

弥散加权成像阴性脑梗死患者 平均红细胞体积变化特征

余爱勇¹, 唐亮²

摘要: **目的** 探索弥散加权成像(diffusion weighted image, DWI)阴性脑梗死的发病机制,本研究对 DWI 阴性脑梗死患者的平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)的变化特征展开研究。**方法** 患者被分为两组:(1)DWI 阴性组:46 例患者;(2)DWI 阳性组:59 例患者。所有患者在 3.0T 核磁共振扫描仪上进行常规轴位、冠状位薄层、矢状位薄层 DWI 检查。记录患者的一般资料、测定患者白细胞、红细胞、血小板、血红蛋白、MCV、红细胞比容、平均血小板体积、血小板压积、平均血小板体积等血细胞分析参数和生化参数,计算血浆渗透压。**结果** DWI 阴性组和 DWI 阳性组患者的血浆渗透压、二氧化碳结合力、血钙浓度、红细胞比容、平均血小板体积、血小板压积和 D 二聚体水平比较,差异无统计学意义(P 分别 = 0.290、0.558、0.113、0.090、0.401、0.460、0.510)。与 DWI 阳性组相比, DWI 阴性组患者 MCV 增大($P=0.009$)。经 Logistic 回归分析发现,平均红细胞体积增大是 DWI 阴性脑梗死发生的独立影响因素($OR=2.864, 95\% CI 1.385 \sim 5.360, P=0.003$)。**结论** DWI 阴性脑梗死患者具有血液 MCV 增大的特征。

关键词: 弥散加权成像; 脑梗死; 平均红细胞体积; 发病机制

中图分类号: R743.3 **文献标识码:** A

Changes of mean corpuscular volume in patients with cerebral infarction with negative diffusion-weighted imaging

YU Aiyong, TANG Liang. (Department of Neurology, Shanghai Songjiang District Central Hospital, Shanghai 201699, China)

Abstract: **Objective** To investigate the characteristics of changes in mean red blood cell volume in patients with DWI-negative cerebral infarction. **Methods** The patients were divided into two groups: (1) DWI negative group: 46 patients. (2) DWI positive group: 59 patients. All patients underwent routine axial, coronal, and sagittal thin-section DWI examinations on a 3.0T MRI scanner. The general information of the patients was recorded, and the electrolyte levels, carbon dioxide binding capacity, blood lipids, renal function and coagulation function of the patients were determined. Plasma osmotic pressure was calculated. The patient's white blood cells, red blood cells, platelets, hemoglobin, mean corpuscular volume (MCV), hematocrit, mean platelet volume, platelet volume, and mean platelet volume were measured. **Results** There was no significant difference in plasma osmotic pressure, carbon dioxide binding capacity, blood calcium concentration, hematocrit, mean platelet volume, platelet volume and D-dimer level between the DWI-negative group and the DWI-positive group (P values equal to 0.290, 0.558, 0.113, 0.090, 0.401, 0.460, 0.510 respectively). Compared with the DWI-positive group, the mean corpuscular volume of the DWI-negative group increased ($P=0.009$). Logistic regression analysis showed that the increase in mean red blood cell volume was an independent factor for DWI-negative cerebral infarction ($OR=2.864, 95\% CI 1.385 \sim 5.360, P=0.003$). **Conclusion** Patients with negative imaging on DWI sequences are characterized by increased mean corpuscular volume in the blood.

Key words: Diffusion-weighted imaging; Cerebral infarction; Mean red blood cell volume; Pathogenesis

依据目前的诊断标准,脑梗死仅是一个排除性的临床诊断。1990 年 Michael Mosely 首次将核磁共振弥散加权成像(diffusion weighted image, DWI)用于脑缺血的研究,发现责任病灶是确定诊断的一个重要工具。但 Edlow 等^[1]经 Meta 分析发现 6.8% 的急性缺血性脑血管病患者通过 DWI 检查也无法找到病灶。截止目前, DWI 阴性产生的原因,相关研究报道较少。目前公认的理论是 1994 年 Hossmann 等^[2]发现,脑血流量的轻度降低,神经元细胞的可逆性损伤,可能是 DWI 阴性的机制之一。但是新近,作者在临床工作中针对 DWI 阴性的脑梗死患者行单光子发射计算机断层扫描(single-photon emis-

sion computed tomography, SPECT)检查,全脑并未发现有低灌注的表现,因此前述脑血流降低的发病机制学说值得商榷。Khongkhatithum 等^[3]发现低平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)是急性缺血性卒中的危险因素,可见 MCV 与脑梗死的发生机制上存在关联。为了进一步明确 DWI 阴性脑梗

