

- [28] Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(22):2765-2772.
- [29] Hsu C, Tsou HH, Lin SJ, et al. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: A prospective study. [J]. Hepatol-ogy, 2014, 59(6):2092-2100.
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.10.044

- [30] Oh MJ, Lee HJ. A study of hepatitis B virus reactivation associated with rituximab therapy in real-world clinical practice: a single-center experience[J]. Clin Mol Hepatol, 2013, 19(1):51-59.

(收稿日期:2014-11-08 修回日期:2014-12-10)

胎脑的磁共振成像研究应用进展

王娅迪 综述, 吕富荣[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院放射科, 重庆 400016)

[关键词] 胎儿; 磁共振成像; 胎脑; 胚胎发育; 异常

[中图分类号] R445.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)10-1416-03

自 1983 年有学者首次将磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术应用在胎儿上,由于其大视野、良好的软组织及空间分辨率、精确的数据分析, MRI 技术在产前胎儿检查中得到广泛应用。近年来随着新序列及先进的图像后处理技术应用使得胎儿 MRI(foetal MRI, FMRI)广泛应用于临床,成为部分宫内疾病诊断金标准,如:胎儿静脉窦血栓^[1]等。尤其在胎儿孕中晚期,对胎脑发育、早期发现病变及预后评估极有优势。胎儿在发育是一个精细、复杂的过程,其中任意一环的偏移和阻滞均可导致胎脑发育的异常。此外,妊娠期的母体的状况、外界的环境(如:电离辐射、化学物质、病毒等)也影响着胎脑的发育。根据胎脑发育异常的病因分为先天性、获得性胎脑发育异常。借助 FMRI 的对宫内发育的情况的探测,能清晰观察胎脑异常具体组织结构及相关病变。本文将应用于 FMRI 的磁共振技术、胎脑发育的正常及异常的 MRI 的重点观察征象及应用等方面研究进展综述如下。

1 MRI 技术的安全性

自 MRI 应用于胎儿检查 30 年来,目前鲜有关于胎儿在静磁场暴露导致异常发育的报道。由于静磁场、梯度磁场及射频磁场的生物效应,英国国家辐射防护委员会(NRPB)建议妊娠 3 个月内的孕妇谨慎应用 MRI 检查,孕中晚期并采用低中场机扫描,同时对梯度线圈的阈值进行控制。美国食品及药品管理局(FDA)对医用 MRI 电磁场安全标准为:全身平均特殊吸收率(SAR)小于 4 W/kg,对于孕妇及胎儿安全性未明确肯定。但目前应用于孕妇及胎儿的 SAR 均控制在 3 W/kg 以下。同时, MRI 软组织分辨率高,避免了对比剂的应用; MRI 门控技术及快速成像技术,避免屏气的不适和镇静剂应用。 MRI 技术的不断研究发展,新的磁共振序列和精密的图像后处理技术在 FMRI 中得到广泛应用,如门控技术冻结了母体呼吸、心跳的干扰, 3D 重建获取动态发育轨迹等。总之, FMRI 是一种无创、安全的产前检查。

2 FMRI 技术简介

2.1 单次激发快速自旋回波序列 该序列是单次激发,无纵向弛豫对比图像,故采集图像为 T_2 WI 像。扫描中可通过选择较长回波时间(TE),采集更多回波链之前的回波信号,从而提

高信噪比(SNR)。富含水的组织及病灶的 T_2 WI 信号增强,适合胎儿组织的检查,但 T_2 对比较差的组织显示问题仍存在。

2.2 二维快速稳态进动序列 该序列采用很短的重复时间(TR)、很短的 TE(一般为 TR 的一半或更短)和较大的偏转角脉冲激发,采集的是类 T_2 WI 像($T_2 * WI$)。张玉珍等^[2]研究显示二维快速稳态进动序列的 SNR 优于单次激发快速自旋回波序列。由于快速采集技术不需要孕妇屏气并冻结胎动伪影,对液体成分(血液、脑脊液等)的显示同重 T_2 WI 像一样,呈明显高信号。由于软组织的 T_1/T_2 比值差别不大,故软组织对比也较差。由于对磁场敏感较高,故容易在视野(FOV)周边、气体与组织界面产生条纹伪影。

