

· 实验研究 Experimental research ·

延长急性脑缺血溶栓时间窗的实验研究

李明华, 赵俊功, 程英升, 方 淳, 乔瑞华

【摘要】 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 ≥ 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% 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,达对侧的 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,FTTC-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。

【关键词】 急性脑缺血;磁共振;扩散成像;灌注成像;溶栓治疗

Albumin combined with magnesium sulfate for prolonging thrombolytic time window in a rat stroke model

LI Ming-hua, ZHAO Jun-gong, CHENG Ying-sheng, FANG Chun, QIAO Rui-hua. Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

【Abstract】 **Objective** To identify whether albumin and magnesium sulfate combining with thrombolysis could prolong thrombolytic time window. **Methods** The intraluminal MCA filament model was used to produce focal MCAO. The rats experienced 3hs ischemia with receiving scores ≥ 3 were randomly divided into four groups. Magnesium sulfate injection (500 mg/kg), 20% albumin (2 ml) and urokinase (2500 unit) were injected through abdominal cavity or femoral vein respectively with filament withdrew after 3hs or 6hs ischemia. All rats were undergone MRI before thrombolysis and 3hour, 2day and 9day after the thrombolysis respectively. After the last MRI

基金项目 国家自然科学基金项目(30470506);上海市科委重点资助项目(03411985);上海市医学重点学科基金项目(05 III 023);上海市博士后基金(2003)

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, E-mail: zhaojungongmd@sohu.com

万方数据

examination, the rats of each sub-group were performed histopathology, immunochemistry and LSCM for the control study. **Results** Thrombolysis combining with albumin, lowered the hematocrit, raised plasma colloid oncotic pressure, raised the rCBV at gs, pz and pbra areas as well as rMSI at gs area ($P < 0.05$). As a result the leakage of BBB reduced, and no hemorrhage transformation occurred even after onset of 6 hs ischemia treated with urokinase. Histopathology revealed neurological score improvement in thrombolysis combining with magnesium sulfate group. MMP-2 expression decreased at gs and pbra areas after thrombolysis combining with albumin. **Conclusions** Albumin and magnesium sulfate combining with thrombolysis could prolong thrombolytic time window. (J Intervent Radiol, 2005, 14: 510-515)

【Key words】 Acute cerebral ischemia; Magnetic resonance; Diffusion-weighted imaging; Perfusion-weighted imaging; Thrombolytic therapy

rt-PA 对发病 3 h 内的急性脑缺血溶栓治疗是有效的。然而,在临床工作中,只有很少数患者能在发病 3 h 内接受溶栓治疗,即使在发达国家也不超过脑缺血患者的 10%。对发病超过 3 h 的急性脑缺血溶栓治疗,虽有少数患者能够从中获益,但延长溶栓时间窗后,脑出血及再灌注损伤的风险也增加^[1-7]。

在本研究中我们对脑缺血超过 3 h 的大鼠来实验人体白蛋白、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,以使更多的脑缺血患者能从溶栓治疗中受益提供依据。

材料和方法

一、实验动物

选用健康成年 SD 大鼠(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 250 ~ 300 g,应用线栓法建立急性脑缺血模型^[8]。

二、方法

(一) 分组 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 ≥ 3 ,应用随机数据表法进行随机分组,共分为 4 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)。分别对脑缺血 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 图像上测量梗死灶的大小,采用 PWI 分别测量梗死中心和临近区域的血流动力学变化。在最后一次 MRI 检查结束后,行病理检查。

(二) 溶栓治疗及神经保护药物干预

1. 溶栓治疗:在脑缺血的 3 h 或 6 h 时把线栓拔出后,将尿激酶 2 500 u 加入 2 ml 生理盐水充分溶解后,自股静脉缓慢注入,15 min 内注射完。

2. 神经保护药物干预: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,然后在脑缺血 3 h 或 6 h 把线栓拔出后,再从股静脉注入尿激酶 2 500 u,然后再注入人体白蛋白 2 ml(加 1 ml 生理盐水稀释),15 min 内注射完。

(三) MRI 检查方案及图像的半定量分析 采用 GE Signa 1.5T 超导成像仪,3 英寸环形表面线圈置于自制的固定板上。大鼠仰卧,头置于线圈中央,自主呼吸。先行三平面定位扫描,然后分别行横断面 T1WI、T2WI、DWI、PWI。具体参数如下:T1WI:TR = 400 ms,TE = 11 ms,FOV 5 × 5。T2WI:TR = 3500 ms,TE = 108 ms,FOV 5 × 5。DWI:TR = 8000 ms,TE = 97.8 ms,FOV 5 × 5,矩阵 64 × 64,在相互垂直的 X、Y、Z 轴 3 个方向施加扩散梯度,取 $b = 0$ s/mm² 及 1000 s/mm²,斜坡采集技术(Ramp Sampling)。PWI:TR = 1000 ms,TE = 34.7 ms,FOV 5 × 5,矩阵 64 × 64,斜坡采集,每次扫描 5 层,在第 4 次扫描末,从股静脉留置针(22G)团注 Gd-DTPA(0.3 ml/100 g 体重),在 3 s 内注完,连续扫描 50 次。

