

· 标准与规范 ·

大脑半球大面积脑梗死监护与治疗 中国专家共识

中华医学会神经病学分会神经重症协作组

中国医师协会神经内科医师分会神经重症专委会

大脑半球大面积脑梗死 (large hemispheric infarction, LHI) 是大脑中动脉供血区域 $\geq 2/3$ 的梗死, 伴或不伴大脑前动脉/大脑后动脉供血区域梗死。LHI 发病率为 $(10 \sim 20)/10$ 万人 $\cdot$ 年^[1]。LHI 患者临床表现为偏瘫、偏身感觉障碍、偏盲、凝视障碍、头眼分离和失语 (优势半球)^[2]。如果 LHI 患者发病早期神经功能缺失和意识障碍进行性加重, 并迅速出现脑疝, 则称为恶性大脑中动脉脑梗死 (malignant middle cerebral artery infarction, MMI)^[3]。MMI 病死率高达 60.9% ~ 78%, 死亡原因多为脑疝形成^[3,4]。即便患者存活, 也将遗留严重神经功能残疾 (改良 Rankin 评分 4 ~ 5 分占 43% ~ 89%)^[4,6]。神经科医师必须尽早识别 LHI, 在有条件的情况下, 尽早将患者收入神经重症监护病房 (neuro-intensive care unit, NCU), 予以监护与治疗。

为了降低 LHI 病死率, 提高生存质量, 中华医学会神经病学分会神经重症协作组和中国医师协会神经内科医师分会神经重症专委会撰写了《大脑半球大面积脑梗死监护与治疗中国专家共识》。共识主要针对 LHI 的急性期诊治, 共涵盖 LHI 判断与 MMI 预判、基础生命支持与监护、部分颅骨切除减压治疗、低温治疗、系统并发症防治和预后评估 6 个部分, 发病早期溶栓治疗、血管内介入治疗和康复治疗可参考相关指导性文献, 本文不再赘述。

共识撰写方法与步骤: 参考改良德尔菲法^[7], (1) 撰写方案由神经重症协作组组长宿英英教授起草, 撰写小组成员审议。基于多学科专业知识需求, 撰写专家来自神经内科、神经外科、重症医学科和影像科。(2) 文献检索与复习 (1995—2016 年 Medline 数据库) 由 2 名神经内科博士完成。(3) 按照 2011 版牛津循证医学中心 (Center for Evidence-based

Medicine, CEBM) 的证据分级标准, 进行证据级别和推荐意见确认^[8]。对于 LHI 相关证据缺如部分, 参考卒中或重症文献。(4) 共识执笔小组成员 3 次回顾文献并讨论共识草稿, 1 次以邮件方式征求意见, 并由组长归纳修订。(5) 最终讨论会于 2016 年 3 月 25 日在中国湖南长沙召开, 全体成员独立完成共识意见分级, 并进行充分讨论。对证据暂不充分, 但 75% 的专家达到共识的意见予以推荐 (专家共识); 90% 以上高度共识的意见予以高级别推荐 (专家共识, A 级推荐)。

一、LHI 判断与 MMI 预判

证据背景

2010 年一项大脑中动脉主干闭塞患者 (140 例) 的多中心前瞻队列研究显示: 入院时美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health stroke scale, NIHSS) > 18 分伴意识障碍是 MMI 的独立预测指标 ($OR = 1.16/\text{分}$, 95% CI 1.00 ~ 1.35), 预判敏感度 63%, 特异度 71%^[9] (2 级证据)。2007 年, 三项 LHI 患者颅骨切除减压治疗的 RCT 研究 (DESTINY、DECIMAL、HAMLET) 分别将入院时 NIHSS > 15 分, 或非优势半球梗死 NIHSS > 15 或 18 分和优势半球 > 20 分作为 MMI 的预判指标^[5,6,10], 并使手术患者获益。

2008 年一项 (23 项研究, 1 042 例 LHI 患者) 神经影像检查 [计算机断层扫描 (CT)、磁共振成像 (MRI)、单光子发射计算机断层扫描 (SPECT)、正电子发射计算机断层显像 (PET) 和数字减影血管造影 (DSA)] 的系统评价显示: 发病 6 h 内梗死体积 $>$ 大脑中动脉供血区域 66% ($RR = 7.49$, 95% CI 3.92 ~ 14.33)、早期占位效应 ($RR = 1.5$, 95% CI 1.2 ~ 2.0)、大脑前动脉或大脑后动脉供血区域受累 ($RR = 2.54$, 95% CI 1.99 ~ 3.24)、颈内动脉闭塞 ($RR = 2.8$, 95% CI 1.9 ~ 4.1) 是 MMI 的预判指标^[11] (1 级证据)。2010 年一项大脑中动脉主干闭

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.09.003

通信作者: 宿英英, 100053 北京, 首都医科大学宣武医院神经内科, Email: tangsuyingying@sina.com

塞患者(140 例)的多中心前瞻队列研究显示:发病 6 h 内弥散加权成像梗死体积 $> 82 \text{ cm}^3$ 是 MMI 的独立预后指标(敏感度 52%, 特异度 98%)^[9](2 级证据)。2000 年一项大脑中动脉或颈内动脉颅内段闭塞患者(28 例)的回顾病例对照研究显示:发病 14 h 内弥散加权成像梗死体积 $> 145 \text{ cm}^3$ 是预后 MMI 的最佳指标(敏感度 100%, 特异度 94%)^[12](4 级证据)。

推荐意见

1. 临床表现为偏瘫、偏身感觉障碍、偏盲、凝视障碍、头眼分离和失语(优势半球)的缺血性卒中,应高度怀疑 LHI;发病早期神经功能缺失伴意识障碍进行性加重,并迅速出现脑疝时,可判断为 MMI(专家共识, A 级推荐)。

