

出血性卒中精准诊断、评估、预测及治疗展望

王任直 常健博 冯铭

【摘要】 出血性卒中发病率较高、疾病负担较重,目前的诊断与治疗体系多样,但传统体系缺乏对疾病的精准诊断与治疗,患者预后差异较大。随着人工智能等技术的进步与发展,对出血性卒中的精准诊断、评估、预测和治疗必将成为可能,未来有望最终实现出血性卒中诊断与治疗的精准化、个体化。

【关键词】 脑出血; 人工智能; 精准医学; 综述

Prospects for precious diagnosis, assessment, prediction and treatment of hemorrhagic stroke

WANG Ren-zhi, CHANG Jian-bo, FENG Ming

Department of Neurosurgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: WANG Ren-zhi (Email: wangrz@126.com)

【Abstract】 According to the high incidence of cerebral hemorrhage, the burden of disease is heavy. Both domestic and overseas built various diagnosis and treatment system. However, according to the lack of precious diagnosis and treatment in the traditional system, the patient's prognosis is quite different. Thank to the advances in technology such as artificial intelligence, it is possible to achieve the precision medicine in the diagnosis, evaluation, prediction and treatment of hemorrhagic stroke. The present paper intends to review the current technological progress, looking forward to achieve precision, individualization in hemorrhagic stroke.

【Key words】 Cerebral hemorrhage; Artificial intelligence; Precision medicine; Review

This study was supported by Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) Innovation Fund for Medical Science (No. 2017-I2M-3-014) and the Natural Science Foundation of Beijing (No. 7182137).

Conflicts of interest: none declared

出血性卒中系指多种病因导致的原发性颅内出血性疾病,主要包括脑出血和蛛网膜下腔出血(SAH),是重要的公共卫生问题。我国出血性卒中的发病率为 69.6/10 万人年,约占全部脑卒中的 28.2%,病残率高达 40%,伤残调整寿命年(DALY)约达 1000 万年^[1],给社会和家庭带来极大的疾病负担。一方面,出血性卒中的诊断与治疗具有一定的复杂性,涉及多学科,特别是神经内外科均构建出多个诊断、评估、治疗和康复体系,不同体系的侧重

点不同,但是受限于疾病的认识水平,数十年来仅有基本治疗原则,在具体治疗方案上始终未有突破性进展。另一方面,随着经济的发展和生活水平的提高,临床医师和患者不仅关注出血性卒中后生存率,而且更加重视神经功能恢复和远期生活质量。以往囿于检测技术的限制,难以对疾病进行精准描述,无法真正制定个体化诊断与治疗方案,患者预后差异较大。如何借助诊断与治疗技术的进步,最终实现出血性卒中诊断与治疗的精准化、个体化,是未来关注重点。

一、出血性卒中的精准诊断

随着 CT 的普及,出血性卒中的诊断已不再是难题^[2],但传统诊断方法无法直接评估病情、预测预后,更难以直接指导治疗,这与既往临床医师缺乏处理大数据的技术和精准诊断的理念有关。虽然传统 CT 可以明确出血量、出血部位、是否破入脑室,

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.09.003

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程专项(项目编号:2017-I2M-3-014);北京市自然科学基金资助项目(项目编号:7182137)

