

脑微出血与脑缺血性事件相关脑出血研究进展

卓杰

【摘要】 脑微出血是脑小血管病的典型影像学特征,提示既往曾发生过颅内小血管破裂。脑微出血与脑缺血性事件的相关性是目前神经科研究的热点。2015 年以来发表了许多关于脑微出血与急性缺血性卒中和(或)短暂性脑缺血发作后继发脑出血的 Meta 分析,其中不乏多中心、大样本临床观察结果。由于这些 Meta 分析结果大多基于西方白种人的临床资料,经综合以中国、日本、韩国等东亚人群为主体的大样本临床观察资料,目前所获得的较为一致的结论是:脑微出血发生率、数目和部位分布对急性缺血性卒中和(或)短暂性脑缺血发作后继发脑出血显著相关,在对此类患者进行风险分层和治疗决策时有重要参考意义。

【关键词】 大脑小血管疾病; 脑出血; 脑缺血; 综述

Progress of relationship between cerebral microbleeds and intracranial hemorrhage secondary to cerebral ischemic events

ZHUO Jie

Department of Neurosurgery, Tianjin Huanhu Hospital; Tianjin Key Laboratory of Cerebral Vascular and Neurodegenerative Diseases, Tianjin 300350, China (Email: zhuojietj@outlook.com)

【Abstract】 Cerebral microbleeds (CMBs) are typical neuro-imaging marker of cerebral small vessel disease (cSVD), representing that some small intracranial vessels rupture have occurred in the past. Correlation between CMBs and intracranial hemorrhage (ICH) secondary to cerebral ischemic events are currently hot spots in clinical studies among neurologists. There were plenty of Meta-analysis reports on the secondary ICH after CMBs and acute ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA) since 2015, and large amounts of patients from multi-centers around the world were included. Because most of these research were based on the Western white race, thus some reports with large-scale east Asian populations (such as China, Japan and Korea patients) were also included as supplement. Overall, there were international consensus that there was significant relation between the incidence rate, number of hemorrhagic focus, spatial distribution of CMBs and secondary ICH post ischemic events, it could be helpful to use CMBs as one of reference indices in risk stratificating and anticoagulation decisions-making.

【Key words】 Cerebral small vessel diseases; Cerebral hemorrhage; Brain ischemia; Review

Conflicts of interest: none declared

“脑微出血(CMBs)”是放射学概念,主要是描述含铁血黄素或吞噬含铁血黄素的巨噬细胞沿血管周围间隙[PVS,亦称Virchow-Robin间隙(VRS)]沉积的现象^[1],提示颅内小血管曾发生局部破裂、红细胞漏出,但不能反映局部潜在的小血管形态改变的病理学基础^[2-3]。脑微出血的检出仅能依靠对含铁血黄素敏感的MRI[包括T₂*梯度回波序列(T₂*GRE)和磁敏感加权成像(SWI)]^[4-6]。2015年发

布的《中国脑小血管病诊治共识》^[7]将脑微出血的典型MRI特征定义为:(1)T₂*GRE和(或)SWI显示的直径为2~5 mm甚至达10 mm的圆形或卵圆形散在低信号影。(2)相应部位在T₁WI和T₂WI上无高信号影。(3)病灶边界清晰,质地均匀,被脑实质包绕或至少一半被脑实质包绕。(4)T₂*GRE可见高光溢出效应[亦称晕染效应(blooming effect)],即影像学显示的脑微出血灶面积大于实际含铁血黄素沉积面积。此外,还应注意与导致T₂*GRE信号缺失的原因相鉴别,如钙、铁沉积,骨质、血管流空影,恶性黑色素瘤,弥漫性轴索损伤,海绵状血管瘤等。随着MRI技术的发展,3D-T₂*GRE、SWI、高场强(3.0T或

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.09.005

作者单位:300350 天津市环湖医院神经外科 天津市脑血管与神经变性重点实验室,Email: zhuojietj@outlook.com

7.0T)MRI 等对脑微出血检出的敏感性和特异性越来越高^[5-9]。一项对 4759 例年龄 ≥ 45 岁的社区常住健康人群的 MRI 筛查显示,脑微出血发生率由 2008 年的 11.1% 增至 2015 年的 18.7%^[10]。

脑微出血与脑缺血性事件[包括急性缺血性卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)]的相关性研究是目前临床关注的热点。越来越多的研究显示,脑微出血灶数目和部位分布与脑缺血性事件相关脑出血风险的增加密切相关^[11-19]。本文拟对 2015 年以后发表的关于脑微出血与脑缺血性事件相关脑出血的临床研究进展进行综述,主要纳入多中心大样本 Meta 分析,考虑到这些 Meta 分析多基于西方白种人,而脑微出血的部位分布在东西方人种中存在较大差异^[11-13],因此,同时筛选一些以中国、日本、韩国等东亚人种患者为观察主体的大宗病例报道作为补充。

