

不同治疗方案对抗凝、抗血小板药物相关性脑出血患者预后的影响

郭颖翰 王挺厅 俞楷博 俞晓波 严锋 水旭健 杨施迪 王成斌
沈张锋 王翊飞 陈高

【摘要】目的 分析不同治疗方案对抗凝、抗血小板药物相关性脑出血患者预后的影响。**方法** 选取浙江省 6 家医院神经外科 2019 年 1 月至 2020 年 12 月诊治的抗凝、抗血小板药物相关性脑出血患者 872 例(其中浙江大学医学院附属第二医院 379 例,金华市中心医院 114 例,宁波市医疗中心李惠利医院 104 例,诸暨市人民医院 100 例,萧山医院 99 例,嘉兴市第二医院 76 例),依据入院首次头颅 CT 检查估算的出血量,分为出血量 <30 ml 组、30~60 ml 组、>60 ml 组;根据在院治疗方式分为保守组、微创组、开颅组。采用单因素方差分析比较各组患者出院后 6 个月格拉斯哥预后评分(GOS)的差异,采用 χ^2 检验比较各组病死率的差异。**结果** 出血量 <30 ml 组 86 例(均行保守治疗),30~60 ml 组 535 例(保守组 212 例,微创组 189 例,开颅组 134 例),>60 ml 组 251 例(保守组 64 例,微创组 96 例,开颅组 91 例)。在 30~60 ml 组中,微创组、开颅组的 GOS 评分高于保守组,微创组 GOS 评分高于开颅组(均 $P < 0.05$)。在 30~60 ml 组和 >60 ml 组中,保守组病死率均高于微创组(均 $P < 0.05$)。**结论** 对于首次入院 CT 检查结果估算出血量 >30 ml 的抗凝、抗血小板药物相关性脑出血患者,进行手术治疗可以改善患者的预后,并且采用微创手术治疗的预后好于开颅手术治疗。

【关键词】 抗凝药 抗血小板药 脑出血

Effect of different treatment on the prognosis of patients with anticoagulant and antiplatelet drug-related cerebral hemorrhage

GUO Yinghan, Wang Tingting, YU Kaibo, YU Xiaobo, YAN Feng, SHUI Xujian, YANG Shidi, WANG Chenbin, SHEN Zhangfeng, WANG Yifei, CHEN Gao

First-author's address: Department of Neurosurgery, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China

Corresponding author: CHEN Gao, E-mail: d-chengao@zju.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the effects of different treatment options on the prognosis of patients with cerebral hemorrhage associated with anticoagulant and antiplatelet drugs. **Methods** The clinical data of 872 patients with intracerebral hemorrhage related to anticoagulation and antiplatelet drugs treated in 6 neurosurgery centers in China from January 2019 to December 2020 were retrospectively analyzed. Based on the estimated hematoma volume in CT scan at admission, patients were divided into hematoma volume < 30 ml group and hematoma volume 30–60 ml group, hematoma volume > 60 ml group. According to the treatment modalities patients were classified into the conservative treatment group, the minimally invasive surgery group, and the craniotomy group. The single-factor analysis of variance(ANOVA) test was used to compare the difference in Glasgow outcome score(GOS) scores 6 months after discharge among different groups, and χ^2 test was used to compare the differences of mortality among different group. **Results** Among 872 patients, 86 patients in the < 30 ml group (86 cases in the conservative treatment group), 535 patients in the 30–60 ml group (212 cases in the conservative treatment group, 189 cases in the minimally invasive surgery group, and 134 cases in the craniotomy group), and 251 patients in the > 60 ml group (64 cases in

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2022.44.6.2021-3890

基金项目:“十三五”国家重点研发计划(2018YFC1312600、2018YFC1312603)

作者单位:310009 杭州,浙江大学医学院附属第二医院神经外科(郭颖翰、俞楷博、俞晓波、严锋、陈高);嘉善县人民医院神经外科(王挺厅);金华市中心医院神经外科(水旭健);宁波市医疗中心李惠利医院神经外科(杨施迪);诸暨市人民医院神经外科(王成斌);萧山医院神经外科(沈张锋);嘉兴市第二医院神经外科(王翊飞)

