

·综述·

# 预测自发性脑出血预后的影像学因素研究新进展

储露露,徐沙贝,唐洲平

作者单位  
华中科技大学同济  
医学院附属同济医  
院神经内科  
武汉 430030  
收稿日期  
2020-02-10  
通讯作者  
徐沙贝  
xushabei@126.com

**摘要** 脑出血(ICH)是死亡率最高的卒中类型,影响ICH的预后因素众多。本文主要对预测ICH预后的最新影像学因素进行总结和论述。  
**关键词** 自发性脑出血;影像因素;预后  
**中图分类号** R741;R741.02;R743;R814 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20191022  
**本文引用格式:**储露露,徐沙贝,唐洲平. 预测自发性脑出血预后的影像学因素研究新进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(10): 582-584, 596.

脑出血(intracranial hemorrhage, ICH)约占所有脑卒中的20%,常导致严重的残疾或死亡,其1个月死亡率约为40%,1年内死亡率约为54%,仅12%~39%的患者达到长期的功能独立<sup>[1,2]</sup>。早期判断ICH患者的预后有重要的临床意义。本文拟对ICH的影像学研究进展进行总结分析,对血肿扩大、各种CT征象、血肿周围水肿、脑小血管病等与ICH预后的关系进行综述。

## 1 血肿扩大与ICH预后

血肿扩大在ICH患者中极其常见,早期血肿扩大定义为重复CT扫描时血肿体积绝对增加比例>33%或绝对体积增加6~12.5 mL。已有研究证明血肿扩大是ICH不良预后的独立预测因素<sup>[3,4]</sup>。血肿扩大通常发生在ICH的极早期<sup>[2,5]</sup>,26%明显的血肿扩大发生在基线扫描~1 h CT扫描,只有12%发生在1 h~20 h CT扫描。影响血肿扩大的影像学因素主要有以下几个方面:

### 1.1 CT扫描时间

ICH和CT扫描之间的较短时间可预测血肿扩大。研究表明,血肿扩大一般发生在ICH后24 h内,大多发生在ICH发病6 h内,CT扫描在ICH后超过6 h进行可能会错过已经发生的血肿扩大<sup>[6]</sup>。其他研究也发现血肿扩大可发生在更晚时间甚至在24 h内出现,且血肿扩大是一个动态过程,不仅是原破裂血管的出血,由于血肿周围区域的占位效应可能导致多个血管二次破裂,出现反复出血<sup>[7]</sup>。

### 1.2 CT血管成像(computed tomography angiography, CTA)点征

CTA点征是血肿扩大的有效影像学标记<sup>[4]</sup>。Zheng J等<sup>[4]</sup>研究发现CTA点征预测血肿扩大的敏感性和特异性(63.4%和87.1%)高于岛征(46.3%和88.7%),两者ROC曲线下面积分别为0.753和0.675。

### 1.3 脑室出血

有脑室出血的患者早期血肿扩大发生率高于不伴脑室出血患者<sup>[8,9]</sup>,相关机制为脑室出血易激活

促炎因子,同时伴有系统和局部的稳态/纤溶状态改变<sup>[9]</sup>。He G N等<sup>[10]</sup>发现迟发的脑室出血可独立预测血肿扩大。

### 1.4 血肿周围水肿

脑出血急性期外周水肿增长和血肿扩大密切相关<sup>[8]</sup>,Murthy等<sup>[11]</sup>通过测量ICH患者72 h的血肿周围水肿扩大率发现,在不良预后的患者中,血肿周围水肿的扩大率是较好预后患者的3倍。

