

· 临床研究 ·

早期高压氧治疗对微创血肿清除后脑出血患者脑水肿及神经功能的影响

姚宏伟 周海云 陈轩 肖志强

【摘要】目的 探讨早期高压氧(HBO)治疗对微创血肿清除后脑出血(ICH)患者脑水肿及神经功能的影响。**方法** 选取 ICH 患者 148 例,按随机数字表法分为对照组和治疗组,对照组 75 例,治疗组 73 例,其中治疗组因家属不同意或中途退出治疗者共 22 例,实际完成 HBO 治疗者共 51 例。对照组在发病后 6~24 h 内进行微创治疗,治疗组在此基础上于发病 24 h 后开始 HBO 治疗。治疗前及治疗后第 3、7、14、21 天采用美国 Image-Pro Plus 图像分析系统计算脑 CT 所显示的脑水肿体积,同时采用神经功能缺损评分(NIS)对患者进行神经功能评估,观察其变化规律。**结果** 对照组治疗后 3 d、7 d、14 d 及 21 d 的脑水肿体积分别为 $(25.3 \pm 4.8) \text{ cm}^3$ 、 $(36.8 \pm 6.5) \text{ cm}^3$ 、 $(25.9 \pm 4.7) \text{ cm}^3$ 、 $(13.2 \pm 2.4) \text{ cm}^3$,治疗组治疗后 3 d、7 d、14 d 及 21 d 的脑水肿体积分别为 $(23.9 \pm 4.3) \text{ cm}^3$ 、 $(29.7 \pm 5.4) \text{ cm}^3$ 、 $(15.6 \pm 3.2) \text{ cm}^3$ 、 $(2.8 \pm 1.2) \text{ cm}^3$,2 组患者治疗后 3 d 的脑水肿体积差异不明显($P > 0.05$),余时间点治疗组脑水肿体积均明显小于对照组($P < 0.05$)。对照组治疗后 3 d、7 d、14 d 及 21 d 的 NIS 评分分别为 (29.7 ± 5.2) 分、 (26.3 ± 4.8) 分、 (23.6 ± 4.3) 分、 (21.3 ± 3.8) 分,治疗组治疗后 3 d、7 d、14 d 及 21 d 的 NIS 评分分别为 (28.5 ± 5.1) 分、 (23.1 ± 4.3) 分、 (19.7 ± 3.2) 分、 (15.8 ± 2.6) 分,2 组患者治疗后各时间点 NIS 评分均低于治疗前($P < 0.05$),组间同时时间点比较,治疗后 3 d NIS 评分无明显差异($P > 0.05$),余时间点治疗组 NIS 评分均低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 早期 HBO 治疗可明显减轻微创血肿清除后 ICH 患者的脑水肿体积,改善并促进神经功能恢复。

【关键词】 脑出血; 微创血肿清除; 高压氧; 脑水肿; 神经功能缺损

The effects of hyperbaric oxygen therapy on cerebral edema and neural function after minimally invasive surgery for intracerebral hemorrhage YAO Hong-wei*, ZHOU Hai-yun, CHEN Xuan, XIAO Zhi-qiang.

*Department of Cerebral Surgery, The First People's Hospital of Shang Qiu, Shang Qiu 476100, China

Corresponding author: ZHOU Hai-yun, Email: zhouhaiyundocor@163.com

【Abstract】Objective To investigate the influence of early hyperbaric oxygen (HBO) therapy on cerebral edema and neural function in patients after minimally invasive surgery for intracerebral hemorrhage (ICH). **Methods** A random number table was used to divide 148 ICH surgery patients into a control group ($n = 75$) and a treatment group ($n = 73$). In the treatment group, HBO was administered in 51 cases 6-24 hours after surgery and then once a day for twenty days. Cerebral edema volume was measured by brain CT before the operation and on the 3rd, 7th, 14th and 21st day after the surgery. Neurological impairment was scored at the same time points. **Results** Average cerebral edema volume was significantly smaller in the treatment group than in the control group on the 7th, 14th and 21st days, but not on the 3rd day. The neurological impairment scores (NIS) after therapy were significantly lower than that before therapy in both groups. The two groups' average scores were not significantly different before the operation or on the 3rd day, but they were significantly lower in the treatment group thereafter. **Conclusion** Early HBO therapy can significantly reduce cerebral edema and contribute to nerve functional recovery in patients after minimally invasive ICH surgery.

