

多模态 CT 预测急性缺血性卒中患者预后研究

戴瑶, 熊星, 宋子阳, 张好

【摘要】 多模态 CT 在预测急性缺血性卒中患者预后方面具有重要价值,通过对血栓图像特征及脑组织早期缺血性改变、血流灌注、血脑屏障渗透性、侧支循环、水摄取等进行分析,结合人工智能帮助临床医生判断患者预后,从而设立合理的恢复目标,为患者制定个性化治疗方案。笔者对多种研究发

现能够预测急性前循环缺血性卒中预后的 CT 影像指标进行综述。

【关键词】 缺血性卒中; 预后; 人工智能

【中图分类号】 R743.3; R449; R-05 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2022)06-0769-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.06.017

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者的治疗有静脉内溶栓、动脉内机械取栓、桥接治疗等多种方式。荷兰一项多中心临床试验 1363 名 AIS 患者接受了取栓治疗,其中 517(38%)人恢复了独立生活能力,398(29%)人却在卒中后 90 d 内死亡^[1]。因此,同种治疗方案并不适用于所有人。如果能在治疗前预测患者预后就可帮助临床医生为每个患者选择最合适的治疗方案,制定合理的恢复目标,提供更好的医学支持。多模态 CT 通过直观地显示缺血区域的组织结构、侧支循环、血流灌注等情况,在预测卒中预后方面具有重要价值。本文将重点对能够预测急性前循环缺血性卒中患者预后的 CT 影像指标进行探讨。

多种 CT 影像指标预测 AIS 患者预后

1. Alberta 卒中项目早期 CT 评分(Alberta stroke program early CT score, ASPECTS)

AIS 患者超早期由于缺血脑组织发生细胞毒性水肿或不可逆性损伤,头颅 CT 平扫(noncontrast CT, NCCT)可出现早期缺血性改变(early ischemic change, EIC),包括脑实质低密度区、局部脑组织肿胀、灰白质分界不清等。ASPECT 是一种评价 AIS 大脑中动脉供血区 EIC 的半定量评分方法,即在 CT 影像上选取大脑中动脉供血区 2 个层面(核团层面和核团以上层面)的 10 个区域,这 10 个区域权重相同,都为 1 分。总分为 10 分,存在一个 EIC 的区域即扣一分。

早期研究发现 ASPECTS 是患者溶栓后功能预后

和出血转化的独立预测指标,其中预测功能预后的敏感度和特异度分别为 78%、96%,预测出血转化的敏感度和特异度为 90%、62%。当 ASPECTS \leq 7 时,患者出现溶栓后出血转化的风险是 ASPECTS $>$ 7 的 14 倍^[2]。对于取栓治疗的患者,Liebeskind^[3]认为动态监测基线至取栓 24 h 后的 ASPECTS 能有效预测患者的 90 d 预后。

NCCT 由于影像信息的欠缺,在 AIS 超早期常常难以显示脑组织的缺血性改变,随着时间的延长卒中不断进展,其改变才能被 NCCT 所识别。如 Bal 等^[4]的研究 NCCT ASPECTS 的可靠性具有时间依赖性,在 AIS 发生的超早期(卒中发生 90 min 内),NCCT ASPECTS 的可靠性较低,阅片者之间的一致性也较差,组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)仅为 0.48。而 CT 血管成像源影像(CT angiography source image, CTA-SI)在探查 EIC 时则没有时间依赖性,在卒中发生的超早期 ICC 便可达到 0.96,可以早期帮助临床医生作出最合适的治疗决断。

2. 血栓特征

血栓特征包括血栓的位置、血栓负荷评分(clot burden score, CBS)、血栓长度、距离颈内动脉末端的距离(distance from the ICA terminus to the thrombus, DT)、血栓相对和绝对衰减、血栓渗透性,这些特征都在 NCCT 和 CT 血管成像(CT angiography, CTA)薄层上进行评估。血栓特征彼此之间是相互联系的,Dutra^[5]认为血栓长度越短,一般越位于越末梢的位置,CBS 和血栓渗透性越高,衰减值越低。

对于溶栓治疗患者,目前已有大量研究证明血栓特征与患者的功能预后紧密相关,即 DT 越大(血栓位置越远)、血栓长度越短、CBS 和渗透性越高,功能预后越好^[6-9]。而对于取栓治疗患者,血栓特征与预后的

作者单位:215006 江苏,苏州大学附属第一医院放射科(戴瑶、熊星、宋子阳);215124 江苏,苏州大学附属独墅湖医院放射科(张好)

