

diated validation of survivin and Apollon/BRUCE as new therapeutic targets for cancer therapy. *Curr Top Med Chem*, 2012, 12(2): 69-78.

- [16] 陈建发, 李宇华, 陈引香, 等. Apollon siRNA 提高肝癌细胞化疗敏感性的实验研究. *南方医科大学学报*, 2011, 31(10): 1701-1704.
- [17] Ismail EA, Mahmoud HM, Tawfik LM, et al. BIRC6/Apollon gene expression in childhood acute leukemia: impact on

therapeutic response and prognosis. *Eur J Haematol*, 2012, 88(2): 118-127.

- [18] 郭军, 朱传生, 徐文伟, 等. Apaf-1 基因启动子甲基化与抑凋亡蛋白 Apollon 表达在成人急性白血病发生发展中的意义. *中华血液学杂志*, 2010, 31(11): 736-739.
- [19] 何金花, 张小鹰, 吴风云, 等. 靶向 Apollon 反义核酸抑制结肠癌细胞增殖并提高化疗药物的敏感性. *药学报*, 2011, 46(2): 138-145.

## 磁共振在颅脑创伤中应用研究进展

袁陆涛 综述 陈世文\* 审校

上海交通大学附属第六人民医院神经外科, 上海市 200233

**摘要:** 磁共振在颅脑外伤诊断中起着越来越重要的作用。磁共振先进序列的应用不仅提升了创伤病灶的检出能力, 还能提供预后相关信息。弥散加权成像可鉴别脑水肿类型并检测轴索损伤; 弥散张量成像对白质完整性极为敏感; 磁敏感加权成像极大地提高了微小出血灶的检出率; 磁共振波谱可检出代谢异常, 并可提供预后信息。磁共振多序列联合应用不仅可更全面地检测颅脑创伤病变类型, 且能准确地判断患者预后, 是颅脑创伤影像学研究的热点。

**关键词:** 颅脑创伤; 磁共振; 新序列;

颅脑创伤 (Traumatic Brain Injury, TBI) 占全身外伤的第二位, 但其死亡率却为第一位, 因而被称为“沉默的传染病 (Silent Epidemic)”。美国 CDC 报导每年全美大约有 140 万人遭遇颅脑外伤, 造成 5 万人死亡及约 23 万人住院治疗<sup>[1]</sup>。计算机断层扫描 (Computered Tomography, CT) 是颅脑外伤病人的首选影像检查手段, 但许多 TBI 的病变不能从 CT 得到准确反映, 如微小出血灶、轴索损伤等。同时, CT 存在电离辐射的风险, 限制了对于儿童、孕妇的使用。磁共振成像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) 不存在放射性损伤, 适用对象广泛。

### 1 常规 MRI 序列

常规 MRI (conventional MRI, cMRI) 包括 T1、T2 及 FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery, 液体衰减反转恢复序列), 是经典的磁共振成像序列, 其优点在于 CT 所无法发现的微小出血灶及非出血性伤灶, 即创伤性轴索损伤 (Traumatic Axonal Injury,

TAI)。许多研究发现, 相较于 CT, cMRI 可发现更多的脑实质内伤灶, 尤其是非出血性伤灶<sup>[2]</sup>, 但骨折敏感性较 CT 差<sup>[3]</sup>。另一方面, 临床上有些患者意识障碍重或轻度脑损伤 (mild TBI, mTBI) 后出现脑震荡后综合征 (Postconcussion Syndrome, PCS), 但 CT 或 cMRI 仅表现为轻度异常甚至正常, 提示 CT 及 cMRI 对于 TBI 微小病变如微出血、TAI 的检测仍存在疏漏, 逐渐出现的 MRI 新序列可弥补这些不足。

### 2 弥散成像

弥散成像是利用组织中水分子的自由热运动所产生的信息成像的技术, 包括弥散加权成像 (Diffusion Weighted Imaging, DWI) 和弥散张量成像 (Diffusion Tensor Imaging, DTI)。DWI 最早应用于脑水肿的检测。无论是细胞毒性脑水肿或血管源性脑水肿, 均伴有水分子的净移位改变, 其信息可被 DWI 捕捉而成像。在 TBI 中, DWI 可在伤后 1 小时即出现局灶信号改变, 而 T2/FLAIR 需要 4 小

