

中毒性脑病 MRI 表现及其应用价值

唐亚慧 王锦程 卢中秋

摘 要 中毒性脑病(toxic encephalopathy, TE)是中毒患者致残、致死的常见原因,主要表现为头痛、呕吐、抽搐及昏迷等一系列神经系统损害症状,其早期诊断及病情评估较为困难。MRI 对脑水肿、皮质下白质脱髓鞘及核团病变的显示敏感而准确,近年广泛应用于 TE 的诊疗过程。研究表明,MRI 可早期发现 TE 的中枢神经系统病变,但除海洛因中毒、CO 中毒、瓦斯爆炸等引起的 TE 具有特征性 MRI 表现外,大部分 TE 的 MRI 改变不具有特异性。MRI 不仅可以提高 TE 的早期诊断水平,而且动态监测可为 TE 的病情评估及疗效评价提供有用信息。本文就国内外关于 TE 的 MRI 研究现状做一综述,旨在为 TE 的临床诊治提供帮助。

关键词 中毒性脑病 影像学 MRI

中图分类号 R445 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.01.046

中毒性脑病(toxic encephalopathy, TE)是指各种有害物质包括金属、农药、气体、药物以及乙醇等中毒所致的以中枢神经系统损害为主要临床表现的一组疾病的总称^[1]。主要临床表现由轻到重包括头痛、呕吐、烦躁、抽搐、谵妄甚至昏迷、死亡等。TE 后果严重,致死致残率高,已经成为急性中毒救治的突出难题。早期诊断和及时干预是改善 TE 预后的重要手段。然而,目前临床上对 TE 的早期诊断及评估仍较为困难,MRI 对 TE 诊疗的应用价值尚在探索之中。本文回顾了各类急性中毒性脑病的 MRI 表现及特点,并分析 MRI 在 TE 早期诊断、病情评估及疗效评价中应用价值。

一、常见中毒性脑病的临床及 MRI 特点

1. 金属中毒性脑病:金属中毒性脑病病变多由大脑皮质向下扩展,大多以头痛、呕吐、抽搐、全脑症状和颅内压增高为主要表现,严重者可出现脑疝,其中铅、锰、铊所致中毒性脑病相对常见。铅中毒性脑病累及部位在脑室下白质、基底核、岛叶、后丘脑和脑桥等处,MRI 表现为上述部位 T_1 加权低信号, T_2 加权高信号,铅中毒在 CT 及 MRI 上不具有特征性^[1]。顺磁性的金属离子在 MRI 的 T_1 加权图像上信号增强,由于锰离子在第 3 轨道有 3 个不成对的电子,具有较

强的顺磁性,所以 MRI 检查对锰的神经毒理学有独特作用^[2]。锰中毒性脑病在 MRI 上通常显示双侧丘脑核团对称性异常信号,并且 FLAIR 上信号加强^[3]。此外,MRI 也可以用来评估不同治疗方法的疗效和停止锰暴露的影响。

2. 有害气体中毒性脑病:气体中毒多表现为全身缺氧,而脑是对缺氧最敏感的器官,故气体中毒最主要的临床表现为注意力不集中、烦躁不安,甚至惊厥抽搐等脑缺氧表现。CO 引起的迟发型中毒性脑病较为常见,多发生在 2 周的假愈期后,MRI 可预测该脑病的发生^[4]。此类患者 MRI 最早在中毒发病后 4h 即可发现异常改变,表现为病灶多发(两个或两个以上)、呈大片融合灶,脑室周围的白质、半卵圆中心、双侧基底核、背侧丘脑对称性 T_1 WI 低信号, T_2 WI 及 DWI 高信号,少数额叶、颞叶、小脑呈斑片状 T_1 WI 低信号, T_2 WI 高信号。

3. 农药中毒性脑病:有关 MRI 研究农药中毒性脑病的报道甚少,我国的农药中毒主要为有机磷及其混配农药。有机磷中毒性脑病的表现为头晕、头痛、烦躁不安、谵妄、抽搐昏迷,其发病时间从数分钟到 12h 不等,与其种类、剂量、侵入途径以及救治时间密切相关。急性期患者可出现感觉迟钝、腱反射消失、震动觉减弱等,严重有机磷中毒患者在中毒后 2~4 周可发生迟发性多发神经病。MRI 在双侧基底核、双侧额顶枕皮层等处具有一定的特点, T_1 WI 可高信号,轻、中度中毒者未见异常。鼠药“三步倒”在农药中毒中也较常见,其 MRI 有脑水肿、蛛网膜下腔出血和散在斑片状异常信号三大特点。

