

· 标准与指南 ·

自发性脑出血治疗指南

美国心脏协会/美国卒中协会对医疗卫生专业人员发布的指南

Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage

A guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

Lewis B. Morgenstern, J. Claude Hemphill III, Craig Anderson, Kyra Becker, Joseph P. Broderick, E. Sander Connolly Jr, Steven M. Greenberg, James N. Huang, R. Loch Macdonald, Steven R. Messé, Pamela H. Mitchell, Magdy Selim, Rafael J. Tamargo, 代表美国心脏协会卒中委员会和心血管护理委员会 著

王玉洁 王健 刘相玉 谢丽丽 译

【摘要】 目的 本指南旨在为急性自发性脑出血的诊断和治疗提供最新的综合性推荐意见。**方法** 通过 Medline 进行规范的文献检索,利用证据表合并资料。撰写委员会成员通过远程电信会议讨论根据资料得出的推荐意见。采用美国心脏协会卒中委员会的证据分级方案对推荐意见进行分级。由 6 位同行评议专家以及卒中委员会科学声明监督委员会和卒中委员会领导委员会成员对指南的草案进行发表前审阅。预期本指南在 3 年内完全更新。**结果** 本文为脑出血患者的医疗诊治提供了循证指南。重点包括诊断、止血、血压管理、院内管理和护理、预防内科合并症、外科治疗、转归预测、康复、预防复发以及将来需要考虑的问题。**结论** 脑出血是一种严重的疾病,早期积极救治可影响其转归。本指南为脑出血患者的目标导向治疗提供了一个框架。

【关键词】 美国心脏协会科学声明;脑出血;治疗;诊断;颅内压;脑积水;外科

自发性非外伤性脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 是全球范围内残疾和死亡的一个重要原因。尽管非常缺乏针对该病的特异性靶向治疗方法,但积极的内科和外科治疗的成效和目标也著述甚少。最近基于人群的研究表明,大多数小量 ICH 患者经合理的内科治疗很容易存活^[1]。这提示,在找到特异性疗法之前,良好的内科治疗可能对 ICH 患者的残疾和死亡产生明显的直接影响。确实,正如后面讨论的那样,ICH 治疗的积极程度与其病死率直接相关^[2]。因此,本指南的目的之一就是提醒临床医生清楚他们的治疗对于 ICH 转归的重要性,并且为这种治疗提供一个循证框架。

为了使本文更加简洁且方便临床医生使用,读

者可参考其他文献以获得 ICH 流行病学方面的详细资料^[1,3-4]。同样,目前在全世界正在进行许多有关 ICH 的临床研究。读者可在网上获得这些研究的重要信息 (<http://www.strokecenter.org/trials/>)。我们打算充分讨论这些正在进行之中的研究,也不可能将其全部囊括在内;因此,本指南关注现有的治疗方法。最后,由于最近已发表了一篇儿童卒中指南^[5],因此本文没有必要对儿童 ICH 问题进行重复。

前一版 ICH 指南发表于 2007 年^[6],本文对上述指南进行更新。同时,对与前一版指南推荐意见的差异做出详细说明。写作组通过电话会议确定需要评价的题目,包括 ICH 及其病因的急诊诊断和评价,止血和血压,颅内压 (intracranial pressure, ICP)/发热/血糖/痫性发作/脑积水,铁离子,ICP 监测/组织氧合,血肿清除,脑室出血 (intraventricular hemorrhage, IVH),技术支持的撤除,复发性 ICH 的预防,护理,康复/恢复,将来需要考虑的问题。每个

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2010.08.001

美国神经病学学会认可该指南作为神经科医生教育工具的价值;美国神经外科医师协会和神经外科联合会审阅并肯定该指南的教育意义

译者单位:110016 沈阳,辽宁省人民医院神经内二科

原文见:Stroke, 2010, 41: 2108-2129.

「治疗效应的确定性(准确性)的估计值」		I 级推荐 益处 >>> 风险	II a 级推荐 益处 > 风险 需要目标专一的其他研究	II b 级推荐 益处 ≥ 风险 需要目的广泛的其他研究, 额外的登记处研究资料会有所帮助 可以考虑操作/治疗	III 级推荐 风险 ≥ 益处 无需要其他研究
		应该进行/实施操作/治疗	进行/实施操作/治疗是合适的		不应进行/实施操作/治疗, 因为无益而且可能有害
	A 级证据 对多个 (3~5 个) 人群危险因素进行过分层评价* 效应的方向和范围基本一致	● 推荐的操作或治疗有益/有效 ● 来自多项随机试验或汇总分析的充分证据	● 推荐倾向于支持操作或治疗有益/有效 ● 来自多项随机试验或汇总分析但有些相互矛盾的证据	● 推荐的益处/有效性尚未得到明确证实 ● 来自多项随机试验或汇总分析且存在较大分歧的证据	● 推荐的操作/治疗无益/无效, 甚至可能有害 ● 来自多项随机试验或汇总分析的充分证据
	B 级证据 对有限的 (2~3 个) 人群危险因素进行过分层评价*	● 推荐的操作或治疗有益/有效 ● 来自单项随机试验或多项非随机试验的有限证据	● 推荐倾向于支持操作或治疗有益/有效 ● 来自单项随机试验或多项非随机试验但有些相互矛盾的证据	● 推荐的益处/有效性尚未得到明确证实 ● 来自单项随机试验或多项非随机试验且存在较大分歧的证据	● 推荐的操作/治疗无益/无效, 甚至可能有害 ● 来自单项随机试验或多项非随机试验的有限证据
	C 级证据 对极有限的 (1~2 个) 人群危险因素进行过分层评价*	● 推荐的操作或治疗有益/有效 ● 仅为专家意见、病例研究或医疗标准	● 推荐倾向于支持操作或治疗有益/有效 ● 仅为有分歧的专家意见、病例研究或医疗标准	● 推荐的益处/有效性尚未得到明确证实 ● 仅为有分歧的专家意见、病例研究或医疗标准	● 推荐的操作/治疗无益/无效, 甚至可能有害 ● 仅为专家意见、病例研究或医疗标准
	书写推荐意见建议使用的短语†	应该推荐 建议 有用/有效/有益	合适 可能有用/有效/有益 很可能推荐或提示	可以考虑 可能合适 有用/有效性未知/不清楚/不确定/尚未证实	不推荐 不建议 不应该 无用/无效/无益 可能有害

“治疗效应的大小”

图 1 采用的推荐分类和证据水平方案

* 资料来自不同亚组人群(如种族、年龄、糖尿病史、心肌梗死史、心力衰竭史以及阿司匹林服用史)中的有用/有效的临床试验或注册登记研究;证据水平为 B 级和 C 级时,并不意味着推荐强度较弱;本指南中的许多重要临床问题无法进行临床试验;即使没有随机试验资料可以采用,但仍然可有非常明确的临床共识表明某种特定检查或疗法有益或有效

† 2003 年,ACC/AHA 实践指南特别工作组列出了一份用于书写推荐意见时建议使用的短语清单;本指南中的所有推荐意见都用表达完整思想的完整句子书写,这样即使本指南中的推荐意见与本文的其余部分分开单独表达(包括推荐意见的标题),也仍能传达推荐意见的完整意图;希望这样能促进读者对指南的理解,并允许对某一推荐水平提出质疑

题目由 1 位作者负责,与 1~2 位其他作者共同完成。对相关人类疾病治疗的所有英文文献进行详尽的 Medline 检索。所作出的摘要和推荐意见的草稿由写作组全体成员审阅并提出反馈意见,然后进行电话会议讨论存在争论的问题。由委员会主席对各章节进行修订和整理。整理后的草稿发送给写作组全体成员审阅,审阅意见由主席和副主席汇总,经全体委员会成员批准后得到最终的草稿。由主席和副主席根据同行评议的意见对文本进行修改,然后再次发送给写作组全体成员审议并获得批准。采用美国心脏协会(American Heart Association, AHA)卒中委员会的治疗效果确定性水平和证据分级方案,对推荐意见进行分级(图 1 和表 1)。表 2 列出了所有的 I 级推荐。

1 ICH 及其病因的急诊诊断和评价

ICH 是一种医学急症。由于 ICH 发病后最初数

小时内的病情恶化很多见,因此对 ICH 患者的迅速诊断和周密管理至关重要。从院前急救评价到急诊室内的首次评价,20% 以上的 ICH 患者格拉斯哥昏

表 1 AHA 卒中委员会推荐意见中使用的分类定义和证据水平

I 级推荐	证据支持和(或)一致认为某种操作或治疗有益和有效
II 级推荐	对某种操作或治疗的有益和(或)有效的证据不一致和(或)意见有分歧
IIa 级推荐	证据或意见倾向于支持某种操作或治疗
IIb 级推荐	有益和(或)有效的证据或意见不十分肯定
III 级推荐	证据支持和(或)一致认为某种操作或治疗无益和(或)无效,在某些情况下可能有害的一些情况
治疗性推荐	
A 级证据	资料来自多项随机临床试验或汇总分析
B 级证据	资料来自单项随机临床试验或多项非随机研究
C 级证据	专家的共识意见、病例研究或治疗标准
诊断性推荐	
A 级证据	资料来自多项由盲法评价者应用参考标准进行的前瞻性队列研究
B 级证据	资料来自单项 A 级研究或 1 项或多项病例对照研究或由非盲法评价者应用参考标准进行的研究
C 级证据	专家的共识意见

表 2 1 级推荐

推荐意见		推荐分类和证据级别
ICH 及其病因的急诊 诊断和评估	推荐迅速应用 CT 或 MRI 进行神经影像学检查以区别缺血性卒中与 ICH (与前版指南无变化)	I 级推荐, A 级证据
ICH 的内科治疗	严重凝血因子缺乏症或血小板减少症患者必须分别给予适当的凝血因子 替代治疗或输注血小板(新的推荐)	I 级推荐, C 级证据
止血/抗血小板/DVT 预防	因口服抗凝剂而导致 INR 延长的患者必须停用华法林, 接受维生素 K 依赖性凝血因子替代治疗并纠正 INR, 以及接受静脉维生素 K 治疗 (与前版指南进行修订)	I 级推荐, C 级证据
	除穿弹力袜之外, ICH 患者还应使用间歇性空气压缩装置以预防静脉血 栓栓塞(与前版指南无变化)	I 级推荐, B 级证据
院内管理和继发性 脑损伤的预防		
一般监护	ICH 患者的初始监护和处理应在 ICU 内进行, 尤其是配备具有神经科重 症监护专业知识的医生和护士的 ICU(与前版指南无变化)	I 级推荐, B 级证据
血糖管理	推荐监测血糖并控制在正常范围	I 级推荐, C 级证据
痫性发作和抗癫痫药物	临床痫性发作患者应接受抗癫痫药物治疗(修订自前版指南)	I 级推荐, A 级证据
	出现精神状态改变并且脑电图提示痫性放电的患者应接受抗癫痫药物 治疗	I 级推荐, C 级证据
操作/手术——血肿清除	神经功能进行性恶化或由于脑室梗阻导致脑下压迫和/或脑积水的小脑 出血患者应尽早接受血肿清除治疗(修订自前版指南)	I 级推荐, B 级证据
复发性 ICH 的预防	如无禁忌证, 在急性 ICH 后应控制好血压, 特别是对于出血部位支持高 血压性血管病变的患者(新的推荐)	I 级推荐, A 级证据

DVT: 深静脉血栓形成; INR: 国际标准化比率; ICU: 重症监护室

迷量表 (Glasgow Coma Scale, GCS) 评分会降低 ≥ 2 分^[7]。在院前出现神经功能恶化的患者中, GCS 评分平均下降 6 分, 病死率 $> 75\%$ 。而且, 在到达医院后 1 h 内, 15% 的患者 GCS 评分下降 ≥ 2 分^[8]。早期神经功能恶化的高危风险和远期转归不良的高发生率充分说明了早期积极管理的必要性。

1.1 院前管理

院前管理的首要目标是提供呼吸和循环支持, 并将患者转送至最近的有急性卒中患者救治资质的医院(参见后文的“急诊室管理”部分); 其次, 急救人员应获取重要病史, 包括症状出现的时间(或已知患者正常的最后时间)以及关于既往史、药物史和吸毒史的信息。最后, 急救人员应将疑似卒中的患者即将到达的消息提前通知急诊室, 以便启用临床路径和准备会诊。业已证实, 急救人员预先通知急诊室可显著缩短至完成 CT 扫描的时间^[9]。

