

· 临床研究 ·

## 22 例口服抗血栓药相关脑出血患者的临床分析

夏海龙, 孙彦龙, 杨刚<sup>△</sup>

(重庆医科大学附属第一医院神经外科 400016)

**摘要:**目的 探讨口服抗血栓药相关脑出血(OAT-ICH)患者的临床特点。方法 回顾性分析该院 2009 年 6 月至 2011 年 6 月收治的 22 例 OAT-ICH 患者的临床资料。结果 患者预后和死亡率与发病年龄、格拉斯哥昏迷(GCS)评分、出血量、国际标准化比值(INR)、血肿是否扩大关系密切。结论 OAT-ICH 具有出血量大,血肿扩大的持续时间长、发生率高、预后更差,凝血功能异常,GCS 评分低等特点;防止血肿进一步扩大对改善预后、降低死亡率非常重要;手术治疗是口服 OAT-ICH 最主要方式,但手术风险大,围术期管理特别关键。

**关键词:**纤维蛋白溶解药;脑出血;临床特征;手术治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.30.009

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)30-3152-03

## Clinical analysis of 22 cases of oral antithrombotic therapy related intracerebral hemorrhage

Xia Hailong, Sun Yanlong, Yang Gang<sup>△</sup>

(Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the clinical characteristics of oral antithrombotic therapy related intracerebral hemorrhage (OAT-ICH). **Methods** The clinic data of 22 cases of OAT-ICH was retrospectively reviewed. **Results** The prognosis and mortality is related to the age, Glasgow Coma Scale(GCS) score, volume of the hematoma, International Normalized Ratio(INR) and hematoma expansion. **Conclusion** OAT-ICH has clinical characteristics of large hematoma volume, common and long time frame for hematoma expansion, worse prognosis if hematoma expansion happens, coagulation defects, low GCS score and so on; To improve the prognosis and lower the mortality, we should focus on preventing the hematoma expansion. Surgical therapy is the main treatment to OAT-ICH even if it has a high risk, more attention should be paid to the perioperative management.

**Key words:** fibrinolytic agents; cerebral hemorrhage; clinical characteristics; surgical therapy

随着社会老龄化加剧,缺血性血管疾病发生率增加,加之心脑血管介入手术和心脏瓣膜置换术的大量开展,越来越多患者需要长期口服抗血栓药物(包括抗血小板、抗凝和溶栓药),以预防血栓或栓塞性血管疾病的发生,而抗血栓药常见不良反应是导致凝血功能障碍,诱发出血,其中以脑出血最为凶险。在口服抗血栓药期间发生的脑出血被称为口服抗血栓药相关脑出血(oral antithrombotic therapy related intracerebral hemorrhage, OAT-ICH),其发病率呈现持续上升的趋势。而对于 OAT-ICH 目前临床研究较少,治疗方法有限,患者预后极差、死亡率高。作者收集本院近 2 年来所收治的 OAT-ICH 患者 22 例,进行回顾性分析,了解其临床特征,总结其诊治过程中的体会,以期加深对其认识,为治疗提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集本院 2009 年 6 月至 2011 年 6 月所有 OAT-ICH 患者的病历资料,排除外伤性因素影响,所有患者均为自发性颅内出血,共计 22 例,其中,男 13 例,女 9 例,年龄 38~82 岁,平均 48.4 岁,服药时间 4 个月至 7 年不等。其中有动脉狭窄病史者 11 例,曾行冠脉搭桥或动脉支架植入术者 5 例,有既往缺血性脑卒中病史者 4 例,瓣膜置换术者 4 例,房颤 2 例,静脉血栓形成 1 例。抗血栓药物选择单纯阿司匹林 8 例,单用华法林 5 例,合用前述 2 种抗血栓药者 2 例,波立维 2 例,双嘧达莫 2 例,其他 3 例。6 例既往有高血压病史。

**1.2 临床表现** 入院时均无外伤史,多有剧烈头痛、恶心、呕吐等颅内压增高表现,伴偏瘫、失语等神经功能缺失的定位体征,部分存在进行性加重的意识障碍,甚至昏迷。入院行格拉斯哥昏迷(GCS)评分,低于 9 分者 4 例,9~12 分者 10 例,13~15 分者 8 例。

**1.3 辅助检查** 所有患者经头颅 CT 证实为颅内出血,出血部位以脑内,尤以基底节区多见。根据患者入院后首次 CT 检查结果估算出血量,最小约 15 mL,最大约 80 mL,出血量小于 30 mL 者 4 例,30~50 mL 者 11 例,大于 50 mL 者 7 例。

