doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.28.048

脑出血继续出血的临床及 CT 的诊断研究进展

常 燃[1] 纪凤颖[1△] 张琳焓[1] 林祥腾[2] 赵雪珂[1] 许英浩[3] 赵 旭[1]

（1 哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150001；2 三门县人民医院 浙江 台州 317100；
3 北京东芝医疗有限公司 北京 100012）

摘要：自发性颅内出血是卒中中最严重但却最缺乏治疗方案的类型，其预测及预后均取决于血肿的体积及血肿扩张的范围，降压治疗对于限制血肿增长及改善临床结果是可信的。影响脑出血继续出血的因素有诸多方面，因此对于继续出血的预测很重要，临床通过观察各个临床指征及相关检查结果帮助诊断。随着医疗技术的飞速发展，影像检查的诊断作用日益提高，CT 三维重建技术已显示其诊断的优越性。及早预防脑出血、控制继续出血极为必要，目前的治疗方案致力于解决继续出血以改善预后，而在治疗脑出血后应长期、规律地抗高血压治疗，防止再出血，提高生存率，降低致残率、病死率。本文从早期血肿扩大的相关因素、发生机制、相关分子信号、CT 三维重建在颅内血肿的应用及预后治疗等方面进行综合阐述。

关键词：继续出血；相关因素；分子信号；CT 三维重建

中图分类号： **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2014)28-5579-03

The Clinical and CT Diagnosis in Continuous Hemorrhage

CHANG Ran[1], JI Feng-ying[1△], ZHANG Lin-han[1], LIN Xiang-teng[2], ZHAO Xue-ke[1], XU Ying-hao[3], ZHAO Xu[1]

(1 The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjaing, 150001, China ;
2 People's Hospital of Sanmen County, Taizhou, Zhejiang, 317100, China;
3 Beijing Toshiba medical co., LTD, Beijing, 100012, China)

ABSTRACT: Intracerebral hemorrhage (ICH) is the most serious but least treatable form of stroke, with prognosis critically dep endent on both the size and degree of hematoma expansion, reduction of the early hypertension seen with ICH is believed to limit he matoma growth and improve clinical outcome. There are many influence factors in cerebral hemorrhage continue to hemorrhage, which is important to predict, the continuous hemorrhage. The observation of clinical indications and related inspection results can help in the diagnosis. With the rapid development of medical technology, the function of imaging diagnosis is more important, CT three dimensional reconstruction technique has shown that the superiority of the diagnosis. As soon as possible to prevent cerebral hemorrhage, control continuous hemorrhage as soon as possible is extremely necessary. Treatments that target hematoma expansion offer potential to improve outcomes. It should be long-term, regular antihypertensive therapy in the treatment of cerebral hemorrhage to prevent bleeding again and improve survival rate, reduce morbidity and mortality. We reviewed the factors related, molecular signal related, CT three dimensional reconstruction in the application of intracerebral hemorrhage, and its prognosis treatment in this article.

Key words: The growth of intracerebral hemorrhage; Factors related; Molecular signal; CT three dimensional reconstruction

Chinese Library Classification(CLC): **Document code: A**

Article ID: 1673-6273(2014)28-5579-03

许多年来，自发性颅内出血(spontaneous intracerebral hemorrhage,ICH)是一种发病率和死亡率极高的疾病，除外个人及社会因素对该疾病的影响，现代内科学能给予些许帮助，外科手术是长期的治疗方法，但没有证实具有积极地治疗效果。早期的降压治疗对血肿的继续扩大及预后有一定的作用。自发性颅内出血患者入院以后病情加重往往归咎于脑水肿等因素，随着头部 CT 的推广使用，随诊观察证实部分脑出血患者在发病后一段时间内存在着继续出血的现象，最初的血肿、血肿体积进一步扩大及血肿周围的脑组织水中，导致继发性颅脑损伤及更差的预后，也是患者死亡的重要因素之一，日益得到人们的关注，迫切要求引起临床医师的重视，因此本文将对原发性自发性颅内出血血肿扩大的概念、原因与机制、相关因素、诊断及防治措施等问题进行回顾与评价。

作者简介：常燃(1985-)，女，硕士研究生，主要研究方向：脑出血继续出血的相关研究

△通讯作者：纪凤颖，电话：0432-85553743，E-mail：jfydr@yahoo.com.cn

(收稿日期：2013-10-12 接受日期：2013-11-10)

