

磁共振成像在胎儿宫内缺氧中的应用及研究进展

李燕茹 吕国荣*

(福建医科大学附属第二医院超声科,福建 泉州 362000)

【摘要】 宫内缺氧是胎儿遭受的最常见、最重要的应激,可导致胎儿急性或慢性损伤,并增加成年后对多种慢性疾病的易感性。传统超声作为胎儿宫内缺氧首选影像学检查手段,也存在局限性。近年来,多种功能性 MRI 技术包括血氧水平依赖成像(BOLD MRI)、弥散加权成像(DWI)、弥散张力成像(DTI)、磁共振波谱(MRS)等的快速发展,从一个全新角度为宫内缺氧的早期诊断提供思路。该文将对多种 MRI 技术在胎儿宫内缺氧中的应用及研究进展做一综述。

【关键词】 胎儿; 宫内缺氧; 磁共振成像

【中图分类号】 R445.2 **【文献标识码】** A

宫内缺氧可导致胎儿宫内窘迫、新生儿窒息、围产儿死亡等,甚至增加成年后对多种慢性疾病的易感性。目前判断胎儿宫内缺氧主要依靠联合胎心监护及胎动、胎儿生物物理评分、超声多普勒等检测方法,但超声多普勒易受各种因素影响,如探头压力^[1]、母体 Valsalva 氏动作^[2]、超声检查路径^[3]和多种先天性心脏病^[4]。文献报道检测胎儿缺氧没有金标准,需多种方法综合判断^[5]。因此,探索有效的检测技术,早期、联合、无创性诊断胎儿宫内缺氧及其程度具有重要意义。近年来,多种功能性 MRI 发展迅速,并凭借其独特优势应用于胎儿中枢神经系统检查。但是, MRI 能否用于诊断胎儿宫内缺氧,相关报道较少。本文将对多种功能性 MRI 技术在胎儿宫内缺氧中的应用做一综述。

1 血氧水平依赖(BOLD)MRI 成像技术

血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)MRI 成像技术可反映血管或组织内氧浓度的变化。其成像基础取决于局部去氧-氧合血红蛋

白的相对含量,两种血红蛋白对磁场有完全不同的影响。氧合血红蛋白属于抗磁性物质,对质子弛豫没有影响;而去氧血红蛋白属于顺磁性物质,可缩短横向磁化弛豫时间(T₂值)。因此,局部血液氧含量增加时,去氧血红蛋白含量减低,延长了横向磁化弛豫时间,使 T₂ 加权像信号增强;反之,局部血液氧含量降低时,去氧血红蛋白的浓度升高,横向磁化弛豫时间缩短, T₂ 加权像信号减弱^[6]。因此,国内外学者推断,利用 BOLD 的这种成像基础,可以定量诊断胎儿宫内缺氧。

最新的研究表明,通过改变母体的血氧浓度,相应的胎儿组织器官的 BOLD MRI 信号强度也会发生改变。Tchirikov 等^[7]利用 6 只麻醉的怀孕母羊,采用 BOLD MRI 成像技术,在常氧和诱导缺氧的条件下,分别测量两种不同情况下胎羊多个脏器,包括肺脏、肝脏、心脏、大脑的 MR 信号强度,同时,采用血氧饱和仪持续记录了母羊的含氧血红蛋白饱和度,并用颈动脉导管穿刺法收集了不同阶段胎羊的血样标本行血气分析。实验结果表明,缺氧条件下,胎羊各脏器的 BOLD MRI 信号明显减弱,其中以肝脏、心脏最为明显,其次是肺脏,大脑信号改变最小,

