

复发性脑出血病因学研究进展

汪涵,殷小平

摘要 脑出血是临床上较为常见的危急病症,且复发性出血破坏的脑组织呈累积性增多,其患者的预后较差,因此积极寻找导致脑出血的病因是有效控制脑出血复发的关键,且有助于尽快分流和管理脑出血患者,改善预后及预防脑出血的再发。为了全面认识复发性出血的病因,本文回顾了近年来的国内外文献,就其病因学进行探讨。

关键词 脑出血;脑淀粉样血管病;病因学

中图分类号 R741;R741.02;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.08.008

作者单位

南昌大学第二附属
医院神经内科
江西 南昌 330006

收稿日期

2017-12-27

通讯作者

殷小平

xiaopingbuxiao@

126.com

脑出血后脑损伤是由多种基因和信号通路参与的复杂病理生理过程,包括血肿扩大、颅内压增高导致的原发性损伤和细胞毒性、兴奋性毒性、氧化性及炎症引起的继发性损伤^[1]。自发性脑出血(spontaneous intracerebral hemorrhage, SICH)是一种脑实质出血,是由于多种非外伤原因导致的脑血管破裂。复发性脑出血(recurrent primary cerebral hemorrhage, RPCH)是脑血管病幸存者致残和死亡的主要原因之一。RPCH是脑出血患者病后1年死亡的首要死因,且其在发病后1年比普通人群的死亡率更高^[2]。判定RPCH病因对于决定患者后续治疗方案及预防措施具有重要的临床意义。国内研究多局限于RPCH的危险因素及预防,对于其具体的病因研究则较少。本文对近年来国内外关于RPCH病因学的报道进行综述,进一步探讨其病因,为临床RPCH的病因诊断及防治提供依据。

1 SICH与RPCH

目前临床关于ICH病因分型大多采用Meretoj等^[3]2012年提出的SMASH-U分型,主要分为:①血管结构病变:动静脉畸形、海绵状血管瘤等;②药物使用:发病前3 d内使用过华法林(且国际标准化比值 ≥ 2.0)或全剂量肝素或非缺血性卒中(因其他疾病)的系统性溶栓;③淀粉样血管病:脑叶、皮质或皮质-皮质下出血,年龄 ≥ 55 岁,且排除其他病因;④系统性或其他疾病:全身性或其他明确病因引起的脑出血,不包括抗凝、高血压或淀粉样血管病;⑤高血压:深部或幕下脑出血,且此次发病前有高血压病史;⑥不明原因型脑出血。较为常见的原因是高血压性脑出血(占有出血原因的60%~81%),脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)、药物导致的出血,烟雾病也是导致SICH的重要原因^[4]。Ruano等^[5]在收集临床脑出血患者手术标本后发现,动静脉畸形和海绵状血管瘤最为常见;但由于只是通过对病理组织进行判断得出,此结论可能与不同脑出血病因患者是否选择手术有关,对与评估临床脑出血病因的发生率有一定误

差。临床上还应该注意肝硬化、妊高症及抗磷脂综合征等少见导致脑出血的病因,尽可能减少不明原因出血的诊断。

50岁以下的中、青年人脑出血病因的鉴别诊断不同于老年人,国内既往研究显示青年脑出血患者的主要病因和危险因素是高血压和脑血管异常,以头痛、呕吐为典型症状,发病即刻意识障碍的发生率高于老年脑出血患者^[6]。Perez等^[7]对青年人SICH病因分型则主要从血管性、血液系统、传染性、炎症性、肿瘤性、中毒代谢性和外伤性这7个方面进行鉴别,认为青年人SICH病因中,传染性、炎症性及肿瘤性因素较老年人常见;对于青年人而言,肿瘤所致的脑出血也应予以适当重视,即使首次颅脑MRI上未显示肿瘤,在怀疑肿瘤致出血可能的患者上,也应进行至少1年的跟踪^[8]。临床中在诊断青年SICH时则尤其应注意以上方面筛查,避免漏诊。在SICH之后患者更易发生RPCH,应根据首次出血的原因进行再判断。

