

## • 实验研究 Experiment research •

大剂量人体白蛋白和硫酸镁对溶栓后  
脑组织的保护与促进修复作用

李永东, 赵俊功, 李明华, 尤小芳, 程英升

**【摘要】 目的** 评价 rt-PA 溶栓治疗联合大剂量人体白蛋白与硫酸镁延长溶栓时间窗的可能性和可靠性。**方法** 健康雄性成年 SD 大鼠 40 只, 对血栓法建立的急性大鼠大脑中动脉栓塞(MACO)模型随机分为 4 组。A 组: 缺血 3 h, rt-PA 单纯溶栓(对照组, 10 只); B 组: 缺血 6 h, rt-PA 单纯溶栓(10 只); C 组: 缺血 6 h, rt-PA 溶栓 + 人体白蛋白(10 只); D 组: 缺血 6 h, rt-PA 溶栓 + 人体白蛋白 + 硫酸镁(10 只)。rt-PA(10 mg/kg)与 20% 人体白蛋白(2.5 g/kg)分别从大鼠股静脉缓慢注入, 人体白蛋白在脑缺血 3 h 开始注射, 1 h 内完成; 5% 硫酸镁溶液(500 mg/kg)在脑缺血 3 h 和 18 h 自腹腔注射。于治疗前、治疗后 24 h、7 d、14 d 行 MRI 检查, 在治疗 14 d MRI 检查结束后立即处死, 行病理学检查(包括光镜、电镜和免疫组化)、激光扫描共聚焦显微镜检查。**结果** ① 溶栓治疗后 14 d 与治疗前比较, A、B、C、D 4 组中脑梗死体积分别缩小 5.07%、2.58%、10.18% 和 35.40%, 以 D 组缩小最为明显。② 4 组间梗死边缘区相对脑血流量(rCBV)在 4 个时间段分别比较差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。③ 4 组中大鼠的生存时间以 D 组最长, 以 B 组最短, 4 组之间存活时间比较差异无统计学意义( $F = 0.188$ ,  $P = 0.904$ )。④ 激光扫描共聚焦显微镜显示 C 组、D 组脑梗死边缘区微血管轻度扩张, 有少量、局限的荧光物质渗出, 较 B 组明显减少。⑤ 免疫组化显示 C 组与 D 组脑梗死边缘区胶质纤维酸性蛋白(GFAP)增生活跃, 与 B 组比较增生层较厚且密集。⑥ 电镜结果显示 C 组、D 组神经元核形态基本正常, 线粒体轻度肿胀, 星形细胞足板轻度空泡化, 较 B 组损害程度轻。**结论** rt-PA 溶栓治疗联合人体白蛋白、硫酸镁明显缩小脑梗死体积, 提高脑梗死边缘区 rCBV 速率, 促进星形细胞增生。研究表明 rt-PA 溶栓治疗联合大剂量人体白蛋白、硫酸镁, 能有效地延长溶栓时间窗, 可以延长至脑缺血 6 h 内。

**【关键词】** 急性脑缺血; 磁共振; 重组组织型纤溶酶原激活物; 硫酸镁; 人体白蛋白

中图分类号: R743 文献标识码: B 文章编号: 1008-794X(2008)-08-0578-08

**Protection and repair of post-thrombolytic brain tissue with high-dose human albumin and magnesium sulfate: an experimental study** LI Yong-dong, ZHAO Jun-gong, LI Ming-hua, YOU Xiao-fang, CHEN Ying-sheng. Department of Diagnostic and Interventional Radiology, The Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the neuroprotective effects of high-dose human albumin and magnesium sulfate combined with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) thrombolysis in a SD rat model of embolic stroke, with the aim to explore the possibility of extension for thrombolytic window. **Methods** A thromboembolic stroke model performed on male SD rats ( $n = 40$ ) was randomly assigned into four groups: group A ( $n = 10$ ): rats received an intravenous infusion of 10 mg/kg rt-PA over a period of one hour at 3 h after onset of MCAO; group B ( $n = 10$ ): rats received an intravenous infusion of 10 mg/kg rt-PA over a period of one hour at 6 h after onset of MCAO; group C ( $n = 10$ ): rats received an intravenous infusion of human albumin (2.5 g/kg) and rt-PA (10 mg/kg) at 3 h and 6 h after onset of MCAO; group D ( $n = 10$ ): rats received same dose human albumin and rt-PA as that in group C, in addition, magnesium sulfate (500 mg/kg) was given intraperitoneally 3 h and 18 h after onset of MCAO. MRI was performed in each animal at preischemia, 24 h, 7 d and 14 d after treatment. After the last MR examination, all animals were killed under anesthesia, pathologic study (including electron microscope, light microscope, immuno-

基金项目: 国家自然科学基金资助(编号: 30470506)

作者单位: 200233 上海交通大学附属第六人民医院介入影像科

通讯作者: 赵俊功

histochemistry) was performed in each animal, and LSCM were performed in two animals of each group.

**Results** The infarct volumes in four groups at 14 d after thrombolysis reduced 5.07%, 2.58%, 10.18% and 35.40% respectively compared with the infarct volume at 3 h after MCAO, with a predominant reduction in group D ( $P < 0.05$ ); increase of rCBV was confirmed at the marginal area of the cerebral infarction from the onset of stroke to 14 d, with significant increase between group A and C from 1 d to 7 d ( $P < 0.05$ ), while no significant difference was found in group B and C. The longest survival exhibited in group D and the shortest in group B, and no significant difference occurred concerning about survival among the four groups ( $P = 0.763$ ,  $P = 0.636$ ). In addition, LSCM showed a slight, local exudation of fluorescent materials with a mild microvascular dilation in group C and D comparing with group B. GFAP in group C and D at 6 h after stroke increased. The electron microscopy showed mild swelling of mitochondrion, moderate vacuolation of end-foot process of astrocyte, and no compression of the lumen of vessels of the vascular in group C and group D. **Conclusions** Thrombolysis with rt-PA combined with high-dose human albumin and magnesium sulfate can reduce total infarct volume, accelerate the rCBV, promote astrocyte repairment with no increase incidence of cerebral hemorrhage in rats within 6 h after the onset of MCAO. (J Intervent Radiol, 2008, 17: 578-585)

**[Key words]** Acute cerebral ischemia; Magnetic resonance imaging; Recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA; Human albumin; Magnesium sulfate

重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)是唯一获得批准的、有效的治疗急性脑缺血溶栓药物<sup>[1, 2]</sup>,因其溶栓时间窗短,具有潜在出血的不良反应,因此仅有 3% 的脑卒中患者能在发病 3 h 内接受溶栓治疗<sup>[3]</sup>。如何延长溶栓时间窗,降低脑出血及再灌注损伤的风险,使更多的患者能从中获益,是国内外学者关注的问题。目前的研究显示脑缺血后损伤的机制有多种,选择一种药物针对某一种机制进行治疗效果甚微,而将药物联合应用能取得满意的综合效果<sup>[4]</sup>。临床前研究显示,溶栓药与神经保护药物联用能明显缩小脑梗死体积、恢复脑神经功能和延长溶栓时间窗<sup>[4]</sup>。

人体白蛋白和硫酸镁为多功能的神经保护剂,能使脑梗死体积缩小、减轻脑水肿、防止再灌注损伤和改善微血管功能的作用。资料显示单独使用高浓度的人体白蛋白能使溶栓时间窗延长至 4 ~ 5 h<sup>[5]</sup>,而单独使用硫酸镁能使溶栓时间窗延长至 6 h,甚至更长<sup>[6]</sup>。本课题拟对脑缺血超过 3 h 的大鼠在人体白蛋白和硫酸镁干预下进行溶栓治疗,以尝试人体白蛋白、硫酸镁与 rt-PA 溶栓联合应用延长脑缺血溶栓治疗时间窗的可能性和可靠性,为使更多的脑缺血患者能从溶栓治疗中受益提供强有力的依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验设计与动物分组

健康成年雄性 SD 大鼠 40 只(复旦大学医学院动物实验部或中国科学院上海分院动物实验部提供),体重 300 ~ 450 g。大脑中动脉栓塞(middle

cerebral artery occlusion, MCAO)模型见急性血栓性大脑中动脉缺血模型的建立<sup>[7]</sup>。

对血栓法建立的急性大鼠 MCAO 模型随机分为 4 组。A 组:缺血 3 h, rt-PA 单纯溶栓(对照组, 10 只); B 组:缺血 6 h, rt-PA 单纯溶栓(10 只); C 组:缺血 6 h, rt-PA 溶栓+人体白蛋白(10 只); D 组:缺血 6 h, rt-PA 溶栓+人体白蛋白+硫酸镁(10 只)。

