



自发性颅内出血诊疗指南的介绍和讨论

蒋雨平, 张厚亮

(复旦大学附属华山医院神经科 200040)

关键词 自发性颅内出血; 诊断; 治疗; 新方法; 指南

摘要 自发性颅内出血(ICH)是脑卒中最严重的亚型之一, 每年发病近 200 万人, 是全球范围内致残和致死的重要原因之一。虽然很大程度上是由于 ICH 缺乏特异性的靶向治疗, 但也与临床医生对于 ICH 的干预、手术的目标和成功率知之甚少有关。本文就美国心脏病协会(2007)和中国 ICH 诊疗指南(2011)做一简介。

Presentation and Discussion of Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage JIANG Yu-Ping, ZHANG Hou-Liang Department of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

KEY WORDS spontaneous intracerebral hemorrhage; diagnosis; treatment; novel approach; guidelines

ABSTRACT Spontaneous intracerebral hemorrhage (ICH) is a significant cause of morbidity and mortality throughout the world. Although much has been made of the lack of a specific targeted therapy, much less is written about the success and goals of aggressive medical and surgical care for this disease. The guidelines from American Heart Association and China were discussed.

本文就美国心脏病协会(American Heart Association, AHA)(2007)发布的自发性颅内出血(intracerebral hemorrhage, ICH)的诊疗指南^[1]做一简介, 并对比中国急性脑出血治疗指南推荐意见(2011)^[2]以及 Staykov 等^[3](2010)推荐的 ICH 治疗新方法, 供读者结合自己的临床经验, 作为临床诊疗的参考。

AHA(2007)和中国(2011)关于自发性 ICH 诊疗标准的推荐级别比较

1. AHA(2007)自发性 ICH 诊疗指南^[1]推荐所采用的 ICH 循证医学标准: 见表 1。
2. 中国 ICH 诊疗标准所采用的循证医学标准^[2]: 见表 2。

评论: AHA(2007)对于自发性 ICH 的推荐强度分为 3 大类, 中国对于急性脑出血治疗指南推荐强度分为 4 类。笔者认为中国的分类更加清晰, 更利于临床医生理解。两者操作性比较, 中国的推荐强度更具操作性。

AHA(2007)对于 ICH 的推荐指南内容

关于 ICH 的急诊诊断和病情评估的建议 类推荐: ICH 是急症, 经常有早期持续出血和进行性恶化, 严重的功能缺损, 导致高病死率和致残率, 应及时鉴别和诊断(类推荐, 证据水平 A)。CT 和 MRI 都是初步影像检查的首选(类推荐, 证据水平 A); 如果患者有 MRI 检查的禁忌证, 应做 CT 检查(类推荐, 证据水平 A)。

[文章编号] 1008-0678(2011)06-0626-05 [中图分类号] R743 [文献标识码] A
[作者简介] 蒋雨平, 男(1942-), 汉族, 江苏省无锡市人, 教授, 博士生导师, 主要从事锥体外系疾病的基础和临床研究。
[通讯作者] 张厚亮, E-mail: taichuyoudao@163.com

表 1 AHA(2007)所采用的 ICH 证据水平和推荐强度标准^[1]
 Tab 1 Strength of recommendation and level of evidence in AHA of ICH^[1]

推 荐 Recommendation	证 据 Evidence
I 类	所有证据都证实某项治疗是有效的
II 类	对某项治疗是否有效有争议
II a 类	大多数证据或意见支持该措施或治疗
II b 类	仅少量的证据证实某项治疗有效
III 类	证据显示某项治疗基本无效, 并且在某些病例有害
A 级	资料来自于多个随机临床试验
B 级	资料来自于单个随机试验或非随机研究
C 级	专家共识
诊断建议的证据水平	
A 级	多个前瞻性盲法评价队列研究
B 级	一个 A 级研究/1 个或多个病例对照研究, 未采用盲法评价
C 级	专家共识

表 2 中国急性 ICH 治疗指南所使用的证据水平和推荐强度标准^[2]
 Tab 2 Strength of recommendation and level of evidence in China of ICH^[2]

