

Summary of Protocol Changes

- Addition of enrollment criteria to include noncontrast CT imaging markers the blend and black hole signs, which have been identified as predictors of hematoma expansion in ICH with considerable sensitivity and specificity in recent studies. Definition of blend sign: blending of relatively hypoattenuating area with the adjacent hyperattenuating region within a hematoma with a well-defined margin. Definition of black hole sign: a round, oval, or rod-like hypoattenuating area adjacent to the hyperattenuating region within a hematoma with an identifiable border. (v.2.1 3 Nov 2016)
- Sample size decreased to 188 patients (94 patients in each group) after efficacy reanalysis based on recent trials. (v.2.1 3 Nov 2016)

Inclusion and exclusion criteria of TRAIGE

Inclusion criteria:

1. Patients presenting with acute spontaneous hypertensive ICH
2. CTA or CT evaluation can be accomplished within 6 hours of symptom onset, with “spot sign” evaluated in CTA source imaging, or “blend sign” or “black hole sign” evaluated in CT imaging
3. Age range from 18 to 79 years
4. Randomization to be completed, and treatment to commence, within 8 hours of symptom onset
5. Signed informed consent

Exclusion criteria:

1. Time of symptom onset cannot be reliably assessed
2. ICH is known or suspected to be secondary to tumor, trauma, vascular malformation, aneurysm, hemorrhagic conversion of ischemic stroke, venous sinus thrombosis, or CNS infection
3. Infratentorial ICH
4. Glasgow coma scale (GCS) total score of < 8
5. ICH volume > 70 ml
6. Parenchymal hemorrhage, with ventricle involved, in which blood completely fills one lateral ventricle or more than half of both lateral ventricles
7. Contraindication of CTA imaging (e.g. known or suspected iodine allergy or significant renal failure) in 3 centers which enrolled using the “spot sign”, or contraindication of CT imaging in 7 centers which enrolled using the “blend sign” or “black hole sign”
8. Clinical history or current evidence suggestive of venous or arterial thrombotic events within the previous 6 months, including clinical, ECG, laboratory, or imaging findings; clinically silent chance findings of old ischemia are not considered an exclusion
9. Planned surgery for ICH within 24 hours of onset
10. Pregnancy, within 30 days post-partum, or lactating
11. Use of heparin, low-molecular weight heparin, or oral anticoagulation within the previous 1 week associated with abnormal laboratory values
12. Contraindication of tranexamic acid
13. Prestroke dependence (modified Rankin scale [mRS] score > 2)
14. Life expectancy of less than 3 months
15. Current participation in another investigational study

Table S1 Baseline Characteristics and Treatment of All Patients Assessed for Enrollment

Characteristics	Total (n=656)	Enrolled in study (n=171)	Not enrolled in study (n=485)	P value
Age, Mean± SD, y	57.9±11.2	55.9±11.6	58.7±11.0	<0.01
Male, n (%)	456 (69.5)	124 (72.5)	331 (68.5)	0.34
NIHSS, Median (IQR)	8.0 (4.0–13.0)	11.0 (7.0–15.0)	7.0 (3.0–12.0)	<0.01
GCS, Median (IQR)	14.0 (13.0–15.0)	14.0 (11.0–15.0)	14.0 (13.0–15.0)	<0.01
History, n (%)				
Stroke/ TIA	60 (9.2)	8 (4.7)	52 (10.7)	0.02
CHD/ MI	37 (5.6)	3 (1.8)	34 (7.0)	0.01
Hypertension	480 (73.2)	114 (66.7)	366 (75.5)	0.03
Diabetes	88 (13.4)	18 (10.5)	70 (14.5)	0.24
Smoking	185 (28.2)	45 (26.3)	140 (28.9)	0.55
Alcohol	218 (33.2)	56 (32.8)	162 (33.4)	0.92
Previous Antiplatelet therapy, n (%)	44 (6.7)	5 (2.9)	39 (8.0)	0.02
Previous Antihypertensive therapy, n (%)	223 (34.0)	43 (25.2)	180 (37.1)	<0.01
Admission SBP, Mean± SD, mmHg	170.4±27.6	173.7±27.7	169.1±27.5	0.06
Admission DBP, Mean± SD, mmHg	99.3±18.3	101.2±18.5	98.6±18.2	0.16
ICH Volume, Mean± SD, mL	20.1±16.9	23.7±18.7	16.9±14.5	<0.01
ICH Location, n (%)				
Supratentorial lobar	99 (15.1)	44 (25.7)	55 (11.3)	<0.01
Supratentorial deep	282 (43.0)	127 (74.3)	155 (32.0)	<0.01
Thalamus	25/282 (8.9)	16/127 (12.6)	9/155 (5.8)	<0.01
Basal ganglia	258/282 (91.5)	111/127 (87.4)	147/155 (94.8)	<0.01
Intraventricular Hemorrhage, n (%)	57 (8.7)	33 (19.3)	24 (5.0)	<0.01
Spot sign, n (%)	105 (16.0)	94 (55.0)	11 (2.3)	<0.01
Black Hole sign, n (%)	71 (10.8)	47 (27.5)	8 (1.6)	<0.01
Blend sign, n (%)	143 (21.8)	107 (62.6)	7 (1.4)	<0.01
ICH etiology, n (%)				<0.01
Hypertension	593 (90.4)	166 (97.1)	427 (88.0)	
CAA	8 (1.2)	1 (0.6)	7 (1.4)	
Others	55 (8.4)	4 (2.3)	51 (10.5)	
Time intervals, Median (IQR), min				
Onset to door	126.0 (67.0–240.0)	120.0 (77.0–184.0)	135.0 (65.0–270.0)	0.09
Concomitant therapy, n (%)				
Antihypertensive therapy	545 (83.1)	142 (83.0)	403 (83.1)	1.00
Osmotic therapy	532 (81.1)	125 (73.1)	407 (83.9)	<0.01
Stain therapy	71 (10.8)	11 (6.4)	60 (12.4)	0.03
Surgery, n (%)				
Evacuation of intracranial hematoma	51 (7.8)	29 (17.0)	22 (4.5)	<0.01
Decompressive craniectomy	3 (0.5)	2 (1.2)	1 (0.2)	0.17
EVD	16 (2.4)	3 (1.8)	13 (2.7)	0.77
DVT prophylaxis, n (%)				
Anticoagulation	24 (3.7)	16 (9.4)	8 (1.7)	<0.01
Compression	155 (23.6)	51 (29.8)	104 (21.4)	0.03

Complications, n(%)				
Epilepsy	9 (1.4)	1 (0.6)	8 (1.7)	0.46
Pulmonary infection	127 (19.4)	36 (21.1)	91 (18.8)	0.50
Gastrointestinal bleeding	41 (6.3)	17 (9.9)	24 (5.0)	0.03
DVT	36 (5.5)	13 (7.6)	23 (4.7)	0.17

Abbreviations: SD, standard deviation ;NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; IQR, interquartile range; GCS, glasgow coma scale; mRS, modified Rankin Scale; TIA, transient ischemic attack; CHD, coronary heart disease; MI, myocardial infarction; SBP, systolic blood pressure; DBP, diabolic blood pressure; ICH, intracerebral hemorrhage; CAA, cerebral amyloid angiopathy; CT, computerized tomography; CTA, CT angiography; NCCT, noncontrast CT, IQR, interquartile range; EVD, external ventricular drain; DVT, deep venous thrombosis. P value for comparison between patients enrolled in study and patients assessed but not enrolled. Baseline information was missing for 60 patients for age, 35 for NIHSS score, 14 for GCS score, and 43 for admission SBP and DBP. Information missing for 88 patients for onset-to door time.

