

· 标准与指南 ·

自发性脑出血诊疗指南

——美国心脏协会/美国卒中协会的健康职业者指南

Hemphill JC III, Greenberg SM, Anderson CS 等代表美国心脏协会卒中委员会、
心血管疾病和卒中护理委员会、临床心脏病学委员会
文婉玲 于瀛 黄清海 译

关键词： 自发性脑出血；美国心脏协会科学声明；指南

doi: 10.3969/j.issn.1672-5921.2015.09.009

在世界范围内,自发性、非创伤性脑出血(intracranial hemorrhage, ICH)仍然是致死、致残的重要原因。虽然在临床研究及治疗指南的临床证据方面,ICH 一直落后于缺血性卒中和动脉瘤性蛛网膜下腔出血,但在过去的 10 年内有了长足的增长。基于人群的研究发现,出血量较小的 ICH 患者几乎均能通过良好的内科治疗而存活^[1],提示良好的内科治疗很可能直接影响 ICH 患者的残疾率。本指南的目的是,纳入最新临床研究的中期结果,并更新 2010 年版指南^[2],向临床医师强调,其管理对 ICH 患者结局有着重要影响,并为临床管理提供相应的循证医学证据。为保证本指南的简洁和实用性,ICH 的背景及流行病学均被省略,仅提供参考文献供查阅^[1,3-4]。由于本指南主要讨论现有的治疗方案,因此正在进行的试验未被纳入,但关于 ICH 的临床研究越来越多,有兴趣者可浏览 <http://www.strokecenter.org/trials/> 以获取更多信息。同时,本指南的讨论对象为成人患者,儿童及新生儿的出血性卒中另有指南涉及(儿童及新生儿卒中)^[5]。

本指南旨在对 2010 年版指南进行更新^[2],为了纳入两项重要的 III 期临床试验结果,其发布延迟了 1 年,对于原有推荐的相应参考文献不再提及,而重点强调更新的项目。写作组通过电话会议决定写作的各个专题,其主要包括 15 个章节:迅速诊断与评估以及病因判断、止血与凝血障碍、血压管理及住院患者管理,包括一般监护、血糖、体温、痫性发作的管理以及其他并发症;一些具体操作,如颅内压监测与管理、脑室出血、外科手术血肿清除的作用;结局预测;预防复发;康复以及展望。每一亚专题均由 1 名作者负责及另外 1~2 名作者协助。

通过 Pubmed 对 2009 年至 2013 年以英文发表的所有关于人类相关疾病的研究进行搜索,形成总结及推荐意见稿,在所有专家组成员阅读后收集各方意见,并针对具体章节内有争议的问题组织多次电话会议进行讨论。各章节由主席审阅后合并,并向整个专家组征询意见。主席及副主席对意见进行整合后,经所有委员会成员讨论通过最终版本。主席

及副主席针对同行评议意见对文本进行的修改也通过了所有委员会成员的认可。证据等级规则和推荐力度形式采用美国心脏协会/美国卒中协会(AHA/ASA)统一方法,见表 1,2。I 类推荐见表 3。

1 急诊诊断与评估

ICH 是一种临床急症,迅速诊断和慎重处理十分重要,因为 ICH 发病后几小时内早期恶化很常见。约 20% 的 ICH 患者在急救医疗服务(emergency medical services, EMS)初步评估至医院急诊的过程中,格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分下降 >2 分^[6],另有 15%~23% 的患者在到院后的最初几小时内病情继续恶化^[7-8]。因此,早期的积极处理至关重要。

1.1 院前处置

ICH 的院前处置推荐意见类似于缺血性卒中(见近期 AHA/ASA 急性缺血性卒中早期诊疗指南^[9])。EMS 最主要的任务是气道管理及循环支持,并将患者就近转运至有条件处理急性卒中的医疗机构^[10]。其次是采集简要的病史,包括症状出现的时间(或最后 1 次正常的时间)、病史、所服用的药物以及患者家属的联系方式。EMS 机构工作人员应当向医院急诊预警以便迅速启动绿色通道并通知相应机构人员。已有研究证明,院前预警可显著缩短急诊入院至 CT 检查时间^[11]。两项研究结果表明,通过对在急救车上装配 CT 及相应设备,以在院前完成 CT 检查是可行的,并且有利于将患者准确分诊到合适的医院以接受进一步 ICH 专业治疗^[12-13]。

1.2 急诊处置

急诊应当具备处理 ICH 患者的能力或具有迅速转运至三级医院的方案。处理 ICH 患者必须具备神经科、神经放射科、神经外科、急诊等机构及相应的训练有素的医护人员。患者到达急诊后,应当由医师与护士尽快接诊或会诊,并进行简短而高效的临床评估。对于无条件进行院内会诊的机构,通过远程医疗进行会诊也是一种有效的手段^[14-15]。急诊采集病史、体格检查及诊断试验项目见表 4。

ICH 评估应当包括标准化严重程度评分,以利于连续的评估及医务人员间的交流。美国国立卫生研究院卒中量表

译者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院神经外科

表 1 AHA/ASA 推荐中使用的证据分类和证据级别标准

证据分类	标准
I 类	有明确证据支持和(或)一致认为某种操作或治疗有益和有效
II 类	对某种操作或治疗的有益性/疗效有相互矛盾的证据和(或)意见有分歧
II a 类	证据或意见倾向于支持某种操作或治疗
II b 类	证据或意见未能明确证实某种操作或治疗的有益性/疗效
III 类	证据支持和(或)一致认为某种操作或治疗无益/无效,以及在某些情况下可能有害
治疗证据级别	
A 级	资料来自于多项随机临床试验或 Meta 分析
B 级	资料来自于单项随机试验或非随机研究
C 级	专家共识、病例研究或医疗标准
诊断证据级别	
A 级	资料来自于多项由盲法评价者采用参考标准进行的前瞻性队列研究
B 级	资料来自于单项 A 级证据研究,或 1 项或多项病例对照研究,或采用参考标准的非盲法评价的研究
C 级	专家共识

注: AHA/ASA 为美国心脏协会/美国卒中协会

(NIHSS) 常用于缺血性卒中,在 ICH 患者中也可能有效^[24-25]。但 ICH 患者就诊时通常伴有意识障碍,可能使 NIHSS 评分的准确性受限。对于 ICH 的评估,也有很多专用的量表^[26-32],但何种量表最为准确,尚存争议。ICH 评分是目前应用最广,有效性最高的评分方法^[28,30,33-35]。但有关严重程度的评分不应作为对 ICH 预后的唯一判断指标。

一旦诊断为 ICH,应当立即安排患者进入卒中单元或神经重症监护室(neurology intensive care unit, NICU),并在此过程中进行早期处理,若院内无相应条件应当立即转院。一项单中心研究发现,急诊室内停留时间延长可能导致患者预后变差,而在急诊室内开始早期神经重症监护可以改善这一状况^[36-37]。虽然很多中心已经建立急性缺血性卒中的绿色通道,但 ICH 患者的处理流程设置尚不完善^[38]。绿色通道可以使 ICH 患者的治疗更有效、标准及综合化,如神经重症护理协会提出的流程^[39]。这些流程主要强调及时控制血压,及早减轻或逆转凝血障碍,而不应对患者进入重症监护室或卒中单元或转院后才启动。

1.3 神经影像

当出现突发的局灶性神经系统症状时,应首先怀疑血管源性病变,但仅通过临床表现往往难以判断其性质为出血或缺血。呕吐、收缩压 > 220 mmHg、严重头痛、昏迷或意识障碍、症状在数分钟或数小时内进展均提示 ICH,但以上症状的特异度不高,故有必要进行神经影像学检查^[40]。CT 和 MRI 均可用于初步评估。CT 对于急性出血十分敏感并被认为是 ICH 诊断的“金标准”;MR 梯度回波序列及 T2 加权成像对于急性出血的诊断与 CT 敏感性相当,并对陈旧出血的鉴别更胜一筹^[41-42],但 MR 因检查时间较长、费用较高、设备可能离急诊较远、患者不耐受或临床状态不允许、无相应设备等原因,往往限制了其在急诊情况下的应用^[43]。

ICH 后早期神经功能恶化往往与活动性出血相关,而活

动性出血在 ICH 症状出现后通常仍持续数小时。血肿增大出现时间较早并增加了远期预后不良和死亡的风险^[7,44-49]。在对发病后 3 h 内进行了头部 CT 检查的患者复查 CT 发现,血肿体积增大超过原体积 1/3 以上的患者比例高达 28% ~ 38%^[7,45]。因此,血肿体积增大的危险因素是研究热点之一。进行 CT 血管成像(CTA)及增强 CT 检查时,在血肿内发现高密度对比剂(又被称为“点状征”)的患者,其血肿增大风险较高^[50-54],且高密度“点”越多,血肿扩大的风险就越高^[55-56]。

早期发现血管异常可以改变临床决策并影响 ICH 患者的预后。年龄 < 65 岁、女性、不吸烟、脑叶出血、脑室扩大、无高血压或凝血障碍性疾病史是存在潜在血管异常的危险因素^[57-58]。MRI、MR 血管成像(MRA)、MR 静脉成像(MR venography, MRV)、CTA、CT 静脉成像(CT venography, CTV)检查有利于发现一些出血原因,包括颅内动静脉畸形、肿瘤、烟雾病、脑静脉系统血栓等^[59-61]。CTA 的应用较广、研究较多,诊断血管异常具有较高的敏感度及特异度^[58,62-64]。当临床上高度怀疑或非侵入性影像学检查提示存在血管病变时,应对患者进行 DSA 检查^[65]。提示可能存在潜在血管病变的影像学征象包括:伴随蛛网膜下腔出血、血管增粗、血肿边缘存在钙化、静脉窦或相应的皮质引流静脉内高密度影、异常血肿形态、异常血肿周围水肿带、异常出血位置及其他颅内病变的存在(如占位等)。对于脑叶出血、年龄 < 55 岁、无高血压的患者,在 CT 平扫后进行 MRI 检查更有助于发现继发性出血的病因^[66],而血肿位置、相应的水肿带异常或静脉窦内异常信号通常提示静脉窦血栓,应进行 MRV 或 CTV 检查。

