

· 论 著 ·

CT 灌注成像预测及诊断蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血的 Meta 分析

廖廷泉 苏祖禄 石 会

【摘要】目的 系统评价 CT 灌注成像(CTP)对蛛网膜下腔出血(SAH)后迟发性脑缺血(DCI)的诊断及预测价值。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Database、Embase、CNKI 及中国生物医学文献库中有关 CTP 与 DCI 关系的研究。使用 Rev Man 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 10 篇文献,包括 519 例 SAH。Meta 分析结果显示,SAH 早期 CTP 的 CBF、CBV、MTT、TTP 与 DCI 无明显相关性($P>0.05$)。高发时间窗内 CTP 的 CBF 降低、MTT 增高与 DCI 有关($P<0.05$),而 CBV、TTP 与 DCI 无显著相关性($P>0.05$)。对 DCI 的诊断界值,CBF 在 25~36.3 ml/100g/min 范围内变化,而 MTT 则在 5.0~6.5 s 范围内变化。**结论** CTP 可用于诊断而不能用于早期预测 SAH 后 DCI,但仍需标准化 CTP 测量方法及确定 DCI 的最佳诊断界值。

【关键词】 蛛网膜下腔出血;迟发性脑出血;CT 灌注成像;诊断;预测;Meta 分析

【文章编号】 1009-153X(2018)07-0458-05 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743.9

Value of CT perfusion imaging to prediction and diagnosis of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis

LIAO Ting-quan, SU Zu-lu, SHI Hui. Department of Neurosurgery, Affiliated Yongchuan Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 632100, China

【Abstract】 Objective To evaluate the value of CT perfusion imaging (CTP) to the prediction and diagnosis of delayed cerebral ischemia (DCI) after subarachnoid hemorrhage (SAH). **Methods** The databases including PubMed, Cochrane Database of systematic Reviews, Embase, CNKI and SinoMed were searched for studies of the value of CTP to the prediction and diagnosis of DCI after SAH. A meta-analysis was performed by software RevMan (version 5.3). **Results** A total of 10 studies including 519 patients with SAH were involved. The meta-analysis showed that there were insignificant differences in cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV), mean transit time (MTT), and time-to-peak (TTP) between the patients with and without DCI after SAH. In the DCI time-window CBF was significantly lower in the patients with DCI than that in the patients without DCI after SAH ($MD=-12.75$ ml/100g/min, 95% CI:-15.85~-9.65) and MTT was significantly higher in the patients with DCI than that in the patients without DCI after SAH ($MD=1.44$ s, 95% CI:1.16~-1.72). **Conclusions** CTP can be used to diagnose but not to predict DCI after SAH. There are necessary to standardize the method to measure the cerebral perfusion with CTP after SAH and optimize and validate perfusion thresholds of DCI diagnosis after SAH.

【Key words】 Subarachnoid hemorrhage; CT perfusion imaging; Delayed cerebral ischemia; Meta-analysis

迟发性脑缺血(delayed cerebral ischemia, DCI)是蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)后严重并发症之一,致残率及病死率高。虽然血管痉挛与 DCI 相关,但并非 DCI 的唯一病因,约 1/3 的 DCI 未发现明显的血管痉挛^[1,2]。CT 灌注成像(CT perfusion, CTP)可用于评估 SAH 后发生 DCI 的危险性。但 CTP 的方法差异及缺乏大范围接受的诊断界值,故 CTP 预测及诊断 DCI 的临床价值仍存疑问。本文系统性评价 CTP 对 DCI 的预测及诊断价值。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准 ①纳入标准:经头颅 CT 或腰椎穿刺术确诊为 SAH,病例数 ≥ 10 例;DCI 采用临床症状评估;包括出血早期(出血 <72 h)CTP 预测 DCI 或高发时间窗(出血后 4~14 d)CTP 诊断 DCI 的原始数据。②排除标准:除中、英文外的文献;会议摘要;定义 DCI 完全或部分采用 CTP。

1.2 检索策略 计算机检索 PubMed、Cochrane Database、Embase、CNKI 及 SinoMed,检索时间从建库至 2018 年 1 月。检索词包括:CT 灌注成像、蛛网膜下腔出血、迟发性脑缺血、脑血管痉挛、CT perfusion、subarachnoid hemorrhage、delayed cerebral ischemia、cerebral vasospasm。

