

# 脑出血早期血肿扩大危险因素的研究进展

时越 王德生 张欣

【中图分类号】 R743.34 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)04-0485-05  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.04.030

脑出血具有较高发病率、病死率、致残率的特点。早期血肿扩大是其不良预后的重要危险因素,预防早期血肿扩大成为近年来研究的热点。目前已经确认一系列脑出血血肿扩大的危险因素,本研究总结了最新进展,并将其分为4类:临床特征(意识障碍的严重程度、血压、血糖)、实验室参数(凝血及其他炎症相关因子)、影像学(CTA征象)和预测评分量表(9点或24点临床预测算法、PREDICT A/B、HEAVEN评分、NAG评分及BAT评分)。

脑出血(Intracerebral Hemorrhage, ICH)约占所有脑卒中的10%~30%,其发病率和病死率均高于缺血性脑卒中。血肿扩大(Hematoma expansion, HE)是近1/3的ICH患者在入院后24~48 h内发生早期神经功能恶化和长期临床结局不良的重要危险因素之一<sup>[1-2]</sup>。HE一般发生在发病初始6 h以内,尤其是发病2~3 h以内。血肿体积每增加10%,死亡风险比就会增加5%。绝对体积每增加1 mL,临床结局产生生活依赖的几率就会增加7%<sup>[3]</sup>。因此,探讨ICH早期血肿扩大的危险因素及治疗对临床实践有着重要的意义。

## 1 血肿扩大的定义及判断标准

血肿扩大(HE)的定义在不同的文献中有所不同,有的将HE定义为血肿相对体积增加40%或从基线CT到随访CT的绝对体积增加12.6 mL<sup>[4]</sup>,有的则定义为相对体积增加33%<sup>[5]</sup>,或相对体积增加50%,绝对增加2 mL<sup>[6]</sup>。目前国内常用的判断标准为血肿体积与基线相比相对体积增加(>33%)或绝对体积变化(>12.5 mL),并应用于大型临床试验<sup>[7-8]</sup>。

## 2 临床特征

### 2.1 血糖

高血糖和糖尿病是缺血性卒中的危险因素,而脑出血后高血糖与急性应激和氧化应激水平升高有关<sup>[9]</sup>。此外,已经有研究表明高血糖可以下调脑内水通道蛋白-4(AQP-4)的表达水平来进一步增加血管源性水肿,导致血脑屏障破坏加重<sup>[10]</sup>。在动物模型中的研究结果也表明,高血糖可加速血脑屏障损伤,损害出血部位及邻近血管的完整性,最终促进持续出血,从而导致脑水肿和血肿扩大,造成脑出血患者的预后不良<sup>[11-12]</sup>。有研究证实,脑出血患者入院后24 h之内血

糖>7.15 mmol/L的患者血肿扩大的风险是血糖<7.15 mmol/L患者的3倍。混合征(Blend sign)是由影像学家首次定义,将其作为活动性出血的征象,近来被应用于早期血肿扩大的预测<sup>[13]</sup>。岛征是早期血肿扩大的一种新的影像学预测指标<sup>[14]</sup>。最近有文献报道高血糖能够很好地预测脑出血患者的混合征(截止值7.96,灵敏度83.33%,特异度70.55%,阳性预测值25.9,阴性预测值97.2, AUC 0.819,  $P<0.001$ )和岛征(截止值8.77,灵敏度71.87%,特异度86.45%,阳性预测值52.3,阴性预测值93.7, AUC 0.822,  $P<0.001$ )<sup>[13-14]</sup>,但机制尚不明确。综上所述,高血糖与脑出血血肿扩大的相关性已经证实,但仍需进一步的研究来了解高血糖与脑出血患者死亡风险之间联系的机制。

