

脑出血及血肿再扩大的病理生理研究进展

郑建新, 李强, 刘诗翔

[摘要] 深化对脑出血的早期病程发展及出血后病理生理机制的研究对改善脑出血的治疗及预后起着重要作用。本文就脑出血的形成机制、出血后血肿扩大的相关因素等方面做一综述。

[关键词] 脑出血; 血肿扩大; 病理生理; 综述

Pathophysiology of Cerebral Hemorrhage and Hematoma Enlargement (review) ZHENG Jian-xin, LI Qiang, LIU Shi-xiang. Department of Neurology, Kunming General Hospital, Kunming 650032, Yunnan, China

Abstract: It is important to investigations of early course and pathophysiologic mechanism of cerebral hemorrhage for drawing therapy and prognosis. This paper would review the formation and enlargement of hematoma after bleeding.

Key words: cerebral hemorrhage; blood mass enlargement; pathophysiology; review

[中图分类号] R743.34 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2007)11-1034-03

[本文著录格式] 郑建新, 李强, 刘诗翔. 脑出血及血肿再扩大的病理生理研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(11): 1034-1036.

脑出血(ICH)是神经系统常见病和多发病,发病后 1 个月内病死率为 35%~52%^[1],其中半数在 48 h 内死亡,6 个月后有 60% 的患者能生活自理^[2]。国内外许多学者对脑出血的病理生理过程进行过广泛深入的研究,早期研究多偏重与出血量、出血部位、颅内高压的程度等,近几年研究多集中在脑出血后机体与脑组织周围的继发性损害及其病理机制方面。

1 脑出血产生的病理机制

脑出血按病因分为损伤性脑出血和非损伤性脑出血(又称“原发性脑出血”或“自发性脑出血”)。自发性脑出血是指脑内血管继发病理改变导致变性、坏死、破裂出血,以高血压、糖尿病继发的动脉瘤、动脉硬化性脑出血最常见,其中以高血压为其发生的主要病因。研究发现,脑内出血患者 93.91% 有高血压病史。脑出血主要的病理生理学改变如下。

1.1 微动脉瘤的形成与破裂 微动脉瘤与高血压的存在有着密切的关系,在不伴高血压的脑血管病中很少发现微动脉瘤的存在。研究表明,在高血压的长期作用下,小动脉张力增大,血管壁平滑肌纤维改变,导致动脉壁强度和弹性降低,血管壁的薄弱部位因而向外隆起形成微动脉瘤。Fisher 把高血压所致的微动脉瘤分为小囊泡微动脉瘤、透明脂质样微动脉瘤、不对称菱形微动脉瘤、假性微动脉瘤 4 种类型^[3]。

1.2 脂肪玻璃样变或纤维素样坏死 现已证明,长期高血压对脑实质内直径为 100~300 μm 的小穿通动脉的血管壁内膜起到损害作用。血浆内的脂质通过损害的内膜进入内膜下,使内膜的通透性增加,血浆和脂肪等其他成分积聚在血管壁内,使管壁增厚和血浆饱和,形成脂肪玻璃样变,血管壁供血障碍,最后导致管壁缺血坏死。由于坏死的管壁张力降低,通透性增加,当血压和血流急剧变化时容易破裂出血。同时,血管内容物渗出增加导致周围脑组织水肿进一步加剧,脑组织缺血缺

氧,形成恶性循环。

1.3 细动脉硬化性改变 包括细动脉壁透明变性、钙化及纤维化、细动脉粥样硬化性改变,其中以透明变性最普遍。早在 20 世纪 50 年代已经有病理学家发现,高血压患者的细动脉壁中有脂质及泡沫细胞,但不承认是动脉粥样硬化^[4]。直到最近几年,高血压病患者也存在细动脉硬化性改变这个观点才为大部分学者所公认。其病理学改变与大、中动脉粥样硬化改变相似,管壁内皮下可见泡沫细胞、粥样物沉积和纤维增生;但多数呈不典型改变,仅见内膜下有泡沫细胞聚集。由于小动脉管壁肌层薄,泡沫细胞及粥样物可占据管壁全层,伴随管壁破裂、管壁狭窄、血栓形成及临近脑组织的软化等改变。从这一病理基础来看,大块脑内出血可能系广泛的出血性梗死,或者缺血性软化区的动脉因失去周围的支持而发生出血。另外,大块出血时所发生的梗死可能是由于中央动脉血栓形成所致,或由于血管受到剧烈刺激而发生严重的血管痉挛所致。

