

磁共振在慢性期大脑中动脉闭塞远隔效应中的研究

汤翔宇 综述 朱文珍 审校

【中图分类号】R445.2; R743 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2011)04-0458-03

脑梗死是老年人常见病,其发病率逐年上升,我国脑血管病的病死率已占总死亡人数的20%^[1],脑梗死发生后的高致死率和高致残率已逐渐成为严重威胁老年人正常生活的主要因素之一。大量的神经病理、生理及实验室、临床研究已经证实脑梗死的损害不仅仅限于梗死灶局部,急性期过后神经系统远离梗死灶的相关部位也会发生继发性的损害,这可能是脑梗死康复效果不理想、致残率高的重要原因之一,因而脑梗死后远隔效应的研究也逐渐受到医学界的关注。

已有的实验表明,脑梗死后远离梗死灶但与大脑皮质有大量纤维联系的纹状体、丘脑、黑质、海马、脑干和脊髓均可发生继发性损害。Reichmann等^[2]的动物实验证实,一侧大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)后,同侧纹状体、丘脑、中脑在梗死早期均出现神经轴突再生、突触重建等结构修复,后期逐渐出现神经元数量减少、功能下降和轴突再生减弱。Block等^[3]发现,局灶性脑缺血或大脑皮质和(或)纹状体兴奋毒性损害后,在丘脑、黑质网状部、海马和脊髓等部位观察到继发性改变,这些区域出现以小胶质细胞和星形胶质细胞激活为特征的炎症改变;丘脑、黑质网状带和海马区可见炎性细胞因子,如肿瘤坏死因子 2α (tumor necrosis factor 2α , TNF 2α)和白细胞介素 21β (interleukin 21β , IL 21β)表达,但其表达时程和在细胞中的定位不完全相同。丘脑、黑质网状部和脊髓始终能观察到继发性神经元损害,海马区也能发生这些改变,但与局灶性脑缺血发作的过程有关。

MCAO引起的局灶性脑缺血可导致黑质网状带继发性神经元损害^[3]。黑质位于脑干,位置远离纹状体,其血液供应来自于大脑后动脉的穿支。纹状体黑质通路为 γ -氨基丁酸(gamma-amino butyric acid, GABA)能神经,主要传导至黑质网状带。抑制性神经递质GABA在纹状体黑质通路中起着重要作用,因此,豆状核和壳核即纹状体缺血引起GABA输出减少,同侧黑质内GABA含量降低^[4],使GABA的抑制作用减低,从而造成同侧黑质持续的兴奋状态,局部脑血流和糖的利用同时增加^[5],导致细胞膜动态平衡状态失衡,神经细胞死亡。近来的研究表明脑缺血损伤后继发性黑质变性超微结构电镜观察,显示星形细胞足终肿胀、血管周围间隙增宽和神经元水肿^[6,7]。杨艳梅等^[8]应用栓线法制作单侧(左)大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)供血区脑缺血模型,受累范围包括左侧脑皮质和纹状体及其它皮质下结构,实验结果显示MCAO组动物脑缺血后3天,MRI扫描在缺血同侧黑质出现异常信号, T_2 弛豫时间延长,而在其它观察时间点1、3、6、9、12和24h及7天黑质信号无改变。Zhao等^[9]采用大鼠左侧MCAO模型观察MCAO后1、4、7和12天黑质的组织学和MRI变化,结果发

现,在组织形态学上左侧黑质在MCAO后神经元数量逐渐减少,星形胶质细胞逐渐增生,7天时达最高峰,变性神经元4天时显著增多,随后逐渐减少;MRI显示MCAO后1天同侧大脑皮质、尾状核和壳核即呈 T_2 WI高信号损害,而同侧黑质在MCAO后1、7和14天均未观察到改变,4天时在 T_2 WI和DWI呈现高信号损害,ADC短暂性下降,而 T_2 值则增加。因此,组织形态学特征可较好地解释MCAO后黑质的MRI改变。Ogawa等^[10]分析25例栓塞性MCA分布区脑缺血病例,发现当梗死部位出现在纹状体时,病发后同侧黑质于7~12d出现 T_2 高信号,3个月后信号减弱,对侧黑质无变化,单纯脑皮质梗死而纹状体未受累的患者无此影像表现。

