

· 综述 ·

# 急性脑出血早期血肿扩大止血治疗研究进展

■ 陈瑶枝, 刘丽萍

## 基金项目

出血性脑血管病诊治及预后干预策略研究(D141100000114002)北京市医院管理局临床医学发展专项经费资助(ZYLX201502)

## 作者单位

100050 北京首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心; 国家神经系统临床研究中心

## 通信作者

刘丽萍  
lipingsister@gmail.com

**【摘要】** 既往研究证实, 脑出血后血肿扩大与早期神经功能恶化密切相关, 往往预示着不良临床结局。血肿扩大是脑出血具有前景的治疗靶点。若不加筛选地对所有脑出血患者进行止血治疗, 不但不能改善功能结局, 反而可能增加动脉血栓栓塞不良事件风险。计算机断层扫描血管造影(computed tomography angiography, CTA)点样征是血肿扩大和不良预后安全有效的预测指标。应用点样征筛选血肿扩大高风险患者, 并选用安全、经济的止血药物进行个体化止血治疗, 对于遏制患者早期病情恶化及改善预后具有重要意义。

**【关键词】** 脑出血; 血肿扩大; 止血治疗; 点样征; 预后

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.05.015

## Hemostatic Therapy on Preventing Hematoma Enlargement in Acute Intracerebral Hemorrhage

CHEN Yao-Zhi, LIU Li-Ping. Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding Author: LIU Li-Ping, E-mail: lipingsister@gmail.com

**【Abstract】** Past studies have evidenced the strong relationship between hematoma enlargement after intracerebral hemorrhage (ICH) and early neurological deterioration, indicating poor clinical outcome. Hematoma enlargement is a potentially important therapeutic target. However, hemostatic therapy to all ICH patients indiscriminately does not improve functional outcome, but increases the incidence of arterial thromboembolic adverse events (TAE). Contrast extravasation on CT angiography, namely "spot sign", predicts hematoma expansion and poor prognosis in acute intracerebral hemorrhage with safety and efficacy. It plays a central role in prevention of early deterioration and improvement of functional outcome to rely on the "spot sign" for the selection of patients to receive early hemostatic therapy with safe and economical hemostatic agents. This study summarizes the related research situation and trend, so as to provide reference for clinical practice.

**【Key Words】** Intracerebral hemorrhage; Hematoma enlargement; Hemostatic therapy; Spot sign; Prognosis

研究显示, 脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)致残率和致死率高居各种脑血管病之首<sup>[1]</sup>。在中国, ICH患者占住院卒中患者的18%~47%, 明显高于欧美国家<sup>[2]</sup>。中国国家卒中登记研究(China National Stroke Registry, CNSR)显示, 急性脑血管事件住院患者中ICH患者约占23.1%, 其中46%的患者在发病1年时死亡或严重残疾<sup>[3]</sup>。ICH带来沉重的经济和社会负担, 针对改善ICH患者预后的探索一直在持续。血肿扩大这一影响ICH患者预

后的独立危险因素, 给ICH的治疗带来了新的潜在靶点, 主要方案有止血治疗、强化降压和外科治疗。本文旨针对急性ICH早期有关血肿扩大止血治疗的相关临床研究做一综述。

## 1 急性脑出血早期血肿扩大的认识

以往关于ICH患者临床结局的预测模型主要有ICH评分和改良ICH评分, 后者主要包括脑出血分级量表(ICH Grading Scale, ICH-GS)评分和ICH后功能恢复评分(functional

outcome after ICH, FUNC), 但这些评分仅纳入单时间点基线因素, 往往忽视ICH急性期血肿体积的动态变化, 存在明显局限性。目前, ICH后血肿是否扩大尚无统一的影像学诊断标准<sup>[4]</sup>。通常ICH后血肿扩大定义为血肿体积较基线电子计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 增加33%或绝对量增加6 ml以上<sup>[4]</sup>。血肿扩大最常发生在脑出血最初的24 h内, 特别是6 h超急性期<sup>[5]</sup>。一般情况下, 血肿扩大与早期神经功能恶化密切相关且影响患者预后。研究表明, 血肿体积每增加1 ml, 死亡风险增加1%, 患者从独立生活[Barthel指数 (Barthel index, BI) 95~100分]到部分需要他人帮助 (BI 60~90分) 或从部分需要他人帮助到完全依赖他人或死亡 (BI 0~55分) 的风险增加7%<sup>[6]</sup>。另外, 多项研究均证实, 血肿扩大对不良预后具有预测价值<sup>[4, 7]</sup>。

