

论 著

基于纵向弛豫时间成像技术定量评估新生儿高胆红素血症脑损伤*

黎 星^{1,2} 孟小丽³ 张 雷⁴
张 坤² 张 伟² 范 晴²
王晓虎² 任转勤^{1,2,*}

1.陕西省陕西中医药大学医学技术学院
(陕西 咸阳 712046)

2.陕西省宝鸡市中心医院影像科
(陕西 宝鸡 721008)

3.陕西省空军军医大学西京医院核医学科
(陕西 西安 710032)

4.陕西省宝鸡高新医院影像科
(陕西 宝鸡 721006)

【摘要】目的 探讨纵向弛豫时间技术(T_1 mapping)在定量评估新生儿高胆红素血症脑损伤中的可行性,观察各脑区 T_1 值与胆红素值的相关性,为临床提供更加客观的量化参考依据。方法 收集我院2017年9月至2018年5月住院期间临床诊断为胆红素脑病的新生儿26例(脑病组),高胆红素血症新生儿40例(高胆组)及生理性黄疸新生儿27例(对照组)。对其行常规MRI及 T_1 mapping成像序列扫描,并测量苍白球、壳核、尾状核头、背侧丘脑、内囊前肢及内囊后肢的 T_1 值。采用方差分析比较三组间各脑区 T_1 值的差异,采用直线相关分析法计算各脑区 T_1 值与胆红素值的相关系数 r 。结果 苍白球和内囊后肢 T_1 值在三组间有统计学差异($F=5.979$, $P=0.005$)、($F=6.943$, $P=0.003$);苍白球($r=-0.388$, $P=0.011$)、壳核($r=-0.414$, $P=0.006$)及内囊后肢($r=-0.352$, $P=0.022$) T_1 值与胆红素水平呈负相关。结论 T_1 mapping成像可用于对新生儿高胆红素血症的脑损伤评估;其中苍白球和内囊后肢受胆红素值影响较明显;苍白球、壳核及内囊后肢 T_1 值随着胆红素值的增高而降低。

【关键词】磁共振;纵向弛豫时间技术;高胆红素血症;脑损伤

【中图分类号】R445.2 R722.1

【文献标识码】A

【基金项目】陕西省卫健委项目(2018C001)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.03.002

Quantitative Assessment of Neonatal Hyperbilirubinemia Brain Injury Based on T_1 Mapping*

LI Xing^{1,2}, MENG Xiao-li³, ZHANG Lei⁴, ZHANG Kun², ZHANG Wei², FAN Qing², WANG Xiao-hu², REN Zhuan-qin^{1,2,*}.

1.School of Medical Technology, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi Province, China

2.Department of Imaging, Baoji Central Hospital, Baoji 721008, Shaanxi Province, China

3.Department of Nuclear Medicine, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

4.Department of Imaging, Baoji High-Tech Hospital, Baoji 721006, Shaanxi Province, China

ABSTRACT

Objective Investigate the feasibility of T_1 mapping in quantitative evaluation of neonatal brain injury with hyperbilirubinemia, and to observe the correlation between T_1 value and bilirubin value in various brain regions, in order to provide a more objective quantitative reference for clinical practice.

Methods 26 neonates with bilirubin encephalopathy (encephalopathy group), 40 neonates with hyperbilirubinemia (Hyperbilirubinemia group) and 27 neonates with physiologic jaundice (control group) who were clinically diagnosed as we mentioned above were collected, during hospitalization in our hospital from September 2017 to May 2018. Routine MRI and T_1 mapping imaging sequence were performed, and T_1 values of globus pallidus, putamen, caudate head, dorsal thalamus, anterior limb of internal capsule and posterior limb of internal capsule were measured. Variance analysis was used to compare the differences in T_1 values among the three groups, and linear correlation analysis was used to calculate the correlation coefficient r between T_1 values and bilirubin values in each brain region.

