

出凝血功能障碍相关性脑出血

中国多学科诊治指南

中华医学会神经外科学分会 中国医师协会急诊医师分会 国家卫生健康委员会脑卒中筛查与防治工程委员会

通信作者:游潮,四川大学华西医院神经外科,成都 610041,Email:youchao@vip.126.com;于学忠,中国医学科学院北京协和医院急诊科 100730,Email:xuezhongyu@gmail.com;牛挺,四川大学华西医院血液内科,成都 610041,Email:tingniu@sina.com
DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20210218-00087

出凝血功能障碍相关性脑出血(hemostatic disorders associated intracerebral hemorrhage, HDICH)是指在抗凝或抗血小板药物使用期间,或在出凝血疾病的基础上发生的脑实质内出血。随着人口老龄化和血管内治疗的广泛开展,抗血小板和抗凝药物的使用不断增加,HDICH 的发生率亦不断上升^[1-2]。有文献报道,口服抗凝药相关 ICH 占全部脑出血的 25.8%^[3]。与单纯的自发性 ICH 相比,HDICH 的血肿扩大发生率更高、功能预后更差、病死率更高^[4-6]。其治疗涉及出凝血功能障碍的逆转和替代、抗血小板或抗凝药物的重启,手术策略和技巧也有其特殊性,需要多学科协作诊治。鉴于此,本文汇集国内多个学科专家,在复习国内外相关文献的基础上制定该指南[本指南推荐级别:Ⅰ级为应当实施,Ⅱa 级为实施是适当的,Ⅱb 级为可以考虑,Ⅲ级为无益或有害。证据级别:A 级为多中心或多项随机对照试验(RCT),B 级为单中心单项随机对照试验或多项非随机对照试验,C 级为专家意见及病例研究]。

一、急救处理和出凝血功能评估

(一)院前急救

迅速判断疑似脑出血的患者,现场进行因地制宜的紧急处理后,尽快就近将患者转运至有条件救治的医院。对于使用抗血小板或抗凝药物的患者,应嘱患者及其家属立即停用药物,并提前通知急诊科启动卒中绿色通道,准备逆转或替代药物治疗。

(二)急诊处理

1. 启动卒中绿色通道:对疑似 ICH 的患者快速进行生命体征评估和相关支持治疗。

2. 病史采集:若患者有使用抗血小板或抗凝药

物史,应明确药物种类、是否停药和停药时间、有无出血倾向、血液系统疾病史和家族史及手术和创伤史等。对不明原因的出凝血功能障碍患者还需询问其他用药史和可疑毒物接触史。

3. 完善急诊常规实验室检查:包括,血常规、生化指标、心电图、心肌标志物、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比率(INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)及纤维蛋白原(FIB)。有条件可完善血栓弹力图(TEG)等黏弹性止血试验。

4. 快速完成头颅 CT 及其他影像学检查:具体参见《高血压性脑出血中国多学科诊治指南》^[7](以下简称 HICH 指南推荐意见)。直接由出凝血功能障碍导致的脑出血常发生在大脑脑叶和小脑^[8],在 CT 平扫上多显示为不规则形状及不均一密度^[9],常可见液平面^[10]。

5. 相关学科协同诊治:尽早明确诊断并及时启动逆转或替代治疗。同时进行预防血肿扩大、降低颅内压(ICP)等专科治疗^[11]。对于不明原因的出凝血功能障碍,其具体诊治方案见表 1。若缺乏治疗 HDICH 所必需的血液制品或药物,应及时转诊或求助于有条件的医院。

(三)出凝血功能评估

全面的出凝血功能评估涉及血小板、凝血功能及纤维蛋白溶解等项目。

1. 血小板数量及其功能:血常规可评估血小板数量,注意与乙二胺四乙酸(EDTA)依赖性假性血小板减少症相鉴别。黏弹性止血试验(如 TEG)可通过分析血液黏弹性物理性质检测血小板功能。

TEG 是一种监测全血凝血状态的方法,目前广泛用于动态快速地评估出血风险、诊断凝血功能障碍

表 1 不明原因凝血功能障碍导致脑出血患者的紧急处理方案

异常指标	紧急治疗方案	可能病因	进一步检查
PT 延长,APTT 正常	PCC, FFP, 维生素 K, rFⅦa	获得性: ^a 抗凝药物(华法林),轻度维生素 K 缺乏,早期肝病,FⅦ抑制物 遗传性:FⅦ缺乏症	PT 纠正试验,肝功能,FⅦ活性,因子抑制物测定
PT 正常,APTT 延长	FFP,PCC, rFⅦa	获得性: ^a 抗凝药物(肝素),狼疮抗凝物(常为血栓表现而非出血表现),内源性途径因子特异性抑制物(如 FⅧ抑制物),获得性 vWD 遗传性:血友病 A,血友病 B,vWD,FⅪ、FⅫ缺乏症	APTT 纠正试验,FⅧ、FⅨ、FⅪ、FⅫ活性,狼疮抗凝物,vWF 抗原及活性,因子抑制物测定
PT 延长,APTT 延长	FFP,PCC,维生素 K, rFⅦa	获得性: ^a 多种类型抗凝药物超剂量使用,华法林和肝素联用,直接凝血酶抑制剂,直接 Xa 因子抑制剂、共同途径因子抑制物,DIC,严重肝病,严重维生素 K 缺乏(如鼠药中毒) 遗传性:FⅠ、FⅡ、FⅤ、FⅨ缺乏症	TT, FIB, FDP, D-二聚体,肝功能, FⅠ、FⅡ、FⅤ、FⅨ活性,因子抑制物测定,鼠药血药浓度
PT 正常,APTT 正常(怀疑存在凝血功能障碍)	FFP,冷沉淀, rFⅦa	获得性:FⅫ抑制物,获得性 vWD 遗传性:FⅫ缺乏症,vWD	尿素溶解试验,FⅫ、FⅧ活性,vWF 抗原及活性,因子抑制物测定

注:^a 多种类型的抗凝药物会影响共同途径的凝血因子,如果抗凝药物剂量足够高,可以导致 PT 和 APTT 均出现延长;PT:凝血酶原时间,APTT:活化部分凝血活酶时间,PCC:凝血酶原复合物,FFP:新鲜冰冻血浆,rFⅦa: 重组人凝血因子Ⅶa,vWD: von Willebrand 病,vWF: von Willebrand 因子,DIC:弥散性血管内凝血,FⅠ、FⅡ、FⅤ、FⅦ、FⅧ、FⅨ、FⅩ、FⅫ、FⅩⅢ分别为凝血因子Ⅰ、Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅻ、ⅩⅢ,TT:凝血酶时间,FIB:纤维蛋白原,FDP:FIB/纤维蛋白降解产物

碍及判断出血原因等^[12]。具体检测项目包括:TEG 普通检测和快速检测(出凝血全貌)、TEG 肝素(包括普通肝素和低分子肝素)检测、TEG 血小板图(抗血小板药物检测)。其中,TEG 血小板图可用于指导术前停药时间和评估围手术期出血的风险。有研究发现,对于腺苷二磷酸诱导血小板-纤维蛋白凝块强度(MAADP) > 50 mm 的长期服用氯吡格雷和阿司匹林的患者,在最后一次服药 24 h 内行冠状动脉搭桥术,围手术期的出血率与未使用抗血小板药物的患者相同^[13]。对于长期服用氯吡格雷的患者,TEG 抑制率与冠状动脉搭桥术后出血量和输血量呈正相关,当 TEG 抑制率 > 70%,不建议立即手术^[14]。

2. 凝血功能:常规凝血功能检查包括 PT、INR 及 APTT。对常规凝血功能异常或有活动性出血的患者,可采用 TT、PT 或 APTT 纠正试验及特定的凝血因子活性测定等检查鉴别凝血功能障碍类型。TEG 肝素检测可用于评估肝素的疗效及是否肝素抵抗或过量。而直接口服抗凝剂(DOAC)的抗凝效果不容易由常规凝血功能检查方法评估,有证据表明,TEG 有助于评估 DOAC 的疗效^[15],尤其是对达比加群疗效的评估^[16]。

3. 纤维蛋白溶解:常见指标包括 FIB、FIB/纤维蛋白降解产物(FDP)、D-二聚体。此外,优球蛋白溶解时间可用于评估纤溶系统的整体功能,TEG 对测量纤维蛋白溶解过程的强度和时机也非常有用。过度纤维蛋白溶解会导致出血,通常表现为 FIB 降

低、FDP 和 D-二聚体增加、优球蛋白溶解时间缩短及 TEG 中 30 min 血凝块溶解增加。

推荐意见:(1)院前急救中若发现患者可能为 HDICH,应明确服药的具体名称,并立即停用抗血小板或抗凝药物(Ⅰ级推荐,C 级证据)。(2)急诊对疑似出血性卒中的患者应快速地进行初诊和评估,稳定生命体征、进行头颅 CT 等影像学检查明确诊断,完成急诊必要的实验室检查(Ⅰ级推荐,A 级证据)。(3)若疑似或确诊为 HDICH,应邀请相关学科医生协同诊治,明确诊断并尽早启动逆转或替代治疗(Ⅰ级推荐,C 级证据)。(4)对于明确存在出血功能障碍的患者,推荐尽可能采用 TEG 进一步评估(Ⅱb 级推荐,B 级证据)。

二、HDICH 的诊断和鉴别诊断

在影像学检查明确 ICH 的基础上,符合如下任意一条即为 HDICH:(1)发病近 1 周内使用过抗血小板、抗凝或溶栓药物。(2)合并有出血功能障碍,其中血小板计数 < 100 × 10⁹/L,或 INR > 1.2,或 APTT 比率 > 1.2,或 FIB < 2 g/L,或其他出血指标提示凝血功能减弱。并通过相关影像学检查排除以下 ICH 原因:颅内动脉瘤、颅内动静脉畸形、颅内动静脉瘘、烟雾病、颅内海绵状血管畸形、肿瘤卒中、脑梗死后出血及静脉窦血栓形成等。

