

Cerebral Infarction Shortly after Intracerebral Hemorrhage

Yuejia Qin*, Zhijian Liang#

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning Guangxi
Email: 237678832@qq.com, #lzb200415@126.com

Received: Feb. 7th, 2018; accepted: Feb. 21st, 2018; published: Feb. 27th, 2018

Abstract

Cerebral infarction occurring soon after acute intracerebral hemorrhage has been rarely reported, but its high incidence can increase patients' morbidity or mortality, and could lead to vascular dementia and cognitive impairment. It is necessary to pay attention to this phenomenon in clinical. This article reviews the clinical characteristics, pathogenesis and preventive measures of cerebral infarction shortly after intracerebral hemorrhage, and aims to enhance the understanding of this phenomenon.

Keywords

Intracerebral Hemorrhage, Cerebral Infarction, Clinical Characteristics, Pathogenesis

脑出血急性期并发脑梗死

覃月佳*, 梁志坚#

广西医科大学第一附属医院神经内科, 广西 南宁
Email: 237678832@qq.com, #lzb200415@126.com

收稿日期: 2018年2月7日; 录用日期: 2018年2月21日; 发布日期: 2018年2月27日

摘要

脑出血急性期罹患脑梗死的现象鲜有报道,但其发病率高、可增加患者致残率或死亡率,并可能导致血管性痴呆、认知障碍,临床上需要重视。本文从脑出血急性期并发脑梗死的临床特点、发病机制、防治措施方面进行综述,旨在提高对脑出血急性期并发脑梗死的进一步认识。

*第一作者。

#通讯作者。

关键词

脑出血, 脑梗死, 临床特点, 发病机制

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

脑出血患者在急性期发生脑梗死的几率较正常人群明显升高[1] [2] [3], 提示脑出血可能直接或间接导致脑梗死发生, 谓之脑出血相关脑梗死。据报道, 脑出血急性期并发的脑梗死多具有在皮质下、散发、梗死灶面积小等临床特点[4] [5], 其发生机制可能与脑小血管病变[6]、血压下降、脑血流调节曲线受损[3] [7]等因素有关。因其多为亚临床起病[4], 临床上容易被忽视, 但多项研究表明其可增加致残或死亡风险, 并可导致血管性痴呆、认知障碍等疾病发生[2] [5] [8] [9]。因此, 研究脑出血急性期并发脑梗死的临床特点及发病机制, 制定有效防治措施, 具有深刻的临床意义。本文对脑出血急性期并发脑梗死相关研究进展做一综述。

