

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190422

急性缺血性脑卒中缺血半暗带的影像学研究进展

张 茹, 王天乐*

南通大学第二附属医院影像科, 南通 226001

[摘要] 急性缺血性脑卒中是临床最常见的脑血管病,具有较高的致死率和致残率。缺血半暗带的存在及其及时、精准的影像学判断,对于临床治疗方案及时间的合理选择具有重要意义。本文对不同的影像学技术中,急性缺血性脑卒中患者缺血半暗带的研究进展作一综述,以期缺血半暗带在急性缺血性脑卒中中的应用提供依据,进而提高急性缺血性脑卒中诊断准确率。

[关键词] 急性缺血性脑卒中;缺血半暗带;影像学

[中图分类号] R 741.041 **[文献标志码]** A

Research progress on imaging of ischemic penumbra in acute ischemic stroke

ZHANG Ru, WANG Tian-le*

Department of Radiology, Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu, China

[Abstract] Acute ischemic stroke is one of the most common clinical diseases, with high mortality and disability rate. The presence of ischemic penumbra and its timely and accurate imaging judgment are of great significance for selecting clinical treatment options and time. This article reviews the research progress of ischemic penumbra in patients with acute ischemic stroke in different imaging techniques, in order to provide basis for the application of ischemic penumbra in acute ischemic stroke, and then improve the diagnostic accuracy of acute ischemic stroke.

[Key Words] acute ischemic stroke; ischemic penumbra; imaging

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是临床较为常见的疾病之一,具有较高的致死率和致残率。目前, AIS 的治疗方法主要是在有效时间窗内给予血管再通治疗,包括静脉溶栓及血管内治疗,以此来挽救缺血半暗带 (ischemic penumbra, IP) 组织。因此,及时、精准判断 IP 对于患者临床治疗具有重要的意义。影像学是目前诊断 IP 最有效的手段,但不同的影像学方法在 IP 诊断的效能方面具有一定的差异性。本文通过综合对比国内外相关文献,根据不同的影像学检查方法,阐述 IP 的影像学研究现状及最新进展,并总结影像组学在脑卒中方面的研究情况。

1 CT 灌注成像 (computed tomographic perfusion, CTP)

CTP 是目前常用于判断 IP 的一种影像学技术,其参数包括脑血流量 (cerebral blood flow, CBF)、脑血容量 (cerebral blood volume, CBV)、平

均通过时间 (mean transit time, MTT) 及达峰时间 (time to peak, TTP)。Kameda 等^[1] 对接受机械血栓清除术 (mechanical thrombectomy, MT) AIS 患者的资料进行研究,证实 IP 组织具有低 CBF 而 CBV 正常或增高 (CBF/CBV 不匹配),缺血核心区 CBF 及 CBV 均减少 (CBF/CBV 匹配);确定了用于区分 IP 与缺血核心区的最佳参数阈值即绝对 (absolute, a) CTP 参数为: aCBF $27.8 \text{ mL} \cdot (100 \text{ g})^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, aCBV $2.1 \text{ mL}/100 \text{ g}$, aMTT 7.30 s ; 相对 (relative, r) CTP 参数为: rCBF $0.62 \text{ mL} \cdot (100 \text{ g})^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, rCBV $0.83 \text{ mL}/100 \text{ g}$, rMTT 1.61 s ; 同时发现, MT 后出血转化 (hemorrhagic transformation, HT) 区域的 CBF 明显低于梗死区域。目前有多项国际多中心临床试验使用 CTP 来判断缺血核心区及 IP 区,筛选出可以从血管内治疗获益的患者^[2-3]。

CTP 在判断 IP 方面具有便宜、快捷,可广泛使用的优点,但也存在放射伤害、需要使用对比剂等

[收稿日期] 2019-03-29 **[接受日期]** 2019-07-17

[基金项目] 南通市市级科技计划项目 (MS12018087)。Supported by Nantong Municipal Science and Technology Project (MS12018087)。

