



电子、语音版

·论著·

立体定向放射外科治疗脑转移瘤患者颅内出血 相关风险因素分析

冯学辉¹, 田龙¹, 胡逸民²

1. 河北北方学院附属第一医院, 河北 张家口 075000

2. 中国医学科学院肿瘤医院, 北京 100021

摘要:目的 分析接受立体定向放射外科(SRS)治疗的脑转移瘤(BM)患者颅内出血(ICH)发生和致死的风险因素。方法 筛选符合纳排标准的BM患者392例,分析其临床资料,包括患者项目、SRS项目、血液学项目和影像学项目。首先,根据患者接受SRS后是否出血分为ICH组($n=134$)和非ICH组($n=258$)。对两组行Logistic回归分析ICH发生的风险因素。之后,再分析ICH组致死的风险因素。结果 有ICH史、原发灶为恶性黑色素瘤是接受SRS后BM患者ICH发生的风险因素,有ICH史和原发灶为恶性黑色素瘤的患者ICH发生风险分别提高了7.433和1.430倍(均 $P<0.05$)。ICH组7 d内和30 d内死亡率分别为11.19%和25.37%。高血压、血小板计数、脑疝和脑积水是7 d内死亡的危险因素(均 $P<0.05$)。脑疝和脑积水是30 d内死亡的危险因素(均 $P<0.05$)。结论 对于具备相应风险因素的患者,需提前做好预防和治疗准备,从而降低ICH发生和致死率。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(6): 34–39]

关键词:立体定向放射外科;脑转移瘤;颅内出血;风险因素

中图分类号:R739.41

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.06.007

Risk factors for intracranial hemorrhage in patients with brain metastases undergoing stereotactic radiosurgery

FENG Xuehui¹, TIAN Long¹, HU Yimin²

1. Emergency Department, The First Affiliated Hospital of Hebei Northern University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

2. Department of Radiotherapy, Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China

Corresponding author: TIAN Long, Email: 1277473912@qq.com.com

Abstract: **Objective** To investigate the risk factors for the onset and death of intracranial hemorrhage (ICH) in patients with brain metastases (BM) undergoing stereotactic radiosurgery (SRS). **Methods** A total of 392 patients with BM who met the inclusion and exclusion criteria were selected, and their clinical data were analyzed, including patient items, SRS items, blood items, and imaging items. According to the presence or absence of bleeding after SRS, the patients were divided into ICH group with 134 patients and non-ICH group with 258 patients. A logistic regression analysis was performed for both groups to investigate the risk factors for the onset of ICH in the two groups, and it was performed for the ICH group to investigate the risk factors for death due to ICH. **Results** ICH history and the primary lesion of malignant melanoma were risk factors for the onset of ICH in BM patients after SRS, and the risk of ICH was increased by 7.433 times in patients with ICH history and 1.430 times in patients with malignant melanoma as the primary lesion (all $P<0.05$). The ICH group had a 7-day mortality rate of 11.19% and a 30-day mortality rate of 25.37%. Hypertension, low platelet count, cerebral hernia, and hydrocephalus were risk factors for death within 7 days, and the risk of death due to ICH was increased

基金项目:张家口市重点研发计划项目(1921002B)。

收稿日期:2023-04-04;修回日期:2023-10-26

作者简介:冯学辉(1993—),男,护师,硕士,主要从事急诊护理学的研究。

通信作者:田龙(1988—),男,主治医师,硕士,主要从事放射治疗学的研究。Email:1277473912@qq.com.com。

by 2.998, 3.784, 2.289, and 3.443 times, respectively, in patients with hypertension, low platelet count (for every $10^9/L$ reduction), cerebral hernia or hydrocephalus (all $P < 0.05$). Cerebral hernia and hydrocephalus were risk factors for death within 30 days, and the risk of death due to ICH was increased by 3.250 and 4.453 times, respectively, in patients with cerebral hernia or hydrocephalus (all $P < 0.05$). **Conclusions** It is necessary to prepare for prevention and treatment in advance for patients with corresponding risk factors, so as to reduce the incidence and mortality rates of ICH.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(6): 34–39]

