doi:10.11659/jjssx.03E020171

·临床研究·

术前纤维蛋白原水平对高血压脑出血微创穿刺引流术后再出血的预测价值

刘胜华[1],周 政[2],唐协林[1],黎乾科[1],夏湘平[3],叶勇强[4],刘怡东[1],赵 超[1],肖 奎[1],羊飞龙[1],何绍勇[1] (1.川北医学院附属三台医院神经外科,四川 三台 621100;2.陆军军医大学附属第二医院神经外科,重庆 400037;3.遵义医科大学附属医院神经外科,贵州 遵义 563000;4.资阳市第一人民医院神经外科, 四川 资阳 641300)

[摘 要] **目的** 探讨术前纤维蛋白原(FIB)水平对高血压脑出血(HICH)微创穿刺引流术后再出血的预测价值。**方法** 回顾性分析2018年1月至2020年2月川北医学院附属三台医院神经外科收治的177例HICH患者的临床资料,患者均采用微创穿刺引流术治疗,术前ELISA法检测血清FIB,判断术后再出血发生率,分析术前FIB水平对术后再出血的预测价值,采用单因素和多因素Logistic回归分析再出血的影响因素。**结果** 本研究177例患者中,23例(12.99%)发生术后再出血;再出血患者术前FIB为(4.64±1.03)g/L,未再出血患者术前FIB为(3.07±0.50)g/L,2组比较差异有统计学意义($t=11.829$,$P<0.05$)。术前FIB临界值为4.190 g/L时,预测术后再出血的ROC曲线下面积为0.894,敏感度为73.91%,特异度为98.05%。单因素分析结果显示,HICH微创穿刺引流术后再出血与患者发病至手术时间、术前FIB水平、术后收缩压、术后舒张压均有关;多因素Logictic回归分析显示,发病至手术时间≥6 h、术前FIB≥4.190 g/L、术后收缩压≥200 mmHg、术后舒张压≥120 mmHg均是HICH微创穿刺引流术后再出血的危险因素,*OR*值分别为1.844、3.297、2.469、2.459。**结论** 术前FIB水平是HICH微创穿刺引流术后再出血较灵敏的预测指标,临床需要对再出血高危人群采取针对性预防措施以降低再出血风险。

[关键词] 纤维蛋白原;高血压脑出血;微创穿刺引流术;再出血;影响因素
[中图分类号] R651 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-03-30

Predictive value of preoperative fibrinogen on rebleeding after minimally invasive puncture and drainage of hypertensive intracerebral hemorrhage

LIU Sheng-hua[1], ZHOU Zheng[2], TANG Xie-lin[1], LI Qian-ke[1], XIA Xiang-ping[3], YE Yong-qiang[4], LIU Yi-dong[1], ZHAO Chao[1], XIAO Kui[1], YANG Fei-long[1], HE Shao-yong[1] (1. Department of Neurosurgery, Santai Hospital Affiliated North Sichuan Medical College, Santai Sichuan 621100, China; 2. Department of Neurosurgery, Second Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400037, China; 3. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 563000, China; 4. Department of Neurosurgery, Ziyang First People's Hospital, Ziyang Sichuan 641300, China)

