

脑微出血与老年高血压性脑出血血肿扩大的相关性研究

刘首峰 李玉旺 王欣 徐小林

【摘要】 **目的** 探讨脑微出血对老年高血压性脑出血血肿扩大的预测作用。**方法** 采用磁敏感加权成像对 98 例老年高血压性脑出血患者进行脑微出血灶观察,据发病后 24 h 头部 CT 血肿扩大和实验室指标变化,采用多因素 Logistic 回归分析评价脑微出血对脑出血后血肿扩大的预测价值。**结果** 98 例患者中 25 例于发病后 24 h 复查 CT 显示血肿扩大,发生率约为 25.51%,脑微出血组为 43.75% (14/32),高于非脑微出血组的 16.67% (11/66; $\chi^2 = 8.319, P = 0.004$)。多因素 Logistic 回归分析显示,脑微出血为老年高血压性脑出血血肿扩大的独立影响因素 ($OR = 0.241, 95\% CI: 0.065 \sim 0.861; P = 0.017$)。**结论** 老年高血压性脑出血急性期 (24 h) 合并脑微出血患者血肿扩大风险明显增加,应及时采取相关预防措施以改善预后。

【关键词】 颅内出血, 高血压性; 磁共振成像; 回归分析; 老年人

Relationship of cerebral microbleeds with hematoma growth in elderly patients with acute hypertensive intracerebral hemorrhage

LIU Shou-feng, LI Yu-wang, WANG Xin, XU Xiao-lin

Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China

Corresponding author: XU Xiao-lin (Email: hhyxxl@163.com)

【Abstract】 **Objective** To investigate whether cerebral microbleeds (CMBs) can predict hematoma growth in elderly patients with acute hypertensive intracerebral hemorrhage. **Methods** The clinical records of 98 elderly patients with acute hypertensive intracerebral hemorrhage who underwent initial CT within 6 h and repeated CT and susceptibility-weighted imaging (SWI) within 24 h of onset were analyzed. Based on the performance of SWI, patients were divided into microbleeds group and non-microbleeds group. Forward multivariate Logistic regression analysis was used to evaluate the predicting value of CMBs on the growth of intracerebral hematoma. **Results** Among 98 patients, hematoma growth was found in 25 cases in the second CT scan. The ratio in microbleeds group was significantly higher than that in non-microbleeds group (43.75% vs 16.67%; $\chi^2 = 8.319, P = 0.004$). Multivariate Logistic regression showed that CMBs was independent risk factor for intracerebral hematoma ($OR = 0.241, 95\% CI: 0.065 \sim 0.861; P = 0.017$). **Conclusions** CMBs in patients with acute intracerebral hematoma can predict high risk of hematoma growth, and effective treatment should be taken to improve the prognosis of patients.

【Key words】 Intracranial hemorrhage, hypertensive; Magnetic resonance imaging; Regression analysis; Aged

This study was supported by Tianjin Municipal Science and Technology Key Support Program (No. 13ZCZDSY01600) and Scientific Research Project of Tianjin Health Bureau (No. 2012KZ033).

高血压性脑出血是一种临床常见的脑血管病,早期血肿扩大是尤为常见的现象,使病残率和病死

率明显升高,严重影响患者预后^[1]。因此,如何预测和预防血肿扩大、降低病残率和病死率,日益受到重视^[2]。据近年文献报道,脑微出血(CMBs)与脑出血后血肿量具有重要相关性^[3],随着医学技术的进步,磁敏感加权成像(SWI)的应用使脑微出血灶的阳性检出率明显提高,其在中枢神经系统疾病中的作用也逐渐成为临床研究之热点^[4]。老年高血压性脑出血患者在临床所占比例较高,脑微出血是否可

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.01.012

基金项目:天津市科技支撑重点项目(项目编号:13ZCZDSY01600);天津市卫生局科技基金资助项目(项目编号:2012KZ033)

作者单位:300060 天津市环湖医院神经内科

通讯作者:徐小林(Email:hhyxxl@163.com)

以作为这一特殊群体脑出血急性期血肿扩大的预测指标,目前较少受到关注。鉴于此,笔者连续收集 2012 年 6 月-2014 年 6 月天津市环湖医院神经内科发病 6 小时内的老年高血压性脑出血病例,采用 SWI 技术探讨脑微出血对老年高血压性脑出血急性期血肿扩大的预测作用,以为临床提供参考。

