

急性闭合性创伤性脑水肿扩散加权成像的实验研究

何海涛, 陈大龙, 周贵娅, 朱树龙

【摘要】 目的:建立猫急性闭合性脑创伤(TBI)模型,并应用扩散加权成像(DWI)探讨伤后脑水肿类型及演变规律。**方法:**共选取22只猫,以最大角加速度 $(6.43 \pm 0.15) \times 10^5 \text{ r/s}^2$ 制成TBI模型,其中10只用于常规MRI及DWI扫描,连续观察伤前及伤后3、6、24、48和72h六个时相点,另于上述相同6个相点,分别选取6只猫用于HE及嗜银染色、6只猫用于透射电镜观察。**结果:**常规MRI显示蛛网膜下腔出血1例、硬膜外/硬膜下出血2例、脑挫裂伤2例、脑室内出血1例、同时显示蛛网膜下腔出血和脑挫裂伤2例、同时显示硬膜下出血和脑实质内点状出血2例。10只猫致伤前后各时间点ADC值显示细胞毒性及血管源性两种类型脑水肿,其中7只(70%)猫以细胞毒性脑水肿改变为主,24h达峰值;3只(30%)猫早期以血管源性脑水肿改变为主,6h达峰值,而后期以细胞毒性脑水肿为主。HE、嗜银染色及透射电镜显示血管通透性增加、细胞肿胀、轴索肿胀、断裂、轴索球形成。**结论:**猫急性闭合性创伤性脑水肿包括细胞毒性及血管源性两类,以细胞毒性水肿为主。扩散加权成像是观测脑水肿的一种可靠方法。

【关键词】 脑损伤; 颅内出血, 创伤性; 脑水肿; 扩散加权成像; 磁共振成像; 动物, 实验

【中图分类号】 R445.2; R651.15 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2009)04-0369-03

Experimental Study of Diffusion-weighted Imaging in the Brain Edema after Acute Closed Traumatic Brain Injury HE Haitao, CHEN Da-long, ZHOU Gui-ya, et al. Imaging Center, PLA82 Hospital, Jiangsu 223001, P. R. China

【Abstract】 Objective: To study the types and changing rules of brain edema after acute closed traumatic brain injury (TBI) in cats using diffusion-weighted imaging (DWI). **Methods:** Ten cats models of TBI were made with an angular acceleration rotating device, and the changes of apparent diffusion coefficient (ADC) before injury and after injury 3h, 6h, 24h, 48h and 72h on different time points were studied. Another 12 cats models were made for observation under light microscope and transmission electron microscope. **Results:** The changes of ADC in the 10 cats revealed two types of brain edema. Main changes of cytotoxic brain edema were observed in 7 cats and reached peak at 24h; main changes of vasogenic brain edema were observed in 3 cats in the early stage and reached peak at 3h, which in the later stage developed into main changes of cytotoxic brain edema gradually. **Conclusion:** The types of brain edema after acute closed TBI include cytotoxic brain edema and vasogenic brain edema, with cytotoxic brain edema as the main type. DWI is a reliable method in the study of brain edema.

【Key words】 Brain injuries; Intracranial hemorrhage, traumatic; Brain edema; Diffusion-weighted imaging; Magnetic resonance imaging; Animals, laboratory

脑水肿是闭合性脑创伤(trumatic brain injury, TBI)后常见的病理改变,与预后密切相关。扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)可在活体水平反映水分子的活动规律。本研究尝试以猫为对象,建立TBI模型,应用DWI技术与病理学对照观察TBI后的水肿变化规律。

材料与方法

动物分组与TBI模型的建立:22只成年家猫,平均体重2.8 kg。致伤前及致伤后3、6、24、48和72h六个时相点连续动态常规MRI及DWI扫描共10只猫,编号1~10;上述各个时相点HE染色、嗜银染色

光镜观察共6只猫,透射电镜病理学观察共6只猫。3%戊巴比妥钠溶剂,1 ml/kg,肌注麻醉。自制瞬间旋转加减速致伤装置,使猫头颅瞬间于冠状面旋转90°,并实时记录损伤过程。

MRI扫描方法:西门子Avanto型1.5T超导磁共振成像仪,采用柔性关节线圈。于致伤前、致伤后3、6、24、48和72h六个时相点连续扫描,扫描序列包括冠状面T₁WI/SE、T₂WI/TSE、T₂WI/FLAIR、T₂WI/FLASH及DWI(单次激发SE-EPI序列,层厚5 mm,层间距0 mm,TR 3000 ms、TE 101 ms,视野10 cm×15 cm,矩阵128×128,X、Y、Z轴三个方向施加扩散梯度,b值0 s/mm²、1000 s/mm²)。