MRI 检查结束后,将 PWI 的原始图像经主机的 Functool 软件,分别得到负性增强积分(negative enhancement integral,NEI)相当于血流量,即 CBV,信号强度时间曲线的最大上升斜率(max slope of increase,MSI)形态图。

在 DWI 上设定以下 3 个区域:梗死中心区(即 DWI 上的高信号中心,gs),梗死边缘(DWI 上的高信号的边缘,pnbr),皮质区(pz)。在 PWI 上述 4 个形态图上按照 DWI 的 3 个相应区域及对侧镜像区域设定 ROI(面积 1 ~ 2 mm²),分别测定 rCBV(relative negative enhancement integral,患侧与健侧相比,下同),rMSI(relative max slope of increase)。

(四) 病理检查 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。先取基底节的切层置于 3% 戊二醛固定,逐级脱水、包埋、切片,铅铀染色后透射电

镜观察。再将剩余脑组织置于 10% 甲醛固定 ,最后作免疫组化及 HE 染色。

光镜下 ,依据表 1 的标准来评价鼠脑的缺血受损程度。电镜下将神经元的损伤程度按照异染色体边集、神经元胞体皱缩、严重皱缩且伴高电子密度的神经元分为轻、中、重度 ;以出现星形胶质细胞足突空泡化为阳性 ,并按照空泡区域环绕毛细血管周径比例分为 1~4 级(0 级正常)。

(五)MMP-2 的表达 采用免疫组织化学染色方法观测 MMP-2 的表达。使用 SP 法 ,脑组织切片经 pH6.0 柠檬酸缓冲液电饭锅煮沸 10 min ,保温 10 min 进行抗原修复。所用抗体为 MMP-2(CA-4001) ,二抗为 ABC 复合物(均为福建迈新公司提供)。光镜下观察组织细胞呈棕黄色 ,即可停止反应并封片。

表 1 鼠脑的缺血受损光镜评分等级

神经元损伤类型	受累区域损伤神经元(%)		
	< 10	10~50	> 50
急性损伤	1	2	3
延迟损伤	4	5	6
坏死	7	8	9
空腔形成	10	11	12

注 :急性损伤 ,水肿伴有肿胀或皱缩的神经元 ;延迟损伤 ,神经元嗜酸性染色伴核固缩 ;坏死 ,失去 HE 染色(鬼影细胞) ;空腔形成 ,出现泡沫状巨嗜细胞 ,0 分示脑组织正常

(六)梗死区域脑微血管的开放情况和血脑屏障的变化 我们使用激光扫描共聚焦显微镜来评价梗死区域脑微血管的开放情况和血脑屏障的变化。

1. FITC-Albumin 标本的制备 :①SD 大鼠按实验分组完成相关的治疗和 MRI 检查后 ,自股静脉注入 FITC-Albumin(美国 SIGMA 公司)2.5 ml 于 10 min 注完。②SD 大鼠断头取脑 ,按照与 MRI 成像层面相一致的层面切成 3 mm 的切片 ,10% 甲醛固定 24 h。③将上述切片 0.1 mol/L PBS 漂洗。④将 PBS 漂洗后切片(基底节层面)使用冰冻切片机切成 50 μm 薄片。⑤PBS 加 50% 甘油封片。⑥指甲油固片。

②~⑥步骤在避光中操作。剩下标本作常规病理检查。

2. 激光扫描共聚焦显微镜观察(laser scanning confocal microscope , LSCM) :将冰冻切片置于 LSCM 观察(Zeiss microscope , Bio-Rad , Cambridge , MA , USA) ,激发波长 488 nm ,使用 5× 或 10× 目镜 ,扫描矩阵 1024×1024 μ 轴步进 1 μm ,分别观察梗死中心区、梗死边缘、基底节、顶叶皮质及对侧相应区域。扫描结束后进行 3D 重建。

(七)统计学分析 所有结果都采用平均数 ± 标准差表示 ,使用 SPSS 软件 ANOVA 分析方法对数据进行统计学处理 , $P < 0.05$ 为差异有显著性。

