

CT灌注负荷试验评价慢性脑缺血的实验研究

李明利, 金征宇, 张晓波, 刘炜

【摘要】 目的:利用慢性缺血动物模型探讨CT灌注负荷试验的应用价值。**方法:**42号鼠随机分6组SD大鼠的双侧椎动脉和右侧颈总动脉,实验组结扎分别在术后1天、3天、7天、14天、21天(每组7只)行CT灌注检查。每只大鼠行两次灌注检查:静息状态和负荷状态(吸入8%的CO₂ 10 min后)。比较实验组和对照组两侧大脑半球(右/左)脑血流量和脑血容量的相对比值rCBF、rCBV的变化。**结果:**对照组大鼠两侧大脑半球灌注对称,静息状态下实验组rCBF、rCBV在血管结扎后均有明显下降,但很快即恢复正常水平(7天之后);而负荷状态下,rCBF、rCBV下降到7天时达到最低,之后逐渐恢复,在21天时与对照组比较仍有显著性差异($P < 0.01$)。负荷状态下rCBF、rCBV明显低于静息状态,统计学差异有显著性($P < 0.01$)。**结论:**相对于静息状态CT灌注,负荷试验显示了更严重的脑血液动力学损害。且两种状态下损害的时间过程不一致。提示负荷试验可更敏感地反应慢性脑缺血的状态。

【关键词】 体层摄影术, X线计算机; 脑缺血; 动物, 实验

【中图分类号】 R651.1; R814.42 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2007)09-0901-04

CT Perfusion Study with Stress Test in Chronic Cerebral Ischemic Models LI Ming-li, Jin Zheng-yu, ZHANG Xiao-bo, et al. Department of Radiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, P. R. China

【Abstract】 Objective: To investigate the value of stress test perfusion CT in chronic ischemic animal models rats with bilateral vertebral arteries and the right common carotid artery occluded. **Methods:** 42 rats were randomly divided into six groups. Models of the experimental groups were built by ligating bilateral vertebral arteries and the right common carotid artery, CT perfusion following surgery on Day 1, Day 3, Day 7, Day 14, and Day 21 respectively. Each rat received CT perfusion scan twice: baseline and stress test (inhalation of 8% CO₂, lasting 10 min). Right and left side of relative cerebral blood flow (rCBF) and ratio of cerebral blood volume (rCBV) of each group were analyzed. **Results:** The average rCBF and rCBV were 1.00 respectively in control group. rCBF and rCBV of experimental groups at stress status were decreased, but recovered rapidly to the normal level after 7 days. rCBF and rCBV decreased and reached the lowest point at 7 days, then recovered gradually, but still significantly lower than that of control group even at 21 days. **Conclusion:** Compared with baseline perfusion CT, stress test perfusion CT displays severer hemodynamic impairments, and allows further understanding of the blood flow perfusion of chronic ischemia subjects. Stress test perfusion CT is more sensitive in detecting chronic cerebral ischemia.

【Key words】 Tomography, X-ray computed; Brain Ischemia; Animals, laboratory

低灌注造成脑血液动力学损害,但由于脑血管自我调节机制的存在,静息状态下的血液动力学状态与负荷状态下的脑血液动力学状态存在显著的差异。目前的CT灌注技术多是评价静息状态下的脑血液动力学改变,不能反应脑循环储备能力损害的情况。吸入高浓度的CO₂或静脉注射乙酰唑胺(ACZ),会使脑血管扩张,负荷增加,在此状态下进行CT灌注检查,则可能会更加准确的反映脑血液动力学的损害程度。本研究利用一个模拟低灌注的慢性脑缺血动物模型评价CT灌注负荷试验的应用价值。

材料与方法

1. 动物来源和分组

SD雄性大鼠42只,体重300~350g。利用随机数字表抽样法将动物分成6组,术后1、3、7、14和21天组(组₁~组₅)及对照组(组₆)各7只。大鼠由北京协和医院动物实验中心提供,术前术后均在动物实验中心饲养。实验室保持恒温(室温24℃),进食和饮水不受限制。实验过程严格遵守动物实验的各项伦理条例。

