

磁敏感加权成像在脑卒中二级预防患者再出血中的临床应用

葛二豪¹ 综述 李红燕² 审校

(1.新疆医科大学,新疆 乌鲁木齐 830001;

2.新疆维吾尔自治区人民医院神经内科,新疆 乌鲁木齐 830001)

【摘要】 磁敏感加权成像(SWI)是一项新的神经影像技术,因其对顺磁性物质有很高敏感性而在临床中广泛应用。本文就磁敏感加权成像的基本原理、应用、对脑微出血(CMBs)的敏感性及其在脑卒中二级预防患者中的预测价值进行综述。

【关键词】 磁敏感加权成像;脑卒中;再出血;二级预防;预测

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2016)18-3023-04

脑卒中二级预防患者再次脑出血时其致残率和致死率均较首次卒中有明显的升高,以往我们在对脑卒中二级预防患者行抗血小板或抗凝治疗时,会定期进行电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)或常规磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)检查,了解颅内有无出血灶,以指导治疗方案,结果仍有脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)的发生,影响患者的预后,严重时将导致病情加重甚至死亡。现在随着影像技术的进步,脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)的发现被认为是脑小血管水平病变的标志,与未来ICH的发生有关^[1]。磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)是近年来新开发的磁共振对比增强成像技术,它对顺磁性的物质非常敏感,可充分显示CMBs,对预测脑卒中二级预防患者的预后有很大的临床价值,本文就此做一综述。

1 磁敏感加权成像(SWI)

SWI是近年来新开发的磁共振对比增强成像技术,最早由Haacke等^[2]于1997年提出并于2002年申请专利,最初称作“高分辨率血氧水平依赖静脉成像”。近年来随着高场磁共振仪的应用及相关技术的不断改进,SWI在显示ICH、梗死区域伴小的出血灶、甚至是CMBs方面都比CT^[3]和常规MRI序列^[4]更敏感,目前主要应用在神经影像方面^[5]。

1.1 SWI的基本原理 SWI是通过采集强度信息和相位信息并经过软件后处理,将处理过的相位信息叠加到强度信息上,得到最终的SWI图像^[6]。它可发现组织间磁敏感特性的差异,并能准确测量铁含量和发现其他能够改变局部组织间磁敏感性的物质(如:钙)^[7]。

1.2 SWI的应用 SWI是一个将相位信息后处理的高空间分辨率的3D梯度回波MRI成像技术,它对顺磁性的血液物质(如:去氧血红蛋白、细胞内的高铁血红蛋白、含铁血黄素等)非常敏感,在探测静脉血

管内去氧血红蛋白、血管外的血液产物方面具有独特的优势,对一些物质(如:含铁物质、空气、某些形式的钙化)的存在也非常敏感^[8]。近几年来随着3.0TMRI的普遍使用,SWI在诊断脑外伤、脑肿瘤、脑血管畸形、某些神经变性疾病、脑血管病等方面具有较高的应用前景,也为脑血管病的治疗及预后提供了重要的辅助信息。

2 脑微出血(CMBs)

CMBs最初是由Fazekas等^[9]和Tanaka等^[10]提出,经尸检证实是局部出血后沉积在小动脉周围的含铁血黄素,反映了微观的渗血过程^[11-12]。在脑卒中患者中的发生率较高,其中在缺血性卒中患者中的比例为22.9%~43.6%^[13-14],在自发性脑出血患者中的比例为51.8%~82.5%^[15-16]。病理学研究发现:在CMBs病灶中或周围发现了广泛的小动脉和微动脉的玻璃样变、淀粉样血管病变、微动脉瘤也能被发现,与原发性和出血的病理过程基本相同^[17]。