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2014.04.012

* 通讯作者:吕国荣, E-mail: lgr_feus@sina.com

这与母体的氧和血红蛋白饱和度及胎羊血样的血气分析结果一致。Wedegartner 等^[8]用 1.5T 和 3.0T BOLD MRI 成像系统分别检测 8 只怀孕的母羊。这两种成像系统均采用 T2* 加权单次激发梯度回波序列(EPI),在常氧和诱导缺氧时,分别测量两种场强下缺氧胎脑和对照胎脑的 T2* 信号强度改变($\Delta R2^*$)。结果在 1.5T 和 3.0T 两种场强下缺氧时均测得 T2* W1 信号强度较常氧时降低,胎脑 $\Delta R2^*$ 和动脉血氧饱和度 SaO₂ 呈明显相关,并且在 3.0T 场强下, $\Delta R2^*$ 对血氧变化的敏感度是 1.5T 的 2 倍。但是,在所有 1.5T 场强的缺氧实验中,胎脑信号强度均有所降低,这提示使用 1.5T 检测胎羊缺氧是可能的,就其安全性而言,更具普遍实用价值。Wedegartner 等^[9-11]还进行了一系列相关研究,同样采用了胎羊模型及 BOLD MRI 成像技术,检测胎羊动脉血氧饱和度或动脉血氧分压,实验结果均表明了胎羊各脏器 BOLD MRI 信号强度改变与胎儿氧含量的改变紧密相关。

目前,BOLD MRI 与胎儿氧含量关系的研究主要还是在动物实验方面,临床应用少见报道。Sørensen 等^[12]以 8 名健康孕妇作为研究对象,采用 BOLD MRI 技术在常氧、面罩诱导高氧,再次恢复常氧三种情况下,定量检测胎儿各脏器的 BOLD MRI 信号强度。结果表明,面罩诱导高氧时,胎儿各脏器 MR 信号强度明显增加,恢复常氧后,各脏器 MR 信号又缓慢下降到原有水平,其中以肝脏、脾脏最为显著,然而,胎脑的信号强度基本保持不变,研究表明可能与大脑本身的血流调节机制有关。

胎儿在子宫中发育,依靠胎盘从母体获得营养,胎盘功能受损,可导致胎儿生长受限、缺血缺氧。Sørensen 等^[13]的研究首次提出除了胎儿各脏器,胎盘的 MR 信号改变也与孕妇的血氧饱和度显著相关,故 BOLD MRI 可用于定量检测胎盘氧和情况。这是 BOLD MRI 技术继动物实验转向临床应用的一大进步,具有广阔的研究空间及发展前景。

2 弥散加权成像(DWI)技术

弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)是目前惟一能够观察活体组织内水分子扩散运动的无创性检查,组织细胞内水分子扩散越快,DWI上表现为信号越低;反之,水分子扩散越慢,DWI上信号越高。水分子扩散造成的这种 DWI 信号强度的改变可以用表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)来定量表示,当组织细胞缺血缺氧时,水分子弥散运动减弱,DWI 图上信号增高,相应部位的 ADC 值下降。

DWI 对脑组织的缺氧缺血性病变非常敏感,已广泛应用于新生儿 HIE 早期诊断^[14,15],并且 Thayyils 等^[16]的 Meta 分析表明,ADC 值的变化可作为 HIE 预后评估的一种重要方法,其敏感性及特异性分别为 66% 及 64%。目前有关 DWI 在新生儿缺氧缺血性脑病中的应用研究较多,但对于 DWI 在产前胎儿缺血缺氧的早期诊断报道较少。

Alexander 等^[17]利用孕晚期新西兰白兔在正常、缺血缺氧及再灌注后 4、24、72 小时几个不同阶段分别行 DWI 检查,测量其 ADC 值,并追踪至产后,实验结果表明孕期胎兔 ADC 值的改变与产后不良后果的发生具有相关性,在胎儿发生缺氧缺血事件后尽早行 DWI 检查,其 ADC 值的改变能够预测产后不良结果是否发生。Baldoli 等^[18]的临床试验研究也表明,DWI 对胎儿急性缺血缺氧具有较高的敏感性,而常规 MRI 及产前超声检查对急性期缺血缺氧的检出率低。故早期行 DWI 检查,可以发现胎儿相应部位 ADC 值明显下降,便于及早诊断及进行临床干预。

3 弥散张力成像(DTI)技术

弥散张量成像技术(diffusion-tensor imaging, DTI)是在 DWI 技术基础上发展起来的另一种新的功能性磁共振成像技术,它对组织细胞中水分子的

布朗运动很敏感,与 DWI 不同的是,DTI 可以在三维空间内定时定量地分析组织内水分子的弥散特性。活体组织结构不同,水分子的弥散速率和方向也有所不同,水分子沿轴束走行方向运动较自由,而在跨越轴突微管、轴突包膜及轴突髓鞘方向上,水分子的扩散运动将受到限制,这种扩散特点称为各向异性(fraction anisotropy, FA),是 DTI 的重要参数,也是最常用的量化指标。

