❖中枢神经影像学

^{1}H-MRS in evaluation of hypoxic-ischemic encephalopathy on neonates

WANG *Ruizhu*, YANG *Ming*, XI *Yanli*, ZHU *Mingshui**
(*Department of Radiology, Nanjing Children's Hospital Affliated to Nanjing Medical University, Nanjing* 210008, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To explore the value of ^{1}H-MRS in evaluation of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) in neonates. **Methods** Totally 30 full-term neonates with HIE confirmed by clinic (HIE group) and 16 infants without nervous system abnormalities (control group) were collected. Cerebral ^{1}H-MRS was performed within 22 days after birth. Choline/creatine (Cho/Cr), N-acetylaspartate/creatine (NAA/Cr), N-acetylaspartate/choline (NAA/Cho), lactic acid/creatine (Lac/Cr) were canculated respectively, and statistical analysis was carried out. Resluts Compared to control group, Lac/Cr in HIE group was statistically increased ($P<0.05$), and NAA/Cr, NAA/Cho were both statistically decreased (both $P<0.05$). The difference of Cho/Cr between 2 groups had no statistical significance ($P>0.05$). *Logistic* regression analysis showed NAA/Cr and Lac/Cr were independent risk factors of HIE (both $P<0.05$). **Conclusion** ^{1}H-MRS can objectively reflect brain metabolic changes of HIE, and it is a usful method to evaluate brain injury.

[**Key words**] Infant, newborn; Hypoxic-ischemic encephalopathy; Magnetic resonance spectroscopy; Magnetic resonance imaging
DOI: 10.13929/j.1003-3289.2016.08.007

^{1}H-MRS 评价新生儿缺氧缺血性脑病

王瑞珠,杨　明,席艳丽,朱明水*
(南京医科大学附属南京儿童医院放射科,江苏 南京　210008)

[摘　要] **目的** 探讨^{1}H-MRS 评价新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的价值。**方法** 收集经临床确诊的足月 HIE 患儿 30 例(HIE 组)和无神经系统异常新生儿 16 例(对照组)。于出生后 22 天内行头颅^{1}H-MRS 扫描,分别计算胆碱/肌酸(Cho/Cr)、N-乙酰天门冬氨酸/肌酸(NAA/Cr)、N-乙酰天门冬氨酸/胆碱(NAA/Cho)、乳酸/肌酸(Lac/Cr)比值,并进行统计学分析。**结果** 与对照组比较,HIE 组 Lac/Cr 升高($P<0.05$),NAA/Cr,NAA/Cho 均降低(P 均<0.05),Cho/Cr 差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素 *Logistic* 回归分析结果示 NAA/Cr、Lac/Cr 是 HIE 的独立危险因素(P 均<0.05)。**结论** ^{1}H-MRS 可客观反映 HIE 患儿缺氧缺血后代谢变化,更好地评价脑损伤的严重程度,有助于 HIE 的早期诊断及治疗。

[**关键词**] 婴儿,新生;缺氧缺血性脑病;磁共振波谱;磁共振成像
[**中图分类号**] R722.1;R445.2 [**文献标识码**] A [**文章编号**] 1003-3289(2016)08-1175-04

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是指各种围产期窒息导致的新生儿缺氧缺血性脑损伤。HIE 发病率较高,严重威胁新生儿生命,是造成儿童永久性神经功能障碍(如智力低下、脑瘫、癫痫等)最常见的原因之一。早期诊断及干预对减少其后遗症有重要意义。目前常规采用的 MRI 平扫有一定局限性,^{1}H-MRS 采用化学位移作用原理,其定量分析可早期诊断 HIE 并揭示其病理生理

[**基金项目**] 南京市科技发展项目基金(YKK14117)。
[**第一作者**] 王瑞珠(1982—),女,江苏淮安人,硕士,主治医师。研究方向:新生儿神经系统影像学。E-mail: njchwrz@163.com
[**通信作者**] 朱明水,南京医科大学附属南京儿童医院放射科,210008。E-mail: 1822868685@qq.com
[**收稿日期**] 2015-12-23 [**修回日期**] 2016-05-20