资料与方法

一、观察对象

1. 纳入与排除标准 (1) 纳入标准:均符合 1995 年第四届全国脑血管病学术会议制定的脑出血诊断标准;经头部 CT 明确诊断;年龄 ≥ 60 岁;高血压病史;血肿呈单发;发病时间 < 6 h。(2) 排除标准:6 个月内有脑卒中发作史;继发于脑内异常结构的脑出血;烟雾病;颅内动脉瘤破裂出血;颅脑创伤后出血;单纯脑室出血;血液病或正在服用抗凝药;伴严重呼吸系统疾病、甲状腺功能亢进症、晚期肿瘤、肝肾功能障碍、严重心功能障碍或内分泌系统疾病等。

2. 一般资料 选择在我院神经内科就诊的老年高血压性脑出血患者共 98 例,均于发病后 24 h 复查头部 CT 以明确血肿有无扩大(若病情变化随时复查),同时行 SWI 检查,并根据 SWI 所显示的陈旧性微出血灶分为两组。(1) 脑微出血组:共 32 例患者,男性 18 例,女性 14 例;年龄 60~88 岁,平均 (69.32 ± 10.24) 岁。其中 10 例有吸烟、酗酒不良嗜好。(2) 非脑微出血组:共 66 例患者,男性 38 例,女性 28 例;年龄 60~87 岁,平均 (69.54 ± 10.13) 岁。其中 19 例有吸烟、酗酒不良嗜好。对两组患者性别($\chi^2 = 0.015$, $P = 0.901$)、年龄($t = 1.419$, $P = 0.158$),以及不良嗜好($\chi^2 = 0.063$, $P = 0.802$)进行比较,差异均无统计学意义,均衡可比。

二、观察方法

1. 脑微出血筛查和血肿扩大评价 所有患者均于发病后 24 h 行头部 CT 和 SWI 检查,并由两位临床经验丰富的神经影像学医师对结果进行评价。本研究对脑微出血的定义为:SWI 序列表现为均匀一致的低信号或以低信号为主的混杂信号,病灶直径 2~5 mm、周围组织无水肿,同时利用相位图排除钙化灶或小静脉^[5]。采用多田公式计算血肿量[血肿量(ml) = $\pi/6 \times A \times B \times C$ (A:血肿最大平面最长直径;B:与 A 所在平面垂直平面直径;C:血肿高度)]。血肿扩大的判断标准:血肿量 < 20 ml 时,CT

显示血肿量增加 $> 33\%$;血肿量 ≥ 20 ml 时,CT 显示血肿量增加 $> 10\%$ ^[6]。

2. 实验室指标 所有患者均于入院后进行收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、基线血肿量(HVol)测定,同时空腹采集外周血,分别检测凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、血小板计数和血糖水平。

3. 治疗原则 两组患者入院后均采取改善脑代谢、脱水降低颅内压、控制血压和补液等对症治疗,必要时转入神经外科施行手术治疗。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理与分析。呈正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本的 t 检验;计数资料以率(%)或相对数构成比(%)表示,行 χ^2 检验。血肿扩大影响因素的分析采用前进法多因素 Logistic 回归分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、脑微出血和血肿扩大的评价

本研究 98 例患者中 25 例于发病后 24 h 复查头部 CT 显示血肿扩大,发生率约为 25.51%,其中脑微出血组发生率为 43.75%(14/32),高于非脑微出血组的 16.67%(11/66),差异具有统计学意义($\chi^2 = 8.319$, $P = 0.004$)。两组患者入院时各项实验室指标(收缩压、舒张压、血糖、凝血酶原时间、部分活化凝血活酶时间、纤维蛋白原、血小板计数、基线血肿量)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$, 表 1)。

二、脑微出血对血肿扩大的预测作用

单因素 Logistic 回归分析显示,脑微出血、收缩压、血糖、酗酒共 4 项变量为血肿扩大之危险因素(均 $P > 0.05$, 表 2)。进一步以血肿扩大为因变量,以脑微出血(有 = 1、无 = 2)、收缩压、血糖、酗酒作为自变量,行前进法多因素 Logistic 回归分析,结果显示,仅脑微出血为老年高血压性脑出血急性期血肿扩大的独立影响因素($P = 0.017$, 表 3)。

讨 论

血肿扩大是高血压性脑出血急性期病情恶化的重要原因,严重影响患者预后^[7]。对神经科医师而言,如何判断脑出血早期是否血肿继续扩大、及时采取具有针对性的治疗措施,是当前亟待解决的

