

自发性多部位脑出血临床研究

常涛 满明昊 杨彦龙 李立宏

【摘要】 目的 总结自发性多部位脑出血(MICH)的临床特征。方法 分别采取保守治疗、穿刺引流血肿清除术、血肿清除术和(或)去骨瓣减压术治疗 30 例自发性多部位脑出血和 600 例单一部位脑出血(SICH)患者;采用改良 Rankin 量表评价发病后 3 个月预后。结果 与 SICH 组相比,MICH 组患者高血压 > 5 年($P=0.008$)、糖尿病($P=0.024$)、高胆固醇血症($P=0.050$)和缺血性卒中($P=0.026$)发生率均较高,发病后平均动脉压升高($P=0.002$)且多伴有肢体活动障碍($P=0.000$),基底节和丘脑为出血好发部位($P=0.001$)。随访至发病后 3 个月,MICH 组患者预后不良($P=0.006$)。结论 高血压 > 5 年、糖尿病、高胆固醇血症和缺血性卒中是诱发多部位脑出血的病理生理学基础,患者临床症状严重、远期生活质量差。

【关键词】 脑出血; 高血压; 神经外科手术

Clinical features of multiple spontaneous intracerebral hemorrhages

CHANG Tao, MAN Ming-hao, YANG Yan-long, LI Li-hong

Department of Neurosurgery, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University of Chinese PLA, Xi'an 710038, Shanxi, China

Corresponding author: LI Li-hong (Email: lihongli777@163.com)

【Abstract】 Objective To analyze the clinical features of multiple spontaneous intracerebral hemorrhages (MICH). **Methods** Conservative therapy, puncture and drainage, hematoma removal and/or decompressive craniectomy were used in the treatment of 630 intracerebral hemorrhage (ICH) patients, who were divided into 2 groups: 30 cases with MICH and another 600 cases with solitary intracerebral hemorrhage (SICH). Three months after onset, modified Rankin Scale (mRS) was used to evaluate the prognosis of all cases. **Results** Compared with patients in SICH group, the occurrence rate of hypertension > 5 years ($P=0.008$), diabetes mellitus ($P=0.024$), hypercholesterolemia ($P=0.050$) and previous ischemic stroke ($P=0.026$) were all significantly higher in MICH group. The mean arterial pressure (MAP) level ($P=0.002$) and the incidence of limb movement disorder ($P=0.000$) were significantly higher in patients with MICH than those with SICH. Basal ganglia and thalamus were the predilection sites of hematoma ($P=0.001$). Patients with MICH had worse prognosis compared to those with SICH 3 months after onset ($P=0.006$). **Conclusions** Hypertension > 5 years, diabetes mellitus, hypercholesterolemia and ischemic stroke were identified to be the pathophysiological basis of MICH in this study. All patients with MICH had more serious clinical manifestations after onset and worse prognosis.

【Key words】 Cerebral hemorrhage; Hypertension; Neurosurgical procedures

目前,有关单一部位脑出血(SICH)的流行病学调查、血压管理、早期干预和外科手术治疗等方面的文献报道较多,而多部位脑出血(MICH)的临床资料相对匮乏。鉴于此,我们对第四军医大学唐都医院神经外科近 5 年诊断明确的多部位脑出血患者的

临床特征进行总结,充实相对匮乏的临床资料,供同行参考。

资料与方法

一、临床资料

1. 纳入标准 (1)均符合自发性脑出血的诊断标准^[1],以及多部位脑出血的影像学特征(发病 6 h 内头部 CT 显示至少 2 处非连续性密度一致的脑实质出血^[2])。(2)年龄 > 18 岁。(3)发病至入院时间 <

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.01.008

作者单位: 710038 西安,第四军医大学唐都医院神经外科

通讯作者: 李立宏 (Email: lihongli777@163.com)

