

· 论著 ·

严重HIV相关弥漫性白质异常区的短回波时间质子磁共振波谱研究

郭小芳^{1*} 王克刚²

1.新乡市第二人民医院放射科(河南新乡 453000)

2.平顶山市第五人民医院影像科(河南平顶山 450000)

【摘要】目的 分析严重人类免疫缺陷病毒(HIV)相关弥漫性白质异常区的短回波时间质子磁共振波谱情况。**方法** 选择本院收治的20例严重HIV相关弥漫性白质异常区患者为实验组,2020年3月研究开始,并于2021年3月完成。另选择同时期在本院实施健康体检的20例体检者为常规组。回顾性分析所有人员临床资料,其在进入医院后均开展二维多体素点分辨波谱检查,测量两侧额叶白质和豆状核N-乙酰天门冬氨酸、N-乙酰天门冬氨酸/肌酸、胆碱、相应波谱曲线。对比两组两侧豆状核以及额叶白质N-乙酰天门冬氨酸、N-乙酰天门冬氨酸/肌酸、胆碱水平差异。**结果** 在左侧豆状核方面,实验组N-乙酰天门冬氨酸水平低于常规组;在右侧豆状核方面,实验组N-乙酰天门冬氨酸以及胆碱水平均低于常规组($P<0.05$)。在左侧额叶白质方面,实验组N-乙酰天门冬氨酸以及N-乙酰天门冬氨酸/肌酸水平均低于常规组;在右侧额叶白质方面,实验组N-乙酰天门冬氨酸以及N-乙酰天门冬氨酸/肌酸水平均低于常规组($P<0.05$)。**结论** 严重HIV相关弥漫性白质异常区者开展短回波时间质子磁共振波谱检查,能够有效诊断疾病。

【关键词】 质子磁共振波谱;短回波时间;弥漫性白质异常区;人类免疫缺陷病毒;胆碱

【中图分类号】 R445.2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.09.009

Short Echo Time Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of Regions of Severe HIV Associated Diffuse White Matter Abnormalities

GUO Xiao-fang^{1*}, WANG Ke-gang².

1. Department of Radiology, the Second People's Hospital of Xinxiang, Xinxiang 453000, Henan Province, China

2. Department of Imaging, the Fifth People's Hospital of Pingtop Mountain, Pingdingshan 450000, Henan, China

Abstract: Objective To analyze the short echo time proton magnetic resonance waveforms in severe human immunodeficiency virus (HIV)-associated diffuse white matter abnormal regions. **Methods** 20 patients with severe HIV associated diffuse white matter abnormal regions admitted to our hospital were selected as the experimental group, and the study started in March 2020 and was completed in March 2021. Another 20 physical examiners who implemented health examination in our hospital during the same period were selected as the routine group. Two dimensional multi voxel point resolved spectroscopy was performed on all individuals retrospectively with clinical data on their entry to the hospital, measuring N-acetylaspartate, N-acetylaspartate/creatinine, choline, and corresponding spectral profiles in the frontal white matter and lentiform nucleus bilaterally. Differences in the levels of N-acetylaspartate, N-acetylaspartate/creatinine, and choline in the lentiform nucleus as well as in the frontal white matter between the two groups were compared. **Results** with respect to the left lentiform nucleus, the level of N-acetylaspartate in the experimental group was lower than that in the conventional group; in terms of the right lentiform nucleus, the levels of N-acetylaspartate as well as choline in the experimental group were lower than those in the conventional group ($P<0.05$). In terms of the left frontal white matter, the levels of N-acetylaspartate as well as N-acetylaspartate/creatinine in the experimental group were lower than those in the conventional group; in terms of the right frontal white matter, the levels of N-acetylaspartate as well as N-acetylaspartate/creatinine in the experimental group were lower than those in the conventional group ($P<0.05$). **Conclusions** The development of short echo time proton magnetic resonance spectroscopy in patients with areas of severe HIV associated diffuse white matter abnormalities enables effective diagnosis of disease.

