

· 论 著 ·

外科干预对高血压脑出血后脑水肿转归的影响

宋春旺, 谢宗义, 陈维福, 马颖, 程远[△]

(重庆医科大学附属第二医院神经外科 400010)

摘要:目的 探讨手术干预对高血压脑出血后, 血肿周围脑水肿形成与发展的影响。方法 选择高血压脑出血患者 160 例, 分保守治疗组、开颅治疗组和微创治疗组。采用单元、多元线性回归和方差分析分别研究血肿量与脑水肿量的相关性; 不同部位及不同血肿量对脑水肿相对增量(relative growth of perihematomal edema volume, RE)的影响; 手术与非手术对 RE 的影响进行比较。结果 高血压脑出血后血肿量与脑水肿发生呈正相关($r^2=0.5831$), 与不同时间点 RE 相关($P<0.01$); 不同出血部位的 RE 间差异无统计学意义($P>0.05$)。幕上出血中小血肿的 RE 最大($P<0.05$); 幕上微创组和开颅组间的 RE 差异无统计学意义($P>0.05$), 与保守治疗组相比, RE 较少, 差异有统计学意义($P<0.05$); 幕下开颅治疗组与保守治疗组相比, RE 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 高血压脑出血后血肿量与脑水肿程度、RE 密切相关, 幕上少量血肿对脑水肿变化速率影响较大, 手术治疗在一定程度上减轻脑水肿发展速率。

关键词:颅内出血, 高血压性; 脑水肿; 血肿; 引流术

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.29.005

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)29-2925-04

The effect of surgical intervention to brain edema development after hypertensive intracerebral hemorrhage

Song Chunwang, Xie Zongyi, Chen Weifu, Ma Ying, Cheng Yuan[△]

(Department of Neurosurgery, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of surgical intervention to brain edema formation and the development after hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH). **Methods** 160 patients with HICH were divided into conservative group(C group), surgery group which includes craniotomy group(Sc group) and minimally invasive group(Sm group). Simple linear regression, multiple linear regression and analysis of variance were used to study the correlation between the baseline volume of hematoma and the perihematomal edema volume, the effect of hematoma to the relative growth of perihematomal edema volume(RE) with different bleeding sites, different volume and different time point. Analysis of variance was used to compare the effects of C group, Sc group and Sm group on RE at different time. **Results** There was a highly significant correlation between hematoma and perihematomal edema volumes at baseline($r^2=0.5831$), hematoma and RE at different time($P<0.01$). There was no significant statistic difference of RE in different bleeding sites($P>0.05$). The largest RE($P<0.05$) was the small supratentorial intracerebral hematoma. There was no significant difference of RE between Sc group and Sm group, but they were significantly lower compared with C group($P<0.05$). There was no significant difference between RE of C group and Sc group with infratentorial intracerebral Hemorrhage($P>0.05$). **Conclusion** The degree of perihematomal edema and RE are strongly related to the size of the baseline hematoma of HICH. And a small quantity of supratentorial hematoma could largely impact the development of brain edema. Removing hematoma by surgery can reduce the development of brain edema.

Key words: intracranial hemorrhage, hypertensive; brain edema; hematoma; drainage

高血压脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH)是一种致残率和病死率非常高的脑血管性疾病, 全世界每年患病人口超过千万^[1-2]。对人类的危害主要归咎于发病时血肿形成造成的神经系统直接损害以及血肿代谢产物引起的继发性损害, 其中脑水肿是导致脑出血后病情恶化和恶性循环形成的重要因素之一^[3-4]。本文通过回顾性研究, 探讨影响高血压脑出血后脑水肿形成及影响因素, 外科干预能有效降低脑水肿形成速率。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2005 年 6 月至 2009 年 6 月 4 年间本院符合本研究的高血压脑出血患者 160 例, 其中男 93 例, 女 67 例; 年龄 33~93 岁, 平均 63.2 岁; 基底节区出血 69 例, 丘脑出血 31 例, 脑干出血 9 例, 脑叶出血 32 例, 小脑出血 19 例, 见表 1。将 160 例患者分为保守治疗组和手术治疗组, 其中保守治疗组基底节区和脑叶按 0~10 mL, >10~20 mL, 20 mL 以上,

