文章编号:1000-5404(2010)04-0391-04

论著

CT灌注成像在蛛网膜下腔出血后脑微循环改变中的临床应用研究

柴伟娜[1],孙晓川[1],吕发金[2],万 兵[2],蒋 理[1] (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院:神经外科[1],放射科[2])

[摘要] **目的** 用CT灌注成像(CT perfusion,CTP)来探讨蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage,SAH)后脑微循环的改变及其与临床表现、脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)的关系。**方法** 收集85例SAH患者和35例正常人作为前瞻性研究对象。对每例研究对象进行CTP检查,并记录其CTP相关参数-脑血流量(cerebral blood flow, CBF)、脑血容量(cerebral blood volume, CBV)及平均通过时间(mean transit time, MTT)。将研究对象分为正常组和SAH组,CVS组和非CVS(non-cerebral vasospasm, nCVS)组,症状型CVS组(symptomatic cerebral vasospasm group, sCVS)和无症状型CVS(asymptomatic cerebral vasospasm group, asCVS)组,Hunt-Hess Ⅰ~Ⅱ级组和Ⅲ~Ⅴ级组,比较各组之间CTP参数的差异。**结果** SAH组的CBF值低于正常组,MTT值较正常组延长($P<0.05$)。CVS组、sCVS组和Hunt-Hess Ⅲ~Ⅴ级组的CBF值分别较nCVS组、asCVS组和Hunt-Hess Ⅰ~Ⅱ级组的CBF值下降,MTT值较后者有延长($P<0.05$)。7例MTT值为6.31~12.72 s的患者在病程中出现迟发型缺血性神经功能障碍(delayed ischemic neurological deficit, DIND),其中2例偏瘫,1例死亡。**结论** SAH后脑微循环血流动力学的改变和临床表现及CVS有一定的联系,并且能够通过CTP来检查、发现。

[关键词] 脑血管痉挛;蛛网膜下腔出血;CT灌注成像;微循环
[中图法分类号] R741.04;R743.35;R814.42 **[文献标志码]** A

Application of CT perfusion imaging in detection of changes in cerebral microcirculation

Chai Weina[1], Sun Xiaochuan[1], Lu Fajin[2], Wan Bing[2], Jiang Li[1] ([1]Department of Neurosurgery, [2]Department of Radiology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[Abstract] **Objective** To observe the changes in cerebral microcirculation after subarachnoid hemorrhage (SAH) and to study its correlation with cerebral vasospasm (CVS). **Methods** Eighty-five SAH patients and 35 controls, enrolled in this study as perspective study subjects, were divided into SAH group and control group, CVS group and non-CVS group (nCVS), symptomatic CVS (sCVS) group and asymptomatic CVS (asCVS) group. All the subjects underwent CT perfusion (CTP) and the associated parameters, including cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV) and mean transit time (MTT), were recorded for final analysis. **Results** Compared to the control group, the CBF and MTT were significantly changed in SAH group ($P<0.05$). The CBF was lower while the MTT time was longer in SAH group than in control group. The CBF was lower in CVS, sCVS and Hunt-Hess Ⅲ to Ⅴ groups than in nCVS, asCVS and Hunt-Hess Ⅰ to Ⅱ groups ($P<0.05$). Delayed ischemic neurological dysfunction (DIND) was found in 7 patients with a MTT time of 6.31 to 12.72 s, hemiplegia occurred in 2 of the patients, and 1 patient died. **Conclusion** Changes in microcirculation hemodynamics after SAH are correlated with CVS and can be detected during CTP.

[Key words] CT perfusion; cerebral vasospasm; subarachnoid hemorrhage; cerebral microcirculation

Corresponding author: Sun Xiao-chuan, E-mail: sunxch1445@gmail.com

脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)是蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)后常见的并发症。目前诊断CVS的方法主要依赖于只能反映颅内较大血管的变化的DSA、CTA、TCD检查等,这些检查方法在临床实践中均有检查结果与临床表现并不完全一致的现象——假阴性(有明显的血管痉挛而无临床症状体征)和假阳性(有严重的临床症状体征而无血管痉挛),而且对于微循环的改变无法揭示。目前认为临床表现与检查结果的不一致的最终原因可能是

