

论 著

CT征象生化指标联合对
自发性脑出血早期血肿
增大预测作用的研究*

牛绍南* 张 状 刘 勇
丁 波 张英霞
秦皇岛市第二医院医学影像科
(河北 秦皇岛 066600)

【摘要】目的 研究生化指标+平扫CT(NCCT)预测自发性脑出血(ICH)早期血肿增大(HE)的价值。方法 通过回顾性分析法选择2020年8月至2022年4月我院收住的95例ICH患者进行观察,收集整理其临床资料,将其中发生HE的22例患者纳入合并组,另73例未发生HE的患者纳入单纯组。观察所有患者的基线血肿量及NCCT复查的HE结果,分析生化指标联合NCCT征象对ICH患者早期HE的预测作用。结果 生化指标+NCCT征象的敏感度、特异度分别为97.69%、98.12%,AUC为0.963,说明联合预测的敏感度、特异度及AUC高于单一项。结论 血钙、hs-CRP、血糖联合CT征象在预测ICH患者发生HE上意义重大,能够提升整体预测效能,值得临床推广使用。

【关键词】自发性脑出血; CT检查; 血肿增大; 高敏C反应蛋白; 血糖
【中图分类号】R743.34
【文献标识码】A
【基金项目】秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(202004A120); 河北省2017年度医学科学研究重点课题计划(20171299)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.12.009

The Effect of CT Signs on Predicting Hematoma
Enlargement in Spontaneous Cerebral
Hemorrhage*

NIU Shao-nan*, ZHANG Zhuang, LIU Yong, DING Bo, ZHANG Ying-xia.
Department of Medical Imaging, The Second Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066600,
Hebei Province, China

ABSTRACT
Objective The value of graduate chemistry index+plain CT(NCCT)to predict the early hematoma enlargement(HE)of spontaneous cerebral hemorrhage(ICH). **Methods** Ninety-five ICH patients admitted to our hospital from August 2020 to April 2022 were selected for observation by retrospective analysis method,and their clinical data were collected and collated,and 22 of them who developed HE were included in the combined group,and the other 73 patients who did not develop HE were included in the simple group.The baseline haematoma volume and HE results of NCCT review were observed in all patients,and the predictive role of biochemical indexes combined with NCCT signs on early HE in ICH patients was analysed. **Results** The sensitivity and specificity of biochemical indexes+NCCT signs were 97.69 and 98.12%,respectively,and the AUC was 0.963,indicating that the sensitivity,specificity and AUC of the combined prediction were higher than that of the single one. **Conclusion** The combination of blood calcium,hs-CRP and blood glucose with CT sign is of great significance in predicting HE in ICH patients,which can improve the overall prediction efficacy and is worthy of clinical use.
Keywords:Spontaneous Cerebral Hemorrhage; CT Examination; Hematoma Enlargement; High Sensitive C Reactive Protein; Blood Glucose

