

缺血性脑梗死的 PET 研究进展

陈素辉 孙 华 徐 虹

缺血性脑梗死是指各种原因引起的脑部血液供应障碍,使局部脑组织发生不可逆损害,导致脑组织缺血、缺氧性坏死。具有发病率高、病死率高、致残率高、复发率高以及并发症多的特点,是导致人类死亡的三大疾病之一。如何科学有效地诊治脑梗死已成为当前脑血管疾病研究的重点。正电子发射计算机断层显像(PET)是核医学领域的先进技术,能灵敏、真实地显示局部病变和脑梗死后脑部皮质的受累程度,对脑梗死的临床诊疗具有指导作用,对病人的预后评估具有实用价值。本文主要从临床应用和实验研究两方面进行综述。

一、临床缺血性脑梗死 PET 应用研究

1. 治疗时机:大部分缺血性脑梗死患者其脑梗死体积的扩大通常是由于病灶周围氧含量降低,组织代谢减弱造成的。许多研究表明梗死体积的扩大能持续到脑梗死发作后 24h。 ^{18}F -氟硝基咪唑(^{18}F -fluoromisonidazole, ^{18}F -FMISO)是 PET 技术中标识活体组织缺氧程度的乏氧显像剂,通过组织的缺氧程度来识别缺血性脑梗死的梗死大小。Markus 等^[1]选取 19 例大脑中动脉区域梗死的脑梗死患者,用 ^{18}F -FMISO PET 来标识组织的缺氧程度,将这些患者从发病到注射 ^{18}F -FMISO 的时间分为 4 个时期,分别是 $<6\text{h}$, $6\sim 16\text{h}$, $16\sim 24\text{h}$ 和 $24\sim 48\text{h}$ 。结果显示局部缺氧组织的分布与脑梗死发作到 PET 扫描的时间相关。发病 6h 内,梗死中心的 ^{18}F -FMISO 吸收增加($P<0.05$),而 6h 后梗死周边及外带 ^{18}F -FMISO 显著增加($P<0.005$),缺血区域乏氧组织的空间分布随时间变化从中心向外周扩展。可见发作后越早予以治疗干预效果越好。Markus 等^[2]对 33 例缺血性脑梗死患者行 ^{18}F -FMISO PET 扫描,将这些患者从发病到注射 ^{18}F -FMISO 扫描的时间分为 $\leq 12\text{h}$ 和

$>12\text{h}$,结果显示脑梗死后的不可逆损伤在时间和空间上是一个动态过程, ^{18}F -FMISO 吸收增强能延续到临床起病的 48h,并且两组的 ^{18}F -FMISO 吸收值没有显著差异。而脑梗死后的功能改善状况与这个过程的阻断是密切相关的,因而以上试验对指导临床脑梗死治疗具有重要意义。

2. 针刺治疗:针刺能显著改善脑缺血与再灌注,减少梗死面积^[3]。而 PET 能清晰直观地反映大脑在接受针刺刺激前后相应功能区域的变化,有助于研究针刺治疗脑梗死的中枢神经机制。张向宇等^[4]将 12 例缺血性脑梗死患者分为醒脑开窍组和常规针刺组。醒脑开窍组取穴为内关、水沟、风池、三阴交、阴陵泉和太冲;常规针刺组取穴为合谷、曲池、足三里、阳陵泉和悬钟。针刺前后用 PET-CT 观察脑局部葡萄糖代谢。结果显示醒脑开窍组患者的缺血中心、颞上回、背侧丘脑、颞下回、脑岛、顶叶和小脑等处葡萄糖代谢增强;常规针刺组代谢活跃的部位包括额下回、尾状核、扣带回、海马沟、楔前叶和顶叶。表明不同穴位组合激活不同的脑区,为进一步研究穴-脑特异性起积极作用。石现等^[5]对 6 例缺血性脑梗死患者行针刺百会、曲鬓穴,并在电针前后行 2 次 PET 扫描,结果显示针刺治疗后葡萄糖代谢减低主要见于双侧额中回及病灶侧中央前回、和顶上小叶($P<0.01\sim 0.05$);葡萄糖代谢增高见于双侧的额内侧回及健侧的中央前回、额中回及顶上小叶($P<0.01\sim 0.05$)。表明电针头穴百会与曲鬓可以双向调节双侧大脑运动功能区的葡萄糖代谢,修复受损的运动神经网络,促进运动功能的重建。