一、脑微出血与脑缺血性事件后继发脑出血或脑缺血性事件复发风险的相关性研究

发生过脑缺血性事件的患者脑微出血灶检出率显著高于普通人群。研究显示,11%~44%的缺血性卒中患者存在脑微出血^[11]。Charidimou 等^[11]于 2013 年发表在 *Stroke* 上的 Meta 分析纳入 10 项研究计 3067 例新发脑缺血性事件患者,结果显示,存在脑微出血的患者继发脑出血或脑缺血性事件复发的总体风险是不存在脑微出血患者的 2 倍(11.2% 对 6.1%; $OR=2.250$, 95% $CI: 1.700 \sim 2.980$, $P < 0.0001$),其中,继发脑出血的风险更高($OR=8.520$, 95% $CI: 4.230 \sim 17.180$; $P=0.007$),脑缺血性事件复发的风险相对较低($OR=1.550$, 95% $CI: 1.120 \sim 2.130$; $P < 0.0001$)。Wilson 等^[12]亦得出相似结论并发表于 2016 年的 *Neurology*, 他们的 Meta 分析共纳入 15 项临床研究计 5068 例脑缺血性事件患者,结果显示,与不存在脑微出血患者相比,存在脑微出血者缺血性卒中复发风险(合并 $RR=1.800$, 95% $CI: 1.400 \sim 2.500$)和继发脑出血风险(合并 $RR=6.300$, 95% $CI: 3.600 \sim 11.400$)更高;进一步对脑微出血灶数目分层统计,发现脑微出血灶数目为 1、2~4 和 ≥ 5 个时,相应缺血性卒中复发风险为 1.800(95% $CI: 1.000 \sim 3.100$)、2.400(95% $CI: 1.300 \sim 4.400$)和 2.700(95% $CI: 1.500 \sim 4.900$),继发脑出血风险为 4.600(95% $CI: 1.900 \sim 10.700$)、5.600(95% $CI: 2.400 \sim 13.300$)和 14.100(95% $CI: 6.900 \sim 29.000$);但须指出的是,该项研究中不同脑微出血灶数目亚组患者缺

缺血性卒中复发的绝对发生率[8.96%(115/1284)]高于继发脑出血的绝对发生率[4.29%(49/1142)]。

不同人种脑微出血与脑缺血性事件后继发脑出血或脑缺血性事件复发之间的相关性有明显差异^[11-14]。Charidimou 等^[11]发现,对于亚裔患者(5 项临床研究计 1915 例发生过脑缺血性事件患者),脑微出血是继发性脑出血的危险因素($OR=10.430$, 95% $CI: 4.590 \sim 23.720$; $P < 0.0001$),而在白种人患者(4 项临床研究计 885 例发生过脑缺血性事件患者)中未观察到此种相关性($OR=3.870$, 95% $CI: 0.910 \sim 16.400$; $P=0.066$);相反,对于白种人患者(3 项临床研究共计 899 例发生过脑缺血性事件患者),脑微出血是脑缺血性事件复发的危险因素($OR=2.230$, 95% $CI: 1.290 \sim 3.850$; $P=0.004$),而亚裔患者(4 项临床研究计 1357 例发生过脑缺血性事件患者)并未观察到这种相关性($OR=1.300$, 95% $CI: 0.880 \sim 1.930$; $P=0.192$)。

Lau 等^[14]的纵向队列研究纳入中国香港地区 1003 例急性缺血性卒中患者,结果显示,脑微出血发生率为 44.87%(450/1003),其中 26.44%(119/450)的患者脑微出血灶 ≥ 5 个,41.56%(187/450)的患者脑微出血类型为脑叶型与脑深部型的混合型;脑微出血灶数目为 1、2~4 和 ≥ 5 个的患者发生脑出血的风险分别为 0.590(95% $CI: 0.070 \sim 5.050$, $P < 0.0001$)、2.140(95% $CI: 0.500 \sim 9.120$, $P < 0.0001$)和 9.510(95% $CI: 3.250 \sim 27.810$, $P < 0.0001$),进一步进行多因素 Logistic 回归分析显示,脑微出血灶数目 ≥ 5 个是独立于血管危险因素(如高血压)、抗凝和抗血小板治疗及其他脑小血管病影像学特征之外的继发脑出血的预测因素($HR=6.080$, 95% $CI: 1.110 \sim 33.210$; $P=0.037$);但是该项研究未能证实脑微出血灶数目和部位分布与缺血性卒中复发存在关联性($P=0.054$)。

脑微出血的部位分布在不同人种之间亦存在明显差异。Wilson 等^[12]发现,亚裔患者脑叶型和脑深部型的混合型微出血比例(8%~40%)明显高于白种人患者(5%~15%),而严格局限于脑叶的微出血比例(6%~27%)则显著低于白种人患者(29%~58%)。Yakushiji 等^[13]的 Meta 分析纳入 11 项临床研究计 8595 例平均年龄为(66.70 \pm 5.60)岁的未罹患脑卒中的个体,西方白种人占 42%(3610/8595)、东方亚裔人种占 58%(4985/8595),结果显示,与西方白种人相比,东方亚裔人种更易发生脑深部和(或)

幕下以及脑叶和脑深部型微出血(校正后 $OR = 2.780$, 95% $CI: 1.770 \sim 4.350$), 且上述部位脑微出血灶数目更多(校正后 $OR = 2.830$, 95% $CI: 1.270 \sim 6.130$)。

