

CT 在预测自发性脑出血早期血肿扩大的作用

郑洋 李光勤

【中图分类号】 R743.34 【文献标识码】 A

【文章编号】 1007-0478(2018)01-0098-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.01.027

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是预后最差的一种脑卒中类型,其中早期血肿扩大是 ICH 神经功能恶化及预后不良的重要危险因素。随着影像学技术在临床的广泛应用,大量研究发现 CT 平扫中出现的一些特异性征象可以有效预测早期血肿扩大、评估临床预后。本研究就 ICH 早期血肿扩大的 CT 平扫相关预测指标进行如下综述。

自发性脑出血是预后较差、致死率较高的一种脑卒中类型,其发病后 1 月病死率达到 40%,存活者大多遗留永久性的功能障碍^[1]。研究发现影响 ICH 结局的危险因素包括患者年龄、格拉斯哥昏迷量表评分、血肿破入脑室、血肿的体积、血肿的位置、抗凝药物的使用及早期血肿扩大等,其中早期血肿扩大是入院后唯一可干预的因素^[2]。早期血肿扩大是 ICH 的一种常见现象,大约 30% 的患者在症状出现以后 6 h 内可发生,是 ICH 患者临床功能恶化的独立危险因素,是增加致残率、致死率最重要的决定因素^[3]。因此,发现早期血肿扩大的有效预测指标,从而对高危患者及时给予强化降血压、rFVIIa、手术等治疗^[4-5],有望改善患者预后。目前国内大多数医院已开展 CT 平扫检查,头颅 CT 平扫是 ICH 患者的一线检查,其具有简便、快捷、无创等优点,价格较增强 CT、MRI 等检查低,广大普通市民更易于接受,因此利用 CT 平扫预测 ICH 早期血肿扩大有重要临床价值。

1 早期血肿扩大的判断标准

目前临床上对 ICH 早期血肿扩大尚无明确的定义,常使用如下判定标准:(1)血肿体积绝对增加量(≥ 6 mL 或 ≥ 12.5 mL);(2)血肿体积相对增加量($> 26\%$ 或 $> 33\%$);(3)前二者相结合。尽管标准不同,但均和不良结局相关,Dowlatshahi 等^[6]人发现在预测严重不良临床结局(mRS5~6 分)时绝对增量的敏感性更高,其中血肿体积增加 12.5 mL 与临床结局的有更紧密的相关性。

2 脑出血的部位

脑出血部位与血肿扩大的关系尚不明确,多数研究显示出血部位与早期血肿扩大无明显相关性^[7]。尽管如此,仍有一些研究指出壳核、丘脑、脑干等靠近中线部位出血时血肿扩大发生率较其他部位高,而靠近外囊部位的血肿扩大则很少出现。这可能与基底节及脑干临近脑室系统、脑室支持较

实质弱有关,同时该部位的高度顺应性相对增加了局部压力梯度而更难于止血^[8-9]。血肿位置与血肿增大的关系有待增加病例进一步研究。

出血破入脑室(intraventricular hemorrhagic extension, IVH)在 ICH 并不少见,发病 3 h 内 IVH 发生率为 31%~48%,对初始 CT 脑室出血阴性的患者,随访 CT 发现约 20% 患者发生迟发性脑室出血^[10-11],原因可能是脑室压力较低,而血肿压迫使其倾向于破入阻力相对较低的脑室,因此解剖位置是决定是否发生 IVH 的关键因素,丘脑、尾状核等临近脑室的血肿比脑叶的血肿更容易发生破入脑室^[10-12]。IVH 和早期血肿扩大的关系目前并不统一,大多数研究表明二者无明显相关性。Fujii 等^[8]人在一项纳入 627 例 ICH 患者的大规模回顾性研究发现脑室出血患者血肿扩大发生率更高,但多元回归分析显示破入脑室不是早期血肿扩大的独立预测指标($OR = 1.263, 95\% CI: 0.963 \sim 1.657, P = 0.091$),而 Silva 等^[13]人在一项纳入 183 例患者的多中心前瞻性研究中发现脑室出血可以预测早期血肿扩大。我国学者针对脑室出血和早期血肿扩大的关系进行的一项单中心回顾性研究得出脑室出血是发生早期血肿扩大的独立预测指标,该研究纳入 160 例患者,52 例(32.5%)患者发病 6 h 内的随访 CT 显示发生早期血肿扩大,其中 30 例(57.7%)为脑室出血患者,脑室出血在发生血肿扩大者中更常见($P = 0.003$),多变量分析显示脑室出血和早期血肿扩大有明显相关性($OR = 2.35, 95\% CI: 1.17 \sim 5.17$),值得一提的是该研究中共有 9 例迟发型脑室出血患者,均发生血肿扩大,这提示迟发性脑室出血可能和血肿扩大相关,但该研究并没有进一步分析初始 CT 提示脑室出血及迟发性脑室出血与早期血肿扩大之间的关系^[14],且目前鲜有这样的文献,因此关于脑室出血及早期血肿扩大的关系需要设计更全面的大样本研究。

