

· 临床研究 ·

高压氧治疗对急性脑出血周围水肿影响的影像学研究

周永 朱向阳 董政协 龚沈初 胡军 李嘉 黄怀宇

【摘要】目的 应用 MRI 检测观察高压氧(HBO)治疗对急性脑出血灶周围脑水肿的影响。方法 63 例幕上脑出血住院患者,随机分为 HBO 治疗组($n=30$, HBO 组)和对照组($n=33$),2 组均给予常规治疗, HBO 组于发病后 3~5 d 开始同时给予 HBO 治疗,每日 1 次,连续 20 d。病程第 5~7 天和第 25 天进行头颅 MRI 检查, T_2 WI 图像观测脑水肿的范围,计算脑水肿绝对体积和相对体积,弥散加权成像(DWI)测定血肿周围水肿区域表观扩散系数(ADC)值以了解脑水肿的程度。结果 治疗前 2 组年龄、性别、血压、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、出血部位及血肿体积间差异无统计学意义。病程第 5~7 天, HBO 组的绝对脑水肿体积和相对脑水肿体积均显著小于对照组($P<0.05$),到病程第 25 天,脑水肿仍较明显, HBO 组的绝对脑水肿体积、相对脑水肿体积和 ADC 值均显著小于对照组($P<0.05$)。结论 早期使用 HBO 治疗脑出血可以显著减轻脑水肿的程度和范围,脑出血(ICH)后脑水肿持续存在,连续 HBO 治疗可有效减轻迟发性脑水肿,从而可能有利于患者神经功能的恢复。

【关键词】 高压氧; 脑出血; 脑水肿; 磁共振成像; 表观扩散系数

Perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage treated with hyperbaric oxygen ZHOU Yong*, ZHU Xiang-yang, DONG Zheng-xie, GONG Shen-chu, HU Jun, LI Jia, HUANG Huai-yu. *Department of Neurology, the First People's Hospital of Nantong City, Nantong, Jiangsu 226001, China

【Abstract】 Objective To study the effect of hyperbaric oxygen (HBO) therapy on perihematomal edema in acute spontaneous intracerebral hemorrhage. Methods Sixty-three consecutive hospitalized patients with supratentorial intracerebral hemorrhage were allocated to an HBO group ($n=30$) or a control group ($n=33$) at random. Routine therapies were used with both groups. The treatment group received in addition twenty consecutive daily sessions of HBO therapy beginning 3~5 d after onset. MRI brain scans were performed on the 5~7th and 25th day. Absolute edema volumes and relative edema volumes were measured from T_2 -weighted images. Apparent diffusion coefficients (ADCs) of the edematous regions were calculated on diffusion-weighted images (DWI). Results There were no statistical differences between the two groups in terms of age, sex, blood pressure, NIHSS, hematoma position or volume. At the 5th~7th d, both absolute and relative edema volumes in the HBO group were smaller than in the controls ($P\leq 0.05$). Brain edema was still prominent at the 25th d. Absolute edema volumes, relative edema volumes and ADC values were all smaller in the HBO group at the 25th day compared with the controls ($P\leq 0.05$). Conclusion HBO therapy soon after intracerebral hemorrhage can lessen the severity and range of brain edema. Edema persists after the onset of the disease, and HBO can reduce such delayed brain edema. HBO may benefit functional recovery from intracerebral hemorrhage by reducing perihematomal edema.

【Key words】 Hyperbaric oxygen; Intracerebral hemorrhage; Brain edema; Magnetic resonance imaging; Apparent diffusion coefficients

高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)治疗可改善脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)患者的预后,但其机制尚不明确。动物实验证实, HBO 可减轻 ICH 后的脑水肿。实验及临床研究均证实,采用磁共振 T_2 加权成像(T_2 -weighted imaging, T_2 WI)和弥散加权成像

(diffusion-weighted imaging, DWI)监测脑水肿变化的敏感度高,且可作定量分析^[1,2]。本研究旨在通过 MRI 检测自发性 ICH 患者血肿周围脑水肿的变化,观察 HBO 治疗对脑水肿的影响,并为临床 HBO 治疗 ICH 时机和疗程的选择提供帮助。

资料与方法

一、研究对象

选取 2005 年 6 月至 2007 年 9 月间在我院神经内科住院的 ICH 患者 63 例。入选标准:①全部病例诊

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2009.01.016

基金项目:南通市社会发展计划项目(S5030)

