

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.07.026

IVIM 成像技术评价急性缺血性脑卒中灌注水平的应用进展*

吴虹辰^{1,2}, 朱光明³, 苟亚军⁴综述, 胡俊^{1△}审校

(1. 陆军军医大学附属第一医院神经内科, 重庆 400038; 2. 重庆北部宽仁医院神经疾病科 401120;

3. 斯坦福大学医学院影像科神经影像组, 美国加利福尼亚州旧金山市 94305;

4. 重庆市沙坪坝区人民医院神经内科 400030)

[摘要] 磁共振成像(MRI)技术在评估脑的解剖结构及功能变化方面得到广泛应用。体素内不相干运动(IVIM)成像是近年发展起来的无创评价活体组织内分子扩散运动及灌注的 MRI 新技术, 今后在急性缺血性脑卒中的诊断中将发挥越来越重要的作用。本文对 IVIM 成像的原理及其在急性缺血性脑卒中中的应用价值研究进展予以综述。

[关键词] 核磁共振; 体素内不相干运动成像; 急性缺血性脑卒中

[中图法分类号] R445 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)07-1211-05

Application progress of IVIM imaging to evaluate perfusion levels in acute ischemic stroke*

WU Hongchen^{1,2}, ZHU Guangming³, GOU Yajun⁴, HU Jun^{1△}

(1. Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China; 2. Department of Neurology, North-Kuanren General Hospital, Chongqing 401120, China; 3. Neuroimaging Group, Department of Imaging, School of

Medicine, Stanford University, San Francisco, CA 94305, USA; 4. Department of Neurology, Shapingba District People's Hospital, Chongqing 400030, China)

[Abstract] Magnetic resonance imaging (MRI) techniques are widely used to assess anatomical and functional changes in the brain. Intra-voxel incoherent motion (IVIM) imaging is a new MRI technique developed in recent years for the non-invasive evaluation of molecular diffusion motion and perfusion in living tissue. It will play an increasingly important role in the diagnosis of acute cerebral infarction in the future. This paper reviewed the research progress on the principles of IVIM imaging and its application in acute ischemic stroke.

[Key words] magnetic resonance imaging; intra-voxel incoherent motion imaging; acute ischemic stroke

近年来,随着影像技术和设备的不断进步,影像诊断已由对组织、器官形态学变化的观察向功能影像、微观形态改变甚至分子影像水平的方向发展,为疾病的诊断、治疗提供更准确的信息。扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)及其表面扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值测量是1种反映活体组织细胞内外水分子弥散能力(即布朗运动)的无创功能成像方法。在 DWI 技术基础上,LE BIHAN 等^[1]提出了磁共振功能成像-体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion, IVIM)成像的概念,这是1种新的用于描述体素的微观运动成像

方法。

将影像学的先进方法与治疗方案有机结合,推动脑卒中治疗个体化,将是颅脑影像学发展面临的机遇和挑战。将 IVIM 成像用于评价脑灌注情况中,更精准、更早期地评价和预测急性缺血性脑卒中的病情,将对急性脑卒中的治疗和预后判断发挥重要的作用,应用前景十分光明,因此本文现对 IVIM 的原理及其在急性缺血性脑卒中的应用综述如下。

1 IVIM 成像的基本原理

IVIM 成像是近年发展起来的无创性评价活体组织内分子扩散运动及灌注的磁共振成像(magnetic

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81873755);西南医院院管课题(SWH2016ZDCX4301)。作者简介:吴虹辰(1978-),主治医师,博士,主要从事神经内科脑血管疾病研究。△ 通信作者, E-mail: hujunq@163.com。

resonance imaging, MRI) 新技术。IVIM 成像是血液的微循环和灌注的 1 种非一致性、无条理的随机运动为前提, 提出血液受磁化矢量影响相位位移而导致信号衰减, 并通过非线性最小二乘法整合出所需 ADC 值^[2-3]。ADC 值包括了扩散和灌注两方面, 可以在传统形态学诊断的基础上, 通过无创的方法对组织水分子运动或血流灌注定量评价, 获得脑缺血区域微灌注相关信息, 为早期预测急性缺血性脑卒中治疗反应和判断预后提供依据^[4]。

