

# 是否伴发脑微出血对缺血性脑血管病患者应用抗血小板药后期脑血管事件发生率影响的临床分析<sup>Δ</sup>

刘春洁<sup>1\*</sup>, 郑海亮<sup>2</sup>, 李晓晴<sup>1</sup>(1.首都医科大学附属北京安贞医院神经内科, 北京 100029; 2.首都医科大学附属北京世纪坛医院医学工程处, 北京 100038)

中图分类号 R743 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)17-2361-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.17.19

**摘要** 目的:比较是否合并脑微出血(CMBs)的缺血性脑血管病患者应用抗血小板药物后期脑血管事件的发生率。方法:选择首都医科大学附属北京安贞医院2013年1月—2014年1月缺血性脑血管病患者140例,根据其是否合并CMBs分为CMBs组和非CMBs组,各70例。两组患者随访(随访期间规律服用阿司匹林100 mg/d和/或氯吡格雷75 mg/d)1年后,比较其再发脑梗死及脑出血的发生率及病死率。结果:CMBs组再发脑梗死的发生率为12.9%,非CMBs组为8.6%,组间比较差异无统计学意义( $P=0.412$ );CMBs组脑出血的发生率为10.0%,非CMBs组为1.4%,组间比较差异有统计学意义( $P=0.029$ );CMBs组后期脑血管事件的病死率为5.7%,非CMBs组为4.3%,组间比较差异无统计学意义( $P=0.698$ )。结论:合并CMBs的缺血性脑血管病患者应用抗血小板药物后,脑出血的风险增加。对于伴CMBs的缺血性脑血管病患者,在选择抗血小板药物时应充分权衡获益及出血风险。

**关键词** 抗血小板药物;缺血性脑血管病;脑微出血;脑血管事件

## Effects of Cerebral Microbleeds on the Incidence of Cerebral Events in Patients with Ischemic Cerebrovascular Disease at the Last Stage of Antiplatelet Agent

LIU Chunjie<sup>1</sup>, ZHENG Hailiang<sup>2</sup>, LI Xiaoping<sup>1</sup>(1.Dept. of Neurology, Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100029, China; 2.Dept. of Medical Engineering, the Affiliated Beijing Shijitan Hospital of Capital Medical University, Beijing 100038, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To compare the incidence of cerebral events in patients with ischemic cerebrovascular disease complicating with cerebral microbleeds (CMBs) at the last stage of antiplatelet agent use. METHODS: 140 patients with ischemic cerebrovascular disease were selected from Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University during Jan. 2013-Jan. 2014, and then divided into CMBs group and non-CMBs group according to whether complicated with CMBs, with 70 cases in each group. After followed up for 1 year (regular use of aspirin 100 mg/d and/or clopidogrel 75 mg/d), the incidence of recurrent cerebral infarction and cerebral bleeding and mortality were compared. RESULTS: The incidence of recurrent cerebral infarction was 12.9% in CMBs group and 8.6% in non-CMBs group, without statistical significance ( $P=0.412$ ); the incidence of cerebral bleeding was 10.0% in CMBs group and 1.4% in non-CMBs group, with statistical significance ( $P=0.029$ ); the mortality of cerebrovascular event at the last stage was 5.7% in CMBs group and 4.3% in non-CMBs group, without statistical significance ( $P=0.698$ ). CONCLUSIONS: The risk of cerebral bleeding increase in patients with ischemic cerebrovascular disease complicating with CMBs after the application of antiplatelet agent. For patients with ischemic cerebrovascular disease complicating with CMBs, the application of antiplatelet agent should be based on the complete judgment and weighing of benefit and bleeding risk.

