

and immunomodulation, a report from the Children's Oncology Group. Clinical cancer research; an official journal of the American Association for Cancer Research[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(15): 4024-4030.

[18] Chen ST, Karnezis T, Davidson TM, et al. Safety of intranasal bevacizumab (avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis [J]. Laryngoscope, 2011, 121(3): 644-646.

[19] Karnezis TT, Davidson TM. Efficacy of intranasal bevacizumab (avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis[J]. Laryngoscope, 2011, 121(3): 636-638.

[20] Guldman R, Dupret A, Nivoix Y, et al. Bevacizumab nasal spray: Noninvasive treatment of epistaxis in patients

with rendu-osler disease[J]. Laryngoscope, 2012, 122(5): 953-955.

[21] Walker JE, Odden AR, Jeyaseelan S, et al. Ethanol exposure impairs lps-induced pulmonary lix expression: Alveolar epithelial cell dysfunction as a consequence of acute intoxication[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2009, 33(2): 357-365.

[22] Darwiche K, Zarogoulidis P, Karamanos NK, et al. Efficacy versus safety concerns for aerosol chemotherapy in non-small-cell lung cancer: A future dilemma for microoncology[J]. Future Oncol, 2013, 9(4): 505-525.

(收稿日期: 2014-10-18 修回日期: 2014-12-21)

• 综 述 • doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2015. 10. 043

HBsAg 阴性淋巴瘤患者 HBV 再激活的研究进展

袁 琴 综述, 曾爱中[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院感染科, 重庆 400016)

[关键词] 肝炎病毒, 乙型; 肝炎表面抗原, 乙型; 再激活; 淋巴瘤; 化疗

[中图分类号] R512.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)10-1413-04

中国是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的高流行区, 而淋巴瘤是中国常见的血液系统恶性肿瘤之一。近年来, 对乙型肝炎表面抗原(Hepatitis B surface Antigen, HBsAg)阴性的淋巴瘤患者的研究发现, 该类患者在接受抗肿瘤药物治疗时, 可能出现 HBV 再激活, 从而严重影响患者的生存和预后。目前 HBsAg 阳性患者 HBV 再激活的问题已得到广泛重视, 但对 HBsAg 阴性的淋巴瘤患者国内相关临床资料还比较缺乏。因此, 本文就 HBsAg 阴性淋巴瘤患者 HBV 再激活的研究进展综述如下。

1 HBsAg 阴性淋巴瘤患者 HBV 再激活的相关概念

1.1 常见血清学模式 HBV 感染恢复期(resolved HBV infection)即血清中 HBsAg 由阳性转为阴性, 并伴乙型肝炎核心抗体(hepatitis B core antibody, Anti-HBc)出现的过程^[1-3]。其常见的血清学模式为 HBsAg 阴性、Anti-HBc 阳性及乙型肝炎 e 抗体(hepatitis B e antibody, Anti-HBe)阴性或阳性, 是 HBsAg 阴性合并淋巴瘤的患者在接受化疗时出现 HBV 再激活的主要血清学类型。目前尚无 HBsAg、Anti-HBc 及 Anti-HBe 均阴性的患者出现 HBV 再激活的报道。因此, 本文所提及的 HBsAg 阴性个体即 HBsAg 阴性、Anti-HBc 阳性及 Anti-HBe 阴性或阳性。

1.2 HBsAg 阴性患者 HBV 再激活的定义 目前不同的指南对 HBsAg 阴性患者 HBV 再激活的定义略有不同。美国肝脏病学会在 2009 年的慢性乙型病毒性肝炎(乙肝)指南中提出 HBsAg 阴性、Anti-HBc 阳性患者出现与 HBV 活动相关的活动性肝脏炎症坏死, 即 HBsAg 阴性患者 HBV 再激活^[4]。日本学者建议将此定义为血清 HBsAg 转阳^[5]。而在中国淋巴瘤合并 HBV 感染的管理共识中定义为: 血清 HBsAg 转阳或血清 HBV DNA 由不可测变为可测^[6]。在不同的文献资料中

所采用的定义也不相同。Yeo 等^[7]采用的定义为血清 HBsAg 再现, 伴 HBV DNA 较基线水平升高 1 log IU/mL 以上。希腊的相关研究中定义如下: HBsAg 再现, 并在血清中可检出 HBV DNA^[8]。而中国的一项研究则将其定义为 HBV DNA 阳转, 或出现 HBsAg 的再现或滴度升高^[9]。

