

## 急性脑缺血表观扩散系数成像的实验研究

肖学宏 冯敢生 孔祥泉 江利 徐海波 李丽云

**【摘要】** 目的:用改良的线栓法大鼠中动脉阻塞(MCAO)模型,探讨急性脑缺血及再灌注的表观扩散系数(ADC)成像特点。方法:20只SD大白鼠,分为4组:A组(8只),非再通组,B、C、D组(各4只),分别于MCAO 30min、1h、2h后再通,于不同时间点作ADC成像和T<sub>2</sub>WI,并测量感兴趣区的ADC、相对ADC(rADC)。结果:MCAO后15min即出现缺血区ADC下降,而T<sub>2</sub>WI最早在栓塞后2h出现异常。6h内缺血区ADC及rADC呈不断下降趋势;MCAO 30min及1h后再通,DWI上缺血区高信号完全或部分恢复正常,而MCAO 2h再通者,缺血区均无缩小;再通后可恢复正常的缺血组织的rADC明显低于未能恢复的核心区的rADC( $P=0.019$ )。结论:ADC成像对急性脑缺血非常敏感,为研究脑缺血及再灌注提供定量的、无创的成像方法。

**【关键词】** 急性脑缺血 磁共振成像 扩散研究 实验研究

**An experimental study on acute cerebral ischemia and reperfusion with diffusion-weighted imaging** Xiao Xuehong, Feng Gansheng, Kong Xiangquan, et al. Department of Radiology, Xiehe Hospital of Tongji Medical University, Wuhan 430022

**【Abstract】 Objective:** To assess acute cerebral ischemia and reperfusion with apparent diffusion coefficient (ADC) in a modified model of occlusion of middle cerebral artery (MCAO). **Methods:** 20 rats were divided into 4 groups: group A (n=8), non-reperfusion; group B, C, D (n=4 for each), reperfusion at 30m, 1h, 2h following MCAO. All rats were examined with diffusion imaging and T<sub>2</sub>WI at varying time point. ADC, relative ADC (rADC) were measured. **Results:** ADC decreased in the ipsilateral MCA territory at 15 minutes of MCAO, while hyperintensity was found on T<sub>2</sub>WI as early as 2h after MCAO. ADC and rADC of abnormal area continuously declined within 6 hours after MCAO. After reperfusion, abnormal area on DWI recovered entirely or partially in group B and C, but not in group D. The rADCs of the area which could be recovered by reperfusion were significantly lower than those which not be salvaged by reperfusion. **Conclusions:** ADC imaging is highly sensitive to acute cerebral ischemia and serves as a quantitative, non-invasive imaging modality for evaluating acute cerebral ischemia and reperfusion.

**【Key words】** Acute cerebral ischemia Magnetic resonance imaging Diffusion study Experimental study

常规MRI对急性缺血性中风,尤其对超急性期者并不理想<sup>[1,2]</sup>,有关急性脑缺血及再灌注的影像学研究也受到限制。本研究采用自制线栓法制作大鼠大脑中动脉阻塞(MCAO)及再通的模型,探讨急性脑缺血及再灌注的表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)成像的特点。

### 材料和方法

#### 1. 实验动物及分组

健康SD大白鼠20只,体重210~230g,雌雄不限。随机分为4组:A组,8只,为非再通组,B、C、D组,各4只,为再通组,分别在栓塞30min、1h、2h后,拔栓再通2h。

#### 2. 实验准备

大白鼠用10%水合氯醛按0.3ml/100g体重经腹腔注射麻醉后,连接自制的微型呼吸机,腹腔注射肌肉

松弛剂Pancuronium bromide, 0.5mg/kg体重。实验动物取仰卧位,于MR成像期间在背部以自制热水袋用循环热水维持动物体温在37℃左右。

**动物模型:**用尼龙丝线自制线栓,丝线直径0.18mm,拉直定型后剪成4cm左右的线段,将丝线一端浸入熔化的固体石蜡后其直径增粗为0.24mm。分离左侧颈部动脉及同侧迷走神经。于颈总动脉分叉近心侧1.5cm处结扎,同时结扎颈外动脉根部,以微型动脉瘤夹夹闭颈内动脉,在颈总动脉距其分叉约0.5cm处剪一小口,将浸蜡的丝线头端由切口处送入,同时移去动脉瘤夹,向头侧插入约23mm,结扎颈内动脉,对于A组,剪去线栓多余部分并加以固定,如需再通,则不用固定,在线栓的尾部另缚一长约50cm的3-0丝线,小心拔出线栓即可。

