

综述

严重烧伤后脑损害的磁共振成像研究与展望*

1. 第二军医大学福州总医院临床

医学院 (福建 福州 350025)

2. 中国人民解放军福州总医院医

学影像中心 (福建 福州 350025)

皮厚山¹ 殷 焰² 陈自谦²

【中图分类号】 R322.81

【文献标识码】 A

【基金项目】 全军重大专项课题
(14ZX23)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-
5131.2017.04.045

通讯作者: 陈自谦

烧伤一般是指由热力包括热液(水、油、汤等)、热气、火焰、炽热金属液体或固体等所引起的组织损伤,主要是皮肤和/或黏膜。烫伤专指由热液、热气等所引起的组织损伤,是热力烧伤的一种。热力烧伤无论是在平时还是战时都最多见,在各种烧伤原因中,其比例高达的85~90%^[1]。烧伤一直严重威胁的人类的生存与健康,随着人类进化发展的每一步脚印,严重烧伤不仅对局部组织带来巨大伤害,烧伤应激还会引起全身多个系统如神经系统、内分泌系统、消化系统、呼吸系统等的损伤与功能障碍,由烧伤引起的各种精神心理创伤给不利于患者的个体治疗,也给患者家庭以及社会带来多方面的不利影响。

人们很早就意识到烧伤后可能存在中枢神经系统即脑的损害,临上严重烧伤早期患者可出现神智不清、昏迷等,康复期可出现不同程度的抑郁、恐惧、回避等精神行为的异常等,早在19世纪三、四十年的,西方医学界就烧伤后脑部的病理变化及与临床的联系进行了初步的研究,取得了一定的认识,但直到上个世纪80年代后,随着现代医学与科研综合水平的飞跃式发展,烧伤后脑损害的研究才进入一个新的阶段。近年来,随着磁共振技术的不断进步,特别是近年来功能磁共振成像(f-MRI)技术的飞速发展,烧伤后脑损害的研究不断开拓新的领域、取得新的进展,本文就严重烧伤后脑损害的磁共振成像研究做一综述,并对未来的研究进行展望。

1 研究方式

1.1 临床研究 主要对烧伤后需住院就诊的患者进行研究,据统计,近年来,我国烧伤年发病率约为1.5%~2%,即我国每年遭受不同程度烧伤的患者大约有2000万人,其中需要住院进行治疗的患者约占5%左右^[2]。严重烧伤的治疗不仅仅是创面的处理,更是全身多系统的综合治疗与监测。早期磁共振对严重烧伤患者脑损害的研究着重于脑水肿及颅内感染的诊断,功能磁共振成像技术不仅能显示患者脑结构的改变,还能在脑微循环及功能代谢方面进行显像,几年来,国内外已陆续开展了对严重烧伤引起的创伤后应激障碍(Post-traumatic Stress Disorder, PTSD)患者的多模态磁共振成像的研究。

1.2 实验研究 主要是对烧伤动物模型的研究,在烧伤后脑损害机理的研究方面,实验研究较临床研究开展的更普遍。实验动物一般选择兔、犬、大鼠等,虽然大鼠在实验条件的控制及病理研究方面有较多的优势,但由于大鼠体形相对其他动物较小,对磁共振场强及线圈均有较高要求,大鼠烧伤后脑损害的磁共振研究进行的相对较少,但近年来,随着磁共振技术的发展,特别是动物专用线圈及高场强磁体的研制成功并投入临床与科研,国内外均已逐步开展这方面的研究。在动物烧伤模型的制备方面,主要采用体部去毛后烫伤的方式,根据烫伤面积及烫伤时间确定烫伤分度,并予以病理切片证实。许多设备厂家都开发了针对不同动物的专用磁共振线圈。

2 研究领域

2.1 脑水肿 严重烧伤早期即可出现不同程度的脑水肿,其发生机制较复杂,临床与实验室研究发现,烧伤后脑水肿的原因是多方面的,根据水肿原因可分为脉管源性和细胞毒性脑水肿两种,脉

