

· 专家述评 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.20.001

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200623.1326.010.html\(2020-06-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200623.1326.010.html(2020-06-23))

## 脑出血救治的关键问题及其临床转化研究策略<sup>\*</sup>

李凤利, 资文杰, 杨清武<sup>△</sup>

(陆军军医大学第二附属医院神经内科, 重庆 400037)

**[摘要]** 脑出血是一类具有高致死率、高致残率的卒中亚型。与缺血性卒中相比,虽然近些年已进行广泛的基础及临床研究,但至今仍缺少能改善患者神经功能预后的有效治疗方法。因此迫切需要围绕脑出血临床救治面临的关键科学问题,重新认识脑出血基础与转化研究的一些重要理念,为脑出血防治提供新思路。本项综述强调血肿清除理念应作为脑出血救治的关键首要作用,针对继发性脑损伤的治疗应基于血肿清除的基础上,提出脑出血后重要的白质纤维束(如皮质脊髓束)损伤是救治的关键靶点,手术患者的选择更应基于术前白质纤维束损伤程度,而非单纯血肿量的多少。同时提出了脑出血治疗也应有时间窗概念,采用微创治疗应越早越好,患者的预后判断指标应基于白质纤维的损伤程度、出血量及出血部位等进行综合设定。

**[关键词]** 脑出血;脑白质纤维束;血肿清除;临床转化研究

**[中图法分类号]** R743.34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)20-3325-06

## Key problems in treatment of cerebral hemorrhage and its clinical transformation research strategy

LI Fengli, ZI Wenjie, YANG Qingwu<sup>△</sup>

(Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Army

Medical University, Chongqing 400037, China)

**[Abstract]** Cerebral hemorrhage is a kind of stroke subtype with high fatality rate and high disability rate. Compared with ischemic stroke, although extensive basic and clinical studies have been carried out in recent years, there is still a lack of effective treatment methods that can improve the prognosis of patients' neurological function. Therefore, there is an urgent need to re-recognize some important concepts of the basic and transformation research of cerebral hemorrhage around the key scientific problems in the clinical treatment of cerebral hemorrhage, so as to provide new ideas for the prevention and treatment of cerebral hemorrhage. This review emphasizes that the concept of hematoma evacuation should be the key primary role in the treatment of intracerebral hemorrhage, and the treatment of secondary brain injury should be based on hematoma evacuation. It is suggested that the injury of important white matter fiber bundles (such as corticospinal tract) after intracerebral hemorrhage is the key target for treatment, and the selection of surgical patients should be based on the degree of preoperative white matter fiber bundle injury rather than the amount of simple hematoma volume. At the same time, it is put forward that there should be a time window concept in the treatment of cerebral hemorrhage, and the earlier the minimally invasive treatment should be, the better. The prognosis judgment

<sup>\*</sup> 基金项目:重庆市脑卒中防治体系的建立及推广应用(2019ZX001)。

**专家简介:** 杨清武, 陆军军医大学第二附属医院神经内科主任, 教授、主任医师, 博士研究生导师, 博士后合作导师。国家杰出青年科学基金获得者, 国家教育部长江学者特聘教授, 国家万人计划科技创新领军人才, 国家科技部科技创新领军人才, 全军高层次人才工程拔尖人才, 重庆市科技创新领军人才, 重庆市首席专家工作室专家。国务院特殊津贴专家, 获首届中国杰出神经内科青年医师奖、学术成就奖及 2015 年科学中国人杰出青年科学家奖。国家高等教育教学指导委员会委员, 国家自然科学基金二审专家, 国家科技奖励评审专家, 国家高等教育科技成果评审专家, 国家科技部科技评审咨询专家。重庆市卒中学会会长。担任《Translation Stroke Research》《Frontier in Neuroscience》《Stroke Vascular Neurology》《Brain Hemorrhages》等国内外 12 种杂志的副主编、编委。在神经内科急危重症、疑难病及神经介入诊治方面有丰富经验, 主要从事急性脑血管病防治的基础与临床转化研究, 近年以第一负责人主持国家杰出青年科学基金、国家 973 课题、军队重大研究课题、国家自然科学基金重点项目等各级科研课题 20 余项, 总经费 3 000 余万元。以通信作者在国际著名期刊 JAMA Neurology, Circulation, Ann Neurol, Prog Neurobiol, Stroke, J Immunol, JCBFM 等高影响杂志发表 SCI 论文 65 篇。获省部级科技进步一等奖四项, 主编专著 1 部, 副主编专著 4 部。招收培养博士后、博士研究生 50 余名。 **作者简介:** 李凤利(1982—), 主治医师, 在读博士研究生, 主要从事卒中的基础与临床研究。 <sup>△</sup> **通信作者,** E-mail: yangqwmls@163.com。