## 2 CT征象与ICH预后

### 2.1 CTA点征

点征的定义为:血肿内有1个或1个以上的增强点;亨氏单位>120;与血肿周围的血管系统分离<sup>[4]</sup>。CTA点征包括起始相(first-pass CTA, fpCTA)和延迟相(delayed CTA, dCTA)<sup>[12]</sup>,fpCTA为造影剂注入后10~15 s时获得的CT成像,dCTA为起始相扫描后大约60 s的延迟对比后CT成像,没有注射新的造影剂。fpCTA或dCTA上的点征均可预测血肿扩大和不良预后,且将fpCTA与dCTA联合应用时,血肿扩大、住院死亡率和不良预后的敏感性和阴性预测值均提高。研究显示,点征和混杂征都可预测血肿扩大,但点征准确性更高<sup>[13]</sup>。CTA点征是一种独立的血肿扩大预测指标,可能成为指导临床治疗和临床研究的重要工具。

### 2.2 碘征

Fan F等<sup>[14]</sup>运用宝石光谱特定成像(GSI)技术,发现碘征可以很好的预测血肿扩大和不良预后。GSI可通过单色成像直接将碘从血液中分离出来,反映碘浓度<sup>[15-17]</sup>。具体机制包括:GSI技术采用单源双能扫描仪和快速kVp切换系统,可有效分离碘、钙和血液等物质,在基于碘的影像图像上,抑制血肿密度,可观察早期碘造影剂外溢。GSI有几个优点:可以发现更早期的外渗病灶;与CTA相比,需要时间更少;辐射量更低。碘征主要定义为:在基于碘的分解图像上,在血肿内出现至少1个任何大小和形态的增强点,评估主要靠视觉判断,临床医生稍加训练即可掌握;局部碘浓度>7.82 100μg/mL;

和ICH周围的正常或异常血管系统不连续。GSI中碘征的存在表示血肿密度不均,提示微血管破裂,碘征与CTA点征相比,预测HE的准确率更高(85.7% vs.75.8%)。

### 2.3 混杂征

非增强CT上的混杂征由混合CT密度的血液成分组成,是判断血肿不均匀的良好指标,与3个月的不良功能预后有关<sup>[18]</sup>。混杂征定义为:在1个血肿内有2种密度的成份混合;2种成份界限明显,肉眼容易识别;血肿2个密度区之间至少应有18个亨氏单位差异;稍低密度区域未被高密度区包裹<sup>[19]</sup>。行基线CT时间和初始血肿体积的差异可能会影响混杂征预测准确性<sup>[13]</sup>。

### 2.4 黑洞征

黑洞征定义为:相对低密度区域(黑洞)被包裹在高密度的血肿内;黑洞可以是圆形、椭圆形或杆状,但与相邻的脑组织不相连;相对低密度区域应具有可识别的边界;血肿2个密度区之间至少应有28个亨氏单位差异<sup>[20]</sup>。Li Q等<sup>[21]</sup>发现,黑洞征与ICH后3个月不良预后有关,且CT黑洞征出现为活动性出血的结果。

### 2.5 岛征

岛征是一种形状极不规则的特殊血肿,与ICH患者的早期血肿扩大和不良功能预后相关<sup>[22]</sup>。岛征被定义为:3个分散的小血肿,均与主血肿分离;4个小血肿,其中部分或全部可能与主血肿相连,分离的小血肿(分离的岛征)可以是圆形或椭圆形,与主血肿分离;与主血肿(相连的岛征)相连的小血肿应该是泡状或芽状,但不能呈分叶状<sup>[23]</sup>。

### 2.6 卫星征

卫星征定义:1个小的(最大的横向直径<10 mm)出血,与主血肿完全分离,至少在一个轴向切面上可以看到;卫星血肿和主血肿之间的最短距离为1~20 mm,不包括脑室出血和蛛网膜下出血<sup>[24]</sup>。研究发现卫星征可独立预测ICH患者不良预后和血肿扩大,可能机制为卫星征可以反映自发性ICH血肿周围病变的出血性转化,可能导致血肿扩大;同时卫星征与更大的血肿体积、脑室出血体积、幕上位置血肿有关,上述因素均与血肿扩大有关<sup>[25]</sup>。