2 淋巴瘤患者 HBV 再激活的基础

2.1 病毒因素 普遍认为临床治愈的急性乙肝患者体内的 HBV DNA 可完全根除, 但越来越多的证据表明, 人体一旦感染了 HBV, HBV DNA 可能持续并长期存在于体内。在 Sugauchi 等^[10]研究中表明, 在临床恢复后的 HBV 感染者的肝细胞及外周血单核细胞中, HBV 可持续存在数十年, 并保持低水平的 HBV 复制状态。Kang 等^[11]采用实时 PCR 对 571 例 HBsAg 阴性/Anti-HBc 阳性个体的血清进行 HBV DNA 检测发现, 4.7%(27/571)的血清能检测到低水平的 HBV DNA。当这些个体受到免疫抑制时, 这可能成为 HBV 再活动的基础。在 HBsAg 阴性/Anti-HBc 阳性的患者体内, HBV DNA 不能被宿主完全根除, 而长期维持在低水平状态, 而宿主正常的免疫功能则是维持此种状态的重要因素。一旦这种平衡状态被打破, 则很有可能出现 HBV 再激活。

2.2 宿主免疫因素 淋巴瘤为血液系统恶性肿瘤之一, 其肿瘤本身会导致机体免疫功能下降, 而且长期、反复、联合化疗也会导致免疫系统功能调节受损, 尤其是利妥昔单抗及糖皮质激素的应用。利妥昔单抗是人鼠嵌合型单克隆抗 CD20 抗体, 可引起持久性的 B 细胞耗竭, 导致 B 细胞的免疫呈递功能丧失, 最终使正常的免疫调节功能下降^[7]。糖皮质激素为免疫抑制剂, 可抑制人体淋巴细胞 DNA 及蛋白的合成, 并可活化 HBV 的糖皮质激素应答元件, 使 HBV 再激活。此外, 各类抗肿瘤药物对肝脏功能有一定程度的损害作用。抗淋巴瘤药物间相

互协同,进一步增强免疫抑制效应,为 HBV 再激活创造了有利的条件^[12]。因此,HBV DNA 持续性低水平状态及化疗后免疫功能的下降可能是淋巴瘤患者 HBV 再激活的基础。

3 HBsAg 阴性淋巴瘤患者 HBV 再激活的危险因素

3.1 HBV 血清学标志物的类型 Anti-HBs 阴性是 HBsAg 阴性淋巴瘤患者 HBV 再激活的危险因素。Yeo 等^[7]研究发现,与 Anti-HBs 阳性患者相比,Anti-HBs 阴性者出现 HBV 再激活的风险更高。HBV 再激活患者中,Anti-HBs 阴性所占比例高达 100%,而未发生 HBV 再激活的个体中,Anti-HBs 阴性所占比例仅为 31.7% ($P=0.0025$)。一项纳入 971 例 HBsAg 阴性淋巴瘤患者的荟萃分析显示,Anti-HBc 阳性、Anti-HBs 阴性患者 HBV 再激活的风险较 Anti-HBc、Anti-HBs 均阳性的更高 [OR 95% CI 为 5.52 (2.05~14.85), $P=0.0007$]^[12]。还有研究也提示,Anti-HBs 阴性为 HBV 再激活的危险因素^[13-14]。

3.2 性别因素 男性可能是 HBsAg 阴性淋巴瘤患者 HBV 再激活的危险因素。一项对 46 例 HBsAg 阴性、Anti-HBc 阳性且接受化疗的淋巴瘤患者的研究发现,26 例男性患者中有 5 例出现 HBV 再激活,而 20 例女性患者中未发现 HBV 再激活 (19.23% vs. 0%, $P=0.0299$)^[7]。但最新的研究提示,性别因素并不是该类患者出现 HBV 再激活的危险因素^[15]。性别因素是否是该类患者出现 HBV 再激活的危险因素有待于更多随机多中心的研究证实。

