

Predictive effect of microvascular permeability surface on spontaneous hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic cerebral infarction

JIANG Minrui, TONG HaiPeng, DENG Yang, RAN Qisheng, ZHANG Weiguo*

(Department of Radiology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital,
Army Medical University, Chongqing 400042, China)

[Abstract] **Objective** To explore the predictive effect of microvascular permeability surface (PS) on spontaneous hemorrhagic transformation (HT) in acute ischemic stroke patients. **Methods** A retrospective analysis was performed on 43 patients with acute ischemic stroke who underwent CT perfusion imaging (CTPI). Neither arterial thrombolysis nor intravenous thrombolysis was carried out in these patients. The patients were divided into HT group ($n=20$) and control group ($n=23$) according to whether HT occurred within 2 weeks after the onset of stroke detected with CT or MRI. *Mann-whitney U* test was used to compare the differences of CTPI parameters, including PS, cerebral blood volume (CBV) and cerebral blood flow (CBF) between the affected and contralateral areas in HT group, and CTPI parameters of the affected area were also compared between HT and control groups. ROC curve was used to analyze the efficiency of PS value to predict HT. **Results** In HT group, PS ($Z=-5.410$, $P<0.001$) and CBV ($Z=-3.517$, $P<0.001$) of the affected area were higher than those of contralateral area, while CBF ($Z=-2.245$, $P=0.024$) of the affected area was lower than that of contralateral area. PS ($Z=-5.065$, $P<0.001$) and CBV ($Z=-3.458$, $P=0.001$) of the affected area in HT group were higher than those in control group, while there was no statistical difference of CBF ($Z=-1.729$, $P=0.084$) of the affected area between HT and control group. ROC analysis showed that the AUC was 0.952 for predicting HT in acute ischemic stroke patients with the threshold of PS as 0.032 4 ml/(100 ml · min). The sensitivity, specificity and accuracy was 90.00%, 82.60% and 86.05%, respectively. **Conclusion** PS value can be used to predict HT in patients with acute ischemic stroke, therefore being helpful to appropriate treatments in clinic.

[Keywords] microvascular permeability surface; hemorrhagic transformation; tomography, X-ray computed; perfusion imaging; brain infarction

DOI:10.13929/j.1672-8475.201811027

微血管表面通透性预测急性缺血性脑梗死 自发性出血性转化

江岷芮, 童海鹏, 邓 洋, 冉启胜, 张伟国*

(陆军军医大学大坪医院野战外科研究所放射科, 重庆 400042)

[摘 要] **目的** 探讨微血管表面通透性(PS)对急性缺血性脑梗死患者自发性出血性转化(HT)的预测效果。**方法** 回顾性分析 43 例未接受动脉溶栓或静脉溶栓的急性缺血性脑梗死患者的 CT 灌注成像(CTPI)资料, 根据脑梗死发病 2 周内 CT 或 MR 检查显示是否发生 HT 将其分为 HT 组($n=20$)和对照组($n=23$)。采用 *Mann-Whitney U* 检验比较 HT 组

[第一作者] 江岷芮(1986—), 女, 重庆市人, 在读硕士, 主治医师。研究方向: 胸部影像学诊断。E-mail: jmr123@163.com

[通信作者] 张伟国, 陆军军医大学大坪医院野战外科研究所放射科, 400042。E-mail: wgzhang01@163.com

[收稿日期] 2018-11-19 **[修回日期]** 2019-03-28

患侧与对侧间、HT 组患侧与对照组患侧间 CTPI 参数[PS、脑血容量(CBV)及脑血流量(CBF)]的差异。绘制 ROC 曲线,评价 PS 值预测自发性 HT 的效能。**结果** 与对侧比较,HT 组患侧 PS 值($Z=-5.410, P<0.001$)及 CBV 值($Z=-3.517, P<0.001$)均明显升高,CBF 值明显降低($Z=-2.245, P=0.024$)。与对照组患侧比较,HT 组患侧 PS 值($Z=-5.065, P<0.001$)及 CBV 值($Z=-3.458, P=0.001$)均明显升高,CBF 值差异无统计学意义($Z=-1.729, P=0.084$)。ROC 曲线分析显示,以 PS 值 $0.032\ 4\ \text{ml}/(100\ \text{ml}\cdot\text{min})$ 为临界值,诊断急性缺血性脑梗死患者自发性 HT 的 AUC 为 0.952,敏感度、特异度及准确率分别为 90.00%、82.60% 及 86.05%。**结论** PS 值可用于预测急性缺血性脑梗死患者自发性 HT,有助于临床合理制定治疗方案。