## 3 血肿周围水肿(perihematomal edema, PHE)与ICH预后

水肿的形成经历几个阶段:超急性期(最初几小时)包括跨内皮渗透压、血块收缩和细胞毒性水肿;急性期(第1天)包括凝血级联反应、凝血酶的产生和炎症的激活;亚急性期(发病后72 h左右)涉及红细胞裂解和血红蛋白诱导的神经毒性<sup>[26]</sup>。超急性期,导致早期PHE的病理生理过程与血液成份有关。血浆蛋白外渗可快速地增加间质渗透压,诱导PHE快速发展、血管外凝血和纤维蛋白沉积<sup>[26]</sup>。Na<sup>+</sup>和CL<sup>-</sup>的跨细胞转运引起的细胞毒性水肿在ICH后早期也会增加<sup>[27]</sup>;在数小时内,随之而来的细胞毒性水肿导致了跨内皮细胞、经血脑屏障的渗透压梯度。早期细胞毒性水肿涉及的机制还包括细胞外神经毒素的积累,如谷氨酸,与远期线粒体和钠泵衰竭有关<sup>[28]</sup>。急性期,迟发性水肿

的形成可能是由神经炎症和红细胞溶解引起的,其介导因素包括局部和全身的趋化因子上调、补体系统激活以及凝血酶和血红蛋白副产物的释放<sup>[29]</sup>。炎症介质通过活化的白细胞和通过激活的转录因子NF- $\kappa$ B产生趋化因子加重ICH后早期PHE<sup>[30]</sup>。中性粒细胞还通过产生细胞毒性分子如促炎因子、活性氧自由基和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)参与PHE的发展<sup>[31]</sup>。补体可通过膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)的形成和随后的促炎症反应来加重脑损伤。ICH模型中MAC的形成导致红细胞裂解,与PHE的形成有关<sup>[29]</sup>。MAC的介入也可能发生在神经元和内皮细胞中,导致神经元死亡、细胞毒性水肿、内皮细胞损伤,导致血脑屏障渗透性增加。MMPs是一类参与细胞外基质重组的蛋白水解酶,尤其是MMP-9和MMP-2可降解细胞壁基底膜的主要成分并破坏血脑屏障<sup>[32]</sup>。有研究表明,幕上ICH患者的MMP-9水平在24 h内升高,且MMP-9浓度与深部ICH患者的PHE体积呈正相关<sup>[32]</sup>。亚急性期,凝血酶和凝血级联反应在ICH后急性水肿形成中起重要作用,凝血酶抑制剂可显著减少水肿形成<sup>[26]</sup>。一项大型临床研究发现72 h的PHE增长率是ICH的死亡率和不良功能预后的独立预测指标,且与之前研究的PHE指标相比,PHE增长率和72 h后的PHE绝对增长值是仅有的2项与死亡率和不良相关预后有关的指标<sup>[33]</sup>。而Bastian等<sup>[34]</sup>指出,由于PHE体积在发病后8~12 d才可能达到峰值,因此仅分析PHE发病后72 h的变化可能会得到有限的结果,他们提出峰值PHE是ICH患者90 d预后的独立预测指标,且峰值PHE与年龄、血肿体积、最初第3天的PHE升高以及炎症指标有关。

## 4 脑小血管病与ICH预后

脑小血管病与ICH预后之间关系目前尚有争议,目前研究较多的为微出血(cerebral microbleeds, CMBs)、脑白质病、脑萎缩、腔梗死与ICH预后的关系。