MCAO引起的局灶性脑缺血也可导致丘脑继发性神经元损害^[3]。Nakane等^[6]用大鼠MCAO模型观察发现,大鼠MCAO后1天,MCAO同侧大脑皮质、纹状体发现神经元坏死,MCAO后2天同侧大脑后动脉供血的丘脑神经纤维网周围出现小空泡、变性的突触前末梢和轴索,MCAO后4天丘脑神经元可见细胞肿胀、染色质溶解,MCAO后2周丘脑神经元出现坏死,MCAO后数月丘脑出现渐进性萎缩。由此可见,MCAO后梗死灶区及周围组织可在缺血24h内逐渐出现病理学改变,而远离梗死灶的部位在缺血后2天才出现病理学改变。Nakane等^[6]还观察到MCAO大鼠同侧丘脑MRI改变,发现7天后同侧丘脑 T_2 WI呈低信号损害, T_1 WI则不能显示这些改变。Dihné等^[11]报道,大鼠MCAO后7天,同侧丘脑可见大量银染蜕变的神经末梢,同时琥珀酸脱氢酶活性下降,表明卒中后丘脑继发性萎缩主要是丘脑皮质通路损害而导致的逆行性变性所致。脑梗死后丘脑与皮质之间的纤维连接遭到破坏,轴突近侧端和胞体相继发生变性,这种逆行性退行性改变在梗死后同侧丘脑萎缩中起重要作用^[6,11]。Herve等^[12]对9例孤立性MCA梗死患者和10例年龄相匹配的健康志愿者进行了前瞻性研究。所有患者和对照者按预定计划在病程的第7天、第1、3和6个月时对丘脑进行 T_2 加权液体衰减翻转恢复(fluid attenuated inversion recovery, T_2 FLAIR)成像、DWI和DTI检查,结果发现,患者在第7天和1个月之间梗死灶同侧丘脑的平均扩散度(averaged diffusivity, D_{av})略有下降趋势,但无统计学意义;在第1~6个月期间患侧丘脑的 D_{av} 值则显著增加。在第7天至6个月时,患者的患侧丘脑体积逐渐缩小,而各向异性无明显变化。动物实验也得出相似的结果^[6]。Justicia等^[13]对22只单侧MCAO模型大鼠在梗死后的第3周、第7周和第24周分别进行磁共振扫描和组织学研究,发现丘脑在脑梗死后第3周出现 T_2 WI高信号,在第7周高信号消失,同时 T_2^* 在这个区域表现为低信号。组织学研究发现丘脑区出现了神经的损伤,并伴随着很强的小胶质细胞的反应和小胶质细胞HO-1的表达,于第3周在小胶质细胞内探测到铁的储存,第7周在脑实质内探测到铁的储存,并一直持续到第24周。Ling等^[14]在脑梗

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科

作者简介:汤翔宇(1984-),女,河南南阳人,博士研究生,主要从事磁共振影像学诊断工作。

死后的第14天探测到脑梗死组的大鼠比假手术组的脑梗死对侧的丘脑腹侧核内血管密度增加。

海马作为存储长程记忆的结构组织,其神经元含有丰富的谷氨酸受体,对缺血性损伤非常敏感,动物实验结果证实,无论是局灶性还是全脑缺血,海马均可产生不可逆性损伤^[15,16]。然而海马主要由颈内动脉发出的脉络膜前动脉(16.15%)和大脑后动脉发出的脉络膜后动脉(83.85%)共同供血,因而大脑中动脉闭塞并不直接影响海马区域的血液供应。对大鼠MCAO模型手术后7天进行神经电生理测试,40%的动物同时观察到海马扩散性抑制(spread depression,SD)波。大鼠MCAO模型手术后30天断头取脑,通过Nissl染色和Tunel染色,采用Olympus Micro Image 410图像处理系统进行图像分析表明,39%的动物脑切片中观察到迟发性神经元死亡(delayed neuron death,DND)。大鼠MCAO模型的磁共振研究发现,在MCAO后30天,NAA/Cr较假手术组下降明显,同时mI/Cr较假手术组上升。另大鼠磁共振海马体积测定结果显示,MCAO后30天,梗死侧海马体积较对侧明显缩小,而假手术组梗死两侧海马体积无统计学差异。Sopala等^[17]在动物实验中观察到,MCAO后2h,不论是否有缺血灶产生,都可导致梗死侧海马生理功能的缺损,用N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate,NMDA)受体拮抗剂MRZ 2/579干预可通过抑制皮质投射重建而改善其功能。Herminghaus等^[18]研究发现脑卒中并发血管性痴呆(vascular dementia, VaD)的患者较脑卒中未并发VaD的患者,其颞叶海马兴趣区NAA/Cr比值的下降及mI/Cr比值的增高更为显著。Bullock等^[19]研究显示脑卒中并发VaD的患者颞叶海马兴趣区胆碱水平(Cho/Cr)高于脑卒中未并发VaD的患者($P<0.05$),与健康对照组相比,脑卒中并发VaD患者的Cho/Cr比值更高($P<0.01$)。