[通信作者] 孙晓川, E-mail: sunxch1445@gmail.com

脑组织微循环的改变[1-3]。CT灌注成像(CT perfusion, CTP)是用来检查微循环血流动力学的一种新方法。本研究通过检测其参数,探讨SAH后脑微循环的改变及其与临床表现和CVS的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集重庆医科大学附属第一医院神经外科2008年3-12月收治的符合本研究纳入标准的85例SAH患者及35例正常人作为研究对象。病例组的纳入标准:CT平扫证实为自发性SAH,发病2周内入院并于此期间行CTP检查。排除标准:本次入院因动静脉畸形、硬脑膜动静脉瘘、静脉畸形、脊髓血管性病变、烟雾病、凝血机制障碍、肿瘤性出血、高血压、可卡因滥用等导致SAH者;入院时病程已超过2周及以上;既往有脑血管病、颅脑肿瘤、脑外伤及功能性脑病的病史;出血前有严重的血液系统疾病。正常人:既往无心、脑血管疾病病史,头颅CT平扫及灌注扫描均未见异常,且同意行CTP检查者。

1.2 CVS的判断标准

1.2.1 症状型CVS CVS的诊断主要根据患者的临床症状、体征及脑血管造影的影像,如果在SAH后2~14 d,患者出现意识状态的恶化,或者伴随新出现的局灶性定位体征,如偏瘫、偏身感觉障碍、失语,以及颅内压增高的表现,如头痛、呕吐等,临床上除外电解质紊乱,CT检查除外继发性脑积水及颅内血肿等后,考虑为症状型脑血管痉挛(symptomatic cerebral vasospasm, sCVS)[4]。

1.2.2 无症状型CVS 如仅仅在DSA和/或CTA图像上观察到明显的血管痉挛、节段性狭窄或串珠样改变和/或TCD提示大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)血液流速峰值大于200 cm/s或血液平均流速≥120 cm/s[5],而患者没有相应的神经功能缺损表现,即为无症状型脑血管痉挛(asymptomatic cerebral vasospasm, asCVS)[4]。

1.3 研究对象分组

将SAH组按照本研究所采用的CVS判断标准分为CVS组和nCVS组,CVS组再分为sCVS组和asCVS组。Hunt-Hess分级与CVS之间具有较高的相关性[6],依此在入院时对SAH组进行Hunt-Hess评分并将之分为Ⅰ~Ⅱ级、Ⅲ~Ⅴ级组。并将35例正常人作为SAH患者组的对照(表1)。

表1 研究对象一般情况

组别	男	女	年龄(岁)
对照组	18	17	55.12±10.53
CVS组	20	26	52.78±13.52
nCVS组	19	20	43.56±18.24
sCVS组	12	10	55.52±10.78
asCVS组	11	13	47.57±8.31
Hunt-Hess Ⅰ~Ⅱ组	26	22	44.38±19.06
Hunt-Hess Ⅲ~Ⅴ组	17	20	52.43±13.87

1.4 CTP检查

采用GE LightSpeed 64层螺旋CT机,经肘静脉使用高压注射器以4 ml/s的速度注入优维显30 ml,生理盐水15 ml,延迟5 s后选用蝶鞍所在扫描层面为基准,往上扫描8个层面,层厚5 mm,管电压80 V,管电流200 mA,持续70 s,共280层。选择大脑前动脉(anterior cerebral artery, ACA)、MCA或颈内动脉虹吸部作为输入参考动脉,上矢状窦作为输出静脉。选取一边测定额叶、颞叶、枕叶、顶叶、丘脑、基底节的感兴趣区,并测定对侧镜像区的灌注参数。

本研究所采用的CTP参数包括:①脑血流量(cerebral blood flow, CBF),在单位时间内流经一定量脑组织血管结构的血流量[ml/(min·ml)];②脑血容量(cerebral blood volume, CBV),存在于一定量脑组织血管结构内的血容量(ml/g);③平均通过时间(mean transit time, MTT),血液流经脑血管结构时,所经过的路径不同,其通过的时间也不同,因此选用平均通过时间(s)表示。

1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件,对各组数据之间的差异采用单因素方差分析(F检验);采用Logistic单、多因素回归分析分别对临床各因素与CTP参数改变情况进行相关性分析。

2 结果

2.1 病例组的临床资料分析

如表2所示,CVS组与nCVS组在年龄、性别、有无高血压、Hunt-Hess分级等临床资料构成上差异无统计学意义($P>0.05$)。

表2 2组相关临床资料比较

相关临床资料		CVS(n)	nCVS(n)	P值
年龄(岁)	<60	38	32	0.501
	≥60	8	5	
性别	男	22	19	0.891
	女	24	20	
有无高血压	有	22	20	0.659
	无	24	19	
Hunt-Hess分级	Ⅰ~Ⅱ级	26	22	0.217
	Ⅲ~Ⅴ级	20	17	

