

新生儿和婴幼儿脑髓鞘发育的 DTI

沈全力, 帕米尔, 钱镔, 林呈祥

**【摘要】 目的:**探讨平均扩散率(MD)和部分各向异性(FA)在新生儿和婴幼儿脑髓鞘发育过程中的变化规律。**方法:**将 97 例围产史正常、无器质性神经系统疾病的足月新生儿和婴幼儿按年龄段分为 7 组,行颅脑扩散张量成像(DTI)扫描,测量主要白质结构的 MD 值和 FA 值,分析其在不同脑区的差异及随年龄变化的规律。**结果:**脑各部位的 MD 值随着年龄的增长而减低( $P<0.01$ ),FA 值随着年龄的增长而增高( $P<0.01$ )。脑同一部位的 MD 值和 FA 值在不同年龄段的变化速率有所不同,同一年龄段脑不同部位 MD 值和 FA 值的变化幅度不尽相同,不同部位的 MD 值和 FA 值也存在差异。**结论:**MD 值和 FA 值相结合,能定量的分析髓鞘化进程,评估脑白质发育情况。

**【关键词】** 新生儿; 婴幼儿; 扩散张量成像; 平均扩散率; 部分各向异性

**【中图分类号】** R445.2; R816.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2010)12-1308-05

**Diffusion tensor imaging for neonatal and infantile brain myelination** SHEN Quan-li, PA Mi-er, QIAN Bin, et al. Department of Radiology, Children's Hospital, Fudan University, Shanghai 201102, P. R. China

**【Abstract】 Objective:** To discuss the changes of mean diffusivity (MD) and fractional anisotropy (FA) values in developing brain of normal neonates and infants. **Methods:** 97 term neonates and infants were investigated by DTI. Their perinatal medical records and nervous system examinations were nothing remarkable. They were divided into 7 groups according to the age. MD/FA values in main white matter (WM) structures were analyzed. **Results:** Accompanied with the increase of age, MD values in the WM decreased ( $P<0.01$ ), while FA values increased ( $P<0.01$ ). The change rates of MD/FA values in the same region of the different age groups were different. The MD/FA values and their change ranges in different regions of the same age group were different too. **Conclusion:** MD/FA values can be used for analyzing myelination process quantitatively and evaluating brain WM development.

**【Key words】** Neonate; Infant; Diffusion tensor imaging; Mean diffusivity; Fractional anisotropy

中枢神经系统的发育和成熟是一个复杂的动态过程,脑组织扩散度的改变和髓鞘化进程具有年龄依赖性,成熟脑皮质区开始发挥功能的时间与髓鞘及纤维联结的形成是平行的<sup>[1]</sup>。扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是在活体上观察脑组织扩散度和白质纤维髓鞘化程度的最佳影像检查方法,平均扩散率(mean diffusivity, MD)可以定量的反映脑组织中水分子的平均扩散速度,而部分各向异性(fractional anisotropy, FA)则能反映扩散的方向性,两者结合可以更好的反映脑髓鞘发育情况。生后 2 岁内是脑发育的快速时期,这一时期的不同年龄段、同一年龄段脑不同部位的髓鞘化程度各不相同<sup>[2]</sup>, MD 值和 FA 值的变化较大。因此,熟悉新生儿和婴幼儿不同年龄段和脑不同部位 MD 值和 FA 值的变化规律,是判断其脑髓鞘发育正常与否的前提。本研究对一批中枢神经系统检查正常的新生儿和婴幼儿行颅脑 DTI 扫描,测定主要白质区域的 MD 值和 FA 值,旨在探讨 MD 值和 FA 值在新生儿和婴幼儿脑髓鞘发育过程中的变化规律,以便为病理状态下的脑髓鞘研究奠定基础。

