

本文引文格式:彭佳华. 自发性脑出血超早期血肿扩大:从影像识别到临床干预的现状与展望[J]. 右江民族医学院学报, 2020, 42(5): 650-654.

【综述与讲座】

自发性脑出血超早期血肿扩大:从影像识别到临床干预的现状与展望

彭佳华

(广西百色市人民医院,右江民族医学院附属西南医院
重症医学科二病区,广西 百色 533000)

摘要:自发性脑出血患者血肿可发生扩大现象已经是共识,然而目前对该现象仍知之甚少。不管从识别手段上还是临床干预上,可用的方法较为有限。本文总结了近年来影像特征用于预测血肿扩大的应用研究以及目前一些探索性的临床研究结果,以期为临床提供参考。

关键词:脑出血;血肿扩大;影像识别;早期医疗干预

中图分类号:R743.34 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2020)05-0650-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.05.026

自发性脑出血(spontaneous intracerebral hemorrhage, SICH)是最为凶险的卒中类型,有非常高的病死率和致残率。尽管数十年来医疗卫生水平有显著提高,但 SICH 的发病率和死亡率均没有显著改善,尤其是脑干出血 30 天内的病死率超过 40%^[1]。目前尚无有效方法可改善 SICH 患者预后。SICH 患者中有 30%~70% 可发生血肿扩大(hematoma expansion, HE)现象,是 SICH 患者早期病情持续加重、院内死亡和预后不良的重要原因^[1-2],由于这部分患者存在血肿的演变时间窗,因此也留下了潜在的干预可能性,然而前提是如何准确地预测或识别 HE 患者。因此,近年来出现较多影像特征预测血肿扩大的研究,有些特征的确有令人鼓舞的潜在应用价值^[3-4]。但是如何从这些影像特征走向实质性的临床干预,从而体现其临床应用价值,仍需很多探索。因此,本综述将影像特征在预测血肿扩大中的应用现状、与血肿扩大病理生理机制的联系、目前在临床干预中的作用及展望几方面展开论述。

1 血肿影像特征在预测血肿扩大中的应用现状

1.1 血管渗漏或破裂相关的影像特征 CTA 的斑点征是在 CT 血管造影下发现的点状渗漏征象,是血肿内或血肿周围血管渗漏、破裂的直接影像依据。已有较多的研究表明^[1,3]CTA 斑点征有良好的预测和诊断

脑出血(ICH)血肿扩大价值,虽然这些研究的数据所反映的预测准确性相差较大。也有大样本临床试验数据分析表明 CTA 斑点征的表现并不如其它单中心研究那样准确^[4],但最近发表的 Meta 分析仍支持了它的预测价值^[5]。这些研究之间的差别可能与 CTA 斑点征的诊断和预测准确性受发病至检查时间影响较大有关。有研究表明,随着时间的推移,斑点征出现的概率就越小,预测值也将降低^[6]。另外,采用 CT 灌注扫描发现的血肿内造影剂渗出征象也有较准确的预测血肿扩大作用^[7]。上述研究表明,血管渗漏或破裂的直接影像特征不但符合 SICH 的基本病因,而且反映了病灶的活动状态,自然有较高的诊断和预测血肿扩大价值。然而,血管破裂影像特征识别阳性率受很多因素影响,如发病时间、破裂血管状态、造影剂输注时间等。并且,由于其检查复杂且耗时,无法在基层医院常规进行,明显不适用于 SICH 的紧急状态,临床应用受到很大限制。

1.2 血肿常规 CT 断层二维征象 由于 CT 检查是诊断 SICH 的金标准,简单易行,因此通过常规 CT 影像分析,挖掘其中与血肿扩大相关的影像特征具有临床实用性。近年来出现多个可以预测血肿扩大的常规 CT 血肿征象,例如血肿内密度不均的混合征^[8],血肿内出现低密度灶^[9]或空洞征^[10]、液平面征^[11]、岛

基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题(Z20180341);百色市科学研究与技术开发计划项目(百科 20184412);白求恩医学科研基金(190118)