1.2 急诊室管理

每一个急诊室都必须做好救治 ICH 患者的准备或具备迅速把患者转送至三级医院的方案, 这一点至关重要。管理 ICH 患者所必需的重要资源包括神经科、神经影像科、神经外科和重症监护设备, 以及接受过充分培训的护士和医生。在急诊室内, 医生和护士必须相互协作, 尽快联系会诊并且应高效地进行临床评价。表 3 列举了在急诊室内必须完

成的病史、体格检查和诊断性检查。

ICH 患者的急救管理可能包括外科手术清除血肿、脑室外引流或 ICP 的监测和治疗、血压管理、气管插管和凝血障碍的逆转。尽管许多医疗中心为急性缺血性卒中的治疗制定了临床路径, 但很少有医院为 ICH 的管理制订方案^[18]。这些临床路径可能有助于对重症 ICH 患者进行更加有效、规范和全面的管理。

1.3 神经影像学检查

在证实其他病因之前, 应将突发的局灶性神经功能缺损症状假定为血管源性。然而, 单纯临床特征并不能区分缺血性卒中与出血性卒中。呕吐、收缩压 > 220 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)、严重头痛、昏迷或意识水平下降以及在数分钟内到数小时内出现病情进展均提示 ICH, 虽然这些临床表现都不具有特异性; 因此, 必须进行神经影像学检查^[19]。CT 和 MRI 都是用于初步评价的合理选择。CT 对于判断急性出血非常敏感, 被认为是诊断 ICH 的金标准; 梯度回波和 T₂* 磁敏感加权 MRI 在检测急性出血方面与 CT 同样敏感, 对于陈旧性出血的识别则更为敏感^[20-21]。不过, 考虑到检查时间、费用、急诊检查的可行性、患者的耐受性、临床状态和 MRI 的普及性, 有相当一部分患者不能进行急诊 MRI 检查^[22]。

表 3 在急诊室内必须完成的 ICH 患者的病史、体格检查和辅助检查

	注释
病史	
症状出现的时间(或已知患者正常的最后时间)	
首发症状和症状的进展	
血管性危险因素	高血压、糖尿病、高脂血症和吸烟
药物史	抗凝药、抗血小板药、解充血药、抗高血压药、兴奋剂(包括减肥药)、拟交感神经药
近期外伤史或手术史	特别是颈动脉内膜切除术或支架置入术,因为 ICH 可能与这类手术后的过度灌注有关
痴呆	与淀粉样血管病变有关
饮酒或吸毒	可卡因、其他拟交感神经剂和兴奋剂与 ICH 有关
痫性发作	
肝脏疾病	可能与凝血障碍有关
癌症和血液系统疾病	可能与凝血障碍有关
体格检查	
生命体征	发热与早期神经功能恶化有关 ^[10] 基线高血压与早期神经功能恶化和病死率增加有关 ^[11]
重点在头部、心脏、肺、腹部和四肢的全身查体	
全面和迅速的神经系统检查	结构化的检查方法例如美国国立卫生研究院卒中量表可在数分钟内完成,提供便于不同临床医护人员之间对病情严重程度进行交流的一种量化结果。GCS 评分应用广泛且易于计算,基线 GCS 评分是远期临床转归的一种强烈预测指标 ^[12-13] 。可根据需要以这些量表作为补充
血清和尿液化验	
血常规、电解质、血尿素氮、肌酐和血糖	肌酐升高与血肿扩大有关。血糖升高与血肿扩大和转归恶化有关(尽管没有证据支持降低血糖可改善转归) ^[11,14]
凝血酶原时间或 INR、部分凝血活酶时间	华法林相关性 ICH 与血肿量大、血肿扩大风险增高以及残疾率和病死率增加有关 ^[15-17]
在年轻或中年患者中进行毒理学筛查以检测可卡因和其他拟交感神经药物的滥用情况	可卡因和其他拟交感神经药与 ICH 有关
育龄期女性要进行尿液化验、尿培养和妊娠试验	
其他常规检查	
心电图	评价是否存在可能提示心脏功能不良的急性冠状动脉缺血或既往心脏损伤;获得心脏的基线情况,以便于在入院后发生心肺问题时进行比较
胸部 X 片	
神经影像学检查	如文中所述

ICH 发病后的早期神经功能恶化发生率很高,这部分与活动性出血有关,后者可在 ICH 发病后持续数小时。发病后越早进行神经影像学检查,在复查时发现血肿增大的概率就越高^[15,23-24]。在 ICH 发病后 3 h 内接受 CT 扫描的患者中,高达 28%~38% CT 复查发现血肿增大超过 1/3^[8,25]。血肿增大是临床病情恶化以及残疾率和病死率增高的预测因素^[8,10,15,25]。因此,如何识别存在血肿增大风险的患者是一个研究热点。根据对比剂的外渗情况,CT 血管造影和对比增强 CT 扫描可确定血肿增大风险增高的患者^[26-30]。MRI/MR 血管造影/静脉造影和 CT 血管造影/静脉造影对于继发性出血的原因都相当敏感,这些原因包括动静脉畸形、肿瘤、烟雾病和脑静脉血栓形成^[31-33]。如果临床高度怀疑或无创性检查提示潜在的血管病因,可考虑行经导管血管造影。临床怀疑继发性 ICH 可能,包括发病前有头痛、神经系统或全身性前驱症状。如存在下列放射学表现,也应怀疑继发性 ICH:蛛网膜下腔出血、血

肿形状不规则(非圆形)、早期出现与血肿不成比例的水肿、不同寻常的出血部位以及其他异常结构的存在(如肿瘤)。如果常规神经影像学检查显示的出血部位、相对水肿量或脑静脉窦内的异常信号提示脑静脉血栓形成,则应行 CT 或 MR 静脉造影。

总之,ICH 是一种医学急症,病死率和残疾率都很高,应及时诊断和积极治疗。发病后最初数小时内的血肿增大和早期临床恶化很常见。

1.3.1 推荐意见

- 1 推荐应用 CT 或 MRI 迅速进行神经影像学检查,以区分缺血性卒中与 ICH(I 级推荐,A 级证据)。(与前版指南相同)
- 2 可考虑行 CT 血管造影和对比增强 CT 扫描,以帮助识别存在血肿增大风险的患者(IIb 级推荐,B 级证据)。如果临床或影像学怀疑,CT 血管造影、CT 静脉造影、对比增强 CT、对比增强 MRI、MR 血管造影和 MRI 静脉造影可帮助评价潜在的器质性病变,包括血管畸形和

肿瘤(Ⅱa级推荐,B级证据)。(新的推荐)

2 ICH 的内科治疗

2.1 止血、抗血小板药和预防深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)

凝血功能异常可引起 ICH。高危患者包括口服抗凝药(oral anticoagulant, OAC)、获得性或先天性凝血因子缺乏症以及血小板质量或数量异常。12%~14%的 ICH 患者正在接受 OAC 治疗^[34-35],而且随着应用华法林患者的增加,这一比例似乎也在升高^[36]。因此,识别潜在的凝血障碍可为治疗提供机会。对于凝血因子缺乏症和血小板减少症患者,应给予适当的凝血因子或血小板替代治疗。

接受 OAC 治疗的患者有可能发生危及生命的出血,如颅内出血,一般的建议是尽快纠正国际标准化比率(international normalized ratio, INR)^[37-38]。过去建议静脉滴注维生素 K 和新鲜冷冻血浆(fresh-frozen plasma, FFP),但最近浓缩凝血酶原复合物(prothrombin complex concentrate, PCC)和重组Ⅶa因子(recombinant factor Ⅶa, rFⅦa)已成为潜在的治疗方法。对于危及生命的 OAC 相关性出血,维生素 K 只是作为起效更加迅速的初始疗法的一种辅助用药,因为即使静脉给药也仍需数小时才能纠正 INR^[39-41]。FFP 的效果受到过敏和感染性输血反应、处理时间和纠正 INR 所需容量的限制。在一项研究中,在 24 h 内纠正 INR 的可能性与 FFP 的给药时间有关,有 17% 的患者 INR 未降至 ≤ 1.4 ,提示以这种方式使用 FFP 可能并不足以迅速纠正凝血功能异常^[42]。

PCC 是来源于血浆的凝血因子浓缩物,主要用于治疗Ⅸ因子缺乏症。由于 PCC 除Ⅸ因子外还含有凝血因子Ⅱ、Ⅶ和Ⅹ,因此它们被越来越多地推荐用于逆转华法林的抗凝作用。PCC 具有配制和给药迅速、容量小而凝血因子浓度高并已经过灭活感染源等优点。尽管不同 PCC 制剂中各种凝血因子的相对含量存在差异(Ⅶ因子可能最低),但多项研究都表明,PCC 能迅速使接受 OAC 治疗的患者 INR 恢复正常(数分钟内)^[43-45]。非随机回顾性综述和一项小样本病例对照研究表明,维生素 K 与 PCC 联合应用能较维生素 K 与 FFP 联合应用更为迅速地纠正 INR,但临床转归并无显著差异^[46-48]。一项随机试验在 OAC 相关性 ICH 患者中对 PCC(Konyne)+FFP 联合应用与 FFP 单药治疗的效果进行了比

较,结果发现,接受 PCC 治疗的患者 INR 恢复正常的时间显著缩短,而且 FFP 用量减少。虽然临床转归无显著差异,但接受 FFP 治疗的患者不良反应更多,主要是由于液体容量超负荷所致^[49]。虽然理论上 PCC 可能会增高血栓形成性并发症的风险,但这种风险似乎相对较低^[43]。尽管缺乏大样本随机对照试验,但在指南中 PCC 被越来越多地推荐用于 OAC 相关的致死性出血或颅内出血患者逆转华法林的抗凝作用^[37-38,50-52]。表 4 提供了目前在美国市场上销售的逆转华法林抗凝作用的一些凝血因子替代治疗产品。

rFⅦa 被批准用于治疗存在高浓度抑制剂的血液病患者或先天性凝血因子Ⅶ缺乏症患者,已作为自发性和 OAC 相关性 ICH 的一种潜在治疗方法而引起人们的注意。虽然 rFⅦa 能使 OAC 相关性 ICH 患者的 INR 迅速恢复正常^[53-57],但不能补充所有维生素 K 依赖性凝血因子,因此可能无法像 PCC 那样恢复凝血酶生成^[58]。由于资料有限,最近美国血液学学会发表的一份循证综述反对将 rFⅦa 常规应用于逆转华法林的抗凝作用^[59]。

在非 OAC 相关性 ICH 患者中也对 rFⅦa 进行过试验。一项Ⅱ期随机试验表明,与安慰剂相比,在 ICH 发病后 4 h 内应用 rFⅦa 治疗可限制血肿增大和改善临床转归,但血栓栓塞事件的发生率增高(7%对2%)^[60]。随后的一项比较安慰剂、20 μg/kg rFⅦa 和 80 μg/kg rFⅦa 的Ⅲ期研究,尽管证实 2 种剂量均可限制血肿增大,但未能发现临床转归的差异^[61]。虽然严重血栓栓塞性不良事件总体发生率相似,但大剂量(80 μg/kg) rFⅦa 组动脉血栓栓塞事件较安慰剂组显著增多。同时,作者也注意到治疗组之间的失衡,特别是大剂量 rFⅦa 组 IVH 患者更多^[60]。rFⅦa 是否对特定的 ICH 患者亚组有益仍然有待进一步研究,但是,目前其在 ICH 组有益仍然有待进一步研究,但是,目前其在 ICH 患者中的益处(无论是否接受 OAC 治疗)尚未得到证实。

有关先前使用抗血小板药或血小板功能障碍对 ICH 血肿增大和临床转归影响的研究得出了相互矛盾的结果。在一项 ICH 神经保护研究的安慰剂组中,抗血小板药的使用与血肿增大和临床转归无关^[62]。然而,其他研究却提示,根据血小板功能分析测定的血小板功能异常可能与血肿增大和临床转归有关^[63-64]。在血小板计数正常但正在服用抗血小板药或血小板功能异常的患者中,输血小板或其