2. 发病早期 NIHSS 评分 > 15 分(非优势半球)或 > 20 分(优势半球),并伴有意识障碍,可作为 MMI 临床预后指标(2 级证据, B 级推荐)。

3. 发病 6 h 内神经影像学检查显示梗死体积大于大脑中动脉供血区域 2/3、早期占位效应、同侧大脑前动脉和(或)大脑后动脉供血区域受累,可作为 MMI 影像预后指标(1 级证据, B 级推荐)。

4. 发病 6 h 内弥散加权成像(DWI) $> 82 \text{ cm}^3$ (2 级证据, B 级推荐)或 14 h 内弥散加权成像 $> 145 \text{ cm}^3$ (4 级证据, C 级推荐),可作为 MMI 影像预后指标。

二、基础生命支持与监护

(一)体温

证据背景

一项缺血性卒中(6 个队列研究, 2 986 例患者)的荟萃分析显示:发病 24 h 内体温升高的发生率为 4.2% ~ 24.9%, 并与 30 d 病死率相关($OR = 2.20$, 95% CI 1.59 ~ 3.03)^[13](1 级证据)。肺动脉、膀胱、鼻咽部温度(核心体温)最接近脑温,其中肺动脉与脑温(颈静脉球部温度)的相关系数最高(0.949 ~ 0.999)^[14](4 级证据)。膀胱温度和直肠温度略低于脑温(脑内温度)(差值均数分别为 0.32 ~ 1.9 °C 和 0.1 ~ 2.0 °C),当脑内温度 > 38 °C 或 < 36 °C 时,与脑温差异增大^[15](4 级证据)。

推荐意见

1. 虽然针对 LHI 患者发热的研究缺如,但可参考缺血性卒中相关文献证据加强体温管控;管控目标为核心体温低于 37.5 °C(专家共识, A 级推荐)。

2. 管控方法包括药物降温(如对乙酰氨基酚)和(或)物理降温(降温毯、冰袋、体表/血管内温度控制装置)(专家共识, A 级推荐)。

3. 在有条件情况下,实施核心(肺动脉、膀胱、直肠、鼻咽)体温监测(4 级证据, C 级推荐)。

(二)血压

证据背景

DESTINY 研究方案规定:颅骨切除减压术前对高血压患者采用 180/100 ~ 105 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)的管控目标,对无高血压患者采用 160 ~ 180/90 ~ 100 mmHg 的管控目标,术后 8 h 内采用 SBP 140 ~ 160 mmHg 的管控目标^[5];DECIMAL、HAMLET 和中国一项研究方案规定:所有患者均采取 SBP ≤ 220 mmHg, DBP ≤ 120 mmHg 的血压管控目标^[4,6];4 项研究结果患者均获益。当血压高于目标值时,静脉输注拉贝洛尔或硝普钠降低血压;当出现低血压或脑灌注压下降时,静脉输注儿茶酚胺类药物提升血压^[10]。

推荐意见

1. 对 LHI 患者需行血压管控,管控目标应顾忌颅脑外科手术;部分颅骨切除减压术前,管控目标 $\leq 180/100$ mmHg;术后 8 h 内,管控目标为 SBP 140 ~ 160 mmHg(专家共识, A 级推荐)。

2. 降血压药物可选择静脉输注 β 受体阻滞剂(拉贝洛尔)或 α 受体阻滞剂(乌拉地尔),必要时选择血管扩张剂(硝普钠、尼卡地平)(专家共识, A 级推荐)。

3. 用药期间,常规采用袖带血压测量法监测血压,血压不稳定时,至少每 15 分钟测量一次,警惕低血压发生(专家共识, A 级推荐)。

4. 一旦出现低血压,可静脉输注儿茶酚胺类药物提升血压(专家共识, A 级推荐)。

(三)血氧

证据背景

LHI 患者需要维持 $PO_2 \geq 75$ mmHg, PCO_2 36 ~ 44 mmHg。当颅内压增高时,调整 $PO_2 > 100$ mmHg, PCO_2 35 ~ 40 mmHg^[5]。DESTINY 研究和中国的一项研究方案规定:GCS ≤ 8 分、 $SpO_2 < 92\%$ (鼻导管吸氧 2 ~ 4 L/min)、 $PO_2 < 60$ mmHg、 $PCO_2 > 48$ mmHg,或气道功能不全患者予以气管插管或(和)机械通气^[4-5],结果 2 项研究患者均获益。监测方法包括持续脉搏血氧饱和度和呼气末 CO_2 ($ETCO_2$)监测,或间断动脉血气分析监测。

推荐意见

1. 对 LHI 患者需要血氧管控;管控目标为血氧饱和度 $\geq 94\%$, $PO_2 \geq 75$ mmHg, PCO_2 36 ~ 44 mmHg。当颅内压增高时,可将管控目标调整至

$PO_2 > 100$ mmHg, PCO_2 35 ~ 40 mmHg (专家共识, A 级推荐)。

2. $GCS \leq 8$ 分、 $PO_2 < 60$ mmHg、 $PCO_2 > 48$ mmHg, 或气道功能不全可作为 LHI 患者气管插管和(或)机械通气指征(专家共识, A 级推荐)。

