

◁ 中枢神经影像学 ▷

基于 CT 平扫放射学及临床特征对脑出血早期血肿扩大的预测价值

伍发¹, 杨钰林², 伍婷婷¹, 蒋锐¹, 王鹏¹, 于红梅¹, 杨金刚¹, 李果¹, 盛金平¹

(1. 西部战区总医院, 四川 成都 610083; 2. 成都市第 5 人民医院超声科, 四川 成都 611100)

[摘要] 目的: 通过基于 CT 平扫放射学及临床特征构建脑出血(sICH)血肿扩大(HE)的预测模型, 并对该模型进行验证。方法: 选取符合要求的 244 例 sICH 患者, 按照血肿是否扩大分为 HE 组(65 例)和未扩大(NHE)组(179 例), 对两组患者的 CT 征象及临床特征进行 Lasso-Logistic 回归分析, 构建放射学及临床特征联合预测模型, 将选出的独立危险因素构建列线图模型(Nomogram)并验证; 另选取 85 例患者进行内部验证其预测结果。结果: 首次 CT 检查时间、抗凝药物治疗史、低密度征、漩涡征、岛征、卫星征是预测 HE 的独立危险因素; 联合预测模型的曲线下面积(AUC)为 0.774, 约登指数为 0.421 1, 灵敏度为 53.85%, 特异度为 88.27%, 准确度为 81.15%; 内部验证模型的 AUC 为 0.890, 约登指数为 0.628 7, 灵敏度为 89.66%, 特异度为 73.21%, 准确度为 81.18%。结论: 放射学及临床特征联合模型对预测 HE 有一定的价值, 可为临床制定有效的治疗措施提供科学依据。

[关键词] 脑出血; 血肿; 体层摄影术, X 线计算机**[中图分类号]** R743.34; R814.42 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-1062(2024)12-0837-05

DOI:10.12117/jccmi.2024.12.001

Predictive value of early hematoma expansion in cerebral hemorrhage based on CT plain radiological and clinical featuresWU Fa¹, YANG Yu-lin², WU Ting-ting¹, JIANG Rui¹, WANG Peng¹, YU Hong-mei¹,
YANG Jin-gang¹, LI Guo¹, SHENG Jin-ping¹

(1. Western Theater General Hospital, Chengdu 610083, China; 2. Department of Ultrasound, Chengdu No.5 People's Hospital, Chengdu 611100, China)

Abstract: Objective: To construct a prediction model of hematoma expansion (HE) in cerebral haemorrhage (sICH) based on CT scanning radiological and clinical features, and to validate the model. **Methods:** Two hundred and forty-four patients with cerebral haemorrhage who met the requirements were selected and divided into 65 cases in the HE group and 179 cases in the non-expansion (NHE) group according to whether the haematoma was enlarged or not. Lasso-Logistic regression analysis was performed on the CT signs and clinical characteristics of the patients in the two groups to construct the joint prediction model of radiological and clinical characteristics, and a Nomogram model was constructed with the selected independent risk factors and validated, furthermore, the predictive results were also validated by an internal study of 85 patients. **Results:** The time of the first CT examination, history of anticoagulant therapy, hypodensity sign, vortex sign, island sign, satellite sign were the independent risk factors for the prediction of HE, the joint prediction model had an area under the curve (AUC) value of 0.774 and a Yoden index of 0.421 1, with a sensitivity of 53.85%, a specificity of 88.27%, and an accuracy of 81.15%, the internally validated prediction model had an AUC value of 0.890, a Jordon index of 0.628 7, a sensitivity of 89.66%, a specificity of 73.21%, and an accuracy of 81.18%. **Conclusion:** The joint model of radiological and clinical features is valuable in predicting HE, which can provide scientific basis for the clinical development of effective therapeutic measures.