Table S2 Baseline Characteristics and Treatment in Participants With and Without Spot Sign

Characteristics	Total (n=171)	Spot sign positive (n=94)	Spot sign negative (n=77)	P value
Age, Mean± SD, y	55.9±11.6	55.5±11.8	56.3±11.3	0.65
Male, n (%)	124 (72.5)	68 (72.3)	56 (72.7)	0.96
NIHSS, Median (IQR)	11.0 (7.0-15.0)	10.0 (7.0-14.0)	11.0 (7.0-16.0)	0.36
GCS, Median (IQR)	14.0 (11.0-15.0)	15.0 (12.0-15.0)	14.0 (11.0-15.0)	0.07
History, n (%)				
Stroke/ TIA	8 (4.7)	3 (3.2)	5 (6.5)	0.31
CHD/ MI	3 (1.8)	1 (1.1)	2 (2.6)	0.50
Hypertension	114 (66.7)	61 (64.9)	53 (68.8)	0.59
Diabetes	18 (10.5)	11 (11.7)	7 (9.1)	0.47
Smoking	45 (26.3)	26 (27.7)	19 (24.7)	0.66
Alcohol	56 (32.7)	35 (37.2)	21 (27.3)	0.17
Previous Antiplatelet therapy, n (%)	5 (2.9)	2 (2.1)	3 (3.9)	0.73
Previous Antihypertensive therapy, n (%)	43 (25.1)	20 (21.3)	23 (29.9)	0.14
Admission SBP, Mean± SD, mmHg	173.7±27.7	175.8±30.3	171.2±24.1	0.26
Admission DBP, Mean± SD, mmHg	101.2±18.5	102.2±19.5	100.0±17.1	0.43
Admission Lab test, Mean± SD				
Glucose, mmol/L	7.8±2.8	8.1±2.9	7.4±2.8	0.12
WBC, 109/L	9.7±4.9	10.0±5.7	9.3±3.8	0.35
PLT, 109/L	226.8±106.6	235.4±122.8	216.2±81.9	0.24
INR	1.0±0.1	1.0±0.1	1.0±0.1	<0.01
Fbg, g/L	2.7±1.4	2.5±0.7	3.1±1.9	<0.01
APTT, s	29.2±6.4	28.7±7.2	29.8±5.3	0.25
PT, s	11.8±2.9	11.7±3.6	12.0±1.7	<0.01
ICH Volume, Mean± SD, mL	23.7±18.7	25.5±19.3	21.6±17.9	0.17
ICH Location, n (%)				
Supratentorial lobar	44 (25.7)	32 (34.0)	12 (15.6)	<0.01
Supratentorial deep	127 (74.3)	62 (66.0)	65 (84.4)	<0.01
Thalamus	16/127 (12.6)	9/62 (14.5)	7/65 (10.8)	0.91
Basal ganglia	111/127 (87.4)	53/62 (85.5)	58/65 (89.2)	0.01
Intraventricular Hemorrhage, n (%)	33 (19.3)	21 (22.3)	12 (15.6)	0.27
Black Hole sign, n (%)	47 (27.5)	23 (24.5)	24 (31.2)	0.33
Blend sign, n (%)	107 (62.6)	50 (53.2)	57 (74.0)	0.02
ICH etiology, n (%)				0.32
Hypertension	166 (97.1)	92 (97.9)	74 (96.1)	
CAA	1 (0.6)	1 (1.1)		
Others	4 (2.3)	1 (1.1)	3 (3.9)	
Time intervals, Median (IQR), min				
Onset to door	120.0 (69.0-190.0)	120.0 (70.0-200.0)	120.0 (69.0-180.0)	0.34
Onset to treatment	290.0 (185.0-370.0)	305.5 (218.0-395.0)	242.0 (180.0-343.0)	<0.01
Imaging to treatment	107.5 (73.0-161.0)	107.5 (69.0-161.0)	107.0 (79.5-161.0)	0.21
BP during TXA (Placebo) Mean ±SD, mmHg				

SBP _{max}	170.3 ± 24.3	174.0 ± 26.8	165.7 ± 20.0	0.05
DBP _{max}	100.5 ± 16.0	102.0 ± 17.6	98.6 ± 13.5	0.21
MAP _{max}	123.3 ± 17.7	125.5 ± 19.9	120.7 ± 14.3	0.11
Concomitant therapy, n (%)				
Antihypertensive therapy	142 (83.0)	77 (81.9)	65 (84.4)	0.66
Osmotic therapy	125 (73.1)	69 (73.4)	56 (72.7)	0.92
Stain therapy	11 (6.4)	7 (7.4)	4 (5.2)	0.55
Surgery, n (%)				
Evacuation of intracranial hematoma	29 (17.0)	17 (18.1)	12 (15.6)	0.66
Decompressive craniectomy	2 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.3)	0.89
EVD	3 (1.8)	1 (1.1)	2 (2.6)	0.45
DVT prophylaxis, n (%)				
Anticoagulation	16 (9.4)	13 (13.8)	3 (3.9)	0.03
Compression	51 (29.8)	31 (33.0)	20 (26.0)	0.32
Complications, n(%)				
Epilepsy	1 (0.6)		1 (1.3)	0.27
Pulmonary infection	36 (21.1)	15 (16.0)	21 (27.3)	0.07
Gastrointestinal bleeding	17 (9.9)	14 (14.9)	3 (3.9)	0.02
DVT	13 (7.6)	6 (6.4)	7 (9.1)	0.51

Abbreviations: SD, standard deviation ;NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; IQR, interquartile range; GCS, glasgow coma scale; mRS, modified Rankin Scale; TIA, transient ischemic attack; CHD, coronary heart disease; MI, myocardial infarction; SBP, systolic blood pressure; DBP, diabolic blood pressure; WBC, white blood cells; PLT, platelet; INR, international normalized ratio; Fbg, fibrinogen; APTT, activated partial thromboplastin time; PT, prothrombin time; ICH, intracerebral hemorrhage; CAA, cerebral amyloid angiopathy; CT, computerized tomography; CTA, CT angiography; NCCT, noncontrast CT, IQR, interquartile range; EVD, external ventricular drain; DVT, deep venous thrombosis. P value for comparison between patients spot sign positive and spot sign negative, all 171 patients are enrolled in study.

TRAIGE Protocol

项目来源与编号: D141100000114002

脑出血急性期基于影像学评估的止血干预研究**临床研究方案**

所属项目名称: 出血性脑血管病诊治及预后干预策略研究

项目负责人/承担科室: 刘丽萍/神经内科

课题委托单位: 北京市科学技术委员会 生物医药处

课题承担单位: 首都医科大学附属北京天坛医院

项目主持单位: 北京市神经外科研究所

研究年限: 2014 年 04 月— 2019 年 03 月

版本号: V2.1

版本日期: 2016 年 11 月 3 日

方 案 摘 要

项目名称	脑出血急性期基于影像学评估的止血干预研究
研究目的	设计、组织和开展前瞻性、多中心、随机、平行、安慰剂对照临床试验，评价通过影像学评估筛选血肿扩大高危急性期脑出血患者，应用氨甲环酸短期止血治疗，是否能够较安慰剂更好的抑制血肿扩大。同时评价用药的安全性，并评价 90 天患者临床预后改善情况。
研究设计	前瞻性、多中心、随机、平行、安慰剂对照、双盲评价的临床试验
病例总数	计划总样本量为治疗组和对照组每组94例，共计188例。根据前期研究结果，入选188例点样征阳性患者共需筛查约1200例患者，完成 CTA或CT平扫检查。
病例选择	研究目标人群是发病6小时内的脑出血患者，CTA 点样征评价为阳性或CT平扫评价为混杂征或黑洞征阳性，没有抗纤溶治疗禁忌症的患者。 入选标准 急性自发性高血压脑出血患者 ▪ 发病 6 小时内完成 CTA 评估或 CT 平扫，CTA 原始图像提示“点样征”阳性或 CT 平扫提示为混杂征或黑洞征 ▪ 年龄 18-79 周岁 ▪ 症状出现后 8 小时内可以完成随机化，开始应用试验药物治疗 ▪ 患者或家属签署知情同意书
	排除标准 ▪ 发病时间不明确 ▪ 脑出血（ICH）是由于已知的肿瘤、创伤、动静脉畸形、动脉瘤、出血转化、静脉窦血栓、颅内感染等引起 ▪ 位于如脑桥或小脑等幕下脑出血 ▪ 患者格拉斯哥昏迷评分（Glasgow coma scale GCS）<8 分 ▪ 血肿体积超过 70ml ▪ 脑实质出血累及脑室时，血液完全填满一个侧脑室或超过两个侧脑室的一半 ▪ 无法完成 CTA 检查（已知对造影剂过敏、严重的肝肾功能障碍）或 CT 平扫检查 ▪ 发病 6 个月前有动脉或静脉血栓栓塞性事件，包括病史及辅助检查提

