

# 动脉瘤性蛛网膜下腔出血的治疗指南 (ASA 2009 年版)(上)

美国心脏协会卒中专家委员会

关键词: 蛛网膜下腔出血; 指南

doi: 10.3969/j.issn.1672-5921.2009.05.013

中图分类号: R743.35 文献标识码: C

蛛网膜下腔出血(SAH)是一种非常严重的常见疾病,在美国,每年约有 3 万人发病,约占所有卒中的 5%<sup>[1-2]</sup>。美国心脏协会(American Heart Association, AHA)曾于 1994 年发布了动脉瘤性 SAH (aneurysmal SAH, aSAH) 的治疗指南<sup>[3]</sup>。在随后的十几年内,对 aSAH 的诊断方法、血管内和手术治疗技术和围手术期管理有了显著的进步,但这些并未改变 aSAH 预后较差的结果,其病死率仍高达 45%,存活者亦有很高的残疾率<sup>[4,9]</sup>。几项大规模的多中心前瞻性随机试验和前瞻性队列分析的结果,对 aSAH 的治疗方法产生了一定的影响,但同时快速发展的新治疗方法以及某些伦理和实践问题,提示我们有必要规范 aSAH 诊治相关的许多重要概念。

1994 年,美国心脏协会卒中委员会成立了一个专门的工作组,回顾了已有的相关 aSAH 的诊治资料,发布了第 1 版的治疗指南<sup>[3]</sup>。为了对这版指南进行更新,工作组系统地回顾了从 1994 年 6 月 30 日—2006 年 11 月 1 日, MEDLINE 上收录的所有与 aSAH 相关的临床试验文献(搜索词: subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, trial, 表 1 为文献来源,从略)。入选标准是随机试验或非随机的同期对照研究,每一篇文章均由工作组的至少 2 名专家阅读。在前一版指南中提及某一议题,如果尚没有高级别的证据,就选用相应的具有足够的样本量的病例组分析和非随机的历史对照研究<sup>[10]</sup>, 文献的证据级别标准参考 AHA 制定的临床证据分类和分级量表制定(表 2, 3)<sup>[11-12]</sup>。工作组希望通过本研究,对以往的 aSAH 治疗方法进行全面总结,并提出未来的研究方向。

## 1 aSAH 的流行病学

世界卫生组织的一项对不同国家研究显示,经年龄校正后的 SAH 发病率从中国的 2.0/10 万人年到芬兰的 22.5/10 万人年,在不同国家中相差近 10 倍<sup>[13]</sup>。以社区为基础的研究显示,发病率从澳大利亚和新西兰的 8.1/10 万人年到

日本的 23.0/10 万人年<sup>[14-16]</sup>。日本的研究显示,如果将因 SAH 导致猝死的病例包括在内,发病率将高达 32/10 万人年<sup>[17]</sup>。1990 年,美国国家医院的一份出院调查显示,美国非联邦医院在 1989 年共接收 25 000 例 SAH 患者<sup>[18]</sup>;来自美国明尼苏达州罗彻斯特的数据指出,1975—1984 年,12% 的 SAH 患者未得到合理的诊治,甚至有很多患者被误诊<sup>[19-26]</sup>。以此推算,美国每年 aSAH 患者的实际例数在 3 万以上。流行病学研究显示,在过去 40 年,SAH 的发病率没有显著变化<sup>[27-28]</sup>。但有文献证实,在 20 世纪 80—90 年代,新西兰 SAH 的发病率有所下降,而由于男性发病率以及女性患者病死率的降低,瑞典 SAH 患者的病死率也有所下降<sup>[29-30]</sup>。SAH 可发生于任何年龄,发病率随年龄的增长而升高,好发于 40—60 岁(平均年龄 ≥ 50 岁)。在多数情况下,女性的发病率约为男性的 1.6 倍<sup>[4,13,31]</sup>,在绝经前的女性中这种差异更加明显<sup>[32]</sup>。女性的激素水平也与发病有关,月经初潮年龄以及第 1 次生育年龄越大的女性,SAH 患病风险越小<sup>[33]</sup>。同样,人种也是相关因素之一,美国黑种人的发病率高于白种人,而毛利人和太平洋原住居民的发病率高于新西兰白种人<sup>[34]</sup>。研究显示,SAH 的病死率在 20 世纪 70—80 年代有所下降,近期有报道证实下降的趋势还在持续<sup>[27-28]</sup>。而病死率在不同人种间也有所不同:美国白种人的病死率低于美国黑种人、西班牙裔美国人、美国的印第安人(阿拉斯加原住民)及亚裔(太平洋岛国)的美国人<sup>[35]</sup>。