脑卒中作为临床较常见的心脑血管疾病之一,在我国不仅患病率较高,同时存在极高的致残率及病死率,据相关数据显示^[1],2012年我国脑卒中的死亡率占据国内总死亡率的24%左右,引起临床重点关注。其中自发性脑出血(ICH)属于脑卒中常见类型,不仅病情危重,同时临床治疗的难度也较高。有关报道曾表示^[2],ICH的发生率呈现日渐增长趋势,占据全球脑血管疾病的10-30%左右,此外,该病的病死率也较高,约25-50%,且大多数死亡时间为初次出血48h之内。研究指出^[3],一旦ICH出现后,1/3的患者可在出血后数小时之内血肿量扩大。若未能够及时通过有效措施使破裂的血管停止出血,随着出血时间的延长,血肿不断积累,极易使患者颅内的压力显著升高,最终造成周围脑组织的缺血坏死,同时增加脑疝发生的风险。既往已有文献证实,早期血肿增大(HE)属于影响ICH患者神经功能障碍、预后不良的重要因素^[4]。故此,准确预测ICH患者早期HE情况,并及时采取有效干预在控制病情、改善患者预后上意义重大。但目前临床关于HE的病理生理学机制仍不清楚,还需动物模型来进一步验证目前研究提出的假设。以往,临床认为HE是由凝血功能障碍或血流动力学不稳定引起的持续或反复性出血。另有学者则提出早期HE与ICH后的缺血和充血引起的继发周围区域出血息息相关^[5]。随后不断有学者对此展开深入分析,发现9-point、PREDICT、BRAIN Score三大模型为判断ICH患者早期HE的重要方式,但仍存在一定局限性,无法在基层医院推广使用^[6]。曾有报道中表示,早期预防脑出血病灶处HE在抑制病情进展上具有重要意义,但其病灶的扩大速度极易受到年龄、血糖、血清钙水平等因素的干扰^[7]。对此,临床展开深入分析,发现血清钙水平体现了个体神经细胞凋亡-生成速率,而该指标的稳定性直接影响患者血脑屏障的正常运行稳态。此外,超敏C反应蛋白(hs-CRP)、血糖升高均与HE存在密切关系,还有白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α、基质金属蛋白酶-9、细胞纤维连接蛋白均可影响HE的发生及发展^[8]。除此之外,CT作为一种无创快速的检查措施,对脑出血的诊断有积极意义,且部分CT参数能够预测HE和神经系统功能恶化。但目前临床相关资料较少,并无CT与生化指标联合判断HE的报道,故此本文展开分析,旨在为ICH患者行早期危险以及预后分层提供依据,阐述如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 以回顾性分析法将2020年8月至2022年4月我院收住的95例ICH患者进行观察,收集整理其临床资料,将其中发生HE的22例患者纳入合并组,另73例未发生HE的患者纳入单纯组。

纳入标准:与《自发性脑出血诊断治疗中国多学科专家共识》^[9]中疾病诊断相符;均于发病6h之内入院就诊;患者及亲属签订同意书;无CT检查禁忌证。排除标准:合并脑肿瘤、动静脉畸形、脑梗死后出血转化、创伤性脑损伤;中途退出试验或者病例资料不全;检查前服用抗凝药物导致颅内出血;既往血肿清除术。

1.2 方法 收集整理所有患者的齐全资料,包含性别、年龄、住院号、民族、入院时患者收缩压的数值、初始血肿体积分的数值、复查头颅CT血肿体积分的数值、出血部位。既往有高血压病史、糖尿病史、起病至入院首次检查头颅CT的时间。

【第一作者】牛绍南,男,主管技师,主要研究方向:医学影像。E-mail: miliulu24@163.com
【通讯作者】牛绍南

抽取所有患者的空腹静脉血(5mL), 室温条件下静置1h后, 选择低速离心机以离心半径6.5cm、3500r/min转速条件进行离心操作, 15min后分离血清、血浆, 置于-4℃冰箱中待检。严格按照比色法测定空腹血糖, 选择美国雅培C16000型全自动生化分析仪, 通过免疫比浊法测定hs-CRP, 严格按照速率法测定血钙, 检测仪器为7170全自动生化分析仪, 试剂购自日东纺绩株式会社(生产批号: G955A), 严格按照说明书操作。

仪器选择西门子双源64排螺旋CT机(SOMATOM Definition Flash), 调整电流200 mA, 管电压120kV, 重建层厚1.0mm, 矩阵512×512, 层间距5mm, 协助患者在CT检查床上采取仰卧位, 以听眦线作为基线, 向上平扫直至患者颅顶。将平扫得到的图像传输至专门的工作站ADW4.7, 使用专业工具将CT图进行展示, 并利用影像加工与交互系统, 使得影像信息通过医学数字影像及交互格式保存。

