

综 述

缺血后脑梗死下调
脑区激活的影像学
研究进展*

郑州大学第一附属医院磁共振科
(河南 郑州 450002)

卜春晓 张 勇 程敬亮
李颜良

【摘要】缺血; 脑梗死

【中图分类号】R742

【文献标识码】A

【基金项目】国家自然科学基金资助项目 (U1404823)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2017.10.045

通讯作者: 张 勇

随着我国老龄化现象的出现, 脑血管病已成为威胁我国国民健康和生活的疾病, 缺血性脑卒中具有“三高”(高发病率、高致残率、高病死率)的特点^[1-2], 故缺血性脑卒中一直以来是临床研究的热点和重点。脑梗死发生后, 大量神经细胞死亡, 神经网络的联系也受到了严重损害, 表现为偏瘫、失语和认知功能障碍等一系列神经功能缺失症状。使用组织型纤溶酶原激活剂的溶栓治疗是栓塞性脑卒中最有效的治疗方法, 然而少数患者由于有效治疗时间窗较窄而不能接受tPA的治疗, 最近的治疗时间窗延长到4.5小时^[3-4]。缺血性疾病的后果是缺血性细胞的死亡。这主要是由于循环障碍和供血不足, 导致有害生化分子和细胞因子的复杂级联反应, 原则上是可以对此进行干预治疗^[5]。在过去的十年里, 对缺血性脑梗死过程的进一步的理解有助于改善治疗方案的制定, 减少损伤组织发展为不可逆的病理生理改变有效的治疗方法主要目标。急性缺血性脑梗死的干预治疗, 在缺血半暗带和(组织灌注减少, 但形态仍具有完整性)和时间依赖性不可逆组织损伤的进展中发挥核心作用。

经过临床的规范化治疗, 脑梗死患者的神经功能可以有一定程度的恢复, 但仍有70%~80%的脑梗死患者有不同程度的后遗症。脑梗死不仅仅对个人的身体和精神产生危害, 同时脑卒中后遗症也对社会经济造成一定的影响, 因此, 基础和临床医生致力于探索脑梗死后功能恢复的各种有效方法^[6]。目前, 脑梗死后遗症多采用保守治疗方法, 如无力疗法和中西医结合治疗等^[7]。而下调脑区(cerebral area of functional down-regulation)是指一个重要区域的脑损伤, 可以影响大脑的远隔区域, 脑损伤可以导致大量的神经功能联系异常。传统来讲, 下调脑区的概念应主要用于急性脑损伤, 如在头外伤或脑梗死。然而, 发育异常疾病也可能发生这种现象。值得注意的是, 即使躯体感觉皮质一个很小的独立的病变, 也会造成动物感应阈值的下降、空间记忆能力下降等, 而下调的脑功能区的解剖是正常的, 使用药物受体干预技术刺激躯体感觉皮质, 外在的行为异常现象有所改善^[8]。

影像技术的发展, 对于脑梗死下调脑区的观测及评估有非常重要的临床意义, 可以用于对脑梗死下调脑区的分子影像方面进行动态监测, 为治疗方案的制定提供依据及评价预后。常见的影像学方法主要包括以下几种。

1 SPECT

神经组织需要很高的能量需求, 因此脑组织因此需要足够的血液供应。正常成年男性的大脑含有1300亿神经元组织(215亿在大脑皮层)^[9], 重量仅占人体总质量的2%, 静息状态下却消耗人体总耗氧量的20%左右。大脑的氧摄取几乎完全是葡萄糖的有氧代谢, 正常生理条件下可以完全满足其能源需求^[10]。在神经元葡萄糖代谢主要满足细胞的营养功能, 神经元细胞的葡萄糖消耗不受功能活化(即被限制在富含突触的区域, 即神经纤维)的影响。不管兴奋性还是抑制性状态, 代谢量的增加和血流量都与传入神经通路动作电位频率呈线性相关。功能活化引起的代谢增加, 主要是用于恢复跨细胞膜的离子梯度^[11]。

