

Evaluation of central nervous system damage of acute paraquat poisoning with 3.0T MR-DTI and ¹H-MRS

WU Bai-lin¹, LIU Huai-jun^{1*}, SONG Bo², HUO Shu-hua³, HUANG Bo-yuan¹

(1. Department of Radiology, 3. Department of Emergency, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; 2. College of Public Health, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the brain imaging changes of acute paraquat (PQ) poisoning with diffusion tensor imaging (DTI) and hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) at 3.0T MR system. **Methods** Twenty-six patients (patients group) with acute PQ poisoning and 26 age-, sex- matched controls (control group) were enrolled in this study. All the subjects were scanned with multiple sequences including T1WI, T2WI, DTI and ¹H-MRS. Regions of interest (ROI) were set at frontal lobe, putamen, globus pallidus, head of caudate nucleus, substantia nigra compacta, substantia nigra par reticulata (SNr), red nucleus and hippocampus. The fractional anisotropy (FA) and average diffusion coefficient (DCavg) in both groups were compared with paired sample *t*-test. The relationship between different values of the two groups and blood poison concentration were analyzed with Pearson correlation analyses. ROIs of ¹H-MRS were set at basal ganglia, hippocampus, midbrain and frontal lobe. The ratios of four main metabolites to Cr were analyzed including NAA, Cho, MI and Lip. **Results** DCavg value decreased significantly at SNr ($t = -2.52, P = 0.03$) in patient group compared with control group, which was not correlated with blood poison concentration ($r = 0.30, P = 0.16$). No significant difference of FA was found between both groups. Ratios of MI/Cr in the basal ganglia ($P = 0.02$) and Lip/Cr in the hippocampus ($P = 0.03$) were found significantly increasing in patients group. **Conclusion** The changes of DTI and ¹H-MRS parameters reflect that mild edema exist in certain brain areas, and the micro metabolism in brain changes after acute PQ poisoning.

[Key words] Paraquat; Poisoning; Brain; Diffusion magnetic resonance imaging; Magnetic resonance spectroscopy

3.0T MR DTI 及¹H-MRS 评价急性百草枯中毒中枢神经系统毒性

武柏林¹, 刘怀军^{1*}, 宋波², 霍书花³, 黄渤海¹

(1. 河北医科大学第二医院医学影像科, 3. 急诊科, 河北 石家庄 050000;
2. 河北医科大学公共卫生学院, 河北 石家庄 050000)

[摘要] **目的** 利用磁共振弥散张量成像(DTI)及氢质子磁共振波谱(¹H-MRS)技术研究急性百草枯(PQ)中毒后的神经影像学改变。**方法** 收集急性PQ中毒患者26例(病例组)及与其年龄、性别、职业相匹配的对照者26名(对照组),行MR T1WI、T2WI、DTI和¹H-MRS检查。DTI数据分析选择额叶、壳核、苍白球、尾状核头、黑质致密带、黑质网状带、红核、海马等兴趣区,采用配对*t*检验比较两组患者各兴趣区各向异性分数(FA)值和平均弥散系数(DCavg),Pearson相关分析法分析组间差异与血毒物浓度的关系。¹H-MRS选择基底节、海马、中脑、额叶4个兴趣区,分析主要代谢产物氮-乙酰天门冬氨酸(NAA)、胆碱复合物(Cho)、肌醇(MI)和脂质(Lip)与肌酸及磷酸肌酸(Cr)的比值变化。**结果** 病例组黑质网状带DCavg值下降,与对照组差异有统计学意义($t = -2.52, P = 0.03$),下降绝对值与血毒物浓度间无明显相关性($r = 0.30, P = 0.16$)。FA值组间差异无统计学意义。病例组基底节区的MI/Cr比值及海马区Lip/Cr比值较对照组增加($P = 0.02, 0.03$)。**结论** 急性PQ中毒患者中枢神经系统¹H-MRS和DTI参数的改变,可能反映PQ中毒后大脑的某些区域处于程度的水肿状态,微观代谢也受到了一定程度的影响。

