.0 Tesla. *Magn Reson Med*. 1999;41(2):400-6.

23. Hwang J, DeLisi LE, Öngür D, Riley C, Zuo C, Shi X, et al. Cerebral bioenergetic differences measured by phosphorous-31 magnetic resonance spectroscopy between bipolar disorder and healthy subjects living in two different regions suggesting possible effects of altitude. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(9):581-9.

24. Milner PI, Wilkins RJ, Gibson JS. The role of mitochondrial reactive oxygen species in pH regulation in articular chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2007;15(7):735-42.

25. Stanley JA, Kipp H, Greisenegger E, MacMaster FP, Panchalingam K, Pettegrew JW, et al. Regionally specific alterations in membrane phospholipids in children with ADHD: An in vivo 31P spectroscopy study. *Psychiatry Res*. 2006;148(2-3):217-21.

26. Stanley JA, Kipp H, Greisenegger E, MacMaster FP, Panchalingam K, Keshavan MS, et al. Evidence of developmental alterations in cortical and subcortical regions of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a multivoxel in vivo phosphorus 31 spectroscopy study. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(12):1419-28.

27. Grünewald A, Kumar KR, Sue CM. New insights into the complex role of mitochondria in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*. 2019;177:73-93.

28. Keane PC, Kurzawa M, Blain PG, Morris CM. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2011;2011:716871.

29. Yang H, Tang X, Tan L, Zeng L, Hu Z. Use of 31P magnetic resonance spectroscopy to study the effect of cortical magnesium and energy metabolism after subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26(3):223-30.

30. Domingo Z, Bradley JK, Blamire AM, Brindle K, Styles P, Rajagopalan B. Diffusion weighted imaging and magnetic resonance spectroscopy in a low flow ischaemia model due to endothelin induced vasospasm. *NMR Biomed*. 2000;13(3):154-62.

31. Xu Q, Hu L, Chen L, Li H, Tian X, Zuo Y, et al. Low serum magnesium is associated with poor functional

outcome in acute ischemic stroke or transient ischemic attack patients. *CNS Neurosci Ther.* 2023;29(3):842-54.

32. Cooper R, Naclerio F, Allgrove J, Jimenez A. Creatine supplementation with specific view to exercise/sports performance: an update. *J Int Soc Sports Nutr.* 2012;9(1):33.

33. Pfliegerer B, Lange J, Loske KD, Sunderkötter C. Metabolic disturbances during short exercises in dermatomyositis revealed by real-time functional P-31 magnetic resonance spectroscopy. *Rheumatology (Oxford, England).* 2004;43:696-703.

34. Krumpolec P, Klepochová R, Just I, Tušek Jelenc M, Frollo I, Ukropec J, et al. Multinuclear MRS at 7T Uncovers Exercise Driven Differences in Skeletal Muscle Energy Metabolism Between Young and Seniors. *Frontiers in Physiology.* 2020;11.

35. Giannesini B, Izquierdo M, Le Fur Y, Cozzone PJ, Verleye M, Le Guern M-E, et al. Beneficial effects of citrulline malate on skeletal muscle function in endotoxemic rat. *European Journal of Pharmacology.* 2009;602(1):143-7.

36. Rodgers CT, Clarke WT, Snyder C, Vaughan JT, Neubauer S, Robson MD. Human cardiac 31P magnetic resonance spectroscopy at 7 Tesla. *Magn Reson Med.* 2014;72(2):304-15.

37. Yurista SR, Eder RA, Kwon DH, Farrar CT, Yen YF, Tang WHW, et al. Magnetic resonance imaging of cardiac metabolism in heart failure: how far have we come? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(10):1277-89.

38. Zhang Z, Li J, Wu S, Liu Y, Fan Z, Zhou X, et al. Cine-MRI and (31)P-MRS for evaluation of myocardial energy metabolism and function following coronary artery bypass graft. *Magn Reson Imaging.* 2010;28(7):936-42.

39. Chmelík M, Schmid AI, Gruber S, Szendroedi J, Krssák M, Trattng S, et al. Three-dimensional high-resolution magnetic resonance spectroscopic imaging for absolute quantification of 31P metabolites in human liver. *Magn Reson Med.* 2008;60(4):796-802.

40. Jeon MJ, Lee Y, Ahn S, Lee C, Kim O-H, Oh B-C, et al. High resolution in vivo 31P-MRS of the liver: potential advantages in the assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Radiologica.* 2015;56(9):1051-60.

41. Dagnelie PC, Leij-Halfwerk S. Magnetic resonance spectroscopy to study hepatic metabolism in diffuse liver diseases, diabetes and cancer. *World J Gastroenterol.* 2010;16(13):1577-86.

42. Lim AK, Patel N, Hamilton G, Hajnal JV, Goldin RD, Taylor-Robinson SD. The relationship of in vivo 31P MR spectroscopy to histology in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;37(4):788-94.

43. Chawla S, Kim S, Loevner LA, Quon H, Wang S, Mutale F, et al. Proton and phosphorous MR spectroscopy in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Acad Radiol.* 2009;16(11):1366-72.

44. Arias-Mendoza F, Zakian K, Schwartz A, Howe FA, Koutcher JA, Leach MO, et al. Methodological standardization for a multi-institutional in vivo trial of localized 31P MR spectroscopy in human cancer research. In vitro and normal volunteer studies. *NMR Biomed.* 2004;17(6):382-91.

45. Arias-Mendoza F, Payne GS, Zakian KL, Schwarz AJ, Stubbs M, Stoyanova R, et al. In vivo 31P MR spectral patterns and reproducibility in cancer patients studied in a multi-institutional trial. *NMR Biomed.* 2006;19(4):504-12.

46. James JR, Gao Y, Soon VC, Topper SM, Babsky A, Bansal N. Controlled radio-frequency hyperthermia using an MR scanner and simultaneous monitoring of temperature and therapy response by (1)H, (23)Na and (31)P magnetic resonance spectroscopy in subcutaneously implanted 9L-gliosarcoma. *Int J Hyperthermia.* 2010;26(1):79-90.

47. McKenzie EJ, Jackson M, Sun J, Volotovskyy V, Gruwel ML. Monitoring the development of hepatocellular carcinoma in woodchucks using 31P-MRS. *Magma.* 2005;18(4):201-5.