

· 论 著 ·

长期接受抗凝抗聚药物治疗病人并发脑出血的治疗分析

刘彬彬 卢玉昭 岳建人 曹成龙 马 盼 徐国政 宋 健

【摘要】目的 探讨长期接受抗凝抗聚药物治疗病人发生脑出血的治疗方法及时效。**方法** 回顾性分析 2014 年 8 月至 2018 年 8 月收治的 33 例长期接受抗凝抗聚药物治疗的脑出血的临床资料。保守治疗 10 例,急诊开颅血肿清除+去骨瓣减压术 7 例,钻孔引流术 16 例。**结果** 术后死亡 1 例(3%)。32 例平均随访 6 个月,依据日常生活能力量表:Ⅰ级 2 例,Ⅱ级 11 例,Ⅲ级 12 例,Ⅳ级 5 例,Ⅴ级 2 例。**结论** 对长期接受抗凝抗聚药物治疗的脑出血,应密切监测凝血功能及相关指标参数,根据病人的具体情况选择针对性的治疗措施。

【关键词】 脑出血;凝血功能;抗凝药物;抗聚药物;治疗

【文章编号】 1009-153X(2019)07-0416-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743.34; R 651.1*2

Treatment of long-term anticoagulation and antiaggregation-related cerebral hemorrhage: single center experience in 33 cases

LIU Bin-bin¹, LU Yu-zhao¹, YUE Jian-ren², CAO Cheng-long², MA Pan², XU Guo-zheng³, SONG Jian³. 1. Medical School, Wuhan University of Sciences and Technology, Wuhan 430070, China; 2. Graduate School, Nanfang Medical University, Guangzhou 510515, China; 3. Department of Neurosurgery, General Hospital, Central Theater, PLA, Wuhan 430070, China

【Abstract】 Objective To summarize the clinical experience in treating the cerebral hemorrhage in patients who received long-term anticoagulation and antiaggregation therapy (LTAAT). **Methods** The clinical data of 33 consecutive patients with cerebral hemorrhage receiving LTAAT, who were treated in Department of Neurosurgery of General Hospital of Central Theater from August, 2014 to August, 2018, were analyzed retrospectively. Of these 33 patients, 10 were conservatively treated, 7 by removal of intracranial hematomas and skull bone flaps and 16 by skull drilling and drainage of intracranial hematomas. **Results** Of these 33 patients, 1 (3.0%) died, 2 (6.1%) belonged in the activities of daily living grade I, 11 (33.3%) in grade II, 12 (36.4%) in grade III, 5 (15.2%) in grade IV, and 2 (6.1%) in grade V. **Conclusions** The coagulation function and related indicators and parameters should be closely monitored in the patients with cerebral hemorrhage who have received LTAAT, and the methods directing against their specific conditions should be selected.

【Key words】 Anticoagulation; Antiaggregation; Cerebral hemorrhage; Treatment

脑出血是神经外科常见的危急重症,具有发病时间短、临床症状重、病情进展较快、预后不良等特点。近年来,随着心脑血管疾病的发病率的明显升高,心脏支架置入术及瓣膜置换手术也进一步增加,使用抗凝抗聚药物的病人也较为常见^[1]。这类长期接受抗凝抗聚治疗的病人发生脑出血的概率较正常人明显增加,同时这类病人发生脑出血后,临床治疗会受到凝血功能等因素的限制,处理起来较为棘手

^[2]。本文回顾性分析 33 例此类病人的临床资料,比较不同治疗方式的预后,以期为临床诊治提供一定帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 8 月至 2018 年 8 月收治长期接受抗凝抗聚药物治疗的脑出血 33 例,其中男 17 例,女 16 例;年龄 37~85 岁,平均(62.5±13.5)岁。口服抗凝药物华法林 18 例(54.5%)、抗聚药物氯吡格雷 8 例(24.3%)和阿司匹林 7 例(21.2%)。排除颅脑损伤、肿瘤卒中、颅内动脉瘤及动静脉畸形等引发的脑出血。

1.2 临床表现 33 例均在发病 24 h 以内入院,以突发头痛伴恶心呕吐、突发性肢体活动障碍、意识障碍、眩晕等为首发症状。入院时 GCS 评分(7.8±2.0)分。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.07.011

基金项目:国家自然科学基金(81571049;81400865)

作者单位:430065 武汉,武汉科技大学医学院(刘彬彬、卢玉昭);
510515 广州,南方医科大学研究生院(岳建人、曹成龙、马 盼);
430070 武汉,中国人民解放军中部战区总医院神经外科(徐国政、宋 健)

通讯作者:宋 健,E-mail:sn413314@126.com

33 例凝血酶原时间(prothrombin time, PT)为(21 ± 5) s、血小板计数(blood platelet, PLT)为(115 ± 43) $\times 10^9$ /L、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)为(2.4 ± 1.7)。瞳孔对光反射灵敏 20 例, 迟钝 13 例。

