

# 423 非病灶性自发性脑出血

▶ 本章包括作者准备的随附讲座演示文稿：视频423.1。

## 关键概念

- \* 血肿体积、脑室内扩散、年龄、Glasgow昏迷评分和合并症均对脑内出血（ICH）的预后有影响。
- \* 快速实施以纠正凝血病和控制血压为重点的重症监护措施可减少血肿扩张（参见美国心脏协会[AHA]自发性脑内出血管理指南）。
- \* 对于临床恶化的大体积ICH年轻患者以及小脑ICH（导致脑干压迫和/或脑积水）患者，紧急血肿清除术是一种挽救生命的干预措施。这些患者通常被排除在临床试验之外。
- \* 微创立体定向放置导管和溶栓性出血清除术可以安全地进行，并且可能降低无即将发生症的ICH患者的发病率。3期MISTIE（微创手术加rt-PA治疗ICH）试验结果显示，血肿清除至 < 15 mL残余血块或 < 70% ICH体积减少与获得良好功能结局的概率更大相关。
- \* 溶栓清除脑室内出血已得到广泛评估，包括在3期CLEAR试验（血栓溶解：评估脑室内出血加速缓解[IVH]）中。IVH体积 > 20 mL的病例以及实现 > 80% IVH减少的病例，其获得良好功能结局的概率更高。
- \* 在进行任何微创治疗之前，需要进行血管成像以排除结构性血管病变（动脉瘤、动静脉畸形、烟雾病、动脉夹层）、肿瘤或出血性梗死。如果目的是器械治疗血肿或进行溶栓，则这些病因学检查是强制性的。

仅占有中风病例的约15%，原发性自发性脑出血与更高的死亡率相关，幸存者常有显著的功能障碍。1,3-6影响因素包括年龄、种族和性别。年龄增长明显与脑出血发病率增加有关，80岁以上人群的发病率为普通人群的25倍。7在这一人群中，高血压是最常见的致病因素；脑淀粉样血管病（CAA）发生在另一大比例的患者中。非裔美国人、日本人和中国人脑出血的患病率较高，日本每年约有90,000人死于脑出血。8-10吸烟、药物滥用和大量饮酒也与脑出血发病率增加有关。11

入院时血肿体积是决定死亡率和功能结局的关键因素。12,13通过CT可以测量和评估血肿的确切尺寸，并在临床检查的背景下进行评估。ICH的体积可以通过使用ABC/2方法（椭圆体积的修正版）快速计算（图423.1）。ICH体积是预测30天死亡率的最强指标，无论血肿位置如何。较低的GCS和合并症也会预示较差的预后。血肿大于60 mL并且格拉斯哥昏迷评分（GCS）低于8的患者，在30天内的预测死亡率为91%。初次出血后再次出血或出血扩大也会预示较差的预后，这是急性血压控制和止血药物治疗的目标。1,12,15,16

## 病理学病因

原发性脑内出血发生在大脑实质小动脉破裂后。导致小动脉病变的过程包括高血压和颈动脉内膜炎。凝血障碍和药物滥用可加剧脑内出血或其严重程度。肿瘤、缺血性卒中的出血转化、静脉血栓形成、血管炎和血管畸形（包括海绵状血管瘤、动静脉畸形（AVM）、动脉瘤或烟雾病血管）被认为是病变原因。本章主要不讨论病变性和创伤性脑内出血的病因。原发性ICH本质上是一种排除诊断，必须在鉴别诊断中保留潜在的血管或肿瘤病因，通过适当的诊断成像（见后文）予以排除，无论患者的年龄、凝血病或高血压史如何。

## 高血压

慢性动脉高血压是原发性自发性脑出血最常见的原因。升高的动脉压力导致血管重塑，内膜增生，内皮损伤和脂质沉积。组织学上，这些变化表现为夏科-布歇动脉瘤，实际上是小动脉夹层。据信，这些脆弱血管的破裂导致了绝大多数高血压出血。因此，高血压脑出血多发生在深部。

## 流行病学和预后

自发性脑内出血（ICH）的发生率为每年每10万人24.6例，随着抗凝和抗血小板药物的使用增加以及人口老龄化，预计到2050年将翻倍。2虽然

## 轴向成像中的体积计算

选择代表最大出血直径的轴向图像(A)

• 示例中, 所有尺寸均以cm为单位

在同一轴向图像中测量额外直径, 角度为90° (B) (不包括IVH)

• A = 8.1厘米 B = 5.0厘米

出血的轴向切片总数, 乘以切片厚度(C) • C = 10片 × (0.5 cm/片) = 5 cm

$(A \times B \times C)/2$

$ABC/2 = [(8.1)(5.0)(5.0)]/2 = 101.6 \text{ cm}^3$

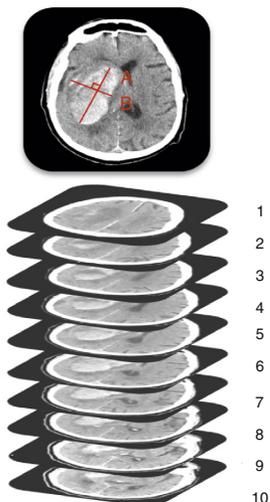


图423. 1. 计算脑内出血量  
轴向CT扫描图像. 14

这些小血管供应的区域, 如壳核、尾状核、丘脑、脑干和深部小脑核 (图423. 2)。

### 脑淀粉样血管病

CAA是一种主要在老年人群中发现的疾病, 通常认为是年龄超过70岁的老年人。22, 23在这一老年年龄组中发生的出血通常发生在脑叶位置。尽管绝大多数病例是散发的, 但已发现有家族性形式的疾病。疾病的早期表现可以通过磁敏感加权序列识别, 在这些序列中可以发现小的微出血位于脑叶区。同样重要的是, CAA、阿尔茨海默病和认知衰退之间存在联系。载脂蛋白E等位基因 2和 4与CAA有关 (图423. 3和423. 4)。CAA的过程被认为是因为淀粉样蛋白沉积在颅内血管中, 包括皮质和软脑膜的动脉、毛细血管和静脉。组织学检查显示, 淀粉样蛋白 逐渐在中膜和外膜内积累。平滑肌细胞的逐渐丧失导致纤维样坏死和微动脉瘤形成。这一渐进性的弱化过程最终导致血管破裂。淀粉样蛋白的存在可以通过康戈红染色在偏光下观察到双折射来确认。

### 全身抗凝和抗血小板治疗

全身性抗凝是自发性ICH的已知风险因素, 使用华法林或其他治疗性抗凝剂时, ICH的风险增加8至19倍。28, 29方及其同事发现, 在接受抗凝治疗的心房颤动患者中, ICH导致了约90%的华法林相关出血死亡。28以往的研究表明, 心肌梗死后服用华法林的患者中, ICH的发生率为1%。30研究人员报告称, 接受全身抗凝治疗的患者中, 小脑和脑叶出血的发生率更高。31, 32除了更高的ICH发生率外, 抗凝治疗的患者在就诊时也有更大的血肿。



图423. 2. 高血压性脑出血和脑室内出血扩展。一名58岁男性已知高血压病史及抗高血压药物不依从, 在左侧偏瘫和半侧感觉丧失急性发作后出现。头部CT (显示轴向图像) 显示右侧丘脑出血, 延伸至内囊并溢入侧脑室。入院时血压为180/100毫米汞柱。神经系统检查发现左侧半身无力, 肌力评分为0/5。放置左侧额叶外侧脑室引流管以缓解出现的脑积水, 患者接受药物治疗。放置脑室腹腔分流管后, 患者出院至康复机构, 认知能力有所改善, 但运动功能没有显著恢复。

并且死亡率更高。30新型抗凝药物, 即直接凝血酶拮抗剂和Xa因子抑制剂, 在与华法林治疗相比时, 可能与较低的颅内出血发生率相关。33-38然而, 这些新型药物需要特殊的逆转解毒剂, 而这些解毒剂才刚刚开始上市, 从而使得颅内出血的医疗和外科管理更加复杂。33, 34

抗血小板治疗也会增加脑出血的风险, 尽管其影响程度低于抗凝治疗。39-41多份报告指出, 使用抗血小板疗法时, 血肿体积增大、扩张以及预后恶化的情况更为常见, 但最近的研究表明, 抗血小板治疗与脑出血的临床结果无关, 这一点已受到质疑。42, 43补充试验 (血小板输注与抗血小板治疗相关的自发性脑出血急性卒中后的标准护理对比) 未能证实临床益处, 并提出了血小板输注可能带来的额外危害。然而, 该试验主要纳入了服用阿司匹林的患者, 未特别涉及氯吡格雷或更强效的抗血小板治疗, 也未涉及需要手术干预的病例。

### 药物滥用

年轻人原发性自发性脑出血是罕见的, 必须排除潜在的血管病因。有明确的



图423.3. 轴向脑切片的尸检图像，伴淀粉样血管病继发广泛的内侧额叶颅内出血。

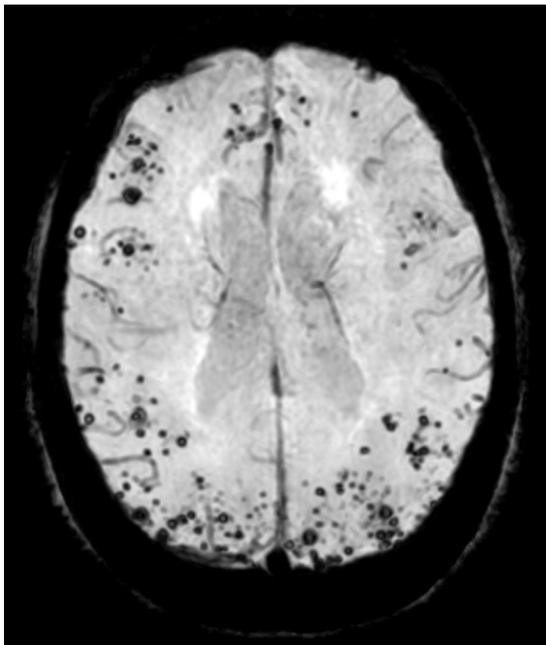


图423.4. 一位79岁女性患者接受了高场MRI检查采用易感性加权序列，显示了继发于淀粉样血管病的多发性微出血。这可能导致老年患者发生小叶内出血。

ICH与非法药物滥用之间的关联，尤其是在使用类似肾上腺素能药物如安非他明和可卡因的人群中。由于出血通常发生在使用后的几小时内，人们认为血压的突然且短暂升高会导致血管破裂。长期静脉注射毒品，包括海洛因，也可能导致