indicators of patients should be comprehensively set based on the degree of white matter fiber injury, the amount of bleeding and the location of bleeding.

**[Key words]** intracerebral hemorrhage; cerebral white matter fiber bundle; hematoma evacuation; clinical transformation study



杨清武

脑出血(ICH)是指非外伤性脑实质内血管破裂引起的出血,是除缺血性卒中外最为常见的卒中亚型,在西方人群中,脑出血占全部卒中的 6.5%~19.6%<sup>[1]</sup>,而在东方人群中这一比例则相对更高,可达 17.1%~39.4%<sup>[2]</sup>。脑出血往往带来灾难性的后果,40%的患者在 1 个月内死亡,1 年的病死率达到 54%,仅仅有 12%~39% 的患者能够长期实现功能独立<sup>[3]</sup>。一项全球卒中流行病学研究显示,早期卒中病死率(21 天至 1 个月)在不同国家和研究时期存在很大差异;在 2000—2008 年,高收入国家的病死率为 25%~30%,而低收入和中等收入国家的病死率为 30%~48%<sup>[4]</sup>。

近年来尽管在脑出血后损伤机制,特别是继发性损伤机制的基础研究已经取得明显进展,但是针对损伤的关键机制进行的防治研究始终未能取得有效的临床效果,脑出血目前仍缺乏明确有效的治疗手段。一方面,由于动物模型的局限性,当前的模型难以准确模拟真正脑出血后的病理生理过程,当前的治疗靶点可能并非真正治疗的关键靶点;另一方面,当前在众多的治疗靶点中未能明确特异的救治靶点。同时针对不同救治靶点也进行了大量临床研究,也未达到预期的临床治疗目的。预防早期血肿扩大而采取的重组因子 VIIa、氨甲环酸及早期强化降压治疗等标志性随机对照试验宣告失败<sup>[5-7]</sup>;以清除血肿为目的,减轻脑组织进行性损害的各种类型手术也未能改善患者长期预后,包括经典的开颅血肿清除术及采用微创手术联合人组织型纤溶酶原激活剂等随机对照试验<sup>[8-9]</sup>。由于目前与急性缺血性卒中研究治疗取得的显著进展相比较,急性脑出血救治缺乏像“缺血半暗带”这样的关键治疗靶点,脑出血救治尚未能找到有效的治疗方法。基于当前的研究进展,我们应该重新思考既往脑出血基础研究及临床治疗的一些理念,在此基础上提出未来基础与临床转化研究可能的有效策略。