1.3 文献筛选与资料提取 2 位研究者交叉核对纳入研究,有分歧而难以确定是否纳入的研究,根据第 3 位研究者的意见协商决定是否纳入。我们提取 DCI 病人与非 DCI 病人的脑血流量(cerebral blood flow, CBF)、脑血容量(cerebral blood volume, CBV)、平均通过时间(mean transit time, MTT)及达峰时间(time to peak, TTP)的均值及有关诊断 DCI 的临界值数据。

1.4 质量评价 采用 QUADAS 量表评价,通过审查文献的内容适当改编量表内容,该量表评分最高为 12 分。9~12 分为高质量研究,5~8 分为中等质量研究。

1.5 统计学分析 采用 RevMan 5.3 软件进行分析,计量资料采用均数差(mean difference, MD)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI)描述;数据合并前进行异质性检验,选择固定效应模型或随机效应模型进行统计量合并; $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究概述 按照检索策略初检数据库检索出 562 篇文献,经阅读文题、摘要后排除 541 篇,剩余

21 篇仔细阅读全文,最终纳入 10 篇^[2-11],包含英文文献 9 篇,中文文献 1 篇;共 519 例。纳入研究的一般资料见表 1。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 早期 CTP 预测 DCI 的价值 5 篇文献报道早期 CTP 与 DCI 的关系,共 189 例;Meta 分析结果显示出血早期 CBF、CBV、MTT、TTP 与 DCI 无明显相关性($P>0.05$),见图 1~4。

2.2.2 高发时间窗内 CTP 诊断 DCI 的价值 7 篇文献报道 CTP 诊断 DCI 的价值,共 388 例;Meta 分析显示 CBF 降低、MTT 增高与 DCI 有关,而 CBV、TTP 与 DCI 无显著相关性,见图 5~8。

2.2.3 CTP 预测及诊断 DCI 的界值 1 篇文献研究早期 CTP 预测 DCI 的界值,3 篇文献研究高发时间窗内 DCI 诊断界值,详见表 2。

3 讨论

本文 Meta 分析结果显示 SAH 早期 CTP 并不能对后期是否发生 DCI 做出可靠预测,但高发时间窗

表 1 纳入研究的一般资料

文献	例数(例)	病例特点	QUADAS 评分	包含内容	诊断界值
Rijsdijk <i>et al</i> ^[3]	27	非选择性蛛网膜下腔出血	11	①②	无
van der Schaaf <i>et al</i> ^[4]	46	非选择性蛛网膜下腔出血	11	①	有
季卫阳等 ^[5]	30	非选择性蛛网膜下腔出血	5	①②	无
Lagares <i>et al</i> ^[6]	39	非选择性蛛网膜下腔出血	8	①	无
Rodriguez-Régent <i>et al</i> ^[7]	47	非选择性蛛网膜下腔出血	11	①②	无
Dankbaar <i>et al</i> ^[2]	85	非选择性蛛网膜下腔出血	11	②	有
Chai <i>et al</i> ^[8]	46	非选择性蛛网膜下腔出血	6	②	无
Killeen <i>et al</i> ^[9]	57	非选择性蛛网膜下腔出血	9	②	无
Sanelli <i>et al</i> ^[10]	96	非选择性蛛网膜下腔出血	9	②	有
Sviri <i>et al</i> ^[11]	46	血管痉挛蛛网膜下腔出血	8		有

注:①. 出血早期 CT 灌注成像预测迟发性脑缺血;②. 高发时间窗 CT 灌注成像诊断迟发性脑缺血

表 2 CTP 预测及诊断迟发性脑缺血的诊断界值

性质	指标	文献	CTP 界值	AUC(95% CI)	敏感度(95% CI)	特异度(95% CI)
预测	MTT	Lagares <i>et al</i> ^[6]	≥5.9 s	74	47%	100%
诊断	CBF	Dankbaar <i>et al</i> ^[2]	<36.3 ml/100g/min	71(60~82)	74%(66%~78%)	63%(54%~69%)
		Sanelli <i>et al</i> ^[10]	<30.5 ml/100g/min		78%	70%
		Sviri <i>et al</i> ^[11]	min<25 ml/100g/min		73%	76%
	CBV	Dankbaar <i>et al</i> ^[2]	<2.78 ml/100g	57(45~70)	52%(45%~58%)	63%(54%~69%)
	MTT	Dankbaar ¹ <i>et al</i> ^[2]	>5.85 s	76(66~86)	70%(62%~74%)	77%(67%~81%)
		Sanelli <i>et al</i> ^[10]	>5.0 s		72%	70%
		Sviril <i>et al</i> ^[11]	max>6.5 s		71%	81%
	TTP	Dankbaar <i>et al</i> ^[2]	>25.2 s	60(48~72)	54%(47%~60%)	63%(54%~69%)