IVIM 成像不但可以提供脑组织中水分子运动的定量参数, 还能反映脑组织灌注的情况^[5]。利用 3 个参数把脑组织中水分子运动和脑组织灌注这两方面区分开, 分别为: (1) 反映细胞内外水分子布朗运动的真性弥散系数 D 值; (2) 反映微循环血流灌注的假性弥散系数 D^* 值; (3) 代表微循环血流灌注分数的 f 值。其中 f 值代表体素内流动着的毛细血管血的相对体积, 反映了毛细血管充盈度。当扫描时的 b 值大于或等于 200 s/mm^2 时, 主要反映组织水分子扩散, 毛细血管网中微循环的影响几乎可忽略不计, 得到的是真性弥散系数 D 值, 与常规 DWI 相当; 当 b 值小于 200 s/mm^2 时, 则体现出明显的 IVIM 效应, 得到的是反映微循环血流灌注的 D^* 和 f 值。

由此可见, 如果连续扫描多个不同加权的 b 值 (即多 b 值扫描, 从 $0 \sim 2500 \text{ s/mm}^2$), 利用 $0 \sim < 200 \text{ s/mm}^2$ 的 b 值计算 D^* 和 f 值, 利用 $200 \sim 2500 \text{ s/mm}^2$ 计算 D , 可一次性获得扩散及灌注两方面的信息。其中 D^* 对应着传统灌注成像中的平均通过时间 (MTT), f 对应着脑血容量 (CBV), $f \cdot D^*$ 则与脑血流理 (CBF) 相似。

IVIM 成像通过定量参数分别评价其中的扩散成分和灌注成分, 其信号变化与所用 b 值间的关系可用下面公式来表示: $S_b/S_0 = (1-f) \cdot \exp(-b \cdot D) + f \cdot \exp(-b \cdot D^*)$

其中 S_b 、 S_0 分别代表 b 取某个不等于 0 的值 ($b \neq 0$) 及 $b=0$ 时的信号强度。 b 值为依赖于扫描序列的扩散敏感因子, 单位为 s/mm^2 ; f 值为灌注分数, 代表感兴趣区内局部微循环所致灌注效应占总体扩散效应的容积比率, 大小在 $0 \sim 1$; D 值为纯扩散系数, 代表纯的水分子扩散运动 (缓慢地扩散运动成分), 单位为 mm^2/s ; D^* 值为血液微循环产生的假扩散系数, 代表体素内微循环的不相干运动 (灌注相关的扩散运动或快速的扩散运动成分), 单位为 mm^2/s (脑内 D^* 约为 $10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)。为了得到这些参数值, 至少应用 4 个不同加权的 b 值 (包括 $b=0 \text{ s/mm}^2$) 来获得信号。当 b 值在 $0 \sim 200 \text{ s/mm}^2$ 的范围内变化时, 通过双指数模型拟合算法即可得到灌注相关信

息。IVIM 灌注参数能够反映高氧合状态所致的血管收缩和高碳酸血症所致的血管扩张, 这一特点使得 IVIM 成像将成为极具前景的有效定量分析脑灌注的成像技术。

2 IVIM 成像在评价急性缺血性脑卒中灌注水平的优势

在急性缺血性脑卒中超早期, 正确区分濒临梗死危险的缺血组织——缺血半暗带或没有形成梗死危险的良性缺血组织, 有助于筛选出出血风险小、积极治疗获益多或最终梗死体积较小的患者, 对于制订合理的诊疗决策有指导性作用。灌注影像通过不同的缺血阈值, 可有效区分梗死核心、缺血半暗带及良性缺血组织。RYU 等^[6] 针对 13 个大型随机双盲多中心的临床研究进行 meta 分析后发现, 灌注影像指导下治疗的超早期缺血性脑卒中患者, 3 个月后独立生活能力的概率较标准治疗要高 1.9 倍。虽然“组织窗比时间窗更重要”这一观点仍有争议, 但越来越多的临床研究支持将包含灌注成像的多模态影像用于急性缺血性脑卒中的超早期诊疗, 尤其是对那些超过时间窗, 或有血管内介入治疗可能的患者^[7-9]。此外, 还有研究表明, IVIM 成像在评估急性缺血性脑卒中的侧支循环方面也极具潜力, 同时 IVIM 成像可能有助于血管内治疗术前评估缺血半暗带灌注的核心梗死区域^[5]。