材料与方法

1. 临床资料

搜集刚出生新生儿至 3 岁的婴幼儿资料共 97 例,孕龄 37~42 周,男 49 例,女 48 例。母亲怀孕期间均无导致胎儿宫内窘迫的异常产科史,无严重的宫内窘迫表现,分娩过程中亦无窒息史,出生后 1 min 和 5 min Apgar 评分均 $\geq 8$ 分,出生时脐动脉血 pH 值 $>7$ ,无明显神经系统症状和体征,颅脑常规 MRI 和扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)未见异常。根据儿童中枢神经系统发育的特点,将本组儿童按年龄段分为 7 组:第一组为出生~28 天,第二组为第 29 天~3 足月,第三组为 3 足月~6 足月,第四组为 6 足月~12 足月,第五组为 12 足月~18 足月,第六组为 18 足月~24 足月,第七组为 24 足月~36 足月。各年龄段的例数见表 1。

表 1 研究对象的分组 (例)

| 组别  | 男  | 女  | 合计 |
|-----|----|----|----|
| 第一组 | 6  | 10 | 16 |
| 第二组 | 13 | 6  | 19 |
| 第三组 | 5  | 6  | 11 |
| 第四组 | 7  | 8  | 15 |
| 第五组 | 5  | 6  | 11 |
| 第六组 | 7  | 5  | 12 |
| 第七组 | 6  | 7  | 13 |

作者单位: 201102 上海, 复旦大学附属儿科医院放射科  
作者简介: 沈全力(1977-), 男, 浙江定海人, 博士, 主治医师, 主要从事小儿放射诊断工作。

2. 检查方法

所有对象均用 10% 水合氯醛口服或灌肠, 剂量 0.5~1.0 ml/kg, 待其熟睡后扫描。采用西门子 Magnetom Avanto 1.5T 磁共振机, 头部矩阵线圈。首先进行常规 MRI 和 DWI 扫描。阴性者行 DTI 扫描, 采用单激发 SE-EPI 序列, TR 2700 ms, TE 88 ms, 矩阵 128×128, b 值 1000 s/mm<sup>2</sup>, 扩散敏感梯度方向数 12 个, 层厚 4 mm, 层间距 1 mm, 激励次数 4。视野依小儿年龄而定, 新生儿取 180 mm×180 mm, 婴儿取 200 mm×200 mm, 幼儿取 220 mm×220 mm。

3. 图像处理

原始数据传入 Syngo MRI 工作站, 利用 Neuro 3D 软件自动生成 b0 图、平均扩散系数图和 FA 图。在 b0 图上选取双侧小脑半球深部白质、脑桥背侧、内囊前后肢、胼胝体膝部和压部、额叶和顶叶深部白质、半卵圆中心中央部等 18 个兴趣区 (region of interest, ROI), 由软件自动生成 MD 值和 FA 值。每个 ROI 大小 (10±2) mm<sup>2</sup>, 根据不同的解剖部位适当调整, 尽量使 ROI 放置于所测量的结构内, 以避免邻近结构部分容积效应的影响。为了减少测量误差, 每个部位的 MD 值和 FA 值均测量 3 次, 取其平均值。

4. 统计学分析

采用 Stata 8.0 统计分析软件, Spearman 等级相关分析脑不同部位的 MD 值、FA 值与年龄的相关性 ( $P<0.05$  时差异有显著性意义), 并得出拟合曲线分析脑同一部位的 MD 值、FA 值在不同年龄段变化速率的异同及同一年龄段不同部位 MD 值、FA 值的差异。

结 果

根据我们先前的研究, 左右半球相同部位 MD

值、FA 值的差异无统计学意义<sup>[3]</sup>, 因此将其合并为一组, 取其平均值进行分析。

各年龄段不同部位的 MD 值和 FA 值见表 2 和表 3, 不同年龄段的脑 MD 图和 FA 图见图 1 和图 2。MD 值随着年龄的增长而减低, 呈显著负相关 ( $P<0.01$ ); FA 值随年龄的增长而增高, 呈显著正相关 ( $P<0.01$ )。

