

眼跳潜伏期预测动脉瘤性蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血的研究

李涵, 郝东宁

榆林市第一医院绥德医院神经外科, 陕西 绥德 718000

摘要:目的 探讨眼跳潜伏期对动脉瘤性蛛网膜下腔出血(SAH)后迟发性脑缺血(DCI)的预测作用。方法 回顾性选择2012年1月~2016年12月来我院接受治疗的SAH患者110例。根据患者入院后30天内有无并发迟发性脑缺血(DCI)分为并发DCI组($n=40$)和未并发DCI组($n=70$)。应用单因素、多因素非条件Logistic回归分析探讨影响SAH患者DCI发生的危险因素。结果 眼跳频率、眼跳总时间、单次眼跳平均时间、眼跳总幅度、眼跳平均幅度、眼跳平均速度、眼跳潜伏期预测SAH后DCI发生的诊断界值分别为2.65次/s、1685.45 ms、39.03 ms、553.25°、8.05°、118.35°/s、375.42 ms。Hunt-Hess分级 \geq III级、Fisher分级 \geq III级、脑积水程度(中度、重度)、眼跳潜伏期 \geq 375.42 ms会增加SAH后DCI发生风险($P<0.05$)。结论 眼跳潜伏期可预测SAH后DCI发生。

关键词:眼跳潜伏期;蛛网膜下腔出血;迟发性脑缺血;动脉瘤

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.04.013

Prediction of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage with saccade latency

Li Han, Hao Dong-ning. Department of Neurosurgery, Yulin First Hospital, Suide hospital, Shaanxi 718000, Suide, Shaanxi

Corresponding author: Hao Dong-ning, E-mail: hdn3576344@163.com

Abstract: Objective To investigate the predictive value of saccade latency for delayed cerebral ischemia (DCI) after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH). **Methods** A total of 110 patients with SAH who received treatment in our hospital from January 2012 to December 2016 were selected as study subjects. According to the presence or absence of concurrent DCI within 30 days after admission, they were divided into DCI group ($n=40$) and non-DCI group ($n=70$). Univariate and multivariate unconditional logistic regression analyses were used to investigate the risk factors for DCI in patients with SAH. **Results** The diagnostic cut-off values of saccade frequency, total time of saccade, mean time of single saccade, total amplitude of saccade, mean amplitude of saccade, mean saccade speed, and saccade latency for DCI after SAH were 2.65 times/s, 1685.45 ms, 39.03 ms, 553.25°, 8.05°, 118.35°/s, and 375.42 ms, respectively. The univariate and multivariate logistic regression analyses showed that Hunt-Hess grade \geq III, Fisher grade \geq III, degree of hydrocephalus (moderate or severe), and saccade latency \geq 375.42 ms could increase the risk of DCI after SAH ($P<0.05$). **Conclusions** Saccade latency can predict the development of DCI after SAH.

Key words: Saccade latency; Subarachnoid hemorrhage; Delayed cerebral ischemia; Aneurysm

了解蛛网膜下腔出血(SAH)后并发迟发性脑缺血(DCI)的相关危险因素对该病的防治、患者预后具有重要价值。眼跳潜伏期又称眼跳反应时,是视觉运动刺激时眼球的水平和垂直位相反应时间间隔,可反映脑干、小脑、基底神经节和皮质的整体脑回路功能^[1,2]。先前的研究已经表明,眼跳潜

伏期可作为慢性神经认知功能障碍及急性颅脑损伤患者的客观生物标记物^[3,4]。然而,眼跳潜伏期与动脉瘤性SAH后DCI发生关系的研究报道较少。本研究收集110例SAH患者的临床资料,以期找出眼跳潜伏期与动脉瘤性SAH后DCI发生的关系,为制定SAH患者新的治疗策略提供循证医学证据。

收稿日期:2018-02-24;修回日期:2018-07-03

作者简介:李涵(1977-),男,本科,主治医师,研究方向:脑出血微创治疗

通信作者:郝东宁,大学本科,主任医师, E-mail: hdn3576344@163.com

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性选择2012年1月~2016年12月来我院接受治疗的SAH患者110例。根据患者入院后30d内有无并发DCI分为并发DCI组($n=40$)和未并发DCI组($n=70$)。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)确诊为颅内动脉瘤;无其他脏器严重疾病;入院72h内测试眼动数据;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、脑挫裂伤、动静脉畸形;伴有心、肝、脾、肺、肾等重要脏器损伤;血液系统疾病及自身免疫系统疾病;入院时已发生DCI;治疗过程中死亡;眼动数据测试前7d内服用中枢兴奋性或抑制性药物、酒精性饮料,测试前2d内从事重体力劳动、长跑类体育活动;未签署科研研究知情同意书。