1 脑出血早期血肿扩大的定义及 CT 诊断标准

脑出血继续出血是血液溢出进入大脑薄壁组织并逐步停止的过程[1]。脑出血后是否存在继续出血判断的标准多以头 CT 上血肿扩大来判断，常见方法如下：① Fujii[2]等采用：血肿体积较之前增大百分比为 50%，或体积增大 20 mL，(按 Pullicino 公式计算 A×B×C/2)；② Brott[3]等采用：血肿体积较之前增大百分比及相应的 CT 片上血肿直径扩大百分比分别为 33%和 10%；③ Kazui[4] 等采用的标准 CT 片上二次血肿的体积比，即 V1～V2≥12.5 m^3；或 V2/V1≥1.4，此法有统计学基础，而国内临床研究常采用 Brott 的方法。

2 继续出血的原因及相关因素

关于影响继续出血的原因目前尚无明确的结论,有几项可控制因素应引起重视以降低该疾病的发病率。长期慢性高血压是其中极为重要的因素[5],特别是在老年人和未经血压控制的人群中自发性颅内出血的发病率就更为高。华法林的抗凝作用是脑出血又一常见的病因。过高剂量的阿司匹林在未经血压控制的人群中的使用与该疾病的发病率相关[9],但与其它抗血小板药物相比其危险程度尚不明了。嗜酒也是危险因素之一[10],无论是急性大量饮酒或长期过量饮酒都会造成患该病危险性提高。胆固醇的作用效果尚不确定,但是最近的证据表明,治疗性降低胆固醇水平与降低中风的发病率总体相关联,但同时也略增加了颅内继续出血的发病率[5]。吸烟易导致该病发病率增高和体育锻炼利于减少该病发病率的说法目前还并未被证实。

2.1 舒张压增高

以往认为几乎所有的继续出血均与血压持续增高有关,但经研究发现,舒张压的持续增高较收缩压的作用更为明显,收缩压与继续出血并无直接关系[9]。

2.2 血肿的形态、密度和血肿量

血肿的形态对继续出血有一定影响,在 CT 显示不规则血肿时,血肿扩大的比例较规则血肿大,国外研究发现血肿体积越大者再出血的可能性越大[11];由一个出血点(spot sign)[12]引发的出血较由多个出血点引发的出血所形成的血肿边缘多较规则光整,密度也较均匀,不易出现继续出血,密度不均匀的血肿反映了活动性出血和不定的出血进程,这意味着可能有多根血管的活动性出血。

2.3 出血部位

据国外文献报道,靠近外囊部的出血不易扩大,基底节、丘脑出血较容易出现活动性出血,这可能与解剖关系有关,由于基底节和丘脑紧贴脑室,该部位的血肿局部有更多的顺应性易于破入脑室,局部压力梯度相对增大了而难于止血[10]。

2.4 脱水药物的早期应用

多年来,在出血性卒中降颅压、控制脑水肿的治疗常规应用甘露醇,甘露醇通过使血肿周围的组织脱水,使血肿 - 脑组织间的压力梯度迅速增大,从而使血肿扩大或加重活动性出血。

2.5 抗凝及抗血小板治疗

大多数自发性颅内出血伴随凝血障碍,这与华法林及香豆素类药物的广泛使用有关,华法林相关的自发性颅内出血(WICH)约占 ICH 的百分之二十[8],WICH 与未经抗凝血治疗的患者相比,24 小时后的血肿体积增大及血肿范围的增加的现象更为多见。

3 继续出血发生的机制

脑出血后继续出血的发生机制目前还没有统一的认识。脑血管的长期慢性的改变是致病的最主要的潜在因素[13]。慢性长期高血压会导致大脑中小血管的管壁平滑肌结构的变性退化,粟粒样动脉瘤、血栓及小出血灶的形成及远端血管或血管分叉处的内膜的透明样变。动脉粥样硬化斑块形成后,管壁质地变硬变脆,缺乏弹性,极易破裂出血,并且不易回缩,所以出血不止[14]。这些改变多位于大脑的深部结构,包括丘脑、基底节区、神经节、脑室旁灰质、脑桥及小脑。ICH 从前被认为是个独立的出血活动,但现在知道它是的复杂的动态的过程,包括三个不同的时期:(1)初期血肿;(2)继续出血,血肿进一步扩大;(3)脑水肿。早期血肿增大的机制尚不明了,但与颅内压(intracranial pressure,ICP)的突然升高有关,局部组织的变形破坏,血管充血继发静脉回流障碍及血脑屏障破坏,局部的凝血紊乱继发组织内促凝血酶原激酶的释放[15]。血肿扩大是导致神经损害的重要因素,严重程度取决于原始血肿的大小和随后血肿的膨胀率。血肿形成之后,继发了一系列的级联反应,包括凝血酶的释放,炎症细胞因子的释放,黏附分子的表达,血脑屏障的破坏等,红细胞破坏后释放出的铁通过自由基介导的氧化应激反应,损坏内皮结构,也加重了血脑屏障的损坏,这些机制均与血肿的扩大有关。