脑同一部位的 MD 值和 FA 值在不同年龄段的变化速率是不同的。MD 值在出生后头 3 个月减低最快, 此后缓慢下降; FA 值增高最快的阶段也是出生后头 3 个月, 此后缓慢上升。但和后期相比, 头 3 个月内 FA 值增高的速率要慢于 MD 值减低的速率。

同一年龄段脑不同部位的 MD 值减低幅度和 FA 值增高幅度存在差异。在生后头 3 个月内, 额顶叶深部白质等外周白质 MD 值的降幅在 30% 以上、FA 值的增幅在 70% 以上, 而脑桥背侧、内囊后肢、胼胝体膝部和压部等中央白质 MD 值的降幅在 17% 以下、FA 值的增幅在 30% 以下。在后 33 个月乃至整个生后 3 年内, 内囊后肢 MD 值和 FA 值的变化幅度都是最小的。

同一年龄段不同部位的 MD 值和 FA 值也不尽相同。虽然不同组别间有所差异, 但总体而言, FA 值内囊后肢高于前肢、胼胝体压部高于膝部、顶叶深部白质高于额叶深部白质、半卵圆中心中央部高于额顶叶深部白质、内囊和胼胝体高于额顶叶深部白质及半卵圆中心中央部, MD 值则与 FA 值相反。

讨 论

随着髓鞘的发育成熟, 脑组织中水分子的扩散度降低, 各向异性程度增加。MD 值可反映空间中水分

表 2 各年龄段不同部位的 MD 值及其与年龄的相关性 (×10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s)

| 部位       | 第一组       | 第二组       | 第三组       | 第四组       | 第五组       | 第六组       | 第七组       | rs    | P 值   |
|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------|-------|
| 小脑半球深部白质 | 1.15±0.13 | 0.98±0.12 | 0.86±0.07 | 0.76±0.11 | 0.77±0.05 | 0.74±0.03 | 0.73±0.03 | -0.89 | <0.01 |
| 脑桥背侧     | 1.02±0.10 | 0.93±0.06 | 0.86±0.05 | 0.82±0.04 | 0.82±0.04 | 0.84±0.06 | 0.82±0.08 | -0.71 | <0.01 |
| 内囊前肢     | 1.15±0.11 | 1.06±0.13 | 0.93±0.03 | 0.87±0.04 | 0.86±0.05 | 0.83±0.06 | 0.80±0.04 | -0.89 | <0.01 |
| 内囊后肢     | 0.10±0.06 | 0.91±0.05 | 0.83±0.02 | 0.80±0.03 | 0.79±0.03 | 0.80±0.04 | 0.78±0.03 | -0.86 | <0.01 |
| 胼胝体膝部    | 1.37±0.20 | 1.25±0.17 | 1.14±0.16 | 0.94±0.17 | 0.88±0.05 | 0.84±0.07 | 0.80±0.03 | -0.86 | <0.01 |
| 胼胝体压部    | 1.21±0.14 | 1.16±0.16 | 1.04±0.16 | 0.88±0.10 | 0.82±0.05 | 0.82±0.05 | 0.82±0.05 | -0.81 | <0.01 |
| 额叶深部白质   | 1.68±0.24 | 1.41±0.22 | 1.14±0.06 | 1.03±0.04 | 0.97±0.06 | 0.93±0.08 | 0.90±0.03 | -0.94 | <0.01 |
| 顶叶深部白质   | 1.67±0.22 | 1.46±0.24 | 1.17±0.05 | 1.11±0.08 | 1.01±0.12 | 1.01±0.05 | 0.98±0.07 | -0.90 | <0.01 |
| 半卵圆中心中央部 | 1.43±0.30 | 1.13±0.14 | 0.99±0.07 | 0.91±0.05 | 0.89±0.05 | 0.87±0.06 | 0.82±0.07 | -0.84 | <0.01 |