[关键词] 微血管表面通透性;出血性转化;体层摄影术,X 线计算机;灌注成像;脑梗死

[中图分类号] R651.1; R814.42 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2019)05-0290-04

出血性转化(hemorrhagic transformation, HT)指缺血性脑梗死患者合并继发性脑出血的现象^[1],是缺血性脑梗死常见的并发症之一,根据 CT 表现可将分为出血性梗死和脑实质出血^[2-3],根据患者是否接受溶栓治疗可分为自发性 HT 和继发性 HT^[4]。已有研究^[5]证实,溶栓治疗会增大 HT 发生风险,是继发性 HT 的危险因素。预测 HT 对临床评估预后、治疗选择有重要意义。目前对于继发性 HT 的研究报道较多,而鲜见自发性 HT 相关研究,尤其是对自发性 HT 进行评估、预测的报道。本研究回顾性分析发生 HT 与未发生 HT 的脑梗死患者的 CT 灌注成像(CT perfusion imaging, CTPI)资料,探讨以微血管表面通透性(permeability surface, PS)预测急性缺血性脑梗死患者自发性 HT 的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 1 月—2018 年 9 月我院收治的 43 例急性缺血性脑梗死患者的 CTPI 资料,男 24 例,女 19 例,年龄 50~88 岁,平均(69.8 ± 10.7)岁。纳入标准:①符合中华医学会于 2014 年发布的急性缺血性脑卒中诊治指南中的诊断标准^[6];②首诊颅脑 CT 检查排除颅内出血;③未接受静脉溶栓或血管内介入治疗;④脑梗死发病 2 周内,经 CT 或 MR 检查明确是否发生 HT。排除标准:①接受溶栓治疗;②患有动脉畸形、动脉瘤等疾病;③既往有颅内出血史、颅脑外伤史;④严重心、肺、肝肾功能不全;⑤影像学检查资料不全。43 例中,20 例发生 HT(HT 组),23 例未发生 HT(对照组)。HT 组中,男 13 例,女 7 例,年龄 50~88 岁,平均(70.5 ± 11.1)岁;对照组中,男 11 例,女 12 例,年龄 53~86 岁,平均(69.3 ± 10.6)岁。

1.2 仪器与方法 采用 Philips Brilliance iCT 扫描仪行 CT 平扫及 CTPI。CT 平扫以听毗线扫描定位覆盖全脑。在平扫基础上行 CTPI,对比剂为碘海醇($300\ \text{mgI}/\text{ml}$),以 Ulich 高压注射器经肘静脉注入,流

率 $6.5\ \text{ml}/\text{s}$,剂量 $50\ \text{ml}$;扫描范围 $8\ \text{cm}$,管电压 $80\ \text{kV}$,管电流 $200\ \text{mA}$,视野 $220\ \text{mm}$,层厚 $5\ \text{mm}$,层间隔 $5\ \text{mm}$,时间分辨率 $2\ \text{s}$,扫描层数 16 层,扫描时间 $60\ \text{s}$,共获得 480 帧 CTPI 图像。

1.3 图像后处理及参数采集 采用 Kinetics 灌注成像定量分析软件对 CTPI 数据进行后处理与分析。在 CTPI 中选取大脑前动脉作为输入动脉,以同层面上矢状窦作为输出静脉,将 ROI 放置于目标区域,软件自动生成 PS、脑血容量(cerebral blood volume, CBV)及脑血流量(cerebral blood flow, CBF)等参数图。在 PS 参数图中,将 3 个直径 $10\ \text{mm}$ 的 ROI 放置在异常区域,分别测量 PS 值后取平均值,并以脑中线为基线进行镜像反转,测量并记录 3 个 ROI 对侧区域的 PS 值,取平均值。同时测量 CBF 及 CBV 值,测量方法同 PS。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计分析软件。计量资料以中位数(上下四分位数)表示,计数资料以百分率表示。HT 组患侧与对侧间、HT 组患侧与对照组患侧间 CTPI 参数比较采用 Mann-Whitney U 检验。通过 ROC 曲线分析获得 PS 值预测自发性 HT 的敏感度、特异度及准确率。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CTPI 参数比较

