

crown system and metal ceramic crown system[J]. J Indian Prosthodont Soc, 2013, 13(3): 247-253.

[10] Pasqui D, Torricelli P, Cagna M, et al. Carboxymethyl cellulose-hydroxyapatite hybrid hydrogel as a composite material for bone tissue engineering applications[J]. J Biomed Mater Res A, 2013, 101(10): 2778-2787.

• 临床探讨 •

(收稿日期: 2016-03-30 修回日期: 2016-06-11)

MTX 急性脑患儿 MRI 检查价值及病灶位置、信号特征和随访变化分析

肖 华¹, 刘 畅²

(1. 重庆市东南医院放射科 401336; 2. 四川大学华西医院 MRI 室, 成都 610041)

摘 要:目的 探讨甲氨蝶呤(MTX)诱发儿童急性脑病的临床表现、MRI 图像特点以及随访变化。方法 对临床确诊为 MTX 急性脑病的 9 例患儿的临床与 MRI 图像资料进行回顾性分析, 重点针对患儿的病灶位置、信号特征及随访资料进行总结分析。结果 9 例患儿中, 全身抽搐 3 例, 其中 1 例伴有左侧面瘫; 言语障碍 4 例, 其中 2 例伴有右侧偏瘫, 1 例伴有右侧面瘫, 1 例伴有左侧面瘫; 左侧肢体无力 1 例; 左侧偏瘫 1 例。多数患儿的磁共振弥散加权成像(DWI)表现为深部白质弥散受限, 以半卵圆中心、放射冠区为主。结论 MTX 所诱发急性脑病以中风样综合征为典型临床表现, 且深部白质非对称性 DWI 异常信号为其特征性 MRI 改变。

关键词:甲氨蝶呤; 白血病; 脑病; 磁共振成像; 儿童

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2016. 15. 051 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)15-2199-03

急性淋巴细胞白血病(ALL)是儿童最为常见的恶性肿瘤, 约占急性白血病的 70%~80%, 而甲氨蝶呤(MTX)作为儿童 ALL 联合化疗方案中的重要组成部分, 是髓外白血病预防、治疗的一种重要手段, 并且使 ALL 患儿的长期存活率得到明显提高^[1]。MTX 能够透过血脑屏障(BBB), 其通过静脉或鞘注给药可对中枢神经系统的白血病细胞进行清除, 是化疗方案的重要组成部分, 但是其导致的不良反应也受到广泛关注^[2]。其中, MTX 所致不良反应包括骨髓抑制、皮肤黏膜损坏、肾功能以及神经系统损害等^[3]。MTX 诱发的急性脑病发生于应用 MTX 后 2 周内, 常表现为头痛、恶心、呕吐、疲乏、视物模糊、精神状态改变、失语以及偏瘫等诸多症状, 该病在使用大剂量 MTX(HD-MTX)或进行鞘注后发生率为 0.8%~8.0%, 多数患者并不出现持续性神经系统损害, 但仍会有 10%~56% 的患者再次应用 MTX 后造成脑病复发^[4-5]。本研究通过对华西妇产生儿院和重庆市东南医院诊治的 9 例 MTX 诱发急性脑患儿的临床及 MRI 影像资料进行回顾性分析, 总结其临床及影像学特征, 旨在增强认识, 进一步提升对该病的诊断水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2005 年 1 月至 2014 年 1 月 2 所医院收治的 471 例 ALL 患儿作为研究对象, 并随访至 2015 年 6 月, 其中有 9 例被确诊为 MTX 诱发的急性脑病, 男 7 例、女 2 例, 年龄 7~14 岁。7 例患儿为 Common B 型, 占 77.78%; 2 例患儿为 T 型, 占 22.22%。根据该院白血病治疗方案进行危险分级及化疗, 9 例患儿经诱导化疗均完全缓解。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准: 符合 MTX 诱导急性脑病诊断标准, 为接受 MTX 治疗后 2 周内出现神经系统症状和体征^[6]; 患儿无心、脑、肾等重要脏器疾病史; 化疗前, 行常规 MRI 检查, 提示未见脑实质明显异常。排除标准: 患儿曾接受过放、化疗; 患有颅内浸润、感染以及出血等其他疾病。