3. 血氧监测方法包括无创持续脉搏血氧饱和度和呼气末二氧化碳监测, 或间断动脉血气分析监测(专家共识, A 级推荐)。

(四) 血钠

证据背景

2006 年一项纳入 4 296 例神经重症患者的队列研究结果显示, 脑梗死患者高钠血症发生率为 8.2%, 其中接受甘露醇治疗的脑梗死患者高钠血症发生率为 36%, 血钠 > 160 mmol/L 是病死率增高的独立危险因素(渗透性药物治疗组 $OR = 5$, 95% CI 2.55 ~ 9.80, 非渗透性药物治疗组 $OR = 2.56$, 95% CI 1.10 ~ 5.92)^[16] (3 级证据)。2006 年一项纳入 81 例 LHI 患者的队列研究结果显示, 低钠血症发生率为 29.6%, 低钠血症患者病死率高于血钠正常患者(79.2% 比 19.3%)^[17] (3 级证据)。2011 年一项纳入 215 例重症脑血管病伴颅内压增高的病例对照研究显示: 3% 氯化钠溶液将血钠控制在 145 ~ 155 mmol/L 时, 颅内压增高次数减少, 住院病死率降低^[18] (4 级证据)。

推荐意见

1. 对 LHI 患者须行血钠管控(3 级证据, B 级推荐)。管控目标为 135 ~ 145 mmol/L, 当颅内压增高时, 将管控目标调整至 145 ~ 155 mmol/L (专家共识, A 级推荐)。

2. 纠正低钠血症方法包括限制管饲或静脉水的摄入和促进水排出(针对稀释性低钠血症), 增加管饲钠摄入或静脉泵注高浓度氯化钠溶液(针对中、重度低钠血症患者), 并根据血钠浓度调整泵注速度(专家共识, A 级推荐)。

3. 纠正高钠血症的方法包括限制管饲或静脉钠的摄入, 增加管饲水泵注或静脉等渗溶液泵注(针对中、重度高钠血症患者)(专家共识, A 级推荐)。

4. 在纠正异常血钠过程中, 避免血钠波动过大(每日 $< 8 \sim 10$ mmol/L), 以防渗透性脑病发生; 监测血钠方法包括静脉血清钠测定法或动脉抗凝全血钠(血气分析)测定法, 每 1 ~ 6 小时一次(专家共识, A 级推荐)。

(五) 血糖

证据背景

2013 年中国一项非糖尿病 LHI 患者(72 例患者)队列研究显示: 72 h 内平均血糖愈高(< 7.8 mmol/L、7.8 ~ 11.1 mmol/L、 > 11.1 mmol/L), 28 d 病死率(5.00%、13.89%、37.50%)和并发症发生率(35.00%、55.56%、93.75%)愈高; 血糖变异率(血糖标准差/平均血糖)愈大($< 15\%$ 、15% ~ 30%、30% ~ 50%、 $> 50\%$), 28 d 病死率(0%、8.7%、23.81%、38.46%)和并发症发生率(40%、47.83%、57.14%、100%)愈高^[19] (3 级证据)。2012 年, 一项纳入 16 个 RCT 研究(1 248 例神经重症患者)的系统回顾和荟萃分析显示: 强化胰岛素治疗组(血糖 3.9 ~ 7.8 mmol/L)与传统血糖治疗组(血糖 8.0 ~ 16.7 mmol/L)病死率差异无统计学意义($RR = 0.99$, 95% CI 0.83 ~ 1.17), 但预后不良(GOS 1 ~ 3 分, mRS 4 ~ 6 分或 CPC 3 ~ 5 分)率降低($RR = 0.91$, 95% CI 0.84 ~ 1.00); 强化治疗组更易发生低血糖(30% 比 14%, $RR = 3.10$, 95% CI 1.54 ~ 6.23)^[20] (1 级证据)。2009 年一项 RCT 研究(6 104 例 ICU 患者)显示: 强化胰岛素治疗(目标值 4.5 ~ 6.0 mmol/L)组 90 d 病死率(27.5%)高于传统血糖控制(目标值 ≤ 10 mmol/L)组患者(24.9%)($OR = 1.14$, 95% CI 1.02 ~ 1.28); 强化血糖控制组患者低血糖(≤ 2.2 mmol/L)发生率(6.8%)高于传统血糖控制组(0.5%)^[21] (2 级证据)。基于血糖管控研究, 多采用静脉血清血糖测定法和毛细血管全血血糖测定法。

推荐意见

1. 对 LHI 患者须行血糖管控(3 级证据, B 级推荐)。血糖控制目标为 7.8 ~ 10 mmol/L (1 ~ 2 级证据, B 级推荐)。

2. 降血糖方法可选择短效胰岛素静脉持续泵注(专家共识, A 级推荐); 但在治疗过程中, 需要关注血糖波动, 将血糖变异率(血糖标准差/平均血糖)控制在 15% 以下, 并避免低血糖发生(3 级证据, B 级推荐)。

3. 监测血糖的方法可采用静脉血清血糖测定法, 如果采用末梢血糖快速测定法则需注意测量误差(专家共识, A 级推荐)。

(六) 营养

证据背景

2009 年, 北京三级甲等医院(协和医院、北京医院、宣武医院)神经科住院患者(753 例)调查显示: 营养不足发生率为 4.2%^[22]。2003 年欧洲 FOOD 实验结果显示: 急性卒中伴吞咽障碍患者营养不足

发生率为 9.3% (279/3 012), 与营养正常患者相比, 营养不足患者病死率增加 (37% 比 20%, $OR = 1.82$, 95% CI 1.34 ~ 2.47); 与营养正常和超重患者相比, 营养不足患者肺炎 (21%、12%、11%)、其他感染 (23%、15%、16%) 和胃肠道出血 (4%、1%、2%) 的发生率更高^[23] (2 级证据); 早期 (<7 d) 肠内喂养可降低绝对死亡危险^[24] (2 级证据)。

