

MR 三维动脉自旋标记、双指数模型弥散加权成像评估急性前循环大血管闭塞患者再通后再灌注损伤风险

陈 峰, 王 洁, 甘解华, 王高燕, 卢苗青, 赵嘉林, 陈 勇

【摘要】 目的 探讨 MR 三维动脉自旋标记(3D-ASL)、双指数模型弥散加权成像(DWI)对急性前循环大血管闭塞脑梗死患者血管再通治疗后再灌注损伤风险的评估作用。**方法** 回顾性分析 2018 年 6 月至 2020 年 6 月在宁波市医疗中心李惠利医院接受取栓治疗的 36 例脑梗死患者。根据术后临床和功能 MRI 表现,将患者分为高灌注组和无高灌注组。比较不同灌注患者临床特征、脑血流量(CBF)、表观弥散系数(ADC)等参数差异。**结果** 36 例患者中无高灌注组 22 例(61.1%),高灌注组 14 例(38.9%)。单因素分析显示,无高灌注组患者年龄、术前美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,术后绝对 CBF、相对 CBF(rCBF)、 ADC_{fast} 、 ADC_{slow} 均低于高灌注组($P<0.05$)。Spearman 相关性分析显示,CBF 与 ADC_{fast} 呈显著正相关($r=0.697, P<0.01$)。二元 logistic 回归分析显示 ADC_{fast} 是预测患者术后高灌注的独立危险因素($P<0.05$),受试者工作特征曲线(ROC)分析显示最佳阈值为 $51.2\times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$ 。**结论** MR 3D-ASL、双指数 DWI 技术可较好地评估急性脑梗死患者血管再通后再灌注损伤风险。

【关键词】 三维动脉自旋标记;脑血流量;双指数模型弥散加权成像;动脉取栓术;再灌注损伤
中图分类号:R743 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2021)-12-1210-05

Application of MR 3D-ASL and bi-exponential model DWI in evaluating the risk of reperfusion injury in patients with acute anterior circulation large vessel occlusion after vascular recanalization CHEN Feng, WANG Jie, GAN Jiehua, WANG Gaoyan, LU Miaoqing, ZHAO Jialing, CHEN Yong. Department of Neurology, Ningbo Medical Center LI Huili Hospital, Ningbo, Zhejiang Province 315040, China

Corresponding author: CHEN Feng, E-mail: cf_peak@126.com

【Abstract】 Objective To discuss the application of MR 3-dimensional arterial spin labeling(3D-ASL) and bi-exponential model diffusion-weighted imaging(DWI) in evaluating the risk of reperfusion injury in patients with acute anterior circulation large vessel occlusion after vascular recanalization. **Methods** The clinical data of 36 patients with cerebral infarction, who received vascular recanalization at the Ningbo Medical Center LI Huili Hospital of China between June 2018 and June 2020, were retrospectively analyzed. Based on the postoperative clinical manifestations and functional MRI findings, the patients were divided into high-perfusion group and non-high-perfusion group. The clinical features, cerebral blood flow (CBF), and apparent diffusion coefficient(ADC) were compared between the two groups. **Results** Of the 36 patients, non-high-perfusion group had 22(61.1%) and high-perfusion group had 14(38.9%). Univariate analysis showed that the age, preoperative NIHSS score, postoperative absolute CBF, postoperative relative CBF(rCBF), ADC_{fast} and ADC_{slow} in the non-high-perfusion group were obviously lower than those in the high-perfusion group($P<0.05$). Spearman correlation analysis indicated that CBF had a significant parallel relationship with ADC_{fast} ($r=0.697, P<0.01$). Binary logistic regression analysis revealed that ADC_{fast} was an independent risk factor for predicting postoperative

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2021.12.003

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2018KY706)

作者单位:315040 浙江 宁波市医疗中心李惠利医院神经内科(陈 峰、甘解华、卢苗青、赵嘉林、陈 勇)、影像科(王 洁、王高燕)