Results The T_1 values of globus pallidus and posterior limb of internal capsule were statistically different among the three groups ($F=5.979$, $P=0.005$) and ($F=6.943$, $P=0.003$). T_1 values of globus pallidus ($r=-0.388$, $P=0.011$), putamen ($r=-0.414$, $P=0.006$) and posterior limb of internal capsule ($r=-0.352$, $P=0.022$) were negatively correlated with bilirubin level. **Conclusion** T_1 mapping imaging can be used for brain injury assessment of neonatal hyperbilirubinemia. The influence of bilirubin value on the globus pallidus and the posterior limb of internal capsule was obvious. The T_1 values of globus pallidus, putamen and posterior limb of internal capsule decreased with the increase of bilirubin.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging; T_1 Mapping; Neonates; Hyperbilirubinemia; Cerebral Injury

新生儿高胆红素血症(neonatal hyperbilirubinemia, NHB)在我国并不少见,目前NHB占我国新生儿住院病因中第一位^[1],严重的高胆红素血症(约4.8%)有可能引起胆红素脑病(bilirubin encephalopathy, BE),50%~70%的BE严重者死于胆红素脑病急性期,而75%~90%幸存者可有脑瘫、视听障碍和智力障碍等严重的神经系统后遗症^[2]。既往关于高胆红素血症的研究中,人们认为 T_1 WI苍白球高信号可作为评价新生儿胆红素脑病的客观指标,但这主要依靠研究者观察苍白球的信号,主观性较强,易受多种因素的影响,故需要找到一种能够正确量化苍白球信号强度的方法。 T_1 mapping成像是一种新的磁共振技术,能直接测量组织 T_1 值,反映细胞含水量情况,以往该技术主要用于心脏及肝脏相关疾病,针对新生儿高胆红素血症的研究甚少。本研究旨在运用3.0T磁共振新技术 T_1 mapping成像测量高胆红素血症新生儿各脑区 T_1 值,精准量化其脑损伤的程度,观察其随血清总胆红素(total bilirubin, TBil)峰值的变化趋势,为临床提供客观的影像学依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2017年9月至2018年5月入住我院新生儿科且诊断为新生儿高胆红素血症或胆红素脑病的新生儿为研究对象,分为高胆组和脑病组。另选取同期生理性黄疸新生儿为对照组。

【第一作者】黎 星,女,技师,主要研究方向:磁共振新技术在小儿中的应用。E-mail: Lixingviolet@126.com

【通讯作者】任转勤,女,主任医师,主要研究方向:神经系统疾病及影像新技术应用。E-mail: renzhuanqin@163.com

纳入标准：临床诊断符合分组标准；胎龄 ≥ 35 周；检查日龄 ≤ 28 d；有完整的临床资料，包括TBil、出生胎龄、体重、头围和身长；有完整的影像学资料，包括T₁WI、T₂WI和T₁ mapping，且图像质量较好，可用于诊断及测量。排除标准：颅内占位；中枢神经系统感染史；先天畸形；发育迟缓，小于胎龄儿；临床诊断为新生儿缺氧缺血性脑病者；磁共振检查与胆红素峰值检测时间间隔超过5d的新生儿。

共纳入新生儿93例，其中对照组27例，平均TBil水平为 $(150.089 \pm 70.917) \mu\text{mol/L}$ ；高胆组40例，平均TBil水平为 $(250.617 \pm 41.574) \mu\text{mol/L}$ ；脑病组26例，平均TBil水平为 $(391.146 \pm 84.791) \mu\text{mol/L}$ 。本研究通过伦理委员会批准，新生儿家属均知情同意且签署知情同意书。

1.2 MR检查方案 所有受试者均采用GE MR 750w进行扫描。检查前严格评估新生儿生命体征，询问监护人有无磁共振检查禁忌证，去除新生儿及监护人身上一切金属异物。进行检查前15~30min，对新生儿进行10%水合氯醛(30~40mg/kg)口服或灌肠处理，待其安稳入睡后进行检查。扫描前将软耳塞置于患儿外耳道以保护听力，并使用塑性海绵垫固定头部，扫描时严格监护新生儿的呼吸变化，保证其检查过程的安全。

扫描时定位线对准听眦线。扫描序列：轴位T₁WI、T₂WI和T₁ mapping。T₁ mapping采用基于反转恢复序列：4mm层厚无间隔扫描，相位编码FOV为1，频率编码FOV为22，矩阵为128 $\times$ 128，带宽62.5Hz，TR 3500ms，TE 25.2ms，6个不同的反转时间(TI)，分别为200ms、400ms、600ms、800ms、1000ms、1200ms，成像时间7min6s。