[关键词] 百草枯;中毒;脑;扩散磁共振成像;磁共振波谱

[作者简介] 武柏林(1973—),女,河北承德人,博士,副主任医师。研究方向:神经系统影像学。E-mail: wubailin2007@sohu.com

[通讯作者] 刘怀军,河北医科大学第二医院医学影像科,050000。E-mail: huaijunliu@126.com

[收稿日期] 2010-03-04 **[修回日期]** 2010-06-04

[中图分类号] R139; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2010)10-1833-04

百草枯(paraquat, PQ)商品名为克无踪或对草快,属有机杂环类,是目前世界范围内广泛使用的除草剂。随着 PQ 在农业上的广泛应用,中毒事件日趋增多,在我院已成为继急性有机磷中毒后最常见的农药中毒^[1]。部分 PQ 中毒的重症患者可合并中枢神经系统症状及体征,如嗜睡、烦躁、意识障碍等,但相应的神经影像学改变鲜见报道。本研究利用弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)和氢质子磁共振波谱(¹H-MRS)技术探索 PQ 急性中毒后潜在的中枢神经系统的改变。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 6 月—2010 年 3 月就诊于河北医科大学第二医院急诊科的急性 PQ 中毒患者 26 例(病例组),女 11 例,男 15 例,年龄 15~60 岁,平均(32.3±8.5)岁;服毒量 3~100 ml,平均(54.0±17.5)ml;血毒物浓度 4~27 mg/L,平均(15.0±8.6)mg/L。4 例患者出现头晕、头痛,1 例患者间断抽搐(2 次),余无明显神经系统症状;20 例(76.92%)患者伴不同程度肺损伤;13 例患者合并转氨酶升高,8 例患者合并肌酐及尿素氮升高。对每例患者设立年龄、性别、职业相匹配的健康对照者 1 名(对照组),优先选择患者亲属,排除既往患系统性疾病、有头部手术或外伤史、近日醉酒或使用镇静麻醉药品依赖者。所有受检者均知情并签署知情同意书。

根据多器官损害的时相及服毒量的不同,21 例患者(服 PQ 20~40 mg/kg)在服毒后 5~7 天检查。5 例服 40 mg/kg 以上的爆发重症病例,3~5 天或病情允许时检查。

1.2 仪器与方法 采用 GE Signa Excite 3.0T HD MR 系统,标准 8 通道头线圈。所有受检者均接受轴位 T1 FLAIR、轴位 FRFSE-T2WI、DTI 和 MRS 检查。轴位 FRFSE-T2WI

同时用于 MRS 定位。DTI 扫描参数:采用单次激发 SE-EPI 序列,TR/TE 9000 ms/105 ms,矩阵 128×128,FOV 24 cm×24 cm,NEX 2,b=1000 s/mm²,扩散敏感梯度方向数 13 个,层厚 5 mm,层间距 0,方向垂直与脑干长轴。选择 PRESS-SV 短回波序列(TE 35 ms)行单体素 MRS 检查,扫描参数:TR/TE 1500 ms/35 ms,FOV 24 cm×24 cm,NEX 8,体素大小 2 cm×2 cm×2 cm。MRS 扫描时选择基底节(壳核及苍白球)、额叶、海马、中脑(黑质及红核)4 个感兴趣区(region of interest, ROI),参照冠状位及矢状位相应层面选择恰当位置,确保 ROI 内无脑池、颅骨和气体。在 ROI 切线位手动增加饱和带(图 1)。

1.3 图像处理 利用 GE ADW 4.2 工作站 functool 软件进行 DTI 后处理,获得平均扩散系数(average diffusion coefficient, DCavg)图及各向异性分数(fraction anisotropy, FA)图。在 T2WI 上选择双侧黑质致密带(substantia nigra pars compacta, SNc)、黑质网状带(substantia nigra pars reticular, SNr)和红核、基底节、海马、额叶皮层下(额上回和额中回交界区)手动描绘 ROI(图 1),测量并记录各部位两侧 DCavg 和 FA 值,取平均值,选择尽可能大的 ROI,最小不能少于 20 个像素。将轴位 T2WI 定位像与 MRS 谱线相结合,以肌酸(creatine, Cr)作参照^[2],记录每个 ROI 的氮-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)/Cr、胆碱复合物(choline containing compounds, Cho)/Cr、肌醇(myoinistol, MI)/Cr 和脂质(lipid, Lip)/Cr。在扫描获得的谱线上,无 Lip 峰的数值,手动测量位于 0.8~1.3 ppm 的 Lip 峰高度,作为 Lip/Cr 的估计值,因病例组和对照组采用同样的计算方法,组间比较仍有对比价值。数据采集者不了解患者的分组情况。

