

MR observation on the impact of prior ethanol consumption on brain edema after traumatic brain injury of cat models

SHI Dong-li^{1,2}, JIN Zhen³, XIE Lin⁴, XU Xiao-ming¹, LIU Ying¹,
ZHANG Yao¹, MA Su-pei¹, MA Jun^{1*}

(1. Department of Radiology, 4. Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital Affiliated Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Department of Radiology, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 3. MR Division, the 306th Hospital of PLA, Beijing 100101, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the impact of prior ethanol consumption on brain edema after traumatic brain injury of cat models. **Methods** Fourteen healthy cats were randomly divided into traumatic brain injury (TBI) group (T group) and acute alcoholic intoxication associated with TBI group (ET group). MR examination was done at 3, 6, 24, 48 hours after the modeling, respectively. The biggest areas of abnormal signal on FLAIR were calculated to evaluate and compare the development of brain edema after traumatic brain injury. **Results** The biggest areas of hyper signal on FLAIR of the two groups increased with time going, reached peak at 24 hours and then decreased. The areas of hyper signal on FLAIR in ET group were greater than in T group ($t=2.70$, $P=0.01$). **Conclusion** Alcohol consumption aggravates TBI through its impact on traumatic brain edema, and it may explain why acute alcoholic intoxication associated with poor prognosis of TBI.

[Key words] Ethanol; Brain injuries; Brain edema; Magnetic resonance imaging

MR 观察猫脑创伤前乙醇摄入对伤后脑水肿的影响

史东立^{1,2}, 金真³, 谢林⁴, 胥晓明¹, 刘影¹, 张瑶¹, 麻苏培¹, 马军^{1*}

(1. 首都医科大学附属北京天坛医院放射科, 4. 神经外科, 北京 100050; 2. 首都医科大学附属北京佑安医院放射科, 北京 100069; 3. 中国人民解放军第 306 医院 MR 室, 北京 100101)

[摘要] **目的** 探讨乙醇对猫脑创伤性脑损伤(TBI)后脑水肿的影响。**方法** 将 14 只健康成年猫分为创伤性脑损伤组(T组)和急性酒精中毒合并 TBI 组(ET 组), 分别在模型制作后的 3、6、24、48 h 进行 MR 扫描, 通过计算 FLAIR 序列最大层面异常高信号的面积, 评估脑损伤后脑水肿的变化并进行比较。**结果** ET 组和 T 组异常高信号的面积均随时间推移(3、6 h)而增大, 至 24 h 达到高峰后开始下降, 且 ET 组异常信号的面积高于 T 组($t=2.70$, $P=0.01$)。**结论** 乙醇通过影响创伤后的脑水肿而加重猫 TBI 的发展, 这可能是急性酒精中毒合并 TBI 预后不良的原因。

[关键词] 乙醇; 脑损伤; 脑水肿; 磁共振成像

[中图分类号] R651.15; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2013)03-0331-04

[基金项目] 北京市教育委员会科技发展计划(KZ201010025025)。

[作者简介] 史东立(1984—), 女, 河北清苑人, 硕士, 医师。研究方向: 脑创伤的影像学诊断。E-mail: shidongli1234@126.com

[通讯作者] 马军, 首都医科大学附属北京天坛医院放射科, 100050。E-mail: dr_ma@sina.com

[收稿日期] 2012-06-26 **[修回日期]** 2012-09-03

创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)发病机制复杂,既涉及创伤当时的机械性损伤,又涉及包含脑缺血、脑水肿、颅内高压等一系列继发性损伤^[1]。关于乙醇是否对 TBI 存在影响以及通过何种途径影响 TBI,目前尚无定论。研究^[2]显示,乙醇会加重 TBI 的发展,但也有少数学者认为乙醇可以减轻 TBI 后的高热、对神经认知模式的损害以及炎症因子的表达。本研究结合 MR 及病理学检查探讨乙醇对猫 TBI 后脑水肿的影响。

1 材料与方

1.1 研究对象 选取 14 只健康成年猫,体质量 1.63~2.47 kg,由首都医科大学附属北京天坛医院动物实验室提供;将其随机分为 TBI 组(T 组)及急性酒精中毒合并 TBI 组(ET 组),每组 7 只。