1.3 方法

1.3.1 MTX 使用 (1) 预防髓外白血病治疗: HD-MTX 2

g/m² 或 5 g/m², 每 2 周 1 次, 共使用 4 次。给药方式: 持续 24 h 静脉滴注, 在 MTX 开始滴注 2 h 后予以单药或三联鞘注。期间, 密切注意 MTX 血药浓度, 并根据血药浓度给予甲酰四氢叶酸钙解救和水化碱化。(2) 鞘注治疗: 单药鞘注为 MTX 12 mg; 三联鞘注为 MTX 12 mg、阿糖胞苷 36 mg、地塞米松 4 mg。(3) 维持治疗: MTX 20 mg/m², 肌肉注射, 每周 1 次。

1.2.2 MRI 检查 采用荷兰 Philips 1.5T Gyroscan Interna Nova 超导型全身 MRI 扫描仪。扫描序列包括轴面 T1 加权象(T1WI)、T2 加权象(T2WI)、液体衰减反转恢复序列以及矢状面 T1WI、磁共振弥散加权成像(DWI)。

2 结 果

2.1 临床表现 本研究中, MTX 诱发的 ALL 患儿急性脑病发生率为 1.91%(9/471), 发生急性脑病时患儿中位年龄为 11 岁。神经系统症状发生于应用 MTX 后 3~12 d, 中位时间为 6 d, 患儿的临床表现为: 全身抽搐 3 例, 其中 1 例伴有左侧面瘫; 言语障碍 4 例, 其中 2 例伴有右侧偏瘫, 1 例伴有右侧面瘫, 1 例伴有左侧面瘫; 左侧肢体无力 1 例; 左侧偏瘫 1 例。及时予以对症支持治疗后, 全部患儿的临床症状于 2~6 d 内缓解, 并无残留神经系统后遗症。后续治疗中, 3 例发生急性脑患儿的 HD-MTX 延迟进行, 并将剂量减低, 4 例按原方案治疗, 2 例停用 MTX。继续 MTX 治疗病例无再次发作。见表 1。

2.2 MTX 诱发的 ALL 患儿头颅 MRI 图像特点 9 例患儿均于出现神经系统症状后 2 d 内完成 MRI 检查。结果显示, 多数患儿的病灶位于半卵圆中心以及放射冠区, 表现为 DWI 上呈高信号, 边缘模糊(即弥散受限), 表观扩散系数(ADC)图低信号, 而常规 T1、T2 加权像并未见异常信号。临床症状缓解后 MRI 随访 3~48 个月, 结果发现短期内病灶的变化并不显著, 1~3 个月后患儿的病灶逐渐缩小, 3~6 个月后得到完全吸收, 最后剩余小范围的长 T2 以及液体衰减反转恢复序列高信号区。1 例使用 MTX 2 g/m² 患儿的头颅 MRI 未见明显异常。见图 1。

表 1

9 例 MTX 诱发 ALL 患儿急性脑病的临床表现

序号	年龄(岁)	剂量	用药后出现症状时间(d)	症状	MRI 影像表现
1	12	5 g/m ² 静脉+三联鞘注	4	全身抽搐	双侧半卵圆中心、放射冠区弥散受限
2	10	5 g/m ² 静脉+三联鞘注	7	全身抽搐	右侧半卵圆中心、放射冠区弥散受限
3	7	5 g/m ² 静脉+三联鞘注	5	全身抽搐,左侧面瘫	双侧半卵圆中心、放射冠区弥散受限
4	8	5 g/m ² 静脉+三联鞘注	12	言语障碍,右侧偏瘫	双侧半卵圆中心、放射冠区弥散受限; 右顶叶皮质下弥散受限
5	14	5 g/m ² 静脉+三联鞘注	9	言语障碍,右侧偏瘫	双侧半卵圆中心、放射冠区弥散受限
6	13	5 g/m ² 静脉+三联鞘注	6	言语障碍,右侧面瘫	左侧放射冠区弥散受限
7	11	5 g/m ² 静脉+三联鞘注	3	言语障碍,左侧面瘫	双侧半卵圆中心、放射冠区弥散受限
8	11	2 g/m ² 静脉+三联鞘注	9	左侧肢体无力	无
9	9	三联鞘注	6	左侧偏瘫	右侧脑室旁弥散受限

