论 著

急性缺血性卒中患者头颅核磁DWI-FLAIR不匹配与侧枝循环的相关性

北京大学第三医院神经内科
(北京 100191)
周芬莉 樊东升

【摘要】**目的** 调查急性缺血性卒中(AIS)头颅核磁DWI-FLAIR不匹配与侧枝循环的相关性。**方法** 前瞻性收集AIS患者，发病24小时内完成多序列头颅MR检查，部分患者亦接受DSA检查。若DWI阳性而FLAIR阴性，判为“DWI-FLAIR”不匹配；若二者均阳性，则判为“DWI-FLAIR”匹配。FLAIR像上大血管远端脑表面点状、管状或曲线样血管高信号影判读为“远端血管高信号征(FHV)阳性”。美国介入和治疗神经放射学学会DSA评估系统对缺血区灌注进行分级，0-2级为灌注不良，3-4级为灌注良好。**结果** 共43例患者入组。其中17例亦接受了DSA检查。FHV预测大动脉闭塞或重度狭窄敏感性62%(95% 可信区间41%-79%)，特异性88%(62%-98%)，阳性预测值89%(64%-98%)，阴性预测值60%(39%-78%)。在DWI-FLAIR不匹配与匹配组间除了发病至行MR时间外，其他临床特征无显著区别。DSA显示两组间侧枝循环灌注级别无显著差异(卡方确切检验p=0.644，n=17)。**结论** FHV可预测近端大动脉闭塞或狭窄。DWI-FLAIR不匹配不足以预测侧枝循环的代偿程度。

【关键词】DWI-FLAIR不匹配；急性缺血性卒中；侧枝循环；远端血管高信号征
【中图分类号】R816.1
【文献标识码】A
DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2016.01.004

通讯作者：樊东升

The Correlation between DWI-FLAIR Mismatch and Collateral Circulation in AIS Patients

ZHOU Fen-li, FAN Dong-sheng. Neurology Department, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

[Abstract] ***Objective*** To investigate the correlation between the DWI-FLAIR mismatch and collateral circulation. ***Methods*** AIS patients were recruited prospectively to undergo multimodal MR within 24 hours after onset.Some cases also underwent angiography. DWI-FLAIR mismatch is defined as DWI-positive and FLAIR-negative, DWI-FLAIR match as both positive.FLAIR hyperintense vessles signs (FHV) is described as focal, tubular, or serpentine hyperintensities in the distal of large arteries in the subarachnoid space.Collateral perfusion was graded by the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology criteria, 0~2 was graded as poor,3~4 was graded as good. ***Results*** 43 patients were included.17 patients also underwent angiography.DWI was 100% positive,FLAIR was 30.2% positive. FHV identified patients with proximal large artery occlusion or severe stenosis with 62%(95% CI 41%~79%)sensitivity，88%(62%~98%) specificity,89%(64%~98%)positive predictive value，60%(39%~78%)negative predictive value.There was no significant difference of FHV presence (p=0.925) and collateral perfusion grade (Fisher's exact test p=0.644) between the two groups. ***Conclusions*** FHV can help to identify proximal large artery occlusion or severe stenosis in AIS.DWI-FLAIR mismatch is insufficient to predict collateral circulation.

[Key words] DWI-FLAIR Mismatch; Acute Ischemic Stroke; Collateral Circulation FLAIR Hyperintense Vessle Sign

