

- Zhi, 2010, 32 (10): 748 – 751
- 5 Tanaka H, Nakashiro K, Iwamoto K, *et al.* Targeting Aurora kinase A suppresses the growth of human oral squamous cell carcinoma cells in vitro and in vivo [J]. *Oral Oncol*, 2013, 49 (6): 551 – 559
- 6 Goos JACM, Coupe VMH, Diosdado B, *et al.* Aurora kinase A (Aurora – A) expression in colorectal cancer liver metastasis is associated with poor prognosis [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109 (9): 2445 – 2452
- 7 Wang J, Yang S, Zhang H, *et al.* Aurora – A as an independent molecular prognostic marker in gastric cancer [J]. *Oncol Rep*, 2011, 26 (1): 23 – 32
- 8 Zou L, Sun Y, Wang M, *et al.* Aurora – A interacts with AP – 2 α and down regulates its transcription activity [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (8): e23110
- 9 Shao S, Wang Y, Jin S, *et al.* Gadd45a interacts with aurora – A and inhibits its kinase activity [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281 (39): 28943 – 28950
- 10 Qin L, Tong T, Song Y, *et al.* Aurora – A interacts with Cyclin B1 and enhances its stability [J]. *Cancer Lett*, 2009, 275 (1): 77 – 85
- 11 Yin N, Shi J, Wang D, *et al.* IQGAP1 interacts with Aurora – A and enhances its stability and its role in cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 421 (1): 64 – 69
- 12 Johnson EO, Chang KH, Ghosh S, *et al.* LIMK2 is a crucial regulator and effector of Aurora – A – kinase – mediated malignancy [J]. *J Cell Sci*, 2012, 125 (Pt 5): 1204 – 1216
- 13 Chiu SC, Chen JM, Wei TY, *et al.* The mitosis – regulating and protein – protein interaction activities of Astrin are controlled by aurora – A – induced phosphorylation [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, 307 (5): C466 – C478
- 14 哈米霍恩, 虞积耀. 消化系统肿瘤病理学和遗传学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006
- 15 格林尼, 戈伟, 吴耀贵, 等. AJCC 肿瘤分期手册 (第 6 版) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2009
- 16 Yen CC, Tsao YP, Chen PC, *et al.* PML protein as a prognostic molecular marker for patients with esophageal squamous cell carcinomas receiving primary surgery [J]. *J Surg Oncol*, 2011, 103 (8): 761 – 767
- 17 Jankowski JA, Wright NA, Meltzer SJ, *et al.* Molecular evolution of the metaplasia – dysplasia – adenocarcinoma sequence in the esophagus [J]. *Am J Pathol*, 1999, 154 (4): 965 – 973
- 18 Dawsey SM, Lewin KJ, Wang GQ, *et al.* Squamous esophageal histology and subsequent risk of squamous cell carcinoma of the esophagus. A prospective follow – up study from Linxian, China [J]. *Cancer*, 1994, 74 (6): 1686 – 1692
- 19 Tong T, Zhong Y, Kong J, *et al.* Overexpression of Aurora – A contributes to malignant development of human esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Clinical Cancer Research*, 2004, 10 (21): 7304 – 7310
- 20 Johnson EO, Chang KH, de Pablo Y, *et al.* PHLDA1 is a crucial negative regulator and effector of Aurora A kinase in breast cancer [J]. *J Cell Sci*, 2011, 124 (Pt 16): 2711 – 2722
- 21 Ohishi T, Hirota T, Tsuruo T, *et al.* TRF1 mediates mitotic abnormalities induced by Aurora – A overexpression [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (5): 2041 – 2052
- 22 郑向前, 高明, 任秀宝, 等. Aurora – A 激酶的研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41 (4): 272 – 275
- 23 Wang LH, Xiang J, Yan M, *et al.* The mitotic kinase Aurora – A induces mammary cell migration and breast cancer metastasis by activating the Cofilin – F – actin pathway [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (22): 9118 – 9128 (收稿日期: 2015 – 04 – 22) (修回日期: 2015 – 05 – 05)

