·实验研究·

拉伸指数模型 DWI 对大鼠急性脑缺血的研究

彭雯佳，王鹤，陆建平，徐远志，张琪，陈士跃

【摘要】 **目的**：探讨拉伸指数模型多 b 值扩散加权成像(DWI)对大鼠急性脑缺血的诊断价值。**方法**：SD 大鼠实验组 18 只、对照组 9 只术前行 3.0T MRI 检查，包括 T_1WI 和 T_2WI、单 b 值(1000 s/mm^2)DWI、动脉自旋标记灌注成像(ASL-PWI)和多 b 值 (0～4000 s/mm^2 共 12 个 b 值)DWI，其中 ASL-PWI 可计算相对脑血流量(rCBF)，多 b 值 DWI 采用拉伸指数模型，一次成像可得到 Mono-ADC、F、DDC 和 α 参数值。MRI 检查后对实验组大鼠行右侧大脑中动脉闭塞(MCAO)的急性脑缺血手术，对照组行假手术，分别于术后 0.5、3、6、9、12、18 和 24 h 行上述 MRI 检查，观察各时间点各参数的动态变化规律。最后，对大鼠脑缺血区行病理 TTC 染色确定实际脑梗死情况。**结果**：术后 0.5 h 实验组右侧脑缺血区的 rCBF 值(0.470±0.002)较术前(0.990±0.010)明显下降、3 h 以后逐渐升高(从术后 3 h 的 0.980±0.006 升至 24 h 的 1.970±0.070)；实验组右侧脑缺血区 F 值术后缓慢升高(从术后 0.5 h 的 0.58±0.74 升至 0.76±0.57)，在术后 12、18 和 24 h 实验组双侧脑 F 值的差异有统计学意义(P 值分别为 0.031、0.004 和 0.001)。实验组双侧脑术后 0.5～24.0 h 的 DDC 值为右侧 (0.40±0.02)×10^{-3}～(0.58±0.03)×10^{-3} mm^2/s、左侧 (0.46±0.03)×10^{-3}～(0.49±0.06)×10^{-3}mm^2/s，均较术前值[右侧(1.18±0.05)×10^{-3}、左侧(1.01±0.05)×10^{-3}mm^2/s]降低，且在各时间点均低于对照组，差异有统计学意义(P 值 0.0083～0.0163)；术后各时间点实验组右侧的 α 值均小于对照组右侧(P 值范围 0.0205～0.0443)，其 DDC 值和 Mono-ADC 值之间有强相关性(r=0.9051，P<0.0001)，且 α 值随着 DDC 值的升高而减低。**结论**：多 b 值 DWI 的拉伸指数衰减模型的各参数值所表现出的特征性可能为大鼠急性缺血脑组织中水分子不均一的扩散状态提供了一定的参考价值。

【关键词】 急性脑缺血；拉伸指数模型；扩散加权成像；动物实验

【中图分类号】R445.2；R743.3 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2012)07-0706-07

Diffusion weighted imaging in acute brain ischemia of rats with a stretched-exponential model PENG Wen-jia, WANG He, LU Jian-ping, et al. Department of Radiology, Changhai Hospital, the Second Military University, Shanghai 200433, P. R. China

【**Abstract**】 **Objective**: To evaluate the value of stretched-exponential model of multi-b diffusion weighted imaging (DWI) in the diagnosis of acute brain ischemic rats. **Methods**: Eighteen SD rats were enrolled in study group, and nine in control group. T_1WI, T_2WI, single b-factor (b=1000s/mm^2) diffusion weighted imaging (DWI), arterial spin labeling perfusion weighted imaging (ASL-PWI) and multi-b (0～4000s/mm^2 altogether 12 b factors) DWI were performed with a 3.0T MR scanner. Relative cerebral blood flow (rCBF) was calculated from ASL-PWI. Mono-ADC, F, DDC and α values were calculated from multi-b DWI. Unilateral cerebral ischemic model with middle cerebral artery occlusion (MCAO) was performed in study group, pseudo-operation in control group. MRI with above-mentioned sequences were performed at the following time points after operation: 0.5h, 3h, 6h, 9h, 12h, 18h and 24h. The dynamic changes in different time-points were observed. Lastly, rats were sacrificed for TTC staining to study the real condition of infarct. **Results**: The rCBFs of the right cerebral ischemic areas in study group decreased markedly at 0.5h after operation, from 0.99±0.01 (before operation to 0.47±0.002 (0.5h after operation), but increased after 3h, from 0.980±0.006 (3h after) to 1.970±0.070 (24h after). The F values of the right cerebral ischemic areas in study group increased slowly after operation, from 0.58±0.74 (0.5h after operation) to 0.76±0.57, the F values on both sides in the study group had significant statistical differences, the p value was 0.031 at 12h, 0.004 at 18h and 0.001 at 24h respectively after operation. The DDC values 0.5～24.0h after operation decreased, which were (0.40±0.02)×10^{-3}～(0.58±0.03)×10^{-3}mm^2/s for right side and (0.46±0.03)×10^{-3}～(0.49±0.06)×10^{-3}mm^2/s for left side, all were lower than those before operation (1.18±0.05)×10^{-3}mm^2/s for right side and (1.01±0.05)×10^{-3}mm^2/s for left side. In addition, the DDC values in every time-points were lower than that of the control group (P value from 0.0083 to 0.0163). The α values of the right side of study group were less than those in control group at every time point after operation (P values from 0.0205 to 0.0443). In addition, the DDC values showed significant positive correlation with that of Mono-ADC values (r=0.9051, P<0.0001), in addition, the α value decreased according to the increase of DDC values. **Conclusion**: The characteristics of stretched-exponential model of multi-b DWI may provide valuable references to describe intravoxel heterogeneity of water diffusion rates of acute ischemic cerebral tissue in rats.

