

急诊脑出血内科管理的研究进展

郭芳含 钟镛 陈洪革 李国忠

【中图分类号】 R743.34 【文献标识码】 A

【文章编号】 1007-0478(2019)04-0490-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.04.031

急性自发性非创伤性脑出血作为神经内科的重症之一,发病凶险,病情恶化快,致死致残率高,造成了沉重的社会经济负担,而目前临床上的治疗手段有限且无明确获益,很少能够真正改善患者的临床预后。为此,近年来针对脑出血的治疗问题,人们开展了一系列研究,为我们提供了更多的循证医学证据。本研究针对减轻脑出血患者的脑损伤以及预防并发症方面的内科管理进展做一介绍,以帮助医生做出恰当的管理决策。

脑出血是指非外伤性脑实质出血,具有发病率、病死率较高、远期预后较差等特点。自发性脑出血在世界范围内都有相当的发病率和病死率^[1-2],其根据病因分为原发性和继发性脑出血。原发性脑出血起源于早期慢性高血压病或淀粉样血管病所致的小动脉和小动脉自发性破裂,而继发性脑出血与血管异常或其他病理改变相关。二者均表现出急性的局灶性神经功能缺损和颅内压升高,而颅内压升高则与血肿量和血肿周围的水肿相关^[3]。约1/3的患者在发病1月内死亡,幸存者可伴发一系列的神经功能缺损、不同程度的残疾,目前的治疗主要集中在支持治疗上,其策略是限制进一步的脑损伤和预防相关并发症或者及早发现和进行早期最佳管理,从而减少急性期的脑损伤和改善预后^[4]。

1 脑出血急性期的早期评估

有些脑出血的临床症状与脑梗死相似,幼儿或老年人发病临床表现更加不典型,做好早期初步的评估有利于早期诊断及紧急干预,紧急救治可减轻脑出血造成的原发性和继发性脑损伤。

1.1 早期的影像学评估及实验室检查

1.1.1 影像学检查

首先进行神经影像学的检查。早期可使用颅脑快速电子计算机断层扫描(Computed Tomography, CT)及头部磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)以区别脑出血、脑梗死及原发或继发性占位性病变。由于CT较常规MRI对血肿的敏感性更高,故CT在脑出血的诊断中作为首选的检查手段,用以确认临床表现、出血部位及体积,有无脑室出血及蛛网膜下腔出血。平扫CT上关于出血形态及密度的征象外加临床表现可用于预测血肿扩大及预后^[5-6]。当颅内出血病因尚不明确时特别是年轻患者,既往无明确高血

压病史且出血部位不位于脑出血常见部位,头部MRI、头部磁共振血管成像(Magnetic Resonance Angiography, MRA)、CT血管成像(Computed Tomography Angiography, CTA)或者行数字减影血管造影(Digital Subtraction Angiography, DSA)等检查多用于亚急性期寻找潜在出血原因。第1个基于病因的脑出血分类系统于2012年发布,包括六大类:结构性病因、药物导致的、淀粉样血管病变、系统性疾病、高血压病和不明病因,除了帮助确定脑出血的病因外,该分类还可以在在一定程度上预测预后^[7]。在一些单中心和1项多中心研究中发现CTA点征和血肿扩大有关,CTA上的斑点征可以预测血肿的扩大,推荐在今后的临床试验中将斑点征用于脑出血患者接受止血治疗前的筛选指标^[8]。

1.1.2 实验室检查

实验室检查包括全血细胞计数、血清葡萄糖、血清电解质的测定、肝功能、C-反应蛋白的测定以及凝血酶原时间的评估、国际标准化比率及部分凝血活酶时间,如果怀疑滥用药物,应进行毒理学检查^[1]。其他检查:心电图、生命体征的测量等。

1.2 急诊脑出血相关评分量表

包括格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)评分法、脑出血(Intracerebral Hemorrhage, ICH)临床分级评分和入院美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes Health Stroke Scale, NIHSS)评分等。

1.2.1 GCS评分

GCS评分^[9]是临床常用的用来评估患者的脑功能损伤及预后的方法,包括睁眼反应、语言反应和肢体运动,大量临床试验证实该评分可以(1)作为住院死亡和远期预后的预测指标;(2)对脑出血患者预后的早期预测;(3)对老年患者术后继发大面积脑梗死的评估。另外,该评分项目内的三项各自独立,即使某一项不能评分,可使用其他两项对意识状态进行分级。