推荐意见:HDICH 诊断需结合病史、实验室指标及影像学综合判断(Ⅰ级推荐,C 级证据)。

三、抗血小板药物和抗凝药物相关 ICH

(一) 抗血小板药物相关 ICH

1. 常见的抗血小板药物: 抗血小板药物通过抑制血小板黏附、聚集及释放等功能来发挥作用, 常见的抗血小板药物包括: 环氧化酶 1 抑制剂 (如阿司匹林)、P2Y₁₂ 受体拮抗剂 (如氯吡格雷、替格瑞洛等)、糖蛋白 II b/III a 受体拮抗药 (如阿昔单抗、依替巴肽及替罗非班等) 及磷酸二酯酶抑制剂 (如西洛他唑) 等。

2. 治疗方法: 包括, (1) 输注血小板: 对采用内科治疗的抗血小板药物相关 ICH 患者是否需输注血小板仍存争议。有研究发现, 输注血小板可以改善患者的预后^[17]。但多数研究表明, 输注血小板不能降低血肿扩大的风险^[18] 或改善预后^[19-20]。对需要手术的抗血小板药物相关 ICH 患者, 是否需输注血小板也尚无定论。Li 等^[21] 在一项 RCT 中纳入 780 例需要手术的基底核出血患者, 与未输注者比较, 术前或术前和术后各输注 1U 血小板, 能降低对阿司匹林敏感的抗血小板治疗患者术后再出血的发生率。(2) 手术: 有研究发现, 急诊手术可以降低长期口服抗血小板药物相关重型自发性 ICH 患者住院期间的病死率和总体病死率^[22]。(3) 去氨加压素: Desborough 等^[23] 纳入 10 项 RCT 的 Meta 分析表明, 去氨加压素可以减少心脏外科手术中血小板功能异常患者的出血量及输血需求。在抗血小板相关 ICH 中, 尚无 RCT 评估去氨加压素的有效性。有研究发现, 去氨加压素可以改善 ICH 患者的血小板活性^[24]、降低抗血小板相关 ICH 早期血肿扩大的发生率^[25]。但也有研究认为, 去氨加压素不能改善抗血小板相关 ICH 患者的预后^[26]。

推荐意见: (1) 对于抗血小板药物相关 ICH 患者, 立刻停用抗血小板药物 (I 级推荐, C 级证据)。(2) 对内科治疗的抗血小板相关 ICH 患者, 不推荐输注血小板 (III 级推荐, B 级证据)。(3) 对需要行急诊手术的抗血小板相关 ICH 患者, 可结合血小板功能, 在术前、术后输注血小板, 同时监测血小板功能 (II a 级推荐, B 级证据)。(4) 手术可以降低重型抗血小板药物相关 ICH 患者的病死率 (II b 级推荐, B 级证据)。(5) 对于 ADP 受体抑制剂、阿司匹林及环氧化酶 1 抑制剂相关的 ICH 患者, 可以考虑给予单剂去氨加压素 (0.4 μg/kg) (II b 级推荐, B 级证据)。

(二) 抗凝药物相关 ICH

1. 常见的抗凝药物的分类: 目前常用的抗凝药物包括维生素 K 拮抗剂、DOAC 及肝素类抗凝药。

维生素 K 拮抗剂以华法林为代表, DOAC 分为 II a 因子 (凝血酶) 抑制剂 (如达比加群) 和 X a 因子抑制剂 (如利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班和贝曲沙班等) 两大类。

2. 抗凝药物与 ICH 的关系: 与其他自发性 ICH 相比, 抗凝药物相关 ICH 患者的年龄及血肿体积更大、发生血肿扩大的比例更高, 3 个月病死率可高达 69%^[4, 27-28]。DOAC 相关性 ICH 较维生素 K 拮抗剂相关性 ICH 的血肿体积更小、病情更轻^[29], 但近研究认为两者出血特点无明显差异^[30-31]。

3. 维生素 K 拮抗剂相关 ICH 的逆转和替代治疗^[32-34] (表 2): 华法林的逆转和替代治疗药物主要包括维生素 K、新鲜冰冻血浆 (FFP)、凝血酶原复合物 (PCC) 及重组活化凝血因子 VII (rFVIIa)。注意临床常用的冷沉淀主要包含 I、VIII 及 XIII 因子及 von Willebrand 因子 (vWF), 不能用于华法林的逆转或替代治疗。

(1) 维生素 K: 其经静脉给药起效最快, 推荐剂量为单次 10 mg^[35]。但因纠正 INR 耗时较长, 可长达 1 d^[36], 故维生素 K 通常与 FFP 或 PCC 联合使用。(2) FFP: FFP 的输注可以补充凝血因子, 然而与维生素 K 类似, 逆转 INR 耗时亦很长, 可长达 30 h^[37], 有引发输血反应的风险。另外, 对有心力衰竭的患者, 大剂量输注 FFP 可能增加容量负荷, 加重病情^[38]。(3) PCC: 目前 PCC 包括三因子 PCC (含有未活化的凝血因子 II、IX 和 X)、四因子 PCC (含有未活化的凝血因子 II、VII、IX 和 X) 及活化 PCC (含有活化的凝血因子 II、VII、IX 和 X, 其中 VII 大部分为活化形式) 3 种。PCC 内含有的目标凝血因子浓度显著高于 FFP。因此, 与 FFP 相比 PCC 逆转 INR 的效率更高, 且无 FFP 容量超负荷及输血反应等并发症^[39]。2016 年发表的一项多中心 RCT 中, 纳入 54 例维生素 K 拮抗剂相关的 ICH 患者, 对比发现使用 30 IU/kg 四因子 PCC 在 3 h 内将 INR 降低至 ≤ 1.2 患者的比例显著高于使用 20 ml/kg FFP 的患者 (67% 对比 9%); PCC 纠正 INR 的平均时间约为 40 min, FFP 则超过 24 h; 而两组患者血栓形成的风险差异无统计学意义^[40]。(4) rFVIIa: 尽管 rFVIIa 能降低维生素 K 拮抗剂相关 ICH 患者的 INR, 但其不能恢复凝血酶的生成, 亦不影响出血时间^[41], 且 rFVIIa 与血栓事件有显著的相关性^[42]。因此, 不推荐将 rFVIIa 用于维生素 K 拮抗剂的逆转。

4. DOAC 相关 ICH 的逆转 (表 2): 目前仅有 2 种 DOAC 特异性拮抗药物经美国食品药品监督管理局批准

表 2 抗凝药物相关性脑出血患者的药物逆转方案^[32-34]

抗凝药 物种类	抗凝药物 (半衰期)	逆转药物(半衰期 ^a)	逆转方案	注意事项	实验室 检查
维生素 K 拮抗剂	华法林(20 ~ 60 h)	维生素 K(1 ~ 2 h)	10 mg,静脉注射	治疗 1 h 后 INR > 1.3,	INR
		PCC ^b (4 ~ 12 h)	INR :1.3 ~ 4.0, 给予 25 IU/kg; INR:4 ~ 6, 给予 35 IU/kg; INR: >6, 给予 50 IU/kg	给予 2 ~ 4 U FFP;治 疗6 h后 INR > 1.3,	
		FFP(4 ~ 12 h)	12 ml/kg,静脉点滴	给予10 mg维生素 K	
DOAC					
凝血酶 抑制剂	达比加群 (12 ~ 17 h),阿加曲班 (45 min)	活性炭 依达赛珠单抗(47 min) 急诊透析	若服用抗凝药 2 h 内,则口服或经胃管给药 1 剂 首次给予 1 剂(5 g/100 ml),必要时重复给药 —	—	APTT, TT
Xa 因子 抑制剂	阿哌沙班(8 ~ 15 h), 艾多沙班 (10 ~ 14 h),利伐沙班 (9 ~ 13 h)	活性炭 Andexanet alfa(1 h) ^c PCC ^b (4 ~ 12 h)	若用药 2 h 内,则口服或经胃管给药 1 剂 首选用药;单次 400 mg ,静脉推注时间 ≥ 15 min、 然后给予 480 mg,静脉推注时间 ≥ 2 h 50 IU/kg ,静脉点滴	—	抗 Xa 因子 试验
肝素类	普通肝素(60 min)	鱼精蛋白(7.4 min)	给药 30 min 内,每 100 U 普通肝素给予 1 mg(最多 50 mg)。给药 30 ~ 120 min,剂量减为 1/2、给 药 > 2 h,且 APTT 延长,剂量减为 1/4	鱼精蛋白需静脉缓慢 输注,给药时间 ≥ 10 min、可能会引起	APTT 抗 Xa 因子 试验
	低分子肝素 (4.5 h)	Andexanet alfa(1 h) ^c 鱼精蛋白(7.4 min)	首选(用法同上) 肝素用药时间 ≤ 8 h,每 1 mg 低分子肝素给予 1 mg;肝 素用药时间 > 8 h,每 1 mg 低分子肝素给予 0.5 mg	心动过缓或低血压	
	磺达肝癸(17 ~ 21 h)	Andexanet alfa(1 h) ^c	单次 400 mg ,静脉推注时间 ≥ 15 min;然后给予 480 mg,静脉推注时间 ≥ 2 h		
		PCC ^b	50 IU/kg		

注:DOAC 为直接口服抗凝剂,PCC 为凝血酶原复合物,FFP 为新鲜冰冻血浆,INR 为国际标准化比值,PT 为凝血酶原时间,APTT 为活化部分凝血活酶时间;^a 当逆转药物半衰期短于抗凝药物半衰期时,应积极复查相关实验室指标,^b 首选 4 因子 PCC,条件允许亦可使用活化 PCC (aPCC),^c 国内尚未上市