作者单位：200433 上海，第二军医大学附属长海医院放射科(彭雯佳、陆建平、陈士跃)，神经外科(徐远志、张琪)；201203 上海，GE 中国 Health Care(王鹤)

作者简介：彭雯佳(1984－)，女，广东陆丰人，硕士，主治医师，主要从事 CT 及 MRI 诊断工作。

【Key words】 Acute brain ischemia; Stretched-exponential model; Diffusion weighted imaging; Animal experiment

扩散加权成像对急性脑梗死判断的敏感性使其在临床工作中得以广泛运用。研究发现脑组织在 DWI 图像中的信号衰减与水分子扩散的多区间理论相一致。这种所谓的非指数运动理论还存有争论，因为大脑皮层的微观结构相当复杂，这种不均一的结构环境用实验很难模拟。有学者提出了一种新的数学模型即拉伸指数函数(stretched-exponential function)，来表现不同微环境区间内水分子运动连续分布的扩散相关的信号衰减，而不用假设水分子不同区间来源的具体数量[1-2]。

本实验正是运用 b 值 0～4000 s/mm^2 的多 b 值拉伸指数衰减模型 DWI 方法对大鼠急性缺血的脑组织进行研究，计算体素内不一致运动成像(introvoxel incoherent motion，IVIM) MRI 拉伸指数模型的 F 值[3]、分布扩散系数(distributed diffusion coefficient，DDC)值、α 值及单指数模型的 Mono-ADC 值，结合灌注成像参数 rCBF，探索多指数衰减模型 DWI 技术对活体缺血脑组织早期诊断的价值。

材料与方法

1. 水模测试

先用水模在磁场中测试各序列的稳定性和可靠性，尤其是多 b 值衰减 DWI 序列对纯水模型扫描时应表现为单指数信号衰减，若出现仪器伪影或非单指数衰减曲线，GE 公司的磁共振应用科学家即在现场对设备作出相关调整，为后续动物脑组织检查做好准备。

2. 动物模型制作

由两位神经外科医师对成年雄性 SD 大鼠实施手术。实验组采用改良的 Zea longa 线栓法[4]制作右侧大脑中动脉栓塞的急性局灶性脑缺血模型。手术方法：大鼠麻醉，取颈部右侧旁正中切口，分离右侧颈外动脉和颈内动脉，分离颈外动脉主干，在其远端1.5 cm 处结扎、切断。不打开颈动脉鞘，不分离和结扎翼腭动脉。提拉颈外动脉残端的结扎线，用微型血管夹在颈总动脉分出颈外动脉处临时夹闭，在血管夹与颈外动脉残端之间结扎一道缝合线，不打紧。使用自创的导丝支持导管栓子，由颈外动脉残端附近进线，扎紧缝合线，松开血管夹，推动尼龙线进入颈内动脉，进入距颈内动脉和颈外动脉分叉处约 1.8～1.9 cm 时，有阻挡感，表明栓线已越过大脑中动脉，到达大脑前动脉的起始部。记录栓塞开始时间，将颈外动脉上缝合线扎紧。动物模型制作成功的标准采用神经功能缺损程度的评价：0 级，无缺陷；1 级，不能伸展对侧前肢；2 级，对侧前肢屈曲；3 级，轻度向对侧转圈；4 级，严重的转圈；5 级，对侧瘫痪。3～4 级为模型制作成功。对照组行假手术，即仅取颈部右旁正中切口分离右侧颈外动脉和颈内动脉，不切开血管插入线栓。

3. 磁共振检查

使用 GE Signa HDx 3.0T 磁共振仪和 3 英寸小动物线圈。扫描前用 10%水合氯醛腹腔注射麻醉，用量 3 ml/kg。采用俯卧位、尾先进，所有序列均行脑冠状面扫描。扫描序列包括 FLAIR T_1WI(TE 24 ms，TR 2680 ms，激励次数 2，视野 6.0 cm×6.0 cm)、T_2WI(TE 150 ms，TR 2400 ms，激励次数 1，视野 6.0 cm×6.0 cm)、DWI(b 值＝1000 s/mm^2，TE Minimum，TR 4000 ms，激励次数 8)、ASL 和多 b 值 DWI 序列，以上序列层厚及层间距均分别为 1.2 和 0.3 mm。

其中动脉自旋标记(arterial spin labeling，ASL)序列采用流动敏感交替反转恢复(flow-sensitive alternating inversion recovery，FAIR)方法[4]，即自旋平面回波成像序列以及 180°双曲线正割 RF 翻转脉冲(矩阵 128×96，视野 6.0 cm×6.0 cm，TE Minimum，TR 2000 ms，翻转角 90°)。

多 b 值 DWI 采用拉伸指数衰减的线性 EPI 扫描，包括一个 90°和一个 180°射频脉冲，射频脉冲前、后施加磁场梯度脉冲产生扩散加权。每次激发采集一行 K 空间数据。取 0、100、200、300、400、600、800、1000、1500、2000、3000 和 4000 s/mm^2 共 12 个 b 值的单方向扩散梯度(TE Minimum，TR 4000 ms，激励次数 3，视野 6.0 cm×6.0 cm，矩阵 96×96)，通过一个 90°和一个 180°射频脉冲后改变两个梯度脉冲的振幅大小实现。扩散梯度场与频率编码方向一致，扩散时间约 27 ms，b 值根据统一分布随机变化以避免系统误差。通过 T_2 加权(b＝0 s/mm^2)信号分割 DWI 信号来计算每个像素的信号衰减率。扫描 9 层覆盖大鼠全脑，一次 IVIM 的总扫描时间约 3 min。