CT 灌注成像评估 Moyamoya 病再灌注术后脑血流灌注状态的实验研究

隋滨滨 高培毅 林 燕 荆利娜 薛 静

摘 要 **目的** 评价 CT 灌注成像在 Moyamoya 病再灌注术后脑血流灌注状态评估中的应用价值。**方法** 收集 32 例 Moyamoya 病患者, 年龄 8 ~ 46 岁, 平均年龄 31.4 ± 11.0 岁; 男性 19 例, 女性 13 例。应用 16 层螺旋 CT 于颞浅 – 大脑中动脉再灌注手术前后分别行 CT 灌注扫描 (CT perfusion, CTP)、重建脑血流量 (cerebral blood flow, CBF)、脑血容量 (cerebral blood volume, CBV)、平均通过时间 (mean transit time, MTT) 及达峰时间 (time to peak, TTP) 灌注伪彩图。对术前、术后及复查灌注参数图进行比较; 对于 17 例患者比较术后 CTP 图像与 DSA 结果。**结果** 32 例 Moyamoya 病患者术前 CTP 检查显示, 30 例存在双侧额颞叶及基底节区不同程度的 CBF 降低, CBV 增加, MTT 及 TTP 延长区域, 伴局部无灌注区; 术后 CTP 检查显示 30 例术前显示低

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81301193); 北京自然科学基金资助项目 (7122029, 7133238)

作者单位: 100050 首都医科大学附属北京天坛医院、北京市神经外科研究所放射科

通讯作者: 高培毅, 电子信箱: ejr. gaopeiyi@vip. 163. com

灌注患者中,16 例显示低灌注区域缩小或消失,10 例未见明显变化,4 例局部可发现血流高灌注征象;17 例 CTP 与 DSA 结果比较显示,5 例结果符合度不佳。2 例术前检查显示正常患者,1 例较术前无变化,1 例显示轻度高灌注征象。8 例患者进行了随访 CTP 检查,其中 4 例较术后好转,3 例与术后比较未见明显变化,1 例可见新发低灌注改变。**结论** CT 灌注成像检查可对烟雾病患者的脑血流灌注状态进行有效评估。对烟雾病患者术后血流状态评估具有重要意义。

关键词 CT 灌注检查 计算机断层扫描 烟雾病 脑血流灌注

中图分类号 R44 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.09.008

Application of First-pass Quantitative CT Perfusion Imaging in Assessment of Hemodynamic Status of Moyamoya. Sui Binbin, Gao Peiyi, Lin Yan, et al. Radiology Department, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing Neurosurgery Institute, Beijing 100050, China

Abstract Objective To assess the cerebral hemodynamic status of moyamoya using perfusion CT imaging. **Methods** Thirty-two patients [age 31.4 ± 11.0 (8–46) years; male 19, female 13] diagnosed as moyamoya disease were studied. Perfusion CT (PCT) imaging was performed before and after bypass surgery using 16-slices CT scanner. Functional maps for perfusion parameters including cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV), and mean transit time (MTT) were calculated and displayed. Pre-operation and post-operation DSA results were collected and analysed. **Results** Pre-operation CT perfusion images showed hypoperfusion areas with different degrees in cerebral hemisphere and basal ganglia in all 32 cases. After bypass surgery, CT perfusion images showed marked improvement of hypoperfusion area in 16 cases. No significant changes were found in 10 cases, and hyperperfusion changes were displayed in 4 cases. In seventeen cases with CTP and DSA exams, different results between CTP and DSA were found in 5 cases. For 2 cases with normal manifestation on pre-operation PCT images, no obvious change was found in one case, and hyperperfusion was displayed for the other case. Among eight cases with follow-up exams, 4 cases showed improvement of hypoperfusion; no obvious changes were found in 3 cases and in one case, new hypoperfusion lesions were displayed. **Conclusion** CT perfusion imaging is a helpful method which can reflect hemodynamic status of involved cerebral tissues, can help to predict the severity degree of moyamoya disease and assess revascularization after surgery.