1.3 观察指标 观察所有患者的基线血肿量及NCCT复查的HE结果, 分析生化指标联合NCCT征象对ICH患者早期HE的预测作用。

1.4 参数评价

1.4.1 HE诊断标准 患者患病后6h之内接受头颅CT探查, 计算血肿体积V, 发病6±24h内再次开展头颅CT探查, 计算血肿体积V。血肿体积(V)则按照多田氏公式进行计算, 选中血肿横截面积最大的层面, 测量最大长径A(cm)和与其垂直的最大横径B(cm), 另外将高密度血肿影的层面数记为C, CT探查两层间距即D(cm)。本次检查中的头颅CT层间距0.5cm, 因此 $V(\text{cm}^3)=A \times B \times C \times 0.5$ 。故此, 本试验血肿扩大的标准即: 血肿体积相对增加33%或绝对增加 6cm^3 , 即 $V2-V1>6\text{cm}^3$ 或 $(V2-V1)/V1>33\%$ 。

1.4.2 NCCT影像征象 选择两位专业且经验丰富的影像医师通过盲法审图, 对黑洞征等影像征象进行判断, 一旦出现歧义需要由两位医师共同商榷后给出最后的判断结果。黑洞征: 定义为相对的低密度区(黑洞)包含在高密度区内, 低密度区可以是圆形, 卵圆形或者棒状, 但是不能与周边的组织接壤, 低密度区应该含有清楚的边界, 高低密度之间的CT差值应当至少有28HU。漩涡征: 通过CT平扫显示血肿高密度区中呈现低密度区或者等密度区, 形状通常为圆形, 条索状或者不规则形。分叶征: 定义为CT平扫下血肿呈现分叶的特点, 边缘可以不规则突起或者可见血肿分散。混杂征: 定义为CT平扫下可见血肿可由两种不同密度部分所构成, 且两种密度分界清楚, 可用肉眼所辨别, 两种不同密度之间的CT差值至少有18HU, 其中相对低密度区未被高密度区所包裹。岛征: ≥ 3 个岛血肿, 均与主血肿分开; 4个岛血肿, 至少一个岛血肿与主血肿分离; 分离的岛血肿呈圆形或椭圆形; 相连的岛血肿呈泡状或芽状, 但不呈分叶状。生化指标联合NCCT征象诊断的判定标准: 参考生化指标的截断值判定诊断HE的阳性与阴性, 生化指标与NCCT任意一项阳性即为HE, 反之为非阳性。

1.5 统计学方法 数据统计分析采用SPSS 26.0软件完成, 根据ICH患者的HE发生情况、30d死亡率预后情况进行组间比较。对计量数据进行正态性检验, 符合正态分布的组间比较采用t检验, 不符合正态分布的组间比较采用秩和检验; 计数资料组间比较采用2检验。结果分别以均数标准差、中位数(四分位数间距)、频数(百分比)表示。采用受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线及曲线下的面积(Area under the curve, AUC)比较各常见NCCT征象生活指标联合对早期HE、预后的预测能力; 同时采用ROC曲线探讨仅HE增大以及不良预后的预测作用, 并计算AUC比较其预测能力。 $P<0.05$, 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 所有患者的基线血肿量及NCCT复查的HE结果 所有ICH患者的基线血肿量为 $(15.64 \pm 4.23)\text{mL}$, NCCT复查基线血肿量为 $(35.69 \pm 4.87)\text{mL}$, 共计12例, 发生率为12.63%。

2.2 生化指标联合NCCT征象对ICH患者早期HE的预测作用 生化指标+NCCT征象的敏感度、特异度分别为97.69%、98.12%, AUC为0.963, 说明联合预测的敏感度、特异度及AUC高于单一项, 见图1。

