

多模态超声成像在判定超早期大鼠脑缺血模型成败的应用价值*

周琛云, 朱晓霞, 唐琳, 李加伍, 阎锋, 罗燕[△]

四川大学华西医院 超声科(成都 610041)

【摘要】目的 探讨多模态超声成像技术(mUS)在超早期(造模后5~15min)判定大鼠脑缺血模型成败的应用价值。**方法** 将磨薄局部颅骨后的SD大鼠15只进行线栓法局灶性脑缺血模型(MCAo)的制备。造模前、造模后立即(超早期)行经颅灰阶超声、超声造影及增强彩色多普勒(CECDUS)超声成像,分别观察线栓在颅内的走行、右脑灌注成像及颅内大动脉的血流信号并进行测量。梗塞3h后行大鼠改良神经功能缺损评分(mNSS)和脑组织2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC)染色。以TTC染色联合mNSS评分判断造模成功为金标准,使用McNemar检验比较mUS和金标准两种方法阳性检出率是否有差异。**结果** 1只大鼠造模中死亡,共14只完成实验。mUS在造模后立即判断造模成功的阳性检出率为71%(10/14),McNemar检验发现其阳性检出率与金标准(64%,9/14)间差异无统计学意义($P>0.05$)。造模成功大鼠灰阶模式下可显示右侧脑底部双线状线栓强回声,超声造影模式下显示右脑实质内存在局灶性低灌注区,增强彩色多普勒模式下可见右侧大脑中动脉及大脑前动脉血流信号消失。分析造模成功大鼠右脑的时间强度曲线(TIC)发现,造模前与造模后右脑实质的峰值强度(PI)、曲线下面积(AUC)、增强斜率(WIS)、达峰时间(TTP)差异有统计学意义。**结论** 初步发现应用多模态超声成像技术可于超早期快速准确地判断大鼠MCAo造模是否成功。

【关键词】 脑缺血 多模态超声成像 超早期诊断 SD大鼠

Application of Multimodal Transcranial Ultrasound in SD Rats of Cerebral Ischemic Model at Super Early Stage

ZHOU Chen-yun, ZHU Xiao-xia, TANG Lin, LI Jia-wu, YAN Feng, LUO Yan[△]. Department of Ultrasound, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: luoyanddoc@163.com

【Abstract】 Objective To determine the value of applying multimodal ultrasound (mUS) in SD rats of cerebral ischemic model at super early stage (5-15 min after modeling). **Methods** Fifteen focal cerebral ischemic models were established in SD rats with thinning skulls using the suture method. Gray-scale ultrasound, contrast-enhanced ultrasound, and enhanced color Doppler (CECDUS) were performed before and immediately after the modeling to observe the location of the in-cranial suture, perfusion of the right hemisphere, and color flow signal of the middle cerebral artery and the anterior cerebral artery, respectively. A modified neurological deficit score (mNSS) and 2, 3, 5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) stains were obtained three hours later to confirm the successful modeling as the gold standard. The positive rate detected by mUS was compared with the gold standard using McNemar tests. **Results** One rat died and 14 rats completed the experiment. mUS imaging detected 71% (10/14) positive signals, no significant difference compared with the gold standard (64%, 9/14) ($P>0.05$). A hyperechoic double-line at the bottom of the right brain and focal hypoperfused areas in the right hemisphere were observed by gray scale ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in the successfully modeled rats, respectively. The CECDUS found no blood flow in the anterior and middle cerebral arteries. Time intensity curve (TIC) analyses indicated significant changes in peak intensity (PI), area under the curve (AUC), wash in slope (WIS), and time to peak (TTP) after successful modeling. **Conclusion** Multimodal ultrasound can assess modeling success quickly and accurately immediately after the establishment of ischemic model of SD rats.

