

早期脑血流量检测在预测蛛网膜下腔出血 迟发性脑缺血患者预后的作用研究

王航¹, 宋歌¹, 谢万福²

1. 汉中市人民医院神经外科, 陕西 汉中 723000

2. 西安交通大学医学院第一附属医院神经外科, 陕西 西安 710061

摘要:目的 探讨早期脑血流量检测对蛛网膜下腔出血(SAH)迟发性脑缺血(DCI)患者预后的预测作用。方法 选择2008年1月~2012年11月来我院接受治疗的SAH后DCI患者150例。根据5年后患者临床结局分为存活组($n=96$)和死亡组($n=54$)。比较两组患者在临床特征方面的差异。绘制ROC曲线,计算曲线下面积评估各参数的预测效力。应用单因素、多因素非条件Cox回归分析预测SAH后DCI患者预后的危险因素。采用Kaplan-Meier法绘制累积生存曲线,采用Log-Rank法比较生存率差异。结果 150例患者术后5年96例(64%)存活,54例(36%)死亡。单因素、多因素Cox回归分析结果显示,脑血流量(CBF) $< 15.82 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ 、PAASH分级 ≥ 4 级、Fisher分级 $\geq \text{III}$ 级不利于患者预后($P < 0.05$)。随访5年后,CBF $< 15.82 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ 的患者累积生存率为18% (9/50),显著低于CBF $\geq 15.82 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ 患者的累积生存率45% (45/100) ($P < 0.05$)。结论 入院时CBF可作为预测SAH后DCI患者预后的重要指标。

关键词:脑血流量;预后;蛛网膜下腔出血;迟发性脑缺血

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.02.006

Role of early cerebral blood flow measurement in predicting the prognosis of patients with delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage

WANG Hang, SONG Ge, XIE Wan-fu*. Department of Neurosurgery, Hanzhong people's Hospital, Shaanxi, Hanzhong 723000 * Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Medical College of Xi'an Jiao Tong University, Xi'an, Shaanxi, 710061
Corresponding author: XIE Wan-FU, Email: xwanfu201@163.com

Abstract: Objective To investigate the role of early cerebral blood flow (CBF) measurement in predicting the prognosis of patients with delayed cerebral ischemia (DCI) after subarachnoid hemorrhage (SAH). **Methods** A total of 150 patients with DCI after SAH who were treated in our hospital from January 2008 to November 2012 were enrolled, and according to the clinical outcome at 5 years after surgery, these patients were divided into survival group with 96 patients and death group with 54 patients. Clinical features were compared between the two groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted, and the area under the curve was calculated to evaluate the predictive efficiency of related parameters. Univariate and multivariate Cox regression analyses were used to identify the risk factors for the prognosis of patients with DCI after SAH. The Kaplan-Meier method was used to plot cumulative survival curves, and the log-rank test was used for the comparison of survival rates. **Results** Among these 150 patients, 96 (64%) survived and 54 (36%) died at 5 years after surgery. The univariate and multivariate Cox regression analyses showed that CBF $< 15.82 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$, PAASH grade ≥ 4 , and Fisher grade $\geq \text{III}$ were risk factors for the prognosis of the patients ($P < 0.05$). After 5 years of follow-up, the patients with a CBF of $< 15.82 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ had a significantly lower cumulative survival rate than those with a CBF of $\geq 15.82 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ [18% (9/50) vs 45% (45/100), $P < 0.05$]. **Conclusions** CBF on admission can be used as an important indicator for predicting the prognosis of patients with DCI after SAH.

Key words: Cerebral blood flow; Prognosis; Subarachnoid hemorrhage; Delayed cerebral ischemia

