

· 论 著 ·

磁共振技术在非典型弥漫性轴索损伤诊断中的价值*

夏海坚¹, 孙晓川^{1△}, 罗天友², 方维东², 吕发金², 郭宗铎¹, 郑履平¹, 唐文渊¹

(重庆医科大学附属第一医院:1. 神经外科;2. 放射科 400016)

摘要:目的 探讨磁共振技术液体衰减反转恢复序列(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)和氢质子 MR 波谱(¹H-MR spectroscopy, ¹HMRS)在非典型弥漫性轴索损伤(diffuse axonal injury, DAI)临床诊断中的价值。方法 选择 2002 年 10 月至 2008 年 1 月收治的符合本研究纳入标准的颅脑外伤患者 58 例,根据诊断标准将全部病例分为 DAI 组和非典型 DAI 组,进行 FLAIR 和 ¹HMRS 检查,再随机选择 20 名健康成年人作为对照组。观察 FLAIR 对 DAI 组及非典型 DAI 组病例的诊断能力;利用 ¹HMRS 比较 DAI 组和非典型 DAI 组胼胝体膝部、压部和基底节 N-乙酰天门冬氨酸/肌酸和磷酸肌酸(NAA/Cr)、胆碱复合物/肌酸和磷酸肌酸(Cho/Cr)、肌醇/肌酸和磷酸肌酸(mINs/Cr)以及谷氨酸和谷氨酰胺/肌酸和磷酸肌酸(Glx/Cr)等指标的差异。结果 较之常规 MRI,FLAIR 对轴索病灶的发现能力明显提高,非典型 DAI 组的病灶分布及形态和 DAI 组类似,两者不同在于非典型 DAI 组分布于间脑以下水平的病灶明显少于 DAI 组。DAI 组、非典型 DAI 组和对照组的 NAA/Cr 与 Cho/Cr 在胼胝体膝部、压部和基底节部位差异均有统计学意义,mINs/Cr 和 Glx/Cr 在胼胝体膝部和压部差异有统计学意义;和对照组及非典型 DAI 组相比,DAI 组于胼胝体膝部、压部和基底节有 NAA/Cr 降低和 Cho/Cr 升高,于胼胝体膝部和压部有 mINs/Cr 和 Glx/Cr 升高;和对照组相比,非典型 DAI 组于胼胝体膝部和压部有 NAA/Cr 降低和 Cho/Cr 升高,于胼胝体膝部有 mINs/Cr 升高,但变化程度均比 DAI 组低。结论 非典型 DAI 组不仅有和 DAI 组类似的病灶分布和形态,还在胼胝体部位有与 DAI 组类似的伤后生化代谢改变,区别在于损伤波及范围和严重程度的不同。表明 DAI 不仅是重型脑伤的一种,它也存在于轻、中型脑伤中,磁共振技术在非典型 DAI 诊断中有很大价值。

关键词: 脑弥漫性轴索损伤;磁共振成像;磁共振波谱学

中图分类号:R651.15;R445.2

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)01-0024-04

Imaging study on diagnostic value of MR techniques in non-typical diffuse axonal injury*

XIA Hai-jian¹, SUN Xiao-chuan^{1△}, LUO Tian-you², et al.

(1. Department of Neurosurgery;2. Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To investigate the value of MR techniques, FLAIR(fluid attenuated inversion recovery) and ¹HMRS(proton magnetic resonance spectroscopy) in the diagnosis of non-typical diffuse axonal injury (DAI). **Methods** A prospective imaging study was performed in 58 patients with craniocerebral injury admitted from October 2002 to January 2008. Fifty-eight patients were divided into DAI group (33 cases) and non-typical DAI group (25 cases) according to respective criterions. Twenty healthy adults served as control group. The diagnostic value of FLAIR was evaluated compared with traditional MRI; then the ratio of NAA/Cr, Cho/Cr, mINs/Cr, and Glx/Cr at basal ganglia and genu and splenium of corpus callosum were quantified using ¹HMRS and compared among the groups. **Results** Compared with traditional MRI, the diagnostic capacity of FLAIR to axonal injury was greatly improved, and the characters of lesion's size, shape and distributing of non-typical DAI group were similar to those of DAI group. The difference between the two groups lied in the extension that DAI group had obviously more lesions located in brain stem and cerebellum. The results of NAA/Cr and Cho/Cr among three groups at genu and splenium of corpus callosum and basal ganglia were all statistically significant, and those of mINs/Cr and Glx/Cr at genu and splenium of corpus callosum were both statistically significant. Compared with control group and non-typical DAI group, at those three checkpoints DAI group demonstrated decreased NAA/Cr and increased Cho/Cr, at genu and splenium of corpus callosum DAI group also showed increased mINs/Cr and increased Glx/Cr. Non-typical DAI group displayed same result of NAA/Cr and Cho/Cr at genu and splenium of corpus callosum, and same result of mINs/Cr at genu of corpus callosum, but all these indices of non-typical DAI group had lower change degree compared with DAI group. **Conclusion** Compared with DAI group, non-typical DAI group has not only similar lesion characters on FLAIR, but also similar neurochemical and molecular changes at corpus callosum post-injury detected by ¹HMRS. Thus it is concluded that DAI lies not only in severe traumatic brain injury, but in moderate and even light ones, and MR techniques have potential value in the diagnosis of non-typical DAI.