1.2 仪器与试剂 采用 Siemens 3.0T 超导性磁共振机,场强 40 mT/m,梯度场切换率 20 mT/m/s,头部 8 通道及 4 通道相控阵线圈;牙科台式电钻;KOPF 实验用脑立体定向仪。试剂:30%乙醇、4%多聚甲醛、3%戊巴比妥钠及生理盐水。

1.3 实验方法

1.3.1 急性酒精中毒模型的制作 按 4 g/kg 体质量经腹腔注入 30%乙醇,注射后约 20 min 动物出现步态不稳、痛觉减弱、翻正反射消失等醉酒体征,证明建

模成功;1 h 后对 ET 组动物进行 TBI 模型的制作。

1.3.2 TBI 模型的制作 采用改进 Feeney 模型,S 自由落体硬膜内撞击。损伤装置由立体定向仪、固定支架、垂直导杆、下落击锤和撞击圆柱组成。腹腔内注射 3%戊巴比妥钠麻醉之后,将动物保定于立体定向仪上,剪去顶部皮肤,消毒后沿中线结构切开头皮,分离中线右侧骨膜,用牙科钻于中线旁 5 mm、沿冠状缝开直径约为 1 cm 的骨窗,沿骨窗边缘掀开硬脑膜。用 25 g 砝码于 45 mm 高处通过导杆坠落,撞击于紧贴脑实质的圆柱上致中型颅脑创伤,创伤后缝合头皮。

1.3.3 测量血中乙醇浓度 制模后的 3、6、12、24、48 h,以 3%戊巴比妥钠经腹腔注射麻醉动物,经股静脉取血 0.5 ml,利用气相色谱法测量对应时间点的血乙醇浓度。

1.3.4 MR 扫描 制模 3、6、24、48 h 后,分别经腹腔注射 3%戊巴比妥钠麻醉两组动物,行颅脑 MR 扫描。为保持扫描层面的稳定性,将扫描的定位线设在冠状缝后 0.5 cm,扫描序列包括三轴定位像、矢状位 T1W、冠状位 T1W、T2W、液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)序列,有效序列为 FLAIR。参数:矢状位 T1W:TR 1680 ms,TE 11 ms,矩阵 512×512,FOV 160 mm×160 mm;冠状位 T1W:TR 2470 ms,TE 22 ms,矩阵 256×320,FOV