研究表明脑组织缺血缺氧时 FA 值通常降低,其下降程度与脑损伤程度密切相关,故可以用 FA 值对新生儿 HIE 的病情轻重进行量化评价。常规 MRI 诊断主要通过脑白质信号的改变来判断是否存在缺氧缺血性脑病,但无法对其进行量化评价,且敏感度较低,因此对于新生儿缺氧缺血性脑病的诊断存在一定的局限。有研究发现 FA 值较 ADC 值更能真实地反映水分子的扩散。Ward 等^[19]观察了 20 例 HIE 新生儿,结果发现早期 ADC 值与 FA 值均下降,但 5~10 天后,ADC 值恢复正常(假正常化),尽管在 ADC 值假正常化期间,FA 值仍然降低,这种变化被认为是由于细胞结构的破坏导致组织微观结构正常顺序的丧失。

近年来磁共振弥散张量成像应用越来越广泛,但主要还是用在中枢神经系统的检查,能够反映脑白质的微结构,对脑髓鞘的发育成熟度进行准确的量化评价,DTI 也越来越多应用在新生儿缺氧缺血性脑病的诊断上^[20-22],但国内外有关扩散张量成像在胎儿缺氧中的应用仍处于新的研究领域,较少有文献报道,是否能用 FA 值定量评价胎儿宫内缺氧有待进一步研究。

4 磁共振波谱(MRS)

磁共振波谱是检测活体细胞代谢物的一种无创性检查方法,是在磁共振成像的基础上又一新型功能分析诊断技术,尤以 ¹H-MRS 应用较为广泛,它可以检测多种神经化学物质,如 N-乙酰谷氨酰胺

(NAA)、肌酸/磷酸肌酸(Cr/PCr)、胆碱(Cho)、乳酸(Lac)、肌醇(Myo)及脂质等,并根据这些代谢物含量的改变,以 ¹H-MRS 磁共振波谱曲线中产生不同的峰值及比率,来分析组织细胞结构或代谢的异常。其中 NAA 是正常磁共振波谱图像的最高峰,振动频率位于 2.02~2.05 ppm 处,NAA 在神经细胞内合成并释放,是神经质与量的标志,其含量变化反映了神经元的功能状况。Cr 是正常磁共振波谱图像第二高峰,是脑组织能量代谢的提示物,峰度相对稳定,常作为波谱分析时的参照物,振动频率位于 3.03 ppm 处。Cho 是神经递质的重要组成部分,参与细胞膜的磷脂代谢,能反映细胞膜的更新状态,其波峰位于 3.2 ppm。Lac 波峰位于 1.32 ppm,是葡萄糖无氧酵解的产物,它的升高通常提示有氧呼吸发生障碍。缺氧损伤细胞的氧化磷酸化过程,导致离子泵损伤和细胞毒性脑水肿,细胞功能紊乱及细胞内能量的衰竭引起 Lac 聚积,NAA、Cr、Cho 降低。磁共振波谱通常在缺氧损伤后 24 小时之内即能检测到代谢异常。

动物实验研究发现 Lac 在胎羊脑内的增加和脑组织急性缺氧有明显的关联,且随着胎羊缺氧时间延长,胎羊脑功能损伤越严重,相应的脑组织代谢物增加越明显^[23]。Leth 等^[24]通过对 10 例宫内生长受限的胎儿(经胎儿生物学测量及产前超声多普勒检查后纳入)和 13 例与孕周相符的胎儿做颅脑 ¹H-MRS 检查,结果发现 10 例宫内生长受限胎儿的 MRS 波谱均出现了 Lac 峰,并发现 Lac 的浓度随着孕周的增加而减少。Azpurua 等^[25]研究也发现了宫内生长受限的胎儿大脑波谱出现了 Lac 峰及 NAA/Cho 比值降低,MRS 可为我们提供宫内缺氧时胎儿大脑的代谢信息。

Cetin 等^[26]对 5 名宫内生长受限的胎儿(超声多普勒脐动脉与大脑中动脉血流检查及胎心率测量后纳入标准)进行 ¹H-MRS 检查,并在分娩时检测胎儿脐动脉血氧含量及乳酸浓度。结果表明生长受