Key words: diffuse axonal injury; magnetic resonance imaging; magnetic resonance spectroscopy

弥漫性轴索损伤(diffuse axonal injury, DAI)是创伤性脑损伤最常见的损伤类型之一。经典的概念认为 DAI 常在头颅

存在成角及旋转加(减)速运动时产生,以持续昏迷和上脑干损害为主要临床表现,即认为 DAI 是重型脑伤的一种^[1-2]。与此

* 基金项目:重庆医科大学校级课题资助项目(XBYB2007005)。[△] 通讯作者,电话:(023)89011151;E-mail:sunxch1445@gmail.com。

同时,神经外科学界的另外一种观点认为 DAI 不仅存在于重型脑伤中,也存在于部分中型甚至轻型脑伤中,即有非典型 DAI 的存在^[3-4]。这两种观点的并存给 DAI 的临床诊断提出了很高要求,但由于 DAI 缺乏特异的临床表现及体征,经典影像学,包括 CT 和常规 MRI 对 DAI 诊断能力有限^[5],加上绝大多数 DAI 患者不需手术治疗,不便行病理检查,所以临床上一直以来在 DAI 诊断上存在困难。为此,临床上需要一种敏感而准确的 DAI 检查手段。本研究将磁共振技术液体衰减反转恢复序列(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)和氢质子 MR 波谱(¹H-MR spectroscopy, ¹HMRS)应用于临床,旨在探讨其在非典型 DAI 临床诊断中的价值。

1 临床资料

1.1 一般资料 2002 年 10 月至 2008 年 1 月本科收治 33 例 DAI 患者和 25 例非典型 DAI 患者,共 58 例患者纳入本项临床研究。全部病例符合以下纳入标准:(1)外伤史明确;(2)有完备的病史资料;(3)病情允许进行 MR 检查。排除标准:(1)有严重的多发伤;(2)有严重的慢性疾病;(3)伤前有严重的中枢神经系统疾病;(4)病史资料不完整。

DAI 组所有病例均符合经典的临床诊断标准^[1]:(1)有确切外伤史,尤其是存在成角或旋转加(减)速运动;(2)伤后立即出现昏迷,且昏迷时间超过 6h;(3)有瞳孔、眼球位置的改变;(4)神经影像学检查发现 DAI 特征性表现,即大脑球中线旁白质内或皮质与白质交界处、基底节内囊区域、胼胝体、小脑、脑干背外侧单个或多个出血灶(通常直径小于 20mm),或有脑室出血,蛛网膜下腔出血,弥漫性脑肿胀等非特征性表现;(5)颅内压增高的程度与临床病情严重程度不一致;(6)CT 无明显改变而临床表现重。

非典型 DAI 组的纳入标准:(1)外伤史确切;(2)伤后原发昏迷时间不超过 6h,或无明显原发昏迷;(3)神经影像学检查在上述脑中线结构发现典型的轴索损伤征象;(4)病史中严格排除心肺等慢性疾病病史及中枢神经系统疾病病史。

