

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2022.04.015

医学影像物理

磁共振3D-ASL定量评估儿童病毒性脑炎脑灌注特征

曹阳¹, 肖能², 胡石腾¹, 唐琼梅¹, 周海军¹

1. 郴州市第一人民医院影像医学中心, 湖南 郴州 423000; 2. 郴州市第一人民医院儿童神经内科, 湖南 郴州 423000

【摘要】目的:探讨儿童病毒性脑炎的磁共振三维动脉自旋标记(3D-ASL)成像的灌注特征。**方法:**回顾性收集25例急性病毒性脑炎患儿和25名年龄相仿的健康对照组。在脑血流量(CBF)伪彩图上对每个患者进行视觉评估,定量分析病变区与对照组CBF值差异,确定儿童病毒性脑炎的脑灌注特征。**结果:**25例病毒性脑炎患儿在急性期灌注显著增高,急性病变的CBF值、标准化CBF值显著高于对照组,其ROC-AUC值分别为0.971和0.992。9例患儿在治疗好转后进行复查,病变区血流灌注随病情好转而减低。**结论:**儿童病毒性脑炎的3D-ASL成像表现有一定特征,病灶在急性期灌注显著增高,病情好转后减低。3D-ASL可以为儿童病毒性脑炎诊断和随访提供一种新的影像学参考。

【关键词】儿童病毒性脑炎;磁共振成像;三维动脉自旋标记;脑灌注

【中图分类号】R445.2

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2022)04-0475-04

Magnetic resonance 3D-ASL for quantitative assessment of cerebral perfusion characteristics in children with viral encephalitis

CAO Yang¹, XIAO Neng², HU Shiteng¹, TANG Qiongmei¹, ZHOU Haijun¹

1. Center of Medical Imaging, Chenzhou First People's Hospital, Chenzhou 423000, China; 2. Department of Pediatric Neurology, Chenzhou First People's Hospital, Chenzhou 423000, China

Abstract: Objective To investigate the cerebral perfusion characteristics in children with viral encephalitis using magnetic resonance 3D arterial spin labeling (3D-ASL) imaging. **Methods** Twenty-five pediatric patients with acute viral encephalitis and 25 age-matched healthy controls were enrolled retrospectively. Each patient was evaluated visually on a pseudo-color map of cerebral blood flow (CBF), and the difference between CBF value of the lesion area and that of control group was analyzed quantitatively for determining the cerebral perfusion characteristics of children with viral encephalitis. **Results** The perfusions in 25 pediatric patients with viral encephalitis were significantly increased in the acute phase. The CBF and normalized CBF values of the acute lesions were significantly higher than those of control group, and their ROC-AUC values were 0.971 and 0.992, respectively. Nine pediatric patients were re-examined after effective treatment, and it was found that the blood perfusion in the lesion area was decreased with the condition improvement of the disease. **Conclusion** Viral encephalitis in children has certain characteristic imaging manifestations on 3D-ASL. The lesions demonstrate hyperperfusion in the acute phase, and the perfusion is decreased after patient's condition is improving. 3D-ASL can provide a new imaging reference for the diagnosis and follow-up of children with viral encephalitis.

Keywords: viral encephalitis in children; magnetic resonance imaging; 3D arterial spin labeling; cerebral perfusion

前言

病毒性脑炎(VE)是中枢神经系统最常见的传染病,儿童好发。由于病毒的种类和儿童免疫反应的个体差

异,病情轻重不一,重症者可能会造成永久性神经功能损害甚至死亡。在发展中国家,50%~60%的存活的VE患者长期预后较差^[1]。长期、持续的神经和认知后遗症给患者家庭和社会带来巨大精神压力和经济负担。早期诊断和及时抗病毒药物治疗对于改善预后尤为重要^[2]。VE诊断的金标准是在脑脊液(CSF)中检测病毒抗原或特异性抗体或在脑组织中检测病毒。然而,即使在大型儿童医学中心采用现代实验室检测技术,VE的诊断率仍然只有52.5%^[3],目前临床诊断主要依据体征及相关辅助检查资料^[4]。

【收稿日期】2021-08-13

【基金项目】郴州市科技局重点研发及技术创新引导专项(ZDYF2020074);郴州市第一人民医院内科科研项目(N2019-018)