表 1 脑微出血组与非脑微出血组患者各项实验室指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of laboratory indexes between 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Microbleeds (N=32)	Non-microbleeds (N=66)	t or χ^2 value	P value
SBP (mm Hg)	149.81 ± 25.47	149.19 ± 26.73	0.108	0.914
DBP (mm Hg)	83.87 ± 13.13	82.21 ± 13.37	0.580	0.563
Glucose (mmol/L)	5.59 ± 1.38	6.35 ± 2.39	-0.875	0.384
PT (s)	14.61 ± 2.92	14.59 ± 2.66	0.026	0.979
APTT (s)	25.43 ± 5.94	24.37 ± 6.01	0.826	0.411
FIB (g/L)	3.33 ± 1.20	3.27 ± 1.21	0.219	0.827
PLT ($\times 10^9/L$)	184.06 ± 60.95	174.86 ± 52.63	0.770	0.443
HVol (ml)	16.17 ± 5.54	15.57 ± 5.23	0.519	0.605
Hematoma growth*	14 (43.75)	11 (16.67)	8.319	0.004

*case (%). χ^2 test for comparison of hematoma growth, and t test for comparison of others. SBP, systolic blood pressure, 收缩压; DBP, diastolic blood pressure, 舒张压; PT, prothrombin time, 凝血酶原时间; APTT, activated partial thromboplastin time, 活化部分凝血活酶时间; FIB, fibrinogen, 纤维蛋白原; PLT, platelet, 血小板计数; HVol, baseline hematoma volume, 基线血肿量

表 2 老年高血压性脑出血患者血肿扩大影响因素的单因素 Logistic 回归分析

Table 2. Univariate Logistic regression analysis of risk factors of hematoma growth in patients

Variable	b	SE	Wald χ^2	OR value	OR 95%CI	P value
Male	0.436	0.865	39.445	30.293	0.092- 0.903	0.865
Age	0.014	0.028	3.152	1.012	-1.037- 1.297	0.278
BMI	-0.118	0.035	11.886	0.889	0.831- 1.096	0.146
Smoking	1.935	0.372	9.118	0.565	0.234- 1.016	0.356
Drinking	-1.156	0.156	2.736	0.069	0.053- 0.358	0.013
NIHSS	1.295	0.346	14.105	1.926	1.234- 5.945	0.038
CMBs	1.358	0.486	7.813	3.889	1.501-10.079	0.005
SBP	-0.515	0.252	4.167	1.062	1.007- 1.325	0.043
DBP	-0.014	0.017	0.646	0.986	0.953- 1.020	0.422
Glucose	-1.310	0.083	2.045	0.075	0.053- 0.587	0.011
PT	-0.112	0.085	1.746	0.894	0.757- 1.056	0.186
APTT	-0.021	0.039	0.287	0.979	0.906- 1.058	0.592
FIB	0.110	0.191	0.332	1.116	0.768- 1.623	0.564
PLT	0.002	0.004	0.144	1.002	0.993- 1.010	0.704
HVol	0.003	0.044	0.006	1.003	0.921- 1.093	0.940

BMI, body mass index, 体重指数; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表; CMBs, cerebral microbleeds, 脑微出血; SBP, systolic blood pressure, 收缩压; DBP, diastolic blood pressure, 舒张压; PT, prothrombin time, 凝血酶原时间; APTT, activated partial thromboplastin time, 活化部分凝血活酶时间; FIB, fibrinogen, 纤维蛋白原; PLT, platelet, 血小板计数; HVol, baseline hematoma volume, 基线血肿量

问题。据 Rizos 等^[8]报告, 脑出血后血肿扩大多发生在发病后 24 小时, 此后血肿极少继续扩大, 可见发

病后 24 小时预防血肿扩大对患者预后至关重要。鉴于此, 我们采用国际共识的 24 小时内血肿是否继续扩大为判断标准, 选择老年高血压性脑出血患者作为观察对象, 以明确血肿扩大的影响因素。