总之,ICH 是医学急症,应当及时准确诊断并妥善处理。血肿增大及早期病情恶化在发病后数小时内较为常见。

急诊诊断评估推荐意见

(1) 患者就诊时应对其进行基线严重程度评分,并作为 ICH 患者初次评估的一部分(I 类推荐,证据等级 B;新推荐)。

表 2 推荐意见的应用

证据级别	I 类 获益 >>> 风险 (应当进行该操作/治疗)	II a 类 获益 >> 风险 仍需针对个别的对象进行研究 (进行该操作/治疗是合理的)	II b 类 获益 ≥ 风险 仍需针对更广泛的对象进行研究; 注册登记研究可能有帮助 (可考虑进行该操作/治疗)	III 类 操作/治疗无益/无效/花费更多而无帮助甚至有害
A 级 已在多个人群中证实 ^a , 证据来自多项随机临床试验或 Meta 分析	该操作/治疗有益/有效 证据来自多项随机试验或 Meta 分析	倾向于认为该操作/治疗有益/有效 多项随机试验或 Meta 分析的结论存在一些争议	其益处或有效性仍待考证 多项随机试验或 Meta 分析的结论存在较大分歧	该操作/治疗无益/无效甚至有害 多项随机试验或 Meta 分析充分证实
B 级 仅在有限的人群中证实 ^a , 证据来自单项随机试验或非随机试验	该操作/治疗有益/有效 证据来自单项随机试验或非随机试验	倾向于认为该操作/治疗有益/有效 单项随机试验或非随机对照试验的结论存在争议	其益处或有效性仍待考证 单项随机试验或非随机试验分析的结论存在较大分歧	该操作/治疗无益/无效甚至有害 单项随机试验或非随机试验充分证实
C 级 仅在极有限的人群中检验 ^a , 证据仅为专家意见、病例研究或医疗标准	该操作/治疗有益/有效 仅为专家意见、病例研究或医疗标准	倾向于认为该操作/治疗有益/有效 仅为有分歧的专家意见、病例研究或医疗标准	其益处或有效性仍待考证 仅为有分歧的专家意见、病例研究或医疗标准	该操作/治疗无益/无效甚至有害 仅为专家意见、病例研究或医疗标准
推荐意见用语	应当/推荐/是有益的 (有效/有利的)	是合理的/可能是有益的 (有效/有利的)	可考虑/可能是合理的/有效性尚不明确	不推荐/不应该进行/该治疗/方案 该治疗/方案无效/无益甚至很可能对患者造成伤害
有效性对比用语 ^b	与 B 方案/治疗相比, 应当选择 A 方案/治疗	与 B 方案/治疗相比, 选择 A 方案/治疗是合理的, 相对于 B 方案/治疗, 可优先考虑 A 方案/治疗		

注: 推荐意见的证据等级为 B 或 C 并不代表推荐程度弱, 因为指南中提到的很多重要的临床问题并不能通过临床试验证实。因此, 即使缺乏随机对照试验, 有些检验和治疗的有效性仍然可能达到非常一致性的意见

^a指其有益/有效性是否在多人群(如不同性别、年龄、是否有糖尿病/心肌梗死/心力衰竭病史、是否服用过阿司匹林等)中评估;^b 针对比较性推荐意见(仅适用于 I 及 II a 类推荐, A 或 B 级证据), 证据应当来自直接对比两种方法/治疗的研究

(2) 应进行快速的神经影像学检查 (CT 或 MRI), 以鉴别出血或缺血性卒中 (I 类推荐, 证据等级 A; 与上版指南相同)。

(3) CTA 及 CT 增强检查可能有助于确定易发生早期血肿扩大的患者 (II b 类推荐, 证据等级 B), 而 CTA、CTV、增强 CT、增强 MRI、MRA、MRV 及 DSA 可用于发现潜在血管病变, 如颅内动静脉畸形、肿瘤等, 当临床表现或影像学特征提示血管病变时, 以上检查可能有用 (II a 类推荐, 证据等级 B; 与上版指南相同)。

2 ICH 的治疗

2.1 ICH 出凝血障碍的药物治疗、抗血小板聚集及深静脉血栓的预防

出凝血障碍是 ICH 的病因之一。口服抗凝药、抗血小板聚集药物及先天或获得性凝血因子缺乏、遗传或获得性血小板数量或质量异常者存在出凝血障碍的可能。ICH 患者中 12% ~ 20% 存在口服抗凝血药史^[67-69], 随着人口老龄化及近年来抗凝药物使用的增加, 此比例仍在上升^[67,70]。维生素 K 拮抗剂 (Vitamin K antagonists, VKAs) 如华法林是目前最常

表 3 I 类推荐

项目	I 类推荐
急诊诊断和评估	应当进行基线严重程度评分,作为 ICH 患者初始评估的一部分(I 类, B 级证据;新推荐) 应当进行快速 CT 或 MRI 神经影像学检查,以鉴别缺血性卒中与 ICH(I 类, A 级证据;与上版指南相同)
止血和凝血,抗血小板聚集药物,预防深静脉血栓形成	具有严重凝血因子缺陷或严重血小板减少症的患者应分别接受适当的凝血因子替代治疗或血小板输注(I 类, C 级证据;与上版指南相同) 因应用维生素 K 拮抗剂(VKAs)导致国际标准化比值(INR)升高的 ICH 患者,应停止使用 VKA,接受维生素 K 依赖因子替代治疗及静脉注射维生素 K,调整 INR(I 类, C 级证据;与上版指南相同) ICH 患者自住院开始即应给予间歇充气加压治疗以预防深静脉血栓形成(I 类, A 级证据;对上版指南进行修订)
血压	对收缩压为 150 ~ 220 mmHg、无急性降压治疗禁忌的 ICH 患者,将收缩压紧急降至 140 mmHg 是安全的(I 类, A 级证据),并有利于改善功能预后(II a 类, B 级证据;对上版指南进行修订)
一般监测与护理	ICH 患者最初的监测和管理应在 ICU 或配备神经急症护理专长的医师和护士的专门的卒中单元进行(I 类, B 级证据;对上版指南进行修订)
血糖管理	应监测血糖水平,高血糖和低血糖均应避免(I 类, C 级证据;对上版指南进行修订)
痫性发作和抗痫药物	临床癫痫发作应给予抗癫痫药物治疗(I 类, A 级证据;与上版指南相同) 出现精神状态改变、脑电图发现痫性放电的患者应给予抗癫痫药物治疗(I 类, C 级证据;与上版指南相同)
内科并发症,外科治疗	所有患者开始经口进食前,均要进行正规的吞咽困难筛查,以降低肺炎风险(I 类, B 级证据;新推荐) 小脑出血患者神经功能恶化或脑干受压和(或)梗阻性脑积水的患者应尽快给予手术清除血肿(I 类, B 级证据;与上版指南相同)
复发性脑出血的预防	所有 ICH 患者应控制血压(I 类, A 级证据;对先前的指南进行修订);自 ICH 发病后立即开始控制血压治疗(I 类, A 级证据;新推荐)
康复与功能恢复	由于潜在的严重性、残疾进展的复杂模式和有效性证据的增加,推荐所有 ICH 患者接受综合康复治疗(I 类, A 级证据;对上版指南进行修订)

注:ICH 为脑出血

用的口服抗凝药,但无需监测凝血指标的新型口服抗凝药的使用也在逐渐增加,包括达比加群^[71]、利伐沙班^[72]、阿哌沙班^[73]。与 VKAs 相比,这些药物致 ICH 风险较低^[74]。早期了解 ICH 患者抗栓或抗凝药物使用史有助于针对性地采取治疗手段。对于已知存在凝血因子缺乏或血小板异常的患者,应及时(或在血液学专家的指导下)置换合适的凝血因子或血小板。正在静脉使用肝素的患者若发生自发性 ICH,应按照 1 mg 或 100 U 的剂量(最高剂量 50 mg)通过静脉予以硫酸鱼精蛋白中和肝素,此剂量可根据停止使用肝素的时间进行调整^[75]。使用低分子肝素的患者也可采用类似剂量中和,但中和效果可能不完全^[39]。

2.2 VKA 相关 ICH

逆转口服抗凝药相关出血障碍已有相关指南提及^[76]。对于使用 VKA 的 ICH 患者,指南推荐应迅速纠正国际标准化比值(international normalized ratio, INR)^[76-77]。静脉滴注新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma, FFP)合并维生素 K

曾是美国多年来治疗 VKA 相关出血障碍的主流方法,但近年来凝血酶原复合物(prothrombin complex concentrates, PCCs)、活化的 PCC 第八因子旁路活性抑制剂(factor VIII inhibitor bypassing activity, FEIBA)及重组活化第七因子(recombinant activated factor VII a, rF VII a)被逐渐应用于临床。虽然静脉注射维生素 K 逆转作用起效较慢,但仍然是逆转急性 VKAs 相关出血障碍策略中的重要部分,使用方法为 5 ~ 10 mg 缓慢静脉输注。若患者肝功能正常,通常在用药后 2 h 起效,24 h 达到作用高峰^[78]。FFP 输注前需要解冻及交叉配型,并存在过敏、感染传染病等风险,为了完全纠正 INR,FFP 使用剂量大。一项研究结果提示,出血与开始使用 FFP 的时间间隔与 24 h INR 能否纠正相关,且研究中 17% 的患者在静脉予以 FFP 后,INR 仍在 1.4 以上,提示常规的 FFP 输注方法不足以迅速纠正凝血异常^[79]。基于 FFP 以上弊端,研究者们开始寻找新的 VKA 逆转药物。

PCC 是一种血浆凝血因子的提取物,最初被用于治疗第

表 4 急诊室对 ICH 患者应采集的主要病史、体格检查及实验室检查

采集资料	备注
病史	
发病时间(或最后正常的时间)	-
最初症状及发展过程	-
血管病危险因素	脑梗死或 ICH 病史、高血压、糖尿病、吸烟
用药史	抗凝药、抗血小板聚焦药物、降压药、兴奋剂(包括减肥药)、拟交感神经药物
近期创伤或手术史	颈动脉内膜切除术或颈动脉支架成形术(ICH 可能与术后高灌注有关)
痴呆	脑淀粉样变性可能
酒精或非法药物滥用	可卡因或其他拟交感药物可能与 ICH 相关,兴奋剂
痫性发作	-
肝脏疾病	可能存在凝血异常
癌症或血液疾病	可能存在凝血异常
体格检查	
生命体征	-
一般体格检查	-
神经系统体格检查	可使用如美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分这种可在数分钟内完成的检查,简化医务工作者间的沟通;格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分也是一种被广泛使用并易于操作的评估手段
血液及尿液检查	
血常规、电解质、血肌酐、尿素氮、血糖	高血糖与不良预后相关 ^[16-17]
凝血酶原时间及 INR,活化部分凝血酶时间	华法林相关出血血肿常进展,有较高扩大风险且增加残死亡率 ^[18-19]
心脏特异性肌钙蛋白	肌钙蛋白升高与不良预后相关 ^[20-21]
毒理学筛查以发现可卡因及其他拟交感神经类药物滥用	可卡因及其他拟交感药物与 ICH 相关
尿液分析及尿培养,尿妊娠试验	-
其他常规检查	
神经影像	CT 或 MRI;考虑增强或血管成像
心电图	发现冠状动脉缺血或既往心脏损伤,异常心电图可与心肌损伤伴随出现 ^[22-23]

注:ICH 为脑出血,INR 为国际标准化比值;“-”表示无相关备注内容

九因子缺乏(血友病乙)。三因子 PCC 包含凝血 II、IX、X 因子,而四因子 PCC 还包括 VII 因子。PCC 不需要交叉配型,可以迅速重组,并在短时间内通过小剂量(20~40 ml)输入,并经过了对感染源的去活性处理。多项研究证明,PCC 可使使用 VKA 的患者的 INR 数分钟内恢复正常^[80-82]。虽然多项非随机的回顾性研究及一项小样本病例对照研究均证实,在迅速纠正 INR 时,PCC 联合维生素 K 较 FFP 联合维生素 K 更为有效,但仍未能改善患者的临床预后^[83-85]。一项随机对照研究对比了 PCC(Konyne)辅助 FFP 与单用 FFP 在 VKA 相关 ICH 患者中的疗效,结果发现,单用 FFP 的患者需要更大剂量 FFP,且不良反应发生率更高,主要与过量输液有关^[86]。但 PCC 可能增加血栓性并发症的风险,即使其发生率不高^[80]。2013 年发表了第 1 项关于四因子 PCC 在纠正华法林

