

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.12.001

介入治疗大脑中动脉急性闭塞后脑缺血再灌注损伤的影像学观察*

易 旭, 矫树生, 刘承春, 张志宏, 吴 娅, 李小树, 梁春荣, 张 猛, 王延江[△]
(第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经内科, 重庆 400042)

[摘要] **目的** 探讨介入治疗大脑中动脉急性闭塞后脑缺血再灌注损伤(CIRI)的影像学变化。**方法** 选择2013年1月至2014年11月该院收治的大脑中动脉急性闭塞患者32例,16例患者进行溶栓和(或)机械取栓后血管再通治疗(再通组),16例患者未进行溶栓治疗(非再通组),对比分析其发病时及第3、7天的头颅影像学变化差异。**结果** 在发病后第3天再通组患者侧脑室受压程度比例、中线移位程度均重于非再通组[0.50 ± 0.11 vs. 0.58 ± 0.10 , $0.57(0.18, 0.83)$ vs. $0.22(0, 0.57)$ cm],两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);在发病后第7天再通组患者侧脑室受压程度比例、中线移位程度均轻于非再通组[0.80 ± 0.11 vs. 0.55 ± 0.12 , $0(0, 0.13)$ vs. $0.46(0, 0.88)$ cm],两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 介入治疗虽是缺血性卒中早期治疗的重要手段,但其加重了早期的脑水肿,应该重视介入治疗所导致的CIRI。

[关键词] 大脑中动脉闭塞;介入治疗;缺血再灌注损伤;脑水肿**[中图分类号]** 743.32**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)12-1585-03

Imaging observation of cerebral ischemia reperfusion injury after interventional therapy in acute middle cerebral artery occlusion*

Yi Xu, Jiao Shusheng, Liu Chengchun, Zhang Zhihong, Wu Ya,
Li Xiaoshu, Liang Chunrong, Zhang Meng, Wang Yanjiang[△](Department of Neurology, Daping Hospital, Research Institute of Field Surgery,
Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the imaging changes of cerebral ischemia reperfusion injury(CIRI) after interventional therapy in acute middle cerebral artery occlusion. **Methods** 32 patients with acute middle cerebral artery occlusion in our hospital from January 2013 to November 2014 were selected, 16 cases were performed the recanalization therapy after arterial thrombolysis and/or mechanical thrombectomy(recanalization group) and 16 cases were not treated by thrombolytic therapy (non-recanalization group). The differences of brain imaging changes(onset, on 3, 7 d after onset) were analyzed and compared between the two groups. **Results** The proportion of lateral ventricle compression degree and the shift degree of brain midline on 3 d after onset in the recanalization group were greater than those in the non-recanalization group, the differences between the two groups were statistically significant[0.50 ± 0.11 vs. 0.58 ± 0.10 , $0.57(0.18, 0.83)$ cm vs. $0.22(0, 0.57)$ cm, $P < 0.05$], while which on 7 d of onset in the recanalization group were less than those in the non-recanalization group[0.80 ± 0.11 vs. 0.55 ± 0.12 , $0(0, 0.13)$ vs. $0.46(0, 0.88)$ cm, $P < 0.055$]. **Conclusion** Although the interventional therapy is an important measure for early treatment of ischemic stroke, but it aggravates the early brain edema, therefore CIRI induced by the interventional therapy should be paid more attention to.

[Key words] middle cerebral artery occlusion; interventional therapy; ischemia reperfusion injury; brain edema

脑血管疾病是危害人类健康的常见病,其致残率高、病死率高和复发率高,其中缺血性脑血管疾病约占其中的80%^[1-2]。近年来,随着各种新的技术和治疗方法的推广应用,尤其是脑梗死介入治疗,如超早期动脉内溶栓和机械取栓,使脑缺血后血管再通率明显增高。然而,在脑缺血基础上恢复血流灌注,组织损伤反而加重,甚至发生不可逆性脑损伤,即脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia reperfusion injury, CIRI),超早期动脉内溶栓和机械取栓是否会加重此病理过程,目前尚少见文献报道。作者收集本院2013年1月至2014年11月大脑中动脉急性闭塞超早期动脉溶栓和(或)机械取栓后血管再通的病例,对比同期大脑中动脉急性闭塞未能再通的病例,分析其两组间影像学上脑水肿的动态变化,判断其CIRI和脑水肿