2. 脑出血急性期并发脑梗死临床特点

早在 1990 年, LEON 等[1]回顾性分析了 300 例高血压性脑出血患者, 搜集在脑出血起病 1 周内头颅 CT 扫描, 发现有 9 例合并有多发性、腔隙性脑梗死病灶。2002 年 Toyoda 等[10]报道了 1 例糖尿病肾病晚期的患者, 在透析结束后出现了运动性失语、双侧眼球向右凝视麻痹、水平性眼震, 发病当天急查头颅 CT 提示右侧脑桥出血, 当时双侧大脑半球未见新发病灶, 3 天后进一步查头颅磁共振可见左侧额下回皮质及皮质下新发梗死灶, 因该患者同时在颅内不同区域出现原发性出血和梗死而受到关注。2007 年 Chul 等[11]对住院病人进行回顾性分析, 发现 6 例患者在脑出血发病初期的 CT 扫描无新发脑梗死, 10 天内出现病情突然恶化或有不同程度的神经症状改变, 通过 CT 扫描或 MRI 确定有腔隙性或脑动脉供血区域的责任梗死灶, 通过对这 6 例患者的病例资料进行分析、怀疑对该部分患者脑梗死的发生与脑出血有关。为了进一步证实脑出血和脑梗死相关性, Rajeew 等[2]前瞻性记录了 2006 年 12 月至 2011 年 3 月 1 日住院期间的 95 例自发性脑出血患者的病例资料, 通过使用西门子 1.5T MR 扫描仪中常规序列(包括 DWI、ADC、FLAIR、T2/TSE, T1 和 T 等)在脑出血急性期对患者进行检查, 并对这些患者入院 14 天及出院后进行 NIHSS 评分及改良的 Rankin 评分, 发现 39 例(41%)在脑出血后 1~7.5 天 MR 检查提示有代表新发缺血性脑梗死的低弥散信号, 即 ADC 图低信号、DWI 图高信号, 且这些患者 3 个月致残或死亡风险更高。2009 年 Kimberly 等[12]入组 79 名 CAA (脑淀粉样血管病)患者作为实验组, 同时收集 55 名有 AD/MCI(老年痴呆症或轻度认知功能障碍)而无 CAA 的患者作为对照组, 对他们的 MRI 的 DWI 序列进行回顾性横断面研究, 采用统计学方法对实验组和对照之间或 DWI 阴性和 DWI 阳性病例之间进行统计学分析, 结果显示 CAA 组患者中 12 例(15%)共有 17 处符合亚急性脑梗死的 DWI 高信号病灶, 55 例 AD/MCI 患者中有 0 例($p = 0.001$), 有 DWI 病变的 CAA 受试者出血总数较高(22 vs 4, $p = 0.025$), 两种差异均具有统计学意义, 这项研究显示了有脑淀粉样血管病的脑出血合并脑梗死患者, 其脑梗死病变的出现与脑出血负担较高有关, 且这些梗死灶多位于皮质和皮质下白质。为了更好的探讨脑出血急性期并发脑梗死的临床特点, Ravi 等[3]对 138 例有磁共振检查资料(入院时或发病 1 个月时)的自发性脑出血患者进行前瞻性、纵向、

磁共振成像研究,在基线(入院时)和1个月时收集所有受试者的临床、人口和MRI数据,发现基线时35%的患者、1个月时27%的患者有一个或多个代表新发脑梗死的DWI病变;通过与ADC值结合比较后显示,这些病灶均为急性或亚急性,可在脑出血病灶同侧、双侧或对侧。Shyam等[4]的研究显示,自发性脑出血急性及亚急性期出现的新发缺血性梗死灶无临床症状且75.5%位于皮质下白质或脑干。Kang等[5]则招募97名发病3天内诊断急性高血压脑出血患者进行前瞻性研究,发现26例(26.8%)患者共存在49处新发脑缺血病变,这些病灶多无临床症状且75.5%位于皮质下白质或脑干。目前,上述发现已经被认为是识别脑出血相关脑梗死的重要线索。随着研究的深入,更多特征性的脑出血相关脑梗死的临床特点还会被逐渐发现。

3. 发病机制

脑出血急性期继发脑梗死的机制尚不明确。根据最近的研究,一些潜在因素与脑梗死相关,包括以脑小血管病为常见的代表患者血管条件的基础疾病,以及脑出血后血压管理不当、超过脑血流自我调节能力等原因。我们推理这些机制以复杂的方式相互作用。

3.1. 脑小血管病

早在1971年Fisher CM的一项解剖报告[13]中指出35%的腔隙性脑梗死患者有脑出血病灶,但由于当时医疗条件的限制,这一现象因不能很好解释。随着影像学技术的发展,Leon等的研究[1]利用高分辨率CT扫描,在300名高血压性脑出血患者发病一周内发现9例(3%)有腔隙性脑梗死,引起人们对脑出血急性期合并脑梗死病因的思考。2011年Gregoire等[6]的一项旨在了解自发性脑出血与急性脑缺血相关性的研究,通过对114例脑出血患者(39例临床可能的脑淀粉样血管病)和47例年龄匹配的对照组进行MRI的DWI扫描,发现脑淀粉样血管病相关脑出血中并发腔隙性脑梗死的患者是其他类型脑出血的3倍,该研究以白质改变、微出血标记脑小血管病,通过与对照组对比分析,表明了腔隙性脑梗死是由闭塞的小动脉血管病变引起的。以高血压、脑血管淀粉样变等导致的脑小血管病在脑卒中的致病特点开始受到关注。脑小血管病是指由于各种病因影响脑内小血管(包括小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉)所导致的一系列临床、影像、病理综合征,该病常见病因为高龄、高血糖、高血压、脑血管淀粉样变等,病理改变既可出现血管内皮细胞损伤、血管壁变厚、血管管腔狭窄,又可致血管壁破坏、微动脉瘤形成[14],因此,在广泛血管病变的基础上的脑出血患者,易继发脑梗死。多项研究表明代表脑微出血的白质高信号与代表新发脑梗死的DWI病变相关[3][5][6][12],也有研究表明卒中病史与DWI病变相关[15],这些可作为慢性脑小血管病的标记物,识别哪一类型的患者在脑出血后易继发脑梗死。

