doi:10.13362/j.jpmed.202306009　文章编号:2096-529X(2023)06-0507-04

脑氧摄取分数与颈动脉支架术后脑高灌注综合征的相关性分析

陈学丛[1]　张跃其[1]　孔文婷[2]　时宝林[1]

(1　潍坊市人民医院神经内科,山东 潍坊　261042;　2　潍坊市第三人民医院抑郁症治疗中心)

［摘要］　**目的**　探讨颈内动脉支架置入术(CAS)患者脑氧摄取分数(cOEF)的变化与 CAS 后脑高灌注综合征(cerebral hyperperfusion syndrome,CHS)发生的关系。**方法**　选取 2015 年 12 月—2019 年 8 月于我院行 CAS 的颈动脉狭窄患者 212 例,根据术后是否发生 CHS 分为正常组(175 例)及高灌注组(37 例),比较两组患者的一般资料及术前、术后 cOEF 值,通过 logistic 回归模型分析 CAS 后患者 CHS 发生的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)。**结果**　两组患者术前颈动脉狭窄程度、术前及术后 cOEF 比较,差异有显著性(t=2.289～5.944,P<0.05);logistic 回归分析结果显示,术前颈动脉狭窄程度、术前 cOEF 和术后 cOEF 是 CHS 发生的影响因素(P<0.001);ROC 曲线分析显示,术前 cOEF 预测 CHS 的 AUC 为 0.734(cut-off=0.442),术后 cOEF 预测 CHS 的 AUC 为 0.775(cut-off=0.521)。**结论**　CAS 术前 cOEF>0.442 及术后 cOEF>0.521 为 CAS 后患者发生 CHS 的危险因素,围术期监测 cOEF 对 CHS 的预防具有重要临床意义。

［关键词］　颈动脉狭窄;脑高灌注综合征;颈动脉支架置入术;脑氧摄取分数;再灌注损伤;影响因素分析

［中图分类号］　R742　　［文献标志码］　A

CORRELATION BETWEEN CEREBRAL OXYGEN EXTRACTION FRACTION AND CEREBRAL HYPERPERFUSION SYNDROME AFTER CAROTID ARTERY STENTING

CHEN Xuecong, *ZHANG Yueqi*, *KONG Wenting*, *SHI Baolin*　(Department of Neurology, Weifang People's Hospital, Weifang 261042, China)

［**ABSTRACT**］　***Objective***　To investigate the relationship between changes in cerebral oxygen extraction fraction (cOEF) and the occurrence of cerebral hyperperfusion syndrome (CHS) after carotid artery stenting (CAS).　***Methods***　A total of 212 patients with carotid artery stenosis who underwent CAS from December 2015 to August 2019 were included. They were divided into normal group (175 cases) and high-perfusion group (37 cases) based on the occurrence of CHS after surgery. General information and preoperative and postoperative cOEF values were compared between the two groups. The influencing factors for CHS after CAS were analyzed using logistic regression models, and receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to calculate the area under the curve (AUC).　***Results***　There were significant differences in preoperative CAS degree, preoperative cOEF, and postoperative cOEF between the two groups (t=2.289－5.944, P <0.05). The logistic regression analysis showed that preoperative CAS degree, preoperative cOEF, and postoperative cOEF were influence factors for CHS (P <0.001). According to the ROC curves, the AUC values for the prediction of CHS by preoperative cOEF and postoperative cOEF were 0.734 (cut-off=0.442) and 0.775 (cut-off=0.521), respectively.　***Conclusion***　Preoperative cOEF >0.442 and postoperative cOEF >0.521 are risk factors for CHS after CAS, and cOEF monitoring during the perioperative period is of great clinical significance in CHS prevention.

［**KEY WORDS**］　Carotid artery stenosis; Cerebral hyperperfusion syndrome; Carotid artery stenting; Cerebral oxygen extraction fraction; Reperfusion injury; Root cause analysis

脑高灌注综合征(Cerebral hyperperfusion syndrome,CHS)是颈动脉支架置入术(CAS)及颈动脉内膜剥脱术(CEA)术后严重并发症,表现为颈动脉狭窄术后同侧脑灌注量的增加远远超过脑组织的代谢需求,主要症状为单侧头痛、面部及眼痛、癫痫发作、脑水肿或脑出血相关的局灶性症状,且高灌注出血患者预后较差,一旦发生就可能造成灾难性后果。脑氧摄取分数(cOEF)作为脑组织代谢的重要指标,其升高与 CAS 术后 CHS 的发生密切相关[1]。既往研究应用正电子发射断层扫描(PET)能准确评估患者 CHS 的发生情况,但 PET 费用高、操作复杂,在日常工作中并不常用。经动、静脉采集血标本测定的 cOEF 与 PET 测量的 OEF 结果相当[2],但国内无文献评估该法对患者 CHS 的预测效果。本研究以患者入脑前颈内动脉血为动脉血,以优势侧颈内静脉血作为静脉血,检测两组患者的 cOEF,以求更准确地预估 cOEF 与 CAS 后患者 CHS 发生的关系。