的相关性,以提高临床在溶栓、取栓治疗中对CIRI的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年1月至2014年11月本院收治的急性大脑中动脉闭塞的患者32例,其中男19例,女13例;年龄51~85岁,平均68.63岁。32例患者均符合全国第四届脑血管病会议通过的急性脑梗死诊断标准。入院时经过头颅CTA检查证实为一侧大脑中动脉闭塞,且为责任血管。收集患者合并疾病(高血压、糖尿病、高脂血症等疾病)、吸烟、饮酒及用药情况。入院时进行美国国立卫生研究院卒中量表(National institute of health stroke scale, NIHSS)评分。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 其中通过溶栓和(或)动脉取栓血管再通治

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81200988,81000549);国家博士后科学基金资助项目(2012M521861,2013T60955);重庆市科学技术委员会基金资助项目(CSTC2012JJA10111);重庆市博士后基金资助项目(Xm201342)。作者简介:易旭(1979-),主治医师,硕士研究生,主要从事脑血管病研究。△ 通讯作者, Tel:15023653506; E-mail: yanjiang_wang@tmmu.edu.cn。

疗患者 16 例(再通组),接受或未接受溶栓取栓治疗、且明确血管未再通患者 16 例(非再通组)。32 例患者均进行标准治疗,包括抗血小板聚集、调节血脂代谢、控制脑水肿、控制血糖、控制血压、维持电解质平衡、防治并发症等治疗。

1.2.2 脑水肿判定 在入院第 3、7 天时复查颅脑 CT 或 MRI。根据头颅影像学检查(CT 或 MRI),选择其水肿最为严重的层面,测量其病变侧的侧脑室体部中最狭窄处和最宽处的宽度,同时测量其对侧侧脑室体部相应部位的宽度,其比例值(患侧宽度/健侧宽度)作为判断其水肿严重程度的依据,比例值低则代表水肿严重。如有中线移位的患者,测量中线移位最明显处至中线的垂直距离(cm),其移位值作为判断脑水肿严重程度的依据,移位值大则代表水肿严重。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,数据不符合正态分布,使用四分位数间距表示,通过 Mana-Whitney U 检验;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验;连续变量用 Student' t 检验,水肿程度与 NIHSS 评分间使用 Spearman 相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者基本情况比较 两组患者在年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压病、糖尿病、高脂血症和入院时 NIHSS 评分等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。再通组在卒中后第 3、7 天的 NIHSS 评分低于非再通组($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组患者基本情况比较($n=16$)

项目	再通组	非再通组	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	69.38 ± 8.62	67.88 ± 9.16	>0.05
NIHSS 评分(入院时, $\bar{x} \pm s$, 分)	17.44 ± 3.54	18.25 ± 3.31	>0.05
NIHSS 评分(3 d, $\bar{x} \pm s$, 分)	9.31 ± 2.47	16.63 ± 2.78	<0.01
NIHSS 评分(7 d, $\bar{x} \pm s$, 分)	3.56 ± 1.71	13.75 ± 3.02	<0.01
性别[男, $n(\%)$]	9(56.25)	10(62.50)	>0.05
吸烟[$n(\%)$]	5(31.25)	6(37.50)	>0.05
饮酒[$n(\%)$]	3(18.75)	2(12.50)	>0.05
高血压病[$n(\%)$]	9(56.25)	11(68.75)	>0.05
糖尿病[$n(\%)$]	7(43.75)	6(37.5)	>0.05
高脂血症[$n(\%)$]	10(62.50)	9(56.25)	>0.05

