

# 早期低脑血流量和高乳酸血症预测蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血临床研究

王健伟

**【摘要】 目的** 探讨早期低脑血流量和高乳酸血症对蛛网膜下腔出血(SAH)后迟发性脑缺血(DCI)的预测作用。**方法** 选择2010年1月-2014年12月来本院接受治疗的SAH患者90例;根据患者有无DCI发生分为DCI发生组( $n=35$ )和DCI未发生组( $n=55$ );根据病历信息及临床检查详细记录SAH患者的年龄、性别、体质量指数(BMI)、烟酒嗜好、高血压病、糖尿病史和现状、治疗方式、责任动脉瘤位置、血肿形成、脑积水、有无高乳酸血症、Hunt-Hess分级、Fisher分级等;应用单因素、多因素非条件Cox回归分析预测SAH后DCI发生的危险因素。**结果** 90例SAH患者中35例(38.89%)发生DCI,55例(61.11%)未发生DCI。2组患者在性别、Fisher分级、Hunt-Hess分级、血肿形成、脑积水、有高乳酸血症、脑血流量(CBF)、脑血容量(CBV)、平均通过时间(MTT)、达峰时间(TTP)方面差异显著( $P<0.05$ )。其中,DCI发生组在高乳酸血症患者比例方面显著高于DCI未发生组( $P<0.05$ ),在CBF方面显著低于DCI未发生组( $P<0.05$ )。CBF、CBV、MTT、TTP的ROC曲线下面积分别为0.88、0.70、0.89、0.73,预测DCI最佳诊断界值分别为15.95 mL·100 g<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>、1.77 mL·100 g<sup>-1</sup>、9.62 s、11.48 s。单因素、多因素Cox回归分析显示,有高乳酸血症、Hunt-Hess分级≥Ⅲ级、Fisher分级≥Ⅲ级、CBF<15.95 ml/100 g/min会增加SAH后DCI发生的风险( $P<0.05$ )。**结论** 早期低脑血流量和高乳酸血症可预测SAH后DCI发生。

**【关键词】** 脑血流量 高乳酸血症 蛛网膜下腔出血 迟发性脑缺血

**【中图分类号】** R743.35 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2018)03-0276-05

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.03.009

**Clinical study on early cerebral blood flow and lactic acidosis predict delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage** Wang Jianwei. Department of Neurosurgery, Yulin Xingyuan Hospital, Yulin Shanxi 719000

**【Abstract】 Objective** To investigate the predictive effect of early cerebral blood flow and lactic acidosis on delayed cerebral ischemia (DCI) in patients with subarachnoid hemorrhage (SAH). **Methods** 90 patients with subarachnoid hemorrhage in our hospital from Jan 2010 to Dec 2014 were selected as study subjects. According to occurred DCI or no occurred DCI, the patients were divided into occurred DCI group ( $n=35$ ) and no occurred DCI group ( $n=55$ ). According to medical information and detailed clinical examination, SAH patients' age, gender and body mass index (BMI), tobacco and alcohol addiction, hypertension, diabetes history and the status quo, treatment methods, responsibility aneurysm location, hematoma, hydrocephalus, hyperlactacidemia, Hunt-Hess grade, Fisher grade etc were recorded. Single factor, multiple factor unconditional Cox regression analysis were used to predict the risk factors of DCI after SAH. **Results** In 90 patients with SAH, 35 (38.89%) had DCI, and 55 (61.11%) did not develop DCI. There were significant differences in sex, Fisher classification, Hunt-Hess grading, hematoma formation, hydrocephalus, lactic acidosis, CBF, CBV, MTT and TTP in the two groups ( $P<0.05$ ). Among them, the incidence of DCI in the group of patients with high lactic acidosis was significantly higher than that in DCI group ( $P<0.05$ ); In CBF, it was significantly lower than that in DCI group ( $P<0.05$ ). The area under the ROC curve of CBF, CBV, MTT and TTP were 0.88, 0.70, 0.89 and 0.73, respectively. The best diagnostic values of DCI were 15.95 mL·100 g<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>, 1.77 mL/100 g, 9.62 s and 11.48 s respectively. Univariate analysis and Cox regression analysis showed that the risk of lactic acidosis, Hunt-Hess ≥Ⅲ grade, Fisher ≥Ⅲ grade, CBF<15.95 ml/100 g/min would occur

DCI increased after SAH ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Early low cerebral blood flow and lactic acidosis could predict the occurrence of DCI after SAH.