4. 药物中毒性脑病:药物误服或服药过量以及药

基金项目:浙江省“十二五”重点学科建设计划项目;浙江省医学创新学科计划项目(11-CX26);浙江省中医药重点学科计划项目(2012-XK-A28)

作者单位:325000 温州医科大学附属第一临床学院(唐亚慧、王锦程);325000 温州医科大学附属第一医院(卢中秋)

通讯作者:卢中秋,教授,主任医师,博士生导师,电子信箱:lzq640815@163.com

物滥用均可引起药物中毒。常见的药物中毒引起的急性中毒性脑病的有抗精神失常类、阿片类等。据报道,服用低剂量紫杉醇也可致中毒性脑病,而 MRI 难以发现此类中毒抗精神失常药中毒引起脑萎缩多见,但影响脑部病变的因素较多,难以区分是否为药物所致,需结合病史及临床加以鉴别^[5]。阿片类中毒性脑病的主要表现有两类,脑白质受累型表现为半卵圆中心、内囊、胼胝体和小脑齿状核周围白质和中脑导水管周围白质对称性长 T_1 和长 T_2 信号改变。神经核团受累型表现为两侧小脑半球齿状核和两侧背侧丘脑外侧核对称性长 T_1 和长 T_2 信号。在阿片类中毒性脑病中,海洛因所致的神经系统影像学表现具有特征性,若小脑齿状核出现蝶形低密度影,MRI 显示长 T_1 长 T_2 异常改变,或伴有双侧内囊后肢的改变。临床上首先考虑海洛因中毒性脑病的可能^[6]。有报道认为依据明确的海洛因接触史及典型的 MRI 表现即可确诊^[7]。MRI 能够为临床提供药物所致急性中毒性脑病引起脑的灰白质改变的影像学信息,有利于患者的积极治疗^[8]。

5. 有机溶剂性脑病:有机溶剂多易挥发,主要通过呼吸道进入人体,引起中毒性脑病,其潜伏期几天至几十天,表现为头晕、头痛、恶心、呕吐等高颅压症状,认知障碍,共济失调等。病变主要累及皮质下区(皮质下投射纤维)、半卵圆中心、外囊和小脑齿状核。一般少见累及脑干、胼胝体。慢性有机溶剂中毒的患者可出现胼胝体萎缩,急性和亚急性有机溶剂中毒性脑病的患者在 MRI 上以双侧对称性或弥漫性白质、基底核区、齿状核受累为主,有些患者可累及小脑白质和脑干,重症患者可以表现为全脑肿胀、广泛对称的白质疏松水肿、灰白质分界不清。慢性有机溶剂中毒性脑病在 MRI 主要表现为局灶性或弥漫性的脑白质 T_2 WI 像高信号,大脑皮质及小脑半球轻至中度萎缩,丘脑及基底核区 T_2 WI 像高信号病灶,可以此与其他急性者鉴别^[9]。甲醇中毒患者,其基底神经核的双边坏死是其中毒的最具特征的影像学特性,中毒后可通过限制弥散相发现双侧皮质损伤的发展及新损伤。有机溶剂中毒性脑病患者的 MRI 表现与临床一致,随着患者临床症状的好转,上述影像学损害可以部分或完全恢复。

6. 急性乙醇性中毒性脑病:急性乙醇中毒性脑病是指短时间内饮入过量的乙醇或酒类饮料后所引起的大脑神经系统兴奋及随后的抑制状态,其起病与饮酒量、个体的敏感度有关,慢性乙醇中毒引起的急性

发作性中毒性脑病,其大脑损害可以有多种表现形式,通常以脑水肿、昏迷、甚至癫痫等急性形式表现,MRI 表现为双侧丘脑和脑干的对称性病变,尤其是第 3 脑室和导水管周围有对称性长 T_2 信号增强影^[10~12]。

7. 动植物中毒性脑病:蛤蚌毒素,引起麻痹性症状的神经毒素,临床表现为马刺感、烧灼感、嗜睡、呼吸麻痹等。河豚毒,能使人神经麻痹、呕吐、四肢发冷,进而心跳和呼吸停止。此类毒物中毒临床表现明显,实验室指标更加敏感,相关影像学报道不常见,MRI 的特点尚需进一步研究。

