

# 对比剂铁羧葡胺在正常兔 MR 脑灌注的初步实验研究

张水兴 梁长虹 黄飏

**【摘要】** 目的 探讨铁羧葡胺(Resovist)应用于脑 MR 灌注加权成像(PWI)的可行性、给药方法以及最佳剂量。方法 健康新西兰大白兔 30 只,随机数字法平均分为 A、B、C、D、E 组。其中 A、B、C、D 4 组分别给予 4、8、16、32  $\mu\text{mol Fe/kg}$ ; E 组设为对照,给予 0.2 mmol/kg 的钆喷替酸葡甲胺(Gd-DTPA)。所有动物均行 MR PWI,获得相应信号强度-时间曲线图,并分别计算脑灰质、白质的最大信号下降百分比( $\text{SRR}_{\text{max}}$ )、局部脑血容量( $\text{rCBV}$ )和灰质与白质  $\text{rCBV}$  之比( $Q_{\text{rCBV}}$ )、 $\text{SRR}_{\text{max}}$  之比( $Q_{\text{SRR}_{\text{max}}}$ )。所得数据,根据资料性质,行配对 t 检验和单因素方差分析。结果 Resovist 能快速团注,4 组均获得满意的信号强度-时间曲线图;4 种剂量的 Resovist 对实验兔脑灰质和白质均有良好的分辨率。A、B、C、D、E 5 组脑灰质和白质的  $\text{rCBV}$  分别为(50.48  $\pm$  3.84)、(25.57  $\pm$  2.10)、(94.69  $\pm$  2.60)、(45.33  $\pm$  3.14)、(141.13  $\pm$  6.26)、(67.67  $\pm$  4.65)、(243.75  $\pm$  5.90)、(162.06  $\pm$  5.14)、(84.60  $\pm$  3.60)、(41.36  $\pm$  2.18) ml/100 g;灰质和白质的  $\text{SRR}_{\text{max}}$  分别为:(13.70  $\pm$  1.50)%、(7.38  $\pm$  0.41)%、(31.01  $\pm$  4.06)%、(16.49  $\pm$  2.35)%、(43.81  $\pm$  3.42)%、(21.64  $\pm$  4.14)%、(64.49  $\pm$  5.35)%、(43.61  $\pm$  5.78)%、(27.78  $\pm$  2.98)%、(14.42  $\pm$  2.25)%;各组脑灰质与白质检测数据比较差异均有统计学意义( $P$  值均  $< 0.01$ )。A、B、C、D、E 5 组  $Q_{\text{rCBV}}$  分别为 1.98  $\pm$  0.07、2.09  $\pm$  0.11、2.09  $\pm$  0.07、1.50  $\pm$  0.01、2.05  $\pm$  0.03;  $Q_{\text{SRR}_{\text{max}}}$  分别为:1.85  $\pm$  0.11、1.88  $\pm$  0.06、2.06  $\pm$  0.25、1.49  $\pm$  0.09、1.94  $\pm$  0.12;5 组间差异均有统计学意义( $Q_{\text{rCBV}}$  的  $F$  值为 85.076,  $Q_{\text{SRR}_{\text{max}}}$  的  $F$  值为 13.915,  $P$  均  $< 0.01$ )。A、B、C 3 组  $Q_{\text{rCBV}}$  值和  $Q_{\text{SRR}_{\text{max}}}$  值差异无统计学意义( $P > 0.05$ );而 D 组  $Q_{\text{rCBV}}$  值和  $Q_{\text{SRR}_{\text{max}}}$  值显著低于 A 组( $P < 0.01$ )。结论 Resovist 应用于 MR 脑灌注是可行的,适宜剂量 4 ~16  $\mu\text{mol Fe/kg}$ 。

**【关键词】** 造影剂; 脑; 磁共振成像; 动物实验

A primary study for dynamic susceptibility-contrast MR perfusion imaging using superparamagnetic iron oxide particles in normal brain of rabbits ZHANG Shui-xing, LIANG Chang-hong, HUANG Biao. Department of Radiology, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, China  
Corresponding author: LIANG Chang-hong, Email: dr\_liang62@hotmail.com