作者单位:226001 南通,江苏省南通市第一人民医院神经内科(周永、朱向阳、董政协、李嘉、黄怀宇),影像科(龚沈初),高压氧科(胡军)

断均符合 1995 年全国第 4 次脑血管会议所制定的诊断标准^[3],并经头颅 CT 或 MRI 检查证实;②年龄 18~70 岁;③幕上出血,包括基底节和脑叶血肿,体积 10~40 ml;④发病后 72 h 内入院治疗;⑤临床神经功能缺损评分采用美国国立卫生研究院卒中量表(the NIH stroke scale,NIHSS),评分 ≤ 25 分;⑥所有患者或家属签署知情同意书。排除标准:①近 3 个月内有过脑卒中史;②血肿进行性扩大、昏迷或起病后出现抽搐者;③血压高于 180/100 mmHg;④继发于肿瘤、外伤致的 ICH 或脑梗死后出血;⑤有严重的心、肝、肾及血液系统等重要脏器疾病;⑥其它的不适应 HBO 治疗的疾患,如严重的慢性阻塞性肺病、严重的心律失常和心胸等;⑦有 MRI 检查禁忌证者。

将符合上述标准的 ICH 患者 63 例采用简单随机法分为 HBO 治疗组(HBO 组)和对照组。HBO 组患者 30 例,其中男 23 例,女 7 例;年龄(60.2 ± 6.7)岁;入院时平均血压 166/98 mmHg;NIHSS 评分(6.5 ± 1.6)分;出血部位壳核 22 例,丘脑 4 例,脑叶 3 例,其它 1 例;血肿体积(18.1 ± 7.3) cm^3 。对照组患者 33 例,其中男 22 例,女 11 例;年龄(59.7 ± 8.2)岁;入院时平均血压 165/97 mmHg;NIHSS 评分(7.1 ± 1.6)分;出血部位壳核 20 例,丘脑 6 例,脑叶 5 例,其它 2 例;血肿体积(18.5 ± 7.7) cm^3 。2 组年龄、性别、血压、NIHSS 评分、出血部位及血肿体积间差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

二、治疗方法

对照组患者仅接受常规治疗(包括吸氧、冰枕、脱水降颅压、调控血压、脑保护制剂及其它对症处理等)。HBO 组患者在常规治疗的基础上,于发病后 3~5 d(生命体征平稳后)开始给予 HBO 治疗。患者进入空气加压舱,加压 20 min,稳压压力 0.2 MPa,稳压面罩吸纯氧 80 min,中间休息 10 min,减压 20 min,每日 1 次,连续 10 次为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。

三、脑水肿的评定

2 组患者均于发病后 3~5 d,且生命体征平稳后(治疗前)及 HBO 组患者治疗 2 个疗程后(ICH 后第 25 天)进行头颅 MRI 检查,采用 Siemens Magnetom Symphony 1.5T 超导磁共振成像系统,常规行 SE 序列 T_1 WI、TSE 序列 T_2 WI、液体衰减反转恢复序列(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)和 DWI 成像。脑水肿的 MRI 表现为 T_1 低信号, T_2 高信号,在 T_2 WI 和 FLAIR 图像上设定感兴趣区后,测定脑水肿外缘体积。体积的计算由机器读取感兴趣区面积,乘以层厚为层面体积,再把各层面体积相加,参考 Gebel 等^[4]的方法计算脑水肿绝对体积(脑水肿

绝对体积 = 脑水肿外缘体积 - 血肿体积)和相对体积(相对体积 = 脑水肿体积/血肿体积)。DWI 成像轴位选取血肿最大层面,测定血肿周围与 T_2 WI 脑水肿相应区域表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值,参照 Carhuapoma 等^[1]的方法。

四、统计学分析

结果以($\bar{x} \pm s$)表示,统计分析使用 SPSS 10.0 版软件, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。组间均衡性检验使用 t 检验或 χ^2 检验,血肿体积、脑水肿体积和 ADC 值的比较采用成组设计两样本比较的 t 检验。

