

综 述

新生儿胆红素脑病发病机制及磁共振诊断的研究进展

兰州大学第一医院放射科
(甘肃 兰州 730000)

徐 凯 雷军强

【关键词】新生儿；神经毒性；胆红素脑病；磁共振成像

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2019.01.043

通讯作者：雷军强

新生儿黄疸是新生儿常见的临床现象之一，主要原因与新生儿红细胞寿命较短、血浆白蛋白不成熟、肝脏功能尚未发育完全、肠肝循环增加等有关，多属良性一过性表现，但也有少部分患儿发展成高胆红素血症，进一步形成急性胆红素脑病(acute bilirubin encephalopathy, ABE)，甚至慢性胆红素脑病(chronic bilirubin encephalopathy, CBE)，即核黄疸。

新生儿黄疸受地域、气候时令、生活习惯、出生胎龄、分娩方式、是否多胎妊娠及是否母乳喂养等多方面影响^[1-4]。在我国，出现黄疸现象的新生儿约占到新生儿总住院人数的49.1%^[5]。BE的发病率在全球亦有所差异，主要集中在发展中国家及地区^[6-7]。在我国，新生儿BE的发病率约为0.9%^[5]。在造成新生儿BE的诸多风险因素和病因中，最常见的是细菌感染和溶血，其他常见原因还有新生儿窒息、颅内出血、遗传性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)缺乏症等^[8]。新生儿ABE在我国并不少见，且近年来发病率稍有上升趋势，原因可能与产妇平均住院时间缩短，早期监测力度不够，流动人口增加等有关，此外，我国医疗水平地区间差异较大，所以在新生儿高胆红素血症及BE的防治工作上仍任重道远^[9]。

1 胆红素脑病的发病机制

1.1 游离的未结合胆红素具有神经毒性 新生儿体内红细胞破坏后产生未结合胆红素(unconjugated bilirubin, UCB)，入血后绝大部分与血浆中白蛋白结合形成胆红素-白蛋白复合物，运送至肝脏后经一系列代谢转变成结合胆红素(conjugated bilirubin)，然而，仍有一小部分UCB未与白蛋白结合而游离于血管内和血管外组织，即游离的未结合胆红素(free bilirubin, Bf)，正常情况下，管内和管外组织的Bf含量一直处于动态平衡状态，在某些病理状况(缺氧、溶血、感染、药物副作用、酸中毒等)下，体内UCB含量超过了血浆白蛋白的结合能力，造成Bf含量增多，继而穿过血-脑屏障后，进入中枢神经系统(central nervous system, CNS)产生毒性作用^[10]，所以血液中的Bf浓度对BE来说，具有一定的预测价值，但并非单纯的Bf浓度越高，病情越严重，而是取决于体内Bf浓度与胆红素暴露持续时间之间的复杂相互作用以及神经系统自身的易损性和保护能力之间的相互关系^[11]。

1.2 胆红素的神经毒性可能存在区域选择性 胆红素脑病的相关临床症状：运动障碍、听觉障碍、学习障碍等分别提示了基底节与小脑、下丘以及海马与小脑的损伤，说明胆红素的神经毒性具有区域选择性^[12]。这种区域选择性推测有以下几个原因：首先，不同区域的神经细胞在胆红素摄取能力可能不同，其次，不同脑区的组织亲和力可能不一致，再次，各脑区的胆红素清除能力可能不一样^[13]。胆红素在CNS中的摄取是亲脂性的UCB被动扩散通过血-脑屏障的结果，且目前仍未证实CNS中，胆红素的组织亲和力存在差异，故推测胆红素神经毒性的区域选择性可能是CNS中不同区域细胞的胆红素清除能力存在差异造成的^[14]。