2 RPCH

2.1 RPCH与继发性脑出血

RPCH是患者首次SICH后再次、甚至多次发生的脑出血,Poon等^[9]的一项荟萃分析显示,RPCH每年的发病率约为2%,首次脑出血后1年内再次出血的发病率为1.8%~7.4%;RPCH与首发SICH的病因不甚相同,且关于RPCH的病因在首次发生和再次发生病因不同的概率大致为10%^[10],最新发表在European Neurology杂志上的研究表明,CAA或为RPCH的主要原因^[10]。国内报道大多集中于高血压与SICH及RPCH的关系,关于RPCH病因学研究并不多,仅有文章报道大脑微出血与RPCH密切相关^[11]。殷小平等^[12]研究发现脑叶出血患者CAA所占的比例及RPCH发生率均较基底核出血者高,也表明了RPCH与CAA具有相关性;在2016年欧洲卒中年会(ESC)上,来自德国的研究团队对RPCH的病因及临床特点进行分析,其中Wolf等^[10]对1273例RPCH患者的病因进行分析,最终只有33(2.6%)例患者的

RPCH患者的病因被确定,其中,很可能的CAA有20(61%)例,高血压4(12%)例,抗凝治疗3(9%)例,血管炎4(12%)例,脑梗死后出血性转化1(3%)例,血管炎1(3%)例;最终研究指出CAA或为RPCH主要病因。既往Yeh等^[13]的研究中,3785例脑出血患者当中只有185例有再发出血,病因和第1次不同的患者只有34(18.4%),大多病因为CAA-高血压组合或相反。且在最近进行的1个单变量分析中也表明了这一点,分析认为播散性(至少累及4条脑沟)的表面铁沉积,脑凸面蛛网膜下腔出血和脑出血病史是早期RPCH的预测因子,与CAA的波士顿诊断标准中关于局灶性(累及3条或更少的脑沟)或播散性(至少累及4条脑沟)的表面铁沉积相符。临床上由于明确CAA的诊断较困难,对于这一结论仍有余地,可能由于一些伴高血压血管病和CAA的脑出血患者通过SMASH-U分型归类为CAA,且非盲法研究存在的主观偏见也可能对该结论产生一定的导向作用。因此如何确诊RPCH的病因及对其病因分布的总结是未来进行RPCH及CAA研究的重要方向。同时,对青年男性外伤致脑出血的患者进行分析发现,青年男性脑外伤所致的脑出血也与CAA相关^[14],充分表明了CAA所致脑出血的广泛性,是RPCH的首要病因。但高血压仍然是SICH的首要危险因素^[15],良好的血压控制对于减少脑出血的再发必不可少。临床工作中对于SICH及RPCH患者应充分考虑各方面病因而进行下一步治疗及预防。

继发性脑出血一般指有明确病因的脑出血,占脑出血的15%~20%^[16],与RPCH不同,继发性脑出血可为首次发生的脑出血,而RPCH则多次发生,导致二者的病因亦不相同。继发性脑出血常见的病因是血管畸形,如动静脉瘘、海绵状血管瘤、血管慢性的闭塞而引起的烟雾病、静脉窦血栓出血、脑胶质瘤出血、脑室里脉络丛的乳头状瘤、错构瘤等。此外,如白血病,再生障碍性贫血,血友病,血小板减少性紫癜,肝脏疾病等引起的凝血机制障碍性疾病也是继发性脑出血的病因。临床较少见的脉络丛囊尾蚴病等寄生虫病也可以引起继发性脑出血^[17]。继发性脑出血病因较RPCH而言更为复杂,对于脑出血患者而言,首先排除继发性出血的病因,对于患者复发性出血的预防也更为重要。

2.2 RPCH 与 CAA

CAA是老年人SICH和认知功能障碍发生的主要原因,其典型临床表现为多发性的颅内出血,主要特征为淀粉样蛋白- β (amyloid β , A β)沉积在脑皮质和软脑膜及小脑中动脉血管壁, A β 通过NADPH氧化酶产生活性氧来发挥其血管毒性作用^[18],且CAA致脑出血的原因即A β 沉积,沉积在人体血管中的A β 可以无临床症状,神经病理学的观察表明,在“正常”衰老期间,超过80岁的个体,大约50%具有CAA; A β 沉积在血管中亦可导致血管脆性增加而致破裂,最终出现颅内出血的结局^[19]。且淀粉样蛋白也具有增强局部蛋白酶,纤维蛋白溶解和抗凝血性质^[20],使局部更易发生出血且不易止血。而在CAA引起的RPCH中,遗传型CAA和散发型CAA的再出血比率和致死率不同, van Etten等^[21]通过使用Cox回归分析得出遗传型CAA比散发型