【Key words】 Cerebral ischemic Multimodal ultrasound Super early diagnosis SD rat

大鼠线栓法局灶性脑缺血模型(MCAo)是研究缺血性脑卒中最常用的动物模型,但由于大鼠的品系、日龄等不同,造模成功率存在明显差异^[1-3]。目前对造模成败进行评估的方法主要有改良神经功能评分

(mNSS)、2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC)染色、激光多普勒血流仪(LDF)以及磁共振成像(MRI)^[4-7]。mNSS是综合评价实验动物运动、感觉、平衡和反射水平的评分,可全面反映动物的神经系统功能等级。TTC是利用坏死细胞失去了活组织在脱氢酶作用下的还原能力,从而对梗塞灶进行快速检测的一种病理染色方法。这两种方法都广泛应用于脑缺血动物造模成

* 国家自然科学基金(No. 81571131、No.51703141)资助

[△] 通信作者, E-mail: luoyanddoc@163.com

败的评价,但均不能在造模后超早期(造模后5~15 min)进行评估。LDF可对大脑表面局部脑血流进行实时监控,通过血流量变化情况评估造模成败,但LDF无法了解缺血灶的大小、位置等信息。MRI能在造模后半小时即提供缺血灶的详细影像学信息,比LDF更有利于优化实验分组和控制组间偏倚。然而MRI设备昂贵,技术要求高,扫描时间长,很难在动物实验室内普及。因此我们亟待寻找一种在造模后超早期进行造模评估的实时、快速、易于普及的活体影像学方法。

多模态超声成像技术(multimode US, mUS),包括灰阶超声、彩色多普勒超声及超声造影,可分别用于组织器官的解剖成像、大血管的显示与定量分析,以及评价实质性脏器的血流灌注等。该成像方法简便快捷、安全无辐射、能实时显像,适合多次重复检查,可应用于多种临床脑疾病的诊断,如颅内动脉狭窄闭塞、微栓子监测、脑血管痉挛、脑肿瘤的血流灌注等^[8-9]。但由于大鼠头颅缺少类似人体的有效声窗,严重的超声衰减限制了其在大鼠脑缺血评估研究中的应用,联合多种超声成像技术对该模型进行造模成败的评估未见报道。本实验团队已借鉴文献方法成功将大鼠局部颅骨磨薄,并证明其能有效改善超声的成像效果^[10-12]。在此基础上,本研究尝试使用mUS对线栓法大鼠脑缺血模型进行造模后即刻(超早期)的快速评估,判断造模是否成功,并与造模后3 h大鼠mNSS联合TTC染色结果进行比较,以初步探讨mUS对大鼠脑缺血模型的超早期评估价值。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF级成年雄性SD大鼠共15只(购于简阳达硕实验动物有限公司),体质量(277.2 ± 8.74)g。术前大鼠禁食不禁饮8 h。该实验方案已通过四川大学华西医院动物伦理委员会的伦理学批准。

1.2 实验仪器及材料

使用Philips iU 22彩色多普勒超声诊断仪行mUS,探头为L12-5及L15-7io线阵探头。超声造影技术为该超声诊断仪自带的脉冲反转技术,超声造影剂为意大利Bracco公司生产的SonoVue®;造模线栓为北京西浓公司生产的34号硅胶线栓。

1.3 磨薄颅骨及线栓法脑缺血模型的建立

参照文献方法将大鼠右侧局部颅骨磨薄后,再采用改良线栓法建立SD大鼠右侧局灶性脑缺血模型(MCAo)^[3, 10-11]。即行大鼠颈部正中切口,暴露并分离右侧颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉。结扎颈外动脉

并切断,结扎颈总动脉,自颈总动脉插入线栓至颈内动脉颅内段,当触及轻微阻力时停止插栓。此时,线栓头部位于右侧大脑前动脉起始部,侧面位于大脑中动脉起始部,可阻断该两支动脉的血流。手术期间维持动物体温为(37.0 ± 0.5)℃。手术操作在立式显微镜下进行,尽量避免对颈动脉窦部的刺激。造模术后每只大鼠腹腔注射5%糖盐水3~5 mL,并单独置于保温笼中密切观察,直至苏醒。

1.4 mUS成像评估造模成功

于大鼠造模前、造模后即刻各进行一次mUS。首先灰阶模式下探查脑底部线栓位置,随后使用超声造影模式(CEUS)观察右脑实质内是否存在局部增强强度降低甚至无增强的区域。造影30 s后迅速切换为彩色多普勒模式(CECDUS)探查颅内大动脉,重点观察右侧大脑中动脉及大脑前动脉是否还存在血流。如果存在,判断其血流方向,并采集多普勒频谱。mUS同时满足以下3条则判定为造模成功:造模后即刻灰阶超声显示线栓位置正常;彩色多普勒超声显示右侧大脑中动脉、大脑前动脉血流信号消失;超声造影显示右脑实质内存在局部增强强度降低甚至无增强的区域。