**【Key words】** Cerebral blood flow Lactic acidosis Subarachnoid hemorrhage Delayed cerebral ischemia

蛛网膜下腔出血(Subarachnoid hemorrhage, SAH)是指各种原因引起的脑血管突然破裂,血液流至蛛网膜下腔的统称,可分为原发性和继发性SAH。迟发性脑缺血(Delayed cerebral ischemia, DCI)是SAH后常见并发症,是SAH患者致残率及致死率偏高的主要原因之一<sup>[1]</sup>。因此,SAH后早期预测DCI在临床诊断及治疗中至关重要。目前,临床上诊断DCI主要依赖于患者临床表现及影像学检查。有研究指出,在SAH后DCI发生前期即有脑微循环灌注的改变,DCI发生与否与脑微循环障碍关系密切<sup>[2]</sup>。CT灌注成像(CT perfusion, CTP)包含脑血流量检测指标,作为临床上重要的检测脑微循环的工具,在早期DCI预测中应用广泛<sup>[3-4]</sup>。高乳酸血症主要由丙酮酸羧化酶、丙酮酸脱氢酶缺陷所致。丙酮酸的氧化代谢途径中任何缺陷均可导致丙酮酸和乳酸从循环中清除障碍,产生乳酸血症。有研究指出,高乳酸血症可引起严重精神运动障碍,甚至伤害脑干、基底核而造成死亡<sup>[5]</sup>。然而,相关早期低脑血流量和高乳酸血症同时对SAH后DCI预测作用的报道较少。本研究通过探讨早期低脑血流量和高乳酸血症同时对SAH后DCI的预测作用,为早期预测DCI提供有效的循证医学证据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择2010年1月-2014年12月来本院接受治疗的SAH患者90例。根据患者有无DCI发生分为DCI发生组( $n=35$ )和DCI未发生组( $n=55$ )。其中,DCI发生组男22例,女13例;年龄39~77岁,平均年龄( $55.14 \pm 14.52$ )岁,中位年龄56岁。DCI未发生组男20例,女35例;年龄38~75岁,平均年龄( $54.47 \pm 14.19$ )岁,中位年龄55岁。本研究获得本院医学伦理学委员会批准,且所有研究对象均知情同意。

### 1.2 纳入和排除标准

纳入标准:所有患者经头颅CT明确诊断为SAH,然后行头颅CT血管造影(CTA)或数字减影血管造影(DSA)确诊为颅内动脉瘤,发病7 d内入院

并行CTP检查;无其他脏器严重疾病患者;年龄 $\geq 18$ 岁患者;住院时间 $>7$  d患者;由直系亲属知情同意并签署知情同意书,提供患者的详细资料。排除标准:SAH合并硬膜外血肿、硬膜下血肿、脑内血肿或明显脑挫裂伤患者;伴有心、肝、脾、肺、肾等重要脏器损伤患者;其他中枢神经系统疾病以及术前头颅CTA或DSA提示严重脑血管痉挛的患者;入院时已发生DCI患者;治疗过程中死亡的患者;未签署科研研究知情同意书患者。

### 1.3 早期低脑血流量和高乳酸血症检测

DCI诊断标准:出现头痛、呕吐、视乳头水肿等颅内压增高症状;发病24 h内经CT检查诊断为SAH,住院治疗1周以上意识由清醒转为嗜睡、昏迷;SAH症状经治疗好转或稳定后又出现恶化,伴血象高、发热且无感染迹象;依据脑血管痉挛部位的不同产生相应的局灶体征如偏瘫、失语、失认和失用症,神经系统局部损害症状可在数日内逐渐出现,也可在突然发生后数分钟-1 h达高峰;符合上述标准的一二项,且上述症状不能用再出血、颅内血肿、脑积水、发热、电解质紊乱等解释,判定为DCI<sup>[6]</sup>。

