

# 超極化碳-13 磁振造影：即時代謝可視化技術

謝景儀<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>長庚大學放射醫學研究中心;<sup>2</sup>林口長庚醫院臨床代謝體核心實驗室

Email: chsieh2016@mail.cgu.edu.tw

**摘要：**超極化核磁技術 (MR) 為克服傳統磁振光譜與影像在靈敏度上的限制，特別是在探測低伽瑪非氫核種；如碳-13(<sup>13</sup>C)時，提供了革新性的解決方案。透過溶解動態核極化 (dissolution dynamic nuclear polarization, DNP) 技術大幅提升碳-13 極化程度，超極化技術使體內的生化反應與代謝途徑等非侵入性即時觀測成為可能。其中，超極化[1-<sup>13</sup>C]丙酮酸作為關鍵分子探針，能夠清晰地將醱解 (乳酸生成) 及氧化代謝 (碳酸氫鹽生成) 相關的代謝流動可視化。本文綜述液態 DNP 的原理，並探討超極化丙酮酸及其它探針在代謝活性相關的應用，進一步強調該技術於生物醫學研究，特別是腫瘤學領域的潛力，為新型診斷方法及治療監測策略開啟嶄新契機。

## ■ 前言

在臨床上核磁共振 (MR) 是一種常見的分析技術；例如在核磁共振光譜 (NMR) 中利用化學位移 (Chemical Shift) 機制，分辨樣品中含有的化學物，以及在磁振造影 (MRI) 中提供的非侵入性成像，這些功能讓它在化學與醫學領域中備受重視。然而，核磁共振有一大根本性限制在於其靈敏度相對較低，特別是在觀測高含量質子 (<sup>1</sup>H) 之外的核種時。雖然 <sup>1</sup>H MRI 因生物組織中高含量的水而能提供優異的解剖細節，但要探測特定代謝途徑，往往需要偵測如 <sup>13</sup>C 等較稀有的核種。傳統的 <sup>13</sup>C MR 由於 <sup>13</sup>C 核的天然含量僅百分之 1.1，且迴旋磁比 (gyromagnetic ratio) 低，導致信號微弱，需要較長的採集時間，並限制了空間與時間分辨率 (Brindle et al., 2011)。這對於追蹤動體內態代謝過程並觀察低濃度的中間產物造成了阻礙。

而超極化技術的出現徹底改變了這一局面。超極化能將目標分子的核自旋極化提升 4 至 5 個數量級 (即 10<sup>4</sup>-10<sup>5</sup> 倍)，大幅超越熱平衡狀態 (Comment et al., 2014)。這種巨大但暫時性的信號增強，為利用 <sup>13</sup>C 核磁共振光譜 (MRS) 檢測低濃度代謝物並實時觀察其生化轉化提供了所需的靈敏度。如此一來，我們便能在完整器官與生物體中，以非侵入式方式探測酶活性、代謝通量及生理狀態 (Golman et al., 2006)。

## ■ 超極化技術

### 一、超極化技術簡介

目前已有多種產生超極化分子的方法，包括粗暴強迫法（需要極低溫度和高磁場）以及對氫誘導極化（PHIP）（Eisenschmid et al., 1987）。然而，為了製備可注射的生物相關 $^{13}\text{C}$ 標記代謝物溶液，溶解動態核極化（DNP）已成為最成熟且多功能的技術。此方法由（Ardenkjær-Larsen et al., 2003）首創，將固態 DNP 與快速溶解相結合，使得體內代謝成像成為可能。

## 二、溶解動態核極化（DNP）：原理與臨床流程

溶解 DNP 流程可生成高度極化的液體樣本，準備注射及後續 MR 偵測。該流程透過專用硬體（極化儀）執行以下關鍵步驟：

- （一）樣品準備：將  $^{13}\text{C}$  富集底物與電子順磁劑（EPA）混合，常用的穩定有機自由基包括 trityl OX063 或 BDPA，以提供必需的未成對電子自旋進行極化傳遞。為確保高效率 DNP 極化過程，混合物在冷卻後必須形成均勻的無定形玻璃，防止結晶並確保 EPA 均勻分布。通常透過使用純底物（例如丙酮酸）或將底物溶解於成玻璃溶劑（如 DMSO、甘油/水混合物）來達成此目的；亦可加入少量  $\text{Gd}^{3+}$  螯合物，可以在某些自由基作用下加速對  $^{13}\text{C}$  的極化累積。
- （二）動態核極化：在極化儀內於高磁場（例如 3.35 T、5 T 或 7 T）下將樣品冷卻至低溫（約 1 K 絕對溫度），此時電子自旋極化度接近飽和（近 100%）。然後以接近電子自旋共振（ESR）頻率的微波照射，透過固態效應（Solid Effect）與熱混合機制將高度極化的自由基轉移至目標  $^{13}\text{C}$  核。此極化積累通常需時 60–90 分鐘；單純由較低溫度與較高磁場雖可提升極化度，但往往需更長時間（如圖 1 所示）。