【作者简介】曹阳,硕士,主治医师,研究方向:儿科影像学,E-mail: radiology_cy@foxmail.com

磁共振成像对VE的诊断具有重要意义^[5],但VE常规MRI表现与有些疾病是相似的,如低级别胶质瘤、缺血性卒中、伴有乳酸中毒和卒中样发作的线粒体脑病(MELAS)等^[6-8]。当临床表现不典型时,鉴别诊断存在困难。三维动脉自旋标记灌注(3D Arterial Spin Labeling, 3D-ASL)是一种将动脉血中水质子作为示踪剂反映组织血流灌注的磁共振灌注成像技术,可以快速测定目标区域的脑血流量(CBF)值,评估血流灌注情况,为脑部疾病的诊断提供客观可靠的影像学依据,目前广泛应用于脑肿瘤、脑血管病、MELAS等多种疾病的诊断^[9-11]。3D-ASL不需注射造影剂,安全快捷,可重复性高,特别适用于儿童^[12]。本研究应用3D-ASL技术定量分析儿童VE的血流灌注变化及其演变特点,旨在为儿童VE的早期诊断和预后评估提供影像学参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2018年1月至2020年10月在郴州市第一人民医院确诊的VE患儿25例为研究组,男性11例,女性14例,年龄1~14岁,平均 (5.5 ± 3.92) 岁;25例年龄性别相仿的正常志愿者为对照组,男性11例,女性14例,年龄1~14岁,平均 (5.45 ± 3.89) 岁。研究纳入标准^[13]:(1)急性发作;(2)精神状态改变 ≥ 24 h;(3)发病前后72 h内发热,体温 $\geq 38^\circ\text{C}$;或者完全或部分癫痫发作,且不归因于先前存在的癫痫;(4)MRI或者脑电图异常,符合脑炎改变;(5)显微镜和CSF培养均无细菌性脑膜炎证据。排除标准:脱髓鞘、代谢性、中毒性疾病患儿。对照组纳入标准如下:(1)与研究组受试者年龄、性别大致匹配($P>0.05$);(2)神经专科检查和MRI结果正常。(3)无头痛、癫痫、头部外伤和其他影像脑血流灌注疾病。本研究经郴州市第一人民医院医学伦理委员批准,并获得家属知情同意。

1.2 检查设备及参数

采用GE Signa HDxt 1.5T磁共振扫描仪,头颈联合8通道线圈。MRI扫描序列及参数: T_1 WI序列(TR 1865 ms, TE 20 ms, TI 720 ms); T_2 WI序列(TR 4000 ms, TE 105 ms); T_2 -FLAIR序列(TR 8502 ms, TE 157 ms, TI 2100 ms);DWI序列(TR 4500 ms, TE 84.7 ms; b值 800 s/mm^2);层厚5 mm,层间距1 mm。3D-ASL序列(TR 4392 ms, TE 10.6 ms, PLD:1525 ms)。

1.3 定量CBF测量与标准化CBF(nCBF)

使用GE ADW 4.6工作站处理原始图像,获得CBF图,与 T_2 -FLAIR配准融合作为准解剖学参考。由2名影像诊断医师(分别具有9年和11年儿童影像

诊断经验)独立评估所有影像资料,并商议达成一致。

病变区CBF:在3D-ASL异常灌注最大层面绘制感兴趣区(ROI),如为多发病灶,选取3处ROI取其平均值。对照组:选取双侧颞叶皮层放置镜像对称的2个圆形ROI,取平均值。将2个镜像对称的ROI放置于双侧小脑半球中心,取平均值。

nCBF定义:观察组病变区或对照组颞叶CBF值除以小脑平均CBF值。

1.4 统计学分析

统计学分析使用SPSS 23.0软件进行。差异比较:对于连续变量如正态分布,则采用独立样本 t 检验;否则进行Mann Whitney U 检验。ROC曲线分析CBF值、nCBF值的诊断效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 常规MRI及3D-ASL检查结果

25例VE患儿均在发病7 d内行首次常规MRI及3D-ASL检查。常规MRI主要表现为颞、额、顶、岛叶、海马区域、基底节、丘脑及脑干非对称性点片或大片状异常信号,形态大多不规则,呈 T_1 WI低信号(9例), T_2 -FLAIR高信号(21例),DWI高信号(22例)。所有患儿首次检查3D-ASL序列病变均呈现明显灌注增高(图1)。9例患儿在病情好转后接受复查,病变区血流灌注随病情的好转减低(图2)。

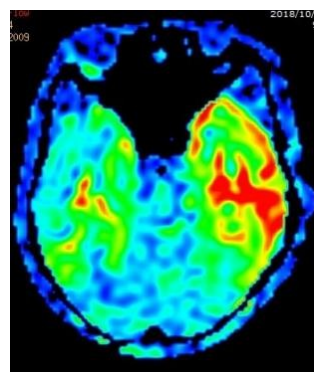


图1 病灶区灌注明显增高(红色箭头)