1　资料与方法

选取 2015 年 12 月—2019 年 8 月在我院神经内科就诊且行 CAS 的颈动脉狭窄患者。纳入标准:

［收稿日期］2023-07-27;［修订日期］2023-09-12
［基金项目］潍坊市科技计划课题(2020YX003)
［通讯作者］时宝林,Email:15965096500@163.com

①年龄>18 岁者;②单侧颈内动脉狭窄程度≥70%者;③签署 CAS 同意书者;④CAS 术前口服拜阿司匹林 100 mg/d 及氯吡格雷 75 mg/d 至少 3 d,术后收缩压<140 mmHg 者。排除标准:①30 d 内进行过一侧或两侧 CAS 或 CEA 者;②拒绝行股静脉穿刺者;③合并有严重疾病不能承受 CAS 或未完成 CAS 者。总共有 212 例患者纳入本研究,根据是否发生 CHS[3]将患者分为高灌注组(37 例)和正常组(175 例)。

收集所有患者的性别、年龄、高血压史、糖尿病史、高脂血症病史、房颤病史、冠心病病史、吸烟史、手术前及手术后颈动脉狭窄程度[4]、手术前及手术后 cOEF[5]等指标。

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例(率)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 logistic 回归分析对 CHS 危险因素进行筛选,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。绘制 ROC 曲线然后计算曲线下面积(AUC),分析 CAS 术前及术后 cOEF 对 CHS 发生的预测效能。

2 结　　果

2.1 两组患者一般资料比较

212 例患者中,CHS 患者 37 例(17.5%),其中 1 例发生高灌注出血。两组患者的术前颈动脉狭窄程度、术前 cOEF 及术后 cOEF 比较,差异均具有显著性($t=2.289\sim5.944$,$P<0.05$)。见表 1。

表 1　两组患者一般资料比较

指标	高灌注组($n=37$)	正常组($n=175$)	t/χ^2	P
男性[例(χ/%)]	21(56.8)	100(57.1)	0.050	0.824
年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	73.3±3.9	72.1±4.2	1.598	0.112
高血压[例(χ/%)]	25(67.5)	115(65.7)	0.047	0.829
糖尿病[例(χ/%)]	13(35.1)	62(35.4)	0.001	0.973
高脂血症[例(χ/%)]	15(40.5)	73(41.7)	0.017	0.895
冠心病[例(χ/%)]	15(40.5)	72(41.1)	0.005	0.946
心房颤动[例(χ/%)]	2(5.4)	10(5.7)	0.005	0.941
吸烟[例(χ/%)]	23(62.6)	105(60.0)	0.060	0.807
术前颈动脉狭窄程度(χ/%,$\bar{x}\pm s$)	84.7±16.2	79.0±13.2	2.289	0.023
术后颈动脉狭窄程度(χ/%,$\bar{x}\pm s$)	13.1±10.1	15.1± 9.2	1.181	0.239
术前 cOEF(χ/%,$\bar{x}\pm s$)	45.4± 7.0	40.4± 5.7	4.650	<0.001
术后 cOEF(χ/%,$\bar{x}\pm s$)	49.4± 8.3	41.7± 6.9	5.944	<0.001

表 2　Logistic 回归模型分析 CHS 发生的影响因素

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
术前颈动脉狭窄程度	0.174	0.044	15.457	<0.001	1.190	1.091~1.297
术前 cOEF	0.160	0.042	14.379	<0.001	1.173	1.080~1.274
术后 cOEF	0.164	0.034	23.013	<0.001	1.178	1.102~1.260

2.2 Logistic 回归模型分析 CHS 发生的影响因素

将上述两组间相比较有统计学差异的指标纳入 logistic 回归模型,采用逐步向后法分析,经变量筛选,结果显示术前颈动脉狭窄程度、术前 cOEF、术后 cOEF 均为 CHS 发生影响因素($P<0.001$)。见表 2。