每组分别在溶栓前 3 或 6 h、溶栓后 24 h、7 和 14 d 行 MRI T1WI、T2WI、T2\*WI、DWI、PWI 及增强 MRI 检查,重点了解颅内出血及水肿情况。于第 14 天 MRI 检查结束后,在麻醉状态下,将大鼠断颈取脑,与 MRI 成像层面对应的层面,切成 2 mm 薄片。所有大鼠均行 HE 和免疫组化检查,其中每组各取 2 只行激光扫描共聚焦显微镜(LSCM)、电镜检查。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 溶栓治疗及神经保护药物干预

1.2.1.1 A 组和 B 组: rt-PA 单纯溶栓组分别在血栓注入 3 h、6 h, 将 rt-PA 自大鼠右侧股静脉缓慢注入,剂量 10 mg/kg<sup>[8]</sup>,首次团注 10% 的 rt-PA,余下在 1 h 内注射完。

1.2.1.2 C 组: rt-PA 溶栓+人体白蛋白组,在血栓注入后 3 h 时自大鼠右侧股静脉注入 20% 人体白蛋白,剂量 2.5 g/kg<sup>[9, 10]</sup>,然后在血栓注入 6 h 时再注入 rt-PA (用法及用量同 A 组)。

1.2.1.3 D 组: rt-PA 溶栓+人体白蛋白+硫酸镁组,在血栓注入 3 h 时及溶栓后 18 h,分别将 5% 硫

酸镁溶液自腹腔注射,剂量 500 mg/kg<sup>[11]</sup>。rt-PA 溶栓及人体白蛋白的用法及用量同 C 组。

1.2.2 MRI 检查及脑梗死体积测量 MRI 检查方案、所用序列、参数与测量同急性血栓性大脑中动脉缺血模型的建立<sup>[12]</sup>。

1.2.3 LSCM 检查

1.2.3.1 异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)标本的制备:① SD 大鼠按实验分组完成相关治疗和 MRI 检查后,将 FITC-Dextran (美国 SIGMA 公司)用生理盐水稀释后,用 1 ml 注射器抽取 0.5 ml 自股静脉快速注入,1 min 后立即处死。② SD 大鼠断颈取脑,按照与 MRI 成像层面相一致的层面切成 2 mm 的切片,4%甲醛固定 24 h。③ 将上述切片在 PBS 缓冲液中漂洗 2 遍。④ 将切片上的液体用吸水纸吸干后,用快速冰冻切片机切成 50  $\mu$ m 薄片。⑤ 50%甘油封片。⑥ 指甲油固片。

1.2.3.2 LSCM 观察:将制成的标本置于 LSCM 下观察 (Zeiss microscope, Bio-Rad, Cambridge, MA, USA),激发波长 488 nm,使用 5  $\times$  或 10  $\times$  目镜,扫描矩阵 1024  $\times$  1024, z 轴步进 1  $\mu$ m, 分别观察梗死区,梗死边缘、基底节、顶叶皮质及对侧相应区域。扫描结束进行 3 D 重建<sup>[12,13]</sup>。

1.2.4 病理检查方法 MRI 检查结束后,在麻醉状态下,将大鼠断头取脑,与 MRI 成像层面对应的层面,切成 2 mm 的薄片。先于基底节及顶叶皮质的切层分别取一块约 0.2 mm  $\times$  0.5 mm 大小的新鲜脑组织放入 3%戊二醛固定,逐级脱水、包埋、超薄切片,铅铀染色后透射电镜观察结果;将剩余脑组织置于 4%甲醛固定,最后作免疫组化及 HE 染色。

1.2.5 胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP)免疫组化检查 GFAP 免疫组化检查参见文献<sup>[13]</sup>。简单地说,采用 SP 法,将 pH 6.0 的柠檬酸缓冲液煮沸 10 min,保温 10 min 进行抗原修复。所用抗体为 GFAP (GFAP-5, 1/150),二抗为 ABC 复合物 (福建迈新公司提供)。光镜下观察组织细胞呈棕黄色,即可停止反应并封片。

1.3 统计学处理

各组实验值以均数士标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。符合正态分布且方差齐者,多组间比较采用单因素方差分析 (one-way analysis of variance, one-way, ANOVA),多个样本均数间两两均数比较用  $t$  检验,两组间均数比较采用  $t$  检验。多组间或两组间生存率比较采用 Kaplan-Meier 方法分析。所有数据使用采用 SPSS 10.0 for Windows 统计软件包 (SPSS, version 13.0; SPSS, Chicago I) 进行处理。以  $\alpha = 0.05$  为检验水准。

2 结果

2.1 4 组间大鼠的存活情况

A 组:rt-PA 溶栓治疗后,7 只存活 14 d,1 只因麻醉过量死亡,2 只在溶栓后因颅内出血死亡,平均生存时间(237.8  $\pm$  50.0) h (5 ~ 336 h)。B 组:脑缺血 6 h 组在治疗后,6 只存活 14 d,4 只在溶栓后颅内出血死亡,平均生存时间(207.5  $\pm$  52.5) h (10 ~ 336 h)。C 组:7 只存活 14 d,2 只在溶栓后因颅内出血死亡,1 只 1 d 后因麻醉过量死亡,平均生存时间(240.6  $\pm$  48.9) h (8 ~ 336 h)。D 组:7 只存活 14 d,1 只存活 8 d,2 只在溶栓后因颅内出血死亡,平均生存时间(258.3  $\pm$  42.3) h (11 ~ 336 h);4 组中以 D 组的生存时间最长,以 B 组最短。4 组之间存活时间比较差异无统计学意义( $F = 0.188, P > 0.05$ ),各组间两两生存时间比较也均无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。

2.2 4 组间脑梗死灶体积的比较(表 1)

4 组脑梗死体积的变化在 4 个时间段比较均有显著性差异( $P < 0.05$ ),而 4 组间在 4 个时间段分别比较均无显著性差异( $P > 0.05$ )。

A、B、C、D 4 组中脑梗死体积从溶栓前至溶栓后 14 d 分别缩小了 5.07%、2.58%、10.18% 和 35.40%,因此,B、C、D 3 组与 A 组比较,B 组脑梗死体积略有增大,C、D 两组脑梗死体积分别缩小了 5.11%和 30.33%。

2.3 4 组间 rCBV 的比较(表 2)

由表可知,A、B、C、D 4 组间梗死中心区与边缘

表 1 4 组间脑梗死灶体积的比较(mm<sup>3</sup>)

组别	溶栓前	溶栓后			F 值	P 值
		1 d	7 d	14 d		
A 组	15.78 $\pm$ 7.96	32.53 $\pm$ 13.2	18.74 $\pm$ 7.56	14.98 $\pm$ 6.86	5.516	< 0.05
B 组	19.02 $\pm$ 8.99	36.53 $\pm$ 14.9	21.27 $\pm$ 8.69	18.53 $\pm$ 6.96	5.727	< 0.05
C 组	23.28 $\pm$ 11.5	40.16 $\pm$ 18.4	23.84 $\pm$ 14.1	20.91 $\pm$ 13.9	2.525	> 0.05
D 组	28.36 $\pm$ 17.5	42.77 $\pm$ 22.8	22.67 $\pm$ 11.8	18.32 $\pm$ 11.3	2.749	> 0.05
F 值	0.210	0.816	0.287	0.659		
P 值	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05		

表 2 4 组间 rCBV 的比较(%)

组 别	溶栓前	溶栓后			F 值	P 值
		1 d	7 d	14 d		
A 组						
中心	42.57 ± 6.65	88.00 ± 14.4	106.71 ± 14.9	98.14 ± 10.7	38.84	0.000
边缘	59.57 ± 12.6	93.38 ± 16.4	106.43 ± 17.4	100.43 ± 2.81	16.65	0.000
B 组						
中心	53.67 ± 18.9	97.83 ± 13.3	108.83 ± 24.2	99.67 ± 6.77	12.52	0.000
边缘	75.17 ± 9.55	105.8 ± 17.1	104.44 ± 20.8	100.78 ± 4.88	5.94	0.005
C 组						
中心	50.00 ± 16.9	104.6 ± 36.3	100.71 ± 15.0	95.00 ± 14.82	8.791	0.000
边缘	69.43 ± 19.8	104.5 ± 31.9	105.60 ± 4.46	100.90 ± 4.34	6.449	0.002
D 组						
中心	50.29 ± 21.7	88.43 ± 13.6	115.86 ± 17.7	98.00 ± 13.47	18.69	0.000
边缘	70.97 ± 11.2	95.10 ± 6.65	111.00 ± 13.5	106.29 ± 6.85	22.32	0.000
P 值 中心	0.667	0.505	0.969	0.538		
边缘	0.530	0.269	0.578	0.373		