Abstract: Objective To investigate the predictive value of preoperative fibrinogen (FIB) on rebleeding after minimally invasive puncture and drainage of hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH). **Methods** The clinical data of 177 HICH patients admitted to the Neurosurgery Department of Santai Hospital Affiliated to North Medical College from January 2018 to February 2020 were retrospectively analyzed, and all patients were treated with minimally invasive puncture and drainage. Preoperative ELISA was used to detect the serum FIB level and the incidence of postoperative rebleeding was determined, the predictive value of preoperative FIB for postoperative rebleeding was analyzed, and the influencing factors of rebleeding were analyzed by using single-factor and multiple-factor Logistic regression analysis. **Results** Among the 177 patients surveyed, 23 cases (12.99%) had rebleeding after surgery. The preoperative FIB level of the patients with rebleeding was (4.64±1.03) g/L, and that of the non-bleeding patients was (3.07±0.50) g/L, the difference between the two groups was statistically significant ($t=11.829$, $P<0.05$). When the critical value of preoperative FIB was 4.190 g/L, the area under the ROC curve for predicting postoperative bleeding was 0.894, the sensitivity was 73.91%, and the specificity was 98.05%. The univariate results showed that the time from symptom onset to surgery, preoperative FIB level, postoperative systolic blood pressure and postoperative diastolic blood pressure were related to rebleeding after minimally invasive puncture and drainage of HICH, and multiple-factor Logistic regression analysis showed the time from symptom onset to surgery ≥6 hours, preoperative FIB level ≥4.190 g/L, postoperative systolic blood pressure ≥200 mmHg and postoperative diastolic blood pressure ≥120 mmHg were the risk factors for rebleeding after minimally invasive puncture and drainage of HICH with *OR* values of 1.844, 3.297, 2.469, 2.459. **Conclusion** Preoperative FIB is a more sensitive predictive indicator of rebleeding after minimally invasive puncture and drainage of HICH. Clinical prevention is needed to reduce the risk of rebleeding for those with high risk for rebleeding.

Keywords: fibrinogen; hypertensive cerebral hemorrhage; minimally invasive puncture and drainage; rebleeding; influencing factors

[基金项目] 2018年重庆市中医药科技计划项目(ZY201802025)
[通信作者] 周 政,E-mail:33104206@qq.com

高血压脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage,HICH)是高血压病最为严重的并发症之一,通常高发于50~70岁男性。HICH起病急,发展快,临床表现为突发性剧烈头痛、恶心、呕吐,且多伴有意识障碍、肢体瘫痪等,甚至可因脑疝死亡[1-2]。根据病情严重程度,目前HICH的治疗方式有药物治疗、手术治疗、康复治疗等,其中通过手术治疗可清除血肿、降低颅内压、避免出现脑疝、促进受损的脑神经恢复,进而挽救患者生命、降低致残率[3-5]。但是开颅手术操作复杂且手术时间较长,对患者损伤较大,极易发生感染,影响患者术后恢复。微创穿刺引流术创口小,恢复快,但仍然存在术后再次出血的情况,严重威胁患者生命健康[6]。HICH急性期存在继发性纤溶活性增强的倾向,而纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)是机体纤溶能力的重要评价指标之一,且术前FIB水平可能与HICH患者术后再次出血有关[7]。故本研究通过对177例脑出血患者的临床资料进行分析,探索术前FIB水平对HICH微创穿刺引流术后再出血的预测价值,分析再出血的影响因素,以期为HICH的临床诊疗及患者预后判断提供理论支持。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析2018年1月至2020年2月川北医学院附属三台医院神经外科收治的177例HICH患者的临床资料,其中男105例,女72例;平均年龄(62.23±8.42)岁,平均入院格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale,GCS)为(7.23±2.11)分。所有患者均采用微创穿刺引流术治疗。纳入标准:①符合HICH诊断标准[8];②符合微创颅脑穿刺术指征;③首次发病,发病距入院时间小于24 h;④患者或家属签署知情同意书。排除标准:①肝肾疾病史;②血栓及出血性疾病史;③临床资料不齐全。HICH诊断标准:①收缩压≥140 mmHg或(和)舒张压≥90 mmHg;②临床症状明显,表现为呕吐、严重头痛、昏迷或意识障碍、在数分钟或数小时内迅速出现偏瘫或失语等局灶性神经功能缺失等;③CT或MRI提示颅内出血灶,影像学检查阳性。术后再出血标准:①术后出现躁动加重、血压骤然上升、头痛、多汗、呕吐、昏迷或意识障碍加深、双侧瞳孔不等大等症状;②引流管引流出新鲜血液;③复查CT见颅内血肿体积≥血肿排出量+残存量,或颅内血肿体积较术前CT扫描血肿体积增加33%以上。本研究获我院医学伦理委员会批准同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料采集 血清FIB水平经ELISA法检测,并用ROC曲线得到临界值。收集患者性别、年龄、入院GCS评分、发病至手术时间、术前血肿量、术前FIB水平、出血部位、手术时间、有无脑疝、术后收缩压、术后舒张压等信息,并统计术后发生再次出血例数。