Keywords: stereotactic radiosurgery; brain metastasis; intracranial hemorrhage; risk factor

随着肿瘤综合治疗效果的提高和晚期恶性肿瘤患者总体生存期(over survival, OS)的延长^[1],约10%~30%的晚期恶性肿瘤患者会出现脑转移瘤(brain metastases, BM)^[2]。目前,立体定向放射外科(stereotactic radiosurgery, SRS)已成为BM的有效治疗手段^[3-5]。SRS所引发的不良事件主要包括辐射引起的脑功能损伤、颅内出血(intracranial hemorrhage, ICH)、头痛、恶心和水肿等^[6-7]。其中,ICH致残率和死亡率远超接受SRS的BM患者中出现的其他所有不良事件^[8]。SRS所致ICH成因较为复杂,包括辐射学因素、肿瘤学因素和血液学因素等^[9-10]。因此,ICH相关风险因素的研究具有重要的临床价值和意义。目前,国内外关于接受SRS的BM患者ICH相关风险因素的研究较少,且不够全面,大多数研究止步于ICH发生的风险因素,并未对ICH致死的风险因素做进一步研究。因此,无法根据临床资料对高ICH发生风险患者进行预防以及对高ICH致死风险患者提前做好治疗准备。为了完善和弥补相关研究结果,本试验开展了接受SRS的BM患者中ICH发生和致死的风险因素研究。

1 资料和方法

1.1 资料与分组

筛选2016年8月—2021年8月于河北北方学院附属第一医院接受诊疗的患者392例。纳入标准:①年龄 ≥ 40 岁,ICH前卡氏评分(Karnofsky score, KPS) ≥ 60 分,体质质量指数(body mass index, BMI) $\geq 18 \text{ kg/m}^2$;②于放疗科、急诊科、重症监护室(intensive care unit, ICU)接受诊疗记录完整;③接受了SRS治疗;④存在BM。排除标准:①存在颅脑内原发肿瘤史和除SRS外的其他放疗史;②接受SRS前已存在本试验定义的BM出血;③任一临床资料存在缺如,特别是存在来源或定义不同。用于回顾性分析的患者临床资料包括4个方面项目,即患者项目、SRS项目、血液学项目和影像学项目。患者项目包括:年龄、性别、ICH前KPS、BMI、基础病史、查尔森合并症指数(Charlson comorbidity index, CCI)。SRS项目包括:原发灶肿瘤、BM手术史、BM数量、BM体积、主要SRS剂量学参数。血液学项目包括:抗凝治疗(anticoagulant therapy, ACT)、血压、血红蛋白计数、血小板计数、胆固醇计数。影像学项目包括:脑疝、脑积水、脑中线位移。根据患者接受SRS

后是否出血分为ICH组($n=134$)和非ICH组($n=258$);ICH组中根据死亡情况分为7 d内死亡组($n=15$)和存活组($n=119$),30 d内死亡组($n=34$)和存活组($n=100$)。本试验通过医院医学伦理委员会批准(编号:20160808),所有患者或已故患者的家属签署临床资料使用知情同意书。

1.2 主要临床资料来源和定义

(1)SRS项目:392例BM患者均于放疗科接受SRS。使用Philips Big Bore大孔径CT行颅脑计划扫描。使用Accuray MultiPlan 9.0计划系统制定放疗计划,以每个BM为独立的计划靶区(planning target volume, PTV),每个PTV单次处方剂量为21 Gy。最后使用Accuray Cyberknife G4放射外科手术机器人系统(适配准直器,6 MV X线,剂量率500 cGy/min,单野最大跳数300 MU,计划总跳数限定10 000 MU)行非等中心、非共面SRS。(2)影像学项目和ICH定义:使用SIGNA Voyager 3.0T MR检查患者ICH发生后脑疝、脑积水、脑中线位移情况。基于相同MR设备增强影像资料对ICH进行定义,ICH严格定义为PTV内或边缘出血,排除其他所有形式的ICH。采用ICH功能归转评分量表(总分0~16分)评价ICH严重程度。所有影像学资料由3名具有10年以上工作经验的副主任以上医师共同参与诊断,若存在观察者间差异则退出研究,以保证试验结果的高度客观和真实性。