3. 康复治疗:早期康复治疗可以加速脑梗死患者脑部侧支循环的建立,更好地发挥脑的可塑性,改善患者的肢体运动功能,提高生存质量^[6]。Nelles 等^[7]用 ^{15}O] H_2O PET 研究脑梗死偏瘫后的功能训练对脑可塑性的影响。选取 5 例健康志愿者为对照组和 10 例缺血性脑梗死后偏瘫患者,并将这 10 例偏瘫患者随机分为治疗组(专业化功能恢复训练)和对照组(非专业化功能训练),所有受试对象都给予每周 4

基金项目:国家科技部卫生行业科研专项资助项目(200902004-12)

作者单位:100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院中医科

通讯作者:孙华,主任医师,电子信箱:sunhuahe@vip.sina.com

天、每天 45min、持续 3 周的锻炼治疗。治疗前所有患者 PET 扫描显示双侧顶叶下皮质的局部脑血流量增加,病灶对侧较同侧强。治疗 3 周后 PET 显示:专业训练组双侧顶叶下皮质的脑血流量增强,病灶同侧最强;对侧顶叶下皮质、对侧初级运动区和双侧运动前区皮质脑血流量显著增强;同侧顶叶下皮质、初级感觉区脑血流量相对增强。对照组仅同侧顶叶下皮质、顶叶上皮质及同侧扣带回轻度增强,并且与治疗前无显著差异。5 例健康志愿者的 2 次 PET 扫描数据均无统计学差异。表明专业康复训练能引起脑梗死患者脑功能的重组包括双侧感觉和运动系统的激活。

4. 危险因素颈动脉病变:在所有缺血性脑梗死中,颅外脑动脉粥样硬化引起者占 8%~30%^[8]。18 氟-脱氧葡萄糖(^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG)是一种放射性示踪剂,常用来反映葡萄糖的代谢活性,而葡萄糖的代谢水平和神经元的活性是相关的。Rudd 等^[9]选取 8 例有症状的颈动脉粥样硬化患者,用 ^{18}F -FDG PET-CT 进行扫描,在注入 ^{18}F -FDG 的 3h 后,有症状的颈动脉斑块病变处可见明显的 ^{18}F -FDG 蓄积,并且其 ^{18}F -FDG 净蓄积率比对侧无症状的动脉斑块病变处大约高 27%,且在正常的颈动脉处 ^{18}F -FDG 的吸收没有增强。表明 ^{18}F -FDG PET 能在动脉粥样硬化斑块炎症区域显像,且在那些有症状的、不稳定的斑块区域 ^{18}F -FDG 蓄积量多于无症状的病变区域。Arauz 等^[10]选取 13 例患者,这些患者有短暂性脑缺血发作史或颈内动脉狭窄 $\geq 50\%$ 引起的缺血性脑梗死史,对这些患者均行血管造影检查和 ^{18}F -FDG PET 成像检查,结果在 13 例有症状的患者中,11 例患者的 ^{18}F -FDG 吸收增加,在随访中发现,尽管经过治疗后,有 6 例患者进展为缺血性脑梗死,死亡或再次狭窄,并且这 6 例患者的 ^{18}F -FDG 吸收显著增强。表明 ^{18}F -FDG 的吸收值与颈动脉狭窄的程度密切相关,这可用来筛查具有复发或再狭窄风险的颈动脉狭窄患者。

二、实验性缺血性脑梗死 PET 研究

1. 发作前训练:脑梗死发作前的训练能显著减少脑梗死后的神经元坏死及脑梗死体积,并且对中枢神经具有保护作用^[11]。Zwagerman 等^[12]将 SD 大鼠随机分为实验组(锻炼组)和对照组(非锻炼组),锻炼组大鼠每天锻炼 30min,连续 3 周,之后造成 2h 的单侧大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)状态,24h 后去栓再灌注;对照组大鼠在

MCAO 之前未进行锻炼。之后分别用激光多普勒血流测定仪和 $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ PET 监测脑血流量,用 ^{18}F -FDG PET 监测脑葡萄糖代谢。结果显示脑梗死后两组的脑血流量均降低,但是锻炼组再灌注期间脑血流量显著改善且脑梗死范围较对照组小($P < 0.05$)。表明脑梗死发作前的功能训练能改善再灌注期间的脑血流量。