通信作者:陈 峰 E-mail: cf_peak@126.com

hyperperfusion ($P < 0.05$). Analysis of receiver operating characteristic curve (ROC) demonstrated that the optimal threshold was $51.2 \times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$. **Conclusion** MR 3D-ASL and bi-exponential model DWI can effectively evaluate the risk of reperfusion injury in patients with acute cerebral infarction after vascular recanalization (J Intervent Radiol, 2021, 30: 1210-1214)

【Key words】 3-dimensional arterial spin labeling; cerebral blood flow; bi-exponential model diffusion-weighted imaging; arterial thrombectomy; reperfusion injury

大血管闭塞性脑梗死往往预后不良,目前相关指南推荐早期行静脉溶栓和动脉取栓治疗,但部分患者血管再通后出现高灌注和出血转化,导致病情变化^[1]。目前再灌注损伤评估方法较缺乏,常用的有临床症状,头颅 CT、MR 灌注成像等,但临床症状多无特征性,头颅 CT 不够敏感,MR 灌注成像需要使用对比剂且检查时间长。为此,本中心尝试寻找一种简单快速地评估患者术后早期再灌注损伤风险的功能 MRI 检查方法,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2018 年 6 月至 2020 年 6 月在宁波市医疗中心李惠利医院接受取栓治疗的 36 例脑梗死患者。其中男 21 例,女 15 例;年龄 35~78 岁,平均 (65.3 ± 8.2) 岁;有高血压病史 24 例,糖尿病史 11 例,心房颤动史 15 例,吸烟史 15 例;接受动脉取栓治疗 26 例,动静脉桥接治疗 10 例。入组标准:①发病年龄 18~80 岁,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 < 20 分;②接受脑血管造影及动脉取栓/动静脉桥接治疗,时间窗为静脉溶栓 4.5 h,动脉取栓 6 h;③术中脑血管造影证实为前循环大血管闭塞,取栓后责任血管再通,达溶栓治疗脑梗死(TICI)血流分级 2b 或 3 级。排除标准:①发病前改良 Rankin 量表(mRS)评分 > 3 分;②取栓术后生命体征不稳定,无法行 MRI 检查;③因躁动等原因无法分析影像资料;④伴有心、肝、肾功能不全。所有入组患者取栓术后 24 h 接受头颅 CT 和 MRI 检查。根据术后临床和功能 MRI 表现,将患者分为高灌注组和无高灌注组。高灌注临床表现包括头痛、血压增高、癫痫发作、意识障碍进展,或头颅 CT、MRI 检查发现术侧脑水肿、脑出血、蛛网膜下腔出血等,并排除手术过程引起的出血。

1.2 药物、取栓装置及设备

溶栓药物重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA,规格为 50 mg 或 20 mg 粉剂,上海勃林格殷格翰药业公司),Solitaire FR 取栓支架(美国 Medtronic 公司),

