

弥散张量成像在弥漫性轴索损伤临床诊疗中的应用

周宇翔¹ 综述 廖勇仕^{*} 审校

南华大学附属第二医院神经外科,湖南 衡阳 421001

摘要: 弥漫性轴索损伤(DAI)是脑外伤(TBI)中一种常见且危重的类型,此类型疾病从发现、命名至今,通过大量尸检病理学检查,其病理学改变特征已经较为明确。但从影像学角度对于此类疾病诊断及治疗标准的认识尚处于模糊状态,从而导致DAI在临床诊疗过程中被低估。通过查阅近几年的相关文献,本文将介绍弥散张量成像(DTI)技术以及其在DAI临床诊疗过程中的应用,以期待为临床医务人员对DAI的诊疗提供新思路。

关键词: 弥漫性轴索损伤; 磁共振弥散张量成像; 部分各向异性

随着世界工业的不断发展,创伤成为危害人类健康的一大危险因素,其中脑外伤(Traumatic Brain Injury, TBI)发生率约占全身各部位外伤的20%左右,致死、致残率高居全身创伤首位^[1]。弥漫性轴索损伤(Diffuse Axonal Injury, DAI)是TBI中一种常见且危重的类型。DAI是以大脑灰白质交界处神经轴索肿胀、断裂,轴索球形成为病理特点的重型闭合性脑创伤,是导致脑外伤患者伤后严重神经功能缺损的主要原因。在影像学技术全面应用于临床之前,DAI确诊主要依赖于尸检病理学检查。随着影像学技术的逐步发展,CT和/或MRI已成为临床早期诊断DAI的可靠工具。但在DAI的诊疗过程中,如何对疾病进行客观的疗效分析及预后评估,目前仍无有效方法。

1 DAI

1.1 DAI的病理机制

DAI自1956年由Strich等^[2]首次报道,1982年,Adams对此疾病命名并沿用至今^[3],人类对该疾病的发生机制及诊疗手段的研究已经取得了很大成果。DAI是轴索及髓鞘的广泛性损伤,继发于快速的剪切力^[4,5]。脑组织因在颅脑外伤过程中受到不均匀的减速、加速或旋转暴力的作用,致使存在密度差异的交界面发生位移,脑组织在受压、回位过程中神经轴索及小血管损伤,病变常发生于脑灰白质交界区域、胼胝体及脑干背外侧部,以多灶性挫裂伤、神经纤维、轴索形态改变为病理形态特征^[6]。DAI的病理生理机制包括 Ca^{2+} 的平衡紊乱、

Calpain介导的细胞骨架损伤、轴膜通透性改变、线粒体损伤及其引发的凋亡和氧自由基损伤等一系列病理过程,其中 Ca^{2+} 的平衡紊乱被认为是DAI发生时病理生理改变的一个重要环节^[7]。

1.2 DAI的诊断标准

目前尚无DAI的诊断金标准,常用诊断标准:

(1) 外伤后持续昏迷时间大于6小时 (2) CT提示脑组织正常或局灶撕裂出血 (3) 临床情况差但颅内压正常 (4) 无明确脑结构异常的伤后持续植物状态 (5) 创伤后期弥漫性脑萎缩 (6) 尸检见特征性病理改变^[8]。

1.3 影像学检查

如上所述,DAI在临床上以神志昏迷为主要临床表现,无明确的神经系统定位体征,在影像学方面也无明确的DAI诊断指南^[9,10],但随着临床影像医学的发展,影像学检查成为DAI诊疗过程中的重要环节。在临床中,头颅CT成为排除TBI急性期颅内弥漫性脑肿胀及颅内大量出血灶的首选影像学检查项目,为DAI的临床诊断提供了基础。然而对于非出血性病灶的诊断,头颅CT的敏感程度并不高,随着影像技术的不断发展,磁共振(MRI)技术的运用,特别是弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)、弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、磁敏感加权成像和磁共振波谱的出现,DAI的诊断率越来越高^[11]。

