

磁共振成像在急性 CO 中毒迟发性脑损伤诊断中的应用

温 韬¹, 赵金垣¹, 韩鸿宾²

(1. 北京大学第三医院职业病研究中心, 北京 100083; 2. 北京大学第三医院放射科, 北京 100083)

摘要: 目的 观察急性 CO 中毒家兔模型的脑部影像学变化规律, 探讨 CO 中毒迟发性脑损伤的可能机制。方法 通过腹腔注射 CO 制备急性 CO 中毒动物模型, 采用磁共振成像 (MRI) 技术动态观察 21 d 内染毒家兔的脑部损伤情况。结果 家兔染毒后 1 h 内 MRI 上即出现异常信号, 以扩散成像 (DWI) 最为明显。随着中毒恢复, MRI 上异常信号亦逐渐消失, 但少数动物脑部仍可持续观察到有异常信号存在; 部分家兔在经历一段时间无明显异常期后, 于染毒后 10~14 d 在 DWI 上重新观察到异常信号出现。结论 用磁共振成像法首次验证了 CO 染毒家兔中出现迟发性脑损伤, 从而为迟发性脑损伤动物模型的成功提供了可靠依据, 且有助于进一步阐明其发病机制。

关键词: 磁共振成像; 扩散成像; 迟发性脑病; 一氧化碳中毒

中图分类号: R595.1; R445.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2003)03-0133-04

Application of MRI in the diagnosis of delayed encephalopathy after acute CO poisoning

WEN Tao¹, ZHAO Jin-yuan¹, HAN Hong-bin²

(1. Research Center of Occupational Medicine, the Third Hospital of Peking University, Beijing 100083, China; 2. Department of Radiology, the Third Hospital of Peking University, Beijing 100083, China)

Abstract: **Objective** To observe the dynamic changes in rabbit brain images following CO exposure in order to analyze the possible mechanisms of delayed neuropsychological sequelae after CO poisoning. **Method** First we established an animal model of delayed neuropsychological sequelae after CO poisoning by injecting high-dose CO into rabbit intra-peritoneally at intervals. Then we conducted a successive MRI examination (for 21 day period) to assess the harmful effects of CO on the rabbit brain and whether delayed brain injury occurred. **Result** Abnormal high signals were found in CO-treated rabbit brain immediately after CO ip, especially on DWI they seemed more obvious. These signals could disappear gradually when animals got their recovery, but in several rabbits abnormal signals were found to present for a long period. Importantly, some animals were detected to have abnormal signals again at 10 and 14 day following a period of normal state after CO poisoning. **Conclusion** It is the first time that the occurrence of delayed brain injury was confirmed in CO-treated rabbits by applying MRI to the diagnosis of delayed neuropsychological sequelae after CO poisoning, which provided strong evidence to ensure a successful animal model of delayed neuropsychological sequelae after CO poisoning and also helped clarify its mechanisms.

Key words: Magnetic resonance imaging (MRI); Diffusion-weighted imaging (DWI); Delayed neuropsychological sequelae (DNS); CO poisoning

急性 CO 中毒可导致神经系统严重损伤, 并能在患者恢复之后继发性引起中毒迟发性脑病 (Delayed neuropsychological sequelae after CO poisoning, DNS) 等严重后遗症, 其发病机制迄今尚未阐明, 因而给临床诊治和预防带来巨大困难^[1]。磁共振成像 (MRI) 是一种医学影像学新技术, 临床应用证实, MRI 有着 CT 和其他影像学手段所无法比拟的优势, 在脑血管病的诊断、定位方面优越性尤显突出。其中磁共振扩散成像 (DWI) 是新近发展的在活体上进行水分子扩

散测量与成像的一种新技术, 可以在更微观水平反映细胞组织的几何结构变化, 其在临床上超早期定性、定位脑缺血的价值已逐渐得到公认, 并有助于鉴别不同原因的脑损伤^[2]。本研究在建立急性 CO 中毒模型的基础上, 拟采用 MRI 这一高新诊断技术, 连续动态观察实验动物脑部影像学变化规律, 以验证 CO 中毒迟发性脑损伤模型并进而探讨 DNS 确切的发生机制。