注:CTP. CT 灌注成像;MTT. 平均通过时间;CBF. 脑血流量;CBV. 脑血容量;TTP. 达峰时间;AUC. 曲线下面积

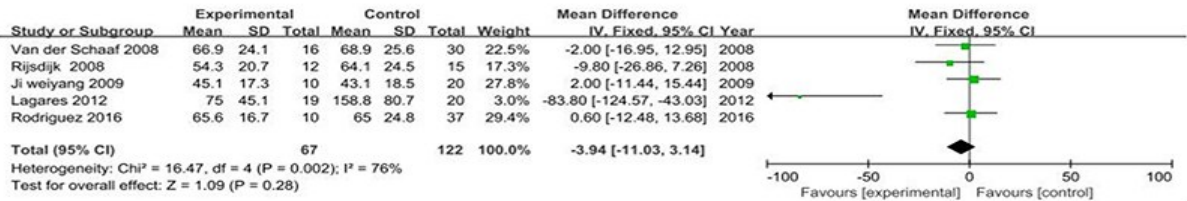


图1 SAH后发生DCI病人与未发生DCI病人早期CTP的CBF比较

SAH. 蛛网膜下腔出血;DCI. 迟发性脑缺血;CTP. CT灌注成像;CBF. 脑血流量;Experimental. DCI病人;Control. 非DCI病人

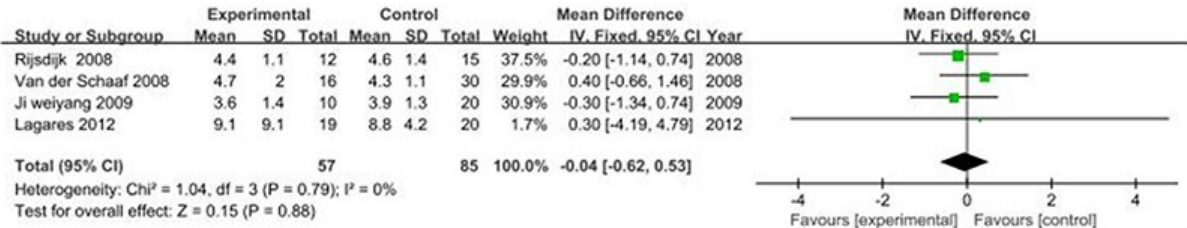


图2 SAH后发生DCI病人与未发生DCI病人早期CTP的CBV比较

SAH. 蛛网膜下腔出血;DCI. 迟发性脑缺血;CTP. CT灌注成像;CBV. 脑血容量;Experimental. DCI病人;Control. 非DCI病人

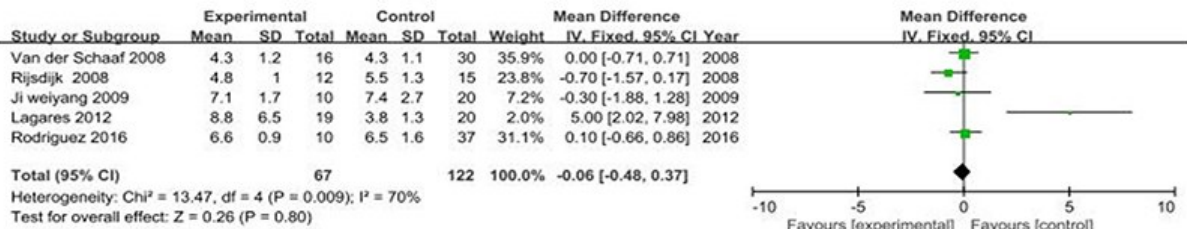


图3 SAH后发生DCI病人与未发生DCI病人早期CTP的MTT比较

SAH. 蛛网膜下腔出血;DCI. 迟发性脑缺血;CTP. CT灌注成像;MTT. 平均通过时间;Experimental. DCI病人;Control. 非DCI病人