丘脑和小脑按 0~5 mL, >5~10 mL, 10 mL 以上分别将血肿量分为小、中、大量 3 级; 手术组又分微创穿刺血肿引流术组和开颅减压血肿清除术组。同时, 记录 160 例患者入院血压、格拉斯哥评分(glasgow coma scale, GCS)、纤维蛋白原(Fib)、血糖(入院随机指血糖)。

纳入标准:(1)患者既往明确高血压病史, 符合第四届全国脑血管学术会议指定的高血压脑出血病的诊断标准;(2)出现意识障碍、肢体麻木、偏瘫、头痛、恶心、呕吐等症状, 6 h 内入院行头部 CT 检查;(3)入院后至少有 6~24 h、24~72 h、5~8 d、12~14 d 的头部 CT 扫描检查;(4)保守治疗组基底节、丘脑、脑叶和小脑部位 15~21 d 行头部 CT 检查;(5)入院当日行手术治疗者术后 1~3 d、3~7 d、7~14 d、15~21 d 内行头部 CT 检查。

排除标准:(1)外伤性脑出血、动静脉畸形、肿瘤出血、动脉瘤、烟雾病等;(2)合并糖尿病、血液系统疾病、肝病、自身免疫

性疾病、脑梗死、吸毒和服用抗凝药物病史；(3)入院后复查头部 CT 示血肿量扩大 1.3 倍或直径增加 0.5 cm 者；(4)不具备相应时间点头部 CT 扫描检查者。

1.2 方法 测量和计算方法:规定入院后 6~24 h、24~72 h、5~8 d、12~14 d 头部 CT 作为第 1、3、7、14 天 CT。采用 CT 机自带软件(Dicom 软件)和多田公式($\pi/6$ 长轴×短轴×出血层面或水肿层面高度)由 2 位临床医生单独计算入选患者血肿和血肿水肿复合体大小,偏差大于 10%者重复测量计算。水肿量=血肿水肿复合体量-血肿量;第 n 天脑水肿相对增量(relative growth of perihematoma edema volume, RE)=(第 n 天水肿量-入院水肿量)/入院水肿量。

1.3 统计学处理 相关性研究采用单元或多元线性回归分析,计量资料组间比较采用方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义,统计软件使用 SAS8.0 USA 软件。

表 1 患者入院时基本情况($\bar{x}\pm s$)

项目	保守治疗组 ($n=83$)	手术组($n=77$)	
		微创穿刺组 ($n=43$)	开颅手术组 ($n=34$)
发病到首次 CT 时间(h)	3.14±1.64	3.09±1.51	2.65±1.22
年龄(岁)	65.52±13.99	63.33±15.11	63.79±14.85
性别[n(%)]	51(60.7)	20(46.0)	22(65.0)
收缩压(mm Hg)	181.76±24.79	185.30±27.63	188.88±22.04
舒张压(mm Hg)	105.70±15.04	103.42±16.25	107.50±13.61
血肿量(mL)	19.62±18.65	25.26±16.18	34.27±25.28
水肿量(mL)	11.59±10.97	15.85±11.01	18.76±13.37
GCS	12.50±2.91	11.14±3.49	10.85±3.40
Fib(g/L)	3.57±1.00	3.75±0.99	3.81±0.76
血糖(mmol/L)	7.19±1.89	7.45±1.98	9.40±2.77
出血部位			
基底节(n)	29	23	17
丘脑(n)	17	12	2
脑干(n)	9	0	0
脑叶(n)	16	8	8
小脑(n)	12	0	7

2 结 果

2.1 血肿量与水肿相关性 160 例患者入院血肿量平均为

19.72 mL(95% CI 0.80~39.91 mL),水肿量平均为 11.31 mL(95% CI 0~23.11 mL),两者具有明显相关性($r^2=0.5851$, $P=0.0001$)。

