DOI:10.16016/j.1000-5404.201508143

早期强化降压对高血压脑出血患者颅内血肿及水肿的影响

张 钶,霍 钢,王晓澍,杨 刚,郑履平 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院神经外科)

[**摘要**] **目的** 探讨早期强化降压对高血压脑出血患者颅内血肿扩大及血肿周围水肿的影响。**方法** 回顾性分析本院2013年9月至2015年6月收治的幕上高血压脑出血患者的临床资料,根据我院神经内、外科对高血压脑出血早期血压管理方式的不同,将病例资料分为强化降压组(3 h内收缩压降至≤140 mmHg,并维持120~140 mmHg 1周)和对照组(目标收缩压160~180 mmHg,平均动脉压100~130 mmHg)。分别从年龄、格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale,GCS)、收缩压、起病后干预时间、血肿体积5个方面分层次比较2组3 d内血肿扩大发生率,并计算相对危险度降低率(relative risk reduction,RRR),对比2组第3、7、14天水肿变化。**结果** 共筛选出90例行强化降压幕上高血压脑出血患者的临床资料,再筛选出与之相匹配的对照组90例,2组的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。强化降压组血肿扩大9例(10.0%),对照组血肿扩大24例(26.7%),差异有统计学意义($P<0.01$),RRR值为62.5%(95% *CI* 为23.9%~81.5%)。2组水肿量在第3、7、14天差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 脑出血早期强化降压能减少患者颅内血肿扩大概率,不增加血肿周围水肿体积。

[**关键词**] 颅内出血,高血压性;强化降压;血肿;脑水肿
[**中图法分类号**] R544.105; R651.15; R743.34 [**文献标志码**] A

Effect of early intensive antihypertensive treatment on hematoma and perihematomal edema in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage

Zhang Ke, Huo Gang, Wang Xiaoshu, Yang Gang, Zheng Lyuping (Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the effect of early intensive blood pressure-lowering treatment on the hematom volume and perihematoma edema in the patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. **Methods** Clinical data of the patients with supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage who received hypertensive intracerebral hemorrhage treatment within 6 h of onset and admitted in our hospital from September 2013 to June 2015 were retrospectively collected in this study. According to the different managements of hypertensive intracerebral hemorrhage by the neurology department and the neurosurgery department, the patients were divided into intensively antihypertensive group (systolic blood pressure was decreased to ≤140 mmHg, and maintained at 120~140 mmHg for 1 week) and control group (systolic blood pressure target 160~180 mmHg, mean arterial pressure 100~130 mmHg). The age, Glasgow coma scale (GCS), systolic blood pressure, intervention time after the onset, and hematoma volume were compared between the 2 groups. The incidence of hematoma expansion within 3 d and relative risk reduction (RRR) were observed. The edema volume at 3, 7 and 14 d were compared between the 2 groups. **Results** There were 90 patients with supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage and receiving intensive antihypertensive treatment enrolled in this study, and another 90 patients undergoing common antihypertensive treatment who were matched with intensively antihypertensive group in general data ($P>0.05$). Nine cases in the intensively antihypertensive group (10%) had hematoma enlargement, and 24 cases in the control group

[**基金项目**] 国家临床重点专科建设项目(财社[2011]170号)
[**通信作者**] 霍 钢,E-mail: xiaomin198171@tom.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151207.1701.018.html(2015-12-07)

(26.7%), with significant difference between the 2 groups ($P<0.01$). RRR was 62.5%, with 95% *CI* ranging from 23.9% to 81.5%. There was no difference in the hematoma volume at 3, 7 and 14 d between the 2 groups ($P>0.05$). **Conclusion** Early intensive antihypertensive treatment reduces the incidence of hematoma enlargement, but not increases perihematoma edema volume.

[**Key words**] intracranial hemorrhage, hypertensive; intensive anti-hypertension; hematoma; brain edema

Supported by the National Clinical Key-discipline Construction Program of China (2011-170). Corresponding author: Huo Gang, E-mail: xiaomin198171@tom.com

高血压脑出血早期血肿扩大和继发脑水肿是引起病情加重、预后不良的两大重要原因[1-3]。目前国内有较多关于探讨早期血压控制利弊问题的研究,多以血肿扩大或短期预后为观察指标,对于强化降压对血肿周围水肿影响的研究相对较少,较多研究存在未进行多因素分析、观察指标单一、病例数量不足等缺点,研究结果存在差异。对于早期是否应该降压、发病后多长时间开始降压最适合、快速降压是否安全等问题一直争论不断[4-6],没有统一的结论。本研究重点探讨早期强化降压对患者颅内血肿及水肿的影响,以期进一步为高血压脑出血患者的血压管理提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2013年9月至2015年6月由我院收治的高血压脑出血患者中暂无急诊手术指征者的临床资料。