结 果

一、脑梗死后不同区域 MRI 的变化

B 组溶栓 3h 后 ,gs、pz 及 pbra 区的 rCBV 均有进一步的提高 ,以 gs 区的升高最显著 ,达对侧的 240% ,与脑缺血 3 h 溶栓治疗后相比 $P < 0.05$,pbra 区的 rMSI 轻度上升、gs、pz 的 rMSI 缓慢下降 ,与 A 组相比 ,差异无显著性($P > 0.05$)。B 组共 4 只(4/8)大鼠在溶栓治疗 12~24 h 内死亡。

C 组治疗后 3 h ,pz 的 rCBV 呈上升改变 ,gs 区和 pbra 区 rCBV 下降 ,与 A 组相比 ,差异均无显著性意义($P > 0.05$) ;各部位的 rMSI 都呈上升趋势 ,以 gs 最为明显 ,与 A 组相比 , $P > 0.05$ 。

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 , $P > 0.05$ 。在 D 组于治疗后 12 h 内死亡的 2 只大鼠 ,其 gs、pbra 区和 pz 区的 rCBV 都进一步下降至对侧的 50% 以下 , $P < 0.05$ 。D 组治疗后 3 h ,gs 和 pz 区 rMSI 缓慢上升 ,pbra 区缓慢下降 ,与 B 组相比 , $P > 0.05$ 。

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 , $P > 0.05$,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 , $P < 0.05$ 。同时梗死的体积也明显缩小 ,但 $P > 0.05$ (见表 2 图 1 2)。

表 2 大鼠脑梗死经不同方法治疗后梗死体积

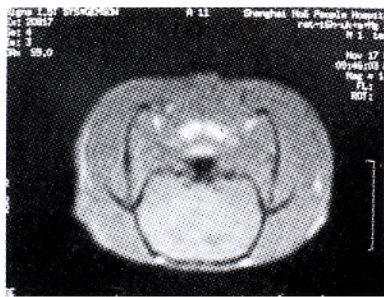
组别	梗死体积(mm³)	P 值
A	102.6±9.8	
B	125.6±7.5	<0.05(与 A 组比)
C	97.2±9.6	>0.05(与 A 组比)
D	118.4±6.4	>0.05(与 B 组比)

注 :1 表示 A 组 vs B 组 2 表示 A 组 vs C 组 3 表示 D 组 vs B 组

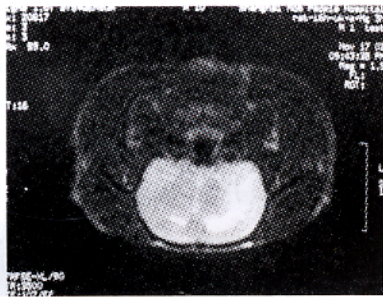
二、病理改变

A 组溶栓后 9 d ,pbra 区部分神经元核深染 ,光镜评分 4~7 级。gs 区 ,光镜评分 6~9 级左右 ,pz 区 2 级。

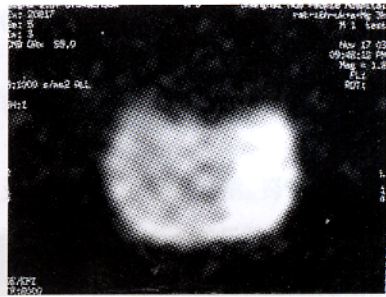
B 组溶栓 9 d ,pbra 区部分神经元核深染 ,光镜评分 6~9 级 ,电镜示细胞器肿胀明显 ,部分线粒体峭断裂。gs 区光镜评分 9~11 级 ,并见局灶性脑出血 ,电镜示神经元核碎裂、溶解、星形细胞足板空泡化(+++) ,血管腔受压变窄 ,血管腔腔内有异常物质沉积。pz 区光镜评分 7~8 级 ,电镜示神经元核碎裂、溶解、星形细胞足板空泡化(+++) ,FITC-