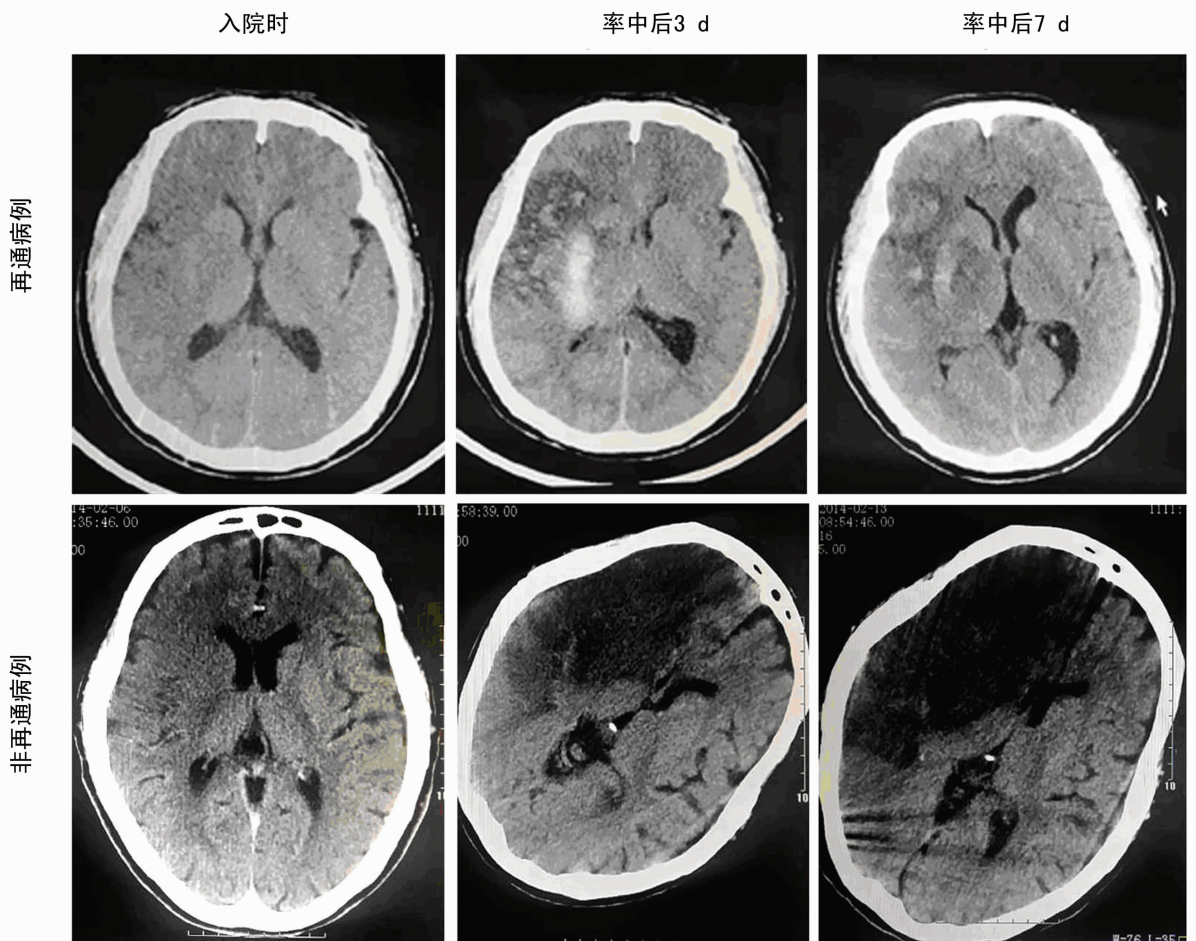


图 1 再通病例和非再通病例的影像对比

2.2 两组患者侧脑室受压情况比较 入院时再通组侧脑室受压比例值与非再通组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);再通组第 3 天时水肿重于非再通组,侧脑室受压比例值低于非再通组($P < 0.05$);第 7 天时再通组水肿轻于非再通组,侧脑室受压比例值高于非再通组($P < 0.01$),图 1、见表 2。

2.3 两组患者中线移位情况比较 发病时两组患者中线的移位值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);发病第 3 天再通组患者水肿重于非再通组,中线的移位值大于非再通组($P < 0.05$);第 7 天时再通组水肿轻于非再通组,中线移位值小于非再通组($P < 0.01$),见表 3。

表 2 两组患者的侧脑室受压比例比较($\bar{x}\pm s$)

时间	再通组	非再通组	P
入院时	0.64±0.14	0.72±0.13	>0.05
第 3 天	0.50±0.11	0.58±0.10	<0.05
第 7 天	0.80±0.11	0.55±0.12	<0.01

表 3 两组患者中线移位情况比较($\bar{x}\pm s$,cm)

时间	再通组	非再通组	P
入院时	0(0,0.12)	0(0,0.15)	>0.05
第 3 天	0.57(0.18,0.83)	0.22(0,0.57)	<0.05
第 7 天	0(0,0.13)	0.46(0,0.88)	<0.01

