

脑出血手术治疗时机

胡荣 冯华

【摘要】 脑出血是发病率、病死率和病残率均较高的脑血管病,治疗方法仍存较大争议。但对于出血量 > 30 ml、意识障碍进行性加重的患者多建议手术治疗。因此掌握手术治疗时机对于挽救患者生命、减轻神经功能障碍尤为重要。本文拟对脑出血手术治疗时机研究进行概述,以期准确判断脑出血治疗时间点,为有效治疗提供理论依据。

【关键词】 脑出血; 神经外科手术; 综述

Surgical timing of intracerebral hemorrhage

HU Rong, FENG Hua

Department of Neurosurgery, the First Hospital Affiliated to Army Medical University of Chinese PLA, Chongqing 400038, China

Corresponding authors: HU Rong (Email: huchrong@aliyun.com);

FENG Hua (Email: fenghua8888@vip.163.com)

【Abstract】 Intracerebral hemorrhage (ICH) is a cerebrovascular disease with high incidence, morbidity and mortality. The treatment remains controversial. However, surgical treatment is recommended for patients with more than 30 ml of bleeding volume and progressively worsening of consciousness. Therefore, it is especially important to master the timing of surgical treatment to save lives and reduce neurological dysfunction. This article is intended to summarize the research on the timing of surgical treatment for ICH, in order to accurately determine the time of treatment for ICH and provide theoretical basis for effective treatment.

【Key words】 Cerebral hemorrhage; Neurosurgical procedures; Review

This study was supported by the National Basic Research Program of China (973 Program, No. 2014CB541600).

脑出血是病残率和病死率较高的脑血管病,随着人口老龄化的加剧,其发病率逐年升高^[1]。近年来,多项脑出血大规模临床试验结果公布并应用于临床,但治疗进展缓慢,并未使脑出血病死率和病残率下降^[2]。因此,探讨脑出血的治疗方法极其重要。目前,国内外对于脑出血是否选择外科手术尚存争议^[3],我国亦缺乏相关临床治疗指南。颅内血肿清除术可以减轻颅内血肿占位效应以及阻止凝血块释放各种毒性物质导致继发性脑组织损害。

2015年,美国心脏协会(AHA)/美国卒中协会(ASA)公布的自发性脑出血管理指南^[3]建议,对于病情进行性恶化的患者应考虑幕上血肿清除术,以挽救生命(IIb级证据,C级推荐);伴神经功能进行性恶化或脑干受压和(或)脑室梗阻致脑积水的小脑出血患者应尽快行颅内血肿清除术(I级证据,B级推荐)。该指南同时指出,早期行颅内血肿清除术与病情恶化时再行颅内血肿清除术相比,并无明确优势(IIb级证据,A级推荐),因此,脑出血的手术治疗时机尚存较大争议。已公布的临床试验报道的手术治疗时机差异较大,为发病后4~96小时^[4-12],治疗效果亦不相同。本文根据脑出血后病理生理学进程,总结脑出血不同手术治疗时机的优势与劣势,以为脑出血手术治疗时机的确定提供参考。

一、超早期(发病6小时内)外科手术

脑出血后血管破裂,血液进入脑实质形成血

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.11.002

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(项目编号:2014CB541600)

作者单位:400038 重庆,陆军军医大学第一附属医院神经外科

通讯作者:胡荣(Email: huchrong@aliyun.com);冯华(Email: fenghua8888@vip.163.com)