胆红素的清除可通过血-脑屏障及血-脑脊液屏障上的转运泵转运。目前已知至少存在两类ATP结合盒转运体(ATP-binding cassette

transporter): 位于血-脑屏障中毛细血管内皮细胞上的P-糖蛋白和位于血-脑脊液屏障脉络丛神经上皮的基底外侧面的多药耐药相关蛋白1(Multidrug resistance associated protein1, MRP1), 这是啮齿动物和人类CNS屏障上表达最丰富的两种转运蛋白, 但以上仅在体外实验中得到证实, 亦没有证据证明这两种转运体的表达存在区域特异性, 故它们在人体内的作用仍有待明确^[15]。此外, 胆红素还可以靠细胞的自身代谢作用清除, Gazzin等研究^[14]称, UCB的氧化是由细胞色素氧化酶P450(cytochrome P-450, CYP)催化的, 在耿氏大鼠核黄疸模型中, CNS各选区的胆红素含量与CYPmRNA的表达之间存在着明显的反比关系, 提示CYP在保护这些脑区免受胆红素损害上可能起作用。同时, 在该研究中, 将经典核黄疸中通常累及的两个区域(如: 小脑和下丘)对比通常不受影响的区域(如: 大脑皮层和上丘), 发现前者出现了CYP的延迟诱导。下丘与上丘位置相近, 但在胆红素积累上显示出明显差异, 提示这种差异可能并非血供不足或单纯屏障功能异常所致, 很可能和胆红素清除能力存在区域特异性有关。

1.3 神经元细胞比非神经元细胞更易受到胆红素损害

由于神经元细胞膜富含髓磷脂, 可以较好地与胆红素结合, 使其成为胆红素毒性的主要靶标。体外研究显示^[16-20], 神经元暴露于UCB下通常伴随着以下细胞学改变: 树突及轴突减少, 突起延伸分支减少, 细胞增殖减少及凋亡增加。胆红素诱导的生化改变包括蛋白质氧化、脂质过氧化、细胞内谷胱甘肽含量降低、乳酸脱氢酶水平升高及一氧化氮释放, 提示胆

红素诱导的氧化应激反应和线粒体改变可能是神经元胆红素损伤的关键。尽管UCB浓度轻度升高可使MRP1转运蛋白的表达上调, 产生一定的抗氧化功能, 但体内UCB浓度过高时, 这部分抗氧化功能会被抵消^[21]。

CNS中的非神经元细胞也表现出一定的UCB敏感性, 包括星形胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞、血-脑屏障的脑微血管内皮细胞和血-脑脊液屏障的脉络丛神经上皮细胞。

在原代培养中, 星形胶质细胞通过分泌炎症介质(白介素1- β 、白介素-6、TNF- α 、核因子- κ B)、释放谷氨酸并最终引起细胞凋亡^[22]; 小胶质细胞则表现为炎症介质(TNF- α 、白介素-1 β)的分泌、环氧合酶2表达的上调以及基质金属蛋白酶2和9活性的增加, 从而破坏细胞膜的完整性^[23]。以上均显示在胆红素脑病中可能存在强烈的神经炎症反应。

此外, 少突胶质细胞也容易受到胆红素毒性的影响, 在体外实验模拟的高胆红素环境下出现了细胞线粒体功能减低、活性氧物质增加、细胞凋亡蛋白酶caspase-3介导的凋亡增加的现象, 但是现在仍需要进行研究以确定少突胶质细胞损伤是否影响髓鞘合成和正常的轴突功能, 而髓鞘合成减低是核黄疸的典型病理学表现之一^[24-25]。

Palmela等^[26]发现, 除了表达P-糖蛋白之外, 血-脑屏障上的血管内皮细胞对胆红素的毒性反应还包括早期质膜微囊及小窝蛋白1(caveolin-1)的增加、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及VEGF受体表达的上调, 其次是紧密连接蛋白表达的下调, 这表明血-脑屏

障功能受损。然而, 在体内却没有观察到这种改变。Gazzin等^[27]在体外和体内研究中均发现, 当胆红素浓度过高时, 血-脑脊液屏障的脉络丛上皮细胞出现了MRP1表达的下调, 但屏障完整性未受损, 造成这种差异的原因仍需探索。

