

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.02.042

## 磁共振在胎盘植入中的应用现状

杨 华,刘翠芳 综述,周培华 审校

(重庆市中医院放射科 400021)

【关键词】 胎盘植入;磁共振成像;剖宫产;应用现状

【中图分类号】 R445.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-8348(2017)02-0267-03

胎盘植入是指异常胎盘粘连或侵入子宫肌层或子宫外结构。随着剖宫产的增加,其发病率逐年上升,是导致产后大出血的主要原因。产前准确的诊断胎盘植入能明显地降低产后并发症发生率。胎盘植入目前首选超声检查,作为超声检查的重要的补充,磁共振成像在胎盘植入中的应用逐渐受到大家的重视和青睐。本文将对胎盘植入的磁共振征象及磁共振成像方法做一简要综述。

### 1 胎盘植入的定义

广义的胎盘植入作为一个通用术语可以分为 3 个等级:胎盘粘连、胎盘植入和胎盘穿透。胎盘粘连是最轻的类型,指胎盘绒毛黏附到子宫肌层,但没有侵入子宫肌层;胎盘植入是指胎盘绒毛部分深入子宫肌层;胎盘穿透是指胎盘组织完全穿透子宫肌壁,达到浆膜层,甚至侵及邻近器官,如膀胱、宫旁、血管、输尿管、结肠或直肠。胎盘植入的发生率为 1/500~7/10 000<sup>[1-2]</sup>。病理组织学是诊断胎盘植入的金标准。然而,由于临床上大量胎盘粘连者并没有最终得到病理结果,因而病理诊断率常明显低于真实胎盘植入发生率。

### 2 胎盘植入的诱因

剖宫产史和前置胎盘是胎盘植入的两个主要危险因素。在过去的 20 年内,由于剖宫产率的上升,胎盘植入的发生率急剧增加。Wu 等<sup>[1]</sup>报道,在 1982 年,胎盘植入发生率为 12.5%,而到 2002 年,这一数字上升到了 23.5%。根据美国疾病控制与预防中心 2011 年的统计,在美国,剖宫产率达到了 33%;有先前剖宫产史的孕妇,其胎盘植入发生的概率可增加 9 倍<sup>[3]</sup>。当胎盘位于剖宫术后疤痕处时,其发生植入的风险明显增加。胎盘前置是指胎盘部分或完全覆盖在宫颈内口,前置胎盘患者胎盘植入的概率增加。且胎盘前置患者胎盘植入发生率与先前剖宫产史有协同作用,先前有一次剖宫产史者,前置胎盘患者胎盘植入的发生概率为 11%,当有 3~4 次剖宫产史时,其胎盘植入的发生概率上升到 40%~61%<sup>[4-5]</sup>。

一些干预措施,如子宫肌瘤切除术,扩宫、刮宫,人工流产后宫颈和宫腔粘连及子宫隔膜切除等都可能增加胎盘植入的风险。其他危险因素包括:高龄产妇、经产妇、黏膜下子宫肌瘤、吸烟及慢性高血压等<sup>[6-7]</sup>。

### 3 MRI 检查的意义

超声是胎盘植入的首选筛查方法。目前,尚没有足够的证据表明应对临床怀疑胎盘植入患者常规进行 MRI 检查<sup>[8]</sup>。不过,也有部分学者提倡对超声检查怀疑胎盘植入者进行常规 MRI 检查,他们认为:MRI 检查能更准确地显示植入胎盘的边界,从而帮助临床医师制定更合理的手术计划<sup>[9]</sup>。相对于超声检查,MRI 明显提升了对胎盘植入深度的判断,且能够更准确地显示超声不能显示的宫旁的浸润<sup>[10]</sup>。也有研究报道,MRI 较超声在显示胎盘植入方面具有更高的敏感性和特异性<sup>[11]</sup>。