2.2 正常组、CVS组和nCVS组的CTP参数

在SAH组中,CVS组46例,nCVS组39例、正常组35例,3组之间年龄、性别构成之间无显著差异($P>0.05$)。将3组分别进行方差分析的结果如表3所示:CVS组、nCVS组的MTT值分别显著大于正常组($P<0.05$),正常组、nCVS组、CVS组CBV值的差异无显著差异($P>0.05$)。

表3 CVS组与nCVS灌注参数比较

组别	n	MTT(s)	CBF[ml/(min·ml)]	CBV(ml/g)
CVS	46	4.72±1.67[ab]	29.87±26.53[ab]	1.76±1.47
nCVS	39	3.49±0.75[a]	37.23±14.59[a]	1.78±1.46
对照	35	3.13±1.08	47.41±27.23	2.26±1.52

a: $P<0.05$,与对照组比较; b: $P<0.05$,与nCVS组比较

2.3 正常组、sCVS组和asCVS组的CTP参数

CVS组中sCVS组与asCVS组2组与对照组(35例)之间年龄、性别之间均无统计学差异($P>0.05$),其CTP参数的比较结果如表4所示,asCVS组、sCVS组的MTT值分别显著大于正常组($P<0.05$),对照组、asCVS组、sCVS组CBV值的差异无显著差异($P>0.05$)。

表4 sCVS组与asCVS组灌注参数比较

组别	n	MTT(s)	CBF[ml/(min·ml)]	CBV(ml/g)
sCVS	22	5.53±0.83[ab]	23.14±9.32[ab]	1.85±0.75
asCVS	24	4.37±0.92[a]	35.55±10.03[a]	1.77±0.96
对照	35	3.13±1.08	47.41±27.23	2.26±1.52

a: $P<0.05$,与对照组比较; b: $P<0.05$,与asCVS组比较

2.4 Hunt-Hess分级各组的CTP参数

如表5所示,Hunt-HessⅢ~Ⅴ级组较Hunt-HessⅠ~Ⅱ级组的MTT值显著延长、CBF明显降低($F=6.77$, $P<0.05$; $F=1.31$, $P<0.05$),CBV值在两组之间的差异无统计学意义($F=0.06$, $P>0.05$)。

表5 Hunt-Hess评分不同分级灌注参数比较

组别	n	MTT(s)	CBF[ml/(min·ml)]	CBV(ml/g)
Hunt-HessⅠ~Ⅱ	48	3.92±0.85[a]	30.02±24.59[a]	1.80±1.61
Hunt-HessⅢ~Ⅴ	37	6.29±1.52	22.97±19.07	1.73±1.29

a: $P<0.05$,与Hunt-HessⅢ~Ⅴ级组比较

2.5 CTP参数的改变与相关临床资料之间相关度的分析

将年龄、性别、高血压病史、Hunt-Hess分级等相关临床资料与MTT值的增加及CBF的降低分别进行单因素Logistic回归分析(表6),结果发现年龄、Hunt-Hess分级与MTT值、CBF值均有较好的相关性;性别与CBF值有较好的相关性,与MTT值的增加无显著关系;高血压与MTT值、CBF值无显著的相关性。调整临床资料后,再进行多因素Logistic回归分析,结果发现Hunt-HessⅢ~Ⅴ级是MTT值增加的危险因素。

表6 MTT升高和CBF下降与相关临床资料的构成分析

相关临床资料		MTT升高(例)	P值	CBF下降(例)	P值
年龄(岁)	<45	23	0.008 2	22	0.005 3
	45~60	37		26	
	>60	25		15	
性别	男	44	0.096 5	26	0.002 3
	女	41		41	
高血压病史	有	28	0.065 8	33	0.085 1
	无	57		32	
Hunt-Hess分级	Ⅰ~Ⅱ	48	0.284 7	37	0.151 2
	Ⅲ~Ⅴ	37		30	

2.6 MTT值与临床预后

7例MTT值为6.31~12.72 s的患者在病程中出现迟发性神经功能缺损,CT平扫提示有脑缺血、脑梗死,其中2例偏瘫,1例死亡,预后差。

3 讨论

CTP技术在CT平扫技术的基础上仅仅增加了1~2 min的数据采集时间,并且可以较为清晰地显示微循环血流动力学的情况,这为临床上监测脑血管疾病发生后脑微循环血流动力学的改变提供了良好的检查手段。

3.1 SAH后的CVS

CVS是指颅内动脉的持续性收缩状态,同时伴有受累动脉远端供应区脑灌注的减少。DSA、CTA和TCD在诊断CVS都存在"假阴性"和"假阳性"的现象,这两种现象的出现可能是由于颅内血管末梢循环的改变所致,即SAH后,颅底大血管通过自我调节机制保证了其直径及流速,而微血管的改变导致了其供应区域脑组织功能的改变,从而产生或者缺失了相应的临床症状、体征等,因此研究微循环的改变可能对CVS的认识有新的突破。