纳入标准:所选患者符合第四届全国脑血管学术会议制定的高血压脑出血诊断标准,根据患者院外CT及入院复查CT证实脑出血,选择幕上血肿量15~30 mL,发病6 h内就医,且入院收缩压为150~220 mmHg的患者,患者的病例资料完整。排除标准:排除外伤、严重昏迷、动脉瘤、血管畸形、静脉血栓、肿瘤、凝血功能障碍等疾病所致的自发性脑出血。

神经外科采用强化降压(3 h内收缩压降至≤140 mmHg,并维持在120~140 mmHg 1周)而神经内科采用传统降压方式(目标收缩压160~180 mmHg,平均动脉压100~130 mmHg)。根据不同的降压方式,将病例资料分为强化降压组和对照组。除血压控制理念不同外,其他基础治疗方式均参照中国脑血管治疗指南[4]。本研究已经过医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

强化降压组降压首选静脉泵入乌拉地尔,部分患者血压难以控制则依次改用尼卡地平、硝普钠,尽量在3 h内将收缩压降至≤140 mmHg,并维持在120~140 mmHg至第7天,避免过大波动。对照组中对收缩压<180 mmHg且平均动脉压<130 mmHg的患者未积极降压,先严密监测,并给予止血等其他标准治疗;对收缩压≥180 mmHg或平均动脉压≥130 mmHg的患者,用上述方法进行缓慢降压(在第1个24 h内血压降幅不超过20%),维持收缩压在160~180 mmHg,平均动脉压在100~130 mmHg。所有患者发病6 h内如无脑疝迹象及明显占位效应,则不用甘露醇。病情平稳者分别在发病后24 h、3 d、7 d、14 d复查头颅CT,病情变化者随时复查头颅CT。

1.3 观察指标

1.3.1 血肿扩大发生率 以入院治疗前第1张CT所计算的血肿体积为基线,以3 d内复查头颅CT结果中血肿最大者为对比,以血肿体积增大33%为血肿扩大标准[7],对比2组血肿扩大发生率,计算相对危险度减少(relative risk reduction, RRR)及95%置信区间。血肿体积按照多田公式计算。

1.3.2 水肿体积及变化规律 比较2组在第3、7、14天绝对水肿体积(水肿血肿复合体积-血肿体积)。水肿范围由CT值的5~23 HU[8]确定。

1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件,计数数据采用χ^2检验,计量数据采用独立样本t检验,计量数据以$\bar{x}\pm s$表示。

2 结果

2.1 2组一般资料比较

共筛选出90例行强化降压幕上高血压脑出血患者的临床资料,再筛选出与之相匹配的对照组90例。2组年龄、发病时间、格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表1)。

2.2 2组血肿扩大发生率的比较

强化降压组血肿扩大9例,占10.0%,中转手术4例,对照组血肿扩大24例,占26.7%,8例中转手术,因条件改变,中转手术者退出观察,未比较后期水肿情况。强化降压组血肿扩大发生率普遍低于对照组,除血肿体积≤20 mL外,总体及各个指标差异有统计学意义($P<0.05$)。相对危险度减少普遍>50%(表2)。组内各指标差异比较可见血肿扩大的发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 2 组患者一般资料($n=90$)

组别	男/女(例)	吸烟(例)	电解质紊乱(例)	平均动脉压≥130 mmHg	发病时间(h)	年龄(岁)	GCS(分)
强化降压组	46/44	34	9	22	3.3±1.4	46~83(60.8±8.3)	8~14(11.58±1.913)
对照组	44/46	32	8	24	3.4±1.3	41~76(59.4±10.2)	8~15(11.66±1.847)
t 或 χ^2 值	0.089	0.096	0.065	0.117	-0.634	1.000	-0.274
P 值	0.766	0.757	0.799	0.733	0.527	0.314	0.784

组别	糖尿病(例)	肺部炎症(例)	既往脑梗死(例)	收缩压≥180 mmHg	血肿位于优势半球(例)	血肿体积(mL)	D-二聚体(mg/L)
强化降压组	13	12	9	32	40	23.0±3.7	0.20~9.52(4.2±3.0)
对照组	15	11	11	33	42	22.0±3.8	0.15~9.11(4.1±3.0)
t 或 χ^2 值	0.169	0.068	0.201	0.024	0.09	1.756	0.194
P 值	0.681	0.795	0.654	0.877	0.765	0.081	0.847

表 2 2 组患者血肿扩大发生率及 RRR 值[例(%),$n=90$]