2.3 FIRM 其准备脉冲为 180° 反转脉冲,后随超快速梯度回波技术来采集信号,为 T_1 WI,图像的对比和权重主要取决于磁化准备脉冲,其组织对比取决于有效反转时间。 FIRM 序列作为上述两种序列的重要补充序列,在胎儿颅内出血、脂肪组织相关病变等评估有重要地位^[3]。

2.4 弥散加权成像(DWI) 通过测量水分子扩散速度和范围获得表观弥散系数(ADC),采集一系列不同扩散敏感因子(b 值)的 DWI 获得不同像素的 ADC 值形成 ADC 图,水分子在组织中扩散幅度越大,组织信号越高。故对胎儿中枢神经系统发育的评估 DWI 早于 T_1 WI、 T_2 WI 序列探及, Ozcan 等^[4]研究表明,胎儿正常脑沟通过 DWI 序列可早于 T_2 WI 序列 2 周探及。对胎儿中枢神经系统异常如:缺血缺氧疾病、占位性病变的探及更为灵敏,有助于临床决策和预后评估。

2.5 弥散张量成像(DTI) 通过 DTI 序列采集分数各向异性(FA)、相对各向异性(RA)、容积比(VR)等数据,明确组织走行、病变与组织关系等。利用 DTI 示踪技术建立扩散示踪图能更直观了解胎儿脑白质^[5]、心脏纤维的成熟过程,尤其是对脑白质微小病变的诊断。同时结合三维重建技术^[6],可以对活体胎儿脑部重建,得到胎儿脑的解剖切片图像数据^[7]。

2.6 磁共振波谱分析(MRS)及功能磁共振成像(fMRI) MRS 利用化学位移区别不同的化合物,从而达到无创动态的观察胎儿组织代谢及生化情况^[8]。通过体质子波谱技术对胎儿脑代谢产物谱线改变评估胎儿宫内生长受限的情况^[9-10]。

而 fMRI 利用测量脑循环中血红蛋白的氧合程度对神经系统的功能发育进行评估,达到类正电子发射型计算机断层显像(PET)图像。多为应用在动物模型上动态研究胎儿中枢神经系统的功能与宏观形态改变之间的关系^[11]。

3 FMRI 应用于胎脑正常发育

3.1 FMRI 应用于胎脑检查 在观察胎脑的 MRI 表现前,必须认识到妊娠期的胎脑发育尚不完全。通过 FMRI 能观察胎儿脑结构生发及神经元移行情况,结合胎儿发育规律,能对脑正中结构、实质及后颅窝发育情况做出恰当评估。Gholipour 等^[12]研究发现颅腔与脑实质各结构容积大小与孕周之间符合线性、二次模型,通过 MRI-3D 重建及分割技术对孕中晚期颅腔、大脑、小脑、脑干及侧脑室容积的测量^[6,13],可获得正常颅腔及脑实质容积的预估值,达到评估胎脑发育的目的。但要注意实际 MRI 所探及的时间较解剖上预测时间存在延迟。

3.2 不同级别的脑沟形成都有特定的时间 妊娠 16~17 周于 MRI 上观察到浅而宽的外侧裂;妊娠 21~25 周,距状裂、顶枕沟、扣带回也相继出现;妊娠 26~29 周,中央沟、中央前后沟及颞上沟依次出现,而颞中、下沟形成于妊娠 31~32 周^[14]。Ozcan 等^[4]研究表明妊娠 28 周于双侧半球均可探及中央前回。故妊娠 28 周可作为评判中央前回的标志性时间点,可得到更为全面的数据。而侧脑室个体差异在妊娠 25~32 周表现最显著^[15],故孕中晚期发现的轻度巨脑室应慎重对待;脑实质和颅脑的个体差异则主要体现在孕晚期(尤其是妊娠 27~31 周),同时也是幕上脑叶体积和重量的加速发育期^[16]。故对孕中期发现的胎脑特定区域容积的缩小改变应尤其重视。