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),并排出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^[5]。

记录患者年龄、性别、体质量指数(Body mass index, BMI)、烟酒嗜好、高血压、高血脂、高血糖史和现状、Hunt-Hess分级、Fisher分级、手术方式、动脉瘤位置、脑积水程度、眼跳数据等。Hunt-Hess分级按临床表现分为I~V级:I级为无症状或仅有轻微头痛症状或颈强直症状;II级为头痛和颈强直明显,其余神经麻痹症状不明显;III级为患者出现意识障碍,有嗜睡、烦躁不安等;IV级为患者接近昏迷、不能活动、有早期去皮质强直、出现植物神经障碍;V级为患者深度昏迷、有去皮质强直、处于濒死状态^[6]。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^[7]。脑积水程度根据患者脑室径/双顶径的比值进行分类,轻度脑积水比值为0.26~0.40,中度脑积水比值为0.41~0.60,重度脑积水比值大于0.60^[8]。

应用德国SMI公司桌面式HI-SPEED眼动追踪系统测试患者眼动数据。眼动收集系统视角观测范围为 $\pm 40^\circ$,视角观测精度为 0.5° ,被试眼睛与显示器中心持平,距离50~60 cm。在进行眼球校准后,图片以随机的形式在眼动追踪系统被试显示屏显示。每张图片显示15 s,图片消失后呈现黑屏,持续时间为4 s,随后显示下一张图片,直至所有图片显示完毕,记录患者眼动数据^[9]。

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。单因素、多因素采用非条件Logistic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 $\alpha > 0.05$ 。通过绘制ROC曲线,筛选切点,计算曲线下面积评估参数预测效力。 $P < 0.05$ 为差异显著有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

两组患者在性别、年龄、BMI、有嗜酒史例数、有糖尿病史例数、有高血脂病史例数、手术方式、动脉瘤位置方面差异不显著($P > 0.05$)。并发DCI组在有吸烟史患者比例、有高血压病史患者比例、Hunt-Hess分级 \geq III级患者比例、Fisher分级 \geq III级患者比例、脑积水程度(中度、重度)患者比例、眼跳频率、眼跳总时间、单次眼跳平均时间、眼跳总幅度、眼跳平均幅度、眼跳平均速度、眼跳潜伏期方面显著高于未并发DCI组($P < 0.05$)(表1)。

2.2 眼跳数据预测SAH后DCI发生的曲线下面积、诊断界值及对应的特异度和灵敏度

眼跳频率、眼跳总时间、单次眼跳平均时间、眼跳总幅度、眼跳平均幅度、眼跳平均速度、眼跳潜伏期预测SAH后DCI发生的诊断界值分别为2.65次/s、1685.45 ms、39.03 ms、553.25°、8.05°、118.35°/s、375.42 ms(表2)。

2.3 影响SAH后DCI发生的单因素Logistic回归分析

单因素Logistic回归分析结果显示,吸烟史、高血压病史、Hunt-Hess分级、Fisher分级、脑积水程度、眼跳频率、眼跳总时间、单次眼跳平均时间、眼跳总幅度、眼跳平均幅度、眼跳平均速度、眼跳潜伏期是影响SAH后DCI发生的危险性因素($P < 0.05$)(表3)。

表 1 两组患者临床资料比较

因素	并发 DCI 组 (n = 40)	未并发 DCI 组 (n = 70)	<i>t</i> 或 χ^2	<i>P</i>
性别			0.42	0.52
男	25	48		
女	15	22		
年龄(岁)	59.24 ± 15.02	58.01 ± 15.37	-0.41	0.68
BMI(kg/m ²)	25.03 ± 1.26	25.14 ± 1.08	0.46	0.64
有吸烟史	20	16	8.52	<0.01
有嗜酒史	11	18	0.04	0.84
有糖尿病史	10	16	0.06	0.80
有高血压病史	22	21	6.68	<0.01
有高血脂病史	8	12	0.14	0.71
Hunt-Hess 分级 ≥ III 级	21	20	6.23	0.01
Fisher 分级 ≥ III 级	23	24	5.61	0.02
手术方式			2.01	0.29
夹闭术	18	30		
栓塞术	15	25		
未手术	7	15		
动脉瘤位置			1.12	0.39
前循环	5	11		
大脑中动脉	11	20		
颈内动脉	16	30		
后循环	8	9		
脑积水程度			9.85	<0.01
无	4	18		
轻度	8	35		
中度	18	12		
重度	10	5		
眼动数据				
眼跳频率(次/s)	3.05 ± 1.28	2.26 ± 0.64	-3.65	<0.01
眼跳总时间(ms)	2001.23 ± 512.25	1405.62 ± 358.24	-6.50	<0.01
单次眼跳平均时间(ms)	41.52 ± 9.06	37.58 ± 6.62	-2.41	0.02
眼跳总幅度(°)	982.52 ± 125.62	204.58 ± 39.61	-6.21	<0.01
眼跳平均幅度(°)	12.52 ± 6.37	3.28 ± 1.15	-7.29	<0.01
眼跳平均速度(°/s)	168.25 ± 23.57	86.24 ± 15.66	-5.44	<0.01
眼跳潜伏期(ms)	415.68 ± 60.22	325.26 ± 58.94	-7.63	<0.01