2.1.1 HT 组患侧与对侧比较 HT 组患侧 PS 值、CBV 值较对侧明显升高,而 CBF 值较对侧明显降低,见表 1、图 1。

2.1.2 HT 组患侧与对照组患侧比较 HT 组患侧 PS 值、CBV 值较对照组明显升高,而 2 组患侧间 CBF 值差异无统计学意义,见表 2。

2.2 ROC 曲线分析 以 PS 值 $0.032\ 4\ \text{ml}/(100\ \text{ml}\cdot\text{min})$ 为临界值,诊断急性缺血性脑梗死患者自发性 HT 的 ROC 曲线见图 2, AUC 为 0.952,敏感度为 90.00%,特异度为 82.60%,准确率为 86.05%。

表 1 HT 组患侧与对侧 CTPI 参数比较[中位数(上下四分位数), $n=20$]

部位	PS[ml/(100 ml · min)]	CBV(ml/100 g)	CBF[ml/(min · 100 g)]
患侧	0.046(0.037, 0.052)	4.353(3.455, 5.137)	17.901(14.292, 26.407)
对侧	0.014(0.012, 0.019)	3.168(2.557, 3.455)	25.408(23.010, 31.807)
Z 值	-5.410	-3.517	-2.245
P 值	<0.001	<0.001	0.024

表 2 HT 组患侧与对照组患侧 CTPI 参数比较
[中位数(上下四分位数)]

组别	PS[ml/(100 ml · min)]	CBV(ml/100 g)	CBF[ml/(min · 100 g)]
HT 组($n=20$)	0.046(0.037, 0.052)	4.353(3.455, 5.137)	17.901(14.292, 26.407)
对照组($n=23$)	0.026(0.022, 0.031)	2.668(2.026, 3.514)	13.476(9.759, 20.363)
Z 值	-5.065	-3.458	-1.729
P 值	<0.001	0.001	0.084

