

脑出血临床预防与治疗困惑及转化研究新策略

杨清武

【摘要】 脑出血作为最重要的急性脑血管病之一,迄今尚缺乏有效治疗方法,因此迫切需要从脑出血发生与发展关键机制出发,凝练关键科学问题,开展基础与临床转化研究,为脑出血临床预防与治疗提供新策略。既往观点不能完全阐释脑出血的发生,借助现代基因测序技术有望丰富脑出血全新的发病机制。血肿和继发性脑组织损害是脑出血发展的关键环节,颅内血肿清除术理应是首选治疗方法,但还需要结合影像学等多学科手段,重视提高内源性神经保护作用等。

【关键词】 脑出血; 转化,遗传; 综述

New strategies for clinical prevention and treatment of intracerebral hemorrhage

YANG Qing-wu

Department of Neurology, Xinqiao Hospital, Army Medical University of Chinese PLA, Chongqing 400037, China (Email: yangqwmls@163.com)

【Abstract】 Untill now, there is still no effective treatment for intracerebral hemorrhage (ICH), one of the most important acute cerebrovascular diseases. Therefore, it is urgent to carry out basic and clinical transformational research through the key mechanisms of ICH occurrence and development, and provide new strategies for clinical prevention and treatment of ICH. The previous views cannot fully explain the occurrence of ICH, but modern sequencing technology is expected to enrich new knowledge of the mechanisms of ICH. Hematoma formation and its secondary brain damage are the key links in the development of ICH. Hematoma clearance should be the first choice for the treatment of ICH, but it is also necessary to combine with multidisciplinary means such as imaging, and focus on enhancing the endogenous neuroprotection.

【Key words】 Cerebral hemorrhage; Transformation, genetic; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China for Distinguished Young Scholars (No. 81525008).

脑出血是最重要的急性脑血管病之一,具有高发病率、高病死率、高病残率和高复发率的特点,且在我国尤为突出^[1-2]。近年来,关于脑出血发生与发展机制的研究虽取得显著进展,但遗憾的是,针对这些关键机制的预防与治疗研究始终未能转化为有效的临床手段,因此,迄今脑出血仍缺乏有效治疗方法^[3]。本文以脑出血临床治疗需求和困惑为出发点,在详细分析脑出血基础与临床研究现状的基础上,提出今后脑出血基础与临床转化研究的新策略,旨在使研究者们关注脑出血临床治疗需求、凝

练关键科学问题、开展基础与临床转化研究,以为脑出血临床预防与治疗提供新策略和新方法。

一、针对脑出血的发生,为何我国脑出血发病率高于欧美国家? 高血压作为脑出血最主要的危险因素,为何在众多高血压作用靶器官中仅脑出血发病率较高? 为何大多数脑出血发生在基底节区?

我国脑出血发病率远高于欧美国家,通常认为约 20%,在湖南省部分地区甚至超过 40%^[2],这一现象往往归因为我国人群高血压发病率较高和高血压一级预防较差。近年来,随着人类基因组计划的完成,大规模全基因组关联分析(GWAS)和全外显子组测序(WES)技术的发展,研究者们认识到遗传因素可能参与脑出血的发生,也发现一些相关致病基因,但其作用机制迄今尚未完全阐明^[4]。我国应建立自己的脑出血大规模人群队列研究,利用现代化技术,精准阐明脑出血流行病学特征,加强针对

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.11.001

基金项目:国家自然科学基金杰出青年科学基金资助项目(项目编号:81525008)

作者单位:400037 重庆,陆军军医大学新桥医院神经内科, Email:yangqwmls@163.com

环境因素、遗传因素与高血压危险因素交互作用导致脑出血的关键作用机制研究;利用国家临床医学研究中心的优势,建立针对脑出血临床转化研究的协作网络,建立多中心脑出血病例资源库和生物样本库,并在此基础上进一步阐明脑出血的发病机制,探寻针对性预防策略。

高血压是目前公认的脑出血最主要的危险因素^[5],但为何在众多高血压作用靶器官中仅脑出血发病率如此之高?尽管近年在这些方面进行大量研究,但仍有诸多问题值得深入思考。因此,我们应转变研究思路,另辟蹊径以阐明其中的关键科学问题,方能取得实质性进展。高血压脑出血的主要病理生理学机制是血压升高,血管玻璃样变,血管内皮细胞损害,微小动脉瘤破裂^[6],这是否意味着与心脏、肝脏、肾脏等的血管相比,脑血管本身除缺乏肌层外,还存在血管内皮细胞表型上的差异?这些差异可能是导致血压升高情况下易发生脑出血的重要因素。