收稿日期:2022-06-11;修订日期:2022-07-30

基金项目:松江区科学技术攻关项目(No. 15SJGG30)

作者单位:(1. 上海市松江区中心医院神经内科,上海 松江 201699;
2. 上海市松江区中心医院检验科,上海 松江 201699)

通讯作者:唐亮, E-mail: tangliang1980611@163.com

死患者的发病机制,本研究拟对 DWI 阴性脑梗死患者的血细胞分析特征展开研究。

1 对象与方法

1.1 病例资料 选择自 2019 年 7 月 1 日 - 2022 年 1 月 1 日在我院神经内科住院的被诊断为脑梗死的患者。患者被分为两组:(1)DWI 阴性组(病例组):46 例患者,其中男性 23 例,女性 23 例,平均年龄(72.45 ± 11.35)岁,平均发病时间为(4.57 ± 6.99) d;(2)DWI 阳性组(对照组):59 例患者,其中男性 34 例,女性 25 例,平均年龄(68.14 ± 12.15)岁,平均发病时间为(4.82 ± 8.57) d。纳入标准:(1)病例组和对照组患者,根据症状、体征和头部 CT 检查结果,符合急性缺血性脑血管病的诊断标准;(2)病例组患者经轴位、矢状位、冠状位核磁共振 DWI 检查均未发现高信号责任病灶;(3)年龄大于 18 岁;(4)汉族人;(5)长期生活在上海市松江区;(6)发病后能正常进食、饮水者。排除标准:(1)患者接受血运重建治疗(溶栓/取栓者);(2)DWI 病灶与此次的症状、体征不符合者;(3)DWI 病灶信号密度达不到要求者;(4)DWI 异常信号灶位于脑沟、脑室边缘者;(5)发病时间超过 7 d 者;(6)血常规中白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白值、血小板值存在异常者;(7)发热、服用利尿剂者;(8)多发性脑梗死;(9)房颤者;(10)糖尿病出现并发症者(包括低血糖、糖尿病高渗性昏迷、糖尿病酮症酸中毒昏迷等)。脑梗死诊断标准^[4]:(1)急性起病;(2)局灶性神经功能缺损,少数为全面性神经功能缺损;(3)体征持续 24 h;(4)影像出现责任病灶并排除脑出血;(5)排除非血管病因。参与本次研究的患者经上海市松江区中心医院伦理审批委员会审批通过(审批号:2018 审 001)。参加者签署委托书,由家人签字《弥散加权阴性脑梗死的血细胞变化研究知情同意书》。

1.2 方法

1.2.1 弥散加权成像 所有患者在 3.0T 核磁共振扫描仪(uMR 770,上海联影医疗科技股份有限公司)上进行 DWI 检查。(1)覆盖整个大脑的单个回波平面成像的标准轴位 DWI(5 mm 厚的切片和 1 mm 的间隙)进行;(2)覆盖整个大脑的矢状或冠状 DWI,并使用薄切片(3 mm 厚的切片和 0.6 mm 的间隙)进行;(3)覆盖整个大脑的冠状 DWI,使用薄切片(3 mm 厚的切片和 0.6 mm 的间隙)进行。首次完成 DWI 检查后 72 h 重复完成一次 DWI 检查。DWI 检查结果由一名神经内科医生和一名神经放射科医生评估,他们在评估时不知晓患者的临床数据。如果两名医生结论不一致,会由另外一组医生(一名神经内科医生和一名神经放射科医生)进行评估。

1.2.2 患者一般资料的搜集 通过患者的病史资料,搜集患者年龄、性别、起病时间、嗜烟史、嗜

酒史。通过患者既往史询问并结合出院诊断,判断患者是否具有高血压病、糖尿病、冠心病、心房颤动、脑梗死病史。

1.2.3 血清学指标检测 采集入组患者空腹状态静脉血 5 ml 于真空促凝管中,30 min 后 3000 转离心 10 min,在全自动生化分析仪 Cobas8000,使用罗氏原装配试剂检测入组患者电解质、二氧化碳结合力、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、尿素氮、肌酐、尿酸。应用罗氏 e801 免疫分析仪测定叶酸水平。

1.2.4 凝血功能检测 采集入组患者空腹状态 2 ml 枸橼酸钠抗凝血,在 STAGO STA-R Evolution 血凝仪,使用 STAGO 原装配试剂检测 D-二聚体。

1.2.5 血细胞分析 采集入组患者空腹状态 2 ml EDTA-K2 抗凝血,使用希森美康原装配试剂在 Sysmex XN-9000 全自动血细胞分析仪上检测白细胞、红细胞、血红蛋白、MCV、红细胞比容、血小板、平均血小板体积、血小板压积。

