DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.09.013
第22卷第9期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 9
844 2000年9月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Sep. 2000

论著

文章编号:1000-5404(2000)09-0844-05

犬严重烧伤早期脑水肿MRI与病理对照观察的实验研究

黎海涛[1],应大君[1],孙建森[1],卞修武[2],张永克[3],何保斌[4] (第三军医大学:[1]基础医学部解剖学教研室;[2]附属西南医院病理学研究所;[3]附属西南医院放射科;[4]附属西南医院烧伤研究所;重庆 400038)

提 要:目的 探讨严重烧伤早期脑水肿MRI表现与病理改变的相关性。方法 52只家犬采用凝固汽油体表燃烧法制成50% TBSA III度模型。应用MRI表现与病理改变对比分析法对各实验组(对照组、单烧组、平衡液组和葡萄糖液组)犬进行了动态观察。结果 严重烧伤早期脑水肿模型(葡萄糖液组)显示MRI改变的最早时间为伤后12 h,以弥漫性脑肿胀为其表现特征。当T_1WI SIR低于10%时,MRI难以发现;伤后24 h T_2WI SIR增高8.29%,脑灰、白质界限模糊,部分消失。病理学观察烧伤6 h以后毛细血管内皮细胞及血管周围星形胶质细胞终足肿胀;神经细胞出现空泡状现象;毛细血管内皮细胞,神经细胞及轴突呈不同程度的缺血性改变。随着观察时间的延长,这种改变逐渐明显,以伤后24 h表现最为显著。结论 严重烧伤早期脑水肿模型兼有血管源性和细胞毒性脑水肿的MRI及病理组织学特征。

关键词:烧伤;脑水肿;磁共振成像;病理学
中图法分类号:R644;R742 文献标识码:A

Comparative observation on MRI features and pathology of brain edema at early stage of severe burn in dogs

LI Hai-tao, YING Da-jun, SUN Jian-sen, BIAN Xiou-wu, ZHANG Yong-ke, HE Bao-bing (Department of Anatomy, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study the correlation between MRI features and pathological changes in brain edema in the early stage of severe burn in dogs. Methods 52 mongrel dogs were inflicted with 50% TBSA III burns and randomized into control, simple burn (SB), balanced salt solution (BSS) and glucose solution (GS) groups. The MRI manifestation and pathological features were observed and compared. Results The earliest appearance of brain edema was found at 12 h after burn in GS group with MRI, which showed a diffuse brain swelling. The decrease of SIR on T_1WI was not observed until it was above 10%. Signal of T_2WI increased by 8.29% at 24 h after burn. It was difficult to distinguish the gray matter from the white matter at the boundary line, even not be seen later. Histological changes of brain edema were observed as early as 6 h after burn, accompanied with swelling of endothelial cells and peri-vascular astrocytes, vacuolation in neurocytes, and ischemic alterations of different degrees of capillary endothelium, neurons and axons. These changes became more marked with lapse of time. The GS group showed the most obvious consequences mentioned above at 24 h after burn. Conclusion The model of the brain edema after severe burn had the feature of both vasogenic edema and cellular edema in the MRI and pathology.

Key words: burns; brain edema; magnetic resonance imaging; pathology

基金项目:重庆市科技计划资助项目

作者简介:黎海涛(1953—),男,湖南省浏阳市人,博士研究生,讲师,主要从事创伤后内脏器官形态学变化的影像学观察方面的研究,发表论文8篇。电话:(023)68753007

收稿日期:2000-06-20;修回日期:2000-08-25

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

严重烧伤后脑水肿作为烧伤主要内脏并发症之一, 病因复杂, 伤情越重, 发展越快, 后果越严重, 因此在烧伤内脏并发症的防治中占有重要地位。目前对烧伤早期脑水肿的形态学改变特征缺乏系统的影像学观察和明确的诊断指标, 尤其是缺乏影像学动态观察与病理对照的研究报道。本实验应用 MRI 对烧伤早期脑水肿形态学表现作动态观察, 并对照分析其病理组织切片。目的旨在对严重烧伤早期脑水肿的 MRI 诊断作一些探索, 为临床防治烧伤后脑水肿提供形态学依据。