**KEYWORDS** Antiplatelet agent; Ischemic cerebrovascular disease; Cerebral microbleeds; Cerebral event

大量研究证实,脑微出血(Cerebral microbleeds, CMBs)与缺血性脑血管病密切相关,CMBs是脑内微小血管病变所致的、以微小出血为主要特征的脑实质亚临床损害<sup>[1-2]</sup>。随着影像学技术的发展,磁共振磁敏感加权成像技术(Susceptibility weighted imaging, SWI)逐渐应用于临床,该技术能很好地显示脑内微量出血<sup>[3]</sup>。有研究认为,当CMBs病灶数量较多时,应用抗血小板药物治疗缺血性脑血管病时自发性出血的风险也会较高<sup>[4]</sup>。本研究通过比较是否合并CMBs的缺血性脑血管病患者应用抗血小板药物治疗后期脑血管事件的发生率及病死率,以评估合并CMBs的缺血性脑血管病患者应用抗血小板药

物时的出血风险,为临床合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本文采用回顾性分析方法,选择2013年1月—2014年1月首都医科大学附属北京安贞医院(以下简称“我院”)缺血性脑血管病住院患者140例。其中,男性患者78例,女性患者62例;平均年龄( $65.9 \pm 7.4$ )岁。所有患者或其家属均知情同意并签署知情同意书。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)缺血性脑血管病均符合第4届全国脑血管病学术会议修订的诊断标准,并经头部磁共振(MRI)等影像学检查证实;(2)无意识障碍;(3)行颈动脉超声检查,无严重大动脉狭窄。排除标准:(1)合并严重心、肝、肾功能衰竭;(2)合

<sup>Δ</sup> 基金项目:北京市自然科学基金资助项目(No.1152003)

\* 副主任医师。研究方向:脑血管疾病。电话:010-64456469。

E-mail:lcjbx@sina.cn

并严重感染、恶性疾病、自身免疫系统疾病;(3)经头部MRI或CT证实有大面积脑梗死;(4)既往有脑外伤、脑肿瘤病史。

### 1.3 CMBs的诊断

所有患者行头部MRI,若SWI序列上出现直径2~5 mm的异常低信号区,且同时排除血管流空现象、海绵状血管瘤、与脑外伤有关的微量出血、苍白球钙化及位于皮质的含铁血黄素沉积<sup>[3]</sup>,即诊断为合并CMBs。

### 1.4 方法

收集患者信息(包括年龄、性别、高血压史、糖尿病史、高脂血症史、吸烟饮酒史、颈动脉粥样硬化情况、心房颤动史)及影像学资料,记录CMBs情况。

根据患者是否合并CMBs将其分为CMBs组和非CMBs组。两组患者均随访1年,随访期间参照我国《缺血性脑卒中二级预防指南》,规律服用阿司匹林100 mg/d和/或氯吡格雷

75 mg/d。于2015年2月随访完成后,考察两组患者后期脑血管事件(再发脑梗死及脑出血)的发生率及病死率。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件处理所得数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

两组患者各70例。其中,CMBs组男性患者38例,女性患者32例,平均年龄(66.8±6.4)岁;非CMBs组男性患者40例,女性患者30例,平均年龄(65.1±8.2)岁。两组患者年龄、性别、高血压病史、高脂血症史、糖尿病史、颈动脉粥样硬化、房颤史、吸烟史、饮酒史等的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者一般资料的比较见表1。

表1 两组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of general data of patients between 2 groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	年龄,岁	男性,例(%)	高血压,例(%)	高脂血症,例(%)	糖尿病,例(%)	颈动脉粥样硬化,例(%)	房颤,例(%)	吸烟,例(%)	饮酒,例(%)
CMBs组	70	66.8±6.4	38(54.3)	41(58.6)	44(62.9)	54(77.1)	46(65.7)	6(8.6)	42(60.0)	14(20.0)
非CMBs组	70	65.1±8.2	40(57.1)	38(54.3)	46(65.7)	51(72.9)	40(57.1)	5(7.1)	39(55.7)	12(17.1)
P		0.175	0.734	0.102	0.673	0.558	0.298	0.753	0.608	0.664

### 2.2 两组患者后期脑血管事件发生率比较

CMBs组再发脑梗死的患者为9例(12.9%),非CMBs组为6例(8.6%),组间比较差异无统计学意义( $P=0.412$ );CMBs组脑出血的患者为7例(10.0%),非CMBs组脑出血的患者为1例(1.4%),组间比较差异有统计学意义( $P=0.029$ ),且CMBs组有3例脑出血患者的出血部位与CMBs病灶部位相同,表明合并CMBs的缺血性脑血管病患者应用抗血小板药物后,脑出血风险有增加的可能。CMBs组和非CMBs组患者由于后期脑血管事件死亡的分别有4例(5.7%)、3例(4.3%),组间比较差异无统计学意义( $P=0.698$ )。两组患者后期脑血管事件发生率及病死率比较见表2。