1.2.2 微创穿刺引流术 微创穿刺血肿引流术步骤:依据术前CT检查结果,将血肿中心视作穿刺靶点,避开头皮重要血管、脑功能区进行定位穿刺。局部麻醉,备皮,采用颅内血肿粉碎穿刺针进行穿刺,经侧管抽取约50%半固化血肿,插入血肿粉碎器,血肿腔使用生理盐水(含肝素)反复冲洗,使用尿激酶液化血肿,胶管持续引流3~4 h后,给予夹管低位引流,依据患者血肿大小及残留情况冲洗血肿,术后引流3~5 d。

1.3 统计学分析

采用SPSS 21.0软件对数据进行统计学分析,计数资料以率(%)表示,采用χ^2检验,计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用t检验。单因素分析比较不同患者间再出血发生率差异,进一步采用二元Logistic回归分析再出血的影响因素,以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 再出血患者术前FIB水平与未出血患者比较

本研究177例患者中,23例(12.99%)发生术后再出血患者术前FIB为(4.64±1.03)g/L,其余154例未发生术后再出血患者术前FIB为(3.07±0.50)g/L,2组比较差异有统计学意义($t=11.829$,$P<0.05$)。

2.2 术前FIB对再出血的预测价值

以是否发生术后再出血为状态变量,术前FIB值为检验变量,绘制ROC曲线,结果发现,术前FIB临界值为4.190 g/L时,预测术后再出血的ROC曲线下面积为0.894,敏感度为73.91%,特异度为98.05%,预测术后再出血的价值最高(图1)。

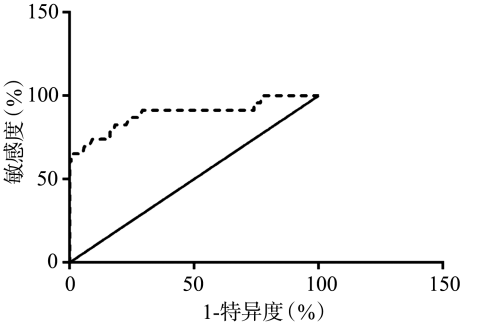


图1 术前FIB对再出血的预测价值

2.3 再出血的影响因素分析

单因素分析结果显示,HICH微创穿刺引流术后再出血与发病至手术时间、术前FIB、术后收缩压、术后舒张压均有关($P<0.05$),与性别、年龄、入院GCS

评分、术前血肿量、出血部位、手术时间、脑疝无关($P>0.05$),见表1。进一步采用二元 Logistic 进行多因素回归分析,结果显示,发病至手术时间≥6 h、术前 FIB≥4.190 g/L、术后收缩压≥200 mmHg、术后舒张压≥120 mmHg 是 HICH 微创穿刺引流术后再出血的危险因素,见表2。

表1 HICH 微创穿刺引流术后再出血的单因素分析

影响因素		n	再出血(例)	发生率(%)	P
性别	男	105	15	14.29	0.381
	女	72	8	11.11	
年龄	≥60 岁	78	9	11.54	0.261
	<60 岁	99	14	14.14	
入院 GCS 评分	3~8 分	95	13	13.68	0.086
	9~15 分	82	10	12.20	
发病至手术时间	≥6 h	85	16	18.82	0.027
	<6 h	92	7	7.61	
术前血肿量	≥60 mL	99	12	12.12	0.697
	<60 mL	78	11	14.10	
术前 FIB	≥4.190 g/L	20	17	85.00	0.000
	<4.190 g/L	157	6	3.82	
出血部位	基底节	68	7	10.29	0.399
	丘脑和脑叶	109	16	14.68	
手术时间	≥3 h	45	5	11.11	0.664
	<3 h	132	18	13.64	
脑疝	有	82	9	10.98	0.458
	无	95	14	14.74	
术后收缩压	≥200 mmHg	45	12	26.67	0.002
	<200 mmHg	132	11	8.33	
术后舒张压	≥120 mmHg	48	14	29.17	0.000
	<120 mmHg	129	9	6.98	