Key words: Cerebral Hemorrhage; Hematoma; Tomography, X-Ray Computed

自发性脑出血(Spontaneous intracranial hemorrhage, sICH)是一种医疗急症,与缺血性卒中相比,其发病凶险、病情变化快且致死致残率高,对人类的健康造成严重的困扰,患者预后不良较常见^[1-3],且有更高的死亡率,和长期残疾密切相关。病情恶化最主要的因素是早期血肿扩大(Hematoma expansion,

HE)^[4-6],如果能准确预测 HE 的发生,可以提早制定合理的治疗措施,改善患者预后。目前,关于临床及放射学特征预测 HE 的文献报道较多,但构建联合预测因子及构建列线图鲜有报道,且进一步行内部验证更是罕见。因此,本研究旨在通过结合 sICH 患者的临床资料及放射学表现,建立预测 HE 的联合

[收稿日期] 2024-03-08; **[修回日期]** 2024-04-05**[作者简介]** 伍发(1994-),男,四川成都人,主治医师。E-mail: wufa12@qq.com**[通信作者]** 盛金平,西部战区总医院放射诊断科,610083。E-mail: johnsonsheng@126.com**[基金项目]** 西部战区总医院助推基金(2019ZT09);四川省医学会(恒瑞)科研基金专项课题(2021HR75);

西部战区总医院院管课题(2021-XZYG-C04, 2021-XZYG-C05, 2024-YGLC-B07)。

模型,并构建列线图模型及内部验证其预测价值,以确定这些标志物在识别高危患者和指导制定适当治疗决策方面的可靠性和有效性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2023 年 8 月在我院就诊的 sICH 患者。收集患者的年龄、性别、发病到首次 CT 检查间隔时间、饮酒史、吸烟史、凝血功能障碍史、脑梗死史、高血压史、液平、岛征、低密度征、黑洞征、卫星征、混合征、旋涡征、中线移位、平均 CT 值等资料。本研究通过本院伦理委员会审核许可(编号:2021xjsxxm-2023-1)。

纳入标准:①符合 2022 版《自发性脑出血诊疗指南——美国心脏协会/美国卒中协会的健康职业者指南》中 sICH 的诊断标准^[2];②年龄 ≥ 18 岁;③临床资料完整;④首次 CT 检查及首次复查 CT 时间均在 24 h 内。排除标准:①复查 CT 前已行外科手术者;②继发性脑出血者;③微出血及多发脑出血;④图像质量差。

1.2 检查方法

采用联影 64 排 128 层 CT(μ CT 760)机,轴位横断面扫描,层厚、层距均为 1 mm,管电流 300 mA、管电压 120 kV,矩阵 512 \times 512。

1.3 分组标准

将 3D Slicer 提取出的血肿体积,按照复查时血肿体积与首次检查时血肿体积比较增加 6 mL 以上或者超过 33%^[7-8]的分组标准,分成 HE 组和未扩大(NHE)组。

1.4 征象定义

低密度征:为血肿内的低密度区域,其形态与大小无特殊差异,与周围脑实质分离,密度可为脑组织

样密度、脑脊液样密度、水肿密度样密度或混合密度影伴液平面^[9](图 1a)。旋涡征:血肿区域存在密度差异,即存在高、低两种密度,低密度影区域的形状各异,可表现为圆形、条纹形或不规则形^[10](图 1b)。岛征:①大于或等于 4 个小血肿,小血肿与主血肿可不完全分离;②与主血肿相连的小血肿,大于或等于 3 个,可存在全部与主血肿分离;③散在的小血肿与主血肿分离,可为圆形或类圆形^[11](图 1c)。卫星征:主血肿与小血肿完全分离(层数不得少于一层),小血肿直径小于 1 cm,小血肿与主血肿之间的最短距离为 1~2 mm^[12](图 1d)。

1.5 数据收集与 CT 图像勾画

图像由 2 名放射科医师采用双盲法进行识别并记录相关数据,内部验证由另外一名具有丰富神经系统疾病诊疗经验的神经内科医护人员独立收集数据;均使用 3D Slicer (Version 4.11.200930, Harvard University, NY)软件勾画血肿。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析,计数资料采用卡方检验,符合正态分布的计量资料采用独立样本 *t* 检验。采用 Lasso-Logistic 回归模型(R 语言中的 Glmnet 包)选择影响因素,Rms 包构建列线图模型,采用受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线的曲线下面积(Area under the curve, AUC)分析模型的区分度,用校准曲线评价校准度,使用决策曲线分析(Decision curve analysis, DCA)评估临床有效性。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