目前多模态 CT 的技术水平已经可以做到通过一次对比剂注射, 获得全脑的灌注与血管信息, 耗时短且对出血性疾病敏感, 但是仍存在对比剂不良反应及辐射风险等问题。此外, 灌注 CT 虽然可以获得满意的低灌注脑组织分布, 但是并不能准确地区分梗死核心与缺血半暗带, 即无法获得准确的错配信息, 尤其是白质与灰质的灌注水平不一致, 使这种情况尤为突出^[10]。

多模态 MRI 可通过 DWI 序列获得准确的梗死核心区域, 与磁共振灌注成像 (PWI) 相结合, 即可得到准确的错配信息。然而耗时长, 与增强剂相关的肾纤维化风险常见且难以治疗等缺点使其应用受到限制^[11]。DWI 理论的前提是生物体内水分子扩散呈现正态分布, 通过采用梯度磁场自旋回波技术成像, 检测生物组织内水分子运动状态的改变, 可以间接反映活体内微观组织结构及细胞功能的变化及特点。事实上, 在生物组织内, 水分子的运动包括了 2 个方面: (1) 水分子的扩散, 即布朗运动, 它与组织的物理特征有关, 可用于描绘组织特性, 被广泛地用于常规 DWI 序列; (2) 毛细血管网中血流的微循环, 即灌注水平。研究证明生物体的微观运动包括了水分子的扩散和血液的微循环, 而血液的微循环反映了组织的灌注情

况。因此在评价缺血区域灌注水平时,除考虑组织内水分子扩散外,微循环毛细血管灌注的影响也是不可或缺。由于 DWI 技术假设水分子的自由运动满足高斯分布,忽略了微循环灌注的影响,应用相对简单的单指数函数模型计算出 ADC 值。因为同时包含了组织的水分子扩散和微循环信息,所以实际测得的 ADC 值被高估,并不能完全反映实际组织的扩散信息。

动脉自旋标记(ASL)无须使用增强剂,但是空间分辨率低且仅能获得脑血流量(CBF),使其在急性缺血性脑卒中超早期的应用受到限制^[12]。此外,由于 DWI 和 PWI/ASL 均需要分时段获取,2 种序列图像不匹配问题也很常见。

针对上述影像学技术的缺点,人们将目光逐渐投向了既能够较快速、准确反映灌注水平,不良反应又极少的 IVIM 成像技术。基于多 b 值的 IVIM 成像技术与传统脑灌注成像相比具有以下几点优势:(1)弥散加权的扩展,无须增强剂,适用于肾衰竭/肾纤维化的患者。(2)不受脑血管病变及心输出量的影响。相比之下,3D-ASL 会因为大动脉血流速度的不同而影响 CBF 值的测定,尤其是当血流速度减慢时会严重低估 CBF 值。这是 ASL-CBF 常会高估伴有大动脉狭窄患者脑缺血严重程度的重要原因之一。(3)通过 IVIM 成像获得的灌注信息主要来自营养交换级别的微细血管,从而在细胞水平反映脑组织的病理生理改变。传统脑灌注成像是反映大血管水平的血流情况,而血管再通以后,组织是否有效再灌注,传统的脑灌注成像并不能准确评判。(4)IVIM 技术可以通过一次扫描获得弥散和灌注 2 种成像,后处理图像可以精确匹配,从而更准确地发现梗死与缺血半暗带的错配区域。(5)对核磁强度要求不高,1.5 T 以上的机器(建议 3.0 T)即可较好地完成序列采集。(6)耗时较短,13 个 b 值的序列采集仅需 4~5 min;即使采用双指数法进行后处理,也仅需 1~2 min 即可完成图像输出,尤其适合超早期急性脑卒中患者。(7)后处理过程简单,无需手动选择输入输出血管,可最大限度地减少人为因素对输出图像的影响^[13]。国内的学者在此方面也有相关研究报道,吴雅蔚等^[14]的研究表明:IVIM 成像能够同时显示急性脑卒中中的弥散及灌注信息,与 ASL 具有较好的一致性。目前关于 IVIM 成像的最佳模型还在进一步探讨中, SCHNEIDER 等^[15]研究结果提示相位分布模型对毛细血管网中的血流描述较双指数模型更准确。

