

脑出血研究进展:中国学者海外报道

潘超 唐洲平

【摘要】 脑出血是全世界范围内的常见疾病,病死率和病残率均较高。近年关于脑出血相关病理生理学机制、神经保护、预防与治疗、预后和再出血风险研究取得部分突破,国内学者在脑出血领域的研究成果逐渐获得国际关注和认可。本文基于近 5 年我国学者在国外杂志发表的脑出血领域高质量临床研究,对我国脑出血病理生理学机制、神经保护、预防与治疗、预后和再出血风险等研究现状和进展进行概述。

【关键词】 脑出血; 中国; 综述

Research progress of spontaneous intracerebral hemorrhage: overseas reports from Chinese scholars

PAN Chao, TANG Zhou-ping

Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China

Corresponding author: TANG Zhou-ping (Email: ddjtzp@163.com)

【Abstract】 Spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH) is a global public health concern with high mortality and poor functional outcomes. In recent years, some breakthroughs were made in researches on pathophysiology, neuroprotection, prevention and treatment, prognosis and risk of rehemorrhage of ICH. Some research achievements from Chinese scholars have gained attention and recognition around the world. In this paper, advances in ICH research on pathophysiology, neuroprotection, prevention and treatment, prognosis and risk of rehemorrhage will be overviewed based on high-quality overseas papers from Chinese scholars published in recent 5 years.

【Key words】 Cerebral hemorrhage; China; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81471201, 81873750) and Science and Technology Plan Project of Wuhan, Hubei Province, China (No. 2018060401011316).

尽管近年来国际上关于脑出血病理生理学机制、神经保护、预防与治疗、预后和再出血风险等方面不乏高质量的临床研究,但脑出血的预防与治疗仍缺乏良好手段。我国在脑出血相关研究论文数量上占优势,但与国际顶尖水平相比,研究质量尚待不断提高。本文重点介绍中国学者近 5 年在国外杂志发表的脑出血领域高质量临床研究,旨在使国

内同道了解我国学者在脑出血研究方面取得的最新成果。

一、脑出血发病机制研究进展

2017 年,第三军医大学新桥医院(现为陆军军医大学新桥医院)探讨中国汉族人群 *CD36* 基因多态性与脑出血的相关性^[1]。*CD36* 基因编码膜糖蛋白——B 类 2 型清道夫受体(SR-B2),后者在糖类和脂类代谢、免疫、动脉粥样硬化等过程中发挥重要作用。该项研究共纳入 292 例脑出血患者和 298 例正常对照者,采用改进的多重高温连接酶检测反应技术检测 *CD36* 基因 11 个单核苷酸多态性(SNP),结果显示,脑出血组与对照组患者 *CD36* 基因 rs1194182 多态性存在差异,尤其是等位基因 G 频率组间差异有统计学意义($P = 0.046$)。提示 *CD36* 基

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.11.003

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81471201);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81873750);湖北省武汉市科技计划项目(项目编号:2018060401011316)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科

通讯作者:唐洲平(Email: ddjtzp@163.com)

因 rs1194182 多态性与脑出血的发病相关,GG 基因型的出现预示脑出血风险增加。

二、脑出血后血肿扩大

血肿扩大是脑出血后神经功能急剧恶化和预后不良的危险因素,血肿扩大体积与预后呈正相关关系^[2-3]。国内有学者对脑出血患者 CT 图像进行前瞻性研究,发现脑出血早期 CT 图像呈“黑洞征(black hole sign)”、“混合征(blend sign)”、“岛征(island sign)”等可以作为血肿扩大的预测指标^[4,6]。