大量研究显示 IVH 是发生不良结局和病死的独立预测因素,可能与脑室出血引起脑脊液阻塞和脑积水有关^[12,15-16]。Mayfrank 等^[17]人通过猪的模型证实脑室出血的血凝块阻断脑脊液的有效循环,从而引发梗阻性脑积水,研究还证实血凝块对周围脑组织产生质量效应,导致周围脑组织的血流障碍。迟发性 IVH 与预后的关系目前尚不明确,Witsch 等^[18]人认为初始 CT 出现的 IVH 和不良临床结局相关,但迟发性 IVH 不是预后不良的独立预测因素。Mass 等^[10]人研究发现迟发性 IVH 和病死率及不良功能结局相关。这些研究并没有进一步分析 IVH 和脑积水在 ICH 预后中的相互关系。Mahta 等^[19]人在一项纳入 164 例 ICH 患者的连续回顾性队列研究将患者分为 3 组:①不合并

IVH 和脑积水的 ICH(44%);②合并 IVH 但没有脑积水的 ICH(19%);③合并 IVH 和脑积水的 ICH(37%),其不良结局的发生率分别是 15%、26%、92%;病死率分别是 1%、3%、52%。对 ICH 患者的预后进行多元回归分析,纳入初始 GCS、IVH、血肿位置、脑积水等变量,结果显示脑积水和不良预后相关($P=0.002$),但 IVH 与预后的相关性并没有统计学意义,其研究表明不合并脑积水的 IVH 或许并不会使患者预后恶化。

3 初始血肿体积

Fujii 等^[8]人发现在丘脑出血患者中较大的初始出血量与血肿扩大相关,随着血肿体积增加,血肿扩大发生率增加。一项单中心回顾性研究发现初始血肿体积是早期血肿扩大的独立预测因素($OR=1.07$, 95% $CI: 1.04\sim 1.12$)^[14]。Broderick 等^[20]人对脑出血的前瞻性研究发现,出血量超过 20 ml 时患者更容易发生血肿扩大,血肿体积越大,血肿扩大的风险就越高,基线血肿体积是早期血肿扩大的独立预测因素。血肿初始体积是脑出血患者预后不良的危险因素,Broderick 等^[21]人的一项经典研究发现,基底节出血量超过 60 mL 时 30 d 病死率为 93%,而当出血量小于 30 mL 时病死率降至 23%。小的血肿更稳定,其发生血肿扩大的可能性小,一般发生早期神经功能恶化可能性更小,是脑出血急性期一种相对稳定状态^[22]。

Rodriguez-Luna 等^[23]人提出超早期血肿增长速度(ultraearly hematoma growth, UHG)这一概念——UHG=初始血肿体积(mL)/发病至入院行首次头颅 CT 时间(h)。其将脑出血患者根据从发病到入院的时间分组计算出 UHG,发现血肿增长速度 >10.2 mL/h 是入院后血肿扩大、早期神经功能恶化和长期功能结局不良的独立预测因素。认为较快的 UHG 患者血管破口可能更大或血管壁脆弱,更容易发生再次出血,血肿快速增大可能会引起血肿周围小血管的继发损伤导致血肿进一步增大。Sato 等^[24]人用比 Rodriguez 更大的样本量且以 5 mL/h 作为临界点证实了血肿生长速度与血肿增大呈正相关。对于发病早期血肿体积小,但存在活动性出血的患者,超急性期血肿生长速度更具有预测价值。

4 血肿的形状和密度

临床上 ICH 多见形态不规则、密度不均的血肿,过去很长一段时间,大家对血肿形态不规则和密度不均是否能作为预测血肿扩大的因素存在疑惑。Fujii 等^[7]人早期进行的大型研究发现形状不规则的血肿发生血肿增大的几率大约是类圆形血肿的 2 倍,是发生血肿扩大的独立危险因素,认为可能与因多根血管的活动性出血有关,并在后来进行的一项大型研究证实血肿形状不规则是预测早期血肿扩大的独立因素($OR=1.40$, $P=0.001$)^[8]。然而这一关系在其他研究中并未得到证实^[25-26],因此血肿形状不规则是否可以预测早期血肿扩大尚待更多的大样本研究考证。