### 2.2 血压

脑出血患者的血压情况一直是病理生理学和治疗研究的热点。既往研究表明,初始收缩压(Systolic Blood Pressure, SBP) $\geq 200$  mmHg可以作为血肿扩大、血肿周围水肿形成和ICH患者较高病死率的预测指标<sup>[15]</sup>。Luna等<sup>[16]</sup>通过一项观察性研究证明了SBP>180 mmHg负荷(定义为24 h以内SBP监测值超过180 mmHg的百分比)是脑出血血肿扩张的独立预测因子。同样的在另一项观察性研究中Sakamoto等<sup>[17]</sup>基于对211例SBP>180 mmHg急性幕上出血患者的观察性研究,发现24 h以内平均收缩压每增加10 mmHg,血肿扩张的比率就增加1.8倍,24 h平均收缩压<130 mmHg的患者血肿扩张的比率为6.1%,而收缩压>145 mmHg的患者则为26%。

除了血压的绝对值,血压的变异性(Blood pressure variability, BPV)通过破坏脑血流量自动调节系统,成为脑出血患者血肿扩大、水肿加剧以及不良预后的关键因素<sup>[18]</sup>。有研究表明,BPV可单独导致脑出血患者病情的恶化,时间主要集中在发病后6~48 h<sup>[18-19]</sup>。早期BPV导致不良临床结局的机制可能如下:在出血活动期血压反复突然升高和波动可能增加动脉出血和血肿扩大;与此相反,反复发作的突然血压下降可促进远端穿通动脉供血区血肿周围缺血<sup>[3,19]</sup>;活动性出血后BPV过大可通过脑血流的更大波动导致受损脑自动调节区细胞进一步死亡,血压波动可能直接影响血流和脑灌注,从而放大血肿周围继发性脑损伤<sup>[20]</sup>。因此,脑出血患者在降压治疗的同时,保证血压的稳定性可提高临床疗效,但BPV与HE的关系仍需大量的试验进一步证明。

## 3 实验室参数

血肿扩大所涉及的实验室参数主要集中在凝血状态,在

可考虑其机制及检测方法上越来越多地揭示其与脑出血血肿扩大的相关性。

凝血状态的改变会增加自发性脑出血后血管周围出血的风险,这种影响将持续超过24 h,这可能会导致血肿体积的增加。低水平的纤维蛋白原(Fibrinogen)、高水平的D-二聚体(D-Dimer)与国际标准化比值(INR) $>1.5$ 是HE的预测因子。纤维蛋白原在原发性和继发性凝血中都发挥着至关重要的作用;D-DP作为纤维蛋白周转的标记物,反映了凝血和纤溶途径的紊乱;INR越高,凝血酶原时间越长,凝血功能越差<sup>[8,21]</sup>。几项回顾性的研究发现既往应用抗血小板聚集药物与HE和临床结局呈负相关<sup>[22-23]</sup>,一项对251例患者的回顾性分析表明,抗血小板聚集治疗是血肿扩大及突发死亡的独立预测因子<sup>[23]</sup>。有研究表明,维生素K拮抗剂的使用和高风险的HE和不良的临床结局相关<sup>[22-23]</sup>。一项纳入了90例患者的前瞻性、观察性研究表明,在血肿扩大组XIII因子的活化水平增高,而血肿未扩大组的XIII因子的活化水平下降,因此XIII因子可以作为预测HE的标志物<sup>[24]</sup>。血清游离钙离子作为凝血因子,是凝血级联反应的重要辅助因子,在凝血酶原到凝血酶的转化过程中起着重要作用<sup>[25]</sup>。在以前的研究中已经发现低钙血症和凝固时间延长的关系。Morotti等<sup>[26]</sup>表明低钙血症与ICH患者凝血功能障碍和血肿增大有关。缺血性脑卒中患者的低血清钙的发生率为24%~26%,在ICH患者中为10%~14%<sup>[26-27]</sup>。入院时血清Ca<sup>2+</sup>与缺血性脑卒中和出血性脑卒中预后相关。入院时血清Ca<sup>2+</sup>越高,脑卒中严重程度越低,脑梗死体积越小,功能预后越好。在急性ICH患者中入院时血清Ca<sup>2+</sup>水平与出院后3个月预后良好相关<sup>[28]</sup>。低血清Ca<sup>2+</sup>伴有较大的血肿体积,ICH的预后更差<sup>[26-27]</sup>。井上等<sup>[27]</sup>在一项前瞻性研究中发现较高的Ca<sup>2+</sup>水平与血肿扩大风险降低相关,可能是由于较低血清Ca<sup>2+</sup>水平导致凝血级联降低、血压升高和血小板功能障碍。Yi-Bin Zhang等<sup>[26]</sup>发现血清游离钙离子水平 $<1.12$  mmol/L与早期HE的风险相关,低血钙水平可能导致缺血区血管持续收缩,进而使局部血压升高,引起血肿扩大,但低钙血症预测脑出血血肿扩大的机制仍不明确,仍有待进一步实验验证。