药效方面不劣于 FFP 的 III 期随机对照临床研究,该研究纳入了使用华法林发生急性出血的 202 例患者(其中 24 例为颅内出血),PCC 组 62.2% 的患者在 30 min 内完成了治疗并使 INR 降至 1.3 以内,而 FFP 组患者比例为 9.6%^[87]。两组血栓栓塞性并发症发生率相当(PCC 组 7.8%,FFP 组 6.4%),FFP 组容量超负荷发生率更高(12.8%),PCC 组为 4.9%。目前尚无对比三因子与四因子 PCC 疗效的随机对照研究。另外,口服抗凝药相关 ICH 患者在纠正 VKA 时的目标 INR 值尚不明确,临床试验中采用的标准为 <1.3~<1.5^[88]。rFVIIa 可迅速使 VKA 相关 ICH 患者 INR 恢复正常水平^[89-93],但与 PCC 相比,其并不能取代所有维生素 K 相关凝血因子及恢复凝血酶合成^[94],因此目前尚不推荐将 rFVIIa 常规用于华法林相关出血障碍的治疗^[95]。

2.3 新型口服抗凝药物相关 ICH

由于新型口服抗凝药物临床使用经验有限,目前尚无关于逆转新一代口服抗凝药相关 ICH 或其他主要的出血并发症的随机对照研究。现在美国上市的药物有达比加群、利伐沙班及阿哌沙班,这些药物半衰期相对较短(5~15 h),发生出血事件后监测活化部分凝血酶时间及凝血酶原时间并请血液科专家会诊有利于个体化治疗。逆转新型口服抗凝药相关 ICH 可能有效的药物有 FEIBA,其他如 PCCs 或 rFVIIa; FFP 的效果尚不明确,而维生素 K 是无效的。有初步经验显示,FEIBA 或 rFVIIa 可能更适用于直接凝血酶抑制剂达比加群,PCC 适合于 Xa 因子抑制剂利伐沙班及阿哌沙班^[96-99]。若出血发生于新型口服抗凝药服药后数小时内,给予活性炭可能有效^[100]。血液透析可用于达比加群,但不适合于利伐沙班及阿哌沙班,因后者与血浆蛋白结合度更高^[90]。新型口服抗凝药的特异性“解药”目前尚处在早期临床研究中^[101]。

2.4 抗血小板聚集药物相关 ICH

既往使用抗血小板聚集药物或血小板功能异常是否会促进 ICH 血肿进展并影响临床结局? 研究结果众说纷纭。一些关于 ICH 后神经保护的临床研究的对照组数据表明,抗血小板聚集药物与血肿扩大或临床结局无相关性^[102],而另一些关于血小板功能的研究结果表明,血小板功能障碍可能与血肿扩大有关并影响患者的临床结局^[103-104]。血小板功能监测可能有助于判断抗血小板聚集药物的影响程度从而指导止血药的应用,但这种方法尚未得到临床试验的有效证实。一项纳入了 45 例接受输血小板治疗(由医师决定是否纳入)的 ICH 患者的研究结果表明,利用 VerifyNow-ASA 探针监测,通过输入血小板可以改善患者血小板活性^[105]。对于出血增加风险高的患者进行亚组分析提示,症状出现后 12 h 内输入血小板的治疗组血肿体积较小,且 3 个月后患者能独立生活的比率更高。还有两项关于输血小板治疗抗血小板聚集药物相关 ICH 的随机对照研究正在进行中^[106-107]。

2.5 rFVIIa 在非抗凝药相关 ICH 中的应用

rFVIIa 也被用于非口服抗凝剂相关 ICH 的治疗。虽然 II 期临床试验发现发病后 4 h 内使用 rFVIIa 有助于控制血肿增长并改善临床结局,但 III 期临床试验并未获得相应的理想结果^[108-109],并且在 II 期临床试验中,相对于安慰剂,rFVIIa 增加了血栓栓塞性并发症的发生率(7% 比 2%),III 期临床试验中动脉事件发生率显著高于对照组。因此,目前尚无证据证明 rFVIIa 在 ICH 患者中的有效性,其是否能够使部分 ICH 患者获益还有待进一步研究。

2.6 ICH 患者血栓性疾病的预防

ICH 患者同时也是血栓栓塞事件的高危人群^[110],而女性及黑色人种此风险更高^[110-112]。一项纳入 151 例 ICH 患者的随机对照试验表明,相对于单穿弹力袜,间断式充气加压治疗加弹力袜可降低 ICH 患者非症状性深静脉血栓(deep

vein thrombosis, DVT) 的发生率(4.7% 比 15.9%)^[113]。CLOT 研究包含 3 个阶段试验的临床研究(CLOT I、II、III),研究分别对比了分级加压弹力袜与不用弹力袜,长筒逐级加压弹力袜(至大腿)与中长筒逐级加压弹力袜(至小腿)以及间断式充气加压治疗与不用任何装置对于 DVT 的预防效果^[114-117]。CLOT 1 研究纳入了 2 518 例卒中患者(ICH 232 例),发现使用长筒弹力袜并未降低 DVT、肺动脉栓塞(pulmonary embolism, PE) 的发生率或病死率^[115]。CLOT II 研究发现,长筒弹力袜使用组患者 DVT 发生率低于中长筒(膝盖以下)弹力袜使用组^[114]。CLOT III 研究纳入了 2 876 例患者(ICH 376 例),发现入院后即开始间断式充气加压治疗可降低近端 DVT 发生率,对于出血性卒中患者此效果尤其显著(6.7% 比 17.0%, $OR=0.36, 95\% CI: 0.17 \sim 0.75$)。

一项关于抗凝药用于血栓疾病预防的 Meta 分析纳入了 4 项临床试验(其中 2 项为随机对照试验)共 1 000 例 ICH 患者,发现入院后 1~6 d 内使用依诺肝素或普通肝素可降低 PE 发生率(1.7% 比 2.9%; $RR=0.37, 95\% CI: 0.17 \sim 0.80$),并非显著性降低病死率(16.1% 比 20.9%; $RR=0.76; 95\% CI: 0.57 \sim 1.03$)及血肿增大率(8.0% 比 4.0%; $RR=1.42, 95\% CI: 0.57 \sim 3.53$)^[118]。由于目前公认的非致死性 PE 复发率为 12%~15%, ICH 患者发生 DVT 或 PE 后,应当积极考虑给予全身性抗凝或安置下腔静脉过滤器(inferior vena cava, IVC),而不能单纯观察等待。对于应该采用抗凝还是放置 IVC 及最佳抗凝剂,目前均不明确^[119]。在选择治疗出血后 DVT/PE 的治疗方案时,应考虑的问题: DVT/PE 的诊断与出血之间相差的天数、影像学上血肿大小是否稳定、是脑叶出血还是深部出血以及延迟取出 IVC 的可行性等。现行指南认为,若出血风险已解除,急性 DVT 放置 IVC 后,应同时使用传统剂量的抗凝血药物治疗,但其证据并非来自关于 ICH 的研究^[120]。

出凝血异常、使用抗血小板聚集药物以及 DVT 预防推荐意见

(1) 对于凝血因子严重缺乏或严重血小板减少症患者,应当予以相应的凝血因子替代治疗或血小板输注(I 类推荐,证据等级 C; 与上版指南相同)。

(2) 因应用 VKAs 导致 INR 升高的 ICH 患者,应停止使用 VKA,接受维生素 K 依赖因子替代治疗以调整 INR,并静脉内使用维生素 K(I 类推荐,证据等级 C)。由于 PCC 相对于 FFP 并发症较少,能够较快纠正 INR,可优先考虑使用 PCC(II b 类推荐,证据等级 B)。rFVIIa 也能降低 INR,但不能取代所有凝血因子并可能无法在体内恢复凝血过程,因此不推荐用于 VKA 相关的 ICH(III 类推荐,证据等级 C; 对上版指南修订)。

(3) 对于服用达比加群、利伐沙班或阿哌沙班的患者,可个体化选用 FEIBA,以及可以考虑其他如 PCC 或 rFVIIa。若 2 h 前服用过以上药物并发生出血时可使用活性炭;服用达比加群的患者可考虑血液透析治疗(II b 类推荐,证据等级

C;新推荐)。

(4) 硫酸鱼精蛋白可用于急性 ICH 后中和肝素(Ⅱb 类推荐,证据等级 C;新推荐)。

(5) 给使用抗血小板聚集药物治疗后的 ICH 患者输血小板的作用尚不明确(Ⅱb 类推荐;证据等级 C;对上版指南修订)。

(6) rFⅦa 可限制非凝血异常患者血肿进一步扩大,但也增加了血栓栓塞性并发症的风险,而对 ICH 患者非选择性应用 rFⅦa 并未改善其临床结局,因此不推荐使用 rFⅦa(Ⅲ类推荐,证据等级 A;与上版指南相同)。

(7) ICH 患者自住院开始即应给予间歇充气加压治疗以预防 DVT(Ⅰ类推荐,证据等级 A),逐级加压式弹力袜并不能降低 DVT 发生率或改善临床结局(Ⅲ类推荐,证据等级 A;对上版指南修订)。

(8) 对于活动受限的患者,在确定出血停止后,可在发病后 1~4 d 后开始予以皮下低剂量低分子肝素或普通肝素以预防静脉血栓栓塞性并发症(Ⅱb 类推荐,证据等级 B;与上版指南相同)。

(9) 已经发生症状性 DVT 或 PE 的患者可考虑进行全身性抗凝或放置 IVC 滤器(Ⅱa 类推荐,证据等级 C),在决策具体选择何种治疗方式时,应当考虑距离首次出血的时间、血肿是否稳定、出血的原因及患者的全身状况(Ⅱa 类推荐,证据等级 C;新推荐)。

2.7 ICH 患者血压与预后的关系

由于应激、疼痛、颅内压增高、高血压病史等原因,在 ICH 急性期血压升高十分常见^[121-122],而高收缩压与 ICH 后血肿增大、神经功能恶化、残疾和死亡均相关^[122-124]。与缺血性卒中不同的是,缺血性卒中患者收缩压与预后(死亡或严重残疾)成 U 形或 J 形关系,当收缩压保持 140~150 mmHg 时,患者 3 个月预后最佳^[125],但 ICH 中只有一项研究发现,收缩压 < 140 mmHg 时患者预后不良^[126]。

2.7.1 早期强化降压的安全性:现代神经影像学的观察性研究表明,ICH 时不存在明显的缺血半暗带^[127],而血肿周围低密度带与血浆外渗有关^[128]。一项基于 CT 灌注成像的随机对照研究发现,对小到中等量 ICH 患者进行早期强化降压(收缩压目标值 < 140 mmHg)后,血肿周围单位时间内血流量显著下降^[129]。另一项队列研究纳入了 211 例 ICH 患者,均在发病后 3 h 内使用尼卡地平并于 30 min(15~45 min)内将收缩压降至 160 mmHg 以下,发现最终血压最低组(收缩压 < 135 mmHg)临床结局最佳^[124]。两项临床研究(ATACH^[130], INTERACT1^[131])结果均发现,迅速将收缩压降至 140 mmHg 以下是安全的^[132-133]。而近期 INTERACT2 研究发现,早期降低收缩压并未增加患者病死率或严重不良事件发生率^[134]。几项观察性研究发现,ICH 后 MR 扩散加权成像可见小缺血病灶,而这些病灶与降压及临床预后是否相关各研究间尚存争议^[135]。

