

分类号: R6  
学 号: 2011409047

密 级: 公开  
单位代码: 10759

# 石河子大学

## 硕 士 学 位 论 文



### 淀粉样脑血管病相关脑出血与高血压脑出血 外科治疗及临床研究分析

|             |        |
|-------------|--------|
| 学 位 申 请 人   | 祝怡然    |
| 指 导 教 师     | 陈刚     |
|             | 王鑫     |
| 申 请 学 位 类 别 | 临床医学硕士 |
| 专 业 名 称     | 外科学    |
| 研 究 领 域     | 神经外科   |
| 所 在 学 院     | 医学院    |

中国·新疆·石河子

2014年5月

分类号: R6  
学 号: 2011409047

密 级: 公开  
单位代码: 10759

# 石河子大学

## 硕 士 学 位 论 文



### 淀粉样脑血管病相关脑出血与高血压脑出血 外科治疗及临床研究分析

|             |        |
|-------------|--------|
| 学 位 申 请 人   | 祝怡然    |
| 指 导 教 师     | 陈刚     |
|             | 王鑫     |
| 申 请 学 位 类 别 | 临床医学硕士 |
| 专 业 名 称     | 外科学    |
| 研 究 领 域     | 神经外科   |
| 所 在 学 院     | 医学院    |

中国·新疆·石河子

2014年5月

**Surgical and Clinical Studies on Cerebral Amyloid  
Angiopathy–related Hemorrhage and Hypertensive Cerebral  
Hemorrhage**



A Dissertation Submitted to

**Shihezi University**

In Partial Fulfillment of the Requirements

For the Degree of

**Master of Medicine**

By

**Zhu Yiran**

**(Neurosurgery)**

Dissertation Supervisor: Chen Gang

May, 2014

## 石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

### 学位论文独创性声明

本人所呈交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名: 

时间: 2014年6月6日

### 使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名: 

时间: 2014年6月6日

导师签名: 

时间: 2014年6月6日

# 目录

|                              |            |
|------------------------------|------------|
| 摘要.....                      | I          |
| Abstract.....                | II         |
| 中英文缩略词对照表.....               | IV         |
| 前言.....                      | 1          |
| 对象与方法.....                   | 3          |
| 1. 一般资料.....                 | 3          |
| 1.1 研究对象与分组.....             | 3          |
| 1.2 考虑外科治疗的情况.....           | 3          |
| 2. 本研究技术路线图.....             | 错误! 未定义书签。 |
| 3. 病理学研究方法.....              | 4          |
| 3.1 实验标本.....                | 4          |
| 3.2 实验方法.....                | 4          |
| 4. 质量控制.....                 | 5          |
| 4.1 收集资料控制.....              | 5          |
| 4.2 手术疗效的质量控制.....           | 5          |
| 4.3 标本的质量控制.....             | 5          |
| 5. 统计学处理.....                | 5          |
| 结果.....                      | 6          |
| 1. 临床资料.....                 | 6          |
| 1.1 总体资料.....                | 6          |
| 1.2 临床症状.....                | 6          |
| 1.3 CAAH 组与 HICH 组的年龄比较..... | 6          |
| 1.4 CAAH 组与 HICH 组的性别比较..... | 7          |
| 2. 影像学检查.....                | 7          |
| 2.1 血肿总体分布情况.....            | 7          |
| 2.2 CAAH 组出血部位及出血量.....      | 7          |
| 2.3 HICH 组出血部位及出血量.....      | 8          |
| 3. 手术及术后情况.....              | 8          |
| 4. CAAH 病理学观察.....           | 8          |
| 4.1 CAAH 镜下表现.....           | 8          |
| 4.2 CAAH 分型及分度.....          | 9          |
| 讨论.....                      | 9          |
| 1. 自发性脑出血研究现状.....           | 9          |
| 2. 临床资料.....                 | 10         |
| 2.1 年龄分布.....                | 10         |
| 2.2 性别分布.....                | 10         |
| 3. CT 诊断.....                | 10         |
| 4. 病理特征.....                 | 10         |
| 5. 临床诊断.....                 | 11         |
| 6. 内科治疗.....                 | 11         |
| 7. 手术治疗.....                 | 12         |
| 结论.....                      | 12         |

|                    |    |
|--------------------|----|
| 附图.....            | 14 |
| 参考文献.....          | 15 |
| 文献综述.....          | 19 |
| 致谢.....            | 27 |
| 作者简介.....          | 28 |
| 在学期间主要参与的研究项目..... | 28 |
| 在学期间发表的文章.....     | 28 |

## 摘要

目的：对比分析新疆自治区地区脑血管淀粉样变相关脑出血（CAAH）与高血压脑出血（HICH）临床资料、外科治疗效果及预后。

方法：收集4年间在新疆自治区人民医院经手术治疗的162例急性自发颅内出血患者临床(年龄、性别、血肿位置、出血量等)、放射学和手术疗效资料。其中诊断为非外伤自发性脑出血患者162例，包括男性104例，女性58例，162例患者中有119例有明确的高血压病史，43例否认高血压病史，高血压病史及治疗情况均由患者或家属提供，21例CAAH中，8例入院时合并高血压。为确定是否存在脑血管淀粉样变性，入组的患者进行了开颅手术，所取标本都进行HE染色、刚果红染色偏振光显微镜观察以及 $\beta$ 淀粉样蛋白免疫组化检测。所有标本经病理科诊断后确定为CAAH组21例，HICH组119例，进而对两组临床表现、影像学特点、术后评分进行统计学分析。

结果：21例为CAAH，占12.96%，119例为HICH，占73.45%。CAAH组患者平均患病年龄要高于HICH，年龄在CAAH组与HICH组患者的统计学存在明显差异。两组间性别构成比差异无统计学意义。CAAH组的出血位置较浅，多在脑皮质脑叶，常见于枕叶及颞叶，少见于基底节区和小脑；而HICH组多发生在基底节区，脑叶和小脑也可见。显微镜下观察发现病理标本中度病变9例，其余为血管重度病变。病理学分型11例为嗜刚果红血管病，2例为斑样血管病，其余8例则为混合型。根据患者NIHSS评分（美国国立卫生研究院卒中量表），对比术前、术后3个月，得出二者具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。21例CAAH患者中有2例再次出血，7例术后死亡，占33.33%。14例出院时存活的CAAH中有4例失访，能随访到的10例患者在随访期内死亡3例，其中1例院外出现二次出血，并在当地医院放弃治疗后死亡，余2例死于与脑出血无关的疾患。

结论：1. 通过对患者临床资料数据整理分析，以及对入选患者的临床信息经过统计学处理得出：CAAH发病与年龄呈正相关，患者年龄明显高于HICH组，年龄在CAAH组与HICH组患者的统计学存在明显差异，但两组间性别构成比差异无统计学意义。2. 通过影像学资料得出两组在影像学上有规律可循，呈现一定的特征，CAAH组患者的颅内出血位置多位于皮层或皮层下表浅脑叶。HICH组患者的颅内出血位置多在基底节区，影像学不能准确鉴别两者。3. 所有资料中CAAH的病理检查提示发生脑出血患者均为中度以上淀粉样变脑片标本。病理分型以嗜刚果红血管病为主，斑样血管病较少，部分表现为混合型。4. 手术治疗对手术指征明确的CAAH组患者的意识状态和神经系统功能具有明显的改善效果，因此手术指征明确的主张尽早进行手术。二次出血和并发症常常影响手术疗效，需预防再次出血以及减少患者的卧床时间，才能提高远期疗效。

**关键词：**自发性脑出血，血管淀粉样变相关脑出血，高血压脑出血，临床特征，手术疗效

## Abstract

**Objective:** To make a comparative study on the clinical and surgical treatment as well as the prognosis of cerebral amyloid angiopathy hemorrhage (CAAH) and hypertensive intracerebral hemorrhage in Xinjiang.

**Methods:** To collect the clinical (age, gender, hematoma location, bleeding), radiological and surgical data of the 162 patients with acute spontaneous intracranial hemorrhage, all the data was collected in the past 4 years in Xinjiang People's Hospital. The admitted 162 patient include 104 male patients and 58 female patients, 119 of the 162 patients are proved to have the history of hypertension, and the left ones are proved not, all the data was provided by the patient's family members. Among the 21 cases of CAAH, 8 patients are complicated with hypertension when they were on admission. To testify the presence of cerebral amyloid angiopathy, patients in the group are carried out the craniotomy operation from which the specimens are taken. All the taken specimens are stained by HE, then followed the Congo Red stained in the polarized light microscope and the Beta amyloid protein immunohistochemical detection. Confirmed by the histopathological diagnosis, all the specimens are divided into 21 cases of CAAH and 19 cases of HICH. Then a statistical analysis is conducted on the clinical manifestation, imaging features as well as the postoperative score.

**Results:** There are 21 cases of CAAH, accounting for 12.96% while 119 cases of HICH accounts for 73.45% and the average age of the CAAH patients is higher than that of HICH. As to the bleeding location, CAAH group has a shallow location, such as in the cerebral cortex, especially in the occipital lobe, and it can be rarely seen in basal ganglia and cerebellum. Contrastively, the bleeding location of HICH group is usually in the basal ganglia and also visible in lobes and cerebellum. It can be observed that 9 cases are of moderate lesions, the left are of severe lesions. As to the pathological type, 11 cases are Congophilic angiopathy, 2 cases are plaque-like angiopathy and the left 8 cases are mixed type ones. According to the NIHSS (USA National Institutes of Health Stroke Scale), the score of preoperative 3 months and postoperative 3 months is of statistical significance ( $P<0.05$ ). 2 of the 21 cases of CAHH are re-bleeding, 7 cases (accounting for 33.33%) died after the operation. 4 of the 14 discharged survival cases of CAAH are lost to follow-up, 3 of the 10 followed-up cases died during the follow-up, among which 1 case is re-bleeding and died in the local hospital because of giving up the treatment, 2 cases died of non-cerebral hemorrhage-related disease.

**Conclusion:** First, it can be concluded from the clinical analysis that CAAH is positively related to age, the age of the CAAH patients is much higher than that of HICH group, so the age is of statistical significance. However, the gender ratio of the two groups is of none statistical significance. Second, the two groups have their own imaging features to follow. The intracranial bleeding in patients with CAAH locate in cortical or subcortical superficial lobe, while the bleeding in patients with HICH often seen in the basal ganglia, but imaging cannot distinguish them accurately. Third, pathological examination of all the patients with CAAH suggest that all the brain slice specimens are of moderate amyloidosis. The pathological type is features with Congophilic angiopathy, few are plaque-like angiopathy and others are mixed types. Fourth, operation is beneficial to the consciousness and neurological function of the patients with obvious operation indications, so it is advocated to operate with those with clear indications as soon as possible. Re-bleeding and complications will affect the operation effect, so in order to improve the curative effect, it's better to

prevent re-bleeding and reduce the time in bed.