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经外科

通讯作者:王任直,Email:wangrz@126.com

也可以发现血肿周围水肿、脑疝形成等,而且结合 CTA 或 MRI 还有助于判断病因和出血时间,但是上述信息并未被充分描述,难以达到精准诊断的标准。以出血量为例,多田公式(即长 \times 宽 \times 高/2)为目前公认的估算方法^[3],但是对于形态不规则的血肿、硬膜外和(或)硬膜下血肿均不准确,而 3D-Slicer 图像重建软件(www.slicer.org)则弥补了多田公式的不足,可以准确估算出血量^[4]。另外,近年报道的机器学习自动分割血肿算法,可以更方便、快捷地获得精确的出血量,而且算法与手动分割的一致性相关系数(CCC)高达 0.99,多田公式仅为 0.82^[5]。在精确计算出出血量的基础上,已有学者尝试通过多种临床信息进行临床评估,例如采用 CT 图像结合临床变量,构建出可以预测蛛网膜下腔出血后继发缺血性卒中的模型,其受试者工作特征曲线(ROC)曲线下面积(AUC)为 0.74^[6]。随着人工智能(AI)技术、大数据分析技术的不断进步,未来不仅可以完成对出血量、出血部位、脑组织受压等结构改变的精准描述,同时还可以进一步结合功能影像学实现对出血性卒中的精准诊断,成为精准评估、预测、治疗的基础。

二、出血性卒中的精准评估与预测

对疾病的精准评估与预测,有助于临床医师更好地进行临床决策。目前对出血性卒中的评估方法不仅有传统影像学,还可结合患者的临床表现、生物学标志物及多模态监测技术,借助大数据分析技术,进行精准评估,综合预测疾病转归。

1. 临床表现的精准评估 既往对出血性卒中的评估是以意识障碍为核心,即 Glasgow 昏迷量表(GCS)占据重要地位,此外,还有评价神经功能的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)也是经典评估系统。随着人工智能和大数据分析技术的进步,使得依靠大量临床数据构建更为精准的预测模型成为可能。目前已有学者通过采集 153 例蛛网膜下腔出血患者的 473 项临床变量,借助机器学习方法构建出预测 Glasgow 预后分级(GOS)评分的模型,其预测 GOS 评分 1~2 分的 AUC 值为 0.92,预测 GOS 评分 4~5 分的 AUC 值为 0.95^[7]。

2. 生物学标志物的精准评估 有研究显示,常用的血液生化等指标与血肿进展或预后不良相关,如高血糖、高 C-反应蛋白(CRP)、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)、低血钙等^[8];同时发现,CD36 等基因表达缺失的患者,其血肿吸收速度缓慢、90 天改

良 Rankin 量表(mRS)评分降低^[9]。未来结合血液、脑脊液生化指标和基因表达变化等相关信息,可能成为出血性卒中精准评估的重要部分。

三、出血性卒中的精准治疗

在不同学科制定的指南中,针对不同类型出血性卒中(包括脑出血和蛛网膜下腔出血)给出多种治疗推荐,其中以外科手术争议较多,是否予以外科手术干预和手术方式尚无定论。传统观念认为,手术目的是挽救生命,因此更强调降低颅内压,倾向通过去骨瓣减压术挽救患者生命;但是越来越多的临床实践希望通过外科手术改善患者远期生活质量,倾向于清除血肿以保护神经功能。然而,无论是国际脑出血外科手术 II 期试验(STICH-II)^[10]还是微创术与重组组织型纤溶酶原激活物联合清除颅内出血 III 期试验(MISTIE-III)^[11]均未发现血肿清除术的明确优势,但亚组分析显示,某些特定患者可能从外科手术中获益,例如就诊时即判断预后较差、病情呈进行性恶化、血肿位于浅表部位的患者。因此认为,针对何种患者进行外科手术干预、选择何种手术方式,是实现出血性卒中精准治疗的重要挑战^[12]。

1. 精准治疗方案 目前主要依靠出血量判断是否需要施行外科手术,包括小脑出血直径 >3 cm^[2]、幕上出血量 >30 ml 等适应证^[10-11]。但是这些手术适应证存在较大的局限性:(1)人工估算的出血量不甚准确。(2)未能考虑血肿的进展风险,易在保守治疗中错过外科手术时机。(3)未综合考虑脑水肿、脑脊液等的影响。因此认为上述 3 项因素可能共同决定手术时机。晚近研究显示,一种基于脑出血 MRI 图像、综合多种解剖学结构的疾病模型可用于判断病情,即通过机器学习方法可识别基底神经核等 10 余项脑深部影像学改变,再结合出血量、中线偏移和是否破入脑室等构建意识水平预测模型,最终该模型预测患者脱离重症监护病房(约 4 天)时意识水平的 AUC 值为 0.74^[13]。随着人工智能技术的发展,未来借助影像学分析,综合电子病历、学术文献、生理学监测等多模态数据,形成基于人工智能的诊断与辅助决策系统成为可能^[14]。