高血压性脑出血后血肿扩大受多种因素影响, 目前认为主要与早期出血量、出血形态、出血部位、糖尿病病史、酗酒史、低纤维蛋白原血症、C-反应蛋白(CRP)水平升高、体重指数(BMI)增加等因素有关^[9-12]。我们的前期研究发现, 血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) < 2.49 mmol/L 与脑出血急性期血肿扩大具有关联性^[13]。近年研究显示, 脑微出血与脑出血后血肿大小具有重要相关性^[3], 但对老年高血压性脑出血患者这一特殊群体的脑微出血是否与血肿扩大有关, 鲜见文献报道。SWI 是近年发展起来的成像技术, 通过三维采集、薄层重建梯度回波序列(GRE)显示图像, 相对于传统 GRE-T₂*, 其对脑微出血灶的显示具有更高的敏感性和准确性^[14]。Goos 等^[15]对 141 例患者进行影像学研究, 结果显示, GRE-T₂* 所示脑微出血灶 219 处占 23%, SWI 显示 284 处占 40%, SWI 对脑微出血灶的阳性检出率高于 GRE-T₂*。高血压可以引起颅内小动脉玻璃样变和微动脉瘤, 从而导致血管壁变薄, 易引起微出血, 由于出血量较少, 临床常无典型症状与体征。脑微出血在 SWI 序列上表现为周围无水肿带且均匀一致、直径 2~5 mm 的圆形或卵圆形低信号影。Bokura 等^[16]通过 MRI 对 2102 例平均年龄 62.10 岁的健康人群进行筛查, 发现 93 例存在脑微出血灶, 随访观察 3.60 年, 10 例继发脑出血, 进一步行前进法多因素 Logistic 回归分析显示, 脑微出血为继发性颅内出血的危险因素(OR = 50.200, 95%CI: 16.700 ~ 150.900; P = 0.000)。Martí-Fàbregas 等^[17]对 44 例急性脑出血患者进行动态观察, 发现脑微出血灶数目与脑出血后血肿扩大存在关联性(P = 0.030)。上述研究结果均提示, 脑微出血可能对脑出血后的血肿扩大有预测价值, 早期干预有可能减少脑出血的发生。本研究结果表明, 存在脑微出血灶的老年高血压性脑出血患者血肿扩大比例高达 43.75% (14/32), 而无脑微出血灶的患者血肿扩大仅占 16.67% (11/66); 多因素 Logistic 回归分析显示, 脑微出血为老年高血压性脑出血急性期血肿扩大的独立影响因素(OR = 0.241, 95%CI: 0.065 ~ 0.861; P = 0.017)。然而, 脑出血后血肿扩大的危险因素有多种, 目前尚不能完全证明脑微出血灶是高血压性脑出血后

表 3 老年高血压性脑出血患者血肿扩大影响因素的前进法多因素 Logistic 回归分析

Table 3. Forward multivariate Logistic regression of risk factors of hematoma growth in patients

Variable	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	OR value	OR 95%CI	<i>P</i> value
CMBs	-1.379	0.563	5.905	0.241	0.065-0.861	0.017
Drinking	-0.023	0.054	0.219	0.883	0.796-1.145	0.651
SBP	0.019	0.023	0.565	1.062	0.969-1.102	0.501
Glucose	-0.296	0.207	3.159	0.702	0.401-1.163	0.061
Constant	5.463	3.295	3.017	587.632		

CMBs, cerebral microbleeds, 脑微出血; SBP, systolic blood pressure, 收缩压

血肿扩大的唯一影响因素。已知高血压亦为脑出血急性期血肿扩大之危险因素,但本研究多因素 Logistic 回归分析并未发现入院时收缩压、舒张压对老年高血压性脑出血血肿扩大有影响,究其原因可能与本研究病例纳入标准不同和所观察的样本构成比不同、样本量较小有关。