临床医生应根据病历信息及临床检查详细记录SAH患者的年龄、性别、BMI、烟酒嗜好,高血压病、糖尿病史和现状、治疗方式,责任动脉瘤位置、血肿形成、脑积水、有无高乳酸血症、Hunt-Hess分级、Fisher分级等。高乳酸血症诊断参照前人方法<sup>[5]</sup>。Hunt-Hess分级按临床表现分为I~V级:I级为无症状或仅有轻微头痛或颈强直;II级为头痛和颈强直明显,其余颅神经麻痹症状不明显;III级为患者出现意识障碍,有嗜睡、烦躁不安等;IV级为患者接近昏迷、不能活动、有早期去皮质强直、出现植物神经障碍;V级为患者深度昏迷、有去皮质强直、处于濒死状态<sup>[7]</sup>。Fisher分级依照颅部CT检查表现判定:I级为无积血;II级为积血厚度 $<1$  mm,无血凝块;III级为积血厚度 $\geq 1$  mm;IV级为颅内出现血肿或有脑室内出血<sup>[8]</sup>。CTP检查参照前人方法,应用GE LightSpeed 64层螺旋CT扫描,将CT扫描的轴位图像上传至GE-ADW4.3后处理工作站上进行数据分析,分别进行重建和计算CBF、CBV、

MTT 及 TTP<sup>[9]</sup>。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件。符合正态分布的计量资料采用 *t* 检验,以平均值 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示;计数资料采用  $\chi^2$  检验。其中,  $P < 0.05$  为差异显著有统计学意义。单因素、多因素采用非条件 Cox 回归进行分析。多分类变量以哑变量的形式进入回归模型,变量入选标准  $\alpha \leq 0.05$ ,剔除标准  $\alpha > 0.05$ 。绘制 ROC 曲线,筛选切点,计算曲线下面积评估各参数的预测效力。

2 结 果

2.1 2 组患者临床特征比较

90 例 SAH 患者中 35 例 (38.89%) 发生 DCI, 55 例 (61.11%) 未发生 DCI。2 组患者在性别、Fisher 分级、Hunt-Hess 分级、血肿形成、脑积水、有高乳酸血症、CBF、CBV、MTT、TTP 方面差异显著 ( $P < 0.05$ )。其中, DCI 发生组在高乳酸血症患者比例方面显著高于 DCI 未发生组 ( $P < 0.05$ ), 在 CBF 方面显著低于 DCI 未发生组 ( $P < 0.05$ ) (表 1)。

2.2 CTP 预测 DCI 的 ROC 曲线下面积、诊断界值及其对应的敏感度和特异度

CBF、CBV、MTT、TTP 的 ROC 曲线下面积分别为 0.88、0.70、0.89、0.73, 预测 DCI 最佳诊断界值分别为 15.95 mL·100 g<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>、1.77 mL·100 g<sup>-1</sup>、9.62 s、11.48 s (表 2)。

