

• 脑功能成像影像学专题 •

缺血性脑梗死双指数表观扩散系数的参数化研究

覃媛媛, 张顺, 张妍, 赵凌云, 朱文珍

【摘要】 目的:探讨不同时期缺血性脑梗死双指数表观扩散系数的参数化特征。**方法:**16 例经临床综合确诊为缺血性脑梗死的患者作为病例组;6 例无神经系统及其他系统病史的健康人作为正常组。所受试者均在 GE signa HDxt 3.0T 磁共振扫描仪上行 b 值为 1000 s/mm² 的临床常规扩散加权成像(DWI)以及 b 值从 0 依次递增到 5000s/mm² 的多 b 值扩散加权成像,并对所得图像进行单指数或双指数模型拟合求得各量化参数,包括表观扩散系数(ADC)、快速和慢速表观扩散系数(ADC_{fast}和 ADC_{slow})以及快速扩散成分所占比例 f_{fast}。兴趣区(ROI)测量包括正常组额叶脑白质及皮层区域、病例组的梗死核心区及对侧镜像区。**结果:**正常组额叶白质 f_{fast} 值(70.40%±3.54%)高于脑皮质(65.37%±4.66%),而 ADC 值[(84.89±3.59)%]低于脑皮质[(93.19±9.52)%]。亚急性期组患者,梗死核心区 f_{fast} (61.54%±6.34%)明显低于对侧镜像区(65.56%±4.45%),ADC_{fast} [(140.57±65.13)%]和 ADC_{slow} [(13.52±8.68)%]亦低于对侧镜像区[分别为 (212.90±123.79)和 (21.60±10.23)×10⁻⁵ mm²/s],差异均有统计学意义(P<0.05)。慢性期组患者,三个双指数量化参数在梗死核心区及对侧镜像区差异均无统计学意义(P>0.05)。**结论:**正常时脑白质和灰质呈现不同的扩散状态,亚急性期梗死灶核心区的双指数模型参数指标均低于对侧镜像区,而慢性期无明显差异;双指数表观扩散系数的参数化研究可为我们揭示正常及疾病状态下脑组织内更丰富的信息,但其生理学机制有待进一步探讨。

【关键词】 扩散加权成像;表观扩散系数;脑梗死

【中图分类号】 R445.2; R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2013)03-0264-04

Bi-exponential apparent diffusion coefficient parameterization in ischemic cerebral infarction QIN Yuan-yuan, ZHANG Shun, ZHANG Yan, et al. Department of Radiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, P. R. China

【Abstract】 Objective: To explore the characteristics of bi-exponential apparent diffusion coefficient parameterization and the evolution of brain water compartmentation in cerebral infarction. **Methods:** All studies were performed within the guidelines of our internal institutional review board, and informed consent was obtained from all the participants. Sixteen patients with only white matter infarction (subacute stage, n=10; chronic stage, n=6) and 6 healthy volunteers finished routine diffusion weighted imaging (DWI) with b value of 1000s/mm², as well as multi-b factor DWI with b values extending from 0 to 5000s/mm² on a 3.0T MR system. Regions of interest (ROIs) were selected in the frontal white matter (FWM) and cortex (Cor) of the volunteers, as well as in the ischemic core and the contralateral mirror zones of the patients. Quantitative parameters (ADC, f_{fast}, ADC_{fast}, ADC_{slow}) of the ROIs were measured on the corresponding maps. **Results:** In normal group, f_{fast} in FWM was much higher than in Cor, with ADC baseline much lower than in Cor. In patients at subacute stage, f_{fast} in the infarct core decreased significantly compared to the mirror zone (P<0.05), so did the ADC_{fast} and ADC_{slow} (P<0.05). In patients at chronic stage, f_{fast}, ADC_{fast} and ADC_{slow} showed no significant difference between the infarct core and the mirror zone (P>0.05). **Conclusion:** In normal group, the diffusivity parameters based on bi-exponential model was different between white matter and gray matter. In patients at subacute stage, the infarct core showed decreased f_{fast}, ADC_{fast} and ADC_{slow} values compared to mirror zones, while no significant differences were found in patients at chronic stage. Although bi-exponential model may be more fitted to explore the diffusion state of water, its underlying pathophysiological mechanism still needs further investigation.