推荐意见

1. LHI 患者急性期多伴有意识障碍或吞咽障碍, 故需实施营养指标管控 (专家共识, A 级推荐)。

2. 管控目标和规范可参考《神经系统疾病肠内营养支持操作规范共识 (2011 版)》和《神经系统疾病经皮内镜下胃造口喂养中国专家共识》^[25-26] (专家共识, A 级推荐)。

(七) 颅内压与脑灌注压

证据背景

LHI 患者因颅内压增高而至脑疝的发生率高 (39% ~ 78%), 病死率高^[3,27]。LHI 患者瞳孔异常或颅内压 >20 ~ 25 mmHg 时, 甘露醇输注后颅内压下降, 45 min 时降幅最大 (24%); 脑灌注压升高, 35 min 时升幅最高 (19.2%)^[28] (3 级证据)。甘露醇治疗无效时, 10% 氯化钠溶液 75 ml 静脉输注 35 min, 颅内压从 (26.7 ± 6.8) mmHg 降至 (16.8 ± 6.5) mmHg; 但血钠升高 5.6 mmol/L, 血浆渗透压升高 9 mmol/L^[29] (3 级证据)。一项 LHI 患者前瞻性队列研究显示: 12/19 例患者缺血体积平均 (241.3 ± 83.0) cm³、中线移位 ≥ 5 mm [(6.7 ± 2.0) mm] 但病侧颅内压持续 ≤ 20 mmHg^[30] (2 级证据)。

推荐意见

1. 对 LHI 患者须行颅内压管控 (专家共识, A 级推荐)。

2. 降颅压药物首选甘露醇, 当甘露醇无效时, 可试用高浓度氯化钠溶液, 同时密切监测血钠和血浆渗透压变化 (3 级证据, B 级推荐)。

3. 临床征象 (瞳孔、意识、肢体自主运动) 仍可作为脑疝早期的临床监测指标, 不应完全被有创颅内压监测替代; 有创颅内压作为 LHI 患者颅内压增高的监测指标尚需进一步研究确认 (专家共识, A 级推荐)。

三、部分颅骨切除减压治疗

(一) 手术适应证

证据背景

2007 年一项纳入 93 例 18 ~ 60 岁 LHI 患者的 pooled 分析 (DECIMAL、DESTINY、HAMLET) 显示,

发病 48 h 内颅骨切除减压治疗患者 12 个月生存率高于非手术患者 (78% 比 29%, $ARR = 50\%$, 95% CI 33 ~ 67)^[31] (1 级证据)。2012 年, 中国一项纳入 47 例 18 ~ 80 岁 LHI 患者的 RCT 研究显示: 发病 48 h 内颅骨切除减压治疗患者 6 个月病死率低于非手术患者 (12.5% 比 60.9%), 手术组不良预后 (mRS 5 ~ 6 分) 患者低于非手术组 (33.3% 比 82.6%)^[4] (2 级证据)。2014 年一项纳入 112 例 > 60 岁 LHI 患者的 RCT 研究 (DESTINY II) 显示: 发病 48 h 内颅骨切除减压患者病死率低于非手术患者 (33% 比 70%), 手术组 6 个月预后良好 (mRS 0 ~ 4 分) 患者高于对照组 (38% 比 18%, $OR = 2.91$, 95% CI 1.06 ~ 7.49)^[32] (2 级证据)。

推荐意见

1. 年龄 18 ~ 80 岁的 LHI 患者, 在发病 48 h 内应尽早实施部分颅骨切除减压治疗 (1 ~ 2 级证据, B 级推荐)。手术指征包括: 伴有意识障碍、NIHSS > 15 分、梗死范围 ≥ 大脑中动脉供血区 2/3, 伴或不伴同侧大脑前动脉/大脑后动脉受累; 手术排除指征包括: 病前 $mRS > 2$ 分、双侧大脑半球/幕下梗死、出血转化伴占位效应、瞳孔散大固定、凝血功能异常或患有凝血疾病 (专家共识, A 级推荐)。

2. 即便采取手术治疗, 也有可能遗留严重残疾, 患者或患者家属须知情同意 (专家共识, A 级推荐)。

(二) 手术关键步骤

证据背景

4 项 LHI 患者部分颅骨切除减压治疗的 RCT 研究显示: 手术关键步骤大致相同, 即 (1) 大骨瓣 (直径 ≥ 12 cm) 切除, 包括额顶颞枕骨, 特别是去除额外的颞鳞, 达到中颅窝底, 以利颅中窝脑组织膨出; (2) 十字状或放射状打开硬脑膜, 以充分减压; (3) 硬脑膜固定于颅骨切除边缘, 以防硬膜外出血; (4) 减张硬膜修复; (5) 必要时置入颅内压监测传感器, 以持续监测颅内压; (6) 颞肌和皮瓣复位并减张缝合。6 ~ 8 周后行颅骨成型术^[4,6,31]。

推荐意见

部分颅骨切除减压手术关键步骤包括: 大骨瓣 (直径 ≥ 12 cm) 切除, 硬脑膜、颞肌、皮瓣减张缝合, 以充分减压, 必要时置入传感器监测颅内压 (专家共识, A 级推荐)。

四、低温治疗

证据背景

多项临床研究证实缺血性卒中患者血管内或体

表低温治疗安全、可行^[33-35] (3 级证据)。2006 年, 一项颅骨切除减压联合全身体表低温治疗 LHI 患者 (25 例) 的 RCT 研究显示, 发病 48 h 内联合治疗患者 6 个月 NIHSS 具有优于单纯手术患者趋势^[36] (2 级证据)。2016 年一项非颅骨切除减压治疗 LHI 患者 (33 例) 的 RCT 研究显示: 发病 48 h 内血管内低温治疗可使存活患者 6 个月 mRS 改善, 并具有优于常温患者趋势^[27] (2 级证据)。

