

急性自发性脑出血微创治疗时间窗的研究进展

井洁, 杨婧菲, 陈施玲, 唐颖馨, 李改改, 潘超, 张萍, 唐洲平

摘要 急性自发性脑出血(ICH)是病死率和致残率均高的脑血管病,目前仍缺乏理想的治疗方案。微创手术治疗已被证实能够改善患者的预后,但在现有的大型临床试验中未体现出明显优势,这可能与微创治疗的时间点选择有关。目前对既往文献的回顾表明,超早期进行微创治疗可能带来较大获益,但再出血风险较高;早期进行微创治疗具有一定的优势,大多数研究认为12 h内是一个较佳的时间窗;关于晚期进行微创治疗的研究较少,但患者仍可能从中获益。关于微创治疗ICH最佳时间窗的选择目前尚无定论,仍需更多的基础及临床试验来提供高质量的证据。

关键词 脑出血;微创治疗;时间窗

中图分类号 R741;R741.02;R741.05;R743.34 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210966

急性自发性脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是病死率和致残率均高的脑血管病^[1]。水肿大小对于ICH患者的结局至关重要,因此尽早清除水肿和预防水肿扩大是关键的治疗目标^[2]。微创手术(minimally invasive surgery, MIS)是通过微创方式清除水肿以减少血凝块对周围脑组织的占位效应和毒性作用的治疗方法^[3]。MIS可以快速清除水肿,减轻ICH引起的直接和间接损伤,同时避免开颅手术引起过大的继发性脑损伤,是非常有前景的治疗手段^[4]。但在临床实践中,MIS治疗ICH的时间点的选择存在明显的异质性,目前尚无统一的循证医学证据。本文对文献进行综述,拟探讨MIS治疗ICH可能的最佳时间窗。

1 MIS治疗时间窗概念

多项研究表明,MIS治疗能够减轻ICH灶周水肿,减少并发症,改善患者的短期和长期预后^[5-8]。Zhou等^[9]纳入12项随机对照临床试验共1955例幕上ICH患者进行Meta分析,其结果表明,与保守治疗及常规开颅手术相比,MIS治疗更可能使患者获益。MISTIE系列试验目的是评估MIS置管结合重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rtPA)溶栓液化引流治疗ICH的安全性和有效性,其II期试验结果表明MIS+rtPA组ICH患者在180 d时的功能预后优于开颅治疗组^[10];其III期试验结果显示,对于中等量和大量水肿,MIS治疗并未提高ICH后365 d的良好预后比例;但其次要结局表明,MIS是一种安全的手术方法,并可轻度降低死亡率^[11]。有学者认为,MISTIE III试验中MIS治疗的时间可能太晚,发病至随机分组的平均时间为47 h,导致亚组分析不足以评估早期手术的作用^[12]。Sondag等^[13]纳入21项研究共4145例幕上自发性ICH患者进行Meta分析,其结果表明,发病后尽快给予MIS治疗可能对患者有益^[13]。

近年来研究发现,急性缺血性脑卒中静脉溶栓和机械取栓治疗存在明确的时间窗,发病后3~4.5 h

内推荐rt-PA静脉溶栓治疗,机械取栓术的治疗时间窗在多模态影像的辅助下长达24 h^[14]。ICH的MIS治疗是否同样存在最佳时间窗目前尚无定论。笔者认为需要进一步设计高质量的随机对照临床试验,以继续证实MIS治疗ICH的有效性和安全性,并明确最佳治疗时间窗。

2 超早期(<6 h)MIS治疗可改善功能预后,但再出血风险较高

在ICH急性期,水肿直接通过破坏脑组织和占位效应损伤周围脑实质,继发的水肿和炎症反应以及水肿成分的毒性生化和代谢作用引起继发性脑损伤^[15]。尽早清除水肿以最大程度地减少继发性损伤的级联反应和周围水肿(perihematomal edema, PHE)的演变似乎是最有益的^[16]。目前已经有超早期MIS相关的随机对照试验正在进行中,如ENRICH(Early Minimally Invasive Removal of Intra Cerebral Hemorrhage)试验等^[17]。