**基金项目:** 上海市博士后基金: 颅内动脉瘤流行病学特征的 3T 3D-TOF-MRA 研究, 课题编号: 07R214136

**收稿日期:** 2012-05-23; **修回日期:** 2012-08-01

**作者简介:** 袁陆涛 (1987-), 男, 硕士研究生, 主要研究方向: 颅脑损伤的基础及临床研究, 脑血管病的早期诊断和微创治疗。

**通讯作者:** 陈世文 (1971-), 男, 博士 (后), 副教授, 副主任医师, 主要研究方向: 颅脑损伤的基础及临床研究, 脑血管病的早期诊断和微创治疗。

时后才能显示<sup>[4]</sup>。DWI 的另一优势是可定量计算弥散程度,即表观弥散系数(Apparent Diffusion Coefficient, ADC)并以此为基础重建 ADC 图,更为直观地显示各脑区的弥散变化。Hergan 等<sup>[5]</sup>利用 DWI 及 ADC 信号特点区分脑水肿类型:DWI、ADC 均为高信号,提示血管源性水肿;DWI 高信号、ADC 低信号提示细胞毒性水肿。Huisman 等<sup>[6]</sup>利用 DWI、T2、FLAIR、GRE 检测 25 例患者,共发现 427 处伤灶,DWI 检测敏感性最高,检出 72% 的伤灶,包括所有的非出血性伤灶,且 16% 的伤灶仅见于 DWI,在 DWI 阳性的伤灶中,绝大多数表现为 ADC 降低,提示细胞毒性脑水肿,但 DWI 在出血性伤灶的检测方面较 T2\* GRE 差。此外,他们对 26 例 DAI 患者行 DWI 检测发现,DWI 检测到的伤灶数量最多、体积最大,且与入院 GCS 评分及出院时 Rankin 修订评分显著相关<sup>[7]</sup>,说明 DWI 具有评定伤情及预后预测价值。

DTI 利用水分子在组织内的弥散具有方向性即各向异性(anisotropy)特点而成像,对白质纤维完整性十分敏感,是目前唯一活体内检测脑白质纤维的手段。水分子在白质中的运动受轴膜等物理屏障的限制,其弥散方向不一致,称弥散的各向异性。在 DTI 由各向异性分数(Fractional Anisotropy, FA)定量描述这一弥散特点,FA 取值<sup>[0,1]</sup>,即弥散完全不受限至只限于一个方向。同时,三个互相垂直的弥散方向上的弥散程度称本征值(eigenvalue,  $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ 、 $\lambda_3$ ), $\lambda_1$  为最大弥散方向(即沿轴索方向),亦称轴向弥散(Axial Diffusivity, AD); $\lambda_2$ 、 $\lambda_3$  为与之垂直的两个互相垂直的方向,可计算得出径向弥散(Radial Diffusivity, RD),三个本征值的平均值称平均弥散(Mean Diffusivity, MD,与 ADC 同义)。基于以上原理,DTI 可应用于创伤性轴索损伤的检测。创伤性轴索损伤是继发于加速/减速/旋转暴力而造成的剪切伤,好发于灰白质交界、胼胝体、内囊、半卵圆中心、脑干上段等白质区域,以轴索断裂、轴膜破坏、退缩球形成等病理变化为特点,这些变化均可被 DTI 检测到。MacDonald 等<sup>[8]</sup>进行的动物实验从组织学角度证实了 DTI 对 TAI 的检测优于 cMRI,这为 DTI 临床应用奠定了实验基础。DTI 逐渐成为研究 TAI 的重要手段。

许多 mTBI 患者遗留有长期、严重的脑震荡后综合征症状或神经认知功能异常,但 CT、cMRI 检查无阳性发现,mTBI 中存在 TAI,且与症状严重程度

度相关,所以 DTI 可广泛应用于 mTBI 的研究。另外,DTI 可定量地分析感兴趣区(Region of Interest, ROI)FA、ADC 变化,有效地预测脑震荡后综合征的发生及神经认知功能异常。虽大部分研究显示 TAI 易感区域内 FA 降低、ADC 升高<sup>[9-11]</sup>,也有少数研究发现白质区域内 FA 增加、RD 降低、ADC 降低<sup>[12-14]</sup>。出现这些差异的原因可能是:后者主要研究的是急性期、亚急性期的 mTBI 患者。急性阶段,轴索未完全断裂,而细胞毒性水肿已经存在,推挤轴索使之 RD 降低,导致 FA 升高;随着 TAI 进展,继发性轴索断裂发生、轴膜破裂以及出现血管源性水肿,引起 FA 降低、ADC 升高。上述研究同时发现 DTI 异常与神经认知功能预后及脑震荡综合征严重性显著相关<sup>[9-14]</sup>。