4. 病理检查

术后 6 h 内处死大鼠，立即开颅取脑，置于－70℃冰箱冷冻后切成厚 2 mm 的冠状脑片，培养于 37℃的 2%红四氮唑溶液中活性染色 60 min，4%多聚甲醛固定 24 h。正常脑组织呈红色，梗死脑组织呈白色。

5. 图像后处理及统计分析

利用 GE ADW 4.3 工作站对拉伸指数衰减多 b 值 DWI 序列图像进行后处理，一次扫描可同时得到 Mono-ADC 图、F 图、DDC 图和 α 图。然后选取每只大鼠大脑的中心层面手动勾画患侧和镜像对侧皮层兴趣区，根据相应公式计算各参数各 ROI 的平均值。

其中单指数衰减的 Mono-ADC 值根据公式(1)计算[3]：

$$ADC=\frac{\ln(S1/S2)}{b2-b1} \quad (1)$$

S1 代表取 b1 值时的信号强度；S2(b≠0)代表取 b2 值时的信号强度。

灌注因子 F 值与梯度场中的自旋回波振幅衰减 B 有关[3]，具体公式为：

$$B=\exp(-b\times D)\times F \quad (2)$$

D 为扩散系数，相当于单指数模型中的 ADC 值。

拉伸指数模型中的 DDC 和 α 的关系如下[3]：

$$\frac{S(b)}{S0}=\exp[-(b\times DDC)^{\alpha}] \quad (3)$$

DDC 为代表平均体素内扩散率，单位与 ADC 相同(mm^2/s)，可以看作是不同体积分数的每个部分连续分布的个性化的 ADC 值。指数 α 与体素内水分子扩散的不均一性相关，α 值范围 0～1。

采用 SPSS 17.0 统计软件采用配对 t 检验比较实验组患侧和对侧各参数的差异，利用两样本比较的非参数秩和检验比较实验组患侧和对照组右侧各时间点各参数的差异。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

实验过程中，18 只实验组大鼠及 9 只对照组大鼠均存活至术后 24 h，顺利完成了全部时间点的磁共振检查及最后的病理学检查。

实验组各时间点 T_1WI 和 T_2WI 检查结果：术前无异常；术后 0.5 h 实验组大鼠均未出现明显的异常信号(图1a、b)；3h时，6只(33%)大鼠右侧大脑半球

