

- [21] Stanford K, McAllister TA, Niu YD, et al. Oral delivery systems for encapsulated bacteriophages targeted at *Escherichia coli* O157: H7 in feedlot cattle[J]. *J Food Prot*, 2010, 73(7):1304-1312.
- [22] Rozema EA, Stephens TP, Bach SJ, et al. Oral and rectal administration of bacteriophages for control of *Escherichia coli* O157: H7 in feedlot cattle[J]. *J Food Prot*, 2009, 72(2):241-250.
- [23] Sheng H, Knecht HJ, Kudva IT, et al. Application of bacteriophages to control intestinal *Escherichia coli* O157: H7 levels in ruminants [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2006, 72(8):5359-5366.
- [24] Oliveira A, Sereno R, Azeredo J. In vivo efficiency evaluation of a phage cocktail in controlling severe colibacillosis in confined conditions and experimental poultry houses [J]. *Vet Microbiol*, 2010, 146(3-4):303-308.
- [25] Huff WE, Huff GR, Rath NC, et al. Immune interference of bacteriophage efficacy when treating colibacillosis in poultry[J]. *Poult Sci*, 2010, 89(5):895-900.
- [26] 黄建军, 胡福泉. 细菌对噬菌体感染的抵抗[J]. *免疫学杂志*, 2002, 18(6):135-145.
- [27] Capparelli R, Nocerino N, Iannaccone M, et al. Bacteriophage therapy of *Salmonella enterica*; a fresh appraisal of bacteriophage therapy[J]. *J Infect Dis*, 2010, 201(1):52-61.
- [28] Merrill CR, Biswas B, Carlton R, et al. Long-circulating bacteriophage as antibacterial agents[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(8):3188-3192.
- [29] Vitiello CL, Merrill CR, Adhya S. An amino acid substitution in a capsid protein enhances phage survival in mouse circulatory system more than a 1000-fold[J]. *Virus Res*, 2005, 114(1/2):101-103.
- [30] Bruttin A, Brussow H. Human volunteers receiving *Escherichia coli* phage T4 orally: a safety test of phage therapy [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(7):2874-2878.

(收稿日期:2011-11-08 修回日期:2011-12-19)

· 综 述 ·

全脑 CT 灌注在脑血管疾病中的临床应用和进展

陈 婷 综述, 郭大静, 赵建农 审校

(重庆医科大学附属第二医院放射科 400010)

关键词: 脑血管障碍; 体层摄影术, X 线计算机; 脑血流

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.16.031

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)16-1644-03

随着 16 排和 64 排螺旋 CT 的应用, CT 灌注(CT perfusion, CTP)检查技术与 CT 血管造影技术(CT angiography, CTA)联合应用已在脑血管疾病的临床诊断和研究中广泛开展, 并且日趋成熟。两种 CT 技术的联合应用不仅可以评价脑组织的血流动力学改变, 还可以同时直观显示脑动脉的状况。但由于受到 CT 机探测器宽度的限制, 不能一次性获得全脑灌注参数和全脑血管图像。随着 128、256、320 排容积 CT 的应用, 扫描范围由最初的 1 cm 扩展到 16 cm, 可以覆盖整个大脑进行全脑灌注扫描, 利用全脑灌注的容积数据重建出全脑血管图像, 从而实现了真正的“一站式”检查, 即一次扫描同时获得 CT 平扫、CT 增强、CTA、CTP 图像^[1]。现就全脑 CT 灌注检查技术在脑血管疾病中的临床应用和进展综述如下。

1 全脑 CTP 的基本原理

全脑 CT 灌注成像的基本原理与传统的 CT 灌注原理相同, 是经过团注对比剂后行动态扫描的功能成像方法, 并通过一系列的参数图像来反映活体组织的血流动力学状态及病理生理的改变。CTP 的原理来源于核医学使用的可弥散放射性示踪剂反映器官灌注的原理和中心容积理论, 将含碘对比剂经静脉团注后, 人体各个器官组织密度升高然后逐渐降低, 经动态 CT 扫描得到一系列图像反映对比剂首次通过组织的情况及供血动脉与引流静脉的增强状态, 从而计算出感兴趣区(region of interest, ROI)的时间-密度曲线(time density curve, TDC), 根据该曲线利用最大斜率法和去容积算法两个数学模式^[2]计算出各灌注参数, 包括脑血流量(cerebral blood flow, CBF)、脑血容量(cerebral blood volume, CBV)、平均通过时间