2020 年 10 月第 49 卷第 20 期

## 1 血肿清除是脑出血基础研究及临床救治首要环节

脑出血发生后,突然的脑血管破裂会导致临近脑组织内血肿的快速形成和临近脑组织受压,物理性损

伤和容积效应会立即对出血旁的脑细胞结构及微血管造成机械性的破坏。随后的继发性脑损伤则是由一系列损伤事件引起,主要包括由血肿引起的生理反应(主要是水肿、炎症)及血肿成分的毒性作用,导致脑水肿及继发性神经损伤加重。原发性损伤和继发性损伤的共同作用导致血肿周围脑水肿、中线移位及细胞死亡等,最终产生严重的神经功能缺损。理论上分析,及时有效地清除血肿能够明显缓解容积效应带来的持续性压迫导致的机械性损害,恢复局部血流灌注及减少血液成分分解引起的继发性损害,从而改善患者预后。一项基于兔子模型的研究表明,合适时间窗内清除血肿可降低血肿周围谷氨酸水平、血脑屏障通透性、血肿周围脑水肿,并且手术组神经功能缺损评分下降最显著<sup>[10]</sup>。微创手术加组织型纤溶酶原激活物治疗脑出血(MISTIE) II 研究表明,清除血肿能够显著减轻血肿周围脑水肿<sup>[11]</sup>。一项纳入 465 例基底节区脑出血患者的研究表明采用微创手术清除血肿能够显著改善患者功能预后<sup>[12]</sup>。尽管一些基于动物模型或小样本量的临床研究显示了血肿清除的有效性,但近 10 年来一些重要的国家多中心大型随机对照临床研究未能证实清除血肿优于常规药物治疗<sup>[9,13]</sup>,究其原因,这可能与这些试验未能找到可能获益的目标人群及试验本身设计的局限性有关,比如现有几乎所有的研究均是基于血肿大小(出血量)为治疗靶点,同时也没有血肿清除的明确时间窗。因此,笔者认为清除血肿仍然应是自发性脑出血治疗的首要治疗策略,针对继发性损伤进行治疗应基于血肿清除为前提。当前的基础及临床研究仍应基于血肿清除探索脑出血的最佳救治策略,找到血肿清除手术的治疗靶点及获益人群,同时需要探讨血肿清除的有效时间窗。

## 2 重视脑白质纤维损害在脑出血损伤机制中的作用

脑白质纤维束的保护极有可能是脑出血血肿清除治疗的有效靶点。脑灰质和脑白质各占人脑组织的 50%,原发性损伤和继发性损伤被认为不仅会导致灰质损害,也会导致白质损害。过去的基础研究和临床研究都更多关注灰质损害,并以灰质损害作为治疗靶点,忽视了白质损害的关键作用。当前的临床研究大多依据脑出血的部位、脑出血的量及脑出血发病时间进行设计,而非基于脑白质损害损伤程度进行入组筛查评估,这可能是当前临床试验失败的重要原因。幸运的是越来越多的研究开始关注白质损害在脑出血中的作用。

## 2.1 脑白质纤维束的解剖及功能

大脑的白质主要由成束的轴突和髓鞘组成,传递不同灰质之间的神经冲动。脑白质从连接和功能上常被分为投射纤维、连合纤维及联络纤维。这些白质纤维可导致感觉运动障碍、认知功能障碍、精神障碍、步态障碍、平衡障碍、尿失禁和疼痛。不同病因的脑出血常有部位倾向性,不同部位的脑出血导致的白质纤维受损会产生不同症状。以高血压性脑出血为例,约占所有自发性脑出血的 35%,基底节区和丘脑是其最常累及的位置。一旦发生脑出血,基底节区的内囊处重要的白质纤维容易发生损害,特别是最重要的运动通路皮质脊髓束,其受损程度可能决定患者的运动功能恢复,因此脑出血后重要白质纤维束的损伤是导致脑出血致残的重要启动因素,它与脑出血的不同部位及损伤时间明显相关,与脑出血量不完全成正比。

## 2.2 脑出血后脑白质纤维的原发性损害

脑白质纤维原发性损伤主要包括物理性损伤、持续的容积压迫及血肿周围血流动力学的改变。过去对于原发性损伤研究较少,而更关注继发性损伤。主要可能原因是,一方面,基础研究采用的模型都有自身的缺点难以准确模拟脑出血原发性损伤过程。当前主要的脑出血研究模型主要有:(1)微球囊扩张模型,可以模拟容积效应及手术血肿清除术的潜在益处,但难以模拟血液成分引发的毒性和血脑屏障破坏作用,不能模拟血肿清除引起的手术脑损伤;(2)直接注射自体血,较好地反映血液成分产生的一系列破坏作用,但缺乏潜在的血管病理和破裂;(3)注射胶原酶诱发脑出血模型,这种模型的缺点与细菌胶原酶引起明显的炎症反应有关,此外,与动脉源性脑出血形成实体血肿相反,胶原酶模型中的出血是弥散性的,并且是由胶原酶注射部位周围的小血管破裂引起的。另一方面,物理性损伤效应短暂,难以被检测和量化。微球囊模型能够模拟血肿的快速形成过程和空间占位效应。一项采用大鼠模型的研究表明,相较于假手术组,球囊组采用短暂球囊充气及维持,会快速产生局部明显的血流低灌注和颅内压升高,即使球囊快速放气,随后的病理切片表现为球囊扩张周围脑组织出现明显的缺血区域<sup>[14]</sup>。另一项研究中采用 25、50、100  $\mu\text{L}$  球囊模拟不同出血量,分为对照组、短暂扩张 2 min 组和持续扩张 4 h 组,发现球囊扩张会导致白质纤维束损伤,随着球囊增大、颅内压升高越明显,脑灌注压下降越明显。脑疝都发生在压迫时间延长至 4 h 组,压迫形成的剪切力、更久的低灌注和更长时间代谢底物的缺乏都可能导致脑组织进行性损伤<sup>[15]</sup>。有研究使用不同体积大小球囊模拟容积效应,发现容积效应可以直接导致脑白质损伤,并且球囊越大,脑白质损伤越重<sup>[16]</sup>。原发性损伤导致白质纤维束不同程度受压、扭曲,严重时导致其断裂破坏。既往的临床