区 rCBV 在 4 个时间段分别比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。各组中梗死中心区与边缘区 rCBV 在溶栓前与溶栓后 1 d 比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),A 与 D 组梗死中心区与边缘区 rCBV 在 1 d 与 7 d 比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),B 与 C 组梗死中心区与边缘区 rCBV 在 1 d 与 7 d 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),其余各组间两两比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。另外,4 组间梗死中心区与边缘区 rCBV 在 4 个时间段分别比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.4 4 组 LSCM 所见

A 组:脑缺血 3 h,rt-PA 单纯溶栓治疗后 14 d,梗死边缘区微血管中度扩张,有少~中等量的荧光物质渗出(图 1a)。B 组:脑缺血 6 h,rt-PA 单纯溶栓治疗后 14 d,LSCM 示脑梗死区微血管无充盈,脑梗死边缘区微血管扩张、紊乱且有弥漫性的荧光物质渗出(图 1b)。C 组:脑缺血 6 h,rt-PA 溶栓 + 人体白蛋白治疗后 14 d,LSCM 示脑梗死区微血管无充盈,脑梗死边缘区微血管轻度扩张,有局限的荧光物质渗出(图 1c)。D 组:脑缺血 6 h,rt-PA 溶栓 + 人体白蛋白 + 硫酸镁治疗后 14 d FITC-Dextran 结果梗死区微血管无充盈,梗死边缘区微血管轻度扩张,有局限的荧光物质渗出(图 1d)。B 组与 A 组比较,荧光物质渗出明显增多,而 C、D 两组与 A 组比较,荧光物质渗出明显减少。

2.5 4 组免疫组织化学变化

A 组:脑缺血 3 h,rt-PA 单纯溶栓治疗后 14 d,梗死中心区无胶质纤维酸性蛋白(GFAP)表达,梗死边缘区 GFAP 表达略增多,梗死中心区与边缘区度边界尚清晰,但梗死边缘区淋巴细胞明显增多(图 2a,b)。B 组:脑缺血 6 h,rt-PA 单纯溶栓治疗后

14d,梗死中心区无 GFAP 表达,梗死边缘区 GFAP 表达略增多,梗死中心区与边缘区度边界不清晰,梗死边缘区淋巴细胞增多(图 2c,d)。C 组:脑缺血 6 h,rt-PA 溶栓 + 人体白蛋白治疗后 14 d,梗死中心区无 GFAP 表达,梗死边缘区 GFAP 表达略增多,梗死中心区与边缘区度边界清晰,梗死边缘区淋巴细胞增多(图 2e,f)。D 组:脑缺血 6 h,rt-PA 溶栓 + 人体白蛋白 + 硫酸镁治疗后 14 d,梗死中心区无 GFAP 表达,梗死边缘区 GFAP 表达略增多,梗死中心区与边缘区度边界清晰,梗死边缘区淋巴细胞未见增多(图 2g,h)。

2.5 4 组电镜所见

A 组:脑缺血 3 h,rt-PA 单纯溶栓后 14 d,电镜示神经元核形态基本正常,线粒体轻度肿胀,星形细胞足板空泡化(++~+++),其足板周围空泡化区可见胶原纤维增生,血管腔轻度受压变窄(图 3a~c)。B 组:脑缺血 6 h,rt-PA 单纯溶栓后 14 d,电镜示神经元核轻度水肿,线粒体中度肿胀,星形细胞足板空泡化(++~+++),血管腔受压变窄,星形胶质细胞轻~中度水肿(图 3d~f)。C 组:脑缺血后 6 h,rt-PA 溶栓 + 人体白蛋白治疗后 14 d。电镜示神经元核轻~中度水肿,线粒体中度肿胀,星形细胞足板空泡化(++~+++),血管腔轻度受压变窄(图 3g~i)。D 组:脑缺血后 6 h,rt-PA 溶栓 + 人体白蛋白 + 硫酸镁治疗后 14 d,电镜示神经元核轻~中度肿胀,线粒体轻度肿胀,星形细胞足板空泡化(++~+++),血管腔未见明显受压(图 3j~l)。

3 讨论

急性缺血性脑卒中是复杂的病理生理学过程,有多种生化和分子机制参与。以往大量的双盲随机

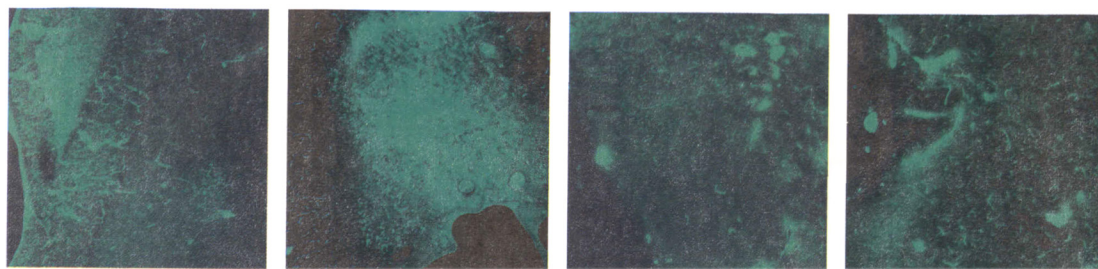


图 1a 脑缺血 3 h, rt-PA 单纯溶栓组, LSCM 示脑梗死区微血管轻度扩张, 脑梗死边缘区有少量的荧光物质渗出  
图 1b 脑缺血 6 h, rt-PA 单纯溶栓治疗后, LSCM 示脑梗死区微血管无充盈, 脑梗死边缘区微血管明显扩张且紊乱, 有弥漫性的荧光物质渗出  
图 1c 脑缺血 6 h, rt-PA 溶栓 + 人体白蛋白治疗后, LSCM 示脑梗死区微血管无充盈, 脑梗死边缘区微血管扩张不明显, 有局限、微量荧光物质渗出  
图 1d 脑缺血 6 h, rt-PA 溶栓 + 人体白蛋白 + 硫酸镁治疗后, LSCM 示脑梗死区微血管无充盈, 脑梗死边缘区微血管轻度扩张, 有局限的荧光物质渗出

图 1 脑缺血大鼠治疗后 14 d LSCM 所见

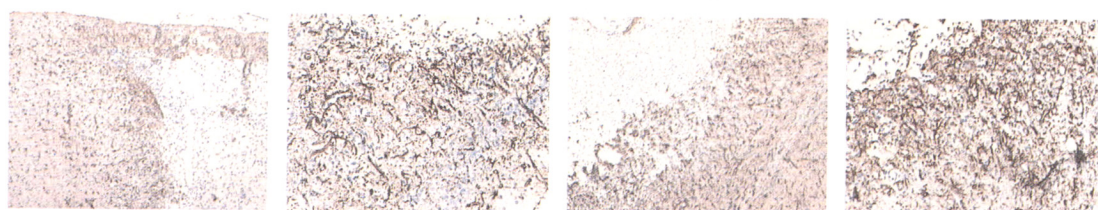


图 2a 40× 图 2b 100×  
2 a, b A 组: 脑缺血 3 h, rt-PA 单纯溶栓, 梗死中心区无 GFAP 表达, 梗死边缘区 GFAP 表达略增多, 梗死中心区与边缘区度边界尚清晰, 梗死边缘区淋巴细胞明显增多  
图 2c 40× 图 2d 100×  
图 2c, d B 组: 脑缺血 6 h, rt-PA 单纯溶栓, 梗死中心区无 GFAP 表达, 梗死边缘区 GFAP 表达略增多, 梗死中心区与边缘区度边界不清晰, 梗死边缘区淋巴细胞较 3 h 增多