肿。血肿引起的物理损伤是机械性压迫导致供血不足、神经递质释放、线粒体功能障碍和细胞膜去极化,最终使神经元和神经胶质细胞从短暂性代谢抑制(冬眠期)进展为细胞肿胀和坏死,导致神经功能障碍。血肿占位效应引起颅内压增高,并挤压脑组织,使脑血流量(CBF)减少,继而出现继发性脑缺血改变,严重时会导致脑疝形成,危及生命。与此同时,脑出血后炎症反应、血液成分(如铁离子、凝血酶等)引起的毒性作用、继发的脑水肿等进一步加重脑组织损害^[13]。1983年,Kaneko等^[14]提出脑出血后超早期手术(*ultra-early operation*)的理念。超早期行颅内血肿清除术可以有效清除血肿,减轻占位效应导致的物理损伤,以及早期炎症反应、毒性作用和脑水肿导致的继发性脑组织损害,从而减轻血肿周围组织神经元损害,促进神经功能恢复。2009年,全国脑血管病防治研究办公室牵头一项多中心随机对照临床试验,认为发病后6小时是基底节区出血微创手术治疗的最佳时机^[15]。一项脑出血手术治疗的Meta分析结果显示,超早期(发病8小时内)外科手术可以有效缓解临床症状,从而改善预后^[16]。然而亦有研究显示,脑出血超早期颅内血肿尚不稳定,约80%患者于发病6小时内出现不同程度的血肿扩大^[13],且血肿占位效应有利于压迫破裂的血管而止血,手术清除颅内血肿虽然可以在术中探查出血点而止血,但脑出血破裂血管直径多为50~700 μm ^[17]且存在多个出血点,视野较模糊,术中探寻到破裂血管的可能性较小,不利于止血;同时,手术操作也可能形成新的出血点,术后发生再出血的概率增加^[18]。2001年,Morgenstern等^[11]探讨发病4小时内行颅内血肿清除术对脑出血患者预后的改善作用,但是在纳入11例患者后被迫终止,4例(4/11)发生再出血(其中1例因死亡未复查头部CT),4例(4/11)死亡,他们认为再出血可能与血压管理、止血材料和手术方式等有关。近年来,随着手术器械和止血材料的不断改进,超早期(发病6小时内)颅内血肿清除术后再出血发生率明显下降。2017年,李成^[19]报告107例脑出血患者于不同手术治疗时机[发病6小时内(超早期组)、发病后6~24小时(早期组)和发病24小时后(延期组)]行颅内血肿清除术的预后,超早期组患者外科手术预后优良率较高且并发症较少。因此,对于脑疝形成或病情进行性恶化的脑出血患者建议行超早期(发病6小时内)外科手术治疗。

二、早期(发病后6~24小时)外科手术

脑出血是一个动态过程。晚近来自美国国立神经病学与卒中研究所(NINDS)的数据显示,脑出血患者于发病3小时内、3~6小时和>6~24小时血肿分别扩大81%、16%和7%,而发病24小时后极少出现血肿扩大^[20],国内也有类似报道^[21-23]。时晓光等^[24]的研究显示,发病至手术时间越长、再出血发生率越小,早期外科手术的再出血发生率低于超早期外科手术。脑出血早期(发病后6~24小时)脑水肿程度较轻,对脑血流的影响较小,病情相对平稳,且血肿较松软,吸引器易抽吸,手术本身导致的继发性脑组织损害较轻微,因此,对于病情相对平稳、尚未出现脑疝的患者,发病后6~24小时是外科手术的最理想时机,术后出现再出血和全身各系统并发症的概率较低,患者预后较好,可以改善生活质量。上海市急性脑血管病规范化治疗多中心随机对照试验课题组前瞻性纳入500例脑出血患者,并于2003年发表研究成果,认为发病后7~24小时行颅内血肿清除术的效果较好,且术后再出血和全身各系统并发症发生率均下降^[18]。2016年,徐菲和陈东^[25]的研究显示,发病后6~24小时行颅内血肿清除术的患者再出血发生率低于、生活质量高于发病24小时后手术患者。然而,2005年发表于*Lancet*的国际脑出血外科手术试验(STICH)^[26]和2013年发表的STICH II试验^[4]均显示,发病24小时内行颅内血肿清除术的患者预后与药物保守治疗无显著差异,因此,早期(发病后6~24小时)行外科手术的观观点尚待进一步验证。