3 SWI检测CMBs的敏感性和可靠性

CMBs在影像学上表现为:均匀一致、直径为2~10 mm、圆形或卵圆形低信号影,病灶周围无水肿,但需排除苍白球钙化、血管畸形、小血管的流空信号、气体等所致低信号影^[18-19],目前检测CMBs的MRI影像主要有:2D的梯度回波序列T2加权像(Gradient-echo T2-weighted imaging, GRE-T2*WI)和SWI^[20]。

3.1 SWI检测CMBs的敏感性 CMBs的存在被认为与缺血性卒中出血转化和再发脑出血有关,增加了抗栓治疗出血的风险,为了准确的辨别哪些患者伴有CMBs, Vernooij等^[21]共纳入了200例年龄69.7~96.7岁的老年人,在1.5T的MRI下同时行SWI和GRE-T2*WI两种序列扫描,记录CMBs的数量和部位,发现SWI序列(35.5%)检测的CMBs比GRE-T2*WI序列(21%)多,两种序列发现CMBs的位

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(编号:2015211C188)

通讯作者:李红燕。E-mail:lhxyx@126.com

置一致,且 SWI 发现的 CMBs 比 GRE-T2*WI 发现的更形象化(见图 1)。而另一项为了比较在高血压患者中磁共振多回波采集重度 T2*WI 三维梯度回波(ESWAN)序列、SWI 序列和 GRE-T2*WI 序列在显示 CMBs 方面差异性的研究,共纳入了 273 例患者,在 3.0T 磁共振下行以上三种序列扫描,对 CMBs 灶的数目、分布、位置进行记录。结果显示:应用 GRE-T2*WI 序列发现 54 (19.8%) 名 CMBs 患者,应用 SWI 序列发现 83 例(30.4%) CMBs 患者,应用 ESWAN 序列发现 88 例(32.2%) CMBs 患者;应用 ESWAN 序列、SWI 序列比 GRE-T2*WI 序列能发现更多的 CMBs 灶,而 ESWAN 和 SWI 序列对 CMBs 灶的发现大致相同;在 GRE-T2*WI 序列所发现的 CMBs 灶(范围 1~11 个,中位数 3)在 ESWAN 和 SWI 序列扫描中都可检测到,且其可以检测到更多的 CMBs 灶(范围 1~15 个,中位数 8 个;范围 1~17 个,中位数 8 个),ESWAN、SWI 序列所检测到的 CMBs 数相当^[22]。

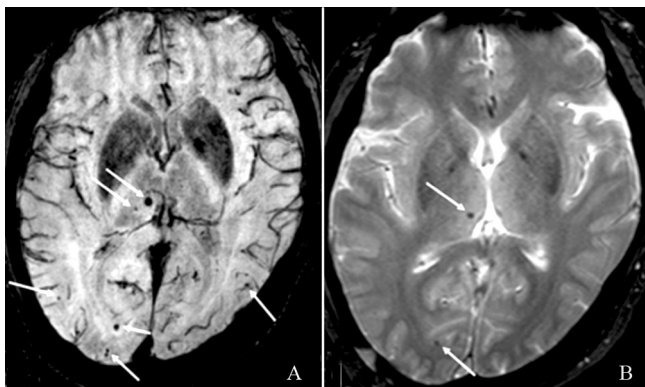


图 1 SWI (A) 序列和 GRE-T2*WI (B) 序列均显示: CMBs 分布在皮层和丘脑,位置大致相同,SWI 序列显示的 CMBs 数量比 GRE-T2*WI 多,且更形象化。