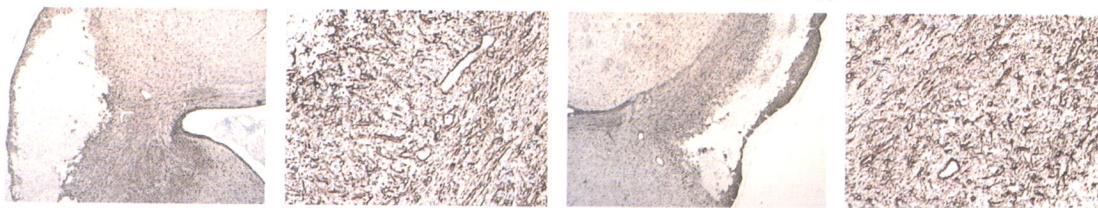


图 2e 40× 图 2f 100×  
图 2e, f C 组: 脑缺血 6 h, rt-PA 溶栓 + 人体白蛋白, 梗死中心区无 GFAP 表达, 梗死边缘区 GFAP 表达略增多, 梗死中心区与边缘区度边界清晰, 梗死边缘区淋巴细胞较 3 h 增多  
图 2g 40× 图 2h 100×  
图 2 g, h D 组: 脑缺血 9 h, rt-PA 溶栓 + 人体白蛋白 + 硫酸镁, 梗死中心区无 GFAP 表达, 梗死边缘区 GFAP 表达明显增多, 梗死中心区与边缘区度边界清晰

图 2 脑缺血各组大鼠免疫组化表现

对照临床前研究试验证实, 只针对脑损伤的一种主要机制而进行的研究或治疗往往得不到理想的治疗效果<sup>[4,16-18]</sup>, 这表明针对一种机制进行单一的各种治疗或研究常达不到预期的目的。目前对缺血性脑卒中的研究或治疗多主张针对主要环节采取多途径联合治疗, 即将溶栓药、神经保护剂或神经恢复药联合应用, 以增加综合治疗效果, 这也是延长治疗时间窗、获得最大效益-风险比的捷径<sup>[9]</sup>。大量的临床前研究证实对脑缺血进行综合治疗, 的确能明显缩小脑梗死体积、恢复脑神经功能和延长溶栓时间窗<sup>[4,19,21]</sup>。

硫酸镁作为一种天然的钙阻断剂和廉价的 N-

methyl-D-aspartate(NMDA)受体拮抗剂, 它通过抑制脑缺血过程中多个病理生理机制而对脑组织起到保护作用<sup>[22,25]</sup>。硫酸镁还能通过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB), 能通过抑制兴奋性毒素的释放而起到对微血管的保护作用<sup>[26,27]</sup>。由于它的价格便宜、来源广、不良作用少, 被认为是一种有前途的神经保护药。多项临床初期研究表明静脉注射硫酸镁后在脑缺血的不同时期均有显著的神经保护作用<sup>[10,28]</sup>, 而且安全可行, 能使脑梗死体积缩小 25% ~ 62%<sup>[24,25,29,30]</sup>, 现已进入 II 期和 III 期临床试验<sup>[31,32]</sup>。

BBB 主要包括三层结构: 脑毛细血管内皮细胞、基底膜及其间质(ECM)和星形细胞足板。脑缺



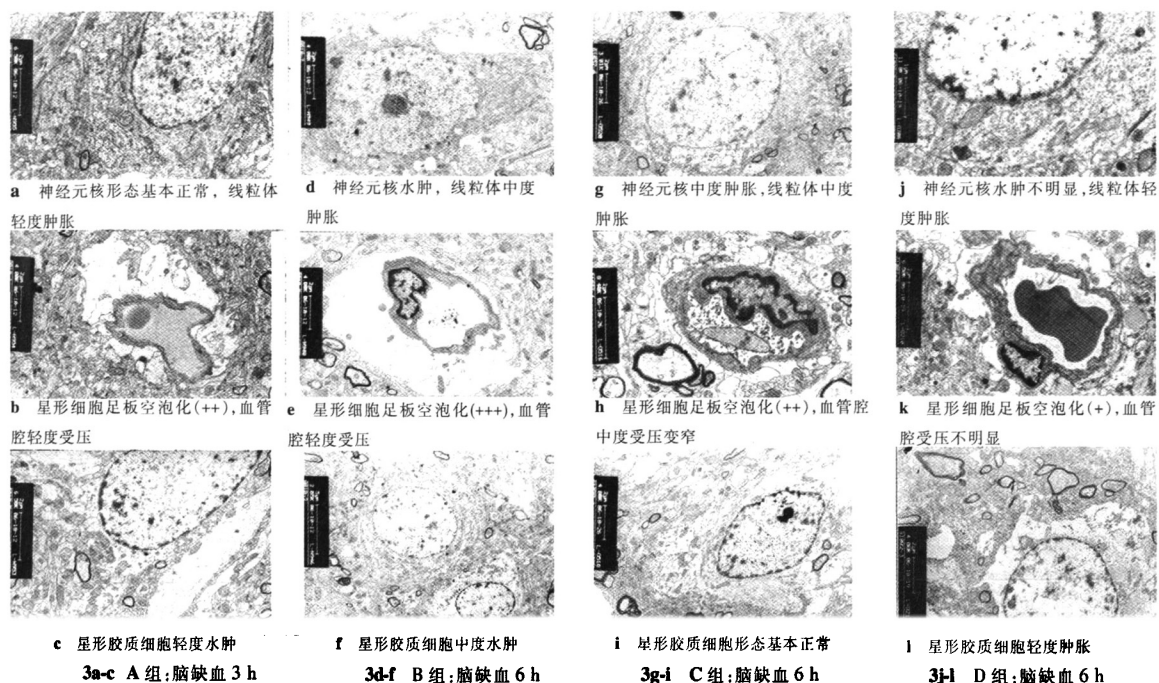


图 3 脑缺血各组大鼠电镜表现

血、再灌注发生后,会引起 BBB 的损伤,且损伤程度与脑缺血时间、再灌注时间密切相关。而溶栓药物 rt-PA 可引起 ECM 的降解,使脑出血或脑出血转化的发生率显著增高。大剂量人体白蛋白可通过多种机制直接保护脑组织和血管:①抗氧化;②结合转运铁;③提高脑组织的灌注和防止再灌注损伤;④防止血管内成份聚集;⑤减轻脑水肿;⑥维持脑内正常的水环境;⑦给损伤脑组织提供必需脂肪酸;⑧维持正常内皮细胞和星形胶质细胞的功能;⑨防止细胞外的血红素中毒作用等<sup>[33-40]</sup>。大量的临床前试验说明高浓度的人体白蛋白具有良好神经恢复功能、降低脑梗死体积和减轻脑水肿<sup>[5,8,9,19,20,41]</sup>。

本实验结果显示:A、B、C、D 4 组中脑梗死体积从溶栓前至溶栓后 14 d 分别缩小了 5.07%、2.58%、10.18%和 35.40%,因此,B、C、D 3 组与 A 组比较,B 组脑梗死体积略有增大,C、D 两组脑梗死体积分别缩小了 5.11%和 30.33%,以 D 组缩小最为明显。说明 rt-PA 溶栓联合人体白蛋白和硫酸镁具有明显缩小脑梗死体积的作用,其效果要比 rt-PA 溶栓与人体白蛋白联合好。rt-PA 溶栓联合人体白蛋白和硫酸镁缩小脑梗死体积没有文献上报道的那么高(62%)<sup>[29,30]</sup>,这主要归因于:①本组比较的时间较长,而文献上的时间多在数小时至数天,很少有超过 1 周的;②本组比较的对象是 rt-PA 溶栓治疗,而文献上常与单纯脑缺血比较,因此,在 rt-PA 溶栓的基础

上,联合人体白蛋白和硫酸镁能将脑梗死体积进一步缩小 30%以上,这个结果令人鼓舞。

我们的结果还表明,rt-PA 溶栓联合人体白蛋白和硫酸镁能提高脑梗死中心区与边缘区的 rCBV,并可使之在高位长时间维持。B、C 两组脑梗死中心区与边缘区 rCBV 在溶栓后快速上升,1 d 基本达到峰值并维持到 7 d,然后开始下降,而 A 与 D 组中脑梗死中心区与边缘区 rCBV 在溶栓后缓慢上升,到 7 d 达到峰值,但峰值较 B、C 两组更高,然后缓慢下降,但到 14 d 仍在高位维持。统计结果显示 A 与 D 组脑梗死中心区与边缘区 rCBV 在 7 d 与 1 d 比较均具有统计学差异,说明使用人体白蛋白和硫酸镁联合后能使 rCBV 缓慢升高,既防止了突然高灌注带来的脑损伤,又能最大程度地挽救更多缺血脑组织。另外使用人体白蛋白,能明显改善微循环。LSCM 显示 C、D 两组脑梗死边缘区微血管的渗出较 A 组有明显减少,表明使用人体白蛋白,BBB 通透性有一定程度的改善。