1　材料与方法

1.1　实验资料

健康雄犬 52 只, 体重(11.5±1.5)kg。实验前用 3%戊巴比妥钠(30 mg/kg)作全身麻醉, 脱毛。采用我校烧伤研究所建立的致伤方法[1], 建立 50% TBSA Ⅲ度烧伤模型。伤后按处理方法不同随机分为对照组(n=6)、单纯烧伤组(单烧组, SB, n=6), 平衡液组(BSS, n=20)和葡萄糖液组(GS, n=20)。单烧组伤后不作任何处理; 平衡液组伤后 6 h 开始按 Parkland' s 公式补充平衡液[复方乳酸钠注射液, 烧伤当日的补液总量=体重(kg)×TSBA%×4], 补液速度为伤后第 7~8 小时补充总量的 1/2, 第 9~24 小时补充总量的另 1/2; 葡萄糖液组: 伤后 6 h 开始按 Parkland' s 公式补充 5%葡萄糖液。

1.2　观察方法

于伤前及伤后 6、12、18 和 24 h 各时相点作 MRI 和病理观察(单烧组犬伤后最长存活时间为 12 h, 故伤后仅观察 6 h 和 12 h 时相点)。

1.2.1　MRI 扫描方法及图像分析　　于伤前及伤后各时相点用 0.2T Open 式永磁型 MR 仪进行 MRI 扫描观察。扫描时犬俯卧固定于扫描台, 头置于扫描台中心线。常规 SE 序列(自旋回波), T_1WI(TR/TE 为 560/30 ms), T_2WI(TR/TE 为 6 000/114 ms)。三维成像矩阵为 256×256, 视野为 200 mm, 层厚 4 mm, 采集次数 2~4 次, 各序列均采集 9 层。图像分析在双侧额、顶叶皮质、基底节区、小脑、脑干选择固定的感兴趣区(ROI, 0.3 cm^2), 应用 MR 内固有软件, 测量各方位不同层面 T_1WI、T_2WI 感兴趣区的平均信号强度, 同时测量相应层面的皮下正常软组织平均信号强度, 二者的比值为标准化信号强度(SIR)。

1.2.2　病理观察　　①大体观察: 伤后各时相点活杀犬, 开颅取脑, 观察脑组织表面各部分组织形态, 色泽、血管分布及走行等情况。②光镜观察: 将脑组织置入 10%福尔马林溶液中固定 1 周, 取双侧额、顶叶皮质、小脑皮质、延脑及基底节各 5 mm^3 组织, 经乙醇梯度脱水, 石蜡包埋, 切片、作 HE 染色。③电镜观察: 深麻醉下, 切取 1 mm^3 脑组织, 置入 3%戊二醛内, 常规固定 6 h, 丙酮逐级脱水、包埋、切片、染色、透视电镜观察。

1.3　统计学分析

采用 STLM 统计软件包对所有数据进行统计处理。

2　结果

2.1　MRI 与病理对照观察

对照组: MRI 扫描 T_1WI 显示脑形态、大小正常; 脑沟、裂、池、室等各部结构清晰; T_2WI 信号未见异常; 大体及镜下组织形态均未见异常。

单烧组: 伤后 6 h MRI 扫描 T_1WI 显示脑形态及大小无明显改变, 灰、白质分界清楚, 脑沟、裂、池、室显示清晰; T_2WI 脑组织信号正常。光镜下毛细血管轻度扩张、充血, 周围间隙轻度增宽; 神经细胞(大锥体细胞), 尼氏体溶解, 胞核固缩; 少突胶质细胞轻度肿胀。电镜观察, 毛细血管内皮细胞及管周细胞肥大, 染色质边集。伤后 12 h 2 只犬 T_1WI 表现脑沟及脑裂稍变浅, 脑室及脑池轻度变窄; T_2WI 脑灰白质分界模糊。光镜观察除 6 h 表现更加明显外, 并见小脑浦肯野氏细胞突起减少; 脑白质疏松, 髓鞘肿胀, 脱失; 电镜观察血管周围星形胶质细胞终足(End foot)肿胀, 胶质细胞线粒体嵴断裂, 结构模糊。各时相点大体观察脑表面血管轻度扩张、充血, 走行如常。

平衡液组: 伤后 6 h MRI 扫描及病理所见与单烧组相似。其余时相点 MRI 显示各犬脑实质形态、结构及信号均无明显改变。伤后 12 h 以后各时相点光镜下见毛细血管、内皮细胞和神经细胞改变与 6 h 相似。电镜观察除 6 h 所见外, 部分基底膜增厚、疏松。伤后 24 h 部分毛细血管周围胶质细胞线粒体溶解, 消失; 轴突肿胀, 透亮, 神经细胞线粒体肿胀。

