

MRI 及¹H-MRS 对新生儿胆红素脑病的诊断研究进展

曹亚先, 张雪林

【中图分类号】R445.2; R722.1 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2011)11-1234-03

胆红素脑病, 原称核黄疸, 是新生儿时期由严重的高胆红素血症导致的中枢神经系统损伤性疾病。磁共振成像及磁共振波谱成像作为一种无创性检查手段, 可以直观地显示胆红素脑病时脑实质破坏的情况及其代谢的改变, 对早期监测脑病的发生及估计预后具有重要意义。现将磁共振技术对新生儿胆红素脑病的诊断研究进展综述如下。

发病机制及临床诊断

新生儿高胆红素血症是导致胆红素脑病的最重要因素。高胆红素血症是指新生儿血清胆红素浓度超过 $205 \mu\text{mol/l}$ 或早产儿大于 $256 \mu\text{mol/l}$ 者, 以间接胆红素升高为主, 是新生儿期常见的临床症状, 其发病率约占住院新生儿的 $30\% \sim 50\%$, 居于首位。胆红素脑病是在多种因素联合作用下, 胆红素透过血脑屏障在脑内沉积所致的中枢神经系统损伤性病变。新生儿期, 脑基底节区神经细胞在生理和生化代谢方面最活跃, 耗氧量及能量需要最大, 为胆红素损伤最易受累的部位。研究证实, 胆红素所诱导的神经毒性涉及到能量代谢的改变、膜功能的变化、膜电位的降低、酶功能的变化、蛋白质和 DNA 合成的抑制、神经递质的摄取与释放、受体功能和特定蛋白质的功能调控。患儿初期表现为嗜睡、拒奶、尖叫、烦躁和抽搐等症状, 重者可导致死亡, 部分幸存者可有手足徐动症、眼球运动障碍、听觉障碍及牙釉质发育不全等, 即所谓的“核黄疸四联征”。

以往, 临床对胆红素脑病的诊断主要依据实验室生化检查及临床表现。一般认为血清总胆红素超过 $342 \mu\text{mol/l}$ 为发生胆红素脑病的危险界值, 但研究证明, 胆红素脑病的发生不仅由血清总胆红素浓度决定, 血中游离胆红素才是胆红素中神经毒性最强的部分。血清胆红素包括未结合胆红素和结合胆红素, 未结合胆红素主要以白蛋白联结胆红素形式存在, 仅有少量以游离胆红素形式存在, 一些高危因素, 如早产、极低体重、缺血缺氧性脑病、脑部水肿和高碳酸血症等均可导致体内游离胆红素的增多。所以, 仅以血清总胆红素的浓度预测胆红素脑病的发生并不严谨。

此外, 在新生儿胆红素脑病的诊疗中, 脑干听觉诱发电位 (brainstem auditory evoked potential, BAEP) 亦为较常规的检查。胆红素沉积于脑干神经细胞, 可引起感觉诱发电位的变化。BAEP 对胆红素的急性毒性作用及病情发展具有较敏感的监测作用, 但引起听力障碍的因素有多种, 故此检查的特异性不够强。

磁共振表现

在第十届核黄疸研讨会上, 斯坦福大学的 Stevenso 首次展

示了 1 例胆红素脑病新生儿脑干和基底节区的磁共振图像, 这组图像显示了新生儿胆红素脑病急性期脑组织的改变。之后, 诸多学者对胆红素脑病的 MRI 及 MRS 表现进行了研究, 并取得了一定成果。

