

- [32] Fulciniti M, Tassone P, Hideshima T, et al. Anti-DKK1 mAb(BHQ880) as a potential therapeutic for multiple myeloma[J]. Blood, 2009, 114(2):371-379.
- [33] Terpos E, Moulopoulos LA, Dimopoulos MA. Advances in imaging and the management of myeloma bone disease [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(14):1907-1915.
- [34] Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA, Christoulas D, et al. Dickkopf-1: a suitable target for the management of mye-

loma bone disease[J]. Expert Opin Ther Target, 2009, 13(7):839-848.

- [35] Qian J, Xie J, Hong S, et al. Dickkopf-1 (DKK1) is a widely expressed and potent tumor-associated antigen in multiple myeloma[J]. Blood, 2007, 110(5):1587-1594.

(收稿日期:2011-11-08 修回日期:2011-12-23)

· 综 述 ·

噬菌体疗法治疗大肠埃希菌感染的研究现状及应用前景*

刘 平, 鄢亭亭, 彭 丽, 郭述良 综述, 罗永艾[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院 400016)

关键词: 细菌噬菌体; 埃希菌属; 治疗应用

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.16.030

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)16-1641-04

大肠埃希菌(*Escherichia coli*)是医院获得性感染常见致病菌,在临床分离的致病菌中仅次于铜绿假单胞菌,排在第2位,主要引起呼吸道、泌尿道、伤口、胆道感染,腹膜炎、败血症及脑膜炎等。近年来细菌流行病学监测结果表明,大肠埃希菌耐药率逐年上升,已成为临床治疗面临的一大难题^[1]。

噬菌体(bacteriophage, phage)是感染细菌、真菌、放线菌和螺旋体等微生物的病毒的总称,分布极广,凡是有细菌的场所,就可能有相应噬菌体的存在。裂解性噬菌体侵入宿主细胞后,随即引起宿主细胞裂解,利用这一特性可以用于治疗感染性疾病。自发现噬菌体以来,研究者就尝试采用噬菌体治疗细菌性感染。近年来,由于各种耐药性病原菌出现,新型抗生素的研发越来越困难,同时,随着大量噬菌体基因组的测序,研究者对噬菌体的进化史、噬菌体和宿主间相互作用、噬菌体生态学有了更深的了解,噬菌体疗法的知识背景和技术手段逐渐成熟以及噬菌体作为一种抗菌剂,具有特异性强、自我增殖快、来源广等一些其他抗菌剂无法比拟的优点,噬菌体疗法成为抗耐药菌研究领域的新热点^[2]。研究者报道了一系列应用噬菌体治疗大肠埃希菌感染的研究,来观察噬菌体治疗感染性疾病,特别是抗生素耐药菌导致的感染性疾病的潜力。采用噬菌体疗法的动物实验可以明确噬菌体在大肠埃希菌感染中的治疗潜力并探寻最佳治疗方案,是噬菌体疗法用于人体前非常关键的一步。现就相关文献进行综述。

1 噬菌体治疗大肠埃希菌感染的潜力

目前研究者报道了一系列应用噬菌体治疗大肠埃希菌导致的小鼠、肉鸡、牛、羊羔、猪等动物的腹泻、呼吸道感染、败血症及脑膜炎等的研究成果。大多数研究报道噬菌体可减少动物荷菌量,降低病死率,延长生存期,甚至能治愈大肠埃希菌感染^[3-18]。Smith、Huggins^[4]发现产 β -内酰胺酶的大肠埃希菌感染小鼠后立即用噬菌体 $\Phi 9882$ 治疗,24~168 h小鼠存活率为100%,而生理盐水对照组存活率为0。研究发现噬菌体SPR02、DAF06可降低感染大肠埃希菌的肉鸡的病死率,当噬菌体剂量为 10^8 噬斑形成单位(plaque forming units, PFU)时病死率为0^[11-17];Smith等^[9]甚至发现低剂量105 PFU的噬菌

体B85/1、B85/2,单次给药也能治愈小牛大肠埃希菌导致的腹泻。噬菌体除用于治疗外,还能预防性应用,预防动物遭受大肠埃希菌的感染。比如将 10^2 PFU噬菌体喷洒于牛圈中,或将小牛安置于接受过噬菌体治疗的小牛曾生活过的牛圈中,即对新生小牛具有保护作用^[9]。Huff等^[11]也发现先用噬菌体喷雾给药7 d后,再用大肠埃希菌感染肉鸡,噬菌体预防组肉鸡病死率较对照组下降。