1.3 图像处理与测量 使用GE AW4.6工作站将原始数据导入后处理软件FuncTool得到T₁ mapping图(阈值设为70，可信度为1)。对脑内双侧苍白球、壳核、尾状核头、背侧丘脑、内囊前肢和内囊后肢这6对脑区进行测量，在各脑区最大层面手动设置ROI，同一部位测量3次获取T₁均值，记录每个ROI的T₁值。

1.4 统计学方法 采用IBM公司的SPSS 25.0进行数据处理和分析，对于胆红素值、各脑区T₁值及检查日龄等计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 进行表示。将数据导入SPSS软件中，对各变量进行适当的编码和设置。因样本量较小，正态性检验采用Shapiro-Wilk法。方差齐性检验采用Levene's法。多组间各脑区T₁值比较采用单因素方差分析，若有差异，则采用LSD-t检验进行两两比较；胆红素值与各脑区T₁值的相关性分析采用Pearson相关。所有统计数据均采用双侧检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组间不同脑区T₁值的单因素方差分析 统计学分析结果显示，苍白球和内囊后肢T₁值在各组间有显著的统计学差异 $[(F=5.979, P=0.005); (F=6.943, P=0.003)]$ ；壳核、尾状核头、背侧丘脑和内囊前肢T₁值在各组间的差异无统计学意义(表1、图1~3)。各脑区T₁值由大到小排列为对照组、高胆组、脑病组。苍白球及内囊后肢T₁值均在对照组和脑病组($P=0.002, P=0.008$)及高胆组与脑病组($P=0.023, P=0.028$)之间有明显的统计学差异(表2)。

表1 三组间不同脑区T₁值比较结果

脑区	对照组	高胆组	脑病组	F值	P值
苍白球	1063.000 $\pm$ 108.930	986.050 $\pm$ 76.199	863.850 $\pm$ 87.623	5.979	0.005
壳核	1032.983 $\pm$ 145.947	1027.41 $\pm$ 202.401	939.838 $\pm$ 150.850	1.459	0.245
尾状核头	1238.100 $\pm$ 99.967	1165.965 $\pm$ 136.217	1147.186 $\pm$ 176.604	1.533	0.229
背侧丘脑	1178.712 $\pm$ 108.692	1143.735 $\pm$ 127.951	1086.125 $\pm$ 113.660	1.728	0.191
内囊前肢	1042.519 $\pm$ 123.283	1024.648 $\pm$ 71.870	1003.548 $\pm$ 116.802	0.412	0.665
内囊后肢	1235.435 $\pm$ 110.783	1194.511 $\pm$ 138.831	1069.417 $\pm$ 139.756	6.943	0.003

表2 苍白球和内囊后肢T₁值的两两比较结果

	苍白球		内囊后肢	
	均值差(前-后)	P值	均值差(前-后)	P值
对照组vs高胆组	76.950	0.162	40.924	0.424
对照组vs脑病组	199.150	0.002	166.018	0.008
高胆组vs脑病组	122.200	0.023	125.094	0.028

2.2 各核团T₁值与胆红素水平的相关性分析 直线相关分析结果显示，苍白球($r=-0.388, P=0.011$)、壳核($r=-0.414, P=0.006$)及内囊后肢($r=-0.352, P=0.022$)T₁值与胆红素水平呈负相关，即随着胆红素值的增高，这三对脑区的T₁值呈减少趋势(表3、图4)。

表3 各脑区T₁值与胆红素水平的相关性分析

	苍白球	壳核	尾状核头	背侧丘脑	内囊前肢	内囊后肢
胆红素值 r	-0.388	-0.414	-0.132	-1.22	-0.206	-0.352
P值	0.011	0.006	0.406	0.442	0.191	0.022

