

扩散张量成像、事件相关电位及血清胶质细胞纤维酸性蛋白在轻度创伤性脑损伤中的应用

陶仅德¹, 李秋雨¹, 漆强¹, 吴贵平², 何永明³, 李扬彬¹

1. 东莞东华医院放射科, 广东 东莞 523110; 2. 东莞东华医院神经外科, 广东 东莞 523110;

3. 东莞东华医院检验科, 广东 东莞 523110

摘要: **目的** 探讨扩散张量成像(DTI)、事件相关电位(P300)及血清胶质细胞纤维酸性蛋白(GFAP)在轻度创伤性脑损伤(mTBI)中的临床应用价值。**方法** 60例临床诊断为mTBI的患者(mTBI组)及30例正常对照组,均进行磁共振DTI检查,测定两组的内囊、额叶白质、半卵圆中心、胼胝体膝部及压部的表观扩散系数(ADC)值和各向异性分数(FA);同时应用脑电生理仪进行事件相关电位(P300)检测,采用酶联免疫吸附法检测血清GFAP含量。采用Pearson相关分析DTI与电生理P300电位及血清GFAP含量的相关性。**结果** 两组在常规MRI检查均未见异常,mTBI组DTI显示有部分兴趣区(额叶白质、半卵圆中心)的纤维束稀疏或中断,同时该区域的FA值较健侧相应区域低(P 均 <0.01),而ADC值各部位健患两侧差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。与对照组比较,mTBI组的P300波幅降低,P300潜伏期延长,血清GFAP水平升高($P<0.05$, $P<0.01$)。病例组额叶白质、半卵圆中心患侧的FA值与其P300波幅呈正相关($r=0.874, 0.883$; P 均 <0.01),与P300潜伏期($r=-0.813, -0.850$; P 均 <0.01)及血清GFAP水平呈负相关($r=-0.617, -0.627$; P 均 <0.01)。**结论** DTI对mTBI较敏感,其FA值更能反映伤后脑白质受损情况,结合P300、血清GFAP检测可对mTBI的病情和预后作出较客观的评估。

关键词: 轻度创伤性脑损伤; 扩散张量成像; 事件相关电位; 胶质细胞纤维酸性蛋白

中图分类号: R 651.1⁺5 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2017)03-0294-04

Applied value of diffusion tensor imaging, event related potential and serum glial fiber acidic protein in mild traumatic brain injury

TAO Jin-de*, LI Qiu-yu, QI Qiang, WU Gui-ping, HE Yong-ming, LI Yang-bin

* Department of Radiology, Dongguan Tung Wah Hospital, Dongguan, Guangdong 523110, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical applied value of diffusion tensor imaging (DTI), event-related potentials (P300) and serum glial fiber acidic protein (GFAP) in mild traumatic brain injury (mTBI). **Methods** Sixty mTBI patients (case group) and thirty healthy subjects (control group) were enrolled in this study. MR-DTI examination was performed in two groups to detect the apparent diffusion coefficient (ADC) and fractional anisotropy (FA) on capsula interna, white matter of frontal lobe, centrum semiovale and the genu and splenium of corpus callosum. Detection of event-related potentials (P300) was performed by brain electrophysiology instrument. Enzyme linked immunosorbent assay method was used to detect the content of serum GFAP. Pearson correlation analysis was used to analyze the associations of DTI with P300, serum GFAP level. **Results** There was no abnormality in routine MRI examination in two groups. DTI of case group showed that there were sparse or interrupted fiber bundle and lower FA value than that of the healthy side in partial region of interest (white matter of frontal lobe, centrum semiovale) ($P<0.01$), while the ADC values between healthy side and diseased side were all similar in each region (all $P>0.05$). Compared with control group, P300 amplitude decreased; P300 latency prolonged; serum GFAP level increase ($P<0.05$, $P<0.01$) in case group. FA values of white matter of frontal lobe and centrum semiovale in diseased side were positively correlated with P300 amplitude ($r=0.874, 0.883$; all $P<0.01$) and negatively correlated with P300 latency ($r=-0.813, -0.850$; all $P<0.01$) and serum GFAP level ($r=-0.617, -0.627$; all $P<0.01$). **Conclusion** DTI is more sensitive to mTBI, and its FA value can better reflect the status of brain white matter damage. DTI combined with detections of P300 and serum GFAP might make a more objective assessment for state of the disease and prognosis of mTBI.

