

自发性脑出血急性期药物治疗研究进展

廖建明 综述 陈谦学 审校

【关键词】 自发性脑出血;急性期;药物治疗;研究进展
【文章编号】 1009-153X(2017)12-0857-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 743.34

自发性脑出血(spontaneous intracerebral hemorrhage, SICH)占有脑卒中的 10%~15%,病死率、致残率都很高。尽管随着治疗观念及治疗方法的不断改善,仍有 40.4%的 SICH 在发病 1 个月内死亡,仅有 26%的病人可以生活自理^[1]。手术治疗对于改善 SICH 病人临床预后具有重要意义,但是 SICH 急性期的药物治疗同样不可或缺。本文总结 SICH 急性期药物治疗研究进展,以便更好地为临床治疗提供参考。

1 血压控制

血压升高在 SICH 急性期非常常见,血压控制不佳,往往会导致再次出血。收缩压越高,临床预后越差,血压每升高 10 mmHg,不良预后的可能性增高 2 倍。血压控制的矛盾之处在于最大程度地降低血肿扩大风险的前提下,减少血肿周围缺血半暗带的范围,最大程度地保留脑组织功能。SICH 急性期利用降压药治疗后脑血流量并不会受到血压的影响,也不会导致血肿周围组织缺血^[2]。SICH 发病 6 h 内降低血压并不会增加发病后 90 d 严重不良反应的发生以及改变临床预后。INTERACT-2 是目前脑出血领域最大的临床随机对照双盲试验,共纳入 2 839 例发病 6 h 内 SICH,随机接受降压治疗,目标分别为收缩压<140 mmHg 以及<180 mmHg;结果表明血压控制在 140 mmHg 以下,能使病人获得较好的临床疗效,并且较少出现生活困扰,生活质量(90 d 内)明显好于对照组;改良 Rankin 量表评分也明显优于对照组^[3]。SICH 急性期降压治疗建议为:如果收缩压>230 mmHg 或舒张压在 5 min 内 2 次>140 mmHg,可使用硝普钠 0.5~10 μg/(kg·min);如果收缩压在 180~230

mmHg,舒张压在 105~140 mmHg,或者 20 min 内平均动脉压超过 130 mmHg,可以静脉给药拉贝洛尔(5~100 mg/h 间断给药或 2~8 mg/min 持续给药)、艾司洛尔[500 μg/kg 负荷剂量,50~200 μg/(kg·min)维持剂量]、依那普利(0.625~1.2 mg,1 次/6 h)或者其他可静脉滴注更小剂量使用的降压药物;如果收缩压<180 mmHg 并且舒张压<105 mmHg,可延缓降血压药物治疗。SICH 急性期进行紧急的降压治疗是必要而且安全的,并不会给病人带来额外的不良反应。在无降压禁忌证情况下,将收缩压降至<140 mmHg 是安全的。

2 脑水肿的治疗

SICH 后,通常会出现一系列的病理生理变化,在血肿周围会形成不同程度的水肿,引起继发性脑组织损伤。脑水肿最早开始于出血后 3 h,并在 3 d 内迅速加重。水肿程度在出血后 7 d 以内逐渐加重,并持续至出血后 3 周。出血后早期水肿(72 h 以内)的形成主要因血凝块收缩,血浆外溢导致静水压升高;而晚期脑水肿的发生发展则主要是红细胞降解产物、凝血酶、补体激活等诱导级联反应导致脑组织炎症反应、氧化应激,最终导致血脑屏障遭受破坏^[4]。出血后脑水肿的发生难以避免,血肿周围水肿的严重程度与神经功能状态明显相关,与住院期间病死率以及出血后 3 个月致残率密切相关。有效的手术治疗对于降低脑水肿固然重要,但是药物治疗,如高渗性脱水药、利尿剂等药物在治疗血肿周围水肿方面仍具有不可替代的作用。