入院均急查全套凝血功能指标,结果提示长期口服抗血栓药的患者多存在凝血功能异常,口服抗血栓药常用监测指标凝血酶原时间(prothrombin time, PT)及国际标准化比值(INR)统计,见表 1。

**1.4 治疗方法** 入院后立即停用抗血栓药、控制血压,对凝血功能异常明显者加用针对性拮抗药物,争取在最短时间内恢复患者凝血功能。综合分析患者病情采取相应治疗手段。保守治疗 5 例,此组患者入院时一般情况较好,出血量较小,GCS 评分均高于 12 分;手术治疗 16 例,其中 9 例患者入院经紧急处理后立即急诊行手术治疗;另外 7 例,入院时颅内血肿不大,在保守治疗过程中病情恶化,随访 CT 提示血肿扩大,予以开颅手术。手术方式包括单纯去骨瓣减压加血肿清除加颅内压探头植入术、去骨瓣减压加血肿清除加颅内压探头植入术加血

<sup>△</sup> 通讯作者, Tel:13808389828; E-mail: yanggangcq@yahoo.com.cn.

肿腔引流术、血肿清除加脑室引流术和单纯脑室引流等多种方式;另外 1 例患者合并尿毒症,GCS 评分 6 分,出血量超过 50 mL,家属放弃治疗。

**1.5 评价指标** 随访至患者出院后 3 个月,应用格拉斯哥预后(GOS)评分系统判断预后,以 4 分和 5 分为预后良好,1~3 分为预后不良。

**2 结 果**

本组患者共 22 例,预后不良 15 例,其中死亡 10 例,植物生存 1 例,重度残疾 4 例,预后不良达 68.18%,死亡率 45.45%;预后良好者共 7 例,其中轻度残疾 4 例,恢复良好 3 例,预后满意比例为 31.82%。具体预后分布见表 2。

**表 1 入院查凝血象示 PT 及 INR 值分布\***

参数	范围	例数(n)	比例(%)
PT	11.0~14.5 s	6	27.27
	14.5~25.0 s	11	50.0
	>25 s	5	22.73
INR	0.8~1.2	7	31.82
	1.2~2.2	10	45.45
	>2.2	5	22.73

\*:PT 参考值为 11.0~14.5 s; INR 参考值为 0.8~1.2。

**表 2 22 例抗血栓药相关脑出血预后分析[n(%)]**

项目	总例数(n)	预后不良	死亡
年龄(岁)			
>48.4	14	11(78.57)	8(57.14)
<48.4	8	4(50.00)	2(25.00)
性别			
男	13	9(69.23)	6(46.15)
女	9	6(66.67)	4(44.44)
是否高血压病史			
是	6	4(66.67)	3(50.00)
否	16	11(68.75)	7(43.75)
GCS 评分(分)			
≤8	4	4(100.00)	3(75.00)
9~12	10	8(80.00)	6(60.00)
13~15	8	3(37.50)	1(12.50)
出血量(mL)			
<30	4	1(25.00)	1(25.00)
30~50	11	8(72.73)	4(36.36)
>50	7	6(85.71)	5(71.43)
INR 值			
0.8~1.2	7	3(42.86)	1(14.28)
1.2~2.2	10	8(80.00)	6(60.00)
>2.2	5	4(80.00)	3(60.00)
血肿是否扩大			
是	7	6(85.71)	5(71.43)
否	15	8(53.33)	5(33.33)

患者预后和死亡率与年龄、GCS 评分、出血量、血肿是否扩大关系密切;随着 INR 值增加,预后和死亡率未呈现确切上升趋势,但 INR 延长患者的整体预后及死亡率明显高于 INR 值正常的患者。不同性别和既往是否有高血压病史患者的预后及死亡率差别不大。

**3 讨 论**

脑出血为临床常见的急重症,有报道称抗血栓药的使用已经成为继高血压、淀粉样血管病之后引起颅内出血的第 3 大病因<sup>[1]</sup>;多篇文献报道口服抗血栓药物引起的颅内出血的年发生率在 9%~13%,与不用抗血栓药引起的颅内出血的危险性增加了 6.7~11.0 倍,占有脑卒中的 1.8%,且预后极差,死亡率超过 50%<sup>[2-3]</sup>。目前,针对抗血栓药相关性脑出血研究有限,缺乏普遍认同的治疗方法。