**Keywords:** spontaneous intracerebral hemorrhage, vascular amyloidosis intracerebral hemorrhage, hypertensive cerebral hemorrhage, clinical features, operation effect

## 中英文缩略词对照表

| 英文缩写  | 英文全称                                      | 中文译名           |
|-------|---|----------------|
| SICH  | Spontaneous Intracerebral Hemorrhage      | 自发性脑出血         |
| ICH   | Intracerebral Hemorrhage                  | 颅内出血           |
| CAAH  | Cerebral Amyloid Angiopathy Hemorrhage    | 脑血管淀粉样变性相关性脑出血 |
| HICH  | Hypertensive Intracerebral Hemorrhage     | 高血压脑出血         |
| NIHSS | National Institute of Health Stroke Scale | 美国国立卫生研究院卒中量表  |
| CT    | Computed Tomography                       | 电子计算机X射线断层成像   |
| MRI   | Magnetic Resonance Imaging                | 核磁共振成像         |
| CA    | Congophilic Angiopathy                    | 嗜刚果红血管病        |
| PA    | Plaque-like Angiopathy                    | 斑样血管病          |

## 前言

淀粉样变脑血管病相关脑出血（Cerebral Amyloid Angiopathy Hemorrhage, CAAH）是自发性颅内出血常见病因<sup>[1]</sup>，由脑血管淀粉样蛋白变性引起自发性颅内出血是由于CAA而导致淀粉样物在皮层下的中、小动脉血管壁中膜与外膜沉积，偶有沿及软脑膜，血管平滑肌层失去弹性生理功能是其主要的病理特征。目前已经成为高龄患者自发性颅内出血的重要的发病因素之一，继高血压脑出血和颅内动脉瘤后位于第三位，自发性颅内出血的病因约有10%的为脑血管淀粉样变性<sup>[2]</sup>

早在20世纪初，有关学者通过对痴呆患者尸检发现，其脑皮质血管有特殊物质沉积<sup>[3]</sup>，首次发表CAA的论文认为这是脑的血管异常，由于淀粉样沉积物质易被刚果红染色，故而被称为刚果红血管病，且在偏振光下呈现出淀粉样蛋白双折射。近年在A $\beta$ 和单克隆抗体免疫组织化学技术迅速发展后显著提升了CAA的阳性检出，临床工作中对于脑叶部位出血的老年高龄患者，在进行血肿清除术的同时，取出血周边组织，并进行病理检查，对诊断CAAH意义较大<sup>[4,5]</sup>。

随着现在临床上已经对本病认识度的提高，以及显微神经外科手术发展、病理诊断能力及免疫组化技术逐渐进步，该疾病的诊断率明显提高。脑血管淀粉样变的研究一般围绕病理机理、临床表现、诊治、预后等方面。CAA致病理生理机制不明确，也未探究其病理及临床相关危险因素，目前认为载脂蛋白E基因型可促使的CAA颅内出血及恶化病情的危险因素<sup>[6]</sup>。现在研究确定主要为A $\beta$ 沉积所引起的血管病变<sup>[7]</sup>导致CAA的病理学改变。在正常的生理状态下，脑内产生 $\beta$ -淀粉样蛋白，可通过细胞内的清除、转运以及细胞外酶降解的方式来防止其沉积。某些病理环境中， $\beta$ -淀粉样蛋白正常代谢循环障碍，最终会导致脑微血管发生淀粉变。研究发现，CAA的早期改变为节段性的淀粉样物质沉积或是少量或微量的沉积，这些物质从血管壁可以渗到脑组织及小血管周围，当大量沉积时，小动脉壁增厚，血管壁内皮细胞消失，形成为嗜酸均匀一致的同质性结构，在偏光显微镜下，沉积物呈明显的苹果绿双折射。有高血压的临床及病理证实的CAA相关的脑出血患者占30%–52%。CAA进展的重要因素并不为高血压，在CAA并发情况下可能会增加脑出血或缺血转化趋势。CAA相关卒中病灶形成的主要原因是CAA的小血管变性改变，进展的全身动脉粥样硬化可以促进疾病恶化，积极的干预对前者相关脑卒中的降低具有重要意义。Maeda<sup>[8]</sup>等发现病变血管平滑肌层缺失，淀粉样蛋白充积在血管壁中、外膜，使微血管扩张形成微血管瘤。扩张部分变薄，纤维素样坏死的透明内膜增厚导致血管渗透性增强，血浆内蛋白酶渗入管壁，形成纤维蛋白样变性或者坏死，损伤后血管中膜产生炎症反应性改变。

由于目前国内通常脑出血手术时不进行常规病理检查，还是多采用尸解病例的方法来确诊CAA。脑组织和脑血管组织的病理学检查，可以有效帮助确认颅内血管淀粉样变脑出血的诊断，病理检验被认为是CAA诊断的唯一标准。

老年脑叶出血患者中 CAA 是最常见的病因<sup>[9]</sup>。淀粉样变性可引起广泛性脑缺血,因此患者会出现精神障碍和行为异常的现象。具体说来,神经系统症状上会出现言语困难、认知功能障碍、阵挛或全身性抽搐,少数表现为偏瘫。如果多发性脑出血情形严重,则会出现头痛,伴恶心呕吐或精神错乱。明显的定位症状者可表现为局限性出血,血压发病前多表现正常,部分病人血压发病时会有不同程度的升高。血肿破入附近的蛛网膜下腔导致头痛、高颅压临床及脑膜刺激症状<sup>[10]</sup>。若是出血量大、多灶脑内出血,则病情进展加快。据有关数据统计<sup>[11]</sup>,约 30%的脑血管淀粉样变性患者认知水平下降,可以出现老年痴呆症状,也有患者无痴呆症状<sup>[12]</sup>,不能因此排除脑淀粉样血管病诊断。

有研究<sup>[13]</sup>认为,仅部分患者反复或多发性脑出血或出现老年性痴呆,多数无临床症状。老年人临床上出现多发性及复发性脑出血,并排除其他原因引起的脑出血,尤其是脑叶出血无明显或仅轻度高血压和动脉硬化迹象者,本病就应该考虑存在。波士顿 CAA 研究组详细制定标准诊断依据帮助确定 CAAH 诊断。临床影像一般不能直接用作 CAAH 的诊断依据,但其特征与临床常见高血压性脑出血影像学完全不同。Knudsen 等<sup>[14]</sup>研究临床和影像学可以得到可靠的诊断:其临床诊断的符合率为 74%(29/39)。CAA 与脑微出血的关系目前引起临床的注意<sup>[15]</sup>。脑微出血为主要特征的微血管病的脑实质损害,没有相应的体征及临床症状,脑部磁共振中可见脑内出血性腔隙、脑内微出血。因为 CT 在 CAA 相关性脑出血上缺少特异性诊断,有学者提倡使用 MRI 进行观察,即能显示敏感皮层和皮层下不同阶段的多发点状出血和脑白质变性<sup>[16]</sup>。王博<sup>[17]</sup>也认为尽管 CT 可作为急性脑出血的检查项目,但 MRI 可更好的排除脑出血及检查脑出血患者是否伴发潜在的肿瘤、感染以及动静脉畸形,对诊断无症状的脑叶再发出血梯形回波序列具有重要价值。

CAA 治疗类似其他原因脑出血的内科治疗,目前临床中暂时无针对病因的靶向治疗药物。适当控制高血压并存的患者,有影响凝血功能的治疗其风险增加应当谨慎使用。建议发现存在血管炎,可酌情应用环磷酰胺和类固醇治疗<sup>[18,19]</sup>。存在痴呆及认知功能障碍患者,则使用促进脑组织代谢药物及抗氧化药物对症治疗<sup>[20,21]</sup>。

在外科治疗上,由于淀粉样变脑出血和高血压脑出血患者在入院时都以急性脑出血入院治疗,在住院处理方面相似,但由于病因不同,其手术及预后结果是否存在不同有待考察。公认血肿手术清除是一种相对安全的治疗手段,进行手术是为了尽快清除血肿,降低颅压保护脑功能或减少血肿对周围脑组织的压迫造成的持续损害,减少肢体功能障碍。自发性脑出血的患者是否需要手术,采用何种手术方法以及何时进行手术,尚还没有确切说法。手术操作方法通常使用大骨瓣开颅减压,双边开颅去除骨瓣减压,小骨窗开颅显微外科。术中需要取标本送病理检查,术后则要进行常规脱水、止血、脑细胞营养、抗感染及其对症支持治疗。脑出血规范化外科治疗的病人手术以降低死亡率和植物状态生存率,在未来的研究中加强高危因素的监测,改良手术的方法,注意术后长期观察。

本研究收集 2009 年 5 月至 2013 年 12 月的 162 例自发性脑出血患者的临床资料,其中确诊为 CAAH21 例患者,119 例 HICH 患者,对比分析两组患者的临床资料(年龄、

性别、血肿位置、出血量等)、放射学和手术疗效对, 现总结如下。

## 对象与方法

### 1. 一般资料

#### 1.1 研究对象与分组

研究对象来自从 2009 年 5 月到 2013 年 12 月选取的 162 例自发性脑出血患者的临床资料, 回顾性分析 162 例急性颅内自发出血患者经手术治疗的临床资料(年龄、血肿位置、出血量、是否伴发相关疾病等)、放射学和手术疗效。纳入病例实施开颅手术时, 选取血肿周围的脑组织, 尽量包含血管。为确定是否存在脑血管病, 对标本进行 HE 染色, 刚果红染色偏振光观察,  $\beta$  淀粉样蛋白免疫组化检测。所有标本经病理科送检诊断后分为 CAAH 组 21 例, HICH 组 119 例。对两组临床表现、影像学特点、术后神经系统评估计分进行统计学分析。

#### 1.2 考虑外科治疗的情况

目前关于脑出血手术适应症以及禁忌症并没有明确的标准。进行手术是为了解除血肿占位效应, 减低颅内压, 预防脑疝发生和发展, 改善脑部循环, 促进压迫后脑组织的恢复。

1、基底节出血: 中等量出血(壳核出血 $\geq 30\text{ml}$ , 丘脑出血 $\geq 15\text{ml}$ )可以综合考虑病情, 出血的部位以及医疗条件, 酌情应用微创穿刺血肿或者采用小骨窗血肿清除术, 以便进行血肿清除。外科实行去骨瓣减压血肿清除术, 多在出血量较大的患者或是形成脑疝者, 且患者有抢救希望。

2、小脑出血: 出血量 $\geq 10\text{ml}$ 或者直径 $\geq 3\text{cm}$ , 早期进展为脑疝或梗阻性脑积水, 应及时进行手术治疗。

3、脑叶出血: 出血量 $\geq 30\text{ml}$ (据临床脑出血治疗指南), 并且意识进行性加深时, 行血肿清除术。

4、脑室内出血: 影响脑积液循环时脑室穿刺引流、腰穿引流治疗。

出血量计算公式: 长径  $\text{mm} \times$  短径  $\text{mm} \times \text{CT}$  层数 / 2

(注: 蛛网膜下腔出血破入脑室计算最严重的一次出血量)

本研究取材均签署手术知情同意书时征得家属同意。

##### 1.2.1 病例纳入标准

- (1) 临床医师初步诊断为自发性脑出血患者, 影像学协诊支持;
- (2) 病理标本均手术取得;

- (3) 患者年龄无限制均可入选;
- (4) 告知病情家属签署知情同意书。

### 1.2.2 病例排除标准

患者未服用影响凝血机制药物,排除自身血管易出血性疾病、外伤等其它疾病的可能。

### 1.2.3 治疗方法

患者手术时间在 72h 之内。全麻开颅,采用大骨瓣开颅减压手术、常规开颅手术、小骨窗开颅手术,清除血肿彻底全面的电凝止血,按病理要求取约 5mm×5mm×5mm 标本。术后根据病情给予脱水、止血、预防感染等综合治疗。

