

多模态MRI诊断缺血性脑血管病的研究进展

陈荣辉,雷益,林帆

(深圳市第二人民医院 深圳大学第一附属医院影像科,广东 深圳 518035)

【摘要】 近年来,由于磁共振技术的不断发展,多模态MRI序列包括磁共振血管造影(MRA)、灌注加权成像(PWI)、MRI弥散加权成像(DWI)、弥散张量成像(DTI)、磁共振波谱分析(MRS)和血氧水平依赖功能磁共振成像(BOLD-fMRI)逐渐广泛应用于缺血性脑血管病临床诊断中,文章就多模态序列在缺血性脑血管病应用方面作一综述。

【关键词】 缺血性脑血管病;磁共振成像;多模态

【中图分类号】 R743 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)05-0795-03

急性缺血性脑血管疾病是一种常见的、严重威胁人类健康的疾病,其致残率相当高。以往对该病缺乏早期诊断的方法,错过了最佳治疗时间窗;目前,随着磁共振诊断技术的迅速发展,该病诊治方面有了重要进展,尤其在早期影像学诊断方面,多模态MRI具有无创、快速成像的优势,可以更好地对缺血性脑血管病治疗提供指导意见。

1 缺血性脑血管病的概述

缺血性脑血管病的危险因素日益受到人们的重视,如高血压、吸烟饮酒、糖尿病、肥胖、高脂血症、高盐饮食、药物滥用、血液病及血液流变学异常等均可能导致血黏度增加^[1];按病因学分类:缺血性脑血管病可为血栓形成性及栓塞性两大类^[2]。按临床分类:将发作在24h以内完全缓解的局部脑缺血症状者称短暂性脑缺血发作(transient ischemic attacks, TIA),脑缺血症状持续24h不消失者称局限性脑梗死。其临床症状取决于梗死灶的大小和部位,主要表现为局灶性神经功能缺损,如偏瘫、头痛、偏身感觉障碍、意识障碍、失语、共济失调等^[3]。近年来,随着人们对缺血半暗带有新的认识,急性缺血性脑血管病最佳治疗时间窗也有新的要求^[4];缺血半暗带(IP)最初由Astrup等^[5]提出,定义为在不可逆性损伤区域之外的电生理活动消失的区域,但其自身离子平衡尚能维持的脑组织。该区域的神经元功能失活、电活动中止,但结构尚保持完整,可存活一段时间。这种具有功能性静止的组织介于存活与死亡之间,一旦血管发生再通其功能即可恢复。目前,缺血半暗带(IP)定义为围绕在缺血核心区域内灌注相对较低的脑组织,因其血流降低至不足以维持电活动需要,但尚能维持离子通道的功能。该脑组织区域可以经历一连串有害的代谢过程,从最初的缺血核心区域逐渐累及到临近组织,包括扩散性抑制反应、兴奋性毒性反应、炎症反应及氧化应激反应等将导致缺血核心区域扩大或临床转归恶化的可能^[6]。

2 多模态磁共振成像在缺血性脑血管病的临床应用

多模态磁共振成像包括磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)、灌注加权成像(perfu-

sion-weighted imaging, PWI)、MRI弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)、弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、磁共振波谱分析(magnetic resonance spectroscopy, MRS)和血氧水平依赖功能磁共振成像(blood oxygenation level dependent-functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)是目前最常用的诊断缺血性脑血管病的影像学方法。

2.1 MRA MRA是一种已经广泛应用的脑血管疾病的检查方法,与传统的数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)检查相比,具有无辐射、无创、价格便宜、快捷等诸多优势^[7];MRA的基本原理是运用血管内流动血液与周围静止的组织这一明显差别,使流动血液表现为高信号强度,让静止组织表现为低信号强度或者无信号。然后利用计算机后处理方法以二维或者三维立体图像来显示某一部分血管系^[8]。MRA序列可以很好地显示梗塞的血管情况、动脉粥样斑块导致的血管狭窄以及临床常见的动脉内膜炎所致的烟雾病等^[9],并可根据动脉狭窄程度、血管闭塞和动脉硬化等具体表现来确认患者病发位置及病症特征等^[10]。

