

## . 综 述 .

## 慢性肾功能衰竭并发脑出血的研究进展

李新宇 综述 冯东福 审校

【关键词】脑出血;慢性肾功能衰竭;发病机制;危险因素;治疗

【文章编号】1009-153X(2022)05-0416-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 743.34

慢性肾功能衰竭(chronic renal failure, CRF)与脑血管病密切相关<sup>[1]</sup>。与肾功能正常的脑出血相比,CRF 合并脑出血的血肿体积增加概率是前者的三倍,死亡概率是前者的四倍<sup>[2]</sup>。CRF 并发脑出血的病死亡率和致残率较高,其诊疗缺乏循证医学证据指引。本文就 CRF 并发脑出血的机制、影响因素及治疗方式等研究进展作一综述,为临床提供借鉴。

## 1 CRF 并发脑出血的流行病学

我国大陆地区缺乏 CRF 并发脑出血的大宗流行病学数据,但我国台湾地区的一项研究发现血液透析病人的脑出血发病率为 74.7/10000 人年<sup>[3]</sup>。针对美国脑出血的研究发现,29% 的脑出血有慢性肾脏疾病,并发脑出血者往往年龄偏大,有高血压、血脂异常、冠心病的概率也更高,女性更常见<sup>[4]</sup>。而一项针对英国血液透析病人的单中心队列研究则发现,与白种人、非裔加勒比人相比,南亚人种并发脑出血的概率更高<sup>[5]</sup>。此外,血液透析病人脑出血病死率高达 44%,是一般人群的 3.8 倍<sup>[6]</sup>。另外,女性透析病人发生脑出血的可能性比男性高 85%,但原因不明<sup>[7]</sup>。

## 2 CRF 并发脑出血的机制

**2.1 高血压** CRF 病人顽固性高血压的患病率高达 40.4%<sup>[8]</sup>。与普通人群相比,CRF 病人对急性血压变化的耐受性较差<sup>[9]</sup>。而血压变异性会促进病人动脉硬化<sup>[10]</sup>。在透析过程中,体内降压药物浓度、血流动力学参数均可能发生剧烈波动,改变脑灌注压和脑

血流量,这也是引起脑出血的重要原因之一<sup>[12,13]</sup>。

**2.2 血脂异常** CRF 病人的脂代谢异常主要表现为极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白和甘油三酯含量增加,而高密度脂蛋白降低<sup>[13]</sup>。CRF 病人脂质代谢紊乱的机制可能与低蛋白血症、高胰岛素血症、并发性甲状旁腺功能亢进、性激素分泌紊乱及药物等因素有关<sup>[14]</sup>。长期血脂异常导致脑血管动脉粥样硬化,若伴随高血压则极易引发脑出血。

**2.3 凝血机制异常** 尿毒症终末期,骨髓造血功能受到毒素的抑制,可导致血小板功能异常<sup>[12]</sup>。这主要是由于:CRF 引起代谢产物及毒素储留,抑制血小板因子 3 的释放和抑制血小板的粘附和聚集功能;贫血时,二磷酸腺苷和血栓素 A2 减少,降低血小板聚集; $\beta$ -内酰胺类抗生素可以干扰血小板膜功能,导致血小板聚集功能降低。虽然透析疗法可通过清除毒素改善血小板功能,但其血小板数量仍仍明显降低。这可能是因为血液透析通过血-膜生物相容性的作用激活补体系统,迅速消耗血小板<sup>[15]</sup>。另外,尿毒症毒素与血管内皮细胞接触,可以使内皮细胞的形态发生改变,抑制内皮细胞增殖,影响血小板与血管壁的相互作用<sup>[15]</sup>。

**2.4 营养不良与炎症反应** CRF 病人长期营养不良导致贫血和低蛋白血症。贫血导致血小板在血流中散在分布,难以在血流边缘内皮细胞表面形成薄的覆盖层,不利于内皮细胞损伤时迅速粘附<sup>[16]</sup>。而低蛋白血症常提示着病人体内氧化应激水平增高,使得动脉硬化的进程明显加快。此外,低白蛋白血症还可以影响内皮功能,血管内皮损伤,加快血管的动脉粥样硬化,成为脑出血的危险因素之一。