1.4 统计学分析 运用 SPSS 13.0 统计分析软件,计量资料

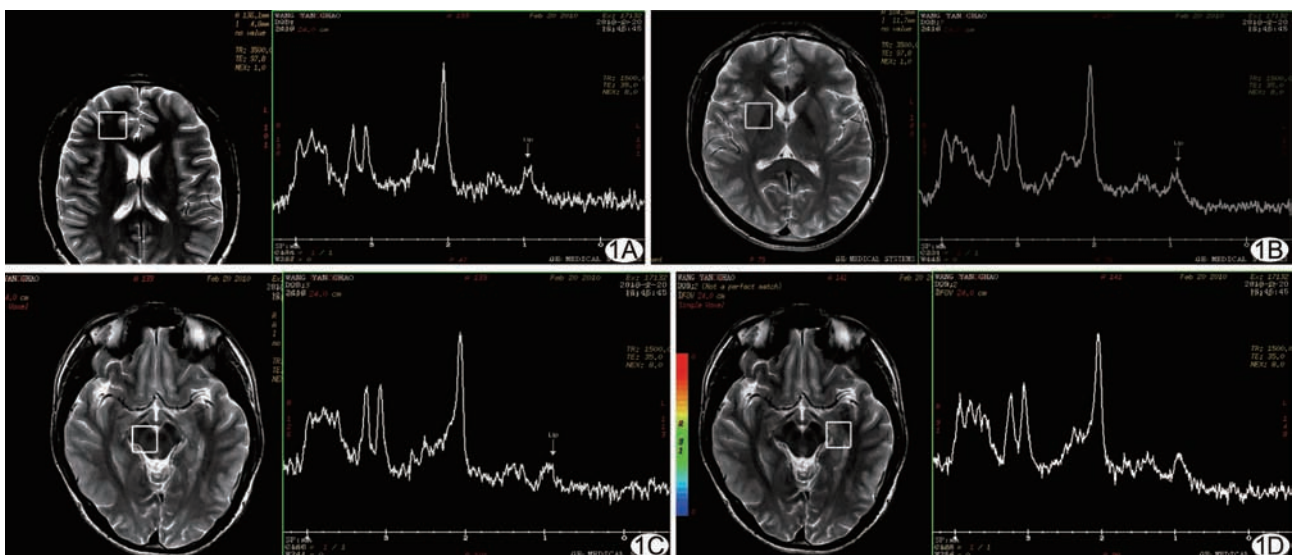


图 1 患者男,59 岁,服百草枯约 70 ml,血毒物浓度 20.2 mg/L。图示所选择的不同兴趣区及得到的相应谱线 A. 额叶; B. 基底节; C. 中脑; D. 海马。采用 PRESS-SV 短回波序列(TE 35 ms),Lip 峰和 MI 峰显示好 (Lip:脂质;MI:肌醇)

