

CT 灌注成像在缺血性脑血管病中的应用进展

任丽 综述 程焱 审校

天津医科大学总医院神经内科, 天津市 300052

摘要:CT 灌注成像通过显示缺血病灶的部位、范围和程度,能够诊断超急性期脑梗死,指导溶栓治疗;能够评估梗死脑组织的预后及溶栓疗效、预测出血性转化。还能够通过显示脑梗死前期的血流动力学变化对脑梗死进行预警;评估短暂性脑缺血发作患者的脑血流灌注情况,提高脑血管狭窄、闭塞患者外科治疗的有效性和安全性。在缺血性脑血管病的诊疗中具有重要的应用价值。

关键词:CT 灌注成像;缺血性脑血管病;应用

脑血管疾病(CVD)是目前全球范围内致残率、致死率最高的疾病之一,严重危害着人类的健康和生存质量,给社会和家庭带来沉重负担。我国正步入老龄化社会,CVD 的发病率呈逐年上升趋势,发病年龄也趋于年轻化。其中缺血性脑血管病(ICVD)占到 70%~80%,因此,对 ICVD 的早期诊断和及时治疗成为普遍关注的焦点问题和研究热点。随着神经影像技术和设备的迅猛发展,尤其是各种功能成像技术的应用使 ICVD 的影像诊断水平有了显著提高,其中 CT 灌注成像(CT perfusion, CTP)技术和后处理软件的不断改进,提高了其在 ICVD 诊疗中的应用价值而日益受到人们的关注。现就近年来 CTP 在 ICVD 诊疗中的应用进展综述如下。

1 CTP 概述

CTP 的概念最初由 Miles 等^[1]在 1991 年提出,其理论基础来源于核医学的放射性示踪剂稀释原理和中心容积定律。CT 增强扫描所使用的碘对比剂基本能满足观察脑血流动力学变化示踪剂的条件,且脑组织内对比剂浓度变化与 CT 增强值的改变呈线性关系,因此在血脑屏障完整,无对比剂外渗的情况下,在周围静脉团注碘对比剂的同时,在对比剂首次通过受检组织的过程中利用螺旋 CT 对选定的层面进行连续动态扫描采集信号,以获得该层面内每一像素的时间-密度曲线,根据该曲线利用不同的数学模型计算出脑血流量(cerebral blood flow, CBF)、脑血容量(cerebral blood volume, CBV)、对比剂的平均通过时间(mean transit time,

MTT)、对比剂峰值时间(time to peak, TTP)等参数,利用这些参数组成新的数字矩阵,经伪彩处理得到上述各参数的彩色图像。目前临床常用最大斜率法和去卷积法计算各灌注参数。CTP 技术反映的是生理功能的改变,是一种功能影像,可以提供常规 CT 检查所不能获得的血流动力学信息,反映脑组织的灌注情况。

2 CTP 在 ICVD 的应用

2.1 CTP 在急性脑梗死的应用

2.1.1 诊断超急性期脑梗死 急性脑梗死早期,尤其是发病 6 h 内的超急性期,普通颅脑 CT 显示正常或仅能观察到脑沟消失、血管高密度征等间接征象,最早也要到缺血 22 h 后才能显示病灶。常规 MRI T₂WI 要到出现症状 8 h 后才能显示高信号,即使是弥散加权最早也要到缺血后 105 min 才能显示病灶^[2]。Mayer 等^[3]研究显示 CTP 最早可在出现症状 30 min 后显示病灶,异常灌注区表现为 CBF 下降;CBV 正常或轻度升高,严重时下降;MTT 基本正常或延长;TTP 延长或消失。CTP 早于其他方法显示脑梗死灶的原因在于它是一种功能影像技术。脑梗死后首先出现功能异常,随后才出现形态学改变。Teksam 等^[4]研究证实 CTP 对诊断早期脑梗死的敏感度为 93%,特异度为 98%,与单光子发射计算机断层扫描(SPECT)相似。因此,CTP 可早期发现缺血病灶部位、范围和程度,对超急性期脑梗死的诊断具有重要意义。