作者简介:彭佳华(1977-),男,硕士,副主任医师,研究方向:脓毒症、神经重症,E-mail:61991024@qq.com

征^[12]、边缘不规则征^[11]等。这些初始血肿二维征象的实用性较高,均反映血肿不均一、不规则的共性状态。虽然它们在临床易获得,实用性较高,但是能否满足临床的精确预测要求仍评价不一。首先有些二维血肿征象虽然诊断 HE 的特异性较高,但敏感性较低,如黑洞征的敏感性仅有 31.9%^[10],岛征为 44.7%^[13],而对于血肿边缘不规则和密度不均这两个征象,有 Meta 分析结果表明几乎没有 HE 预测和诊断价值^[14]。其次,虽然一些影像特征本身特征显著而容易被肉眼识别,小规模研究认为个体判读一致性较好^[15],但是这些征象阳性与否均由主观认定,而且没有统一的评价标准,仍然会造成判读者之间的结果有显著差异。因此,这些先天缺陷让这些快捷简单的影像特征很难成为 HE 的标志物或评估工具。有效的解决办法之一就是多参数根据各自的诊断能力进行权重,组合成评分系统以提高诊断 HE 能力,近来出现一些多个影像特征组合或与临床参数组合的评分预测方法^[16]。然而纵观这些评分研究的验证结果,诊断或预测 HE 的提高作用有限,虽然有些评分方法可能在单中心的研究中有较好的表现甚至可以媲美 CTA 斑点征的预测能力^[17],然而这些评分方法仍然没有解决二维影像本身固有的局限性,而且临床应用较为繁琐,因此仍停留在研究和探索阶段。从上述研究中结果可以提示,这些血肿二维影像特征在预测和诊断 HE 方面,可能更多的是相互包含和交融,以组合评分的模式或许可以在一定程度上改善敏感性,但可能并不能叠加它们的诊断能力。然而值得肯定的是,一些特异性较高和识别容易的征象如黑洞征、岛屿征虽然在联合应用研究结果中并没有显著改善它们的敏感性,但仍然给 SICH 的紧急评估提供了重要的提示和参考作用。

1.3 血肿空间结构影像 上述常规 CT 的二维平面血肿影像在 HE 的应用似乎已经进入瓶颈,进一步提高应用价值的前景似乎比较暗淡。然而纵观这些具有潜在预测 HE 价值的二维影像特征,它们存在一个共性的特征,那就是具有 HE 潜在变化的初始血肿可能都有着复杂的、极不匀质的血肿结构。因此可以预见初始血肿的空间和内部结构将有可能对 HE 有较好的预测和诊断价值,医学数字影像模拟技术可以利用二维断层影像,精确地重建器官空间形态和结构,早已成熟地应用于临床,例如骨科、牙科、血管外科等。然而在 ICH 领域的应用并不多见,原因是多方面的,操作复杂和颅内组织的 CT 断层影像病灶与正常组织的分界不清晰可能是最重要的原因。虽然颅内血肿与周围脑组织有着鲜明对比,但界线往往模糊不清。尽管如此,颅内出血与脑组织明确的 CT 值或灰度差异仍然为血肿边界划分提供了机会,已有动物实验研究证实

模拟颅内病灶的空间形态的准确性^[18],在临床上也有应用于缺血病灶和蛛网膜下腔出血评估的报道^[19]。我们的前驱研究进行了重建颅内血肿空间形态的探索,并且发现其空间形态不规则不但与 HE 扩大相关,并且有较好的预测价值^[20],进一步的试验数据正在整理待发表中。血肿空间形态重建可以整合所有血肿 CT 断层边界的信息,所有可获得的连续断层图像中,但凡出现血肿边界肉眼辨识度高的征象如空洞征、岛屿征均有可能被集中整合,因此空间形态可以视作对二维断层图像信息的整合,充分挖掘平面图像中所包含的信息。另外,血肿的空间形态和内部结构是探索血肿扩大病理生理机制的一个重要途径,对寻找临床干预靶点有重要提示作用。然而血肿边缘模糊难以界定、操作复杂繁琐等先天缺陷严重限制了其应用。解决上述缺陷还需要计算机、形态学、力学等多学科跨专业的技术支持以实现自动化分析,因此目前还仅仅停留在尝试阶段。