1. 常规 MRI

新生儿磁共振检查的常规序列一般包括横轴面及矢状面 SE T_1 WI, 横轴面 FSE T_2 WI 及 T_2 -FLAIR 成像。目前大多数学者认为胆红素在脑内的沉积以基底节区为主, 而其中又以苍白球的中后部最为敏感^[1], 其原因尚不完全明确。Johnston 等^[2]认为是苍白球区电生理活动及其本身的内在易损性有关。目前, 有诸多国内外学者报道了胆红素脑病急性期于 T_1 WI 上发现双侧苍白球信号增高^[3-7], 且大部分学者认为这一征象为胆红素脑病急性期的特征性表现。但国外有学者报道, 双侧苍白球的 T_1 WI 高信号亦可在正常新生儿中出现^[8], 故国内任国庆等^[9]学者认为仅凭肉眼观察难以确定苍白球信号的高低程度, 其测量了 30 例新生儿 (包括实验组及对照组) 的 T_1 WI 信号强度, 并由此认为苍白球信号增高的临界值。吴武林等^[7]亦曾采用类似方法, 计算出 12 例患儿苍白球与同侧额叶白质区信号强度的差值作为苍白球信号强度的增加值, 并分析其与血清总胆红峰值的相关性, 结论是两者呈正相关。此测量方法避免了图像阅过程中主观因素所起的干扰作用, 是一种较为客观的判断方法。但磁共振图像的信号强度受设备型号、参数设置、检查条件等多种因素影响, 加之个体差异较大, 诊断标准难以统一, 故凭借信号值对胆红素脑病进行诊断是否可行尚需大样本研究。

胆红素脑病急性期于 T_2 WI 上少有异常表现, 但若是病情极重或持续进展则可导致双侧苍白球 T_2 WI 高信号的出现, 且其出现部位与急性期 T_1 WI 高信号一致, 应为胆红素脑病后期胶质增生所致。国内学者汤行录等^[10]报道了 13 例因核黄疸致脑性瘫痪患儿的头颅 MRI, 检查时间为出生后 4~23 个月, 13 例患儿均出现双侧苍白球的 T_2 WI 高信号。国外学者 Okumura 等^[11]报道了 3 例患有胆红素脑病的早产儿, 其初次检查时间为出生后 5~9 个月, 主要 MRI 表现为双侧苍白球 T_2 WI 信号增高。急性期双侧苍白球 T_1 WI 上高信号未必一定转化为 T_2 WI 上的高信号, 但一旦出现一般认为是预后不良的表现, 是导致脑性瘫痪的危险征象。至于 T_2 WI 高信号出现的时间尚无规律可循, Martich-Kiss 等^[12]长期随访的 1 例患儿检查时间分别是出生后 18 天、6 个月和一年, 三次检查均发现 T_2 WI 双侧苍白球呈对称性高信号。国内毛健等^[5]发现的 3 例苍白球 T_2 WI 高信号分别在出生后 5、7 和 12 天, 并且是与 T_1 WI 高信号同时存在的, 此为目前关于 T_2 WI 高信号出现时间最早的报道。不论是国内还是国外的报道, 出现苍白球 T_2 WI 高信号的患儿病情均非常严重, 预后包括死亡、放弃治疗或留有严重的后遗症。

作者单位: 510515 广州, 南方医科大学附属南方医院影像中心

作者简介: 曹亚先 (1983-), 女, 河北安国人, 硕士研究生, 主要从事婴幼儿影像诊断工作。

通讯作者: 张雪林, E-mail: zxlxfyy@163.com

总之,在常规 MRI 上,苍白球的 T_1 WI 高信号是胆红素脑病急性期的特征性表现。 T_2 WI 高信号的出现,是病情极为严重的提示,或为脑组织在大量胆红素作用下短期内出现并与 T_1 WI 高信号并存,或为脑组织在胆红素长期作用下逐渐由 T_1 WI 高信号转变而来。

2. 扩散加权成像及扩散张量成像

扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)及扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)可以对组织中液体质子的扩散行为进行直接检测,通过测量表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)及各向异性分数(fractional anisotropy, FA)可定量测定液体的质子扩散行为。所以对新生儿缺血缺氧性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)引起的细胞毒性水肿及神经纤维损伤, DWI 及 DTI 有较高的检出率。但目前为止尚无胆红素脑病在 DWI 及 DTI 序列上有阳性表现的报道。Govaert 等^[3]认为, DWI 序列不能检测到苍白球的损伤。任国庆等^[9]研究得出,不同血清总胆红素水平的新生儿间,其苍白球 ADC 值及 FA 无统计学差异。张国安等^[13]所观察的 21 例患儿中,亦未见 DWI 上有特殊改变,并认为 DWI 对核黄疸诊断无帮助。也有学者均认为 DWI 序列对鉴别 HIE 及急性期核黄疸有重要意义,在 DWI 上多数 HIE 患儿出现基底节区的异常信号,而急性期胆红素脑病的患儿均表现正常^[5,14]。目前,对此较一致的意见为胆红素选择性沉积在苍白球上以后,主要靶细胞是神经元和胶质细胞,分别表现为凋亡和线粒体功能的改变^[15,16],而凋亡所引起的水分子运动的变化不足以引起 DWI 信号的改变,或其信号改变轻微,不足以辨别。但在大剂量胆红素持续的毒性作用下,神经元就会以坏死为主要表现^[17]。