2. 动物模型的制作

模型制作方法参考文献^[1]。首先电凝双侧椎动脉,1小时后,结扎右侧颈总动脉。分别在术后1、3、7、14和21天进行CT灌注检查。对照组进行假手术操

作者单位:100730 北京,中国医学科学院,中国协和医科大学,北京协和医院放射科

作者简介:李明利(1970-),男,山东聊城人,博士,副主任医师,主要从事神经影像诊断工作。

作,分离暴露出血管,但不进行血管的电凝和结扎,其他手术步骤与实验组完全一致。在术后 1 天进行 CT 灌注检查。

3. CT 灌注评价

采用西门子 16 层螺旋 CT(Somatom Sensation 16)。将大鼠麻醉后,行股静脉插管,连接高压注射器。先以 1.5 mm 的层厚平扫确定扫描层面,然后以 1.5 mm 准直进行同层动态扫描 30 s。其它扫描参数为 80 kV, 100 mAs,球管旋转一圈 0.75 s,矩阵 512×512 ,视野 5 cm。在动态扫描的同时,团注 1 ml 浓度为 300 mg I/ml 的优维显,注射流率 1 ml/s。原始数据重建成 3 mm 层厚的图像 3 层(kernel 值 10),共 9 mm 的范围。此范围基本可包括整个前脑。

每只大鼠进行两次灌注检查,第一次为静息状态,然后给大鼠吸入 8% 的 CO_2 ,持续 10 min 后再次行灌注检查(负荷状态)。

利用 Siemens 灌注软件,测量中间层面右侧大脑半球的脑血流量(cerebral blood flow, CBF)、脑血容量(cerebral blood volume, CBV),以镜像的方法获得左侧的 CBF、CBV,并得到右侧和左侧的相对比值。我们只记录相对比值,分别以 rCBF, rCBV 表示。同一大鼠负荷状态下的测量方法与静息状态下完全一致。

4. 统计学处理

实验所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,利用 SPSS 11.5 软件包,对各组静息状态与负荷状态下均值进行配对 t 检验。同一状态下各实验组与对照组均值进行独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有显著性意义。为了更加直观对比各组灌注的变化,将各组 rCBF、rCBV 均值制作成直方图。

结果

对照组左右大脑半球 CBF 和 CBV 对称, rCBF 和 rCBV 均为 1 左右,静息状态和负荷状态下 rCBF 和 rCBV 的变化没有显著性差异。实验组在静息状态下,

右侧大脑半球 CBF 和 CBV 降低,而在负荷状态下 CBF 和 CBV 降低更明显(图 1、2)。静息状态下,组₁~组₄的 rCBF、组_{1,2}的 rCBV 与对照组比较差异有显著性($P < 0.01$),负荷状态下各组的 rCBF 和 rCBV 值与静息状态下的值比较均有显著性降低($P < 0.01$),与对照组比较均存在显著性差异($P < 0.01$)(表 1、2)。

表 1 对照组和模型组大鼠两种状态下 rCBF 测量结果

分组	静息状态	负荷状态	t 值	P 值
对照组	0.997±0.024	1.001±0.013	0.478	0.649
组 1	0.840±0.020	0.818±0.020	3.873	0.008
组 2	0.863±0.024	0.801±0.019	7.167	0.000
组 3	0.896±0.022	0.770±0.018	14.467	0.000
组 4	0.951±0.024	0.909±0.026	3.951	0.008
组 5	0.980±0.023	0.954±0.024	1.941	0.100

表 2 对照组和模型组大鼠两种状态下 rCBV 测量结果

分组	静息状态	负荷状态	t 值	P 值
对照组	0.999±0.021	1.000±0.008	0.194	0.853
组 1	0.969±0.018	0.940±0.018	4.054	0.007
组 2	0.967±0.014	0.911±0.021	5.730	0.001
组 3	0.994±0.026	0.861±0.017	13.065	0.000
组 4	1.000±0.021	0.898±0.028	6.133	0.001
组 5	0.993±0.016	0.950±0.016	23.238	0.000