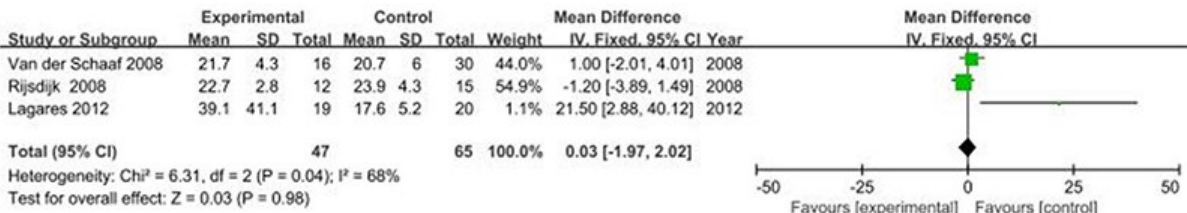


图4 SAH后发生DCI病人与未发生DCI病人早期CTP的TTP比较

SAH. 蛛网膜下腔出血;DCI. 迟发性脑缺血;CTP. CT灌注成像;TTP. 达峰时间;Experimental. DCI病人;Control. 非DCI病人

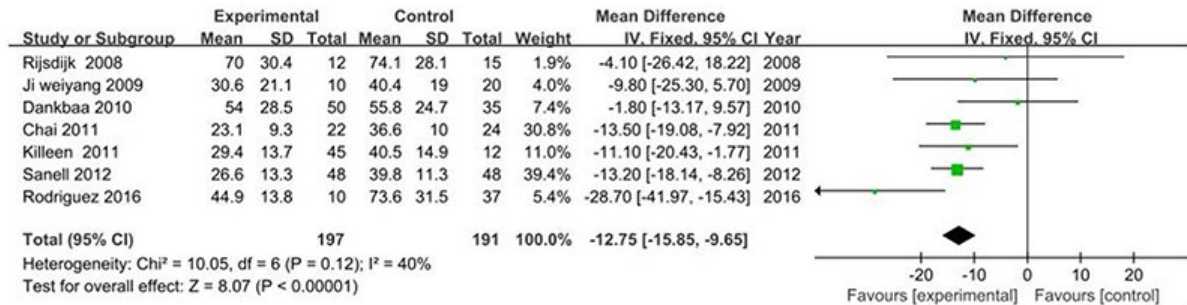


图5 SAH后发生DCI病人与未发生DCI病人高发时间窗CTP的CBF比较

SAH. 蛛网膜下腔出血;DCI. 迟发性脑缺血;CTP. CT灌注成像;CBF. 脑血流量;Experimental. DCI病人;Control. 非DCI病人

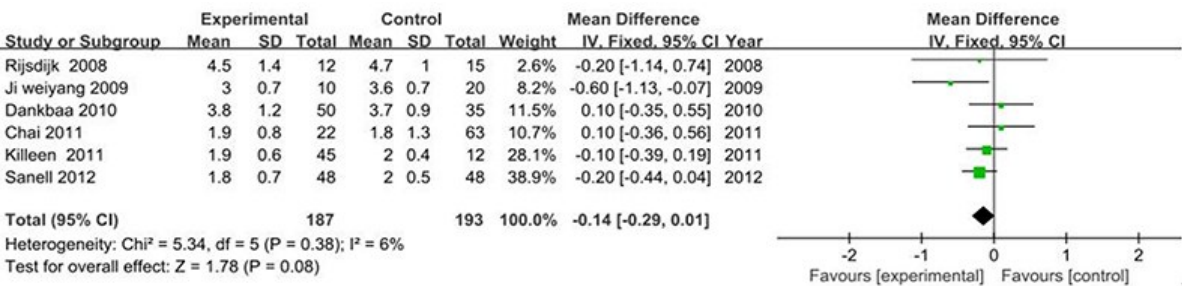


图6 SAH后发生DCI病人与未发生DCI病人高发时间窗CTP的CBV比较

SAH. 蛛网膜下腔出血;DCI. 迟发性脑缺血;CTP. CT灌注成像;CBV. 脑血容量;Experimental. DCI病人;Control. 非DCI病人