2.7.2 早期强化降压治疗的意义:目前针对早期强化降压

的最大宗随机对照研究是 INTERACT 2 研究,这是一项Ⅲ期临床试验,纳入了 2 839 例发病 6 h 内且收缩压在 150~220 mmHg 的 ICH 患者^[134]。共 2 794 例患者可判断主要观察终点,其中试验组 1 382 例,接受早期强化降压(1 h 内将血压降至 140 mmHg 以下并维持 7 d),对照组 1 412 例,接受标准治疗(将血压维持在 180 mmHg 以下);试验组中 719 例(52.0%)和对照组中 785 例(55.6%)患者死亡或残疾[改良 Rankin 量表(mRS)评分 ≥ 3](OR = 0.87, 95% CI: 0.75~1.01; P = 0.06)。而次要终点事件分析发现,早期强化降压组功能预后显著优于对照组(OR = 0.87, 95% CI: 0.77~1.00; P = 0.04),且 EQ-5D 评分显示,试验组生活心理质量高于对照组(0.60 ± 0.39 比 0.55 ± 0.40, P = 0.002)。

虽然 INTERACT2 研究多亚组分析均表明早期强化降压治疗的有效性,但未直接证明降压治疗开始时间与预后的关系,亦未证明强化降压是否对血肿增大具有预防效果。更重要的是,治疗组中仅 1/3 的患者在 1 h 内达到目标血压值(1/2 患者在 6 h 内达目标血压值),且 75% 的患者血肿量 < 20 ml。总之,目前证据提示,早期强化降压治疗安全可行,存活患者神经功能预后略优于传统治疗。因此,对类似 INTERACT2 研究中纳入标准的 ICH 患者进行早期降压,使收缩压降至 140 mmHg 以下,可能改善存活患者的功能预后。而此方法是否适用于早期收缩压 > 220 mmHg、出血量大甚至需要外科手术减压的 ICH 患者,目前尚缺乏相关证据。由于血压下降的速度和程度在不同药物、不同给药方式间也不一样,因此在选择药物时应当考虑其可行性、药理、可能的不良反应及费用。

血压控制的推荐意见

(1) 对于收缩压在 150~220 mmHg、无急性降压治疗禁忌证的 ICH 患者,将收缩压紧急降至 140 mmHg 是安全的(Ⅰ类推荐,证据等级 A);并且可能改善患者的功能预后(Ⅱa 类推荐,证据等级 B;对上版指南修订)。

(2) 当起病时收缩压 > 220 mmHg 时,在持续血压监测下积极予以持续静脉降压可能是合理的(Ⅱb 类推荐,证据等级 C;新推荐)。

3 住院患者的管理及继发性脑损伤的预防

3.1 一般监测

ICH 患者通常在发病后数天内机体一般状况及神经功能均不稳定。将患者送入密切监护的 NICU 可降低病死率^[136]。INTERACT 2 研究中绝大多数患者均在特定的神经单元中接受治疗而非一般的重症监护室^[134]。应对 ICH 患者频繁进行生命体征、神经功能评估、持续心肺监护及循环血压、心电、脉搏血氧监测。静脉予以血管活性药物的患者应予以持续有创性血压监测。

3.2 ICH 患者的护理

重症监护室内对 ICH 患者的特殊护理包括:(1)持续颅内压监测、脑灌注压监测及血流动力学监测;(2)对颅内压、血压、机械通气、发热、血糖实行量化管理;(3)对活动受限患

者通过体位管理、气道护理,并在生理允许的范围内进行适当活动以预防相关并发症。卒中联盟在综合卒中中心建设的共识中,将以上几条规定为专业护士必须培训的内容^[137],同时推荐护士应当具备精确评估神经功能的能力,包括NIHSS、GCS、GOS评分等。一项纳入了来自49家加拿大医院ICH患者的研究结果表明,护理团队中注册护士的比例、医护沟通在对疾病严重程度、伴随疾病及医院等级校正后,与患者30d生存率密切相关^[138]。而一项纳入了86家瑞士医院的研究发现,卒中单元照料与ICH患者低病死率、3个月后独立生存率相关($OR=0.60, 95\%CI:0.54\sim0.68$)^[139]。

一般监护的推荐意见

ICH患者最初的监测和管理应在ICU或配备神经急症护理专长的医师和护士的专门的卒中单元进行(I类推荐,证据等级B;对上版指南修订)。

3.3 血糖管理

ICH患者入院时高血糖与不良预后相关且病死率风险升高,与是否合并糖尿病无关^[140-144]。一项随机对照试验结果表明,对外科重症患者通过胰岛素严格控制血糖水平[4.44~6.11 mmol/L(80~110 mg/dl)]可改善患者预后^[141],故此方法被广泛应用。但近期更多的研究结果表明,如此可能增加全身及脑低血糖事件的发生并可能增加患者病死率^[145-148]。一项随机对照试验结果发现,针对多种病理状态(血糖、发热及吞咽功能异常)管理可改善卒中患者预后^[149]。目前,对于ICH患者血糖的最佳管理方法和目标值尚有待研究,但应避免低血糖。

血糖管理推荐意见

应当监测血糖水平,以避免发生高血糖和低血糖(I类推荐,证据等级C;对上版指南修订)。

3.4 体温管理

在脑损伤动物模型研究中发现,发热可能导致预后不良^[150-151]。ICH患者常伴随体温升高,尤其是脑室出血患者。在住院时间>72h的ICH患者中,发热的持续时间与预后相关,且是预后的独立预测因子^[152]。发热也可能与血肿扩大相关,但二者因果关系尚不明确^[153]。虽然以上证据均表明,对ICH患者发热应予以治疗,但维持正常体温并未显现出获益^[149,154]。初步的动物及人体试验表明,降温可减少血肿周围水肿^[155-156],但目前对ICH患者进行亚低温治疗仅限于探索性研究^[157]。

体温管理推荐意见

对ICH后患者发热予以治疗可能是合理的(IIb类推荐,证据等级C;新推荐)

3.5 痫性发作与抗痫药物

ICH后1周内痫性发作的发生率高达16%,其中大多数发生于发病后不久^[158-159]。出血累及皮质是痫性发作的最主要危险因素^[158-160]。一项单中心大样本研究发现,预防性使用抗癫痫药物可以显著降低脑叶出血后的痫性发作^[161]。基于人群的前瞻性研究结果,未显示临床痫性发作与神经功能

受损及病死率间有任何联系^[159-160,162-164]。

对选择性ICH患者进行连续脑电监测显示,脑电痫样改变发生率为28%~31%,且其中大部分已预防性使用抗癫痫药物^[160,164]。脑电痫样改变对临床的影响尚不明确。绝大多数研究认为,ICH后预防性使用抗癫痫药物(以苯妥英钠为主)与死亡及残疾率升高有关^[165-167],而最近的一项研究认为,在ICH发生5d后预防性使用抗癫痫药物与患者预后无关,同时也提示之前的研究结果可能存在混杂因素的影响^[166]。一项预防性使用丙戊酸的小样本随机对照研究显示,治疗组1年内的痫性发作率并未下降(治疗组19.5%,安慰剂组22.2%, $P=0.8$)^[168],因此认为,预防性使用抗惊厥药物效果尚不明确。

对于临床痫性发作或脑电图发现癫痫波且精神状态发生改变的患者应使用抗癫痫药物治疗;对出现与脑损伤程度不相符合的意识障碍加深的ICH患者应进行连续脑电监测。年轻的ICH患者(18~50岁)癫痫的发生率约为10%^[169-170],目前尚无证据表明,早期使用抗癫痫药物可以预防ICH病灶相关的癫痫发作。

痫性发作与抗癫痫药物推荐意见

(1)临床癫痫发作应给予抗癫痫药物治疗(I类推荐,证据等级A;与上版指南相同)。

(2)出现精神状态改变、脑电图发现癫痫性放电的患者应给予抗癫痫药物治疗(I类推荐,证据等级C;与上版指南相同)。

(3)出现与脑损伤程度不相符合的意识障碍加深的ICH患者可能需要进行持续脑电监测(IIa类推荐,证据等级C;对上版指南修订)。

(4)不推荐预防性使用抗癫痫药物治疗(III类推荐,证据等级B;与上版指南相同)。

3.6 并发症的处理

急性卒中后并发症发生率高,虽然目前报道主要集中于缺血性卒中患者。在一项NXY-059治疗自发性ICH的安全性和耐受性试验(CHANT)中,安慰剂组中88%的患者至少发生1项不良反应,其中40%较为严重(如导致住院时间延长,直接威胁生命或导致死亡)。最常见的并发症为肺炎(5.6%)、误吸(2.6%)、呼吸衰竭/呼吸困难(2%)、PE(1.3%)及败血症(1.7%)^[171]。卒中后死亡中约50%归结于并发症,通常发生于住院7d后。院内发生并发症的卒中患者在发病后4年内的病死率均高于其他患者。

吞咽困难及误吸是肺炎并发症的主要危险因素。吞咽困难定义为上消化道受损导致的吞咽功能受损,包括吞咽能力及吞咽安全,伴随吞咽动作延迟,吞咽幅度减小及误吸。发生误吸表明吞咽困难程度严重,致使液体、外源性物质或内源性分泌物进入气道。一项来源于日本的回顾性研究纳入了90例ICH患者,其中68%无法经口进食^[172]。而德国一项包括208例ICH患者的研究中,25%的患者需要行经皮内镜下胃造瘘术^[173],研究发现,GCS评分、梗阻性脑积水、机

械通气及败血症是吞咽困难及经皮内镜下胃造瘘术的独立危险因素。一项前瞻性多中心研究发现,相对于不筛查组,对缺血性卒中患者进行标准化筛查(如饮水试验)可使肺炎发生率显著下降(2.4% 比 5.4%) ($OR = 0.10, 95\% CI: 0.30 \sim 0.45$)^[174]。

严重的心脏并发症及心源性死亡的可能原因有急性心肌梗死(myocardial infarction, MI)、心力衰竭、室性心律失常(室性心动过速/室颤)及心跳骤停。卒中与 MI 同时发生者并不少见。一项来自奥地利的前瞻性卒中单元登记研究纳入了 4 984 例 ICH 患者,发现其中 0.3% 的患者 3 d 中发生了 MI^[175]。这些患者院内病死率及并发症发生率高,包括肺炎及进展性卒中。存在 MI 病史、入院时较为严重与 MI 发生有关。一项 Meta 分析纳入了 65 996 例卒中患者,平均随访时间为 3.5 年^[176],MI 的年发生率为 2.2%。而 ICH 患者中,约 14% 的患者发病后 24 h 内肌钙蛋白水平升高($> 0.4 \text{ g/L}$),此类患者院内病死率较高^[21]。而另一项针对 49 例幕上出血患者的研究发现,排除 12 h 内死亡或接近死亡的患者,20% 患者肌钙蛋白水平升高,但此部分患者 30 d 内病死率与肌钙蛋白水平不升高者差异无统计学意义^[177]。