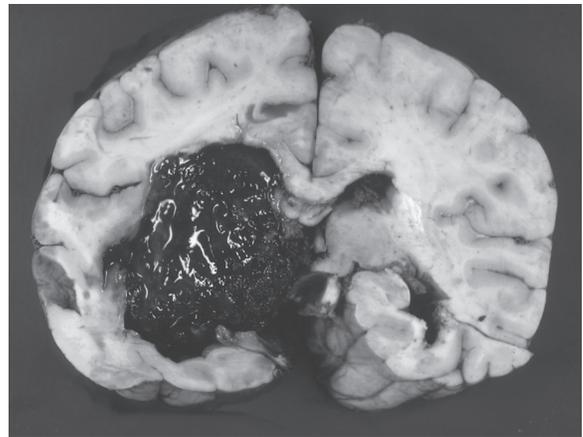


图423.5. 原发性豆状核出血向尾状核头部、内囊、丘脑和脑室的延伸，如尸检所示（显示冠状脑切片）。

血管炎改变、血管壁变弱和破裂。药物相关的出血可能发生在与高血压脑出血相关的深部位置，但也可能是脑叶、蛛网膜下腔或脑室内。我们建议所有脑出血患者进行尿液药物筛查，特别是那些年龄较小且没有明显风险因素的患者。关于大麻使用对脑出血的影响知之甚少。

## 血肿位置和临床

### 深部半球出血（壳核、囊状、丘脑和尾状核）

壳核是自发性脑出血最常见的部位。壳核出血几乎总是与高血压有关。与几乎所有脑出血一样，剧烈头痛的突然发作是首个症状，可能伴有或不伴有恶心和呕吐。随着血肿的扩大，神经功能缺损会逐渐发展，通常在症状出现后的头3到6小时内发生。之后血肿扩张的情况较少见，且很少在24小时后发生。其他症状的表现因出血量而异。小出血的患者可能仅有轻微的缺陷，且大多无明显症状（图423.5）。延髓出血延伸至其他深部结构，导致对侧进行性偏瘫、半侧感觉丧失和同侧偏盲。<sup>52-54</sup>

大约15%的原发性自发性脑内出血起源于丘脑，这也是慢性高血压的结果。<sup>53, 55, 56</sup>横向延伸至内囊或向上撕裂白质束可导致对侧偏瘫。向下延伸至中脑可能导致昏迷。中脑受累常伴有特征性的眼部表现：上睑下垂；瞳孔缩小、无反应；回缩性眼球震颤；以及斜视（图423.6）。<sup>57</sup>

位于尾状核的脑内出血相对较少（占有所有脑内出血的<7%）。<sup>58</sup>破裂的血管是起源于大脑前动脉和中动脉的穿通小脑动脉。血肿向丘脑方向的移位会导致短暂的记忆障碍。<sup>59</sup>如果脑内出血仅限于尾状核，大多数患者可以完全恢复，不会留下永久性的神经功能缺损。<sup>58</sup>

大出血导致意识改变，从嗜睡到昏迷，以及严重的神经功能缺损。昏迷患者的预后较差，

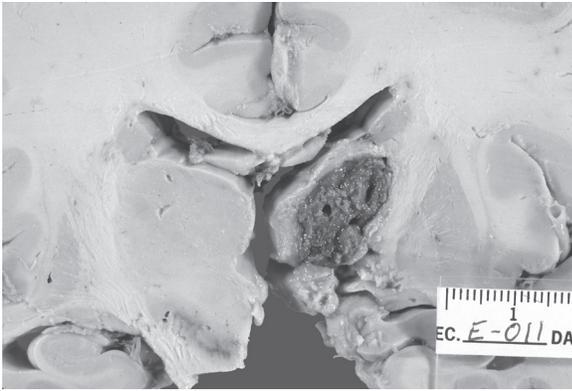


图423.6中等大小的高压性丘脑出血，局限性好，侧方未累及包膜纤维。患者死于继发性并发症（尸检时显示的冠状脑切片）。

由于深部白质束的剥离，神经功能不太可能恢复。58、59:深部ICH可发生脑室内扩散，导致脑脊液（脑脊液）循环受阻，并与更差的结果相关。

### 脑叶出血

脑叶内出血根据血肿的大小和位置，可表现出多种临床表现。这些出血最常见于顶叶、颞叶和枕叶的皮质下白质，因此该区域昏迷和固定性神经功能缺损的发生率较低。患者常伴有头痛和呕吐，由于血肿位于较浅的位置，癫痫发作在此人群中更为常见。与深层病变相比，脑叶出血通常伴随较轻的偏瘫症状。64在老年人群中，大多数出血可能是由CAA引起的，这些患者可能会长期出现多次出血。非病灶性叶内出血也可能由凝血障碍引起，包括治疗性抗凝和在较小程度上的抗血小板治疗。在年轻患者中，脑叶内出血几乎总是表明存在潜在的血管异常，应通过积极的诊断筛查来进一步探讨。

### 小脑出血

非病灶性小脑出血占有所有脑出血的5%到10%，是一种独特的临床类型。即使昏迷的小脑出血患者，如果在不可逆的脑干损伤发生前及时清除血肿，也可能显著改善。53, 65-71供应齿状核的穿通血管是最常见的出血源，尤其是在高血压情况下。血肿向周围白质扩展时，可能会进入第四脑室，导致阻塞性脑积水。正如所有部位一样，凝血障碍和血小板功能障碍会导致更大的出血、更快的恶化以及更差的整体神经学预后（图423.7）。70, 71

症状出现后，病情逐渐恶化，最初表现为头痛、头晕、颈部僵硬、恶心呕吐和构音障碍。进一步恶化包括下肢和躯干共济失调、周围性面瘫、同侧第六神经麻痹和眼球震颤。若不进行手术干预，大范围小脑血肿的患者会变得越来越不清醒。入院时，大约三分之一的患者处于昏迷状态。70

预后主要取决于就诊时的临床检查结果。然而，必须记住

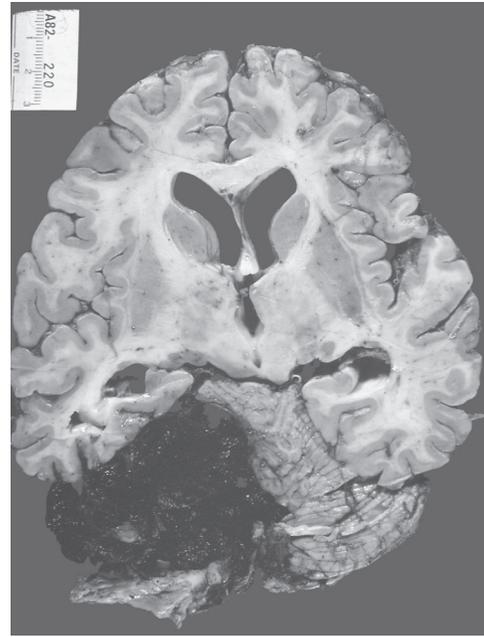


图423.7广泛的高压性小脑血肿起源于小脑深核，扩展至整个小脑，导致脑干压迫、脑积水和患者死亡（尸检时的轴向脑切片）。

即使是小脑出血的昏迷患者，及时手术减压也能获得良好的恢复。症状出现的时间过程是多变的，而且在没有任何预警的情况下，可能会迅速恶化为昏迷甚至死亡（图423.8）。70, 71一般来说，直径超过3厘米（15毫升体积）的小脑血肿患者更容易迅速恶化，发展为阻塞性脑积水，并需要紧急手术清除。就诊时意识清醒的患者通常血肿直径小于3厘米（15毫升体积），可以进行药物治疗。73-75手术管理应重点缓解脑干压迫及脑积水。仅靠外部脑室引流（EVD）无法实现这一目标，可能会导致向上穿通小脑疝并加重小脑出血引起的脑干压迫；因此，它不能替代紧急后颅窝减压。

### 脑干出血

非病灶性脑干出血最常见于慢性高血压导致基底动脉或长环状动脉的小穿支破裂。20, 21, 64, 65, 76桥脑出血最为常见，而中脑和延髓血肿则相对罕见。64桥脑出血是所有出血中最严重之一，许多患者在就诊时已处于昏迷状态。在血肿延伸至中脑和第四脑室的情况下，绝大多数患者在48小时内死亡，幸存者的预后极差（图423.9）。

在就诊时，清醒的患者常抱怨头痛、恶心和呕吐。神经系统检查发现局灶性桥脑体征，如复视、偏瘫或四肢瘫痪、感觉障碍，甚至可能伴有耳聋。大面积血肿可导致昏迷，表现为去皮质或去大脑姿势、呼吸模式异常、瞳孔缩小及眼球震颤。较大的血肿几乎最终都是致命的。

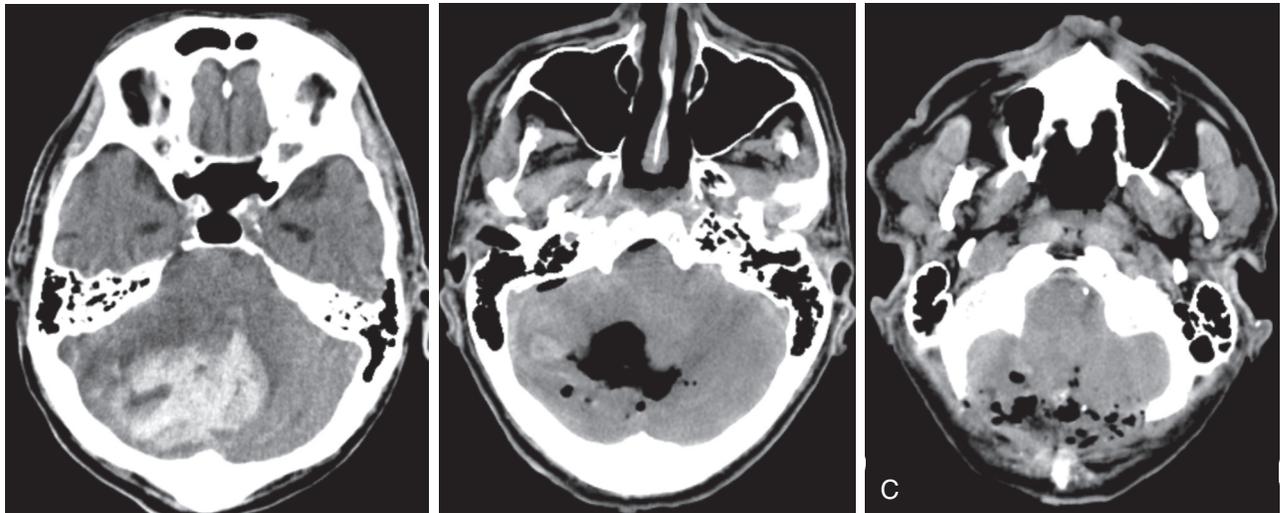


图423.8. 小脑出血并手术清除。(A)这位58岁的男性患者因人工二尖瓣置换术正在服用华法林(入院时国际标准化比值为3.5),突然出现剧烈头痛、恶心和呕吐。在前往医院的路上,他逐渐变得越来越迟钝,入院时无法唤醒。CT扫描显示右侧小脑有45毫升的血肿,压迫第四脑室。患者的凝血功能得到纠正,并放置了右侧额叶外侧脑室引流管。(B和C)进行了紧急枕下颅骨切开术和血肿清除术。患者出院后被送往康复设施,在辅助下行走。