2.2 DWI DWI是利用检测活体组织内水分子扩散运动的原理成像,具有无创、对水分子的扩散运动极为敏感的特点。不同缺血程度的组织其水分子扩散运动状态也不尽相同,可以通过检测表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)来反映水分子扩散情况。急性缺血缺氧脑病造成的主要是细胞毒性水肿,尤其是神经元和胶质细胞的细胞毒性水肿,如早期坏死灶(未液化者)、急性脑梗死及急性缺血性脑病等在DWI序列上表现为高信号。DWI序列与常规SE序列相比,前者能更早地发现梗塞区的异常信号。在脑缺血发作后数小时内,DWI序列即可显示缺血性改变,主要表现为DWI异常高信号、ADC值下降以及ADC图低信号;随着脑组织缺血时间逐渐延长,DWI高信号强度呈下降趋势,ADC值呈上升趋势^[11-12]。Schlaug等^[13]在对101例急性期脑梗死患者研究中发现,所有病灶在弥散加权DWI序列上均显示了异常高信号,结果DWI序列诊断超急性期脑梗死的特异性和敏

感性均达到了 100%。

2.3 PWI PWI 有 2 种方法:一种是使用可自由扩散运动的水质子作为内源性示踪剂,无需体外对比剂的成像方法,称动脉自旋标记技术(arterial spin labeling, ASL);另外一种是通过体外团注非扩散顺磁性对比剂的首过成像方法,亦称动态磁敏感对比增强磁共振成像(dynamic susceptibility contrast—enhanced MR imaging, DSC-MRI)。由 DSC-PWI 可以得出的 4 个重要观察指标:①相对脑血流量(relative cerebral blood flow, rCBF)是指脑组织血管结构在单位时间内流经一定量的相对血流量,其值越小说明脑组织的血流灌注量越低;②相对脑血容量(relative cerebral blood volume, rCBV)是指流经于一定量脑组织血管结构内产生的相对血容量,是根据时间—强度信号曲线下方封闭面积运用一定公式计算得出;③平均通过时间(mean transit time, MTT)是指一开始注射体外对比剂后到达时间—信号强度曲线从最高峰值下降至一半时所需的时间,主要反映的是对比剂通过毛细血管所需的时间,其值大小反映了脑组织内血液微循环的是否通畅的情况。当 MTT 延长时,说明血液在局部脑组织微循环内停留时间过长,大多是在病理状态下造成的微循环障碍。④达峰时间(time to peak, TTP)是指在从对比剂开始出现到对比剂的浓度达到时间—信号强度曲线上峰值所需的时间, TTP 的值越大意味着最大对比剂团峰值到达脑组织的时间越晚^[14]。在脑梗死疾病恢复过程中通过综合分析以下参数^[15]:①灌注不足:rCBV 和 rCBF 明显减少, MTT 和 TTP 明显延长;②侧支循环再通: MTT 和 TTP 增加, rCBV 增加, rCBF 正常或轻度增加;③血流再通: MTT 及 TTP 正常, rCBV 及 rCBF 正常或轻度增加;④过度灌注:rCBV 及 rCBF 均显著增加, MTT 及 TTP 减少。通过上述指标可以分析脑梗死区的血液供给具体情况,发现血流状态发生再灌注者其临床功能恢复较好,而低灌注异常体积扩大者其预后不良或神经功能恢复较差^[16]。PWI 反映的是血流灌注情况,而脑组织的血流灌注改变往往先于形态学改变,可提供最早、最直接的血流灌注信息,发现早期缺血较 DWI 更为敏感。因此利用 MR 进行脑灌注成像,评价缺血脑组织的血液动力学变化对临床诊断及治疗有重要参考价值,已成为脑梗死患者检查的重要组成部分。从脑梗死早期直到病后 48 h 这段时间内, DWI 和 PWI 联合应用效果明显优于常规 MRI。