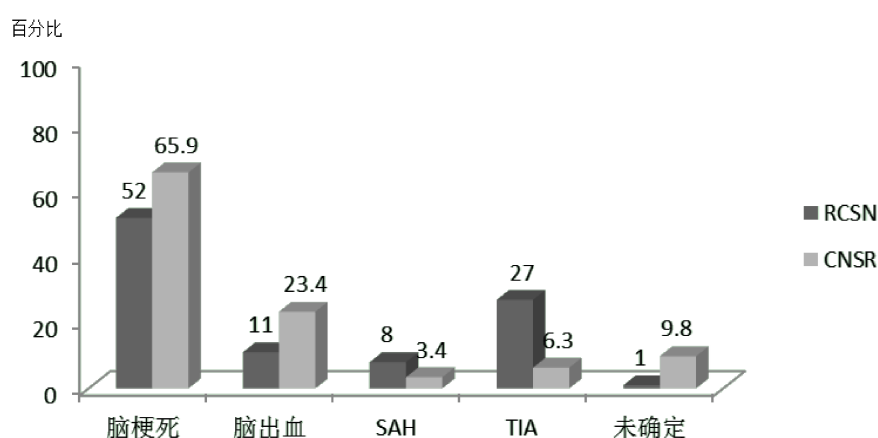
	示；但不包括影像学上的无症状脑梗死 ▪ 受试者计划发病 24 小时内接受外科手术治疗 ▪ 怀孕状态或分娩后的 30 天内，或哺乳期内 ▪ 在过去 1 周内使用过肝素、低分子肝素、口服抗凝药物，凝血功能检查存在异常 ▪ 已知对氨甲环酸过敏 ▪ 之前疾病导致的残疾，mRS >2 ▪ 合并严重的心脏、肝脏、肾脏疾病或恶性肿瘤，预期寿命<3 个月 ▪ 目前正在参加其他干预性临床试验
治疗方案	本研究采用安慰剂对照、双盲平行设计，治疗组静脉应用氨甲环酸，对照组为安慰剂。 干预药物：氨甲环酸注射液（0.5g /支） 安慰剂：同等规格生理盐水 给药方式：静脉给药 剂量方案：1g 负荷剂量溶于 100 ml 生理盐水静推 10min，随后予以 1g 溶于 250ml 生理盐水持续滴注 8 小时。
疗效评定	有效性评价指标（主要疗效指标和次要疗效指标） 24±2 小时发生血肿扩大，血肿扩大定义为与基线 CT 相比，24±2 小时复查平扫 CT 显示血肿体积增加 33%或 6ml。
	安全性评价指标 90±7 天的严重血栓事件发生，严重血栓事件定义为新发的急性心肌梗死、急性脑梗死、急性肺栓塞。
统计方法	主要分析采用意向性治疗分析方法，包括接受首次研究药物的受试者。缺失值将仍然按缺失对待，患者在最后一次随访时将接受检查（临床事件的时间，研究结束时，或在失访前的最后一次随访时）。我们将使用 Log-rank 检验评估疗效。所有统计数据都将采用双侧检验，P<0.05 被认为有统计学意义。
研究期限	2014年04月— 2019年03月

一、研究背景

1) 脑出血 (Intracerebral hemorrhage, ICH) 造成沉重的卫生、经济、社会负担

急性脑血管疾病至今在世界范围内保持着高发病率、高致残率和高死亡率，是严重威胁人类健康与生命的重大疾病。自发性脑出血 (Intracerebral hemorrhage, ICH) 是脑卒中最严重的亚型，其致残率和致死率高居各种脑血管病首位^[1]。在欧美国家 ICH 约占各型卒中的 10~17%，而在亚洲人群 ICH 发病率远远高于西方欧美国家，在中国 ICH 比例则高达 18~47%^[2]。来自于中国国家卒中登记研究 (China National Stroke Registry CNSR) 中的结果显示，急性期内中国住院患者中 ICH 患者所占比例约为 23.4%^[3]，与加拿大国家卒中登记研究 (Registry of the Canadian Stroke Network RCSN) 对比，我国住院卒中患者中脑出血患者比例明显高于西方和北美国家。

图 1.1 中国加拿大住院卒中患者构成比较



与其他卒中类型比较，脑出血致残率和致死率高居各种脑血管病首位。我国脑出血发生率高达全部卒中类型的 18~47%，远高于西方欧美国家。综合国际研究，脑出血患者 30 天病死率达 40%，6 个月后仅有 12~39% 患者能够生活自理。来自中国国家卒中登记的结果显示，有 46% 的患者在发病 1 年时死亡或严重残疾^[3]，这对于患者及其家庭乃至整个国家带来沉重的社会负担和经济负担，成为我国预防、医疗和康复领域的巨大挑战。

2) 血肿扩大是影响预后的独立的可干预因素

基于脑出血的沉重疾病负担，针对改善患者预后的探索一直持续，但遗憾的是，目前仍未获得类似缺血性脑血管病的重大突破。目前临床应用最为广泛的 30 天死亡结局风险分层评分——ICH 评分，根据患者年龄，基线 GCS 评分，基线血肿体积，出血是否破入脑室以及出血部位为幕下，分为 0~6 分，分值越高，30 天死亡风险越大^[4]。经过验证 ICH 评分对于 1 年结局预测仍然有效^[5]。在此基础之上的多项改良 ICH 评分，如 ICH-GS 评分^[6]，FUNC 评分对于 30 天及 90 天功能独立的预判有效^[7]。然而，这些研究仅纳入单时间点基线因素，而忽略了常见的急性期血肿体积动态改变的预测模型的局限性日益凸显。随着进一步对脑出血急性期病理生理过程变化的认识，血肿扩大这一显著增加 ICH 患者预后不良风险的重要因素逐渐成为国内外研究关注的重点。

现有的研究表明，脑出血后血肿扩大是指脑出血急性期内血肿体积较发病时 CT 比较出现绝对量和相对量的增长，目前影像学标准为血肿体积增加 33%或绝对量增加 6ml，血肿扩大通常发生在 ICH 后的 24 小时，特别是 6 小时

超急性期[8]。脑出血后血肿扩大与患者早期神经功能恶化密切相关,同时严重影响患者预后,导致致残率和死亡率显著增高[9]。血肿扩大使 ICH 的治疗变得愈发棘手,如何早期预测血肿扩大的发生发展,更加准确预测血肿扩大高风险患者的不良结局,制定针对血肿扩大的个体化治疗方案,对于遏制 ICH 患者早期病情变化及改善预后具有重要临床价值。