2.4 影响 SAH 后 DCI 发生的多因素 Logistic 回归分析

将以上变量进行多因素 Logistic 回归分析结果显示,Hunt-Hess 分级 ≥ III 级、Fisher 分级 ≥ III 级、脑积水程度(中度、重度)、眼跳潜伏期 ≥ 375.42 ms 会增加 SAH 后 DCI 发生的风险(*P* < 0.05)(表 4)。

表 2 眼跳数据预测 SAH 后 DCI 发生的曲线下面积、诊断界值及对应的特异度和敏感度

参数	AUC(95% CI)	诊断界值	标准误差	特异度(%)	敏感度(%)
眼跳频率(次/s)	0.88(0.81 ~ 0.93)	2.65	0.02	76.02	60.45
眼跳总时间(ms)	0.70(0.60 ~ 0.78)	1685.45	0.05	89.67	67.23
单次眼跳平均时间(ms)	0.73(0.62 ~ 0.82)	39.03	0.04	90.58	65.24
眼跳总幅度(°)	0.80(0.72 ~ 0.91)	553.25	0.04	84.55	55.45
眼跳平均幅度(°)	0.75(0.66 ~ .85)	8.05	0.03	78.28	63.53
眼跳平均速度(°/s)	0.74(0.65 ~ 0.84)	118.35	0.01	85.68	62.85
眼跳潜伏期(ms)	0.71(0.60 ~ 0.80)	375.42	0.01	90.07	59.66

表 3 影响 SAH 后 DCI 发生的单因素 Logistic 回归分析

因素	OR 值	95% CI	<i>P</i> 值
吸烟史	1.302	1.015 ~ 1.785	0.02
高血压病史	1.415	1.022 ~ 1.902	<0.01
Hunt-Hess 分级	1.526	1.038 ~ 2.115	<0.01
Fisher 分级	1.452	1.029 ~ 1.987	<0.01
脑积水程度	1.811	1.402 ~ 3.726	<0.01
眼跳频率	1.602	1.045 ~ 2.304	0.02
眼跳总时间	1.115	1.002 ~ 1.467	0.01
单次眼跳平均时间	1.203	1.009 ~ 1.545	0.04
眼跳总幅度	1.603	1.049 ~ 2.388	<0.01
眼跳平均幅度	1.444	1.024 ~ 1.971	0.04
眼跳平均速度	1.235	1.015 ~ 1.601	<0.01
眼跳潜伏期	1.828	1.415 ~ 3.912	<0.01

表 4 影响 SAH 后 DCI 发生的多因素 Logistic 回归分析

因素	OR 值	95% CI	<i>P</i> 值
Hunt-Hess 分级 ≥ III 级	1.533	1.045 ~ 2.195	<0.01
Fisher 分级 ≥ III 级	1.462	1.033 ~ 1.997	<0.01
脑积水程度(中度、重度)	1.848	1.429 ~ 3.736	0.01
眼跳潜伏期 ≥ 375.42 ms	1.855	1.437 ~ 3.956	<0.01

3 讨论

25% ~ 40% 的 SAH 患者在治疗后会伴有 DCI 发生。DCI 作为 SAH 常见的并发症,一般于 SAH 后 4 ~ 7 d 内发病,最晚可推迟至 14 ~ 20 d^[10]。既往的研究证实,DCI 发生与否与 SAH 患者预后关系密切,是影响 SAH 患者高致残率及高死亡率的重要因素^[11]。因此,了解 SAH 后并发 DCI 的相关危险因素及特异性的标志物对该病的防治、患者预后具有重要价值。本研究通过收集 110 例 SAH 患者的临床资料,以期探讨眼动数据与 SAH 后 DCI 发生的关系。

测试者通过眼跳将视网膜的中央窝移动到感兴趣的视觉目标上,获得准确和清晰的图像,可对视觉目标进行具体的视觉分析。眼跳的发生不受意识控制称为反应性眼跳,属于反射性动作。眼跳的