该评分方法简便,广泛应用于临床对于急性脑出血患者的状态评定,包括患者的院前、急救、转运、早期治疗等,帮助医护人员对患者状态进行早期评估,进而及时有效地做出应对决策。但是,该评分有一定的局限性,对于<3岁的幼儿患者、听力丧失或者下降的中老年人、躁动不安、精神异常者、语言交流障碍者,可能会导致该评分误判。另外,该评分具有一定的主观性,对于气道开放、失语、使用镇静、肌松药物也会导致评分者的误判,进而对患者状态不能充分认知,影响决策,因此本研究将此评分应用于临床时需简要结合患者病史、症状体征及辅助检查进行综合评定。

1.2.2 ICH 评分

ICH 评分^[10]是 2001 年由 Hamphill 等人提出的一种简单可行的用于脑出血分级的评分方法,该量表可以预测脑出血患者在发病 1 个月内的病死率,并在发病早期协助临床医师评估患者临床状况及做出治疗的指导意见。但是,该评分表的局限性在于其中的某些指标并不广泛应用于全球各国人群。

1.2.3 NIHSS 评分

NIHSS 评分^[11]是目前临床上广泛认可的用于评估近期脑卒中患者神经功能缺损程度的工具,总分等于 15 项参数得分总和,评分越低,患者状态越好,早期用于评估脑卒中严重程度,治疗后可以用于定期评估治疗效果。目前的国内外研究认为基线 NIHSS 评分对急性缺血性脑卒中患者的大血管闭塞具有一定的预测价值,尤其对于前循环大血管闭塞的预测价值较高,但是在预测后循环大血管闭塞的灵敏度较差,且该评分在预测大血管闭塞时有时间依赖性,发病超过 6 h 后的预测准确性差。

2 脑出血急性期的早期内科干预治疗

脑出血治疗的原则是安静卧床,保持血压稳定,以防继续出血,根据具体情况决定是否需要降低颅内压,并防止脑水肿;维持水电解质、酸碱平衡,血清葡萄糖、体温平衡,同时加强呼吸道管理,预防及防止各种并发症,下面就治疗原则中关键几项做简要叙述。

在脑出血发病初期病情往往不稳定,应该在专门的脑卒中中心或者是重症监护病房进行生命体征的持续监测,并多时间点对患者进行神经系统体格检查来进行神经功能的评定,定期复查头颅 CT,密切关注血肿扩大情况,并及早对患者进行内科干预。

2.1 血压的管理

高血压病是导致脑出血的常见病因,脑出血后引起的高血压也很常见,并且可能会影响到血肿周围的水肿和再出血的发生,近年来被认为是可导致预后不良的因素,因此早期对血压的干预是必要的^[12]。近几年,关于脑出血急性期血压的管理的实验正在如火如荼的进行,下面对一些研究进行探讨。

2.1.1 INTERACT(Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial)试验

INTERACT 实验^[13]是 2008 年发表的文章中的一项开放标签的随机对照试验,以 400 例患者为研究对象,随机分为早期强化降压组(目标收缩压 140 mmHg)和血压标准治疗组(目标收缩压为 180 mmHg),第一有效终点事件为 1 h 内血压达到目标值并维持 24 h,结果表明强化降压组血肿扩大趋势较对照组弱,证实强化降压安全有效,但是对脑出血患者是否获益没有做出解答。

2.1.2 ATACH(Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage)试验

ATACH 试验^[14]是 2010 年发布的一项多中心前瞻性研究。该研究使用注射用尼卡地平快速降压,观察到的神经功能恶化和严重不良事件的比例低于预定的安全阈值,3 个

月病死率低于所有收缩压等级的预期,证实了脑出血急性期快速降压的可行性。

2.1.3 INTERACT-2 试验(Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial-2)

INTERACT-2 试验^[15]是 2013 年发表的一项前瞻性、随机开放标签的实验研究。该研究纳入了 2800 多例发病 6 h 内的急性自发性脑出血患者(血压波动于 150~220 mmHg),并随机将患者分为强化降压组(1 h 内目标血压收缩压 <140 mmHg,并维持目标血压 7 d)和标准降压组(根据 AHA 指南如收缩压 >180 mmHg,则治疗控制血压),观察 2 组患者在 90 d 内死亡和严重残疾(改良 RANKIN 量表、mRS)3~6 分的差异,结果表明少量脑出血后强化降压到 140 mmHg 以内是安全的,能够改善患者的预后。