1.4 脑血管管壁平滑肌细胞的缺失 研究表明,持续性高血压可致脑血管的形态和功能发生改变。脑内小动脉、微动脉内膜有均匀或不规则的增厚,弹力板变性、分层,平滑肌细胞明显变性、坏死;中层有较严重的玻璃样变或并纤维素样坏死;外膜层纤维变性,有嗜伊红均质物质沉积,有的小动脉管壁增厚导致管腔变小,甚至闭塞。Masawa 等对 121 例患有或不患有大量脑出血的尸体(颅外血管均无严重的动脉粥样硬化)中穿动脉和髓动脉(直径 100~400 μm)进行组织切片,发现 2 组患者的小动脉中层一定区域的面积与该区所含平滑肌细胞核数的比率(N:MA 比率)均与年龄呈负相关;在各年龄段,高血压组的 N:MA 比率明显低与非高血压组,其中以穿动脉的 N:MA 比率减少程度更为明显^[5]。Carcia 等通过实验还发现,动脉性高血压在中枢神经系统中主要影响直径小于 200 μm 的阻力血管,光镜下可见血管内膜平滑肌细胞为胶原纤维所代替,动脉粥样硬化、高龄和糖尿病均可加重这种损害^[3]。因起源于大脑前动脉的豆纹动脉和起源于基底动脉的丘脑穿通动脉直径小于 100 μm ,且是发自动脉的终动脉,跨壁压大,故这些动脉相对

作者单位:成都军区昆明总医院神经内科,云南昆明市 650032。作者简介:郑建新(1979-),男,河南许昌市人,硕士研究生,医师,主要研究方向:神经变性疾病。通讯作者:刘诗翔。

于皮层动脉而言更易受累。Smeda 通过对易发卒中型自发性高血压 Wister Kyoto 大鼠(Wister Kyoto stroke prone spontaneously hypertensive rats, SPSHR) 进行研究发现, 高血压期间许多血管功能的改变有保护脑血管, 使脑血管保持持续性灌注从而免于缺血性损害的作用; SPSHR 的大脑中动脉丧失了跨壁压升高时发生反应性血管收缩能力, 故不能在血压升高时反应性增加血管阻力而使远端血管过度灌注, 导致脑出血的发生^[6]。

1.5 动脉硬化症 脑动脉硬化也是引起脑出血的主要原因, 它是指大动脉和中动脉的粥样硬化, 小动脉的弥漫性硬化和微静脉的玻璃样变性, 与高血压在发展过程中相互促成, 相互影响。血管内膜下条状脂质浸润演变为粥样斑块, 细胞内脂质形成晶体、钙盐沉积, 进一步发展为内膜坏死、溃疡, 管壁边薄变软, 继而发生出血。

2 血肿形成的时间和血肿再扩大

长期以来, 人们一直疑惑高血压性脑出血是瞬间发生还是持续性活动性出血。在放射性诊断手段应用以前, 神经科学医生就对这个问题进行过认真研究。1974 年, Herstein 等就通过将铬标记的红细胞注入患者体内, 检测到死亡患者体内局部血肿具有放射活性, 从而提出原发性高血压性脑出血的形成是一短促的过程这一观点^[7]。这一观点一直被人们遵奉。随着 CT 和 MRI 的临床运用, 人们发现, 高血压性脑出血血肿继续扩大的比例很高, 多在首次出血后 24 h 内出现, 从而提出了高血压性脑出血是持续性活动性出血的过程这一新的观点。但由于多数患者都是在发病相当长时间以后到医院行 CT 检查, 而且 CT 的扫描都不是连续的, 还存在个体差异, 患者的伴随疾病等干扰因素, 故上述两种看法都难以正确确定血肿形成的真正时间。

脑内血肿扩大一般是指脑出血患者颅内血肿由于持续活动性出血或者早期再出血导致血肿不断扩大的现象与过程。多数研究将血肿扩大的标准确定为体积至少增加 33% 以上。既往认为, 脑动脉破裂仅存在短时间的活动性出血, 约 20 ~ 30 min 后出血即停止, 很少持续 1 h 以上。现在发现, 脑出血患者起病数小时, 甚至数十小时后症状持续加重, 提示存在活动性出血^[8]。自从 CT、MRI 广泛应用于临床以后, 发现脑出血早期血肿的扩大是导致临床病情恶化的原因之一。Brott 等对 103 例超急性期(<3 h) 脑出血患者于初次、1 h、20 h 头颅 CT 扫描, 发现有 38% 的患者存在继续性出血, 导致血肿扩大, 多数血肿继续扩大的患者病情会继续加重^[9]。Kazui 等研究发现, 血肿扩大的发生率在超急性期最高, 但也可偶见于发病 6 h 后, 发病 24 ~ 48 h 行第 1 次 CT 扫描的患者, 无血肿扩大^[10]。亦有在病后 2 ~ 14 d 内病情加重系血肿扩大的报道。