Key words CT perfusion; Computed tomography; Moyamoya disease; Cerebral blood flow

Moyamoya 病 (Moyamoya disease, MMD) 又称脑底异常血管网病或烟雾病,是一种病因未明的慢性闭塞性血管病。以颈内动脉颅内段及其分支进展性狭窄及闭塞,并伴有脑底部异常烟雾状扩张的侧支循环血管网形成为特征。研究已经证明,颞浅动脉-大脑中动脉 (STA-MCA) 再灌注手术治疗有助于脑组织再灌注重建,控制缺血性病变的发生、发展^[1,2]。本研究的目的是应用 CT 灌注成像检查评估 MMD 病变术后血流再灌注情况,并对手术前后血流动力学变化过程进行分析。

资料与方法

1. 一般资料:收集自 2009 年 2 月~2010 年 8 月间笔者医院收治确诊的 32 例 MMD 患者,其中男性 19 例,女性 13 例。患者平均年龄 31.4 ± 11.0 岁,其中 6 例 <21 岁。所有病例均经 DSA 或 MRA 诊断证实。诊断标准遵循 1997 年日本国立卫生署和福利社 Moyamoya 病研究委员修订的诊断标准^[3]。本研究符合伦理委员会相关规定。

32 例患者中,30 例以 TIA 或缺血性为主要表现。其余症状包括头晕、头痛及抽搐。神经系统检查发现神经功能障碍,包括一侧肢体无力、言语模糊、失语及面瘫等。术前 DSA 或 MRA 检查发现颅内主要大血管及分支严重狭窄或阻塞,其中

29 例累及双侧 ICA 及分支,双侧 MCA 和 (或) ACA (3 例)。所有病变颅内基底节均发现不同程度的异常小血管网形成。所有 32 例患者均于笔者医院行颞浅-大脑中动脉再灌注术 (直接型 28 例,间接型 4 例)。术前 2 周之内行 CTP 检查,血流再灌注评估于术后 1 周进行。其中 8 例患者再灌注术后随访复查 CTP 检查,扫描随访时间 1~10 个月,平均随访时间 7.5 个月。

2. CT 灌注检查及图像处理:CT 检查应用 16 层螺旋 CT 扫描仪 (Sensation 16, 德国 Siemens 公司)。首先对头部进行平扫 CT 检查,选择基底节及之上的两个层面定位进行 CT 灌注扫描。具体扫描参数如下:80kVp, 200mA, 层厚 12mm, 螺距 0.75, 两个层面连续扫描,每层面重复扫描 40 次。应用高压注射器于肘前静脉注入非离子型碘对比剂欧乃帕克 40ml (iohexol, 300mg/ml of iodine, Amersham Health, Princeton, NJ), 注射速率 8ml/s。对比剂注射后 4s 开始灌注扫描。

将所得 CTP 原始图像导入专用后处理工作站 (东软医学处理系统),应用 CT 灌注软件进行处理。动脉及静脉输入点分别选取大脑前动脉 (anterior cerebral artery, ACA) 和上矢状窦,ACA 受累阻塞显示不清的病例,动脉输入点选取未受累的大脑中动脉 (middle cerebral artery, MCA) 分支,得到灌注时间-密度曲线后,计算 rCBF、rCBV、rMTT 及 rTTP 量化伪彩图。

结 果

1. 术前及术后 CTP 成像表现:CTP 图像中,缺血梗死灶表现为 rCBF、rCBV、rMTT 和 rTTP 参数的局部缺失。而低灌注区域表现为 rCBF 减低,rMTT 及 rTTP 升高,rCBV 可表现为升高或减低,代表脑血流灌注不同时期的代偿或失代偿状态。术后检查以正常区域脑组织(未受累枕叶或丘脑)为标准,如果局部与正常区域 rCBF 比值超过 1.0,则定义为高灌注。

术前 CTP 检查显示,2 例患者未见明显 CT 灌注异常表现,30 例患者表现为大脑半球和基底节区不

同程度的低灌注区域。其中 25 例除低灌注区域之外发现额叶、颞叶、顶叶和(或)基底节区的无灌注区,与 CT 平扫中显示的缺血梗死软化灶相符。术后 CTP 结果显示,30 例术前显示低灌注患者中,16 例显示低灌注区域缩小或消失,10 例未见明显变化,4 例局部可发现血流高灌注征象,其中 1 例显示明显高灌注。两例术前检查显示正常患者,1 例较术前无变化,1 例显示轻度高灌注征象。1 例患者 CT 平扫术区发现小片状出血灶(图 1,图 2)。