上市,包括达比加群的特异性拮抗剂——依达赛珠单抗(idarucizumab)及Xa因子抑制剂的特异性拮抗剂——Andexanet alfa。其中依达赛珠单抗已在中国上市,而 Andexanet alfa 尚未在中国上市。目前,尚无高质量的研究探讨这 2 种药物在 DOAC 相关 ICH 中的抗凝逆转效果。但已有相关研究报道 DOAC 相关的大出血的药物逆转。Pollack 等^[43] 纳入 503 例患者的前瞻性多中心研究发现,在紧急情况下依达赛珠单抗能够快速、安全、持续性逆转达比加群的抗凝效果。在另一项纳入 352 例的多中心前瞻性研究中,Connolly 等^[44] 发现 Andexanet alfa 可以显著降低 Xa 因子抑制剂的活性,在 12 h 内取得较好的止血效果。

5. 肝素类药物相关 ICH 的逆转(表 2):首先立即停药。停药后肝素的作用预计在 5 个半衰期后会基本消除(普通肝素需要 4 ~ 5 h;低分子肝素半衰期高度依赖于肾功能,消除大约需要 24 h)。普通肝素和

低分子肝素可采用鱼精蛋白紧急逆转。鱼精蛋白能中和较高分子量的肝素,但不能完全消除低分子肝素的抗 Xa 因子活性,在有条件时更推荐使用 Andexanet alfa 逆转其活性^[44]。磺达肝癸不能被鱼精蛋白逆转,推荐使用 Andexanet alfa。此外,活化 PCC(aPCC)和 rFⅦa 可逆转其活性,但缺乏相关临床证据^[45-46]。一项体外实验发现,使用磺达肝癸后 aPCC 比 rFⅦa 更能使凝血酶生成时间正常^[47],但由于存在血栓形成的风险,临床应用必须综合评估。

推荐意见:(1)对于抗凝药物相关 ICH,建议立即停止抗凝药物(I级推荐,C 级证据)。(2)对于华法林相关 ICH,建议立即给予维生素 K(I级推荐,C 级证据)和 PCC(Ⅲb 级推荐,B 级证据),不推荐使用 rFⅦa(Ⅲ级推荐,C 级证据)。(3)对于 DOAC 相关 ICH,推荐使用特异性逆转药物(如依达赛珠单抗和 Andexanet alfa)(Ⅱb 级推荐,B 级证据)。(4)使用

普通肝素或低分子肝素的患者,立即停用药物,使用鱼精蛋白逆转(I级推荐,B级证据),若有条件首选Andexanet alfa 逆转低分子肝素活性(IIIb级推荐,C级证据)。使用磺达肝癸的患者,立即停用药物,使用aPCC 逆转(IIIb级推荐,C级证据)。

四、出血性疾病相关 ICH

(一) 血小板数量减少和功能缺陷

血小板具有黏附、聚集、释放等功能,对正常的止血过程至关重要,是止血过程的启动步骤。目前,将血小板计数 $<100\times10^9/L$ 定义为血小板减少症^[48]。

1. 病因:(1)血小板数量减少。病因包括:①血液系统原发性疾病,如免疫性血小板减少症(ITP)、再生障碍性贫血及血液系统恶性肿瘤(如急性白血病、骨髓增生异常综合征)等。②血液系统继发性疾病,如慢性肝病、肾脏疾病、结缔组织疾病、感染、弥散性血管内凝血(DIC)、放射治疗、药物(化疗药物、抗癫痫药等)、应用体外循环或体外膜肺氧合后

的患者。(2)血小板功能缺陷。病因包括:①遗传性疾病,如血小板无力症、巨血小板综合征及储存池病等。②获得性血小板功能缺陷,如慢性肝病、肾脏疾病、抗血小板药物和非甾体抗炎药的使用等。

2. 处理原则^[49-52](表3):(1)首先应积极治疗原发疾病或去除引起血小板异常的病因。静脉输注血小板是快速提升血小板数量的有效方法,输注的剂量和频率取决于血小板计数和出血的严重程度。多个国家血小板输注指南指出,对于 ICH 患者应维持血小板计数 $\geq100\times10^9/L$;若准备实施神经外科手术,推荐血小板计数至少达到 $100\times10^9/L$ ^[49-51]。(2)原发性 ITP 约占总出血性疾病的1/3,若 ITP 患者发生 ICH,建议立即输注血小板,并行 ITP 的特异性疗法^[52]。(3)对于遗传性血小板功能缺陷者,输注血小板是惟一有效的方法。获得性血小板功能缺陷除输注血小板外,需治疗原发病和应用止血药物。纠正血小板功能障碍的特殊治疗方法有限,缺乏中高质量的临床证据。

表 3 出血性疾病相关性脑出血患者原发疾病的药物逆转方案^[49-54]

原发疾病名称	替代治疗	替代剂量	半衰期	注意事项	实验室检查
急性 DIC	血小板 ^a	使血小板计数 $\geq100\times10^9/L$ 所需的剂量	1~2 d	纤溶抑制剂可能增加血栓并发症风险,因此仅用于伴纤溶亢进的大出血患者	血常规、APTT、PT、TT、FIB、D-二聚体、FDP
	FFP	10~20 ml/kg	4~12 h		
	冷沉淀 ^b	1袋/10 kg(可提升纤维蛋白原约0.5 g/L)	3~5 d		
	人纤维蛋白原	1~2 g/次	3~4 d		
尿毒症/肾衰竭	透析	透析是首选的治疗方法	不适用	冷沉淀中FⅧ-vWF多	血常规、TEG
	冷沉淀	每12~24 h输注10袋	3~5 d	聚体或纤维蛋白原,有助于缩短尿毒症患者出血时间	
	去氨加压素	0.3 μg/kg,静脉点滴,根据需要6~12 h重复1次	1.5~2.5 h		
	结合雌激素	0.6 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,静脉注射,≤5 d	约13 h		
肝衰竭	FFP	10~20 ml/kg	4~12 h	输注FFP注意容量超负荷及相关门静脉压增高的弊端,尤其是对静脉曲张的患者	PT、INR、APTT、TT、FIB、血常规、TEG
	PCC ^c	20~50 IU/kg,静脉点滴,必要时4 h后重复给药	4~12 h		
	冷沉淀	1袋/10 kg(可提升纤维蛋白原约0.5 g/L)	3~5 d		
	人纤维蛋白原	1~2 g/次	3~4 d		
凝血因子缺乏症	FXIII缺乏症	冷沉淀	1袋/10 kg	取决于所需因子的半衰期	FXIII活性
	FFP	2~3 ml/kg	-	-	-
	重组FXIII A亚基	35 U/kg	2~8 d		
	FXIII浓缩物	10~20 U/kg	4~10 d		
血友病 A	重组FVIII	每1 IU/kg可提升FVIII活性2%,根据需要每8~12小时静脉点滴1次。使FVIII活性在1~7 d达到80%~100%,在以后的8~21 d达到50%以上	8~12 h	在无法获得重组FVIII时,可选用冷沉淀(冷沉淀中FVIII浓度为3~5 IU/ml)	APTT、FVIII活性
	去氨加压素	0.3 μg/kg,静脉点滴,12 h重复1次,之后1次/d	1.5~2.5 h	仅用于轻型血友病 A 辅助治疗	-

(续表 3)

原发疾病名称	替代治疗	替代剂量	半衰期	注意事项	实验室检查
血友病 B	FIX 浓缩物	每 1 IU/kg 可提升 FIX 活性 1%, 每日静脉点滴 1 次, 根据需要 12 ~ 24 h 重复使用, 使 FIX 活性在 1 ~ 7 d 达到 60% ~ 80%, 在以后的 8 ~ 21 d 达到 30% 以上	18 ~ 24 h	在无法获得 FIX 或 PCC 时, 可选用 FFP (15 ~ 20 ml/kg 可使 FIX 提高 15% ~ 20%)	APTT、FIX 活性
	PCC ^c	50 IU/kg, 静脉点滴, 如果需要, 则在 4 h 后重复给药	4 ~ 12 h		
原发免疫性血小板减少症	血小板 ^a 糖皮质激素 静脉免疫球蛋白 重组人血小板生成素	使血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 所需的剂量 甲泼尼龙 1 g/d, 静脉点滴 3 d 0.4 g · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 静脉点滴 5 d, 或 1.0 g · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 静脉点滴 1 ~ 2 d 300 U · kg ⁻¹ · d ⁻¹ , 皮下注射 7 ~ 14 d	1 ~ 2 d 2 ~ 5 h 16 ~ 24 d 30 ~ 50 h	-	血常规

注: ^a5 ~ 6 U 全血来源血小板(随机供者混合), 或 1 U 单采血小板(单一供者)可提升血小板计数约 $30 \times 10^9/L$; ^b1 袋冷沉淀为 2 U, 由 200 ml 血浆制备而成, 含纤维蛋白原 150 ~ 200 mg; ^c条件允许, 亦可使用活化凝血酶原复合物(aPCC); FFP: 新鲜冰冻血浆, PT: 凝血酶原时间, TT: 凝血酶时间, INR: 国际标准化比率, APTT: 活化部分凝血活酶时间, FIB: 纤维蛋白原, PCC: 凝血酶原复合物, FDP: 纤维蛋白原/纤维蛋白降解产物, FVIII-vWF: 因子 VIII-von Willebrand 因子, TEG: 血栓弹力图, DIC: 弥散性血管内凝血; FVIII、FIX、FXIII 分别为凝血因子 VIII、IX、XIII; “-”为无相关内容