管源性水肿是因为血管本身通透性的改变引起, 伤后补液不当也会引起细胞内外间隙扩大, 细胞外稀释性低钠血症而发生脑水肿; 细胞毒性脑水肿多为烧伤产生的毒性物质吸入或进入血流, 如一氧化氮(NO)及谷氨酸的产生过多等, 引起毛细血管通透性增加而形成, 同时脑内ATP生成减少, 钠泵功能障碍导致细胞毒性脑水肿^[3]。磁共振成像是脑水肿诊断的主要检查方法, 主要表现为脑回肿胀、脑沟变浅, T2WI信号增高等, 近年来, 磁共振扩散加权成像(Diffusion-weighted Imaging, DWI)已用于早期脑水肿的诊断与预后判断, 并能在临床症状出现之前发现脑水肿, 对于临床治疗有重要价值。

2.2 创伤后应激障碍 创伤后应激障碍(PTSD)是一种严重的心身障碍, 最初是用来描述各类创伤性战争经历后的种种结果, 随着研究的深入, 逐渐发现在个体经历威胁生命事件之后, 都可能出现上述精神障碍。严重烧伤作为一种强烈的应激, 可在短期内即出现PTSD, 严重影响患者个体的治疗、康复, 并对患者家庭与社会带来沉重负担。有文献统计, PTSD的发病率约为6.8%, 其中30%左右的患者终生不愈, 并且近一半以上患者伴有抑郁、各种焦虑性障碍、药物滥用及其他精神心理障碍, 自杀率明显高于普通人群^[4]。对PTSD的发病机制虽然进行了大量的研究, 但目前仍未完全明了, 对PTSD的观察研究缺少客观的生物学指标, 其诊断主要依赖于临床症状评估。近年来, 磁共振成像等已用于研究PTSD患者的脑功能或结构改变, 国内外的相关研究发现PTSD患者存在脑功能和结构的一系列异常表现, 这些异常改变的区域主要集中在海马、杏仁核、岛叶、内侧前额叶皮层及胼胝体等部

位^[5]。

2.3 脓毒症相关性脑病

烧伤导致患者死亡的主要原因之一就是脓毒症和多器官功能障碍综合征(MODS), 而脓毒症相关性脑病(Septic Associated Encephalopathy, SAE)是严重烧伤脓毒症患者常见的并发症, 是由脓毒症引起的中枢神经系统的功能障碍, 研究表明, 70%左右的脓毒症患者可并发SAE^[6]。SAE主要的病理生理改变为广泛微血管旁水肿、星形胶质细胞尾足的断裂以及神经元损伤, 其主要机制是细菌内毒素刺激各种炎性递质的过度释放, 导致神经元和神经胶质细胞功能障碍甚至坏死, 各种炎性递质对血脑屏障的破坏以及局部微循环障碍也是重要原因, 在此病理过程中, 各种白细胞、血管内皮细胞、神经元以及胶质细胞是主要的参与者和靶细胞^[7]。临幊上, 磁共振成像有助于SAE的早期诊断, 并对排除烧伤患者原发性颅内疾病具有重要鉴别意义, 功能磁共振成像可在早期发现脑内神经元的损伤及血脑屏障的破坏。

3 磁共振研究技术

3.1 扩散加权成像(DWI)

DWI是目前唯一能在活体上测量水分子扩散并成像的方法。处于布朗运动的生物体内的水分子具有扩散各向异性与受限扩散的特点, 不同组织的由于成分及细胞排列各不相同, 水分子的扩散能力也不相同, 当机体组织发生病变时, 由于组织细胞的结构、功能和代谢等发生改变, 影响到水分子在细胞间的扩散能力, 表现为水分子的扩散受限或增加^[8]。近年来, 相关实验通过采用DWI技术结合病理切片对照对严重烧伤后脑水肿的机制进行了较深入的研究。传统观点认为, 严重烧