表4 在美国市场上销售的凝血因子替代产品

产品	凝血因子	剂量(特殊剂量需咨询血液科医生)	用途
FFP	I(纤维蛋白原)、II、V、VII、IX、X、XI、XIII、抗凝血酶	10 ~ 15 ml/kg, 如果恢复理想, 可使凝血因子水平提高 15% ~ 20%	OAC 逆转 消耗性凝血病 肝功能障碍 低或无纤维蛋白原血症 在缺乏特异性凝血因子产品的情况下治疗 VIII 因子缺乏症或 vWD XIII 因子缺乏症 IX 因子缺乏症(血友病 B)
冷沉淀物	I、VIII、XIII、vWF	1 ~ 2 U/10 kg	OAC 逆转(尚未经过 FDA 批准)
PCC Bebulin VH (Baxter), Profilnine SD (Grifols)	II、IX、X(少量 VII 因子)	测定 IX 因子活性 Bebulin 和 Profilnine 都是含有 3 种凝血因子的 PCC, 同时具有相当于大约 1/10 IX 因子活性的 VII 因子活性; 相对于 IX 因子, II 因子和 X 因子的含量存在差异, Bebulin 为 X > II > IX, Profilnine 为 II > X ~ IX 治疗 IX 因子缺乏症时, 1 U/kg 可提高 1% 的活性用于逆转 OAC 的剂量尚未明确 大剂量时血栓栓塞并发症风险增高 治疗存在抑制剂的 血友病 A 或 B 患者时, 90 µg/kg/2 h 治疗 VII 因子缺乏症患者时, 15 ~ 30 µg/[kg · (4 ~ 6 h)]	OAC 逆转(尚未经过 FDA 批准)
NovoSeven RT (Novo Nordisk)	重组活化 VII 因子		存在 VIII 因子或 IX 因子抑制剂的 VII 因子或 IX 因子缺乏症 先天性 VII 因子缺乏症 不推荐用于自发性 ICH 或 OAC 逆转
VII 因子浓缩剂 血浆提取 Alphanate (Grifols) ^{ab} Humate-P (CSL-Behring) ^{ab} Koate-DVI (Bayer) ^a Wilate (Octapharma) ^{ab} 免致亲和提纯 Hemofil-M (Baxter) Monarc-M (Baxter) Monoclolate-P (CSL-Behring) 重组 Advate (Baxter) Helixate FS (CSL-Behring) Kogenate FS (Bayer) Recombinate (Baxter) Xyntha (Wyeth)	VII	每 1 U/kg VII 因子可使血清 VII 因子水平提高 2% (在通常情况下, 50 U/kg 可使 VII 因子水平提高 100%)	VII 因子缺乏症(血友病 A) Wilate 不能用于血友病 A
IX 因子浓缩剂 血浆提取 Alphanine SD (Grifols) Mononine (Baxter) 重组 BeneFix (Wyeth)	IX	每 1 U/kg IX 因子可使血清 IX 因子水平提高 1% (在通常情况下, 100 U/kg 可使血清 IX 因子水平提高 100%)	IX 因子缺乏症(血友病 B) 每单位 BeneFix 可使血清 IX 因子水平提高约 0.83%, 因此, 120 U/kg 可使血清 IX 因子水平提高 100%

vWD: von Willebrand 病; FDA: 美国食品药品监督管理局

^a 也含有 von Willebrand 因子; ^b 可用于治疗 von Willebrand 病(根据瑞斯托霉素辅因子单位确定剂量; 产品之间的 FVIII/瑞斯托霉素辅因子单位比率存在差异)

他制剂的安全性和疗效尚不清楚。

ICH 患者发生血栓栓塞性疾病的风险很高^[65]。在女性和非洲裔美国人中该风险似乎更高^[65-67]。一项随机试验表明,弹力袜与间歇性空气压缩装置联合应用在降低 ICH 后无症状 DVT 发生率方面的效果优于单用弹力袜(4.7% 对 15.9%)^[68]。单用梯度压缩弹力袜对预防 DVT 无效^[69]。然而,尚不

清楚在空气压缩装置基础上进行抗凝治疗的效果。2 项小样本随机试验在 ICH 发病后第 4 天或第 10 天开始皮下注射小剂量肝素的患者中, 未能发现 DVT 发生率存在差异, 也未发现出血风险增高^[70-71]。一项在 ICH 发病后第 2 天开始抗凝治疗的非对照研究表明, 血栓栓塞性疾病减少, 而再出血未增加^[70]。

2.2 推荐意见

- 1 严重凝血因子缺乏症或严重血小板减少症患者,应分别接受适当的凝血因子替代治疗或血小板替代治疗(I级推荐,C级证据)。(新的推荐)
- 2 由于OAC引起INR延长的ICH患者应停止服用华法林,接受维生素K依赖性凝血因子替代治疗和纠正INR,同时静脉应用维生素K(I级推荐,C级证据)。没有证据表明PCC较FFP更能改善临床转归,但其并发症较FFP少,因此可考虑将其作为FFP的一种替代选择(IIa级推荐,B级证据)。rFVIIa不能代替所有凝血因子,虽然可缩短INR,但体内的凝血功能并未恢复;因此,不推荐rFVIIa常规用作ICH患者逆转OAC抗凝效果的唯一药物(III级推荐,C级证据)。(修订自前版指南)
- 3 虽然rFVIIa能限制无凝血功能异常的ICH患者的血肿增大,但rFVIIa会增高血栓栓塞风险,在未经选择的患者中没有明确的临床益处。因此,在未经选择的患者中不推荐应用rFVIIa(III级推荐,A级证据)。(新的推荐)在做任何使用rFVIIa的推荐之前,需要进一步研究以确定哪些患者亚组可从rFVIIa治疗中获益。
- 4 在有抗血小板药应用史的ICH患者中输注血小板的效用尚不清楚,应被作为试验性治疗(IIb级推荐,B级证据)。(新的推荐)
- 5 ICH患者应在弹力袜基础上使用间歇性空气压缩装置,以预防DVT(I级推荐,B级证据)。(与前版指南相同)
- 6 在证实出血停止之后,卧床的ICH患者在发病1~4d后可考虑皮下注射小剂量低分子肝素或普通肝素,以预防静脉血栓栓塞(IIb级推荐,B级证据)。(修订自前版指南)

3 血压

3.1 血压与ICH患者的转归

急性ICH患者常常出现血压明显升高,且血压升高的幅度通常超过缺血性卒中患者^[72-73]。虽然血压通常会在ICH发病后数天内自动下降,但仍有相当大比例的患者血压持续升高^[72-73]。血压升高的潜在病理生理学机制包括神经内分泌系统的应激反应(交感神经系统、肾素-血管紧张素轴或糖皮

质激素系统)和ICP增高。理论上,血压升高可促进血肿的流体静力学、扩大血肿周围水肿以及再出血,所有这些都会造成ICH患者转归不良,尽管ICH发病后最初数小时内的高血压与血肿增大风险(或最终血肿体积)之间的确切关系尚未得到明确证实^[25,74]。

一项系统评价^[75]和最近一项中国的大样本多中心研究^[73]表明,ICH发病后12h内测定的收缩压超过140~150 mm Hg可使随后的死亡或生活依赖风险倍增。业已证实,缺血性卒中患者的血压水平与转归不良之间存在一致的“U”型或“J”型关系^[76],但相比之下,仅有1项ICH研究表明,在收缩压水平极低的情况下(<140 mm Hg)出现转归不良^[77]。对于缺血性卒中和ICH而言,这种联系的一种可能解释是,其因果关系可能刚好相反,那些病情严重的患者会不相称地出现极低的血压水平。因此,虽然血压水平较低与病死率增高有关,但其本身并不是导致死亡的原因。

3.2 降压治疗的效果

以往引用的观察性研究资料和神经影像学研究并未发现ICH患者存在缺血半暗带^[78],这一发现成为急性脑出血强化降低血压试验(INTensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial, INTERACT)预备研究的基础,研究结果于2008年发表^[79]。INTERACT是一项开放标记的随机对照试验,纳入404例ICH患者(主要为中国人),在ICH发病后6h内进行评价、治疗和监测。研究对象随机分为2组:203例患者接受强化降压治疗,利用当地医院的常用静脉降压药物在1h内将收缩压降至140 mm Hg这一目标值并维持至少24h;201例患者接受相对缓和的降压治疗,按照前版AHA指南将收缩压降至180 mm Hg这一目标值^[80]。该研究表明,强化治疗组从基线至24h的相对和绝对血肿增大量都较对照组有缩小的趋势。另外,没有发现与强化降压治疗相关的神经功能恶化或其他不良事件的增多,几项临床转归测量指标也无任何组间差异,包括残疾和生活质量,尽管这项试验没有足够的效能来检验这些转归指标。这项研究为ICH患者的早期降压治疗提供了重要的证据,但该资料尚不足以用来制定一个明确的治疗方针。另一项研究——急性脑出血抗高血压治疗试验(Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage, ATACH)^[81]

也证实了 ICH 早期快速降低血压的可行性和安全性^[82]。这项剂量扩大研究采用静脉给予 4 种剂量的尼卡地平降压方案,对 80 例 ICH 患者进行了治疗。

因此,自从 2007 年 AHA ICH 指南发表以来,我们对 ICH 发病机制和早期降压治疗的安全性已有了更为深入的认识。现在,INTERACT 和 ATACH 为我们提供了目前最佳的证据,可帮助指导 ICH 降压治疗的决策。虽然这些研究显示强化降低血压在临床上可行的而且很可能是安全的,但降压目标值、治疗持续时间以及这种治疗能否改善临床转归仍不清楚。

3.3 推荐意见

- 1 在正在进行的 ICH 血压干预临床试验完成之前,临床医生必须根据目前不完整的疗效证据进行血压管理。表 5 列出了目前推荐的各种情况下的降压目标值,可以考虑使用(Ⅱb 推荐,C 级证据)。(与前版指南相同)
- 2 对于收缩压为 150~220 mm Hg 的 ICH 患者,快速将收缩压降至 140 mm Hg 很可能是安全的(Ⅱa 推荐,B 级证据)。(新的推荐)

4 院内管理和继发性脑损伤的预防

4.1 一般监护

ICH 患者的内科情况和神经系统状态通常都不稳定,特别是在发病后最初数天内。在专门的神经科重症监护病房(intensive care unit, ICU)内对 ICH 患者进行治疗能降低病死率^[83]。必须按标准定期观察生命体征、评价神经功能以及持续监测心肺功能,包括自动血压测量、心电监护和氧饱和度监测。接受静脉血管活性药物治疗的患者,应考虑进行持续性动脉内血压监测。

4.1.1 护理

ICU 内的 ICH 患者需要接受的特殊护理包括:

表 5 自发性 ICH 的高血压治疗推荐指南

- 1 如果 SBP > 200 mm Hg 或 MAP > 150 mm Hg,考虑持续静脉给药积极降低血压,同时每 5 min 测量血压 1 次
- 2 如果 SBP > 180 mm Hg 或 MAP > 130 mm Hg 并且可能存在 ICP 增高,考虑监测 ICP,同时间断性或持续性静脉给药降低血压,并使 CPP 维持在 ≥ 60 mm Hg
- 3 如果 SBP > 180 mm Hg 或 MAP > 130 mm Hg 并且没有证据提示 ICP 增高,考虑间断性或持续性静脉给药适当降压(即 MAP 110 mm Hg 或目标血压 160/90 mm Hg),同时每 15 min 对患者进行重复临床检查 1 次

SBP:收缩压;MAP:平均动脉压;ICP:颅内压

(1) ICP、脑灌注压和血流动力学监测;(2) 制定并执行 ICP、血压、机械通气、发热和血糖管理的治疗方案;(3) 通过体位摆放、维持气道通畅和在患者耐受范围内进行适当活动,以防卧床并发症。脑卒中联盟(Brain Attack Coalition)对综合性卒中中心的共识文件指出,护士必须接受监护和并发症预防方面的培训。该共识文件还建议,护士必须接受详细评价神经功能方面的培训,包括美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)、GCS 和格拉斯哥转归量表(Glasgow Outcome scale, GOS)。

对加拿大 49 所医院进行的研究表明,注册护士比例更高和医护沟通较好与 30 d 病死率独立相关,在校正疾病严重程度、合并症和医院特征之后亦如此^[84]。

4.1.2 推荐意见

ICH 患者应在具备神经科重症监护专业技能的医生和护士的 ICU 内接受初始监护和管理。

4.2 血糖管理

无论既往是否有糖尿病,入院时的高血糖均预示 ICH 患者的死亡和转归不良风险增高^[85-87]。一项主要在外科重症监护患者中进行的随机试验表明,通过输注胰岛素严格控制血糖[范围为 80~110 mg/dl (4.44~6.11 mmol/L)]能改善临床转归^[88],因此这种治疗的应用日益增多。然而,最近的研究证实,这种治疗方案会使全身性和脑低血糖事件的发生率增高,而且可能增高患者死亡风险^[89-92]。目前,ICH 患者的最佳血糖管理方案和目标值尚未确定,但应避免低血糖。

4.2.1 推荐意见

应监测血糖水平,并建议将血糖控制在正常水平(Ⅰ级推荐,C 级证据)。(新的推荐)

4.3 体温管理

发热可造成实验性脑损伤模型动物的转归恶化^[93-94]。基底节和脑叶出血后出现发热的概率很高,特别是伴有 IVH 的患者。在入院 72 h 后仍然存活的患者中,发热持续时间与临床转归相关,而且可能是这些患者的一个独立预后因素^[95]。这些资料为积极治疗以使 ICH 患者的体温维持正常提供了理论依据;然而,尚无资料表明治疗发热能改善临床转归。同样,尚未在 ICH 患者中对治疗性低温进行过系统的研究。

