文章编号:1000-5404(2008)13-1299-04

论著

创伤性脑损伤后动态 CT 灌注像的实验研究

刘 科[1,2],唐文渊[1] ([1]重庆医科大学附属第一医院神经外科,重庆 400016;[2]重庆市急救医疗中心神经外科,重庆 400014)

摘 要:目的 采用 64 排螺旋 CT 对创伤性脑损伤大鼠进行动态灌注扫描,以了解脑损伤后局部脑灌注改变。**方法** 45 只成熟雄性 SD 大鼠分为 3 组:正常对照组、假手术组和实验组。3 组均于大鼠脑损伤模型建立后 1 h、6 h、24 h、3 d、7 d、14 d、21 d 分别行头颅 CT 灌注像(CT perfusion,CTP)扫描。选取伤侧损伤灶周围 2 mm 内及健侧镜像区为观察兴趣区。CTP 后取脑做脑损伤区域石蜡固定切片,在光镜下观察大脑皮层损伤区的病理改变。**结果** 创伤后 1 h 损伤局部就有明显的脑血流量(cerebral blood flow,CBF)和脑血容量(cerebral blood volume,CBV)降低。伤后 24 h CBF、CBV 开始增高,伤后 3 d 时达到高峰,伤后 14 d 二者基本恢复正常。呈现损伤灶局部早期低灌注(1 h 左右),随后呈现高灌注(6 h 至 7 d),晚期脑灌注倾于正常的动态脑血液动力学变化。健侧 CBF 在伤侧 CBF 伤后 3 d 明显增高时则呈下降趋势,而健侧 CBV 与正常组比较没有明显改变增高,反映了健侧完善的脑血管的自动调节功能。**结论** 对创伤性脑损伤行动态 CTP 能够了解脑损伤后的血液流变学规律和脑血管的自动调节机制,为脑外伤后继发性脑损害的救治提供有针对性的实验研究基础。

关键词:创伤性脑损伤;CT 灌注像;血液动力学;大鼠
中图法分类号:R-332;R651.1;R816.1 **文献标识码:**A

Experimental study on hemodynamics of traumatic brain injury using dynamic CT perfusion image

LIU Ke[1,2], TANG Wen-yuan[1] ([1]Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016; [2]Department of Neurosurgery, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of region cerebral homodynamic and cerebral vascular autoregulation in traumatic brain injury (TBI) by dynamic CT perfusion (CTP) imaging in rat. Methods Forty-five SD rats underwent CTP, including 10 control rats and 35 TBI rats, on 1, 6, 24 h, and day 3, 7, 14, 21 after TBI. The region of interest (ROI) was located near traumatic area within 2 mm and mirror area of relative brain hemisphere. False color pictures and dynamic rCBF, rCBV, MTT and PS were obtained in different time. Pathological examination was also done. Results The rCBF, rCBV on 1 h after TBI was lower than that of control group, and significantly higher on 6 – 24 h after TBI. They reached the peak on day 3. PS had a similar change compared with rCBF, rCBV, but a longer duration. MTT showed to moderate changes except an isolated tide on 3 days after TBI. The rCBF on mirror area of relative brain hemisphere was almost stable except 3 days after TBI, which was lower than that of control group. Meanwhile, the rCBV on mirror area of relative brain hemisphere was normal. Conclusion CTP is an advanced technique to investigate the changes of region cerebral homodynamic and cerebral vascular autoregulation in TBI. The early hypoperfusion and next hyperperfusion around traumatic areas after TBI suggest that the dysfunction of cerebral vascular autoregulation should be committed to the change of homodynamic in TBI.

Key words: traumatic brain injury; CT perfusion imaging; homodynamic; rat

颅脑创伤后的一系列病理生理改变非常复杂,学者们在长期的临床及基础研究中发现外伤后的脑缺血缺氧、自由基反应、损伤因子的释放和细胞的程序化死亡是导致病情严重、甚至生命危险的关键原因。而其中脑损伤后血液动力学改变所造成的脑灌注不足,脑血容量下降是整个创伤体系反应启动的根本所在。脑的血液动力学变化一直是研究的重点,近年来有学者应用 SPECT/PET 以及更为先进的 CT/MRI 灌注像来研究脑创伤后的血液动力学改变取得了较大进展,为我们的诊断和治疗、预后提供了很好的帮助。而其中的 CT 灌注像以其快速、简便、准确、重复性好在脑血液动力学研究方面有很大的优势。本研究采用 64 排