2.2 保守组采用单元线性回归 分析研究年龄、性别、入院收缩压、舒张压、血肿量、GCS、Fib 和血糖与第 1、3、7、14 天 RE 的相关性。分别以入院年龄、性别、血肿量、收缩压、舒张压、GCS、Fib、血糖为自变量,不同时间点 RE 为应变量,进行单元线性回归,其结果为:GCS 和入院血肿量在第 1、3、7 天为差异有统计学意义($P<0.05$)。说明 GCS 和入院血肿量对不同时间点 RE 具有较大的影响。采用多元线性回归分析研究年龄、性别、入院收缩压、舒张压、出血部位、血肿量、GCS、Fib 和血糖与第 1、3、7、14 天 RE 的相关性,见表 2。以入院年龄、性别、血肿量、收缩压、舒张压、GCS、Fib、血糖和出血部位为自变量,不同时间点 RE 为应变量,进行多元线性回归分析,其结果为第 1、3、7 天血肿量对 RE 的影响差异有统计学意义($P<0.05$)。第 14 天以 $P=0.05$ 模型无统计学意义。说明入院时血肿量是影响不同时间点 RE 最大因素;采用方差分析研究不同出血部位对第 1、3、7、14 天 RE 的影响。基底节、丘脑、脑叶、脑干、小脑在第 1、3、7、14 天 RE 的方差分析,其结果表明各部位对各时间点 RE 的方差分析差异无统计学意义, $P=0.2095$ 、 0.7237 、 0.8728 、 0.4158 ,见表 3。

2.3 不同出血部位不同血肿量对 RE 影响 保守组采用方差分析研究不同部位不同血肿量在第 1、3、7、14 天时间段对 RE 的影响。结果显示:幕上脑出血(基底节区、脑叶和丘脑)均示少量血肿在第 1、3、7 天 RE 均值均大于中量和大量血肿,基底节区中量血肿在第 1、3 天 RE 均值均大于大量血肿,且具有统计学意义,说明幕上少量血肿的脑水肿变化速率最大。脑叶和丘脑中量与大量及幕下(小脑)各等级出血量在各时间点 RE 均无明显差异,见表 4。

2.4 手术与非手术、不同方式手术、不同部位手术对 RE 影响 采用方差分析分别研究幕上(基底节、丘脑和脑叶)出血微创术、开颅术和保守治疗三者间及幕下(小脑)开颅血肿清除术与保守治疗间对 RE 在第 1~3 天、第 3~7 天、第 7~14 天和第 14~21 天的影响。结果显示:幕上微创术组各时间点 RE 均值和开颅术组第 1~3 天、第 3~7 天 RE 均值均小于保守组,差异有统计学意义,见表 5。说明幕上出血微创术在术后 21 d 内和开颅术在 7 d 内较保守治疗减缓脑水肿发展速率。微创术和开颅术组相比差异无统计学意义。幕下出血开颅术组与保守组相比差异无统计学意义,见表 6。

表 2 以不同时间点 RE 为应变量的单元线性回归分析

项目	第 1 天		第 3 天		第 7 天		第 14 天	
	F	P	F	P	F	P	F	P
年龄	0.64	0.43	0.52	0.47	0.37	0.54	0.26	0.61
性别	0.91	0.34	0.22	0.64	0.02	0.89	0.03	0.186 69
血肿量	27.32	<0.000 1	32.07	<0.000 1	16.57	0.000 1	1.70	0.195 5
收缩压	3.42	0.07	1.14	0.287 9	0.00	0.96	0.28	0.597 7
舒张压	5.28	0.02	1.95	0.165 9	0.94	0.33	0.37	0.544 4
GCS	11.81	0.000 9	11.85	0.000 9	7.96	0.006	1.02	0.315 0
Fib	1.73	0.191	0.31	0.580	0.00	0.975 7	0.43	0.514 4
血糖	0.81	0.37	1.34	0.250	0.13	0.716 4	1.03	0.314 1