4.4 痫性发作和抗癫痫药

据报道,ICH 发病后最初 2 周内痫性发作的发生率为 2.7%~17%,大多出现在发病时或发病早期^[96-100]。动态脑电图监测研究表明,在经过选择的 ICH 患者队列中,尽管大多数患者已接受预防性抗惊厥治疗,但仍有 28%~31% 出现痫性放电^[101-102]。一项大样本单中心研究表明,预防性抗癫痫药治疗能显著减少脑叶出血后临床痫性发作^[98]。然而,基于人群的前瞻性研究并未发现临床痫性发作与神经功能转归恶化或死亡有关^[97,103-104]。脑电图监测到的亚临床痫性发作的临床影响尚不清楚。最近对一项 ICH 神经保护治疗研究的安慰剂组进行的分析表明,对于既往无癫痫病史的 ICH 患者,接受抗癫痫药物治疗(主要是苯妥英)会显著增高 90 d 时的死亡或残疾风险^[105]。另外一项单中心观察性研究也得出了相似的结果,特别是在使用苯妥英时^[106]。因此,只有临床痫性发作或精神状态改变,且脑电图提示痫性放电的患者才应接受抗癫痫药治疗。在精神状态抑制与脑损伤严重程度不符的 ICH 患者中应考虑动态脑电图监测。预防性抗惊厥药治疗的效用尚不确定。

4.4.1 推荐意见

临床痫性发作应进行抗癫痫药物治疗(I 级推荐,A 级证据)。精神状态抑制与脑损伤严重程度不符的 ICH 患者应考虑动态脑电图监测(IIa 级推荐,B 级证据)。出现精神状态改变且脑电图提示痫性放电的患者应接受抗癫痫药治疗(I 级推荐,C 级证据)。不应使用抗惊厥药进行预防性治疗(III 级推荐,B 级证据)。(新的推荐)

4.5 铁离子

大鼠 ICH 模型实验表明,全身性应用铁离子螯合剂去铁胺可降低 ICH 诱导的 DNA 损伤标记物水平、减轻脑水肿以及改善功能恢复^[107-111]。一些研究对铁离子在 ICH 患者中的作用进行了探讨,结果发现,血清铁蛋白水平升高与 ICH 患者转归不良^[112]以及血肿周围水肿体积有关^[113-114]。

限制铁离子介导的毒性是一种有前景的 ICH 治疗靶点。除螯合铁离子外,去铁胺还具有其他神经保护特性^[115]。它能诱导血红素加氧酶-1 转录,抑制血红蛋白介导的谷氨酸兴奋毒性和缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶^[116-119]。该领域值得进一步研究,但目前尚无法做出治疗推荐。

5 操作/手术

5.1 ICP 监测和治疗

ICH 患者常常需要监测 ICP。然而,有关 ICH 患者 ICP 增高发生率及其治疗的文献极其有限^[120-121]。有证据表明,至少在某些病例中脑内存在不同的压力梯度,血肿内和血肿周围的 ICP 可能增高,而远隔部位则不然^[122]。因为 ICP 增高的常见病因是 IVH 引起的脑积水或血肿(或周围水肿)的占位效应,所以少量出血或单纯 IVH 患者通常不需要采取降低 ICP 的治疗。

ICP 测量可在床旁使用插入到脑实质内的装置进行。光纤技术可用于 2 种类型的装置:脑室导管可插入到侧脑室内引流脑脊液,从而帮助降低脑积水患者的 ICP;脑实质导管插入脑实质内,可监测 ICP 但不能引流脑脊液。目前尚无研究表明降低 ICP 对 ICH 患者的临床转归有益,因此,是否需要 ICP 进行监测和治疗尚不清楚。与插入和使用 ICP 监测装置相关的风险包括感染和颅内出血。一般来说,脑室插管引起感染或出血的风险高于脑实质插管,虽然这一结果并不是来自对 ICH 患者的研究,而是来自对脑外伤或动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者进行的研究。一项研究表明,在 1997 年使用的 108 个脑实质监测装置中,感染发生率为 2.9%,颅内出血发生率为 2.1%(在伴有凝血功能异常的患者中为 15.3%)^[123]。一项研究报道了 1993—1997 年期间 536 个 ICP 监测装置(274 个脑室导管,229 个脑实质导管,33 个其他类型装置)的使用情况,对每种类型监护装置引起的并发症进行比较发现,总体感染率为 4%,总体颅内出血率为 3%^[124]。在插入监测装置前应评价患者的凝血功能。既往应用抗血小板药的患者在操作前可输血小板,口服华法林的患者在插管前可能需要逆转其凝血功能异常。对于 ICH 患者究竟使用脑室导管还是脑实质导管装置,应根据脑积水或脑室梗阻患者引流脑脊液的特殊需要,并对监测风险与 ICP 管理的未知效果进行权衡。

ICP 治疗应针对其基础病因,特别是由脑积水或血肿占位效应引起的 ICP 增高。因为 ICH 患者 ICP 管理的资料有限,所以 ICP 增高的管理原则借鉴了脑外伤指南,后者强调根据脑血管自动调节功能状态将脑灌注压维持在 50~70 mm Hg^[125-126](图 2)。对于 GCS 评分 ≤ 8 分、有小脑幕切迹疝的临床证据或伴有严重 IVH 或脑积水的 ICH 患者,可考虑

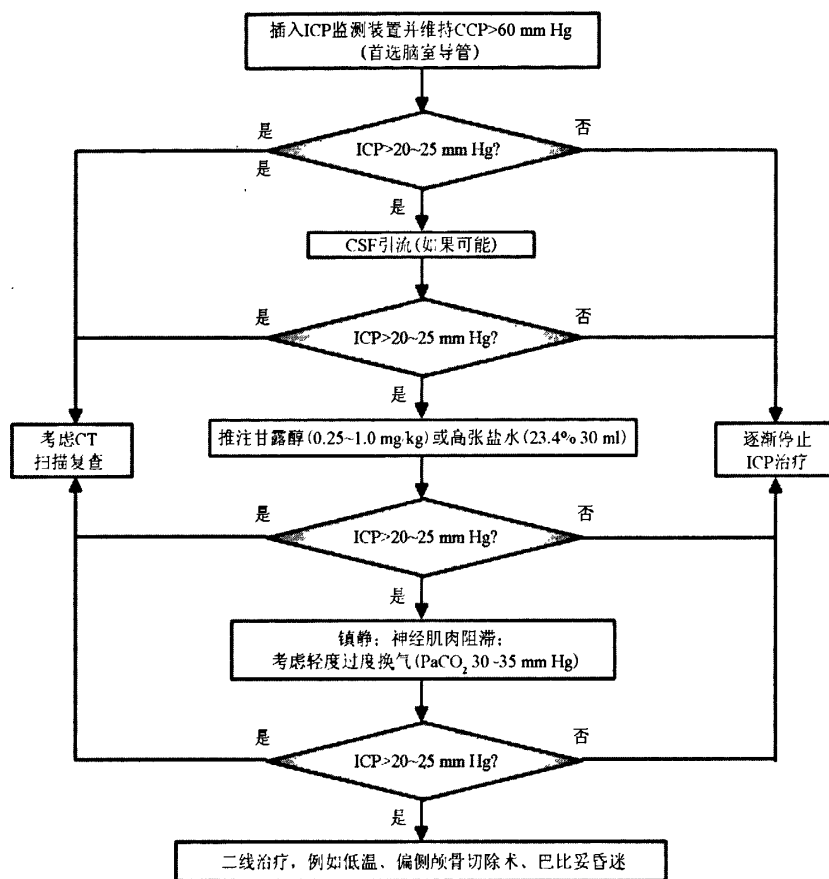


图 2 ICP 治疗流程图

CPP: 脑灌注压; CSF: 脑脊液; 根据脑创伤基金会脑外伤指南^[126] 改编

ICP 监测和治疗。

许多研究对脑室体积和脑室扩大对 ICH 临床转归的影响进行了评价^[127-130]。在国际脑出血外科试验 (Surgical Trial of Intracerebral Hemorrhage, STICH) 中, 随机分组接受早期血肿清除治疗并且有随访资料的 902 例 ICH 患者, 377 例有 IVH, 其中 208 例有脑积水 (占有所有病例的 23%, IVH 病例的 55%)^[131]。在这项研究中, 脑积水预示临床转归不良, 与以往研究结果相似^[127]。因此, 脑积水是引起 ICH 患者残疾和死亡的一个重要原因^[1], 意识水平下降的患者应考虑进行治疗。

一些小样本研究曾经观察了脑组织氧合和脑微透析监测在 ICH 患者中的用途^[132-133]。但由于样本量很小而且资料有限, 目前尚无法对这些技术的应用做出任何推荐。

5.2 推荐意见

- 1 GCS 评分 ≤ 8 分、有小脑幕切迹疝临床证据或伴有严重 IVH 或脑积水的 ICH 患者, 可考虑 ICP 监测和治疗。根据脑血管自动调节功能, 将脑灌注压维持在 50 ~ 70 mm Hg 可能是合理的 (II b 级推荐, C 级证据)。(新的推荐)
- 2 在意识水平下降的 ICH 患者采用脑室引流技术治疗脑积水是合理的 (II a 级推荐, 级证据 B)。(新的推荐)

6 IVH

45% 的自发性 ICH 患者可出现 IVH^[134]。IVH 可以是原发性 (局限于脑室) 或是继发性 (ICH 破入脑室)。大多数 IVH 为继发性, 与累及基底节和丘脑的高血压性 ICH 有关^[134-135]。

虽然脑室插管理论上可引流脑室内的血液和脑脊液, 但由于难以保持引流管通畅而且脑室内血液引流缓慢, 单纯使用脑室插管可能无效^[136]。因此,

最近人们对 IVH 时使用溶栓药作为脑室插管的一种辅助手段产生了兴趣。

动物实验和临床研究表明,脑室内应用纤溶药,包括尿激酶、链激酶和重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rtPA),可通过加速血块溶解和血液清除来降低病死率和残疾率^[137-142]。最近的血块溶解:加速 IVH 血液清除评价试验(Clots Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of IVH, CLEAR-IVH)在 52 例 IVH 患者中前瞻性评价了脑室内应用开放剂量 rtPA 的安全性。有症状出血发生率为 4%,细菌性脑室炎发生率为 2%,30 d 病死率为 17%^[143]。在这种治疗方案常规应用于临床实践之前,其疗效仍然需要进一步证实。

还有一些报道建议使用其他手段治疗 IVH,如内镜血肿清除和脑室造口术^[144-146]、脑室腹腔分流术^[147]或腰椎穿刺治疗脑积水^[148]。支持这些治疗策略的资料极少。

6.1 推荐意见

尽管在 IVH 患者中脑室内应用 rtPA 是一种并发症发生率相当低的治疗手段,但其安全性和疗效尚不确定,应作为试验性手段(Ⅱa 级推荐, B 级证据)。(新的推荐)

7 血肿清除

7.1 ICH 的外科手术治疗

关于是否以及何时进行血肿清除术仍然存在争议。血肿周围脑损伤的病理生理学机制包括血肿占位的机械效应以及随后血液对脑组织周围的毒性作用。早期进行手术以减轻脑组织的机械压迫和减轻血液的毒性作用可以限制脑损伤程度,但进行性出血患者的手术风险可能很大。另外,除了非常表浅的出血外,几乎所有的开颅血肿清除术都会损伤正常脑组织。ICH 外科治疗试验的一个局限性是有脑疝风险的青年和中年期大量 ICH 患者不可能随机分组接受治疗。对这些患者的推荐意见尚不确定。

7.2 根据 ICH 部位决定开颅术

大部分而非全部^[149] ICH 外科治疗随机试验都把小脑出血患者排除在外,后者占有 ICH 病例的 10%~15%。前一版指南^[6]引用的非随机研究表明,血肿直径超过 3 cm、脑干受压或伴有脑积水的小脑出血患者手术清除血肿后的临床转归良好,而这类患者在内科治疗后的转归则极差^[150-155]。如果

血肿直径 <3 cm 并且没有脑干受压或脑积水,则内科治疗也可能获得理想的转归。即使未曾进行过小脑血肿清除术的随机试验,但早期研究中的临床转归差异提示这类试验存在临床不平衡性问题。而且,通常认为单纯使用脑室导管引流而不立即进行小脑血肿清除术是不适当的,因此不做此推荐,特别是对于脑室受压的患者^[155]。

