

·实验研究 Experimental research·

实时磁共振成像引导下猪脑动脉溶栓治疗的
实验研究

潘 杰, Ervin Lin, John Pile-Spellman, 李玉梅, 吴 珣, 谈 非, 金征宇

【摘要】 目的 探讨实时 MR 成像引导下治疗猪脑动脉栓塞的可行性。方法 选用 10 只美国产的雌性小型猪作为实验对象。经皮穿刺股动脉,在实时 MR 成像的引导下,将 3 F 主动追踪微导管分别插至双侧咽升动脉内,经 3 F 微导管注入血栓堵塞咽升动脉,30 ~ 60 min 后,经 3 F 微导管注射 50 万 ~ 75 万 u 尿激酶溶栓。动脉增强 MRA 和冠状位压脂的 MR 冠状位 T1 成像评估溶栓治疗效果。结果 MRA 证实,猪主要由双侧咽升动脉在颅底形成微血管网供应脑的血供。在实时 MR 成像引导下,10 只猪的双侧咽升动脉经股动脉插管均获得成功,并完全被血栓堵塞。经动脉溶栓治疗后,血管内的血栓被溶解,堵塞的咽升动脉完全再通。结论 在实时 MR 成像的引导下,进行猪的动脉溶栓治疗可行。

【关键词】 实时 MR 成像引导; 脑动脉; 动脉溶栓; 实验动物, 猪

中图分类号:R743.4 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2010)-05-0395-04

Thrombolytic therapy for cerebral arteries under real-time MR imaging guidance: an experiment in pigs PAN Jie, Ervin Lin, John Pile-Spellman, LI Yu-mei, WU Xun, TAN Fei, JIN Zheng-yu. Department of Radiology, Peking Union Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: JIN Zheng-yu

【Abstract】 Objective To investigate the feasibility of thrombolytic therapy for cerebral arteries in experimental pigs under real-time MR imaging guidance. **Methods** Ten domestic female pigs (produced in U.S.A.) were enrolled in this study. After puncturing femoral artery with percutaneous technique, the bilateral ascending pharyngeal arteries were catheterized with 3 F active MR-tracking microcatheter under the guidance of real-time MR imaging. Then, aged thrombi were injected via the microcatheter to occlude the pharyngeal arteries. After 30 – 60 minutes, 500,000 – 750,000 units of urokinase were infused through the microcatheter into either one of the occluded ascending pharyngeal arteries for thrombolysis. Intraarterial contrast enhanced MRA and T1 fat suppressed coronal MR images were obtained to assess the vessel occlusion and the results of thrombolysis. **Results** MR angiography revealed that the major cerebral blood supply in pigs was obtained from the basicranial micro-vascular network which was formed by bilateral ascending pharyngeal arteries. Catheterization of ascending pharyngeal arteries via the femoral artery access was successfully performed in all 10 pigs under the guidance of real-time MR imaging. Both ascending pharyngeal arteries were totally occluded in all pigs after injection of aged thromboli. After urokinase infusion into the ascending pharyngeal arteries, the blood clots were resolved with re-established blood flow. **Conclusion** It is feasible to perform thrombolytic therapy for cerebral arteries under real-time MR imaging guidance. (J Intervent Radiol, 2010, 19: 395-398)

【Key words】 real-time MR imaging guidance; cerebral artery; arterial thrombolysis; experimental animal; pig

作者单位:100730 北京 中国医学科学院 中国协和医科大学
北京协和医院放射科(潘 杰、李玉梅、吴 珣、谈 非、金征宇);
美国哥伦比亚大学医学中心(Ervin Lin, John Pile-Spellman)

通信作者:金征宇

急性脑卒中为常见疾病,致残率和致死率都非常高。使用动脉溶栓的方法可以进行有效的治疗,然而,临床上仅有极少数患者能够接受动脉溶栓治疗,原因是大多数脑卒中患者在确诊时,发病时间