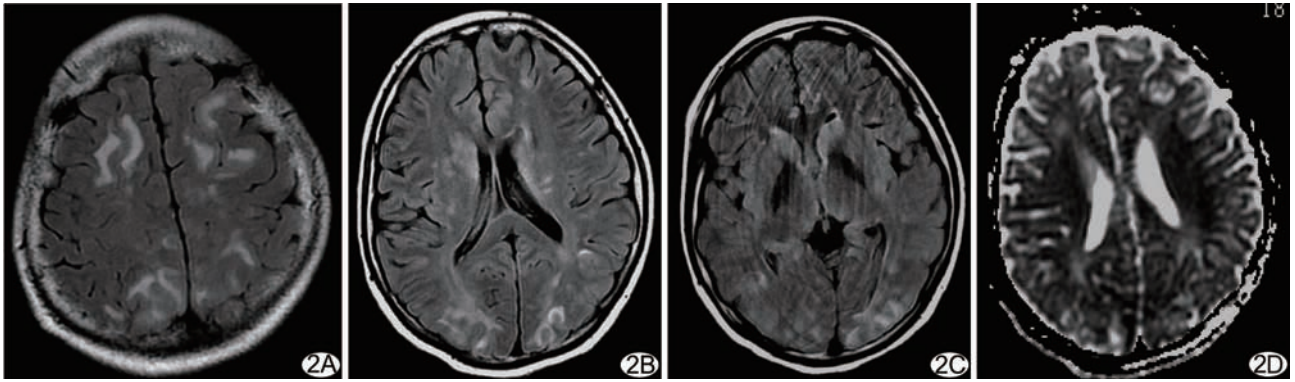


图 2 患者女, 22 岁, 服百草枯约 40 ml, 但于 2 天后就诊, 入院后血毒物浓度未检出。该患者于第 6 天抽搐一次。FLAIR 序列扫描(A~C)示弥漫的皮层及皮层下、基底节高信号, DCavg 图(D)表现为相应低信号

表 1 两组不同部位的 DCavg 值($\bar{x} \pm s, \times 10^{-9} \text{ mm}^2/\text{s}$)

组别	额叶	壳核	苍白球	尾状核	黑质网状带	黑质致密带	红核	海马	F 值	P 值
病例组	8.25±0.59	7.97±0.49	8.35±0.48	8.26±0.40	7.87±0.52	7.73±0.50	7.65±0.63	9.35±0.37	11.64	<0.01
对照组	8.23±0.53	7.84±0.38	8.26±0.59	8.10±0.43	8.38±0.54	7.95±0.41	7.71±0.33	9.44±0.74	14.22	<0.01
t 值	0.05	0.69	0.38	0.94	-2.52	-2.02	-0.28	-0.36	—	—
P 值	0.95	0.50	0.70	0.36	0.03	0.07	0.78	0.72	—	—

表 2 两组不同部位的 FA 值($\bar{x} \pm s$)

组别	额叶	壳核	苍白球	尾状核	黑质网状带	黑质致密带	红核	海马	F 值	P 值
病例组	0.35±0.15	0.18±0.07	0.29±0.07	0.19±0.08	0.44±0.09	0.27±0.07	0.35±0.07	0.15±0.05	10.84	<0.01
对照组	0.29±0.10	0.14±0.05	0.27±0.11	0.16±0.05	0.42±0.11	0.28±0.08	0.35±0.10	0.13±0.05	13.31	<0.01
t 值	1.10	1.45	0.65	1.42	0.51	-0.53	-0.06	1.04	—	—
P 值	0.29	0.17	0.52	0.18	0.61	0.60	0.95	0.32	—	—

表 3 不同部位的代谢物比值在两组间的比较($\bar{x} \pm s$)

ROI	指标	病例组	对照组	t 值	P 值
额叶	NAA/Cr	1.63±0.16	1.59±0.21	0.71	0.49
	Cho/Cr	0.94±0.14	0.96±0.12	-0.30	0.77
	MI/Cr	0.70±0.14	0.67±0.14	0.49	0.63
	Lip/Cr	0.43±0.19	0.38±0.08	0.64	0.53
基底节	NAA/Cr	1.39±0.20	1.35±0.09	0.80	0.43
	Cho/Cr	0.74±0.14	0.73±0.06	0.50	0.62
	MI/Cr	0.76±0.28	0.60±0.13	2.51	0.02
	Lip/Cr	0.40±0.09	0.38±0.05	2.23	0.05
海马	NAA/Cr	1.44±0.18	1.45±0.16	-0.16	0.86
	Cho/Cr	0.98±0.09	0.97±0.12	0.14	0.88
	MI/Cr	0.82±0.10	0.77±0.12	0.82	0.42
	Lip/Cr	0.41±0.11	0.38±0.07	2.31	0.03
中脑	NAA/Cr	1.54±0.13	1.53±0.13	0.31	0.75
	Cho/Cr	0.92±0.08	0.92±0.08	0.14	0.88
	MI/Cr	0.69±0.13	0.71±0.12	1.00	0.33
	Lip/Cr	0.40±0.13	0.35±0.10	-0.39	0.69