2.4 水肿程度和 NIHSS 评分的相关性 入院时,无论侧脑室受压比例还是中线移位程度,与 NIHSS 评分均无明显相关性($r=0.015, P=0.504; r=0.016, P=0.497$)。发病第 3 天,侧脑室受压比例与 NIHSS 评分呈正相关($r=0.194, P=0.012$),但中线移位与 NIHSS 评分无相关性。发病第 7 天,无论侧脑室受压比例还是中线移位,与 NIHSS 评分均有明显相关性($r=0.58, P<0.01; r=0.3471, P<0.01$)。

3 讨论

尽快开通闭塞血管是目前公认的急性脑梗死的最有效治疗手段。美国食品药品监督管理局批准阿替普酶(rt-PA)用于急性脑梗死静脉溶栓治疗已有约 20 年历史,但静脉溶栓率在发达国家亦不到 10%^[3],中国则为 2%左右^[4]。提示静脉溶栓中获益的患者仍然非常少,其治疗时间窗仍然是重要的限制因素。近年来,多模影像的发展和血管内介入治疗(包括动脉溶栓及机械取栓)的进步,均临床实践中取得明显效果,已成为目前急性脑梗死治疗的研究热点和希望。其优势包括:(1)血管内介入治疗能将溶栓药物直接送至栓子部位,可以提高局部溶栓药物水平,有助于提高血管再通率,同时可减少药物总量,降低颅内和全身出血并发症。必要时可以进行机械取栓,使得介入治疗能够获得更高的再通率。(2)动脉溶栓时间窗较长,增加了患者能接受血管再通治疗的机会。(3)血管内介入治疗对于溶栓后血管是否再通有着直观的判断依据。

虽然血管内介入治疗的迅速发展提高了闭塞血管的再通率,但血管再通后出现的 CIRI 尚未引起足够重视。本研究发现再通组的患者在早期(卒中后第 3 天)脑水肿的程度重于非再通组,但第 7 天左右脑水肿较非再通组减轻。虽然 CIRI 是多种因素相互影响相互作用的结果^[5],但是本研究对再通组患者不同于非再通组的脑水肿变化,认为其可能的原因是 CIRI。关于脑水肿发生机制的研究有许多学说,如细胞内乳酸中毒、细胞膜能量代谢障碍、钙超载、自由基及神经分子学说等^[6]。目前倾向性的观点为:在脑缺血极早期均先出现细胞源性脑水肿,后出现血管源性脑水肿。近年来的研究提示,水通道蛋白家族包括水通道蛋白 4(AQP4)和 AQP9 参与了脑水肿^[7-10]。当脑缺血时,乳酸性酸中毒可引起 AQP-9 通透性增加^[11-12]。另外,Ca²⁺也参与了脑缺血性水肿的形成,且其水平和 AQP-9 水平呈正相关^[13]。故 CIRI 时,除脑缺血造成的脑水肿,还有 Ca²⁺超载也加重了 AQP9 的表达,进一步导致水肿的加重。

另外,脑缺血再灌注后血脑屏障(blood brain barrier, BBB)不仅有结构的损伤和改变,也出现功能上的异常——即通透性改变^[14-16]。故缺血再灌注时,BBB 更早的受损也是使

脑水肿出现更早、程度更重的原因之一。有研究认为,BBB 的通透性改变与缺血后再灌注的时间密切相关^[17]。王社军等^[17]的实验提示,BBB 的通透性在缺血再灌注的第 5 天基本恢复正常。与本研究再灌注组的影像学变化(第 3 天脑水肿重于非再通组,而第 7 天水肿较非再通组减轻)一致。同期对比 NIHSS 评分,虽然第 3 天再通组的脑水肿重于非再通组,但是 NIHSS 评分却低于非再通组,提示再通组虽然存在再灌注损伤,但血管的再通对于患者的获益远多于 CIRI。第 7 天再通组在脑水肿明显轻于非再通组,NIHSS 评分也明显低于非再通组,更具有临床价值。

综上所述,本研究通过收集大脑中动脉急性闭塞(包括治疗再通和非通)的患者,利用影像学资料动态观察其脑水肿情况。结果显示,虽血管内介入治疗能有效的开通血管,并有较好的临床预后,但是在血管再通的早期,存在着较为明显的 CIRI,其脑水肿程度明显重于血管非再通患者。虽然此时的 NIHSS 评分提示患者仍然获益明显,说明血管再通对患者的获益远多于 CIRI。本研究结果提示,如果能在早期更加有效的干预并控制 CIRI,对于改善血管再通患者的临床预后有着积极的意义。