#### 4 影像学表现

CT血管造影(CTA)是一种快速无创的ICH患者检查方法,已被证明对鉴别动脉瘤和其他血管病变是很有效的检查方法,近年来ICH患者应用CTA征象来判断脑出血血肿扩大也成为研究的热点。Wada等<sup>[28]</sup>在2007年首次报道了点征。点征是CTA成像上血肿内1~2 mm的增强信号。点征在预测血肿扩大时敏感性、特异性、阳性及阴性预测值分别为51%、85%、61%。敏感性过低,这是限制其应用很重要的1个因素。Orito等<sup>[29]</sup>于2016年提出了CTA渗漏征。渗漏征是通过脑出血患者行CTA扫描后5 min后再次进行扫描,得到(动脉期和延迟期),设定直径为10 mm的感兴趣区,设定直径为10 mm的感兴趣区(ROI),计算CT值,延迟ROI内CT值较CTA期增加 $>10\%$ 的现象定义为渗漏征。在预测血肿扩大时灵敏度为93.3%,95%可信区间

0.757~0.988,特异性为88.8%,HE的95%的置信区间为0.815~0.912然而渗漏征的局限性在于患者检查等待时间长,对于昏迷的患者来说危险性更大,而且2次CTA扫描,辐射暴露更大,这可能是限制其应用的重要因素。宝石光谱成像(GSI)是一种很有前途的扫描方式,可以通过单色成像,直接将碘剂从血液分离出来,反映碘的浓度(IC)。碘征阳性定义为宝石光谱成像下血肿中的高信号,此处碘剂的浓度 $>7.82$  (100  $\mu\text{g/mL}$ )<sup>[30]</sup>。Fanfu等<sup>[30]</sup>进行了一项前瞻性研究,共纳入了91例ICH患者,91例自发性脑出血患者进行CTA成像,结果显示碘征可独立预测HE(优势比=53.67,95%置信区间=11.88~242.42, $P<0.001$ ),其预测脑出血血肿扩大的灵敏度(91.5%)、阴性预测值(89.7%)、准确度(85.7%)均高于点征灵敏度(63.8%)、阴性预测值(69.9%)、准确度(75.8%)。碘征可能成为未来预测脑出血血肿扩大早期重要的预测因子,更好地指导临床。

#### 5 临床评分

如前所述,造成ICH患者早期血肿扩大的因素不是单一的,那么如何更综合地分析预测患者HE的发生风险就成为了当前研究的另一热点。近年来,关于ICH血肿扩大的评分量表的研究得到了较大的进展。

9分预测评分表(表1)建立在4个公认的脑出血血肿扩大的预测因素上:华法林的使用、首次CT基线血肿体积、首次行头CT的时间、CTA点征。得分为9分的患者中有80%会出现HE,而得分为0分的患者中仅有5.7%会出现HE。在评估住院期间及3个月的病死率时评分也具有良好的预测功能<sup>[31]</sup>。

BRAIN-24分预测法(表1)将血肿扩大的定义为24 h内血肿绝对体积增加 $>6$  mL。该评分方法包括5个因素:基线血肿体积、反复的脑出血、既往是否应用华法林抗凝治疗、是否伴有脑室出血和首次CT扫描的时间。0分的患者血肿扩大率为3.4%,而得分为24分的患者为85.8%。值得注意的是,虽然基线上CTA点征并不包括在内,24分预测评分显示出良好的辨别和校准能力(c统计,0.73),与9分评分法相当(发展队列为0.72,验证队列为0.77)。迄今为止该评分法对血肿扩大的预测最为可靠<sup>[32]</sup>。