DSA 成像系统(荷兰 Philips 公司),Discovery MR 750 3.0T 磁共振扫描仪(美国 GE 公司)。

1.3 影像学检查及参数

头颅 MRI 检查包括 T1 加权成像(WI)、T2WI、液体衰减反转回复(FLAIR)、双指数弥散加权成像(DWI)、三维动脉自旋标记(3D-ASL)等序列,其中 3D-ASL 基于快速自旋回波(FSE)三维 Spiral 采集,脉冲式和连续式有机结合标,TR 4 632.0 ms,TE 10.5 ms,分辨率 $512(\text{points}) \times 8(\text{arms})$,标记后延迟 1 525 ms,视野 $24 \text{ cm} \times 24 \text{ cm}$,层厚 4.0 mm,无间歇,扫描层数 24 层。采用 ADW4.5 工作站,经 Functool 软件后处理得到脑血流量(cerebral blood flow, CBF)功能图,将轴位 T2 或增强图与功能图融合,在梗死区域周围及镜像对称位置分别取 5 处感兴趣区(ROI),得到绝对 CBF 值并计算相对 CBF(rCBF)值, $r = \text{梗死区}/\text{镜像区}$ 。常规 DWI 扫描参数:TR 5 600 ms,TE 75.8 ms,视野 $24 \text{ cm} \times 24 \text{ cm}$,矩阵 160×160 ,激励次数 1,层厚 5.0 mm,层间距 1.5 mm, $b = 1\,000 \text{ s/mm}^2$,扫描时间约 40 s。多 b 值 DWI 扫描参数:TR 5 000 ms,TE 121.4 ms,视野 $24 \text{ cm} \times 24 \text{ cm}$,矩阵 128×128 ,激励次数 2,层厚 5.0 mm,层间距 1.5 mm, b 值选择 0、20、50、100、200、400、800、1 200、1 800、2 500、3 200 s/mm^2 ,扫描范围与单 b 值 DWI 一致,扫描时间 6.15 min。原始图像传至 GE Advantage Workstation 4.5 工作站进行后处理。双指数模型计算公式: $S(b)/S(0) = V_{\text{fast}} \times \exp(-b \times \text{ADC}_{\text{fast}}) + V_{\text{slow}} \times \exp(-b \times \text{ADC}_{\text{slow}})$,其中 V_{fast} 和 V_{slow} 分别代表快速和慢速弥散池体积分数($V_{\text{fast}} + V_{\text{slow}} = 1$), ADC_{fast} 和 ADC_{slow} 分别代表快速池和慢速池表观弥散系数(ADC)值。工作站 Functool 软件可自动完成上述计算过程,从而得到双指数模型 ADC_{fast} 图和 ADC_{slow} 图。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数和 4 分位数区间表示,两组间比较用独立样本 Mann-Whitney U 非参数检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,用

Fisher 精确检验, 两组数据相关性检验用 Spearman 检验。采用二元 logistic 回归法分析再灌注损伤危险因素, 受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC) 确定预测高灌注的 ADC_{fast} 阈值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

36 例患者中, 无高灌注组 22 例(61.1%), 高灌注组 14 例(38.9%)。再灌注损伤单因素分析显示, 无高灌注组患者年龄、术前 NIHSS 评分、绝对 CBF、rCBF、 ADC_{fast} 、 ADC_{slow} 均低于高灌注组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。Spearman 相关性分析显示, 患者年龄与绝对 CBF、rCBF、 ADC_{fast} 、 ADC_{slow} 呈正相关($P < 0.05$), 术前 NIHSS 评分与绝对 CBF、rCBF、 ADC_{fast} 呈正相关($P < 0.05$), 但与 ADC_{slow} 无相关性, CBF 与 ADC_{fast} 呈显著正相关($r = 0.697, P < 0.01$)。

表 1 两组患者再灌注损伤单因素分析结果

参数	无高灌注组 (n=22)	高灌注组 (n=14)	检验值	P 值
年龄/岁	62.59±8.48	69.57±5.80	-2.698	0.011
男性/n(%)	14(63.64)	7(50.00)	-	0.499
高血压病史/n(%)	14(63.64)	10(71.43)	-	0.727
糖尿病史/n(%)	5(22.73)	6(42.86)	-	0.273
吸烟史/n(%)	10(45.45)	5(35.71)	-	0.732
心房颤动史/n(%)	8(36.36)	7(50.00)	-	0.499
术前 NIHSS 评分	14.5 (13.0~15.3)	16.0 (14.0~17.3)	-2.273	0.023
取栓 ≥ 4 次/n(%)	6(27.27)	6(42.86)	-	0.471
绝对 CBF/mL·100 g ⁻¹ ·min ⁻¹	65.78±19.71	86.81±14.18	-3.455	0.001
rCBF	1.63±0.39	2.04±0.50	-2.772	0.009
$ADC_{fast}/(10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s})$	42.89±7.96	68.21±15.60	-6.441	<0.001
$ADC_{slow}/(10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s})$	5.14±0.92	6.85±1.30	-4.620	<0.001