Wu等^[18]纳入100例ICH患者进行观察性临床研究,根据患者到院时间分为ICH发作后6 h、12 h、18 h或24 h内MIS治疗组,结果显示随着从症状发作到手术的间隔时间延长,水肿周围谷氨酸水平和脑含水量逐渐增加;在研究的各个时间点进行MIS治疗都可以改善神经功能,6 h内MIS组的美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)和改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评分下降最为明显,其次是12 h内MIS组^[18]。Zhu等^[19]纳入28例内镜手术及30例开颅手术的ICH患者进行回顾性研究,内镜治疗组的水肿清除率高于开颅手术组,8 h内行内镜手术的患者较8~24 h行内镜手术的患者具有更好的预后^[19]。Li等^[20]对“点征”阴性的ICH患者给予超早期(<6 h)及常规(≥6 h)立体定向血肿抽吸术进行回顾性研究发现,超早期手术能够在一定程度上减少PHE并改善功能预后,并且不增加ICH复发率和死亡率^[20]。然而,在发病的最初几个小时内出现水肿扩大的几率较高^[21]。

作者单位

华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科
武汉 430030

基金项目

国家自然科学基金
(No. 82071330; 81901219)

收稿日期

2021-08-06

通讯作者

唐洲平

ddjtzp@163.com

Morgenstern 等^[22]进行了在 ICH 发作后 4 h 内(中位时间=180 min)进行外科手术清除血肿的前瞻性临床试验,在纳入 11 例患者后,由于有 4 例发生再出血而被迫提前终止。Tan 等^[23]采用自体血法构建 SD 大鼠 ICH 模型,在模型建立后 30 min 进行微创血肿液化,所采用药物为尿激酶型纤溶酶原激活剂(urokinase-type plasminogen activator, uPA)或组织型纤溶酶原激活剂(tissue-type plasminogen activator, tPA),在 ICH 后 3d 处死大鼠进行分析,结果显示采用 uPA 和 tPA 对血肿进行溶解均能减少血肿体积及 PHE 体积;采用 uPA 进行 MIS 治疗可上调血脑屏障(blood brain barrier, BBB)紧密连接的表达,改善 ICH 后的脑水肿并改善转归。Sang 等^[24]采用胶原酶法构建 SD 大鼠基底节 ICH 模型,在造模后 3.5 h 进行 MIS 血肿抽吸及生理盐水冲洗,发现可以减少血肿体积、病变体积和血肿周围中性粒细胞浸润。Wang 等^[25]采用自体血法构建家兔的 ICH 模型,在造模后 6 h 进行微创血肿抽吸联合 uPA 液化,结果显示,微创清除血肿可能通过减少内皮素-1 的产生而降低 BBB 通透性。

总之,超早期 MIS 治疗可以改善 ICH 患者的功能预后。基础研究也表明,超早期进行 MIS 治疗可以减少血肿和水肿体积,改善 BBB 通透性。但由于目前的技术限制及血肿的不稳定性等因素,超早期 MIS 后发生再出血的风险较高,使得其安全性有待进一步探讨。

3 早期(6~24 h)MIS 治疗获益较大

在 ICH 后的 6~24 h,血肿已逐渐趋于稳定,但继发性损伤仍处于不断进展中。约有 1/3 的患者会在开始的 24 h 内出现血肿继续扩大,导致进一步的神经功能恶化和不良结局的风险增加^[26]。目前大多数研究认为,在此时进行 MIS 可以减轻血肿所带来的神经缺损、脑水肿、BBB 破坏等原发性及继发性损伤。Eroglu 等^[27]纳入 34 例患者进行回顾性分析,发现与经典的开颅手术相比,MIS 内窥镜下血肿清除效果理想,且早期手术组(6~12 h)较晚期手术组(12~14 h)效果更好。Wu 等^[28,29]采用家犬进行自体血法 ICH 造模,于 ICH 后 6、12、18 及 24 h 进行 MIS 治疗,结果发现微创组与模型对照组及未进行微创前的同组相较,神经缺损评分降低,弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)的各向异性分数(fractional anisotropy, FA)值增加;造模 2 周后,微创组的脑含水量及 BBB 破坏程度均较模型对照组减轻,其中 6~12 h 进行 MIS 的组别改善最明显,并在 6 h 和 12 h 微创治疗组中观察到 Purdy 评分、运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)潜伏期和凝血酶表达显著降低。Wang 等^[30]采用兔进行自体血法构建 ICH 模型并分别于 ICH 后 6、12、18、24 和 48 h 进行 MIS 治疗,发现 ICH 后 6~12 h 进行 MIS 手术可使神经功能缺损评分、内皮素-1 水平、BBB 通透性和脑水肿明显下降。Wu 等^[31-34]采用自体血法构建家兔 ICH 模型并分别于 ICH 后 6、12、18、24 和 48 h 进行治疗,微创治疗组的神经功能缺损评分、血肿周围基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9 水平和 BBB 通透性显著降低,6~12 h 治疗效果最为明显,因此认为 ICH 后 6~12 h 进行 MIS 治疗最有利。

