文章编号:1000-5404(2010)24-2619-04

论著

兔严重烧伤早期脑水肿MR弥散成像的实验研究

张艳伟[1],胡 俊[2],黎海涛[1],林 云[1],陈家飞[1] (400038 重庆,第三军医大学西南医院:放射科[1],神经内科[2])

【摘要】 **目的** 探讨兔严重烧伤早期脑水肿发生、发展过程中MR弥散成像改变特征及其诊断价值。**方法** 35只健康新西兰大白兔随机数字表法分为对照组及烧伤组(烧伤后1、2、3、4、5、6 h),烧伤组兔均制成50%总烧伤面积Ⅲ度烧伤模型。常规行MRI T_1WI、T_2WI、DWI、DTI颅脑检查,对各烧伤组和对照组的表观弥散系数(ADC)值、各向异性分数(FA)值,指数表观弥散系数(eADC)值进行动态观察,并用干湿质量法检测其脑含水量的变化。**结果** 烧伤后6 h内,T_1WI、T_2WI像未见明显变化。与对照组相比,烧伤后4~6 h ADC值明显降低($P<0.01$),同时eADC值明显增高($P<0.01$),而FA值无明显改变。随着观察时间的延长,脑含水量呈逐渐增高趋势,以伤后3~6 h表现最为显著。脑含水量与ADC值($r=-0.898$,$P<0.01$)、eADC值($r=0.871$,$P<0.01$)的变化呈明显相关性,与FA值无明显相关性($r=0.135$,$P=0.438$)。**结论** MR弥散成像能够较好的反映严重烧伤后脑含水量的变化,对烧伤早期明确诊断脑水肿具有重要参考价值。

【关键词】 烧伤;脑水肿;兔;磁共振成像;弥散加权成像;弥散张量成像
【中图法分类号】 R445.2;R644;R742.7 【文献标志码】 A

MR diffusion imaging of brain edema in rabbits at primary stage of severe burn

Zhang Yanwei[1], Hu Jun[2], Li Haitao[1], Lin Yun[1], Chen Jiafei[1] ([1]Department of Radiology, [2]Department of Neurology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the features of MR diffusion imaging for a rabbit model of severe burn with brain edema at primary stage and its diagnostic value. **Methods** Thirty-five healthy New Zealand white rabbits were equally randomized into 7 groups, control group and burn groups (post-burn at 1, 2, 3, 4, 5 and 6 h respectively). Severe burn injury was inflicted by 50% total burn surface model with stage III burn. Routine MRI T_1WI, T_2WI, DWI and DTI with cerebral dynamic observation of apparent diffusion coefficient (ADC), fractional anisotropy (FA) and exponential apparent diffusion coefficient (eADC) values were performed. Changes of cerebral water content were calculated by wet and dry weight method. **Results** No significant change was observed in T_1WI and T_2WI images within 6 h. Compared with control group, apparent decrease in ADC value ($P<0.01$) was observed along with significant increase in eADC value ($P<0.01$), while no significant alteration was seen in FA value ($r=0.1$). The water content of brain was found to increase with the elapse of time, which reached peak in 3 to 6 h post burn. Significant correlations were found between brain water content with ADC value ($r=0.898$, $P<0.01$) and eADC value ($r=0.871$, $P<0.01$), however, no correlation was seen with FA value ($r=0.135$, $P=0.438$). **Conclusion** MR diffusion image well reflects the change of brain water content post severe burn, and is of significant value in diagnosis of brain edema in primary stage of burn.

【**Key words**】 burn; brain edema; rabbit; magnetic resonance imaging; diffusion weighted imaging; diffusion tensor imaging

Supported by the Opening Foundation for State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injuries (200704). Corresponding author: Li Haitao, Tel: 86-23-68765927, E-mail: liihaitao@yahoo.com.cn

脑水肿在疾病的发生、发展过程中较为常见,是继发于多种疾病最严重的并发症之一,尤其在严重烧伤后更加常见,通常烧伤严重程度、面积与脑水肿发生率成正比。以往常规的影像学检查方法对烧伤早期脑水肿诊断十分有限,特异性不强,近年来随着影像技术的不断发展,MR弥散成像序列已成功应用于中枢神经系统病变的临床诊断和相关病变的基础研究,是一种能用来观察活体细胞代谢的无创检测手段,对反映脑