2 胆红素脑病的磁共振诊断

2.1 胆红素脑病的常规磁共振表现

由于磁共振检查具有良好的组织对比而被广泛应用于神经系统疾病, 大部分研究者认为^[28], 双侧苍白球及丘脑下核的对称性T1高信号是ABE较具特征性的改变, 而T2WI可表现为轻度高信号或等信号; 在慢性期核黄疸患儿中, 则表现为T2WI上双侧苍白球及丘脑下核的对称性高信号, 有时在黑质及齿状核中亦能观察到对称性高信号。这与继往核黄疸患儿尸检结果中的黄染脑区也基本对应^[29]。然而, 新生儿正常髓鞘形成过程中的某些灰质核团, 如苍白球、丘脑下核、小脑齿状核, 其内髓磷脂成分逐渐累积, 因此在BE中, 双侧对称性T1信号增高存在假阳性。同时, T1信号增高一定程度上也受观察者主观影响, 对此, 诸多研究对T1信号进行了量化。仪晓立等^[30]利用T1 mapping成像技术, 选取双侧苍白球为感兴趣区(region of interest, ROI), 测量其T1值并将ABE组、高胆组及对照组进行组间分析, 得出T1值可作为高胆红素血症时判断有无ABE的一个客观参考指标, 当高胆红素血症患儿苍白球T1值低于650ms时, 提示其有发生ABE的可能。Wang等^[31]研究小组利用二次反转磁化快速梯度回波序列(two inversion-

contrast magnetization-prepared rapid gradient echo sequence, MP2RAGE)扫描后发现,在脑病组中,双侧苍白球及双侧壳核的T1弛豫时间缩短,双侧苍白球与双侧壳核的T1弛豫时间的比值也较正常组小且具备统计学意义($P=0.022$),该比值与患儿血清总胆红素有一定的负相关性(相关系数 $r=-0.571$)。易明岗等^[32]选取双侧苍白球作为ROI分析信号强度,同时选取壳核轮廓内缘信号强度进行比值标准化后,发现该比值可提示BE的严重程度,并认为苍白球信号高于时1.33时,患者预后较差。Zhang等^[33]研究结果亦类似。然而Stevenson认为^[28],BE患者的T1WI及T2WI表现有时可无异常,故常规T1WI信号异常能否作为BE的诊断依据仍需大量研究证实。

2.2 胆红素脑病的磁共振功能成像表现 近年来,磁共振功能成像(functional MRI, fMRI)发展迅速,其能无创性的反映体内细胞代谢情况,已经在BE的研究有:扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)、扩散峰度成像(Diffusion Kurtosis Imaging, DKI)等。

迄今关于ABE的DWI及DTI研究数目仍很少,普遍认为DWI在ABE中的应用价值较小。普遍认为BE患儿中苍白球等病损区没有水分子弥散受限。而最近的一项研究指出^[34],在ABE患者的苍白球附近区域观察到了弥散系数的增加,且ADC值与患儿的胆红素浓度有一定的相关性,但Watchko^[35]随后指出该研究在方法设计上并不能很好的支持该结论。BE中最常累

及的几个皮质下区域是通过许多白质通道彼此连接的,而现在关于胆红素是如何影响这些通道之间的联系仍不清楚。Wisnowski等^[36]报道了一例ABE病例, DWI及ADC图观察到了背侧丘脑腹外侧核及腹前核、海马、黑质、脑桥核、小脑齿状核弥散受限,除这些神经核团外,还发现某些白质纤维同样受损,如小脑上脚和丘脑上辐射,而以上部位的受损与ABE的神经病理学特点是相一致的,故该研究小组提出了一种假说,即胆红素的神经毒性可能是沿着这些神经通道发展的,这无疑拓宽了以往对ABE发病机制的认识。DTI能很好的显示脑白质神经纤维束,并且能观察特定白质通道的长期变化,基于此,或许能用于探索CBE患儿长期残疾的神经病理学基础。但目前投入到BE的DTI研究同样极少,且均未发现平均扩散系数(average diffusion coefficient, DCav)、部分各向异性(fractional anisotropy, FA)具备统计学意义^[37-38]。