二、MRI 在中毒性脑病诊疗中的应用价值

1. 特异性及敏感度: MRI 能补充临床和神经生理,为评估患者的各种急性脑病病因提供了一种非常值得研究和有价值的神经影像学方法^[13]。它可早期发现,早诊断,在患者中毒性脑病临床表现未出现时,MRI 上已有较严重的病灶表现。MRI 最早在中毒发病后 4h 即可发现异常改变,是同期 CT 检查阳性结果的近 10 倍,特别是对病史不详的急性 CO 中毒昏迷的患者,MRI 检查具有鉴别诊断意义。据文献报道,MRI 能敏感地检出瓦斯爆炸有毒气体中毒后脑部信号的异常改变,并能动态观察脑部异常信号的演变,应作为瓦斯爆炸后伤员脑部的首选检查手段^[14]。实验研究表明,MRI 可快速敏感的鉴别出志贺菌感染与非感染的兔的脑部变化,故 MRI 对 TE 的早期诊断及病情严重程度的预测具有重要意义,且对减轻神经系统受损后遗症,提高患者生活质量十分重要^[15]。通过 MRI 的动态观察,对确定治疗方案、提示临床在救治患者时的脑部用药、高压氧疗程及判断预后具有重要意义。理解 MRI 成像特点、特性,结合详细的临床历史,通常可以帮助临床医生迅速建立正确的诊断,这可能会减少不必要的代谢或毒性筛查的成本。

可逆性脑后综合征 (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES),临床主要表现为急性或亚急性起病,临床上需与急性中毒鉴别,MRI 对 PRES 的诊断有关键作用^[16~19]。由此可见,当鉴别诊断的疾病在 MRI 上有其特点时,即使某中毒性脑病原本在 MRI 上无特征表现,也同样具有鉴别意义。因此 MRI 可在一定程度上为诊断、鉴别诊断及临床治疗提供依据,即使在某些病理生理机制尚未确定的情况下,MRI 可提高临床对中毒性脑病的正确诊断率^[20]。尤其对脑部有特征性的病变者,结合病史即可确诊,根据 MRI 显像和临床症状可以早期识别,正确诊断,

予以适当治疗^[21]。在对小鼠的研究中发现^[22],MRI可以无创的监测梭曼对小鼠脑组织的神经病理学影响结果,可见MRI对中毒性脑病的病情评估及预后监测有重要作用。DWMRI可描述对氧磷早期的细胞毒性反应,T₂WI可监测病情的变化,从而更好的评估早、晚期脑损伤给予及时治疗^[23]。

2. 存在的不足:MRI在该病诊断上仍有不足。首先,大部分中毒性脑病的改变不具有特异性,如重度有机磷患者因中间型综合征的发生可出现呼吸麻痹,此时的MRI难以鉴别脑部损伤因有机磷中毒引起还是呼吸麻痹导致的缺氧性脑病所致,故正确的诊断需认真分析影像表现,密切结合临床病史,典型的成像特性的相关性与临床和实验室数据准确的评估是必要的。对于韦尼克脑病和无脑病临床症状酗酒者,MRI特异性较敏感度高,根据MRI表现可确诊,但伴随临床症状的WE患者其MRI可能无显著异常信号表现,易漏诊,仍需结合临床。其次,轻、中度中毒患者影像学检查未见脑内异常形态和密度、信号的异常。例如CO中毒患者影像学表现要迟于临床表现。最后,虽然CT和MRI是目前反映中枢神经系统疾病最常用和最有效的方法,由于重度病人呼吸困难多需呼吸机辅助呼吸,因此影像学检查时间受到限制。

3. 新序列的开发及应用:MRI应用多种序列,多方位成像可以反映脑内更微细的解剖和病理、生理变化,能发现CT所不能发现的病灶,从而为临床提供更多更重要的信息。目前FLAIR序列、脂肪抑制序列、同相位反相位序列、ASL动脉标记序列,SWI磁敏感成像等技术的开发,为疾病的诊断和预后的判断提供了更多的帮助。例如扩散加权像具备更早期发现脑部损害的能力,为临床准确及时地给予糖皮质激素和脱水剂等药物的治疗提供依据。

综上所述,MRI检查对中毒性脑病诊断及预后评估等的意义归纳为以下几点:①MRI检查能够早期发现脑部的异常表现,尤其对在MRI上具有特异性表现的中毒性脑病,其敏感度和特异性均较高;②观察MRI动态变化,对确定治疗方案、提示临床上救治患者时的脑部用药、高压氧疗程及判断预后有重要意义;③MRI对病史不详的中毒昏迷患者阳性检出率较CT更敏感;④无特异性的脑病影像表现及轻、中度中毒患者MRI显像迟于临床表现等不足之处,临床上仍需密切观察。目前具有MRI特征表现的TE十分少,尚需继续研究发现,从而为TE的早期准确诊断病情及预后评估、指导治疗提供更可靠的依据。