3.2. 降压及脑血流自动调节曲线的改变

脑出血多伴有血压升高,调控血压为脑出血后主要治疗方法之一[16],已有大样本的临床随机试验显示,脑出血急性期强化降压治疗有利于患者神经功能恢复[17],但脑出血降压的时机及控制目标尚存争议。Shyam等[4]的研究收集了自2006年8月1日至2008年12月31日期间住院发性脑出血患者连续数据,并在入院28天内对其进行了DWI检查,使用多变量逻辑回归分析DWI异常的潜在预测因素,研究结果显示脑出血后急性缺血性脑梗塞与积极降压有关。Rajeev K.等[2]的研究中也指出,脑出血后脑梗死的发生与血压过度下降相关,并可增加患者3个月的致残率及死亡率。在正常状态下,脑血流受到平均动脉压和脑灌注压的调节,脑血流在一定的脑灌注压下保持稳定,超过两个限值时会出现被动的压力变化,谓之脑血流自动调节,各种原因导致的血压下降,若超过大脑自动调节的下限,可以诱发脑缺血进而引起脑梗死[7]。再则,脑血流自动调节能力不是恒定不变的,会随着患者病理状况的改变而改变,据研究,

脑血流自动调节上线及下限在慢性高血压中提高[18],在急性脑损伤的环境中脑血流和脑灌注压呈线性响应[7],因此脑出血后在没对患者脑血流自我调节能力进行评估的情况下开始降压治疗,易导致脑梗死的发生。

3.3. 其他机制和诱因

更多的脑出血相关脑梗死的发病机制尚不明确。Kim等[11]的病例分析中,两例因其梗死灶位于血肿同侧或血肿压迫的血管供血区域,推测脑梗死的发生与血肿本身或周围的水肿带对邻近脑血管的机械性压迫相关,但目前相关的实验室研究仅仅针对血肿周围缺血半暗带的研究,没有关于血肿导致的占位征与远离血肿的梗死灶相关性的研究,故该观点无法论证。而脑出血后局部血脑屏障破坏,血液释放血凝酶等神经毒性物质导致脑组织缺血是局部水肿带形成的原因之一[19],根据2011年Kidwell等[20]的研究表明,多数脑出血患者急性期有偏离血肿部位的血脑屏障的破坏,那么脑出血后这些远隔的血脑屏障破坏是否可继发缺血性损害,为脑出血相关脑梗死的发病机制提供一个新的研究方向。

其他的常见病因诸如中到大量脑出血、梗阻性脑积水导致的颅内压增高,降低脑缺血阈值,可归类于脑血流自动调节曲线的改变。又如Nagasaka等[21]的病例分析中提示的脑血管痉挛,可能与该病例存在脑室出血流入蛛网膜下腔相关,未合并有蛛网膜下腔积血或可逆性脑血管收缩综合症的脑出血,是否存在脑血管痉挛不得而知。亦有人观察到脑出血后脱水、高凝的状态有可能增加脑梗死的风险[3],但也有相反的报告,因此脑出血相关脑梗死发病机制还需今后进一步的研究。