通信作者:陈高, E-mail: d-chengao@zju.edu.cn

the conservative treatment group, 96 cases in the minimally invasive surgery group, and 91 cases in the craniotomy group). In the 30–60 ml group, the GOS score of the surgery groups was significantly higher than that of the conservative group ($P < 0.001$), and the GOS score of minimally invasive surgery was higher than that of craniotomy ($P < 0.05$). In addition, the mortality of the conservative group was significantly higher than that of the minimally invasive surgery group in the 30–60 ml group and the > 60 ml group ($P < 0.05$). **Conclusion** For patients with anticoagulant and antiplatelet drug-related cerebral hemorrhage whose hematoma volume is estimated to be > 30 ml at admission, surgical treatment can improve the prognosis, and patients may have a better prognosis with minimally invasive surgery than craniotomy.

【Key words】 Anticoagulants Platelet Cerebral hemorrhage

脑出血是临床常见的高发病率、高致死率、高致残率的急性脑血管病,年发病率约为 60~80/10 万人,是我国居民死亡的主要原因之一^[1]。随着人口老龄化与血管内治疗的广泛开展,抗血小板和抗凝药物的使用不断增加,在抗凝或抗血小板药物使用期间发生的脑实质内出血被称为抗凝、抗血小板药物相关性脑出血,约占全部脑出血的 25.8%^[2-3]。与单纯的自发性脑出血相比,抗凝、抗血小板药物相关性脑出血的血肿扩大发生率更高,功能预后更差,病死率更高^[4]。笔者通过多中心回顾性分析抗凝、抗血小板药物相关性脑出血患者的临床资料,探讨不同治疗方案对此类患者预后的影响,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾浙江省 6 家医院神经外科 2019 年 1 月至 2020 年 12 月诊治的抗凝、抗血小板药物相关性脑出血患者 872 例(其中浙江大学医学院附属第二医院 379 例,金华市中心医院 114 例,宁波市医疗中心李惠利医院 104 例,诸暨市人民医院 100 例,萧山医院 99 例,嘉兴市第二医院 76 例),男 485 例,女 387 例,年龄 34~79 (56.86±15.65)岁;口服抗凝、抗血小板药物时间 1~11 年,其中单用阿司匹林 162 例,单用华法林 425 例,联合阿司匹林及氯吡格雷 285 例。纳入标准:(1)通过 CT、CT 血管造影(CT angiography, CTA)等影像学检查,明确为自发性脑出血患者;(2)伴有剧烈头痛、恶心、呕吐、偏瘫、失语、意识障碍等症状;(3)正在服用抗血小板(如阿司匹林、氯吡格雷)药物或抗凝药物(如华法林)。排除标准:(1)经影像学检查明确的破裂动脉瘤、动静脉畸形、烟雾病、缺血性梗死出血转化、肿瘤卒中等引起的脑出血;(2)目前伴有严重疾病可能干预结局评估的患者。本研究经浙江大学医学院附属第二医院医学伦理委员会批准。

1.2 临床表现与检查 患者表现为突发剧烈头痛、恶心、呕吐、偏瘫、失语、意识障碍等症状,应用格拉斯哥

评分(Glasgow coma scale, GCS)评价患者神经功能情况。依据入院首次 CT 检查估算的出血量,分为出血量 < 30 ml 组、30~60 ml 组、 > 60 ml 组。收集患者入院时 GCS 评分、血压、Hb、PLT、凝血功能等临床指标。