表 3 不同出血部位对各时间点 RE 的方差分析($\bar{x} \pm s$)

项目	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 14 天
基底节	0.298±0.401	0.551±0.654	0.519±0.681	0.459±1.041
丘脑	0.422±0.306	0.751±0.588	0.595±0.523	0.553±0.635
脑干	0.379±0.295	0.618±0.436	0.708±0.959	1.092±2.226
脑叶	0.612±0.579	0.709±0.634	0.454±0.413	0.222±0.818
小脑	0.372±0.408	0.495±0.519	0.622±0.612	0.367±0.712

表 4 不同出血部位不同血肿量对 RE 影响的方差分析($\bar{x} \pm s$)

项目	第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 14 天
基底节区				
0~10 mL(小量)	0.672±0.508	1.106±0.809	1.018±0.787	0.705±1.353
>10~20 mL(中量)	0.123±0.057*	0.377±0.346*	0.333±0.580*	0.459±1.135
>20 mL(大量)	0.075±0.033#△	0.129±0.032#△	0.172±0.239#	0.187±0.354
脑叶				
0~10 mL(小量)	1.159±0.450	1.290±0.539	0.780±0.334	0.179±1.059
>10~20 mL(中量)	0.224±0.091*	0.337±0.041*	0.261±0.162*	0.465±0.888
>20 mL(大量)	0.157±0.107#	0.193±0.090#	0.150±0.340#	0.086±0.387
丘脑				
0~5 mL(小量)	0.698±0.248	1.294±0.523	1.002±0.513	0.297±0.469
>5~10 mL(中量)	0.221±0.074*	0.387±0.193*	0.288±0.392*	0.928±0.892
>10 mL(大量)	0.239±0.224#	0.355±0.244#	0.333±0.226#	0.378±0.289
小脑				
0~5 mL(小量)	0.718±0.553	0.917±0.711	0.900±0.720	0.677±0.889
>5~10 mL(中量)	0.225±0.211	0.321±0.295	0.673±0.630	0.175±0.819
>10 mL(大量)	0.153±0.058	0.222±0.084	0.169±0.129	0.274±0.132

*: $P < 0.05$, 与小量相比; #: $P < 0.05$, 与小量相比; △: $P < 0.05$, 与中量相比。

表 5 基底节+丘脑+脑叶不同治疗方案对 RE 的方差分析($\bar{x} \pm s$)

项目	第 3 天	第 7 天	第 14 天	第 21 天
保守治疗组	0.647±0.628	0.527±0.572	0.372±0.832	-0.057±0.840
微创术组	0.048±0.439*	-0.019±0.480*	-0.092±0.610*	-0.371±0.578*
开颅术组	0.034±0.410*	0.176±0.275*	0.309±0.548△	-0.201±0.485

*: $P < 0.05$, 与保守组比较; △: $P < 0.05$, 与微创数组比较。

表 6 小脑区不同治疗方案对 RE 的方差分析($\bar{x} \pm s$)

组别	第 3 天	第 7 天	第 14 天	第 21 天
微创术组	0.495±0.519	0.622±0.0612	0.372±0.714	0.148±0.555
开颅术组	0.236±0.325*	0.222±0.435*	-0.145±0.157*	-0.440±0.242△