本研究结果提示:老年高血压性脑出血患者为特殊人群,发生急性脑出血时应及时通过 SWI 检出微出血灶,预测血肿扩大风险,早期采取相关治疗。本研究局限于临床实际情况,无法避免少数患者血肿急性期扩大、未到 24 小时复查 CT 即已死亡,因此研究结论尚待进一步扩大样本量、采用更严谨的设计和前瞻性研究加以证实。此外,我们未对脑微出血灶数目进行分析,尚待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Brouwers HB, Chang Y, Falcone GJ, Cai X, Ayres AM, Battey TW, Vashkevich A, McNamara KA, Valant V, Schwab K, Orzell SC, Bresette LM, Feske SK, Rost NS, Romero JM, Viswanathan A, Chou SH, Greenberg SM, Rosand J, Goldstein JN. Predicting hematoma expansion after primary intracerebral hemorrhage. *JAMA Neurol*, 2014, 71:158-164.
- [2] Zhen ZG, Gao ZH, Zhang S, Wang LY, Wang JC, Huang YN. Logistic regression analysis of the outcome on 90 d and associated factors in conscious patients with intracerebral hemorrhage. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:805-811. [甄志刚, 高志红, 张生, 汪立燕, 王晋朝, 黄一宁. 入院时意识清醒脑出血患者 90 天时预后及其影响因素分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:805-811.]
- [3] Sun S, Gao P, Sui B, Xue J, Wang H, Wang Q, Jing L, Zhai R. Association between cerebral microbleeds and the first onset of intracerebral hemorrhage: a 3.0T MR study. *Acta Radiol*, 2012, 53:203-207.
- [4] Su ZZ, Lu J, Li KC, Cao YX, Zhao C. Preliminary clinical application of susceptibility weighted imaging in hemorrhagic cerebral infarction. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:309-313. [苏壮志, 卢洁, 李坤成, 曹燕翔, 赵澄. 磁敏感加权成像在出血性脑梗死诊断中的初步应用. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11:309-313.]
- [5] Yates PA, Villemagne VL, Ellis KA, Desmond PM, Masters CL, Rowe CC. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. *Front Neurol*, 2014, 4:205.
- [6] Dowlatshahi D, Demchuk AM, Flaherty ML, Ali M, Lyden PL, Smith EE; VISTA Collaboration. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes. *Neurology*, 2011, 76:1238-1244.
- [7] Moon BH, Jang DK, Han YM, Jang KS, Huh R, Park YS. Association factors for CT angiography spot sign and hematoma growth in Korean patients with acute spontaneous intracerebral hemorrhage: a single-center cohort study. *J Korean Neurosurg Soc*, 2014, 56:295-302.
- [8] Rizos T, Dörner N, Jenetzky E, Sykora M, Mundiyanapurath S, Horstmann S, Veltkamp R, Rohde S, Bendszus M, Steiner T. Spot signs in intracerebral hemorrhage: useful for identifying patients at risk for hematoma enlargement? *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35:582-589.
- [9] Bei YZ, Chen BY, Qi HB, Zhou ZP, Li YB. The analysis of initial cranial CT of early hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:360-362. [贝玉章, 陈本阳, 齐浩波, 周正平, 李宇波. 自发性脑出血早期血肿扩大首诊 CT 分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12:360-362.]
- [10] Di Napoli M, Parry-Jones AR, Smith CJ, Hopkins SJ, Slevin M, Masotti L, Campi V, Singh P, Papa F, Popa - Wagner A, Tudorica V, Godoy DA. C-reactive protein predicts hematoma growth in intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2014, 45:59-65.
- [11] Yang ZJ, Wang XP, Yu DL, Wang SM, Xu XL. Clinical analysis of 102 patients with cerebellar hemorrhage. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:217-219. [杨志娟, 王新平, 于德林, 王世民, 徐小林. 小脑出血 102 例临床分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12:217-219.]
- [12] Jia Y, Tian Y, Wang JH, Wang Y, Jiang RC, Zhang JN. Clinical analysis of hypertensive intracerebral hemorrhage in youth. *Tianjin Yi Yao*, 2013, 41:1215-1217. [贾颖, 田野, 王景华, 王毅, 江荣才, 张建宁. 青年高血压脑出血的临床特点分析. *天津医药*, 2013, 41:1215-1217.]
- [13] Liu SF, Xu XL. Relationship of serum low-density lipoprotein cholesterol level with hematoma growth after acute intracerebral hemorrhage. *Zhongguo Xian Dai Yi Xue Za Zhi*, 2013, 23:85-87. [刘首峰, 徐小林. 血清低密度脂蛋白与脑出血血肿扩大的相关性研究. *中国现代医学杂志*, 2013, 23:85-87.]
- [14] Cheng AL, Batool S, McCreary CR, Lauzon ML, Frayne R, Goyal M, Smith EE. Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2* - weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds. *Stroke*, 2013, 44:2782-2786.
- [15] Goos JD, van der Flier WM, Knol DL, Pouwels PJ, Scheltens P, Barkhof F, Wattjes MP. Clinical relevance of improved microbleed detection by susceptibility-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*, 2011, 42:1894-1900.
- [16] Bokura H, Saika R, Yamaguchi T, Nagai A, Oguro H, Kobayashi S, Yamaguchi S. Microbleeds are associated with subsequent hemorrhagic and ischemic stroke in healthy elderly individuals. *Stroke*, 2011, 42:1867-1871.
- [17] Martí F, Fàbregas J, Delgado - Mederos R, Granell E, Morenas Rodríguez E, Marín Lahoz J, Dinya L, Carrera D, Pérez de la Ossa N, Sanahuja J, Sobrino T, De Arce AM, Alonso de Leciñana M; RENEVAS group (Stroke Research Network, RETICS, Instituto de Salud Carlos III). Microbleed burden and hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Eur Neurol*, 2013, 70:175-178.

(收稿日期:2014-12-22)