12 h。(4) 血肿形态集中, 出血部位主要位于皮质、基底节、丘脑、脑干或小脑。

2. 排除标准 (1) 年龄 ≤ 18 岁。(2) 发病至入院时间 ≥ 12 h。(3) 血肿形态分散。(4) 排除颅脑创伤(TBI)、颅内动脉瘤、烟雾病(MMD)、颅内静脉和静脉窦血栓形成(CVST)、颅内动-静脉畸形(AVM)、中枢神经系统肿瘤等疾病所致脑出血。(5) 伴严重心、肝、肾功能障碍。

3. 一般资料 (1) 多部位脑出血组(MICH组): 选择 2010 年 1 月-2015 年 1 月在我院神经外科住院治疗的多部位脑出血患者共 30 例, 男性 16 例, 女性 14 例; 年龄 55~79 岁, 平均(64.13 \pm 12.01) 岁; 发病至入院时间 0.50~12.00 h, 中位时间 7 h; 入院时 Glasgow 昏迷量表(GCS) 评分 3~15 分, 中位评分为 7 分。头部 CT 显示血肿量 12~65 ml, 平均(41.15 \pm 14.92) ml; 血肿分别位于双侧基底节(14 例)、双侧丘脑(3 例)、同侧基底节和丘脑(6 例)、一侧基底节和对侧丘脑(3 例)、丘脑和小脑(1 例)、基底节和皮质(3 例)。既往史为高血压(19 例)、糖尿病(11 例)、高胆固醇血症(6 例)或缺血性卒中(14 例)。(2) 单一部位脑出血组(SICH组): 选择同期在我院神经外科住院治疗的单一部位脑出血患者共计 600 例, 男性 368 例, 女性 232 例; 年龄 36~81 岁, 平均(63.62 \pm 13.87) 岁; 发病至入院时间 1~12 h, 中位时间 8 h; 入院时 GCS 评分 3~15 分, 中位评分 7.50 分。CT 显示血肿量 10~80 ml, 平均(43.90 \pm 18.31) ml; 血肿部位以基底节(247 例)、丘脑(178 例)、脑叶(63 例)、脑桥(52 例)和小脑(60 例)为主。既往史包括高血压(235 例)、糖尿病(118 例)、高胆固醇血症(48 例)或缺血性卒中(167 例)。

二、观察方法

1. 治疗方法 所有患者均于发病 6 h 内行首次头部 CT 检查, 根据出血量采用不同治疗方案: 出血量 ≤ 30 ml、无严重意识障碍、CT 无明显占位效应的患者, 采取保守治疗, 予乌拉地尔 200 mg 或尼卡地平 10 mg 持续静脉泵入降压、凝血酶 2 U 止血、咪达唑仑 10 mg 持续静脉泵入镇静治疗; 出血量 30~60 ml, 临床表现为嗜睡、昏睡或浅昏迷, CT 显示轻度占位效应的患者, 行穿刺引流血肿清除术; 出血量 > 60 ml, 呈浅昏迷、深昏迷或脑疝形成, CT 显示重度占位效应的患者, 即刻行血肿清除术和(或)去骨瓣减压术。

2. 疗效评价 本组患者均采用电话或门诊随访

至发病后 3 个月, 根据改良 Rankin 量表(mRS)对两组患者预后进行评价: 1 分, 有临床症状但无明显残疾, 能够完成发病前所有工作和日常活动; 2 分, 轻残, 能够完成部分发病前工作和活动, 日常生活无需他人帮助; 3 分, 中残, 日常生活需他人帮助但行走无需搀扶; 4 分, 轻度重残, 行走需他人搀扶; 5 分, 重度重残, 卧床、大小便失禁, 需他人持续护理和照顾; 6 分, 死亡。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 19.0 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, 行两独立样本的 t 检验; 呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示, 行 χ^2 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