**【Abstract】** Objective To study the feasibility of cerebral perfusion weighted imaging(PWI) using superparamagnetic iron oxide particles (SPIO) Resovist in normal rabbits, and investigate the methodology and the proper contrast agent dose of SPIO in PWI. Methods All 30 rabbits were randomly divide into 5 groups( $n = 6$  for each), group A, B, C, D were divided according to the different dose of Resovist (4, 8, 16 and 32  $\mu\text{mol Fe/kg}$ ) and group E was operated as control study with 0.2 mmol/kg Gd-DTPA. The dynamic MR perfusion imaging series were acquired in each group. The signal intensity time curves were analyzed in gray matter and white matter, and the parameters ( $\text{rCBV}$ ,  $\text{SRR}_{\text{max}}$ ,  $Q_{\text{rCBV}}$ ,  $Q_{\text{SRR}_{\text{max}}}$ ) were calculated and compared in all groups and correlated with control one. Results a bolus injection was succeed for all studies, and a dose-dependent strong reduction in signal intensity of gray and white matter in all groups was demonstrated. The  $\text{rCBV}$  values of gray and white matter for group A, B, C, D and E were (50.48  $\pm$  3.84), (25.57  $\pm$  2.10); (94.69  $\pm$  2.60), (45.33  $\pm$  3.14); (141.13  $\pm$  6.26), (67.67  $\pm$  4.65); (243.75  $\pm$  5.90), (162.06  $\pm$  5.14); and (84.60  $\pm$  3.60), (41.36  $\pm$  2.18) ml/100 g, respectively. The  $\text{SRR}_{\text{max}}$  values of gray and white matter for group A, B, C, D and E were (13.70  $\pm$  1.50)%, (7.38  $\pm$  0.41)%; (31.01  $\pm$  4.06)%, (16.49  $\pm$  2.35)%; (43.81  $\pm$  3.42)%, (21.64  $\pm$  4.14)%; (64.49  $\pm$  5.35)%, (43.61  $\pm$  5.78)%; and (27.78  $\pm$  2.98)%, (14.42  $\pm$  2.25)%; respectively. The  $Q_{\text{rCBV}}$  values for group A, B, C, D and E were 1.98  $\pm$  0.07, 2.09  $\pm$  0.11, 2.09  $\pm$  0.07,

1.50 ± 0.01, and 2.05 ± 0.03, respectively, and the  $Q_{SRR_{max}}$  values for group A, B, C, D and E were 1.85 ± 0.11, 1.88 ± 0.06, 2.06 ± 0.25, 1.49 ± 0.09, and 1.94 ± 0.12, respectively. All above values among group were significantly different ( $P < 0.01$ ). For the  $Q_{rCBV}$  and  $Q_{SRR_{max}}$  values between group, there were no significant difference between group A and B, B and C, A and C; while the values of group A was significantly larger than those of group D ( $P < 0.01$ ). Conclusion Resovist (SPIO) can be used in the study of MR perfusion weighted imaging in the brain, and the proper contrast agent dose is 4—16  $\mu\text{mol Fe/kg}$ .

【Key words】 Contrast media; Brain; Magnetic resonance imaging; Animal experimentation

随着顺磁性对比剂增强 MR 脑灌注成像在颅脑检查中的广泛应用,其不良反应及缺陷也逐渐凸现,如钆喷替酸葡甲胺(Gd-DTPA)用于 MR 灌注加权成像(PWI)所需剂量大、入血后迅速进入细胞间隙等。为此,近年来又开发了许多新型的 MR 对比剂,如超顺磁性氧化铁颗粒(superparamagnetic iron oxide, SPIO)。铁羧葡胺(Resovist)作为其中一种,目前主要用于肝脏及网状内皮系统特异性成像,其应用于 MR 脑灌注的研究报道并不多见。笔者旨在探讨 Resovist 用于 MR 脑灌注的可行性、给药方法以及最佳剂量,为临床 MR PWI 应用 Resovist 提供实验依据。

### 资料与方法

1. 实验动物及分组:健康新西兰大白兔 30 只(由中山大学动物所提供),体重 2.0 ~ 2.5 kg,雌雄不限。按随机数字法等分为 A、B、C、D、E 5 组,每组 6 只。其中 A、B、C、D 4 组分别给予不同剂量的 Resovist; E 组为对照,给予 0.2 mmol/kg 的 Gd-DTPA。实验动物采用 20% 的氨基甲酸乙酯经耳缘静脉注入麻醉,剂量 4 ml/kg。

