

新生儿胆红素脑病早期诊断 MRI 研究

于金红, 苗延巍

【摘要】 暴露于高水平胆红素下可致四肢运动障碍和脑瘫甚至死亡,然而目前对新生儿胆红素脑病(neonatal bilirubin encephalopathy, NBE)早期诊断尚缺乏特异性指标。近年来,诸多学者利用多模态 MRI 及影像组学开展大量研究,试图为 NBE 的早期诊断和监测提供新的影像学标志。

【关键词】 婴儿, 新生; 核黄疸; 磁共振成像

【中图分类号】 R195.1; R742.89; R445.2 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2022)06-0778-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.06.019

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



新生儿胆红素脑病(neonatal bilirubin encephalopathy, NBE)是新生儿期常见的临床疾病,新生儿出生以后体内胆红素水平明显升高,尤其是未结合胆红素(unconjugated bilirubin, UCB)通过不完整血脑屏障进入颅内而引发的中枢神经系统功能损伤。患儿日后可能会出现脑瘫、智力低下、语言发育迟缓,听力下降及运动系统异常等表现,甚至危及生命。据统计,近年来我国胆红素脑病的发病率未见下降趋势^[1]。

急性胆红素脑病(acute bilirubin encephalopathy, ABE)一般指 7d 内胆红素神经毒性引发脑组织的急性损害。慢性胆红素脑病即核黄疸,是胆红素毒性所致慢性、永久性脑损伤,而早期的 ABE 具有可逆性,发病早期若及时发现并得到有效治疗可有效预防核黄疸的发生,改善预后^[2],因此早期准确诊断 ABE 具有重要的临床价值。本文主要从高胆红素脑损害的发生、发展及 MRI 技术对 ABE 相关研究的现状予以阐述。

ABE 的发病机制及临床诊断

新生儿高胆红素血症(hyperbilirubinemia, HB)是胆红素生产与代谢变化之间相互作用的生理状况,几乎所有的新生儿都会出现,但大多数一周内症状消失、预后良好而不留后遗症,众所周知这是人们所熟知的生理性黄疸,而小部分新生儿会出现病理性黄疸,特别是存在白蛋白结合能力或亲和力下降、酸中毒、早产、围生期窒息、溶血等高危因素时,UCB 的神经毒性会明显加重脑损伤而发生 ABE。游离的 UCB 进入脑内选择性沉积在脑干神经核及基底神经核团,包括苍

白球、底丘脑、海马、黑质、小脑及脑干等部位,尤其苍白球后部受损最为严重^[3-5]。目前胆红素毒性导致脑组织损伤的潜在发病机制不明确,推测可能胆红素干扰线粒体能量代谢、影响神经通路、离子通道、神经细胞膜功能与电位、神经突触传递,造成神经纤维即髓鞘的损伤,严重的可以引起神经元细胞凋亡^[3,6-8]。目前,临床实践中多以监测血清总胆红素(total serum bilirubin, TSB)浓度、总胆红素/白蛋白(B/A)比值、脑干听觉诱发电位等辅助手段来监测 NBE 的发生、发展及危险程度^[9,10],但敏感性及特异性较低。

MRI 技术对 ABE 诊断研究

由于磁共振固有的特点,近年来, MRI 已成为新生儿中枢神经系统首选的检查手段,国内外诸多学者运用常规 MRI 及功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)对 ABE 开展不少研究工作,不仅可以评估 ABE 脑损伤的程度及代谢的情况,同时还可以早期监测 ABE 的发生。

