

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.12.027

◇临床医学◇

急性缺血性脑卒中溶栓后出血性转化与灌注CT微血管通透性的相关性

王玮娜¹, 王志伟², 郑俊江³, 李静⁴, 姚海涛⁵作者单位:¹石家庄市第三医院 CT、MR, 河北 石家庄 050000; ²中国人民解放军第二六零医院神经内科, 河北 石家庄 050000; ³石家庄高新区太行社区卫生服务中心内科, 河北 石家庄 050000;⁴藁城市中西医结合医院眼科, 河北 石家庄 052160; ⁵唐山京东医院内科, 河北 唐山 063500

基金项目: 河北省卫生和计划生育委员会计划项目(20181047)

摘要:目的 探讨急性缺血性脑卒中病人溶栓后出血性转化发生情况及其与灌注CT微血管通透性的相关性。方法 选取2014年1月至2016年12月在石家庄市第三医院诊断为急性缺血性脑卒中病人82例作为研究对象, 采用回顾性分析法分析所有病人的临床资料, 按照资料中治疗后是否发生出血性转化分为未出血组43例和出血组39例。所有病人均行头颅CT检查, 分析两组病人病侧灌注CT的主要参数, 绘制受试者工作特征曲线(ROC), 对灌注CT微血管通透性在急性缺血性脑卒中病人溶栓后出血性转化中的预测价值进行分析。结果 ①82例急性缺血性脑卒中病人溶栓后39例病人发生出血性转化, 发生率为47.56%; ②两组病人年龄、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及大面积脑梗死比例比较差异有统计学意义($P < 0.05$); ③出血组病人表面通透性(PS) (15.31 ± 1.45) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100 \text{ g})^{-1}$ 明显高于未出血组病人(10.14 ± 3.61) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100 \text{ g})^{-1}$, 且出血组病人脑血容量(CBV)和脑血流量(CBF)较未出血者明显较低, 比较差异有统计学意义($P < 0.05$); ④根据ROC曲线结果显示, PS在ROC曲线下的面积 > 0.9 , 诊断界值为 $5.86 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100 \text{ g})^{-1}$, 对急性缺血性脑卒中病人溶栓后出血性转化的预测价值灵敏度为94.72%, 特异度为88.11%; ⑤非条件因素logistic回归模型显示, 年龄较大、NIHSS评分过高以及出现大面积梗死是导致急性缺血性脑卒中病人溶栓后出血性转化的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 灌注CT微血管通透性在急性缺血性脑卒中病人溶栓后出血性转化中的预测价值良好, 当PS值大于 $5.86 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100 \text{ g})^{-1}$ 时急性缺血性脑卒中病人溶栓后发生出血性转化的风险提高, 能为临床静脉溶栓提供重要的参考依据。

关键词: 卒中; 灌注成像; 脑缺血; 血栓溶解疗法/副作用; 再灌注; 脑出血; 体层摄影术, 螺旋计算机; 毛细血管通透性; 预测

Predictive value of perfusion CT microvascular permeability in hemorrhagic transformation after thrombolysis in patients with acute ischemic stroke

WANG Weina¹, WANG Zhiwei², ZHENG Junjiang³, LI Jing⁴, YAO Haitao⁵

Author Affiliations: ¹CT/MR, The Third Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; ²Neurology Department, The 260 Hospital of PLA, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; ³Department of Medicine, Shijiazhuang Taihang District Taihang Community Health Service Center, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; ⁴Department of Ophthalmology, Gaocheng Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Shijiazhuang, Hebei 052160, China; ⁵Department of Medicine, Tangshan Jingdong Hospital, Tangshan, Hebei 063500, China

Abstract: Objective Hemorrhagic transformation after thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and perfusion CT microvascular permeability and its correlation. **Methods** A total of 82 patients diagnosed as acute ischemic stroke in the Third Hospital of Shijiazhuang from January 2014 to December 2016 were selected as the study subjects. The clinical data of all patients were analyzed retrospectively. According to the data in the treatment of hemorrhagic transformation occurred after they were divided into non-bleeding group 43 cases and bleeding group 39 cases. All patients were skull CT examination. The main parameters of ipsilateral CT perfusion in the two groups were analyzed. The ROC curve was drawn and the predictive value of perfusion CT microvascular permeability on hemorrhagic transformation after thrombolysis in acute ischemic stroke patients was analyzed. **Results** ① 82 cases of acute ischemic stroke patients after thrombolysis, 39 patients hemorrhagic transformation occurred, the incidence was 47.56%.

