

CT灌注参数联合D-二聚体对急性缺血性脑卒中溶栓后出血转化的预测价值

刘丹, 陈伟彬*, 陈妍, 程明慧

华北理工大学附属医院医学影像中心, 河北 唐山

收稿日期: 2023年12月25日; 录用日期: 2024年1月19日; 发布日期: 2024年1月29日

摘要

目的: 探讨CT灌注参数联合D-二聚体(D-Dimer, D-D)对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化的预测价值。方法: 选取2021年6月~2023年6月于华北理工大学附属医院神经重症病房进行静脉溶栓的急性缺血性脑卒中的85位患者作为本次的研究对象。所有患者均于发病后1.0~4.5 h内来院就诊, 在6 h以内进行溶栓治疗, 于溶栓后24 h内行CT灌注检查。根据患者7 d后CT检查是否发生出血, 分为出血组和未出血组。同时记录两组患者临床资料、血清D-二聚体水平以及CT灌注主要参数, 将所得数据进行Logistic回归分析, 并绘制ROC曲线, 分析CT灌注参数联合D-二聚体对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后发生出血转化的预测价值。结果: 溶栓后共有24位患者发生出血转化, 出血率为28.24%。出血组患者NIHSS评分及血清D-二聚体水平较未出血组升高($P < 0.05$); 出血组患者的脑血容量(CBV)和脑血流量(CBF)较未出血组呈明显下降趋势($P < 0.05$); 出血组患者的达峰时间(TTP)较未出血组呈上升趋势($P < 0.05$); 进行多因素Logistic回归分析, 结果显示, CBV (OR = 0.199)、CBF (OR = 0.883)、TTP (OR = 1.214)及D-二聚体(OR = 1.006)为发生出血转化的独立危险因素。ROC曲线结果提示, 相较于其他灌注参数, CBF的AUC值最大, 为0.761, 其敏感度为75.0%, 特异度26.2%。当CBV及D-二聚体联合出现时, 敏感性 & 特异性略有上升。结论: CT灌注参数CBF及血清D-二聚体水平对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后是否发生出血转化具有较高的预测价值。

关键词

脑卒中, 溶栓, 灌注成像, 出血转化, D-二聚体

The Predictive Value of CT Perfusion Parameters Combined with D-Dimer in Hemorrhagic Transformation after Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke

*通讯作者。

文章引用: 刘丹, 陈伟彬, 陈妍, 程明慧. CT灌注参数联合D-二聚体对急性缺血性脑卒中溶栓后出血转化的预测价值[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 1525-1531. DOI: 10.12677/acm.2024.141219

Dan Liu, Weibin Chen*, Yan Chen, Minghui Cheng

Medical Imaging Center, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: Dec. 25th, 2023; accepted: Jan. 19th, 2024; published: Jan. 29th, 2024

Abstract

Objective: To investigate the predictive value of CT perfusion parameters combined with D-dimer (D-D) in hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. **Methods:** A total of 85 patients with acute ischemic stroke who underwent intravenous thrombolysis in the Neurological Intensive Care Unit of the Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology from June 2021 to June 2023 were enrolled as the subjects of this study. All patients came to the hospital within 1.0~4.5 hours after the onset of the disease, and thrombolytic therapy was performed within 6 hours, and CT perfusion examination was performed within 24 hours after thrombolysis. According to whether the patients had bleeding on CT examination after 7 days, they were divided into bleeding group and non-bleeding group. At the same time, the clinical data, serum D-dimer level and main parameters of CT perfusion were recorded in the two groups, and the obtained data were analyzed by logistic regression analysis, and ROC curves were plotted to analyze the predictive value of CT perfusion parameters combined with D-dimer for hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. **Results:** A total of 24 patients underwent hemorrhagic transformation after thrombolysis, and the bleeding rate was 28.24%. The NIHSS score and serum D-dimer level in the bleeding group were higher than those in the non-bleeding group ($P < 0.05$), the cerebral blood volume (CBV) and cerebral blood flow (CBF) in the bleeding group decreased significantly compared with the non-bleeding group ($P < 0.05$), and the time to peak (TTP) in the bleeding group was higher than that in the non-bleeding group ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that CBV (OR = 0.199), CBF (OR = 0.883), TTP (OR = 1.214), and D-dimer (OR = 1.006) were independent risk factors for hemorrhagic transformation. The results of ROC curve showed that compared with other perfusion parameters, CBF had the highest AUC value of 0.761, a sensitivity of 75.0%, and a specificity of 26.2%. When CBV and D-dimer are combined, sensitivity and specificity increase slightly. **Conclusion:** CT perfusion parameters CBF and serum D-dimer levels have high predictive value for hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke.