CAA具有更高的RPCH的风险和长期死亡率。可见,CAA的病理特征和RPCH的临床特征有着密切的关联。

3 RPCH 分子机制

研究发现,与CAA相关的分子包括I型补体受体(type I complement receptor, CRI),载脂蛋白(apolipoprotein, APO),基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs),水通道蛋白4(Aquaporin-4, AQP4), b位点APP切割酶1(b-site APP-cleaving enzyme1, BACE1), CD36等^[22]。CAA的主要危险因素则为高龄和APOE基因^[23],主要与APOE epsilon 4(ϵ 4)等位基因有关^[24]。

3.1 COL4A1

COL4A1是一种编码IV型胶原蛋白1链的基因, Vahedi等^[25]通过报道了一例8年来多次发生SICH且无脑出血家族史的25岁患者,发现COL4A1突变具有广泛的临床特征,包括年轻成年人的复发性和致残性脑出血,并指出CAA患者相关脑出血与COL4A1突变相关;此后, Gunda等^[26]的研究也表明COL4A2的突变也会导致成人RPCH和脑白质病发生。脑白质病变虽非CAA特异表现,但在CAA患者中十分常见,种种相关性表明不能排除以CAA为病因的RPCH患者的致病突变基因是COL4A1的突变。

3.2 APOE

高血压性是RPCH的另一大病因,印晓鸿等^[27]通过对236例高血压脑出血患者进行基因型检测发现, APOE ϵ 3/4基因型和APOE ϵ 4等位基因可能是高血压脑出血发生的危险因素,也是高血压脑出血患者发生CAA的危险因素。且Montanola等^[28]通过对比CAA相关脑出血患者、高血压相关脑出血患者和AD患者的基因频率发现, ApoE在CAA相关脑出血患者中频率增加,且APOE ϵ 4与复发性非脑叶出血有关,而APOE ϵ 2则无关^[29]。这表明APOE ϵ 4基因的多态性可能会促进非脑叶脑出血的复发,且这种基因的关联性多发生在RPCH中,与国内研究相符。因此,在未知病因的RPCH患者中进行基因型的检测对于从基因的角度对RPCH进行病因学诊断十分重要。

4 展望

脑出血是临床上的急危重症,不同原因导致的脑出血应给予不同的治疗,探索有效可行的脑出血病因诊断流程及新的治疗方法^[30]并运用到临床,可以大大提高其诊断率和生存率。国内研究多集中探讨血压控制与RPCH的关系^[31,32],而国外关于RPCH的病因学研究则居多,但由于CAA的临床表现,诊断标准及有效的临床治疗方案的特异性不强,为本病在RPCH患者中的诊断带来了一定的困难。因此,对于早期怀疑RPCH-CAA的患者如能探究利用脑脊液,或血清学标准检测到特异性生物标记物或其它特定的影像技术进行选择性的诊断,那么对于RPCH与CAA的关系则会更加明确,且相关的分子标志或可能成为脑出血风险的独立预测或辅助诊断指标。今后研究可在更大样本的可能或很可能的CAA患者中统计RPCH患者的比率,为该研究结论提供更可靠的佐证。