4. 防治措施

脑出血急性期继发的脑梗塞具有多位于皮质下、散发、梗死灶面积小等临床特点,这些病灶一般为亚临床起病(无临床症状但有影像学表现,即无症状性脑梗死),那么是否就不需要重视这一临床现象?答案是否定的。前述Kang等[5]的研究显示,与脑出血一起发生的脑梗死可增加血管性事件的发生率及死亡率,Rajeev等[2]的研究亦显示,脑出血后继发的缺血性病灶与3个月的致残率及死亡率相关。而针对无症状性脑梗死的大样本研究,无症状脑梗死的患者发展成为脑卒中的概率为正常人群的4倍,且可引起或加剧认知功能障碍或出现抑郁状态[8][9]。因此有效的防治脑出血相关脑梗死,具有深刻的临床意义。

但由于其发生机制尚不完全清楚,脑出血急性期并发脑梗死的防治尚无行之有效的方法。若占位征明显,尽早移除血肿可能会起作用,但若这是唯一的治疗方法,它不太可能逆转缺血性的进程。已有实验证据表明,神经保护剂(钙通道阻滞剂和n-甲基-d-aspartate受体拮抗剂)可以减少缺血性脑损伤,同样在免疫抑制动物体内,最初的缺血性损伤后脑水肿的数量也减少了,这些研究表明,药理学神经保护策略可以减少脑内出血后脑损伤[22]。

再则,推测脑出血相关脑梗死是在一定血管生物底物前提下、脑出血后各种理化因素直接或间接导致的缺血性脑损伤,那么早期识别患者的血管条件尤为重要。目前临床上已广泛使用TCD、CTA、MRA等影像学技术评估颅内血管病变,而由于脑小血管病变血管较小(血管直径多小于400 μm),常规影像学手段对其缺乏特异性[23]。研究表明,脑小血管病以老年人高血压及淀粉样血管病相关的小血管病最为多见[24],高血压脑出血多分布于丘脑、壳核、脑桥和小脑半球,而淀粉样血管病则多分布于脑叶和小脑半球;头颅CT可有脑白质病变,但缺乏敏感性,CT灌注成像可显示缺血和梗死组织的血流灌注;在MRI影像学上的表现主要有新发小的皮质下梗死、可能血管起源的腔隙、可能血管起源的白质高信号、血管周围间隙、脑微出血和脑萎缩,此外可以借助彩色眼底照相等手段了解眼底视网膜小血管以评估脑小血管硬化病变情况;值得注意的是,动脉硬化性大血管病常合并脑小血管病[14]。以上均可作为早期识别脑小血管病的手段。

限制性降压被认为是防治脑出血后缺血性损害的有效措施。一项对超急性期脑出血患者进行的 3 h 内降压治疗研究表明, 经规范化抗高血压治疗后的高收缩压值与不良的临床结局独立相关[25]。另一项研究针对中等出血体积的自发性脑出血患者 24 小时内进行积极降压治疗, 发现血肿周围脑血流量并未减少, 脑缺血事件也未增加[26]。但对于脑出血患者血压调节的范围, 目前仍无定论。根据强化降压治疗疗效最大随机临床试验 INTERACT2 的结果指导, 2015 年美国 AHA/ASA 脑出血管理指南提出对收缩压介于 150~220 mmHg、无急性降压禁忌的脑出血患者将收缩压紧急降至 140 mmHg 是安全的, 可能改善患者预后, 对起病时收缩压 > 220 mmHg 者应在持续血压监测下积极予以静脉降压[16], 这条建议被广泛应用于临床。该指南还建议根据患者脑血流自动调节能力将脑灌注压(cerebral perfusion pressure, CPP)维持在 50~70 mmHg 之间为宜, 该范围可能会降低脑组织缺血缺氧及预后不良发生率[16], 谓之最佳灌注压 (ptimal cerebral perfusion pressure, CPPop), 但该数据完全基于外伤性脑损伤患者的研究。Jennifer 等[27]通过对重症脑出血患者床旁持续的脑血管反应性的评估来探究 CPPop 的观念是否可应用于脑出血患者, 同时对于脑血流调节、CPPop 及功能预后的关系进行初探; 结果显示脑血管自动调节曲线在半数重症脑出血患者中均受损, 血管反应性受损与 90 天功能预后较差显著相关, CPPop 与 90 天功能预后无显著相关性, 但在脑灌注压最接近最佳脑灌注压的个体患者中死亡率最低; 研究还显示脑出血患者 CPPop 的中位数为 83 mmHg, 高于指南所推荐的临界值 70 mmHg。因此, 利用临床手段检测患者的动态脑血流调节能力及寻找患者的 CPPop 成为新的研究热点, 这对于脑出血特别是重症脑出血患者意义非凡。目前采用传递函数分析或相关分析法观察自发的血压变化引起的脑血流量改变有助于实现脑血流自动调节的监测, 而诸多脑血流量间接参数的监测技术也在临床上被使用, 如经颅多普勒测得的大脑中动脉血流速度、颅内压测定、脑组织氧含量测定(无创的近红外光谱技术或脑实质探针技术), 简单便捷且无创的技术在脑血流自动调节监测中具有一定优势[28]。