2. 对比剂:Resovist 由先灵公司提供,浓度为 0.5  $\mu\text{mol Fe/L}$ ,含 0.04 mg/L 甘露醇及 0.002 mg/L 乳酸,37 时 pH 值为 6.5。给药剂量:A 组 4  $\mu\text{mol Fe/kg}$  (0.008 ml/kg), B 组 8  $\mu\text{mol Fe/kg}$  (0.016 ml/kg), C 组 16  $\mu\text{mol Fe/kg}$  (0.032 ml/kg), D 组 32  $\mu\text{mol Fe/kg}$  (0.064 ml/kg),均采用静脉团注给药。实验结束后 1 h, B 组及 D 组各取 1 只兔处死,制作兔脑切片标本行 HE 染色及普鲁士蓝染色。

3. 给药方法:将 1 个三通管置于高压注射器与连接穿刺针的延长管之间(图 1)。穿刺兔耳缘静脉,将对比剂经由三通管另一开口先置于延长管内,扫描开始后,用高压注射器以 2 ml/s 的流率注射 10 ml 生理盐水冲管,将延长管内对比剂经静脉团注。

4. MRI:采用 GE Signa Infinity Twin Speed 1.5 T MR 成像设备,膝关节线圈。实验兔仰卧位,头置于线圈中央。均行冠状面扫描,层厚 3 mm,以视交叉

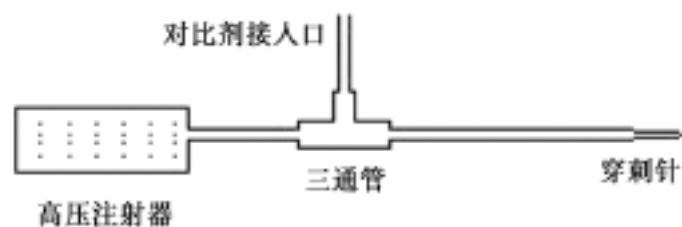


图 1 三通管、高压注射器与连接穿刺针的延长管之间关系的示意图

为中心。MR 检查的顺序及序列:  $T_2$  WI: TR 3000 ms, TE 86 ms, 矩阵 320 × 224, 激励次数(NEX)为 2。  $T_1$  WI: TR 440 ms, TE 90 ms, 矩阵 256 × 192, NEX 为 2。PWI:  $T_2^*$  梯度回波-平面回波成像(GRE-EPI)序列,层厚 3 mm,连续 7 层横断面扫描,视野 14 cm × 14 cm,共采集 45 个时相,参数:TR 800 ms, TE 45 ms, NEX 为 1,采集 7 幅图像后,注射对比剂。

5. 图像处理和数据分析:将 PWI 原始图像转到 AW4.2 工作站进行后处理。选择双侧颞叶显示最佳层面(视交叉层面)进行 PWI 分析,首先获得感兴趣区负性增强信号强度-时间曲线图;然后将所获得的数据输入相应的软件程序中,计算最大信号下降百分比(maximum signal-intensity reduction rate,  $SRR_{max}$ )和局部脑血容量(relative cerebral blood volume, rCBV),再计算出灰质与白质 rCBV 之比( $Q_{rCBV}$ )和  $SRR_{max}$  之比( $Q_{SRR_{max}}$ ),具体计算方法见文献[1]。

6. 统计方法:使用 SPSS 11.5 统计软件。脑灰、白质之间 rCBV 及  $SRR_{max}$  的比较,采用配对样本 t 检验,多组间的比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA);各组均数的多重比较,方差齐的用最小显著差值法(LSD),方差不齐时用 Dunnett's T3 检验。

### 结 果

1. 实验兔脑  $T_2$  WI 结果:脑灰质和白质信号对比度差(图 2)。PWI 功能图(rCBV 图)可清晰地反映脑组织微血管的灌注状况(图 3); A、B、C、D 组均获得满意的信号强度-时间曲线图(图 4),脑灰质信号下降程度高于脑白质(图 5)。不同剂量的对比剂 PWI 曲线图显示, A、B、E 3 组曲线甚为接近,而 C 组及 D 组直到灌注末期,信号强度值都未能恢复到