2018 年,重庆医科大学附属第一医院提出“黑洞征”的定义^[4],即(1)CT 图像可见高密度血肿中的相对低密度区。(2)低密度区呈现圆形、卵圆形或棍状,但是不与周围正常脑组织相连或接壤。(3)低密度区界限清晰。(4)低密度区与高密度区的 CT 差值 > 28 HU。该项研究对 206 例脑出血患者的 CT 图像进行分析后发现,“黑洞征”预测血肿扩大的灵敏度为 31.9%、特异度为 94.1%;校正 Glasgow 昏迷量表(GCS)评分、CT 检查时间、基础血肿体积后,其预测血肿扩大的 OR 值为 4.120(95%CI: 1.440 ~ 11.770, $P=0.001$)。同样的,定义“混合征”为,(1)血肿由两种密度成分组成,二者界限清晰,肉眼可以轻易分辨。(2)两种密度成分的 CT 差值 > 18 HU。该项研究结果显示,“混合征”预测血肿扩大的灵敏度为 39.3%、特异度为 95.5%;经校正 CT 检查时间、基础血肿体积后,其预测血肿扩大的 OR 值为 20.230(95%CI: 5.130 ~ 79.770, $P<0.001$)^[5]。目前,脑出血诊断难以到达血管水平,难以鉴别是单支血管亦或多支血管破裂出血,尚未明确再出血是单支血管的反复出血亦或多支血管的相继出血。“岛征”的发现提示脑出血的发病机制很可能涉及颅内多支血管,即主血管破裂出血后形成较大血肿,随后邻近小动脉活动性出血,形成围绕主血肿的小血肿,形似小岛。“岛征”应满足以下任意条件,即存在 ≥ 3 个分散的、与主血肿分离的小血肿或存在 ≥ 4 个部分或全部与主血肿相连的小血肿。2017 年,贵州医科大学附属医院结合 CT 图像对脑出血穿刺置管引流术后再出血风险进行前瞻性研究,共纳入 126 例脑出血患者,均于发病 24 小时内行血肿穿刺置管引流术,其中 41 例入院时 CT 图像呈“混合征”,85 例未见“混合征”,其结果显示,基线 CT 图像呈“混合征”的脑出血患者血肿穿刺置管引流术后再出血风险增加^[7]。由此可见,“黑洞征”、“混合征”和“岛征”均可以较好地预测脑出血血肿扩大的风险。

三、脑出血后血肿吸收机制

促进血肿吸收一直是脑出血治疗的研究热点和潜在治疗靶点^[8-9],但脑出血后血肿吸收机制尚不明确。2014 年,第三军医大学新桥医院研究 CD36 基因在脑出血后血肿吸收过程中的作用^[10]。该项研究纳入 199 例脑出血患者,比较 CD36 基因表达缺陷患者与正常患者 CT 图像血肿吸收速度和神经功能,结果显示,与 CD36 基因表达正常患者相比,CD36 基因表达缺失患者血肿吸收速度减慢,入院后 2 周和 1 个月美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分升高,发病后 90 天改良 Rankin 量表(mRS)评分降低。该团队同时进行动物实验探讨脑出血模型小鼠 CD36 蛋白表达变化^[10],结果显示,野生型小鼠脑出血后血肿周围 CD36 蛋白水平升高,而 CD36 基因敲除模型小鼠血肿吸收速度减慢、神经功能障碍加重、脑组织肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)表达水平升高、小胶质细胞吞噬红细胞能力下降;此外,TLR4 基因和 MyD88 基因敲除模型小鼠脑出血后血肿周围 CD36 蛋白表达水平升高、血肿吸收速度增快,但这一效应可以被 CD36 抗体阻断,表明 TNF- α 和 IL-1 β 可以有效降低小胶质细胞表达 CD36 蛋白和吞噬红细胞的能力;TLR4 受体阻断剂 TAK-242 可以上调小胶质细胞 CD36 蛋白表达、促进血肿吸收、上调过氧化氢酶表达、减少过氧化氢水平,表明 CD36 蛋白介导脑出血后血肿吸收过程,TLR4 信号转导通路激活可以抑制 CD36 蛋白表达,从而延缓血肿吸收;阻断 TLR4 信号转导通路可以使血肿吸收速度恢复并有效改善神经功能。

四、脑出血治疗研究进展

急性脑出血降压治疗研究 2(ATACH2)结果显示,强化抗高血压(收缩压目标值降至 < 140 mm Hg, 1 mm Hg = 0.133 kPa)并未使脑出血患者获益,且可能增加发病 90 天内严重不良事件风险^[11];Alrahi 等^[12]的研究也表明强化抗高血压治疗脑出血并不乐观。然而颅内血肿清除术围手术期血压管理目标尚不明确。2017 年,四川大学华西医院进行前瞻性单中心随机对照单盲临床试验——自发性脑出血患者颅内血肿清除术围手术期抗高血压治疗(PATICH)研究^[13],共纳入 201 例 > 18 岁、收缩压为 150 ~ 220 mm Hg、经 CT 和(或)MRI 明确诊断的自发性脑出血患者,分为强化抗高血压组(围手术期收缩压控制在 120 ~ 139 mm Hg, 100 例)以及标准抗高