58 例患者中男 40 例,女 18 例,年龄 13~62 岁,平均 31.1 岁;受伤原因:车祸伤 36 例、坠落伤 14 例、重物打击伤 5 例、跌倒伤 2 例、挤压伤 1 例;伤后就诊时间:12h 内 41 例、12~24h 12 例、48h 后 5 例。DAI 组 33 例中,入院 Glasgow 昏迷评分(Glasgow Coma Scale, GCS):3~5 分 6 例(含最后死亡病例 2 例)、6~8 分 22 例、9~12 分 4 例、13~15 分 1 例;原发昏迷时间:6h 至 3d 5 例,3d 至 3 周 19 例,>3 周 9 例(含死亡病例 2 例)。非典型 DAI 组 25 例中,入院 GCS 评分:6~8 分 10 例、9~12 分 11 例、13~15 分 4 例;原发昏迷时间:6h 内 20 例,无确切原发昏迷 5 例。利用单纯随机抽样法随机选择在本院放射科接受 MRI 检查没有发现颅内异常的成年人 20 例作为对照组,其中男 8 例,女 12 例,年龄 16~68 岁,平均 32.3 岁。

1.2 影像学检查

1.2.1 设备 使用 GE signa MR/I 1.5 T MR 成像仪,配备多体素 MRS(multi-voxels spectroscopy, MVS)。¹HMRS 数据处理使用随机配备软件包,使用标准头部线圈作为发射和接收装置。

1.2.2 检查程序 具体程序:(1)患者入院后,按常规进行急诊处理、抢救,根据头颅 CT 扫描结果及病情,行急诊手术或进行药物治疗。(2)待患者生命体征和意识情况允许,如可以脱离心电监护,脱离呼吸机自主呼吸,可以耐受 MR 机的噪音和约 0.5h 的检查时间等,行 MRI 检查;MRI 检查包括横断面和矢状面 T1 加权像(T1WI, TR 450ms, TE 8~9ms)、T2 加权像

(T2WI, TR 3 600ms, TE 100ms)和 FLAIR 序列(TR 10 000 ms, TI 2 500ms, TE 40ms)。(3)行 MRI 检查同时进行¹HMRS 检查,其主要步骤:首先确定感兴趣区(volume of interest, VOI),常规扫描结束后,用点解析波谱(Point resolved spectroscopy, PRESS)序列选择轴面侧脑室层面,包含胼胝体膝部、胼胝体压部和双侧基底节的长方形区域作为 VOI,避开颅骨,这个区域是 DAI 损伤灶常见部位(图 1);而后匀场、抑水;再用 PRESS 序列进行数据采集(TR 1 000ms, TE 144ms, 激励次数为 200 次),数据来自 VOI 中胼胝体膝部、胼胝体压部和基底节(所有病例基底节的指标均来自右侧);¹HMRS 检测指标包括 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、胆碱复合物(Cho)、肌酸和磷酸肌酸(Cr)、肌醇(mIns)及谷氨酸和谷氨酰胺(Glx)。

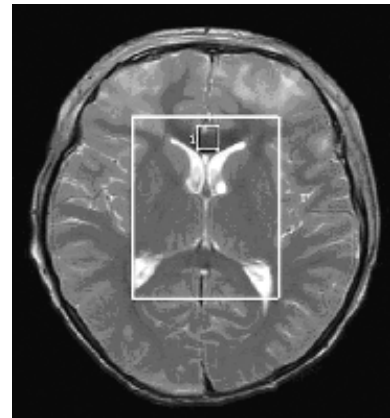


图 1 ¹HMRS 感兴趣区的选择

1.3 资料分析及统计学方法

1.3.1 资料分析 观察 FLAIR 对 DAI 组及非典型 DAI 组病例的诊断能力;利用计算机随机配备的软件包自动分析 VOI 内胼胝体膝部、压部和基底节¹HMRS 各指标的波峰下面积,计算各指标和 Cr 波峰下面积的比值,分别以 NAA/Cr、Cho/Cr、mIns/Cr 和 Glx/Cr 来代表以上物质在局部的相对含量。

1.3.2 统计学方法 本研究中,所有读片及波谱后期工作站分析分别由本院放射科两位医师在盲法原则下完成,两者结果相同的予以采信。采用 SPSS 11.0 统计软件。所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析进行多个样本均值间的比较(student-newman-keuls 法)。