【基金项目】 创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室开放基金(200704)
【通信作者】 黎海涛,电话:(023)68765927,E-mail:liihaitao@yahoo.com.cn

水肿的病理生理变化具有重要意义[1]。本研究建立兔50% Ⅲ度烧伤模型，利用弥散加权成像（diffusion weighted imaging，DWI）、弥散张量成像（diffusion tensor imaging，DTI）技术，观察脑内水含量的变化，探讨MR弥散成像在严重烧伤早期脑水肿（6 h内）中的动态变化特征及其诊断价值。

1 材料与方法

1.1 实验动物分组

健康雄性3月龄新西兰大白兔35只，体质量2.5～3.2 kg［重庆市渝达实验兔场，许可证号：SCXK（渝）2007-0009］，按随机数字表法分为对照组（未烧伤组，5只）和烧伤组（烧伤后1、2、3、4、5、6 h，各个时相点分别为5只），分别进行MRI检查和脑含水量测定。

1.2 实验模型制作

采用体表烫伤法制作烧伤模型，首先计算烧伤组兔的体表面积：S（体表面积）$=10\times W^{2/3}$，W为兔的体质量，然后用3%戊巴比妥钠（30 mg/kg）经耳缘静脉注射作全身麻醉，剪去相当于总体表面积50%大小的颈部、背部、肋腹侧部长毛，用8%硫化钠温溶液浸湿脱毛。将欲致伤皮肤浸入92～94 ℃水中25 s，建立50%烧伤面积的Ⅲ度烧伤模型（皮肤组织损伤程度经病理组织学证实）。伤后不作任何处理，常规供给饲料和饮水。对照组除未进行烧伤处理外，其余步骤相同。

1.3 MR扫描前动物准备

实验兔经1%戊巴比妥钠按3.0 ml/kg（30 mg/kg）的剂量耳缘静脉缓慢注射麻醉平稳后，俯卧位固定于专制的兔固定板上，于烧伤前、烧伤后1～6 h各时相点分别作MR检查。

1.4 MR扫描方法和参数

用SIEMENS Magnetom Avanto 1.5T磁共振成像系统和兔脑专用线圈（上海辰光医疗科技有限公司），头位于扫描台中心线，以双侧外耳道连线为基线作冠状位扫描，连续扫描22层，层厚3 mm，层间距为0。平扫采用常规SE序列：T_1WI（TR/TE为500 ms/7.8 ms）；T_2WI（TR/TE为4350 ms/84 ms）。DWI参数：回波平面成像（EPI）序列，TR/TE=5 000 ms/87ms，视野230 mm×230 mm，矩阵128×128，扩散敏感因子（b值）分别为0、1 000 s/mm^2。DTI参数：EPI序列，TR/TE=6 000 ms/85 ms，b值为1 000 s/mm^2，12个方向扩散权重采集，其他参数与DWI相同。

1.5 MR图像后处理及各项指标的测量

将所有扫描图像传输至工作站，采用SIEMENS公司提供的Syngo MR B13软件观察DWI、DTI序列的图像，并对其进行后处理，分别获得不同时相点兔脑的表观弥散系数（apparent diffusion coefficient，ADC）图、各向异性指数（fractional anisotropy，FA）图及指数表观弥散系数（exponential apparent diffusion coefficient，eADC）图，并以T_2WI图像为参考，用DTI Studio（Version 3.0.1）软件在双侧额叶、颞叶及顶叶皮质、基底节区及小脑选择感兴趣区（region of interest，ROI）。DWI测量指标为表观弥散系数（ADC）值；DTI测量指标：（1）各向异性指数（FA）值；（2）指数表观弥散系数（eADC）值。测量时注意避开脑脊液、头皮颅骨的伪影，每个ROI面积大小固定为6 mm^2。

1.6 脑含水量测定

脑组织含水量的测量采用经典的干湿质量法，各组实验兔在规定时间深麻醉下迅速打开颅腔，取出完整脑组织，立即用电子分析天平称其湿质量，随后置于100 ℃电热恒温干燥箱内烤干24～48 h，直至2次称质量差别≤0.2 mg为恒质量时再称干质量，用公式计算

