

急性 CO 中毒与正常人海马体¹H-MRS 对照研究

周玉荣, 蒋涛, 高敏, 蒋珊珊

【摘要】 目的:采用氢质子磁共振波谱成像(¹H-MRS)测量急性一氧化碳中毒(ACOP)患者与正常人海马区代谢物浓度(氮-乙酰天门冬氨酸 NAA、胆碱 Cho 和肌酸 Cr)并比较两组的差异。**方法:**所有受试者分为两组, ACOP 组 56 例, 平均年龄(48.9±10.9)岁;对照组 27 例, 平均年龄(49.2±12.5)岁。所有病例均行两侧海马区 MRS 检查, 记录两侧海马区 NAA/Cr、Cho/Cr 值, 采用两个独立样本 *t* 检验比较对照组及 ACOP 组海马体部代谢物比值的差异。**结果:**ACOP 组 NAA/Cr 值为 1.014±0.683, 对照组 NAA/Cr 值为 1.697±0.711, 差异有统计学意义($P=0.000$)。ACOP 组 Cho/Cr 值为 1.181±0.389, 对照组 Cho/Cr 值为 1.148±0.367, 差异无统计学意义($P=0.602$)。**结论:**采用¹H-MRS 可以准确反映 ACOP 患者海马区代谢物差异, 为评估病情的严重性与早期诊断提供影像学支持。

【关键词】 一氧化碳中毒; 海马; 磁共振波谱成像

【中图分类号】 R445.2; R595.1; R827.176 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)11-1038-03

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.11.004

Comparison study of ¹H-MRS in hippocampus of healthy people and patients with acute carbon monoxide poisoning ZHOU Yu-rong, JIANG Tao, GAO Min, et al. Department of Radiology, Civil Aviation General Hospital, Beijing 100123, China

【Abstract】 Objective: Using ¹H-MRS to measure the metabolism values (NAA, Cho, Cr) in hippocampus of patients with acute carbon monoxide poisoning (ACOP) and healthy people, and to compare the differences between the two groups. **Methods:** All subjects were divided into ACOP group (56 cases) with the mean age as (48.9±10.9)y and control group (27 cases) with the mean age as (49.2±12.5)y. ¹H-MRS of bilateral hippocampus was performed. The NAA/Cr and Cho/Cr values of bilateral hippocampus were recorded. Independent sample *t* test was used to compare the differences between ACOP group and control group. **Results:** The NAA/Cr value of ACOP group and control group was 1.014±0.68 and 1.697±0.711, respectively, with significant statistic difference ($P=0.000$). The Cho/Cr value of ACOP group and control group was 1.181±0.389 and 1.148±0.367, respectively, with no statistic difference ($P=0.602$). **Conclusion:** ¹H-MRS could precisely reflect the metabolic changes in hippocampus of patients with ACOP and healthy people, which can provide support by imaging clinically for the evaluation of the seriousness and early diagnosis in patients with acute carbon monoxide poisoning.

【Key words】 Carbon monoxide poisoning; Hippocampus; Magnetic resonance spectroscopy

急性一氧化碳中毒(acute carbon monoxide poisoning, ACOP)是生产、生活中常见的窒息性中毒,可引起严重的脑和心肌损害。脑组织对缺氧最为敏感,海马是学习记忆的重要脑功能区,也是调节应激反应并受应激反应影响的脑结构之一,对缺血缺氧耐受力低,极易受到损伤,且受损程度直接影响患者的预后。ACOP 患者均有昏迷史,一氧化碳(CO)与血红蛋白的高亲和力使脑组织长期处于严重缺氧状态,导致海马细胞启动凋亡程序及发生坏死,随时间进展出现了智力、记忆力、计算力、空间定位力下降等。CO 中毒急性期海马体部 MRS 研究较少,本研究通过对比病例组及对照组海马体部代谢物浓度差异,探讨该病的早期诊断和治疗。

材料与方法

1. 研究对象

搜集 2010—2012 年的 56 例 ACOP 患者的病例资料,男 32 例,女 24 例,平均年龄(48.9±10.9)岁,所有患者符合《职业性急性 CO 中毒诊断标准》(GBZ23—2002)诊断标准,均有明确 CO 中毒史及昏迷史,昏迷时间 30 min~48 h,血碳氧血红蛋白 3%~48%,血碳氧血红蛋白水平均低于 50%,符合《职业性急性 CO 中毒诊断标准》(GBZ23—2002)轻至中度中毒的诊断标准。由于 CO 中毒患者脱离缺氧环境后,缺氧得到一定程度缓解,COHb 水平有所变化,部分患者于基层医院或救护车进行加碱法检测,部分患者于院内应用分光镜法测定 COHb,所得 COHb 水平均低于 50%。本组患者 CT 未见明显异常密度灶。MRI 发现侧脑室旁白质及苍白球出现对称性长 T₁ 长 T₂ 信号、大脑白质脱髓鞘,未发现海马灰质萎缩。患者于中