Key words: Mild traumatic brain injury; Diffusion tensor imaging; Event-related potentials; Glial fiber acidic protein

轻度创伤性脑损伤(mild traumatic brain injury, mTBI)是常见的脑外伤,部分患者出现持续的神经和行为障碍,严重影响患者的生活^[1]。由于 mTBI 在常规 MRI 下表现正常,临床诊断主要依靠患者主观描述和医师判断,缺乏一种可以确诊的指标^[2]。本文拟通过扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术测定 mTBI 的表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)及部分各向异性(fractional anisotropy, FA),结合事件相关电位(event related potentials, P300)波幅及潜伏期及血清胶质细胞纤维酸性蛋白(glial fiber acidic protein, GFAP)水平进行相关分析,探讨其在 mTBI 诊断中的价值。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选取 60 例 mTBI 患者作为 mTBI 组,男 41 例,女 19 例;年龄 10 ~ 50 岁,平均 35 岁。受伤原因:车祸伤 35 例,坠落伤 18 例,其他外伤 7 例。所有被检者均严格依据纳入标准及排除标准选取。纳入标准:(1)外伤史确切;(2)伤后意识丧失 ≤ 30 min,震荡后遗忘持续时间不超过 24 h,首诊格拉斯哥评分(GCS)13 ~ 15 分;(3)常规 CT 和 MRI 检查均未发现典型的轴索损伤征象。排除标准:(1)有严重的多发伤;(2)有严重的慢性疾病;(3)伤前有严重的中枢神经系统疾病;(4)病史资料不完整。另选取 30 名健康志愿者为对照组,其中男 21 例,女 9 例;年龄 10 ~ 50 岁,平均 30 岁。

1.2 检查方法

1.2.1 MRI 检查 采用 Siemens Verio 3.0T 超导扫描仪,所有研究对象除行常规的 T_1 WI、 T_2 WI、 T_2 -流体衰减反转恢复序列(FLAIR)扫描外,均加行 DTI 扫描,DTI 采用单次激发自旋回波-回波平面成像序列(SE-EPI)序列,扫描参数:视野(FOV)230 mm \times 230 mm,TR 3 600 ms,TE 95 ms,b 值为 50 和 1 000,方向数 20 个,层厚 4 mm,NEX 为 3。在后处理工作站进行 DTI 纤维成像重建,测量并记录各感兴趣区(ROI)的 FA 值及 ADC 值。

1.2.2 P300 测定 采用丹麦 KeyPoint 脑电生理仪进行事件相关电位(P300)检测,电极位置及测定方法参照吴汝洪和杨涛等报道^[3-4],记录研究对象的 P300 波幅、P300 潜伏期。

1.2.3 GFAP 检测 mTBI 组患者入院后未行药物治疗前留取静脉血,对照组于体检时空腹抽静脉血,进行离心,取血清置于 -76 °C 冰箱保存,批量检测。

应用 Biorad 酶标仪采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定,试剂购自武汉博士德公司,检测血清 GFAP 含量,记录研究对象血清 GFAP 水平。

1.3 分析方法

1.3.1 定量分析 由两名主治以上的影像科医师分别测定两组对象各 ROI(内囊、额叶白质、半卵圆中心、胼胝体膝部及压部)的 ADC 值和 FA 值,并分别计算出其 ADC 值和 FA 值的平均值作为统计数据。由两名副高以上临床医师和检验技师共同测定两组对象的 P300 波幅、潜伏期及血清 GFAP 水平,并计算各均值作统计学分析。

1.3.2 定性分析 由两名主治以上的影像科医师分别采用双盲的方法判断两组对象的常规 MRI 表现和 DTI 纤维成像的差异。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 进行统计学处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用独立样本 t 检验比较两组各部位的 FA、ADC 值和 P300 波幅、血清 GFAP 含量;采用 Pearson 相关分析比较 DTI、电生理 P300 电位及血清 GFAP 含量的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