作者简介:戴瑶(1997—),女,江苏盐城人,硕士研究生,主要从事急性缺血性脑卒中诊断工作。

通讯作者:张好, E-mail: zhangyusdfyy@163.com

关系存在争议。Dutra^[5]和 Borst^[10]认为 DT 越大、血栓长度越短、CBS 和渗透性越高,功能预后越好。但是关于血栓衰减值和预后的关系,他们的研究结果却有所不同,Dutra 认为血栓衰减与预后无关,Borst 则认为 CTA 上血栓的相对衰减是患者功能预后的独立预测指标。此外,针对血栓长度与预后的关系也有学者持不同观点。一般而言,较长的血栓会增加取栓的难度和时间,预后相对较差,但 Seker^[11]和 Spiotta^[12]的研究却认为血栓长度与患者预后没有关联。因此,在确定血栓衰减、血栓长度和 AIS 患者取栓后的预后是否相关前,仍需要更多研究对其进行探讨。

有时,AIS 在 NCCT 上可有特征性表现,即大脑中动脉致密征(hyperdense middle cerebral artery sign,HMCAS)。一项 meta 分析表明 HMCAS 常预示着 AIS 患者溶栓后 90 d 的不良预后^[13]。而对于取栓治疗患者,Kim^[14]研究发现存在 HMCAS 组和不存在 HMCAS 组患者在再灌注成功率($P=0.829$)、90 d mRS($P=0.096$)、出血转化($P=0.079$)、90 d 死亡率($P=0.175$)上都未出现统计学上的不同。因此, Kim 认为 HMCAS 并不能预测患者取栓后的预后。

3. 血流灌注

当颅内动脉闭塞或栓塞时,其供血区域的脑组织缺血损伤。有的损伤是不可逆的,被称为核心梗死区,而有的损伤如果及时恢复血流灌注是可以挽救的,被称为缺血半暗带,拯救缺血半暗带是抢救 AIS 患者的关键。CT 灌注成像(CT perfusion,CTP)可以通过达峰时间(time to peak,TTP)和脑血流量(cerebral blood flow,CBF)帮助区分这两种损伤。一般将 TTP > 6 s 的区域作为缺血半暗带,将 CBF < 30% 的区域作为核心梗死区。Demeestere 等^[15]研究发现当 CTP 定义的核心梗死区体积 < 15 mL 时,AIS 患者出现良好功能预后的可能性较高,曲线下面积(area under curve,AUC)为 0.62。缺血半暗带与核心梗死区相减为灌注错配体积,两者相比为灌注错配率,通过错配可以更好地选择适合取栓治疗的患者,尤其是超出时间窗者。一项临床试验证明患者在发病 6~16 h 内,如果 CTP 上有支持性的证据,即核心梗死区体积 < 70 mL、灌注错配率 ≥ 1.8 ,往往能从取栓治疗中受益,获得更好的预后^[16]。

除了灌注错配,灌注参数在预测 AIS 患者预后中也发挥着重要作用。朱杰等^[17]研究了患侧/健侧灌注参数比值,即相对脑血流量(relative CBF,rCBF)、相对脑血容量(relative cerebral blood volume,rCBV)、相对平均通过时间(relative mean transit time,rMTT)、相对达峰时间(relative TTP,rTTP)在单侧大脑中动脉闭塞患者中的应用价值,发现 rCBF、

rCBV、rMTT、rTTP 均能预测 AIS 患者预后,其中 rCBF 的预测效能最好,AUC 达 0.930,rCBF > 0.720 提示患者预后良好的敏感度和特异度达 100%、80.6%。

最近,一种基于 CTP 的血脑屏障渗透性图像被推荐用于预测 AIS 患者出血转化的发生率^[18-20]。当脑组织缺血受损时血脑屏障渗透性增加,对比剂从血管内渗出进入血管外间隙。通过定量计算单位体素内对比剂流入和流出的差值,即可得到对比剂渗入到血管外间隙的量,从而在 CTP 的基础上获取全脑或感兴趣区血脑屏障渗透性的图像。Bivard 等^[21]对此进行了更深入的研究,发现当血脑屏障渗透性增加的临界值取 30% 时,灌注缺损区域的渗透性图预测出血转化的效能最好,AUC 为 0.91。在此基础上血脑屏障渗透性异常的体积每增加 10 mL,出血结果的严重性就增加一个级别。