1.2.6 血浆渗透压计算 按照公式:血浆渗透压(mmol/L) = 2(Na⁺ + K⁺) + 血糖 + 尿素氮,计算血浆渗透压。

1.3 统计学分析 使用 SPSS 25.0 统计软件进行统计分析。定量资料,以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)形式表示,对定量资料进行正态分布检验、Levene 法进行方差齐性检验,符合正态分布方差齐者,采用独立样本 *t* 检验;符合正态分布方差不齐者,采用近似 *t* 检验。定性资料,以百分比形式表示,两组之间的比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。两组血液学指标的比较作图采用 GraphPad Prism 8 软件。DWI 阴性组患者影响因素研究采用 Logistic 分析。

2 结果

2.1 两组患者基线资料对比 DWI 阴性组和 DWI 阳性组相比,年龄、性别差异无统计学意义(均 *P* > 0.05)(见表 1)。

2.2 两组患者既往史和实验室资料的对比 与 DWI 阳性组相比,DWI 阴性组患者既往嗜烟的比例低、叶酸水平低,差异有统计学意义(*P* 分别 = 0.005、0.006)。两组患者在起病时间、嗜酒、高血压病史、糖尿病病史、冠心病史、心房颤动史、血糖、血脂和肾功能方面比较,差异无统计学意义(均 *P* > 0.05)(见表 2)。

2.3 两组患者血细胞分析参数的比较 DWI 阴性组和 DWI 阳性组患者的血浆渗透压、二氧化碳结合力、血钙浓度、红细胞比容、平均血小板体积、血小板压积和 D 二聚体水平比较,差异无统计学意义(*P* 分别 = 0.290、0.558、0.113、0.090、0.401、0.460、0.510)。与 DWI 阳性组相比,DWI 阴性组患者 MCV 增大(*P* = 0.009)(见图 1~8)。

2.4 DWI 阴性组患者影响因素的 Logistic 分

析 在共 105 例患者中,将弥散加权成像设为因变量,DWI 阴性者赋值为 1,DWI 阳性者赋值为 0,将嗜烟史(阳性史为 1,阴性史为 0)、叶酸降低(低于正常值赋为 1,正常赋值为 0)、平均红细胞体积增大

(高于正常赋值为 1,正常赋值为 0)设置为自变量,进行 Logistic 回归分析,发现平均红细胞体积增大是 DWI 阴性脑梗死发生的独立影响因素($OR = 2.864, 95\% CI 1.385 \sim 5.360, P = 0.003$)。

表 1 DWI 阴性组和 DWI 阳性组基线资料对比

项目	DWI 阴性组 (n = 46)	DWI 阳性组 (n = 59)	检验值(χ^2/t)	P 值
年龄(岁)	72.45 ± 11.35	68.14 ± 12.15	t = 0.820	0.725
性别(女)	23(50.00)	25(42.37)	$\chi^2 = 0.606$	0.436

表 2 DWI 阴性组和 DWI 阳性组既往史和实验室资料对比

项目	DWI 阴性组 (n = 46)	DWI 阳性组 (n = 59)	检验值(χ^2/t)	P 值
起病时间(d)	4.57 ± 6.99	4.82 ± 8.57	1.527	0.219
嗜烟(%)	6(13.04)	22(37.29)	7.769	0.005
嗜酒(%)	3(6.52)	9(15.25)	1.947	0.163
高血压病史(%)	29(63.04)	34(57.63)	0.316	0.574
糖尿病史(%)	18(39.13)	21(35.59)	0.139	0.710
脑梗死史(%)	21(45.65)	18(30.51)	2.539	0.111
冠心病史(%)	9(19.57)	13(22.03)	0.095	0.758
心房颤动史(%)	2(4.35)	4(6.78)	0.284	0.594
空腹血糖(mmol/L)	6.58 ± 2.40	7.44 ± 2.41	-0.928	0.387
甘油三酯(mmol/L)	1.31 ± 0.54	1.59 ± 0.79	-1.870	0.069
总胆固醇(mmol/L)	3.81 ± 1.04	4.32 ± 0.65	-0.981	0.315
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.14 ± 0.32	1.29 ± 0.30	-0.628	0.526
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.55 ± 0.82	2.87 ± 0.54	-1.602	0.114
尿素氮(mmol/L)	6.35 ± 3.26	5.01 ± 1.87	1.470	0.136
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	88.49 ± 81.55	69.70 ± 22.18	0.970	0.389
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	316.74 ± 99.77	314.26 ± 74.36	0.017	0.890
叶酸(ng/ml)	6.70 ± 3.77	10.52 ± 4.22	-3.026	0.006