## 2. 病理学研究方法

### 2.1 实验标本

标本来源于新疆自治区人民医院收集的 4 年间经手术治疗的 162 例急性自发颅内出血患者。研究中的脑组织标本皆为开颅手术获得,并且根据住院治疗中的病情实施常规开颅血肿清除手术,去骨瓣减压手术和微骨窗手术。手术中选取出血灶周围的病变及皮层组织,尽可能含有存在血管分布的区域。所收集标本用福尔马林固定,常温 4° C 冷藏保存后进行石蜡包埋,集中进行切片、病理染色和免疫组织化学检查,在病理科医师的协助下,进行偏振光显微镜下 CAAH 的筛查。其中 64 例实施大骨瓣开颅手术,76 例小骨窗开颅手术,22 例微创开颅手术。

### 2.2 实验方法

#### 2.2.1 切片制备

将收集到的标本送至我院由病理取材医师协助进行石蜡包埋固定;对脑组织连续 3 张切片,切片行 HE 染色、刚果红特殊染色及免疫组织化学染色。

#### 2.2.2 HE 染色

染色步骤:(1)在 60°C 切片溶蜡 30 分钟;(2)脱蜡水化;(3)苏木精染色;(4)伊红染色;(5)透明封片。HE 染色为初步筛选可以发现强嗜伊红的不成形玻璃样变性血管病变病例,动脉硬化是否为 CAA 引起还需要进一步特殊染色。

#### 2.2.3 刚果红染色

刚果红染色步骤:(1)烤片溶蜡;(2)切片脱蜡、水化;(3)甲醇刚果红染液染色;(4)直接用碱性酒精分化液分化;(5)水洗;(6)苏木素染细胞核,进行水洗;(7)常规脱水、透明、中性树脂封固。刚果红染色病变血管中膜、外膜及其周围沉积有呈粉红色淀粉样物质,在偏振光显微镜下见观察可出现血管中膜、外膜黄绿色双折光样改变则可确认为

CAAH。

### 2.2.4 免疫组化染色

具体操作步骤为(1)烤片；(2)切片脱蜡、水化；(3)高温组织抗原修复；(4)去离子水孵育，蒸馏水冲洗；PBS液保护；(5)滴加一抗：滴加鼠抗人 $\beta$ -Amyloid单克隆抗体；(6)冰箱内4℃保存；(7)滴加二抗；(8)室温30分钟后PBS浸洗；(9)滴加DAB显色剂显色，显色满意后立即用充分冲洗终止显色反应；(10)苏木素复染，酒精分化；(11)梯度酒精脱水，二甲苯透明；(13)中性树胶封片。显微镜下切片见褐色或红砖色着色病变中外膜血管筛查出可疑患者，苹果绿色双折光血管壁呈现在偏振光下可确诊为CAAH。

观察病变取决于淀粉样物质在受累血管壁的沉积程度，而非血管受累范围。不同的病变血管程度、正常血管在CAA中可以并存。参照Maruyama<sup>[22]</sup>Vonsattel<sup>[23]</sup>在显微镜下观察CAAH分为3种类型：轻度，淀粉样物质仅限于正常或萎缩的平滑肌纤维中。中度，血管壁较正常厚并中层由淀粉样物质充填。重度，血管壁局纤维素样坏死部分断裂，血管壁普遍为淀粉样物质沉积<sup>[24]</sup>。

## 3 质量控制

### 3.1 收集资料控制

在本实验中严格按照如下质量控制条件确保数据可靠，162例外科入住并行手术治疗的患者诊断明确。患者均无手术禁忌，可行手术。手术操作过程规范。

### 3.2 手术疗效的质量控制

所有研究对象均由专组手术医生操作，尽量达到相同手术效果，减少偏倚。

### 3.3 标本的质量控制

所有选定脑片标本集中专人管理，并由病理科多位专业老师同时读片报告结果。

## 4. 统计学处理

实验数据的采用SPSS19.0统计软件分析。计量数据资料运用 $t$ 检验，计数数据资料运用 $\chi^2$ 检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。分析所有收集到CAAH与HICH在自发性脑出血中的的资料，根据检查结果结合临床资料分为两组，即CAAH组和HICH组。(1)比较两组患者的年龄数据差别，以均数±标准差表示，采用 $t$ 检验法进行比较， $P < 0.05$ 为差异显著。(2)统计CAAH组和HICH组在性别差异，采用 $\chi^2$ 检验进行比较。(3)NIHSS

评分术前、术后 3 个月淀粉样脑血管病出血患者的统计数据进行比较分析。

## 结果

### 1. 临床资料

#### 1.1 总体资料

所入选资料诊断为非外伤自发性脑出血患者 162 例均为急诊入院，其中男 104 例，女 58 例。患者经手术治疗的 162 例中有 21 例子确诊为 CAAH，其中有 8 例既往存在高血压病史，占 38.1%，13 例否认高血压病史。明确高血压病史患者有 119 例，占 73.45%，43 例患者否认高血压病史。高血压病史及治疗情况由患者或家属提供。

#### 1.2 临床症状

162 例患者中主要临床症状表现多为颅高压表现，一些患者伴有意识、语言障碍、肢体瘫痪及尿失禁，及其他一些神经系统症状。出现多灶型颅内出血，患者病情恶化迅速，临床表现极为凶险，剧烈头痛，频繁恶心呕吐，呈喷射样呕吐，严重的意识障碍进行性加重

162 例患者全部急症收住院，总体症状突然头痛 81 例、头晕 27 例、肢体无力或偏瘫 39 例、言语不清者 7 例、呕吐 38 例、意识障碍 48 例、二便失禁 4 例。21 例 CAHH 患者中有头痛者 11 例，头晕者 6 例，呕吐 8 例，言语功能损害 2 例，意识障碍者 7 例，肢体功能障碍 3 例。入院时 3 例患者意识丧失同时存在脑疝的表现，手术后均死亡。CAAH 组患者症状出现至入院时间 3 天以内，平均(12.7±15)h。

#### 1.3 CAAH 组与 HICH 组的年龄比较

162 例患者的年龄均值为(58.38±10.61)岁,21 例 CAAH 患者的平均年龄(68±12.7)岁,119 例 HICH 组患者发病平均年龄(56±12.5)岁。

表 1 CAAH 组与 HICH 组年龄及组间比较

| 组别     | 总计  | 年龄分布 |       |       |     |         | t 值  | P 值  |
|--------|-----|------|-------|-------|-----|---------|------|------|
|        |     | <50  | 50-59 | 60-69 | ≥70 | 平均年龄    |      |      |
| CAAH 组 | 21  | 1    | 3     | 4     | 13  | 68±12.7 | 4.61 | 0.00 |
| HICH 组 | 119 | 34   | 25    | 37    | 23  | 56±12.5 |      |      |

表 2 不同年龄组 CAAH 组与 HICH 组的构成比

| 组别       | 总计  | 年龄分布  |       |       |       | 平均年龄        |
|----------|-----|-------|-------|-------|-------|-------------|
|          |     | <50   | 50-59 | 60-69 | ≥70   |             |
| CAAH 组%  | 21  | 2.17  | 7.69  | 9.75  | 36.11 | 68±12.7     |
| HICH 组%  | 119 | 73.91 | 64.10 | 90.24 | 63.89 | 56±12.5     |
| SICH 总例数 | 162 | 46    | 39    | 41    | 36    | 58.38±10.61 |

本组 162 例患者采用两组独立样本  $t$  检验分析得  $P < 0.001$  ( $P = 0.000$ )。因此, 认为年龄在 CAAH 组和 HICH 组的差异显著, 有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。根据统计学分析结果表明, 刚果红染色阳性率随着年龄的增, 逐渐增加趋势。

#### 1.4 CAAH 组与 HICH 组的性别比较

男性占有所有纳入男性比例 14.8%, 占 CAAH 组的 57.14%, 女性占有所有纳入女性病例的 15.25%, 占 CAAH 组的 42.85%,; 对两组性别间的比例差异采用  $\chi^2$  检验进行统计学处理,  $P > 0.05$  (见表 3); 两组间性别比例差异无统计学意义。

表 3 CAAH 组与 HICH 组的性别比较

| 组别     | 男性 (例数) | 女性 (例数) | $\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|--------|---------|---------|------------|-------|
| CAAH 组 | 12      | 9       | 0.005      | 0.943 |
| HICH 组 | 69      | 50      |            |       |
| 合计     | 81      | 59      |            |       |

## 2. 影像学检查

影像学上 CAAH 具有多灶出血的特征, 位于脑叶皮质或皮质下, 也包涵小脑。出血的脑叶, 呈不规则高密度血肿。脑 CT 或 MRI 多数发现点状, 多脑叶出血, MRI 中可见无症状多发性脑叶点状出血。脑血管造影术诊断结果没有任何帮助, 只可协诊排除动脉瘤。

### 2.1 血肿总体分布情况

所有资料中基底节区共 91 例 (男性 58 例, 女性 33 例); 皮层或皮层下共 58 例 (其中 4 例伴有蛛网膜下腔出血, 男性 41 例, 女性 17 例); 丘脑区 4 例 (男性各 2 例); 小脑 9 例。

### 2.2 CAAH 组出血部位及出血量

CAAH 组中层质或皮层下出血, 占病例总数的 71.4%; 右侧基底节区有 3 例, 占总数的 14.3%, 4 例位于小脑。血肿在脑叶的分布: 额叶 3 例, 颞叶 8 例, 顶叶 8 例, 枕叶

7例；3例蛛网膜下腔出血，1例脑室出血；6例患者存在不同的两个或多个出血灶。患者18例幕上脑出血，出血25-115ml，平均71.85ml，4例为小脑出血，出血量10-20ml。

### 2.3 HICH组出血部位及出血量

119例HICH组中75例均为基底节区出血，占总例数的63%，脑叶出血总共为33例，占总例数的27.7%，2例位于丘脑，9例位于小脑。血肿在脑叶的分布：顶叶7，枕叶7例，颞叶3例，额叶1例，额颞叶5例，颞顶叶5例，顶枕叶8例。HICH组患者中有110例均为幕上脑出血，出血量20-120ml，平均69.75ml，余下9例为小脑出血，出血量平均15ml。

## 3. 手术及术后情况

根据病情实施常规开颅血肿清除手术、大骨瓣减压手术、微骨窗手术。手术中可见CAAH患者病变组织较脆，肉眼观察病变脑组织颜色灰白，呈豆腐渣状，术中止血困难，容易渗血。

统计手术前、术后3个月NIHSS评分的对比，CAAH患者随访病人NIHSS评分为降低(10.22±1.47)，HICH患者随访病人NIHSS评分为降低(11.03±1.08)。两病术前术后两者比较差异显著，有统计学意义(P<0.05)，该手术比手术前神经功能恢复显著改善，规范有效的手术操作可使的神经系统功能较术前明显恢复。

CAAH随访情况:其中21例CAAH患者中，7例术后死亡，占33.33%。14例出院时存活的CAAH中有4例失访，10例患者在随访中有3例死亡，1例再发出血后死亡，余2例死于其它疾患。

## 4. CAAH病理学观察

### 4.1 CAAH镜下表现

患者的标本切片表现为：淀粉样物质沉积在血管被膜中层和血管外膜，少部分在脑实质内散，受累的血管壁增厚，常以两种方式沉积于血管壁，为嗜刚果红血管病及斑样血管病，嗜刚果红血管病主要累积脑膜及皮质中小血管，在动脉壁中外膜沉积，侵犯至周围脑皮层内沉积形成斑块状，因此部分患者同时脑实质内可见散在的淀粉样物质。

