

# 原发性脑出血早期血肿扩大的影响因素分析

王子鹤<sup>1</sup>, 王伟<sup>2</sup>

<sup>1</sup>内蒙古民族大学第二临床医学院, 内蒙古 通辽

<sup>2</sup>内蒙古林业总医院行政部门, 内蒙古 呼伦贝尔

收稿日期: 2023年7月31日; 录用日期: 2023年8月24日; 发布日期: 2023年8月31日

## 摘要

血肿扩大在原发性脑出血早期患者中并不罕见, 是一种十分严重的并发症, 同时, 它也预示着患者不良的预后。早期血肿增大通常定义为复查CT扫描血肿体积对比首次发现时增大33%。到目前为止, 还没有理想的动物模型可以模拟早期血肿生长的确切病理生理过程。新的影像学预测指标如CT血管造影斑点征象和CT混合征象可以预测脑出血患者早期血肿的生长。监测和调节血压可以改善预后。脑出血患者早期迅速的降低血压(收缩压至<140 mmHg)大概率是安全的。本文综述了原发性脑出血早期血肿扩大的定义、病理生理学、危险因素和旨在改善预后的新治疗方案。

## 关键词

原发性脑出血, 高血压, 血肿扩大影响因素

# Analysis of Influencing Factors of Early Hematoma Enlargement in Primary Cerebral Hemorrhage

Zihe Wang<sup>1</sup>, Wei Wang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Second Clinical Medical College of Inner Mongolia Minzu University, Tongliao Inner Mongolia

<sup>2</sup>Administrative Department of Inner Mongolia Forestry General Hospital, Hulun Buir Inner Mongolia

Received: Jul. 31<sup>st</sup>, 2023; accepted: Aug. 24<sup>th</sup>, 2023; published: Aug. 31<sup>st</sup>, 2023

## Abstract

Hematoma enlargement is not uncommon in patients with primary cerebral hemorrhage. It is a very serious complication and it also indicates poor prognosis of patients. Early hematoma en-

largement is usually defined as a 33% increase in hematoma volume compared with the first discovery on CT scan. Up to now, no animal model can simulate the exact pathophysiology of early hematoma growth. New imaging predictors, such as CT angiographic speckle signs and CT mixed signs, can predict the growth of early hematoma in patients with cerebral hemorrhage. Monitoring and regulating blood pressure can improve prognosis. Early rapid blood pressure (systolic blood pressure to <140 mmHg) in patients with cerebral hemorrhage is probably safe. This article reviews the definition, pathophysiology, risk factors, and new treatment options aimed at improving prognosis of early hematoma enlargement in primary cerebral hemorrhage.

## Keywords

Primary Cerebral Hemorrhage, Hypertension, Influencing Factors of Hematoma Enlargement

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 早期血肿扩大的概念

原发性脑出血早期血肿扩大的定义并不统一。一般认为,持续性出血和出血扩大发生在疾病的早期[1][2]。早期血肿扩大主要通过头部CT进行评估。血肿扩大通常的定义是血肿体积的绝对值增加33%,或重复进行CT扫描时血肿的体积增加了6 mL~12.5 mL [3]。原发性脑出血约占所有出血性脑卒中的10%~30%。脑出血患者30天死亡率高,半数患者在发病后2天内死亡,超过50%的患者在出血后都留有严重的肢体功能障碍。很大一部分患者会出现临床症状恶化,在发生抽搐后的最初几个小时内,他们的格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分会增加。另外,有接近于20%的患者入院后由于早期的血肿扩大导致症状持续性的恶化,由于人口老龄化,目前发病率仍在上升[4]。在一些发展中国家,抗凝剂的使用增加可能进一步加剧脑出血的负担。虽然原发性脑出血可由脑淀粉样血管病引起,但原发性血管病仍是脑出血最常见的潜在原因。此外,原发性脑出血主要影响大脑深处的结构,例如基底节和丘脑。相反,脑淀粉样变血管病主要是发生在脑叶。虽然有一些研究试图阐明脑出血患者早期血肿扩大的机制,但其潜在机制目前尚不清楚[5][6][7]。早期血肿扩张在脑出血患者中并不罕见,需要及时诊断。

