

• 临床检验研究论著 •

MR 灌注成像结合醋甲唑胺负荷试验在糖尿病脑血管意外防治中的应用*

张煜¹, 金新安², 黄波涛², 陈伟²

(广东医学院附属东莞市厚街医院:1. 内分泌科;2. 磁共振室, 广东东莞 523945)

摘要:目的 探讨 MR 灌注成像结合醋甲唑胺负荷试验在防治糖尿病患者脑血管意外中的应用价值。方法 糖尿病患者(80 例)和健康人(10 例)口服醋甲唑胺 50 mg 前、后进行 2 次 MR 检查,计算脑血管储备(CVR)并进行统计学分析。80 例糖尿病患者作为实验组,对 CVR 小于 25% 者在行常规血糖控制的基础上增加脑血管病的预防治疗,CVR 大于 25% 者,行常规控制血糖治疗;随机抽取 500 例糖尿病患者作为对照组,行单纯常规控制血糖治疗。对以上两组病例随访 2 年,统计两组脑血管病的发病率并进行对比分析。结果 糖尿病患者的 CVR 较健康人明显降低($P < 0.05$);随访 2 年,实验组无脑血管意外发生,对照组有 13 例出现脑血管意外。结论 糖尿病患者的 CVR 较同年龄组正常人下降,处于亚临床缺血的状态;MR 灌注成像结合醋甲唑胺负荷试验,在糖尿病患者脑血管功能受损的筛选中有重要的价值,对指导糖尿病脑血管病的防治有重要意义。

关键词:核磁共振; 醋甲唑胺; 脑血管储备; 糖尿病; 脑血管病变

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.15.027

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)15-1975-03

MR perfusion weighted imaging combined with methazolamide load test in diabetic cerebrovascular accident prevention for patients with diabetes*

Zhang Yu¹, Jin Xin'an², Huang Botao², Chen Wei²

(1. Department of endocrinology; 2. MRI Division, Houjie Hospital of Guangdong Medical College, Dongguan, Guangdong 523945, China)

Abstract: **Objective** To investigate the application value of MR perfusion weighted imaging combined with methazolamide load test in diabetic cerebrovascular accident prevention for patients with diabetes. **Methods** A pair of MR PWI were performed before and after oral administration of methazolamide on 80 patients with diabetes and 10 healthy individuals, then cerebrovascular reserve (CVR)s were calculated and statistically analysis was done. Experimental group: 80 patients with diabetes whose CVR was less than 25% were treated with cerebrovascular accident prevention therapy based on conventional diabetes control; Control group: 500 cases of randomly selected diabetes patients were treated with conventional diabetes control therapy. Follow up the two groups of patients above for 2 years, and compare the incidence of cerebrovascular accident statistically. **Results** CVR of patients with diabetes was significantly lower than that of healthy individuals ($P < 0.05$); there was no cerebrovascular accident in the experimental group, while 13 cases in the control group. **Conclusion** The CVR of diabetes decrease compared with the healthy peers. The test of MR PWI combined with methazolamide load test is valuable in the detection of impaired cerebrovascular function, and in the guidance of diabetic cerebrovascular disease prevention.

Key words: nuclear magnetic resonance; methazolamide; cerebrovascular reserve; diabetes mellitus; cerebrovascular disease

糖尿病患者发生缺血性卒中的风险是非糖尿病患者的 2~6 倍^[1], 并且结局比非糖尿病患者更差^[2]。脑血管储备(CVR)功能是指脑血管通过自身调节功能维持正常脑血流量的能力^[3]。糖尿病等危害全身血管的疾病,能引起 CVR 功能降低。本文探讨了用 MR 灌注成像结合醋甲唑胺负荷试验检测糖尿病患者的 CVR,并将结果用于糖尿病患者脑血管病的防治,旨在提高影像学在这方面的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为本院 2010 年 7 月至 2011 年 7 月口服醋甲唑胺 50 mg 前后行 2 次灌注成像检查的受检者 90 例,并按以下标准分为两组(两组间性别、年龄构成差异无统计学意义)。糖尿病组 80 例,女 26 例,男 54 例;年龄 25~81 岁,平均(60.2±17.1)岁;糖尿病的病程为 6 个月至 8 年,平均 5.5 年,其中病程小于 10 年者 30 例,大于 10 年者 50 例,视网膜正常者 30 例,视网膜病变 I 至 III 期者 25 例,视网膜病变 IV 至 VI 期者 25 例,合并高血压者 26 例,以上病例均无明确的脑血管意外病史。健康组 10 例,女 3 例,男 7 例;年龄 26~80 岁,平均(61.1±17.5)岁,均无心脑血管疾病和糖尿病病史。经过 t