变化。本研究探讨^{1}H-MRS 诊断 HIE 的价值，旨在提高早期诊断水平。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2010 年 2 月—2015 年 11 月经我院临床确诊的足月 HIE 患儿 30 例（HIE 组），其中男 17 例，女 13 例；胎龄 37.5～40.1 周，平均（39.2±0.3）周；日龄 1～22 天，平均（8.0±1.4）天，体质量 3 050～3 820 g，平均（3 370.65±22.10）g。HIE 组中，剖宫产 10 例，助产 4 例，顺产 16 例；HIE 病因包括产钳助产、吸引器助产、滞产、羊水吸入、脐带绕颈、胎膜早破、胎盘异常、窒息史及孕母妊高症；2 例重症患儿神志不清，肌张力低，持续惊厥。同期选取经临床、MRI 平扫及随访证实无神经系统异常新生儿 16 名（对照组），男 9 名，女 7 名；胎龄 38.3～40.3 周，平均（39.5±1.2）周；日龄 4～21 天，平均（10.0±0.9）天；体质量 3 100～3 950 g，平均（3 350.78±18.30）g。对照组 7 例伴有新生儿外科疾病，包括先天性肥厚性幽门梗阻、先天性肛门闭锁、先天性肠闭锁、锁骨骨折和膈疝；6 例伴轻度黄疸；3 例伴轻微咳嗽。本研究经我院伦理审查委员会审查批准，受试对象监护人均知情同意。

1.2　仪器与方法　采用 Siemens avento 1.5T 超导型 MR 扫描仪，头部线圈，扫描前嘱受试者口服 5%水合氯醛，剂量 1 ml/kg 体质量，于其睡眠状态下行头颅 MR 扫描。分别行轴位 SE 序列 T1WI，TR 400 ms，TE 7.8 ms；轴位 FSE 序列 T2WI，TR 3 250 ms，TE 99 ms；轴位 T2 FLAIR 序列，TR 9 000 ms，TE 109 ms；矢状位 FSE 序列 T1WI，TR 400 ms，TE 7.8 ms。再采用二维多体素点分辨法波谱序列，匀场后扫描，参考常规轴位及矢状位图像将 MRS 扫描层面定于双侧基底节区及侧脑室水平，根据患儿头颅大小适当调整扫描范围，约 50～60 mm×50～60 mm×10 mm，尽量避开颅骨及脑脊液，TR 1 500 ms，TE 135 ms，频率编码设为 16，频率编码方向 A/P，矩阵 16×16。对 2 例重症 HIE 患儿采用 TE 35 ms（其他参数不变）加行 1 次^{1}H-MRS。

将^{1}H-MRS 数据传至 Syngo MR 工作站，采用 Spectrocopy 软件进行相位校正、基线校正、百万分率（parts per million，ppm）转换后获得波谱图像。感兴趣区选取基底节及丘脑，测定的代谢物有 N-乙酰天门冬氨酸（N-acetylaspartate，NAA）、肌酸＋磷酸肌酸（creatine＋phosphocreatine，Cr＋PCr）、胆碱（choline，Cho）、乳酸（lactic acid，Lac），分别计算 NAA、Cho、Lac 波峰下面积与 Cr 波峰下面积的比值，NAA 与 Cho 波峰下面积的比值，获得 NAA/Cr、Cho/Cr、Lac/Cr、NAA/Cho 值。

1.3　统计学分析　采用 SPSS 19.0 统计分析软件，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，计数资料以百分率表示。对两组数据进行方差齐性分析，计量资料比较采用 *Dunntt-t* 检验，计数资料采用 χ^2 检验。将两组差异有统计学意义的代谢物纳入多因素 *Logistic* 回归分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2 组患儿的性别差异无统计学意义（$\chi^2=0.000\ 7$，$P>0.05$）。2 组各代谢物含量的比较见表 1，^{1}H-MRS 图像见图 1～4。与对照组比较，HIE 组 Lac/Cr 升高（$P<0.05$），NAA/Cr，NAA/Cho 均降低（P 均<0.05），Cho/Cr 差异无统计学意义（$P>0.05$）。