伤后发生脑水肿的时间约为伤后6h, 但实验证明, 严重烧伤3~4小时即可出现脑组织内水分子扩散受限, MRI表现为表观弥散系数(ADC)值下降, DWI呈高信号改变; 张艳伟等通过兔严重烧伤早期脑水肿的研究表明, DWI能够较好的反映严重烧伤后脑含水量的变化, 对明确烧伤早期脑水肿的诊断具有重要参考价值^[9]。

3.2 血氧水平依赖磁共振功能成像(BOLD-fMRI)

磁共振功能成像(fMRI)通过检测大脑血氧水平依赖(Blood Oxygenation Level Dependent, BOLD)信号的改变, 间接反映局部脑区的神经活动情况, 根据其研究模式主要分为静息态fMRI和任务态fMRI。严重烧伤早期, 患者依从性较差, 基于BOLD-fMRI研究的实验设计具有较大的挑战, 近年来的研究表明BOLD-fMRI可以较好的用于烧伤后PTSD患者脑功能异常的研究。宋凌恒通过研究表明, 前额叶-边缘系统脑区的功能异常与烧伤后PTSD的病理生理学机制有关, 烧伤可导致静息状态下大脑功能异常, 推测引起严重烧伤患者脑功能改变的重要因素就是烧伤后复杂的应激反应^[10]。目前, 烧伤后PTSD的发病机制还未完全阐明, 也是我们进一步的研究方向。

3.3 灌注加权成像

(Perfusion-weighted Imaging, PWI) 灌注的定义是指单位时间内通过一定组织的血容量, 灌注既是组织的重要生理特征, 又能反应病变血管的特征, 从而为诊断提供重要信息, PWI以其无放射损伤、组织分辨率高等优点得到了较快的发展, 根据成像原理不同, MR PWI分为动脉自旋标记(ASL)和动态磁敏感对比增强(DSC)两种技术, ASL通过标记自体动脉血中的质子即可评价脑组织的灌注状况, 不需要外源性对比剂, 完全无创, 特别适合

儿童、肾功能不全、老年人等特殊人群,逐渐成为近年的研究热点^[11]。严重烧伤早期即表现出脑实质及脑膜小血管不同程度的扩张充血,严重烧伤大鼠的脑血管还存在许多超微结构的改变^[12],进而出现脑组织灌注异常。李响等通过大鼠模型实验发现, PWI 检测出脑组织发生灌注异常的时间要早于发生形态学改变的时间^[13],但对于烧伤早期脑组织的灌注改变,目前这方面的临床与实验研究进行的较少,原因可能与对严重烧伤后脑组织的异常灌注认识不足有关。

3.4 磁共振波谱(magnetic resonance spectrum, MRS) 随着 MRS 技术的不断成熟,其临床与科研应用日趋广泛,是目前唯一能无创测量体内化合物成分的方法,在中枢神经系统中常用于神经退行性病变、代谢性病变、缺血缺氧性脑病、脑肿瘤、颅脑损伤、精神异常等疾病的诊断与鉴别诊断。MRS 的基本原理是不同的化合物因为结构不同会产生不同的化学位移现象,在 MRS 谱线上会得到各不相同的波峰,波峰下的面积即代表不同代谢物的含量。颅脑 MRS 能检测到的多种能体现脑组织代谢情况的化合物,如氮-乙酰天门冬氨酸(NAA)、肌酸(Cr)及胆碱(Cho)等,化学位移分别位于 2.02 ppm、3.02 ppm 及 3.20 ppm 处。Cr 参与能量利用和储存,标志着细胞的能量状态,因此在大部分情况下其含量是很稳定的,经常被用作相对浓度比值的参照物^[14],在研究中,经常使用 NAA/Cr、Cho/Cr 及 NAA/(Cho+Cr) 值来做 NAA 和 Cho 代谢情况的分析^[15-16]。大量动物实验表明,严重烧伤后脑组织中常见单个散在或成簇变性坏死的神经元,对严重烧伤动物模型脑组织的研究显示,烧伤 6 小时神经细胞及轴突出现肿胀,并随时间的延长各种