STICH 试验发现,血肿扩展至皮质表面 1 cm 范围内的患者在发病 96 h 内进行手术治疗有转归良好的趋势,尽管没有达到统计学显著意义(OR 0.69, 95% CI 0.47~1.01)^[156]。GCS 评分 9~12 分的脑叶出血患者也倾向于转归良好。由于在多变量校正后浅表 ICH 患者手术治疗的益处未达到统计学显著性差异,因此作者建议进行更多的临床试验以证实这种益处^[157]。

相反,STICH 研究发现,对于血肿距离皮质表面超过 1 cm 或 GCS 评分 ≤ 8 分的 ICH 患者,手术清除血肿的效果不如内科治疗。另一项研究在发病 8 h 内对血肿量 >30 ml 的 108 例幕上皮质下或壳核出血患者随机分组,进行内科治疗或开颅血肿清除术^[158]。结果表明,外科治疗组的临床转归显著较好(1 年时 GOS 评分显示恢复良好或中度残疾),但总体存活率无显著差异。其他随机试验要么样本量太小而无法根据出血部位进行亚组分析,要么仅纳入深部 ICH 患者,或者未报道这些结果^[159-161]。丘脑和脑桥出血不提倡血肿清除术^[154,162-163]。

7.3 微创血肿清除术

外科手术清除血肿的指征仍然存在争议,而且最佳的血肿清除方法也未确定。一些研究小组发明了各种微创血肿清除技术。这些技术都倾向于采用立体定向引导与溶栓药或内镜抽吸相结合的方法。随机试验表明,对于发病后 12~72 h 接受治疗的患者,无论是否结合立体定向技术,采用溶栓药增强抽吸术治疗皮质下出血^[149,161,164]以及内镜增强抽吸术清除血肿^[165-167],都能使血肿清除增加和病死率降低,但能否改善临床转归尚未得到一致证实。

7.4 手术时机

一个尚缺乏共识的关键问题是早期手术的时间框架。临床研究报道的手术时机存在很大差异,从发病后 4~96 h 不等^[156,158,161,168]。不同研究之间的这种时间差异给直接比较和分析手术时机的影响造成了很大的困难。日本的一项回顾性研究显示,100

例壳核出血患者在发病 7 h 内(60 例在 3 h 内)接受手术治疗取得了超出预期的良好转归^[169]。然而,随后一些在发病后 12 h 内进行手术治疗的随机试验却得出了不同的结果^[158,161,168]。一项小样本随机试验发现,在发病 4 h 内接受手术治疗的患者再出血风险较高^[170]。

随机试验还证实,在发病 24 h^[171]、48 h^[159,165]、72 h^[149,160] 和 96 h^[156] 内接受手术治疗与内科治疗相比没有明显的益处。STICH 试验中的浅表 ICH 患者亚组是一个例外,如前所述,这些在发病 12~72 h 内接受微创手术治疗的皮质下出血患者病死率降低,临床转归改善。

7.5 推荐意见

- 1 对于大多数 ICH 患者,手术的有效性尚不确定(Ⅱb 级推荐,C 级证据)。(新的推荐,以下为该推荐意见的特殊例外情况)
- 2 出现神经功能恶化或脑干受压和(或)因脑室梗阻造成脑积水的小脑出血患者应尽快手术清除血肿(Ⅰ级推荐,B 级证据)。(修订自前版指南)不推荐单纯脑室引流而不进行血肿清除(Ⅲ级推荐,C 级证据)。(新推荐)
- 3 对于脑叶血肿量 > 30 ml 并且在皮质表面 1 cm 范围内的患者,可考虑常规开颅术清除幕上血肿(Ⅱb 级推荐,B 级证据)。(修订自前版指南)
- 4 立体定向或内镜抽吸(联合或不联合溶栓药)微创血肿清除术的有效性尚不确定,应被作为试验性治疗(Ⅱb 级推荐,B 级证据)。(新的推荐)
- 5 尽管理论上可行,但目前无确切证据表明超早期幕上血肿清除可改善功能转归或降低病死率。由于会增高再出血风险,因此超早期开颅清除血肿可能有害(Ⅲ级推荐,B 级证据)。(修订自前版指南)

8 转归预测和技术支持的撤除

许多观察性研究和流行病学研究已发现许多预测急性 ICH 临床转归的因素。根据这些研究,人们已建立了许多预测病死率和功能转归的模型。大部分预测模型包括个体化患者特征,如 GCS 或 NIHSS 评分、年龄、血肿体积和部位、是否合并 IVH 及其出血量^[12,172-180]。然而,没有一种 ICH 转归预测模型考虑到医疗局限性因素的影响,如不复苏(do not

resuscitate, DNR)医嘱或技术支持系统的撤除。

在住院早期死亡的 ICH 患者大多如此,这些死亡通常发生在因预计预后不良而撤除技术支持系统之后^[181-182]。然而,目前几项研究发现,医疗支持的撤除和其他早期治疗的限制,如在住院第 1 天下 DNR 医嘱,是转归的独立预测因素^[2,183-184]。目前的 ICH 转归预测模型和早期非正规预后判断方法都可能因为没有考虑到这些医疗限制因素而存在偏倚。由此就产生了一个问题,由于那些病情虽然严重但仍有可能转归良好的 ICH 患者,因为过于悲观的错误预后判断和未能接受早期积极治疗,医生在 ICH 后早期限制医疗的决定会导致这种转归不良预言的自我应验。

虽然 DNR 医嘱的定义是指在出现心肺功能停止后不进行复苏,但在 ICH 早期的实际应用中就是不进行积极治疗的代名词^[2]。这意味着无论患者的个体情况如何,在医院内对 ICH 进行的全面积极救治对于决定患者的临床转归可能至关重要^[1,83,185]。

尽管医生、患者和家属都希望在 ICH 发病后早期做出预后判断,但这种判断目前是基于不确切的背景之上。鉴于这种不确定性以及转归不良预测的自我应验的可能性,所以试图在 ICH 后早期准确判断预后时应特别谨慎;尤其是在这种预后判断的目的是考虑撤除支持治疗或 DNR 医嘱时^[186]。因此,只要没有更高级的指令提出反对意见,建议所有 ICH 患者都应接受与指南一致的积极治疗。在 ICH 发病后最初数天内,主治医生不应提出医疗限制的建议,如 DNR 医嘱或撤除支持治疗。

8.1 推荐意见

建议在 ICH 发病后早期进行积极和全面的治疗,新的 DNR 医嘱至少应延迟至住院后第 2 天(Ⅱa 级推荐,B 级证据)。先前已下达 DNR 医嘱的患者不包括在此推荐范围内。目前在 ICH 早期判断具体患者预后的方法可能因没有考虑撤除支持治疗和早期 DNR 医嘱的影响而存在偏倚。除非有其他明确指征,否则在任何时间内处于 DNR 状态的患者都应接受所有恰当的内科和外科治疗。

9 复发性 ICH 的预防

基于人群的研究表明,首次 ICH 后年复发率为 2.1%~3.7%^[187-188],显著高于缺血性卒中。

复发性 ICH 最公认的危险因素是首次出血位

于脑叶^[187,189]。这一发现可能提示,脑淀粉样血管病与脑叶出血和复发风险增高之间存在联系^[190-191]。典型的高血压性脑血管病变部位的 ICH,如基底节、丘脑或脑干^[192],也会出现复发,但复发率较低。在一些研究中,与 ICH 复发有关的其他因素包括高龄^[188]、ICH 后抗凝治疗^[188]、既往有出血病史^[191]、携带载脂蛋白 E $\epsilon 2$ 或 $\epsilon 4$ 等位基因^[191,193]以及 T_2^* 加权梯度回波 MRI 显示大量微出血病灶^[194]。

高血压是目前预防 ICH 复发最重要的可干预危险因素^[195-196]。血压控制的重要性已得到培哚普利保护复发性卒中研究 (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study, PROGRESS) 资料的支持,它显示随机分组接受培哚普利并且选择性使用吡哒帕胺的脑血管病受试者发生初次 ICH 的风险显著降低 (校正风险比为 0.44, 95% CI 0.28 ~ 0.69); 同样,虽然没有达到统计学显著性,但复发性 ICH 也有所减少 (校正风险比为 0.37, 95% CI 0.10 ~ 1.38)^[193]。值得注意的是,这种风险降低似乎同时适用于脑叶出血和深部半球出血。虽然尚缺乏降低 ICH 复发风险的最佳血压目标值的专门资料,但美国国家高血压预防、检测、评价与治疗联合委员会 (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) 最新发布的报告指出,合理的血压目标值为 <140 mm Hg (当存在糖尿病或慢性肾脏时,血压应控制在 130/80 mm Hg 以下)^[197]。

口服抗凝治疗与 ICH 转归不良^[198-199]和复发风险增加^[188]有关,由此提出了在初次 ICH 发病后应用抗凝治疗预防血栓栓塞并发症的益处及其风险之间的权衡问题。对于一例年龄为 69 岁、既往有脑叶出血病史的非瓣膜性心房颤动患者,Markov 模型预测长期抗凝治疗会缩短其质量调整生存期,原因是脑叶出血后的复发风险高^[200]。深部半球出血后进行抗凝治疗的结果尚不完全清楚,这与观察终点是血栓栓塞还是 ICH 复发有关。抗血小板药对 ICH 复发和病情严重程度的影响似乎远远不及抗凝治疗^[1662,189,201],提示抗血小板治疗可能是 ICH 后抗凝治疗的一种更加安全的替代选择。最近的氯吡格雷联合依贝沙坦预防心房颤动患者血管事件-阿司匹林研究 (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Event-Aspirin, ACTIVE A) 是一项在有华法林禁忌证的高危心房颤

动患者中评价氯吡格雷 (75 mg/d) + 阿司匹林 (75 ~ 100 mg/d) 治疗的安全性和疗效的随机双盲试验。虽然既往有 ICH 病史是患者纳入该研究的多种原因之一,但作者并未报告既往有 ICH 病史的患者比例,因此该研究结果不能直接应用于既往有 ICH 病史的患者。接受氯吡格雷 + 阿司匹林联合治疗的患者严重血管事件的绝对风险降低 0.8%/年,而其代价是严重出血事件风险增高 0.7%/年^[202]。

最近的强化降低胆固醇水平预防卒中研究 (Stroke Prevention with Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL) 发现,既往有卒中病史的患者随机分组接受大剂量阿托伐他汀治疗可使 ICH 风险增高 (未校正风险比为 1.68, 95% CI 1.09 ~ 2.59)^[203]。在 ICH 存活者中,尚不清楚这种影响是否超过了他汀类药物在治疗减少缺血性心脏病和脑血管事件的益处。频繁饮酒 (在大辛辛那提/北肯塔基研究中定义为每天饮酒超过 2 标准杯) 与 ICH 风险增高有关^[204],因此发生 ICH 后应戒酒。尽管只有极少的系统资料,但其他行为,如剧烈体力活动、性活动或应激与 ICH 无关^[205]。

9.1 推荐意见

- 1 对患者 ICH 复发风险进行分层可能影响其他治疗决策时,应考虑下列 ICH 复发危险因素: 初次出血位于脑叶、高龄、继续接受抗凝治疗、携带载脂蛋白 E $\epsilon 2$ 和 $\epsilon 4$ 等位基因以及 MRI 显示大量微出血灶 (II a 级推荐, B 级证据)。(新的推荐)
- 2 在 ICH 急性期后,如果无禁忌证,血压应得到良好控制,特别是在出血位于典型的高血压性脑血管病变部位时 (I 级推荐, A 级证据)。(新的推荐)
- 3 在 ICH 急性期后,正常血压的目标值应为 <140/90 mm Hg (糖尿病或慢性肾病患者应 <130/80 mm Hg) (II a 级推荐, B 级证据)。(新的推荐)
- 4 自发性脑叶出血的复发风险相对较高,因此建议避免使用长期抗凝治疗作为非瓣膜性心房颤动的治疗方法 (II a 级推荐, B 级证据)。非脑叶出血后可考虑抗凝治疗,所有 ICH 后均可考虑抗血小板治疗,特别是在有确切适应证需要这些药物治疗时 (II b 级推荐, B 级证据)。(与前版指南相同)
- 5 避免大量饮酒有益 (II a 级推荐, B 级证据)。

没有足够证据推荐限制他汀类药物治疗、体力活动或性生活(Ⅱb级推荐,C级证据)。(新的推荐)

10 康复治疗和功能恢复

由于 ICH 的发病率远远低于缺血性卒中,而且许多研究把蛛网膜下腔出血和 ICH 合并在一起进行分析,因此很难了解 ICH 与缺血性卒中之间功能恢复模式的自然史以及遗留残疾和功能预后的不同。另外,在康复治疗中使用的许多转归测量指标不够敏感,无法发现各组之间具有临床意义的差异。即使如此,仍有一些证据表明,与缺血性卒中相比,ICH 患者会出现略微更好和更快的恢复^[206-208]。