表2 HICH 微创穿刺引流术后再出血的多因素分析

影响因素	B	SE	$Wald$	P	OR(95%CI)
发病至手术时间≥6 h	0.612	0.339	6.832	0.039	1.844(1.192~2.455)
术前 FIB≥4.190 g/L	1.193	0.566	19.020	0.000	3.297(2.083~4.418)
术后收缩压≥200 mmHg	0.904	0.512	12.158	0.000	2.469(1.652~3.330)
术后舒张压≥120 mmHg	0.900	0.503	12.094	0.000	2.459(1.508~3.178)

3 讨论

高血压病常导致脑底的小动脉发生病理性变化,主要涉及血管壁发生玻璃样或纤维样变性以及局灶性出血、缺血和坏死等,血管壁的强度常因此下降并出现局限性扩张,形成微小动脉瘤[9]。在情绪激动、过度劳动或其他因素影响下,血压剧烈升高,导致病变的脑血管中微小动脉瘤破裂出血,主要涉及豆纹动脉、脉络丛后内动脉、丘脑膝状动脉和丘脑穿动脉等[10]。由于血液积累在脑室中,而颅骨扩展能力极其有限,进而造成颅内压增高,出现头痛、恶心、呕吐等临床症状,甚至发展为脑疝导致死亡[11]。尽早采取手术是降低颅内压、延缓病情进展最有效的手段[12]。传统的开颅手术通常切口较大、损伤较多、易发生术后感染,影响患者术后恢复。微创穿刺引流术因安全性高、操作简单、脑损伤小及适应证广等优势替代了传统开颅手术,但是仍然难以避免术后再出血。相关研究显示,再出血是 HICH 术后常见并发症,且其发生率为2%~10%,严重影响手术治疗效果与预后[13-14]。本研究177例患者中,23例(12.99%)患者发生术后再出血,略高于上述研究,这可能与各研究之间评价指标不同、手术方式差异、患者个体差异以及样本容量大小相关。

HICH 患者颅内出血或血管破裂后可引起大量组织凝血酶进入血液循环,激活人体多种凝血途径,促进人体血栓形成[15]。血栓形成可激活纤溶系统,导致纤溶指标发生相应改变,即 D-二聚体和纤维蛋白降解产物(FDP)升高[16]。因为二者均为人体继发性纤溶亢进的指标,敏感性极高,血浆中 D-二聚体和 FDP 水平的变化可用于诊断脑出血以及判断脑损伤程度[17]。D-二聚体及 FDP 浓度与血液中组织因子浓度相关,组织因子浓度越高,通常脑出血量越大,颅内血肿越大,颅内压越高,脑损伤程度越大。这些凝血功能的改变也影响着患者的术后出血率,FIB 作为 FDP 生成的前提,其水平制约着纤溶系统的强度[18]。术前高 FIB 水平代表血液处于高凝状态,但是随着血液中 FIB 产物(D-二聚体、FDP)及组织因子等激活纤溶系统,可使血液处于低凝状态,FIB 水平越高,即代表着纤溶系统激活程度越高。本研究通过比较再出血患者与未出血患者术前 FIB 水平发现,再出血患者术前 FIB 水平高于未出血患者,说明术前 FIB 与术后再出血可能存在一定的关联。

为了进一步说明术前 FIB 与术后再出血率的相关性,判断其对再出血的预测价值,本研究以术后是否发生再出血为状态变量,术前 FIB 值为检验变量,绘制 ROC 曲线,结果发现,术前 FIB 临界值为 4.190 g/L 时,预测术后再出血的价值最高,曲线下面积为0.894,敏感度为73.91%,特异度为98.05%,这也可能与 FIB 对血管的损伤有关。FIB 是由肝分泌的急性期蛋白,在由单核细胞累积引起的多细胞炎症级联反应中发挥重要的作用,通过炎症反应破坏血管壁,激活血管中内皮细胞和平滑肌细胞,聚集血小板[19]。术前高水平的 FIB 使血液处于高凝状态,也消耗了大量的凝血因子,进一步加剧了术后血液的低凝状态。因此,术前高 FIB 水平通常导致血管壁损伤更为严重,且 FIB 分解物(FDP)也改变了机体的凝血功能,进而抑制了机体自身的凝血功能,导致术后再出血率增加。此外,术前 FIB 通过激活炎症反应损伤患者血管,术前高 FIB 水平所致的血液高凝状态消耗凝血因子,出血所致的高浓度产物促进纤溶系统激活,使患者血液处于低凝状态,导致患者无法正常止血或者止血缓慢,引发患者再次出血[19]。