血栓事件是脑出血患者的常见并发症, 如何不增加再出血风险的前提下使用抗凝剂, 是需要解决的问题[29]。在一项非对照的研究表明, 脑出血发病后第 2 天开始抗凝治疗的, 血栓栓塞性疾病减少而再出血未增加[30]。2 项小样本随机试验在脑出血发病后第 4 天或第 10 天开始皮下注射小剂量肝素的患者中, 与对照组相比, 也未发现出血风险增高[31]。以上研究提示, 预防性应用抗凝药物有降低脑出血后并发脑梗死的发生率的可能, 但这还需权衡再出血的风险, 还需要更多的研究进一步探究。

参考文献 (References)

- [1] Weisberg, L.A., et al. (1990) Lacunar Infarction in Patients with Hypertensive Intracerebral Hemorrhage. *The Southern Medical Journal*, **83**, 1050-1052. <https://doi.org/10.1097/00007611-199009000-00018>
- [2] Garg, R.K., et al. (2012) Blood Pressure Reduction, Decreased Diffusion on MRI, and Outcomes after Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, **43**, 67-71. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.629493>
- [3] Menon, R.S., et al. (2012) Predictors of Highly Prevalent Brain Ischemia in Intracerebral Hemorrhage. *Annals of Neurology*, **71**, 199-205. <https://doi.org/10.1002/ana.22668>
- [4] Prabhakaran, S., et al. (2010) Acute Brain Infarcts After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage A Diffusion-Weighted Imaging Study. *Stroke*, **41**, 89-94. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.566257>
- [5] Kang, D.W., et al. (2012) New Ischemic Lesions Coexisting with Acute Intracerebral Hemorrhage. *Neurology*, **79**, 848-855. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182648a79>
- [6] Gregoire, S.M., et al. (2011) Acute Ischaemic Brain Lesions in Intracerebral Haemorrhage: Multicentre Cross-Sectional Magneticresonance Imaging Study. *Brain*, **134**, 2376-2386. <https://doi.org/10.1093/brain/awr172>
- [7] Paulson, O.B., Waldemar, G., Schmidt, J.F. and Strandgaard, S. (1989) Cerebral Circulation under Normal and Pathologic Conditions. *American Journal of Cardiology*, **63**, 2C-5C.
- [8] Bernick, C., et al. (2001) Silent MRI Infarcts and the Risk of Future Stroke: The Cardiovascular Health Study. *Neurology*, **57**, 1222-1229.
- [9] Bokura, H., et al. (2006) Silent Brain Infarction and Subcortical White Matter Lesions Increase the Risk of Stroke and