ADC数据处理:数据导入西门子Leonardo工作站,由DWI序列自动生成表现扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)图,分别对称选取两侧额叶、

作者单位:223001 江苏,解放军82医院医学影像中心

作者简介:何海涛(1975-),男,江苏淮安人,硕士,主治医师,主要从事神经影像学与介入治疗工作。

内囊区、顶枕叶测量 ADC 值,兴趣区大小 0.25 mm^2 , 两侧对称部位多次测量取平均值。根据致伤后 ADC 值变化趋势,分降低情况组和升高情况组,分别反映细胞毒性和血管源性脑水肿变化。

病理制作:①光镜组织学检查:分别于上述 6 个时相点,麻醉后左心腔 4% 中性甲醛灌注固定,取额叶、内囊区及顶枕叶脑组织制作 HE 染色及嗜银染色病理标本。②电镜组织学检查:分别于上述 6 个时相点,麻醉后活体钻孔开颅,16G 穿刺针经皮层、大脑白质及内囊区穿刺取材,制电镜标本,透射电镜下观察。

统计学分析:实验数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,纳入 Microsoft Excel 2003 电子表格,采用统计软件 SPSS 13.0,使用重复测量方差分析与配对 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结果

实时记录的数据显示,猫颅脑瞬间 90° 加减速旋转运动,由它计算出最大加速度为 $(6.43 \pm 0.15) \times 10^5 \text{ r/s}^2$ 。

常规 MRI 单独显示蛛网膜下腔出血 1 例、硬膜外或硬膜下出血 2 例、脑挫裂伤 2 例、脑室内出血 1 例、同时显示蛛网膜下腔出血和脑挫裂伤 2 例、硬膜下出血和脑实质内点状出血 2 例。但常规 MRI 均未能直接显示脑水肿(图 1)。

ADC 值分析:10 只猫致伤前及致伤后各个时相点两侧对称额叶、内囊区、顶枕叶多次测量 ADC 值取其平均值,经过统计检验两侧对称部位之间无统计学差异($P>0.05$),故取两侧平均值进行分析。连续动态观测致伤前后 6 个时相点,各个时相点 ADC 值均与致伤前比较(图 2),结果显示其中 7 只猫组(编号:2、3、4、6、7、8、10)ADC 值伤后即表现为降低趋势,24 h 达最低($P<0.01$),48 h 及 72 h 轻度升高(但仍低于损伤前, $P<0.01$)(表 1);另 3 只猫组(编号:1、5、9)损伤后表现为 ADC 值先升高后降低趋势的,额叶 3 h 达最高($P<0.05$),顶枕叶及内囊区 6 h 达最高($P<0.05$),随后均于 48 h 达最低,72 h 轻度升高,(但仍低于损伤前)(表 2)。