表 1 2 组患者临床特征比较

因素	DCI 发生组 ( <i>n</i> = 35)	DCI 未发生组 ( <i>n</i> = 55)	<i>t</i> 或 $\chi^2$	<i>P</i>
性别(男/女,例)	22/13	20/35	6.03	0.01
年龄(岁)	55.14 ± 14.52	54.47 ± 14.19	-0.22	0.83
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	26.02 ± 2.06	26.49 ± 1.89	1.09	0.28
治疗方式(例)			0.11	0.79
栓塞术	10	15		
夹闭术	19	32		
未治疗	6	8		
责任动脉瘤位置(例)			0.01	0.90
前循环	29	45		
后循环	6	10		
Fisher 分级(例)			10.88	<0.01
I ~ II 级	2	20		
III ~ IV 级	33	35		
Hunt-Hess 分级(例)			20.09	<0.01
I ~ II 级	15	48		
III ~ IV 级	20	7		
血肿形成(例)	20	2	33.16	<0.01
脑积水(例)	10	2	11.51	<0.01
有高乳酸血症(例)	12	3	12.80	<0.01
有吸烟史(例)	8	10	0.29	0.59
有嗜酒史(例)	10	14	0.11	0.74
有糖尿病史(例)	9	10	0.73	0.39
有高血压病史(例)	10	10	1.34	0.25
CBF(mL·100 g <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )	13.26 ± 5.28	20.95 ± 7.06	5.90	<0.01
CBV(mL·100 g <sup>-1</sup> )	1.77 ± 0.35	2.06 ± 0.37	3.75	<0.01
MTT(s)	10.95 ± 2.67	7.88 ± 1.06	-6.47	<0.01
TTP(s)	12.35 ± 1.56	11.26 ± 1.33	-3.42	<0.01

表 2 CTP 预测 DCI 的 ROC 曲线下面积、诊断界值及其对应的敏感度和特异度

参数	AUC(95%CI)	标准误	诊断界值	敏感度(%)	特异度(%)
CBF(mL·100 g <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )	0.88(0.80~0.95)	0.04	15.95	73.20	88.96
CBV(mL·100 g <sup>-1</sup> )	0.70(0.60~0.80)	0.05	1.77	55.36	76.06
MTT(s)	0.89(0.80~0.95)	0.04	9.62	70.15	94.05
TTP(s)	0.73(0.63~0.84)	0.06	11.48	82.04	45.26

2.3 影响 SAH 后 DCI 发生的单因素 Cox 回归分析

单因素 Cox 回归分析显示,男性、有高乳酸血症、Hunt-Hess 分级≥Ⅲ级、Fisher 分级≥Ⅲ级、血肿形成、脑积水、 $CBF<15.95\text{ mL}\cdot100\text{ g}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 、 $CBV<1.77\text{ mL}\cdot100\text{ g}^{-1}$ 、 $MTT\geq9.62\text{ s}$ 、 $TTP\geq11.48\text{ s}$ 可能是 SAH 后 DCI 发生的危险性因素( $P<0.05$ )(表 3)。

表 3 影响 SAH 后 DCI 发生的单因素 Cox 回归分析			
因素	OR	95%CI	P
男性	0.962	0.925~0.992	0.02
有高乳酸血症	1.262	1.052~1.368	0.04
Hunt-Hess 分级≥Ⅲ级	1.121	1.023~1.304	0.02
Fisher 分级≥Ⅲ级	1.065	1.006~1.125	<0.01
血肿形成	1.092	1.032~1.137	<0.01
脑积水	1.921	1.381~2.652	0.02
$CBF<15.95\text{ mL}\cdot100\text{ g}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	2.157	1.521~3.015	<0.01
$CBV<1.77\text{ mL}\cdot100\text{ g}^{-1}$	0.925	0.901~0.955	0.01
$MTT\geq9.62\text{ s}$	0.921	0.867~0.989	<0.01
$TTP\geq11.48\text{ s}$	0.911	0.851~0.980	0.03

2.4 影响 SAH 后 DCI 发生的多因素 Cox 回归分析

将以上变量进行多因素 Cox 回归分析显示,有高乳酸血症、Hunt-Hess 分级≥Ⅲ级、Fisher 分级≥Ⅲ级、 $CBF<15.95\text{ mL}/100\text{ g}/\text{min}$ 会增加 SAH 后 DCI 发生的风险( $P<0.05$ )(表 4)。

表 4 影响 SAH 后 DCI 发生的多因素 Cox 回归分析			
因素	OR	95%CI	P
有高乳酸血症	0.962	0.925~0.995	0.02
Hunt-Hess 分级≥Ⅲ级	1.022	1.001~1.134	<0.01
Fisher 分级≥Ⅲ级	1.004	1.001~1.066	<0.01
$CBF<15.95\text{ mL}\cdot100\text{ g}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	1.013	1.007~1.159	<0.01