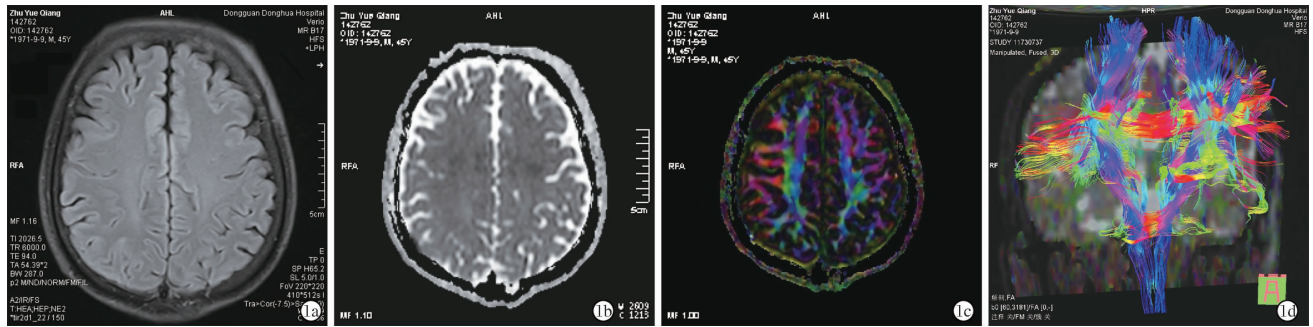
2 结果

2.1 MRI 表现 mTBI 组和对照组的常规 MRI 检查均未见明显异常,mTBI 组 DTI 显示部分 ROI(额叶白质、半卵圆中心)的 FA 值下降,DTI 纤维成像显示该 ROI 的纤维束有稀疏或断裂现象。见图 1。

2.2 ADC 值、FA 值比较 对照组内囊前后肢、额叶白质、半卵圆中心、胼胝体膝部和压部左右两侧的 ADC 值、FA 值比较无统计学差异(P 均 > 0.05);mTBI 组内囊前后肢、胼胝体膝部和压部健侧两侧的 ADC 值、FA 值比较无统计学差异(P 均 > 0.05),额叶白质、半卵圆中心患侧的 ADC 值比较无统计学差异(P 均 > 0.05),额叶白质、半卵圆中心患侧的 FA 值较健侧明显降低(P 均 < 0.01)。见表 1、表 2。

2.3 两组对象 P300 和血清 GFAP 水平的比较 mTBI 组的 P300 波幅降低、P300 潜伏期延长,血清 GFAP 水平升高,与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 3。

2.4 相关性分析 mTBI 组额叶白质、半卵圆中心患侧的 FA 值与其 P300 波幅呈正相关($r = 0.874$, $P < 0.01$; $r = 0.883$, $P < 0.01$),与 P300 潜伏期均呈负相关($r = -0.813$, $P < 0.01$; $r = -0.850$, $P < 0.01$),与



注:1a:T₂-FLAIR 未见异常;1b:ADC 值图未见异常;1c:FA 值彩图显示右侧半卵圆中心 FA 值下降;1d:DTI 纤维束成像图显示纤维束有稀疏或中断现象。

图 1 1 例 mTBI 患者 MRI 影像

表 1 对照组左右两侧 ADC 值、FA 值的比较 ($n=30, \bar{x} \pm s$)

部位	ADC 值		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	FA 值		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	左侧	右侧			左侧	右侧		
内囊前肢	0.666 ± 0.010	0.672 ± 0.009	1.978	0.051	0.591 ± 0.006	0.590 ± 0.011	0.515	0.062
内囊后肢	0.643 ± 0.011	0.645 ± 0.008	1.608	0.116	0.622 ± 0.015	0.623 ± 0.013	0.621	0.543
额叶白质	0.752 ± 0.018	0.753 ± 0.016	0.296	0.775	0.590 ± 0.013	0.591 ± 0.012	1.957	0.063
半卵圆中心	0.752 ± 0.012	0.753 ± 0.016	0.298	0.761	0.571 ± 0.011	0.572 ± 0.009	1.030	0.307
胼胝体膝部	0.631 ± 0.010	0.632 ± 0.007	1.262	0.217	0.570 ± 0.016	0.571 ± 0.017	1.528	0.142
胼胝体压部	0.646 ± 0.017	0.647 ± 0.013	0.462	0.656	0.751 ± 0.013	0.752 ± 0.011	1.458	0.161

表 2 mTBI 组健患两侧 ADC 值、FA 值的比较 ($n=60, \bar{x} \pm s$)

部位	ADC 值		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	FA 值		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	健侧	患侧			健侧	患侧		
内囊前肢	0.669 ± 0.010	0.671 ± 0.010	1.981	0.052	0.590 ± 0.007	0.591 ± 0.011	0.420	0.676
内囊后肢	0.645 ± 0.007	0.646 ± 0.007	1.600	0.114	0.623 ± 0.010	0.624 ± 0.011	0.611	0.544
额叶白质	0.753 ± 0.008	0.754 ± 0.006	0.300	0.765	0.591 ± 0.011	0.436 ± 0.014	49.157	0.000
半卵圆中心	0.753 ± 0.008	0.754 ± 0.006	0.300	0.765	0.572 ± 0.007	0.420 ± 0.007	82.477	0.000
胼胝体膝部	0.630 ± 0.006	0.632 ± 0.006	1.260	0.213	0.569 ± 0.006	0.572 ± 0.007	1.537	0.130
胼胝体压部	0.647 ± 0.007	0.648 ± 0.007	0.456	0.650	0.749 ± 0.009	0.752 ± 0.006	1.658	0.103