## 2 aSAH 的危险因素

SAH 的诸多危险因素,国别(美国<sup>[36-37]</sup>, 日本<sup>[38]</sup>, 荷兰<sup>[39-40]</sup>, 芬兰<sup>[41-42]</sup> 和葡萄牙<sup>[43]</sup>)、高血压、吸烟和酗酒,被认为是独立的危险因素。可卡因与去甲麻黄碱等拟交感神经药物是 SAH 的诱因<sup>[44-46]</sup>,与可卡因相关的 SAH 多发生于年轻人,与其他原因引起 SAH 的预后无差异<sup>[44]</sup>。而糖尿病不是 SAH 的危险因素<sup>[47]</sup>。值得注意的是,上述的某些因素同样是增加多发动脉瘤破裂风险的危险因素(如吸烟、女性、高血压、脑血管病家族史和绝经后等)<sup>[48-50]</sup>。

译者:100053 北京,首都医科大学临床医学系七年制 2003 级(何福亮);首都医科大学宣武医院神经外科(张鸿祺)

表 2 美国心脏病协会卒中委员会制定的证据分级标准

证据分类	标准
I 类	有明确数据证实和(或)普遍认为某治疗、操作有效
II 类	有不确定的数据证实和(或)有争议地支持某治疗、操作有效
II a 类	数据或观点倾向于某治疗、操作
II b 类	数据或观点不倾向于某治疗、操作
III 类	有明确数据证实和(或)普遍认为某治疗、操作无效,在某些情况下有害
治疗证据级别	
A 级	数据来自多个临床随机试验
B 级	数据来自单一临床随机试验或多个不随机研究
C 级	专家经验
诊断/预后证据级别	
A 级	数据来自多项有统一评价标准的前瞻性随机对照研究
B 级	数据来自单一 A 级研究或来自 ≥ 1 项的病例对照研究或多项无统一评价标准的研究
C 级	专家经验

表 3 证据级别建议与疗效确定性的评估

证据	I 类 (治疗或操作 有用/有效)	II a 类 (倾向于治疗或操作 有用/有效)	II b 类 (治疗或操作有用/ 有效但没有被 很好地证明)	III 类 (治疗或操作无用/ 无效而且可能有害)
A 级	来自于多个随机试验或者经 Meta 分析的充分证据	来自于多个随机试验或者经 Meta 分析有争议的证据	来自于多个随机试验或者经 Meta 分析有巨大争议的证据	来自于多个随机试验或者经 Meta 分析的充分证据
B 级	来自于单个随机试验或者多个非随机试验的证据	来自于单个随机试验或者多个非随机试验的有争议证据	来自于单个随机试验或者多个非随机试验有巨大争议的证据	来自于单个随机试验或者多个非随机试验的证据
C 级	仅仅是专家建议,病例分析结论,或者医疗机构的规定	仅仅是未达成一致的意见,专家建议,病例分析结论,或者医疗机构的规定	仅仅是未达成一致的意见,专家建议,病例分析结论,或者医疗机构的规定	仅仅是一致的专家建议,病例分析结论,或者医疗机构的规定

注:A 级证据:基于多个人群的研究(数据来自于对不同特点亚人群的临床研究,例如性别、年龄、糖尿病病史、心肌缺血史、心力衰竭史以及阿司匹林服用史等),B 或 C 级建议并不意味着没有意义,尽管本指南里提到的很多重要问题目前都没有临床试验证据,但不能因此否认某项治疗或测试的效用),数据来自于多个 RCT 试验或者 Meta 分析;B 级证据:基于有限人群的研究,数据来自于单个随机试验或者多个非随机试验;C 级证据:基于非常有限人群的研究,仅仅是专家的一致建议、病例分析结论或者医疗机构的规定

I 类疗效:益处 >>> 风险,该项治疗/操作是可行的;II a 类疗效:益处 >> 风险,需要明确的研究结论进一步证明该项治疗/操作的可行性;II b 类疗效:益处 ≥ 风险,需要明确而广泛的研究结论进一步证明和(或)提供被记录的数据作为支持,可以考虑该项治疗/操作;III 类疗效:风险 ≥ 益处,禁止该项治疗/操作,因其无效甚至可能有害

