

856.

- [15] Hagberg CE, Mehlem A, Falkevall A, et al. Targeting VEGF-B as a novel treatment for insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2012, 490(7420):426-430.
- [16] Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(2):507-520.
- [17] Dresner A, Laurent D, Marcucci M, et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity[J]. *J Clin Invest*, 1999, 103(2):253-259.
- [18] Virkamäki A, Korsheninnikova E, Seppälä-Lindroos A, et al. Intramyocellular lipid is associated with resistance to in vivo insulin actions on glucose uptake, antilipolysis, and early insulin signaling pathways in human skeletal muscle[J]. *Diabetes*, 2001, 50(10):2337-2343.
- [19] Festuccia WT, Blanchard PG, Turcotte V, et al. Depot-specific effects of the PPAR γ agonist rosiglitazone on adipose tissue glucose uptake and metabolism[J]. *J*

Lipid Res, 2009, 50(6):1185-1194.

- [20] Tinahones FJ, Coin-Araguez L, Mayas MD, et al. Obesity-associated insulin resistance is correlated to adipose tissue vascular endothelial growth factors and metalloproteinase levels[Z]. *BMC Physiol*, 2012, 12:4.
- [21] Lu X, Ji Y, Zhang L, et al. Resistance to obesity by repression of VEGF gene expression through induction of brown-like adipocyte differentiation[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(7):3123-3132.
- [22] Kubota T, Kubota N, Kumagai H, et al. Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(3):294-307.
- [23] Sun CY, Lee CC, Hsieh MF, et al. Clinical association of circulating VEGF-B levels with hyperlipidemia and target organ damage in type 2 diabetic patients[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2014, 28(2):225-236.

(收稿日期:2015-02-08 修回日期:2015-07-16)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.23.044

脑出血早期血肿扩大的诊治进展*

黄远军^{1,2}, 李琦¹综述, 谢鹏^{1,2 Δ} 审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学神经科学中心, 重庆 400016)

[关键词] 脑出血; 血肿; 神经系统; 预后

[中图分类号] R743.34

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)23-3283-03

自发性脑出血 (intracerebral haemorrhage, ICH) 约占所有急性卒中的 15%^[1], 其治疗对于全世界来说都是一个重大的公共健康负担。早期血肿扩大在 ICH 患者中占有显著比例^[2], 其与 ICH 患者的预后不良有着密切关联。颅脑 CT 扫描作为评价 ICH 治疗效果的首选方法, 应尽可能早地进行检查。CT 血管造影术 (CTA) 是用于早期血肿扩大预测的一个可靠影像学手段^[3]。血压的管理在理论上可以限制血肿增长, 是目前被循证医学证明的治疗方式。本文就国内外近年来对有关于早期血肿扩大的评估、发生机制、危险因素、治疗等方面的研究进行如下综述。

1 早期血肿扩大的定义

目前对于早期血肿扩大的定义主要基于最初的 CT 扫描测量基线血肿体积 (V1) 和随后 24~72 h 的 CT 扫描测量随访血肿体积 (V2) 的比较。通过对 103 例 ICH 患者的研究, Brott 等^[2]将 $(V2 - V1) / V1 > 33\%$ 视为早期血肿扩大。根据这个定义, 在他们的研究中有 38% 的 ICH 患者在发病后的第 1 个 24 h 血肿扩大超过 33%。对 817 例 ICH 患者的研究后, Brouwers 等^[4]定义早期血肿扩大为 $(V2 - V1) \geq 6 \text{ mL}$ 或 $V2 / V1 \geq 1.4$ 。根据他们的定义, 在他们的研究中有 20% 患者出现早期

血肿扩大。这两种定义目前已经得到了全世界的普遍认可, 在许多大型随机对照试验中, 均使用 24 h 内血肿增加体积大于 33% 或超过 6 mL 为早期血肿扩大的定义。

