

英国国家卒中临床指南2023版要点及解读——出血性卒中

■ 李光硕¹, 赵性泉^{1,2}

【摘要】 出血性卒中主要有脑出血和蛛网膜下腔出血两类。出血性卒中虽然发病率低于缺血性卒中,但往往发病更急,症状更重,且预后更差。更重要的是,目前针对出血性卒中,特别是脑出血的有效干预措施欠缺。因此,出血性卒中指南的更新也受到了很大关注。本文对英国国家卒中临床指南2023版中出血性卒中部分的推荐要点进行解读。

【关键词】 出血性卒中; 脑出血; 蛛网膜下腔出血; 指南推荐

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2023.12.005

Interpretation of the Keypoints and Updates on National Clinical Guideline for Stroke for the United Kingdom and Ireland (Edition 2023) — Hemorrhagic Stroke

LI Guangshuo¹, ZHAO Xingquan^{1,2}. ¹Center of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; ²China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100070, China

Corresponding Author: ZHAO Xingquan, E-mail: zxq@vip.163.com

【Abstract】 Hemorrhagic stroke mainly includes intracerebral hemorrhage and subarachnoid haemorrhage. Although the incidence of hemorrhagic stroke is lower than that of ischemic stroke, the onset is more rapid, the symptoms are more severe, and the prognosis is worse. More importantly, few medical interventions proved efficacy for hemorrhagic stroke, especially intracerebral hemorrhage. Therefore, the updates of hemorrhagic stroke guidelines have drawn much attention. This paper will interpret the updated points of hemorrhagic stroke of the 2023 edition of the national clinical guideline for stroke for the United Kingdom and Ireland.

【Key Words】 Hemorrhagic stroke; Intracerebral hemorrhage; Subarachnoid haemorrhage; Guideline recommendation

1 指南要点

英国国家卒中临床指南2023版及2016版脑出血部分的推荐要点及推荐时间见表1,蛛网膜下腔出血部分的推荐要点及推荐时间见表2。

2 指南解读

2022年美国心脏学会 (American Heart Association, AHA) / 美国卒中学会 (American Stroke Association, ASA) 更新了脑出血治疗指南^[1]。2023年中国卒中学会出版了《中国脑血管病临床管理指南 (第2版)》^[2], 其中脑出血

临床管理部分也进行了相应的更新。本部分针对英国国家卒中临床指南2023版, 结合2022年AHA/ASA脑出血治疗指南和《中国脑血管病临床管理指南 (第2版)》中的相关推荐意见进行解读。

2.1 早期血压管理 英国国家卒中临床指南2023版推荐脑出血患者应直接进入超早期卒中单元以监测意识水平, 对早期血压管理建议为: 收缩压为150~220 mmHg的急性自发性脑出血患者应考虑在症状出现6 h内按照当地方案进行紧急降压治疗, 旨在1 h内将收缩压维持在130~139 mmHg并保持至少7 d。

作者单位

¹北京 100070

首都医科大学附属北京

天坛医院神经病学中心

²国家神经系统疾病临床

医学研究中心

通信作者

赵性泉

zxq@vip.163.com



李光硕 博士后



赵性泉 主任医师
教授
博士研究生导师

表1 英国国家卒中临床指南2023版和2016版脑出血推荐意见

Table 1 Recommendations of intracerebral hemorrhage in the national clinical guideline for stroke for the United Kingdom and Ireland of the 2023 edition and 2016 edition

| 推荐内容 | 推荐时间 (2016年/2023年) |
|--|-----------------------|
| 与维生素K拮抗剂治疗相关脑出血: 立即联合使用凝血酶原复合物浓缩物和静脉注射维生素K进行紧急逆转抗凝治疗 | 2016 |
| 直接口服抗凝剂相关脑出血: 立即启动抗凝逆转治疗。对于服用达比加群的患者, 应使用依达鲁珠单抗; 如果依达鲁珠单抗不可用, 可以考虑4种因子凝血酶原复合物浓缩物。对于服用Xa因子抑制剂的患者, 应考虑使用4种因子凝血酶原复合物浓缩物, 在随机对照试验中可考虑使用安得塞奈 | 2016 |
| 收缩压为150~220 mmHg的急性自发性脑出血患者: 应考虑在症状出现6 h内按照当地方案进行紧急降压治疗, 旨在1 h内将收缩压维持在130~139 mmHg并保持至少7 d 以下患者不适用上述血压控制建议: | 2023 |
| <ul style="list-style-type: none"> • GCS评分≤5分 • 血肿体积较大且预估可能死亡 • 已知的导致血肿的大血管或结构性病因 • 如计划立即进行手术以清除血肿, 血压应根据当地方案进行管理 | |
| 脑出血患者应直接进入超早期卒中单元以监测意识水平, 如发生恶化, 应立即复查头颅影像学检查 | 2023 |
| 出现脑积水的脑出血患者应考虑进行手术, 包括外置脑室引流管 | 2016 |
| 脑出血患者如出血部位或其他影像学特征提示颅内静脉血栓形成, 应立即完善CT或MRI静脉成像检查 | 2023 |
| DIAGRAM评分[包括其组成条目: 年龄、出血部位、CTA结果以及入院CT平扫发现脑白质低密度(白质疏松)]应作为评估大血管病因可能性和动脉内血管成像潜在益处的依据 | 2023 |
| 所有年龄在18~70岁、可独立行走、无癌症病史、未服用抗凝剂的急性自发性脑出血患者, 应考虑进行早期无创脑血管成像(48 h内的CTA/MRA), 但年龄≥45岁、伴有高血压且出血位于基底节区/丘脑或后颅窝的患者除外。如果早期CTA/MRA正常或未给出明确结论, 则应在3个月时考虑完善MRI/MRA联合SWI序列扫描。对于不符合这些标准, 但高度怀疑大血管病因的患者, 也可以考虑进行早期CTA/MRA扫描, 以及在3个月时完善MRI/MRA检查 | 2023 |