【Key words】 Cerebral hemorrhage; Minimally invasive surgery; Hematoma; Hyperbaric oxygen; Cerebral edema; Neurological impairment

自发性脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)占全部脑卒中的 10%~30%,病死率高达 43%~51%,已成为影响人类生存及生活质量的严重疾病之一^[1]。

除血肿本身占位效应所引起的机械损伤和颅压增高外,ICH 后继发的脑水肿和神经损害也是导致患者病情恶化的主要原因,是临床治疗上较为棘手的问题。因此,如何促进血肿吸收、减轻脑组织水肿、防止神经功能进一步损害、改善预后已成为近年来 ICH 临床研究的热点。基于上述背景,本研究采用早期高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)对微创血肿清除后的 ICH 患

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.01.015

作者单位:476000 商丘,河南省商丘市第一人民医院脑外科(姚宏伟、陈轩、肖志强),神经内科(周海云)

通信作者:周海云,Email:zhouhaiyundocor@163.com

者进行治疗,取得满意疗效,现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

选取 2006 年 3 月至 2011 年 7 月在我院住院治疗并于发病后 6~24 h 内行微创血肿清除术的 ICH 患者共 148 例,按随机数字表法分为对照组和治疗组,对照组 75 例,治疗组 73 例,其中治疗组因家属不同意或中途退出治疗者共 22 例,实际完成 HBO 治疗者共 51 例。入选标准:①符合 1995 年全国第四届脑血管病学术会议修订的脑出血诊断标准^[2],并经脑 CT 检查证实;②基底节区脑出血,发病时间在 24 h 内;③出血量 ≥ 30 ml;④患者生命体征平稳;⑤患者家属均签署知情同意书。排除标准:①因颅内动脉瘤、动静脉畸形、脑瘤出血、凝血机制障碍及脑外伤所致的脑出血患者;②术前血压 $\geq 180/110$ mmHg 或有脑疝征象者;③有严重的心、肺、肝、肾等重要脏器疾病;④严重的骨、关节病患者;⑤意识障碍、智能低下、精神异常、严重的感觉性失语等不能配合检查、评定及康复治疗者;⑥存在 HBO 治疗禁忌证如严重的慢性阻塞性肺疾病、心律失常等。2 组患者在性别、年龄、血肿清除术距发病时间、病灶侧别、基础疾病等方面比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性,详见表 1。

二、治疗方法

2 组患者均接受吸氧、降颅压、调控血压、脑保护剂及对症支持治疗。发病 6~24 h 内尽早行微创血肿清除术,治疗组在发病 24 h 后无活动性出血即开始 HBO 治疗。入组患者均根据个体情况进行相应的康复治疗,如:良肢位摆放、主被动运动、神经肌肉电刺激、生物反馈治疗等。

1. 微创血肿清除法:根据 CT 扫描定位确定穿刺点、进针方向及深度。对手术区进行消毒、局部麻醉后,选用适当长度的 YL-1 型一次性颅内血肿穿刺针,经枪式电钻进针至血肿中心区,拔除针芯,加密封帽,连接侧管,用 5 ml 注射器缓慢抽吸,抽吸量达总出血量的 30%~50%,不易抽取时,用生理盐水 3~5 ml/次反复冲洗至冲洗液呈淡红色,取溶有 20 000 U 尿激酶的生理盐水注入血肿腔,注入时适当加压以使药液喷洒均匀,夹闭引流管,2 h 后开放引流。根据引流及复查脑 CT 所显示的颅内血肿变化情况,反复向血肿腔内注入尿激酶,每日 1~2 次,待引流管内无引流物排出或

脑 CT 显示积血基本清除时拔除引流管,留置引流管时间一般不超过 1 周。

2. HBO 治疗方法:采用潍坊产 YC2212-24 型高压氧舱,治疗压力为 0.2 MPa,升压时间为 20 min;待压力稳定后,患者带面罩吸纯氧 60 min,期间每吸氧 20 min 休息 5 min,减压时间为 30 min,患者在休息及升、减压期间均摘除面罩,自由呼吸舱内空气。每日治疗 1 次,10 次为 1 疗程,共治疗 20 次。

三、评定方法

1. 脑水肿体积:分别于微创治疗后第 3、7、14、21 天采用美国 Image-Pro Plus 图像分析系统计算脑 CT 所显示的脑水肿体积。通过图像分析系统测量各层面的脑水肿面积,乘以层高,即每例患者不同时间点的脑水肿体积。