推 荐 Recommendation	证 据 Evidence
I 类	基于 A 级证据或专家高度一致的共识
II 类	基于 B 级证据和专家共识
III 类	基于 C 级证据和专家共识
IV 类	基于 D 级证据和专家共识
治疗措施的证据水平 Therapeutic recommendations	
A 级	多个随机对照试验(RCT)的 Meta 分析或系统评价; 多个 RCT 或 1 个样本量足够的 RCT(高质量)
B 级	至少 1 个较高质量的 RCT
C 级	未随机分组但设计良好的对照试验, 或设计良好的队列研究或病例对照研究
D 级	无同期对照的系列病例分析或专家意见
诊断措施的证据水平 Diagnostic recommendations	
A 级	多个或 1 个样本量足够、采用了参考(金)标准、盲法评价的前瞻性队列研究(高质量)
B 级	至少 1 个前瞻性队列研究或设计良好的回顾性病例对照研究, 采用了金标准和盲法评价(较高质量)
C 级	回顾性、非盲法评价的对照研究
D 级	无同期对照的系列病例分析或专家意见

ICH 治疗方法的概论 ICH 的治疗方法包括在 ICH 发作的数小时内尽快制止或者延缓出血, 从脑组织或者脑室内尽快清除淤血以便消除导致脑部损伤的机械或者化学因素, 淤血的并发症包括颅内压升高和脑灌注下降的处理及一般支持治疗。良好的临床治疗措施包括了通气、吸氧、维持循环、控制血糖、控制体温、营养支持, 以及预防深静脉血栓。然而, 由于 ICH 内外科治疗的随机试验研究不多, 直至现在, 全球各个地方对于 ICH 的治疗还存在很大的差异。

早期内科治疗建议

1. 类推荐: 因为病情凶险, 常有血压和颅内压升高, 有时需要气管插管和辅助通气, 以及可能发生多种并发症, 所以 ICH 患者的监测和治疗, 应在重症监护

室进行(类推荐, 证据水平 B); ICH 患者有痫性发作时, 要给予适当抗癫痫药物治疗(类推荐, 证据水平 B)。专家一致认为, 针对发热的 ICH 患者, 应当实施病因治疗, 同时使用退热药降低体温(类推荐, 证据水平 C)。和缺血性脑卒中治疗类似, ICH 患者病情稳定后, 建议早期下床活动和康复治疗(类推荐, 证据水平 C)。

2. 类推荐: 颅内压增高的治疗是一个平衡和渐进的过程, 从简单的措施开始, 如抬高床头、镇痛和镇静。更强有力的措施包括渗透性利尿剂(甘露醇和高渗盐水)、脑脊液引流、神经肌肉阻滞、过度通气。通常需要同步监测颅内压和血压水平, 保持脑灌注压 >70 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)(a 类推荐, 证据水平 B)。有证据表明, 脑卒中后最初 24 h 内持续高血糖 (>140 mg·dL⁻¹)

的患者预后不良。因此一般认为，应当治疗急性脑卒中后的高血糖。缺血性脑卒中指南中建议高血糖时(>185 mg·dL⁻¹，甚至在>140 mg·dL⁻¹时)，可采用胰岛素治疗，与其他急性疾病伴随的高血糖治疗方法相似。目前正在进行的一些研究将明确脑卒中后高血糖治疗的原则(a类推荐，证据水平 C)。 在尚在进行的 ICH 血压干预的临床试验完成前，临床医生必须在缺乏完整循证医学证据的情况下控制血压水平。不同情况下的目标血压和可能

使用的药物在表 3、4 中列出，可供参考(b类推荐，证据水平 C)。 一个中等规模的 期临床试验显示，在 ICH 起病后最初 3~4 h 使用重组活化因子 (rF a)可以延缓血肿扩大。不过，在推荐将 rF a 广泛用于临床之前，其有效性和安全性有待 期临床试验的证实(b类推荐，证据水平 B)。 脑叶出血的患者在发病后短期预防性应用抗癫痫药，可能降低其早期痫性发作的风险(b类推荐，证据水平 C)。

表 3 自发性 ICH 血压升高时的治疗建议

Tab 3 Recommended guidelines for treating elevated blood pressure in spontaneous ICH

序号 No	治疗建议 Treatment recommendations
1	如果 SBP>200 mmHg 或 MAP>150 mmHg，要考虑持续静脉给药降血压，血压监测的频率为每 5 min 1 次
2	如果 SBP>180 mmHg 或 MAP>130 mmHg，并有疑似颅内压增高的证据，需要监测颅内压，并间断或持续静脉给药降低血压，并保证脑灌注压>60~80 mmHg
3	如果 SBP>180 mmHg 或 MAP>130 mmHg，并且没有颅内压增高的证据，可以间断或持续静脉给药轻度降低血压(例如：MAP 110 mmHg或目标血压为 160/90 mmHg)，每隔 15 min 给患者做一次临床复查

