

· 中枢神经系统疾病磁共振成像研究 ·

急性缺血性卒中影像学研究进展

高培毅

【关键词】 脑缺血； 体层摄影术，X 线计算机； 磁共振成像； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2011.03.002

在我国,随着生活水平的不断提高、工作节奏的加快,以及高血压、糖尿病患者的增多,脑血管病的发病率呈现逐年上升趋势。根据 2008 年公布的第 3 次全国死因调查结果,我国居民前 5 位死因依次为脑血管病、恶性肿瘤、呼吸系统疾病、心脏病,以及损伤和中毒。以 13 亿人口计,全国每年新发病例约为 250 万例,死于脑血管病者超过 150 万例,幸存者 600~700 万例,病残率高达 75%。更为严重的是,我国脑血管病的发病年龄呈逐年年轻化趋势,近年统计数据表明,我国脑血管病患者逐年增加,总人数已大大超过美国、加拿大、法国、日本、瑞士等国家,发病率和病死率均居世界前列,是中年人病残的首要原因。因此,脑血管病在我国已经成为一项严重的公共卫生问题,引起了包括政府在内的全社会的高度关注。

英国 Astrup 等^[1]1981 年首次提出“缺血半暗带”的概念。其后进一步将其定义为:梗死灶核心周围的缺血组织,其电活动停止、功能丧失但膜结构保持完整^[2]。缺血半暗带的结局具有不确定性,高度动态变化,在一定时间内及时恢复脑血流灌注,则脑代谢障碍得以恢复,神经细胞可以存活,并能够恢复功能活动;否则将进展为不可逆性脑损害,即脑梗死。

循证医学研究证明,在急性缺血性卒中超早期进行重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)溶栓治疗是安全、有效的,各国的指南均 A 级推荐在超早期(发病 3 h)首选静脉 rt-PA 溶栓治疗。而早期应用基于不匹配模型(mismatch model)的影像学检查(CT 和 MRI),则可扩大溶栓治疗时间窗,使更多的患者

受益。急性缺血性卒中发生后,及时挽救缺血半暗带脑组织以降低病残率和病死率成为临床医师的主要目标。目前,关于 rt-PA 溶栓治疗争论的主要焦点之一是:发病 3~9 h 的患者是否应给予积极的溶栓治疗?采用何种途径更为适合?这就迫切地要求我们能够准确地定义“缺血半暗带”。流行病学调查研究表明,缺血半暗带的存在及其范围不仅具有时间依赖性,而且具有明显的个体差异性;90% 的患者在缺血性卒中发作 3 h 内,受累脑组织周围存在缺血半暗带,75%~80% 患者在发作 6 h 内存在缺血半暗带;但不同的个体,缺血半暗带的存在时间不同,约为 3~48 h。因此,单纯依赖发病时间窗来判断是否存在缺血半暗带具有明显的局限性,其科学性也受到越来越多的挑战。

如何在急性缺血性卒中发生的初期作出诊断并确定缺血半暗带的存在,从而在有效的时间窗内根据每例患者的具体情况进行积极的溶栓治疗,挽救缺血半暗带内受损的神经功能,一直是急性缺血性卒中治疗的主攻方向。

随着现代医学影像学技术的迅猛发展,通过影像学检查已经能够客观地评价缺血半暗带脑组织的存在及其范围,这使得区分受累脑组织的病理生理学亚型成为可能,从而促进了从依赖时间窗到影像学急诊检查结果指导临床制定个体化治疗方案的观念和技术的转变。在影像学技术指导下的溶栓治疗使得“time is brain”逐渐向“physiology is brain”转变^[3]。Schlaug 等^[4]在 1999 年提出不匹配模型。该模型将 MRI 中的扩散加权成像(DWI)与灌注成像(PWI)相匹配,认为 DWI 异常区域即为梗死区, $PWI > DWI$ 的区域即为缺血半暗带。此后又将此方法延伸至 CT 图像上,即 CT 灌注成像(CTPI)的脑血容量(CBV)与脑血流量(CBF)相匹配,或者 CTA 原始图像与脑血流量相匹配等^[5]。可以说,缺血半暗

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划重点项目(项目编号:2007BAI05B07)

作者单位:100050 北京市神经外科研究所神经影像中心,
Email:cjr.gaopeiyi@vip.163.com

带的提出,更新了临床治疗急性脑梗死的观念;神经影像学新技术的发展又使溶栓治疗的选择更趋合理。目前各国指南均推荐对疑似短暂性脑缺血发作(TIA)或脑卒中的患者,应尽早施行头部CT或MRI检查。