Keywords

Stroke, Thrombolysis, Perfusion Imaging, Hemorrhagic Transformation, D-Dimer

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke, AIS)指的是患者由缺血缺氧引起的脑组织坏死软化, 继而引起的神经功能缺损综合征, 其发病率占有所有脑梗死的 60%~70%, 是导致全球残疾和死亡的最主要原因之一[1] [2], 具有较高病死率及致残率。AIS 发病早期进行静脉溶栓治疗, 是恢复梗死灶血液供应、挽救梗

死脑组织的有效方法。既往研究表明, 缺血的脑组织有出血的自然倾向[3]。出血转化(hemorrhagic transformation, HT)为梗死后区域的继发性出血, 是 AIS 自然病程的一部分, 可发生于使用药物溶栓或取栓术后, 是再灌注治疗后最常见且凶险的并发症之一, 与神经功能缺损进展及预后不良密切相关。张艳等人的研究表明[4], HT 的 AIS 患者出现不良预后风险显著增加(OR = 10.513, 95% CI = 1.325~83.438, P = 0.026), HT 是 AIS 患者预后不良的独立危险因素。因此, 早期发现具有 HT 风险的患者可以从一定程度上改善预后, 及时筛选出静脉溶栓后容易发生 HT 的病人并进行干预, 对帮助病人获得最佳预后具有重要价值[5]。CT 灌注成像(CT perfusion, CTP)是临床最常用于评估卒中梗死核心和缺血半暗带的影像学方法[6], 具有禁忌症少、相对快速、经济的特点, 广泛应用于 AIS 的检出及筛选适合血管内治疗的患者。D-二聚体(D-Dimer, D-D)是纤溶酶水解交联纤维蛋白降解的产物, 其在血液中质量浓度增加反映体内处于高凝状态和继发性纤溶亢进[7], 对出血转化有一定提示意义。综上所述, 本研究旨在探讨 CT 灌注参数联合 D-二聚体对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后是否发生出血性转化进行预测, 进而为急性缺血性脑卒中患者的出血性转化的发生机制和临床医师的诊断治疗提供一定的理论基础。

2. 材料与方法

2.1. 一般资料

回顾性分析 2021 年 6 月~2023 年 6 月华北理工附属医院神经重症病房进行静脉溶栓的 85 例急性缺血性脑卒中患者, 其中男性 55 例, 女性患者 30 例, 平均年龄为(69.00 ± 8.09)岁。收集患者的一般临床资料、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS 评分)及血清 D-二聚体。所有患者均在发病后 6 小时内进行溶栓治疗, 均于溶栓后 24 小时内行 CT 灌注检查, 并于 7 天内行颅脑 CT 平扫检查。随后对患者临床和影像资料进行回顾性分析。

病例纳入标准: 1) 所选病例均符合全国第四届全国脑血管病会议制定的标准。2) NIHSS 评分位于 4~22 分之间, 评分越高提示患者风险越大。3) 所有患者均于发病后 1.0~4.5 h 内来院就诊, 在 6 h 以内进行溶栓治疗。4) 所有患者均于溶栓后 24 h 内行 CT 灌注检查。5) 所有患者均于溶栓后 7 d 内行颅脑 CT 平扫检查。6) 所有患者均于溶栓前行凝血系列检验。7) 所有患者均知情同意, 并经医院伦理委员会批准。

病例剔除标准: 1) 既往史显示有颅内出血。2) 合并肝肾功能不全者。3) 凝血系统异常者。4) 近一周以内有动脉穿刺手术史。5) 患者躁动不安无法配合检查及治疗。

根据静脉溶栓后 7 d 内 CT 平扫检查是否发生出血转化, 分为出血组和未出血组, 出血组 24 例, 未出血组 61 例。

2.2. 扫描方法

所有病人均于溶栓后 24 h 内行 CTP 检查, 并于 7 d 内行 CT 平扫检查。使用 GE Revolution 512 层螺旋 CT 机, 采用高压注射器经肘静脉推入 45 mL 碘美普尔(400), 注射流率 4.0 mL/s, 5 s 后行灌注扫描, 扫描范围为颅底至颅顶, 管电压 80 kV, 管电流 200 mA, 层厚 5 mm, 总曝光时间 45~50 秒。