3) 针对血肿扩大开展的止血治疗可能是新的靶点

血肿扩大这一影响脑出血患者预后的独立危险因素发现,对于脑出血的治疗带来了新的靶点,掀起了一轮针对控制血肿扩大的研究高潮。因此,止血研究成为控制血肿扩大、改善患者预后的治疗热点。国际上已经开展的应用重组 VII 因子(rFVII)治疗急性脑出血的国际多中心随机对照研究(Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke FAST)的 II 期试验结果曾令学术界一度为之振奋,显示不同剂量(40ug/kg、80ug/kg、160ug/kg)的 rFVII 均可减少早期血肿扩大体积、降低 90 天死亡及残障,而严重血栓栓塞性不良事件无显著增加。然而,初步获得了脑出血急性期有效治疗的曙光而扩大样本量的 III 期临床结果却令期待的医生们再次失望。虽然 rFVII 可显著降低血肿扩大体积,但未能有效改善 90 天临床预后,80ug/kg 剂量组血栓栓塞事件显著增加[10]。后续的分析显示,这一研究的失败与患者纳入基线偏倚直接相关:止血治疗组的严重程度(合并更多脑室内出血)及一般状况(合并更多心功能不全)较对照组差;纳入研究的 1/3 的 ICH 患者出现血肿扩大,为止血治疗的获益人群,而其余 2/3 患者可能无法由止血治疗获益,相反会增加血栓栓塞事件风险,使整个试验结果阴性。Meta 分析评价了 5 个随机化研究显示 rFVII 因子治疗虽然减少血肿扩大体积,但并不改善患者生存及功能结局,却增加动脉血栓栓塞不良事件[11]。因此基于目前的证据不推荐对所有急性期或不加筛选的脑出血患者进行止血药物的治疗。基于此项研究结果,对脑出血患者进行危险分层,筛选出血肿扩大风险最高的患者进行针对性止血治疗可能提供更多的临床获益。

4) 超早期点样征对急性期脑出血血肿扩大具有高度敏感特异预测价值

以往的研究所示血肿扩大潜在的危险因素,包括出血部位、基线较大血肿体积、血肿形态不规则、收缩压异常增高、既往酗酒、肝脏疾病史等,这些病理状态多于患者发病到院时已经显示,对于血肿扩大及不良预后的早期预警价值不高,无法切实用于临床指导[12-14]。因此,新的国际研究热点集中于早期血肿扩大预警的方法。

美国及加拿大的回顾性研究显示脑出血超急性期 CTA 造影剂外渗(Contrast Extravasation)现象(亦称作“点样征 Spot Sign”)可以预测血肿扩大[15]、早期神经功能恶化和院内死亡[16],以及 90 天不良结局[17]。北京天坛医院率先进行了大规模的前瞻性研究 HELP-ICH 研究(Hematoma Enlargement Prediction in early stage in patients with ICH, HELP-ICH-ICH)以检验 CTA 造影剂外渗预测血肿扩大以及不良预后的有效性。该研究前瞻性纳入 139 例发病 6 小时之内到院的超急性期 ICH 患者,全部患者急诊完成一站式多模式 CT 检查,包括平扫 CT (Nonecontrast CT, NCCT)及 CT 血管成像(CT Angiography, CTA),并在 24 小时复查 NCCT,结果揭示了点样征阳性对预测血肿扩大、90 天死亡及功能残障的高特异性[18]。在此研究之后,国际多中心前瞻性 CTA 点样征预测脑出血患者血肿扩大和预后研究(Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the ct-angiography spot sign (predict): A prospective observational study, PREDICT)纳入了来自加拿大、西班牙、美国在内的 268 例患者,应用急性期 CTA 点样征阳性预测脑出血患者的血肿扩大和临床预后不良,进一步证实了此前的单中心研究结果,CTA 点样征对预测血肿扩大、90 天死亡及功能残障具有高度敏

感特异性，同时该研究显示对急性期 ICH 患者进行 CTA 评价是安全有效的[19]。

5) 个体化基于点样征阳性的止血治疗成为 ICH 干预新热点

既往的回顾性和前瞻性研究均证实，基于 CTA 点样征对于血肿扩大及不良结局的有效预警，CTA 点样征能够有效指导急性期筛选血肿扩大高危患者，最终为治疗提供更好的筛选指标。

PREDICT 研究中建议将 CTA 点样征纳入到未来 ICH 止血治疗药物试验的患者入组标准，为以后的研究增加了筛选适宜患者的高敏感指标，为急性脑出血早期血肿扩大的止血治疗开创了高选择性治疗方向。美国发起的国际多中心双盲随机对照研究点样征指导下 ICH 血肿扩大治疗研究 (The Spot Sign for Predicting and Treating ICH Growth Study, STOP-IT, 临床研究注册号 NCT00810888 临床注册网站 <http://www.clinicaltrials.gov>) II 期临床研究和加拿大的点样征筛选止血治疗研究 ("Spot Sign" Selection of Intracerebral Hemorrhage to Guide Hemostatic Therapy, SPOTLIGHT 临床研究注册号 NCT01359202 临床注册网站 <http://www.clinicaltrials.gov>) 两项应用 CTA 点样征选择血肿扩大高危患者进行 rFVII 治疗的 II 期临床研究正在进行中[20]，这两项针对筛选血肿扩大高危患者应用止血药物治疗的安全性和有效性的研究，我们拭目以待。

6) 氨甲环酸可能作为更经济的止血治疗选择

国际上应用 CTA 点样征评价高危患者超选择下应用 rFVII 止血治疗曙光重燃的同时，需要认识到其高昂的价格，依据 FAST 研究中抑制血肿扩大有效的 rFVII 止血治疗剂量应用于成人时 (65kg) 需花费约 50000 人民币/人[10]，这对于作为发展中国家的我国医疗经济水平无疑是过高的，很可能会限制在我国的广泛推广。因而，选择其他安全有效的止血治疗药物也是我们需要继续探索的方向。

氨甲环酸作为抗纤溶药物一种，能与纤溶酶和纤溶酶原上的纤维蛋白亲和部位的赖氨酸结合部位 (LBS) 强烈吸附，阻抑纤溶酶、纤溶酶原与纤维蛋白结合，从而强烈地抑制了由纤溶酶所致纤维蛋白分解而获得止血疗效。目前的研究已经证实，对于创伤性脑出血患者，应用氨甲环酸能够显著降低死亡率并且不增加血管栓塞事件风险[21]；随机对照研究显示，氨甲环酸能够降低创伤性颅内出血的死亡残疾率，并且不增加血栓事件发生。一项止血环酸/氨基己酸用于自发性出血安全性 meta 分析显示，对于自发性出血事件，应用抗纤溶治疗的安全性较高，非蛛网膜下腔出血患者脑梗死事件发生率极低，但是，其中自发性脑出血患者病例数较少[22]。既往氨甲环酸应用于自发性颅内出血患者大部分为动脉瘤性蛛网膜下腔出血治疗，系统回顾分析显示，止血治疗后，患者再出血风险降低，但延长应用时间后，缺血性事件风险增高，因此建议用药应短期进行[23]。同时，对于溶栓后出血转化的脑出血患者，3 小时内应用氨甲环酸治疗能够控制血肿扩大[24]。因此，部分研究进行了抗纤溶治疗自发性脑出血的探索。一项小样本非随机研究显示，氨甲环酸能够控制血肿的扩大[25]；另一项非随机研究由于患者用药时间较晚，未发现氨甲环酸治疗组的预后改善趋势，但安全性与对照组相当[26]；氨甲环酸联合降压治疗的研究发现，快速短期静脉应用 (24 小时内) 氨甲环酸能够控制血肿扩大[27]。

这些结果显示，氨甲环酸止血治疗的安全性良好，对于各种出血性疾病止血效果肯定 (包括自发性脑出血)，同时，与其他止血药物相比，能够获得最佳药物经济学效果。因此，国际上刚刚开展的来自于澳大利亚的点样征指导的氨甲环酸治疗预防血肿扩大的 STOP-AUST 研究 (The Spot Sign and Tranexamic Acid On Preventing ICH Growth - AUStralasia Trial NCT01702636 临床注册网站 <http://www.clinicaltrials.gov>) 和英国正在开展的氨甲环酸