收稿日期: 2017-12-12; 修回日期: 2018-03-13

作者简介: 王航, 男(1978-) 硕士, 主治医师, 研究方向: 脑出血; 脑肿瘤; 脑外伤

通信作者: 谢万福, 博士, 主任医师, 研究方向: 神经外科疾病方面的临床研究; E-mail: xwanfu201@163.com

蛛网膜下腔出血 (Subarachnoid hemorrhage, SAH) 是指各种原因引起的脑血管突然破裂, 血液流至蛛网膜下腔的统称。迟发性脑缺血 (Delayed cerebral ischemia, DCI) 是 SAH 后常见并发症, 患者病死率高达 25% ~ 60%^[1]。因此, 早期预测 SAH 后 DCI 患者预后在临床诊断及治疗中至关重要。目前, 临床上诊断 SAH 后 DCI 主要依赖于患者临床表现及影像学检查。有研究指出, 在 SAH 后 DCI 发生前期即有脑微循环灌注的改变, DCI 发生与否与脑微循环障碍关系密切^[2]。CT 灌注成像 (CT perfusion, CTP) 包含脑血流量检测指标, 作为临床上重要的检测脑微循环的工具, 在早期 DCI 患者预测中应用广泛^[3-4]。然而, 相关早期脑血流量检测对 SAH 后 DCI 患者预后预测作用的报道较少。本研究通过探讨早期脑血流量变化对 SAH 后 DCI 患者预后的预测作用, 为早期预测患者预后提供有效的循证医学证据和临床治疗手段。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2008 年 1 月 ~ 2012 年 11 月来我院接受治疗的 SAH 后 DCI 患者 150 例。根据 5 年后患者临床结局分为存活组 ($n = 96$) 和死亡组 ($n = 54$)。其中, 存活组男 50 例, 女 46 例; 年龄 39 ~ 72 岁, 平均 (58.62 ± 16.52) 岁, 中位年龄 56 岁。死亡组男 30 例, 女 24 例。年龄 43 ~ 79 岁, 平均 (65.08 ± 15.94) 岁, 中位年龄 66 岁。本研究获得我院医学伦理学委员会批准, 且所有研究对象均知情同意。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: 所有患者经头颅 CT 明确诊断为 SAH, 然后行头颅 CT 血管造影 (CTA) 或数字减影血管造影 (DSA) 确诊为颅内动脉瘤, 发病 7d 内入院并行 CTP 检查; 无其他脏器严重疾病; 住院时间 > 7d; 年龄 ≥ 18 岁; 由直系亲属知情同意并签署知情同意书, 提供患者的详细资料。排除标准: SAH 合并硬膜外血肿、硬膜下血肿、脑内血肿或明显脑挫裂伤患者; 伴有心、肝、脾、肺、肾等重要脏器损伤患者; 其他中枢神经系统疾病以及术前头颅 CTA 或 DSA 提示严重脑血管痉挛的患者; 入院时已发生 DCI 患者; 治疗过程中死亡的患者; 未签署科研研究知情同意书患者。

1.3 研究方法

DCI 诊断标准: 患者出现意识水平恶化, 出现

新的局灶性定位体征 (如肢体瘫痪、感觉障碍、失语等), 以及颅内压增高的表现 (如头痛、呕吐等), 并排除电解质紊乱癫痫发作、治疗的并发症、再出血、脑积水加重等因素后, 判定为 DCI。SAH 后 DCI 有无发生典型病例如图 1。

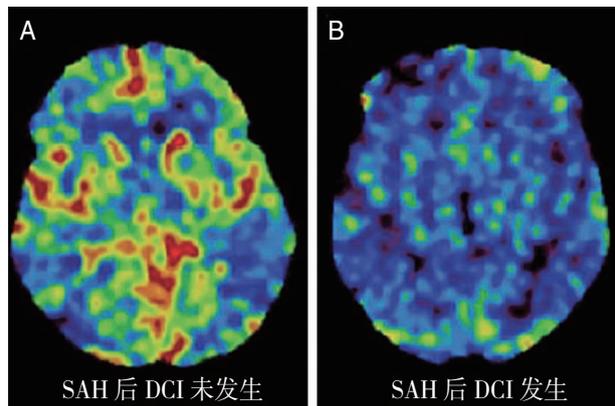


图 1 典型病例的氦气 CT 扫描

A: 女, 51 岁, SAH 后 DCI 未发生; B: 男, 59 岁, 全脑低脑血流量, SAH 后 DCI 发生

临床医生应根据病历信息及临床检查详细记录患者的年龄、性别、体质量指数 (Body mass index, BMI)、烟酒嗜好, 高血压、糖尿病史和现状, 手术方式、血肿形成、脑积水、入院时预后分级量表 PAASH 分级 (Prognosis on admission of aneurysmal subarachnoid hemorrhage, PAASH)、入院时 Fisher 分级等。入院时 PAASH 分级: 格拉斯哥昏迷评分 15 分为 1 级; 11 ~ 14 分为 2 级; 8 ~ 10 分为 3 级; 4 ~ 7 分为 4 级; 3 分为 5 级^[5]。Fisher 分级依照颅部 CT 检查结果判定: I 级为无积血; II 级为积血厚度 < 1 mm, 无血凝块; III 级为积血厚度 ≥ 1 mm; IV 级为颅内出现血肿或有脑室内出血^[6]。入院时 CTP 检查参照前人方法应用 GE LightSpeed 64 层螺旋 CT 扫描, 患者取仰卧位固定后, 先行头颅 CT 平扫, 管电压 120 kV, 自动毫安秒, 矩阵 512×512 , 视野 200 mm, 层厚 7.2 mm。使用 20G 穿刺针, 经肘静脉由高压注射器注入安射力 45 mL, 生理盐水 20 mL, 注射速率 6 mL/s, 注射后延迟 5 s 开始扫描。灌注扫描层厚 10 mm, 矩阵 512×512 , 视野 200 mm, 低剂量全脑 CTP 管电压 70 kV、管电流 100 mAs, 扫描范围从垂体窝水平向颅顶 96 mm。使用精确“摇篮床”技术扫描。将 CT 扫描的图像轴位图像上传至 GE-ADW4.3 后处理工作站上进