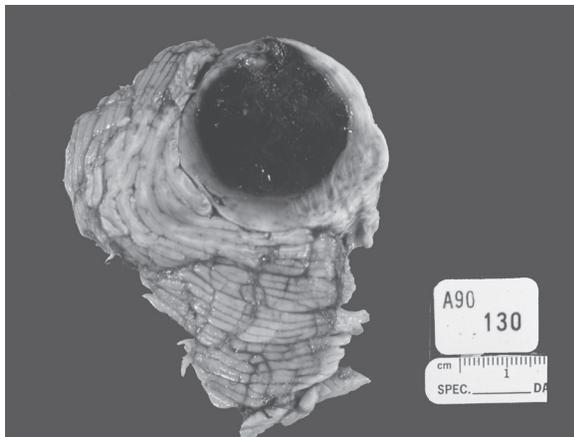


图423.9. 脑干出血。高血压性大脑桥血肿扩大并扭曲了脑桥,导致死亡(尸检时显示的轴向脑切片)。

## 脑室内出血

脑室内出血(IVH)最常见的是由于脑实质内血肿延伸至脑室系统所致。79% IVH相关的自发性实质内出血与86%的不良预后和72%的死亡率相关。<sup>80</sup>临床过程常因血液分解产物的毒性以及急性阻塞性脑积水,随后是交通性脑积水而变得复杂。<sup>80, 81</sup> IVH在动脉瘤性蛛网膜下腔出血后也常见,但本章未涉及。

EVD是急性梗阻性脑积水的标准治疗方法,可以预防IVH后的死亡。<sup>82</sup>82%的IVH“铸型”脑室难以治疗,因为EVD经常会被血液制品堵塞,需要更换导管或增加导管。慢性交通性脑积水在血块溶解后需要进行脑室腹腔分流术。目前美国心脏协会(AHA)/美国中风协会(ASA)指南指出,在管理过程中使用EVD是合理的。

ICH和IVH,尤其是意识水平下降和梗阻性脑积水患者(IIa级;证据等级B)。使用溶栓药物,通常是重组组织型纤溶酶原激活剂(r-tPA),以维持EVD通畅,其并发症发生率较低(IIb级;证据水平B),但尚未证明能降低脑室腹腔分流术的发生率。在“溶栓:评估加速解决脑室内出血(CLEAR)”试验中,进一步详细描述如下,初始IVH体积>20 mL的患者以及在EVD使用r-tPA治疗期间IVH清除率>80%的患者,在调整了ICH/IVH严重程度混杂因素后,180天时的功能结局显著改善(改良Rankin量表[mRS]评分为0-3)。<sup>83</sup>

正常的IVH炎症过程已得到描述,其中IVH后的无菌性脑脊液炎症主要取决于初始出血量。这可能会掩盖潜在的EVD细菌感染,尽管这种情况非常罕见,但在EVD存在期间,通过频繁筛查脑脊液培养可以最有效地检测到。在CLEAR试验中,观察到溶栓治疗会加剧这种无菌性炎症反应,但对临床结果没有明显的负面影响。<sup>84</sup>

## 医疗管理

目前,危重神经外科患者的管理主要由包括重症监护专家、神经科医生和神经外科医生在内的多学科团队在 multidisciplinary 环境中进行。除了脑内出血的神经学后果外,患者还容易发生系统性并发症,如深静脉血栓(DVT)、肺栓塞(PE)、肺炎、心脏疾病、尿路感染和皮肤破损。因此,必须采取全面的方法来照顾这一复杂患者群体,因此美国心脏协会建议,脑内出血患者的初步监测和管理应在重症监护室或专门的卒中单元进行,这些单位应具备医生和护士的神经科学急性护理专长(I级;证据水平B)。<sup>1, 85</sup>

在实施了标准的重症监护原则(即气道、呼吸、循环)后,初始医疗管理旨在控制全身性高血压和纠正

表423.1 研究脑内出血 (ICH) 和脑室内出血 (IVH) 的医学治疗的试验<sup>a</sup>

试验和年份 招募结束	入组患者或组	干预	血肿	主要终点	时间范围 症状发作	结局 (30- 360天)	评论
INTERACT <sup>87</sup> 2007	分配至早期强化降压 (203例患者) 或标准指南治疗	SBP至140 mm Hg	已减少	成比例 24小时血肿 变化	6 h	无差异	初步试点项目 交互 <sup>2</sup>
INTERACT 2012	BP (201) 患者的管理 强化治疗, 1382例受试者中的 719例指南推荐	SBP至140 mm Hg	无变化	mRS 评分 0-3 vs 4-6	6 h	已优化 mRS评分 和 HRQOL 未选 择 有差别的	强化治疗组的mRS和QOL 结局更好  血肿增长组: 无差异 随机分配至强化治疗的 受试者中, 随机分组后7 天内发生肾脏不良事件 的比例较高
ATACH-2 <sup>89</sup> 2015	治疗, 1412例受试者中的 785例 1000例患者接受随机分组, 其中500例患者接受强化治 疗, 另外500例患者接受标 准治疗	SBP至140 mm Hg	无变化	mRS 评分 0-3 vs 4-6	4.5 h		
FAST 3172期 2007	随机化841 安慰剂(268例患者) 20 rFVIIa/kg的 μg (276例 患者) 80 rFVIIa/kg的 μg (297例 患者)	因子rVIIa 非凝血病患者ICH	已减少	mRS 评分 0-4 vs 5-6	4 h	对死亡率 或mRS无影 响 得分 更糟	高剂量组血肿生长减少, 增加 动脉血栓栓塞的发生率 未说明 接受颅脑手术的患者
PATCH <sup>173</sup> 2015	97例受试者随机分配至血小 板输注组和 93例接受标准治疗	血小板输注	无变化	差异的方面 功能的 结果	1.5小时 (从 诊断成像开 始)		
i-DEF <sup>174</sup> 2017	144例患者被分配至二甲基 硫酸去铁胺组, 147例患者 被分配至安慰剂组	去铁胺	未测量	mRS 评分 0-2 vs 3-6	24 h	对mRS评分 无影响	新机制
TICH-2175 2017年	1161例患者接受氨甲环酸治 疗 1164例患者接受安慰剂	氨甲环酸	已减少	mRS评分	8 h	对mRS评分 无影响	氨甲环酸组早期死亡率 较低; 90天时相同

<sup>a</sup>精选列表, 旨在突出对领域影响最大的试验。

ATACH, 急性脑出血抗高血压治疗试验; BP, 血压; EVD, 外部脑室引流; FAST, 急性出血性卒中治疗七因子试验; HRQOL, 健康相关生活质量; i-DEF, 脑出血患者去铁胺甲磺酸盐试验; INTERACT, 急性脑出血强化降压试验; mRS, 改良Rankin量表; PATCH, 自发性脑出血后急性卒中患者血小板输注与标准护理对比试验; QOL, 生活质量; rFVIIa, 重组活化因子VII; SBP, 收缩压; TICH, 用于超急性原发性脑出血的氨甲环酸试验。

任何凝血障碍。控制颅内压 (ICP) 和防止血肿扩张。

AHA指南包括考虑早期CT血管造影 (CTA), 以评估“斑点征象” (血肿内对比剂的活动性外渗), 因为这增加了出血扩大的概率, 尽管这一信息的有用性仍有争议。斑点征在多次CT扫描出血稳定后意义有限。应完成神经影像学检查以证明稳定性 (间隔6小时) 并确定潜在原因。增加发现血管原因可能性的特征包括: (1) 女性, (2) 65岁以下患者出现叶内出血, (3) 原发性IVH且无出血史, (4) 无高血压、吸烟或凝血障碍史。然而, 仅凭性别、年龄或病史无法排除血管或肿瘤相关的原因, 除非有适当的血管影像学检查。对于年轻患者, 以及可能计划进行侵入性干预时, 始终建议至少进行CT增强血管造影。仅使用Mr血管造影 (MRA) 在ICH背景下对血管原因的敏感度较低, 但MRI可能显示肿瘤。

或梗死作为ICH的原因, 在血液清除后的晚期随访中, 有助于识别潜在的海绵状血管瘤。在临床怀疑较高的情况下 (年轻非高血压患者、伴发蛛网膜下腔出血、CTA或MR检查结果可疑) 应进行DSA血管造影。静脉血栓形成也应被视为ICH的潜在原因, 特别是在斑片状叶性ICH和与潜在静脉梗死相关的病例中, 可通过CT或MR静脉造影 (MRV) 进行评估。

表423.1强调了一些最重要的基于医学的干预措施, 旨在改善ICH的功能结局。

## 高血压

入院时高血压与预后较差相关, ICH后收缩压 (SBP) 超过140至150 mm Hg已被证明可使随后死亡或依赖的风险增加一倍。86尽管需要管理高血压,

出血事件发生后立即确立的目标血压仍存在争议。

急性脑出血强化降压试验（INTERACT）随机分配了203名患者接受低目标SBP 140毫米汞柱，在出血后1小时内达到并维持至少24小时，而201名患者则被随机分配接受SBP 180毫米汞柱的目标。87名接受积极降压治疗的患者死亡率、依赖率或心血管并发症均未更高。此外，在ICH发生后的前6小时内，血肿扩张也有减少的趋势。INTERACT-2是一项更大规模的研究，同样未发现积极控制死亡或主要残疾有差异，这是主要结局指标。序数分析显示治疗组预后改善，生活质量更优；但在评估血肿增长或因积极控制导致的不良事件方面，两组之间没有差异。

抗高血压治疗急性脑出血（ATACH）和ATACH-2试验评估了尼卡地平用于降低高血压性颅内出血患者血压的效果。在ATACH-2试验中，这是一项三期研究，患者被随机分配到强化治疗组（SBP目标血压110-139毫米汞柱）或标准治疗组（SBP目标血压140-179毫米汞柱）。由于强化治疗组患者在随机化后7天内肾不良事件发生率显著增加，试验提前终止。此外，将SBP从110降至139毫米汞柱并未改善3个月时的死亡率或残疾率，与标准治疗相比。对24小时内达到SBP <140毫米汞柱的患者亚组分析显示，神经功能恶化和心脏不良反应的发生率更高。