1.3 治疗方法 入院后立即停用抗凝、抗血小板药物,强化降低颅内压治疗,密切监测凝血功能,应用维生素 K、新鲜冰冻血浆等纠正凝血国际标准化比值(international normalized ratio, INR)。出血量 < 30 ml 者均行保守药物治疗,出血量 30~60 ml 与 > 60 ml 的患者中,部分在家属签字要求下予以药物保守治疗,其余患者应用开颅小骨窗内镜辅助下行血肿清除术或开颅血肿清除联合去骨瓣减压术。根据患者治疗方案分为药物保守治疗(保守组)、行开颅小骨窗内镜辅助下行血肿清除术(微创组)及行开颅血肿清除联合去骨瓣减压术(开颅组)。

1.4 评价指标 出院后随访 6 个月,采用格拉斯哥预后评分(Glasgow outcome scale, GOS)评估预后情况,1~3 分为预后不良,4~5 分为预后良好。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 24.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验。计数资料以例数及百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分组情况 872 例患者中出血量 < 30 ml 组 86 例,30~60 ml 组 535 例, > 60 ml 组 251 例。在 30~60 ml 组中,保守组 212 例,微创组 189 例,开颅组 134 例;在 > 60 ml 组中,保守组 64 例,微创组 96 例,开颅组 91 例。

2.2 30~60 ml 组中不同治疗方案 3 组患者的临床指标及预后指标比较 3 组患者 GCS 评分差异无统计学意义($P > 0.05$);微创组和开颅组患者年龄小于保守组,收缩压、GOS 评分高于保守组,微创组 GOS 评分

高于开颅组(均 $P < 0.05$);微创组 Hb、INR 均高于保守组和开颅组(均 $P < 0.01$);保守组病死率为 16.0%(34/212),高于微创组的 7.4%(14/189)、开颅组的 11.2%(15/134),保守组与微创组病死率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 >60 ml 组中不同治疗方案 3 组患者的临床指标及预后指标比较 3 组 GCS 评分、收缩压和 GOS 评分差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。微创组和开颅组患者年龄小于保守组,开颅组的 Hb 低于微创组和保守组,微创组 INR 低于保守组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。保守组病死率为 37.5%(24/64),高于微创组的 19.8%(19/96)、开颅组的 24.1%(22/91),保守组与微创组病死率差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

3 讨论

随着人口老龄化与抗凝、抗血小板药物不断发展与应用,相关脑出血发病率逐年升高^[5],相较单纯脑出血患者,其病死率更高,预后更差,目前尚无统一的诊治共识,成为困扰临床医师的重要难题。

本研究发现,与指南公布的流行病学调查结果相比^[6],抗凝、抗血小板药物相关性脑出血患者具有更高的致残率与病死率。在出血量 30~60 ml 患者中,相较于药物保守治疗,应用手术治疗可显著改善脑出血患者神经功能评分,降低病死率,其中应用微创手术方式比传统开颅血肿清除具有更好的治疗效果;在 >60 ml 组患者中,保守药物治疗的患者预后最

差,病死率显著升高,应用手术治疗可小幅改善脑出血患者神经功能预后,微创手术治疗能显著降低患者病死率。

长期口服抗凝、抗血小板药物,使得血液保持在低凝状态,随着时间的延长,患者出血风险越来越高,同时长期服用口服抗凝、抗血小板药物,表明患者心脑血管基础条件差,一旦出现脑出血,往往导致比普通类型脑出血更加严重的神经功能损害,病死率极高^[7]。微创血肿清除已经作为治疗脑出血的有效手段,微创治疗对局部脑组织及脑血管损伤小,操作简便,血肿清除过程中不干扰周围的可能出血责任区,不增加再出血的机会,同时在内镜辅助下对血肿周边出血责任区开展全方位探查,充分止血,显著降低术后再次出血风险^[8]。

脑出血的手术治疗方式主要包括立体定向血肿穿刺引流、神经内镜辅助下微创血肿清除、开颅去骨瓣脑内血肿清除术等。手术方式的选择取决于脑出血的性状与患者凝血功能障碍程度,如血肿内有液平,可行立体定向穿刺引流^[9];凝血功能障碍分级 0~II 级的患者,可选择内镜辅助下微创血肿大部清除,充分降低颅内压,不必追求完全清除血肿^[10];凝血功能障碍分级 III~IV 级患者可行开颅去骨瓣减压术,围术期持续监测并矫正凝血功能,观察术区渗血状况,多次评估均为 III 级的患者,建议根据患者血肿大小、部位和硬膜外止血情况决定是否清除脑内血肿^[11]。抗凝、抗血小板药物相关性脑出血患者术后易再出血,术后放置血