实验表明, 缺血性脑组织的血流量下降证实灌注下降具有两个关键

的阈值：首先，代表功能丧失可逆的血流阈值（功能阈）；其次，是较低的血流阈值，低于该阈值后可发生不可逆性的细胞形态学的损伤。这两个血流阈值之间的灌注异常范围被称为“缺血半暗带”^[12]，其特征为无形态学改变，功能可恢复，恢复的条件是重新获得足够的血流供应。而神经功能受损发生在血流低于较低的血流阈值，并且具有时间依赖性。这些结果也说明了缺血后脑组织的功能恢复不仅依赖缺血的时间长短，还依赖血流量减少的程度。

目前，缺血性脑梗死主要是血供障碍或中断引起，引起代谢障碍和分子改变，进而导致功能障碍或形态学的改变。正电子发射计算机断层成像术（positron emission computed tomography, PET）和单光子发射计算机断层成像术（single-photon emission computed tomography, SPECT）可以以非侵入性的成像方式，反复测量局部脑血流量（rCBF），局部脑血容量（rCBV），局部脑组织氧代谢率（rCMRO₂）和局部脑组织葡萄糖代谢率（rCMRGlc）^[13]，从而评估局部脑血流量和物质代谢的变化^[14]。SPECT和PET拓宽了我们对维持正常脑功能和形态学的血流量和代谢物阈值：PET促进了半暗带的概念应用于临床，也对制定临床干预治疗措施具有重要的影响；使用SPECT和PET，可以检测闭塞性动脉硬化的血液供应的储存能力，反映缺血性脑梗死对周围及对侧脑组织的影响，帮助理解脑梗死对脑功能网络的干扰而引起的一些临床症状；有助于证实病变区域代偿的神经旁路及检测康复治疗的效果^[15]；放射性同位素研究有助于检测神经炎症及其对组织损伤的影响。一系列溶

栓治疗后的PET纵向研究表明下调脑区的交叉性神经机能联系不能是脑梗死患者临床预后较好的一个指标^[16]。

2 MRI

2.1 PWI 磁共振灌注是使用动态数据对组织微循环血流动力学的评估，通过信号强度得到的数据来显示组织毛细血管水平的血流灌注情况，磁共振灌注成像包括两种成像方法（即对比剂首过通过法和动脉血质子自旋标记法）。对比剂首过通过法，通过肘静脉内团注顺磁性造影剂（如Gd-DTPA）后，利用单次激发的平面回波自由感应衰减序列进行成像采集，流经血管的对比剂带有7个不成对的电子，改变了组织周围的磁场情况，使得邻近氢质子共振频率发生改变，导致局部组织的T₁、T₂弛豫时间缩短，降低程度与局部血容积和对比剂浓度成正比，表现为T₁WI图像上局部脑组织的信号升高。对比剂首过期间，主要存在于血管内，血管外极少，反映的是组织的血流灌注情况。动脉血质子自旋标记（arterial spin labeling, ASL）法利用动脉血液中的质子作为内源性对比剂，采用反转或预饱和技术对流入组织的血液质子进行标记、检测组织的血流动力学信息；PWI常用的观察指标有：rCBF图、rCBV图、rMTT图、rTTP图。rCBF是指在单位时间内流经脑组织的相对血流量，直接反应决定组织活力的葡萄糖和氧气，Grandin等^[17]研究认为rCBF是评价脑梗死的最佳指标，脑动脉狭窄或闭塞，rCBF开始下降，大脑通过代偿性增加rCBV和rMTT获取更多的氧气和葡萄糖，在rCBF进一步减少时，代偿能力不足，会

导致缺血组织细胞死亡。rCBV指的是单位体积脑组织中血管腔的相对脑血容量；rMTT指的是血液流经一定体积脑组织的平均时间，主要反映对比剂通过毛细血管的时间。rTTP是对比剂浓度达到峰值的时间，主反映血液流入到感兴趣区的快慢。