CAAH组脑片HE染色后血管壁的中外膜镜下见无特异性嗜伊红的玻璃样变性，此现象动脉硬化类似。刚果红特殊染色呈橙红色无结构的淀粉样物质<sup>[25]</sup>，在偏振光显微镜下呈黄绿色双折光。免疫组织化学染色中全层小动脉壁阳性物质呈棕黄褐色，双腔样改变，有些可出现血管结构破裂，淀粉样物质沉积于血管外膜及中膜，平滑肌细胞

数量锐减。

## 4.2 CAAH 分型及分度

依据淀粉样变严重程度<sup>[26]</sup>，将病变血管分为三级：1. 轻度病变血管镜下：只有少量的淀粉样蛋白沉积，存于外膜和平滑肌细胞周围，血管结构较为完整；2. 中度淀粉样物沉积更多，平滑肌的细胞数量锐减；3. 重度病变血管壁被淀粉样物充填代替，未见平滑肌细胞，出现相关血管病变，镜下观察到双腔样改变。病变早期，管腔管壁逐渐变窄加厚；最后使管壁菲薄变脆破裂，相应管腔变大。

所有 21 例资料中根据镜下观察病理检查严重程度分度提示发生脑出血患者均为中、重度淀粉样变标本。本组患者脑片标本中中度者 10 例，余 11 均为重度。

淀粉样物质以嗜刚果红血管病（Congophilic Angiopathy, CA）及斑样血管病（Plaque-like Angiopathy, PA）两种形式沉积<sup>[27, 28]</sup>。前者淀粉样物质沉积于脑膜及皮层血管中膜及外膜，后者主要浸入周围脑皮质内从而形成斑块。所有资料中病理分型上 CAAH 中 12 例为嗜刚果红血管病，表现为斑样血管病 1 例，脑实质中散在的中央深染阳性免疫染色物质团块，不规则丝状物围绕，其余 8 例为混合型病变。所有资料中病理分型上 CAAH 中 12 例为嗜刚果红血管病，表现为斑样血管病 1 例，脑实质中散在的中央深染阳性免疫染色物质团块，丝状物呈不规则围绕，其余 8 例为混合病变型。

# 讨论

## 1. 自发性脑出血研究现状

自发非创伤性颅内出血（ICH）临床经常接触的疾病，缺乏特异性的处理措施，对于 ICH 的药物干预及手术治疗目标和成功率相对缺乏，有确切研究证实，颅内出血的患者通过有效地医学干预，可以获得长期生存，并且可改善 ICH 的致残、致死率，综合的医学干预对病人的预后有着直接的影响。ICH 是一种急症，最初几小时内病情进展迅速，需要快速诊断和病情评估。

脑淀粉样血管病出血被认为是导致自发性颅内出血的普遍原因。脑血管淀粉样变通常随着年龄的增加而发病率逐年增高，因此是老年人出现自发性颅内出血的重要病因，多数患者临床症状无特异性容易被忽视。目前 CAA 的发病及病理机制尚未定论，普遍认为是因为不可溶性 $\beta$  淀粉样蛋白（ $A\beta$ ）沉积于脑软膜、皮层以及皮层下动脉、微动脉和毛细血管所致<sup>[29]</sup> 血管中膜平滑肌被  $A\beta$  取代，从而动脉血管壁的顺应性降低导致出血。CAA 是非外伤及高血压因素的 ICH 最常见的出血病因。研究认为无高血压患者自发颅内出血应警惕 CAAH 可能，脑血管淀粉样变性与高龄人群脑叶部位的再出血明显存在相关性<sup>[30]</sup>。

## 2. 临床资料

CAA 是老年人老化的自发脑血管疾病，是复发性脑出血的主要病因。隐性存在于 10%–40% 的老龄人群中，并与阿尔茨海默病 (AD) <sup>[31]</sup> 相关。有尸检研究数据表明，老年人群中由 CAA 导致的自发性脑出血占 10%–20%，而临床中占 34% <sup>[32]</sup>。大多数 CAA 散发，中老年人多见，随年龄增加，CAA 的发病率和严重程度会增加。Vonsattel 等 <sup>[33]</sup> 研究资料中平均年龄 74 岁，国内的尸检报告研究发现 60 岁以上人群中 31.7% 存在脑血管淀粉样变性，70 岁以上 CAA 的发病率达 46% <sup>[34]</sup>。

### 2.1 年龄分布

162 例自发性颅内出血患者年龄平均值为 (58.38±10.61) 岁，21 例 CAAH 平均年龄 (68±12.7) 岁，119 例 HICH 组患者发病平均年龄 (56±12.5) 岁。CAA 多为散发，不具有地区集中发病，统计学分析结果发现刚果红染色阳性检出率随年龄增加逐渐增加的趋势，其严重程度随也同样存在些趋势。

### 2.2 性别分布

从收集的研究资料中筛选出 CAAH 患者共 21 例，患者中男性共 12 例占 CAAH 组的 57.14%，占有纳入男性比例 14.8%，女性共 8 例占 CAAH 组的 42.85%，占有纳入女性病例的 15.25%；别间比例无差异，与现有的国内外报道无异。

## 3. CT 诊断

CAA 脑出血以脑叶出血为常见部位，病程进展后可发展为双侧多脑叶受累、分叶多灶性分布，白质深部受累少见，未见脑干累及。CAA 脑出血血肿形态多不规则，可呈分叶状，可呈延展型，边界模糊，周围水肿带表现。CAA 脑微出血所致脑实质亚临床损害是以脑内微小血管出血病变为主要特征，无相应临床症状及体征，但在 MRI 检查时可发现 T2 加权像圆形斑点状低信号或信号缺失，无水肿带表现。CAA 病灶多聚于同一脑叶，在脑后部皮质区发生，尤其颞枕叶伴脑微出血灶多见。脑微出血的影像学表现同样是 CAA 必备的诊断论据。

## 4. 病理特征

经过数例脑片观察总结了 CAAH 一些病理特征 <sup>[35]</sup>：病变容易发生于大脑的后半区域，脑白质受累较少，大脑皮层和小脑皮层易受累。CAAH 组中，出血部位多在脑叶或皮层下，

基底节区出血最常见于 HICH 组。显微镜下观察结果：病理标本中度病变有 9 例，其余为血管重度病变。资料中多为嗜刚果红血管病共 11 例，斑样血管病 2 例，其余为混合型。病理学刚果红染色，光镜下沉积于血管中膜及外膜呈嗜伊红淀粉样物质，偏振光显微镜下呈黄绿色双折光的特征性病理学表现，为本病确认标准。

## 5. 临床诊断

目前 CAAH 的临床诊断有一定的难度，各种辅助检查对 CAAH 无特征性意义。Van Rooden 等的研究表明，MRI 诊断 CCA 时会提高波士顿诊断标准的诊断效力<sup>[36]</sup>。病理学刚果红染色，在普通光镜下发现嗜伊红淀粉样物质沉积于血管中膜及外膜。皮层出血灶周组织在刚果红染色偏振光显微镜下呈黄绿色双折射的特征性病理学表现，为确认标准。检查头颅 CT 或 MRI 可发现脑内血肿或点状出血，对高龄患者复发性脑叶出血的病例，应警惕 CAA 的可能。临床工作中如遇到高龄患者出现的自发性颅内出血，应警惕 CAAH 的可能，尤其是皮质和皮质下脑叶部位的多发性出血灶或反复出血的高龄患者。

CAAH 临床诊断要点总结如下：(1) 多见于高龄患者，尤以年龄在 70 岁以上；(2) 无明显隐匿脑出血病因的自发颅内出血的患者，影像学见特征性多灶、点状血肿皮层出血。(3) 无明显诱因的多发性或复发性颅内出血。(4) 病理学检查有确诊意义。在偏振光显微镜下呈现经典的黄绿色双折射的脑活检特殊染色标本，即可确诊。

国内多中心研究<sup>[37]</sup> 105 例标本中，CAAH 占 14.29%，对我国脑淀粉样血管病的流行病学进行了一些初步探讨，填补了这方面的研究不足。本组资料刚果红染色阳性率（12.96%，21 / 162）于同类研究相近。典型的高血压脑出血患者，在术后病理确认为 CAA。混合性微血管病变超过 30% 的病人，证明两种疾病可并发，并且有研究发现降低血压可降低 CAA 相关性脑出血发生的危险<sup>[38]</sup>。

## 6. 内科治疗

在内科治疗上目前尚无有效的方法可以延缓或逆转淀粉样变沉积脑组织及血管内，内科治疗与其他原因所致的 ICH 基本一致，所以在临床上主要治疗 CAA 引起的相关症状，例如进行性痴呆或反复发作的出血。CAA 患者内科治疗方法与类似其他原因脑出血，但应谨慎使用影响凝血机制类药物、稳定控制并减少血压波动。有回顾研究资料分析再出血与抗凝治疗明显相关<sup>[39]</sup>。确诊断为 CAA 行抗凝治疗时，密切关注患者出凝血指标，良好评估风险。

## 7. 手术治疗

ICH 是一种常见的急症，有研究表明 20% 的 ICH 患者在发病过程中，Glasgow 评分（GCS）将下降 2 分以上，平均下降 6 分的患者的死亡率大于 75%；15% 的患者 GCS 在入院的第一个小时内下降超过 2 分；神经功能早期的快速减退与长期预后明显相关，故强力的医学干预有其必要性。老年人存在不同程度的脑萎缩，相对性增加了颅腔内容积，自发性出血症状相对较轻，当患者出血量大危重时，告知家属外科手术及术后的并发症、术后长期卧床及后续治疗情况后，部分家属直接放弃治疗。手术治疗主要目的是降低颅内压，清除血肿占位，减少血肿对周围脑组织损害，改善预后。需要手术治疗的自发性脑出血病例的手术方法和手术时机，目前尚未确定。脑出血规范化外科治疗的病人手术以降低死亡率和植物状态生存率，在未来的研究中加强高危因素的监测，改良手术的方法，注意术后长期观察。

目前临床 CAAH 的处理原则与其他类型的颅内出血相近。Greenbergu<sup>[40]</sup>认为 CAAH 急性期治疗与其他类型颅内出血无异，影响患者预后的因素有出血量、出血部位、GCS 评分，血肿体积的大小以及患者入院时的意识状态是预后预测重要因素。对 CAAH 患者及时进行血肿清除手术，能及早解除占位效应，并能挽救有脑疝形成可能患者的生命，多数研究者认为降低颅内压是血肿清除术的首要目的。对于出血量在小中量患者、意识障碍进行性加重的患者，应进行血肿清除术，必要时去骨瓣减压，术后功能恢复多数明显，而出血量较大，血肿>60ml 伴有高血压且患者已经严重意识障碍，手术清除血肿效果不明显，预后较差。