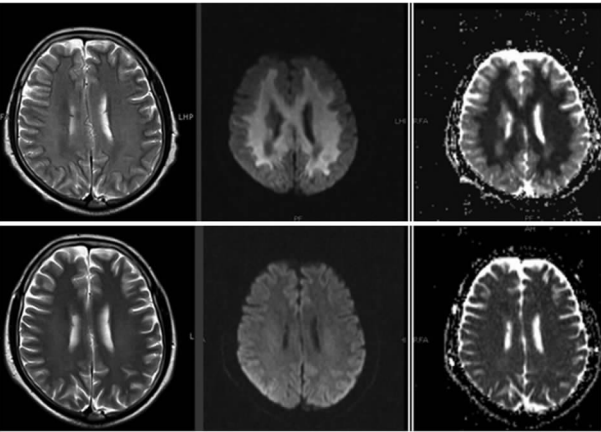


图 1 MTX 诱发的 ALL 患儿头颅 MRI 图像

3 讨 论

MTX 是一种具有抗代谢特性的药物,它通过竞争性抑制二氢叶酸还原酶,并阻断二氢叶酸还原酶将叶酸转化成四氢叶酸,从而阻止胸腺嘧啶脱氧核酸、嘌呤合成,抑制 DNA 合成与细胞增殖,影响蛋白质与 RNA 的合成^[7]。MTX 已被广泛用于风湿、牛皮癣以及 ALL、淋巴瘤、骨肉瘤和成神经细胞瘤等恶性疾病的治疗^[8]。多种化疗药物可造成中枢神经系统发生不良反应,其中 MTX 较为常见,其诱发的急性脑病为 MTX 使用 2 周内发生的一过性、局灶性的神经系统功能损害,多因 HD-MTX 使用造成。MTX 的神经毒性通常分为急性、亚急性以及慢性神经毒性 3 种,其中急性神经毒性发生在 MTX 用药数小时内,临床症状包括嗜睡、精神错乱、疲劳、急性蛛网膜炎等;急性神经毒性发生在用药数天或数周后,临床症状包括脑病(瘫痪、偏瘫及语言障碍等)、脊髓病(腿痛、感觉异常及截瘫等);慢性神经毒性发生在用药数月或数年后,临床症状包括学习与认知障碍、智力减退、白质脑病(精神错乱、嗜睡或易激惹及语言障碍等)^[9]。

目前,针对 MTX 的神经毒性,国内外的研究较多。研究表明,急性中毒主要通过腺苷介导,而亚急性、慢性神经中毒则与半胱氨酸、S-腺苷甲硫氨酸/S-腺苷同型半胱氨酸、生物蝶呤以及兴奋性氨基酸有关^[10]。Miketova 等^[11]对 ALL 患者应用 MTX 后脑脊液中的氧化型、非氧化型磷脂酰胆碱水平进行了研究,并认为 MTX 相关氧化应激造成了氧化型磷脂酰胆碱浓度的显著升高,从而产生了神经毒性。但是,至今 MTX 诱发急性脑病的具体机制尚不清楚,仍需要进一步探索。

本研究中,各病例的 MTX 给药方式均为大剂量静脉滴注和(或)鞘注,造成患儿表现出全身抽搐、言语障碍,并合并偏瘫或面瘫等较为严重的临床症状,结果提示急性脑病的发生可能与给药方式密切相关,且大剂量静脉滴注对神经系统造成的损害尤其显著。病例中未见口服 MTX 后造成神经系统症状患儿,这可能与 MTX 在中枢神经系统的渗透力较差有关。

此外,MTX 急性脑病属于化疗药物所致的急性中毒性脑白质病,其典型表现为半卵圆中心、放射冠区等深部白质对称异常信号^[2]。本研究中,MRI 图像显示多数患儿的病灶均位于半卵圆中心、放射冠区等脑室旁深部白质,而且均呈非对称性分布,可见深部白质为急性脑病引起神经系统损害的重点部位。9 例患儿分别表现出全身抽搐、言语障碍,合并面瘫、偏瘫等临床症状,这些典型表现与异常信号出现的部位相一致。此外,患儿的 MRI 图像表现为不按血管走行分布的 DWI 高信号,ADC 图低信号,因此可以认为弥散受限可能是本病的一种 MRI 典型表现。DWI 可提供基于水分子扩散运动的对比图像,对于诊断细胞毒性水肿非常敏感,其作为 MTX 诱发急性脑病诊断的敏感手段,广泛应用于该病的检测^[12-14]。