DTI 在中重度 TBI 中的研究较少。Levin 等<sup>[15]</sup>发现中重度 TBI 患者感 ROI 内 FA 降低、ADC 升高,但 CT、cMRI 表现正常,且 DTI 结果与脑损伤程度及伤后 3 月的 GOS 评分、认知功能等相关。Sidaros 等<sup>[16]</sup>对 30 例重度 TBI 患者于伤后 8 周及 12 月分别行 DTI 检查,发现初次扫描时所有白质内 FA 均降低(由于 AD 降低及 RD 升高),12 月扫描时预后良好组 FA 基本正常或升高,而预后不良组 FA 仍降低(AD、RD 均升高),该研究提示:FA 的可逆性变化预示预后良好,否则预后不良。

### 3 磁敏感成像

包括梯度回波序列(Gradient Echo Sequences, T2\* GRE)及磁敏感加权成像(Susceptibility Weighted Imaging, SWI),两者均利用顺磁性血液代谢产物的磁敏感效应成像。

T2\* GRE 是磁敏感成像的基础序列,对微小出血灶的敏感性强。Scheid 等<sup>[17]</sup>对 66 例 TBI 患者行 T1、T2 及 T2\* GRE 检查,结果 69.7% 的患者 T2\* GRE 存在创伤性微出血灶,同时该研究还发现,总微出血灶数量与 GCS 评分显著负相关。

SWI 采用高分辨率、完全流速补偿、三维梯度回波扫描产生磁矩图和相位图,经一系列后处理而使磁敏感不同的物质产生强烈信号对比而成像,对小静脉、微出血、铁沉积和钙化更敏感。SWI 能检测出 CT、cMRI 甚至 T2\* GRE 难以发现的微小 TAI 出血灶。Tong 等<sup>[18]</sup>对 7 例 TBI 患儿行 SWI 及 T2\* GRE 检测,结果 SWI 检出 1038 个出血灶而 T2\* GRE 仅检出 162 个。Beauchamp 等<sup>[19]</sup>将 CT、cMRI 及 SWI 三者对 TBI 小出血灶的检测能力进行对比,

发现 CT 检出率为 68%, cMRI 为 54%, SWI 最敏感, 检出率达 86%。

Tong 等<sup>[20]</sup>利用 SWI 检测 40 例 TBI 患者, 发现 GCS 评分较低 ( $\leq 8$ ) 或昏迷时间较长 ( $> 4$  天) 者出血灶数量较多、体积较大; 而预后好的患者出血灶较少, 体积较小。Colbert 等<sup>[21]</sup>对 101 例婴儿行 SWI 检查, 显示预后不良组较预后良好组微出血灶及缺血性损伤的比率显著增多。Logistic 回归分析还发现微出血灶、急性缺血性损伤、初始 GCS 评分及年龄可独立预测预后, 预测准确性达 92.5%。但也有部分研究提出 SWI 伤灶不能可靠预测预后<sup>[22]</sup>, 推测可能与 SWI 过于敏感而出现假阳性及计算方法的不统一有关。

#### 4 磁共振波谱

磁共振波谱 (Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS) 是活体检测生化代谢的技术, 利用不同化合物中  $^1\text{H}$ 、 $^{31}\text{P}$  等原子核在强磁场中化学位移不同, 定量反映某些物质在脑内不同区域的含量。MRS 可检测到的脑部主要代谢产物及其在 TBI 中的意义如下: ① N-乙酰天门冬氨酸 (NAA): 主要存在于神经元胞体及轴突中, 是神经元完整性及功能的特异性标志物, TBI 后神经元、轴突的损伤导致其含量下降。② 胆碱 (Cho): 存在于神经元和胶质细胞中, 参与细胞膜的构成, TBI 时细胞膜崩解、胶质细胞增生导致 Cho 含量升高。③ 肌酸 (Cr): 其含量在各种病理条件下较稳定, 常用作内标准比较其他代谢产物的变化。④ 乳酸 (Lac): 正常代谢状态下无法检测出, TBI 后出现 Lac 峰提示缺血缺氧性损伤导致无氧酵解增加。