由于GCS和NIHSS在临床上经常作为患者的基线资料而收集,并且也被识别为HE的预测因子<sup>[33]</sup>,因此它们被纳入2个新的HE预测因子中分别PREDICT A and B。两项预测评分包括GCS或NIHSS、华法林或INR $>1.5$ 、斑点征和从症状开始到基线CT的时间。与9分和24分得分相比,两者预测得分均显示HE $>6$  mL的AUC较9分和24分得分高(PREDICT A = 0.78,95%置信区间 = 0.73~0.84;PREDICT B = 0.77,95%置信区间 = 0.72~0.83;9分评分法 = 0.71,95%置信区间 = 0.65~0.77;24评分法为0.76,95%可信区间 = 0.70~0.82)<sup>[22]</sup>。

Makiko Miyahara等<sup>[34]</sup>开发了1个新的预测脑出血神经功能恶化及血肿扩大的评分HEAVN评分(表1)。这是基于一项回顾性队列分析得出的评分,在这项研究中纳入了622例患者,其中457例患者纳入发展队列,165例纳入验证

队列,主要结果是血肿扩大,次要结果是发病14 d后的神经功能恶化,经过多因素回归分析显示血肿扩大或神经功能恶化的预测因子为血肿异质性(Heterogeneity)、周围水肿(Peripheral edema)、抗凝剂的使用(Anticoagulant use)、CT 初始血肿体积(Volume>30 mL)、在不同的血肿密度之间有明显分界,不论这个分界是水平的还是弯曲的(Niveau),通过分析发现得分≥3 分的患者与得分<3 分的患者比较前者更容易出现血肿扩大。这个评分的优势在于不仅能预测血肿扩大,对神经功能恶化也有强有力的预测功能。

日本 KenichiSakutt 等<sup>[35]</sup>将量表简化,更加侧重于入院时的临床指标。提出了 NAG 量表,在纳入的 112 例患者中显示随着 NAG 量表评分的增加,HE 患者的比例增加。得分为 0 分,HE 患者的比例为 4%;得分为 1 分,HE 患者的比较为 25%;得分为 2 分,HE 患者的比例为 60%;得分为 3 分,HE 患者比例为 100%,NAG 评分显示出对 HE 相当有效的预测作用,NAG 评分为 2 或 3 分的患者 HE 比率为 63%,≥1 分的患者 HE 的比例为 39%。NAG 量表操作简单,适用于临床环境,可有医生或者护士快速计算。

Andrea Morotti 等<sup>[36]</sup>提出了 1 个结合 NCCT 无需进行 CTA 的 5 分预测法 BAT 评分法,该评分显示的最佳分界点为 3 分,患者 BAT 评分≥3 分患者 HE 风险较高,总共有 17.7%的受试者 BAT 评分≥3,对 HE 预测的敏感性为 0.5,特异性为 0.89,准确性为 0.82。与之前发表的评分相比,这个评分更容易应用,几乎对所有的 ICH 患者基线 NCCT 扫描快速评估。在这个评分中血肿异质性是 HE 的最强预测因子。

量表的发展为临床工作提供了更快速预测 ICH 患者血肿扩大的风险,然而为了准确地对患者进行分层以进行当前的治疗干预,需要对上述预测评分系统进行进一步的独立验证和修改。

6 结束语

1/3 的 ICH 患者可能发生 HE,而 HE 是脑出血不良预后的重要因素,也是目前临床重点干预的靶点。早期血肿扩大风险的预测可以帮助临床医生更好地对患者进行分层并及时有效地帮助患者量身定做强化治疗。本研究就脑出血

表 1 脑出血早期血肿扩大的预测评分量表

9 分评分法		24 分(BRAIN)评分法		预测评分 A		预测评分 B	
因素	得分	因素	得分	因素	得分	因素	得分
基线血肿体积(mL)		基线血肿体积(mL)		GCS(分)		NIHSS 评分(分)	
<30	0	≤10	0	14~15	0	0~4	0
30~60	1	10~20	5	≤13	4	5~14	4
>60	2	>20	7			≥15	7
初始行头 CT 的时间(h)		初始行头 CT 的时间(h)		初始行头 CT 的时间(h)		初始行头 CT 的时间(h)	
≤6	2	≤1	5	≤1	5	≤1	5
>6	0	>1~2	4	>1~2	4	>1~2	4
		>2~3	3	>2~3	3	>2~3	3
		>3~4	2	>3~4	2	>3~4	2
		>4~5	1	>4~5	1	>4~5	1
		>5	0	>5	0	>5	0
使用华法林		使用华法林		使用华法林或 INR> 1.5		使用华法林或 INR> 1.5	
是	2	是	6	是	6	是	7
否	0	否	0	否	0	否	0
CTA 点征		破入脑室		CTA 点征		CTA 点征	
存在	3	是	2	0	0	0	0
不存在	0	否	0	1	4	1	4
未行 CTA 检查	1			≥2	8	≥2 个	9