1.4 DAI的疾病认知进展

随着全世界对DAI的关注、科技水平的大力发

基金项目: 湖南省自然科学基金(2015JJ4045)。

收稿日期: 2015-10-27; 修回日期: 2016-01-07

作者简介: 周宇翔(1989-),男,神经外科在读硕士研究生,住院医师。颅脑创伤临床研究方向。

通讯作者: 廖勇仕(1963-),男,神经外科主任医师,硕士生导师,主要从事颅脑创伤临床研究。

展,人们对 DAI 的认识也逐渐加深,通过对重型颅脑损伤患者进行尸检病理组织检查,DAI 的病理改变特征已较明确。经大量尸检发现重型颅脑损伤患者普遍合并 DAI,进一步的研究表明,在轻型颅脑损伤甚至脑震荡患者中也存在 DAI,但对轻型颅脑损伤及脑震荡患者 DAI 的诊断往往缺乏直接明确的病理学诊断证据^[12]。而正是因为 DAI 临床诊断、治疗过程中缺乏准确、客观、直接的评估方法,使 DAI 的诊疗技术难以出现跨越式的提高,这也成为医务工作者最想要解决的难题。Zhang 等^[13]通过对大鼠 DAI 模型的蛋白定量分析证实 CS、Snap25、MAP1B、Rock2 四种蛋白直接参与了 DAI 的病理生理机制。向玲等人^[14]对大鼠 DAI 模型的脑组织进行免疫组化分析证实: β -APP 和 NF-L 两种蛋白不仅可以反映 DAI 动物模型轴索损伤的程度,还可以早期预测损伤后大鼠的学习记忆恢复能力,可能成为 DAI 损伤的特异性分子探针。但无论哪一种蛋白标志物,对 DAI 造成的神经轴索损伤都无法给出客观、直接的定位分析,因此,神经影像学的应用可能成为此难点的突破口。

2 DTI

是根据水分子的弥散运动成像观察组织结构的 MR 技术^[15,16]。较传统影像学技术而言,DTI 是目前唯一能够无创地观察人体的微细结构,特别是神经纤维束的走行和方向的新影像学技术。DTI 所测得的数据参数常常有下列几种:表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC):代表了在弥散敏感梯度磁场施加方向上水分子弥散运动的特点,并不能正确反映脑组织中水分子的各向异性程度,对于神经纤维束损伤的检测敏感性较低^[17,18]。部分各向异性(fractional anisotropy, FA):反映水分子各向异性运动占整个弥散张量的百分比,表现为水分子各向异性弥散系数的一部分。FA 值的范围为 0 到 1 之间,0 代表水分子各向同性弥散,即向各方向弥散的概率与距离相等,比如脑脊液中 FA 值大约为 0,1 则代表分子弥散运动具有很大程度的方向依赖性,大脑神经纤维中水分子平行于神经纤维走行方向弥散,属各向异性弥散,FA 值大约为 1。在脑白质中,FA 值与神经纤维的致密性、平行性以及髓鞘的完整性呈正相关。如上所述,FA 值也就成为定量分析神经纤维完整程度的常用有效参数^[19,20,21]。TBI 发生后,DAI 普遍发生在大脑灰白质交界区域,此区域存在大量的神经纤维束,一旦

神经纤维束发生损伤破坏了原有的完整性或密集性导致水分子垂直神经纤维方向弥散概率增加,经 DTI 测量的 FA 将会降低,同时在重建 FA 图像中可见脑白质纤维完整性缺损。DTI 为无创且无辐射的影像学技术,通过对自愿者的检测,收集大量正常脑组织 FA 数据并进行数据统计,计算正常脑组织 FA 值参考范围可用于 DAI 的诊断、疗效分析及预后评估^[22]。