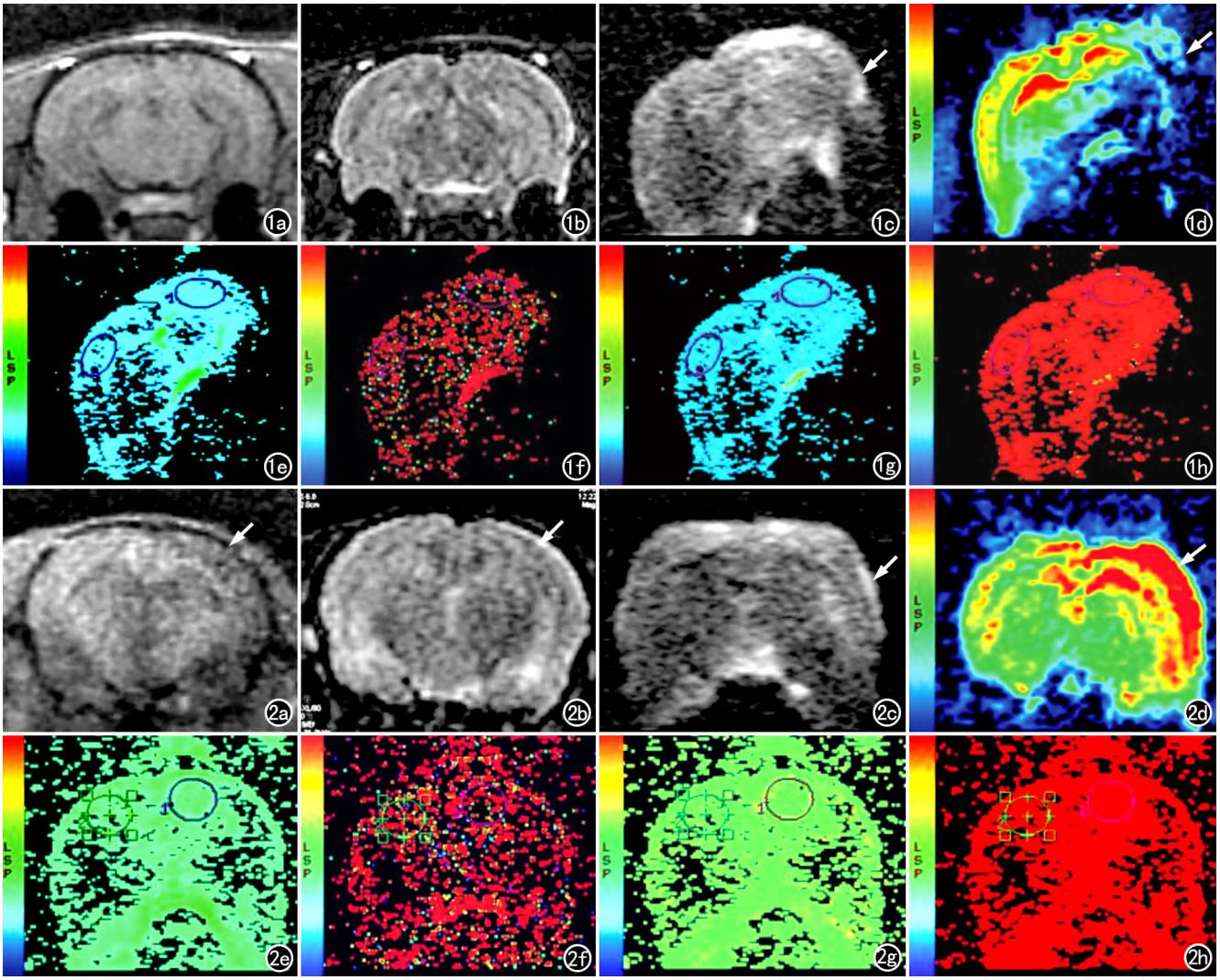

图 1 SD 大鼠术后 0.5h。a) T_1WI 示右侧脑未见异常信号；b) T_2WI 示右侧脑未见异常信号；c) DWI 示右侧脑半球局部出现稍高信号(箭)；d) ASL 图示右侧半球灌注较对侧减低呈蓝黑色(箭)；e) Mono-ADC 图上双侧脑半球对应区无明显差异；f) F-mapping 图示双侧脑对称区域无明显差异；g) DDC 图示双侧脑对称区域无明显差异；h)α-mapping 图示左右侧对称区域无明显差异。 **图 2** SD 大鼠术后 6h。a) T_1WI 示右侧脑半球皮质区开始出现稍低信号区(箭)；b) T_2WI 示右侧半球皮质区开始出现稍高信号(箭)；c) DWI 示右侧脑半球有高信号区(箭)；d) ASL 图示右侧皮层及皮层下灌注明显增高呈红色(箭)；e) Mono-ADC 图示左右侧对称区域无明显差异；f) F-mapping 示左右侧对称区域无明显差异；g) DDC 图示左右侧对称区域无明显差异；h) α-mapping 图示左右侧对称区域无明显差异。