1.3 统计学方法

使用SPSS 19.0软件,计数资料以例(%)描述,比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,比较采用独立样本 t 检验。采用Logistic回归分析ICH发生的风险因素。并进一步对ICH组7和30 d内死亡和存活组行Logistic回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ICH发生风险因素分析

392例患者中160例(40.82%)需要接受ACT,原因包括房颤63例(16.07%)、肺栓塞59例(15.05%)和深静脉血栓38例(9.69%)。ICH组中SRS后3个月发生ICH患者有11例(8.21%),3~6个月内患者有42例(31.34%),6~12个月内患者有51例(38.06%),12月以上患者有30例(22.39%)。134例ICH患者功能归转评分均值为(5.89 \pm

表1 392例患者 ICH 发生风险的单因素分析

因素	ICH 组($n=134$)	非 ICH 组($n=258$)	χ^2/t 值	P 值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	61.35 \pm 5.26	59.39 \pm 5.37	1.478	0.933
性别 例(%)				
女	68(50.75)	96(37.21)	6.642	0.010
男	66(49.25)	162(62.79)		
ICH 前 KPS/(分, $\bar{x} \pm s$)	71.58 \pm 2.93	67.28 \pm 5.73	1.609	0.022
BMI 例(%)				
<25	53(39.55)	115(44.57)	0.908	0.341
≥ 25	81(60.45)	143(55.43)		
基础病史 例(%)				
无基础病史	84(62.69)	181(70.16)	2.246	0.134
有基础病史	84(37.31)	77(29.84)		
无慢性肾病史	129(96.27)	239(92.64)	2.025	0.155
有慢性肾病史	5(3.73)	19(7.36)		
无心血管病史	101(75.37)	205(79.46)	0.859	0.354
有心血管病史	33(24.63)	53(20.54)		
无脑血管病史	107(79.85)	234(90.70)	9.169	0.002
有脑血管病史	27(20.15)	24(9.30)		
无 ICH 史	127(94.78)	254(98.45)	4.364	0.037
有 ICH 史	7(5.22)	4(1.55)		
CCI/(分, $\bar{x} \pm s$)	7.21 \pm 1.38	6.44 \pm 0.84	0.998	0.136
原发灶肿瘤类型 例(%)				
非肺癌	89(66.42)	170(65.89)	0.011	0.917
肺癌	45(33.58)	88(34.11)		
非恶性黑色素瘤	113(84.33)	245(94.96)	12.588	<0.001
恶性黑色素瘤	21(15.67)	13(5.04)		
非乳腺癌	107(79.85)	198(76.74)	0.493	0.483
乳腺癌	27(20.15)	60(23.26)		
非宫颈癌	110(82.09)	235(91.09)	6.763	0.009
宫颈癌	24(17.91)	23(8.91)		
非结直肠癌	124(92.54)	225(87.21)	2.564	0.109
结直肠癌	10(7.46)	33(12.79)		
非其他肿瘤	127(94.77)	244(94.57)	0.070	0.792
其他肿瘤	7(5.23)	14(5.43)		
原发灶肿瘤状态 例(%)				
稳定	17(12.69)	28(10.85)	0.292	0.589
进展	117(87.31)	230(89.15)		
BM 手术史 例(%)				
无	130(97.00)	247(95.74)	0.392	0.531
有	4(3.00)	11(4.26)		
BM 数量(个) 例(%)				
非单发	52(38.81)	101(39.15)	0.004	0.948
单发($n=1$)	82(61.19)	157(60.85)		
非双发	113(84.33)	189(73.26)	6.113	0.013
双发($n=2$)	21(15.67)	69(26.74)		
非多发	103(76.86)	226(87.59)	7.530	0.006
多发($n\geq 3$)	31(23.14)	32(12.41)		
BM 体积/(cm^3 , $\bar{x} \pm s$)	4.22 \pm 2.31	5.32 \pm 1.48	0.455	0.139
肿瘤剂量热点/(Gy, $\bar{x} \pm s$)	24.22 \pm 0.34	23.79 \pm 1.38	4.559	0.043
肿瘤剂量冷点/(Gy, $\bar{x} \pm s$)	19.08 \pm 0.45	19.10 \pm 1.02	0.588	0.443
平均肿瘤剂量/(Gy, $\bar{x} \pm s$)	20.38 \pm 0.94	19.97 \pm 1.03	0.449	0.194
ACT 例(%)				
未接受	91(67.91)	141(54.65)	6.419	0.011
接受	43(32.09)	117(45.35)		
血压 例(%)				
非高血压	70(52.24)	130(50.39)	0.121	0.728
高血压	64(47.76)	128(49.61)		
血红蛋白计数/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	134.22 \pm 20.88	149.38 \pm 39.21	0.993	0.228
血小板计数/($10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	255.34 \pm 33.97	208.45 \pm 42.45	0.884	0.394
胆固醇计数/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.44 \pm 1.22	4.98 \pm 2.45	0.454	0.093

