

新生儿缺氧缺血性脑病兴奋性氨基酸的 MRS 改变与预后的相关性研究

朱文珍, 漆剑频, 王承缘, 常立文

【摘要】 目的:观察足月新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)时脑内兴奋性氨基酸的代谢改变,并探讨其与临床预后的关系。**方法:**以 9 例无窒息史的健康新生儿作为对照,对临床确诊的 31 例 HIE 患儿行 MRI 检查,并采用二维多体素化学位移波谱技术(^1H -MRS)进行检查。31 例均追踪随访,其中 3 例死亡,28 例行 MRI 复查,观察 HIE 患儿 MRS 代谢物变化与临床预后的相关性。**结果:**HIE 的典型 MRS 表现为谷氨酸与谷氨酰胺复合物 α 峰(GLx- α)增高、乳酸(Lac)峰增高、 γ -乙酰天门冬氨酸(NAA)峰降低。GLx- α /Cr 在 HIE 预后的死亡组、结果异常组和结果正常组分别为 1.28、0.82 和 0.25,方差分析显示差异有极显著性意义($F=65.41, P<0.01$)。等级相关分析显示 GLx- α /Cr 与 HIE 预后显著负相关关系($\rho=-0.83, P<0.01$)。**结论:**兴奋性氨基酸与 HIE 脑损伤程度关系密切,HIE 患儿基底节区 GLx- α /Cr 升高提示预后不良,该比值可作为评估 HIE 预后的有效指标。

【关键词】 婴儿, 新生; 脑缺氧, 脑缺血; 磁共振, 波谱学

【中图分类号】 R445.2; R743; R722.12 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2007)08-0853-03

Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy ZHU Wen-zhen, QI Jian-pin, WANG Cheng-yuan, et al. Department of Radiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, P. R. China

【Abstract】 Objective: To investigate the metabolic alterations of excitatory amino acids in the brains of neonates with HIE and correlate these alterations with clinical prognosis of HIE. **Methods:** 31 cases of full-term neonates diagnosed as HIE clinically underwent MRI and ^1H MRS, 9 healthy neonates without the evidence of asphyxia were studied as controls. MRS was performed with two dimensional multi-voxel chemical shift spectroscopy imaging, point resolved spectroscopy sequence was used. Metabolic changes in the spectroscopy were analyzed in neonates with HIE, and the relationship between MRS findings and prognosis was studied. **Results:** The typical MRS manifestations of full-term neonates suffering from HIE were as follows: the peaks of Lac were elevated of GLx- α were elevated and of NAA were decreased. GLx- α /Cr ratios in different prognosis of death group, abnormal outcome group and normal outcome group were 1.28, 0.82 and 0.25 respectively. There was a significant difference between different HIE groups ($F=65.41, P<0.01$). Spearman rank correlation test confirmed that the ratio of GLx- α /Cr had significant negative correlation with prognosis of HIE ($r=-0.83, P<0.01$), so it can be used as an effective predictor to evaluate the outcome of HIE. The correlative relationship between the poor prognosis of HIE and the ratio of GLx- α /Cr in basal ganglia was established by logic regression model. **Conclusion:** MRS is a useful tool for evaluating the severity and prognosis of HIE. The high ratio of GLx- α /Cr in basal ganglia and thalamus predicts a poor outcome in neonates with HIE.

【Key words】 Infant, newborn; Cerebral anoxia, cerebral ischemia; Magnetic resonance, spectroscopy

氢质子磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)技术是一种无创性检测体内化学成分的方法,能够活体测量脑组织的代谢情况,提供关于细胞能量代谢、细胞膜崩解、神经元功能及选择性神经递质活动等信息^[1],为研究新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)提供了一条新的途径。本文主要观察足月新生儿 HIE 时脑内兴奋性

氨基酸的代谢改变,并探讨其与临床预后的关系。

材料与方法

31 例临床诊断的足月 HIE 患儿,男 17 例,女 14 例,平均胎龄 39.6 周,平均出生体重 3.58 kg。MRI 检查时新生儿平均日龄 8 天(1~24 d)。引起 HIE 的病因包括产钳、吸引器助产、滞产、吸入性肺炎、脐带绕颈、产时窒息、抽搐及母亲孕期患有妊高症。按照 1997 年中华医学会儿科学会新生儿学组制订的新生儿 HIE 诊断标准进行临床分度,包括轻度 12 例,中度