改变逐渐明显,至伤后 24 小时达到最高峰,表现最明显^[17]。除神经元的变性坏死外,烧伤后脑组织内还可出现氨基酸代谢异常,神经肽如下丘脑室旁核、视上核 β -内啡肽的异常升高。国内已有学者通过 7.0T 磁共振对大鼠脑缺血的模型成功进行了 MRS 研究^[18],但目前应用该技术对严重烧伤后应激性脑损害的研究较少,将是我们今后研究的重点。

综上所述,严重烧伤后早期即可出现脑组织结构与功能的异常,磁共振成像技术对烧伤后脑损害的临床诊断与科学研究具有重要价值,近年来兴起的功能磁共振成像技术对进一步揭示烧伤后脑损害的机理潜力巨大。

参考文献

- [1] 张郑,李翠莲,占汝.简明烧伤治疗学[M].北京:军事医学科学出版社,2006: 28-55.
- [2] 周淑娟,段姚尧,郭双来.108例小儿烧伤原因分析.武警医学院学报,2011,20(5):397-398.
- [3] 陈秀青,何成,赵小林.神经营养因子对烫伤大鼠不脑区 N0 含量的影响[J].中华整形烧伤外科杂志,1999,15(4):292-293.
- [4] Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication [J]. Arch Gen Psychiatry, 2005, 62(6): 617-627.
- [5] Pitman RK, Rasmussen AM, Koenen KC, et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder [J]. Nat Rev Neurosci, 2012, 13(11): 769-787.
- [6] Wilson J X, Young G B. Progress in clinical neurosciences: sepsis associated encephalopathy: evolving concepts [J]. Can J Neural Sci, 2003, 30(2): 98-105.
- [7] Pytel P, Alexander J J. Pathogenesis of septic encephalopathy [J]. Curt Opin Neurol, 2009, 22(3): 283-287.
- [8] 李超,李晓婷.核磁共振弥散成像在脑干梗死早期诊断中的意义[J].中国CT和MRI杂志,2014,12(1):39-41.
- [9] 张艳伟,胡俊,黎海涛,等.兔严重烧伤早期脑水肿 MR 弥散成像的实验研究.第三军医大学学报,2010,32(24):2019-2022.
- [10] 宋凌恒,张巍,侯景明,等.功能磁共振观察烧伤后应激障碍患者静息态脑功能改变[J].中国医学影像技术2014,30(2):204-208.
- [11] 顾正章,邢伟,金真,等.基于 ASL 技术探讨模拟微重力环境对人脑灌注的影响[J].中国CT和MRI杂志,2014,12(7):21-23.
- [12] 刘洪琪.谷氨酸受体拮抗剂在严重烧伤大鼠脑组织中的作用[J].中华烧伤杂志,2001,16(5):296-299.
- [13] 李响,段崇峰,赵继平,等.大鼠放射性脑损伤的 MRS、PWI 研究[J].医学影像学杂志,2015,25(7):1285-1288.
- [14] Usenius T, Usenius JP, Tenhunen M, et al. Radiation-induced changes in human brain metabolites as studied by 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy in vivo [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 33(3): 719-724.
- [15] Chong VF, Rumpel H, Fan YF, et al. Temporal lobe changes following radiation therapy; imaging and proton MR spectroscopic findings [J]. Eur Radiol, 2001, 11(2): 317-321.
- [16] Elias AE, Carlos RC, Smith EA, et al. MR spectroscopy using normalized metabolite ratios for differentiating recurrent brain tumor from radiation injury [J]. Acad Radiol, 2011, 18(9): 1101-1108.
- [17] Bar One CM. Invivo visualization of cerebral microcirculation in systemic thermal injury [J]. Burn Care Rehabil, 2000, 21(1Pt1): 20-25.
- [18] Gen Yan, Zhuozhi Dai, Yinghua Xuan, et al. Early metabolic changes following ischemia onset in rats: An invivo diffusion-weighted imaging and 1H-magnetic resonance spectroscopy study at 7.0 T [J]. Molecular Medicine Reports, 2015, (11): 4109-4114.

(本文编辑:刘龙平)

【收稿日期】2017-03-11