但是,随着临床实践和研究的不断深入,CT和MRI在指导溶栓治疗中存在的问题逐渐显露出来。除CT和MRI由于设备不同所具有的各自特点和限制外,主要为:(1)CT和(或)MRI对梗死核心区和缺血半暗带判别的准确性存在问题,导致部分患者过度医疗或失去应有的治疗机会。(2)由于CT模式存在的缺陷,致使该模式指导溶栓治疗的良好预后结局[改良Rankin量表(mRS)评分0~1分]明显低于MRI模式。Sobesky等^[6]开展的PET与MRI对照研究结果显示,缺血半暗带位于错配区内,但明显小于错配区,占错配区的1%~75%,换言之,PWI/DWI错配明显高估了实际的缺血半暗带。2007年,美国心脏协会(AHA)脑卒中指南第1666页(近几年美国的指南没有更新)写到:基线扩散异常具有可逆性,灌注-扩散错配过度估计了缺血半暗带^[7]。2008年,欧洲卒中组织(ESO)指南中明确指出:DWI具有可逆性;具有何种PWI参数异常的患者能够从溶栓治疗中受益,尚缺乏证据;PWI量化存在问题,灌注数据与临床和影像学预后相关性较差^[8]。2009年,美国急性缺血性卒中影像学检查指南指出:DWI高信号不仅表征不可逆性梗死,也具有其他含义,尚需进一步研究^[9]。PWI/DWI错配区尽管是一项预测潜在梗死增长区较好的指标,但是远大于实际的梗死增长区。同时,获取能够准确区别梗死核心区和缺血半暗带的量化阈值,是目前灌注检查的困境。尽管许多研究显示可以鉴别缺血半暗带和梗死核心区,但其方法的准确性和结果的有效性并未得到有效的证实。2010年,美国神经病学学会(AAN)治疗与技术评价小组最新发布文件指出:CT对急性缺血性卒中的敏感度、特异度和准确度分别为16%、97%和55%^[10]。

在临床实践中,MRI对梗死核心区的高估意味着本不该进行溶栓治疗的患者接受了过度医疗;而CT的低估则使得本来有机会接受溶栓治疗的患者失去了最佳治疗。CT和MRI对缺血半暗带的高估也将直接导致一些患者过度治疗,患者一方面要承担溶栓治疗的费用,另一方面还会出现治疗再损伤而致病情加重甚至死亡;个别患者还可能由于评估

的不准确而导致应溶栓治疗而未予治疗。

由于传统CT和MRI采用的不匹配模型存在明显缺陷,Kidwell等^[11]于2003年提出了新的不匹配模型(new mismatch model),并在次年的Stroke上被列为神经病学的进展之一。然而迄今为止,为何各国指南仍推荐CT和MRI采用传统不匹配模型指导临床溶栓治疗?究其原因,就是CT和MRI在急性缺血性卒中的应用上没有技术层面的突破。

选择并制定一套快速可行的神经影像学急诊检查方法,是指导临床进行科学溶栓治疗的前提和必要条件。目前,急性脑卒中的影像学检查主要包括“一站式”CT检查(CT平扫-CTA-CT灌注成像)和“一站式”MRI检查(DWI-MRA-MRI动态磁敏感对比成像)^[9]。但尚存在如下问题:(1)MRI传统不匹配模型,即PWI/DWI不匹配模型对缺血半暗带的判断准确性较差,对梗死核心区的判断有时也不准确。(2)CT模式也同样存在过度判断缺血半暗带的问题。此外还存在X线剂量问题。(3)溶栓治疗后出血性转化的影像学预测指标。目前,MRI已经成为脑卒中影像学诊断的金标准,但该项技术在推广上却存在显著缺陷:设备昂贵、检查费用较高,以及检查禁忌证的限制等。在我国,许多普通医院都不具备MRI检查设备,能够开通MRI急诊检查的医院更是寥寥无几。另一方面,CT设备已经广泛应用,一般医院急诊室甚至小的社区医院都安装有CT,且费用明显低于MRI。从两种检查所需时间角度讲,传统CT模式较传统MRI模式更为省时。正因为CT具有方便、快捷且价廉的优势,近年来,利用多模式CT指导溶栓已成为研究热点。来自德国海德堡大学的Schramm等^[12]比较在急性(发病6h内)缺血性卒中患者中采用多模式CT策略是否可以提供与多模式MRI策略相似的信息,结果显示,CT灌注成像显示的病灶大小与PWI显示的病灶并无统计学差异;CTA-SI(source imaging)显示的病变体积与DWI显示的体积亦无统计学差异。该医疗中心在15min内即可完成非增强CT(NECT)、CTA和CT灌注成像全部参数序列的检查,结果显示,多模式CT策略与MRI策略在评价急性缺血性卒中方面具有可比性,多模式CT完全可以解决缺血性卒中急性期溶栓治疗前所需评价的核心问题(是否为缺血性卒中、是否存在颅内大血管闭塞及其部位、梗死部位及其范围、是否存在缺血半暗带)。而且该研究还显示,CTA在观察后循环和供应病灶区的侧支循环信息