1. MRI 常规序列(T₁WI 及 T₂WI)

目前,研究表明^[11-13] T₁WI 上双侧苍白球信号对称性增高是 ABE 特征性影像表现,但易与新生儿髓鞘化的基底节 T₁WI 高信号混淆^[14],而且苍白球信号升高可能存在瞬时性、可变性^[15],一般 7~21 d 苍白球高信号可能会消失,所以肉眼主观判定信号升高可出现假阳性、缺乏客观性及准确性。因此,对于如何量化评估苍白球信号强度尤为关键。任国庆等^[16]通过测量新生儿苍白球的信号强度认为苍白球的 T₁WI 信号值超过 1155±63,则提示苍白球信号强度升高。闫瑞芳^[17]最近研究发现苍白球在 T₁WI 上信号强度是存在不同程度的升高,但在 T₂WI 及弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)图像上未见信号升高,苍白球的 T₁WI 下限信号强度值为 799,超过此值则

作者单位:116011 辽宁,大连医科大学附属第一医院放射科(于金红,苗延巍);大连市妇女儿童医疗中心(集团)放射科(于金红)

作者简介:于金红(1981—),女,辽宁大连人,硕士在读,副主任医师,主要从事妇儿和胎儿 MR 影像诊断。

通讯作者:苗延巍, ywmiao716@163.com

认为信号增高,提示脑组织可能发生损伤。但直接测量苍白球 T_1 WI 信号强度可能受不同机器、采集参数差异影响其测量准确性。近年来国内多名学者选择苍白球与壳核(G/P) T_1 WI 信号强度比值作为参考。易名岗等^[18]通过对 85 例 ABE 患儿 G/P 的研究认为 G/P 值 >1.29 可作为苍白球受损严重的参考标准。赖伟等^[19]认为 $G/P \geq 1.160$ 时需警惕发生 ABE。刘刚等^[20]认为 T_1 WI 信号值 >628 或 G/P 值 >1.38 考虑 ABE。而孟晓丽等^[21]发现 T_1 WI 上苍白球与背侧丘脑的信号强度比值超过 1.56 时,需警惕 NBE 的发生。康志雷等^[22]对 27 例 ABE 患儿与 73 例非 ABE 黄疸患儿进行研究发现 ABE 患儿苍白球与侧脑室脑脊液 T_1 WI 信号强度比值明显低于非 ABE 患儿。 T_2 WI 尽管没有 T_1 WI 于苍白球区域有其“经典”的影像表现,但 T_2 WI 的苍白球信号升高对评价患儿预后有一定价值,研究表明^[23]如果 T_1 WI 上双侧苍白球高信号转化为 T_2 WI 序列上明显对称高信号,则提示发生核黄疸,预后不良。

2. 弥散加权成像(DWI)

DWI 是目前临床工作中应用最广、最基本的功能 MRI 成像技术之一,它可以通过水分子在不同组织内的布朗运动(即扩散)来反映组织间的微小变化,DWI 对于细胞毒性水肿较敏感,常通过表观扩散系数表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值来反应水分子的扩散速率,DWI 在缺血缺氧脑病及脑损伤等疾病中应用广泛,而近年来利用 DWI 对 ABE 的研究并不少见,学者研究^[24,25]显示 ABE 时 DWI 未见阳性信号改变,认为 DWI 对判定 ABE 的发生没有意义。Cere 等^[26]研究显示亚急性期苍白球临近周围脑组织 ADC 值有增高,且 ADC 值与胆红素水平相关。Wisnowski 等^[27]也报道弥散受限可能发生在大脑其它区域,包括背侧丘脑腹 外侧核、海马、黑质、脑桥核、小脑齿状核。而最近发现 1 例 ABE 患儿大脑、中脑、脑干及小脑 DWI 信号升高,推测胆红素神经毒性可能按特定的神经通路对颅脑作用^[28]。

3. 磁共振波谱学(MRS)

磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是利用化学位移现象来检测活体内代谢和化学含量的唯一无创的检查技术,最常用的是¹H-MRS,能够检测到包括胆碱(choline, Cho)、N-乙酰天冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)、肌酸(creatine, Cr)、乳酸(lactate, Lac)、肌醇(myoinositol, mI)及谷氨酸和谷氨酰胺(glutamine and glutamate, Glx)等小分子代谢产物。目前研究者利用 MRS 对 ABE 的研究较多、可能样本量小其结果不一。