检验两组间年龄构成无统计学意义。在常规 MR 检查中,上述两组受检者均未发现大面积梗死灶,且行 MRA 检查无大脑前、中、后动脉,颈动脉及椎动脉等脑供血动脉的狭窄,所有检查均征得患者和(或)家属同意后进行。在治疗和随访中,将 80 例糖尿病组患者作为实验组,随机抽取 500 例糖尿病患者作为对照组,以上两组患者在年龄、糖尿病病程、糖化血红蛋白(HbA1c)、平均收缩压、平均舒张压及血脂谱等方面的比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

1.2 方法

1.2.1 成像设备及检查 MR 检查使用 GE 1.5T Signa EX-CITE HD 超导型磁共振成像系统,行常规系列、DWI 和灌注成像检查。常规检查包括横轴位 T1-FLAIR、FSET2WI、T2-FLAIR、DWI 和矢状位 FSET2WI 扫描及平扫血管成像检查。扫描范围从颅底至头顶。平扫血管成像采用 3D-TOF 序列。灌注成像序列为 GRE-EPI 序列,TR 2 000 ms、TE 80 ms。翻转角 90°,层厚 6 mm,FOV 24 cm,128×128 矩阵,采用多层采集方式,每层采集 35 个时相,成像时间 70 s。在灌注成像扫描 2 个时相以后,用高压注射器于肘前静脉团注钆喷酸葡胺,剂

* 基金项目:东莞市科研立项资助(201110515000245)。作者简介:张煜,主治医师,主要从事内分泌科的相关临床研究。

量为 0.2 mmol/kg,速度 3 mL/s,造影剂注射完毕后用 15 mL 生理盐水冲洗管道。首次检查后第 3 d 口服醋甲唑胺 50 mg 后 2 h 行第 2 次检查。

1.2.2 图像及数据处理 灌注成像结束后,数据传送至工作站(ADW4.0)上进行后处理,采用 GE 公司提供的软件 Functool 2 对灌注成像图像进行后处理。选择以下区域作为感兴趣区(ROI):双侧尾状核头部、豆状核、丘脑、额上回、颞上回及楔叶,测量的参数包括局部脑血容量(rCBV)和平均通过时间(rMTT),并绘制动态增强曲线图。根据公式局部脑血流量(rCBF)=rCBV/rMTT, $CVR(\%) = (rCBF_{\text{服药后}} - rCBF_{\text{服药前}}) / rCBF_{\text{服药前}} \times 100\%$,计算 CVR。

1.2.3 治疗和随访 实验组:CVR 小于 25%者在行常规控制血糖基础上加用脑血管病预防治疗,予抗血小板聚集及降脂治疗(拜阿司匹林 0.1 g,1 次/日;舒降之 20 mg 1 次/晚),CVR 大于 25%者,行常规控制血糖治疗;对照组:行单纯常规控制血糖治疗。对以上两组病例随访 2 年,统计两组症状性脑血管

病的发病率。脑血管意外诊断标准:有相应临床症状且行 CT 或 MR 检查有相应病灶。

1.3 统计学处理 利用 SPSS13.0 统计软件,对所得的各组数据进行正态性检验及方差齐性检验,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示;组间的比较,如方差齐则进行 *t* 检验,对负荷前后所得同侧数据进行配对 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 糖尿病组和健康组行醋甲唑胺负荷试验前、后的 MR 灌注成像 糖尿病组各 ROI 的 rMTT、rCBV 和 rCBF 在醋甲唑胺负荷试验前后无明显差异($P > 0.05$);健康组各 ROI 的 rMTT 在醋甲唑胺负荷试验后缩短($P < 0.05$),rCBV 和 rCBF 在醋甲唑胺负荷试验后增加($P < 0.05$),见表 2。