但是少数实验并未观察到噬菌体具有治疗作用,或者动物荷菌量短暂降低后又恢复到对照组水平^[19-23]。Stanford等^[21]报道将噬菌体包入聚合物胶囊,或者掺入饲料中经口给药可以减轻噬菌体被胃酸失活,但是牛体内的大肠埃希菌荷菌量并没有减少。研究发现噬菌体可减少羊肠内大肠埃希菌荷菌量,但没有根除病原菌^[20-21]。还有研究发现未用噬菌体处理的对照组体内也检出噬菌体,并且体内检出的噬菌体滴度与直肠给药组相近,口服给药组、直肠给药组、口服和直肠给药组以及对照组荷菌量无明显差异^[22]。

噬菌体疗法对不同动物的大肠埃希菌感染疗效有所不同。噬菌体疗法对小鼠、肉鸡大肠埃希菌感染有较好疗效,并能预防其遭受大肠埃希菌感染,而对大肠埃希菌导致的羊和牛的腹泻疗效不确切^[3-24],有的实验发现噬菌体能治愈大肠埃希菌导致的羊和牛的腹泻,而有的实验却发现噬菌体治疗组和空白对照组疗效无差异^[8-23]。Stanford等^[21]发现同一噬菌体对小鼠腹泻疗效好,对羊的腹泻却疗效欠佳。

2 影响噬菌体疗法疗效的因素

2.1 给药方式

2.1.1 给药途径 噬菌体治疗大肠埃希菌感染给药途径有噬菌体掺入饮用水给药、灌胃、直肠给药、腹腔注射、雾化吸入、肌肉注射等,不同给药途径的治疗效果不同。噬菌体掺入饮用水中给药对不同部位的感染疗效不同,对呼吸道感染无治疗作用^[12],但长期给药能降低腹泻小鼠肠道荷菌量^[23]。灌胃给药途径对治疗大肠埃希菌导致的小鼠、肉鸡腹泻疗效好,而对羊和牛的腹泻疗效不一^[8-9,19-24],这是否与食草动物特殊而发达的多室胃导致噬菌体失活有关,还有待进一步验证。经直肠给

药疗效与灌胃相近^[22-23]。腹腔注射给药治疗小鼠大肠埃希菌感染疗效好^[3,6]。Huff 等^[13,15]研究发现雾化给药能保护呼吸道感染大肠埃希菌的肉鸡,不能保护全身感染的肉鸡,而肌肉注射给药治疗效果好,肉鸡全身感染大肠埃希菌后 48 h,噬菌体肌肉注射给药也能挽救重度感染的肉鸡。雾化吸入噬菌体比肌肉注射给药治疗全身感染效果差,可能与雾化吸入给药,血液中不能达到噬菌体高滴度有关。雾化给予噬菌体 1 h 后血液里能检测到少量噬菌体(96 PFU/mL),而肌肉注射给予噬菌体 6 h 后血液里也可检测到大量噬菌体(10^4 PFU/mL)^[3]。总的来说,对于全身性感染,全身给药疗效优于局部给药。

2.1.2 给药剂量 大多实验性感染中,噬菌体治疗效果与噬菌体滴度相关,滴度高治疗效果好^[15-16,24]。Huff 等^[12,15-16]研究发现小鼠感染大肠埃希菌后立即给予与细菌等量(6×10^4 PFU)的噬菌体 SPR02、DAF6,可以使病死率从 85%降至 35%,而给予 10^8 PFU 噬菌体时小鼠死亡率为 0。Oliveira 等^[24]研究发现给予 10^7 PFU 噬菌体 F78E 时治疗无效,而 10^9 PFU 噬菌体 F78E 能使治疗组肉鸡发病率和病死率分别降低 43%和 25%;当应用噬菌体鸡尾酒制剂(F78E、phi F258E、phi F61E)治疗时,低剂量(10^7 PFU)即可在 3 周内控制感染,未发现有复发病例。但是 Smith 等^[9]发现低剂量的噬菌体也有很好的疗效:低剂量 10^5 PFU 单次给药能治愈大肠埃希菌导致的腹泻;将 10^2 PFU 噬菌体喷洒于牛圈中,或将小牛安置于接受过噬菌体治疗的小牛曾生活过的牛圈中,即对新生小牛具有保护作用。这可能与每株噬菌体的生物学特性不一、杀灭宿主菌的能力不同有关,说明噬菌体治疗没有普遍适用的应用条件,每种噬菌体用于治疗感染性疾病前均需要寻找最佳的给药方案。