研究发现神经纤维截断性损伤后其远端和部分近端轴索及所属的髓鞘发生变性,是一种顺行性的神经元退行性变,常发生于皮质脊髓束,从而产生脑干双侧非对称性的改变,即所谓的Wallerian变性。Altar等^[20]研究表明,大脑皮质锥体细胞分泌的脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在脑内可通过神经元胞体顺行转运到神经末梢,从而营养远端组织,而BDNF是脑内维持神经元生存的重要神经营养因子^[21],皮质梗死后顺行转运的BDNF减少可能是脑运动感觉区梗死后继发运动感觉通路损害的主要因素。Pierpaoli等^[22]应用DTI技术和T₂WI对一侧内囊后肢腔隙性梗死1年以上的7例患者进行研究,在从原发病灶到脑干下部的不同水平的下行运动通路上对患侧和健侧的T₂加权信号强度(T₂-weighted signal intensity, T₂SI)、定向平均弥散系数(orientationally averaged diffusion coefficient, OADC)和弥散各向异性(diffusion anisotropy, DA)这3项指标进行比较。结果发现,与健侧相比,患侧的内囊(原发梗死灶)、中脑大脑脚、脑桥上部和下部4个部位的总体T₂加权信号强度(10%)和定向平均弥散系数(18%)明显增高,而DA则比对侧大幅度下降(40%),但脑桥上部和下部的DA无明显差异。对于每个部位而言,梗死灶的T₂SI和定向平均弥散系数最高,其他部位从上到下依次下降;DA也有类似的变化。Werring等^[23]对5例MCA供血区梗死后2~6个月的患者和5例与之相匹配的健康志愿者进行DTI研究,以D_{av}和部分各向异性(fractional anisotropy, FA)为评价指标,观

察梗死灶、皮质脊髓束沿线结构(内囊、大脑脚和脑桥)以及对侧相应部位的变化情况,结果发现,患者内囊、大脑脚和脑桥处皮质脊髓束的总体D_{av}增高,而FA降低15%。Thomalla等^[24]对9例T₂WI证实的幕上脑梗死患者(4例为纹状体内囊梗死,3例为累及内囊的腔隙性梗死,2例为MCA外周分支的区域性梗死)进行了研究,患者在入院时均存在中至重度运动功能缺损,在发病2~16d时进行T₁WI、T₂WI和DTI检查,6例年龄相匹配的健康志愿者作为对照组。结果发现,与健侧相比,患侧锥体束的T₂SI和D_{av}无明显差异,而FA下降13%;患者健侧锥体束与对照组相比无明显差异。上述几项研究分别是在脑梗死病程的早期、亚急性期和慢性期进行的横向观察研究,大致反映了脑梗死后锥体束继发性损害的趋势。梁志坚等^[25]选择18例单侧大脑中动脉供血区、累及内囊的单一病灶的脑梗死患者及18例年龄性别相匹配的健康志愿者,分别在发病后的1周、4周和12周进行磁共振弥散张量成像检测,发现患者远离梗死灶的脑干(大脑脚、脑桥和延髓等部位)部分弥散各向异性FA值在第1周、4周和第12周各时间点逐渐减少,而平均扩散率(mean diffusivity, MD)却无明显变化。并发现脑干FA值减少的百分数与美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)减少的百分数及简式Fugl-Meyer运动功能评分(FM)增加的百分数相关,与Barthel生活指数(BI)变化的百分数无明显相关($P>0.105$)。顾晓丽等^[26]对11例单侧大脑中动脉供血区脑梗死的患儿(发病时年龄为1个月~12岁,至MRI检查间隔时间为1~10年)进行了DTI分析,发现患儿脑梗死同侧皮质脊髓束(脑梗死灶、内囊后支和大脑脚)FA较对侧明显下降,但MD改变无明显差异。Zhang等^[27]用一种更准确的测量白质纤维束的方法,即基于体素的方法测量了六位单侧大脑中动脉(左侧)闭塞的慢性期脑梗死患者,发现梗死同侧的皮质脊髓束和对侧小脑脚的FA值明显降低,小脑脚FA值的异常可能与小脑传导通路在脑桥水平中线处交叉有关。

