维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2004)04－0474－03

超急性脑梗塞的磁共振波谱分析

钟士江[1]，谢　鹏[1]，方维东[2]，罗天友[2]，吕发金[2]，牟　君[1]

(1.重庆医科大学临床学院神经内科　2.放射科，重庆　400016)

【摘　要】目的：探讨超急性脑梗塞的代谢特点及演变规律，为超急性期溶栓治疗和神经保护剂的使用提供病理生理学依据。方法：健康家兔 12 只，随机分成假手术组 5 只，大脑中动脉闭塞(MCAO)组 7 只，采用 1.5T 超导 MR 成像仪，Probe 2000 多体素 MRS 软件包进行扫描。MCAO 组，选取缺血后 0.5h、1h、2h、3h、4h 和 6h 时间点对梗塞区及其镜像区进行磁共振波谱(MRS)分析。结果：(1)假手术组：双侧代谢物对称分布，两侧氮－乙酰门冬氨酸/胆碱类复合物(NAA/Cho)，磷酸肌酸和肌酸/胆碱类复合物(Pcr＋Cr/Cho)没有显著差别($P>0.05$)。(2)MCAO 组：Lac 在缺血 0.5h 时即可在梗塞区检测到，随缺血时间的延长呈上升趋势。NAA 和 Pcr＋Cr 在缺血 2h 后各时间点与相应镜像区比较均出现降低($P<0.05$ 或 >0.01。Cho 在缺血 3h 内保持稳定，4h 和 6h 时间点出现降低($P<0.05$)。结论：梗塞区脑组织无氧代谢在超急性期持续存在，神经元损伤及能量代谢障碍始于缺血后 2h，细胞膜及髓鞘的破坏始于缺血后 4h。提示对脑梗塞干预治疗(包括溶栓和神经保护剂的使用)的时间越早越好。

【关键词】超急性脑梗塞；MRS；兔

【中国图书分类法分类号】R743.33；R445.2　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2003－10－09

Analysis of magnetic resonance spectroscopy in superacute cerebral infarction in the rabbit

ZHONG Shijiang, et al

(*Department of Neurology and Radiology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To explore the metabolic characteristics and the changes with lapse of time in superacute cerebral infarction in order to provide pathophysiological evidences for thrombolytic therapy and the use of neuroprotective drugs in superacute stage. *Methods*: 12 healthy rabbits were randomly divided into two groups: sham operative group (5 rabbits) and occlusion of middle cerebral artery (MCAO) group (7 rabbits). The rabbits with MCAO were scanned with 1.5T MRI unit. The infarct regions and their mirror image regions were analyzed by probe 2000 software package of multi－voxel ^{1}H magnetic resonance spectroscopy (^{1}H－MRS) at 0.5, 1, 2, 3, 4 and 6 hours respectively after MCAO. *Results*: (1) sham operative group: bilateral metabolites were symmetrically distributed, and N－acetylaspartate (NAA)/choline containing compounds (Cho), phosphocreatine and creatine(Pcr＋cr)/Oho showed no significant difference ($P<0.05$). (2) MCAO group: Lactate(Lac) was detected in the infarct region at 0.5 hours after ischemia, which kept increasing during first 6 hours. NAA and Pcr＋Cr showed no obvious changes from O.5 to 1 hours while began to decrease after 2 hours, as compared with the mirror image regions($P<0.05$ or 0.01). Cho was relatively stable within 3 hours and showed a reduction at 4 and 6 hours($P<0.05$). *Conclusion*: The brain tissue in the infarct regions carried on anaerobic glycolysis continuously under local hypoxic conditions in the superacute stage after ischemia. The neuronal damage and the obstacle of energy metabolism begins at 2 hours and the breakdown of nerve cell membrane and myelin sheath at 4 hours. Above results suggest that the earlier the thrombolysis and the use of neuroprotective drugs for cerebral infarction begins, the better the effect of treatment may be.

