

• 实验研究 •

MR 扫描序列优化组合诊断脑出血的实验研究

张建军, 吴伟峰, 刘铁

【摘要】 目的:初步探讨 MR 敏感扫描序列在诊断超急性期和急性期脑血肿中的应用价值。**方法:**32 只健康家兔随机分为 2 组(实验组 24 只,对照组 8 只)。实验组动物利用兔自身血注入形成脑血肿,分时间点(术后 3、6、12、24 和 48 h)进行 MR 扫描,扫描序列包括 T_1 WI、 T_2 WI、 T_2^* WI 和扩散加权成像(DWI),并与各时段组织学表现进行对照分析。**结果:**血肿形成后每个时段 T_2^* WI 均可清晰显示脑内血肿,表现为低信号,边界清。利用容积测量软件测量实验组 T_2^* WI 上脑血肿体积,平均值为 $(310 \pm 19) \mu\text{l}$,平均注血量为 $(250 \pm 20) \mu\text{l}$,两者差异无显著性意义($t=0.003, P<0.05$)。各时间点脑血肿在 DWI 上表现为中心低信号,周围有高信号环。脑血肿在 T_1 WI、 T_2 WI 上信号无特征性,边界欠清。组织学检查显示 6 h 以后可见血肿周围有中性粒细胞和少量小胶质细胞浸润,12 h 后可见血肿中心少量红细胞开始溶解。对照组各实验对象在组织学和 MRI 图像上均未见脑血肿形成。**结论:** T_2^* WI、DWI 序列对诊断超急性期和急性期脑内出血的敏感性较高,结合常规扫描序列(T_1 WI 和 T_2 WI)对诊断超急性期及急性期脑血肿具有一定临床应用价值。

【关键词】 磁共振成像; 脑血肿; 动物实验

【中图分类号】 R445.2; R743.34 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2007)02-0128-04

Experimental Study of the Optimized MR Pulse Sequences in Intra-cerebral Hematoma ZHANG Jian-jun, WU Wei-feng, LIU Tie. Department of Radiology, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, P. R. China

【Abstract】 Objective: To discuss the value of optimized pulse sequences of magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis of super-acute and acute intra-cerebral hematoma (ICH) by experimental study with 1.5T MR scanner. **Methods:** 32 rabbits were randomly divided into 2 groups, including experiment group ($n=24$) and control group ($n=8$). For experiment group, autogenous blood was injected to create ICH. Different stages (3, 6, 12, 24 and 48 h after operation) of ICH were imaged with 1.5T MR scanner. T_1 WI, T_2 WI, T_2^* WI and diffusion weighted imaging (DWI) were acquired and analyzed. MRI findings were correlated with histology. **Results:** Well-defined hypointense lesion was showed on T_2^* WI in every stage of ICH. The average volume of blood injected was $(250 \pm 20) \mu\text{l}$. Using volumetric measurement software, the average volume of intra-cerebral hematoma measured on T_2^* WI was $(310 \pm 19) \mu\text{l}$. There was no significant statistic difference between the two ($t=0.003, P<0.05$). On DWI, hypointensity in central area of the lesion with a hyperintense rim were assessed on different stages of hematoma. There was no characteristic finding of the ill-defined intra-cerebral hematoma on T_2 WI and T_1 WI. After 6 hours of the autogenous blood injection, polymorphonuclear leucocytes and small amount of microglial cell infiltration around the hematoma were revealed on histology. At 12h, mild erythrocyte lysis could be found in the center of the lesion. There was no intra-cerebral hematoma in the control group on MRI and histology. **Conclusion:** T_2^* WI and DWI showed high sensitivity in the diagnosis of super-acute and acute ICH. Super-acute or acute ICH could be diagnosed on MRI using conventional pulse sequences combined with DWI and T_2^* WI.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Cerebral hemorrhage; Animal experimentation

以往诊断脑血肿都以 CT 检查作为金标准^[1],随着 MR 硬件技术的提高及计算机相关软件的升级, MRI 在诊断急性脑血肿中的应用也越来越受到关注,但是目前为止尚没有公认的 MRI 扫描序列或序列组合可以运用于超急性期和急性期脑血肿。本文通过动物实验和新的扫描序列,初步探讨 MRI 在诊断超急性期和急性期脑血肿中的应用价值。

材料与方法

选择健康家兔 32 只(由浙江大学医学院实验动物

中心提供),雄兔 12 只,雌兔 20 只,体重 2.0~3.0 kg,随机分为 2 组:对照组($n=8$),观察时间点设为手术后 3 h;实验组($n=24$)观察时间点分别设为手术后 3 h ($n=4$)、6 h ($n=4$)、12 h ($n=4$)、24 h ($n=5$) 和 48 h ($n=4$)。并取各时点兔脑标本进行组织病理学检查。