(二)凝血功能障碍

血管损伤后,在血小板血栓的支架上,各种凝血因子相继激活,这是止血过程的第 2 阶段。

1. 病因:包括,(1)遗传性凝血因子缺乏:其常有阳性家族史,主要包括血友病 A(VIII 因子缺乏症)、血友病 B(IX 因子缺乏症)及 von Willebrand 病(vWD)。以上 3 种疾病占有先天性出血性疾病的 95% ~ 97%^[55],ICH 可以自发或在创伤后发生。与其他出血部位比较 ICH 相对少见,但却是最能威胁患者生命的事件。(2)获得性凝血功能障碍:常见病因包括应用抗凝剂、中毒(如鼠药、蛇毒)、肝脏疾病及 DIC 等。

2. 处理原则^[53-54](表 3):(1)对于遗传性凝血因子缺乏者,根据缺乏因子类型补充相应的凝血因子,给药频率和因子活性水平的目标取决于所输注因子的半衰期和止血所需的因子活性水平。血友病患者原则上应避免手术,如必须施行手术,需制定详细周密的手术计划^[53]。XIII 因子缺乏症可以用重组 XIII 因子 A 亚基或血浆衍生的 XIII 因子浓缩物治疗,如果上述措施无法实施,可使用 FFP 或冷沉淀^[54]。(2)对于获得性凝血功能障碍者,首先需治疗原发病、消除和控制潜在的病因。

(三)血管性疾病

1. 遗传性血管性疾病:导致 ICH 的情况罕见,其中包括遗传性出血性毛细血管扩张,为常染色体显性疾病,导致毛细血管扩张和动静脉畸形,约 10% 的患者脑血管受累^[56]。Ehlers-Danlos 综合征,为结缔组织发育不良的常染色体显性疾病,其中血

管型 Ehlers-Danlos 综合征可累及脑血管^[57]。

2. 获得性血管性疾病:包括免疫性(如过敏性紫癜)、感染性(如爆发性紫癜)及营养性(如坏血病),发生 ICH 者罕见。

(四)纤溶亢进

先天性纤维蛋白溶解亢进异常罕见。后天获得性的纤维蛋白溶解亢进伴凝血激活在住院患者中相对更为常见,比如溶栓治疗、严重肝病、部分肿瘤(如前列腺癌、胰腺癌等)、羊水栓塞及 DIC 等。溶栓治疗最严重的并发症是 ICH,一旦发生,应立即停用纤溶酶原激活物,输注冷沉淀、FFP 及使用抗纤溶药物等。需要逆转治疗时,必须考虑出血和血栓形成的相对严重程度,以免加重血栓形成^[58]。

推荐意见:(1)无论原发于血液系统疾病,还是继发于其他病因的血小板异常,均应积极治疗原发疾病、去除引起血小板异常的病因(II a 级推荐,C 级证据)。(2)ICH 患者应维持血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ (IIa 级推荐,C 级证据);对准备实施神经外科手术者,推荐血小板计数尽量达到 $100 \times 10^9/L$ (I 级推荐,C 级证据)。(3)遗传性凝血因子缺乏者的主要治疗措施为因子替代治疗(I 级推荐,A 级证据),获得性凝血功能障碍者应尽早消除或控制引起凝血功能障碍的病因(I 级推荐,C 级证据)。

五、HDICH 其他非手术治疗方法

(一)止血药物

因止血药物被认为可以限制血肿扩大而用于 ICH,用于 ICH 研究最多的止血药物是氨甲环酸和

rFVIIa^[59],此外注射用血凝酶在临床中应用也较多。

1. 抗纤溶药物:氨甲环酸和氨基己酸可以通过抑制纤维蛋白溶解防止血肿扩大。氨甲环酸治疗原发性超急性期脑出血研究(TICH-2)是第1个采用氨甲环酸治疗ICH的国际多中心RCT,纳入2325例急性ICH患者接受氨甲环酸(在10 min内先静脉滴注1 g,在随后8 h内再次静脉滴注1 g)或安慰剂治疗。Ⅲ期临床试验结果显示,与安慰剂比较,出血8 h内,氨甲环酸可显著降低患者的血肿扩大和7 d的病死率,但未改善患者90 d的神经功能预后和病死率^[60]。

2. rFVIIa:rFVIIa通过激活凝血级联的外源性途径促进止血作用。Mayer等^[61]早期的多中心rFVIIa治疗急性ICHⅡB期研究显示,rFVIIa可降低患者90 d严重残疾和死亡的风险。但该团队后续进行的多中心双盲rFVIIa治疗急性脑出血试验(FAST)得出了不同的结论。该试验纳入841例ICH患者,随机分为rFVIIa(20或80 μg/kg)组和安慰剂组。结果显示,出血4 h内使用rFVIIa能够显著降低血肿的扩大,但未改善病死率和90 d严重残疾率^[62]。

3. 注射用血凝酶:其通过在血管破损处加速正常凝血机制而促进止血。可用于非创伤性出血性疾病早期止血和围手术期止血^[63]。

(二)颅内高压的监测和治疗

具体内容可参考HICH指南^[7],对非手术的HDICH患者行有创ICP监测应当慎重。

(三)血压管理

ICH急性期常合并高血压,与血肿扩大、脑水肿加重、死亡及不良预后密切相关^[64-65]。由于缺乏专门针对HDICH患者血压管理的临床证据,故相关内容参考HICH指南^[7]。近年来,多项大型RCT针对早期降压或早期强化降压的安全性和有效性进行了深入研究^[64,66-68],其中也包含了HDICH患者。基于目前的证据,收缩压在150~220 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),且无急性降压治疗禁忌证时,急性期将收缩压降至140 mmHg可能是安全的。提示在接诊后第1小时内将收缩压降低至目标值(140 mmHg),并维持7 d,患者的预后最佳^[69]。而控制收缩压≤130 mmHg与预后不良及发生颅外缺血相关^[70]。HDICH急性期采用静脉给药可实现快速平稳降压的目标。常见静脉降压药有尼卡地平、乌拉地尔、拉贝洛尔、艾司洛尔及依拉普利等。以盐酸尼卡地平注射液为例,给予起始剂量5 mg/h静脉滴注,每15~30分钟增加2.5 mg/h,最大剂量

15 mg/h。达到目标血压后维持给药,平稳控制血压。对严重颅内高压伴发Cushing反应或脑疝者,建议首先降颅压,在维持正常脑灌注压的前提下降低血压。

(四)其他

有效监测HDICH患者的血糖并将其控制在正常范围。癫痫发作可能增加ICP,加重脑缺血,甚至导致血肿扩大,尤其是伴有出血功能障碍的患者。一项大样本回顾性研究认为,对于癫痫发作的高风险HDICH患者(皮质受累的脑叶血肿、血肿量>10 ml、年龄<65岁及出血7 d内有过发作)可行预防性抗癫痫治疗^[71]。对重症HDICH[格拉斯哥昏迷评分(GCS)3~8分]的患者,特别是伴躁动者,行镇静、镇痛治疗。HDICH患者常合并有血栓性疾病,出血后可能长期卧床,再加上逆转或替代治疗,所以发生血栓性疾病的风险高,入院后尽早预防下肢深静脉血栓形成。若发生下肢深静脉血栓形成或肺栓塞,可考虑安置下腔静脉过滤器或重启抗凝治疗。

推荐意见:(1)氨甲环酸可以降低HDICH患者的血肿扩大(Ⅱa级推荐,A级证据),但不能改善患者的生存率及神经功能预后(Ⅱb级推荐,A级证据)。(2)rFVIIa可以降低患者的血肿扩大(Ⅱa级推荐,A级证据),但在改善生存率及神经功能预后方面有争议(Ⅱb级推荐,A级证据)。(3)收缩压在150~220 mmHg,且无急性降压治疗禁忌证的HDICH患者,急性期将收缩压降至140 mmHg可能是安全的(Ⅱa级推荐,A级证据),降至130 mmHg以下可能会增加颅外缺血风险(Ⅲ级推荐,A级证据)。(4)对具有癫痫发作的HDICH患者,可预防性行抗癫痫治疗(Ⅱb级推荐,C级证据)。(5)建议对重症HDICH患者,特别是伴躁动者,行镇静、镇痛治疗(I级推荐,C级证据)。

六、HDICH的外科治疗

(一)手术指征

不同部位脑出血的手术指征参照HICH指南的推荐意见^[7]。考虑到HDICH患者更容易出现术中止血困难和术后再出血,手术指征的把握应更为慎重。

(二)出血风险评估

对手术所形成的创面如果不能达到有效的止血,则手术减压不能使患者获益,反而可能造成医源性损害。能够安全实施神经外科手术的最低出血标准尚不明确,目前被国内外专家和相关指南所广泛接受的界限是血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$,而FDP、INR、PT/APTT及TT等凝血指标在正常范围。但是

仅有回顾性队列研究和病例报道等临床证据^[72],其中 PT、APTT、TT 这 3 项结果因检测环境、仪器及试剂的不同会出现较大差异。Chan 等^[73]发现血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 与开颅手术后再出血明显相关。Yuan 等^[74]的一项系统评价研究发现,血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 和 INR >1.2 的脑外伤患者,其出血进展风险分别为正常者的 4.74 和 3.49 倍。Adelmann 等^[75]发现,术后 FDP $<2 g/L$ 的开颅手术患者术后再出血风险比正常患者高 10 倍。相比血小板计数和常规凝血功能检查,以 TEG 为代表的黏弹性止血试验能更全面地反映患者的出凝血功能。

本指南基于有限的临床证据^[76-83],拟定 ICH 患者出凝血功能障碍分级 (HXHD 分级),以评估出血风险,具体见表 4。

表 4 脑出血患者出凝血功能障碍分级和严重程度 (HXHD 分级)^[76-83]