时至今日，脑卒中仍具高发病率、高致残率、高死亡率及高复发率。溶栓治疗是目前唯一循征医学证实的有效治疗。缺血半暗带的概念是溶栓治疗的理论基础。事实上缺血半暗带的时间窗存在较大的个体差异，其中侧枝循环是重要影响因素。侧支循环可增加卒中后缺血半暗带血供。PROACT II试验(the Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II trial)表明，侧支循环的建立程度越好，急性缺血性卒中(AIS)患者头颅影像上显示梗死灶体积越小，临床症状越轻；侧支循环的建立与患者预后明显相关。侧支代偿好的患者较代偿差的患者在给予动/静脉溶栓后临床预后更好。血管再通治疗的效果与侧支循环状况相关。即使没有实现血管再通的AIS也可从静脉溶栓获益，可能与开通了侧支循环有关,侧支循环的开通可能推后溶栓组织时间窗。侧枝循环较好的病人发生溶栓后出血转化的几率也较低。侧枝循环正成为溶栓治疗外的重要的治疗靶点。脑的侧枝循环分为三级：一级侧支循环即Willis环；二级侧支循环主要包括眼动脉和一级软脑膜侧支；三级侧支循环即新生血管。在急性卒中早期起作用的主要是一、二级侧枝循环。但是发生于willis环以远的闭塞如大脑中动脉M1段的闭塞，willis环无法起侧枝代偿作用，主要依靠软脑膜侧枝。侧枝循环的评估方法主要有：数字减影血管造影(DSA)、CT血管造影(CTA)、磁共振血管造影(MRA)、磁共振动脉自旋标记(ASL)、经颅多普勒超声(TCD)。DSA是金标准，特别是对于软脑膜侧枝循环的评估其他方法难以代替。DSA评估侧枝循环方法有多种，但最常用的还是美国介入和

治疗神经放射学学会5分法评估系统。DSA是有创性检查，对操作者要求较高，并非能随时进行。随着多模式CT及MR的发展，寻找无创性的简单易行的侧枝循环评估替代方法成为可能。有研究观察MCA主干闭塞病例的3D TOF MRA，发现病变同侧的ACA、PCA出现偏利现象(与对侧相比，血管增粗、分支增多、末稍延长)，认为这种同侧偏利现象代表有效软脑膜侧枝代偿的形成。此外，FLAIR像上远端血管高信号(FLAIR vascular hyperintensities,FVH)是近年来研究的热点，1999年Cosnard等首次提出了血管高信号影这一特殊的脑血管征，表现为FLAIR序列病灶周围的低信号脑脊液环绕的点状或条状高信号影,其机制考虑与血流减慢所致血管流空效应消失有关。Sanossian 等对FLAIR上存在远端血管高信号影的患者进一步行DSA发现闭塞大血管远端的血管高信号影与软脑膜侧支循环形成相关。并且有研究表明FHV与急性期脑梗塞体积更小、DWI/PWI不匹配更大、最终梗死体积更小有关。FHV有望成为无创性评估侧枝循环的替代指标之一。FHV的出现与梗死时间呈正相关。FHV可以比DWI信号异常更早出现。并且随着时间，FHV逐渐消失。核磁共振的另外两种序列弥散加权像(diffusion weighted image,DWI)和液体衰减翻转恢复序列(Fluid-attenuated inversion recovery，FLAIR)对急性缺血病灶显影也呈现时间相关性。DWI像反应组织中水分子弥散运动，对细胞内水肿敏感。FLAIR像是在常规T2加权像基础上抑制脑脊液信号产生的序列，减少了部分容积效应和运动伪影，提高了信噪比，使得病灶与周围组织的对比更明显，对细胞间质水肿敏感，特别是临近脑脊液的异常信号。在脑梗塞发生的数分钟内，脑组织缺血缺氧便可导致细胞膜上Na-K离子泵的功能障碍，造成细胞毒性水肿，在DWI上表现为高信号，ADC上表现低信号。在脑缺血3至4天后，DWI信号明显增高，随后逐渐恢复，在2周左右DWI信号趋于正常。随着缺血时间延长，出现血管源性水肿，从而在T2加权像和FLAIR上病灶显影。FLAIR通常在缺血发生后数小时开始显影。DWI和FLAIR显影之间存在时间差，DWI显影而FLAIR尚未显影的影像学现象称之为DWI-FLAIR不匹配。从成像原理上来说，良好的侧枝循环可减轻和推迟脑缺血，从而推迟FLAIR像的显影时间。但目前还没有研究专门关注DWI-FLAIR不匹配与侧枝循环的关系，因此我们设计了本研究。

