

水摄取率在急性小脑梗死不良预后的预测作用

张艳芳, 滕继军*

青岛大学医学院附属医院神经内科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月21日; 发布日期: 2024年5月29日

摘要

目的: 早期识别具有神经系统恶化风险的急性小脑梗死患者仍然是一个临床难题。每脑体积的净水摄取(Net Water Uptake Rate, NWU)是一种可在CT上测量的缺血性水肿的定量影像学生物标志物,但这种生物标志物目前仅应用于评价前循环卒中的患者。我们假设梗死病灶早期的NWU可以预测急性小脑梗死患者不良预后的发生。本研究的目的是比较急性小脑梗死的NWU与其他常见的预测因素。方法: 连续性收集2013年3月~2022年10月在青岛大学附属医院神经内科住院的急性小脑梗死患者,按照纳入及排除标准筛选,回顾性收集基线资料。根据住院期间的最终结局,将患者分为预后良好组和预后不良组。“良好预后”被定义为经内科保守治疗,症状好转。而“不良预后”被定义为符合下列条件之一: 1) 住院期间死亡; 2) 美国国立卫生院卒中量表(NIHSS评分)第1a项意识水平下降至1分或更高,且未发现其他继发恶性原因; 3) 入院时或住院期间行后颅窝减压术和/或侧脑室外引流术; 4) 住院期间出现神经功能恶化,需要手术治疗,因各种原因拒绝手术治疗,且出院时需要长期护理或需临终关怀患者。对所有研究对象进行出院后30天病情随访,以出院后30天内是否死亡为评判标准。使用SPSS 25.0统计软件进行分析,采用多因素Logistic回归分析与神经系统恶化风险相关的独立危险因素。基于发病24小时内颅脑CT,应用标准化程序来量化每早期梗死体积的水摄取率(NWU),即通过密度测量(Dischemic)患侧及健侧(Dnormal)灰度值,然后,应用公式计算NWU: 公式[水摄取率(%) = 1 - 患侧灰度值/健侧灰度值],计算各层面的平均值,得到最终的水摄取率。分析两组患者的特征并绘制受试者工作特征(ROC)曲线,以比较水摄取率及其他相关危险因素(四脑室受压变形、磁共振弥散加权成像(DWI)上的梗死体积等)的价值,分析NWU识别不良预后的患者的诊断效能及最佳临界值。结果: 在373例急性小脑梗死患者中,共有76例患者符合入组标准,其中预后良好组48例(63.2%),预后不良组28例(36.8%),其中外科手术干预了22例,住院期间临床死亡5例,出院30天内死亡6例。基于ROC曲线,水摄取率对于急性小脑梗死不良预后的预测效能较好,AUC达到0.920,显著高于其他因素(DWI上梗死面积、入院GCS评分的AUC分别为0.894、0.224)。水摄取率最佳截断值为11.50%,即当水摄取率 $\geq 11.50\%$ 时,高度怀疑不良预后的发生,敏感度为0.893,特异度为0.875。DWI上梗死体积最佳截断值为19.88 cm³,即当DWI上的梗死体积为19.88 cm³时,高度怀疑为预后不良的发生,敏感度为0.893,特异度为0.812。入院GCS评分不能预测不良预后的发生。结论: 基于颅脑CT的早期梗死病灶水摄取(NWU)定量是急性小脑梗死患者发生预后不良的重要预测指标,除早期梗死体积外,早期病灶NWU的测定有助于识别神经系统恶化风险的患者,以考虑进一步的治疗措施及是否需要外科手术干预。

关键词

小脑梗死, 脑水肿, 水摄取率, 曲线下面积, 手术干预

*通讯作者。

The Predictive Role of Water Uptake Rate in Poor Prognosis of Acute Cerebellar Infarction

Yanfang Zhang, Jijun Teng*

Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 21st, 2024; published: May 29th, 2024

Abstract

Objective: Early identification of patients with acute cerebellar infarction risking neurological deterioration remains a clinical challenge. Net Water Uptake Rate (NWU) per unit of brain volume is a quantitative imaging biomarker of ischemic edema measurable on CT, but this biomarker is currently only applied to evaluating patients with anterior circulation stroke. We hypothesize that early NWU in the infarction lesion can predict the occurrence of adverse outcomes in patients with acute cerebellar infarction. The purpose of this study is to compare NWU in acute cerebellar infarction with other common predictors. **Methods:** Acute cerebellar infarction patients admitted to the neurology department of the Affiliated Hospital of Qingdao University from March 2013 to October 2022 were continuously collected, and screened according to inclusion and exclusion criteria, and baseline data were retrospectively collected. Patients were divided into a good prognosis group and a poor prognosis group based on the final outcome during hospitalization. "Good prognosis" was defined as improvement of symptoms after conservative medical treatment. "Poor prognosis" was defined as meeting one of the following conditions: 1) Death during hospitalization; 2) The level of consciousness on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS score) item Ia dropped to 1 point or higher, and no other secondary malignant causes were found; 3) Posterior fossa decompression and/or ventricular drainage were performed at admission or during hospitalization; 4) Neurological deterioration occurred during hospitalization, requiring surgical treatment, refusal of surgical treatment due to various reasons, and long-term care or end-of-life care was required at discharge. All subjects were followed up for 30 days after discharge, and whether death occurred within 30 days after discharge was used as the criterion for evaluation. SPSS 25.0 statistical software was used for analysis, and multifactorial Logistic regression analysis was performed to analyze independent risk factors related to the risk of neurological deterioration. Based on the brain CT within 24 hours of onset, a standardized procedure was used to quantify the water uptake rate (NWU) per unit of early infarction volume, *i.e.*, by measuring the gray values of the affected side (Dischemic) and the healthy side (Dnormal) using density measurements. Then, the NWU was calculated using the formula: [Net Water Uptake Rate (%) = 1 - Gray value of the affected side/Gray value of the healthy side]. The average value of each slice was calculated to obtain the final water uptake rate. The characteristics of the two patient groups were analyzed, and a receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to compare the value of water uptake rate and other related risk factors (e.g., compression and deformation of the fourth ventricle, infarction volume on diffusion-weighted imaging (DWI)) in predicting poor prognosis. The diagnostic efficacy and optimal cut-off value of NWU in identifying patients with poor prognosis were analyzed. **Results:** Among 373 patients with acute cerebellar infarction, 76 patients met the inclusion criteria, including 48 patients (63.2%) in the good prognosis group and 28 patients (36.8%) in the poor prognosis group. Among them, 22 patients received surgical intervention, 5 patients died during hospitalization, and 6 patients died within 30 days after discharge. Based on the ROC curve, the water uptake rate had a good predictive efficacy for poor prognosis in acute

cerebellar infarction, with an AUC of 0.920, significantly higher than other factors (AUC of infarction area on DWI and GCS score at admission were 0.894 and 0.224, respectively). The optimal cut-off value of water uptake rate was 11.50%, indicating that when the water uptake rate was $\geq 11.50\%$, there was a high suspicion of poor prognosis, with a sensitivity of 0.893 and a specificity of 0.875. The optimal cut-off value of infarction volume on DWI was 19.88 cm^3 , indicating that when the infarction volume on DWI was 19.88 cm^3 , there was a high suspicion of poor prognosis, with a sensitivity of 0.893 and a specificity of 0.812. The GCS score at admission could not predict the occurrence of poor prognosis. Conclusion: Quantitative measurement of early infarction lesion water uptake (NWU) based on brain CT is an important predictor of poor prognosis in patients with acute cerebellar infarction. In addition to the early infarction volume, the measurement of early lesion NWU helps identify patients with a risk of neurological deterioration, considering further treatment measures and the need for surgical intervention.