一般来说,ICH 发病后最初数周内恢复相对较快,在数月内可继续恢复^[208-209],约一半存活者日常生活活动需要依赖其他人^[176]。然而,不同患者的恢复速度和程度存在差异,停止恢复的时间也没有固定规律。认知、情绪、动机和社会支持都会影响其恢复,而且很难区分本质性和适应性恢复。业已证实,一种利用年龄、出血量和部位、入院时意识水平以及发病前认知障碍情况进行的简易预后评分方法,可预测 90 d 时的功能独立^[176]。鉴于 ICH 常常位于脑叶而且合并 IVH,许多存在与血肿量不相符合的特殊认知功能缺损或延迟恢复的患者可能需要进行专业的康复治疗。

近年来,卒中康复治疗受到很大关注。部分原因是对患者个体化康复治疗以确保其最佳功能恢复的需要,部分原因是昂贵的医疗服务所带来的财政压力。与传统的非专业卒中病房相比,有充分的证据表明高度组织化的多学科院内治疗(卒中单元)在提高存活率、改善功能恢复和患者回归家庭方面存在诸多益处^[210],因此已努力把这种服务模式向社区推广。特别是,早期出院支持和家庭康复方案已显示出成本效益^[210];对于病情平稳的患者,基于家庭的康复治疗的效果与传统门诊康复治疗相当^[211]。这些康复治疗计划的成功与否取决于照料者的培训和支持。然而,任何地区的卒中康复服务的配置都将取决于可用的资源和经费。康复治疗的一个关键部分应包括对患者和照料者进行卒中二级预防以及如何达到康复目标的教育。康复治疗计划应把生活方式改变、抑郁和照料者的负担作为需要与患者和照料者共同协作的重要问题予以考虑。

10.1 推荐意见

鉴于进行性残疾的潜在严重性和复杂性,所有 ICH 患者都应接受多学科康复治疗(Ⅱa级推荐,B级证据)。如有可能,应尽早开始康复治疗,并在社区内继续开展康复训练以作为加速出院和家庭重新安置的协调化(无缝连接)方案的一部分,对促进功能恢复是有益的(Ⅱa级推荐,B级证据)。(新的推荐)

11 将来需要思考的问题

将来的 ICH 治疗应以一系列目标为中心。首先是确切的预防。通过健康生活方式和坚持药物治疗来降低血压的社区计划可能会相当成功地降低 ICH 发病率^[212]。旨在预防脑淀粉样血管病的动物研究已初步显示出前景^[213-214]。

一旦发生 ICH,与积极救治缺血性卒中一样,社区应立即动员起来积极救治 ICH^[215]。目前,先进的影像学检查能识别进行性出血患者,从而为止血药的检验提供更好的病例选择^[28]。必须准确权衡止血药的疗效与动静脉血栓形成的潜在风险。

理论上,血压控制可减少血肿增大和(或)减轻脑水肿。早期研究表明,进行一项随机对照降压研究是可行的^[79,81]。安全性和疗效仍有待大样本研究进一步证实。

对 ICH 后的氧化损伤进行干预是一个活跃的研究领域。铁螯合剂,如去铁胺正在进行早期试验^[104,118]。以缺氧诱导因子和脯氨酸羟化酶为中心的通路提供了对氧化应激进行干预的其他潜在靶点^[216]。小胶质细胞和巨噬细胞在血肿消散中的作用也日益受到关注^[217]。自噬可能是预防 ICH 相关性细胞死亡的一种可干预细胞过程^[218]。

ICH 后很可能存在多种促进脑损伤的因素,包括占位效应、血液相关毒性以及组织移位。表面上看,一个简单的解决办法就是清除血肿。但迄今为止,手术治疗尚未被证实是万能的。有些新的治疗方法正在研究之中,如利用微创外科技术清除血液毒性和减轻占位效应从而避免侵袭性手术引起的损伤;另外,还有新的方法来溶解和引流脑室内血液^[143,164]。

已有大量文献对 ICH 研究的重点进行过讨论^[13]。包括基础和临床研究在内的一种积极的协作方法可能会产生非常高的收益。很显然,目前我们对 ICH 预后的判断能力有限^[184],因此目前需要积极的治疗,并对未来充满希望。

参考文献

- [1] Zahuranec DB, Gonzales NR, Brown DL, et al. Presentation of intracerebral haemorrhage in a community. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77: 340-344.
- [2] Hemphill JC 3rd, Newman J, Zhao S, et al. Hospital usage of early do-not-resuscitate orders and outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2004, 35: 1130-1134.
- [3] Flaherty ML, Woo D, Haverbusch M, et al. Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2005, 36: 934-937.
- [4] Sacco S, Marini C, Toni D, et al. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke*, 2009, 40: 394-399.
- [5] Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke*, 2008, 39: 2644-2691.
- [6] Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*, 2007, 38: 2001-2023.
- [7] Moon JS, Janjua N, Ahmed S, et al. Prehospital neurologic deterioration in patients with intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*, 2008, 36: 172-175.
- [8] Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 1997, 28: 1-5.
- [9] Abdullah AR, Smith EE, Biddinger PD, et al. Advance hospital notification by EMS in acute stroke is associated with shorter door-to-computed tomography time and increased likelihood of administration of tissue-plasminogen activator. *Prehosp Emerg Care*, 2008, 12: 426-431.
- [10] Leira R, Davalos A, Silva Y, et al. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology*, 2004, 63: 461-467.
- [11] Tetri S, Juvela S, Saloheimo P, et al. Hypertension and diabetes as predictors of early death after spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*, 2009, 110: 411-417.
- [12] Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2001, 32: 891-897.
- [13] NINDS ICH Workshop Participants. Priorities for clinical research in intracerebral hemorrhage: report from a National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop. *Stroke*, 2005, 36: e23-e41.
- [14] Broderick JP, Diringer MN, Hill MD, et al. Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis. *Stroke*, 2007, 38: 1072-1075.
- [15] Cucchiara B, Messe S, Sansing L, et al. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2008, 39: 2993-2996.
- [16] Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, et al. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology*, 2008, 71: 1084-1089.
- [17] Zubkov AY, Mandrekar JN, Claassen DO, et al. Predictors of outcome in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol*, 2008, 65: 1320-1325.
- [18] Cooper D, Jauch E, Flaherty ML. Critical pathways for the management of stroke and intracerebral hemorrhage: a survey of US hospitals. *Crit Pathw Cardiol*, 2007, 6: 18-23.
- [19] Goldstein LB, Simel DL. Is this patient having a stroke? *JAMA*, 2005, 293: 2391-2402.
- [20] Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke*, 2004, 35: 502-506.
- [21] Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*, 2007, 369: 293-298.
- [22] Singer OC, Sitzer M, du Mesnil de Rochemont R, et al. Practical limitations of acute stroke MRI due to patient-related problems. *Neurology*, 2004, 62: 1848-1849.
- [23] Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, et al. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke*, 1997, 28: 2370-2375.
- [24] Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, et al. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 1998, 29: 1160-1166.
- [25] Davis SM, Broderick J, Hemerick M, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2006, 66: 1175-1181.
- [26] Becker KJ, Baxter AB, Bybee HM, et al. Extravasation of radiographic contrast is an independent predictor of death in primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 1999, 30: 2025-2032.
- [27] Goldstein JN, Fazen LE, Snider R, et al. Contrast extravasation on CT angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2007, 68: 889-894.
- [28] Wada R, Aviv RI, Fox AJ, et al. CT angiography "spot sign" predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2007, 38: 1257-1262.
- [29] Kim J, Smith A, Hemphill JC 3rd, et al. Contrast extravasation on CT predicts mortality in primary intracerebral hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29: 520-525.
- [30] Ederies A, Demchuk A, Chia T, et al. Postcontrast CT extravasation is associated with hematoma expansion in CTA spot negative patients. *Stroke*, 2009, 40: 1672-1676.
- [31] Gazzola S, Aviv RI, Gladstone DJ, et al. Vascular and nonvascular mimics of the CT angiography "spot sign" in patients with secondary intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2008, 39: 1177-1183.
- [32] Nussel F, Wegmuller H, Huber P. Comparison of magnetic resonance angiography, magnetic resonance imaging and conventional angiography in cerebral arteriovenous malformation. *Neuroradiology*, 1991, 33: 56-61.
- [33] Yoon HK, Shin HJ, Lee M, et al. MR angiography of moyamoya disease before and after encephaloduroarteriosynangiosis. *AJR Am J Roentgenol*, 2000, 174: 195-200.
- [34] R  dberg JA, Olsson JE, R  dberg CT. Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment. *Stroke*, 1991, 22: 571-576.
- [35] Nilsson OG, Lindgren A, St  hl N, et al. Incidence of intracerebral and subarachnoid haemorrhage in southern Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 69: 601-607.
- [36] Flaherty ML, Kissela B, Woo D, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2007, 68: 116-121.
- [37] Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008, 133(Suppl): 160S-198S.
- [38] Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol*. 2004, 57: 1132-1139.
- [39] Hung A, Singh S, Tait RC. A prospective randomized study to determine the optimal dose of intravenous vitamin K in reversal of over-warfarinization. *Br J Haematol*, 2000, 109: 537-539.
- [40] Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, et al. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 2469-2473.
- [41] Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, et al. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol*, 2001, 115: 145-149.

- [42] Goldstein JN, Thomas SH, Frontiero V, et al. Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2006, 37: 151-155.
- [43] Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, et al. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol*, 2008, 83: 137-143.
- [44] Pabinger I, Brenner B, Kalina U, et al. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost*, 2008, 6: 622-631.
- [45] Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, et al. Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res*, 2007, 121: 9-16.
- [46] Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 1992, 23: 972-977.
- [47] Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, et al. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg*, 2000, 14: 458-461.
- [48] Sjöblom L, Hårdemark HG, Lindgren A, et al. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. *Stroke*, 2001, 32: 2567-2574.
- [49] Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A, et al. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery*, 1999, 45: 1113-1118.
- [50] Baglin TP, Keeling DM, Watson HG, et al. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition: 2005 update. *Br J Haematol*, 2006, 132: 277-285.
- [51] Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, et al. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thromb Haemost. *Med J Aust*, 2004, 181: 492-497.
- [52] Steiner T, Kaste M, Forsting M, et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage: part I: spontaneous intracerebral haemorrhage: the European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 22: 294-316.
- [53] Lin J, Hanigan WC, Tarantino M, et al. The use of recombinant activated factor VII to reverse warfarin-induced anticoagulation in patients with hemorrhages in the central nervous system: preliminary findings. *J Neurosurg*, 2003, 98: 737-740.
- [54] Veshchev I, Elran H, Salame K. Recombinant coagulation factor VIIa for rapid preoperative correction of warfarin-related coagulopathy in patients with acute subdural hematoma. *Med Sci Monit*, 2002, 8: CS98-CS100.
- [55] Sørensen B, Johansen P, Nielsen GL, et al. Reversal of the International Normalized Ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2003, 14: 469-477.
- [56] Freeman WD, Brott TG, Barrett KM, et al. Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *Mayo Clin Proc*, 2004, 79: 1495-1500.
- [57] Ilyas C, Beyer GM, Dutton RP, et al. Recombinant factor VIIa for warfarin-associated intracranial bleeding. *J Clin Anesth*, 2008, 20: 276-279.
- [58] Tanaka KA, Szlam F, Dickneite G, et al. Effects of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII on vitamin K antagonist induced anticoagulation. *Thromb Res*, 2008, 122: 117-123.
- [59] Rosovsky RP, Crowther MA. What Is the Evidence for the Off-label Use of Recombinant Factor VIIa (rFVIIa) in the Acute Reversal of Warfarin? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2008: 36-38.
- [60] Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*, 2005, 352: 777-785.
- [61] Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2127-2137.
- [62] Sansing LH, Messe SR, Cucchiara BL, et al. Prior antiplatelet use does not affect hemorrhage growth or outcome after ICH. *Neurology*, 2009, 72: 1397-1402.
- [63] Naidech AM, Jovanovic B, Liebling S, et al. Reduced platelet activity is associated with early clot growth and worse 3-month outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2009, 40: 2398-2401.
- [64] Naidech AM, Bernstein RA, Levasseur K, et al. Platelet activity and outcome after intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*, 2009, 65: 352-356.
- [65] Gregory PC, Kuhlmeier KV. Prevalence of venous thromboembolism in acute hemorrhagic and thromboembolic stroke. *Am J Phys Med Rehabil*, 2003, 82: 364-369.
- [66] Kawase K, Okazaki S, Toyoda K, et al. Sex difference in the prevalence of deep-vein thrombosis in Japanese patients with acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27: 313-319.
- [67] Christensen MC, Dawson J, Vincent C. Risk of thromboembolic complications after intracerebral hemorrhage according to ethnicity. *Adv Ther*, 2008, 25: 831-841.
- [68] Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, et al. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2005, 65: 865-869.
- [69] Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. *Lancet*, 2009, 373: 1958-1965.
- [70] Boer A, Voth E, Henze T, et al. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991, 54: 466-467.
- [71] Dickmann U, Voth E, Schicha H, et al. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. *Klin Wochenschr*, 1988, 66: 1182-1183.
- [72] Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med*, 2007, 25: 32-38.
- [73] Zhang Y, Reilly KH, Tong W, et al. Blood pressure and clinical outcome among patients with acute stroke in Inner Mongolia, China. *J Hypertens*, 2008, 26: 1446-1452.
- [74] Jauch EC, Lindsay CJ, Adeoye O, et al. Lack of evidence for an association between hemodynamic variables and hematoma growth in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2006, 37: 2061-2065.
- [75] Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension*, 2004, 43: 18-24.
- [76] Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, et al. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke*, 2002, 33: 1315-1320.
- [77] Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, et al. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *J Intern Med*, 2004, 255: 257-265.
- [78] Zazulia AR, Diringner MN, Videon TO, et al. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001, 21: 804-810.
- [79] Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 391-399.
- [80] Broderick JP, Adams HP Jr, Barsan W, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, 1999, 30: 905-915.
- [81] Qureshi AI. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH): rationale and design. *Neurocritical Care*, 2007, 6: 56-66.
- [82] Qureshi AI. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage (ATACH) trial. Presented at the International Stroke Conference, New Orleans, La, February 20-22, 2008.