Keywords: Proton Magnetic Resonance Spectroscopy; Short Echo Time; Areas of Diffuse White Matter Abnormality; Human Immunodeficiency Virus; Choline

人类免疫缺陷病毒(HIV)是一种能够对机体免疫系统造成攻击的病毒,其主要攻击机体内CD4T淋巴细胞,导致该细胞大量破坏,而CD4T淋巴细胞在机体免疫系统中发挥重要作用,当其被破坏后,会导致机体免疫功能丧失^[1]。故而,对于感染人类免疫缺陷病毒的病患而言,其极易感染各种疾病,同时还可出现恶性肿瘤,具有较高的病死率。人类免疫缺陷病毒在进入机体后,不仅会攻击淋巴细胞,还会侵犯中枢神经系统,形成HIV相关神经认知紊乱情况^[2]。当前临床主要通过开展高效抗逆转录病毒治疗方式阻碍HIV复制,进而改善脑组织损伤程度。据临床一项调查显示^[3],约有1/2的HIV感染者会存在神经认知紊乱情况,而病患若未能及时开展有效的抗病毒治疗,约有5%~10%的病患可发展成艾滋病痴呆,同时中位生存时间仅有11.9个月。当前临床对HIV相关神经认知紊乱通常采用神经心理功能测试以及日常生活活动自我评估方面进行检查,其中主要选择蒙特利尔认知评估量表或是HIV痴呆量表实施神经心理功能测试,但是量表存在明显的主观性,容易出现误差^[4]。本次研究对严重HIV相关弥漫性白质异常区开展短回波时间质子磁共振波谱检测,回顾性分析其脑区代谢物质改变情况,现就研究相关内容作出以下介绍。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择在本院开展严重HIV相关弥漫性白质异常区检查的20例患者为实验组,研究时间开始于2020年3月,结束于2021年3月,另选择同时期在本院实施健康体检的20例体检者为常规组,回顾性分析两组人员临床资料。常规组与实验组中,女性病患例数依次是2例、1例,男性病患例数依次是18例、19例;年龄平均值依次是30.25±2.69岁、30.34±2.75岁;文化程度例数依次是本科以上1例、2例,本科和大专2例、3例,高中和中专5例、4例,初中及以下12例、11例。将全部一般资料录入在统计学软件内并开展计算, $P>0.05$ 表明能够以该种分组方式继续开展研究。

纳入标准: 实验组病患在开展临床检查后均被确诊为HIV^[5];无磁共振检查禁忌症者。**排除标准:** 存在严重脑外伤、脑卒中以及脑肿瘤情况者;处于癫痫发作期的病患;颅内存在器质性病变者^[6];有严重心脑血管疾病者;机体肝肾功能出现明显障碍情况者;存在精神功能障碍情况,正常言语无法顺利沟通者。

1.2 研究方法 使用SuperMark 1.5T核磁共振扫描仪(采购自深圳安科医疗设备有限公司)开展检测,全部人员均首先开展头部常规

【第一作者】 郭小芳,女,主治医师,主要研究方向:影像诊断。E-mail: g19898w@163.com

【通讯作者】 郭小芳

核磁共振扫描和多体素磁共振波谱。合理设置常规扫描序列，在横断位方面，自旋回波序列T₁加权成像中，回波时间是82ms，重复时间是640ms；快速自旋回波T₂加权成像中，回波时间是96ms，重复时间是6160ms；T₂加权液体衰减反转恢复序列中，回波时间是99ms，重复时间是8000ms。在矢状位方面，自旋回波序列T₁加权成像中，回波时间是82ms，重复时间是640ms。磁共振波谱检查选择多体素化学位移成像技术，实施二维多体素点分辨波谱措施。合理设置各项扫描参数，其中回波时间是135ms，重复时间是1500ms，视野为160mm×160mm，体素容积是16mm×16mm×16mm，激励4次，成像时间是432s。扫描完成后将全部数据录入后处理系统内，并由两名具有丰富临床经验的主治医生对两侧豆状核和额叶白质进行测量。尽可能避开脑脊液或其他非需要检测组织的影响，采集感兴趣区N-乙酰天门冬氨酸、N-乙酰天门冬氨酸/肌酸、胆碱和相应波谱曲线。

