



电子、语音版

·论著·

淀粉样脑血管病相关脑出血患者血肿增大的影响因素

孙博文, 孙炜, 韩冬, 周建宏, 杨挺, 黄铭
江南大学附属医院急诊科, 江苏 无锡 214000

摘要:目的 分析淀粉样脑血管病(CAA)相关脑出血患者住院期间血肿增大的影响因素。方法 分析2016年7月—2023年7月江南大学附属医院收治于神经外科、神经内科、急诊科符合CAA纳入标准的患者242例,将其分为血肿增大组48例和血肿无增大组194例,对影响血肿增大的因素进行Logistic分析。结果 Logistic分析显示高龄($OR: 1.064, 95\%CI: 1.018-1.113, P=0.006$)、高收缩压($OR: 1.063, 95\%CI: 1.015-1.113, P=0.009$)、使用三七类药物($OR: 5.078, 95\%CI: 2.191-11.766, P<0.001$)、高血钙水平($OR: 0.033, 95\%CI: 0.005-0.202, P=0.033$)是CAA相关脑出血患者住院期间血肿增大的影响因素。结论 CAA相关脑出血患者血肿增大的影响因素中高龄、高收缩压、使用三七类药物为危险因素,高血钙水平为保护因素。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(5): 27-31]

关键词:脑出血;淀粉样脑血管病;血肿增大;影响因素;收缩压;血钙

中图分类号:R743

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.05.005

Influencing factors of hematoma enlargement in patients with cerebral amyloid angiopathy-related intracerebral hemorrhage

SUN Bowen, SUN Wei, HAN Dong, ZHOU Jianhong, YANG Ting, HUANG Ming
Emergency Department, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu 214000, China
Corresponding author: HUANG Ming, Email: clinichuang@163.com

Abstract: **Objective** To analyze and summarize the factors affecting hematoma enlargement in patients with cerebral amyloid angiopathy-related intracerebral hemorrhage during hospitalization, and to provide guidance for reducing its incidence. **Methods** The data of 242 patients admitted to neurosurgery, neurology, and emergency department who met the inclusion criteria from July 2016 to July 2023 were retrospectively analyzed. They were divided into hematoma enlargement group ($n=48$) and non-hematoma enlargement group ($n=194$). A statistical analysis was performed for influencing factors. **Results** Multivariate logistic analysis showed that advanced age ($OR: 1.064, 95\% CI: 1.018-1.113, P=0.006$), high systolic blood pressure ($OR: 1.063, 95\% CI: 1.015-1.113, P=0.009$), Panax notoginseng drugs ($OR: 5.078, 95\% CI: 2.191-11.766, P<0.001$), high blood calcium ($OR: 0.033, 95\%CI: 0.005-0.202, P=0.033$) difference was statistically significant. **Conclusion** Advanced age, high systolic blood pressure, Panax notoginseng drugs and high blood calcium were the influencing factors of hematoma enlargement in patients with cerebral amyloid angiopathy-related cerebral hemorrhage. Advanced age, high systolic blood pressure and Panax notoginseng drugs were risk factors, high blood calcium was protective factor. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(5): 27-31]

Keywords: cerebral hemorrhage; cerebral amyloid angiopathy; hematoma enlargement; influencing factors; systolic blood pressure; serum calcium

基金项目:无锡市卫健委市级面向项目(M2020109)。

收稿日期:2022-05-25;修回日期:2023-08-22

作者简介:孙博文(1993—),男,住院医师,硕士研究生,主要从事颅脑外伤与神经重症的临床和研究工作。

通信作者:黄铭(1986—),女,副主任医师,博士研究生,主要从事急诊与重症医学的临床和研究工作。Email: clinichuang@163.com。

淀粉样脑血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)是一种在软脑膜和皮质的小血管壁内沉积淀粉样物质为主要病理特征的一种脑小血管病变,主要表现为短暂性神经功能障碍、痴呆、精神症状、反复多发的脑叶出血^[1-2]。CAA是继高血压脑出血后第2位的脑出血原因,国外一项尸检研究表明,60~69岁的患病率约为30%,70~89岁的患病率超过50%^[3],其相关脑出血主要特征表现为脑叶出血、皮质微出血、蛛网膜下腔出血、皮质含铁血黄素沉积和(或)伴有皮质梗死和白质缺血性改变^[4],而血肿反复且多发是CAA相关脑出血最重要的特点,给患者带来糟糕的预后、延长平均住院日和增加住院经济负担。为此,作者总结影响CAA相关脑出血患者住院期间血肿增大的因素,为临床诊疗及改善患者预后提供参考。