脑出血血肿扩大的原因目前尚不清楚, Becker 等对 113 例脑出血患者进行 CT 增强扫描发现, 46% 的患者表现为血肿周围造影剂渗出, 渗出造影剂的量与血肿增大的程度有关^[11]。在临床手术中常发现, 早期手术患者的血肿多表现为致密血凝块, 延期手术患者多表现为稀薄疏松血凝块, 张力性脑水肿患者脑内的血凝块甚至表现为稀释的血液。Stephan 通过组织病理学研究显示, 血肿周围被挤压和坏死组织的二次出血是血肿扩大的直接原因, 而不是原发灶的继续出血^[12]。这正可以为皮下多灶性不规则出血更易出现血肿扩大提供合理解释。因

此认为, 脑出血血肿扩大的原因不是原破裂血管的继续出血, 而是由于其他部位的出血进入坏死和肿胀的脑组织。

据相关文献报道, 血压增高的程度、意识障碍、凝血功能、发病至入院时间、出血部位及血肿形态等因素与血肿扩大密切相关^[13]。

2.1 高血压 高血压对脑出血的发生起关键作用, 但其与活动性出血的关系尚无定论。不少学者认为, 当收缩压达到 200 ~ 250 mmHg (1 mmHg = 133.3 Pa) 时, 血肿扩大的发生率增加 17%; 随着收缩压上升, 血肿扩大的比例也升高。而许多文献也报道, 临床上许多脑出血的患者血压也有不同程度的升高。Fujii 等对 627 例起病后 24 h 内入院的自发性脑出血病例进行多变量分析表明, 起病至入院时间、酗酒、意识障碍、血肿外形不规则、纤维蛋白原水平低等都是血肿扩大的独立预测因素; 而血肿量、入院时和入院后的收缩压不是血肿扩大的独立预测因素^[14]。因此, 高血压性脑出血血肿扩大与血压升高间的因果关系及机理目前还不清楚。

2.2 凝血功能 长期以来, 人们一直认为凝血功能障碍在脑出血的发生发展过程中不起重要作用^[15]。近年来国内外不少研究发现, 肝病、酗酒、病前服用阿司匹林或其他抗血小板药物、再生障碍性贫血、血友病、血小板减少性等原因导致的凝血功能障碍患者其血肿扩大的发生率明显增高。说明凝血功能在脑出血血肿扩大的发生中起着重要的作用。

2.3 出血形态及出血部位 血肿的形态对出血后血肿的扩大也有影响。有人观察到, 脑出血后形成不规则血肿其血肿扩大是规则血肿的 2 倍^[16]。一般认为, 类圆形血肿较稳定, 不易出现活动性出血, 预后好; 而三角形、楔形及不规则形血肿易发生再出血。

血肿的部位也与是否发生活动性出血密切相关。如脑干部位的出血比脑叶部位的出血量少, 脑室周围的出血一般较大且易发生活动性出血。Del Bigio 等认为, 血肿部位靠近中线(如丘脑、壳核、脑干), 因脑室压力低于周围脑实质压力, 血肿容易向脑室扩展^[17]。但有文献报道, 靠近外囊区的出血不易扩大, 而在丘脑附近部位的出血, 由于靠近脑室, 局部压力梯度较大, 出血难止, 但局部血肿也可能没有明显扩大。

2.4 其他 研究发现, 年龄较轻的脑出血患者易发生血肿扩大。Kazui 等通过回归分析发现, 在继续出血的独立高危因素中, 发病至入院之间的间隔时间在 6 h 以内者血肿扩大明显^[18]。血肿扩大与临床症状恶化(尤其是意识障碍)之间有显著相关性, Brott 等报道, 格拉斯哥昏迷评分量表(GCS) 评分下降 2 分以上者, 血肿扩大组占 31%, 对照组占 10%; 30 d 病死率血肿扩大组为 44%, 而对照组为 34%。但后来证实, 发病至入院之间的间隔时间和意识障碍的恶化均不是血肿扩大的原因, 而是血肿继续增大的自然病程和临床结果。