New 等^[27]人早期使用 CT 技术研究发现凝固回缩的血凝块与正常脑组织相比呈高密度,当血液凝固时释放出低密

度的血清,留下高浓度的红细胞,而大量的球蛋白在 CT 上表现为高密度,因此如果血肿包含凝固的(高密度)和非凝固的血液(低/等密度),那么在 CT 上即表现为密度不均,这也为后来的“漩涡征”提供了理论基础。Zimmerman 等^[28]人对硬膜外血肿进行观察研究并首次提出血肿密度不均代表活动性出血。此后有研究者发现高密度的血肿内存在低密度区域,也就是所谓的“漩涡征(Swirl-sign)和活动性出血相关^[29]。Barras 等^[25]人的研究进一步证实 CT 上出现的血肿内低密度灶是血肿扩大的独立预测因素。

各研究中漩涡征定义各不相同,Selariu 等^[30]人提出较为简单实用的标准得到普遍认可,即在高密度的血肿内部存在与周围正常脑组织相比呈等密度或低密度的区域。Selariu 等人的研究中发病 2 h 入院患者中有 36%观察到漩涡征,而发病 24 h 后入院患者中漩涡征发生率降至 13%。入院时间距离发病越早的患者其首诊 CT 出现血肿密度不均的可能性更高,而既往研究中也观察到首诊时间距离发病越早,其发生血肿扩大的概率更高,二者不谋而合。研究还发现漩涡征和不良结局相关,可独立预测发病 1 月内死亡($P=0.03$, $OR=2.6$, 95% $CI: 1.1\sim 6$)和发病 3 个月不良结局($P=0.045$, $OR=2.6$, 95% $CI: 1.02\sim 6.5$)。

近期我国学者提出预测早期血肿扩大的新征象“混合征”^[31]。定义为①血肿中同时出现相邻的高低密度区;②高低密度区之间分界清晰;③高低密度区之间密度差 ≥ 18 HU;④高密度区没有完全包裹低密度区,同时满足以上 4 条即为“混合征”。研究共纳入 172 例脑出血患者,在发病 6 h 内完成首次 CT 平扫,共有 29 例(16.9%)患者存在混合征,共有 61 例(35%)发生血肿扩大,其中 24 例(39.3%)在首次 CT 上存在“混合征”;在 111 例没有血肿扩大的患者中仅 5 例存在“混合征”。多因素回归分析发现,混合征是血肿扩大的独立预测因素,其预测早期血肿扩大的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 39.3%、95.5%、82.7%和 74.1%。此后 Sporns 等^[32]人证实混合征和 CT 头颈部血管造影中出现的点征存在相关性,并指出混合征是 ICH 患者发生神经功能恶化的可靠预测指标($OR=11.47$, $P\leq 0.001$)。

Boulouis 等^[33]人避开各种定义血肿低密度的限制,提出首诊 CT 中血肿内任何形式的低密度灶可以预测早期血肿扩大,在一项大样本研究中证实基线平扫 CT 中血肿内任何形式的低密度征和血肿扩大显著相关,多元回归分析显示低密度征是血肿扩大的独立危险因素($OR=3.42$, 95% $CI: 2.21\sim 5.31$, $P<0.001$)。其在此后的研究中发现血肿内任何形式的低密度征是 ICH 不良结局的独立预测因素($OR=1.7$, 95% $CI: 1.10\sim 2.65$, $P=0.018$)^[34]。目前关于低密度征与早期血肿扩大及脑出血预后的关系的文献很少,需要进一步考证。

综上所述,头颅 CT 平扫可以直观而准确地反映血肿的位置、与脑室的关系、大小、形状和密度,并可根据血肿位置、形态、出血量、密度等预警血肿扩大的可能性,初步评估临床预后,临床应用价值确切。但其仍存在缺乏敏感性、特异性、不具备统一标准、应用局限等不足。目前的研究因为纳入样本行随访 CT 距离发病的时间不同、对早期血肿扩大标准不