### 4 正常胎盘的 MRI 表现

正常胎盘信号均匀,在 T2WI 呈高信号。子宫肌壁在

T2WI 呈中等信号或高信号。当子宫收缩时,局部增厚,出现短暂的 T2WI 低信号。子宫肌壁在 T2WI 或 bSSFP 序列上通常可见三层结构。内侧薄层低信号带为蜕膜-肌壁交界区,对应于超声的胎盘后清晰带;中间较厚的高信号区为包含子宫弓状血管的肌层;薄的外层低信号区代表浆膜。胎盘-肌壁交界区在单次激发快速自旋回波(SSFSE)T2WI 显示最清晰,而在稳态平衡自由进动序列(FIESTA)显示较差<sup>[12-13]</sup>。正常情况下,在子宫肌层内可见规律的胎盘下血管。偶尔,可见一些小血管穿过胎盘,常见的区域为脐带附着区。随着胎龄的增加,胎盘信号轻度降低,呈结节状,信号不均匀。在孕晚期,随着薄层胎盘隔的伸入,胎盘内可见胎盘小叶<sup>[14]</sup>。

### 5 MRI 成像方案

通常,患者采取仰卧位,也可以采用左侧卧位,脚先进以减少患者的幽闭恐惧,需要时可鼻插管给氧,以减少胎儿运动。通常孕妇可自由呼吸,必要时需屏气扫描以减少呼吸运动伪影。检查时需中度膀胱充盈,以利于观察子宫肌壁和膀胱界面<sup>[15]</sup>。

T2WI 是显示胎盘植入最重要的序列,应该采集冠、矢、轴 3 个方位的图像。扫描时应当有诊断医师在一旁监测,在需要的情况下,应加扫斜轴位和垂直于胎盘子宫肌壁的冠状位。快速序列,如:单次激发快速自旋回波(SSFSE、HASTE 和 SSST-SE)和平衡稳态自由进动序列(FIESTA、True FISP 和 b-FFE)能降低胎儿和母体的运动伪影。FSE T2 序列分辨率和信噪比较高,但由于扫描时间太长,容易受到运动伪影的干扰。并行扫描技术能在保留分辨率的情况下降低运动伪影的干扰。由于胎盘和子宫肌壁在 T1WI 信号强度相当,T1WI 序列通常不用来观察胎盘植入。但至少需要采集一个同相位 T1WI 脂肪抑制序列用以观察高信号的出血<sup>[12,16]</sup>。弥散加权成像作为一种较新的技术也可以用于胎盘植入。当胎盘和子宫肌壁有时在 T2WI 信号相当的时候,DWI 能够更好地显示胎盘、肌壁之间的界限<sup>[3]</sup>。

扫描层厚一般采用 4~6 mm,对怀疑病变的区域应当行薄层扫描。多平面采集有利于避免部分容积效应。也有研究者采用对比增强来提高胎盘-肌壁界面的显示。考虑到对比剂会由胎儿排入羊水,然后又经胎儿吞入体内反复循环,其是否会对胎儿造成长期的损害尚不清楚,因而目前对是否应用对比剂尚存在争议<sup>[17]</sup>。一项基于老鼠的实验研究表明:静脉注射对比剂后仅有非常少量的对比剂进入胎儿和羊水,且在 24、48 h 后胎儿和羊水里的对比剂基本清除。美国放射学会建议:除非绝对必要,孕期应尽量避免使用对比剂<sup>[18]</sup>。

### 6 胎盘植入的 MRI 表现

**6.1 胎盘异质性/胎盘内低信号带** 研究表明,几乎所有胎盘植入者均有中等或明显的胎盘异质性<sup>[19]</sup>。低信号带的形成可能与血管的增加、胎盘梗死/纤维蛋白沉积有关。如果低信号带在 bSSFP 序列上表现为高信号则代表胎盘血管。如果在

bSSFP 序列上仍呈低信号则代表胎盘内纤维蛋白沉积,对组织学上为胎盘出血或梗死<sup>[11]</sup>。然而,正常情况下,随着孕龄的增加,胎盘也可以出现异质性,因而,在晚孕期出现轻-中度胎盘异质性时不能诊断为胎盘植入。相比正常晚孕期的不均质性,典型的低信号带起自胎盘肌壁交界面,向绒毛面随机延伸,厚薄不一<sup>[20]</sup>。有学者认为:胎盘内低信号带是预测胎盘植入最可靠的 MRI 征象,且胎盘内低信号带的体积与胎盘植入的程度呈正相关,当胎盘信号均匀是几乎不可能发生胎盘植入<sup>[11,14]</sup>。