血压组(围手术期收缩压控制在140~180 mm Hg, 101例),均于发病24小时内行颅内血肿清除术,比较两组患者术后7天再出血发生率以及术后7、30和90天病死率和脑缺血发生率,其中,再出血定义为术后与术前血肿体积的差值 >5 ml。结果显示,两组患者再出血发生率、病死率和脑缺血发生率差异均无统计学意义($P>0.05$),表明脑出血颅内血肿清除术围手术期强化抗高血压治疗并不增加再出血、死亡或其他不良事件的风险。血肿穿刺置管引流术业已在我国各级医院广泛开展,再出血是其常见并发症,具体机制尚不完全清楚^[14-15],如何预测血肿穿刺置管引流术的再出血风险一直困扰着广大临床医师。血肿穿刺置管引流术联合尿激酶或重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)治疗脑出血可以较好地清除颅内凝结的血肿。2017年,第四军医大学唐都医院(现为空军军医大学唐都医院)比较立体定向血肿穿刺置管引流术联合尿激酶或rt-PA的疗效^[16]。该项单中心回顾性临床研究共纳入86例脑出血患者,分别接受立体定向血肿穿刺置管引流术联合尿激酶(10×10^3 U/8 h)或rt-PA(1 mg/8 h)治疗,比较术后30天和1年预后、血肿周围水肿体积和并发症等,结果显示,两组患者预后、血肿周围水肿体积和并发症差异均无统计学意义($P>0.05$),表明尿激酶与rt-PA在清除血肿、减轻水肿和改善神经功能方面作用相近。

芬戈莫德是一种被美国食品与药物管理局(FDA)批准用于多发性硬化(MS)的1-磷酸鞘氨醇受体调节剂。近年研究显示,芬戈莫德可能在脑出血治疗中扮演重要角色^[17-18]。2014年,天津医科大学总医院在*JAMA Neurol*发表芬戈莫德改善脑出血患者神经功能预后的单中心临床研究^[19]。该项研究纳入23例急性幕上出血患者,出血量5~30 ml,根据临床和影像学特征分为标准内科治疗基础上加用芬戈莫德组(芬戈莫德组,12例)和仅标准内科治疗组(对照组,11例),主要临床结局是神经功能、血肿体积、水肿体积和相对水肿体积(水肿体积/血肿体积比值),结果显示,与对照组相比,芬戈莫德组早期神经功能缺损减轻、GCS评分增加和NIHSS评分降低,发病3个月后Barthel指数(BI)和mRS评分升高,表明标准内科治疗基础上加用芬戈莫德的患者神经功能恢复良好;发病3个月内肺部感染发生率降低,表明标准内科治疗基础上加用芬戈莫德无严重不良事件,安全性较高。

去铁敏治疗脑出血是一项由北京大学人民医院在中国临床试验注册中心(www.chictr.org.cn)注册的临床试验^[20]。该项研究2013-2014年共收集42例急性脑出血患者,随机接受标准内科治疗基础上加用去铁敏剂[62 mg/(kg·d)×3 d, 21例]和仅标准内科治疗(对照组, 21例),比较两组患者神经功能预后、血肿体积和水肿体积,结果显示,去铁敏治疗脑出血可以延缓血肿降解吸收,减轻水肿体积,但未能改善脑出血后15和30天神经功能。

脑出血液化清除引流术业已显示出良好的血肿清除效果^[21-22]。尿激酶在我国基层医院较多用于脑出血液化血肿清除引流术。2017年,第三军医大学西南医院(现为陆军军医大学第一附属医院)建立Sprague-Dawley(SD)大鼠脑出血自体血模型,随机接受局部血肿腔内注射尿激酶、rt-PA和生理盐水后液化引流,比较各组血肿体积、水肿体积、EB荧光强度、神经功能、基质金属蛋白酶、血-脑屏障(BBB)紧密连接蛋白、核因子- κ B(NF- κ B)表达变化,结果显示,与rt-PA组相比,尿激酶组大鼠脑水肿减轻、神经功能改善、血-脑屏障紧密连接蛋白升高^[23]。该项研究尚待在大型动物体内和临床试验中验证其有效性和安全性。