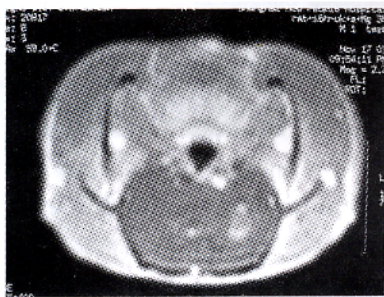
A. T1WI 示左侧基底节和左侧皮质稍低信号



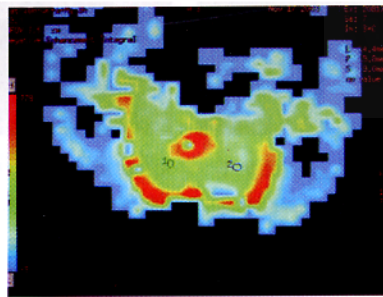
B. T2WI 示左侧基底节和左侧皮质高信号



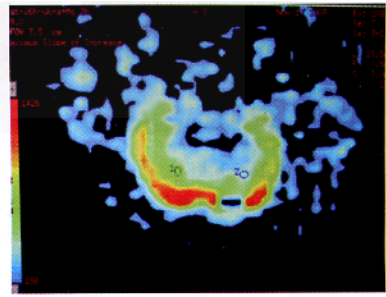
C. DWI 示左侧基底节和左侧皮质高信号, 较同一时间 T2WI 范围大



D. T1WI C+ 示左侧基底节强化

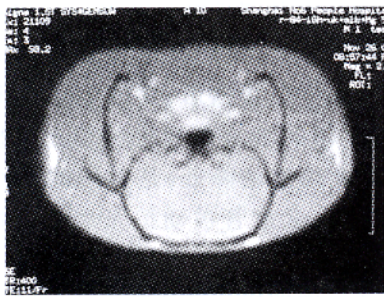


E. CBV 示左侧基底节和左侧皮质血流恢复, 与对侧无明显差异

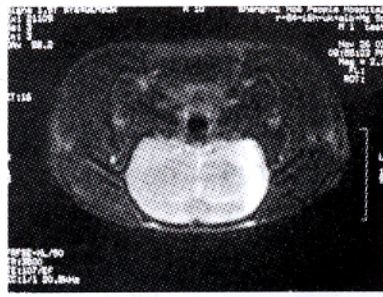


F. MSI 左侧基底节区信号强度时间曲线恢复稍低, 提示对比剂廓清稍慢

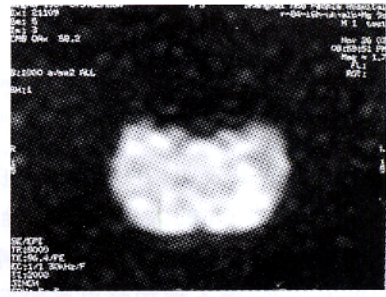
图 1 脑缺血后 6 h 溶栓加神经保护后 3 h



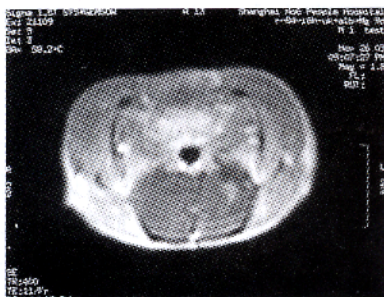
A. T1WI 示左侧皮质稍低信号



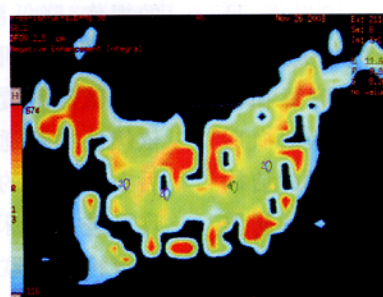
B. T2WI 示左侧基底节和左侧皮质高信号较图 1, B 缩小



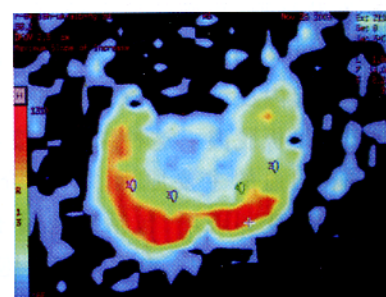
C. DWI 示左侧皮质稍低信号



D. T1WI 增强示左侧基底节强化



E. CBV 示左右侧无明显差异



F. MSI 示左侧皮质区稍低

图 2 脑缺血后 6 h 溶栓加神经保护后 9 d

albumin 结果示, 脑血管扩张, pbra 区、gs 区和 pz 区有弥漫性的荧光物质渗出, 以 gs 区最严重。B 组溶栓栓后于 12h 内死亡的 4 只可见 gs 区脑出血, 和左侧大脑半球的大面积脑水肿。

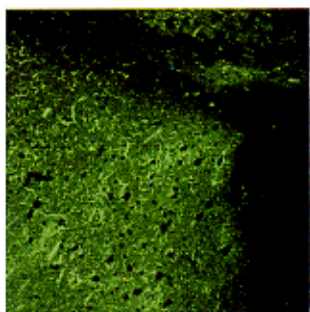
C 组治疗后 9 d, pbra 区部分神经元核深染, 光镜评分 3~5 级, pz 区 1~2 级, 较脑栓塞后 3 h 溶栓神经元损害程度减轻。