三、延期(发病24小时后)外科手术

脑出血24小时后行外科手术的再出血发生率更低,几乎为零^[24]。2016年发表于*Lancet Neurol*的微创术与重组组织型纤溶酶原激活物联合清除颅内出血研究(MISTIE)^[27]的亚组分析显示,发病48小时后行颅内血肿清除术的脑出血患者可以从手术中获益,但是该项研究病例数较少,延期外科手术的疗效有待商榷。随着脑出血的进展,病理生理改变进一步加剧,脑水肿由于炎症反应和红细胞分解产物的毒性作用而逐渐加重。2017年发表的急性脑出血强化降压I期试验(INTERACT1)结果显示,脑出血72小时内脑水肿明显增加^[28]。Urday等^[29]认为,绝对脑水肿的增加可以损伤发病48小时的神经功能。脑出血24小时后脑水肿使颅内压明显升高、脑血流量明显降低,加重神经元损

害,从而导致神经功能障碍,且血肿质地较硬,与周围脑组织粘连紧密,术中不易清除。2013年发表的STICH II 试验结果显示,约26%患者由药物保守治疗改为颅内血肿清除术,发病至手术时间平均46小时,其预后与早期外科手术无明显差异,但是此类患者病情均进行性加重,且术前评估病情重于药物保守治疗患者^[4]。

四、现状与展望

脑出血手术治疗时机的选择尚待更多大样本临床研究的验证。尽管目前证据尚不能确定脑出血手术治疗时机,但外科手术获益的患者仍然为手术治疗时机的选择提供了依据。针对脑出血病理生理学机制复杂、临床治疗进展缓慢的特点,笔者建议:(1)如果血肿量较大,形成脑疝或危及生命,应立即急诊行颅内血肿清除术。(2)如果符合手术指征,且病情相对平稳,应完善相关检查如CTA、MRI和凝血功能等,于发病后6~24小时(尽可能于发病后6~12小时)根据病情严重程度采取不同手术方式。(3)研究者们应尽可能遵循脑出血的临床发展规律,设计科学严谨的大规模随机对照临床试验。(4)临床医师在临床实际工作中应采取个体化精准治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Hankey GJ. Stroke[J]. Lancet, 2017, 389:641-654.
- [2] Zahuranec DB, Lisabeth LD, Sanchez BN, Smith MA, Brown DL, Garcia NM, Skolarus LE, Meurer WJ, Burke JF, Adelman EE, Morgenstern LB. Intracerebral hemorrhage mortality is not changing despite declining incidence [J]. Neurology, 2014, 82:2180-2186.
- [3] Hemphill JR, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2015, 46:2032-2060.
- [4] Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM; STICH II Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial [J]. Lancet, 2013, 382:397-408.
- [5] Chi FL, Lang TC, Sun SJ, Tang XJ, Xu SY, Zheng HB, Zhao HS. Relationship between different surgical methods, hemorrhage position, hemorrhage volume, surgical timing, and treatment outcome of hypertensive intracerebral hemorrhage [J]. World J Emerg Med, 2014, 5:203-208.
- [6] Li Y, Yang R, Li Z, Yang Y, Tian B, Zhang X, Wang B, Lu D, Guo S, Man M, Yang Y, Luo T, Gao G, Li L. Surgical evacuation of spontaneous supratentorial lobar intracerebral hemorrhage: comparison of safety and efficacy of stereotactic aspiration, endoscopic surgery, and craniotomy [J]. World Neurosurg, 2017, 105:332-340.
- [7] Wang W, Zhou N, Wang C. Minimally invasive surgery for patients with hypertensive intracerebral hemorrhage with large hematoma volume: a retrospective study [J]. World Neurosurg, 2017, 105:348-358.
- [8] Eroglu U, Kahilogullari G, Dogan I, Yakar F, Al-Beyati ES, Ozgur O, Cohen - Gadol AA, Ugur HC. Surgical management of supratentorial intracerebral hemorrhages: endoscopic versus open surgery [J]. World Neurosurg, 2018, 114:E60-65.
- [9] Mu F, Xie G. The progress of hematoma aspiration on intracerebral hemorrhage [J]. Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi, 2010, 7:330-332. [穆峰, 谢刚. 微创血肿清除术治疗脑出血的研究进展 [J]. 中国脑血管病杂志, 2010, 7:330-332.]
- [10] Xu X, Chen X, Li F, Zheng X, Wang Q, Sun G, Zhang J, Xu B. Effectiveness of endoscopic surgery for supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage: a comparison with craniotomy [J]. J Neurosurg, 2018, 128:553-559.
- [11] Morgenstern LB, Demchuk AM, Kim DH, Frankowski RF, Grotta JC. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage [J]. Neurology, 2001, 56:1294-1299.
- [12] Ma ZG, Yang H, An N, Lü SQ. Ultra early small window microneurosurgery on intracerebral hemorrhage in basal ganglia region [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2006, 6:70-71. [马志国, 杨辉, 安宁, 吕胜青. 超早期小骨窗开颅显微外科手术治疗基底节区脑出血 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2006, 6:70-71.]
- [13] Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets [J]. Lancet Neurol, 2012, 11:720-731.
- [14] Kaneko M, Tanaka K, Shimada T, Sato K, Uemura K. Long-term evaluation of ultra - early operation for hypertensive intracerebral hemorrhage in 100 cases [J]. J Neurosurg, 1983, 58:838-842.
- [15] Liu HM, Wang WZ, Li D. A randomized clinical study on the most optimal time window of minimally invasive craniopuncture for cerebral hemorrhage in basal ganglia region [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2009, 9:439-444. [刘红梅, 王文志, 李涤. 微创穿刺术治疗基底节区脑出血最佳手术时机 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9:439-444.]
- [16] Gregson BA, Broderick JP, Auer LM, Batjer H, Chen XC, Juvela S, Morgenstern LB, Pantazis GC, Teernstra OP, Wang WZ, Zuccarello M, Mendelow AD. Individual patient data subgroup meta - analysis of surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 2012, 43:1496-1504.
- [17] Hu R, Feng H. Lenticulostriate artery and lenticulostriate - artery neural complex: new concept for intracerebral hemorrhage [J]. Curr Pharm Des, 2017, 23:2206-2211.
- [18] Wang JQ, Chen XC, Wu JS, Zhou MY, Xu FL. The optimization of time course for surgical treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage [J]. Zhongguo Wei Qin Xi Shen Jing Wai Ke Za Zhi, 2003, 8:21-24. [王建清, 陈衍城, 吴劲松, 周蒙寅, 徐福林. 高血压脑出血手术时机的规范化研究 [J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2003, 8:21-24.]
- [19] Li C. The effect of different timings of minimally invasive surgery in hypertensive intracerebral hemorrhage [J]. Shi Jie Zui Xin Yi Xue Xin Xi Wen Zhai, 2017, 17:36. [李成. 不同