1 对象和方法

1.1 研究对象

回顾分析2016年7月—2023年7月江南大学附属医院收治于神经外科、神经内科、急诊科符合CAA纳入标准的患者242例,符合修订的CAA波士顿诊断标准,达到很可能CAA或可能CAA的分类,即临床资料和MRI或CT证实限于脑叶、皮质或皮质-皮质下区域的脑出血、多灶性出血、脑微出血或皮质表面铁沉积,年龄大于55岁^[5]。本次发病入急诊抢救室后立即完成CT扫描,明确存在脑出血,且无其他脑出血原因;排除颅脑外伤、血管畸形、高血压、肿瘤等所导致的脑出血。

1.2 资料收集

收集患者临床基线资料,包括性别、年龄、格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分、初始血肿体积、收缩压、舒张压、平均动脉压、血红蛋白、活化的部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原、血钠、血钾、血钙,以及

是否合并存在高血压、高脂血症、糖尿病等病史。使用多田公式计算血肿体积($V=a \times b \times c/2$,其中.a:血肿面积最大层面的最长径,b:血肿面积最大层面与最长径垂直的最长径,c:CT片中存在出血的层面数^[6]),或者通过3D-slicer软件分析DICOM数据,通过对血肿渲染重建的方法计算血肿体积。我们参考自发性脑出血血肿增大的定义,48 h内血肿体积较前增加超过三分之一为血肿增大^[7],将其分为血肿增大组和血肿无增大组。

1.3 统计学方法

应用SPSS 26.0软件进行统计学处理。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用两独立样本t检验。非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,两组间采用mann-whitney U检验。计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。将单因素分析有统计学意义的因素($P<0.05$)纳入多因素Logistic回归分析中,将不具有相关因素赋值为0,具有相关因素赋值为1,采用多因素Logistic回归分析(输入法)筛选危险及保护因素,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CAA相关脑出血患者血肿增大情况

242例患者中,血肿增大者48例,发生率为19.8%;女性111例(45.9%),男性131例(54.1%);年龄58~102岁,平均(75.6±8.7)岁。

2.2 单因素分析

单因素分析结果显示,两组间年龄、收缩压、平均动脉压、高血压史、抗血小板、三七类药物、血钙比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 CAA相关脑出血患者血肿增大的单因素分析

变量	血肿增大组(n=48)	血肿无增大组(n=194)	t/ χ^2 值	P值
性别 例(%)				
男	27(56.3)	104(53.6)	0.108	0.742
女	21(43.8)	90(46.4)		
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	78.67±10.013	74.84±8.228	-2.079	0.040
GCS评分/[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	7(6, 8)	7(6, 8)	0.25	0.803
初始血肿体积/[mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	23(18, 28)	20(18, 24)	-1.845	0.068
收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	143.29±19.480	128.75±16.984	-4.458	<0.001
舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	67.21±6.294	65.74±8.417	-1.885	0.063
平均动脉压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	92.57±7.321	86.74±10.351	-3.394	0.001
糖尿病 例(%)				
是	22(45.8)	75(38.7)	0.824	0.364
否	26(54.2)	119(61.3)		
高血压 例(%)				
是	16(33.3)	37(19.1)	4.575	0.032
否	32(66.7)	157(80.9)		

续表 1				
变量	血肿增大组(n=48)	血肿无增大组(n=194)	t/ χ^2 值	P值
高脂血症例(%)				
是	17(35.4)	76(39.2)	0.230	0.532
否	31(64.6)	118(60.8)		
房颤例(%)				
是	13(27.1)	35(18.0)	1.979	0.160
否	35(72.9)	159(82.0)		
抗凝例(%)				
是	10(20.8)	34(17.5)	0.283	0.595
否	38(79.2)	160(82.5)		
抗血小板例(%)				
是	23(47.9)	56(28.9)	6.351	0.012
否	25(52.1)	138(71.1)		
三七类药物例(%)				
是	23(47.9)	35(18.0)	18.847	<0.001
否	25(52.1)	159(82.0)		
甘油三酯/[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.28(0.74, 1.86)	1.06(0.75, 1.69)	-0.125	0.901
胆固醇/[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.31(4.07, 4.69)	4.45(4.18, 4.74)	0.482	0.952
高密度脂蛋白/[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.34(1.21, 1.57)	1.39(1.21, 1.78)	1.744	0.084
低密度脂蛋白/[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.67(2.39, 2.97)	2.57(2.36, 2.87)	-1.57	0.120
血红蛋白/[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	103(90, 108)	105(93, 116)	0.548	0.585
APTT/[s, $M(P_{25}, P_{75})$]	36.5(34.2, 38.3)	36.4(34, 38)	-1.569	0.120
PT/[s, $M(P_{25}, P_{75})$]	14.1(13.5, 14.7)	13.9(13.5, 14.5)	-0.914	0.363
纤维蛋白原/[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	3.21(2.35, 3.73)	3.24(2.56, 3.24)	0.376	0.708
血钠/[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	138(135, 142)	138(135, 141)	-0.415	0.679
血钾/[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	3.85(3.6, 4.1)	3.85(3.6, 4.1)	0.978	0.330
血钙/[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.12(1.99, 2.25)	2.31(2.15, 2.51)	2.440	0.017