正交极化光谱成像(orthogonal polarization spectral imaging, OPS)是一种可以定性和定量研究大脑皮层的微循环血流状况的影像学方法。2003年,Uhl等[7]利用OPS的方法研究发现,SAH后早期(夹闭术前)有超过50%的患者发生了节段性的微血管痉挛,血管直径减少可多达75%,由此引起一系列临床症状,并最终影响临床转归。这表明,CVS不仅局限于颅内大动脉,同时还包括脑实质内的微循环,而常规血管造影并不能发现微小血管的痉挛。

3.2 SAH后脑微循环的改变与临床表现的关系

我们研究发现,SAH后CVS组患者较nCVS组患者的MTT值和CBF值有显著的改变,这提示脑组织微循环血流动力学的改变与CVS可能存在一定的联系;而SAH组患者均较正常组的MTT值和CBF值有显著的差异,提示SAH后即使没有颅内大动脉的痉挛,也有微循环的改变,而颅内大血管的痉挛使得脑微循环的改变更加明显。

进一步分组发现,asCVS组及sCVS组均较正常组的MTT值和CBF值有显著的改变,而sCVS组较asCVS组有MTT值的显著延长,CBF值的显著下降,提示CVS时即使没有临床症状及体征,亦有脑微循环的改变;脑微循环的改变更明显时,临床上出现神经系统症状及体征。

Hunt-HessⅢ~Ⅴ级组的MTT值较Hunt-HessⅠ~Ⅱ级组显著延长,CBF值较之显著下降;另外,单因素Logistic回归分析的结果表明Hunt-Hess分级与MTT的延长和CBF的降低有较好的相关性,这再次说明,脑微循环的改变和临床表现是相关的,临床症状和/或体征越重,脑微循环的改变就越明显,因此MTT和CBF对于脑微循环血流动力学的改变及其改变程度的评估可能具有重要的研究和临床应用价值。

Turowski等[8]研究发现,MTT为3.2~4.0 s SAH患者,临床上表现出明显的神经系统缺失症状,而MTT大于4.0 s的患者预后差;MTT为3.2 s的患者适合行DSA造影检查。本研究也发现,有7例MTT为6.31~12.72 s的患者在病程中出现DIND,预后差。

Wintermark 等[9]通过对 33 例 SAH 的患者分别进行 CTP 和 DSA 检查来评价有无 CVS。统计分析的结果表明,除了 MTT,CBF 也与 DSA 有较高的相关性,其敏感性和特异性分别达到 92% 和 86%(MTT)、75% 和 95%(CBF),并提出 MTT 图可用来筛查 CVS, CBF 可用于确诊 CVS。而我们研究发现,MTT 和 CBF 的改变在 CVS 组和 nCVS 组、sCVS 组和 asCVS 组之间的差异显著。因此,CTP 的相关参数可能对 CVS 的认识以及诊断 CVS 具有重要的研究和临床应用价值。

本研究尚有一些不足之处,如由于受到 CTP(CTA)和 DSA、TCD 设备放置地点的影响,虽然尽量缩短了上述检查之间的间隔时间,但仍可能对 CVS 的评价有所影响。

3.3 CTP 在 SAH 后的 CVS 的应用前景

本研究发现,SAH 后脑微循环的改变能够通过 CTP 检查来揭示,且与 CVS 和临床表现之间存在着密切的联系。下一步的研究将对 SAH 患者进行动态 CTP 检测,以期进一步认识 CVS 前后脑血流动力学的改变。由于本组研究的样本较少,以上结论还需要更多的病例来进一步证实。

参考文献:

[1] Macdonald R L, Pluta R M, Zhang J H. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution[J]. Nat Clin Pract Neurol, 2007, 3(5): 256-263.

[2] 陈果,马颖,程远,等. 蛛网膜下腔出血后 S100B 蛋白表达增加与脑血管痉挛有关[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(18): 1736-1738.

[3] 黄 巍,周 政,刘 俊,等. 蛛网膜下腔出血脑脊液不对称二甲基精氨酸水平与脑血管痉挛的相关性研究[J]. 第三军医大学报, 2009, 31(18): 1766-1769.

[4] 吴锦英. 原发性蛛网膜下腔出血后的脑血管痉挛[J]. 中国医学文摘:内科学, 2004, 25(4): 538-540.