注: DIAGRAM—血管畸形诊断性血管造影研究。

表2 英国国家卒中临床指南2023版和2016版蛛网膜下腔出血推荐意见

Table 2 Recommendations of subarachnoid haemorrhage in the national clinical guideline for stroke for the United Kingdom and Ireland of the 2023 edition and 2016 edition

| 推荐内容 | 推荐时间 (2016年/2023年) |
|--|-----------------------|
| 患者出现突发剧烈头痛伴神经系统症状均应考虑蛛网膜下腔出血并接受如下检查: <ul style="list-style-type: none"> • 尽快接受CT平扫(有条件则附加CTA) • 若CT检查阴性, 则建议在发病12 h后(若症状延迟出现则14 d内)接受腰椎穿刺检查 • 脑脊液变黄则行分光光度法检查 | 2016 |
| 确诊蛛网膜下腔出血的患者应尽快转移至神经专科中心治疗: <ul style="list-style-type: none"> • 若没有明确禁忌证, 给予尼莫地平60 mg, 每4小时1次 • 密切监测神经系统症状是否加重 | 2016 |
| 转移至神经专科中心后: <ul style="list-style-type: none"> • 进行CT或MRA检查, 必要时加做DSA以确定出血原因 • 动脉瘤患者可接受介入栓塞或外科夹闭治疗 | 2016 |
| 密切观察并发症, 包括脑积水和缺血 | 2016 |
| 患者应接受血压控制及戒烟教育 | 2016 |
| 治疗结束时患者若遗留残疾或残留有神经系统缺损症状, 则建议接受康复治疗 | 2016 |
| 有≥2个一级亲属患有动脉瘤性蛛网膜下腔出血和(或)多囊肾病, 应向神经血管和(或)神经遗传学专家咨询有关脑动脉瘤筛查的风险、获益的信息和建议 | 2016 |

2022年AHA/ASA脑出血治疗指南也强调入院早期(72 h内)将自发性脑出血患者收入ICU或卒中单元,以密切监测神经功能恶化是合理的(IIa类推荐, C-LD级证据)。对合并脑室内出血或低GCS评分或神经功能恶化的患者,定期复查头颅影像学检查是必要的(IIa类推荐, C-LD级证据)。相似地,《中国脑血管病临床管理指南(第2版)》也推荐对GCS评分较低和(或)脑室出血的患者,根据病情变化动态进行头颅CT检查(IIa类推荐, C级证据)。

急性期血压控制是近年最受关注的脑出血治疗手段之一,相关的临床试验也一直备受期待。其背后的机制假说为血肿扩大可能恶化脑出血的功能结局,而更积极的血压管理可以降低血肿扩大风险,因此积极进行急性期血压管理可能会改善患者的临床结局。2022年AHA/ASA脑出血治疗指南建议脑出血急性期降压须谨慎、平稳且持续(IIa类推荐, B-NR级证据)。发病2 h内开始降压并在1 h内达到目标血压对降低血肿扩大风险和改善功能结局可能是有益的(IIa类推荐, C-LD级证据)。而对收缩压在150~220 mmHg的轻度至中度自发性脑出血患者,急性降低收缩压至140 mmHg并将目标血压维持在130~150 mmHg是安全的,并可能改善预后(IIb类推荐, B-R级证据)。值得注意的是,上述证据主要指向轻中度脑出血(GCS \geq 5分)。《中国脑血管病临床管理指南(第2版)》对脑出血急性期降压做了相似的推荐。更早启动、更快达到目标并保持平稳的血压管理策略可能会带来更大获益。相比之下,大体积血肿或严重脑出血患者的降压策略证据更为缺乏。基础血压过高的患者降压也须谨慎,降压过快可能会带来肾脏不良事件并抵消获益。