组别	总体比	年龄		GCS		入院收缩压		干预时间		血肿体积	
		≥65 岁	<65 岁	>12 分	≤12 分	≥180 mmHg	<180 mmHg	>3 h	≤3 h	>20 mL	≤20 mL
强化降压组	9/90 (10.0)	4/37 (10.8)	5/53 (9.4)	4/42 (9.5)	5/48 (10.4)	5/32 (15.6)	4/58 (6.9)	5/43 (11.6)	4/47 (8.5)	6/65 (9.2)	3/25 (16.0)
对照组	24/90 (26.7)	12/40 (30.0)	12/50 (24.0)	11/42 (26.2)	13/48 (27.1)	13/33 (39.4)	11/57 (19.3)	14/49 (28.6)	10/41 (24.4)	13/58 (22.4)	11/32 (34.4)
RRR(95% *CI*)	62.5 (23.9~81.5)	64.0 (-1.9~87.3)	60.7 (-3.6~85.1)	63.6 (-5.1~87.4)	61.5 (0.5~85.1)	60.3 (1.5~84.0)	64.3 (-5.7~87.9)	59.3 (-3.7~84.0)	65.1 (-2.9~88.2)	58.8 (-1.3~83.3)	65.1 (-11.9~89.1)
χ^2 值	8.349	4.299	3.961	3.977	4.376	4.584	3.898	4.012	4.127	4.078	3.792
P 值	0.004	0.038	0.047	0.047	0.036	0.032	0.048	0.045	0.042	0.043	0.051

2.3 2 组水肿体积的比较

2 组患者第 3、7、14 天脑水肿体积大致相同,差异无统计学意义($P>0.05$,表 3)。

表 3 2 组患者各时间点水肿体积比较(mL,$\bar{x}\pm s$)

组别	n	3 d	7 d	14 d
强化降压组	86	19.5±3.0	30.8±3.3	14.6±2.5
对照组	82	19.3±3.2	30.6±4.4	14.5±3.1
P 值		0.627	0.715	0.945

3 讨论

本研究结果提示:强化降压减少颅内血肿扩大概率,同时不增加血肿周围水肿体积,与急性脑出血强化降压试验(INTERACT)[6]研究结果大致相符,但各指标中,血肿体积≤20 mL 时,2 组相比无明显差异,不排除病例数量少导致误差的可能。虽然目前血肿扩大的病因与机制仍不十分肯定,且非单一因素引起,多项研究表明:血肿扩大与血压关系较为密切,尤其是发病 6 h 内较高的血压及大幅度波动[6,9]。传统观点反对积极降压多是考虑到脑出血急性期血压升高是机体一种保护性的"自我调节",如果降低血压会导致脑灌注压降低,血肿周围缺血加重,致预后不良。脑组织缺血,又会产生各种细胞毒性物质,导致颅内压升高,故应该以降低颅内压为主。但是,有学者认为这种所谓的"自我调节"可能存在调节过度或失控,并且血压升高不一定由高颅压单一因素引起,如应激反应、烦躁、尿潴留等也可引起血压升高[10]。而且灌注及血流量减少并不能代表脑组织缺血,缺血由两个因素决定,即血流量和代谢需求,只有血流量不能满足代谢需求时才会产生缺血的情况。有研究结果显示:血肿周围脑组织代谢水平较正常有所降低,降低血压时减少的血流量足以提供组织代谢所需[11-12]。还有研究结果显示:降低血压时,血肿周围组织灌注降低,但脑血流量与降血压前相比未见明显减少,所以积极降压在保证脑代谢方面是安全的[13]。在降压时机方面,本研究中结果可见:不管强化降压组还是对照组,发病 3 h 内开始降压的血肿扩大发生率都低于 3 h 后开始降压,但经组内对比,差异无统计学意义,但 3 h 内就医的患者除了控制血压外,同时给予了止血、吸氧等其他治疗,这些控制血压以外的治疗是否对结果产生影响不明。所以仍然不能明确开始实施降压的最佳时机。在心血管领域,对于高血压急症的降压速度和幅度问题较早就形成了较一致的观点,主张采取逐步控制性降压,以免心、脑、肾供血不足,加重靶器官损害。早期神经领域沿用了不少心血管内科对血压控制的经验,但高血压急症和脑出血急性期血压升高的诱因、造成的后果不尽相同,其理念并不完全适合脑卒中的血压管理。不少学者主张在第 1 个 24 h 内血压降幅不超过 20%[14],而 Anderson 等[6]、Manning 等[15]则进行更积极的快速降压措施,即尽量在 1 h 内将收缩压迅速降至 140 mmHg

以内,最终降低血肿扩大风险的同时没有明显提高死亡率及致残率。但目前较多此方面研究主要观察了强化降压对死亡率及致残率的影响,尚缺乏对心血管、肾脏等其他器官影响的探讨。