**6.2 子宫肌层不连续** 局部子宫肌层不连续是诊断胎盘植入较可靠的征象。Alamo 等<sup>[21]</sup>认为,局部子宫肌壁不连续对胎盘植入的预测价值仅次于胎盘内低信号带。但是,此征象的识别很大程度上与阅片者经验有关。

**6.3 胎盘膨突** 胎盘局部膨突目前被认为是一个独立的、最有价值的征象<sup>[12]</sup>。胎盘的轮廓应当是一个光滑的弧形,局部膨突代表异常胎盘破坏了这个弧形。正常情况下,胎盘小叶也会局部轻微膨出,但这种情况下胎盘、肌壁界面没有破坏。Lax 等<sup>[22]</sup>认为,子宫下段局部膨出是诊断胎盘植入的有价值征象。但部分学者对此持反对意见,他们认为正常妊娠子宫也可以出现局部膨出,子宫局部膨出有如下两种征象:(1)子宫轮廓大范围膨出导致正常倒梨形的形态消失,这个征象也可以见于正常妊娠子宫;(2)局部的、小部分胎盘膨突到子宫肌壁。研究表明,后者对胎盘植入更有预测价值<sup>[23]</sup>。

**6.4 宫外胎盘延伸** 盆腔脏器的浸润和膀胱隆起是胎盘宫外浸润的征象,且一旦出现对胎盘宫外浸润的诊断具有较高的特异性。MRI 较超声在显示胎盘宫外浸润(如宫旁浸润)方面有明显的优势<sup>[24]</sup>。

**6.5 子宫肌层变薄及内肌层的消失** 胎盘植入时子宫的三层结构可能部分或完全消失。然而,正常胎盘这三层结构也可能消失,在晚孕期,子宫肌壁变得非常菲薄,经常显示不清<sup>[12]</sup>。因而,提倡在中孕或晚孕早期进行 MRI 成像。单纯看到子宫肌壁变薄,可能会产生假阳性。即使检查足够完善的情况下,胎盘/子宫肌壁间连接也有可能显示不清,尤其是在有剖宫产病史的患者。当观察到子宫肌壁变薄时,欲诊断胎盘植入需结合其他影像征象<sup>[21,25]</sup>。

## 7 小 结

磁共振作为超声的补充及更高级检查手段在胎盘植入的诊断中具有重要的意义。目前,区分胎盘粘连和胎盘植入,以及区分胎盘植入和未累及周围结构的胎盘穿透仍十分困难。任何怀疑胎盘植入的征象均应在两个平面进行确认。由于子宫的正常曲率,当只在一个平面观察到征象可能会导致假阳性。胎盘植入的诊断,磁共振征象的识别应当与超声表现结合起来,最可靠的征象为胎盘内低信号带和局部膨突。

## 参 考 文 献

- [1] Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. abnormal placentation; twenty-year analysis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 192(5):1458-1461.
- [2] Sekiguchi A, Nakai A, Kawabata I, et al. Type and location of placenta previa affect preterm delivery risk related to antepartum hemorrhage [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(12):1683-1688.
- [3] Mar WY. Ultrasound imaging of placenta accreta with Mr correlation [J]. *Ultrasound Q*, 2015, 31(1):23-33.
- [4] Algebally AM, Yousef RR, Badr SS, et al. The value of ultrasound and magnetic resonance imaging in diagnostics and prediction of morbidity in cases of placenta previa