表 2 脑出血早期血肿扩大的预测评分量表

BAT 评分(0~5 分)		HEAVEN 评分(0~8 分)		NAG 评分法(0~3 分)	
因素	得分	因素	得分	因素	得分
混合征		血肿异质性	2	基线 NIHSS≥10 分	
存在	1	血肿周围水肿	1	是	1
不存在	0	使用抗凝剂	2	否	0
血肿内的低密度		CT 初始血肿体积>30 mL	1	使用抗凝剂	
存在	2	分界形成	2	是	1
不存在	0			否	0
从发病到行头 CT 的时间(h)				入院血糖≥133 mg/dL	
≤2.5	2			是	1
>2.5 或不详	0			否	0

早期血肿扩大的定义、早期血肿扩大的预测方法包括临床因素、实验室化验和影像学以及预测分数等,进一步阐明发病机制和出现更好的预测因子仍需通过进一步的研究,从而对临床进行积极的医疗干预措施。

### 参 考 文 献

- [1] Morotti A, Boulouis G, Charidimou AA, et al. Integration of computed tomographic angiography spot sign and noncontrast computed tomographic hypodensities to predict hematoma expansion[J]. *Stroke*, 2018, 49(9): 2067-2073.
- [2] Sporns PB, Kemmling A, Schwake M, et al. Triage of 5 noncontrast computed tomography markers and spot sign for outcome prediction after intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2018, 49(10): 2317-2322.
- [3] Yamaguchi Y, Koga M, Sato SA, et al. Early achievement of blood pressure lowering and hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage; stroke acute management with urgent Risk-Factor assessment and Improvement-Intracerebral hemorrhage study[J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2018, 46(3/4): 116-122.
- [4] Schlunk F, Greenberg SM. The pathophysiology of intracerebral hemorrhage formation and expansion[J]. *Transl Stroke Res*, 2015, 6(4): 257-263.
- [5] Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, et al. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course [J]. *Stroke*, 1996, 27(10): 1783-1787.
- [6] Yaghi S, Dibu J, Achi E, et al. Hematoma expansion in spontaneous intracerebral hemorrhage: Predictors and outcome[J]. *International Journal of Neuroscience*, 2014, 124(12): 890-893.
- [7] Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, et al. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 1998, 29(6): 1160-1166.
- [8] Broderick JP, Diringer MN, Hill MD, et al. Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis[J]. *Stroke*, 2007, 38(3): 1072-1075.
- [9] Anderson CS, Qureshi AI. Implications of INTERACT2 and other clinical trials: blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2015, 46(1): 291-295.
- [10] Xi GH, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage [J]. *The Lancet Neurology*, 2006, 5(1): 53-63.
- [11] Chiu CD, Chen CC, Shen CC, et al. Hyperglycemia exacerbates intracerebral hemorrhage via the downregulation of aquaporin-4: temporal assessment with magnetic resonance imaging[J]. *Stroke*, 2013, 44(6): 1682-1689.
- [12] Liu J, Gao BB, Clermont AC, et al. Hyperglycemia-induced cerebral hematoma expansion is mediated by plasma kallikrein[J]. *Nat Med*, 2011, 17(2): 206-210.
- [13] Zhang F, Li H, Qian J, et al. Hyperglycemia predicts bleed sign in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *Medical Science Monitor*, 2018, 24(7): 6237-6244.
- [14] Zhang F, Li H, Qian J, et al. Hyperglycemia is associated with island sign in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *World Neurosurg*, 2018, 119(9): E703-E709.
- [15] Majidi S, Suarez JJ, Qureshi AI. Management of acute hypertensive response in intracerebral hemorrhage patients after AT-ACH-2 trial[J]. *Neurocrit Care*, 2017, 27(2): 249-258.
- [16] Rodriguez-Luna D, Piñero S, Rubiera M, et al. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage [J]. *European Journal of Neurology*, 2013, 20(9): 1277-1283.
- [17] Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, et al. Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage; the stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement-intracerebral hemorrhage study[J]. *Stroke*, 2013, 44(7): 1846-1851.