GFAP 是细胞骨架的中间细丝蛋白,特异表达于星形细胞,或少量表达于其前体细胞。GFAP 表达量的增加反映了星形细胞的增生和发育,是星形细胞对神经元损伤的适应性改变,在神经元损伤后的修复保护中有重要意义。在 rt-PA 单纯溶栓组,梗死边缘区 GFAP 增生不很明显,梗死中心区与边缘区内有较多的淋巴细胞,而且梗死中心区与边缘区的

界限比较模糊,缺血神经细胞尚未完全修复。rt-PA 溶栓联合人体白蛋白和硫酸镁治疗组的梗死中心区与边缘区的界限清楚,梗死边缘区 GFAP 增生活跃,增生层较厚而且密集,说明脑缺血边缘区的神经细胞修复比较彻底。电镜下显示星形胶质细胞形态结构接近正常,这也表明了人体白蛋白和硫酸镁联合应用对损伤的神经元具有明显的保护和修复作用。

这项研究表明,rt-PA 溶栓治疗联合人体白蛋白与硫酸镁具有很强的神经保护作用,有效地延长溶栓时间窗,至少在脑缺血 6 h 溶栓是安全、有效的。

#### [参考文献]

- [1] The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1581 - 1587.
- [2] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke[J]. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*, 1995, 274: 1017 - 1025.
- [3] Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Roether J, et al, German Stroke Registers Study Group. Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy[J]. *JAMA*, 2004, 292: 1831 - 1838.
- [4] Rogalewski A, Schneider A, Ringelstein EB, et al. Toward a multimodal neuroprotective treatment of stroke [J]. *Stroke*, 2006, 37: 1129 - 1136.
- [5] Belayev L, Liu Y, Zhao W, et al. Human albumin therapy of acute ischemic stroke: marked neuroprotective efficacy at moderate doses and with a broad therapeutic window [J]. *Stroke*, 2001, 32: 553 - 560.
- [6] Yang Y, Li Q, Ahmad F, et al. Survival and histological evaluation of therapeutic window of post-ischemia treatment with magnesium sulfate in embolic stroke model of rat[J]. *Neurosci Lett*, 2003, 285: 119 - 122.
- [7] 李永东,赵俊功,李明华,等. 急性血栓性大脑中动脉栓塞脑缺血模型的建立[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 122 - 128.
- [8] Pfefferkorn T, Rosenberg GA. Closure of the blood-brain barrier by matrix metalloproteinase inhibition reduces rtPA-mediated mortality in cerebral ischemia with delayed reperfusion [J]. *Stroke*, 2003, 34: 2025 - 2030.
- [9] Huh PW, Belayev L, Zhao W, et al. The effect of high-dose albumin therapy on local cerebral perfusion after transient focal cerebral ischemia in rats[J]. *Brain Res*, 1998, 804: 105 - 113.
- [10] Belayev L, Busto R, Zhao W, et al. Effect of delayed albumin hemodilution on infarction volume and brain edema after transient middle cerebral artery occlusion in rats [J]. *J Neurosurg*, 1997, 87: 595 - 601.
- [11] Sirin BH, Coskun E, Yilik L, et al. Neuroprotective effects of preischemia subcutaneous magnesium sulfate in transient cerebral ischemia[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1998, 14: 82 - 88.
- [12] 李明华,赵俊功,程英升,等. 延长急性脑缺血溶栓时间窗的实验研究[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14: 510 - 515.
- [13] 赵俊功,李明华,程英升,等. 大鼠急性脑梗死后不同区域扩散和灌注成像的变化特点[J]. 介入放射学杂志, 2005, 14: 516 - 522.
- [14] Candelario-Jalil E, Gonzalez-Falcon A, Garcia-Cabrera M, et al. Wide therapeutic time window for nimesulide neuroprotection in a model of transient focal cerebral ischemia in the rat [J]. *Brain Res*, 2004, 1007: 98 - 108.
- [15] Hacke W, Brott T, Caplan L, et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience [J]. *Neurology*, 1999, 53: S3 - S14.
- [16] del Zoppo GJ. Clinical trials in acute stroke: why have they not been successful[J]. *Neurology*, 1998, 51: S59 - S61.
- [17] Dyker AG, Lees KR. Duration of neuroprotective treatment for ischemic stroke[J]. *Stroke*, 1998, 29: 535 - 542.
- [18] Hickenbottom SL, Grotta J. Neuroprotective therapy[J]. *Semin Neurol*, 1998, 18: 485 - 492.
- [19] Ginsberg MD, Hill MD, Palesch YY, et al. The ALIAS Pilot Trial: a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke-I: Physiological responses and safety results[J]. *Stroke*, 2006, 37: 2100 - 2106.
- [20] Palesch YY, Hill MD, Ryckborst KJ, et al. The ALIAS Pilot Trial: a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke-II: neurologic outcome and efficacy analysis[J]. *Stroke*, 2006, 37: 2107 - 2114.
- [21] Zhang L, Zhang ZG, Ding GL, et al. Multitargeted effects of statin-enhanced thrombolytic therapy for stroke with recombinant human tissue-type plasminogen activator in the rat [J]. *Circulation*, 2005, 112: 3486 - 3494.
- [22] Kristian T, Siesjö BK. Calcium in ischemic cell death [J]. *Stroke*, 1998, 29: 705 - 718.
- [23] Paoletti P, Neyton J, Ascher P. Glycine-independent and subunit-specific potentiation of NMDA responses by extracellular  $Mg^{2+}$ [J]. *Neuron*, 1995, 15: 1109 - 1120.
- [24] Westermaier T, Zausinger S, Baethmann A, et al. Dose finding study of intravenous magnesium sulphate in transient focal cerebral ischemia in rats[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2005, 147: 525 - 532.
- [25] Westermaier T, Hungerhuber E, Zausinger S, et al. Neuroprotective efficacy of intra-arterial and intravenous magnesium sulfate in a rat model of transient focal cerebral ischemia[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2003, 145: 393 - 399.
- [26] Ovbiagele B, Kidwell CS, Starkman S, et al. Neuroprotective agents for the treatment of acute ischemic stroke[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2003, 3: 9 - 20.
- [27] Muir KW. New experimental and clinical data on the efficacy of pharmacological magnesium infusions in cerebral infarcts [J]. *Magn Res*, 1998, 11: 43 - 56.
- [28] Muir KW. Magnesium in stroke treatment[J]. *Postgrad Med J*, 2002, 78: 641 - 645.
- [29] Danton GH, Dietrich WD. The search for neuroprotective strategies in stroke[J]. *AJNR*, 2004, 25: 181 - 194.
- [30] Marinov MB, Harbaugh KS, Hoopes PJ, et al. Neuroprotective

- effects of preischemia intraarterial magnesium sulfate in reversible focal cerebral ischemia[J]. J Neurosurg, 1996, 85: 117 - 124.
- [31] Miles AN, Majda BT, Meloni BP, et al. Postischemic intravenous administration of magnesium sulfate inhibits hippocampal CA1 neuronal death after transient global ischemia in rats[J]. Neurosurgery, 2001, 49: 1443 - 1450.
- [32] Muir KW, Lees KR. Dose optimization of intravenous magnesium sulfate after acute stroke[J]. Stroke, 1998, 29: 918 - 923.
- [33] Aoki T, Sumii T, Mori T, et al. Blood-brain barrier disruption and matrix metallo-proteinase-9 expression during reperfusion injury: mechanical versus embolic focal ischemia in spontaneously hypertensive rats[J]. Stroke, 2002, 33: 2711 - 2717.
- [34] Romanic AM, White RF, Arleth AJ, et al. Matrix metallo-proteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats: inhibition of matrix metallo-proteinase-9 reduces infarct size [J]. Stroke, 1998, 29: 1020 - 1030.
- [35] Sumii T, Lo EH. Involvement of matrix metalloproteinase in thrombolysis-associated hemorrhagic transformation after embolic focal ischemia in rats[J]. Stroke, 2002, 33: 831 - 836.
- [36] 吴旭东, 曹小定. 血脑屏障与脑缺血[J]. 国外医学脑血管疾病分册, 2000, 8: 272 - 275.
- [37] 李 铃, 黄如训, 张小燕, 等. 局部脑缺血再灌注病灶区脑微血管基底膜及其成分改变的实验研究 [J]. 中华老年医学杂志, 2000, 19: 364 - 367.
- [38] Montaner J, Molina CA, Monasterio J, et al. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke [J]. Circulation, 2003, 107: 598 - 603.
- [39] Rosenberg CA, Estrada EY, Dencoff JE. Matrix metallo-proteinases and TIMPs are associated with blood-brain barrier opening after reperfusion in rat brain [J]. Stroke, 1998, 29: 2189 - 2195.
- [40] Horstmann S, Kalb P, Koziol J, et al. Profiles of matrix metallo-proteinases, their inhibitors, and laminin in stroke patients: influence of different therapies[J]. Stroke, 2003, 34: 2165 - 2170.
- [41] Belayev L, Saul I, Busto R, et al. Albumin treatment reduces neurological deficit and protects blood-brain barrier integrity after acute intracortical hematoma in the rat[J]. Stroke, 2005, 36: 326 - 331.