推荐意见

1. 发病 48 h 内低温治疗可能改善 LHI 患者神经功能预后, 但还需多中心、大样本临床研究证实 (专家共识, A 级推荐)。

2. 低温治疗的诱导低温阶段最好在数小时内, 低温目标 33 ~ 34 °C, 维持目标温度的最大温度偏差 ≤ 0.3 °C, 复温持续时间至少 24 ~ 48 h, 低温治疗相关操作规范可参考《神经重症低温治疗中国专家共识》^[37] (专家共识, A 级推荐)。

五、系统并发症防治

(一) 肺炎

证据背景

LHI 患者肺炎发生率为 15.8% ~ 78.0%^[6,38], 其将导致不良预后。预防肺炎的关键在于有效干预危险因素, 如半卧位、清除口咽部定植细菌、持续声门下吸引、尽早管饲喂养 (持续泵注营养液)、避免长期过度应用药物镇静剂、质子泵抑制剂、H₂ 受体拮抗剂等。2015 年, 一项急性卒中伴吞咽障碍患者 (1 217 例) 的 RCT 研究显示: 预防性抗菌药物不能降低卒中后肺炎的发生率 (13% 比 10%, $OR = 1.21, 95\% CI 0.71 \sim 2.08$)^[39] (2 级证据)。治疗肺炎的关键是有效气道管理 (胸部护理、气管插管、机械通气) 与合理的抗生素应用。肺炎与原发疾病的治疗并无冲突, 尽早、尽快控制肺炎, 将改善预后。肺炎监测指标包括: 体温、气道分泌物 (性质、量、涂片、培养)、血常规、炎性标志物 (C 反应蛋白、降钙素原)、胸部 X 线检查/CT 扫描等。

推荐意见

肺炎是 LHI 最常见并发症, 一旦导致呼吸功能障碍, 直接影响预后, 故须积极防治, 具体措施可参考《神经疾病并发医院获得性肺炎诊治共识》^[40] (专家共识, A 级推荐)。

(二) 下肢深静脉血栓 (deep venous thrombosis, DVT)

证据背景

急性卒中卧床患者下肢深静脉血栓发生率为

11.4%, 肺栓塞发生率为 0.7%^[41]。LHI 患者部分颅骨切除减压术后, DVT 发生率 35%, 肺栓塞发生率 13%^[42], 明显高于其他卒中患者。2008 年一项预防 DVT 的 Cochrane 系统评价 (9 项 RCT 研究, 3 137 例) 显示, 应用低分子肝素或类肝素的急性卒中患者 DVT 发生率低于普通肝素患者 ($OR = 0.55, 95\% CI 0.44 \sim 0.70$)^[43] (1 级证据)。2013 年一项 RCT 研究 (脑梗死患者 2 428/2 876 例, 84.5%) 显示: 应用下肢间歇气压加压患者 30 d 的 DVT 发生率低于对照组 (8.5% 比 12.1%, $OR = 0.65, 95\% CI 0.51 \sim 0.84$); 30 d 病死率也低于对照组 (11% 比 13%)^[44] (2 级证据)。2015 年一项治疗 DVT 的 Cochrane 系统评价 (11 项 RCT 研究, 27 945 例患者) 显示: 凝血酶直接抑制剂 (达比加群、西美加群) 和口服 Xa 因子抑制剂 (阿哌沙班、艾多沙班) 分别与标准抗凝药物 (普通肝素、低分子肝素、维生素 K 拮抗剂) 相比, 疗效 (血管血栓栓塞复发、DVT 复发、致死性/非致死性肺栓塞、总体死亡率) 无统计学差异, 且出血率更低^[45] (1 级证据)。2014 年一项 Cochrane 系统评价 (17 项 RCT 研究, 1 103 例患者) 显示: 与单纯抗凝治疗相比, 急性 DVT 溶栓联合抗凝治疗的血栓完全溶解率高, 血栓形成综合征发生率低, 但出血并发症多^[46] (1 级证据)。

推荐意见

1. LHI 部分颅骨切除减压治疗患者的 DVT 发生率和肺栓塞发生率明显高于其他卒中患者, 故须积极防治 (专家共识, A 级推荐)。

2. 监测 DVT 指标包括: 观察下肢疼痛、皮温/皮色、皮下组织水肿和静脉性溃疡, 测量腿围, 检测 D-二聚体等凝血功能, 以及下肢静脉超声检查等 (专家共识, A 级推荐)。

3. 预防 DVT 可选择低分子肝素/类肝素 (1 级证据, A 级推荐), 或下肢间歇气压加压 (2 级证据, B 级推荐)。

4. 治疗 DVT 可选择抗凝治疗 (低分子肝素、维生素 K 拮抗剂、凝血酶直接抑制剂、Xa 因子抑制剂), 或溶栓 (尿激酶或 rt-PA) 联合抗凝治疗 (1 级证据, B 级推荐)。但 LHI 部分颅骨切除减压治疗患者的用药需要慎重 (专家共识)。介入或手术治疗 DVT, 可选取机械性血栓清除、球囊血管成形、支架置入、髂静脉阻塞、下腔静脉滤器置入等 (专家共识, A 级推荐)。