2 结果

2.1 FLAIR 对轴索损伤的诊断作用 作者的前期实验已经证明,与 CT 和常规 MRI 相比,FLAIR 能显著提高 DAI 的临床诊断率和病灶检出率,有助于精确显示损伤范围和程度^[6]。DAI 组中,FLAIR 在其中的 29 例发现在皮白质交界处、基底节内囊区域、胼胝体、小脑、脑干背外侧等部位有典型的 DAI 病灶分布,呈长 T1 长 T2 的表现,相比之下,常规 MRI 仅在其中的 22 例发现有上述表现。另外 4 例(3 例系车祸致伤,另 1 例系高处坠落致伤)伤后均持续昏迷,CT 发现和临床表现不相符合,根据诊断标准考虑 DAI,但 FLAIR 与常规 MRI 均未发现典型的 DAI 表现。非典型 DAI 组 25 例均依靠磁共振影像学检查得以诊断。FLAIR 于所有 25 例均在上述中线旁结构发现多个的点状或点片状病灶,与此相比,常规 MRI 仅在其中的 6 例发现有类似改变(图 2)。非典型 DAI 组和非典型 DAI 组影像学表现的唯一区别在于病灶分布范围集中于大脑半球中线旁白质内或皮质与白质交界处及胼胝体等区域,而分布于小脑与脑干的病灶极少。

表 1 各组 NAA/Cr 和 Cho/Cr 的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	胼胝体膝部		胼胝体压部		基底节	
	NAA/Cr	Cho/Cr	NAA/Cr	Cho/Cr	NAA/Cr	Cho/Cr
对照组	1.19±0.18	1.21±0.24	1.89±0.17	1.84±0.14	1.57±0.16	1.85±0.25
DAI 组	0.75±0.21	3.11±0.62	1.17±0.30	2.75±0.37	1.26±0.18	2.49±0.41
非典型 DAI 组	1.01±0.20	1.99±0.27	1.56±0.19	2.19±0.24	1.48±0.23	1.95±0.25
F	4.58	7.32	5.99	4.55	3.97	4.24
P	<0.05	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 各组 mINs/Cr 和 Glx/Cr 的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	胼胝体膝部		胼胝体压部		基底节	
	mINs/Cr	Glx/Cr	mINs/Cr	Glx/Cr	mINs/Cr	Glx/Cr
对照组	0.20±0.03	0.24±0.04	0.27±0.04	0.31±0.04	0.32±0.03	0.26±0.03
DAI 组	0.61±0.35	0.65±0.22	0.52±0.15	0.59±0.15	0.38±0.07	0.35±0.09
非典型 DAI 组	0.35±0.06	0.30±0.05	0.35±0.07	0.40±0.09	0.35±0.04	0.31±0.08
F	4.04	3.99	3.61	3.88	2.36	2.08
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

2.2 DAI 组和非典型 DAI 组¹HMRS 各指标的比较

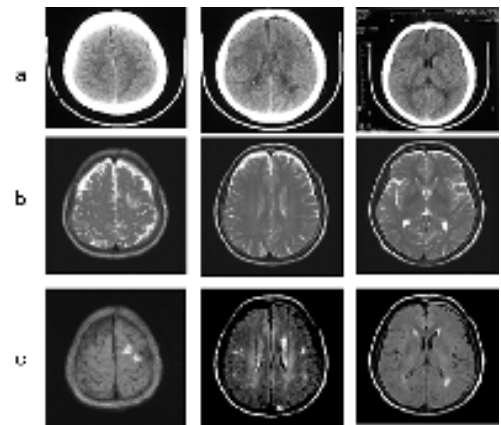
2.2.1 DAI 组和非典型 DAI 组 NAA/Cr 和 Cho/Cr 的比较

对照组、DAI 组和非典型 DAI 组胼胝体膝部、压部和基底节 NAA/Cr 和 Cho/Cr 差异均有统计学意义(表 1)。和对照组相比,DAI 组的胼胝体膝部、压部和基底节有 NAA/Cr 的显著降低,差异有统计学意义($q=3.54, P<0.05$; $q=5.39, P<0.01$; $q=3.27, P<0.05$);和非典型 DAI 组相比,DAI 组以上 3 个观察点的 NAA/Cr 显著降低,差异有统计学意义($q=3.17, P<0.05$; $q=3.72, P<0.05$; $q=3.01, P<0.05$);和对照组相比,非典型 DAI 组的胼胝体膝部和压部有 NAA/Cr 的显著降低,差异有统计学意义($q=3.76, P<0.05$; $q=3.83, P<0.05$)。和对照组相比,DAI 组的胼胝体膝部、压部和基底节的 Cho/Cr 显著升高,差异有统计学意义($q=8.58, P<0.01$; $q=3.67, P<0.05$; $q=3.49, P<0.05$);和非典型 DAI 组相比,DAI 组以上 3 个观察点 Cho/Cr 显著升高,差异有统计学意义($q=7.03, P<0.01$; $q=3.59, P<0.05$; $q=3.46, P<0.05$);和对照组相比,非典型 DAI 组的胼胝体膝部和压部有 Cho/Cr 的显著升高,差异有统计学意义($q=3.72, P<0.05$; $q=3.58, P<0.05$)。