急性 ICH 后心力衰竭的可能原因有心肌缺血、MI、应激性心肌病或未控制的高血压。神经血管源性肺水肿指急性中枢神经系统损伤后(多见于蛛网膜下腔出血,ICH 也有报道),细胞间质或肺泡内液体增加^[178]。神经血管源性肺水肿起病于神经损伤后,发展迅速,影像学难以与心源性肺水肿鉴别。其症状通常在数天内缓解,需要气管插管及机械通气以最大程度地保证机体氧供。ICH 患者也可由于各种原因发生急性呼吸窘迫综合征^[179],但至目前为止,还未发现有效的预防方法。当 ICH 患者发生急性呼吸窘迫综合征时,可与其他患者一样使用相应机械通气治疗(如低潮气量通气)^[180],但应注意避免使颅内压升高或脑组织氧供不足。

其他并发症还包括急性肾损伤、低钠血症、消化道出血、营养不良、泌尿系统感染及卒中后抑郁等。急性肾损伤(血肌酐上升超过 25% 或 $44 \mu\text{mol/L}$,血肌酐水平达 $133 \mu\text{mol/L}$ ^[181])发生率约为 8% (41/539),进行 CTA 检查的患者,未显示此概率升高^[181],提示肾损伤可能是卒中后机体综合情况导致,而非某种特定原因。筛查及监测是发现这些并发症的关键。治疗重在预防及早期诊断。目前对 ICH 后呼吸机相关并发症、急性呼吸窘迫综合征、急性肾损伤的治疗研究较少,将是未来的研究方向,同时预防和早期诊断 ICH 其他并发症尚需要进一步探索。

并发症治疗的推荐意见

(1)应对所有患者在经口进食前进行正式的吞咽功能评估,以降低肺炎的发生率(I 类推荐,证据等级 B;新推荐)。

(2)ICH 后进行心电图及心肌酶谱检查以筛查心肌缺血/MI 是合理的(II a 类推荐,证据等级 C;新推荐)。

4 操作与手术

4.1 颅内压监测与治疗

关于 ICH 后颅内压升高发生率及其治疗的报道较少^[182-185]。一项近期的队列研究连续纳入 243 例 ICH 患者,对 57 例(23%)进行了颅内压监测,其中 40 例(70%)发现至少存在 1 次高血压(颅内压 $> 20 \text{ mmHg}$)^[185]。一项针对脑室出血进行脑室内注射纤溶药物的随机对照研究纳入了 100 例脑室出血及血肿量 $< 30 \text{ ml}$ 的 ICH 患者,在脑室引流管(ventricular catheter, VC)置入脑室内测压过程中,14 例存在高血压^[184]。但总体来说,在通过 VC 监测颅内压时,颅内压升高并不常见。有证据表明,至少在一些 ICH 患者中存在压力分布不均的现象,因此血肿内及血肿周围颅内压可能升高,而其远部颅内压并不高^[186]。颅内压升高的常见原因为脑室出血后脑积水或血肿/周围水肿的占位效应,因此,对于血肿量较小或较轻的脑室出血无需给予特殊治疗来降低颅内压。颅内压升高还可见于年轻患者或幕上出血的患者^[185]。脑积水常预示急性 ICH 预后不良^[187-189]。一项随机对照研究(STICH)纳入了 902 例 ICH 患者,377 例存在脑室出血的患者中,208 例发生了脑积水(占总例数的 23%,占脑室出血患者的 55%)^[190]。

颅内压可通过置入脑实质或脑室内的探头测量,测压装置中均可采用光纤传感技术。置入侧脑室的引流管还可以引流脑脊液以降低颅内压,而置入脑实质的测压计则无此功能。由于目前尚无证据表明,监测并降低升高的颅内压有利于 ICH 患者获得更好的预后,故对于是否应当进行此项监测尚不明确。另外,关于外伤性脑损伤及动脉瘤性蛛网膜下腔出血的研究认为,侧脑室调压引流管可能比脑实质测压管出血及感染风险高。1997 年有研究报道,脑实质测压管感染发生率为 2.9%,颅内出血并发症发生率为 2.1% (109 例患者中,15.3% 存在凝血异常)^[191]。在一项关于脑室内注射纤溶药物的研究中,安慰剂组 22 例患者中,2 例(9%)患者发生脑室炎,该 2 例患者均经过多次管腔内注射,可能潜在增加了感染风险^[184]。在置入监测探头之前应当评估患者的凝血状况。对使用过抗血小板聚集药物的患者可在术前输入新鲜血小板,使用过华法林的患者应纠正凝血异常。对于使用何种方法(VC 或脑实质测压管),取决于患者是否需要治疗脑积水或脑室外引流。

目前指南推荐,对 GCS 评分 3~8 分患者可进行颅内压监测并控制颅内压 $< 20 \text{ mmHg}$,脑灌注压 $50 \sim 70 \text{ mmHg}$,并联合考虑患者脑循环自我调节能力^[192-194],以上推荐依据主要来自外伤性脑损伤的经验。关于 ICH 的小样本回顾性研究提示,颅内压升高、脑灌注压降低可能与死亡相关^[184, 195-196]。一项研究通过多种监测手段对 18 例 ICH 患者监测发现,脑灌注压 $< 70 \sim 80 \text{ mmHg}$ 可能与脑组织缺血及临床预后不良相关^[195]。因此,对于因血肿占位效应、小脑幕疝、严重脑室血肿和脑积水等原因所致 GCS ≤ 8 分的 ICH 患者,可考虑予以颅内压监测及相应治疗。基本的处理包括头位抬高 30° 、

轻度镇静、固定颈部气管插管套管时避免影响脑静脉回流^[197]。可用甘露醇或高渗氯化钠注射液治疗颅内压增高,且高渗氯化钠注射液可能更有效^[198]。对于脑脊液流出受阻导致脑积水或脑室铸型,应进行脑室外引流。血肿清除并去骨瓣减压术也是降低颅内压的一种方法,将在 ICH 的外科治疗章节中具体讨论。皮质类固醇在 ICH 患者中被证实无效且可增加并发症,故不推荐^[199]。有报道在 ICH 中,应用脑组织氧供及微渗透监测^[195,200-201],但由于样本量较小、资料有限,目前对此方法尚不作推荐性意见。

颅内压监测及治疗的推荐意见

(1) 脑室外引流治疗脑积水是合理的,尤其是当患者意识水平下降时(Ⅱa类推荐,证据等级B;对上版指南修订)。

(2) 当患者 GCS≤8分,且临床证据提示小脑幕疝、显著脑室内出血或脑积水时,可考虑给予颅内压监测及相应的治疗。结合患者脑血流自主调节能力,将患者脑灌注控制在50~70 mmHg可能是合理的(Ⅱb类推荐,证据等级C;与上版指南相同)。

(3) 不应将皮质类固醇用于 ICH 患者颅内压升高的治疗(Ⅲ类推荐,证据等级B;新推荐)。

4.2 脑室内出血

自发性 ICH 患者中,约45%合并脑室内出血,且是预后不良的独立预测因素之一^[190,202-203]。一项囊括了13项研究的Meta分析显示,ICH合并脑室内出血者病死率约为51%,而不合并脑室内出血者病死率约为20%^[204]。脑室内出血可以是原发性的,血肿局限于脑室内,也可以是继发的,由基底节或丘脑出血破入脑室所致^[202,205]。虽然理论上置入VC有利于血液及脑脊液向外引流,但因血液引流速度极慢且易堵塞引流管,单纯使用VC往往无效^[188]。因此,近期有动物实验及临床研究提出,通过VC向侧脑室内注射溶栓药物,如尿激酶、链激酶、重组组织型纤溶酶激活剂(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)等,可能通过加速血肿清除及血块溶解而改善预后^[206-214]。

一项回顾性研究对42例脑室内出血患者(其中88%为原发性脑室内出血)进行了脑室内尿激酶溶栓,21例(50%)患者死亡,11例(26%)并发脑室炎。另有一项前瞻性队列研究纳入了48例脑室内出血患者[其中40例(83%)继发于ICH],并予以脑室内rt-PA治疗,另以49例配对患者作为对照组单纯使用VC治疗^[207]。结果显示,rt-PA组病死率为10%,而对照组为30%,rt-PA组中2例患者并发脑室炎。一项小型前瞻性研究纳入了16例ICH量<30 ml并伴随脑室内出血患者,并随机分配到VC治疗组及VC+尿激酶治疗组^[214],结果显示,尿激酶组血肿清除较快,两组6个月病死率分别为44%及14%($P=0.22$),且两组间需要永久分流或脑室炎的比例差异无统计学意义。一项包含4项随机对照研究及8项观察性研究的Meta分析对比了单纯VC(149例)与VC+脑室内注射纤溶药物(167例)治疗ICH继发性脑室内出血的效果,发现尿激酶治疗组病死率显著下降(23%比47%; $OR=$

$0.32, 95\% CI: 0.19 \sim 0.52$)^[209],两组患者需要行永久性脑脊液分流术比例及其他并发症方面差异无统计学意义。关于rt-PA治疗脑室内出血的各研究在rt-PA的剂量及使用方法上存在差异(1~4 mg/8~12 h)^[184,215-218]。

至今为止,关于脑室内出血脑室内注射纤溶药物最大的研究是“血块溶解:评估加速溶解脑室内血块的疗效研究(clot lysis: evaluating accelerated resolution of IVH, CLEAR-IVH trial)”^[184,217-218]。CLEAR-IVH纳入了100例继发于自发性ICH(脑实质血肿量<30 ml)的脑室内出血患者,其中rt-PA治疗组78例,安慰剂组22例^[184,217-219]。两组细菌性脑室炎发生率分别为4%(3例)、9%(2例);rt-PA治疗组颅内压显著降低,且VC阻塞后更换引流管比例低,VC的留置时间较安慰剂组缩短,但差异无统计学意义;而rt-PA治疗组症状性再出血率为12%(9例),安慰剂组为5%(1例)($P=0.33$);两组需行永久性脑脊液分流术患者比率分别为6%和14%($P=0.27$);两组30d中位数mRS评分均为5,病死率19%,差异无统计学意义。CLEAR III期临床试验正在进行中。

另外,对于脑室内出血的治疗方法还有新的报道,如神经内镜下血肿清除术和脑室切开术等^[220-223]。一项研究报道了48例ICH或其他原因致继发性脑室内出血患者,利用神经内镜行侧脑室血肿清除术,结果17%的患者需要永久性脑脊液分流,而单纯VC治疗的历史对照组(48例)为50%,两组mRS评分相近。对于继发于ICH(脑实质血肿量<30 ml)的脑室内出血患者,有两项随机对照研究评估内镜下血肿清除术与单纯VC的疗效^[221,223]。其中一项内镜治疗组纳入了46例患者,VC组44例,两治疗组均使用了尿激酶^[223],结果显示,两组病死率差异无统计学意义,内镜治疗组2个月后GOS评分优于对照组,但未报道永久性脑脊液分流术率^[223]。而另一项研究发现,内镜治疗组永久性脑脊液分流术采用率较低^[221]。另有研究报道脑室内出血治疗的其他手段,如早期脑室-腹腔分流术^[224]、内镜下第三脑室切开术^[225]及腰椎穿刺引流术^[189]。一项研究报道了16例运用VC+腰椎穿刺引流治疗ICH合并脑室内出血患者,并以39例仅采用VC治疗史的患者作为对照,VC+腰椎穿刺患者脑脊液体外引流时间较长,但需要行永久性脑脊液分流术患者比例较低^[189]。