#### 3. ADC成像

采用Brucker公司超导4.7T磁共振波谱成像仪(Biospec 47/30),最大梯度约100mT/m,采用体线圈,取标准冠状位,层厚2mm,间距1mm,视野4cm,矩阵

作者单位:430022 武汉·同济医科大学附属协和医院放射科(肖学宏、冯敢生、孔祥泉、江利、徐海波);中国科学院武汉分院物理与数学研究所核磁共振实验室(李丽云)

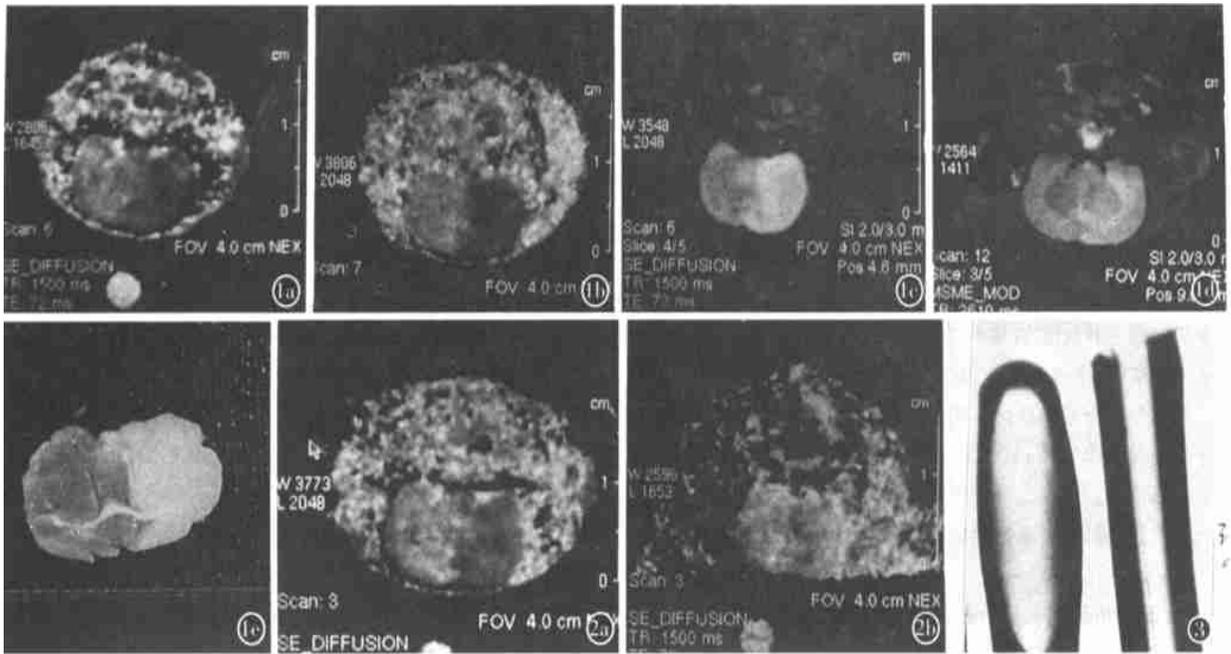


图1 左侧MCAO 1h后,ADC像显示同侧MCA分布区灰暗,示ADC下降(a),6h后ADC像上示ADC下降更明显,其范围进一步扩大(b),此期相应的DWI上(c)高信号区大于同期T<sub>2</sub>WI上(d)的高信号区,24h后的TTC染色,证实为相应区域的梗死呈白色(e)。图2 MCAO 1h的ADC像(a),拔栓再通后2h的ADC像(b)示缺血区范围明显缩小。图3 线栓头端浸蜡处理后(图左)呈梭形增粗,较浸蜡前(图右)表面光滑。

128×128,首先作扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI),用SE序列,TR 1500ms,TE 72ms,扩散梯度因子b值分别为0、500、2500 s/mm<sup>2</sup>,一次信号平均,成像时间约10min。根据公式  $S(b) = S(b_0) \exp(-b \cdot ADC)$ ,S(b)和S(b<sub>0</sub>)分别为b≠0和b=0时的信号强度,exp为指数函数,所有扩散加权图像由专用后处理软件自动拟合出相应层面的ADC像。A组分别于栓塞后15min、30min、1h、2h、3h、6h和24h作ADC成像,B、C、D组拔栓再通后2h行ADC成像。为便于对比,同时在每一时间点加作标准SE T<sub>2</sub>WI,TR 2610ms,TE 100ms,矩阵128×128,1次信号平均,采集时间约6min。