两组患者性别、年龄、入院时 GCS 评分、心脏病史比较, 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$); 既往病史(高血压 > 5 年、糖尿病、高胆固醇血症、缺血性卒中), 以及入院时平均动脉压(MAP)、肢体活动障碍和出血部位比较, 差异具有统计学意义(均 $P \leq 0.05$; 表 1, 2)。不同治疗方法[保守治疗、穿刺引流血肿清除术、血肿清除术和(或)去骨瓣减压术]疗效比较, 组间差异无统计学意义($P > 0.05$, 表 3)。

随访至发病后 3 个月时, SICH 组 mRS 评分 1 分者 84 例(14%)、2 分者 132 例(22%)、3 分者 156 例(26%)、4 分者 99 例(16.50%)、5 分者 28 例(4.67%)、6 分者 101 例(16.83%), MICH 组分别为 3 例(10%)、3 例(10%)、4 例(13.33%)、5 例(16.67%)、6 例(20%)、9 例(30%), 组间差异具有统计学意义($Z = 15.083, P = 0.006$); 其中, MICH 组 mRS 评分 > 3 分患者比例高于 SICH 组 [20 例(66.67%) 对 228 例(38%); $\chi^2 = 9.837, P = 0.002$]。

讨 论

自发性脑出血为高病死率和病残率的中枢神经系统疾病, 尽管过去 10 余年发病率有所下降, 但长期病死率并无明显改善, 发病后 1 个月病死率高达 40%^[3-4]。亚洲人群的脑出血发病率是其他国家和地区 2 倍, 人群脑出血发病率为 12~15/10 万人年^[5]。多部位脑出血是颅内出血的特殊类型, 发病

表 1 MICH 组与 SICH 组患者临床资料的比较

Table 1. Comparison of clinical data between MICH and SICH groups

Item	SICH (N = 600)	MICH (N = 30)	Statistical value	P value	Item	SICH (N = 600)	MICH (N = 30)	Statistical value	P value
Sex [case (%)]			0.768	0.381	Diabetes mellitus [case (%)]	118 (19.67)	11 (36.67)	5.071	0.024
Male	368 (61.33)	16 (53.33)			Hypercholesterolemia [case (%)]	48 (8.00)	6 (20.00)	3.830	0.050
Female	232 (38.67)	14 (46.67)			Ischemic stroke [case (%)]	167 (27.83)	14 (46.67)	4.949	0.026
Age ($\bar{x} \pm s$, year)	63.62 \pm 13.87	64.13 \pm 12.01	1.695	0.090	Heart disease [case (%)]	89 (14.83)	4 (13.33)	0.000	1.000
Onset time [M (P_{25} , P_{75}), h]	7.00 (5.00, 9.00)	8.00 (5.75, 9.25)	-0.715	0.475	MAP ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	106.83 \pm 30.82	108.05 \pm 21.60	3.123	0.002
GCS score [case (%)]			4.827	0.090	Limb movement [case (%)]			50.090	0.000
13-15	84 (14.00)	4 (13.33)			No motor disturbance	87 (14.50)	0 (0.00)		
9-12	310 (51.67)	10 (33.33)			Monoparesis	45 (7.50)	1 (3.33)		
3- 8	206 (34.33)	16 (53.33)			Hemiparesis	436 (72.67)	13 (43.33)		
Hypertension > 5 years [case (%)]	235 (39.17)	19 (63.33)	6.935	0.008	Quadriparesis	32 (5.33)	16 (53.33)		

t test for comparison of age and MAP, Wilcoxon test for comparison of onset time, and χ^2 test for comparison of others. SICH, solitary intracerebral hemorrhage, 单一部位脑出血; MICH, multiple intracerebral hemorrhages, 多部位脑出血; GCS, Glasgow Coma Scale, Glasgow 昏迷量表; MAP, mean arterial pressure, 平均动脉压