Keywords

Cerebellar Infarction, Brain Edema, Water Uptake Rate, Area under the Curve, Surgical Intervention

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

小脑梗死发病率相对较低, 有报道显示小脑梗死占同期缺血性脑卒中的 2%~3% [1], 临床症状不典型, 主要有头晕、头痛、恶心、呕吐、步态不稳等[2]; 发病的早期症状相对较轻, 然而当梗死后水肿的小脑半球压迫第四脑室引起脑积水, 或使脑干直接受压, 可危及生命[3]。

约 10%~20%的小脑梗死患者会出现危及生命的水肿[4] [5] [6] [7]。欧洲卒中组织(European Stroke Organisation, ESO) [8], 对易发生脑水肿的小脑梗死患者早期即推荐高渗治疗, 以减轻水肿产生的占位效应[9], 外科干预治疗主要包括脑室外引流(External Ventricular Drainage, EVD)、枕骨下去骨瓣减压术(Suboccipital Decompressive Craniectomy, SDC)、小脑坏死组织切除术等[8], 对于出现临床恶化的大面积小脑梗死患者, 即使给予积极的内科治疗, 患者死亡率仍高达 80% [10]。2021 年中国大面积脑梗死外科治疗指南也指出[11], 对于脑干压迫或梗阻性脑积水的患者, 考虑手术干预, 但患者的选择和最佳的治疗时机仍然不确定。因此, 从临床及影像学上寻找可靠的预测指标, 早期识别不良预后的小脑梗死患者, 降低致残率及死亡率具有很高的临床意义。

脑水肿是脑梗死的生理学标志。低于临界脑血流量阈值(10~15 mL 血液/100g 脑组织/min)的缺血会导致梗死, 并伴有缺血组织的净水摄取(NWU), 导致计算机断层扫描(CT)密度随时间的推移而降低[12] [13]。最近国内外研究[14] [15] [16]已经证实了, 早期病变水摄取率(NWU)是大脑中动脉恶性梗死的早期预测指标, 组成每体积脑梗死的 NWU 可以通过颅脑 CT 图像分析技术直接测量。研究表明[17] NWU 不仅可以判断急性卒中患者是否处于溶栓时间窗内, 而且可以预测大血管闭塞后恶性水肿的发生[14] [17]或预后不良的出现[16], 为急性缺血性卒中患者临床预后的评估提供必要的信息。对于小脑梗死后, 净水摄取率是否可以预测不良的结局, 仍不明确, 我们假设, 从症状发作到 CT 成像的时间间隔相关的早期梗死病灶内的水摄取率(NWU)可以预测小脑梗死患者不良的临床结局。本研究的目的是比较急性小脑梗死的 NWU 与急性小脑梗死后恶性病程的其他常见预测因素。

本研究的目的是通过探讨临床和影像上的生物学标志物与急性小脑梗死患者不良预后发生的相关性, 验证水摄取率(NWU)作为预测急性小脑梗死患者不良预后的潜在生物标志物的有效性, 为临床医师早期判断预后不良发生的风险, 以及实施相应治疗决策提供参考依据。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究对象

本研究是一项在青岛大学附属医院进行的单中心、回顾性病例分析研究。回顾性收集 2013 年 3 月~2022 年 10 月在青岛大学附属医院神经内科住院的急性单纯小脑梗死患者的资料。按照下述纳入和排除标准进行筛选, 本研究获得青岛大学附属医院伦理委员会伦理批准, 并获得所有患者或其家属的知情同意。

本研究的纳入标准:

- 1) 年龄 > 18 周岁。
- 2) 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》诊断标准[18], 且有颅脑 MRI 的 DWI 结合 ADC 序列和/或颅脑 CT 证实为急性单纯小脑梗死。
- 3) 有一般资料、相关实验室检查、心电图、心脏彩超、颈部血管超声等检查结果。
- 4) 轴位 DWI 序列上病灶面积最大层面所测最大直径 ≥ 3 cm 的患者;
- 5) 发病 24 小时内进行颅脑 CT (非增强 CT) 检查, 且 24~72 小时内复查颅脑 CT, 图像质量清晰。

排除标准:

- 1) 合并前循环及脑干梗死的患者。
- 2) 有颅内肿瘤、头部外伤等其他原因导致神经功能缺损的颅脑 CT 异常结果的患者。
- 3) 全身严重心、肝、肾衰竭等多种内科疾病的患者。
- 4) 基线颅脑 CT 提示有脑出血、蛛网膜下腔出血。
- 5) 相关临床资料不全及影像质量欠清晰, 影响评估的患者。
- 6) 既往有脑梗死并遗留后遗症, 改良 Rankin 量表(mRS)评分 ≥ 2 分;
- 7) 双侧对称性小脑梗死;
- 8) 梗死后出血转化;

2.2. 一般资料和临床资料收集

1) 一般资料: 年龄、性别; 高血压病、糖尿病、心房颤动、冠状动脉粥样硬化性心脏病、脑卒中病史及用药史; 吸烟、饮酒史;

2) 入院时的临床表现, 主要包括头晕、头痛、恶心呕吐、言语不利、行走不稳、住院时间、出院时间。神经体征的收集: 复视、眼震、共济失调。

3) 血液化验: 肝肾功能、血脂分析、血糖、血常规等, 均在入院后 24 小时内空腹状态下检验。

4) 影像学资料包括:

① 颅内段椎动脉、基底动脉和颈内动脉狭窄采用 MRA 进行评估[19], 颅外段椎动脉和颈内动脉采用彩色超声[20]和/或头颈部计算机断层血管造影(CTA)检查进行评估, 当动脉狭窄率 $\geq 50\%$ 时定义为动脉狭窄[21]。椎动脉狭窄为病灶同侧和/或对侧的颅内和/或外段血管有狭窄、颈内动脉狭窄为颈内动脉的颅内和/或颅外段的血管有狭窄。