1 材料和方法

1.1 动物及其中毒模型制备

20 只普通级健康、雄性北京大耳白兔, 体质量 2.0~2.5 kg (北京大学医学部动物中心提供)。动物检查无异常后, 经腹腔注射纯品 CO 气体 (体积分数 99.95%, 由北京燕山石化气体有限公司提供), 首次

收稿日期: 2003-02-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30070651)

作者简介: 温韬 (1975-), 男, 安徽合肥人, 硕士, 现工作单位为北京佑安医院肝炎研究所。

剂量 200 ml/kg, 后按 6 h 间隔追加注射 3 次 (100 ml/kg), 以染毒家兔血 HbCO 水平为指标判断中毒程度, 并观察其症状及体征。CO 染毒前家兔为自身对照。

1.2 磁共振成像 (MRI) 观察

实验动物按染毒前、CO 染毒后即刻 (末次注射 CO 后 1 h 内)、染毒后 1 d、3 d、7 d、14 d 和 21 d 7 个时间点连续进行 MRI 检查。方法: 家兔经耳缘静脉注射质量分数 20% 氨基甲酸乙酯 (5 ml/kg) 麻醉, 固定后行脑部磁共振检查 (西门子 Vision 1.5 T 超导型 MR 设备)。所有动物分别行冠状位扫描, 层厚 3 mm, 以视交叉为中心。磁共振成像检查的顺序如下: 扩散成像 (DWI): TR 0.8 ms, TE 123 ms; 矩阵 128×128, 像素大小为 0.90 mm×0.90 mm, 采集次数为 1, 共进行 3 次; T₂ 加权成像 (T₂WI): 采用 TSE 序列, TR 2 500 ms, TE 99 ms, 矩阵 176×512, 像素大小为 0.65 mm×0.45 mm; T₁ 加权成像 (T₁WI): 采用 SE 序列, TR 564 ms, TE 15 ms, 矩阵 128×256, 像素大小为 0.90 mm×0.90 mm。

2 实验结果

2.1 对照组

所有实验动物 CO 染毒前在 DWI、T₁WI 与 T₂WI 上均未见异常 (见封三图 1、图 2)。

2.2 实验动物组

2.2.1 DWI 的表现 实验动物 CO 染毒后即刻观察, 在 DWI 上所有家兔脑部中均出现异常高信号, 主要位于基底神经节和皮层区 (见封三图 3); 异常信号可持续 1~3 d, 其强度即像素的亮度随着中毒恢复逐渐下降, 3 d 后观察多数动物已无明显异常或只有可疑信号存在 (见封三图 4~6)。有部分家兔 (5 只) 在一段时间观察无明显异常后, 于 10~14 d 时再次出现了 DWI 上的高异常信号, 并持续至 21 d (见封三图 7、图 8)。

2.2.2 常规 T₁WI、T₂WI 的表现 实验动物染毒后即刻观察, 亦可在 T₁WI、T₂WI 上见到异常信号出现, 与扩散像相比, 部位亦以基底神经节等区为主, 但信号强度不高, 且部分动物异常信号观察不明显 (见封三图 9、图 10)。1~3 d 时, 多数动物在 T₁WI、T₂WI 上观察到有异常改变, 但后期 (7~21 d) 异常信号消失。少数家兔 (3 只) 在染毒后 21 d 仍持续见有异常变化, 如脑室间隙增大、脑萎缩等 (见封三图 11、图 12)。此外, 在 DWI 上出现的后发性异常改变的家兔多伴有 T₁WI、T₂WI 上的异常表现。

2.2.3 脑损伤类型 根据 MRI 观察结果可将 CO 中

毒致家兔脑损伤分为 3 种类型, 即 CO 中毒急性脑损伤型 (I 型, $n=12$, 急性 CO 中毒后即出现异常, 后期则无明显异常信号)、中毒持续损伤型 (II 型, $n=3$, 表现为 21 d 内 MRI 上持续存在异常信号) 及迟发性损伤型 (III 型, $n=5$, 表现为在经历一段时间无明显异常信号的间歇期后, 于 14~21 d 再次发现异常信号), 后者可能为 CO 中毒迟发性脑病的特殊病理学改变, 见表 1。