本研究病例中 CAAH 与 HICH 患者的患者手术治疗后意识状态及神经系统功能显著改善，对手术前后 NIHSS 评分进行对比，统计学分析结果有明显差异，手术指征明确的主张及早进行手术。位于皮层淀粉样变脑出血，往往继发蛛网膜下腔出血致使血管痉挛，很容易破入脑室，引起脑室梗阻颅内压急剧上升、形成脑水肿、脑疝。除了 CAAH 患者年龄偏高，伴有多种疾病，各脏器功能差，则预后差。本组 14 例存活出院，占 21 例的 66.6%，证明外科近期疗效肯定。研究结果显示脑叶出血的存活者其再出血危险性高，两年内的累积复发再出血率约 20%<sup>[41,42]</sup>。防止再次出血及促进病人康复是提高远期治疗效果的关键。

## 结论

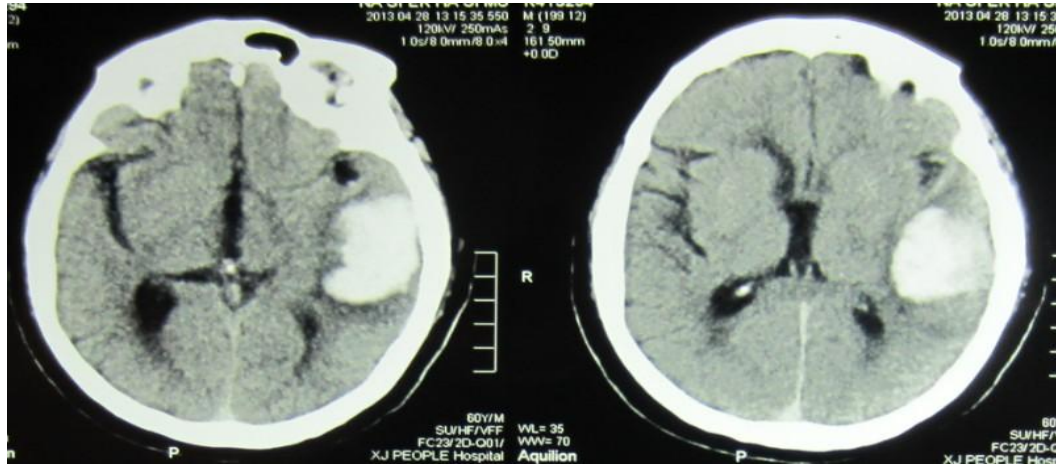
1. 通过临床资料数据整理分析得出：CAAH 发病随年龄存在增高趋势，患者年龄明显高于 HICH 组，年龄在 CAAH 组与 HICH 组患者的统计学存在明显差异，但两组间性别构成比差异无统计学意义。

2. 通过影像学资料得出两组在影像学上有规律可循，呈现一定的特征，CAAH 组患者的颅内出血位置多位于皮层或皮层下表浅脑叶。HICH 组患者的颅内出血位置多在基底节区，影像学不能准确鉴别两者。

3. 手术治疗对手术指征明确的 CAAH 与 HICH 患者的意识状态和神经系统功能具有明显的改善效果，因此手术指征明确的主张尽早进行手术。二次出血和并发症常常影响手术疗效，需预防再次出血以及减少患者的卧床时间，才能提高远期疗效。

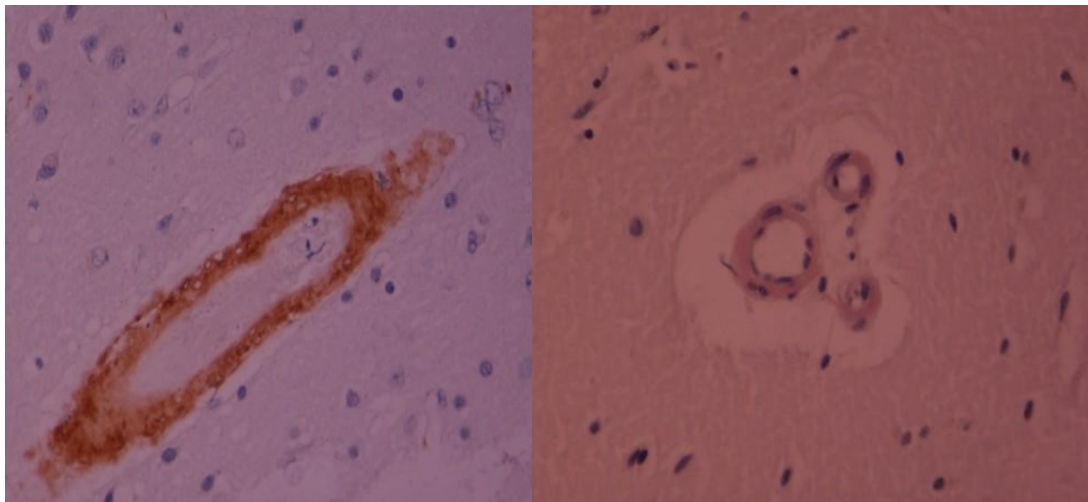
## 附图

### CIHH 颅脑 CT 影像资料



(图 1 CT 可见出血位于颞顶叶，呈形态不规则高密度血肿)

### CIHH 病理切片标本



(图 2 HE 染色. 刚果红染色，在普通光镜下血管及其周围沉积淀粉样物质沉积于中膜及外膜)

## 参考文献

- [1] 杨文明,何望生.淀粉样脑血管病研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(4): 481-484.
- [2] Leblanc R, Preul M, Robitaille Y, et al. Surgical consideration in cerebral amyloid angiopathy[J]. Neurosurgery, 1991, 29: 712-718.
- [3] Alzheimer A.U. ber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie and Psychisch[J], Gerichtliche Medizin. 1907, 64: 146-148.
- [4] Van Rooden S, Vander Grond J, Vanden Boom R, et al. Descriptive analysis of the Boston criteria applied to a Dutch-type cerebral amyloid angiopathy population [J]. Stroke, 2009, 40(9): 3022-3027. .
- [5] 臧暑雨,李作汉.脑淀粉样血管病[J].世界健康杂志, 2008, 5:141-144.
- [6] 魏微,张微微.脑淀粉样血管病相关的脑卒中研究进展[J].神经损伤与功能重建,2009,4(6):447-449.
- [7]许丹,胡亚卓,桂秋萍,朱明伟,张红红,王鲁宁. 脑老化组织形态学特征:脑淀粉样血管病的不同类型及脑实质中淀粉样 $\beta$  蛋白沉积[J].中国临床康复,2004,31:6885-6887+6799.
- [8] Maeda A, Yamada M, Itoh Y, et al. Computer-assisted three-dimensional image analysis of cerebral amyloid angiopathy [J]. Stroke,1993,24(12): 1857-1864.
- [9]冯亚青,冯荣芳,李娜等. 老年人脑出血的临床与病理研究[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29: 3028-3030.
- [10] Arima H, Tzourio C, Anderson C, et al. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intra cerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial[J]. Stroke, 2010, 41(2): 394-396.
- [11] Thomas RJ. Seizures and epilepsy in the elderly[J]. Arch Intern Med. 1997, 157(8): 605-617.
- [12]许丹,杨春慧,王鲁宁. 老年人脑淀粉样血管病的临床及病理研究 [J]. 中华内科杂志, 2003,42(8):541-544.
- [13] Maia LF, Mackenzie IR, Feldman HH. Clinical phenol types of Cerebral Amyloid Angiopathy[J]. Neurol Sci, 2007, 257(1-2): 23-30.
- [14] Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, et al.Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: Validation of the Boston criteria[J]. Neurology, 2001,56(4):537-539.
- [15] Roob G, Fazekas F. Magnetic resonance imaging of cerebral micro-bleeds[J]. Curr Opin Neurol. 2000, 13(6): 69-73.
- [16]方向军,谭理连,肖平,朱仁勇,梁长虹,黄飏. 脑血管淀粉样变性相关脑出血的临床特点与MRI表现[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(7):992-993.
- [17]王博,刘丕楠.脑出血的新进展[C], 第五届北京国际微创神经外科技术研讨会暨第一届全国神经肿瘤会议论文集, 2005.
- [18] Eng JA, Frosch MP, Choi K, et al. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. Ann Neurol 2004,55(2): 250-256.
- [19] Minakawa T, Takeuchi S, Sasaki O, et al. Surgical experience with massive lobar haemorrhage caused

- by cerebral amyloid angiopathy[J]. *Acta Neuochir Wien*, 1995, 132: 48-52.
- [20] Neau J. P, Ingrand P, Couderq C, et al. Recurrent intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 1997, 49: 106-113.
- [21] Matkovic Z, Davis S, Gonzales M, et al. Surgical risk of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy[J]. *Stroke*, 1991, 22: 456-461.
- [22] Vonsattel JP, Myers RH, Hedley Whyte ET, et al. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative study[J]. *Histological Ann Neurol*. 1991, 30: 637-649.
- [23] Maruyama K, Ikeda S, Ishihara T, et al. Immuno histochemical characterization of cerebrovascular amyloid in autopsied cases using antibodies to  $\beta$  protein and cystatin C[J]. *Stroke*, 1990, 21: 397-403.
- [24] Thal DR, Griffin RA. Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2008, 115(6): 599-609.
- [25] 王晔. 淀粉样脑血管病的临床和神经病理学研究[D]. 第二军医大学, 2002.
- [26] 王鑫. 新疆地区脑血管淀粉样变性相关性脑出血的研究[D]. 新疆医科大学, 2012.
- [27] Mandybur TI. The incidence of cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease[J]. *Neurology*, 1975, 25: 120-126.
- [28] Okazaki H, Reagan TJ, Campbell RJ. Clinic pathologic studies of primary cerebral amyloid angiopathy. *Mayo Clin Proc*, 1979, 54: 22-31.
- [29] 杨文明, 何望生. 淀粉样脑血管病研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9(4): 481-484.
- [30] 许丹, 杨春慧, 王鲁宁. 老年人脑淀粉样血管病的临床及病理研究[J]. *中华内科杂志*, 2003, 42: 541-544.
- [31] Pezzini A, Del Zotto E, Volonghi I, et al. Cerebral amyloid angiopathy: A common cause of cerebral hemorrhage[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2009, 16(20): 2498-2513.
- [32] Vonsattel JP, Myers RH, Hedley Whyte ET, et al. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative study[J]. *Histological Ann Neurol*. 1991, 30: 637-649.
- [33] Vonsattel JP, Myers RH, Hedley Whyte ET, et al. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative study[J]. *Histological Ann Neurol*. 1991, 30: 637-649.
- [34] Gonzalez Duarte A, Cantu C, Ruiz Sandoval J. L, et al. Recurrent primary cerebral hemorrhage: frequency, mechanisms, and prognosis. *Stroke*, 1998, 29: 1802-1805.
- [35] 王鑫. 新疆地区脑血管淀粉样变性相关性脑出血的研究[D]. 新疆医科大学, 2012.
- [36] Van Rooden S, Van der Grond J, Van den Boom R, et al. Descriptive Analysis of the Boston criteria applied to a Dutch-type cerebral amyloid angiopathy population[J]. *Stroke*, 2009, 40(9): 3022-3027.
- [37] 唐亚娟, 赵继宗, 李永, 等. 自发性脑出血与淀粉样脑血管病相关性研究[J]. *中华医学杂志*, 2010, 90(15): 1016-1019.
- [38] 张琳, 漆剑频, 朱文珍等. 磁敏感成像在脑微出血诊断中的应用价值[J]. *放射学实践*, 2009, 24: 19-22.
- [39] Koennecke HC. Cerebral Micro bleeds on MRI: Prevalence, Associations, and Potential Clinical