表 1 30~60 ml 组中不同治疗方案 3 组患者的临床指标及预后指标比较

组别	n	年龄(岁)	GCS 评分(分)	收缩压(mmHg)	Hb(g/L)	INR	GOS 评分(分)	病死[n(%)]
保守组	212	59.60 ± 14.83	10.94 ± 2.55	142.53 ± 26.19	129.85 ± 43.46	1.30 ± 0.47	2.17 ± 1.59	34(16.0)
微创组	189	54.52 ± 17.95 [*]	11.04 ± 2.37	150.83 ± 38.99 [*]	137.16 ± 23.68 [*]	1.45 ± 0.30 [*]	3.23 ± 1.61 [*]	14(7.4) [*]
开颅组	134	53.40 ± 11.08 [*]	10.46 ± 3.59	153.11 ± 33.04 [*]	122.60 ± 36.89 ^Δ	1.25 ± 0.53 ^Δ	2.66 ± 1.34 ^{*Δ}	15(11.2)
P 值		<0.001	0.154	0.006	0.002	<0.001	<0.001	0.027

注:GCS 为格拉斯哥评分;INR 为矫正凝血国际标准化比值;GOS 为格拉斯哥预后评分;与保守组比较,^{*} $P < 0.05$;与微创组比较,^Δ $P < 0.05$;1 mmHg=0.133 kPa

表 2 >60 ml 组中不同治疗方案 3 组患者的临床指标及预后指标比较

组别	n	年龄(岁)	GCS 评分(分)	收缩压(mmHg)	Hb(g/L)	INR	GOS 评分(分)	病死[n(%)]
保守组	64	66.30 ± 17.94	8.02 ± 3.68	143.97 ± 27.99	144.61 ± 37.08	1.72 ± 0.68	1.45 ± 0.67	24(37.5)
微创组	96	57.35 ± 16.58 [*]	8.30 ± 4.10	141.38 ± 35.13	147.32 ± 36.95	1.46 ± 0.71 [*]	1.47 ± 1.11	19(19.8) [*]
开颅组	91	54.14 ± 13.36 [*]	8.14 ± 3.51	151.05 ± 36.20	131.33 ± 39.21 ^{*Δ}	1.53 ± 0.77	1.77 ± 1.31	22(24.2)
P 值		<0.001	0.892	0.137	0.011	0.083	0.106	0.039

注:GCS 为格拉斯哥评分;INR 为矫正凝血国际标准化比值;GOS 为格拉斯哥预后评分;与保守组比较,^{*} $P < 0.05$;与微创组比较,^Δ $P < 0.05$;1 mmHg=0.133 kPa

肿胀内引流管与皮下引流管有助于降低颅内压、减少再次手术的几率,有条件的医疗单位可放置颅内压探头持续监测颅内压^[12]。

抗凝、抗血小板药物相关性脑出血手术中针对性术中止血策略的选择,取决于术中出血类型与术者的经验。动脉性出血多以小动脉为主,通常需确切的电凝止血,如果涉及重要的穿支动脉,压迫止血需要特别谨慎,患者凝血功能异常导致止血所需时间明显延长,形成血凝块的力学强度也有所下降,术后易再次出血,可选用相应止血材料加固出血点^[13]。静脉型出血常可通过局部压迫加用止血材料予以止血,压迫力度应适中,避免静脉闭塞造成回流障碍。对于广泛的创面渗血,可应用温 0.9%氯化钠溶液反复冲洗,识别出较大的出血点,用双极电凝止血,其余出血点可加用止血材料和明胶海绵压迫止血^[14]。