(mean transit time, MTT)、到达峰值时间(time to peak, TTP)等, 通过这些参数来评价器官组织的灌注状态。

2 全脑 CTP 的扫描方案

临床进行脑 CTP 检查选用非离子型对比剂, 浓度为 350 mgI/mL 或 370 mgI/mL, 常用剂量为 40~60 mL, 使用高压注射器, 经肘静脉团注, 注射流速为 4~6 mL/s。传统 CTP 扫描范围一般以基底节层面为中心扫描, 因为该层面包含大脑前、中、后动脉及大脑深部组织, 是脑血管疾病的高发区。最早 CTP 覆盖范围仅仅只有 1 cm, 16 排 CT 覆盖范围扩大到 2~2.4 cm。近年来多层螺旋 CT 的飞速发展, CTP 覆盖范围明显扩大, 64 排 CT 覆盖范围为 4.0~4.8 cm。256 排 CT 采用 256×0.5 mm 宽探测器, 扫描覆盖范围为 12.8 cm^[3]。目前 320 排容积 CT(Toshiba Aquilion one)采用的是 320×0.5 mm 宽的探测器, 16 cm 的覆盖范围, 使用容积扫描方式, 扫描管电压为 80 kV, 管电流为 150~310 mA。扫描时间间隔: 动脉期为 2 s, 静脉期为 4~6 s, 扫描总时间为 50~60 s。一次扫描共产生 19 个容积数据, 每个容积数据包括 320 幅图像, 每次检查共获得 6 080 幅图像。然后将 19 个容积数据传输至 Vitrea 工作站进行处理分析^[4]。320 排容积 CT 采用 16 cm 覆盖范围可以将全脑各向容积数据一次获得, 从而进行全脑灌注的评价, 运用全脑各个动态容积数据可重建出各期的血管图像。故一次全脑灌注成像, 即可得到常规 CT 图像、全脑 CTP 图像和 4D-CTA 图像, 从而对脑血管疾病的研究更加全面^[4]。

CTP 的辐射剂量一直是国内外学者广泛关注的问题。国内文献报道 64 层螺旋 CT 行头颅 CT 平扫、脑灌注扫描(假设

覆盖范围为 16 cm)、三维 CTA 的总辐射剂量为 5.6 mSv,而 320 层容积 CT 全脑灌注成像总辐射剂量为 4.6 mSv^[5]。国外文献报道 64 排 CT 行脑 CTP 检查辐射剂量为 7.5 ~ 11.4 mSv^[6],64 排 CT 行头颅 CT 平扫及 CTP-CTA 联合扫描的总辐射剂量为 9.4 mSv^[7],而 320 排 4D-CTP-CTA 检查总辐射剂量为:5.08~5.87 mSv^[8]。与既往文献对比,全脑 CTP 得到的信息量增加,而辐射剂量却有所减少。

3 全脑 CTP 在脑血管疾病中的临床应用

3.1 短暂性脑缺血发作 短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack,TIA)是一种由于局灶性缺血所导致的、没有发生缺血性梗死的、短暂性的脑、脊髓或视网膜的神经功能失常。临床多表现为眩晕、恶心、呕吐、平衡障碍及共济失调等,症状持续数分钟至数小时,一般不超过 24 h,不会有永久性器质损害。TIA 是短暂性、一过性神经功能障碍,进行常规 CT 或磁共振成像(magnetic resonance imagin,MRI)检查往往表现为阴性,TIA 虽然没有引起脑组织形态学的改变,但在脑血流动力学方面有了明显的改变,应用 CTP 检查对 TIA 作出临床诊断和评价是非常有价值的。周勇等^[9]研究 31 例 TIA 患者,其中有 24 例发现与临床症状相对应的灌注异常区,表现为 MTT 延长,CBF 和(或)CBV 降低。大量研究发现 TIA 的发生与颈内动脉、大脑中动脉、大脑后动脉等颅内血管慢性狭窄密切相关,故众多学者采用 CTP 和 CTA 联合扫描方案,不仅可以评价脑组织灌注情况,还可以显示缺血脑组织供血动脉的狭窄和梗死情况,钟井松等^[10]研究 20 例 TIA 患者,有 13 例 CTP 发现异常灌注区,TTP、MTT、CBF 值与健侧对照区有显著差异,CBV 与健侧对照区差异无统计学意义;联合 CTA 发现 10 例前循环血管狭窄,6 例后循环血管狭窄。隋昕等^[11]对 20 例大脑中动脉狭窄或闭塞的患者进行全脑灌注评价时不仅通过 TTP 和 MTT 发现与临床症状相对应的灌注异常区,还通过 3D Willis 环 CTA 直观显示狭窄或闭塞的血管,其检查结果与数字减影血管造影检查结果一致。随着 320 排容积 CT 的使用,Siebert 等^[8]对 10 例 TIA 患者进行全脑灌注成像发现其所获得的全脑灌注图像可同时观察大脑前循环和后循环的灌注情况,结合冠状位和矢状位图像,更容易发现小面积灌注异常区并定位,比单纯轴位图像更加精确;除此之外还可以通过 4D-CTA 观察颅内血管有无狭窄或闭塞、有无侧支循环形成,进一步明确 TIA 的病因诊断和病情严重程度。

