

# 脑出血机制及治疗的研究进展

李翔翔<sup>1\*</sup>, 李小龙<sup>2</sup>

<sup>1</sup>延安大学医学院, 陕西 延安

<sup>2</sup>延安大学附属医院神经外科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年6月11日; 录用日期: 2023年7月5日; 发布日期: 2023年7月13日

## 摘要

脑出血是指非外伤性脑实质出血是临床上常见的危重性疾病, 具有高发病率和死亡率, 随着科技水平的提升对脑出血的机制和治疗的研究越来越丰富, 本文就脑出血病理机制与当前新型治疗方法作一综述。

## 关键词

脑出血, 病理生理机制, 治疗方法

# Research Progress on the Mechanism and Treatment of Cerebral Hemorrhage

Aoxiang Li<sup>1\*</sup>, Xiaolong Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicine School, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 11<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jul. 5<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 13<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Intracerebral hemorrhage refers to non-traumatic cerebral parenchymal hemorrhage, which is a common clinical critical disease with high morbidity and mortality. With the improvement of scientific and technological level, the research on the mechanism and treatment of cerebral hemorrhage is becoming more and more abundant. This paper reviews the pathological mechanism and current new treatment methods for cerebral hemorrhage.

\*通讯作者。

文章引用: 李翔翔, 李小龙. 脑出血机制及治疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11075-11079.

DOI: 10.12677/acm.2023.1371545

## Keywords

Cerebral Hemorrhage, Pathophysiological Mechanism, Treatment Method

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. 引言

脑出血(Intracerebral hemorrhage, ICH)指发性非外伤性脑实质出血, 是脑卒中的第二大常见类型, 约占所有脑卒中的 20%~30%, 具有高发病率和死亡率[1], 年发病率为(60~80)/10 万人, 急性期病死率约为 30%~40% [2]。在许多国家, 如亚洲和非洲国家, 脑出血是导致死亡和终身残疾的第二大原因[3], 严重危害人类身心健康, 给患者家庭及社会带来巨大经济负担。目前对于脑出血后的药物选择缺乏靶向性治疗, 可能是导致患者的预后及生存率下降的原因之一。有研究调查显示在随着年龄的增涨, 人群中 ICH 的发病率趋于增加[4] [5]。由于其复杂的发病机制, 临床上对开发脑出血疗法的需求尚未得到满足。因此, 这篇综述的首要目标是提高我们对脑出血病理机制的认识, 分析总结近十年的脑出血研究, 确定潜在的新治疗策略, 提供了对脑出血的病理机制的见解, 并概述了脑出血患者未来治疗的方向。

## 2. ICH 的发生机制

ICH 后会出现原发性损伤和继发性损伤。原发性脑损伤指由于脑出血后的初始出血或持续出血和血肿扩大导致整体颅内压(ICP)升高和局部结构的机械压迫[6]。继发性脑损伤是血肿的病理生理反应, 主要是水肿和炎症以及凝块产生的毒性成分引起的[7] [8]。ICH 后数小时内可发生血肿周围水肿, 并持续数天至数周[9]。在 24 小时内的水肿是由于血凝块回缩和血凝块周围的血清蛋白积聚而发展, 水肿初期血脑屏障并未破坏, 因此血清蛋白导致的初期水肿与血脑屏障的破坏无关。ICH 后 24 小时外的水肿主要是由于凝血酶是凝血级联反应中最终共同途径的活化成分, 在 ICH 后的止血中起重要作用, 也在破坏血管内皮细胞和血脑屏障中发挥作用。凝血酶与实验模型中血管源性水肿的形成有关[10], 并且抑制凝血酶已被提出作为在凝块充分止血后减少血肿周围水肿的一种方法[11]。此外, 红细胞成分, 包括血红蛋白及其降解产物(血红素和铁), 降解后的铁离子诱导脂质过氧化, 导致大量自由基的产生, 破坏血脑屏障, 进而加重脑水肿[12] [13]。脑出血 1 小时后中性粒细胞、巨噬细胞、小胶质细胞被激活通过释放细胞毒性介质损伤脑组织, 除了炎性细胞本身, 其他炎性介质在 ICH 中被上调, 包括细胞因子(如促炎性白细胞介素(IL)-1、11、15、17 和 23 以及  $TNF\alpha$ , 抗炎性 IL-4、10 和 23, 以及  $TGF-\beta$ ) [14]、趋化因子(如 CCL2、CXCL8、CXCL2、CXCL5、CCL3、CCL4、CCL20) [15]和基质金属蛋白酶(MMP) (如 MMP-2、3、7、9 和 12) [16], 这些炎性成分作用复杂且相互依赖, 在脑出血早期炎症介质加重脑损伤和脑水肿, 但同时也在后期参与血凝块的回缩和脑损伤的修复[17]。