脑室内出血的推荐意见

(1) 虽然根据目前证据脑室内注射rt-PA治疗脑室内出血并发症率很低,但其安全性及有效性仍不明确(Ⅱb类推荐,证据等级B;对上版指南修订)。

(2) 内镜治疗脑室内出血的效果尚不明确(Ⅱb类推荐,证据等级B;新推荐)。

4.3 ICH的外科治疗(血肿清除)

对于大多数自发性ICH患者,外科手术治疗存在争议。血肿清除的理论意义在于预防脑疝、降低颅内压并减少由于占位效应或血块分解后的细胞毒性产物对周围组织的病理生理影响。外科手术与保守治疗的随机对照试验并未证实患者从外科手术中获益。由于这些试验排除了存在脑疝风

险的患者,且组间交叉率较高(外科治疗与内科治疗混杂率较高,即样本同质性不好,译者注),故限制了其结果的推广应用。从 2010 版指南颁布至今,2 项前瞻性随机对照研究及 3 项 Meta 分析均比较了外科手术与传统方法治疗 ICH^[226-229] 的效果,还有其他几项研究对比了微侵袭手段与去骨瓣减压治疗 ICH 的效果。近期几项回顾性研究认为,去骨瓣减压有助于缓解因 ICH 所致的高颅内压^[230-234]。另外,本推荐不适用于外伤性颅内出血或因潜在的脑血管结构异常,如颅内动脉瘤/动静脉畸形导致的颅内出血,因本指南提及的几项关于 ICH 外科治疗的研究并未包含上述患者。

4.4 去骨瓣减压术治疗幕上出血

STICH 研究对于外科医师认为的手术疗效获益不明确的幕上 ICH,相对于保守治疗,早期给予外科手术是否能降低病死率并改善患者神经功能预后^[235],并未给出肯定性结论。此项研究中,来自 27 个国家 83 个中心的 1 033 例 ICH 患者被随机分配到早期手术组或早期保守治疗组,主要终点事件为 6 个月后患者的良好结局率(通过 8 分制扩展 GOS 评分评定)。对良好结局进行二分类,对于预后较差患者设定较低的期望值。早期手术组 26% 的患者最终获得良好结局,而早期保守治疗组为 24%,两组病死率或功能结局差异无统计学意义。值得注意的是,早期保守治疗组患者中,26% 的患者最终接受了手术治疗。亚组分析提示,距脑表面 1 cm 以内的脑叶出血患者可能从手术中获益;另有亚组分析结果提示,以昏迷(GCS 评分 ≤ 8 分)就诊的患者,其不良结局的风险较高。在此基础上,STICH II 研究应运而生^[226,236]。

STICH II 主要目的是研究对于 48 h 内就诊、意识清楚、血肿位于幕上且距皮质 ≤ 1 cm、体积 10 ~ 100 mm³,不伴有脑室出血的 ICH 患者,早期手术减压是否能使其获益。纳入了 27 个国家的 78 个中心的研究,给予试验组患者早期手术治疗 + 药物治疗,给予对照组患者单纯药物治疗。主要结局通过扩展 GOS 评分进行二分类判定(预后良好或预后不良)。试验组中 41% 患者预后良好,而对照组为 38%,差异无统计学意义;试验组患者生存率稍高,但差异也无统计学意义。一项回顾性分析利用 STICH 的预后评估公式对患者进行评估,显示被认为预后不良的患者亚组可能从手术中获益,预后良好亚组则不能;对照组中 21% 的患者最终因病情恶化进行了手术治疗。

STICH II 的研究者对手术相关的研究共 3 366 例患者进行了 Meta 分析^[228],当纳入所有患者时,结果显示手术能够使患者获益,但统计学数据存在显著的异质性。由于组间交叉率高,患者入选标准严格,强调早期手术的两个随机对照试验带来的阴性结果并不能回答幕上 ICH 患者(或某一特定亚组)是否需要行早期外科手术这一问题。

4.5 后颅窝去骨瓣减压术

由于后颅窝空间狭小,当小脑出血后梗阻性脑积水或占位效应压迫脑干时,病情进展非常迅速。几项非随机对照研究提示,当小脑出血直径 > 3 cm 或伴随脑干压迫症状/脑积

水时,采用外科手术减压预后较好^[237-239]。若仅控制颅内压(如单纯脑室外引流)而不进行血肿清除是无效的,因而不推荐,尤其对于脑池受压的患者^[239]。与小脑出血不同的是,血肿清除对许多脑干出血者是有利的。由于难以获得临床同质性好、直径 > 3 cm 且可能挽救的小脑出血患者,因此几乎不可能通过随机对照试验比较外科血肿清除与保守治疗的疗效。

4.6 ICH 的开颅治疗

去骨瓣减压术是否能改善 ICH 患者结局目前尚无研究。通过 STICH 研究的结果,研究者认为去骨瓣减压术可能改善颅内压升高或存在占位效应患者的临床结局^[232-234,240]。这些研究中的患者通常处于昏迷状态(GCS 评分 < 8 分)或存在明显的中线移位、大量血肿,或药物无法使颅内压恢复正常。一项单纯减压而未进行血肿清除的研究纳入了 12 例幕上出血的患者,并通过倾向性评分匹配对照组^[232],结果显示,手术组 3 例患者死亡,而其余 9 例取得了研究定义的“良好预后”,对照组 8 例患者死亡。另有一项研究纳入了 5 例顽固性高颅压患者,并对其实施了去骨瓣减压术但未清除血肿,其结果优于同中心前瞻性队列中的匹配病例。一项对壳核及脑叶出血患者进行去骨瓣减压术 + 血肿清除的回顾性研究结果发现,壳核出血患者术后中线移位缓解程度优于脑叶出血者,且神经功能预后优于配对的对照病例^[240]。一项关于去骨瓣减压术治疗自发性 ICH 的系统综述提示,去骨瓣减压术 + 血肿清除可能是安全的,并能改善患者预后^[233]。

4.7 ICH 的微侵袭外科血肿清除术

几项近期的随机对照试验对比了微侵袭血肿抽吸术与标准开颅术治疗 ICH 的效果,结果提示,微侵袭治疗组预后更佳^[227,241-243]。一项基于 12 项临床研究的 Meta 分析也表明,微侵袭手段优于开颅手术,但对于此研究的方法学存有质疑^[229,244]。一项近期的随机对照研究纳入了 465 例出血量为 25 ~ 40 mm³ 的患者,分别采用细针抽吸血肿与标准药物治疗,结果显示,两组病死率差异无统计学意义,但抽吸组 3 个月神经功能优于药物治疗组^[227]。微侵袭手术联合 rt-PA 清除血肿试验(MISTIE II)目的在于证实微侵袭手术 + rt-PA 对 ICH 治疗的安全性,研究对比了 79 例手术患者与 39 例药物治疗患者,结果表明,进行血肿清除组血肿周围水肿带显著低于对照组,且临床预后有改善的趋势^[231]。MISTIE III 期临床试验尚在进行中。

4.8 手术时机

ICH 患者的最佳手术时机尚不明确。前瞻性随机对照研究中采用的手术时机范围较广(4 ~ 96 h)^[226,235,245-246]。对 STICH II 的亚组分析提示,在发病后 21 h 内进行手术在一定程度上能改善患者预后^[226]。另一项 Meta 分析发现,在出血后 8 h 内进行手术能改善患者预后^[247]。超早期开颅(4 h 内)有可能增加再出血风险^[248]。

外科手术治疗 ICH 的推荐意见

(1)小脑出血伴随神经功能恶化或脑干受压和(或)梗

阻性脑积水的患者,应尽快进行手术以清除血肿(Ⅰ类推荐,证据等级 B)。不推荐对此类患者仅采用脑室外引流(Ⅲ类推荐,证据等级 C;与上版指南相同)。

(2)对于大部分幕上 ICH 患者,外科手术的作用并不明确(Ⅱb 类推荐,证据等级 A;对上版指南修订),特殊情况以下有 4 条:①早期血肿清除并不优于病情恶化后再进行血肿清除(Ⅱb 类推荐,证据等级 A;新推荐);②幕上 ICH 患者病情发生恶化时,可考虑将血肿清除术作为一种挽救生命的方法(Ⅱb 类推荐,证据等级 C;新推荐);③去骨瓣减压术联合/不联合血肿清除可能降低昏迷、存在明显的中线移位、大量血肿或高血压药物治疗无效的幕上 ICH 患者的病死率(Ⅱb 类推荐,证据等级 C;新推荐);④微侵袭血肿清除术(如立体定向或内镜下抽吸,联合/不联合溶栓药物)的作用尚不明确(Ⅱb 类推荐,证据等级 B;对上版指南修订)。

5 预测预后与撤除生命支持

一些观察性和流行病学调查研究发现了一系列与急性 ICH 预后相关的因素,明确这些因素有助于建立预测死亡和功能预后的模型,包括患者特征,如 GCS 评分、NIHSS 评分、年龄、血肿体积和位置、是否合并脑室出血等^[26,30,249-256]。但是这些模型均未将不予复苏遗嘱(do not attempt resuscitation, DNAR)或撤除一切医疗支持考虑在内。

许多死亡患者在住院之初由于预后不佳即做出此决定,而这些患者通常由于实施撤除生命支持的措施而死亡^[257-258]。姑息性治疗是管理严重 ICH 患者的一个重要方面,此时会向家属征求意见是否撤除生命支持,这将在即将发表关于卒中患者的姑息治疗与临终关怀的 AHA 声明中进一步讨论^[259]。还有几项研究结果发现,住院首日的撤销医疗支持及其他阻止进一步抢救的要求(如 DNAR,指当呼吸循环功能衰竭时,不允许使用任何措施进行抢救)是预后的独立预测因素^[260-262]。在实践当中, DNAR 往往意味着 ICH 后对患者所有系统不进行积极处理,而在校正了患者个别特征后,在院治疗的积极程度与预后相关^[136,261,263]。因此,在 ICH 后早期的此项决定可能会导致患者发生不良结局,并使目前对 ICH 患者预后判断的模型偏于悲观^[264-265]。在发病后初期,医师、患者及家属均对预后非常关注,但现有预测模型可能受“限制治疗”的决定影响而产生偏倚。因此,在给出精确预后判断时应十分慎重,尤其是当患者/家属可能因此做出撤销医疗支持或 DNAR 决定时^[266]。而在此之前,对 ICH 患者均应予以遵循指南的积极治疗。