2.3 CHS 影响因素的 ROC 曲线分析

术前以及术后 cOEF 预测 CHS 发生的 ROC 曲线显示,术前 cOEF 的 AUC 为 0.734(95%$CI=0.669\sim0.792$,$P<0.05$),其诊断临界值为 0.442,灵敏度为 59.46%,特异度为 75.43%。术后 cOEF 的 AUC 为 0.775(95%$CI=0.712\sim0.829$,$P<0.05$),其诊断临界值为 0.521,灵敏度为 48.65%,特异度为 99.43%。

3 讨　　论

CAS 及 CEA 是最常用的治疗重度颈动脉狭窄的方案,CHS 则是颈动脉血管重建术后常见的并发症。有研究称 CAS 术后患者 CHS 发生率 0.2%~18.9%[6],本研究中有 37 例发生 CHS,发生率约为 17.5%,高灌注脑出血 1 例,CAS 后颅内出血发病率较高可能与患者双联抗血小板药物的应用有关[7]。CHS 多发生在 CAS 术后数小时到 30 d,有研究提示 CAS 后 CHS 多发生在术后 12 h 内[8]。本研究中 1 例患者术后即刻出现烦躁不安,1 例患者出现言语增多等不典型症状,这类患者术中血压往往处于较高状态,或术前高血压未控制。因此提前应用简单有效方法预测 CAS 后发生 CHS 的高危患者显得更为重要。目前认为脑血流自动调节功能受损、颈动脉压力感受器功能受损、血管内皮细胞功能破坏及血管重建后脑血流动力学改变是发生 CHS 主要机制[9-10]。对于颅外动脉狭窄,CHS 的危险影响因素包括基线血压增高、颈动脉重度狭窄、脑血管储备能力下降等[11]。

本研究显示,CAS 术后发生 CHS 的影响因素中无性别、年龄、高血压、糖尿病等因素,与之前研究相一致[12]。cOEF 是反映脑代谢过程中氧需求量的指标,正常值 0.30~0.45,目前临床上采用 PET 进行 cOEF 的定量测定,反复多次测量在实际临床工作中显然不切实际,早在 2004 年,有研究发现在健康志愿者中,通过外周动静脉血样本测定的 cOEF 值与 PET 测定的 cOEF 值相当[2],因此本研究通过

CAS 术前和术后即刻采集患者颈内动静脉血,从而获得脑组织摄取氧百分比(即 cOEF)。既往研究显示,CAS 术后 cOEF 升高与 CHS 的发生密切相关[5]。本研究显示高灌注组患者术前及术后 cOEF 均较正常组升高,经 logistic 回归分析,术前及术后 cOEF 均为 CAS 术后患者 CHS 发生的危险因素。分析原因:CAS 术后脑血流量(CBF)增加,同时提升了脑组织氧供,由于 CHS 患者脑血流自动调节能力障碍及血管内皮功能破坏等,导致 CBF 得不到有效调节,氧供应增加而升高的动脉血氧含量促使 cOEF 进一步升高。本研究术前及术后 cOEF 预测 CHS 发生的 ROC 曲线示,其 AUC 分别为 0.734 和 0.775,提示术前及术后 cOEF 预测 CHS 发生的性能较好,且 CAS 术前 cOEF>0.442 及术后 cOEF>0.521 的患者术后更易出现 CHS。

在脑血流动力学障碍 1 期,随着脑灌注压的下降,细小动脉扩张降低脑血流阻力的同时增加了脑血容量(CBV)[13]。既往研究更多关注此期特征性指标 CBV 及代表脑血流动力学储备功能的脑血管反应性(CVR)与 CHS 的关系[14]。OGASAWARA 等[15]研究显示,在行 CAS 的颈内重度狭窄者中,术前 CVR 的降低与术后 CHS 发生密切相关。在一项对脑血管闭塞性疾病患者的研究中显示,CVR 与 cOEF 之间存在明显负相关性,即 cOEF 变化可以反映 CVR 变化[16-17]。本研究显示,CAS 术后高灌注组患者术前 cOEF 为(45.4±7.0)%,较正常范围偏高,升高的 cOEF 提示 CVR 的降低,表明此组患者术前已经出现脑血流储备功能的下降,因此发生 CHS 风险增加。KAKU 等[18]通过 PET 观察 34 例烟雾病患者脑动脉旁路移植术前及术后脑灌注和代谢情况,发现在术前的相关参数中,cOEF 是有症状 CHS 的独立影响因素。