二、脑微出血与静脉溶栓治疗后继发脑出血的相关性研究

重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)静脉溶栓被认为是急性缺血性卒中治疗的基石^[15], 其最严重且难以预测的并发症是治疗后早期脑出血^[16]。2013年, Charidimou等^[17]和 Shoamanesh等^[18]对相同的5项临床研究计790例接受静脉溶栓治疗的缺血性卒中患者分别进行Meta分析, 其统计结果相似, 但所得结论稍有不同, 前者认为目前尚无证据显示存在脑微出血的急性缺血性卒中患者静脉溶栓后脑出血风险增加; 后者采用随机效应模型($P = 0.000\%$), 发现存在脑微出血的缺血性卒中患者接受静脉溶栓治疗后发生症状性脑出血的风险有增加倾向但未达到统计学意义($OR = 1.980$, 95% $CI: 0.900 \sim 4.350$; $P = 0.090$), 对潜在偏倚进行最小化处理后, 经校正显示, 存在脑微出血的患者发生症状性脑出血的绝对风险增加4.6%($OR = 2.290$, 95% $CI: 1.010 \sim 5.170$; $P = 0.050$)。上述两篇报道的作者均承认所做的Meta分析存在数据选择缺陷和样本量较小等问题, 因此在获得更大样本量的临床证据之前, 脑微出血不应成为静脉溶栓治疗的禁忌证。此后, Charidimou等^[19-21]陆续于2015、2016和2017年在 *Neurology* 和 *Stroke* 发表3篇关于脑微出血与静脉溶栓后脑出血风险相关性的Meta分析。2015年的Meta分析是对2013年结果的更新, 其临床研究增至10项, 急性缺血性卒中患者增至2028例, 脑微出血发生率较2013年增加, 约为23.27%(472/2028), 在纳入的全部研究中, 存在脑微出血患者静脉溶栓后继发脑出血性事件的风险是不存在脑微出血患者的2倍(合并 $OR = 2.260$, 95% $CI: 1.460 \sim 3.490$; $P = 0.0001$); 其中的8项研究有1704例患者仅单纯接受静脉溶栓治疗, 此类患者中存在脑微出血者继发脑出血的风险是不存在脑微出血者的近3倍($OR = 2.870$, 95% $CI: 1.760 \sim 4.690$; $P = 0.0001$), 证实脑微出血是急性缺血性卒中患者接受静脉溶栓后继发脑出血的危险因素^[19]。2016年的Meta分析共纳入8项临床研究计2601例急性缺血性卒中患者, 仍确认脑微出血是急性缺血性卒中患者静脉溶栓后继发脑出血的危险因素($OR = 2.180$, 95% $CI: 1.120 \sim$

4.220; $P = 0.021$), 其中有4项研究计1665例患者提供了发病后3~6个月的神经功能恢复情况, 存在脑微出血的患者功能预后不良[改良Rankin量表(mRS)评分>2分]发生率为52%(95% $CI: 0.045 \sim 0.059$), 而不存在脑微出血的患者为41%(95% $CI: 0.035 \sim 0.046$), 提示脑微出血是神经功能预后不良的危险因素($OR = 1.580$, 95% $CI: 1.180 \sim 2.140$; $P = 0.002$)^[20]。2017年发表的是一组个体患者数据的Meta分析, 共纳入8项临床研究计1973例急性缺血性卒中患者, 既包含前瞻性研究和回顾性分析, 又采用多层次混合效应(multilevel mixed-effects) Logistic回归分析, 与之前的Meta分析相比资料更为翔实、比较的内容更为丰富、所得结论更为具体: (1) 静脉溶栓后继发脑出血多发生于急性缺血区邻近的脑实质内, 但仍有少部分发生于远离缺血区的脑实质内。溶栓治疗前存在脑微出血的患者接受静脉溶栓后, 远离缺血区的脑实质出血发生风险($OR = 3.040$, 95% $CI: 1.730 \sim 5.350$; $P < 0.001$)高于急性缺血区邻近的脑实质出血($OR = 1.500$, 95% $CI: 1.090 \sim 2.070$; $P = 0.013$)。 (2) 溶栓治疗前存在脑微出血与静脉溶栓后早期出现症状性脑出血或出血性转化无明显关联性。 (3) 随着脑微出血灶数目增加, 静脉溶栓后继发各种类型脑出血, 如急性缺血区邻近的脑实质出血、远离缺血区的脑实质出血、症状性脑出血、出血性转化(HT)的风险相应增加(均 $P < 0.05$)。 (4) 脑微出血的部位分布形式[包括脑淀粉样血管病(CAA)相关单纯脑叶微出血、非脑淀粉样血管病相关脑深部型微出血或混合型脑微出血]是静脉溶栓后继发各种类型脑出血的危险因素(均 $P < 0.05$)。 (5) 脑微出血灶为5~10个($OR = 1.850$, 95% $CI: 1.100 \sim 3.120$; $P = 0.020$)和>10个($OR = 3.990$, 95% $CI: 1.550 \sim 10.220$; $P = 0.004$)是静脉溶栓后3~6个月患者神经功能预后不良的危险因素^[21]。