结局预测与撤除医疗支持的推荐意见

ICH 患者发病后应积极治疗,建议第 2 个住院日结束后再执行新的 DNAR(Ⅱa 类推荐,证据等级 B),但不包括已签署 DNAR 的患者。现有的预后模型因为未考虑撤销生命支持愿望及 DNAR,在对具体患者预后的预测时可能不准确。当患者提出 DNAR 后,仍应给予合理的药物及外科治疗,除非特别说明(Ⅲ类推荐,证据等级 C;对上版指南修订)。

6 ICH 复发的预防

脑出血患者在复发和发生其他大血管疾病方面有很高的风险^[267]。脑出血的累积复发风险每年为 1% ~ 5%^[267-269]。应用培哚普利预防卒中再发研究(the perindopril protection against recurrent stroke study, PROGRESS)显示,相对于既往发生过缺血性卒中的 ICH 患者,既往发生 ICH 的患者再次发生 ICH 的 $OR = 6.60(95\% CI:4.50 \sim 9.68)$ ^[267]。尽管 ICH 复发的风险在首次发病后的第 1 年最高,但复发风险仍然可以延续数年,尤其是脑叶出血患者^[269-270]。

6.1 危险因素

高血压病、高龄以及首次出血发生的位置(深部或脑叶)是 ICH 复发的重要危险因素^[269,271]。高血压与深部出血和脑叶出血的复发增加均相关^[271]。高龄患者的 ICH 复发风险较高,与其具有较高的脑血管淀粉样变性(cerebral amyloid angiopathy, CAA)发生率以及抗血栓药物使用所导致的合并症增加相关^[272]。CAA 是已经明确的脑出血复发危险因素,尤其在脑叶出血中^[271]。载脂蛋白 E ϵ 2 或 ϵ 4 等位基因携带者^[273]、有 ICH 史的 ICH 患者^[274]、梯度回波 MRI 提示存在大量微出血点(尤其是微出血点位于脑叶)者,有着较高的 ICH 复发风险^[272,275]。在白人患者中,大部分首次出血与复发出血均倾向发生于脑叶,而深部出血(首次或复发)在亚洲人中更常见^[269,276]。既往有缺血性卒中病史,尤其是小血管“腔隙性”卒中,因其与 ICH 有着共同的病变基础,可能也预示着脑出血的复发^[277-278]。

6.2 血压管理

在前述危险因素中,仅血压和抗血栓药物的使用是可干预的。在 PROGRESS 中,使用培哚普利(4 mg/d)和呋达帕胺降低了血压基线,平均收缩压降低 12 mmHg,平均舒张压降低 5 mmHg,同时也降低了首次与复发 ICH 的风险[校正 HR 分别为 0.44 (95% CI:0.28 ~ 0.69)、0.37 (95% CI:0.10 ~ 1.38)以及其他血管事件^[267,273,279]]。该研究也发现,在随访中血压最低的患者卒中发生率最低(中位数收缩压 112 mmHg,中位数舒张压 72 mmHg)^[280];既往发生过 ICH 的患者获益最大,获益的大小与血压降低程度直接相关。然而该研究并未提供降压目标值的下限,即血压低于何种程度时获益将减小甚至有害,而在缺血性卒中及冠心病的研究中提供了相应的血压值。皮质下小卒中的二级预防研究(the secondary prevention of small subcortical strokes, SPS)的结果表明,对已经发生小血管卒中的 ICH 患者给予“加强”降血压获益最大,将目标收缩压控制在 < 130 mmHg 可以显著降低 ICH 的风险(风险降低 60%, $HR = 0.37, P = 0.03$)^[281]。以上研究意味着,目前对于处于其他高风险分组(糖尿病、心力衰竭或者慢性肾脏疾病)的 ICH 患者,建议将其血压降低至目标血压或更低(收缩压 < 130 mmHg,舒张压 < 80 mmHg)^[282]。目前尽管缺乏系统性的数据表明其他危险因素,如血压波动、阻塞性睡眠呼吸暂停^[283-284]、肥胖以及其他生活习惯的改变等对 ICH 的复发存在影响,但也应予以酌

情考虑。经常性的酒精摄入 (>2 次/d)^[285]、违禁药物的使用已经被证实与血压升高以及 ICH 相关^[286], ICH 患者应予以避免。吸烟也被认为与增加 ICH 发生相关^[287-291], ICH 患者应戒烟。在 ICH 发生后避免复发的合适的初始降压时间尚不清楚。INTERACT2 研究表明,在数小时内快速地将收缩压降低至 140 mmHg 以下是安全的,也意味着 ICH 发生后,尽早进行降压处理可能也是安全的^[134]。

6.3 抗栓塞药物的使用

抗凝药物在老龄人群中使用的不断增加与 ICH 发生和复发风险的增加具有相关性^[292]。ICH 患者再次使用华法林后的复发风险和病死率尚缺乏前瞻性的数据。在加拿大卒中网络注册的一项 284 例华法林相关 ICH 患者的队列研究中,其 30 d 内的病死率为 31%,较院内再次使用华法林患者的病死率低(54%, $P < 0.001$);1 年内的病死率为 48%,而后者为 61% ($P = 0.04$),未显示出血事件的发生率增加^[293]。在一项纳入 2 869 例 ICH 患者的回顾性研究中,234 例为华法林相关的 ICH 患者,在中位数随访时间为 69 周的随访期内,再次服用华法林后,ICH 复发的 $OR = 5.6$ (95% $CI: 1.8 \sim 17.2$)^[294]。另一项含有 48 例华法林相关 ICH 患者的研究中,23 例患者再次服用了华法林,其中 1 例复发 ICH,2 例发生创伤性颅内出血,未见血栓事件发生;未再次使用华法林的患者均未发生复发性的颅内出血,但 5 例患者发生了血栓形成(2 例卒中)^[295]。使用 Markov 决策模型评估脑叶 ICH 复发的 1 年风险为 15%,而深部 ICH 复发的 1 年发生率为 2.1%; Eckman 等^[296]发现,停用抗凝药物可以改善患者调整生命质量年,脑叶 ICH 患者增加 1.9 调整生命质量年,深部 ICH 患者仅增加 0.3 调整生命质量年。因此,他们得出结论,当发生血栓风险极高的情况下,脑叶出血患者应当避免使用抗凝药物,而深部 ICH 患者可以考虑使用抗凝药物。CAA 是另外一个老龄患者华法林相关脑叶出血的原因。尽管无前瞻性的数据支持,已经存在的微出血可能会增加服用华法林患者 ICH 的复发。一项包含 ICH、缺血性卒中和短暂性脑缺血患者的荟萃分析研究表明,微出血在服用华法林的 ICH 患者中较非华法林服用者更为多见 ($OR = 2.7$, 95% $CI: 1.6 \sim 4.4$; $P < 0.001$),而在缺血性卒中和短暂性脑缺血患者中并非如此 ($OR = 1.3$, 95% $CI: 0.9 \sim 1.7$; $P = 0.33$),已经存在的微出血与继发 ICH 相关,并存在更高的风险 ($OR = 12.1$, 95% $CI: 3.4 \sim 42.5$; $P < 0.001$)^[297]。在需要的情况下,ICH 后再次使用抗凝药物的合适时间并不明确,目前无随机对照试验的数据来指导临床决策。若干关于抗凝药相关 ICH 的临床观察研究发现,停止使用抗凝药后的心源性栓塞事件或者再次使用抗凝药后 ICH 复发的发生率均很低^[298-300],但该研究存在相对较小的样本量和随访时间短的局限性。一项中位数随访时间为 34 周,纳入 234 例华法林相关 ICH 的大样本研究结果发现,ICH 早期再次服用抗凝药物的再出血风险超过了停止服用抗凝药物可能引发血栓形成的风险,而在 ICH 晚期,结果则相反^[294]。基于该研究数据而建立的生存

模型也显示,再次使用抗凝药物总的缺血风险包括出血性卒中中发生风险在 ICH 发生约 10 周后最低,且作者也建议,应在 ICH 发生至少 1 个月以后再次使用抗凝药物^[294]。在实践中,使用抗凝药物的时机往往取决于抗凝的指征。对于安装人造心脏瓣膜的患者,考虑其较高的栓塞风险,可能需要在早期继续使用抗凝药物。尽管使用抗血小板聚集药物对 ICH 复发的影响有诸多相互矛盾的报道,尤其是对于脑叶 ICH 患者^[272,301],使用单一抗血小板聚集药物^[302]或经皮左心耳封堵术^[303]可能对于某些使用华法林的心房颤动患者是更为安全的选择。抗血小板聚集药物并未增加血肿扩大的风险^[52,102]。因此,对于 ICH 患者而言,使用抗血小板聚集药物总体是安全的,包括由于 CAA 所导致的 ICH。尽管有报道表明,心房颤动患者服用达比加群、利伐沙班和阿哌沙班导致 ICH 的风险较华法林低^[71-72,304],但其在 ICH 后作为华法林的替代药物的有效性仍有待于评估。Meta 分析表明,阿司匹林中度增加 ICH 的发生及病死率^[305-306],但是在非选择性人群中,相对于防止 MI 和缺血性卒中的绝对人数,ICH 发生的绝对风险似乎很小^[305]。一项小样本临床观察研究结果显示,抗血小板聚集药物的使用在 ICH 后很普遍,且似乎并不增加 ICH 的复发风险,该研究包含 127 例脑叶 ICH 存活患者 ($HR = 0.8$, 95% $CI: 0.3 \sim 2.3$; $P = 0.73$)和 80 例深部 ICH 存活患者 ($HR = 1.2$, 95% $CI: 0.1 \sim 14.3$; $P = 0.88$)^[307]。关于 ICH 患者使用他汀类药物的报道也存在矛盾之处^[308-312]。在 SPARCL 研究(the stroke prevention with aggressive reduction in cholesterol levels study)中,大剂量阿托伐他汀降低复发性卒中的获益被增加的 ICH 风险所部分抵消。进一步的分析显示,他汀类药物的使用、年龄增加和存在 ICH 是与晚期 ICH 复发相关的危险因素^[308]。然而,一项囊括 31 项临床随机对照研究共 91 588 例经他汀类药物治疗患者的 Meta 分析并未发现他汀类药物的使用与 ICH 有相关性 ($OR = 1.08$, 95% $CI: 0.88 \sim 1.32$; $P = 0.47$);但他汀类药物的使用降低了所有的卒中发生率和各种原因导致的病死率^[310]。一项 Markov 分析评估了 ICH 患者使用他汀治疗的风险和获益,结果表明,如果他汀类药物的使用确实增加了 ICH 的风险,那么就应当考虑避免对 ICH 患者使用他汀类药物,尤其是脑叶 ICH^[311]。与上述结论相同的是,在 ICH 患者中,他汀类药物的使用及年龄与微出血的发生和数量独立相关,尤其是在脑皮质^[313]。相反,一项小样本的回顾性研究发现,在 ICH 后持续使用他汀类药物与早期神经功能改善相关,并降低了 6 个月的病死率^[312]。无相关数据表明,他汀类药物与 ICH 发生呈剂量相关性。ICH 患者是否停用或继续服用他汀类药物仍不明确。