3.3 孕中晚期 FMRI 孕中晚期 FMRI 对胎脑其他解剖标志的观察也起着至关重要的作用,如:透明隔、嗅束(冠状面)、视束、视交叉、垂体、胼胝体等,注意 FMRI 上其结构、位置、信号强度及随孕周增加发生的信号改变。在相应孕周未探及上述解剖标志,则需要高度怀疑病理性改变^[17]。孕晚期 MRI 上可探及内囊、脑桥及深部核团的髓鞘化, Schneider 等^[18]指出 ADC 值随孕龄增长下降最快的是小脑与丘脑,然后依次是枕叶及颞叶、顶叶、额叶,可能与髓鞘化、磷脂沉积顺序相对应,进一步探究将有助于胎脑髓鞘化发育规律的理解。

4 FMRI 应用于胎脑异常发育

4.1 FMRI 在先天性胎脑异常发育的应用 从起源上分有神经管(neural tube, NT)背侧诱导异常和 NT 缺失、NT 腹侧诱导异常以及皮质发育紊乱,其中皮质发育紊乱包括神经元增殖异常、神经元移行异常以及神经元的组织构成异常。从发生部位而言包括脑膨出、后颅窝区和小脑发育异常、胼胝体发育不良、神经元迁移障碍、蛛网膜囊肿等。(1)脑膨出。脑膨出目前普遍认为是 NT 闭合不全所致,可发生在颅任意部位,包括脑膜膨出、脑膜脑膨出及闭锁性脑膨出。FMRI 则可清晰显示这种囊性突起,并确定囊内软组织肿块成分、来源,是否并发出血、涉及静脉窦。对其神经发育预后应从有无脑积水的发生来评估,智能预后应从囊内容物有无导致脑组织缺损来评估。(2)胼胝体发育不全(ACC)。ACC 多伴随脂肪瘤、半球间蛛网膜囊肿、脑穿通畸形、脑积水等出现。胼胝体缺如可以全部缺失也可以部分缺失,由于胼胝体发育的顺序性,部分缺如多为压部(或嘴部)缺如。MRI 上除了胼胝体缺如、变薄的直接征象外,还可以观察到脑室泪滴样增宽,透明隔腔消失,第三脑室扩大上移等间接征象,严重者还可出现继发性脑沟、脑回异常,如扣带回的缺如。(3)后颅窝区发生胚胎生发上的异常。后颅窝区最易发生胚胎生发上的异常,尤其是菱唇的生发异常。从

罕见的菱脑融合(小脑蚓部发育不全、小脑半球背侧融合、小脑横径明显缩短及孔锁样四脑室典型 MRI 表现)^[19]、复杂的四脑室孔闭塞综合征(DWS)到轻度小脑下蚓部发育不良、单纯枕大池的扩大都可在后颅窝区观察到。典型的 DWS 可于 MRI 上可见蚓部大部缺失、四脑室囊状扩大,后颅窝区也可见囊袋状扩大,而非交通性脑积水常常出现在出生后^[20]。小脑发育不全多伴随先天畸形的综合征或染色体异常出现^[21],主要表现为下蚓部小叶发育不全和小脑延髓池的扩大,还可以在 FMRI 上观察伴有其他脑发育畸形,如:ACC、基底压迹综合征(Chiari 畸形)、脑室增宽等。妊娠 18 周前正常的小脑发育尚不完全,要注意生理性与病理性的鉴别。(4)脑裂畸形。脑裂畸形的 MRI 特点为大脑半球内出现横行裂隙,多与外侧裂相连,部分可形成软脑膜-室管膜缝,即其内含有脑脊液,与脑室相通,多有合并灰质异位、多微小脑回畸形等其他皮质移行紊乱及其他脑畸形。Glenn 等^[22]研究表明当 MRI 上有两个层面显示畸形时,对脑裂畸形诊断特异度均达 100%。