已经超出了动脉溶栓所允许的时间窗(发病 6 h 以内),如果继续坚持溶栓就会大大增加脑出血的风险^[1-2]。

MR 成像可以早期诊断急性脑卒中,其弥散加权成像(DWI)和灌注成像(PWI)相结合能找出可修复的缺血脑组织即缺血半暗带^[34],有助于筛选合适的溶栓治疗患者,降低脑出血风险。可以大大缩短急性脑卒中溶栓治疗术前所花费的时间,使更多的急性脑卒中患者获得动脉溶栓治疗的机会。

动脉溶栓最关键的步骤是如何以最快的速度,将导管安全、准确地插至栓塞的脑动脉内,主动跟踪 MR 技术(active tracking MR techniques)^[5-7]在导管的头部安装微小的接收线圈,大大提高了导管在血管内时间分辨率和空间分辨率,可以在三维的 MR 图像中实时地观察导管的位置以及和周围血管的解剖关系^[8]。本研究通过动物实验,探讨实时 MR 成像引导下进行猪脑动脉溶栓治疗的可行性和疗效。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 本研究选用了 10 只美国产的雌性小型猪作为实验对象,3 月龄,体重 21 ~ 27 kg,肌注氯胺酮 15 mg/kg 及二甲苯胺噻嗪 0.3 mg/kg 进行诱导麻醉,气管插管后,通过 MRI 兼容的麻醉机吸入异氟烷全身麻醉。全程监测动物的心率、血压和 SaO₂ 等生命体征。

1.1.2 主动 MR 追踪系统 主动追踪 MR 成像所用的机器为 1.5 T 的 MR 成像系统(美国,GE 公司),使用神经血管成像的专用线圈。MR 机器旁配有一套图像显示系统,以便操作者能随时观察 MR 图像和追踪信号。整个系统由装有微型线圈的导管、导丝、系统界面模块、MR 成像系统以及专门为介入操作设计的软件几部分组成^[7,9]。主动追踪 MR 成像系统可以采集 MR 血管“路径图”,识别安装在导管、导丝上的微型接收线圈,在显示屏上用不同形状的彩色小图标显示,当这些小图标和 MR 血管路径图整合在一起的时候,系统就可以根据显示屏上的这些彩色小图标,实时持续地显示出导管、导丝在血管内的位置^[7]。

1.2 方法

1.2.1 插管操作 常规备皮、消毒、铺巾后,用微穿套件(Cook 公司,美国)经皮穿刺右侧股动脉,用 0.035 英寸导丝(Terumo 公司,日本)经微穿鞘置入 8 F 动脉鞘(Boston Scientific 公司,美国)。MR 主动

追踪系统获得矢、冠状位的血管路径图后,将 1 支 90 cm 的 7 F 导引导管置入血管鞘内,然后将带有 0.018 英寸主动追踪导丝的 5 F 主动追踪导管经导引导管插入股动脉内。操作前用记号笔在追踪导管 90 cm 处上做上一标记,当 7 F 的导引导管沿着主动追踪导管推进其近端与此记号重叠时,其导管头正好和主动追踪导管的导管头对齐。沿着股动脉、髂动脉、腹主动脉、降主动脉推进导管导丝,在操作的过程中,操作者可以在 MR 机器旁的图像显示系统的显示屏上不断向前运动的 4 个形状各异的彩色图标,实时地显示导管导丝在血管内的位置。在导丝的引导下,将 5 F 追踪导管选择性插至颈总动脉,然后再沿着 5 F 导管向前推送 7 F 导引导管,直至其近端与追踪导管上的记号重叠,表明 7 F 导引导管已插至颈总动脉内。拔出 5 F 主动追踪导管导丝,改用 3 F 主动追踪微导管经 7 F 导引导管插至颈总动脉内。重复前面相同的操作,在 MR 路径图上,将 3 F 主动追踪微导管分别插至双侧咽升动脉内(图 1、2)。