*: $P > 0.05$; △: $P < 0.05$, 与微创术组比较。

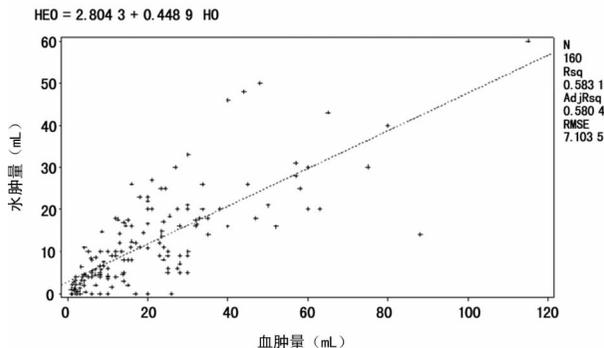


图 1 160 例血肿量与脑水肿量的相关性

3 讨 论

高血压脑出血是最常见的出血性脑血管疾病,它的危害除取决于血肿本身的占位效应外,出血后血肿周围脑水肿的形成也是造成其预后不良的主要原因。有关高血压脑出血的治疗

策略一直存在较大争议。近年基础研究和临床观察证实,脑出血后 3 h 内即可形成脑水肿,72 h 内逐渐加重,3~7 d 达到高峰,随后随着血肿吸收逐渐消退^[5-6],但部分患者因为迟发性水肿形成,高峰时间可推迟到 14 d 以后^[3-7]。脑水肿超早期的形成主要由血肿占位效应和凝血块回缩,血浆蛋白和纤维蛋白渗出改变周围胶体渗透压所致^[8-9]。前 3 d 呈逐渐增加趋势,大部分在第 3~7 天达到高峰,主要由凝血酶的释放、炎症反应和补体系统激活所致^[10-11]。迟发性脑水肿与缺血后再灌注和血块继续收缩凝血酶生成及红细胞降解血红蛋白生成有关^[7]。迟发性水肿的存在使得血肿量与 7 d 后水肿变化线性相关发生改变。

影响高血压脑出血后脑水肿形成、发生和发展的因素很多,其中血肿量已被证实为影响脑水肿发生的最主要因素,而且参与脑水肿形成、发生和发展的所有阶段。本研究分别从血肿量与脑水肿程度相关性及相关程度进行分析以及脑出血后

不同时间、不同出血部位和不同血肿量对相应时间点 RE 的相关性进行分析,其结果不仅进一步证实了高血压脑出血早期即可发生脑水肿,而且脑水肿的程度与血肿量的大小呈正相关,即出血越多,形成的脑水肿越重,该结果与 Arima 等^[12]和 Carhuapoma 等^[13]的研究结论一致。另外,为便于观察,本研究选择部分非手术治疗高血压脑出血患者为研究对象,以年龄、性别、入院收缩压、舒张压、血肿量、GCS、Fib 和血糖等因素为自变量,以不同时间点 RE 为因变量,并进行单元和多元回归分析。其结果表明血肿量是影响脑水肿发生和发展的主要因素,尤其是与不同时间点 RE 也存在相关性。RE 代表一定时间段内单位体积血肿对脑水肿的贡献,不同时间段的 RE 组成一动态指标,主要用于反映脑水肿变化速率。从本研究结果不难发现高血压脑出血后 RE 与血肿形成的量直接相关,即不同血肿量对 RE 的影响力不相同。幕上少量血肿的脑水肿变化速率最大,中量和大量之间差异较小;而小脑无论血肿量大小,对水肿发展变化影响差异均无统计学意义,考虑为该研究样本量较小和小脑部位出血量较少所致。

多数支持手术干预高血压脑出血的理由是清除血肿不仅能减少由于颅内占位性效应引起的颅内压升高,而且能阻止或减少血肿及分解代谢产物引起的血肿周围脑组织水肿、脑血流的下降和继发性损害。因此,有作者提出早期清除血肿有利于脑水肿减轻^[14]。为了进一步从临床角度验证手术清除血肿是否对脑水肿形成有所作用,本研究对手术与非手术治疗 RE 变化以及不同部位脑水肿的变化速率进行比较。其结果发现幕上出血微创术在术后 21 d 内和开颅术在 3 d 内较保守治疗减缓脑水肿发展速率;而微创术和开颅术组相比均无明显统计学意义;幕下出血开颅术组与保守组相比差异无统计学意义;后期开颅血肿清除术相对于保守治疗对脑水肿的消退并无明显优势。本研究结果表明由微创穿刺血肿引流术对脑水肿变化速率的影响与开颅血肿清除术具有相同的结果,而且该手术具有创伤小、操作简单、耗时短,尤其不增加脑组织的进一步损害,是治疗高血压脑出血一种有效的方法。开颅血肿清除术早期清除血肿较完全,虽能迅速减轻血肿对脑水肿形成与发展,但由于手术本身对脑组织的副损伤较大,仍会引发脑水肿。后颅窝空间较小,小脑部位在出血量相对基底节、脑叶等较小的情况下,颅内压已明显增高,需要手术治疗,而后颅窝开颅血肿清除术因后颅窝空间较小,进一步限制了手术空间,手术过程中对脑组织损伤相对较大,所以术后水肿形成相对较重。