指标	0 级 (无)	I 级 (轻)	II 级 (中)	III 级 (重)	IV 级 (极重)
血小板计数 ($\times 10^9/L$)	≥ 100	~ 80	~ 50	~ 20	< 20
INR	≤ 1.2	$>1.2 \sim$	$1.5 \sim 2.0$	$>2.0 \sim$	≥ 4.0
APTT 比率 ^a	≤ 1.2	$>1.2 \sim$	$1.5 \sim 2.5$	$>2.5 \sim$	≥ 3.5
纤维蛋白原 (g/L)	≥ 2.0	~ 1.5	~ 1.0	~ 0.5	< 0.5

注: INR 为国际标准化比率, APTT 为活化部分凝血活酶时间;^aAPTT 比率 = 患者 APTT 测定值/对照血浆 APTT 测定值

(三) 手术时机和手术策略

1. 符合手术指征,尚未发生脑疝的患者应在积极纠正出凝血功能障碍的同时,做好术前准备,缩短患者等待手术的时间。密切复查,待 HXHD 分级 \leq II 级后积极实施急诊手术。术式包括:立体定向血肿穿刺置管、神经内镜或开放手术清除血肿及去骨瓣减压术等。

2. 若患者已经发生脑疝,应尽快手术。同时积极给予逆转或替代治疗,复查 HXHD 分级中对应的指标。(1)若血肿有液平,可先穿刺置管引流血肿液性部分。(2)HXHD 分级 0 ~ II 级者立即行脑内血肿清除术。为减少创面渗血,不要求彻底清除血肿,以减压为手术目标。(3)HXHD 分级 III 级者可先行去骨瓣减压术,若有硬膜下血肿可予以清除,于手术室继续给予逆转或替代治疗,观察术区渗血状况,并再次复查相应指标。多次评估均为 III 级者,建议根据血肿的大小、部位及硬膜外止血情况决定是否

清除脑内血肿。(4)HXHD 分级 IV 级者的手术治疗须与患者家属充分沟通并告知手术风险,若其有强烈手术意愿再予实施,手术策略参照 III 级患者。(5)实验室检查结果存在滞后,且并不能完全反映患者的实际止血能力,更不能代替术者的临床经验。若患者的 HXHD 分级为 III 级甚至 IV 级,但术中止血并不困难,或能够预估逆转或替代治疗效果,可继续清除脑内血肿。若是 HXHD 分级为 0 ~ II 级,但开颅时发现止血困难且不能被纠正,也可仅行去大骨瓣减压术,术后持续行逆转或替代治疗,待出凝血功能改善后再决定是否行二期手术清除脑内血肿。(6)HDICH 患者术后容易再出血,建议术后放置创腔和皮下引流管,有条件的医疗单位可放置 ICP 探头持续监测 ICP。根据术中止血情况和关颅时脑组织压力决定是否还纳骨瓣。

(四) 术中止血策略

1. 术中常见的出血类型及处理方式:包括,(1)动脉性出血:脑出血术中动脉性出血多以小动脉为主,通常需要确切的电凝止血,如果是重要的穿支动脉,压迫止血要特别谨慎。HDICH 患者除止血所需时间延长外,所形成血凝块的力学强度也可能下降,术后容易再出血,可配合止血材料加固出血点。(2)静脉性出血:脑表面和深部的静脉出血常可通过局部压迫加止血材料止血,压迫力度应适中,避免静脉闭塞造成回流障碍。静脉窦出血可通过压迫或缝合破口止血。(3)创面渗血:广泛的创面渗血可先通过略高于体温的盐水反复冲洗,冷盐水虽然初期可导致血管收缩,但会发生反应性充血、而温盐水冲洗后的血管可维持较长时间的收缩并最终回到静息状态^[84-85]。冲洗的同时可识别较大的出血点,用双极电凝止血,其余出血点可使用止血材料和棉片压迫止血。(4)硬膜外止血:绝不可轻视硬膜外的止血,否则可能出现硬膜外或皮下血肿,甚至需二次手术。颅骨板障使用单极电凝或骨蜡止血。颞肌内侧面的颞深动脉、皮下组织与帽状腱膜间的小动脉出血均需要用双极电凝行可靠的止血,枕动脉和颞浅动脉的断端最好用缝线结扎。

2. 止血材料:HDICH 患者术中止血会相对困难,合理地使用止血材料非常重要,不同的止血材料其作用机制存在差异。(1)再生氧化纤维素:其较低的表面张力有利于迅速吸收血液,表面的羧基能诱导血小板的黏附和聚集,其在吸收体液后会产生负离子进一步激活 XII 因子,通过内源性途径促进凝血^[86-87],纤维状的编织有利于贴附不规则的创面。

(2)明胶海绵:能吸收约 45 倍于自身重量的血液,体积迅速膨胀而对出血部位产生机械压迫作用是其主要的止血机制。同时可为血凝块的形成提供支架,并可能促进血小板释放凝血活酶^[85]。(3)流体明胶:通过特殊工艺制成流体性质的明胶,能够到达固体材料无法达到的深部创面和不规则创面。止血机制也是机械压迫和封堵,由于其较低的膨胀系数,相对不容易产生局部占位效应。也可添加凝血酶以增强止血效果。(4)纤维蛋白粘合剂:含有 FDP 和 XIII 因子的主体溶液与含有凝血酶的催化溶液混合,形成稳定的纤维蛋白多聚体。其止血原理是模拟凝血共同途径的最后阶段。不依赖内源性凝血途径,不需要活动性出血以激活凝血机制^[88]。(5)骨蜡:适用于处理导静脉、骨孔及板障的出血。

上述止血材料不可代替传统的神经外科止血技术,如果未施加在确切的出血点上,止血材料可能掩盖活动性出血,而在其深面形成脑内血肿。

3. 其他:包括,(1)体温管理:术中因麻醉药物、体腔暴露、血液和体液丧失,以及输注冷液体、血液等均可能导致低体温。轻度的低体温(33~36℃)会使血小板计数减少,并降低凝血途径中各种酶的活性^[89-90]。体温进一步降低(<33℃)会影响血小板和凝血酶的功能,导致凝血时间延长^[91]。而且常规凝血功能检测于 37℃ 环境下进行,会掩盖低温下的异常。有研究发现,即使体温降低<1℃也可导致血液丢失增加 16%,输血概率增加 22%^[92]。有学者建议对麻醉时间较长(>30 min)的成年患者及所有儿童患者术中监测体温^[93-94]。术中可通过被动隔热(被单)和主动加温(暖风机、保温毯、液体加温)等措施维持体温。(2)硬膜水密缝合和排气:出血的基本物理机制源于血管壁内外的跨壁压,故患者除需要行血压管理外,也应避免术后低 ICP。关颅时尽量水密缝合或封闭硬膜,采用生理盐水排尽空气,恢复脑脊液对脑组织和血管的缓冲作用,避免术后低 ICP。

推荐意见:(1)对符合手术指征的 HDICH 患者,应根据病情和 HXHD 分级决定手术时机和策略(Ⅱb 级推荐,C 级证据)。(2)术中根据不同的出血类型,采用相应的止血技术和止血材料妥善止血(Ⅱb 级推荐,C 级证据)。(3)对麻醉时间较长(>30 min)的成年患者及所有儿童患者术中监测体温,维持正常体温(Ⅱb 级推荐,C 级证据)。(4)关颅时尽量水密关闭硬脑膜,排尽空气,避免术后低 ICP(Ⅱb 级推荐,C 级证据)。

七、康复和重启抗血小板或抗凝治疗

(一)康复治疗

目前尚未检索到针对 HDICH 患者康复的相关研究。有研究发现,自发性 ICH 患者出血后早期行康复训练能改善预后^[95]。适当提升康复训练的强度,有助于改善患者出血后生活质量^[96]。在早期康复治疗上,一些中成药也有潜在的治疗价值^[97]。

推荐意见:(1)有功能障碍的 HDICH 患者均应接受康复治疗(Ⅰ级推荐,B 级证据)。(2)应尽早开始康复训练,同时适当提高训练强度(Ⅱa 级推荐,B 级证据)。

(二)HDICH 后重启抗血小板治疗的时机

目前为止最大的一项关于 HDICH 后重启抗血小板治疗的多中心 RCT(RESTART)共纳入 537 例抗血小板相关的 ICH 患者,重启抗血小板治疗中位时间为出血后 76 d(四分位数为 29 d,146 d);该研究发现,重启抗血小板治疗不增加再次出血的风险^[98]。Ding 等^[99]纳入的 6 项(1 916 例)抗血小板相关 ICH 队列研究的 Meta 分析结果显示,ICH 后重启抗血小板治疗可以显著降低脑梗死的风险,同时不增加再出血或血肿扩大的风险。综上,目前认为 HDICH 后重启抗血小板治疗能使患者获益,并不增加出血风险,但重启的时机尚待高质量的研究进一步明确。

抗血小板治疗常见于支架辅助弹簧圈栓塞或血流导向装置治疗的动脉瘤、冠状动脉支架和颈内动脉支架置入术后及心、脑动脉粥样硬化二级预防等患者。抗血小板重启需要充分权衡药物引起的再出血的风险与未用药时栓塞的风险。不同患者在其抗血小板药物的选择、是否联用、疗程等方面均有较大差异。是否重启抗血小板治疗需要包括神经内、外科,心脏内、外科,影像科等多学科团队以及患者和家属共同决定。

推荐意见:(1)对于采用支架辅助弹簧圈和血流导向装置治疗的动脉瘤、冠状动脉和颈内动脉支架置入术后的患者,HDICH 若发生于术后双联合抗血小板(简称双抗)治疗期间,建议出血 2 周之后重启双抗治疗;若发生于术后的单抗治疗期间,建议出血 4 周后重启单抗治疗(Ⅱb 级推荐,C 级证据)。(2)对于心、脑动脉粥样硬化患者行二级预防治疗时,若 HDICH 发生在单抗治疗期间,建议 HDICH 4 周后重启单抗治疗(Ⅱb 级推荐,C 级证据)。