注：1 mmHg=0.133 kPa； SBP= 收缩压； MAP= 平均动脉压

Notes: SBP= Systolic blood pressure; MBP= Mean arterial pressure

表 4 ICH 患者控制血压可以选用的静脉用药

Tab 4 Intravenous medications that may be considered for control of elevated blood pressure in patients with ICH

药物 Drug	静脉剂量 Intravenous Bolus Dose	持续输注剂量 Continuous Infusion Rate
拉贝洛尔	每 15 min 推注 5~20 mg	2 mg·min ⁻¹ (最大 300 mg·d ⁻¹)
尼卡地平	NA	5~15 mg·h ⁻¹
艾司洛尔	静脉推注负荷量 250 μg·kg ⁻¹	25~300 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
依那普利 ¹	每 60 min 静脉推注 1.25~5 mg ¹	NA
胍屈嗪	每 30 min 静脉推注 5~20 mg	1.5~5 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
硝普钠	NA	0.1~10 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹
硝酸甘油	NA	20~400 μg·min ⁻¹

注：NA= 不适用；¹ 因为有可能导致血压急剧降低，依那普利的首次剂量应为 0.625 mg

Notes: Because of the risk of precipitous blood pressure lowering, the enalapril first test dose should be 0.625 mg

深静脉血栓形成和肺栓塞的预防

深静脉血栓和肺栓塞是 ICH 患者发生致残和死亡的常见且可预防的原因。

预防深静脉血栓形成和肺栓塞的建议

1. 类推荐： 有轻偏瘫 / 偏瘫的急性原发性 ICH 患者应该使用间歇气压疗法预防静脉血栓栓塞(类推荐，证据水平 B)。 高血压病的治疗要始终作为长期治疗的一部分，因为抗高血压治疗能减少 ICH 复发的风险(类推荐，证据水平 B)。

2. 类推荐： 如果出血停止，发病 3~4 d 后，可

以考虑给偏瘫患者皮下注射低剂量低分子量肝素或普通肝素(b类推荐，证据水平 B)； 伴有急性近端静脉血栓形成，尤其是临床或亚临床肺栓塞的患者，应考虑紧急安装腔静脉滤器(b类推荐，证据水平 C)； 安装腔静脉滤器后数周或更长时间内，要增加长期抗栓治疗时，必须分辨 ICH 的原因(比如是淀粉样变性，还是高血压病，而前者 ICH 复发的概率较高)，还需考虑有可能导致动脉栓塞的相关因素(例如心房纤颤 AF) 以及患者整体的健康和活动能力(b类推荐，证据水平 B)。

治疗凝血异常和纤维蛋白溶解引起的 ICH 的建议

1. 类推荐： 应使用硫酸鱼精蛋白逆转肝素引起

的 ICH, 所使用的剂量取决于停用肝素的时间(类推荐, 证据水平 B); 华法林引起的 ICH 患者, 应静脉给予维生素 K 以逆转华法林的效应, 并给予凝血因子(类推荐, 证据水平 B)。

2. 类推荐: 凝血酶原复合物、凝血因子 复合物和 rF a 能使升高的 INR 快速降为正常, 所使用的液体量比新鲜冷冻血浆少, 但血栓栓塞的风险更大。也可以选择新鲜冷冻血浆, 但输入的液体量大, 输注时间长(b 类推荐, 证据水平 B)。抗栓治疗引起 ICH 后, 需要综合评估动脉或静脉血栓栓塞的风险、ICH 复发的风险以及患者的整体状态, 才能决定是否重启抗栓治疗。如果发生脑梗死的可能性较小(例如, 无缺血性脑卒中病史的房颤患者), 而血管淀粉样变性的可能性大(例如, 脑叶出血的老年患者), 或者整体神经功能非常差, 抗血小板药比华法林更适宜用于预防缺血性脑卒中。如果患者血栓栓塞的风险很高, 要考虑重新使用华法林。华法林治疗可以在 ICH 发生 7~10 d 后重新开始(b 类推荐, 证据水平 B)。溶栓导致的 ICH 的治疗, 包括经验性的凝血因子和血小板替代疗法(b 类推荐, 证据水平 B)。