本研究中2组患者第3天水肿体积无明显差异,第7天2组水肿体积均增加,第14天时,2组患者水肿趋于消退,水肿体积相比无明显差异,水肿消退速度大致相同。但这只是最终结果比较,高血压脑出血后不同时期水肿产生的主要机制可能不同、各种机制所造成的水肿量所占比例可能有差异。按照维持血压在高水平观点看,降低血压导致灌注压降低,脑血流量减少,可导致细胞缺氧和脑细胞性水肿增加。但McCourt等[8]研究显示,较低的血肿周围灌注压和血压不会增加血肿周围水肿体积,间接支持前述减少的血流量足以提供组织代谢所需的观点,也可解释本研究中早期强化降压不增加血肿周围水肿体积的结果。有文献报道脑出血后早期水肿形成主要由于血肿本身释放毒性物质引起[16]。照此推论,在毒性物致使血管壁通透性增加的情况下,较高的血压加重液体渗出,对照组水肿体积应该大于强化降压组,但此原因所增加的水肿量可能较少,不至于造成显著差异,也不排除存在某种导致降压组水肿增加的机制,造成2组最终水肿量无明显差异。是否存在一适当血压范围,在降低血肿扩大风险同时,又可最大可能地减轻脑水肿目前暂不明确。

目前对高血压早期血压管理的研中不乏大样本、多中心对照试验,近期较著名的有INTERACT,但其所选病例血肿量普遍偏小。在临床中存在不少血肿体积较大的保守治疗病例,故本研究选择幕上血肿量15~30 mL病例,且其中较多病例血肿量>20 mL。结果表明了高血压脑出血早期强化降压可降低血肿扩大发生率,且不增加水肿体积。由于水肿产生机制复杂,且病程不同阶段可能机制不同,故尚需进行更大样本、设计严谨的研究,以期找到更理想的血压水平,在降低血肿扩大风险同时又可最大可能地减轻脑水肿。

参考文献:

[1] Delcourt C, Huang Y, Arima H, *et al*. Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage: the INTERACT1 study [J]. Neurology, 2012, 79(4): 314-319. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318260cbba

[2] Davis S M, Broderick J, Hennerici M, *et al*. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage[J]. Neurology, 2006, 66(8): 1175-1181. DOI: 10.1212/01.wnl.0000208408.98482.99

[3] 王文娟, 陆菁菁, 边立衡, 等. 脑出血后继发性脑水肿的形成、发展及影响因素研究[J]. 中国卒中杂志, 2013, 8(8): 631-636. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2013.08.007

[4] 饶晓明. 中国脑血管病诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 35-36.

[5] Jauch E C, Lindsell C J, Adeoye O, *et al*. Lack of evidence for an association between hemodynamic variables and hematoma growth in spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 2006, 37(8): 2061-2065. DOI: 10.1161/01.str.0000229878.93759.a2

[6] Anderson C S, Huang Y, Wang J G, *et al*. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial[J]. Lancet Neurol, 2008, 7(5): 391-399. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70069-3

[7] Brott T, Broderick J, Kothari R, *et al*. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 1997, 28(1): 1-5.

[8] McCourt R, Gould B, Gioia L, *et al*. Cerebral perfusion and blood pressure do not affect perihematoma edema growth in acute intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2014, 45(5): 1292-1298. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003194

[9] Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, *et al*. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement [J]. Stroke, 2004, 35(6): 1364-1367. DOI: 10.1161/01.STR.0000128795.38283.4b

[10] 吴刚. 关于高血压卒中急性期的血压调控机制与血压管理的思考[J]. 中国卒中杂志, 2007, 2(9): 780-783. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2007.09.015

[11] Qureshi A I, Hanel R A, Kirmani J F, *et al*. Cerebral blood flow changes associated with intracerebral hemorrhage[J]. Neurosurg Clin N Am, 2002, 13(3): 355-370.

[12] Schellinger P D, Fiebach J B, Hoffmann K, *et al*. Stroke MRI in intracerebral hemorrhage: is there a perihemorrhagic penumbra? [J]. Stroke, 2003, 34(7): 1674-1679. DOI: 10.1161/01.STR.0000076010.10696.55

[13] Gould B, McCourt R, Asdaghi N, *et al*. Autoregulation of cerebral blood flow is preserved in primary intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2013, 44(6): 1726-1728. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001306

[14] 谭燕, 刘鸣, 王清芳, 等. 脑卒中急性期血压与预后的关系[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(1): 10-15. DOI: 10.3760/j.issn: 1006-7876.2006.01.004

[15] Manning L, Hirakawa Y, Arima H, *et al*. Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(4): 364-373. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70018-3

[16] 夏鹰, 陈衔城, 季耀东, 等. 脑出血血肿周围脑组织的糖代谢、氧自由基及血脑屏障的变化与脑水肿形成的关系[J]. 复旦学报: 医学版, 2002, 29(2): 119-121, 128. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2002.02.012

(**收稿**:2015-08-30;**修回**:2015-10-30)

(编辑 王小寒)