3 DTI 技术应用

3.1 DTI 在 DAI 实验模型上的应用

目前国内许多大型医院已具备 DTI 相关硬件设施及技术能力。然而,DTI 在 DAI 临床诊疗过程中的应用并不常见,这与一部分 DAI 患者病情危重导致其不具备 DTI 检查条件有关,也与非影像学专科的医务人员对 DTI 认识不足有关。但因为 DTI 技术对脑白质区域神经纤维结构变化反应灵敏,在神经系统的组织形态、病理学实验研究中已成为热门技术^[23,24]。Wright 等^[25]通过 FE mode 建立损伤模型并使用 DTI 检查证实 DAI 损伤主要发生在大脑白质表面的灰白质交界区域。Mac Donald 等^[26]通过建立小鼠脑损伤模型实验发现 DTI 诊断胼胝体、内囊区轴索损伤的敏感程度高于普通 MRI;同时发现伤后 4 周 FA 值的相对降低与颅脑损伤后神经脱髓鞘、脑水肿等继发性损伤有关,实验结果与病理学检查一致。van de Looij^[27]建立并利用大鼠弥漫性轴索损伤模型,使用 DTI 技术追踪到胼胝体部纤维束断裂、损伤部位 FA 显著降低,再经病理组织学检查证实与 DTI 实验结果一致,从而评价 DTI 在脑外伤所引起的胼胝体纤维损伤中的临床应用价值。Li 等^[28]建立大鼠弥漫性轴索损伤模型,利用 DTI 分别测量经内囊层面胼胝体前部、胼胝体后部的 FA、ADC 值,结果显示正常者,FA 图结构正常,胼胝体挫伤者,挫伤部位 FA 图结构错乱,且胼胝体挫伤者其挫伤部位 FA 值均低于胼胝体正常者。

3.2 DTI 的临床应用

过去的五年里,国外关于 DTI 临床应用的报道明显增多^[29],Osuka 等^[30]发现在慢性硬膜下血肿患者中,术前血肿侧皮质脊髓束 FA 值与健侧比较增高,术后随着血肿清除,占位效应缓解,相应感兴趣区的 FA 值下降。Cubon 等^[31]通过 DTI 对运动相关性脑震荡患者进行检查发现,在出现意识障碍患者中均存在胼胝体结构异常以及 FA 值下降。

Smits^[32] 等将脑外伤患者的头颅 DTI 检查结果与同龄健康志愿者的头颅 DTI 检查结果进行对比,发现脑外伤患者中白质纤维束 FA 值均下降。值得注意的是,长期维持在低水平的 FA 值代表着脑外伤后神经纤维结构的长期损害,与脑外伤后的长期后遗症相关。Jorge 等^[33] 对 72 位在伊拉克、阿富汗战场上受过脑外伤的退伍军人进行头颅 DTI 检查,将其结果与 21 位曾经服役于伊拉克、阿富汗战场但未受过脑外伤的退伍军人的头颅 DTI 结果进行对比,若干年后,曾经受过脑外伤的军人与无脑外伤史的军人相比,大部分人出现了广泛白质区域的 FA 下降。Sugiyama 等^[34] 对一位左额颞顶部急性硬膜下血肿术后患者进行康复期追踪随访,患者术后出现了左侧肢体偏瘫及认知功能障碍,其左侧肢体偏瘫症状与术前头颅 CT 提示的病灶不符,术后普通 MRI 检查仅提示患者左侧大脑枕叶出现了脑挫裂伤,仍未显示患者左侧肢体偏瘫的原因。对此患者随访 2 年,发现患者认知功能逐渐恢复,但仍存在左侧肢体偏瘫,复查普通 MRI 仍然只提示患者左侧大脑枕叶脑挫裂伤软化灶形成,对此患者进行 DTI 检查,结果提示患者右侧大脑半球白质区域 FA 值较自身左侧大脑半球白质区域 FA 值明显下降,同时其右侧大脑半球白质区域 FA 值与四肢肌力正常者的右侧大脑半球白质区域的 FA 值相比较也普遍降低,提示患者存在 DAI,从而确诊了患者左侧肢体偏瘫的原因。由上可见,DTI 对神经纤维束结构的微观变化检测十分灵敏,在 DAI 发生后能精确、直观地发现局部病灶并可在治疗过程中测量病灶区域的 FA 值,其在 DAI 临床诊疗中的应用可为医务人员提供客观、直接、准确的定量数据及影像数据,在疾病的诊断、治疗、回访过程中优于 CT、普通 MRI 等神经影像学检查,可能成为 DAI 诊疗技术发展的关键。