行数据分析,分别进行重建和计算脑血流量(Cerebral blood flow, CBF)、脑血容量(Cerebral blood volume, CBV)、平均通过时间(Mean transit time, MTT)、达峰时间(Time to peak, TTP)^[7]。CTP检查时,在注射安射力造影剂过程中若SAH患者发生躁动,则停止注射,待患者安静或注射镇定剂后,再行CTP。

1.4 统计学分析

所有数据均利用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析。计量资料采用 t 检验,以平均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验。其中, $P < 0.05$ 为差异显著有统计学意义。单因素、多因素采用非条件Cox回归进行分析。多分类变量以哑变量的形式进入回归模型,变量入选标准 $\alpha \leq 0.05$,剔除标准 $\alpha > 0.05$ 。绘制ROC曲线,筛选切点,计算曲线下面积评估各参数的预测效力。累积生存曲线绘制采用Kaplan-Meier法,生存率比较采用Log-Rank法。

2 结果

2.1 两组患者临床特征比较

150例患者术后5年,96例(64%)存活,54例(36%)死亡。两组患者在年龄、有吸烟史、有高血压病史、Fisher分级、PAASH分级、脑积水、CBF、

CBV、MTT、TTP方面差异显著($P < 0.05$);在性别、BMI、有嗜酒史、有糖尿病史、手术方式方面差异不显著($P > 0.05$)(表1)。

2.2 预测患者预后的ROC曲线下面积、诊断界值及其对应的敏感度和特异度

CBF、CBV、MTT、TTP的ROC曲线下面积分别为0.82、0.72、0.87、0.75,预测患者预后的最佳诊断界值分别为15.82ml/100g/min、1.79ml/100g、9.75s、11.54s(表2)。

2.3 影响患者预后的单因素Cox回归分析

单因素Cox回归分析结果显示,年龄、有吸烟史、有高血压病史、Fisher分级、PAASH分级、脑积水、CBF、CBV、MTT、TTP是影响患者预后的危险性因素($P < 0.05$)(表3)。

2.4 影响患者预后的多因素Cox回归分析

将以上变量进行多因素Cox回归分析结果显示,CBF < 15.82 ml/100g/min、PAASH分级 ≥ 4 级、Fisher分级 $\geq III$ 级不利于患者预后($P < 0.05$)(表4)。

Kaplan-Meier法绘制累积生存曲线结果显示:随访5年后,CBF < 15.82 ml/100g/min的患者累积生存率为18%(9/50),显著低于CBF ≥ 15.82 ml/100g/min患者的累积生存率45%(45/100)($P < 0.05$)(图2)。

表1 两组患者临床特征比较

因素	存活组($n=96$)	死亡组($n=54$)	t 或 χ^2	P
性别(男/女)	50/46	30/24	0.17	0.68
年龄(岁)	58.62 \pm 16.52	65.08 \pm 15.94	2.35	0.02
BMI(kg/m ²)	26.14 \pm 1.88	26.38 \pm 2.02	0.72	0.48
有吸烟史	15	18	6.32	0.01
有嗜酒史	12	7	2.35	0.41
有糖尿病史	10	6	1.56	0.53
有高血压病史	10	15	7.50	0.01
手术方式			0.08	0.78
栓塞术	36	19		
夹闭术	60	35		
Fisher分级			10.32	<0.01
I~II级	65	22		
III~IV级	31	32		
PAASH分级			18.54	<0.01
1~3级	70	20		
4~5级	26	34		
脑积水	11	16	7.73	0.01
CBF(ml/100g/min)	21.02 \pm 5.85	13.82 \pm 6.21	-6.96	<0.01
CBV(ml/100g)	2.11 \pm 0.29	1.75 \pm 0.24	-8.17	<0.01
MTT(s)	7.68 \pm 2.51	10.06 \pm 2.47	5.63	<0.01
TTP(s)	11.21 \pm 1.27	12.39 \pm 1.31	5.35	<0.01