Figure 1 Perfusion in the lesion area was significantly increased (red arrow)

2.2 3D-ASL定量测量特征

首诊MRI检查时病变区CBF及nCBF值均高于对照组($P<0.001$,表1)。对观察组和对照组CBF、nCBF值进行ROC曲线分析,CBF、nCBF值鉴别儿童VE的曲线下面积(AUC)分别为0.971和0.992。

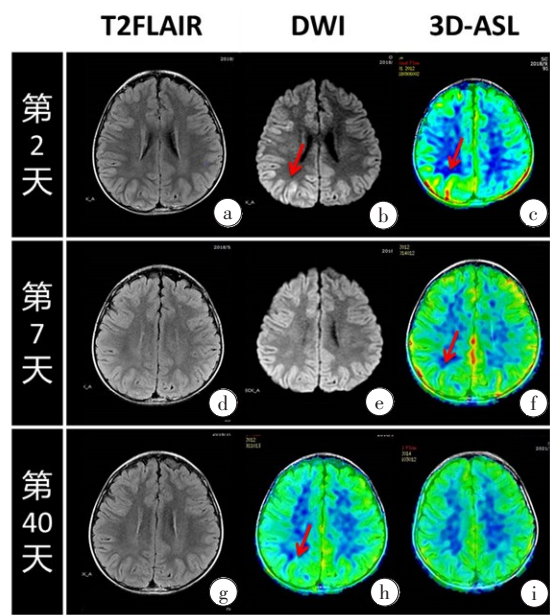


图2 男性,6岁患儿

Figure 2 Six-year-old male patient

T₂-FLAIR(图 a,d,g)无明显异常;DWI(图 b,e)右顶叶局部皮层信号增高;3D-ASL灌注成像(图 c,f,h)分别在病程第2、7、40天扫描,病变区灌注逐步减低(红色箭头);i:6岁正常儿童3D-ASL灌注图

表1 各组 CBF、nCBF 值比较

Table 1 Comparison of CBF and nCBF in different groups

组别	n	CBF/mL·100g ⁻¹ ·min ⁻¹	nCBF
观察组	25	124.5±39.2	2.85±1.02
对照组	25	70.3±6.6	1.36±0.19
P值		<0.001	<0.001

3 讨论

MRI是诊断中枢神经系统疾病最重要的检查方法之一,DWI序列能够通过检测细胞毒性水肿而在早期发现小病灶,其敏感性要高于T₂-FLAIR、T₁WI及T₂WI^[14-15]。本研究中3D-ASL诊断VE的阳性率要高于DWI和T₂/FLAIR,而且3D-ASL显示病灶更清晰,病变范围更大,这表明使用常规序列评估在一定程度上存在低估VE病变范围的情况。

3D-ASL是近年发展起来的一项血流灌注成像新技术,目前已广泛应用于科研和临床实践中,在各种中枢神经系统疾病的诊断中发挥重要作用。ASL可在3~5 min内完成全脑灌注信息的采集,且不需注入外源性对比剂,具有无创性和无辐射等优点,即便是儿童和孕妇也适用^[16]。Noguchi等^[17]报道ASL-MR成像在中枢神经系统感染(仅10例VE)中的应用,结果表明VE病变区视觉评估显示ASL高灌注,但没有定量分析。有学者推测在急性期由于病毒直接侵袭或免疫介导损伤而引起的炎症可能导致血管

扩张,进而代谢增加和局部CBF增加^[18]。在慢性期,相关区域的局灶性稍低灌注可能是由于一系列直接的病毒介导和间接的免疫介导反应引起的神经元过度损伤和脑实质的丢失^[19]。Wong等^[18]研究认为VE患儿急性期的血流灌注变化与癫痫发作及预后相关,如果亚急性期CBF能够恢复正常,通常提示急性期1年后神经功能恢复良好。本研究中VE患儿的3D-ASL灌注特征为疾病早期病变区的CBF值显著高于正常儿童,经过有效治疗后,病变区CBF值随着病情的好转,CBF逐步减低,慢性期病灶区CBF稍低于正常儿童,而且3D-ASL较常规序列显示病灶更清晰,更敏感,这些灌注特征可以更好地帮助临床医生明确诊断、评估预后。此外,我们认为3D-ASL灌注有助于VE、脑梗死、MELAS和低、高级别胶质瘤的鉴别诊断,特别是在急性期。急性梗死病变区显示低灌注^[20],这可以可靠地与早期VE鉴别。MELAS最初误诊为VE,均表现为高灌注,而MELAS中高灌注主要位于皮质区^[21]。MELAS和低级别胶质瘤类似早期VE,在3D-ASL上表现为高灌注^[22],但可结合临床表现、病史、病变部位等进行鉴别。既往研究认为正常儿童脑CBF是随年龄不同而变化的,CBF从出生到幼年急剧增加,然后在整个青春期逐渐下降^[23]。小脑灌注相对稳定且VE较少累及小脑^[24-25]。为了减少年龄差异所带来的误差,我们在研究中使用了小脑CBF作为参考的nCBF。经过ROC曲线分析,对于鉴别儿童VE的灌注改变,nCBF值的AUC更高,提示nCBF值对于VE患儿微循环血流改变的评估效能更佳。

