

脑出血患者重启抗血栓治疗的研究进展

程学敏^(通讯作者) 李海洪 张为 梁梅 杨乙

广西壮族自治区江滨医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i6.17038

[摘要] 脑出血为常见的卒中类型，在脑血管疾病领域占据着重要地位，其致死率与致残率均处于较高水平，给患者及其家庭带来了沉重的负担。幸存的脑出血患者，往往面临着缺血性事件的高风险。这使得抗栓药物的应用陷入两难的困境：若停用抗栓药物，患者发生缺血事件的概率会显著升高；然而，持续使用抗栓药物，又可能会增加脑出血复发的风险。尽管目前已有相关研究，以及指南支持脑出血后重启抗栓治疗，但在临床实际应用中，重启抗栓治疗的比例却很低。本研究通过检索文献，全面总结抗栓治疗的现状及其利弊，旨在为临床决策提供有价值的参考。

[关键词] 脑出血；重启；抗血栓治疗

中图分类号：R743.3 文献标识码：A

Research Progress on Reinitiating Antithrombotic Therapy in Patients with Cerebral Hemorrhage

Xuemin Cheng^(Corresponding Author), Haihong Li, Wei Zhang, Mei Liang, Yi Yang

Jiangbin Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region

[Abstract] Cerebral hemorrhage is a common type of stroke and holds an important position in the field of cerebrovascular diseases. It is under a high mortality and disability rate, imposing a heavy burden on patients and their families. Survivors of cerebral hemorrhage often face a high risk of ischemic events. This creates a dilemma for the application of antithrombotic drugs: if antithrombotic drugs are discontinued, the probability of ischemic events in patients will increase significantly; however, continuous use of antithrombotic drugs may increase the risk of recurrence of cerebral hemorrhage. Although there are currently relevant studies and guidelines supporting the restart of antithrombotic therapy after cerebral hemorrhage, the proportion of restarting antithrombotic therapy in clinical practice is always very low. This study, through literature retrieval, comprehensively summarizes the current status and advantages and disadvantages of antithrombotic therapy, aiming to provide valuable references for clinical decision-making.

[Key words] Cerebral hemorrhage; Reinitiating; Antithrombotic therapy

引言

脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 是常见的卒中类型，约占全球卒中的 15%，且致死率和致残率极高^[1]。然而，幸存的脑出血患者通常也面临着缺血性事件的高风险，因而临床工作容易陷入两难的窘境：停用抗栓药物可能导致缺血性事件的发生，继续使用又可能会增加脑出血复发风险。尽管 RESTART 等研究表明脑出血后重启抗栓药物的安全性和必要性^[2,3]，而且各国随后在脑出血管理的临床指南中也支持这一观点为 B 级证据^[4]，但真实世界中患者重启抗栓的比例仍较低，仅波动在 11-45%^[5]。本文通过检索相关文献，旨在总结归纳脑出血后抗栓治疗的现状及其利弊，为临床决策提供参考依据。

1 重启抗栓治疗的必要性

部分脑出血患者既往已有短暂性脑缺血发作、脑梗死、心肌梗死、心房颤动等病史，具有使用抗栓药物的指征。而且，脑出血后机体的应激反应、凝血系统的激活，以及止血、脱水药物的使用等，均可能导致血液高凝状态，从而诱发脑梗死、心肌梗死、深静脉血栓等事件^[6]。有研究显示，有房颤、机械性心脏瓣膜病史的抗凝相关脑出血患者，未重新使用抗栓药物的患者 1 年内的缺血性事件发生率为 15.0%，而重新使用的患者仅为 5.2%^[7]。Shu 等也发现脑出血患者在发病 90 天内因深静脉血栓事件再次入院的比率为 0.65%，较脑梗死患者高 3 倍，揭示脑出血本身存在诱发缺血性事件发生的危险因素^[8]。此外，基于 55 131 名参与者的大样本纵向队

列研究亦显示,在平均随访 12.7 年的期间,脑出血后缺血性事件的年发生率为 3.6%,其中脑梗死为 2.3%,是普通人群的 4 倍以上。甚至,在校正相关危险因素后,脑出血仍是血栓栓塞事件的额外风险因素^[9]。综上所述,脑出血患者具有重启抗栓治疗的必要性。