② The age of patients with bleeding group, NIHSS score, large cerebral infarction were significantly greater than the proportion of non-bleeding. There were significant differences between the two groups ($P < 0.05$). ③ The PS in the bleeding group (15.31 ± 1.45) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100 \text{ g})^{-1}$ was significantly higher than that in the non-bleeding group (10.14 ± 3.61) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100 \text{ g})^{-1}$, and the CBV and CBF of the bleeding group were significantly lower than those without bleeding ($P < 0.05$). ④ According to the ROC curve results, the area under the ROC curve of PS > 0.9 . The diagnostic threshold was $5.86 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100 \text{ g})^{-1}$. The predictive value of hemorrhagic transformation after thrombolysis in acute ischemic stroke patients: the sensitivity was 94.72% and the specificity was 88.11%. ⑤ The unaged factor logistic regression model analysis showed that older age, high NIHSS score and large area infarction were independent risk factors for hemorrhagic transformation after thrombolysis in patients with acute ischemic stroke ($P < 0.05$).

Conclusion Perfusion CT perfusion of CT microvessel has better predictive value for the hemorrhagic transformation after thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. When the PS value is more than $5.86 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100 \text{ g})^{-1}$, the hemorrhagic transformation risk increases. It can provide important reference for clinical intravenous thrombolysis.

Key words: Stroke; Capillary permeability; Brain ischemia; Thrombolytic therapy/adverse effects; Reperfusion; Cerebral hemorrhage; Tomography, spiral computed; Perfusion imaging; Prediction

据报道,脑血管意外事件是导致世界人口死亡的一个重要原因,近年来,随着世界人口老龄化,脑血管意外事件的发生率呈不断上升,其中以急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)所占比例较大^[1-3]。大量病例研究表明, AIS在发病4 h后可应用MRI诊断,而ASI的早期CT无异常发现,发病24~28 h后梗死区呈明显低密度改变,无占位效应^[4-5]。因此,早期诊断和早期治疗非常重要。随着我国科技实力的日益进步,灌注CT成像(CT perfusion, CTP)在我国各个阶层的医疗单位中的广泛应用,让CT各项技术更加的成熟^[6]。其中灌注CT微血管通透性对AIS的检查和诊断已成为一种最主要的检查方法,然而,灌注CT微血管通透性对AIS后出血性转化的预测价值的研究报道极为少见^[7]。为此,本课题组对灌注CT微血管通透性对AIS后出血性转化的预测价值进行了研究,其报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取2014年1月至2016年12月期间在石家庄市第三医院诊断为AIS溶栓病人82例作为研究对象,其中男性54例,女性28例,年龄范围为60~81岁,年龄(67.98 ± 4.67)岁。入选标准:(1)病人均符合第四届全国脑血管病学术会议修订的相关诊断标准^[8]。并经CT或者MRI检查及医师确诊;(2)美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分均在4~22分之间(评分越高表明危险程度越高);(3)发病后1.0~4.5 h就诊于该院,并于8 h内进行溶栓;(4)均对所受治疗知情并签署知情同意书者;(5)入选病人均行影像学、病理学等检查并保存结果。排除标准:(1)近3个月内有心肌梗死、脑梗死或颅外伤史者;(2)既往有颅内出血;(3)存在资料缺失者;(4)近1周内有不满意压迫止血部位的动脉穿刺;(5)躁动不安不能配合检查者。根据

治疗后头颅CT或MRI随访检查结果AIS是否发生出血性转化分为出血组与未出血组。发生出血性转化者39例(出血组),发生率为47.56%。未发生出血性转化者43例(未出血组)。脑梗死面积分类:①脑梗死面积 $< 1.5 \text{ cm}^2$ 为腔隙性脑梗死;②脑梗死面积 $1.5 \sim 3.0 \text{ cm}^2$ 且累及1个脑叶为小梗死;③脑梗死面积 $> 3.0 \text{ cm}^2$ 或累及2个以上脑叶为大面积脑梗死。