近年来, 止血治疗成为控制脑出血血肿扩大、改善患者预后的研究热点。血肿扩大作为影响ICH治疗预后的独立危险因素, 是目前唯一可干预的因素和潜在的治疗靶点<sup>[8]</sup>。早期预测血肿扩大的发生和发展, 筛选可能出现血肿扩大的高风险患者, 制订针对高危患者的个体化治疗方案, 对于遏制早期病情恶化及改善预后具有重要价值。

## 2 脑出血血肿扩大的预测研究

血肿扩大存在多项危险因素, 包括基线血肿体积较大<sup>[9]</sup>、出血累及脑室<sup>[10]</sup>、血肿形态不规则及收缩压异常增高<sup>[11]</sup>等, 但这些对于血肿扩大及不良预后的早期预警价值并不高, 无法切实指导临床诊疗。血肿扩大通常伴随着一系列级联反应, 可导致外周血中相关分子生物学标志物如基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) -9<sup>[12]</sup>、细胞纤连蛋白 (cellular fibronectin, cFn)<sup>[13]</sup>、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - $\alpha$ <sup>[14]</sup>等水

平的变化, 但是这些生物学标志物对血肿扩大的预测价值尚存在争议。

目前, 点样征对于急性ICH早期血肿扩大的预测价值逐渐得到重视。点样征阳性一般定义为计算机断层扫描血管成像 (computed tomography angiography, CTA) 原始图像中在血肿范围内非血管走行区有直径1~2 mm的点状高密度影。Wada第一次提出“点样征”的概念, 并证实CTA点样征与血肿扩大的发生和程度具有相关性, 但需要更大样本量的前瞻性队列研究来验证<sup>[15]</sup>。一项小样本回顾性研究显示, ICH患者若有CTA造影剂外渗 (即“点样征”), 往往预示血肿扩大, 患者院内及30 d的死亡风险增加<sup>[16]</sup>。另一项回顾性研究纳入了367例急性非外伤性ICH患者分析显示, 出现点样征往往表示血肿扩大的风险增加<sup>[17]</sup>。随后的回顾性分析显示, 出现点样征是院内死亡和90 d不良预后的独立预测因子<sup>[18]</sup>。

北京天坛医院进行的大规模前瞻性研究——CTA造影剂外渗预测脑出血临床结局研究 (hematoma enlargement prediction in early stage in patients with intracerebral hemorrhage, HELP-ICH) 亦证实, CTA造影剂外渗在预测患者血肿扩大、90 d死亡风险及发生功能残障方面具有较高的特异性<sup>[19]</sup>。另外, 国际多中心前瞻性观察性研究——应用CTA点样征预测脑出血患者血肿扩大和预后研究 (prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign, PREDICT) 进一步证实: 点样征对预测血肿扩大具有较高敏感性[51%, 95%可信区间 (confidence interval, CI) 39%~63%]和特异性 (85%, 95%CI 78%~90%), 并且与早期神经功能恶化[相对危险 (relative risk, RR) 2.3, 95%CI 1.3~4.2]以及90 d不良临床结局和死亡[危险比 (hazard ratio, HR) 2.4,