3.2 SWI 检测 CMBs 可靠性 另一项为了比较 SWI 与 GRE-T2*WI 序列对检测 CMBs 可靠性的研究,纳入了 9 例经确诊为脑淀粉样血管病(CAA)的患者[平均年龄(71±8.3)岁],同时行 SWI 和 GRE-T2*WI 序列检测,由 3 个观察者记录 CMBs 的数量,分别是神经科专家、影像学专家和满一年的影像学的住院医师。3 个观察者在 SWI 序列共发现 1 432 个脑叶 CMBs 灶,在 GRE-T2*WI 序列共发现 1 146 个脑叶 CMBs 灶。用组内相关系数(ICC)来评估观察者之间的一致性,对于 ICC 为 0.4~0.6 认为一致性一般,0.6~0.8 认为一致性较好,>0.8 认为有高度的一致性^[23]。得出结论:CMBs 数量的组间一致性在 SWI 序列(ICC=0.87)是更好的比 GRE-T2*WI(ICC=0.52),SWI 在探测 CMBs 数量方面比 GRE-T2*WI 更可靠^[24]。CMBs 最初是在 GRE-T2*WI 序列上发现的,后随着影像技术的发展,SWI 采用较长的回波时间、高空间分辨率、完全流动补偿、三维梯度回波扫描,利用组织间磁敏感性的差

异产生图像对比^[25],在探测 CMBs 方面比 GRE-T2*WI 序列更敏感和可靠,在探测 CMBs 数量时应首选 SWI 序列^[24]。

4 CMBs 在脑卒中二级预防患者中的临床意义

实质上 CMBs 并不代表急性或慢性脑出血,代表的是血液降解产物(如含铁血黄素)的沉积,反映了一种有出血倾向的状态,CMBs 的存在对脑卒中二级预防的治疗策略提出了挑战。

4.1 CMBs 对脑卒中二级预防患者发生 ICH 的预测意义 目前研究认为 CMBs 反映了微小血管壁发生病变,具有易于出血的倾向,可能具有预测未来 ICH 发生的能力^[26]。在对 21 例脑梗死或短暂脑缺血发作(TIA)患者的长期随访(平均 5.5 年)中发现 8 例 CMBs 阳性患者中 1 例发生了 ICH (12.5%),而 13 例 CMBs 阴性患者均未发生 ICH,指出 CMBs 是 ICH 发生的独立高危因素^[27],同时伴 CMBs 的脑梗死或 TIA 患者后期发生 ICH 的可能性是无 CMBs 的 3 倍,包括发生出血转化^[34]。而另一项大样本的前瞻研究中共纳入 768 例卒中史或 TIA 史患者(90 例 ICH、123 例 TIA、555 例脑梗死),得出了更高的结论:伴 CMBs 发生 ICH 是不伴 CMBs 发生 ICH 的 12.1 倍^[28],而在既往有脑出血史的患者中,CMBs 的存在也增加了 ICH 再发的风险,特别是脑深部的出血。可见不论对于脑梗死、TIA 史患者还是脑出血史患者,CMBs 的存在均与 ICH 再发生是正相关的^[29-30]。Charidimou 等^[31]纳入 10 个团队共 3 067 个缺血性脑卒中或 TIA 患者,行系统回顾研究和 Meta 分析得出:CMBs 增加了脑卒中的复发,特别是对于 ICH 的发生。且 CMBs 分布位置与 ICH 发生部位在基底结区或丘脑是一致的^[32],有力的证明了 CMBs 与 ICH 再发的相关性。当脑卒中二级预防患者伴有 CMBs 时,其未来发生 ICH 的可能性会更大,对出血部位也有一定的预测价值。

4.2 CMBs 对脑卒中二级预防患者治疗的指导意义 对于临床医生来说,伴 CMBs 的脑卒中二级预防患者使用抗血小板药物的风险与获益是我们特别关注的,对于伴 CMBs 的脑卒中二级预防患者,我们会纠结到底要不要用抗血小板药物,应用的强度是什么。Soo 等^[33]纳入了 908 例卒中史患者,行常规的抗血小板治疗(93%服用阿司匹林),平均随访 26 个月,结果显示:CMBs 与抗血小板药物相关的 ICH 发生是正相关的,且 CMBs 的数量也与抗血小板药物相关的 ICH 发生是正相关的,没有 CMBs 病灶者 ICH 发生率为 0.6%,1 个 CMBs 病灶者 ICH 发生率为 1.9%,2~4 个 CMBs 病灶者 ICH 发生率为 4.6%,而 ≥5 个 CMBs 病灶者 ICH 发生率则为 7.6%。此外,卒中后再发 ICH 的病死率也与 CMBs 数量相关,当 CMBs 数量 ≥5 个时,ICH 相关的死亡风险(3.8%)已超过抗血小板治疗所带