1.2 设备与检查方法 所有病人均在发病后1.0~4.6 h内完成灌注检查及头颅CT平扫。具体操作如下:设备采用西门子Sensation 64层螺旋CT机。头颅CT平扫以听眦线为扫描定位线,设置参数:管电压120 kV,管电流170 mA,螺距为1.2 mm,扫描层厚5.0 mm,延时时间5 s,扫描速度1 r/s,连续扫描45 s。采集数据1次/秒,获得4帧图像/次,连续扫描45 s获得180帧图像。观察指标:表面通透性(permeability surface, PS)、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)和造影剂峰值时间(time to peak, TTP)。

1.3 图像后处理技术 将灌注CT微血管通透性的原始数据传送到ADW 4.2工作站,应用Perfusion 3灌注软件(去卷积算法)对原始数据进行处理后,经软件计算病人的PS、TTP、MTT、CBV、CBF函数图。图像分析:所得图像资料由两名经验丰富的放射科医师共同阅片并确定诊断结论。

1.4 统计学方法 本研究数据采用SPSS 18.0软件进行统计分析。计量资料经正态性检验后,服从正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 描述,并采用独立样本 t 检验分析;计数资料以率(%)表示,比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)对灌注CT微血管通透性在AIS病人溶

栓后出血性转化中的预测价值进行分析。以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 两组病人一般情况比较 两组病人性别、发病时间及脑梗死部位方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组病人年龄、NIHSS评分及大面积脑梗死比例比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

表1 两组急性缺血性脑卒中病人一般情况比较

项目	出血组 (n=39)	未出血组 (n=43)	$t(\chi^2)$ 值	P值
性别(男/女)/例	26/13	28/15	(0.112)	0.738
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	73.21 $\pm$ 5.01	66.17 $\pm$ 4.68	4.976	<0.001
NIHSS评分/(分, $\bar{x} \pm s$)	15.42 $\pm$ 2.62	9.09 $\pm$ 1.31	6.145	<0.001
发病时间/(h, $\bar{x} \pm s$)	3.79 $\pm$ 0.29	3.80 $\pm$ 0.37	0.157	0.876
大面积脑梗死/例(%)	26(66.67)	7(16.28)	(21.592)	<0.001
脑梗死部位/例(%)			(0.930)	0.335
额叶	12(30.77)	13(30.23)		
颞叶	10(25.64)	11(25.58)		
顶叶	7(17.95)	8(18.60)		
基底核区	6(15.38)	7(16.28)		
其他	4(10.26)	4(9.30)		

注:NIHSS为美国国立卫生研究院卒中量表

2.2 两组病人灌注CT主要参数比较 两组病人MTT、TTP参数值比较差异无统计学意义($P > 0.05$);出血组病人PS参数值较未出血组病人高,且出血组病人CBV和CBF较未出血者明显较低,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

2.3 灌注CT主要参数对AIS病人溶栓后出血性转化的预测价值 根据ROC曲线结果显示:CBF、CBV、MTT、TTP参数在ROC曲线下的面积均<0.9;PS在ROC曲线下的面积>0.9,诊断界值为5.86 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100 \text{ g})^{-1}$,对AIS病人溶栓后出血性转化的预测价值灵敏度为94.72%,特异度为88.11%,详情见表3。

2.4 影响AIS病人溶栓后出血性转化的多因素分析 单因素分析显示,不同年龄、不同NIHSS评分、不同程度面积脑梗死病人的溶栓后出血性转化与否比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。且非条件多

因素logistic回归模型分析显示,年龄较大、NIHSS评分过高以及出现大面积脑梗死是导致AIS病人溶栓后出血性转化的独立危险因素($P < 0.05$),详见表4。

表3 灌注CT主要参数对急性缺血性脑卒中病人溶栓后出血性转化的预测价值比较

主要参数	ROC曲线下面积	95%CI	灵敏度/%	特异度/%
CBF	0.802	0.759~0.864	65.80	66.71
CBV	0.746	0.703~0.818	73.74	71.39
MTT	0.782	0.742~0.841	63.21	54.79
TTP	0.778	0.734~0.869	57.89	59.52
PS	0.924	0.909~0.988	94.72	88.11