2.2.2 DAI 组和非典型 DAI 组 mINs/Cr 和 Glx/Cr 的比较

对照组、DAI 组和非典型 DAI 组胼胝体膝部和压部 mINs/Cr 和 Glx/Cr 差异均具有统计学意义(表 2)。和对照组相比,DAI 组的胼胝体膝部和压部有 mINs/Cr 显著升高,差异有统计学意义($q=3.63, P<0.05$; $q=3.59, P<0.05$);和非典型 DAI 组相比,DAI 组以上 2 个观察点也有 mINs/Cr 显著升高,差异有统计学意义($q=3.28, P<0.05$; $q=3.13, P<0.05$);和对照组相比,非典型 DAI 组的胼胝体膝部 mINs/Cr 显著升高,差异有统计学意义($q=3.55, P<0.05$)。和对照组相比,DAI 组胼胝体膝部、压部有 Glx/Cr 显著升高,差异有统计学意义($q=3.35, P<0.05$; $q=3.24, P<0.05$);和非典型 DAI 组相比,DAI 组以上 2 个观察点有 Glx/Cr 显著升高,差异有统计学意义

($q=3.22, P<0.05$; $q=3.10, P<0.05$);和对照组相比,非典型 DAI 组各观察点未见 Glx/Cr 的显著升高。



a:CT; b:T2WI; c:FLAIR。

图 2 非典型 DAI 组 1 例患者(45 岁,女性)的大体影像学检查结果

3 讨论

DAI 的诊断是临床难题。因为有约 80% 是非出血性病灶,所以绝大多数 DAI 病灶 CT 不能显示^[7],同时由于绝大多数 DAI 病灶位于中线旁临近脑脊液的结构,如皮质白质交界、侧脑室旁、胼胝体、上脑干背外侧等,容易受到脑脊液的部分容积效应和流动伪影干扰,加之在 T2WI 上 DAI 病灶的信号强度和脑脊液信号类似,故常规 MRI 对 DAI 的诊断能力也很有限^[5]。因此既往临床上诊断 DAI 常缺乏客观的辅助检查结果,将伤后持续昏迷和上脑干损害症状作为诊断的主要依据,同时也出现了将“CT 无明显改变而临床表现重”作为 DAI 诊断依据之一的尴尬局面。这种情况呼唤更敏感的 DAI 检查手段的出现。

作者的前期研究已经证明,与 CT 及常规 MRI 相比,FLAIR 的 DAI 诊断率和病灶检出率均显著提高。FLAIR 通

过抑制脑脊液信号,从而避免了脑脊液产生的部分容积效应及流动伪影干扰,加上 FLAIR 使用的回波时间更长,使病变与周围组织的对比度显著提高,因而对病灶的敏感性明显提高^[6]。本实验 DAI 组 33 例中,FLAIR 在其中的 29 例发现有典型的 DAI 病灶分布,较常规 MRI 的 22 例有明显的提高,这提示 FLAIR 能使绝大多数的 DAI 获得大体影像学证据。由于非典型 DAI,即部分学者所指的轻、中型 DAI 靠临床表现诊断非常困难,主要依赖影像学提供的直观证据,FLAIR 对轴索损伤病灶的高敏感性提示它能够在解剖层面发现大多数的非典型 DAI 病例。