## 3. 针对原发性血肿及相关占位性的治疗

### 3.1. 血压控制

急性收缩压升高在脑出血后很常见, 并与血肿扩大和预后不良独立相关。几项大型随机对照试验已经检验了脑出血患者早期强化降压至收缩压  $< 140$  mmHg 的安全性和有效性。ICH-ADAPT 研究了严格

血压控制(收缩压 < 150 mmHg)与较高阈值(收缩压 < 180 mmHg)的比较结果, 发现对血肿周围脑血流的影响没有差异[18], 但这些主要是小型至中型血肿。血压的快速降低和局部缺血之间缺乏联系的发现确立了至少在短期内积极治疗血压的安全性, 当然证实这需要更大规模的样本量比较和检验。INTERACT2 试验检验了在出现收缩压升高(>180 mmHg)的患者发病后 6 小时内强化血压控制(<140 mmHg)的效果。虽然在发现强化血压控制和不那么严格的血压控制之间的死亡或残疾的主要结果的差异方面几乎没有达到显著性, 但该试验确实显示了在改良 Rankin 量表(mRS)评分的顺序分析中功能结果的适度增加[19]。INTERACT2 和早期 ICH-ADAPT 研究为当前关于血压的指南建议提供了基础, 即急性收缩期血压降至 140 mmHg 是安全的(I 级, A 级), 并且可能对改善预后功能结果有效[20]。然而, ATACH-2 试验并不支持急性降压改善预后的结论。它在快速降压(4.5 h 内收缩压降到 < 140 mmHg)的脑出血患者中, 发现与标准治疗组(收缩压 < 180 mmHg)相比, 在死亡或残疾方面没有差异。该研究还发现, 在强化血压对照组中, 肾脏不良事件的发生率较高。两项试验显示急性血压降低对主要结果没有显著益处, 因此 ICH 早期血压控制同时存在益处和危害, 如血肿扩大减少, 但可能同时存在灌注不足, 导致某些患者局部缺血[21][22]。

### 3.2. 止血治疗

和其他出血性疾病一样, 可以通过增加血液凝固的能力来阻止 ICH 的发展。因此, 超早期止血治疗已被认为是一种中断正在进行的出血和防止血肿扩大的方法[23]。对 ICH 患者进行止血治疗的随机临床试验研究最多的两种药物是重组活化因子 VIIa 和氨甲环酸。重组人 VIIa 因子通过激活凝血级联的外源性途径促进止血, 从而加速凝血。研究发现, 在脑出血患者中, 在发病 4 小时内给予重组人 VIIa 因子可减少血肿的增长, 并可能改善 90 天时的存活率和功能结果。然而, 在 FAST 试验(一项多中心随机研究)中, VIIa 因子不仅未能改善存活率或功能结果; 它还可能增加动脉缺血的发生率[24]。氨甲环酸研究表明, 在脑出血症状出现后早期给药可降低死亡率, 但未发现对 30 天后的死亡率有影响。同样, STOP-MSU 试验(NCT03385928)将评估氨甲环酸在 ICH 患者中的使用, 并可能表明超早期治疗至关重要[25]。

### 3.3. 外科手术治疗

此治疗是去除血凝块和血肿引其占位效应最有效的方法。包括传统的开颅手术和微创手术。骨瓣开颅血肿清除血肿, 手术的视野范围大, 不易遗漏原发病灶使血肿彻底被清除的同时可以短时间改善颅内血液灌注情况, 但该术式的缺点明显, 如创伤大、出血量多、耗费时间较长、花费的金钱也较多, 且需要二次修补, 对于年龄较大、基础疾病较多的患者应慎重考虑选用此术式[26]。微创手术是通过经颅 CT 引导下实现立体化定位、穿刺进行血肿清除术。神经内镜辅助血肿清除术可使患者术后在出血的风险下降且并发症少有利于提高预后疗效, 接受神经内镜治疗的患者血肿清除率更高, 预后更加理想[27]。对于出血量较小且血肿已经液化的患者可使用定向血肿穿刺引流术, 该术式在局部麻醉下借助 CT 引导避开功能区域、神经或者血管的走行区域, 穿刺到血肿位置利用血肿抽吸针来实现, 易于操作、手术时间短对于脑组织的损伤小。也有研究表明该术式会增加出血的风险[28]。因此术者可根据自己所在环境的医疗条件和对某种手术方式的熟练程度去选取最适合的手术方案。但是无论是行开颅手术还是微创手术都可能对脑组织造成医源性损伤, 同时会加重 ICH 患者术后脑水肿的发生程度, 影响患者的预后生存。