#### 4. 病理检查

上述各组于最后一次MR检查后处死动物,迅速断头取脑,与MR检查层面对应切片,层厚约2mm,置于37℃ 2%的TTC溶液中染色30min,同时取材作感兴趣区的HE染色。

#### 5. 资料分析

测量病变区ADC及对侧相应解剖部位的ADC值,由此计算相对rADC( $rADC = \text{病侧ADC} / \text{健侧ADC} \times 100\%$ )。

统计处理:采用SAS统计软件包的单因素方差分析和t检验。

## 结果

A组于栓塞后15min在DWI上均可出现缺血区的高信号,ADC下降,多首先出现于尾状核-壳核区,ADC像上缺血区显示不同程度灰暗,随时间延长,范围扩大至皮层,至6h时达最大(图1a-d),且与24h的T<sub>2</sub>WI及随后的TTC染色范围一致(图1e),HE染色证实为脑梗死。6例在栓塞后2h于T<sub>2</sub>WI上才有异常发现,另2例在MCAO后3h才出现T<sub>2</sub>WI高信号。各时间点ADC、rADC见表1。

表1 非再通组不同时间缺血区ADC、rADC

时间	ADC( $\times 10^{-4}$ mm <sup>2</sup> /s)	rADC %
15min	5.2±0.4	79.7±4.9
30min	4.8±0.4	72.5±4.1
1h	3.8±0.7	60.5±9.7
2h	3.2±0.7	49.6±9.9
3h	2.8±0.5	42.4±7.4
6h	2.8±0.6	42.3±9.2
24h	3.2±0.6	49.4±10.1
P值	0.0001	0.0001

分别对ADC、rADC作方差分析,P值均为0.0001,表明这些值在不同时间点的差别均有极显著意义。

B组在栓塞30min后再通,缺血区较再通前平均缩小(81.5±13.7)%,其中1例DWI所示高信号区在2h后完全恢复正常;C组在栓塞后1h再通,ADC像上所示暗区较拔栓前不同程度缩小(图2),平均缩小

( $49.5 \pm 17.4$ )%; D组在栓塞后2h再通, ADC像上所示暗区均较前略有增加。测量B、C组中再通后可恢复的缺血区在拔栓前的rADC平均为( $66.6 \pm 15.3$ )%, 而未能恢复的核心区在拔栓前的rADC平均为( $50.9 \pm 11.9$ )%, 二者经t检验 $t = 2.29, P = 0.019$ 。

## 讨 论

### 1. 自制线栓法MCAO模型的特点

常用的大鼠局灶缺血模型有开颅法、光化学法、线栓法及栓塞法, 这些方法各有优缺点, 其中仅线栓法能观察再灌注, 且创伤较小。本法与传统的模型相比, 主要是线栓的制作不同, 一般采用烧灼法, 其头端易弯曲, 且头端直径大小不一。本组采用丝线经拉直、烘箱处理、浸蜡的方法, 可保持头端光滑、不弯曲(图3), 插入线栓时容易一次成功。笔者体会模型成功的关键是: 栓子最好一次顺利插入, 动作宜轻, 向背侧、内侧方向插入, 距颈总动脉分叉处约2cm后, 稍遇一点阻力, 此时略回退约3~4mm即可, 如仅插入一小部分即遇阻力, 可能插至翼腭动脉, 插入足够的深度无明显阻力, 表明线栓已穿破血管。如多次反复无效, 最好放弃该只实验动物。经我们在预实验中及本实验证实, 自制的线栓制作大鼠大脑中动脉阻塞的模型, 具有简便、损伤小、可重复性高、梗塞范围恒定及能再通等特点。

### 2. ADC成像的特点

DWI尚不能完全反映ADC的变化, 故用不同b值的DWI上的信号强度, 拟合出ADC像, 在ADC像上, 灰阶直接反应了ADC的大小, ADC高的部分显示亮, 反之则显示暗。所用b值越多, 则所拟合出的ADC值越精确, 但时间也成倍增长。本实验为活体实验, 具有明显的时间依赖性。结合文献报道及作者初步经验<sup>[4,5]</sup>, 选取3个b值( $0, 500\text{mm}^2/\text{s}, 2500\text{mm}^2/\text{s}$ )保持一定精确度和相对短的成像时间。