来的潜在获益(2.5%~6%)。所以当脑内CMBs数量 \geq 5个时,应用抗血小板药物时应格外谨慎,并且该研究人群来自亚洲人群,可能对于我国在研究CMBs与ICH相关性方面更有指导意义。

而抗凝治疗也是脑卒中二级预防中的基石之一,为了研究在接受抗凝治疗患者中CMBs存在与再发ICH的关系,一项Meta分析纳入了5 277例卒中史患者(ICH:1 460例,脑梗死或TIA:3 817例),发现CMBs在华法林相关的ICH患者中比自发ICH患者更普遍,CMBs的存在显著增加了再发ICH的风险^[34]。可见在脑卒中二级预防患者中CMBs的存在,无论是抗血小板和抗凝治疗都可能增加再发ICH的风险,监测CMBs的数量和分布,对研究其治疗和预后有重要的临床意义。

综上所述,SWI作为一种新的MRI检查手段,对CMBs非常敏感,而CMBs作为脑小血管病变的影像学特征之一,其有转归为ICH的可能,是ICH发生的独立高危因素。CMBs可能成为影响卒中二级预防治疗、预后的一个可监测指标。展望以后可在卒中二级预防患者中常规行SWI检查,监测CMBs的数量和分布,以期对ICH发生进行预测,指导二级预防治疗方案,以平衡脑卒中二级预防的益处和出血风险,使脑卒中患者获益。