4 小结

随着 DTI 技术的发展,其在临床一线对于脑肿瘤、癫痫、弥漫性轴索损伤等一系列神经外科疾病的诊治过程中扮演着重要角色。FA 值与脑白质的完整程度存在相关性,通过 DTI 技术可追踪建立皮质脊髓束模型,直观反映皮质脊髓束受损程度,并且通过测定一系列客观数据(ADC 值、FA 值)量化分析皮质脊髓束的损伤程度,而 DAI 后主要损伤区域为脑白质表面的灰白质交界区已被普遍认同,这是造成 DAI 后一系列病理临床表现的主要原因。

由上可见,DTI 技术可通过皮质脊髓束的追踪及 FA 值测定等一系列突破传统影像学检查的优势,在 DAI 的临床治疗中对病情的疗效评估、预后评估起到重要作用。DTI 的全面临床化将推动 DAI 的单病种认知高度,为寻求对 DAI 更加独特有效的治疗方法助力。

参 考 文 献

- [1] 赵继宗. 神经外科学. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 333-339.
- [2] Strich SJ. Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1956, 19(3): 163-185.
- [3] Adams JH. Diffuse axonal injury in non-missile head injury. *Injury*, 1982, 13(5): 444-445.
- [4] 赵虎, 杨成. 弥漫性轴索损伤患者的临床特点及治疗. *华西医学*, 2010, (6): 1045-1047.
- [5] 宋锦宁, 李宇. 弥漫性轴索损伤后继发性脑损伤与神经保护治疗的研究进展. *西安交通大学学报(医学版)*, 2014, (6): 717-725.
- [6] Jing G, Yao X, Li Y, et al. Mild hypothermia for treatment of diffuse axonal injury: a quantitative analysis of diffusion tensor imaging. *Neural Regen Res*, 2014, 9(2): 190-197.
- [7] Smith DH, Hicks R, Povlishock JT. Therapy development for diffuse axonal injury. *J Neurotrauma*, 2013, 30(5): 307-323.
- [8] 陈孝平, 汪建平. 外科学. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 202-203.
- [9] 王琼, 李爱林. 弥漫性轴索损伤实验模型研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, (3): 255-258.
- [10] Duhaime AC, Gean AD, Haacke EM, et al. Common data elements in radiologic imaging of traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 2010, 91(11): 1661-1666.
- [11] Li XY, Feng DF. Diffuse axonal injury: novel insights into detection and treatment. *J Clin Neurosci*, 2009, 16(5): 614-619.
- [12] Greer JE, Povlishock JT, Jacobs KM. Electrophysiological abnormalities in both axotomized and nonaxotomized pyramidal neurons following mild traumatic brain injury. *J Neurosci*, 2012, 32(19): 6682-6687.
- [13] Zhang P, Zhu S, Li Y, et al. Quantitative proteomics analysis to identify diffuse axonal injury biomarkers in rats using iTRAQ coupled LC-MS/MS. *J Proteomics*, 2016, Feb 5; 133: 93-99.
- [14] 向玲, 张雨婷, 韦红, 等. β -APP 和 NF- κ B 在评估弥漫性轴索损伤大鼠损伤程度中的价值. *第三军医大学学报*, 2015, (22): 2255-2260.