**AHA/ASA指南建议，对于SBP在150至220 mm Hg之间且无急性血压治疗禁忌症的ICH患者，将SBP急性降低至140 mm Hg是安全的（I级；证据等级A），并且可能改善功能结局（IIa级；证据等级B）。对于SBP >220 mm Hg的ICH患者，考虑通过持续静脉输注和频繁监测血压来积极降低血压可能是合理的（IIb级；证据等级C）。1**

ICH发生于合并症（肾脏、心脏）和潜在脑血管闭塞性疾病的背景中。应考虑这些变量来管理血压。

## 血糖控制

尽管关于ICH患者最佳血糖水平的数据有限，但已知高血糖对这一患者群体是有害的。91在ICH动物模型中，高血糖会导致更严重的脑水肿和血肿周围细胞死亡增加。92临床研究似乎证实了高血糖对既往诊断为糖尿病和急性高血糖患者的不良影响。AHA/ASA指南指出应监测血糖。应避免高血糖和低血糖（I级；证据水平C）。1

Kimura及其同事前瞻性地研究了100例自发性幕上ICH患者的入院血糖。93名患者在两周内接受了评估，并被分为在14天内死亡的患者和存活的患者。死亡组的中位入院血糖水平为205 mg/dL，而存活组为131 mg/dL。进一步的统计分析发现，入院时血糖水平达到150 mg/dL是预测早期死亡的临界值。

Kazui及其同事发现空腹血糖水平为141 mg/dL或更高，合并SBP为200 mm Hg或更高，可独立增加血肿扩张的风险。94 Passero及其同事评估了糖尿病和入院的影响

高血糖对脑出血患者预后及神经和系统并发症的影响。95对于昏迷患者，糖尿病和高血糖在决定预后方面没有显著作用，因为大多数患者死亡。然而，在非昏迷患者中，糖尿病是30天和3个月死亡率的独立预测因素。糖尿病患者还更易发生感染和脑部并发症。无糖尿病但有高血糖的患者预后较差，且脑部并发症的发生率更高。

数据还表明，积极的葡萄糖管理与胰岛素输注可导致脑细胞外葡萄糖浓度降低。96 Prakash和Matta得出结论，在ICH的情况下，除非超过180 mg/dL，否则不应急性治疗全身葡萄糖水平。97

## 温度管理

发热在ICH和IVH后较为常见。发热持续时间与预后相关，似乎是ICH患者的一个独立预后因素。维持正常体温尚未明确证明对预后有益。AHA/ASA指南于2015年更新，指出ICH后治疗发热可能是合理的（IIb级；证据水平C）。然而，在ICH中使用低温治疗应被视为试验性。

## 全身抗凝

预防血肿扩大和紧急需要最小化血块大小是急诊ICH治疗的主要目标。一旦确诊ICH，应积极控制血压并使凝血功能恢复正常（包括停止抗凝药物的给药）。这些目标即使在因血栓性疾病而接受全身抗凝治疗且存在缺血并发症风险的患者中同样适用。维生素K拮抗剂，最常见的是华法林，与大约20%的自发性脑出血有关，据报道其死亡率高达67%。国际标准化比值（INR）高于3与更大的血肿体积、更高的血肿扩展发生率以及更差的神经功能预后相关。

目前，多种药物被用于逆转华法林引起的凝血障碍。新鲜冰冻血浆（FFP）和维生素K历来使用最为广泛。然而，FFP的效果受到限制，因为需要解冻，并且在使用前需要进行血型鉴定（除了AB型，它是通用供体），这导致了血肿早期扩张的关键延误。研究表明，每延迟30分钟输注FFP，24小时后成功纠正INR的概率就会降低20%。此外，为了达到具有临床意义的效果，可能需要大量使用，从而导致容量超负荷、心力衰竭和输血相关急性肺损伤。静脉注射维生素K起效缓慢，大约需要6小时才能达到治疗效果。

目前美国心脏协会/美国心脏病学会关于ICH管理的指南建议使用维生素K依赖因子替代物并同时静脉注射维生素K（I级；证据水平C）。此外，该指南支持使用凝血酶原复合物浓缩剂（PCC）作为快速逆转华法林诱导的凝血障碍的一种选择（IIb级；证据水平B）。这些市售产品是未激活的、维生素K依赖性凝血因子的浓缩混合物。四因子PCC含有高浓度的因子II、VII、IX和X，而三因子PCC则仅含因子VII。多项研究表明，PCC可在几分钟内使服用华法林的患者INR恢复正常；然而，PCC的使用及其优势尚需进一步研究。

FFP和维生素K并未显著改善患者预后。一项大型三期随机对照试验显示，在30分钟内将INR逆转至 $<1.3$ 方面，PCC与FFP的非劣效性（使用PCC时达到这一目标的比例为62.2%，而使用FFP时仅为9.6%）。血栓栓塞事件的发生率相似（PCC组为7.8%，FFP组为6.4%）。<sup>107</sup>

直接凝血酶拮抗剂和因子Xa抑制剂正越来越多地被用作特定条件下的华法林替代品。它们无需常规的实验室检测监测，并且与药物和食物的相互作用较少。然而，不幸的是，它们的药理逆转手段有限。早期研究，包括RE-LY（达比加群酯长期抗凝治疗随机评估；达比加群）、ROCKET-AF（每日一次口服直接Xa因子抑制剂利伐沙班与维生素K拮抗剂预防房颤中风和栓塞试验；利伐沙班）和阿斯托尔（阿哌沙班预防房颤患者中风；阿哌沙班），这些药物与华法林相比，颅内出血的发生率较低。然而，当出血确实发生时，尤其是在紧急情况下，尚未达成明确的管理共识。美国心脏协会/美国心脏病学会指南建议，可个别考虑使用PCC或rFVIIa。如果最近一次口服剂量是在 $<2$ 小时前服用的，可以使用活性炭吸附以防止吸收（IIb类；证据水平C）。<sup>1</sup>

最近，新型口服抗凝剂（NOAC）的逆转剂已经开发出来。因子Xa抑制剂可以通过使用重组改良版因子X作为诱饵受体来逆转，从而释放内源性因子Xa来激活凝血。安德西那韦（安德西）于2018年在美国获批作为利伐沙班和阿哌沙班的解毒剂。达比加群是一种可逆性因子IIa（凝血酶）抑制剂，其逆转作用可通过依达赛珠单抗实现，这是一种能够结合达比加群及其代谢物的单克隆抗体。这些逆转药物已在ANNEXA-A和ANNEXA-R以及RE-VERSE AD三期研究中分别测试了其逆转效果。这些药物在颅内出血中的应用及其对临床结果的影响仍需进一步研究和更广泛的应用。<sup>108,109</sup>

血液透析可以可靠地充分逆转新型抗凝血剂的作用，但在紧急情况下往往不切实际，从而导致潜在的危及生命的延迟。<sup>33,34</sup>

## 抗血小板药物

阿司匹林与ICH的绝对风险增加相关，每10000人发生12起事件，老年人群中的风险甚至更高。随着血管内技术和技术的发展，越来越多的患者需要长期接受双联抗血小板治疗，主要使用阿司匹林和氯吡格雷，用于冠状动脉和颈动脉支架、颅内支架以及血流导向支架。临床前和临床试验表明，双联阿司匹林和氯吡格雷治疗显示出显著的协同效应，导致血小板抑制增加和出血风险升高。因此，这些药物也被发现是血肿扩大的独立预测因子。

阿司匹林和氯吡格雷均可不可逆地抑制血小板聚集。阿司匹林在血小板的7到10天生命周期内抑制其功能。<sup>111</sup>停用氯吡格雷后，血小板功能在3到5天内开始恢复，并在7或8天时完全恢复正常。<sup>112,113</sup>显然，在急性颅内出血的情况下，单独停用抗血小板治疗可能不会影响血肿扩大。PATCH试验（自发性脑出血相关抗血小板治疗后急性卒中患者的血小板输注与标准护理对比）是一项随机、开放标签的三期试验。

试验，研究了3个月时的功能结局或死亡，并发现尝试逆转抗血小板治疗没有获益，且可能有伤害的信号。<sup>44</sup>

在手术干预或EVD置入的情况下，血小板输注的有效性尚未得到充分研究。一项研究表明，在阿司匹林敏感的患者中，接受阿司匹林治疗且发生颅内出血的患者在接受血小板输注后，术后出血频率降低，预后改善。大多数外科医生会在EVD置入或其他手术前给予血小板，以及在使用氯吡格雷的患者中发现血肿扩大的情况下。然而，对于有效逆转阿司匹林和氯吡格雷所需血小板的量，目前尚无共识。研究建议，输注10到12.5单位血小板可以恢复阿司匹林或氯吡格雷给药后的血小板功能。

## 颅内压

大血肿，尤其是与IVH和梗阻性脑积水相关的血肿，通常与颅内压升高有关。颅内压的药物治疗包括全身降温、镇静、利尿剂和麻痹剂的给药。脑积水的治疗是通过插入外部脑室引流管（AHA/ASA指南IIa级；证据水平B）。患者在插入前应纠正所有凝血障碍，以防止手术引起的出血并发症。当颅内压对药物治疗无效时，可考虑进行减压手术。<sup>1,117-121</sup>由于并发症发生率较高，对于脑出血引起的颅内压升高，不建议使用皮质类固醇治疗（AHA/ASA指南III级；证据水平B）。<sup>1</sup>

## 抗癫痫药物

与脑内出血相关的癫痫发作可能是非惊厥性的；因此，实际发生率可能被低估了。<sup>1</sup>帕塞罗及其同事发现，癫痫发作很少与自发性脑内出血相关，仅发生在约4.2%的患者中<sup>122</sup>。在随访30天时，8.1%的患者出现了癫痫发作。脑叶出血，很可能由于靠近皮质表面，与早期癫痫发作的发生显著相关。维斯帕及其同事通过连续电生理监测，在28%的患者中记录到了电图癫痫发作。<sup>123</sup> AHA/ASA指南指出，未控制的癫痫发作会导致颅内压升高和血压升高，需要静脉注射抗癫痫药物治疗。临床癫痫发作应使用抗癫痫药物治疗（AHA/ASA指南I级；证据水平A）。脑电图（EEG）显示有电图性癫痫发作且精神状态改变的患者应使用抗癫痫药物治疗（I级；证据水平C）。对于脑损伤程度与精神状态抑郁不成比例的脑出血患者，可能需要持续进行脑电图监测（IIa级；证据水平C）。**不推荐预防性使用抗癫痫药物**（III级；证据水平B）。<sup>1</sup>