② 急性梗死灶最大直径测量: 取 DWI 上梗死灶直径最大层面, 测量其最大直径。收集发病到初次颅脑 CT 的时间;

③ 梗死体积(cm^3) = 梗死最大直径 \times 横径 \times 层数 \times (层间距 + 层厚) $\times 0.5$ [22] [23], CT 层间距即

为层厚, 计算体积时只需层间距即可。

④ 收集其他影像学资料包括四脑室受压、梗死受累血管、梗阻性脑积水、脑干受压、病因。

5) 入院后评估: 由两位经过培训的神经内科医师依据患者临床资料进行以下评估: 使用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS); 入院及出院时格拉斯哥评分(GCS)评估所有研究对象入院时的卒中严重程度; 根据 TOAST 分型进行病因分类[24]:

6) 随访: 采用电话或门诊(住院)病例系统对患者出院后 30 天病情进行随访, 以出院后 30 天内是否死亡为评判标准。

2.3. 方法及分组

患者入院后行颅脑 CT/MRI 后收住神经内科病区, 由专业的神经科医师评估 NIHSS 评分及格拉斯哥评分(GCS 评分), 并完善影像学、心电图、血常规、肝肾功能、血糖、凝血功能、心肌酶、电解质等检查; 根据患者的病情综合评估, 是否溶栓、桥接或直接进行动脉机械取栓等治疗。如无溶栓及血管内治疗的适应症, 给予常规抗血小板或抗凝治疗, 及其他常规药物治疗。对出现脑水肿的患者给予脱水治疗, 出现恶性水肿时, 经家属知情同意后, 实施去骨瓣减压术或侧脑室外引流术。对于患者出院时死亡的患者, NIHSS 为 42, GCS 为 3。

分组: 患者临床结局终点由出院时的病情确定[25], “良好结果”被定义为经内科保守治疗, 症状好转, 出院到康复科行康复治疗或出院回家, 而“不良结果”被定义为符合下列条件之一: 1) 住院期间死亡; 2) NIHSS 评分第 1a 项意识水平下降至 1 分或更高, 且未发现其他继发恶性原因; 3) 入院时或住院期间行后颅窝减压术和/或侧脑室外引流术; 手术标准为: ① 意识水平下降至 GCS 评分 ≤ 12 分, 和/或 ② 小脑梗死引起的脑水肿导致的脑干压迫和/或阻塞性脑积水, 征得患者家属的知情同意后[26], 根据外科医师的决定, 同时或稍后进行脑室引流; 4) 住院期间出现神经功能恶化, 需要手术治疗, 因各种原因拒绝手术治疗, 且出院时需要长期护理或需临终关怀患者[25]。

2.4. 影像学资料

2.4.1. 磁共振及 CT 参数

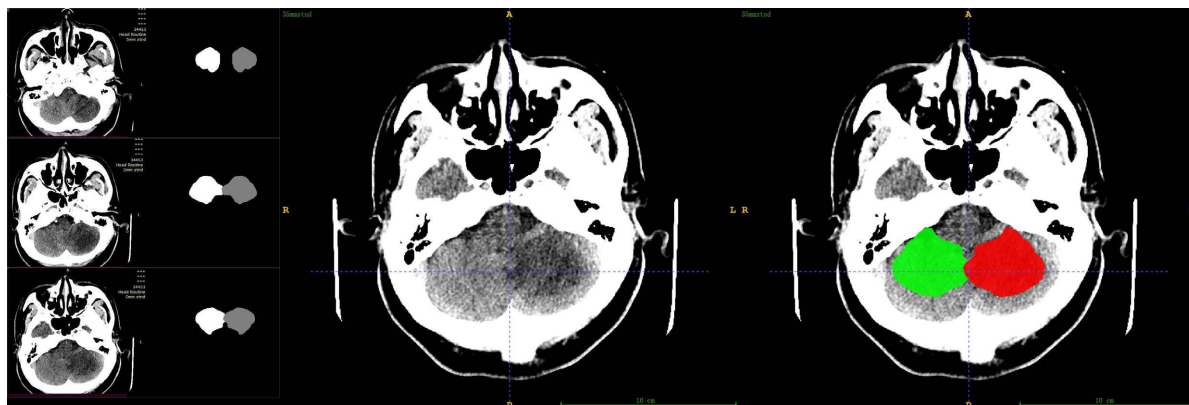
采用美国 GE 公司 3.0T 或 1.5T 磁共振成像仪进行头颅检查。磁共振参数: 1.5T DWI 参数为: 层厚/层间距 5.00/6.50 mm。3.0T: DWI 参数为: 层厚/层间距 6.00/7.00 mm。

采用 GE Lightspeed 64 层螺旋 CT 进行扫描检查, 层间距及层厚均为 5 mm。

2.4.2. 图像分析

我们基于入院颅脑 CT 平扫, 使用标准化程序来量化每早期梗死体积的水摄取率(NWU), 即通过密度测量(Dischemic)评估颅脑 CT 平扫中的早期低衰减梗死(核心病变)。

首先用 ImageJ 软件打开 24 小时内的基线 CT, 如基线 CT 早期低密度不明显的患者, 使用 24~72 小时的随访 CT 的相应层面来确定[15]; 打开 24~72 小时随访 CT 相应的层面, 确定梗死灶所在区域, 在基线 CT 上手动勾画出梗死灶的区域, 并在 20 到 80 Hounsfield 单位之间采样[16] (为了排除脑脊液和钙化灶的影响), 避开脑沟、脑回, 然后通过软件 MatlabR2020a 测算各层面早期低衰减区域的平均灰度值, 即为患侧灰度值, 再通过软件镜像出对侧的正常组织, 将感兴趣的镜像区域(ROI)反向放置在对侧(Dnormal)的正常组织内, 并测算其平均灰度值, 为健侧灰度值。然后使用两种密度测量(Dnormal 和 Dischemic)来计算定量 NWU, 应用公式[水摄取率(%) = 1 - 患侧灰度值/健侧灰度值] [27]; 这样测算出各梗死层面的水摄取率, 最后再计算各层面的平均值得到最终的水摄取率。图 1 显示了一个层面的图像的勾画方法。



注：红色为梗死灶，绿色为镜像的对侧正常组织，根据 24~72 小时 CT 确定梗死范围，在 24 小时内基线 CT 患侧勾画出相应梗死区域，软件自动镜像出对侧健侧区域，并最终计算患侧、健侧灰度值及水摄取率。

Figure 1. The method of delineating the infarcted area and the contralateral area of the mirror image

图 1. 梗死区域及镜像对侧区域的勾画方法

2.5. 统计学方法

采用 SPSS25.0 统计软件进行统计学分析，评估入院时 NWU 和临床和影像上的替代变量区分预后良好和预后不良的患者的能力。采用多因素 Logistic 回归对与不良预后相关的危险因素进行分析；同时绘制受试者工作特征(ROC)曲线，并计算曲线下面积 AUC。