表2 预测患者预后的 ROC 曲线下面积、诊断界值及其对应的敏感度和特异度

参数	AUC (95% CI)	标准误	诊断 界值	敏感度 (%)	特异度 (%)
CBF(ml/ 100g/min)	0.82(0.75~0.88)	0.03	15.82	75.15	87.65
CBV(ml/ 100g)	0.72(0.63~0.84)	0.03	1.79	57.35	77.24
MTT(s)	0.87(0.78~0.94)	0.05	9.75	71.24	93.85
TTP(s)	0.75(0.65~0.86)	0.05	11.54	83.14	46.75

表3 影响患者预后的单因素 Cox 回归分析

因素	OR 值	95% CI	P 值
年龄 >60 岁	1.568	1.124~2.954	<0.01
有吸烟史	1.302	1.044~2.158	0.01
有高血压病史	1.388	1.052~2.301	0.01
PAASH 分级 ≥4 级	1.142	1.019~1.895	<0.01
Fisher 分级 ≥III 级	1.069	1.007~1.804	<0.01
脑积水	1.555	1.121~2.817	0.02
CBF <15.82ml/100g/min	2.045	1.489~4.651	<0.01
CBV <1.79ml/100g	2.335	1.596~4.852	0.02
MTT ≥9.75s	1.009	1.002~1.452	0.04
TTP ≥11.54s	1.258	1.036~2.068	<0.01

表4 影响患者预后的多因素 Cox 回归分析

因素	OR 值	95% CI	P 值
CBF <15.82ml/100g/min	2.114	1.502~4.732	0.03
PAASH 分级 ≥4 级	1.152	1.031~1.914	<0.01
Fisher 分级 ≥III 级	1.079	1.009~1.813	<0.01

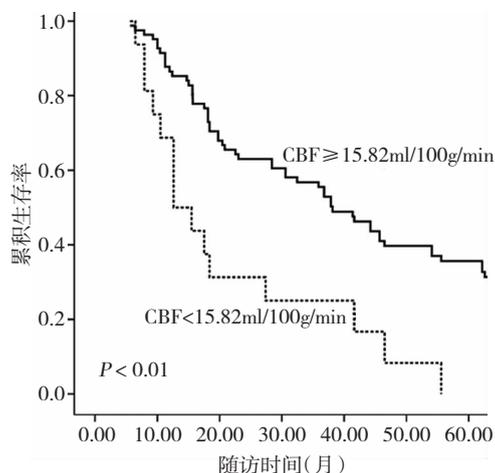


图1 两组患者累积生存率比较

3 讨论

大量数据表明 50%~70% 的 SAH 伴 DCI 患者预后良好,若早期进行临床治疗消除再出血风险,约 25% SAH 患者会发生 DCI。有研究显示,DCI 是 SAH 患者较为常见的并发症,与 SAH 患者预后关

系密切^[8]。因此,早期预测 DCI 并进行有效临床处理对降低 SAH 患者死亡率和改善预后意义重大。一般认为,脑血管痉挛是 SAH 后 DCI 发生的重要促进因素,可导致 SAH 患者出现脑梗死或神经系统功能损伤,造成患者预后不良。近期还有研究指出,早期脑损伤、微血栓形成、皮层扩散去极化、脑血流自动调节失灵、细胞死亡、微血管痉挛、启动炎症级联反应和血脑屏障破坏与 SAH 后 DCI 发生密切相关^[9]。

脑血流灌注量的变化与脑血管痉挛程度存在密切联系。CTP 作为监测脑组织微循环灌注状态的一种常用手段,在神经系统疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤等领域应用广泛^[10-12]。何秋光等人回顾性分析 122 例 SAH 患者临床资料,通过记录 CBF、CBV、MTT、TTP 等 CTP 参数预测 SAH 后 DCI 的临床价值,发现 CBF、CBV、MTT、TTP 预测 DCI 最佳诊断界值分别为 15.91 ml/(min·ml)、1.76 ml/100 g、9.65 s、11.46 s,MTT、CBF 预测 DCI 价值较高,并提出 CTP 检查在早期预测 DCI 的发生过程中可靠^[13]。赵一平等通过探讨 CT 血管造影联合 CTP 在判断 SAH 患者 DCI 发生的价值,发现 CBF 诊断 DCI 具有最高的灵敏度和特异度,是否发生脑血管痉挛、脑血管痉挛严重程度及 CT 灌注彩虹图、CBF 值与 SAH 患者预后密切相关^[14]。本研究中,同样发现 CBF、CBV、MTT、TTP 的 ROC 曲线下面积分别为 0.82、0.72、0.87、0.75,预测患者预后的最佳诊断界值分别为 15.82 ml/100 g/min、1.79 ml/100 g、9.75 s、11.54 s。且单因素、多因素 Cox 分析显示 CBF < 15.82 ml/100 g/min 不利于患者预后。本研究表明早期低脑血流量可预测 SAH 后 DCI 患者预后。本研究进一步证实了 CBF 变化要早于 DCI 显著变化之前,对患者预后起到较好的预警作用。