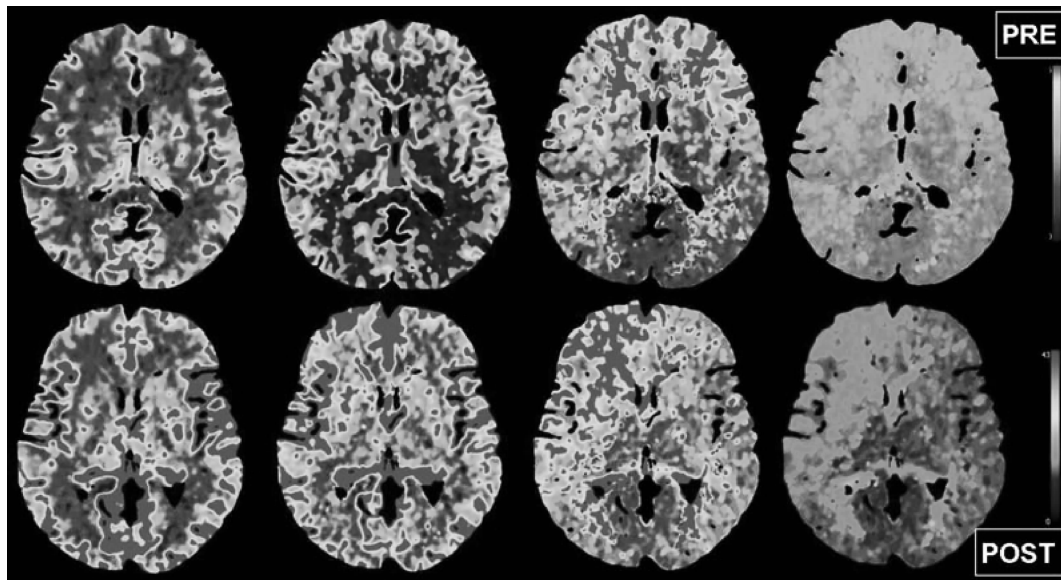


图 1 烟雾病术前 CT 灌注成像显示脑组织异常低灌注

患者,女性,36 岁,左侧颞浅动脉-大脑中动脉搭桥手术前后分别行 CTP 检查。术前双侧额颞叶呈明显大片状低灌注区域;术后 CTP 检查示左侧额颞叶低灌注区域明显好转。图像由左至右依次为 CBF、CBV、MTT 和 TTP 参数图

