



(扫描二维码查看原文)

· 述评 ·



专家介绍: 赵珊珊, 博士, 中国医科大学附属第一医院神经内科主任医师, 硕士研究生导师。主要研究方向为缺血性脑血管病的临床与基础研究, 曾作为学校公派访问学者赴芬兰学习缺血性脑血管病的规范化诊治及干细胞治疗等内容; 擅长脑血管病、癫痫、睡眠障碍、头晕、头痛等疾病的诊治。社会兼职: 辽宁省细胞生物学会组织工程与再生医学专业委员会委员, 辽宁省医学会神经病学分会第十届委员会癫痫学组组长。作为项目负责人承担国家自然科学基金青年项目1项, 辽宁省自然科学基金1项, 中国医科大学附属第一医院科学研究基金1项。共发表学术论文48篇, 其中SCI收录26篇、中文核心期刊论文22篇。

口服抗凝剂相关脑出血的再认识

潘柳华, 赵珊珊

【摘要】 在人口老龄化进程不断加剧的背景下, 口服抗凝剂(OAC)越来越多地用于临床实践, 尤其是随着新型口服抗凝剂(NOAC)的适应证不断扩大, 以NOAC为代表的抗凝时代已经到来。口服抗凝剂相关脑出血(OAC-ICH)是一种发生在抗凝治疗下的医源性效应, 研究显示接受OAC治疗的患者脑出血(ICH)发生风险较未接受OAC治疗的患者高7~10倍, 且脑出血是抗凝治疗的严重不良事件, 已引起临床医生的重视。笔者结合近年相关研究, 就OAC-ICH的发生风险、预后、潜在病因、继发脑损伤、临床表现与影像学特征、出血位置及预后预测因子等分析如下: 尽管OAC-ICH发生率并不高, 但其发生意味着患者预后不良且需要承担更高的经济负担; OAC-ICH患者病死率较高, 功能预后不良; 将影像学标志物(如脑微出血)纳入临床出血风险评估可能提高ICH的预测效能; ICH继发脑损伤主要是脑实质结构的物理性破坏, 且与华法林相关ICH相比, NOAC相关ICH具有较低的血肿扩大和死亡风险; OAC-ICH的临床表现与其他原因相关的ICH相似, CT成像上的“液平”现象有望作为OAC-ICH的影像学标志物; OAC-ICH和非OAC-ICH的出血位置存在差异; 与OAC-ICH不良预后有关的预测因子主要包括入院时意识水平和脑出血量、血肿扩大、血肿位置、脑室出血、医疗干预及共病等。

【关键词】 脑出血; 抗凝治疗; 华法林; 新型口服抗凝剂; 综述

【中图分类号】 R 743.34 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.048

潘柳华, 赵珊珊.口服抗凝剂相关脑出血的再认识[J].实用心脑血管病杂志, 2022, 30(2): 1-6. [www.syxnf.net]

PAN L H, ZHAO S S.Re-recognition of oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage [J].Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(2): 1-6.

Re-recognition of Oral Anticoagulant-associated Intracerebral Hemorrhage PAN Lihua, ZHAO Shanshan

Department of Neurology, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China

Corresponding author: ZHAO Shanshan, E-mail: coral826@163.com

【Abstract】 In the context of the aging population, oral anticoagulants (OACs) are increasingly used in clinical practice, especially with the continuous expansion of the indications of novel oral anticoagulants (NOACs), the anticoagulation era represented by NOACs has come. Oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage (OAC-ICH) is an iatrogenic effect that occurs with anticoagulant therapy. Studies have shown that the risk of cerebral hemorrhage in patients receiving OAC treatment is 7-10 times higher than that in patients not receiving OAC treatment, and cerebral hemorrhage is a serious adverse event of anticoagulation therapy, which has attracted the attention of clinicians. Based on the relevant research in recent years, the author analyzes the occurrence risk, prognosis, potential etiology, secondary brain injury, clinical manifestations and imaging features, bleeding location and prognosis predictors of OAC-ICH as follows: although the incidence of OAC-ICH is not high, its occurrence means that patients have a poor prognosis and need to bear a higher economic burden; OAC-ICH patients have high mortality

and poor functional prognosis; incorporating imaging markers (eg, cerebral microbleeds) into clinical bleeding risk assessment may improve the prediction efficiency of ICH; brain injury secondary to ICH is mainly physical destruction of brain parenchyma structure, and NOACs-related ICH has a lower risk of hematoma expansion and death compared with warfarin; the clinical manifestations of OAC-ICH are similar to other causes of cerebral hemorrhage, and the "fluid level" phenomenon on CT imaging is expected to be used as an imaging marker for OAC-ICH; there are differences in the location of bleeding between OAC-ICH and non-OAC-ICH; the predictors related to the poor prognosis of OAC-ICH mainly include the level of consciousness on admission and the amount of cerebral hemorrhage, hematoma expansion, hematoma location, intraventricular hemorrhage, medical intervention and comorbidities.