本研究的不足:首先研究的样本量相对较小。其次,由于病原学检查阳性率过低,研究中未进行病原学分类,期待将来的研究能够确定不同病毒感染脑炎的微循环灌注特征差异。最后,为了保证扫描参数一致,本研究中3D-ASL的标记后延迟时间(PLD)采用1 525 ms。但有学者认为不同年龄段儿童的3D-ASL最佳PLD不同^[26],采用不同的PLD,是否会影响VE大脑微循环变化的评估,还有待进一步的研究论证。

综上所述,3D-ASL成像能够较准确检测儿童VE大脑微循环变化,病变区的高灌注为诊断提供了一种新的影像学参考。3D-ASL所测定量值nCBF在儿童VE的疗效评估及预后监测中具有潜在的应用价值。

【参考文献】

[1] FENG G, ZHOU L, LI F, et al. Predictors of outcome in clinically diagnosed viral encephalitis patients: a 5-year prospective study[J]. Biomed Res Int, 2020; 2832418.

- [2] BRITTON P N, EASTWOOD K, PATERSON B, et al. Consensus guidelines for the investigation and management of encephalitis in adults and children in Australia and New Zealand[J]. *Int Med J*, 2015, 45(5): 563-576.
- [3] AI J, XIE Z, LIU G, et al. Etiology and prognosis of acute viral encephalitis and meningitis in Chinese children: a multicentre prospective study[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 494.
- [4] PERLEJEWSKI K, BUKOWSKA-OŠKO I, RYDZANICZ M, et al. Next-generation sequencing in the diagnosis of viral encephalitis: sensitivity and clinical limitations[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 16173.
- [5] 刘春英, 赖华, 刘莲花, 等. 小儿病毒性脑炎MRI特点分析[J]. *实用放射学杂志*, 2018, 34(12): 1922-1924.
LIU C Y, LAI H, LIU L H, et al. MRI features of viral encephalitis in children[J]. *Journal of Practical Radiology*, 2018, 34(12): 1922-1924.
- [6] 白雪冬, 仇恒志, 王胜林, 等. 磁共振波谱多体素及单体素在诊断低级别胶质瘤急性期和亚急性期脑梗死及病毒性脑炎中的诊断价值分析[J]. *河北医学*, 2020, 26(10): 1702-1706.
BAI X D, CHOU H Z, WANG S L, et al. Analysis on value of multivoxel and monovoxel of ¹H-MRS in the diagnosis of low-grade glioma acute and subacute cerebral infarction and viral encephalitis[J]. *Hebei Medicine*, 2020, 26(10): 1702-1706.
- [7] 张康庆, 陈姗姗, 韩晓鸥, 等. 误诊为病毒性脑炎、癫痫症、脑梗死的MELAS型线粒体脑肌病1例报告[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(5): 457-459.
ZHANG K Q, CHEN L L, HAN X O, et al. A case report of MELAS mitochondrial encephalomyopathy misdiagnosed as viral encephalitis, epilepsy and cerebral infarction[J]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, 2019, 36(5): 457-459.
- [8] ZHAO J, CHEN F, LU L, et al. Japanese encephalitis (JE) mimicking acute ischemic stroke: a case report[J]. *Medicine*, 2020, 99(45): e23071.
- [9] 王宁, 印弘, 席一斌, 等. DCE-MRI和3D-ASL定量参数在胶质瘤术前分级中的应用研究[J]. *实用放射学杂志*, 2019, 35(5): 699-703.
WANG N, YIN H, XI Y B, et al. Applicative study of quantitative parameters of DCE-MRI and 3D-ASL in preoperative glioma grading[J]. *Journal of Practical Radiology*, 2019, 35(5): 699-703.
- [10] 陈玲, 李涛, 罗雪, 等. 磁共振三维动脉自旋标记成像在急性缺血性脑梗死的定量研究[J]. *实用放射学杂志*, 2020, 36(10): 1544-1547.
CHEN L, LI T, LUO X, et al. Quantitative study of MR 3D-ASL in the diagnosis of acute ischemic stroke[J]. *Journal of Practical Radiology*, 2020, 36(10): 1544-1547.
- [11] 许凯, 张坤, 苏航, 等. MELAS综合征的MRI表现及鉴别诊断[J]. *实用放射学杂志*, 2020, 36(2): 194-197.
XU K, ZHANG K, SU H, et al. MRI findings and differential diagnosis of MELAS syndrome[J]. *Journal of Practical Radiology*, 2020, 36(2): 194-197.
- [12] DELGADO A F, DE LUCA F, HANAGANDI P, et al. Arterial spin-labeling in children with brain tumor: a Meta-analysis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39(8): 1536-1542.