2. 反复经颅磁力刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS):脑梗死发作时大脑皮质兴奋性降低, rTMS 是兴奋大脑神经元的一种非侵袭性方法,它能改善大脑受累区域的神经元活动, Gao 等^[13]以 30 只实验大鼠为研究对象,将这些大鼠造模成 90min MCAO 状态,之后去栓再灌注。随后将这些大鼠随机分为 3 组,每组 10 只,分别是实验组(MCAO 1h 后行 rTMS,线圈中心置于小鼠右侧额顶上,刺激 5s 后间歇 55s,连做 10min,每日 1 次),对照组(MCAO 后未行 rTMS)及假 rTMS 组(刺激频率和强度同 rTMS 组,但是线圈中心与头皮垂直)进行为期 7 天的观察,用 ^{18}F -FDG PET 来评估这 3 组大鼠的脑葡萄糖代谢率。结果显示, rTMS 组大鼠受累半球皮质和纹状体的 ^{18}F -FDG 吸收值显著高于对照组及假 rTMS 组($P < 0.01$),假 rTMS 组与对照组之间的差异无统计学差异;并且 rTMS 组治疗后其梗死体积显著低于对照组及假 rTMS 组($P < 0.01$),而假 rTMS 组与对照组的梗死体积没有明显差异($P > 0.05$)。实验结果表明反复的经颅磁力刺激疗法能显著增加缺血性脑梗死大鼠受累半球的葡萄糖代谢水平并能抑制细胞凋亡,减少梗死体积。

3. 高压氧(hyperbaric oxygen, HBO):脑缺氧可能是脑缺血引起的细胞破坏的主要原因,多个动物实验研究表明早期高压氧治疗对局部脑缺血的治疗具有神经保护作用^[14]。Lou 等^[15]用 PET 评估高压氧治疗对缺血性脑梗死大鼠的脑功能变化。将 10 只大鼠随机分为 5 组, A 组(控制组)大鼠在 MCAO 术前的 1 周,将 ^{18}F -FDG 注入体内进行扫描分析; B 组(假手术后的 HBO 组)大鼠在假手术 1h 后进行 HBO 治疗, 3h 后注射 ^{18}F -FDG 进行扫描; C 组(MCAO 后 1h 组)大鼠在 MCAO 1h 后将 ^{18}F -FDG 注入体内; D 组(MCAO 后 3h 组/对照组)大鼠在 MCAO 3h 后将 ^{18}F -FDG 注入体内; E 组(HBO 治疗组)大鼠在 MCAO 1h 后进行 HBO 治疗, 3h 后注射 ^{18}F -FDG 扫描。结果显示: A、B 两组大鼠双侧大脑半球代谢一致; C 组大鼠右侧顶叶皮质葡萄糖代谢轻度减弱,但

梗死外周代谢显著增强;D组大鼠右侧顶叶皮质代谢显著减弱,梗死区域明显扩大;E组大鼠梗死中心的葡萄糖代谢显著增强($P < 0.05$),梗死范围明显缩小。该试验表明早期的高压氧治疗能部分逆转缺血区域葡萄糖代谢下降的趋势,显著减少脑梗死的范围,并且梗死后缺血区域的葡萄糖代谢水平随着时间的延长而大幅下降。

4. 缺血与再灌注:大量的证据表明哺乳动物的脑能适应脑缺血,因而增加了其脑部受损后存活概率。局部的缺血、缺氧,体温过低,高压氧及代谢抑制剂都为预先调节刺激^[16]。脑细胞即使没有这些预先调节的刺激也能通过自身对局部缺血的防御系统来减少脑细胞的损伤及凋亡^[17]。再灌注损伤是一种多相过程,包括神经血管受损、脑水肿、脑出血、神经细胞坏死/凋亡,是脑梗死后大脑损伤的危险因素^[18]。Saita等^[19]采用线栓法将38只大鼠造成2h MCAO状态,分别在MCAO之后的0.5h,1.0h,2.0h,3.0h,6.0h及22.0h,经大鼠尾静脉注射 ^{18}F -FMISO,结果显示超急性期(0.5~1h),同侧大脑中动脉区域的 ^{18}F -FMISO吸收最强,几乎没有梗死灶,急性期(2~3h) ^{18}F -FMISO吸收逐渐减弱,但在梗死中心可见环状增强带,亚急性期(6~22h),只有小部分的 ^{18}F -FMISO聚集,并且出现大范围的梗死灶。表明 ^{18}F -FMISO吸收最强是在脑梗死的早期。Takasawa等以7只大鼠为研究对象,并对它们进行3h的PET动态观察,将1只大鼠造成永久性MCAO状态(PET扫描分别是在MCAO后30min和48h),3只大鼠造成短暂性MCAO状态(2次PET扫描分别在MCAO后的45min和2h),另外3只正常大鼠为对照组。对永久性MCAO大鼠来说,第1次PET扫描显示早期受累半球的 ^{18}F -FMISO吸收值较对侧正常半球低,随后受累半球的 ^{18}F -FMISO吸收值逐渐增加,高于对侧未受累组的2倍;第2次扫描(48h后)显示受累半球的 ^{18}F -FMISO吸收值低于对侧未受累半球,组织病理切片显示广泛坏死。然而对于短暂性MCAO大鼠来说,2次PET扫描 ^{18}F -FMISO吸收值没有显著变化,并且组织病理切片仅见缺血改变,该实验结果表明 ^{18}F -FMISO吸收增强是在MCAO的早期阶段,而不是再灌注之后或组织坏死时。然而Saita等却认为 ^{18}F -FMISO吸收增强能延续到再灌注之后的20h。