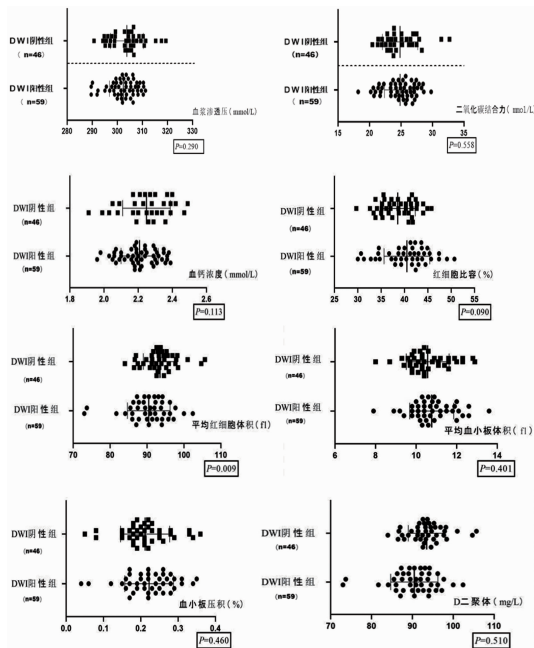


图 1 ~ 8 DWI 阴性组和 DWI 阳性组患者血细胞分析参数比较

3 讨论

临床医生对弥散加权成像有高度依赖性,但是其并非万能的。Voglis 等^[5]发现 DWI 在神经外科手术中检测超急性期脑梗死存在局限性,其中后循环发生的可能性是前循环的 5 倍。Ohira 等^[6]发现 26% 的急性延髓外侧梗死的患者最初在标准轴向 DWI 检查中呈阴性。Lima 等^[7]发现 17% 的患者在阿替普酶溶栓后 DWI 呈现阴性。

DWI 阴性的产生原因吸引了无数研究。有研究在延髓外侧梗死患者中发现,DWI 阴性与吸烟史(78% vs 23%, $P = 0.021$)和头痛(78% vs 31%, $P = 0.046$)独立相关^[6]。Lima 等^[7]研究了 47 名 DWI 阴性与 228 名 DWI 阳性病例,与 DWI 阳性对照组相比,偏头痛病史独立预测 DWI 阴性($OR = 5.0, 95\% CI 1.03 \sim 24.6, P = 0.046$),而性别、入院时美国国立卫生院神经功能缺损评分、治疗地点、入院前改良 Rankin 量表、糖尿病、高血压、高脂血症、症状侧别、癫痫病史和精神病史均不能预测 DWI 阴性。也有研究发现 DWI 阴性可能与核磁共振成像位置有关,

与轴位(85.5%、94.9%、94.6%和85.8%)和冠状位(87.9%、96.5%、96.5%和88.1%)DWI评估相比,联合两种成像位的DWI评估的敏感性、特异性、阳性和阴性预测值最佳(90.3%、99.1%、99.1%和90.5%)^[8]。

MCV是反映红细胞平均体积的参数,张献波等^[9]发现新生儿缺氧缺血性脑病急性期MCV增大,钟俊炎等^[10]发现MCV与早产儿脑白质损伤有关,提示MCV可能与脑梗死的发生机制有关。通过本研究发现,DWI序列上成为阴性的患者具有血液中MCV增大的特征。Hossmann等^[2]发现:当脑血流量降低至正常值的15%~20%时,神经元细胞膜上的Na⁺-K⁺-ATP酶功能被损伤,离子跨膜转运失衡,H₂O进入细胞内,神经元细胞发生水肿,DWI序列上呈现高信号。Straka等^[11]发现:当脑血流量为10~20 ml(100 g/min)之间时,局部低灌注的神经元损害为可逆功能性损伤,这种低灌注如果持续时间短,低灌注很快得以恢复,DWI序列上无异常信号灶。Sharp等^[12]研究发现高血压患者的MCV低于血压正常者。综合以上各项的研究结果,本课题组推测:MCV高的患者,其血压低,脑灌注轻度不足,神经元细胞发生可逆性损害,于是在DWI序列上显示为阴性。此外,Yokoyama等^[13]发现,经过体外离心血泵抽吸的连续运动的红细胞有较大MCV,具有更高弹性和较低脆性的年轻红细胞的特征。我们分析可能MCV大的红细胞具有较高变形力,不易被破坏,是DWI成像上病灶无法显影的原因之一。