1.5 超声脑血流灌注定量分析

多模态超声检查结束后调取所有SD大鼠的DICOM图像,逐帧回放观察右脑血流灌注成像过程。使用仪器自带的分析软件QLAB 8.1,使用自由曲线在大鼠右脑内勾勒出面积约22.0~22.5 mm²的范围,其形态与右脑切面类似,外侧缘贴近于大鼠脑实质外侧缘,得到右脑整体脑实质的时间强度曲线(TIC)进行分析,并使用log-normal WIWO模式拟合曲线得到下列超声造影定量参数:峰值强度(PI)、上升时间(RT)、达峰时间(TTP)、峰值下降至一半强度的时间(TPH)、增强斜率(WIS)及曲线下面积(AUC)。

1.6 mNSS、TTC染色联合实验法评估造模成败

造模3 h后对所有大鼠进行mNSS评分。mNSS总分18分,其中轻度损伤为0~6分,中度损伤为7~12分,重度损伤为13~18分,神经功能损伤程度随分值增大而加重。行mNSS评分之后,迅速处死大鼠,完整取出脑组织后,立即置入-20℃冰箱内冷冻20 min。随后将整个大脑组织按照2 mm厚度行冠状切片,并放入1%TTC溶液中,37℃孵育30 min^[4-5, 13]。染色结束后2人共同读片判断是否存在脑梗塞灶。对比双侧脑片相同区域,右侧局部区域出现红色变浅或呈白色,即判断为存在脑梗死区。最终以①mNSS为9~11分,②TTC染色可见脑梗死区,③大脑解剖示脑底部无出血,作为本研究阳性判定标准,即金标准,判

定造模成功。以上3项有一项不满足者则认为造模失败。

1.7 统计学方法

定量资料以中位数(最小值,最大值)表示,使用秩和检验比较造模前后造影定量参数变化情况。运用McNemar检验,比较使用mUS判定造模成功的阳性检出率与金标准结果差异是否存在统计学意义。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SD大鼠完成实验情况

本实验共15只SD大鼠造模,造模过程中死亡1只,共14只完成实验。

2.2 造模前mUS表现

造模前对所有大鼠行经颅mUS。在超声造影模式下,大鼠矢状缝及左侧颞嵴深面衰减仍然存在,但右脑增强效果良好。逐帧观察造影动态图像发现,在造影剂注入后1~2 s大鼠右脑区域开始增强,增强迅速,至2~4 s时达高峰,各区域增强强度较为均匀一致,随后迅速廓清,至30 s时,造影剂的廓清已降低到峰值的一半以上。在CECDUS模式下,双侧大脑中动脉、大脑前动脉及大脑后动脉血流束显示清晰,可探及主干全程走行。

2.3 造模后即刻灰阶模式超声表现

见图1。造模前,灰阶模式可以清晰显示右侧矢状切面颅内结构(图1A)。造模成功大鼠线栓位于脑底

部、右侧颈内动脉颅内段至右侧大脑前动脉走行区(图1C)。由于线栓为硅胶塑料制品,对比造模前,可发现造模后同一切面脑底部出现一双线状强回声,即为线栓(图1C,蓝色箭头)。因此在灰阶模式下可通过观察线栓在颅内的位置初步判断造模是否成功。实验中11只大鼠超声显示线栓位置正常,其颅内段可见线栓长度平均值为 (8.49 ± 1.28) mm; 2只大鼠线栓位置异常,1例线栓前端穿过右侧大脑至左侧大脑前动脉走行区(图1G),1例线栓前端在大脑中份穿入脑实质内(图1H),取脑后均证实为脑出血。仅有1只显示线栓位置正常但取脑后证实为脑出血。

2.4 造模后即刻CECDUS模式超声检查表现

见图1。造模前,CECDUS模式下经颅超声可显示右侧颈内动脉颅内段血流(图1B),颈内动脉颅内段位于脑底部,血流方向为从足侧向头侧。造模后即刻,可见右侧颈内动脉颅内段血流信号消失(图1D),冠状切面显示线栓头端位于右侧大脑前动脉走行区,靠近脑中线(图1E),右侧大脑前动脉血流信号消失(图2A)。本实验共有11只大鼠右侧大脑中动脉及大脑前动脉血流信号消失。2只大鼠上述动脉血流信号仍然存在(图2B),mNSS评分、TTC染色及解剖取脑后证实造模失败。仅1只大鼠上述动脉血流信号消失但造模失败,取脑后证实为脑出血。