3.3 化疗方案 淋巴瘤常见的化疗方案有标准方案(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)和利妥昔单抗联合化疗方案(利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)。利妥昔单抗联合化疗是 HBV 再激活的重要危险因素。Hui 等^[1]研究显示,联合使用利妥昔单抗化疗后出现 HBV 再激活率明显高于标准方案组(HBV 再激活率分别为 12.2% 和 1.0%),多因素回归分析提示利妥昔单抗联合化疗是 HBV 再激活的危险因素。Dong 等^[12]对接受利妥昔单抗联合化疗的非霍奇金淋巴瘤患者出现 HBV 再激活风险的研究显示,利妥昔单抗联合化疗明显增加了 HBsAg 阴性患者 HBV 再激活的风险 (OR 95% CI 为 2.14 (1.42~3.22), $P=0.0003$)。Targhetta 等^[16]报道,HBsAg 阴性患者在接受联合或未联合利妥昔单抗化疗的 HBV 再激活率分别为 2.7% (2/74) 和 0.8% (2/245) ($P<0.05$)。Yeo 等^[7]研究结果提示,利妥昔单抗联合化疗为 HBsAg 阴性淋巴瘤患者 HBV 再激活的独立危险因素。

4 HBsAg 阴性淋巴瘤患者 HBV 再激活的临床研究

4.1 HBV 再激活率 HBsAg 阴性患者 HBV 再激活率在不同的研究中有所差异。有研究报道,HBsAg 阴性淋巴瘤患者接受利妥昔单抗联合化疗后出现 HBV 再激活率最低为 0.72% (1/168)^[10],文献^[14,17]报道的 HBV 再激活率也比较低,分别为 3% 和 2.2%。但香港和韩国的研究却提示 HBV 再激活率相对较高,分别为 12.2%^[1] 和 23.8%^[3]。推测造成激活率差异的原因可能与不同研究中患者的个体特点、接受化疗的强度、HBV 再激活的定义、地域流行性及 HBV 基因型分布不同有关系^[18]。

4.2 HBV 再激活率的特点 接受化疗后 HBV 再激活可分为两个阶段^[19]: (1) 免疫抑制期。在接受化疗后,宿主免疫功能逐渐下降,此时 HBV 复制能力可增加,表现为血清 HBV DNA 水平升高,并可出现 HBeIgM、HBeAg。(2) 免疫重建期。在化疗终止后,宿主免疫功能逐渐恢复,可能出现免疫介导的受 HBV 感染的肝细胞坏死,可表现为急性或慢性肝炎,甚至肝纤维化。HBsAg 阴性淋巴瘤患者的 HBV 再激活的临床症

状呈多样化,可出现无症状的亚临床 HBV 再激活^[8],也可出现急性重型肝炎,甚至死亡^[20-21]。有研究显示,HBsAg 阴性淋巴瘤患者接受化疗后出现 HBV 再激活相关性急性重型肝炎的发生率为 40% (20/50),而死亡率高达 50% (25/50)^[22]。

5 HBsAg 阴性淋巴瘤患者 HBV 再激活的预防及处理措施

5.1 预防措施 HBsAg 阳性患者 HBV 再激活的问题已得到重视,各指南均推荐对于 HBsAg 阳性患者在接受免疫抑制治疗或化疗时,使用核苷(酸)类似物预防性抗病毒治疗,以减少 HBV 再激活的风险^[4,6,23-26]。但对于 HBsAg 阴性淋巴瘤的患者,不同的指南其意见不同,在 2012 年更新的亚太指南建议该类患者应密切随访并抢先治疗^[24];意大利肝脏研究学会提出对标准方案化疗的患者密切随访,而以利妥昔单抗联合化疗的患者应预防性抗病毒治疗^[27];中国的共识及欧洲肝脏病学指南建议,仅对不能密切随访及有 HBV 再激活高风险的患者进行预防性抗病毒治疗^[6,23]。有研究表明,使用拉米夫定或恩替卡韦预防性抗病毒治疗能够有效预防 HBV 再激活^[9,28]。但由于 HBsAg 阴性 HBV 再激活率明显低于 HBsAg 阳性,考虑到成本-效益,密切随访并抢先治疗可能是目前预防 HBV 再激活导致严重相关性肝炎的主要措施^[15,24,29-30]。