95%CI 1.4~4.0,  $P=0.002$ ]密切相关;同时,该研究认为急性期ICH患者行CTA进行点样征评价是安全的<sup>[20]</sup>。

### 3 急性脑出血早期止血治疗

**3.1 面临的挑战** 部分ICH继发于口服抗凝药后,由于凝血功能障碍,导致血肿扩大的风险有所增加。因此,迅速纠正凝血功能障碍为这类急性ICH治疗的首要目标,治疗药物包括维生素K、新鲜冷冻血浆、凝血酶原复合物等<sup>[21]</sup>。对于凝血功能正常的ICH患者,早期应用止血药物是控制血肿扩大、改善患者预后的可能途径。止血药物主要包括抑肽酶、6-氨基己酸和氨甲环酸等。抑肽酶作为一种蛋白酶抑制剂,多用于减少心脏手术、原位肝移植手术等的围术期出血,关于其在自发性ICH中的相关应用少见报道<sup>[22-23]</sup>。研究发现,6-氨基己酸和氨甲环酸可以减少动脉瘤性蛛网膜下腔出血再出血的发生,却不降低死亡率和改善预后,反而增加迟发性脑缺血和其他血栓栓塞并发症<sup>[24]</sup>。一项仅纳入14例ICH患者(实验组5例,对照组9例)的预试验旨在评价6-氨基己酸预防ICH患者血肿扩大的有效性和安全性,结果显示6-氨基己酸并不能有效减少血肿扩大的发生,尽管应用6-氨基己酸是安全的<sup>[25]</sup>。氨甲环酸联合降压治疗的一项回顾性研究发现,对发病24 h内的ICH患者,静脉短期快速应用氨甲环酸联合降压治疗能够抑制血肿扩大<sup>[26]</sup>。然而,该试验并未设置安慰剂对照组;此外,由于收缩压升高是血肿扩大的危险因素之一,严格控制血压可能也在其中发挥了重要作用。一项单中心随机安慰剂对照的预试验纳入24例急性期ICH患者,在发病24 h内给予氨甲环酸或安慰剂治疗,结果显示止血干预是安全可行的<sup>[27]</sup>。因此,关于氨甲环酸在脑出血早期止血治疗的安全性和有效性尚需要更大样本量的临床研究证实。

重组活化凝血因子VII (recombinant

activated factor VII, rFVIIa) 在急性ICH患者中的应用受到了广泛关注。国际多中心随机对照研究rFVIIa治疗急性脑出血 (recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage, Fast) 的II期试验显示,不同剂量(40  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、80  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、160  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )的rFVIIa均可减少早期ICH血肿体积扩大、降低病死率、改善90 d功能结局,而严重血栓栓塞性不良事件亦未显著增加,这给ICH急性期治疗带来了曙光<sup>[28]</sup>。然而,扩大样本量的III期临床试验结果显示,虽然rFVIIa (20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、80  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )可显著降低血肿体积扩大,但未能有效降低90 d病死率和严重残疾率,且80  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量组动脉血栓栓塞事件较安慰剂组显著增加<sup>[29]</sup>。后续研究认为,这可能与患者纳入基线偏倚相关:分析显示,止血治疗组包含了更多合并脑室内出血及高龄的患者,这些都是导致不良预后的危险因素,这种共同作用可能导致了最终止血治疗改善预后的效果不明显<sup>[30]</sup>。一项Meta分析评估了rFVIIa作为止血药物的有效性和安全性,结果显示rFVIIa虽然可减少自发性ICH患者血肿扩大体积,但并不改善患者生存结局及功能结局,反而可能增加了动脉血栓栓塞不良事件的发生率<sup>[31]</sup>。

综上所述,临床不应不加筛选地对所有ICH患者进行止血治疗。一般情况下,ICH患者仅有1/3会出现血肿扩大,为止血治疗的可能获益人群,而将所有ICH患者纳入止血治疗研究不仅稀释治疗效果,还可能增加患者血栓栓塞并发症的发生率。因此,后续临床研究应着眼于筛选出血肿扩大的高风险患者,从而对ICH患者进行有针对性的止血治疗。此外,rFVIIa昂贵的价格可能会限制其在我国的广泛推广。因而,选择其他安全有效的止血治疗药物也是我们需要继续探索的方向。