1.3 影像学检查 33 例入院后头颅 CT 或 MRI 证实均为脑实质内出血, 出血量(39.7 ± 17.3) ml, 出血位于额叶 5 例、颞叶 5 例、基底节区 14 例、枕叶 4 例、小脑 3 例、脑干 2 例。

1.4 治疗方法

1.4.1 保守治疗 共 10 例, 血肿量(21.4 ± 12.9)ml, GCS 评分(10.5 ± 2.0)分。入院时, 凝血功能异常, 手术受到限制, 故采用保守治疗。主要治疗措施包括立即停用有关抗凝抗聚药物, 监测凝血功能, 注意观察 PT、INR 等指标的变化趋势, 必要时输注凝血因子、血小板, 维持血压平稳, 静脉注射维生素 K, 20%甘露醇脱水降颅内压以减轻脑组织肿胀, 适当应用止血药物, 定期复查头颅 CT。

1.4.2 急诊开颅手术 共 7 例, 出血量均大于 30 ml, 凝血功能无明显障碍, 术前头颅 CT 示脑组织明显受压, 中线移位 >1 cm, 故急诊行开颅血肿清除+去骨瓣减压术。术前必须停用抗凝抗聚药物, 凝血功能异常的病人纠正后手术。术中如止血困难, 可加输凝血因子及止血药物。术后密切观察生命体征及瞳孔变化, 监测凝血功能, 定期复查 CT。

1.4.3 钻孔引流术 共 16 例, 出血量在 25~40 ml, 血肿对周围脑组织有一定程度的压迫, 有轻度的意识障碍, 发病时间大于 6 h。术前采用颅脑 CT 立体定向仪确定穿刺点、深度以及方向。穿刺点的选择一般按照最浅部位的原则进行选择, 但要注意兼顾避开重要功能区和血管, 同时要考虑血肿长轴方向穿刺的原则。穿刺成功后留置内径 3~5 mm 的引流管及颅内压探头, 可通过注射器缓慢抽吸部分血肿。术后 CT 见沿穿刺道有少量出血 1 例, 未行特殊处理, 定期复查 CT 未见出血进一步增加。术后 1~3 d, 引流管内注入尿激酶以促进脑内血肿引流, 同时观察颅内压的变化情况, CT 示脑内血肿基本引流干净后可拔除引流管。

2 结果

术后死亡 1 例(3%), 为急诊开颅术后再出血放弃治疗后死亡; 其他 32 例, 平均随访 6 个月, 根据日常生活能力量表评分, I 级 2 例, II 级 11 例, III 级 12 例, IV 级 5 例, V 级 2 例。

3 讨论

对于长期接受抗凝抗聚药物治疗的脑出血, 病人血液处于低凝状态, 发生脑出血后, 血肿成型时间较长, 再扩大机会也较高, 因此在手术时机的选择上会受到一定程度地限制。如果采取保守治疗, 脑出血引发的相关症状可能会进一步加重, 甚至危及病人生命。对于这类特殊的病人, 国内外目前尚没有标准的治疗指南或方案。根据目前的相关文献报道, 我们总结自己的治疗经验。

首先是停止使用抗凝抗聚药物, 监测病人的凝血功能, 纠正病人血液的低凝状态, 从而降低再出血的风险, 为后续的治疗提供更安全的保障。值得一提的是, 传统的凝血检测, 具有一定的局限性。PT 只能检测凝血初级阶段, 反映 4%凝血酶的产生, 因此, 凝血功能异常而常规检测可能正常, 临床需要有效的检测手段检测复杂的凝血状态。除外传统的凝血功能评价指标, 血栓弹力图参数中的最大振幅(maximum amplitude, MA), 最主要的影响因素是血小板, 血小板发生数量或者质量上的改变都会对 MA 值造成影响^[3,4]。因此对于接受抗聚药物治疗的脑出血病人, MA 值对于反映血小板的聚集功能有一定的帮助。

其次是对手术方式及时机的选择。对于这类特殊群体, 因长期服用抗凝抗聚药物, 凝血功能一定会受到不同程度的影响, 因此, 在手术指征的把握上应更加灵活。若病人头颅 CT 没有明显的中线移位, 也没发生脑疝, 即使出血量达到文献中的开颅标准(幕上 30 ml, 幕下 10 ml), 也不宜急诊手术。在面对出血量大、中线明显移位、发生脑疝而必须手术的病人时, 也应尽可能改善病人血液的低凝状态。结合我们对此类病人的治疗经验, 使用浓缩凝血酶复合物(prothrombin complex concentrate, PCC)是非常有效的方法^[5,6]。PCC 无需解冻或配型即可快速投入使用, 推荐剂量为 25~50 U/kg。PCC 可以改善华法林等抗凝药物所致的血液低凝状态, 使大部分病人的 INR 值在短时间内符合手术标准^[7]。如果无 PCC, 则可以考虑使用新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma, FFP), 推荐剂量为 10~15 ml/kg^[8,9]。值得注意的是, 对于有心脏疾病的病人, 应尽量避免大量使用 FFP, 以免造成容量负荷过重。另外, 应用 PCC 及 FFP 的同时, 建议静脉给予维生素 K 5 mg, 以避免半衰期短的 PCC 及 FFP 在体内代谢后, INR 继续升高。急诊手术过程中, 也应尽量减小创面, 做到操作微创化,