作者单位:100123 北京,民航总医院放射科(周玉荣、高敏、蒋珊珊);100020 北京,首都医科大学附属北京朝阳医院放射科(蒋涛)

作者简介:周玉荣(1976—),女,河北衡水人,硕士,主治医师,主要从事 CO 中毒影像学研究。

通讯作者:蒋涛, E-mail: jiangt8166@hotmail.com

毒后 30 d 内进行 MRS 检查。ACOP 组临床病例资料由高压氧科提供,ACOP 组临床诊断均由两名中级以上职称医师与一名副高以上职称医师共同确诊。

同期对照组纳入条件:所有的受试者均没有心理和神经病史,均无药物和酒精成瘾史,无镇静剂使用史,经临床及常规头颅 MRI 检查确定为健康者作为检查对象,共 27 名,男 15 例,女 12 例,平均年龄(49.2±12.5)岁。所有检查方案均告知志愿者并签署知情同意书,并经过伦理委员会通过。

2. 数据采集

采用 Siemens 3.0T 超导型磁共振仪,使用标准环形极化头线圈。常规扫描:横轴面 T₁ FLAIR (TR 2000 ms, TE 9.2 ms), T₂ FLAIR (TR 8750 ms, TE 86 ms), 冠状面 FSE T₂ WI (TR 4500 ms, TE 93 ms), 层厚 5.0 mm, 间距 0 mm。¹H-MRS: ①全脑的矢状面 3D-磁化准备快速梯度回波 (magnetization prepared rapid gradient echo, MPRGE) T₁ WI, TR 1900 ms, TE 3.51 ms, 反转时间 (TI) 900 ms, 矩阵 374×512, 层厚 0.9 mm。②利用矢状面 3D-T₁ WI 全脑扫描图像双侧分别重建平行于海马长轴的斜轴面、垂直于海马长轴的斜冠状面及 3D-T₁ WI 中海马体部矢状面层面,作为 MRS 扫描的三轴定位图像。③局部匀场后,采用点解析波谱序列采集波谱,单体素分辨自旋回波序列 2D-¹H-MRS 的点解析波谱法,测量参数 TR 2000 ms, TE 135 ms, 激励 144 次,采集次数 128 次。激励次数 2, 视野 160 mm×160 mm, 兴趣区 (ROI) 包括单侧海马体部,采用椭圆形 K 空间采集,32×32 相位编码。体素大小 20 mm×12 mm×10 mm。于三轴定位图将 ROI 放置于海马体部层面,尽量避开侧脑室及脑池及脑沟内脑脊液,手动增加 6 条饱和带。一次采集完成,单侧扫描时间 260 s。

3. 数据分析

获得波谱后进行基线校正和相位校正,用 Siemens 波谱分析软件完成 MRS 原始数据的后处理,分别获得双侧海马体部¹H-MRS 曲线,软件对谱线自动进行频率位移校正、相位校正、基线校正,以及氮-乙酰天门冬氨酸 (N-acetylaspartate, NAA) 2.02 ppm、肌酸 (creatine, Cr) 3.04 ppm、胆碱 (choline, Cho) 3.23 ppm 的谱峰匹配,测定各物质峰下面积积分。本研究把 Cr 作为内参照物,以观察其他代谢物浓度的变化,进行相对定量分析,计算 NAA/Cr、Cho/Cr 值。笔者此前曾对患者及对照组两侧海马代谢物比值差异进行统计学分析,发现两侧海马 NAA/Cr、Cho/Cr 差异无统计学意义,因此本研究将 ACOP 组及对照组两侧海马代谢物数据合并分析。

4. 统计学分析

采用 SPSS 16.0 进行统计学分析,对照组及 ACOP 组海马体部代谢物比值采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用两个独立样本 *t* 检验比较对照组与 ACOP 组海马体部代谢物比值的差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

所有对照组配合良好,ACOP 组所有病例均顺利完成磁共振常规检查和磁共振波谱检查,经后处理获得满意的波谱曲线及双侧海马体部的多种代谢产物比值。本研究 ACOP 组患者 CT 图像显示侧脑室旁白质及额叶白质密度减低,FLAIR 序列呈对称分布的高信号, T₁ 呈低信号。部分患者 (6 例) 苍白球 T₂ 信号增高, T₁ 信号减低。