注:患者基础病史存在 ≥ 1 种的情况;肺癌包括小细胞和非小细胞肺癌;影像学结果见表3、4、5、6。

2.38)分,低分的轻度ICH占比较高。基于临床资料中患者、SRS和血液学3方面项目对392例患者行单因素分析结果如表1所示。以ICH发生量为因变量,将有统计学差异的单因素均作为自变量,结果(表2)显示,有ICH史和恶性黑色素瘤为ICH发生的危险因素。

2.2 ICH致死风险因素分析

ICH组134例患者中,7 d内死亡15人(11.19%),30 d内死亡34人(25.37%)。基于临床资料中患者、SRS、血液学和影像学4方面项目对134例患者行Logistic回归分析

表2 392例患者ICH发生风险的多因素Logistic回归分析

自变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	OR(95%CI)	<i>P</i> 值
性别(男)	2.986	0.656	1.885	4.332(0.803,10.253)	0.206
ICH前KPS	-2.223	1.627	3.729	3.764(0.171,8.842)	0.311
有脑血管病史	1.409	0.429	5.901	2.255(0.355,5.807)	0.237
有ICH史	4.952	2.881	13.226	7.433(2.346,8.290)	0.045
恶性黑色素瘤	2.098	0.446	11.883	1.430(1.925,2.468)	0.004
宫颈癌	-5.793	3.943	8.223	1.343(0.889,2.354)	0.546
双发BM(<i>n</i> =2)	5.435	0.489	4.893	2.456(0.844,5.893)	0.335
多发BM(<i>n</i> ≥3)	-3.493	1.893	7.483	3.234(0.775,7.832)	0.188
肿瘤剂量热点	2.884	0.498	3.890	1.223(0.888,1.449)	0.056
ACT(接受)	1.890	1.883	5.348	2.904(0.889,4.384)	0.339

注:基础病史分别以各因素中“无”为参照,原发灶肿瘤类型和BM数量分别以各因素中“非”为参照,其他计数资料分别以每个因素的首个条件为参照,例如“性别”中以“女”为参照;对于计量资料均以“非ICH组”为参照。

7和30 d内ICH致死的风险因素结果如表3~6所示(分别以7和30 d内ICH致死量为因变量,将有统计学差异的单因素均作为自变量)。为了避免繁琐,表3、5中除影像学项目外,其他项目仅展示了具有统计学意义的变量。其中高血压、血小板计数、脑疝和脑积水为7 d内ICH致死的危险因素;脑疝和脑积水为30 d内ICH致死的危险因素。

