

·论著·

超声造影诊断脑实质出血的动物实验研究

周璇 吕发勤 陈力 冯聪 李蓓 杨立 唐杰 黎檀实

【摘要】 目的 探讨超声造影(CEUS)在实验犬脑实质出血(IH)诊断中的应用价值。**方法** 采用自身前后对照研究方法,12只实验犬穿刺大脑中动脉制作IH模型。制模后即刻、30 min、1 h行二维超声及CEUS检查,观察病灶回声及出血范围,并于1 h时行CT检查,与CEUS结果比较。**结果** 12只犬均成功复制IH模型,并均经CT及病理证实形成单侧血肿。二维超声示脑出血灶表现为不规则偏高回声区,边界不清,均不能显示活动性出血。CEUS显示脑实质活动性出血,表现为造影剂溢出并浓聚,呈高增强;血肿表现为灌注缺失,边界清楚。CEUS检查测量制模后30 min及1 h出血病灶范围(cm)持续增大(1.47 ± 0.40 、 1.76 ± 0.45),与制模即刻(1.03 ± 0.24)相比差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);30 min与1 h病灶相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。制模1 h CEUS与CT测定出血病灶范围比较差异无统计学意义(1.76 ± 0.45 比 1.79 ± 0.47 , $P > 0.05$)。**结论** CEUS有助于显示IH的程度和范围,并可动态观察其发展过程。

【关键词】 脑实质出血; 超声造影; CT

An experimental study of contrast enhanced ultrasound diagnosis of cerebral intraparenchymal hemorrhage in dogs ZHOU Xuan*, LÜ Fa-qin, CHEN Li, FENG Cong, LI Bei, YANG Li, TANG Jie, LI Tan-shi.

*Department of Emergency, PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: LI Tan-shi, Email: lts301@sohu.com

【Abstract】 Objective To explore the role of contrast enhanced ultrasound (CEUS) in diagnosing experimental cerebral intraparenchymal hemorrhage (IH) in dogs. **Methods** A self-control study was conducted. An IH model was reproduced by puncturing middle cerebral artery (MCA) in 12 dogs. Two-dimensional ultrasound and CEUS were conducted immediately, 30 minutes, and 1 hour after modeling, respectively, to observe the lesion echo and bleeding area. CT scans were also conducted at 1 hour after modeling, then the lesion size in CT scan was compared with that of CEUS. **Results** In 12 dogs IH model was reproduced successfully, and unilateral hematomas were confirmed by CT and pathological examination. Two-dimensional ultrasound of IH showed irregular high-echo area, with unclear boundary, but it was not able to show active bleeding. CEUS demonstrated active bleeding by outflow and pooling of contrast agent with obvious enhancement. CEUS of the hematoma showed perfusion deficit, with a clear boundary. The size of bleeding lesions (cm) continued to increase at 30 minutes and 1 hour after modeling (1.47 ± 0.40 , 1.76 ± 0.45 by CEUS measuring), and demonstrated statistically significant difference comparing with the measurement of IH immediately after modeling (1.03 ± 0.24 , both $P < 0.01$), while there was no statistically significant difference between the 30-minute and 1-hour measurements ($P > 0.05$). Compared with the measurements between CEUS and CT at 1 hour, there was no statistically significant difference in size of bleeding lesions (1.76 ± 0.45 vs. 1.79 ± 0.47 , $P > 0.05$). **Conclusion** CEUS can help determine the extent and size of IH, and the process of hematoma formation when dynamically monitoring.

【Key words】 Intraparenchymal hemorrhage; Contrast enhanced ultrasound; CT

脑实质出血(IH)是突然发作的局灶性神经功能缺损最常见的原因之一,其病死率及致残率较高,给社会、家庭及患者本人带来了沉重的社会负担和经济负担。快速准确的诊断及治疗可减轻脑损伤,改善预后,提高生存质量。随着超声造影(CEUS)的不断发展,已有研究证实CEUS在诊断及治疗腹部实质器官损伤及占位性病变中起到了重要作用^[1-2]。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.05.012

基金项目: 卫生部卫生公益性行业科研专项资助(201002014); 中国博士后科学基金项目(200902678)

作者单位: 100853 北京,解放军总医院急诊科(周璇、陈力、冯聪、李蓓、黎檀实),超声诊断科(吕发勤、唐杰),放射科(杨立)