以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 首先对数据进行正态性检验及方差齐性检验; 不同脑区 DCavg 和 FA 值的差异采用单因素方差分析; 两组间不同脑区间 DCavg 和 FA 值的差异、不同 ROI 主要代谢产物比值的差异采用配对 t 检验, 差异有统计学意义的脑区的 DCavg 和 FA 数值与患者血毒物浓度间进行 Pearson 相关分

析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 所有入选患者均成功接受 MR 检查, 用时约 30 min。1 例患者大脑皮层及皮层下区、基底节弥漫稍长 T1 长 T2 信号, FLAIR 呈异常高信号, 边界清楚, DCavg 图示相应低信号, 提示 DCavg 值下降(图 2)。余患者脑组织无明显异常信号。

2.2 两组各部位 DCavg 值及 FA 值见表 1、2, 可见病例组黑质网状带、黑质致密带、红核和海马的 DCavg 值均较对照组有不同程度的下降, 但仅黑质网状带的 DCavg 值组间差异有统计学意义。将 DCavg 下降绝对值与血毒物浓度进行相关分析, 未发现明显的相关关系($r = 0.30, P = 0.16$)。FA 值组间差异均无统计学意义。

2.3 $^1\text{H-MRS}$ 观察到的代谢物峰比值见表 3。不同兴趣区谱线略有不同(图 1)。与对照组比较, 病例组 NAA/Cr、Cho/Cr 的差异无统计学意义, 但病例组基底节区 MI/Cr 比值增加($P = 0.02$), 海马区 Lip/Cr 比值增加($P = 0.03$)。

3 讨论

流行病学调查^[3]发现慢性接触 PQ 的人群(如农业工人)晚年帕金森病的发病率明显增高。神经病理学界围绕慢性接触 PQ 与帕金森病的关系展开了研究^[4], 发现慢性接触 PQ 对黑质纹状体系统有特异性毒性, 但对急性中毒后神经系统

的改变还所知甚少。有学者^[5-6]对急性 PQ 中毒死亡患者进行尸体解剖研究,发现 PQ 中毒死亡患者有弥漫性脑水肿和深部脑白质病变,或伴有双侧脑实质内及蛛网膜下腔出血;电镜观察发现脑组织明显水肿,髓鞘破坏,小胶质细胞及星形胶质细胞增生及脑膜炎症。Soontornniyomkij 等^[7]的尸体解剖研究也发现了脑水肿和出血灶,但不能肯定这是急性 PQ 中毒的改变还是多脏器衰竭的继发改变,或是机体死亡后的变化。本组对中毒患者行磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)及流动敏感交互式反转恢复(flow sensitive alternating inversion recovery, FAIR)扫描,均未发现颅内出血征象。因此本研究针对可能出现的脑水肿和代谢改变,选择 DTI 和 MRS 为研究手段。

MRS 通过采集特定体素化学位移的射频脉冲信号分辨神经化学物质。用短 TE MRS 较易获得 Lip 信号。参照 PQ 的特异性作用部位,选择黑质致密带、黑质网状带、红核、苍白球和壳核作为 ROI。因 PQ 的慢性中毒患者常出现帕金森样改变,合并不同程度的认知障碍和情感障碍^[8]。因额叶及海马损害将导致一系列认知和执行功能的异常,因此本研究也将额叶和海马作为 ROI 之一。黑质红核区和海马区的 MRS 受周围结构的影响,信噪比往往不佳。本组将 ROI 置于一侧大脑脚和海马及海马旁回,利用饱和带屏蔽周围结构,半高线宽多控制在 10 以下。正常脑组织中的 Lip(0.9~1.3 ppm)结合于细胞膜和髓鞘,MRS 无法检测到。Lip 峰升高是肿瘤细胞分解、组织坏死所致^[9]。MI 峰出现于 3.6 ppm,是激素敏感性神经受体的代谢产物,是一种星形细胞标志物,有营养细胞、抗老化作用^[10]。本研究各 ROI 的代谢物比值,与 Rango 等^[11]的研究结果有较好的一致性,基底节的 MI、海马区 Lip 含量的增加可能反映了中毒后大脑特定部位处于氧化应激状态,伴膜结构损伤。在后续研究中,笔者将对急性 PQ 中毒存活患者进行中长期随访,进一步验证上述结果。