2.5 造模后即刻超声造影结果

与造模前大鼠大脑超声造影(图3A)相比,造模后

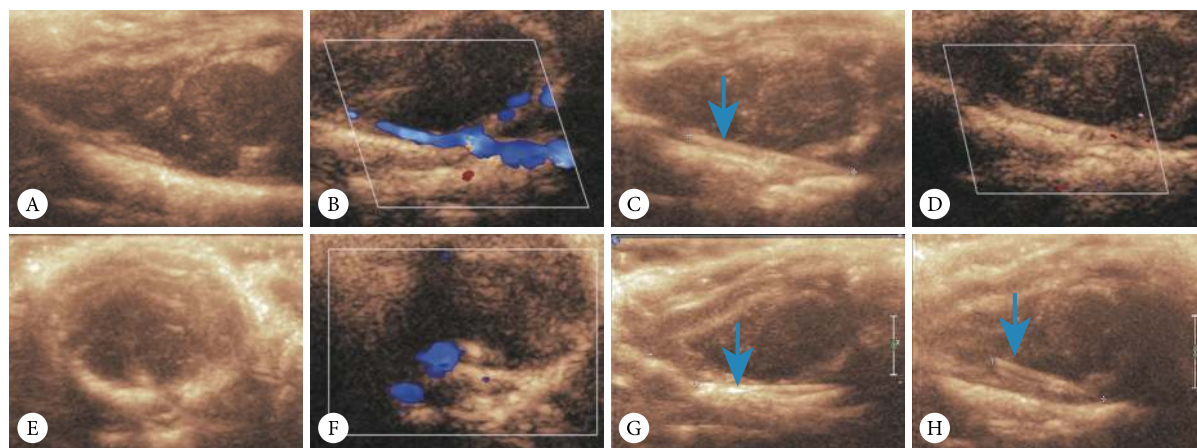


图1 灰阶模式及CECDUS模式下经颅超声显示造模成功大鼠(A~F)及造模失败大鼠(G~H)的颅内线栓及颅内大动脉

Fig 1 Transcranial ultrasound showed the line suture and intracranial arteries in rats with successful modeling (A-F) and rats with failed modeling (G-H) by grayscale mode and CECDUS mode

The right sagittal section in a normal rat by grayscale mode(A) and the color mode (B) showed the blood flow of intracranial internal carotid artery. A hyperechoic double-line could be seen at the bottom of the right brain by grayscale ultrasound in a successfully modeled rat (C), and the blood flow of intracranial internal carotid artery disappeared (D). The transection of the brain shows a hyperechoic dot at the location of the right anterior cerebral artery (E) and the blood flow of middle cerebral artery and anterior cerebral artery disappeared (F). Two rats with an abnormal position of the suture: one on the top end of the filament passing through the right brain to the left (G) and the other one being inserted into the brain parenchyma (H), and both were confirmed to be hemorrhage subsequently. The blue arrows showed the filaments

超声造影可显示右脑脑实质内低灌注区, TIC定量分析可进一步判断造模是否成功。造模后即刻10只大鼠出现右脑实质增强延迟, 强度明显降低, 不均匀, 可见局灶低灌注区域, 甚至出现无灌注区(图3B), 4例未见局灶性低灌注区, 但其中1只联合实验法证实造模成功。最终, mUS认为10只大鼠造模成功, 4只造模失败。

2.6 大鼠mNSS、大脑解剖及TTC染色结果

造模3h后 12只大鼠mNSS为9~11分, 另2只大鼠mNSS分别为4分及7分。TTC染色显示9例出现了异常染色区(图4A), 5例未见明显异常染色区(图4B)。异常染色区多位于基底节区和皮层, 呈白色或粉红色。联合实验法认为9只大鼠造模成功, 5只失败。造模成功大鼠取脑时肉眼可见右脑部分区域略呈白色, 线栓前端位于大脑前动脉内。一只造模失败大鼠可见线栓穿破大脑前动脉, 脑底部出现血肿(图4C), 一只大鼠

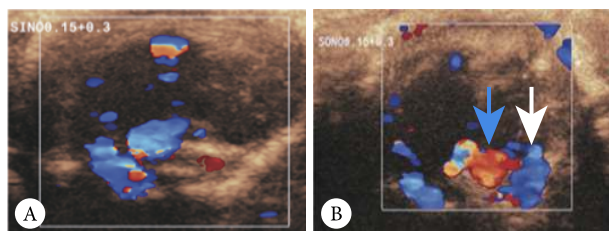


图2 造模成功大鼠(A)与造模失败大鼠(B)的经颅超声增强彩色多普勒模式表现

Fig 2 Transcranial ultrasound-enhanced color Doppler pattern of successfully modeled rat (A) and failed model rat (B)