(三)HDICH 后重启抗凝治疗的时机

目前大多数研究认为,重启口服抗凝药物不增加再次出血的风险^[100-103]。2015 年丹麦的一项在

全国范围纳入 1 752 例接受口服抗凝药物治疗后发生 ICH 的非瓣膜性心房颤动(简称房颤)患者的队列研究发现,出血后重启抗凝治疗不增加出血风险,并能显著降低脑梗死的发生率和病死率^[101]。同年,德国的一项纳入 719 例口服抗凝药相关 ICH 患者的多中心回顾性队列研究亦得出类似结论^[81]。

2015 年,美国卒中协会推荐非机械性心脏瓣膜患者发生 ICH 后应停用口服抗凝药至少 4 周^[104]。2017 年瑞士的一项全国性观察研究纳入 2 619 例房颤合并 ICH 患者,发现 ICH 后 7~8 周重启抗凝治疗获益最佳^[105]。但有研究者指出,该研究为观察性研究,尚不能表明 ICH 后 7~8 周为最佳时间点,只能说明此时重启华法林治疗是安全的^[106]。2018 年,Kuramatsu 等^[107]纳入德国 22 家医疗中心 2 504 例口服抗凝药相关 ICH 患者,发现对 137 例机械性心脏瓣膜置换术后患者发生 ICH 后重启抗凝治疗不应早于出血后 2 周,而对其中高危患者(如伴发房颤、二尖瓣或球笼瓣置换术后等),重启抗凝治疗不应早于出血后 6 d。

推荐意见:(1)对于非机械瓣膜 HDICH 患者,≥4 周重启抗凝治疗(Ⅱb 级推荐,B 级证据)。(2)对于机械瓣膜置换术后的 HDICH 患者,≥2 周重启抗凝治疗(Ⅱb 级推荐,B 级证据)、其中栓塞高风险患者,出血后≥6 d 重启抗凝治疗(Ⅱb 级推荐,B 级证据)。

(四)重启抗血小板或抗凝治疗前的桥接治疗

目前尚未检索到探讨抗血小板或抗凝药物相关 ICH 重启抗血小板或抗凝之前的桥接治疗相关研究,如桥接的必要性、时机及方案等。2015 年,Douketis 等^[108]的一项 RCT 纳入 1 884 例接受华法林治疗同时需行择期手术的房颤患者,发现放弃桥接治疗并不增加术后 30 d 的血栓栓塞风险,而接受桥接治疗的患者发生大出血的概率显著高于未行桥接治疗的患者。但该研究未纳入 6 周之内有过大出血病史,或者存在栓塞高风险(如机械瓣膜置换术后等)的患者。

推荐意见:(1)对于存在栓塞高风险(机械二尖瓣等)的抗血小板或抗凝药物相关 ICH 患者,可以在综合评估之后,于出血 6 d 开始给予低分子肝素桥接治疗(Ⅱb 级推荐,C 级证据)。(2)对于其他抗血小板或抗凝药物相关 ICH 患者,在重启抗凝或抗血小板治疗之前不推荐进行桥接治疗(Ⅲ级推荐,C 级证据)。

八、HDICH 复发和预防

如前所述,多数研究发现重启抗血小板或口服抗

凝药物治疗不增加再次出血的风险^[98, 100~101]。HDICH 再次出血的危险因素与高血压性脑出血类似^[7],包括出血部位、高龄、微出血、血压控制不佳及饮酒等。另一方面,在使用华法林重启抗凝时,需要特别注意是否与华法林存在相互作用进而影响 INR 的药物或者食物。药物方面,可能导致 INR 升高的药物包括 NSAIDs、SSRI 类和三环类抗抑郁药、大环内酯类及喹诺酮类抗生素等,可能导致 INR 降低的药物包括巴比妥类药物和利福平等。在服用这些药物期间,需要更密切地监测 INR 值,以降低再次出血的风险。食物方面,富含维生素 K 的食物如西兰花、生菜、菠菜、大豆及动物肝脏等,也有潜在降低 INR 的可能^[109~111]。

推荐意见:(1)HDICH 的复发及预防常规意见请参照 HICH 指南^[7]。(2)需要注意与华法林存在相互作用的药物及食物,以降低再次出血的风险(Ⅱa 级推荐,C 级证据)。

声明 本指南基于现有的文献和专家意见,有助于临床决策,但不能替代具体情况下的个体化治疗,更不能作为法律依据。

共同执笔 胥昕、胡鑫、王婕、程永忠、陶传元、傅敏、董薇、于志渊、任艳明、郑峻、杨翔、司马秀田、王晓宇(四川大学华西医院)

指南编委会成员(按姓氏汉语拼音排序)

曹钰(四川大学华西医院急诊科)、曹志恺(广州市第一人民医院神经外科)、巢葆华(国家卫生健康委员会脑卒中筛查与防治工程委员会)、陈高(浙江大学医学院附属第二医院神经外科)、陈劲草(武汉大学中南医院神经外科)、陈谦学(武汉大学人民医院神经外科)、陈瑶(四川大学华西医院急诊科)、程永忠(四川大学华西医院神经外科)、程远(重庆医科大学附属第二医院神经外科)、冯华(陆军军医大学第一附属医院神经外科)、高国一(上海交通大学医学院附属仁济医院神经外科)、高亮(同济大学附属第十人民医院神经外科)、宫晔(复旦大学附属华山医院神经外科、重症医学科)、郭建文(广州中医药大学第二附属医院神经内科)、杭春华(南京大学医学院附属鼓楼医院神经外科)、胡锦(复旦大学附属华山医院神经外科)、胡荣(陆军军医大学第一附属医院神经外科)、吉宏明(山西省人民医院神经外科)、贾程森(四川大学华西医院康复科)、江荣才(天津医科大学总医院神经外科)、姜晓兵(华中科技大学同济医学院附属协和医院神经外科)、蒋艳(四川大学华西医院护理部)、康德智(福建医科大学附属第一医院神经外科)、李浩(四川大学华西医

院神经外科)、李维勤(东部战区总医院重症医学科)、刘翼(四川大学华西医院神经外科)、刘云会(中国医科大学盛京医院神经外科)、刘振川(临沂市人民医院神经重症医学科)、骆锦标(广州市第一人民医院神经外科)、马驰原(东部战区总医院神经外科)、马潞(四川大学华西医院神经外科)、穆林森(广东三九脑科医院神经外科)、牛挺(四川大学华西医院血液内科)、潘景业(温州医科大学附属第一医院重症医学科)、石广志(首都医科大学附属北京天坛医院重症医学科)、史怀璋(哈尔滨医科大学附属第一医院神经外科)、孙树杰(复旦大学附属徐汇医院神经外科)、孙晓川(重庆医科大学附属第一医院神经外科)、汤国太(烟台毓璜顶医院神经外科)、唐广海(辽宁省血栓病中西医结合医疗中心神经外科)、唐洲平(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科)、汪永新(新疆医科大学第一附属医院神经外科)、王春亭(山东第一医科大学附属省立医院重症医学科)、王宏勤(山西医科大学第一医院神经外科)、王茂德(西安交通大学第一附属医院神经外科)、王宁(首都医科大学宣武医院神经外科)、王任直(中国医学科学院北京协和医院神经外科)、王硕(首都医科大学附属北京天坛医院神经外科)、王运杰(中国医科大学附属第一医院神经外科)、魏俊吉(中国医学科学院北京协和医院神经外科)、吴安华(中国医科大学附属第一医院神经外科)、吴波(四川省人民医院神经外科)、吴波(四川大学华西医院神经内科)、伍国锋(贵州医科大学附属医院急诊医学科)、肖家和(四川大学华西医院影像科)、谢筱琪(四川大学华西医院重症医学科)、邢金燕(青岛大学附属医院重症医学科)、徐峰(苏州大学附属第一医院急诊科)、徐建国(四川大学华西医院神经外科)、杨进华(广州中医药大学附属高州中医院神经外科)、杨清武(陆军军医大学第二附属医院神经内科)、游潮(四川大学华西医院神经外科)、于学忠(中国医学科学院北京协和医院急诊科)、臧彬(中国医科大学盛京医院重症医学科)、张洪钿(解放军总医院第七医学中心神经外科)、张建民(浙江大学医学院附属第二医院神经外科)、赵洪洋(华中科技大学同济医学院附属协和医院神经外科)、赵建华(云南省第一人民医院神经外科)、赵敏(中国医科大学附属盛京医院急诊科)、赵元立(首都医科大学附属北京天坛医院神经外科)、周荣斌(解放军总医院第七医学中心急诊科)、朱长举(郑州大学第一附属医院急诊科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(36): 2861-2888. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.36.002.
- [2] Flaherty ML, Kissela B, Woo D, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage [J]. *Neurology*, 2007, 68(2): 116-121. DOI: 10.1212/01.wnl.0000250340.05202.8b.
- [3] Schols AM, Schreuder FH, van Raak EP, et al. Incidence of oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage in the Netherlands[J]. *Stroke*, 2014, 45(1): 268-270. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003003.
- [4] Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, et al. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage [J]. *Neurology*, 2004, 63(6): 1059-1064. DOI: 10.1212/01.wnl.0000138428.40673.83.
- [5] Yang NR, Kim SJ, Seo EK. Spontaneous intracerebral hemorrhage with antiplatelets/anticoagulants/none: a comparison analysis[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2014, 156(7): 1319-1325. DOI: 10.1007/s00701-014-2080-2.
- [6] Dequatre-Ponchelle N, Hénon H, Pasquini M, et al. Vitamin K antagonists-associated cerebral hemorrhages: what are their characteristics? [J]. *Stroke*, 2013, 44(2): 350-355. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.672303.
- [7] 中华医学会神经外科学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 等. 高血压性脑出血中国多学科诊治指南[J]. 中华神经外科杂志, 2020, 36(8): 757-770. DOI: 10.3760/cma.j.cn12050-20200510-00282.
- [8] Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, et al. Location and outcome of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2006, 5(3): 197-201. DOI: 10.1385/NCC;5;3:197.
- [9] 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010566.
- [10] Gökçe E, Beyhan M, Acu B. Evaluation of oral anticoagulant-associated intracranial parenchymal hematomas using CT findings [J]. *Clin Neuroradiol*, 2015, 25(2): 151-159. DOI: 10.1007/s00062-014-0292-8.
- [11] Fonarow GC, Pan W, Saver JL, et al. Comparison of 30-day mortality models for profiling hospital performance in acute ischemic stroke with vs without adjustment for stroke severity[J]. *JAMA*, 2012, 308(3): 257-264. DOI: 10.1001/jama.2012.7870.
- [12] Shaydakov ME, Sigmon DF, Blebea J. Thromboelastography [M]. Treasure Island: StatPearls Publishing LLC, 2021.
- [13] Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5(2): 261-269. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.967208.
- [14] Kwak YL, Kim JC, Choi YS, et al. Clopidogrel responsiveness regardless of the discontinuation date predicts increased blood loss and transfusion requirement after off-pump coronary artery bypass graft surgery[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(24): 1994-2002. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.108.
- [15] Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD, et al. Use of thromboelastography (TEG) for detection of new oral anticoagulants[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2015, 139(5): 665-673. DOI: 10.5858/