### 4.1 CMBs

CMBs是局灶性含铁血黄素沉积导致小血管损伤,可作为血管病变的标志,一般在梯度回波序列或者磁敏感加权磁共振上观察到。在组织病理学上,最常见2种潜在的小血管损伤是高血压血管病和脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)<sup>[35]</sup>。CMBs与血肿扩大之间关系的研究众说纷纭,意见不一<sup>[36-38]</sup>。有学者提出,在ICH患者中,大量的CMBs(CMBs数>10个)会增加血肿扩大风险<sup>[36]</sup>;而Ashkan等<sup>[39]</sup>研究并没有发现有CMBs的患者3个月的死亡率和致残率风险更高,并且CMBs患者血肿扩大的发生率与无CMBs患者相似。一方面,更严重的CSVD表示血管脆性更差,在ICH后继续出血的风险较高<sup>[37,38]</sup>;另一方面,脑CMB数量越多,血管壁越厚,越能抵抗在血肿扩大时,血肿周围机械剪切应力所继发的血管破裂,限制血肿扩大<sup>[40]</sup>。

### 4.2 脑萎缩、脑白质病、腔隙性脑梗死

脑萎缩、脑白质病与ICH预后的研究较少。在对INTERACT2研究中的急性ICH患者分析发现,严重脑白质病和脑萎缩与脑出血后90 d死亡或重大残疾相关,而腔隙性脑梗

死与ICH预后无关<sup>[41]</sup>。其他研究也发现,脑萎缩是自发性幕上ICH后不良预后的独立危险因素,可能是因为存在有脑萎缩的ICH患者中,之前存在脑损伤,会引发退行性病变,如痴呆或皮质下血管性脑病,远期预后不良<sup>[42]</sup>。磁共振上脑白质疏松可分为脑室周围白质疏松和深部白质疏松,与深部脑白质疏松相比,脑室周围白质疏松程度与ICH不良预后的相关性更大<sup>[43]</sup>,可能因为靠近脑室的白质中含有胆碱能纤维,这些纤维一直延伸到大脑皮质,也含有很多与远处皮质连接的纤维;而皮质下深部白质中含有更多的U型纤维,或短的联系纤维,连接邻近的脑回。上行的脑室周围白质通路的中断可能会相对较多地干扰认知功能,导致不良预后。Marek等<sup>[44]</sup>发现,脑白质病和腔隙性脑梗死与初始血肿体积、血肿扩大或脑室出血无关,两者可独立影响ICH患者功能预后,但似乎不会直接导致死亡。

ICH是一种致死率和致残率极高的疾病,临床医师应高度关注患者影像学表现,及时告知患者家属相关风险,并采取相应的药物治疗措施,必要时需采取手术治疗,降低患者死亡率。