编写建议时的规范/推荐用语(在 2003 年,ACC/AHA 工作组列出了一组编写建议时的规范用语。一个建议可以由一个完整的句子表达,而工作组希望如果一条建议分散在文章不同的章节或标题,仍能通过规范用语来准确表达。工作组希望这些规范用语可以加深读者的理解,并欢迎读者对每条建议提出质疑):I 类疗效——应该被推荐、被提示,有用/有效/有益;II a 类疗效——合理的、可能有用/有效/有益,可能被推荐或提示;II b 类疗效——可以/可能考虑、可以/可能合理、不知道/不明确/不清楚是否是有用/有效;III 类疗效——不推荐、不提示、不应该、无用/无效而且可能有害

长期以来,人们一直关注 SAH 发病与气候或季节是否有关。各项研究的结果不尽相同。多数研究认为,SAH 在冬、春季高发<sup>[14,51-52]</sup>;而日本的研究则认为,二者无相关性<sup>[53]</sup>;另有一项研究发现,每天的大气压变化与 SAH 的发病数量有一定的关系<sup>[54]</sup>。

一些遗传性疾病,包括常染色体显性遗传的多囊性肾病和 IV 型 Ehlers-Danlos 综合征等<sup>[55-60]</sup>,可增加 SAH 的患病风险,并且支持动脉瘤具有遗传敏感性的观点<sup>[61-76]</sup>。一些小样本的 SAH 家系研究显示,在 SAH 患者的同代直系亲属中,有 1/3 经血管造影发现无症状的动脉瘤<sup>[77]</sup>。而通常的家族性颅内动脉瘤综合征是指,某家族的 I-III 级亲属内有 2 例患有颅内动脉瘤<sup>[10,78-83]</sup>,患者发病年龄早,常见多发性颅内动脉瘤,且母女及兄弟姐妹均可发病<sup>[78,83-84]</sup>。家族性颅内动脉瘤综合征的家庭成员发现未破裂动脉瘤的概率为 8%<sup>[73]</sup>,其风险为正常人的 4.2 倍<sup>[85]</sup>。一项对 23 例家族性 SAH 患者的研究显示,若 1 个家庭有 ≥3 例 SAH 患者,其余成员的患病风险是正常人的 3 倍。有研究对 8680 名无症状者进行 MRA 检查,发现 7.0% 的人患有颅内动脉瘤,而在有相关家族史的人群中,患病率则高达 10.5%<sup>[86]</sup>。另一项 MRI 研究则发现,偶发 SAH 的患者,其亲属未破裂动脉瘤的患病率为 4%<sup>[87]</sup>。一项大样本研究证实,家族史是 SAH 的一个独立危险因素<sup>[88]</sup>。目前,尚无研究发现与动脉瘤直接相关的基因,也未发现基质金属蛋白酶基因多态性与动脉瘤之间的关系<sup>[89]</sup>。

破裂动脉瘤的患者经治疗后,每年新发动脉瘤的概率为 1%~2%<sup>[81,84,90-95]</sup>,而多发性颅内动脉瘤患者的新发概率则更高<sup>[47,92,96]</sup>。目前尚不清楚这是由于先天或后天原因所致。

### 3 SAH 的预防

通过对危险因素的防治或许可以降低 SAH 的发生率,但目前尚无与此相关的随机对照研究。因此,以下结果主要来自于一些观察性队列研究。在年轻人中,通过控制危险因素以降低 SAH 发病率,较老年人更显著<sup>[97]</sup>。高血压是出血性卒中的常见危险因素。Collins 等<sup>[98]</sup>在综述中指出,通过降压药使舒张压平均降低 6 mm Hg,即可使卒中的发病率下降 42%。但由于样本量有限,上述研究中与 aSAH 相关的数据并不多。近年来,对普通人群血压的控制虽有了显著进步,但却未能使 SAH 的发病率下降<sup>[99-101]</sup>。尽管如此,控制血压至少能降低 SAH 的严重程度。已有研究证实,血压控制不良的 SAH 患者预后通常较差<sup>[102]</sup>。另有间接证据证明,戒烟亦可降低 SAH 的风险。一项针对吸烟与 SAH 相关性的病例对照研究显示,103 名戒烟者发生 SAH 的相对风险要低于轻中度吸烟者,而且戒烟时间越长,发生 SAH 的风险越小<sup>[103]</sup>。一项对 117 006 名女性的前瞻性研究亦得出了同样的结论<sup>[104]</sup>,同时戒烟时间的长短与风险的下降也具有相关性。