## 原发性脑出血早期血肿扩大的发病机制

发生原发性脑出血时,血管破裂后持续性的出血或复发性出血可以导致原发性脑出血患者早期血肿增大。最近一项研究表明,原发性出血可导致周围组织继发性水肿和坏死,进而可能加剧出血过程,导致原发性脑出血早期血肿增大[8]。多发的脑部小血管破裂,原发出血灶周围组织出现活动性出血通常是不规则的,并伴有多灶性的出血。继发性脑出血灶合并原发性脑出血的患者,可能出血灶融合在一起导致血肿增大。CT血管造影显示造影剂在扩张期向血肿外渗。早期血肿生长过程中发生的病理生理变化尚不完全清楚[9]。目前没有理想的动物模型能准确模拟早期血肿生长的病理生理过程。建立一个动物模型来模拟脑出血的动态特性是不可能的。传统意义上来说,人们认为血肿的扩大可能是由于单一动脉破裂部位持续出血或再出血的结果。然而,在最近的研究表明,早期血肿扩大也可能由原发血块周围的多发出血引起的,这代表血肿扩大导致小动脉或小静脉的继发性破裂。原发性脑出血早期血肿的扩大可引起炎症因子的升高。基质金属蛋白酶(MMP)是一种血浆酶,它可以加速和促进细胞的凋亡。MMP-9的浓度水平在原发性脑出血早期显著升高[10][11]。近期也有研究发现,白细胞介素6(IL-6) > 24 pg/mL也被认

为是原发性脑出血患者早期血肿增大的独立危险因素[12]。

## 2. 早期血肿扩大的预测因素

### 2.1. 血压水平

血压升高理论上可以增加原发性脑出血患者已经破裂的血管的静水压。然而, 血压的升高与是否早期有血肿扩大之间的关系仍存在争议。过去有项研究发现, 将收缩压控制在 150 mmHg, 可以极大降低血肿扩大的风险。他们认为高血压与原发性脑出血早期的血肿扩大有关。然而, 在有一些其他研究中, 血压升高与早期血肿扩张无关。在一项针对 60 例脑出血患者的研究中报道急性脑出血后 24 小时内血压与血肿扩张无关联。在另一项涉及 98 例患者的研究中发现血压或血流动力学参数与血肿扩大无关。在最近一项对 160 例脑出血患者的研究中报道, 高血压病史与早期血肿扩张无关[13] [14]。但是密切监测血压, 将患者血压控制在小于 150 mmHg, 对于预防原发性脑出血的进一步恶化也是有必要的。

### 2.2. 凝血功能

患者的凝血功能是血肿扩大的重要因素。一些研究表明, 肝功能异常或有长期酗酒史的患者早期血肿扩大的可能性更高。早期明显的血肿增大多见于既往使用华法林且凝血功能异常的患者。因此, 凝血功能可用于原发性脑出血患者早期血肿扩大的预测[15]。有潜在凝血功能障碍的患者, 血肿扩大的风险很高, 要么是因为出血持续时间长, 要么是因为出血停止后再次发生了再出血。与维生素 K 拮抗剂相关的脑出血患者, 在症状出现后的前 6 个小时内血肿扩张的风险超过 50%, 持续时间超过了 24 小时, 这与未发生凝血功能障碍的患者相比, 死亡几率增加了超过一倍。直接口服抗凝剂而引起的相关脑出血的血肿扩张风险增加, 但总体上低于维生素 K 拮抗剂相关脑出血, 临床结果相对较轻。抗血小板制剂的使用也是血肿扩张的一个预测因素, 但是其发生的风险并没有像伴有使用抗凝剂的脑出血后血肿扩大那样高。

### 2.3. 原发性脑出血有无脑室扩张

原发性脑出血患者有无脑室扩张对于早期血肿扩大也有很大的影响, 它也被认为是脑出血患者预后不良的重要独立预测因子。与无脑室扩张的脑出血的患者相比, 有脑室扩张的患者早期血肿扩张率可能更高[14]。然而, 脑室内出血在预测血肿扩张中的作用仍然存在争议。在最近的一项研究中称入院时的 CT 扫描脑室内出血不能预测血肿扩张。但有趣的是, 研究人员发现, 非原发性脑出血患者的脑室内出血与早期血肿扩张有关[16]。此外, 所有迟发性脑室内出血患者均有早期血肿扩张。研究推测, CT 上的脑室内出血可能表明先前有明显的血肿扩张, 这反过来解释了脑室内出血患者预后差的原因。