【 Key words 】 Intracerebral hemorrhage; Anticoagulant therapy; Warfarin; New oral anticoagulant; Review

脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 是脑卒中的第二常见亚型, 病死率极高, 仅12%~39%的幸存者可以恢复长期的功能独立^[1]。研究表明, 接受口服抗凝剂 (oral anticoagulants, OAC) 治疗的患者ICH发生风险较未接受OAC治疗的患者高7~10倍^[2], 提示OAC是ICH发病率增加的原因之一。OAC主要包括传统维生素K拮抗剂如华法林和新型口服抗凝剂 (novel oral anticoagulants, NOAC) 如达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班等。NOAC上市前有临床随机对照试验结果显示, 与华法林相比, 使用NOAC可有效降低患者颅内出血发生风险^[3]。但在临床实践中, 口服抗凝剂相关脑出血 (oral anticoagulant-associated intracranial hemorrhage, OAC-ICH) 仍是接受OAC治疗患者的最严重不良事件, 其死亡率与不良功能结局发生风险高于自发性ICH^[4], 这就使OAC的临床应用存在局限并受到争议。鉴于人口老龄化进程的加剧, 心血管疾病发生率不断升高, OAC的使用人群正在稳步扩大, 推测未来OAC-ICH的发生率仍会平稳上升^[2, 5], 而充分了解OAC-ICH是临床医师有效应对疾病流行、做好临床决策的先决条件。笔者结合近年最新研究, 就OAC-ICH的发生风险、预后、潜在病因、继发脑损伤、临床表现与影像学特征、出血位置及预后预测因子等方面进行文献分析, 以提高临床医师对OAC-ICH的认识。

1 OAC-ICH的发生风险

华法林是一种维生素K拮抗剂, 可用于预防和治疗多种心脏疾病、心房颤动或静脉血栓栓塞等导致的血栓栓塞事件, 是世界范围内应用最广泛的OAC。NOAC主要用于预防非瓣膜性心房颤动导致的卒中, 其用于预防和治疗深静脉血栓形成及肺栓塞的证据也在不断增加。

相关调查显示, ICH发病人数占卒中患者总数的10%~20%, 而OAC-ICH发病人数约占ICH患者总数的20%^[4]。现有的地区流行病学研究及高质量队列研究数据显示, 行抗凝治疗的人群全因ICH发生率为每年0.2%~1.0%, 不同地区OAC-ICH发生率有所不同, 其中亚太地区最高 (每年1.21/100人)、东欧地区最低 (每年

0.33/100人)^[6]。其中, 华法林相关脑出血 (warfarin-related intracerebral hemorrhage, WICH) 年发生率为0.3%~1.0%^[7], 新型口服抗凝剂相关脑出血 (new oral anticoagulant-associated intracranial hemorrhage, NOAC-ICH) 年发生率为0.23%~0.50%^[8]。

对OAC-ICH发生风险的认识: OAC的处方量随社会人口老龄化进程加剧及其用药指征扩大而不断增长, 虽然患者能从OAC抗凝治疗中获益, 但同样存在OAC-ICH发生风险。目前研究表明, 尽管OAC-ICH发生率并不高, 但其发生是灾难性的, 意味着患者预后不良且需要承担更高的经济负担, 故亟待引起人们的重视。目前, OAC-ICH的发生风险尚不确定, 有必要针对OAC-ICH进行大规模的流行病学调查, 及时更新报告。