研究对象共 244 例,HE 组 65 例,NHE 组 179

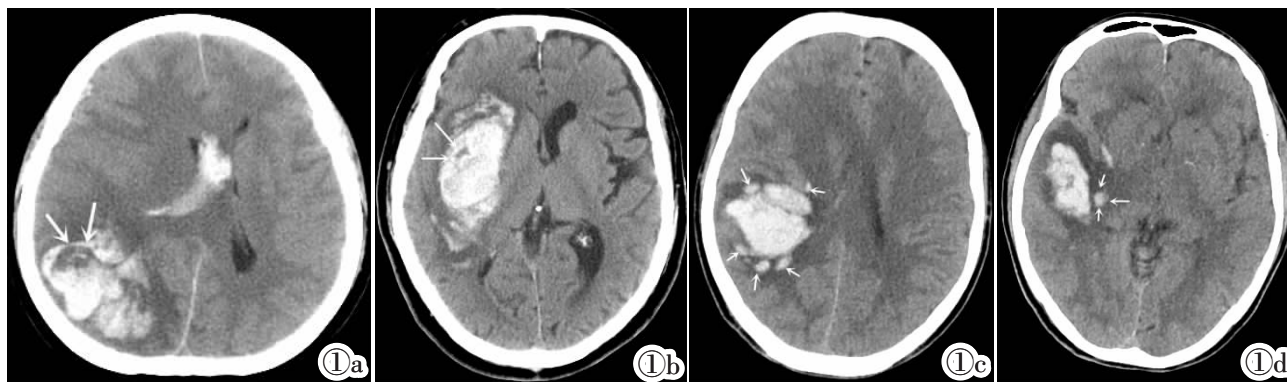


图 1 低密度征(图 1a):右侧枕叶 sICH 病灶中见片状低密度影(白箭头);旋涡征(图 1b):右侧基底节区血肿中见条纹状稍低密度影(白箭头);岛征(图 1c):右侧顶叶主血肿周围见 5 个相连的小血肿(白箭头);卫星征(图 1d):右侧颞叶主血肿周围见完全分离小血肿(白箭头)。

Figure 1. hypodensity sign (Figure 1a): lamellar hypodense shadow in the right occipital lobe cerebral hemorrhagic lesion (white arrow); vortex sign (Figure 1b): striated slightly hypodense shadow in the right basal ganglia region hematoma (white arrow); island sign (Figure 1c): five connected small hematomas around the main hematoma in the right parietal lobe (white arrows); satellite sign (Figure 1d): completely separated small hematomas around the main hematoma in the right temporal lobe (white arrows).

例;HE 组男 46 例,女 19 例,年龄 35~89 岁,平均(59.80±11.94)岁,首次 CT 检查时间(9.54±7.21)h,首次复查 CT 时间(13.09±8.56)h;NHE 组男 120 例,女 59 例,年龄 29~93 岁,平均(59.51±13.28)岁,首次 CT 检查时间(9.31±11.22)h,首次复查 CT 时间(14.89±7.88)h;内部验证研究对象 85 例,HE 组 29 例,NHE 组 56 例。HE 组男 23 例,女 6 例,年龄 47~97 岁,平均(64.24±13.52)岁,首次 CT 检查时间(7.14±4.62)h,首次复查 CT 时间(13.38±6.81)h;NHE 组男 44 例,女 12 例,年龄 35~83 岁,平均(59.95±11.60)岁,首次 CT 检查时间(11.00±7.40)h,首次复查 CT 时间(13.18±8.15)h。

2.2 Lasso-Logistic 分析结果

从年龄、性别、高血压史、脑梗死史、糖尿病史、吸烟史、饮酒史、抗凝药物治疗史、Gsc 评分、凝血功能障碍史、谷丙转氨酶、血糖、收缩压、舒张压、中线移位、首次 CT 检查时间、平均 CT 值、形态、位置、均匀度、血肿异质性分数、破入脑室、水肿程度、低密度征、岛征、黑洞征、混合征、旋涡征、卫星征及液平等因素中,通过 Lasso-Logistic 分析结果筛选出早期 HE 的独立危险因素,包括 2 个临床特征(首次 CT 检查时间、抗凝药物治疗史)、4 个影像学特征(低密度征、岛征、卫星征、旋涡征),其中抗凝药物治疗史、卫星征、旋涡征两组间差异有统计学意义,首次 CT