(收稿日期:2007-07-31)

## ·管 理 Management·

# 《介入放射学杂志》影响因子与高被引频次论文、作者名单

许秀芳, 程永德

【关键词】 介入放射学杂志;影响因子;高被引频次

中图分类号:R255 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2008)-08-0585-02

The impact factor and highly cited rate of articles and authors of the *Journal of Interventional Radiology* XU Xiu-fang, CHENG Yong-de. *Journal of Interventional Radiology, Shanghai 200052, China* (J Intervent Radiol, 2008, 17: 585-586)

【Key words】 Journal of Interventional Radiology; Impact factor; Highly cited

应用客观数据来评价科技期刊质量的高低,已逐步被有关管理部门和广大作者、读者所接受。在期刊评价中的主要数据是总被引频次和影响因子,以及与影响因子有关的载文量和他引率。


总被引频次指该期刊自创刊以来所登载的全

部论文在统计当年被引用的总次数。该指标可以客观地说明该期刊总体被使用和受重视的程度,以及在学术交流中的作用和地位。但是,总被引频次受到期刊刊期的时间和每期载文量的影响。创刊时间越长,载文量越大,总被引频次就可能会越多。为了避免这一弊病,有人提出影响因子这一概念。

影响因子是目前已被广泛应用的一项期刊质量评价的重要指标。影响因子是某期刊前 2 年发表



# 大剂量人体白蛋白和硫酸镁对溶栓后脑组织的保护与促进修复作用

作者：[李永东](#), [赵俊功](#), [李明华](#), [尤小芳](#), [程英升](#), [LI Yong-dong](#), [ZHAO Jun-gong](#), [LI Ming-hua](#), [YOU Xiao-fang](#), [CHEN Ying-sheng](#)  
作者单位：[交通大学附属第六人民医院介入影像科, 上海, 200233](#)  
刊名：[介入放射学杂志](#)   
英文刊名：[JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)  
年, 卷(期): 2008, 17(8)  
被引用次数: 0次

## 参考文献(41条)

- [1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group Tissue plasminogen activator for acute isehemie stroke 1995](#)
- [2. Hacke W. Kaote M. Fieschi C Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke 1995](#)
- [3. Heuschmann PU. Kolominsky-Rabas PL. Rother J German Stroke Registers Study Group. Predictors of in-hospital mortality in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy 2004](#)
- [4. Rcgalewski A. Schneider A. Ringelstein EB Toward a multimedial neuroprotective treatment of stroke 2006](#)
- [5. Belayer L. Liu Y. Zhao W Human albumin therapy of acute ischemic stroke:marked neuroprotective efficacy at moderate doses and with a broad therapeutic window 2001](#)
- [6. Yang Y. Li Q. Ahmed F Survival and histological evaluation of therapeutic window of post-ischemia treatment with magnesium sulfate in embelic stroke model of rat 2003](#)
- [7. 李永东, 赵俊功, 李明华 急性血栓性大脑中动脉栓塞脑缺血模型的建立\[期刊论文\]-介入放射学杂志 2008](#)
- [8. Pfefferkom T. Rosenberg GA Closure of the blood-brain barrier by matrix metalloproteinase inhibition reduces rtPA-mediated mortality in cerebral ischemia with delayed reperfusion 2003](#)
- [9. Huh PW. Belayer L. Zhao W The effect of hish-dose albumin therapy on local cerebral perfusion after transient focal cerebral ischemia in rats 1998](#)
- [10. Belayer L. Busto R. Zhao W Eftfect of delayed albumin hemod-ilution on infarction volume and brain edema after transient middle cerebral artery occlusion in rats 1997](#)
- [11. Sirin BH. Coskun E. Yilik L Neuroprotective effects of preischemia subeutaneous magnosium sulfate in transient cerebral iachemia 1998](#)
- [12. 李明华, 赵俊功, 程英升 延长急性脑缺血溶栓时间窗的实验研究\[期刊论文\]-介入放射学杂志 2005](#)
- [13. 赵俊功, 李明华, 程英升 大鼠急性脑梗死后不同区域扩散和灌注成像的变化特点\[期刊论文\]-介入放射学杂志 2005](#)
- [14. Candelario-Jalil E. Gonzalez-Falcon A. Garcia-Cabrera M Wide therapeutic time window for nimesulide neumpmtction in a model of transient focal cerebral ischemia in the rat 2004](#)
- [15. Hacke W. Brott T. Caplan L Thrombelysis in acute ischemic stroke:controlled trials and clinical experience 1999](#)
- [16. del Zoppo GJ Clinical trials in acute stroke:why have they not been successful 1998](#)
- [17. Dyker AG. Lees KR Duration of neuroprotective treatment for ischemie stroke 1998](#)

18. [Hickenbottom SL, Grotts J Neuroprotective therapy 1998](#)
19. [Ginsberg MD, Hill MD, Palesch YY The ALIAS Pilot Trial:a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute isehemic stroke-I:Physiological responses and safety results 2006](#)
20. [Palesch YY, Hill MD, Ryekborst KJ The ALIAS Pilot Trial:a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemie stroke--II:neurologic outcome and efficacy analysis 2006](#)
21. [Zhang L, Zhang ZG, Ding GL Muhitargeted effects of statin-enhanced thrombolytic therapy for stroke with recombinant human tissue-type plasminogen activator in the rat 2005](#)
22. [Kristian T, SiSo BK Calcium in ischemic cell death 1998](#)
23. [Panletti P, Neyton J, Aseher P Glyeine-independent and subunit-specific potentiation of NMDA responses by extracellular Mg<sup>2+</sup> 1995](#)
24. [Westermaier T, Zausinger S, Baethmann A Dose finding study of intravenous magnesium sulphate in transient focal cerebral ischemia in rats 2005](#)
25. [Westermaier T, Hungerhuber E, Zausinger S Neuropretective efficacy of intra-arterial and intravenous magnesium sulfate in a rat model of transient focal cerebral ischemia 2003](#)
26. [Ovbiagele B, Kidwell CS, Starkman S Neuroprotective agents for the treatment of acute ischemie stroke 2003](#)
27. [Muir KW New experimental and clinical data onthe efficany of pharmacological magnesium infusions in cerebral infarcts 1998](#)
28. [Muir KW Magnesium in stroke treatment 2002](#)
29. [Danton GH, Dietrich WD The search for neuroprotective strategies in stroke 2004](#)
30. [Marinov MB, Harbangh KS, Hoopes PJ Neuroprotective effects of preischemia intraarterial magnesium sulfate in reversible focal cerebral ischemia 1996](#)
31. [Miles AN, Majda BT, Meloni BP Postischemic intravenous administration of magnesium sulfate inhibits hippocampal CA1 neuronal death after transient global ischemia in rats 2001](#)
32. [Muir KW, Lees KR Dose optimization of intravenous magnesium sulfate after acute stroke 1998](#)
33. [Aoki T, Sumii T, Mori T Blood-brain barrier disruption and matrix metallo-proteinase-9 expression during reperfusion injury:mechanical versus embolie focal iechemia in spontaneously hypertensive rats 2002](#)
34. [Romanic AM, White RF, Arleth AJ Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rst:s:inhibition of matrix metallo-pmteinase-9 reduces infarct size 1998](#)
35. [Sumii T, Lo EH Involvement of matrix metalloproteinase in thrombolysis-associated hemorrhagic transformation after embolic focal ischemia in rats 2002](#)
36. [吴旭东, 曹小定 血脑屏障与脑缺血\[期刊论文\]-国外医学\(脑血管疾病分册\) 2000](#)
37. [李铃, 黄如训, 张小燕 局部脑缺血再灌注病灶区脑血管基底膜及其成分改变的实验研究\[期刊论文\]-中华老年医学杂志 2000](#)
38. [Montaner J, Molina CA, Monasterio J Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic eqmpl|eations after thrombolysis in human stroke 2003](#)
39. [Rosenberg GA, Estrada EY, Dencoff JE Matrix metalloproteinases and TIMPs are associated with blood-](#)