治疗超早期原发性脑出血研究 (Tranexamic acid for hyperacute primary Intracerebral Haemorrhage TICH) 均将氨甲环酸作为急性脑出血患者止血干预的选择[20]。

综上所述,脑出血带来着沉重的疾病负担,针对脑出血急性期早期血肿扩大的干预明显降低患者的死亡和残疾,改善功能预后,CTA 点样征阳性为筛选血肿扩大高危患者提供了高度敏感特异性影像学技术手段,氨甲环酸对出血性疾病的止血治疗的安全性和有效性已经得到前期研究的证实,但针对急性脑出血血肿扩大患者的氨甲环酸止血治疗安全性和能否改善神经功能预后还有待进一步研究验证,从而建立脑出血急性期经济有效的治疗方式,达到最终改善脑出血患者预后,提高国民健康水平和生活质量。

二、研究目的

评价 基于影像学评估筛选血肿扩大高危的发病 6 小时内急性期脑出血患者,应用氨甲环酸短期止血治疗,是否能够较安慰剂更好的抑制血肿扩大,同时评价用药的安全性和患者临床预后改善情况,解答针对点样征阳性或混杂征、黑洞征阳性的急性脑出血患者止血干预能否安全有效的降低血肿扩大发生,改善临床预后。

主要目的:

有效性指标:评价 24±2 小时氨甲环酸治疗组与安慰剂治疗组是否发生血肿扩大,血肿扩大定义为与基线 CT 相比,24±2 小时复查平扫 CT 显示血肿体积增加 33%或 6ml。

安全性指标:评价两组患者 90±7 天的严重血栓事件发生率,严重血栓事件定义为新发的急性心肌梗死、急性脑梗死、急性肺栓塞。

次要目的:

比较两组 24±2 小时血肿扩大增加的绝对量。

比较两组 24±2 小时脑室出血增加的绝对量。

比较两组间 90 天预后不良。定义为 90±7 天死亡或严重残疾(改良 Rankin 评分 mRS 4-6 分)。

亚组分析:

年龄,高血压病史,糖尿病病史,基线 GCS 分数,基线 NIHSS 分数,基线血压,基线出血量,出血部位,是否脑室内出血,发病-用药时间,用药期间血压,点样征阳性,黑洞征阳性,混杂征阳性。

三、研究设计类型、原则与试验步骤

1. 研究设计

为保证研究质量,最大程度的降低选择偏倚和安慰剂效应,我们设计前瞻性、多中心、随机、平行、安慰剂对照、双盲评价的临床试验,以期获得客观真实的临床信息。

随机化分组和盲法隐藏:

所有患者采用随机分组,随机码列表将在合同研究组织(CRO)(北京精诚泰和医药信息咨询有限公司)集中生成。患者的药物将按照随机码表进行包装。在治疗期间,患者将接受氨甲环酸研究药物治疗或安慰剂治疗,分配到两组的随机概率为 1:1。在第一天(基线随访)时随机顺

序表将由计算机系统自动生成,受试者将按照随机入组的先后顺序,由小到大依次获得指定的随机试验药物编号,之后研究者将给患者与号码相应的药物。根据各中心的研究进展,可调配入选的病例数,但需要得到数据管理

中心的确认。

2. 样本量及研究计划

统计分析计划及样本量估计

（1）主要终点事件

主要分析采用意向性治疗分析方法，包括接受首次研究药物的受试者。缺失值将仍然按缺失对待，患者在最后一次随访时将接受检查（临床事件的时间，研究结束时，或在失访前的最后一次随访时）。我们将使用 Log-rank 检验评估疗效。所有统计数据都将采用双侧检验， $P<0.05$ 被认为有统计学意义。

（2）次要终点事件

多数次要结局分析也将采用主要结局分析策略。对于连续性变量，我们将使用多元线性回归分析。连续变量将检查大致正常和异方差残差和离群。转换和/或加权最小二乘法将被视为补救措施的非正常和异方差。转换和/或加权最小二乘法将被视为补救措施。极端值进行有效性检查，将对结论进行灵敏度分析。

（3）样本量估计：

主要无效假设 H_0 为氨甲环酸相比安慰剂不能抑制急性期脑出血患者 24 小时的血肿扩大，本试验的最小样本量由试验预期的最小需求决定，也就是试验组与安慰剂组的出现具有临床意义的差异所需要的最小样本量。

基于既往的研究结果，点样征阳性、混杂征阳性、黑洞征阳性的患者发生血肿扩大的比例分别为 61%、82.7%、73.3%，我们保守估计采用联合方法的进行筛选后患者的血肿扩大比例为 70%，结合氨甲环酸对于自发性出血疾病的治疗效果，我们假设其能够降低 30%的急性期血肿扩大， H_1 假设氨甲环酸治疗组可以降低 30%的急性期血肿扩大，氨甲环酸相对危险度是 0.70，是我们期望达到程度的差异标准。采用双侧检验 $\alpha=0.05$ 的条件下，80%的把握度，经统计计算得最少需每组 85 例，考虑 10%基线变量校正及失访，最终总样本量为每组 94 例，共计 188 例。根据前期 HELP-ICH 研究结果，高血压急性期患者点征阳性率为 21.6%，根据后续研究结果采用黑洞征或混杂征的阳性率比例约为 15%，因此，入选 188 例患者至多需筛查约 1200 例患者左右，完成 CTA 或平扫 CT 检查。

3. 研究期限

研究期限 4 年 各年度研发内容、目标

2014 年	完成研究准备，技术方法和方案的确定，进行项目启动介绍、完成所有中心参与研究人员培训； 试行患者入组，进行过程监察和培训，建立考察监督机制，确定参与研究的分中心及最终确定方案及操作流程，进行中期总结会议，初步 入组总结，问题研讨； 开始正式入组患者。进行影像分析判读。 培训质控监察人员，保证研究质量。
2015-	继续入组患者，对收集的患者资料继续观察

2016 年	由数据和安全管理委员会对数据进行监督管理，临床研究监察员定期进行研究质量监察。
2017- 2018 年	继续收集和入选患者，完成符合临床终点的患者随访。 进行病例信息的数据录入和整理。 影像资料的收集及判读。 由数据和安全管理委员会对数据进行监督管理，临床研究监察员定期进行研究质量监察。
2019 年	完成最后一例患者临床及影像、随访资料收集。 数据库锁定，统计分析。 完成研究报告。 在专业期刊发表专著，核心期刊 3-4 篇，SCI 期刊 1-2 篇。

4. 受试者选择

研究对象：研究目标人群是发病 6 小时内的脑出血患者，CTA 点样征评价为阳性或 CT 平扫征评价为阳性，没有抗纤溶治疗禁忌症的患者。

入选标准	急性自发性高血压脑出血患者 发病 6 小时内完成 CTA 评估或 CT 平扫评估，CTA 原始图像提示“点样征”阳性或 CT 平扫提示为“混杂征”或“黑洞征”阳性 年龄≥18 周岁 症状出现后 8 小时内可以完成随机化，开始应用氨甲环酸治疗 患者或家属签署知情同意书
排除标准	脑出血（ICH）是由于已知的肿瘤、动静脉畸形或动脉瘤引起，或创伤引起的脑出血 位于如脑桥或小脑等幕下脑出血 患者格拉斯哥昏迷评分（Glasgow coma scale GCS）<8 分 血肿体积超过 70ml 脑实质出血累及脑室时，血液完全填满一个侧脑室或超过两个侧脑室的一半 无法完成 CTA 检查（已知对造影剂过敏、严重的肝肾功能障碍）或 CT 平扫检查 发病 6 个月前有动脉或静脉血栓栓塞性事件，包括病史及辅助检查提示；但不包括影像学上的无症状脑梗死 受试者发病 24 小时内计划接受外科手术治疗