【Key words】 Diffusion weighted imaging; Apparent diffusion coefficient; Cerebral infarction

b 值为 1000 s/mm² 的扩散加权成像在临床上已被常规用来诊断急性期脑卒中,其中表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)是基于脑组织的

扩散信号强度与 b 值呈直线关系的假设而求得的。研究表明当 b 值>1000 s/mm² 时, DWI 的信号衰减将偏离单指数模型,呈现非单指数衰减^[1-2]。

按照区室化理论,水分子扩散信号的双指数拟合揭示快速和慢速两种扩散成分的存在,其扩散系数大小分别对应细胞外和细胞内水分子的运动快慢,双指数模型近年来被用于扩散加权成像信号强度的拟合,为我们探讨大脑扩散信息提供了新的视角和方法。本

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:覃媛媛(1984—),女,湖北宜昌人,博士研究生,主要从事中枢神经系统影像诊断工作。
通讯作者:朱文珍, E-mail: zhuwenzhen@hotmail.com
基金项目:国家自然科学基金(81171308)及国家“十二五”支撑计划(2011BAI08B10)

研究中的多 b 值扩散加权成像(multi-b DWI)即采用双指数模型拟合,计算得到 3 个参数:ADC_{fast}、ADC_{slow}和 f_{fast}。本研究在扩大 b 值范围内运用双指数模型拟合来分析不同时期缺血性脑梗死扩散信号的变化特征,旨在探讨引起 ADC 值变化的可能机制。

材料与方法

1. 病例筛选

16 例经临床综合诊断为缺血性脑梗死的患者作为病例组,平均年龄 55 岁。其中亚急性期 10 例,病程 3~10 d;慢性期 6 例,病程 1~4 个月。6 例无神经系统及其它系统疾病病史的健康成人作为正常对照组。所有受试者均知晓本研究的目的和方法、并签署知情同意书。

2. 机器及扫描方案

采用 GE Signa HDxt 3.0T 超导型扫描仪和 8 通道头颅专用线圈,行全脑常规 DWI(b=1000 s/mm²)及 Multi-b DWI(b=0~5000 s/mm²)扫描。常规 DWI 扫描参数:TR 5600 ms,TE 75.8 ms,视野 24 cm×24 cm,矩阵 160×160,激励次数 1,层厚 5.0 mm,层间距 1.5 mm,b=1000 s/mm²,扫描时间约为 40 s。Multi-b DWI 扫描参数:TR 5000 ms,TE 121.4 ms,视野 24 cm×24 cm,矩阵 128×128,激励次数 2,层厚 5.0 mm,层间距 1.5 mm,b 值选择 0、20、50、100、200、400、800、1200、1800、2500、3200、4000 和 5000 s/mm²,扫描范围与单 b 值 DWI 一致,扫描时间 6 分 15 秒。

3. 图像后处理

将数据传至 GE 图形工作站(AW4.4)采用 functool 软件对兴趣区的 ADC、ADC_{fast}、ADC_{slow}及 f_{fast} 值进行测量。正常组选取额叶白质和皮层作为 ROI;病例组选取梗死灶中心(以 DWI 上显示病灶面积最大的层面为准)及对侧镜像区作为 ROI。ROI 大小(30±2)mm²。

4. 统计分析

各 ROI 的 ADC、ADC_{fast}、ADC_{slow}和 f_{fast} 值均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示。使用 SPSS 13.0 统计分析软件对正常组额叶白质及皮层、病例组梗死灶中心及对侧镜像区的 ADC、ADC_{fast}、ADC_{slow}和 f_{fast} 值进行两独立样本 t 检验,检验水