### 参考文献

- [1] An SJ, Kim TJ, Yoon BW, et al. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update[J]. *J Stroke*, 2017, 19: 3-10.
- [2] Burns JD, Fisher JL, Cervantes-Arslanian AM, Recent Advances in the Acute Management of Intracerebral Hemorrhage[J]. *Neurol Clin*, 2017, 35: 737-749.
- [3] Yu ZY, Ma L, Zheng J, et al. Comparison of hematoma density heterogeneity and ultraearly hematoma growth in predicting hematoma expansion in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 379: 44-48.
- [4] Zheng J, Yu YZ, Wang C, et al. Evaluating the Predictive Value of Island Sign and Spot Sign for Hematoma Expansion in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage[J]. *World Neurosurg*, 2018, 117: e167-e171.
- [5] Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, et al. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management[J]. *The Lancet*, 2018, 392: 1257-1268.
- [6] Du FZ, Jiang R, Jiang M, et al. The accuracy of spot sign in predicting hematoma expansion after intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e115777.
- [7] Takwa HM, Nahed S, Ahmad AB. Hematoma Expansion Predictors: Laboratory and Radiological Risk Factors in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage: A Prospective Observational Study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28: 2177-2186.
- [8] Miyahara M, Noda R, Yamaguchi SJ, et al. New Prediction Score for Hematoma Expansion and Neurological Deterioration after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Hospital-Based Retrospective Cohort Study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27: 2543-2550.
- [9] YW Huang, MF Yang. Combining Investigation of Imaging Markers (Island Sign and Blend Sign) and Clinical Factors in Predicting Hematoma Expansion of Intracerebral Hemorrhage in the Basal Ganglia[J]. *World Neurosurg*, 2018, 120: e1000-e1010.
- [10] He GN, Guo HZ, Xiong H, et al. Comparison of CT black hole sign and other CT features in predicting hematoma expansion in patients with ICH[J]. *J Neurol*, 2018, 265: 1883-1890.
- [11] Murthy SB, Urdar S, Beslow LA, et al. Rate of perihematomal oedema expansion is associated with poor clinical outcomes in intracerebral haemorrhage[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87: 1169-1173.
- [12] Xu XH, Zhang JS, Yang K, et al. Accuracy of spot sign in predicting hematoma expansion and clinical outcome: A meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97: e11945.
- [13] Zheng J, Yu ZY, Xu Z, et al. The Accuracy of the Spot Sign and the Blend Sign for Predicting Hematoma Expansion in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 2250-2257.
- [14] Fu F, Sun SJ, Liu LP, et al. Iodine Sign as a Novel Predictor of Hematoma Expansion and Poor Outcomes in Primary Intracerebral Hemorrhage Patients[J]. *Stroke*, 2018, 49: 2074-2080.
- [15] Wang L, Liu B, Wu XW, et al. Correlation between CT attenuation value and iodine concentration in vitro: discrepancy between gemstone spectral imaging on single-source dual-energy CT and traditional polychromatic X-ray imaging[J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2012, 56: 379-383.
- [16] Pang T, Liu ZD, Deng K, et al. Preliminary application of multiple parameters spectral CT in the diagnosis of ovarian cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96: e7786.
- [17] Liu QY, He CD, Zhou Y, et al. Application of gemstone spectral imaging for efficacy evaluation in hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22: 3242-3251.
- [18] Li Q, Yang WS, Wang XC, et al. Blend sign predicts poor outcome in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *PLoS One*, 2017, 12: e0183082.
- [19] Lei C, Geng J, Chen C, et al. Accuracy of the Blend Sign on Computed Tomography as a Predictor of Hematoma Growth after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27: 1705-1710.
- [20] Li Q, Zhang G, Xiong X, et al. Black Hole Sign: Novel Imaging Marker That Predicts Hematoma Growth in Patients With Intracerebral Hemorrhage[J]. *Stroke*, 2016, 47: 1777-1781.
- [21] Li Q, Yang WS, Chen SL, et al. Black Hole Sign Predicts Poor Outcome in Patients with Intracerebral Hemorrhage[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2018, 45: 48-53.
- [22] Zhang F, Li H, Qian J, et al. Island Sign Predicts Long-Term Poor Outcome and Mortality in Patients with Intracerebral Hemorrhage[J]. *World Neurosurg*, 2018, 120: e304-e312.
- [23] Li Q, Liu QJ, Yang WS, et al. Island Sign: An Imaging Predictor for Early Hematoma Expansion and Poor Outcome in Patients With Intracerebral Hemorrhage[J]. *Stroke*, 2017, 48: 3019-3025.
- [24] Shimoda Y, Ohtomo S, Arai H, et al. Satellite Sign: A Poor Outcome Predictor in Intracerebral Hemorrhage[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2017, 44: 105-112.
- [25] Yu ZY, Zheng J, Ali H, et al. Significance of satellite sign and spot sign in predicting hematoma expansion in spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2017, 162: 67-71.
- [26] Krista LH, Fred R. Secondary Hematoma Expansion and Perihemorrhagic Edema after Intracerebral Hemorrhage: From Bench Work to Practical Aspects[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 74.
- [27] Li N, Hans W, Meike H, et al. Temporal Pattern of Cytotoxic Edema in the Perihematomal Region After Intracerebral Hemorrhage[J]. *Stroke*, 2013, 44: 1144-1146.
- [28] Andrew S, Brunswick BY, Hwang GA, et al. Serum biomarkers of spontaneous intracerebral hemorrhage induced secondary brain injury[J]. *J Neurol Sci*, 2012, 321: 1-10.
- [29] John WM, Steven MS, Faye SS, et al. Role of Glutamate Receptor-Mediated Excitotoxicity in Bilirubin-Induced Brain Injury in the Gunn Rat Model[J]. *Exp Neurol*, 150: 21-29.
- [30] Tomasz D, Stanislaw B, Aleksandra K, et al. Intracerebral hemorrhage triggers interleukin-6 and interleukin-10 release in blood[J]. *Stroke*, 2002, 33: 2334-2335.
- [31] Martin S, Jindrich C, Michael SH, et al. Neutrophils and the blood-brain barrier dysfunction after trauma[J]. *Med Res Rev*, 2007, 27: 401-416.
- [32] Sonia A, Joan M, Carlos AM, et al. Matrix metalloproteinase-9 concentration after spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2003, 99: 65-70.
- [33] Ozdinc S, Unlu E, Karakaya Z, et al. Prognostic value of perihematomal edema area at the initial ED presentation in patients with intracranial hematoma[J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34: 1241-1246.