4 早期血肿增大相关的分子信号

血肿增大的患者,一个显著的特点是剧烈的炎症反应,白细胞计数增高,多种炎症细胞因子介导了一系列的继发炎症反应,如白介素 -6(interleukin IL-6)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-α,TNF-α)等,并进一步导致金属蛋白酶的释放[16]。

基质金属蛋白酶(matrixmetalloproteinnase,MMP)的释放,可导一系列级联反应,如细胞外基质的退变分解,血肿周围组织中微小血管的破坏,血脑屏障通透性的增加,纤维原、血小板、白细胞、补体向血肿周围聚集等。同时,血脑屏障结合蛋白的分解,使内皮细胞抵抗机械性应激刺激的能力下降,基底膜成分得以释放,血管破裂易化[17]。

在血肿增大的患者中,c-Fn 是最有效的血肿增大预测因子[18],c-Fn 水平的升高,提示血肿增大。c-Fn 除了是血管内皮的组成成分外,也参与血液中细胞与细胞外基质的粘附过程,与胶原、肝素、纤维原及血小板有很高亲和性。如果 c-Fn 在血管内皮成分中缺失,可影响凝血块的形成,导致血肿增大。Silva[18]通过研究发现 IL-6、TNF-α、MMP-9 及 c-Fn 水平在早期血肿增大的患者中明显增高,且 c-Fn 水平 > 6μg/mL,IL-6 水平 > 24pg/mL 都与脑出血血肿扩大独立相关。

5 早期血肿增大的发生率

在一项回顾性研究中显示,Kazui 及其同事发现 186 例脑出血患者中有 22% 发生了血肿增大,在这项调查中,血肿增大的评判标准为出血量增加 40%,或者体积增加 125 mL,除此之外,Kazui 还提出,17% 的血肿增大发生在起病后的 6h 或之后[19]。Brott 进行的一项关于血肿增大的前瞻性研究中,将血肿扩大定义为体积增加 33%,所有患者均在起病 3h 内进行了基线 CT 扫描,并在基线检查后 1 h 及 20 h 重复 CT 扫描,结果显示 38% 的患者在起病后 20 h 内发生了血肿增大[20]。Cincinnati 研究中,有 73% 的患者发生了各种程度的血肿增大,38% 的患者发生了显著的血肿增大(血肿增大 33% 以上),其中三分之二在基线扫描后的 1 h 内发生[21]。

6 CT 三维重建技术在颅内血肿及继续出血中的对比研究

6.1 重建方法

CT 三维重建是将扫描采集到的原始数据在 CT 工作站上行 VRT 成像,进行图像处理,并根据需要选择不同的阈值

(threshold)，血肿阈值的范围的根据 CT 轴位图像上所测血肿的 CT 值来确定。VRT 图像经过伪彩色技术处理,操作医生可以根据需要任意旋转病变立体图像,在不断旋转的过程中观察病变立体解剖关系,并观察血肿与颅骨、大脑镰、脑室等的结构关系[22]。

6.2 CT 三维重建的临床应用价值

在颅内血肿清除手术前对颅内血肿的大小、位置及空间解剖关系的了解非常重要,快速、准确、无创的测量颅内血肿的体积,是手术成功的前提及重要保证。临床上一般使用多田法进行测量,这一方法适用于血肿形状较为规则的患者,但临床上不规则血肿更为多见,因此误差较大。CT 三维重建法是一个完全集成的工具包,包括显示、后处理及精确测量,通过 CT 后处理工作站的分析软件自动测量血肿体积,能直观、精确地显示血肿的立体形态和空间解剖关系,测量方法适用于规则和不规则的血肿,是一种精确的、无创伤性测量颅内血肿体积的有效方法[23]。测量所需的时间非常短暂,符合临床急诊的要求,为临床治疗方案的选择提供了确凿的依据,对于临床医生预测病情发展、选择治疗方案和评价治疗效果有很大帮助,能较准确地测量出血肿体积,方便前后对比有无继续出血。同时 CT 三维重建图像较二维图像更立体,减少临床医生的思维过程,减少脑外科手术的盲目性,提高手术质量和效果。

