

MR 磁化率与血肿周围脑水肿的相关性研究

陈瑶, 田亚楠, 李冠武, 袁军, 常时新

【摘要】 目的:探讨 MR 磁化率与血肿周围水肿(PHBE)间的相关性。方法:52 例脑实质内出血的患者分别于发病后第 3、10d 进行常规 MRI 及磁量图(QSM)检查。在 QSM 上计算血肿的平均磁化率,同时在 T₂ FLAIR 图上测量 PHBE 体积,采用 Pearson 统计分析血肿磁化率与 PHBE 体积间的相关性。结果:血肿第 3d 的平均磁化率为(4794.6±420.4) ppm,PHBE 体积为(7.49±3.12) mL,两者间存在显著相关性($r=0.974, P<0.001$);第 10d 的平均磁化率为(7388.6±3589.2) ppm,PHBE 体积为(11.23±3.79) mL,两者间亦存在显著相关性($r=0.901, P<0.001$)。结论:采用 MR 磁化率计量血肿内铁离子含量对观察 PHBE 的演变有一定帮助。

【关键词】 血肿,颅内;脑水肿;磁化率;铁离子;磁共振成像

【中图分类号】 R743.34; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2015)02-0124-03

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2015.02.007

The correlation study of MR susceptibility and perihematoma brain edema in cerebral hemorrhage CHEN Yao, TIAN Yan-nan, LI Guan-wu, et al. Department of Radiology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese & Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, P. R. China

【Abstract】 Objective: To investigate the relationship between MR susceptibility and perihematoma brain edema (PHBE) in cerebral hemorrhage. **Methods:** Fifty-two patients who had intracerebral hemorrhage in parenchyma were selected. MRI and quantitative susceptibility mapping (QSM) scan were performed on the 3rd and 10th day after onset. The MR susceptibility of hemorrhage was calculated in QSM, and PHBE was measured in T₂-FLAIR imaging. Pearson statistical method was used to analyze the relationship between MR susceptibility and PHBE. **Results:** The average MR susceptibility of hemorrhage was (4794.6±420.4)ppm and PHBE was (7.49±3.12)mL on the third day. The correlation between them was significant ($r=0.974, P<0.001$). On the 10th day, the average MR susceptibility was (7388.6±3589.2)ppm and PHBE was (11.23±3.79)mL. The correlation was significant ($r=0.901, P<0.001$). **Conclusion:** The release of iron ions from the blood after being dissolved is likely to be an important part in the formation of PHBE. From this point, MR susceptibility measurement of iron content in hematoma is of help is observing PHBE process.

【Key words】 Hematoma, intracranial; Brain edema; Magnetic susceptibility; Iron ion; Magnetic resonance imaging

血肿周围脑水肿(perihematoma brain edema, PHBE)在脑出血后二次脑损伤中发挥着重要作用^[1-2],但脑出血后脑水肿形成的机制尚不完全清楚。血红蛋白的毒性作用以及血细胞溶解后铁离子(Fe³⁺)释放导致的脂质过氧化反应有可能是形成并加重 PHBE 的原因^[3-4],而磁化率能反映血肿内 Fe³⁺含量^[5-7]。本文拟探讨 MR 磁化率与 PHBE 间的相关性。

材料与方法

1. 研究对象

搜集 2010 年 12 月—2013 年 3 月我院脑外科及卒中单元的、经过 CT 确诊的脑出血患者 52 例,其中男 34 例,女 18 例,年龄 41~89 岁,中位年龄 65.8 岁。

2. 设备及参数

所有患者分别于发病后第 3、10 d 进行常规 MRI 及磁量图(quantitative susceptibility mapping, QSM)检查。采用 Siemens Verio 3.0T 超导型高场 MRI 扫描仪,8 通道头颅正交线圈,横轴面成像。检查方法:T₁WI(TR 431 ms, TE 13 ms)、T₂WI(TR 6300 ms, TE 86 ms)、T₂FLAIR(TR 6400 ms, TE 110 ms, TI 2000 ms)及 QSM。QSM 采用快速三维多回波 T₂* 梯度回波序列,扫描参数:TR 53.00 ms, TE 16.26~45.00 ms,共 8 个回波,视野 24 cm×22 cm,层厚 2.0 mm,层距 0.4 mm,翻转角 15°,像素 0.9 mm×0.9 mm×2.0 mm,带宽 240 Hz,激励次数 1,采集时间 5 min 23 s。