CRF 病人处于一种全身性慢性炎症的状态。慢性炎症引发 C-反应蛋白上升,通过补体系统导致大量终末产物的产生和动脉粥样硬化,进而形成脑出血等疾病的病理基础微炎症状态<sup>[16]</sup>。

**2.5 脑血管自动调节功能受损** 肾脏和大脑具有相

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.05.027

基金项目:科技部重点研发项目(2016YFC0106104)

作者单位:201400 上海,上海交通大学附属第六人民医院南院神经外科(李新宇、冯东福);201999 上海,上海交通大学医学院创伤医学研究所(李新宇、冯东福)

通讯作者:冯东福, E-mail: drneuro@163.com

似的微血管系统和血管调节功能,两者微血管功能障碍具有相同易感性。肾脏和大脑都由“低阻”血管回路灌注,能在收缩期和舒张期间保持高容量血液流动<sup>[17]</sup>。其他器官的小血管受到上游血管收缩的保护,但大脑和肾脏的小动脉却不断地暴露在压力波动中<sup>[18]</sup>。完整的脑自我调节依靠内皮功能的保护和血脑屏障的完整,而 CRF 病人肾小球滤过率的降低会损害脑血管自动调节功能,增加脑出血风险<sup>[19]</sup>。

**2.6 脂蛋白(a)** 血清脂蛋白(a)水平与脑出血的风险呈负相关<sup>[20]</sup>。组织因子途径抑制剂(tissue factor pathway inhibitor TFPI)是组织因子介导的内源性凝血调节剂,终末期肾脏疾病病人 TFPI 水平增高。脂蛋白(a)可以与 TFPI 的赖氨酸基团结合,抑制凝血过程。此外,脂蛋白(a)包含 apo(a),其结构类似纤溶酶原,可与纤溶酶原竞争抑制纤维蛋白溶解作用<sup>[20]</sup>。

**2.7 甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)** PTH 浓度 >500 pg/ml 与血液透析病人脑出血相关<sup>[21]</sup>。PTH 与受体通过直接相互作用、间接炎症和血管功能障碍引起动脉粥样硬化,增加脑出血的概率<sup>[21]</sup>。

3 CRF 并发脑出血的治疗

**3.1 血压控制与降颅内压治疗** 甘露醇会增加血容量且依赖肾脏排出,因而 CRF 并发的脑出血不建议常规选择甘露醇治疗。大剂量高渗盐水可使血小板聚集能力下降,凝血酶原时间和部分活化凝血活酶时间延长,增加出血风险<sup>[22]</sup>。而呋塞米主要通过降低外周循环血量缓解脑水肿,具有肾脏保护作用,不良反应较少。对于 CRF 并发脑出血,建议急性期使用短效降压药物,将收缩压降低至 180 mmHg 以下,平均动脉压降至 130 mmHg 以下。但血压的过度降低会导致肾脏灌注压的降低,进一步增加肾损伤风险<sup>[23]</sup>。与降压到 140~179 mmHg 相比,血压降到 110~139 mmHg 减少血肿扩大几率,但增加肾脏不良事件的概率<sup>[23]</sup>。有学者建议 CRF 病人脑出血后,血压维持在(130~160)mmHg/(80~90)mmHg,脑出血后 24 h 内确保病人血压下降不超过 15%~30%,脑灌注压的目标值≥70 mmHg。

**3.2 合理的透析方式** 对 CRF 并发脑出血急性期的透析治疗方式的选择,目前存在分歧。有研究认为脑出血前为腹膜透析者,可继续腹膜透析;而脑出血前为血液透析者,出血早期应选择无肝素血液净化治疗<sup>[24]</sup>。腹膜透析在维持血压和内环境的稳定等方面优于血液透析,但腹膜透析往往将增加医疗风险和工作量。无肝素化透析是 CRF 病人发生脑出血后