2016~2018年还检索到3篇关于脑微出血与静脉溶栓后继发脑出血相关性的Meta分析, 分别为Wang等^[22]于2017年和Yan等^[23]于2018年发表在 *J Neurol*, 以及Tsigvoulis等^[24]于2016年发表在 *JAMA Neurol* 的Meta分析。前两位作者的研究结果与Charidimou等^[17]基本相似, 溶栓前存在脑微出血并不增加静脉溶栓后早期继发脑出血的风险, 但是增加静脉溶栓后3个月神经功能预后不良的风险($OR = 1.250$, 95% $CI: 1.110 \sim 1.410$; $P = 0.000$)。后者

则认为,脑微出血灶数目 > 10 个是静脉溶栓后症状性脑出血风险增加的危险因素(未校正 $OR = 31.060, 95\%CI: 7.120 \sim 135.440; P < 0.001$),排除性别、血管危险因素、脑卒中严重程度、血糖、发病至治疗时间等潜在影响因素后,风险仍较高(校正 $OR = 18.170, 95\%CI: 2.390 \sim 138.220; P = 0.005$)^[24]。

综上所述,脑微出血与静脉溶栓治疗后继发性脑出血密切相关,而且随着脑微出血灶数目的增加,各种类型脑出血的发生风险亦相应增加。尽管与静脉溶栓治疗的获益相比,这一风险尚可接受,可能不会阻止此类患者选择血管再通治疗,但是对于脑微出血灶数目为 5~10 或 > 10 个的急性缺血性卒中患者,应慎重考虑静脉溶栓治疗,有必要将脑微出血灶数目和空间分布作为预测因子,纳入静脉溶栓治疗后继发脑出血的风险评估中。

三、脑微出血与血管内治疗后继发脑出血的相关性研究

血管内治疗(EVT)包括支架植入、机械取栓等,是急性缺血性卒中最直接有效的治疗方法,可以迅速缓解大血管堵塞造成的急性脑缺血^[25]。但是,血管内治疗过程中对脑血管的轻微牵拉和血管再通后的高灌注均可能增加新发脑微出血的风险。Kakumoto 等^[26]发现,颈内动脉支架植入术后 24 小时即可检出新发脑微出血灶。Shi 等^[27]对 187 例急性颅内大血管闭塞患者行机械取栓, T_2^* GRE 显示,治疗后 48 小时内 41 例(21.93%)检出 68 个新发脑微出血灶,其中,45 个位于脑叶、18 个位于脑深部、5 个位于幕下;进一步分析显示,血管内治疗前基线脑微出血灶数目是治疗后新发脑微出血的危险因素($OR = 5.380, 95\%CI: 2.130 \sim 13.590; P < 0.001$),而新发脑微出血与血管内治疗相关不良事件(出血性转化、住院病死和离院 mRS 评分 4~6 分)无关联性。他们的后续研究发现,无论是仅接受血管内治疗还是静脉溶栓联合血管内治疗,基线脑微出血灶数目和空间分布均非治疗相关不良事件(出血性转化、脑实质出血、术中血管穿孔、住院病死等)的危险因素^[28]。Choi 等^[29]对脑微出血与血管再通之间的相关性进行分析,在获得血管再通的患者中不存在脑微出血组预后良好(mRS 评分 0~2 分)率高于存在脑微出血组(57%对 36%, $P < 0.001$);脑微出血灶数目 ≥ 5 个和单纯脑叶微出血是血管再通后发生症状性脑出血的危险因素($OR = 3.210, 95\%CI: 1.370 \sim 7.490; P = 0.007$)。目前唯一能够检索到的

关于脑微出血与血管内治疗后症状性脑出血相关性的 Meta 分析,是 Wu 等^[30]2019 年发表在 *J Neurol* 的报告,共纳入 4 项临床研究计 598 例接受血管内治疗的缺血性卒中患者,未能证实血管内治疗前基线脑微出血灶数目与治疗后继发脑出血之间有关联,故无需将脑微出血列为血管内治疗的禁忌证。