1.2.2 动脉溶栓 用猪自身的血制成新鲜血栓,经 3 F 微导管往咽升动脉注入血栓,动脉 MR 增强血管成像(图 3)及 MR 压脂的 T1 成像证实咽升动脉及微血管网完全被血栓堵塞(图 4),30 ~ 60 min 后,经 3 F 微导管向咽升动脉注射 50 万 ~ 75 万 u 尿激酶进行局部溶栓。10 ~ 15 min 后重复动脉 MR 增强血管成像及冠状位 T1 加权 MR 成像,了解溶栓后咽升动脉及微血管网的再通情况。

2 结果

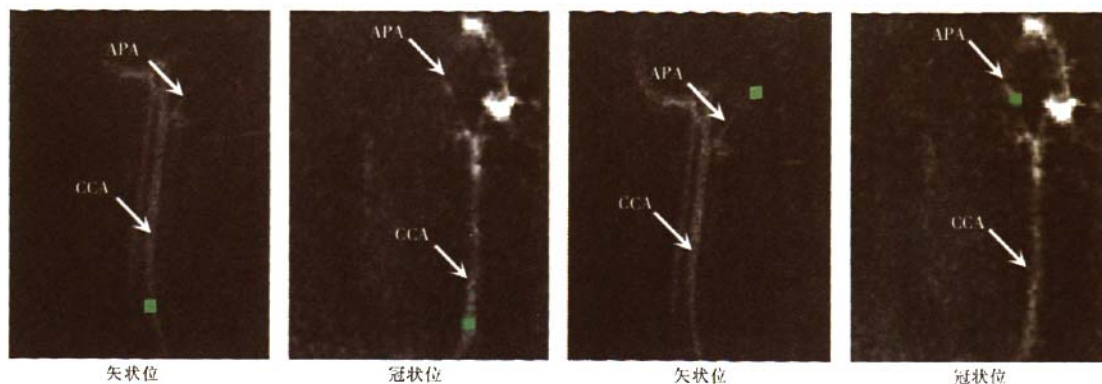
静脉增强的三维 MR 血管成像显示,猪没有颈内动脉,主要由双侧咽升动脉在颅底形成微血管网供应脑的血供,双侧的 RMB 相互交通,然后再汇聚成“颅内颈内动脉”^[10]。

2.1 咽升动脉插管

在实时 MR 成像的引导下,操作者将 3 F 的追踪微导管准确无误地选择性插至 10 只猪的咽升动脉,再将 7 F 血管鞘沿着 5 F 导管插至颈总动脉,费时为 3 ~ 10 min;经 7 F 血管鞘将 3 F 追踪微导管从颈总动脉超选择性插至咽升动脉,费时 1 ~ 2 min。

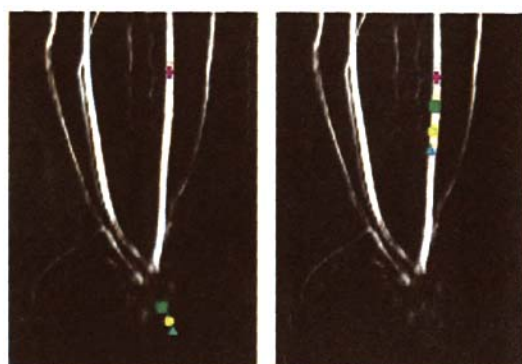
2.2 动脉溶栓

经 3 F 微导管注入自体新鲜血栓后,经动脉增强 MRA 成像及压脂 T₁ 加权 MR 成像证实,10 只猪的双侧咽升动脉及微血管网均完全被血栓堵塞。经 3 F 微导管注射 50 万 ~ 75 万 u 的尿激酶进行动脉