表2 两组患者后期脑血管事件发生率及病死率比较

Tab 2 Comparison of the incidence of cerebrovascular events and mortality between 2 groups

组别	n	再发脑梗死,例(%)	脑出血,例(%)	死亡,例(%)
CMBs组	70	9(12.9)	7(10.0)	4(5.7)
非CMBs组	70	6(8.6)	1(1.4)	3(4.3)
P		0.412	0.029	0.698

## 3 讨论

CMBs一般无明显临床症状及体征,常规CT和MRI扫描也难以检测,故以往很难引起医师的注意。近年来,随着SWI的广泛应用,CMBs逐渐引起了临床的关注<sup>[3]</sup>。CMBs一般好发于皮质-基底节区域,SWI检查可发现患者微小血管破裂渗血灶。由于脱氧血红蛋白从破裂血管壁中渗出,使含铁血黄素沉积在病灶组织周围,而SWI序列对含铁血黄素检测极其敏感,故而CMBs检出率明显升高。CMBs在影像学上表现为特殊序列(SWI序列)均匀一致,且出现直径为2~5 mm的圆形或卵圆形信号减低区,且其周围无水肿<sup>[6-9]</sup>。有文献指出,CMBs在缺血性脑血管病患者中的发生率为22.9%~43.6%<sup>[7]</sup>。

CMBs、腔隙性脑梗死、脑白质疏松均属于脑小血管病变。Liu T等<sup>[8]</sup>的研究显示,多发CMBs提示脑小血管病变程度严重,是后期脑出血的危险因素;Lee SH等<sup>[9]</sup>也认为,CMBs是原发性脑出血和急性缺血性脑血管病抗血小板治疗后脑出血的高危因素之一;Soo YO等<sup>[10]</sup>研究发现,脑梗死合并CMBs患者继发脑出血的危险性和病死率随着CMBs病灶数量的增多而增加,尤其是当CMBs病灶 $\geq 5$ 个时尤为明显;另有研究证实,应用抗血栓药物(尤其是抗血小板聚集药物)的患者CMBs发生率高,且发生率与服药剂量呈正相关<sup>[11]</sup>;Gregoire SM等<sup>[12]</sup>的病例对照研究结果显示,CMBs病灶更常见于使用抗血小板药物后的脑出血患者[81%(13/16)],且该类患者脑叶CMBs的发生率为69%(11/16),未使用抗血小板药物的脑出血患者脑叶CMBs的发生率为33%(11/33),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示服用阿司匹林是合并CMBs患者发生脑出血的危险因素,尤其是脑叶存在大量CMBs病灶时,脑出血的风险可能会超过抗血小板治疗带来的益处;Nighoghossian N等<sup>[13]</sup>纳入的100例脑梗死患者中,有28例(28%)患者发生出血性转化,且其中有10例患者检出CMBs病灶,经多因素分析证实CMBs是出血性转化的独立危险因素,CMBs与脑梗死后出血性转化有关;而Fiehler J等<sup>[14]</sup>认为,CMBs预测颅内出血敏感性较低;一项前瞻性研究显示,15%急性脑梗死患者被确定合并CMBs,10%患者有出血性转化,但急性脑梗死合并CMBs患者溶栓治疗后无一例发生出血性转化<sup>[15]</sup>。Wong KS等<sup>[16]</sup>分别对21例应用抗血小板药物后发生脑出血的患者和21例应用抗血小板药物但无脑出血的患者进行SWI检查,结果显示,前者CMBs发生率显著高于后者,提示CMBs可能是抗血小板药物相关性脑出血的危险因素。可见,缺血性脑血管病患者应用抗血小板药物治疗是否会增加CMBs风险,还有待进一步

研究。

CMBs与缺血性脑血管病患者的治疗策略密切相关。本研究对140例缺血性脑血管病患者进行了1年的随访观察, 结果发现, 两组患者再发脑梗死的发生率间的差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 而CMBs组患者脑出血发生率明显增高, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 说明合并CMBs的缺血性脑血管病患者应用抗血小板药物后, 脑出血风险更大, 提示CMBs可能是后期发生脑出血的重要危险因素。对于合并CMBs的缺血性脑血管病患者, 在应用抗血小板聚集药物时, 应充分评估获益及风险。CMBs病灶位置与脑出血部位具有区域相关性; 同时发现, 在皮质-皮质下区域两者的联系强度最强, CMBs较为集中的部位再发出血的概率较大<sup>[17]</sup>。本研究发现有3例患者出血部位与CMBs病灶部位相同, 与文献[17]报道基本一致。