1 研究对象与方法

1.1 入组和排除标准 收集2012年12月～2015年3月到北京大学深圳医院门、急诊就诊及住院的急性脑梗死患者，进行多序列头颅MR检查,部分患者亦接受DSA检查。MR和DSA检查均在发病24小时内完成。所有患者均符合全国第四届脑血管病会议制定的急性脑梗死的诊断标准，并且DWI b=1000s/mm^{2}上呈高信号改变，ADC呈低信号改变。排除标准：年龄小于18岁；最近3个月内曾有过脑梗死病史；DWI阴性；严重运动伪影或脱髓鞘影响判读；因躁动等原因不能完成设定的MR所有序列检查。

1.2 临床资料 记录所有患者的基本信息(年龄、性别)、发病时间(觉醒卒中记录最后正常时间LNT和最早发现异常时间FAT)、开始头颅核磁成像时间、开始DSA检查时间，基线NIHSS评分、基线收缩期血压、基线血糖(静脉血)、TOAST分型(基于CISS标准分型)、脑梗死病史、糖尿病病史、高血压病史等。间隔时间计算以0.5小时为单位，不满15分钟的记为0小时，超过15分钟的则记为0.5小时，如3小时10分，记为3小时；如为3小时18分，则记为3.5小时；如为3小时40分，记为3.5小时；如为3小时48分，则记为4.0小时。

1.3 影像学检查 头颅核磁检查采用北京大学深圳医院的2台SIEMENS 1.5T和3.0T核磁扫描仪，既往研究显示MR的场强1.5T或3.0T，对FLAIR显影没有显著性影响。18，19所有患者进行多序列头颅MR检查(T1WI,T2WI,DWI,FLAIR,3D-TOF MRA)，部分考虑有载血大动脉闭塞或重度狭窄者亦接受DSA检查。研究者和一名影像科医生分别阅MR片，有分歧的结果进行协商。阅片分为两步：第一步，结合多序列头颅核磁明确诊断。核磁DWI b=1000有明确高信号，而相应部位ADC为低信号，提示为新鲜梗塞灶，排除DWI为阴性或诊断为其它颅内疾病的病例。第二步，在已知DWI高信号情况下，进一步观察FLAIR的相应部位有无显影，FLAIR的浅淡显影或部分显影均判读为FLAIR阳性(图1-5)。DWI显影而FLAIR不显影定义为DWI-FLAIR不匹配，DWI和FLAIR上均显影，则为DWI-FLAIR匹配。FLAIR像上大血管远端脑表面点状、管状或曲线样血管高信号影判读为“远端血管高信号征(FHV)阳性”(图1-5)。近段大动脉主干中断，且远端不显影定义为大动脉闭塞，主干局部不显影，远端有显影定义为大动脉严重狭窄(图1-5)。侧

枝循环级别评定遵照美国介入和治疗神经放射学会/介入放射学学会侧枝循环的评估系统：0级：没有侧枝血流到缺血区域；1级：缓慢的侧枝血流到缺血周边区域，伴持续的灌注缺陷；2级：快速的侧枝血流到缺血周边区域，伴持续的灌注缺陷，仅有部分到缺血区域；3级：静脉晚期可见缓慢但是完全的血流到缺血区域；4级：通过逆行灌注血流快速而完全的灌注到整个缺血区域。高年资神经外科医生协助进行DSA判读，0～2级为灌注不良，3～4级为灌注良好。

1.4 统计分析 使用SPSS13.0 进行数据分析。计量资料符合正态分布的样本，使用均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，使用独立样本t检验进行两样本间比较；非正态分布的样本，以中位数表示，用Mann-Whitney U检验。进行相关性分析时，不符合正态分布的使用spearman相关分析法。计数（分类）资料的假设检验使用χ^2检验。