麻醉药物为 2.5% 异戊巴比妥溶液,注射剂量 3mg/kg;标本固定液为 10% 甲醛溶液。实验兔麻醉后,取兔眼眶上切迹后缘后方 11 mm 水平线,兔头正中线旁开约 5 mm 处钻孔。抽取兔自身血 200~300 μl (不抗凝)快速经钻孔垂直刺入兔脑基底节区,深度 11 mm,并尽快匀速注入血液,保持注射位置固定约 8 min,待所注入血液凝固后缓慢退针。

作者单位: 310013 杭州,浙江医院放射科

作者简介:张建军(1973—),男,浙江杭州人,硕士,主治医师,主要从事脑出血的 MR 诊断工作。

模型制作成功标准:基底节区形成较局限血肿,无硬膜下积血,血肿未破入脑室系统。对于血肿破入脑室及麻醉意外死亡者予以剔除。对照组 8 只兔分为只进针不注血($n=4$)和只钻孔不进针($n=4$),分别进行观察。

使用 GE Signa Horizon LX 1.5T 超导型磁共振机,使用相控阵头线圈。分时间点分别对实验组和对照组家兔进行 T_1 WI、 T_2 WI、扩散加权成像(diffusion weighted imaging,DWI)和 GRE T_2^* WI 扫描。各序列扫描参数如下。 T_1 WI:TR 380 ms,TE 10 ms,矩阵 256×192 ,视野 $14\text{ cm}\times14\text{ cm}$,激励次数 3; T_2 WI:TR 4000 ms,TE 102 ms,矩阵 320×224 ,激励次数 3,视野 $14\text{ cm}\times14\text{ cm}$;DWI:TR 10000 cm,TE,激励次数 1,矩阵 128×128 ,视野 $20\text{ cm}\times20\text{ cm}$; T_2^* WI:TR 350 ms,TE 30 ms,矩阵 256×224 ,视野 $14\text{ cm}\times14\text{ cm}$,激励次数 1。各序列扫描层厚 3 mm,层间距 0.5 mm。详细记录各序列上脑血肿的特征,包括血肿中心、血肿周围的信号变化等。

MRI 扫描后将实验兔放血处死,立即取脑组织,经 10% 甲醛溶液固定 24 h 后取出,以穿刺针道为中心,以 2 mm 层厚以冠状面切开兔脑,经脱水、石蜡包埋后行 HE 染色,在低倍镜和高倍镜下观察各时间点脑血肿中心及周围的组织学变化。

利用工作站容积测量软件,在 T_2^* WI 图像上测量血肿体积,并与注血量进行对比分析。采用 SPSS 10.0 统计分析软件包,采用 t 检验对所测量血肿体积值进行分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

实验过程中实验组有 2 只家兔因麻醉意外死亡,1 只由于血肿破入脑室,未列入实验结果内;其余 21 只家兔脑内血肿模型均成功建立,21 只实验兔均出现了不同程度的神经系统症状,包括偏瘫、偏盲等。对照组各实验对象($n=8$)影像学和组织学均证实未形成脑血肿。

各个时间点脑血肿组织学表现和 MRI 信号变化情况见表 1。

脑血肿形成 3 h 后主要 MRI 表现:血肿于 T_1 WI 上呈等、低信号, T_2 WI 上呈稍高信号,DWI 上表现为中心低信号、周围可见高信号环, T_2^* WI 上仍呈低信号(图 1)。血肿形成 6 h 后主要 MRI 表现: T_1 WI 上呈等信号, T_2 WI 上呈稍高信号,DWI 和 T_2^* WI 表现类似于 3 h;组织学上可见 6 h 时血肿略有收缩,血肿与周围脑组织间隙增宽。血肿形成 12 h 左右,可见血肿中心少量红细胞降解,并见中性粒细胞浸润,血肿周围可见少量小胶质细胞(图 2);此期血肿的主要 MRI 改变为 T_2 WI 上信号稍高,边界欠清。24 h 时组织学上于血肿周围可见小胶质细胞聚集和少量神经细胞坏死(图 3);MRI 图像上血肿信号与 12 h 时相仿。48 h 时各序列扫描图像上均显示血肿信号增高;组织学检查显示血肿周围可见少量神经细胞坏死,中性粒细胞浸润,并见小胶质细胞浸润,血肿中心可见部分红细胞降解。