脑组织含水量=（湿质量－干质量）/湿质量×100%

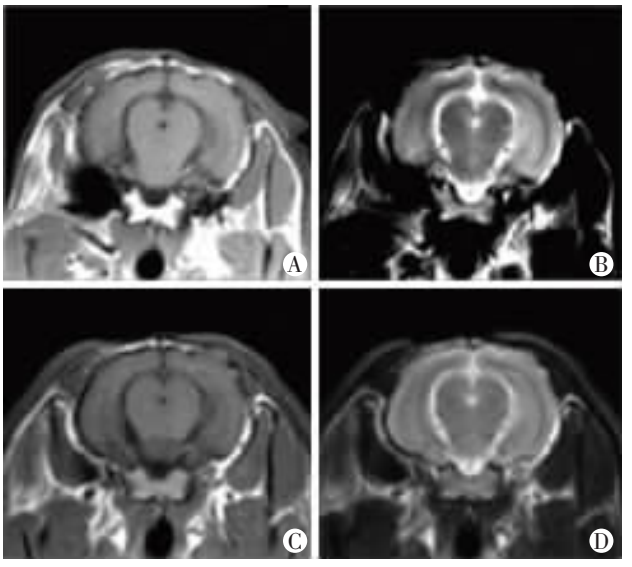
1.7 统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件，实验数据以$\bar{x}\pm s$表示，对整体数据进行正态分布性检验证实为正态分布后，组间比较应用单因素方差分析，相关分析采用Pearson线性相关分析。

2 结果

2.1 兔严重烧伤前后MRI动态对比观察

1～6 h各烧伤组与对照组相比：T_1WI显示脑形态、大小未见异常改变，脑沟、裂、池、室等各部结构清晰，无变形、增大或缩小；在T_2WI及DWI上脑实质内未见异常信号区（图1）。



A、C：T_1WI；B、D：T_2WI

图1 兔烧伤后6 h（C、D）与对照组（A、B）颅脑MRI对比观察

2.2 兔严重烧伤前后ADC、FA、eADC值的测量

测量结果见表1。与对照组相比，烧伤后4～6 h ADC值明显降低（$P<0.01$），同时eADC值则明显增高（$P<0.01$），而在各时相点FA值比较无明显统计学差异（$P>0.05$）。

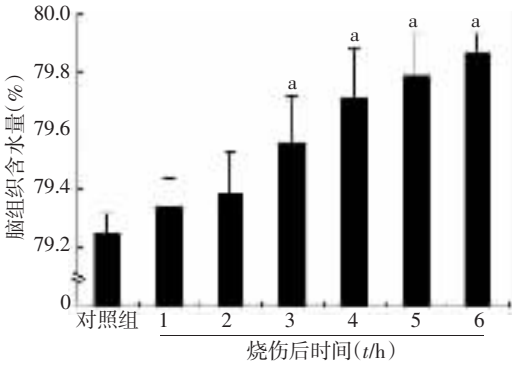
表1 严重烧伤前后不同时相点ADC、FA、eADC值比较（$n=5$，$\bar{x}\pm s$）

组别	ADC（×10^{-6} mm^2/s）	FA（×10^{-3}）	eADC（×10^{-5}）
对照组	753.98±77.57	155.75±44.81	429.58±54.73
烧伤后1 h	726.21±70.99	172.52±45.90	435.90±55.70
烧伤后2 h	723.04±80.08	171.77±57.31	450.83±57.71
烧伤后3 h	716.48±80.77	153.40±57.39	448.46±50.36
烧伤后4 h	634.30±80.49[a]	177.06±53.03	511.88±48.01[a]
烧伤后5 h	626.28±76.45[a]	177.70±67.60	524.74±51.23[a]
烧伤后6 h	602.61±65.46[a]	174.70±53.16	536.05±44.90[a]