2 结 果

2.1 临床特征 一共有43位患者入组在，5例觉醒卒中因LNT-FAT落在4.5～14.5h时间区段而纳入研究，他们的LNT-FAT分别为8～10h，6.5～12.5h，8.5～14h，5.5～11.5h，5-11h。除了发病至行MR时间外(P=0.020)，DWI-FLAIR匹配和不匹配组间各项主要临床特征没有显著性差异(表1)：年龄22～81岁，平均年龄(61.2±13.3)岁，男72.1%，女27.9%。基线NIHSS评分1～34，平均10.7±9.9，中位数8。TOAST分型(基于CISS标准)以大动脉粥样硬化最多，占58.1%(图2)。基线收缩期血压149.3±22.3mmHg，基线血糖8.36±4.34(n=42)，合并高血压病占53.5%，合并糖尿病占25.6%，有卒中史占16.3%。

2.2 影像学结果 DSA与MR间隔时间为(4±3.9)h，几何均数2.59h(1h～13.5h)。所有患者DWI阳性，FLAIR阴性率30.2%。不匹配组和匹配组合并近段大动脉闭塞或严重狭窄率分别为61.5%和60%(P=0.925)。FHV主要出现于合并近段大动脉闭塞或严重狭窄患者(连续校正χ^2=8.518,P=0.004)，预测大动脉闭塞或重度狭窄敏感性62%(95%可信区间41%～79%)，特异性88%(62%～98%)，阳性预测值89%(64%～98%)，阴性预测值60%(39%～78%)。在DWI-FLAIR不匹配与匹配组间FHV出现率无显著差别(P=0.925)。17例接受DSA检查的患者均有不同程度的侧枝代偿，DWI-FLAIR不匹配者（7/17）与匹配者（10/17）的侧枝循环灌注良好的比例分别为42.9%(3/7)和30%(3/10)，两组间侧枝循环灌注级别无显著差异（卡方确切检验P=0.644）。

3 讨 论

本研究对急性缺血性卒中的患者进行了前瞻性观察，通过分析DWI-FLAIR不匹配规律和DSA侧枝循环情况，得出了以下的结果：1、FHV主要出现于合并近段

表1 DWI-FLAIR匹配与不匹配两组间主要特征比较

	FLAIR 阴性（n=13）	FLAIR 阳性（n=30）	p值
女性	23.1%	30%	0.925ƒ
年龄	59.7±14.3	61.9±13.0	0.628*
NIHSS中位数	4	9	0.367[b]
Causes[a]			0.320[b]
LAA	69.2%(9/13)	53.3%(16/30)	
CS	15.4%(2/13)	16.7%(5/30)	
PAD	7.7%(1/13)	20%(6/30)	
OE	0%(0/30)	0%(0/30)	
UE	7.7%(1/13)	10%(3/30)	
发病至行MR时间			0.020? 0.034§
中位数	5.5（n=10）	9(n=28)	
均数	7.2±5.2	10.8±9.1	
基线收缩压	145.9±15.7	150.8±24.7	0.229
基线血糖	9.0±5.4	8.1±3.9	0.5228*
脑梗死病史	15.4%	20%	1.000ƒ
糖尿病病史	30.8%	26.6%	1.000ƒ
高血压病史	53.8%	53.3%	0.975
FHV	40.0%	38.5%	0.925#
近段动脉闭塞/狭窄	61.5%	60%	0.925#
侧枝灌注级别			0.644△
中位数	2	2	
几何均数	1.92	2.14	