## 全身并发症

与任何导致行动不便和长期住院的神经损伤一样，ICH患者容易发生多种全身并发症。既往存在的心脏病，如冠状动脉疾病和心律失常，可能会加重。深静脉血栓形成和肺栓塞是常见的并发症，发生率在1.3%到15%之间。根据筛查方法、凝血病逆转、预防方案和入院时间，9%。皮下肝素和连续压缩袜，以及常规筛查是DVT和PE预防的关键组成部分。在明确的试验中显示

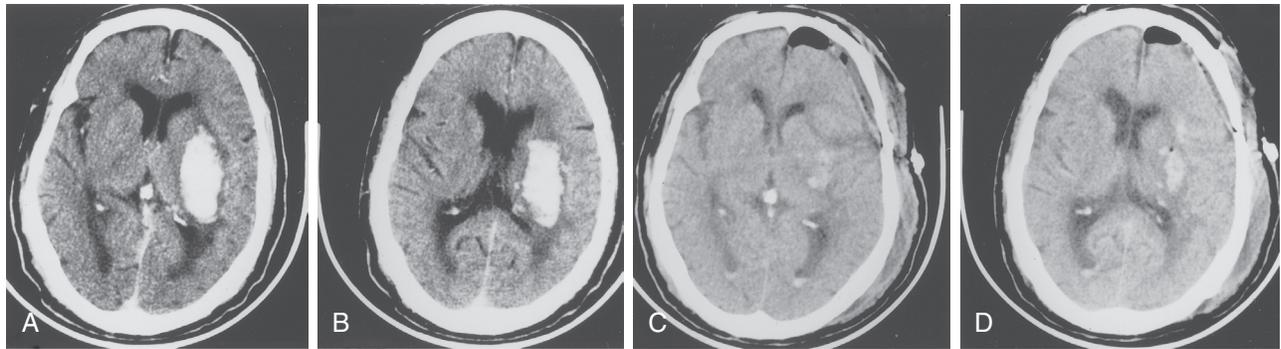


图423.10. 脑内出血 (ICH) 的手术干预。(A)一位54岁急性高血压豆状核出血患者的入院CT扫描, 出血量为42 mL, 导致偏瘫和轻度意识模糊。(B)同一患者第1天的CT扫描, 患者变得更为嗜睡。(C和D) CT扫描显示通过开颅手术清除脑内出血 (ICH), 但仍有轻微残留的ICH。

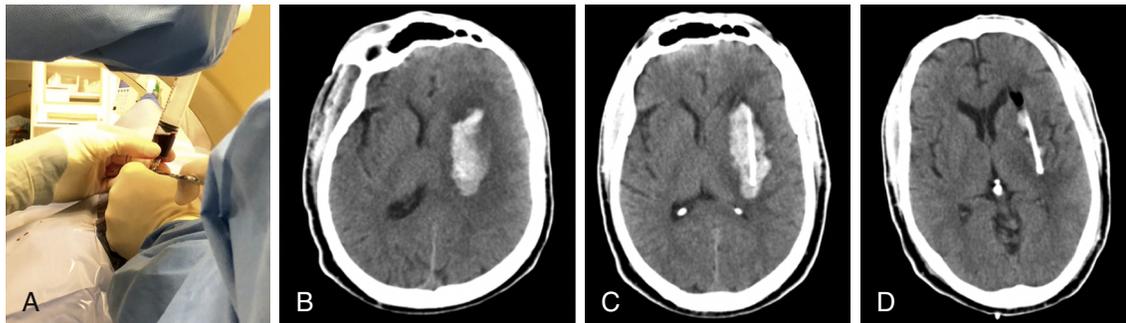


图423.11. MISTIE导管置入。(A)在CT手术室实时成像下使用Dandy针进行MISTIE操作时抽吸血肿, 逐步确认导管位置和血肿。(B)轴向CT扫描显示37毫升脑内出血。(C)抽吸后及随后置入MISTIE导管(导管位置良好, 所有穿刺孔均位于血块内)。(D)三次注射重组组织型纤溶酶原激活剂后, 血肿排空至最终体积1 mL。(经Awad IA, Polster SP, Carrion-Penagos J等许可转载。手术性能决定了微创手术加重重组组织纤溶酶原激活剂清除脑出血(MISTIE)手术中的功能结局获益。神经外科, 2019; 84(6): 1157-1168。

使用皮下肝素预防深静脉血栓在出血稳定后24小时是安全的。126在其他关于颅内出血的研究中显示, 这可以降低肺栓塞的发生率而不影响血肿大小。127在出血时吸入胃肠道内容物以及长时间插管可能导致肺炎的发生。所有从颅内出血恢复的患者都应进行吞咽困难的正式筛查(AHA/ASA推荐级别I; 证据水平B)。长期留置导尿管会增加泌尿系统感染的风险。感染通常进展迅速, 可能导致败血症; 因此应频繁进行标准化的导尿管维持和评估。必须尽早确定感染源, 并根据特定病原体调整抗生素治疗。

## 外科治疗

外科血肿清除术仍然是一个活跃的研究领域, 鉴于其在协议病例系列中的成功结果。识别哪些患者可以从清除术中受益一直是多项研究的主题, 最近的微创手术加rt-PA治疗ICH清除术(MISTIE)和CLEAR试验的结果确定了一个清除阈值, 这可能对改善ICH的功能预后至关重要。Hi er及其同事在1977年通过CT扫描评估了5000例尾状核出血, 以关联血肿体积与临床表现和预后。59名患者根据血肿体积被分为几组, 这些血肿体积与GCS评分相关, 最终决定了良好预后的可能性。其他研究表明

无论出血部位如何, 血肿体积是预后的重要预测因素。12到目前为时, 还没有强有力的证据表明手术干预有益; 然而, 在达到定义的血肿清除阈值的适当选择患者中, 有强烈迹象表明在ICH后功能结局改善。128

外科手术清除血肿与30天死亡率降低有关, 但功能预后的任何潜在改善尚未得到令人信服的证明。这在一定程度上是由于颅内出血医疗管理的同步进展所致。在MISTIE试验的发展过程中, 每次迭代都显示了医疗组在发病率和死亡率上的显著改善。外科手术需要跟上步伐, 需要一个稳健的实际试验来证明对功能预后明确的好处。这一目标是可以实现的, 并且很可能在未来5到10年内实现。对于临床恶化的大体积脑内出血年轻患者以及小脑脑内出血患者, 紧急清除血肿仍然是救命的干预措施。这些患者通常被排除在临床试验之外。历史上的试验如国际脑内出血外科试验(STICH)已经为脑内出血清除的微创方法铺平了道路。(图423.10、423.11和423.12)。

## 国际脑出血手术试验 (STICH)

2005年STICH研究的目的是比较自发性患者早期手术与初始保守治疗

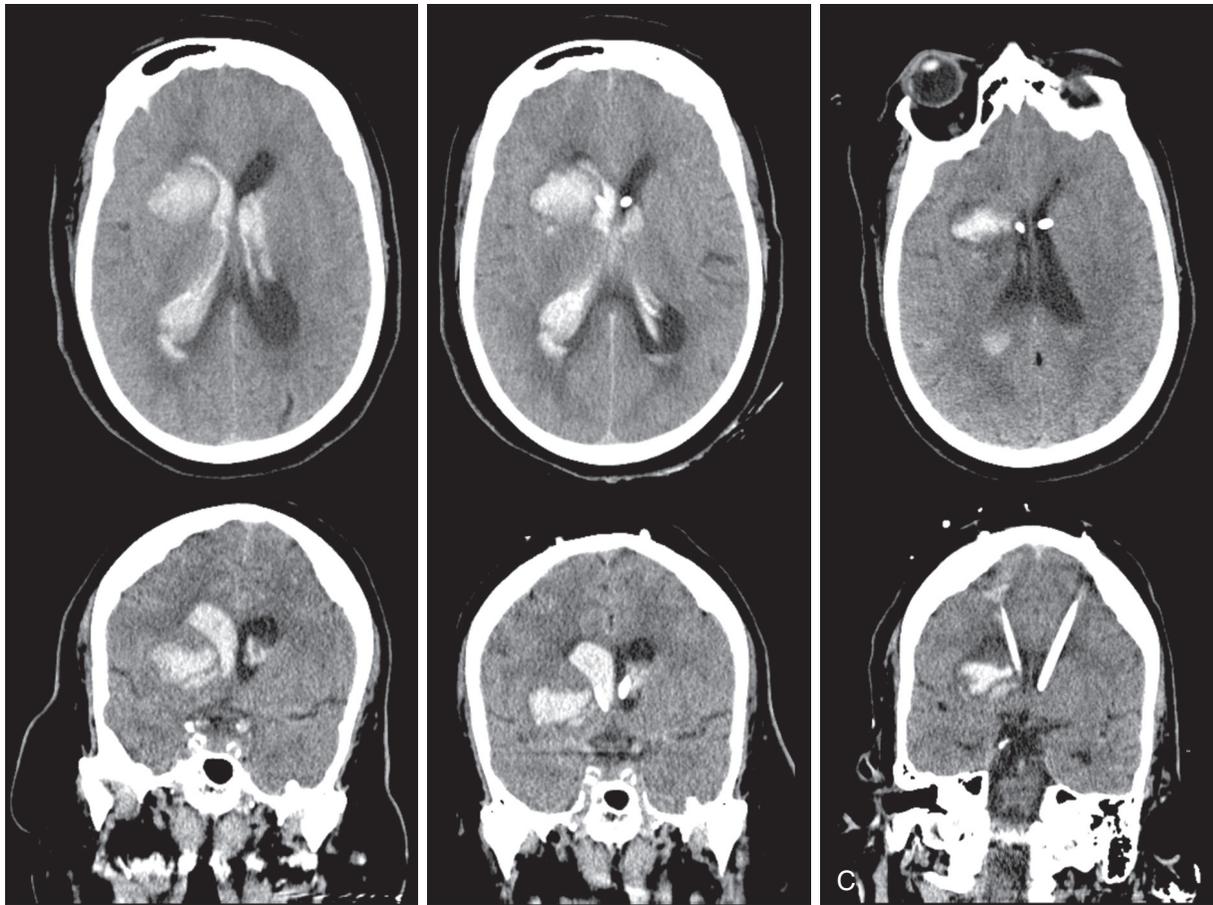


图423.12. 明确干预脑室内出血，轴向（上）和冠状（下）非增强CT扫描。(A) 69岁女性患者，高血压右侧脑内出血并延伸至脑室系统，导致右侧外侧脑室以及第三和第四脑室形成血块。患者逐渐嗜睡。(B) 紧急放置外部脑室引流管至较少形成血块的脑室以控制颅内压，并在右侧外侧脑室直接置入第二根导管，深入血块中，所有导管均与血块接触并穿孔。(C) 向右侧外侧脑室注射三剂重组组织型纤溶酶原激活物（每8小时1 mg/mL），导致脑室内血块溶解及第三和第四脑室清除。患者无需分流术，在3个月后又达到改良Rankin量表评分为2分。