3. 结果

在 373 例急性小脑梗死患者中，根据入组和排除标准，共纳入 76 例患者，其中预后良好组 48 例(63.2%)，预后不良组 28 例(36.8%)，平均年龄为(62.25 ± 11.16)岁，男性 55 例(72.4%)，女性 21 例(27.6%)，DWI 上梗死体积范围在(0.28~53.20) cm³。其中外科手术干预了 22 例，住院期间临床死亡 5 例，出院 30 天内死亡 6 例。

3.1. 急性小脑梗死患者一般资料及临床治疗情况

Table 1. Comparison of general characteristics, clinical manifestations, and treatment outcomes between the group with good prognosis and the group with poor prognosis in patients with acute cerebellar infarction

表 1. 急性小脑梗死患者预后良好组和预后不良组的一般特征及临床表现及治疗情况的比较

特征	预后良好组(n = 48)	预后不良组(n = 28)	检验值	P 值
年龄[岁($\bar{x} \pm s$)]	63.1 ± 12.5	60.7 ± 8.3	0.915 ^b	0.363
性别[例(%)]			3.011 ^a	0.083
男性	38 (79.2)	17 (60.7)		
女性	10 (20.8)	11 (39.3)		
高血压病史[例(%)]	36 (75.0)	17 (60.7)	1.710 ^a	0.191
糖尿病[例(%)]	17 (35.4)	11 (39.3)	0.114 ^a	0.736
冠心病[例(%)]	10 (20.8)	8 (28.6)	0.586 ^a	0.444
吸烟史[例(%)]	17 (35.4)	13 (46.4)	0.898 ^a	0.343
饮酒史[例(%)]	22 (45.8)	13 (46.4)	0.003 ^a	0.960

续表

心房颤动[例(%)]	11 (22.9)	9 (32.1)	0.776 ^a	0.378
入院或干预前 GCS 评分 [分, M (P25~P75)]	15 (15, 15)	13 (12, 15)	-4.595 ^c	P < 0.001
头晕[例(%)]	47 (97.9)	24 (85.7)	2.529 ^a	0.112
行走不稳[例(%)]	40 (83.3)	27 (96.4)	1.786 ^a	0.088
共济失调[例(%)]	35 (72.9)	17 (60.7)	6.597 ^a	0.034
复视[例(%)]	3 (6.3)	1 (3.6)	0.000 ^a	1.000
眼震[例(%)]	14 (29.2)	5 (17.9)	1.206 ^a	0.272
低密度脂蛋白胆固醇 [mmol/L, M (P25, P75)]	2.7 (1.82, 3.55)	2.13 (1.84, 2.73)	-1.122 ^c	0.262
甘油三酯[mmol/L, M (P25, P75)]	1.35 (0.91, 1.70)	1.15 (0.80, 1.72)	-0.770 ^c	0.442
高密度脂蛋白胆固醇 [mmol/L, M (P25, P75)]	1.09 (0.96, 1.32)	1.12 (0.87, 1.30)	-0.791 ^c	0.429
葡萄糖[mmol/L, M (P25, P75)]	6.35 (5.20, 8.75)	7.42 (6.05, 11.64)	-1.969 ^c	0.049
出院 GCS 评分[分, M (P25, P75)]	15 (15, 15)	13 (12, 14)	-7.686 ^c	P < 0.001
住院天数[天, M (P25, P75)]	11.0 (9.0, 15.0)	18.5 (12.25, 24.0)	-3.486 ^c	P < 0.001

注: ^a: χ^2 检验的 χ^2 值; ^b: 两独立样本 t 检验的 t 值; ^c: Mann-Whitney U 检验的 Z 值; GCS 评分: 格拉斯哥昏迷评分。

对小脑梗死患者中预后良好组和预后不良组的一般资料和临床表现及治疗情况进行单因素分析, 入院或干预前 GCS 评分, 在预后良好组中位数为[15 (15, 15)]分, 预后不良组中位数为[13 (12, 15)]分, 两组差异有统计学意义(P < 0.001); 共济失调在预后良好组中位数为[35 (72.9)]例, 预后不良组中位数为[17 (60.7)], 两组差异有统计学意义(P = 0.034); 葡萄糖在预后良好组中位数为[6.3 (5.20, 8.75)] mmol/L, 预后不良组中位数为[7.42 (6.05, 11.64)] mmol/L, 两组差异有统计学意义(P = 0.049);

出院 GCS 评分及住院天数在两组差异均有统计学意义(P < 0.001); 年龄、性别、高血压、糖尿病、冠心病、房颤、烟酒史、头晕、行走不稳、眼震、复视、血脂分析在两组无统计学差异(P > 0.05)。见表 1。

3.2. 急性小脑梗死患者预后良好组和预后不良组影像学资料比较

对急性小脑梗死患者预后良好组和不良组的影像学资料进行单因素分析, DWI 梗死体积预后良好和不良组中位数为[12.6 (7.0, 19.10)] cm³ 和[33.6 (22.4, 44.45)] cm³; DWI 上最大直径, 预后良好组中位数为[4.35 (3.78, 4.98)] cm, 预后不良组[5.25 (4.9, 5.58)] cm; 第四脑室受压变形, 在预后良好组有 13 例(27.1%), 在预后不良组有 22 例(78.6%), 以上三变量在两组差异均有统计学意义(P < 0.001)。

在 TOAST 病因学分型中, 各分型在两组差异均无统计学意义(P > 0.05); 椎动脉狭窄在预后良好组有 32 例(68.1%), 预后不良组有 25 例(92.6%), 两组差异有统计学意义(P = 0.016); 基底动脉狭和颈内动脉系统狭窄在两组差异无统计学意义(P > 0.05);

基于颅脑 CT 的水摄取率, 在预后良好组平均值为(8.03 ± 3.25)%, 在预后不良组平均值为(16.28 ± 4.52)%, 两组差异有统计学意义(P < 0.001); 水摄取率/时间在预后良好组中位数为[0.83 (0.63, 1.09)]%/h; 在预后不良组中位数为[0.78 (0.63, 1.00)]%/h, 两组差异无统计学意义(P = 0.722); 水摄取率/log(时间 + 1) 在预后良好组中位数为[7.41 (5.41, 9.81)]%/log(h), 在预后不良组中位数为[9.76 (7.59, 12.49)]%/log(h), 两组差异有统计学意义(P < 0.001)。见表 2。

Table 2. Comparison of imaging data between the group with good prognosis and the group with poor prognosis in acute cerebellar infarction**表 2.** 急性小脑梗死预后良好组和预后不良组影像学资料比较