2 OAC-ICH的预后

近年来, 关于OAC-ICH的短期预后已有不少研究报道, 如SEIFFGE等^[9]进行的荟萃分析结果显示, 服用维生素K拮抗剂 (主要为华法林) 的ICH患者院内及3个月内死亡风险约是非OAC-ICH患者的两倍。另一项荟萃分析结果显示, 与WICH相比, NOAC-ICH发生风险几乎减半 [RR=0.46, 95%CI (0.36, 0.58)], 但NOAC-ICH和WICH的死亡率相似 [41%比43%; RR=1.00, 95%CI (0.84, 1.19)], 且纳入的4篇随机对照研究间无统计学异质性 ($I^2=0$); 但该研究中ICH患者数量较少, 且未对基线卒中严重程度进行调整, 其预后结果具有一定局限性^[10]。2021年, 杜克大学临床研究所发表了一项回顾性队列研究^[11], 其整合了参与GWTG-Stroke项目的1 870家医院在2013年10月至2018年5月收治的219 701例非创伤性ICH患者的临床资料, 比较了院前7 d内使用直接凝血因子Xa (factor Xa, FXa) 抑制剂 (FXa抑制剂组, 9 202例)、华法林 (华法林组, 21 430例) 与未使用OAC (未抗凝组, 189 069例) 的非创伤性ICH患者的院内预后, 结果发现FXa抑制剂组、华法林组与未抗凝组相比, 死亡或出院到临终关怀院的风险更高 [FXa抑制剂组: 调整后OR=1.19, 95%CI (1.13, 1.26), $P<0.001$; 华法林组: 调整后OR=1.50, 95%CI (1.44, 1.56), $P<0.001$]; 虽

然与华法林组相比, FXa抑制剂组死亡率〔调整后 $OR=0.76$, $95\%CI(0.72, 0.81)$, $P<0.001$ 〕和功能性结局〔出院回家: 调整后 $OR=1.18$, $95\%CI(1.10, 1.26)$, $P<0.001$; 免于严重残疾(改良Rankin量表评分0~1分): 调整后 $OR=1.24$, $95\%CI(1.09, 1.40)$, $P<0.001$; 功能独立(改良Rankin量表评分0~2分): 调整后 $OR=1.25$, $95\%CI(1.13, 1.39)$, $P<0.001$ 〕更好, 但与未抗凝组相比, 上述指标并无统计学差异; 分析上述结果的差异可能与住院期间非创伤性ICH患者基线特征和治疗方面存在差异有关。

对OAC-ICH预后的认识: OAC-ICH具有较高的病死率。从临床角度分析, 即使NOAC具有良好的风险-效益证据, 但在真实世界应用中, 华法林仍占据绝对优势, 故WICH较常见, 而NOAC-ICH的研究数据较少, NOAC抗凝治疗不普及尚需要解决。

3 OAC-ICH的潜在病因

3.1 OAC是OAC-ICH发生的激发因素, 而非致病因素

OAC-ICH是一种发生在抗凝治疗中的医源性效应。OAC不会引起血管损伤、抑制血管修复或诱发动脉破裂^[2], 故OAC-ICH和自发性ICH发生的潜在原因可能相同。慢性高血压引起小血管壁脂质透明样变性、增厚等造成的血管结构改变及淀粉样脑血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)导致的血管壁弱化是自发性ICH最突出的两大病因^[1, 12]。有学者推测, OAC只是暴露了患者潜在的可引起亚临床出血的脑血管病变, 故OAC-ICH与自发性ICH的根本原因可能相同^[13]。

3.2 脑小血管病是ICH的促发因素 脑微出血(cerebral microbleeds, CMB)是脑小血管轻微出血引起的含铁血黄素沉积在血管周围间隙, 其被认为是与高血压和/或CAA相关的晚期小血管疾病^[14-15]。CMB也可以作为一种具有出血倾向的脑小血管病的潜在影像学标志物, 尤其与抗凝相关颅内出血相关^[16]。CHOI等^[17]进行的单中心、持续随访2年的前瞻性队列研究是基于颅脑磁共振成像并根据CMB数量对CMB负荷进行分层及定位, 以评估CMB对经OACs治疗的急性缺血性卒中伴心房颤动患者主要不良心脑血管事件的影响, 结果发现, CMB负荷而非解剖位置与接受OACs治疗的急性缺血性卒中伴心房颤动患者主要不良心脑血管事件风险增加相关〔校正混杂因素后 $HR=1.89$, $95\%CI(1.23, 2.88)$, $P=0.003$ 〕; 同时, 该研究还发现, 多个CMB(2~4个)〔校正混杂因素后 $HR=8.07$, $95\%CI(2.59, 25.07)$ 〕, 尤其是高负荷CMB(≥ 5 个)〔校正混杂因素后 $HR=10.03$, $95\%CI(1.19, 86.64)$ 〕与ICH发生独立相关。上述研究表明, CMB有望提高临床医生对颅内出血的预测效能, 指导抗凝决策的制定。除CMB之外的其他脑小血管疾病影像学标志物, 如增大的血管周围间隙、脑白质高

信号, 也被陆续提出有可能作为预测OAC-ICH风险的影像学标志物^[18-19], 故通过治疗脑小血管病以减少OAC-ICH发生或将成为未来的研究热点。

3.3 其他 此外, OAC-ICH的发生还与年龄、抗凝强度、遗传因素、合并用药及其他脑血管疾病有关^[1-2, 12]。因此, 制定个体化的抗凝方案一直是临床医生面临的难题。