预防 ICH 复发的推荐意见

(1) 当对 ICH 患者的复发风险进行分层可能影响治疗决策时,考虑下列 ICH 复发的危险因素是合理的:①首发 ICH 位于脑叶;②高龄;③梯度回波 MRI 显示有微出血及其数量;④持续使用抗凝药物;⑤携带载脂蛋白 E ε2 或 ε4 等位基因(II a 类推荐,证据等级 B;对上版指南修订)。

(2)对所有 ICH 患者应进行血压控制(I类推荐,证据等级 A;对上版指南修订)。自 ICH 发病后立即开始控制血压治疗(I类推荐,证据等级 A;新推荐)。将收缩压控制在 < 130 mmHg,舒张压控制在 < 80 mmHg 作为长期目标血压是合理的(II a 类推荐,证据等级 B;新推荐)。

(3)改变生活方式,包括避免 > 2 次/d 的酒精摄入、戒烟和避免使用违禁药物以及治疗阻塞性睡眠呼吸暂停,可能是有益的(II a 类推荐,证据等级 B;对上版指南修订)。

(4)对于非瓣膜性心房颤动患者,考虑到较高的复发风险,在发生华法林相关的自发性脑叶 ICH 后,可能需要避免长期使用华法林进行抗凝治疗(II a 类推荐,证据等级 B;与上版指南相同)。

(5)非脑叶 ICH 后的抗凝治疗和任何类型 ICH 后单一抗血小板聚集药物治疗是可以酌情考虑的,尤其是当这些药物有较强的使用指征的情况下(II b 类推荐,证据等级 B,对上版指南修订)。

(6)抗凝相关 ICH 后再次使用口服抗凝药的最佳时机尚不明确。对于非机械心脏瓣膜患者,避免在 ICH 发生 4 周内使用口服抗凝药可能降低 ICH 复发的风险(II b 类推荐,证据等级 B;新推荐)。尽管合适的时机不明确,如果有指征,单一阿司匹林抗血小板聚集治疗可以在 ICH 发生后重新进行(II a 类推荐,证据等级 B;新推荐)。

(7)达比加群、利伐沙班和阿哌沙班对心房颤动患者及 ICH 后降低复发风险的有效性并不明确(II b 类推荐,证据等级 C;新推荐)。

(8)无足够证据限制他汀类药物在 ICH 患者中的使用(II b 类推荐,证据等级 C;与上版指南相同)

7 康复与疾病恢复

相对于缺血性卒中,ICH 发病率较低,且很多研究将蛛网膜下腔出血与 ICH 混合,故对认识 ICH 与缺血性卒中造成的残疾和功能障碍在自然病程中的恢复过程和预后有何不同,仍然是一项复杂的工作。目前也存在着由于康复结果的评估方法不敏感而产生有临床意义组间差异的问题。但即使如此,仍然有不断增加的证据表明,ICH 患者在疾病恢复过程中较缺血性卒中患者进步略大、略快^[31,314-317]。

总体而言,在 ICH 发病的前几周,患者恢复得更快,但整个恢复过程可能会持续数月^[28,316],期间仍然有近半数的存活患者需依赖他人完成正常的日常活动^[30]。然而,患者恢复的速度和程度因人而异,无绝对的硬性指标来确定何时完全恢复。患者自身的认知、情绪、动力以及社会支持均会影响康复进程,很难将内在因素从适应性康复中分离。对年龄、ICH 的体积以及位置、入院时的昏迷水平以及 ICH 之前的认知损伤程度进行简单预后评分,可用于预测 90 d 后患者的生活自理能力^[30]。该评分适用于所有患者,但预后成像技术可能对于病灶位于特定功能区的患者更有用^[318]。由于 ICH 部位经常位于脑叶区域并向脑室内延伸,一些存在与血肿不相符的特殊认知障碍或恢复缓慢的患者可能需要特殊

的康复疗法^[27]。

近年来,卒中康复服务受到极大的关注,一定程度上表明了个性化康复服务可保证患者最佳康复的需求,也一定程度上归咎于昂贵的卫生服务造成的财政压力。有力的证据表明,有序的、多学科的住院治疗(卒中单元)在改善生存、康复、返家等方面与传统非专业的仅提供治疗的卒中病房相比,体现了更大的益处^[319],因此,国家也正在努力将这种“无缝”的医疗服务模式向社区扩展。早期出院基于家庭的康复计划现已显示出良好的性价比^[319],这种基于家庭的治疗方式与传统的门诊康复模式治疗效果相当^[320]。与其他模式的卒中治疗单元相比,包含康复服务的综合卒中单元可改善患者的治疗效果^[321]。

目前,大部分研究并未将 ICH 患者与缺血性卒中区分。然而最近的一项在中国进行的专门针对 ICH 的随机研究对比了 3 个阶段的院内康复治疗与标准的病房治疗,研究纳入了 364 例患者,通过超过 6 个月的 Fugl-Meyer 量表和 Barthel 指数评分,结果表明康复组效果显著优于标准组,卒中后 1 个月即可出现显著的恢复^[322]。澳大利亚的一项包括 72 例患者的早期活动实验也得到了相似的结果,但由于 ICH 患者的数量太小而无法将其与缺血性卒中相比较^[323]。成功的康复依赖于看护的训练和支持;然而某地区合适的服务配置却取决于可用的资源与财政支持。对患者和看护进行关于二次卒中的预防的教育是康复中的重要组成部分,意味着能否达到康复目标。应当将改变患者的生活方式、患者是否发生抑郁以及看护者的负担作为康复计划的重要内容并向患者及其看护者做详细说明。

康复和疾病恢复的推荐

(1)考虑到潜在严重不良预后、进展性残疾的复杂模式,以及不断增加的康复治疗有效性证据,推荐所有 ICH 患者接受综合康复治疗(I类推荐,证据等级 A;对上版指南修订)。

(2)若可能,尽早地进行康复并在社区内持续进行,这种组织有序的“无缝”康复计划可使患者通过缩短住院时间并提前回归家庭,从而获得更好的康复效果(II a 类推荐,证据等级 B;与上版指南相同)。

8 展望

综上所述,自发性 ICH 的急性期治疗仍在积极的探索之中。INTERACT 2 研究后,现认为在 ICH 急性期降压是安全的,并可能使大多数 ICH 患者预后改善。今后在这方面的研究,如 ATACH II^[324],将为急性期降压的有效性寻找更坚实的证据,并设定合理可行的目标血压值。该研究还将探讨其他一些问题,如影像学上发现“点状征”的患者是否能从降压治疗中获益等^[325]。

虽然目前证据尚未对幕上 ICH 的外科手术治疗有明确的方案,但对于何种类型的患者将从外科手术中获益的研究仍将继续。未来几年中将重点关注的方向包括微侵袭手术是否能在清除血肿的同时尽可能减少手术本身的创伤,使患者最大程度地获益^[231]。另一项常规治疗手段一直未得到证

实,即神经保护剂能否减少血肿毒性产物对血肿周围组织的损害。在缺血性卒中神经保护剂的转化医学领域同样遇到类似困难,包括如何选择合适的动物模型及其评估方式、与临床相关的治疗时间窗^[326]。新方法如院前予以神经保护剂可能为急性 ICH 患者争取更多可行的治疗手段和时间^[327]。

在对治疗方法进行分析的同时,我们也应当注意到由于院内诊疗水平的改进,已经使改善急性 ICH 患者预后的目标取得了一定成果。院内治疗的改善过程是渐进性的,而不是骤变的,并应充分考虑患者的基本利益,这也是未来 ICH 研究的重要方面。

急性 ICH 的治疗,与缺血性卒中急性期的治疗一样,在降低卒中相关残疾方面十分有限。因此,ICH 的预防及康复在减轻疾病带来的总体负担方面具有重要意义。在 ICH 预

防领域,控制血压是目前公认的方法^[273,328],但尚无针对 CAA 相关脑出血的预防方法,这也是未来研究中需攻克的目标。另外,新型口服抗凝药是否会增加 ICH 风险?如何识别由此类药物引发颅内出血的高危患者,以减少对其使用此类药物,也是一个值得研究的问题^[72-73,304]。目前虽尚无特殊疗法促进 ICH 的恢复,但改善 ICH 患者的预后仍充满机会。

限于版面,对写作组名单及介绍、参考文献作了删减。欲查详情,请登陆 <http://www.strokecenter.org/trials/>

(收稿日期:2015-07-12)

(本文编辑:罗春梅 史元)

· 国外新信息 ·

颈动脉支架置入术前多普勒超声检测斑块形态不能预测颈动脉再狭窄

德国学者 Wasse 等通过病例对照研究认为,支架内再狭窄(ISR)是颈动脉支架置入术(CAS)后影响其长期安全性和有效性的重要因素。在 CAS 治疗过程中,软质、不稳定性斑块更容易受损,这种斑块很可能引起一系列反应,最终导致 ISR。

研究者们前瞻性收集单中心 2003 年 5 月至 2013 年 1 月接受 CAS 的 281 例颈动脉(300 支颈动脉)重度狭窄患者的数据,进行病例对照研究。在 CAS 前,通过盲法由研究人员分析斑块形态,并进行斑块危险分数评分(TPRS),以评价对 ISR 预测的有效性。

共分析了 10 例 ISR 患者和 50 例无 ISR 患者,两组基

线情况差异无统计学意义,血管危险因素和狭窄程度差异亦无统计学意义。并且对 ISR 患者随访周期更长($P=0.024$),这些患者 CAS 后即刻的收缩期峰值流速增加($P=0.012$)。而 TPRS 评分并不能有效预测 ISR。

本研究显示,多普勒超声并不能用于预测 ISR,尽管有些评价方法很成熟,如基于超声的斑块灌注成像或基于 CT 的斑块分析,但是这些技术并不是常规的方法,这些评价方法将来有可能通过评价斑块形态来预测 ISR 进展。

译自 BMC Neurology, 2013, 13:163.

颈动脉内膜切除术对无症状性颈动脉狭窄患者认知功能的影响

日本学者 Takaiwa 等在颈动脉内膜切除术(CEA)术前和术后 3 个月,检查 15 例无症状性颈动脉狭窄患者的认知功能,其中男 12 例,女 3 例,平均年龄(70.0 ± 6.5)岁。通过重复性成套神经心理状态测验(RBANS)、韦氏成人智力量表修订版两个亚测试(WAIS-R 2 亚测试)和国家成人阅读测试日本版(JART)评估患者的认知功能。通过独立样本 t 检验分析患者平均分和正常值及配对 t 检验分析术前和术后分值的变化,计算每例患者术前术后 95% CI。

结果显示,患者术前, RBANS 总分、瞬时记忆、语言和注意力方面有明显的下降。CEA 术后 3 个月其总分和瞬

时记忆与正常值差异无统计学意义,平均总分、瞬时记忆、注意力和 WAIS-R 2 亚测试在治疗后有所增加。计算每例患者术前术后变化。CEA 术后 3 个月, RBANS 评分中, 60.0% 的患者瞬时记忆增加, 26.7% 的患者视觉空间记忆/结构记忆增加, 33.3% 患者语言和注意力增加, 26.7% 延迟记忆增加, 47.7% 患者总分增加, 26.7% 患者 WAIS-R 2 亚测试改善。因此,无症状患者在术前有轻微的认知损害,而 CEA 术后患者能恢复正常记忆能力。

译自 Acta Neurochir, 2013, 155:627-633