本组结果显示, T_2^* WI 可清晰显示脑内血肿的大小及其轮廓,与大体标本较符合;DWI 也可显示血肿范围及其周围异常信号带, T_1 WI、 T_2 WI 上血肿边界显示欠清。

利用容积测量软件对实验组各时间点 T_2^* WI 上脑血肿进行体积测量,血肿体积平均值(310 ± 19) μl ;与平均注血量(250 ± 20) μl 比较,差异无显著性意义($t=0.003,P<0.05$)。

讨 论

目前关于脑血肿内血红蛋白的演变过程已经基本明了,而对于超急性期和急性期脑内血肿在高场强 MR 扫描中信号特征的研究国内报道较少,尤其是新近出现的采用对显示血肿较敏感的扫描序列如 DWI、 T_2^* WI 等对脑内血肿信号特征进行研究,国外也存在许多分歧。国外有研究^[2]报道,采用胶原酶注入大鼠脑内形成脑血肿,通过常规 MRI 扫描观察脑血肿影像

表 1 各时间点脑血肿在各序列图像上的 MRI 表现及其组织学表现

时间点	T_1 WI	T_2 WI	DWI	T_2^* WI	组织学表现
3h	等、低信号	稍高信号	中心低信号,周围高信号环	低信号	大量红细胞聚集部分散在于白质内
6h	等、低信号	稍高信号	中心低信号,周围高信号环	低信号	血凝块略有收缩,周围间隙增宽
12h	等、低信号	稍高信号,边界不清	中心低信号,周围高信号环	低信号	红细胞呈不规则团,少量神经元坏死,中性粒细胞聚集增多
24h	等、低信号	稍高信号,边界不清	中心低信号,周围高信号环	低信号	周围小胶质细胞积聚,中性粒细胞位于白质内
48h	高信号	较高信号	高信号	等、高信号	中心部分红细胞降解,周围有大量小胶质细胞,散在中性粒细胞和巨噬细胞,小血管呈袖套状改变