发生受意识控制称为自主控制眼跳,该类型眼跳是受中枢神经系统控制的有规律的随意运动。自主控制眼跳可用来衡量调控眼跳的大脑区域以及反应抑制、空间工作记忆等能力,为探讨大脑的高级认知功能提供依据^[12-13]。随着脑功能成像技术的发展,人们意识到,自主控制眼跳异常可能是脑功能失调或发育延迟的结果。本研究发现,并发 DCI 组在眼动数据方面与未并发 DCI 组相比差异显著,进一步经单因素、多因素 Logistic 回归分析发现眼跳潜伏期 ≥ 375.42 ms 会增加 SAH 后 DCI 发生的风险。本研究是国内为数不多的证实眼动数据与 SAH 后 DCI 发生存在密切联系的报道。有研究发现,参与眼跳的皮质下结构主要为受到上丘直接调控的脑干眼动核团,主要为脑干中的 Burst 细胞在上丘的控制下编码速度并发送编码信号给控制眼球肌肉的运动神经元^[14]。动脉瘤性 SAH 后 72 h 内可造成大脑的直接损伤,伴有继发的病理生理改变,而这种改变或许与脑干、小脑、基底神经节和皮质的整体脑回路功能存在密切关联。

本研究还发现,Hunt-Hess 分级 \geq III 级、Fisher 分级 \geq III 级、脑积水程度(中度、重度)与 SAH 后 DCI 发生密切相关。Hunt-Hess 分级与 Fisher 分级主要用于评估患者 SAH 发病早期临床症状,与患者脑微循环血流动力学的改变存在密切联系^[5]。中度、重度脑积水预示脑脊液生成或循环吸收过程发生障碍而致脑脊液量过多,造成脑室扩大、脑实质减少和颅内压力升高,进而引发 DCI 发生。本研究存在一定局限性:样本量较少、单中心研究制约本研究结论的全面性;入院 72 h 内测试眼动数据,患者测试时间不一致或许对研究结论构成影响;本研究属于回顾性研究,部分眼动数据与 SAH 后 DCI 发生前后因果关系难以确定。总之,眼跳潜伏期可预测 SAH 后 DCI 发生。

参 考 文 献

- [1] Kenward B, Koch FS, Forssman L, et al. Saccadic Reaction Times in Infants and Adults: Spatiotemporal Factors, Gender, and Interlaboratory Variation [J]. *Dev Psychol*, 2017, 53(9):1750-1764.
- [2] Khan AZ, Munoz DP, Takahashi N, et al. Effects of a pre-target distractor on saccade reaction times across space and time in monkeys and humans [J]. *J Vis*, 2016, 16(7):5-15.
- [3] Antoniadis CA, Rebelo P, Kennard C, et al. Pallidal Deep Brain Stimulation Improves Higher Control of the Oculomotor System in Parkinson's Disease [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(38):13043-13052.
- [4] Pearson BC, Armitage KR, Horner CW, et al. Saccadometry: the possible application of latency distribution measurement for monitoring concussion [J]. *Br J Sports Med*, 2007, 41(9):610-612.
- [5] 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, 1(8):850-854.
- [6] 宋红涛, 廖勇仕, 段永红, 等. 血乳酸动态监测对评估动脉瘤性蛛网膜下腔出血预后的价值 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45(1):14-17.
- [7] 杨秀娟, 许宏伟, 李罗清. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛危险因素的分析 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40(2):128-130.
- [8] 张建斌, 黄齐兵, 纪延伟, 等. 去骨瓣减压术后脑积水的治疗策略及手术并发症的分析 [J]. *中华神经外科杂志*, 2016, 32(10):1029-1033.
- [9] Rowland MJ, Garry P, Westbrook J, et al. Acute impairment of saccadic eye movements is associated with delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neurosurg*, 2017, 127(4):754-760.
- [10] Takahashi Y, Sasahara A, Yamazaki K, et al. Disturbance of CT perfusion within 24 h after onset is associated with WFNS grade but not development of DCI in patients with aneurysmal SAH [J]. *Acta Neurochir*, 2017, 159(12):2319-2324.
- [11] 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.
- [12] 吴静, 李秀红. 自主控制眼跳脑神经机制 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2016, 25(4):380-384.
- [13] Sharikadze M, Cong DK, Staude G, et al. Dual-tasking: Is manual tapping independent of concurrently executed saccades? [J]. *Brain Res*, 2009, 4(1283):41-49.
- [14] Condy C, Rivaud-Péchoix S, Ostendorf F, et al. Neural substrate of antisaccades: Role of subcortical structures [J]. *Neurology*, 2004, 63(9):1571-1578.