2.2 糖尿病组和健康组的 CVR 糖尿病组 CVR 较健康组明显降低($P < 0.05$),见表 3。

2.3 实验组和对照组脑血管意外发生情况 实验组无脑血管意外发生,对照组有 13 例发生脑血管意外。

表 1 两组糖尿病患者一般情况比较

组别	n	年龄(岁)	病程(年)	HbA1c (%)	平均收缩压 (mm Hg)	平均舒张压 (mm Hg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	BMI (kg/m ²)
对照组	500	59.8±10.9	5.9±3.2	11.5±1.86	139.0±13.3	83.0±10.1	5.09±0.92	2.13±0.68	3.32±0.80	24.4±3.4
实验组	80	60.2±11.2	5.5±4.1	11.2±1.92	140.0±12.8	85.0±9.8	5.13±0.89	2.4±0.65	3.39±0.79	24.8±3.2
<i>t</i>		0.29	0.85	1.5	0.69	1.8	0.4	1.8	0.87	1.11
<i>P</i>		>0.5	0.4	0.1	0.5	0.1	>0.5	0.1	0.4	0.2

表 2 糖尿病组和健康组负荷试验前后灌注成像 rCBV、rCBF、rMTT 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	参数	尾状核	豆状核	额叶	颞叶	丘脑	楔叶
糖尿病组 (n=80)	服药前 rCBV	123.11±18.31	107.18±15.1	96.37±14.0	93.47±14.3	121.66±16.7	92.31±14.62
	rCBF	0.06±0.01	0.052±0.01	0.044±0.008	0.044±0.008	0.059±0.01	0.042±0.008
	rMTT	2 037±270	2 069±269	2 179±283	2 119±289	2 069±263	2 201±299
服药后	rCBV	131.39±19.31	116.19±16.3	107.37±14.7	105.45±14.5	126.41±16.3	103.26±13.9
	rCBF	0.065±0.01	0.056±0.01	0.049±0.009	0.05±0.009	0.061±0.01	0.047±0.008
	rMTT	2 030±267	2 063±263	2 169±280	2 109±286	2 061±261	2 190±291
健康组 (n=10)	服药前 rCBV	116.13±15.3	103.26±14.4	94.37±13.1	89.26±13.2	117.04±15.6	91.09±12.9
	rCBF	0.056±0.01	0.05±0.009	0.043±0.007	0.041±0.007	0.056±0.01	0.04±0.007
	rMTT	2 071±273	2 075±277	2 203±291	2 163±283	2 099±261	2 263±291
服药后	rCBV	139.23±21.1*	124.41±17.6*	113.51±15.3*	118.48±16.1*	137.37±19.9*	111.26±15.1*
	rCBF	0.073±0.012*	0.065±0.01*	0.057±0.01*	0.06±0.01*	0.07±0.011*	0.058±0.01*
	rMTT	1 899±259*	1 901±261*	1 989±270*	1 980±268*	1 963±255*	1 909±281*

*: $P < 0.05$, 与同组内服药前的相应参数比较。

表 3 糖尿病组和健康组的 CVR 比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	尾状核	豆状核	额叶	颞叶	丘脑	楔叶
糖尿病组	80	8.4±4.1	7.7±3.5	11.4±4.3	13.6±4.6	3.4±2.1	11.9±3.8
健康组	10	30.3±11.3	30.0±10.9	32.6±12.1	46.3±15.1	26.0±11.0	45.0±14.3
<i>t</i>		6.08	6.43	5.53	6.84	6.49	7.30
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨 论

脑 MR 灌注成像是最常用的检测脑血流量(CBF)的技术,其原理是团注对比剂后,可以将弛豫时间的改变转变为组织对比剂浓度的变化,根据示踪剂血流动力学原理,可用时间-浓度曲线算出 CBF^[4]。也就是说,脑 MR 灌注成像能通过 MR 信号随时间的改变来评价组织微血管内的血流动力学变化,无创地显示单位体积脑组织的血流灌注,有效评估脑血管的储备能力^[5]。