MRS是一种利用磁共振化学位移现象来测定组成物质的分子成分的检测方法,亦是目前唯一一种可检测活体组织代谢物化学成分和含量的检查方法。最常用的是¹H-MRS。研究^[39-40]称在ABE和严重高胆红素血症且日后发展为CBE的新生儿基底神经节附近, N-乙酰天冬氨酸(N-acetyl-aspartate, NAA)与胆碱(choline, Cho)比值和NAA与肌酸(creatine, Cr)比值降低,而乳酸(lactate, Lac)与NAA比值升高。曹亚先等^[41]研究结果亦类似。NAA在成熟神经元和轴突的线粒体中合成,且经常当作神经元/轴突完整性的标志物。因此, NAA降低表明神经元/轴突功能的障碍或损失,这与BE的神经病理

学研究结果一致。但也有学者认为^[42],在基底节附近,谷氨酸/谷氨酰胺(glutamate/glutamine,二者统称为Glx)与Cr比值以及肌醇(myo-inositol, mI)与Cr比值的增大才可能是BE的特征性表现,然而在该研究中,各代谢物比值与临床结局之间并没有明显的相关性。Hu等^[43]通过对注射了胆红素的大鼠模型进行¹H-MRS扫描后发现,注射胆红素0.5h后,在海马和枕叶皮质中, Glu、Gln及GABA明显减少,天冬氨酸Asp的水平显著增加。在小脑中, Glu和Gln水平明显下降,而GABA和Asp水平没有显著差异,当注射胆红素24h后,海马和枕叶皮质中代谢恢复正常;但小脑Glu, Gln, GABA和甘氨酸水平显著增加,提示胆红素可能打破了星形胶质细胞和神经元细胞之间的Gln-Glu-GABA代谢循环的稳态平衡,且这种神经毒性可能存在区域特异性。MRS在BE中的作用已有所体现,但研究数目相对较少,且样本量均较小,日后仍然需要更多的大宗临床研究,以期MRS在BE的诊断、预后及发病机理方面发挥更大的作用。

DKI技术是DTI成像的扩展,是基于非高斯分布模型,能更真实地反映人体组织微观结构信息的成像技术,近年来逐渐在肿瘤、中枢神经系统变性疾病得到应用,并取得了一定的成果。Zhang等^[44]在对17例确诊为ABE和21例正常对照组的足月新生儿进行DKI扫描并将数据进行统计分析后指出,在脑病组所选脑区内的平均峰度(mean kurtosis, MK)、轴向峰度(axial kurtosis, AK)、径向峰度(radial kurtosis, RK)、FA值均较对照组均显著下降,其中, RK的变化最大(苍白球、壳核、丘脑分别减小

15.2%、8.8%、9.0%)，而平均扩散率(mean diffusion, MD)较正常对照组有所增加，提示DKI或能更好的评估微观结构变化。

综上，尽管国内外针对BE的发病机制做了很多研究，也取得了诸多成就，但这些大多都是体外实验，由于体内环境多变，细胞间相互作用极其复杂，体外研究环境相对单一、稳定，难以避免实验结果存在诸多疑点，故目前仍需进一步攻克。磁共振成像技术在新生儿神经系统疾病中得到广泛应用，并取得了诸多成果，尤其是MRS、DKI展现了一定潜力，为BE的发病机制及早期诊断提供了更多信息，但研究数量仍相对较少，其价值仍有待进一步研究证实。

参考文献

[1] 丁国芳, 张苏平. 我国部分地区正常新生儿黄疸的流行病学调查[J]. 中华儿科杂志, 2000, 38(10): 624-627.

[2] Bertini G, Dani C, Tronchin M, Rubaltelli FF. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice[J]. Pediatrics, 2001, 107(3): E41.

[3] 田丹丹. 新生儿急性胆红素脑病发生的危险因素分析[J]. 罕少疾病杂志, 2017, 24(1): 11-12.

[4] 符式新, 张凯钟, 柏燕. 胆红素脑病患儿的MRI、MRS的影像特点及其临床转归[J]. 中国CT和MRI杂志, 2018, 16(3): 11-13.

[5] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 中国住院新生儿流行病学调查[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(1): 15-20.

[6] Kaplan M, Bromiker R, Hammerman C. Severe neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus: are these still problems in the third millennium[J]. Neonatology, 2011, 100(4): 354-362.