准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

正常组额叶白质和皮层的 ADC、ADC_{fast}、ADC_{slow}和 f_{fast} 值测量结果见表 1。正常组额叶白质的 ADC、ADC_{fast}、ADC_{slow} 值均低于皮层,仅 f_{fast} 高于皮层,其中仅 ADC_{slow} 的差异有统计学意义(P<0.05)。

表 1 正常组各测量值在不同脑区之间的比较

指标	额叶白质	额叶皮层	t 值	P 值
ADC*	84.89±3.59	93.19±9.52	-1.998	0.073
ADC _{fast} *	145.65±25.55	208.79±69.99	-2.076	0.065
ADC _{slow} *	16.43±5.05	32.01±8.20	-3.963	0.003
f _{fast} (%)	70.40±3.54	65.37±4.66	2.105	0.062

注:* ADC 值单位为×10⁻⁵mm²/s。

亚急性期病例 10 例,共测量 20 个兴趣区,梗死灶及对侧镜像区各测量值见表 2。

表 2 亚急性期组梗死灶及对侧镜像区各测量值

指标	梗塞灶	镜像区	t 值	P 值
ADC*	55.17±9.25	87.73±16.74	-7.611	0.000
ADC _{fast} *	140.57±65.13	212.90±123.79	-2.313	0.028
ADC _{slow} *	13.52±8.68	21.60±10.23	-2.693	0.011
f _{fast} (%)	61.54±6.34	65.56±4.45	-2.317	0.026