对OAC-ICH潜在病因的认识: 上述研究强调了了解OAC-ICH病因的重要性, 并提出将影像学标志物(如CMB)纳入临床出血风险评估可能提高ICH的预测效能; 此外, 制定个体化的抗凝策略已是当代医疗水平下的基本要求。

4 OAC-ICH继发脑损伤

4.1 OAC-ICH继发脑损伤的形成机制 ICH继发脑损伤主要是脑实质结构的物理性破坏, 如发生血肿占位效应、中线移位和脑疝等^[12]。血肿扩大可引起颅内压升高, 进而影响血液循环、神经递质释放、线粒体功能障碍和细胞膜去极化; 血液源性因素引起周围神经损伤的机制包括水肿和炎症^[1]; 此外, 多种分子如基质金属蛋白酶、谷氨酸、活化细胞因子、血红素、铁和凝血酶等产生的化学毒性也可导致脑组织继发性损伤^[12]。ICH后, 从血凝块中释放的凝血酶可将纤维蛋白原裂解成纤维蛋白, 从而在止血中起重要作用。但有研究表明, 低浓度凝血酶对脑细胞具有保护作用, 高浓度凝血酶则能够损伤脑细胞、破坏血-脑脊液屏障的完整性, 进而促进血液周围水肿形成^[20]。

4.2 WICH和NOAC-ICH患者继发脑损伤的区别 华法林能抑制多种维生素K依赖凝血因子(II、VII、IX、X)的生物合成, 进而阻碍凝血酶合成^[21], 故WICH患者颅内血凝块中的凝血酶浓度较低, 这将有助于形成更大的血肿和延长出血时间, 但血凝块内低浓度凝血酶对周围脑实质的毒性作用相对减轻^[12]。既往有研究证实, 使用华法林预处理ICH模型后, 虽然血肿体积增大, 但减少了细胞死亡、降低了基质金属蛋白酶9的活性^[22]。

NOAC抗凝机制与华法林不同, 其选择性靶向抑制凝血因子Xa(FXa抑制剂: 阿哌沙班、利伐沙班、依度沙班等)或凝血酶IIa(直接凝血酶抑制剂: 达比加群酯), 且FXa抑制剂并不直接作用于血小板功能^[21]。此外, NOAC的 $t_{1/2}$ (5~17 h)较华法林(36~42 h)短^[23]。有动物模型表明, 当缺血性卒中模型免接受溶栓治疗时, NOAC可以通过抑制基质金属蛋白酶9的激活而防止神经血管单位的解离, 从而起到神经保护作用, 降低出血转化发生风险^[24-25]。

对OAC-ICH继发脑损伤的认识: ICH患者继发脑损伤主要是脑实质结构物理性破坏。从药理学角度比较WICH和NOAC-ICH患者继发脑损伤的区别, 发现与WICH相

比, NOAC-ICH具有较低的血肿扩大和死亡风险。

5 OAC-ICH临床表现及影像学特征

5.1 OAC-ICH的临床表现 OAC-ICH患者的临床表现与其他原因相关的ICH患者相似, 包括突发性剧烈头痛、恶心、呕吐、眩晕、意识下降、严重高血压和局灶性神经功能缺损, 或者伴有神经功能缺损的癫痫发作^[7, 26]。

5.2 OAC-ICH的影像学特征 目前, 识别OAC-ICH具有一定挑战性, 尤其是在患者无法沟通且无明确病史记录的情况下。CT是鉴别急性ICH的首选神经成像工具。有研究发现, 超过50%的特定凝血酶缺陷患者(包括接受OAC治疗患者), 在卧位CT上出血灶内呈现出具有特征性的“液平”现象, 该现象诊断凝血功能障碍的特异度为98%^[27]。SATO等^[28]对来自INTERACT2研究中的2 065例患者进行析因分析, 发现19例基线CT上“液平”现象的存在与华法林使用有关, 但该研究OAC-ICH患者数量较少。近期一项多中心队列研究结果显示, 在855例症状出现后48 h内行CT检查证实为急性ICH的患者中, “液平”现象诊断OAC-ICH的灵敏度仅为4%, 但特异度高达99%^[29]。

对OAC-ICH临床表现及影像学特征的认识: 单纯根据临床表现难于鉴别OAC-ICH与非OAC-ICH, 而基于卧位CT上出现的“液平”现象可能有效识别因抗凝强度导致凝血功能障碍的OAC-ICH患者, 这种方法具有快速、容易获得且经济的优势, 但其灵敏度较低。