作者简介:刘 科,男,重庆市人,博士研究生,主任医师,主要从事颅脑创伤的基础及临床方面的研究,发表论文 16 篇。电话:(023)63692114,E-mail:liudaoqi@tom.com

收稿日期:2007-12-25;修回日期:2008-03-17

螺旋CT对脑创伤大鼠进行动态灌注扫描，以了解脑损伤后脑组织脑血流量、血容量及平均通过时间等参数在不同时像的变化，探讨脑损伤后脑血流动力学改变和脑血管自动调节机能，为脑外伤后继发性脑损害的救治提供有一定针对性的理论基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

成年雄性SD大鼠（重庆医科大学实验动物中心提供），体质量（281.557±14.279）g。实验前12 h禁食。动物采用随机数字抽样法分为3组。1组为正常对照组，2组为假手术组，各组5只大鼠；3组为实验组，设置伤后1 h、6 h、24 h、3 d、7 d、14 d、21 d时间点，每个点5只大鼠。

1.2 动物模型建立

参照Feeney自由落体损伤装置制成脑损伤模型，实验大鼠按1 ml/100 g经腹腔注射4%水合氯醛后妥善固定于撞击台上，切开头皮及骨膜，暴露右顶骨，在冠状缝后1.5 cm，中线旁2.5 cm钻开5 mm骨窗，用25 g重物从40 cm高度落下打击撞击锥（锥面直径3 mm）。以骨蜡封闭骨孔，缝合头皮。假手术组仅将颅骨钻开后以骨蜡封闭骨孔，缝合头皮。

1.3 CT灌注像方法

大鼠脑损伤模型建立后1 h、6 h、24 h、3 d、7 d、14 d、21 d分别行头颅CT灌注像扫描。正常对照组和假手术组也行头颅CT灌注像扫描。CT机为美国GE公司Lightspeed 64排螺旋CT（第三军医大学大坪医院野战外科研究所放射科提供）。其他设备材料：GE公司AW 4.2P后处理工作站，国产24G×19 mm静脉留置针，德国Ulrich自动高压注射器。对比剂为上海安盛药业有限公司产碘海醇注射液（Omnipaque，350 mgI/ml）。扫描参数：一般选择80 kV，100 mA，矩阵512×512，FOV 9.6 cm，层厚2.5 mm，共16层40 mm范围，扫描速度为4×1层/亚秒，扫描间隔时间为1 s。连续动态扫描40 s。

大鼠经腹腔注射4%水合氯醛，麻醉满意后由尾静脉放置24G静脉留置针并妥善固定。将大鼠俯卧位固定于特制木板上后置于CT扫描床上，连接高压注射器与静脉留置针。扫描方式为从头端至尾端的冠状扫描，前界于鼻骨前缘1 cm，以2.5 mm的层厚向后延伸16层达上颈部，总扫描距离40 mm。先平扫后高压注射枪经尾静脉24G留置针注入碘海醇注射液2 ml，注射速度0.2 ml/s。造影剂注射后可见颈部大血管造影剂充盈即为成功灌注。以对比剂流经颈总动脉至上失状窦的时间为时间-密度曲线（time density curve，TDC）的时间轴，选取大脑皮质感兴趣区（region of interest，ROI）8～10处（伤侧损伤灶周围2 mm内及健侧镜像区），选取层面在颅骨不完整处，每处测量5次后取平均值，原始数据经CT扫描后工作站处理得到脑血流量（cerebral blood flow，CBF）、脑血容量（cerebral blood volume，CBV）、平均血流通过时间（mean transfer time，MTT）及表面通透性（permeability of surface，PS），并获得脑灌注图像。

1.4 统计学处理

测定的各参数以$\bar{x}\pm s$表示。使用SAS 9.0软件，对损伤区周围灌注参数进行配对t检验，对伤后不同时间的灌注参数采用方差分析。

2 结果

2.1 正常及假手术组CTP的比较

正常对照组和假手术组之间各项参数无显著差异（表1，$P>0.05$）。大鼠的脑CT灌注像参数与人比较有很大的不同，CBF及CBV值均较人类高，而MTT则与人类接近。PS代表了血管内皮细胞的通透性，在血脑屏障完整情况下接近为0。