表 1 不同时间 CO 染毒家兔的脑部 MRI 变化观察结果

类型	部位	即刻	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d
I 型	皮 层	+	+	—	—	—	—
	基底节	++	+	±	—	—	—
II 型	皮 层	+	+	±	±	±	±
	基底节	++	+	+	+	+	+
III 型	皮 层	+	+	±	—	—	+
	基底节	++	+	+	—	±	+

注: — 无异常信号, ± 可疑异常信号, + 有异常信号, ++ 异常高信号。

3 讨论

磁共振成像是一种有效而用途广泛的影像学诊断技术, 具有无创伤性、无射线辐射危害, 软组织对比分辨率高等优点, 在神经系统诊断中有着突出的优势。在 MRI 中, 图像的信号强度即像素的亮度主要取决于氢质子密度、T₁ 与 T₂ 弛豫时间以及液体的流动等, 当组织发生病理改变时, 病变部位的水含量即发生变化, 从而影响 T₁ 与 T₂ 弛豫时间, 并在 MRI 上显示出相应的异常信号^[3]。

常见的 MRI 有 T₁ 加权成像 (T₁WI) 和 T₂ 加权成像 (T₂WI) 等, 前者是以短重复时间 (TR) 和短回波延迟时间 (TE) 产生的, 后者是由长 TR 和长 TE 产生的。磁共振扩散成像 (DWI) 则是新近发展的一种成像技术, 是用磁共振技术在活体上进行水分子扩散与成像的一种方法。由于水分子扩散运动速率与状态反映的微米数量级的运动变化, 与人体组织中细胞的大小处于同一数量级, 因此扩散成像可使 MRI 对人体的研究深入到了更微观的水平, 能反映人体组织的微观几何结构, 以及细胞内外水分子的转移与跨膜运动、温度等变化^[2,4]。扩散成像技术应用于临床后, 方法渐趋完善, 临床应用也更加广泛, 以脑缺血、脑梗塞的研究最为深入。这除了由于早期诊断对脑缺血具有重要的临床价值外, 还与脑组织的生理特性有关, 因为脑组织相对固定, 不会因呼吸、心脏搏动而引起扩散增加; 在 DWI 上出现异常高信号, 一

般可说明该部位有水分子扩散异常, 其机制则可能与微循环障碍、细胞内水肿等有关。

研究表明, MRI 尤其是 DWI 在超早期脑缺血定性、定位诊断中具有重要的临床应用价值。如 DWI 能够在大脑动脉阻塞后立即显示缺血区, 而常规 T_1WI 、 T_2WI 则须经历一段时间后才能观察到病灶出现^[4,5]; 有学者用结扎大脑中动脉的动物模型验证 DWI 在早期诊断脑缺血中的作用, 发现扩散加权像在脑血流下降时信号强度呈比例性增强, 与 ATP 耗尽及细胞外钾离子升高在时间上是一致的, 提示扩散加权像对脑组织能量衰竭的阈值十分敏感^[5]。脑缺血早期阶段, 常规 T_1WI 、 T_2WI 尚难发现病变部位时, DWI 已可迅速显示异常信号区, 并可判断可逆与不可逆脑损害区。