注:* ADC 值单位为×10⁻⁵mm²/s。

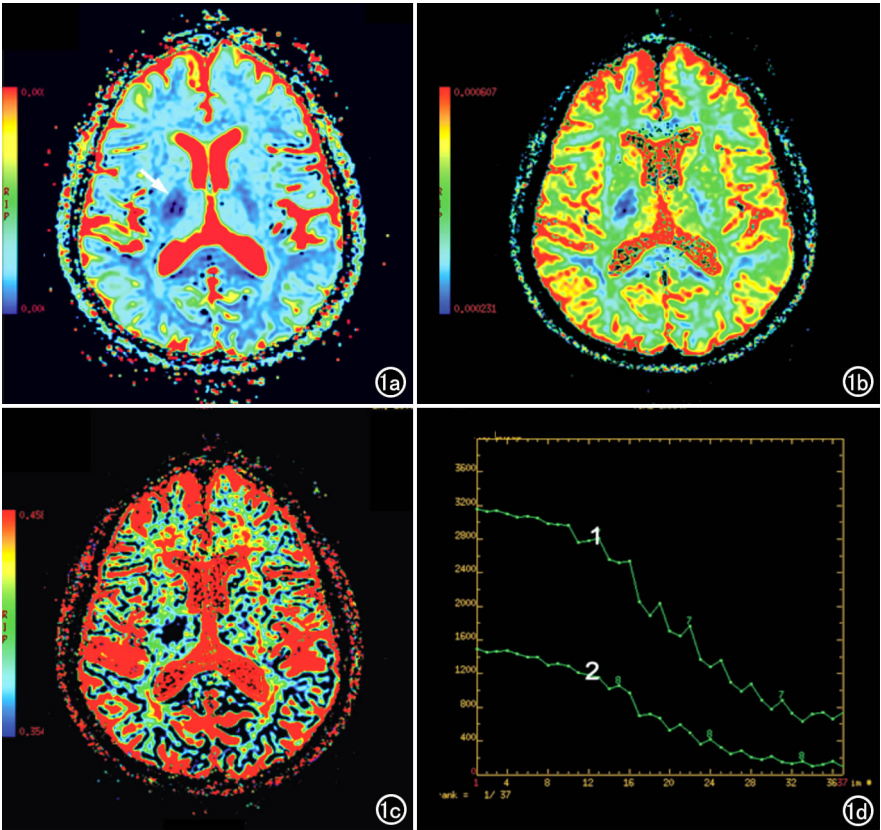


图 1 男,63 岁,突发左侧肢体偏瘫 3 天。a) ADC_{fast} 图示梗死灶位于右侧基底节区,ADC_{fast} 明显降低呈蓝色(箭);b) ADC_{slow} 图示梗死灶慢速扩散系数明显减低呈蓝色;c) f_{fast} 图示梗死灶快速扩散成分所占百分比降低呈蓝色;d) 曲线图示随着 b 值增加,梗死灶(曲线 1)及对侧镜像区(曲线 2)磁共振信号不呈单指数衰减。

与对侧镜像区相比,亚急性期梗死灶的 ADC 、 ADC_{fast} 、 ADC_{slow} 和 f_{fast} 值明显降低(图 1),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

慢性期病例 6 例,共测量 6 个兴趣区,梗死灶及对侧镜像区各测量值见表 3。慢性期病灶的 ADC 、 ADC_{fast} 、 ADC_{slow} 和 f_{fast} 值较对照侧镜像区高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 慢性期组各测量值在梗死灶与正常对照侧镜像区间的比较

指标	梗死灶	镜像区	t 值	P 值
ADC^*	85.90 ± 63.96	64.13 ± 33.07	0.740	0.476
ADC_{fast}^*	203.17 ± 101.62	192.50 ± 88.94	0.193	0.850
ADC_{slow}^*	32.79 ± 36.33	21.08 ± 8.17	0.770	0.459
$f_{fast}(\%)$	67.78 ± 13.56	65.61 ± 8.33	0.333	0.746

注: * ADC 值单位为 $\times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。

讨 论

临床常规 DWI 时 ADC 的测量建立于信号强度随着 b 值变化呈单指数衰减的假设之上。单指数拟合的数学模型为 $S_b = S_0 \times \exp(-bD)$, 其中 b 为扩散因子, S_b 为扩散因子为 b 时的信号强度, S_0 为扩散梯度为 0 时的信号强度, D 为扩散系数^[3]。 b 值越高, DWI 对水分子的运动越敏感, 但图像的信噪比亦显著下降。目前临床常用的 b 值为 $500 \sim 1500 \text{ s/mm}^2$ 。有报道认为高 b 值对于梗死灶的早期发现更加敏感^[4]。

然而, 已有研究证实 b 值超过 1000 s/mm^2 后水分子信号强度的衰减与 b 值偏离了直线关系, 用单指数模型拟合将不再合理, 而采用双指数模型更适合^[1-2]。本研究中的 Multi- b DWI 即采用双指数模型进行拟合。双指数拟合的数学模型为:

$$S_b = S_0 [(1 - f_{fast}) \times \exp(-b \times ADC_{slow})] + f_{fast} \times \exp(-b \times ADC_{fast}) \quad (1)$$

其中 b 为扩散因子, S_b 为扩散因子为 b 时的信号强度, S_0 为扩散梯度为 0 时的信号强度, ADC_{fast} 为代表快速扩散成分运动快慢的快速扩散系数, ADC_{slow} 为代表慢速扩散成分运动快慢的慢速扩散系数, f_{fast} 代表快速扩散成分所占的比例。双指数模型假设了两个扩散系数——快速扩散系数 (ADC_{fast}) 和慢速扩散系数 (ADC_{slow}), 在每个像素中, ADC_{fast} 和 ADC_{slow} 不受图像采集参数的影响。Mulkern 等^[5] 对 4 例健康成人[平均年龄 (40 ± 5) 岁]和 8 例新生儿进行了双指数扩散参数化研究, 认为细胞外间隙与快速扩散成分相关。由于新生儿脑细胞成熟度及髓鞘化程度不完善, 细胞外间隙较大, 因此新生儿脑内快速扩散成分的比例要高于成人。基于单指数衰减假设和测量所得出的结论之一—— ADC 值随着年龄的增长而降低, 可能实际上是由于慢速扩散组分的增加所致。基于此类的研究表明, 在一个更高的 b 值范围内去研究扩散加权成像信