表1 正常对照组和假手术组的CT灌注像参数（$n=5$，$\bar{x}\pm s$）

组别	CBF（ml·100 g^{-1}·min^{-1}）	CBV（ml/100 g）	MTT（s）	PS（ml·100 g^{-1}·min^{-1}）
正常组	245.764±38.897	7.158±0.958	2.451±0.600	0.121±0.027
假手术组	253.142±37.449	6.878±1.012	2.338±0.604	0.119±0.022

2.2 脑创伤后CT灌注像参数变化

创伤性脑损伤后CBF、CBV的变化规律基本一致。创伤后1 h损伤局部就有明显的CBF、CBV降低（$P<0.05$）。伤后24 h CBF、CBV开始增高，伤后3 d时达到高峰，超过正常值的一倍多（$P<0.05$）。伤后14 d CBV基本恢复正常，CBF在伤后21 d仍然高于正常对照。MTT变化不大，仅在伤后3 d有一定延长。PS则达到高峰的时间较CBF、CBV更早一些，伤后24 h已达最高，但恢复的时间最长，伤后21 d仍然较正常对照值高（表2）。

表2 脑伤后不同时间点CT灌注像参数（$n=5$，$\bar{x}\pm s$）

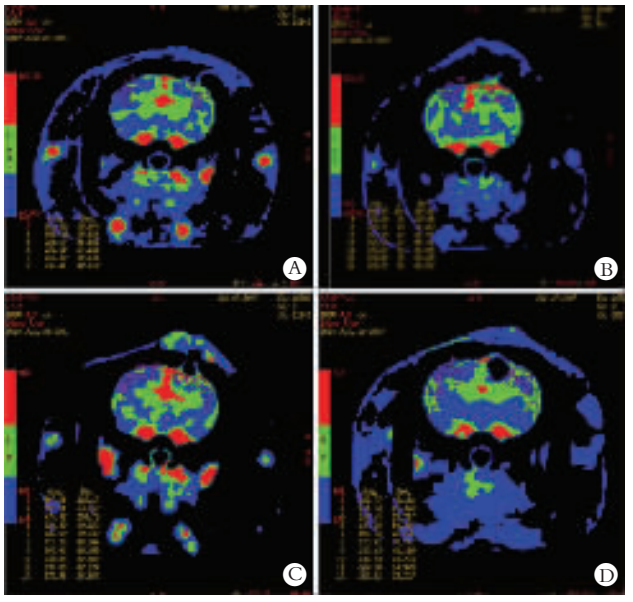
组别	CBF	CBV	MTT	PS
正常对照组	257.520±24.652	8.334±0.958	2.194±0.369	0.078±0.061
1 h	198.986±9.975[a]	7.012±0.223[a]	2.353±0.230	0.127±0.004[a]
6 h	348.620±14.346[a]	11.713±0.330[a]	2.050±0.086	6.890±0.530[ab]
24 h	483.273±20.431[a]	15.553±1.868[a]	2.100±0.081	13.493±0.832[ab]
3 d	557.960±26.152[a]	22.343±0.753[a]	3.436±0.518[a]	12.400±0.857[ab]
7 d	486.306±18.538[a]	20.403±1.650[a]	2.550±0.206	8.353±0.664[ab]
14 d	352.936±26.361[a]	9.180±1.775	2.643±0.495	6.156±0.225[ab]
21 d	297.333±21.146[a]	7.563±0.863	2.413±0.195	5.778±0.198[ab]

a：$P<0.05$，与正常对照组比较；b：$P<0.05$，与伤后1 h比较

伤侧与健侧镜像区域的CBF、CBV参数比较，伤侧CBF除在伤后1 h明显低于健侧外，其余各点均较健侧高；伤侧CBV也有类似变化。值得注意的是当伤侧CBF在伤后3d达到高峰时，健侧CBF则呈明显下降的趋势；随之，伤后7d健侧CBF又呈现一个高峰，而健侧CBV与正常组比较没有明显改变。