4.2 FMRI 在获得性胎脑发育异常的应用 侧脑室增宽程度分为轻度和重度。侧脑室轻度增宽多由病毒感染、胎儿右心功能不全、染色体异常等所致,其中右心功能不全者较多,为循环障碍所致侧脑室轻度增宽,尤其轴位横径超过 12 mm 时要注意是否合并其他宫内发育畸形^[23];轴位径限超过 15 mm 则为重度脑积水,多为脑室系统梗阻所致。注意重度巨脑室畸形时,由于流动伪影的存在,易误诊为脑室内出血。对头围、双顶径的测量是否随之增加也是脑室增宽预后评估的重要指标。(1)典型脑出血。典型的脑出血在 T₂WI 上很明显,借助 T₁WI 可以观察同区域部位的高信号区可以确诊。但仅在快速稳态进动序列(FIESTA)序列观察时容易漏诊出血,这是由于部分出血区域在 T₂WI 上表现为等信号易被忽略,需结合 T₁WI 观察是否存在异常高信号区明确出血。(2)宫内感染。宫内感染可以导致继发的脑实质瘢痕样改变、囊肿、脑积水、皮质迁移障碍等。其中最常见的宫内感染即为巨细胞病毒感染,孕早中期感染易导致无脑回、巨脑回畸形及多微小脑回等皮质移行障碍,在孕晚期皮质初步形成后的感染致脑实质损伤及钙化等。此外,静脉窦血栓多为一些致命性并发症导致流产的一个晚期表现,FMRI 表现为窦汇处短 T₁ 长 T₂ 的脑后肿物,可累及上矢状窦或横窦。但由于其预后不明,还需要多结合临床与患者家属进行沟通后作出决策^[1]。

5 展 望

对 FMRI 技术的恰当选用及胎儿脑发育的特定规律认识,不仅是对产前超声的重要深度补充,而且提高胎儿产前诊断率,从而达到早期明确病变及预后评估,尤其是胎脑轻度病变评估。胎儿中枢神经系统发育的规律、病变机制在 FMRI 辅助下会得到进一步探索、完善。FMRI 随宫内介入等新技术的兴起在临床应用越来越广泛、深入。

参考文献

- [1] Gorkem SB, Doganay S, Ikizceli T, et al. US and MRI findings of fetal dural sinus thrombosis: report of two cases[J]. Childs Nerv Syst, 2013, 29(12): 2317-2319.
- [2] 张玉珍, 张忠阳, 刘明, 等. 两种快速 T₂WI 在胎儿异常诊断中的比较研究[J]. 临床放射学杂志, 2009, 28(5): 684-687.
- [3] 张玉珍, 张忠阳, 高煜, 等. FIRM 序列在胎儿异常诊断中的应用价值[J]. 临床放射学杂志, 2008, 27(4): 489-492.