绿方形图标为 3 F 微导管头部的微线圈在 MR 血管路径图上的信号。APA:咽升动脉。CCA:颈总动脉

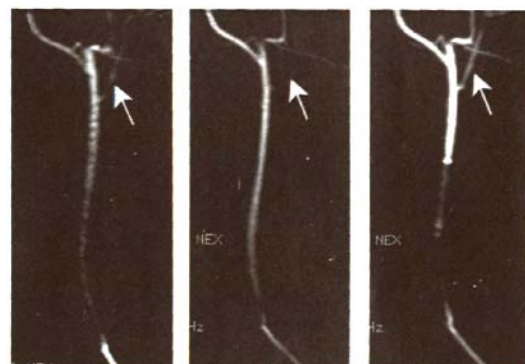
图 1 3 F 主动追踪微导管在实时 MR 成像的引导下插入咽升动脉的视频截图



a 显示屏上可以看到彩色图标在冠状位 MR 路径图上移动至头臂动脉。在导丝的引导下, 5 F 导管插至头臂动脉内
b 在冠状位 MR 路径图上继续向前推进导丝, 在导丝的引导下将 5 F 追踪导管选择至左颈总动脉。粗箭头: 头臂动脉, 细箭头: 左、右颈总动脉

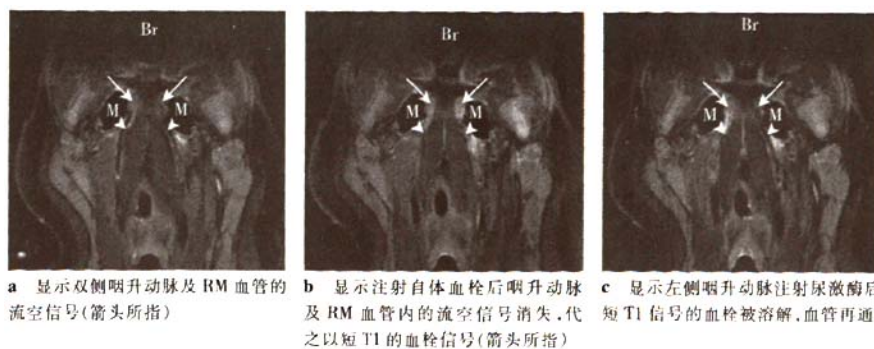
主动追踪导丝头端的线圈在视频上显示为粉色十字图标, 主动追踪导管头端的线圈在视频上分别显示为绿方、黄圆和蓝三角形图标

图 2 主动追踪系统引导下插管操作时的视频截图



a 注射自体血栓前, b 注射自体血栓后, c 经动脉注射尿激酶溶栓治疗后咽升动脉再通(箭头)

图 3 动脉增强 MR 血管成像显示咽升动脉堵塞前后以及动脉溶栓治疗后再通的情况



a 显示双侧咽升动脉及 RM 血管的流空信号(箭头所指) b 显示注射自体血栓后咽升动脉及 RM 血管内的流空信号消失, 代之以短 T1 的血栓信号(箭头所指) c 显示左侧咽升动脉注射尿激酶后短 T1 信号的血栓被溶解, 血管再通

图 4 猪头颈部的冠状位 MR 压脂 T1 成像

溶栓后, 重复动脉增强 MR 血管成像及 T₁ 加权冠状位 MR 成像检查(图 3, 4), 证实血管内的血栓被溶解, 堵塞的咽升动脉完全再通。

3 讨论

本实验结果表明, 在实时 MR 成像的引导下, 进行猪脑动脉溶栓完全可行。猪的咽升动脉是其脑动脉系统的重要组成部分^[10]。本实验表明随着操作者

插管的经验不断积累,插管所花费的时间也越来越短,完全能够满足急性脑卒中经动脉溶栓治疗对时间窗的要求。本实验经 3 F 微导管向堵塞的脑动脉(咽升动脉)内注射溶栓药物(尿激酶)后,血管内的血栓被溶解,堵塞的咽升动脉及微动脉网均完全再通。因此,我们有理由相信,将来急性缺血性脑卒中患者,完全有可能在实时 MR 成像的引导下进行动脉溶栓治疗。