综上所述,MTX 所诱发急性脑病多发生于应用 HD-MTX 静脉滴注和(或)鞘注后,以偏瘫、语言障碍及抽搐等中风样综合征为典型临床表现,MRI 图像显示 DWI 上表现为半卵圆中心、放射冠区弥散受限,但是予以及时对症治疗症状得到迅速缓解,并不造成残留神经系统损害。因此,对于应用 HD-MTX 静脉滴注和(或)鞘注的 ALL 患儿,在用药 2 周内应注意患儿神经系统的症状与体征,一旦出现偏瘫、语言障碍、抽搐以及精神错乱等临床表现,应及时根据血浆 MTX 浓度监测结果,实施精细的个体化甲酰四氢叶酸钙解救,同时结合完善的水化、碱化,积极地予以地塞米松抗炎、甘露醇减轻脑水肿等对症支持治疗^[5,15]。

参考文献

[1] 朱秀娟,伍艳鹏,贺湘玲,等. 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病 79 例毒副作用临床观察[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志,2015,20(2):91-94.

[2] 李航,彭芸,段晓岷,等. 甲氨蝶呤诱发儿童急性脑病的 MRI 及临床表现特征分析[J]. 中华放射学杂志,2014,48(5):418-421.

[3] 安媛,邢颖,甄杰,等. 大剂量甲氨蝶呤治疗急性淋巴细胞白血病 30 例不良反应分析[J]. 中国药物警戒,2012,9

- (4);237-239.
- [4] Rubnitz JE, Relling MV, Harrison PL, et al. Transient encephalopathy following high-dose methotrexate treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Leukemia, 1998, 12(8):1176-1181.
- [5] 漆佩静, 王彬, 周翮, 等. 甲氨蝶呤诱发急性淋巴细胞白血病患者急性脑病 7 例临床与影像学特点分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(10):748-751.
- [6] Inaba H, Khan RB, Laningham FH, et al. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer[J]. Ann Oncol, 2008, 19(1):178-184.
- [7] 张绪梅, 黄国伟, 田志红, 等. 甲氨蝶呤对体外培养神经干细胞的毒性作用[J]. 天津医药, 2009, 37(4):292-294.
- [8] 沈向梅, 何雯, 张瑛, 等. 大剂量甲氨蝶呤对神经系统毒性反应的研究进展[J]. 陕西医学杂志, 2009, 38(1):112-114.
- [9] 许静, 徐康康. 甲氨蝶呤神经系统毒性研究进展[J]. 中国药房, 2010, 21(2):176-179.
- [10] Vezmar S, Becker A, Bode U, et al. Biochemical and clinical aspects of methotrexate neurotoxicity[J]. Chemotherapy, 2003, 49(1/2):92-104.
- [11] Miketova P, Kaemingk K, Hockenberry M, et al. Oxidative changes in cerebral spinal fluid phosphatidylcholine during treatment for acute lymphoblastic leukemia[J]. Biol Res Nurs, 2005, 6(3):187-195.
- [12] Haykin M, Gorman M, van Hoff J, et al. Diffusion-weighted MRI correlates of subacute methotrexate-related neurotoxicity[J]. J Neurooncol, 2006, 76(2):153-157.
- [13] Price S. Diffusion-Weighted Mr imaging of the brain[J]. Radiology, 2006, 148(5):600.
- [14] Fisher MJ, Khademian ZP, Simon EM, et al. Diffusion-weighted Mr imaging of early methotrexate-related neurotoxicity in children[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2005, 26(7):1686-1689.
- [15] 孟岩, 梁筱灵, 宪莹, 等. 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病的安全性与疗效分析[J]. 儿科药学杂志, 2010, 16(5):7-11.