抗栓药物能够减少血栓事件风险的疗效毋庸置疑。一项观察性研究的荟萃分析表明,在合并房颤的脑出血患者中,维生素 K 拮抗剂的使用可明显降低脑梗死的风险(3.2%比 6.1%, OR=0.47, 95%CI: 0.29~0.77)^[2]。另一项纳入了 6 项队列研究的荟萃分析也显示,原发性脑出血患者重启抗血小板药物可降低血栓栓塞事件的风险(RR=0.61, 95%CI: 0.48~0.79, P<0.01)^[10]。进一步的随访研究也有相似的结论,在意大利的脑出血多中心研究中,华法林相关脑出血患者恢复口服抗凝药物后,脑梗死/系统性血栓事件的发生率降低,而且总体死亡率也较对照组降低^[11]。González-Pérez 和 Moon 等人则对脑出血幸存者分别进行了 6.4 年和 12 年的随访,发现患者重启抗血小板药物可减少主要结局事件(非致死性脑出血复发、非致死性缺血性卒中、非致死性心肌梗死)的发生率(HR=0.743, 95% CI: 0.578-0.956),而且远期生存率提高约 32%(HR=0.66, 95% CI: 0.49~0.89),均证实脑出血幸存者重启抗血小板药物是获益的^[12-14]。然而,若脑出血患者后续的血栓事件风险较小,预防性使用抗栓药物的使用是否合理,应如何衡量血栓事件和用药风险之间的关系,可能有待进一步的验证。

2 重启抗栓治疗的安全性

脑出血的复发风险是临床医师重启抗栓药物的重要阻碍因素,但既往多项研究结果已证实,脑出血后重新启动抗凝及抗血小板治疗均不增加全身严重出血的风险^[15]。丹麦基于全国 6369 位患者的队列研究发现,口服抗凝药未增加脑出血患者的复发风险^[16]。CHIRONE 研究则通过中位随访时间 2 年的研究,纳入脑出血后重启抗凝药物的患者 267 例,统计出脑出血复发率为 2.56%,未高于普通脑出血人群的自然复发率(1.2%-3.0%)^[4,17],表明脑出血患者使用抗凝药物的安全性。此外,RESTART 研究作为唯一一项已公开发表的关于脑出血重启抗血小板药物的随机对照研究,对 537 例自发性脑出血患者进行 2 年随访,观察到启动抗血小板治疗的患者复发性脑出血事件并未增加(4% Vs 9%,校正风险比为 0.51, 95% CI: 0.25~1.03, P=0.060),进一步的影像亚组分析中,还发现 CT 或 MRI 影像学特征(如脑出血位置、陈旧性脑出血灶、脑微出血负荷等)并不影响重启抗板药物后的结局^[3,18-19]。甚至, Jung 和 Flynn 等发现,可能因部分脑出血为动脉栓塞继发,以及抗板药物可减轻颅内血管炎症损伤等因素,脑出血复发率在重启抗板药物的患者中反而呈

现出下降趋势^[20-21],再次证实重启抗板药物的安全性。然而,部分研究者却也认为,抗栓药物的使用可能会增加脑出血复发率^[22-23],但引起这一现象的根本原因也可能是患者的年龄、出血部位、病理类型、血压管理等因素的影响,并非药物本身的作用^[13,24]。因此,需要更深入的亚组研究,为筛选适合重启抗栓的患者提供更多理论依据。