2.1.2 显示缺血半暗带 循证医学证明,目前对脑梗死最有效的治疗方法首选溶栓治疗^[5],溶栓可

收稿日期:2010-09-17;修回日期:2011-01-20

作者简介:任丽(1973-),女,硕士,主治医师,主要从事脑血管病的研究。

使闭塞血管再通、血流恢复以挽救那些功能尚可恢复的脑组织,即半暗带组织。缺血半暗带的存在是溶栓的前提。长期以来一直用脑缺血“时间窗”来间接推测半暗带存在的情况,但由于不同个体的血管基础病变及侧支循环、脑组织血流储备和代谢储备等不同,尽管时间窗相同,其缺血半暗带也不尽相同^[6]。卒中的发作时间只是代表可能存在半暗带组织,一些发病1 h内的患者可能没有半暗带,而发病6 h内的患者可能存在大范围的半暗带,因此很难单纯根据时间窗来推测缺血半暗带存在与否。如果溶栓治疗仅以时间窗为条件,那么有的患者即使存在缺血半暗带也会因超过了时间窗而得不到治疗,还有的患者会因不存在缺血半暗带被治疗而增加出血的风险。因此,不能简单地把时间窗作为溶栓治疗的依据,在溶栓前一定要判断是否存在半暗带,选择合适的患者以提高疗效^[6]。近年来开始逐渐强调应建立以影像学指导的、基于脑组织缺血后病理生理改变的组织时间窗来代替旧有的时间窗概念,以评估缺血事件发生后缺血半暗带存在与否及其大小和持续的时间,指导溶栓治疗^[7]。目前用于临床早期判定缺血半暗带的检查手段包括正电子发射断层扫描(PET)、SPECT、MRI以及CTP,其中CTP以其快速、简便、费效比高而为临床所广泛应用。

目前,CTP主要通过2种方法判定缺血半暗带:一种方法是利用CBF的相对值(缺血侧与健侧CBF数值的比,rCBF)来区分梗死组织和半暗带组织。Klotz等^[8]将0.20定为半暗带rCBF的低限。如果rCBF小于0.20,无论采取何种治疗方法,脑组织都无法存活;如果rCBF在0.20~0.35之间,溶栓治疗效果明显。另一种方法是不匹配法,CTP图像中CBV和CBF变化不一致的区域,即CBF明显下降而CBV保持正常或轻度上升的区域被认为是半暗带区。脑组织具有复杂的自动调节血流的机制,当CBF下降后可以通过扩张小动脉等阻力血管使CBV维持在相对正常的范围。具有活性的半暗带组织仍能发挥这种自动调节机制,因此表现为CBF下降,而CBV正常或轻度增加。梗死组织已丧失这种自动调节机制,因此表现为CBF和CBV同时下降。虽然研究表明上述2种方法在判定超急性期脑梗死半暗带时具有较高一致性,但不匹配法更适用于个体化评价,更具有实用价值^[9]。

研究结果显示发病6 h内的急性缺血性卒中患

者CTP检查结果与MRI的PWI/DWI检查结果无显著差异^[10]。Hellier等^[11]根据CTP的结果已成功地对卒中发作时间不明的病人进行了静脉溶栓治疗,可见CTP是指导溶栓治疗的良好工具。CTP通过早期显示缺血半暗带,能够为临床溶栓治疗提供可靠的影像学依据,使溶栓治疗的选择更趋合理,实现治疗方案个体化。

2.1.3 鉴别超急性期脑梗死和短暂性脑缺血发作(TIA) 由于超急性期脑梗死和TIA具有相似的临床症状,及时鉴别2种疾病,避免对TIA患者进行有损害的检查和有危险的溶栓治疗是十分必要的。若CTP图像显示灌注及MTT正常则提示为TIA,而脑梗死因为局部灌注降低而MTT增加。