方面具有明显的优势;在对脑血流灌注信息的评价上,CT灌注成像的定量准确性也显著高于PWI。于2005年6月正式启动的去氨普酶急性缺血性卒中(DIAS-2)试验也开始允许一些中心采用CT策略选择患者^[13]。

现有的研究和指南表明:急性缺血性卒中的影像学检查方法可以采用MRI模式和CT模式,MRI模式的敏感性优于CT模式,而CT模式的特异性优于MRI模式。CT模式存在X线剂量问题,但美国心脏协会(2003和2009年)两次指南中推荐的急性脑卒中影像学检查方法均包括CT灌注成像^[9,14]。美国食品与药品管理局(FDA)在2009年10月8日发布的一项文件中也提到:权衡利弊,尽管CT模式存在X线剂量问题,但采用适合扫描参数的CT模式仍是可选择的方法^[15]。

溶栓治疗是急性缺血性卒中的有效治疗手段,而出血性转化则是溶栓治疗后最常见也是最严重的并发症之一。出血性转化极大程度地限制了溶栓治疗的临床应用。利用影像学检查方法在脑缺血早期预测溶栓治疗后发生出血性转化的风险,具有重要的临床应用价值。采用影像学方法筛查急性缺血性卒中超早期溶栓出血的预警指标,降低溶栓后出血并发症,必将进一步促进溶栓治疗的推广使用。溶栓治疗虽然是能够改善急性缺血性卒中结局的有效治疗方法,但是溶栓治疗导致的出血风险,尤其是症状性颅内出血,在很大程度上限制了溶栓治疗在临床的推广应用。美国国立神经病学与卒中研究所(NINDS)溶栓试验、欧洲合作组急性脑卒中研究(ECASS II)及阿替普酶溶栓治疗急性缺血性卒中(ATLANTIS)试验的症状性颅内出血风险分别为6.40%、8.80%和7.00%,均显著高于安慰剂对照组(0.60%、3.40%和1.10%)^[16]。出血并发症的发生往往会明显增加患者、甚至临床医师对溶栓治疗的顾虑,而流失了许多可能从溶栓治疗中获益的患者。若找到能良好预测溶栓后出血性转化的指标来帮助筛选适宜溶栓的患者,从而降低溶栓治疗后出血并发症的发生率,将使临床医师和患者更易于接受溶栓治疗,促进溶栓治疗的推广应用。

目前,国内外相关脑血管病的研究多集中在磁敏感加权成像(SWI)的研究上。该方法为一新近发展起来的MRI技术,它利用不同组织间的磁敏感性差异成像,对血液中的代谢产物、静脉等十分敏感。SWI能够敏感地检测出CT、MRI无法显示的微

出血灶,微出血提示细小血管壁的完整性丧失,缺血-再灌注时更易发生出血^[17]。有文献报道,个别出血性转化病灶发生于阻塞血管供血区以外的部位,可能与该部位以往存在微血管疾病或与微血管损伤有关。微出血是脑梗死发生出血性转化的风险因素,甚至有报道称,微出血灶的存在及数目与溶栓治疗后出血性转化的发生相关^[18]。

总之,影像学检查在急性缺血性脑血管病溶栓治疗中的价值毋庸置疑,但仍存在许多影像学关键技术问题亟待解决。

参 考 文 献

- [1] Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra. *Stroke*, 1981, 12:723-725.
- [2] Kumar G, Goyal MK, Sahota PK, et al. Penumbra, the basis of neuroimaging in acute stroke treatment: current evidence. *J Neurol Sci*, 2010, 288(1/2):13-24.
- [3] González RG. Imaging-guided acute ischemic stroke therapy: from "time is brain" to "physiology is brain". *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27:728-735.
- [4] Schlaug G, Benfield A, Baird AE, et al. The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology*, 1999, 53:1528-1537.
- [5] Wintermark M, Albers GW, Alexandrov AV, et al. Acute stroke imaging research roadmap. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29: E23-30.
- [6] Sobesky J, Zaro Weber O, Lehnardt FG, et al. Does the mismatch match the penumbra? Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in early ischemic stroke. *Stroke*, 2005, 36:980-985.
- [7] Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 2007, 38:1655-1711.
- [8] European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25:457-507.
- [9] Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH, et al. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*, 2009, 40:3646-3678.
- [10] Schellinger PD, Bryan RN, Caplan LR, et al. Evidence-based guideline: the role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2010, 75:177-185.
- [11] Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond mismatch: evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke*, 2003, 34:2729-2735.
- [12] Schramm P, Schellinger PD, Fiebach JB, et al. Comparison of CT and CT angiography source images with diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke within 6 hours after onset.