表 3 两组对象 P300 及血清 GFAP 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	P300 波幅(μV)	P300 潜伏期(ms)	GFAP(μg/L)
对照组	30	10.376 ± 1.947	355.589 ± 18.732	0.146 ± 0.054
mTBI 组	60	9.307 ± 1.813	365.683 ± 17.981	0.304 ± 0.093
<i>t</i> 值		2.397	2.348	26.651
<i>P</i> 值		0.021	0.024	0.000

血清 GFAP 含量均呈负相关($r = -0.617, P < 0.01$; $r = -0.627, P < 0.01$)。

3 讨论

目前,国内外比较认同 mTBI 同样有脑弥漫性轴索损伤的存在^[5],动物实验也证实脑震荡的动物尸体解剖存在脑弥漫性轴索损伤^[6]。本研究显示 mTBI 的受损部位主要分布在浅部的灰白质交界处,脑损伤多呈弥漫性,常规 MRI 检查常看不出明显异常,因此临床往往低估了患者的病情,延误了最佳治疗时间,给患者带来不可挽回的损失。

病理生理学研究发现大多数 mTBI 主要表现为神经细胞和神经系统的异常,临床表现主要为认知和行为功能障碍^[7]。研究显示,GCS 分值在 13 ~ 15 分

的患者在脑损伤严重程度存在显著差异^[8],对部分存在认识功能改变的无症状性 mTBI 患者,临床上往往得不到足够重视,易漏诊而贻误治疗。P300 波幅及 P300 潜伏期是神经电生理检测的常用指标,反映大脑的认知功能,具有较高的灵敏度。本研究中 mTBI 组的 P300 波幅较低,P300 潜伏期较长,与对照组有显著差异,提示 mTBI 患者有认知功能受损,与以往的研究一致^[3]。

有研究表明,mTBI 患者认知功能受损与患者大脑白质损伤有关^[9],DTI 是基于弥散成像基础上的功能成像,是检测早期脑白质细微病变的最佳手段^[10]。生理状态下完整的髓鞘和神经轴膜限制了细胞内水分子的弥散,平行于神经纤维走向的水分子弥散快,而垂直方向的弥散慢,故脑白质中水分子弥散呈各向异性,当轴索损伤时,水分子的弥散运动随之发生改变,在 DTI 中表现为 FA 值、ADC 值的改变,藉此可反映神经纤维结构的改变^[11]。本研究中,对照组内囊前后肢、额叶白质、半卵圆中心、胼胝体膝部和压部左右两侧的 ADC 值、FA 值比较无差异;mTBI 组内囊前后肢、胼胝体膝部和压部健患两侧的 ADC 值、FA 值

比较无差异,额叶白质、半卵圆中心健患两侧的 ADC 值比较无差异,额叶白质、半卵圆中心患侧的 FA 值较健侧明显降低,提示患者这些部位的脑白质结构有改变,存在不同程度的轴索损伤,与以往研究较一致^[12]。由于常规 MRI 只能反映脑损伤后的组织形态学改变,对分子的代谢改变无能为力,无法显现外伤后轴索损伤和继发改变,所以常规 MRI 表现与临床表现不一,易误诊、漏诊,判断预后转归也不足。而 DTI 是在扩散加权成像基础上出现的一种成像技术,不仅能发现常规 MRI 难以发现的病变,而且能以三维的形式显示神经纤维的走向,对脑白质细微病变十分敏感。本研究中,mTBI 在常规 MRI 检查中均无阳性发现,但临床表现存在一定程度的神经功能障碍,且部分 ROI(额叶白质、半卵圆中心)FA 值明显降低,同时 DTI 成像显示 FA 值降低的白质区的纤维束较稀疏,部分有中断现象,由此可见 DTI 可对 mTBI 进行定性定量的分析,能为临床对 mTBI 的早期诊治与预后评估提供客观依据。mTBI 患者因所受直接暴力相对较弱,神经轴索没有立即发生不可逆性断裂,而是轴膜渗透性增加,大量钙离子内流,未引发一系列蛋白水解、酶促级联反应,如果在此阶段能及早诊治,可明显改善预后。