3.2 脑梗死 CTP 在临床上应用最广泛的领域就是在脑缺血方面,其中最有价值的是 CTP 在超急性期脑梗死和缺血半暗带的应用。发生在 6 h 内的超急性期脑梗死由于组织灌注压降低出现脑细胞代谢障碍及电生理活动或离子活动停止而出现临床症状。能在最短时间内明确临床诊断和制定治疗方案是挽救脑细胞的关键。CTP 对轻微脑缺血极为敏感,Murphy 等^[12]研究发现,脑梗死患者有症状侧与健侧大脑半球 CBF、CBV 和 MTT 有很大差异,其中 MTT 最为敏感,CBF 和 CBV 对确定梗死的特异性更高。孙钢等^[5]对 8 例缺血性脑血管病患者进行全脑灌注分析发现 CTP 所显示的缺血部位和数量与 2~3 d 后复查 MRI 所显示的缺血部位和数量基本相同;将 4 层灌注图像和全脑灌注图像对比后发现,全脑灌注图像对于缺血灶的定位优势明显,更容易发现小脑和脑干的病灶,观察血流量减低区域边缘及范围均优于 4 层灌注图像,三维灌注图像显示脑表面的异常灌注更加直观。Siebert 等^[8]对 19 例急性脑梗死患者进行全脑灌注分析发现,多方位观察各灌注参数伪彩图使灌注降低区显示更加精准、全面,尤其是对于观察小面积灌注降低区更有帮助。4D-CTA 可以直观显示

相应的责任血管,并可以排除动脉瘤、动静脉畸形及动静脉瘘等其他脑血管疾病。

脑缺血半暗带(ischemic penumbra,IP)是指缺血后局部血流灌注低于正常但仍存活的脑组织,由于血流灌注不足,其细胞代谢状态异常,如不及时求治,上述区域将从代谢异常进一步发展成梗死。IP 范围的确定是近年来 CTP 研究的热点,CTP 通常用 CBF 图与 CBV 图的不匹配区来确定 IP 的范围。众多学者做了大量研究试图找到一个确定 IP 的阈值,但得出的结论差异较大,半暗带 CBF 阈值为 14.1~35.0 mL/(100 g·min),梗死区为 4.8~8.4 mL/(100 g·min)。有学者认为 MTT 为 5.1 s 为缺血半暗带的阈值,MTT 为 6.05 s 为梗死的阈值^[13]。Murphy 等^[12]研究在梗死血管是否再通的前提下采用不同的 CBF 和 CBV 阈值来判定半暗带与梗死核心区的范围,并提出使用 CBF×CBV 交互作用标准更有价值,研究中认为 CBF×CBV=8.14 为区分半暗带和梗死核心区的阈值,其敏感性为 90%,特异性为 94%。Page 等^[6]将 27 例患者进行 4 cm 和 16 cm 覆盖范围的 CTP 灌注图像对比,发现 16 cm 宽的全脑灌注图像明显增加了判定梗死核心区的准确性,并能 100%对缺血半暗带进行定量评价。

目前对超急性脑梗死最有效的治疗方法是溶栓治疗^[2],其目的在于使闭塞血管再通、及时恢复血流以挽救功能尚可以恢复的缺血半暗带。因此,脑缺血半暗带的存在是溶栓治疗的理论基础。临床上需要在患者发病后 6 h 以内了解缺血脑组织的灌注情况,明确是否有缺血半暗带的存在,以制定有效的治疗方案。脑 CTP 可以在常规 CT 平扫排除脑出血、脑肿瘤等与脑梗死有相似症状的疾病后,多花几分钟时间就能完成对脑组织的灌注评价,不需要搬动患者,对急诊患者极为有利。随着 16 cm 宽探测器的出现,全脑灌注成像可以在全脑范围内多方位全面地判定梗死核心区与缺血半暗带区,并且同时得到全脑血管的图像以确定相应的责任血管,缩短检查时间,在治疗时间窗内积极进行动脉溶栓治疗^[4]。由于个体的差异,每个患者的半暗带存在和维持的时间不同,对于发病超过 6 h 或发病时间不明的患者,可根据半暗带的存在和范围来酌情进行溶栓治疗^[14],目前未见全脑 CTP 应用于溶栓治疗的研究报道。