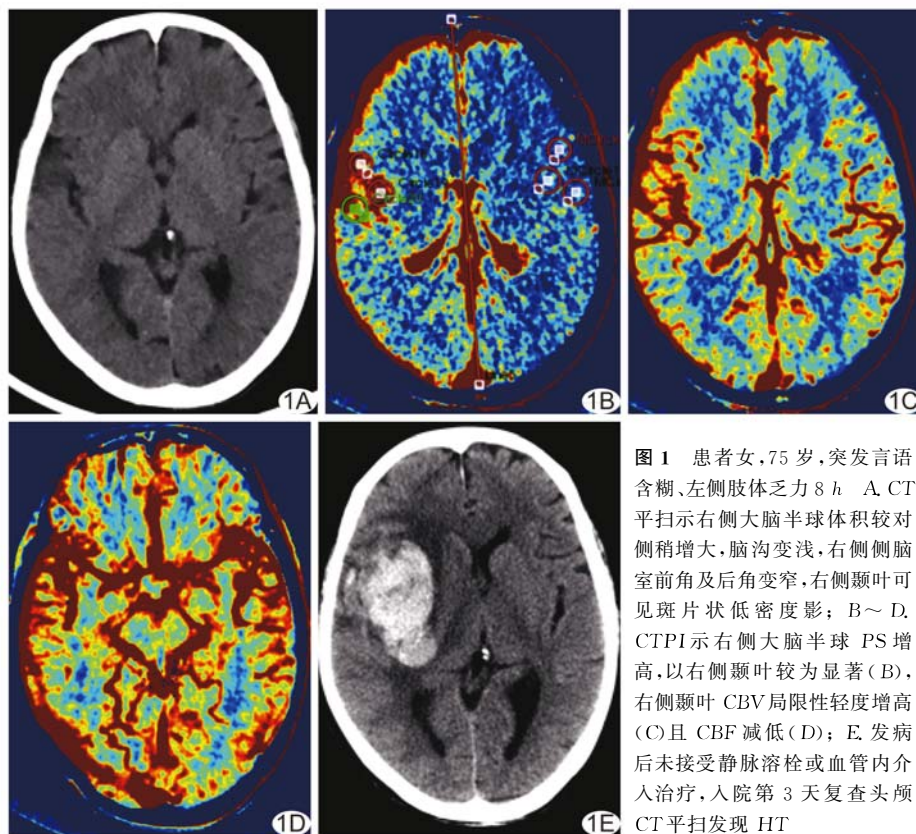


图 1 患者女, 75 岁, 突发言语含糊、左侧肢体乏力 8 h。A. CT 平扫示右侧大脑半球体积较对侧稍增大, 脑沟变浅, 右侧侧脑室前角及后角变窄, 右侧颞叶可见斑片状低密度影; B~D. CTPI 示右侧大脑半球 PS 增高, 以右侧颞叶较为显著(B), 右侧颞叶 CBV 局限性轻度增高(C)且 CBF 减低(D); E. 发病后未接受静脉溶栓或血管内介入治疗, 入院第 3 天复查头颅 CT 平扫发现 HT

3 讨论

1991 年 Miles 等^[7]首次提出 CTPI, 其成像原理是在静脉快速团注一定量对比剂后, 对选定大脑层面进行连续快速动态 CT 扫描, 获得该层面脑组织所有体素的时间-密度曲线, 通过 CT 值的动态变化, 采用不同数学模型和图像处理技术, 获得 PS、CBV 及 CBF 等灌注参数, 以这些参数反映脑组织生理和病理状态下血流动力学改变。CTPI 时间分辨率越高, 动脉输

入函数越准确, 对各参数的定量计算也更为精确, 但也会带来辐射剂量增加的弊端。本研究采用 Philips Brilliance iCT 扫描仪, 原始扫描参数设置时间分辨率为 4 s, 覆盖全脑, 为尽可能地在不增加辐射剂量的前提下获得更为准确的灌注参数, 检查时采用 2 s 的时间分辨率, 获得半脑的灌注参数图, 同时采用 Kinetics 灌注成像定量分析软件进行图像后处理。

CTPI 参数可反映脑组织缺血的程度, 对评估及预测溶栓治疗后脑梗死患者 HT 具有重要临床意义^[8-9]。缺血导致脑组织 CBF 值下降超过 65% 时, HT 的发生风险明显增加^[10]; 对于大脑中动脉闭塞患者, 缺血脑组织平均 CBF < 0.18 时即可认为 HT 高危^[11]。Hamann 等^[11]报道, 发生在微血管水平的 HT 主要是血脑屏障完整性破坏和渗透性改变所致。血脑屏障被破坏的主要机制如下^[12]: 基质的蛋白水解酶降解了血脑屏障的层黏连蛋白、纤维连接蛋白等成分, 使得血脑屏障被破坏; 缺血再灌注后, 脑磷脂分解产生花生四烯酸, 构成的自由基破坏了细胞中的蛋白质、脂质、核酸, 启动细胞信号传导, 从而破坏血脑屏障。此外, 缺血再灌注后产生的活性氧可激活一系列细胞因子, 促进白细胞聚集炎症反应, 最后导致局部微血管

通透性改变。脑梗死后, 脑组织血流动力学发生变化, 血脑屏障被破坏, 血管通透性增高, 可导致 HT 发生。HT 是缺血性脑梗死患者常见的并发症; 国外研究^[13-14]报道, 急性缺血性脑梗死后自发性 HT 的发生率为 10%~43%, 且经药物溶栓后 HT 的发生率提高 2~3 倍。溶栓治疗是 HT 的危险因素之一, 其发生率与溶栓治疗时间、药物种类、剂量及给药途径均密切相关^[15]。本研究中 43 例均接受溶栓治疗, HT 发生率为