同、研究方法不同等,结论存在差异,且多为回顾性归纳总结,少有前瞻性预测研究,因此其临床价值有待进一步研究证实。

参 考 文 献

- [1] Van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(2): 167-176.
- [2] Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2001, 32(4): 891-897.
- [3] Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2006, 66(8): 1175-1181.
- [4] Anderson CS, Chalmers J, Stapf C. Blood-pressure lowering in acute intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(13): 1275.
- [5] Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(8): 777-785.
- [6] Dowlatsahi D, Demchuk AM, Flaherty ML, et al. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes[J]. *Neurology*, 2011, 76(14): 1238-1244.
- [7] Fujii Y, Tanaka R, Takeuchi S, et al. Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 1994, 80(1): 51-57.
- [8] Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, et al. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 1998, 29(6): 1160-1166.
- [9] Delbigio MR, Yan HJ, Buist R, et al. Experimental intracerebral hemorrhage in rats. Magnetic resonance imaging and histopathological correlates[J]. *Stroke*, 1996, 27(12): 2312-2319.
- [10] Maas MB, Nemeth AJ, Rosenberg NF, et al. Delayed intraventricular hemorrhage is common and worsens outcomes in intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2013, 80(14): 1295-1299.
- [11] Moussouttas M, Malhotra R, Fernandez L, et al. Impact of intraventricular hemorrhage upon intracerebral hematoma expansion[J]. *Neurocrit Care*, 2011, 14(1): 50-54.
- [12] Bhattathiri PS, Gregson B, Prasad KS, et al. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus after spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the STICH trial[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2006, 96: 65-68.
- [13] Silva Y, Leira R, Tejada J, et al. Molecular signatures of vascular injury are associated with early growth of intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2005, 36(1): 86-91.
- [14] Li Q, Huang YJ, Zhang G, et al. Intraventricular hemorrhage and early hematoma expansion in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11357.
- [15] Hanley DF. Intraventricular hemorrhage: severity factor and treatment target in spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2009, 40(4): 1533-1538.
- [16] Phan TG, Koh M, Vierkant RA, et al. Hydrocephalus is a determinant of early mortality in putaminal hemorrhage[J]. *Stroke*, 2000, 31(9): 2157-2162.
- [17] Mayfrank L, Kissler J, Raoofi R, et al. Ventricular dilatation in experimental intraventricular hemorrhage in pigs. Characterization of cerebrospinal fluid dynamics and the effects of fibrinolytic treatment[J]. *Stroke*, 1997, 28(1): 141-148.
- [18] Witsch J, Bruce E, Meyers E, et al. Intraventricular hemorrhage expansion in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2015, 84(10): 989-994.
- [19] Mahta A, Katz PM, Kamel H, et al. Intracerebral hemorrhage with intraventricular extension and no hydrocephalus May not increase mortality or severe disability[J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 30: 56-59.
- [20] Broderick JP, Diringer MN, Hill MD, et al. Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis[J]. *Stroke*, 2007, 38(3): 1072-1075.
- [21] Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, et al. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality[J]. *Stroke*, 1993, 24(7): 987-993.
- [22] Dowlatsahi D, Smith EE, Flaherty ML, et al. Small intracerebral haemorrhages are associated with less haematoma expansion and better outcomes[J]. *Int J Stroke*, 2011, 6(3): 201-206.
- [23] Rodriguez-Luna D, Rubiera M, Ribo M, et al. Ultraearly hematoma growth predicts poor outcome after acute intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2011, 77(17): 1599-1604.
- [24] Sato S, Arima H, Hirakawa Y, et al. The speed of ultraearly hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2014, 83(24): 2232-2238.
- [25] Barras CD, Tress BM, Christensen S, et al. Density and shape as CT predictors of intracerebral hemorrhage growth[J]. *Stroke*, 2009, 40(4): 1325-1331.
- [26] New PF, Aronow S. Attenuation measurements of whole blood and blood fractions in computed tomography[J]. *Radiology*, 1976, 121(3 Pt. 1): 635-640.
- [27] Zimmerman RA, Bilaniuk LT. Computed tomographic staging of traumatic epidural bleeding[J]. *Radiology*, 1982, 144(4): 809-812.
- [28] Greenberg J, Cohen WA, Cooper PR. The "hyperacute" extraaxial intracranial hematoma: computed tomographic findings and clinical significance[J]. *Neurosurgery*, 1985, 17(1): 48-56.
- [29] Takeda R, Ogura T, Oogawa H, et al. A practical prediction model for early hematoma expansion in spontaneous deep ganglionic intracerebral hemorrhage[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115(7): 1028-1031.
- [30] Selariu E, Zia E, Brizzi M, et al. Swirl sign in intracerebral haemorrhage: definition, prevalence, reliability and prognostic value[J]. *BMC Neurol*, 2012, 12: 109.
- [31] Li Q, Zhang G, Huang YJ, et al. Blend sign on computed tomography: novel and reliable predictor for early hematoma growth in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2015, 46(8): 2119-2123.
- [32] Sporns PB, Schwake M, Schmidt R, et al. Computed tomographic blend sign is associated with computed tomographic angiography spot sign and predicts secondary neurological deterioration after intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2017, 48(1): 131-135.