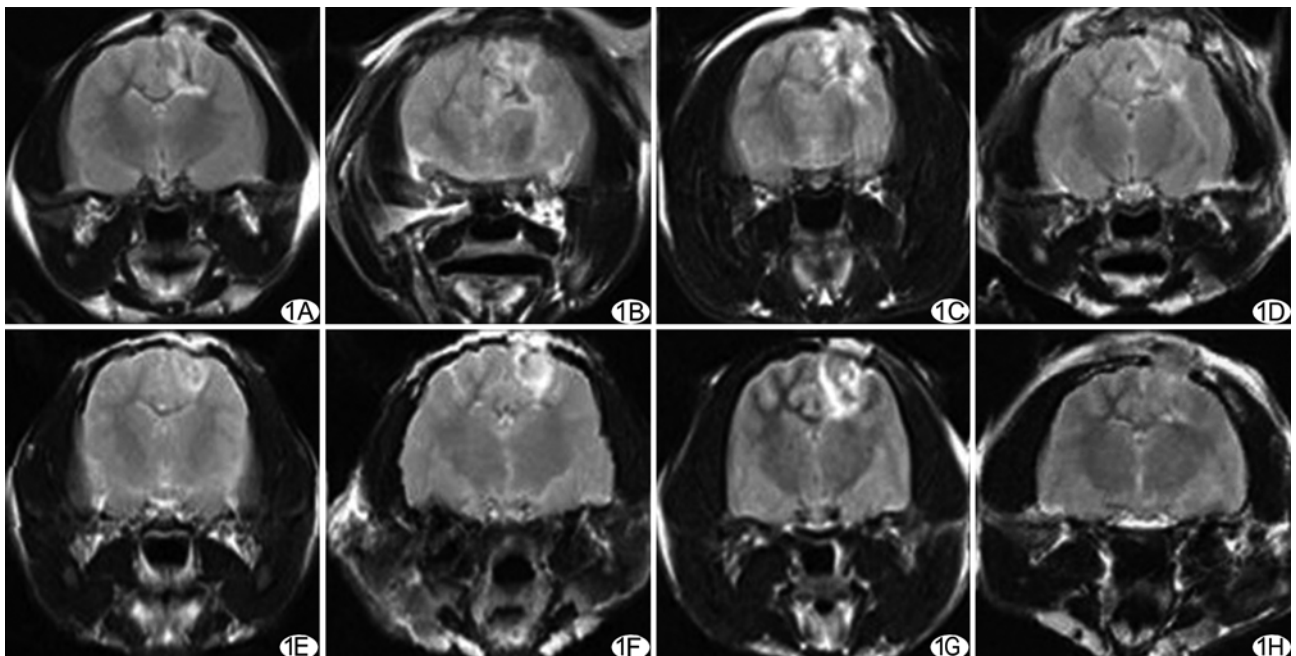


图 1 FLAIR 序列观察 ET 组和 T 组 TBI 后脑水肿 TBI 范围随时间推移而逐渐增大,脑水肿程度加重,至 24 h 达到高峰后稍减轻;ET 组脑水肿较 T 组严重 A~D、分别显示 ET 组 3、6、24、48 h 时脑水肿; E~H、分别显示 T 组 3、6、24、48 h 时脑水肿

120 mm × 150 mm; 冠状位 T2W: TR 5800 ms, TE 105 ms, 矩阵 384 × 259, FOV 126 mm × 150 mm; 冠状位 FLAIR: TR 8000 ms, TE 95 ms, 矩阵 320 × 280, FOV 131 mm × 150 mm, 层厚 4 mm, 层间距 1 mm。

将 FLAIR 图像上病灶侧信号强度是对侧 1.25 倍的区域定义为脑水肿区。利用图像分析软件 Scion Image 分别计算相应时间点下 (3、6、24、48 h) T 组和 ET 组最大病灶层面异常高信号面积, 评估脑水肿的含量, 并进行动态观察与比较。

1.3.5 灌注固定及冰冻切片光镜观察 创伤后 24 h 取 T 组和 ET 组猫各 1 只, 以 3% 戊巴比妥钠经腹腔注射麻醉后, 剪开右心耳, 经升主动脉快速灌注生理盐水 300 ml, 再以 4% 多聚甲醛 300 ml 缓慢灌注, 最后断头取术侧大脑, 置入相同固定液中后固定 24 h, 石蜡包埋、切片, 行 HE 染色。

1.4 统计学分析 采用 SAS 9.1 统计学软件。各个时间点的 (3、6、12、24、48 h) 血乙醇浓度呈非正态性分布, 故用中位数表示。脑水肿的含量以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 特定时间点组间差异性分析采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乙醇浓度 血液中乙醇浓度在创伤后 3、6、12、24 h 呈逐渐下降趋势, 分别为 0.5900、0.3800、0.0040、0.0006 g/L; 48 h 后血液中已经测量不到乙醇的浓度。

2.2 脑水肿情况 ET 组在 3、6、24、48 h 时分别收集到 6、5、6、5 个数据, T 组分别收集到 6、6、5、3 个数据, 水肿面积随时间的变化情况见表 1、图 1。ET 和 T 组的脑水肿面积随时间推移而增大, 至 24 h 达到高峰后开始下降, 且 ET 组水肿面积高于 T 组 ($t=2.70, P=0.01$)。水肿高峰点时 (创伤后 24 h), ET 组和 T 组间水肿面积比较差异无统计学意义 ($F=0.09, P=0.77$)。

2.3 病理结果 水肿高峰点时

(创伤后 24 h), ET 组和 T 组损伤中心区与损伤周围的病理图见图 2。

表 1 ET 组和 T 组猫 TBI 后不同时间点的脑水肿面积 (cm²)