2.1.4 评估梗死脑组织的预后 Chin等^[12]在脑梗死发病6 h内进行多时相CTP扫描,结果发现35例患者中的2/3在急性发作时,在高峰期图上估计的梗死组织与最后的梗死组织容量具有明显的相关性。故CTP可通过预计梗死脑组织的范围和容量来判断预后。此外,CTP还可以通过测量脑血流量等预测梗死脑组织的存活性^[13]。缺血脑组织的可恢复比率(potential recuperation ratio, PRR)可用公式: $PRR = \text{缺血性半暗带面积} / (\text{缺血性半暗带面积} + \text{梗死灶面积})$,由于CBV降低区为梗死灶,CBF降低区为缺血区,故缺血性半暗带面积 = CBF降低面积 - CBV降低面积,因此 $PRR = (CBF降低面积 - CBV降低面积) / CBF降低面积$ 。PRR越高,缺血性半暗带面积越大,患者预后越好。

2.1.5 评价溶栓疗效 目前急性缺血性卒中患者溶栓后通常依据患者临床症状的改善程度进行神经功能缺损评分,间接反映缺血脑组织的血流恢复情况,以评价溶栓治疗的效果。但由于临床疗效受多种因素的影响,有时临床症状并不能反映脑组织的血流灌注情况。CTP能通过监测溶栓前后灌注异常区范围及脑血流动力学参数的变化,判断脑组织血流的恢复程度^[14]。同时溶栓后及时进行CTP检查还能及时发现缺血区由于闭塞血管再通而继发的高灌注现象^[14]。CTP为临床评价溶栓疗效提供了一种新方法,与临床评价指标相结合,能够更全面、准确、客观地反映溶栓效果。

2.1.6 预测出血转化 出血转化(hemorrhagic transformation, HT)是指有脑血管闭塞存在或血流动力学障碍发生的脑组织在缺血、缺氧和坏死的基础上继发的出血。HT不仅可出现于溶栓治疗后,

还可出现于抗凝、抗血小板聚集等治疗后^[15],也可以是脑梗死的自然转归过程之一。血脑屏障(BBB)破坏、缺血再灌注与 HT 的发生密切相关^[16]。CTP 检查可反映 BBB 及病变区微血管情况。表面通透性(permeability of surface, PS)是最近几年提出的 CTP 新参数,标志着血管内对比剂进入组织间隙的量及速度,PS 值增大间接反映了 BBB 结构不完整的程度,BBB 破坏严重时即可造成红细胞溢出血管,因此 PS 值的增加及其幅度与是否出现 HT 及其程度有一定关联^[17]。PS 与 HT 发生的相关性研究尚属起步阶段,尚需临床实验与大宗病例研究进一步论证。

2.2 CTP 在脑梗死前期的应用

在急性脑卒中发生前对患者脑血流供应和灌注状态进行评价,及时进行临床干预,避免卒中的发生,与患者已发病再抢救缺血半暗带比较,具有更重要的临床意义,因此将脑梗死发生后的超早期影像学诊断研究提前到脑梗死前期具有更重要的临床价值。高培毅等^[18]研究证明,动态 CTP 成像可清楚地显示脑梗死前星型细胞水肿,导致微血管腔狭窄,继而导致微循环障碍,从而加重脑缺氧等系列异常血流动力学变化,局部 CBF 与局部 CBV 之间的变化关系可提示脑缺血区微循环障碍的程度,对脑梗死进行预警,从而对高危人群进行预防性干预。