a：$P<0.01$，与对照组比较

2.3 脑含水量的变化及相关性分析

严重烧伤后脑含水量明显高于对照组，且在 1～6 h 内呈逐渐增高趋势，其中在烧伤后 3、4、5、6 h 与对照组相比脑含水量显著性增高（$P<0.01$，图 2）。脑含水量与 ADC 值的变化呈负相关（$r=-0.898$，$P<0.01$），与 eADC 值的变化呈正相关（$r=0.871$，$P<0.01$），与 FA 值无明显相关性（$r=0.135$，$P=0.438$）。



a：$P<0.01$，与对照组比较

图 2　烧伤后各组脑组织含水量的变化

3　讨论

目前普遍认为，脑水肿是由于各种颅内病变和全身性疾病所引起的脑实质内液体过多积聚造成的脑肿胀[2]。Klatzo[3] 从发病机制和病理方面将脑水肿分为血管源性脑水肿和细胞毒性脑水肿两大类。烧伤后脑水肿的发生、发展病理过程中一方面由于颅内压持续增高，最终导致脑疝形成，严重危害患者生命；另一方面则由于烧伤后脑水肿缺乏特征性的临床表现，同时匮乏对其进行早期明确诊断的有效检查方法，一旦出现典型的高颅压症状，病程已非早期。研究[4] 表明，烧伤后脑水肿的生前诊断率仅为 24.59%。严重烧伤早期脑水肿兼有血管源性和细胞毒性脑水肿的 MRI 及病理组织学特征，脑含水量及血-脑脊液屏障改变呈弥漫型进行性加重趋势[5]，因此对于烧伤早期脑水肿的明确诊断，准确评估活体内脑含水量的变化和鉴别脑水肿类型，是一项值得进行深入和细致研究的课题。

目前，DWI 已经被广泛用于不同实验模型所伴发脑水肿的评估，是一种有效观察组织内水分子弥散运动变化的 MRI 成像序列，ADC 值是用来描述水分子弥散运动的一个参数指标[6]。在既往的脑缺血研究中[7]，由于缺血部位脑组织细胞膜上依赖 ATP 酶的离子泵功能丧失，致使细胞膜的通透性降低，水电解质代谢紊乱，细胞外间隙内的自由水积蓄于细胞内不能排出（细胞毒性脑水肿），此时由于细胞膜的阻碍、水的粘滞性的增加，限制了水分子的弥散，进而在梯度磁场中限制了水分子自旋回声的减弱，导致了 ADC 值的降低；而在血管源性脑水肿中，血管外间隙增宽，水肿液增多，病灶中水的弥散增强，造成 ADC 值的增高。因此，DWI 和 ADC 值对烧伤后脑水肿病理发展过程的检测承担了重要作用[1]。弥散张量成像（DTI）是利用弥散加权成像技术改进和发展的一项新技术，用于描述水分子扩散方向特征，可以用来检测脑实质内水弥散的各向异性及弥散程度[8]，本研究中选择 FA 和 eADC 这 2 个参数作为评价脑内水分子扩散的指标。FA 是指水分子各向异性成分占整个扩散张量的比例，反映分子在空间位移的程度，与方向有关，其值位于 0～1，自由水为 0，而对于水分子沿着非常规则的大脑白质纤维单一方向弥散时 FA 值接近 1[9]。在 b 值一定的情况下，eADC 值与 ADC 值具有负指数关系：$eADC=e^{-bADC}$，ADC 值降低的同时，eADC 值会上升，也能准确反应组织内水分子的弥散程度。研究证实，50% Ⅲ度烧伤后 6 h，动物脑内已出现早期脑水肿的组织学改变，但常规 T_1WI、T_2WI 未见明确的脑水肿形态学改变[10]。所以本研究选取烧伤 6 h 以内作为研究严重烧伤后脑水肿早期的时间段进行 MR 弥散成像，以观察脑的功能变化。