特征	预后良好组(n = 310)	预后不良组(n = 63)	检验值	P 值
DWI 上最大直径[cm, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	4.35 (3.78, 4.98)	5.25 (4.9, 5.58)	-4.718 ^c	P < 0.001
DWI 上梗死体积[cm ³ , M (P ₂₅ , P ₇₅)]	12.6 (7.0, 19.10)	33.6 (22.4, 44.45)	-5.706 ^c	P < 0.001
四脑室受压变形[例(%)]	13 (27.1)	22 (78.6)	18.870 ^a	P < 0.001
TOAST 分型[例(%)]			7.891 ^a	0.068
大动脉粥样硬化型	26 (54.2)	20 (71.4)	2.206 ^a	0.138
心源性栓塞	7 (14.6)	5 (17.9)	0.003 ^a	0.706
小动脉闭塞	7 (14.6)	0 (0.0)	2.923 ^a	0.087
其他明确原因	0 (0.0)	1 (3.6)		0.368
不明原因	8 (16.7)	2 (7.1)	0.694 ^a	0.405
颅内/外大血管狭窄[n, (%)]				
椎动脉狭窄	32 (68.1)	25 (92.6)	5.821 ^a	0.016
基底动脉狭窄	12 (25.0)	8 (30.8)	0.285 ^a	0.594
颈内动脉系统	28 (58.3)	11 (40.7)	2.143 ^a	0.143
水摄取率[% , ($\bar{x} \pm s$)]	8.03 \pm 3.25	16.28 \pm 4.52	-8.405 ^b	P < 0.001
发病到颅脑 CT 时间[h, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	9.0 (8.0, 11.0)	19.5 (18, 21)	-7.228 ^c	P < 0.001
水摄取率/时间[%/h, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	0.78 (0.63, 1.00)	0.83 (0.63, 1.09)	-0.355 ^c	0.722
水摄取率/log(时间 + 1) [%/log(h), M (P ₂₅ , P ₇₅)]	7.41 (5.41, 9.81)	9.76 (7.59, 12.49)	-4.793 ^c	P < 0.001

注: ^a: χ^2 检验的 χ^2 值; ^b: 两独立样本 t 检验的 t 值; ^c: Mann-Whitney U 检验的 Z 值; DWI: 磁共振弥散成像; TOAST 分型: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment; PICA: 小脑后下动脉; AICA: 小脑前下动脉; SCA: 小脑上动脉。

3.3. 急性小脑梗死患者预后良好组和预后不良组 Logistics 多因素回归分析

Table 3. Multivariate logistic regression analysis of adverse prognosis in patients with acute cerebellar infarction**表 3.** 急性小脑梗死患者不良预后的多因素 Logistics 回归分析

变量	B 值	B 值标准误	Wald 卡方值	P 值	OR 值	OR 值的 95% CI
第四脑室受压变形	1.719	1.145	2.256	0.133	5.581	0.592~52.605
DWI 梗死体积	-0.446	0.216	4.262	0.039	0.640	0.419~0.978
血糖	0.071	0.130	0.299	0.585	1.074	0.832~1.386
水摄取率	1.736	0.693	6.268	0.012	5.672	1.458~22.071
椎动脉狭窄	-1.977	1.561	1.603	0.205	0.139	0.006~2.954
共济失调	-1.015	1.093	0.861	0.353	0.363	0.043~3.089
入院或干预前 GCS 评分	-1.279	0.590	4.696	0.030	0.278	0.088~0.885

注: DWI: 磁共振弥散成像; GCS 评分: 格拉斯哥昏迷评分。

从单因素分析中筛选出有统计学意义的变量, 进行共线性诊断及相关系数分析, 去除共线性较高的

混杂变量后, 进行多因素 Logistic 逐步回归分析。由于 DWI 梗死最大直径与 DWI 梗死体积, 两变量代表意义相似, 故单独放入 DWI 梗死体积。最终纳入第四脑室受压变形、DWI 梗死体积、水摄取率、血糖、共济失调、椎动脉狭窄、入院或干预前 GCS 评分进行多因素 Logistic 回归分析。

结果显示: 入院或干预前 GCS 评分(OR: 0.278, 95% CI: 0.088~0.885, $P = 0.030$), 是不良预后的保护性因素, 具有统计学意义; DWI 梗死体积(OR: 0.640, 95% CI: 0.419~0.978, $P = 0.039$), 增加预后不良的可能, 具有统计学意义; 水摄取率(OR: 5.672, 95% CI: 1.458~22.071, $P = 0.012$)增加预后不良的可能, 具有统计学意义; 以上因素是急性小脑梗死患者预后不良的独立危险因素。去除混杂因素的影响后, 年龄、四脑室挤压变形、共济失调、血糖、椎动脉狭窄均不是急性小脑梗死患者预后不良的独立危险因素。见表 3。

3.4. 与急性小脑梗死患者不良预后相关的危险因素的 ROC 曲线

基于 ROC 曲线, 水摄取率对于急性小脑梗死不良预后的预测效能较好, AUC 达到 0.920, 显著高于其他因素(基于磁共振的 DWI 上梗死面积、入院或干预前 GCS 评分的 AUC 分别为 0.894、0.224)。水摄取率最佳截断值为 11.50%, 即当水摄取率 $\geq 11.50\%$ 时, 高度怀疑不良预后的发生, 敏感度为 0.893, 特异度为 0.875。DWI 上梗死体积最佳截断值为 19.88 cm^3 , 即当 DWI 上的梗死体积为 19.88 cm^3 时, 高度怀疑为预后不良的发生, 敏感度为 0.893, 特异度为 0.812。入院或干预前 GCS 评分曲线下面积为 0.224, 不能预测不良预后的发生。详见图 2 及表 4。