检查时间、低密度征、岛征两组间差异无统计学意义,具体见表 1。

表 1 两组患者 6 个独立危险因素比较

变量	NHE 组(n=176)	HE 组(n=65)	t/χ^2	P 值
首次 CT 检查时间	9.316±11.215	9.540±7.206	-0.148	0.764
抗凝药物治疗史	有 1(1.7%) 无 176(98.3%)	5(7.7%) 60(92.3%)	5.443	0.020 ¹
低密度征	有 87(48.6%) 无 92(51.4%)	40(61.5%) 25(38.5%)	3.197	0.074
岛征	有 43(24.0%) 无 136(76.0%)	16(24.6%) 49(75.4%)	0.009	0.924
卫星征	有 69(38.5%) 无 110(61.5%)	38(58.5%) 27(41.5%)	7.680	0.006 ¹
旋涡征	有 80(44.7%) 无 99(55.3%)	41(63.1%) 24(6.9%)	6.447	0.011 ¹

2.3 联合模型及内部验证模型的验证结果

联合模型及内部验证模型的 AUC 见图 2a,2b;两个模型的约登指数、灵敏度、特异度、准确度见表 2。

表 2 联合模型及内部验证模型的验证结果

变量	准确率	灵敏度	特异度	约登指数
联合模型	81.15%	53.85%	88.27%	0.421 1
内部验证模型	81.18%	89.66%	73.21%	0.628 7

2.4 列线图模型构建与校正曲线、净收益分析及内部验证结果

将首次 CT 检查时间、抗凝药物治疗史、低密度征、岛征、卫星征、旋涡征作为构建列线图模型(图 2c)

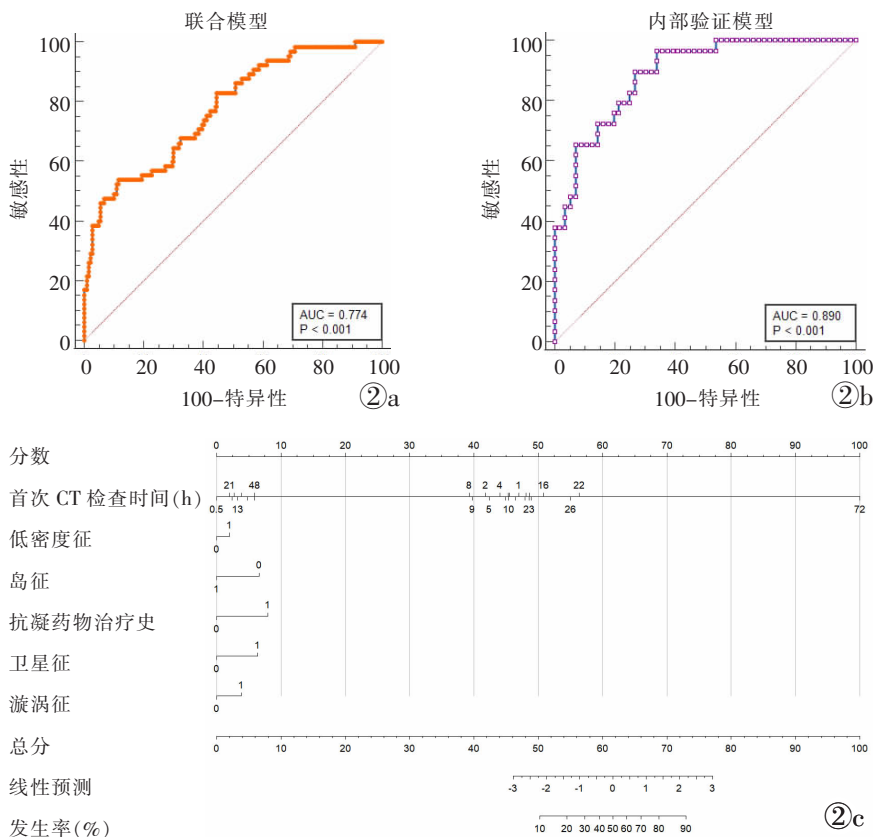


图 2 联合模型及内部验证模型的 ROC 曲线及列线图模型。

Figure 2. ROC curves and nomogram model for the joint and internal validation.