3. 磁共振波谱

MRS 是利用磁共振化学位移现象来测定组成物质的分子成分的一种检测技术,是目前唯一可测得活体组织代谢物的化学成分和含量的无创性检查方法。当前常用的是氢质子波谱技术(^1H -MRS)。由于 ^1H 在不同化合物中的磁共振频率存在差异,因此他们在 MRS 的波谱线中共振峰的位置也就有所不同,据此可判断化合物的性质,而共振峰的峰高和面积反映了化合物的浓度,因此还可进行定量分析。 ^1H -MRS 常用的定位方法有激励回波成像法和点分辨频谱成像法。测定的代谢物有 N-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)、胆碱(choline, Cho)、肌酸(creatine, Cr)、肌醇(myo-inositol, mI)、乳酸(Lactate, Lac)及谷氨酸和谷氨酰胺(glutamine and glutamate, Glx)。

关于 ^1H -MRS 在胆红素脑病中的应用研究尚处于初级阶段,国内外报道均不多见,且各家结论不甚一致。Oakden 等^[18]用 ^1H -MRS 对 6 例胆红素脑病患儿的脑内代谢物进行测定,结果显示牛磺酸、Glx 及 mI/Cr 均明显升高, Cho/Cr 明显降低。但国内有学者研究得出的结果却是患儿 NAA/Cho 及 NAA/Cr 明显降低^[19]。

NAA 只存在于神经元中,与神经元的成熟有关,被看做神经细胞和轴突生存能力的标志,其波峰位于 2.02 ppm 处,在新生儿期, NAA 峰是仅低于胆碱峰的第二高峰。NAA 的减少不仅提示神经元的缺失或功能的改变,还可能与轴突损伤、突触活动的改变有关。在胆红素毒性作用下,无论神经元的损伤表现为凋亡还是坏死, NAA 作为神经元及轴突生存能力的标志,理论上其波峰都会出现不同程度的降低。

胆碱是磷脂代谢的成分和细胞膜转换的标记,反映细胞的增殖能力,包括磷酸甘油胆碱、磷酸胆碱和磷脂酰胆碱。Cho 峰位于 3.22 ppm 处,是新生儿期波谱中的最高峰。Cho 峰的增高常见于细胞的增殖,如恶性肿瘤,或细胞膜的大量破坏,如脱髓鞘疾病。对于胆红素脑病患者,如果其脑内存在严重的神经元坏死性病变,应同时出现 NAA 峰的降低及 Cho 峰的增高;若患儿的脑损伤仅以细胞的凋亡为主,则 Cho 峰可能无明显变化。

谷氨酸是脑内最主要的兴奋性氨基酸,是星形胶质细胞的标记。谷氨酰胺是一种神经毒素,主要是氨的吸收通路。两者在脑内含量很少,波峰位置相近,位于 2.1~2.55 ppm。

Oakden 等^[18]认为,胆红素脑病患者脑内 Glx 浓度增高的原因是胆红素抑制了胶质细胞对谷氨酸的摄取,从而导致了细胞外间隙 Glx 的累积。

肌酸是新陈代谢的标志物,波峰位于 3.02~3.94 ppm,是 NAA 和 Cho 峰之外的另一高耸波峰。在脑内不同的代谢条件下, Cr 的含量相对最稳定,所以一般将 Cr 峰作为内标准来判断其它波峰的变化。

肌醇只存在于神经胶质细胞中,是神经胶质细胞的标志,波峰位于 3.56~4.06 ppm。 ^1H -MRS 所反映的 mI 水平的改变是由髓鞘磷脂膜成分的改变或其它胶质细胞膜的变化所致,而并不代表细胞结构的破坏或数目的减少^[20]。

乳酸峰位于 1.33~1.35 ppm 处,为双峰,正常脑组织的 MRS 中难以见到,其代表细胞内外物质代谢速率和清除率, Lac 峰升高见于缺氧、缺血、线粒体功能障碍和一些肿瘤。在新生儿缺血缺氧性脑病的诊断中, Lac 峰的表现有着极其重要的鉴别价值。