表4 2组小鼠学习记忆对比研究(s,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | 只数 | 总探索时间                   | 找到平台所需时间                |                         |                         |                          |
|-----|----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
|     |    |                         | 第1天                     | 第2天                     | 第3天                     | 第4天                      |
| 对照组 | 10 | 40.12±3.92              | 51.64±3.54              | 38.75±4.32              | 30.54±3.90              | 26.99±3.12 <sup>②</sup>  |
| 模型组 | 10 | 53.04±2.28 <sup>①</sup> | 58.98±4.56 <sup>①</sup> | 46.54±5.61 <sup>①</sup> | 35.78±5.43 <sup>①</sup> | 30.76±4.56 <sup>①②</sup> |
| t值  |    | 9.009                   | 4.021                   | 3.479                   | 2.479                   | 2.158                    |
| P值  |    | <0.001                  | 0.001                   | 0.003                   | 0.023                   | 0.044                    |

注:与对照组比较,<sup>①</sup>P<0.05;与第1天比较,<sup>②</sup>P<0.05

表5 睡眠-觉醒曲线与躁狂症状、抑郁症状和学习记忆的关系研究

| 指标   |    | 清醒     | 非快速    | 快速     |
|------|----|--------|--------|--------|
|      |    | 时间     | 眼动睡眠   | 眼动睡眠   |
| 躁狂症状 | r值 | 0.533  | -0.462 | -0.507 |
|      | P值 | 0.006  | 0.009  | 0.001  |
| 抑郁症状 | r值 | 0.219  | 0.125  | -0.512 |
|      | P值 | 0.056  | 0.286  | 0.001  |
| 学习记忆 | r值 | -0.512 | 0.091  | 0.441  |
|      | P值 | 0.003  | 0.476  | 0.009  |

东等<sup>[15]</sup>研究发现,与正常对照组相比,双相情感障碍患者存在明显的认知功能损害,主要表现在学习和记忆功能能力下降,分析原因可能与患者大脑特定区域发生损害有关。相关性分析研究结果显示:清醒时间与躁狂症状呈正相关、和工作记忆呈负相关,非快速眼动睡眠与躁狂症状呈负相关,快速眼动睡眠与躁狂症状和抑郁症状呈负相关、与工作记忆呈正相关,说明睡眠-觉醒曲线与躁狂和抑郁症状和工作记忆之间均存在相关性。

综上所述,双相情感障碍模型小鼠存在躁狂和抑郁症状,同时表现出了记忆障碍,双相情感障碍模型小鼠睡眠-觉醒曲线与躁狂和抑郁症状和工作记忆之间均存在相关性。本研究为深入研究双相情感障碍的发病机制提供了新的思路,也为该疾病的药物治疗提供了新的靶位点。

参考文献

(上接第584页)

[34] Volbers B, Giede-Jeppe A, Gerner ST, et al. Peak perihemorrhagic edema correlates with functional outcome in intracerebral hemorrhage[J]. Neurology, 2018, 90: e1005-e1012.