参考文献

- 1 Dobbs MR. Toxic encephalopathy[J]. Semin Neurol, 2011,31(2): 184-193
- 2 Kim Y, Kim JW. Toxic encephalopathy[J]. Saf Health Work, 2012, 3(4):243-256
- 3 Chalela JA, Bonillha L, Neyens R, *et al.* Manganese encephalopathy: an under-recognized condition in the intensive care unit[J]. Neurocrit Care, 2011, 14(3):456-458
- 4 Kim GT, Choi IJ, Oh YH. Can MRI findings in carbon monoxide poisoning predict carbon monoxide encephalopathy? [J]. The Journal of Emergency Medicine, 2012,43(5):934
- 5 Muallaoglu S, Koçer M, Güler N. Acute transient encephalopathy after weekly paclitaxel infusion[J]. Medical Oncology, 2012,29(2): 1297-1299
- 6 Tamrazi B, Almast J. Your brain on drugs: imaging of drug-related changes in the central nervous system[J]. Radiographics, 2012, 32(3):701-719
- 7 周芝文,杨杰,胡中扬,等.海洛因中毒性神经系统损害的临床及影像学特点(附1例报道及文献复习)[J].卒中与神经疾病, 2008, 15(5):293-296
- 8 刘铁,夏爽.药物所致急性中毒性脑病的CT与MRI分析[J].中华劳动职业病杂志, 2014, 32(8):621-622
- 9 范川,陈先文.有机溶剂中毒性脑病研究进展[J].中华神经科杂志, 2014, 47(1):55-58
- 10 袁泽刚,段鹏飞,刘志强,等.有机磷农药中毒的脑部CT表现[J].中国美容医学, 2010,19(3):188
- 11 Welch KA. Neurological complications of alcohol and misuse of drugs [J]. Pract Neurol, 2011,11(4):206-219
- 12 Geibprasert S, Gallucci M, Krings T. Alcohol-induced changes in the brain as assessed by MRI and CT[J]. Eur Radiol, 2010,20(6): 1492-1501
- 13 Sutter R, Kaplan PW. Neuroimaging correlates of acute encephalopathy [J]. J Clin Neurophysiol. 2013, 30(5):517-525
- 14 晋记龙,赵瑞峰,李华兵,等.瓦斯爆炸有毒气体中毒后脑部的动态MRI表现[J].中国医学影像学杂志, 2011,19(6):442-445
- 15 Amran MY, Fujii J, Suzuki SO, *et al.* Investigation of encephalopathy caused by Shiga toxin 2c-producing Escherichia coli infection in mice[J]. PLoS One, 2013;8(3):e58959
- 16 Haughey D, Narsipur SS. Posterior reversible encephalopathy syndrome after renal transplant: a simple solution for a complicated patient[J]. Case Rep Nephrol Dial, 2014, 5(1):20-25
- 17 Jumma O. Posterior reversible encephalopathy syndrome secondary to peritonitis [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013, 84(11):e2
- 18 Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings [J]. Mayo Clin Proc, 2010, 85(5):427-432
- 19 Mueller-Mang C, Mang T, Pirker A, *et al.* Posterior reversible encephalopathy syndrome: do predisposing risk factors make a difference in MRI appearance? [J]. Neuroradiology, 2009, 51(6):373-383

(转第108页)

自噬水平的变化,如肿瘤、心血管疾病、神经系统疾病、炎症反应等。不同水平的自噬对细胞有不同的意义,基础水平的血管平滑肌细胞自噬一方面可以抑制平滑肌细胞增殖与迁移,延缓动脉粥样硬化病变的进展,另一方面也可以维护粥样斑块的稳定,促进细胞的生存^[6,13];过度的自噬可以使粥样斑块形成纤维帽变薄弱,使斑块趋向于不稳定易引起斑块破裂,引发急性心血管事件^[14]。因此,血管平滑肌细胞自噬在动脉粥样硬化的发生、发展中起着重要作用。在疾病发展的不同阶段,自噬的作用也会不尽相同。在心肌缺血阶段,细胞通过 AMPK 信号通路激活自噬,使用自噬抑制剂 3-MA 能使缺血阶段心肌细胞的生存率下降,细胞死亡增加,这说明在缺血阶段,自噬能对心肌细胞起到保护作用。而在缺血后再灌注阶段,心肌细胞通过 Beclin-1 依赖的信号通路激活细胞自噬,自噬水平较低的 Beclin-1^{+/-} 基因敲除小鼠比野生型小鼠心肌细胞凋亡率有所下降,这说明在缺血后再灌注阶段,自噬对心肌细胞具有损伤作用^[2]。