灌注加权成像（PWI）可以测量缺血脑组织的相对脑血流量（rCBF）和脑血容量（rCBV），这些参数能够检测缺血性脑梗死下调脑区的血供异常^[18-19]。Wessel等^[20]证实亚急性或慢性脑梗死患者的小脑血容量下降，而Lin^[21]研究使用DCS-PWI技术发现脑梗死患者对侧小脑的TTP表现为低灌注，同时测得CBF下降。但DSC-PWI作为需要外源性造影剂的有创检查，不适合脑梗死患者治疗后的长期随访^[22]。最近，动脉自旋标记成像（ASL）作为一种非侵入性方法评估脑血流。它使用内源性动脉血液作为自由扩散示踪剂^[23]。与DSC-PWI相比，它是一种完全不需要外源性物质如含钆造影的非侵入性影像检查方法。此外，通过使用ASL衍生的CBF值与烟雾患者的SPECT检查^[24]以及有症状的颈内动脉闭塞患者的PET检查结果都具有很大的一致性^[25]。脑梗死发生后，血供发生障碍，血氧水平的改变引起MRI信号的变化，可以敏感的反映神经活性^[26]，同时皮质内血氧水平依赖活性的恢复可作为神经功能恢复的依据^[27]。

2.2 弥散加权成像（diffusion weighted imaging, DWI） DWI依赖水分子的自由扩散运动，反映水分子速度改变产生的对比图像，速度快的，相位重聚时无法完整的重聚在一起，则MR信号下降；速度慢的，相位重聚时可以完整的重聚在一起，则MR信号保持高信号。平面自旋回

波(echo planar imaging, EPI)是DWI成像最常用的序列,运动的分子在两次梯度脉冲的作用下产生相位差,从而产生信号衰减。 b 值即扩散敏感系数,不同的组织使用不同的 b 值, b 值越高,DWI对水分子弥散运动越敏感。表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)是衡量水分子弥散的程度,弥散系数越大,水分子弥散的距离越大。缺血性脑梗死脑组织细胞血供减少,细胞膜变成半透明,细胞膜丧失了主动转运功能,水分子自由扩散进入细胞内,造成细胞的肿胀,细胞肿胀后细胞间隙减小,水分子在细胞内受到细胞膜的阻挡,弥散速度减慢;细胞外水分子受到细胞间隙狭窄的影响,速度同样减慢,在ADC图上表现为低信号,在DWI上为高信号。Sobesky^[28]认为,MRI的灌注加权成像(PWI)/弥散加权成像(DWI)不匹配原则通常被认为是缺血半暗带。Martin Kohrmann^[29]根据PWI/DWI不匹配原则,对急性脑梗死患者行溶栓治疗,患者均得以康复,也说明了PWI/DWI不匹配可以指导脑梗死患者的早期溶栓治疗,并可以作为评价急性脑梗死预后的重要指标之一。

2.3 弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI) 传统的DWI序列评价的是所有弥散方向。弥散张量成像(DTI)评估了多个不同方向弥散(通过大小和方向向量表示),从而研究调查脑实质的三维微解剖结构。DTI是计算组织的每个点,并以多维弥散张量向量表示。在纯水或脑脊液,质子的弥散是在所有方向无限制运动,因此各向同性,通常表示为一个球形张量。在细胞密度较大的生物组织,在某些方向或各向异性的弥散受到限制。

不同方向的弥散系数不同,表示为一个细长的椭圆柱体张量。脑白质的各向异性弥散值,在平行纤维束方向较高,垂直的纤维束方向较低。在临床实践中,往往获得超过六个方向的弥散值来提高弥散张量的准确性。弥散张量可以计算其“特征值”($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$),描述了椭圆柱体的三个轴的长度,以及它们的对应的“特征向量”(E_1, E_2 和 E_3),描述这些轴的空间方向。特征向量提供的是一个体素(纵向征矢量 E_1)最大弥散值方向的信息,是三维纤维跟踪的基础。特征值计算的是平均弥散(MD)值。最常用的是测度弥散各向异性,用分数各向异性(FA)表示,其给出各向异性张量一个度量值(0是完全的各向同性,1是完全的各向异性)。弥散张量表示为彩色编码的FA图,可视化纤维以三种标准颜色表示:红色(左右走形),蓝色(上下走形)和绿色(前后走形)。FA图可以清晰的显示脑白质纤维束的走行^[30],并且与已知解剖学上的同名纤维束具有很好的一致性^[31]。