2.3 CTP 在 TIA 的应用

TIA 是发生脑卒中的重要危险因素和预警信号,早期诊断和正确处理 TIA 是防治缺血性卒中的关键环节,因此利用 CTP 对 TIA 患者的脑血流灌注情况进行及时评估十分重要^[19]。大多数 TIA 患者脑血流动力学异常改变表现为 TTP 延迟,而 CBF 和 CBV 无明显异常改变^[20]。TTP 延迟是由于绝大多数 TIA 是在脑动脉狭窄或闭塞的基础上发生的,侧支循环参与病变动脉支配区脑组织的供血,血液经侧支循环比正常的动脉直接供血所需时间长,因此导致对比剂通过时间延迟。而 TIA 患者可通过脑血管代偿性扩张、循环阻力下降及建立侧支循环等来代偿局部脑血流量的下降,使 CBF、CBV 保持在正常范围。

2.4 CTP 在 ICVD 外科治疗中的应用

颅内动脉狭窄或闭塞是引起供血区域低灌注乃至脑梗死的重要原因,消除狭窄、改善脑血流灌注能够降低脑梗死的发生率。近年来,ICVD 的

外科治疗包括颈动脉内膜剥脱术、颅内外动脉搭桥术、支架置入术等日趋成熟,但仍具有一定的风险,其获益程度决定了患者手术预后的好坏、远期卒中的发病率和围手术期事件发生率,因此术前评估就显得尤为重要。

研究表明对颈内动脉重度狭窄的患者,CTP 获得的脑血流动力学信息与金标准 PET 的检查结果高度一致^[21]。CTP 不仅可以早期发现缺血灶的部位和范围,定量或半定量评估灌注异常的脑组织及侧支循环的脑血流量,而且可以评估外科治疗前后局部脑组织灌注的改善程度,对指导临床医师选择治疗方案及预防术后高灌注综合征具有重要的意义。研究发现“罪犯”血管狭窄程度越重、术前 CTP 的 CBF 下降范围越大及梗死区数量越多的患者,外科治疗的获益越大;术前“罪犯”血管狭窄程度高但 CTP 的 CBF 下降范围及梗死区不明显的患者,外科治疗获益程度不大,内科保守治疗也能达到同样的治疗目的^[22]。因此,术前完善 CTP 检查,进行综合评估,可提高 ICVD 外科治疗的针对性、有效性和安全性。

3 存在问题与展望

CTP 虽然具有扫描设备简单、成像时间短、图像的时间和空间分辨率高、能够提供定量脑灌注信息、适用于急诊检查等优点,但其图像质量受造影剂注射速度、患者心输出量和心率等多因素影响,对造影剂过敏和肾功能不全、严重心脏病等患者不宜进行此项检查。由于 CTP 成像需双侧对比,故在大脑双侧均有病变时或后循环病变时其敏感性下降,此时结合 CTA 检查可部分弥补其不足^[23]。另外由于是二维成像技术,容易造成扫描层面以外病灶的漏诊及低估缺血范围,不能全面了解脑组织灌注情况。近来研究发现利用常规平扫 CT 与增强 CTA 图像进行减影处理获得的三维 CT 脑灌注血容量(perfused blood volume, PBV)图像所示缺血范围与 CTP 的 CBF、CBV 图有很高的一致性,且与最终形成的梗死灶范围密切相关^[24]。由于 PBV 图像系利用 CTA 原始图像数据获得,不需要进行额外扫描和对比剂注入,后处理简单、快速,不仅可获得全脑灌注信息,三维显示脑灌注异常范围,增加缺血灶的检出率,而且能同时获得 CTA 的源图像,明确低灌注区供血动脉的情况。但 PBV 成像只有 1 个灌注参数,且无法定量分析,尚不能区分可逆与不可逆缺血组织,因此并不能取代 CTP 检查。CTP

与 PBV 的联合应用将为临床提供更加全面、客观的影像学信息。

CT 目前仍然是 CVD 首选的、应用最广泛的影像学检查方法。CTP 使 CT 诊断从单一的组织结构异常到组织功能的异常,从诊断疾病的存在到预测疾病的发生以及预测疾病的预后,大大提升了 CT 的应用价值及诊断水平。随着多层螺旋 CT 检查设备和后处理技术的飞速发展,CTP 技术将更加完善,对临床诊断和治疗将发挥越来越重要的作用,必定有一个广阔的应用空间。