2.3 多因素 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 分析示, 高龄、高收缩压、使用三七类药物、高血钙水平为 CAA 相关脑出血患者血肿增大的影响因素($P<0.05$)。见表 2。

表 2 CAA 相关脑出血患者血肿增大相关的多因素 Logistic 分析							
变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	
高龄	0.062	0.023	7.529	0.006	1.064	1.018	1.113
高收缩压	0.061	0.023	6.756	0.009	1.063	1.015	1.113
高平均动脉压	-0.025	0.043	0.350	0.554	0.975	0.896	1.061
高血压史	-0.275	0.511	0.290	0.590	0.759	0.279	2.069
使用抗血小板药物	0.655	0.401	2.676	0.102	1.925	0.878	4.221
使用三七类药物	1.625	0.429	14.362	0.000	5.078	2.191	11.766
高血钙水平	-3.406	0.922	13.651	0.000	0.033	0.005	0.202

3 讨论

血肿增大是 CAA 相关脑出血患者最危险且常见的并发症之一, 直接导致患者生命体征不稳定和意识障碍进一步加深, 需警惕导致其出血增加的因素。通过对相关文献的总结(表 3)结合本研究, 本研究发现高龄、高收缩压、使用三七类药物、高血钙水平是影响 CAA 相关脑出血患者血肿增大的因素。

血压是影响 CAA 相关脑出血患者血肿增大的重要影响因素, Jiménez-Balado 等^[8]通过动态血压监测预测脑小血管病发病的进展, 233 例受试者中有 84 例受试者出现腔隙性梗死、深部脑微出血、脑白质高信号及血管周围间隙扩大等征象, 认为血压控制不佳、隐匿性高血压和夜间脉压增加与脑小血管病进展呈正相关。Arima 研究^[12]表明, 降压治疗可能对包括 CAA 相关脑出血在内的所有类型的脑出血(ICH)都有保护性治疗作用。高血压对 CAA 有一定的促进作用, 长期高血压导致中膜脂质透明化和

表3 相关文献总结

标题	第一作者	期刊	研究方法	结果	结论
Ambulatory Blood Pressure Levels in the Prediction of Progression of Cerebral Small Vessel Disease ^[8]	Joan Jiménez-Balado	Journal of The American Geriatrics Society	将动态收缩压(SBP)和舒张压(DBP)水平作为连续变量进行研究,并根据125/75(24 h)、130/80(白天)和110/65(夜间)mmHg截止值进行分类。当检测到事件性病变(腔隙性梗死、深部脑微出血、白质高信号和扩大血管周围间隙扩大)时,脑小血管病进展定性评分为1分,得分范围从0到4。	233名中位年龄为65岁的参与者进行了随访。共61名(26.2%)和23名(9.9%)受试者分别存在一种和两种或多种病变提示进展性脑小血管病,基线动态血压水平与脑小血管病发病呈正相关。	血压控制不佳、隐匿性高血压和夜间脉压增加与脑小血管病进展呈正相关。
血塞通软胶囊(三七总皂苷)对脑出血大鼠脑组织的保护作用 ^[9]	李想	中国临床药理学杂志	胶原酶注射尾状核法构建脑出血大鼠模型,随机分为对照组、实验组和假手术组。假手术组与对照组均灌胃给予等量生理盐水;实验组按50 mg/(kg·d)的剂量灌胃给予100 mg/mL三七总皂苷(血塞通软胶囊)溶液。三组大鼠每天给药1次,连续给药28 d。用干—湿重法检测脑组织含水量,用分光光度仪法检测脑组织一氧化氮(NO)、丙二醛(MDA)含量和超氧化物歧化酶(SOD)活性。	给药2 d后,实验组的脑组织含水量显著低于对照组,对照组的脑组织含水量显著高于假手术组,实验组的NO、MDA含量和SOD活性与对照组比较,差异均有统计学意义。	三七总皂苷可通过抑制自由基损伤和氧化应激,缓解脑水肿,从而达到保护脑出血大鼠脑组织的作用。
Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy ^[10]	Biffi A	Neurology	收集104名很可能或可能的CAA患者的基线临床、影像学 and 实验室数据。对幸存者进行前瞻性随访。	复发性脑叶出血与指数事件之前的既往脑出血、脑叶微出血数量以及后部区域CT定义的白质低密度相关。尽管在单变量分析中阿司匹林与复发性脑叶出血无关,但在调整基线临床预测因子的多变量分析中,它增加了复发性脑叶出血发的风险。	复发性脑叶出血与先前的微出血或大出血以及后部CT白质低密度有关,可能是潜在脑淀粉样血管病严重程度的标志。脑叶出血使用抗血小板药物也可能增加复发风险。
Lower serum calcium level is associated with hemorrhagic transformation after thrombolysis ^[11]	Yang Guo	Stroke	根据入院血清钙水平(Q1[<2.16]、Q2[2.16、2.23]、Q3[2.24、2.31]、Q4>2.31] mmol/L),将总共362名接受静脉溶栓治疗的患者分为4个四分位数,应用Logistic回归分析评估血清钙水平与静脉溶栓后再出血转化发病率之间的关系。	与Q4相比,静脉溶栓后再出血转化更常见于Q1、Q2和Q3。	较低的入院血清钙水平与静脉溶栓后再出血相关。