3. 数据分析

所有数据均传至后处理工作站,采用麦克斯韦方程运算得到拟合的 QSM 图,血肿平均磁化率通过计算机软件自动运算获得。在 T₂FLAIR 图上按水肿区信号特点采用手工逐层绘制兴趣区(ROI)获得 PHBE

作者单位:200437 上海,上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院影像科
作者简介:陈瑶(1960—),女,江苏无锡人,副主任医师,主要从事脑血管疾病的诊断工作。
通讯作者:常时新, E-mail: shixinchang@126.com
基金项目:上海市科委基础处重点攻关项目(10JC1414600)

体积。采用 Pearson 统计分析血肿磁化率与 PHBE 体积间的相关性, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

结果

1. 颅内血肿的发生部位、体积

52 例患者脑实质内血肿发生的部位分别为基底节区 27 例, 占 51.9%; 额叶及顶叶均为 6 例, 占 23.1%; 颞叶 5 例, 占 9.6%; 枕叶 8 例, 占 15.4%。血肿体积为 2.5~22.94 mL, 平均 (8.98 ± 6.14) mL。

2. 血肿磁化率与 PHBE 体积

CT 图像上血肿于第 3d 表现为高密度, 第 10d 呈混杂高密度(图 1a), 周围水肿为低密度, 但界限欠清。在 T_2 -FLAIR 图上血肿早期为混杂低信号, 晚期为混杂高信号, 而 PHBE 则表现为明显高信号(图 1b), 界限清晰。QSM 图能量化血肿内 Fe^{3+} 的含量, 血肿区信号的高低反映 Fe^{3+} 含量的多少(图 1c)。血肿第 3、10d 的磁化率及 PHBE 体积见表 1。

表 1 血肿磁化率与 PHBE 体积

时间	血肿磁化率(ppm)	PHBE(mL)
第 3d	4794.6 ± 420.4	7.49 ± 3.12
第 10d	7388.6 ± 3589.2	11.23 ± 3.79

3. 磁化率与 PHBE 体积间的相关性

随着时间的延长, 血肿内血细胞破坏溶解增多, 血肿磁化率逐渐增大, 同时, PHBE 体积亦逐渐增大。血肿于第 3d 所测得的磁化率与 PHBE 体积间的相关性

曲线见图 2, Pearson 统计分析显示两者间呈显著性相关($r = 0.974, P < 0.001$)。第 10d 血肿磁化率与 PHBE 体积间的相关性曲线见图 3, 两者间亦呈明显正相关($r = 0.901, P < 0.001$)。

讨论

1. PHBE 产生的机制探讨

PHBE 形成的病理生理机制包括①血管源性: 血块回缩引起血清蛋白的渗出^[8]; ②再灌注损伤: 血肿周围脑组织受压出现低灌注区并导致细胞毒性水肿, 再灌注损伤加重 PHBE^[1]; ③凝血酶的释放: 血浆及血块内的凝血酶原通过破坏的血脑屏障(BBB), 缓慢释放到血肿周围形成 PHBE^[3]; ④凝血级联反应: 凝血酶是由凝血酶原产生的一种丝氨酸蛋白酶, 其在出血后迅速产生, 并参与 PHBE 的形成^[9]; ⑤BBB 破坏: BBB 的破坏导致血肿周围区通透性开始增加^[4]; ⑥补体反应: 血液的外渗、BBB 的破坏使补体能够进入脑实质, 补体介导的脑损伤和膜攻击复合物引起细胞膜孔的形成进而导致细胞的溶解^[10]; ⑦基质金属蛋白酶(MMPs)的作用: MMPs 降解基膜、增加毛细血管通透性^[3]; ⑧血细胞的溶解和血红蛋白的毒性作用: 红细胞溶解后 Fe^{3+} 的释放导致脂质过氧化反应, 产生大量的自由基, 运铁蛋白和凝血酶结合引起脑损伤, 使得细胞内 Fe^{3+} 的摄取增多^[11-12]; ⑨红细胞溶解导致神经元和星形胶质细胞破坏, 使细胞内外环境的稳态失衡^[3]。上