参考文献

- [1] Abou-Chebl A. Management of acute ischemic stroke[J]. Curr Cardiol Rep, 2013, 15(4): 348-352.
- [2] Liu L, Wang D, Wong KS, et al. Stroke and stroke care in China: huge burden, significant workload, and a national priority[J]. Stroke, 2011, 42(12): 3651-3654.
- [3] Meyers PM, Schumacher HC, Connolly ES Jr, et al. Current status of endovascular stroke treatment[J]. Circulation, 2011, 123(22): 2591-601.
- [4] Wang Y, Liao X, Zhao X, et al. Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in China: analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry (CNSR) [J]. Stroke, 2011, 42(6): 1658-1664.
- [5] Warach S, Latour LL. Evidence of reperfusion injury, exacerbated by thrombolytic therapy, in human focal brain ischemia using a novel imaging marker of early blood-brain barrier disruption [J]. Stroke, 2004, 35(1): 2659-2661.
- [6] 甘照儒, 桑栎楠. 脑缺血再灌注损伤级联反应研究进展 [J]. 医学综述, 2009, 15(1): 43-45.
- [7] Amity-Moghaddam M, Ottersen OP. The molecular basis of water transport in the brain [J]. Nat Rev Neurosci, 2003, 4(12): 991-1001.
- [8] 杨美. AQP9 在脑水肿形成中的作用及其表达调控 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2008.
- [9] Greendale DE, Honey CR. Aquaporins and brain edema [J]. SurgNeurol, 2004, 61(5): 418-421.
- [10] Takagi J, Otake K, Nakao N. Urinary excretion of aquaporin-4 and inappropriate secretion of vasopressin in hyponatremic patients after cerebral infarction [J]. 2003, 35(1): 62-66.
- [11] Badaut J, Petit JM, Brunet JF, et al. Distribution of Aquaporin9 in the adult rat brain: preferential(下转第 1591 页)

分子标志物鉴定诱导的 NCI-H1650 干细胞。现已有大量报道从肺癌组织中分离干细胞,然而该方法组织来源困难,分离技术难度高,且分选出的干细胞活性不足,限制了对肺癌干细胞生物学特性的进一步研究。此外,还有大量报道用另一种肺癌细胞株 A549 进行体外诱导肺癌干细胞。然而 NCI-H1650 来源于晚期肺癌患者,与 A549 相比具有更强的侵袭转移能力,而且 NCI-H1650 是 EGF 受体突变细胞株,诱导其干细胞具有重要的研究价值及临床意义。

目前得到肺癌干细胞主要通过侧群细胞分选法、磁珠分选法和无血清连续培养法,但以上方法分出细胞少、价格昂贵、分选出后不易存活。本实验室曾用无血清连续培养的方法分离出卵巢癌细胞株 A2780 中的干细胞^[15],但应用此种方法诱导 NCI-H1650 干细胞得到干细胞量少,加入紫杉醇后能明显提高干细胞的富集。本研究采用连续无血清条件培养基结合药物刺激的方法培养悬浮细胞球,从而富集肺癌干细胞。本研究发现,NCI-H1650 中存在极少一部分具有自我更新能力的细胞,经过无血清连续培养后可悬浮生长成为肿瘤干细胞球,其具有形成连续克隆的能力。流式检测发现这种细胞球高表达肺癌干细胞标志物 CD133 和 CD326,同时免疫荧光染色也发现细胞球共表达 CD133 和 CD326。为了进一步验证细胞球的干细胞特性,本研究采用 RT-PCR 及 Western blot 检测了干性标志物 Oct4、Sox2 及 Nanog 的表达,结果发现细胞球中这 3 种分子的表达高于有血清贴壁培养的 NCI-H1650 细胞,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明使用药物联合无血清培养的方法成功诱导了 NCI-H1650 肺癌干细胞。肿瘤干细胞已成为肿瘤方面的研究热点,其分离和鉴定对基础及临床研究均具有重要意义。本研究采用无血清联合药物诱导培养方法,成功诱导出肺癌干细胞,为后续肿瘤干细胞的生物学特性研究奠定了一定的基础。