葡萄糖液组: 烧伤后 6 h MRI 扫描与病理观察结果与其它二组无明显区别, 见图 1、2。伤后 12 h 有 2 只、18 h 有 3 只、24 h 有 4 只犬 MRI 见脑形态改变逐渐明显, T_1WI 脑实质呈对称性膨大, 脑沟、脑裂变平、消失; 脑室、池变窄, 闭塞, 见图 3; 伤后 24 h T_2WI 有 2 只犬表现为脑实质信号呈弥漫性轻度增高, 脑灰、白质界限部分消失, 见图 4。病理大体观察伤后 12 h 脑表面毛细血管扩张、迂曲、充血。光镜下见神经细胞出现空泡状改变, 少数出现噬神经细胞现象。随着时间的延长, 上述表现逐渐加重。电镜下出现毛细血管内皮细胞塌陷、缺损。胞浆内有许多不规则突起, 部分内皮细胞连接间隙增宽。伤后 18 h 和 24 h 大体观察脑膜张力增高, 脑回增宽, 脑沟变浅。光镜除以上表现外, 可见脑白质溶解消失, 并有神经元核固缩等现象。电镜观察毛细血管内皮细胞线粒体肿胀, 嵴断裂, 紊乱。细胞核肿胀, 染色质靠核膜下边集。毛细血管基底膜不规则, 星形胶质细胞终足明显肿胀呈空泡状, 见图 5。神经细胞粗面内质网扩张、线粒体肿胀、高尔基氏体扩张。少突胶质细胞线粒体部分嵴断裂, 间隙增大; 髓鞘肿胀, 融合, 少数轴突呈空泡化。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

2.2 MRI 标准化信号强度比值(SIR)变化

单烧组伤后 12 h T_1WI 信号强度下降 5.1%, T_2WI 信号强度增加 7.39%; 平衡液组信号强度比值变化不大。葡萄糖液组于伤后 24 h T_1WI 信号强度下降 10.39($P<0.05$), T_2WI 信号强度增加 8.29%, 差异显著($P<0.05$), 见表 1。