5. LHI 与 DVT 治疗虽然并无冲突, 但对脑出血转化、胃肠道出血、部分颅骨切除减压治疗患者的抗

凝或溶栓治疗仍需慎重(专家共识,A 级推荐)。

(三)应激相关性黏膜病变伴胃肠道出血

证据背景

应激相关性黏膜病变(stress-related mucosal disease, SRMD)伴胃肠道出血可见于 LHI 患者(4.5%)^[32],低温治疗时发生率增加(30%)^[27],其与 6 个月病死率独立相关($HR\ 1.5, 95\%\ CI\ 1.1 \sim 2.0$)^[47]。2010 年一项荟萃分析(10 个 RCT 研究, 2 092 例机械通气患者)显示:预防性应用 H_2 受体拮抗剂患者,严重胃肠道出血发生率低于硫糖铝组(1.8% 比 3.9%, $OR = 0.87, 95\%\ CI\ 0.49 \sim 1.53$),但上消化道细菌定植风险($OR = 2.03, 95\%\ CI\ 1.29 \sim 3.19$)和呼吸机相关肺炎($OR = 1.32, 95\%\ CI\ 1.07 \sim 1.64$)增加,两组病死率差异无统计学意义($OR = 1.08, 95\%\ CI\ 0.86 \sim 1.34$)^[48](1 级证据)。2012 年一项荟萃分析(13 项 RCT 研究)显示,预防性应用质子泵抑制剂患者,胃肠道出血发生率低于 H_2 受体拮抗剂患者(1 587 例, $OR = 0.30, 95\%\ CI\ 0.17 \sim 0.54$),但病死率和医院获得性肺炎差异无统计学意义^[49](1 级证据)。2010 年一项治疗 SRMD 伴胃肠出血的 Cochrane 系统评价(6 个 RCT 研究, 2 223 例患者)显示:内镜治疗前应用质子泵抑制剂可显著降低近期出血斑率(37.2% 比 46.5%, $OR = 0.67, 95\%\ CI\ 0.54 \sim 0.84$)和内镜止血治疗率(8.6% 比 11.7%, $OR = 0.68, 95\%\ CI\ 0.50 \sim 0.93$),但再出血率、手术率和病死率差异无统计学意义^[50](1 级证据)。LHI 的溶栓、抗凝、抗血小板等治疗可能加重 SRMD 伴胃肠出血,必要时根据严重程度调整用药。

推荐意见

1. LHI 患者可并发 SRMD 伴胃肠出血,须行合理防治(专家共识,A 级推荐)。

2. SRMD 伴胃肠出血的监测项目包括:定期抽取胃残留液并送胃内容物潜血检查,定期观察粪便性状并送粪便潜血检查;一旦诊断明确,常规监测出血量、心率、血压、肠鸣音、血色素等(专家共识,A 级推荐)。

3. 预防 SRMD 伴胃肠出血可选择硫糖铝,存在高风险因素(机械通气 $>48\ h$, $INR > 1.5$ 或 $PPT > 2$ 倍对照,1 年内胃肠道溃疡或出血等)时,可选择质子泵抑制剂或 H_2 受体拮抗剂(1 级证据,A 级推荐)。

4. 治疗 SRMD 伴胃肠出血可选择质子泵抑制剂(1 级证据,A 级推荐);出血量大于血容量 20%、

血色素 $<90\ g/L$,红细胞比容 $<25\%$ 时,应予以成分输血;必要时配合内窥镜检查和治疗(专家共识,A 级推荐)。

5. 防治 SRMD 伴胃肠出血的抑酸治疗可能增加上消化道细菌定植风险和肺炎风险,故需缩短抑酸疗程($<3 \sim 5\ d$),合理掌握抑酸药物剂量(专家共识,A 级推荐)。

六、预后评估

证据背景

大多数重症卒中临床研究的预后评估项目分为:主要终点指标,即病死率、生存率、生存曲线、并发症、NIHSS 和 mRS 评分等^[4-6,10];次要终点指标,即 NCU 停留时间、住院时间和住院费用等。随访评估时间为住院期间,病后 30 d、3 个月、6 个月、12 个月。

推荐意见

对 LHI 患者需要在患者转出 NCU 或出院后进行随访和评估。评估指标至少包括病死率、并发症、NIHSS 和 mRS 评分,以此了解诊治效果,并为住院期间制定、改进和完善诊治方案提供依据(专家共识,A 级推荐)。

前景

LHI 患者病情危重,进展迅速,预后不良;神经科医师和神经重症医师需根据所在地区、医院、科室和患者的具体情况,进行规范化监护与治疗,并在此基础上开展临床研究工作,以不断提高医疗质量。

执笔人:宿英英(首都医科大学宣武医院神经内科);潘速跃(南方医科大学南方医院神经内科);江文(解放军第四军医大学西京医院神经内科);张乐(中南大学湘雅医院神经内科);王芙蓉(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科);叶红(首都医科大学宣武医院神经内科)

参与共识撰写专家(按姓氏拼音顺序排列):才鼎(青海省人民医院神经内科);曹秉振(济南军区总医院神经内科);曹杰(吉林大学第一医院神经内科);陈胜利(重庆三峡中心医院神经内科);狄晴(南京医科大学附属脑科医院神经内科);丁里(云南省第一人民医院神经内科);段枫(海军总医院神经内科);郭涛(宁夏医科大学总医院神经内科);胡颖红(浙江大学医学院附属第二医院脑重症医学科);黄卫(南昌大学第二附属医院神经内科);黄旭升(解放军总医院神经内科);黄月(河南省人民医院神经内科);江文(解放军第四军医大学西京医院神经内科);李力(解放军第四军医大学西京医院神经内科);李连弟(青岛大学医学院附属医院神经内科);李玮(第三军医大学大坪医院神经内科);刘丽萍(首都医科大学附属北京天坛医院神经重症医学科);刘勇(第三军医大学第二附属医院神经内科);倪俊(北京协和医院神经内科);牛小媛(山西医科大学第一医院神