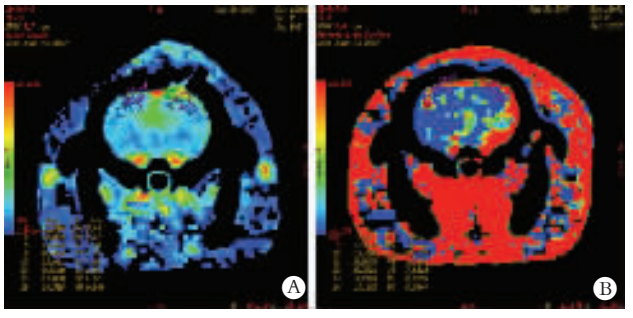
2.3 脑创伤后CT灌注图像变化

随着血流量的增高，CBF、CBV在CT灌注伪彩色图像上由代表相对低血流区的蓝色过渡到表示高血流高灌注状态的绿色或橘红色色谱聚集。早期CBF在损伤局部主要为蓝色的较低灌注区（图1A），伤后24 h则蓝色区域逐渐由绿色替代；伤后3 d则在局部绿色区域中出现红色的色谱，提示损伤局部脑灌注进一步增加（图1B）。伤后7 d CBF有一定降低（图1C），伤后14 d逐渐恢复（图1D）。CBV在3 d时表现为明显的橘红色，表示高血容量（图2A）；PS在损伤区显示为红色提示血管表面通透性增加，而且伤后3d有向损伤周围皮质扩散的表现（图2B）。



A：伤后 6 h；B：伤后 3 d；C：伤后 7 d；D：伤后 14 d

图 1　CBF 动态灌注图像



A：CBV；B：PS

图 2　CBV 和 PS 灌注图像

3　讨论

自 1979 年有作者使用增强 CT 来评估脑灌注后，20 世纪 90 年代则开始应用脑 CT 灌注像（CTP）判断急性脑梗死的溶栓治疗和用于观察肿瘤的抗血管生成化疗的效果。近年来，由于快速多层螺旋 CT 的应用和软件系统的开发，CTP 的研究和临床使用变得越来越现实，其较低成本、高精确性、易操作性等优点突出，广泛应用于脑卒中、脑外伤、蛛网膜下腔出血以及制定肿瘤放疗计划等领域，在判断脑血流，脑代谢方面为神经科医师提供了新的方法。

CT 灌注成像的理论基础来源于核医学的放射性示踪剂稀释原理和中央容积定律，即：血流量 = 血容量/示踪剂平均通过时间。在早期的灌注测定中，通过测定局部组织的碘聚集量，即可获得静态局部组织的血流灌注量。而在 CT 灌注成像中，是在静脉注射对比剂的同时对兴趣区的组织进行连续、动态的多层扫描，根据对比剂在组织中随时间的浓度变化得到动脉及组织的时间-密度曲线（time density curve，TDC），利用不同的数学计算模型对 TDC 进行分析可得到组织的灌注参数值及伪彩图。CTP 常用的参数有脑血流量（rCBF）、脑血容量（rCBV）、对比剂的平均通过时间（MTT）和表面通透性（PS）。CBF 代表组织的毛细血管流量，是单位时间内流经局部组织的血液量；CBV 为局部脑组织大小血管包含的血液容积总量；MTT 指血液流经局部组织的通过时间；PS 表示对比剂通过毛细血管内皮细胞进入血管外细胞间隙的传输速率，反映了毛细血管内皮间隙的弥散系数，是评价血脑屏障的有效指标。

颅脑外伤后的继发性脑损害是导致脑外伤病情严重预后不良的重要因素。大量的研究表明，颅脑外伤后的继发性脑损害与创伤性脑水肿、微循环功能障碍和各种原因引起的神经元变性坏死、凋亡有密切关系。脑损伤后脑血流动力学改变和脑血管自动调节机能是创伤性脑损伤后继发性脑损害重要的病理过程。血管反应性降低、脑血管自动调节机能紊乱和血液流变学改变是导致脑微循环障碍的主要原因。CTP 能够定量反映创伤性脑损伤后血液流变学改变，通过动态 CTP 有助于了解脑血管自动调节机能，对颅脑外伤后的继发性脑损害程度和预后能够很好评估，使临床医师能够早期、动态地判定脑的灌注状况并有利于尽早的进行干预[1,2]。