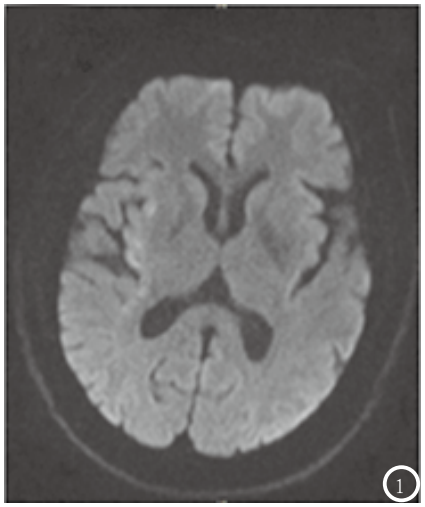
#卡方检验；ƒ卡方检验连续校正；*独立样本t检验；[b]n=38（剔除觉醒卒中），Mann-Whitney U检验；§n=43（觉醒卒中以FAT为发病时间），Mann-Whitney U检验；[a]根据CISS定义分型；△卡方确切检验，n=17

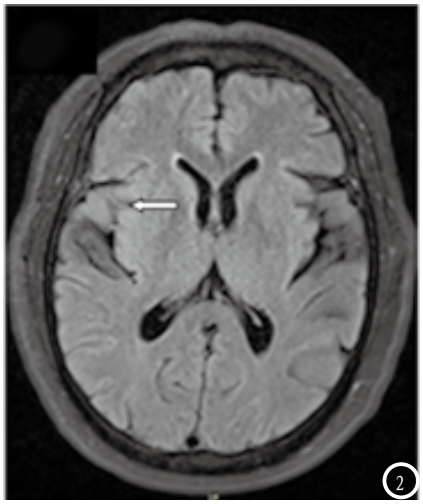
大动脉闭塞或严重狭窄者，这一结果与既往研究结论相同。本研究中合并近段大动脉闭塞或狭窄者出现FHV的比例高达94.1%，可能是由于入组病例均为发病24小时内的早期梗死患者，而FHV呈时间相关性，发病24小时内显示率最高14；2、在DWI-FLAIR不匹配组（5/13）与匹配组（12/30）间FHV出现率无显著差异。虽然从成像原理来说，良好的侧枝循环可能推迟脑间质水肿的出现，从而延后FLAIR显影，并且Diogo C. Haussen等的研究显示远端FHV的出现是PWI-DWI不匹配的独立危险因素，但该研究样本量小，而且P=0.04，应扩大样本进一步确证。Sanossian 等对FLAIR上存在远端血管高信号影的患者行DSA发现闭塞大血管远端的血管高信号影与软脑膜侧支循环形成相关。在本研究中DSA检查发现所有近段大动脉闭塞的患者均有不同程度的软脑膜侧枝代偿，但进一步的灌注分析却发现代偿的程度各不相同，因此仅仅以FHV的有或无来判断侧枝循环好坏可能是不够的。Hohenhaus M等对FHV的分布以MCA-ASPECT分区法进行评分，显示评分较高者(＞4)基线NIHSS评分、最初DWI体积和PWI-DWI不匹配程度都更大。 Legrand L等以超出DWI显影区的FHV定义为FHV-DWI不匹配，其识别DWI-PWI不匹配的敏感性高达92%。但如何对FHV进行更详细的分级评估，其分级是否能反应侧枝循环代偿的程度，尚需要进一步的研究证实。3、DSA亚组分析，DWI-FLAIR不匹配者（7/17）与匹配者（10/17）的侧枝循环灌注良好的比例分别为42.9%(3/7)和30%(3/10)，虽然由于该亚组病例数只有17例，未达到统计学差异，但仍对我们有一定提示作用，应扩大样本量进一步确证。