2. 神经功能缺损评定:采用 1995 年全国脑血管病学术会议通过的脑卒中患者神经功能缺损评分 (neurologic impairment scores, NIS) 标准^[2],分别于微创血肿清除术前及术后第 3、7、14、21 天对患者的神经功能缺损情况进行评定。该标准可综合评定患者的意识、水平凝视功能、面瘫、语言、上肢肌力、手肌力、下肢能力及步行能力,每项评分为 2~6 分不等,共 45 分,分数越高表示神经功能缺损越严重。

四、统计学分析

采用 SPSS 11.0 版统计学软件包进行数据分析,计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计数资料采用百分比表示,计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

2 组患者治疗后 3 d 脑水肿体积差异无统计学意义 ($P>0.05$),余时间点治疗组脑水肿体积均明显小于对照组 ($P<0.05$),详见表 2。2 组患者治疗后各时间点 NIS 评分均低于治疗前 ($P<0.05$),组间同时间点比较,治疗后 3 d NIS 评分无明显差异 ($P>0.05$),余时间点治疗组 NIS 评分均低于对照组 ($P<0.05$),详见表 3。

讨 论

ICH 后继发水肿和神经损害是一个多重因素共同参与的病理生理过程。其机制尚未完全阐明,但血肿的某些成分及因此所产生的大量神经毒性物质对神经细胞、血管内皮细胞和血脑屏障产生破坏,在血肿周围

表 1 3 组患者一般资料比较

组别	例数	年龄(岁)	性别(例)		病灶侧别(例)		血肿清除术 距发病时间(h)	平均出血量 (ml)	基础疾病(例)	
			男	女	左	右			高血压	糖尿病
对照组	75	66.2 $\pm$ 10.6	46	29	30	45	12.3 $\pm$ 4.4	43.7 $\pm$ 12.4	51	9
治疗组	51	67.1 $\pm$ 11.5	21	30	21	30	12.2 $\pm$ 4.6	43.2 $\pm$ 13.8	38	5

表 2 2 组患者微创治疗后不同时间点脑水肿体积比较
(cm^3 , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗后 3 d	治疗后 7 d	治疗后 14 d	治疗后 21 d
对照组	75	25.3 ± 4.8	36.8 ± 6.5	25.9 ± 4.7	13.2 ± 2.4
治疗组	51	23.9 ± 4.3	29.7 ± 5.4 ^a	15.6 ± 3.2 ^a	2.8 ± 1.2 ^a

注:与对照组同时时间点相比, ^a $P < 0.05$

表 3 2 组患者微创治疗后不同时间点 NIS 评分比较
(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 7 d
对照组	75	33.8 ± 5.9	29.7 ± 5.2 ^a	26.3 ± 4.8 ^a
治疗组	51	33.9 ± 5.7	28.5 ± 5.1 ^a	23.1 ± 4.3 ^{ab}

组别	例数	治疗后 14 d	治疗后 21 d
对照组	75	23.6 ± 4.3 ^a	21.3 ± 3.8 ^a
治疗组	51	19.7 ± 3.2 ^{ab}	15.8 ± 2.6 ^{ab}

注:与组内治疗前比较, ^a $P < 0.05$;与对照组同时时间点相比, ^b $P < 0.05$

脑细胞的再灌注-损伤中起着重要作用。ICH 后脑水肿的形成分为超早期、早期和迟发性水肿 3 个阶段,超早期为起病后数小时内,与血肿收缩及其所产生的流体静力压有关;早期为起病后数小时至病后 2 d 内,此阶段与凝血级联反应被激活和凝血酶产生有关;迟发性水肿期为发病 3 d 后,与红细胞溶解后血红蛋白释放、炎性介质参与及血脑屏障破坏有关。早期微创血肿清除术可有效减轻血肿的占位效应,恢复血肿周围脑血流量,阻断血肿内各种有毒成分的级联反应,防止 ICH 后继发性损伤的发生,达到保护脑细胞的目的。目前,许多动物实验及临床研究均证实了其疗效,但由于 ICH 后 6 h 内立即行手术有可能诱发再出血发生,故手术一般在 6 h 后病情稳定时进行。研究表明^[3],ICH 后血肿周围存在一个组织损伤和水肿呈进行性加重的区域,该区域内脑组织的病理改变在一定时间内是可逆的,故 ICH 后应早期行脑保护治疗。