2 影像特征反映血肿扩大的潜在机制

任何临床表型都是直接或间接地由疾病的病理生理介导而引起,对于影像表型也不例外,因此血肿影像是探索血肿扩大机制的最重要手段。对血肿扩大的病理生理学研究较少,机制并不十分清楚。目前倾向于血肿的动态演变,可能的过程主要由 2 个阶段组成:①原发血管破裂,形成初始血肿和占位效应;②血肿周围血管继发破裂的“雪崩”效应,血肿扩大。

2.1 原发血管破裂出血——初始血肿 不论是高血压病血管粥样硬化出血还是血管淀粉样变性出血,原发血管破裂导致原发血肿的病因学已有组织学验证^[21],而且早已是常识。然而很难捕捉到血肿发生和演变的影像证据,因为几乎所有病人的影像采集时间远远迟滞于血肿发生时间,无法动态、实时地观察到血肿的发生和发展。因此,血肿扩大与初始血肿的关系尚缺少动态影像证实。尽管如此,现有的重复影像学检查提示血肿扩大与初始血肿之间似乎存在着差别,例如时间与空间形状差别,而且由常识性的推测可知,当原发血肿形成而且不断增加时,周围组织受压而对破裂血管形成的反作用压力也随之增加,当两者平衡时,初始血肿生长会减少或停止^[22],然而事实有时并非如此,血肿仍可能会继续发生出血扩大,在临床上可以观察到病情加重和血肿扩大。因此可以推测,初发血肿形成后可能存在一个二次出血的过程。在动物实验的连续影像记录中表明:ICH 的初始血肿经历一个短时间的急速线性增长,后续可以有 3 种模式的演变:缓慢持续、二次扩大、持续平台稳定^[23]。这也可以解释血肿扩大只发生在一部分病人,大部分病人没有发生血肿扩大的临床现象。

2.2 初始血肿周围血管继发破裂的“雪崩”效应——血肿扩大 该设想很早就有学者提出并描述,认为血肿扩大是基于初始血肿的压迫,对周围血管形成剪切力而发生的初始血肿周围血管破裂二次出血^[24]。随着影像技术的发展,这个设想越来越多地获得了影像支持,而且很好地解释了临床上脑内微出血与血肿扩大直接相关的现象:例如已经有研究表明出现微出血影像预示着血肿扩大,无论是MRA血管成像还是CT灌注成像^[25],再到CTA斑点征^[5],都有很好的血肿扩大诊断和预测价值。同理,对于血肿的空间结构而言,初始血肿内部和周围的多灶性微出血显然是内部结构和表面形态极不规则的原因,因此,血肿的空间结构分析也具备了相当程度的预测和诊断价值^[20]。在最近的一项动物实验结果表明,继发于初始血肿占位引起的继发血管破裂出血是血肿扩大的潜在机制,并且依赖于初始血肿的大小和产生速率^[26]。

2.3 血肿扩大机制 笔者总结上述研究结论后认为,假如继发血管破裂的假说是血肿扩大的机制,那么最终造成血肿扩大仍然需要一定的条件,首先初始血肿需要有一定的体积形成占位,才能对其它血管形成足够大的剪切力以造成破裂,在临床上有报道初始体积越大的血肿越容易发生血肿扩大可能就是基于这个原因。其次,初始血肿形成对血管的剪切力这一过程需要在尽量短的时间内完成,这样才能超过血管弹性应变的缓冲而造成破裂,相应的同样有报道表明初始血肿生长速度是血肿扩大的危险因素^[27],而颅内慢性占位例如肿瘤,很少引起继发血肿的原因可能也是由于剪切力产生的速率太慢,受力的血管有充足的时间通过变形抵消剪切力损伤。最后是血管因素,血管对于剪切力的耐受程度也是血肿扩大形成的原因,例如血管粥样硬化广泛、烟雾病、凝血功能障碍等血管易感性因素,因此在临床上同样也出现这些引起小动脉脆性

增加的危险因素,例如应用抗凝血药物、高年龄、长期未控制高血压、糖尿病等等。

2.4 影像学应用展望 SICH与其它疾病一样有异质性,识别出其中有潜在干预价值的HE患者是血肿影像重要的临床应用价值体现。因此,血肿影像的探索将来仍会以如何提高识别HE的准确性为目标进行研究。对于二维影像,仍可能通过临床观察性研究寻找新的具有高度敏感性和特异性的征象。利用现有的影像特征,通过队列研究结果进行权重赋值,探索将影像量化的算法以提高识别HE准确性也具有较广阔的研究空间。在信息化与计算机辅助日新月异的背景下,血肿形态的模拟与材质分析比传统的二维影像特征分析更为优越与精确,无疑将为预测HE提供了新的机遇。