The blue arrow showed blood flow of the right anterior cerebral artery and the white arrow showed blood flow of the right middle cerebral artery

中份脑实质内出现血肿。

2.7 mUS与联合实验法对造模成功阳性检出率的比较

金标准方法对造模成功的阳性检出率为64%(9/14), mUS方法阳性检出率为71%(10/14)。McNemar

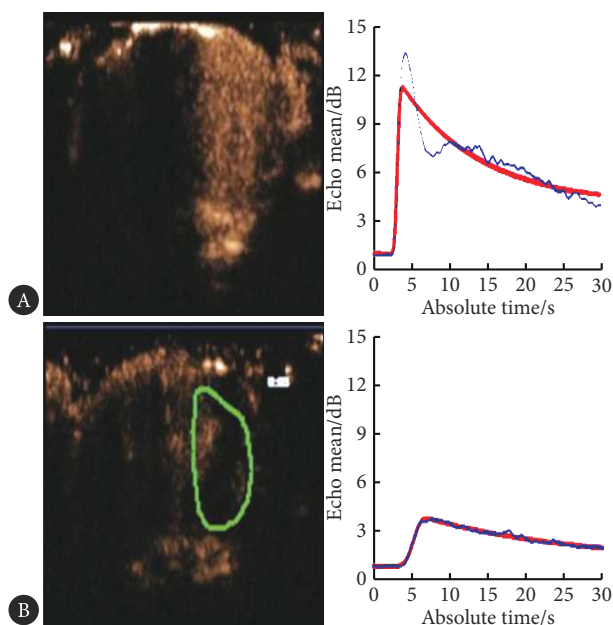


图3 造模成功大鼠造模前(A)与造模后(B)的超声造影及TIC曲线
Fig 3 Contrast-enhanced US and TIC curves of pre-modeling (A) and post-modeling (B) in successfully modeled rats

The green circle showed the area of interested, the blue line showed the original time intensity curve and the red line showed the time intensity curve after curve fitting

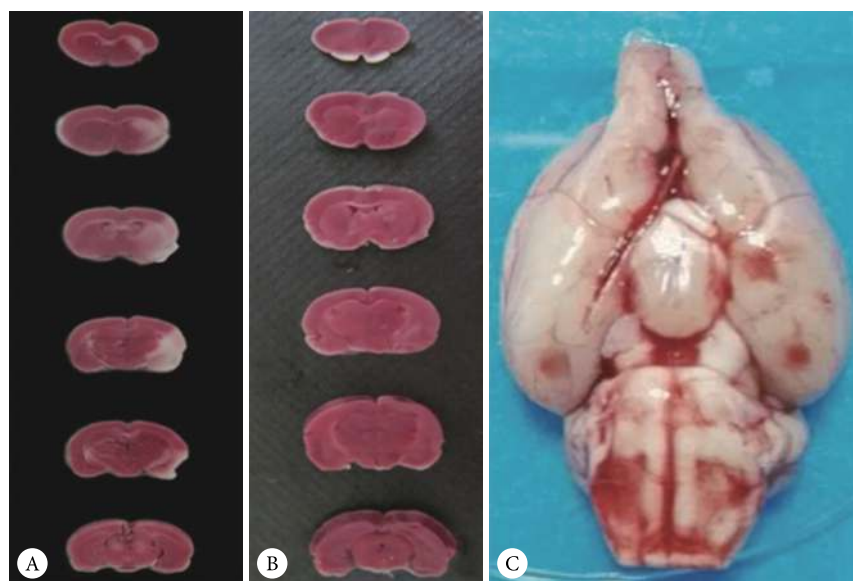


图4 大鼠脑TTC染色及脑解剖结果

Fig 4 TTC stain and brain anatomy results in rats

A: The brain slices showing white stained areas indicated brain infarction; B: The brain slices showing no obvious abnormal staining areas by TTC; C: A hematoma was shown in an unsuccessfully modeled rat

检验发现两种方法检出率差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.8 经颅超声脑血流灌注成像感兴趣区定量分析