号衰减的规律, 将会揭示脑组织内更加复杂的信息。

本组研究结果显示, 健康人群中额叶白质的快速扩散成分约占 70.4%, 与 Maier 等^[6] 及 Brugieres 等^[7] 报道的结果一致。脑皮质和白质的 ADC_{slow} 值存在显著差异, 皮质的 ADC_{fast} 和 ADC_{slow} 基础值均要高于白质, 然而 f_{fast} 却低于脑白质。 ADC 值的大小取决于扩散屏障的通透性和空间大小、介质的粘滞度, 同时受毛细血管血流、组织细胞对水的主动转运过程等因素的影响, 病变区细胞器的数目和大小、细胞间隙等也对 ADC 值有直接影响^[8]。脑白质内的髓鞘形成了水分子的扩散屏障, 而皮层内丰富的血供却增加了扩散屏障的通透性, 因此皮层和白质表现出不同的扩散状态。

本研究中对亚急性和慢性期脑梗死患者的 Multi- b DWI 研究结果进行分析, 得出了 3 个参数值: ADC_{fast} 、 ADC_{slow} 和 f_{fast} , 与对侧镜像区相比, 梗死灶中心的 ADC_{fast} 、 ADC_{slow} 及 f_{fast} 均明显降低, 而慢性期脑梗死患者并未发现这种差异。双指数模型中快速和慢速扩散系数大小分别对应着细胞外和细胞内水分子的运动快慢。理论上急性期脑梗死首先经历细胞毒性水肿阶段, 此阶段细胞肿胀, 细胞内水增加, ADC_{slow} 值升高提示细胞内扩散加快。由于本研究中亚急性期病例组的病程均 > 3 天(平均 $3 \sim 10 \text{ d}$), 处于血脑屏障已经破坏并继发早期血管源性水肿阶段, 故本研究所观察到的 ADC_{slow} 降低现象可能与细胞毒性水肿的消退有关, 细胞浆粘滞度增加及胞浆流动性的降低导致了细胞内扩散受限; 同时血管源性水肿导致细胞外扩散增加。然而, 我们所观察到的 ADC_{fast} 值是降低的。Multi- b 的双指数模型拟合结果与常规 DWI 单指数模型拟合所示的 ADC 变化趋势一致, 水分子双指数模型区室化理论并不能完全解释我们所观察到的现象。 f_{fast} 的降低与水分子在细胞内外的重分布相关, 但并不能完全用 Brugieres 等^[7] 的重分布理论来解释。故我们推测可能还存在游离于快速和慢速扩散成分之外的第三方介质的参与。虽然 van Zijl 等^[9] 通过扩散加权光谱学方法在细胞培养中完全分离了细胞内和细胞外间隙, 但是亦有许多其它理论来解释 ADC 值变化与水扩散区室化理论不符的现象^[10], 包括以下几方面: ①水分子自细胞外间隙进入更粘稠的细胞内间隙; ②细胞浆流动性的丧失和/或细胞内粘滞度的增加导致 ADC 值降低; ③在水分的转移过程中细胞外间隙变得更加粘稠; ④水分子经历了从溶胶状态向凝胶状态的转变。Duong 等^[11] 运用一种非常有价值的细胞内、外间隙的标记物—— $^2\text{FDG-}^6\text{P}$ 对正常脑组织和缺血脑组织进行研究, 并未发现细胞内外的 ADC 值有明显差异, 同时在大鼠脑缺血模型中发现两种成分 ADC