当患者进入脑血流动力学障碍 2 期,扩张血管增加的 CBF 不能满足脑代谢需求,根据脑氧代谢的关系,在动脉血氧含量一定且 CBF 达到最大的情况下,为了维持脑氧代谢率($CMRO_2$),cOEF 必然会增加。当颈动脉狭窄患者接受 CAS 治疗后,血管重建必然使 CBF 增加,本研究表明高灌注组患者 CAS 术后 cOEF 升高,使得 $CMRO_2$ 升高,活跃的脑代谢导致 CHS 的发生。CHS 患者表现为躁动不安或抽搐,不仅是由于 CBF 的增加,也可能是脑内 $CMRO_2$ 升高所致,有研究表明癫痫期间患者 CBF、$CMRO_2$ 均升高[19]。因此术后镇静剂可作为 CHS 患者的潜在治疗药物,以降低局部 CBF,减少局部脑组织氧代谢,从而减少 CHS 的发生[20],但目前并无研究表明其对 CHS 具有预防效果。

综上所述,患者 CAS 术前 cOEF>0.442 及术后 cOEF>0.521 均为 CHS 发生的危险因素。在临床工作中 CAS 术前及术后测量 cOEF 可作为一种简单可行的评估术后发生 CHS 风险的方法,进而对高危患者进行适当的血流动力学监测和及时有效的药物治疗。另外,由于本研究样本数量较少,今后应扩大样本量以进一步验证本研究结果。

伦理批准和知情同意:本研究涉及的所有试验均已通过潍坊市人民医院伦理委员会的审核批准(文件号 KYLL20201110-1)。所有试验过程均遵照《人体医学研究的伦理标准》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明:陈学丛、时宝林参与了研究设计;陈学丛、张跃其、孔文婷参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] IWATA T, MORI T, TANNO Y, et al. Measurement of oxygen extraction fraction by blood sampling to estimate severe cerebral hemodynamic failure and anticipate cerebral hyperperfusion syndrome following carotid artery stenting[J]. J Neurointerv Surg, 2018,10(11):1063-1066.

[2] HATTORI N, BERGSNEIDER M, WU H M, et al. Accuracy of a method using short inhalation of ^{15}O-O_2 for measuring cerebral oxygen extraction fraction with PET in healthy humans[J]. J Nucl Med, 2004,45(5):765-770.

[3] GALYFOS G, SIANOU A, FILIS K. Cerebral hyperperfusion syndrome and intracranial hemorrhage after carotid endarterectomy or carotid stenting: A meta-analysis[J]. J Neurol Sci, 2017,381:74-82.

[4] NORTH AMERICAN SYMPTOMATIC CAROTID ENDARTERECTOMY TRIAL COLLABORATORS, BARNETT H J M, TAYLOR D W, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis[J]. N Engl J Med, 1991,325(7):445-453.

[5] MORI T, IWATA T, TANN00 Y, et al. Global oxygen extraction fraction by blood sampling to anticipate cerebral hyperperfusion phenomenon after carotid artery stenting.[J]. Neurosurgery, 2014,75(5):546-551.

[6] VAN MOOK W N, RENNENBERG R J, SCHURINK G W, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome[J]. Lancet Neurol, 2005,4(12):877-888.

[7] HUSSAIN M A, ALALI A S, MAMDANI M, et al. Risk of intracranial hemorrhage after carotid artery stenting versus endarterectomy: A population-based study[J]. J Neurosurg, 2018,129(6):1522-1529.

[8] MO D, JIA B, SHI H, et al. Staged angioplasty versus regular carotid artery stenting in patients with carotid artery steno-

sis at high risk of hyperperfusion: a randomised clinical trial [J]. Stroke Vasc Neurol, 2021,6(1):95-102.

[9] XU S C, WU P, SHI H Z, et al. Hyperperfusion syndrome after stenting for intracranial artery stenosis[J]. Cell Biochem Biophys, 2015,71(3):1537-1542.

[10] 姚东陂,缪中荣. 颈动脉支架置入术后脑高灌注综合征的临床研究现状及进展[J]. 中华脑血管病杂志(电子版), 2020,14(3):129-132.

[11] HUIBERS A E, WESTERINK J, DE VRIES E E, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome after carotid artery stenting: A systematic review and meta-analysis[J]. J Vasc Surg, 2018,68(4):1275.

[12] HSU A C, WILLIAM S B, DING L, et al. Risk factors for cerebral hyperperfusion syndrome following carotid revascularization[J]. Annals of vascular surgery,2023.

[13] DERDEYN C P, VIDEEN T O, YUNDT K D, et al. Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction: Stages of cerebral haemodynamic impairment revisited [J]. Brain, 2002,125(3):595-607.