2. 精准外科手术 传统的手术方式包括开颅去骨瓣减压术和开颅血肿清除术。随着治疗技术以及手术器械和设备的进步,逐步发展出多种微侵袭手术方法,主要包括立体定向血肿穿刺引流术、神经内镜下血肿清除术、YL-1 型穿刺针血肿穿刺引流

术等^[15]。由于目前缺乏明确的有效证据,加之临床医师所擅长的技术不同,在选择治疗方案时存在偏倚,选择何种手术方式尚在探索之中。诸如,采用三维空间透视融合系统,将 MRI 数据传输至手术显微镜视野中以实现增强显示,可以更好地识别肿瘤边界^[16],或将手术视频匹配至三维虚拟手术场景中,辅助设计手术路径,同时结合神经导航信息优化虚拟手术场景^[17]。未来随着手术设备的改进和计算机技术的发展,特别是神经导航技术的不断小型化、简便化,手术机器人的普及,使得手术方案的设计更加简便,从而提高手术的精准性^[18]。

四、出血性卒中的精准康复与随访

出血性卒中后的康复治疗有助于促进恢复,减轻功能障碍,改善生活质量,从而促进患者回归社会,减轻社会和家庭的疾病负担。目前康复治疗主要以改善功能障碍为目的,同时辅以定期随访^[19]。近年来,随着 fMRI、¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET 和扩散张量成像(DTI)等影像学技术的进步,对大脑的认识逐渐由结构进展至功能,不仅发现脑损伤后存在脑功能重塑现象,而且已构建出详细的脑功能和脑连接图谱^[20]。如何从脑功能角度进行康复训练,同时结合神经电刺激、脑机接口(BCI)、干细胞移植等技术,是未来康复治疗的发展方向。

虽然出血性卒中在我国是常见病,但是由于随访资料缺失,难以获得疾病转归资料,鲜有我国自己的循证医学证据。为实现对患者的精准随访,2019年由北京协和医院牵头,以颅内出血影像学数据为核心,结合患者临床资料,建立了国内多中心颅内出血影像学数据库,短短6个月已经覆盖全国20余家医院,病例数近5000例,为形成国人自己的循证医学证据,打下了坚实的基础。