- Stroke, 2002, 33:2426-2432.
- [13] Hacke W, Furlan AJ, Al - Rawi Y, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*, 2009, 8:141-150.
- [14] Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ, et al. Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia: a scientific statement for healthcare professionals by the writing group on perfusion imaging, from the council on cardiovascular radiology of the American Heart Association. *Stroke*, 2003, 34: 1084-1104.
- [15] Wintermark M, Lev MH. FDA investigates the safety of brain perfusion CT. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010, 31:2-3.
- [16] Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*, 1999, 282:2019-2026.
- [17] Nandigam RN, Viswanathan A, Delgado P, et al. MR imaging detection of cerebral microbleeds: effect of susceptibility-weighted imaging, section thickness, and field strength. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30:338-343.
- [18] Han J, Gao P, Lin Y, et al. Three-tesla magnetic resonance imaging study of cerebral microbleeds in patients with ischemic stroke. *Neurol Res*, 2009, 31:900-903.

(收稿日期:2011-04-18)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- 阿尔茨海默病评价量表-认知分量表
Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Section (ADAS-Cog)
- 阿替普酶溶栓治疗急性缺血性卒中
Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke(ATLANTIS)
- 北美放射学会
Radiological Society of North America(RSNA)
- 表观扩散系数 apparent diffusion coefficient(ADC)
- 表面通透性 permeability surface(PS)
- 病窦综合征 sick sinus syndrome(SSS)
- 部分各向异性 fractional anisotropy(FA)
- 层面选择可调翻转角绝能低能量激发
slice selective tunable-flip adiabatic low peak power excitation(STABLE)
- 超顺磁性氧化铁 superparamagnetic iron oxide(SPIO)
- 重复时间 repetition time(TR)
- 磁共振波谱 magnetic resonance spectroscopy(MRS)
- 磁共振静脉造影 magnetic resonance venography(MRV)
- 磁共振体层血管造影
magnetic resonance tomographic angiography(MRTA)
- 磁共振血管造影 magnetic resonance angiography(MRA)
- 磁化传递成像 magnetization transfer imaging(MTI)
- 磁化传递对比 magnetization transfer contrast(MTC)
- 磁化传递率 magnetization transfer ratio(MTR)
- 磁化准备快速梯度回波
magnetization-prepared rapid gradient echo(MPRAGE)
- 磁敏感加权成像 susceptibility weighted imaging(SWI)
- 磁性活化细胞分选系统
magnetic-activated cell sorting(MACS)
- 醋酸格拉默 glatiramer acetate(GA)
- 错误发现率 false discovery rate(FDR)
- 达峰值时间 time to peak(TTP)
- 单纯疱疹病毒 herpes simplex virus(HSV)
- 单体素-单线圈 one voxel-one coil(OVOC)
- 低频振荡振幅
amplitude of low-frequency fluctuation(ALFF)
- 点分辨波谱 point-resolved spectroscopy(PRESS)
- 碘化丙啶 propidium iodide(PI)
- 凋亡抑制蛋白 inhibitor of apoptosis protein(IAP)
- 凋亡抑制因子 apoptosis inhibitor(API)
- 动脉血氧分压 arterial partial pressure of oxygen(PaO₂)
- 动脉自旋标记 arterial spin labeling(ASL)
- 动态敏感增强灌注成像
dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MRI (DSC-MRI)
- 短时间反转恢复 short-tau inversion recovery(STIR)
- 多层螺旋CT multi-detector spiral CT(MSCT)
- 多重叠薄层采集
multiple overlapping thin slice acquisition(MOTSA)
- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- 多平面重组 multi-planar reformation(MPR)
- 二甲亚砜 dimethyl sulfoxide(DMSO)
- 4',6-二脒基-2-苯基吲哚
4', 6-diamidino-2-phenylindole(DAPI)
- C-反应蛋白 C-reaction protein(CRP)
- 放射免疫法 radioimmunoassay(RIA)
- 非甾体抗炎药 non-steroid anti-inflammatory drug(NSAID)
- 分数低频振荡振幅
fractional amplitude of low-frequency fluctuation(fALFF)
- 分数指数张量成像
fractional exponent tensor imaging(FETI)
- 风疹病毒 rubella virus(RV)
- 符号数字模式测验 Symbol Digit Modalities Test(SDMT)
- 复发-缓解型多发性硬化
relapse-remitting multiple sclerosis(RRMS)
- 干燥综合征 sjogren syndrome(SS)