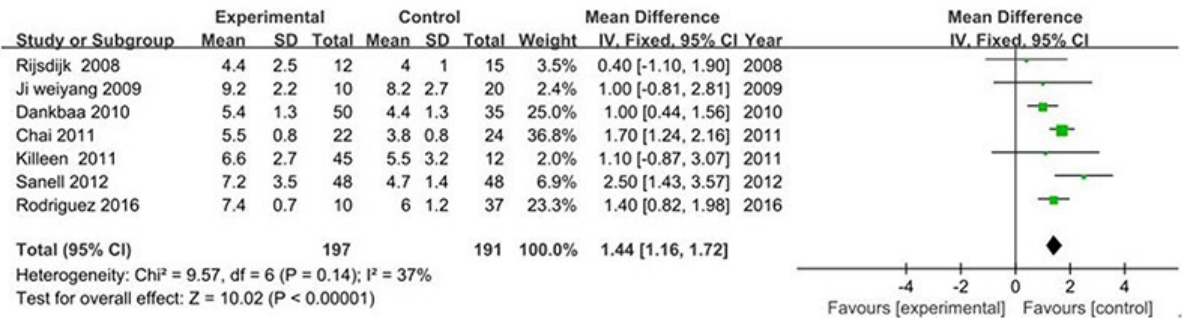


图7 SAH后发生DCI病人与未发生DCI病人高发时间窗CTP的MTT比较

SAH. 蛛网膜下腔出血;DCI. 迟发性脑缺血;CTP. CT灌注成像;MTT. 平均通过时间;Experimental. DCI病人;Control. 非DCI病人

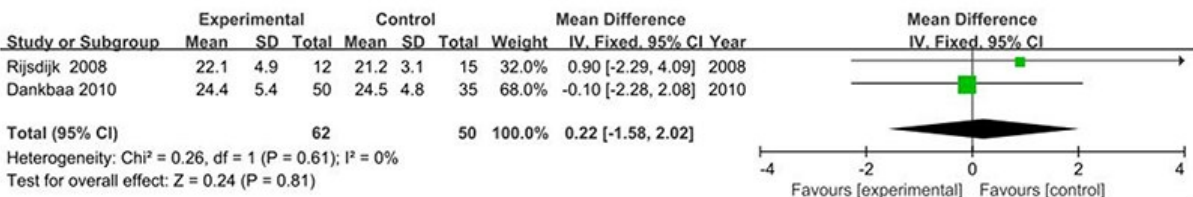


图8 SAH后发生DCI病人与未发生DCI病人高发时间窗CTP的TTP比较

SAH. 蛛网膜下腔出血;DCI. 迟发性脑缺血;CTP. CT灌注成像;TTP. 达峰时间;Experimental. DCI病人;Control. 非DCI病人

内CTP定量分析显示DCI病人较非DCI病人的CBF降低且MTT延长;对DCI的诊断界值, CBF在25~36.3 ml/100 g/min 范围内变化, 而MTT则在5.0~6.5 s 范围内变化;但是各界值的敏感度及特异度不同且不高, 故尚缺乏一个准确的诊断界值诊断DCI。

本文结果显示SAH早期CTP对临床预测后期是否发生DCI并无意义。但Etminan等^[12]研究发现SAH早期CT平扫的出血量及早期MTT升高与DCI后期是否发生脑梗死有着密切的联系。这表明CTP结合CT可能比单用CTP对DCI的发生有更好的预测价值。此外, TCD发现DCI大血管血流速度增快, 而CTP测得的DCI的CBF则降低, 这种相悖可用不同血管床血流量的测量来解释。TCD测量中央大血管的血流, 而CTP反应组织水平的血流量。DCI降低CBF在一定程度上证实DCI发病机制的假设, 即

自身调节机制失调、微血栓形成及脑皮质播散性出血所致的微血管痉挛^[13,14]。MTT作为评价局部组织血流灌注水平的敏感指标, 反映对比剂通过组织毛细血管的速度。Kanazawa等^[15]认为, MTT延长超过均值20%表明脑血管痉挛正在发展, 超过均值47%表明与痉挛有关的梗死正在发生。本文结果发现在高发时间窗内, DCI病人较非DCI病人的MTT延长。故CTP可能有助于确定SAH后发生临床状况恶化的原因。

本文所纳入文献采用的CTP测量方法不同, 因此需强调标准化的重要性, 需要采用统一标准的测量方式及软件进行数据收集。近来, 有报道更是提及可逆性及不可逆性DCI的诊断阈值, 因此, 还需进一步的研究, 以确定及验证CTP诊断DCI的最佳阈值。

【参考文献】

[1] Dankbaar JW, Rijdsdijk M, van der Schaaf IC, *et al.* Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Neuroradiology*, 2009, 51(12): 813-819.