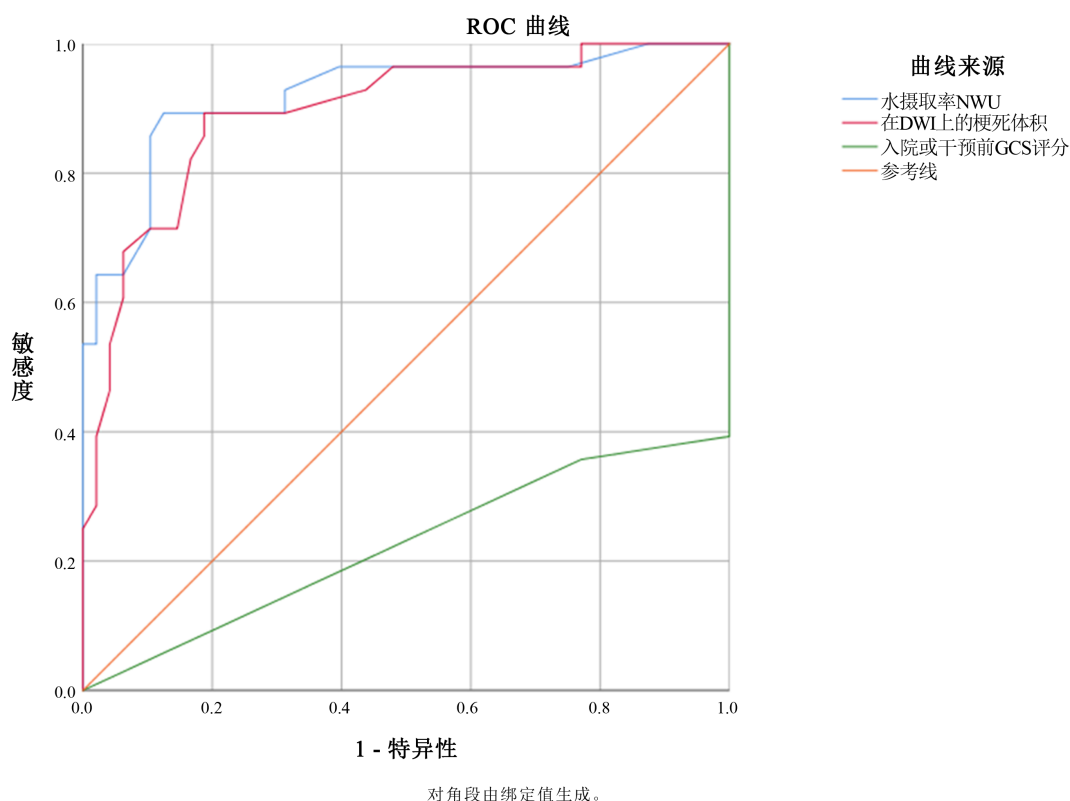


Figure 2. Receiver working characteristic curves evaluating the predictive ability of infarct volume, water uptake rate, and pre admission or pre intervention GCS score on adverse prognosis based on brain magnetic resonance imaging in DWI

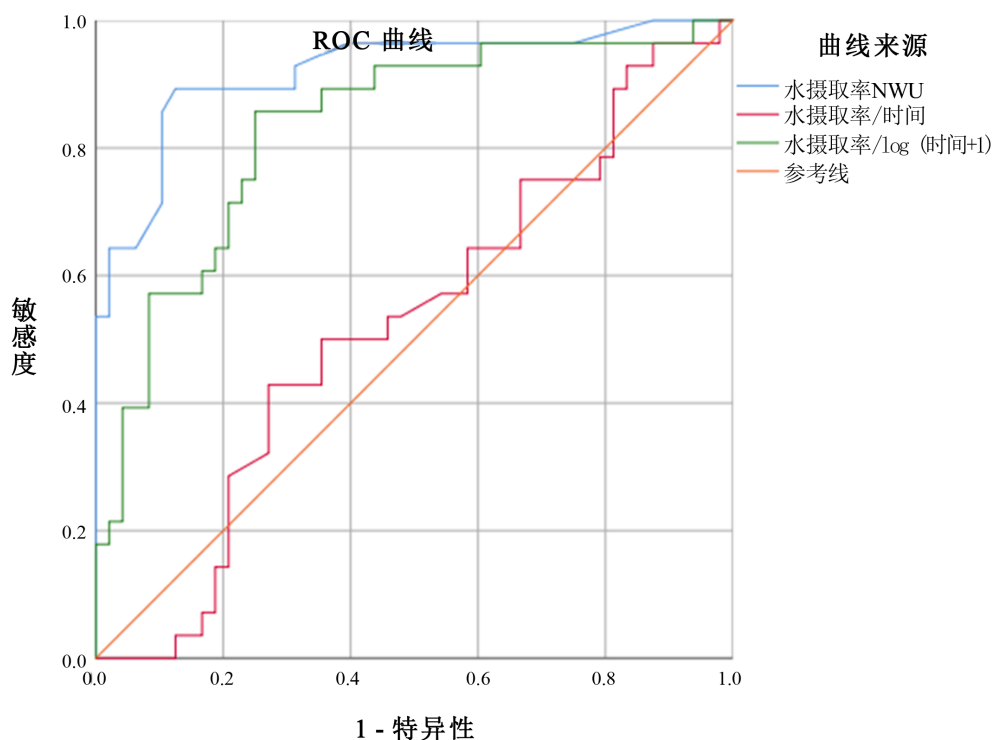
图 2. 评估基于颅脑磁共振的 DWI 上梗死体积、水摄取率、入院或干预前 GCS 评分对不良预后的预测能力的受试者工作特征曲线

Table 4. The area below the curve**表 4.** 曲线下方的区域

检验结果变量	区域	标准误	P	95%置信区间
水摄取率	0.920	0.035	P < 0.001	0.851~0.989
DWI 梗死体积	0.894	0.039	P < 0.001	0.818~0.970
入院或干预前 GCS 评分	0.224	0.064	P < 0.001	0.099~0.348

注: DWI: 磁共振弥散成像; GCS 评分: 格拉斯哥昏迷评分。

3.5. 水摄取率与时间的(非)线性模型的 ROC 曲线



对角段由绑定值生成。

Figure 3. Receiver working characteristic curves evaluating the predictive ability of water uptake rate and water uptake rate/time, water uptake rate/log(time + 1) for poor prognosis in acute cerebellar infarction

图 3. 评估水摄取率与水摄取率/时间、水摄取率/log(时间 + 1)对急性小脑梗死不良预后的预测能力的受试者工作特征曲线

Table 5. The area below the curve**表 5.** 曲线下方的区域

变量	区域	标准误	P	95%的置信区间
水摄取率	0.920	0.035	P < 0.001	0.851~0.989
水摄取率/时间	0.525	0.068	0.722	0.391~0.659
水摄取率/log(时间 + 1)	0.831	0.049	P < 0.001	0.734~0.928

基于颅脑 CT 的病变脑组织水摄取率及其线(非)性关系, 绘制了 ROC 曲线, 来比较水摄取率、水摄取率/时间、水摄取率/ $\log(\text{时间} + 1)$ 三者的 AUC, 结果分别为 0.920, 0.525, 0.831; 因此, 水摄取率与水摄取率/ $\log(\text{时间} + 1)$ 均具备较好的预测效能, 而代表水摄取率与时间呈线性关系的水摄取率/时间则不具备。详见图 3 及表 5。

3.6. 小结

水摄取率、DWI 上梗死体积是急性小脑梗死患者发生预后不良的一个重要预测指标。水摄取率最佳截断值为 11.50%, 即当水摄取率 $\geq 11.50\%$ 时, 高度怀疑不良预后的发生, 敏感度为 0.893, 特异度为 0.875。DWI 上梗死体积最佳截断值为 19.88 cm^3 , 即当 DWI 上的梗死体积为 19.88 cm^3 时, 高度怀疑为预后不良的发生, 敏感度为 0.893, 特异度为 0.812。可以帮助识别具有不良预后风险的患者, 以考虑进一步的治疗措施及是否需要外科手术干预。