限的胎儿均出现了 Lac 峰,脐动脉血氧含量低并检测到高浓度的乳酸。故 Cetin 等认为 1H-MRS 中 Lac 峰的可能是胎儿大脑损伤或低灌注的一种标志。Story 等^[27]对 1 例严重的宫内生长受限胎儿进行颅脑 1H-MRS 检查,检测 NAA、Cho、Lac 等多项脑组织代谢物,结果发现此胎儿在 1.3 ppm 处出现很高的 Lac 峰,并发现 NAA 峰缺失,第二天该胎儿被证实为胚胎死亡,并且经脐动脉穿刺测得胎儿动脉血氧饱和度显著降低。

Denison 等^[28]通过对 3 名生长受限的胎儿及 3 名正常胎儿的胎盘进行 1H-MRS 检查,结果表明生长受限胎儿较正常胎儿,其胎盘胆碱/脂质比例严重下降,因而 1H-MRS 可作为一种非侵入性检查方法评估胎盘功能,而异常的胎盘 1H-MRS 可能是宫内缺氧的一个标志。

但是,Story 等^[29]对 28 名生长受限的胎儿及 41 名正常胎儿进行 MRS 检查,检测脑组织代谢物 Myo-ins:Choline (Cho), Myo-ins:Creatine (Cr) 及 Cho:Cr 的比例,研究结果表明两组胎儿的脑组织代谢指标并没有什么区别,作者认为这可能与生长受限胎儿大脑代偿性脑血流量及星形胶质细胞数量增加有关。这些初步研究表明了磁共振 1H-MRS 成像可以作为产前诊断胎儿缺血缺氧性疾病的一种无创性检查手段。

综上所述,宫内缺氧严重威胁胎儿健康,早期诊断及采取适宜的干预措施具有重要意义。随着 DWI、DTI、MRS 和 BOLD MRI 等磁共振新技术的开展,早期、无创、联合定量检测胎儿宫内缺氧已成为可能,胎儿 MRI 具有很好的发展前景,但仍需进一步研究,使其更好更准确的服务于临床。

参 考 文 献

[1] Su YM, Lv GR, Chen XK, et al. Ultrasound probe pressure but not maternal Valsalva maneuver alters Doppler parameters during fetal middle cerebral artery Doppler Ultrasonography[J]. Prenat Diagn, 2010, 30(12-13):1192-1197.

[2] 陈晓康, 吕国荣, 林惠通. 应用多普勒超声观察母体 Valsalva 干预对胎儿的影响[J]. 中国超声医学杂志, 2010, 26(7): 651-653.

[3] 吕国荣, 赵艳春, 刘金蓉, 等. 产前超声检查顺序对胎儿大脑中动脉及脐动脉血流动力学的影响[J]. 中国超声医学杂志, 2011, 7(27):653-655.

[4] Lv GR, Li SL, Jin P, et al. Cerebrovascular blood flow dynamic changes in fetuses with congenital heart disease[J]. Fetal Diagn Ther, 2008, 22:771-776.

[5] Mahendru AA, Lees CC. Is intrapartum fetal blood sampling a gold standard diagnostic tool for fetal distress? [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011, 156(2):137-139.

[6] Yablonskiy DA, Sukstanskii AL, He X. Blood oxygenation level-dependent (BOLD)-based techniques for the quantification of brain hemodynamic and metabolic properties-theoretical models and experimental approaches[J]. NMR Biomed, 2013, 26(8):963-986.

[7] Tchirikov M, Schafer S, Priest AN, et al. Functional MR imaging: comparison of BOLD signal intensity changes in fetal organs with fetal and maternal oxyhemoglobin saturation during hypoxia in sheep[J]. Radiology, 2006, 238: 872-880.

[8] Wedegärtner U, Popovych S, Yamamura J, et al. DeltaR2* in fetal sheep brains during hypoxia: MR imaging at 3.0 T versus that at 1.5 T[J]. Radiology, 2009, 252(2):394-400.

[9] Wedegartner U, Kooijman H, Andreas T, et al. T2 and T2* measurements of fetal brain oxygenation during hypoxia with MRI at 3T: correlation with fetal arterial blood oxygen saturation[J]. Eur Radiol, 2010, 20(1):121-127.