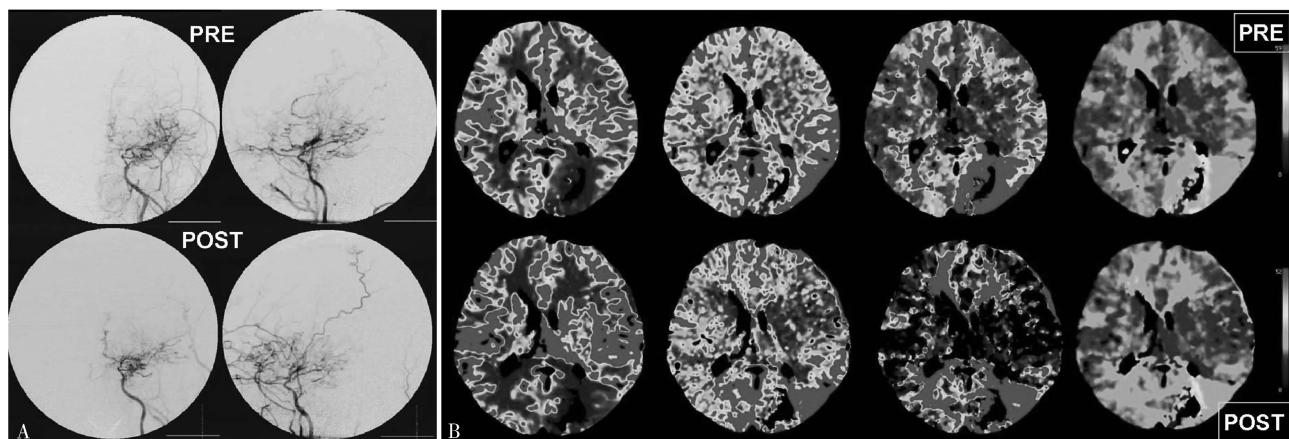


图 2 CT 灌注成像评估烟雾病术前及术后脑组织灌注情况

A. 患者,男性,25 岁,左侧颞浅动脉-大脑中动脉搭桥术。术前 DSA 图像显示左侧颈内动脉末端狭窄,左侧大脑前动脉及左侧大脑中动脉显影不清伴周围明显紊乱小血管网;术后 DSA 显示与术前相似,左侧颞浅动脉显示欠清。B. 同一患者的 CT 灌注图像。术后 CTP 图像显示左额枕及右枕低灌注区域较术前 CTP 图像未见明显变化。图像由左至右依次为 CBF、CBV、MTT 和 TTP 参数图

2. 复查 CTP 成像表现:8 例患者于术后 3~10 个月进行了 CTP 复查,与术后 CTP 检查比较发现,4 例显示低灌注区域明显缩小或好转;3 例与术后比较无明显变化,其中 1 例较术前无变化,2 例维持术后好转征象;1 例出现新发低灌注区域。术后随访显示,仅有 2 例患者发现 TIA 症状,其余患者术后症状较术前明显减轻。CT 平扫未见新发缺血病灶。

3. CTP 与 DSA 结果比较:17 例患者行术后 DSA 检查。其中 9 例 DSA 检查显示血管吻合支,CTP 检查显示相应的低灌注区好转;3 例 DSA 未见明确的血管吻合支建立,CTP 检查显示低灌注区域较术前无明显变化;5 例显示术后 CTP 结果与 DSA 结果不符,其中 2 例 DSA 未见明确吻合血管,CTP 显示局部血流低灌注情况明显改善;3 例 DSA 可见吻合血管,但 CTP 并未见血流灌注改善(图 3)。

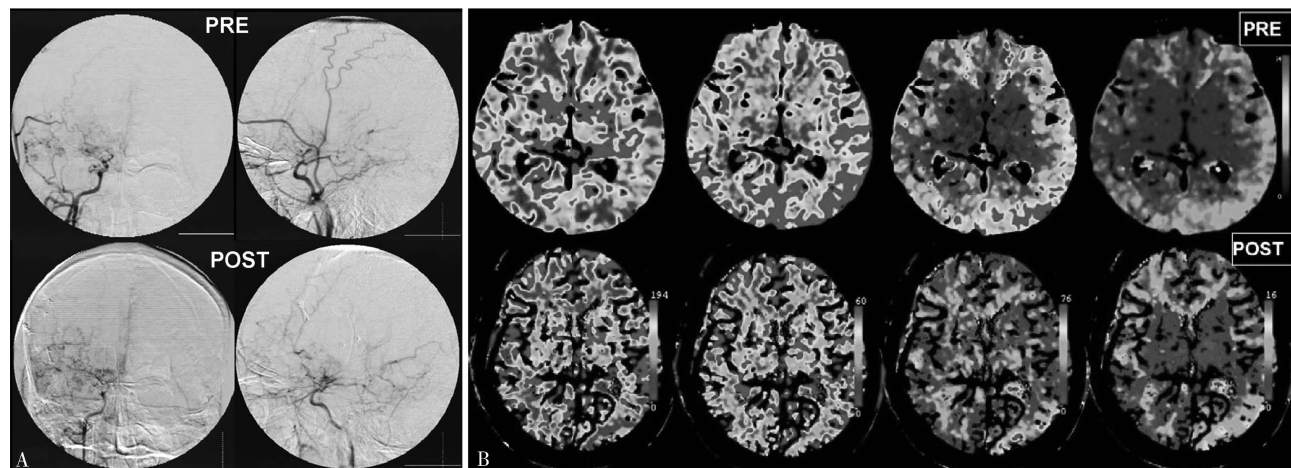


图 3 DSA 和 CT 灌注综合评估颅内血管情况及脑组织灌注情况

A. 患者,男性,39 岁,右侧颈浅动脉-大脑中动脉搭桥术后。术后 DSA 图像显示较术前 DSA 图像相似,右侧颈浅动脉显示欠清;B. 同一患者的 CTP 图像。与术前 CTP 图像比较,术后 CTP 图像显示右颞枕低灌注区域明显好转。图像由左至右依次为 CBF、CBV、MTT 和 TTP 参数图