6 OAC-ICH的出血位置

一篇纳入8项观察性队列研究的Meta分析(包括OAC-ICH患者1 107例, 非OAC-ICH患者5 152例)结果显示, OAC-ICH和非OAC-ICH患者出血位置存在统计学差异: 与非OAC-ICH患者相比, OAC-ICH患者深部位置出血(定义为基底核、丘脑、内囊或脑干出血)发生风险较低[$RR=0.94$, 95% CI (0.88, 1.00), $P=0.05$], 不增加脑干出血[$RR=1.04$, 95% CI (0.58, 1.87), $P=0.89$]或脑叶出血[$RR=1.02$, 95% CI (0.89, 1.17), $P=0.75$]发生风险, 但小脑出血[$RR=1.45$, 95% CI (1.12, 1.89), $P=0.005$]及脑室出血(包括原发性脑室出血及脑实质出血破入脑室)[$RR=1.26$, 95% CI (1.16, 1.36), $P<0.001$]发生风险增加^[30]。分析OAC-ICH和非OAC-ICH出血位置不同可能与OAC对潜在的脑小血管病变或病理生理过程的影响有关。

SEIFFGE等^[30]推测OAC-ICH主要累及小脑部位可归因于以下几点: (1) CAA和高血压的协同作用使小脑在OAC治疗下易受到症状性ICH的影响; (2) 累及小脑的OAC-ICH患者血肿体积较非OAC-ICH患者更大, 可能较幕上出血更容易出现严重临床症状, 故住院治疗的患者更多; (3) 生物因素如小脑灰质中小胶质细胞占比小、组织因子表达低于其他中枢神经系统区

域, 使小脑对OAC-ICH易感。PEZZINI等^[31]认为, 对于OAC-ICH患者, 在过度抗凝的情况下, OAC对CAA和高血压小动脉硬化影响不同, 可能存在一个个体阈值, 超过这个阈值, 则OAC对血肿位置的影响更加明显。目前, 关于OAC-ICH出血位置的研究结论相互矛盾^[22], OAC抗凝治疗对ICH出血位置的影响是否存在因果关系尚未知, 且NOAC的引入使该问题变得更加复杂。

对OAC-ICH出血位置的认识: OAC-ICH或有其独特的位置优势, 且受高血压、血管合并症、抗凝强度等影响。尽管上述研究倾向于支持OAC-ICH在小脑和脑室部位发生风险较高, 但各研究由于人群特征、评定标准、统计学方法、样本量等倚倚来源存在, 目前尚未形成统一意见。

7 OAC-ICH预后的预测因子

7.1 意识水平和脑出血量 入院时意识水平和脑出血量是OAC-ICH患者30 d内死亡的独立预测因子^[32]。有研究显示, 入院时嗜睡的OAC-ICH患者90 d内死亡风险增加3.5倍, 昏迷和死亡风险增加12.1倍^[33]; 初始非增强CT图像上血肿体积为30 ml是死亡风险增加和功能结局恶化的临界值, 初始CT图像上血肿体积 ≥ 60 ml且格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)评分 ≤ 8 分的患者预期30 d死亡率高于90%, 而血肿体积 < 30 ml和GCS评分 ≥ 9 分的患者死亡率低于20%^[26]。总之, 低水平意识状态和较大的基线血肿体积提示临床医师应选择更强化的治疗策略。

7.2 血肿扩大 血肿扩大的传统定义为血肿体积较基线绝对值增加6 ml以上或相对值增加超过33%, 与早期恶化有关, 是预后不良强有力的独立预测因子^[34-35]。有研究指出, 血肿体积每增加10%, 患者死亡风险增加5%; 血肿体积每增加1 ml, 患者能够独立活动的概率降低7%, 故血肿扩大是ICH急性期的主要治疗靶点。抗凝治疗是血肿扩大的危险因素, 约54%的抗凝剂相关ICH患者可出现血肿扩大, 几乎是未服用抗凝剂患者的两倍, 平均血肿扩大时间为21 h^[36]。凝血状态改变会增加损伤后周围血管出血风险, 造成更频繁的血肿扩大, 尤其是在ICH最初的24~48 h内^[37], 临床恶化和死亡风险更高^[26]。尽管一项纳入7项队列研究的Meta分析(共包括617例OAC-ICH患者)结果显示, WICH和NOAC-ICH患者继发血肿扩大风险无统计学差异[调整后 $OR=0.97$, 95% CI (0.63, 1.48)], 但一旦发生血肿扩大, 无论服用哪种类型OAC, 均应考虑紧急启动逆转策略^[35]。