作者单位: 430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科(朱文珍、漆剑频、王承缘),儿科(常立文)

作者简介: 朱文珍(1970-),女,湖北武汉人,副主任医师,博士,主要从事中枢神经系统影像诊断和研究工作。

9 例, 重度 10 例。正常对照组包括 9 例无窒息史的足月新生儿。

不同预后病例分组: 28 例患儿在首次 MRI 检查后 14 天~1 年复查 MRI 及随访观察, 其中 MRI 结果异常组 16 例, 包括脑外积液、脑梗死、脑软化、脑萎缩、多囊脑改变、大理石样基底节表现、胶质增生、髓鞘发育迟缓、脑室周围白质软化及胼胝体变薄。MRI 结果正常组 12 例。此外, 3 例重度 HIE 放弃治疗后 1 个月内死亡, 为死亡组。

应用 GE Signa 1.5 Tesla 磁共振成像仪, 常规扫描序列包括矢状面 T_1WI 及轴面 T_1WI 和 T_2WI 。MRS 检查方法及代谢物量化分析: 常规 MRI 图像完成后所有患儿均在轴面 T_2WI 基底节层面定位, 将兴趣区跨中线定位于双侧基底节, 包括双侧基底节、丘脑及部分额顶叶白质。采用 PRESS 序列采集, 扫描主要参数: TR 1500 ms, TE 144 ms, 相位 12; 视野 $24\text{ cm} \times 24\text{ cm}$; 容积块厚 15~20 mm; 激励次数 2, 扫描重复次数 128。代谢物分析在 4.1 版本 SUN workstation 上采用 Functool 软件进行分析, 兴趣区选取包括双侧基底节及部分丘脑在内的 16 个体素范围, 以肌酸和磷酸肌酸(Cr)作为内标准, 观察总胆碱(Cho)、乙酰天门冬氨酸(NAA)、乳酸(Lac)及谷氨酸谷氨酰胺复合物的 α 峰($GLx-\alpha$)的代谢变化。

结 果

1. HIE 患儿脑代谢的改变

与正常足月新生儿相比, HIE 的典型 MRS 表现是位于 3.76 ppm 处的 $GLx-\alpha$ 峰和 1.33 ppm 处的 Lac 峰增加, 位于 2.0 ppm 处的 NAA 峰降低。

2. $GLx-\alpha/Cr$ 比值与临床预后的关系

对三种不同结局的 HIE 患儿首次 MRS 检查的 $GLx-\alpha/Cr$ 比值进行测量, 死亡组、结果异常组以及结果正常组分别为 1.28、0.82 及 0.25, 死亡组明显高于结果异常组及结果正常组(图 1~3), 而结果异常组亦明显高于结果正常组, 方差分析显示 $GLx-\alpha/Cr$ 比值在 HIE 不同预后组的差异有极显著性意义($F=65.41, P<0.01$)。

等级相关分析显示, $GLx-\alpha/Cr$ 比值与 HIE 预后关系密切, 呈显著性负相关关系($\rho=-0.83, P<0.01$), 说明该比值能用来鉴别及评估 HIE 患儿的不同预后, 将结果异常组同结果正常组区别开来。

本组资料采用逻辑回归模型证实了 $GLx-\alpha/Cr$ 比值与 HIE 不良预后可能性的正相关关系(likelihood ratio test, 似然比=30.07, $P<0.01$), 并得出在 $GLx-\alpha/Cr$ 比值作用下 HIE 不利结局的阳性概率 P :

$$P = \frac{e^{-6.8121 + 18.4011 \times (GLx-\alpha/Cr)}}{1 + e^{-6.8121 + 18.4011 \times (GLx-\alpha/Cr)}}$$

因此, 根据 $GLx-\alpha/Cr$ 比值的大小可计算出 HIE 不利结局的可能性。例如, 当 $GLx-\alpha/Cr$ 比值为 0.25 时, 不利结局的可能性为 15%; 比值为 0.375 时, 不利结局的可能性为 50%。

讨 论

新生儿 HIE 脑损伤程度与脑内代谢物质水平的变化密切相关。MRS 技术能对 HIE 所致的能量代谢障碍、细胞内酸中毒及神经元损伤及选择性神经递质活动提供有价值的信息, 为评估 HIE 预后提供了新的途径。