	怀孕状态或分娩后的 30 天内，或哺乳期内 在过去 1 周内使用过肝素、低分子肝素、口服抗凝药物，凝血功能检查存在异常 已知对氨甲环酸过敏 之前疾病导致的残疾，mRS >2 合并严重的心脏、肝脏、肾脏疾病或恶性肿瘤，预期寿命 <3 个月 目前正在参加其他干预性临床试验
--	---

受试者剔除、脱落和中止试验的标准

（1）剔除：不应入组但已入组的受试者应予剔除，包括：1）错误入选者；2）不符合方案规定。3）无任何观察数据记录者。剔除的病例应说明原因，其 CRF 表应保留备查，不作统计分析。

（2）脱落：已入组但未完成临床方案规定的数值测定的病例，在下列情况应视为脱落：1）病人自行退出；2）依从性差，不能配合研究者完成试验；3）失访，无法与受试者取得联系；4）医师劝退。脱落的病例应说明原因，其 CRF 表应保留备查。

（3）中止试验：1）研究者在发现安全性问题、或方案有重大失误时；2）无论任何理由，研究人员认为继续研究对病人身心健康将造成损害的 3）申办方因经费或管理原因；4）行政主管撤消试验，均可中途停止全部试验。中止试验时，全部已经填写的 CRF 表应予保留备查。

四、研究方法

本研究采用安慰剂对照、双盲平行设计，治疗组静脉应用氨甲环酸，对照组为安慰剂。

干预药物：氨甲环酸注射液（0.5g /支）

安慰剂：同等规格生理盐水

给药方式：静脉给药

剂量方案：1g 负荷剂量溶于 100 ml 生理盐水静推 10min，随后予以 1g 溶于 250ml 生理盐水持续滴注 8 小时。

干预注意事项：

（1）需监护血栓形成并发症的可能性；（2）氨甲环酸可能导致腹泻、恶心及呕吐的不良反应，研究医师结合临床情况决定是否中止治疗；（3）氨甲环酸可致继发性肾盂肾炎和输尿管凝血块阻塞，故血友病或肾盂实质病变发生大量血尿时慎用。

药物管理

研究药物将被贮存在安全的地方，由研究者或其他授权人员直接负责管理，并按照标签所描述的条件进行储存。研究者、医院的药剂师或其他储存和分发药物的人员应确保在临床实验中使用的研究药物按照申办方的要求进行安全保管和使用，并遵循现有规章制度。

所有的研究药物将根据研究者的处方进行分发，研究者有责任保证正确记录研究药物的分发和回收。

在研究药物接收和使用中出现的任何质量问题(如：研究药物在外观、标签、有效日期等方面的缺损)应该及时向申办方汇报。

在任何情况下研究者均不能向第三方提供研究药物。除按临床试验方案要求进行使用外，研究药物不能通过任何方式使用和处理。药品管理由专人管理。

五、伴随用药

在研究过程中使用以下药物是违背方案的，应停用研究药物，终止研究，记录原因，但应完成第 90±7 天的终点访视。

(1) 凝血酶原复合物；(2) 维生素 K 制剂；(3) 新鲜冰冻血浆；(4) 血小板输注；(5) 重组 VII 因子；(6) 6-氨基己酸

除以上列出的药物单之外的任何用药(包括抗高血压药物)都是允许的。若对患者有必要，研究者慎重考虑后应尽可能给予患者稳定的剂量。其他治疗方式包括血压管理、系统管理等用药参照目前国家临床指南和建议。

研究期间，任何在随机化前进行的治疗和/或开立的处方或研究过程中的任何用药改变都应记录在病例报告表中。

六、观察指标与检查时间

研究观察时间点

初步筛选	基线入组	治疗期 (0-8 小时)	24±2 小时 (主要终点)	30±4 天	第 90±7 天 (临床终点)	研究结束
发病时间	mRS	研究药物/安慰剂 给药方式：静脉给药 用药方案：1g 负荷剂 量溶于 100 ml 生理 盐水静推 10min，随 后予以 1g 溶于 250ml 生理盐水持续 滴注 8 小时。	生命体征	mRS	mRS	研究结束
脑出血诊断	人口统计学特征		实验室检查	安全性指标	安全性指标	研究总结
患者特征	NIHSS		NIHSS			
年龄	GCS		复查 CT			
性别	既往病史		ECG			
	合并用药					
	平扫头 CT+CTA					
	实验室检查**					
	心电图					
	禁忌症筛查					
	血液样本收集					
登记初筛信息	核实入排标准	生命体征	合并用药	合并用药	合并用药	
记录排除原因	签署知情同意书	不良反应	不良事件	不良事件	不良事件	
	随机化					
备注：**实验室检查 包括：血常规（包括白细胞计数、中性粒细胞计数、血红蛋白、血小板计数等）、凝血象、空腹血糖、肝肾功能（包括血肌酐，血清转氨酶等）。 mRS：改良 rankin 评分；NIHSS：美国国立卫生研究院卒中评分；CTA：CT 血管成像						

七、随访时间

随访期限 90 ± 7 天。

90 ± 7 天评价信息：①残障 mRS 评分；②NIHSS 严重血栓栓塞事件；③其他器官或系统的血栓栓塞事件，如周围血管病、内脏栓塞等；④全因死亡。

八、临床评价

研究结局

主要有效性终点： 24 ± 2 小时发生血肿扩大，血肿扩大定义为与基线 CT 相比， 24 ± 2 小时复查平扫 CT 显示血肿体积增加 33% 或 6ml。

主要安全性终点： 90 ± 7 天的严重血栓事件发生，严重血栓事件定义为新发的急性心肌梗死、急性脑梗死、急性肺栓塞。

严重血栓栓塞事件：

急性心肌梗死：心肌酶增高同时伴心电图改变或持续的临床症状

包括：

新发左束支传导阻滞

ST 段抬高 ≥ 0.5 mm

动态 T 波改变

相邻两个导联出现新发 Q 波宽度 ≥ 0.03 s 波幅 > 1 mm。

缺血性卒中定义为新发局灶神经功能缺损持续超过 24 小时，与脑缺血表现一致并不能由其他疾病或状况解释，或者影像学提示新发梗死。

肺栓塞：定义为持续的临床表现并且有放射学诊断依据。

次要终点：

- (1) 24 ± 2 小时血肿扩大增加的绝对量。
- (2) 24 ± 2 小时脑室出血增加的绝对量。
- (3) 90 天临床预后不良。定义为 90 ± 7 天死亡或严重残疾 (mRS 4-6 分)。
- (5) 90 ± 7 天其他血栓事件发生，包括静脉血栓形成、其他周围动脉栓塞。
- (6) 90 ± 7 天的全因死亡。