7 脑出血继续出血的防治及治疗

7.1 继续出血的防治

脑出血急性期应尽量保持患者周围环境安静,防止患者呕吐、抽搐等。对脑出血患者在 24 小时内密切观察其病情变化,如颅内压升高、意识急剧恶化应考虑继续出血的可能,应及时行头部 CT 复查,根据个体情况差异采取保守治疗措施或采取积极的外科手术治疗，无论情况如何都应尽量考虑全面稳妥,以减少患者的病死率。

7.2 针对血肿扩大的治疗

血肿扩大的治疗和处理是一个复杂又困难的问题,尽管是缺少令人满意治疗方案,但随着对其病理生理的逐步了解和一些有益的干预措施的采取，才使得治疗上的虚无主义有了改变,脑出血及续发的继续出血是医疗急症,延误治疗将导致严重的后果 [20]。初期的治疗应格外注意心肺及颅内的诸多并发症,其次是采取通气,对于无意识或意识恶化的患者采取气管内插管或机械通气;颅内压(ICP)的迅速增高与颅内出血、血肿扩大及周围水肿直接相关,因此对于意识丧失及临床上有脑疝征象的患者应及时采取紧急措施控制颅内压,临床上也需要根据病人的具体情况分析,采取稳妥的治疗方案,适当的降低血压对控制继续出血有很重要的作用,缓慢平稳降压,但不宜过低,且需慎重施行,合理应用甘露醇,在脑出血发病 24 小时内,需谨慎使用；在脑出血早期应尽早进行给予有效止血药物,止血治疗，血管内皮局部的修复利于血肿局限并停止继续出血；对于脑积水的患者早期的脑室内置管引流利于挽救生命;脑出血的外科手术治疗至今仍存在争议,目前的临床研究并未有任何证据证明其积极效果，无法突出与内科治疗比较的优越性,若择好适应证,并注意个体化,积极行手术治疗有可能挽救患者生命[24,25]。

参 考 文 献(References)

[1] Justine Elliott, Martin Smith.The acute management of intracerebral hemorrhage: A clinical review [J]. Anesth Analg, 2010,110 (5): 1419-1427

[2] Fujii Y, Tanake R, Takeucks, et al. Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Neurosurg, 1994, 80: 51

[3] Brott T, Broderick J, kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 1997, 28: 1

[4] Kazuis Naritomi H Yamato H, et al. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course [J]. Storke, 1996, 27(10): 1783-1787

[5] Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review [J]. Strok, 2003, 34: 2060-2065

[6] Flaherty ML, Woo D, Haverbusch M, et al. Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2005:36:9 34-37

[7] Broderick JP, Diringer MN, Hill MD, et al. Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis [J]. Stroke, 2007, 38: 1072-1075

[8] Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages [J]. Am J Med, 2007,120:700-705

[9] Saloheimo P, Juvela S, Hillbom M. Use of aspirin, epistaxis and untreated hypertension as risk factors for primary intracerebral hemorrhage in middle-aged and elderly people[J]. Stroke, 2001, 32: 399-404

[10] Thrift AG, Donnan GA, McNeil JJ. Heavy drinking, but not moderate or intermediate drinking, increases the risk of intracerebral hemorrhage[J]. Epidemiology, 1999, 10: 307-312

[11] Goldstein JN, Fazen LE, Snider R, et al. Contrast extravasation on ct angiography predicts hematoma expansion in intracerebral h emorrhage[J]. Neurology, 2007, 68: 889-894

[12] Wada R, Aviv RI, Fox AJ, et al. CT angiography “Spot sign” predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 2007, 38: 1257-1262

[13] Skidmore CT, Andrefsky J. Spontaneous intracerebral hemorrhage: epidemiology, pathophysiology, and medical management[J]. Neurosurg Clin N Am, 2002, 13: 281-288

[14] Xi G, Fewel ME, Hua Y, et al. Intracerebral hemorrhage: pathophysiology and therapy[J]. Neurocrit Care, 2004, 1: 5-18

[15] Broderick JP, Diringer MN, Hill MD, et al. Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis[J]. Stroke, 2007, 38: 1072-1075

[16] Horstmann S, Kalb P, Koziol J, et al. Profiles of matrix metalloproteinases, their inhibitors, and laminin in stroke patients:influence of different therapies[J]. Stroke, 2003, 34(9): 2165-2170