幕上脑内血肿。前瞻性随机试验将患者分为两组：一组是早期手术组，该组在随机化后24小时内进行血肿清除并接受药物治疗；另一组仅接受药物治疗。如果患者出现神经功能恶化，药物治疗组的血肿清除将在24小时窗口期外进行。患者需满足最小血肿直径2厘米且GCS评分为5分或以上。根据随机化时的神经状态，进一步将患者分为预后良好和预后不良两组。主要结局指标为6个月时的格拉斯哥结局量表评分。使用该量表，预后良好的患者中，良好结局定义为良好恢复或中度残疾；而预后不良组的良好结局还包括重度残疾的最高级别。

该研究包括来自1000多名患者的数据，由两个相对匹配的组随机分配到手术或初始保守治疗。在随机分配到初始保守治疗的529例患者中，26%最终接受了手术清除。作者发现，在6个月时达到良好结局的患者百分比没有显著差异（早期手术26%，初始保守治疗24%）。两组之间的死亡率没有显著差异。

各组差异仅为1%（早期手术组36%，初始保守治疗组37%）。此外，对于随机分组时处于昏迷状态的患者，早期手术使不良结局的相对风险增加了8%。皮质表面1厘米范围内的血肿患者，早期手术更可能获得良好预后，而深部血肿患者则不然。最初被随机分配接受药物治疗的患者中，有26%最终接受了手术清除血肿。这些交叉分析可能掩盖了在随机分配到药物治疗组的患者中手术的潜在益处，试验结果按意向治疗原则进行分析。在自发性幕上脑出血患者中，与初始保守治疗相比，早期手术并未显示出统计学上的总体益处。

### 无脑室内出血的脑叶型颅内出血II期试验

亚组分析显示，在皮质表面1厘米或更浅且无伴随IVH的血肿患者中，结果有改善的趋势。基于这些发现，STICH II试验将没有IVH且血肿体积在10至100立方厘米的患者随机分配到12小时内手术清除加药物治疗组或

仅初始医疗管理。主要结局是根据扩展格拉斯哥预后量表(EGOS)在6个月时的结果进行二分类(有利或不利)。使用预定义的血肿体积26.7立方厘米,患者被分为预后良好组(<26.7立方厘米)和预后不良组(>26.7立方厘米)。预后良好组中的有利结局定义为良好恢复或中度残疾。在预后不良组中,重度残疾的上限也被包括在有利结局中。98%的病例选择了开颅手术作为手术方法。根据EGOS评分,早期手术组的297名患者中有123名(41%)在6个月时有有利结局,而医疗治疗组的286名患者中有108名(38%)有利结局。早期手术组中59%的患者有不利结局,而初始医疗治疗组中62%的患者有不利结局。6个月时的死亡率分别为手术组18%和医疗组24%。在前6个月内,两组之间的生存优势没有显著差异。

由于假设的主要结局指标缺乏统计学上的显著差异,STICH II试验被解释为中立。需要注意的是,21%的药物组患者接受了延迟手术,这些患者在手术时神经状况更为严重。手术可能防止了致命的结果,但由于统计分析的原因,这些患者仍留在药物治疗组。总之,STICH II表明早期手术不会导致6个月时死亡率和残疾率增加,并且可能带来生存优势。STICH II的回顾性分析进一步证实,血肿清除的目标阈值可能影响实现良好功能结果的概率。此外,最近的事后分析还表明,对于GCS水平在9到12之间的STICH II患者——既不太差也不太好到无法从手术中受益——可能存在潜在的好处。131

## 内窥镜和微创清除术

反对常规开放手术清除自发性ICH的一个论点是,血肿的手术可能会对原本未受影响的大脑造成额外损伤。多项研究评价了内镜下清除术的有用性,作为一种可实现血肿清除并限制开放手术相关组织破坏的选择。

1989年,奥尔及其同事评估了100名自发性脑内出血患者中医疗治疗与内镜下清除术的疗效。132分组分析根据意识状态、年龄、血肿位置、大小及侧别将患者分为几组。所有患者的血块清除率至少达到50%,其中15%的患者清除率超过90%。总体分析显示,接受内镜下清除术的患者比接受药物治疗的患者预后更好。治疗后1周内,内镜组的死亡率为14%,而药物治疗组为28%。6个月随访时,手术组的死亡率为42%,而药物治疗组为70%。值得注意的是,在亚组分析中,年龄、临床表现和血肿大小是决定预后的关键因素。手术获益仅限于60岁以下的患者,无论选择何种治疗方式,该人群的死亡率几乎相同。对于血肿大于50立方厘米的患者,尽管手术组的死亡率显著降低,但生活质量并未因手术而改善。最后,两组中昏迷和昏睡状态的患者在不到10%的情况下取得了良好预后。数据显示,内镜下清除脑室内出血是一种安全的手术方法,可能在精心挑选的患者中降低死亡率并改善功能恢复。

这些数据得到了多项近期研究的支持。米勒及其同事(2008)将患者随机分配到药物治疗或内镜下清除组。该研究因样本量小而受到限制;然而,内镜组的死亡率显著低于药物组(20%对比50%)。此外,内镜干预在手术后24小时内使血肿体积减少了80%,而药物治疗组在同一时间段内血肿总体增大。不幸的是,手术组在90天时的功能结果并未显著改善。Kuo及其同事(2011年)在一项回顾性分析中报告了总体血块清除率为93%,再出血率为1.5%。这些数据再次表明内镜下清除术的有效性和相对较低的手术并发症。Nagasaka及其同事回顾性比较了通过内镜和开颅手术清除血肿患者的临床结果。内镜组的清除率显著更高(99%对比95.9%),1周时的GCS评分更高,且从入院到出院时的GCS评分改善更大。迄今为止的研究结果令人鼓舞,但大多受到设计不佳和潜在结果评估偏差的限制。

还提出了其他微创方法,使用专用工具进行创伤较小的血肿进入和清除;表423.2强调了最稳健和最近完成的临床试验。迄今为止,与内镜或立体定位抽吸和溶栓相比,其潜在优势尚未确立。

## 立体定向抽吸和溶栓

多项研究探讨了图像引导下的立体定向抽吸术,旨在进一步减少手术血肿清除的创伤。自20世纪70年代和80年代起,已有报道指出微创手术在有效减少体积方面取得了显著效果,特别是通过次全脑内出血清除术来缓解压力。随后,尿激酶用于溶解和导管清除脑内出血的研究被探索,这为其他研究团队尝试使用尿激酶,进而使用重组组织型纤溶酶原激活剂(r-tPA)以达到相同目的提供了可能,并取得了令人鼓舞的结果。另一项研究比较了微创立体定向血栓移除和溶栓与开放颅骨手术的效果,结果显示接受微创手术治疗的患者比接受开放颅骨手术的患者具有更好的GCS评分。这些研究提供了令人鼓舞的结果,促使人们开始调查一种基于协议的微创手术导管清除血肿并使用重组组织型纤溶酶原激活剂的试验。结合MISTIE和CLEAR试验系列的经验教训,最近已开展ICH和IVH的3期试验,这些试验为血肿清除提供了宝贵的见解,并在达到清除阈值的情况下转化为挽救生命的终点和功能受益。

## 微创手术加重重组组织纤溶酶原激活剂清除脑出血(MISTIE)试验

基于初步的安全性和有效性研究,MISTIE试验进一步探索了图像引导下套管抽吸的安全性、有效性、技术、剂量优化及结果,随后在最近的一项三期试验中进行了导管置入以输送r-tPA并被动引流血肿。入选标准包括幕上脑内出血体积>30毫升、凝块稳定性持续6小时、无阻塞性IVH、无临床综合征以及阴性的隐匿性病理原因筛查。手动抽吸通过插入脑内出血处的套管完成,随后放置软

**TABLE 423.2** Completed and Ongoing Trials of Surgical Treatment for Intracerebral Hemorrhage (ICH)<sup>a</sup>

Trial and Year Enrollment Ended	Intervention and Groups	Hematoma	Primary End Point	Time From Symptom Onset	Outcome (30–360 Days)
<b>COMPLETED (PAST) SURGICAL TRIALS</b>					
McKissock et al. <sup>176</sup> 1961	Craniotomy (n = 89) vs medical treatment (n = 91)	Reduced	Assess prognosis	72 h	Not different
STICH <sup>129</sup> 2003	Craniotomy (n = 503) vs medical treatment only (n = 530)	Reduced	GOS score 5–8 (4 if poor initial prognosis) vs 1–4 (unfavorable)	72 h	Not different
STICH II <sup>130</sup> 2012	Lobar ICH Craniotomy (n = 307) vs medical treatment only (n = 294)	Reduced	GOS score 5–8 (4 if poor initial prognosis) vs 1–4 (unfavorable)	48 h	Possible small survival advantage
MISTIE II and III <sup>144</sup> 2017	MIS (n = 251) vs medical treatment only (n = 249)	Reduced	mRS score 0–3 vs 4–6	72 h	Improved mRS score
CLEAR II and III <sup>143</sup> 2015	MIS for IVH: rtPA (n = 249) vs placebo (n = 251)	Reduced	mRS score 0–3 vs 4–6	72 h	Not different. Lower mortality
ICES <sup>177</sup> 2012	MIS (n = 14) vs medical control group (n = 36)	Reduced	mRS score 0–3 vs 4–6	48 h	Improved mRS score
Newell et al. <sup>178</sup> 2009	Ultrasound-enhanced thrombolysis Single arm (N = 9)	Reduced	Hematoma volume reduction	72 h	Improved NIHSS score
EndoSurofICH/ INET <sup>179</sup> 2018	Endoscopic hematoma evacuation (n = 53) vs cranial puncture and drainage (n = 45)	Reduced	GOS score and mortality	72 h	Reduced mortality
SCUBA <sup>180</sup> 2017	Stereotactic underwater blood aspiration, single arm (N = 47)	Reduced	Evacuation efficiency	72 h	Volume analysis
<b>ONGOING SURGICAL TRIALS</b>					
	Enrolled Patients	Intervention and Groups	Primary End Point	Time From Symptom Onset	Estimated Completion Date
ENRICH NCT02880878	Enrollment goal: 300	MIS (NICO BrainPath system)	mRS score at 180 days	24 h	December 2021
SWITCH NCT02258919	Enrollment goal: 300	Craniectomy	mRS score at 180 days	72 h	September 2021
MIND NCT03342664	Enrollment goal: 500	MIS (Artemis device)	mRS score and mortality at 180 days	72 h	July 2024
INVEST NCT02654015	Enrollment goal: 50	MIS (Apollo device)	Phase 1 (observational)	72 h	June 2021
DIST NCT03608423	Enrollment goal: 400	MIS (endoscopic guided surgery or hematoma aspiration)	Death within 24 h	8 h	February 2021
Risa-MIS-ICH NCT03862729	Enrollment goal: 300	MIS	Death (Barthel Index score) at 360 days	48 h	March 2022
MISICH NCT02811614	Enrollment goal: 900	Endoscopic surgery vs stereotactic catheter vs craniotomy	mRS score at 180 days	72 h	June 2021
Tao G et al. NCT04037267	Enrollment goal: 956	Endoscopic surgery vs EVD + urokinase	Death at 360 days	Not specified	September 2022
SOITBE NCT03957707	Enrollment goal: 360	Stereotactic surgery with or without thrombolysis	GOS score at 180 days	72 h	December 2021