参 考 文 献

- [1] Miles KA. Measurement of tissue perfusion by dynamic computed tomography. *Br J Radiol*, 1991, 64 (5): 409-412.
- [2] Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*, 2009, 8 (2): 141-150.
- [3] Mayer TE, Hamann GF, Baranczyk J, et al. Dynamic CT perfusion imaging of acute stroke. *AJNR*, 2000, 21 (6): 1441-1449.
- [4] Teksam M, Cakir B, Coskun M. CT perfusion imaging in the early diagnosis of acute stroke. *Diagn Interv Radiol*, 2005, 11 (2): 202-205.
- [5] Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 2007, 38 (5): 1655-1711.
- [6] Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, et al. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows-An analysis of 1210 patients. *Stroke*, 2007, 38 (10): 2640-2645.
- [7] Kohrman M, Juttler E, Huttner HB, et al. Acute stroke imaging for thrombolytic therapy-an update. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 24 (2): 161-169.
- [8] Klotz E, Konig M. Perfusion measurements of the brain: using dynamic CT for the quantitative assessment of cerebral ischemia in acute stroke. *Eur J Radiol*, 1999, 30 (3): 170-184.
- [9] Bidas S, Konstantinou GN, Gurung J, et al. Effect of the arterial input function on the measured perfusion values and infarct volumetric in acute cerebral ischemia evaluated by perfusion computed tomography. *Invest Radiol*, 2007, 42 (1): 147-156.
- [10] Wintermark M, Meuli R, Browaeys P, et al. Comparison of CT perfusion and angiography and MRI in selecting stroke patients for acute treatment. *Neurology*, 2007, 68 (9): 694-697.
- [11] Hellier KD, Hampton JL, Guadagno JV, et al. Perfusion CT helps decision making for thrombolysis when there is no clear time of onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77 (3): 417-419.
- [12] Chin AY, Dong GN, Jae WR, et al. Multiphasic perfusion CT in acute middle cerebral artery ischemic stroke: Prediction of final infarct volume and correlation with clinical outcome. *Korean J Radiol*, 2002, 3 (9): 163-170.
- [13] Muir KW, Halbert HM, Baird TA, et al. Visual evaluation of perfusion computed tomography in acute stroke accurately estimates infarct volume and tissue viability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77 (2): 334-339.
- [14] Kloska SP, Ditttrich R, Fischer T, et al. Perfusion CT in acute stroke: Prediction of vessel recanalization and clinical outcome in intravenous thrombolytic therapy. *Eur Radiol*, 2007, 17 (10): 2491-2498.
- [15] 魏伟,刘兵,杨树源.抗凝、抗血小板治疗相关的颅内出血. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2009, 36 (2): 171-175.
- [16] Thomalla G, Sobesky J, Kohrman M, et al. Two tales: hemorrhagic transformation but not parenchymal hemorrhage after thrombolysis is related to severity and duration of ischemia: MRI study of acute stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator within 6 hours. *Stroke*, 2007, 38 (2): 313-318.
- [17] Boulanger JM, Coutts SB, Eliasziw M, et al. Cerebral micro hemorrhages predict new disabling or fatal strokes in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*, 2006, 37 (3): 911-914.
- [18] 高培毅.脑梗死前期脑局部低灌注的 CT 灌注成像表现及分期. *中国卒中杂志*, 2008, 3 (2): 115-119.
- [19] Hill MD, Yiannakoulis N, Jeerakathil T, et al. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population-based study. *Neurology*, 2004, 62 (11): 2015-2020.
- [20] Ebinger M, De Silva DA, Christensen S, et al. Imaging the penumbra-strategies to detect tissue at risk after ischemic stroke. *Clin Neurosci*, 2009, 16 (2): 178-187.
- [21] Bisdma S, Nemitz O, Berding G, et al. Correlative assess-

ment of cerebral blood flow obtained with perfusion CT and positron emission tomography in symptomatic stenotic carotid disease. *Far Radiol*, 2006, 16(10): 2220-2228.