在实时 MR 成像的引导下进行脑动脉溶栓治疗除了可以让更多的急性脑卒中患者获得动脉溶栓治疗的机会以外,医患双方在整个诊断和治疗过程中不会受到 X 线辐射的损害。更为重要的是,在 X 线透视下进行动脉溶栓治疗,仅仅依据 DSA 血管造影的结果有时候很难判断出患者脑动脉闭塞的原因是血栓栓塞,还是动脉痉挛或者是动脉夹层瘤,一定程度上影响了治疗方案的选择。而本实验的结果表明,在实时 MR 成像的引导下,动脉增强的 MR 血管成像及 T1 加权 MR 成像可以清楚地显示出血栓的位置及性质,明确血栓栓塞的诊断,排除动脉痉挛或动脉夹层等其他可能的疾病,使介入治疗医师可以及时进行动脉溶栓治疗。此外,在大多数情况下,DSA 血管造影无法显示血栓栓塞的范围,而在实时 MR 成像的平台上,MR 成像可以明确血栓的范围、大小,并据此决定溶栓导管的位置及溶栓药物的剂量。

本实验的结果还表明,在 MR 成像引导下进行动脉溶栓以后,还可以通过 MR 成像评价溶栓治疗的效果。对于急性缺血性脑卒中患者,还可以在溶栓治疗前行常规 MR 成像检查,以明确患者是否有脑出血并及时将这部分患者排除在溶栓治疗之外。更为重要的是,在实时 MR 成像系统中进行脑动脉溶栓治疗,还可以在治疗前后对患者进行增强 MR 成像和 DWI 及 PWI 等功能成像检查,评估脑缺血后脑组织的损害程度以及治疗后功能的恢复情况,甚至还能够预测患者是否会发生再灌注损伤^[11-13]。然而,本实验不足的是,未能够在这方面进行相关的研究,原因是本实验的研究对象为猪,而猪脑除了以咽升动脉供血为主以外,还有其他多支血管如颈外动脉、椎动脉等通过丰富的侧支循环参与供血^[10]。所以,仅仅用猪自体的血栓栓塞咽升动脉不能制作成功脑缺血模型,因而无法进行其他相关的

实验研究。

本实验初步得出以下结论:在实时 MR 成像的引导下,进行猪的动脉溶栓治疗是可行的。

[参考文献]

- [1] Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism[J]. JAMA, 1999, 282: 2003 - 2011.
- [2] The National Institute of Neurological Disorder and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 1995, 333: 1581 - 1587.
- [3] Oliveira-Filho J, Koroshetz WJ. Magnetic resonance imaging in acute stroke: clinical perspective[J]. Top Magn Reson Imaging, 2000, 11: 246 - 258.
- [4] Albers GW. Expanding the window for thrombolytic therapy in acute stroke. The potential role of acute MRI for patient selection [J]. Stroke, 1999, 30: 2230 - 2237.
- [5] Leung DA, Debatin JF, Wildermuth S, et al. Intravascular MR tracking catheter: preliminary experimental evaluation [J]. AJR, 1995, 164: 1265 - 1270.
- [6] Wildermuth S, Debatin JF, Leung DA, et al. MR imaging-guided intravascular procedures: initial demonstration in a pig model [J]. Radiology, 1997, 202: 578 - 583.
- [7] Dumoulin CL, Darrow RD, Schenck JF, et al. Tracking system to follow the position and orientation of a device with radiofrequency field gradients[J]. US Patent, 1993, 5: 211, 165.
- [8] Dumoulin CL, Souza SP, Darrow RD. Real-time position monitoring of invasive devices using magnetic resonance [J]. Magn Reson Med, 1993, 29: 411 - 415.
- [9] 潘杰, Ervin Lin, John Pile-Spellman, 等. 实时 MR 成像引导下猪脑动脉导管插管的实验研究 [J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 521 - 525.
- [10] 盛希忠, 刘作勤. 家猪头颈部血管解剖学研究及其在人脑血管病研究中的意义[J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16: 208 - 210.
- [11] Taleb M, Lovblad KO, El-Koussy M, et al. Reperfusion demonstrated by apparent diffusion coefficient mapping after local intra-arterial thrombolysis for ischaemic stroke[J]. Neuroradiology, 2001, 43: 591 - 594.
- [12] Hillis AE, Wityk RJ, Beauchamp NJ, et al. Perfusion-weighted MRI as a marker of response to treatment in acute and subacute stroke[J]. Neuroradiology, 2004, 46: 31 - 39.
- [13] Vo KD, Santiago F, Lin W, et al. MR imaging enhancement patterns as predictors of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke[J]. AJNR, 2003, 24: 674 - 679.