## 4. ICH 的病理机制的新型的治疗靶点

间充质干细胞被认为是治疗脑出血的有前途的疗法。大量研究证实了间充质干细胞对 ICH(体外/体内)模型的改善作用。然而, 它也具有致瘤性和免疫排斥的风险。研究发现, 间充质干细胞主要通过旁分泌

机制发挥作用。细胞外小泡, 尤其是外来体是其作用的关键介质。近年来, 研究人员开始探索间充质干细胞来源的细胞外囊泡/外来体(MSC-EVs/exo)的作用, 发现 MSC-EVs/exo 与间充质干细胞相比, 具有跨越生物屏障、便于储存和运输、生物安全性好、免疫原性低、免疫排斥反应小等优点[29]。因此, 间充质干细胞旁分泌因子, 已被视为潜在的基于间充质干细胞治疗脑出血的方法。通过 miRNA 治疗 ICH 已经逐渐发展, 研究表明在体液中很容易获得 miRNA (大小 < 200 个核苷酸)。在 ICH 诊断和治疗中研究最多的是 micro-RNAs (miRNAs, 20~25 核苷酸)。它们的表达谱不仅将脑出血患者与健康对照组区分开来, 还将缺血性中风和蛛网膜下腔出血患者区分开来, 这使它们成为有价值的诊断标记(如 miR-124-3p)和预后标记(如 miR-130a)。失调的 miRNA 及其推定的 mRNA 靶点通常与调节神经炎症、细胞死亡、血管平滑肌和病灶粘连的途径有关。使用 miRNA 模拟物或拮抗剂使脑出血中不平衡的 miRNA 水平正常化可改善动物和体外模型(包括模型)中脑出血后的预后此外, 脑出血治疗中的 miRNA 模拟物和拮抗剂通常具有抗炎功能, 减少血肿周围水肿和血肿大小(miR130a、miR-223、miR-7-5p), 调节血脑屏障的通透性(miR-130a、miR-27a、miR-126-3p), 促进神经元存活(miR-27a), 促进干细胞增殖和迁移, 以及这表明, 如果能够实现适当的给药, 在脑出血后进行基于 miRNA 的治疗可以成功地改善脑出血的临床预后[30] [31] [32]。

## 5. 总结

ICH 的病情发展迅速, 致命性高且预后差。目前对于 ICH 的常规内科、外科手术治疗并不能满足患者长期的预后效果, 因此更需要积极探索 ICH 的病理机制, 寻找潜在 ICH 的分子治疗靶点, 减少 ICH 后的炎症级联反应及脑细胞的水肿程度, 进而改善患者的预后生存质量。

## 参考文献

- [1] Sun, T., Zhao, Y., Xiao, Q., *et al.* (2023) Deferoxamine in Intracerebral Hemorrhage: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **227**, Article ID: 107634. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2023.107634>
- [2] 吴燕平, 李浩, 尤洁. 小胶质细胞极化在脑出血中的研究进展[J]. 四川医学, 2022, 43(12): 1246-1249.
- [3] Hua, W., Chen, X., Wang, J., *et al.* (2020) Mechanisms and Potential Therapeutic Targets for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Brain Hemorrhages*, **1**, 99-104. <https://doi.org/10.1016/j.heest.2020.02.002>
- [4] Asch, C.V., Luitse, M., Rinkel, G., *et al.* (2010) Incidence, Case Fatality, and Functional Outcome of Intracerebral Haemorrhage over Time, According to Age, Sex, and Ethnic Origin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Lancet Neurology*, **9**, 167-176.
- [5] 王长菊. 1991 例脑出血统计分析[J]. 中国老年保健医学, 2013, 11(2): 58-59.
- [6] Wilkinson, D.A., Pandey, A.S., Thompson, B.G., *et al.* (2018) Injury Mechanisms in Acute Intracerebral Hemorrhage. *Neuropharmacology*, **134**, 240-248. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.09.033>
- [7] Wan, Y., Holste, K.G., Hua, Y., *et al.* (2023) Brain Edema Formation and Therapy after Intracerebral Hemorrhage. *Neurobiology of Disease*, **176**, Article ID: 105948. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105948>
- [8] 沈丁, 贺瑛福. 脑出血后脑水肿机制及治疗研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(27): 22-23.
- [9] 赵晓君, 吴晓光, 王建福. 脑出血继发脑水肿的病理机制研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33(11): 1054-1056.
- [10] Liu, C.M., Shi, B. and Zhou, J. (2014) Effects of Thrombin on the Secondary Cerebral Injury of Perihematomal Tissues of Rats after Intracerebral Hemorrhage. *Genetics and Molecular Research: GMR*, **13**, 4617-4626. <https://doi.org/10.4238/2014.June.18.4>
- [11] 郑岩. HICH 患者血清凝血酶、MMP-9 水平与脑水肿及神经功能缺损的关系[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(1): 80-83.
- [12] Zazulia, A., Diringer, M., Derdeyn, C., *et al.* (1999) Progression of Mass Effect after Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, **30**, 1167-1173. <https://doi.org/10.1161/01.STR.30.6.1167>
- [13] 刘圣山, 李长清. 铁离子致脑出血后血肿周围组织损伤研究[J]. 重庆医科大学学报, 2008, 33(6): 700-703.
- [14] Ren, H., Han, R., Chen, X., *et al.* (2020) Potential Therapeutic Targets for Intracerebral Hemorrhage-Associated In-