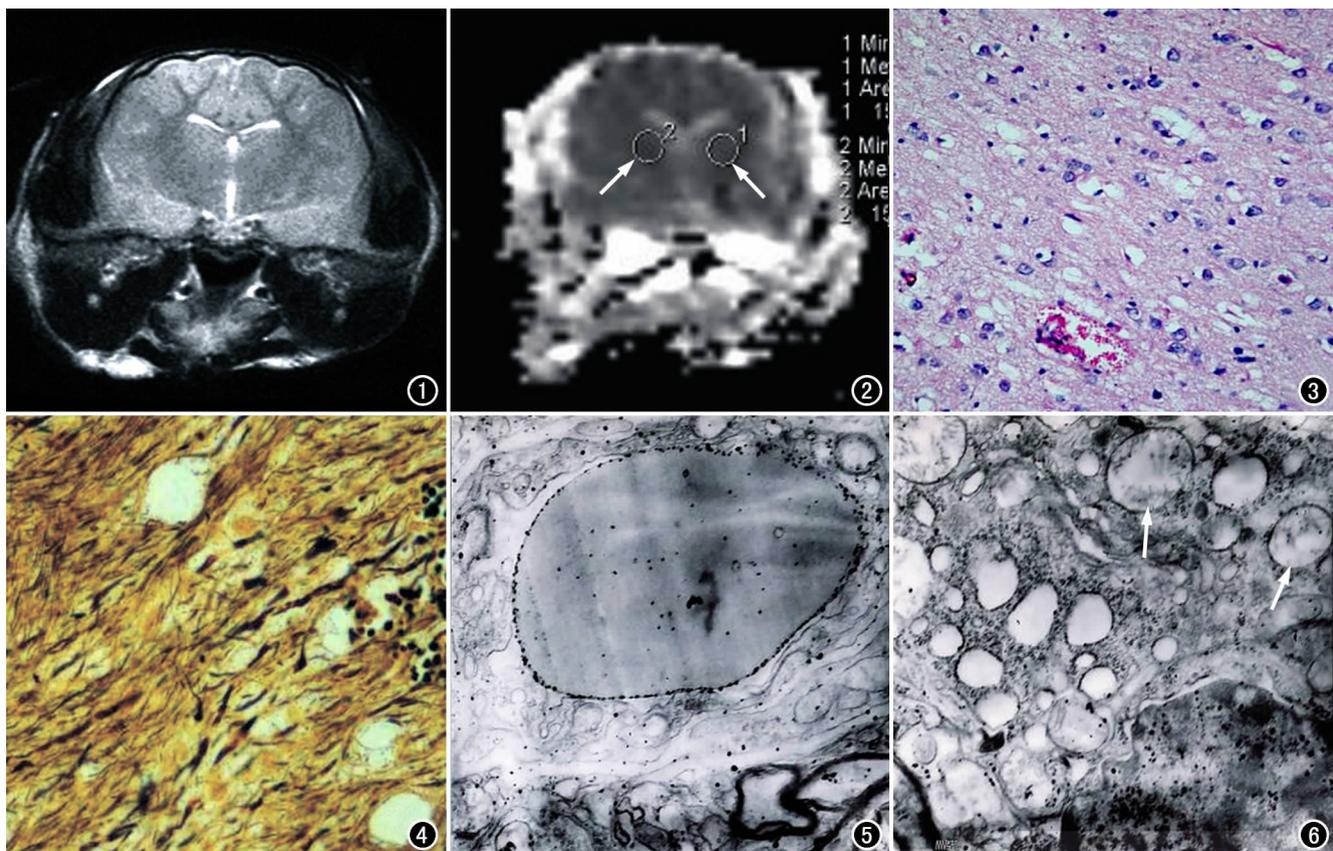


图 1 TBI 后 6 h 常规冠状面 T_2 WI 像未见明确异常。图 2 TBI 后 6 h ADC 图两侧内囊区(箭),ADC 值较致伤前明显降低。图 3 TBI 后 3 h 神经细胞肿胀、胞浆淡染,血管周围间隙增宽,间质淡染($\times 400$, HE)。图 4 TBI 后 24 h 神经轴索明显肿胀、扭曲、轴索球形成($\times 400$, 嗜银染色)。图 5 透射电镜, TBI 后 3 h 血脑屏障明显开放, Gd 粒子边聚, 大量 Gd 粒子通过血脑屏障, 分布于血管周围组织间隙内, 血管内皮细胞肿胀, 线粒体肿胀($\times 15000$)。图 6 透射电镜, TBI 后 48 h 胶质细胞肿胀, 线粒体肿胀, 嵴消失(箭), 内质网肿胀, 脱颗粒($\times 15000$)。

表1 7只猫组损伤前与损伤后各时间点ADC值 ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)

时间点	额叶	内囊区	顶枕叶
损伤前	0.68±0.03	0.68±0.02	0.71±0.03
3 h	0.61±0.07*	0.60±0.06**	0.64±0.03**
6 h	0.59±0.08*	0.59±0.08*	0.63±0.08*
24 h	0.57±0.08**	0.57±0.08**	0.59±0.07**
48 h	0.60±0.04**	0.61±0.03**	0.63±0.03**
72 h	0.60±0.03**	0.61±0.02**	0.63±0.03**

注:损伤后与损伤前行配对 *t* 检验, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

表2 3只猫组损伤前与损伤后各时间点ADC值 ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)

时间点	额叶	内囊区	顶枕叶
损伤前	0.68±0.04	0.66±0.06	0.70±0.09
3 h	0.76±0.12	0.69±0.06*	0.72±0.06
6 h	0.74±0.04*	0.72±0.06**	0.80±0.11
24 h	0.73±0.04	0.72±0.04	0.73±0.01
48 h	0.64±0.12	0.62±0.12	0.61±0.13
72 h	0.66±0.04	0.65±0.08	0.64±0.05