讨 论

1. 烟雾病的手术再灌注治疗及手术前后的血流动力学变化特点:烟雾病于 1957 年由 Takeuchi 和 Shimizu 首次描述^[4]。MMD 中,颈内动脉系统血管严重狭窄闭塞。脑血供逐渐下降伴有异常的侧支循环血管网形成,随着病变发展,最终表现为缺血性脑卒中及短暂性脑缺血发作。成人患者脑出血较儿童患者更为常见,可能由脆弱的侧支循环血管破裂所致,但缺血症状并不少见^[5]。进行手术再灌注已被认为是对 MMD 患者必要和有益的。烟雾病常用的手术包括搭桥和贴敷手术。这两种术式均应用颈外动脉分支作为供血动脉。直接搭桥手术中,颈浅动脉直接与大脑中动脉远端分支相吻合;如果血管太少或太细无法吻合,特别是对于儿童患者,则常应用贴敷术式,颈浅动脉及颈部皮瓣和硬膜被贴敷于脑表面,由此生长的新生血管可供应其下方的脑皮质。再灌注手术已广泛应用于临床,约 70%~80% 的患者可通过手术实现良好的侧支循环,重建受累区域血流灌注,改善临床症状^[6,7]。

一般而言,在烟雾病代偿期可形成异常的颅内外侧支循环血管,但这种由异常侧支血管提供的血流代偿往往是不充分的。因此,脑血流低灌注是不可避免的,表现为受累脑组织局部 CBF 下降,MTT 及 TTP 延长,CBV 可表现为升高、正常或减低,代表脑组织血流动力学状态的不同时期。手术再灌注后,如果搭桥血管能够成功吻合,为受累脑组织提供额外的血供,可表现为局部 CBF 及 CBV 的升高。直接搭桥术后 CBF 升高明显时,局部可表现为高灌注状态。研究显示术后的高灌注状态可能导致 17.0%~27.5% 患者出现短暂性神经缺损^[8]。本研究中 32 例患者中有 4 例术后出现不同程度的高灌注区。这种高灌注状态大部分是可恢复的,但临床上有 1% 左右的患者可能会由于高灌注状态引起出血。

2. CT 灌注成像在烟雾病中的应用价值:由于血管成像技术的应用,MMD 的诊断并不困难,但由于侧支血管十分细小,有时对于血管再灌注的评估存在一定困难。对脑血流状态的评估可能作为一个间接反映手术效果的方法。CT 灌注成像(CT perfusion ima-

ging, CTP) 作为一种方便、快速、准确的血流定量评估方法,已被广泛应用于临床脑血供动力学状态的评估。

CTP 检查可能对 MMD 病变的严重程度及术后再灌注的评估有所帮助。对于 MMD,由于所累及动脉的狭窄和闭塞,脑自动调节和灌注血流动力学状态被改变。脑血流灌注状态对于疾病严重性的评估是一项非常重要的参数,尤其有助于提前发现临床无症状的患者脑血流动力学状态的变化,以便及时进行临床治疗方法的选择。本研究中,CTP 术后检查发现,大部分患者(53%)可通过手术治疗迅速改善局部血流低灌注状态。部分效果不明显的患者可能原因为:行贴敷术的患者需要一定时间重建血流通路(8 例复查患者中有 4 例血流灌注改善);或是血流重建未成功。本研究发现,术后 CTP 及 DSA 检查结果的符合度较高(70%),显示了 CTP 检查的临床实用性。本研究中,有 2 例 DSA 未见明确吻合血管,CTP 却显示局部低灌注情况明显改善;3 例 DSA 可见吻合血管,但 CTP 并未见血流灌注改善。由于 MMD 手术的目的是为了重建供血通道,改善血流灌注。在由于不同原因导致的 DSA 检查无法明确手术效果的病例中,CTP 检查能够直接地显示局部脑组织灌注的状态,因而可能反映 MMD 患者的手术效果。另外,作为一种侵袭性检查技术,DSA 可能不容易被患者接受,尤其是儿童患者更为如此。由于间接再灌注手术血管通路的建立通常需要一段时间才能完成,CTP 可作为一种相对无创的技术对其进行有效监测^[9]。

