论著

文章编号:1000-5404(2007)13-1282-03

EEG和rCBF监测在大鼠非开颅SAH模型中的应用

金清东[1,2],林秋泉[2],陈 志[1],朱 刚[1],王宪荣[1],吴国材[1],杨 慧[1],John. H. Zhang[3],冯 华[1] ([1]第三军医大学西南医院神经外科、全军神经系统疾病微创诊治中心,重庆 400038;[2]福建医科大学莆田市第一医院神经外科,莆田 351100;[3]Division of Neurosurgery, Loma Linda University Medical Center, Loma Linda 92354, USA.)

提 要:目的 了解头皮导联脑电图及局部脑血流量监测在制备大鼠非开颅SAH模型中的应用价值。**方法** SD大鼠48只,按随机数字表法分为正常对照组、假手术组和SAH组,参照Bederson方法建立大鼠非开颅SAH模型,对各实验组大鼠行头皮导联脑电图及局部脑血流量监测并观察大体病理解剖。**结果** 各实验组术前脑电图和局部脑血流量无差异($P>0.05$),正常对照组监测24 h无明显变化;假手术组术后脑电图相对波幅轻微下降(8.48±2.01)%,5 min后恢复达术前水平,局部脑血流量术后也轻度下降(7.60±0.60)%,10 min后恢复达术前水平;SAH组大鼠术后1 min内出现脑电图δ波增多,波幅显著下降,下降幅度达(77.86±3.25)%,24 h脑电图与术前比较仍有差异($P<0.01$),其下降幅度与蛛网膜下腔出血量及出血速度有关;SAH后局部脑血流量呈双相改变,出血后立刻下降,下降幅度为(78.00±2.39)%,10 min时恢复为术前(89.85±5.72)%,随后又渐下降,2 h后相对稳定在(52.41±2.72)%,并持续24 h。**结论** 头皮导联脑电图及局部脑血流量监测在大鼠非开颅血管内线穿刺法制备的SAH模型中可以有效判断是否成功穿刺血管,而且间接了解蛛网膜下腔出血的量与速度。

关键词: 蛛网膜下腔出血;脑电图;局部脑血流量
中图法分类号: R-332; R741.044; R743.35 **文献标识码:** A

Application of EEG and rCBF in a non-craniotomy model of subarachnoid hemorrhage in rats

JIN Qing-dong[1,2], LIN Qiu-quan[2], CHEN Zhi[1], ZHU Gang[1], WANG Xian-rong[1], WU Guo-cai[1], YANG Hui[1], John. H. Zhang[3], FENG Hua[1] ([1]Department of Neurosurgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038; [2]Department of Neurosurgery, Putian Municipal First Hospital, Fujian Medical University, Putian 351100, China; [3]Division of Neurosurgery, Loma Linda University Medical Center, Loma Linda 92354, USA)

Abstract: Objective To evaluate electroencephalogram and regional cerebral blood flow (rCBF) in monitoring the establishment of a non-craniotomy model of subarachnoid hemorrhage (SAH) in rats. **Methods** The SAH model was established according to Bederson's method. Forty-eight rats were randomly divided into control group, sham operated group and SAH group. The dynamic changes of EEG and rCBF as well as the pathological anatomy were observed in postoperative 24 h. **Results** EEG and rCBF had not diversity among three groups before operation and in the control group through the whole experiment. In the sham operated group, the amplitude of EEG decreased by (8.48±2.01)% in 5 min and rCBF also decreased by (7.60±0.60)% in 10 min, then reverted to preoperative level. Abnormal observation was not found by pathological anatomy in the control and sham operated groups. The amplitude of EEG decreased by (77.86±3.25)% and δ wave increased in 1 min after SAH, and it at 24 h showed difference with the preoperative level. The decreased amplitude of EEG was correlated to subarachnoid hemorrhagic volume and velocity. The changes of rCBF had biphasic response, first decreased to (78.00±2.39)% of the preoperative level immediately after SAH, and

基金项目:国家自然科学基金(30500662)
Supported by the National Natural Science Foundation of China (30500662)