- 颅内血肿微创术手术时机对治疗高血压脑出血的疗效影响分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17:36.]
- [20] Hemorrhagic Stroke Academia Industry (HEADS) Roundtable Participants. Basic and translational research in intracerebral hemorrhage: limitations, priorities, and recommendations [J]. Stroke, 2018, 49:1308-1314.
- [21] Guo Y, Wang HY, Zhang CH, Lin YN, Wang Y, Sun XP. Effect of hyperacute intensive antihypertensive treatment on the prognosis of intracerebral hemorrhage in basal ganglia region[J]. Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi, 2016, 13: 516-521.[郭岩, 王海洋, 张翠宏, 林亚楠, 王玉, 孙晓培. 超急性期强化降压对基底节区脑出血预后的影响[J]. 中国脑血管病杂志, 2016, 13:516-521.]
- [22] Huang GS, Qiu XY, Chen HM, Chen H, Xiao Y. Research progress of enlarged hematoma at the early stage of cerebral hemorrhage [J]. Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi, 2009, 6:54-56.[黄广苏, 邱小鹰, 陈汉明, 陈红, 肖岩. 脑出血早期血肿扩大的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2009, 6:54-56.]
- [23] Xu MY, Zhou JS. Effect of blood pressure lowering strategy on the enlargement of hematoma and clinical outcome in patients with acute intracerebral haemorrhage [J]. Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi, 2011, 8:23-27.[徐梦怡, 周俊山. 脑出血急性期降压策略对早期血肿增大及临床转归的影响[J]. 中国脑血管病杂志, 2011, 8:23-27.]
- [24] Shi XG, Shi JF, Li C, Pang XW. Effect of surgical management and timing on postoperative rebleeding of hypertensive intracerebral hemorrhage [J]. Zhonghua Shen Jing Wai Ke Ji Bing Yan Jiu Za Zhi, 2010, 9:177-178.[时晓光, 师镜峰, 李超, 庞新文. 高血压脑出血手术方法及时机对术后再出血的影响[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2010, 9:177-178.]
- [25] Xu F, Chen D. Effect of early surgical treatment on postoperative rebleeding in patients with hypertensive cerebral hemorrhage [J]. Xian Dai Zhen Duan Yu Zhi Liao, 2016, 14:2658-2659.[徐菲, 陈东. 早期手术治疗对高血压脑出血患者术后再出血的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 14: 2658-2659.]
- [26] Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, Karimi A, Shaw MD, Barer DH; STICH Investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial [J]. Lancet, 2005, 365:387-397.
- [27] Hanley DF, Thompson RE, Muschelli J, Rosenblum M, McBee N, Lane K, Bistran-Hall AJ, Mayo SW, Keyl P, Gandhi D, Morgan TC, Ullman N, Mould WA, Carhuapoma JR, Kase C, Ziai W, Thompson CB, Yenokyan G, Huang E, Broaddus WC, Graham RS, Aldrich EF, Dodd R, Wijman C, Caron JL, Huang J, Camarata P, Mendelow AD, Gregson B, Janis S, Vespa P, Martin N, Awad I, Zuccarello M. Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): a randomised, controlled, open-label, phase 2 trial [J]. Lancet Neurol, 2016, 15:1228-1237.
- [28] You S, Wang X, Lindley RI, Robinson T, Anderson CS, Cao Y, Chalmers J. Early cognitive impairment after intracerebral hemorrhage in the INTERACT1 Study [J]. Cerebrovasc Dis, 2017, 44(5/6):320-324.
- [29] Urday S, Kimberly WT, Beslow LA, Vortmeyer AO, Selim MH, Rosand J, Simard JM, Sheth KN. Targeting secondary injury in intracerebral haemorrhage: perihematomal oedema [J]. Nat Rev Neurol, 2015, 11:111-122.