2.1.3 给药频率 噬菌体治疗大肠埃希菌感染连续给药比单次给药治疗效果好。噬菌体单次给药能使粪便中的噬菌体短暂下降,9 d 后噬菌体给药组和未处理组荷菌量差别不大,连续每日给药后,能快速减少小鼠胃肠道的荷菌量,粪便能检测到高滴度的噬菌体^[19]。小鼠感染大肠埃希菌后,第 0、1、2 天连续肌肉注射噬菌体,可治愈所有感染的肉鸡;单次肌肉注射能降低肉鸡病死率,但不能治愈所有肉鸡^[17]。

2.1.4 给药时间 各种噬菌体治疗时间窗不同,大多数实验表明感染大肠埃希菌后立即用噬菌体治疗效果佳,能减少动物荷菌量,降低死亡率,延长生存期,甚至治愈,延迟治疗会导致疗效差,甚至治疗失败^[17-18]。Wang 等^[3]发现大肠埃希菌感染后延迟 60 min 给予噬菌体治疗,小鼠 168 min 存活率降至 60%;Bull 等^[5]发现延迟给药会导致难治性感染;但是 Barrow 等^[10]发现在延迟至鸡出现临床症状时再给予噬菌体治疗仍能预防败血症和脑膜炎。在感染大肠埃希菌前预防性应用噬菌体,可预防病原菌感染,保护时间窗各不相同,从 1 d 至 1 周不等,可能与噬菌体本身的免疫原性有关,易诱导机体产生中和抗体的噬菌体预防时间窗短,而免疫原性低的噬菌体保护时间窗长^[18,25]。

不同给药途径的治疗时间窗也不同,肌肉注射的治疗时间窗长于雾化吸入^[10]。肉鸡感染大肠埃希菌后立即噬菌体雾化给药,可降低肉鸡病死率,延迟至 24、48 h 时给药无治疗作用,而延迟至 48 h 肌肉注射给予噬菌体也能降低肉鸡病死率。这可能与雾化给药途径噬菌体不能有效到达感染部位有关^[13]。

2.2 噬菌体抗性 噬菌体与宿主之间存在着防御和反防御的相互作用,宿主菌已经建立了击退噬菌体在其生活周期中的几

乎所有阶段对它发生毒性攻击的方法,即产生了噬菌体抗性(bacteriophage resistance)^[26]。Tanji 等^[19]发现噬菌体和大肠埃希菌共培养时能使培养基浊度降低,但继续培养,噬菌体抵抗的病原菌增多,导致浊度又增加。分离出的噬菌体抵抗细菌,对某一噬菌体抵抗的细菌对另一种噬菌体仍然敏感。噬菌体治疗无效死亡的小牛小肠内有大量的噬菌体抵抗的大肠埃希菌^[8]。分离的噬菌体抵抗变异株多为 k1 阴性菌,毒性下降,且易恢复对噬菌体的敏感性^[4-5,8-9]。少数分离的菌为 k 阳性菌,k1 阴性菌和阳性菌在培养基中增殖速率相近,但 k1 阳性菌在小鼠血清中增殖速率较快,毒力无下降^[5,9],多株大肠埃希菌混合感染的小牛体内很快可以分离出新的噬菌体变异株,这株新噬菌体可以控制噬菌体抵抗株的感染^[9]。

2.3 机体对噬菌体的清除 噬菌体可以在机体内繁殖^[10],但同时噬菌体具有免疫原性,进入机体后会被机体免疫系统清除,不同噬菌体在体内存活时间不同。在用噬菌体治疗大肠埃希菌感染前,动物暴露于噬菌体,会影响噬菌体治疗效果,可能与机体产生中和抗体有关^[18,25]。Huff 等^[18]发现感染大肠埃希菌后立即给予噬菌体治疗,可降低肉鸡病死率,病死率与未感染大肠埃希菌的对照组无差别,而先肌肉注射噬菌体 7 d 后再用大肠埃希菌感染肉鸡,肉鸡病死率与未治疗对照组无差别,该组肉鸡血清能降低噬菌体活性,IgG 含量比未用噬菌体处理的对照组高。