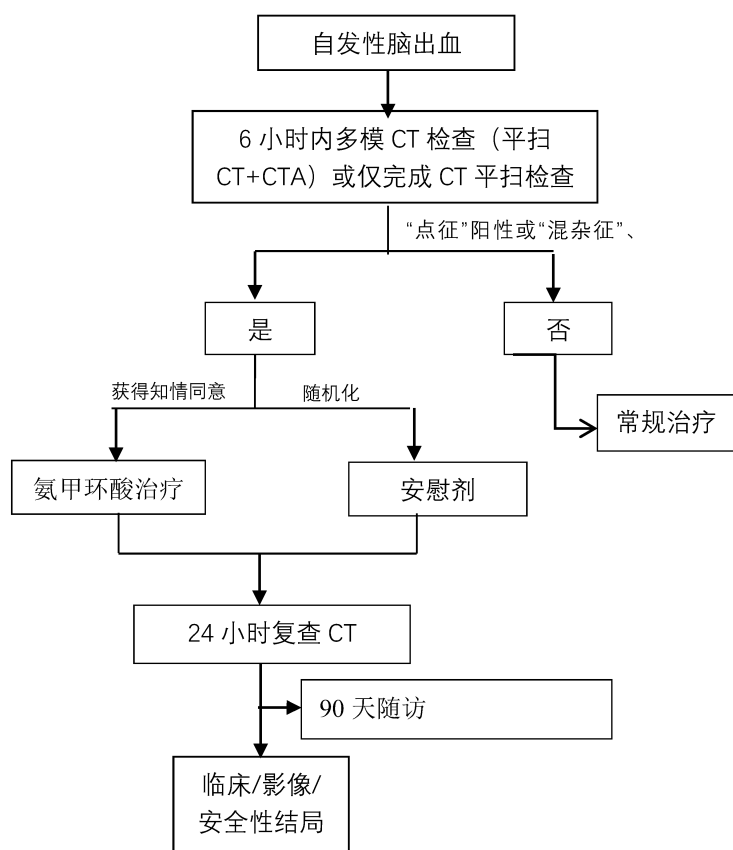
其他器官或系统的血栓栓塞事件：周围血管病、下肢静脉血栓形成、深静脉血栓形成、内脏栓塞。

有效性终点评价：中心化影像判读

为避免不同中心及不同判读医师对影像学评价的差异，影像学指标均由独立第三方影像中心指导各单位进行统一操作标准，所有 CTA 原始图像、患者首次 CT 图像、复查影像均上传至独立的影像判读中心（北京神经外科研究所影像中心），由两名有经验神经影像医师进行互盲判读，出现不一致报告结果应由第三名高年资神经影像主任医师进行复审判定，最终对所有病例提交真实可靠的影像学结果。判读医师不参与研究设计，

不获知患者临床信息。

研究技术路线图



九、项目风险的预评估及风险处置预案

所有不良事件将遵循相应法规进行处理和报告，其报告将包括在最终的临床试验报告中。

不良事件(AE)和严重不良事件(SAE)定义：

不良事件是指受试者因服用研究药物或在研究中发生的任何医源性不利事件，无论是否与服用研究药物或治疗过程有因果关系。

除了因为事件的过程、严重性或其他特征，研究者根据他的最佳临床判断，认为在这种临床情况下该事件应被考虑为例外事件时，终点事件不被考虑为不良事件。

预期不良事件包括：（1）血栓形成并发症：严重血栓事件和其他栓塞事件；（2）胃肠道症状：腹泻、恶心及呕吐。

严重不良事件是服用任何剂量药物出现的不良事件，并符合一项或一项以上的下列标准：（1）死亡；（2）危及生命；（危及生命，其严重程度的定义是指事件发生当时将危及患者生命，而并非假设事件如果更严重时将导致患者死亡。）（3）需要住院治疗或是延长住院时间；（4）导致永久性或严重残障；（5）先天性的缺陷或出生缺陷；（6）重大医源性事件。

（四）不良事件与药物关系的判定标准

研究者应按照受试者发生的不良事件的具体情况和受试者的既往病史、伴发病情况以及伴随用药等情况进行综合分析，判断不良事件与药物的关系。

不良事件因果关系判断标准：

- A 不良事件出现的时间与使用药物时间吻合；
 - B 不良事件与该药物已知不良反应有关；
 - C 不良事件不能用其它原因解释；
 - D 不良事件在停止使用该药物后消失；
 - E 再次使用该药物时不良事件再次出现。
- ① 肯定有关：同时符合上述 A、B、C、D、E 标准；
- ② 很可能有关：同时符合上述 A、B、C、D 条标准；
- ③ 可能有关：同时符合上述 A、B 条标准；
- ④ 可能无关：符合上述 A 条标准；
- ⑤ 无关：所有出现的症状能用其它原因解释，且不符合上述 E 条。

肯定有关、很可能有关、可能有关计为不良反应，统计不良反应发生率。

表 2 不良事件判断表

判断结果	判 断 指 标				
	A	B	C	D	E
肯定有关	+	+	+	+	+
很可能有关	+	+	+	+	—
可能有关	+	+	—	—	—
可能无关	+	—	—	—	—
无关	—	—	—	—	—

（五）不良事件的记录和报告方法

1. 研究者应向受试者说明，要求受试者如实反应使用药物后的病情变化。医生要避免诱导性提问。
2. 在试验观察的同时，密切注意观察不良事件或未预料到的毒副作用（包括症状、体征、实验室检查），分析原因，做出判断，并追踪观察和记录。
3. 对试验期间出现的不良事件，应将其症状、程度、出现时间、持续时间、处理措施、经过等记录于 CRF 中，评价与药物的相关性，并由研究者详细记录，签名并注明日期。
4. 发现不良事件时，观察医师可根据病情决定是否中止观察。
5. 在试验中如出现严重不良事件，承担临床研究单位的主要研究者必须立即采取措施，保护受试者安全，

并在 24 小时内报告药品监督管理局、申办者和伦理委员会。研究者要在报告上签名并注明日期。申办者将保证满足所有法律法规要求的报告程序。

3) 不良事件应急预案

建立不良事件应急预案,对于严重不良事件,立即通知申办方的相应负责人,发送有签字和日期的病例报告表中的相应页给申办方的相应负责人,附加所有检查的复印件和这些检查完成的日期。应确保患者隐私得到保护,确保在提供给申办方的临床原始资料的复印件中去除患者的身份信息。实验室结果应包括正常范围值。对任何严重不良事件的随访应该在该事件发生后一周内完成。

十、研究的质量控制与质量保证

按照《北京科技计划项目(课题)管理办法》对项目承担单位要求,为加强项目管理,本课题依托北京市脑血管病临床研究公共平台开展,10 个项目委员会:临床试验运行管理委员会、项目管理委员会、伦理委员会管理委员会、经费管理委员会、试验药品管理管理委员会、中心化影像判读委员会、临床试验血管超声影像委员会、临床试验中意外伤害赔偿机制研究委员会、中心化实验室委员会、临床试验平台信息化管理委员会。研究开展过程中,每个委员会明确指定各委员会的工作任务,采取分工协作的形式推动项目运行。

项目管理以《北京科技计划项目(课题)管理办法》为原则,建立管理领导小组指导下的执行领导小组总负责制度,项目领导小组由项目依托单位、项目负责人组成,负责具体项目整体的管理与协调。

执行领导小组负责项目从课题的设计、组织实施、数据管理与统计分析、成果转化和推广等各环节将研究项目分解成各个任务单元,由相关任务单元负责本单元任务的完成并与项目其它任务单元负责人相衔接。本研究依托北京市脑血管病临床研究公共平台,优选研究网络单位作为参与中心,能够快速高效的开展研究。分中心覆盖北京市区及郊区,具有一定代表性。

为保证研究项目质量,执行领导小组定期对项目实施过程进行总结和监督,按照每月 1 次,由 2 名项目核心成员对各中心入组情况和实施过程进行核查调研,及时发现和沟通研究实施中的问题,确保项目顺利实现研究任务。

建立专人负责的项目研究原始资料的档案管理制度,档案管理按照《北京市科技计划项目(课题)档案管理办法》执行。通过合同形式与事先约定的方法,建立知识产权管理制度,保护项目组成员知识产权及研究积极性。

有独立研究监察和质控 CRO(北京精诚泰和医药信息咨询有限公司),协调试验的顺利开展,进行研究质控,保证数据真实可靠。

十一、资料保存

(一) 病例报告表的填写和移交

病例报告表由研究者填写,每个入选受试者必须完成病例报告表的填写。完成的病例报告表由临床监查员审查后,第一联移交数据管理员,进行数据录入和管理工作,第二联由研究者所在单位的临床研究管理机构保

存。

（二）数据的录入和修改

病例报告表数据采用双份独立录入并进行双份校对。数据管理员对病例报告中数据进行核查，发现疑问以疑问表形式通过临床监查员向研究者询问，数据管理员根据研究者的回答进行数据修改、确认，必要时可再次发出疑问表。