表 3 各年龄段不同部位的 FA 值及其与年龄的相关性

| 部位       | 第一组       | 第二组       | 第三组       | 第四组       | 第五组       | 第六组       | 第七组       | rs   | P 值   |
|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------|-------|
| 小脑半球深部白质 | 0.18±0.13 | 0.24±0.14 | 0.34±0.11 | 0.44±0.13 | 0.39±0.11 | 0.52±0.10 | 0.45±0.08 | 0.68 | <0.01 |
| 脑桥背侧     | 0.19±0.10 | 0.19±0.07 | 0.25±0.08 | 0.30±0.07 | 0.27±0.05 | 0.32±0.18 | 0.35±0.12 | 0.55 | <0.01 |
| 内囊前肢     | 0.32±0.08 | 0.38±0.07 | 0.39±0.03 | 0.44±0.07 | 0.47±0.07 | 0.55±0.07 | 0.54±0.07 | 0.74 | <0.01 |
| 内囊后肢     | 0.60±0.06 | 0.66±0.03 | 0.68±0.04 | 0.70±0.04 | 0.71±0.02 | 0.72±0.07 | 0.75±0.04 | 0.66 | <0.01 |
| 胼胝体膝部    | 0.52±0.13 | 0.58±0.14 | 0.65±0.08 | 0.70±0.07 | 0.76±0.05 | 0.77±0.11 | 0.84±0.06 | 0.72 | <0.01 |
| 胼胝体压部    | 0.62±0.11 | 0.68±0.11 | 0.75±0.10 | 0.79±0.04 | 0.85±0.03 | 0.85±0.07 | 0.85±0.05 | 0.75 | <0.01 |
| 额叶深部白质   | 0.13±0.06 | 0.18±0.06 | 0.22±0.04 | 0.25±0.05 | 0.27±0.07 | 0.27±0.07 | 0.32±0.08 | 0.72 | <0.01 |
| 顶叶深部白质   | 0.16±0.08 | 0.22±0.08 | 0.28±0.06 | 0.28±0.08 | 0.30±0.11 | 0.32±0.07 | 0.32±0.08 | 0.59 | <0.01 |
| 半卵圆中心中央部 | 0.24±0.09 | 0.33±0.10 | 0.34±0.08 | 0.37±0.08 | 0.37±0.07 | 0.34±0.05 | 0.40±0.09 | 0.44 | <0.01 |