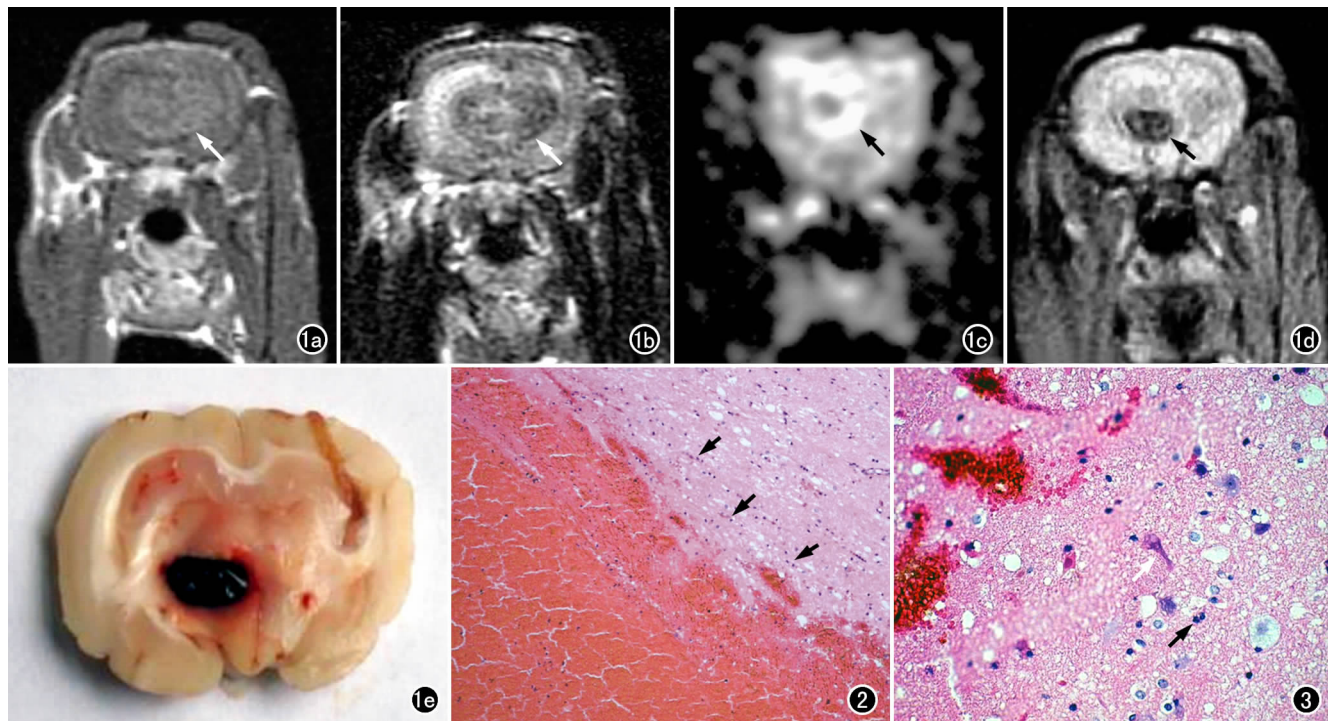


图1 右侧基底节区脑血肿形成3 h。a) T_1 WI 示血肿呈等信号,边界欠清(箭); b) T_2 WI 示血肿呈不均匀稍高信号,边界欠清(箭); c) DWI 示血肿中心呈低信号,周边有高信号环(箭); d) T_2^* WI 示血肿呈低信号,中心可见等、高信号,边界清楚(箭); e) 脑血肿大体标本,示右侧基底节区血肿,边界清晰。图2 脑血肿形成12 h,镜下示血肿边缘可见小胶质细胞(箭)聚集($\times 10$, HE)。图3 脑血肿形成24 h,镜下示血肿边缘可见少量神经细胞坏死(白箭),周围有小胶质细胞和中性粒细胞(黑箭)浸润($\times 40$, HE)。

学表现与组织学表现的相关性。考虑到利用胶原酶形成脑血肿模型不符合脑内血肿的自然发生规律,而且胶原酶损伤了大量脑组织,可能会影响对血肿 MRI 信号改变的观察,以及胶原酶可能对炎性细胞有诱导作用,从而影响到对脑血肿致周围脑组织损伤程度的评价,故本实验研究采用兔自身血注入法形成脑内血肿,并分不同时间点进行 MRI 扫描后取病理组织标本进行对照研究。

常规 MRI 扫描序列诊断急性脑血肿已有较多文献^[3]报道。血肿刚形成时红细胞内氧合血红蛋白为抗磁性物质,约 2~3 h 后部分氧合血红蛋白逐渐转变成脱氧血红蛋白,其为顺磁性物质。 T_1 WI 和 T_2 WI 对诊断超急性期和急性期脑血肿的敏感性不高,本组动物实验结果显示,超急性期血肿于 T_1 WI 上呈等、低信号, T_2 WI 上稍高信号;急性期随着红细胞的溶解,血肿内蛋白成分增多,于 T_1 WI 上信号逐渐增高, T_2 WI 上则信号稍有减低,病灶边界显示欠清。两者对显示脑血肿信号无特异性,但图像的空间分辨力较高,可观察血肿周围结构的改变,并为血肿分期和鉴别诊断提供许多信息,所以检查过程中是不可缺少的。

T_2^* WI、DWI 等特殊扫描序列对诊断超急性、急性

期脑血肿的价值,目前尚存在一定分歧。Patel 等^[4]曾在 1996 年报道了 6 例出血时间在 6h 以内的超急性期脑血肿病例,认为 T_2^* WI 对诊断脑血肿较敏感。梯度回波序列 T_2^* WI 作为磁敏感加权序列,除了受组织本身自旋-自旋相互作用的影响外,还受到外部磁场不均匀性的影响,当血液流出血管进入组织内,氧合血红蛋白转变成脱氧血红蛋白,后者使磁场失去均匀性,故 T_2^* WI 对显示超急性和急性期脑内出血效果最佳,它对具有顺磁性的去氧血红蛋白、正铁血蛋白等均较敏感,能最早诊断脑血肿。本实验中显示血肿形成 3h, T_2^* WI 上即可显示明显低信号,边界清;随着血肿形成时间的延长,至 48h 可见血肿中心信号开始增高;相应组织学检查显示,血肿中心部分红细胞降解,血肿周围可见中性粒细胞浸润,边缘有大量小胶质细胞聚集。血肿形成早期即可在 T_2^* WI 上清晰显示血肿轮廓,分析原因可能由于血肿周围显示的低信号带为部分血浆性液体成份,故一般认为 T_2^* WI 序列对血肿范围估计可能较实际血肿为大^[5]。但从本实验研究结果显示, T_2^* WI 图像上血肿体积平均值与实际注血量平均值较符合,差异并无显著性意义。分析原因可能由于血肿较小,血块收缩不明显,其次血肿小、测量上可