组别	3 h	6 h	24 h	48 h
ET 组	0.46 ± 0.17	0.63 ± 0.26	0.73 ± 0.35	0.50 ± 0.17
T 组	0.38 ± 0.09	0.40 ± 0.05	0.52 ± 0.18	0.45 ± 0.24

注: 由于每个时间点的数据量较少, 因此未对每个时间段进行分析, 而是对 ET 组和 T 组所有时间点的数据进行统计学分析

3 讨论

脑水肿是 TBI 的严重并发症, 可促进继发性脑损伤如迟发型出血、缺血和颅高压的发生, 进而导致患者预后不良甚至死亡^[3]。

研究^[3-4]显示, 脑水肿在创伤后 24 h 内持续增加至峰值。本研究中 ET 组和 T 组 TBI 后脑水肿均随

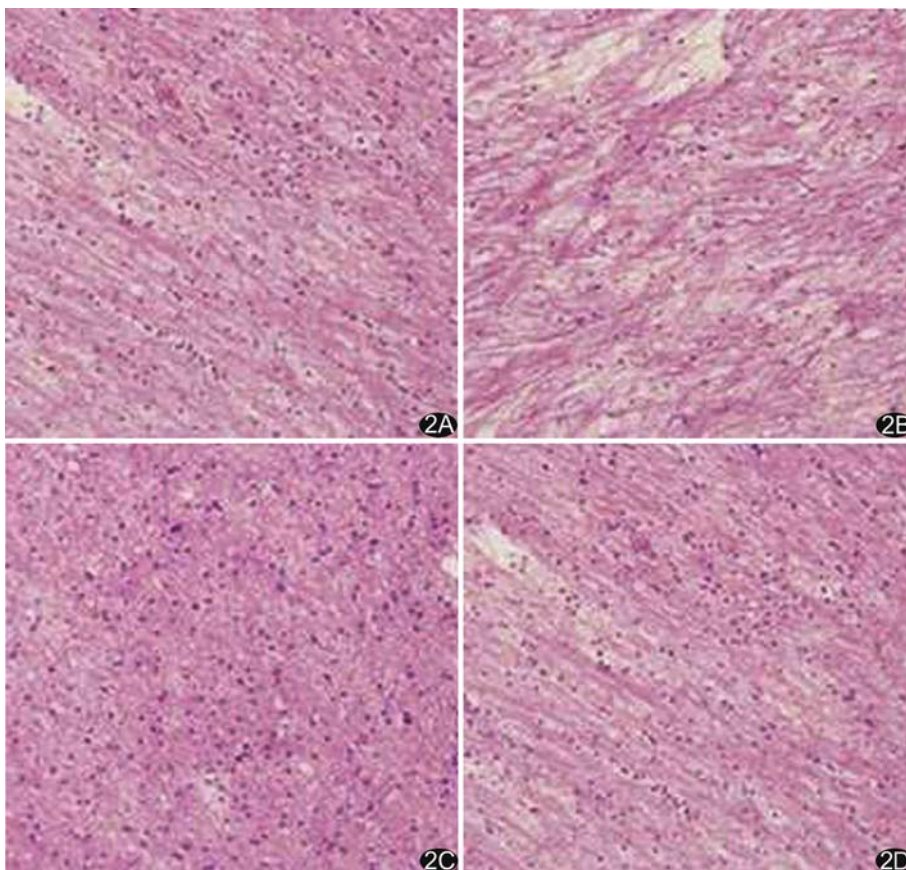


图 2 TBI 后 24 h, ET 组 TBI 中心 (A) 及周围 (B)、T 组 TBI 中心 (C) 及周围 (D) 的病理图 (HE, ×200) 脑组织结构疏松, 可见大小不等、排列不规则的空泡, 提示 TBI 后组织水肿, 以 ET 组 TBI 中心 (A) 的结构疏松程度最明显, 并显著高于 T 组 TBI 中心 (C); ET 组 TBI 周围的疏松程度较中心减轻, 但仍高于 T 组 TBI 周围