基于DTI的示踪技术大致可分为两种方法:确定性和概率法。确定性算法,是对纤维束的连续追踪,被首先被引入并被广泛运用。在确定性技术中,在三维空间设计起点或“种子”点,像素内FA值较低或达到预定两个相邻向量之间的轨迹角度时追踪结束。概率示踪技术结合纤维方向的不确定性创建的“可能”纤维束的概率图,可以显示纤维束的分支。

弥散加权成像是广泛的应用于缺血性脑梗死的早期检测,局灶性脑缺血发生后几分钟ADC值就开始下降,脑发病后几分钟内ADC值下降缺血,症状发作后3-6小时内治疗性干预是最有效的,ADC下

降可以早期发现异常,为临床的早期治疗提供先机。

DTI应用在急性缺血性脑梗死的价值目前观点不一,部分原因是扫描DTI需要额外的采集时间。而急性脑梗死的FA数值的变化是可变的,结果表明,急性脑白质缺血,在正常T2信号强度区域FA值增加,在T2延长的区域FA值减小^[32]。Werring^[33]等研究表明,脑梗死区域的FA值较正常侧降低。急性期组织微观结构受到破坏,使FA值降低。亚急性期和慢性期,细胞不可逆性的损伤,导致FA值不可恢复性的降低。慢性期,FA值进一步降低。DTI在早期缺血性脑梗死的一个潜在的应用,是其采用定向编码彩色图像的各向异性和纤维束成像可以划定与急性脑梗死相关的重要功能脑白质通路的位置。例如,研究表明,DTI检测到弓状纤维束损伤严重程度时,可以预测急性脑梗死的慢性期阶段的语言功能状态^[34]。DTI在脑梗死亚急性到慢性期的变化具有一定的特点。随着脑梗死时间的延长,脑白质弥散各向异性值逐渐降低,伴有不同程度的脑梗死核心区的脑白质纤维束不同程度的减少^[35]。剩余FA值可以评价剩余的神经纤维束的结构完整性,并且可以预测患者的预后。DTI可以检测到常规MRI显示正常的脑白质沃勒变性,在脑梗死早期,神经纤维束的FA值的降低可以被检测到,并且DTI也可以提供有用的预后信息^[36]。

华勒氏变性是指神经细胞胞体坏死或者近端轴突损伤,造成轴突髓鞘的缺失,切断了椎体细胞与轴突的联系,椎体束失去了营养而继发的病理过程,可以发生在中枢神经系统或者外周神经系统,以脑梗死侧的皮质脊髓束受累最常见。急性损伤后4-10

周脊髓束的异常T2信号可被发现^[37]。最近,一些研究证实华勒氏变性弥散异性的显著降低、ADC值增加,其可能原因是缺血后轴突缺失所致^[38-39]。脑梗死发生后,经过合理的治疗,神经纤维发生髓鞘化,FA值升高,Jiang等^[40]发现少突胶质细胞包绕神经纤维束的轴突,使其再次发生髓鞘化。Carmichael等^[41]研究发现DTI可以直观的显示梗死灶边缘的白质纤维束,并证实为功能恢复的脑白质区域^[42],DTI可以直观的评估缺血性梗死后的神经功能恢复。

综上所述,脑梗死后下调脑区的激活在脑梗死治疗后康复中起着重要的作用,SPECT/PET、PWI脑血流灌注显像属于功能成像的一种,反应的是脑梗死局部微循环状态;DTI可以直观形象的显示白质纤维束结构,评估脑梗死后脑白质纤维束的重组,而功能磁共振成像可以更好的显示及检测脑功能区的激活,从而动态监测脑梗死后下调脑区激活,提高治疗效果以及积极改善预后有重要的作用。

参考文献

[1] 张升华. 磁共振界定脑梗死缺血半暗带[J]. 中国医学影像技术, 2010, 26(12): 2385-2388.