2.4 DWI-PWI 匹配/不匹配模型 PWI 联合 DWI 是目前常用的判断“缺血半暗带”可挽救脑组织的影像学方法;在发病最初的 24 h 内可表现出 4 种不同的灌注—弥散异常方式^[17]: 1 型(临床最常见):灌注加权 PWI 异常信号体积 > 弥散加权 DWI 异常信号体积 (70%); Baird 等^[18]提出 PWI 和 DWI 的不匹配区域为缺血半暗带(IP)区, DWI 异常高信号代表梗死核心区域,而 PWI 的异常信号代表该区域内血流动力学发生紊

乱。当存在缺血半暗带(IP)区时,若积极采取治疗措施可恢复该区域的血流灌注,则可使病变脑组织发生可逆性挽救,神经功能有望得到改善;2 型: PWI 异常体积 ≈ DWI 异常体积 (10%), 可能为缺血较晚期, DWI 异常体积逐渐扩大,无缺血半暗带存在;3 型: PWI 异常体积 < DWI 异常体积 (10%), 其原因可能为异常脑组织区域发生再灌注与侧支循环,有效微循环得到改善, PWI 异常体积减少,但 DWI 异常的部分区域进展为梗死;4 型:异常的 DWI, 正常的灌注;此型与第 3 型类似虽然异常脑组织出现了再灌注,但缺血区域已经发生梗死^[19]。

2.5 MRS MRS 是一种利用磁共振基本成像原理及其化学位移与自旋耦合现象来测定人体能量代谢和体内化学物质的检测技术^[20]。IH MRS 可检测到的主要代谢物包括: N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、含胆碱类化合物(Cho)、肌酸和磷酸肌酸(Cr 和 PCr)、乳酸(Lac)、 γ -氨基丁酸(GABA)、谷氨酸和谷氨酰胺(Gln 和 Glu)等。NAA 是频谱上最大的波峰,位于 2.02 ppm 处,细胞免疫化学显示 NAA 主要位于神经元,是由成熟神经元的线粒体产生^[21]。NAA 是神经元的标记物,其主要存在于神经元的胞体和轴突内,因而缺血性脑血管病中 NAA 峰下降反映了神经元损伤,其变化反映神经元的功能状况。Lac 是糖酵解的产物,能在 1.33 ppm 处被检测,在正常颅内 Lac 难以测出, Lac 升高是早期脑缺血的敏感指标,说明能量代谢紊乱或者无氧酵解增多,但 Lac 峰升高也可以见于脑缺血性病变以外的其他疾病,因此其不是诊断脑梗死的特异性指标^[22]。Cho 复合物是参与构成细胞膜的重要成分之一,同时也是合成各种神经递质的主要成分,其主要存在于细胞膜上,与细胞膜的连结、合成具有密切关系,被认为是细胞膜的标记物。Cho 峰下降反映了发生早期梗死即存在膜结构与细胞间连接受损情况,可能与病灶的大小、部位、病程以及梗死区细胞的数量等有关^[23]。

2.6 DTI DTI 是在 DWI 技术上的延伸,可活体检测组织内水分子的随机运动,并提供关于细胞完整性及病理变化的信息;常用参数 ADC 是反映体内水分子向各个方向弥散的平均值,水分子弥散运动越明显,其 ADC 值增高。相对各向异性(relative anisotropy, RA)及各向异性比值(fractional anisotropy, FA)均为目前最常用来描述弥散各向异性的差异,其值具有一致性,主要说明了水分子在弥散主向量轴上的不同运动强度。RA 和 FA 的值只在 0 和 1 的范围内变化。若结果为 0,说明各向同性存在;若结果为 1,说明各向异性的最大值^[24]。DTI 序列较常规 MRI 序列最大的优势在于其可以清楚显示脑白质的纤维结构情况,并且可以通过纤维示踪图及彩色张量图来显示出脑白质纤维的走行方向,当颅内发生其他病变时也可显示脑白质纤维与病变的走行关系;Kunimatsu 等^[25]利用 DTI 成像技术对 8 例急性或亚急性的脑梗死患者进行研究后发现,如果梗死区接近但还未累及锥体束的患者,治疗后发现运动功能恢复效果较好,如果那些梗