新生儿的 Cho 峰为最高峰,NAA 峰低于 Cho 峰,

但随着中枢神经细胞日趋成熟,NAA 峰将最终超过 Cho 峰成为最高的波峰。诸多研究^[29-31]显示通过对 ABE 及日后可能发展 NBE 的严重高胆红素血症新生儿的基底神经节核团临近区域进行检测,发现 NAA/Cho、NAA/Cr 降低,而 Lac/NAA 值升高。李俊^[32]发现 ABE 发生时 NAA/Cr、Cho/Cr、 α -Glx/Cr、 β 、 γ -Glx/Cr 各代谢产物比值有所增高。闫瑞芳^[33]认为 NAA/Cr、Cho/Cr、Cho/NAA 差异无统计学意义,但新生儿高胆红素血症病例组 mI/Cr、Glx/Cr 值升高。而张捷宇等^[34]发现 ABE 患儿的苍白球核团 NAA/Cr 明显低于非 ABE 黄疸患儿,Glx/Cr 高于非 ABE 黄疸患儿。最新研究对 40 例 ABE 患儿与 40 例健康儿童进行对比^[35]发现 MRS 中 Lac/Cr、Cho/Cr、NAA/Cr 正常,mI/Cr、Glx/Cr 相对较高,此研究结果存在显著性差异的参数与闫瑞芳研究结果一致。

4. 扩散张量成像(DTI)及扩散峰度成像(DKI)

扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是基于传统的 DWI 的新技术,可反应水分子的各项异性,常用各项异性分数(fraction anisotropy, FA)表示组织中水分子扩散的各项异性成分占有扩散的比值,DCav 为平均扩散速率,比 ADC 值更能反应组织在所有方向上的扩散速率,而扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)又是 DTI 成像技术的扩展,基于非高斯分布模型以更真实反应人体组织微结构变化的 MRI 技术。

闫瑞芳^[17]利用 DTI 对 ABE 齿状核-丘脑-皮层通路的研究发现 ABE 的 UCB 神经毒素对脑组织作用可能沿着特定的神经传导通路延伸,与 Wisnowski^[28]提出的皮层-脑桥-小脑-皮层的传导通路大部分相同,但 35 例高胆红素患儿分组后的苍白球 FA 值组间未见显著差异,而 ADC 及 FA 在内囊后肢存有变化,但受研究对象日龄偏大、样本小等因素影响结果存在异议。杨独娇等^[36]对 91 例胆红素升高的患儿进行研究,首先依据 TSB 水平进行分组,认为不同程度高胆红素血症新生儿苍白球、小脑中脚、内囊后肢 FA 值存在显著差异,且 $TSB > 342 \mu\text{mol/L}$ 的高胆红素血症新生儿,FA 值的明显异常可能作为早期监测高胆红素血症脑功能损害的指标。近期徐凯^[37]发现 ABE 时 DKI 成像中扩散峰值(mean kurtosis, MK)、FA 值降低,同时发现苍白球/脑脊液信号强度比值与 ABE 的严重程度强正相关性。

5. T_1 -mapping 成像

T_1 -mapping 成像采用 6(8)个不同反转时间的反转恢复快速自旋回波(IR-FSE)序列,取其平均值得到量化 T_1 图来获得纵向弛豫时间 T_1 值,主要用于心脏磁共振中。仪晓立等^[38]通过对 ABE 组、HB 组及对

照组的双侧苍白球 T1 值进行测量并进行组间比较,发现当 T1 值低于 650 ms 时提示可能发生 ABE。丁玲等^[39]测量 13 例轻度 HB 患儿及 17 例健康新生儿的双侧苍白球的 T1 值,对比分析发现两组间 T1 值存在显著性差异。上述结果也提示 T1 值可作为早期诊断 ABE 的重要参考指标。