- [13] VENKATESAN A, TUNKEL A R, BLOCH K C, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(8): 1114-1128.
- [14] TELISCHAK N A, DETRE J A, ZAHARCHUK G. Arterial spin labeling MRI: clinical applications in the brain[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 41(5): 1165-1180.
- [15] 彭铮翌, 张洪英, 吴晶涛, 等. 三维动脉自旋标记在病毒性脑炎诊断中的应用研究[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2018, 18(3): 177-182.
PENG Z K, ZHANG H Y, WU J T, et al. Study on the application of three-dimensional arterial spin labeling in diagnosis of viral encephalitis[J]. *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery*, 2018, 18(3): 177-182.
- [16] ZUN Z, ZAHARCHUK G, ANDESCAVAGE N N, et al. Non-invasive placental perfusion imaging in pregnancies complicated by fetal heart disease using velocity-selective arterial spin labeled MRI[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16126.
- [17] NOGUCHI T, YAKUSHIJI Y, NISHIHARA M, et al. Arterial spin-labeling in central nervous system infection[J]. *Magn Reson Med Sci*, 2016, 15(4): 386-394.
- [18] WONG A M, YE H C, LIN J J, et al. Arterial spin-labeling perfusion imaging of childhood encephalitis: correlation with seizure and clinical outcome[J]. *Neuroradiology*, 2018, 60(9): 961-970.
- [19] CHUCAIR-ELLIOTT A J, CONRADY C, ZHENG M, et al. Microglia-induced IL-6 protects against neuronal loss following HSV-1 infection of neural progenitor cells[J]. *Glia*, 2014, 62(9): 1418-1434.
- [20] BUCH K, HAKIMELAH R, LOCASCIO J J, et al. Clinical utility of arterial spin labeling perfusion images in the emergency department for the work-up of stroke-like symptoms[J]. *Neuroradiology*, 2021. DOI: 10.1007/s00234-021-02835-3.
- [21] LI R, XIAO H F, LYU J H, et al. Differential diagnosis of mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) and ischemic stroke using 3D pseudocontinuous arterial spin labeling [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 45(1): 199-206.
- [22] FALK DELGADO A, DE LUCA F, VAN WESTEN D, et al. Arterial spin labeling MR imaging for differentiation between high- and low-grade glioma: a meta-analysis[J]. *Neuro-oncology*, 2018, 20(11): 1450-1461.
- [23] LIU F, DUAN Y, PETERSON B S, et al. Resting state cerebral blood flow with arterial spin labeling MRI in developing human brains[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22(4): 642-651.
- [24] XIAO H F, CHEN Z Y, LOU X, et al. Astrocytic tumour grading: a comparative study of three-dimensional pseudocontinuous arterial spin labelling, dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion-weighted imaging, and diffusion-weighted imaging[J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(12): 3423-3430.
- [25] LI R, SHI P A, LIU T F, et al. Role of 3D pseudocontinuous arterial spin-labeling perfusion in the diagnosis and follow-up in patients with herpes simplex encephalitis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(11): 1901-1907.
- [26] 唐世龙, 何玲, 刘波, 等. 学龄前儿童三维动脉自旋标记脑血流灌注中的最佳标记后延迟时间[J]. *中国医学影像技术*, 2018, 34(8): 1258-1262.
TANG S L, HE L, LIU B, et al. Optimal post label delay time in 3D-arterial spin labeling cerebral perfusion in preschool children[J]. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, 2018, 34(8): 1258-1262.

(编辑:黄开颜)