过去关于颅脑外伤 CTP 的研究主要以患者为研究对象[1,3-5]，相关干扰因素较多。本研究采用 64 排螺旋 CT 对实验性脑创伤大鼠进行动态灌注扫描，以了解脑损伤后脑组织脑血流量、血容量及平均通过时间等参数在不同时相的变化。实验采用尾静脉放置留置针，可反复穿刺，较股静脉分离置管更为容易，且避免了组织损伤引起的干扰因素。64 排螺旋 CT 可以一次性扫描包含大鼠嗅脑至延髓的全部结构，图像较 16 排 CT 更为清晰，且不会像人头颅 CTP 遗漏重要兴趣区。

本实验结果表明，创伤后 1 h 损伤局部就有明显的 CBF、CBV 降低，伤后 6 h CBF、CBV 开始增高，伤后 3 d 时达到高峰。伤后 14 d CBV 基本恢复正常，而 CBF 异常持续更长。表现为损伤灶局部早期低灌注（1 h 左右），随后呈现高灌注（6 h 至 7 d），晚期脑灌注倾于正常的动态脑血液动力学变化。早在 20 世纪 80 年代，有学者对重型脑损伤患者进行头颅 CT 动态扫描，发现急性期大多数有脑充血的表现[6]。一般认为，在重型、特重型脑损伤急性期，由于脑干血管运动中枢和下丘脑血管调节中枢受损引起广泛性脑血管扩张，脑血流过度灌注。近来临床和实验研究进一步表明严重脑损伤后脑血流量的增加是创伤后脑血液流变学的主要因素，脑血流量下降往往发生在脑损伤初期。脑损伤组织脑血管扩张和过度灌注的主要原因是脑损伤后脑组织缺血缺氧，无氧酵解增加，CO_2 和乳酸堆

积,毛细血管后括约肌、微静脉等阻力血管麻痹扩张,而细静脉、小静脉耐受缺氧的能力较强,对 CO_2 和乳酸反应性低,仍处于收缩状态,导致损伤组织过度灌注。脑血流过度灌注可致血脑屏障受损,通透性增加,血浆成分漏出增多,发生和加重血管源性脑水肿[7]。在本研究中反映血脑屏障功能的 PS 也与 CBF、CBV 变化基本一致,虽然 PS 达到高峰的时间较 CBF、CBV 更早一些,伤后 24 h 达最高,但恢复的时间最长,伤后 21 d 仍然较正常值高。在 CTP 伪彩色图上,PS 也有明显向损伤区周围扩散的现象。表明血管内皮细胞对缺血缺氧敏感,过度灌注造成血脑屏障结构上的改变,其功能的损害相当持久,且不完全随 CBF、CBV 的恢复而恢复。

关于 MTT 在创伤性脑损伤 CTP 的意义尚不很明确。研究表明,自发性蛛网膜下腔出血和急性缺血性疾病有明显的缺血性损害时,MTT 有明显的延长[8-11]。根据放射性示踪剂稀释原理和中央容积定律,即:CBF = CBV/MTT,正常情况下,由于脑血管的自动调节功能尚好,当 CBF 与 CBV 呈相关性改变时,示踪剂平均通过时间不会发生改变。理论认为脑损伤后由于颅内压增高,脑血管特别是静脉系统压力增高,管腔变小,加之脑损伤时血管内皮细胞受损、肿胀;血栓素 A_2(TXA_2)生成过多,前列腺素 I_2(PGI_2)生成减少,导致微血管过度收缩、痉挛,脑血管自动调节机能紊乱,使有效血管床减少,因此 CBF 下降,MTT 延长。当颅内压增高进一步加重,缺血缺氧造成损伤组织过度灌注时,血管反应性降低、麻痹,血液流经局部组织时间变短,MTT 缩短。但本组结果 MTT 变化不大,仅在伤后 3 d 过度灌注高峰有一定延长,与有关临床实验结果及理论不完全一致。我们认为可能有两方面的原因:①如前面所述,由于损伤组织过度灌注不仅存在毛细血管后括约肌、微静脉等阻力血管麻痹扩张,还有细静脉、小静脉处于收缩状态,组织充血,血液循环时间反而延长。因此,实际上脑伤后脑组织的高灌注状态下 MTT 不是缩短,而是延长;②临床研究时由于 CTP 不能将人脑全部扫描,选择兴趣区均以基底节平面为基准,故 MTT 参数是在大血管区域获得,与本组动物实验中选择靠皮质损伤部分作为研究区域有所不同。

