

高血压性脑出血发生严重迟发性脑水肿的相关因素分析及治疗探讨

张宁 杨华堂 苏钰清 段晓伟 高立威 赵军苍 刘秀杰 要跟东

【摘要】 目的 探讨高血压性脑出血患者出现严重的迟发性脑水肿的发病机制及治疗策略。**方法** 回顾性分析本科近 3 年来 11 例出现了严重的迟发性脑水肿的高血压性脑出血患者的临床资料,并复习相关文献。**结果** 11 例患者经过保守治疗和手术治疗后存活 10 例,死亡 1 例。**结论** 高血压性脑出血迟发性脑水肿与血肿分解持续释放毒性物质、血脑屏障的破坏、缺血再灌注损伤、甘露醇的应用不当等原因有关,联合应用脱水药物及激素可有效治疗迟发性脑水肿,保守治疗失败者开颅去骨瓣减压可明显改善预后。

【关键词】 高血压性脑出血 迟发性脑水肿

【中图分类号】 R743.34 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2017)04-0335-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.04.014

高血压性脑出血发病 48 h 后开始出现影像学表现的脑水肿,并逐渐加重,5~7 d 达到高峰,之后逐渐减退,至发病后 2~3 周消失。但临床上有时会遇到发病 2 周后血肿明显吸收但脑水肿逐渐加重甚至导致脑疝危及生命的患者,被称为严重迟发性脑水肿,是高血压性脑出血治疗中较为困惑和棘手的问题。本研究现对本科近 3 年来收治的此类患者进行回顾,并复习相关的文献资料,以探讨出现严重迟发性脑水肿的原因及治疗策略,以期最大程度地改善预后。

1 临床资料

1.1 一般资料

本科 2012 年 3 月~2014 年 3 年共收治 11 例出现了严重的迟发性脑水肿的高血压性脑出血患者。11 例患者中男 8 例,女 3 例,年龄 44~62 岁,平均年龄 (51.4 ± 4.2) 岁,均有明确的高血压病史 1~20 余年,2 例合并糖尿病。发病时间 3 h~14 d。入院时 GCS13~15 分者 7 例,GCS8~12 分者 4 例。头颅 CT 示血肿 18~60 mL,3 例位于外囊,7 例位于基底节,1 例位于丘脑,其中 1 例破入脑室。

1.2 治疗及转归

11 例患者入院后 6 例保守治疗,5 例行血肿腔钻孔引流术(破入脑室者再行脑室外引流术);所有患者均在发病 2 周后出现严重的迟发性脑水肿:①其中 5 例患者有颅内高压的表现,CT 示出血侧大

脑半球明显水肿,脑沟脑回变浅,同侧脑室受压明显,中线结构无明显移位,未出现意识障碍明显加深及神经系统损害明显加重的表现,给予小剂量甘露醇+呋塞米+甲泼尼龙联合脱水降颅内压的治疗方案,7~10 d 后脑水肿逐渐消退,预后较好;②4 例患者出现意识障碍加深但瞳孔并无明显变化、中线结构有明显移位,给予小剂量甘露醇+呋塞米+甲泼尼龙+人血白蛋白的治疗方案,这 4 例中有 2 例由意识清楚直接转为中度以上昏迷(图 1),除上述治疗外尚给予脑室外引流手术辅助降颅内压,其中 1 例意识逐渐清醒预后较好,另外 1 例效果不佳后又开颅去大骨瓣减压,11 d 后意识逐渐清醒;③2 例患者直接出现脑疝表现,均为突发昏迷并发病侧瞳孔散大,直接开颅去大骨瓣减压,预后均较差,死亡 1 例,植物生存 1 例。

2 讨论

2.1 高血压性脑出血血肿周围形成脑水肿的发病机制

众多的动物实验和临床影像学研究证实,脑出血后血肿周围脑组织出现水肿并形成继发性缺血损伤区^[1],该区域脑组织的病理改变在一定时间内是可逆的,称为“半暗带”^[2]。这种脑水肿既有血管源性又有细胞毒性。血肿周围脑水肿的原因^[3]:①脑出血后血肿周围局部脑血流量(rCBF)下降,病变周围缺血是造成脑水肿的重要原因之一;②血肿在凝固过程中(出血 24 h 内)产生的高浓度的凝血酶有神经毒性作用并能破坏血脑屏障,是引起早期脑水肿的