5.2 随访指标及时限 美国及欧洲的相关指南均推荐该类患者化疗期间及化疗结束后均需密切随访 HBV DNA^[4,25],不同的是前者建议还需随访 HBsAg,而后者建议还需随访 ALT。在 Hui 等^[1]研究发现,在血清 HBV DNA 升高后 12~24 周,出现再激活性肝炎,提示连续监测 HBV DNA 水平可早期发现 HBV 再激活。因此,密切监测血清 HBV DNA,并在出现肝功能损害之前发现 HBV 再激活,抢先使用抗病毒药物治疗,从而避免出现不良的临床后果。据报道,淋巴瘤患者在接受化疗后 HBV 再激活可出现在化疗期间,也可出现在化疗结束后。但在上述指南中并未对 HBV DNA 的随访期限进行规定。有研究报道,HBsAg 阴性淋巴瘤患者化疗后 HBV 再激活可发生在化疗结束后 8.5 个月,因此建议化疗结束后至少随访血清 HBV DNA 1 年^[22]。也有研究提示,化疗结束后 HBV 再激活的平均时间为 3 个月,在 2~17 个月均可发生 HBV 再激活^[8]。由此,建议化疗结束后至少随访血清 HBV DNA 2 年。在中国的淋巴瘤合并 HBV 感染管理专家共识推荐,化疗结束后应至少监测 1 年^[6]。目前,HBV DNA 的随访期限尚无统一的定论,有待更多相关性研究予以明确。

5.3 抗病毒治疗方案 HBsAg 阴性淋巴瘤患者在接受化疗后一旦出现 HBV DNA 再激活,则应进行抗病毒治疗。在核苷(酸)类似物具体药物的选择方面,中国专家共识及欧洲肝脏病学指南建议,对于长期反复周期性接受化疗和(或)血清 HBV DNA 水平较高的患者,应使用强效、高耐药屏障的核苷(酸)类似物(如恩替卡韦或替诺福韦)^[6,23]。但目前对于 HBsAg 阴性淋巴瘤患者 HBV 再激活抗病毒疗效评价的资料有限,有待随机、多中心的前瞻性研究证实抗病毒治疗在该类患者的有效性及安全性。

6 展望

中国是 HBV 感染的高流行区,现尚缺乏 HBsAg、Anti-HBc 及 Anti-HBe 均阴性的 HBV 再激活的临床报道,在今后的临床工作中需引起重视。已有大量的报道证实 HBsAg 阴性淋巴瘤患者在接受化疗后出现 HBV 再激活,并严重影响患者预后。但目前的研究大多属于横断面研究,且对于该类患者的流行病学、危险因素等方面尚无统一的界定,在处理与治疗上也存在一定的争议,有待于更多的随机、多中心临床研究对 HBsAg 阴性的淋巴瘤患者 HBV 的再激活作进一步阐述。