2.1 甘露醇 作为临床上应用最为广泛的脱水药,在治疗脑水肿、降低颅内压方面具有一定的优势。但是 SICH 后,通常存在血脑屏障的破坏,血管通透性明显增高,甘露醇渗入脑组织间隙,使得渗透压明显升高,因此存在加重脑水肿的风险。有学者发现急性期(发病 6 h 以内)应用甘露醇可能使血肿扩大,因

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2017.12.021
作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院神经外科(廖建明、陈谦学)

此对于发病6 h以内的病人,不提倡应用甘露醇治疗脑水肿。而另一方面,SICH早期(发病6 h以内)应用甘露醇并不会导致病人预后不良,而对于血肿量较大(血肿量>15 ml)的病人,应用甘露醇还有利于获得更好的临床预后且不增加药物相关副作用^[5]。因此,SICH早期应用甘露醇仍需谨慎,疗效有待进一步考证。

2.2 高渗盐水 是治疗脑水肿的重要方法之一,是高渗性脱水的常用药物之一。相较于甘露醇,静脉滴注3%高渗盐水能安全、有效地降低颅内压,应用5%高渗盐水在降颅压及改善预后方面有更好的效果,且无明显的不良反应^[6]。也有研究发现静脉滴注3%高渗盐水,12 h内颅内压下降不明显,用药后复查颅脑CT也未见脑组织移位有所改善。所以关于高渗盐水是否具有比甘露醇更好的降低颅内压的效果,仍需大样本、前瞻性的随机对照研究来进一步证实。

2.3 利尿剂 无论是传统的呋塞米或是新型的磺酰脲类利尿剂,治疗SICH后脑水肿的疗效较为出色。利尿剂作为甘露醇或者甘油果糖的辅助用药具有良好的临床疗效,对于心功能及肾功能不全的病人,应用利尿剂能够降低心脏负荷,还可减少甘露醇的用量,从而减轻对肾小管的损害。

2.4 激素类药物 如地塞米松,经常用于颅内占位性病变后脑水肿的治疗,而在SICH后脑水肿中临床疗效有限。研究表明地塞米松治疗SICH后脑水肿相比于安慰剂,并无明显临床疗效,对于降低病死率以及改善临床预后效果欠佳^[7]。此外,应用激素类药物治疗SICH后血肿周围水肿会带来诸多并发症,如高血糖症、感染等。因此,目前地塞米松并不作为一线用药用于治疗SICH后血肿周围水肿。

2.5 低温疗法 对于SICH后血肿周围水肿的治疗,可能具有一定的疗效。研究显示SICH早期实施低温疗法可以有效地减少血肿周围水肿的发生,但对于临床预后并无影响。而一项meta分析表明低体温疗法不仅对于减少血肿周围水肿的程度具有良好的效果,还有利于神经功能的恢复^[8]。低体温疗法对于缓解血肿周围水肿、减少脑组织损伤具有一定的作用,但是将低体温疗法广泛应用于SICH的治疗仍需更多的临床证据支持。

3 抗凝疗法

脑内血肿的大小是影响SICH预后的关键因素,早期控制脑内继续出血,防止血肿进一步扩大,对于改善病人临床预后具有重要作用,因此SICH超早期

进行止血尤为重要。对于口服药物(如抗血小板、抗凝等)引起的SICH,紧急予以维生素K、凝血酶原复合物等纠正凝血功能障碍是首要手段^[9]。而对于凝血功能正常的SICH,超早期应用止血治疗,控制脑内继续出血,防止血肿进一步扩大,对于改善临床预后显得尤为重要。

3.1 重组活化凝血因子VIIa (recombinant activated factor VIIa, rFVIIa) 在SICH急性期的应用备受关注。多中心临床随机对照研究显示,SICH病人静脉应用rFVIIa,可以明显地减少脑内血肿增大,但是并不能有效的改善临床预后;不仅如此,亚组分析发现,与安慰剂对照组相比,SICH急性期应用高剂量(80 mg/kg)rFVIIa会明显地增加心血管方面的并发症^[10]。