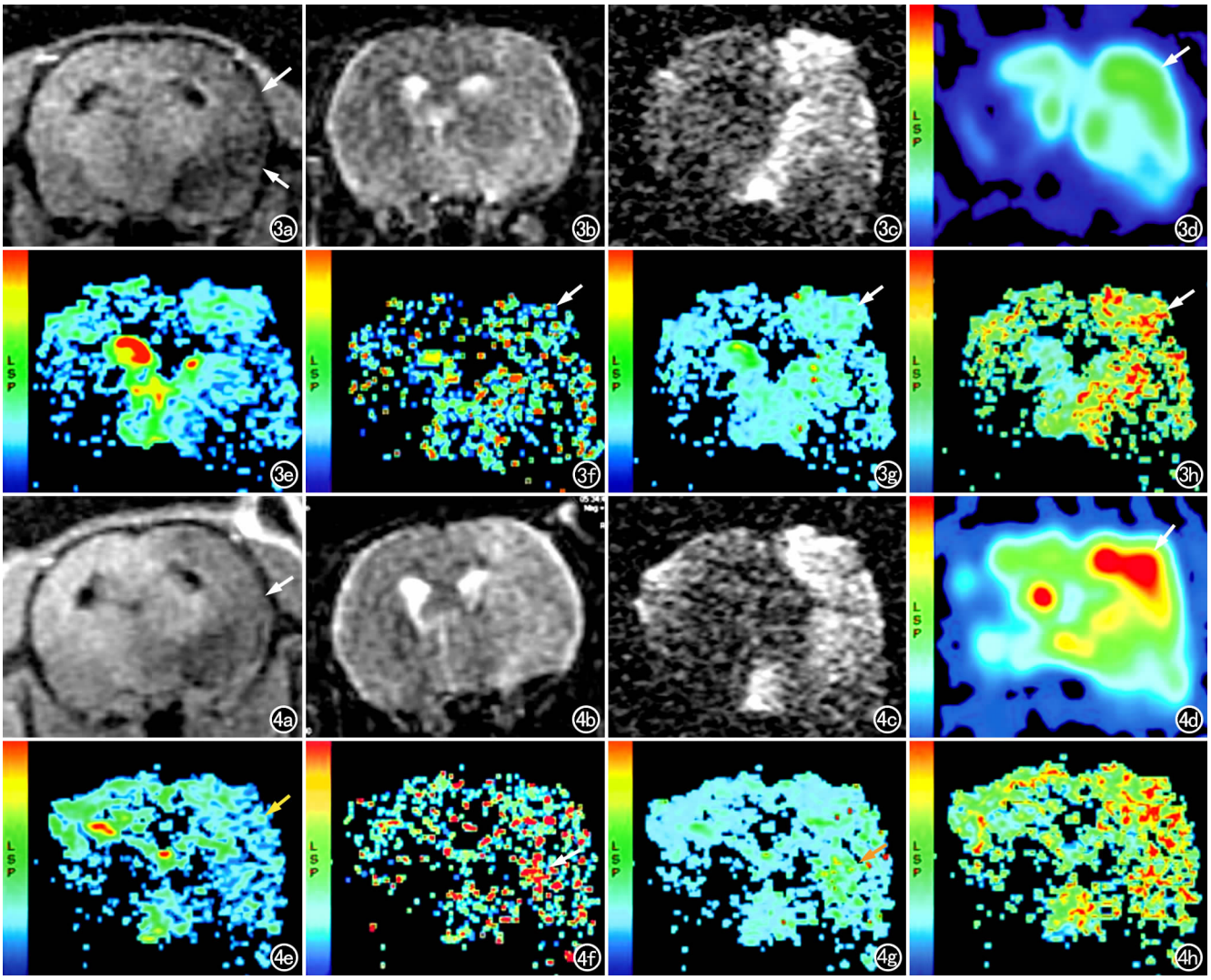

图 3 SD 大鼠术后 12h。a) T_1WI 示右侧脑半球呈低信号(箭)；b) T_2WI 示右侧半球呈高信号；c) DWI 示右侧脑半球呈高信号；d) ASL 图示右侧脑灌注较对侧高呈亮绿色(箭)；e) Mono-ADC 图示双侧脑无明显差异；f) F-mapping 图上右侧半球黄红色伪彩增多，代表 F 值升高(箭)；g) DDC 图上右侧皮层黄绿色伪彩增多，代表 DDC 值升高(箭)；h) α-mapping 图上右侧半球出现斑片状黄红色伪彩，代表 α 值增加(箭)。 **图 4** SD 大鼠术后 18h。a) T_1WI 示右侧脑半球呈明显低信号(箭)；b) T_2WI 示右侧脑半球呈明显高信号；c) DWI 示右侧脑半球呈高信号；d) ASL 图示右侧皮层及皮层下区出现红色，说明血流灌注明显升高(箭)；e) Mono-ADC 图示右侧脑半球以蓝色伪彩为主，说明 ADC 值减低(箭)；f) F-mapping 图示右侧半球红色伪彩较多，代表 F 值较高(箭)；g) DDC 图示右侧黄绿色伪彩较多(箭)，代表 DDC 值较高；h) α-mapping 图示右侧斑片状黄红色伪彩较对侧明显增多，即 DDC 值较高。

开始出现 T_1WI 稍低信号、T_2WI 稍高信号，以大脑皮层边缘信号改变较明显，边界模糊；6 h 时，共 10 只(56%)大鼠右侧脑出现稍长 T_1 稍长 T_2 信号(图 2a、b)；9 h 时，83%(共 15 只)出现异常信号；术后 12 h 及之后的各时间点，所有实验组大鼠的右侧脑(缺血侧)均出现明显的 T_1WI 低信号、T_2WI 高信号(图 3a、b，4a、b，5a、b)。

实验组各时间点单 b 值($b=1000s/mm^2$)DWI 检查结果：术前无明显异常；术后 0.5 h 有 14 只(78%)实验组大鼠右侧大脑半球出现稍高信号、边界模糊(图 1c)；术后 3 h 及之后的各时间点，所有实验组大鼠的右侧脑(缺血侧)均出现 DWI 高信号，且 9 h 之后右侧脑高信号显著且边界较清晰(图 2c、3c、4c、5c)。

ASL 检查结果：实验组及对照组各时间点的 rCBF 值见表 1。实验组术前脑 rCBF 为 0.99±0.01，双侧基本对称，对照组为(0.98±0.01)；术后 0.5 h 脑 rCBF 值明显下降达最低值；3 h 以后 rCBF 开始逐渐升高，术后 6 h 及之后实验组 rCBF 值高于对照组，12、18 和 24 h 时实验组与对照组 rCBF 差异具有高度统计学意义($P<0.001$)。

多 b 值 DWI 检查结果：两组各时间点各指标测量结果及统计学分析结果见表 1、2。① Mono-ADC、DDC 及 α 值：实验组左、右侧及对照组右侧术前值接近，差异均无统计学意义；术后各时间点，实验组右侧

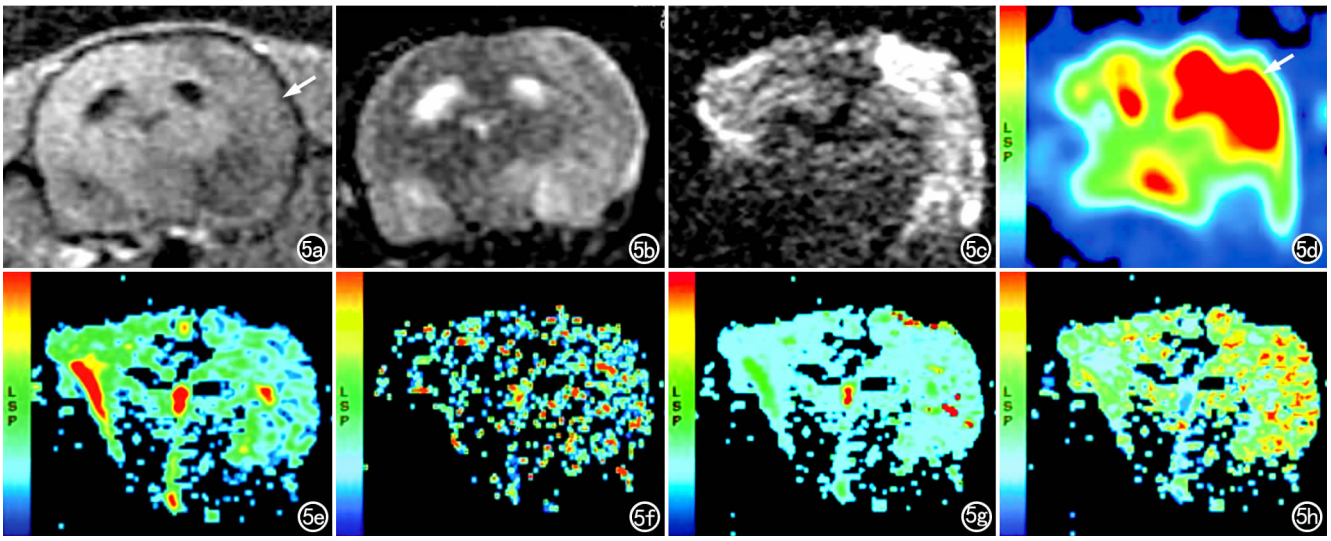

图 5 SD 大鼠术后 24h。a) T_1WI 示右侧脑缺血性信号改变更加明显(箭)；b) T_2WI 示右侧脑呈明显高信号；c) DWI 示右侧脑呈明显高信号；d) ASL 图示右侧红色伪彩范围进一步增加(箭)，代表灌注继续升高；e) Mono-ADC 图示右侧脑较对侧 ADC 值明显减低呈蓝色伪彩；f) F-mapping 图示右侧半球红色伪彩较致密，代表 F 值较高；g) DDC 图示右侧黄绿色伪彩较多，代表 DDC 值较高；h) α-mapping 图示右侧斑片状黄红色伪彩较对侧明显增多，代表 α 值高于对侧。