- Implications[J]. *Neurology*, 2006, 66: 165-171.
- [40] Greenberg SM, Gurol ME, Rosand J, et al. Amyloid angiopathy-related vascular cognitive impairment [J]. *Stroke*, 2004, 35: 2616-2619.
- [41] Rosand J, Greenberg SM. Cerebral amyloid[J]. *The Neurologist*, 2000, 6:315-325.
- [42] Maia LF, Mackenzie IR, Feldman HH. Clinical phenotypes of Cerebral Amyloid Angiopathy[J]. *Neurol Sci*, 2007, 257(1-2):23-30.
- [42] Vernooij M W, Van Der Ligt A, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral micro-bleeds: the Rotterdam scan study[J]. *Neurology*, 2008, 70: 1208-1214.
- [43] Van Rooden S, Van der Grond J, Van den Boom R, et al. Descriptive Analysis of the Boston criteria applied to a Dutch-type cerebral amyloid angiopathy population[J]. *Stroke*, 2009, 40(9): 3022-3027.
- [44] Eng JA, Frosch MP, Choi K, et al. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. *Ann Neurol*, 2004, 55(2): 250—256.
- [45] Knudsen K, Rosand J, Karluk D, et al. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: Validation of the Boston criteria [J]. *Neurology*, 2001, 56(4): 537-539.
- [46] 赵中平. 脑血管淀粉样变脑出血的手术治疗[J]. *国际医药卫生导报*, 2006, 12 (6): 36-40.
- [47] 王晔. 淀粉样脑血管病的临床和神经病理学研究[D]. 第二军医大学, 2002.
- [48] Raposo N, Viguier A, Cuvinciuc V, et al. Cortical subarachnoid haemorrhage in the elderly: a recurrent event probably related to cerebral amyloid angiopathy[J]. *Eur J Neurol* 2011, 18: 597 - 603.
- [49] 詹仁雅, 童鹰, H. M. Mehdorn. 脑血管淀粉样变与高血压脑出血临床特征的研究[J]. *中华神经外科杂志*, 2005, 21(4): 236-239.
- [50] 黄振林. 甄云. 胡少杰. 李伟莲. 陈麒声. 李玉虎. 脑血管淀粉样病变相关的脑出血的临床治疗研究[J]. *中国医药指南*, 2011, 9 (16): 185-187.
- [51] 赵中平. 脑血管淀粉样变脑出血的手术治疗[J]. *国际医药卫生导报*, 2006, 12 (6): 36.
- [52] Mufioz FJ, SOle M, Coma M. The protective role of vitamin E in vascular amyloid beta mediated damage [J]. *Subcell Biochem*, 2005, 38(1): 147—165.
- [53] Neau JP, Ingrand P, Couderq C, et al. Recurrent intracerebral hemorrhage [J]. *Neurology*, 1997, 49: 106-113.
- [54] Yow HY, Weller RO. A role for cerebrovascular disease in determining the pattern of beta amyloid deposition in Alzheimer's disease [J]. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2002, 28:149.
- [55] Ohshima T, Endo T, Nukui H, et al. Cerebral amyloid angiopathy as a cause of subarachnoid hemorrhage [J]. *Stroke*, 1990, 21: 480-483.
- [56] Shimode K, Kobayashi S, Imaoka K, et al. Leukoencephalopathy-related cerebral amyloid angiopathy with cystatin C deposition[J]. *Stroke*, 1996, 27: 1417-1419.
- [57] Revesz T, Holton JL, Lashley T, et al. Sporadic and familial cerebral amyloid angiopathies [J]. *Brain Pathol*, 2002, 12: 343-357.
- [58] Yoshimura M, Yamanouchi H, Kuahara S, et al. Dementia in cerebral amyloid angiopathy: a

clinicopathological study[J]. *Neurol*, 1992, 239: 441-450.

[59]Jellinger KA, lauda F, Attems J. Sporadic cerebral amyloid angiopathy is not a frequent cause of spontaneous brain hemorrhage[J]. *Eur Neurol* , 2007, 14: 923-928.

[60]苏克江,于红,王桂敏.淀粉样脑血管病[J]. 国外医学脑血管疾病分册, 2004,12(7): 555-559.

[61]詹仁雅, 童鹰, Mehdom M. 脑血管淀粉样变与高血压脑出血临床特征的研究[J]. *中华神经外科杂志*, 2005, 21(4): 236-239

[62]商建军, 张国庆, 王鸿雁, 等. 淀粉样脑血管病相关性脑出血手术治疗[J]. 预后的临床研究[J]. *中国老年心脑血管病杂志*, 2006, 8(4): 237-240.

[63]Eng JA, Frosch MP, Choi K, et al. Clinical manifestations of cerebral Amyloid angiopathy- related inflammation[J]. *Ann Neurol*, 2004, 55(2): 250-256.

[65]Rosand J, Greenberg SM. Cerebral amyloid[J]. *The Neurologist*, 2000, 6: 315-325.

[66]Takahashi RH, Sawa H, Kuroda S, et al. Pathologic precesses leading to cerebral Hemorrhage in amyloid angiopathy [J]. *Neuropathology*, 1996, 16: 99-105.

[67] 陈平有,陈学强,仇俊华,等.脑血管淀粉样变性颅内出血的临床及 MRI 分析[J].*医学影像学杂志*, 2011, 21(2): 178-181.

[68]张琳,漆剑频,朱文珍等.磁敏感成像在脑微出血诊断中的应用价值[J]. *放射学实践*, 2009, 24: 19-22.

## 文献综述

### 淀粉样脑血管相关性脑出血与高血压脑出血的临床研究综述

淀粉样脑血管相关性脑出血(CAAH)通常由脑血管淀粉样变性(CAA)引起,是自发性颅内出血常见的原因。它继高血压脑出血(HICH)和颅内动脉瘤后位于第三位,报道大约10%的自发性颅内出血是由于CAA引起<sup>[1]</sup>。由于目前国内脑出血手术时未常规行病理学检查,故而不能确诊淀粉样,因此关于CAAH的确诊大多依靠尸检。目前国内与有关脑血管淀粉样变出血的研究主要围绕致病机理、病理、临床表现、诊断标准、治疗及预后、CAAH和HICH的关系方面展开,现将其综述如下。

#### 一. 致病机理

关于CAA导致脑小血管壁变性及卒中的细胞机制不详,CAA出现脑内出血的临床或病理危险因素也尚不明确。载脂蛋白E基因型可能是散发的CAA进展及与CAA相关的脑出血的危险因素。与CAA相关的脑出血患者30%-52%有高血压的临床及病理证据。高血压不是CAA进展的重要因素,但可能会增加CAA向脑出血或缺血转化的趋势。CAA-AM与卒中病灶的数目相关。与病程、死亡年龄相关。散发的CAA患者中CAA引起的脑出血与脑小血管纤维素坏死有关。有研究报道玻璃样变性或微动脉瘤的脑血管附近有小出血。总之,CAA的小血管变性改变是CAA相关卒中病灶形成的主要原因,全身动脉硬化能促进CAA-AM的进展,对前者进行积极干预可能对减少CAA相关卒中有重大意义。

杨文明,何望生<sup>[2]</sup>认为CAA的病理学改变主要为A $\beta$ 沉积所引起的血管病变。因为机体在正常情况下,脑组织内持续产生 $\beta$ -淀粉样蛋白可以通过细胞外酶的降解、细胞内清除和转运清除等方式有效阻止 $\beta$ -淀粉样蛋白的沉积。但在某些病理情况下, $\beta$ -淀粉样蛋白生成增加或清除障碍,均可导致脑微血管发生淀粉样变。他们认为目前主要倾向于载脂蛋白E与A $\beta$ 参与的种植学说是CAA的可能发病机制。

#### 二. 淀粉样脑血管病的病理

在手术中进行脑组织和脑血管组织的病理组织学检查,可以有效帮助明确诊断颅内血管淀粉样变脑出血,病理检验是诊断CAA的唯一标准。但国内在手术时通常未常规行病理学检查,大多数人还是采用尸解病例的方法。

如徐惠琴、王耀山<sup>[3]</sup>通过对245例连续尸解病例进行刚果红染色,发现其中26例为脑淀粉样血管病,并对此26例进行研究,两位学者主要分析了淀粉样脑血管病的病理组织学改变以及CAA伴随血管病的形态学改变。他们发现,基本病理改变是淀粉样物质侵及小、中动脉的中膜及外膜以及血管周围组织。具体说来,就是在病变的血管中,多数为淀粉样物质沉积在小、中动脉的中膜及外膜,部分血管仅中膜受累,少数为血管的外膜受累。研究发现,CAA的早期改变为节段性淀粉样物质沉积或为少量或微量沉积。大量的淀粉样物质沉积在小动脉壁,致使小动脉壁增厚,血管壁内皮细胞消失,形成均

匀一致同质性的嗜酸结构。在偏光镜下观察呈特征性双折光现象，由于血管壁内淀粉样物质的大量沉积，这些物质从血管壁可渗到脑组织及小血管周围。淀粉样物质刚果红染色呈红色，奥蓝(SAB)染色呈绿色，甲基紫染色呈紫红色，刚果红染色偏光镜下观察呈苹果绿双折光现象。

这些研究和詹仁雅等人<sup>[4]</sup>的研究是一致的，他们认为颅内血管淀粉样变引起的出血最典型病理学发现是脑血管壁有淀粉样物质沉积及类纤维蛋白样坏死和破裂；他们也得出刚果红染色在普通显微镜下淀粉样物质呈红色，在偏振光显微镜下呈现一种黄绿色双折射光的结论。

Maeda<sup>[5]</sup>等人使用计算机辅助三维影像分析及免疫组化方法发现，淀粉样变严重的血管节段中有蜘蛛状微血管瘤扩张，中、外膜几乎完全被淀粉样蛋白所取代，弹性膜及中膜平滑肌消失，并认为这是导致微血管瘤产生的原因。在血管瘤极度扩张的部分，中、外膜变薄，可见内膜的透明样增厚，可能是淀粉样沉积引起的中膜损伤后的一种反应性改变，增厚的内膜中有纤维蛋白样坏死，免疫组化证明是纤维蛋白原或纤维蛋白。这是血管内皮的异常导致血管的渗透性增加，各种血浆成分包括蛋白酶侵入血管壁，形成纤维蛋白样变性或坏死。

### 三. 临床表现

CAA 是老年脑叶血患者最常见的病因。CAA 可以导致广泛性脑缺血，因此患者会出现精神障碍和行为异常。具体说来，神经系统症状上会出现言语困难、认知功能障碍、阵挛或全身性抽搐，少数表现为偏瘫<sup>[6]</sup>。如果多发性脑出血情形严重，则会出现头痛，伴恶心呕吐或精神错乱。如出血局限，则多有明显的定位症状。发病前血压多正常，部分病人发病时血压有不同程度的升高。出血易流入邻近的蛛网膜下腔引起头痛、恶心、呕吐、颈项强直、克氏征阳性等脑膜刺激症状。因出血灶较浅表，一般不破入脑室系统，所以起病时大多无意识障碍。少数病人可因出血的凝块阻塞脑脊液通路或影响其再吸收，导致脑积水引起渐加重的意识障碍<sup>[7]</sup>。如为多发性脑内出血，临床表现较凶险，多以昏迷、偏瘫、突发头痛起病，伴恶心、呕吐或精神错乱。如出血局限，多有明显的定位症状：枕叶出血常出现皮层盲或 Anton 综合征（误将自己想像当成看到的物品而否认自己失明）。颞顶叶出血可有偏盲或象限盲。额叶出血主要表现与精神障碍，如淡漠、无欲、健忘、呆滞等。研究表明<sup>[8]</sup>，脑血管淀粉样变性会导致患者认知水平的显著下降，约 30%的脑血管淀粉样变性患者可以出现老年痴呆症状，如严重的记忆障碍、注意力、定向力和计算力减退，或精神异常。但也有很多患者可无痴呆表现<sup>[9]</sup>。因此，无痴呆者不能轻易排除脑血管淀粉样变性的诊断。