2 血肿扩大的影像学诊断

2.1 ICH 的常用检查 ICH 是一种有着高发病率和病死率的常见疾病^[1]。早期的诊断和治疗极其重要, 仅靠临床症状和体征很难和缺血性脑卒中及时鉴别。CT 是区分缺血性与出血性卒中和治疗 ICH 的效果评价的首选方法, 已经成为常用的急性 ICH 的检测方法。磁共振成像 (MRI) 也能进行合理的初步评估, MR 序列可用于早期鉴定出血, 且 T2 加权梯度回波和磁敏感成像序列 (SWI) 检测脑微出血比 CT 更为敏感, MRI 与 CT 相比能够更为敏感地了解继发性 ICH 的原因, 包括动静脉畸形、脑淀粉样变性和肿瘤卒中^[5]。然而, 因 MRI 成本、检查所费时间和可用性, 限制了其在紧急 ICH 时的使用。最初的血肿量是 30 d 病死率最重要的预测因子^[6], CT 广泛用于评估血肿的体积。迄今为止, 有许多种方法被用来测量血肿体积, 其中临床上最常用的是 ABC/2 法^[7]。

2.2 CTA 和 CT 增强扫描 CTA 被越来越多地用于 ICH 的诊断和预后判断。它可便利地用于发现 ICH 有无血管异常,

如动静脉畸形、动脉瘤、烟雾病等^[8]。Romero 等^[3]研究发现血肿扩大的 ICH 患者的 CTA 更易出现“CTA 点征”，即血肿内可见单一或多发的点状或线状增强密度影。与之相关的评分称为“CTA 点征评分”，评分方法为：将所有图像设定宽度为 200，窗位为 110，判定有无 CTA 点征及其得分；脑实质内至少一个最大直径大于或等于 1 cm 的对比剂浓聚点时为 CTA 点征阳性，根据 CTA 点征的数目、最大直径和最大 CT 值等特点进行计分^[3]。CTA 点征评分与发病到 CTA 检查的时间成负相关^[9]。检查进行越早，CTA 点征评分趋于越高。其跟血肿扩大与预后不良相关^[3,9]。CT 增强扫描时造影剂外溢对于预测血肿扩大具有较高的敏感性和特异性^[9]。

3 早期血肿扩大的预测因素

在过去的十多年中，通过多项研究的努力，已经找出了几种预测早期血肿扩大的方法，归纳分析如下，(1)初始的血肿体积：此因素与血肿扩大密切相关，较大血肿更容易扩大，而非非常小的血肿不可能扩大^[4]。(2)首次 CT 扫描的时间：首次 CT 扫描距离发病时间的长短可能会影响血肿扩大发生的概率，多项研究显示首次 CT 距离 ICH 发病越久，血肿扩大的概率越小^[2,4]。(3)血肿的密度和形状：这是一种新的预测早期血肿扩大的方法，密度不均、不规则形、边缘粗糙的血肿明显比密度均匀、形状规则、边缘光滑的血肿更容易扩大^[10]。(4)出血部位：Brott 等^[2]研究认为靠近外囊的血肿不易扩大，而丘脑、壳核区域的血肿扩大概率较高。这可能跟该部位的脑组织顺应性及位置邻近脑室有关。(5)生化指标：Brouwers 等^[11]发现含 APOE ϵ_2 等位基因的 ICH 患者更易发生血肿扩大。(6)CTA 点征及其评分：多项研究表明约有 24% (范围从 18%~41% 不等)的 ICH 患者可见 CTA 点征^[12]。CTA 点征可提示活动性出血，被认为是早期血肿扩大重要的独立危险因素^[3,9]。CTA 点征评分可评估血肿扩大的风险且具有极高的敏感性和特异性^[9]。(7)CTP 点征：Koculym 等^[13]研究认为，CT 灌注成像 (CTP)点征被认为是血肿扩大或预后不良的独立预测因子，其相较于 CTA 或增强 CT 具有更高的敏感性。

4 早期血肿扩大的发生机制

目前对于血肿扩大的机制尚不明确，由于缺乏直接的病理学依据，且血肿扩大很可能是在发病后极短时间内发生，之后所检测到的扩大值很可能是先扩大后吸收的结果，故很难通过临床观察到具体的过程及开展相应的研究。以前认为 ICH 血肿扩大是单一出血点的持续性出血或再出血造成，而 Mayer^[14]观察血肿扩大的 ICH 患者的病理切片时发现出血灶周围有散在多个小出血点，认为早期血肿扩大是由于血肿周围多个部位的再出血造成。“雪崩”模型试图阐释其机制，认为血肿牵拉周围脑组织导致周围多个小血管破裂出血，血肿随之扩大，而后扩大的血肿压迫破裂小血管，出血终止^[15]。该模型不仅可解释血肿扩大患者多出现血肿不规则、CTA 点征，亦与 Brouwers 等^[11]的发现吻合，APOE ϵ_2 能加速淀粉样变血管壁的衰老，使患者血管的机械脆性高，易被牵拉破裂。