值均较对照组右侧明显减低，差异有高度统计学意义($P<0.001$)；实验组左侧各值在术后也有不同程度减低，同一时间点实验组双侧各值差异均无统计学意义($P>0.05$)。综合分析以上 3 个拉伸指数衰减参数，实验组右侧的 DDC 值和 Mono-ADC 值之间有强相关性($r=0.9051$，$P<0.0001$)，而且 α 值随着 DDC 值的升高而减低。②F 值：术前实验组右侧 F 值与左侧及对照组右侧的差异均无显著性意义($P>0.05$)。术后实验组右侧各时间点的 F 值逐渐缓慢上升，术后 3 h 之后实验组右侧的 F 值开始高于对侧，12、18 和 24 h 时实验组双侧 F 值差异均具有统计学意义($P<0.05$)；所观察的时间范围内，各时间点实验组双侧的 F 值均高于对照组，且术后 3 h 之后实验组右侧与对照组的差异均有统计学意义($P<0.05$)。

24 h TTC 染色：17 只(94%)实验组大鼠在右侧大脑半球(缺血侧)出现白色的完全梗死区，表现为累及皮层和基底节区的较大范围梗死；1 只(6%)大鼠的梗死区表现为以基底节受累为主的小面积梗死。对照组大鼠缺血侧脑组织均染成红色，脑组织无梗死。

讨 论

脑缺血梗死的急性期，脑组织主要是细胞毒性水肿，细胞内水分子扩散明显受限，DWI 序列对这种改变非常敏感，许多检出率大大高于常规 T_1WI 及 T_2WI，且对于发现超急性脑梗死也有很高的敏感性，明显缩短了治疗周期，为因脑动脉粥样硬化性栓死患者的溶栓治疗争取了宝贵的抢救时间[3,5-8]。本实验中，我们发现大鼠大脑中动脉栓塞术后半小时就出现缺血侧大脑半球的高 DWI 信号，而术后 12 h 以后常规 T_1WI 和 T_2WI 才能明确判断所有大鼠缺血侧大脑的异常信号。

临床上对不同部位和器官的 DWI 检查可采用不同 b 值，b 值即扩散权重系数，在磁场中由一对标准方形梯度脉冲实现。在中枢神经系统中最常用的 b 值为 1000 s/mm^2。根据方法中的公式(1)，计算 ADC 值至少需要两个 b 值，临床上对中枢神经系统通常采集 b=0 和 1000 s/mm^2 的信号图像来计算。单指数衰减模型 DWI 用大于两个 b 值的一系列逐渐递增的 b 值来计算 ADC 值，即本研究中所指的 Mono-ADC 值。但是活体组织中的水分子扩散受到细胞内结构、细胞壁、细胞间质结构和大分子的限制以及血液微循环的干扰等影响并不是随机热运动。在 DWI 序列问世后不久，已经有学者观察到 DWI 序列采用不同的 b 值影响了图像中所反映的水分子扩散的权重，b 值越小 DWI 中所包含的水分子的微循环灌注成分因素就越大[3]。与分子扩散相比，流动的液体是一种较宏观的运动方式，在体素水平，毛细血管结构可看作假随机性方向，因此灌注可被认为是一种不均一运动，也有学者将毛细血管内水分子的流动称之为“假扩散”[9]。

自旋运动中梯度场 G 作用下，因进动频率改变，横向磁化相移为 Φ。若在一个体素内质子的自旋运动各不相同，则产生 ΔΦ 的相位分布差异，这种在横向磁化方向的一致性消失会降低回波信号振幅。在分子扩散过程中，回波衰减是扩散系数 D 的指数函数。一个体素内毛细血管中水分子的流动仅占全部水分子的一小部分，这一部分体积被称为灌注因子 F，通常为百分之几。本实验中，灌注因子 F 值的变化较具特征性，实验组右侧(缺血侧)在大脑中动脉栓塞术后随着时间