[2] 王雪茵, 胡永华. 脑卒中病因流行病学的家系研究[J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(6): 647-649.

[3] Lansberg MG, Bluhmki E, Thijs VN. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke: A meta analysis[J]. Stroke, 2009, 40(7): 2438-2441.

[4] Uchino K, Massaro L, Jovin T G, et al. Protocol adherence and safety of intravenous thrombolysis after telephone consultation with a stroke center[J]. Journal of Stroke &

Cerebrovascular Diseases, 2010, 19(6): 417-423.

[5] Hossmann KA. Pathophysiological basis of translational stroke research[J]. Folia Neuropathol 2009, 47(47): 213-227.

[6] Nudo RJ. Neural bases of recovery after brain injury [J]. J Commun Disord, 2011, 44(5): 515-520.

[7] 何婧, 张备, 李莹莹, 等. 不同康复方案治疗脑卒中后偏瘫患者的卫生经济学评价[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35(4): 303-306.

[8] 刘伟, 王新陆, 周永红. 下调脑区激活的可能机制[J]. 中华神经医学杂志, 2005, (4) 2: 192-193.

[9] Pakkenberg B, Gundersen HJ. Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age[J]. J Comp Neurol, 1997, 384(2): 312-320.

[10] Clarke DD, Sokoloff L. Circulation and energy metabolism of the brain. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, et al. (Eds.). Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects, 6th ed [J]. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999: 637-669.

[11] Stauch KL, Purnell PR, Villeneuve LM, et al. Proteomic analysis and functional characterization of mouse brain mitochondria during aging reveal alterations in energy metabolism[J]. Proteomics, 2015, 15(9): 1574-1586.

[12] Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia—the ischemic penumbra [J]. Stroke, 1981, 12(6): 723-725.

[13] Heiss WD. PET imaging in ischemic cerebrovascular disease: current status and future directions[J]. Neurosci Bull, 2014, 30(5): 713-732.

[14] Heiss WD. Radionuclide Imaging in Ischemic Stroke[J]. J Nuci Med, 2014, 55(11): 1831-1841.

[15] Seitz RJ, Azari NP, Knorr U, et al. The Role of Diaschisis in Stroke Recovery[J]. stroke, 1999, 30(9): 1844-1850.

[16] Sobesky J, Thiel A, Ghaemi M, et al. Crossed cerebellar diaschisis in acute human

stroke: a PET study of serial changes and response to supratentorial reperfusion[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2005, 25(12): 1685-1691.

[17] Grandin CB, DuPrez TP, Smith AM, et al. Which MR derived perfusion parameters are the Best predictors of infarct growth in hyperacute stroke, comparative study between relative and quantitative measurements [J]. Radiology, 2002, 223(2): 361-370

[18] Schlaug G, Benfield A, Baird AE, et al. The ischemic penumbra operationally defined by diffusion and perfusion MRI [J]. Neurology, 1999, 53(7): 1528-1537.

[19] Yamada H, Koshimoto Y, Sadato N, et al. Crossed cerebellar diaschisis: assessment with dynamic susceptibility contrast MR imaging [J]. Radiology, 1999, 210(2): 558-562.

[20] Wessel MJ, Zimmerman M, Hummel FC. Non-invasive brain stimulation: an interventional tool for enhancing behavioral training after stroke [J]. Front Hum Neurosci, 2015, 19(265): 265.

[21] Lin DD, Kleinman JT, Wityk RJ, et al. Crossed Cerebellar Diaschisis in Acute Stroke Detected by Dynamic Susceptibility Contrast MR Perfusion Imaging [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2009, 30(4): 710-715.

[22] 赵珊珊, 程敬亮, 白洁, 等. PWI评估不同期幕上脑梗死体积与交叉性小脑机能联系不能的关系 [J]. 放射学实践, 2012, 27(9): 951-953.

[23] Chalela JA, Alsop DC, Gonzalez-Atavales JB, et al. Magnetic resonance perfusion imaging in acute ischemic stroke using continuous arterial spin labeling [J]. Stroke, 2000, 31(3): 680-687.