总之,慢性期MCAO脑梗死灶远隔部位继发性改变的研究内容逐渐丰富,但目前还较多的集中在对黑质、丘脑、海马和皮质脊髓束部位的研究,而对相关大脑皮层的继发性改变研究甚少;此外,磁共振在慢性期MCAO脑梗死灶远隔部位继发性改变的研究还较多局限于常规磁共振扫描和DWI、DTI、PWI、MRS、BOLD、FAIR等新的磁共振功能成像方式还很少应用;并且对慢性期MCAO脑梗死灶远隔部位发生继发性改变的机制研究也不够全面和深入,因此,很有必要在这一领域积极开展更多的研究。

参考文献:

- [1] 王君,李宝民,周典贵,等.探讨陈旧性脑梗死缺血血区的影像学特点和加压灌注治疗[J].中华老年心脑血管病杂志,2007,9(7):446-449.
- [2] Reichmann G, Schroeter M, Jander S, et al. Dendritic cells and dendriticlike microglia in focal cortical ischemia of the mouse brain [J]. Neuroimmunol, 2002, 129(1-2): 125-132.
- [3] Block F, Dihne M, Loos M, et al. Inflammation in areas of remote changes following focal brain lesion [J]. Prog Neurobiol, 2005, 75(5): 342-365.
- [4] Nakayama H, Tamura A, Kanazawa I, et al. Time-sequential