4. 讨论

本研究的目的是探讨水摄取率在急性小脑梗死患者的不良预后发生中的预测价值。有研究报道[28], 小脑梗死的平均发病年龄为 70 岁; 本研究中病例平均发病年龄是(62.25 ± 11.16)岁, 与该报道相近。有研究发现[29] [30], 小脑梗死男性明显高于女性, 本组数据也显示男女比例为 3.22:1, 考虑与男性吸烟、大量饮酒等不良嗜好有关。

我们的研究目的是早期梗死灶的定量水摄取(NWU)作为急性小脑梗死不良预后的成像生物标志物和潜在预测指标。我们的主要发现是, 表 2 和表 3 所示, 在多因素 Logistics 回归分析中, 水摄取率是不良预后的独立预测因素(OR: 5.672, 95% CI: 1.458~22.071, $P = 0.012$), NWU 在早期梗死中的程度有助于预测恶性梗死, 在从症状出现到 CT 成像的时间间隔内(该研究选取 24 小时内的), 绝对 NWU $\geq 11.50\%$ 的梗死病变确定了具有较高辨别力的恶性病程患者(图 2), 这一结果与前循环的相关研究[16], 水摄取率在恶性大脑中动脉梗死中的预测的水摄取率的截断值(12.7%)稍微低一些, 可能与研究的样本选择及研究的时限不同, 再就是前循环梗死和后循环梗死的差异所致。有研究[14], 关于 NWU 在急性前循环大面积脑梗死患者发生恶性水肿的预测作用, 其 NWU 的最佳截断值(13.08%)要稍高一些, 考虑可能是研究设计的结局终点不同所致, 其次是前后循环不同的解剖差异方面有影响。

在病理生理学上, 脑组织水肿肿胀的速率是自限性的, 这意味着非线性模型可以更多地描述水摄取和时间的关系[31] [32] [33], 我们通过绘制 ROC 曲线, 发现水摄取率与水摄取率/ $\log(\text{时间} + 1)$ 均具备较好的预测效能, 而代表水摄取率与时间呈线性关系的水摄取率/时间则不具备(图 3), 因此我们认为 NWU 每次的动态变化是不良预后的风险。这与前循环类似的研究[14]相同, 而与 Gabriel Brooks 等的研究[15]不同, 他们的结果是水摄取率、水摄取率/时间、水摄取率/ $\log(\text{时间} + 1)$ 都具有较好的预测恶性水肿的价值, 这可能与其研究的时限(他们研究在发病 6 h 以内的)选择及样本量选择有关。

NWU 作为恶性梗死的预测因子依赖于早期梗死灶大小作为最重要的协变量[16]。本研究中, 早期病变体积 $\approx 19.88 \text{ cm}^3$ 及以上可能预示着不良预后的发生。该研究中所有患者的平均 NWU 为 11.10%, 预后良好组和预后不良组的平均 NWU (分别为 $8.03\% \pm 3.25\%$ 和 $16.28\% \pm 4.52\%$)。因此, NWU 可以增强对不良预后的预测, 因为它除了早期梗死病变大小外, 还为基于 CT 的评估增加了进一步的病理生理成像维度。

我们的研究有局限性: 首先, 不良预后患者的数量相对较低, 小脑梗死患者的代表性选择可能因单中心偏倚而产生偏差; 其次, 对于极端数据, 梗死体积和 NWU 对不良预后的预测概率可能会失真, CT 密度测量的不准确可能会导致进一步的方法学限制, 这可能是不准确的, 尤其是在早期入院的小病变

NECT 中。最重要的是, 我们排除了双侧对称性的小脑梗死, 这一部分患者在临床中并不少见, 我们研究中双侧小脑梗死患者有 72 例(19.3%); 还有由于测量方法的受限, 我们排除了出血转化的患者, 出血转化可能是预后不良的一个指标, 依据目前的水摄取率的测算方法, 无法在上述患者中实现, 以及影响预后的还有侧支循环的情况、3 个月的功能预后情况等因素未参考在内, 因此, 希望以后实现技术的突破, 能尽可能全面的收集患者相关资料, 进行大型前瞻性研究是有必要的。

综上所述, 我们研究发现, 水摄取率、DWI 上梗死体积是急性小脑梗死患者发生预后不良的一个重要预测指标。水摄取率最佳截断值为 11.5%, 即当水摄取率 $\geq 11.50\%$ 时, 高度怀疑不良预后的发生, 敏感度为 0.893, 特异度为 0.875。DWI 上梗死体积最佳截断值为 19.88 cm^3 , 即当 DWI 上的梗死体积为 19.88 cm^3 时, 高度怀疑为预后不良的发生, 敏感度为 0.893, 特异度为 0.812。可以帮助识别具有恶性风险的患者, 指导进行脱水治疗及手术等方式的选择, 以有更好的临床结果和生存率。

5. 结论

基于颅脑 CT 的早期梗死病灶 NWU 定量是急性小脑梗死患者发生预后不良的重要预测指标, 除早期梗死体积外, 早期病灶 NWU 的测定有助于识别神经系统恶化风险的患者, 以考虑进一步的治疗措施及是否需要外科手术干预。