注射对比剂前的基准信号强度值。D 组兔脑基底节区组织 HE 染色,显示组织结构正常(图 6);而脑膜区域及基底节区普鲁士蓝染色可见细胞质内有多量蓝染的铁颗粒(图 7, 8)。

2. 实验兔脑 rCBV 和 SRR<sub>max</sub> 检测结果: A、B、C、D、E 5 组兔 rCBV、SRR<sub>max</sub> 在脑灰质和白质之间比较,差异均有统计学意义, Q<sub>rCBV</sub> 和 Q<sub>SRR max</sub> 值之间差异均有统计学意义, P 值均 <0.01(表 1)。Q<sub>rCBV</sub> 值方差齐性检验 P <0.01, 方差不齐, 各组均数的多重比较用 Dunnett s T3 检验, 其中 A、B、C 组分别与 E 组比较, 差异均无统计学意义(P 值均 >0.05); A、

B、C、E 组分别与 D 组比较, 差异均有统计学意义(P 值均 <0.01); A、B、C 3 组之间差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。Q<sub>SRR max</sub> 值 A、B、C、E 组之间差异均无统计学意义(P 值均 >0.05); D 组分别与 A、B、C、E 组比较, 差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)。

### 讨 论

Gd-DTPA 为目前颅脑灌注最常用的对比剂。SPIO 作为单核吞噬细胞系统特异性的 MR 对比剂, 在肝脾中的应用价值已有较多报道<sup>[2-3]</sup>。Resovist