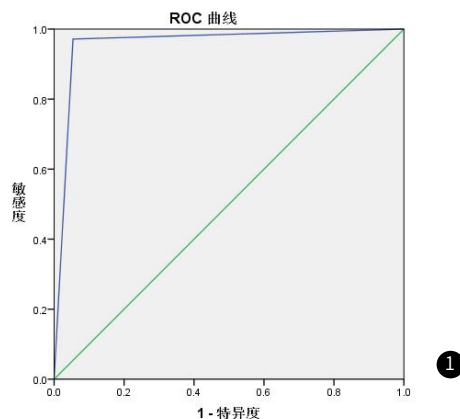


图1 生化指标联合NCCT征象对ICH患者早期HE的预测ROC曲线

3 讨论

近几年, 我国居民的平均寿命不断延长, 导致ICH的患病率呈现日渐增长的趋势, 给人们机体健康及生活质量造成极大危害。通常情况下, ICH患者的预后较差, 患病后30d之内病死率达到40%左右, 而幸存者也可遗留重度残疾, 可独立生活者仅占12-30%^[10]。其中早期HE作为影像该类患者神经功能障碍的主要原因, 同时也是唯一能够干预的靶点。故此, 早期掌握该类患者发生HE的风险因素至关重要, 在控制病情发展及保障患者预后上具有积极作用。

本次试验的结果显示, 所有ICH患者的基线血肿量为 $(15.64 \pm 4.23)\text{mL}$, NCCT复查基线血肿量为 $(35.69 \pm 4.87)\text{mL}$, 共计12例, 发生率为12.63%。不管是何种临床表型及影像表型均可从疾病的病理及生理上产生间接或者直接的作用, 进而使血肿影像在判断血肿扩大机制上发挥重要意义。但如今, 临床关于血肿扩大的相关资料较少, 无法确定其作用机制。但有报道认为其与血肿动态变化有关, 期间包含两个步骤, 其一是血肿周边血管破裂后引起的雪崩效应, 极易增加血肿扩大的概率; 其二则是原发性血管破裂后产生的血肿, 从而导致的占位效应。

ICH患者发病后的首次及此后多次的影像学检查, 包括CT、CTA和经颅B型多普勒超声, 距患者发病时间的不同, 可以提示ICH患者出现血肿扩大的情况。相关报道ICH患者在发病后影像连续检查发现, 血肿扩大明显^[11-12]。根据数据研究分析, 自发性脑出血患者发病时间距离首次检查头颅CT的时间越短, 其血肿扩大的可能性就越大^[13]。这可能是因为脑出血血肿扩大的时间窗口期所影响的, 由于自发性脑出血常规再出血的时间大约在24-48小时之间, 因此, 越早检查头颅CT, 越能够发现血肿扩大的情况, 而随着时间的延长, 再出血几率就会变得更小, 从而难以观察到血肿扩大的情况^[14-15]。这些报道表明: 早期或超早期的多种影像学检查, 可以及时观察血肿扩大的发生情况, 有助于改善ICH患者的预后。本研究中发病时间距离首次检查头颅CT的时间、复查CT距发病时间均无明显差异, 可能是样本数据少造成的偏差。

颅脑检查主要依靠CT平扫, 具有清晰度高、操作简便等优点, 近年来临床也针对脑部血管疾病提出了多种参数和影像学标志物^[16]。有研究者根据血肿特征提出混合征及岛征, 其中混合征根据血肿不同的密度成分得到, 裸眼即可有效识别界限, 进而对早期血肿扩大进行较准确的预测^[17]。混合征在评判密度异质性上具有重要作用, 主要表现为血肿中存在和周边高密度混同的低密度成分, 甚至被高密度区域覆盖, 因此, 各区域呈现出较典型的密度差别^[18]。同时, 混合征和多种出血有关, 一旦ICH患者检出混合征, 则说明其产生HE的概率较高。如今, 临床已有较多报道认为混合征可成为预测HE的重要指标, 但不同报道中, 发现混合征的灵敏度及特异度存在显著差别。曾有报道对此进行分析^[19], 结果发现通过混合征评估ICH患者出现HE的灵敏度及特异度达到42.86%、88.51%。目前, 人们认为混合征的敏感性和特异性差异可能是由于患者的入组时间和从发病到CT检查的时间等因素造成的。一些研究表明^[20], 混合征实际上与基底节和丘脑有关,