[5] Gonzalez N R, Boscardin W J, Glenn T, *et al*. Vasospasm probability index: a combination of transcranial doppler velocities, cerebral blood flow, and clinical risk factors to predict cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurosurg, 2007, 107(6): 1101-1112.

[6] Greenberg M S, Arredondo N. Handbook of Neurosurgery[M]. 6th ed. New York: Thieme Medical Publishers, 2006: 785.

[7] Uhl E, Lehmberg J, Steiger H J, *et al*. Intraoperative detection of early microvasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage by using orthogonal polarization spectral imaging[J]. Neurosurgery, 2003, 52(6): 1307-1317.

[8] 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.

[9] Wintermark M, Dillon W P, Smith W S, *et al*. Visual grading system for vasospasm based on perfusion CT imaging: comparisons with conventional angiography and quantitative perfusion CT[J]. Cerebrovasc Dis, 2008, 26(2): 163-170.

(收稿:2009-08-31;修回:2009-09-26)

(编辑 龙 亮)

(上接 375 页)

小细胞肺癌是一种恶性程度很高的肿瘤,广泛期患者的中位生存时间仅 7~10 个月,生存 2 年者少见[5]。本例患者生存期 15 月。小细胞肺癌胰腺转移出现黄疸症状的病例在临床上罕见[6],与胰腺转移相关的急性胰腺炎在临床上亦不常见[7,8]。本例患者以"胰腺炎"起病,并且至病程末期出现梗阻性黄疸。胰腺癌较难获得病理诊断,而单纯依靠影像学进行诊断却又不充分。小细胞肺癌胰腺转移文献多为个案报道,并且大多没有胰腺转移癌的病理证据。刘雨桃等[9]报道了 14 例小细胞肺癌胰腺转移的病例,肺癌均获得病理诊断,但胰腺转移癌均依靠影像学诊断。本例患者起病时即发现胰头增大,影像学诊断不除外胰腺癌。因获得小细胞肺癌的病理诊断,所以起初考虑胰腺为转移癌。但经小细胞肺癌标准方案化疗,胰腺占位并未缩小,反而增大,且经过胰腺放疗后很快出现局部复发,并出现胰尾及腹腔、腹膜后广泛转移,因此考虑胰腺病变本身可能为原发癌,并且文献报道癌症患者发生新肿瘤的几率远高于正常人群[1,4,10]。遂选用胰腺癌化疗药物吉西他滨联合顺铂进行化疗。经过化疗患者症状明显缓解,影像学显示胰腺及腹腔淋巴结明显缩小甚至消失,说明化疗效果明显。在对小细胞肺癌合并有胰腺占位的病人,要考虑到双原发癌的可能。

参考文献:

[1] 郝纯毅, 王怡, 黄信孚. 121 例双原发癌临床分析[J]. 中国肿瘤临床, 1999, 26(7): 507-510.

[2] 王伟峰, 庄业忠, 黄棉生, 等. 异源性双原发癌 16 例分析[J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12(15): 1183-1184.

[3] Lee T K, Barringer M, Myers R T, *et al*. Multiple primary carcinomas of the colon and associated extracolonic primary malignant tumors[J]. Ann Surg, 1982, 195(4): 501-507.

[4] 李威, 詹友庆, 李国辉. 双原发癌 156 例临床分析[J]. 中华肿瘤杂志, 1996, 18(4): 296-298.

[5] 蒋国梁, 仇德惠, 谭黎杰, 等. 肺癌[M]//汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 第 2 版. 上海: 上海医科大学出版社, 2000: 859-897.

[6] Sakar A, Kara E, Aydede H, *et al*. A case of a small cell lung carcinoma presenting with jaundice due to pancreatic metastasis[J]. Tuberk Toraks, 2005, 53(2): 181-184.

[7] Yeung K Y, Haidak D J, Brown J A, *et al*. Metastasis-induced acute pancreatitis in small cell bronchogenic carcinoma[J]. Arch Intern Med, 1979, 139(5): 552-554.

[8] Chowhan N M, Madajewicz S. Management of metastases-induced acute pancreatitis in small cell carcinoma of the lung[J]. Cancer, 1990, 65(6): 1445-1448.

[9] 刘雨桃, 张湘茹, 屈凤莲, 等. 小细胞肺癌胰腺转移临床分析[J]. 中国肿瘤临床, 2006, 33(20): 1173-1176.

[10] 付尚志. 双原发癌 45 例临床分析[J]. 肿瘤防治研究, 2001, 28(2): 142-143.

(收稿:2009-11-08;修回:2009-12-05)

(编辑 邓强庭)