**3.2 止血治疗展望** 基于点样征对于预测血肿扩大及不良结局的高特异性和敏感性,

PREDICT研究建议将点样征用于筛选ICH止血治疗的高危患者<sup>[20]</sup>。一项国际多中心双盲随机对照研究——点样征指导下ICH血肿扩大治疗研究(the spot sign for predicting and treating ICH growth study, STOP-IT)纳入了184例发病5 h内的急性自发性ICH患者,其中点样征阳性的血肿扩大高危患者均分为2组,分别随机给予rFVIIa 80 μg/kg和安慰剂治疗,比较2组血肿扩大的发生率、90 d临床结局以及用药后4 d血栓栓塞性不良事件的发生率;点样征阴性的患者则纳入前瞻性观察组,研究点样征预测血肿扩大的敏感性和特异性<sup>[32]</sup>。加拿大的点样征筛选ICH患者指导止血治疗研究("Spot Sign" Selection of intracerebral hemorrhage to guide hemostatic therapy, SPOTLIGHT)将纳入110例急性自发性幕上ICH患者,在发病6 h内随机给予rFVIIa 80 μg/kg或安慰剂治疗,比较2组用药24 h后的血肿体积变化,评价90 d和1年严重残疾或病死率以及认知功能,同时评价4 d内血栓栓塞事件发生率<sup>[33]</sup>。这两项应用CTA点样征筛选血肿扩大高危患者进行rFVIIa治疗安全性和有效性的II期临床研究结果令人期待。

理想的止血药物应能在局部发挥抑制纤溶、激活凝血机制的作用,而不导致系统性栓塞事件,同时还应考虑经济成本。作为一种相对于rFVIIa更为经济的止血药物,氨甲环酸用于自发性ICH止血治疗具有较大前景。目前,来自澳大利亚的多中心采用前瞻性随机双盲安慰剂对照的II期试验——点样征指导的氨甲环酸治疗预防血肿扩大研究(the spot sign and tranexamic acid on preventing ICH growth-australasia trial, STOP-AUST)预计入组100例点样征阳性的急性自发性ICH患者,在发病4.5 h内随机快速于静脉应用氨甲环酸或安慰剂治疗,比较2组24 h血肿扩大发生率、90 d预后情况及严重血栓事件发生

率,以评价点样征用于筛选血肿扩大高危患者并且指导氨甲环酸治疗预防血肿扩大的安全性和有效性,进一步研究结果值得期待<sup>[34]</sup>。正在开展的来自英国的氨甲环酸治疗超急性期原发性ICH患者的III期试验(tranexamic acid for hyperacute primary intracerebral haemorrhage, TICH)预期纳入2000例8 h内的超急性期原发性ICH患者,随机于静脉快速应用氨甲环酸或安慰剂治疗,随访观察2组患者90 d的死亡或mRS、7 d或出院时的美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分以及90 d的BI指数、生存质量和认知情绪状况,同时评价严重不良事件发生情况,从而评估氨甲环酸治疗超急性期原发性ICH的安全性、减少死亡或残障的有效性<sup>[35]</sup>。

综上所述,急性ICH早期止血治疗的探索有望改变ICH临床治疗策略匮乏的现状,对于降低死亡率、改善患者生存质量有重要价值。国际上正在进行的关于超急性期ICH止血治疗的研究,其结果我们拭目以待。

#### 参考文献

- 1 van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 167-176.
- 2 Liu L, Wang D, Wong KS, et al. Stroke and stroke care in China: huge burden, significant workload, and a national priority[J]. *Stroke*, 2011, 42: 3651-3654.
- 3 Wang W, Lu J, Wang Y, et al. Clinical characteristics, management, and functional outcomes in Chinese patients within the first year after intracerebral hemorrhage: analysis from China National Stroke Registry[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18: 773-780.
- 4 Dowlatsahi D, Demchuk AM, Flaherty ML, et al. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes[J]. *Neurology*, 2011, 76: 1238-1244.
- 5 Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, et al. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage.