作者简介:金清东(1973-),男,福建省莆田市人,硕士研究生,主治医师,主要从事脑血管病方面的研究,发表论文10余篇。电话:(0594)2296940, E-mail:jqd2007@126.com
通讯作者:冯 华,电话:(023)68754153,E-mail: fenghua8888@yahoo.com.cn

收稿日期:2006-09-18;修回日期:2006-11-12

increased to (89.85 ± 5.72)% in 10 min, then decreased again to (47.68 ± 4.72)% within 2 h and lasted for 24 h stably. **Conclusion** The dynamic changes of EEG and rCBF can be taken to judge whether SAH is successfully established and indirectly reflect the volume and velocity of subarachnoid hemorrhage.

Key words: subarachnoid hemorrhage; electroencephalogram; regional cerebral blood flow

颅内动脉瘤是自发性蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage，SAH)的主要原因，病死率和致残率高[1]，非开颅血管内线穿刺法制备的大鼠 SAH 模型较好模拟了人类颅内动脉瘤破裂引起 SAH 所致的病理生理状态，但如何判断是否成功刺破血管引起 SAH 是一难题，本实验应用脑电图(electroencephalogram，EEG)和局部脑血流量(regional cerebral blood flow，rCBF)2 种监测方法可以较好地判断是否成功制备大鼠非开颅 SAH 模型。

1　材料与方法

1.1　动物及实验分组

健康雄性 SD 大鼠 48 只(由本校实验动物中心提供)，体质量 300～350 g，按随机数字表法分为正常对照组、假手术组、SAH 组，每组 16 只，其中 8 只监测局部脑血流量，8 只行脑电图监测。

1.2　主要器械与材料

手术显微镜(德国 Leica 公司)、多导生理监测仪(成都仪器厂，RM6280C)、激光多普勒血流监测仪(英国，Moor DRT4)、动物立体定向仪(上海，江湾Ⅰ型)、脑电图仪(重庆，8000 型)。

1.3　模型的建立

参照 Bederson 等[2]的方法并略作改进建立大鼠 SAH 模型。手术显微镜下操作，将一长约 5 cm 尼龙线(3 号渔线，直径 0.285 mm)自颈外动脉导入，经颈总动脉达颈内动脉颅内段，刺破其分叉部建立大鼠 SAH 模型。假手术组除了不刺破血管壁外，其余操作均与 SAH 组一致。术中股动脉插管接多导生理仪监测血压，维持肛温 37 ℃并定时行血气分析。

1.4　脑电图监测

实验大鼠麻醉后俯卧位固定，取两眼外眦与外耳门连线的前中 1/3 交点处作一连线，并于此连线中点旁开 1 mm 处(相当于冠状缝后矢状缝旁开 1 mm)作为记录电极点，用 33 mm 银丝电极刺入该处头皮下，参考电极插在同侧颈部皮下，妥善固定好电极后用 8000 型脑电图仪描记记录脑电图，参数设定：30 mm/s，1 cm = 100 μV。

1.5　局部脑血流量测定

采用激光多普勒血流监测仪进行局部脑血流监测，在各预定时点，25 ℃室温条件下，大鼠麻醉后俯卧并固定，取颅顶正中切口，在距前囟后及中线左侧各 3 mm 处用自制微形颅钻钻取一直径约 3 mm 的小孔，保持硬脑膜完整，避开肉眼可见的脑表面血管，在立体定向仪控制下把 MoorDRT4 型激光多普勒血流监测仪探头垂直固定于硬脑膜上进行局部脑血流监测。测试前监测仪用自配标准液进行调零。