四、脑微出血对口服抗凝药预防合并房颤的急性缺血性卒中和(或)短暂性脑缺血发作的影响

房颤可以使脑缺血性事件的风险增加 5 倍,口服维生素 K 阻断药或口服抗凝药可将这种风险降低 2/3,但口服抗凝药严重且不可预测的并发症是脑出血,其住院病死率高达 42%,亦可导致重残^[31]。脑微出血是否增加合并房颤的缺血性卒中患者口服抗凝药相关脑出血风险,为目前研究的热点之一。Song 等^[32]报告 550 例合并非瓣膜型房颤的缺血性卒中患者,发现脑微出血灶数目增加与口服抗凝药相关脑出血风险增加密切相关。Charidimou 等^[31,33]于 2017 年先后发表 2 篇关于脑微出血与合并房颤的急性缺血性卒中患者脑出血风险相关性的 Meta 分析,并得出一致性结论:入院时基线脑微出血灶数目与口服抗凝药相关脑出血风险增加具有相关性,脑微出血灶数目 ≥ 5 个是口服抗凝药相关脑出血风险增加的危险因素($OR = 5.500, 95\%CI: 2.070 \sim 14.660; P = 0.001$);但是入院时基线脑微出血灶数目与缺血性卒中复发无关联性。上述结论得到 CROMIS-2 研究的证实。CROMIS-2 研究是一项多中心队列研究,79 家英国医疗机构和 1 家荷兰医疗机构参与其中,共纳入 1490 例新近发生急性缺血性卒中和(或)短暂性脑缺血发作并正在接受口服维生素 K 阻断药或其他口服抗凝药的房颤患者,随访 24 个月,主要终点事件是口服抗凝药相关脑出血,研究结果于 2018 年 6 月发表在 *Lancet Neurol*: 随访期内存在脑微出血的患者口服抗凝药相关脑出血发生率高于不存在脑微出血患者(9.80/1000 人年对 2.60/1000 人年; $HR = 3.670, 95\%CI: 1.270 \sim 10.600$),且随着脑微出血灶数目的增加,口服抗凝药相关脑出血风险增加;单因素和多因素 Logistic 回归分析显示,脑微出血并非缺血性卒中复发的危险因素^[34]。上述研究提示,有必要将基线脑微出血灶尤其是脑微出血灶数目 ≥ 5 个作为重要预测因子,纳入合并房颤的缺血性卒中和(或)短暂性脑缺血发作患者的风险分层和口服抗凝药决策中,对指导随机对照试验设计和大规模临床观察有参考意义^[31-34]。

然而,也有与上述研究结果截然不同的报道。2017 年, Liu 等^[35]报告 160 例平均年龄为(68.1±12.6) 岁的新发急性缺血性卒中的房颤患者,均接受口服抗凝药治疗,发病 1 周内行 SWI 检查显示,存在脑微出血的患者未发生出血性转化,发生出血性梗死和脑实质出血之间的差异无统计学意义(59.2%、51.2%对 52.6%, $P=0.640$),脑微出血灶数目和部位分布与上述 3 种情况无关联性($P=0.380$);存在与不存在脑微出血的患者口服抗凝药治疗后出血性转化(包括出血性梗死和脑实质出血)发生率差异无统计学意义。考虑该项研究样本量较小,地域特点较明显(均来自中国四川省),故其所得“脑微出血不能预测合并房颤的急性缺血性卒中患者口服抗凝药后出血性转化风险”的结论为时尚早。

五、脑微出血对抗血小板治疗预防急性缺血性卒中和(或)短暂性脑缺血发作的影响

业已证实,抗血小板治疗是预防脑缺血性事件复发的有效方法,患者获益远超出脑出血风险^[36]。抗血小板治疗相关脑出血发生率较低,但后果却是灾难性的^[37-38]。目前公布的临床指南均未建议对存在脑微出血的急性缺血性卒中和(或)短暂性脑缺血发作患者施以抗血小板治疗^[39]。Wang 等^[40]的 Meta 分析显示,脑微出血是接受抗血小板治疗患者未来发生脑出血的强有力的危险因素($RR=16.560$, 95%CI: 3.680~74.420; $P<0.001$)。Gregoire 等^[41]也认为,脑微出血与抗血小板治疗相关脑出血风险具有相关性,脑微出血灶每增加 1 个,抗血小板治疗相关脑出血风险增加 1.33 倍(95%CI: 1.060~1.660, $P=0.013$)。Qiu 等^[42]的 Meta 分析共纳入 37 项临床研究计 20 988 例受试者,其中 8461 例为缺血性卒中和(或)短暂性脑缺血发作患者,结果显示:(1)在全部受试者中,与未接受抗血小板治疗者相比,接受抗血小板治疗者脑微出血发生率更高[23.07%(3592/15 569)对 31.81%(1724/5419)];合并后 $OR=1.210$, 95%CI: 1.070~1.360, $P=0.002$];在发生脑缺血性事件的患者中,与未接受抗血小板治疗者相比,接受抗血小板治疗者脑微出血发生率更高[31.78%(869/2734)对 26.45%(1515/5727)];合并后 $OR=1.270$, 95%CI: 1.150~1.410, $P=0.000$]。(2)存在脑微出血的患者,发生抗血小板治疗相关脑出血的风险较不存在脑微出血的患者高 3~4 倍($OR=3.400$, 95%CI: 2.000~5.780; $P=0.000$)。(3)单纯脑

叶微出血是抗血小板治疗相关脑出血的危险因素($OR=1.450$, 95%CI: 1.150~1.840; $P=0.002$),提示存在大量脑叶微出血的患者进行抗血小板治疗的获益可能会被严重的脑叶出血风险所抵消。