本研究还发现,PAASH 分级 ≥4 级、Fisher 分级 ≥III 级不利于 SAH 后 DCI 患者预后。PAASH 分级是提示患者病情危险程度的指标,其评分基于格拉斯哥昏迷评分,可靠性及有效性显著高于 Hunt-Hess 分级^[15]。入院时 PAASH 分级 ≥4 级的患者其格拉斯哥昏迷评分 ≤7 分,表明患者处于昏迷状态,病情严重程度较高,患者后期预后程度往往不佳。Fisher 分级 ≥III 级表明患者广泛蛛网膜下腔出血伴脑实质内血肿或基底池和周边脑池、侧裂池较厚积血,患者临床病情较差^[16]。本研究存在以

下局限性:单中心研究,样本量较少,制约本研究结论的准确性;纳入的患者可能未排除其它未知影响因素,对结论也会造成影响。总之,入院时 CBF 可作为预测 SAH 后 DCI 患者预后的重要指标,临床医师应密切关注。

参 考 文 献

- [1] 梅涛,王蕾,徐立新,等. 经颅多普勒早期预警动脉瘤性蛛网膜下腔出血致延迟性脑缺血[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43(5):396-398.
- [2] Naraoka M, Matsuda N, Shimamura N, et al. The role of arterioles and the microcirculation in the development of vasospasm after aneurysmal SAH [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014(1):253746.
- [3] 刘高飞,杭春华. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者延迟性脑缺血的 CT 灌注成像评价[J]. 中国脑血管病杂志, 2016, 13(6):297-301.
- [4] 郑葵葵,满意,陈伟建. CT 脑灌注成像诊断迟发性脑缺血的研究现状[J]. 中华放射学杂志, 2014, 48(9):790-792.
- [5] 张昌伟,王朝华,徐丁. 老年颅内破裂性动脉瘤介入术后继发脑血管痉挛危险因素分析及防治对策[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(7):70-75.
- [6] 郑匡,田作富,谭显西,等. 早期治疗高分级动脉瘤性蛛网膜下腔出血的一年预后因素多中心研究[J]. 中华外科杂志, 2016, 54(7):534-539.
- [7] 朱杰,张蓓,宋彬,等. 低剂量全脑 CTP 评价脑血流动力学改变的可行性[J]. 临床放射学杂志, 2015, 34(11):1827-1831.
- [8] Yoneda H, Nakamura T, Shirao S, et al. Multicenter prospective cohort study on volume management after subarachnoid hemorrhage: hemodynamic changes according to severity of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm [J]. *Stroke*, 2013, 44(8):2155-2161.
- [9] Francoeur CL, Mayer S A. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1):277-283.
- [10] Yoshie T, Ueda T, Takada T, et al. Prediction of cerebral hyperperfusion syndrome after carotid artery stenting by CT perfusion imaging with acetazolamide challenge [J]. *Neuroradiology*, 2016, 58(3):253-259.
- [11] Tsogkas I, Knauth M, Schregel K, et al. Added value of CT perfusion compared to CT angiography in predicting clinical outcomes of stroke patients treated with mechanical thrombectomy [J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(11):4213-4219.
- [12] Reiner CS, Gordic S, Puippe G, et al. Histogram analysis of CT perfusion of hepatocellular carcinoma for predicting response to transarterial radioembolization: value of tumor heterogeneity assessment [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2016, 39(3):400-408.
- [13] 何秋光,吴精川,郭宗铎,等. CT 灌注成像预测蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血的诊断价值研究[J]. 重庆医科大学学报, 2016(8):850-854.
- [14] 赵一平,李松柏,张贺,等. CT 血管造影联合 CT 灌注成像对蛛网膜下腔出血与迟发性脑缺血的相关性探讨[J]. 临床放射学杂志, 2013, 32(1):12-17.
- [15] Zheng YK, Dong XQ, Du Q, et al. Comparison of plasma copeptin and multiple biomarkers for assessing prognosis of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 475(1):64-69.
- [16] 刘景鹏,叶振南,张翔圣,等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血的危险因素分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2017, 14(1):10-14.