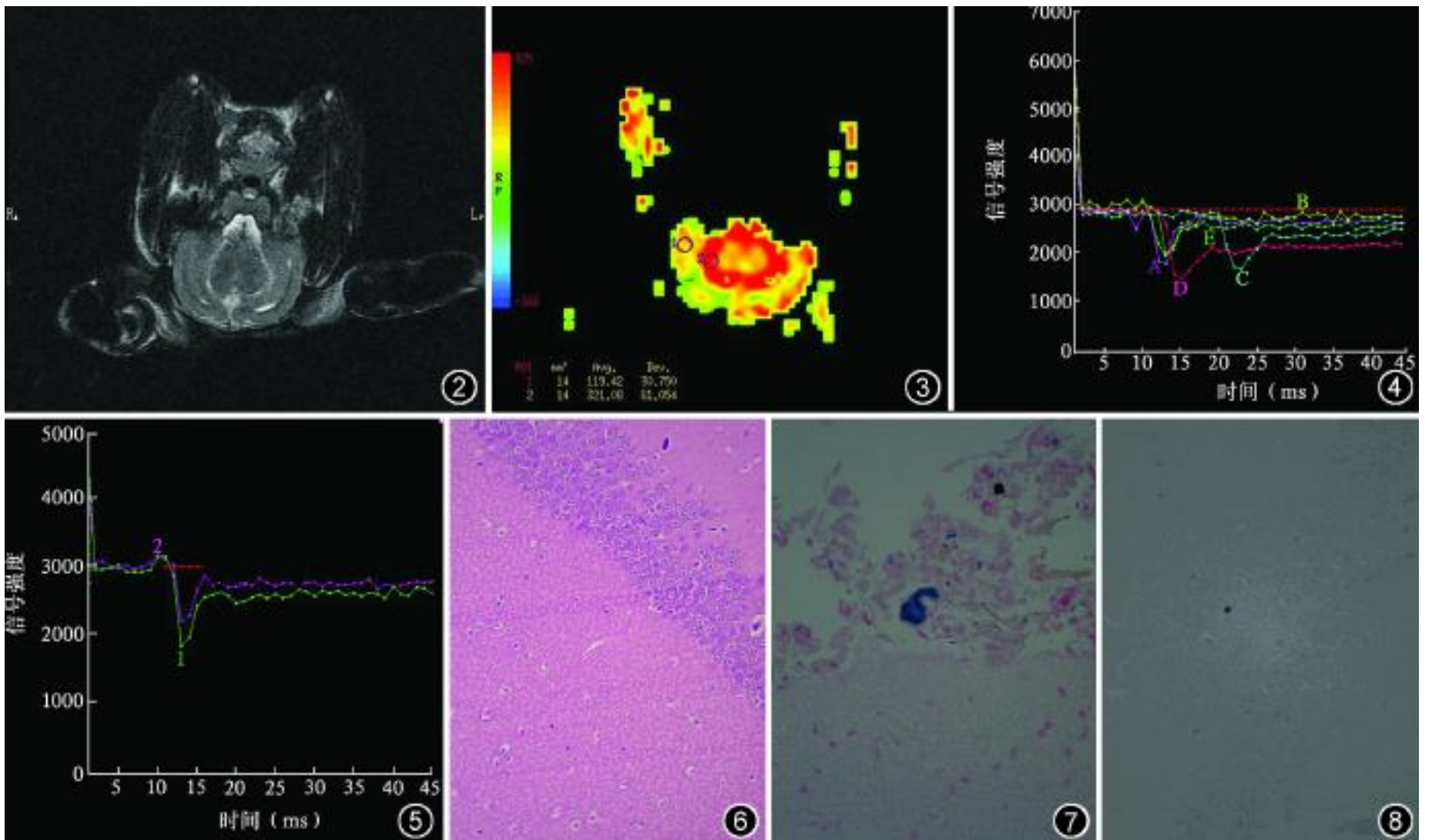


图 2 T<sub>2</sub>WI。示脑灰质与脑白质信号对比度差 图 3 灌注加权成像(PWI)的局部脑血容量(rCBV)图,与 T<sub>2</sub>WI 比较,能够清楚地反映脑组织微血管的灌注状况 图 4 4 种剂量铁羧葡胺(Resovist; A、B、C、D 组)和对照组 E 组的信号强度-时间曲线 图 5 PWI 信号强度-时间曲线图,显示灰质(曲线 1)信号下降程度高于及白质(曲线 2) 图 6~8 快速团注 32 μmol Fe/kg Resovist 后,兔脑组织病理图。图 6 为正常基底节区(HE × 200);图 7 为脑膜区域普鲁士蓝染色,可见脑膜区神经细胞质中有大量蓝染颗粒(× 200);图 8 为基底节区普鲁士蓝染色,神经细胞质中可见多量蓝染颗粒,灰质区较白质区明显(× 200)

表 1 30 只实验兔脑各种参数检测结果(珉±s)

组别	只数	rCBV(ml/100g)			SRR <sub>max</sub> (%)			Q <sub>rCBV</sub>	Q <sub>SRR max</sub>
		灰质	白质	t 值	灰质	白质	t 值		
A 组	6	50.5 ±3.8	25.6 ±2.1	29.06	13.7 ±1.5	7.4 ±0.4	13.85	1.98 ±0.07	1.85 ±0.11
B 组	6	94.7 ±2.6	45.3 ±3.1	65.02	31.0 ±4.1	16.5 ±2.4	19.61	2.09 ±0.11	1.88 ±0.06
C 组	6	141.1 ±6.3	67.7 ±4.7	74.09	43.8 ±3.4	21.6 ±4.1	59.21	2.09 ±0.07	2.06 ±0.25
D 组	6	243.8 ±5.9	162.1 ±5.1	171.01	64.5 ±5.4	43.6 ±5.8	22.94	1.50 ±0.01	1.49 ±0.09
E 组	6	84.6 ±3.6	41.4 ±2.2	65.70	27.8 ±3.0	14.4 ±2.3	32.55	2.05 ±0.03	1.94 ±0.12

注: A 组:4 μmol Fe/kg; B 组:8 μmol Fe/kg; C 组:16 μmol Fe/kg; D 组:32 μmol Fe/kg; E 组:给予 0.2 mmol/kg 的钆喷替酸葡甲胺; rCBV: 局部脑血容量; SRR<sub>max</sub>: 最大信号下降百分比; Q<sub>rCBV</sub>: 灰质 rCBV/白质 rCBV; Q<sub>SRR max</sub>: 灰质 SRR<sub>max</sub>/白质 SRR<sub>max</sub>。A、B、C、D、E 各组的 rCBV 和 SRR<sub>max</sub> 在脑灰质与白质之间比较, P 值均 <0.01; 5 组间 Q<sub>rCBV</sub> 值、Q<sub>SRR max</sub> 值比较, F 值分别为 85.076 和 13.915, P 值均 <0.01