D 组 9 d, pbra 区光镜评分 4~6 级, 较 B 组神经

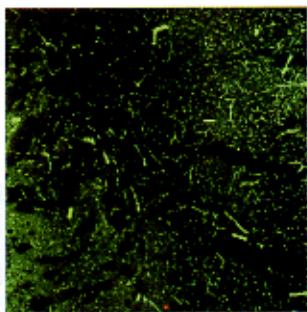
元损害程度减轻;电镜示星形细胞足板空泡化减弱($\pm \sim ++$)。gs 区光镜评分 8~10 级,未见局灶性脑出血,电镜示神经元核碎裂、溶解、星形细胞足板空泡化($++$)。pz 区光镜评分 6~7 级,电镜示神经元核碎裂、溶解、星形细胞足板空泡化($++$),并

见纤维样物质沉积。

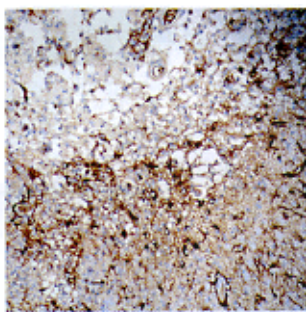
同时, FITC-albumin 结果示,少量脑血管扩张, pbra 区和 pz 区脑血管充盈充分, pbra 区荧光物质渗出程度减弱。MMP-2 表达减弱(图 3, A~D)。



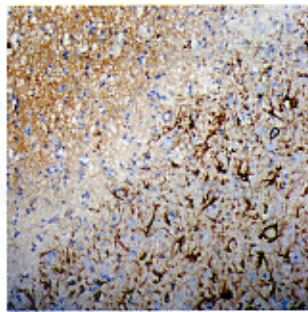
A. 脑缺血后 6 h 溶栓后 9 d, FITC-albumin 示脑血管扩张, 较多荧光物质漏出 5×



B. 脑缺血后 6 h 神经保护下溶栓后 9 d, FITC-albumin 3D 重建, 荧光物质外渗减少 5×



C. 脑缺血 6 h 溶栓后 9 d, gs 区边缘 MMP-2 表达增加 200×



D. 脑缺血后 6 h 神经保护下溶栓后 9 d, gs 区边缘 MMP-2 表达有所减弱 200×

图 3 脑缺血后溶栓加神经保护病理改变(A~D)

脑缺血后 6 h 溶栓加神经保护死亡的 2 只大鼠,左侧大脑半球弥漫性肿胀,左侧脑室受压右移。gs 区和 pz 区光镜评分 8~10 分左右。未出现脑出血。

讨 论

研究结果表明,在人体白蛋白和硫酸镁的干预下,对脑缺血 6h 的大鼠进行溶栓治疗,可以显著降低缺血的周边尤其是侧支循环丰富的区域的脑组织的损害程度,而不增加脑出血的发生率。

脑毛细血管内皮细胞、基底膜及其间质(ECM)和星形细胞足板是血-脑屏障(BBB)的重要组成部分,在脑缺血、再灌注发生后,会引起其结构损伤,且损伤程度与脑缺血时间、再灌注时间密切相关,严重者会引起内皮细胞紧密连接的开放,间质溶解和星形细胞足板脱离。这种结构的破坏是引起脑缺血后水肿和出血的主要原因。许多介质参与 BBB 结构功能的改变和破坏,包括细胞因子、黏附分子、基质金属蛋白酶(MMP)、血管内皮细胞生长因子、血小板活化因子、自由基和一氧化氮等。ECM 许多重要成分包括胶原、层连蛋白、纤连蛋白等都是 MMP 作用的底物。MMP 在脑缺血的不同时期是由内皮细胞、中性白细胞和巨噬细胞所产生。MMP 的抑制剂 BB-94 或 BB-1101 可以阻断 BBB 的开放及减轻脑水肿的发生^[9,10]。但 BB-94 或 BB-1101 是一种较广谱的 MMP 抑制剂,在急性脑梗死中高表达的仅是 MMP-2

和 MMP-9,故此我们未对 BB-94 或 BB-1101 作进一步的尝试。Belayev L 等曾在急性脑梗死的实验中使用人体白蛋白而获得显著的降低神经功能的障碍和保护了 BBB 的完整性^[5-7]。我们在溶栓治疗的同时,尝试经静脉注射人体白蛋白后,发现 pbra 区和 pz 区的血流与相同时间的脑缺血溶栓后相比无显著差异,gs 区血流有大幅度的降低,是对侧的 80%~100%,即没有出现 gs 区血管被动扩张血流大幅度增加的现象,同时 gs 区 MSI 上升至对侧的 80%~100%,对比剂的廓清速度加快。这种血流速度的增加,可能通过减少中性粒细胞和巨噬细胞的聚集,来减少 MMP-2 在局部的表达,从而减轻脑缺血后 BBB 的损伤,降低脑出血的发生率。对其确切机制有待于进一步的研究。