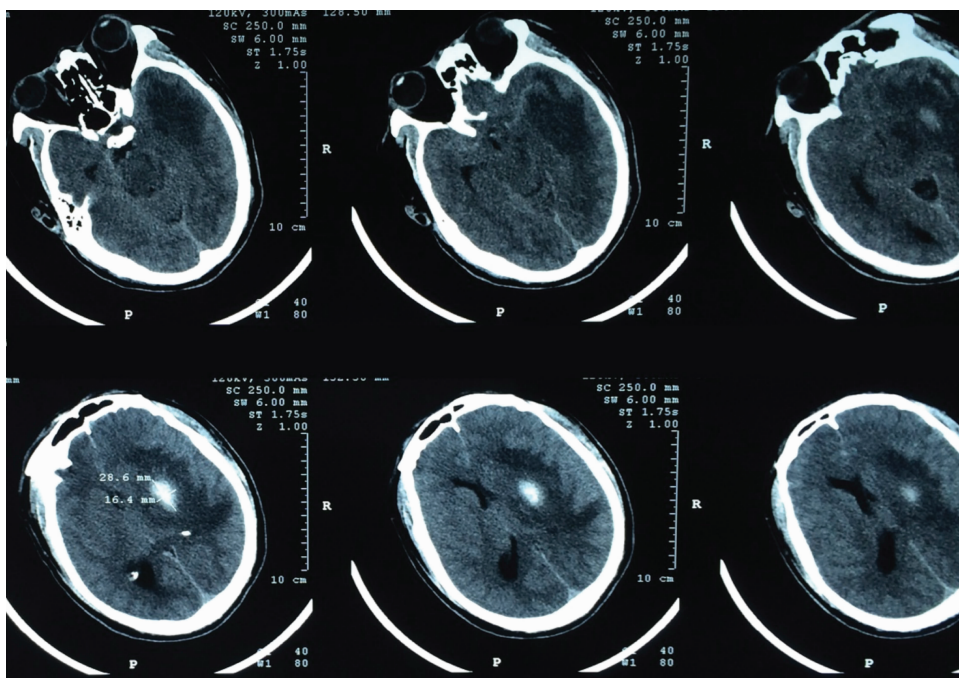


图1 头颅CT示发病2周患者保守治疗后血肿量明显吸收,基底节、岛叶、颞叶出现大面积脑水肿,中线有移位

重要因素;③血脑屏障(BBB)在脑出血后遭到破坏,使血管的渗透性增高,脑组织间液明显增多;④血液中多种成分如血红蛋白和血红蛋白的降解产物等都会引起脑水肿和神经元损害;⑤其他因素。脑出血后脑组织自由基水平的高表达、脑内炎性因子的参与、再灌注损伤等。

2.2 严重迟发性脑水肿患者的临床特点

一般情况下以上原因引起的脑水肿在发病48 h后开始在影像学上表现,并逐渐加重,5~7 d达到高峰,之后逐渐减退,至发病后2~3周消失。但临床中偶会遇到高血压性脑出血发病2周后脑水肿突然加重导致病情恶化的情况,被称为“严重迟发性脑水肿”,本研究总结以下特点:①患者经治疗后病情一度好转,血肿逐渐吸收减少,2周左右突发病情再次加重,主要临床表现为颅内高压症状、意识障碍加深及肢体活动障碍加重,严重者可致脑疝;②头颅CT表现为脑内血肿明显吸收变小,周围大片脑水肿,血肿侧大脑半球明显肿胀,脑沟脑回影明显变浅或消失,同侧脑室受压,中线结构可明显移位或不移位;③患者多发生在保守治疗或单纯钻孔引流术的患者中,开颅清除血肿较为彻底的患者较少出现;④患者使用甘露醇时间多较长、量较大,病情多发生在甘露醇大幅度减量后;⑤发病患者以中青年为主,60岁以上老年患者较少出现。

2.3 严重迟发性脑水肿形成的机制及相关因素探讨

目前对于高血压性脑出血患者的严重迟发性脑水肿形成的机制及相关因素有以下几种观点^[4],参考相关文献并结合本研究的结果,分析如下:①血肿持续释放毒性物质^[5]。红细胞在溶解过程中产生的血红蛋白及其降解产物对周围的脑组织存在毒性作用^[6],血小板和白细胞在破坏中所释放的某些活性物质也在迟发性脑水肿形成过程中起着重要作用,临床多见的严重迟发性脑水肿多发生于保守治疗或钻孔引流手术的患者,血肿吸收时间较长,毒性物质持续释放时间越长越容易发生严重的迟发性脑水肿,所以开颅清除血肿较彻底者较少发生;②凝血纤溶系统亢进。黄园园等^[7]研究认为与纤维蛋白原水平持续增高有关;③血肿周围缺血再灌注损伤。随着脑内血肿的逐步吸收,周围半暗带的缺血情况得到改善,但出现了再灌注损伤,有报道脑出血后缺血再灌注的脑组织反而水肿加重;④血脑屏障的破坏;⑤甘露醇应用时间过长、用量过大及减量过快,属于医源性因素,这个原因在众多报道中占据相当重要的地位,有的甚至列为主要原因,具体机制为正常情况下甘露醇是不能够透过血脑屏障的,当脑出血后血脑屏障破坏,原本应该位于血管内产生渗透作用的甘露醇渗入脑组织,由于甘露醇不能被脑组织所