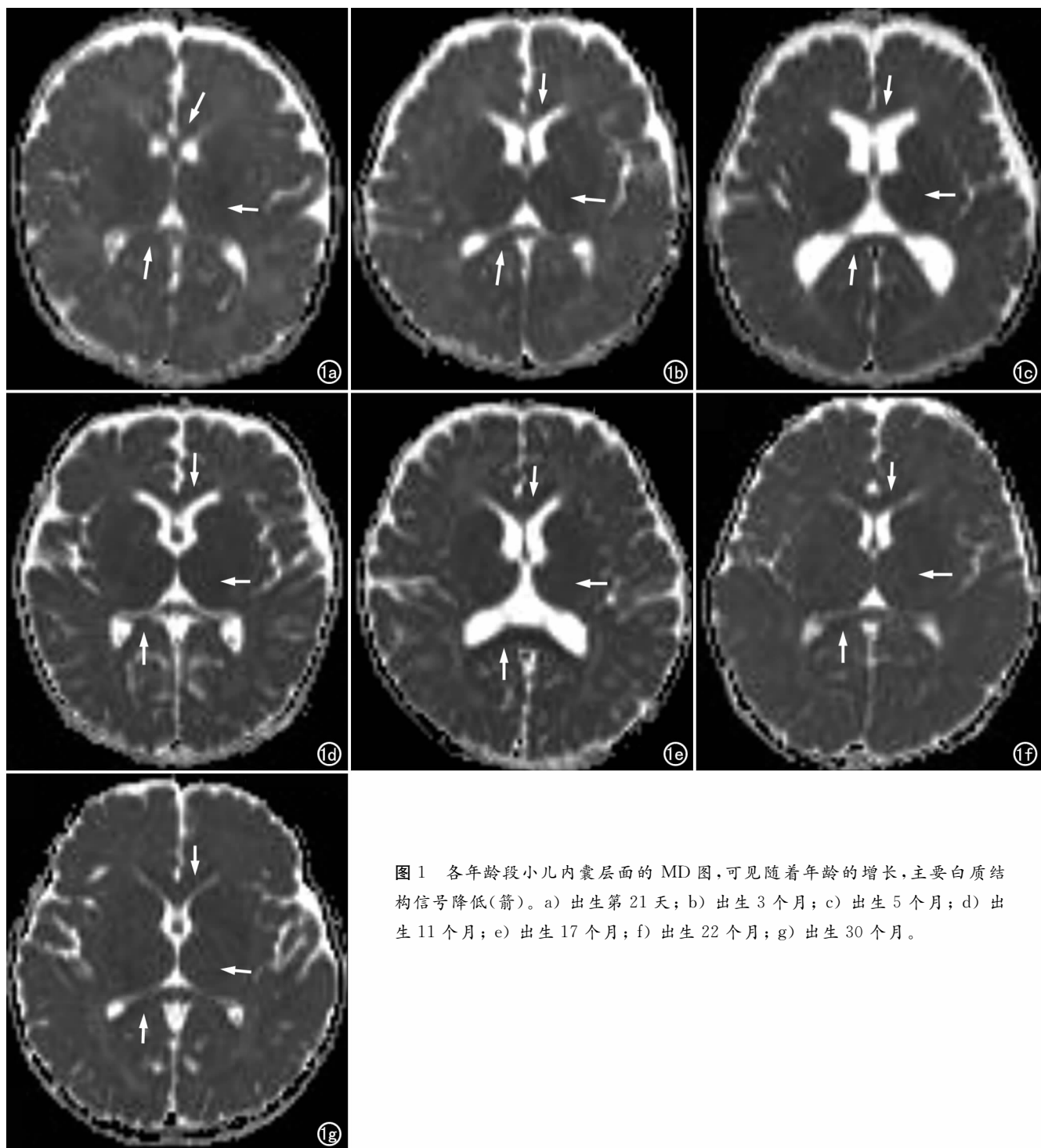


图1 各年龄段小儿内囊层面的 MD 图,可见随着年龄的增长,主要白质结构信号降低(箭)。a) 出生第 21 天; b) 出生 3 个月; c) 出生 5 个月; d) 出生 11 个月; e) 出生 17 个月; f) 出生 22 个月; g) 出生 30 个月。

子扩散的平均大小,FA 值提供关于扩散方向性的信息,两者结合能准确的了解脑髓鞘发育情况。本组资料显示,脑白质的 MD 值随着年龄的增长而减低,FA 值随着年龄的增长而增高。MD 值降低的程度和 FA 值增高的程度在不同的年龄段是不同的,两者均在生后头 3 个月变化最大,此后的变化趋势减缓。这和国内几位学者的报道略有不同,他们的研究指出脑白质的扩散度和 FA 值在生后 1 年内尤其是头 6 个月变化最快<sup>[3-5]</sup>。他们的研究对象年龄分布涵盖了整个儿童期,年龄分组跨度较大,新生儿和婴幼儿例数较少。而

本文研究对象均为 3 岁以内的儿童,新生儿和婴儿的例数较多、年龄分组较密,能更准确的揭示这一时期儿童的脑髓鞘发育情况。

Provenza 等<sup>[6]</sup>研究 53 例足月儿生后 1 年内脑白质表观扩散系数和 FA 值的变化规律,发现头 3 个月它们的变化最快。Morris 等<sup>[7]</sup>的研究表明,脑白质的扩散系数在出生后的最初 3~4 个月降低约 1/4,在出生后的第 1 年内降低约 1/3~1/2。Forbes 等<sup>[8]</sup>在对 0~1 岁的婴幼儿皮层下前部和后部白质、内囊前后肢表观扩散系数的研究中发现,这些部位的扩散系