综上所述,出血性卒中病因复杂,临床表现多样,诊断与治疗涉及多学科,目前治疗效果不甚满意,随着新技术、新方法、新概念的不断涌现,其诊断与治疗必将迈向精准化、个体化。但是精准诊断与治疗的实现,依靠临床医师在思想和观念上的转变,突破个人经验的局限,通过多学科诊疗模式(MDT),以患者最终获益为目标,期望实现出血性卒中诊断与治疗的精准化、个体化。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18:439-458.
- [2] Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2015, 46:2032-2060.
- [3] Neurology Branch of Chinese Medical Association; Cerebrovascular Disease Group, Neurology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of cerebral hemorrhage in China (2014)[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2015, 48:435-444.[中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2014)[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48:435-444.]
- [4] Xu X, Chen X, Zhang J, Zhang Y, Sun G, Yu X, Xu B. Comparison of the Tada formula with software slicer: precise and low-cost method for volume assessment of intracerebral hematoma [J]. *Stroke*, 2014, 45:3433-3435.
- [5] Scherer M, Cordes J, Younsi A, Sahin YA, Gotz M, Mohlenbruch M, Stock C, Bosel J, Unterberg A, Maier-Hein K, Orakcioglu B. Development and validation of an automatic segmentation algorithm for quantification of intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2016, 47: 2776-2782.
- [6] Ramos LA, van der Steen WE, Sales Barros R, Majoie CBLM, van den Berg R, Verbaan D, Vandertop WP, Zijlstra IJ, Zwinderman AH, Strijkers GJ, Olabarriaga SD, Marquering HA. Machine learning improves prediction of delayed cerebral ischemia in patients with subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11:497-502.
- [7] Zafar SF, Postma EN, Biswal S, Fleuren L, Boyle EJ, Becek S, O'Connor K, Shenoy A, Jonnalagadda D, Kim J, Shafi MS, Patel AB, Rosenthal ES, Westover MB. Electronic health data predict outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2018, 28:184-193.
- [8] Chen QM, Tan Y, Bao J, Cao Y. Predictors of hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage: clinical, imaging features, and biomarkers[J]. *Guo Ji Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2018, 26:852-856.[陈泉明, 谈跃, 鲍娟, 曹毅. 急性脑出血血肿增大的预测因素: 临床、影像学特征和生物标志物[J]. *国际脑血管病杂志*, 2018, 26:852-856.]
- [9] Pan C, Tang ZP. Research progress of spontaneous intracerebral hemorrhage: overseas reports from Chinese scholars[J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2018, 18: 770-773.[潘超, 唐洲平. 脑出血研究进展: 中国学者海外报道[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2018, 18:770-773.]
- [10] Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM, STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial[J]. *Lancet*, 2013, 382:397-408.
- [11] Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, Yenokyan G, Lane K, Mcbee N, Mayo SW, Bistran-Hall AJ, Gandhi D, Mould WA, Ullman N, Ali H, Carhuapoma JR, Kase CS, Lees KR, Dawson J, Wilson A, Betz JF, Sugar EA, Hao Y, Avadhani R, Caron JL, Harrigan MR, Carlson AP, Bulters D, Ledoux D, Huang J, Cobb C, Gupta G, Kitagawa R, Chicoine MR, Patel H, Dodd R, Camarata PJ, Wolfe S, Stadnik A, Money PL, Mitchell P, Sarabia R, Harnof S, Barzo P, Unterberg A, Teitelbaum JS, Wang W, Anderson CS, Mendelow AD, Gregson B, Janis S,

- Vespa P, Ziai W, Zuccarello M, Awad IA; MISTIE III Investigators. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open - label, blinded endpoint phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393:1021-1032.
- [12] Prasad K, Mendelow AD, Gregson B. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (4):CD000200.
- [13] Rohaut B, Doyle KW, Reynolds AS, Igwe K, Couch C, Matory A, Rizvi B, Roh D, Velazquez A, Meghani M, Park S, Agarwal S, Mauro CM, Li G, Eliseyev A, Perlberg V, Connolly S, Brickman AM, Claassen J. Deep structural brain lesions associated with consciousness impairment early after hemorrhagic stroke[J]. *Sci Rep*, 2019, 9:4174.
- [14] Wang RZ, Feng M, Liu XH. Applying artificial intelligence technology promote the development of neurosurgery[J]. *Zhongguo Wei Qin Xi Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2018, 23:241-243.[王任直, 冯铭, 刘小海. 利用人工智能技术促进神经外科学科发展[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2018, 23:241-243.]
- [15] Wei JL, Dong Y, Hou LJ. Recent progress of minimally invasive surgery for hypertensive intracranial hemorrhage [J]. *Di Er Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2015, 36:1333-1338.[魏嘉良, 董艳, 侯立军. 高血压脑出血微创手术治疗进展[J]. *第二军医大学学报*, 2015, 36:1333-1338.]
- [16] Zhang X, Chen G, Liao H. High-quality see-through surgical guidance system using enhanced 3-D autostereoscopic augmented reality[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2017, 64:1815-1825.
- [17] Gong Y, Hu D, Hannaford B, Seibel EJ. Toward real-time endoscopically-guided robotic navigation based on a 3D virtual surgical field model[J]. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*, 2015:ID94150.
- [18] Kong ZR, Zhang X, Feng S, Gong MC, Wang Y, Ma WB, Wang RZ. Advances in precision neurosurgery[J]. *Ke Ji Dao Bao*, 2017, 35:45-53.[孔梓任, 张笑, 冯时, 弓孟春, 王裕, 马文斌, 王任直. 精准神经外科学的研究进展[J]. *科技导报*, 2017, 35:45-53.]
- [19] Cerebrovascular Disease Group, Neurorehabilitation Group, Neurology Branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for stroke rehabilitation[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2012, 45:201-206.[中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 神经康复学组. 中国卒中康复治疗指南简化版[J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45:201-206.]
- [20] Herbet G, Maheu M, Costi E, Lafargue G, Duffau H. Mapping neuroplastic potential in brain-damaged patients[J]. *Brain*, 2016, 139:829-844.