外科治疗

手术方法的建议

1. 类推荐: 小脑出血 >3 mL 者, 如神经功能继续恶化或脑干受压和(或)脑室梗阻引起的脑积水, 应尽快手术治疗(类推荐, 证据水平 B)。

2. 类推荐: 发病后 72 h 内, 经立体定向向血肿腔内注射尿激酶能明显减小血肿体积和降低病死率, 但是容易引发再出血, 预后没有改善, 因此还无法确定该疗法的有效性(b 类推荐, 证据水平 B); 理论上, 用各种机械装置和(或)内镜进行的微创血凝块抽吸是可行的, 但其有效性仍有待临床试验的进一步检验(b 类推荐, 证据水平 B); 距离脑表面 1 cm 内的脑叶出血, 可以考虑用常规开颅术清除幕上血肿(b 类推荐, 证据水平 B)。

3. 类推荐: 不建议在发病后 96 h 内用常规开颅术清除幕上 ICH(类推荐, 证据水平 A), 距离脑表面 1 cm 内的脑叶出血例外。

手术时机的建议

1. 类推荐: 目前没有明确的证据表明, 超早期开颅术能改善预后或降低病死率。有较多的证据支持 12 h 内微创手术清除 ICH, 但是在这个时间窗内接受治疗的患者数目太少(b 类推荐, 证据水平 B)。超早期开颅术可能增加再出血的风险(b 类推荐, 证据水平 B)。

2. 类推荐: 可以相当肯定的说, 用开颅术延期清除血肿的作用非常有限。对于昏迷的深部出血患者, 开颅清除血肿的实际疗效更差, 所以不建议采用(类推荐, 证据水平 A)。

减压性开颅术的建议 类推荐: 由于临床实验数据太少, 目前还不能确定减压性开颅术是否可以改善 ICH 的预后(b 类推荐, 证据水平 C)。

停止治疗的建议 类推荐: 建议, 除非患者发病前有“不接受急救”(DNR)声明, 在 ICH 发病 24 h 内, 要认真考虑全面、积极的治疗(b 类推荐, 证据水平 B)。而且, 在任何情况下, 医生和护士都要记住, “DNR”仅适用于心肺功能停止的情况, 除此之外, 应使用所有合理的内外科措施治疗患者。

预防复发性脑出血的建议 类推荐: 门诊治疗高血压病是减少 ICH 风险最重要的措施: 对于复发性 ICH 也是如此(类推荐, 证据水平 A); 吸烟、酗酒和滥用可卡因是 ICH 的危险因素: 为预防 ICH 复发, 建议停止这些行为(类推荐, 证据水平 B)。

中国急性 ICH 治疗指南(2011)^[2]内容简介

中国 2011 年急性脑出血治疗指南^[2]推荐意见在原则上和 AHA 基本一致, 有以下几点不同。

诊断方面 CTA 和增强 CT 有助于确定具有血肿扩大风险的高危患者(级推荐, B 级证据); 如临床或影像学怀疑存在血管畸形或肿瘤等潜在的结构异常, CTA、CTV、增强 CT、增强 MRI、MRA、MRV 可有助于进一步评估(级推荐, B 级证据); 所有 ICH 患者应行心电图检查(级推荐); 建议用 Glasgow 昏迷量表^[4]或美国国立卫生研究院脑卒中(NIHSS)量表^[5]评估病情严重程度(级推荐, C 级证据); 建议参照上述诊断流程诊断(级推荐, C 级证据)。

治疗方面 针对颅高压, 必要时也可用甘油果糖或呋塞米或大剂量白蛋白(级推荐, B 级证据), 但不建议长期使用; 短暂的过度通气可间断应用于颅高压危象(级推荐, B 级证据); 对伴有意识水平下降的脑积水患者可行脑室引流(级推荐, B 级证据); 尚不推荐常规使用高渗盐水降颅压, 仅限于临床试验的条件下或对于甘露醇无效的颅高压危象使用(级推荐, C 级证据)。

血压控制推荐意见 如 ICH 急性期收缩压 >180 mmHg 或舒张压 >100 mmHg 应予以降压, 可静脉使用短效药物, 并严密观察血压变化, 每隔 5~15 min 进行 1 次血压监测(级推荐, C 级证据), 目标血压水平宜在 160/90 mmHg(级推荐, C 级证据)。