对患者年龄、术前 NIHSS 评分、绝对 CBF、rCBF、 ADC_{fast} 、 ADC_{slow} 变量参数进行二元 logistic 回归分析, 结果显示 ADC_{fast} 是预测患者术后高灌注的独立危险因素($P < 0.05$), 见表 2。ROC 曲线分析显示 ADC_{fast} 是预测患者再灌注损伤的敏感指标, $51.2 \times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$ 是提示患者再灌注损伤的阈值, 其曲线下面积为 0.906, 灵敏度为 0.857, 特异度为 0.909, 见图 1。典型病例取栓治疗后影像所示见图 2。

3 讨论

再灌注指脑血管闭塞后再通血流再灌注至缺血脑组织, 但因活性氧生成增多、钙超载、中性粒细胞激活、毛细血管周细胞作用等病理生理机制形成“瀑布效应”^[1], 进而导致局部脑水肿甚至脑出血, 即出现再灌注损伤。再灌注损伤是静脉溶栓及动脉取

表 2 患者再灌注损伤二元 logistic 回归分析结果

变量参数	OR 值	95%CI	P 值
年龄	1.041	0.753~1.438	0.809
术前 NIHSS 评分	1.495	0.385~5.812	0.561
绝对 CBF	0.908	0.753~1.093	0.307
rCBF	1.180	0.004~352.657	0.955
ADC_{fast}	1.222	1.005~1.486	0.044
ADC_{slow}	7.447	0.551~100.665	0.131

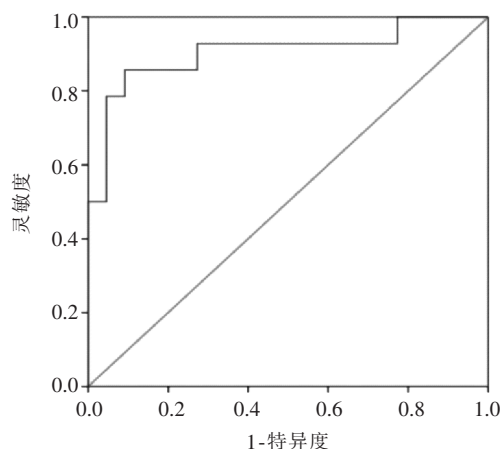
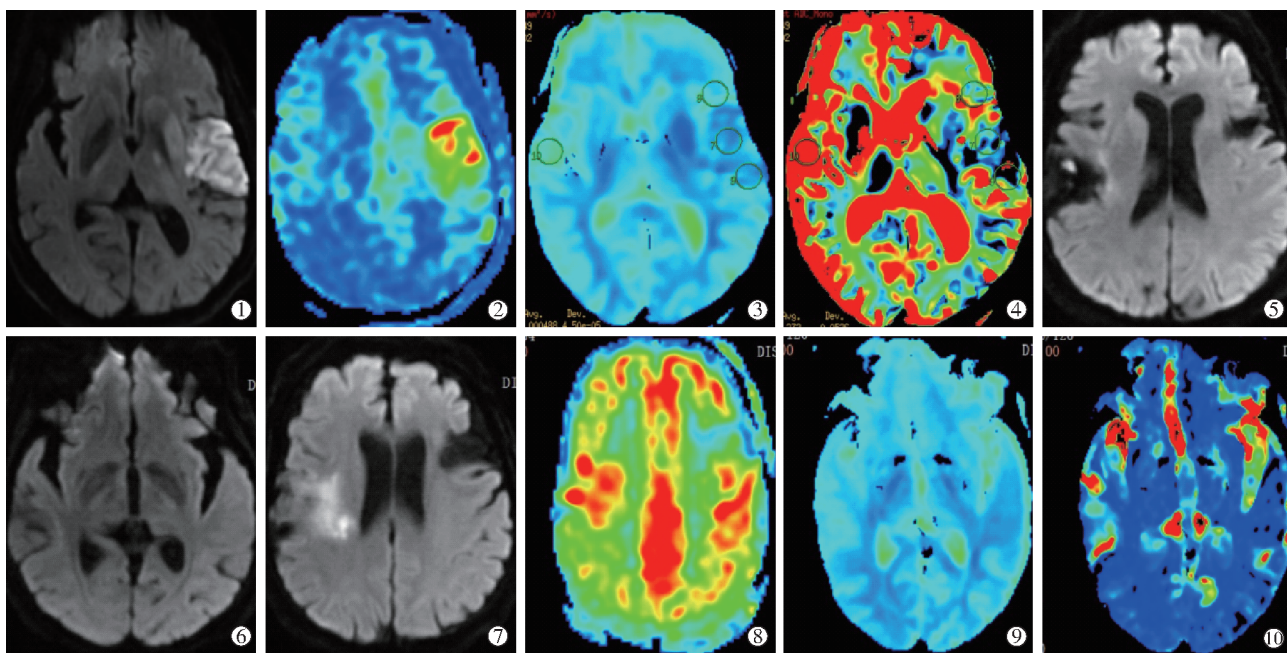