综上所述,抗凝、抗血小板药物相关性脑出血患者具有出血量大、凝血功能障碍、预后差、病死率高等特点。在临床实践中,早期积极纠正凝血功能障碍,对患者全身情况开展综合评估,针对性选用诊疗方案,积极改善患者预后。

4 参考文献

- [1] Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, et al. China stroke statistics 2019: a report from the national center for healthcare quality management in neurological diseases, China national clinical research center for neurological diseases, the Chinese stroke association, national center for chronic and non-communicable disease control and prevention, Chinese center for disease control and prevention and institute for global neuroscience and stroke collaborations[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5(3):211–239. DOI:10.1136/svn-2020-000457.
- [2] 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(36):2861–2888. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.36.002.
- [3] Flaherty ML, Kissela B, Woo D, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2007, 68(2):116–121. DOI:10.1212/01.wnl.0000250340.05202.8b.
- [4] Rae YN, Jin KS, Kyo SE. Spontaneous intracerebral hemorrhage with antiplatelets/anticoagulants/none: a comparison analysis[J]. *Acta Neurochir(Wien)*, 2014, 156(7):1319–1325. DOI:10.1007/s00701-014-2080-2.
- [5] Roland V, Timolaos R, Solveig H. Intracerebral bleeding in patients on antithrombotic agents[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2013, 39(8):963–971. DOI:10.1055/s-0033-1357506.
- [6] Franco L, Paciaroni M, Enrico ML, et al. Mortality in patients with intracerebral hemorrhage associated with antiplatelet agents, oral anticoagulants or no antithrombotic therapy[J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 75:35–43. DOI:10.1016/j.ejim.2019.12.016.
- [7] Frontera JA, Lewin JJ, Rabinstein AA, et al. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: a statement for healthcare professionals from the neurocritical care society and society of critical care medicine [J]. *Neurocrit Care*, 2016, 24(1):6–46. DOI:10.1007/s12028-015-0222-x.
- [8] Wu GF, Wu JJ, Wang LK, et al. Minimally invasive surgery for ICH evacuation followed by rosiglitazone infusion therapy increased perihematomal PPAR γ expression and improved neurological outcomes in rabbits[J]. *Neurol Res*, 2016, 38(3):261–268. DOI:10.1080/01616412.2015.1105627.
- [9] 李亚丰, 叶科, 叶晓挺, 等. 立体定向血肿抽吸术联合药物治疗抗血栓药物所致脑出血观察[J]. *中国药师*, 2015, 18(2):253–255. DOI:10.3969/j.issn.1008-049X.2015.02.022.
- [10] 程扬, 赵克建, 叶新新, 等. 长期服用抗凝药物的高血压脑出血患者外科治疗体会[J]. *中华神经外科杂志*, 2014, 30(3):239–241. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2014.03.008.
- [11] Hersh EH, Gologorsky Y, Chartrain AG, et al. Minimally invasive surgery for intracerebral hemorrhage[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18(6):34. DOI:10.1007/s11910-018-0836-4.
- [12] Li Y, Yang R, Li Z, et al. Surgical evacuation of spontaneous supratentorial lobar intracerebral hemorrhage: comparison of safety and efficacy of stereotactic aspiration, endoscopic surgery, and craniotomy[J]. *World Neurosurg*, 2017, 105:332–340. DOI:10.1016/j.wneu.2017.05.134.
- [13] Apostolaki-Hansson T, Ullberg T, Pihlgård M, et al. Prognosis of intracerebral hemorrhage related to antithrombotic use: an observational study from the swedish stroke register (riksstroke) [J]. *Stroke*, 2021, 52(3):966–974. DOI:10.1161/strokeaha.120.030930.
- [14] Orlev A, Kimchi G, Oxman L, et al. Minimally invasive intracerebral hematoma evacuation using a novel cost-effective tubular retractor: single-center experience[J]. *World Neurosurg*, 2021, 150:42–53. DOI:10.1016/j.wneu.2021.03.083.

(收稿日期:2021-12-30)

(本文编辑:严玮雯)