因为 SAH 的预后较差,而且无症状的颅内动脉瘤发生

率较高,很多文献讨论了针对无症状动脉瘤的筛查问题。我们需要评估筛查和诊治的费用,尽管不能简单地依据费用来决定治疗方案,但应与 SAH 的患病风险和结果进行权衡。动脉瘤的发生率、自然破裂风险及治疗风险等都会影响无症状颅内动脉瘤的治疗费用。而在所有的因素中,动脉瘤的破裂风险是最重要的。目前,还没有评估颅内动脉瘤筛查的费用与效果关系的研究,故我们尚无相关文献数据支持对颅内动脉瘤的筛查。吸烟和酗酒等环境危险因素也可能增加 SAH 的风险,不过由于同样缺乏证据支持此二者能够增加颅内动脉瘤的患病率<sup>[94,103,105-108]</sup>,故也无法取得数据支持对该部分人群进行颅内动脉瘤的筛查。

尽管在有相关家族史的人群中,颅内动脉瘤的检出率较正常人群更高,但尚无报道对筛查的费用与效果之间的关系进行总结<sup>[40,106]</sup>。在开展此类研究之前,大多数研究还是建议根据个体患者的不同病情来决定是否对其家属进行筛查。与无症状动脉瘤患者不同的是,经治疗后的破裂 aSAH 患者,其每年新发动脉瘤的概率仍为 1%~2%。对此类患者进行远期的影像学随访具有一定的意义<sup>[91]</sup>。

目前,对进行动脉瘤筛查的方法和手段尚有争议。在本文随后的诊断部分将讨论对偶发动脉瘤和未破裂动脉瘤的筛查问题。早期的研究均认为,相对于传统的血管造影检查,MRA 会漏诊部分动脉瘤<sup>[109]</sup>;而目前认为,MRA、CTA 联合检查与传统的血管造影检查具有相同的效果。另一项小样本的前瞻性研究显示,DSA 和 MRA 对动脉瘤的检出率相同<sup>[110]</sup>。但 Wardlaw 和 White<sup>[111]</sup>对大量文献进行综述后得出结论,MRA 和 CTA 检查的准确性有限。综上所述,在更可信的数据出现之前,对患者的检查方法仍应遵从个体化方案。DSA 检查依旧是目前的金标准。

上文已经提到,aSAH 的病死率仍然很高<sup>[4-7]</sup>,而且影响 SAH 预后最重要的因素是初期出血的严重程度<sup>[8,112]</sup>。若在动脉瘤破裂前就对其进行干预,则可避免 SAH 带来的巨大危害。然而事实上,鉴于仅有少数动脉瘤会破裂,而且处理未破裂动脉瘤也具有相应的风险,故对是否处理未破裂动脉瘤的问题争议很大。2000 年,有学者发表了关于处理未破裂动脉瘤的建议<sup>[113]</sup>。人们对动脉瘤的治疗方式以及对未破裂动脉瘤的自然病史有了进一步的认识,一个独立的委员会也正在编写相关的建议。

总结与建议:①高血压与 aSAH 之间的关系尚不明确,但我们还是建议对高血压患者行降压治疗,以预防缺血性卒中、脑出血以及心脏、肾脏等器官损害(I 类 A 级证据);②戒烟可以降低 SAH 风险,但目前仅有间接证据支持此观点(II a 类 B 级证据);③对高危人群进行动脉瘤筛查的价值不确定(II b 类 B 级证据),可用影像学无创手段来筛查动脉瘤,但 DSA 仍然是金标准。

### 4 aSAH 的自然史与预后

美国每年有大约 6700 例住院患者死于 aSAH<sup>[114]</sup>,病死

率相对稳定。但近几十年来,某些地区 SAH 的病死率似乎有所下降。1966 年的颅内动脉瘤联合研究指出,SAH 的 29 d 病死率为 50%<sup>[115]</sup>;而近期,由急诊收入院的患者中,病死率为 33%。在 Broderick 等<sup>[8]</sup>所做的研究中,SAH 患者 30 d 的病死率为 45%,而且多数患者死于发病当天。另有其他研究也显示,SAH 的病死率呈轻度下降<sup>[27-28,30]</sup>。

影响 SAH 预后的因素很多,各个国家和地区的报道呈现出不同程度的差异<sup>[13]</sup>。主要影响预后的因素可分为 3 类:患者、动脉瘤和医院。患者因素包括首次出血的严重程度、年龄、性别、治疗时间和合并症(如高血压、心房颤动、充血性心力衰竭、冠心病和肾病等)<sup>[102]</sup>;动脉瘤因素包括动脉瘤的大小、位置和形态等<sup>[116]</sup>;医院因素包括能否提供血管内治疗、治疗经验与首次评估患者的设备<sup>[102,117-120]</sup>。