图 1 ADC_{fast} 预测患者再灌注损伤 ROC 曲线

栓术后潜在并发症^[2-3], 可能与脑血流自动调节能力受损^[4]、内膜损伤、血脑屏障破坏^[5]、侧支循环不良^[6]等因素有关。临床上多采用头颅 CT 和 MRI 判断再灌注损伤, MRI 与头颅 CT 相比对微量出血和脑水肿更敏感, 而采用功能 MRI 检查, 通过 CBF、 ADC 值变化动态监测脑组织血流灌注, 是更加敏感的方法并可量化分析。

3D-ASL 是一种基于新射频脉冲平台的连续标记成像的 3D 体积灌注成像, 相对于 2D-ASL, 其全脑覆盖面积更大, 对脑组织中异常血流灌注区灌注对比更加均匀, 且信噪比更高^[7]。研究证明 3D-ASL 获得的 CBF 值, 与正电子发射断层成像(PET)脑灌注成像和动态磁性对比成像呈一致性^[8]。CBF 值在脑梗死早期即可发生改变, 反映脑组织血流动力学改变和脑灌注改变^[9]。Yu 等^[2]研究显示 ASL 上高灌注可作为出血转化影像学标志。周建国等^[10]研究显示 CBF 伪彩图中核心梗死区斑点状或团片状高灌注信号, 提示发生脑实质水肿。然而 Okazaki 等^[11]研究发现 rCBF > 1.5 与出血转化相关。本研究中取栓术后患者梗死区域周围可出现条状、块状高灌注信号, 提示血管再通、血流恢复, 而发生再灌注损伤患者 CBF 值明显高于无高灌注患者, 表明适当高灌注有利于改善缺血区血供, 促进神经功能恢复, 但过高灌注导致出血转化, 值得引起临床重视。



▲患者男, 69岁: ①左大脑中动脉闭塞取栓治疗后血管再通, 术后头颅MRI示左额顶叶局部梗死灶; ②3D-ASL示CBF局部点状增高; ③④ADC_{slow}和ADC_{fast}均示低灌注和无灌注区, 未出现再灌注损伤 ▲患者女, 75岁: ⑤⑥⑦取栓治疗后出现右额顶叶梗死伴出血和周边水肿; ⑧3D-ASL示CBF团块状增高; ⑨⑩ADC_{slow}和ADC_{fast}均较上例患者增高