它源自数个阶段的出血或者活动性出血。总而言之，临床提出混合征容易受到基底节与丘脑出血情况的影响，其中混合征及脑出血患者出现HE的概率更高。随后临床学者分析了非增强CT上岛征及黑洞征的情况，也为早期判断脑出血后血肿扩大提供参考。其中黑洞征可消除血肿密度不均的情况，同时展现出低密度区域的具体形态特征，且两个密度之间差异大于28HU，直接为临床诊断提供更为精确的依据。通常情况下，血肿密度和血肿内物质存在一定关联，尤其是血红蛋白水平关系更为紧密。基于非增强的CT上，新鲜的液态出血显示成低密度；而凝固的血液则显示出高密度。由此可见，黑洞征展现的是血肿的形态特征，机制和CTA上斑点征类似。而岛征成为判断脑出血后血肿的重要标志，对此，临床可通过检查血肿形态进行量化，从而评估血肿特征。除此之外，岛征也是一种用于量化血肿形态的指标，其判断依据为患者颅内血肿部位是否存在多个小的出血区域。这种指标能够将血肿具体的形态特征展现出来，在鉴别疾病分类及判断血肿形态上具有重要作用。通常情况下，当患者血肿周边同时存在>三个的血肿灶或者>四个小血肿灶和主血肿相连接即可显示岛征。由此可见，岛征能够清楚展现出血肿的具体形态特征，在鉴别分类上意义重大，可成为临床判断血肿形态的重要指标。但目前临床关于ICH患者的岛征特征尚无详细报道，还需作进一步的深入分析。据有关报道表明^[21]，主血肿作为血管出血的重要部位，如若血肿不断扩大，其周边的小动脉发生活动性出血的概率随之增加，严重者可出现岛状血肿区域。另有研究中认为^[22]，岛征主要是因为血管破裂后主血管压迫周边组织，使得周边动脉出现微小血肿并破裂出血而构成。

生化指标联合NCCT征象的敏感度、特异度及AUC均高于单一项诊断，提示在生化指标基础上联合NCCT影像征象进行诊断，进而有效增强预测效能。当血清总钙水平趋于稳定后，可能受到降钙素与甲状腺旁腺素的影响，但高血压性脑出血一旦出现，可对神经递质及血管收缩造成极大干扰，并导致患者脑部出现一系列应激反应。若患者长时间处于高血压的状态，即可导致皮质醇反应性增加，并促使激素表达提升，最终造成钙磷代谢紊乱。基于此，对于生理活性较强的离子钙而言，可直接发生超负荷运转，并对依赖于离子钙的凋亡通道进行刺激。若患者处于低血钙状态下，可阻碍血脑屏障物质的转运活动，使得血压调控能力降低，血液流通速度失衡，从而加速血肿产生。同时，若未予以相关干预，血肿体积明显扩大，加上高血压脑出血可对患者脑组织造成占位性的挤压，进一步提升脑部缺氧程度。与此同时，现存的离子钙难以承受过多的调节代谢及神经传导的工作，构成恶性循环，使患者预后不良。一旦脑出血出现后，患者不仅可能出现机械压力造成的脑损伤，同时可能导致继发性的损害，例如炎症反应属于血肿周边组织受损的重要表现，如若发生可刺激小神经胶质细胞，开启炎症信号，使得胶质细胞产生大量炎症因子，最终使血肿周边出现炎症细胞浸润的情况。此外，炎症反应可引起脑损伤，直接影响患者预后，降低生存质量。其中hs-CRP作为高灵敏度、高稳定性的指标，可展现出机体炎症反应的程度，并与血肿的发展进程息息相关。

4 结 论

各项生化指标及NCCT征象均在预测中具有较高效能，各项指标联合应用可以提升预测ICH患者早期的HE发生风险的整体效能，值得临床推广应用。

参考文献

[1] 胡子良, 林惠燕, 殷浩. 头颅CT影像学指标评估自发性脑出血患者血肿的临床价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(5): 33-34, 37.

[2] 游涛, 胡稻, 刘先波, 等. 超敏C反应蛋白与自发性脑出血患者血肿量及预后的相关性分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(1): 21-24.