(收稿日期:2010-01-26)

作者：潘杰, Ervin Lin, John Pile-spellman, 李玉梅, 吴珣, 谈非, 金征宇, PAN Jie, Ervin Lin, John Pile-spellman, LI Yu-mei, WU Xun, TAN Fei, JIN Zheng-yu

作者单位：

刊名：介入放射学杂志 **ISTIC PKU**

英文刊名：JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY

年, 卷(期)：2010, 19(5)

被引用次数：0次

参考文献(13条)

- 1.Furlan A.Higashida R.Wechsler L Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke.The PROACT II study:a randomized controlled trial.Polyse in Acute Cerebral Thromboembolism 1999
- 2.The National Institute of Neurological Disorder and Stroke rt-PA Stroke Study Group Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke 1995
- 3.Oliveira-Filho J.Koroshetz WJ Magnetic resonance imaging in acute stroke:clinical perspective 2000
- 4.Albers GW Expanding the window for thrombolytic therapy in acute stroke.The potential role of acute MRI for patient selection 1999
- 5.Leung DA.Debatin JF.Wildermuth S Intravascular MR tracking catheter:preliminary experimental evaluation 1995
- 6.Wildermuth S.Debatin JF.Leung DA MR imaging-guided intravascular procedures:initial demonstration in a pigmodel 1997
- 7.Dumouliu CL.Darrow RD.Schenck JF Tracking system to follow the position and orientation of a device with radiofrequency field gradients 1993
- 8.Dumoulin CL.Souza SP.Darrow RD Real-time position monitoring of invasive devices using magnetic ressonance 1993
- 9.潘杰.Ervin Lin.John Pile-Spellman 实时MR成像引导下猪脑动脉导管插管的实验研究 2009
- 10.盛希忠.刘作勤 家猪头颈部血管解剖学研究及其在人脑血管病研究中的意义 2006
- 11.Taleb M.Lovblad KO.El-Koussy M Reperfusion demonstrated by apparent diffusion coefficient mapping after local intra-arterial thrombolysis for ischaemic stroke 2001
- 12.Hillis AE.Wityk RJ.Beauchamp NJ Perfusionweighted MRI as a marker of response to treatment in acute and subacute stroke 2004
- 13.Vo KD.Santiago F.Lin W MR imaging enhancement patterns as predictors of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke 2003

相似文献(2条)

1. 期刊论文 潘杰.Ervin Lin.John Pile-Spellman.金征宇.PAN Jie.Ervin Lin.John Pile-Spellman.JIN Zheng-yu 实时MR成像引导下猪脑动脉导管插管的验研究 -介入放射学杂志2009, 18(7)
目的 探讨实时MR成像引导下在猪脑动脉内进行导管插管的可行性.方法 选用10只美国产的雌性小型猪作为实验对象.经皮穿刺股动脉,在实时MR成像引导下,将3 F主动追踪微导管分别插至双侧咽升动脉内.解剖其主动脉弓、头臂动脉、颈动脉和咽升动脉,用肉眼观察有无穿孔、夹层等损害.结果 MR血管成像证实,猪主要由双侧咽升动脉在颅底形成微血管网供应脑的血供.在实时MR(rtMR)成像引导下,对10只猪双侧咽升动脉进行插管操作,均操作成功,单次操作费时为4~12 min.所有实验动物的主动脉弓、头臂动脉、颈动脉和咽升动脉的内壁均光滑完整,未发现血管壁损伤.结论 实时MR成像引导下,可以将导管迅速、准确地插至猪脑动脉.
2. 学位论文 潘杰 实时MR成像引导下脑血管疾病介入治疗的动物实验研究 2008
研究背景:
在实时MR成像(real-Time MR imaging, rtMRI)的引导下进行脑血管疾病的介入治疗,同传统的血管造影技术相比较,具有很多优越性.近年来