ADC成像易受生理运动的影响, 自主呼吸致头部很轻微运动均导致明显的伪影, 无法观察, 故本实验用肌肉松弛剂加人工呼吸, 可保持头部完全不动且实验动物存活率高。

### 3. 急性脑缺血ADC变化的时间过程及空间发展

由表1看出, 一侧大脑中动脉阻塞后15min, 即在DWI上出现相应缺血区的高信号, ADC像显示暗区, 而此时常规T<sub>2</sub>WI显示正常, 在MCAO后6hrADC值达最低。本组实验中从MCAO开始至第一次ADC成像开始, 需约5~10min, 因而无法观察更早期的DWI的表现。近期文献<sup>[6]</sup>报道MCAO模型可通过特殊的装置远距离操作, 直接在磁体内进行插栓, 这样可观察

MCAO后3min的变化, 并很方便与栓塞前作精确的自身对照。

急性脑缺血ADC下降的确切机制尚未完全清楚<sup>[7,8]</sup>, 目前多认为ADC下降主要是急性脑缺血早期细胞膜离子泵功能障碍致细胞毒性水肿所致, 细胞内水分子扩散受细胞膜及细胞器等的限制, 粘滞度增加, 加之细胞间隙的游离水减少, 使缺血区ADC下降, DWI上呈明显高信号。此时局部组织水的总含量增加不明显, 只是细胞内外水的异常转移致水的分布异常, 故常规T<sub>2</sub>WI对这种细胞毒性水肿相对不敏感。本组资料中, T<sub>2</sub>WI最早于2h后才出现高信号, 2例在此期正常。一旦T<sub>2</sub>WI出现高信号, 标志着血管源性水肿开始形成, 缺血区总水含量增加较明显, 包括细胞内、细胞外, 细胞毒性水肿与血管源性水肿并存, 此时ADC的下降主要反映了细胞毒性水肿的进一步加重, DWI上的高信号实际上也包含了部分T<sub>2</sub>增加的作用。

MCAO 15min后ADC下降一般首先出现于尾状核、壳核的区域, 然后逐渐向皮层下白质及皮层扩散。在MCAO后3h内, ADC下降的区域迅速增加, 以后增加较缓, 6h与24h的ADC下降区域已无明显差异。

### 4. 急性脑缺血再灌注后的ADC成像

本研究再灌注结果表明, 早期及时的再灌注, 能有效减少最终梗塞的面积, 再通越早, 缺血区恢复正常越多, 这与文献报道基本相符<sup>[9,10]</sup>, 但具体结果存在较大差异, 推测与动物模型差异有关, 本研究所用再通模型, 缺血区的再灌注主要依靠Willis环来的对侧血流, 这可能是本组中再灌注的效果相对较差的原因。

本实验中, B、C组再通后可恢复正常的缺血组织的rADC低于未能恢复的核心区的rADC, 二者之间的差异有显著性意义( $P = 0.019$ ), 表明ADC的下降程度与缺血损伤程度有关。尽管如此, 单纯依靠ADC值确切区分缺血半影区(penumbra)仍比较困难, 部分文献报道也持类似观点<sup>[4,11]</sup>。如能结合其它参数如用动态灌注MR成像所测得的相对脑血流量和脑血容积, 对脑缺血损伤可逆与否的MR评价会更全面<sup>[9,12]</sup>。

ADC成像为评价急性脑缺血及再灌注提供了一种非常重要的手段, 其应用仍在发展中, 包括对各种治疗如溶栓、神经保护药物等的评价。

### 参考文献

- Mohr JP, Biller J, Hilal SK, et al. Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke[J]. Stroke, 1995, 26: 807-812.
- Shimosegawa E, Inugami A, Okudera T, et al. Embolic cerebral infar-

tion: MR findings in the first 3 hours after onset [J]. AJR, 1993, 160: 1077-1082.

- 3 Le Bihan D, Turner R, Douek P, et al. Diffusion MR diffusion imaging: clinical application [J]. AJR, 1992, 159: 591-599.
- 4 Mancuso A, Karibe H, Rooney WD, et al. Correlation of early reduction in the apparent diffusion coefficient of water with blood flow reduction during middle cerebral artery occlusion in rats [J]. Magn Reson Med, 1995, 34: 368-377.
- 5 Loubinoux I, Volk A, Borredon J, et al. Spreading of vasogenic edema and cytotoxic edema assessed by quantitative diffusion and T<sub>2</sub> magnetic resonance imaging [J]. Stroke, 1997, 28: 419-426.
- 6 Li FH, Han S, Tatlismak T, et al. A new method to improve in-bore middle cerebral artery occlusion in rats: demonstration with diffusion- and perfusion-weighted imaging [J]. Stroke, 1998, 29: 1715-1720.
- 7 Duong TQ, Ackerman JJH, Ying HS, et al. Evaluation of extra- and intracellular apparent diffusion in normal and globally ischemic rat brain via 19F NMR [J]. Magn Reson Med, 1998, 40: 1-13.