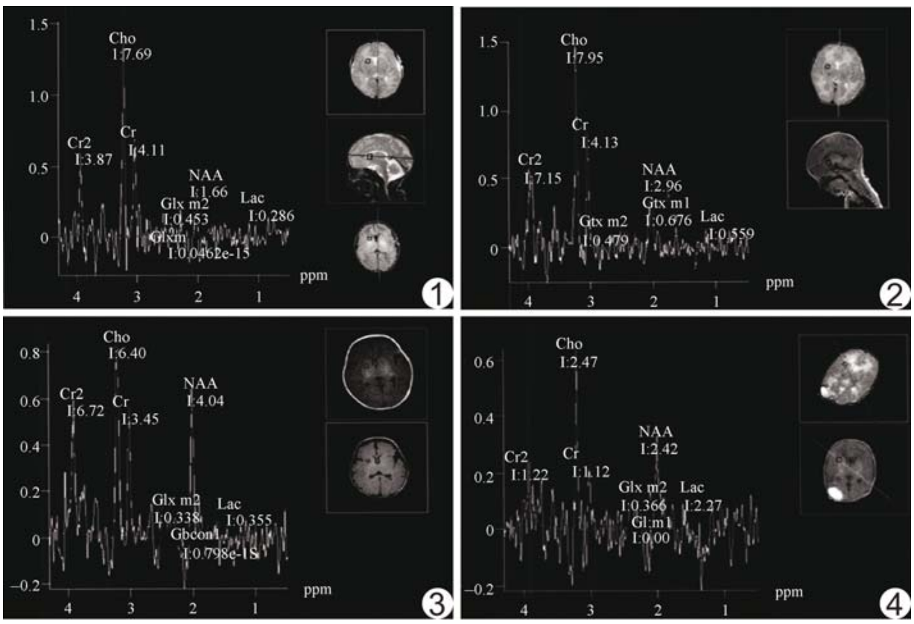

图 1　正常足月新生儿颅脑^{1}H-MRS 表现　**图 2**　轻度 HIE 患儿，女，日龄 5 天　^{1}H-MRS 示 Lac 峰轻度增高，NAA 峰降低　**图 3**　轻度 HIE 患儿，女，日龄 6 天　^{1}H-MRS 示 Lac 峰增高，NAA 峰无明显降低　**图 4**　重度 HIE 患儿，日龄 12 天　右枕叶出血，^{1}H-MRS 示 Lac 峰明显增高，NAA 峰降低　（Lac：乳酸；NAA：N-乙酰天门冬氨酸；Cr：肌酸；Cho：胆碱；Glx：谷氨酸和谷氨酰胺）

多因素 *Logistic* 回归分析结果示 NAA/Cr、Lac/Cr 是 HIE 的独立危险因素（*P* 均＜0.05，表 2）。

表 1　2 组各代谢物含量的比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	Cho/Cr	NAA/Cr	NAA/Cho	Lac/Cr
HIE 组（*n*=30）	2.07±0.27	1.02±0.19	0.50±0.11	0.28±0.13
对照组（*n*=16）	1.99±0.28	1.28±0.24	0.66±0.15	0.10±0.06
t 值	－1.007	4.10	3.98	－6.08
P 值	0.32	＜0.05	＜0.05	＜0.05

表 2　多因素 *Logistic* 回归分析结果

代谢物	回归系数	标准误	*Wald* 值	*P* 值	*OR* 值	95%可信区间
NAA/Cr	－5.259	2.423	4.709	0.03	0.005	0～0.601
Lac/Cr	20.393	7.960	6.565	0.01	7.2×10^{8}	$120.660\sim4.285\times10^{15}$
NAA/Cho	0.115	0.995	0.014	0.905	10.760	－1.813～2.403
常数项	3.411	2.657	1.649	0.199	30.298	－

3　讨论

分娩过程中因气体交换障碍导致围产期窒息是发生 HIE 的重要原因，HIE 临床体征至少于出生后 12 h 才出现，传统的临床评价指标常较滞后，因此寻求早期的评价标准极其重要。新生儿脑代谢旺盛，耗氧量占全身的 50%以上。脑血流及氧供应减少使细胞能量代谢障碍，腺嘌呤核苷三磷酸生成减少，脑组织有氧代谢减弱，无氧酵解增加，糖酵解时产能效率降低，葡萄糖消耗增加且产生大量的 Lac，Lac 堆积引起细胞酸中毒，进而破坏细胞器，导致细胞变性、坏死。缺血 2 h 后脑内神经细胞即可发生嗜酸样变性，2～3 天后出现轴索变性[1-2]。足月儿轻、中度 HIE 时，脑血流自动调节使得脑血管分水岭区（矢状旁区）处于血流低灌注，该区域皮质及皮质下白质受损明显[3-4]；重度 HIE 时以深部灰质核团（壳核、丘脑腹外侧核、海马、脑干背侧、外侧膝状体等）和中央前回皮层受损为主。若损伤持续时间较长，皮层亦可广泛损伤[5]。

Lac 是无氧酵解的产物，正常情况下，脑组织内葡萄糖不进行无氧酵解，而缺氧情况下，脑组织 Lac 含量可明显升高，^{1}H-MRS 图像呈现出双峰状 Lac 波。有研究[6]发现 Lac 浓度评价 HIE 不良预后的敏感度为 95%，特异度为 82%。本研究结果显示，与对照组比较，HIE 组 Lac/Cr 升高（*P*＜0.05），提示缺氧缺血后脑组织的 Lac 含量增高。但 Lac 的检出与机器的硬件条件及扫描技术有关，且 HIE 脑损伤时脂质峰对 Lac 峰有干扰，需持续随访观察。

NAA 是神经元的标志物，NAA 与神经元的数量及功能有关，脑组织缺氧缺血后树突的数量及突触联系受到影响，NAA 峰减低[6]。本研究结果显示，与对照组比较，HIE 组 NAA/Cr，NAA/Cho 均降低（*P* 均＜0.05），提示神经元受到破坏。