- with abnormal placentation [J]. *Pol J Radiol*, 2014, 79(12):409-416.
- [5] Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries [J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 107(6):1226-1232.
- [6] Cheng KK, Lee MM. Rising incidence of morbidly adherent placenta and its association with previous caesarean section; a 15-year analysis in a tertiary hospital in Hong Kong [J]. *Hong Kong Med J*, 2015, 21(6):511-517.
- [7] Silver RM, Barbour KD. Placenta accreta spectrum; accreta, increta, and percreta [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2015, 42(2):381-402.
- [8] Srisajjakul S, Prapaisilp P, Bangchokdee S. MRI of placental adhesive disorder [J]. *Br J Radiol*, 2014, 87(1042):20140294.
- [9] Masselli GE. Magnetic resonance imaging in the evaluation of placental adhesive disorders; correlation with color Doppler ultrasound [J]. *Eur Radiol*, 2008, 18(6):1292-1299.
- [10] Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, et al. The management and outcomes of placenta accreta, increta, and percreta in the UK: a population-based descriptive study [J]. *BJOG*, 2014, 121(1):62-70.
- [11] Lim PM. Utility of ultrasound and MRI in prenatal diagnosis of placenta accreta; a pilot study [J]. *Am J Roentgenol*, 2011, 197(6):1506-1513.
- [12] Masselli G, Gualdi G. Mr imaging of the placenta; what a radiologist should know [J]. *Abdom Imaging*, 2013, 38(3):573-587.
- [13] Bonnie KD, Victoria B, Lan T, et al. Prenatal diagnosis of placenta accreta; sonography or magnetic resonance imaging [J]. *J Ultrasound Med*, 2008, 27(9):1275-1281.
- [14] Riteau AG. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accrete [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e94866.
- [15] Binoj V, Navdeep S, Regi A, et al. Magnetic resonance imaging of placenta accrete [J]. *Indian J Radiol Imaging*, 2013, 23(4):379-385.
- [16] Elhawary TM, Dabees NL, Youssef MA. Diagnostic value of ultrasonography and magnetic resonance imaging in pregnant women at risk for placenta accreta [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013, 26(14):1443-1449.
- [17] Expert PA. ACR guidance document on Mr safe practices; 2013 [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2013, 37(3):501-530.
- [18] Katzberg RW, Mcgahan JP. Science to practice; Will Gadolinium-enhanced Mr imaging be useful in assessment of at-risk pregnancies [J]. *Radiology*, 2011, 258(2):325-326.
- [19] Rahaim NS, Whitby EH. The MRI features of placental adhesion disorder and their diagnostic significance; systematic review [J]. *Clin Radiol*, 2015, 70(9):917-925.
- [20] Allen BC, Leyendecker JR. placental evaluation with magnetic resonance [J]. *Radiol Clin North Am*, 2013, 51(6):955-966.
- [21] Alamo LJ. Detection of suspected placental invasion by MRI; do the results depend on observer'experience [J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(2):e51-57.
- [22] Lax AK. The value of specific MRI features in the evalua-

tion of suspected placental invasion[J]. *Mang Reson Imaging*, 2007, 25(1): 87-93.

[23] Leyendecker JK. MRI of pregnancy-related issues: abnormal placentation[J]. *Am J Roent*, 2012, 198(2): 311-320.

[24] Meng X, Xie L, Song W. Comparing the diagnostic value of ultrasound and magnetic resonance imaging for placenta accreta: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ul-*

*trasound Med Biol*, 2013, 39(11): 1958-1965.

[25] Bour LS. Suspected invasive placenta: evaluation with magnetic resonance imaging[J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(12): 3150-3160.

(收稿日期: 2016-07-23 修回日期: 2016-11-20)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.02.043

## 青蒿琥酯抗肝纤维化作用机制的研究进展

钱 鹏<sup>1</sup>综述, 陈剑群<sup>2△</sup>审校

(1. 徐州医科大学研究生学院, 江苏徐州 221002; 2. 徐州医科大学附属医院消化内科, 江苏徐州 221002)

[关键词] 肝细胞; 青蒿琥酯; 肝纤维化; 作用机制

[中图分类号] R575.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)02-0269-03

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是各种慢性肝病造成肝组织损伤, 瘢痕组织形成, 导致肝实质内纤维组织过度沉积, 正常肝小叶的结构和功能被破坏的过程。如果这种损伤修复过程持续存在, 瘢痕组织增生、包裹新生的肝实质细胞, 在组织学上形成假小叶, 则肝脏进入 HF 的晚期阶段即形成肝硬化<sup>[1]</sup>。

目前研究表明, HF 发生的相关机制是: 致肝病因子造成肝细胞损伤, 激活肝巨噬细胞(kupffer cell, KC)、肝窦内皮细胞及损伤的肝细胞等释放多种细胞因子和化学介质共同作用于肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC), 使处于静息状态的 HSC 激活并转化为肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB)。激活的 HSC 通过自分泌和旁分泌, 促进 HSC 增殖并分泌大量的细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)在肝脏内沉积, 最终导致 HF 的形成<sup>[2]</sup>。

青蒿琥酯(artesunate, ART), 化学名为二氢青蒿素-1, 2- $\alpha$  琥珀酸单酯, 分子量 384, 是中草药提取物青蒿素的衍生物之一。ART 具有抗疟疾、免疫调节、抗病毒及抗肿瘤等多方面药理作用, 且不良反应较少。近年来, ART 的抗纤维化作用逐渐受到重视, 其对于 HF、肺纤维化的逆转均有较好的效果<sup>[3]</sup>。本文现就 ART 抗 HF 的作用及其机制作如下综述。