硫酸镁是非竞争性 NMDA 受体抑制剂或电压依赖性的钙通道阻断剂,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,现已进入临床 II 期、III 期试验^[11,12]。我们将硫酸镁与溶栓治疗联合应用,光镜和电镜结果示神经元的损伤减轻,表明硫酸镁与溶栓治疗联合应用具有明显的神经保护作用。

临床上,大脑中动脉主干闭塞属于“恶性脑梗死”的范畴。在本研究中,在 D 组共有 2 只大鼠(占 25%)于 12 h 内死亡,虽然 D 组死亡数低于 B 组,但是即使在神经药物的干预下,对脑缺血 6 h 进行溶栓时,死亡还不能避免。但 D 组于 12 h 内死亡的大

鼠其 PWI、DWI、病理有一些特点,即:①其 gs 、 $pbra$ 区和 pz 区的 $rCBV$ 都进一步下降至对侧的 50% 以下;②大体标本示左侧大脑半球弥漫性肿胀,左侧脑室受压右移;③ gs 区和 pz 区光镜评分 8~10 级,没有出现脑出血。这些特点一方面说明脑缺血 6 h 产生大片的脑梗死,在神经药物的干预下溶栓治疗,可以阻止脑出血的发生,但对进一步降低 BBB 的通透性,阻止脑水肿的发展,没有引起质的变化,还需要进行不断的深入的研究,寻求更有效的途径和方法;另一方面也说明脑缺血 6 h,个体间存在差异(可能是侧支循环的差异,对于我们的实验来说,不能完全排除大脑中动脉堵塞程度的差异),溶栓治疗会带来不同的结局。国外的学者也对发病超过 3 h 的患者积极地进行溶栓治疗的尝试^[13-15],取得较好的疗效。因此,采取 DWI、PWI 遴选合适的病例进行溶栓治疗,排除高危病例,是降低溶栓治疗并发症发生的另一途径。

[参 考 文 献]

- [1] Romanic AM, White RF, Aelet AJ, et al. Matrix metalloproteinase expression increase after cerebral focal ischemia in rats: inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size. *Stroke*, 1998, 29: 1020-1030.
- [2] Sumii T, Lo EH. Involvement of matrix metalloproteinase in thrombolysis-associated hemorrhagic transformation after embolic focal ischemia in rats. *Stroke*, 2002, 33: 831-836.
- [3] Zhang L, Zhang GZ, Zhang G, et al. Intravenous administration of a GP II b/III a receptor antagonist extends the therapeutic window of intra-arterial tenecteplase-tissue plasminogen activator in a rat stroke model. *Stroke*, 2004, 35: 2890-2895.
- [4] Aoki T, Summi T, Mori T, et al. Blood brain barrier disruption and matrix metalloproteinase-9 expression during reperfusion injury: mechanical verse embolic focal ischemia in spontaneously hypertension rats. *Stroke*, 2002, 33: 2711-2717.
- [5] Belayev L, Zhao W, Pattany PM, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging confirms marked neuroprotective efficacy of albumin therapy in focal cerebral ischemia. *Stroke*, 1998, 29: 2587-2599.
- [6] Belayev L, Liu Y, Zhao W, et al. Albumin therapy of acute ischemic stroke marked neuroprotective efficacy at moderate dose and with a broad therapeutic window. *Stroke*, 2001, 32: 553-560.
- [7] Belayev L, Pinard E, Nallet H, et al. Albumin therapy of transient focal ischemia: in vivo analysis of dynamic microvascular responses. *Stroke*, 2002, 33: 1077-1084.
- [8] 梁晨阳, 高培毅, 袁芳, 等. 可控制性大鼠脑局部缺血模型的建立及 CT 灌注成像与病理评价. *中华放射学杂志*, 2003, 37: 210-215.
- [9] Rosenberg GA, Estrada BS, Dencoff JE. Matrix metalloproteinase and TIMPs are associated with Blood brain barrier opening after reperfusion in rat brain. *Stroke*, 1998, 29: 2189-2195.
- [10] Horstmann S, Kaib P, Koziol J, et al. Profiles of matrix metalloproteinase, their inhibitors, and laminin in stroke patients influence of different therapies. *Stroke*, 2003, 34: 2165-2172.
- [11] Miles AN, Majda BT, Meloni BP, et al. postischemic intravenous administration of magnesium sulfate inhibits hippocampal CA1 neuronal death after transient global ischemic in rats. *Neurosurgery*, 2001, 49: 1443-1451.
- [12] Muir KW, Lees KR. Dose optimization of intravenous magnesium sulfate after acute stroke. *Stroke*, 1998, 29: 918-923.
- [13] Kent DM, Ruthazer R, Selker HP. Are some patients likely to benefit from recombinant tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke even beyond 3 hours from symptom onset? *Stroke*, 2003, 34: 464-467.
- [14] Ringelb PA, Schellinger PD, Schranz C, et al. Thrombolytic therapy within 3 to 6 hours after onset of ischemic stroke useful or harmful? *Stroke*, 2002, 33: 1437-1441.
- [15] Rother J, Schellinger PD, Gass A, et al. Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke < 6 hours. *Stroke*, 2002, 33: 2438-2445.