值均降低了 40%，与本组结果一致。Niendorf 等^[2]关于大鼠脑组织的研究提示，活体扩散加权光谱学所确定的水成分和细胞内外间隙的区分并不直接。血管源性水肿会导致细胞外扩散增加，但是局部脑血流量的变化、水分子在细胞内外的重分布以及胞浆内外粘稠度的变化等诸多因素综合导致了最终观察到的现象——快速扩散成分的运动变得缓慢，表现为水分子扩散受限、 ADC_{fast} 降低。

本研究对健康人和缺血性脑梗死患者 ADC 值的变化进行了双指数拟合分析，并对引起 ADC 值改变的潜在病理生理学机制进行了探讨。当 b 值超过一定范围后，非单指数模型拟合更适合病变扩散特征的描述。亚急性期脑梗死快速扩散成分与慢速扩散成分对应的 ADC 值均降低，快速扩散成分所占的百分比亦降低。随病情发展，双指数拟合的 3 个参数值又逐渐升高。双指数模型拟合所反映的 ADC 值变化可能与局部脑血流量相关，水分子扩散的区室化机制并不能完全解释临床所观察到的结果。本研究的不足之处在于并未通过实验方法证实引起 Multi-b DWI 成像时 3 个参数值改变的真正机制。在高 b 值扩散梯度场下运用质子 MR 光谱学的方法对脑代谢产物的区室化评估可能会揭示导致 ADC 值变化的病理生理学机制^[12]。

参考文献：

- [1] Clark CA, Hedehus M, Moseley ME. In vivo mapping of the fast and slow diffusion tensors in human brain[J]. Magn Reson Med, 2002, 47(4): 623-628.
- [2] Niendorf T, Dijkhuizen RM, Norris DG, et al. Biexponential diffusion attenuation in various states of brain tissue; implications for diffusion-weighted imaging[J]. Magn Reson Med, 1996, 36(6): 847-857.
- [3] Fischer M, Bockhorst K, Hoehn-Berlage M, et al. Imaging of the apparent diffusion coefficient for the evaluation of cerebral metabolic recovery after cardiac arrest[J]. Magn Reson Imaging, 1995, 13(6): 781-790.
- [4] Doskaliyev A, Yamasaki F, Saito T, et al. Advantages of high b value diffusion-weighted imaging in the diagnosis of acute stroke: a case report[J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 27(6): 616-617.
- [5] Mulkern RV, Vajapeyam S, Robertson RL, et al. Biexponential apparent diffusion coefficient parametrization in adult vs newborn brain[J]. Magn Reson Imaging, 2001, 19(5): 659-668.
- [6] Maier SE, Bogner P, Bajzik G, et al. Normal brain and brain tumor: multicomponent apparent diffusion coefficient line scan imaging[J]. Radiology, 2001, 219(3): 842-849.
- [7] Brugieres P, Thomas P, Maraval A, et al. Water diffusion compartmentation at high b values in ischemic human brain[J]. AJNR, 2004, 25(5): 692-698.
- [8] Sukstanskii AL, Yablonskiy DA. Effects of restricted diffusion on MR signal formation[J]. J Magn Reson, 2002, 157(1): 92-105.
- [9] van Zijl PC, Moonen CT, Faustino P, et al. Complete separation of intracellular and extracellular information in NMR spectra of perfused cells by diffusion-weighted spectroscopy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1991, 88(8): 3228-3232.
- [10] Schwarcz A, Bogner P, Meric P, et al. The existence of biexponential signal decay in magnetic resonance diffusion-weighted imaging appears to be independent of compartmentalization[J]. Magn Reson Med, 2004, 51(2): 278-285.
- [11] Duong TQ, Ackerman JJ, 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): 1-13.
- [12] Assaf Y, Cohen Y. Non-mono-exponential attenuation of water and N-acetyl aspartate signals due to diffusion in brain tissue[J]. J Magn Reson, 1998, 131(1): 69-85.

(收稿日期: 2012-11-30 修回日期: 2013-01-22)