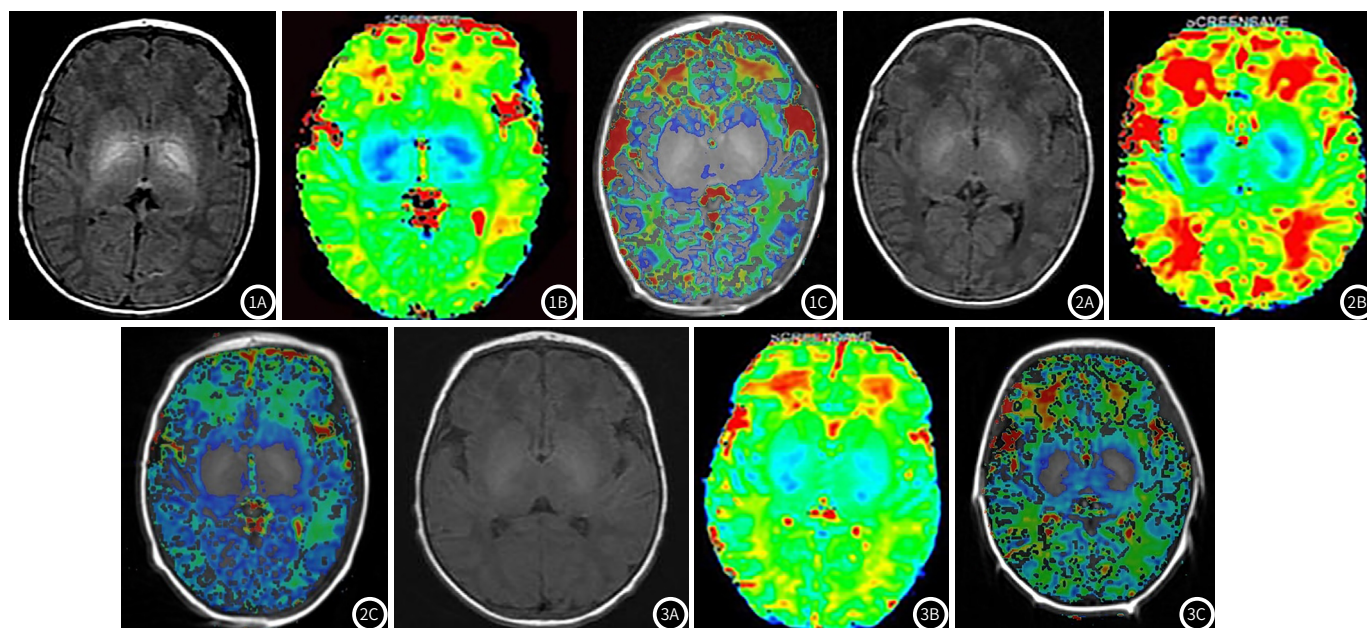


图1~3 依次为脑病组、高胆组及对照组新生儿的典型MRI图像, 图1A、2A及3A分别是新生儿的T₁WI、T₁ mapping伪彩图及T₁ mapping与T₁WI的融合图。图1: 胆红素脑病患儿, 女, 胎龄38周, 生后第3天出现皮肤黄染, MRI检查日龄第5天, TBil峰值571 μmol/L(检测日龄第4天)。T₁WI像双侧苍白球呈对称性高信号; T₁ mapping伪彩图可见双侧苍白球深度蓝染; 在融合图中3次勾画苍白球, 其T₁均值为842.581ms。图2: 高胆红素血症患儿, 男, 胎龄40周+4天, MRI检查日龄第7天, TBil峰值327.6 μmol/L(检测日龄第6天)。T₁WI像双侧苍白球呈对称性稍高信号; T₁ mapping伪彩图可见双侧苍白球中度蓝染; 在融合图中3次勾画苍白球, 其T₁均值为974.891ms。图3: 生理性黄疸新生儿, 女, 胎龄39周+1天, MRI检查日龄第9天, TBil峰值87.5 μmol/L(检测日龄第7天)。T₁WI像双侧苍白球呈等信号; T₁ mapping伪彩图可见双侧苍白球轻度蓝染; 在融合图中3次勾画苍白球, 其T₁均值为1078.472ms。