【Key words】Superacute cerebral infarction; MRS; Rabbit

磁共振波谱(MRS)是利用核磁共振现象和化学位移(chemicai shift)作用原理检测活体脑组织代谢的工具，反映脑组织生理及病理生理的变化[1－3]。弥散加权成像(DWI)是依据水分子布朗运动(即弥散)的原理使梗塞区脑组织在超急性期就能显像的功能磁共振成像技术[4]。本课题采用多体素质子磁共振波谱(^{1}H－MRS)联合 DWI 对兔大

作者介绍：钟士江(1962－　)，男，副教授，博士生，主要研究方向：脑血管病影像学研究。

维普资讯 http://www.cqvip.com

脑中动脉超急性脑梗塞的代谢进行了测定，并观察其变化规律，为脑梗塞超急性期溶栓治疗和神经保护剂的使用提供病理生理学依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物分组及模型制备

健康家兔 12 只，体重 2.0～2.5kg，雌雄不限，由重庆医科大学动物中心提供。随机分成大脑中动脉闭塞(MCAO)组 7 只，假手术组 5 只，MCAO 组参照 Yamamoto[5] 兔 MCAO 模型制备方法，经左眶入路，暴露大脑中动脉，直视下用细金属钩游离大脑中动脉起始段，用双凝电极灼断此段。灼断大脑中动脉时，双凝电极不接触兔脑皮层，不会造成人为的脑损伤。术后按 0.5h、1h、2h、3h、4h、6h 时间点进行 DWI 及 MRS 检查，检查完毕后立即断头取脑，行 TTC 染色。假手术组，操作同 MCAO 组，仅暴露大脑中动脉，不灼断此动脉，目的是观察手术操作对 DWI 及 MRS 检查的影响。

1.2 DWI 及 MRS 检查

采用 GE Signa Highspeed MR/i 1.5T 超导 MRI 仪，小型表面线圈。DWI：EPI 序列，TR 5000ms，TE 10ms，层厚 3mm，间隔 1 mm，FOV 24×24mm，矩阵 128×128，扫描时间 40s。^1H－MRS：Probe 2000 多体素 MRS 软件包，扫描前自动匀场，CHESS 水抑制，STEAM 定域，PRESS 序列，TR 1000 ms，TE 144ms，层厚 3mm，间隔 1 mm，FOV 24×24mm，矩阵 128×128，扫描时间 9.4min。磁共振成像检查的顺序是：每个时间点先获取 DWI 图像，DWI 的高信号区为梗塞区的位置，将 MRS 的感兴趣区(region of interest)放置在梗塞区及对侧半球的镜像区，进行 MRS 的测定。

1.3 资料处理

使用 Functool 2000 软件包处理 DWI 和 MRS。MRS 由机器自动完成信号平均、基线矫正、相位循环、代谢物识别及定量测定。每个实验动物，每个时间点，每个区域代谢物的值来自该区域 3 个不同点测定值的平均值。所测代谢物为氮－乙酰门冬氨酸(NAA)，磷酸肌酸和肌酸(Pcr＋cr)，胆碱复合物(Cho)和乳酸(Lac)。乳酸峰定标于 1.33ppm 处，在 TE 144ms 序列中，呈倒置的双峰。因胆碱在脑梗塞急性期常保持恒定，以 Cho 峰作为标准，将各峰下面积的积分值与之比较，得到 NAA/Cho 和 Pcr＋cr/Cho 的值。各时间点数据采用均数±标准差表示($\bar{x} \pm s$)，统计学分析使用 t 检验，$P<0.05$ 被认为有显著性差异。

2 结 果

2.1 假手术组

代谢物两侧对称分布，NAA/Cho，Pcr＋Cr/Cho，没有显著差别($P>0.05$)，两侧均未检测到 Lac(表 1)。

表 1 假手术组代谢物检测值($\bar{x} \pm s$)

	例数	NAA/Cho	Pcr＋Cr/Cho
假手术组			
左侧	5	0.72±0.13	0.61±0.20
右侧	5	0.73±0.16	0.62±0.14
P		>0.05	>0.05