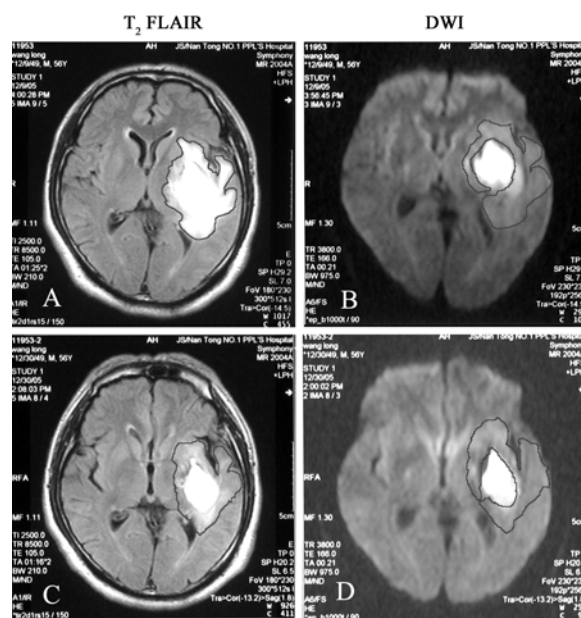
结 果

2 组患者治疗前、后脑水肿评定情况见表 1 和图 1。

表 1 2 组患者治疗前、后血肿、水肿体积和 ADC 值的比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	血肿体积 (cm^3)	绝对水肿 体积(cm^3)	相对水肿 体积	ADC 值($\times 10^{-6}$ mm^2/s)
对照组	33				
治疗前		19.91 ± 8.61	30.01 ± 13.53	1.67 ± 0.82	1637 ± 238
治疗后		16.85 ± 7.95	14.13 ± 8.16	0.87 ± 0.41	1365 ± 274
HBO 组	30				
治疗前		21.11 ± 9.59	23.07 ± 13.19^a	1.17 ± 0.70^a	1531 ± 281
治疗后		17.80 ± 9.23	9.51 ± 5.57^a	0.58 ± 0.37^b	1170 ± 269^b

注:与对照组相同时段相比,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$



注:患者为左壳核出血,A 图为第 5 天(HBO 治疗 2 d 后) T_2 FLAIR 图像,显示血肿周围高信号脑水肿带,线条标示脑水肿外缘,B 图为第 5 天 DWI 图像,见血肿周围高信号脑水肿带,线条标记感兴趣区,读取 ADC 均值,C 图和 D 图分别为第 25 天 T_2 FLAIR 和 DWI 图像

图 1 HBO 治疗后不同时间的 MR 图像

讨 论

ICH 患者血肿周围的脑水肿是影响病情发展和神经功能预后的关键因素。早期的脑水肿系由于血凝块包含的渗透活性物质如蛋白质、电解质等引起的血管源性水肿,出血后很快发生,于 4~5 d 达到高峰;迟发性脑水肿则包括血管源性水肿和细胞毒性水肿,持续 2~4 周。迟发性脑水肿的发生由凝血酶、血细胞降解产物、炎性分子等介导^[5]。MRI 对脑内水份的微量改变非常敏感,近年用于对脑水肿的在体定量分析,通过计算 DWI 序列的 ADC 值,可以反映血肿周围组织的含水量,ADC 值增高主要反映血管源性脑水肿^[1,2]。本研究选择 ICH 后第 5~7 天和 HBO 组治疗 2 个疗程后(即 ICH 后第 25 天)进行 MRI 检查观察脑水肿,系考虑到病程 5~7 d 时脑水肿处于高峰期,检出剪感性高,且可以观察 HBO 早期治疗(2~4 次)后的疗效,而病程 25 d 时则可以观察迟发性水肿和水肿的消退情况^[5]。本研究结果显示,ICH 后 5~7 d,血肿周围脑水肿明显,ADC 值延长,且脑水肿体积远远超过血肿体积,相对水肿体积达 1.67 cm³;病程至第 25 天,水肿有所消退,但相对水肿体积仍达 0.87 cm³,说明 ICH 后脑水肿明显且维持相当长的时间。以上这些均说明对脑水肿的治疗应采取早期治疗和维持治疗相结合的策略。