但是,作为成像手段,FLAIR 与 CT 及常规 MRI 一样,不能反映损伤灶(区)生化、代谢等病理生理的改变,也不能提供有关与损伤轴索相关的神经元和胶质细胞病理反应的信息^[8]。¹H MRS 的出现有可能在 MRI 解剖图像的基础上,一定程度反映脑损伤后脑各个区域功能代谢方面的信息^[9]。NAA、Cho、Cr、mINs 和 Glx 都是人脑的基本生化物质,这些物质在健康成人脑内浓度基本恒定,与年龄无显著相关性;在正常人脑左右半球镜像区的浓度差异无统计学意义;在同一种族的不同性别间差异无统计学意义,是¹H MRS 应用于 DAI 临床研究的神经生化基础^[9]。有研究表明 Cr 在人脑不同代谢条件下,尤其在病理条件下分布均匀且含量恒定,故本研究将把 Cr 作为内标准,计算其他代谢物和 Cr 波峰下面积的比值来推算此代谢物的含量^[9]。

¹H MRS 在 DAI 组各检查点的发现与动物实验的神经生化结果相吻合。NAA 是神经元和神经系统完整性的重要标志物,DAI 患者胼胝体膝部、压部及基底节 NAA/Cr 的明显降低提示这些部位存在神经元功能障碍或迟发性死亡^[10-11];因为胼胝体是神经纤维积聚的地方,所以胼胝体 NAA 的变化可能反映的是受损神经纤维相应神经元的病理变化。Cho 是反映胶质细胞的指标,DAI 组上述检查点 Cho/Cr 的升高提示在这些部位有神经胶质细胞的破坏、增生或炎症的存在^[12];DAI 的病理学早已证实,胶质细胞增生是 DAI 的病理特征之一,故¹H MRS 灵敏而准确地反映了 DAI 后脑局部的病理变化;而 mINs/Cr 的升高进一步说明胶质细胞增生是轴索损伤灶 Cho/Cr 升高的主要原因^[12]。Glx 中的谷氨酸是兴奋性氨基酸(EAA)的重要成分之一,目前大量研究表明 EAA 的过量释放在创伤后继发性脑损害中起重要作用^[13],DAI 组 Glx 的升高证实胼胝体部位有谷氨酸的过量释放。

非典型 DAI 组病例在胼胝体两个检查点的¹H MRS 结果和 DAI 组类似,表现为 NAA/Cr 降低和 Cho/Cr 升高,在膝部更有 mINs/Cr 的升高,这提示该组病例在伤后于胼胝体也存在和 DAI 组病例类似的病理变化。至于在胼胝体呈现上述结果,而在基底节没有,这估计和胼胝体易受旋转加(减)速暴力损伤有关,文献报道胼胝体是最易受 DAI 损害的解剖部位之一^[1-2]。非典型 DAI 组 NAA、Cho 和 mINs 的变化程度较 DAI 组弱提示在上述部位的原发和继发性神经损害没有 DAI 组明显,这和非典型 DAI 组临床表现轻的特点相符,同时其在胼胝体部位无 Glx 的显著升高进一步证实了这一点。

至于 DAI 组表现有持续的原发昏迷,而非 DAI 组欠缺,作者考虑和网状上行激动系统的损害与否有关。人意识的维持和网状上行激动系统有重要关系,其中中脑在此系统中又扮演了极重要角色。和 DAI 组相比,在非典型 DAI 组 FLAIR 发现

的间脑水平以下的病灶极少,和 DAI 组有明显区别,这提示非典型 DAI 组病例在形态上无明显上脑干损害,即无明显网状上行激动系统的损害。这和文献报道相符,原发昏迷的时间和程度与脑干轴索损伤的范围和程度有关,与脑干以外区域的轴索损伤无明显关系^[14]。另外,新近认为,DAI 后的持续昏迷也和脑干网状上行激动系统的信号不能在丘脑的核团中放大有关,DAI 后患者的丘脑有不同程度的萎缩^[15],本实验 DAI 组基底节¹H MRS 指标 NAA/Cr 和 Cho/Cr 的变化也提示了这一点。

综上所述,通过 FLAIR 的形态影像学结果和¹H MRS 的活体神经生化检查结果,本实验发现非典型 DAI 组和 DAI 组不仅存在类似的病灶形态及分布,更在胼胝体存在类似的生化代谢改变;两者的区别在于轴索损害波及范围的不同,以及病理损害程度的不同。因此,作者认为,DAI 不仅是重型脑伤的一种,它也存在轻、中型脑伤中,磁共振技术在诊断非典型 DAI 中有很大价值。

参考文献:

- [1] Adams JH, Graham DI, Gennarelli TA, et al. Diffuse axonal injury in non-missile head injury[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991, 54(6): 481.
- [2] Gennarelli TA. Mechanisms of brain injury[J]. J Emerg Med, 1993, 11(Suppl 1): 5.
- [3] 陈洪, 吴耀晨, 陈建良, 等. 脑震荡病理机制探讨[J]. 中华神经外科杂志, 1999, 15(4): 230.
- [4] Smith DH, Meaney DF, Shull WH. Diffuse axonal injury in head trauma[J]. J Head Trauma Rehabil, 2003, 18(4): 307.
- [5] Besenski N. Traumatic injuries: imaging of head injuries [J]. Eur Radiol, 2002, 12(6): 1237.
- [6] Xia HJ, Sun XC, Tang WY, et al. Diagnostic value of fluid attenuated inversion recovery versus T2-weighted image in diffuse axonal injury [J]. Neural Regen Res, 2008, 3(7): 747.
- [7] Gentry LR. Imaging of closed head injury [J]. Radiology, 1994, 191(1): 1.
- [8] 张冬, 邹利光, 文利, 等. MRI 弥散加权成像对胶质瘤分级的临床价值 [J]. 重庆医学, 2008, 37(14): 1557.
- [9] Salibi N, Brown MA. Clinical MR spectroscopy: first principles [M]. New York: Wiley-Liss Inc, 1998.
- [10] Serles W, Li LM, Antel SB, et al. Time course of postoperative recovery of N-acetyl-aspartate in temporal lobe epilepsy [J]. Epilepsia, 2001, 42(2): 190.
- [11] 王怡, 黎海涛, 李露斯, 等. 特发性全面性强直阵挛发作癫痫磁共振波谱改变的临床意义 [J]. 重庆医学, 2007, 36(17): 1739.
- [12] Siger-Zajdel M, Selmaj KW. Proton magnetic resonance spectroscopy of normal appearing white matter in familial and sporadic multiple sclerosis [J]. J Neurol, 2005, 252(7): 830.
- [13] Suma T, Koshinaga M, Fukushima M, et al. Effects of in situ administration of excitatory amino acid (下转第 30 页)

2.4 细胞生长曲线 按上述分组绘制细胞生长曲线(图 4),可见 AR siRNA 干预组细胞生长明显被抑制,细胞生长抑制率(相对空白对照组)为 78.2%。

3 讨 论

前列腺癌是西方工业国家最常见的恶性肿瘤之一,是美国男性常见的恶性肿瘤,其死亡率仅次于肺癌,居男性癌症死亡的第 2 位;中国前列腺癌的发病率也呈上升趋势。前列腺癌具有雄激素依赖性,抗雄激素治疗至少对 80% 的晚期前列腺癌有效,但绝大多数患者会在短期内发展为雄激素非依赖性前列腺癌,缺乏有效的治疗方法^[1-2]。

目前,研究认为,前列腺癌的雄激素依赖性主要是 AR 依赖性,AR 不单在雄激素依赖性前列腺癌中具有重要作用,在雄激素非依赖性前列腺癌中也起着关键作用^[3-4],表现在:(1) AR 表达增加,几乎所有雄激素非依赖性前列腺癌均表达 AR,且大多数病例高于原发性肿瘤。AR 表达增加的机制之一是 AR 基因扩增,在进行抗雄激素治疗后发生雄激素非依赖性转变的前列腺癌患者,约 30% 有 AR 基因扩增。AR 表达增加使得在低浓度雄激素环境中雄激素-雄激素受体通路仍可被激活。(2) AR 基因突变,突变的 AR 可被雄激素以外的甾体激素激活。(3) 生长因子或细胞因子以配基非依赖的方式激活。(4) 过量表达 AR 共激活因子,如 ARA-70 等,使 AR 的活性大幅度提高。这些细胞尽管对抗雄激素治疗抵抗,但却对 AR 具有高度依赖性,因此,阻断这些细胞的 AR 表达应该可以起到治疗作用。这对攻克雄激素非依赖性前列腺癌这一前列腺癌治疗领域的难题无疑是有益的尝试。Eder 等^[5]采用 AR 反义寡核苷酸阻断 AR 蛋白表达,抑制了前列腺癌细胞 LNCaP 的生长,本科采用逆转录病毒载体介导的 AR 反义 RNA 抑制 AR 表达也取得了类似的结果^[6-7]。因 LNCaP 具有雄激素非依赖性前列腺癌的一些特性,如在无雄激素的环境中,雌激素、孕激素、细胞因子等仍能通过激活 AR 而使 LNCaP 生长。因此,上述研究表明 AR 在雄激素非依赖性前列腺癌的治疗中极具价值。但这些实验中反义核酸对 AR 表达的抑制程度及对前列腺癌细胞的生长抑制程度仍偏低,仍需寻找更有效的方法。