注:CBF为脑血流量,CBV为脑血容量,MTT为平均通过时间,TTP为造影剂峰值时间,PS为表面通透性,ROC为受试者工作特征曲线

表4 影响急性缺血性脑卒中病人溶栓后出血性转化的多因素分析

影响因素	回归系数	常数项	标准误	Wald χ^2 值	P值	OR(95%CI)
年龄	0.624	-1.467	0.302	8.007	0.003	1.87(1.28~3.37)
NIHSS评分	0.602	2.098	0.294	6.640	0.010	1.83(1.15~3.25)
大面积脑梗死	0.582	-1.203	0.280	4.008	0.045	1.79(1.03~3.10)

注:NIHSS为美国国立卫生研究院卒中量表

3 讨论

AIS是指由于脑动脉(椎动脉和颈动脉)闭塞,脑组织供血不足引起的脑组织梗死的总称^[9]。

既往有研究表明,AIS多由于各种原因引起脑部血流阻断,有1/3都不到的AIS病人经过治疗后可恢复到正常的功能,约有20.0%的AIS病人经过临床治疗后会自发发生出血性转化,使静脉溶栓后发生出血性转化的风险高达49.6%^[10-11]。本研究经过分析82例AIS病人静脉溶栓病人后发现,其中有39例病人发生出血性转化,发生率为47.56%。因此,本研究结果提示,在积极应用静脉溶栓治疗的同时,出血性转化应该被临床重点关注。本研究结果发现AIS病人静脉溶栓后发生出血性转化病人的年龄、NIHSS评分及大面积脑梗死比例明显高于未发生出血性转化的病人,与贾茜等^[12-13]研究一致。

表2 两组急性缺血性脑卒中病人灌注CT主要参数比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	CBF/[$\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100 \text{ g})^{-1}$]	CBV/($\text{mL}/100 \text{ g}$)	MTT/s	TTP/s	PS/[$\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100 \text{ g})^{-1}$]
出血组	39	14.52 $\pm$ 1.64	1.65 $\pm$ 0.73	8.26 $\pm$ 1.65	12.33 $\pm$ 2.43	15.31 $\pm$ 1.45
未出血组	43	17.48 $\pm$ 2.65	2.04 $\pm$ 0.86	8.11 $\pm$ 1.35	12.27 $\pm$ 3.65	10.14 $\pm$ 3.61
t值		6.008	2.226	0.452	0.286	5.469
P值		<0.001	0.029	0.652	0.775	<0.001

注:CBF为脑血流量,CBV为脑血容量,MTT为平均通过时间,TTP为造影剂峰值时间,PS为表面通透性

CTP是通过分析选定层面的碘造影剂了解血流动力学参数和灌注图像表现的技术^[14]。临床上常用的参数有CBF、CBV、MTT、TTP及PS等^[15]。前期研究结果发现,灌注CT微血管通透性对AIS后出血性转化中具有重要的预测价值,有利于临床上制定合理有效的个性化治疗方案,但目前为止,学术界关于CBF、CBV、MTT及TTP参数与AIS后发生出血性转化关系的研究报道极为少见^[16-17]。本研究经过分析两组病人灌注CT灌注微血管通透性发现,AIS病人静脉溶栓后发生出血性转化病人PS明显高于未发生出血性转化的病人,且出血组病人CBV和CBF较未出血者明显较低,两组病人MTT及TTP参数比较差异无统计学意义($P > 0.05$),可见PS越高和CBF、CBV值越小,则病人发生出血转化的概率越大,考虑其原因可能为局部脑血容积(rCBV),局部脑血流(rCBF)越低,病侧数值较健侧越小,表明病侧缺血越严重,则再灌注损伤和血脑屏障破坏越严重,因而出血转化的发生可能性就越大。而经过ROC曲线结果显示:PS在ROC曲线下的面积 > 0.9 ,诊断界值为 $5.86 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100 \text{ g})^{-1}$,对AIS病人溶栓后出血性转化的预测价值灵敏度为94.72%,特异度为88.11%。该研究结果提示,CBF、CBV、MTT、TTP及PS参数均可以反映AIS病人脑血流的灌注情况,其中CBF、CBV和PS与病人转化性出血有着密切关系,但只有PS在AIS病人溶栓后发生出血性转化的评估中具有重要意义^[18-19]。根据本研究结果与既往研究^[20]分析原因:认为PS可以通过分析造影剂进入组织间隙的量和速度有效反映梗死区内血脑屏障的破坏程度,PS数值越高,说明病人血脑屏障破坏越严重,而溶栓治疗后发生出血性转化的风险就越高。