注:损伤后与损伤前行配对 *t* 检验, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

病理学观察:①HE染色:DAI后各时相点显示神经细胞肿胀,24 h及48 h时最明显;小血管破裂,毛细血管周围间隙水肿,3 h及6 h时最为明显(图3)。②嗜银染色:DAI后3 h细胞及轴索肿胀、纤曲、部分断裂及轴索球形成,24 h时最明显(图4)。③透射电镜:DAI后3 h血脑屏障明显开放,细胞轴索肿胀,髓鞘分层(图5);6 h血脑屏障轻度开放,6 h及24 h轴突空泡化,髓鞘肿胀分层改变加重;48 h及72 h未见血脑屏障开放,而细胞及轴索损伤改变此时最明显,髓鞘局部崩解碎裂,内容物外溢,轴索球形成(图6)。

讨论

TBI无论平时还是战时都很常见,常伴有不同程度的脑水肿,其发生机制复杂,主要与血脑屏障破坏和细胞缺血缺氧有关^[1]。脑水肿的发生与演变直接关系到预后,及时诊断评价脑水肿对临床治疗非常重要。

DWI是近年发展成熟的磁共振检查技术,不仅反映组织内水分子含量更能敏感观测水分子在微观结构中的活动规律及分布,如细胞毒性水肿及血管源性水肿^[2,3]。DWI图像上高信号提示细胞毒性水肿,而低信号提示血管源性水肿,由DWI重建出的ADC图可定量反映水分子的扩散程度,常可以显示 T_1 WI 和 T_2 WI 无法显示的异常改变^[4]。

有关TBI后脑水肿的研究中,刘海鹏^[5]和Cernak

等^[6]报道存在血管源性及细胞毒性脑水肿,早期以血脑屏障开放引起的血管源性脑水肿改变为主,而后期细胞毒性脑水肿改变明显。Cernak等^[6]报道TBI后67%以上的情况下,ADC值表现为降低趋势。本实验10只猫连续动态观测TBI前后ADC值变化,其中7只(70%)致伤3 h后即表现为降低趋势,提示细胞毒性脑水肿,24 h达最低,而48和72 h轻度回升(但仍低于致伤前),可能是部分损伤恢复的原因;另3只猫(30%)致伤后3 h、6 h表现为ADC升高趋势,提示血管源性脑水肿的存在,后24 h、48 h趋向于ADC降低,提示脑水肿类型逐渐向细胞毒性水肿改变为主,72 h轻度回升(但仍低于致伤前),可能是部分损伤恢复。实验的结果于上述报道一致。病理学观察亦证实TBI后3 h存在血脑屏障明显开放,而后各个时相均未见血脑屏障明显开放,而神经元细胞及神经胶质细胞明显水肿并持续存在。提示TBI后既存在血管源性脑水肿,也存在细胞毒性脑水肿,并以细胞毒性脑水肿为主。

TBI后脑水肿的研究,对临床诊断评估及治疗很有意义,如通过血脑屏障的药物用药时机的选择,脑水肿治疗效果的评估。本研究验证DWI技术可以作为观测TBI后脑水肿的一种无创性检查技术。

参考文献:

- [1] 许川. 创伤性脑水肿的发生机制及治疗研究进展[J]. 创伤外科杂志, 2004, 6(5): 381-385.
- [2] Huisman TA, Hawighorst H, Benoit CH, et al. Diffusion Weighted MRI: Ischemic and Traumatic Injuries of the Central Nervous System[J]. Radiologe, 2001, 41(12): 1038-1047.
- [3] Huisman TA. Diffusion-weighted Imaging: Basic Concepts and Application in Cerebral Stroke and Head Trauma[J]. Eur Radiol, 2003, 13(10): 2283-2297.
- [4] Mascalchi M, Filippi M, Floris R, et al. Diffusion-weighted MR of the Brain: Methodology and Clinical Application[J]. Radiol Med, 2005, 109(3): 155-197.
- [5] 刘海鹏, 王正国, 张可成, 等. 创伤性脑水肿的在体研究[J]. 中华创伤杂志, 2000, 1(16): 29-31.
- [6] Cernak I, Vink R, Zapple DN, et al. The Pathobiology of Moderate Diffuse Traumatic Brain Injury as Identified Using a New Experimental Model of Injury in Rats[J]. Neurobiol Dis, 2004, 17(1): 29-43.

(收稿日期: 2008-08-21)