6. 静息态 fMRI

静息态功能磁共振成像(resting-state functional MRI, rs-fMRI)是在没有外界刺激状态下的大脑活动,即使在“静息状态”下神经元活动仍非常活跃、进行着各种生理活动,同时伴有血流状态的改变,基于这一特点,李晓燕等^[40]发现 ABE 时存在多个异常增强、减弱脑区,包括颞叶、中央前回、额极、枕叶、顶叶、小脑等,且与临床表现的定位有一定相关性,再一次证明了过高的胆红素可引起相应脑区的功能发生改变。虽然目前利用该项技术对 ABE 的研究很少,但为日后继续进一步研究奠定了基础。

7. 磁敏感加权成像(SWI)

磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)是以 T_2^* 序列为基础发展而来的 MR 技术可显示不同磁敏感差别,对微出血非常敏感并广泛应用于临床工作中,目前国内学者闫瑞芳^[17]利用 SWI 序列通过对 35 例 HB 患儿进行研究发现 SWI 均未见异常信号,仅在 T_1 WI 序列上发现 3 例点状高信号而 SWI 呈等信号,最终经分析认为是局灶性脑白质损伤,是一种可逆性脑损伤。而最新应用三维重 T_2 加权血管成像(three dimensions T_2^* weighted angiography, 3D SWAN)对 75 例高胆红素血症患儿的研究^[41]发现该组患儿脑内微出血数量明显高于健康对照组,提示胆红素升高患儿易伴发脑内微出血。

8. 影像组学(Radiomics)

影像组学(Radiomics)自 2012 年荷兰学者 Philippe Lambin 首次提出以来,基于它可以高通量从标准图像中提取大量肉眼无法识别的影像特征并进行数据挖掘,不依赖于影像医师的专业技能、临床经验和主观因素,因此大大提高诊断的准确性,在疾病的临床决策和技术支持中有效改善了诊断、预后和疗效,目前影像组学在肿瘤领域研究已成为热点。查阅国内外关于 ABE 影像组学的研究目前极少见, Liu 等^[42]研究 32 例 ABE 新生儿与 29 例健康对照组,筛选 12 个高效能影像组学特征,并且发现决策树的分类性能最佳,最大 AUC 高达 0.946,预示影像组学在 ABE 早期预测具有潜在应用前景。

小结与展望

综上所述,随着 MRI 技术的飞速发展及对 ABE

认识的不断提高,越来越多的人关注 ABE,应用先进 MRI 技术对 ABE 的早期诊断已做了大量工作,取得了巨大的成果,尤其应用 fMRI 及影像组学分析在早期评估 ABE 前景不可限量,不仅可以进行数字化、还可以利用 MRS、静息态 fMRI 等无创 MR 技术监测 ABE 发生时的代谢物、了解病理生理过程及“静息状态下”的大脑活动等等,为临床评估 ABE 的发生、发展及预后提供更多有价值的信息。但是,目前大多数研究受诸多因素影响研究结果不一致,或由于样本量小、选取对象差异其准确性存在争议,尚未在临床实践中得到广泛应用。

参考文献:

- [1] 中国新生儿胆红素脑病研究协作组中华医学会儿科学分会新生儿学组.中国新生儿胆红素脑病的多中心流行病学调查研究[J].中华儿科杂志,2012,50(5):331-335.
- [2] 曹静,刘光耀,李丽,等.新生儿胆红素脑病早期诊断的 MR 研究进展[J].磁共振成像,2019,10(4):303-307.
- [3] Vaz AR, Silva SL, Barateiro A, et al. Selective vulnerability of rat brain regions to unconjugated bilirubin [J]. Mol Cell Neurosci, 2011, 48(1):82-93.
- [4] Assefa NG, Woldemichael K, Moges A, et al. MRI of bilirubin encephalopathy (kernicterus): A case series of 4 patients from Sub-Saharan Africa, May 2017 [J]. Radiol Case Rep, 2018, 13(3):676-679.
- [5] Yokochi K. Magnetic resonance imaging in children with kernicterus [J]. Acta Paediatr, 1995, 84(8):937-939.
- [6] Vaz AR, Delgado-Esteban M, Brito MA, et al. Bilirubin selectively inhibits cytochrome oxidase activity and induces apoptosis in immature cortical neurons: assessment of the protective effects of glycoconjugated bilirubin [J]. J Neurochem, 2010, 112(1):56-65.
- [7] Younes RN, Poggetti RS, Fontes B, et al. Obstructive jaundice induces early depression of mitochondrial respiration in rat hepatocytes [J]. Acta Cir Bras, 2007, 22(4):251-254.
- [8] Wang X, Wu W, Hou BL, et al. Studying neonatal bilirubin encephalopathy with conventional MRI, MRS, and DWI [J]. Neuroradiology, 2008, 50(10):885-893.
- [9] 叶丹妮,葛令清,俞生林.脑干听觉诱发电位联合 MRI 在新生儿胆红素脑病早期诊断中的意义[J].中国儿童保健杂志,2017,25(7):737-740.
- [10] Iskander I, Gamaleldin R, El HS, et al. Serum bilirubin and bilirubin/albumin ratio as predictors of bilirubin encephalopathy [J]. Pediatrics, 2014, 134(5):e1330-e1339.
- [11] 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.
- [12] Govaert P, Lequin M, Swarte R, et al. Changes in globus pallidus with (pre)term kernicterus [J]. Pediatrics, 2003, 112(6 Pt 1):1256-1263.
- [13] Campistol J, Galvez H, Cazorla AG, et al. Neurological dysfunction induced by bilirubin [J]. Neurologia, 2012, 27(4):202-211.
- [14] Wisnowski JL, Panigrahy A, Painter MJ, et al. Magnetic resonance imaging of bilirubin encephalopathy: current limitations