GFAP 是中枢神经系统星形胶质细胞胞质内特异性酸性蛋白,其参与细胞内细胞骨架重组、细胞黏附,维持脑内髓鞘形成和神经元的结构,是星形细胞的标志物^[13]。在生理情况下,血中 GFAP 水平较稳定,当中枢神经系统损伤时,随着星形胶质细胞死亡,星形细胞骨架分解,GFAP 的聚合物分解为蛋白片段,从损伤的胶质细胞中溢出,进入周围细胞间隙,通过血-脑屏障进入血液中,使 GFAP 水平上升。许多研究表明,GFAP 在神经系统疾病中发挥着重要的作用,在各种神经系统疾病中均发现脑脊液、血清 GFAP 水平升高。本研究 60 例 mTBI 患者伤后血清 GFAP 水平较对照组不同程度升高,与以往研究一致^[14]。但血清 GFAP 水平易受性别、年龄、距受伤时间和入院时间、GCS 评分等因素的影响^[15],还需结合影像学、电生理学才能对 mTBI 患者的病情作出较客观的评估与预后。

本研究显示 mTBI 组额叶白质、半卵圆中心患侧的 FA 值与其 P300 波幅呈正相关,与 P300 潜伏期均呈负相关,与血清 GFAP 含量均呈负相关。这三者从

不同角度客观地反映了 mTBI 伤后病理生理改变的情况,各具特点,DTI 对 mTBI 较敏感,FA 值更能反映伤后脑白质受损情况,P300 可客观地反映患者的认知功能,血清 GFAP 水平可反映星形胶质细胞的受损情况,将三者结合起来可对 mTBI 的病情和预后作出较客观的评估。

参考文献

- [1] 李茂坤,杨涛,张岚,等.轻度脑外伤患者扩散张量成像与认知功能[J].中国神经精神疾病杂志,2015,41(4):229-234.
- [2] 雷鹏.不要忽视轻型颅脑损伤的诊断和治疗[J].创伤外科杂志,2013,15(4):289-291.
- [3] 吴汝洪,李跃池,董博,等.轻度颅脑外伤患者提示性持续操作任务行为学及事件相关电位研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2015,24(12):1083-1086.
- [4] 杨涛,张岚,汪华,等.无症状性脑梗死患者灰质体积与认知功能研究[J].中国神经精神疾病杂志,2014,40(2):91-96.
- [5] 李晋,左超,刘云阳,等.磁共振扩散张量成像对轻型颅脑损伤患者评价的临床应用[J].磁共振成像,2015,6(4):271-276.
- [6] 朱慧玲,丁建平.轻度创伤性脑损伤的 DTI 研究进展[J].医学影像学杂志,2013,23(7):1123-1125.
- [7] 刘元标,励建安. Nathan Zasler 教授杭州脑外伤会议讲座内容摘要[J].中国康复医学杂志,2011,26(12):1169-1172.
- [8] 宗玲,朱少毅,赵虎,等.脑震荡后综合征的发生率、发病机制及相关影响因素的研究进展[J].汕头大学医学院学报,2008,21(3):182-184.
- [9] Sorg SF, Delano-Wood L, Luc N, et al. White matter integrity in veterans with mild traumatic brain injury: associations with executive function and loss of consciousness [J]. J Head Trauma Rehabil, 2014, 29(1): 21-32.
- [10] 吕学明,许百男. DTI 在颅脑外伤临床应用中的进展[J].中华神经外科疾病研究杂志,2013,12(3):275-276.
- [11] 张竞文,苗延巍,伍建林,等.轻度创伤性脑损伤患者动态扩散张量成像的演变规律[J].中国医学影像技术,2012,28(2):247-251.
- [12] Xiong K, Zhu Y, Zhang Y, et al. White matter integrity and cognition in mild traumatic brain injury following motor vehicle accident [J]. Brain Res, 2014, 1591: 86-92.
- [13] 刘霞,秦雪.胶质纤维酸性蛋白的生物学特性及临床应用进展[J].国际检验医学杂志,2015,36(18):2716-2717.
- [14] Metting Z, Wilczak N, Rodiger LA, et al. GFAP and S100B in the acute phase of mild traumatic brain injury [J]. Neurology, 2012, 78(18):1428-1433.
- [15] 葛岭,薛龙,尧荣凤,等.轻型颅脑损伤后患者血清生物标志物 GFAP 含量的临床研究[J].临床神经外科杂志,2016,13(2):127-130.

收稿日期:2016-11-21 修回日期:2016-12-20 编辑:周永彬