DTI 从三维立体的角度使组织微结构的显示更加精细准确,其主要定量分析参数有 DCavg 和 FA。DCavg 代表分子的整体弥散水平和存在的弥散障碍;FA 值下降说明微细结构受到损害,神经纤维束完整性下降,在组织学上可能出现轻度脱髓鞘或轴突破坏。黑质是锥体外系通路的重要环节,具有较高的氧化代谢率,富含高密度的不饱和脂肪酸,易受自由基的攻击,对 PQ 的毒性十分易感^[12]。Yoshikawa 等^[13]通过与健康志愿者对比研究发现,帕金森病患者黑质-纹状体环路投射纤维和黑质的 FA 值明显减低,反映神经细胞膜和纤维髓鞘的完整性及白质结构的排列情况发生病理改变。本研究中毒患者黑质网状带的 DCavg 下降,且较对照组差异有统计学意义,提示该部位在毒物的作用下处于轻度水肿状态,但 FA 值组间差异无统计学意义。本研究中 DCavg 值的变化与 FA 值不完全一致,可能因入选患者的中毒症状偏轻。危重

病例因透析、严重低氧血症、多组液路的限制,无法接受 MR 检查;另外 MR 检查的时相,即何时神经系统损害较为明显,目前主要参考可能发生多脏器衰竭的大致时相^[14],还需进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] 田英平, 苏建苓, 高恒波, 等. 113 例百草枯中毒救治体会. 中国急救医学, 2006, 26(7):542-543.
- [2] Chang Y, Woo ST, Lee JJ. Neurochemical changes in welders revealed by proton magnetic resonance spectroscopy. Neurotoxicology, 2009, 30(6):950-957.
- [3] Petrovitch H, Ross GW, Abbot RD. Plantation work and risk of Parkinson's disease in a population-based longitudinal study. Arch Neurol, 2002, 59(11):1787-1792.
- [4] Cochemé HM, Murphy MP. Complex I is the major site of mitochondrial superoxide production by paraquat. J Biol Chem, 2008, 283(4):1786-1798.
- [5] Grant H, Lantos PL, Parkinson C. Cerebral damage in paraquat poisoning. Histopathology, 1980, 4(2):185-195.
- [6] Hughes JT. Brain damage due to paraquat poisoning: a fatal case with neuropathological examination of the brain. Neurotoxicology, 1988, 9(2):243-238.
- [7] Soontornniyomkij V, Bunyaratvej S. Fatal paraquat poisoning: a light microscopic study in eight autopsy cases. J Med Assoc Thai, 1992, 75(Suppl 1):98-105.
- [8] Martin WR, Wieler M, Gee M. Midbrain iron content in early parkinson disease, a potential biomarker of disease status. Neurology, 2008, 70(16 Pt 2):1411-1417.
- [9] 王娟, 周义成, 钟高贤. DWI 和 MRS 对微创血肿清除术后的评估研究. 中国医学影像技术, 2007, 23(3):367-369.
- [10] Castillo M, Smith JK, Kwock L. Correlation of myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytes. AJNR Am J Neuroradiol, 2000, 21(9):1645-1649.
- [11] Rango M, Canesi M, Ghione I, et al. Parkinson's disease, chronic hydrocarbon exposure and striatal neuronal damage: a 1-H MRS study. Neurotoxicology, 2006, 27(2):164-168.
- [12] Choi HS, An JJ, Kim SY, et al. PEP-1-SOD fusion protein efficiently protects against paraquat-induced dopaminergic neuron damage in a Parkinson disease mouse model. Free Radic Biol Med, 2006, 41(7):1058-1068.
- [13] Yoshikawa K, Nakata Y, Yamada K, et al. Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(3):481-484.
- [14] Purisai MG, McCormack AL, Cumine S, et al. Microglial activation as a priming event leading to paraquat-induced dopaminergic cell degeneration. Neurobiol Dis, 2007, 25(2):392-400.