- flammation: An Update. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **40**, 1752-1768. <https://doi.org/10.1177/0271678X20923551>
- [15] Yao, Y. and Tsirka, S. (2012) Chemokines and Their Receptors in Intracerebral Hemorrhage. *Translational Stroke Research*, **3**, 70-79. <https://doi.org/10.1007/s12975-012-0155-z>
- [16] Lattanzi, S., Napoli, M.D., Ricci, S., *et al.* (2020) Matrix Metalloproteinases in Acute Intracerebral Hemorrhage. *Neurotherapeutics*, **17**, 484-496. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00839-0>
- [17] Mracsko, E., Javidi, E., Na, S., *et al.* (2014) Leukocyte Invasion of the Brain after Experimental Intracerebral Hemorrhage in Mice. *Stroke*, **45**, 2107-2114. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005801>
- [18] Butcher, K., Jeerakathil, T., Hill, M., *et al.* (2013) Abstract 113: The Intracerebral Haemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial (ICH ADAPT): Final Results. *Stroke*, **44**, A113. [https://doi.org/10.1161/str.44.suppl\\_1.A113](https://doi.org/10.1161/str.44.suppl_1.A113)
- [19] Anderson, C.S., Heeley, E., Huang, Y., *et al.* (2013) Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *New England Journal of Medicine*, **368**, 2355-2365. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214609>
- [20] Hemphill, J., Greenberg, S. anderson, 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.000000000000069>
- [21] Moullaali, T.J., Wang, X., Martin, R.H., *et al.* (2019) Blood Pressure Control and Clinical Outcomes in Acute Intracerebral Haemorrhage: A Preplanned Pooled Analysis of Individual Participant Data. *The Lancet Neurology*, **18**, 857-864. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30196-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30196-6)
- [22] Qureshi, A.I., Palesch, Y.Y., Barsan, W.G., *et al.* (2016) Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *New England Journal of Medicine*, **375**, 1033-1043. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603460>
- [23] 陈瑶枝, 刘丽萍. 急性脑出血早期血肿扩大止血治疗研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(5): 408-413.
- [24] 李育健, 郑峻. 自发性脑出血血肿扩大机制及止血治疗进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21(2): 94-100.
- [25] Sprigg, N., Renton, C.J., Dineen, R.A., *et al.* (2014) Tranexamic Acid for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Randomized Controlled Pilot Trial (ISRCTN50867461). *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **23**, 1312-1318. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.11.007>
- [26] 冯宁, 张俊义, 王建军. 高血压脑出血的发病机制与手术方式的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(12): 25-26.
- [27] 李元贵, 杨燕文, 王晓麒, 等. 软通道血肿穿刺引流术与神经内镜颅内血肿清除术治疗高血压脑出血的疗效[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(7): 833-837.
- [28] Montes, J., Wong, J., Fayad, P., *et al.* (2000) Stereotactic Computed Tomographic-Guided Aspiration and Thrombolysis of Intracerebral Hematoma: Protocol and Preliminary Experience. *Stroke*, **31**, 834-840. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.4.834>
- [29] Zou, Y., Liao, L., Dai, J., *et al.* (2023) Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles/Exosome: A Promising Therapeutic Strategy for Intracerebral Hemorrhage. *Regenerative Therapy*, **22**, 181-190. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2023.01.006>
- [30] Peplow, P. and Martinez, B. (2017) Blood microRNAs as Potential Diagnostic Markers for Hemorrhagic Stroke. *Neural Regeneration Research*, **12**, 13-18. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.198965>
- [31] Cheng, X. and B., Jickling, G., *et al.* (2020) MicroRNA and Their Target mRNAs Change Expression in Whole Blood of Patients after Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **40**, 775-786. <https://doi.org/10.1177/0271678X19839501>
- [32] Xi, T., Jin, F., Zhu, Y., *et al.* (2018) miR-27a-3p Protects against Blood-Brain Barrier Disruption and Brain Injury after Intracerebral Hemorrhage by Targeting Endothelial Aquaporin-11. *The Journal of Biological Chemistry*, **293**, 20041-20050. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.001858>