3.2 氨甲环酸 是一种强有力的抗纤溶药物。Arumugam等^[11]对SICH急性期静脉注射氨甲环酸后发现试验组脑内血肿增加量明显低于安慰剂对照组,且安全性值得肯定。SICH后,应用氨甲环酸进行止血治疗,目前仍在临床研究阶段。止血治疗并不可能使所有SICH病人受益,因此选择具有继续出血或再出血高危风险的SICH病人进行止血治疗,可以在保证疗效的同时,还减少不必要的药物相关并发症。

止血治疗在SICH急性期治疗中较为关键,但是应用止血药物的同时可能会引起其他不良反应,如凝血功能障碍、上消化道出血、迟发性脑缺血、动静脉血栓等。因此,在SICH急性期,对于血肿稳定、无再出血风险的病人,可不必使用止血药物;而对于存在血肿扩大高危因素的病人,应谨慎地选择及应用止血药物防止血肿量扩大。

4 预防静脉血栓

SICH发生血栓栓塞性疾病的风险性要比正常人高得多,尤其是女性。SICH后,下肢深静脉血栓形成的发生率在0.5%~13%,而肺栓塞的发生率在0.7%~5%。静脉应用抗凝药物有引起脑内血肿量增大、再出血的风险^[12]。一项meta分析显示SICH早期予以抗凝治疗,如低分子肝素或者普通肝素,可能会使血肿扩大。有临床研究发现SICH早期应用间歇性加压充气可以有效的减少下肢深静脉血栓的发生。因此,目前对于SICH急性期是否应用抗凝药物或者弹力袜预防静脉血栓形成,对于急性期病人能否待血肿稳定后再使用措施预防血栓性疾病,或者对于存在高危风险的病人早期干预能否有效减少血栓并发症的发生率,仍有较多问题需寻求临床证据

指导治疗。

5 抗癫痫治疗

约 1/3 的 SICH 脑电图检查可发现异常脑电波，其中大约有一半的病人并不会出现任何临床发作。SICH 后癫痫发作可能与多种因素有关，如出血量、出血部位、皮层受累以及神经功能缺失严重程度等。目前，预防性使用抗癫痫药物的治疗方案主要是每日口服丙戊酸钠 500 mg 或 24 h 内持续静脉滴注丙戊酸钠 0.4 mg。

然而，对于是否应该预防性使用抗癫痫类药物，仍存在一定争议。单中心研究结果显示预防性使用抗癫痫药物能显著减少 SICH 的癫痫发生。而多项前瞻性试验表明癫痫发作与神经功能预后以及病死率之间并无明显相关性^[13]。预防性使用抗癫痫药物可能会增加 SICH 病人病死率及致残率。因此，对于 SICH 后使用抗癫痫药物能否真正使病人受益，目前仍不明确。因此美国心脏协会/美国卒中协会给出几点建议：SICH 病人若出现癫痫发作，则应该使用抗癫痫药物；对于那些精神状态改变且脑电图示异常脑电波的病人应服用抗癫痫药物；不推荐预防性使用抗癫痫药物。但是，目前并没有足够的证据表明预防性使用抗癫痫药物能减少 SICH 后癫痫的发生，能否使病人受益目前仍不清楚。

6 血糖管理

SICH 后，多种原因可导致血糖升高，而高糖血症会加重出血后炎症反应，诱导产生肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-1 等炎症因子，从而导致神经元死亡，增加血脑屏障的通透性，加重脑水肿。SICH 后，高糖血症与神经功能缺失程度呈明显的正相关，血糖水平持续高于 6.78 mmol/L 是 SICH 不良预后的独立危险因素。国际脑出血多中心临床协作试验亚组分析显示 SICH 入院时随机血糖水平与不良预后具有显著的相关性，急性期血糖每升高 1 mmol/L，住院期间的死亡风险则增加 0.14 倍^[14]。SICH 急性期高血糖常采用胰岛素泵输注将血糖水平控制在 4.4%~6.1 mmol/L。