研究多忽视了白质纤维束的原发性损伤,可能纳入了较多白质纤维束严重破坏而无法从手术中获益的患者。

## 2.3 脑出血后脑白质纤维的继发性损害

在既往的一些综述中对于脑出血后脑白质的继发性损害已进行广泛总结,总的来说,炎症反应、氧化应激及谷氨酸介导的神经兴奋毒性作用被认为是导致脑白质纤维继发性损害的主要机制<sup>[17]</sup>。当前针对继发性损害机制的靶向治疗研究越来越多,主要包括内源性清除血红蛋白、内源性神经再生、减轻炎症反应、抑制氧化应激、神经再生、少突胶质细胞再生、血管再生、轴突再生、干细胞移植及分子治疗等<sup>[17]</sup>,但至今这些靶向治疗研究仍未能转化为有效的临床治疗方法。针对继发性损伤的防治应建立在控制原发性损伤的基础上才可能会取得有效的临床效果。

## 2.4 脑白质纤维损害的影像学探查

核磁共振弥散张量成像(DTI)通过检测组织中水分子扩散方向存在的各向异性和扩散强度来探测白质纤维的走行及受损情况,可以在活体中显示脑内白质纤维束的走行及损伤程度,通过对白质纤维束的重建,可进一步了解神经纤维束与血肿的空间关系。有研究探讨 DTI 在预测基底节区出血患者运动结局中的临床价值,发现发病后当天测量受影响的皮质脊髓束的分数各向异性(rFA)值对运动功能预测的灵敏度为 88.89%,特异度为 92.86%。急性脑出血受损皮质脊髓束的 FA 值可以很好地预测运动功能结局<sup>[18]</sup>。当前,DTI 用于探测脑白质损害已经是一种非常成熟和有效的检查手段,可以为脑出血发生后白质损害程度提供量化标准。

## 2.5 基于白质纤维束损害的临床研究

有研究表明脑出血后皮质脊髓束受损情况能够很好预测神经功能恢复情况<sup>[19]</sup>。CHO 等<sup>[20]</sup>依据脑出血后早期(7~30 d)血肿周围皮质脊髓束完整性与连续性进行分类,将其受损程度由轻到重分为 A、B、C、D 4 个类型,发现皮质脊髓束早期损害越轻的患者发病 6 个月神经功能恢复越好。在另一项研究中发现脑出血 2 周内放射冠处 rFA 值越低,患者 1 个月及 3 个月运动功能恢复越差<sup>[21]</sup>。一些研究探讨清除血肿减轻白质纤维束损害和改善神经功能的研究。基底节区脑出血采用神经内镜清除血肿治疗比药物治疗的患者 6 个月神经功能恢复更好,术后 3 周锥体束受损程度可预测 6 个月神经功能预后<sup>[22]</sup>。有研究通过 DTI 发现采用微创手术清除基底节区血肿比药物治疗能更好改善白质纤维束受压<sup>[23]</sup>。以白质纤维束作为脑出血治疗的关键靶点展现出良好的研究前景。