参考文献

- [1] Calic, Z., Cappelen-Smith, C., Cuganesan, R., *et al.* (2018) Frequency, Aetiology, and Outcome of Small Cerebellar Infarction. *Cerebrovascular Diseases Extra*, **7**, 173-180. <https://doi.org/10.1159/000481459>
- [2] Mühlbacher, T., Bohner, G., Bühner, C., *et al.* (2017) Cerebellar Infarction: Unusual Manifestation with Facial Palsy, Focal Seizures, and Secondary Generalization. *Neonatology*, **113**, 33-36. <https://doi.org/10.1159/000480423>
- [3] Jensen, M.B. and Louis, E.K.S. (2005) Management of Acute Cerebellar Stroke. *Archives of Neurology*, **62**, 537-544. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.4.537>
- [4] Hornig, C.R., Rust, D.S., Busse, O., *et al.* (1994) Space-Occupying Cerebellar Infarction. Clinical Course and Prognosis. *Stroke*, **25**, 372-374. <https://doi.org/10.1161/01.STR.25.2.372>
- [5] Koh, M.G., Phan, T.G., Atkinson, J.L., *et al.* (2000) Neuroimaging in Deteriorating Patients with Cerebellar Infarcts and Mass Effect. *Stroke*, **31**, 2062-2067. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.9.2062>
- [6] Chen, H.J., Lee, T.C. and Wei, C.P. (1992) Treatment of Cerebellar Infarction by Decompressive Suboccipital Craniectomy. *Stroke*, **23**, 957-961. <https://doi.org/10.1161/01.STR.23.7.957>
- [7] Mathew, P., Teasdale, G., Bannan, A., *et al.* (1995) Neurosurgical Management of Cerebellar Haematoma and Infarct. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **59**, 287-292. <https://doi.org/10.1136/jnnp.59.3.287>
- [8] Van Der Worp, H.B., Hofmeijer, J., Jüttler, E., *et al.* (2021) European Stroke Organisation (ESO) Guidelines on the Management of Space-Occupying Brain Infarction. *European Stroke Journal*, **6**, XC-CX. <https://doi.org/10.1177/23969873211014112>
- [9] Powers, W.J., Rabinstein, A.A., Ackerson, T., *et al.* (2018) 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **49**, E46-E99. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000163>
- [10] Montgomery, A.K., Maixner, W.J., Wallace, D., *et al.* (2012) Decompressive Craniectomy in Childhood Posterior Circulation Stroke: A Case Series and Review of the Literature. *Pediatric Neurology*, **47**, 193-197. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.005>
- [11] 中华医学会神经外科学分会, 国家卫健委卒中筛查与防治工程委员会, 海峡两岸医药卫生交流协会神经外科分会缺血性脑血管病学组. 大面积脑梗死外科治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(45): 3700-3711.
- [12] Yang, G.Y., Chen, S.F., Kinouchi, H., *et al.* (1992) Edema, Cation Content, and ATPase Activity after Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats. *Stroke*, **23**, 1331-1336. <https://doi.org/10.1161/01.STR.23.9.1331>
- [13] Torack, R.M., Alcalá, H., Gado, M., *et al.* (1976) Correlative Assay of Computerized Cranial Tomography CCT, Water Content and Specific Gravity in Normal and Pathological Postmortem Brain. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, **35**, 385-392. <https://doi.org/10.1097/00005072-197607000-00001>
- [14] 徐海滨, 付博文, 陈万莉, 等. 水摄取率在预测急性前循环大面积脑梗死患者恶性水肿发生中的价值[J]. 中华神

经科杂志, 2020, 53(9): 681-686.

- [15] Broocks, G., Flottmann, F., Ernst, M., *et al.* (2018) Computed Tomography-Based Imaging of Voxel-Wise Lesion Water Uptake in Ischemic Brain: Relationship between Density and Direct Volumetry. *Investigative Radiology*, **53**, 207-213. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000430>
- [16] Broocks, G., Flottmann, F., Scheibel, A., *et al.* (2018) Quantitative Lesion Water Uptake in Acute Stroke Computed Tomography Is a Predictor of Malignant Infarction. *Stroke*, **49**, 1906-1912. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.020507>
- [17] Minnerup, J., Broocks, G., Kalkoffen, J., *et al.* (2016) Computed Tomography-Based Quantification of Lesion Water Uptake Identifies Patients within 4.5 Hours of Stroke Onset: A Multicenter Observational Study. *Annals of Neurology*, **80**, 924-934. <https://doi.org/10.1002/ana.24818>
- [18] 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 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [19] Samuels, O.B., Joseph, G.J., Lynn, M.J., *et al.* (2000) A Standardized Method for Measuring Intracranial Arterial Stenosis. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, **21**, 643-646.
- [20] 华扬, 惠品晶, 邢瑛琦. 中国脑卒中血管超声检查指导规范[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2015, 12(8): 599-610.
- [21] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Investigators (1991) Clinical Alert: Benefit of Carotid Endarterectomy for Patients with High-Grade Stenosis of the Internal Carotid Artery. *Stroke*, **22**, 816-817. <https://doi.org/10.1161/01.STR.22.6.816>
- [22] Sims, J.R., Gharai, L.R., Schaefer, P.W., *et al.* (2009) ABC/2 for Rapid Clinical Estimate of Infarct, Perfusion, and Mismatch Volumes. *Neurology*, **72**, 2104-2110. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181aa5329>
- [23] Kothari, R.U., Brott, T., Broderick, J.P., *et al.* (1996) The ABCs of Measuring Intracerebral Hemorrhage Volumes. *Stroke*, **27**, 1304-1305. <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.8.1304>
- [24] Adams, H.P., Bendixen, B.H., Kappelle, L.J., *et al.* (1993) Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, **24**, 35-41. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>
- [25] Wang, Y., Binkley, M.M., Qiao, M., *et al.* (2022) Rate of Infarct-Edema Growth on CT Predicts Need for Surgical Intervention and Clinical Outcome in Patients with Cerebellar Infarction. *Neurocritical Care*, **36**, 1011-1021. <https://doi.org/10.1007/s12028-021-01414-x>
- [26] Tchopov, Z., Hiller, M., Zhuo, J., *et al.* (2013) Prediction of Poor Outcome in Cerebellar Infarction by Diffusion MRI. *Neurocritical Care*, **19**, 276-282. <https://doi.org/10.1007/s12028-013-9886-2>
- [27] Broocks, G., Kemmling, A., Meyer, L., *et al.* (2019) Computed Tomography Angiography Collateral Profile Is Directly Linked to Early Edema Progression Rate in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **50**, 3424-3430. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027062>
- [28] 吴菁, 陈伟, 董幼镨, 等. 119 例小脑梗死的临床分析[J]. 中国临床神经科学, 2016, 24(6): 654-662.
- [29] Kapral, M.K., Fang, J., Hill, M.D., *et al.* (2005) Sex Differences in Stroke Care and Outcomes: Results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke*, **36**, 809-814. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000157662.09551.e5>
- [30] Chen, W., Chern, C., Wu, Y., *et al.* (2006) Vertebral Artery Dissection and Cerebellar Infarction Following Chiropractic Manipulation. *Emergency Medicine Journal*, **23**, E01-E01. <https://doi.org/10.1136/emj.2004.015636>
- [31] Hakimelahi, R., Buch, K.A., Leslie-Mazwi, T.M., *et al.* (2017) Infarct Growth Rate Depends on Collateral Status in Acute Ischemic Stroke Patients. *Stroke*, **48**, A178-A178. https://doi.org/10.1161/str.48.suppl_1.178
- [32] Gonzalez, R.G., Silva, G., He, J., *et al.* (2015) Abstract T P30: Logarithmic Growth of Ischemic Lesions in Major Anterior Circulation Ischemic Strokes. *Stroke*, **46**, ATP30-ATP30. https://doi.org/10.1161/str.46.suppl_1.tp30
- [33] Minnerup, J., Wersching, H., Ringelstein, E.B., *et al.* (2011) Prediction of Malignant Middle Cerebral Artery Infarction Using Computed Tomography-Based Intracranial Volume Reserve Measurements. *Stroke*, **42**, 3403-3409. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.619734>