在机制研究方面,部分学者也发现在早期进行 MIS 治疗时存在益处。Huang 等^[35]纳入 25 例传统治疗和 25 例 MIS 抽吸治疗(MIS 在 ICH 后 6~12 h 进行)的 ICH 患者及 10 名正常人进行临床试验,MIS 抽吸治疗组患者的 BBB 指数及血清髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)水平明显低于常规治疗组。Huang 等^[36]对 15 例 ICH 发作后 6~24 h 进行 MIS 治疗的患者及 15 例传统治疗的患者进行比较分析,发现 ICH 患者 BBB 通透性增加,BBB 指数和血清 MBP 浓度升高,MIS 可以减轻血肿对 BBB 的毒性损害和脑水肿。Pei 等^[37]采用 SD 大鼠进行自体血法 ICH 模型构建,并于 6 h 后进行 MIS 治疗,发现 MIS 治疗可以减轻神经细胞的病理学损伤,减少脑水肿、改善神经功能缺损,这些神经保护作用可能与 JNK 信号转导通路的抑制有关。Zhang 等^[38]采用胶原酶法进行 SD 大鼠的 ICH 模型构建,并于 6 h 后进行 MIS 治疗及间充质干细胞移植治疗,结果显示单独 MIS 治疗、单独间充质干细胞移植治疗及联合治疗均可降低大鼠的 mNSS 评分,降低 p53 表达。

目前认为,早期进行 MIS 治疗可以改善 ICH 后的神经功能缺损症状,并减轻炎症反应、氧化应激、白质损伤等继发性损伤。在条件允许的情况下,早期 MIS 治疗是一个较佳的选择。

4 延期(>24 h)MIS 治疗仍可能获益

Scaggiante 等^[39]纳入 15 个高质量随机对照试验共包括 2 152 例 ICH 患者进行 Meta 分析,其结果表明,内窥镜手术及立体定向微创手术均独立地降低了中重度功能障碍的发生率和死亡率;对幕上 ICH 患者进行 MIS 治疗比其他治疗更有益,且在 24 h 内及 72 h 内进行 MIS 均有效。Luzzi 等^[40]对 18 项随机对照试验进行荟萃分析发现,即使延期(48 h 内)进行,MIS 治疗与其他疗法相比仍具有优越性。MISTIE III 试验中 ICH 发作和随机分组之间的平均时间为 47 h,其次要结局提示 MISTIE 技术的安全性可被接受,并可轻度降低死亡率^[11,12]。通过对 MISTIE III 和 STICH 试验数据分析发现,在广泛的治疗时间窗内,这 2 种手术获得良好结果的可能性相似,但超过 47 h 效果可能较差^[41]。

关于延期微创治疗 ICH 的研究相对较少,现有的有限数据表明,延期微创治疗在一定程度上可以降低 ICH 患者的严重神经功能障碍及死亡率,但需注意减少并发症的发生。

5 总结

与缺血性卒中急性期治疗时间窗的理念相似,ICH 的 MIS 治疗同样可能存在理想的时间窗。理论上,超早期 MIS 治疗可能带来较大获益,但再出血风险较高。目前研究认为,早期 MIS 治疗具有一定的优势,多数研究认为 12 h 内是较佳的时间窗。关于晚期 MIS 治疗的文献较少,但患者仍可能从中获益。关于 MIS 治疗 ICH 的最佳时间窗目前尚无定论,仍需进一步研究。

参考文献

- [1] Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, et al. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management[J]. Lancet, 2018, 392: 1257-1268.