- [83] Diringer MN, Edwards DF. Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*, 2001, 29: 635-640.
- [84] Estabrooks CA, Midodzi WK, Cummings GG, et al. The impact of hospital nursing characteristics on 30-day mortality. *Nurs Res*, 2005, 54: 74-84.
- [85] Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, et al. Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76: 349-353.
- [86] Kimura K, Iguchi Y, Inoue T, et al. Hyperglycemia independently increases the risk of early death in acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci*, 2007, 255: 90-94.
- [87] Passero S, Ciacchi G, Olivelli M. The influence of diabetes and hyperglycemia on clinical course after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2003, 61: 1351-1356.
- [88] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1359-1367.
- [89] Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, et al. Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study. *Crit Care Med*, 2008, 36: 3233-3238.
- [90] Vespa P, Boonyaputhikul R, McArthur DL, et al. Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. *Crit Care Med*, 2006, 34: 850-856.
- [91] Vespa PM. Intensive glycemic control in traumatic brain injury: what is the ideal glucose range? *Crit Care*, 2008, 12: 175.
- [92] Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1283-1297.
- [93] Michenfelder JD, Milde JH. The relationship among canine brain temperature, metabolism, and function during hypothermia. *Anesthesiology*, 1991, 75: 130-136.
- [94] Takagi K. Body temperature in acute stroke. *Stroke*, 2002, 33: 2154-2155.
- [95] Schwarz S, Hafner K, Aschoff A, et al. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2000, 54: 354-361.
- [96] Berger AR, Lipton RB, Lesser ML, et al. Early seizures following intracerebral hemorrhage: implications for therapy. *Neurology*, 1988, 38: 1363-1365.
- [97] Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol*, 2000, 57: 1617-1622.
- [98] Passero S, Rocchi R, Rossi S, et al. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia*, 2002, 43: 1175-1180.
- [99] Sung CY, Chu NS. Epileptic seizures in intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989, 52: 1273-1276.
- [100] Yang TM, Lin WC, Chang WN, et al. Predictors and outcome of seizures after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Clinical article. J Neurosurg*, 2009, 111: 87-93.
- [101] Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology*, 2003, 60: 1441-1446.
- [102] Claassen J, Jette N, Chum F, et al. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2007, 69: 1356-1365.
- [103] Andaluz N, Zuccarello M. Recent trends in the treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: analysis of a nationwide inpatient database. *J Neurosurg*, 2009, 110: 403-410.
- [104] Szaflarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO, et al. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: a population-based study. *Epilepsia*, 2008, 49: 974-981.
- [105] Messe SR, Sarsing LH, Cucchiara BL, et al. Prophylactic antiepileptic drug use is associated with poor outcome following ICH. *Neurocrit Care*, 2009, 11: 38-44.
- [106] Naidech AM, Garg RK, Liebling S, et al. Anticonvulsant use and outcomes after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2009, 40: 3810-3815.
- [107] Gu Y, Hua Y, Keep RF, et al. Deferoxamine reduces intracerebral hematoma-induced iron accumulation and neuronal death in piglets. *Stroke*, 2009, 40: 2241-2243.
- [108] Huang FP, Xi G, Keep RF, et al. Brain edema after experimental intracerebral hemorrhage: role of hemoglobin degradation products. *J Neurosurg*, 2002, 96: 287-293.
- [109] Nakamura T, Keep RF, Hua Y, et al. Deferoxamine-induced attenuation of brain edema and neurological deficits in a rat model of intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*, 2004, 100: 672-678.
- [110] Okauchi M, Hua Y, Keep RF, et al. Effects of deferoxamine on intracerebral hemorrhage-induced brain injury in aged rats. *Stroke*, 2009, 40: 1858-1863.
- [111] Wu J, Hua Y, Keep RF, et al. Iron and iron-handling proteins in the brain after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2003, 34: 2964-2969.
- [112] de la Ossa N, Sobrinho T, Silva Y, et al. High serum ferritin levels are associated with poor outcome of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2009, 40: e105.
- [113] Lou M, Lieb K, Selim M. The relationship between hematoma iron content and perihematoma edema: an MRI study. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27: 266-271.
- [114] Mehdizadeh M, Kumar S, Hackney D, et al. Association between serum ferritin level and perihematoma edema volume in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2008, 39: 1165-1170.
- [115] Selim M. Deferoxamine mesylate: a new hope for intracerebral hemorrhage: from bench to clinical trials. *Stroke*, 2009, 40(Suppl): S90-S91.
- [116] Ratan RR, Siddiq A, Aminova L, et al. Small molecule activation of adaptive gene expression: tilorone or its analogs are novel potent activators of hypoxia inducible factor-1 that provide prophylaxis against stroke and spinal cord injury. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1147: 383-394.
- [117] Regan RF, Panter SS. Hemoglobin potentiates excitotoxic injury in cortical cell culture. *J Neurotrauma*, 1996, 13: 223-231.
- [118] Siddiq A, Ayoub IA, Chavez JC, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylase inhibition: a target for neuroprotection in the central nervous system. *J Biol Chem*, 2005, 280: 41732-41743.
- [119] Zaman K, Ryu H, Hall D, et al. Protection from oxidative stress-induced apoptosis in cortical neuronal cultures by iron chelators is associated with enhanced DNA binding of hypoxia-inducible factor-1 and ATF-1/CREB and increased expression of glycolytic enzymes, p21 (waf1/cip1), and erythropoietin. *J Neurosci*, 1999, 19: 9821-9830.
- [120] Fernandes HM, Siddique S, Banister K, et al. Continuous monitoring of ICP and CPP following ICH and its relationship to clinical, radiological and surgical parameters. *Acta Neurochir Suppl*, 2000, 76: 463-466.
- [121] Ziai WC, Torbey MT, Naff NJ, et al. Frequency of sustained intracranial pressure elevation during treatment of severe intraventricular hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27: 403-410.
- [122] Chambers IR, Banister K, Mendelow AD. Intracranial pressure within a developing intracerebral haemorrhage. *Br J Neurosurg*, 2001, 15: 140-141.
- [123] Martínez-Mañas RM, Santamaría D, de Campos JM, et al. Camino intracranial pressure monitor: prospective study of accuracy and complications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 69: 82-86.
- [124] Guyot LL, Dowling C, Diaz FG, et al. Cerebral monitoring devices: analysis of complications. *Acta Neurochir Suppl*, 1998, 71: 47-49.
- [125] Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds. *J Neurotrauma*, 2007, 24(Suppl 1): S59-S64.
- [126] Management and Prognosis of Severe Traumatic Brain Injury. New York, NY: Brain Trauma Foundation, 2000.
- [127] Diringer MN, Edwards DF, Zazulia AR. Hydrocephalus: a previously unrecognized predictor of poor outcome from supratentorial

- intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 1998, 29: 1352-1357.
- [128] Huttner HB, Nagel S, Tognoni E, et al. Intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: lumbar drainage for communicating hydrocephalus. *Stroke*, 2007, 38: 183-187.
- [129] van Gijn J, Hijdra A, Wijdeveld EF, et al. Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 1985, 63: 355-362.
- [130] Diringer M, Ladenson PW, Stern BJ, et al. Plasma atrial natriuretic factor and subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 1988, 19: 1119-1124.
- [131] Bhattathiri PS, Gregson B, Prasad KS, et al. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus after spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the STICH trial. *Acta Neurochir Suppl*, 2006, 96: 65-68.
- [132] Hemphill JC 3rd, Morabito D, Farrar M, et al. Brain tissue oxygen monitoring in intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2005, 3: 260-270.
- [133] Miller CM, Vespa PM, McArthur DL, et al. Frameless stereotactic aspiration and thrombolysis of deep intracerebral hemorrhage is associated with reduced levels of extracellular cerebral glutamate and unchanged lactate pyruvate ratios. *Neurocrit Care*, 2007, 6: 22-29.
- [134] Halleli H, Albright KC, Aronowski J, et al. Intraventricular hemorrhage: Anatomic relationships and clinical implications. *Neurology*, 2008, 70: 848-852.
- [135] Engelhard HH, Andrews CO, Slavin KV, et al. Current management of intraventricular hemorrhage. *Surg Neurol*, 2003, 60: 15-21.
- [136] Huttner HB, Kohmann M, Berger C, et al. Influence of intraventricular hemorrhage and occlusive hydrocephalus on the long-term outcome of treated patients with basal ganglia hemorrhage: a case-control study. *J Neurosurg*, 2006, 105: 412-417.
- [137] Fountas KN, Kapsalaki EZ, Parish DC, et al. Intraventricular administration of rt-PA in patients with intraventricular hemorrhage. *South Med J*, 2005, 98: 767-773.
- [138] Lapointe M, Haines S. Fibrinolytic therapy for intraventricular hemorrhage in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002: CD003692.
- [139] Murry KR, Rhoney DH, Coplin WM. Urokinase in the treatment of intraventricular hemorrhage. *Ann Pharmacother*, 1998, 32: 256-258.
- [140] Naff NJ, Hanley DF, Keyl PM, et al. Intraventricular thrombolysis speeds blood clot resolution: results of a pilot, prospective, randomized, doubleblind, controlled trial. *Neurosurgery*, 2004, 54: 577-583.
- [141] Nieuwkamp DJ, de Gans K, Rinkel GJ, et al. Treatment and outcome of severe intraventricular extension in patients with subarachnoid or intracerebral hemorrhage: a systematic review of the literature. *J Neurol*, 2000, 247: 117-121.
- [142] Pang D, Selabassi RJ, Horton JA. Lysis of intraventricular blood clot with urokinase in a canine model: part 3: effects of intraventricular urokinase on clot lysis and posthemorrhagic hydrocephalus. *Neurosurgery*, 1986, 19: 553-572.
- [143] Morgan T, Awad I, Keyl P, et al. Preliminary report of the clot lysis evaluating accelerated resolution of intraventricular hemorrhage (CLEAR-IVH) clinical trial. *Acta neurochirurgica*, 2008, 105: 217-220.
- [144] Horvath Z, Veto F, Balas I, et al. Biportal endoscopic removal of a primary intraventricular hematoma: case report. *Minim Invasive Neurosurg*, 2000, 43: 4-8.
- [145] Longatti PL, Martinuzzi A, Fiorindi A, et al. Neuroendoscopic management of intraventricular hemorrhage. *Stroke*, 2004, 35: e35-e38.
- [146] Yadav YR, Mukerji G, Shenoy R, et al. Endoscopic management of hypertensive intraventricular haemorrhage with obstructive hydrocephalus. *BMC Neurol*, 2007, 7: 1.
- [147] Yilmazlar S, Abas F, Korfalli E. Comparison of ventricular drainage in poor grade patients after intracranial hemorrhage. *Neurol Res*, 2005, 27: 653-656.
- [148] Huttner HB, Schwab S, Bardutzky J. Lumbar drainage for communicating hydrocephalus after ICH with ventricular hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2006, 5: 193-196.
- [149] Wang WZ, Jiang B, Liu HM, et al. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China. *Int J Stroke*, 2009, 4: 11-16.
- [150] Kase C. Cerebellar hemorrhage. In: Kase C, Caplan L, eds. *Intracerebral Hemorrhage*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1994: 425-443.
- [151] Sybert G, Arpin-Sybert E. Spontaneous posterior fossa hematomas. In: Kaufman H, ed. *Intracerebral Hematomas*. New York, NY: Raven Press, 1992: 187-196.
- [152] Da Pian R, Bazzan A, Pasqualin A. Surgical versus medical treatment of spontaneous posterior fossa haematomas: a cooperative study on 205 cases. *Neurol Res*, 1984, 6: 145-151.
- [153] Kirolos RW, Tyagi AK, Ross SA, et al. Management of spontaneous cerebellar hematomas: a prospective treatment protocol. *Neurosurgery*, 2001, 49: 1378-1386.
- [154] Morioka J, Fujii M, Kato S, et al. Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage has greater remedial value than conservative therapy. *Surg Neurol*, 2006, 65: 67-72.
- [155] van Loon J, Van Calenbergh F, Goffin J, et al. Controversies in the management of spontaneous cerebellar haemorrhage: a consecutive series of 49 cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*, 1993, 122: 187-193.
- [156] Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomized trial. *Lancet*, 2005, 365: 387-397.
- [157] Kirkman MA, Mahatnukul W, Gregson BA, et al. The effect of the results of the STICH trial on the management of spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhage in Newcastle. *Br J Neurosurg*, 2008, 22: 739-746.
- [158] Pantazis G, Tsitsopoulos P, Mihai C, et al. Early surgical treatment vs conservative management for spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: a prospective randomized study. *Surg Neurol*, 2006, 66: 492-501.
- [159] Juvela S, Heiskanen O, Poranen A, et al. The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: a prospective randomized trial of surgical and conservative treatment. *J Neurosurg*, 1989, 70: 755-758.
- [160] Teernstra OP, Evers SM, Lodder J, et al. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA). *Stroke*, 2003, 34: 968-974.
- [161] Zuccarello M, Brott T, Derex L, et al. Early surgical treatment for supratentorial intracerebral hemorrhage: a randomized feasibility study. *Stroke*, 1999, 30: 1833-1839.
- [162] Kanaya H, Saiki I, Ohuchi T. Hypertensive ICH in Japan: update on surgical treatment. In: Mizukami M, Kanaya K, Yamori Y, eds. *Hypertensive Intracerebral Hemorrhage*. New York, NY: Raven Press, 1983: 147-163.
- [163] Kanno T, Sano H, Shinomiya Y, et al. Role of surgery in hypertensive intracerebral hematoma: a comparative study of 305 nonsurgical and 154 surgical cases. *J Neurosurg*, 1984, 61: 1091-1099.
- [164] Morgan T, Zuccarello M, Narayan R, et al. Preliminary findings of the minimally-invasive surgery plus rtPA for intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl*, 2008, 105: 147-151.
- [165] Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K, et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J Neurosurg*, 1989, 70: 530-535.
- [166] Cho DY, Chen CC, Chang CS, et al. Endoscopic surgery for spontaneous basal ganglia hemorrhage: comparing endoscopic surgery, stereotactic aspiration, and craniotomy in noncomatose patients. *Surg Neurol*, 2006, 65: 547-555.
- [167] Nishihara T, Morita A, Teraoka A, et al. Endoscopy-guided removal of spontaneous intracerebral hemorrhage: comparison with computer tomography-guided stereotactic evacuation. *Childs Nerv*