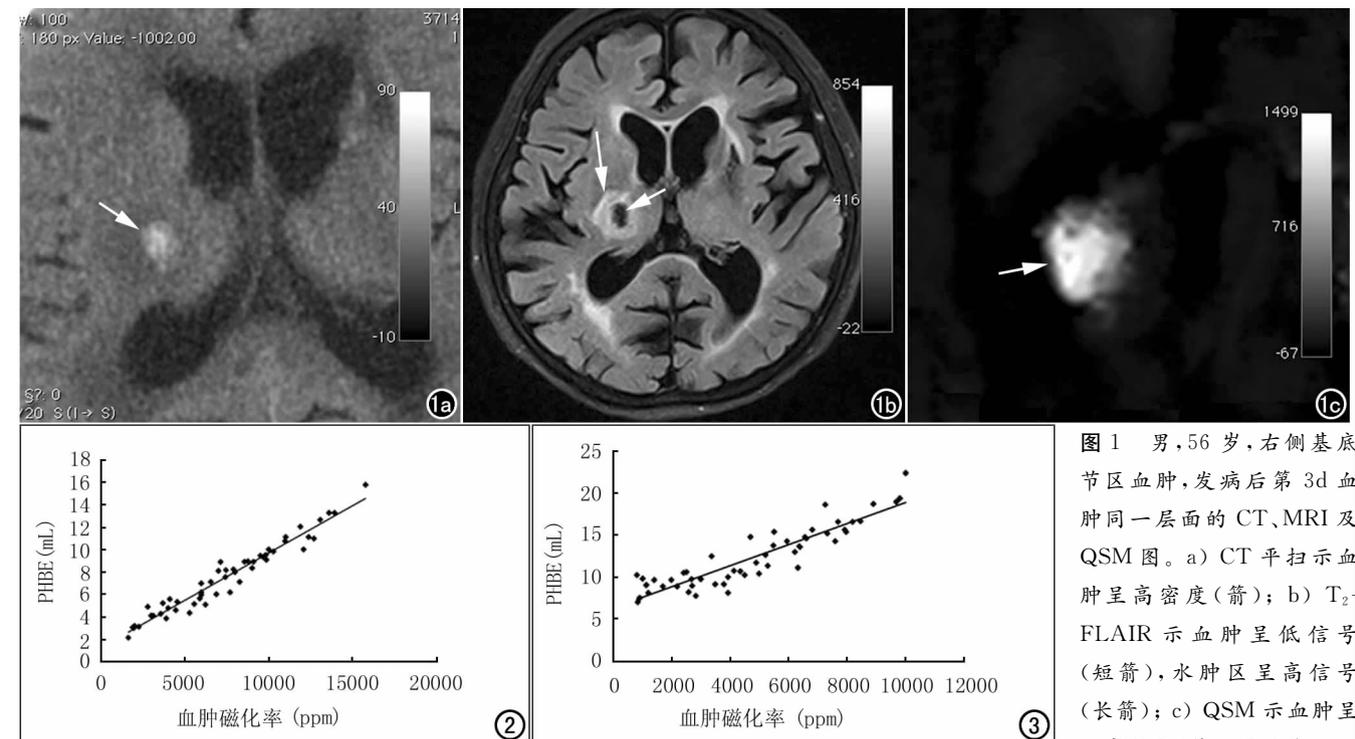


图 1 男, 56 岁, 右侧基底节区血肿, 发病后第 3d 血肿同一层面的 CT、MRI 及 QSM 图。a) CT 平扫示血肿呈高密度(箭); b) T_2 -FLAIR 示血肿呈低信号(短箭), 水肿区呈高信号(长箭); c) QSM 示血肿呈极高信号(箭), 提示其内

Fe^{3+} 含量高。图 2 第 3d 血肿磁化率与 PHBE 体积的相关性曲线图。图 3 第 10d 血肿磁化率与 PHBE 体积的相关性曲线图。

述机制均参与和/或导致 PHBE 的产生及加重,而血细胞溶解后 Fe^{3+} 的释放有可能是 PHBE 形成的重要原因之一。

2. 水肿内 Fe^{3+} 释放与 PHBE 形成之间的相关性

近期一项研究表明较低水平的亚铁(0.2 mmol/L)聚集能诱导脑损伤^[4]。血红蛋白的降解使 Fe^{3+} 释放, Fe^{3+} 的聚集可高达 10 mmol/L, 颅内注入 Fe^{3+} 能够引起脑水肿, 并且 Fe^{3+} 能加剧凝血酶诱导的脑水肿, 而去铁胺是一种铁螯合剂, 能够减轻脑内铁蛋白的免疫反应, 减轻 PHBE 及脑萎缩, 说明 Fe^{3+} 在 PHBE 的形成中发挥着重要的作用。