- [4] Ozcan UA, Işık U, Dincer A, et al. Identification of fetal precentral gyrus on diffusion weighted MRI[J]. Brain Dev, 2013, 35(1): 4-9.
- [5] Huang H, Vasung L. Gaining insight of fetal brain development with diffusion MRI and histology[J]. Int J Dev Neurosci, 2014(32): 11-22.
- [6] Fogtman M, Seshamani S, Kroenke C, et al. A unified approach to diffusion direction sensitive slice registration and 3-D DTI reconstruction from moving fetal brain anatomy[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2014, 33(2): 272-289.
- [7] Chapman T, Matesan M, Weinberger E, et al. Digital atlas of fetal brain MRI[J]. Pediatr Radiol, 2010, 40(2): 153-162.
- [8] Charles-Edwards GD, Jan W, To M, et al. Non-invasive detection and quantification of human foetal brain lactate in utero by magnetic resonance spectroscopy[J]. Prenat Diagn, 2010, 30(3): 260-266.
- [9] Denison FC, Semple SI, Stock SJ, et al. Novel use of proton magnetic resonance spectroscopy (1HMRS) to non-invasively assess placental metabolism[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42926.
- [10] Story L, Damodaram MS, Supramaniam V, et al. Myo-inositol metabolism in appropriately grown and growth-restricted fetuses; a proton magnetic resonance spectroscopy study[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013, 170(1): 77-81.
- [11] Jardri R, Pins D, Houfflin-Debarge V, et al. Fetal cortical activation to sound at 33 weeks of gestation; A functional MRI study[J]. Neuroimage, 2008, 42(1): 10-18.
- [12] Gholipour A, Estroff JA, Barnewolt CE, et al. Fetal brain volumetry through MRI volumetric reconstruction and segmentation[J]. Int J Comput Assist Radiol Surg, 2011, 6(3): 329-339.
- [13] Gholipour A, Akhondi-Asl A, Estroff J A, et al. Multi-atlas multi-shape segmentation of fetal brain MRI for volumetric and morphometric analysis of ventriculomegaly[J]. Neuroimage, 2012, 60(3): 1819-1831.
- [14] Prayer D, Pugash D, Nemeč U, et al. Fetal MRI of Normal Brain Development [M]//Prayer D. Fetal MRI. Berlin Heidelberg; Springer Berlin Heidelberg, 2011: 147-175.
- [15] Clouchoux C, Guizard N, Evans AC, et al. Normative fetal brain growth by quantitative in vivo magnetic resonance imaging[J]. Am J Obstet Gynecol, 2012, 206(2): 171-173.
- [16] Scott JA, Habas PA, Kim K, et al. Growth trajectories of the human fetal brain tissues estimated from 3D reconstructed in utero MRI[J]. Int J Dev Neurosci, 2011, 29(5): 529-536.
- [17] Schmook MT, Brugger PC, Weber M, et al. Forebrain development in fetal MRI; evaluation of anatomical landmarks before gestational week 27 [J]. Neuroradiology, 2010, 52(6): 495-504.
- [18] Schneider MM, Berman JI, Baumer FM, et al. Normative apparent diffusion coefficient values in the developing fetal brain[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2009, 30(9): 1799-1803.
- [19] Koprivsek KM, Novakov-Mikic AS, Lucic MA, et al. Partial rhombencephalosynapsis; prenatal MR imaging diagnosis and postnatal follow up[J]. Acta Neurol Belg, 2011, 111(2): 157-159.
- [20] Alandete-German S, Meseguer-Ripolles A, Bartoll-Alguacil E, et al. Dandy-Walker syndrome; diagnosis by intrauterine magnetic resonance imaging[J]. Rev Neurol, 2014, 58(6): 284-290.
- [21] Zerem A, Hacoheh Y, Ben-Sira L, et al. Dominantly inherited nonprogressive cerebellar hypoplasia identified in utero[J]. J Child Neurol, 2012, 27(8): 1000-1003.
- [22] Glenn O A, Cuneo A A, Barkovich A J, et al. Malformations of cortical development; diagnostic accuracy of fetal MR imaging[J]. Radiology, 2012, 263(3): 843-855.
- [23] 谢爱兰, 王玉环, 赵雅萍, 等. 单纯性轻度侧脑室扩张胎儿的宫内转归及预后[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(6): 418-421.

(收稿日期: 2014-10-15 修回日期: 2014-12-11)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.10.045

维生素 D 辅助治疗肺结核的机制及作用

洪炳综述, 段凤英[△]审校

(南昌大学第二附属医院呼吸内科, 江西南昌 330006)

【关键词】 维生素 D; 结核, 肺; 免疫调节; 辅助治疗

【中图分类号】 R521

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-8348(2015)10-1418-03

目前, 肺结核仍是严重危害公众健康的全球性公共卫生问题之一, 为全球传染病第二大死亡疾病。2012 年全球新发肺结核病例数大约 860 万, 约 130 万例死于该病, 同时估计约

3.6% 的新发病例和 20.2% 的老病例为耐多药肺结核。面对肺结核死灰复燃及耐药的严峻形势, 迫使研究者寻找新方法治疗肺结核。大量文献报道, 肺结核患者血清 25-(OH)D₃ 水