高水平的 FIB 可以预测 HICH 术后再出血,但是

HICH 术后再出血的发病机制复杂,影响因素众多,且相互干扰,术前 FIB 是否是 HICH 术后再出血的影响因素,以及 HICH 术后再出血的影响因素有哪些尚需要进一步探讨。本研究通过单因素分析结果显示,HICH 微创穿刺引流术后再出血与发病至手术时间、术前 FIB、术后收缩压、术后舒张压均有关;进一步采用二元 Logistic 进行多因素回归分析,结果显示,发病至手术时间≥6 h、术前 FIB≥4.190 g/L、术后收缩压≥200 mmHg、术后舒张压≥120 mmHg 是 HICH 微创穿刺引流术后再出血的危险因素。既往研究表明,HICH 患者的颅内小动脉壁具有不同程度的纤维素变性或微动脉瘤,而手术干预不能改变血管因长期高血压引起的病理变化,并且术后躁动等因素可导致血压升高,基础血压越高通常血压变化越大,易成为术后再次出血的重要诱因[20-21]。血压较高可加速血流,不利于血小板沉积,进而抑制机体凝血功能,导致 HICH 术后再出血率升高。相关研究表示,脑出血 6 h 内手术清除血肿可最大程度保护脑组织,降低颅内压,避免脑疝形成,同时可降低血液中凝血因子对机体的刺激,进而降低 HICH 的致残率及致死率[22]。

综上所述,发病至手术时间≥6 h、术前 FIB≥4.190 g/L、术后收缩压≥200 mmHg、术后舒张压≥120 mmHg 均为 HICH 微创穿刺引流术后再出血的影响因素,临床医护工作者可以根据上述影响因素筛选术后再出血高风险患者,通过早期手术、严格控制血压等降低术后再出血率。

[参考文献]

[1] Riahi L,Mediouni M,Messelmani M,et al. A singular manifestation of contrast-induced encephalopathy following coronary angiography[J]. Neurol India,2019,67(6):1201 - 1210. doi:10.4103/0028 - 3886.273634.

[2] 邓忠仁. 高血压脑出血并发脑疝患者的微创减压效果研究[J]. 中国医药杂志,2018,8(24):239 - 241. doi:10.3969/j.issn.2095 - 0616.2018.24.073.

[3] Wen AY,Wu BT,Xu XB,et al. Clinical study on the early application and ideal dosage of urokinase after surgery for hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2018,22(14):4663 - 4668. doi:10.26355/eurrev_201807_15526.

[4] Hanley DF,Thompson RE,Rosenblum M,et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised,controlled,open-label,blinded endpoint phase 3 trial[J]. Lancet,2019,393(10175):1021 - 1032. doi:10.1016/S0140 - 6736(19)30195 - 3.

[5] 孙 永,孙 辉,姚凯华. 早期微创颅内血肿清除术治疗高血压脑出血 100 例的疗效分析[J]. 中华脑血管病杂志,2013,42(21):2534 - 2536. doi:10.3969/j.issn.1671 - 8348.2013.21.037.

[6] Che XR,Wang YJ,Zheng HY. Prognostic value of intracranial pressure monitoring for the management of hypertensiveintracerebral hemorrhage following minimally invasive surgery[J]. World J Emerg Med,2020,11(3):169 - 173. doi:10.5847/wjem.j.1920 - 8642.2020.03.007.

[7] Wolf T,Anjorin A,Posselt H,et al. MRI-based flow measurements in the main pulmonary artery to detect pulmonary arterial hypertension in patients with cystic fibrosis[J]. Rofo,2009,181(2):139 - 146. doi:10.1055/s - 2008 - 1027904.