2018 年, Lau 等^[43]对两项独立的前瞻性队列研究结果进行比较,一项以中国香港大学的 1076 例华裔急性缺血性卒中患者为主体,一项以牛津血管研究(OXVASC)中的 1080 例白种人急性缺血性事件患者(急性缺血性卒中 508 例、短暂性脑缺血发作 572 例)为主体,均接受相似的抗血小板治疗方案(包括阿司匹林单抗和阿司匹林联合氯吡格雷双抗)。虽然华裔患者脑微出血发生率(44.87%, 450/1003)明显高于白种人患者(15.28%, 165/1080; $P<0.0001$),但是两组患者脑微出血相关危险因素相似,合并后分析显示:(1)年龄($OR=1.020$, 95%CI: 1.000~1.030; $P=0.035$)和发病前即接受抗血小板治疗($OR=2.770$, 95%CI: 1.000~7.700; $P=0.050$)是脑出血灶数目 ≥ 5 个的预测因素。(2)与不存在脑微出血患者相比,脑微出血灶数目 ≥ 5 个的患者缺血性卒中复发风险增加近 3 倍($OR=2.750$, 95%CI: 1.750~4.340; $P<0.0001$)、继发脑出血的风险增加 13 倍($OR=13.350$, 95%CI: 6.750~26.390; $P<0.0001$)。(3)根据发病时间进行纵向分析,在平均(43±25) 个月的随访期内,与不存在脑微出血的患者相比,脑微出血灶数目为 1~4 个的患者发生脑缺血性和脑出血性事件的绝对风险(absolute risk)分别为发病 1 年内 4.8%对 1.3%、发病 1~5 年 10.8%对 2.4%;脑微出血灶数目 ≥ 5 个的患者发生脑缺血性和脑出血性事件的绝对风险分别为发病 1 年内 11.9%对 3.9%、发病 1~5 年 12.0%对 11.3%,表明具有较多脑微出血灶数目(≥ 5 个)的患者,长期接受抗血小板治疗(>1 年)后脑出血风险快速接近脑缺血性事件复发风险^[43]。该项研究得出重要结论:无论是华裔患者还是白种人患者,在未获得更确切的临床证据前,对于非心源性栓塞,综合考虑抗血小板治疗的获益与风险比,当脑微出血灶数目 < 5 个时,长期接受抗血小板治疗是安全的;而脑微出血灶数目 ≥ 5 个时,脑缺血性事件特别是短暂性脑缺血发作后第 1 年,应坚持抗血小板治疗以预防缺血性卒中复发,此后随着脑出血风险的增加,应酌情考虑停止抗血小板治疗。