[14] YOSHIDA J, OGASAWARA K, CHIDA K, et al. Preoperative prediction of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy using middle cerebral artery signal intensity in 1.5-tesla magnetic resonance angiography followed by cerebrovascular reactivity to acetazolamide using brain perfusion single-photon emission computed tomography[J]. Neurol Res, 2016,38(1):1-9.

[15] OGASAWARA, KUNIAKI, et al. Prediction and monitoring of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy by using single-photon emission computerized tomography scanning[J]. Journal of Neurosurgery, 2003,99(3):504-510.

[16] SATO Y, OGASAWARA K, KURODA H, et al. Preoperative central benzodiazepine receptor binding potential and cerebral blood flow images on SPECT predict development of new cerebral ischemic events and cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy[J]. J Nucl Med, 2011,52(9):1400-1407.

[17] KOBAYASKI M, IGARASHI S, TAKAHASKI T, et al. Optimal timing for measuring cerebral blood flow after acetazolamide administration to detect preexisting cerebral hemodynamics and metabolism in patients with bilateral major cerebral artery steno-occlusive diseases: ^{15}O positron emission tomography studies[J]. Am J Nucl Med Mol Imaging. 2021, 11(6):507-518.

[18] KAKU Y, IIHARA K, NAKAJIMA N, et al. Cerebral blood flow and metabolism of hyperperfusion after cerebral revascularization in patients with moyamoya disease[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2012,32(11):2066-2075.

[19] YASUDA T, ONO S, TERAO A. Regional cerebral blood flow in focal epilepsy: Studies with N-isopropyl-123I-iodoamphetamine SPECT[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 1987,41(3): 479-481.

[20] FAROOQ M U, GOSHGARIAN C, MIN J Y, et al. Pathophysiology and management of reperfusion injury and hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy and carotid artery stenting[J]. Exp Transl Stroke Med, 2016,8(1):7.

(本文编辑　范睿心　厉建强)

(上接第 506 页)

[12] XIANG R, ZHANG Q P, ZHANG W, et al. Different effects of allergic rhinitis on nasal mucosa remodeling in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2019,276(1):115-130.

[13] 章哪哪,彭方彧,李本农,等. 不同年龄段慢性鼻-鼻窦炎患者临床特征分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017,31(3): 208-210.

[14] 韦文,王挥戈. 伴有嗅觉障碍鼻-鼻窦炎鼻息肉患者鼻内镜手术前后嗅觉功能的变化[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2021,29(2):96-100,116.

[15] SPETH M M, GAUDIN R A, HOEHLE L P, et al. Reciprocal predictive accuracy of sinonasal symptom severity, nasal endoscopy, and frequency of past chronic rhinosinusitis exacerbations[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2018,159(4):766-773.

[16] ZHANG L C, HU C H, HAN X Y, et al. Correlation of tissue eosinophil count and modified CT olfactory cleft score and olfactory function in patients with nasal polyps[J]. J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2019,33(12):1142-1147.

[17] POLETTI S C, MURTA G, HÄHNER A, et al. Olfactory cleft evaluation: A predictor for olfactory function in smell-impaired patients? [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2018,275(5):1129-1137.

[18] 訾晓雪,赵莉,金鹏,等. 伴有嗅觉障碍的慢性鼻-鼻窦炎患者鼻内镜术后嗅觉及生活质量转归的研究[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2016,30(1):21-25.

[19] 王盈盈,江琳艳,杨徐静,等. 鼻内镜手术治疗慢性鼻-鼻窦炎的临床效果及相关影响因素分析[J]. 中国医刊, 2019,54(11): 1234-1237.

[20] 成雷,贾若,李海洋,等. 影响慢性鼻-鼻窦炎嗅觉障碍的相关因素分析[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2019,26(4):204-206.

[21] 陈艳娣,孙焕然,孟粹达,等. 伴嗅觉障碍的慢性鼻-鼻窦炎患者术后嗅觉变化的临床研究[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020,44(2):75-78.

[22] 张昌明,杨润琴,王剑,等. 慢性鼻窦炎手术前后嗅觉功能变化的影响因素研究[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2020, 28(3):187-190,179.

[23] YOO F, SOLER Z M, MULLIGAN J K, et al. Olfactory cleft mucus proteins associated with olfactory dysfunction in a cohort without chronic rhinosinusitis[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2019,9(10):1151-1158.

[24] YON D K, LEE S W, HA E K, et al. Serum lipid levels are associated with allergic rhinitis, nasal symptoms, peripheral olfactory function, and nasal airway patency in children[J]. Allergy, 2018,73(9):1905-1908.

(本文编辑　耿波　厉建强)