1.3 观察项目 对比两组两侧豆状核以及额叶白质N-乙酰天门冬氨酸、N-乙酰天门冬氨酸/肌酸、胆碱水平差异，并分析典型影像。

1.4 数据处理 在本次研究中，数据均使用SPSS22.0软件开展计算，其中计量资料采用($\bar{x} \pm s$)的形式表达，实施t检测；计数资料采用百分比的形式表达，实施 χ^2 检测，当检测结果显示P<0.05时，表明数据存在研究价值。

2 结果

2.1 对比两组两侧豆状核指标情况 在左侧豆状核方面，常规组N-乙酰天门冬氨酸水平高于实验组；在右侧豆状核方面，常规组N-乙酰天门冬氨酸以及胆碱水平均高于实验组(P<0.05)，见表1。

2.2 对比两组两侧额叶白质指标情况 在左侧额叶白质方面，常规组N-乙酰天门冬氨酸以及N-乙酰天门冬氨酸/肌酸水平均高于实验组；在右侧额叶白质方面，常规组N-乙酰天门冬氨酸以及N-乙酰天门冬氨酸/肌酸水平均高于实验组(P<0.05)，见表2。

2.3 典型影像分析 在图1中，1A为病患右侧额叶白质波谱曲线，男性24岁；1B为健康体检者右侧额叶白质波谱曲线，男性，28岁，病患N-乙酰天门冬氨酸和胆碱峰相较于体检者显著下降。在图2中，2A为病患左侧额叶白质波谱曲线，女性30岁；2B为健康体检者左侧额叶白质波谱曲线，男性31岁，病患N-乙酰天门冬氨酸和胆碱峰相较于体检者显著下降。在图3中，3A为病患右侧豆状核波谱曲线，男性29岁；3B为健康体检者右侧豆状核波谱曲线，男性31岁，病患N-乙酰天门冬氨酸和胆碱峰相较于体检者显著下降。在图4中，4A为病患左侧豆状核波谱曲线，男性38岁；4B为健康体检者左侧豆状核波谱曲线，男性37岁，病患N-乙酰天门冬氨酸和胆碱峰相较于体检者显著下降，见图1~图4。

表1 两组两侧豆状核指标差异

分组	例数	左侧			右侧		
		N-乙酰天门冬氨酸	N-乙酰天门冬氨酸/肌酸	胆碱	N-乙酰天门冬氨酸	N-乙酰天门冬氨酸/肌酸	胆碱
常规组	20	52.26±4.35	1.32±0.25	31.02±5.06	49.98±5.72	1.49±0.23	33.67±3.56
实验组	20	45.02±5.71	1.50±0.33	31.64±4.52	46.02±6.20	1.37±0.20	28.02±4.75
t		4.511	1.944	0.409	2.099	1.761	4.257
P		0.001	0.059	0.685	0.042	0.086	0.001

表2 两组两侧额叶白质指标差异

分组	例数	左侧			右侧		
		N-乙酰天门冬氨酸	N-乙酰天门冬氨酸/肌酸	胆碱	N-乙酰天门冬氨酸	N-乙酰天门冬氨酸/肌酸	胆碱
常规组	20	38.05±9.53	1.36±0.31	27.75±5.42	36.98±10.02	1.42±0.41	27.08±8.30
实验组	20	31.05±7.35	1.11±0.21	27.93±5.66	29.42±8.15	1.14±0.21	26.20±5.78
t		2.601	2.986	0.103	2.618	2.718	0.389
P		0.013	0.005	0.919	0.013	0.010	0.699