圖 1 此圖說明了動態核極化（DNP）過程中，極化後的自由基（電子）經由微波照射轉移極化到 $^{13}\text{C}$ 核的過程。

- （三）快速溶解：至極化飽和後，利用預熱、加壓且經過無菌過濾的溶劑（如水性緩衝液）

在極化儀高磁場內迅速溶解冷凍樣品 (約 5 秒內) , 以將樣品通過  $T_1$  鬆弛極快的溫度區間時的極化損失降至最低。溶解後即可獲得含超極化底物的可注射液體 , 濃度通常為數十至數百 mM , 適合體內研究。

- (四) 轉移、品質檢測與注射：必須在最短時間內將超極化液體從極化儀轉移至 MR 掃描儀中的受試者體內 , 以因應  $^{13}\text{C}$  位點  $T_1$  (通常 < 1 分鐘) 不可逆的極化衰減。臨床應用多採用具整合品質檢測 (濃度、pH、溫度、無菌性等) 的自動化系統 , 確保注射溶液符合安全與效能標準。
- (五) 數據分析與臨床指標：收取訊號後 , 後端伺服器影像重建丙酮酸及其下游代謝物影像 , 常用定量指標包括曲線下面積 (AUC) 或由動力學模型估算的表觀交換速率 (Daniels et al., 2016) 。整個  $^{13}\text{C}$  丙酮酸臨床流程如圖 2 所示。

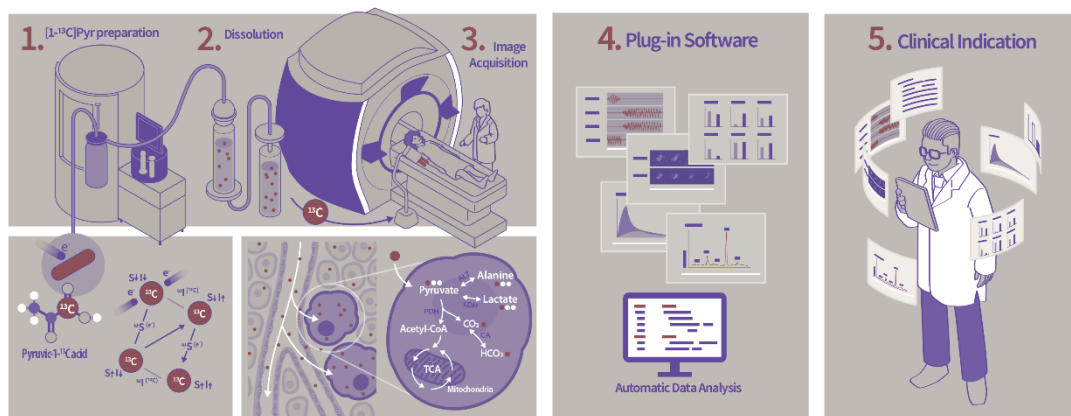
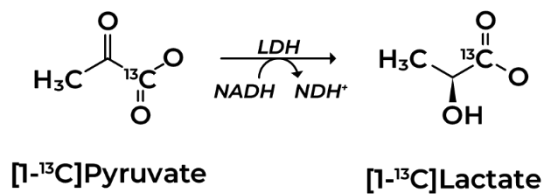


圖 2 超極化碳 13 丙酮酸極化過程顯示在 (階段 1) ; 極化飽和後 , 溶解丙酮酸 (階段 2) ; 丙酮酸注射至人體 , 並在細胞內把丙酮酸轉成下游代謝物 (階段 3) ; 收取及重建碳 13 訊號以及分析過程 (階段 4) ; 臨床人員經由生成的下游代謝物來判定疾病的發展 (階段 5) 。

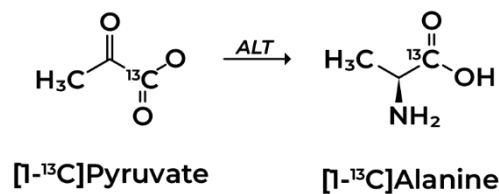
### 三、丙酮酸作為核心探針

超極化  $[1-^{13}\text{C}]$  丙酮酸 ( $\text{CH}_3\text{CO}^{13}\text{COO}^-$ ) 是研究最廣且臨床應用最先進的探針。它在代謝中的核心地位與醣解過程樞紐 , 使其成為探索關鍵能量途徑的理想選擇。經靜脈注射並透過單羧酸轉運蛋白 (MCTs) 進入細胞後 , 所呈現的代謝物可提供疾病發展資訊 :