- [18] Chung PW, Kim JT, Sanossian N, et al. Association between hyperacute stage blood pressure variability and outcome in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2018, 49(2): 348-354.
- [19] Qureshi AI. The importance of acute hypertensive response in ICH[J]. *Stroke*, 2013, 44(6, 1): S67-S69.
- [20] Manning LS, Rothwell PM, Potter JF. Prognostic significance of Short-Term blood pressure variability in acute stroke systematic review[J]. *Stroke*, 2015, 46(9): 2482-2490.
- [21] Huynh TJ, Aviv RI, Dowlatabadi D, et al. Validation of the 9-Point and 24-Point hematoma expansion prediction scores and derivation of the PREDICT A/B scores [J]. *Stroke*, 2015, 46(11): 3105-3110.
- [22] Al-Mufti F, Thabet AM, Singh T, et al. Clinical and Radiographic Predictors of Intracerebral Hemorrhage Outcome[J]. *IntervNeurol*, 2018, 7(1-21): 118-136.
- [23] Salman RA, Frantzas J, Lee RJ, et al. Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(10): 885-894.
- [24] Peacock M. Calcium metabolism in health and disease[J]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2010, 5(1): S23-S30.
- [25] Jafari M, Di NM, Datta YH, et al. The Role of Serum Calcium Level in Intracerebral Hemorrhage Hematoma Expansion: Is There Any? [J]. *Neurocrit Care*, 2018, undefined: undefined.
- [26] Morotti A, Charidimou A, Phuah CL, et al. Association between serum Calcium level and extent of bleeding in patients with intracerebral hemorrhage [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(11): 1285-1290.
- [27] Inoue Y, Miyashita F, Toyoda K, et al. Low serum Calcium levels contribute to larger hematoma volume in acute intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2013, 44(7): 2004.
- [28] Wada R, Aviv RI, Fox AJ, et al. CT angiography "spot sign" predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2007, 38(4): 1257-1262.
- [29] Orito K, Hirohata M, Nakamura Y, et al. Leakage sign for primary intracerebral hemorrhage: a novel predictor of hematoma growth[J]. *Stroke*, 2016, 47(4): 958-963.
- [30] Fu F, Sun S, Liu L, et al. Iodine Sign as a Novel Predictor of Hematoma Expansion and Poor Outcomes in Primary Intracerebral Hemorrhage Patients [J]. *Stroke*, 2018, 49(9): 2074-2080.
- [31] Brouwers HB, Chang Y, Falcone GJ, et al. Predicting hematoma

expansion after primary intracerebral hemorrhage[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(2):158-164.

- [32] Wang X, Arima H, Salman RA, et al. Clinical prediction algorithm (BRAIN) to determine risk of hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2015, 46(2):376-381.
- [33] Sorimachi T, Fujii Y, Morita K, et al. Predictors of hematoma enlargement in patients with intracerebral hemorrhage treated with rapid administration of antifibrinolytic agents and strict blood pressure control[J]. *J Neurosurg*, 2007, 106(2):250-254.
- [34] Miyahara M, Noda R, Yamaguchi S, et al. New prediction score for hematoma expansion and neurological deterioration after

spontaneous intracerebral hemorrhage: a Hospital-Based retrospective cohort study[J]. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 2018, 27(9):2543-2550.

- [35] Sakuta K, Sato T, Komatsu T, et al. The NAG scale: Noble predictive scale for hematoma expansion in intracerebral hemorrhage[J]. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 2018, 27(10):2606-2612.
- [36] Morotti A, Dowlatshahi D, Boulouis GA, et al. Predicting intracerebral hemorrhage expansion with noncontrast computed tomography the BAT score[J]. *Stroke*, 2018, 49(5):1163.