能存在一定误差。

DWI 序列是诊断缺血性中风的首选检查方法,目前已广泛应用于临床,并已获得较肯定的价值^[6]。DWI 检查通过测量施加扩散敏感梯度场前后组织发生的信号强度变化,来检测组织中水分子扩散状态,以判断组织病变的范围及程度。DWI 的影响因素很多,其中扩散敏感系数值即 b 值的选择非常重要,本实验中 b 值选择 1000 s/mm^2 。实验中兔脑内血肿形成 3h 时, DWI 图像显示血肿中心呈低信号,周围可见高信号环。此阶段红细胞内主要是氧合血红蛋白,组织学上显示血肿刚形成,红细胞未见明显肿胀,细胞间隙较大,分子扩散未见明显受限,成堆红细胞周围有血浆或部分蛋白成份存在,可能会使周围带出现扩散受限改变,从而出现中心低信号及周围高信号环。随着血肿形成时间的延长,红细胞内氧合血红蛋白逐渐转变成去氧血红蛋白,6h、12h 和 24h 时 DWI 图像上血肿表现与 3h 时相仿。48h 左右兔脑内血肿逐渐出现中心信号增高,此时红细胞内氧合血红蛋白已转变成去氧血红蛋白,组织学上显示血肿内及其周围血浆吸收,血肿收缩,红细胞间隙进一步缩小,部分液体进入红细胞内,且血肿之间夹杂有少量肿胀的脑实质,血肿内分子扩散运动开始受限,故出现信号增高改变。上述信号变化与急性脑梗塞的 DWI 图像特征完全不同^[7],故在鉴别超急性期、急性期脑内血肿与脑梗塞中 DWI 序列是有价值的^[8]。本实验可见脑内血肿的 DWI 信号变化主要由细胞内外水分子扩散是否受限决定,而与血红蛋白演变过程并没有直接相关性。

综上所述,本研究结果显示 T_1WI 和 T_2WI 上脑血肿的信号无特异性,但图像的空间分辨力较高,故其对血肿分期和鉴别诊断能提供许多信息,在检查过程中是不可或缺的。 T_2^*WI 及 DWI 对超急性期和急性期脑出血的诊断敏感性均较高,且随着 MRI 场强的增

加,其影像学表现将为诊断提供更多信息^[9]。如在常规扫描基础上结合上述特殊序列,对超急性期和急性期脑血肿的诊断和鉴别诊断具有临床应用价值。但由于人类脑出血机制的复杂性和凝血功能与实验动物存在一定差异,故本研究结果目前尚需要大样本量的临床前瞻性研究的支持。

参考文献:

- [1] Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, et al. Stroke Magnetic Resonance Imaging is Accurate in Hyperacute Intracerebral Hemorrhage: a Multicenter Study on the Validity of Stroke Imaging[J]. Stroke, 2004, 35(2): 502-506.
- [2] Del Bigio MR, Yan HJ, Buist RJ, et al. Experimental Intracerebral Hemorrhage in Rats Magnetic Resonance Imaging and Histopathological Correlates[J]. Stroke, 1996, 27(12): 2312-2319.
- [3] 隋邦森, 陈雁冰, 孙进, 等. 超急性期与急性期脑内血肿患者血肿内血红蛋白在高场强磁共振中的影像演变[J]. 中华医学杂志, 1990, 70(1): 29-31.
- [4] Patel MR, Edelman RR, Warach S, et al. Detection of Hyperacute Primary Intraparenchymal Hemorrhage by Magnetic Resonance Imaging[J]. Stroke, 1996, 27(12): 2321-2324.
- [5] Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB, et al. A Standardized MRI Stroke Protocol Comparison with CT in Hyperacute Intracerebral Hemorrhage[J]. Stroke, 1999, 30(4): 765-768.
- [6] Wong YY, Lam WW. Diffusion-weighted Imaging in Hyperacute Stroke-gold Standard[J]. Acta Radiol, 2003, 44(5): 547-549.
- [7] Winbeck K, Bruckmaier K, Etgen T, et al. Transient Ischemic Attack and Stroke can be Differentiated by Analyzing Early Diffusion-weighted Imaging Signal Intensity Changes[J]. Stroke, 2004, 35(5): 1095-1099.
- [8] 龙森森, 袁飞, 吴胜勇, 等. 急性期脑内血肿 3.0T MR 扩散加权成像表现[J]. 放射学实践, 2006, 21(9): 885-888.
- [9] Allkemper T, Tombach B, Schwandt W, et al. Acute and Subacute Intracerebral Hemorrhages: Comparison of MR Imaging at 1.5 and 3.0T—Initial Experience[J]. Radiology, 2004, 232(3): 874-881.

(收稿日期: 2006-05-10 修回日期: 2006-10-16)