五、脑出血并发症和预后研究

2018年,重庆医科大学在*Neurocrit Care*发表研究,探讨脑出血发病6小时内中线移位与临床预后的关系,并进一步确定预测不良预后的最佳中线移位阈值^[24]。该项研究纳入199例发病6小时内的脑出血患者,测量CT图像上中线结构如松果体、透明隔、大脑镰偏离中线距离,定义“最大中线移位”为上述部位中最大中线移位距离,并于发病后3个月采用mRS量表评价功能预后,结果显示,上述部位中线结构移位预示神经功能预后欠佳($P<0.001$),经校正年龄、基线GCS评分、出血部位和血肿量等因素后,最大中线移位仍是脑出血患者预后不良的预测因素。

肺部感染是脑出血后常见并发症,直接影响患者预后。2014年,首都医科大学附属北京天坛医院将中国国家卒中登记(CNSR)纳入的4999例脑出血患者随机分为两组,一组用于构建预测模型,一组用于验证该模型预测效应,从而建立一项预测脑出血合并肺部感染评分(ICH-APS),并最终发表于*Stroke*^[25]。该研究建立两种预测模型,即ICH-APS-A模型(不包括血肿体积)和ICH-APS-B模型(包括血

肿体积),结果显示,脑出血合并肺部感染主要与高龄、吸烟、慢性阻塞性肺病、脑卒中前残疾、入院时 GCS 评分和 NIHSS 评分、吞咽困难相关,且过量饮酒、幕下脑出血、出血累及脑室系统和血肿量较大均增加肺部感染风险;两种模型均可以预测脑出血合并肺部感染的风险,尤其对于住院时间 > 48 小时的患者,两种模型的预测效力差异无统计学意义。

以上述临床研究为代表的中国学者在脑出血病理生理学机制、神经保护、预防与治疗、预后、再出血风险等方面的研究成果逐渐引起国外同行的关注并获得认可,但尚待更多的世界顶尖水平的随机对照临床试验和基础研究。经过我国神经内外科学者的不懈努力,我国的脑出血研究事业进入快速发展时期,随着我国经济建设的发展、科研投入的增大、国内外交流加强、研究设计水平的提高,相信我国脑出血研究必将结出更多的硕果,逐渐赶上甚至超过世界先进水平。