经内科);潘速跃(南方医科大学南方医院神经内科);彭斌(北京协和医院神经内科);石向群(兰州军区总医院神经内科);宿英英(首都医科大学宣武医院神经内科);谭红(湖南长沙市第一医院神经内科);滕军放(郑州大学第一附属医院神经内科);田飞(甘肃省人民医院神经内科);田林郁(四川大学华西医院神经内科);全秀清(内蒙古医科大学附属医院神经内科);王长青(安徽医科大学附属医院神经内科);王芙蓉(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科);王学峰(重庆医科大学附属第一医院神经内科);王彦(河北省唐山市人民医院神经内科);王振海(宁夏医科大学总医院神经内科);吴永明(南方医科大学南方医院神经内科);严勇(昆明医科大学第二附属医院神经内科);杨渝(中山大学附属第三医院神经内科);游明瑶(贵州医科大学附属医院神经内科);袁军(内蒙古自治区人民医院神经内科);曾丽(广西医科大学第一附属医院神经内科);张乐(中南大学湘雅医院神经内科);张蕾(云南省第一人民医院神经内科);张猛(第三军医大学大坪医院神经内科);张馨(南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科);张旭(温州医科大学附属第一医院神经内科);张艳(首都医科大学宣武医院神经内科);张永巍(上海长海医院脑血管病中心);张忠玲(哈尔滨医科大学第一医院);周东(四川大学华西医院神经内科);周赛君(温州医科大学附属第一医院神经内科);朱沂(新疆省人民医院神经内科)。

志谢 首都医科大学宣武医院神经内科刘祎菲博士对共识文献的检索与整理。感谢神经内科专家曾进胜教授(中山大学附属第一医院)、朱遂强教授(华中科技大学同济医学院附属同济医院)和武剑教授(北京清华长庚医院)、神经外科专家张鸿祺教授(首都医科大学宣武医院)和高亮教授(上海第十人民医院)、重症医学科席修明教授(首都医科大学附属复兴医院)、影像科专家卢洁教授(首都医科大学宣武医院)对共识撰写提出的宝贵意见。感谢中华医学会神经病学分会贾建平教授(首都医科大学宣武医院)对共识撰写的支持与帮助。感谢肖波教授(中南大学湘雅医院神经内科)对共识讨论会议提供的支持

参 考 文 献

- [1] Huttner HB, Schwab S. Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(10): 949-958. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70224-8.
- [2] Heinsius T, Bogousslavsky J, Van Melle G. Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns[J]. *Neurology*, 1998, 50(2): 341-350.
- [3] Hacke W, Schwab S, Horn M, et al. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs[J]. *Arch Neurol*, 1996, 53(4): 309-315.
- [4] Zhao J, Su YY, Zhang Y, et al. Decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarct: a randomized controlled trial enrolling patients up to 80 years old[J]. *Neurocrit Care*, 2012, 17(2): 161-171. DOI: 10.1007/s12028-012-9703-3.
- [5] Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, et al. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial[J]. *Stroke*, 2007, 38(9): 2518-2525. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.485649.
- [6] Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, et al. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (DECIMAL Trial)[J]. *Stroke*, 2007, 38(9): 2506-2517. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.485235.
- [7] Milholland AV, Wheeler SG, Heieck JJ. Medical assessment by a Delphi group opinion technic[J]. *N Engl J Med*, 1973, 288(24): 1272-1275. DOI: 10.1056/NEJM197306142882405.
- [8] Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence [EB/OL]. [2011-09-20]. [2014-01-27]. <http://www.cebm.net/ocebml-levels-of-evidence/>.
- [9] Thomalla G, Hartmann F, Juettler E, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by magnetic resonance imaging within 6 hours of symptom onset: A prospective multicenter observational study[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(4): 435-445. DOI: 10.1002/ana.22125.
- [10] Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, et al. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(4): 326-333. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70047-X.
- [11] Hofmeijer J, Algra A, Kappelle LJ, et al. Predictors of life-threatening brain edema in middle cerebral artery infarction[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25(1-2): 176-184. DOI: 10.1159/000113736.
- [12] Oppenheim C, Samson Y, Manaï R, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by diffusion-weighted imaging[J]. *Stroke*, 2000, 31(9): 2175-2181.
- [13] Prasad K, Krishnan PR. Fever is associated with doubling of odds of short-term mortality in ischemic stroke: an updated meta-analysis[J]. *Acta Neurol Scand*, 2010, 122(6): 404-408. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01326.x.
- [14] Akata T, Setoguchi H, Shirozu K, et al. Reliability of temperatures measured at standard monitoring sites as an index of brain temperature during deep hypothermic cardiopulmonary bypass conducted for thoracic aortic reconstruction[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 133(6): 1559-1565. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.11.031.
- [15] Henker RA, Brown SD, Marion DW. Comparison of brain temperature with bladder and rectal temperatures in adults with severe head injury[J]. *Neurosurgery*, 1998, 42(5): 1071-1075.
- [16] Aiyagari V, Deibert E, Diringner MN. Hypermnatremia in the neurologic intensive care unit: how high is too high? [J]. *J Crit Care*, 2006, 21(2): 163-172. DOI: 10.1016/j.jccr.2005.10.002.
- [17] 李富康, 钟春梅, 马可夫, 等. 大面积脑梗死并发低钠血症临床观察[J]. *中国综合临床*, 2006, 22(7): 609-610. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2006.07.016.
- [18] Hauer EM, Stark D, Staykov D, et al. Early continuous hypertonic saline infusion in patients with severe cerebrovascular disease[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(7): 1766-1772. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318218a390.
- [19] 陈秋月, 张丹红, 张仙飞, 等. 血糖及其变异性与急性大面积脑梗死预后的相关性[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(12): 749-753. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.12.013.
- [20] Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2012, 16(5): R203. DOI: 10.1186/cc11812.
- [21] Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(13): 1283-1297. DOI: 10.1056/NEJMoa0810625.