通信作者: 黎檀实, Email: lts301@sohu.com

本研究拟初步探讨CEUS在IH诊断中的应用价值。

1 材料与方法

1.1 实验动物与模型复制: 12只成年健康杂种犬,雌雄不限,体重15~19 kg,由本院实验动物中心提供[动物许可证号:SYXK(北京)2007-004]。副头静脉注射3%戊巴比妥30 mg/kg麻醉动物,在一侧额顶及颞部头盖骨处钻孔开骨窗至5.0 cm×1.5 cm,暴露顶颞部硬膜,将安装有穿刺支架的探头置于硬膜表面,在彩色多普勒条件下用16G穿刺活检针(BARD,美国巴德公司生产)穿刺大脑中动脉复制IH动物模型。

本实验采用自身前后对照研究方法。实验遵循

《实验动物保护与使用指南》相关规定,并由医院动物保护与使用伦理委员会授权。所有动物实验前于实验环境中适应至少 72 h。

1.2 检测仪器与方法:采用 Philips CX50 彩色多普勒超声仪, L12-3 高频探头, 具有 CEUS 功能, 采用脉冲反向谐波和能量调制超声造影技术, 机械指数 0.07。造影剂用 SonoVue™ (Bracco 公司, 意大利), 5 ml 生理盐水溶解, 按 0.01 ml/kg 经副头静脉以团注形式注入, 随即跟追 5 ml 生理盐水, 然后对脑组织灌注进行实时扫描检查。

于制模后即刻、30 min、1 h 行二维超声及 CEUS 检查, 观察病灶回声, 测量造影条件下出血范围; 并于 1 h 时行 CT 检查, 采用 Simens Sensation Cardiac 64 层螺旋 CT 机, 扫描参数: 120 kV, 350 mA, 层厚 2.4 mm。

1.3 统计学方法:应用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 制模后各时间点均数间两两比较采用方差分析, 1 h 时 CEUS 与 CT 测定病灶范围比较用配对资料 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CEUS 表现:二维超声示制模即刻 IH 表现为不规则偏高回声区, 边界不清(图 1a)。其中 5 只犬在制模后即刻 CEUS 显示活动性出血, 表现为造影剂溢出并浓聚(图 1b); 当周围正常脑组织灌注渐廓清时, 活动性出血区域即造影剂浓聚处回声持续较强。制模 1 h 时所有动物血肿的 CEUS 图像均表现为血肿区域灌注缺失, 边界清楚, 而其周围正常脑实质则呈现造影剂灌注后稍增强(图 1c)。表 1 显示, CEUS 所测脑出血病灶制模 30 min、1 h 时有不同程度扩大, 与制模后即刻相比差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$); 但 1 h 时与 CT 测值比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 CEUS 和 CT 检测 12 只犬脑实质出血
不同时间点病灶范围变化比较($\bar{x} \pm s$)

检测 方式	病灶范围(cm)		
	制模即刻	制模 30 min	制模 1 h
CEUS	1.03 $\pm$ 0.24	1.47 $\pm$ 0.40 ^a	1.76 $\pm$ 0.45 ^a
CT			1.79 $\pm$ 0.47

注: CEUS: 超声造影; 与同方式制模即刻比较, ^a $P < 0.01$; 空白代表未测

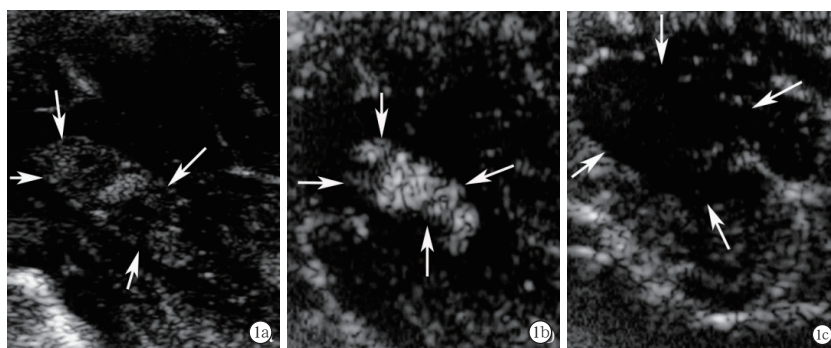


图 1 脑实质出血犬制模即刻二维超声示不规则偏高回声区, 回声不均, 边界欠清(a, 箭头所示为病灶范围); 制模即刻超声造影显示有活动性出血, 表现为造影剂浓聚后高回声区, 且回声持续较强(b, 箭头所示为活动性出血范围); 制模 1 h 时超声造影显示存在血肿, 表现为造影剂灌注缺失后无回声区, 边界清楚, 周围正常脑实质呈稍强回声(c, 箭头所示为血肿范围)