ACOP 组的海马代谢物 NAA/Cr 值较对照组降低,差异有统计学意义 ($P = 0.000$), ACOP 组 Cho/Cr 值较对照组升高,差异无统计学意义 ($P = 0.602$), 见图 1~2 和表 1。

表 1 ACOP 组与对照组 NAA/Cr、Cho/Cr 值比较

参数	ACOP 组	对照组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
NAA/Cr	1.014±0.683	1.697±0.711	5.959	0.000
Cho/Cr	1.148±0.367	1.181±0.389	-0.523	0.602

讨 论

Kawashima 等^[1]认为,ACOP 患者行 MRI 检查,尤其是功能 MRI 检查,可以根据脑部表现预测迟发性脑病的发生。¹H-MRS 能无损伤地测定活体组织代谢物的相对或绝对含量以及动力学特征。在不破坏被检查组织的前提下,将影像学检查深入到生物化学、甚至是基因水平,有“虚拟活检”之称^[2]。Kondziella 等^[3]发现重症 CO 中毒患者 Cho/Cr 值升高、NAA/Cr 值降低。病理研究报道在受损的大脑皮层、海马、纹状体内发现有凋亡的参与,并可能进一步导致迟发性脑病。赵林岩等^[4]发现 CO 中毒迟发性脑病小鼠海马区血红素加氧酶 (HO-1) 蛋白表达明显增高,凋亡细胞明显增多,且与 HO-1 的表达变化一致。HO-1 表达增高可能参与了 CO 中毒所致脑损伤的发病机制。NAA 降低意味着患者在 CO 中毒急性期内即发生了海马神经元细胞的损伤^[3],而 Cho 升高与广泛的神经轴索脱髓鞘以及其诱发的神经元合成胆碱功能代偿性增加有关^[5],通过 NAA/Cr 值下降及 CHO/Cr 值升高的幅度笔者可以间接推断海马神经元损伤的程度。高敏等^[6]发现波谱代谢信号测定对于海马区细胞丢失情况与 MRI 相比,无论定性还是定量,都有更高的敏感性,为评估病情的严重性及早期诊断并预防迟发性脑病的发生提供理论支持。薛莉等^[7]发现海马神经细胞的变