- arpa. 2014-0170-OA.
- [16] Solbeck S, Ostrowski SR, Stensballe J, et al. Thrombelastography detects dabigatran at therapeutic concentrations in vitro to the same extent as gold-standard tests[J]. *Int J Cardiol*, 2016,208:14-18. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.148.
 - [17] Suzuki Y, Kitahara T, Soma K, et al. Impact of platelet transfusion on survival of patients with intracerebral hemorrhage after administration of anti-platelet agents at a tertiary emergency center[J]. *PLoS One*, 2014,9(5):e97328. DOI: 10.1371/journal.pone.0097328.
 - [18] Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, et al. Impact of platelet transfusion on hematoma expansion in patients receiving antiplatelet agents before intracerebral hemorrhage[J]. *Neurol Res*, 2010,32(7):706-710. DOI: 10.1179/174313209X459129.
 - [19] Arnone GD, Kumar P, Wonais MC, et al. Impact of platelet transfusion on intracerebral hemorrhage in patients on antiplatelet therapy-an analysis based on intracerebral hemorrhage score[J]. *World Neurosurg*, 2018,111:e895-e904. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.01.006.
 - [20] Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016,387(10038):2605-2613. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30392-0.
 - [21] Li X, Sun Z, Zhao W, et al. Effect of acetylsalicylic acid usage and platelet transfusion on postoperative hemorrhage and activities of daily living in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2013, 118(1):94-103. DOI: 10.3171/2012.9.JNS112286.
 - [22] Wu J, Liu Q, Wang K, et al. Emergency surgery is an effective way to improve the outcome of severe spontaneous intracerebral hemorrhage patients on long-term oral antiplatelet therapy[J]. *Neurosurg Rev*, 2021,44(2):1205-1216. DOI: 10.1007/s10143-020-01319-x.
 - [23] Desborough MJ, Oakland KA, Landoni G, et al. Desmopressin for treatment of platelet dysfunction and reversal of antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Thromb Haemost*, 2017,15(2):263-272. DOI: 10.1111/jth.13576.
 - [24] Naidech AM, Maas MB, Levasseur-Franklin KE, et al. Desmopressin improves platelet activity in acute intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2014, 45(8):2451-2453. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006061.
 - [25] 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. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004021.
 - [26] Mengel A, Stefanou MI, Hadaschik KA, et al. Early administration of desmopressin and platelet transfusion for reducing hematoma expansion in patients with acute antiplatelet therapy associated intracerebral hemorrhage[J]. *Crit Care Med*, 2020,48(7):1009-1017. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004348.
 - [27] Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, et al. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas[J]. *Neurology*, 2008,71(14):1084-1089. DOI: 10.1212/01.wnl.0000326895.58992.27.
 - [28] Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004506.
 - [29] Tsvigoulis G, Lioutas VA, Varelas P, et al. Direct oral anticoagulant- vs vitamin K antagonist-related nontraumatic intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2017,89(11):1142-1151. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004362.
 - [30] 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.
 - [31] Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, et al. Characteristics in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2019,50(6):1392-1402. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023492.
 - [32] Schrag M, Kirshner H. management of intracerebral hemorrhage: JACC focus seminar[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020,75(15):1819-1831. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.066.
 - [33] Piran S, Schulman S. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy[J]. *Blood*, 2019,133(5):425-435. DOI: 10.1182/blood-2018-06-820746.
 - [34] Bower MM, Sweidan AJ, Shafie M, et al. Contemporary reversal of oral anticoagulation in intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2019,50(2):529-536. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023840.
 - [35] Patriquin C, Crowther M. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with vitamin K[J]. *Expert Rev Hematol*, 2011,4(6):657-665; quiz 666-667. DOI: 10.1586/ehm.11.59.
 - [36] Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichman R, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation[J]. *Thromb Res*, 2004,113(6):371-378. DOI: 10.1016/j.thromres.2004.04.004.
 - [37] Lee SB, Manno EM, Layton KF, et al. Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP[J]. *Neurology*, 2006,67(7):1272-1274. DOI: 10.1212/01.wnl.0000238104.75563.2f.
 - [38] Hickey M, Gatien M, Taljaard M, et al. Outcomes of urgent warfarin reversal with frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in the emergency department[J]. *Circulation*, 2013,128(4):360-364. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001875.
 - [39] Frontera JA, Gordon E, Zach V, et al. Reversal of coagulopathy using prothrombin complex concentrates is associated with improved outcome compared to fresh frozen plasma in warfarin-associated intracranial hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2014,21(3):397-406. DOI: 10.1007/s12028-014-9972-0.
 - [40] Steiner T, Poli S, Griebel M, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2016,15(6):566-573. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00110-1.
 - [41] Skolnick BE, Mathews DR, Khutoryansky NM, et al. Exploratory study on the reversal of warfarin with rFVIIa in healthy subjects[J]. *Blood*, 2010,116(5):693-701. DOI: 10.1182/blood-2009-11-253492.
 - [42] Diringer MN, Skolnick BE, Mayer SA, et al. Thromboembolic events with recombinant activated factor VII in spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke (FAST) trial[J]. *Stroke*, 2010,41(1):48-53. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.561712.
 - [43] Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis[J]. *N Engl J Med*, 2017,377(5):431-441. DOI: 10.1056/NEJMoal1707278.
 - [44] Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors[J]. *N Engl J Med*, 2019,380(14):1326-1335. DOI: 10.1056/NEJMoal1814051.
 - [45] Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers[J]. *Circulation*, 2002,106(20):2550-2554. DOI: 10.1161/01.cir.0000038501.87442.02.