但也有学者<sup>[10]</sup>认为，多数 CAA 患者一般无临床症状，仅部分患者出现老年性痴呆和反复或多发性脑出血。临床上老年人出现多发性和复发性脑出血，尤其是脑叶出血，无明显或仅轻度高血压和动脉硬化征象，并排出其他原因引起的脑出血，就应该考虑本病的可能。

## 四. 诊断标准

张桂运、崔尧元<sup>[11]</sup>总结了波士顿 CAA 研究组详细制定的诊断 CAAH 的标准,确定了 CAAH 诊断中的 4 个依据。(1)尸检确诊 CAA:完整尸检证实为脑叶、皮质或皮质-皮质下出血和证实为伴有严重血管淀粉样物质存在病变的 CAA。(2)病理学证实的 CAA:临床症状和病理组织(清除的血肿或皮质活检标本)证明为脑叶、皮质或皮质-皮质下的特征性出血和仅有某种程度的血管淀粉样沉积。(3)很可能的 CAA:年龄 $\geq 55$ 岁,临床症状和 MRI 发现(缺少病理标本)多发性血肿(脑叶、皮质或皮质-皮质下出血,包括小脑出血)。(4)有可能的 CAA:年龄 $\geq 55$ 岁,临床和 MRI 显示无其他原因的脑叶、皮质和皮质-皮质下出血(可能但原因非确定的多发性脑出血或某些非典型脑叶出血)。

Greenberg<sup>[12]</sup>等人也制定了相似的诊断标准:对于无其它病因的脑出血患者,“确诊的 CAAH”被限定为经尸检发现的伴有严重的 CAA 脑叶出血;“可疑的 CAAH”被限定为经病理确诊为 CAA 的单发的脑叶出血或经 MRI 梯度回旋波检查显示有两个脑叶出血点的患者;“可能的 CAAH”被限定为无病理证实的单发脑叶出血患者。

## 五. 影像学诊断

临床影像学检查结果通常不能作为 CAAH 的直接诊断依据,但其影像学特征可以完全区别于临床常见的高血压性脑出血。Knudsen 等<sup>[13]</sup>研究认为通过临床和影像学可以得出较为可靠的诊断:其临床诊断的符合率为 74%(29/39)。

目前人们注意到 CAA 与脑微出血的关系<sup>[14]</sup>。脑微出血是脑内微小血管病变所致、以微小出血为主要特征的一种脑实质亚临床损害,临床上无相应症状和体征,仅在 MRI 检查时表现为 T2 加权像,尤其是 GRE 序列检测上表现为直径 2~5mm 圆形斑点状低信号或信号缺失,周围无水肿。也有文献称为脑内点状出血、脑内微出血或出血性腔隙。

由于 CT 在诊断 CAA 相关性脑出血上缺乏特异性,一些学者主张使用 MRI 进行观察,他们认为 MRI 可以敏感地显示皮层和皮层下各个阶段的多发斑点状出血和脑室旁白质变性<sup>[15]</sup>。王博<sup>[16]</sup>也认为尽管 CT 可作为急性脑出血的检查项目,但 MRI 可更好的排除脑出血及检查脑出血患者是否伴发潜在的肿瘤、感染及动静脉畸形,梯形回波序列对于诊断无症状的脑叶再发出血具有重要价值,对于诊断 CAAH 具有重要作用。

## 六. 治疗及预后

在内科治疗上,目前尚没有有效地治疗方法可以阻止或逆转淀粉样蛋白的沉积。因此临床上治疗 CAA 的重点应该是预防 CAA 引起的其他症状,例如反复发作的出血或进行性痴呆。新诊断的 CAA 治疗与其他原因脑出血的内科治疗大体相似,但应注意防止过度抗凝、慎用抗血小板类药物、调控血压和防止并发症。因为进行抗凝治 TIA 或利用华法林治疗房颤或其他疾病可能增加 CAA 患者出血的危险,因此对于正在接受抗凝治疗的患者,当明确诊断为 CAA 时,应当小心评估继续进行抗凝治疗和抗血小板治疗的风险效率比。如果血管造影和脑活检同时发现存在血管炎,则提倡使用类固醇和环磷酰胺长期治

疗<sup>[17,18]</sup>。对伴有痴呆症状者,可应用胆碱酯酶抑制剂、脑细胞活化剂、抗氧化剂等药物对症治疗<sup>[19,20]</sup>。

在外科治疗上,手术目的主要是尽快清除血肿、降低颅内压、挽救生命,其次是尽可能早期减少血肿对周围脑组织的压迫,降低致残率。自发性脑出血患者哪些需手术治疗、手术方法及手术治疗的时机,目前尚无定论。就治疗方法而言,普遍采用显微外科血肿清除术,如小骨窗开颅,大骨瓣开颅减压,两侧同时开颅去除骨瓣减压。术中均取血肿边缘脑组织和脑血管送病理检测,术后均常规止血脱水、预防感染及对症支持疗法。一周后给予扩血管及活血去淤药物。

现有外国文献显示,关于血管淀粉样变脑出血的手术治疗仍然存在着争议<sup>[21,22]</sup>,并有文献报道血管淀粉样变脑出血的手术止血困难,术后容易再出血,预后不良<sup>[23]</sup>。

就国内而言,詹仁雅,黄振林<sup>[24]</sup>等人认为对血管淀粉样变脑出血的手术治疗应慎重,除非血肿量大,病人可能或已经发生脑疝者,才考虑手术治疗。

张慧端<sup>[25]</sup>等人发现,手术治疗的效果、预后和年龄有一定关系。年龄越大,患者常伴有多种疾病,脏器功能差,其中造成AAH预后不佳的主要原因是肺部感染。因此,对于那些具备手术指症的患者要积极采取治疗,降低术后并发症及再出血。赵中平<sup>[26]</sup>认为,脑血管淀粉样变脑出血手术治疗近期疗效肯定,远期疗效欠佳<sup>[27,28]</sup>,因此要想提高远期疗效,要注意预防再出血并且减少病人的卧床时间。

## 七、与高血压脑出血的关系

由于淀粉样变脑出血和高血压脑出血患者在入院时都以急性脑出血入院治疗,在住院处理方面相似,但由于病因不同,其手术及预后结果是否存在不同有待考察。但关于此类的研究很少,目前只发现两篇文献。一是詹仁雅等人的研究,一篇是张慧端等人的研究。

詹仁雅等人结合41例急性颅内血管淀粉样变脑出血病人的年龄、血肿部位、形状、大小以及是否伴发蛛网膜下腔出血和脑室出血等情况,并就其放射学诊断和病理学结果等因素进行分析,同时把42例高血压性脑出血病人作为对照组进行统计学分析,得出了以下的结果:颅内血管淀粉样变出血组平均年龄明显高于高血压脑出血组,出血主要位于脑叶的表面,并且呈分叶状或不规则状,易产生蛛网膜下腔出血和脑室出血,较高血压脑出血具有多发性和容易复发的特点。虽然研究者发现了这两组出血情况与年龄的关系,但他们并没有分析出二者的比例关系。王博在对高血压性脑出血和脑淀粉状血管病性脑出血病人进行分析比较后得出,高血压性脑出血病人占绝大多数。

此外,除了研究CAAH和HICH的对比关系,学者们也看到了二者的联系<sup>[29,30]</sup>。詹仁雅、张慧端诸位学者发现许多血管淀粉样变脑出血的病人同时有高血压史,高血压和CAA可以同时存在,并且认为高血压可能是引起CAAH的一个促进因素。

## 八、总结与展望

对于脑血管淀粉样变性及其所致的颅内出血,目前并没有特异性的治疗手段。有研

究表明，在超急性期控制血压可以显著抑制血肿的扩大；手术清除血肿被认为是一种相对安全的治疗手段，尤其是在 75 岁以下无脑室扩张的患者中，神经外科手术可以显著改善患者的预后。一些神经保护药物和铁离子螯合剂等药物对脑血管淀粉样变性的作用尚处于初级研究阶段。国内微创手术治疗脑出血研究：采用微创手术、钻孔碎吸和传统开颅脑出血患者。脑出血规范化外科治疗的病人手术以降低死亡率和植物状态生存率，在未来的研究中加强高危因素的监测，改良手术的方法，注意术后长期观察。

## 参考文献

- [1] Leblanc R, Preul M, Robitaille Y, et al. Surgical consideration in cerebral amyloid angiopathy[J]. Neurosurgery, 1991, 29: 712-718.
- [2] 杨文明, 何望生. 淀粉样脑血管病研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9 (4): 481-484.
- [3] 徐惠琴, 王耀山. 淀粉样脑血管病的病理[J]. 中国神经精神疾病杂志, 1992, 18(3): 150-152.
- [4] 詹仁雅, 童鹰, H. M. Mehdorn. 脑血管淀粉样变与高血压脑出血临床特征的研究[J]. 中华神经外科杂志, 2005, 21(4): 236-239.
- [5] Alzheimer A.U. ber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie and Psychisch[J], Gerichtliche Medizin. 1907, 64: 146-148.
- [6] Attems J, Quass M, Jellinger KA, et al. Topographical distribution of cerebral amyloid angiopathy and its effect on cognitive decline are influenced by Alzheimer disease pathology[J]. Neurol Sci, 2007, 257(4): 222-231.
- [7] Itoh Y, Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly: the clinicopathological features, pathogenesis, and risk factors[J]. J Med Dent Sci. 1997, 44(1):11-19.
- [8] Thomas RJ. Seizures and epilepsy in the elderly[J]. Arch Intern Med. 1997, 157(8): 605-617.
- [9] 许丹, 杨春慧, 王鲁宁. 老年人脑淀粉样血管病的临床及病理研究[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(8):541-544.
- [10] Vinters H V. Cerebral amyloid angiopathy: a critical review [J]. Stroke, 1987, 18(4) : 311- 324.
- [11] Itoh Y, Yamada M, Hayakawa M, et al. Cerebral amyloid angiopathy: a significant cause of cerebellar as well as lobar cerebral hemorrhage in the elderly[J]. Neurol Sci, 1993, 116: 135-141.
- [12] Greenberg SM, Gurol ME, Rosand J, et al. Amyloid angiopathy related vascular cognitive impairment[J]. Stroke, 2004, 35: 2616-2619.
- [13] Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, et al. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: Validation of the Boston criteria[J]. Neurology, 2001, 56(4):537-539.
- [14] Roob G, Fazekas F. Magnetic resonance imaging of cerebral micro-bleeds[J]. Curr Opin Neurol. 2000, 13(6): 69-73.
- [15] 方向军, 谭理连, 肖平, 朱仁勇, 梁长虹, 黄飏. 脑血管淀粉样变性相关脑出血的临床特点与 MRI 表现[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(7):992-993.
- [16] 王博, 刘丕楠. 脑出血的新进展[C], 第五届北京国际微创神经外科技术研讨会暨第一届全国神经肿瘤会议论文集, 2005.
- [17] Eng JA, Frosch MP, Choi K, et al. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. Ann Neurol 2004, 55(2): 250-256.
- [18] Minakawa T, Takeuchi S, Sasaki O, et al. Surgical experience with massive lobar haemorrhage caused by cerebral amyloid angiopathy[J]. Acta Neurochir Wien, 1995, 132: 48-52.
- [19] Neau J. P, Ingrand P, Couderq C, et al. Recurrent intracerebral hemorrhage[J]. Neurology, 1997, 49:

106-113.