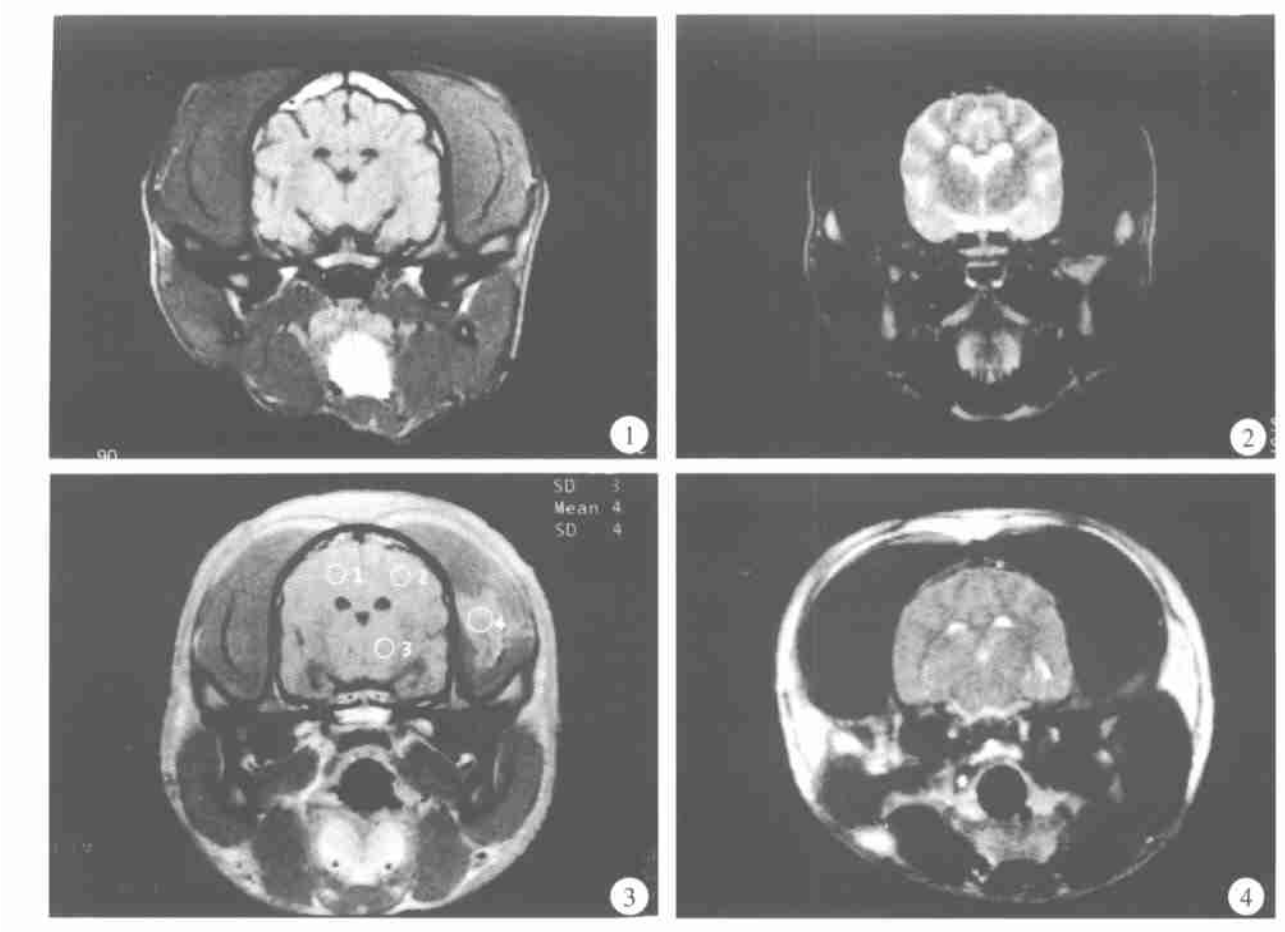


图 1 伤后 6 h 葡萄糖液组, 脑沟、裂、池、室清晰, 脑实质未见异常信号 (MRI 冠位、T_1WI)

Fig 1 Cerebral sulci, cracks, cisterns and ventricles of brain exhibited normal, no abnormal cerebral signal was found at 6 postburn hour (PBH) in GS group (T_1-Weighted MRI, coronal section)

图 2 伤后 6 h 葡萄糖液组, 脑灰、白质边界清楚, 脑实质未见异常信号 (MRI 冠位、T_2WI)

Fig 2 The boundary line between the gray matter and the white matter clear, no abnormal cerebral singal was found at 6 PBH in GS group (T_2-Weighted MRI, coronal section)

图 3 伤后 24 h, 葡萄糖液组, 脑沟、裂变平, 消失; 脑池、室变窄, 闭塞 (MRI 冠位、T_1WI)

Fig 3 Cerebral sulci and cracks flat tened, disappeared; cerebral cisterns and ventricles narrowed and occluded at 24 PBH in GS group (T_1-Weighted MRI, coronal section)

图 4 伤后 24 h, 葡萄糖液组, 脑灰、白质分界消失, 脑实质信号不均匀 (MRI 冠位、T_2WI)

Fig 4 The boundary line between gray matter and white matter disappeared, the cerebral singal was not uniform at 24 PBH in GS group (T_2-Weighted MRI, coronal section)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

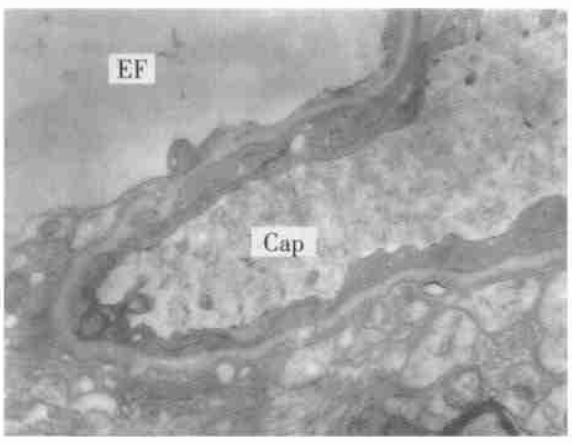


图 5　伤后 24 h, 葡萄糖液组, 毛细血管(Cap)内皮细胞线粒体肿胀, 血管旁星形胶质细胞终足(EF)高度肿胀呈空泡状　(TEM×8 000)

Fig 5　Swelling of the mitochondria of capillary endothelia and vacuolation of peri-vascular astrocytic end foot(EF) were observed in GS group, 24 PBH　(TEM×8 000)

表 1　各时相点 SIR 动态变化比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1　Comprison of SIR at different time-points($\bar{x}\pm s$)