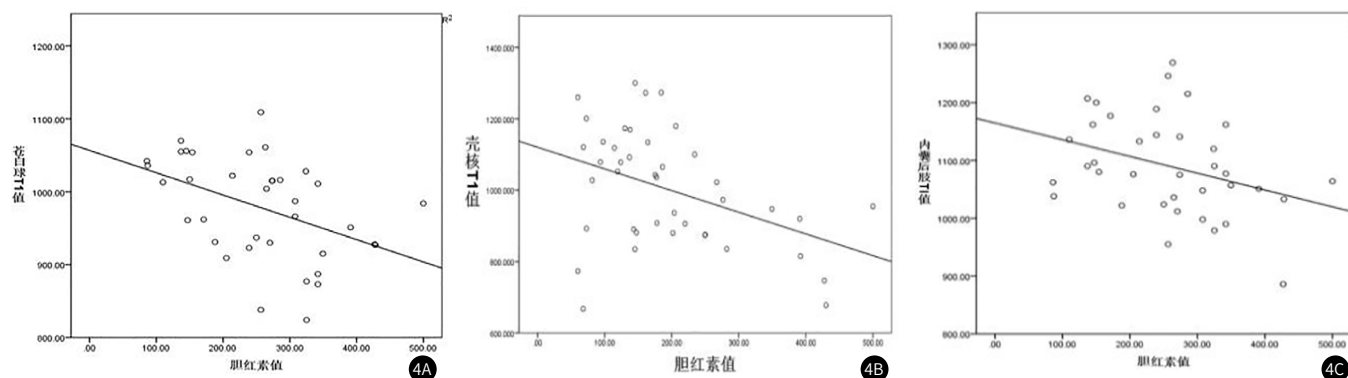


图4 苍白球(图4A)、壳核(图4B)及内囊后肢(图4C)T₁值与胆红素值呈负相关

3 讨论

黄疸是新生儿期常见的一种临床表现, 分为生理性和病理性, 严重的病理性黄疸可进展为胆红素脑病, 治疗不及时可对患儿中枢神经系统造成不可逆性的损伤, 导致不同程度的后遗症^[3]。以往对胆红素脑病的研究多集中在对苍白球信号强度的观察上, 多数学者认为胆红素脑病急性期时表现为磁共振T₁WI双侧苍白球对称性高信号^[4-5], 但也有学者指出, 在新生儿苍白球T₁WI信号升高不仅见于胆红素脑病, 低血清胆红素水平、部分缺血缺氧性脑病患儿、羊水污染及母亲患有妊娠期糖尿病也可出现该征象^[6]。因此苍白球T₁WI对称性高信号不能成为胆红素脑病患儿的特异性征象。而且, 仅凭肉眼观察苍白球信号会存在主观差异, 已有许多学者对胆红素脑病新生儿的苍白球信号强度进行间接量化^[7], 但检查设备的不同和参数设置的细微区别均可导致T₁WI信号强度的差异, 故仅凭苍白球T₁WI高信号诊断胆红素脑病仍不够客观。

T₁ mapping是一种新的磁共振定量技术, 可直接测量组织的T₁弛豫值。纵向弛豫时间就是该组织的T₁值, 即纵向

磁化矢量以零为起点, 恢复到其激发前最大值63%所需的时间。除温度和场强外, T₁值还受多种生物因素的影响, 如大分子浓度、水分子结合状态及组织含水量的多少, 这些因素在不同的疾病状态下会发生改变, 这也是T₁ mapping用于疾病诊断和评估的基础^[8]。T₁ mapping成像主要采用三种方法实现, 如基于反转恢复的序列、基于不同翻转角的序列^[9]和基于MR指纹分析的序列^[10]等。其中, 基于反转恢复的序列是T₁ mapping的经典方法, 本研究即采用该方法, 但扫描时间较长。在反转恢复序列^[11]中, t时刻纵向磁化矢量M的表达式为 $M = M_0 [1 - 2e^{(-t/T_1)}]$, 其中M₀为稳定状态的信号强度; 取t=T₁时, 上式变为 $M = M_0 [1 - 2e^{(-T_1/T_1)}]$, 得出T₁计算公式 $T_1 = -TI / \ln[(1 - M/M_0)/2]$ 。测出稳定状态时的信号强度M₀, 然后再测得TI时刻纵向磁化矢量M的信号强度, 即可计算出组织的T₁值, 对不同TI时刻的T₁值取均值, 即可得到组织的平均T₁值。T₁ mapping现已用于多发性硬化^[12]、颈动脉斑块^[13]、心脏相关疾病^[14-15]及肝功能的评估^[16], 但关于其在新生儿高胆红素血症脑损害中的应用报道较少。本研究采用T₁ mapping对高胆红素血症新生儿不同脑区的T₁值进行测量, 比较三组间各脑区