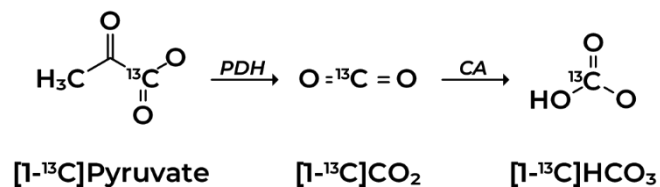
- (一) 丙酮酸 ( $\text{CH}_3\text{CO}^{13}\text{COO}^-$ )  $\leftrightarrow$  乳酸 ( $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})^{13}\text{COO}^-$ ) : 由乳酸脫氫酶 (LDH) 催化。此快速且近平衡的交換對  $\text{NADH}/\text{NAD}^+$  氧化還原狀態敏感 , 且常在癌症 (Warburg 效應)、發炎及缺血狀態下上調。乳酸 / 丙酮酸的訊號比為多數研究的主要讀出指標。



(二) 丙酮酸 ( $\text{CH}_3\text{CO}^{13}\text{COO}^-$ )  $\leftrightarrow$  丙氨酸 ( $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_3^+)^{13}\text{COO}^-$ )：由丙氨酸氨基轉移酶 (ALT) 催化。此反應將醣類代謝與氨基酸池相連結。



(三) 丙酮酸 ( $\text{CH}_3\text{CO}^{13}\text{COO}^-$ )  $\rightarrow$   $\text{H}^{13}\text{CO}_3^-$ ：由線粒體內丙酮酸脫氫酶 (PDH) 複合體催化。生成的  $^{13}\text{CO}_2$  快速與碳酸氫根 ( $\text{H}^{13}\text{CO}_3^-$ ) 達成平衡。碳酸氫根信號是丙酮酸進入三羧酸循環 (TCA) 與氧化代謝的前驅，對評估線粒體功能 (尤其是心臟) 至關重要。



其他標記方式，如 [2- $^{13}\text{C}$ ] 丙酮酸或 [1,2- $^{13}\text{C}$ ] 丙酮酸，能追蹤碳骨架進入 TCA 循環 (例如生成標記的檸檬酸與穀氨酸)，或同時評估 PDH 與 TCA 循環通量 (Comment & Merritt, 2014)。 $^{13}\text{C}$  丙酮酸與 [2- $^{13}\text{C}$ ] 丙酮酸的代謝途徑如圖 3 所示。