- Syst, 2007, 23: 677-683.
- [168] Morgenstern LB, Frankowski RF, Shedden P, et al. Surgical treatment for intracerebral hemorrhage (STICH): a single-center, randomized clinical trial. *Neurology*, 1998, 51: 1359-1363.
- [169] Kaneko M, Tanaka K, Shimada T, et al. Long-term evaluation of ultra-early operation for hypertensive intracerebral hemorrhage in 100 cases. *J Neurosurg*, 1983, 58: 838-842.
- [170] Morgenstern LB, Demchuk AM, Kim DH, et al. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2001, 56: 1294-1299.
- [171] Tan SH, Ng PY, Yeo TT, et al. Hypertensive basal ganglia hemorrhage: a prospective study comparing surgical and nonsurgical management. *Surg Neurol*, 2001, 56: 287-292.
- [172] Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, et al. Volume of intracerebral hemorrhage: a powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke*, 1993, 24: 987-993.
- [173] Ariesen MJ, Algra A, van der Worp HB, et al. Applicability and relevance of models that predict short term outcome after intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76: 839-844.
- [174] Cheung RT, Zou LY. Use of the original, modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 2003, 34: 1717-1722.
- [175] Lisk DR, Pasteur W, Rhoades H, et al. Early presentation of hemispheric intracerebral hemorrhage: prediction of outcome and guidelines for treatment allocation. *Neurology*, 1994, 44: 133-139.
- [176] Rost NS, Smith EE, Chang Y, et al. Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage: the FUNC score. *Stroke*, 2008, 39: 2304-2309.
- [177] Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Romero-Vargas S, et al. Grading scale for prediction of outcome in primary intracerebral hemorrhages. *Stroke*, 2007, 38: 1641-1644.
- [178] Tuhim S, Damrosia JM, Price TR, et al. Intracerebral hemorrhage: external validation and extension of a model for prediction of 30-day survival. *Ann Neurol*, 1991, 29: 658-663.
- [179] Tuhim S, Horowitz DR, Sacher M, et al. Validation and comparison of models predicting survival following intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*, 1995, 23: 950-954.
- [180] Tuhim S, Horowitz DR, Sacher M, et al. Volume of ventricular blood is an important determinant of outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*, 1999, 27: 617-621.
- [181] Naidech AM, Bernstein RA, Bassin SL, et al. How patients die after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2009, 11: 45-49.
- [182] Zurasky JA, Aiyagari V, Zazulia AR, et al. Early mortality following spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2005, 64: 725-727.
- [183] Becker KJ, Baxter AB, Cohen WA, et al. Withdrawal of support in intracerebral hemorrhage may lead to self-fulfilling prophecies. *Neurology*, 2001, 56: 766-772.
- [184] Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD, et al. Early care limitations independently predict mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2007, 68: 1651-1657.
- [185] Mirski MA, Chang CW, Cowan R. Impact of a neuroscience intensive care unit on neurosurgical patient outcomes and cost of care: evidence-based support for an intensivist-directed specialty ICU model of care. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2001, 13: 83-92.
- [186] Hemphill JC 3rd, White DB. Clinical nihilism in neuroemergencies. *Emerg Med Clin North Am*, 2009, 27: 27-37, vii-viii.
- [187] Bailey RD, Hart RG, Benavente O, et al. Recurrent brain hemorrhage is more frequent than ischemic stroke after intracranial hemorrhage. *Neurology*, 2001, 56: 773-777.
- [188] Vermeer SE, Algra A, Franke CL, et al. Long-term prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2002, 59: 205-209.
- [189] Viswanathan A, Rakich SM, Engel C, et al. Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2006, 66: 206-209.
- [190] Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy: a critical review. *Stroke*, 1987, 18: 311-324.
- [191] O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*, 2000, 342: 240-245.
- [192] Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1971, 30: 536-550.
- [193] Tzourio C, Arima H, Harrap S, et al. APOE genotype, ethnicity, and the risk of cerebral hemorrhage. *Neurology*, 2008, 70: 1322-1328.
- [194] Greenberg SM, Eng JA, Ning M, et al. Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke*, 2004, 35: 1415-1420.
- [195] Passero S, Buralassi L, D'Andrea P, et al. Recurrence of bleeding in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 1995, 26: 1189-1192.
- [196] Bae H, Jeong D, Doh J, et al. Recurrence of bleeding in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*, 1999, 9: 102-108.
- [197] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 2003, 289: 2560-2572.
- [198] Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, et al. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med*, 2004, 164: 880-884.
- [199] Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, et al. Location and outcome of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*, 2006, 5: 197-201.
- [200] Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, et al. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke*, 2003, 34: 1710-1716.
- [201] Taylor FC, Cohen H, Ebrahim S. Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *BMJ*, 2001, 322: 321-326.
- [202] Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 360: 2066-2078.
- [203] Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology*, 2008, 70: 2364-2370.
- [204] Woo D, Sauerbeck LR, Kissela BM, et al. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: preliminary results of a population-based study. *Stroke*, 2002, 33: 1190-1195.
- [205] Tsementzis SA, Gill JS, Hitchcock ER, et al. Diurnal variation of and activity during the onset of stroke. *Neurosurgery*, 1985, 17: 901-904.
- [206] Chae J, Zorowitz RD, Johnston MV. Functional outcome of hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke patients after in-patient rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil*, 1996, 75: 177-182.
- [207] Kelly PJ, Furie KL, Shafqat S, et al. Functional recovery following rehabilitation after hemorrhagic and ischemic stroke. *Arch Phys Med Rehabil*, 2003, 84: 968-972.
- [208] Schepers VP, Ketelaar M, Visser-Meily AJ, et al. Functional recovery differs between ischaemic and haemorrhagic stroke patients. *J Rehabil Med*, 2008, 40: 487-489.
- [209] Hemphill JC 3rd, Farrant M, Neill TA Jr. Prospective validation of the ICH Score for 12-month functional outcome. *Neurology*, 2009, 73: 1088-1094.
- [210] Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007: CD000197.
- [211] Outpatient Service Trialists. Therapy-based rehabilitation services for stroke patients at home. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003: CD002925.
- [212] Zahuranec DB, Morgenstern LB, Garcia NM, et al. Stroke health and risk education (SHARE) pilot project: feasibility and need for church-based stroke health promotion in a bi-ethnic community. *Stroke*, 2008, 39: 1583-1585.
- [213] Hawkes CA, McLaurin J. Selective targeting of perivascular macrophages for clearance of β -amyloid in cerebral amyloid angiopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 1261-1266.

- [214] Schroeter S, Khan K, Barbour R, et al. Immunotherapy reduces vascular amyloid- β in PDAPP mice. *J Neurosci*, 2008, 28: 6787-6793.
- [215] Morgenstern LB, Bartholomew LK, Grotta JC, et al. Sustained benefit of a community and professional intervention to increase acute stroke therapy. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 2198-2202.
- [216] Ratan RR, Siddiq A, Smimova N, et al. Harnessing hypoxic adaptation to prevent, treat, and repair stroke. *J Mol Med*, 2007, 85: 1331-1338.
- [217] Zhao X, Grotta J, Gonzales N, et al. Hematoma resolution as a therapeutic target: the role of microglia/macrophages. *Stroke*, 2009, 40(Suppl): S92-S94.
- [218] He Y, Wan S, Hua Y, et al. Autophagy after experimental intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28: 897-905.

(收稿日期:2010-08-06)

· 消息 ·

第六届全国解剖与临床学术研讨会(头颈部专题)征文通知

根据《解剖与临床》杂志第五届编委会第一次会议工作安排,由《解剖与临床》杂志社主办、山东大学医学院承办的第六届全国解剖与临床学术研讨会(头颈部专题),定于 2011 年 4 月下旬在山东省青岛市召开。现将会议征文事项通知如下。

1 征文内容

凡涉及颅脑部、颅(颌)面部、颅底部和颅颈交界区域的结构及病变的临床与解剖研究文章,均为本届学术会议的征文内容:(1)颅脑部,主要与神经内、外科有关的结构及病变的临床与解剖研究;(2)颅面部,主要与眼科、耳鼻咽喉-头颈外科有关的结构及病变的临床与解剖研究;(3)颌面部,主要与口腔颌面外科和整形外科有关的结构及病变的临床与解剖研究;(4)颅底部,主要与颅底外科有关的前颅底、鞍区、中颅底、侧颅底及颅颈交界区域病变的临床与解剖研究;(5)头颈部结构及病变的断层解剖学和影像学(CT、MRI、 α -MRI、超声、核医学和介入放射学等)研究。

2 征文要求

论文未经公开发表,包括结构式中英文摘要(各 400 字)及中文全文各 1 份,并在稿件首页下方注明“征文”字样、联系电话和电子信箱。通过电邮发至 Email: 3062505@163.com;或通过信件寄至安徽省蚌埠市长淮路 287 号《解剖与临床》杂志编辑部张萍主任收,邮编 233004,请在信封上注明“征文”字样。征文截止日期:2011 年 3 月 30 日,以邮戳为准。

《解剖与临床》杂志社

山东大学医学院

2010 年 7 月 30 日