3 目前 IVIM 成像在急性脑梗死中的应用进展

虽然多 b 值的 IVIM 成像理论最早于 20 世纪 80 年代已被提出,但由于核磁场强及其他多种原因的限

制,IVIM 成像一直未能应用于临床。直至 3.0 T 场强的核磁广泛使用后,IVIM 成像才再次受到研究人员的重视,并逐渐用于肝、肾、脑等器官的肿瘤相关研究。虽然相关研究报道有逐年增多的趋势,但目前总体文章不多,例如 2013 年,全球也仅有 64 篇相关文献(图 1),IVIM 成像与缺血性脑血管病相关的研究更是极少,且多数文章仅处于技术层面的探讨。例如在 2016 及 2017 年,包括临床试验与动物实验在内的脑血管病相关应用研究,2 年总和也未超过 20 篇。

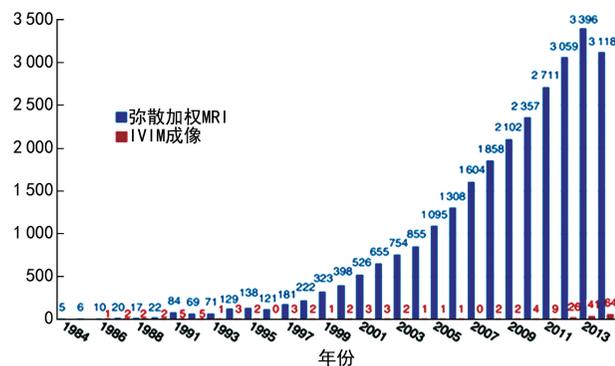


图 1 近 30 年弥散加权 MR 和 IVIM 成像相关文献数量对比与趋势图

NEIL 等^[16]在改变动脉血二氧化碳分压条件下,制作了测量大鼠脑 IVIM 参数的模型,IVIM 参数通过抑制血管外的水信号来测量。结果显示,参数 f 、 $D1^*$ 、 $D2^*$ 都与动脉血二氧化碳分压呈显著的线性正相关。因此认为当用于抑制血管外的水信号时,IVIM 对于血流的改变很敏感,有潜在发现血流改变的能力,比如与神经元激活相关的血流改变,也可以用于病理状态如脑卒中的分析。基于量化组织内水分子的扩散运动成分和血流灌注成分的 IVIM 成像能够对组织微循环内血流动力学进行评价,反映组织的缺血缺氧情况。所以,IVIM 成像与传统的 DWI 技术相比,其优势在于能够更加准确、真实地反映脑灌注的情况,其分辨率较高,甚至能够较准确地反映脑微循环的情况。而 MAXIMOV 等^[17]的报道表明在 7.0 T 核磁强度下,IVIM 成像评估缺血性脑卒中灌注情况方面同样极具潜力。

GAO 等^[18]建立犬急性栓塞模型并获得超早期时间窗的 IVIM 序列,在对比栓塞侧和正常侧脑组织的 IVIM 参数后发现,缺血区域 f 值与 D 值明显下降,双侧的 D^* 值无显著性差异,但文中未提及 $f \cdot D^*$ 值。SUO 等^[19]收集了 101 例急性脑卒中患者,获得 D 、 f 、 D^* 及 $f \cdot D^*$ 图后分别与 ADC 进行对比后发现,缺血区域的 ADC 值与 D 值、 f 值和 $f \cdot D^*$ 值均有明确的相关性。但是上述 2 篇文献均未探讨 IVIM 成像与脑灌注水平或传统灌注影像参数之间的相关性。FEDERAU 等^[20]收集了 17 例急性脑卒中