5 早期血肿扩大影响预后

在 ICH 患者预后影响的众多因素中，早期血肿扩大被认为是非常重要的、独立的决定因素。研究发现早期血肿扩大直接影响病死率，出血量每增加 10%，死亡的危险比上升 5%；血肿体积每个毫升的绝对增加使患者改良的 Rankin 量表

(MRS)评分增加约 7%^[16]。INTERACT1 试验表明早期血肿扩大的程度与预后、病死率有密切关系^[6]。

6 早期血肿扩大的治疗

6.1 血压管理 高血压被认为是 ICH 的最重要原因之一，ICH 患者的收缩压通常是升高的，收缩压明显升高提示预后不良^[1]。但 ICH 急性期的降压可能引起缺血性脑损伤影响预后，故目前对于降压的时机、强度、目标值仍有争议。为了评估严格控制血压对 ICH 的疗效，急性脑出血强化降压试验 (INTERACT) 结果发现：强化降压组 (目标收缩压小于 140 mm Hg) 相对于对照组 (目标收缩压小于 180 mm Hg) 血肿扩大的相对危险度显著降低^[17]。但是，强化降压的治疗却并没有改变不良事件发生的风险。最近公布的 INTERACT 2 试验随机分配 2 839 例 ICH 患者接受强化降压治疗或指南推荐的降压治疗，结果也表明强化降压并没有显著降低病死率或重度残疾率^[18]。然而，通过对 MRS 评分的分析发现强化降压有助于改善功能预后。上述两期试验均表明快速强化降低收缩压至 140 mm Hg 对患者可能是安全有益的。急性脑出血降压治疗试验 (ATACH) 是另一个评估 ICH 降压治疗的随机试验^[19]。该试验共列入 60 例 ICH 患者，在发病 6 h 内静脉注射尼卡地平使血压在 18~24 h 达到 3 个不同的目标。通过对早期 (24 h 内) 血肿扩大的速率、MRS 和 Barthel 指数进行评估，同样也证实了 ICH 患者降低收缩压是安全可行的。美国卒中协会 (ASA) 指南建议收缩压升高的急性 ICH 患者应将收缩压降低至 140 mm Hg^[20]。

6.2 止血 抗凝剂在临床的广泛使用导致了越来越多的 ICH 的发生，口服抗凝剂的患者在 ICH 患者中占有一定比例。对于这类患者，应尽早停用华法林以避免血肿进一步的扩大。通常选用静脉注射维生素 K、新鲜冰冻血浆、重组活化凝血因子 VIIa (rFVIIa) 来逆转凝血功能障碍。最近，凝血酶原复合物浓缩剂成为一种新的治疗选择用来逆转凝血功能障碍^[21]，相比新鲜冰冻血浆，它可使血肿扩大的风险更低。多项随机对照试验显示发病后静注 rFVIIa 可限制血肿的增长、降低病死率和改善高 90 d 时功能预后，尽管血栓不良事件的风险略有增加^[22]。而 rFVIIa 治疗急性出血性中风 (FAST) 试验发现 rFVIIa 可减轻血肿的扩大，但并不能提高生存率及改善功能预后^[23]。由于缺乏更多有关于 rFVIIa 治疗 ICH 的适应证的研究，其目前并不推荐用于临床^[22]。

6.3 外科治疗 目前外科干预 ICH 的疗效尚待进一步评价。理论上，手术清除血肿可以减轻血肿后续的增长、减轻其占位效应及减少降解产物的神经毒性。然而，开放的开颅手术可能会损伤正常脑组织而导致颅脑损伤，亦存在术后再出血风险。为对比手术相对于药物对 ICH 患者的治疗效果，脑出血手术试验 (STICH) 通过在 6 个月后随访格拉斯哥结局量表 (GOS) 作为主要测量结果发现早期的神经外科干预并不优于保守治疗^[24]。2013 年最新公布的 STICH II 期临床试验结果显示手术治疗组和药物治疗组间并没有显著的差异^[25]。STICH I、II 期试验均指出早期手术可能对自发性浅表性 ICH 无脑室出血的患者有些许益处。基于这些结果，ASA 认为外科干预可能有益于出血大于 30 mL 且距离皮下 1 cm 的脑叶 ICH 患者^[20]。早期血肿扩大发生机制并不十分清楚，医学工作者已经逐渐认识到预测、预防、治疗早期血肿扩大的重要性，早期血