[24] Noguchi T, Kawashima M, Irie H, et al. Arterial spin-labeling MR imaging in Moyamoya disease compared with SPECT imaging [J]. Eur J Radiol, 2011, 80(3): e557-562.

[25] Bokkers RP, Bremmer JP, van Berckel BN, et al. Arterial

- spin labeling perfusion MRI at multiple delay times: a correlative study with H₂O positron emission tomography in patients with symptomatic carotid artery occlusion[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(1): 222-229.
- [26] Logothetis NK, Pauls J, Augath M, et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal[J]. *Nature*, 2001, 412(6843): 150-157.
- [27] Brodtmann A, Puce A, Darby D, et al. fMRI demonstrates diaschisis in the extrastriate visual cortex[J]. *Stroke*, 2007, 38(8): 2360-2363.
- [28] Sobesky J, Weber OZ, Lehnhardt FG, et al. Does the mismatch match the penumbra? Magnetic resonance imaging and position emission tomography in early ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2005, 36(5): 980-985.
- [29] Kohrmann M, Sauer R, Huttner HB, et al. MRI mismatch-based intravenous thrombolysis for isolated cerebellar infarction[J]. *Stroke*, 2009, 40(5): 1897-1899.
- [30] Kunitatsu 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.
- [31] 李贻卓, 黄子林, 魏一飞, 等. MR弥散张量三维脑白质纤维束成像[J]. *南方医科大学学报*, 2007, 27(8): 1244-1250.
- [32] Ozsunar Y, Grant PE, Huisman TA, et al. Evolution of water diffusion and anisotropy in hyperacute stroke: significant correlation between fractional anisotropy and T2[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004, 25(5): 699-705.
- [33] Werring DJ, Clack CA, Parker GJ, et al. A direct demonstration of both structure and function in the visual system: combining diffusion tensor imaging with functional magnetic resonance imaging[J]. *Neuroimage*, 1999, 9(3): 352-361.
- [34] Hosomi A, Nagakane Y, Yamada K, et al. Assessment of arcuate fasciculus with diffusion-tensor tractography may predict the prognosis of aphasia in patients with left middle cerebral artery infarcts[J]. *Neuroradiology*, 2009, 51(9): 549-555.
- [35] El-Koussy M, Mathis J, Lovblad KO, et al. Focal status epilepticus: follow-up by perfusion- and diffusion MRI[J]. *Eur Radiol*, 2002, 12(3): 568-574.
- [36] Ge Y, Law M, Johnson G, et al. Preferential occult injury of corpus callosum in multiple sclerosis measured by diffusion tensor imaging[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2004, 20(1): 1-7.
- [37] Musson R, Romanowski C. Restricted diffusion in Wallerian degeneration of the middle cerebellar peduncles following pontine infarction[J]. *Pol J Radiol*, 2010, 75(4): 38-43.
- [38] Zhang F, Lu GM, Zee CS. Comparative study of the sensitivity of ADC value and T2 relaxation time for early detection of Wallerian degeneration[J]. *Eur J Radiol*, 2011, 79(1): 118-123.
- [39] Matsusue E, Sugihara S, Fujii S, et al. Wallerian degeneration of the corticospinal tracts: postmortem MR-pathologic correlations[J]. *Acta Radiol*, 2007, 48(6): 690-694.
- [40] Jiang Q, Qu C, Chopp M, et al. MRI evaluation of axonal reorganization after bone marrow stromal cell treatment of traumatic brain injury[J]. *NMR Biomed*, 2011, 24(9): 1119-1128.
- [41] Carmichael ST, Chesselet MF. Synchronous neuronal activity is a signal for axonal sprouting after cortical lesions in the adult[J]. *Neurosci*, 2002, 22(14): 6062-6070.
- [42] Chung HW, Chou MC, Chen CY. Principles and limitations of computational algorithms in clinical diffusion tensor MR tractography[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32(1): 3-13.

(本文编辑: 张嘉瑜)

【收稿日期】2017-09-06