	SB	BSS	GS
T_1WI			
Pre-burn	1.627±0.050	1.454±0.187	1.636±0.096
6 h	1.621±0.125	1.482±0.113	1.657±0.110
12 h	1.544±0.114	1.468±0.134	1.543±0.125
18 h		1.474±0.089	1.482±0.123
24 h		1.494±0.113	1.466±0.154 *
T_2WI			
Pre-burn	1.447±0.050	1.394±0.128	1.446±0.161
6 h	1.521±0.125	1.422±0.121	1.457±0.121
12 h	1.554±0.114	1.411±0.140	1.460±0.123
18 h		1.427±0.119	1.483±0.115
24 h		1.436±0.109	1.566±0.147 *

SB: Simple burn; BSS: Balanced solution; GS: Glucose solution; *: $P<0.05$ *vs* pre-burn

3　讨论

3.1　MRI 表现与病理改变的对照分析

从本实验动态观察结果可知, 50%TBSA Ⅲ度烧伤后 6 h 按 Parkland' s 公式静脉输注 5%葡萄糖液, 既保持了脑水肿的病理生理基本特点, 又延长了动物的存活时间, 有利于对其进行影像学观察, 成为可供 MRI 研究的严重烧伤早期脑水肿动物模型。该组于伤后 12 h 开始 MRI 出现以脑肿胀为主要特征的形态学变化, 并随时间推延而逐渐明显, 以伤后 24 h 最为显著。伤后 12 h 有 40%的犬即出现双侧弥漫性脑沟、脑裂变浅, 20%犬脑灰、白质界限模糊; 伤后 18 h 60%犬脑沟、脑裂变浅, 40%犬脑灰白、质界限模糊; 伤后 24 h 80%犬出现脑沟、裂变平, 脑室、池变窄、闭塞, 脑灰白质界限进一步模糊。其主要病理特点是: 伤后 6 h 脑组织毛细血管和神经细胞有脑水肿形成初期的改变, 毛细血管轻度扩张、充血; 毛细血管和神经细胞周围间隙增宽; 内皮细胞和神经细胞呈缺血性改变。随时间延长, 上述表现加重。24 h 时出现脑回增宽, 脑膜张力增高, 脑白质溶解消失, 内皮细胞核肿胀, 少突胶质细胞线粒体嵴断裂, 髓鞘肿胀融合等病理变化。以上资料显示了严重烧伤早期脑水肿 MRI 表现动态变化的病理学基础, 而且, 病理学改变程度, 发展趋势与 MRI 形态学改变相一致, 均随时间延长, 表现程度加重。但值得注意的是, 由于实验条件的限制, MRI 形态学变化较病理组织学变化出现晚, 本实验中, MRI 的形态学变化至伤后 12 h 以后才逐渐明显, 提示严重烧伤早期 MRI 观察到脑水肿形态学出现变化时, 脑水肿的组织病理学改变先已发生。

严重烧伤早期脑水肿病理学结果具有血管源性和细胞毒性脑水肿的共同特点, 二者引起的形态学改变具有共同的 MRI 特征。伤后 12 h 以前, 脑充血和血管源性脑水肿可能是引起脑组织 MRI 形态变化的主要原因, 烧伤后 6 h 处于严重烧伤早期的脑组织表现充血水肿, 并伴有血脑屏障通透性增加, 毛细血管和神经细胞周隙增宽。12 h 以后, 病理组织学观察可见神经细胞和内皮细胞内水肿。伤后 24 h 脑组织毛细血管充血扩张等现象相对减弱, 脑表面脑沟脑裂变平、包膜紧张更为明显。提示本实验中烧伤早期脑水肿形成的中、后阶段以细胞内水肿为主, 细胞毒性水肿和血管源性水肿可能是引起此阶段脑组织 MRI 形态变化的共同原因, 也是烧伤 12 h 以后, 脑水肿程度不断加重的病理基础。