是 SPIO 的一种, 为羧基右旋糖苷 (Carboxydextran) 包裹的氧化铁颗粒, 主要作为负性增强剂, 即通过其显著的  $T_2$  缩短作用降低靶器官的信号强度而使病灶显示, 此特征使其应用于 MR 灌注成为可能<sup>[4-6]</sup>。

1. Resovist 应用于 MR 脑灌注的可行性: 与常规增强不同, MR PWI 在注射对比剂时, 必须以快速团注的方式注射。Resovist 颗粒小, 外层被覆的羧基右旋糖苷使其具有良好的水溶性及稳定性, 因而可静脉团注给药; 但由于 Resovist 用于 MR 增强所需剂量很小, 对比剂不能直接放置于高压注射器针筒中。笔者使用 1 个三通管, 将小剂量对比剂提前放置于连接穿刺针的延长管中, 满意地完成 SPIO 静脉团注, 此方法也适用于其他小动物的 MR 灌注实验研究。本实验 4 种不同剂量的 Resovist 增强, 均获得满意的信号强度-时间曲线图(图 4); MR PWI 结果显示, rCBV 值在 4 组兔脑灰质皆高于脑白质(表 1); 功能图也可以很好的显示脑灰质富血管区域。这一结果表明 Resovist 同 Gd-DTPA 一样, 在兔脑的 MR PWI 中, 能够反映组织微血管的灌注状况, 应用于 MR 脑灌注是可行的。

2. Resovist 应用于 MR PWI 的剂量选择: Villringer 等<sup>[7]</sup> 研究证明磁敏感性与对比剂的给药剂量成线性相关。因此, 在 MR PWI 研究中, 不同的对比剂剂量将影响研究结果。Resovist 磁敏感性很强, 因此, Resovist 用于 MR PWI 所需剂量很小, 但究竟多大剂量最好, 目前还不清楚。Reimer 等<sup>[8]</sup> 用 3 种不同剂量(分别为 4、8、16  $\mu\text{mol Fe/kg}$ ) 测量人类大脑灰质与白质之间的信号下降百分比, 结果显示三者之间没有明显差异。有关 Resovist 在 MR PWI 中剂量的比较研究尚缺乏经验可循。本实验中采用 4、8、16、32  $\mu\text{mol Fe/kg}$  4 种剂量行兔脑 MR PWI, 结果显示, 4、8、16  $\mu\text{mol Fe/kg}$  3 种剂量的结果差异无统计学意义, 并且与 0.2 mmol/kg Gd-DTPA 组比较差异也无统计学意义。这说明在此剂量范围内(4 ~16  $\mu\text{mol Fe/kg}$ ), Resovist 进行 MR 脑灌注能较为客观地反映组织血供状况。但对比剂剂量过大, 则受  $T_1$  效应和再循环效应影响更明显, rCBV 将明显受到低估。本实验 32  $\mu\text{mol Fe/kg}$  组,  $Q_{\text{rCBV}}$  值低于 4  $\mu\text{mol Fe/kg}$  组, 且 32  $\mu\text{mol Fe/kg}$  组出现再循环峰, 即说明了这一点。本实验结果还显示, 对比剂剂量在一定范围内, 虽然随着剂量增大, 兔脑灰质和白质的  $\text{SRR}_{\text{max}}$  亦增大, 但两者比值( $Q_{\text{SRR}_{\text{max}}}$ ) 的变化却并未呈现出此趋势。32  $\mu\text{mol Fe/kg}$  组  $Q_{\text{SRR}_{\text{max}}}$  值明显低于 4  $\mu\text{mol Fe/kg}$  组。笔者分析认为,  $T_2^*$

弛豫率的变化与对比剂的给药剂量成线性相关, 对比剂剂量增大, 组织信号下降程度亦大, 严重时甚至达到与背景噪声一样的水平。由于血供丰富的组织更易受到  $T_1$  效应的影响, 因此, 随着对比剂剂量增大, 兔脑灰质的  $\text{SRR}_{\text{max}}$  增大没有白质  $\text{SRR}_{\text{max}}$  增大明显, 从而导致对比剂剂量过大时,  $Q_{\text{SRR}_{\text{max}}}$  值反而变小。由此可见, 采用 4 ~16  $\mu\text{mol Fe/kg}$  的 Resovist 进行 MR 脑灌注研究即能获得满意的效果。对比剂剂量过大(32  $\mu\text{mol Fe/kg}$  以上), 将明显受到  $T_1$  效应和再循环效应影响, MR PWI 效果反而变差。