在 2015 年 AHA/ASA(美国心脏协会联合美国卒中协会)自发性脑出血管理指南^[16]中提出参照以上三种研究推荐对于收缩压 150~220 mmHg 且无急性降压禁忌证的脑出血患者将血压快速降至 140 mmHg。

2.1.4 ATACH-2(Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage-2)研究

ATACH-2 试验^[17]:在 1000 例入组患者中基线收缩压[约为(200.6±27.0) mmHg]较之前的实验较高,其中一半的人接受强化降压治疗,另一半接受标准降压治疗,与治疗有关的严重不良事件发生在随机化后 72 h 内,在强化治疗组和标准治疗组分别占 1.6%和 1.2%;强化治疗组 7 d 内肾不良反应发生率明显高于标准治疗组(9.0% vs 4.0%, $P=0.002$);最终认为急性脑出血患者强化降压并没有显著降低病死率或致残率,而且血肿扩大方面虽有减轻趋势但是不明显,且无统计学意义。

2.1.5 FAST-MAG 试验(Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium)

FAST-MAG 试验^[18]主要是研究自发性脑出血患者超急性期血压变异性与预后的关系的实验,试验共纳入 286 例急性期脑出血患者,有医护人员记录发病后的 0~6 h 和急性期(0~26 h)的血压并进行分析,最终认为脑出血患者发病后 1、4 h 超急性期的血压变异性与预后不良有关。

近些年对脑出血急性期高血压的管理的相关研究层出不穷,这使得人们对血压的管理摸不着头脑,而且仍未能确定脑出血后急性高血压的最佳治疗方式。以上所示的大型随机试验并没有提供一致的证据,但可看出特别迅速积极降压可能是有害的。因此,本研究推荐多数脑出血患者早期强化降压(发病 6 h 内收缩压降至 130~140 mmHg),并认为安全可行且有临床获益,但要是全部应用于临床,还需进一步研究^[19]。

2.2 抗血小板聚集药物相关性脑出血的干预

急性自发性脑出血早期血肿扩大或者血肿周围水肿扩大易造成更为严重的神经功能缺损和导致预后不良,在发病早期约 1/3 的患者出现血肿扩大,越来越多的研究指向限制血肿扩大的药物的研究。

脑卒中的发病率在逐年升高,抗血小板聚集药物广泛应用于临床脑卒中中的一、二级预防中,但随之而来的副作用即

过度抑制了血小板功能,从而导致了脑出血事件以及治疗过程中再出血事件发生的风险增高^[20]。目前国内外对于脑出血患者急性期是否应输注血小板进行了大量的实验,也存在一定的争议。

临床常使用的抗血小板聚集药物如阿司匹林以及氯吡格雷对血小板的抑制是一个不可逆的过程,许多专家将治疗的目标放在了逆转血小板功能方面^[21],由此开展了许多关于输注血小板的对脑出血患者临床病死率及预后的影响的实验。在2016年柳叶刀发表的一篇文章中提到了一项多中心、随机化、开放标签的临床三期实验^[22],将190例入组患者(发病<6h)随机分为97例患者输注血小板组和93例标准治疗的患者作为对照组,结果显示血小板输注组3个月内病死率高于对照组。但该实验的局限性在于样本量较小,没有及时对血小板功能进行评估,也没有比对输注血小板前后体内血小板的功能状态,但就目前多种实验来看在抗血小板聚集药物引起的脑出血的治疗中输注血小板仍需谨慎。

2.3 抗凝药物相关脑出血的干预

随着越来越多的患者因为某些疾病开始接受包括华法林和新型口服抗凝药在内的抗凝药物长期治疗,抗凝药物相关性脑出血的发病率逐年提高,凝血功能障碍导致的脑出血则发生血肿扩大的几率更大,因此需采取措施早期进行干预。

有研究表明华法林相关脑出血在发病4h内国际标准化比值(International Standard Ratio, INR)水平<1.3和同时控制收缩压<160 mmHg可明显减少颅内血肿扩大^[23]。华法林的抗凝逆转主要是针对凝血因子的补充,可选择维生素K、新鲜冰冻血浆(Fresh frozen plasma, FFP)、凝血酶原复合物浓缩物((Prothrombin complex concentrates, PCC)和重组活化凝血因子Ⅶ等^[24]。其他新型口服抗凝药相关性脑出血,病情允许情况下应早期使用逆转药物。