图2 典型病例取栓治疗后影像

DWI是目前诊断急性脑梗死最常用的技术, b 值是DWI的重要参数, 其值越大, 扩散权重越大, 单指数应用时一般取 b 值为 $1\,000\text{ s/mm}^2$ 。常规DWI测得的ADC是多种成分混合的结果, 但在常规 b 值条件下, 灌注信号基本完全衰减, 而当 b 值 $<200\text{ s/mm}^2$ 时, 灌注成分占了不可忽视的部分。体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)-MRI是基于自旋回波信号对分子运动敏感性原理发展的DWI成像新技术, 其应用多个 b 值进行扫描, 双指数模型分析数据, 通过相关参数分别定量组织中水分子扩散运动和血流灌注成分, 所得参数ADC_{fast}和ADC_{slow}分别代表微循环灌注和水分子扩散状态, 对揭示病灶内部微循环变化有很大帮助^[12]。有研究发现, ADC_{slow}在脑梗死超急性期、ADC_{fast}在脑梗死急性期均显著降低, 而在亚急性期, ADC_{slow}和ADC_{fast}均降低^[13]。Hu等^[14]报道对15例急性脑梗死患者行IVIM-MRI检查, 发现病侧ADC_{fast}和CBF均下降而ADC_{slow}无变化, 认为ADC_{fast}与CBF有明显相关性, ADC_{fast}可反映组织灌注情况。本研究中高灌注组患者ADC_{fast}和ADC_{slow}均较无高灌注组增高, 二元logistic回归分析显示ADC_{fast}是预测患者术后灌注情况的独立因素, $51.2 \times 10^{-4}\text{ mm}^2/\text{s}$ 是预测患者术后再灌注损伤的最佳阈值。临床上若能联合应用以上指标, 可及时发现术后早期CBF、ADC_{fast}、ADC_{slow}增高,

尤其是ADC_{fast}高于阈值患者可能存在的再灌注损伤, 并予以积极治疗。

有研究显示, 高龄和高NIHSS评分是取栓术后患者预后不良的危险因素^[15]。本研究也显示该类患者更容易出现再灌注损伤, 且与其血管迂曲、血管硬化、侧支循环不良有关。心房颤动是导致大血管闭塞的常见病因。本研究结果未显示心房颤动是术后高灌注的危险因素。瞿小锋等^[16]对比分析心源性与非心源性脑梗死患者取栓术后达到良好血管再通比例、术后90d预后良好率、90d内病死率, 结果显示差异均无统计学意义。邓小文等^[17]研究认为, 心源性与非心源性基底动脉闭塞患者取栓后血管再通率、90d预后良好率差异均无统计学意义, 可能与该类患者送医时间短、血管路径相对较好、手术时间短有关。既往研究发现, 取栓次数是术后发生再灌注损伤的危险因素之一, 多次取栓可能引起血管内皮细胞破坏, 血管通透性增加, 进而导致脑出血并影响预后^[18]。何泓等^[19]研究显示, 3次以上取栓患者7d、90d病死率均显著高于对照组, 且随着取栓次数增加, 脑出血发生率有所增高。单婉莹等^[20]研究报道3次以上取栓患者术后症状性出血率较对照组显著增高, 取栓次数与患者90d病死率呈中度正相关, 与良好预后率无明显相关性。本研究未显示取栓次数与再灌注损伤有相关性, 可能与样本

量较少有关。

本研究局限性在于研究样本量较小,后期可通过扩大样本量及多中心合作等方式继续进行研究;IVIM-MRI 应用于脑血管领域的研究较少。本研究与既往部分研究结果不同^[21],考虑与以下因素有关:①本研究入组急性脑梗死动脉取栓后患者,病例选择不同导致结果不同;②ROI 和 b 值选取目前无统一标准,选取方法取决于各中心经验;③患者体位和头位摆放、呼吸运动、MRI 机参数设置等,均可能对研究产生影响。

综上,MR 3D-ASL、双指数 DWI 技术可较好地评估急性脑梗死患者血管再通术后再灌注损伤风险,若联合应用可及时发现可能出现的再灌注损伤,较好地指导临床治疗。

[参考文献]