（三）数据审核

在数据录入结束后，由数据管理员、主要研究者、申办者、统计分析人员共同对数据进行审核，并完成分析人群的最后定义和判断。

（四）数据锁定

当以下条件均满足后，即可锁定数据。

1. 全部数据均已录入数据库。
2. 全部疑问均已解决。
3. 分析人群已定义并做出判断。

（五）数据处理

数据锁定后，交统计分析人员进行分析。

（六）记录保存

所有病例报告表和支持病例报告表的原始文件（如：知情同意书、过程记录、治疗史、身体检查和诊断、操作时间等记录）必须保存在研究有关负责人员的文档中，在所有临床试验已经终止或完成的通知后，以上文档开始保存至少要保存 5 年。

十二、数据安全监查

临床研究将根据风险大小制定相应的数据安全监察计划。所有不良事件均详细记录，恰当处理并追踪直到妥善解决或病情稳定，按照规定及时向伦理委员会、主管部门、申办者和药品监督管理部门报告严重不良事件与非预期事件等；主要研究者定期对所有不良事件进行累积性回顾，必要时召开研究者会议评估研究的风险与受益；双盲试验必要时可以进行紧急揭盲，以确保受试者安全与权益；大于最小风险的研究将安排独立的数据监查员对研究数据进行监查，高风险研究将建立独立的数据安全监察委员会对累积的安全性数据以及有效性数据进行监查，以做出研究是否继续进行的建议。

十三、统计学处理

统计分析采用国际通用 SAS（9.0）统计分析软件进行计算。对计量资料采用两组独立样本的 t 检验及直线相关性分析，计数资料采用 χ^2 检验进行统计学分析。所有计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm S$) 表示。本试验研究的统计学显著性检验一般统计检验均采用双侧检验，以 $P < 0.05$ 作为判断差别有显著性的标准。

十四、伦理原则

临床研究将遵循世界医学大会《赫尔辛基宣言》等相关规定。在研究开始之前，由伦理委员会批准该试验方案后才实施临床研究。每一位受试者入选本研究前，研究者有责任向受试者或其代理人完整、全面地介绍本研究的目的、程序和可能的风险，并签署书面知情同意书，应让受试者知道他们有权随时退出本研究，知情同意中应作为临床研究文件保留备查。研究过程中将保护受试者的个人隐私与数据机密性。

知情同意书

研究者(根据相应法规的要求)或由研究者授权并负责的人员，应该充分告知受试者包括伦理委员会许可的书面信息在内的临床试验的所有相关问题。研究者应该用受试者可以理解的语言或术语最大程度的告知其有关研究的信息。

在参与临床试验之前，患者本人或其法定代表应与患者讨论知情同意的研究人员共同签署知情同意书(姓名及日期)。研究者应向患者提供已签署的知情同意书的复印件

十五、资料保密

受试者信息保密，数据保护，知识产权，研究总结，出版交流等。

根据 ICH 指南中的 GCP 原则，监督团队应对照原始资料来核查 CRF。知情同意书将包括一个声明，即患者允许已授权的申办方、伦理委员会、权威机构直接查阅病例报告表上相关的原始资料(如患者的医疗档案、预约记录、原始实验室记录等)。研究人员应遵循职业保密规定，必须对患者的所有个人身份信息或医疗信息保密。

知识产权的归属和管理按照课题国家有关法律法规及课题主管部门——北京市科学技术委员会规定执行。研究论文发表标注北京市科委基金资助及项目名称。

十六、参考文献

1. van Asch, C.J., et al., Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2010. 9(2): p. 167-76.
2. Liu, L., et al., Stroke and stroke care in china: huge burden, significant workload, and a national priority. *Stroke*, 2011. 42(12): p. 3651-4.
3. Wang, W.J., et al., Clinical characteristics, management, and functional outcomes in Chinese patients within the first year after intracerebral hemorrhage: analysis from China National Stroke Registry. *CNS Neurosci Ther*, 2012. 18(9): p. 773-80.
4. Hemphill, J.C., 3rd, et al., The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2001. 32(4): p. 891-7.

5. Hemphill, J.C., 3rd, M. Farrant, and T.A. Neill, Jr., Prospective validation of the ICH Score for 12-month functional outcome. *Neurology*, 2009. 73(14): p. 1088-94.
6. Ruiz-Sandoval, J.L., et al., Grading scale for prediction of outcome in primary intracerebral hemorrhages. *Stroke*, 2007. 38(5): p. 1641-4.
7. Rost, N.S., et al., Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage: the FUNC score. *Stroke*, 2008. 39(8): p. 2304-9.
8. Dowlatshahi, D., et al., Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes. *Neurology*, 2011. 76(14): p. 1238-44.
9. Wartenberg, K.E. and S.A. Mayer, Reducing the risk of ICH enlargement. *J Neurol Sci*, 2007. 261(1-2): p. 99-107.
10. Mayer, S.A., et al., Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*, 2008. 358(20): p. 2127-37.
11. Yuan, Z.H., et al., A meta-analysis of the efficacy and safety of recombinant activated factor VII for patients with acute intracerebral hemorrhage without hemophilia. *J Clin Neurosci*, 2010. 17(6): p. 685-93.
12. Lu, J.J., et al., [Neuroimaging and clinical predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2007. 87(7): p. 438-41.
13. Kazui, S., et al., Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke*, 1997. 28(12): p. 2370-5.
14. Fujii, Y., et al., Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 1998. 29(6): p. 1160-6.
15. Delgado Almandoz, J.E., et al., Systematic characterization of the computed tomography angiography spot sign in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk for hematoma expansion: the spot sign score. *Stroke*, 2009. 40(9): p. 2994-3000.
16. Delgado Almandoz, J.E., et al., The spot sign score in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk of in-hospital mortality and poor outcome among survivors. *Stroke*, 2010. 41(1): p. 54-60.
17. Kim, J., et al., Contrast extravasation on CT predicts mortality in primary intracerebral hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008. 29(3): p. 520-5.
18. Li, N., et al., Contrast extravasation on computed tomography angiography predicts clinical outcome in primary intracerebral hemorrhage: a prospective study of 139 cases. *Stroke*, 2011. 42(12): p. 3441-6.
19. Demchuk, A.M., et al., Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. *Lancet Neurol*, 2012. 11(4): p. 307-314.
20. <http://www.clinicaltrials.gov>.
21. Dewan, Y., et al., CRASH-3 - tranexamic acid for the treatment of significant traumatic brain injury: study protocol

for an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials*, 2012. 13: p. 87.

22. Ross, J. and R. Al-Shahi Salman, The frequency of thrombotic events among adults given antifibrinolytic drugs for spontaneous bleeding: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials. *Curr Drug Saf*, 2012. 7(1): p. 44-54.
23. Starke, R.M., et al., Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2008. 39(9): p. 2617-21.
24. French, K.F., J. White, and R.E. Hoesch, Treatment of intracerebral hemorrhage with tranexamic acid after thrombolysis with tissue plasminogen activator. *Neurocrit Care*, 2012. 17(1): p. 107-11.
25. Piriyawat, P., et al., Treatment of acute intracerebral hemorrhage with epsilon-aminocaproic acid: a pilot study. *Neurocrit Care*, 2004. 1(1): p. 47-51.
26. Sorimachi, T., et al., Predictors of hematoma enlargement in patients with intracerebral hemorrhage treated with rapid administration of antifibrinolytic agents and strict blood pressure control. *J Neurosurg*, 2007. 106(2): p. 250-4.
27. Sorimachi, T., et al., Rapid Administration of Antifibrinolytics and Strict Blood Pressure Control for Intracerebral Hemorrhage. *Neurosurgery*, 2005. 57(5): p. 837-844.