[7] Greco C, Arnolda G, Boo N-Y, Iskander IF, Okolo AA,

Rohsiswatmo R, et al. Neonatal jaundice in Low-and middle-income countries: lessons and future directions from the 2015 don ostrow trieste yellow retreat[J]. Neonatology, 2016, 110(3): 172-180.

[8] 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, TheSubspecialtyGroupofNeonatology. 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, 50(5): 331-335.

[9] 葛佳静. 足月及近足月新生儿胆红素脑病的临床分析[D]: 浙江大学, 2016.

[10] Ostrow JD, Pascolo L, Tiribelli C. Reassessment of the unbound concentrations of unconjugated bilirubin in relation to neurotoxicity in vitro[J]. Pediatric Research, 2003, 54(6): 926.

[11] Brites D, Fernandes A, editors. Bilirubin-induced neural impairment: a special focus on myelination, age-related windows of susceptibility and associated co-morbidities[J]. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, 2015, Elsevier.

[12] Dal Ben M, Bottin C, Zanconati F, Tiribelli C, Gazzin S. Evaluation of region selective bilirubin-induced brain damage as a basis for a pharmacological treatment[J]. Scientific reports, 2017, 7: 41032.

[13] Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage--mechanisms and management approaches[J]. New England Journal of Medicine, 2013, 369(21): 2021-2030.

[14] Gazzin S, Zelenka J, Zdrahalova L, et al. Bilirubin accumulation and Cyp mRNA expression in selected brain regions of jaundiced Gunn rat pups[J]. Pediatric Research, 2012, 71(6): 653-660.

[15] Gazzin S, Strazielle N, Schmitt C, et al. Differential expression of the multidrug resistance-related proteins ABCB1 and ABCG1 between

blood-brain interfaces[J]. Journal of Comparative Neurology, 2008, 510(5): 497-507.

[16] Falcao AS, Silva RF, Pancadas S, et al. Apoptosis and impairment of neurite network by short exposure of immature rat cortical neurons to unconjugated bilirubin increase with cell differentiation and are additionally enhanced by an inflammatory stimulus[J]. Journal of Neuroscience Research, 2007, 85(6): 1229.

[17] Brito MA, Lima S, Fernandes A, et al. Bilirubin injury to neurons: contribution of oxidative stress and rescue by glycoconjugate deoxycholic acid[J]. Neurotoxicology, 2008, 29(2): 259-269.

[18] Fernandes A, Falcao AS, Abranches E, et al. Bilirubin as a determinant for altered neurogenesis, neurite genesis, and synaptogenesis[J]. Developmental Neurobiology, 2009, 69(9): 568-582.

[19] Brito MA, Vaz AR, Silva SL, et al. N-methyl-D-aspartate receptor and neuronal nitric oxide synthase activation mediate bilirubin-induced neurotoxicity[J]. Molecular Medicine, 2010, 16(9-10): 372.

[20] Deganuto M, Cesaratto L, Bellarosa C, et al. A proteomic approach to the bilirubin-induced toxicity in neuronal cells reveals a protective function of DJ-1 protein[J]. Proteomics, 2010, 10(8): 1645-1657.

[21] Boon AC, Hawkins CL, Coombes JS, Wagner KH, Bulmer AC. Bilirubin scavenges chloramines and inhibits myeloperoxidase-induced protein/lipid oxidation in physiologically relevant hyperbilirubinemic serum[J]. 2015, 86: 259-268.

[22] Dora B. The Evolving Landscape of Neurotoxicity by Unconjugated Bilirubin: Role of Glial Cells and Inflammation[J]. Frontiers in Pharmacology, 2012, 3(88): 88.