本组动物 CTP 伤侧与健侧镜像区域的各项参数比较,CBF、CBV 在各时间点均明显较健侧增高。值得注意的是当伤侧 CBF 在伤后 24 h 开始明显增高的同时,健侧 CBF 则呈下降趋势,伤后 3 d 下降到最低点,而健侧 CBV 没有明显改变。我们认为当伤后 3 d CBF 在伤侧增高以供局部高灌注时,健侧脑组织发生盗血现象,CBF 下降,但由于健侧脑血管的自动调节功能尚好,健侧的脑血管扩张,小血管开放,保证了健侧的 CBV 不至于降低,也保持了健侧组织有效的脑灌注。本实验结果也表明随着健侧 CBV 在伤后 3 d 的降低,7 d 出现一定程度的增高,这可能是机体在脑损伤后的一种代偿机制。

实验中大鼠的 CBF、CBV 值较人脑高的原因可能与对比剂用量有关。据文献[8]报道人脑 CTP 的对比剂总量常为 40 ~ 50 ml,按正常成人平均体质量 60 kg 计算,每千克体质量含对比剂 0.667 ~ 0.833 ml。而本组大鼠的平均体质量为 280.451 g,对比剂用量为 2 ml,相当于每千克体质量含对比剂 7.131 g,是人脑 CTP 用量的 10 倍左右。由于血管或组织内对比剂浓度与强化程度为线性关系,高剂量对比剂必然获得高的碘聚集量。

由自由落体造成的直接打击伤实验模型与大多数由减速伤致人严重脑外伤的伤情有一定的不同,损伤后病理过程也有一定差异。但通过本实验初步表明,对创伤性脑损伤行动态 CTP 有助于了解脑损伤后的血液流变学规律,了解脑血管的自动调节机制。本研究的结果也有助于临床工作者在创伤性脑损伤的治疗中不仅注意超早期的脑低灌注,还要注意高灌注的存在。

参考文献:

[1] Wintermark M, Chiolero R, Van-Melle G, *et al*. Cerebral vascular autoregulation assessed by perfusion-CT in severe head trauma patients [J]. J Neuroradiol, 2006, 33(1): 27 - 37.

[2] Dohmen C, Bosche B, Graf R, *et al*. Identification and clinical impact of impaired cerebrovascular autoregulation in patients with malignant middle cerebral artery infarction[J]. Stroke, 2007, 38(1): 56 - 61.

[3] Wintermark M, van-Melle G, Schnyder P, *et al*. Admission perfusion CT: prognostic value in patients with severe head trauma [J]. Radiology, 2004, 232(1): 211 - 220.

[4] Wintermark M, Chiolero R, van-Melle G, *et al*. Relationship between brain perfusion computed tomography variables and cerebral perfusion pressure in severe head trauma patients[J]. Crit Care Med, 2004, 32(7): 1579 - 1587.

[5] Wintermark M, Cotting J, Roulet E, *et al*. Acute brain perfusion disorders in children assessed by quantitative perfusion computed tomography in the emergency setting[J]. Pediatr Emerg Care, 2005, 21(3): 149 - 160.

[6] Yoshino E, Yamaki T, Higuchi T, *et al*. Acute brain edema in fatal head injury: analysis by dynamic CT scanning [J]. J Neurosurg, 1985, 63(6): 830 - 839.

[7] 王忠诚. 王忠诚神经外科学[M]. 武汉:湖北科学技术出版社, 2005: 370 - 371.

[8] Miles K A. Brain perfusion: computed tomography applications [J]. Neuroradiology, 2004, 46(Suppl 2): s194 - s200.

[9] 刘 翔, 戴建平, 孙 波, 等. CT 灌注成像在脑内缺血性疾病中的初步应用[J]. 中华放射学杂志, 1999, 33(7): 452 - 456.

[10] Sviri G E, Britz G W, Lewis D H, *et al*. Dynamic perfusion computed tomography in the diagnosis of cerebral vasospasm [J]. Neurosurgery, 2006, 59(2): 319 - 325.

[11] Turowski B, Haenggi D, Wittsack J, *et al*. Cerebral perfusion computerized tomography in vasospasm after subarachnoid hemorrhage: diagnostic value of MTT [J]. Rofo, 2007, 179(8): 847 - 854.

(编辑 栾 嘉)