本实验中, 0.2 mmol/kg 体重的 Gd-DTPA 引起的灰白质信号下降程度与 8  $\mu\text{mol Fe/kg}$  的 SPIO 所致的信号下降程度基本一致; 其最大信号下降百分比亦非常接近。这也为 2 类不同对比剂间的进一步比较提供了依据。另外, 在 C 组及 D 组的信号强度-时间曲线图上(图 4), 直到灌注末期, 信号强度值都未能恢复到注射对比剂前的基准信号强度值。此现象尚未见文献报道。笔者将此现象称为“信号丢失”。用  $\text{SI}_L$  (signal lose) 表示信号丢失比, 按公式  $\text{SI}_L = (\text{SI}_0 - \text{SI}_E) / \text{SI}_0 \times 100\%$ , 其中  $\text{SI}_0$  表示基线信号强度,  $\text{SI}_E$  表示灌注末期的信号强度, 计算出 16  $\mu\text{mol Fe/kg}$  组的  $\text{SI}_L$  为 10%, 32  $\mu\text{mol Fe/kg}$  组的  $\text{SI}_L$  为 20%。为进一步探究其原因, 灌注扫描结束后(即注射对比剂约 1 h 后), 将实验兔脑组织标本(8  $\mu\text{mol Fe/kg}$  剂量组、32  $\mu\text{mol Fe/kg}$  剂量组及未注射对比剂的兔各 1 只) 进行普鲁士蓝染色。结果显示, 应用 8  $\mu\text{mol Fe/kg}$  及未应用对比剂的兔脑标本普鲁士蓝染色, 未见铁颗粒; 而 32  $\mu\text{mol Fe/kg}$  组的兔脑神经细胞的胞质内可见蓝色铁颗粒(图 8)。此结果似乎为“信号丢失”现象找到了满意的答案; 但高剂量组对比剂 SPIO 中的铁颗粒如何迅速透过血脑屏障进入神经细胞胞质, 目前还不清楚, 有待进一步研究探讨。

#### 参 考 文 献

- [1] 韩鸿宾, 谢敬霞. 磁共振顺磁性对比剂脑灌注成像的研究. 中华放射学杂志, 1999, 33: 457-462.
- [2] Matsuo M, Kanematsu M, Itoh K, et al. Detection of malignant hepatic tumors: comparison of gadolinium and ferumoxide-enhanced MR imaging (Review). AJR, 2001, 177: 637-643.
- [3] Kopp AF, Laniado M, Dammann F, et al. MR imaging of the liver with Resovist: Safty, efficacy, and pharmacodynamic properties (Review). Radiology, 1997, 204: 749-756.
- [4] Saito K, Shindo H, Ozuki T, et al. Perfusion study hypervascular hepatocellular carcinoma with SPIO (Review). Magn Reson Med Sci, 2005, 4: 151-158.
- [5] Haraldseth O, Jones RA, Müller TB, et al. Comparison of

dysprosium DTPA-BMA and superparamagnetic iron oxide particles as susceptibility contrast agents for perfusion imaging of regional cerebral ischaemia in the rat (Review). J Magn Reson Imaging, 1996, 6:714-717.

[6] Reith W, Forsting M, Vogler H, et al. Early MR detection of experimentally induced cerebral ischemia using magnetic susceptibility contrast agents: comparison between gadopentetate dimeglumine and iron oxide particles (Review). AJNR, 1995, 16: 53-60.

[7] Villringer A, Rosen BR, Belliveau JW, et al. Dynamic imaging

with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects (Review). Magn Reson Med, 1988, 6: 164-174.

[8] Reimer P, Schuierer G, Balzer T, et al. Application of superparamagnetic iron oxide (Resovist) for MR imaging of human cerebral blood volume (Review). Magn Reson Med, 1995, 34: 694-697.