- Incidence and time course[J]. *Stroke*, 1996, 27: 1783-1787.
- 6 Chang GY. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2006, 66: 1175-1181.
  - 7 Delcourt C, Huang Y, Arima H, et al. Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage: the INTERACT1 study[J]. *Neurology*, 2012, 79: 314-319.
  - 8 Brouwers HB, Greenberg SM. Hematoma expansion following acute intracerebral hemorrhage[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35: 195-201.
  - 9 Brouwers HB, Chang Y, Falcone GJ, et al. Predicting hematoma expansion after primary intracerebral hemorrhage[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71: 158-164.
  - 10 Leira R, Davalos A, Silva Y, et al. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors[J]. *Neurology*, 2004, 63: 461-467.
  - 11 Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, et al. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage; relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement[J]. *Stroke*, 2004, 35: 1364-1367.
  - 12 Yang Q, Zhuang X, Peng F, et al. Relationship of plasma matrix metalloproteinase-9 and hematoma expansion in acute hypertensive cerebral hemorrhage[J]. *International Journal of Neuroscience*, 2016, 126: 213-218.
  - 13 Silva Y, Leira R, Tejada J, et al. Molecular signatures of vascular injury are associated with early growth of intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2005, 36: 86-91.
  - 14 Behrouz R. Re-exploring tumor necrosis factor alpha as a target for therapy in intracerebral hemorrhage[J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7: 93-96.
  - 15 Wada R, Aviv RI, Fox AJ, et al. CT angiography "spot sign" predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2007, 38: 1257-1262.
  - 16 Kim J, Smith A, Hemphill JC 3rd, et al. Contrast extravasation on CT predicts mortality in primary intracerebral hemorrhage[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29: 520-525.
  - 17 Delgado Almandoz JE, Yoo AJ, Stone MJ, et al. Systematic characterization of the computed tomography angiography spot sign in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk for hematoma expansion; the spot sign score[J]. *Stroke*, 2009, 40: 2994-3000.
  - 18 Delgado 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: 54-60.
  - 19 Li N, Wang Y, Wang W, et al. Contrast extravasation on computed tomography angiography predicts clinical outcome in primary intracerebral hemorrhage: a prospective study of 139 cases[J]. *Stroke*, 2011, 42: 3441-3446.
  - 20 Demchuk AM, Dowlatshahi D, Rodriguez-Luna D, et al. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11: 307-314.
  - 21 Holbrook A, Schulman PS, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy[J]. *Chest*, 2012, 141: e152S-e184S.
  - 22 Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery[J]. *Circulation*, 2007, 115: 2801-2813.
  - 23 Jalpa M, Saloni P, Jyotsna G. Antifibrinolytics in liver surgery[J]. *Indian J Anaesth*, 2010, 54: 489-495.
  - 24 Baharoglu M11, Germans MR, Rinkel GJ, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 30: CD001245.
  - 25 Piriyaawat P, Morgenstern LB, Yawn DH, et al. Treatment of acute intracerebral hemorrhage with epsilon-aminocaproic acid; a pilot study[J]. *Neurocrit Care*, 2004, 1: 47-51.
  - 26 Sorimachi T, Fujii Y, Morita K, et al. Rapid Administration of antifibrinolytics and strict blood pressure control for intracerebral hemorrhage[J]. *Neurosurgery*, 2005, 57: 837-844.
  - 27 Sprigg N, Renton CJ, Dineen RA, et al. Tranexamic acid for spontaneous intracerebral hemorrhage: a randomized controlled pilot trial ( ISRCTN50867461 ) [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23: 1312-1318.
  - 28 Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352: 777-785.
  - 29 Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2127-2137.
  - 30 Mayer SA, Davis SB, Brun N, et al. Can a subset of intracerebral hemorrhage patients benefit from hemostatic therapy with recombinant activated factor VII? [J]. *Stroke*, 2009, 40: 833-840.
  - 31 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: 685-693.
- 32 Flaherty ML, Jauch EC. The Spot Sign for Predicting and Treating ICH Growth Study (STOP-IT)[EB/OL]. [2016-01-28]. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00810888>.
- 33 Gladstone DJ. "Spot Sign" Selection of Intracerebral Hemorrhage to Guide Hemostatic Therapy (SPOTLIGHT) [EB/OL]. [2016-01-28]. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01359202>.
- 34 Meretoja A, Churilov L, Campbell BC, et al. The Spot sign and Tranexamic acid On Preventing ICH growth -AUstralasia Trial (STOP-AUST): Protocol of a phase II randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial[J]. Int J Stroke, 2014, 9: 519-524.
- 35 Davis SM, Donnan GM. Tranexamic acid for intracerebral haemorrhage TICH-2[EB/OL]. [2016-01-28]. <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN93732214/>.



#### 【点睛】

本文着眼于脑出血早期血肿扩大这一动态变化现象,介绍了急性脑出血止血治疗的研究现状和未来展望。急性脑出血早期止血治疗的探索有望改变脑出血临床治疗策略匮乏的现状。

(收稿日期: 2015-10-04)