2.3. 图像后处理

将 CTP 扫描数据传输到 EBW 工作站中, 用 Brain Perfusion 4.0 软件进行图像后处理, 选取与扫描面垂直走行的颈内动脉为输入动脉, 上矢状窦为输出静脉, 得到时间 - 密度曲线, 获得脑血容量(CBV)、脑血流量(CBF)、平均通过时间(MTT)及达峰时间(TTP)的灌注参数图。

图像主观评估: 进行图像评价采用双盲法, 由两位经验丰富的医学影像中心医生独立且随机的评估图像, 测定急性缺血性脑卒中病人参数并及时记录, 随后将数值应用到后续分析中。

2.4. 统计学方法

本研究采用 SPSS23.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料经过正态性检验后,服从正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并采用独立样本 t 检验,计数资料以百分数(%)表示,比较采用卡方(χ^2 检验),将所得数据中 $P < 0.05$ 的参数进行 Logistic 回归分析,并绘制 ROC 曲线,分析 CT 灌注参数联合 D-二聚体对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化的预测价值。

3. 结果

3.1. 两组患者的一般情况比较

对两组患者性别、高血压史、冠心病史、高血脂史、糖尿病史、脑卒中史及再灌注时间等方面进行比较,差别无统计学意义($P > 0.05$);对两组的患者的年龄、NIHSS 评分及 D-二聚体等方面进行比较,差别有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 1。

Table 1. General data of patients in the bleeding group and the non-bleeding group ($\bar{x} \pm s$)

表 1. 出血组和未出血组患者一般资料($\bar{x} \pm s$)

因素	出血组	未出血组	t/χ^2	P
性别(男/女)	14/10	41/20	0.595	0.441
年龄(岁)	73.13 \pm 6.96	67.38 \pm 7.98	3.096	0.003
高血压史	15	45	1.054	0.305
冠心病史	8	35	3.080	0.079
高血脂史	13	27	0.339	0.056
糖尿病史	10	14	2.977	0.084
脑卒中史	5	11	0.088	0.766
NIHSS 评分(分)	13.50 \pm 6.19	9.51 \pm 4.34	-3.365	0.001
再灌注时间	4.02 \pm 0.67	3.89 \pm 0.72	-0.754	0.453
血清 D-二聚体(ng/mL)	555.89 \pm 104.36	498.51 \pm 98.82	2.372	0.020

3.2. 两组病人 CT 灌注主要参数比较

对两组患者的 CT 灌注参数 MTT 进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),对两组患者的 CT 灌注参数 CBV、CBF 及 TTP 进行比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 2。

Table 2. CTP parameters of bleeding group and non-bleeding group ($\bar{x} \pm s$)

表 2. 出血组和未出血组 CTP 参数($\bar{x} \pm s$)

因素	出血组	未出血组	t	P
	(24)	(61)		
CBV	1.75 \pm 0.28	1.92 \pm 0.34	-2.118	0.037
CBF	27.03 \pm 7.60	33.63 \pm 6.70	-3.938	<0.001
MTT	6.08 \pm 2.76	5.24 \pm 1.86	1.634	0.106
TTP	21.13 \pm 5.99	16.93 \pm 3.86	3.833	<0.001

3.3. 影响 AIS 患者静脉溶栓后发生出血转化的多因素分析

对 AIS 患者的 CT 灌注参数及 D-二聚体进行多因素分析, 以 CBV、CBF、MTT、TTP 及 D-二聚体为自变量, 发生出血转化为因变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, CBV、CBF、TTP 及 D-二聚体为发生出血转化的独立危险因素。详见表 3。

Table 3. CT perfusion parameters and D-dimer predicted hemorrhagic transformation Logistic regression analysis of acute ischemic stroke

表 3. CT 灌注参数及 D-二聚体预测急性缺血性脑卒中出血转化 Logistic 回归分析

因素	β	SEWald	X ² 值	P	OR	95% CI
CBV	-1.614	0.795	4.127	0.042	0.199	0.042~0.945
CBF	-0.125	0.038	10.770	0.001	0.883	0.819~0.951
MTT	0.170	0.111	2.360	0.124	1.185	0.954~1.427
TTP	0.194	0.060	10.436	0.001	1.214	1.079~1.366
D-二聚体	0.006	0.003	4.805	0.028	1.006	1.001~1.011