2.4 止血药物的使用

2018年发表的一篇系统性回顾分析的文献中对ICH急性期凝血药物的疗效进行归纳总结^[25]。该实验共入组1732例,其中包括了12个随机对照试验。其中有1480例参与到了比较凝血因子组与安慰剂对照组的7项试验,57例参与到了比较抗纤溶药物与安慰剂对照组的3项试验,5例参与到了1项比较凝血因子与新鲜冷冻血浆组的试验,且与对照组比较均无明显差异,其结果还有待进一步的研究。

2017年发表的一篇文章中开展的随机对照试验^[26]着重关注重组人凝血因子Ⅶa是否是脑出血的一种潜在疗法,这2个实验首次使用CT血管造影确定“点征”高危患者中观察使用凝血因子止血效果,结果表明虽然CT“点征”能够预测出血扩大、死亡和残疾风险增加,但脑出血急性期患者紧急使用止血药物并没有阻止血肿扩大甚至是改善功能结局,目前的研究对是否应使用止血药物以及用量的研究仍在进行中,还没有广泛应用于临床。

2.5 常见并发症的干预

急性期脑出血常伴发一些内科相关的并发症包括肺炎、血栓栓塞、消化道溃疡、呼吸衰竭、尿路感染等,这些并发症的发生往往会加重脑出血,使得脑出血患者的病死率升高,因此临床上需早期干预并发症。

如发热的患者早期将体温将至正常;常规筛查患者的吞咽功能以评估患者是否会发生误吸以致吸入性肺炎,必要时可行鼻饲管置管进行营养支持以及常规行口腔护理,另需将患者床头需保持在30°左右,降低吸入性肺炎的发病风险;可疑消化道出血的患者可早期使用胃粘膜保护剂及观察是否有活动性出血;部分危重患者需行机械通气维持通气来保护气道,实时监测以避免呼吸机相关性肺炎及发生急性呼吸窘迫综合征^[27]。

3 小结

时间就是生命,时间就是大脑。在急性脑出血患者发病早期需尽快进行一系列措施的干预,尤其是内科干预早期对脑出血患者的状况作出评估有益于决策的制定。近年来在脑出血的诊疗方面已经有所进展,早期、积极与合理的救治可以改善患者的临床预后,同时国内外研究者仍在不懈努力探寻有效的治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Tatlisumak T, Cucchiara B, Kuroda S, et al. Nontraumatic intracerebral haemorrhage in young adults[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(4): 237-250.
- [2] Van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, 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[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(2): 167-176.
- [3] Xi GH, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage[J]. *The Lancet Neurology*, 2006, 5(1): 53-63.
- [4] Balami JS, Buchan AM. Complications of intracerebral haemorrhage[J]. *The Lancet Neurology*, 2012, 11(1): 101-118.
- [5] Liu R, Gong J P, Zhu J T, et al. CT prediction of hematoma enlargement in hyperacute cerebral hemorrhage[J]. *Chinese Journal of Medicine*, 2016, 96(9): 720-723.
- [6] Blacquiere D, Demchuk AM, Al-Hazzaa MA, et al. Intracerebral hematoma morphologic appearance on noncontrast computed tomography predicts significant hematoma expansion[J]. *Stroke*, 2015, 46(11): 3111-3116.
- [7] Meretoja A, Strbian D, Putaala J, et al. SMASH-U A proposal for etiologic classification of intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2012, 43(10): 2592-2597.
- [8] Wen-Jie P, Cesar R, Haley R, et al. Predictive value of CTA spot sign on hematoma expansion in intracerebral hemorrhage patients[J]. *BioMed Research International*, 2017, 2017: 1-9.
- [9] Maserati M, Fetrick A, Puccio A. The Glasgow coma scale (GCS): deciphering the motor component of the GCS[J]. *J Neurosci Nurs*, 2016, 48(6): 311-314.
- [10] Meyer DM, Begtrup K, Grotta JC, et al. Is the ICH score a valid predictor of mortality in intracerebral hemorrhage? [J]. *J Am Assoc Nurse Pract*, 2015, 27(7): 351-355.
- [11] Naess H, Kurtz M, Thomassen L, et al. Serial NIHSS scores in patients with acute cerebral infarction[J]. *Acta Neurol Scand*, 2016, 133(6): 415-420.