[作者简介] 张 茹, 硕士生。E-mail: 1171228115@qq.com

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 0513-8551030, E-mail: wangtianle9192@163.com

缺点。在 IP 的诊断中,多模式 CT 受到了关注,即在患者出现卒中症状后,先通过 CT 平扫排除脑出血、脑肿瘤等情况,之后通过 CTP 判断是否存在 IP,最后通过 CT 血管成像(computed tomography angiography,CTA)明确病变血管及周围侧支循环情况。此外,对于急诊患者,多模式 CT 较 MRI 检查迅速且便捷。

2 磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)

2.1 磁共振弥散加权成像(diffusion-weighted imaging,DWI)和表观弥散系数(apparent diffusion coefficient,ADC) DWI 已广泛应用于 AIS 的诊断,虽然其对缺血性损伤高度敏感,但其在诊断梗死核心区方面的特异性受到质疑。已有研究^[4]证明,ADC 降低的区域不仅包括梗死核心区,而且包括可挽救的 IP。吴静等^[5]在探索 ADC 在 AIS 患者分期及判断 IP 价值的研究中发现,ADC 有助于早期发现 AIS 的梗死核心区,且可区分 <24 h 梗死灶的中心和边缘,其中边缘区可能为 IP。

2.2 磁共振灌注加权成像(perfusion-weighted imaging,PWI)

2.2.1 灌注-弥散不匹配模型(perfusion-diffusion mismatch,PDM) PDM 是目前判断 IP 应用比较多的方法。近期的影像学评估后血管内治疗缺血性脑卒中研究(DEFUSE 3 研究)^[6],以及应用 DWI 或 CTP 评估临床半暗带分诊觉醒卒中及迟发型卒中患者应用 Trevo 装置行取栓治疗研究(DAWN 研究)^[7]均采用 CTP 或 MRI PDM 来判断缺血核心区及 IP。DEFUSE 3 研究^[6]表明,小梗死核心且大 IP(梗死核心体积 <70 mL,缺血灌注区体积与梗死体积比值 ≥ 1.8 ,且 IP 体积 ≥ 15 mL)的患者血管内治疗时间窗可延长为 6~16 h。DAWN 研究^[7]发现,发病 6~24 h 且存在 IP 的患者可从血管内治疗中获益。AIS 的静脉溶栓开始时间一般限制在症状发生后 4.5 h 以内。但最近的一项研究^[8]表明,存在 IP(经 CTP 或 MRI PDM 判断)的 AIS 患者中,若卒中发生后 4.5~9 h 或患者醒来时仍有卒中症状,与使用安慰剂相比,阿替普酶可使较高比例的患者无或仅有轻微的神经功能缺损,但会导致较多有症状的颅内出血。

2.2.2 动脉自旋标记技术(arterial spin labeling,ASL) ASL 是一种无需注射对比剂的灌注成像序列。已有研究^[9]证实,在 AIS 患者再灌注评估中,

ASL 是动态磁敏感对比增强(dynamic susceptibility contrast-enhanced,DSC)的一种非侵入性和实用的替代方法^[9]。王曼等^[10]将 100 例缺血性性脑病患者作为研究对象(均接受常规 MRI、ASL、DSC 及 DWI 检查),比较不同检查方式下的 IP 面积和阳性病灶检出率,结果发现,ASL、DWI 及 DSC 阳性病灶检出率均高于 MRI,ASL 阳性病灶检出率明显高于 DSC,ASL 中 IP 面积大于 DSC。