MRS 将 TBI 的神经影像学提升研究至细胞及代谢水平。大量研究证实, TBI 后可导致伤灶区域甚至远隔部位出现代谢异常, 主要表现为 NAA/Cr 降低、Cho/Cr 升高<sup>[23-25]</sup>。同时, 利用代谢改变可预测 TBI 患者的预后<sup>[23]</sup>, 包括预测轻型 TBI 患者伤后神经认知功能缺陷的程度<sup>[24]</sup>。Garnett 等<sup>[25]</sup>研究表明, 伤后早期和晚期 cMRI 表现正常的额叶白质均显示 NAA/Cr 降低、Cho/Cr 升高, 改变的程度与受伤严重程度显著相关。最近的一项研究亦表明<sup>[26]</sup>, 伤后的代谢异常可随时间推移而改变, 若异常恢复, 提示病情好转, 而异常长时间不变则提示损伤不可逆, 预后较差。MRS 是将一个或多个体素内许多化学物质信号分别用不同的峰值曲线显示而成。与其他 MRI 序列不同, 它不能形成直观的解

剖图像, MRS 结合其他序列是磁共振在 TBI 研究中的重要方向。

#### 5 多序列联合应用

至今没有任何单一 MRI 序列可检测所有 TBI 病谱的病理变化且预测患者预后。因而, 研究人员已着手进行多序列联合应用以求尽量准确的检测伤情及评估预后。Xu 等<sup>[27]</sup>对 TBI 模型大鼠伤后行 DTI 及 MRS 检测, 发现伤后 2 小时即出现 DTI 参数及 MRS 改变, 于伤后 4 小时起 DTI 的变化即开始恢复而 MRS 无改变。因而作者提出伤后 2~3 小时可能是控制继发性脑损伤的最佳治疗时间窗。Tollard 等<sup>[28]</sup>对 43 例 TBI 患者伤后  $24 \pm 11$  天行 DTI 及 MRS 检测, 与 1 年后预后结果行相关性分析, 发现联合 DTI 及 MRS 可预测预后, 预后不良的预测敏感性达 86%, 特异性 97%, 联合预测价值高于单独的 DTI 或 MRS。

#### 6 总结及展望

MRI 新技术的应用, 使对 TBI 患者精确的伤情分层及预后预测成为可能。虽然 MRI 检查时间长、设备要求高、金属禁忌等限制了其在急性期及重症患者的应用。但是, 随着 MRI 扫描时间的不断缩短及可靠的生命支持系统的开发, MRI 将在 TBI 诊治及研究中起到越来越重要的作用。

#### 参 考 文 献

- [1] Langlois JA, Sattin RW. Traumatic brain injury in the United States: research and programs of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *J Head Trauma Rehabil*, 2005; 20(3): 187-188.
- [2] Lee H, Wintermark M, Gean AD, et al. Focal lesions in acute mild traumatic brain injury and neurocognitive outcome: CT versus 3T MRI. *J Neurotrauma*, 2008, 25(9): 1049-1056.
- [3] Morais DF, Spotti AR, Tognola WA, et al. Clinical application of magnetic resonance in acute traumatic brain injury. *Arq Neuropsiquiatr*, 2008, 66(1): 53-58.
- [4] Hanstock CC, Faden AI, Bendall MR, et al. Diffusion-weighted imaging differentiates ischemic tissue from traumatized tissue. *Stroke*, 1994, 25(4): 843-848.
- [5] Hergan K, Schaefer PW, Sorensen AG, et al. Diffusion-weighted MRI in diffuse axonal injury of the brain. *Eur Radiol*, 2002; 12(10): 2536-2541.
- [6] Huisman TA, Sorensen AG, Hergan K, et al. Diffusion-weighted imaging for the evaluation of diffuse axonal injury in closed head injury. *J Comput Assist Tomogr*, 2003; 27(1): 5-11.