死灶累及锥体束的患者发现肢体肌力试验下降,恢复较前者不理想或持续时间长。

2.7 BOLD-fMRI BOLD-fMRI是一种在脱氧血红蛋白磁敏感效应的基础上研发的磁共振成像技术,其原理是根据大脑皮层微血管的血氧水平等变化时,同时也会引起局部磁场均匀性变化,从而导致核磁共振信号强度发生变化,无需注射体外对比剂,它客观反映了脑功能成像信号产生的主要生理学机制,最初由Ogawa等^[26]报道。当脑功能区域受到刺激使局部活动增强时,其邻近脑功能区域血管床的血流量和血容量跟着相应增加,此增加值往往高于局部氧代谢消耗所需的量,这会使得功能活动集中区域与非活动区域的脑组织局部氧合血红蛋白含量发生差异,也即表明功能活动区域中脑组织的脱氧血红蛋白含量低于非活动功能区域;又因为脱氧血红蛋白被视作为可以缩短T2*作用的顺磁性物质,所以在T2WI序列上脑功能活动区域的磁共振信号强度往往高于非活动区域^[27]。虽然缺血性脑血管病导致大量神经功能受损,但损伤后残存的大脑组织具有可塑性,能在结构方面和功能上修改自身以适应不同的环境改变,这也是一个动态改变的过程^[28]。BOLD-fMRI技术对可塑性变化的表现形式,即组织损伤后发生的脑运动功能区存在、代偿范围、功能移位、功能重现的一系列变化过程中进行精准定位并且在此基础上定量测定其情况,以直观了解大脑的功能重组。并通过BOLD-fMRI技术了解卒中后大脑重塑机制有利于选择系统、有效的康复治疗,以改善患者日常生活自理水平。

3 展 望

近年来,多模态MRI逐渐广泛应用于临床缺血性脑血管病诊断中。今后缺血性脑血管病影像学研究预计会朝着定量参数的方向发展,制定标准的量化数学模型来评估病灶的转归情况,从而获得精准诊断和实施合适的治疗,并在治疗过程中进行监督。总之,随着多模态MRI技术的发展与进步,必将使其对缺血性脑血管病的研究更加深入,进而为判断患者诊断、预后及评价药物疗效等方面发挥更大作用。