参考文献

- [1] Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(1): 59-68.
- [2] Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, et al. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma[J]. *Int J Hematol*, 2009, 90(1): 13-23.
- [3] Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(4): 605-611.
- [4] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009[J]. *Hepatology*, 2009, 50(3): 661-662.
- [5] Keam B, Lee JH, Im SA, et al. Why, when, and how to prevent hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing chemotherapy[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2011, 9(5): 465-477.
- [6] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中华医学会肝病学会. 中国淋巴瘤合并 HBV 感染患者管理专家共识[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(11): 988-993.
- [7] Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(4): 605-611.
- [8] Zachou K, Sarantopoulos A, Gatselis NK, et al. Hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus surface antigen negative patients receiving immunosuppression: a hidden threat[J]. *World J Hepatol*, 2013, 5(7): 387-392.
- [9] Liu HL, Zhao Z, Yang H, et al. The effects of nucleoside analogue prophylactic treatment on HBV activation in HBcAb⁺ patients undergoing immunosuppressive therapy[J]. *J Viral Hepat*, 2013, 20(9): 645-649.
- [10] Sugauchi F, Tanaka Y, Kusumoto S, et al. Virological and clinical characteristics on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy[J]. *J Med Virol*, 2011, 83(3): 412-418.
- [11] Kang SY, Kim MH, Lee WI. Occult hepatitis B virus infection in Korean patients with isolated anti-HBc[J]. *Arch Virol*, 2014, 159(2): 227-233.
- [12] Dong HJ, Ni LN, Sheng GF, et al. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy: a meta-analysis[J]. *J Clin Virol*, 2013, 57(3): 209-214.
- [13] Matsue K, Kimura S, Takanashi Y, et al. Reactivation of hepatitis B virus after rituximab-containing treatment in patients with CD20-positive B-cell lymphoma[J]. *Cancer*, 2010, 116(20): 4769-4776.
- [14] Koo YX, Tay M, Teh YE, et al. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in hepatitis B surface antigen negative/hepatitis B core antibody positive patients receiving rituximab-containing combination chemotherapy without routine antiviral prophylaxis[J]. *Ann Hematol*, 2011, 90(10): 1219-1223.
- [15] Masarone M, De RA, La MV, et al. Management of the HBV reactivation in isolated HBcAb positive patients affected with Non Hodgkin Lymphoma[J]. *BMC Gastroenterol*, 2014, 14(1): 31-41.
- [16] Targhetta C, Cabras MG, Mamusa AM, et al. Hepatitis B virus-related liver disease in isolated anti-hepatitis B-core positive lymphoma patients receiving chemo- or chemo-immune therapy[J]. *Haematologica*, 2008, 93(6): 951-952.
- [17] Ji D, Cao J, Hong X, Li J, et al. Low incidence of hepatitis B virus reactivation during chemotherapy among diffuse large B-cell lymphoma patients who are HBsAg-negative/HBcAb-positive: a multicenter retrospective study[J]. *Eur J Haematol*, 2010, 85(3): 243-250.
- [18] Elkady A, Aboufotuh S, Ali EM, et al. Incidence and characteristics of HBV reactivation in hematological malignant patients in south Egypt[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(37): 6214-6220.
- [19] Manzano-Alonso ML, Castellano-Tortajada G. Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(12): 1531-1537.
- [20] Wu JM, Huang YH, Lee PC, et al. Fatal reactivation of hepatitis B virus in a patient who was hepatitis B surface antigen negative and core antibody positive before receiving chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43(5): 496-498.
- [21] Thiro-Bidault A, Ben Mansour J, Lambotte O, et al. Fatal liver failure after hepatitis B reactivation following chemotherapy for lymphoma in a patient with only anti-HBc antibody and review of the literature[J]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2007, 31(11): 1028-1031.
- [22] Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, et al. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma[J]. *Int J Hematol*, 2009, 90(1): 13-23.
- [23] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(1): 167-185.
- [24] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update[J]. *Hepatol Int*, 2012, 6(1): 531-561.
- [25] 中华医学会肝病学会. 感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(1): 13-24.
- [26] Ikeda M. Reactivation of hepatitis B virus in patients receiving chemotherapy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43(1): 8-16.
- [27] Marzano A, Angelucci E, Andreone P, et al. Italian Association for the Study of the Liver. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients[J]. *Dig Liver Dis*, 2007, 39(5): 397-408.

- [28] Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(22):2765-2772.
- [29] Hsu C, Tsou HH, Lin SJ, et al. Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: A prospective study. [J]. Hepatol-ogy, 2014, 59(6):2092-2100.
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.10.044

- [30] Oh MJ, Lee HJ. A study of hepatitis B virus reactivation associated with rituximab therapy in real-world clinical practice: a single-center experience[J]. Clin Mol Hepatol, 2013, 19(1):51-59.

(收稿日期:2014-11-08 修回日期:2014-12-10)

胎脑的磁共振成像研究应用进展

王娅迪 综述, 吕富荣[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院放射科, 重庆 400016)

[关键词] 胎儿; 磁共振成像; 胎脑; 胚胎发育; 异常

[中图分类号] R445.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)10-1416-03

自 1983 年有学者首次将磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术应用在胎儿上,由于其大视野、良好的软组织及空间分辨率、精确的数据分析, MRI 技术在产前胎儿检查中得到广泛应用。近年来随着新序列及先进的图像后处理技术应用使得胎儿 MRI(foetal MRI, FMRI)广泛应用于临床,成为部分宫内疾病诊断金标准,如:胎儿静脉窦血栓^[1]等。尤其在胎儿孕中晚期,对胎脑发育、早期发现病变及预后评估极有优势。胎儿在发育是一个精细、复杂的过程,其中任意一环的偏移和阻滞均可导致胎脑发育的异常。此外,妊娠期的母体的状况、外界的环境(如:电离辐射、化学物质、病毒等)也影响着胎脑的发育。根据胎脑发育异常的病因分为先天性、获得性胎脑发育异常。借助 FMRI 的对宫内发育的情况的探测,能清晰观察胎脑异常具体组织结构及相关病变。本文将应用于 FMRI 的磁共振技术、胎脑发育的正常及异常的 MRI 的重点观察征象及应用等方面研究进展综述如下。