2.2 CT 扫描表现:所有动物经 CT 证实形成单侧血肿, 表现为较正常脑实质略高密度影(图 2)。

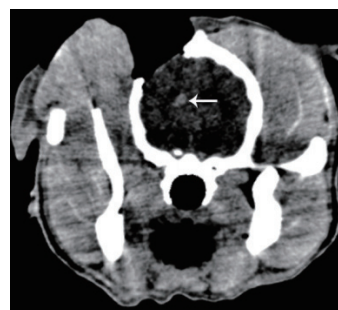


图 2 脑实质出血犬制模 1 h 时 CT 示有形态不规则略高密度影(箭头所示为出血灶)

2.3 病理大体标本:12 只模型犬经病理证实均形成单侧血肿(图 3)。

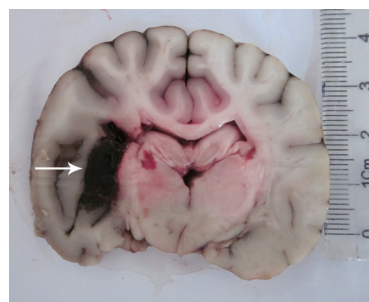


图 3 脑实质出血犬制模大体标本见基底节区外缘一出血灶, 形态不规则(箭头所示为出血灶)

3 讨论

在多数情况下, IH 是自发或继发于高血压所致血管壁微动脉瘤破裂而引起的原发性出血; 在其他情况下, IH 只是既存疾病的一种表现(继发出血, 主要由于血管畸形、海面状血管瘤、凝血病、淀粉样变及肿瘤)^[3], 其特点是血管破裂, 血肿形成、扩大以及

血肿本身所产生的继发改变^[4],病死率及致死率均较高。早期准确诊断、及时治疗可减少脑损伤,预防并发症发生,明显改善预后。

目前,CT 仍然是评价 IH 急性期出血性病变的首选手段,CT 上血肿密度是由血红蛋白中的蛋白含量决定的,因此,当血液中的血红蛋白浓度降低,如严重贫血时,IH 的高密度影就不明显^[3]。另外,在超早期,尤其是出血即刻,由于出血量少,易因 CT 扫描角度、层厚、窗口大小及阅片医生经验等影响而造成漏诊;且 CT 设备大,无法完成床旁检查,在生命体征不稳定、无法配合检查及创伤的危重患者身上限制了其应用。超声检查具有动态实时的优势,能在床旁进行检查,由于其声学特征,常规超声在颅脑损伤诊断中的地位远不及 CT,且不能评价脑组织的血流灌注情况。

近年来,随着声学造影剂的不断改进,颅脑超声检查取得了突破性的进展。研究表明,应用 CEUS 技术可显著增强脑实质显像,有利于准确评价脑组织血流灌注,为脑实质病变的超声诊断提供了一种新方法^[5]。CEUS 是通过造影剂微气泡的强散射作用,改变组织的超声特性,提高图像清晰度和对比度^[6],目前已广泛应用于心脏结构、冠状血流、心肌存活度的评价和浅表器官、腹部实质器官的占位诊断,且近年来 CEUS 用于腹部实质器官损伤的诊断及介入治疗中,可清楚显示损伤器官的范围和程度,并能直接显示活动性出血。国内外研究证实,CEUS 诊断腹部实质器官损伤的准确性高达 95%~98%,与增强 CT 和手术所见一致性好^[7-9]。何琳等^[10]应用脂质体氟碳声学造影剂脂氟显对犬脑出血血肿及其边缘组织的 CEUS 成像进行了研究,结果显示血肿区无增强显像,血肿边缘脑实质显像较正常脑实质明显增强。张惠琴等^[6]应用 SonoVue(第二代超声造影剂)对犬外伤所致脑挫伤及脑血肿进行了 CEUS 研究,结果显示脑内血肿表现为无增强区,边界清楚,且血肿范围大于二维超声,脑挫裂伤灶表现为早期无-低增强区,随后周边及内部可见造影剂呈不规则、缓慢、少量充盈,增强强度低于正常脑实质。2006 年 Heppner 等^[11]研究了 3 例经开颅术后的 IH 患者,CEUS 显示微血管血流在血肿区域基本缺失,但在血肿周围呈放射状增加。上述研究均未提及活动性出血的 CEUS 特点。本研究中把 SonoVue 应用于针刺犬大脑中动脉复制脑出血的模型中,有 5 只犬在制模后即刻出现活动性出血,表现为造影剂溢出并浓聚,这与腹部实质器官活动性出血的 CEUS 特点相似;血