3 讨论

BM治疗手段包括SRS、常规放疗、靶向化疗和免疫治疗等,其中逐渐成熟的SRS技术具有相对较好的预后,在符合适应证的前提下,能够提高患者治疗增益。在应用SRS治疗BM的过程中不可避免的存在一些不良事件,其中包括如前所述的ICH。ICH是一种极为危险的并发症,必须引起高度重视。本研究中SRS致ICH发生率较高(34.18%),主要原因为:①辐射学因素:SRS单次21 Gy的高剂量会导致BM血管内皮细胞发生损伤和凋亡等早反应。不完整的血管内皮会破坏血脑屏障,从而导致迟发性血管效应,例如海绵状血管瘤或腔隙性病变,从而最终导致ICH发生。特别是SRS过程中肿瘤剂量热点的存在,会进一步加剧上述效应。②肿瘤学因素:经过SRS治疗后,残存的BM组织中血管内流出阻力升高,导致静脉充血,从而加剧了出血。通常来说,BM体积越大则血管越丰富,上述效应也就越显著。③血液学因素:晚期恶性肿瘤患者由于炎症、高凝状态和自主调节障碍等因素,普遍伴随着高房颤、肺栓塞、深静脉血栓风险。而BM患者

因素	死亡组(<i>n</i> =15)	存活组(<i>n</i> =119)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
基础病史 例(%)				
无脑血管病史	8(53.33)	99(83.19)	7.382	0.007
有脑血管病史	7(46.67)	20(16.81)		
无ICH史	11(73.33)	116(97.48)	15.686	<0.001
有ICH史	4(26.67)	3(2.52)		
BM数量(个) 例(%)				
非多发	6(40.00)	97(81.51)	12.909	<0.001
多发BM(<i>n</i> ≥3)	9(60.00)	22(18.49)		
血压 例(%)				
非高血压	13(86.67)	57(47.90)	8.024	0.005
高血压	2(13.33)	62(52.10)		
血小板计数/(10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	91.22±13.98	165.73±20.84	6.556	0.003
脑疝 例(%)				
否	9(60.00)	98(82.35)	4.137	0.042
是	6(40.00)	21(17.65)		
脑积水 例(%)				
否	10(66.67)	106(89.08)	5.752	0.016
是	5(33.33)	13(10.92)		
脑中线位移 例(%)				
否	9(60.00)	88(73.95)	1.299	0.255
是	6(40.00)	31(26.05)		

表4 134例患者7 d内 ICH致死风险的多因素 Logistic 回归分析

自变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	OR(95%CI)	<i>P</i> 值
有脑血管病史	1.541	3.055	33.225	2.334(0.884,5.698)	0.088
有 ICH 史	0.634	1.070	65.345	1.885(0.642,2.164)	0.057
多发 BM(<i>n</i> ≥3)	-3.378	1.225	13.445	2.453(0.788,7.890)	0.229
血压(高血压)	1.542	0.689	33.298	2.998(2.544,3.453)	0.001
血小板计数($10^9/L$)	2.098	0.446	6.449	1.430(1.925,2.468)	0.004
脑疝(是)	0.229	0.987	11.289	2.289(1.443,3.453)	0.044
脑积水(是)	1.254	8.453	8.453	3.443(2.109,4.331)	0.011
脑中线位移(是)	-2.223	1.890	4.335	1.993(0.881,4.384)	0.055

注:基础病史分别以各因素中“无”为参照,血压和 BM 数量分别以各因素中“非”为参照,影像学资料分别以各因素中“否”为参照;对于计量资料均以“存活组”为参照。

表5 134例患者30 d内 ICH致死风险的单因素分析

因素	死亡组(<i>n</i> =34)	存活组(<i>n</i> =100)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
血小板计数/($10^9/L, \bar{x} \pm s$)	95.28±18.90	199.22±28.48	5.224	0.045
脑疝例(%)				
否	23(67.65)	84(84.00)	4.217	0.040
是	11(32.35)	16(16.00)		
脑积水例(%)				
否	22(64.71)	94(94.00)	18.725	0.000
是	12(35.29)	6(6.00)		
脑中线位移例(%)				
否	23(67.65)	74(74.00)	0.512	0.474
是	11(32.35)	26(26.00)		