HBO 作为一种无创的临床治疗手段,对 ICH 后继发性脑损伤的多个环节均具有广泛的保护作用,可增加脑组织供氧量,保护线粒体功能,维持脑细胞及血管内皮细胞的正常生理功能^[4];提高多种抗氧化酶的活性,清除氧自由基^[4];显著降低血清细胞黏附分子及基质金属蛋白酶-9 水平^[5];减少白细胞浸润,降低各炎性细胞因子水平,抑制炎症细胞活性,维护血脑屏障通透性^[6];增强脑源性神经生长因子在脑细胞中的表达,促进神经轴突发芽^[7];增强吞噬细胞活力和纤维蛋白溶酶活性,加速血肿清除速度^[8];此外,HBO 还能使正常脑组织区血管收缩,降低颅内压,使缺血区血管扩张,血流速度加快,增加微血管开放数量,促进侧支循环建立。HBO 在 ICH 的治疗应用中已有多年历史,研究表明其能明显减少 ICH 后继发性神经损伤,降低 ICH 后的神经功

能缺损程度^[9-10]。HBO 通过以上多环节、多靶点的作用机制,为 ICH 后神经功能的恢复创造了有利条件。

本研究中,2 组患者治疗后第 3、7、14、21 天的脑水肿体积呈相同变化趋势,3~7 d 时脑水肿体积有增大趋势,随后逐渐减轻,但治疗组各时间点的脑水肿体积均小于对照组,说明早期 HBO 治疗具有明显的抗水肿作用;2 组患者在治疗前和治疗后第 3 天时的 NIS 评分无明显差别,第 7、14、21 天时治疗组 NIS 评分均低于对照组,以第 14、21 天时较为明显。2 组中均有一部分患者在血肿引流过程中流出鲜红色血液,立即停止冲洗、抽吸后,上述情况均停止,复查脑部 CT 发现血肿并未明显扩大,分析出现此种情况的原因可能是由于手术损伤或抽吸速度过快,损伤了血肿周围血管导致出血。

HBO 作为一种脑保护措施,与其它脑保护剂联合应用于早期施行微创血肿清除术后的 ICH 患者,将 ICH 所引起的继发性损伤降至最低程度,同时减少 ICH 后出现肺部感染等合并症的概率^[11]。若同时施以科学、合理的康复治疗,可最大程度地减少患者的残疾率,降低其残疾程度,使其尽早回归家庭与社会,具有不可估量的经济与社会效益。

参 考 文 献

- [1] Brown DL, Morgenstern LB. Stopping the bleeding in intracerebral hemorrhage. N Engl J Med, 2005, 352:828-830.
- [2] 中国神经科学会, 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.
- [3] Izumihara A, Ishihara T, Iwamoto N, et al. Postoperative outcome of 37 patients with lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. Stroke, 1999, 30:29-33.
- [4] 赵红, 张倩茹, 张海鹏, 等. 高压氧对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑组织小窝蛋白-2 表达及血脑屏障通透性的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2011, 33, 652-655.
- [5] 朱向阳, 董政协, 周永, 等. 高压氧对脑出血患者血清基质金属蛋白酶-9、细胞间黏附分子-1 及脑水肿的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2009, 31:264-267.
- [6] Veltkamp R, Siebing DA, Sun L, et al. Hyperbaric oxygen reduces blood-brain barrier damage and edema after transient focal cerebral ischemia. Stroke, 2005, 36:1679-1683.
- [7] 卢晓欣, 彭慧平, 汤永健, 等. 高压氧对缺血再灌注损伤小鼠脑区甘丙肽含量的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2007, 29:21-23.
- [8] 高春锦, 杨捷云. 实用高压氧学. 北京: 学苑出版社, 1997:2004.
- [9] 朱向阳, 董政协, 周永, 等. 高压氧对脑出血患者血浆纤维蛋白原、D-二聚体及神经元特异性烯醇化酶含量的影响. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2008, 15:149-151.
- [10] 朱向阳, 李嘉, 周永, 等. 高压氧对脑出血患者高敏 C 反应蛋白及血糖的影响. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2009, 16:24-26.
- [11] 向海斌, 傅敏, 张陆弟, 等. 早期高压氧治疗对重型颅脑损伤常见并发症的预防作用. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2009, 16:164-166.

(修回日期:2012-11-16)

(本文编辑:凌 琛)