[10] Wedegartner U, Tchirikov M, Schafer S, et al. Fetal sheep brains: findings at functional blood oxygen level-dependent 3-T MR imaging-relationship to maternal oxygen saturation during hypoxia[J]. Radiology, 2005, 237: 919-926.

[11] Sørensen, Pedersen M, Tietze A, et al. BOLD MRI in sheep fetuses: a non-invasive method for measuring changes in tissue oxygenation[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009, 34: 687-692.

[12] Sørensen A, Peters D, Simonsen C, et al. Changes in human fetal oxygenation during maternal hyperoxia as estimated by BOLD MRI[J]. Prenat Diagn, 2013, 33(2):141-145.

[13] Sørensen A, Peters D, Fründ E, et al. Changes in human placental oxygenation during maternal hyperoxia estimated by

- blood oxygen level-dependent magnetic resonance imaging (BOLD MRI) [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 42(3): 310-314.
- [14] Cai Q, Xue XD, Fu JH, et al. Early prediction of the injured regions in neonatal brain with hypoxic-ischemic encephalopathy by diffusion weighted imaging and measuring their apparent diffusion coefficient[J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2011, 49(5): 351-355.
- [15] Alderliesten T, de Vries LS, Benders MJ, et al. FMR imaging and outcome of term neonates with perinatal asphyxia; value of diffusion-weighted MR imaging and 1H MR spectroscopy[J]. *Radiology*, 2011, 261(1): 235-242.
- [16] Thayyil S, Shankaran S, Wade A, et al. Whole-body cooling in neonatal encephalopathy using phase changing material[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013, 98(3): 280-281.
- [17] Drobyshevsky A, Derrick M, Prasad PV, et al. Fetal brain magnetic resonance imaging response acutely to hypoxia-ischemia predicts postnatal outcome[J]. *Ann Neurol*, 2007, 61(4): 307-314.
- [18] Baldoli C, Righini A, Parazzini, C, et al. Demonstration of Acute Ischemic Lesions in the Fetal Brain by Diffusion Magnetic Resonance Imaging[J]. *Ann Neurol*, 2008, 52: 243-246.
- [19] Ward P, Counsell S, Allsop J, et al. Fractional anisotropy on diffusion tensor magnetic resonance imaging after hypoxia-ischemic encephalopathy[J]. *Pesliatrics*, 2006, 117: 619-630.
- [20] Gano D, Chau V, Poskitt KJ, et al. Evolution of pattern of injury and quantitative MRI on days 1 and 3 in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Pediatr Res*, 2013, 74(1): 82-87.
- [21] Ancora G, Testa C, Grandi S, et al. Prognostic value of brain proton MR spectroscopy and diffusion tensor imaging in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated by brain cooling[J]. *Neuroradiology*, 2013, 55(8): 1017-1025.
- [22] Brissaud O, Amirault M, Villega F, et al. Efficiency of fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient on diffusion tensor imaging in prognosis of neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a methodologic prospective pilot study[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010, 31(2): 282-287.
- [23] van Cappellen van Walsum AM, Heerschap A, Nijhuis JG, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of fetal lamb brain during hypoxia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 179(3): 756-757.
- [24] Leth H, Toft PB, Pryds O, et al. Brain lactate in preterm and growth-retarded neonates[J]. *Acta Paediatr*, 1995, 84(5): 495-499.
- [25] Azpurua H, Alvarado A, Mayobre F, et al. Metabolic assessment of the brain using proton magnetic resonance spectroscopy in a growth-restricted human fetus; case report[J]. *Am J Perinatol*, 2008, 25(5): 305-309.
- [26] Cetin I, Barberis B, Brusati V, et al. Lactate detection in the brain of growth-restricted fetuses with magnetic resonance spectroscopy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 205(4): 350.e1-7.
- [27] Story L, Damodaram MS, Allsop M, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in the fetus[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 158(1): 3-8.
- [28] Denison FC, Semple SI, Stock SJ, et al. Novel use of proton magnetic resonance spectroscopy (1HMRS) to non-invasively assess placental metabolism [J]. *LoS One*, 2012, 7(8): e42926.
- [29] 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.

编辑:刘勇

(收稿日期:2014-06-30)