### 1 抗氧化应激反应

诸多肝损伤因素在 HF 的致病过程中均不同程度的伴有氧化应激(oxidative stress, OS)。肝炎病毒、酒精等肝细胞损伤因素长期作用于肝细胞, 肝脏内活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生过多, 超出了体内抗氧化物的清除能力时, 就会导致 OS, 引起肝脏细胞损伤, 释放大量的氧自由基, 进而引发炎症因子和细胞因子的释放, 激活 HSC 促进 HF 形成。由此可见, OS 在肝病的发病及发展中具有重要作用。陈晶等<sup>[4]</sup>采用高脂饲料建立大鼠非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)模型, 以 ART 进行干预, 结果显示 ART 能呈剂量依耐性的增加机体内超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽-过氧化物酶(GSH-Px)的含量, 清除过量丙二醛(MDA), 增强机体抗氧化能力, 抑制 OS, 从而保护肝脏的结构与功能。

正常情况下, 细胞质内  $Ca^{2+}$  浓度维持在稳定的水平。当机体受到相关致病因素刺激时, 细胞质内  $Ca^{2+}$  浓度会显著升高, 使细胞内的氧化磷酸化脱偶联, ATP 生成减少, 改变细胞膜的通透性, 使黄嘌呤还原酶变为氧化酶, 出现 OS。同时  $Ca^{2+}$  作为第二信使, 浓度升高会启动基因转录, 促使细胞分泌

大量的炎症因子, 加重机体的损伤。刘金元等<sup>[5]</sup>对四氯化碳建立的小鼠 HF 模型研究发现, ART 处理组较之模型组在降低细胞质中  $Ca^{2+}$  浓度的同时改善了小鼠 HF 症状, 提示 ART 亦可通过调节细胞内外钙离子的分布, 阻止因钙离子失衡所造成的 OS 对肝细胞的损伤。

### 2 抑制致炎因子

HSC 活化过程大致可分为早期启动、晚期持续两个阶段<sup>[6]</sup>。当肝脏受到损伤因子刺激时, 肝细胞、肝窦内皮细胞、Kupffer 细胞、血小板等 HSC 的邻近细胞可分泌多种细胞因子, 如: 转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、血小板衍生因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)等。这些细胞因子作用于 HSC, 使其转变为具有自身增殖能力的 MFB, 完成 HSC 的早期活化。活化的 HSC 产生大量细胞因子可与激活的 HSC 形成正反馈, 即使去除原发损伤因素, HSC 的活化也可得到持续。此时, HSC 活化即进入晚期持续阶段。可见, 消除炎症、减少细胞因子的释放, 是抑制胶原合成, 抗 HF 的一条重要途径。张晓勇等<sup>[7]</sup>研究表明, ART 可通过调控 Kupffer 细胞分泌 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta_1$  和 IL-6 等致 HF 相关细胞因子而抑制 HSC 的活化, 从而起到抗 HF 的作用。丁体龙等<sup>[8]</sup>从改善肝脏微环境的角度探讨骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)联合 ART 对 HF 的影响, 实验结果显示, 二者联合应用表现出了较好的协同作用, 提示 ART 可通过改善肝脏微环境而促进 BMSCs 向肝细胞分化。

### 3 对相关信号通路的影响

HSC 的增殖和活化受到多种细胞因子及细胞内多种信号传导通路网络的调控。目前相关研究有 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路、PDGF 信号通路、脂多糖/Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)4 信号传导通路等。

**3.1 对 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路的影响** TGF- $\beta$ /Smad 信号传导在 HSC 活化过程中发挥重要作用<sup>[9]</sup>。当肝脏受到损伤因子刺激时, TGF- $\beta_1$  与 HSC 表面受体 TGF- $\beta$ -R 结合, 将信号转入细胞核内, 启动 HSC 活化<sup>[10]</sup>。大量的实验数据证实, 阻断 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路可以显著减轻肝脏纤维化的发展<sup>[11]</sup>。来丽娜等<sup>[12]</sup>制备大鼠免疫性 HF 模型, 以 ART 干预, 发现处理组 TGF- $\beta_1$  mRNA 的表达下降, 而反映 HSC 活化标志的  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)表达上升。此外本实验在体外用