a选择的列表，旨在突出最稳健的试验，对领域影响最大的试验，以及ClinicalTrials.gov中引用的未来或正在进行的试验。  
透明，凝块溶解：评估加速脑室内出血治疗试验；DIST，荷兰脑内出血手术试验；EndoSurofICH，立体定向抽吸与内镜手术治疗脑内出血比较试验；ENRICH，早期微创清除脑内出血试验；EVD，外部脑室引流；GOS，格拉斯哥结局量表；ICES，术中立体定向计算机断层扫描引导下内镜手术试验；INET，神经内镜技术；INVEST，使用阿波罗进行脑出血患者的微创内镜手术试验；IVH，脑室内出血；MIND，阿耳忒弥斯微创神经清除装置在脑内出血清除中的前瞻性多中心研究；MIS，微创手术；MISICH，幕上高血压脑内出血患者微创手术与开颅手术比较试验；MISTIE，微创手术加rt-PA清除ICH试验；mRS，改良兰金量表；NIHSS，美国国立卫生研究院卒中量表；Risa-MIS-ICH，急性IC风险分层与微创手术患者试验；水下抽血立体定向脑出血试验；SOITBE，基底节出血清除术与溶栓结合的立体定向手术试验；STICH，脑出血手术试验；SWITCH，瑞士减压颅骨切除术与自发性幕上脑出血最佳药物治疗对比试验。

用于溶栓和引流的导管，直至最终血肿体积达到<15毫升或给予九次药物。在2期MISTIE研究中测试了1.0毫克剂量，在明确的研究中测试了更高或更频繁的剂量，导致症状性出血增加。r-tPA剂量为1.0毫克，每8小时一次，最多给药九次（

在不增加出血并发症的情况下，72小时显示了最佳清除率。143

为了确定在预设的治疗结束（EOT）体积下，1年时获得良好功能结局的可能性，完成了一项3期试验。患者被随机分配到基于指南的药物治疗组

或者不采用MISTIE程序。144导管手术的好处基于STICH试验的理论缺点,即为患者减少手术创伤、缩短手术时间、加快愈合速度、减轻疼痛和疤痕形成,并且住院时间更短,相关费用更低。

### 凝块稳定性和病因筛查

血栓稳定性是手术安全性的前提条件,在干预前是基本要求。患者在血栓稳定>6小时后且凝血障碍、血小板减少(<100,000)或除阿司匹林外的血小板功能障碍得到充分纠正的情况下方可入组研究。对扩张的血肿进行微创导管介入可能导致过度出血。144例未见稳定的颅内出血病例,无论采取何种积极措施,预后均极差,因此不适合参加本试验。

在手术治疗前,需要血管成像(通常为CTA)以排除潜在的病理性血管病变。145如果怀疑有肿瘤或出血性梗死,会使用MRI。MISTIE在动静脉畸形、动静脉瘘、动脉瘤、夹层、烟雾病、肿瘤或梗死等情况下尚未进行安全性评估。对于远端未破裂的动脉瘤,进行MISTIE没有禁忌症。

### 导管轨迹

MISTIE试验中的手术任务是将导管直接置入颅内血栓以促进抽吸和清除。二期MISTIE试验表明,为了移除血栓,需要充分的导管定位。理想的定位是让所有导管穿刺点都在血栓的中心位置。血栓清除率,即手术任务的技术成功与否,与导管定位的准确性高度相关。因此,接近和靶向血栓的指导成为MISTIE试验的关键方面。外科医生的培训及其表现的监控都集中在这一重要的手术原则上。在MISTIE III试验中,导管放置的路径被标准化并受到监督。146这对于在各中心和操作者之间标准化手术过程至关重要。根据出血的解剖位置,使用了三种路径(前路、后路和脑叶入路)。

为了获得充分的导管置入,MISTIE方案要求手术在手术室进行,并使用适当的立体定向导航(无框架立体定位与CT或MRI引导),采用图像引导,如Medtronic Stealth设备或Navi gus,或Brainlab系统。该手术也可以在带有实时图像引导的程序CT或MRI扫描仪中进行(见图423.11)。

### 用于溶栓的套管抽吸和导管置入

在钻孔和硬脑膜打开后,将导管(或丹迪针)立体定向地置入血肿中心。使用10毫升注射器抽吸直至有液体阻力。取出硬质导管,留下软性导管,调整位置以确保溶栓药物正确介入。导管置入后需通过CT确认,首次注射r-tPA前还需额外6小时的术后稳定期。若颅内出血量<15 mL,则暂停r-tPA,并留置导管24至48小时以观察引流情况,之后再拔除导管。导管不应在24小时内被操作或移除。

在r-tPA给药后,也不应在导管置入、更换或重新定位后6小时内给予r-tPA,因为这些操作会增加出血风险。图243.11显示了充分置管后血栓的消退情况。

在执行协议期间,每天进行CT扫描,如果神经功能恶化或担心引流系统通畅性,则更频繁地进行。扫描评估残留血块的体积,以及导管穿孔是否继续影响剩余的颅内出血。如果导管不再位于血块内,不应给予溶栓药物,并应在最后一次溶栓剂量后(>24小时)考虑重新定位导管,特别是当残留血块较大(>15毫升)且可定位时。手术的进一步细节、技术细微差别和其他信息可以在试验的网站(<http://braininjryoutcomes.com/>)上找到。

### 成果

MISTIE协议在二期试验中得到了优化,现已在三期试验中进行了测试,并证明能够安全地减少血肿体积。MISTIE III试验比较了接受MISTIE手术治疗的ICH量>30毫升的患者与接受最佳药物治疗的对照组。在总体试验队列中,手术治疗的患者在1年时的功能结局(定义为mRS 0至3分)并未显著优于药物治疗组(分别为45%和41%)。然而,MISTIE手术在1年时的死亡率显著低于药物组(低6%至8%)。最重要的是发现,血肿清除程度越高,mRS评分(0至3分,良好功能结局——仅中度残疾,能够独立行走或更好)越高。144进一步分析显示,<15 mL或>70%的血肿清除量增加了实现良好功能结果的可能性。128当EOT体积达到<30 mL或清除>53%的血肿后,生存率更高。外科医生的经验也是一个因素,那些完成更多手术的人能够更好地清除血肿。

鉴于现在已确定的清除阈值,MISTIE程序可能需要进一步优化的额外3期试验。迄今为止学到的关键教训包括以下几点:(1)为了手术的安全,需要确保血栓稳定并纠正凝血障碍;(2)使用CTA、MRI/MRA或导管血管造影进行病因筛查,以排除导致ICH的其他病理;(3)血栓清除与适当的导管放置高度相关;(4)使用r-tPA减少ICH体积是安全的;(5)实现EOT血肿大小<15 mL或>70%的血肿清除率,尽管控制了ICH严重程度的混杂因素,仍显著提高了360天时mRS评分为0至3的可能性;(6)将血肿体积降至<30 mL(或约53%的清除率)可增加1年生存率。未来临床试验还可能探讨MISTIE与内镜及其他方法在ICH清除中的比较效果。

### 减压性半颅去骨瓣术伴或不伴血肿清除

减压性半颅去骨瓣术是一种有效且成熟的方法,用于治疗恶性颅内高压,主要应用于严重创伤性脑损伤和半球梗死患者。去除骨质使大脑向外膨胀,从而防止向下疝出,减轻对仍健康的脑组织的压力。研究还表明,充分的减压可以改善组织氧合、脑灌注和脑顺应性。147-149

脑实质内出血引发了一系列事件，导致自动调节功能丧失和水肿形成。因此，仅靠有效的血肿清除可能无法解决颅内压升高的问题。因此，半颅切除术作为自发性脑出血的治疗选择被探索，既可与血肿清除术联合使用，也可单独进行。这已在了一项关于半颅切除术加血肿清除术与仅半颅切除术的荟萃分析中进行了研究。在185名接受半颅切除术加血肿清除术的患者中，有75人（41%）根据多项研究中使用的多种结果量表达到了良好结局。28%的患者在不同的随访期间死亡。三项研究报告与仅进行血肿清除术的对照组相比，功能结局或死亡率有显著改善，而一项研究报告无显著差异。常见的并发症包括脑积水（19%）、额外的颅内出血（3%）和感染（3%）。155-157

由于担心在移除大血肿过程脑组织损伤加重，无血肿清除的半颅切除术作为一种替代治疗方法被探索。这一选择特别适用于深部病变（如基底节和丘脑）以及大脑半球大的优势侧病变。Ramnarayan及其同事报告了23例大尾状核出血患者仅接受半脑切除术治疗的情况。158 15名（65%）患者获得了良好的临床结果，包括良好恢复或中度残疾，1个月死亡率为13%。Fung及其同事对12例基底节或叶区出血患者进行了平均体积为61 mL的减压性半脑切除术。159患者入院时中位GCS评分为8。33%的患者预后良好，6个月随访时死亡率为25%。与药物治疗对照组相比，功能预后有所改善。总体而言，关于半脑切除术的研究有限；然而，有数据表明，在选定患者中，这种治疗方法是安全且可能有利的。

## 小脑血肿的处理

迄今为止讨论的文献大多涉及幕上血肿的管理。在所有自发性颅内出血中，小脑血肿可能是最适合手术治疗的。清除手术无需进入功能区组织，且几乎不会影响运动和认知功能。神经检查结果不佳主要是由于脑干受压和阻塞性脑积水，而不是关键结构的破坏所致。手术清除结合脑室造口术可以立即缓解这两种情况。因此，对于直径大于3厘米或体积15ml的血肿，建议进行手术52、70、160。对于清醒且意识良好的患者，直径小于3厘米的血肿可以在神经重症监护室接受药物治疗，并密切临床观察。任何神经检查状态的变化都需要立即重新评估并进行影像学随访，因为这些患者的病情可能迅速恶化。第四脑室附近的小出血可引起阻塞性脑积水，最好用脑室外引流。