表6 134例患者30 d内 ICH致死风险的多因素 Logistic 回归分析

自变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	OR(95%CI)	<i>P</i> 值
血小板计数($10^9/L$)	1.280	-4.398	13.284	1.334(0.988,2.334)	0.223
脑疝(是)	3.221	0.285	6.794	3.250(1.225,4.348)	0.037
脑积水(是)	2.115	1.239	23.694	4.453(1.443,5.841)	0.002
脑中线位移(是)	-1.884	0.298	3.445	2.245(0.343,2.998)	0.190

注:影像学资料分别以各因素中“否”为参照;对于计量资料均以“存活组”为参照。

上述风险升高了4.0~6.5倍^[11]。再加上SRS导致的静脉充血,促使该风险更高。④其他因素:放疗误差的因素,例如SRS中靶区位置偏移等,以及患者自身的因素,例如高龄等。因此,接受ACT成为多数接受SRS的BM患者不可避免的选择。ACT或许同ICH发生存在相关性。总之,SRS致ICH是一个复杂的、连贯的、相辅相成的过程。

已有国内外研究获得了同本试验相似的部分结果。国内研究中^[11-14],大量研究证明,合并高血压为ICH发生的风险因素,合并高血压的患者ICH发生风险提高了1.87~2.11倍。部分研究证明^[13-14],合并高血压和低血小板计数为ICH致死的风险因素,合并高血压和低血小板计数的患者ICH致死风险分别提高了2.12~2.67和2.45~3.31倍。国外研究中,Horstman等^[15-18]多项研究证明,原发性肾脏肿瘤和恶性黑色素瘤是ICH发生的风险因素,其中原发灶为恶性黑色素瘤的患者ICH发生风险提高了

1.57倍,该结果同本试验较为相似。Qdaisat等^[19]研究证明,血压、血小板计数、脑疝和脑积水是ICH致死的风险因素,合并高血压、低血小板计数、脑疝、脑积水的患者ICH致死风险分别提高了2.68、3.14、2.01和2.94倍,该结果同本试验同样较为相似。另外,本试验还同国内外多数研究一样,得出了ACT并非ICH发生和致死的风险因素,该结果对接受SRS的BM患者治疗方案的制定和优化具有一定指导意义。如前所述,ACT对晚期恶性肿瘤患者,特别是BM患者十分重要。未来方案制定过程中,在经风险因素分析后,可针对BM患者进行SRS和ACT的联合治疗,从而在提高疗效的同时,降低患者各项并发症概率。本试验相较国内外其他研究不同之处在于增加了一项新的指标,即ICH史。由本试验ICH发生风险因素分析发现,ICH史导致ICH发生的风险倍率远高于恶性黑色素瘤(7.433 vs 1.430)。另外,国内外其他研究均分析了血

糖和血脂对 ICH 发生和致死的影响,但本试验未对该项指标进行分析。

在 ICH 致死风险因素分析中发现,辐射学和肿瘤学因素已不存在,而血液学因素和影像学项目成为主导,这说明此时试验中 ICH 患者已同一般 ICH 患者无异,结果具有普适性。上述分析为未来指导放疗科、急诊科、ICU 对于接受 SRS 的 BM 患者的工作开展提供了一定参考。需针对原发灶为恶性黑色素瘤的患者采取相应措施以降低 ICH 发生率,需针对具有 ICH 史的患者采取特别严格措施(例如通过更频繁影像学检查及时发现 ICH 征兆并服用药物预防 ICH)以降低 ICH 发生率。对于所有 ICH 患者,7 d 内需密切监测各项生化指标,特别是要及时服用药物预防血小板计数下降,同时,还需密切关注影像学变化,特别是要提高影像学检查频率以及及时发现脑积水的存在。对于所有 ICH 患者,30 d 内需密切关注影像学变化,特别是要提高影像学检查频率以及及时发现脑积水的存在。最后,需根据所有 ICH 患者特点,制定个体化的有效抢救方案,从而降低 ICH 致死率^[20]。

本试验仍需进一步完善:①仍需扩大样本容量;②仍需丰富患者临床资料项目,例如补充血糖和血脂等指标;③仍需对试验结果进行深入分析,例如 ICH 史、恶性黑色素瘤致 ICH 发生的机制和高血压、低血小板计数、脑疝、脑积水致 ICH 患者死亡的机制。