表 1 术前及术后各时间点实验组双侧及对照组右侧的各参数值

指标	术前	术后						
		0.5h	3h	6h	9h	12h	18h	24h
rCBF								
R/L	0.990±0.010	0.470±0.002	0.980±0.006	1.250±0.040	1.180±0.090	1.690±0.020	1.930±0.020	1.970±0.070
Rc/Lc	0.980±0.010	0.970±0.010	0.990±0.007	1.010±0.002	0.980±0.006	1.090±0.040	1.220±0.020	1.130±0.040
Mono-ADC($\times10^{-3}$)								
R	0.57±0.07	0.17±0.04	0.15±0.05	0.19±0.06	0.19±0.07	0.22±0.05	0.35±0.05	0.39±0.06
L	0.61±0.04	0.14±0.04	0.16±0.06	0.12±0.05	0.11±0.04	0.13±0.05	0.14±0.03	0.15±0.03
Rc	0.54±0.03	0.53±0.05	0.51±0.04	0.56±0.03	0.61±0.04	0.59±0.04	0.58±0.03	0.56±0.05
DDC($\times10^{-3}$)								
R	1.18±0.05	0.40±0.02	0.38±0.02	0.59±0.02	0.45±0.03	0.46±0.03	0.51±0.02	0.58±0.03
L	1.01±0.05	0.46±0.03	0.41±0.02	0.60±0.04	0.61±0.04	0.40±0.02	0.47±0.05	0.49±0.06
Rc	1.31±0.04	1.13±0.06	1.25±0.05	1.21±0.05	1.27±0.06	1.44±0.05	1.41±0.06	1.36±0.07
F 值								
R	0.49±0.08	0.58±0.74	0.61±0.55	0.68±0.10	0.69±0.76	0.69±0.49	0.72±0.33	0.76±0.57
L	0.54±0.01	0.60±1.16	0.59±0.68	0.60±0.15	0.61±0.81	0.59±0.55	0.57±0.57	0.62±0.48
Rc	0.46±0.03	0.48±0.05	0.46±0.08	0.45±0.03	0.51±0.08	0.52±0.02	0.50±0.07	0.57±0.07
α 值								
R	0.35±0.04	0.68±0.13	0.70±0.09	0.39±0.21	0.67±0.11	0.64±0.38	0.56±0.32	0.40±0.54
L	0.73±0.07	0.56±0.16	0.43±0.07	0.68±0.58	0.65±0.60	0.60±0.79	0.62±0.50	0.59±0.57
Rc	0.70±0.06	0.71±0.13	0.68±0.08	0.72±0.14	0.70±0.11	0.74±0.12	0.73±0.13	0.76±0.09

注：R 和 L 分别代表实验组右侧和左侧，Rc 和 Lc 分别代表对照组右侧和左侧。Mono-ADC 值和 DDC 值的单位是 mm^2/s。

表 2 实验组双侧、实验组患侧与对照组右侧的多 b 值 DWI 各参数在各时间点的统计学比较结果

各指标比较	术前	术后						
		0.5h	3h	6h	9h	12h	18h	24h
Mono-ADC								
实验组患侧与对侧								
t 值*	0.803	1.809	1.660	1.012	1.033	0.998	1.003	1.006
P 值	0.910	0.322	0.167	0.128	0.082	0.090	0.068	0.088
实验组患侧与对照组右侧								
统计量△	3.800	17.031	18.232	18.625	18.789	19.202	19.203	19.247
P	0.423	0.001	0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
DDC								
实验组患侧与对侧								
t 值*	0.901	0.822	1.250	1.242	1.093	0.998	0.803	1.020
P 值	0.805	0.650	0.190	0.125	0.076	0.060	0.062	0.066
实验组患侧与对照组右侧								
统计量△	4.258	13.012	15.353	14.025	14.904	15.343	16.201	15.270
P 值	0.421	0.016	0.010	0.010	0.009	0.009	0.009	0.008
F 值								
实验组患侧与对侧								
t 值*	0.825	0.899	1.879	1.928	1.901	5.891	8.700	10.450
P 值	0.331	0.302	0.201	0.187	0.086	0.031	0.004	0.001
实验组患侧与对照组右侧								
统计量△	3.221	9.002	18.009	18.008	17.826	17.313	19.001	19.211
P 值	0.356	0.061	0.003	0.003	0.003	0.002	0.002	0.002
α 值								
实验组患侧与对侧								
t 值*	0.989	0.902	1.090	1.088	1.091	0.995	0.913	1.001
P 值	0.825	0.201	0.220	0.190	0.103	0.097	0.103	0.113
实验组患侧与对照组右侧								
统计量△	7.098	11.032	13.003	13.005	11.820	10.303	11.001	10.200
P 值	0.605	0.044	0.040	0.033	0.023	0.038	0.039	0.021

注：* 实验组患侧与对侧的比较，采用 *t* 检验；△实验组患侧与对照组右侧的比较，因数据呈非正态分布，采用非参数秩和检验。

的增加而增加，在缺血早期(3h)以后与对照组右侧的差异有统计学意义，在缺血的后期(12h 以后)增加的程度更加明显，与同组左侧相比差异也有统计学意义。同样我们发现一个有意思的现象，实验组右侧缺血早期(3h)以后其 rCBF 也出现了逐渐增加的趋势。在大脑中动脉栓塞早期，单位时间内通过单位脑组织毛细血管的血量即脑血流量减少的变化很容易理解，但是大脑血管中急性缺血等应激情况下会开启“自动调节机制”[10]，开通缺血区更多细动脉和毛细血管网，这在血供相对丰富的大脑皮层为无显著，所以在一定范围内，脑血流量保持不变甚至增加，但人类脑缺血的这种代偿多在慢性缺血时体现较明显，这与大鼠急性脑缺血出现的 rCBF 升高情况不同，具体机制有待进一步研究。我们推测 F 值在缺血后的持续增加与 rCBF 的

增加有一定联系，F 值是代表微循环的参数，F 值≤1。此值可通过统计学方法计算，由于一个体素内有大量的毛细血管(大脑皮质中每立方毫米约 5700 个)，假设毛细血管网可以看作是由许多细小的直线段组成的网格结构，那么 F 值将取决于线段的平均长度、毛细血管中的平均血流速度、以及测量时间(约为回波延迟时间 TE)。对于毛细血管血流，回波振幅衰减值 F 是血流速度和毛细血管几何形状的函数。灌注因素所致的回波衰减总是大于由于扩散运动所致的回波衰减，因此基于这种差异，理论上有分离出灌注和扩散两种因素的潜力[3]。