(收稿日期:2016-03-16 修回日期:2016-05-25)

妊娠期糖尿病妇女膳食状况与巨大儿的相关影响因素研究

沙红兰, 薛卫红, 李亚琴

(江苏省南通市如皋市人民医院妇产科 226500)

摘要:目的 探讨妊娠期糖尿病妇女膳食状况与发生巨大儿的相关影响因素。方法 选取 2012 年 1 月至 2015 年 6 月在该院产前门诊接受治疗的妊娠期糖尿病妇女 60 例作为研究对象, 根据分娩的新生儿体质量分为巨大儿组和正常体质量儿组, 统计分析一般资料和膳食状况, 探讨膳食状况中影响妊娠期糖尿病妇女发生巨大儿的相关影响因素。结果 本研究纳入的 60 例妊娠期糖尿病妇女中共发生 8 例巨大儿, 单因素分析结果显示, 影响妊娠期糖尿病妇女发生巨大儿的因素包括身高、孕前体质量、孕前体质量指数(BMI)值、分娩前体质量、孕期增重、水果、蔬菜、油类; 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 孕前体质量、孕期增重过多、油类的摄入量过多均为妊娠期糖尿病妇女发生巨大儿的危险因素。结论 对妊娠期糖尿病妇女合理膳食干预和增加运动量可减少巨大儿的发生。

关键词:妊娠期糖尿病; 膳食状况; 巨大儿; 影响因素

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.15.052 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)15-2201-03

目前, 妊娠期糖尿病是妊娠妇女常见的并发症之一, 据不完全统计, 中国妊娠期糖尿病发生率超过 7.0%, 且有上升趋势^[1]。妊娠期糖尿病患者由于机体长期处于高血糖的条件下, 故分娩巨大儿的可能性要高于血糖正常的孕妇。有研究显示, 妊娠期糖尿病患者分娩巨大儿的比例是所有妊娠期糖尿病孕妇新生儿的 1/4 以上^[2]。巨大儿的发生会对孕妇分娩经过、胎儿和新生儿本身均造成不利的影响, 其中包括肩难产、新生儿窒息以及胎儿窘迫等状况, 而且婴儿的远期发生肥胖、糖尿病以及高血压的概率会显著高于正常体质量婴儿^[3]。本研究将统计分析妊娠期糖尿病妇女的膳食状况与巨大儿的相关影响因素, 为有效的预防妊娠期糖尿病妇女巨大儿的发生提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取 2012 年 1 月至 2015 年 6 月在本院产前门诊接受治疗的妊娠期糖尿病孕妇 60 例作为研究对象, 平均年龄(29.03±3.03)岁, 孕妇的平均体质量指数(BMI)值为(23.17±3.37)kg/m², 分娩前的体质量为(80.25±7.76)kg, 本研究通过本院的伦理委员会审查同意。

1.2 纳入标准 本研究纳入的妊娠期糖尿病妇女均为孕周大于 25 周, 小于 27 周; 均为首次妊娠, 单胎; 所有孕妇的年龄均为大于 20 岁, 小于 35 岁; 不合并其他重要器官的病变和损伤; 孕妇在妊娠前不合并高血压、心脏病以及血液病; 孕妇在妊娠前不合并糖尿病以及其他慢性代谢性疾病; 所有患者均自愿参加本研究, 对本研究具有知情同意权。

1.3 排除标准 排除非首次妊娠的孕妇; 排除两胎或者两胎以上的孕妇; 排除合并其他重大器官病变的孕妇; 排除合并恶性肿瘤的孕妇; 排除在妊娠前合并高血压、心脏病的孕妇; 排除妊娠前合并糖尿病及其他慢性疾病的孕妇; 排除不愿参加本研究的孕妇。

1.4 方法 要求所有发生妊娠期糖尿病的孕妇在就诊期间填写调查问卷, 其中包括一般资料和膳食状况两大部分, 其中一般资料包括年龄、孕前体质量、孕期体质量、身高、家族糖尿病史、是否饮酒、是否吸烟、文化程度; 膳食状况包括孕妇的各种成分的摄入量(主食、鸡蛋、牛奶、肉类、水果、蔬菜、油类及其他)及总能量的摄入情况, 并对其进行统计分析, 一般调查问卷