笔者研究发现,AGEs 能够诱导大鼠血管平滑肌细胞自噬并随暴露时间的延长而增强,自噬可增强 AGEs 诱导的血管平滑肌细胞增殖和迁移,加速动脉粥样硬化的形成,抑制自噬可以减缓血管平滑肌细胞增殖和迁移,说明过度自噬可以促进糖尿病动脉粥样硬化的进程并且增加恶性心血管事件的发生率。因此,对细胞的自噬水平进行干预可能是治疗糖尿病血管并发症新的突破口,但还需要具体的动物学实验进行深入研究。

参考文献

- Simm A. Protein glycation during aging and in cardiovascular disease [J]. *Proteomics*, 2013, 92(27):248-259
- 赵凯,陈文强,徐兴晟,等. 单核细胞自体吞噬相关基因蛋白表达与冠状动脉粥样硬化斑块易损性的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(1):37-42
- Kobayashi S, Liang Q. Autophagy and mitophagy in diabetic cardiomyopathy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(2): 252-261
- Hu P, Lai D, Lu P, *et al.* ERK and Akt signaling pathways are involved in advanced glycation end product-induced autophagy in rat vascular smooth muscle cells[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(4): 613-618
- Hou X, Hu Z, Xu H, *et al.* Advanced glycation endproducts trigger autophagy in cardiomyocyte via RAGE/PI₃K/AKT/mTOR pathway[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 78
- Liu H, Cao Y, Tong T, *et al.* Autophagy in atherosclerosis: a phenomenon found in human carotid atherosclerotic plaques[J]. *Chin Med J: Engl*, 2015, 128(1):69-74
- Doran AC, Meller N, McNamara CA. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(5): 812-819
- Hou FF, Chertow GM, Kay J, *et al.* Interaction between beta 2-microglobulin and advanced glycation end products in the development of dialysis related-amyloidosis[J]. *Kidney Int*, 1997, 51(5): 1514-1519
- 杜亚豪,郑月宏,田翠,等. 腹主动脉瘤血管平滑肌细胞凋亡和自噬研究[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2010, 9(3): 217-221
- 王和峰,翟纯刚,庞文会,等. PI₃K/Akt/mTOR 信号通路在巨噬细胞自噬及动脉粥样硬化斑块不稳定中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(3): 390-397
- Lander HM, Tauras JM, Ogiste JS, *et al.* Activation of the receptor for advanced glycation end products triggers a p21(ras)-dependent mitogen-activated protein kinase pathway regulated by oxidant stress[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(28): 17810-17814
- 胡波,张晓刚,曾琳琳. 糖基化终产物诱导心肌细胞炎症反应的研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2007, 23(12): 2341-2345
- Liao X, Sluimer JC, Wang Y, *et al.* Macrophage autophagy plays a protective role in advanced atherosclerosis[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(4): 545-553
- Sakata N, Meng J, Takebayashi S. Effects of advanced glycation end products on the proliferation and fibronectin production of smooth muscle cells[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2000, 7(3): 169-176

(收稿日期:2015-06-08)

(修回日期:2015-06-11)

(接第 180 页)

- Bathla G, Hegde AN. MRI and CT appearances in metabolic encephalopathies due to systemic diseases in adults[J]. *Clin Radiol*, 2013, 68(6):545-554
- McKinney AM, Kieffer SA, Paylor RT, *et al.* Acute toxic leukoencephalopathy: potential for reversibility clinically and on MRI with diffusion-weighted and FLAIR imaging[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(1):192-206
- Dorandeu F, Barbier L, Dhote F, *et al.* Ketamine combinations for the

field treatment of soman-induced self-sustaining status epilepticus. Review of current data and perspectives [J]. *Chem Biol Interact*, 2013, 203(1):154-159

- Rosman Y, Eisenkraft A, Krivoy A, *et al.* Using MRI for the assessment of paraoxon-induced brain damage and efficacy of antidotal treatment[J]. *J Appl Toxicol*, 2012, 32(6):409-416

(收稿日期:2015-05-15)

(修回日期:2015-06-04)