3.3 脑出血 脑出血是具有较高病死率和致残率的脑血管疾病。与缺血性卒中相比,即使是损伤的神经组织范围相同,其病死率也较缺血性卒中高,并且远期神经功能障碍也较为严重。临床研究表明除了血肿占位效应引起的机械性损伤外,血肿周围组织的继发性损伤——脑缺血、脑水肿,也是血肿引起组织损伤的重要因素。CTP 为了解血肿周围脑组织的血流动力学的改变提供了直观、准确的依据。周剑等^[15]对 12 例基底节区脑出血患者研究认为,亚急性及慢性期血肿周围脑组织存在低灌注梯度,低灌注区血流变化与血肿体积密切相关。Siebert 等^[8]对 7 例脑出血的患者进行全脑灌注扫描发现其中 2 例患者并不仅仅单纯表现为脑出血,通过 4D-CTA 观察整个脑循环过程发现有增粗的引流静脉、供血动脉和异常的毛细血管网,最终诊断为脑动静脉系畸形。因此,全脑灌注不仅可以了解血肿周围脑组织灌注情况,还利于鉴别多种表现为脑出血的脑血管疾病,从而及早明确诊断,制定个性化的治疗方案,改善脑出血患者的预后。

在颅内动脉瘤破裂所导致的自发性蛛网膜下腔出血的患者中,有大部分患者可在血管造影中发现脑血管痉挛(cerebral vasospasm,CVS),约 1/3 患者出现脑缺血的症状,进一步可发展为脑梗死。可见,CVS 是蛛网膜下腔出血常见的并发症。在蛛网膜下腔出血时,血液中会释放出作用于脑血管的缩血管

物质,引起全脑或局部脑血管痉挛,微循环阻力增加,血流从动脉流入到从静脉流出的时间延长,在 CTP 灌注参数中,可表现为 MTT 值增加。国内外文献报道证实了这点。Kanazawa 等^[16]研究发现 MTT 时间延长是预测蛛网膜下腔出血后血管痉挛致脑梗死的一个重要参数。柴伟娜等^[17]也得出相同结论,并认为 MTT 比 CBV 与 CBF 更加敏感。Wintermark 等^[18]通过对比 CTP 检查与数字减影血管造影术检查诊断脑血管痉挛,发现 MTT 的敏感性和特异性分别为 92% 和 86%,CBF 的敏感性和特异性分别为 75% 和 95%。因此,CTP 能够反映蛛网膜下腔出血后的脑血流动力学变化,筛查脑血管痉挛,预防迟发性脑梗死的发生,目前未见全脑 CTP 的相关报道。

4 展 望

全脑 CTP 是近年来发展起来的一种脑血流功能成像技术,也是一种脑血管造影成像技术,可以在一次注射对比剂后得到常规 CT 平扫和增强、3D-CTP 和 4D-CTA 图像,在较短时间内完成对全脑灌注和全脑血管的评价,实现了真正的“一站式”检查。目前全脑 CTP 不仅应用于急、慢性脑血管狭窄疾病,还应用于脑动、静脉畸形^[19],静脉异常^[20],大血管炎^[21]等疾病的临床诊断和研究,但对 IP 阈值的研究、溶栓治疗前后的 CTP 和 CTA 变化、蛛网膜下腔出血后全脑 CTP 变化等尚缺乏研究报道。CTP 的各种计算模型还存在一定的缺陷,影响到研究结果的准确性、重复性及横向比较,尚需要继续完善。全脑灌注检查使覆盖范围进一步扩大,需要建立个性化的扫描方案来进一步减少射线和对比剂剂量。随着 256、320 排容积 CT 设备的进一步完善、临床经验的积累及科学研究的进一步深入,相信全脑 CTP 技术将在脑血管疾病的诊断和预防方面发挥更大的作用。

参考文献:

- [1] Salomon EJ, Barfett J, Willems PW, et al. Dynamic CT angiography and CT perfusion employing a 320-detector row CT: protocol and current clinical applications [J]. *Klin Neuroradiol*, 2009, 19(3): 187-196.
- [2] Cianfoni A, Colosimo C, Basile M, et al. Brain perfusion CT: principles, technique and clinical applications [J]. *Radiol Med*, 2007, 112(8): 1225-1243.
- [3] Murayama K, Katada K, Nakane M, et al. Whole-brain perfusion CT performed with a prototype 256-detector row CT system: initial experience [J]. *Radiology*, 2009, 250(1): 202-211.
- [4] Orrison WW Jr, Snyder KV, Hopkins LN, et al. Whole-brain dynamic CT angiography and perfusion imaging [J]. *Clin Radiol*, 2011, 66(6): 566-574.
- [5] 孙刚, 李理, 李胜辉, 等. 320 层容积 CT 全脑灌注成像技术在缺血性脑血管病中的初步应用 [J]. *医学影像杂志*, 2009, 19(7): 789-792.
- [6] Page M, Nandurkar D, Crossett MP, et al. Comparison of 4 cm z-axis and 16 cm z-axis multidetector CT perfusion [J]. *Eur Radiol*, 2010, 20(6): 1508-1514.
- [7] Cohnen M, Wittsack HJ, Assadi S, et al. Radiation exposure of patients in comprehensive computed tomography of the head in acute stroke [J]. *Am J Neuroradiol*, 2006, 27(8): 1741-1745.
- [8] Siebert E, Bohner G, Masuhr F, et al. Neuroimaging by 320-row CT: is there a diagnostic benefit or is it just another scanner? A retrospective evaluation of 60 consecutive acute neurological patients [J]. *Neurol Sci*, 2010, 31(5): 585-593.
- [9] 周勇, 苗延巍, 伍建林, 等. CT 灌注成像对椎基底动脉 TIA 的应用研究 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2010, 21(1): 43-45.
- [10] 钟井松, 沈海林, 丁乙, 等. 64 层 CT 灌注成像对短暂性脑缺血发作患者的血流动力学评价 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2010, 18(5): 420-425.
- [11] 隋昕, 卢洁, 李坤成, 等. 全脑灌注成像在大脑中动脉狭窄或闭塞中的初步应用 [J]. *中国医学影像技术*, 2009, 25(4): 521-524.
- [12] Murphy BD, Fox AJ, Lee DH, et al. White matter thresholds for ischemic penumbra and infarct core in patients with acute stroke: CT perfusion study [J]. *Radiology*, 2008, 247(3): 818-825.
- [13] Zhang X, Li H, Hu S, et al. Brain edema after intracerebral hemorrhage in rats: the role of inflammation [J]. *Neurol India*, 2006, 54(4): 402-407.
- [14] Hellier KD, Hampton JL, Guadagno JV, et al. Perfusion CT helps decision marking for thrombolysis when there is no clear time of onset [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(3): 417-419.
- [15] 周剑, 高培毅, 李小光, 等. 脑出血亚急性期及慢性期血肿周围组织低灌注损伤的 CT 灌注成像研究 [J]. *中华放射学杂志*, 2006, 40(5): 453-457.
- [16] Kanazawa R, Kato M, Ishikawa K, et al. Convenience of the computed tomography perfusion method for cerebral vasospasm detection after subarachnoid hemorrhage [J]. *Sury Neurol*, 2007, 67(6): 604-611.
- [17] 柴伟娜, 孙晓川, 吕发金, 等. 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 [J]. *第三军医大学学报*, 2010, 32(4): 391-394.
- [18] Wintermark M, Dillon WP, Smith WS, 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): 163-167.
- [19] Brouwer PA, Bosman T, van Walderveen MA, et al. Dynamic 320-section CT angiography in cranial arteriovenous shunting lesions [J]. *Am J Neuroradiol*, 2010, 31(4): 767-770.
- [20] Hanson EH, Roach CJ, Ringdahl EN, et al. Developmental venous anomalies: appearance on whole-brain CT digital subtraction angiography and CT perfusion [J]. *Neuroradiology*, 2011, 53(5): 331-341.
- [21] Yahyavi-Firouz-Abadi N, Wynn BL, Rybicki FJ, et al. Steroid-responsive large vessel vasculitis: application of whole-brain 320-detector row dynamic volume CT angiography and perfusion [J]. *Am J Neuroradiol*, 2009, 30(7): 1409-1411.