肿造影显像则为血肿区域灌注缺失,而其周围区域则呈现造影剂浓聚后的增强回声,与上述研究结果一致。通过上述造影表现,我们可以初步判断 IH 的程度和范围,尤其是活动性出血存在与否,从而进一步评估病情,指导临床治疗,尽量减少脑组织损伤。其次,已有研究证实,CT 及其立体定向脑内血肿置管引流术为诊断及治疗 IH 较为理想的方法^[12]。在 IH 急性期综合治疗中,超声也发挥了一定作用,超声波的温热作用、机械作用及由此产生的理化效应能促进血肿的吸收^[13]。本研究中将 CEUS 结果与 CT 结果进行对比,发现 CEUS 更具实时动态、无辐射、操作方便、省时等优势,而其他影像学难以实现。

本研究中对出血灶形成后的动物进行 1 h 的动态观察,发现病灶有不同程度扩大,30 min 及 1 h 所测病灶大小与制模即刻相比有明显差异,但 30 min 及 1 h 时未见明显活动性出血,考虑与实验所选观察时间点有关,较制模即刻时出血特征不明显,另外考虑可能存在缓慢渗血造成病灶扩大。血肿的扩大直接影响预后,对于临床无典型症状或有典型症状但病情突然加重的患者来说,CEUS 可随时观察到活动性出血及血肿扩大,这对于指导临床选择手术时间及术中效果评价,降低再出血风险具有重要意义。本研究仅为动物实验阶段,应用于临床还需要更进一步探索。

综上所述,CEUS 有助于显示 IH 位置、程度及范围,尤其是对活动性出血的评价,结合二维超声实时观察病灶情况,有望为 IH 的治疗提供一种新的诊断及治疗技术。

参考文献

- [1] 李春伶,高永艳,沈丹,等. 超声造影对腹部实质性器官闭合性创伤的诊断. 中国危重病急救医学,2009,21:499.
- [2] Sporea I, Badea R, Martie A, et al. Contrast enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions. Med Ultrason, 2011, 13: 38-44.
- [3] Anzalone N, Scotti R, Riva R. Neuroradiologic differential diagnosis of cerebral intraparenchymal hemorrhage. Neurol Sci, 2004, 25 Suppl 1: S3-5.
- [4] Felberg RA, Grotta JC, Shirzadi AL, et al. Cell death in experimental intracerebral hemorrhage: the "black hole" model of hemorrhagic damage. Ann Neurol, 2002, 51: 517-524.
- [5] 何琳,高云华,左松,等. 脂质体声学造影剂评价脑组织血流灌注的实验研究. 中国超声医学杂志, 2003, 19: 321-323.
- [6] 张惠琴,何文,郭志祥,等. 犬脑外伤超声造影的初步研究. 中华医学超声杂志(电子版), 2010, 7: 924-928.
- [7] Valentino M, Ansaloni L, Catena F, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in blunt abdominal trauma: considerations after 5 years of experience. Radiol Med, 2009, 114: 1080-1093.

- [8] 李国杰,周永昌,赵国海,等. 急诊超声对钝性腹部创伤内脏破裂出血诊断与研究. 中国超声医学杂志, 2002, 18: 29-33.
- [9] 李文秀,唐杰,吕发勤,等. 超声造影评价不同级别肝脾外伤与 CT 对照的实验研究. 中国超声医学杂志, 2007, 23: 885-888.
- [10] 何琳,高云华,谭开彬,等. 颅脑声学造影评价脑实质出血的实验研究. 中国超声医学杂志, 2004, 20: 565-568.
- [11] Heppner P, Ellegala DB, Durieux M, et al. Contrast ultrasonographic assessment of cerebral perfusion in patients undergoing decompressive craniectomy for traumatic brain injury. J Neurosurg, 2006, 104: 738-745.
- [12] 张蓬川,王森,张璟. 4884 例轻型颅脑损伤 CT 结果阳性患者危险因素的 Logistic 回归分析. 中国危重病急救医学, 2011, 23: 613-615.
- [13] 王晓燕,王静怡,杨琳,等. 清热祛瘀法并早期脑超声治疗脑出血临床观察. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11: 294-296.

(收稿日期:2012-01-16) (本文编辑:李银平)

·经验交流·

毒蕈中毒患者 2 例诊治体会

袁连方 傅强

【关键词】 中毒; 毒蕈

毒蕈又称毒蘑菇,属真菌科,在自然界中广泛存在,由于与食用菌类不易区分,常因误食引起中毒,并造成生命危险,且目前无特效解毒药物,故病死率较高。2011 年 8 月 25 日本院接诊 2 例食用野生蘑菇后出现中毒症状患者,现对这 2 例患者的救治体会总结如下。