[brain barrier opening after reperfusion in rat brain 1998](#)

40. [Horstmann S, Kalb P, Koziol J](#) [Profilas of matrix metalloproteinases, their inhibitors, and laminin in stroke patients: influence of different therapies 2003](#)

41. [Belayev L, Saul I, Busto R](#) [Albumin treatment reduces neurological deficit and protects blood-brain barrier integrity after acute intracortical hematoma in the rat 2005](#)

相似文献(10条)

1. 期刊论文 [易黎, 张苏明, 张新江, 刘买利](#) [急性脑缺血  \$\gamma\$ -氨基丁酸的磁共振质子波谱分析与研究 -中国神经免疫学和神经病学杂志2002, 9\(3\)](#)

目的利用磁共振质子波谱(1H MRS)研究缺血后脑组织  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)变化的时空规律。方法健康SD大鼠14只,随机分为3组:A组(4只),自体血栓栓塞1 h组;B组(5只),线栓栓塞(MCAO)1 h组;C组(5只),正常对照 组。分别于栓塞后30、40、50、60 min行1H MRS检查,半定量分析兴趣区(regions of int erest, ROIs)GABA的变化。结果以GABA与肌酸和磷酸肌酸(Pcr+Cr)的谱峰积分面积比值 为判断指标,GABA在兴趣区缺血后先升高,后逐渐下降,其中缺血后50 min, GABA /(Pcr+ Cr)的比值与缺血后40 min的比值经统计学检验差异有显著性(P<0.05)。结论 1H MRS 为研究急性脑缺血后细胞代谢、神经递质变化提供了一个无创性、直接性、综合性的研究工具。

2. 期刊论文 [张晖, 刘树枫, 李斯琴, 伊生勇](#) [FLAIR序列诊断超急性脑缺血的实验研究 -华北煤炭医学院学报 2003, 5\(1\)](#)

①目的使用磁共振FLAIR序列评价其在超急性脑缺血诊断中的敏感性。②方法实验用成年家兔人为结扎右侧颈内动脉,造成右侧半球急性脑缺血。磁共振成像FLAIR序列进行扫描,进行影像学 and 病理学对照观察。③结果 FLAIR序列在超急性脑缺血后3h患侧脑皮质信号高于正常侧(P<0.01),6h信号持续增高(P<0.001)。④结论实验性FLAIR序列对超急性脑缺血的信号演变过程有高度敏感性。

3. 期刊论文 [李明华, 赵俊功, 程英升, 方淳, 乔瑞华, LI Ming-hua, ZHAO Jun-gong, CHENG Ying-sheng, FANG Chun.](#)

[QIAO Rui-hua](#) [延长急性脑缺血溶栓时间窗的实验研究 -介入放射学杂志2005, 14\(5\)](#)

目的尝试人体白蛋白、硫酸镁与溶栓联合应用延长脑缺血溶栓治疗时间窗的可能性和可靠性。方法利用线栓法建立SD大鼠大脑中动脉阻塞(MCAO)模型。对建立的MCAO模型按照神经功能损害评分标准进行评分,对评分 $\geq 3$ ,应用随机数据表法进行随机分组:A组为缺血3 h后溶栓(8只);B组为缺血6 h后溶栓(8只);C组为缺血3 h后神经保护药物干预后溶栓(8只);D组为缺血6 h后神经保护药物干预后溶栓(8只)。溶栓治疗是在脑缺血的不同时间把线栓拔出后以尿激酶2500 u稀释后自股静脉缓慢注入。神经保护药物干预,即在线栓拔出前0.5 h,将5%硫酸镁溶液,按照500 mg/kg体重的用量自腹腔注射;然后再自股静脉缓慢注入20%的人体白蛋白2 ml,15 min内注射完。分别对脑缺血MCAO模型3 h或6 h治疗前、治疗后3 h、治疗后2 d和9 d分别行MRI检查。在DWI和T2WI图像上观测梗死灶的变化,T2WI图像上测量梗死灶大小,采用PWI测量梗死中心区(即DWI上高信号中心,gs)、梗死边缘区(DWI上高信号边缘)、皮质区(pz)的血流动力学变化。重点测量相对脑血流量(rCBV)、信号强度时间曲线的相对上升斜率(rMSI)。最后一次MRI检查结束后行病理检查,免疫组化检测MMP-2的表达、激光扫描共聚焦显微镜检查(LCMS)。结果 B组溶栓后,DWI上高信号中心(gs)、pz 及pbra区的rCBV均有进一步的提高。gs区的升高,达对照的240%,同时伴有gs区的rMSI进一步下降,提示gs的过度灌注,伴有对比剂的大量漏出。与脑缺血3 h溶栓治疗后相比,差异有显著性(P<0.05)。D组治疗后3 h,gs、pbra区的rCBV稍下降,pz区rCBV稍升高,与B组相比,差异无显著性(P>0.05);gs和pz区rMSI缓慢上升,pbra区缓慢下降,与B组相比,差异无显著性(P>0.05)。D组治疗后9 d随访,gs、和pz区的rCBV降低,pbra区的rCBV稍降低,与D组治疗后3 h相比,差异无显著性意义(P>0.05);gs、pbra区和pz区rMSI于治疗后9 d缩短至对侧的40%~60%,与治疗后3 h相比,差异有显著性(P<0.05)。同时梗死的体积也缩小,但差异无显著性(P>0.05),较脑缺血后6 h单纯溶栓,人体白蛋白和硫酸镁干预后MMP-2表达降低,神经元损害减轻,星形胶质细胞的形态有恢复,足板空泡化减弱;FITC-albumin结果显示少量脑血管扩张,pbra区和PZ区脑血管充盈,荧光物质渗出程度减弱。结论 MRI的rCBV和rMSI是反映脑微循环灌注和血脑屏障的可靠指标。在人体白蛋白和硫酸镁的干预下,通过改善脑缺血后脑动脉的调节能力,降低MMP-2在局部的表达而降低BBB的通透性,提高神经元、星形胶质细胞对缺血的耐受性,对脑缺血超过3 h溶栓是可行的。

4. 学位论文 [肖学宏](#) [急性脑缺血磁共振扩散成像的实验和临床研究 1999](#)

第一部分:急性脑缺血及再灌注磁共振扩散成像的实验研究。目的:用改良的线栓法大脑中动脉阻塞(MCAO)模型,探讨急性脑缺血及再灌注的磁共振扩散加权成像(DWI)的特点。结论:DWI对急性脑缺血非常敏感;ADC的下降程度与缺血损伤程度有关,MCAO后再通时间 越早,可恢复的缺血组织越多;DWI为研究脑缺血及再灌注定量的、无创的成像方法。第二部分:人脑扩散加权平面回波磁共振成像。目的:探讨正常人脑扩散加权平面回波成像(DW-EPI)的特点。结论:EPI适于人脑扩散成像的研究,人脑灰质中的扩散各向同性,而白质的 扩散存在各向异性;第三部分:急性脑梗塞的磁共振扩散成像-与T<sub>2</sub>WI及FLAIR的比较。目的:与T<sub>2</sub>WI和液体衰减反转恢复(FLAIR)序列比较,评价磁共振扩散加权成像(DWI)在急性脑梗塞中的临床应用。结论:DWI对急性脑梗塞最敏感,明显优于常规T<sub>2</sub>WI及FLAIR序 列,且能通过定量ADC分析,对急性脑梗塞损伤程度及预后作初步评价;第四部分:脑梗塞 在DWI上信号强度及ADC变化的时间过程。目的:明确脑梗塞在DWI上信号强度、ADC变化的时间过程及二者的关系。结论:超急性期和急性期脑梗塞DWI上高信号可反映ADC下降,而亚急性期和慢性早期高信号无反映ADC的变化;DWI和T<sub>2</sub>WI信号强度变化相结合,可从影像学角 度大致对梗塞分期。