3 抗栓药物的重启时机

权衡血栓事件和出血复发的风险程度,在具有抗栓指征的患者中重启药物已基本得到认可,但何时启动及选用何种抗栓药物成为临床工作中更具思考的问题。由于脑出血后血栓事件和出血复发风险尚无精确的评估量表,因而早期或晚期启动抗栓药物,取决于临床医生的经验。既往研究发现^[16-17,25],在临床实践中,脑出血后重启抗凝药物的中位时间为 10 天至 2 月不等,其中丹麦的大样本队列研究提示重启抗凝治疗的中位时间为 34 天,而 CHIRONE 研究则为 60 天。而且脑出血类型、血栓事件类型等因素均会影响临床决策,例如:脑梗死出血转化患者恢复抗凝药物的中位时间为 3 至 23.3d,早于原发脑出血者^[26];深静脉静脉血栓、二尖机械瓣、主动脉机械瓣及心房颤动患者重启抗凝的时间依次延长,为 2.3 至 9.2 周不等^[25];甚至,有指南认为,可在脑出血急性期内可对有 DTV-PE 发生风险的患者,预防性使用低分子肝素或普通肝素治疗^[27]。总的认为,可能在脑出血 4-8 周后恢复抗凝是相对安全的,但对于已出现血栓事件的患者则可能需早期干预。

同样的,存在抗板指征的脑出血患者重启药物的时间也还没有统一的标准。Murthy 等对多中心的数据进行荟萃分析,发现脑出血患者重启抗血小板药物的中位时间为 7-39 天^[28],韩国一项随访长达 12 年的临床研究提示中位重启时间为 229 天^[4],而 2019 年发表的 RESTART 研究结果则提示中位重启时间明显缩短至 76 天^[3],可能预示脑出血患者后重启抗栓药物的问题得到临床医师越来越多的关注。

4 小结

ICH 后应进行出血和缺血风险的评估,生活方式的调整、血压的控制有利于降低再发出血风险,但对于有缺血性事件高风险的患者除积极预防可控危险因素外,还需服用抗栓药物进行预防。然而,关于 ICH 后继续使用抗栓药物的适应证以及恢复这些药物的最佳时机,还需更多循证医学证据来进一步明确。

[参考文献]

[1]Schrang M, H Kirshner. Management of Intracerebral Hemorrhage: Jacc Focus Seminar [J]. J Am Coll Cardio, 2020, 75(15):1819-1831.

[2]Korompoki E, FT Filippidis, PB Nielsen, et al. Lo

ng-Term Antithrombotic Treatment in Intracranial Hemorrhage Survivors with Atrial Fibrillation [J]. *Neurology*, 2017, 89(7):687–696.

[3]Collaboration R. Effects of Antiplatelet Therapy after Stroke Due to Intracerebral Haemorrhage (Restart): A Randomised, Open-Label Trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10191):2613–2623.

[4]Greenberg SM, WC Ziai, C Cordonnier, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2022, 53(7):e282–e361.

[5]Pasquini M, A Charidimou, CJ van Asch, et al. Variation in Restarting Antithrombotic Drugs at Hospital Discharge after Intracerebral Hemorrhage [J]. *Stroke*, 2014, 45(9):2643–2648.

[6]张如梦,王轶群,陈甲,等.脑出血抗栓药物应用研究进展[J].*中国临床神经外科杂志*,2017,22:860–863.

[7]吴炯星,王德任.脑出血后重启抗凝治疗的研究进展[J].*中国卒中杂志*,2020,15:45–50.

[8]Shu L, A Havenon, AL Liberman, et al. Trends in Venous Thromboembolism Readmission Rates after Ischemic Stroke and Intracerebral Hemorrhage [J]. *J Stroke*, 2023, 25(1):151–159.

[9]Murthy SB, C Zhang, I Diaz, et al. Association between Intracerebral Hemorrhage and Subsequent Arterial Ischemic Events in Participants from 4 Population-Based Cohort Studies [J]. *JAMA Neuro*, 2021, 78(7):809–816.

[10]Ding X, X Liu, C Tan, et al. Resumption of Antiplatelet Therapy in Patients with Primary Intracranial Hemorrhage—Benefits and Risks: A Meta-Analysis of Cohort Studies [J]. *J Neurol Sci*, 2018, 384:133–138.

[11]Poli L, M Grassi, M Zedde, et al. Anticoagulants Resumption after Warfarin-Related Intracerebral Haemorrhage: The Multicenter Study on Cerebral Hemorrhage in Italy (Much-Italy) [J]. *Thrombosis and Haemostasis*, 2018, 118(3):572–580.

[12]González-Pérez A, D Gaist, FJ de Abajo, et al. Low-Dose Aspirin after an Episode of Haemorrhagic Stroke Is Associated with Improved Survival [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(12):2396–2405.