[8] 卫生部疾病控制司,中华医学会神经病学分会. 中国脑血管病防治指南(节选)[J]. 中国现代神经疾病杂志,2007,7(3):217. doi:10.3969/j.issn.1672 - 6731.2007.03.029.

[9] Li Y,Meng X,Wang Y,et al. Fibrosing mediastinitis with pulmonary hypertension as a complication of pulmonary veinstenosis:a case report and review of the literature[J]. Medicine (Baltimore),2018,97(4):e9694. doi:10.1097/MD.0000000000009694.

[10] Rivera-Lara L,Murthy SB,Nekoovaght-Tak S,et al. Influence of bleeding pattern on ischemic lesions after spontaneous hypertensive intracerebral hemorrhage with intraventricular hemorrhage[J]. Neurocritical Care,2018,29(2):180 - 188. doi:10.1007/s12028 - 018 - 0516 - x.

[11] Takagi T,Imai T,Mishiro K,et al. Cilostazol ameliorates collagenase-induced cerebral hemorrhage by protecting the blood-brain barrier[J]. J Cereb Blood Flow Metab,2017,37(1):123 - 139. doi:10.1177/0271678X15621499.

[12] Ding W,Gu Z,Song D,et al. Development and validation of the hypertensive intracerebral hemorrhage prognosis models[J]. Medicine (Baltimore),2018,97(39):e12446. doi:10.1097/MD.0000000000012446.

[13] 蒋其俊,甘正凯,程登贵,等. 高血压脑出血术后再出血的相关因素[J]. 中国老年学杂志,2015,35(20):5869 - 5870. doi:10.3969/j.issn.1005 - 9202.2015.20.092.

[14] Moussouttas M,Malhotra R,Fernandez L,et al. Role of antiplatelet agents in hematoma expansion during the acute period of intracerebral hemorrhage[J]. Neurocrit Care,2010,12(1):24 - 29. doi:10.1007/s12028 - 009 - 9290 - 0.

[15] Dowlatshahi D,Wasserman JK,Momoli F,et al. Evolution of computed tomography angiography spot sign is consistent with a site of active hemorrhage in acute intracerebral hemorrhage[J]. Stroke,2014,45(1):277 - 280. doi:10.1161/STROKEAHA.113.003387.

[16] Akaishi T,Kuroda H,Tateyama M,et al. Recurrent cerebral infarction synchronous with menorrhagia caused by endometrial stromal sarcoma[J]. J Neurol Sci,2015,358(1 - 2):509 - 511. doi:10.1016/j.jns.2015.09.367.

[17] 吴婵姬,黄仕雄. 脑出血与脑梗死患者 D-二聚体和凝血功能指标的变化研究[J]. 中国神经疾病杂志,2018,21(4):399 - 401. doi:10.12083/SYSJ.2018.04.101.

[18] 高玉芳,赵联营,王 敏,等. 血浆 D-二聚体检测在急性脑出血中的临床价值[J]. 中华检验医学杂志,2015,36(6):721 - 722. doi:10.3969/j.issn.1673 - 4130.2015.06.001.

[19] Asanuma K,Matsumine A,Nakamura T,et al. Impact of plasma fibrinogen levels in benign and malignant soft tissue tumors[J]. Cancer Biomark,2016,16(3):453 - 458. doi:10.3233/CBM - 160584.

[20] Mariya T,Umemoto M,Sugita N,et al. Recurrent massive uterine bleeding from a cesarean scar treated successfully by laparoscopic surgery[J]. Gynecol Minim Invasive Ther,2019,8(1):36 - 39. doi:10.4103/GMIT.GMIT_69_18.

[21] Mao Y,Shen Z,Zhu H,et al. Observation on therapeutic effect of stereotactic soft channel puncture and drainage on hypertensive cerebral hemorrhage[J]. Ann Palliat Med,2020,9(2):339 - 345. doi:10.21037/apm.2020.03.12.

[22] Morotti A,Boulouis G,Romero JM,et al. Blood pressure reduction and noncontrast CT markers of intracerebral hemorrhage expansion[J]. Neurology,2017,89(6):548 - 554. doi:10.1212/WNL.0000000000004210.

(编辑:魏 源)