血管壁增厚;高血压会增加血管纤维化,改变胶原蛋白和细胞外基质的分布,造成血管硬化^[13];长期高血压导致血管启动缺氧敏感基因的分子表达,破坏血脑屏障导致血浆成分血管壁和血管周围空间,扩大血管周围间隙^[14];还导致反复多发的腔隙性脑梗死及脑微出血等。CAA相关脑出血与传统自发性脑出血相比具有多处散发、出血缺血并存的特点,血管壁多受淀粉样蛋白β沉积影响而呈现小动脉中膜平滑肌细胞进行性丢失、继发纤维素样坏死、血管壁增厚、管腔狭窄等表现,管壁薄弱处微血管瘤形成,最终引起脑组织的出血性或缺血性改变,故患者既往血压水平及入院后血压控制情况会直接影响血肿再次增大^[15]。

本地区老年人多有服用三七等保健品的传统,他们通常认为三七类药物具有预防缺血性卒中的功效。但临床上对三七类药物作用机制和对CAA的疗效尚不完全明确,一些研究^[9]认为三七总皂苷类药物能改善脑部局部

血液循环,调节细胞免疫炎症因子的表达,对缺血再灌注损伤有保护作用;同时,三七能减轻氧化应激损伤,抑制炎症反应和细胞凋亡,对各种器官和组织起到保护作用。但也有学者研究认为三七具有止血的作用^[16]。本研究发现,大部分服用三七的患者发病后再次出血的概率远大于未服用三七的患者,故作者认为应谨慎对待三七类保健品。

除三七外,CAA患者常合并有不同程度的房颤及脑梗死,患者还会使用阿司匹林防止缺血性卒中的发生,阿司匹林是应用最广泛的抗血小板药物,主要通过抑制环氧化酶的活性减少血栓素A2的合成,从而产生抗血小板聚集的作用^[17]。本研究发现其并非影响CAA相关脑出血患者血肿增大的因素,故不能认为其会导致CAA相关脑出血的血肿增大。服用抗血小板及抗凝药物会导致凝血功能障碍,增加患者再出血的风险,而患者入院后会立即停止继续应用抗血小板及抗凝药物,并纠正凝血紊乱,

如应用维生素K1、输注新鲜冷冻血浆及血小板等措施,随着停药时间的延长,患者再出血的危险性逐渐减少^[18]。

类似研究已经证实,较低的血钙与患者糟糕的预后正相关。在接受大量输血的外伤患者中,游离钙离子浓度与死亡率呈浓度依赖关系,低钙血症被认为是改变止血的因素之一,导致出血患者的发病率和死亡率增加^[19]。Guo等^[11]研究认为,较低的入院血清钙水平与溶栓后24 h内的出血增加相关。CAA相关脑出血病程中伴随着凝血功能的障碍,而凝血因子之间和凝血因子与磷脂之间相互作用的级联反应每一步几乎都需要Ca²⁺的参与,所以Ca²⁺也是凝血级联反应所需要酶的重要辅助因子,此外在纤维蛋白原形成纤维蛋白的过程也需要Ca²⁺参与^[20]。低Ca²⁺水平可能伴随血小板功能障碍和更差的预后,Ca²⁺是血小板活化过程中大多数信号通路的第二信使,在血小板的黏附、聚集、释放、收缩以及血栓形成中起着重要作用^[21]。