- and future promise[J]. *Semin Perinatol*, 2014, 38(7):422-428.
- [15] Govaert P, Lequin M, Swarte R, et al. Changes in globus pallidus with (pre) term kernicterus[J]. *Pediatrics*, 2003, 112(6 Pt 1):1256-1263.
- [16] 任庆国. 高场强磁共振在新生儿急性胆红素脑病中的应用[D]. 山东大学, 2010.
- [17] 闫瑞芳. 足月新生儿高胆红素血症的脑多模态磁共振成像研究[D]. 郑州大学, 2017.
- [18] 易明岗, 姜忠强, 赵建设, 等. 苍白球与壳核 T₁WI 信号强度比值在新生儿急性胆红素脑病分级及预后中的价值[J]. *中华放射学杂志*, 2017, 51(3):214-218.
- [19] 赖伟, 徐凤丹, 梁润球, 等. 头颅 MRI T₁WI 信号强度比值在足月新生儿 r 高胆红素血症中的应用[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2020, 31(8):558-562.
- [20] 刘刚, 彭华保, 肖志兵, 等. 苍白球磁共振信号强度分析在新生儿胆红素脑病早期识别中的意义[J]. *中华新生儿科杂志*, 2020, 35(1):10-15.
- [21] 孟小丽, 张雷, 王晓虎, 等. 新生儿重度高胆红素血症的 MRI 信号特征分析[J]. *磁共振成像*, 2018, 9(10):768-772.
- [22] 康志雷, 刘朝艳, 马永倩, 等. 常规 MRI 和¹H-MRS 在新生儿期黄疸病情评估中的价值[J]. *放射学实践*, 2020, 35(8):1054-1058.
- [23] Shapiro SM. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND)[J]. *J Perinatol*, 2005, 25(1):54-59.
- [24] 吴武林, 张平, 娄明武, 等. DWI 及常规 MR 在新生儿高胆红素血症及胆红素脑病诊断中的应用[J]. *实用放射学杂志*, 2011, 27(8):1242-1244, 1248.
- [25] 易明岗. 苍白球 MR 信号强度在诊断新生儿急性胆红素脑病的价值[D]. 山东大学, 2014.
- [26] Cece H, Abuhandan M, Cakmak A, et al. Diffusion-weighted imaging of patients with neonatal bilirubin encephalopathy[J]. *Jpn J Radiol*, 2013, 31(3):179-185.
- [27] Wisnowski JL, Panigrahy A, Painter MJ, et al. Magnetic resonance imaging of bilirubin encephalopathy: current limitations and future promise[J]. *Semin Perinatol*, 2014, 38(7):422-428.
- [28] Wisnowski JL, Panigrahy A, Painter MJ, et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in advanced acute bilirubin encephalopathy highlight dentato-thalamo-cortical pathways[J]. *J Pediatr*, 2016, 174(6):260-263.
- [29] Wu W, Zhang P, Wang X, et al. Usefulness of ¹H-MRS in differentiating bilirubin encephalopathy from severe hyperbilirubinemia in neonates[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2013, 38(3):634-640.
- [30] Wang X, Wu W, Hou BL, et al. Studying neonatal bilirubin encephalopathy with conventional MRI, MRS, and DWI[J]. *Neuroradiology*, 2008, 50(10):885-893.
- [31] 曹亚先, 张雪林. MRI 及¹H-MRS 对新生儿苍白球胆红素损伤的监测价值[J]. *临床放射学杂志*, 2012, 31(1):107-111.
- [32] 李俊. 新生儿胆红素脑病磁共振波谱在苍白球的特征分析[D]. 苏州大学, 2017.
- [33] 闫瑞芳. 足月新生儿高胆红素血症的脑多模态磁共振成像研究[D]. 郑州大学, 2017.
- [34] 张捷宇, 刘朝艳, 马永倩, 等. 新生儿期黄疸患儿血清胆红素水平与苍白球¹H-MRS 特征的相关分析[J]. *放射学实践*, 2020, 35(12):1600-1604.
- [35] 秦占雄, 张霞, 张茂琴, 等. 新生儿胆红素脑病磁共振成像(MRI)及磁共振波谱(MRS)的特征分析[J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4(21):28-30.
- [36] 杨独姣. 磁共振弥散张量成像对新生儿高胆红素血症脑功能障碍的价值研究[D]. 湖南师范大学, 2018.
- [37] 徐凯. 常规 T₁WI 及 DKI 诊断足月及近足月儿急性胆红素脑病应用价值初探[D]. 兰州大学, 2018.
- [38] 仪晓立, 王晓颖, 袁新宇, 等. 苍白球 T₁ 值诊断急性胆红素脑病[J]. *中国医学影像技术*, 2014, 30(5):645-648.
- [39] 丁玲, 杜江齐, 曾剑兵, 等. 3.0T 磁共振 T₁WI 与 T₁-mapping 在轻度新生儿高胆红素血症诊断中的临床价值[J]. *中国当代医药*, 2020, 27(16):175-177.
- [40] 李晓燕, 朱亚非, 吴光声, 等. 静息态功能磁共振在新生儿急性胆红素脑病中的应用[J]. *中华全科医学*, 2019, 17(5):801-804.
- [42] 于金红, 王静石, 苗延巍, 等. DWI 及 3D SWAN 提高新生儿胆红素脑病病理生理机制的认识[J]. *磁共振成像*, 2020, 11(11):994-998.
- [42] Liu Z, Ji B, Zhang Y, et al. Machine learning assisted MRI characterization for diagnosis of neonatal acute bilirubin encephalopathy[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:1018. DOI: 10.3389/fneur.2019.01018.

(收稿日期:2021-04-05 修回日期:2021-10-23)