[35] Altmann-Schneider I, Trompet S, de Craen AJM, et al. Cerebral microbleeds are predictive of mortality in the elderly[J]. Stroke, 2011, 42: 638-644.

[36] Marti-Fabregas J, Delgado-Mederos R, Granell E, et al. Microbleed burden and hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage[J]. Eur Neurol, 2013, 70: 175-178.

[37] Evans A, Demchuk A, Symons SP, et al. The spot sign is more common in the absence of multiple prior microbleeds[J]. Stroke, 2010, 41: 2210-2217.

[38] Boulouis G, van Etten ES, Charidimou A, et al. Association of Key Magnetic Resonance Imaging Markers of Cerebral Small Vessel Disease With Hematoma Volume and Expansion in Patients With Lobar and Deep Intracerebral Hemorrhage[J]. JAMA Neurol, 2016, 73: 1440-1447.

[39] Shoamanesh A, Morotti A, Romero JM, et al. Cerebral Microbleeds and the Effect of Intensive Blood Pressure Reduction on Hematoma

[1] Leelahanaj T, Kongsakon R, Choovanichvong S, et al. Time to relapse and remission of bipolar disorder: findings from a 1-year prospective study in Thailand[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2013, 9: 1249-1256.

[2] 黄悦琦,洪武,邱美慧,等.中国双相情感障碍不同躁狂发作亚型危险因素的现状调查[J].中国心理卫生杂志,2015,29: 927-932.

[3] 肖邦,崔淑芳.体外培养细胞生物节律研究进展[J].中国比较医学杂志,2014,24: 64-69.

[4] 周瑞. Cathepsin D 缺陷小鼠的行为学及其机制的研究[D].浙江大学,2015.

[5] 陈通,龙志敏,汪克建,等.丙戊酸钠对APP/PS1转基因小鼠自主活动及脑形态结构的影响[J].第三军医大学学报,2012,34: 870-873.

[6] Susan L McElroy, Renu Kotwal, Rakesh Kaneria, et al. Antidepressants and suicidal behavior in bipolar disorder[J]. Bipolar Disord, 2006, 8: 596-617.

[7] Colin A Depp, Brent T Mausbach, Alexandra L Harmell, et al. Meta - analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder[J]. Bipolar Disord, 2012, 14: 217-226.

[8] 王红,陈林,吉振鹏,等.双相障碍患者焦虑症状的危险因素分析[J].中华行为医学与脑科学杂志,2017,26: 800-804.

[9] 赵敏.双相情感障碍与单相抑郁患者之间的促炎细胞因子水平的比较分析[J].中国医学创新,2017,14: 20-23.

[10] Mubeen Taj, R Padmavati. Neuropsychological impairment in bipolar affective disorder[J]. Indian J Psychiatry, 2005, 47: 48-50.

[11] 耿洪春.双相情感障碍联合治疗进展研究与临床评价[J].中华临床医师杂志(电子版),2016,10: 18-18.

[12] Álvarez Ruiz, Eva M, Gutiérrez-Rojas Luis. Comorbidity of bipolar disorder and eating disorders[J]. Rev Psiquiatr Salud Ment, 2014, 8: 232-241.

[13] 赵日霞,郭瑾,唐纯志,等.针刺治疗对躁狂模型大鼠行为学及睡眠潜伏期的影响[J].疑难病杂志,2016,15: 87-90.

[14] 张辉,王军锋,邢博,等.不同实验条件对昆明和BALB/C小鼠强迫游泳实验的影响[J].中华行为医学与脑科学杂志,2011,20: 306-308

[15] 向东,陈良梅,蔺华利.双相情感障碍认知功能损害特点的研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2008,17: 1007-1009.

(本文编辑:唐颖馨)