综上所述, ^1H -MRS 包含了多项物质的代谢信息,在胆红素脑病的诊断中,各代谢物有着不同的参考价值,目前尚无统一标准对此进行规范,故各研究结果的表述方式也不尽相同。加之目前各研究仅限于小样本分析,误差较大,缺乏说服力强的大样本统计,所以 ^1H -MRS 对胆红素脑病诊断的应用价值尚需进一步研究和探讨。

4. 常规 MRI 与 ^1H -MRS 联合应用的价值

通过常规 MRI 的多序列、多平面成像,可较系统地观察新生儿脑组织的形态发育及受损情况。但一般情况下,机体组织代谢的异常要早于结构的改变,在病变组织发生形态学改变之前,其内部的代谢情况已存在异常。有研究证明,在临床认为相对安全的胆红素浓度范围内,虽然没有出现核黄疸的临床症状,但脑干诱发电位已出现异常,表明胆红素已对脑功能造成损害^[21]。 ^1H -MRS 以其在分子水平上的优势,可更早发现神经元及轴突的代谢异常或功能障碍,从而弥补常规 MRI 仅提供解剖学信息的不足。对于胆红素脑病急性期脑组织的损伤, ^1H -MRS 较常规 MRI 更敏感,在损伤早期即可发现病变^[22]。因此,将常规 MRI 与 ^1H -MRS 相结合,可以更及时、更全面地检测脑组织的受损情况,从而指导临床的及时干预和治疗。

磁共振技术作为一种无创性检查手段,对新生儿胆红素脑病的诊断具有重要的辅助作用。尤其是磁共振常规序列及磁共振波谱的联合应用,可以早期监测脑组织损伤及代谢情况的改变,指导临床治疗并对患儿的预后情况作出评估。但由于该疾病的特殊性及新生儿检查过程中的难控性,使得目前的研究

仅限于小样本统计,且各研究结论不完全一致。在今后的探索中,若能扩大研究范围,提高观察指标的一致性及实验的可重复性,相信定能有较大突破。

参考文献:

- [1] Yokochi K. Magnetic resonance imaging in children with kernicterus [J]. Acta Paediatr, 1995, 84(8): 937-939.
- [2] Johnston MV, Hoon AH. Possible mechanisms in infants for selective basal ganglia damage from asphyxia, kernicterus, or mitochondrial encephalopathies [J]. J Child Neurol, 2000, 15(9): 588-591.
- [3] Paul G, Maarten L, Renate S, et al. Changes in globus pallidus with (Pre) term kernicterus [J]. Pediatrics, 2003, 112(6): 1256-1263.
- [4] Coskun A, Yikilmaz A, Kumandas S, et al. Hyperintense globus pallidus on T₁-weighted MR imaging in acute kernicterus: is it common or rare? [J]. Eur Radiol, 2005, 15(6): 1263-1267.
- [5] 毛健, 富建华, 陈丽英, 等. 重度高胆红素血症新生儿苍白球磁共振成像特征及其临床意义 [J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(1): 24-29.
- [6] Gkoltsiou K, Tzoufi M, Tzoufi M, et al. Serial brain MRI and ultrasound findings: relation to gestational age, bilirubin level, neonatal neurologic status and neurologic status and neurodevelopmental outcome in infants at risk of kernicterus [J]. Early Hum Devel, 2008, 84(6): 829-838.
- [7] 吴武林, 王小宜, 张平, 等. 新生儿胆红素脑病 MRI 特征的研究 [J]. 中华放射学杂志, 2008, 42(9): 945-948.
- [8] James Barkovich. MR of the normal neonatal brain: assessment of deep structures [J]. AJNR, 1998, 19(9): 1397-1403.
- [9] 任国庆, 康笑水, 郑金勇, 等. MRI 在新生儿胆红素脑病中的应用价值 [J]. 山东大学学报, 2010, 48(2): 91-93.
- [10] 汤行录, 陈翔, 陈伟, 等. 慢性核黄疸所致脑性瘫痪的磁共振成像特征及临床意义 [J]. 中国康复理论与实践, 2009, 15(4): 357-359.
- [11] Okumura A, Hayakawa F, Maruyama K, et al. Single photon emission computed tomography and serial MRI in preterm infants with kernicterus [J]. Brain & Development, 2006, 8(2): 348-352.