为何大多数脑出血发生在基底节区这一关键区域?既往解剖学观点认为,主要是由于豆纹动脉垂直自大脑中动脉(MCA)发出,受该处血流动力学影响,这一观念根深蒂固^[7]。除这一因素外,基底节区血管内皮细胞与皮质等其他部位血管内皮细胞是否存在表型上的差异?是否因这一特殊表型差异导致该区域易出血?这些问题均值得我们深入思考和探索。近年发展起来的转录组测序(RNA sequencing)和单细胞测序(single cell RNA sequencing)技术有望揭开这一神秘面纱,为脑出血的发病机制提供新的理念,也极有可能为脑出血的预防与治疗提供新方法。

二、针对脑出血发展中重要机制之一(血肿压迫、再出血、血肿扩大)的临床试验效果始终未能达到预期。为何针对脑出血的颅内血肿清除术未能像缺血性卒中血管内机械取栓术那样有效?再出血和血肿扩大的关键机制为何?

目前公认的脑出血重要发病机制是,血液进入脑组织形成血肿,血肿的机械性压迫是导致脑出血病死、病残和神经功能障碍的最主要原因^[8]。理论上讲,手术清除血肿、防止血肿扩大应该可以改善神经功能,但遗憾的是,国际上开展的随机对照临床试验,如国际脑出血外科手术试验(STICH)等未显示出外科手术的疗效^[9]。研究者们和临床医师分析很多原因,包括手术方式不同、不同出血部位手

术疗效不同等。我国从最早的开颅血肿清除术到血肿穿刺置管引流术,手术方法不断优化改进,但临床疗效仍有限^[10]。

从目前缺血性卒中的临床治疗经验分析,血栓堵塞血管后,血管内机械取栓术已经取得显著疗效。但为何针对脑出血的颅内血肿清除术疗效却不甚理想?我们应仔细分析以下原因:(1)是否也存在“治疗时间窗”问题,即脑出血后血肿清除术的时机是否与缺血性卒中一样越早越好?(2)手术方式的问题,微创手术是否需要进一步改进?理想的手术方式应该是清除血肿的同时不影响正常脑组织和白质纤维束。因此近年来,国际上已经开展采用fMRI联合神经导航技术的手术方式的相关临床研究,有望在脑出血治疗方面取得良好效果^[11]。

此外,我们仍应坚信脑出血治疗的首要必然是清除血肿,唯有这样,一方面可以有效解除血肿的机械性压迫效应,另一方面也可以明显减轻继发性脑组织损害。脑出血后短时间内再出血是导致神经功能障碍的另一重要因素,目前关于再出血影像学特征和发生机制的研究业已取得部分进展^[12],但临床针对这一现象的治疗方法均无明显疗效,究其原因,是对再出血的关键机制尚不明确,因此,采用影像学、血压调控结合机械力学等多学科手段揭示再出血的发生机制,方能为再出血的预防与治疗提供切实可行的方法。

三、针对脑出血发展中重要机制之二(血肿和代谢产物、炎症反应等)导致继发性脑组织损害机制进行的临床转化研究为何无一成功?

研究者们和临床医师早已认识到,脑出血后继发性脑组织损害是导致神经功能障碍的重要原因。目前公认的三大作用机制是,血肿和代谢产物的毒性作用、氧自由基、炎症反应机制^[8]。然而令人不解的是,目前针对这三大作用机制的临床转化研究均以失败告终。尽管近期关于调控外周炎症反应和降铁治疗的小规模单中心临床试验显示,其可以减轻神经功能缺损^[13-14],但尚缺乏大规模随机对照临床试验和循证医学证据。我们应仔细分析临床转化研究失败的原因,除基础研究与临床模型不匹配外,还可能忽视干预时机和干预靶点的选择,同时也可能忽视内源性神经保护作用等。因此,今后的转化研究应重视和集中在模型建立、多靶点、鸡尾酒疗法和提高内源性神经保护作用等方面,同时也应重视反转化研究。