- Mortality: A Prospective Cohort Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **15**, 57-63.
- [10] Toyoda, K., *et al.* (2002) Simultaneous Onset of Haemorrhagic and Ischaemic Strokes in a Haemodialysis Patient. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **72**, 673-674. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.5.673>
- [11] Kim, C.H., *et al.* (2007) Development of Cerebral Infarction Shortly after Intracerebral Hemorrhage. *European Neurology*, **57**, 145-149. <https://doi.org/10.1159/000098465>
- [12] Kimberly, W.T., *et al.* (2009) Silent ischemic Infarcts Are Associated with Hemorrhage Burden in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Neurology*, **72**, 1230-1235. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000345666.83318.03>
- [13] Fisher, C.M. (1971) Pathological Observations in Hypertensive Cerebral Hemorrhage. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, **30**, 536-550. <https://doi.org/10.1097/00005072-197107000-00015>
- [14] 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. 中国脑小血管病诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 838-844.
- [15] Prabhakaran, S., *et al.* (2010) Acute Brain Infarcts after spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Diffusion-Weighted Imaging Study. *Stroke*, **41**, 89-94. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.566257>
- [16] Hemphill, J.C., *et al.* (2015) Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **46**, 2032-2060. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000069>
- [17] Anderson, C.S., *et al.* (2013) Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *The New England Journal of Medicine*, **368**, 2355-2365. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214609>
- [18] Traon, A.P., *et al.* (2002) Dynamics of Cerebral Bloodflow Autoregulation in Hypertensive Patients. *Journal of the Neurological Sciences*, **195**, 139-144.
- [19] 张昱, 等. 脑出血的病理改变及病理生理过程[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 5(2): 75-78.
- [20] Kidwell, C.S., *et al.* (2011) Hyperacute Injury Marker (HARM) in Primary Hemorrhage: A Distinct Form of CNS Barrier Disruption. *Neurology*, **77**, 1725-1728. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318236ef46>
- [21] Nagasaka, T., *et al.* (2007) Concomitant Cerebral Infarction and Intraventricular Hemorrhage in Moyamoya Disease. Case Report. *Journal of Neurosurgery*, **106**, 388-390.
- [22] Mendelow, A.D. (1993) Mechanisms of Ischemic Brain Damage with Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, **24**, 115-119.
- [23] Kwa, V.I., van der Sande, J.J., Stam, J., Tijmes, N. and Vrooland, J.L. (2002) Amsterdam Vascular Medicine Group. *Neurology*, **59**, 1536-1540. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000033093.16450.5C>
- [24] Pantoni, L. (2010) Cerebral Small Vessel Disease: From Pathogenesis and Clinical Characteristics to Therapeutic Challenges. *The Lancet Neurology*, **9**, 689-701. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70104-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70104-6)
- [25] Sakamoto, Y., *et al.* (2013) Systolic Blood Pressure after Intravenous Antihypertensive Treatment and Clinical Outcomes in Hyperacute Intracerebral Hemorrhage: The Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage Study. *Stroke*, **44**, 1846-1851. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001212>
- [26] Butcher, K.S., *et al.* (2013) The Intracerebral Hemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial. *Stroke*, **44**, 620-626. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000188>
- [27] Diedler, J., *et al.* (2014) Optimal Cerebral Perfusion Pressure in Patients with Intracerebral Hemorrhage: An Observational Case Series. *Critical Care*, **18**, R51.
- [28] 王爽, 杨弋审. 脑血流自动调节概述及其在脑血管疾病中的应用[J]. 中风与神经疾病杂志, 2014, 11(31): 1049-1052.
- [29] 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, 6: 435-444.
- [30] Wasay, M., *et al.* (2008) A Non-Randomized Study of Safety and Efficacy of Heparin for DVT Prophylaxis in Intracerebral Haemorrhage. *The Journal of the Pakistan Medical Association*, **58**, 362-364.
- [31] Boer, A., *et al.* (1991) Early Heparin Therapy in Patients with Spontaneous Intracerebral Haemorrhage. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **54**, 466-467. <https://doi.org/10.1136/jnnp.54.5.466>

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2161-8712，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：acm@hanspub.org