总的来说,目前国内外相关指南多认为脑出血后早期降压治疗尚需更具体、更细致的方案,包括实现平稳且持续的降压,并且详细评估特定降压方案的利弊,如有静脉扩张功能的

降压药物可能会影响止血和颅内压。另外,将不同的血压参数,包括绝对血压/相对血压,以及血压变异度等作为降压目标的不同意义也值得探讨。

2.2 凝血异常管理 英国国家卒中临床指南2023版进一步明确了凝血异常相关脑出血的治疗策略,特别是对服用抗凝剂的患者,建议应立即使用4种因子凝血酶原复合物浓缩物来逆转维生素K拮抗剂的作用。有研究显示,4种因子凝血酶原复合物浓缩物在应用Xa因子抑制剂的脑出血患者中具有一定的止血效果,但研究质量稍差,且没有足够的证据支持其在抑制血肿扩大、降低死亡率或改善功能结局方面有显著的获益^[3]。安得塞奈是Xa因子的无活性形式,能充当“诱饵”与抗凝药结合,从而阻断抗凝药的作用,目前已在健康志愿者中证明其可以逆转Xa因子抑制剂阿哌沙班和利伐沙班的抗凝作用^[4-5],但仍缺乏临床有效性的相关试验结果。根据药物药理机制来逆转抗凝作用,是针对服用抗凝剂的脑出血患者治疗的主流理念,也获得了越来越多相对明确的循证医学证据。

2022年AHA/ASA脑出血指南同样强调了抗凝相关脑出血逆转抗凝治疗的重要性(I类推荐, C-LD级证据),也明确了用依达鲁单抗逆转凝血酶抑制剂达比加群(IIa类推荐, B-NR级证据),以及使用andexanet alfa逆转Xa因子抑制剂如利伐沙班、阿哌沙班和依多沙班的抗凝逆转方案(IIa类推荐, B-NR级证据)。总体来说,尽管针对功能结局等有效性结局的临床试验数据有限,但目前整体仍倾向于对特定抗凝剂使用对应的逆转抗凝特定药物进行治疗。《中国脑血管病临床管理指南(第2版)》同样推荐针对不同抗凝药物使用对应的抗凝逆转干预方式。

2.3 外科手术治疗 英国国家卒中临床指南2016版提出外科手术干预对后颅窝出血作用明确。相比之下,幕上脑出血外科干预的获益仍

不明确^[6]。英国国家卒中临床指南2016版认为多数脑出血患者不需外科干预而应该在卒中单元接受严密监测和药物早期治疗,例如:深部小体积血肿,不合并脑积水、脑室内出血或神经功能恶化的脑叶出血,合并较多基础疾病的大体积出血,非脑积水造成GCS评分<8分的幕上出血等。2022年AHA/ASA脑出血治疗指南也提出了小脑/后颅窝出血具有明确的手术干预指征(I类推荐,B-NR级证据),而幕上出血的手术获益不明确。对于出血量>20 mL且GCS评分在中等范围(5~12分),考虑进行血肿清除的幕上脑出血患者,选择微创血肿清除而非常规开颅手术以改善功能预后可能是合理的(IIb类推荐,B-R级证据)。对多数中重度幕上性脑出血患者来说,开颅手术对功能改善或降低死亡的获益是不明确的(IIb类推荐,A级证据),仅能作为恶化的幕上出血患者的生命维持手段(IIb类推荐,C-LD级证据)。

另外,手术时机也是需要面临的问题,早期手术(12 h内)可能提高获益,但需要更多的证据支持。考虑到国内不同区域医疗水平有差异,《中国脑血管病临床管理指南(第2版)》对脑出血的手术治疗给出了更为具体的推荐意见:在有条件的医疗中心,可考虑采用神经内镜清除血肿或立体定向血肿抽吸术(IIa类推荐,A级证据);不同条件的医疗单位须结合实际条件选择适合的手术方式(IIa类推荐,C级证据)。另外,与国外相关指南的推荐意见类似,《中国脑血管病临床管理指南(第2版)》认为幕上血肿的开颅手术旨在挽救生命(IIa类推荐,C级证据),幕下脑出血开颅手术降低死亡的证据更为充分(I类推荐,B级证据)。

外科手术由于其有创性,临床应用时应小心评估风险和获益。随着手术器械的不断进步,手术本身带来的创伤可能会进一步减小,理论上也更加有利于患者获益。但不可忽视的是,外科手术受到诸多因素的干扰,如术者本身的技术水平和医疗中心的软/硬件条件。高级卒中