总之, 脑出血的原因较多, 主要是高血压和动脉粥样硬化造成的病理生理改变所致, 其他如脑血管畸形、大脑类淀粉样血管病、脑肿瘤、脑底异常血管网症、各种原因导致的凝血障碍等也是造成脑出血的因素, 临床比较少见。对人体生命危害最大的是脑出血后再出血及其继发性损伤作用。目前对脑出血的病理变化的研究仍存有疑问和矛盾, 有待进一步研究和完善。

[参考文献]

- [1] Anderson C, Chakera T, Stewart Wynne E, et al. Spectrum of primary intracerebral haemorrhage in Perth, Western Australia, 1989-90; incidence and outcome[J]. J Neurosurg Psychiatry, 1994, 57(11) : 936 - 940 .
- [2] Counsell C, Boonyakarnukul S, Dennis M, et al. Primary intracerebral haemorrhage in the Oxfordshire Community[J]. Cerebrovasc Dis, 1995, 5(1) : 26 - 34 .
- [3] Yang Gy, Betz AL, Chenvert TL, et al. Experimental intracerebral haemorrhage: Relationship between brain edema, blood flow, and blood brain barrier permeability[J]. Neurosurg Clin N Am, 1992, 3(3) : 497 - 504 .
- [4] Baumbach GL, Heistad DD. Cerebral circulation in chronic arterial hypertension[J]. Hypertension, 1988, 12 : 89 .
- [5] Masawa N, Yoshida, Yamada, et al. Morphometry of structural preservation of tunica media in aged and hypertensive human intracerebral arteries[J]. Stroke, 1994, 25(1) : 125 - 135 .
- [6] Smeda JS, Sinar EJ, Graham DL, et al. Experimental intracerebral haemorrhage: effects of a temporary mass lesion[J]. J Physiol Pharmacol, 1992, 70(4) : 552 - 559 .
- [7] Herbstein DJ, Schaumburg HH. Hypertension intracerebral haematoma, haematoma, An investigation of the initial haemorrhage and rebleeding using chromium Cr⁵¹-labeled erythrocytes[J]. Arch Neurol, 1974, 30 : 412 - 414 .
- [8] Broderick JP, Brott TG, Tomsick T, et al. Ultra-rapid evaluation of intracerebral haemorrhage[J]. J Neurosurg, 1990, 72(2) : 195 - 199 .
- [9] Brott TG, Broderick J, Kothari R, et al. Early haemorrhage growth in patients with intracerebral haemorrhage[J]. Stroke, 1997, 28(1) : 1 - 5 .
- [10] Kazui S, Naritoku H, Yamamoto H, et al. Enlargement of spontaneous intracerebral haemorrhage incidence and course[J]. Stroke, 1996, 27 : 1783 - 1787 .
- [11] Becker KJ, Baxter AB, Bybee HM, et al. Extravasation and radiographic contrast is an independent predictor of death in primary intracerebral haemorrhage[J]. Stroke, 1999, 30 : 2025 - 2032 .
- [12] Stephan A, Angela L, Matthew E, et al. Perilesional blood flow edema formation in acute intracerebral haemorrhage: A SPECT study[J]. Stroke, 1998, 29(9) : 1791 - 1798 .
- [13] Fujii Y, Tanaka R, Takeuchi S, et al. Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral haemorrhage[J]. J Neurosurg, 1994, 80 : 1 - 57 .
- [14] Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, et al. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral haemorrhage[J]. Stroke, 1998, 29(6) : 1160 - 1166 .
- [15] Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, et al. Alcohol and hemorrhage stroke, The Honolulu Heart Program[J]. JAMA, 1986, 255 : 2311 - 2314 .
- [16] Chen ST, Chen SD, Has CY, et al. Progression of hypertensive intracerebral haemorrhage[J]. Neurology, 1989, 39 : 1509 - 1541 .
- [17] Del Bigio MR, Yan HJ, Buist R, et al. Experimental intracerebral haemorrhage in rats. Magnetic resonance imaging and histopathological correlates[J]. Stroke, 1996, 27 : 2312 .
- [18] Kazui S, Minehata K, Yamamoto H. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral haematoma[J]. Stroke, 1997, 28(11) : 2370 - 2375 .