综上所述,笔者认为脑出血急性期救治应以挽救重要白质纤维作为最重要的治疗靶点,如皮质脊髓束



等,其在脑出血救治中的重要性就如同“缺血半暗带”在急性缺血性卒中中的地位。当前的基础研究更应关注白质纤维束可挽救的时间窗及促进血肿清除后白质纤维修复等重要问题。临床研究则应基于 DTI 对脑出血后白质受损程度进行评估,依据评估情况制定不同的治疗策略,而非依据脑出血量的多少。此外,不同大小的脑出血量及不同程度的白质纤维束损伤患者也应采用不同的预后评价指标。对于皮质脊髓束受损严重患者,治疗目的更应当以减少容积效应,挽救生命,减少病死率为最主要目的,而对于皮质脊髓束受压或者部分受损患者则应及时清除血肿减少白质纤维束的进行性损害,改善患者的功能预后为目的,但当前对于皮质脊髓束受损程度进行手术治疗获益的阈值仍需要进一步探讨。

### 3 脑出血基础与临床研究必须重视脑出血血肿清除手术治疗的时间窗理念

#### 3.1 基础研究探索脑出血手术时间窗

脑出血发生后,原发性损害及继发性损害随时间进展。微球囊大鼠模型发现容积效应作用随时间影响预后,脑疝都出现在球囊扩张持续 4 h 组,而球囊短暂扩张维持 2 min 组则没有发生<sup>[15]</sup>。一项基础研究表明血肿周围神经元进行性损害持续至少 3 d 以上<sup>[24]</sup>。另一项微球囊大鼠模型中,球囊扩张后 1~48 h 病变体积逐渐增大,在扩张后 6~24 h,凋亡细胞的数量迅速增加<sup>[25]</sup>。大鼠注射胶原酶模型中,白质纤维受损范围在脑出血后 6 h 至 1 d 显著增加,在 3 d 内发现血肿边缘有明显的脱髓鞘和轴突损伤,随着时间的推移轴突损伤逐渐扩展到周围的实质<sup>[26]</sup>。更有研究提示白质损害从 1~28 d 进行性加重<sup>[27]</sup>。脑水肿是导致白质纤维束受损的重要原因,在急性自发性脑出血后 24 h 内,血肿周围水肿体积会增加约 75%<sup>[28]</sup>,脑水肿的进程可以在数小时内发生并持续数周<sup>[29]</sup>。在兔子模型中,不同时间点采用微侵袭清除脑内血肿,发现出血后 6~12 h 内进行脑内血肿清除是微创手术的最佳时间窗<sup>[10]</sup>。脑组织损伤的时间效应提示脑出血的手术治疗应当有最佳治疗时间窗。

#### 3.2 临床研究探索脑出血的手术时间窗

目前临床上尚无明确的手术救治时间窗,不同的出血量、出血位置及手术方式可能影响手术最佳治疗时间。从基础研究看,理论上清除血肿应当越早越好,当前临床上对于这一观点尚有争议,主要担心早期血肿扩大会恶化临床预后及早期手术增加再出血风险。早期血肿扩大约占 20%,血肿扩大常被认为会恶化患者的临床预后,有研究表明只有血肿体积增大约 6~12 mL 以上才会影响预后,然而,血肿扩大大于 12.5 mL 的比例只占约 13%<sup>[30]</sup>,为如此低比例可影响预后的早期血肿扩大而延迟手术时机是否合理尚需进一步临床研究明确。另一方面,有研究提示 4 h