参考文献

- [1] 孙迎雪,王丽娜,滕继军.缺血性卒中患者的脑微出血[J].国际脑血管病杂志,2015,23(10):777-780.
- [2] Reichenbach JR, Venkatesan R, Schilling DJ, et al. Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent [J]. *Radiology*, 1997, 204(1): 272-277.
- [3] Hingwala D, Kesavadas C, Thomas B, et al. Clinical utility of susceptibility-weighted imaging in vascular diseases of the brain [J]. *Neurol India*, 2010, 58(4): 602-607.
- [4] 江静雯,郑超波,傅毅,等.磁敏感加权成像在脑出血中的应用价值[J].临床神经病学杂志,2011,24(4):300-302.
- [5] Tong KA, Ashwal S, Obenaus A, et al. Susceptibility-weighted MR imaging: a review of clinical applications in children [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(1): 9-17.
- [6] Haacke EM, Mittal S, Wu Z, et al. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1 [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30(1): 19-30.
- [7] Haacke EM, Cheng NY, House MJ, et al. Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging [J]. *Magn Reson Imaging*, 2005, 23(1): 1-25.
- [8] Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, et al. Susceptibility weighted imaging (SWI) [J]. *Magn Reson Med*, 2004, 52(3): 612-618.
- [9] Fazekas F, Kleinert R, Roob G, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1999, 20(4): 637-642.
- [10] Tanaka A, Ueno Y, Nakayama Y, et al. Small chronic hemorrhages and ischemic lesions in association with spontaneous intracerebral hematomas [J]. *Stroke*, 1999, 30(8): 1637-1642.
- [11] Gouw AA, Seewann A, vander Flier WM, et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(2): 126-135.
- [12] Shoamanesh A, Kwok CS, Benavente O. Cerebral microbleeds: histopathological correlation of neuroimaging [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32(6): 528-534.
- [13] Werring DJ, Coward LJ, Losseff NA, et al. Cerebral microbleeds are common in ischemic stroke but rare in TIA [J]. *Neurology*, 2005, 65(12): 1914-1918.
- [14] Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, et al. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies [J]. *Stroke*, 2010, 41(6): 1222-1228.
- [15] Greenberg SM, Finklestein SP, Schaefer PW. Patechial hemorrhages accompanying lobar hemorrhage: detection by gradient-echo MRI [J]. *Neurology*, 1996, 46(6): 1751-1754.
- [16] Koennecke HC. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications [J]. *Neurology*, 2006, 66(2): 165-171.
- [17] Caplan LR. Microbleeds [J]. *Circulation*, 2015, 132(6): 479-480.
- [18] Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, et al. MR of cerebral abnormalities concomitant with primary intracerebral hematomas [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1996, 17(3): 573-578.
- [19] Shen Y, Kou Z, Kreipke CW, et al. *In vivo* measurement of tissue damage, oxygen saturation changes and blood flow changes after experimental traumatic brain injury in rats using susceptibility weighted imaging [J]. *Magn Reson Imaging*, 2007, 25(2): 219-227.
- [20] Charidimou A, Shoamanesh A, Wilson D, et al. Cerebral microbleeds and postthrombolysis intracerebral hemorrhage risk updated meta-analysis [J]. *Neurology*, 2015, 85(11): 927-924.
- [21] Vernooij MW, Ikram MA, Wielopolski PA, et al. Cerebral microbleeds: accelerated 3D T2*-weighted GRE MR imaging versus conventional 2D T2*-weighted GRE MR imaging for detection [J]. *Radiology*, 2008, 248(1): 272-277.
- [22] Guo LF, Wang G, Zhu XY, et al. Comparison of ESWAN, SWI-SP-GR, and 2D T2*-weighted GRE sequence for depicting cerebral microbleeds [J]. *Clin Neuroradiol*, 2013, 23(2): 121-127.
- [23] Dice LR. Measures of the amount of ecologic association between species [J]. *Ecology*, 1945, 26: 297-302.
- [24] Cheng AL, Batool S, McCreary CR, et al. Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds [J]. *Stroke*, 2013, 44(10): 2782-2786.
- [25] 唐晓梅,李大胜,刘伟.脑微出血研究进展[J].国际脑血管病杂志,2015,23(10):772-776.
- [26] Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(2): 165-174.
- [27] Gregoire SM, Brown MM, Kallis C, et al. MRI detection of new microbleeds in patients with ischemic stroke: five-year cohort follow-up study [J]. *Stroke*, 2010, 41(1): 184-186.
- [28] Fan YH, Zhang L, Lam WW, et al. Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2003, 34(10): 2459-2462.
- [29] Naka H, Nomura E, Takahashi T, et al. Combinations of the presence or absence of cerebral microbleeds and advanced white matter hyperintensity as predictors of subsequent stroke types [J]. *AJNR Am J*

奥利司他的疗效性及安全性研究进展

张涵¹, 易敏², 陈容平²

(1. 南方医科大学珠江医院, 广东 广州 510525;

2. 南方医科大学珠江医院内分泌科, 广东 广州 510525)

【摘要】 奥利司他是用于减肥的一种强效、专一、长效的胃肠道脂酶抑制剂。人们对于奥利司他减重作用的了解日渐充分, 但近年国外不断有报道奥利司他在抗肿瘤、抗病毒等方面的疗效, 同时其安全性也引起广泛关注。本文就近年来国内外奥利司他的疗效性及安全性研究中的新发现进行综述。

【关键词】 奥利司他; 疗效性; 安全性

【中图分类号】 R979.1¹² **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2016)18—3026—03