3 血肿影像与血肿扩大的临床干预

尽管目前血肿扩大的机制尚未十分明确,然而由于血肿扩大的高危性和高致死性,以及众多临床研究中发现的血肿扩大显著相关危险因素,仍然让研究者们将某些危险因素作为靶向,进行了一些临床干预试验,也有许多临床试验结果报道。然而仍没有专门针对血肿影像特征作为分层工具进行干预的试验,影像参数只能作为一种临床征象参与,甚至并不是入组患者必要的参数。血肿扩大在多数情况下也仅作为次要终点事件进行考查,因此本文仅列举了3项有代表性的、包含有影像参数的临床研究以讨论影像分析在将来临床干预中的应用前景,虽然这些早期较大型的SICH血压调整临床试验如ATACH-2试验^[28],INTERACT II试验^[29]并没有发现强化降压方法能有效改善ICH患者的预后和减少血肿扩大发生率,但这些数据似乎有减少血肿扩大发生率的趋势,尤其是TICH-2研究,通过影像分析显示了氨甲环酸减少血肿扩大的作用,见表1。

表1 涉及影像参数和血肿扩大的3个大型临床干预研究

研究	样本量 (T/C)	影像特征 (T/C)	发病 时间/h	初始血肿大 小(T/C)/ml	干预措施	干预对终点事件影响 [OR (95% CI)]	干预对血肿扩大影响 [OR (95% CI)]
Qureshi AI ^[28]	500/500	N	≤4.5	10.3/10.2	强化降压/ 标准治疗	3个月死亡、严重残疾, 1.04(0.85~1.27), P=0.72	0.78(0.58~1.03), P=0.08
Anderson CS ^[29]	1399/1430	N	2.8~4.8	15.7±15.7/ 15.1±14.9	强化降压/ 标准治疗	死亡、严重残疾, 0.87(0.75~1.01), P=0.06	0.45(-3.1~12.7), P=0.27
Sprigg N ^[30]	1161/1164	斑点征 (20%/25%)	≤8	14.1/12.5	氨甲环酸1g 静注/安慰剂	90天死亡、严重残疾, 0.88(0.76~1.03), P=0.11	0.80(0.66~0.98), P=0.03

注:①表内样本量以例数(n)表示;②表内计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示;③T/C:试验组/对照组;④N:非基线参数或报道中未给出结果。

3.1 强化血压管理 为了解答SICH早期血压管理

争议而开展的临床试验,血肿扩大和其影像参数作为

包含在其中的内容信息也引起了关注。随后有 Meta 分析结果^[31]表明强化血压管理可能将减少血肿扩大,这是一个令人欣喜的结果。然而我们更关注的是影像特征在这些临床干预中是否能起到作用。其中有研究者在 ATACH-2 试验中挑出有影像特征数据的患者进行二次分析,结果表明 CTA 斑点征具备良好的预测优势,然而斑点征阳性的患者与阴性的患者相比,主要终点事件和血肿扩大在强化降压干预下都没有显著减少^[4,32],同样,MRI 脑血管灌注扫描的微血管出血征阳性患者接受强化降压同样也没有表现出结局优势^[33]。

3.2 止血药物 在 TICH-2^[30]的 ICH 患者早期应用氨甲环酸的随机对照试验中取得了让人欣喜的结果,虽然早期使用氨甲环酸并不能改善 90 d 死亡率和致残率,但显著改善了 7 d 的近期结局,包括血肿扩大,院内死亡等不良事件。然而在亚组分析中氨甲环酸并没有显著影响斑点征阳性患者的主要终点事件,OR (95% CI):1.16 (0.37~3.57),斑点征阳性的患者与阴性的患者相比主要结局并没有显著差异^[30]。但斑点征阳性的患者是否在试验干预下显示出比阴性患者更有优势的血肿扩大(次要结局)发生率尚有待更细致的亚组数据分析发表。另外,在氨甲环酸应用于 ICH 的 Meta 分析也表明了可以减少血肿扩大发生率的结果^[34],但对 90 d 的病死率并没有影响。这些结果与强化血压管理对血肿扩大的影响相似。