参 考 文 献

- [1] REESE RA, LAMBA N, CATALANO PJ, et al. Incidence and predictors of neurologic death in patients with brain metastases[J]. *World Neurosurg*, 2022, 162: e401-e415.
- [2] KHAN SA, GAUTAM S, SAPKOTA S. Lung cancer with brain metastases treated with radiotherapy followed by bevacizumab maintenance: a case report[J]. *JNMA J Nepal Med Assoc*, 2022, 60(250): 569-572.
- [3] SNEED PK, CHAN JW, MA LJ, et al. Adverse radiation effect and freedom from progression following repeat stereotactic radiosurgery for brain metastases[J]. *J Neurosurg*, 2023, 138(1): 104-112.
- [4] MANTZIARIS G, PIKIS S, MARQUIS O, et al. Radiologic and clinical outcomes of stereotactic radiosurgery for intraventricular metastases[J]. *World Neurosurg*, 2022, 157: e333-e341.
- [5] THOMSEN BJ, SOLIMAN H. The modern management of untreated large (>2 cm) brain metastases: a narrative review[J]. *Chin Clin Oncol*, 2022, 11(2): 16.
- [6] SOFFIETTI R, ABACIOGLU U, BAUMERT B, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO)[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(2): 162-174.
- [7] AIYAMA H, YAMAMOTO M, KAWABE T, et al. Complications after stereotactic radiosurgery for brain metastases: Incidences, correlating factors, treatments and outcomes[J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129(2): 364-369.
- [8] 高奇, 廖勇仕. 嗜铬细胞瘤致脑出血 1 例报道及文献分析[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2021, 48(1): 93-95.
- [9] 杜玉民, 谭冬, 袁宇. 无创脑水肿动态监护仪在动脉瘤自发性蛛网膜下腔出血患者术后脑水肿监测中的应用[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2022, 49(1): 66-67.
- [10] 王鹏, 刘福增, 殷尚炯, 等. 超早期显微手术联合脑室外引流治疗高血压性小脑出血[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2021, 48(1): 13-16.
- [11] 庄坚炜. 自发性脑出血血肿增大危险因素分析[D]. 广州: 广州医科大学, 2021.
- [12] 刘悦, 沈正奎, 李颖慧, 等. 立体定向微创技术治疗脑出血再出血风险的预测指标分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14(6): 281-284.
- [13] 王娜, 祁学章, 舒志刚, 等. 自发性脑出血患者的他汀应用和脑微出血情况分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2018, 22(7): 19-22.
- [14] 李斐, 陈谦学, 柳再明, 等. 颅内动脉瘤破裂并发脑内血肿的危险因素[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2019, 24(5): 266-268.
- [15] DONATO J, CAMPIGOTTO F, UHLMANN EJ, et al. Intracranial hemorrhage in patients with brain metastases treated with therapeutic enoxaparin: a matched cohort study[J]. *Blood*, 2015, 126(4): 494-499.
- [16] ROJAS-HERNANDEZ CM, OO TH, GARCÍA-PERDOMO HA. A meta-analysis of intracranial hemorrhage in patients with brain tumors receiving therapeutic anticoagulation: comment[J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(10): 2080-2081.
- [17] HORSTMAN H, GRUHL J, SMITH L, et al. Safety of long-term anticoagulation in patients with brain metastases[J]. *Med Oncol*, 2018, 35(4): 43.
- [18] LIN RJ, GREEN DL, SHAH GL. Therapeutic anticoagulation in patients with primary brain tumors or secondary brain metastasis[J]. *Oncologist*, 2018, 23(4): 468-473.
- [19] QDAISAT A, YEUNG SCJ, ROJAS HERNANDEZ CH, et al. Characteristics and outcomes of intracranial hemorrhage in cancer patients visiting the emergency department[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(3): 643.
- [20] 邹志斌, 邹国荣, 胡友珠, 等. 软通道穿刺引流术治疗中等量高血压脑出血的临床研究[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2020, 47(1): 6-9.

责任编辑:王荣兵