的预测因素。预测值与观测值保持高度的一致性(图 3a,3b),拟合度颇佳。红色曲线显示列线图模型在净

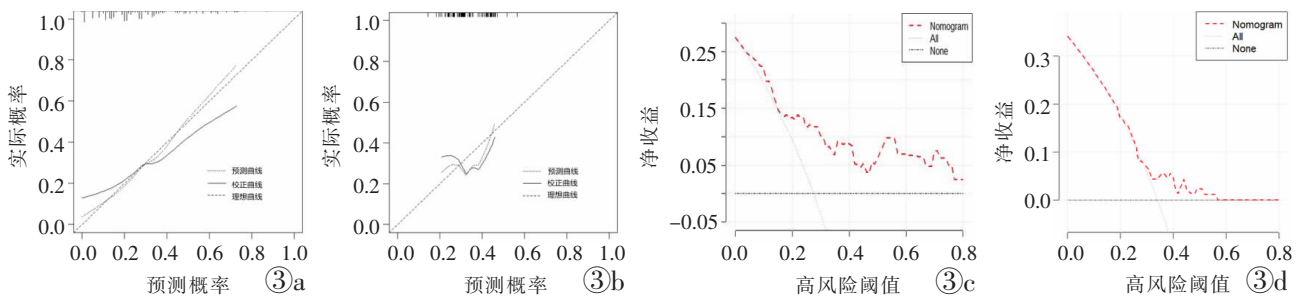


图3 列线图模型及内部验证预测sICH患者发生HE的校准曲线和决策曲线。

Figure 3. Nomogram model and internal validation of calibration and decision curves for predicting the occurrence of HE in patients with sICH.

3 讨论

首次CT检查时间、抗凝药物治疗史、低密度征、旋涡征、岛征、卫星征是预测HE的独立危险因素,由此构建列线图模型,通过校准曲线及决策曲线检验,最后通过内部验证,证明联合模型的AUC、约登指数、灵敏度、特异度及准确率较好,拟合度良好且净收益也高。综上所述,说明该模型有一定的预测能力。

目前大多数研究发现,HE常发生于sICH后3~6h内,24h后很少见,HE的出现可导致血肿周围脑组织的水肿程度及占位效应加重,提高患者的致残率及死亡率^[2,13]。因此,sICH患者首次CT检查时间越短,越利于改善患者预后,提高生存质量^[4],本研究也得出相似的结论。Song等^[15]研究发现华法林的使用与sICH的不良预后相关,也有学者发现早期血肿明显扩大在既往使用华法林和凝血功能异常的患者中更为常见^[6]。另一项研究发现长期服用阿司匹林的患者发生颅内出血与脑内微出血灶(CMB)呈正相关,而CMB数量 ≥ 10 个是影响sICH患者预后的独立预测因素^[17]。综上所述,抗凝药物长期服用史可以作为预测HE的一个重要指标。

血肿密度异质性已被证明与HE密切相关^[18],低密度征及旋涡征是血肿密度异质性的具体化表现^[9]。低密度征可预测sICH患者HE,改善血肿生长风险的分层,可能有助于临床试验中选择sICH患者进行抗HE治疗^[20]。旋涡征是预测HE的重要影像特征之一,与患者预后不良及死亡有一定关系^[21]。Park等^[22]研究发现,旋涡征诊断颅内HE的阳性率为39%;NG等^[23]的研究发现有旋涡征的患者与无旋涡征患者比较,发生HE的概率高35.6%(95%CI:18.5%~52.6%; $P<0.001$),建议将旋涡征纳入sICH的风险分层,并考虑纳入临床试验。血肿边界不规则是HE的另一个

收益方面高于深黑色虚线及灰色虚线(图3c,3d),使用列线图模型预测净收益最佳。

预测因子^[24]。岛征与卫星征是血肿边界不规则的二维空间显现^[6]。Law等^[25]在一项前瞻性随机对照试验中,发现岛征($OR=2.59(1.21\sim 5.55)$; $P=0.014$)是不良功能预后的重要预测指标,具有良好的预测准确性,可作为治疗干预的潜在标志。Shaky等^[26]研究发现卫星征是HE的独立预测因子,其AUC为0.67。国内学者联合旋涡征、混合征、岛征3个征象预测HE的特异性达99.2%,提示发生早期HE的可能性极高^[27]。本研究也得出4个影像学特征(低密度征、岛征、卫星征、旋涡征)是预测HE的独立影响因素,可见影像学标记物的使用对于改善sICH患者的管理和结果具有很大的希望。