2.3 液体衰减反转恢复序列(fluid-attenuated inversion recovery,FLAIR) FLAIR 序列是以反转恢复序列(inversion recovery,IR)为基础发展的一种较为常见的 MR 成像技术,是一种水抑制成像方法。FLAIR 序列血管高信号征(FLAIR vascular hyperintensity,FVH)是 AIS 在该成像技术中一种特异影像学表现,FVH 表现为在 FLAIR 上出现的沿脑沟或蛛网膜下腔走行的连续线样或蛇样的高信号血管影。近年来有研究^[11]比较了 AIS 患者的 FLAIR 序列及 DWI 序列,发现在 DWI 异常信号以外的 FVH 区域脑灌注显著减低,认为 FVH-DWI 不匹配可用于判断 IP 区。另有研究^[12]表明,存在 DWI-FLAIR 不匹配的 AIS 患者发病 4.5~6 h 时可从溶栓治疗中获益。

2.4 磁共振波谱分析(magnetic resonance spectroscopy,MRS) MRS 是运用化学位移原理,通过检测缺血脑组织的代谢产物来了解脑的代谢状态。临床上常用来诊断脑卒中的 MRS 技术主要为质子磁共振波谱成像,其中应用较多的检测标志物包括 N-乙酰天冬氨酸(N-acetyl-aspartate,NAA)、胆碱(choline,Cho)、乳酸(lactate,Lac)等,其中以 Lac 和 NAA 的检测意义较为明确。Karaszewski 等^[13]发现,MRS 测定急性脑梗死后大脑不同区域的 Cho 值可以发现 IP 区。王欣等^[14]研究发现,MRS 联合 ADC 较 PWI 联合 DWI 对 IP 区更敏感,可以给更多的 AIS 患者带来益处。

2.5 磁敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging,SWI) SWI 是一种利用不同组织间的磁敏感差异性而成像的技术,具有较高的诊断敏感性。AIS 患者责任血管供血区内出现信号明显减低、管径明显增粗的血管影,称为突出血管征(prominent vessel sign,PVS),可用于判断 IP。祁宇等^[15]的研究表明,对于大血管严重狭窄或闭塞的 AIS 患者,SWI-PVS 可用于 IP 评估且对大脑半球 IP 的判定更为准确。Wang 等^[16]对 47 例累及大脑

中动脉的 AIS 患者进行检查,发现 SWI 可以提供与 PWI 相当的信息,可以作为判断 IP 的可靠技术。

2.6 酰胺质子转移成像 (amide proton transfer, APT) 或化学交换饱和和转移成像 (chemical exchange saturation transfer, CEST) APT 或 CEST 是目前临床及科研领域较新的一种成像技术,其对组织的 pH 值变化敏感。Guo 等^[17]应用 APT MRI 对缺血性酸中毒进行分级,发现梗死核心区酸中毒最严重,IP 区酸中毒程度中等,而低灌注区 pH 变化轻微,因此可用于缺血组织的精细划分。Song 等^[18]研究发现,在脑梗死不同时期,APT 信号会有不同程度的降低,缺血区酸中毒会随着卒中时间延长而逐渐减轻。杨文彬等^[19]对 20 例急性脑梗死患者进行常规 T₁WI、T₂WI、DWI 及 APT 成像,发现部分病例 APT 图的异常信号区大于 DWI 的异常信号区,而 APT 与 DWI 不匹配的区域可能存在 IP。

MRI 检查具有无放射损伤、对早期梗死敏感度高及分辨率高等优点,但也存在费时、昂贵、有一定的禁忌证、尚无确切的阈值等缺点。在 IP 的诊断中,多模式 MRI 指在常规的 MRI 平扫序列上合理选用 DWI、PWI、FLAIR、SWI 等技术,可以一站式排除脑出血、明确有无脑梗死及 IP,确定有无动脉瘤、血管畸形等病变,进而为临床完善治疗方案及更好地进行个体化治疗提供依据。

3 正电子发射计算机断层成像术 (positron emission tomography, PET) 和单光子发射计算机断层成像术 (single-photon emission computed tomography, SPECT)