- [1] 庄伟,陈金波.脑缺血再灌注损伤[J]. 国际脑血管病杂志, 2019, 27:948-952.
- [2] Yu S, Liebeskind DS, Dua S, et al. Postischemic hyperperfusion on arterial spin labeled perfusion MRI is linked to hemorrhagic transformation in stroke[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2015, 35: 630-637.
- [3] Zhang Y, Kumar A, Tezel JB, et al. Imaging evidence for cerebral hyperperfusion syndrome after intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. Case Rep Neurol Med, 2016, 2016: 8725494.
- [4] Rippy EE, Wolfe JH. Cerebral hyperperfusion syndrome: a case report and literature review[J]. Vasc Endovascular Surg, 2002, 36: 291-295.
- [5] Sakaki T, Tsujimoto S, Nishitani M, et al. Perfusion pressure breakthrough threshold of cerebral autoregulation in the chronically ischemic brain: an experimental study in cats[J]. J Neurosurg, 1992, 76: 478-485.
- [6] Hao Y, Yang D, Wang H, et al. Predictors for symptomatic intracranial hemorrhage after endovascular treatment of acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2017, 48: 1203-1209.
- [7] Vidorreta M, Wang Z, Rodriguez I, et al. Comparison of 2D and 3D single-shot ASL perfusion fMRI sequences[J]. Neuroimage, 2012, 66C: 662-671.
- [8] Hartkamp NS, Petersen ET, De Vis JB, et al. Mapping of cerebral perfusion territories using territorial arterial spin labeling: techniques and clinical application[J]. NMR Biomed, 2013, 26: 901-912.
- [9] Niibo T, Ohta H, Yonenaga K, et al. Arterial spin-labeled perfusion imaging to predict mismatch in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2013, 44: 2601-2603.
- [10] 周建国,李士坤,符大勇,等. ASL 在急性大面积缺血性脑卒中出血转化评估中的应用价值[J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34:349-351.
- [11] Okazaki S, Yamagami H, Yoshimoto T, et al. Cerebral hyperperfusion on arterial spin labeling MRI after reperfusion therapy is related to hemorrhagic transformation[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37: 3087-3090.
- [12] Federau C, O'Brien K, Meuli R, et al. Measuring brain perfusion with intravoxel incoherent motion (IVIM): initial clinical experience[J]. J Magn Reson Imaging, 2014, 39: 624-632.
- [13] 覃媛媛,张顺,张妍,等. 缺血性脑梗死双指数表观扩散系数的参数化研究[J]. 放射学实践, 2013, 28:264-267.
- [14] Hu LB, Hong N, Zhu WZ. Quantitative measurement of cerebral perfusion with intravoxel incoherent motion in acute ischemia stroke: initial clinical experience[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128: 2565-2569.
- [15] 孟飞龙,徐浩文,权涛,等. 急性颅内大血管闭塞机械再通患者预后影响因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29:1177-1181.
- [16] 瞿小锋,李沛城,范伟健,等. 机械取栓治疗心源性和非心源性急性脑卒中有效性和安全性对比分析[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28:721-725.
- [17] 邓小文,李斌,韩婷,等. 不同卒中分型急性基底动脉闭塞机械取栓临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29:541-545.
- [18] Zaidat OO, Castonguay AC, Linfante I, et al. First pass effect: a new measure for stroke thrombectomy devices[J]. Stroke, 2018, 49: 660-666.
- [19] 何泓,刘译升,赵蓉,等. 多次取栓对急性缺血性脑卒中患者预后的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39: 764-767.
- [20] 单婉莹,王颖,胡挺,等. 血管内取栓次数与急性缺血性卒中预后的关系[J]. 中国脑血管病杂志, 2017, 14:515-518.
- [21] 俎金燕,所世腾,周子恩,等. 体素内不相干运动成像与三维动脉自旋标记成像评估缺血性脑梗死脑血流灌注的对比研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2015, 35:1837-1841.

(收稿日期:2020-12-01)

(本文编辑:边 佑)