3 讨论

50%~70%的 SAH 患者预后良好,若早期进行临床治疗消除再出血风险,约 25%SAH 患者会发生 DCI。通常情况下 SAH 发病后 4~7 d即可出现 DCI,最晚至发病后 2~3 周出现。有研究显示,DCI 是 SAH 患者较为常见的并发症,与 SAH 患者预后关系密切<sup>[10]</sup>。因此,早期预测 DCI 并进行有效临床处理对降低 SAH 患者病死率和改善预后意义较大。此外,明确 SAH 后 DCI 发生的发病机制对

SAH 患者寻找更佳的治疗靶点具有重要的临床意义。一般认为,脑血管痉挛是 SAH 后 DCI 发生的重要促进因素,可导致 SAH 患者出现脑梗死或神经系统功能损伤,造成患者预后不良。近期有研究指出,脑血管痉挛并不是唯一影响因素,SAH 后 DCI 发生还与患者早期脑损伤、微血栓形成、皮层扩散去极化、脑血流自动调节失灵、细胞死亡、微血管痉挛、启动炎症级联反应和血脑屏障破坏有关<sup>[11]</sup>。

CTP 作为监测脑组织微循环灌注状态的一种常用手段,在急性脑缺血、肿瘤等领域应用广泛,但在 SAH 患者中较少使用。蒋洪涛等人通过探讨 CTP 预测急性重型胰腺炎发生胰腺坏死的价值,发现 CTP 能早期发现胰腺缺血,预测胰腺坏死,可以作为评价急性重型胰腺炎预后的临床指标<sup>[12]</sup>。李佳音等人通过探讨 CT 灌注成像在 Borrmann Ⅱ型与Ⅲ型胃癌鉴别诊断中的应用价值,发现 CTP 指标清除率值>0.59 L/s 时,诊断为Ⅲ型的灵敏度为 0.70,特异度为 0.80,清除率对 Borrmann Ⅱ型与Ⅲ型胃癌的分型诊断有一定价值<sup>[13]</sup>。除急性脑缺血、肿瘤等领域外,CTP 还用于 SAH 患者。何秋光等人回顾性分析 122 例 SAH 患者临床资料,通过记录 CTP 相关参数( $CBF$ 、 $CBV$ 、 $MTT$ 、 $TTP$ )预测 SAH 后 DCI 的临床价值,发现  $CBF$ 、 $CBV$ 、 $MTT$ 、 $TTP$  预测 DCI 最佳诊断界值分别为  $15.91\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、 $1.76\text{ mL}\cdot100\text{ g}^{-1}$ 、 $9.65\text{ s}$ 、 $11.46\text{ s}$ , $MTT$ 、 $CBF$  预测 DCI 价值较高,并提出 CTP 检查在早期预测 DCI 的发生过程中可靠<sup>[14]</sup>。赵一平等通过探讨 CT 血管造影联合 CTP 在判断 SAH 患者 DCI 发生的价值,发现  $CBF$  诊断 DCI 具有较高的灵敏度和特异度,是否发生脑血管痉挛、脑血管痉挛严重程度及 CT 灌注彩虹图、 $CBF$  与 SAH 患者预后密切相关<sup>[15]</sup>。本研究同样发现 CTP 指标  $CBF$ 、 $CBV$ 、 $MTT$ 、 $TTP$  的 ROC 曲线下面积分别为 0.88、0.70、0.89、0.73,预测 DCI 最佳诊断界值分别为  $15.95\text{ mL}\cdot100\text{ g}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 、 $1.77\text{ mL}\cdot100\text{ g}^{-1}$ 、 $9.62\text{ s}$ 、 $11.48\text{ s}$ 。且单因素、多因素 Cox 分析显示  $CBF<15.95\text{ mL}\cdot100\text{ g}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  会增加 SAH 后 DCI 发生的风险。本研究表明早期低脑血流量可预测 SAH 后 DCI 发生与否。