时间推移而逐渐加剧,至 24 h 达到高峰,之后稍降低,且 ET 组水肿含量明显高于 T 组($P < 0.05$)。有学者^[5]认为创伤前摄入的乙醇通过增加血脑屏障的通透性而促进水肿发展,即乙醇可加重创伤后血管源性水肿。此外,乙醇还会引起创伤后的氧化应激反应,后者可通过炎性因子的表达参与脑水肿的形成,通过增加蛋白酪氨酸酶的信号传导蛋白的降解而引起血脑屏障破坏,加剧血管源性水肿^[6]。急性摄取乙醇会增加细胞内钙离子浓度,引起细胞肿胀^[7]。既往已在猫垂体内前叶细胞中发现了在渗透压基础上的钙离子导致的细胞肿胀^[8]。乙醇是一个小的极性分子,可以渗透细胞膜,通过脂质层迅速弥散,从而增加细胞内的渗透压,引起细胞毒性肿胀。乙醇还可通过影响创伤后的氧化应激反应^[8]而增加细胞内钙离子的浓度,导致酸中毒,引起一系列降解反应。所有这些都改变细胞容量调节,导致细胞容量的变化^[9]。挫裂伤后 24 h COX-2 表达明显增加,通过影响细胞生存通路和 COX-2 的表达而加重脑水肿。

本研究中,24 h 时 ET 组和 T 组的水肿面积均达到峰值,但两组间比较差异并无统计学意义;此结果与本研究的病理及影像学结果不一致,原因可能是由于样本量小,且 ET 组猫的死亡率高于 T 组,在 24 h 收集到数据有所减少,导致偏倚。

总之,创伤前摄入乙醇会加重猫创伤后脑水肿的发展。本研究的主要不足在于样本量小,且未能分析乙醇对血管源性水肿和细胞毒性水肿的影响程度以及乙醇对二者影响的时间窗的变化。

[参考文献]

- [1] Enriquez P, Bullock R. Molecular and cellular mechanisms in the pathophysiology of severe head injury. *Curr Pharm Des*, 2004, 10 (18):2131-2143.
- [2] Taylor AN, Romeo HE, Beylin AV, et al. Alcohol consumption in traumatic brain injury: Attenuation of TBI-induced hyperthermia and neurocognitive deficits. *J Neurotrauma*, 2002, 19 (12): 1597-1608.
- [3] Unterberg AW, Stover J, Kress B, et al. Edema and brain trauma. *Neuroscience*, 2004, 129(4):1021-1029.
- [4] Barzó P, Marmarou A, Fatouros P, et al. Contribution of vasogenic and cellular edema to traumatic brain swelling measured by diffusion-weighted imaging. *J Neurosurg*, 1997, 87(6):900-907.
- [5] Katada R, Nishitani Y, Honmou O, et al. Prior ethanol injection promotes brain edema after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2009, 26(11):2015-2025.
- [6] Singh AK, Gupta S, Jiang Y. Oxidative stress and protein oxidation in the brain of water drinking and alcohol drinking rats administered the HIV envelope protein, gp120. *J Neurochem*, 2008, 104(6):1478-1493.
- [7] Aschner M, Allen JW, Mutkus LA, et al. Ethanol-induced swelling in neonatal rat primary astrocyte cultures. *Brain Res*, 2001, 900(2):219-226.
- [8] Emanuele N, Lapaglia N, Kovacs EJ, et al. Effects of chronic ethanol (EtOH) administration on pro-inflammatory cytokines of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis in female rats. *Endocr Res*, 2005, 31(1):9-16.
- [9] Ringel F, Bieringer F, Baethmann A, et al. Effect of oxidative stress on glial cell volume. *J Neurotrauma*, 2006, 23(11):1693-1704.

2012 年度中国科技论文统计结果发布

日前,在北京国际会议中心举行了“2012 中国科技论文统计结果发布会”。发布结果显示,《中国医学影像技术》杂志再创佳绩,其影响因子和综合评价总分,在 29 种军事医学与特种医学、医学影像学类期刊中均排名第一,其中,综合评价总分已连续三年居专业排名首位。今年本刊的综合评价总分排名,在 1998 种中国科技论文统计源核心期刊中位列第 42 位,这也是《中国医学影像技术》杂志综合评价总分排名的历史最好成绩。另外,本刊再次入选 2012 年“百种中国杰出学术期刊”。