表 2 MICH 组与 SICH 组患者出血部位的比较 [例 (%)]*

Table 2. Comparison of bleeding site between MICH and SICH groups [case (%)]*

Group	N	Basal ganglia	Thalamus	Lobe	Pons	Cerebellum
SICH	600	247 (41.17)	178 (29.67)	63 (10.50)	52 (8.67)	60 (10.00)
MICH	60	40 (66.67)	16 (26.67)	3 (5.00)	0 (0.00)	1 (1.67)

* $\chi^2 = 19.272, P = 0.001$. SICH, solitary intracerebral hemorrhage, 单一部位脑出血; MICH, multiple intracerebral hemorrhages, 多部位脑出血

率较低,仅占颅内出血的 1.00% ~ 4.70%,故一直未受关注^[3,6]。

高血压、糖尿病、动脉粥样硬化、高脂血症、心律失常、吸烟、长期服用激素等均为脑出血危险因素^[7-8]。本研究 MICH 组与 SICH 组相比,大多数患者发病前存在长期高血压、糖尿病、高胆固醇血症或缺血性卒中病史。这些基础疾病可以导致颅内小血管广泛退行性变,当血压急剧波动时极易诱发多部位小血管破裂出血^[2],另外脑血管淀粉样变性亦是其危险因素之一^[9]。推测多部位脑出血可能与以下机制有关:(1)不同部位微小动脉瘤或玻璃样变性小动脉同时破裂出血,多处豆纹动脉破裂出血可引起多部位脑出血^[6,10]。(2)首部位出血后引起反射性高血压,在血流动力学改变或血管结构异常的基础上,首次出血可诱发其他部位再次出血。部分患者早期表现为偏瘫或偏身感觉障碍,迅速进展至深昏迷、四肢瘫或全身感觉障碍,即可能是单一部位出血后引起颅内高压、高血压继而诱发其他部位出血所致。本研究 MICH 组患者初始发病症状多呈深

度意识障碍和四肢瘫,尽管单一脑干出血患者也表现为四肢瘫,但脑干出血发病率较低(7% ~ 10%),且多合并瞳孔大小改变和形态异常^[11],可资与多部位脑出血相鉴别。由于多部位脑出血患者双侧上行、下行感觉运动传导通路均可能受到破坏,即使出血量极少也可能存在严重的神经功能障碍,因此对多部位脑出血患者的预后评价不能完全以出血量为标准。基底节和丘脑是单一部位脑出血的常见部位,亦是多部位脑出血患者的常见出血部位,多处于大脑中动脉(MCA)或大脑后动脉(PCA)供血范围^[12]。

尽管,本研究 MICH 组患者发病后平均动脉压水平较高,并不能真实反映患者基础血压状态,因为发病后的高血压可能是应激状态或对颅内高压的代偿反应。早期强化控制血压虽不能降低病死率,但可有效控制出血量、改善神经功能^[13]。有研究显示,约 20% 患者入院前 GCS 评分下降(≥ 2 分),15% ~ 23% 入院 1 小时内病情仍持续加重^[14],提示脑出血早期即应开始实施对血压的严格控制。多

表 3 MICH 组与 SICH 组患者治疗方式的比较[例(%)]*

Table 3. Comparison of therapeutic method between MICH and SICH groups [case (%)]*

Group	N	Conservative therapy	Puncture and drainage	Decompressive craniectomy
SICH	600	235 (39.17)	286 (47.67)	79 (13.17)
MICH	30	12 (40.00)	13 (43.33)	5 (16.67)

* $\chi^2 = 0.381, P = 0.827$ 。SICH, solitary intracerebral hemorrhage, 单部位脑出血; MICH, multiple intracerebral hemorrhages, 多部位脑出血

部位脑出血不论是作为独立的临床事件还是单部位脑出血的继发事件,急性期强化控制血压均可使患者获益,但是二者的血压管理水平是否一致,尚待进一步研究。脑出血后早期解除血肿占位效应可使患者获益,但这一结论尚未得到临床研究的证实,立体定向穿刺联合尿激酶引流、内镜下血肿清除术,以较小的脑损伤代价即可控制病情进展,是具有临床推广前景的脑出血治疗方法^[15-16]。