急性 CO 中毒迟发性脑病是急性 CO 中毒后最严重的并发症之一, 患者中约有 10% ~ 30% 在经历一段时间“假愈期”后再次出现神经精神症状, 且在伴有高龄、心脑血管疾患史、激动易怒等高危因素的患者中最为多见。由于本病的发病机制尚未阐明, 因而临床上难以对其进行有效防治, 成为困扰医学界多年的棘手难题之一^[1]。本研究在采用新的染毒方法建立 CO 中毒动物模型的基础上, 应用 MRI 技术动态观察染毒动物脑部影像学变化, 进而分析脑病的可能发生机制, 此在国内外均属首次。研究结果显示, 家兔 CO 染毒后即刻, 所有动物在 DWI 上均可见高异常信号, T_1WI 、 T_2WI 上亦见部分动物出现异常, 但信号强度不高; 1 ~ 3 d 时多数动物在 DWI、 T_1WI 和 T_2WI 上都可见有异常信号, 部位基本一致。上述结果表明, DWI 确能超早期发现脑组织损伤, 在常规 T_1WI 、 T_2WI 无异常发现时, 就能定位病变部位并判断损伤程度, 此可能与急性 CO 中毒所致细胞毒性水肿有关^[5], 亦即急性 CO 中毒可造成组织缺氧、细胞膜钠-钾离子泵功能障碍, 从而使 Na^+ 及水在细胞内潴留, 引起细胞原性水肿, 造成水分子扩散受限, 在 DWI 上出现相应异常信号。常规 T_1WI 和 T_2WI 在这个阶段观察无明显异常, 说明脑组织总水含量增加并不明显, 提示扩散异常可能是由于细胞内外水的分配比例变化所致。由于缺氧亦可引起兴奋性氨基酸大量释放及氧自由基生成, 损伤血管内皮, 破坏血脑屏障, 形成血管原性水肿, 使颅内压升高, 脑灌注压降低, 引起组织总水含量变化, 因而在 T_1WI 、 T_2WI 上可观察到一定异常信号^[6,7]。由于扩散加权像对早期血脑屏障破坏与血管原性水肿的出现与加重变化不敏感, 因

而早期观察仅见部分动物在 DWI、 T_1WI 和 T_2WI 上出现异常信号, 提示中毒 1 ~ 3 d 内两类脑水肿可能同时并存, 或伴有不同程度的细胞膜破坏、组织坏死等。细胞毒性水肿可累及大脑灰质白质, 这可能是急性期皮层区可见到高异常信号的原因。由于细胞内水肿是一种可逆过程, 随着缺血组织血液供应的改善, 细胞功能逐渐恢复, DWI 的异常信号也相应减弱。如此时 T_1WI 、 T_2WI 上仍有异常发现, 则提示可能伴有组织原性损伤存在。上述情况提示, CO 中毒后不同时期 DWI、 T_1WI 和 T_2WI 异常信号的发生机制并不完全相同, 这一原理可用于鉴别不同原因所致的脑损伤, 并可确定病变数和大小, 对深入探讨 CO 中毒迟发性脑病将有非常重要的参考意义。

借助于 MRI 技术, 本研究首次证实在急性 CO 中毒家兔中出现迟发性脑损伤, 由实验结果可知, 部分家兔 (5 只) 于急性期后, 经历一段时间 (7 ~ 10 d) 的无明显异常信号的间歇期, 在 10 ~ 14 d 再次出现 DWI 和 T_1WI 、 T_2WI 上的高异常信号, 部位仍以基底神经节区等多见, 并持续存在至 21 d 以后。这一观察结果与急性 CO 中毒迟发性脑病的临床特点极为接近, 亦从另一角度肯定了 DNS 动物模型的成功。研究结果表明, 通过腹腔注射 CO 制备家兔 DNS 模型, 可造成急性 CO 中毒及中毒性脑损伤, 并可诱发部分动物产生迟发性神经损伤, 但其概率约占 25%。这一结果还提示, 中毒程度增加可明显提高 DNS 发生的机率, 但显然还有其他机制参与了 DNS 的发病, 并可能是 DNS 具有一定发病率 (10% ~ 30%) 的原因之一。关于染毒家兔在 MRI 上出现迟发性异常信号的机制尚不明确, 但 DWI 高信号提示该部位有水分子扩散异常, 前已述及, 水分子扩散异常的机制可能与细胞原性水肿、微循环障碍有关, 由于中毒后期 CO 早已从体内排出, 缺氧亦得到改善, 用细胞毒性水肿已很难解释后期 DWI 上出现异常的确切机制, 提示继发性微循环障碍可能是导致 DWI 异常的原因之一。结合 DNS 的高危因素推测^[8,9], 在急性 CO 中毒后期脑内神经组织损伤尚未恢复正常时, 如有影响脑循环功能的因素 (既往心脑血管病史、高龄等) 存在, 极有可能在原有损伤的基础上诱发新的病变, 而这种继发性损伤所需的时间可能即为临床上 DNS 常见的“假愈期”。由此可见, 研究 DNS 的发病机制固然要以急性 CO 中毒性脑损伤病变为着眼点, 同时也应结合 DNS 的病程特点 (假愈期), 更多地从脑解剖、脑循环等角度广泛探讨其可能的发生机制。