综上所述,脑微出血作为脑小血管病的重要影像学特征,其发生率、数目和部位分布均对脑缺血

性事件相关脑出血风险具有重要预测价值。脑微出血灶数目为5~10和>10个,以及严格局限于脑叶的微出血是缺血性卒中急性期治疗和二级预防中进行风险分层和治疗决策的重要参考指标。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, Launer LJ, Van Buchem MA, Breteler MM; Microbleed Study Group. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8:165-174.
- [2] Hermier M, Nighoghossian N, Derex L, Berthezène Y, Blanc-Lasserre K, Trouillas P, Froment JC. MRI of acute post-ischemic cerebral hemorrhage in stroke patients: diagnosis with T₂*-weighted gradient-echo sequences [J]. *Neuroradiology*, 2001, 43:809-815.
- [3] Tanaka A, Ueno Y, Nakayama Y, Takano K, Takebayashi S. Small chronic hemorrhages and ischemic lesions in association with spontaneous intracerebral hematomas[J]. *Stroke*, 1999, 30:1637-1642.
- [4] Kinoshita T, Okudera T, Tamura H, Ogawa T, Hatazawa J. Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by echo-planar gradient-echo T₂*-weighted MRI [J]. *Stroke*, 2000, 31:1646-1650.
- [5] Vernooij MW, Ikram MA, Wielopolski PA, Krestin GP, Breteler MM, van der Lugt A. Cerebral microbleeds: accelerated 3D T₂*-weighted GRE MR imaging versus conventional 2D T₂*-weighted GRE MR imaging for detection [J]. *Radiology*, 2008, 248:272-277.
- [6] Tatsumi S, Ayaki T, Shinohara M, Yamamoto T. Type of gradient recalled-echo sequence results in size and number change of cerebral microbleeds [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29:E13.
- [7] Chinese Society of Neurology of Chinese Medical Association, Division of Cerebrovascular Diseases of Chinese Society of Neurology of Chinese Medical Association. Consensus of the diagnosis and treatment of cerebral small vessel diseases in China [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2015, 48:838-844. [中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治共识 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48:838-844.]
- [8] Shoamanesh A, Kwok CS, Benavente O. Cerebral microbleeds: histopathological correlation of neuroimaging [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32:528-534.
- [9] Brundel M, Reijmer YD, van Veluw SJ, Kuijf HJ, Luijten PR, Kappelle LJ, Biessels GJ; Utrecht Vascular Cognitive Impairment Study Group. Cerebral microvascular lesions on high-resolution 7-Tesla MRI in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2014, 63:3523-3529.
- [10] Akoudad S, Portegies ML, Koudstaal PJ, Hofman A, van der Lugt A, Ikram MA, Vernooij MW. Cerebral microbleeds are associated with an increased risk of stroke: the Rotterdam Study [J]. *Circulation*, 2015, 132:509-516.
- [11] Charidimou A, Kakar P, Fox Z, Werring DJ. Cerebral microbleeds and recurrent stroke risk: systematic review and meta-analysis of prospective ischemic stroke and transient ischemic attack cohorts [J]. *Stroke*, 2013, 44:995-1001.
- [12] Wilson D, Charidimou A, Ambler G, Fox ZV, Gregoire S, Rayson P, Imaizumi T, Fluri F, Naka H, Horstmann S, Veltkamp R, Rothwell PM, Kwa VI, Thijs V, Lee YS, Kim YD, Huang Y, Wong KS, Jager HR, Werring DJ. Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA: a meta-analysis [J]. *Neurology*, 2016, 87:1501-1510.
- [13] Yakushiji Y, Wilson D, Ambler G, Charidimou A, Beiser A, van Buchem MA, DeCarli C, Ding D, Gudnason V, Hara H, Imaizumi T, Kohara K, Kwon HM, Launer LJ, Mok V, Phan T, Preis SR, Romero JR, Seshadri S, Srikanth V, Takashima Y, Tsumhima Y, Wang Z, Wolf PA, Xiong Y, Yamaguchi S, Werring DJ. Distribution of cerebral microbleeds in the East and West: individual participant meta-analysis [J]. *Neurology*, 2019, 92:E1086-1097.
- [14] Lau KK, Wong YK, Teo KC, Chang RSK, Tse MY, Hoi CP, Chan CY, Chan OL, Cheung RH, Wong EK, Kwan JS, Hui ES, Mak HK. Long-term prognostic implications of cerebral microbleeds in Chinese patients with ischemic stroke [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6, pii:E007360.
- [15] Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, Brott T, Cohen G, Davis S, Donnan G, Grotta J, Howard G, Kaste M, Koga M, von Kummer R, Lansberg M, Lindley RI, Murray G, Olivot JM, Parsons M, Tilley B, Toni D, Toyoda K, Wahlgren N, Wardlaw J, Whiteley W, del Zoppo GJ, Baigent C, Sandercock P, Hacke W; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials [J]. *Lancet*, 2014, 384:1929-1935.
- [16] Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM, Derex L, Gass A, Hjort N, Kim JS, Liebeskind DS, Neumann-Haefelin T, Pedraza S, Rother J, Rothwell P, Rovira A, Schellinger PD, Trenkler J; MR STROKE Group. Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T₂*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients [J]. *Stroke*, 2007, 38:2738-2744.
- [17] Charidimou A, Kakar P, Fox Z, Werring DJ. Cerebral microbleeds and the risk of intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84:277-280.
- [18] Shoamanesh A, Kwok CS, Lim PA, Benavente OR. Postthrombolysis intracranial hemorrhage risk of cerebral microbleeds in acute stroke patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Stroke*, 2013, 8:348-356.
- [19] Charidimou A, Shoamanesh A, Wilson D, Gang Q, Fox Z, Jäger HR, Benavente OR, Werring DJ. Cerebral microbleeds and postthrombolysis intracerebral hemorrhage risk updated meta-analysis [J]. *Neurology*, 2015, 85:927-934.
- [20] Charidimou A, Shoamanesh A; International Meta-Microbleeds. Clinical relevance of microbleeds in acute stroke thrombolysis: comprehensive meta-analysis [J]. *Neurology*, 2016, 87:1534-1541.
- [21] Charidimou A, Turc G, Oppenheim C, Yan S, Scheitz JF, Erdur H, Klingner-Gratz PP, El-Koussy M, Takahashi W, Moriya Y, Wilson D, Kidwell CS, Saver JL, Sallem A, Moulin S, Edjlali-Goujon M, Thijs V, Fox Z, Shoamanesh A, Albers GW, Mattle HP, Benavente OR, Jäger HR, Ambler G, Aoki J, Baron JC, Kimura K, Kakuda W, Takizawa S, Jung S, Nolte CH, Lou M, Cordonnier C, Werring DJ. Microbleeds, cerebral hemorrhage, and functional outcome after stroke thrombolysis [J]. *Stroke*, 2017, 48:2084-2090.
- [22] Wang S, Lv Y, Zheng X, Qiu J, Chen HS. The impact of cerebral microbleeds on intracerebral hemorrhage and poor functional outcome of acute ischemic stroke patients treated