患者,把获得的 IVIM 成像各个参数与传统灌注影像进行对比后证实,梗死灶的 f 与 CBV 有较好的关联,但是对于超早期治疗决策中更关心的缺血半暗带,文中却并未涉及。FEDERAU 等^[21]在其他研究中也探讨了 IVIM 成像参数与灌注影像的相关性,但病例数仅有 8 例,且多为脑肿瘤患者,未能真正深入研究 IVIM 产生的灌注参数在急性缺血性脑血管病中的应用价值。WANG 等^[22]研究证实 IVIM 在预测幕上脑卒中后交叉性小脑神经机能方面也具有重要价值,其他学者报道的结果与此一致^[23]。

其他相对较大的临床研究则主要与慢性缺血性脑血管病有关。如 WONG 等^[24]发现,75 例脑小血管病患者相对正常的白质区和灰质, f 值及 D^* 值均明显高于无脑小血管病的健康者,提示 f 值与 D^* 值的升高可能与脑小血管病的严重程度有关,可用于评估脑小血管病的进展。ZHANG 等^[25]利用几乎相同的病例评估 IVIM 成像各个参数与认知功能相关性时发现,相对正常灰白质的低 $f \cdot D^*$ 值与总体认知功能低、执行功能差有关。但 SUN 等^[26]的研究却发现脑室周边白质高信号区的 f 值升高,提示认知功能相对较好,与前述研究并不一致。

4 IVIM 成像在评估急性缺血性脑卒中灌注水平中的应用前景展望

随着后续更多的研究成果涌现,IVIM 成像各个参数与梗死核心之间的相关性将得到进一步明确。IVIM 成像将发挥其在显示微循环灌注水平较目前其他影像学检查的优势,评估能够挽救的脑组织,即缺血半暗带和/或良性缺血组织,指导相应的临床决策。随着组织窗的评估越来越重要,IVIM 成像的应用价值也将得到更充分的体现。不但可以指导急性缺血性脑卒中患者的治疗方案的选择,而且也可在患者的风险评估,病情进展预测和预后预测等各个方面发挥重要作用。

参考文献

- [1] LE BIHAN D. What can we see with IVIM MRI? [J]. Neuroimage, 2019, 187: 56-67.
- [2] DE LUCA A, SCHLAFFKE L, SIERO J C W, et al. On the sensitivity of the diffusion MRI signal to brain activity in response to a motor cortex paradigm [J]. Hum Brain Mapp, 2019, 40 (17): 5069-5082.
- [3] CONKLIN J, HEYN C, ROUX M, et al. A simplified model for intravoxel incoherent motion perfusion imaging of the brain [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2016, 37(12): 2251-2257.
- [4] YAO Y, ZHANG S, TANG X, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging in stroke patients: initial clinical experience [J]. Clin Radiol, 2016, 71(9): 938 e11-16.
- [5] FEDERAU C, WINTERMARK M, CHRISTENSEN S, et al. Collateral blood flow measurement with intravoxel incoherent motion perfusion imaging in hyperacute brain stroke [J]. Neurology, 2019, 92(21): e2462-2471.
- [6] RYU W H A, AVERY M B, DHARAMPAL N, et al. Utility of perfusion imaging in acute stroke treatment: a systematic review and meta-analysis [J]. J Neurointerv Surg, 2017, 9 (10): 1012-1016.
- [7] BIVARD A, PARSONS M. Tissue is more important than time: insights into acute ischemic stroke from modern brain imaging [J]. Curr Opin Neurol, 2018, 31(1): 23-27.
- [8] ZHU G, FEDERAU C, WINTERMARK M, et al. Comparison of MRI IVIM and MR perfusion imaging in acute ischemic stroke due to large vessel occlusion [J]. Int J Stroke, 2020, 15(3): 332-342.
- [9] 江宇, 崔惠勤. 一站式多模态平扫 MR 动态成像在急性脑卒中的应用及对缺血半暗带的早期干预效果 [J]. 中国医学物理学杂志, 2020, 37(3): 307-310.
- [10] CHEN C, BIVARD A, LIN L, et al. Thresholds for infarction vary between gray matter and white matter in acute ischemic stroke: a CT perfusion study [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2019, 39(3): 536-546.
- [11] THOMALLA G, GERLOFF C. Acute imaging for evidence-based treatment of ischemic stroke [J]. Curr Opin Neurol, 2019, 32(4): 521-529.
- [12] CRISI G, FILICE S, SCODITTI U. Arterial spin labeling MRI to measure cerebral blood flow in untreated ischemic stroke [J]. J Neuroimaging, 2019, 29(2): 193-197.
- [13] ZHU G, HEIT J J, MARTIN B W, et al. Optimized combination of b-values for IVIM perfusion imaging in acute ischemic stroke patients [J]. Clin Neuroradiol, 2020, 30(3): 535-544.
- [14] 吴雅蔚, 叶靖, 王守安, 等. 基于三维动脉自旋标记灌注成像探讨体系内不相干运动成像对急性