### 2.4. 血肿的体积和形态

血肿的体积是早期血肿扩大的一个公认的预测指标。它是早期血肿扩大最重要的危险因素之一。在以往的研究中, 血肿体积大于 30 ml 比小血肿更容易发生早期血肿扩大。但近年来, 血肿的形态也被认为是早期血肿扩大的重要独立危险因素[15]。形状不规则的血肿比形状规则的血肿更容易扩大。此外, 大血肿通常是不规则的, 比小血肿更不均匀。然而, 目前并没有统一的报告与标准来定义血肿的形状。

### 2.5. 影像学的预测

影像学检查可以识别血肿扩张的高危患者。神经影像学标记物可能提高我们对血肿扩张机制的理解。血肿扩张的影像学预测几乎完全依赖于 CT, 因为它的广泛可用性和在中风急性期的优势。血肿扩张风险最重要的成像生物标志物是基线出血量[17]。CT 血管造影可以在注射动脉期识别出血内的造影剂外渗, 这是持续出血的标志, 称为斑点征象。与非对比 CT 特征相似, CT 血管造影斑点征象对血肿扩张的敏感

性仍然很低, 这种适度的预测性能部分是由于所谓的斑点模拟的存在, 以及区分斑点迹象的挑战, 这些斑点迹象是内源性止血引起的溶解性出血形成纤维蛋白球的活动性造影剂外渗点。虽然斑点征象预测血肿扩张可以通过使用 CT 血管造影或者进行重复延迟获取来提高, 但在临床试验和实际操作中, 需要进行碘造影剂注射是一个重要的缺点[18]。此外, 在急性期患者的脑部核磁成像中也报道了造影剂外渗的标志物, 但这种方法仍然缺少充分的证据。核磁评估的潜在脑血管疾病的严重程度和亚型与基线脑出血的量和血肿扩张率有关[19]。

### 3. 早期血肿扩大的防治

#### 3.1. 止血药物的应用

早期及时的应用止血药物, 理论上可以降低脑出血患者早期血肿扩大的可能性。最近有研究实验表明, 脑出血患者早期应用止血药物治疗的随机临床试验已经评估了逆转凝血功能的效果, 或者是在没有获得凝血功能的情况下, 使用止血药物的治疗效果, 进行研究最多的两种药物是重组活化因子 VIIa 和氨甲环酸。如果在发病后 3 小时内给予重组活化因子 VIIa, 可减少血肿扩张大约 4 毫升。然而, 这并未改善结果, 可能是该试验没有充分对于血肿扩张的风险最高的患者亚群进行研究[15]。为了进一步研究, 两项试验都使用了 CT 血管造影的斑点征象来瞄准扩张风险最高的群体, 但是结果并没有发现变化。同时对氨甲环酸也进行了研究[20], 结果表明, 在出现脑出血症状后早期给药可降低死亡率, 但对 30 天后的死亡率没有影响。可见氨甲环酸与重组活化因子 VIIa 一样, 可以减少脑出血后血肿扩张, 但也不能改善预后。此外, 没有充足的证据表明, 具有特定影像学特征的患者从氨甲环酸的治疗中获益。

#### 3.2. 强化降压

急性血压升高在脑出血后十分常见, 并且与血肿扩大和不良的预后呈独立相关。几项大型随机对照试验检验了脑出血患者早期强化降压至收缩压目标低于 140 mmHg 的安全性和有效性。来自随机临床试验的个体患者数据的分析显示, 强化收缩压降低是安全的, 并明显减少血肿扩张, 但这种降低并未导致功能结果的改善。急性脑出血患者的最佳收缩压目标仍然存在争议, 尽管有证据表明强化治疗的患者血肿扩张减少, 但这种方法并没有始终带来更好的结果[21] [22]。强化降压(目标 120 mmHg~139 mmHg)是相对安全的, 除了有潜在的肾损伤风险, 并且可能改善早期(理想情况下在症状出现后 2 小时内治疗)收缩压升高(150 mmHg~220 mmHg)和轻度至中度脑出血患者的功能结局和限制了血肿扩张。顺利达到收缩压目标, 无波动和快速大幅下降(1 小时内 $\geq 70$  毫米汞柱)与改善预后相关[23] [24]。