[20] Matkovic Z, Davis S, Gonzales M, et al. Surgical risk of hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy[J]. Stroke, 1991, 22: 456-461.

[21] Gonzalez Duarte A, Cantu C, Ruiz Sandoval J. L, et al. Recurrent primary cerebral hemorrhage: frequency, mechanisms, and prognosis[J]. Stroke, 1998, 29: 1802-1805.

[22] Weller RO, Nicoll JA. Cerebral amyloid angiopathy: pathogenesis and effects on the aging and Alzheimer brain. Neurol Res. 2003, 25(6):611-616.

[23] Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology:an update[J]. J Neural Transm,2002,10(9): 813-836.

[24] 黄振林, 甄云, 胡少杰, 李伟莲, 陈麒声, 李玉虎. 脑血管淀粉样病变相关的脑出血的临床治疗研究[J]. 中国医药指南, 2011,9 (16): 185-187.

[25] 张慧端, 杜郭佳, 汪永新, 朱国华, 唐献江, 于建华, 王鑫, 更 党木仁加甫. 淀粉样脑血管病相关性脑出血与高血压脑出血的临床研究[J]. 中华神经外科杂志, 2011, 27 (12): 1233-1236.

[26] 赵中平. 脑血管淀粉样变脑出血的手术治疗[J]. 国际医药卫生导报, 2006, 12 (6): 36.

[27] Vernooij MW, vanderhigt A, Ikram MA, et al. Prevalence and risk fantom of cerebral micro-bleeds: the Rotter dams can study[J]. Neurology, 2008, 70: 1208-1214.

[28] Van Rooden S, Van der Grond J, Van den Boom R, et al. Descriptive Analysis of the Boston criteria applied to a Dutch-type cerebral amyloid angiopathy population[J]. Stroke, 2009, 40(9): 3022-3027.

[29] Eng JA, Frosch MP, ChoiK, et al. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation[J]. Ann Neurol, 2004, 55(2): 250—256.

[30]Mufioz FJ, SOIe M, Coma M. The protective role of vitamin E in vascular amyloid beta mediated damage[J]. Subcell Biochem, 2005, 38(1): 147—165. [1] 陈竺. 全国第三次死因回顾抽样调查报告[R]. 中国协和医科大学出版社, 2008:1-5.

[31] 王硕. 淀粉样变脑血管病相关脑出血的研究策略[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(15): 1009-1010.

[3] Neau JP, Ingrand P, Couderq C, et al. Recurrent intracerebral hemorrhage[J]. Neur-ology. 1997, 49: 106-113.

[32] 冯亚青, 冯荣芳, 李娜, 等. 老年人脑出血的临床与病理研究[J]. 中国老年学杂,2009, 29: 3028 -3030.

[33] Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy. A critical review[J]. Stroke. 1987, 18:311-324.

[34] 臧暑雨, 李作汉. 脑淀粉样血管病[J]. 世界健康杂志, 2008, 5: 141-144.

[35] Greenberg SM, Gurol ME, Rosand J,et al. Amyloid angiopathy-related vascular cognitive impairment[J]. Stroke, 2004, 35(11 Suppl 1): 2616-2619.

[36] Sacco RL. Lobar intracerebral hemorrhage[J]. N Engl J Med. 2000, 342: 276-279.

[37] Revesz T, Ghiso J, Lashley T, et al. Cerebral amyloid angiopathies; a pathologic,biochemical, and genetic review[J]. Neuropathol Exp Neurol, 2003, 62: 885-898.

[38]Selkoe DJ. Alzheimer’s disease: genes, proteins, and therapy[J]. Physiol Rev 2001;81 : 741- 766.

- [39]许丹, 杨春慧, 王鲁宁. 老年人脑淀粉样血管病的临床及病理研究[J]. 中华内科杂志, 2003, 42: 541-544.
- [40]Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy and vessel dysfunction [J]. Cerebrovasc Dis, 2002, 2: 42-47.
- [41]Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update[J]. J Neural Transm, 2002, 109: 813-836.
- [42]Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage [J]. Lancet. 2009.373(9675): 1632-1644.
- [43]唐亚娟, 赵继宗, 李永, 等. 自发性脑出血与淀粉样脑血管病相关性研究[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(15): 1016-1019.
- [44]Vonsattel JP, Myers RH, Hedley Whyte ET, et al. Cerebral amyloid angiopathy with-out and with cerebral hemorrhages: a comparative study[J]. Histological Ann Neurol.1991, 30: 637-649.32
- [45]Maruyama K, Ikeda S, Ishihara T, et al. Immuno histochemical characterization of cerebrovascular amyloid in autopsied cases using antibodies to  $\beta$  protein and cystatin C[J]. Stroke, 1990, 21: 397-403.
- [46]Thal DR, Griffin RA. Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathol, 2008, 115(6): 599-609.
- [47]Alzheimer A.U. ber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie and Psychisch[J], Gerichtliche Medizin. 1907, 64: 146-148.
- [48]Oppenheim G. über “drusige Nekrosen” in der Grosshirnrinde[J]. Neurol Centralbl 1909, 28: 410-413.
- [49]Scholz WZ. Studien zur pathologie der hirngefäße II: die drusige entartung der hirnar-terien und capillaren[J]. Gesamte Neurol Psychiatr, 1938, 162: 694-715.
- [50]Pantelakis S. [A particular type of senile angiopathy of the central nervous system :congophilic angiopathy, topography and frequency] [J]. Monatsschr Psychiatr Neurol 1954, 128: 219-256.
- [51]Okazaki H, Reagan TJ, Campbell RJ. Clinicopathologic studies of primary cerebral amyloid angiopathy[J]. Mayo Clin Proc, 1979,54: 22-31.
- [52]Itoh Y, Yamada M, Hayakawa M, et al. Cerebral amyloid angiopathy: a significant cause of cerebellar as well as lobar cerebral hemorrhage in the elderly[J]. Neurol Sci,1993, 116: 135-141.
- [53]McCarron MO, Nicoll JA, Ironside JW, et al. Cerebral amyloid angiopathy related hemorrhage. Interaction of APOE 2 with putative clinical risk factors [J]. Stroke.1999, 30: 1643-1646.
- [54]刘莹, 张微微. 脑淀粉样血管病的研究现状.中华老年心脑血管病志[J], 2009,9(1): 65 -67.
- [55]Massimo C, Donatella T, Roland B, et al. Cerebral amyloid angiopathy presenting as nonhemorrhagic diffuse encephalopathy: neuropathologic and neuroradiologic manifestations in one case[J]. Am J Neuroradiol, 2001, 22: 1072-1076.

## 致谢

三年的硕士学习即将结束，回想这三年在石河子大学医学院的学习与生活，紧张、忙碌又非常充实。时间飞逝，转眼三年即将过去，我感慨万千。

首先感谢我的导师——陈刚副教授，从论文选题、实验设计到论文的实施及写作都是在他的细心指导下完成的他对事业的执着追求、严谨的治学态度、务实的工作作风、诚信的处事原则以及勇于开拓的创新精神等优良品质，深深地激励和感知着我，他的言传身教是我今生最宝贵的财富，更是我人生路上永远的航标。在此，真挚的感谢导师的知遇之恩，在漫长而艰辛的三年求学之路上，是他给予我精心的指导和帮助，在思想、生活上给我无微不至的关怀，同时还为我今后的人生道路指明了方向，同时是我明白看很多做人及为人处事的道理。在此，向我的导师陈刚教授致以最崇高的敬意和衷心的感谢！

特别感谢陈刚教授、汪永新教授、王鑫老师在教学实践和论文开题中给予我的指导和帮助，在实验进行中给予我耐心的技术讲解和指导。

感谢张成诚师兄、尹小雨同学给予的无私帮助和支持。

感谢我的家人这么多年来对我全心全意的默默支持和帮助，在此，我向他们致以我最真诚的感谢。

在论文完成之际，谨向所有指导、关心和帮助我的各位老师、同学、朋友以及我的家人表示最真挚的谢意！祝愿他们一生平安、幸福。

最后向所有答辩委员会的专家表示崇高的敬意和谢意。

研究生：祝怡然

2014年5月

## 作者简介

祝怡然，男，汉族。生于1979年03月，籍贯山东。2006年毕业于山东医学高等专科学校，同年在山东省临沂市河东工人民医院外科工作，2011年考入石河子大学医学院神经外科学专业，研究方向为肿瘤方向，导师陈刚副教授。

## 在学期间主要参与的研究项目

1. 参加了国家自然科学基金资助项目《GFP 标记的神经干细胞和含 NGF 的组织工程支架共移植对大鼠横断脊髓损伤的修复作用》的部分研究工作。国家自然科学基金，项目批准号(81160155)。
2. 参加了国家自然科学基金资助项目《新疆地区脑血管淀粉样变性相关性脑出血的研究》(3016082)的部分研究工作。国家自然科学基金，项目批准号(308600292)。

## 在学期间发表的文章

祝怡然，陈刚，王鑫. 淀粉样变相关脑出血的临床特征及手术治疗观察[J]. 山东医学高等专科学校学报 2014. Vol. 36 no.

## 石河子大学硕士研究生学位论文

## 导师评阅表

|       |        |      |      |
|-------|--------|------|------|
| 研究生姓名 | 祝怡然    | 学制   | 三年   |
| 专业    | 临床医学硕士 | 研究方向 | 神经外科 |

## 学术评语:

该同学课题为《淀粉样脑血管病相关脑出血与高血压脑出血外科治疗及临床研究分析》。本课题研究对象为新疆自治区自发性脑出血患者，进行了自发性脑出血的两种重要致病因素的综合分析，对淀粉样脑血管病相关脑出血与高血压脑出血患者的年龄，性别，出血部位，手术治疗效果及预后进行了研究分析，探讨了疾病的不同机制，揭示重要机理，本研究结果发现淀粉样脑血管病相关脑出血与高血压脑出血各自的临床特点，为各医院医务工作者提高对本病的认知和治疗提供理论依据。

该学生学习认真刻苦，勤于钻研，基础和专业知识扎实，能把握专业领域国内外最新动态，在课题方案设计及实施实验的过程中认真细致，严谨求实，勇于创新，对试验中出现的问题善于思考，勤于动手，虚心向他人请教，注意与他人沟通，体现出了良好的科学素质。

本研究选题目的明确，立意新颖，构思严谨，实验设计完整、合理，技术路线清晰，结果真实、可靠。该研究生具备严肃的科学态度和严谨求实的科研作风，科研动手能力强，勤奋钻研，善于思考，论文撰写观点明确，论据充分，条理性和逻辑性强，结构严谨，书写流畅。论文达到了硕士学位论文的水平，具有一定的临床实用价值，同意申请参加毕业论文答辩。

指导教师签字:



2014年 6月 6日