研究中同时观察到部分动物出现持续性异常信号,以 T_1WI 、 T_2WI 上信号较为明显,而DWI在后期则无明显异常信号,提示CO中毒已造成部分神经组织永久性损伤,结合CO中毒病人病理上常有苍白球软化、坏死及脑萎缩等,可推断局部脑组织在中毒后发生变性坏死,对组织总含水量变化有影响,从而在 T_1WI 、 T_2WI 上出现持续异常,如基底节变性在 T_2WI 上呈高信号等,但因细胞内外水的比例可无明显改变,故DWI上无异常表现。

综上所述,MRI技术在急性CO中毒迟发性脑损伤中有着极重要的临床应用价值。本研究应用MRI进行连续动态观察,首次验证了CO染毒家兔中出现迟发性脑损伤,从而成功建立了急性CO中毒迟发性脑损伤动物模型。另一方面,通过分析扩散成像的原理和异常信号的特点,并结合DNS的高危因素,提出了脑循环障碍在迟发性脑病发病中的可能作用,对进一步阐明DNS确切发病机制提供了新的方法和思路,也为今后的研究开拓了新的视角和方向。

参考文献:

- [1] Raub JA, Mathieu NF, Hampson NB, et al. Carbon monoxide poisoning—a public health perspective [J]. *Toxicology*, 2000, 145(1): 1-14.
- [2] 谢敬霞, 韩鸿宾. 磁共振扩散成像的生物物理学机制和临床应用价值 [J]. *中华放射学杂志*, 1999, 33 (10): 653-654.
- [3] 隋邦森. 神经系统磁共振诊断学 [M]. 宇航出版社, 1990.
- [4] 韩鸿宾, 谢敬霞. MR扩散成像在脑梗死早期诊断中的应用 [J]. *中华放射学杂志*, 1998, 32 (6): 384-386.
- [5] 韩鸿宾, 谢敬霞. 兔大脑中动脉阻塞模型局灶性脑缺血超早期水分子扩散异常的病理基础研究 [J]. *中华放射学杂志*, 1999, 33 (10): 655-660.
- [6] Miró ò, Casademont J, Barrientos A, et al. Mitochondrial cytochrome c oxidase inhibition during acute carbon monoxide poisoning [J]. *Pharmacology & Toxicology*, 1998, 82: 199-202.
- [7] Thom SR. Dehydrogenase conversion to oxidase and lipid peroxidation in brain after carbon monoxide poisoning [J]. *J Appl Physiol*, 1992, 73: 1584.
- [8] 王忱, 王娟, 邵丽春, 等. 急性一氧化碳中毒迟发脑病发病相关因素分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2000, 21 (3): 21-24.
- [9] Turner M, Hamilton Farrell M R, Clark R J. Carbon monoxide poisoning: an update [J]. *J Accid Emerg Med*, 1999, 16: 92-96.

短篇报道。

常熟市小化工企业职业卫生监督工作探讨

陆永振

(常熟市卫生监督所, 江苏 常熟 215500)

常熟市作为长江三角洲地区的县级市, 乡镇企业、个体私营企业、三资企业发展比较快。但随着企业的发展, 职业卫生问题日益突出, 尤其是全市小化工企业如雨后春笋般不断涌出, 据统计, 我市有各类化工企业 352 家, 职工达 15 600 余人。近几年来, 各类急性职业中毒频繁发生。因此, 小化工企业已成为本市职业病防治工作的重中之重, 必须加强监督管理。

1 小化工企业职业卫生现状

我市小化工企业数量多、分布广, 几乎每个乡镇均有, 主要职业危害为有机溶剂(苯、二甲苯、四氯化碳等)、刺激性气体(氯气、氨气等)。1999~2001年, 全市小化工企业发生职业性中毒 6 起, 中毒人数达 20 人, 死亡 4 人。分析这类企业存在的主要问题有以下几方面。