肿大成为 ICH 治疗的一个靶点,且已经取得一定程度的进展,但治疗效果仍不是十分理想。如何有效预测及治疗早期血肿大仍是一个值得探索的课题。

参考文献

- [1] Qureshi A, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage[J]. *Lancet*, 2009, 373(9675):1632-1644.
- [2] Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 1997, 28(1):1-5.
- [3] Romero JM, Brouwers HB, Lu JJ, et al. Prospective validation of the computed tomographic angiography spot sign score for intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2013, 44(11):3097-3102.
- [4] Brouwers HB, Chang Y, Falcone GJ, et al. Predicting hematoma expansion after primary intracerebral hemorrhage[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(2):158-164.
- [5] Chen Q, Qi RF, Cheng XQ, et al. Assessment of extracranial-intracranial bypass in Moyamoya disease using 3T time-of-flight Mr angiography: comparison with CT angiography[J]. *Vasa*, 2014, 43(4):278-283.
- [6] Delcourt C, Huang Y, Arima H, et al. Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage The INTERACT1 study[J]. *Neurology*, 2012, 79(4):314-319.
- [7] Lee V, Song S, Cutting S, et al. Comparison of ABC/2 with a simplified ABC/2 formula in calculating intracerebral hemorrhage volume[J]. *Neurology*, 2013, 80(2):211-215.
- [8] Almandoz JE, Romero JM. Advanced CT imaging in the evaluation of hemorrhagic stroke[J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2011, 21(2):197.
- [9] Almandoz JE, Yoo AJ, Stone MJ, et al. The spot sign score in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk of in-hospital mortality and poor outcome among survivors[J]. *Stroke*, 2010, 41(1):54-60.
- [10] Barras CD, Tress BM, Christensen S, et al. Quantitative CT densitometry for predicting intracerebral hemorrhage growth[J]. *Am J Neuroradiol*, 2013, 34(6):1139-1144.
- [11] Brouwers HB, Biffi A, Ayres AM, et al. Apolipoprotein E genotype predicts hematoma expansion in lobar intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2012, 43(6):1490-1495.
- [12] Brouwers HB, Goldstein JN, Romero JM. Clinical applications of the computed tomography angiography spot sign in acute intracerebral hemorrhage a review[J]. *Stroke*, 2012, 43(12):3427-3432.
- [13] Koculyam A, Huynh TJ, Jakubovic R, et al. CT perfusion spot sign improves sensitivity for prediction of outcome compared with CTA and postcontrast CT[J]. *Am J Neuroradiol*, 2013, 34(5):965-970.
- [14] Mayer SA. Ultra-early hemostatic therapy for intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2003, 34(1):224-229.
- [15] Evans A, Demchuk A, Symons SP, et al. The spot sign is more common in the absence of multiple prior microbleeds[J]. *Stroke*, 2010, 41(10):2210-2217.
- [16] Dowlatsahi D, Demchuk AM, Flaherty ML, et al. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage relationship with patient outcomes[J]. *Neurology*, 2011, 76(14):1238-1244.
- [17] Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(5):391-399.
- [18] Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid Blood-Pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(25):2355-2365.
- [19] Qureshi AI, Antihypertensive TA. Anti hypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage (ATACH)-Rationale and design[J]. *Neurocrit Care*, 2007, 6(1):56-66.
- [20] Morgenstern LB, Hemphill IJ, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. *Stroke*, 2010, 41(9):2108-2129.
- [21] Imberti D, Barillari G, Blasioli CA, et al. Emergency reversal of anticoagulation with a three-factor prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage[J]. *Blood Transfus*, 2011, 9(2):148-155.
- [22] Yuan ZH, Jiang JK, Huang WD, et al. A meta-analysis of the efficacy and safety of recombinant activated factor VII for patients with acute intracerebral hemorrhage without hemophilia[J]. *J Clin Neurosci*, 2010, 17(6):685-693.
- [23] Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. FAST trial investigators. efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(1):2127-2137.
- [24] Mendelow AD, Gregson B, Fernandes HM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomized trial[J]. *Lancet*, 2005, 365(1):387-397.
- [25] Mendelow AD, Gregson B, Rowan EN, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial[J]. *Lancet*, 2013, 382(1):397-408.