(收稿日期 2005-07-26)

延长急性脑缺血溶栓时间窗的实验研究

作者：[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](#)

作者单位：[200233, 上海交通大学附属第六人民医院介入影像科](#)

刊名：[介入放射学杂志](#) [ISTIC](#) [PKU](#)

英文刊名：[JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)

年，卷(期)：[2005](#)，[14](#)([5](#))

被引用次数：[4次](#)

参考文献(15条)

1.[Romanic AM](#).[White RF](#).[Aelesh AJ](#) [Matrix metalloproteinase expression increase after cerebral focal ischemia in rats:inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infact size](#) 1998

2.[Sumii T](#).[Lo EH](#) [Involvement of matrix metalloproteinase in thrombolysis-associated hemorrhagic transformation after embolic focal ischemia in rats](#) 2002

3.[Zhang L](#).[Zhang GZ](#).[Zhang G](#) [Intravenous administration of a GP IIb/IIIa receptor antagonist extends the therapeutic window of intra-arterial tenecteplase-tissue plasminagen activator in a rat stroke model](#) 2004

4.[Aoki T](#).[Summi T](#).[Mori T](#) [Blood brain barrier disruption and matrix metalloproteinase-9 expression during reperfusion injury :mechanical verse embolic focal ischemia in spontaneously hypertension rats](#) 2002

5.[Belayev L](#).[Zhao W](#).[Pattany PM](#) [Diffusion-weighted magnetic resonance imaging confirms marked neuroprotective efficacy of albumin therapy in focal cerebral ischemia](#) 1998

6.[Belayev L](#).[Liu Y](#).[Zhao W](#) [Albumin therapy of acute ischemic stroke marked neuroprotective efficacy at moderate dose and with a broad therapeutic window](#) 2001

7.[Belayev L](#).[Pinard E](#).[Nallet H](#) [Albumin therapy of transient focal ischemia:in vivo analysis of dynamic microvascular responses](#) 2002

8.[梁晨阳](#).[高培毅](#).[袁芳](#) [可控制性大鼠脑局部缺血模型的建立及CT灌注成像与病理评价\[期刊论文\]-中华放射学杂志](#) 2003

9.[Rosenberg GA](#).[Estrada BS](#).[Dencoff JE](#) [Matrix metalloproteinase and TIMPs are associated with Blood brain barrier opening after reperfusion in rat brain](#) 1998

10.[Horstmann S](#).[Kaib P](#).[Koziol J](#) [Profiles of matrix metalloproteinase,their inhibitors,and laminin in stroke patients influence of different therapies](#) 2003

11.[Miles AN](#).[Majda BT](#).[Meloni BP](#) [postischemic intravenouse administration of magnesium sulfate inhibits hippocampal CA1 neuronal death after transient global ischemic in rats](#) 2001

12.[Muir KW](#).[Lees KR](#) [Dose optimization of intravenous magnesium sulfate after acute stroke](#) 1998

13.[Kent DM](#).[Ruthazer R](#).[Selker HP](#) [Are some patients likely to benefit from recombinant tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke even beyond 3 hours from symtom onset](#) 2003

14.[Ringleb PA](#).[Schellinger PD](#).[Schrantz C](#) [Thrombolytic therapy within 3 to 6 hours after onset of ischemic stroke useful or harmful](#) 2002

15.[Rother J](#).[Schellinger PD](#).[Gass A](#) [Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke 6 hours](#) 2002

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 γ -氨基丁酸(γ -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,半定量分析感兴趣区(regions of interest, 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在感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序列诊断超急性脑梗死的实验研究](#) -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梗死诊断中的敏感性。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梗死。磁共振成像FLAIR序列进行扫描,进行影像学和解剖学对照观察。③结果FLAIR序列在超急性脑梗死后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序列对超急性脑梗死的信号演变过程有高度敏感性。