1.6　大体病理观察

每只实验动物均进行大体病理解剖，实验 24 h 麻醉后处死，断头取材观察大体病理情况。

1.7　统计学处理

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS 10.0 统计软件进行重复测量数据的方差分析。

2　结果

2.1　脑电图监测

各实验组大鼠在手术前脑电图均为短至长程 4～7 Hz、30～120 μV 的 θ 波为主，间有 α 波和低电压 β 波。正常对照组及假手术组头皮导联脑电图形态与术前相似，正常对照组波幅无明显变化($P>0.05$)；假手术组术后波幅轻度下降，较术前下降(8.48 ± 2.01)%，5 min 内恢复达术前水平($P>0.05$)；SAH 组术后即出现波幅明显下降，下降率为(46.48 ± 4.67)%，1 min 内出现脑电图低平，波幅明显下降，下降幅度达(77.86 ± 3.25)%，背景脑电图基线平稳，θ 波减少，δ 波增多，5 min 后波幅有恢复，但明显低于术前($P<0.01$)，60 min 时波幅下降幅度为(59.01 ± 2.67)%，SAH 后 24 h 脑电图形态与术前相似，以 θ 波为主，间有 α 波和低电压 β 波，但波幅仍低于术前水平($P<0.01$)，下降幅度为(21.68 ± 2.76)%)，在各时相点 SAH 后脑电图相对波幅值与正常对照组及假手术组比较均有显著性差异($P<0.01$)。因脑电图波幅波动较大，采用相对波幅值计算(相对波幅值 = 实际波幅/术前波幅 × 100%)。

2.2　局部脑血流量测定

手术前各实验组大鼠局部脑血流量无明显差异($P>0.05$)。假手术组术后局部脑血流量有轻度下降，下降幅度(7.60 ± 0.60)%，10 min 时恢复达术前水平($P>0.05$)。SAH 组术后局部脑血流量呈双相改变，出血后立刻下降，下降幅度为(78.00 ± 2.39)%；10 min 时恢复为术前(89.85 ± 5.72)%，随后又渐下降；2 h 后相对稳定在(47.68 ± 4.72)%，下降幅度为(52.41 ± 2.72)%；24 h 内无明显恢复；SAH 组局部脑血流量与正常对照组及假手术组各相应时相点比较均有显著差异($P<0.01$)。

2.3　大体病理解剖

正常对照组及假手术组术后大体病理解剖未见蛛网膜下腔出血及脑损伤；SAH 组均见明显的蛛网膜下腔出血，可见大量弥漫性出血及血凝块，主要分布在前、后颅窝及蝶鞍处，包绕脑底部主要血管。穿刺侧出血量相对较多，在血管刺穿处有凝血点，未见脑组织损伤。

3　讨论

SAH 年发病率为(5～20)/10 万，随着影像医学、

显微神经外科技术、介入神经外科技术及监护水平的不断进步，目前对 SAH 的病因治疗已取得很大的进步，但 SAH 后的病死率和致残率仍居高不下，如何有效降低病死率和寻找有效的治疗方法，成为急需解决的问题[1]。合适的 SAH 动物模型是其实验研究的基础和起点，非开颅血管内线穿刺法制备的大鼠 SAH 模型较好模拟了人类颅内动脉瘤破裂引起 SAH 所致的病理生理状态，由于非开颅方法，在不是直视下如何判断是否成功刺破颅内动脉引起 SAH 是本模型的难点，多数情况下是依据实验操作者的经验来进行判断，常导致穿刺过深引起颅内血肿或没有刺破血管不能成功制备 SAH 模型，目前有文献[3,4]报道在制备 SAH 模型时应用颅内压监测，在刺破血管导致 SAH 后出现明显的颅内压增高，由于动物颅内压监测是一种损伤性的监测方法，且操作复杂，仅适用于急性实验，若运用本模型进行慢性实验或需较长时间观察的实验动物则不适合应用。

脑电图监测在临床和动物实验方面都得到广泛的应用，由于皮层脑电图误差小、定位准确，在动物实验中多采用皮层电极进行描记，但其操作复杂，需要开颅，是一种损伤性监测方法，同时影响颅内压的变化，在本模型不适合运用。头皮导联脑电图是一种无创的监测方法，文献[5]报道在制备脑缺血动物模型时头皮电极导联可以替代皮层电极描记脑电图，二者结果一致。本实验应用头皮电极描记脑电图来监测大鼠非开颅 SAH 模型的制备，实验中显示正常大鼠脑电图为短至长程 4～7 Hz、30～120 μV 的 θ 波为主，间有 α 波和低电压 β 波，与文献[6]报道一致。