7 应激性溃疡的预防

应激性溃疡是 SICH 病人消化道大出血最主要的原因，发生机制可能与颅内压升高导致迷走神经兴奋，进而促进胃酸分泌及胃粘膜的局部缺血相关。SICH 所致应激性溃疡的预防主要以采用抑制

胃酸分泌的药物为主，如奥美拉唑、泮托拉唑（40 mg，1 次/d）等。多种中药对 SICH 所致应激性溃疡也能取得好的治疗结果。大部分研究发现预防性使用抑制胃酸分泌药物能够有效减少应激性溃疡的发生。然而一项单中心研究发现接受药物预防应激性溃疡的病人消化道大出血的发生率明显高于非预防性药物治疗组^[15]。目前，并没有足够的证据表明预防性地抑制胃酸分泌能减少 SICH 应激性溃疡的发生。

总而言之，SICH 急性期的药物治疗是极其重要的，对于防止再出血、减轻脑水肿、减少并发症、改善临床预后均具有不可忽视的作用。但是，现阶段对于 SICH 急性期药物治疗仍存在较多问题，部分药物治疗的安全性及有效性仍有待进一步考证。

【参考文献】

[1] Rathor MY, Rani MF, Jamalludin AR, *et al.* Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage by clinical-computed tomographic correlations [J]. *J Res Med Sci*, 2012, 17(11): 1056-1062.

[2] Butcher KS, Jeerakathil T, Hill M, *et al.* The intracerebral hemorrhage acutely decreasing arterial pressure trial [J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 620-626.

[3] Wang X, Arima H, Al-Shahi SR, *et al.* Rapid blood pressure lowering according to recovery at different time intervals after acute intracerebral hemorrhage: pooled analysis of the INTERACT studies [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 39(3-4): 242-248.

[4] Bates TR, Phatouros CC, Van Heerden J. Spot sign, prognosis and intracerebral haemorrhage [J]. *QJM*, 2017, 110(6): 407.

[5] Wang X, Arima H, Yang J, *et al.* Mannitol and outcome in intracerebral hemorrhage: propensity score and multivariable intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial 2 results [J]. *Stroke*, 2015, 46(10): 2762-2767.

[6] Mangat HS, Chiu YL, Gerber LM, *et al.* Hypertonic saline reduces cumulative and daily intracranial pressure burdens after severe traumatic brain injury [J]. *J Neurosurg*, 2015, 122(1): 202-210.

[7] 卞合涛, 初建峰. 地塞米松对脑出血后脑水肿的影响及可能机制[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(12): 2921-2922.

(上接第 859 页)

- [8] Melmed KR, Lyden PD. Meta-analysis of pre-clinical trials of therapeutic hypothermia for intracerebral hemorrhage [J]. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 2017, 7(3): 141–146.
- [9] Hemphill JR, Greenberg SM, Anderson CS, *et al.* 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(7): 2032–2060.
- [10] Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, *et al.* Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(20): 2127–2137.
- [11] Arumugam A, Na AR, Theophilus SC, *et al.* Tranexamic acid as antifibrinolytic agent in non traumatic intracerebral hemorrhages [J]. *Malays J Med Sci*, 2015, 22(Spec Issue): 62–71.
- [12] Dennis M, Sandercock PA, Reid J, *et al.* Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2009, 373(9679): 1958–1965.
- [13] Mackey J, Blatsioris AD, Moser EA, *et al.* Prophylactic anticonvulsants in intracerebral hemorrhage [J]. *Neurocrit Care*, 2015, 113(10): 1–9.
- [14] Saxena A, Anderson CS, Wang X, *et al.* Prognostic significance of hyperglycemia in acute intracerebral hemorrhage: the INTERACT2 study [J]. *Stroke*, 2016, 47(3): 682–688.
- [15] Yang TC, Li JG, Shi HM, *et al.* Gastrointestinal bleeding after intracerebral hemorrhage: a retrospective review of 808 cases [J]. *Am J Med Sci*, 2013, 346(4): 279–282.

(2017-05-08 收稿, 2017-12-03 修回)