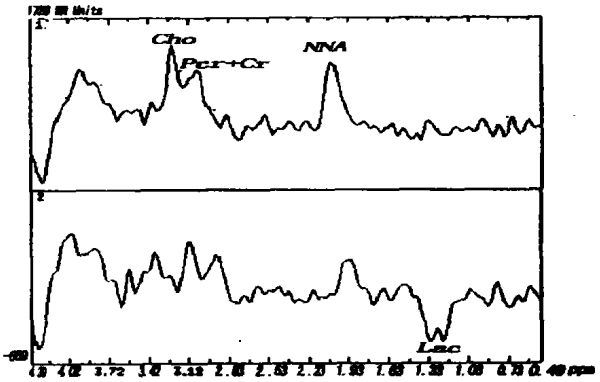


图 1 磁共振波谱图

1 为 MCAO 后 6h 镜像区的波谱，氮－乙酰门冬氨酸(NAA)，磷酸肌酸和肌酸(Pcr＋Cr)，胆碱类复合物(Cho)峰清晰可见。2 为 MCAO 后 6h 梗塞区波谱，可见 NAA 峰明显降低，倒置的乳酸(Lac)峰出现。

表 2 MCAO 后不同时间点梗塞区及其镜像区代谢物检测值

缺血时间	lac		NAA		Pcr＋cr		Cho	
	梗塞区	镜像区	梗塞区	镜像区	梗塞区	镜像区	梗塞区	镜像区
0.5h	0.56±0.32		3.73±0.41	3.80±0.33	2.88±0.37	3.02±0.41	4.89±0.44	5.04±0.29
1h	0.68±0.25		3.52±0.52	3.73±0.24	2.66±0.30	3.02±0.19	4.80±0.35	5.00±0.27
2h	1.20±0.34		3.34±0.40*	3.73±0.22	2.19±0.34*	3.00±0.25	4.72±0.36	5.01±0.23
3h	1.59±0.45		3.05±0.40**	3.71±0.27	1.89±0.43**	3.00±0.23	4.65±0.43	5.00±0.25
4h	1.77±0.21		2.68±0.23**	3.71±0.20	1.71±0.26**	2.98±0.30	4.57±0.32*	5.00±0.21
6h	2.36±0.24		2.23±0.44**	3.70±0.29	1.40±0.15**	2.98±0.20	4.35±0.28*	5.00±0.19

注：* $P<0.05$，** $P<0.01$ 为同一时间点梗塞区与其镜像区的比较

维普资讯 http://www.cqvip.com

2.2 MCAO 组

Lac 在缺血后 0.5h 时即可在梗塞区检测到，其检测值为 0.56 ± 0.32，随缺血时间延长呈上升趋势，6h 时，Lac 升至 2.36 ± 0.24。NAA 和 Pcr + cr，随缺血时间的延长均呈下降趋势，1h 内，NAA 和 Pcr + cr 与镜像区比较无显著差异（$P > 0.05$），2h 时，NAA 和 Pcr + cr 下降明显，与其镜像区比较，差异有显著性（$P < 0.05$），在 3h、4h 及 6h 时间点，差异均有显著性（$P < 0.01$）。Cho，在 3h 内保持稳定，与镜像区比较无显著差异（$P > 0.05$），在 4h 和 6h 二时间点，Cho 低于其镜像区（$P < 0.05$）（表 2，图 1）。

3 讨 论

MRS 作为唯一真正意义上在活体状态下无创地检测脑组织代谢变化的方法，开辟了研究脑梗塞病理生理变化及演变规律的新途径。在本实验中，假手术组的脑代谢物两侧对称，两侧代谢物比较，无明显差异，提示局部手术刺激对脑代谢无影响。

在 MCAO 组，Lac 缺血 0.5h 出现在梗塞区，而且随缺血时间延长进行性升高。Lac 升高的原因，比较一致的观点是超急性期和急性期是因脑血管闭塞后脑组织缺血缺氧，无氧糖酵解增加所致，亚急性期和慢性期主要为巨噬细胞及其它炎性细胞浸润所致[6]。由于 Lac 不出现在正常脑组织中，Lac 在超急性脑梗塞升高是脑组织缺血缺氧的标志，Lac 在脑组织出现的范围及部位应代表梗塞区的大小及部位。Barker 等[7]使用 Lac 的 MRS 成像在人脑梗塞发作后 3h 就明确了脑梗塞的部位和范围，这为脑梗塞的超急性期的诊断提供了一个检测手段。研究还发现在脑梗塞急性期，Lac 浓度与临床预后呈明显负相关[8]，提示 Lac 浓度可作为判断预后的预测因子之一。