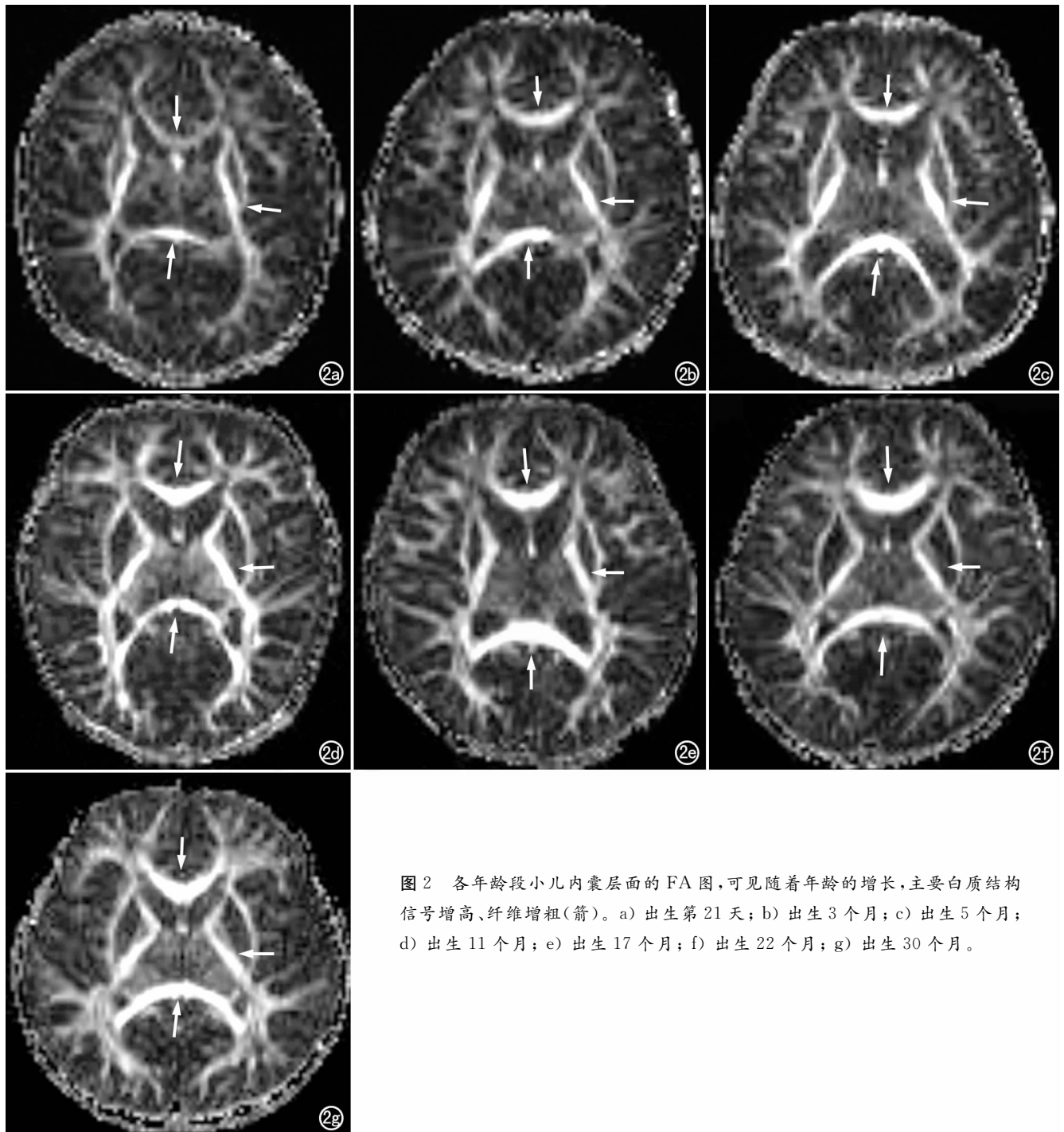


图2 各年龄段小儿内囊层面的FA图,可见随着年龄的增长,主要白质结构信号增高、纤维增粗(箭)。a) 出生第21天; b) 出生3个月; c) 出生5个月; d) 出生11个月; e) 出生17个月; f) 出生22个月; g) 出生30个月。