代谢,不断积聚、滞留,导致脑组织间液渗透压较高,此时甘露醇的降颅压效果已很差,当突然减量甘露醇时脑组织间液的渗透压高于血管内,造成水分向脑组织转移,突然加重脑水肿^[8];⑥高血压病史。于海娜等^[4]研究认为发生严重迟发性脑水肿患者有高血压病史者较未发生严重迟发性脑水肿患者多见,长期高血压导致血管壁的损害,发生脑出血后易导致血脑屏障破坏,从而加重脑水肿的发生;⑦年龄因素对迟发性脑水肿的影响。张冠壮^[9]研究认为年龄与严重迟发性脑水肿存在密切关系,随着年龄的增长,每增长 10 岁,发生严重迟发性脑水肿的可能性以 0.386 的比率递减,其主要原因可能是随着年龄的增长,人的免疫系统减弱,且年龄大的患者对红细胞溶解后产生的免疫反应不敏感;⑧有报道称脑出血的血肿量越大,严重迟发性脑水肿出现的可能性就越大,二者关系密切^[9],但本研究中并未发现此明确关系,本研究病例中有 4 例血肿量在 30mL 以内;⑨压迫外侧裂区静脉影响血液回流。本研究分析所有出现严重迟发性脑出血的 CT 影像发现,此类患者出血部位多数位于基底节并靠近外侧裂,是否影响外侧裂区静脉的血液回流、加重脑水肿导致恶性循环尚需进一步研究。

2.4 严重迟发性脑水肿治疗方案的探讨

目前多数学者的观点是一旦发生严重的迟发性脑水肿,首先采取联合脱水药物治疗,小剂量甘露醇+呋塞米+糖皮质激素+人血白蛋白联合用药的治疗方案是最为大多数学者所接受的。基于迟发性脑水肿的发生机制及相关因素,甘露醇不宜应用大剂量,否则会损害脑组织,本研究认为也可以改为甘油果糖;糖皮质激素能够保护、改善和修复血脑屏障^[10],虽然其应用目前仍有较多争议,但多数学者认为此时应用是合适的,但应注意其较多的副作用;人血白蛋白是人体肝脏分泌的高度可溶性蛋白分子,构成血浆胶体渗透浓度的 80%,应用人血白蛋白既可增加血液胶体渗透压减轻水肿,又能减少离子紊乱的发生,对于脑出血患者功能恢复及血肿吸收均起到积极作用^[11]。若患者合并脑室扩张可另行脑室外引流,可以取得较好疗效。以上治疗方法失败或者出现脑疝的患者直接开颅去除大骨瓣减

压,由于脑水肿主要发生在颞叶、岛叶及基底节,为了缓解对脑干的压力,减压窗应到达中颅窝底。另外,单纯保守治疗失败但又拒绝接受开颅手术者可以采取保守治疗+脑室外引流术。本研究的 11 例严重迟发性脑水肿患者经过治疗总体预后较好,有 1 例保守治疗失败而转为开颅手术,亦预后较好,预后较差者均为发生脑疝的患者。

综上所述,在高血压性脑出血的临床治疗过程中严重的迟发性脑水肿偶有发生,是严重并发症之一,但若无足够的认识及防范措施,有时发病很突然并很快发展为脑疝,让治疗陷入被动,故应当引起足够的重视。以上所述的发病机制及相关因素并不完善,随着研究的进一步深入,将会有更好的方案防治高血压性脑出血的严重迟发性脑水肿。本研究的病例均为高血压性脑出血,非高血压性脑出血的迟发性脑水肿本研究未涉及,有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Yamamoto N, Yoneda K, Asai, et al. Alteration in the expression of the AQP family in culture rat astrocytes during hypoxia and reoxygenation[J]. Brain Res Mol Brain Res, 2001, 90(1): 26-38.
- [2] Jenkins A, Mendelow AD, Graham DI, et al. Experimental intracerebral hematoma: the role of blood constituents in early ischaemia[J]. Br J Neurosurg, 1990, 4(1): 45-51.
- [3] 王淑荣, 王德生. 脑出血后脑水肿病理机制的研究[J]. Apoplexy and Nervous Diseases, 2006, 23(2): 246-248.
- [4] 于海娜, 李艳华, 刘刚. 脑出血后迟发性脑水肿相关因素分析与治疗体会[J]. 临床荟萃, 2012, 27(17): 1486-1487, 1491.
- [5] 何效兵, 姜亚军, 何家声. 脑出血后脑水肿病理机制的研究进展[J]. 国外医学脑血管疾病分册, 2000, 8(2): 95-96.
- [6] 巩法桃, 周光喜. 脑出血后不同时期脑水肿的形成机制与治疗对策[J]. 国际脑血管病杂志, 2006, 14(10): 767-770.
- [7] 黄园园, 陈吉相, 王芳, 等. 脑出血后迟发性脑水肿与纤维蛋白原等相关因素的分析[J]. 卒中与神经疾病, 2011, 18(6): 335-338, 375.
- [8] 赵军, 马润洲. 高血压脑出血误治致迟发性脑水肿 12 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(24): 5820.
- [9] 张冠壮. 脑出血并发迟发性脑水肿的相关因素分析[J]. 山东医药, 2010, 50(50): 88-89.
- [10] 杨树源, 只达石. 神经外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 368-369.
- [11] 刘凤国, 周静白. 蛋白治疗脑出血的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(21): 74-75.

(2016-10-17 收稿)