(收稿日期:2019-09-04)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

- 复合肌肉动作电位
compound muscle action potential(CMAP)
- 改良 Rankin 量表 modified Rankin Scale(mRS)
- 改良 Gomori 三色 modified Gomori trichrome(MGT)
- 改良神经功能缺损评分
modified Neurological Severity Score(mNSS)
- 干扰素- γ interferon- γ (IFN- γ)
- 甘油三酯 triglyceride(TG)
- 高密度脂蛋白胆固醇
high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C)
- 谷胱甘肽过氧化物酶 glutathione peroxidase(GSH-Px)
- 谷胱甘肽还原酶 glutathione reductase(GR)
- 骨髓间充质干细胞
bone marrow mesenchymal stem cell(BMSC)
- 广谱细胞角蛋白 pan cytokeratin(PCK)
- 国际电信联盟 International Telecommunication Union(ITU)
- 国际脑出血外科手术试验
International Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage (STICH)
- 国际头痛疾病分类第 3 版
International Classification of Headache Disorders Third Edition(ICHHD-III)
- 国际头痛协会 International Headache Society(IHS)
- 海量大连接
massive machine type communications(mMTC)
- 核因子 NF-E2 相关因子 2-抗氧化反应元件
nuclear factor-E2-related factor 2-antioxidant response element(Nrf2-ARE)
- 琥珀酸脱氢酶 succinate dehydrogenase(SDH)
- 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸
nicotinamide adenine dinucleotide-reduced(NADH)
- 黄体生成素 luteinizing hormone(LH)
- 回波时间 echo time(TE)
- Glasgow 昏迷量表 Glasgow Coma Scale(GCS)
- 机器学习 machine learning(ML)
- 肌酸激酶 creatine kinase(CK)
- 肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维
myoclonic epilepsy with ragged-red fibers(MERRF)
- 激素替代疗法 hormone replacement therapy(HRT)
- 极低密度脂蛋白胆固醇
very low-density lipoprotein cholesterol(VLDL-C)
- 脊髓亚急性联合变性
subacute combined degeneration of the spinal cord(SCD)
- 家族性偏瘫性偏头痛 familial hemiplegic migraine(FHM)
- 甲基丙二酰辅酶 A 变位酶
methylmalonyl-coenzyme A mutase(MCM)
- 甲状腺过氧化物酶 thyroid peroxidase(TPO)
- 间变性大细胞淋巴瘤
anaplastic large cell lymphoma(ALCL)
- 间变性淋巴瘤激酶 anaplastic lymphoma kinase(ALK)
- 间充质干细胞 mesenchymal stem cells(MSCs)
- 降钙素基因相关肽 calcitonin gene-related peptide(CGRP)
- 胶质细胞源性神经营养因子
glial cell line-derived neurotrophic factor(GDNF)
- 胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)