NAA 几乎专一的位于神经之中，是公认的神经元的标记物，NAA 的减少，标记着神经元损伤和功能受损[9]。在急性期脑梗塞，NAA 开始降低的时间最早报告为 2h[3]，Saunders 等[10]报告为 6～24h，而且随时缺血时间的延长呈进行性下降。Saunders 等还发现 NAA 的下降是不可逆的。本实验与上述作者的研究有相似的发现，NAA 在梗塞区开始降低的时间为梗塞后 2h，而且 NAA 随缺血时间的延长进行性下降。这些实验结果说明，梗塞区的神经元损伤发生在梗塞后 1～2h，提示 DWI 所显示的高信号区也不是绝对的“梗死区”；也提示对脑梗塞干预治疗（包括溶栓及神经保护剂的应用等）的时间愈早愈好。

Pcr + cr 以高能磷酸盐的形式贮存于神经元中，是细胞能量的贮存库。在活体 ^1H - MRS 中，Pcr 与 Cr 构成一个共振峰，作为能量代谢的提示物。在本实验中，Pcr + cr 下降的时间开始于脑梗塞后 2h，与 NAA 的下降时间一致，说明神经元能量耗竭与损伤的一致性。

Cho 是胆碱、甘油磷酸胆碱和磷酸胆碱的复合物，参与细胞膜的合成和髓鞘的降解。Cho 在脑梗塞的变化规律报道不一，Gideon 等[11]对人脑梗塞研究发现，Cho 在梗塞后 1～4 周内无明显变化，4 周后升高，而 Saunders 等[10]报告 Cho 在超急性期和急性期降低，亚急性期升高。本实验发现梗塞后 3h 内，Cho 尚无明显降低，4h 及 6h 两时间点均见降低。提示缺血 4h 后，梗塞区脑组织存在着细胞膜和髓鞘的破坏。

总之，在超急性期脑梗塞，MRS 可作为 DWI 辅助检测手段，利用在病理状态下代谢变化早于形态改变之优势，补充 DWI 单一从形态上识别梗塞区脑组织之不足，形成形态和代谢两个方面结合，达到不仅确定梗塞区的部位及范围，而且还能判断梗塞区脑组织的存活状态之目的。为脑梗塞超急性期溶栓治疗和神经保护剂的使用提供更详尽的病理生理学资料。

参 考 文 献

[1] Wardlaw JM, Marshall I, Wild J, et al. Studies of acute ischemic stroke with protonmagnetic resonance spectroscopy: Relation between time from onset, neurologicdeficit, metabolite abnormalities in the infarct, blood flow, and clinical outcome[J]. stroke, 1998; 29: 1618 - 1623.

[2] Ross B, Kreis R. Clinical tools for the magnetic resonance spectroscopy and metabolite imaging [J]. European Radiol, 1992; 14: 128 - 130.

[3] Federico F, Simone IL, lucivero V, et al. Prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopy in ischemic strok[J]. Arch Neurol, 1999; 55: 489 - 494.

[4] Neuman - Haefelin T, Wittsack HT, wenserski F, et al. Difusion and perfusion - Weighted MRI: The DWI/PWI mismatach region in acute stroke[J]. Stroke, （下转第 479 页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

下降程度明显高于对照组，治疗期间未增加出血事件及其他副作用，说明降纤酶是降解血浆 FIB 有效且安全的药物。

在本研究制定的降纤酶剂量及给药方案下，治疗 2 周后脑卒中临床神经功能缺损程度评分、有效率及 3 个月时的 Barthel 指数计分，降纤酶组与对照组比较差异无显著性，但这并不足以否定降纤酶的治疗作用。由于两组同时应用了目前治疗急性脑梗塞的一些常用药物，因此，确切地评价应该是：在本研究方案下，降纤酶治疗后 3 个月时未显示出优于目前治疗急性脑梗死常用药物的临床疗效。值得注意的是，1 年时随访结果显示，降纤酶组脑卒中复发率低于对照组，且有统计学意义。其原因可能是降解血浆纤维蛋白原，并使所生成的血浆纤维蛋白单体、多聚体易于分解，促使其降解产物在血中迅速消失；此外它还能诱发 t－PA 的释放[2]，增强 t－PA 活性，促进血栓溶解，同时抑制血小板及红细胞的聚集，降低血管阻力，从而降低血液粘稠度[2~6]。