4. 侧支循环

当颅内动脉闭塞或栓塞时,缺血区域脑组织由侧支循环代偿供血,包括颅内外动脉交通、willis 环和更小的软脑膜动脉之间的交通。不同的人由于年龄、基础病等不同,侧支循环水平各不相同。数字减影血管造影(digital subtraction angiography,DSA)是评估侧支循环的“金标准”,但是 CTA 凭借简便、无创的优势更常用于临床。多时相 CTA(multiphase CTA,mCTA)通过观察动脉期、静脉期、静脉晚期的血管分布情况,对侧支循环评估更为全面。Garcia-Tornel^[22]通过比较单时相 CTA(single-phase CTA,sCTA)和 mCTA 对预后的预测效能,发现 mCTA 侧支评分是患者取栓后功能预后的独立预测指标($P < 0.001$),而 sCTA 侧支评分却不是($P = 0.059$)。

新兴的四维 CTA(dynamic four-dimensional CTA,4D-CTA)技术从容积灌注成像(volume perfusion CT,VPCT)数据中重建,在传统的 sCTA 基础上增加了时间的维度,显示全脑各时相的血流情况,并对血管进行 3D 成像,可以更加直观、准确地评估侧支循环的状态。曹若瑶等^[23]用 4D-CTA 对侧支循环进行评估,发现 4D-CTA 侧支评分同样是患者取栓后功能预后的独立预测指标($P < 0.001$),AUC 达 0.936。该研究 sCTA 侧支评分仍然不能预测预后。综上,mCTA 和 4D-CTA 侧支循环评分都具有很好的预后预测效能。

尽管很多学者都认为侧支循环评分与 AIS 患者预后密切相关^[22,24],Marks 等^[25]的研究结果却显示成功恢复再通的取栓患者获得良好预后的机率与侧支循环评分无关。因此,侧支评分对预后的预测价值仍有待研究。Shi 等^[26]通过定量评估侧支循环灌注发现了

可以预测 AIS 预后的新指标——大脑侧裂中侧支血管的最大脑血流速(maximum cerebral blood flow of collateral vessels, $cCBF_{max}$)。 $cCBF_{max}$ 是 AIS 患者出血转化和功能预后的独立预测指标, $cCBF_{max} > 64.5$ mL/100 g/min 预测患者良好功能预后的敏感度和特异度可达 79.2%、62.9%。Shi 还将 $cCBF_{max}$ 与传统的区域性软脑膜侧支评分(regional leptomeningeal collateral, rLMC) 进行比较, 发现 $cCBF_{max}$ (AUC = 0.74) 对预后的预测效能高于 rLMC (AUC = 0.63)。

5. 水摄取率

AIS 发生后脑组织因血流显著减少而发生水摄取, 灰度值逐渐下降。Broocks 等^[27] 研究发现通过定量计算梗死区域早期的水摄取率(net water uptake, NWU) 能可靠地预测恶性脑水肿的发生, NWU > 12.7% 时, 患者发生恶性脑水肿的可能性很高。恶性脑水肿作为 AIS 的不良转归事件一旦发生患者的预后极差, 须立即采取去骨瓣减压术, 否则将很快导致死亡。因此, 早期预测恶性脑水肿的发生可帮助临床医生及时采取相关治疗措施, 降低患者致死率。NWU 具体的测量方法: 利用 CTP 确定缺血区域, 然后分别在 NCCT 图像缺血区域和对侧大脑半球勾画 ROI, 测量其密度为 $D_{缺血}$ 、 $D_{正常}$ 。

$$NWU = (1 - \frac{D_{缺血}}{D_{正常}}) 100\%$$

需要注意的是早期梗死体积和 NWU 共同预测着恶性脑水肿的发生, NWU 的预测效能是建立在患者早期梗死体积相似的基础上的^[27]。

人工智能自动评估在预测 AIS 患者预后中的进展

尽管 ASPECTS、侧支循环评分等 CT 影像指标能够有效预测 AIS 患者预后, 但在临床应用中往往面临耗时长、专业性强的问题。随着人工智能的发展, 实现了上述 CT 影像指标的自动化评估, 这一问题迎刃而解。比如 e-ASPECTS 软件, 一款评价 NCCT 早期缺血性改变的全自动评分工具, 评价效能可达专家水平^[28]。Pfaff 等^[29] 研究发现 e-ASPECTS 每减少 1 分, AIS 患者取栓后预后不良的风险就增加 20%。Neuberger 等^[33] 认为不同层厚 NCCT 所得到的 e-ASPECTS 对预后的预测效能之间也是存在差异的, 只有 NCCT 层厚 ≤ 6 mm 时, 所得 e-ASPECTS 才能有意义地预测患者预后, 而层厚取 1 mm 时, 预测效能最好。