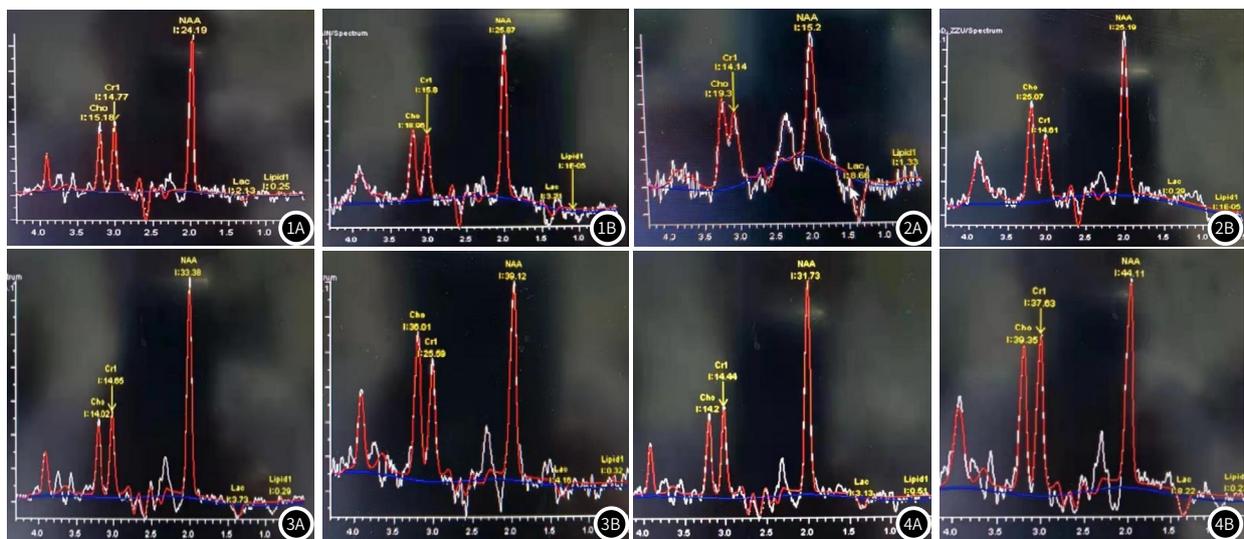


图1 右侧额叶白质波谱曲线。图2 左侧额叶白质波谱曲线。图3 右侧豆状核波谱曲线。图4 左侧豆状核波谱曲线

3 讨论

当前临床对HIV相关神经认知紊乱的发病机制还未全部了解,但普遍认为同HIV感染后淋巴细胞以及巨噬细胞浸润脑组织形成的炎症、氧化应激、星形细胞增多症以及突触末端神经损伤等相关。由于炎症使得神经元出现慢性损伤以及功能异常,神经胶质细胞大量增殖、活化,尤其是额叶深部白质影响最为突出。HIV相关神经认知紊乱作为HIV病患神经系统重要的并发症,会对病患执行能力、记忆力以及注意力等产生不利影响,进而影响病患身心健康,导致其生活质量水平下降。因此,及时诊断疾病并开展有效措施治疗对改善疾病预后具有积极意义。