内开颅血肿清除治疗,术中止血困难,增加术后再出血机会<sup>[31]</sup>。也有研究提示 8 h 内进行幕上脑出血手术有 11% 的再出血风险,但 12 个月良好结局比例手术组仍优于保守治疗组<sup>[32]</sup>。当前,对于早期手术增加再出血的担忧大多来自开颅手术的研究,合理的推测是再出血的发生既可能是手术本身创伤所致,也可能来自疾病本身的进展。随着微侵袭手术在临床实践中使用越来越多,手术操作自身对于脑组织损害明显较传统开颅血肿清除术更小,一项荟萃分析表明微侵袭手术比传统开颅手术再出血风险显著降低,并能改善患者功能预后及减少病死率<sup>[33]</sup>。另一项荟萃分析表明发病 24 h 内实施微创治疗,患者良好功能预后比例优于传统治疗组<sup>[34]</sup>。一项探讨 30~50 mL 基底节区脑出血最优微侵袭治疗时间窗的研究,依据发病至手术时间分为小于或等于 6 h 组、>6~12 h 组、>12~18 h 组和 18~24 h 组,发现各组间再出血发生率并无显著差异,早期手术并不增加再出血发生率<sup>[35]</sup>。为减少早期血肿扩大患者入组和担心早期手术增加再出血影响着当前临床研究的设计,MISTIE III 研究随机化入组前多次影像筛查,血肿稳定后方能入组,研究最终未能证实微侵袭手术联合阿替普酶治疗优于标准药物治疗更能显著提高患者 1 年良好功能预后比例。分析原因,过长的发病至手术时间导致脑组织不可逆损伤可能抵消了血肿清除带来的获益,其亚组分析表明发病 36 h 内进行手术干预似乎有获益的趋势<sup>[9]</sup>。笔者认为对于采用微侵袭手术治疗的脑出血患者,手术时间应当越早越好,早期清除血肿能更好地减轻容积效应导致的持续性压迫损害和继发性损伤。

综上所述,笔者认为血肿清除仍应是脑出血救治的首要治疗策略,以血肿清除为前提,针对继发性损伤关键环节的救治可能更为合理;应将可挽救的受损白质纤维束作为救治的关键靶点,通过术前 DTI 筛查出可能获益的患者可能会给临床研究带来突破;脑出血救治也应有时间窗概念,微侵袭手术时机越早越好;不同程度白质纤维受损、不同血肿量及不同出血部位的患者应采用不同的预后评估标准可能才是合理的。因此,脑出血的基础与临床转化研究必须更新观念,强调血肿清除的关键作用,同时注重救治时间窗的理念,建立根据不同部位,不同出血量等基础上的精准临床防治新策略。

#### 参考文献

- [1] FEIGIN V, LAWES C, BENNETT D, et al. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century [J]. *Lancet*

- Neurol, 2003, 2(1): 43-53.
- [2] ZHANG L, YANG J, HONG Z, et al. Proportion of different subtypes of stroke in china[J]. Stroke, 2003, 34(9): 2091-2096.
  - [3] AN S, KIM T, YOON B. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: an update[J]. J Stroke, 2017, 19(1): 3-10.
  - [4] FEIGIN V, LAWES C, BENNETT D, et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(4): 355-369.
  - [5] ANDERSON C, HEELEY E, HUANG Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. N Engl J Med, 2013, 368(25): 2355-2356.
  - [6] MAYER S, BRUN N, BEGTRUP K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor vii for acute intracerebral hemorrhage[J]. N Engl J Med, 2008, 358(20): 2127-2137.
  - [7] SPRIGG N, FLAHERTY K, APPLETON J, et al. Tranexamic acid for hyperacute primary intracerebral haemorrhage (tich-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial[J]. Lancet, 2018, 391(10135): 2107-2115.
  - [8] MENDELOW A, GREGSON B, ROWAN E, 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(9890): 397-408.
  - [9] HANLEY D, THOMPSON R, ROSENBLUM M, et al. 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]. The Lancet, 2019, 393(10175): 1021-1032.
  - [10] WU G, WANG L, WANG F, et al. Minimally invasive procedures for intracerebral hematoma evacuation in early stages decrease perihematomal glutamate level and improve neurological function in a rabbit model of ich[J]. Brain Res, 2013, 1492(1): 140-147.
  - [11] MOULD W, CARHUAPOMA J, MUSCHELLI J, et al. Minimally invasive surgery plus re-combinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematomal edema [J]. Stroke, 2013, 44(3): 627-634.
  - [12] WANG W, JIANG B, LIU G, et al. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. Conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in china [J]. Int J Stroke, 2009, 4(1): 11-16.
  - [13] HANLEY D, THOMPSON R, MUSCHELLI J, et al. Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (mistie): a randomised, controlled, open-label, phase 2 trial [J]. Lancet Neurol, 2016, 15(12): 1228-1237.
  - [14] SINAR E, MENDELOW A, GRAHAM D, et al. Experimental intracerebral hemorrhage: effects of a temporary mass lesion [J]. J Neurosurg, 1987, 66(4): 568-576.
  - [15] KINGMAN T, MENDELOW A, GRAHAM D, et al. Experimental intracerebral mass: description of model, intracranial pressure changes and neuropathology [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 1988, 47(2): 128-37.
  - [16] 吴鹏飞, 胡荣, 杨伟, 等. 球囊应力脑损伤大鼠模型的建立及病理观察 [J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2016, 21(4): 169-172.
  - [17] JIANG Y, WEI K, ZHANG X, et al. White matter repair and treatment strategy after intracerebral hemorrhage [J]. CNS Neurosci Ther, 2019, 25(10): 1113-1125.
  - [18] MA C, LIU A, LI Z, et al. Longitudinal study of diffusion tensor imaging properties of affected cortical spinal tracts in acute and chronic hemorrhagic stroke [J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(8): 1388-1392.
  - [19] YOSHIOKA H, HORIKOSHI T, AOKI S, et al. Diffusion tensor tractography predicts motor functional outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. Neurosurgery, 2008, 62(1): 97-103.
  - [20] CHO S, KIM S, CHOI B, et al. Motor outcome according to diffusion tensor tractography findings in the early stage of intracerebral hemorrhage [J]. Neurosci Letters, 2007, 421(2): 142-146.
  - [21] CHENG C, HSU C, HUANG Y, et al. Motor