- change of amino acid neurotransmitters-GABA, aspartate and glutamate-in the rat basal ganglia following middle cerebral artery occlusion[J]. *Neurol Res*, 1990, 12(4): 231-235.
- [5] Tomita M, Sawada T, Naritomi H, et al. Cerebral hyperemia and ischemia[M]. Amsterdam: Netherlands Excerpta Medica, 1988. 195-206.
- [6] Nakane M, Tamura A, Miyasaka N, et al. Astrocytic swelling in the ipsilateral substantia nigra after occlusion of the middle cerebral artery in rats[J]. *AJNR*, 2001, 22(4): 660-663.
- [7] Zhao F, Kuroiwa T, Miyasaka N, et al. Characteristic changes in T₂-value, apparent diffusion coefficient, and ultrastructure of substantia nigra evolving exofocal postischemic neuronal death in rats[J]. *Brain Res*, 2001, 895(1-2): 238-244.
- [8] 杨艳梅, 冯晓源, 姚振威, 等. MCAO 脑缺血后同侧黑质 MRI 的动态改变[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2007, 18(2): 77-80.
- [9] Zhao F, Kuroiwa T, Miyasaka N, et al. Characteristic changes in T₂-value, apparent diffusion coefficient, and ultrastructure of substantia nigra evolving exofocal postischemic neuronal death in rats[J]. *Brain Res*, 2001, 895(1-2): 238-244.
- [10] Ogawa T, Okudera T, Inugami A, et al. Degeneration of the ipsilateral substantia nigra after striatal infarction: evaluation with MR imaging[J]. *Radiology*, 1997, 204(3): 847-851.
- [11] Dihné M, Grommes C, Lutzenburg M, et al. Different mechanisms of secondary neuronal damage in thalamic nuclei after focal cerebral ischemia in rats[J]. *Stroke*, 2002, 33(12): 3006-3011.
- [12] Herve D, Molko N, Pappata S, et al. Longitudinal thalamic diffusion changes after middle cerebral artery infarcts[J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(2): 200-205.
- [13] Justicia C, Ramos-Cabrer P, Hoehn M. MRI detection of secondary damage after stroke: chronic iron accumulation in the thalamus of the rat brain[J]. *Stroke*, 2008, 39(5): 1541-1547.
- [14] Ling L, Zeng J, Pei Z. Neurogenesis and angiogenesis within the ipsilateral thalamus with secondary damage after focal cortical infarction in hypertensive rats[J]. *J Cereb Blood Flow Metabol*, 2009, 29(9): 1538-1546.
- [15] Konaka K, Ueda H, Li JY, et al. N-acetylaspartate to total creatine ratio in the hippocampal CA1 sector after transient cerebral ischemia in gerbils: influence of neuronal elements, reactive gliosis, and tissue atrophy[J]. *Cereb Blood Flow Metab*, 2003, 23(6): 700-708.
- [16] Butler TL, Kassed CA, Sanberg PR, et al. Neurodegeneration in the rat hippocampus and striatum after middle cerebral artery occlusion[J]. *Brain Res*, 2002, 929(2): 252-260.
- [17] Sopala M, Frankiewicz T, Parsons C, et al. Middle cerebral artery occlusion produces secondary, remote impairment in hippocampal plasticity of rats- involvement of N-methyl D-aspartate receptors[J]. *Neurosci Lett*, 2000, 281(2-3): 143-146.
- [18] Herminghaus S, Frolich L, Gorric C, et al. Brain metabolism in Alzheimer disease and vascular dementia assessed by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy[J]. *Psychiatry Res*, 2003, 123(3): 183-190.
- [19] Bullock R. Cholinesterase inhibitors and vascular dementia: another string to their bow[J]. *CNS Drugs*, 2004, 18(2): 79-92.
- [20] Altar CA, Cai N, Bliven T, et al. Anterograde transport of brain-derived neurotrophic factor and its role in the brain[J]. *Nature*, 1997, 389(6653): 856-860.
- [21] Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor[J]. *Growth Factors*, 2004, 22(3): 123-131.
- [22] Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, et al. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture[J]. *Neuroimage*, 2001, 13(6 Pt 1): 1174-1185.
- [23] Werring DJ, Toosy AT, Clark CA, et al. Diffusion tensor imaging can detect and quantify corticospinal tract degeneration after stroke[J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 69(2): 269-272.
- [24] Thomalla G, Glauche V, Koch MA, et al. Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke[J]. *Neuroimage*, 2004, 22(4): 1767-1774.
- [25] 梁志坚, 刘斯润, 曾进胜, 等. 磁共振弥散张量成像动态观察脑梗死后继发锥体束损害[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2007, 33(3): 159-163.
- [26] 顾晓丽, 周林, 江李克, 等. 儿童脑梗死后 Wallerian 变性的磁共振弥散张量成像研究[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2005, 11(6): 367-369.
- [27] Weihong Zhang, Xin Li, Jiangyang Zhang, et al. Landmark-referenced voxel-based analysis of diffusion tensor images of the brainstem white matter tracts application in patients with middle cerebral artery stroke[J]. *NeuroImage*, 2009, 44(3): 906-913.

(收稿日期: 2010-01-21 修回日期: 2010-06-22)

下期要目

颈部肿块的 CT、MRI 诊断与鉴别诊断
 腹内侵袭性纤维瘤病的 CT 及 MRI 特征
 结核性腹膜炎 CT 影像鉴别诊断
 脾脏错构瘤的 CT 诊断
 高场强 MRI 对胰腺囊性肿瘤的诊断价值

脑肿瘤周水肿的 MSCT 灌注成像定量分析
 大鼠 C6 胶质瘤放射治疗前后¹⁸F-FDG PET/CT 显像及病理学变化
 64 层螺旋 CT 尿路及血管造影对 UPJO 的诊断价值
 IVP、CTU 及 MRU 对泌尿系疾病的诊断价值
 乳腺癌的全数字化乳腺摄影表现与 C-erbB-2、ER、PR 表达的相关性