(收稿日期:2018-10-19)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- 白细胞介素-1 interleukin-1(IL-1)
 比值比 odds ratio(OR)
 表观扩散系数 apparent diffusion coefficient(ADC)
 丙氨酸转氨酶 alanine aminotransferase(ALT)
 超敏C-反应蛋白
 high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP)
 重复时间 repetition time(TR)
 重组组织型纤溶酶原激活物
 recombinant tissue-type plasminogen activator(rt-PA)
 磁共振黑血血栓成像
 magnetic resonance black-blood thrombus imaging(MRBTI)
 大脑后动脉 posterior cerebral artery(PCA)
 大脑中动脉 middle cerebral artery(MCA)
 单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphism(SNP)
 蛋白酶激活受体1 protease-activated receptor 1(PAR-1)
 蛋白酶激活受体4 protease-activated receptor 4(PAR-4)
 低颅压综合征 intracranial hypotension syndrome(IHS)
 低密度脂蛋白胆固醇
 low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C)
 淀粉样脑血管病 cerebral amyloid angiopathy(CAA)
 动-静脉畸形 arteriovenous malformation(AVM)
 动态对比增强MRI
 dynamic contrast-enhanced MRI(DCE-MRI)
 短暂性脑缺血发作 transient ischemic attack(TIA)
 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
 翻转角 flip angle(FA)
 C-反应蛋白 C-reactive protein(CRP)
 反转时间 inversion time(TI)
 3'非翻译区 3' untranslated region(3'UTR)
 风险比 hazard ratio(HR)
 改良Gomori三色 modified Gomori trichrome(MGT)
 改良Rankin量表 modified Rankin Scale(mRS)
 甘油醛-3-磷酸脱氢酶
 glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase(GAPDH)
 甘油三酯 triglyceride(TG)
 高碘酸-雪夫 periodic acid-Schiff(PAS)