本研究仍存在一定的局限性。Biffi认为^[10],CAA患者出血复发与脑内微出血数量相关,作者也注意到脑内微出血负荷可能与血肿形成后再出血有一定关联,但受制于部分患者不能进行磁共振扫描以明确脑内微出血负荷情况,故本研究未对脑内微出血的数量进行单独的分析,作者及团队将完善相关检查,期待能有更多符合条件的病例和影响因素纳入研究当中。

参 考 文 献

- [1] VINTERS HV. Cerebral amyloid angiopathy. A critical review[J]. *Stroke*, 1987, 18(2): 311-324.
- [2] 李晓秋,韩雅玲,陈会生. 10例淀粉样脑血管病相关脑叶出血的临床病理分析[J]. *解放军医学杂志*, 2015, 40(7): 530-534.
- [3] YAMADA M. Cerebral amyloid angiopathy: an overview[J]. *Neuropathology*, 2000, 20(1): 8-22.
- [4] SINGH B, LAVEZO J, GAVITO-HIGUEROA J, et al. Updated outlook of cerebral amyloid angiopathy and inflammatory subtypes: pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and management[J]. *J Alzheimers Dis Rep*, 2022, 6(1): 627-639.
- [5] GREENBERG SM, CHARIDIMOU A. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: evolution of the Boston criteria[J]. *Stroke*, 2018, 49(2): 491-497.
- [6] MAZHAR K, OLSON DM, ATEM FD, et al. Supratentorial intracerebral hemorrhage volume and other CT variables predict the neurological pupil index[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 200: 106410.
- [7] YAGHI S, DIBU J, ACHI E, et al. Hematoma expansion in spontaneous intracerebral hemorrhage: predictors and outcome[J]. *Int J Neurosci*, 2014, 124(12): 890-893.
- [8] JIMÉNEZ-BALADO J, RIBA-LENA I, MAISTERRA O, et al. Ambulatory blood pressure levels in the prediction of progression of cerebral small vessel disease[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2020, 68(10): 2232-2239.
- [9] 李想,庄辉传. 血塞通软胶囊(三七总皂苷)对脑出血大鼠脑组织的保护作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(20): 2818-2821.
- [10] BIFFI A, HALPIN A, TOWFIGHI A, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy[J]. *Neurology*, 2010, 75(8): 693-698.
- [11] GUO Y, YAN SQ, ZHANG S, et al. Lower serum calcium level is associated with hemorrhagic transformation after thrombolysis[J]. *Stroke*, 2015, 46(5): 1359-1361.
- [12] ARIMA H, TZOURIO C, ANDERSON C, et al. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial[J]. *Stroke*, 2010, 41(2): 394-396.
- [13] WEBB AJS, WERRING DJ. New insights into cerebrovascular pathophysiology and hypertension[J]. *Stroke*, 2022, 53(4): 1054-1064.
- [14] WALLIN A, OHRFELT A, BJERKE M. Characteristic clinical presentation and CSF biomarker pattern in cerebral small vessel disease[J]. *J Neurol Sci*, 2012, 322(1-2): 192-196.
- [15] ATTEMS J, JELLINGER K, THAL DR, et al. Review: sporadic cerebral amyloid angiopathy[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2011, 37(1): 75-93.
- [16] 张季林,周龙华,陈永红,等. 三七粉口服的临床应用研究进展[J]. *云南中医中药杂志*, 2018, 39(9): 80-82.
- [17] 张绶育,王锐,付锦. 阿司匹林防治缺血性脑卒中研究的进展[J]. *心血管康复医学杂志*, 2019, 28(5): 676-678.
- [18] 王鑫焱,王昕馨,于芸,等. 神经外科手术前停用阿司匹林与围术期出血和缺血事件风险[J]. *基础医学与临床*, 2022, 42(2): 330-334.
- [19] HO KM, LEONARD AD. Concentration-dependent effect of hypocalcaemia on mortality of patients with critical bleeding requiring massive transfusion: a cohort study[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2011, 39(1): 46-54.
- [20] DE ROBERTIS E, KOZEK-LANGENECKER SA, TUFANO R, et al. Coagulopathy induced by acidosis, hypothermia and hypocalcaemia in severe bleeding[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2015, 81(1): 65-75.
- [21] JACKSON SP, NESBITT WS, KULKARNI S. Signaling events underlying thrombus formation[J]. *J Thromb Haemost*, 2003, 1(7): 1602-1612.

责任编辑:王荣兵