大鼠 SAH 后脑电图形态及波幅都有明显的改变，在 SAH 后 δ 波增多，波幅显著下降，最大下降幅度达(77.86±3.25)%，SAH 后 24 h 脑电图与术前变化仍有差异，其变化与正常对照组及假手术组各相应时相点比较均有显著性差异，波幅下降明显，直观可靠。术后大体病理解剖检查显示 SAH 量较多的大鼠脑电图波幅下降幅度大，术后脑电图波幅恢复所需时间更长而且出现 δ 波明显增多。脑电图形态变化、波幅下降幅度及恢复时间与蛛网膜下腔的出血量密切相关。虽然假手术组术后早期脑电图波幅也有短暂的下降，但其形态无明显变化而且波幅下降幅度小，在 5 min 内即恢复，与 SAH 组有明显的不同，因此头皮导联脑电图的变化可作为判断成功制备 SAH 模型的依据，在穿刺破血管出血后即出现波幅及波形的显著变化。

本实验中大鼠 SAH 后出现明显的局部脑血流量下降，呈双相性改变，出血后局部脑血流量即下降达(78.00±2.39)%，10 min 内有恢复但仍较术前低，随后又渐下降，2 h 后下降幅度为(52.41±2.72)%且相对稳定并持续 24 h 无明显恢复。与我们前期运用的大鼠枕大池注入自体血建立的 SAH 模型测定的局部脑血流量变化相似，两种方法建立的 SAH 模型术后局部脑血流量变化均呈双相性改变，但本实验大鼠 SAH 后局部脑血流量下降更为明显[7]。在本实验中假手术组术后局部脑血流量也有短暂下降，可能与操作时阻断颈内动脉和颈总动脉及血管内操作有关，但其下降幅度明显小于 SAH 组，且很快回升达术前水平(10 min 内)，与 SAH 相比有显著性的差异($P<0.01$)。

综合应用头皮导联脑电图及局部脑血流量监测在大鼠非开颅血管内线穿刺法制备的 SAH 模型中可以有效判断是否成功穿刺血管导致 SAH，其变化情况与 SAH 的量有关，对于需长期观察的 SAH 模型动物尤其适用。其中头皮导联脑电图监测是一种无创的监测方法，操作简便直观可靠，更适用于在制备本模型时术中监测，指导手术操作，避免盲目穿刺或穿刺过深损伤脑组织。当然由于大鼠 SAH 的量难于精确计算，而且这两种监测方法的动态变化也可能与 SAH 的速度有关，所以只能间接了解 SAH 的量与速度。

参考文献：

[1] Suarez J I, Tarr R W, Selman W R. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. N Engl J Med, 2006, 354(4): 387-396.

[2] Bederson J B, Germano I M, Guarino L. Cortical blood flow and cerebral perfusion pressure in a new noncraniotomy model of subarachnoid hemorrhage in the rat[J]. Stroke, 1995,26(6): 1086-1091.

[3] 谢宗义,马 颖,程 远. 大鼠蛛网膜下腔出血后血脑屏障通透性变化[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(9): 834-836.

[4] Park S, Yamaguchi M, Zhou C, *et al*. Neurovascular protection reduces early brain injury after subarachnoid hemorrhage [J]. Stroke, 2004, 35(10): 2412 - 2417.

[5] 吴克俭,花 放,孙景玲. 3 种大鼠全脑缺血模型定量脑电图的实验研究[J]. 徐州医学院学报, 2001, 21(4): 326-329.

[6] Hudetz A G, Wood J D, Kampine J P. Cholinergic reversal of isoflurane anesthesia in rats as measured by cross-approximate entropy of the electroencephalogram [J]. Anesthesiology, 2003, 99(5): 1125-1131.

[7] 代佳平,冯 华,刘 昕,等. 大鼠蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛模型的制备[J]. 第三军医大学学报, 2000, 22(3): 295-297.

(编辑 王小寒)