OAT-ICH 之所以预后差、死亡率高,是由其临床特点所决定的,结合本文总结其临床特点如下:(1)出血量大。OAT-ICH 患者多存在凝血功能异常,出血不易自行停止,故其出血量相对较大,本组 22 例患者中出血量超过 30 mL 的占 18 例。Cucchiara 等<sup>[4]</sup>的一项包含 303 例脑出血患者(其中 OAT-ICH 21 例)的研究结果中显示,自发性脑出血(spontaneous ICH, SICH)和 OAT-ICH 的体积分别为 14.4 mL 和 30.6 mL。国外学者 Huhtakangas 等<sup>[5]</sup>也有类似报道。(2)血肿扩大的持续时间长、发生率高。有证据表明,在 SICH 中血肿扩大多出现在发病后的 4 h 内,而在 OAT-ICH 中血肿扩大时限大多延迟,一直持续至发病后的 24~48 h<sup>[6]</sup>。且 OAT-ICH 血肿扩大的发生率较 SICH 更高,有文献报道其发生率分别为 56%和 26%<sup>[7]</sup>。另有文献显示,症状发生后 7 d 内 OAT-ICH 和 SICH 血肿扩大对应发生率为 54%和 16%<sup>[6]</sup>,都支持 OAT-ICH 的血肿扩大发生率更高。本组有 13 例患者入院时未行急诊减压手术,其中 7 例于保守治疗期间经 CT 证实出现血肿扩大,时间为发病后 4~72 h 不等,与国外文献报道基本相符。(3)发病后血肿再次扩大,患者预后更差、死亡率更高。本组 7 例血肿再次扩大患者预后不良比例和死亡率分别为 85.71%和 71.43%,而血肿未扩大患者对应的比例仅为 53.33%和 33.33%,前者明显预后更差、死亡率更高。(4)凝血功能异常。正常的出凝血功能与血管壁、血小板和各种凝血因子 3 种因素有关,抗血栓药通过抑制血小板聚集、灭活凝血因子等途径影响正常机体的凝血功能,导致凝血功能异常。本组 22 例患者中入院时急查凝血功能 15 例提示 INR 值延长,且 INR 延长患者的整体预后及死亡率明显高于 INR 值正常的患者,这也在多篇国外文献中得到证实。(5)GCS 评分低。有报道 GCS 是预测预后的最准确指标<sup>[8]</sup>,GCS 越低预后越差,与本组结果相符。(6)OAT-ICH 在老年患者中更多见,且预后更差<sup>[9]</sup>。另外,既往高血压病史、糖尿病病史、出血部位、就诊时间等均对预后有不同程度的影响。

分析 OAT-ICH 临床特点,排除发病年龄、出血量、入院 GCS 评分、INR 值等不可逆转因素,要改善预后、降低死亡率就该以防止血肿扩大为突破口。有报道称即使没有回顾性分析的数据支撑,但要防止血肿扩大最基本的措施便是逆转延长的 INR 值<sup>[10]</sup>。如何才能有效的逆转 INR 值、防止血肿扩大,作者建议:(1)入院后立即停用抗血栓药,针对性选择拮抗药物,例如针对阿司匹林所致 ICH 应选用输注血小板拮抗;华法

林常用拮抗药物有维生素 K、新鲜冷冻血浆、凝血酶原复合物浓缩剂和重组活化Ⅶ因子等,其各有优缺点,需要时可联合用药<sup>[10-11]</sup>;肝素则需要用硫酸鱼精蛋白快速逆转等。(2)严密监测 INR 值,Joshua 和 Goldstein<sup>[12]</sup>报道 OAT-ICH 理想的治疗结果是入院后 24 h 内使 INR 下降至小于或等于 1.4,以纠正凝血功能障碍。但各种抗血栓药半衰期有差异,患者住院期间应监测凝血象 1~2 次/天,如病情变化则需急查凝血象。(3)根据 INR 值及时调整拮抗药种类、剂量,拮抗不足增加血肿扩大风险,拮抗过度有诱发缺血性血管疾病发生可能。(4)控制血压。OAT-ICH 血肿扩大的机制尚不明确,有可能与 SICH 相同,而抗血栓药仅为促进因素而已,故控制血压有其必要性。(5)早期慎用甘露醇,对脑出血量少,颅内高压不明显的患者,发病早期甘露醇的使用应慎重。有研究发现脑出血 24 h 内应用甘露醇者早期血肿扩大发生率明显高于不用甘露醇者<sup>[13]</sup>。(6)患者病情变化时,立即行急诊头颅 CT,以便尽早发现、及时处理。