，MR成像技术的飞速发展，为rtMR成像引导下的血管介入治疗提供了技术上的可能。本研究拟通过动物实验，初步探讨rtMR成像引导下进行部分脑血管疾病介入治疗操作的可行性。

第一部分

实时MR成像引导下猪的脑动脉插管及动脉溶栓治疗的实验研究

[目的]

初步探讨实时MR成像引导下在猪的脑动脉内进行导管插管以及动脉溶栓治疗的可行性。

[材料与方法]

选用10只美国产的雌性小型猪作为实验对象。经皮穿刺股动脉，在实时MR成像的引导下，将3F主动追踪微导管分别插至双侧咽升动脉内。

经3F微导管往咽升动脉注入血栓堵塞咽升动脉，30-60mins后，经3F微导管向咽升动脉注射50-75万单位尿激酶溶栓。动脉增强MRA和冠状位压脂的MR冠状位T1成像评估溶栓治疗效果。

解剖其主动脉弓、头臂动脉、颈动脉和咽升动脉，用肉眼观察有无穿孔、夹层等损害。

[结果]

MR血管成像证实，猪主要由双侧的咽升动脉在颅底形成微血管网(Rete mirabile, RMB)供应脑的血供。

在rtMR成像的引导下，对10只猪的双侧咽升动脉进行了插管操作，均操作成功，单次操作花费时间为4—12mins。

10只猪的双侧咽升动脉均完全被血栓堵塞。经动脉溶栓治疗后，血管内的血栓被溶解，堵塞的咽升动脉完全再通。

所有实验动物的主动脉弓、头臂动脉、颈动脉和咽升动脉的内壁均光滑完整，未发现血管壁损伤。

[结论]

在实时MR成像的引导下，可以将导管迅速、准确地插至猪的脑动脉，并可以进行动脉溶栓治疗。

第二部分

猪的急性全脑缺血及再灌注损伤模型的建立及灌注治疗的实验研究

[目的]

研究在实时MR成像的引导下制作常温条件下猪的急性全脑缺血及再灌注损伤模型的可行性，初步探讨用清除掉炎症细胞的动脉血灌注治疗脑缺血及再灌注损伤的可行性及有效性。

[材料与方法]

研究对象为24只美国产的雌性小型猪。在实时MR成像的引导下，经股动脉及腋动脉穿刺插管，用球囊导管分别阻断左、右颈总动脉及左锁骨下动脉30mins。进行MRI灌注成像(PWI)检查，计算CBF。

用CoBRA过滤装置清除掉动脉血中的白细胞、血小板和补体等成分。在再灌注开始的时候，12只猪用滤过掉炎症细胞的动脉血进行灌注治疗10mins，12只猪直接恢复脑的正常血供。

采集颈静脉血样本检测生化指标检测。用神经功能缺损评分法进行神经系统损伤的评估检查。

[结果]

在脑缺血以及再灌注后，两组在脑缺血后的CBF值均明显低于再灌注后的CBF值(P<0.05)。

脑缺血以后，两组动物血的共轭二烯、肌酐激酶和内皮素—1水平均升高，再灌注后，治疗组各检测值下降的程度比对照组明显(P<0.05)(图4，5，6)。

再灌注24hrs后，对照组的动物有较为严重的神经功能损伤，神经功能损伤的评分为152.25±30.88；而治疗组动物的神经功能损伤明显减轻，神经功能损伤的评分为39.25±14.35。两组的神经功能损伤评分存在统计学差异(P<0.05)

[结论]

在实时MR成像的引导下，用球囊暂时性阻断猪的颈总动脉及左侧锁骨下动脉，可以成功地制作出急性全脑缺血及再灌注损伤模型。在再灌注的起始阶段，用清除掉白细胞、血小板和补体的动脉血进行灌注治疗，可以大大减轻脑的神经功能损害。

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz201005015.aspx

授权使用: qknfy(qknfy), 授权号: c7113226-db8f-4ede-9428-9de900ba91e1

下载时间: 2010年9月6日