目前临床对HIV相关神经认知紊乱多采用神经心理测试以及临床评估等方式,但是由于神经心理测试存在较多不足,在敏感性以及特异性方面较差,并且极易受到社会经济地位以及学习效应等因素影响。另外,在病患出现神经精神症状前,开展神经心理测试可能无法对疾病进行有效诊断。故而,探寻有效且无创的诊断方式是临床研究的关键。在钟正等^[7]人的研究中,其对HIV相关神经认知紊乱病患开展磁共振波谱检查,结果发现右侧额叶白质N-乙酰天门冬氨酸下降在诊断疾病方面可发挥重要作用。因此其认为对病患开展磁共振波谱检测,能够有效诊断疾病。本次研究中,在左侧豆状核方面,实验组N-乙酰天门冬氨酸水平低于常规组;在右侧豆状核方面,实验组N-乙酰天门冬氨酸以及胆碱水平均低于常规组($P<0.05$)。在左侧额叶白质方面,实验组N-乙酰天门冬氨酸以及N-乙酰天门冬氨酸/肌酸水平均低于常规组;在右侧额叶白质方面,实验组N-乙酰天门冬氨酸以及N-乙酰天门冬氨酸/肌酸水平均低于常规组($P<0.05$)。分析结果可知,HIV是逆转录病毒科慢病毒属中的人类慢病毒,当其感染机体后,会对CD4T淋巴细胞造成侵犯,使得机体细胞免疫功能受到损伤,进而增加机体肿瘤易感性以及机会感染的出现率。感染HIV的单核细胞会通过血脑屏障进入中枢神经系统,对大脑、脊髓以及周围神经造成损伤。病毒一般不直接对神经组织产生损伤,可通过持续性胞内感染以及免疫介导间接损伤、受染的单核-巨噬细胞释放细胞因子、胞内钙超载、兴奋毒性氨基酸、脂质炎性介质、自由基以及组织炎症损害^[8]。脑部磁共振检查是对HIV感染病患脑功能障碍进行检测的常用方式,但是开展常规磁共振检查,无法有效诊断早期颅内感染情况。实施磁共振波谱检查能够无损性半定量检测活体代谢物水平,提示脑部病理生理信息^[9]。常用检测

指标有N-乙酰天门冬氨酸、N-乙酰天门冬氨酸/肌酸、胆碱,其中N-乙酰天门冬氨酸属于神经元标记物,当其水平下降时则表明神经元破坏以及功能下降;肌酸能够提示细胞能量状态和代谢情况,由于其在机体内总量维持相对稳定状态,故而常被作为基准物质,用于判断其他代谢产物的改变情况;胆碱能够提示细胞增殖以及炎症反应情况,当其水平上升时,表明细胞合成、密度增加以及炎症反应^[10-12]。尽管本次研究取得一定成绩,但是仍存在不足之处,例如对于代谢产物的研究较少,尤其是无法检测肌醇以及谷氨酸类化合物,无法全面提示各项感兴趣区的代谢改变情况,另外磁共振波谱扫描极易受到体素外信号影响,出现数据误差情况。因此在今后还需采集更多样本,规范操作步骤,深入分析磁共振波谱检查在HIV相关性神经损伤方面的应用价值。

综上所述,将短回波时间质子磁共振波谱应用在严重HIV相关弥漫性白质异常区检测中,能够及时发现病患脑组织代谢障碍情况,进而协助临床对疾病进行诊断,发挥一定干预作用。

参考文献

- [1] 黎彦君,熊燕,黄金萍,等. 高效逆转录病毒治疗后脂肪分布异常HIV/AIDS患者的HIV相关神经认知功能障碍发生情况及其影响因素[J]. 广西医学, 2020, 42(9): 1080-1084.
- [2] 单晓宇,曹馨月,郑文慧,等. HAD及非HAD患者中枢神经系统来源的HIV-1 Nef蛋白对U87细胞自噬的影响[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2020, 34(1): 7-11.
- [3] 付思雯,张文球,焦相博,等. 以中枢神经系统症状为首发的HIV感染病例临床特点分析[J]. 职业与健康, 2020, 36(11): 1530-1533.
- [4] 罗澍,师金川,颜廷波,等. 组织蛋白酶S对HIV相关神经认知功能障碍的调控作用及其机制研究[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(9): 103-108.
- [5] 孙娜,范颂,郭亚收,等. 抗病毒治疗对HIV相关神经认知障碍病人脑组织基因表达谱的改变及生物信息学分析[J]. 中国艾滋病性病, 2019, 25(1): 9-13.
- [6] 高树波,吴光耀,王翔. HIV相关神经认知疾病3. OTIH-MRS大脑代谢物与其神经认知功能损伤的相关性[J]. 临床放射学杂志, 2018, 37(10): 1619-1623.
- [7] 钟正,李亚军. 早期HIV相关神经认知紊乱的磁共振波谱研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2017, 25(9): 641-645.
- [8] 孔超男,李军. 热射病影像研究进展[J]. 罕少疾病杂志, 2020, 27(6): 103-105.
- [9] 郑文慧,秦泽明,李昕,等. HIV相关脑病患者中枢神经系统来源的HIV-1 Tat蛋白对HUVECs活性的影响[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2018, 32(6): 561-565.
- [10] 彭程,王立非,梁芳芳,曹义. 比较HIV阳性和HIV阴性患者粟粒型结核CT征象[J]. 罕少疾病杂志, 2018, 25(4): 14-16+24.
- [11] 丁茜琳,邓文娟,符丹卉,等. 艾滋病病毒相关神经认知障碍的1H-MRS诊断初探[J]. 实用放射学杂志, 2020, 36(5): 689-693.
- [12] 高显迅,李宏军. 基于MRI的HIV相关神经认知功能障碍综合征研究现状与进展[J]. 磁共振成像, 2021, 12(1): 65-69.