[3] 林艳梅, 罗东, 陈娜, 等. CTA斑点征联合超敏C反应蛋白预测脑出血早期血肿扩大的临床研究[J]. 云南医药, 2020, 41(5): 450-452.

[4] 张睿, 刘展会, 黄艳丽, 等. 自发性脑出血发前血糖水平和脑出血预后的相关性[J]. 河北医药, 2019, 41(1): 10-14.

[5] 潘玉琴, 陆红菱, 周可轶, 等. 应激性高血糖与急性自发性脑出血患者术后并发症和早期预后的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(3): 461-464.

[6] 官念, 刘万平, 熊鸿榆, 等. 广安地区自发性老年脑出血患者预后及复发的影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(21): 4511-4515.

[7] 寿碧江, 李东芳. 3种ICH量表对自发性脑出血患者30 d死亡率的预测价值[J]. 北京大学学报(自然科学版), 2020, 21(1): 77-82.

[8] 中华医学会神经外科学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫生和计划生育委员会脑卒中筛查与防治工程委员会. 自发性脑出血诊断治疗中国多学科专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(12): 1319-1323.

[9] 孙雪飞, 沈方明, 车红英, 等. 倾向性评分评价岛征和混合征预测自发性脑出血血肿扩大的价值[J]. 影像诊断与介入放射学, 2022, 31(3): 211-216.

[10] 张悦, 付凤丽, 刘潇, 等. 自发性脑出血急性期血肿周围水肿变化的CT分析[J]. 心脑血管病防治, 2021, 21(1): 61-63.

[11] 冯磊, 林涛, 田瑞端, 等. 自发性脑出血患者的血肿扩大CT预测征象与载脂蛋白E基因型的相关性探讨[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(24): 2599-2602.

[12] 郎朗. CT征象中岛征、混合征与自发性脑出血患者早期血肿扩大的相关性研究[J]. 中国医师杂志, 2022, 24(8): 1250-1252.

[13] 李子聪, 孔祥宇, 黄鸿翔, 等. 基于平扫CT征象的脑出血早期血肿扩大预测量表[J]. 临床神经外科杂志, 2021, 18(4): 375-380.

[14] 贾维, 石长青, 刘亚龙, 等. CT平扫岛征和混合征对自发性脑出血患者早期血肿扩大的预测作用[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(10): 1036-1040.

[15] 王业青, 时代, 陆宽, 等. CT平扫漩涡征与黑洞征在预测脑出血早期血肿扩大中的价值研究[J]. 中华神经医学杂志, 2020, 19(1): 29-35.

[16] 丁小红, 蔡学智, 王晓玲. CT征象对自发性脑出血患者早期血肿扩大的评估作用研究[J]. 全科医学临床与教育, 2022, 20(10): 877-882.

[17] 宋杨君. CT平扫影像学征象预测自发性脑出血患者早期血肿扩张的临床价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(11): 20-22.

[18] 楼其赞, 叶继胜, 李亚丰. 自发性脑出血(ICH)早期血肿扩大危险因素及CT平扫联合征象的预测价值[J]. 浙江创伤外科, 2022, 27(4): 640-641.

[19] 李晓晚, 许传斌, 李晶, 等. 自发性脑出血CT平扫混合征和漩涡征及血肿周围水肿对血肿扩大的预测价值[J]. 黑龙江医药科学, 2022, 45(6): 121-123.

[20] 王修德, 谢红锋. CT平扫岛征和混合征对自发性脑出血患者早期血肿扩大的预测作用分析[J]. 世界复合医学, 2021, 7(9): 67-70.

[21] 张翠琴, 张京芬. 脑出血患者血肿增大和转归不良的非增强CT征象[J]. 国际脑血管病杂志, 2020, 28(9): 709-712.

[22] 宋新杰, 姜睿璇, 张怡君, 等. 脑出血急性期不同血压参数与预后的关系[J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(7): 769-773.

(收稿日期: 2023-04-13)
(校对编辑: 韩敏求)