1 病例回顾

1.1 一般资料:2 例患者为父子关系,父亲 66 岁,儿子 28 岁,既往均体健,无慢性疾病病史。2 例患者于 2011 年 8 月 25 日中午 12 时同时食用野生蘑菇,进食 2 h 后均出现腹痛、腹泻、恶心,未呕吐,无发热,无意识障碍。自服止泻药后症状无明显好转,6 h 后儿子出现双眼视物模糊,同时来本院急诊。详细追问病史考虑毒蕈中毒,并急查血和蘑菇。毒物分析结果均提示送检蘑菇(褐鳞小伞)毒肽试验阳性,血液中检出毒肽成分,未检出毒蝇碱及其他毒素成分;血生化检查:乳酸脱氢酶(LDH)、碱性磷酸酶(ALP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌酐(Cr)等均有不同程度升高,尿蛋白(+++)。体检均未见明显阳性体征。2 例患者根据上述情况诊断毒蕈中毒确切^[1-2]。

1.2 治疗经过:明确诊断后,立即给予生理盐水反复洗胃、硫酸镁导泻,静脉滴注二巯基丙磺酸钠 0.375 g(解毒)、奥美拉唑 40 mg(抑酸、保护胃黏膜)和极化液 2000 ml、电解质、硫普罗宁 0.3 g(保护肝

脏功能)。24 h 后复查血,毒物分析未再检出蘑菇毒素(毒肽)和毒蝇碱成分;腹痛完全消失,双目视物恢复正常。3 d 后肝肾功能及心肌酶学指标均恢复正常,1 周后出院。

2 讨论

在我国,毒蘑菇种类很多,其中含有的已知毒蕈毒素主要成分为氨基酸多肽,易溶于水,耐高温,干毒蕈中仍保留毒性。多数毒蘑菇同时含有数种毒蕈毒素,所含成分和毒理作用不同,个体对毒素的抵抗力也有差异,导致临床表现呈现多样性。按照临床表现不同可以分为胃肠炎型、神经精神型、溶血型、中毒性肝炎型^[3]。以后两型预后差,病死率高。

对毒蕈中毒的治疗目前尚无特效解毒药,应注意以下几点:①早期洗胃和导泻是综合治疗的首要条件。可给予 0.9% 生理盐水或 1:5000 高锰酸钾溶液或浓茶反复洗胃,对中毒时间超过 24 h 者可予高位灌肠,并可同时口服硫酸镁等导泻剂以排出肠道内残余毒素。②适当给予静脉补液并加速毒物排泄,同时注意补充液体及电解质,防止休克。③给予巯基类络合剂二巯基丙磺酸钠以结合肝脏毒素使其毒性减弱。④使用抗胆碱药阿托品对抗毒蕈碱样作用^[4]。⑤对症治疗。经过积极治疗 2~3 周后多数患者可逐渐恢复,少数病例可出现病情反复,应予以重视,对于“假愈期”的中毒性肝炎型患者应给予药物积极治疗。

近年来使用血液灌流(HP)与血液透析(HD)祛除毒蕈中毒的毒素,在重症

患者中取得很好的疗效且可治疗并发的急性肾衰竭和代谢紊乱^[5],建议对中度中毒患者尽早使用 HP 联合 HD 治疗。

对能口服药物的中毒患者可给予生大黄^[6-7]、甘草、绿豆、忍冬藤等清热解毒中药煎服治疗,以加快受损器官功能的恢复,同时可以利用大黄的通腑排毒作用^[7],使肠道内毒素尽快排出,减少并发症的发生,缩短疗程。

参考文献

- [1] 黄韶清,周玉淑,刘仁树. 现代急性中毒诊断治疗学. 北京:人民军医出版社, 2002.
- [2] Yordan T, Baydin A, Eden AO, et al. Wild mushroom poisonings in the Middle Black Sea region in Turkey: analyses of 6 years. Hum Exp Toxicol, 2010, 29: 767-771.
- [3] 陈世铭,高连永. 急性中毒的诊断与救治. 北京:人民军医出版社, 1996: 940-947.
- [4] 丁茂柏. 蘑菇中毒的诊断与临床处理. 中国临床医生, 2001, 29: 15-16.
- [5] 马金荣,李培新,陈立新. 血液净化联合中医药救治毒蘑菇中毒 32 例临床观察. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12: 164.
- [6] 李明成,杨进富,邓华国. 生大黄灌肠治疗毒蕈致急性肾功能衰竭 10 例. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11: 300.
- [7] 陈德昌,李红江. 大黄在危重病急救领域的药理作用机制. 中国危重病急救医学, 2000, 12: 439-440.

(收稿日期:2012-02-14)

(本文编辑:李银平)

DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1003-0603. 2012.

05.013

作者单位:300100 天津市南开医院