目前,在患者因素中,最重要也是危害最大的因素为出血造成的脑损害(Sehba 和 Bederson 的综述<sup>[121]</sup>)。SAH 会引起脑血流量急剧下降、脑自身调节功能下降和急性脑缺血<sup>[122-126]</sup>。这些病理生理学过程还伴随着颅内压升高、脑灌注降低<sup>[122,127-128]</sup>、NO 含量下降<sup>[126,129]</sup>、血管急性收缩<sup>[123,130-131]</sup>、微血管血小板聚集<sup>[132]</sup>、胶原蛋白酶活化、胶原蛋白丢失以及血管内膜屏障抗原导致的微血管灌注降低和通透性增加<sup>[132-133]</sup>。如今,尽管人们对 SAH 脑损害的机制有了更深入的了解,但仍缺乏成功的治疗方法,尚有待展开更多的研究。

再出血也是 aSAH 的严重问题,是目前导致患者预后差的最主要原因,其病死率高达 70%。以往的研究对再出血进行了描述<sup>[134-135]</sup>。前瞻性的动脉瘤合作研究显示,出血后第 1 天的再出血率最高,为 4%,随后 4 周内每天的再出血率为 1%~2%<sup>[136]</sup>。几项前瞻性的随访队列研究显示<sup>[137-138]</sup>,保守治疗后第 1 个月的再出血率达 20%~30%,随后稳定在每年约 3%<sup>[139]</sup>。一些前瞻性和回顾性研究明确了再出血的潜在危险因素,包括治疗不及时、基础血压高和住院时神经功能差等,均与 SAH 后 2 周内的再出血有关。最近的研究指出,“超早期再出血”(首次出血后 24 h 内再发出血)的危险系数高达 15%,显著高于以往的研究<sup>[140-141]</sup>,而且具有极高的病死率。有研究发现,70%的超早期再出血发生在首次出血后 2 h 内<sup>[141]</sup>;而另一项研究证实,所有的术前再出血均发生在首次出血后 12 h 内<sup>[142]</sup>。近期的几项研究认为,神经功

能差<sup>[142]</sup>、Hunt-Hess 级别高和宽颈动脉瘤等均为急性脑积水<sup>[143]</sup>、脑室内出血和脑室引流的预警因素<sup>[137-139,143-147]</sup>。近期的数据提示,如果在治疗破裂动脉瘤术前行脑室外引流术,再出血的风险不会升高<sup>[148]</sup>。

虽有很多方法对 SAH 的预后进行分级,但在本质上并无太多的区别<sup>[9,149-151]</sup>。最近的文献趋向于使用 Glasgow 昏迷评分(GCS)或者 Glasgow 预后评分(GOS)<sup>[149-150,152-178]</sup>。需要注意的是,GCS 最初被用于评估颅脑外伤的预后,但目前并不完全确定它也可评估 SAH 的预后。很多 SAH 患者虽没有明显的神经功能障碍,但通常伴有认知或行为学异常。这不仅使他们的社会交往能力受到损害,而且对其继续从事以往的职业造成困难<sup>[179-183]</sup>。至少有 1 篇报道指出,在 MRI 上看不到与患者的行为学异常所相应的脑结构破坏<sup>[184]</sup>,推测可能的原因是 SAH 所致的弥漫性损害。目前,尚无标准方法评价 SAH 患者的神经心理学恢复情况。故研究者使用了不同的神经心理学试验标准<sup>[179-182,184]</sup>。最近的国际蛛网膜下腔出血试验(ISAT)也通过让患者填写调查表的方式而进行改良的 Rankin 评分<sup>[185-186]</sup>。也有报道认为,最简单、有效的方法就是观察患者能否继续从事发病前的工作<sup>[182]</sup>。以往的文献还指出,入院时的 GCS 可影响 SAH 的预后<sup>[150]</sup>。

总结与建议:①必须尽快判定首次 aSAH 的严重程度并进行评分,以助于判断预后,制定后续的治疗和护理方案(I 类 B 级证据);②队列研究和前瞻性队列研究显示,没有经过治疗的破裂动脉瘤,在发病后 24 h 之内的再出血风险约为 3%~4%或更高,并且多数发生于首次出血后的 2~12 h。此后第 1 个月,再出血风险为每天 1%~2%,3 个月后为每年 3%(I 类 B 级证据);③对动脉瘤破裂的患者进行分级时,应对以下因素进行考虑从而判断再出血风险:首次出血情况、就诊时间、血压、性别、动脉瘤类型、脑积水、早期血管造影和脑室外引流(II 类 B 级证据)。

因版面限制,表 1 和参考文献请见 <http://stroke.ahajournals.org>

(收稿日期:2009-04-06)

(本文编辑:许亚芳)