5. 期刊论文 [刘智勇, 额尔敦朝鲁, 敖淑云, 商朝, 周东哲, 张秀芳, 贾秀杰, 周铁宝, 龚金山, 其木格, LIU Zhi-yong.](#)

[Eerdunchaolu, AO Shu-yun, SHANG Chao, ZHOU Dong-zhe, ZHANG Xiu-fang, JIA Xiujie, ZHOU Tie-bao, GONG Jin-shan, Qimuge](#) [磁共振弥散加权成像\(DWI\)在急性脑缺血中的诊断价值 -内蒙古民族大学学报\(自然科学版\) 2006, 21\(5\)](#)

目的:探讨磁共振弥散加权成像(DWI)在急性脑缺血中的诊断价值。方法 :对50例急性脑缺血患者的常规的MRI、液体衰减翻转恢复(FLair)和DWI图像进行比较研究分析。结果:50例患者经DWI扫描,均可发现梗塞灶,病灶检出率为100%,而15 例发病在6 h以内的超急性脑梗塞患者中,常规MRI扫描T2WI上只有1例有轻微改变,而DWI均可显影;在35例发病在6~24 h以内的急性脑梗塞患者中,T2WI上可逐渐显示病灶,但DWI显影更为清晰,显示病灶的范围也大于T2WI上的病灶。结论:DWI对诊断急性脑缺血十分敏感,能对急性脑缺血做出明确诊断。

6. 期刊论文 [丁庆国, 陈振湖, 陆永明, 周建春, 陈珏, DING Qing-guo, CHEN Zhen-hu, LU Yong-ming, ZHOU Jian-chun.](#)  
[CHEN Yu](#) [急性脑缺血磁共振弥散加权成像及灌注加权成像 -中国CT和MRI杂志2006, 4\(2\)](#)

目的评价磁共振弥散加权成像(DWI)和灌注加权成像(PWI)在急性脑缺血中的诊断价值。方法 27例(23例急性脑梗死,4例TIA)发病24 h以内急性脑缺血患者行MR扫描,并采用平面回波技术作DWI及PWI检查,得到ADC图、CBV图及MTT图,分别测量缺血脑组织区与对侧正常脑组织区ADC值、rCBV值及MTT值,分别计算相对表观扩散系数比值(ADCR)、相对脑血流量容量(rrCBV)、相对平均通过时间(rMTT)。结果 22例急性脑梗死DWI上均表现高信号,1例稍高信号,4例TIA DWI阴性。ADC值患侧(4.07±0.98)× 10<sup>-4</sup>mm<sup>2</sup>/s,健侧(9.16±2.14)×10<sup>-4</sup>mm<sup>2</sup>/s,患侧低于健侧(t=2.16,P<0.05),ADCR(-52.8±16.9)%,27例急性脑缺血,rCBV患侧101.8±23.7,健侧204.5±42.0,缺血区血流灌注少于健侧(t=2.13,P<0.05),rrCBV(-46.5±33.6)%;MTT患侧(2 37.7±1 81.4)s,健侧

(1886.6±127.1)s,缺血区血流灌注时间长于健侧( $t=2.22, P<0.05$ ),rMTT(24.2±23.3)%。结论DWI和PWI联合运用,对急性脑缺血的早期诊断、血流灌注评价更全面、更正确,对临床制定治疗方案具重要价值。

## 7. 期刊论文 [张雪君. 张云亭. 孙志华. 王永明. ZHANG Xue-jun. ZHANG Yun-ting. SUN Zhi-hua. WANG Yong-ming 磁共振DWI评价大鼠急性脑缺血模型的价值 -天津医科大学学报2006, 12 \(2\)](#)

目的:探讨利用磁共振弥散加权成像(DWI)评价改良线栓法制作的大鼠大脑中动脉阻塞(MCAO)模型的价值。方法:33只Wistar大鼠随机分为假手术组3只、永久缺血0.5 h组15只、永久缺血1.5 h组15只。各组于术后相应时间点分行DWI扫描。结果:以神经学症状判定脑梗死造模成功的27例中,DWI检查只有17例出现高信号,TTC染色证实为梗死区。结论:判定脑梗死造模是否成功的条件中,应用神经功能评分联合磁共振检查,会使有关的实验结果更为科学可信。

## 8. 学位论文 [赵俊功 急性脑缺血溶栓时间窗的评估及延长溶栓时间窗对策的研究 2004](#)

第一部分:急性脑缺血、再灌注模型的建立及MRI检查。【目的】:我们对急性局灶性脑缺血模型的建立方法和MRI成像参数进行了改良,旨在提高模型的可重复性和可控制性。【结论】:经过改良,MCAO模型可重复性好;MRI成像参数优化后,图像信噪比高,几何失真小,有利于量化分析。第二部分:急性脑缺血、再灌注后DWI和PWI的演变规律。【目的】:探讨脑缺血、再灌注后缺血不同区域的PWI和DWI随时间变化的规律,确立评估急性脑缺血半影区的MRI特异指标及标准;也有助于了解急性脑梗死发生后,部分患者发生血栓自溶后其DWI、PWI的变化特点。第三部分:人体白蛋白和硫酸镁延长急性脑缺血溶栓时间窗的可行性研究。【目的】:对脑缺血超过3小时的大鼠在人体白蛋白和硫酸镁干预下进行溶栓治疗,来尝试人体白蛋白、硫酸镁与溶栓联合应用延长脑缺血溶栓治疗时间窗的可能性和可靠性。【结论】:在人体白蛋白和硫酸镁的干预下,通过降低MMP-2在局部的表达而降低BBB的通透性和提高神经元、星形胶质细胞对缺血的耐受性,对脑缺血超过3小时溶栓是可行的。采取更有效的措施纠正大片脑梗死后的脑水肿将会使超过溶栓窗的溶栓更安全。

## 9. 期刊论文 [平水静. 吴秋利 MR弥散加权成像对急性缺血性脑血管病的诊断价值 -中国厂矿医学2003, 16 \(4\)](#)

目的:讨论磁共振弥散加权成像(DWI)对急性脑缺血的诊断价值。方法:30例脑缺血患者行MR DWI检查及常规序列检查,其中急性和非急性脑缺血各15例,计算两组缺血病灶的ADC值,并进行组间比较。结果:急性脑缺血组的ADC值平均为 $0.47 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ,ADC图可见异常低信号病灶;非急性组的ADC值为 $1.38 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ,两组的ADC值差异非常显著( $P<0.01$ )。结论:弥散加权成像对急性脑缺血能较早和较为敏感做出诊断,其ADC值能做出定量分析。

## 10. 期刊论文 [孔玲琦. 谢敬霞. 韩鸿宾. 郎宁. 裴新龙. KONG Ling-qi. XIE Jing-xia. HAN Hong-bin. LANG Ning. PEI Xin-long 线栓法兔大脑中动脉闭塞模型在急性脑缺血磁共振研究中的价值 -中国医学影像技术2005, 21 \(9\)](#)

目的观察线栓法兔MCAo模型缺血区水分子扩散变化的规律,探讨该模型在急性脑缺血磁共振研究中的价值。方法新西兰雄性大白兔48只,其中6只用来做空白对照,42只用来行线栓法MCAo,对于插线成功的动物,在插线后30 min、1 h、2 h、3 h、6 h、10 h、24 h及7天分别行T2WI和DWI检查,观察MCAo后缺血区扩散异常在各时段扩散异常容积及ADC值的变化规律,比较枕动脉起源于颈内动脉及颈外动脉的情况下,扩散异常容积及ADC值的变化规律的异同。结果在MCAo 30 min后,DWI上即出现异常高信号,高信号范围逐渐增大,约在24 h后范围增大不再明显。在T2WI上出现异常的平均时间是(2.34±0.97)h,约在MCAo 10 h后T2WI上病变范围与DWI上的扩散异常区一致。MCAo后缺血区ADC值的变化表现为早期的逐渐下降以及随后的回升,基底节区ADC值的下降早于额顶叶皮质区。在枕动脉起自颈内动脉组与枕动脉起自颈外动脉组之间,扩散异常的容积及ADC演变的差别在统计学上无显著性意义。结论线栓法兔MCAo模型缺血区水分子的扩散变化规律符合以往描述的大脑中动脉闭塞后缺血区的演变规律,适合于进行急性脑缺血的磁共振研究。

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_jrfsxzz200808013.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200808013.aspx)

授权使用: qknfy(qknfy), 授权号: 10b0dcdf-6bc9-491b-8dcc-9df7017ef1e0

下载时间: 2010年9月20日