肥胖症(obesity)是一种多因素影响的慢性代谢性疾病, 由食欲和能量调节紊乱引起, 与糖尿病、心血管疾病以及某些肿瘤的发生有显著相关性^[1], 被 WHO 列为导致疾病发生的十大危险因素之一, 目前已成为仅次于吸烟的第二个可预防的致死因素。肥胖症的治疗方法繁杂, 如饮食行为疗法、药物治疗以及手术治疗等, 但对于肥胖患者而言, 饮食和行为疗法难以坚持且疗效不明显, 而外科手术创伤大费用较高, 故多数患者首选药物治疗。奥利司他(orlistat)是一种用于减肥的强效、专一、长效的胃肠道脂酶抑制剂, 其主要通过抑制胃肠胰脂肪酶, 减少脂肪吸收, 改善胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)从而发挥减重效果^[2]。近年来, 学者对于奥利司他的减重作用的了解日渐充分, 但近几年国外不断有报道奥利司他在抗肿瘤、抗病毒以及治疗多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)等方面的疗效, 同时其安全性也引起人们日益的广泛关注, 而目前国内尚缺乏针对此方面的较为全面的综述。为此有必要对国内外奥利司他研究中新发现的一些代表性的成果进行综述。

1 奥利司他的作用机制及适应证

1.1 作用机制 奥利司他是一种长效的、强效的特异性胃肠道脂肪酶抑制剂, 通过与胃、小肠腔内的脂肪酶活性丝氨酸部位形成共价键而使上述两种酶失去活性, 失活的酶不能将食物中的脂肪分解为可以

被人体吸收的游离脂肪酸和甘油, 从而减少脂肪摄入, 发挥减重作用^[3]。另外, 有研究发现奥利司他抑制肠道对胆固醇的吸收还可通过抑制尼曼-匹克 C1 型类似蛋白 1 (niemann-pick C1-like1, NPC1L1) 来实现。Alqahtani 等^[4]对大鼠进行奥利司他肠灌注, 探究奥利司他对空肠吸收胆固醇的影响。结果显示与对照组相比, 实验组大鼠空肠对胆固醇的吸收量减少了三分之二。NPC1L1 是肠内植物甾醇和胆固醇的运载体, 主要介导小肠对胆固醇的吸收。目前主要认为细胞核受体通过作用于 NPC1L1 启动子区域进而调控 NPC1L1 的表达, 影响胆固醇的吸收, 但其具体机制还未被详细阐述。

1.2 适应证 美国内分泌学会发布的《肥胖药物治疗临床指南》针对如何处方减肥药物提出建议: 减重药物治疗条件为体质指数(body mass index, BMI) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ 且至少合并一项肥胖相关并发症(如糖尿病、高血压等)或 BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 。对于合并高血压、高脂血症的肥胖患者, 奥利司他联合饮食干预可显著降低 BMI, 同时对减肥后的体重反弹亦有显著疗效。

2 奥利司他疗效性研究进展

2.1 奥利司他的对肥胖患者的作用 作为目前唯一被欧盟批准使用的非处方减肥药物, 全球约有四千万人口服奥利司他后成功减重。既往研究表明, 服用奥利司之后实验组比安慰剂组患者平均体重多减

通讯作者: 陈容平。E-mail: 156195758@qq.com

Neuroradiol, 2006, 27(4): 830-835.

[30] Orken DN, Kenangil G, Uysal E, et al. Cerebral microbleeds in ischemic stroke patients on warfarin treatment [J]. Stroke, 2009, 40(11): 3638-3640.

[31] Charidimou A, Kakar P, Fox Z, et al. Cerebral microbleeds and recurrent stroke risk: systematic review and meta-analysis of prospective ischemic stroke and transient ischemic attack cohorts [J]. Stroke, 2013, 44(4): 995-1001.

[32] Chen YF, Chang YY, Liu JS, et al. Association between cerebral mi-

crobleeds and prior primary intracerebral hemorrhage in ischemic stroke patients [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2008, 110(10): 988-991.

[33] Soo YO, Yang SR, Lam WW, et al. Risk vs benefit of anti-thrombotic therapy in ischaemic stroke patients with cerebral microbleeds [J]. J Neurol, 2008, 255(11): 1679-1686.

[34] Yates PA, Villemagne VL, Ellis KA, et al. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations [J]. Front Neurol, 2014, 4: 205.

(收稿日期: 2015-12-06)