(2018-12-13 收稿)

(上接第 480 页)

- [42] Naureckiene S, Ma L, Sreekumar K, et al. Functional characterization of Narc 1, a novel proteinase related to proteinase K [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2003, 420(1):55-67.
- [43] Cai GJ, Zhang BF, Shi GW, et al. The associations between proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 E670G polymorphism and the risk of coronary artery disease and serum lipid levels: a meta-analysis [J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14(1):149.
- [44] Homer VM, Marais AD, Charlton F, et al. Identification and characterization of two non-secreted PCSK9 mutants associated with familial hypercholesterolemia in cohorts from New Zealand and South Africa[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 196(2):659-666.
- [45] Dong B, Singh AB, Azhar S, et al. High-fructose feeding promotes accelerated degradation of hepatic LDL receptor and hypercholesterolemia in hamsters via elevated circulating PCSK9 levels[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(2):364-374.
- [46] McNutt M C, Lagace T A, Horton J D. Catalytic activity is not required for secreted PCSK9 to reduce low density lipoprotein receptors in HepG2 cells [J]. 2007, 282(29):20799-20803.
- [47] Roubtsova A, Munkonda MN, Awan ZA, et al. Circulating proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) regulates VLDL-R protein and triglyceride accumulation in visceral adipose tissue[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(4):785-U162.
- [48] Gu HM, Adijiang A, Mah M, et al. Characterization of the role of EGF-A of low density lipoprotein receptor in PCSK9 binding [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(12):3345-3357.
- [49] Li S, Guo YL, Xu RX, et al. Plasma PCSK9 levels are associated with the severity of coronary stenosis in patients with atherosclerosis[J]. *Cardiology*, 2014, 129(1):14-15.
- [50] 任海艳, 王丽宏, 车慧. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂与血脂异常的相关研究[J]. *中国医师进修杂志*, 2017, 40(5):474-477.
- [51] Abboud S, Karhunen PJ, Lutjohann D, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gene is a risk factor of

large-vessel atherosclerosis stroke[J]. *PloS one*, 2007, 2(10):e1043.

- [52] Slimani A, Harira Y, Trabelsi I, et al. Effect of E670G polymorphism in PCSK9 gene on the risk and severity of coronary heart disease and ischemic stroke in a tunisian cohort[J]. *J Mol Neurosci*, 2014, 53(2):150-157.
- [53] Tang Z, Jiang L, Peng J, et al. PCSK9 siRNA suppresses the inflammatory response induced by oxLDL through inhibition of NF-kappa B activation in THP-1-derived macrophages[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(4):931-938.
- [54] Olsen A, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al. Duration of treatment with nonsteroidal Anti-Inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction a nationwide cohort study[J]. *Circulation*, 2011, 123(20):2226-2235.
- [55] Wu CY, Tang ZH, Jiang L, et al. PCSK9 siRNA inhibits HUVEC apoptosis induced by ox-LDL via Bcl/Bax-caspase9-caspase3 pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 359(1/2):347-358.
- [56] 王梅, 郭彦青, 陈萌萌, 等. 冠心病患者体内前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 水平与炎性因子的相关性分析[J]. *心肺血管病杂志*, 2017, 36(6):433-435, 450.
- [57] Piao MX, Bai JW, Zhang PF, et al. PCSK9 regulates apoptosis in human neuroglioma u251 cells via mitochondrial signaling pathways[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(3):2787-2794.
- [58] Chistiakov DA, Bobryshev YV, Nikiforov NG, et al. Macrophage phenotypic plasticity in atherosclerosis: The associated features and the peculiarities of the expression of inflammatory genes[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184:436-445.
- [59] Bingham B, Shen R, Kotnis S, et al. Proapoptotic effects of NARC 1 (= PCSK9), the gene encoding a novel serine proteinase[J]. *Cytometry A*, 2006, 69(11):1123-1131.
- [60] Rousselet E, Marcinkiewicz J, Kriz J, et al. PCSK9 reduces the protein levels of the LDL receptor in mouse brain during development and after ischemic stroke[J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(7):1383-1391.

(2019-01-01 收稿)