表 1 中静息状态下组₁~组₅分别与对照组进行 Independentsample t 检验, t 值分别为 12.994、10.106、

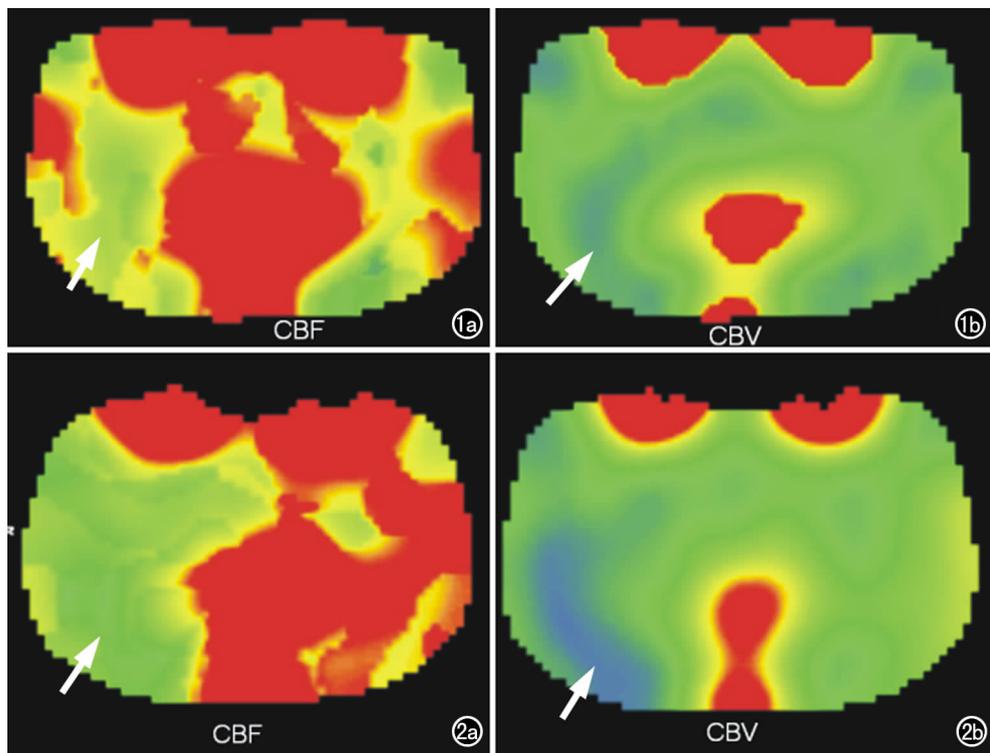


图 1 组₃(血管结扎后 7 天)CT 灌注检查,静息状态 CBF 图和 CBV 图显示右侧(即颈动脉结扎侧)CBF 和 CBV 降低,两侧大脑半球的轻度不对称(箭)。a) CBF 图; b) CBV 图。

图 2 负荷状态 CBF 图和 CBV 图,与图 1 为同一只大鼠,在吸入 8% 的 CO_2 10 min 后灌注检查,显示右侧 CBF 和 CBV 显著降低,左右两侧明显的不对称(箭)。a) CBF 图; b) CBV 图。

11.844、3.485、1.333, P 值分别为 0.000、0.000、0.000、0.005、0.207; 负荷状态下组₁~组₅ 分别与对照组进行 Independent-samples t 检验, t 值分别为 19.830、23.016、27.000、8.368、4.576, P 值均小于 0.001。

表 2 中, 静息状态下组₁~组₅ 分别与对照组进行 Independent-samples t 检验, t 值分别为 2.976、3.391、0.450、0.000、0.702, P 值分别为 0.012、0.005、0.661、1.000、0.496; 负荷状态下组 1~5 分别与对照组进行 Independent-samples t 检验, t 值分别为 7.937、10.333、19.664、9.217、7.246, P 值均小于 0.001。

两种状态下, rCBF 和 rCBV 相对于时间(血管结扎后的检查时间)的变化趋势不同。静息状态下实验组 rCBF 在 1 天时达到最低, 随后逐渐恢复, 致 21 天时已基本恢复正常; 负荷状态下 rCBF 先下降, 至 7 天时达到最低, 之后逐渐恢复, 但到 21 天时仍低于对照组(图 3)。静息状态下, rCBV 在 1~3 d 有一个低的平台, 随后逐渐升高, 至 7 天时已基本接近正常。负荷状态下, rCBV 持续降低, 在 7 天时达到顶点, 之后很快恢复, 但 21 天时仍明显低于对照组(图 4)。

讨 论

头颈部大血管的狭窄或闭塞导致远端脑组织灌注压降低。不同于急性脑缺血, 这种缺血为慢性过程, 脑血流量没有下降到导致急性脑梗死的程度。一般情况下, 机体对缺血存在代偿机制, 首先是小动脉的扩张(血管自调节扩张), 通过降低血管顺应性来保持脑血流量, 这一机制称为脑循环代偿, 代偿的能力称为脑

循环储备。当灌注压降低超过循环代偿能力时, 脑组织通过提高氧摄取分数维持细胞的正常功能, 这一机制称为脑代谢代偿。缺血的脑组织由于已经处于代偿状态, 在应激状态下(血压突然变化, 或脑需氧量突然增加等), 缺血的脑组织不能充分的代偿可发生动力性的脑梗死^[2]。