- with intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol*, 2017, 264:1309-1319.
- [23] Yan J, Qiu J, Wu X, Ge Y, Wang J, Wang Y. Pretreatment cerebral microbleeds and symptomatic intracerebral hemorrhage post-thrombolysis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol*, 2018.[Epub ahead of print]
- [24] Tsvigoulis G, Zand R, Katsanos AH, Turc G, Nolte CH, Jung S, Cordonnier C, Fiebach JB, Scheitz JF, Klinger - Gratz PP, Oppenheim C, Goyal N, Safouris A, Mattle HP, Alexandrov AW, Schellinger PD, Alexandrov AV. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden: a Meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73:675-683.
- [25] Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, Johnston KC, Johnston SC, Khalessi AA, Kidwell CS, Meschia JF, Ovbiagele B, Yavagal DR; American Heart Association Stroke Council. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2015, 46:3020-3035.
- [26] Kakumoto K, Matsumoto S, Nakahara I, Watanabe Y, Fukushima Y, Yoshikiyo U, Ishibashi R, Gomi M, Tsuji K, Sanbongi Y, Hashimoto T, Tanaka Y, Yamada T, Kira J. Rapid formation of cerebral microbleeds after carotid artery stenting [J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2012, 2:9-16.
- [27] Shi ZS, Duckwiler GR, Jahan R, Tateshima S, Gonzalez NR, Szeder V, Saver JL, Kim D, Ali LK, Starkman S, Vespa PM, Salamon N, Villablanca JP, Viñuela F, Feng L, Loh Y, Liebeskind DS. New cerebral microbleeds after mechanical thrombectomy for large-vessel occlusion strokes[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94:E2180.
- [28] Shi ZS, Duckwiler GR, Jahan R, Tateshima S, Gonzalez NR, Szeder V, Saver JL, Kim D, Ali LK, Starkman S, Vespa PM, Salamon N, Villablanca JP, Viñuela F, Feng L, Loh Y, Liebeskind DS. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke with cerebral microbleeds[J]. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8:563-567.
- [29] Choi KH, Kim JH, Kang KW, Kim JT, Choi SM, Lee SH, Park MS, Kim BC, Kim MK, Cho KH. Impact of microbleeds on outcome following recanalization in patients with acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2018.[Epub ahead of print]
- [30] Wu X, Yan J, Ye H, Qiu J, Wang J, Wang Y. Pre-treatment cerebral microbleeds and intracranial hemorrhage in patients with ischemic stroke receiving endovascular therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol*, 2019.[Epub ahead of print]
- [31] Charidimou A, Boulouis G, Shams S, Calvet D, Shoamanesh A; International META - MICROBLEEDS Initiative. Intracerebral haemorrhage risk in microbleed - positive ischaemic stroke patients with atrial fibrillation: preliminary meta - analysis of cohorts and anticoagulation decision schema[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 378:102-109.
- [32] Song TJ, Kim J, Lee HS, Nam CM, Nam HS, Heo JH, Kim YD. The frequency of cerebral microbleeds increases with CHADS (2) scores in stroke patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20:502-508.
- [33] Charidimou A, Karayiannis C, Song TJ, Orken DN, Thijs V, Lemmens R, Kim J, Goh SM, Phan TG, Soufan C, Chandra RV, Slater LA, Haji S, Mok V, Horstmann S, Leung KT, Kawamura Y, Sato N, Hasebe N, Saito T, Wong LKS, Soo Y, Veltkamp R, Flemming KD, Imaizumi T, Srikanth V, Heo JH; International META - MICROBLEEDS Initiative. Brain microbleeds, anticoagulation, and hemorrhage risk: meta-analysis in stroke patients with AF[J]. *Neurology*, 2017, 89:2317-2326.
- [34] Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, Brown MM, Charidimou A, Al-Shahi Salman R, Lip GY, Cohen H, Banerjee G, Houlden H, White MJ, Yousry TA, Harkness K, Flossmann E, Smyth N, Shaw LJ, Warburton E, Muir KW, Jäger HR, Werring DJ; CROMIS-2 Collaborators. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS - 2): a multicentre observational cohort study [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17:539-547.
- [35] Liu J, Wang D, Li J, Xiong Y, Liu B, Wei C, Wu B, Ma Z, Zhang S, Liu M. Cerebral microbleeds do not predict hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients with atrial fibrillation and/or rheumatic heart disease[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2017, 14:104-109.
- [36] Rothwell PM, Algra A, Chen Z, Diener HC, Norrving B, Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials[J]. *Lancet*, 2016, 388:365-375.
- [37] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta - analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients[J]. *BMJ*, 2002, 324:71-86.
- [38] Saloheimo P, Ahonen M, Juvela S, Pyhtinen J, Savolainen ER, Hillbom M. Regular aspirin-use preceding the onset of primary intracerebral hemorrhage is an independent predictor for death [J]. *Stroke*, 2006, 37:129-133.
- [39] Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, Creager MA, Eckel RH, Elkind MS, Fornage M, Goldstein LB, Greenberg SM, Horvath SE, Iadecola C, Jauch EC, Moore WS, Wilson JA; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Functional Genomics and Translational Biology, Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2014, 45:3754-3832.
- [40] Wang DN, Hou XW, Yang BW, Lin Y, Shi JP, Wang N. Quantity of cerebral microbleeds, antiplatelet therapy, and intracerebral hemorrhage outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24:2728-2737.
- [41] Gregoire SM, Jäger HR, Yousry TA, Kallis C, Brown MM, Werring DJ. Brain microbleeds as a potential risk factor for antiplatelet-related intracerebral haemorrhage: hospital-based, case-control study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81:679-684.
- [42] Qiu J, Ye H, Wang J, Yan J, Wang J, Wang Y. Antiplatelet therapy, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a meta-analysis[J]. *Stroke*, 2018, 49:1751-1754.
- [43] Lau KK, Lovelock CE, Li L, Simoni M, Gutnikov S, Küker W, Mak HK, Rothwell PM. Antiplatelet treatment after transient ischemic attack and ischemic stroke in patients with cerebral microbleeds in 2 large cohorts and an updated systematic review [J]. *Stroke*, 2018, 49:1434-1442.

(收稿日期:2019-09-02)