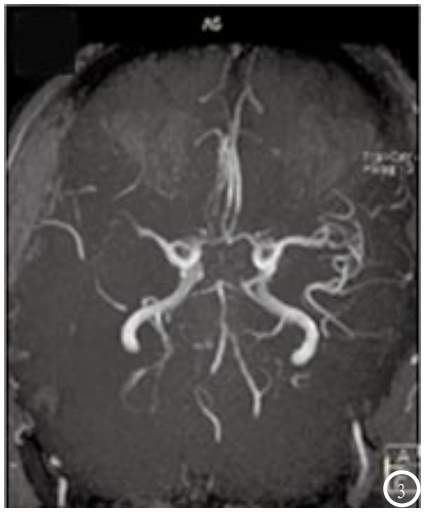
参考文献

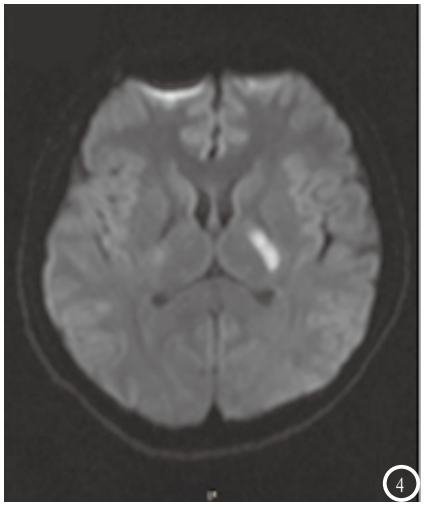
[1] Miteff F, Levi CR, Bateman GA, et al. The independent predictive utility of computed tomography angiography collateral status in acute ischemic stroke[J]. Brain.2009.132: 2231-2238.

[2]Hye Seon Jeong,Hyon-Jo Kwon,Hee-Jung Song,et al.Impacts of Rapid Recanalization and Collateral Circulation on Clinical Outcome after Intraarterial Thrombolysis[J]. J Stroke.2015.17(1):76-83.









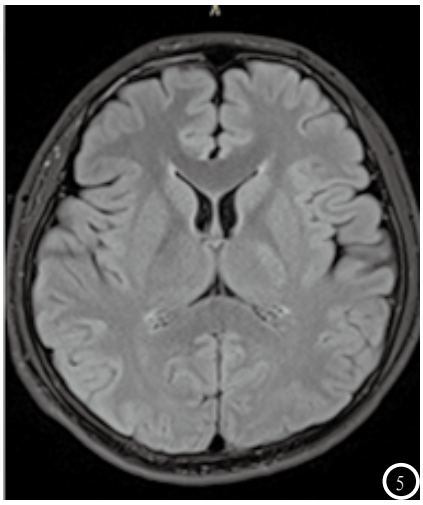


图1-5 图1-3为同一患者，DE为同一患者。图1 DWI左侧岛叶高信号，提示新鲜梗死。图2 FLAIR阴性 箭头所指为右侧MCA远端血管高信号征。图3 MRA示右侧大脑中动脉M2段重度狭窄。图4 DWI示左侧内囊后肢高信号。图5 FLAIR像示相应部位浅淡高信号，判为FLAIR阳性。