- 期脑梗死的应用价值[J]. 中国医学计算机成像杂志 2020,26(3):201-205.
- [15] SCHNEIDER M J, GAASS T, RICKE J, et al. Assessment of intravoxel incoherent motion MRI with an artificial capillary network: analysis of biexponential and phase-distribution models[J]. Magn Reson Med, 2019, 82(4): 1373-1384.
- [16] NEIL J J, BOSCH C S, ACKERMAN J J. An evaluation of the sensitivity of the intravoxel incoherent motion (IVIM) method of blood flow measurement to changes in cerebral blood flow [J]. Magn Reson Med, 1994, 32(1): 60-65.
- [17] MAXIMOV I I, VELLMER S. Isotropically weighted intravoxel incoherent motion brain imaging at 7T[J]. Magn Reson Imaging, 2019, 57: 124-132.
- [18] GAO Q Q, LU S S, XU X Q, et al. Quantitative assessment of hyperacute cerebral infarction with intravoxel incoherent motion MR imaging: initial experience in a canine stroke model [J]. J Magn Reson Imaging, 2017, 46(2): 550-556.
- [19] SUO S, CAO M, ZHU W, et al. Stroke assessment with intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI[J]. NMR Biomed, 2016, 29(3): 320-328.
- [20] FEDERAU C, O' BRIEN K, MEULI R, et al. Measuring brain perfusion with intravoxel incoherent motion (IVIM): initial clinical experience [J]. J Magn Reson Imaging, 2014, 39(3): 624-632.
- [21] FEDERAU C, CERNY M, ROUX M, et al. IVIM perfusion fraction is prognostic for survival in brain glioma [J]. Clin Neuroradiol, 2017, 27(4): 485-492.
- [22] WANG J, SUO S, ZU J, et al. Detection of crossed cerebellar diaschisis by intravoxel incoherent motion MR imaging in subacute ischemic stroke [J]. Cell Transplant, 2019, 28(8): 1062-1070.
- [23] 潘莉君, 王娟, 俎金燕, 等. 磁共振体素内不相关运动对脑卒中后交叉性小脑神经机能联系不能的诊断价值[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2020, 16(3): 100-107.
- [24] WONG S M, ZHANG C E, VAN BUSSEL F C, et al. Simultaneous investigation of microvasculature and parenchyma in cerebral small vessel disease using intravoxel incoherent motion imaging [J]. Neuroimage Clin, 2017, 14: 216-221.
- [25] ZHANG C E, WONG S M, UITERWIJK R, et al. Intravoxel incoherent motion imaging in small vessel disease: microstructural integrity and microvascular perfusion related to cognition[J]. Stroke, 2017, 48(3): 658-663.
- [26] SUN J, YU X, JIAERKEN Y, et al. The relationship between microvasculature in white matter hyperintensities and cognitive function [J]. Brain Imaging Behav, 2017, 11(2): 503-511.

(收稿日期: 2021-11-11 修回日期: 2021-12-30)