[23] Silva SL, Vaz AR, Barateiro

- A, et al. Features of bilirubin-induced reactive microglia: from phagocytosis to inflammation[J]. *Neurobiology of disease*, 2010, 40(3): 663-675.
- [24] Brites D, editor Bilirubin injury to neurons and glial cells: new players, novel targets, and newer insights[J]. *Seminars in perinatology*, 2011, Elsevier.
- [25] Shapiro SM, editor Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome[J]. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2010, Elsevier.
- [26] Palmela I, Sasaki H, Cardoso FL, et al. Time-dependent dual effects of high levels of unconjugated bilirubin on the human blood-brain barrier lining[J]. *Frontiers in cellular neuroscience*, 2012, 6.
- [27] Gazzin S, Berengeno AL, Strazielle N, et al. Modulation of Mrp1 (ABCC1) and Pgp (ABCB1) by Bilirubin at the Blood-CSF and Blood-Brain Barriers in the Gunn Rat[J]. *Plos One*, 2011, 6(1): e16165.
- [28] Stevenson D, Maisels MJ, Watchko J. Care of the Jaundiced Neonate[J]. *Medical*, 2012.
- [29] Turkel SB, Miller CA, Guttenberg ME, et al. A clinical pathologic reappraisal of kernicterus[J]. *Pediatrics*, 1982, 69(3): 267-272.
- [30] 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.
- [31] Wang P, Zhang C-Z, Liu Y-C, et al. Demonstrating microstructural changes of basal ganglia in neonatal bilirubin encephalopathy with MP2RAGE[J]. *Radiology of Infectious Diseases*, 2017, 4(4): 164-169.
- [32] 易明岗. 苍白球MR信号强度在诊断新生儿急性胆红素脑病的价值[D]: 山东大学, 2014.
- [33] Zhang R, Bo T, Shen L, et al. Semi-Quantitative Analysis of Brain MR Imaging in 76 Cases of Neonatal Indirect Hyperbilirubinemia[J]. *Open Journal of Pediatrics*, 2016, 6(4): 280.
- [34] Cece H, Abuhandan M, Cakmak A, et al. Diffusion-weighted imaging of patients with neonatal bilirubin encephalopathy[J]. *Japanese Journal of Radiology*, 2013, 31(3): 179-185.
- [35] Watchko JF, Painter MJ, Panigrahy A. Quantitative ADC in bilirubin encephalopathy[J]. *Japanese Journal of Radiology*, 2013, 31(4): 299-300.
- [36] Wisnowski JL, Panigrahy A, Painter MJ, Watchko JF. Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Advanced Acute Bilirubin Encephalopathy Highlight Dentato-Thalamo-Cortical Pathways[J]. *J Pediatr*, 2016, 174: 260-263.
- [37] Yan R, Han D, Ren J, et al. Application Values of Conventional MRI Combined with DTI in Neonatal Hyperbilirubinemia[J]. *Pediatrics & Neonatology*, 2017.
- [38] 任庆国, 康笑水, 郑金勇, 等. MRI在新生儿胆红素脑病中的应用价值[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2010, 48(2): 91-93.
- [39] Wu W, Zhang P, Wang X, et al. Usefulness of 1H-MRS in differentiating bilirubin encephalopathy from severe hyperbilirubinemia in neonates[J]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2013, 38(3): 634-640.
- [40] Wang X, Wu W, Hou BL, et al. Studying neonatal bilirubin encephalopathy with conventional MRI, MRS, and DWI[J]. *Neuroradiology*, 2008, 50(10): 885-893.
- [41] 曹亚先, 张雪林. MRI及¹H-MRS对新生儿苍白球胆红素损伤的监测价值[J]. *临床放射学杂志*, 2012, 31(1): 107-111.
- [42] Oakden WK, Moore AM, Blaser S, Noseworthy MD. 1H MR spectroscopic characteristics of kernicterus: a possible metabolic signature[J]. *American journal of neuroradiology*, 2005, 26(6): 1571-1574.
- [43] Hu W, Cheng X, Ye X, et al. Ex vivo 1 H nuclear magnetic resonance spectroscopy reveals systematic alterations in cerebral metabolites as the key pathogenetic mechanism of bilirubin encephalopathy[J]. *Molecular Brain*, 7, 1(2014-11-26), 2014, 7(1): 87.
- [44] Zhang C-Z, Li Q, Wang P, Bian J, et al. Demonstrating Microstructural Environment of the Brain in Neonatal Bilirubin Encephalopathy with Diffusion Kurtosis Imaging[J]. *Iranian Journal of Radiology*, 2017, 14(2): e44126.

(本文编辑: 谢婷婷)

【收稿日期】2018-02-06