- outcome of deep intracerebral haemorrhage in diffusion tensor imaging: comparison of data from different locations along the corticospinal tract[J]. *Neurol Res*, 2015, 37(9):774-781.
- [22] QIU S, LIU T, CAO G, et al. Treatment of intracranial hemorrhage with neuroendoscopy guided by body surface projection[J]. *Medicine*, 2019, 98(19):e15503.
- [23] WU G, WANG L, HONG Z, et al. Effects of minimally invasive techniques for evacuation of hematoma in basal ganglia on cortical spinal tract from patients with spontaneous hemorrhage: Observed by diffusion tensor imaging[J]. *Neurol Res*, 2010, 32(10):1103-1109.
- [24] FELBERG R, GROTTA J, SHIRZADI A, et al. Cell death in experimental intracerebral hemorrhage: the "black hole" model of hemorrhagic damage[J]. *Ann Neurol*, 2002, 51(4):517-524.
- [25] NAKASHIMA K, YAMASHITA K, UESUGI S, et al. Temporal and spatial profile of apoptotic cell death in transient intracerebral mass lesion of the rat[J]. *J Neurotrauma*, 1999, 16(2):143-151.
- [26] WASSERMAN J and SCHLICHTER L. White matter injury in young and aged rats after intracerebral hemorrhage[J]. *Exp Neurol*, 2008, 214(2):266-275.
- [27] GU Y, GONG Y, LIU W, et al. Zinc protoporphyrin attenuates white matter injury after intracerebral hemorrhage [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2016, 121(2):199-202.
- [28] GEBEL J, JR., JAUCH E, BROTT T, et al. Natural history of perihematomal edema in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2002, 33(11):2631-2635.
- [29] ZAZULIA A, DIRINGER M, DERDEYN C, et al. Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 1999, 30(6):1167-1173.
- [30] DOWLATSHAHI D, DEMCHUK A, FLAHERTY M, et al. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes [J]. *Neurology*, 2011, 76(14):1238-1244.
- [31] MORGENSTERN L, DEMCHUK A, KIM D, et al. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2001, 56(10):1294-1299.
- [32] PANTAZIS G, TSITSOPOULOS P, MIHAS C, et al. Early surgical treatment vs conservative management for spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: a prospective randomized study [J]. *Surg Neurol*, 2006, 66(5):492-501.
- [33] XIA Z, WU X, LI J, et al. Minimally invasive surgery is superior to conventional craniotomy in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis[J]. *World Neurosurg*, 2018, 115(2):266-273.
- [34] SCAGGIANTE J, ZHANG X, MOCCO J, et al. Minimally invasive surgery for intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2018, 49(11):2612-2620.
- [35] 刘红梅, 王文志, 李涤. 微创穿刺术治疗基底节区脑出血最佳手术时机[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9(5):439-444.

(收稿日期:2020-06-18 修回日期:2020-08-02)