- 8 Pfeuffer J, Dreher W, Sykova E, et al. Water signal attenuation in diffusion-weighted 1H NMR experiments during cerebral ischemia: influence of intracellular restrictions, extracellular tortuosity and exchange [J]. Magn Reson Imaging, 1998, 16: 1023-1032.
- 9 Kucharczyk J, Vexler ZS, Roberts TP, et al. Echo-planar perfusion-sensitive MR imaging of acute cerebral ischemia [J]. Radiology, 1993, 188: 711-717.
- 10 Memezawa H, Smith ML, Siesjo BK. Penumbra tissues salvaged by reperfusion following middle cerebral artery occlusion in rats [J]. Stroke, 1992, 23: 552-559.
- 11 Kohno K, Hoehn Berlage M, Mies G, et al. Relationship between diffusion-weighted MR images, cerebral blood flow, and energy state in experimental brain infarction [J]. Magn Reson Imaging, 1995, 13: 73-80.
- 12 Finelli DA, Hopkins AL, Selman WR, et al. Evaluation of experimental early acute cerebral ischemia before the development of edema: use of dynamic, contrast-enhanced and diffusion-weighted MR scanning [J]. Magn Reson Med, 1992, 27: 189-197.

(1999-09-13 收稿)

## · 短篇报道 ·

### 自发性膈疝 1 例

陈乘虎

自发性膈疝少见, 我院确诊 1 例, 现报道如下:

患者, 27 岁, 男性, 3 天前因搬运石头时, 突感胸闷不适, 稍气促, 继而感到吞咽困难, 进食即吐。无咳嗽, 咳痰。腹平软, 一般情况尚可。T 37.5℃, P 110 次/分, R 25 次/分, BP 15/10kPa; 实验室检查: RBC  $4.56 \times 10^{12}/L$ , WBC  $7.5 \times 10^9/L$ ; 胸部透视检查: 左胸中下部示较大液平, 致密阴影, 其上为无肺组织透亮区域, 纵隔明显右移, 初步诊断: 左侧液气胸。即行穿刺抽液术, 术中仅见少量血性液体流出(约 15ml)。随后做胸部站立后前位胸片和食管吞碘油透视检查。

X 线表现 左胸中下部见巨大囊状影, (紧贴胸壁), 内示液平面(图 1), 纵隔明显右移, 左膈影消失。食道吞碘油透视示碘



图 1 左胸中下部示巨大囊状影, 内含液平面, 纵隔右移, 左膈影消失。

油滞留食管中下段, 未见进入胃内。X 线诊断: 左胸腔内巨大囊状影。考虑为左膈疝, 并嵌顿可能。

手术所见 左侧横膈中央部裂伤, 胃、结肠脾曲段、大网膜、脾脏等疝入胸腔, 腹腔内无积液。故将疝内容物返回腹腔, 修补膈裂伤。

讨论 膈疝是腹腔脏器经过横膈的先天性或后天性的缺损处, 以及外伤性膈破裂口向胸腔突入形成。以先天性食管裂孔疝和外伤性膈疝较多见, 其次是胸腹膜裂孔疝, 胸骨旁裂孔疝少见。自发性膈疝在外伤性膈疝中甚为少见, 本病发病大都发生于左侧, 通常累及横膈的中央或后部(90%以上), 疝入胸腔的腹部脏器通常是大网膜、胃、小肠、结肠、脾脏、左肾以及胰腺<sup>[1]</sup>。X 线表现取决于疝的大小和所含内容物, 一般横膈面部分消失或不能见到, 在左侧胸腔内可见有密度不均匀的异常影像。本例患者疝入胃、结肠脾曲段、大网膜、脾脏, X 线表现巨大囊状胃泡影及液平面, 纵隔右移, 类似液气胸。笔者认为, 只要注意把 X 线表现与临床表现相结合, 提高认识和仔细分析, 就能作出正确诊断。

#### 参考文献

- 1 上海第一医学院《X 线诊断学》编写组. X 线诊断学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1978. 10.

(1999-11-04 收稿)