综上所述, CMBs可能是缺血性脑血管病后期发生脑出血的危险因素之一。对于合并CMBs的缺血性脑血管病患者, 应用抗血小板聚集药物时, 要充分权衡获益及出血风险。本研究尚有一些不足之处, 如样本量较少、随访时间较短等, 有待于在后续试验中进一步评估缺血性脑血管病合并CMBs患者长期接受抗血小板药物治疗的风险与获益, 为该类患者的个体化治疗提供更多依据。

#### 参考文献

[1] Soo YO, Siu DY, Abrigo J, et al. Risk of intracerebral hemorrhage in patients with cerebral microbleeds undergoing endovascular intervention[J]. *Stroke*, 2012, 43(6): 1532.

[2] Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2003, 34(4): 1056.

[3] Yamada S, Saiki M, Satow T, et al. Periventricular and deep whitematter leukoaraiosis have a closer association with cerebral microbleeds than age[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19(1): 98.

[4] Yamashiro K, Mori A, Shimada Y, et al. Gradient echo T2\*-weighted magnetic resonance imaging revealing cerebral microbleeds in a patient with microscopic polyangiitis complicated by cerebrovascular disease[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21(8): 904.

[5] Tanaka M, Sakaguchi M, Miwa K, et al. Cerebral microbleeds in patients with moyamoya-like vessels secondary to atherosclerosis[J]. *Intern Med*, 2012, 51(2): 167.

[6] Sun S, Gao P, Sui B, et al. Association between cerebral

microbleeds and the first onset of intracerebral hemorrhage—a 3.0 T MR study[J]. *Acta Radiol*, 2012, 53(2): 203.

[7] Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting[J]. *Brain*, 2007, 130(8): 1988.

[8] Liu T, Surapaneni K, Lou M, et al. Cerebral microbleeds: burden assessment by using quantitative susceptibility mapping[J]. *Radiology*, 2002, 262(1): 269.

[9] Lee SH, Ryu WS, Roh JK. Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2009, 72(2): 171.

[10] Soo YO, Yang SR, Lam WW, et al. Risk vs. benefit of antithrombotic therapy in ischaemic stroke patients with cerebral microbleeds[J]. *J Neurol*, 2008, 255(11): 1686.

[11] Vernooij MW, Haag MD, van der Lugt A, et al. Use of antithrombotic drugs and the presence of cerebral microbleeds[J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(6): 714.

[12] Gregoire SM, Jäger HR, Yousry TA, et al. Brain microbleeds as a potential risk factor for antiplatelet-related intracerebral hemorrhage: hospital-based case-control study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(6): 679.

[13] Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, et al. Old microbleeds are a potential risk factor for cerebral bleeding after ischemic stroke: a gradient-echo T2\*-weighted brain MRI study[J]. *Stroke*, 2002, 33(3): 735.

[14] Fiehler J, Siemonsen S, Thomalla G, et al. Combination of T2\*W and FLAIR abnormalities for the prediction of parenchymal hematoma following thromolytic therapy in 100 stroke patients[J]. *J Neuroimaging*, 2009, 19(4): 311.

[15] Kakuda W, Thijs VN, Lansberg MG, et al. Clinical importance of microbleeds in patients receiving IV thrombolysis[J]. *Neurology*, 2005, 65(8): 1175.

[16] Wong KS, Chan YL, Liu JY, et al. Asymptomatic microbleeds as a risk factor for aspirin-associated intracerebral hemorrhages[J]. *Neurology*, 2003, 60(3): 511.

[17] Jeon SB, Kang DW, Cho AH, et al. Initial microbleeds at MR imaging can predict recurrent intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurol*, 2007, 254(4): 508.

(收稿日期: 2016-01-27 修回日期: 2016-03-31)

(编辑: 张元媛)

《中国药房》杂志——RCCSE中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