参考文献

- [1] 张苏明, 殷小平. 脑出血研究的新进展[J]. 中华医学杂志, 2004, 84: 2023-2025.
- [2] Hansen BM, Nilsson OG, Anderson H, et al. Long term (13 years) prognosis after primary intracerebral haemorrhage: a prospective population based study of long term mortality, prognostic factors and causes of death[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013, 84: 1150-1155.
- [3] Meretoja A, Strbian D, Putaala J, et al. SMASH-U: a proposal for etiologic classification of intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2012, 43: 2592-2597.
- [4] Kang J, Huang Q, Liu Y. Advance in research on the genetic etiology of spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2016, 33: 702-707.
- [5] Ruano L, Branco M, Samoes R, et al. The etiology of spontaneous intracerebral hemorrhage: Insights from a neuropathological series[J]. Clin Neuropathol, 2017, 37: 16-21.
- [6] 陈云, 胡伟, 李在望, 等. 脑出血452例临床特点分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2009, 4: 260-261.
- [7] Perez DL, Diamond EL, Castro CM, et al. Factor XIII deficiency related recurrent spontaneous intracerebral hemorrhage: a case and literature review[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2011, 113: 142-145.
- [8] Kidoguchi M, Isozaki M, Hirose S, et al. A Case of Subcortical Intracerebral Hemorrhage Caused by Underlying Oligodendroglioma Diagnosed through Long-Term Follow-Up[J]. No Shinkei Geka, 2017, 45: 233-238.
- [9] Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi SR. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85: 660-667.
- [10] Wolf ME, Alonso A, Ebert AD, et al. Etiologic and Clinical Characterization of Patients with Recurrent Spontaneous Intracerebral Hemorrhage[J]. European Neurology, 2016, 76: 295-301.
- [11] 魏瑞花. 合并脑微出血的脑梗死患者再发脑出血临床分析[J]. 中国基层医药, 2016, 23: 2304-2306.
- [12] 殷小平, 张苏明, 郑美蓉, 等. 血管淀粉样变相关脑出血的初步研究[J]. 中华医学杂志, 2005, 85: 120-121.
- [13] Yeh SJ, Tang SC, Tsai LK, et al. Pathogenetical subtypes of recurrent intracerebral hemorrhage: designations by SMASH-U classification system[J]. Stroke, 2014, 45: 2636-2642.
- [14] Nakayama Y, Mineharu Y, Arawaka Y, et al. Cerebral amyloid angiopathy in a young man with a history of traumatic brain injury: a case report and review of the literature[J]. Acta Neurochirurgica, 2017, 159: 15-18.
- [15] Biffi A, Anderson CD, Battey TWK, et al. Association Between Blood Pressure Control and Risk of Recurrent Intracerebral Hemorrhage[J]. JAMA, 2015, 314: 904.
- [16] van Asch CJ, Velthuis BK, Greving JP, et al. External validation of the secondary intracerebral hemorrhage score in The Netherlands[J]. Stroke, 2013, 44: 2904-2906.
- [17] Tellez-Zenteno JF, Negrete-Pulido O, Cantu C, et al. [Hemorrhagic stroke associated to neurocysticercosis][J]. Neurologia, 2003, 18: 272-275.
- [18] Park L, Zhou J, Zhou P, et al. Innate immunity receptor CD36 promotes cerebral amyloid angiopathy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110: 3089-3094.
- [19] Raposo N, Planton M, Péran P, et al. Florbetapir imaging in cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhages[J]. Neurology, 2017, 89: 697-704.
- [20] Mattila OS, Sairanen T, Laakso E, et al. Cerebral amyloid angiopathy related hemorrhage after stroke thrombolysis: Case report and literature review[J]. Neuropathology, 2015, 35: 70-74.
- [21] van Etten ES, Gurol ME, van der Grond J, et al. Recurrent hemorrhage risk and mortality in hereditary and sporadic cerebral amyloid angiopathy[J]. Neurology, 2016, 87: 1482-1487.
- [22] 汪涵, 殷小平. 脑淀粉样血管病相关性脑出血的研究进展[J]. 脑出血, 2016, 2: 40-44.
- [23] Xu Q, Fang M, Feng Y. Recurrent cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage[J]. J Craniofac Surg, 2015, 26: 102-104.
- [24] Skeik N, Porten BR, Delgado Almandoz JE, et al. A Unique Case Report of Cerebral Amyloid Angiopathy with Literature Review[J]. Annals of Vascular Surgery, 2014, 28: 1311-1316.
- [25] Vahedi K, Kubis N, Boukobza M, et al. COL4A1 Mutation in a Patient With Sporadic, Recurrent Intracerebral Hemorrhage[J]. Stroke, 2007, 38: 1461-1464.
- [26] Gunda B, Mine M, Kovács T, et al. COL4A2 mutation causing adult onset recurrent intracerebral hemorrhage and leukoencephalopathy[J]. J Neurol, 2014, 261: 500-503.
- [27] 印晓鸿, 罗仁国, 唐晓平, 等. 载脂蛋白E基因和脑血管淀粉样变在高血压脑出血中的作用[J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32: 894-897.
- [28] Montanola A, de Retana SF, Lopez-Rueda A, et al. ApoA1, ApoJ and ApoE Plasma Levels and Genotype Frequencies in Cerebral Amyloid Angiopathy[J]. Neuromolecular Med, 2016, 18: 99-108.
- [29] Raffeld MR, Biffi A, Battey TW, et al. APOE epsilon4 and lipid levels affect risk of recurrent nonlobar intracerebral hemorrhage[J]. Neurology, 2015, 85: 349-356.
- [30] 张茜燕, 殷小平. 一氧化氮对TLR4/NF-κB信号通路影响的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12: 48-51.
- [31] 汤海燕, 卢振产, 晏玉奎. 原发性多灶性脑出血58例临床分析[J]. 浙江中西医结合杂志, 2016, 26: 71-73.
- [32] 袁进国, 王志明, 谭振美, 等. 脑出血复发因素探讨及防治[J]. 中国康复理论与实践, 2009, 15: 162-163.

(本文编辑:唐颖馨)