- [ 7 ] Schaefer PW , Huisman TA , Sorensen AG , et al. Diffusion-weighted MR imaging in closed head injury : high correlation with initial glasgow coma scale score and score on modified Rankin scale at discharge. *Radiology* , 2004 , 233 ( 1 ) : 58-66 .
- [ 8 ] Mac Donald CL , Dikranian K , Song SK , et al. Detection of traumatic axonal injury with diffusion tensor imaging in a mouse model of traumatic brain injury. *Exp Neurol* , 2007 , 205 ( 1 ) : 116-131 .
- [ 9 ] Newcombe V , Chatfield D , Outtrim J , et al. Mapping traumatic axonal injury using diffusion tensor imaging : correlations with functional outcome. *PLoS One* , 2011 , 6 ( 5 ) : e19214 .
- [ 10 ] Lo C , Shifteh K , Gold T , et al. Diffusion tensor imaging abnormalities in patients with mild traumatic brain injury and neurocognitive impairment. *J Comput Assist Tomogr* , 2009 , 33 ( 2 ) : 293-297 .
- [ 11 ] Kinnunen KM , Greenwood R , Powell JH , et al. White matter damage and cognitive impairment after traumatic brain injury. *Brain* , 2011 , 134 ( Pt 2 ) : 449-463 .
- [ 12 ] Chu Z , Wilde EA , Hunter JV , et al. Voxel-based analysis of diffusion tensor imaging in mild traumatic brain injury in adolescents. *Am J Neuroradiol* , 2010 , 31 ( 2 ) : 340-346 .
- [ 13 ] Wilde EA , McCauley SR , Hunter JV , et al. Diffusion tensor imaging of acute mild traumatic brain injury in adolescents. *Neurology* , 2008 , 70 ( 12 ) : 948-955 .
- [ 14 ] Mayer AR , Ling J , Mannell MV , et al. A prospective diffusion tensor imaging study in mild traumatic brain injury. *Neurology* , 2010 , 74 ( 8 ) : 643-650 .
- [ 15 ] Levin HS , Wilde EA , Chu Z , et al. Diffusion tensor imaging in relation to cognitive and functional outcome of traumatic brain injury in children. *J Head Trauma Rehabil* . 2008 , 23 ( 4 ) : 197-208 .
- [ 16 ] Sidaros A , Engberg AW , Sidaros K , et al. Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain injury and relation to clinical outcome : a longitudinal study. *Brain* , 2008 , 131 ( Pt 2 ) : 559-572 .
- [ 17 ] Scheid R , Preul C , Gruber O , et al. Diffuse axonal injury associated with chronic traumatic brain injury : evidence from T2\* -weighted gradient-echo imaging at 3 T. *Am J Neuroradiol* , 2003 , 24 ( 6 ) : 1049-1056 .
- [ 18 ] Tong KA , Ashwal S , Holshouser BA , et al. Hemorrhagic shearing lesions in children and adolescents with posttraumatic diffuse axonal injury : improved detection and initial results. *Radiology* , 2003 , 227 ( 2 ) : 332-339 .
- [ 19 ] Beauchamp MH , Ditchfield M , Babl FE , et al. Detecting traumatic brain lesions in children : CT versus MRI versus susceptibility weighted imaging ( SWI ) . *J Neurotrauma* , 2011 , 28 ( 6 ) : 915-927 .
- [ 20 ] Tong KA , Ashwal S , Holshouser BA , et al. Diffuse axonal injury in children : clinical correlation with hemorrhagic lesions. *Ann Neurol* , 2004 , 56 ( 1 ) : 36-50 .
- [ 21 ] Colbert CA , Holshouser BA , Aaen GS , et al. Value of cerebral microhemorrhages detected with susceptibility-weighted MR Imaging for prediction of long-term outcome in children with nonaccidental trauma. *Radiology* , 2010 , 256 ( 3 ) : 898-905 .
- [ 22 ] Chastain CA , Oyoyo UE , Zipperman M , et al. Predicting outcomes of traumatic brain injury by imaging modality and injury distribution. *J Neurotrauma* , 2009 , 26 ( 8 ) : 1183-1196 .
- [ 23 ] Aaen GS , Holshouser BA , Sheridan C , et al. Magnetic resonance spectroscopy predicts outcomes for children with nonaccidental trauma. *Pediatrics* , 2010 , 125 ( 2 ) : 295-303 .
- [ 24 ] Govind V , Gold S , Kaliannan K , et al. Whole-brain proton MR spectroscopic imaging of mild-to-moderate traumatic brain injury and correlation with neuropsychological deficits. *J Neurotrauma* , 2010 , 27 ( 3 ) : 483-496 .
- [ 25 ] Garnett MR , Blamire AM , Corkill RG , et al. Early proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing brain correlates with outcome in patients following traumatic brain injury. *Brain* , 2000 , 123 ( Pt 10 ) : 2046-2054 .
- [ 26 ] Yeo RA , Gasparovic C , Merideth F , et al. A longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study of mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma* , 2011 , 28 ( 1 ) : 1-11 .
- [ 27 ] Xu S , Zhuo J , Racz J , et al. Early microstructural and metabolic changes following controlled cortical impact injury in rat : a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *J Neurotrauma* , 2011 , 28 ( 10 ) : 2091-2102 .
- [ 28 ] Tollard E , Galanaud D , Perlberg V , et al. Experience of diffusion tensor imaging and 1H spectroscopy for outcome prediction in severe traumatic brain injury : Preliminary results. *Crit Care Med* , 2009 , 37 ( 4 ) : 1448-1455 .