- [2] Zhou Y, Wang Y, Wang J, et al. Inflammation in intracerebral hemorrhage: from mechanisms to clinical translation[J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 115: 25-44.
- [3] Hersh E H, Gologorsky Y, Chartrain A G, et al. Minimally Invasive Surgery for Intracerebral Hemorrhage[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18: 34.
- [4] Hannah T C, Kellner R, and Kellner C P. Minimally Invasive Intracerebral Hemorrhage Evacuation Techniques: A Review[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11.
- [5] Horowitz M E, Ali M, Chartrain A G, et al. Definition and time course of pericavity edema after minimally invasive endoscopic intracerebral hemorrhage evacuation[J]. *J Neurointerv Surg*, 2021, neurintsurg-2020-017077.
- [6] Mould W A, Carhuapoma J R, Muschelli J, et al. Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematomal edema[J]. *Stroke*, 2013, 44: 627-34.
- [7] Shi J, Cai Z, Han W, et al. Stereotactic Catheter Drainage Versus Conventional Craniotomy for Severe Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in the Basal Ganglia[J]. *Cell Transplant*, 2019, 28: 1025-1032.
- [8] Xu F, Lian L, Liang Q, et al. Extensive basal ganglia hematomas treated by local thrombolysis versus conservative management - a comparative retrospective analysis[J]. *Br J Neurosurg*, 2016, 30 401-406.
- [9] Zhou X, Chen J, Li Q, et al. Minimally invasive surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Stroke*, 2012, 43: 2923-2930.
- [10] Hanley D F, Thompson R E, Muschelli J, et al. Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): a randomised, controlled, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 1228-1237.
- [11] Hanley D F, Thompson R E, Rosenblum M, et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393: 1021-1032.
- [12] Cordonnier C and Tymianski M. MISTIE III[J]. *Stroke*, 2019, 50: 1634-1635.
- [13] Sondag L, Schreuder F, Boogaarts H D, et al. Neurosurgical Intervention for Supratentorial Intracerebral Hemorrhage[J]. *Ann Neurol*, 2020, 88: 239-250.
- [14] Yang S H and Liu R. Four Decades of Ischemic Penumbra and Its Implication for Ischemic Stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2021.
- [15] Wilkinson D A, Pandey A S, Thompson B G, et al. Injury mechanisms in acute intracerebral hemorrhage[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 134: 240-248.
- [16] Stokum J A, Cannarsa G J, Wessell A P, et al. When the Blood Hits Your Brain: The Neurotoxicity of Extravasated Blood[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 5132.
- [17] Kobata H and Ikeda N. Recent Updates in Neurosurgical Interventions for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: Minimally Invasive Surgery to Improve Surgical Performance[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 703189.
- [18] Wu G, Li S, Wang L, et al. The perihematomal glutamate level is associated with the outcome of patients with basal ganglia hematomas treated by minimally invasiv (8): 829-836.
- [19] Zhu H, Wang Z, Shi W. Keyhole endoscopic hematoma evacuation in patients[J]. *Turk Neurosurg*, 2012, 22: 294-299.
- [20] Li Y, Wang J, Li Z, et al. Computed Tomography Angiography Spot Sign as an Indicator for Ultra-Early Stereotactic Aspiration of Intracerebral Hemorrhage[J]. *World Neurosurg*, 2018, 109: e136-e143.
- [21] Kase C S and Hanley D F. Intracerebral Hemorrhage: Advances in Emergency Care[J]. *Neurol Clin*, 2021, 39: 405-418.
- [22] Morgenstern L B, Demchuk A M, Kim D H, et al. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2001, 56: 1294-1299.
- [23] Tan Q, Chen Q, Niu Y, et al. Urokinase, a promising candidate for fibrinolytic therapy for intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2017, 126: 548-557.
- [24] Sang Y H, Liang Y X, Liu L G, et al. Rat model of intracerebral hemorrhage permitting hematoma aspiration plus intralesional injection[J]. *Exp Anim*, 2013, 62: 63-69.