人工智能还广泛用于侧支循环的评估。Tong 等^[30] 在 CTP 源图像的基础上设计了一款自动评估侧支循环的软件, 发现对于溶栓后成功再灌注患者, 软件评估的侧支评分可以有意义地预测患者功能预后, 但是对于未能成功再灌注患者, 侧支评分对预后没有预

测价值。除此之外, 另一款 ACCESS (automatic collateral circulation evaluation in iSchemic stroke) 软件将人工智能与 4D-CTA 结合, 对侧支循环进行快速评估, 总体准确度达 84.78%^[31]。

此外, 机器学习技术还能整合 AIS 患者临床特征和 CT 影像特征, 综合预测患者功能预后, AUC 和准确度分别可达 0.856、80.4%, 预测效能优于传统的回归模型 (AUC = 0.790, 准确度为 77.6%)^[32]。

总结与展望

多模态 CT 通过直观显示血栓图像特征及脑组织早期缺血性改变、血流灌注、血脑屏障渗透性、侧支循环、水摄取等情况, 在判断急性缺血性卒中患者脑组织损伤程度和预测患者预后方面有着重要价值, 可以帮助临床医生设立合适的恢复目标、制定最佳的治疗方案, 并做好患者及家属的心理疏导工作。随着人工智能的发展, 多模态 CT 对 AIS 患者预后的预测价值将得到进一步拓展。

参考文献:

- [1] Mulder Maxim JHL, Jansen Ivo GH, Goldhoorn Robert-JAN B, et al. Time to endovascular treatment and outcome in acute ischemic stroke[J]. Circulation, 2018, 138(3): 232-240.
- [2] Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy[J]. The Lancet, 2000, 355(9216): 1670-1674.
- [3] Liebeskind DS, Jahan R, Nogueira RG, et al. Serial Alberta stroke program early CT score from baseline to 24 hours in solitaire flow restoration with the intention for thrombectomy study: a novel surrogate end point for revascularization in acute stroke [J]. Stroke, 2014, 45(3): 723-727.
- [4] Bal S, Bhatia R, Menon BK, et al. Time dependence of reliability of noncontrast computed tomography in comparison to computed tomography angiography source image in acute ischemic stroke [J]. Int J Stroke, 2015, 10(1): 55-60.
- [5] Dutra BG, Tolhuisen ML, Alves H, et al. Thrombus imaging characteristics and outcomes in acute ischemic stroke patients undergoing endovascular treatment [J]. Stroke, 2019, 50(8): 2057-2064.
- [6] Murphy A, Symons SP, Hopyan J, et al. Factors influencing clinically meaningful recanalization after IV-rtPA in acute ischemic stroke [J]. Am J Neuroradiol, 2013, 34(1): 146-152.
- [7] Rohan V, Baxa J, Tupy R, et al. Length of occlusion predicts recanalization and outcome after intravenous thrombolysis in middle cerebral artery stroke [J]. Stroke, 2014, 45(7): 2010-2017.
- [8] Santos EM, Dankbaar JW, Treurniet KM, et al. Permeable thrombi are associated with higher intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator treatment success in patients with acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2016, 47(8): 2058-2065.
- [9] Li G, Wu G, Qin Z, et al. Prognostic value of clot burden score in acute ischemic stroke after reperfusion therapies: a systematic review and meta-analysis [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28