三、小结与展望

正电子发射断层显像(PET)技术复杂,设备昂贵,需要放射性核素,检查费用高,是目前唯一能精

确、定量地提供活体内局部脑循环及细胞代谢的测量技术^[20]。能在脑梗死发病后数分钟显示梗死的部位和局部脑血流的变化,脑葡萄糖代谢及氧代谢,若代谢/脑血流量减低或停止,提示存在梗死。PET能清晰地反映大脑在接受某种刺激后相应功能区域的变化,可用于预测脑梗死的大小,再灌注的损伤与半暗带的研究,及探讨脑梗死的病理生理学机制,是临床脑梗死诊疗的重要技术。

通过综述近几年来PET技术在缺血性脑梗死中的应用,我们发现虽然PET在缺血性脑梗死中的研究取得了一些阶段性进展,但由于PET检测对环境和技术人员要求高,且仪器设备等价格昂贵,目前国内该技术在脑梗死中的应用并不如CT和MRI广泛。并且由于研究成本多使得研究中不能提供足够的样本量,研究开展得还不够多、不够深入,研究结果缺乏规律性。此外,PET关于药物在缺血性脑梗死治疗中的研究甚少。总体上来说,PET对脑梗死的研究提供了极大的便利。随着这种技术的推广和普及,脑梗死诊治有望能得到重大突破。

参考文献

- Markus R, Reutens DC, Kazui S, *et al.* Topography and temporal evolution of hypoxic viable tissue identified by ^{18}F -fluoromisonidazole positron emission tomography in humans after ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2003, 34(11): 2646-2652
- Markus R, Reutens DC, Kazui S, *et al.* Hypoxic tissue in ischaemic stroke: persistence and clinical consequences of spontaneous survival [J]. *Brain*, 2004, 127(6): 1427-1436
- Kang KA, Shin ES, Hur J, *et al.* Acupuncture attenuates neuronal cell death in middle cerebral artery occlusion model of focal ischemia [J]. *Neurol Res*, 2010, 32(Suppl 1): 84-87
- 张向宇,高硕,赵建国,等. 不同穴位组合对脑梗死患者脑葡萄糖代谢的影响—PET研究[J]. *中国针灸*, 2007, 27(1): 26-30
- 石现,左芳,田嘉禾,等. 电针头穴对人脑运动功能区糖代谢影响的正电子发射断层扫描研究[J]. *中国康复理论与实践*, 2008, 14(3): 237-238
- 郭瑞友,马小维,毛德军,等. 早期康复对脑卒中患者日常功能和生存质量的长期影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2008, 23(3): 264-266
- Nelles G, Jentzen W, Jueptner M, *et al.* Arm training induced brain plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography [J]. *NeuroImage*, 2001, 13(6): 1146-1154
- Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, *et al.* Use of stents to treat extracranial cerebrovascular disease [J]. *Annu Rev Med*, 2006, 57: 437-454
- J H Rudd, E A Warburton, T D Fryer, *et al.* Imaging atherosclerotic plaque inflammation with ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography [J]. *Circulation*, 2002, 105(23): 2708-2711