OAT-ICH 的治疗方法包括药物和手术治疗两种,然而单纯药物治疗仅能阻止血肿进一步扩大,不能快速、直接地解决血肿压迫所导致的脑损伤,难以挽救血肿压迫所致缺血半暗带区的神经元,且治疗强度的尺寸难以把握,又由于出血量大、高血压严重,OAT-ICH 多需手术治疗。然而对于 OAT-ICH 的手术治疗,临床上常常遇到这样的困惑:患者入院后病情持续恶化,CT 示血肿进行性扩大,甚至脑疝形成,危及生命,需急诊手术减压,但术前查凝血象提示明显异常,此时手术风险大、死亡率高,手术甚至可能加速患者死亡。对于 OAT-ICH 患者术前是否须纠正 PT、INR 至正常值后再手术,如果需要纠正又应该纠正到何种程度,目前国内外在这方面报道较少,缺乏统一的标准。如果病情允许,纠正 PT、INR 至正常值后手术,风险及并发症将大大减少。但如果已发展到颅内高压、脑疝形成等情况必须急诊手术则应该特别注意围术期的管理,包括:(1)仔细评估手术风险,要充分考虑到术中可能止血困难、术后再出血的可能性。(2)术前合理选择拮抗药物最大限度地逆转抗凝药的作用,促进患者凝血功能恢复。国外有文献报道手术前于 3 min 内静注 20 U/kg 的凝血酶原复合物浓缩剂,同时肠内给予 5 mg 维生素 K 能有效地提高预后,降低死亡率<sup>[14]</sup>。(3)术中继续给予药物支持,彻底止血,尽快开放硬脑膜以缓解颅内高压,尽量缩短开颅时间。(4)术后加强监护,控制血压,减轻脑水肿,防止颅内高压。颅内情况稳定后再继续服用抗血栓药物。对于 OAT-ICH 目前尚缺乏大规模的随机对照实验提供标准的治疗方案,相关研究少,但其发病率高、预后差、死亡率高,并有愈演愈烈的趋势,作者期待对该病进一步深入研究,从根本上解决其预防和治疗的难题。

#### 参考文献:

[1] Towfighi A, Rac C, Rosand J. Treatment and prevention of primary intracerebral hemorrhage[J]. *Seminars in Neurology*, 2005, 25(4): 445-452.

- [2] 倪红斌,梁维邦,蒋健,等. 抗凝药物相关性脑出血 35 例的临床分析[J]. *中华临床医师杂志*, 2010, 12(1): 110-111.
- [3] 芦靖,于强. 抗血栓药引发脑出血的治疗进展[J]. *临床荟萃*, 2008, 23(6): 447-449.
- [4] Cucchiara B, Messe S, Sansing L, et al. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2008, 39(23): 2993-2996.
- [5] Huhtakangas J, Tetri S, Juvela S, et al. Effect of increased warfarin use on warfarin-related cerebral hemorrhage[J]. *A Longitudinal Population-Based Study Stroke*, 2011, 42(18): 2431-2435.
- [6] Steiner T, Rosand J, Diringer M, et al. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy current practices and unresolved questions[J]. *Stroke*, 2006, 37(2): 256-262.
- [7] 刘学政,肖贱英. 凝血功能异常脑出血患者 32 例手术治疗体会[J]. *九江学院学报*, 2011, 16(1): 85-86.
- [8] Roelf JB, Dijkhuizen RS, Robb OJ, et al. Prediction of functional outcome and in-hospital mortality after admission with oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2000, 31(19): 2558-2562.
- [9] Sjöblom L, Härdemark H, Lindgren A, et al. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy; a swedish multicenter study [J]. *Stroke*, 2001, 32(19): 2567-2574.
- [10] Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy[J]. *Stroke*, 2006, 37(12): 1465-1470.
- [11] Aguilar M, Hart RG, Kase G, et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion[J]. *Mayo Clin Proc*, 2007, 82(1): 82-92.
- [12] Joshua N, Goldstein GN. Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in Warfarin-related intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2006, 37(1): 151-155.
- [13] 庄丽丽,崔桂云,沈霞,等. 脑出血后血肿扩大的影响因素及其预测方法的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病*, 2010, 12(6): 569-570.
- [14] Vigué B, Ract C, Tremey B, et al. Ultra-rapid management of oral anticoagulant therapy-related surgical intracranial hemorrhage[J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(6): 721-725.