本研究表明，随着烧伤后观察时间的延长，烧伤后各时相点与对照组相比 ADC 值呈下降趋势，eADC 值呈增高趋势，均在 4～6 h 有明显统计学差异（$P<0.01$），证实二者符合其负指数关系，且脑含水量的变化与 ADC 值呈明显负相关（$r=-0.898$，$P<0.01$），与 eADC 值呈明显正相关（$r=0.871$，$P<0.01$），存在线性相关关系。分析可能原因为随着兔 50% Ⅲ度烧伤早期脑组织净水含量增加，水分子在细胞内和细胞外间隙分布比例却不相同[1]，以细胞内水含量增大为主，因此相对快弥散运动部分（自由水分子和细胞外水分子）保持不变，而相对慢弥散运动部分（结合水分子和细胞内水分子）相对增多[11]，当水分子在细胞内累积到一定程度时，弥散系数总体较水肿形成前降低，且在相应图像上选取测量的 ROI 是组织，而非单个细胞，因此总体造成 ADC 值下降和 eADC 值上升，而其中脑组织细胞内净水含量增加可能是造成该变化的根本因素。由于相关实验已证实在兔 50 % Ⅲ度烫/烧伤后 2 h 血-脑脊液屏障已出现开放[12]，且严重烧伤后早期脑水肿兼有细胞毒性脑水肿和血管源性脑水肿的表现[5]，结合本研究结果可以初步推断在兔 50% Ⅲ度烧伤后 6 h 内 ADC 值和 eADC 值可以反映水分子分布的总体趋势，最早在 4 h 可以发现明显的统计学差异，脑水肿的存在类型以细胞毒性脑水肿为主。

影响弥散各向异性 FA 值的最为显著的因素是组织空间结构，包括细胞有序排列方式、细胞骨架结构、髓鞘结构、完整的轴突细胞膜及轴突细胞质的快速转运等。完整的轴突细胞膜及紧密有序的细胞排列方式是造成脑白质各向异性弥散运动的最主要因素[13-14]。

本研究中FA值未见变化,与脑含水量也无相关性,考虑可能是因为兔50% Ⅲ度烧伤后脑组织水含量增加本身主要是在细胞内部,整体组织空间结构未受到破坏,未影响到脑白质各向异性弥散运动;另外,与受限于动物研究,白质细小很难准确划定感兴趣区进行测量也不无关系。

综上所述,通过兔50% Ⅲ度烧伤模型动态DWI的ADC及DTI的eADC、FA的量化分析,证明ADC值和eADC值均能够在4 h探测到脑内水分子的显著变化,因此ADC值和eADC值可为我们评估兔50% Ⅲ度烧伤早期脑水肿脑组织净水含量提供新的在体指标,以总体评价其脑内水分子的扩散状态,为烧伤后脑水肿的早期明确诊断提供有价值的参考指标。

参考文献:

[1] Alkan A, Sahin I, Keskin L, *et al*. Diffusion-weighted imaging features of brain in obesity[J]. Magn Reson Imaging, 2008, 26(4): 446-450.

[2] Papadopoulos M C, Verkman A S. Aquaporin-4 and brain edema[J]. Pediatr Nephrol, 2007, 22(6): 778-784.

[3] Klatzo I. Presidental address. Neuropathological aspects of brain edema[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 1967, 26(1): 1-14.

[4] 陈意生, 史景泉, 程天民, 等. 现代烧伤病理学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2008: 364.

[5] 黎海涛, 应大君, 巫北海, 等. 犬严重烧伤早期脑水肿MRI与病理观察的对比分析[J]. 中华放射学杂志, 2002, 36(1): 32-35.

[6] Chavarria L, Oria M, Romero-Gimenez J, *et al*. Diffusion tensor imaging supports the cytotoxic origin of brain edema in a rat model of acute liver failure[J]. Gastroenterology, 2010, 138(4): 1566-1573.

[7] Yang Q, Tress B M, Barber P A, *et al*. Serial study of apparent diffusion coefficient and anisotropy in patients with acute stroke[J]. Stroke, 1999, 30(11): 2382-2390.

[8] 张冬, 廖翠薇, 舒通胜, 等. 脑胶质瘤的磁共振弥散张量成像研究[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(16): 1496-1498.

[9] Sijens P E, Irwan R, Potze J H, *et al*. Relationships between brain water content and diffusion tensor imaging parameters (apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy) in multiple sclerosis[J]. Eur Radiol, 2006, 16(4): 898-904.

[10] Li H T, Ying D J, He X C, *et al*. Stereoscopic study on capillary density of early brain oedema in a dog postburn model[J]. Injury, 2009, 40(8): 835-839.