[17] Forsyth KD and Levinsky RJ. Fibronectin degradation; an in-vitro model of neutrophil mediated endothelial celldamage [J]. Pathol, 1990, 161(4): 313-319

[18] Silva Y, Leira R, Tejada J, et al. Molecular signatures of vascular injury area associated with early growth of intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 2005, 36(1): 86-91

[19] Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, et al. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time cou rse [J]. Str oke, 1996, 27(10): 1783-1787

(下转第 5551 页)

type 1 patients[J]. J Hepatol, 2014, 60(3): 530-537

[13] 王慧, 李建忠, 柳富会, 等. 干扰素 -α 治疗慢性乙型肝炎的疗效及其影响因素的研究[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(9): 1741-1743
Wang Hui, Li Jian-zhong, Liu Fu-hui, et al. Study of Therapeutic Efficiency and Efficient Factor of Interferon for Chronic Hepatitis B[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 11(9): 1741-1743

[14] Stättermayer AF, Strassl R, Maieron A, et al. Polymorphisms of interferon-λ 4 and IL28B - effects on treatment response to interferon/ribavirin in patients with chronic hepatitis C [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2014, 39(1): 104-111

[15] Hou XJ, Xu JH, Wang J, et al. Can antidepressants prevent pegylated interferon-α/ribavirin-associated depression in patients with chronic hepatitis C: meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials?[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e76799

[16] 杨永锐, 李晖, 沈凌, 等. 聚乙二醇干扰素 α-2a 联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的临床观察 [J]. 昆明医科大学学报, 2014, (2): 100-101,104
Yang Yong-rui, Li Hui, Shen Ling, et al. Clinical Observation of Chronic Hepatitis C Treated by Pegylated Interferon Alpha-2a Plus Ribavirin [J]. Journal of Kunming Medical University, 2014, (2): 100-101,104

[17] Narita Y, Genda T, Tsuzura H, et al. Prediction of liver stiffness hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients on interferon-based anti-viral therapy [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(1): 137-143

[18] 张晓红, 洪春霞, 许镇, 等. 聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎患者效果的影响因素[J].中华传染病杂志, 2012, 30(7): 416-420
Zhang Xiao-hong, Hong Chun-xia, Xu Zhen, et al. The related factors of therapeutic effects of pegylated interferon plus ribavirin combination treatment in patients with chronic hepatitis C[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2012, 30(7): 416-420

[19] Minelli R, Spagnoli F, Marchesi E, et al. Course of graves disease in interferon-treated patients with chronic hepatitis C virus infection and in uninfected patients[J]. J Investig Med, 2013, 61(8): 1173-1177

[20] 李敏然, 孙杏丽, 任桂芳, 等. 聚乙二醇干扰素 α-2a 联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎的临床观察 [J]. 国际病毒学杂志, 2013, 20(1): 22-24
Li Min-ran, Sun Xing-li, Ren Gui-fang, et al. Clinical observation of pegylated interferon alpha-2a combined with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C [J]. International Journal of Virology, 2013, 20(1): 22-24

[21] García-Martín E, Agúndez JA, Maestro ML, et al. Influence of vitamin D-related gene polymorphisms (CYP27B and VDR) on the response to interferon/ribavirin therapy in chronic hepatitis C [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e74764

(上接第 5581 页)

[20] Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patiens with intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 1997, 28(1): 15

[21] Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al. Hematoma growth is a determinant of motality and poor outcome after intracerebral hemorrhage[J]. Neyrology, 2006, 66(8): 1175-1181

[22] 李秀涛. CT 三维重建在急性颅内血肿中的临床应用价值[J].中华现代影像学杂志,2006, 3(10):884-886
Li Xiu-tao. The clinical application value of CT three dimensional reconstruction in acute intracranial hematoma [J]. The Chinese modern imaging magazine, 2006, 3(10): 884-886

[23] 李孝鹏,高斌,郑劼.安徽医药[J]. 2009,13(3):281-282
Li Xiao-peng, Gao Bin, Zheng Jie. Anhui medical[J]. 2009, 13(3): 281-282

[24] Morgan T, Zuccarello M, Narayan R, et al. Preliminary findings of the minimally-invasive surgery plus rt-PA for intracerebral he morrhage evacuation (MISTIE) clinical trial [J]. Acta Neurochir Suppl, 2008, 105: 147-151

[25] Mendelow AD, Unterberg A. Surgical treatment of intracerebral haemorrhage[J]. Curr Opin Crit Care, 2007, 13: 169-174