- [12] Martich-Kriss V, Koliass SS, Ball WS. MR findings in kernicterus [J]. AJNR, 1995, 16(Suppl 4): S819-S821.
- [13] 张国安, 安瑞馥, 王亦强. MRI 在新生儿黄疸诊断中的应用 [J]. 中外健康文摘, 2009, 18(6): 47-50.
- [14] Liao WH, Wang XY, Wu WL, et al. Differentiation of hypoxic-ischemic encephalopathy and acute bilirubin encephalopathy with magnetic resonance imaging in neonates [J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2009, 11(3): 181-184.
- [15] Silva SM, Rodrigues CMP, Brites D. Rat cultured neuronal and glial cells respond differently to toxicity of unconjugated bilirubin [J]. Pediatr Res, 2002, 51(4): 535-541.
- [16] Rodrigues CMP, Solo S, Brites D. Bilirubin induces apoptosis via the mitochondrial pathway in developing rat brain neurons [J]. Hepatology, 2002, 35(5): 1186-1195.
- [17] Hanko E, Hansen TWR, A mass R, et al. Bilirubin induces apoptosis and necrosis in human NT2-N Nerve cells [J]. Pediatr Res, 2005, 57(2): 179-184.
- [18] Oakden WK, Aiden M, Moore, et al. ¹H MRS spectroscopic characteristics of kernicterus: a possible metabolic signature [J]. AJNR, 2005, 26(6): 1571-1574.
- [19] Wang X, Wu W, Hou BL, et al. Studing neonatal bilirubin encephalopathy with conventional MRI, MRS and DWI [J]. Neuro-radiol, 2008, 50(10): 885-893.
- [20] Bachelard H. Magnetic resonance spectroscopy and imaging in neurochemistry [M]. New York: Plenum Press, 1997. 346-359.
- [21] 吴瑞萍, 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学(上册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995. 474-475.
- [22] Negesh V, Tsien CI, Chenevert TL, et al. Radiation-induced changes in normal-appearing white matter in patients with cerebral tumors: a diffusion tensor imaging study [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 70(4): 1002-1010.

(收稿日期: 2010-08-25)

GE Signa 3.0T MRI 故障分析

· 经验介绍 ·

朱小飞

【中图分类号】R445.2 【文献标识码】D 【文章编号】1000-0313(2011)11-1236-01

故障现象:间歇性自动预扫描失败, 扫描停止。查看 view log 发现报错如下: Auto Prescan failed, possible data acquisition error. Try again or use manual prescan。

故障分析:根据故障现象, 采取了以下步骤。当磁体室屏蔽门打开时, 自动预扫描时而失败, 时而正常。当门关上时, 自动预扫描也时而正常, 时而失败。

采用手动预扫描, 不论门打开或关闭时, 在磁共振中心频率处, 信号不时会受到噪声的干扰。与正常情况下相比, 在磁共振中心频率处信号明显受到抑制。

做系统自身的噪声相关 SPT 和 EPI-WP 检测, 均通过测试, 说明噪声不由系统本身引起。

当磁体室屏蔽门关闭时, 用 4 通道的示波器检测磁体室内是否存在噪声, 能发现持续的噪声信号, 说明磁共振屏蔽门不能屏蔽外界的噪声信号。

断开用于接收磁共振信号的 UTNS 天线, 在任何情况下扫描正常。由于 UTNS 能接收的信号频率为 8~128 Hz, 因此它能接收超过 3.0T 磁共振工作频率的信号, 所以当 UTNS 天线接收到的噪声频率在磁共振工作频率之外时, 能抑制磁共振正常信号。

故障处理:通过以上分析, 可以得出结论, 故障现象由外部噪声干扰所致, 而屏蔽门不能屏蔽外界的噪声信号。通过对磁共振屏蔽门进行检修, 经过相关处理, 使其能屏蔽磁共振工作频率以外的噪声信号, 扫描恢复正常。

(收稿日期: 2011-06-16)

作者单位: 710038 西安, 第四军医大学唐都医院放射科磁共振室
作者简介: 朱小飞 (1986—), 男, 四川眉山人, 助理工程师, 主要从事磁共振扫描技术研究和设备维护工作。