对造模成功大鼠进行脑灌注定量分析,发现造模前后PI、WIS、AUC三个与声强相关的参数均下降,且

差异有统计学意义($P<0.05$)。而TTP、RT、TPH三个时间参数均有所上升,其中TTP在造模前后差异有统计学意义($P<0.05$),RT和TPH差异无统计学意义($P>0.05$)(附表)。

附表 造模前后经颅超声脑血流灌注成像定量参数的比较[中位数(最小值,最大值)]

Table Comparison of quantitative parameters of transcranial ultrasound cerebral blood flow perfusion imaging before and after modeling [median (min, max)]

Parameter	n	T1	T2	ΔT
PI/dB	9	9.34(7.38, 12.48)	5.22(3.33, 7.28)	-46% [▲]
AUC/(dB·s)	9	132.65(78.02, 179.77)	83.55(62.57, 114.28)	-37% [▲]
WIS/(dB/s)	9	7.90(2.49, 11.43)	2.62(1.45, 5.43)	-64% [▲]
TTP/s	9	3.77(3.58, 5.46)	5.46(4.62, 6.41)	+32% [▲]
RT/s	9	0.99(0.85, 2.73)	1.86(1.22, 2.36)	+42%
TPH/s	9	9.61(2.07, 23.27)	15.93(9.8, 24.78)	+91%

▲ $P<0.05$; T1: Before modeling; T2: After modeling; ΔT: Percentage of changes before and after modeling, $(T2-T1)/T1\times100\%$; PI: Peak intensity; AUC: Area under the curve; WIS: Washing in slope; TTP: Time to peak; RT: Rise time; TPH: Time from peak to half

3 讨论

由于大鼠颅骨会导致超声波显著的衰减,我们选择ERRICO等^[10]的方法磨薄大鼠局部颅骨以保证有足量超声波穿透颅骨进入颅内,经颅超声效果明显改善^[2]。本实验观察到造模成功的模型通常具有以下超声表现:①线栓位于脑底部颈内动脉走行区,尖端位于大脑前动脉起始部;②大脑中动脉、大脑前动脉走行区的血流信号消失;③增强超声显示右脑实质内出现局灶性低灌注甚至无灌注区。造模失败模型的超声表现主要有:①颅内段的线栓偏长,线栓位置异常;②右侧大脑前动脉及大脑中动脉血流信号存在,右侧大脑前动脉血流反向;③增强超声显示右脑实质内未见局灶性缺血区域。结合上述3种模式的超声,可以在缺血超早期快速判断线栓法大鼠脑缺血模型是否成功。

本实验结果发现mUS的阳性检出率与金标准间差异无统计学意义($P>0.05$)。特别值得一提的是在造模后的超早期,当线栓位置异常时可立即在灰阶模式下得到准确的解剖学信息。因此mUS可以快速提供直观、准确的造模失败的原因。而mNSS和TTC染色均不能提供更为详尽的影像学信息,并且TTC染色还需要处死大鼠后才能进行。我们的研究证明,mUS是一种诊断效能可媲美联合实验法的判断造模成败的新方法,并且能提供更多的影像学信息。

超声造影的TIC曲线还可以行大脑血流灌注的定量分析。既往研究证明,在一定浓度内,超声造影信号

的强度和微气泡浓度相关,而微气泡的浓度和组织灌注的血流量(rCBF)相关^[14-15],因此PI值的变化,可反映脑血流量的变化。而AUC与感兴趣区内造影剂的分布容积、血流速度及灌注时间相关联,因此AUC在一定程度上反映了脑血容量(rCBV)。研究证明脑缺血发生后,缺血区毛细血管灌注压持续下降达到代偿极限后,rCBV和rCBF均会降低^[7]。本实验也发现,插栓即刻反映rCBV和rCBF参数的PI、AUC值比造模前均显著降低,下降率分别为46%和37%。TTP是指超声造影剂从开始进入感兴趣区至增强达到最大强度的时间。由于线栓堵塞右侧大脑中动脉和大脑前动脉,血流需从其它侧枝远道而来参与供血,因此缺血后时间相关参数TTP和RT均比造模前增大,增长率分别为32%和42%。其中,TTP也是CT灌注成像判断脑梗塞的常用指标,其意义相近^[16]。WIS反映超声造影时感兴趣区的血管内微泡流速和流量随时间的变化情况。造模后由于总的血流量和血容量减少,流速减慢,必然会导致造模后WIS的降低,本实验也证实造模后WIS较造模前降低。因此TTP的延长,PI、AUC及WIS的明显降低均可进一步证实造模的成功。