2.4 噬菌体鸡尾酒制剂 噬菌体鸡尾酒制剂治疗大肠埃希菌感染疗效较好^[24-25]。Tanji 等^[19]研究发现 3 种噬菌体 SP15、SP21、SP22 单独应用时能使培养基浊度降低,但继续培养,噬菌体抵抗的大肠埃希菌增多,导致浊度又增加;在有氧条件下,3 种噬菌体联用时培养基浊度降低后没有再增加。但是某些单一噬菌体也能达到鸡尾酒制剂的治疗效果^[23]。单一噬菌体治疗效果与噬菌体滴度相关, 10^7 PFU 噬菌体 F78E 治疗无效, 10^9 PFU 噬菌体 F78E 能使治疗组肉鸡发病率和病死率分别降低 43%和 25%;大规模动物实验发现低剂量(10^7 PFU)鸡尾酒制剂(F78E、phi F258E、phi F61E)可在 3 周内控制大肠埃希菌感染,未发现有复发病例^[24]。

2.5 噬菌体和抗生素联用 噬菌体和抗生素治疗效果比较,噬菌体优于部分抗生素,两者联用效果较佳。噬菌体单次给药治疗大肠埃希菌感染比多次给药的四环素、氨苄青霉素、氯霉素、复方新诺明疗效好,与链霉素疗效相近^[4]。恩氟沙星使肉鸡病死率从 68%降至 3%,而噬菌体治疗组病死率为 15%,两者联合应用无肉鸡死亡^[14]。

3 噬菌体疗法的不良反应

目前发表的研究未发现噬菌体疗法有明显的不良反应。Nishikawa 等^[6]发现单独接种噬菌体未产生对机体的不利反应。Huff 等^[14]发现恩氟沙星治疗组肉鸡肺泡损伤较噬菌体组治疗轻。

4 噬菌体疗法前景展望

研发噬菌体防治细菌性感染比研发新的抗生素具有一些优势:(1)噬菌体特异性强,通常仅针对宿主菌,不会干扰机体内正常的菌群平衡;(2)噬菌体在细菌感染或污染的部位可以快速增殖,给药剂量得到放大,增强疗效;(3)噬菌体几乎没有毒性反应,机体内本身就寄居着种类繁多的噬菌体,特别是在胃肠道区域;(4)噬菌体可以再侵染噬菌体抗性菌株,某一种噬菌体抗性菌株可以被其他具有类似抗菌范围的噬菌体裂解,某些噬菌体还可以随着抗性菌株的产生而变异,可以重新裂解变异菌株;(5)筛选新的噬菌体治疗细菌感染,时间相对较短,通

常可在数天或数周之内完成,而且进化论认为通过自然选择的不断筛选,噬菌体能够治疗耐受抗生素和噬菌体的细菌感染。

噬菌体疗法是个体化的治疗,很难像抗生素抗感染一样给出标准化的治疗方案。本文综述的 22 个研究中,使用了 16 株大肠埃希菌和 49 株噬菌体,这些大肠埃希菌致病力有差异,噬菌体的生物学特性和实验条件也各不相同,这造成实验彼此之间可比性差。有些实验,给药时间延迟数小时,噬菌体疗法的疗效就变差,但有些实验给药时间延迟数天,疗效也没有差别。某些噬菌体显示出优于其他噬菌体的特性,比如噬菌体 SH1 单独应用和鸡尾酒疗法(噬菌体 SH1、KH1 联用)疗效相当^[20];噬菌体 phi1 静脉注入小鼠体内后未检测到中和抗体,2 周内均有抗菌活性^[27];10⁵ PFU 噬菌体单次给药即能治愈大肠埃希菌导致的腹泻^[9]。研究者通过噬菌体疗法的动物实验可以弄清噬菌体在大肠埃希菌感染中的治疗潜力,筛选出疗效好、免疫原性低的噬菌体用于治疗。Merril 等^[8]使噬菌体在小鼠体内反复循环,筛选出噬菌体变异株,不仅能在体内长时间存活,而且对小鼠保护效力强于野生型噬菌体^[28-29]。

研究者已经应用噬菌体治疗人体的感染性疾病。2005 年,Bruttin 等开展口服噬菌体人体安全试验,自愿者口服含有 10⁵ PFU/mL 大肠埃希菌噬菌体 T4 的水,所有受试志愿者未发现不良反应^[30]。许多噬菌体制剂公司也开展了噬菌体疗法人体试验,用于治疗耳炎、腿部溃疡和烧伤等。2008 年英国 Biocontrol Ltd. 公布了该公司主持进行的一项应用噬菌体治疗耐药铜绿假单胞菌中耳炎的双盲、安慰剂对照 II 期临床试验的研究结果,24 例患者中,噬菌体治疗组有 50% 的人症状改善,而对照组只有 20% 的人改善症状。同时,噬菌体治疗组的患者治疗 3 周后耳部荷菌量减少 80%,而对照组荷菌量稍有增加^[2]。2006 年,美国 FDA 批准了一项噬菌体鸡尾酒制剂 LMP-102 TM 用于防治即食肉制品的李斯特菌污染^[2]。波兰和前苏联地区应用噬菌体疗法的成功案例表明^[2],在常规抗生素治疗失败后,应用噬菌体疗法治疗感染性疾病是一个可行的治疗手段。