尽可能减少功能区及血管损伤。同时,更要严格止血,尽可能应用自体血回输,加快开、关颅速度,缩短手术时间,减少出血量。

另外,病人病情允许的前提下,应尽量避免急诊开颅。充分评估病人的凝血功能,输注血小板、FFP 等改善凝血功能后,选择急诊或择期行钻孔引流术。对于何时恢复抗凝抗聚药物治疗,应结合病人的凝血功能和脑出血的恢复情况,对于病人原有疾病进行多学科团队综合评价^[10]。

总之,长期接受抗凝抗聚药物治疗的脑出血病人,是脑出血病人中的特殊群体。临床上,应根据实际情况,选择合理的治疗方案,积极地改善凝血功能,降低致残率和病死率,取得更好的治疗效果。

【参考文献】

[1] 朱 勇,吕中华,陈 江. 软通道治疗抗凝或抗栓药物相关性脑出血 21 例临床分析[J]. 浙江创伤外科,2018,23(1):120-122.

[2] 印辰宇,马建华,季海明. 抗凝药物相关脑出血病人开颅手术前处理策略[J]. 海峡药学,2015,27(11):173-174.

[3] 周玉利,周青雪,赵洪灿. 血栓弹力图应用于冠心病心律不齐型的凝血监测[J]. 现代实用医学,2015,27(4):427-428.

[4] De Pietri L, Bianchini M, Montalti R, *et al.* Thrombela-

stasis-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: a randomized, controlled trial [J]. *Hepatology*, 2016, 63(2): 566-573.

[5] Schulman S, Gross PL, Ritchie B, *et al.* Prothrombin complex concentrate for major bleeding on factor xa inhibitors: a prospective cohort study [J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(5): 842-851.

[6] 黄 璠. 人凝血酶原复合物的制备及临床应用[J]. 临床医药实践,2014,23(7):529-532.

[7] Abdoellakhan RA, Miah IP, Khorsand N, *et al.* Fixed versus variable dosing of prothrombin complex concentrate in vitamin K antagonist-related intracranial hemorrhage: a retrospective analysis [J]. *Neurocrit Care*, 2017, 26(1): 64-69.

[8] Steiner T, Poli S, Griebel M, *et al.* Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(6): 566-573.

[9] 王广杰,金 娟,曹廷卉,等. 输注新鲜冰冻血浆病人血液相关指标变化与疗效分析[J]. 检验医学与临床,2016,13(22):3214-3216.

[10] 王建涛,阚志生. 华法林相关脑出血的临床特点及手术疗效(附 65 例报告)[J]. 中华神经外科杂志,2017,33(2):164-168.

(2019-03-04 收稿,2019-03-18 修回)

(上接第 415 页)

[2] Li YD, Li MH, Gao BL, *et al.* Endovascular treatment of recurrent intracranial aneurysms with re-coiling or covered stents [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81: 74-79.

[3] Li MH, Leng B, Li YD, *et al.* Comparative study of covered stent with coil embolization in the treatment of cranial internal carotid artery aneurysm: a nonrandomized prospective trial [J]. *Eur Radiol*, 2010, 20: 2732-2739.

[4] Piotin M, Spelle L, Mounayer C, *et al.* Intracranial aneurysms: treatment with bare platinum coils--aneurysm packing, complex coils, and angiographic recurrence [J]. *Radio-*
logy, 2007, 243: 500-508.

[5] Zhu YQ, Li MH, Lin F, *et al.* Frequency and predictors of endoleaks and long-term patency after covered stent placement for the treatment of intracranial aneurysms: a prospective non-randomised multicentre experience [J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(1): 287-297.

[6] 李 生,李宝民,王 君,等. 单纯血管内支架植入术治疗

颅内动脉瘤[J]. 中国现代神经疾病杂志,2008,8(6):530-533.

[7] 陈 状,李 林,公方和,等. 颈内动脉血泡样动脉瘤的血管内治疗[J]. 中国微侵袭神经外科杂志,2011,16(11):490-492.

[8] 马廉亭. 颅内血泡样动脉瘤有关问题商榷[J]. 中国临床神经外科杂志,2017,22(5):289.

[9] 秦 杰,潘 力,杨 铭,等. Willis 覆膜支架治疗颈内动脉血泡样动脉瘤的疗效[J]. 中国临床神经外科杂志,2018,23(4):225-227.

[10] 金二亮,祝 源,杨 李,等. 替罗非班在颅内动脉瘤支架辅助栓塞术中抗血小板聚集的临床研究[J]. 中华神经外科杂志,2017,33(4):349-353.

[11] 王 俊,湛利平,李巧玉. 颅底骨折并发颈内动脉假性动脉瘤的介入治疗[J]. 中国临床神经外科杂志,2016,21(9):560-561.

(2019-02-28 收稿,2019-05-06 修回)