本研究结果显示, 与正常足月新生儿相比, HIE 患儿的典型 MRS 表现是位于 3.76 ppm 处的 $GLx-\alpha$

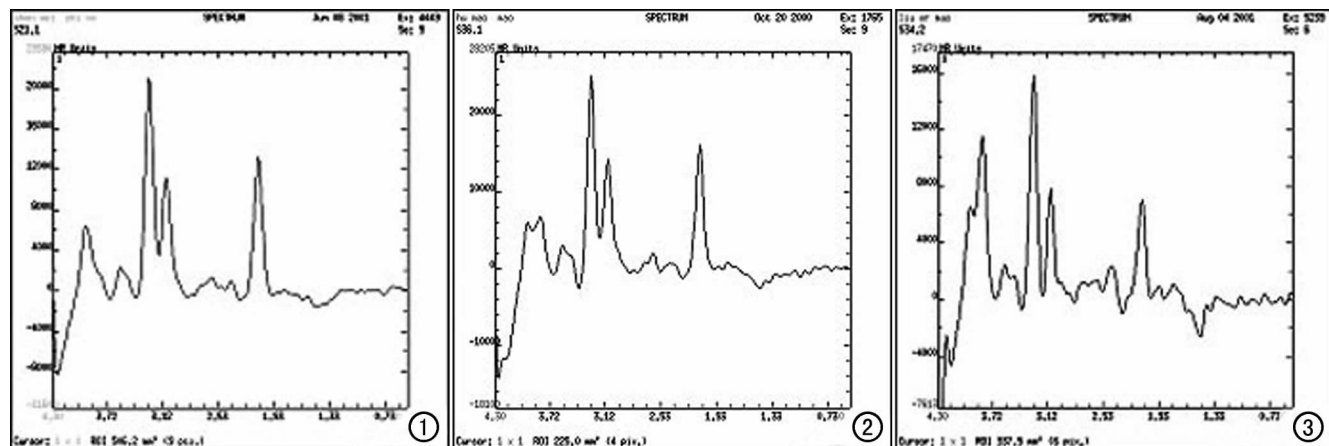


图 1 轻度 HIE 患儿, 预后正常。MRS 见较低的 Lac 峰, $GLx-\alpha$ 峰不明显。图 2 中度 HIE 患儿, 预后不良。MRS 见较高的 $GLx-\alpha$ 峰及较深的 Lac 峰, NAA 峰无明显变化。图 3 重度 HIE 患儿, MRS 见极高的 $GLx-\alpha$ 峰及很深的 Lac 峰, NAA 峰明显降低。追踪随访患儿于日龄第 26 天死亡。

峰和 1.33 ppm 处的乳酸(Lac)峰增加, NAA 峰降低, 与部分文献结果一致^[2-5]。Lac 水平增高是由于缺氧缺血后引起继发性氧化磷酸化不足, 无氧糖酵解增加所致。中重度 HIE 患儿可见 NAA 峰的降低, Hanrahan 认为是不可逆性脑损伤的标志^[4], 提示神经元的损害, 常在 Lac 升高后数天发生。重度 HIE 患儿还可见脂质(Lip)峰明显增高, 与重度缺血缺氧时, 神经细胞坏死及凋亡有关^[6]。

谷氨酸是脑内最主要的兴奋性神经递质, 脑功能的正常维持依赖于兴奋性和抑制性氨基酸的动态平衡。生理条件下通过谷氨酸-谷氨酰胺循环维持平衡, 神经末梢通过胞吐作用将谷氨酸释放到突触间隙内, 随后与突触后谷氨酸受体结合。部分释放的谷氨酸被邻近的胶质细胞转运蛋白所摄取, 残余谷氨酸的摄取通过突触前后神经元转运蛋白所调节。胶质细胞重吸收的谷氨酸通过谷氨酰胺合成酶的作用转变成谷氨酰胺, 被转移到神经元内, 作为合成谷氨酸的前体物质(即谷氨酸-谷氨酰胺循环)。缺血缺氧时, 突触前神经元释放大量的谷氨酸, 其回摄取受阻, 突触间隙谷氨酸浓度显著增加, 同时由于继发能量衰竭, 使谷氨酸合成酶活性减低, 使胶质细胞摄取的谷氨酸积聚在细胞内。上述原因导致细胞外间隙及胶质细胞内谷氨酸浓度明显升高并且伴随着神经元内谷氨酸(包括囊泡及线粒体内)浓度明显下降^[7,8], 因而增强了 MRS 技术检测谷氨酸的能力。