3.4. CT 灌注参数及 D-二聚体对 AIS 患者溶栓后出血转化的预测价值

ROC 曲线显示, 4 个影响因素中 CBF 的曲线下面积最大, 为 0.761, 诊断界值为 $7.82 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100\text{g})^{-1}$, 其敏感度为 75.0%, 特异度 26.2%。CBV 和 D-二聚体联合后 ROC 曲线下面积更大, 敏感度和特异度均上升, 敏感度为 79.2%, 特异度为 29.5%。见表 4。

Table 4. ROC curve analysis of CTP parameters and D-dimer for the prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke

表 4. CTP 参数和 D-二聚体对急性缺血性脑卒中出血转化预测的 ROC 曲线分析

因素	阈值	AUC	敏感性(%)	特异性(%)	95% CI
CBV	1.834	0.666	75.0	34.4	0.542~0.789
CBF	30.705	0.761	75.0	26.2	0.645~0.878
TTP	21.56	0.708	50.0	11.5	0.573~0.844
D-二聚体	599.505	0.708	70.8	19.7	0.566~0.849
联合因素	0.651	0.801	79.2	29.5	0.691~0.911

联合因素是指 CBV 和 D-二聚体两种因素联合。

4. 讨论

缺血性脑卒中是由于患者脑部颈动脉和椎动脉狭窄或闭塞, 导致脑部局部组织出现脑供血不足的现象, 严重时甚至可能会出现血液供给完全中断[8]。HT 是 AIS 中最常见的神经系统并发症, 尤其是在进行静脉溶栓治疗后, 发病率较高, 其是指急性脑卒中后梗死区域的继发性出血, 尤其是在静脉溶栓后自发性出血。早期预测脑卒中后 HT 对急性缺血性脑卒中的临床治疗具有指导意义[9]。

陈勇军等[10]研究表明, 常规 CT 主要用于早期脑出血的筛查, 对于发病 24 h 内的患者并不明显显示密度变化, 容易造成误诊或漏诊; 王海全等[11]研究认为, CT 灌注成像技术可通过血流灌注参数的变化来更早、准确地显示病灶范围与损伤程度。CT 平扫是诊断缺血性脑梗死的重要手段之一, 但其对早期脑

梗死的诊断效果较差, 早期脑梗死仅体现为梗死区血流动力学异常。CTP 检查的理论基础为核医学的放射性示踪剂稀释原理和中心容积定律, 是在静脉注射对比剂的同时对感兴趣区进行扫描和建模, 获得 CBF、CBV 等 CT 灌注数据, 从而对脑组织灌注状态进行观察, 能准确反映脑组织血流的灌注情况。同时, CTP 检查还能进行脑组织供血的定量分析, 器官微循环成像, 对缺血范围、缺血程度进行一定程度的了解, 例如 CBF、CBV 显著降低提示脑组织出现不可逆损伤, CBF 降低、CBV 稳定提示缺血半暗带存在[12]。

D-二聚体是纤维蛋白特异性降解产物, 是缺血性疾病最重要的生物标志物, 其体内水平过高时说明体内存在高凝状态, 提示机体可能形成活动性血栓[13]。

通过探讨 CT 灌注参数联合 D-二聚体对急性缺血性脑卒中出血转化进行预测, 本研究在分析了 85 例患者的 CT 灌注参数及 D-二聚体数值, 发现 CBV、CBF、TTP 及 D-二聚体为发生出血转化的独立危险因素。通过比较两组患者的统计结果显示, 出血组患者 CBV 及 CBF 明显低于未出血组, 出血组患者的 TTP 及 D-二聚体明显高于未出血组, 这与沈烨琪等[14]的研究结果大体一致。两组患者的 CT 灌注参数 MTT 差别无统计学意义(P 大于 0.05)。由此可见 CBV 和 CBF 值越小, TTP 和 D-二聚体值越大, 患者发生静脉溶栓后出血转化的风险越大。ROC 曲线结果显示: CBV 在曲线下面积为 0.761, 诊断界值为 $7.82 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100\text{g})^{-1}$, 对 AIS 患者溶栓后预测出血转化的敏感度为 75.00%, 特异度 26.20%。CBV、CBF、TTP 及 D-二聚体 4 个因素联合后, 敏感度和特异度均上升, 敏感度为 79.2%, 特异度为 29.5%。该研究结果提示: CT 灌注参数 CBV、CBF 及 TTP 对急性缺血性脑卒中患者溶栓后出血转化有密切联系, 其中 CBV 有重要提示意义, 其敏感度较高, 但特异度较低, CBV 越低提示缺血越严重, 再灌注损伤越严重, 则发生出血转化的可能性越大; D-二聚体作为一种纤溶酶水解的交联纤维蛋白降解产物, 其在血液中的质量浓度增加可反映体内的高凝状态及继发性纤溶亢进, 对再出血具有重要提示意义[15]。CBV 和 D-二聚体联合后, 其敏感度和特异度均上升。本研究提示 CT 灌注参数 CBV 及血清学指标 D-二聚体对预测急性缺血性脑卒中患者溶栓后出血转化具有较高的提示意义。