- [15] Tisserand DJ, Stanisz G, Lobaugh N, et al. Diffusion tensor imaging for the evaluation of white matter pathology in traumatic brain injury. *Brain Cogn*, 2006, 60(2): 216-217.
- [16] Gulani V, Sundgren PC. Diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J Neuroophthalmol*, 2006, 26(1): 51-60.
- [17] Huisman TA, Schwamm LH, Schaefer PW, et al. Diffusion tensor imaging as potential biomarker of white matter injury in diffuse axonal injury. *Am J Neuroradiol*, 2004, 25(3): 370-376.
- [18] Inglese M, Makani S, Johnson G, et al. Diffuse axonal injury in mild traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *J Neurosurg*, 2005, 103(2): 298-303.
- [19] 吕学明, 许百男. DTI 在颅脑外伤临床应用中的进展. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2013, (3): 275-276.
- [20] 张海都, 刘国瑞, 孔令梅, 等. 弥散张量成像对弥漫性轴索损伤的诊断价值. *现代医用影像学*, 2013, (2): 80-83.
- [21] 武刚, 钟叶, 詹青霞, 等. 磁共振弥散张量成像对弥漫性轴索损伤的诊断价值. *中国临床医学*, 2013, (6): 823-825.
- [22] Armstrong RC, Mierzwa AJ, Marion CM, et al. White matter involvement after TBI: Clues to axon and myelin repair capacity. *Exp Neurol*. 2016. 275 Pt 3: 328-333.
- [23] Henson JW, Gaviani P, Gonzalez RG. MRI in treatment of adult gliomas. *Lancet Oncol*, 2005, 6(3): 167-175.
- [24] 李雨, 杜彦李. 高场强磁共振弥散张量成像对重型创伤性脑损伤的预后评价研究. *中国医药导报*, 2014, (08): 94-97.
- [25] Wright RM, Post A, Hoshizaki B, et al. A multiscale computational approach to estimating axonal damage under inertial loading of the head. *J Neurotrauma*, 2013, 30(2): 102-118.
- [26] Mac Donald CL, Dikranian K, Bayly P, et al. Diffusion tensor imaging reliably detects experimental traumatic axonal injury and indicates approximate time of injury. *J Neurosci*, 2007, 27(44): 11869-11876.
- [27] van de Looij Y, Mauconduit F, Beaumont M, et al. Diffusion tensor imaging of diffuse axonal injury in a rat brain trauma model. *NMR Biomed*, 2012, 25(1): 93-103.
- [28] Li J, Li XY, Feng DF, et al. Quantitative evaluation of microscopic injury with diffusion tensor imaging in a rat model of diffuse axonal injury. *Eur J Neurosci*, 2011, 33(5): 933-945.
- [29] Koerte IK, Hufschmidt J, Muehlmann M, et al. Advanced Neuroimaging of Mild Traumatic Brain Injury. *Translational Research in Traumatic Brain Injury*. Chapter 13. 2016.
- [30] Osuka S, Matsushita A, Ishikawa E, et al. Elevated diffusion anisotropy in gray matter and the degree of brain compression. *J Neurosurg*, 2012, 117(2): 363-371.
- [31] Cubon VA, Putukian M, Boyer C, et al. A diffusion tensor imaging study on the white matter skeleton in individuals with sports-related concussion. *J Neurotrauma*, 2011, 28(2): 189-201.
- [32] Smits M, Houston GC, Dippel DW, et al. Microstructural brain injury in post-concussion syndrome after minor head injury. *Neuroradiology*, 2011, 53(8): 553-563.
- [33] Jorge RE, Acion L, White T, et al. White matter abnormalities in veterans with mild traumatic brain injury. *Am J Psychiatry*, 2012, 169(12): 1284-1291.
- [34] Sugiyama K, Kondo T, Suzukamo Y, et al. Clinical utility of diffusion tensor imaging and fibre tractography for evaluating diffuse axonal injury with hemiparesis. *Case Rep Med*, 2013, 2013: 321496.