### 4. 结论

在一些随机的试验中, 降血压和止血药物的早期应用成功地减少了早期的血肿的扩张, 但这些都未有持续性的改善最后的结果。以下几个原因可以解释这种差异的发生。最简单的解释是减轻血肿的扩张可能根本不是改善患者预后的合理治疗方案。在未进行选择的患者中, 预防血肿扩张对功能恢复的影响明显很小, 需要对患者进行精确分类, 以便从抗血肿扩大的治疗中获益[25]。几个因素已经被提出作为血肿扩张靶向策略后缺乏临床改善的替代假设。首先, 血肿扩张的小幅度的减少可能不足以改善患者的预后, 特别是在基线血肿量中等至较大的患者中。然而, 如果使用相对血肿扩张的定义, 小体积增长的患者通常有资格成为所谓的扩张者, 即使是在总体积绝对增加很小的情况下, 也没有什么临床意义。将血肿扩张作为一个光谱进行分析和解释, 可以更精确地区分不同程度的出血扩大, 并为治疗策略的有效性提供新的见解。然而, 大多数的病人可能是在出血已经发生时才接受治疗的。最后, 对于患者的选择方面, 可能纳入了部分血肿扩张风险相对较低的患者, 导致稀释了预防以及治疗的潜在益处。最后, 血

肿扩大是一个重要的预后决定因素, 但其他机制也同时影响着脑出血患者的未来的大脑功能恢复[26]。

## 参考文献

- [1] Yogendrakumar, V., Ramsay, T., Menon, B.K., Qureshi, A.I., Saver, J.L. and Dowlatshahi, D. (2021) Hematoma Expansion Shift Analysis to Assess Acute Intracerebral Hemorrhage Treatments. *Neurology*, **97**, e755-e764. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012393>
- [2] Pandey, A.S. and Xi, G. (2014) Intracerebral Hemorrhage: A Multimodality Approach to Improving Outcome. *Translational Stroke Research*, **5**, 313-315. <https://doi.org/10.1007/s12975-014-0344-z>
- [3] Davis, S.M., Broderick, J., Hennerici, M., et al. (2006) Hematoma Growth Is a Determinant of Mortality and Poor Outcome after Intracerebral Hemorrhage. *Neurology*, **66**, 1175-1181. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000208408.98482.99>
- [4] 刘文鹏, 郑冬, 黄家明, 等. 2003至2012年间767例自发性脑出血患者的流行病学分析[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2015(1): 16-19.
- [5] Dykstra-Aiello, C., Jickling, G.C., Ander, B.P., et al. (2015) Intracerebral Hemorrhage and Ischemic Stroke of Different Etiologies Have Distinct Alternatively Spliced mRNA Profiles in the Blood: A Pilot RNA-seq Study. *Translational Stroke Research*, **6**, 284-289. <https://doi.org/10.1007/s12975-015-0407-9>
- [6] Esiaba, I., Angeles, D.M., Holden, M.S., et al. (2016) Urinary Allantoin Is Elevated in Severe Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Newborn. *Translational Stroke Research*, **7**, 97-102. <https://doi.org/10.1007/s12975-015-0405-y>
- [7] Chen, S., Yang, Q., Chen, G. and Zhang, J.H. (2015) An Update on Inflammation in the Acute Phase of Intracerebral Hemorrhage. *Translational Stroke Research*, **6**, 4-8. <https://doi.org/10.1007/s12975-014-0384-4>
- [8] Sacco, S. and Carolei, A. (2008) Autoregulation Might Explain Why Blood Pressure Is Not Associated with Haematoma Enlargement in Acute Intracerebral Haemorrhage. *European Journal of Neurology*, **15**, 1011-1012. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02255.x>
- [9] 闵晓黎, 陈泉明, 曹毅. CT混合征与CT血管成像斑点征对急性脑出血血肿扩大的预测价值[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(3): 140-145.
- [10] Morgenstern, L.B., Hemphill, J.C., Anderson, C., et al. (2010) Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Stroke*, **41**, 2108-2129. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3181ec611b>
- [11] Schlunk, F., Schulz, E., Lauer, A., Yigitkanli, K., et al. (2015) Warfarin Pretreatment Reduces Cell Death and MMP-9 Activity in Experimental Intracerebral Hemorrhage. *Translational Stroke Research*, **6**, 133-139. <https://doi.org/10.1007/s12975-014-0377-3>
- [12] Silva, Y., Leira, R., Tejada, J., et al. (2005) Molecular Signatures of Vascular Injury Are Associated with Early Growth of Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, **36**, 86-91. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000149615.51204.0b>
- [13] Jauch, E.C., Lindsay, C.J., Adeoye, O., et al. (2006) Lack of Evidence for an Association between Hemodynamic Variables and Hematoma Growth in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, **37**, 2061-2065. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000229878.93759.a2>
- [14] Li, Q., Huang, Y.J., Zhang, G., Lv, F.J., et al. (2015) Intraventricular Hemorrhage and Early Hematoma Expansion in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 11357. <https://doi.org/10.1038/srep11357>
- [15] Mayer, S.A., Brun, N.C., Begtrup, K., et al. (2008) Efficacy and Safety of Recombinant Activated Factor VII for Acute Intracerebral Hemorrhage. *The New England Journal of Medicine*, **358**, 2127-2137. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707534>
- [16] Bhattathiri, P.S., Gregson, B., Prasad, K.S. and Mendelow, A.D. (2006) Intraventricular Hemorrhage and Hydrocephalus after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: Results from the STICH Trial. In: Hoff, J.T., Keep, R.F., Xi, G. and Hua, Y., Eds., *Brain Edema XIII*, Springer, Vienna, 65-68. [https://doi.org/10.1007/3-211-30714-1\\_16](https://doi.org/10.1007/3-211-30714-1_16)
- [17] 王希, 仲艳, 颜伟, 等. CT平扫岛征和黑洞征对原发性脑出血早期血肿扩大的预测价值[J]. 中华神经外科杂志, 2021, 37(6): 557-561.
- [18] Rodriguez-Luna, D., Coscojuela, P., Rubiera, M., et al. (2016) Ultraearly Hematoma Growth in Active Intracerebral Hemorrhage. *Neurology*, **87**, 357-364. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002897>
- [19] Schindlbeck, K.A., Santaella, A., Galinovic, I., et al. (2016) Spot Sign in Acute Intracerebral Hemorrhage in Dynamic T1-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Stroke*, **47**, 417-423. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011570>
- [20] Sprigg, N., Flaherty, K., Appleton, J.P., et al. (2018) Tranexamic Acid for Hyperacute Primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): An International Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Superiority Trial. *The Lancet*, **391**,