7.3 脑室出血 近期有学者将血肿扩大重新定义, 在上述传统定义的基础上增加了以下内容: 脑室出血扩大1 ml及以上, 或任何新发的脑室出血^[38]。PREDICT研究^[38]是一项前瞻性、多中心的观察性研究, 是对256例自发性ICH患者24 h影像学检查结果及3个月临床预后

进行分析, 结果发现对于轻度和中度自发性ICH患者, 将脑室出血补充到传统血肿扩大的定义中, 能提高对患者90 d内预后不良结局的预测效能。但脑室出血扩大阈值的确定仍需要在临床实践中反复校正。

7.4 血肿位置 血肿位置是影响ICH患者预后的另一个重要预测因子, 尤其是脑干出血, 虽然体积小, 但病死率极高^[26]。

7.5 医疗干预 众所周知, 早期积极的医疗干预对于ICH患者的预后至关重要。KURAMATSU等^[39]研究结果显示, 对于OAC-ICH患者, 采取强化干预手段〔4 h内使国际标准化比值(international normalized ratio, INR)降至<1.3和收缩压<160 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)〕与血肿扩大发生率降低相关, 提示如果OAC-ICH患者采取积极的医疗干预, 则患者预后可能较为良好。研究证实, NOAC相关的致命性ICH发生风险低于维生素K拮抗剂^[10], 但NOAC的持续抗凝作用可能使ICH急性期处理更加复杂, 止血管理面临挑战。

7.6 其他 另外一些出血易感因素包括潜在的病理学改变, 如CAA、CMB、脑白质疏松症等^[40-43], 共病如肝肾功能异常、恶性肿瘤等, 上述因素不仅与抗凝治疗期间ICH的发生有关, 也预示着患者疾病恶化、死亡风险增加等^[14]。

对OAC-ICH预后预测因子的认识: 与OAC-ICH不良预后有关的预测因子主要包括入院时意识水平和脑出血量、血肿扩大、血肿位置、脑室出血、医疗干预及共病等。

8 小结及展望

抗凝治疗的矛盾在于, 华法林和NOAC在可预防心房颤动患者发生缺血性卒中的同时, 也会增加患者ICH发生风险, 而ICH是OAC治疗最具致残性和致命性的并发症。因此, 权衡OAC降低血栓栓塞事件发生风险及增加大出血发生风险是抗凝治疗的核心内容。尽管NOAC的安全性优于传统OAC, 但真实世界中服用传统OAC的人数较多^[4], 故WICH仍是需要关注的严重并发症, 个体化预测WICH发生风险依然是重要的现实问题。但目前大部分研究的样本量较小, 或未将OAC-ICH进行亚组分析, 故对WICH尤其是NOAC-ICH的认识有限。未来, 在抗凝时代背景下, 随着NOAC的进一步推广与实践, 相信很多不确定的问题终将逐步得到解决。

作者贡献: 潘柳华进行文章的构思与设计, 文献/资料的收集、整理, 撰写论文; 赵珊珊进行文章的可行性分析, 对文章进行修订, 负责文章的质量控制及审核, 对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] AN S J, KIM T J, YOON B W. Epidemiology, risk factors, and