- (10):104293.
- [10] Borst J, Berkhemer OA, Santos EMM, et al. Value of thrombus CT characteristics in patients with acute ischemic stroke[J]. *Am J Neuroradiol*, 2017, 38(9):1758-1764.
- [11] Seker F, Pfaff J, Wolf M, et al. Impact of thrombus length on recanalization and clinical outcome following mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke[J]. *J Neurointerv Surg*, 2017, 9(10):937-939.
- [12] Spiotta AM, Vargas J, Hawk H, et al. Hounsfield unit value and clot length in the acutely occluded vessel and time required to achieve thrombectomy, complications and outcome[J]. *J Neurointerv Surg*, 2014, 6(6):423-427.
- [13] Sun H, Liu Y, Gong P, et al. Intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign: A meta-analysis[J]. *Acta Neurol Scand*, 2020, 141(3):193-201.
- [14] Kim SK, Baek BH, Lee YY, et al. Clinical implications of CT hyperdense artery sign in patients with acute middle cerebral artery occlusion in the era of modern mechanical thrombectomy[J]. *J Neurol*, 2017, 264(12):2450-2456.
- [15] Demeestere J, Scheldeman L, Cornelissen SA, et al. Alberta stroke program early CT score versus computed tomographic perfusion to predict functional outcome after successful reperfusion in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2018, 49(10):2361-2367.
- [16] Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(8):708-718.
- [17] 朱杰, 王浩, 胡文娟, 等. 一站式动态 CTA 结合 CTP 评估单侧大脑中动脉闭塞患者预后的价值[J]. *放射学实践*, 2021, 36(9):1074-1080.
- [18] Lin K, Kazmi KS, Law M, et al. Measuring elevated microvascular permeability and predicting hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke using first-pass dynamic perfusion CT imaging[J]. *Am J Neuroradiol*, 2007, 28(7):1292-1298.
- [19] Hom J, Dankbaar JW, Soares BP, et al. Blood-brain barrier permeability assessed by perfusion CT predicts symptomatic hemorrhagic transformation and malignant edema in acute ischemic stroke[J]. *Am J Neuroradiol*, 2011, 32(1):41-48.
- [20] Kim T, Koo J, Kim SH, et al. Blood-brain barrier permeability assessed by perfusion computed tomography predicts hemorrhagic transformation in acute reperfusion therapy[J]. *Neurol Sci*, 2018, 39(9):1579-1584.
- [21] Bivard A, Kleinig T, Churilov L, et al. Permeability measures predict hemorrhagic transformation after ischemic stroke[J]. *Ann Neurol*, 2020, 88(3):466-476.
- [22] Garcia-Tornel A, Carvalho V, Boned S, et al. Improving the evaluation of collateral circulation by multiphase computed tomography angiography in acute stroke patients treated with endovascular reperfusion therapies[J]. *Interv Neurol*, 2016, 5(3-4):209-217.
- [23] Cao R, Qi P, Liu Y, et al. Improving prognostic evaluation by 4D CTA for endovascular treatment in acute ischemic stroke patients: a preliminary study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(7):1971-1978.
- [24] Bangoh Y, Saver Jeffrey L, Kim SUK J, et al. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2011, 42(3):693-699.
- [25] Marks Michael P, Lansberg Maarten G, Mlynash M, et al. Effect of collateral blood flow on patients undergoing endovascular therapy for acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45(4):1035-1039.
- [26] Shi F, Gong X, Liu C, et al. Acute stroke: prognostic value of quantitative collateral assessment at perfusion CT[J]. *Radiology*, 2019, 290(3):760-768.
- [27] Brooks G, Flottmann F, Scheibel A, et al. Quantitative lesion water uptake in acute stroke computed tomography is a predictor of malignant infarction[J]. *Stroke*, 2018, 49(8):1906-1912.
- [28] Herweh C, Ringleb PA, Rauch G, et al. Performance of e-ASPECTS software in comparison to that of stroke physicians on assessing CT scans of acute ischemic stroke patients[J]. *Int J Stroke*, 2016, 11(4):438-445.
- [29] Pfaff J, Herweh C, Schieber S, et al. e-ASPECTS correlates with and is predictive of outcome after mechanical thrombectomy[J]. *Am J Neuroradiol*, 2017, 38(8):1594-1599.
- [30] Tong E, Patrie J, Tong S, et al. Time-resolved CT assessment of collaterals as imaging biomarkers to predict clinical outcomes in acute ischemic stroke[J]. *Neuroradiology*, 2017, 59(11):1101-1109.
- [31] Aktar M, Tampieri D, Rivaz H, et al. Automatic collateral circulation scoring in ischemic stroke using 4D CT angiography with low-rank and sparse matrix decomposition[J]. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 2020, 15(9):1501-1511.
- [32] Brugnara G, Neuberger U, Mahmutoglu MA, et al. Multimodal predictive modeling of endovascular treatment outcome for acute ischemic stroke using machine-learning[J]. *Stroke*, 2020, 51(12):3541-3551.
- [33] Neuberger U, Nagel S, Pfaff J, et al. Impact of slice thickness on clinical utility of automated alberta stroke program early computed tomography scores[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(6):3137-3145.

(收稿日期:2021-04-20 修回日期:2021-10-27)