由于细胞内储存能量的耗尽或补体系统激活后膜攻击复合物的形成^[13], 水肿内红细胞开始发生溶解并产生血红蛋白及其降解产物, 血红素在脑内容易被血红素加氧酶-1 降解生成 Fe^{3+} 、一氧化碳(CO)和胆绿素。近期的一项研究表明, 脑内注入血红蛋白或它的降解产物在 24h 内会引起脑水肿^[3]。随着血块的溶解, 血红蛋白及其降解产物逐渐增多, 水肿发生后 10d 左右 PHBE 增加达到高峰。采用无创性铁定量评价技术分析水肿内 Fe^{3+} 含量与 PHBE 体积之间的相关性, 有可能了解水肿溶解吸收过程中 Fe^{3+} 在 PHBE 形成及演变进展中的作用, 为临床治疗提供依据。

3. 水肿内无创性 Fe^{3+} 定量检测技术对评价 PHBE 演变进程的价值

Fe^{3+} 是一种强顺磁性的物质, 顺磁性的血液成分及代谢产物包括脱氧血红蛋白、高铁血红蛋白和含铁血黄素。随着水肿内 Fe^{3+} 的释放, 高场下具备磁敏感效应逐渐增高。利用磁敏感加权序列(如 T_2^*)对顺磁性效应的敏感性, 运用快速有效的多回波 T_2^* 梯度成像序列, 采用偶极反演方法, 可以获得顺磁性物质的磁化率, 从而间接得到 Fe^{3+} 的含量。该技术于 2008 年发明并应用于临床, 是通过拟合模图和相位图得到磁化率含量信息的磁量图(QSM)^[5-7]。

本研究正是基于红细胞溶解后铁离子的释放导致脂质过氧化反应, 产生大量的自由基进而导致 PHBE 形成这一可能机制, 采用无创 QSM 技术定量检测水肿内 Fe^{3+} 的含量, 分析 Fe^{3+} 含量与 PHBE 体积之间的相关性, 有可能为临床评价 PHBE 的转归提供一个参考指标。本研究发现水肿在第 3、10d 两个阶段, 随着水肿内 Fe^{3+} 含量的增加, PHBE 体积也增加, 两者

之间存在明显正相关, 这在一定程度上说明水肿内 Fe^{3+} 在 PHBE 形成及演变进程中发挥着作用。

参考文献:

- [1] 程娟, 柯开富. 脑出血后继发性脑损伤机制[J]. 国际脑血管病杂志, 2010, 18(10): 787-791.
- [2] Arima H, Wang JG, Huang Y, et al. Significance of perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the INTERACT trial [J]. *Neurology*, 2009, 73(23): 1963-1968.
- [3] Xue M, Hollenberg MD, Yong VW. Combination of thrombin and matrix metalloproteinase-9 exacerbates neurotoxicity in cell culture and intracerebral hemorrhage in mice[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(40): 10281-10291.
- [4] Nakamura T, Xi G, Park JW, et al. Holo-transferrin and thrombin can interact to cause brain damage[J]. *Stroke*, 2005, 36(2): 348-352.
- [5] McAuley G, Schrag M, Sipos P, et al. Quantification of punctate iron sources using magnetic resonance phase [J]. *Magn Reson Med*, 2010, 63(1): 106-115.
- [6] Liu T, Surapaneni K, Lou M, et al. Cerebral microbleeds: burden assessment by using quantitative susceptibility mapping [J]. *Radiology*, 2012, 262(1): 269-278.
- [7] de Rochefort L, Brown R, Prince MR, et al. Quantitative MR susceptibility mapping using piece-wise constant regularized inversion of the magnetic field [J]. *Magn Reson Med*, 2008, 60(4): 1003-1009.
- [8] 杨硕, 陈祎招, 邓心情, 等. 脑出血后血红蛋白对血脑屏障的影响 [J]. *中华神经医学杂志*, 2013, 12(4): 364-368.
- [9] Zhou W, Schwarting S, Lllanes S, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran [J]. *Stroke*, 2011, 42(12): 3594-3599.
- [10] 石明超, 李玉玲, 吴江. 补体激活与脑出血后继发脑损伤 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2010, 27(6): 568-570.
- [11] Liu T, Xu W, Spincemaille P, et al. Accuracy of the morphology enabled dipole inversion (MEDD) algorithm for quantitative susceptibility mapping in MRI [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2012, 31(3): 816-824.
- [12] de Rochefort L, Liu T, Kressler B, et al. Quantitative susceptibility map reconstruction from MR phase data using bayesian regularization: validation and application to brain imaging [J]. *Magn Reson Med*, 2010, 63(1): 194-206.
- [13] Ducruet AF, Zacharia BE, Hickman ZL, et al. The complement cascade as a therapeutic target in intracerebral hemorrhage [J]. *Exp Neurol*, 2009, 219(2): 398-403.

(收稿日期: 2014-05-22 修回日期: 2014-08-28)