综上所述,高血压脑出血后血肿量与脑水肿程度、RE 密切相关,幕上少量血肿对脑水肿变化速率影响较大,手术治疗在一定程度上减轻脑水肿发展速率。因此,针对高血压脑出血的治疗策略,重点在于血肿的早期清除,及时消除颅内占位对脑组织的影响,减轻血肿周围脑水肿的发生。微创穿刺血肿引流术与开颅减压术在缓解脑水肿方面具有相同作用,但其对脑组织损伤轻微^[15-16]。本研究为回顾性研究,标本量偏小,研究结果不免有所偏差,需行多中心、大样本前瞻性研究。此外,对于幕上出血不同部位手术方式、微创术引流时间,不同脱水剂对脑水肿的影响有待进一步研究。

参考文献:

[1] Qureshi AI, Tuhim S, Broderik JP, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(19): 1450-1460.

- [2] Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, et al. Long term mortality after intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2006, 66(8): 1182-1186.
- [3] Zazulia AR, Diringner MN, Derdeyn CP, et al. Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 1999, 30(6): 1167-1173.
- [4] Inaji M, Tomita H, Tone O, et al. Chronological changes of perihematomal edema of human intracerebral hematoma[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2003, 86: 445-448.
- [5] Gebel JM, Jauch EC, Brott TG, et al. Natural history of perihematomal edema in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2002, 33(11): 2631-2635.
- [6] Mehdiratta M, Kumar S, Hackney D, et al. Association between serum ferritin level and perihematoma edema volume in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2008, 39(4): 1165-1170.
- [7] Wu G, Xi G, Huang F. Spontaneous intracerebral hemorrhage in humans: hematoma enlargement, clot lysis, and brain edema[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2006, 96: 78-80.
- [8] Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(1): 53-63.
- [9] Juvela S, Kase CS. Advances in intracerebral hemorrhage management[J]. *Stroke*, 2006, 37(2): 301-304.
- [10] Castillo J, Davalos A, Alvarez-sabin J, et al. Molecular signatures of brain injury after intracerebral hemorrhage [J]. *Neurology*, 2002, 58(4): 624-629.
- [11] Hua Y, Xi G, Keep RF, et al. Complement activation in the brain after experimental intracerebral hemorrhage[J]. *Neurosurg*, 2000, 92(6): 1016-1022.
- [12] Arima H, Wang JG, Huang Y, et al. Significance of perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the INTERACT trial [J]. *Neurology*, 2009, 73 (23): 1963-1968.
- [13] Carhuapoma JR, Hanley DF, Banerjee M, et al. Brain edema after human cerebral hemorrhage: a magnetic resonance imaging volumetric analysis[J]. *Neurosurg Anesthesiol*, 2003, 15(3): 230-233.
- [14] Okuda M, Suzuki R, Moriya M, et al. The effect of hematoma removal for reducing the development of brain edema in cases of putaminal hemorrhage[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2006, 96: 74-77.
- [15] Teernstra OP, Evers SM, Lodder J, et al. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial [J]. *Stroke*, 2003, 34(4): 968-974.
- [16] Yang XF, Wen L, Shen F, et al. Surgical complications secondary to decompressive craniectomy in patients with a head injury: a series of 108 consecutive cases[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2008, 150(12): 1241-1247.