综上所述,血肿影像分析即使具备准确的诊断和预测血肿扩大能力,可以筛选出高危血肿扩大病人,但是并不意味着现有的治疗策略对这些高危病人更有效。血肿扩大的临床干预,我们还需要影像分析么?一个客观的事实是,临床标志物从来无法直接改变疾病进程,它们的价值在于是否正确地引导了干预措施,并且有效地阻断了病理生理进程。显然这需要我们进行个体化地解读影像特征反映的病理生理特征及个体化地干预。在血肿扩大复杂的病理生理机制尚未清楚之下,血肿影像分析仍然有着应用潜力。因此,与影像和临床高危因素相结合的、具有筛选性的临床干预方案探索将是今后的研究方向。总之,脑出血超早期血肿扩大和其它疾病一样有复杂的病理生理机制,血肿影像可能包含着我们未知的病理生理信息,对影像信息的挖掘与研究有助于临床个体化干预的实施,从而实现从病理生理到临床应用的过程。

参考文献:

[1] Chen S, Zhao BJ, Wang W, et al. Predictors of hematoma expansion predictors after intracerebral hemorrhage[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(51):89348-89363.
[2] 马潞,李浩,吴波,等. 自发性脑出血诊断治疗中国多学

科专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(12):1319-1323.

- [3] Huynh TJ, Demchuk AM, Dowlatshahi D, et al. Spot sign number is the most important spot sign characteristic for predicting hematoma expansion using first-pass computed tomography angiography: analysis from the PREDICT study[J]. *Stroke*, 2013, 44(4):972-977.
[4] Morotti A, Brouwers HB, Romero JM, et al. Intensive Blood Pressure Reduction and Spot Sign in Intracerebral Hemorrhage: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(8):950-960.
[5] Xu XH, Zhang JS, Yang K, et al. Accuracy of spot sign in predicting hematoma expansion and clinical outcome: A meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(34):e11945.
[6] Dowlatshahi D, Brouwers HB, Demchuk AM, et al. Predicting Intracerebral Hemorrhage Growth With the Spot Sign: The Effect of Onset-to-Scan Time[J]. *Stroke*, 2016, 47(3):695-700.
[7] Fu F, Sun SJ, Liu LP, 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.
[8] Yu ZY, Zheng J, Guo R, et al. Performance of blend sign in predicting hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: A meta-analysis[J]. *Clin Neurol and Neurosurg*, 2017, 163:84-89.
[9] Boulouis G, Morotti A, Brouwers HB, et al. Association Between Hypodensities Detected by Computed Tomography and Hematoma Expansion in Patients With Intracerebral Hemorrhage[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(8):961-968.
[10] Li Q, Zhang G, Xiong X, et al. Black Hole Sign: Novel Imaging Marker That Predicts Hematoma Growth in Patients With Intracerebral Hemorrhage [J]. *Stroke*, 2016, 47(7):1777-1781.
[11] Blacquiere D, Demchuk AM, Al-Hazzaa M, et al. Intracerebral Hematoma Morphologic Appearance on Noncontrast Computed Tomography Predicts Significant Hematoma Expansion[J]. *Stroke*, 2015, 46(11):3111-3116.
[12] Deng L, Zhang G, Wei X, et al. Comparison of Satellite Sign and Island Sign in Predicting Hematoma Growth and Poor Outcome in Patients with Primary Intracerebral Hemorrhage[J]. *World Neurosurg*, 2019, 127:e818-e825.
[13] Li Q, Liu QJ, Yang WS, et al. Island Sign: An Imaging Predictor for Early Hematoma Expansion and Poor Outcome in Patients With Intracerebral Hemorrhage [J].