综上所述,本研究通过对82例病人病例统计分析发现,灌注CT微血管通透性在AIS病人溶栓后出血性转化中的预测价值良好,当PS值大于 $5.86 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100 \text{ g})^{-1}$ 时AIS病人溶栓后发生出血性转化的风险提高,能为临床静脉溶栓提供重要的参考依据。

参考文献

- [1] LEE SJ, HONG JM, LEE M, et al. Cerebral arterial calcification is an imaging prognostic marker for revascularization treatment of acute middle cerebral arterial occlusion [J]. *J Stroke*, 2015, 17(1): 67-75.
- [2] 黄霞.阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中时并发出血的观察及护理[J].保健医学研究与实践, 2015, 12(5): 65-66.
- [3] [24] KIM T, KOO J, KIM SH, et al. Blood-brain barrier permeability assessed by perfusion computed tomography predicts hemorrhagic transformation in acute reperfusion therapy. [J]. *Neurological Sciences*, 2018, 39(9): 1579-1584.
- [4] 鲁瑞涛,全秀清,王淑芳.青年缺血性脑卒中患者不同TOAST分型病因及危险因素分析[J].临床误诊误治, 2016, 29(11): 103-108.
- [5] 王贵法.以复杂性脑卒中为主要表现的感染性心内膜炎漏诊分析[J].临床误诊误治, 2016, 29(11): 3-5.
- [6] 周志国,朱青峰,孙奇.超时间窗Solitaire AB型支架机械取栓治疗急性缺血性脑卒中三例效果观察[J].解放军医药杂志, 2015, 27(9): 105-109.
- [7] PIEŃKOWSKA J, GWOŹDZIEWICZ K, SKROBISZ-BALANDOWSKA K, et al. Perfusion-CT--can we predict acute pancreatitis outcome within the first 24 hours from the onset of symptoms? [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146965. DOI: 10.1371/journal.pone.0146965.
- [8] 中华医学会全国第四届脑血管病学术会议.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [9] 耿云平,郭广春,刘蕾,等.灌注CT微血管通透性对缺血性脑卒中患者出血性转化的预测[J].中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(12): 1286-1288.
- [10] 陈军.缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血性转化[J].医药前沿, 2016, 6(28): 172-173.
- [11] 陈海恋,何超明,庞明武,等.老年急性缺血性脑卒中患者预后不良的影响因素[J].中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(1): 42-46.
- [12] 贾茜,赵性泉,王辉,等.糖调节异常对缺血性卒中患者脑组织毛细血管渗透性和出血转化的影响[J].中国卒中杂志, 2017, 12(8): 677-681.
- [13] 魏衡,余勇飞,周瑞,等.HAT、SEDAN评分及相关脑血管病危险因素预测急性缺血性卒中溶栓后出血性转化临床研究[J].中国现代神经疾病杂志, 2015, 15(2): 126-132.
- [14] DENG Q, YUE Z, DING H, et al. Calcific emboli originating from the brachiocephalic trunk causing acute cerebral infarction and worm-like calcification in the right middle cerebral artery [J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2015, 22(5): 889-890.
- [15] 陈刚.黄芪注射液联合 rt-PA 治疗急性缺血性脑卒中的临床研究[J].检验医学与临床, 2016, 13(14): 1970-1971.
- [16] 李卫来,郭晓玲,李琳,等.CT灌注对急性缺血性脑卒中溶栓治疗后出血转化的评价性研究[J].航空航天医学杂志, 2017, 28(7): 819-820.
- [17] 喻芳芳,李亚军.缺血性卒中患者溶栓治疗后出血性转化的预测因素[J].国际脑血管病杂志, 2016, 24(8): 734-739.
- [18] YEN P, COBB A, SHANKAR JJ. Does computed tomography permeability predict hemorrhagic transformation after ischemic stroke? [J]. *World J Radiol*, 2016, 8(6): 594-599.
- [19] URSINO S, FAGGIONI L, FIORICA F, et al. Role of perfusion CT in the evaluation of metastatic nodal tumor response after radiochemotherapy in head and neck cancer: preliminary findings [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(21): 4882-4890.
- [20] 白璇,蔺慕会.贫血对急性缺血性脑卒中临床症状和预后的影响[J].解放军医学院学报, 2016, 37(3): 238-241.

(收稿日期:2018-02-09,修回日期:2019-01-29)