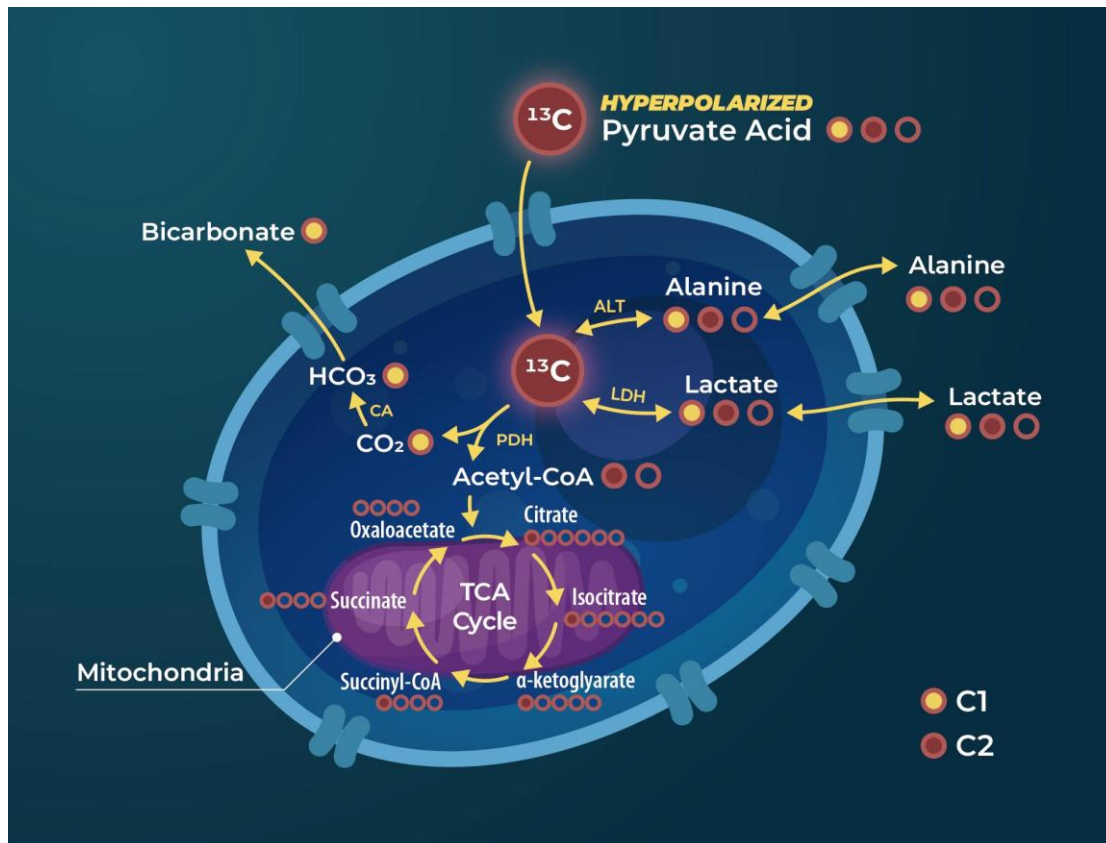


圖 3 細胞內 [1- $^{13}\text{C}$ ] 丙酮酸與 [2- $^{13}\text{C}$ ] 丙酮酸的代謝途徑。

## ■ 結語

超極化碳-13 磁振造影技術通過顯著提升核自旋極化度，突破了傳統 MR 對低豐度核種偵測靈敏度不足的瓶頸，實現了體內代謝動力學的即時可視化。以超極化 [1- $^{13}\text{C}$ ] 丙酮酸為代表的分子探針，不僅成功揭示了乳酸脫氫酶、丙氨酸轉氨酶與丙酮酸脫氫酶等關鍵酶促反應的動態變化，並已在腫瘤、心肌缺血和炎症等多種臨床場景中展現出卓越的診斷與監測潛力。此外，隨著 [2- $^{13}\text{C}$ ] 丙酮酸新型探針的不斷開發，以及持續提升極化儀性能，該技術未來有望擴展至更多代謝通路的研究，並結合多模態成像與人工智慧分析，推動個體化醫療與治療反應評估。總之，超極化碳-13MRI 正引領代謝影像學進入一個前所未有的精準化與動態化時代，為生命科學研究與臨床應用提供了全新視角與工具。

## ■ 參考資料

- Ardenkjær-Larsen, J. H., Fridlund, B., Gram, A., Hansson, G., Hansson, L., Lerche, M. H., . . . Golman, K. (2003). Increase in signal-to-noise ratio of > 10,000 times in liquid-state NMR. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(18), 10158-10163.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1733835100>
- Brindle, K. M., Bohndiek, S. E., Gallagher, F. A., & Kettunen, M. I. (2011). Tumor imaging using

- hyperpolarized  $^{13}\text{C}$  magnetic resonance spectroscopy. *Magnetic Resonance in Medicine*, 66(2), 505-519. <https://doi.org/10.1002/mrm.22999>
- Comment, A., & Merritt, M. E. (2014). Hyperpolarized Magnetic Resonance as a Sensitive Detector of Metabolic Function. *Biochemistry*, 53(47), 7333-7357. <https://doi.org/10.1021/bi501225t>
- Daniels, C. J., McLean, M. A., Schulte, R. F., Robb, F. J., Gill, A. B., McGlashan, N., . . . Gallagher, F. A. (2016). A comparison of quantitative methods for clinical imaging with hyperpolarized  $^{13}\text{C}$ -pyruvate. *NMR in Biomedicine*, 29(4), 387-399. <https://doi.org/10.1002/nbm.3468>
- Eisenschmid, T. C., Kirss, R. U., Deutsch, P. P., Hommeltoft, S. I., Eisenberg, R., Bargon, J., . . . Balch, A. L. (1987). Para hydrogen induced polarization in hydrogenation reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 109(26), 8089-8091. <https://doi.org/10.1021/ja00260a026>
- Golman, K., in 't Zandt, R., Lerche, M., Pehrson, R., & Ardenkjaer-Larsen, J. H. (2006). Metabolic Imaging by Hyperpolarized  $^{13}\text{C}$  Magnetic Resonance Imaging for In vivo Tumor Diagnosis. *Cancer research*, 66(22), 10855-10860. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-2564>