Yuan等^[14]将DWI阳性与DWI阴性的短暂性脑缺血发作患者进行比较,DWI阴性者具有同型半胱氨酸水平低的特点。而崔瑞亭^[15]发现MCV增加与血同型半胱氨酸升高呈很好的正相关性。因此,DWI阴性的短暂性脑缺血发作患者同型半胱氨酸水平低,可能意味着其MCV小。但是,本课题组发现DWI阴性的脑梗死患者MCV大,两项研究结果相反,可能与多因素干扰有关,也有可能与被研究对象的不同有关(一为短暂性脑缺血发作患者;一为脑梗死患者)。

本研究不足之处:红细胞平均分布宽度(mean red blood cell distribution width,RDW)是反映红细胞体积异质性的参数,此次研究并未分析RDW参数在弥散加权成像阴性脑梗死患者中的特征。Dagistan等^[16]研究发现,RDW越高,头部核磁共振反应脑白质病的评分指标Fazekas评分就越高,痴呆也就越严重。顾芸芸等^[17]发现,RDW对脑梗死诊断、疗效监测有一定的临床应用价值。弥散加权成像是存在缺陷的^[18],在未来的研究中,将进一步开展RDW与

DWI阴性脑梗死关系的研究,以期为临床诊疗提供依据。

[参考文献]

- [1] Edlow BL, Hurwitz S, Edlow JA. Diagnosis of DWI-negative acute ischemic stroke: A meta-analysis [J]. *Neurology*, 2017, 89 (3): 256-262.
- [2] Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia [J]. *Ann Neurol*, 1994, 36(4): 557-565.
- [3] Khongkhatithum C, Kadevasem P, Sasanakul W, et al. Abnormal red blood cell indices increase the risk of arterial ischemic stroke in children [J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 62(4): 117-120.
- [4] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].*中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [5] Voglis S, Hiller A, Hofer AS, et al. Failure of diffusion-weighted imaging in intraoperative 3 Tesla MRI to identify hyperacute strokes during glioma surgery [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 16137.
- [6] Ohira J, Ohara N, Hinoda T, et al. Patient characteristics with negative diffusion-weighted imaging findings in acute lateral medullary infarction [J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(2): 689-696.
- [7] Lima J, Mehta T, Datta N, et al. Migraine history: A predictor of negative diffusion-weighted imaging in IV-tPA-treated stroke mimics [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(11): 104282.
- [8] Steffen P, Beyer LS, McDonough R, et al. Improved detectability of brain stem ischemia by combining axial and coronal diffusion-weighted imaging [J]. *Stroke*, 2021, 52(5): 1843-1846.
- [9] 张献波. 红细胞及血小板参数在新生儿缺氧缺血性脑病中的变化及其意义分析 [J]. *医学理论与实践*, 2018, 31(24): 3739-3741.
- [10] 钟俊炎, 陈雪雨, 杨默. 早产儿脑白质损伤核磁共振成像定量评估与血细胞参数和围产期因素的相关性分析 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2021, 42(4): 571-580.
- [11] Straka M, Albers GW, Bammer R. Real-time diffusion-perfusion mismatch analysis in acute stroke [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 32(5): 1024-1037.
- [12] Sharp DS, Curb JD, Schatz IJ, et al. Mean red cell volume as a correlate of blood pressure [J]. *Circulation*, 1996, 93(9): 1677-1684.
- [13] Yokoyama N, Sakota D, Nagaoka E, et al. Alterations in red blood cell volume and hemoglobin concentration, viscoelastic properties, and mechanical fragility caused by continuous flow pumping in calves [J]. *Artif Organs*, 2011, 35(8): 791-799.
- [14] Yuan J, Jia Z, Song Y, et al. Incidence and predictors of acute ischemic lesions on brain magnetic resonance imaging in patients with a clinical diagnosis of transient ischemic attack in China [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 764.
- [15] 崔瑞亭. 血平均红细胞体积与动脉硬化性脑血管病相关性临床研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2008, 37(7): 843-844.
- [16] Dagistan E, Cosgun Z. Could hemogram parameters be predictors of dementia in elderly patients [J]. *Aging Male*, 2019, 22(3): 192-197.
- [17] 顾芸芸, 仲崇明. 红细胞体积分布宽度在脑梗死疗效监测中的应用 [J]. *实验与检验医学*, 2016, 34(6): 779-780.
- [18] Nagaraja N. Diffusion weighted imaging in acute ischemic stroke: A review of its interpretation pitfalls and advanced diffusion imaging application [J]. *J Neurol Sci*, 2021, 425: 117435.