PET 和 SPECT 是功能成像,是非侵入性的成像方式,可以获得的相关参数有局部脑血流量 (regional cerebral blood flow, rCBF)、氧摄取分数 (oxygen extraction fraction, OEF)、局部脑血容量 (regional cerebral blood volume, rCBV)、局部脑组织氧代谢率 (regional cerebral metabolic rate of oxygen, rCMRO₂)、局部脑组织葡萄糖代谢率 (regional cerebral metabolic rate of glucose, rCMRGlc) 等。¹⁵O-PET 是目前判断 IP 的金标准^[20]。Heiss^[21]研究报道,大脑中动脉出现闭塞后的 24 h 内, rCMRGlc 几乎没有变化,而 rCMRO₂ 及 OEF 增高,即出现“贫困灌注”现象;“贫困灌注”区 OEF 持续升高提示再灌注治疗有效, OEF 持续减低则表示低灌注合并脑氧代谢、糖代谢的降低,缺血可能进展为梗死。

PET 虽然可以提供脑组织灌注及代谢信息,但具有放射损伤、费用高、不易普及等缺点。SPECT 与 PET 相比,虽然费用低廉,但也具有放射损伤、分辨率低等缺点。

4 影像组学在脑卒中中的应用

影像组学是指借助计算机软件,从医学影像中找到大量的定量影像学特征,提取出最有价值的影像组学特征,来提高疾病的诊断准确率并用于预测预后^[22]。相比于常规影像,影像组学并不依赖于影像科医师的主观判断与经验,其可以提供病变图像中肉眼无法观察到的客观信息。目前可以应用在脑卒中的技术有图像分割、自动特征提取及多模式预测^[23]。Abedi 等^[24]开发了一种人工神经网络 (artificial neural network, ANN) 模型,分析卒中样症状出现 4.5 h 内患者的临床表现、病史、影像学等信息,以快速鉴别诊断急性脑卒中和其他有类似症状的疾病。该研究纳入 260 例患者参与 ANN 模型的开发和验证,基于 10 倍交叉验证分析结果表明, ANN 诊断脑缺血的敏感性和特异性分别为 80.0% 和 86.2%,中位数精确度为 92%。Nielsen 等^[25]开发了一种深度卷积神经网络,用来预测 AIS 患者的最终梗死面积。该研究共纳入了 222 例患者,其中 187 例接受了重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA) 治疗,发现深度卷积神经网络在预测结果方面明显优于广义线性模型及浅度卷积神经网络,并能区分是否为接受 rt-PA 治疗导致的最终梗塞面积差异。

5 展望

在有效时间窗内恢复 IP 再灌注是目前改善 AIS 患者预后有效的治疗手段之一。因此,迅速精确地通过影像学来判断 IP 至关重要。目前的影像学技术各有其优缺点,较为复杂,且存在一定主观性,而影像组学通过提取定量信息可避免这些缺点。目前影像组学在脑卒中方面已有应用,可能成为判断 AIS 患者 IP 的有效方法。

参考文献

- [1] KAMED K, UNO J, OTSUJI R, et al. Optimal thresholds for ischemic penumbra predicted by computed tomography perfusion in patients with acute ischemic stroke treated with mechanical thrombectomy[J]. J Neurointerv Surg, 2018, 10