[3]Liebeskind DS. Understanding blood flow: the other side of an acute arterial occlusion[J]. Int J Stroke.2007.2: 118-120.
[4]Liebeskind DS. Collateral circulation[J]. Stroke.2003.34: 2279-2284.
[5] Liebeskind DS.Neuroprotection from the collateral prospective[J].IDrugs.2005.8: 222-228.
[6]Bang OY, Saver JL, Kim SJ, et al. Collateral flow averts hemorrhagic transformation after endovascular therapy for acute ischemic stroke[J]. Stroke.2011.42: 2235-2239.
[7]Shuaib, A., Butcher, K., Mohammad, A.A,et al. Collateral blood vessels in acute ischemic stroke: a potential therapeutic target[J]. LancetNeurol.2011.10:909-921.
[8]向先俊,邹立秋,刘鹏程,等.3D-TOF MRA对大脑中动脉闭塞后侧枝循环及其与脑梗死相关性的研究[J].中国CT和MRI杂志.2011.9(39):4-7.
[9]Cosnard G,Duprez T,Grandin C,et al.Fast FLAIR sequence for detecting major vascular abnormalities during the hyperacute phase of stroke: acomparison with MR angiography[J]. Neuroradiology.1999.41(5):342-346.
[10]Sanossian N, Saver JL, Alger JR, et al.Angiography reveals that fluid-attenuated inversion recovery vascular hyperintensities are due to slow flow, not thrombus[J].AJNR Am J Neuroradiol.2009.30(3):564-568.
[11]杜先红,刘范林,杨小君.FLAIR序列远端高信号血管征在急性大脑中动脉供血区脑梗塞诊断中的作用及文献复习[J].中国CT和MRI杂志.2014.12(3): 15-17, 54.
[12]Lee KY, Latour LL, Luby M, et al. Distal hyperintense vessels on FLAIR: an MRI marker for collateral circulation in acute stroke[J].Neurology.2009.72: 1134-1139.
[13]Haussen DC, Koch S, Saraf-Lavi E,et al.FLAIR distal hyperintense vessels as a marker of perfusion-diffusion mismatch in acute stroke[J]. J Neuroimaging.2013.23(3):397-400.
[14]Liu w, xu G, Yue X, et al. Hyperintense vessles on FLAIR: a useful non-invasive method for assessing intracerebral collaterals[J]. Eur J Radiol.2011.80: 786-791.
[15]Inatomi,yonehara T,Hashimoto Y,et al.Occlusive vessel signs on MRI as only findings of hyperacute ischemic stroke.[J]. J neurol sci.2008.268:187.
[16]Maeda M, Yamamoto T,Daimon S,et al.Arterial hyperintensity on fast fluid-attenuated inversion recovery images:a subtle finding for hyperacute stroke undetected by diffusion-weighted MR imaging[J].AJNR Am J Neuroradiol.2001.22(4):632-636.
[17]Maeda M, Koshimoto Y,Uematsu H,et al.Time course of arterial hyperintensity with fast fluid-attenuated inversion-recovery imaging in acute and subacute middle cerebral arterial infarction[J].J Magn Reson Imaging.2001.13(6):987-990.
[18]Warach S, Gaa J,Siewert B,et al.Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging[J].Ann Neurol.1995.37(2):231-241.
[19]Gotz.Thomalla,Bastian Cheng,Martin Ebinger, et al.DWI-FLAIR mismatch for the identifi cation of patients with acute ischaemic stroke within 45 h of symptom onset(PRE-FLAIR):a multicentre observational study[J].Lancet Neurol.2011.10: 978-986.
[20]Emeriau S, Serre I, Toubas O,et al.Can diffusion-weighted imaging-fluid-attenuated inversion recovery mismatch (positive diffusion-weighted imaging/negative fluid-attenuated inversion recovery) at 3 Tesla identify patients with stroke at <4.5 hours[J]. Stroke.2013.44(6):1647-1651.
[21]Witkowski G,Piliszek A,Sienkiewicz-Jarosz H,et al.The usefulness of diffusion-weighted/fluid-attenuated inversion recovery imaging in the diagnostics and timing of lacunar and nonlacunar stroke[J].Neuroradiology.2014.56(10):825-831.
[22]Sanossian N, Saver JL, Alger JR, et al.Angiography reveals that fluid-attenuated inversion recovery vascular hyperintensities are due to slow flow, not thrombus[J].AJNR Am J Neuroradiol.2009.30(3):564-568.
[23]Hohenhaus M,Schmidt WU,Brunecker P,et al.FLAIR vascular hyperintensities in acute ICA and MCA infarction: a marker for mismatch and stroke severity[J].Cerebrovasc Dis.2012.34(1):63-69.
[24]Legrand L,Tisserand M,Turc G,et al. Do FLAIR Vascular Hyperintensities beyond the DWI Lesion Represent the Ischemic Penumbra[J]. AJNR Am J Neuroradiol.2014.9(4).

(本文编辑: 刘龙平)

【收稿日期】2015-11-26