(收稿日期: 2022-02-02)



(上接第8页)

2 讨论

染色体是人类遗传物质的主要载体,染色体数目或结构异常是导致不孕不育的重要病因之一,15%的男性不育是由遗传因素导致^[1]。双着丝粒染色体是由两条非同源或同源染色体发生一次末端缺失后,两段具有着丝粒的片段重接形成^[2]。判断双着丝粒的活性,可初步从G显带结果判断,从遗传学来看,2个着丝粒中只有一个是具有活性的,才能保证细胞分裂的稳定性^[3],假双着丝粒染色体(pseudodicentric chromosome, psu dic)中有呈现缢痕形态正常的着丝粒,而另一着丝粒是失活的,不呈现缢痕,仅表现为染色质^[4]。假双着丝粒染色体形成机制至今未阐明,推论其发生的机制为它们在亲代遗传的过程中,相应的染色体物质不分离导致染色体在交换联会时出现双着丝粒染色体^[5]。假双着丝粒染色体一般多见于性染色体或者D组和G组染色体,假双着丝粒染色体携带者形成正常配子的概率与罗伯逊易位患者相似,有1/6 概率产生正常配子,1/6概率产生假双着丝粒配子,其余的均为不平衡配子^[2]。

Marion Beaumont等^[6]报道一例通过FISH和微阵列证实9号与21号染色体形成假双着丝粒染色体导致精子发生障碍引起少精子症的男性不育患者。本例患者是22号染色体与14号形成假双着丝粒染色体,Y染色体微缺失未见异常,该患者精子质量异常

是否与假双着丝粒染色体有关,需要进一步研究。本例患者通过PGT-SR技术,筛选出染色体核型和结构正常的胚胎,孕中期羊水穿刺检测染色体核型和微阵列未见异常。对于染色体结构或数目异常导致的男性不育,PGT-SR是解决其生育问题的方法之一^[7]。

参考文献

- [1] Gunes S, Esteves S C. Role of genetics and epigenetics in male infertility[J]. Andrologia, 2021; 53(1): e13586.
- [2] 韦小妮, 严提珍, 罗颖花, 等. 非罗伯逊易位型的双着丝粒染色体的表型与分子、细胞遗传学分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(6): 41-42, 4, 封4.
- [3] 徐玉娟, 韦德宁, 罗颖花, 等. C显带和N显带技术在标记染色体和双着丝粒染色体辅助诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(6): 793-796.
- [4] 薛会丽, 李英, 安刚, 等. 假双着丝粒染色体九例[J]. 中华医学遗传学杂志, 2017, 34(1): 150-152.
- [5] 郑来萍, 张忆聪, 陈汉彪, 等. 胎儿新发假双着丝粒染色体伴发育异常1例[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2019, 11(4): 105-106.
- [6] Beaumont M, Tucker E J, Mary L, et al. Pseudodicentric chromosome originating from autosomes 9 and 21 in a male patient with oligozoospermia[J]. cytogenet genome res, 2019; 159(4): 201-207.
- [7] 史达源, 徐家伟, 孙莹璞. 植入前遗传学检测技术在单基因病和染色体平衡易位中的应用进展[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(12): 1515-1520.

(收稿日期: 2021-09-21)