综上,磨薄颅骨后的mUS不仅能在造模即刻进行造模是否成功的评估,还能定量分析血流灌注量变化情况,是具有广泛应用价值的临床前大脑影像研究的新手段。

但本研究样本量较小,只是初步验证了mUS成像应用于大鼠线栓法脑缺血模型中早期判断造模成败的

有效性,尚不能推广于其他脑缺血模型,如栓塞模型等。另外,mUS成像在判断梗塞灶大小和位置等方面的准确性还需进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] STRÖMJO, INGBERG E, THEODORSSON A, *et al.* Method parameters' impact on mortality and variability in rat stroke experiments: a meta-analysis. *BMC Neurosci*, 2013, 14: 41[2019-01-14]. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-14-41>.
- [2] HERSON PS, TRAYSTMAN RJ. Animal models of stroke: translational potential at present and in 2050. *Future Neurol*, 2014, 9(5): 541–551.
- [3] LOURBOPOULOS A, KARACOSTAS D, ARTEMIS N, *et al.* Effectiveness of a new modified intraluminal suture for temporary middle cerebral artery occlusion in rats of various weight. *J Neurosci Methods*, 2008, 173(2): 225–234.
- [4] PARK H, HONG M, JHON GJ, *et al.* Repeated oral administration of human serum albumin protects from the cerebral ischemia in rat brain following MCAO. *Exp Neurobiol*, 2017, 26(3): 151–157.
- [5] XIAO AJ, HE L, OUYANG X, *et al.* Comparison of the anti-apoptotic effects of 15-and 35-minute suspended moxibustion after focal cerebral ischemia/reperfusion injury. *Neural Regen Res*, 2018, 13(2): 257–264.
- [6] CUCCIONE E, VERSACE A, CHO TH, *et al.* Multi-site laser Doppler flowmetry for assessing collateral flow in experimental ischemic stroke: validation of outcome prediction with acute MRI. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(6): 2159–2170.
- [7] 张水兴, 梁长虹, 黄飏, 等. 大鼠超急性脑梗死MR灌注加权成像: 铁胺葡胺与Gd-DTPA的比较. *中国医学影像技术*, 2010, 26(4): 601–604.
- [8] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 中华医学会神经病学分会神经影像学协作组. 中国脑血管超声临床应用指南. *中华神经科杂志*, 2016, 49(7): 507–518.
- [9] VINKE EJ, KORTENBOUT AJ, EYDING J, *et al.* Potential of contrast-enhanced ultrasound as a bedside monitoring technique in cerebral perfusion: a systematic review. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(12): 2751–2757.
- [10] ERRICO C, PIERRE J, PEZET S, *et al.* Ultrafast ultrasound localization microscopy for deep super-resolution vascular imaging. *Nature*, 2015, 527(7579): 499–502.
- [11] URBAN A, MACE E, BRUNNER C, *et al.* Chronic assessment of cerebral hemodynamics during rat forepaw electrical stimulation using functional ultrasound imaging. *Neuroimage*, 2014, 101: 138–149[2018-07-14]. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.063>.
- [12] 周琛云, 朱晓霞, 徐子林, 等. 磨薄颅骨后大鼠经颅超声灌注成像表现及安全性评估. *中国实验动物学报*, 2018, 26(5): 541–547.
- [13] O'DONNELL ME, TRAN L, LAM TI, *et al.* Bumetanide inhibition of the blood-brain barrier Na-K-Cl cotransporter reduces edema formation in the rat middle cerebral artery occlusion model of stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2004, 24(9): 1046–1056.
- [14] 董怡, 王文平, 丁红, 等. 超声造影定量技术评价兔急性肾功能衰竭早期灌注改变. *中国医学科学院学报*, 2008, 30(1): 45–48.
- [15] 袁新春, 陈璐, 张诚, 等. 超声造影定量评价兔急性肾功能衰竭肾皮质血流灌注变化情况. *临床超声医学杂志*, 2017, 19(8): 544–547.
- [16] MURPHY BD, FOX AJ, LEE DH, *et al.* Identification of penumbra and infarct in acute ischemic stroke using computed tomography perfusion-derived blood flow and blood volume measurements. *Stroke*, 2006, 37(7): 1771–1777.

(2018-10-25收稿, 2019-02-20修回)

编辑 吕熙