1 MRI 技术的安全性

自 MRI 应用于胎儿检查 30 年来,目前鲜有关于胎儿在静磁场暴露导致异常发育的报道。由于静磁场、梯度磁场及射频磁场的生物效应,英国国家辐射防护委员会(NRPB)建议妊娠 3 个月内的孕妇谨慎应用 MRI 检查,孕中晚期并采用低中场机扫描,同时对梯度线圈的阈值进行控制。美国食品及药品管理局(FDA)对医用 MRI 电磁场安全标准为:全身平均特殊吸收率(SAR)小于 4 W/kg,对于孕妇及胎儿安全性未明确肯定。但目前应用于孕妇及胎儿的 SAR 均控制在 3 W/kg 以下。同时, MRI 软组织分辨率高,避免了对比剂的应用; MRI 门控技术及快速成像技术,避免屏气的不适和镇静剂应用。 MRI 技术的不断研究发展,新的磁共振序列和精密的图像后处理技术在 FMRI 中得到广泛应用,如门控技术冻结了母体呼吸、心跳的干扰, 3D 重建获取动态发育轨迹等。总之, FMRI 是一种无创、安全的产前检查。

2 FMRI 技术简介

2.1 单次激发快速自旋回波序列 该序列是单次激发,无纵向弛豫对比图像,故采集图像为 T₂WI 像。扫描中可通过选择较长回波时间(TE),采集更多回波链之前的回波信号,从而提

高信噪比(SNR)。富含水的组织及病灶的 T₂WI 信号增强,适合胎儿组织的检查,但 T₂ 对比较差的组织显示问题仍存在。

2.2 二维快速稳态进动序列 该序列采用很短的重复时间(TR)、很短的 TE(一般为 TR 的一半或更短)和较大的偏转角脉冲激发,采集的是类 T₂WI 像(T₂*WI)。张玉珍等^[2]研究显示二维快速稳态进动序列的 SNR 优于单次激发快速自旋回波序列。由于快速采集技术不需要孕妇屏气并冻结胎动伪影,对液体成分(血液、脑脊液等)的显示同重 T₂WI 像一样,呈明显高信号。由于软组织的 T₁/T₂ 比值差别不大,故软组织对比也较差。由于对磁场敏感较高,故容易在视野(FOV)周边、气体与组织界面产生条纹伪影。

2.3 FIRM 其准备脉冲为 180° 反转脉冲,后随超快速梯度回波技术来采集信号,为 T1WI,图像的对比和权重主要取决于磁化准备脉冲,其组织对比取决于有效反转时间。 FIRM 序列作为上述两种序列的重要补充序列,在胎儿颅内出血、脂肪组织相关病变等评估有重要地位^[3]。

2.4 弥散加权成像(DWI) 通过测量水分子扩散速度和范围获得表观弥散系数(ADC),采集一系列不同扩散敏感因子(b 值)的 DWI 获得不同像素的 ADC 值形成 ADC 图,水分子在组织中扩散幅度越大,组织信号越高。故对胎儿中枢神经系统发育的评估 DWI 早于 T₁WI、T₂WI 序列探及, Ozcan 等^[4]研究表明,胎儿正常脑沟通过 DWI 序列可早于 T₂WI 序列 2 周探及。对胎儿中枢神经系统异常如:缺血缺氧疾病、占位性病变的探及更为灵敏,有助于临床决策和预后评估。

2.5 弥散张量成像(DTI) 通过 DTI 序列采集分数各向异性(FA)、相对各向异性(RA)、容积比(VR)等数据,明确组织走行、病变与组织关系等。利用 DTI 示踪技术建立扩散示踪图能更直观了解胎儿脑白质^[5]、心脏纤维的成熟过程,尤其是对脑白质微小病变的诊断。同时结合三维重建技术^[6],可以对活体胎儿脑部重建,得到胎儿脑的解剖切片图像数据^[7]。

2.6 磁共振波谱分析(MRS)及功能磁共振成像(fMRI) MRS 利用化学位移区别不同的化合物,从而达到无创动态的观察胎儿组织代谢及生化情况^[8]。通过体质子波谱技术对胎儿脑代谢产物谱线改变评估胎儿宫内生长受限的情况^[9-10]。