外科治疗 不推荐单纯进行脑室引流,应该同时进行外科血肿清除(级推荐, C级证据);脑叶血肿距脑表面 1 cm内且出血量>30 mL者,可以考虑用标准开颅术清除幕上脑出血(级推荐, B级证据)。对于 72 h内的中量或较大基底节脑出血可以考虑微创血肿清除术(级推荐, B级证据)。

关于 Staykov 等^[5]对 ICH 治疗的新方法介绍

关于 ICH 治疗的新方法 Staykov 等^[3](2010)认为:

1. 防止血肿增大: 选择性 rF a虽然在临床试验中显示出强大的预后改善趋势,但该药仍有待进一步研究明确结论方可应用于临床。控制收缩压低于 140 mmHg 没有危害,但是平均动脉压下降超过初始值的 40%,可能增加缺血性脑卒中的风险。

2. 血肿清除治疗: ICH 早期手术治疗是否优于保守治疗仍有争议。意识障碍或神经功能恶化的患者似乎更能从手术中获益,而发病超过 72 h 的患者手术治疗没有获益。微创手术治疗似乎比保守治疗获益更大。

3. 控制血肿周围脑组织水肿: 低温治疗可能有效地防止血肿周围组织水肿加重,特别是对于大量脑出血患者。低温治疗时间长(10 d),并发症较多,并发症的发生与冷却的持续时间和深度成正比。血肿周围炎症反应引起脑组织损害,并在 ICH 后血肿周围组织水肿(PHE)的发生机制中扮演重要角色。补体消耗或选择性失活可减缓 PHE 的进展。因此,选择性补体抑制治疗代表了减轻炎症的治疗策略,应成为进一步研究的课题。由于铁毒性在病灶周围脑损伤和 ICH 后 PHE 的形成中具有重要作用,去铁胺治疗成为具有强有力的病理生理机制支持的局部靶目标治疗。正在进行研究(<http://www.clinicaltrials.gov>, NCT00598572)的初步临床数据表明,去铁胺有可能减轻 ICH 患者的氧化应激反应。

针对脑室出血和脑积水的治疗

脑室内纤维蛋白溶解治疗(intraventricular fibrinolysis) 脑室出血是造成 ICH 患者病情加重和病死率上升的主要原因,需要针对性的治疗。低剂量 rt-PA 可安全用于稳定的脑室出血并可能促进血块溶解,需要更多的临床试验验证疗效。

腰大池引流(lumbar drainage) 有几个小型研究显示腰大池引流能取代脑室外引流,减轻出血后脑积水,特别是在应用脑室内纤维蛋白溶解治疗后。然而,现有的数据还不足以评估脑室内纤维蛋白溶解治疗和早期腰大池引流联合应用的作用。

总 结

以上介绍的是 AHA(2007)关于 ICH 的诊疗指南推荐、中国急性脑出血的诊疗指南推荐(2011)的相关内容和 Staykov 等^[6](2011)对于 ICH 治疗新方法所作的评价与分析,供临床医生参考。国内指南大部分参考国外相应指南,根据国内情况,由专家制定。各国不同的指南对基于同级的证据可能给出相似、不同、甚至完全相反的推荐意见,所以临床医生应该优先评比,参考最佳指南,参考国外指南,并结合具体临床实践来为患者选择最合适的治疗方法。临床诊疗指南是一个大概的纲领,并不是严格的法律。指南制定的方法是动态的、不断发展的,代表当时当地对某一诊疗的认识现状。指南是用来指导从医者当时的医学行为,并且还需要各级医生独立思考,根据自己的领悟、经验,做到临床处理的个体化和科学化。

参考文献

- [1] Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group[J]. *Circulation*, 2007, 116:e391-413
- [2] 张苏明. 中国急性脑出血治疗指南推荐意见(2011 修改稿)[N]. 医师在线, 2011
- [3] Staykov D, Huttner HB, Köhrmann M, et al. Novel approaches to the treatment of intracerebral haemorrhage[J]. *Int J Stroke*, 2010, 5:457-465
- [4] 吕传真, 主编. 神经病学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 39
- [5] Lyden P, Claesson L, Havstad S, et al. Factor analysis of the National Institutes of Health Stroke Scale in patients with large strokes[J]. *Arch Neurol*, 2004, 61:1677-1680
- [6] Staykov D, Wagner I, Volbers B, et al. Natural course of perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2011, 42:2625-2629

(2011-08-02 收稿 2011-09-30 修回)