造成高乳酸血症的因素很多:氧气供应不足、休克、败血症使末梢循环不佳时,恶性肿瘤、药物将使乳酸过量;丙酮酸转化出现异常或处理乳酸的线粒

体功能异常时。人体正常乳酸血浓度在 $1.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 左右,高乳酸血症通常被定义为乳酸血浓度 $> 2.25 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。本研究还发现有高乳酸血症会增加SAH后DCI发生的风险。这或许是因为体外循环期间的高乳酸血症多为氧供需失衡所致,体外循环本身的非生理灌注会造成全身或局部组织灌注不良,导致氧的供需不平衡,启动糖酵解过程,导致高乳酸血症的发生。

综上所述,早期低脑血流量和高乳酸血症可预测SAH后DCI发生,临床医师应密切关注SAH患者入院时脑血流量变化和是否伴有高乳酸血症。

### 参 考 文 献

- [1] 闫聪,刘耀,高成.蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血研究进展[J].检验医学与临床,2015,12(16):2470-2473.
- [2] Naraoka M, Matsuda N, Shimamura N, et al. The role of arterioles and the microcirculation in the development of vasospasm after aneurysmal SAH[J]. Biomed Res Int, 2014(1):253746.
- [3] 刘高飞,杭春华.动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者延迟性脑缺血的CT灌注成像评价[J].中国脑血管病杂志,2016,13(6):297-301.
- [4] 郑葵葵,满意,陈伟建. CT脑灌注成像诊断迟发性脑缺血的研究现状[J]. 中华放射学杂志,2014,48(9):790-792.
- [5] Kim MJ, Han JY, Shin JY, et al. Metformin-associated lactic acidosis: predisposing factors and outcome[J]. Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea), 2015,30(1):78-83.
- [6] Gathier CS, Dankbaar JW, Van Der Jagt M, et al. Effects of induced hypertension on cerebral perfusion in delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage a random-

ized clinical trial[J]. Stroke, 2015,46(11):3277-3281.

- [7] Hatefi M, Azhary S, Naebaghiae H, et al. The effect of fenestration of lamina terminalis on the vasospasm and Shunt-Dependent hydrocephalus in patients following subarachnoid haemorrhage[J]. J Clin Diagn Res, 2015,9(7):PC15-PC18.
- [8] 郭芳,张铭,李中振,等.动脉瘤性蛛网膜下腔出血后SDHC的危险因素分析[J].中华神经外科疾病研究杂志,2015,14(4):307-311.
- [9] 张兴强. CT灌注成像联合血管成像是老年急性缺血性脑血管病中的应用价值[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(18):92-93.
- [10] Yoneda H, Nakamura T, Shirao S, et al. Multicenter prospective cohort study on volume management after subarachnoid hemorrhage: hemodynamic changes according to severity of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm[J]. Stroke, 2013,44(8):2155-2161.
- [11] 金珂,吕涛,金义超,等.蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血机制的研究进展[J].上海交通大学学报(医学版),2017,37(1):114-117.
- [12] 蒋洪涛,肖恩华,唐勇军,等. CT灌注成像对急性重型胰腺炎发生胰腺坏死的早期预测价值[J].临床放射学杂志,2016,35(5):741-745.
- [13] 李佳音,刘洋,高剑波,等. CT灌注成像是Borrmann II型与III型胃癌鉴别诊断中的价值[J].中华胃肠外科杂志,2016,19(10):1149-1153.
- [14] 何秋光,吴精川,郭宗铎,等. CT灌注成像预测蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血的诊断价值研究[J].重庆医科大学学报,2016,41(8):850-854.
- [15] 赵一平,李松柏,张贺,等. CT血管造影联合CT灌注成像对蛛网膜下腔出血与迟发性脑缺血的相关性探讨[J].临床放射学杂志,2013,32(1):12-17.

(2017-07-21 收稿)