数在出生时最高,在生后的最初几个月降低最明显,随后呈对数样逐渐下降。Neil 等<sup>[9]</sup>研究 22 例新生儿脑不同部位的 MD 值与胎龄的相关性发现,大脑半球深部白质、内囊前后肢和小脑半球的 MD 值随着胎龄的增加而减低,两者存在明显的相关性。生后 1 年内脑白质 MD 值的迅速降低主要和脑组织含水量的迅速减少有关<sup>[10]</sup>。出生时脑组织的含水量约 90%,成年时减少到 79%,脑组织含水量的减少主要发生在生后的最初 2 年内,尤其是头 6 个月。这一时期,是脑组织细胞发育成熟和髓鞘化的高峰阶段,髓鞘内水分子构成比例的变化、神经元及胶质细胞的快速生长、细胞容量

的明显增加、细胞外间隙的缩小等都导致了自由水的减少,由此引发与年龄相关的 MD 值的指数下降。

生后脑白质 FA 值的增高虽然也在头 3 个月内明显,但和后期相比,FA 值的增高速率要慢于 MD 值的减低速率。Provenzale 等<sup>[6]</sup>的资料显示,头 3 个月外周白质表观扩散系数降低的速率是后 9 个月的 5 倍,而同期 FA 值增高的速率仅为后期的 2 倍。Neil 等<sup>[9]</sup>在他们的同一项研究中发现除半卵圆区白质外,脑其余部位的 FA 值与胎龄无明显的相关性。这表明生后脑组织含水量的下降对 FA 值的影响要比对 MD 值的影响小的多。FA 值的增高主要是髓鞘化的结果,随

着髓鞘的形成,水分子的活动受到限制,在各个方向的扩散速度发生差异,平行于轴突方向的扩散速度远远快于垂直于轴突方向的扩散速度,扩散的各向异性增加,FA 值也随之增高<sup>[11]</sup>。组织学研究也证实轴突数量和密度的增加、髓鞘增生和髓磷脂碱性蛋白的表达等能解释头 3 个月 FA 值的快速改变;而 3 个月后 FA 的继续升高还有髓鞘化之外的因素,如新的突触和神经联结的形成、GAP43 蛋白的持续表达等<sup>[6]</sup>。

生后同一时期脑不同部位 MD 值和 FA 值的变化幅度是不同的。正常足月儿出生时内囊后肢已有髓鞘形成,扩散度低,因此 MD 值和 FA 值的变化幅度较其他部位小<sup>[12]</sup>。这一时期额顶叶外周白质 MD 值和 FA 值的快速变化反映了其髓鞘成熟晚于内囊、胼胝体等中央白质。

脑不同部位的 MD 值和 FA 值是不同的。在各年龄段中,MD 值以额顶叶深部白质最高,内囊后肢最低。FA 值则以胼胝体压部最高,大脑白质的中央区域高于周边区域,后部区域高于前部区域。这符合髓鞘化的基本规律,即从尾侧到头侧、背侧到腹侧、中心到外周、早期即发挥功能的区域先于后期才发挥功能的区域,反映了脑不同部位髓鞘化时间的差异<sup>[9]</sup>。此外,白质纤维的排列方式和髓鞘本身的结构特点,如髓鞘化程度、细胞外间隙的大小和含水量、细胞外基质的组成、白质轴突的密度和排列、神经基膜和其他轴突细胞骨架的成熟度及轴突膜电传导特性等也是影响脑组织 MD 值和 FA 值的因素。内囊、胼胝体等中央白质出生时这些细胞和组织特性虽然尚未成熟,但在第 2 个妊娠周期时轴突已经开始有序排列,而额顶叶及半卵圆中心等外周白质几乎无髓鞘化,排列更疏松,细胞外水更多,这是外周白质 MD 值高而 FA 值低的原因<sup>[6]</sup>。McGraw 等<sup>[13]</sup>的研究发现,在白质纤维疏松排列的额顶叶白质及放射冠区域其 FA 值低于白质纤维紧密排列的胼胝体和内囊后肢;同为白质纤维紧密排列的部位,内囊和胼胝体的白质纤维平行成束、走行方向基本一致,其 FA 值要高于白质纤维呈扇形走行的外囊。这也解释了为何虽然同样是未髓鞘化的结构,但不同区域的 MD 值和 FA 值不同。Chepuri 等<sup>[14]</sup>在阐述胼胝体压部的各向异性程度高于胼胝体膝部的原因时指出,除了白质纤维排列的紧密程度和走行方向外,髓鞘本身渗透性的降低或增厚、轴突半径的改变及胼胝体内限制水分子扩散的某种结构的存在或许也发