参 考 文 献

- [1] Li SY, Gao Y, Ma WN, et al. The relationship between serum lipoprotein (a) levels and ischemic stroke risk: a cohort study in the Chinese population [J]. *Inflammation*, 2014, 37(3): 686-693.
- [2] 王栋, 张新江, 王伟, 等. 急性血栓形成性和栓塞性大脑中动脉闭塞的临床和影像学特点比较[J]. *国际脑血管杂志*, 2011, 19(11): 806-810
- [3] 吴江, 贾建平, 崔丽英. *神经病学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 159.
- [4] Ringleb PA, Schellinger PD, Schranz C, et al. Thrombolytic therapy with in 3 to 6 hours after onset of ischemic stroke: useful or harmful? [J]. *Stroke*, 2002, 33(5): 1437-1441.
- [5] Astrup J, Symon L, Branston NM, et al. Cortical evoked potential and extra cellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia [J]. *Stroke*, 1977, 8: 51-57.
- [6] Ramos-Cabrea P, Campos F, Sobfino T, et al. Targeting the ischemic Penumbra [J]. *Stroke*, 2011, 42(1 Supp1): S7-S11.
- [7] 杨正汉, 冯逢, 王宵英. *磁共振成像技术指南*[M]. 北京: 人民军医出版社, 2007: 233.
- [8] Ozsarlak O, Van Goethem JW, Maes M, et al. MR angiography of the intracranial vessels: technical aspects and clinical applications [J]. *Neuropathology*, 2004, 46(12): 955-972.
- [9] 吉家伟, 吴钟林, 刘辉. DWI和MRA在急性脑梗死中的临床应用[J]. *海南医学*, 2011, 22(12): 126-127.
- [10] Schuster L, Hanser T, Essig M. Significance of MR angiography for imaging diagnostics of carotid artery diseases [J]. *Radiologie*, 2010, 50(7): 597-606.
- [11] Olivot JM, Albers GW. Using advanced MRI techniques for patient selection before acute stroke therapy [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2010, 12(3): 230-239.
- [12] Gonen KA, Simsek MM. Diffusion weighted imaging and estimation of prognosis using apparent diffusion coefficient measurements in ischemic stroke [J]. *Eur J Radiol*, 2010, 76(2): 157-161.
- [13] Schlaug G, Siewert B, Benfield A, et al. Time coupe of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke [J]. *Neurology*, 1997, 49(1): 113-119.
- [14] 杜志华, 李宝民. 脑灌注成像检查及其在缺血性脑血管病诊疗中的应用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(2): 218-220.
- [15] Barber PA, Parsons MW, Desmond PM, et al. The use of PWI and DWI measures in the design of "proof of concept" stroke trials [J]. *J. Neuroimaging*, 2004, 14(2): 123-132.
- [16] 张玉梅, 张彤, 周筠, 等. 磁共振灌注成像分析原理及其对脑卒中发病预测评估的价值[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(20): 127-129.
- [17] Mounis M, Fisher M. Imaging of acute stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2001, 11(3): 143-150.
- [18] Baird AE, Benfield A, Schlang G, et al. Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging [J]. *Ann Neurol*, 1997, 41(5): 581-589.
- [19] Paciaroni M, Caso V, Agaelli G. The concept of ischemic penumbra in acute stroke and therapeutic opportunities [J]. *Eur Neurol*, 2009, 61(6): 321-330.
- [20] Li BS, Wang H, Gonen O. Metabolite ratios to assumed stable creatine level may confound the quantification of proton brain MR Spectroscopy [J]. *Magn Reson Imaging*, 2003, 21(8): 923-928.
- [21] Simmons ML, Frondoza CG, Coyle JT. Immunocytochemical localization spectroscopy [J]. *Neuro-Ophthalmol*, 2005, 25: 217-226
- [22] Mader I, Rauer S, Gal P, et al. 1H MR spectroscopy of inflammation, infection and ischemia of the brain [J]. *Eur J Radiol*, 2008, 67(2): 250-257.
- [23] Mclean MA, Woermann FG, Barker GJ, et al. Quantitative analysis of short echo time H-MRSI of cerebral gray and white matter [J]. *Magn Reson Med*, 2000, 44(3): 401-411.
- [24] Guo AC, MacFall JR, Provenzale JM. Multiple sclerosis: Diffusion tensor M R Imaging for evaluation of normal appearing white Matter [J]. *Radiology*, 2002, 222(3): 729-736.
- [25] Kunimatsu A, Aoki S, Masutani Y, et al. Three-dimensional white matter tractography by diffusion tensor imaging in ischaemic stroke involving the corticospinal tract [J]. *Neuroradiology*, 2003, 45(8): 532-535.
- [26] Ogawa S, Lee TM, Kay AR, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(24): 9868-9872.
- [27] Kwong KK. Functional magnetic resonance imaging with echo planar imaging [J]. *Magn Reson Q*, 1995, 11(1): 1-20.
- [28] Levin MF, Kleim JA, Wolf SL. What do motor "recovery", and "compensation" mean in patients following stroke [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2009, 23(4): 313-319.

(收稿日期:2016-04-12)