3.2　MRI 信号强度变化分析

MRI 信号强度可用于定量分析创伤, 缺血缺氧、肿瘤、脑炎等脑水肿改变[2~9]。有作者认为缺氧性脑损伤后出现的信号延长主要反应了血管源性脑水肿的变

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

化,且血管源性脑水肿后引起的组织总水量增加在信号改变中起重要作用。而另有作者[7]指出 T_2WI 信号的变化反应了水肿液的积蓄量和弥散程度,它与组织病理改变没有直接联系。在脑组织损伤后 24 h T_2WI 图像尚不能区分缺血水肿中心部分与周围组织的界限,尽管这两种组织在病理组织学上有明显区别。Loubinous[8]提出在脑水肿发生最初几个小时内,由于 T_2WI 信号强度仅轻度升高(≤17%),在 T_2WI 图像上较难反应出信号改变。而在伤后 24 h T_2WI 信号强度则上升 60%,MRI 对脑水肿的观察与组织病理学的结果基本相符。孙兮文[9]报告 SD 大鼠梗塞(MCAO)在 MRI 图像上出现缺血性脑水肿后信号变化的最早时间为6 h,梗塞侧较健侧 T_2 WI 值增加 45%,此时 T_1W 信号强度未见异常;24 h T_2W 信号强度达到高峰为 65%,表现明确的脑水肿改变;梗塞后 16 h T_1WI 信号强度低于健侧 10%,此后在 T_1W 图像上才可区分出梗塞灶及周围组织。本实验定量分析了严重烧伤后脑组织 MRI 信号强度的变化,结果显示葡萄糖液组脑实质 T_1WI 信号强度比值(SIR)变化在伤后 6、12、18 h 与伤前比有所下降但不明显,伤后 24 h 才表现出较明显降低。T_2WI 信号强度比值在伤后 24 h 葡萄糖液组脑实质有 40%时犬表现信号强度轻度增高。实验中,单烧组伤后 12 h MRI 信号强度虽有变化,但由于观察时间短,脑组织的形态和信号变化均未及充分反应。平衡液组在伤后 6 h 以后通过恰当的处理,使休克状态得到控制,因此,实验中 MRI 的表现始终未见到异常。我们对葡萄糖液组 MRI 信号的动态观察发现,当 T_1WI 信号强度比值下降 10%时,MRI 难以观察到,这与文献报道[9]相近,提示严重烧伤早期当 T_1WI 出现可辨的信号减低时,脑水肿先已发生,因为脑含水量的增加先于 MRI 信号强度变化出现。实验结果表明,在一定程度上,MRI 信号强度可反应严重烧伤早期脑水肿液的弥散程度,但 MRI 信号强度变化与病理组织学变化、MRI 形态学改变发展趋势之间无明确的相关性,MRI 信号强度变化出现,后于脑含水量及脑形态的改变,MRI 信号强度的变化除与水含量有关外,还受组织水动态结构和存在状态、MRI 场强、质子密度、扫描条件等多种因素的影响,MRI 信号强度变化不能敏感地反映严重烧伤后脑水肿这种特殊类型脑水肿的病理变化。

总之,本实验通过对严重烧伤早期脑水肿动物模型 MRI 和病理对照观察,可望为临床对烧伤后脑水肿的防治提供影像学(MRI)及组织病理学依据。临床工作中如能早期诊断,并及时判断其病理基础,针对各期不同的影像学及病理所见,采取相应的治疗措施,即可使严重烧伤后脑水肿的生存率和治愈率得到明显提高。

参考文献:

[1] 黎 鳌,杨宗城. 实验烧伤外科学[M]. 重庆:重庆大学出版社,1997. 38.

[2] Allegrini P R, Sauer D. Application of magnetic resonance imaging to the measurement of neurodegeneration in rat brain: MRI data correlate strongly with histology and enzymatic analysis[J]. Magn Reson Imaging, 1992, 10(3): 773—778.

[3] Gill R, Sibson N R, Hatfield R H, *et al*. A comparison of the early development of ischemic damage following permanent middle cerebral artery occlusion in rats as assessed using magnetic resonance imaging and histology[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1995, 15(1): 1—11.

[4] Quast M J, Huang N C, Hillman G R. The evolution of acute stroke recorded by multimodal magnetic resonance imaging[J]. Magn Reson Imaging, 1993, 11(3): 465—471.

[5] Rother J, De Crepigny A J, D Arceuil H. MR detection of cortical spreading depression immediately after focal ischemia in the rat[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1996, 16(2): 214—220.

[6] Kohno K, Hoehn-berlage M, Mies G. Relationship between diffusion—weighted MR images, cerebral blood flow, and energy state in experimental brain infarction[J]. Magn Reson Imaging, 1995, 13(1): 73—80.

[7] Kamman R I, Go K G, Berendsen H J. Proton-nuclear magnetic resonance relaxation time in brain edema[J]. Adv Neurol, 1990, 52(3): 401—405.

[8] Loubinous I, Volk A, Borredon J. Spreading of vasogenic edema and cytotoxic edema assessed by quantitative diffusion and T2 Magnetic Resonance imaging[J]. Stroke, 1997, 28(2): 419—427.

[9] 孙兮文,沈天真,陈星荣. SD 大鼠实验性缺血性脑水肿的 MRI 研究[J]. 中国医学计算机成像杂志,1997, 2(3): 130—132.

(编辑 陈聪连)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net