- [25] Wang L, Wu G, Sheng F, et al. Minimally invasive procedures reduce perihematomal endothelin-1 levels and the permeability of the BBB in a rabbit model of intracerebral hematoma[J]. *Neurol Sci*, 2013, 34: 41-49.
- [26] De Oliveira Manoel A L. Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Crit Care*, 2020, 24: 45.
- [27] Eroglu U, Kahilogullari G, Dogan I, et al. Surgical Management of Supratentorial Intracerebral Hemorrhages: Endoscopic Versus Open Surgery[J]. *World Neurosurg*, 2018, 114: e60-e65.
- [28] Wu G and Zhong W. Effect of minimally invasive surgery for cerebral hematoma evacuation in different stages on motor evoked potential and thrombin in dog model of intracranial hemorrhage[J]. *Neurol Res*, 2010, 32: 127-133.
- [29] Wu G, Wang F, Wang L, et al. Minimally Invasive Surgery for Evacuating the Intracerebral Hematoma in Early Stages Decreased Secondary Damages to the Internal Capsule in Dog Model of ICH Observed by Diffusion Tensor Imaging[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26: 701-710.
- [30] Wang L, Wang F, Wu G, et al. Early-stage minimally invasive procedures decrease perihematomal endothelin-1 levels and improve neurological functioning in a rabbit model of intracerebral hemorrhage[J]. *Neurol Res*, 2015, 37: 320-327.
- [31] Wu G, Wang L, Wang F, et al. Minimally invasive procedures for intracerebral hematoma evacuation in early stages decrease perihematomal glutamate level and improve neurological function in a rabbit model of ICH [J]. *Brain Res*, 2013, 1492: 140-147.
- [32] Wu G, Sheng F, Wang L, et al. The pathophysiological time window study of performing minimally invasive procedures for the intracerebral hematoma evacuation in rabbit[J]. *Brain Res*, 2012, 1465: 57-65.
- [33] Wu G, Li C, Wang L, et al. Minimally invasive procedures for evacuation of intracerebral hemorrhage reduces perihematomal glutamate content, blood-brain barrier permeability and brain edema in rabbits[J]. *Neurocrit Care*, 2011, 14: 118-126.
- [34] Wu G, Shi J, Wang F, et al. Effects of minimally invasive procedures for evacuation of intracerebral hematoma in early stages on MMP-9 and BBB permeability in rabbits[J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 85.
- [35] Zhang Y and Chen W A. Effect of minimally invasive surgery on the blood-brain barrier in patients with cerebral hemorrhage[J]. *J Neurosurg Sci*, 2016, 60: 18-20.
- [36] Huang X, Guo S, Wang W. Effects of minimally invasive puncture and drainage of intracranial hematoma on the blood-brain barrier in patients with cerebral hemorrhage[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2007, 27: 101-103.
- [37] Pei H, Jiang T, Liu G, et al. The Effect of Minimally Invasive Hematoma Aspiration on the JNK Signal Transduction Pathway after Experimental Intracerebral Hemorrhage in Rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 710.
- [38] Zhang Q, Shang X, Hao M, et al. Effects of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation combined with minimally invasive hematoma aspiration on intracerebral hemorrhage in rats[J]. *Am J Transl Res*, 2015, 7: 2176-2186.
- [39] Scaggiante J, Zhang X, Mocco J, et al. Minimally Invasive Surgery for Intracerebral Hemorrhage[J]. *Stroke*, 2018, 49: 2612-2620.
- [40] Luzzi S, Elia A, Del Maestro M, et al. Indication, Timing, and Surgical Treatment of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: Systematic Review and Proposal of a Management Algorithm[J]. *World Neurosurg*, 2019, S1878-8750(19)30105-6.
- [41] Polster S P, Carrión-Penagos J, Lyne S B, et al. Intracerebral Hemorrhage Volume Reduction and Timing of Intervention Versus Functional Benefit and Survival in the MISTIE III and STICH Trials[J]. *Neurosurgery*, 2021, 88: 961-970.

(本文编辑:唐颖馨)