新生儿脑组织中 Cho 含量最高，出生后随着髓鞘化的加速完成，Cho 含量开始下降。Cho 升高的程度与脱髓鞘的程度一致，且最高的 Cho 峰总是位于脑白质区，因而有学者[7]推测 Cho 增加提示有活动性脱髓鞘。HIE 患儿 Cho 水平的增高可能与髓鞘形成延迟或形成障碍有关。杨蓓等[8]研究发现 HIE 组 Cho/Cr 显著高于对照组，但本研究中两组 Cho/Cr 差异无统计学意义（*P*＞0.05），可能是由于本研究时间跨度较大，病程并非处于同一阶段，导致测量数据的偏倚。因此需在今后的研究中对 Cho 的诊断价值进一步探讨。

有研究[9]将谷氨酸和谷氨酰胺（Glumate-Glumatine，Glx-α）纳入波谱测量，并证实 Glx-α 波峰于 HIE 合并能量衰竭时明显升高，且中、重度 HIE 时 Glx-α 明显升高（*P*＜0.05）。本研究未涉及 Glx-α，因为谷氨酸和其他氨基酸的谱线有重叠，致使难以准确测量其共振峰及波峰下面积，有待进一步深入研究。国外学者[10]对 HIE 患儿的灰质和白质均进行波谱研究，发现灰质区域的 Cho 和 Lac 水平有重要意义，而国内研究[4,8]多局限于白质。

多因素 *Logistic* 回归分析结果示 NAA/Cr、Lac/Cr 是 HIE 的独立危险因素（*P* 均＜0.05），与缺氧缺血后脑组织代谢机制一致，与既往研究[6]报道符合。陈丽英[11]在对大样本量 HIE 患儿的研究中发现，根据 Lac/Cr 值可对病情严重程度进行分级，且在随访过程中需密切观察 Lac/Cr 的变化。Goergen 等[12]对 HIE 患儿进行 2 年的随访研究，发现内囊后肢和丘脑区域的 Lac/NAA 值预测患儿预后的敏感度和特异度均达到 100%。

本研究不足之处在于因时间限制及患者依从性原因未进行长期随访，且研究中大部分患儿都是经过低温及神经保护剂等治疗，病情稳定后行 MR 检查，缺少重度、急性期病例，需在今后的工作中进一步完善。总之，^{1}H-MRS 可定量测定脑内多种代谢产物的含量，其发展和应用为 HIE 的早期诊断和治疗开辟了广阔的空间。

[参考文献]

[1] 汤易,刘影.评估新生儿缺血缺氧性脑损伤 MRI 的临床应用与研究进展.磁共振成像,2013,4(3):228-231.

[2] 李艳,杜奕,陈志强,等.DWI 结合常规 MRI 诊断足月儿中、重度缺氧缺血性脑病.中国医学影像技术,2013,29(10):1575-1579.

[3] Dickey EJ, Long SN, Hunt RW. Hypoxic ischemic encephalopathy—what can we learn from humans? J Vet Intern Med, 2011, 25(6):1231-1240.

[4] 孟琳琳,王青.磁共振成像新技术在新生儿缺氧缺血性脑病诊断中的应用.国际医学放射学杂志,2012,35(5):418-421.

[5] Okereafor A, Allsop J, Counsell SJ, et al. Patterns of brain injury in neonates exposed to perinatal sentinel events. Pediatrics, 2008,121(5):906-914.

[6] Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A, et al. Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: A meta-analysis. Pediatrics, 2010,125(2):e382-e395.

[7] 王凡,李红.不同时间窗 fMRI 诊断新生儿缺氧缺血性脑病的研究进展.放射学实践,2015,30(8):876-879.

[8] 杨蓓,金朝林,张树桐.弥散加权成像及^{1}H 磁共振波谱在新生儿缺氧缺血性脑病中的价值.中国妇幼保健,2014,29(32):5327-5329.

[9] 田恬,贺莉,刘俐,等.氢质子磁共振波谱和磁共振弥散加权成像早期诊断新生儿缺氧缺血性脑病的价值探讨.中国新生儿科杂志,2010,25(3):132-135.

[10] van Doormaal PJ, Meiners LC, ter Horst HJ, et al. The prognostic value of multivoxel magnetic resonance spectroscopy determined metabolite levels in white and grey matter brain tissue for adverse outcome in term newborns following perinatal asphyxia. Eur Radiol, 2012,22(4):772-778.

[11] 陈丽英.MRI 与^{1}H MRS 对足月新生儿缺氧缺血性脑病预后的判断.放射学实践,2000,15(1):57-59.

[12] Goergen SK, Ang H, Wong F, et al. Early MRI in term infants with perinatal hypoxic-ischaemic brain injury: Interobserver agreement and MRI predictors of outcome at 2 years. Clin Radiol, 2014,69(1):72-81.