[2] Dankbaar JW, de Rooij NK, Rijdsdijk M, *et al.* Diagnostic threshold values of cerebral perfusion easured with computed tomography for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Stroke*, 2010, 41: 1927-1932.

[3] Rijdsdijk M, van der Schaaf IC, Velthuis BK, *et al.* Global and focal cerebral perfusion after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in relation with delayed cerebral ischemia [J]. *Neuroradiology*, 2008, 50(9): 813-820.

[4] van der Schaaf I, Wermer MJ, Vand GY, *et al.* CT after subarachnoid hemorrhage: relation of cerebral perfusion to delayed cerebral ischemia [J]. *Neurology*, 2006, 66(10): 1533-1538.

[5] 季卫阳,王 中,鲁晓杰,等. CT灌注成像在蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛诊断中的应用[J]. *江苏医药*, 2011, 37(4): 427-429.

[6] Lagares A, Cicuendez M, Ramos A, *et al.* Acute perfusion changes after spontaneous SAH: a perfusion CT study [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2012, 154(3): 405-412.

[7] Rodriguez-Régent C, Hafsa M, Turc G, *et al.* Early quantitative CT perfusion parameters variation for prediction of delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Eur Radiol*, 2015, 26(9): 1-8.

[8] Chai WN, Sun XC, Lv FJ, *et al.* Clinical study of changes of

cerebral microcirculation in cerebral vasospasm after SAH [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2011, 110(Pt 1): 225-228.

[9] Killeen RP, Mushlin AI, Johnson CE, *et al.* Comparison of CT perfusion and digital subtraction angiography in the evaluation of delayed cerebral ischemia [J]. *Acad Radiol*, 2011, 18(9): 1094-1100.

[10] Sanelli PC, Anumula N, Johnson CE, *et al.* Evaluating CT perfusion using outcome measures of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Am J Neuroradiol*, 2013, 34(2): 292-298.

[11] Sviri GE, Britz GW, Lewis DH, *et al.* Dynamic perfusion computed tomography in the diagnosis of cerebral vasospasm [J]. *Neurosurgery*, 2006, 59(2): 319-325.

[12] Etminan N, Beseoglu K, Heiroth HJ, *et al.* Early perfusion computerized tomography imaging as a radiographic surrogate for delayed cerebral ischemia and functional outcome after subarachnoid hemorrhage [J]. *Stroke*, 2013, 44(5): 1260-1266.

[13] Vergouwen MD, Vermeulen M, Coert BA, *et al.* Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(11): 1761-1770.

[14] Dreier J P, Woitzik J, Fabricius M, *et al.* Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations [J]. *Brain*, 2006, 129(12): 3224-3237.

[15] Kanazawa R, Kato M, Ishikawa K, *et al.* Convenience of the computed tomography perfusion method for cerebral vasospasm detection after subaraehnoid hemorrhage [J]. *Surg Neurol*, 2007, 67(6): 604-611.

(2018-03-29 收稿, 2018-04-22 修回)

(上接第 451 页)

[5] Hukuda S, Mochizuki T, Ogata M, *et al.* Operations for cervical spondylotic myelopathy: a comparison of the results of anterior and posterior procedures [J]. *J Bone Joint Surg (Br)*, 1985, 67(4): 609-615.

[6] McCormick PC, Torres R, Kalmon D, *et al.* Intramedullary ependymoma of the spinal cord [J]. *J Neurosurg*, 1990, 72(4) 523-532.

[7] Poeze M, Herpers M, Tjandra B, *et al.* Intramedullary spinal teratoma presenting with urinary retention: case report and review of the literature [J]. *Neurosurgery*, 1999, 45(2): 379-385.

[8] 尚京伟,戴建平,高培毅. 脊髓畸胎瘤的影像诊断[J]. *实用放射学杂志*, 2003, 19(3): 657-659.

[9] 赵东升,王正君,孙刚锋,等. 椎管内畸胎瘤的诊断与治疗[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2015, 20(11): 661-664.

[10] 高 俊,李智敏,王天宇,等. 成人椎管内先天性肿瘤的手术治疗[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2016, 21(11): 670-672.

[11] 谢京城, Hurlbert RJ. 改良椎板成形术在颈椎管内肿瘤切除术中的应用[J]. *中华神经外科杂志*, 2007, 23(11): 864-867.

(2018-02-27 收稿, 2018-04-16 修回)