- [46] Corbonnois G, Martin M, Hacquard M, et al. Fondaparinux reversal with activated prothrombin complex concentrate in anesthetised bleeding rats[J]. *Thromb Haemost*, 2013,109(3):560-563. DOI: 10.1160/TH12-08-0575.
- [47] Desmurs-Clavel H, Huchon C, Chatard B, et al. Reversal of the inhibitory effect of fondaparinux on thrombin generation by rFVIIa, aPCC and PCC[J]. *Thromb Res*, 2009,123(5):796-798. DOI: 10.1016/j.thromres.2008.07.007.
- [48] 中华医学会内科学分会, 王建祥, 张奉春, 等. 中国成人血小板减少症诊疗专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2020,59(7):498-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200424-00419.
- [49] Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions[J]. *Br J Haematol*, 2017,176(3):365-394. DOI: 10.1111/bjh.14423.
- [50] Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets[J]. *Blood Transfus*, 2009,7(2):132-150. DOI: 10.2450/2009.0005-09.
- [51] Ortiz P, Mingo A, Lozano M, et al. Guide for transfusion of blood components[J]. *Med Clin (Barc)*, 2005,125(10):389-396. DOI: 10.1157/13079172.
- [52] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020,41(8):617-623. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.001.
- [53] Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition[J]. *Haemophilia*, 2020,26 Suppl 6:1-158. DOI: 10.1111/hae.14046.
- [54] Inbal A, Oldenburg J, Carcao M, et al. Recombinant factor XIII: a safe and novel treatment for congenital factor XIII deficiency[J]. *Blood*, 2012,119(22):5111-5117. DOI: 10.1182/blood-2011-10-386045.
- [55] Menegatti M, Peyvandi F. Treatment of rare factor deficiencies other than hemophilia[J]. *Blood*, 2019,133(5):415-424. DOI: 10.1182/blood-2018-06-820738.
- [56] Eker OF, Boccardi E, Sure U, et al. European Reference Network for Rare Vascular Diseases (VASCERN) position statement on cerebral screening in adults and children with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT)[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020,15(1):165. DOI: 10.1186/s13023-020-01386-9.
- [57] Shalhoub S, Byers PH, Hicks KL, et al. A multi-institutional experience in the aortic and arterial pathology in individuals with genetically confirmed vascular Ehlers-Danlos syndrome[J]. *J Vasc Surg*, 2019,70(5):1543-1554. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.01.069.
- [58] Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, et al. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: a statement for healthcare professionals from the neurocritical care society and society of critical care medicine[J]. *Neurocrit Care*, 2016,24(1):6-46. DOI: 10.1007/s12028-015-0222-x.
- [59] Al-Shahi Salman R, Law ZK, Bath PM, et al. Haemostatic therapies for acute spontaneous intracerebral haemorrhage[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018,4:CD005951. DOI: 10.1002/14651858.CD005951.pub4.
- [60] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31033-X.
- [61] Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2005,352(8):777-785. DOI: 10.1056/NEJMoa042991.
- [62] Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2008,358(20):2127-2137. DOI: 10.1056/NEJMoa0707534.
- [63] 血凝酶在急性出血临床应用专家组. 血凝酶在急性出血性疾病中应用的专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2018,27(2):137-140. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.02.006.
- [64] 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001212.
- [65] Rodriguez-Luna D, Piñeiro S, Rubiera M, et al. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage[J]. *Eur J Neurol*, 2013,20(9):1277-1283. DOI: 10.1111/ene.12180.
- [66] Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial[J]. *Lancet Neurol*, 2008,7(5):391-399. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70069-3.
- [67] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1214609.
- [68] Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2016,375(11):1033-1043. DOI: 10.1056/NEJMoa1603460.
- [69] Wang X, Arima H, Heeley E, et al. Magnitude of blood pressure reduction and clinical outcomes in acute intracerebral hemorrhage: intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial study[J]. *Hypertension*, 2015,65(5):1026-1032. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05044.
- [70] Arima H, Heeley E, Delcourt C, et al. Optimal achieved blood pressure in acute intracerebral hemorrhage: INTERACT2[J]. *Neurology*, 2015,84(5):464-471. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001205.
- [71] Haapaniemi E, Strbian D, Rossi C, et al. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2014,45(7):1971-1976. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.004686.
- [72] Li D, Glor T, Jones GA. Thrombocytopenia and neurosurgery: a literature review[J]. *World Neurosurg*, 2017,106:277-280. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.06.097.
- [73] Chan KH, Mann KS, Chan TK. The significance of thrombocytopenia in the development of postoperative intracranial hematoma[J]. *J Neurosurg*, 1989,71(1):38-41. DOI: 10.3171/jns.1989.71.1.0038.
- [74] Yuan Q, Sun YR, Wu X, et al. Coagulopathy in traumatic brain injury and its correlation with progressive hemorrhagic injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurotrauma*, 2016,33(14):1279-1291. DOI: 10.1089/neu.2015.4205.
- [75] Adelman D, Klaus DA, Illievich UM, et al. Fibrinogen but not factor XIII deficiency is associated with bleeding after craniotomy[J]. *Br J Anaesth*, 2014,113(4):628-633. DOI: 10.1093/bja/aeu133.
- [76] Nagrebetsky A, Al-Samkari H, Davis NM, et al. Perioperative thrombocytopenia: evidence, evaluation, and emerging therapies[J]. *Br J Anaesth*, 2019,122(1):19-31. DOI: 10.1016/j.bja.2018.09.010.
- [77] Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB[J]. *Ann Intern Med*, 2015,162(3):205-213. DOI: 10.7326/M14-1589.
- [78] National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (ctcae) v5.0[EB/OL]. [2017]. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- [79] Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy[J]. *Transfusion*, 2014,54(5):1389-1405; quiz 1388. DOI: 10.1111/trf.12431.
- [80] Hunt BJ, Allard S, Keeling D, et al. A practical guideline for the

- haematological management of major haemorrhage [J]. *Br J Haematol*, 2015,170(6):788-803. DOI: 10.1111/bjh.13580.
- [81] Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, 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.
- [82] Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2003,349(11):1019-1026. DOI: 10.1056/NEJMoa022913.
- [83] Bates SM, Weitz JI, Johnston M, et al. Use of a fixed activated partial thromboplastin time ratio to establish a therapeutic range for unfractionated heparin[J]. *Arch Intern Med*, 2001,161(3):385-391. DOI: 10.1001/archinte.161.3.385.
- [84] Dewhirst MW, Viglianti BL, Lora-Michiels M, et al. Thermal dose requirement for tissue effect: experimental and clinical findings[J]. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*, 2003,4954:37. DOI: 10.1117/12.476637.
- [85] Paulo D, Semonche A, Choudhry O, et al. History of hemostasis in neurosurgery[J]. *World Neurosurg*, 2019,124:237-250, DOI: 10.1016/j.wneu.2018.12.015.
- [86] Krízová P, Mášová L, Suttner J, et al. The influence of intrinsic coagulation pathway on blood platelets activation by oxidized cellulose[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2007,82(2):274-280. DOI: 10.1002/jbm.a.31060.
- [87] Cheng W, He J, Wu Y, et al. Preparation and characterization of oxidized regenerated cellulose film for hemostasis and the effect of blood on its surface [J]. *Cellulose*, 2013,20(5):2547-2558. DOI: 10.1007/s10570-013-0005-5.
- [88] Yao HH, Hong MK, Drummond KJ. Haemostasis in neurosurgery: what is the evidence for gelatin-thrombin matrix sealant? [J]. *J Clin Neurosci*, 2013,20(3):349-356. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.09.005.
- [89] Kander T, Schött U. Effect of hypothermia on haemostasis and bleeding risk: a narrative review[J]. *J Int Med Res*, 2019,47(8):3559-3568. DOI: 10.1177/0300060519861469.
- [90] Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM 3rd, et al. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function[J]. *J Trauma*, 2004,56(6):1221-1228. DOI: 10.1097/01.ta.0000064328.97941.fc.
- [91] Reed RL 2nd, Johnson TD, Hudson JD, et al. The disparity between hypothermic coagulopathy and clotting studies [J]. *J Trauma*, 1992,33(3):465-470. DOI: 10.1097/00005373-199209000-00022.
- [92] Rajagopalan S, Mascha E, Na J, et al. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement[J]. *Anesthesiology*, 2008,108(1):71-77. DOI: 10.1097/01.anes.0000296719.73450.52.
- [93] Checketts MR, Alladi R, Ferguson K, et al. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland [J]. *Anaesthesia*, 2016,71(1):85-93. DOI: 10.1111/anae.13316.
- [94] Gelb AW, Morris WW, Johnson W, et al. World Health Organization-World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WHO-WFSA) international standards for a safe practice of anesthesia[J]. *Can J Anaesth*, 2018,65(6):698-708. DOI: 10.1007/s12630-018-1111-5.
- [95] Capo-Lugo CE, Askew RL, Muldoon K, et al. Longer time before acute rehabilitation therapy worsens disability after intracerebral hemorrhage[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2020,101(5):870-876. DOI: 10.1016/j.apmr.2019.11.006.
- [96] Okuda Y, Nakata T. Effect of intensive rehabilitation on improvement of activity of daily living after intracerebral hemorrhage: a retrospective observational study[J]. *Int J Rehabil Res*, 2020,43(1):37-40. DOI: 10.1097/MRR.0000000000000381.
- [97] Wu L, Li Y, Wang X, et al. A systematic review and meta-analysis on the treatment of cerebral hemorrhage with naoxueshu oral liquid[J]. *Biomed Res Int*, 2017,2017:8542576. DOI: 10.1155/2017/8542576.
- [98] RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial [J]. *Lancet*, 2019,393(10191):2613-2623. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30840-2.
- [99] Ding X, Liu X, Tan C, 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. DOI: 10.1016/j.jns.2017.11.009.
- [100] Witt DM, Clark NP, Martinez K, et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for intracranial hemorrhage[J]. *Thromb Res*, 2015,136(5):1040-1044. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.10.002.
- [101] Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, et al. Restarting anticoagulant treatment after intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality, and bleeding: a nationwide cohort study[J]. *Circulation*, 2015,132(6):517-525. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015735.
- [102] Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, et al. Outcomes associated with resuming warfarin treatment after hemorrhagic stroke or traumatic intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation [J]. *JAMA Intern Med*, 2017,177(4):563-570. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.9369.
- [103] Poli L, Grassi M, Zedde M, et al. Anticoagulants resumption after warfarin-related intracerebral haemorrhage: The Multicenter Study on Cerebral Hemorrhage in Italy (MUCH-Italy) [J]. *Thromb Haemost*, 2018,118(3):572-580. DOI: 10.1055/s-0038-1627454.
- [104] Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2015,46(7):2032-2060. DOI: 10.1161/STR.0000000000000069.
- [105] Pennert J, Overholser R, Asplund K, et al. Optimal timing of anticoagulant treatment after intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation[J]. *Stroke*, 2017,48(2):314-320. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014643.
- [106] Nielsen PB, Johnsen SP. Letter by nielsen and johnsen regarding article, "optimal timing of anticoagulant treatment after intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation" [J]. *Stroke*, 2017,48(4):e115. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.016747.
- [107] Kuramatsu JB, Sembill JA, Gerner ST, et al. Management of therapeutic anticoagulation in patients with intracerebral haemorrhage and mechanical heart valves [J]. *Eur Heart J*, 2018,39(19):1709-1723. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy056.
- [108] Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2015,373(9):823-833. DOI: 10.1056/NEJMoa1501035.
- [109] Holmes MV, Hunt BJ, Shearer MJ. The role of dietary vitamin K in the management of oral vitamin K antagonists [J]. *Blood Rev*, 2012,26(1):1-14. DOI: 10.1016/j.blre.2011.07.002.
- [110] Pavani A, Naushad SM, Ruparee Y, et al. Optimization of warfarin dose by population-specific pharmacogenomic algorithm [J]. *Pharmacogenomics J*, 2012,12(4):306-311. DOI: 10.1038/tpj.2011.4.
- [111] Khan T, Wynne H, Wood P, et al. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin [J]. *Br J Haematol*, 2004,124(3):348-354. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04787.x.