我们用Lasso-Logistic分析筛选出的6个特征构建联合模型,并进行内部验证,这是本研究的创新点,既往研究鲜有进行内部验证的报道。联合预测模型的AUC为0.774,约登指数为0.4211,灵敏度为53.85%,特异度为88.27%,准确率为81.15%;内部验证模型的AUC为0.890,约登指数为0.6287,灵敏度为89.66%,特异度为73.21%,准确率为81.18%。表明联合模型有一定的预测价值,可以区分早期HE,在HE风险分层方面表现出较令人满意的性能。另外由联合模型得出的列线图作为一种非侵入性工具,可更好的验证模型预测效果、判别力。校准曲线表明,模型的HE预测概率与实际概率吻合较好,校准度较高,DCA显示模型的可选阈值概率范围较广,临床实用性尚可。本研究方法及结果与Xu等^[28]和Chen等^[29]的研究大致相同,列线图模型预测HE可能会成为未来研究的热点。

本研究的局限性:①模型虽进行内部验证,但缺乏外部验证结果,尚需多中心研究进行验证和优化;②本研究属于回顾性研究,存在一定的选择偏倚,需前瞻性研究进行验证。

总之,sICH患者的最佳管理是一项重大挑战,

也是一个治疗难题。因此,如何快速识别 HE 高危患者对于改善预后至关重要。而使用放射学及临床标记物预测 HE 有助于快速识别此类患者,并可作为 sICH 患者急性期抗 HE 治疗的潜在靶点。

[参考文献]