CT 灌注技术已经广泛应用于急性脑卒中的诊断及预后评价。对颈动脉狭窄患者进行的脑 CT 灌注研究表明, CT 灌注技术在慢性脑缺血的评价中同样具有非常大的应用价值, 对预测脑卒中的危险性很有帮助^[3]。目前对慢性脑缺血的 CT 灌注研究多是基于静息状态下 CBV、CBF、MTT/TTP 的变化推测缺血的程度。当 MTT/TTP 延长, CBV 升高时, 常提示机体已经处于循环代偿阶段, 如果 CBF、CBV 均下降提示更严重的缺血, 可能循环代偿已经失效。此时对于应激状态, 如血压的突然变化, 缺乏足够的代偿而导致缺血卒中的发生。但是这种评价不是应激状态下的真实反应。有时, 静息状态下 CT 灌注表现轻度的缺血, 但实际上脑的储备能力已经很低。有时 CT 灌注提示明显的缺血, 但机体对于应激状态仍保持一定的反应。因此, 近年来人们开始重视负荷试验的价值^[4]。希望通过负荷试验观察脑组织的循环储备, 更加准确的对缺血状态作出评价。

脑循环储备的测量一般通过测量静息状态和负荷状态下脑血流量的变化获得。尽管 CT 灌注可以测量脑血流量的绝对值, 但由于 CT 灌注技术固有的局限, 受灌注分析方法, 电压电流等多种因素的影响, 目前测

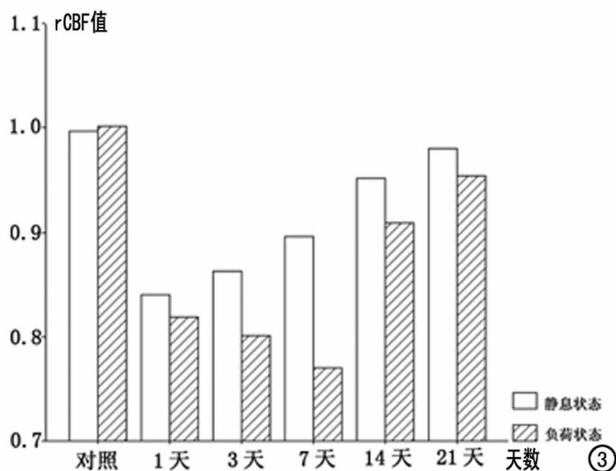


图 3 静息及负荷状态下 rCBF 的变化。CT 灌注显示静息状态下, 血管闭塞后 rCBF 下降, 随着时间的延长, rCBF 逐渐恢复正常。而负荷状态下 rCBF 下降更明显, 且在 7 天内呈逐渐下降的趋势, 之后才逐渐恢复。

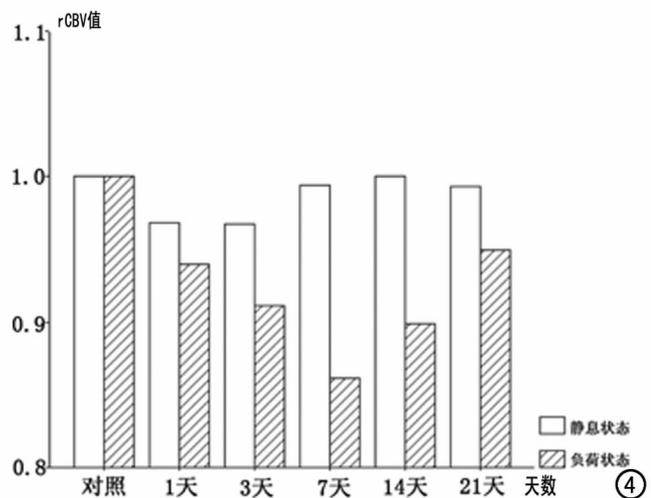


图 4 静息及负荷状态下 rCBV 的变化。CT 灌注显示在静息状态下, 血管闭塞后 1 天时 rCBV 轻度下降, 7 天时既有明显的恢复, 负荷状态下, rCBV 在 7 天内呈逐渐下降的趋势, 然后逐渐恢复, 至 21 天时仍明显低于对照组。

量得到的脑流绝对值还非常的不准确,不能真实反应个体的血流量状态,测量值之间的变异也较大,因此绝对值的定量测量价值一直没能得到公认^[5]。这也就使通过 CT 灌注直接获得脑血流储备值的临床应用价值受到限制。