CVR 是指在生理或病理刺激作用下,脑血管通过小动脉

和毛细血管的代偿性扩张或收缩(Bayliss 效应)维持脑血流正常稳定的能力。CVR 功能的检测对早期发现脑血管功能受损,并尽早予以干预治疗,疗效评价以及判断预后均具有重要意义。有文献报道 CVR 受损是卒中的独立危险因素^[6]。因此,测定 CVR 可预测卒中的发生。

血管扩张激发试验即测量基础状态的初始灌注和血管扩张激发后灌注参数之间的变化,在反应血管储备能力正常情况下,激发试验后 CBF 会明显升高,如果 CBF 反应减弱或消失,提示脑自身的血管调节能力降低。本研究用醋甲唑胺来进行

激发试验,醋甲唑胺是一个可逆的碳酸酐酶抑制剂,通过造成细胞外的酸中毒,从而导致大脑阻力血管(小动脉)的舒张。给予醋甲唑胺后,大脑小动脉舒张,导致脑血管阻力下降,从而导致脑血流的增加。因此,MR 灌注成像结合醋甲唑胺负荷试验可以检测 CVR,本组成功检测出健康人 CVR 为 25.1%~59.2%,比采用静脉注射 ACZ 负荷测得的结果 30%~75%^[7]稍低,原因可能与口服用药有关。另外,此结果与黄力等^[8]利用口服乙酰唑胺负荷 MR 灌注成像测得的健康人 CVR 接近。

本研究显示,糖尿病患者 CVR 较健康人 CVR 低,其原因是糖尿病患者大脑小动脉和毛细血管的病理改变主要是动脉粥样硬化,脂质沉积,小动脉玻璃样变,以及基底膜增厚^[9],以上病理改变可能与大脑小动脉和毛细血管对醋甲唑胺诱发的舒血管反应减弱、减慢有关。

本研究通过 MR 灌注成像结合醋甲唑胺负荷试验,对 80 例糖尿病患者筛选出 CVR 功能受损(<25%)的患者,并对此类患者在常规控制血糖的基础上长期给予预防脑卒中的干预治疗,通过 2 年随访发现,未出现脑卒中的病例,其脑血管病发病率较常规单纯降糖治疗的对照组有明显差异。因此,MR 灌注成像结合醋甲唑胺负荷试验能较准确地检测糖尿病患者脑血管受损情况,从而为是否需要采取预防治疗提供证据。

总之,MR 灌注成像结合醋甲唑胺负荷试验,能早期发现糖尿病患者因血管管壁的反应性减退,微血管的舒缩功能受损而导致的 CVR 降低等亚临床期的脑血管损害,可以在 MRA 提示血管狭窄前发现糖尿病患者的亚临床期脑缺血,为临床的早期筛查及干预提供客观依据。当然,关于 MR 灌注成像与醋甲唑胺负荷在糖尿病患者预防脑血管病中应用还需更多

的病例和更长时间的随访去进一步研究。

参考文献

[1] Lai SM, Alter M, Friday G, et al. A multifactorial analysis of risk factors for recurrence of ischemic stroke[J]. Stroke, 1994, 25(5): 958-962.

[2] Biessels GJ, Kappelle AC, Bravenboer B, et al. Cerebral function in diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 1994, 37(7): 643-650.

[3] 徐福平, 续运勤, 周红, 等. 经颅多普勒评价脑血管反应性应用近况[J]. 国外医学, 老年医学分册, 2004, 25(5): 207-210.

[4] 朱建国. 功能磁共振成像对脑肿瘤的研究[J]. 医学研究生学报, 2013, 26(1): 103-106.

[5] Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, et al. Diffusion-perfusion Mr evaluation of perihematomal injury in hyperacute intracerebral hemorrhage[J]. Neurology, 2001, 57(9): 1611-1617.

[6] Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion[J]. Brain, 2001, 124(Pt 3): 457-467.

[7] 周立春, 刘明勇. 脑血流储备研究现状及展望[J]. 山东医药, 2011, 51(20): 1-2.