- [22] 崔丽英, 陈海波, 宿英英, 等. 北京大医院神经科住院患者营养风险、营养不足、超重和肥胖发生率及营养支持应用状况[J]. 中国临床营养杂志, 2009, 17(2): 67-70. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2009.02.002.
- [23] Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial[J]. *Stroke*, 2003, 34(6): 1450-1456. DOI: 10.1161/01.STR.0000074037.49197.8C.
- [24] Dennis MS, Lewis SC, Warlow C. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 365(9461): 764-772. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17983-5.
- [25] 中华医学会肠外肠内营养学分会神经疾病营养支持学组. 神经系统疾病肠内营养支持操作规范共识(2011 版)[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(11): 787-791. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.11.018.
- [26] 中华医学会肠外肠内营养分会, 神经疾病营养支持学组. 神经系统疾病经皮内镜下胃造口喂养中国专家共识[J]. 肠外与肠内营养, 2015, 22(3): 129-132. DOI: 10.16151/j.1007-810x.2015.03.001.
- [27] Su Y, Fan L, Zhang Y, et al. Improved Neurological Outcome With Mild Hypothermia in Surviving Patients With Massive Cerebral Hemispheric Infarction[J]. *Stroke*, 2016, 47(2): 457-463. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009789.
- [28] Schwarz S, Schwab S, Bertram M, et al. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke[J]. *Stroke*, 1998, 29(8): 1550-1555.
- [29] Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, et al. Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke[J]. *Stroke*, 2002, 33(1): 136-140.
- [30] Poca MA, Benejam B, Sahuquillo J, et al. Monitoring intracranial pressure in patients with malignant middle cerebral artery infarction: is it useful? [J]. *J Neurosurg*, 2010, 112(3): 648-657. DOI: 10.3171/2009.7.JNS081677.
- [31] Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(3): 215-222. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70036-4.
- [32] Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(12): 1091-1100. DOI: 10.1056/NEJMoa1311367.
- [33] 宿英英, 范琳琳, 叶红, 等. 大面积脑梗死患者血管内低温技术的可操作性分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2013, 10(11): 577-582. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2013.11.004.
- [34] 宿英英, 范琳琳, 张运周, 等. 大面积脑梗死患者血管内低温治疗的安全性分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2013, 10(6): 291-297, 324. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2013.06.003.
- [35] 宿英英, 范琳琳, 叶红, 等. 大面积脑梗死患者血管内低温治疗的寒战与抗寒战分析[J]. 中国脑血管病杂志, 2013, 10(6): 285-290. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2013.06.002.
- [36] Els T, Oehm E, Voigt S, et al. Safety and therapeutical benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 21(1-2): 79-85. DOI: 10.1159/000090007.
- [37] 中华医学会神经病学分会神经重症协作组. 神经重症低温治疗中国专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6): 453-458. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.004.
- [38] Georgiadis D, Schwarz S, Aschoff A, et al. Hemicraniectomy and moderate hypothermia in patients with severe ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2002, 33(6): 1584-1588.
- [39] Kalra L, Irshad S, Hodsoll J, et al. Prophylactic antibiotics after acute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia (STROKE-INF): a prospective, cluster-randomised, open-label, masked endpoint, controlled clinical trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(10006): 1835-1844. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00126-9.
- [40] 宿英英, 黄旭升, 潘速跃, 等. 神经疾病并发医院获得性肺炎诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2012, (10): 752-756. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.10.015.
- [41] Dennis M, Mordi N, Graham C, et al. The timing, extent, progression and regression of deep vein thrombosis in immobile stroke patients: observational data from the CLOTS multicenter randomized trials[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(11): 2193-2200. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04486.x.
- [42] Chalouhi N, Daou B, Rincon F, et al. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Large Hemispheric Infarction Undergoing Decompressive Hemicraniectomy[J]. *Neurocrit Care*, 2016, 25(1): 105-109. DOI: 10.1007/s12028-016-0252-z.
- [43] Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (3): CD000119. DOI: 10.1002/14651858.CD000119.pub3.
- [44] Dennis M, Sandercock P, Reid J, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2013, 382(9891): 516-524. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61050-8.
- [45] Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (6): CD010956. DOI: 10.1002/14651858.CD010956.pub2.
- [46] Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 11: CD002783. DOI: 10.1002/14651858.CD002783.pub4.
- [47] O'Donnell MJ, Kapral MK, Fang J, et al. Gastrointestinal bleeding after acute ischemic stroke [J]. *Neurology*, 2008, 71(9): 650-655. DOI: 10.1212/01.wnl.0000319689.48946.25.
- [48] Huang J, Cao Y, Liao C, et al. Effect of histamine-2-receptor antagonists versus sucralfate on stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials[J]. *Crit Care*, 2010, 14(5): R194. DOI: 10.1186/cc9312.
- [49] Barkun AN, Bardou M, Pham CQ, et al. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(4): 507-520; quiz 521. DOI: 10.1038/ajg.2011.474.
- [50] Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (7): CD005415. DOI: 10.1002/14651858.CD005415.pub3.

(收稿日期: 2016-11-07)

(本文编辑: 朱瑶)