RNA 干扰是一种在细胞内导入与特定基因序列相同的双链 RNA(dsRNA)而特异关闭基因的方法,即用 20 多个核苷酸组成的 siRNA 代替传统反义核酸进行转录后基因沉默,目前该技术已经迅速而广泛地应用到基因功能、基因表达调控机制研究等热门领域,并为基因治疗开辟了新的途径^[8-9]。RNAi 具有高效、高度基因特异性的特点,能沉默所有已知序列的基因,且 RNA 干扰在基因沉默方面比反义 RNA 和反义寡核苷酸更有效。因此,设计合成针对 AR 的特异 dsRNA 并导入到

前列腺癌细胞,使 AR 基因沉默,将可能更有效地抑制 AR 的表达,从而抑制前列腺癌细胞的生长。所以,本研究在既往研究的基础上,选用 RNA 干扰技术沉默雄激素受体基因。

通过设计、合成多个 AR siRNA,转染前列腺癌细胞 LNCaP,本研究筛选出了一个对其生长抑制作用最强的 AR siRNA,RT-PCR 证实前列腺癌细胞的 AR mRNA 水平显著降低,LNCaP 细胞生长被显著抑制,细胞生长抑制率为 78.2%。以上结果表明 AR siRNA 可沉默 AR 基因,并进一步抑制前列腺癌细胞的生长。由于 LNCaP 存在基因突变,雌激素、孕激素甚至抗雄激素药物可刺激其生长,具有雄激素非依赖性前列腺癌的一些特征,故本研究结果提示 AR siRNA 可能对雄激素非依赖性前列腺癌也有生长抑制作用。

参考文献:

- [1] 吴绮思,罗春丽.前列腺干细胞抗原与前列腺癌的研究进展[J].重庆医学,2008,37(13):1424.
- [2] Kasper S,Cookson MS. Mechanisms leading to the development of hormone-resistant prostate cancer [J]. Urol Clin North Am,2006,33(2):201.
- [3] Sharifi N,Farrar WL. Androgen receptor as a therapeutic target for androgen independent prostate cancer[J]. Am J Ther,2006,13(2):166.
- [4] Eder IE,Haag P,Bartsch G,et al. Targeting the androgen receptor in hormone-refractory prostate cancer-new concepts[J]. Future Oncol,2005,1(1):93.
- [5] Eder IE,Hoffmann J,Rogatsch H,et al. Inhibition of LNCaP prostate tumor growth in vivo by an antisense oligonucleotide directed against the human androgen receptor [J]. Cancer Gene Ther,2002,9(2):117.
- [6] 江军,王洛夫,方玉华,等.雄激素受体反义 RNA 对前列腺癌 LNCaP 生长特性的影响[J].第三军医大学学报,2003,25(16):1410.
- [7] 王洛夫,江军,方玉华,等.雄激素受体反义寡核苷酸对前列腺癌细胞生长的抑制作用[J].中华泌尿外科杂志,2003,24(6):383.
- [8] Gaur RK. RNA interference:a potential therapeutic tool for silencing splice isoforms linked to human diseases[J]. Biotechniques,2006,28(1):15.
- [9] 黄环,吴永忠. RNA 干扰技术及其在肿瘤研究中的进展[J].重庆医学,2008,37(2):198.

(收稿日期:2009-07-02)

(上接第 27 页)

antagonists on rapid microglial and astroglial reactions in rat hippocampus following traumatic brain injury [J]. Neurol Res,2008,30(4):420.

- [14] Smith DH,Nonaka M,Miller R,et al. Immediate coma following inertial brain injury dependent on axonal dam-

age in the brainstem[J]. J Neurosurg,2000,93(2):315.

- [15] Admas JH,Graham DI,Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult[J]. Brain,2000,(Pt 7):327.

(收稿日期:2009-05-29 修回日期:2009-07-27)