[11] Schwarcz A, Ursprung Z, Berente Z, *et al*. *In vivo* brain edema classification: New insight offered by large b-value diffusion-weighted MR imaging[J]. J Magn Reson Imaging, 2007, 25(1): 26-31.

[12] 胡俊, 黎海涛, 丁仕义, 等. 兔严重烫伤早期血脑屏障改变的动态研究[J]. 创伤外科杂志, 2005, 7(1): 42-45.

[13] Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review[J]. NMR Biomed, 2002, 15(7/8): 435-455.

[14] Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, *et al*. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond[J]. Radiographics, 2006, 26 (Suppl 1): S205-S223.

(收稿 2010-07-18 修回 2010-08-30)
(编辑 龙 亮)

(上接2611页)

征。该病病因未明,关于其发病机制,有两种学说:尿道梗阻学说[2]和胚源性假说[3],多数学者支持后者,认为可能是多种因素导致的胚胎发育至6~10周时中胚层发育停滞,从而导致多系统畸形的同时发生,PBS常合并肠旋转不良、先天性髋关节脱位、足畸形及肛门直肠闭锁等。本病预后不良,20% PBS患儿新生儿期死亡,50%患儿3个月至2年内死亡,少数活至成年[4]。因此PBS的早期诊断非常重要,目前世界上最早的产前诊断是Kraiem等[5]于孕11周发现的,国内早期产前诊断的报道较少[6]。该患者为1例IVF-ET术后梅干腹综合征的早期产前诊断。随着不孕症发病率的不断上升,需接受辅助生殖技术治疗的患者数目增加,IVF-ET技术是否增加了胎儿先天畸形或出生缺陷的发生率目前暂无定论,但大量统计资料[7]显示IVF-ET不增加先天缺陷的发生率。该患者夫妇非近亲结婚,IVF-ET术前常规检查均正常(含双方染色体均正常,TORCH均阴性),双方亦无家族遗传病史,患者否认孕期有毒、有害物质及放射线等接触史,现已有正常孕产史,故该患者为一散发病例。通过本病例报告并文献复习,我们认为PBS的早期产前诊断主要依靠超声,胎儿尿液于妊娠8~10周时开始产生,可于妊娠11周后通过超声观察到,若妊娠12~13周发现巨大的膀胱、逐渐增大的腹围或胎儿腹部异常膨隆,于妊娠15~20周更明显,则应该高度警惕该综合征可能。该患者孕12^{+5}周发现胎儿腹腔内囊性回声,孕13^{+5}周发现胎儿腹部异常膨隆,腹围增大明显无法测量。由于该患者孕周小,未行唐氏筛查和羊水穿刺,若于中孕期发现异常,必要时尚可行唐氏筛查和羊水穿刺等相关检查,以进一步研究PBS的病因及发病机制。因此早期B超检查可辅助PBS的诊治,若高度怀疑PBS,定期产检和密切随访非常必要,然后根据胎儿的畸形严重程度决定其进一步的临床处理和治疗。

参考文献:

[1] Herman T E, Siegel M J. Prune belly syndrome[J]. J Perinatol, 2009, 29(1): 69-71.

[2] Woods A G, Brandon D H. Prune belly syndrome. A focused physical assessment[J]. Adv Neonatal Care, 2007, 7(3): 132-143.

[3] Levin T L, Soghier L, Blitman N M, *et al*. Megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis and prune belly: overlapping syndromes[J]. Pediatr Radiol, 2004, 34(12): 995-998.

[4] Williams D I, Burkholder G V. The prune belly syndrome[J]. J Urol, 1967, 98(2): 244-251.

[5] Kraiem J, Ben-Brahim Y, Jouini H, *et al*. Prune belly syndrome: early prenatal diagnosis and management[J]. Tunis Med, 2006, 84(7): 458-461.

[6] 陈骊珠, 蔡爱露, 王晓光, 等. 三维超声产前诊断胎儿梅干腹综合征[J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(11): 2081-2083.

[7] 刘风华, 何玲. 辅助生殖技术出生儿近期安全性评价[J]. 现代妇产科进展, 2010, 3(19): 179-180.

(收稿 2010-08-24 修回 2010-09-17)
(编辑 王 红)