T₁值有无差异,了解血清总胆红素值与各脑区T₁值的相关性,为新生儿高胆红素血症的诊断和预测提供更多的参考依据。

本研究结果显示,苍白球和内囊后肢T₁值在各组间具有统计学差异,而丘脑和壳核无明显差异,表明苍白球及内囊后肢是胆红素易损的部位,其中苍白球是高胆红素血症最易受损伤的部位已得到国内外学者的一致认可,但内囊后肢在高胆红素血症中受侵犯的报道较少,分析原因可能与肉眼难以分辨常规磁共振图像中内囊后肢信号的异常,且内囊后肢相对其它脑区范围较局限,受部分容积效应影响大,给测量带来一定困难,将导致测量结果的不准确。Yan等^[17]通过弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术在高胆红素血症新生儿中的应用研究,观察到其内囊后肢的FA值明显高于正常新生儿,且FA值随胆红素水平的增高而增高,表明胆红素对内囊后肢也是有损伤的。本研究结果表明,胆红素缩短了内囊后肢的弛豫时间, T₁值降低,推测胆红素沿着某特定的神经通路沉积,造成通路中相应脑区的纵向弛豫时间变短。

本研究结果显示,新生儿苍白球、壳核及内囊后肢T₁值与胆红素值呈负相关,提示这些脑区受胆红素影响较明显,这与仪晓立等^[18]的研究结果不一致。这可能是由于本研究的样本量较大且胆红素值选择了血清总胆红素峰值而不是间接胆红素峰值。苍白球与肢体的肌张力及姿势反射有关,壳核参与对学习及运动的调节,内囊是大脑半球内部的重要结构,含有大量的上行及下行纤维束,其中皮质脊髓束、视辐射及听辐射通过内囊后肢^[19]。本研究结果显示,胆红素使得苍白球、壳核及内囊后肢的纵向弛豫时间变短,相应脑区的功能减弱或消失,这与胆红素诱导的神经功能障碍相符合。但是胆红素使得这些脑区T₁值降低的原因并不明确, Bin-Nun等^[20]认为胆红素能够破坏神经细胞膜,使钙颗粒沉积在受损神经元内,从而缩短T₁弛豫时间;而Hansen等^[21]认为胆红素引起神经元和神经胶质细胞受损时,神经纤维可出现一定程度髓鞘化不良或髓鞘磷脂的破坏、丢失,使这些脑区的大分子变少,因此T₁值变小。T₁ mapping可监测高胆红素血症新生儿的各脑区T₁值变化,提示胆红素对不同脑区的损伤及其引起相应神经功能改变的可能性。

本研究的局限性在于,样本量较少,需要在未来的研究中加大样本量。这项研究中的儿童都生活在相同的地理区域,因此,本研究不是多中心研究,结果可能不是一概而论的。由于T₁值测量对场强及频率的依赖性较高,不同情况下所测T₁值不同,本研究只能确定磁场为3.0T时各脑区T₁值的参考值范围。本研究仅比较了正常新生儿和高胆红素血症新生儿的各脑区T₁值差异,没有进一步研究高胆红素血症新生儿的特异性。在随后的研究中,将增加一到两组患有其他脑部疾病的新生儿,以确认高胆红素血症新生儿各脑区T₁值的特异性。

总之,本研究检测了本地区正常新生儿在3.0T磁场时各脑区T₁值,建立了参考值范围,为新生儿某些脑部疾病的诊断和治疗提供了可靠、客观的标准。本研究结果表明,苍白球、壳核及内囊后肢的T₁值与胆红素值呈负相关;胆红素脑病及高胆红素血症新生儿各脑区T₁值均低于正常新生儿。