四、新策略和展望

随着近年来我国基础研究投入的不断增加,脑出血基础与临床转化研究备受重视,国家重点基础研究发展计划(973计划)对脑出血项目立项、“十三五”国家重点研发计划重大慢性非传染性疾病预防研究对脑出血专题立项,国家自然科学基金加大投入,同时我国脑计划针对重大疾病给予关注,这些均给脑出血的研究带来莫大机遇。今后我们应围绕脑出血临床救治存在的问题,以临床需求为导向,开展基础与临床转化研究,集中于脑出血亟待解决的关键科学问题,借助现代测序技术、基因组学技术等,开展多学科交叉协作,阐明脑出血发生与发展关键机制的同时开展相关临床研究,定能为脑出血的预防与治疗提供新方法、新策略。

参 考 文 献

- [1] Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344:1450-1460.
- [2] Liu M, Wu B, Wang WZ, Lee LM, Zhang SH, Kong LZ. Stroke in China: epidemiology, prevention, and management strategies[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6:456-464.
- [3] Hankey GJ. Stroke[J]. *Lancet*, 2017, 389:641-654.
- [4] Carpenter AM, Singh IP, Gandhi CD, Prestigiacomo CJ. Genetic risk factors for spontaneous intracerebral haemorrhage [J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12:40-49.
- [5] Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, Moy CS, Silbergleit R, Steiner T, Suarez JL, Toyoda K, Wang Y, Yamamoto H, Yoon BW; ATACH-2 Trial Investigators and the Neurological Emergency Treatment Trials Network. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375:1033-1043.
- [6] Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11:720-731.
- [7] Chung CS, Caplan LR, Yamamoto Y, Chang HM, Lee SJ, Song HJ, Lee HS, Shin HK, Yoo KM. Striatocapsular haemorrhage[J]. *Brain*, 2000, 123(Pt 9):1850-1862.
- [8] Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5:53-63.
- [9] Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, Karimi A, Shaw MD, Barer DH; STICH Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial [J]. *Lancet*, 2005, 365:387-397.
- [10] Hanley DF, Thompson RE, Muschelli J, Rosenblum M, McBee N, Lane K, Bistran-Hall AJ, Mayo SW, Keyl P, Gandhi D, Morgan TC, Ullman N, Mould WA, Carhuapoma JR, Kase C, Ziai W, Thompson CB, Yenokyan G, Huang E, Broaddus WC, Graham RS, Aldrich EF, Dodd R, Wijman C, Caron JL, Huang J, Camarata P, Mendelow AD, Gregson B, Janis S, Vespa P, Martin N, Awad I, Zuccarello M; MISTIE Investigators. Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): a randomised, controlled, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15:1228-1237.
- [11] Chartrain AG, Kellner CP, Fargen KM, Spiotta AM, Chesler DA, Fiorella D, Mocco J. A review and comparison of three neuronavigation systems for minimally invasive intracerebral hemorrhage evacuation[J]. *J Neurointerv Surg*, 2018, 10:66-74.
- [12] Ducros A, Boukobra M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a prospective series of 67 patients[J]. *Brain*, 2007, 130:3091-3101.
- [13] Wang YC, Wang PF, Fang H, Chen J, Xiong XY, Yang QW. Toll-like receptor 4 antagonist attenuates intracerebral hemorrhage-induced brain injury[J]. *Stroke*, 2013, 44:2545-2552.
- [14] Yu J, Yuan Q, Sun YR, Wu X, Du ZY, Li ZQ, Wu XH, Zhou LF, Wu G, Hu J. Effects of deferoxamine mesylate on hematoma and perihematoma edema after traumatic intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34:2753-2759.

(收稿日期:2018-10-08)

欢迎订阅 2019 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生健康委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、流行病学调查研究、基础研究、临床研究、综述、临床医学图像、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法等。

《中国现代神经疾病杂志》为北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017年版(即第8版)核心期刊和国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731;CN 12-1363/R。国际大16开型,彩色插图,48页,月刊,每月25日出版。每期定价15元,全年12册共计180元。2019年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市津南区吉兆路6号天津市环湖医院A座二楼西区,邮政编码:300350。

联系电话:(022)59065611,59065612;传真:(022)59065631。网址:www.xdjb.org(中文),www.cjcn.org(英文)。