- [22] Trojanowska A, Drop A, Jargiello T, et al. Changes in cerebral hemodynamics after carotid stenting: evaluation with CT perfusion studies. *J Neuroradiol*, 2006, 33(3): 169-174.

- [23] Maruya J, Yamamoto K, Ozawa T, et al. Simultaneous multi-section perfusion CT and CT angiography for the assessment of acute ischemic stroke. *Acta Neurochir*, 2005, 147(4): 383-392.

- [24] Ledezma CJ, Wintermark M. Multi-modal CT in stroke imaging: new concepts. *Radiol Clin North Am*, 2009, 47(1): 109-116.

烟雾病的发病机制及临床特征研究

方崇涛 综述 汪凯 校审

安徽医科大学第一附属医院神经内科,安徽省合肥市 230022

摘要:烟雾病是引起儿童和成人脑卒中的一个重要原因,目前其病因及发病机制尚未明确,在临床表现上,除以脑缺血或脑出血起病外,部分患者早期也可无任何症状或表现为头痛、晕厥、精神障碍等不典型症状,本文从组织病理、细胞、分子及基因水平阐明烟雾病的发病机制,并对其临床特征进行综述。

关键词:烟雾病;病因;细胞因子;内皮祖细胞;认知功能

烟雾病(moyamoya disease, MMD)又称脑底异常血管网病,是一种少见的慢性脑血管闭塞性疾病,主要以双侧颈内动脉末端和(或)大脑前、大脑中动脉起始部管腔进行性狭窄或闭塞,并伴有颅底软脑膜、穿通动脉代偿性扩张,形成密集的吻合血管网为特征。该病首先在日本报道,如今,在世界范围内均有发病,以亚洲国家和黄种人的发病率最高,尤以日本为首,欧美地区和白种人的发病率则较低。

1 基本病理改变

大量有关烟雾病患者病变血管的病理学研究显示,其基本病理改变为:动脉内膜明显增厚,纤维细胞肥厚,平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMCs)增生,内弹力层高度屈曲、分层、断裂,可伴有沉积物;动脉中膜萎缩变薄,SMCs减少;动脉外膜改变不明显。动脉管壁内通常没有动脉粥样化斑块或炎症改变^[1,2]。有研究发现,动脉中膜变薄可能与caspase-3诱导的细胞凋亡有关^[2]。

随着动脉狭窄的进展,为缓解局部缺血,逐渐

形成了大量新生异常血管(即烟雾样血管)。该血管多为扩张的穿通血管,其病理有多种改变,包括管壁薄弱,壁内纤维蛋白沉积,弹性膜断裂,中膜变薄,微动脉瘤形成等,这一形态学改变使其易破裂,引发颅内出血^[1]。

2 病因及发病机制

为何会出现上述病理改变,其又是如何发生、发展的,考虑可能与以下几方面有关。

2.1 遗传因素

流行病学显示,烟雾病患者的分布有明显区域性和种族性差异,约12.1%的日本烟雾病患者有家族史^[3]。另外,烟雾病发病还与一定的HLA表型及等位基因相关,部分患者可合并某些先天性疾病。以上均提示,遗传因素在其发病过程中可能起到重要的作用,尤其是在家族性烟雾病患者中。

目前,已发现多个与烟雾病相关的不同染色体区域:3p24、2-26、6q25、8q23、17q25。最近,Mineharu等^[4]还发现,家族性烟雾病的遗传方式为伴有不完全外显率的常染色体显性遗传,其主要基

基金项目:国家自然科学基金(30870766)

收稿日期:2010-11-01;修回日期:2011-01-24

作者简介:方崇涛(1985-),男,在读硕士研究生,主要从事脑血管病和神经心理学方面的研究。

通讯作者:汪凯,男,主任医师,教授,博士生导师。