- 2107-2115. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31033-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31033-X)
- [21] Sandset, E.C., Anderson, C.S., Bath, P.M., *et al.* (2021) European Stroke Organisation (ESO) Guidelines on Blood Pressure Management in Acute Ischaemic Stroke and Intracerebral Haemorrhage. *European Stroke Journal*, **6**, XLVIII-LXXXIX. <https://doi.org/10.1177/23969873211012133>
- [22] Moullaali, T.J., Wang, X., Sandset, E.C., *et al.* (2022) Early Lowering of Blood Pressure after Acuteintracerebral Haemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **93**, 6-13. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-327195>
- [23] Wang, X., Di Tanna, G.L., Moullaali, T.J., *et al.* (2022) J-Shape Relation of Blood Pressure Reduction and Outcome in Acute Intracerebral Hemorrhage: A Pooled Analysis of INTERACT2 and ATACH-II Individual Participant Data. *International Journal of Stroke*, **17**, 1129-1136. <https://doi.org/10.1177/17474930211064076>
- [24] Minhas, J.S., Moullaali, T.J., Rinkel, G.J.E. and Anderson, C.S. (2022) Blood Pressure Management after Intracerebral and Subarachnoid Hemorrhage: The Knowns and Known Unknowns. *Stroke*, **53**, 1065-1073. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.036139>
- [25] Hariharan, P., Tariq, M.B., Grotta, J.C. and Czap, A.L. (2022) Mobile Stroke Units: Current Evidence and Impact. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **22**, 71-81. <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01170-1>
- [26] Cooley, S.R., Zhao, H., Campbell, B.C.V., *et al.* (2021) Mobile Stroke Units Facilitate Prehospital Management of Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, **52**, 3163-3166. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034592>