3. 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剂量的、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适于入脑扩散成像的研究,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T₂、T₂WI及FLAIR的比较。目的:与T₂、T₂WI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T₂、T₂WI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T₂、T₂WI信号强度变化相结合,可从影像学角度大致对梗塞分期。

4. 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, 其本格, 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\(DWI\)在急性脑梗死中的诊断价值](#) -内蒙古民族大学学报(自然科学版)

2006, 21(5)

目的:探讨磁共振扩散加权成像(DWI)在急性脑梗死中的诊断价值。方法:对50例急性脑梗死患者的常规的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以内的超急性脑梗死患者中,常规MR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以内的急性脑梗死患者中,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对诊断急性脑梗死十分敏感,能对急性脑梗死做出明确诊断。

5. 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)在急性脑梗死中的诊断价值。方法27例(23例急性脑梗死,4例TIA)发病24 h以内急性脑梗死患者行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(rCBV)、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低信号。ADC值患侧(4.07 ± 0.98) $\times 10^{-4}$ mm²/s,健侧(9.16 ± 2.14) $\times 10^{-4}$ mm²/s,患侧低于健侧($t=2.16, P<0.05$),ADCR(-52.8 \pm 16.9)%。27例急性脑梗死,rCBV患侧101.8 \pm 23.7,健侧204.5 \pm 42.0,缺血区血流灌注少于健侧($t=2.13, P<0.05$),rCBV(-46.5 \pm 33.6)%;MTT患侧(237.7 \pm 91.8) s,健侧(188.6 \pm 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 \pm 23.3)%。结论DWI和PWI联合运用,对急性脑梗死的早期诊断、血流灌注评价更全面、更正确,对临床制定治疗方案具有重要价值。

6. 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,TT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。

7. 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,有利于定量分析。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,确立评估急性缺血半影区的MRI特征指标及标准;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。

8. 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:讨论磁共振扩散加权成像(DWI)对急性缺血性脑血管病的诊断价值。方法:30例缺血性脑血管病患者行MR DWI检查及常规序列检查,其中急性非缺血性脑卒中各15例,计算两组缺血病灶的ADC值,并进行组间比较。结果:急性缺血性脑卒中的ADC值平均为 0.47×10^{-3} mm²/s,ADC图可见异常拟低信号病灶;非急性性脑卒中的ADC值为 1.38×10^{-3} mm²/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缺血性脑卒中能较早和较为敏感做出诊断,其ADC值能做出定量分析。

9. 期刊论文 [孔令琦, 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 \pm 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.

10. 会议论文 [赵明增](#). [刘连峰](#). [张华文](#) [低场强磁共振弥散成像对早期脑缺血诊断价值的研究](#) 2005

目的:探讨低场强磁共振弥散成像对早期脑缺血的诊断价值. 方法:对48例不同时间段的脑缺血患者磁共振弥散加权成像(DWI)图像与平扫T1WI、T2WI和FIR信号图像进行对比分析. 结果:48例患者中, 3例一过性脑缺血患者DWI无高信号出现;发病3h内DWI出现稍高信号占33% 其他序列均无信号异常;3~6hFIR和T2WI20% 见高信号, DWI60% 见稍高信号;7~12hT1WI22% 见稍低信号, T2WI和FIR见高信号占89%, DWI见高信号占94%;13~24hT1WI见低信号占71%, T2WI、FIR和DWI均见高信号占100%. 结论:低场强磁共振弥散成像对早期脑缺血病变比平扫具有发现早、诊断可靠的特点, 对临床治疗具有指导作用.

引证文献(4条)

1. [李永东](#). [赵俊功](#). [李明华](#). [尤小芳](#). [程英升](#) [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](#) [期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2008 (8)
2. [尤小芳](#). [赵俊功](#). [李明华](#). [李永东](#). [程英升](#) [急性血栓法大鼠脑缺血模型不同区域DWI和PWI的演变规律](#) [期刊论文]-[中国医学影像技术](#) 2008 (6)
3. [李永东](#). [赵俊功](#). [李明华](#). [尤小芳](#). [程英升](#) [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 (2)
4. [李慎茂](#). [张晓龙](#) [缺血性脑血管病介入治疗的思考](#) [期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2007 (5)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200505017.aspx
授权使用: qkxb11 (qkxb11), 授权号: 8bb1d4e8-0d46-4d3a-8f9a-9e2f01594e8f

下载时间: 2010年11月15日