(收稿日期:2007-07-21)

(本文编辑:高宏)

## · 病例报告 ·

# 狂犬病并发肺炎伴纵隔及皮下气肿一例

梁远仲 徐宁 普福顺

患者 男, 16 岁。因头痛、发热 4 d 伴烦躁、恐水 1 d 入院。曾到外院就诊, 经治疗后病情无好转, 遂转入我院。入院体检: 体温 39℃, 脉搏 100 次/min, 血压 100/70 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 呼吸 22 次/min。神清合作, 急性病容, 胸腹无异常, 四肢肌力、肌张力正常, 神经系统检查未见异常。平素身体健康, 3 年前曾有狗咬伤史, 当时未作免疫治疗。

X 线胸片示双肺中、下肺野斑片状、磨玻璃样模糊影伴支气管充气征; 双肺纹理增强, 呈网格状, 左肺上野外带见新月形透亮区, 其内缘可见弧形的肺边缘压缩带; 纵隔两旁见线形透亮影; 肩颈部及左侧胸壁皮下见条片形透亮影(图 1)。初步诊断: 脑炎? 狂犬病待排除。入院后经抗炎、抗病毒、护脑、对症支持治疗, 病情进行性加重, 出现痰多, 痰中带血, 流涎, 心悸, 心率达 180~194 次/min, 心律失常, 心肌酶: 天冬氨酸转氨酶 (AST) 221 U/L、肌酸激酶 (CK) 4540 U/L、乳酸脱氢酶 (LDH)  $7.95 \mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $\gamma$ -羟丁酸脱氢酶 (HBDH) 3 U/L。患者入院后次日死亡。诊断: 狂犬病。

讨论 狂犬病是狂犬病毒侵犯中枢神经系统引起的急性传染病。人发病时的典型临床表现是神经系统兴奋性增高, 吞咽或饮水时喉头肌肉发生痉挛, 甚至闻水声或其他轻微刺激均可引起痉挛发作, 故又称恐水病<sup>[1]</sup>。本病发病以后可出现胸部异常表现, X 线可表现为肺内渗出性病灶。本例患者 X 线胸片显示的征象在小儿支原体肺炎、支气管异物、皮炎、麻疹等病中多有文献报道。但狂犬病并发肺炎、气胸、纵隔及皮下气肿极少有报道, 其发生机制可能为: (1) 狂犬病毒直接侵害支气管、肺泡及肺间质, 造成气道上皮广泛受损, 其防御功能降低, 致细菌感染; 肺间质及肺泡炎性渗出、水肿、坏死; 支气管痉挛以及坏死物脱落阻塞细支气管等而导致肺炎<sup>[2-3]</sup>。(2) 发生于喉痉挛之前, 系狂犬病毒直接侵害胸膜, 造成胸膜充血、水肿, 从而引起胸膜破裂导致气胸<sup>[4-6]</sup>。(3) 发生在喉痉挛之后, 系喉痉挛引起肺内压增高, 造成肺泡破裂, 形成肺气肿, 进而胸膜破裂形成气胸、纵隔及



图 1 双肺中、下肺野见斑片状、磨玻璃样模糊影伴支气管充气征, 左肺上野外带见新月形透亮影, 其内缘为肺边缘压缩带, 双肺纹理增强呈网格状改变; 纵隔两旁见线形透亮影; 肩颈部及左侧胸壁皮下条片形透亮影

皮下气肿<sup>[4-6]</sup>。因此, 笔者认为肺炎、气胸、纵隔及皮下气肿, 可作为少见的狂犬病特殊的胸部 X 线表现, 在诊断和治疗方面应引起重视, 但本病影像诊断必须结合临床综合分析。

### 参 考 文 献

- [1] 陆德源. 医学微生物学. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 298-300.
- [2] 叶任高, 陆再英. 内科学. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 76-78.
- [3] 杨光华. 病理学. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 166-167.
- [4] 魏子安, 何淑英, 侯月珍, 等. 狂犬病罕见的前驱期临床表现. 医生进修杂志, 1994, 17: 32-33.
- [5] 李利华. 特殊临床表现的狂犬病患者 2 例. 安徽预防医学, 1999, 5: 224.
- [6] 李汝勇, 吴翠萍. 狂犬病的早期特殊临床类型. 医学综述, 2002, 8: 55-56.

(收稿日期:2007-11-16)

(本文编辑:任晓黎)