实际上活体组织的结构及其中分子的运动情况非常复杂，灌注图像所反映的是“活性”毛细血管的密度，即有血液流动的毛细血管，而活性毛细血管仅占全部毛细血管的一半左右(大鼠脑组织中活性毛细血管中的血量占总毛细血管的 57%)，而且脑神经皮层有复杂的组织结构，如神经元及其发出的轴突、树突，以及胶质细胞；不同的质子池间的质子存在着交换、且生物组织中存在着更多的质子池。为了更加接近生物组织中的微观运动情况，有学者对多 b 值的扩散加权成像方法提出了所谓的“拉伸指数模型”[1-2]，这一模型可能对评价组织中水分子的扩散和灌注状态更加准确和全面，根据方法中的公式(3)，不难发现此模型只用到两个参数(DDC 和 α)就能描绘不同情况下的衰减形式。当 α=1 时，公式(3)中的 DDC 值实际上等于公式(1)中的 ADC 值，代表体素内扩散不均一性低；相反，当 α 趋近于 0 时，代表多指数信号衰减的程度更高(即 α 越小，越能反映出扩散的差异性)。本实验中，实验组术后右侧和左侧的 α 值与术前相比均明显减低($P<0.05$)，而且术后各时间点实验组右侧的 α 值均小于对照组右侧($P<0.05$)，推测与缺血后脑组织扩散首先与微循环灌注变化所致的水分子扩散均一性受干扰有关。另外，在本实验中术后各时间点，实验组右侧 Mono-ADC 值均较对照组右侧明显减低，实验组左侧的 Mono-ADC 值在术后也有不同程度减低，但同一时间点实验组右侧与左侧的 Mono-ADC 值差异无统计学意义($P>0.05$)。DDC 值的结果与 Mono-ADC 值类似，术后实验组右侧、左侧的 DDC 值均较术前减低，且在各时间点均低于对照组右侧($P<0.05$)，但实验组在各时间点右侧与左侧的 DDC 值均无统计学差异($P>0.05$)；更重要的是得到了以上 3 个参数之间的关系：DDC 值和 Mono-ADC 值之间有强相关性($r=0.9051$, $P<0.0001$)，而且 α 值随着 DDC 值的升高而减低。这一点也符合理论上的解释，由公式(3)在理论上可以推演出以下结果：① 当 b×DDC=1(无论 α 取何值)或 α=1(无论 b 或 DDC 取何值)时，DDC≈ADC；② 当 b×DDC>1 时，则随着 α 的减低，信号强度也随之下降；③ 当 b×DDC<1 时，则随着 α 的减低，信号强度反而升高，因此 b×DDC=1 可作为区分衰减率高、低的分界线；④当有两个固定的 b 值代入公式(1)和(2)时，可得到 $ADC=b^{\alpha-1}\times DDC^{\alpha}$，所以 ADC 与 DDC 的理论关系为：若 α<1 且 b×DDC>1 时，则 ADC<DDC；若 α>1，且 b×DDC<1 时，则 ADC>DDC。用拉伸指数函数分析 DWI 图像中水分子扩散信号衰减时，其理论假设前提是每个体素内包含一种连续分布的扩散率。同理论推测一致，水模的拉伸指数衰减中代表不均一性的参数 α 值接近于 1，符合其内质子的自由扩散状态。相比之下，9 只对照组大鼠的 α 值均远小于水模($P<0.001$)，这也支持拉伸指数模型可以测量水分子扩散不均一状态的假设。

综上所述，我们希望本研究所反映的大鼠急性期缺血脑组织的多 b 值 DWI 拉伸指数衰减的各参数变化能够为 DWI 中所包含的“扩散”和“灌注”成分中的所灌注成分提供定量依据，为将来拉伸指数模型的 IVIM 成像技术的临床应用提供有意义的参考。

参考文献：

[1] Kwee TC, Galban CJ, Tsien C, et al. Comparison of apparent diffusion coefficients and distributed diffusion coefficients in high-grade gliomas[J]. J Magn Reson Imaging, 2010, 31(3): 531-537.

[2] Bennett KM, Schmainda KM, Bennett R, et al. Characterization of continuously distributed cortical water diffusion rates with a stretched-exponential model[J]. Magn Reson Med, 2003, 50(4): 727-734.

[3] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging[J]. Radiology, 1988, 168(2): 497-505.

[4] 吴浩，吉训明，赵喜庆，等. 改良大鼠 MCAO 模型的建立[J]. 中华实验外科杂志，2006，23(12)：1553-1554.

[5] Le Bihan D, Turner R, Douek P, et al. Diffusion MR imaging: clinical applications[J]. AJR, 1992, 159(3): 591-599.

[6] Seevinck PR, Deddens LH, Dijkhuizen RM. Magnetic resonance imaging of brain angiogenesis after stroke[J]. Angiogenesis, 2010, 13(2): 101-111.

[7] Clark CA, Le Bihan D. Water diffusion compartmentation and anisotropy at high b values in the human brain[J]. Magn Reson Med, 2000, 44(6): 852-859.

[8] Mulkern RV, Vajapeyam S, Robertson RL, et al. Biexponential apparent diffusion coefficient parametrization in adult vs newborn brain[J]. Magn Reson Imaging, 2001, 19(5): 659-668.

[9] Lorenz CH, Pickens DR, Puffer DB, et al. Magnetic resonance diffusion/perfusion phantom experiments[J]. Magn Reson Med, 1991, 19(2): 254-260.

[10] Yoshiura T, Hiwatashi A, Noguchi T, et al. Arterial spin labelling at 3T MR imaging for detection of individuals with Alzheimer's disease[J]. Eur Radiol, 2009, 19(12): 2819-2825.

(收稿日期：2011-10-11 修回日期：2012-04-11)