- [1]O'Carroll CB, Brown BL, Freeman WD. Intracerebral Hemorrhage: A Common yet Disproportionately Deadly Stroke Subtype [J]. *Mayo Clin Proc*, 2021, 96(6): 1639–1654.
- [2]Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2022, 53(7): e282–e361.
- [3]Gong Y, Wang Y, Chen D, et al. Predictive value of hyperglycemia on prognosis in spontaneous intracerebral hemorrhage patients[J]. *Heliyon*, 2023, 9(3): e14290.
- [4]Yogendrakumar V, Ramsay T, Menon BK, et al. Hematoma Expansion Shift Analysis to Assess Acute Intracerebral Hemorrhage Treatments[J]. *Neurology*, 2021, 97(8): e755–e764.
- [5]Nawabi J, Schlunk F, Dell'Orco A, et al. Non-contrast computed tomography features predict intraventricular hemorrhage growth[J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(11): 7807–7817.
- [6]Dowlatshahi D, Morotti A, Al-Ajlan FS, et al. Interrater and Intra-rater Measurement Reliability of Noncontrast Computed Tomography Predictors of Intracerebral Hemorrhage Expansion[J]. *Stroke*, 2019, 50(5): 1260–1262.
- [7]Li Q, Warren AD, Qureshi AI, et al. Ultra-Early Blood Pressure Reduction Attenuates Hematoma Growth and Improves Outcome in Intracerebral Hemorrhage[J]. *Ann Neurol*, 2020, 88(2): 388–395.
- [8]Singh SD, Pasi M, Schreuder FHB, et al. Computed Tomography Angiography Spot Sign, Hematoma Expansion, and Functional Outcome in Spontaneous Cerebellar Intracerebral Hemorrhage[J]. *Stroke*, 2021, 52(9): 2902–2909.
- [9]Boulouis G, Morotti A, Brouwers HB, et al. Association Between Hypodensities Detected by Computed Tomography and Hematoma Expansion in Patients With Intracerebral Hemorrhage [J]. *JAMA Neurology*, 2016, 73(8): 961–968.
- [10]Shimoda Y, Ohtomo S, Arai H, et al. Satellite Sign: A Poor Outcome Predictor in Intracerebral Hemorrhage [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2017, 44(3–4): 105–112.
- [11]Li Q, Liu QJ, Yang WS, et al. Island Sign: An Imaging Predictor for Early Hematoma Expansion and Poor Outcome in Patients With Intracerebral Hemorrhage [J]. *Stroke*, 2017, 48(11): 3019–3025.
- [12]Yu Z, Zheng J, Ali H, et al. Significance of satellite sign and spot sign in predicting hematoma expansion in spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2017, 162: 67–71.
- [13]Joundi RA, Smith EE, Yu A, et al. Temporal Trends in Case Fatality, Discharge Destination, and Admission to Long-term Care After Acute Stroke[J]. *Neurology*, 2021, 96(16): e2037–e2047.
- [14]Lim JX, Han JX, See AAQ, et al. External Validation of Hematoma Expansion Scores in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in an Asian Patient Cohort[J]. *Neurocrit Care*, 2019, 30(2): 394–404.
- [15]Song L, Wang X, Ouyang M, et al. Associations of an Abnormal Physiological Score With Outcomes in Acute Intracerebral Hemorrhage: INTERACT₂ Study[J]. *Stroke*, 2021, 52(2): 722–725.
- [16]Cao D, Li Q, Fu P, et al. Early Hematoma Enlargement in Primary Intracerebral Hemorrhage [J]. *Curr Drug Targets*, 2017, 18(12): 1345–1348.
- [17]Xu CX, Xu H, Yi T, et al. Cerebral Microbleed Burden in Ischemic Stroke Patients on Aspirin: Prospective Cohort of Intracranial Hemorrhage[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 742899.
- [18]Yu L, Zhao M, Lin Y, et al. Noncontrast Computed Tomography Markers Associated with Hematoma Expansion: Analysis of a Multicenter Retrospective Study[J]. *Brain Sci*, 2023, 13(4): 608.
- [19]Morotti A, Busto G, Boulouis G, et al. Added value of non-contrast CT and CT perfusion markers for prediction of intracerebral hemorrhage expansion and outcome[J]. *Eur Radiol*, 2022, 33(1): 690–698.
- [20]Morotti A, Boulouis G, Charidimou A, et al. Integration of Computed Tomographic Hypodensities Angiography Spot Sign and Noncontrast Computed Tomographic to Predict Hematoma Expansion[J]. *Stroke*, 2018, 49(9): 2067–2073.
- [21]Morotti A, Boulouis G, Dowlatshahi D, et al. Standards for Detecting, Interpreting, and Reporting Noncontrast Computed Tomographic Markers of Intracerebral Hemorrhage Expansion [J]. *Ann Neurol*, 2019, 86(4): 480–492.
- [22]Park BK, Kwak HS, Chung GH, et al. Diagnostic value of swirl sign on noncontrast computed tomography and spot sign on computed tomographic angiography to predict intracranial hemorrhage expansion[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2019, 182: 130–135.
- [23]Ng D, Churilov L, Mitchell P, et al. The CT Swirl Sign Is Associated with Hematoma Expansion in Intracerebral Hemorrhage [J]. *AJNR*, 2018, 39(2): 232–237.
- [24]Deng L, Zhang G, Wei X, et al. Comparison of Satellite Sign and Island Sign in Predicting Hematoma Growth and Poor Outcome in Patients with Primary Intracerebral Hemorrhage [J]. *World Neurosurg*, 2019, 127: e818–e825.
- [25]Law ZK, Ali A, Krishnan K, et al. Noncontrast Computed Tomography Signs as Predictors of Hematoma Expansion, Clinical Outcome, and Response to Tranexamic Acid in Acute Intracerebral Hemorrhage[J]. *Stroke*, 2020, 51(1): 121–128.
- [26]Shakya MR, Fu F, Zhang M, et al. Comparison of Black Hole Sign, Satellite Sign, and Iodine Sign to Predict Hematoma Expansion in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 3919710.
- [27]逯慧珍,李天云,杨一帆,等. 平扫 CT 征象对高血压脑出血早期血肿扩大的预测价值[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2022, 33(12): 894–898.
- [28]Xu W, Ding Z, Shan Y, et al. A Nomogram Model of Radiomics and Satellite Sign Number as Imaging Predictor for Intracranial Hematoma Expansion[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 491.
- [29]Chen Q, Zhu D, Liu J, et al. Clinical-radiomics Nomogram for Risk Estimation of Early Hematoma Expansion after Acute Intracerebral Hemorrhage[J]. *Acad Radiol*, 2021, 28(3): 307–317.