急性脑梗死具有复杂的病理生理过程，病因不同，病变的范围和部位及发病后就诊的时间也各异。因此，急性脑梗死的治疗需要针对性更强的措施。而降纤酶的主要作用是降解 FIB，抑制血小板聚集，降低血粘度，改善脑血流状态[2~6]。那么，是否对发病时血浆 FIB 水平高的病人更为有效呢？由于本研究病例数太少，只有待今后再深入研究。

根据国际临床试验的经验，血浆 FIB 降至 1.3mg/L 的病人组，3 个月时 ADL 的平均分数，较 FIB 大于 1.3mg/l 的病人组高 20 分。近期的较大样本研究将 FIB 的目标水平定为 0.4～0.7mg/L。本研究在第 1、2、3 次给药后 FIB 的水平虽较治疗前明显下降，但均大于 2.0mg/L。因此，有必要进一步摸索用药剂量及给药方案，以期在充分发挥降纤酶降低 FIB 作用的前提下，作出更客观的评价。

参 考 文 献

[1] Dormandy J, Reid H. Controlled defibrination in the treatment of peripheral vascular diseases[J]. Angiology, 1978; 29: 80－88.

[2] Bell WR, Pitney WP, Goodwin JE. Therapeutic defibrination in the treatment of thrombotic disease[J]. Lancet, 1968; 1: 490－493.

[3] Hossmann V, Heiss WD, Bewermeyer H, et al. Controlled trial of ancrod in ischemic stroke[J]. Arch Neurol, 1983; 40: 803－808.

[4] 去纤酶临床研究协作组. 去纤酶治疗闭塞性血管病 333 例临床报告[J]. 中华医学杂志, 1982; 62: 324－327.

[5] Cole CW. Controlling acute ellevation of plasma fibrinogen with ancrod[J]. Cerebrovase Dis, 1998; 8 Suppl 1: 29－34.

[6] The Ancrod Stroke Study Investigators. Ancrod for the treatment of acute ischemic brain infarction[J]. Stroke; 1994; 25: 1755－1759.

(上接第 476 页)

1999; 30: 1591－1597.

[5] Yamamoto K, Roshimine T, Ranagihara T. Cerebral ischemia in rabbit: a new experimental model with immunohistochemical investigation[J]. J cereb Blood Flow Metab, 1985; 5: 529－536.

[6] Petroff OAC, Graham GD, Blamire AM, et al. Spectroscopic imaging of stoke in humans: histopathology correlates of spectral changes[J]. Neurology, 1992; 42: 1349－1354.

[7] Barker PB, Gillaard JH, Vanzijl PCM, et al. Acute stroke: Evaluation with serial proton MR spectroscopic imaging[J]. Radiology, 1994; 192: 723－732.

[8] Parsons MW, Li T, Barber PA, et al. Combined iH MR spectroscopy and diffusion－weighted MRI improves the prediction of stroke outcome[J]. Neurology, 2000; 55(4): 498－505.

[9] Fisher M, Prichard JW, Warach S. New magnetic resonance techniques for acute ischemic stroke[J]. JAMA, 1995; 274(11): 908－911.

[10] Saunders DE, Franklyn A, Boogaart AD, et al. Continuing ischemic damage after acute middle cerebral artery infarction in human demonstrated by short－echo proton spectroscopy[J]. Stroke, 1995; 26(6): 1007－1013.

[11] Gideon P, Henriksen O, Sperling B, et al. Early time course of N－acetylaspartate, creatine and phosphocreatine, and compounds containing choline in the brain after acute stroke [J]. Stroke, 1992; 23(11): 1566－1572.