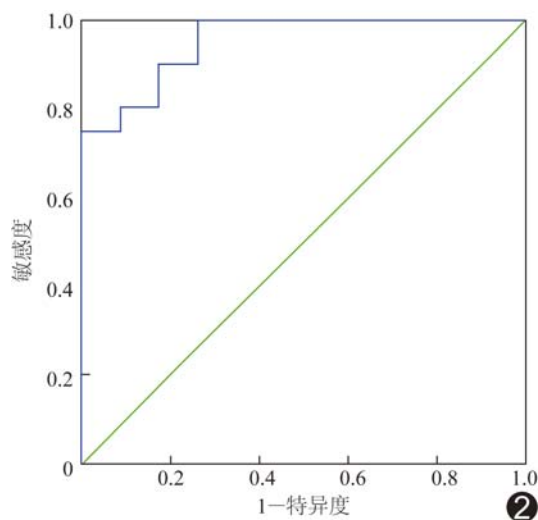


图 2 以 PS 值 0.032 4 ml/(100 ml·min) 诊断急性缺血性脑梗死患者自发性 HT 的 ROC 曲线

46.51%(20/43)。Kassner 等^[16] 研究报道,血脑屏障破坏所致局部微血管 PS 改变是导致 HT 的主要原因。本研究中 HT 组患侧 PS 值明显高于对照组患侧 PS 值($Z=-5.065, P<0.001$),与 Aviv 等^[17] 的研究结果一致。为排除溶栓治疗对 HT 的影响,本研究分析应用 PS 早期预测自发性 HT 的价值,ROC 曲线分析显示,以 0.032 4 ml/(100 ml·min) 为临界值,诊断敏感度、特异度及准确率分别为 90.00%、82.60% 及 86.05%,提示 PS 升高与自发性 HT 发生有关,检测 PS 值可为临床制定个性化治疗方案提供参考依据,也有助于评估预后。

本研究的局限性:①样本量较少,有待增大样本量进一步分析;②CTPI 扫描范围有限,时间分辨率 2 s 条件下仅能扫描 8 cm 范围 16 层图像,包含前循环或后循环,不能显示灌注范围以外的病灶。

综上所述,利用 CTPI 定量分析 PS 值可对急性缺血性脑梗死患者自发性 HT 的发生进行预测,有助于临床制定有针对性的治疗方案,提高疗效。

[参考文献]

- [1] Alvarez-Sabin J, Maisterra O, Santamarina E, et al. Factors influencing hemorrhagic transformation in ischemic stroke. *Lancet Neurol*, 2013, 12(7):689-705.
- [2] Guo G, Wu RH, Zhang YP, et al. Prediction of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke using hyper intense MCA sign. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2006, 1:1881.
- [3] Wu S, Thomhili RE, Chen S, et al. Relative recirculation: A fast, model-free surrogate for the measurement of blood-brain barrier permeability and the prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Invest Radiol*, 2009, 44(10):662-668.
- [4] 陈艳超,雷春艳,刘鸣,等.脑梗死后出血转化不同亚型与预后关系的系统评价. *中国卒中杂志*, 2015, 10(10):827-834.
- [5] 黄晶晶.急性脑梗死后自发出血性转化的相关危险因素分析. *广西医科大学学报*, 2017, 34(9):1307-1309.
- [6] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4):246-257.
- [7] Miles KA, London NJM, Lavelle JM, et al. CT staging of renal carcinoma: A prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. *Eur J Radiol*, 1991, 13(1):37-42.
- [8] Yassi N, Parsons MW, Christensen S, et al. Prediction of poststroke hemorrhagic transformation using computed tomography perfusion. *Stroke*, 2013, 44(11):3039-3043.
- [9] Jain AR, Jain M, Kanthala AR, et al. Association of CT perfusion parameters with hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34(10):1895-1900.
- [10] Ueda T, Hatakeyama T, Kumon Y, et al. Evaluation of risk of hemorrhagic transformation in local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke by initial SPECT. *Stroke*, 1994, 25(2):298-303.
- [11] Hamann GF, Okada Y, Zoppo GJ. Hemorrhagic transformation and micro vascular integrity during focal cerebral ischemia reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996, 16(6):1373-1378.
- [12] 张敏,许倩,吴琛,等.CTA 原图像对急性脑梗死出血性转化的预测价值. *中国医学计算机成像杂志*, 2017, 23(6):495-498.
- [13] Berger C, Fiorelli M, Steiner T, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: Asymptomatic or symptomatic? *Stroke*, 2001, 32(2):1330-1335.
- [14] Gilligan AK, Markus R, Read S, et al. Baseline blood pressure but not early computed tomography changes predicts major hemorrhage after streptokinase in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2002, 33(9):2236-2242.
- [15] Jickling GC, Liu D, Stamova B, et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(2):185-199.
- [16] Kassner A, Mandell DM, Mikulis DJ. Measuring permeability in acute ischemic stroke. *Neuroimaging Clin N Am*, 2011, 21(2):315-325.
- [17] Aviv RI, d'Esterre CD, Murphy BD, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke: Prediction with CT perfusion. *Radiology*, 2009, 250(3):867-877.