- clinical features of intracerebral hemorrhage: an update [J]. *J Stroke*, 2017, 19 (1): 3-10. DOI: 10.5853/jos.2016.00864.
- [2] CERVERA A, AMARO S, CHAMORRO A. Oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage [J]. *J Neurol*, 2012, 259 (2): 212-224. DOI: 10.1007/s00415-011-6153-3.
- [3] INGRASCIOTTA Y, CRISAFULLI S, PIZZIMENTI V, et al. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, 14 (10): 1057-1069. DOI: 10.1080/17425255.2018.1530213.
- [4] STEINER T, KOHRMANN M, SCHELLINGER P D, et al. Non-vitamin K oral anticoagulants associated bleeding and its antidotes [J]. *J Stroke*, 2018, 20 (3): 292-301. DOI: 10.5853/jos.2018.02250.
- [5] KURAMATSU J B, SEMBILL J A, HUTTNER H B. Reversal of oral anticoagulation in patients with acute intracerebral hemorrhage [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 206. DOI: 10.1186/s13054-019-2492-8.
- [6] HANKEY G J, STEVENS S R, PICCINI J P, et al. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation [J]. *Stroke*, 2014, 45 (5): 1304-1312.
- [7] FLAHERTY M L. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage [J]. *Semin Neurol*, 2010, 30 (5): 565-572.
- [8] EIKELBOOM J, MERLI G. Bleeding with direct oral anticoagulants vs warfarin: clinical experience [J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34 (11S): 3-8. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.09.046.
- [9] SEIFFGE D J, GOELDLIN M B, TATLISUMAK T, et al. Meta-analysis of haematoma volume, haematoma expansion and mortality in intracerebral haemorrhage associated with oral anticoagulant use [J]. *J Neurol*, 2019, 266 (12): 3126-3135. DOI: 10.1007/s00415-019-09536-1.
- [10] KATSANOS A H, SCHELLINGER P D, KOHRMANN M, et al. Fatal oral anticoagulant-related intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25 (10): 1299-1302. DOI: 10.1111/ene.13742.
- [11] VELTKAMP R, RIZOS T, HORSTMANN S. Intracerebral bleeding in patients on antithrombotic agents [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2013, 39 (8): 963-971. DOI: 10.1055/s-0033-1357506.
- [12] XIAN Y, ZHANG S, INOHARA T, et al. Clinical characteristics and outcomes associated with oral anticoagulant use among patients hospitalized with intracerebral hemorrhage [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4 (2): e2037438. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.37438.
- [13] HART R G. What causes intracerebral hemorrhage during warfarin therapy? [J]. *Neurology*, 2000, 55 (7): 907-908. DOI: 10.1212/wnl.55.7.907.
- [14] DA SILVA I R F, FRONTERA J A. Resumption of anticoagulation after intracranial hemorrhage [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2017, 19 (11): 39. DOI: 10.1007/s11940-017-0477-y.
- [15] CHARIDIMOU A, KARAYIANNIS C, SONG T J, et al. Brain microbleeds, anticoagulation, and hemorrhage risk: meta-analysis in stroke patients with AF [J]. *Neurology*, 2017, 89 (23): 2317-2326. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004704.
- [16] WILSON D, AMBLER G, SHAKESHAFT C, et al. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre

- observational cohort study [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17 (6) : 539–547. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30145-5.
- [17] CHOI K H, KIM J H, LEE C, et al. Microbleeds and outcome in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation taking anticoagulants [J]. *Stroke*, 2020, 51 (12) : 3514–3522. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030300.
- [18] BEST J G, BARBATO C, AMBLER G, et al. Association of enlarged perivascular spaces and anticoagulant-related intracranial hemorrhage [J]. *Neurology*, 2020, 95 (16) : e2192–2199. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010788.
- [19] MARTI-FABREGAS J, MEDRANO-MARTORELL S, MERINO E, et al. MRI predicts intracranial hemorrhage in patients who receive long-term oral anticoagulation [J]. *Neurology*, 2019, 92 (21) : e2432–2443. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007532.
- [20] XI G, REISER G, KEEP R F. The role of thrombin and thrombin receptors in ischemic, hemorrhagic and traumatic brain injury: deleterious or protective? [J]. *J Neurochem*, 2003, 84 (1) : 3–9. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2003.01268.x.
- [21] XIE Z, TIAN Y, LV X, et al. The selectivity and bioavailability improvement of novel oral anticoagulants: an overview [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 146: 299–317. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.01.067.
- [22] BURCHELL S R, TANG J, ZHANG J H. Hematoma expansion following intracerebral hemorrhage: mechanisms targeting the coagulation cascade and platelet activation [J]. *Curr Drug Targets*, 2017, 18 (12) : 1329–1344. DOI: 10.2174/1389450118666170329152305.
- [23] FAWZY A M, LIP G Y H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral anticoagulants used in atrial fibrillation [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2019, 15 (5) : 381–398. DOI: 10.1080/17425255.2019.1604686.
- [24] KONO S, DEGUCHI K, OMOTE Y, et al. Reducing hemorrhagic complication by dabigatran via neurovascular protection after recanalization with tissue plasminogen activator in ischemic stroke of rat [J]. *J Neurosci Res*, 2014, 92 (1) : 46–53. DOI: 10.1002/jnr.23302.
- [25] KONO S, YAMASHITA T, DEGUCHI K, et al. Rivaroxaban and apixaban reduce hemorrhagic transformation after thrombolysis by protection of neurovascular unit in rat [J]. *Stroke*, 2014, 45 (8) : 2404–2410. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005316.
- [26] DE OLIVEIRA MANOEL A L, GOFFI A, ZAMPIERI F G, et al. The critical care management of spontaneous intracranial hemorrhage: a contemporary review [J]. *Crit Care*, 2016, 20: 272. DOI: 10.1186/s13054-016-1432-0.
- [27] PFLEGER M J, HARDEE E P, CONTANT C F, et al. Sensitivity and specificity of fluid-blood levels for coagulopathy in acute intracerebral hematomas [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1994, 15 (2) : 217–223.
- [28] SATO S, DELCOURT C, ZHANG S, et al. Determinants and prognostic significance of hematoma sedimentation levels in acute intracerebral hemorrhage [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 41 (1/2) : 80–86. DOI: 10.1159/000442532.
- [29] ALMARZOUKI A, WILSON D, AMBLER G, et al. Sensitivity and specificity of blood-fluid levels for oral anticoagulant-associated intracerebral haemorrhage [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1) : 15529. DOI: 10.1038/s41598-020-72504-7.
- [30] SEIFFGE D J, CURTZE S, DEQUATRE-PONCHELLE N, et al. Hematoma location and morphology of anticoagulation-associated intracerebral hemorrhage [J]. *Neurology*, 2019, 92 (8) : e782–791. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006958.
- [31] PEZZINI A, GRASSI M, PACIARONI M, et al. Antithrombotic medications and the etiology of intracerebral hemorrhage: MUCH-Italy [J]. *Neurology*, 2014, 82 (6) : 529–535. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000108.
- [32] KATSANOS A H, KROGIAS C, LIOUTAS V A, et al. The prognostic utility of ICH-score in anticoagulant related intracerebral hemorrhage [J]. *J Neurol Sci*, 2020, 409: 116628. DOI: 10.1016/j.jns.2019.116628.
- [33] APOSTOLAKI-HANSSON T, ULLBERG T, NORRVING B, et al. Prognosis for intracerebral hemorrhage during ongoing oral anticoagulant treatment [J]. *Acta Neurol Scand*, 2019, 139 (5) : 415–421. DOI: 10.1111/ane.13068.
- [34] DEL GIUDICE A, D'AMICO D, SOBESKY J, et al. Accuracy of the spot sign on computed tomography angiography as a predictor of haematoma enlargement after acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 37 (4) : 268–276. DOI: 10.1159/000360754.
- [35] TSVIGOULIS G, WILSON D, KATSANOS A H, et al. Neuroimaging and clinical outcomes of oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage [J]. *Ann Neurol*, 2018, 84 (5) : 694–704. DOI: 10.1002/ana.25342.
- [36] FOGARTY MACK P. Intracranial haemorrhage: therapeutic interventions and anaesthetic management [J]. *Br J Anaesth*, 2014, 113 (Suppl 2) : ii17–25. DOI: 10.1093/bja/aeu397.
- [37] OLIVIER R C, GLEESON D, SKINNER C, et al. Direct-acting oral anticoagulants and warfarin-associated intracerebral hemorrhage protocol reduces timing of door to correction interventions [J]. *J Neurosci Nurs*, 2019, 51 (2) : 89–94. DOI: 10.1097/JNN.0000000000000430.
- [38] YOGENDRAKUMAR V, RAMSAY T, FERGUSSON D A, et al. Redefining hematoma expansion with the inclusion of intraventricular hemorrhage growth [J]. *Stroke*, 2020, 51 (4) : 1120–1127. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027451.
- [39] KURAMATSU J B, GERNER S T, SCHELLINGER P D, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage [J]. *JAMA*, 2015, 313 (8) : 824–836. DOI: 10.1001/jama.2015.0846.
- [40] LIOUTAS V A, GOYAL N, KATSANOS A H, et al. Optimization of risk stratification for anticoagulation-associated intracerebral hemorrhage: net risk estimation [J]. *J Neurol*, 2020, 267 (4) : 1053–1062. DOI: 10.1007/s00415-019-09678-2.
- [41] SMITH E E, ROSAND J, KNUDSEN K A, et al. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke [J]. *Neurology*, 2002, 59 (2) : 193–197. DOI: 10.1212/wnl.59.2.193.
- [42] PURRUCKER J C, WOLF M, HAAS K, et al. Microbleeds in ischemic vs hemorrhagic strokes on novel oral anticoagulants [J]. *Acta Neurol Scand*, 2018, 138 (2) : 163–169. DOI: 10.1111/ane.12934.
- [43] SOO Y, ABRIGO J M, LEUNG K T, et al. Risk of intracerebral haemorrhage in Chinese patients with atrial fibrillation on warfarin with cerebral microbleeds: the IPAAC-warfarin study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90 (4) : 428–435. DOI: 10.1136/jnnp-2018-319104.

(收稿日期: 2021-11-20; 修回日期: 2022-01-24)

(本文编辑: 谢武英)