急性期的常规治疗方式,应做到以下几点<sup>[6]</sup>:第一,选择生物相容性好的透析器,透析前充分排空空气;第二,血流量达到 250~300 ml/min;第三,使病人处于轻度脱水状态。如果脑水肿加重,可转为使用连续肾脏替代疗法。此外,应该选择钙和钾浓度较高的透析液来降低心律失常的风险<sup>[25]</sup>。透析液冷却至 35 °C 可减少渗透性低血压的风险。研究发现浓度较低的碳酸氢盐透析液可降低脑水肿的程度。

**3.3 手术治疗** CRF 并发脑出血病人的手术时机以及手术方式选择仍有争议。研究发现早期手术并不能改善病人的预后<sup>[26]</sup>。除存在脑疝征象需急诊手术外,一般选择出血后 12~24 h 内手术。CRF 并发脑出血病人手术治疗有以下特点:术中术野渗血多,止血相对困难<sup>[27]</sup>;术后脑水肿严重<sup>[19]</sup>;术后易再出血<sup>[27]</sup>;尿毒症毒素可导致病人苏醒困难<sup>[14]</sup>。

**手术指征:**出血量>40 ml、脑出血预后评分≤5 分、病情稳定、进行性脑出血,或脑出血破入脑室造成梗阻脑积水。出血量过大(超过 100 ml)或年龄>70 岁,手术效果较差<sup>[27]</sup>。对手术方式选择,尽量采用微创手术。立体定向下血肿穿刺抽吸术加纤维溶解促血肿排出,可以减轻血肿周围水肿以及改善病人的预后。预计脑水肿非常严重,可选择开颅手术,术中尽量寻找出血责任血管彻底止血<sup>[27]</sup>。

**围手术期处理:**手术联合术中输注冷沉淀和血小板能够改善病人的凝血功能<sup>[27]</sup>;醋酸去氨加压素能够增加血浆血管性血友病因子的水平,降低 24 h 内血肿扩大的概率<sup>[28]</sup>;降压药物可以选用短效、高选择性β-受体阻滞剂,但需密切监视血压变化<sup>[29]</sup>。

总之,CRF 病人发生脑出血的概率较高,并且病情重、进展快、发病凶险,预后不良率高。目前,CRF 并发脑出血的治疗尚无统一方案,对 CRF 并发脑出血的流行病学、发病机制、预后影响因素的深入研究有利于临床制定合理的治疗方案。

【参考文献】

[1] Naganuma T, Takemoto Y, Shoji T, *et al.* Cerebral micro-bleeds predict intracerebral hemorrhage in hemodialysis patients [J]. *Stroke*, 2015, 46(8): 2107-2112.  
[2] Wakasugi M, Matsuo K, Kazama JJ, *et al.* Higher mortality due to intracerebral hemorrhage in dialysis patients: a comparison with the general population in Japan [J]. *Ther Apher Dial*, 2015, 19(1): 45-49.  
[3] Wang H, Hung S, Sung J, *et al.* Risk of stroke in long-term