综上所述, 本研究通过对 85 例患者的回顾性分析发现, CT 灌注参数 CBV 联合 D-二聚体对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后是否发生出血转化有较高的预测价值。当 CBV 值大于 $7.82 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (100\text{g})^{-1}$ 时, D-二聚体值大于 599.505 ng/mL 时, 提示发生出血转化的风险增加, 能为临床急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗提供重要的参考价值。

参考文献

- [1] Liu, X., Rao, S. and Wang, J. (2019) Intravenous Thrombolysis in Combination with Mild Hypothermia Therapy in the Treatment of Acute Cerebral Infarction. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **35**, 1161-1166. <https://doi.org/10.12669/pjms.35.4.311>
- [2] 朱雨婷, 杨丽. BIS 监测对急性缺血性脑卒中患者镇痛浅镇静的影响[J]. 安徽医学, 2023, 22(2): 146-148.
- [3] Mishra, N.K., Leigh, R. and Campbell, B.C.V. (2021) Editorial: Intracranial Bleeding after Reperfusion Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology*, **12**. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.745993>
- [4] 张艳, 周霞, 王幼萌, 涂峰, 陈巨罗, 姚明仁, 孙中武. 急性缺血性脑卒中机械取栓术后出血转化及其对预后的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(6): 987-990.
- [5] 甄燕玲, 李翔, 杨染, 等. CT 灌注成像预测急性缺血性脑卒中再灌注后出血转化的研究进展[J]. 现代医用影像学, 2022, 31(2): 252-257.
- [6] Zhao, C., Martin, T., Shao, X., et al. (2020) Low Dose CT Perfusion with K-Space Weighted Image Average (KWIA). *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **39**, 3879-3890. <https://doi.org/10.1109/TMI.2020.3006461>
- [7] 黄晶, 刘颖, 吴正刚, 等. 血清 D-二聚体与急性缺血性脑卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能改善及预后的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(8): 830-835.
- [8] 冯玉华. 急性缺血性脑卒中损伤机制及其治疗研究进展[J/OL]. 吉林医药学院学报: 1-4.

<https://doi.org/10.13845/j.cnki.issn1673-2995.20231007.014>, 2024-01-24.

- [9] 李卫来, 郭晓玲, 李琳, 唐伟亮, 杨艳杰, 李岩, 孙艳, 孙慧, 孙桂华, 李杰, 何丽, 班瑞忠. 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.
- [10] 陈勇军, 钟根龙. CT 脑灌注成像定量分析在急性脑梗死患者早期诊断中的应用研究[J]. 全科医学临床与教育, 2023, 21(11): 999-1002.
- [11] 王海全, 孙凌云, 蒋伟, 黄浩, 胡齐. CT 灌注成像对急性颅脑外伤动态变化的诊断价值研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(1): 16-17, 27.
- [12] 潘炳灿, 李文民. 128 排螺旋 CT 灌注成像联合血管造影诊断早期脑梗死的价值[J]. 中国实用医药, 2021, 16(2): 78-80.
- [13] Matsumoto, M., Sakaguchi, M., Okazaki, S., *et al.* (2013) Relationship between Plasma D-Dimer Level and Cerebral Infarction Volume in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Cerebrovascular Diseases*, **35**, 64-72.
<https://doi.org/10.1159/000345336>
- [14] 沈焯琪, 徐良额, 张圣, 张灏, 蒋敏海. 血清 D-二聚体在急性缺血性脑卒中静脉溶栓出血转化及预后预测中的价值研究[J]. 浙江医学, 2020, 42(10): 1038-1042+1047.
- [15] 李元陶. D-二聚体、Hcy 及 LDL-C 在急性脑梗死中的表达及其急诊溶栓后再出血的预测价值分析[J]. 新疆医学, 2022, 52(1): 74-76.