中心更可能很好地完成高难度手术,但初级卒中中心进行手术有一定的难度。但脑出血作为急性医疗事件,应尽早就近前往医疗机构就诊,而不能择期选择医疗机构,事实上,外科手术治疗不能只关注手术本身,还需要关注术前、术者和团队以及术后管理等一系列问题,这些因素更多地依赖医疗机构的水平和资源。因此,考虑到中国国情,更优的解法或许是针对不同医疗机构匹配适合的外科干预手段。

2.4 血管病因筛查 英国国家卒中临床指南2023版提出了对脑出血患者进行大血管病因筛查的必要性。尽管多数自发性脑出血是由小动脉硬化或淀粉样变引起,但大血管异常的患者可以通过预防性干预来降低出血复发和进展的风险,在这种情况下,大血管病因筛查获益明确。尽管DSA是颅内血管成像公认的金标准,但具有不可忽视的并发症,如继发夹层或斑块破裂等,使得其临床应用受到一定限制。无创的CTA/MRA检查也能提供良好的大血管病因诊断效能,其衍生的DIAGRAM评分为大血管病因脑出血患者的初筛提供了有用的工具^[7]。在建立DIAGRAM评分的研究患者人群(18~70岁,但排除了45岁以上的高血压和基底节区、丘脑或后颅窝脑出血的患者)中,DIAGRAM评分的早期(发病后48 h内)CTA阳性预测值为72%(60%~82%)。

对于不符合DIAGRAM研究标准的患者,临床医师需要评估患者潜在大血管病因的可能性,以决定是否继续进行CTA、MRI/MRA和(或)动脉内血管造影等检查。DIAGRAM评分(包括低龄、出血位于脑叶或后颅窝以及无脑小血管病标志物作为预测因素)在研究队列中确定后,经过了验证队列的外部验证,证明该评分对大血管病因的检测性能相对良好。继发性脑出血评分采用了年龄、性别、高血压和影像学特征,在验证队列中具有较好的预测性能。当CTA/MRI/MRA检查结果正常或不确定时,重要的是要考虑后续的动脉内血管造影,以进

一步筛查并治疗相关疾病。2022年AHA/ASA脑出血治疗指南推荐在发病最初的几小时内完善CTA检查,一方面是为了排除大血管病因或静脉血栓形成(I类推荐, B-NR级证据),另一方面也是为了识别血肿扩大风险(IIb类推荐, B-NR级证据)。《中国脑血管病临床管理指南(第2版)》也推荐用不同的血管成像检查进一步明确血管性病因。事实上,针对病因靶点筛选往往是最关键也是最有效的。大血管结构异常往往可通过介入或外科手术等方式消除,进而极大地降低复发或恶化风险,这对改善脑出血患者的功能结局以及减少复发意义重大。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] GREENBERG S M, ZIAI W C, CORDONNIER C, et al. 2022 guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association[J/OL]. *Stroke*, 2022, 53 (7) : e282-e361[2023-08-01]. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000407>.
- [2] 张谦, 冀瑞俊, 赵萌等. 中国脑血管病临床管理指南(第2版)(节选)——第5章 脑出血临床管理[J]. *中国卒中杂志*, 2023, 18 (9) : 1014-1023.
ZHANG Q, JI R J, ZHAO M, et al. Chinese stroke association guidelines for clinical management of cerebrovascular diseases (second edition) (excerpt) —chapter five clinical management of intracerebral hemorrhage[J]. *Chin J Stroke*, 2023, 18 (9) : 1014-1023.
- [3] JASPERS T, SHUDOFKY K, HUISMAN M V, et al. A meta-analysis of andexanet alfa and prothrombin complex concentrate in the treatment of factor Xa inhibitor-related major bleeding[J/OL]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2021, 5 (4) : e12518[2023-08-01]. <https://doi.org/10.1002/rth2.12518>.
- [4] DEMCHUK A M, YUE P, ZOTOVA E, et al. Hemostatic efficacy and anti-FXa (FactorXa) reversal with andexanet alfa in intracranial hemorrhage: ANNEXA-4 substudy[J]. *Stroke*, 2021, 52 (6) : 2096-2105.
- [5] SIEGAL D M, CURNUTTE J T, CONNOLLY S J, et al. Andexanet alfa for the reversal of Factor Xa inhibitor activity[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (25) : 2413-2424.
- [6] MENDELOW A D, GREGSON B A, ROWAN E N, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II) : a randomised trial[J]. *Lancet*, 2013, 382 (9890) : 397-408.
- [7] VAN ASCH C J, VELTHUIS B K, RINKEL G J, et al. Diagnostic yield and accuracy of CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography for detection of macrovascular causes of intracerebral haemorrhage: prospective, multicentre cohort study[J/OL]. *BMJ*, 2015, 351: h5762[2023-08-01]. <https://doi.org/10.1136/bmj.h5762>.

收稿日期: 2023-10-01

本文编辑: 彭涵瑜, 栾煜