[13]Al-Shahi Salman R, SM Greenberg. Antiplatelet Agent Use after Stroke Due to Intracerebral Hemorrhage [J].

Stroke, 2023, 54(12):3173–3181.

[14]Moon JY, J-G Lee, JH Kim. Antiplatelet Therapy after Intracerebral Hemorrhage and Subsequent Clinical Events: A 12-Year South Korean Cohort Study [J]. *European Neurology*, 2021, 84(3):183–191.

[15]朱子凡,陈建桥,石学志,等.老年男性脑出血患者重启抗血小板治疗对临床结局的影响[J].*中华老年多器官疾病杂志*,2022,21:641–645.

[16]Ottosen TP, M Grijota, ML Hansen, et al. Use of Antithrombotic Therapy and Long-Term Clinical Outcome among Patients Surviving Intracerebral Hemorrhage [J]. *Stroke*, 2016, 47(7):1837–1843.

[17]Poli D, E Antonucci, F Dentali, et al. Recurrence of Ich after Resumption of Anticoagulation with Vitamin A antagonists: Chirone Study [J]. *Neurology*, 2014, 82(12):1020–1026.

[18]Al-Shahi Salman R, DP Minks, D Mitra, et al. Effects of Antiplatelet Therapy on Stroke Risk by Brain Imaging Features of Intracerebral Haemorrhage and Cerebral Small Vessel Diseases: Subgroup Analyses of the Restart Randomised, Open-Label Trial [J]. *The Lancet Neurology*, 2019, 18(7):643–652.

[19]Al-Shahi Salman R, MS Dennis, PAG Sandercock, et al. Effects of Antiplatelet Therapy after Stroke Caused by Intracerebral Hemorrhage: Extended Follow-up of the Restart Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Neuro*, 2021, 78(10):1179–1186.

[20]Jung NY, J Cho. Clinical Effects of Restarting Antiplatelet Therapy in Patients with Intracerebral Hemorrhage [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2022, 220:107361.

[21]Flynn RW, TM MacDonald, GD Murray, et al. Prescribing Antiplatelet Medicine and Subsequent Events after Intracerebral Hemorrhage [J]. *Stroke*, 2010, 41(11):2606–2611.

[22]Biffi A, A Halpin, A Towfighi, et al. Aspirin and Recurrent Intracerebral Hemorrhage in Cerebral Amyloid Angiopathy [J]. *Neurology*, 2010, 75(8):693–698.

[23]Little DHW, R Sutradhar, JO Cerasuolo, et al. Rates of Rebleeding, Thrombosis and Mortality Associated with Resumption of Anticoagulant Therapy after Anticoagulant-Related Bleeding [J]. *Cmaj*, 2021, 193(9):E304–e309.

[24]Li Y, X Liu, S Chen, et al. Effect of Antiplatelet Therapy on the Incidence, Prognosis, and Rebleeding of

Intracerebral Hemorrhage [J]. CNS Neuroscience & Therapeutics, 2023, 29(6):1484–1496.

[25]Majeed A, YK Kim, RS Roberts, et al. Optimal Timing of Resumption of Warfarin after Intracranial Hemorrhage [J]. Stroke,2010,41(12):2860–2866.

[26]Paciaroni M, F Bandini, G Agnelli, et al. Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Time to Initiation of Oral Anticoagulant Therapy and Outcomes [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(22):e010133.

[27]Hemphill JC, SM Greenberg, CS Anderson, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Profession

als from the American Heart Association/American Stroke Association [J].Stroke, 2015, 46(7):2032–2060.

[28]Murthy SB, A Biffi, GJ Falcone, et al. Antiplatelet Therapy after Spontaneous Intracerebral Hemorrhage and Functional Outcomes [J]. Stroke, 2019, 50(11):3057–3063.

作者简介：

程学敏（1994-），女，汉族，广西北海，硕士，广西壮族自治区江滨医院，研究方向为神经内科（脑血管病、神经退行性疾病）。

基金项目：

广西壮族自治区卫生健康委自筹经费科研课题（Z-A20240225）。广西壮族自治区卫生健康委自筹经费科研课题（Z-A20220247）。