虽然有报道显示颅内出血患者可能通过再灌注手术获益,手术预防再出血的效果仍然存在争议^[10]。因此,仅有极少数患者接受手术治疗。对于出血性 MMD 患者,手术的主要目的是减小再发缺血病变的危险性。因此,在出血吸收后进行血流动力学的评估对改善预后也是必要的。

3. CT 灌注成像动脉点的选择:灌注计算过程中,需要在动脉和静脉上各选取一个参考点以进行 CBF 的测量和血流的计算。通常动脉点选取 ACA 或 MCA。由于 MMD 为双侧受累,选择患侧大脑中动脉进行计算可能会导致计算结果不准确。但是,对于 MMD 患者,这两支血管及分支常常受累,使得动脉输入点难于选取。这可能限制了 CTP 检查在 MMD 病中的应用。一些研究者提出可应用大脑后动脉作为动脉输入点。本研究发现,虽然大部分病例的大脑前

动脉及大脑中动脉均显示欠清,但其远端分支局部往往可以显示。本研究的大部分病例选择大脑前动脉的分支进行计算。有 2 例大脑前动脉及分支不可显示,选择单侧(非手术侧)的大脑中动脉分支进行评估。另外,本研究未对 CTP 参数图进行定量研究。由于烟雾病常常累及双侧血管,而对脑血流灌注状态的评估需要对正常侧和患侧分别评估。有研究者认为,对烟雾病血流灌注的定量评估的准确性还值得探讨。但通过本研究显示,CTP 检查可应用于对局部脑组织血流灌注状态的变化进行定性评估。在进一步的研究中,通过改进 CTP 计算的后处理模型,可能能够对烟雾病血流灌注进行初步的定量分析研究。

综上所述,CT 灌注成像可反映烟雾病受累脑组织的血流灌注情况,对烟雾病的严重程度和术后血流再灌注评估中可起到明显作用。

参考文献

- 1 Kuroda S, Houkin K. Bypass surgery for moyamoya disease: concept and essence of surgical techniques [J]. *Neurol Med Chir*; Tokyo, 2012, 52(5): 287 - 294
- 2 Mallory GW, Bower RS, Nwojo ME, *et al.* Surgical outcomes and predictors of stroke in a North American white and African American moyamoya population [J]. *Neurosurgery*, 2013, 73(6): 984 - 991
- 3 Fukui M. Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ('moyamoya' disease). Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 1997, 99(suppl 2): s238 - 240
- 4 Takeuchi K, Shimizu K. Hypogenesis of bilateral internal carotid arteries [J]. *No To Shinkei*, 1957, 9: 37 - 43
- 5 刘伟明, 王硕, 赵元立, 等. 成人烟雾病缺血表现 [J]. *医学研究杂志*, 2007, 36(5): 93 - 95
- 6 Cho WS, Kim JE, Kim CH, *et al.* Long-term outcomes after combined revascularization surgery in adult moyamoya disease [J]. *Stroke*, 2014, 45(10): 3025 - 3031
- 7 韩聪, 段炼, 杨伟中, 等. 烟雾病的外科治疗 [J]. *中国卒中杂志*, 2008, 3(7): 509 - 512
- 8 Kaku Y, Iihara K, Nakajima N, *et al.* Cerebral blood flow and metabolism of hyperperfusion after cerebral revascularization in patients with moyamoya disease [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(11): 2066 - 2075
- 9 张亚男, 高培毅, 薛静. 烟雾病围术期的影像学研究进展 [J]. *中国卒中杂志*, 2013, 8(8): 674 - 679
- 10 Bacigaluppi S, Dehdashti AR, Agid R, *et al.* The contribution of imaging in diagnosis, preoperative assessment, and follow-up of moyamoya disease [J]. *Neurosurg Focus*, 2009, 26(4): E3

(收稿日期: 2015 - 01 - 13)

(修回日期: 2015 - 01 - 29)