[8] 黄力, 高伟, 黄立安, 等. ACZ 负荷 MR 灌注成像对高血压患者脑血管储备功能的初步研究[J]. 临床放射学杂志, 2008, 27(6): 731-734.

[9] Lorenzi M, Cagliero E. Pathobiology of endothelial and other vascular cells in diabetes mellitus; call for data[J]. Diabetes, 1991, 40(6): 653-659.

(收稿日期: 2013-01-08)

(上接第 1974 页)

水平铁缺乏供应减少的一项指标,较少受炎症、慢性疾病等及其他客观因素影响^[8],能准确反映体内贮存铁、缺铁状况及贫血程度,可用于判断骨髓红系增殖活性与预测 EPO 的疗效^[9]。在铁缺乏早期 sTfR 浓度就会升高。对 MHD 患者中, sTfR 可用于观察红细胞对于 EPO 替代治疗的反应效果,如 sTfR 升高而 SF 浓度降低,则表明反应水平低,需大量补充铁剂以适应 Hb 合成的需要^[10]。本研究显示,治疗前 I 组 SI、TS 及 SF 水平明显低于 II 组, sTfR 水平明显高于 II 组;治疗后 I 组 SI、TS、SF 水平明显升高, sTfR 水平明显降低,变化幅度均明显高于 II 组。这表明在 hs-CRP 水平较低时,患者功能性缺铁的比例大大减少,机体处于绝对缺铁状态,用 EPO 和铁剂治疗后, SI、TS、SF 上升及 sTfR 下降明显;当 hs-CRP 水平相对较高,即患者体内存在微炎症反应时,机体处于功能性缺铁状态,即体内铁贮存相对不足, SI、TS、SF 上升及 sTfR 下降缓慢,维持静脉补铁的剂量,仍然有相当比例的患者处于功能性缺铁状态,体内贮存铁很难达到理想水平。

综上所述, hs-CRP 水平正常的患者,用 EPO 和铁剂治疗尿毒症血液透析患者肾性贫血效果明显;而 hs-CRP 水平较高的患者,体内存在微炎症反应,治疗效果不明显,此时临床医生应根据患者的情况调整治疗方案或进行其他有效处理。因此,定期检测 hs-CRP、部分红细胞参数及铁参数,有利于疗效的观察及治疗方案的调整。本文研究的病例数较少,检测的指标也较局限,因此,还有待更进一步的研究。

参考文献

[1] 王娟利, 王俭勤. 慢性肾衰竭微炎症状态的研究进展[J]. 中国医

学创新, 2012, 10(10): 160-162.

[2] Brookhart MA, Schneeweiss S, Avorn J, et al. The effect of altitude on dosing and response to erythropoietin in ESRD[J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(7): 1389-1395.

[3] Besarab A, Amin N, Ahsan M, et al. Optimization of epoetin therapy with intravenous Iron therapy in hemodialysis patients[J]. J Am Soc Nephrol, 2000, 11(3): 530-538.

[4] Schindler R. Causes and therapy of microinflammation in renal failure[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(suppl 5): S34-40.

[5] 李秀珍, 王鸿泰, 徐文莲. 慢性肾功能衰竭非透析患者微炎症反应对重组人促红细胞生成素疗效的影响[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(11): 1671-1673.

[6] Tessitore N, Solero GP, Lippi G, et al. The role of Iron status markers in predicting response to intravenous Iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin [J]. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16(7): 1416-1423.

[7] 金旭红, 陈玲, 任小英, 等. 网织红细胞血红蛋白含量在小儿营养性贫血筛查中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(2): 172-173.

[8] 李香玲, 王炎强, 赵学兰, 等. C 反应蛋白与血清铁参数联合检测在 rHuEPO 治疗肾性贫血中临床价值探讨[J]. 检验医学, 2012, 27(3): 171-173.

[9] 钟莉华, 宋善勤. 血液透析患者 CHr 与 CRP 及铁参数的相关性研究[J]. 现代医药卫生, 2007, 23(4): 510-511.

[10] 饶绍琴, 邓君, 洪华, 等. 转铁蛋白和转铁蛋白受体对慢性肾功能衰竭的临床意义[J]. 四川医学, 2004, 25(12): 1300-1301.

(收稿日期: 2013-04-18)