- 10 Antonio Arauz, Leticia Hoyos, Marco Zenteno, *et al.* Carotid plaque inflammation detected by ^{18}F - fluorodeoxyglucose - positron emission tomography pilot study[J]. Clin Neurology and Neurosurgery, 2007, 109(5):409 - 412
- 11 Liebelt B, Papapetrou P, Ali A, *et al.* Exercise preconditioning reduces neuronal apoptosis in stroke by up - regulating heat shock protein - 70 (heat shock protein - 72) and extracellular - signal - regulated - kinase 1/2[J]. Neuroscience, 2010, 166(4):1091 - 1100
- 12 Zwagerman N, Sprague S, Davis MD, *et al.* Pre - ischemic exercise preserves cerebral blood flow during reperfusion in stroke[J]. Neurol Res, 2010, 32(5):523 - 529
- 13 Feng Gao, Shuang Wang, Yi Guo, *et al.* Protective effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a rat model of transient cerebral ischaemia: a microPET study[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37(5):954 - 961
- 14 M Lou, C C Eschenfelder, T Herdegen, *et al.* Therapeutic window for use of hyperbaric oxygenation in focal transient ischemia in rats[J]. Stroke, 2004, 35(2):578 - 583
- 15 Lou M, Zhang H, Wang J, *et al.* Hyperbaric oxygen treatment attenuated the decrease in regional glucose metabolism of rats subjected to focal cerebral ischemia: a high resolution positron emission tomography study[J]. Neuroscience, 2007, 146(2):555 - 561
- 16 M P Stenzel - Poore, S L Stevens, J S King, *et al.* Preconditioning reprograms the response to ischemic injury and primes the emergence of unique endogenous neuroprotective phenotypes: a speculative synthesis[J]. Stroke, 2007, 38(2):680 - 685
- 17 M Bernaudin, A S Nedelec, D Divoux, *et al.* Normobaric hypoxia induces tolerance to focal permanent cerebral ischemia in association with an increased expression of hypoxia - inducible factor - 1 and its target genes, erythropoietin and VEGF, in the adult mouse brain[J]. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2002, 22(4):393 - 403
- 18 Jung JE, Kim GS, Chen H, *et al.* Reperfusion and neurovascular dysfunction in stroke: from basic mechanisms to potential strategies for neuroprotection[J]. Mol Neurobiol, 2010, 41(2 - 3):172 - 179
- 19 Kazuko Saita, Michelle Chen, Neil J. Spratt, *et al.* Imaging the penumbra with ^{18}F - fluoromisonidazole in a rat model of ischemic stroke [J]. Stroke, 2004, 35(4):975 - 980
- 20 Powers WJ, Zazulia AR. PET in Cerebrovascular Disease[J]. PET Clin, 2010, 5(1):83106

(收稿:2010 - 07 - 08)

(修回:2010 - 11 - 23)

类风湿性关节炎的影像学诊断价值

周海燕 刘鹏程 王成林

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种病因不明的自身免疫性疾病,常表现为进展性、关节结构破坏性炎症,病变晚期可造成关节畸形,严重影响生活质量,其中关节畸形是一种不可逆性的损害^[1]。据统计,类风湿关节炎的发病率为 1%,好发于 40 ~ 60 岁的女性^[2]。在磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)肢体线圈发展之前,临床医生需要结合临床症状体征及 X 线平片来诊断该病,但 X 线平片只能显示 RA 晚期的改变。MRI 可发现骨侵蚀出现前的滑膜改变。最近研究提示磁共振所显示的骨髓水肿预示着骨质破坏^[3]。因此 MRI 在类风湿关节炎早期诊断中起着尤为重要的作用。本文主要就 MRI 在类风湿关节炎的扫描技术及临床应用价值做一综述。

一、诊断标准

类风湿性关节炎的临床诊断主要采用美国风湿

病协会(American Rheumatism Association, ARA)1987 年修订的标准^[4]:晨僵至少持续 1h;3 个或 3 个以上关节肿胀;腕、掌指或近端指间关节肿胀;对称性关节肿胀;皮下结节;手 X 线片改变及类风湿因子(rheumatoid factor, RF)阳性,其中前 4 条要求持续时间 ≥ 6 周。同时满足 4 条以上方可诊断类风湿性关节炎。但一般认为该标准特异性高,敏感性低,因为关节软骨破坏到一定程度才会出现手部 X 线的改变,而大部早期 RA 患者的 RF 可为正常。这个诊断标准使一些早期 RA 患者排除在外,可能延误了治疗。换言之,该诊断标准并不适于早期 RA 的诊断。

VisserH 等^[5]提出了早期 RA 的诊断标准,具体如下:第 1 次就诊时症状的持续时间;晨僵 > 1h;3 个或 3 个以上关节肿胀;双侧跖趾关节压痛;类风湿因子阳性;抗环瓜氨酸肽(cyclic citrullinated peptide, CCP)抗体阳性;手或足侵蚀性破坏。该诊断标准有助于医生在病人第 1 次就诊时评估患者的 3 种不同病程转归,即:自限性、持续性和持续破坏性。目前仍有较多类似的研究期望能找到早期诊断 RA 的方法和标准。

作者单位:518036 北京大学深圳医院影像中心

通讯作者:刘鹏程,主任医师,电子信箱:liupengcheng111@yahoo.

com. cn