- Stroke,2017,48(11):3019-3025.
- [14] Yu ZY,Zheng J,Xu Z,et al. Accuracy of Shape Irregularity and Density Heterogeneity on Noncontrast Computed Tomography for Predicting Hematoma Expansion in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. World Neurosurg,2017,108:347-355.
- [15] Dowlatshahi D,Morotti A,Al-Ajlan FS,et al. Interrater and Intrarater Measurement Reliability of Noncontrast Computed Tomography Predictors of Intracerebral Hemorrhage Expansion[J]. Stroke,2019,50(5):1260-1262.
- [16] Morotti A,Dowlatshahi D,Boulouis G,et al. Predicting Intracerebral Hemorrhage Expansion With Noncontrast Computed Tomography: The BAT Score[J]. Stroke,2018,49(5):1163-1169.
- [17] Yogendrakumar V,Ramsay T,Fergusson DA,et al. Independent Validation of the Hematoma Expansion Prediction Score: A Non-contrast Score Equivalent in Accuracy to the Spot Sign[J]. Neurocrit Care,2019,31(1):1-8.
- [18] 符锋,赵明亮,李晓红,等. MRI-三维重建动态测量颅脑创伤模型大鼠的空腔变化[J]. 中国组织工程研究,2016,20(40):5946-5952.
- [19] Tang F,Ng DKS,Chow DHK. An image feature approach for computer-aided detection of ischemic stroke[J]. Comput Biol Med,2011,41(7):529-536.
- [20] 彭佳华,黄兰青,农胜德,等. 血肿腔和脑室早期变化对原发性脑干出血患者住院不良结局的预测价值分析[J]. 中华神经医学杂志,2019,18(2):127-135.
- [21] Fisher CM. Hypertensive cerebral hemorrhage. Demonstration of the source of bleeding[J]. J Neuropathol Exp Neurol,2003,62(1):104-107.
- [22] Schlunk F,Greenberg SM. The Pathophysiology of Intracerebral Hemorrhage Formation and Expansion[J]. Transl Stroke Res,2015,6(4):257-263.
- [23] Liu R,Huynh TJ,Huang Y,et al. Modeling the Pattern of Contrast Extravasation in Acute Intracerebral Hemorrhage Using Dynamic Contrast-Enhanced MR[J]. Neurocrit Care,2015,22(2):320-324.
- [24] Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage[J]. J Neuropathol Exp Neurol,1971,30(3):536-550.
- [25] Morotti A,Busto G,Bernardoni A,et al. Association between perihematomal cerebral blood volume and intracerebral hemorrhage expansion: A computed tomography perfusion study[J]. Ann Neurol,2019,85(6):943-947.
- [26] Schlunk F,Bohm M,Boulouis G,et al. Secondary Bleeding During Acute Experimental Intracerebral Hemorrhage[J]. Stroke,2019,50(5):1210-1215.
- [27] Rodriguz-Luna D,Coscojuela P,Rubiera M,et al. Ultraearly hematoma growth in active intracerebral hemorrhage[J]. Neurology,2016,87(4):357-364.
- [28] Qureshi AI,Palesch YY,Barsan WG,et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage[J]. New England Journal of Medicine,2016,375(11):1033-1043.
- [29] Anderson CS,Heeley E,Huang Y,et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. N Engl J Med,2013,368(25):2355-2365.
- [30] Sprigg N,Flaherty K,Appleton JP,et al. Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled,phase 3 superiority trial[J]. Lancet,2018,391(10135):2107-2115.
- [31] Boulouis G,Morotti A,Goldstein JN,et al. Intensive blood pressure lowering in patients with acute intracerebral haemorrhage: clinical outcomes and haemorrhage expansion. Systematic review and meta-analysis of randomised trials[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,2017,88(4):339-345.
- [32] Moullaali TJ,Wang X,Martin RH,et al. Statistical analysis plan for pooled individual patient data from two landmark randomized trials (INTERACT2 and ATACH-II) of intensive blood pressure lowering treatment in acute intracerebral hemorrhage[J]. Int J Stroke,2019,14(3):321-328.
- [33] Shoamanesh A,Morotti A,Romero JM,et al. Cerebral Microbleeds and the Effect of Intensive Blood Pressure Reduction on Hematoma Expansion and Functional Outcomes: A Secondary Analysis of the ATACH-2 Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Neurol,2018,75(7):850-859.
- [34] Hu WY,Xin YG,Chen X,et al. Tranexamic Acid in Cerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis and Systematic Review[J]. CNS Drugs,2019,33(4):327-336.

收稿日期:2019-06-29;修回日期:2019-11-04