参 考 文 献

- [1] Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2015, 46:2032-2060.
- [2] Tejero MA, Guerrero-Peral AL, Iglesias F, Gutiérrez-Martín F, Martín - Polo J, Sánchez - Barranco F, Laherrán E, Martín - Serradilla JI. Multiple spontaneous cerebral haemorrhages: description of a series and review of the literature. *Rev Neurol*, 2009, 48:346-348.
- [3] van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2010, 9:167-176.
- [4] Zahuranec DB, Lisabeth LD, Sánchez BN, Smith MA, Brown DL, Garcia NM, Skolarus LE, Meurer WJ, Burke JF, Adelman EE, Morgenstern LB. Intracerebral hemorrhage mortality is not changing despite declining incidence. *Neurology*, 2014, 82:2180-2186.
- [5] Mehndiratta MM, Khan M, Mehndiratta P, Wasay M. Stroke in Asia: geographical variations and temporal trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85:1308-1312.
- [6] Kono K, Terada T. Simultaneous bilateral hypertensive putaminal or thalamic hemorrhage: case report and systematic review of the literature. *Turk Neurosurg*, 2014, 24:434-437.
- [7] Kumar NS, Neeraja V, Raju CG, Padala RK, Kumar TA. Multiple spontaneous hypertensive intracerebral hemorrhages. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24:E25-27.
- [8] Albertson M, Sharma J. Stroke: current concepts. *SD Med*, 2014, 67:455.
- [9] Samarasekera N, Smith C, Al-Shahi Salman R. The association between cerebral amyloid angiopathy and intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83:275-281.
- [10] Takeuchi S, Takasato Y, Masaoka H, Hayakawa T, Yatsushige H, Sugawara T. Simultaneous multiple hypertensive intracranial hemorrhages. *J Clin Neurosci*, 2011, 18:1215-1218.
- [11] Li H, Liu WK, Lin S, You C. Treatment of hypertensive brainstem hemorrhage. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2013, 29:339-341. [李浩, 刘文科, 林森, 游潮. 高血压相关性脑干出血的治疗探讨. *中华神经外科杂志*, 2013, 29:339-341.]
- [12] Seo JS, Nam TK, Kwon JT, Park YS. Multiple spontaneous simultaneous intracerebral hemorrhages. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*, 2014, 16:104-111.
- [13] Arima H, Huang Y, Wang JG, Heeley E, Delcourt C, Parsons M, Li Q, Neal B, Chalmers J, Anderson C; INTERACT1 Investigators. Earlier blood pressure - lowering and greater attenuation of hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage: INTERACT pilot phase. *Stroke*, 2012, 43:2236-2238.
- [14] Fan JS, Huang HH, Chen YC, Yen DH, Kao WF, Huang MS, Huang CI, Lee CH. Emergency department neurologic deterioration in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence, predictors, and prognostic significance. *Acad Emerg Med*, 2012, 19:133-138.
- [15] Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM; STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet*, 2013, 382:397-408.
- [16] Morgan T, Zuccarello M, Narayan R, Keyl P, Lane K, Hanley D. Preliminary findings of the minimally-invasive surgery plus rtPA for intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl*, 2008, 105:147-151.

(收稿日期:2015-12-06)

下期内容预告 本刊2016年第2期报道专题为循证神经系统疾病,重点内容包括:我国脑血管病Meta分析研究现状;重组组织型纤溶酶原激活物静脉溶栓治疗超时间窗急性缺血性卒中的Meta分析;颅内破裂动脉瘤夹闭术和栓塞术后分流依赖性脑积水的系统评价;咪达唑仑非静脉途径治疗儿童癫痫持续状态有效性和安全性的Meta分析