参考文献:

- [1] 殷立新,王川平,樊德厚. 大肠杆菌感染的药物治疗[J]. 临床荟萃,2006,5(21):679-681.
- [2] O'Flaherty S, Ross RP, Coffey A. Bacteriophage and their lysins for elimination of infectious bacteria[J]. FEMS Microbiol Rev, 2009, 33(4):801-819.
- [3] Wang J, Hu B, Xu M, et al. Therapeutic effectiveness of bacteriophages in the rescue of mice with extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia [J]. Int J Mol Med, 2006, 17(2):347-355.
- [4] Smith HW, Huggins MB. Successful treatment of experimental *Escherichia coli* infections in mice using phage; its general superiority over antibiotics[J]. J Gen Microbiol, 1982, 128(2):307-318.
- [5] Bull JJ, Levin BR, DeRouin T, et al. Dynamics of success and failure in phage and antibiotic therapy in experimental infections[J]. BMC Microbiol, 2002, 2:35.
- [6] Nishikawa H, Yasuda M, Uchiyama J, et al. T-even-related bacteriophages as candidates for treatment of *Escherichia coli* urinary tract infections[J]. Arch Virol, 2008, 153(3):507-515.
- [7] 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.
- [8] Smith HW, Huggins MB. Effectiveness of phages in treating experimental *Escherichia coli* diarrhoea in calves, piglets and lambs[J]. J Gen Microbiol, 1983, 129(8):659-675.
- [9] Smith HW, Huggins MB, Shaw KM. The control of experimental *Escherichia coli* diarrhoea in calves by means of bacteriophages [J]. J Gen Microbiol, 1987, 133(5):1111-1126.
- [10] Barrow P, Lovell M, Berchieri A Jr. Use of lytic bacteriophage for control of experimental *Escherichia coli* septicemia and meningitis in chickens and calves[J]. Clin Diagn Lab Immunol, 1998, 5(3):294-298.
- [11] Huff WE, Huff GR, Rath NC, et al. Donoghue AM prevention of *Escherichia coli* infection in broiler chickens with a bacteriophage aerosol spray[J]. Poult Sci, 2002, 81(10):1486-1491.
- [12] Huff WE, Huff GR, Rath NC, et al. Prevention of *Escherichia coli* respiratory infection in broiler chickens with bacteriophage (SPR02) [J]. Poult Sci, 2002, 81(4):437-441.
- [13] Huff WE, Huff GR, Rath NC, et al. Evaluation of aerosol spray and intramuscular injection of bacteriophage to treat an *Escherichia coli* respiratory infection [J]. Poult Sci, 2003, 82(7):1108-1112.
- [14] Huff WE, Huff GR, Rath NC, et al. Therapeutic efficacy of bacteriophage and Baytril (enrofloxacin) individually and in combination to treat colibacillosis in broilers [J]. Poult Sci, 2004, 83(12):1944-1947.
- [15] Huff WE, Huff GR, Rath NC, et al. Alternatives to antibiotics: utilization of bacteriophage to treat colibacillosis and prevent foodborne pathogens [J]. Poult Sci, 2005, 84(4):655-659.
- [16] Huff WE, Huff GR, Rath NC, et al. Evaluation of the influence of bacteriophage titer on the treatment of colibacillosis in broiler chickens [J]. Poult Sci, 2006, 85(8):1373-1377.
- [17] Huff WE, Huff GR, Rath NC, et al. Bacteriophage treatment of a severe *Escherichia coli* respiratory infection in broiler chickens [J]. Avian Dis, 2003, 47(4):1399-1405.
- [18] 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.
- [19] Tanji Y, Shimada T, Fukudomi H, et al. Therapeutic use of phage cocktail for controlling *Escherichia coli* O157: H7 in gastrointestinal tract of mice [J]. J Biosci Bioeng, 2005, 100(3):280-287.
- [20] Raya RR, Varey P, Oot RA, et al. Isolation and characterization of a new T-even bacteriophage, CEV1, and determination of its potential to reduce *Escherichia coli* O157: H7 levels in sheep [J]. Appl Environ Microbiol, 2006, 72(9):6405-6410.

- [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