参考文献

- [1] Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(4): 212-236.
- [2] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [3] Shiozawa Y, Nie B, Pienta KJ, et al. Cancer stem cells and their role in metastasis[J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 138(2): 285-293.
- [4] Ho MM, Ng AV, Lam S, et al. Side population in human lung cancer cell lines and tumors is enriched with stem-like cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(10): 4827-4833.
- [5] Sung JM, Cho HJ, Yi H, et al. Characterization of a stem cell population in lung cancer A549 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 371(1): 163-167.
- [6] Eramo A, Lotti F, Sette G, et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population[J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15(3): 504-514.
- [7] Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE, et al. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer[J]. *Cell*, 2005, 121(6): 823-835.
- [8] Tirino V, Camerlingo R, Franco R, et al. The role of CD133 in the identification and characterisation of tumour-initiating cells in non-small-cell lung cancer[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 36(3): 446-453.
- [9] Collins AT, Maitland NJ. Prostate cancer stem cells[J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(9): 1213-1218.
- [10] Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(7): 3983-3988.
- [11] Galli R, Binda E, Orfanelli U, et al. Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(19): 7011-7021.
- [12] Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, et al. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells[J]. *Nature*, 2007, 445(7123): 111-115.
- [13] Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells[J]. *Nature*, 2001, 414(6859): 105-111.
- [14] Yin AH, Miraglia S, Zanjani ED, et al. AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells[J]. *Blood*, 1997, 90(12): 5002-5012.
- [15] 谢伟, 龙海霞, 张恒, 等. 人卵巢癌细胞系 A2780 中肿瘤干细胞的分离及鉴定[J]. *第三军医大学学报*, 2011, 33(4): 356-359.
- [16] 王兴华, 盛莉, 姚小梅, 等. 大鼠脑缺血再灌注后血脑屏障超微结构的改变[J]. *天津医药*, 2006, 34(3): 188-189.
- [17] Gao DK, Zhang XK, Jiang XF, et al. Resveratrol reduces the elevated level of MMP-9 induced by cerebral ischemia-reperfusion in mice[J]. *Life Sci*, 2006, 78(22): 2564-2570.
- [18] 王社军, 杜长生, 唐红, 等. 大鼠脑缺血再灌注后血脑屏障通透性的改变[J]. *武警医学*, 2005, 16(10): 745-747.
- [19] 李燕华, 李瑶宣, 李吕力, 等. 脑缺血大鼠 AQP-9 mRNA 表达与钙离子浓度的改变及其关系[J]. *临床神经病学杂志*, 2008, 21(2): 129-133.
- [20] 王振华, 刘云会, 马腾, 等. 大鼠局灶性脑缺血再灌注早期血脑屏障通透性变化的研究[J]. *中国医科大学学报*, 2012, 41(12): 1073-1076.
- [21] 王兴华, 盛莉, 姚小梅, 等. 大鼠脑缺血再灌注后血脑屏障超微结构的改变[J]. *天津医药*, 2006, 34(3): 188-189.
- [22] Gao DK, Zhang XK, Jiang XF, et al. Resveratrol reduces the elevated level of MMP-9 induced by cerebral ischemia-reperfusion in mice[J]. *Life Sci*, 2006, 78(22): 2564-2570.
- [23] 王社军, 杜长生, 唐红, 等. 大鼠脑缺血再灌注后血脑屏障通透性的改变[J]. *武警医学*, 2005, 16(10): 745-747.

(收稿日期: 2014-10-08 修回日期: 2015-01-07)

(上接第 1587 页)

expression in catecholaminergic neurons and in glial cell[J]. *Neuroscience*, 2004, 128(1): 27-38.

[12] Bedaub J, Hirt L, Granziera C, et al. astrocyte-specific expression of aquaporin-9 in mouse brain is increased after transient focal cerebral ischemia[J]. *Cereb Blood Flow Metab*, 2001, 21(5): 477-482.

[13] 李燕华, 李瑶宣, 李吕力, 等. 脑缺血大鼠 AQP-9 mRNA 表达与钙离子浓度的改变及其关系[J]. *临床神经病学杂志*, 2008, 21(2): 129-133.

[14] 王振华, 刘云会, 马腾, 等. 大鼠局灶性脑缺血再灌注早期血脑屏障通透性变化的研究[J]. *中国医科大学学报*,

(收稿日期: 2014-11-08 修回日期: 2015-01-26)