渗透性利尿药甘露醇用于治疗颅内高压或大量出血或脑水肿明显的患者,但目前尚没有明确的证据来支持其常规使用^[6],而且甘露醇的副作用,如肾功能损害、水电解质紊乱以及停药后的反跳性脑水肿等,也限制了其应用。本研究显示,HBO 治疗可显著减轻 ICH 后的脑水肿。我们认为患者病情稳定后尽早(3~5 d)进行 HBO 治疗,有助于减轻脑水肿的发生,治疗 2~4 次后,与对照组相比,水肿的范围即可减少约 30% 左右。另外,本研究观察到脑水肿持续相当长的时间,HBO 治疗 2 个疗程后,脑水肿的范围明显小于对照组($P < 0.05$),且 ADC 值明显低于对照组($P < 0.05$),水肿程度减轻,因此我们认为最好坚持 20 次 HBO 治疗。

HBO 治疗减轻 ICH 后的脑水肿,其机制可能包括:通过提高机体内血氧含量、血氧分压来改善脑细胞供氧,有利于血肿周围缺血半暗带和低灌注区的可逆神经细胞功能的恢复,减轻细胞毒性脑水肿^[7,8];HBO 明显改善缺血、缺氧组织血供,增强微循环功能,降低血管通透性,减轻血管阻力,恢复血管调节功能,从而减轻血管源性脑水肿^[7,9],我们最近的一项研究显示,HBO 治疗可以使 ICH 患者的全血黏度、血浆黏度、红细胞比容和红细胞聚集指数等下降,从而改善患者的血液流变学指标,并促进神经功能的恢复^[10];适当的

HBO 治疗可提高超氧化物歧化酶及过氧化氢酶等抗氧化酶的活性,清除氧自由基^[11],HBO 能显著降低血清细胞黏附分子及基质金属蛋白酶-9 的水平^[12],进一步减轻血脑屏障和神经细胞的损伤;HBO 预处理后能抑制 ICH 后脑水肿的形成,并可能通过激活 p44/42 丝裂原活化蛋白激酶通路而发挥神经保护作用^[13]。

总之,尽管本研究没有观察 HBO 治疗是否有利于改善 ICH 患者的预后,但通过 MRI 对脑水肿的定量分析显示,早期使用 HBO 治疗 ICH 可以显著减轻患者脑水肿的程度和范围;ICH 后脑水肿持续存在,HBO 治疗也可有效减轻迟发性脑水肿,从而可能有利于患者神经功能的恢复。

参 考 文 献

- [1] Carhuapoma JR, Barker PB, Hanley DF, et al. Human brain hemorrhage: quantification of perihematoma edema by use of diffusion-weighted MR imaging. *Am J Neuroradiol*, 2002, 23:1322-1326.
- [2] Butcher KS, Baird T, MacGregor L, et al. Perihematomal edema in primary intracerebral hemorrhage is plasma derived. *Stroke*, 2004, 35:1879-1885.
- [3] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点. *中华神经科杂志*, 1996, 29:379-380.
- [4] Gebel JM Jr, Jauch EC, Brott TG, et al. Natural history of perihematomal edema in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2002, 33:2631-2635.
- [5] Ferro JM. Update on intracerebral haemorrhage. *J Neurol*, 2006, 253:985-999.
- [6] Berezski D, Fekete I, Prado GF, et al. Mannitol for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007:1153.
- [7] 丁新华, 尤春景. 高压氧治疗的临床应用. *中华物理医学与康复杂志*, 2006, 28:644-646.
- [8] Rogatsky GG, Kamenir Y, Mayevsky A. Effect of hyperbaric oxygenation on intracranial pressure elevation rate in rats during the early phase of severe traumatic brain injury. *Brain Res*, 2005, 1047:131-136.
- [9] 孙乃中, 吴杨, 程晋成, 等. 高压氧对脑出血患者微创术后微循环动力学的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2005, 27:352-353.
- [10] 董政协, 朱向阳, 朱连海, 等. 高压氧联合治疗脑出血患者的血液流变学分析. *中国微循环*, 2007, 11:53-54.
- [11] Li J, Liu W, Ding S, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning induces tolerance against brain ischemia-reperfusion injury by upregulation of antioxidant enzymes in rats. *Brain Res*, 2008, 1210:223-229.
- [12] 赵仁亮, 王春霞, 于杨, 等. 高压氧辅助治疗对脑梗死患者血清细胞黏附分子及基质金属蛋白酶-9 的影响及其临床意义. *中华物理医学与康复杂志*, 2007, 29:612-616.
- [13] Qin Z, Song S, Xi G, et al. Preconditioning with hyperbaric oxygen attenuates brain edema after experimental intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus*, 2007, 22:13.

(修回日期:2008-09-23)

(本文编辑:阮仕衡)