1.1 部分企业领导职业卫生意识淡薄。企业转制, 相应的职业卫生安全机构不落实, 有的企业甚至撤消职业卫生安全监管机构。

1.2 不严格执行国家规定的“三同时”制度, 基础管理薄弱, 有 2 家企业增加生产新项目, 因未执行“三同时”, 开工不到半年就出现急性中毒事故。

1.3 职工技术素质差, 盲目蛮干情况严重。从全市小化工企

业情况看, 75%的职工文化程度在小学以下, 甚至部分为文盲。

1.4 设备陈旧, 缺少投入。由于小化工企业生产上急功近利, 没有考虑长远发展, 因此缺乏必要的投入, 无定期的设备检修制度, 致使企业事故隐患较多。

2 对策

2.1 加强对企业负责人的培训, 提高他们的职业卫生意识。从去年开始, 通过多种渠道、多种形式开展职业卫生知识和法律法规的培训。

2.2 建立健全职业卫生管理机构。明确有专职或兼职的职业卫生管理人员, 建立职业卫生管理制度、职业卫生档案、职工健康档案、个体劳保用品的定期发放制度、应急预案措施。

2.3 使用和引进新化学品, 必须具备毒性鉴定资料。

2.4 要严格预防控制新建项目职业病危害, 有计划、分期分批治理现有职业危害。今年内重点对使用苯及苯系物的小化工企业进行专项治理。

2.5 以贯彻《职业病防治法》为契机, 加强监督检查力度, 对职业危害严重而无治理能力的企业, 坚决实行关停。去年, 针对 12 家小化工企业在下达责令改正通知期限后仍无力改正的情况下, 予以关闭, 从而增加了威慑力。今年, 对检查后仍无力改正的企业, 提请市政府予以关闭。

职业卫生监督工作是一项系统工程, 它需要安全生产监督、计划发展委员会、劳动保障、工商、环保、工会以及各行业主管部门的配合, 充分发挥各方面的作用, 力争通过 3~5 年的工作, 使我市小化工企业得到规范、健康发展, 确保职工的身体健

磁共振成像在急性 CO 中毒迟发性脑损伤诊断中的应用

(正文见第 133 ~ 136 页)



图 1 家兔染毒前脑区扩散加权像(DWI)表现



图 2 家兔染毒前脑区 T₁ 加权像 (T₁WI) 表现



图 3 家兔染毒后即刻(1 h 内) DWI 表现, 两侧皮层和基底节区可见明显异常信号



图 4 家兔染毒 1 d DWI 表现, 信号强度减弱, 右侧皮层区有异常信号



图 5 家兔染毒后 3 d DWI 上表现, 右侧皮层区有可疑信号



图 6 家兔染毒后 5 d DWI 表现, 观察已无明显异常



图 7 家兔染毒后 10 d DWI 表现, 可见到皮层和基底神经节区有异常信号, 而此前观察无明显异常



图 8 家兔染毒后 14 d DWI 表现, 该动物 5 ~ 10 d 时观察未见明显异常, 提示出现继发性病变

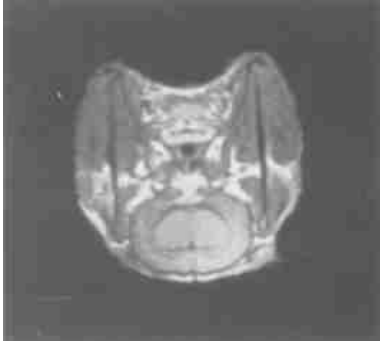


图 9 家兔染毒后即刻(1 h 内) T₁WI 上表现

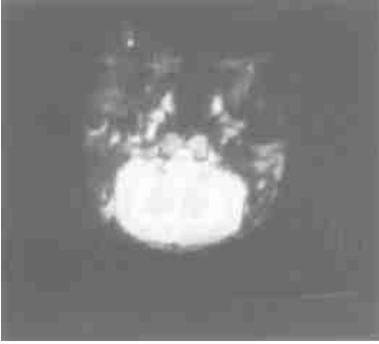


图 10 家兔染毒后即刻(1 h 内) T₁WI 上表现



图 11 家兔染毒后 14 d T₁WI 上表现



图 12 家兔染毒后 21 d T₂WI 上表现