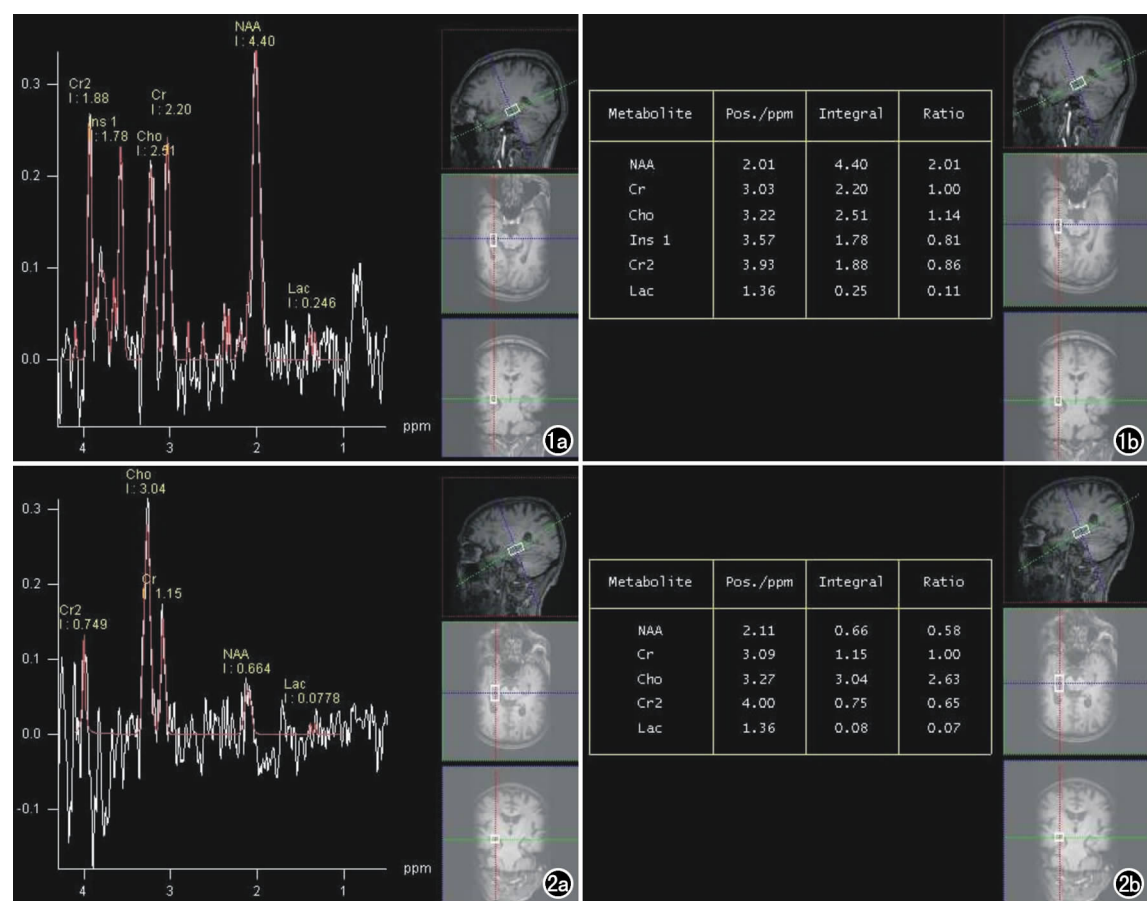


图 1 a) 对照组海马波谱曲线; b) 对照组海马波谱 NAA/Cr、Cho/Cr 数值。
图 2 a) ACOP 组海马波谱曲线; b) ACOP 组海马波谱 NAA/Cr、Cho/Cr 数值。

化在 CA3 区对急性 CO 中毒敏感性高于 CA1 及 CA2 区,并随时间(1、3、7、14、21d)凋亡程度加重。

目前国内外诸多文献报道 MRS 分析技术用于检查 CO 中毒迟发性脑病的脑组织代谢物变化,但海马区域代谢物研究较少;本研究 ACOP 组常规 CT 海马区未见明显异常密度,常规 MRI 的 DWI 及 T₂WI 海马区未见明显异常信号。功能 MRI 检查发现¹H-MRS 海马体部(CA3 区)代谢物 NAA/Cr 显著降低,Cho/Cr 有所升高,但差异无统计学意义。本研究与既往文献有些差异,考虑可能与患者中毒程度为轻-中度及年龄跨度大、样本数较少有关。今后笔者将进一步加大数据量,再次总结数据,完善 MRS 时间变化轴,研究变化规律与预后的相关关系。

总之,¹H-MRS 等功能成像手段为认识缺氧性脑病的病理生理演变提供了有利的手段^[8]。与其他检测脑组织代谢状况的方法相比,有着无创、快捷等较大的优势。常规 MRI 显示正常时,MRS 及 DTI 即可发现白质损伤早期的细微病理病变,并预知临床预后,验证和指导临床治疗^[9]。本研究不足之处在于未成功追踪这组患者的预后情况,部分昏迷时间较长,年龄较大患者出现迟发性脑病,部分患者依从性较差,未采集完善后续数据,需在以后的研究中进一步改进。

参考文献:

[1] Kawashima T, Okashiro M, Ishii N, et al. Can magnetic resonance imaging of the brain in the acute phase of carbon monoxide intoxication forecast delayed encephalopathy [J]. Chudoku Kenkyu, 2007, 20(2): 117-124.

[2] 李坤成. 磁共振波谱在中枢神经系统疾病中的应用价值[J]. 中国临床康复, 2004, 8(4): 722-723.

[3] Kgondziella D, Danielsen ER, Hanson K, et al. MR spectroscopy of gray and white matter in carbon monoxide poisoning[J]. J Neurol, 2009, 256(6): 970-979.

[4] 赵林岩, 李芳, 王苏平, 等. 一氧化碳中毒迟发性脑病小鼠脑 HO-1 表达变化及其与细胞凋亡的关系[J]. 中国临床解剖学杂志, 2014, 32(6): 711-713.

[5] 倪俊, 王建国, 李舜伟. 质子磁共振波谱在神经系统疾病中的应用[J]. 北京医学, 2004, 26(2): 134-136.

[6] 高敏, 邱传亚, 周玉荣, 等. 海马波谱在急性一氧化碳中毒及迟发性脑病中的应用[J]. 临床放射学杂志, 2013, 32(6): 770-774.

[7] 薛莉, 李金声, 李娅, 等. HBO 治疗对急性 CO 中毒后海马不同分区神经细胞凋亡的作用研究[J]. 现代生物医学进展, 2015, 12(15): 2245-2250.

[8] 王静. 急性一氧化碳中毒后迟发性脑病的 MRI 研究进展[J]. 医学影像学杂志, 2011, 21(4): 616-618.

[9] 蒋珊珊, 蒋涛. 急性一氧化碳中毒后迟发性脑病的磁共振波谱及弥散张量成像表现[J]. 医学综述, 2010, 16: 2502-2504.

(收稿日期: 2016-03-16)