结构上 GLx 有三种形式的质子, 即 α -CH、 β -CH₂ 及 γ -CH₂, 能被 MRS 检测到。因为 β 及 γ -CH₂ 峰的相位调制较复杂, 波谱不稳定, 因此本组资料仅测量了位于 3.76 ppm 处的 α -CH 峰(GLx- α 峰)。

本组资料显示, GLx- α 峰的增高及 GLx- α /Cr 比值的升高是 HIE 的一个重要特征, 且中、重度 HIE 组与轻度组相比, GLx- α 峰更高, GLx- α /Cr 比值更大, 与部分文献相符^[6,8]。GLx- α /Cr 比值的改变反映了缺血缺氧后 GLx- α 在脑内不同组织成分的重新分布。GLx- α /Cr 比值在 HIE 不同预后组比值有极显著差异, 死亡组及结果异常组明显高于结果正常组, 说明 GLx 在新生儿 HIE 的病理过程中具有重要作用, 从活体上采用 MRS 无创性技术证实了兴奋性神经递质谷氨酸在 HIE 发病机制中的作用以及与其临床预后关系密切。

本文采用等级相关检验证明了 GLx- α /Cr 的比值与 HIE 的临床预后呈显著性负相关关系($\rho = -0.83$, $P < 0.0001$), 并通过逻辑回归模型建立了基底节区 GLx- α /Cr 比值大小与 HIE 不良预后可能性的正相关关系(likelihood ratio test, 似然比 = 30.07, $P < 0.01$), 得出在 GLx- α /Cr 作用下 HIE 不良预后的阳性概率公式及概率曲线图, GLx- α /Cr 比值与 HIE 不良预后的相关性表明, GLx- α /Cr 比值可作为预示 HIE 临床预后的有效指标, 目前文献尚未见类似报道。

本组资料显示, MRS 可以无创伤性观察 HIE 患儿脑内兴奋性氨基酸的代谢改变, 证明了兴奋性神经递质谷氨酸在 HIE 发病机制中的作用以及与其临床预后关系密切, 首次提出可利用 GLx- α /Cr 比值作为评估 HIE 预后的有效指标, 并可指导临床使用谷氨酸拮抗剂治疗 HIE。

参考文献:

- [1] Rutherford MA. MRI of the Neonatal Brain[M]. London: Harcourt Publishers, 2002. 300-309.
- [2] Malik GK, Pandey M, Kumar R, et al. MR Imaging and in Vivo Proton Spectroscopy of the Brain in Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy[J]. EJMR, 2002, 43(1): 6-13.
- [3] Barkovich AJ, Westmark KD, Bedi HS, et al. Proton Spectroscopy and Diffusion Imaging on the First Day of Life after Perinatal Asphyxia: Preliminary Report[J]. AJNR, 2001, 22(8): 1786-1794.
- [4] Hanrahan JD, Sargentoni J, Azzopardi D, et al. Cerebral Metabolism within 18 Hours of Birth Asphyxia: a Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study[J]. Pediatr Res, 1996, 39(3): 584-590.
- [5] Khong PL, Tse C, Wonh YI, et al. Diffusion-weighted Imaging and Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Perinatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy: Association with Neuromotor Outcome at 18 Months of Age[J]. J Child Neurol, 2004, 19(6): 872-881.
- [6] Seager U, Klose U, Mader I, et al. Parameterized Evaluation of Macromolecules and Lipids in Proton MR Spectroscopy of Brain Diseases[J]. Magn Reson Med, 2003, 49(1): 19-28.
- [7] Pu YL, Li QF, Zeng CM, et al. Increased Detectability of Alpha Brain Glutamate/Glutamine in Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy[J]. AJNR, 2000, 21(2): 203-212.
- [8] Groenendaal F, Roelants-van Rijn AM, Van der Grond J, et al. Glutamate in Cerebral Tissue of Asphyxiated Neonates During the First week of Life Demonstrated in Vivo Using Proton Magnetic Resonance Spectroscopy[J]. Biol Neonate, 2001, 79(2): 254-257.

(收稿日期: 2007-04-20)