挥着重要的作用。

综上所述,MD 值与 FA 值结合,能定量的分析髓鞘化进程,为临床上区分是生理性的髓鞘未形成还是病理性的髓鞘化延迟或脱髓鞘病变提供了有效的途径。

#### 参考文献:

- [1] Engelbrecht V, Rassek M, Preiss S, et al. Age-dependent changes in magnetization transfer contrast of white matter in the pediatric brain[J]. AJNR, 1998, 19(10):1923-1929.
- [2] Van Buchem MA, Steens SC, Vrooman HA, et al. Global estimation of myelination in the developing brain on the basis of magnetization transfer imaging: a preliminary study[J]. AJNR, 2001, 22(4):762-766.
- [3] 沈瑾, 刘含秋, 冯晓源. 婴幼儿脑白质发育的扩散张量磁共振成像[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2007, 13(3):145-147.
- [4] 郭雪梅, 肖江喜, 谢晨, 等. 正常儿童脑组织成分变化——扩散张量成像的研究[J]. 实用放射学杂志, 2003, 19(10):889-892.
- [5] 肖江喜, 郭雪梅, 谢晨, 等. 应用扩散张量成像对正常儿童脑白质发育的初步研究[J]. 中华放射学杂志, 2005, 39(12):1252-1255.
- [6] Provenzale JM, Liang L, DeLong D, et al. Diffusion tensor imaging assessment of brain white matter maturation during the first post-natal year[J]. AJR, 2007, 189(2):476-486.
- [7] Morriss MC, Zimmerman RA, Bilaniuk LT, et al. Changes in brain water diffusion during childhood[J]. Neuroradiology, 1999, 41(12):929-934.
- [8] Forbes KP, Pipe JG, Bird CR. Changes in brain water diffusion during the 1st year of life[J]. Radiology, 2002, 222(2):405-409.
- [9] Neil JJ, Shiran SI, McKinstry RC, et al. Normal brain in human newborns: apparent diffusion coefficient and diffusion anisotropy measured by using diffusion tensor MR imaging[J]. Radiology, 1998, 209(1):57-66.
- [10] Zhang L, Thomas KM, Davidson MC, et al. MR quantitation of volume and diffusion changes in the developing brain[J]. AJNR, 2005, 26(1):45-49.
- [11] Barkovich AJ. Concepts of myelin and myelination in neuroradiology[J]. AJNR, 2000, 21(6):1099-1109.
- [12] Paus T, Collins DL, Evans AC, et al. Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies[J]. Brain Res Bull, 2001, 54(3):255-266.
- [13] McGraw P, Liang L, Provenzale JM. Evaluation of normal age-related changes in anisotropy during infancy and childhood as shown by diffusion tensor imaging[J]. AJR, 2002, 179(6):1515-1522.
- [14] Chepuri NB, Yen YF, Burdette JH, et al. Diffusion anisotropy in the corpus callosum[J]. AJNR, 2002, 23(5):803-808.

(收稿日期:2010-03-24 修回日期:2010-09-29)