脑循环储备能力的存在常表现为在负荷状态下,血流量明显增加,相反,储备能力丧失时表现为血流量的不增加,甚至由于周围组织盗血现象的存在,局部血流量下降。基于这一点,我们认为负荷状态下,如果一侧存在脑储备能力的损伤,其健侧与患侧血流量变化的差别必然较静息状态下进一步加大。表现在两侧的比值上,会进一步的降低。由于相对比值的测量采用同一个体对照,消除了很多因素的影响,也是目前得到公认的 CT 灌注定量测量方法,因此,评价负荷试验后相对比值的变化就有非常大的应用价值。本研究显示,负荷状态下,右侧/左侧的比值 rCBF 较静息状态下进一步降低,与静息状态下差异有显著性(表 1)。而且,如果分析血管结扎后两种状态下的 rCBF 变化规律,我们发现,静息状态下,在血管结扎后短时间内 rCBF 即达到最低(组 1),之后随时间延长而恢复正常。而负荷状态下,rCBF 逐渐降低至第 7 天时才达到最低,之后逐渐恢复,至 21 天时仍有显著的降低。有研究发现脑组织缺血后,随着脑水肿的加重,毛细血管受到挤压,灌注损伤会逐渐加重,直到侧枝循环建立,水肿减轻,灌注状态才有改善^[6]。我们认为本实验中 rCBF 的变化充分反映了这一趋势。分析 rCBV 的变化,也显示两种状态下有明显的变化。静息状态下,rCBV 在 7 天左右恢复正常,提示机体代偿机制在发挥作用,由于小动脉的扩张使 CBV 降低的不是很明显。而在负荷状态下,正常组织的小血管明显扩张,而患侧已经扩张的小动脉不能通过进一步扩张代偿,使 CBV 下降。这一发现提示在慢性脑缺血的演变过程中,血液动力学的损害有一个恶化的过程,而在这一恶化的过程中,静息状态下 CT 灌注检查可能会低估灌注的损伤程度。Busch^[7]利用激光测血流仪评价了三

血管结扎后即刻,1 周和 3 周时的脑循环储备能力,发现在 1 周时 CO₂ 刺激后,颈动脉结扎侧 CBF 基本不增加。21 天时,结扎侧 CBF 有了明显的增加,但仍低于对照组。我们的研究结果与之基本相符。

总之,本实验显示,负荷试验可以更敏感地发现缺血的存在,更准确的反映缺血的程度。通过分析负荷试验前后相对比值的变化,同样可以获得脑循环储备能力的信息。

但是应该注意到,有一部分患者为多发的血管狭窄,可能左右两侧的灌注均存在问题,静息状态下,相对比值的定量方法可能低估缺血的程度。这时即使给予负荷试验,仍有可能低估缺血的情况。绝对值的定量测量仍是我们不能回避的问题,也将是我们最终解决问题的关键,是 CT 灌注未来的研究方向。

参考文献:

- [1] 李明利,金征宇,张晓波,等.大鼠单侧前脑半球慢性低灌注缺血模型的制作及 CT 灌注评价[J].中华放射学杂志,2006,40(专刊):158-161.
- [2] Grubb R,Derdeyn CP,Fritsch SM,et al. Importance of Hemodynamic Factors in the Prognosis of Symptomatic Carotid Occlusion [J]. JAMA,1998,280(12):1055-1060.
- [3] Roberts HC,Dillon WP,Smith WS. Dynamic CT Perfusion to Assess the Effect of Carotid Revascularization in Chronic Cerebral Ischemia[J]. AJNR,2000,21(2):421-425.
- [4] Bisdas S,Nemitz O,Berding G,et al. Correlative Assessment of Cerebral Blood Flow Obtained with Perfusion CT and Positron Emission Tomography in Symptomatic Stenotic Carotid Disease[J]. Eur Radiol,2006,16(10):2220-2228.
- [5] Hoeffner EG,Case I,Jain R,et al. Cerebral Perfusion CT: Technique and Clinical Application[J]. Radiology,2004,231(3):632-644.
- [6] 高培毅,梁晨阳,林燕.脑梗死前期局部微循环障碍 CT 灌注成像的实验研究[J].中华放射学杂志,2003,37(8):701-706.
- [7] Busch HJ,Buschmann IR,Mies G,et al. Arteriogenesis in Hypoperfused Rat Brain[J]. J Cereb Blood Flow Metab,2003,23(5):621-628.

(收稿日期:2007-03-01 修回日期:2007-04-17)