- (3):279-284.
- [2] CAMPBELL B C V, MITCHELL P J, KLEINIG T J, et al. EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(11): 1009-1018.
- [3] SAVEL J L, GOYAL M, BONAFE A, et al. SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(24): 2285-2295.
- [4] GUADAGNO J V, WARBURTON E A, JONES P S, et al. How affected is oxygen metabolism in DWI lesions?: a combined acute stroke PET-MR study[J]. *Neurology*, 2006, 67(5):824-829.
- [5] 吴 静, 沈慧聪, 赵瑞华. 表观弥散系数在急性缺血性卒中分期及判断脑组织灌注状态中的作用[J]. *中国卒中杂志*, 2016, 11(5):368-372.
- [6] ALBERS G W, MARKS M P, KEMP S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(8): 708-718.
- [7] NOGUEIRA R G, JADHAV A P, HAUSSEN D C, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(1):11-21.
- [8] MA H, CAMPBELL B C V, PARSONS M W, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(19): 1795-1803.
- [9] MIRASOL R V, BOKKERS R P, HEMANDEZ D A, et al. Assessing reperfusion with whole-brain arterial spin labeling: a noninvasive alternative to gadolinium[J]. *Stroke*, 2014, 45(2): 456-461.
- [10] 王 曼, 麻增林, 田 晞, 等. 动脉自旋标记灌注成像对缺血性脑病的诊断价值[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2017, 9(9):59-62.
- [11] NAGARAJA N, LUBY M, EDWARDSON M, et al. Association of low cerebral blood volume with negative FLAIR hyperintensity in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45(Suppl 1):32.
- [12] WEI X E, ZHOU J, LI W B, et al. MRI based thrombolysis for FLAIR-negative stroke patients within 4. 5-6 h after symptom onset[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 372:421-427.
- [13] KARASZEWSKI B, THOMAS R G, CHAPPELL F M, et al. Brain choline concentration. Early quantitative marker of ischemia and infarct expansion [J]. *Neurology*, 2010, 75(10):850-856.
- [14] 王 欣, 尹俊雄, 霍晓丽, 等. 磁共振波谱联合表观弥散系数与灌注加权成像联合 DWI 评价急性脑梗死后缺血半暗带的比较研究 [J]. *临床神经病学杂志*, 2015, 28(6): 401-403.
- [15] 祁 宇, 薛 静, 高培毅, 等. 磁敏感加权成像突出血管征对急性缺血性卒中缺血半暗带的评估价值[J]. *国际医学放射学杂志*, 2017, 40(6):651-655.
- [16] WANG T, ZHU L, HU C, et al. The diagnostic value of susceptibility-weighted imaging for ischemic penumbra in patients with acute ischemic stroke [J]. *Technol Health Care*, 2017, 25(S1):449-457.
- [17] GUO Y, ZHOU I Y, CHAN S T, et al. pH-sensitive MRI demarcates graded tissue acidification during acute stroke-pH specificity enhancement with magnetization transfer and relaxation-normalized amide proton transfer (APT) MRI[J]. *Neuroimage*, 2016, 141:242-249.
- [18] SONG G, LI C, LUO X, et al. Evolution of cerebral ischemia assessed by amide proton transfer-weighted MRI [J]. *Front Neurol*, 2017, 8:67.
- [19] 杨文彬, 戴卓智, 吴仁华. 1. 5T 磁共振应用氨基质子转移成像检测缺血半暗带[J]. *汕头大学医学院学报*, 2018, 31(3): 143-145.
- [20] KASHEFI A, ZHAO H, CHEN X. Molecular imaging as the main part of our decision making and treatment strategies in stroke[J]. *Front Biosci*, 2008, 13:1535-1556.
- [21] HEISS W D. The ischemic penumbra: Correlates in imaging and implications for treatment of ischemic stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32(4):307-320.
- [22] LAMBIN P, RIOS-VELAZQUEZ E, LEIJENAAR R, et al. Radiomics:extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4):441-446.
- [23] FENG R, BADGEIEY M, MOCCO J, et al. Deep learning guided stroke management: a review of clinical applications [J]. *J Neurointerv Surg*, 2018, 10(4):358-362.
- [24] ABEDI V, GOYAL N, TSIVGOULIS G, et al. Novel screening tool for stroke using artificial neural network[J]. *Stroke*, 2017, 48(6):1678-1681.
- [25] NIELSEN A, HANSEN M B, TIETZE A, et al. Prediction of tissue outcome and assessment of treatment effect in acute ischemic stroke using deep learning[J]. *Stroke*, 2018, 49(6):1394-1401.