参考文献

- [1] 叶艳艳, 邹安庆, 林振浪. 2006-2015年住院新生儿病因及死亡变化趋势分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(16): 3358-3361.
- [2] 杜立中, 马晓路. 新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(10): 745-748.
- [3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国新生儿胆红素脑病研究协作组, 马晓路, 等. 中国新生儿胆红素脑病的多中心流行病学调查研究[J]. 中华儿科杂志, 2012(5): 331-335.
- [4] Yan R, Han D, Ren J, et al. Diagnostic value of conventional MRI combined with DTI for neonatal hyperbilirubinemia[J]. *Pediatr Neonatol*, 2018, 59(2): 161-167.
- [5] 靳金岩, 李洪义. MRI及功能成像改变对新生儿高胆红素脑病临床价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2019, 17(1): 12-14.
- [6] 廖懿. 新生儿苍白球磁共振T₁WI信号升高的原因分析[D]. 重庆: 医科大学, 2015.
- [7] 赖伟, 徐凤丹, 梁润球, 等. 头颅MRI T₁WI信号强度比值在足月新生儿高胆红素血症中的应用[J]. 中国临床医学影像杂志, 2020, 31(8): 558-562.
- [8] Lauzon M L, McCreary C R, Frayne R. Multislice T₁-prepared 2D single-shot EPI: analysis of a clinical T₁ mapping method unbiased by B0 or B1 inhomogeneity[J]. *NMR Biomed*, 2016, 29(8): 1056-1069.
- [9] Zhu Z, Lebel R M, Bliesener Y, et al. Sparse precontrast T mapping for high-resolution whole-brain DCE-MRI[J]. *Magn Reson Med*, 2021, 86(4): 2234-2249.
- [10] Huang S S, Boyacioglu R, Bolding R, et al. Free-Breathing abdominal magnetic resonance fingerprinting using a pilot tone navigator[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2021, 54(4): 1138-1151.
- [11] Kuetting D, Luetkens J, Faron A, et al. Evaluation of malignant effusions using MR-based T₁ mapping[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 7116.
- [12] Vrenken H, Geurts J J, Knol D L, et al. Whole-brain T1 mapping in multiple sclerosis: Global changes of normal-appearing gray and white matter[J]. *Radiology*, 2006, 240(3): 811-820.
- [13] Qiao H, Li D, Cao J, et al. Quantitative evaluation of carotid atherosclerotic vulnerable plaques using in vivo T1 mapping cardiovascular magnetic resonance: validation by histology[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2020, 22(1): 38.
- [14] Kim P K, Hong Y J, Shim H S, et al. Serial T₁ mapping of right ventricle in pulmonary hypertension: Comparison with histology in an animal study[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2021, 23(1): 64.
- [15] 刘江波, 仇瑞莉. MRI评估扩张型心肌病患者左心室收缩和心肌纤维化的价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2019, 17(12): 39-42.
- [16] Breit H C, Block K T, Winkel D J, et al. Evaluation of liver fibrosis and cirrhosis on the basis of quantitative T1 mapping: Are acute inflammation, age and liver volume confounding factors? [J]. *Eur J Radiol*, 2021, 141: 109789.
- [17] Yan R, Han D, Ren J, et al. Diagnostic value of conventional MRI combined with DTI for neonatal hyperbilirubinemia[J]. *Pediatr Neonatol*, 2018, 59(2): 161-167.
- [18] 仪晓立, 王晓颖, 袁新宇, 等. 苍白球T₁值诊断急性胆红素脑病[J]. 中国医学影像技术, 2014, 30(5): 645-648.
- [19] 蒋文华, 刘才栋. 神经解剖学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2018.
- [20] Bin-Nun A, Mimouni F B, Kasirer Y, et al. Might bilirubin serve as a natural antioxidant in response to neonatal encephalopathy? [J]. *Am J Perinatol*, 2018, 35(11): 1107-1112.
- [21] Hansen T, Wong R J, Stevenson D K. Molecular physiology and pathophysiology of bilirubin handling by the blood, liver, Intestine, and Brain in the Newborn[J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(3): 1291-1346.

(收稿日期: 2021-06-02)