参 考 文 献

- [1] Gong QW, Liao MF, Liu L, Xiong XY, Zhang Q, Zhong Q, Zhou K, Yang YR, Meng ZY, Gong CX, Xu R, Yang QW. CD36 gene polymorphisms are associated with intracerebral hemorrhage susceptibility in a Han Chinese population [J]. *Biomed Res Int*, 2017;ID5352071.
- [2] Cao D, Li Q, Fu P, Zhang J, Yang J. Early hematoma enlargement in primary intracerebral hemorrhage [J]. *Curr Drug Targets*, 2017, 18:1345-1348.
- [3] Burchell SR, Tang J, Zhang JH. Hematoma expansion following intracerebral hemorrhage: mechanisms targeting the coagulation cascade and platelet activation [J]. *Curr Drug Targets*, 2017, 18: 1329-1344.
- [4] Li Q, Yang WS, Chen SL, Lv FR, Lv FJ, Hu X, Zhu D, Cao D, Wang XC, Li R, Yuan L, Qin XY, Xie P. Black hole sign predicts poor outcome in patients with intracerebral hemorrhage [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2018, 45(1/2):48-53.
- [5] Li Q, Zhang G, Huang YJ, Dong MX, Lv FJ, Wei X, Chen JJ, Zhang LJ, Qin XY, Xie P. Blend sign on computed tomography: novel and reliable predictor for early hematoma growth in patients with intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2015, 46: 2119-2123.
- [6] Li Q, Liu QJ, Yang WS, Wang XC, Zhao LB, Xiong X, Li R, Cao D, Zhu D, Wei X, Xie P. Island sign: an imaging predictor for early hematoma expansion and poor outcome in patients with intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2017, 48:3019-3025.
- [7] Wu G, Shen Z, Wang L, Sun S, Luo J, Mao Y. Post-operative rebleeding in patients with hypertensive ICH is closely associated with the CT blend sign [J]. *BMC Neurol*, 2017, 17:131.
- [8] Mracsko E, Veltkamp R. Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8:388.
- [9] Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11: 720-731.
- [10] Fang H, Chen J, Lin S, Wang P, Wang Y, Xiong X, Yang Q. CD36 - mediated hematoma absorption following intracerebral hemorrhage: negative regulation by TLR4 signaling [J]. *J Immunol*, 2014, 192:5984-5992.
- [11] Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, Moy CS, Silbergleit R, Steiner T, Suarez JJ, 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.
- [12] Alrabhi S, Alaraimi R, Alzaabi A, Gosselin S. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage [J]. *CJEM*, 2018, 20:256-259.
- [13] Zheng J, Li H, Lin S, Ma J, Guo R, Ma L, Fang Y, Tian M, Liu M, You C. Perioperative antihypertensive treatment in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2017, 48: 216-218.
- [14] Xu F, Tang Z, Luo X, Kang H, Hu Q, Wang W, Zhu S. No evidence of preoperative hematoma growth representing an increased postoperative rebleeding risk for minimally invasive aspiration and thrombolysis of ICH [J]. *Br J Neurosurg*, 2010, 24:268-274.
- [15] Newell DW, Shah MM, Wilcox R, Hansmann DR, Melnychuk E, Muschelli J, Hanley DF. Minimally invasive evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage using sonothrombolysis [J]. *J Neurosurg*, 2011, 115:592-601.
- [16] Li Y, Yang R, Li Z, Tian B, Zhang X, Wang J, Zheng L, Wang B, Li L. Urokinase vs tissue - type plasminogen activator for thrombolytic evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage in basal ganglia [J]. *Front Neurol*, 2017, 8:371.
- [17] Li YJ, Chang GQ, Liu Y, Gong Y, Yang C, Wood K, Shi FD, Fu Y, Yan YP. Fingolimod alters inflammatory mediators and vascular permeability in intracerebral hemorrhage [J]. *Neurosci Bull*, 2015, 31:755-762.
- [18] Lu L, Barfejani AH, Qin T, Dong Q, Ayata C, Waerber C. Fingolimod exerts neuroprotective effects in a mouse model of intracerebral hemorrhage [J]. *Brain Res*, 2014, 1555:89-96.
- [19] Fu Y, Hao J, Zhang N, Ren L, Sun N, Li YJ, Yan Y, Huang D, Yu C, Shi FD. Fingolimod for the treatment of intracerebral hemorrhage: a 2-arm proof-of-concept study [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71:1092-1101.
- [20] Yu Y, Zhao W, Zhu C, Kong Z, Xu Y, Liu G, Gao X. The clinical effect of deferoxamine mesylate on edema after intracerebral hemorrhage [J]. *PLoS One*, 2015, 10:E0122371.
- [21] Hersh EH, Gologorsky Y, Chartrain AG, Mocco J, Kellner CP. Minimally invasive surgery for intracerebral hemorrhage [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18:34.
- [22] Burns JD, Fisher JL, Cervantes-Arslanian AM. Recent advances in the acute management of intracerebral hemorrhage [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2018, 29:263-272.
- [23] Tan Q, Chen Q, Niu Y, Feng Z, Li L, Tao Y, Tang J, Yang L, Guo J, Feng H, Zhu G, Chen Z. Urokinase, a promising candidate for fibrinolytic therapy for intracerebral hemorrhage [J]. *J Neurosurg*, 2017, 126:548-557.
- [24] Yang WS, Li Q, Li R, Liu QJ, Wang XC, Zhao LB, Xie P. Defining the optimal midline shift threshold to predict poor outcome in patients with supratentorial spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Neurocrit Care*, 2018, 28:314-321.
- [25] Ji R, Shen H, Pan Y, Du W, Wang P, Liu G, Wang Y, Li H, Zhao X, Wang Y; China National Stroke Registry Investigators. Risk score to predict hospital-acquired pneumonia after spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2014, 45:2620-2628.

(收稿日期:2018-10-24)