- dialysis patients compared with the general population [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(4): 604–611.
- [4] Ovbiagele B, Schwamm LH, Smith EE, *et al.* Hospitalized hemorrhagic stroke patients with renal insufficiency: clinical characteristics, care patterns, and outcomes [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(9): 2265–2273.
- [5] Power A, Chan K, Singh SK, *et al.* Appraising stroke risk in maintenance hemodialysis patients: a large single-center cohort study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(2): 249–257.
- [6] Sakamoto N, Ishikawa E, Aoki K, *et al.* Clinical outcomes of intracerebral hemorrhage in hemodialysis patients [J]. *World Neurosurg*, 2014, 81(3–4): 538–542.
- [7] Masson P, Kotwal S, Kelly PJ, *et al.* Risk factors for stroke in people with end-stage kidney disease: a cohort study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 42(5–6): 428–438.
- [8] Thomas G, Xie D, Chen H, *et al.* Prevalence and prognostic significance of apparent treatment resistant hypertension in chronic kidney disease: report from the chronic renal insufficiency cohort study [J]. *Hypertension*, 2016, 67: 387–396.
- [9] Sharma S, Waikar SS. Intradialytic hypotension in acute kidney injury requiring renal replacement therapy [J]. *Semin Dial*, 2017, 30(6): 553–558.
- [10] Zang Y, Zhang C, Song Q, *et al.* Therapeutic effect of early intensive antihypertensive treatment on rebleeding and perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage [J]. *J Clin Hypertens*, 2019, 21(9): 1325–1331.
- [11] Kelly D, Rothwell PM. Disentangling the multiple links between renal dysfunction and cerebrovascular disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(1): 88–97.
- [12] 李 凡, 梁世鹏, 梁前垒, 等. 脑出血血肿增大预测因素的研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25: 407–410.
- [14] 陈远东, 杨 海, 周晓云, 等. 慢性肾衰竭透析患者胆固醇酯转运蛋白及血脂变化[J]. 中国实用医药, 2017, 12(7): 79–80.
- [15] Rubinger D, Backenroth R, Sapoznikov D. Sympathetic nervous system function and dysfunction in chronic hemodialysis patients [J]. *Semin Dial*, 2013, 26(3): 333–343.
- [15] Jansen J, Jankowski J, Gajjala PR, *et al.* Disposition and clinical implications of protein-bound uremic toxins [J]. *Clin Sci*, 2017, 131(14): 1631–1647.
- [16] Sahathevan S, Khor B, Ng H, *et al.* Understanding development of malnutrition in hemodialysis patients: a narrative review [J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 333–341.
- [17] Zheng D, Sato S, Arima H, *et al.* Estimated GFR and the effect of intensive blood pressure lowering after acute intracerebral hemorrhage [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68(1): 94–102.
- [18] Izzy S, Rubin DB, Ahmed FS, *et al.* Cerebrovascular accidents during mechanical circulatory support: new predictors of ischemic and hemorrhagic strokes and outcome [J]. *Stroke*, 2018, 49(5): 1197–1203.
- [19] De La Mata N L, Masson P, Al-Shahi SR, *et al.* Death from stroke in end-stage kidney disease [J]. *Stroke*, 2019, 50(2): 487–490.
- [20] Chen Y, Zhan X, Zhao Q, *et al.* Serum lipoprotein(a) and risk of hemorrhagic stroke among incident peritoneal dialysis patients: a large study from a single center in China [J]. *Renal Failure*, 2019, 41(1): 800–807.
- [21] Ozelsancak R, Micozkadioglu H, Torun D, *et al.* Cerebrovascular events in hemodialysis patients: a retrospective observational study [J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 466.
- [22] Coleman JR, Moore EE, Silliman CC, *et al.* Examining the effect of hypertonic saline administered for reduction of intracranial hypertension on coagulation [J]. *J Am Coll Surg*, 2020, 230(3): 322–330.
- [23] Gross BA, Jankowitz BT, Friedlander RM. Cerebral intraparenchymal hemorrhage: a review [J]. *JAMA*, 2019, 321(13): 1295–1303.
- [24] Zhou T, Kalanuria A. Cerebral microdialysis in neurocritical care [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18(12): 101.
- [25] Kitamura M, Tateishi Y, Sato S, *et al.* Association between serum calcium levels and prognosis, hematoma volume, and onset of cerebral hemorrhage in patients undergoing hemodialysis [J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 210.
- [26] Kim KR, Kim YZ. Clinical comparison of 30-day mortalities and 6-month functional recoveries after spontaneous intracerebral hemorrhage in patients with or without end-stage renal disease [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2013, 54(3): 164–174.
- [27] 王君玉, 张丹枫, 王春晖, 等. 尿毒症透析患者脑出血的手术治疗[J]. 第二军医大学学报, 2018, 39(4): 460–462.
- [28] Feldman EA, Meola G, Zyck S, *et al.* Retrospective assessment of desmopressin effectiveness and safety in patients with antiplatelet-associated intracranial hemorrhage [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(12): 1759–1765.
- [29] 彭 琳, 彭 斌. 脑出血急性期血压管理新进展[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(4): 308–314.