## 开放手术技术

术前，所有患者均接受静脉输液，并通过动脉导管持续监测血压。获取并审查凝血功能，开始纠正。对于血压升高的患者，给予静脉降压药物，纠正代谢异常。重要的是

必须与麻醉/镇静团队讨论插管期间避免高血压的问题。

顶叶出血可以通过经颞、经额和经幕下途径进行治疗。使用显微镜，在岛叶皮层进行小范围皮质切除，并用吸引器和双极电凝清除血肿。血肿送病理分析，以确保不遗漏小的潜在病变，如肿瘤、动静脉畸形和海绵状血管瘤。在血肿腔深处，必须小心避免损伤内囊的穿行纤维。仔细止血以防止血液再积聚至关重要。如果出血扩展到颞叶，则需要采用经颞入路。如果发生大范围的叶内出血或深度出血，且血块有显著的扩展，则需要采用经皮质入路。163

小脑血肿可通过标准的枕下开颅术清除，患者应采取俯卧位或侧卧位。骨切除可采用开颅术或颅骨切除术。64

## 脑室内出血的处理

### 血栓溶解：评价脑室内出血（廓清）加速消退试验

使用脑室内溶栓剂预防EVD梗阻并增强IVH清除已广泛报道。145当在IVH情况下使用EVD和溶栓剂时，观察到死亡率降低，与保守治疗或不使用EVD相比。164一项随机、双盲、多中心试验评估了使用溶栓剂（尿激酶）进行脑室内引流治疗IVH的安全性和有效性，与单独使用EVD相比，结果显示溶栓剂改善了IVH的消退。165这些研究为明确的IVH试验奠定了基础，评价r-tPA的安全性和有效性，以加速IVH的溶解和清除。166

明确的IVH二期试验随机分配患者接受0.3、1.0或3.0毫克r-tPA，每8或12小时一次，与安慰剂相比，r-tPA组的中位引流时间为7.5天，而安慰剂组为12天。r-tPA组的死亡率和脑室炎发生率较低（分别为18%和8%，而安慰剂组分别为23%和9%）；所有剂量范围内的r-tPA治疗患者中有23%出现症状性出血，而安慰剂组仅为5%。研究发现，低剂量r-tPA，即每8小时1.0毫克，与安慰剂相比具有最佳的安全性特征，并显著改善了血栓溶解率。0.3毫克剂量未能有效溶解血栓，而3.0毫克则导致过度出血。167

明确的IVH第2阶段试验评估了r-tPA对IVH消退的影响。这表明r-tPA以剂量依赖性方式消退IVH，且中线脑室中的消退最大，而后外侧脑室中的消退最小。168第三和第四脑室的清除与EVD侧别无关。169对于优势侧脑室，对侧放置外部脑室引流管可以更好地控制颅内压，但无法解决对侧脑室的问题。170脑室内注射r-tPA对全身凝血功能没有影响，预防深静脉血栓和肺栓塞的皮下肝素是安全的。126

明确的III研究是一项更大规模的三期前瞻性随机双盲临床试验，旨在比较EVD加r-tPA与安慰剂在管理及治疗500名因脑室内出血导致第三或第四脑室阻塞及相关ICH<30 mL的患者中的效果。所有患者均接受了EVD治疗阻塞性IVH。

采用最佳重症监护管理。对于有占位效应和移位的脑室，允许并推荐使用多个EVD。研究未显示功能恢复率的改善，但在180天时显示出挽救生命的好处。血栓清除的程度与mRS评分为0至3的概率增加有关，这与MISTIE试验中确定的阈值相似。大约一半的IVH体积>20 mL（大阻塞性IVH）患者，如果使用r-tPA实现>70%的血栓清除，其mRS评分为0至3的可能性显著更高。<sup>82</sup>

放置2根或更多导管进行IVH可以改善影响ICP和脑灌注压的病症，而单根导管可能无法控制这种情况。为了达到手术的功能性益处，应积极追求更大体积的血栓清除。<sup>82,83</sup> 2015年AHA/ASA指南指出“尽管在IVH中静脉注射r-tPA的并发症发生率似乎较低，但目前尚不确定该治疗的有效性和安全性”（IIb级；证据等级B）<sup>1</sup>（图423.12）。

### 脑脊液炎症与脑室内出血后感染

在整个试验期间，使用外部脑室引流管治疗IVH时，感染率一直很低。这得益于抗生素浸渍导管、引流管置入期间静脉注射抗生素以及每日脑脊液采样。这些研究，加上临床情况，可能确认真正的感染（培养阳性），从而促使更换导管、给予鞘内万古霉素、移除导管和/或扩大全身抗生素治疗。脑脊液白细胞计数在第1至3天达到峰值，升高的白细胞计数与较大的IVH体积相关。使用脑室内溶栓药物进一步增加了脑脊液白细胞计数，到第7天恢复到基线水平。这些炎症变化似乎对临床结果没有负面影响。<sup>84</sup>

### 凝块稳定性和病因筛查

出血稳定性和病因筛查是安全实施透明程序的重要标准。透明研究发现，在接受筛查的患者中，有11%存在潜在病变，因此我们建议所有考虑手术干预的患者都应进行病因筛查。其他安全预防措施包括：不操作外部脑室引流管，或更换它，或在r-tPA给药后24小时内放置第二个外部脑室引流管，以及在未确认ICH和IVH稳定且无新发或扩大的导管通道出血的情况下，不给予r-tPA。

### 导管置入

根据第2阶段试验的结果，CLEAR III试验的指南建议放置初始外侧脑室引流管

在侧脑室中，血量较少（更多脑脊液），以优化颅内压控制。对于有铸型、压迫、占位效应和/或由于主导侧脑室IVH导致移位的情况，建议在侧脑室中放置第二个导管，IVH较高，以便更有效地清除血栓。<sup>145</sup>在CLEAR III中，与优势IVH同侧的外部脑室引流管或使用双侧导管时，IVH清除率再次显著增加。<sup>143</sup>

### 其他正在进行的研究

截至2020年，多项研究正在不同阶段进行，以评估针对ICH的干预措施（见表423.2，其中列出了目前在ClinicalTrials.gov上列出的选定试验）。这些研究包括基于临床和临床前数据的技术辅助和创新。需要更稳健的试验和比较效果研究，以更好地了解它们在ICH和IVH中的潜在作用。假设必须明确表述，试验设计必须严格。随着外科试验不断追求优于药物治疗，显然，外科和药物治疗都已发展并改进。

### 结论

尽管经过数十年的研究、医学治疗的进步以及外科技术的演变，自发性ICH和相关IVH仍然是一种毁灭性疾病。看来，在神经重症监护室进行的即时且积极的医疗管理，无论是否手术干预，都能优化预后。出血量和初始GCS评分仍然是预测预后的最佳指标。由于缺乏明确的标准或有效的治疗方法，面对持续不良的预后，以及早期临床试验的失败，导致了对颅内出血和蛛网膜下腔出血积极干预的早期悲观态度。对于伴有占位效应和颅内压升高的大出血，紧急手术清除可能挽救生命；然而，功能恢复有限，通常与仅靠药物治疗所获得的效果相似。最近的研究改变了这一观点，通过优化病例选择并根据需要达到的功能效益设定特定的清除阈值来部署手术任务。

#### 建议阅读

Frontera JA, Lewin JJ 3rd, Rabinstein AA, et al. 《颅内出血中逆转抗血栓药物的指南》。Neurocrit Care. 2016; 24(1): 6-46. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26714677>.  
Hemphill JC 3rd, Greensberg SM, Anderson CS等。自发性颅内出血管理指南：美国心脏协会/美国中风协会为医疗保健专业人员提供的指南。Stroke. 2016; 46(7): 2032-2060. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26022637>.

请参阅ExpertConsult.com上的完整参考列表



## 参考文献

- Hemphill 3rd JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. 自发性脑内出血的治疗指南: 美国心脏协会/美国中风协会为医疗保健专业人员提供的指南. *Stroke*. 2015; 46(7): 2032-2060.
- Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. 自发性脑内出血. *N Engl J Med*. 2001; 344(19): 1450-1460.
- SJ, Kim TJ, Yoon BW. 脑出血的流行病学、危险因素和临床特征: 最新进展. *J Stroke*. 2017; 19(1): 3-10.
- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. 瑞士洛桑中风登记处: 对1000例连续首次中风患者的分析. *Stroke*. 1988; 19(9): 1083-1092.
- Portenoy RK, Lipton RB, Berger AR, Lesser ML, Lantos G. 脑内出血: 预测预后的模型. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987; 50(8): 976-979.
- Sacco RL, Wolf PA, Bharucha NE, 等. 蛛网膜下腔和脑内出血: Framingham研究中的自然史, 预后和先兆因素. *神经病学*, 1984; 34(7): 847-854.
- Brott T, Broderick J, Kothari R, 等. 脑出血患者早期出血增长. *卒中*. 1997; 28(1): 1-5.
- Waga S, Miyazaki M, Okada M, Tochio H, Matsushima S, Tanaka Y. 高血压豆状核出血: 182例分析. *神经外科*. 1986; 26(2): 159-166.
- Shi FL, Hart RG, Sherman DG, Tegeler CH. 中华人民共和国的中风. *Stroke*. 1989; 20(11): 1581-1585.
- Kunitz SC, Gross CR, Heyman A, 等. 试点卒中数据库: 定义, 设计和数据. *卒中*. 1984; 15(4): 740-746.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. 22个国家缺血性和脑内出血性卒中的危险因素(卒中间期研究): 病例对照研究. *Lancet*. 2010; 376(9735): 112-123.
- Broderick JP, Brott TG, Dulner Je, Tomsick T, Huster G. 脑出血量是预测30天死亡率的有力且易于使用的指标. *卒中*, 1993; 24(7): 987-993.
- Cho DY, Chen CC, Lee HC, Lee WY, Lin HL. 格拉斯哥昏迷量表和血肿体积作为治疗丘脑和丘脑内出血的标准. *Surg Neurol*. 2008; 70(6): 628-633.
- Kothari RU, Brott T, Broderick JP, 等. 测量脑内出血体积的ABC. *Stroke*. 1996; 27(8): 1304-1305.
- Fujitsu K, Muramoto M, Ikeda Y, Inada Y, Kim I, Kuwabara T. 基于连续CT和时间进程分析的基底节出血手术治疗适应证比较研究. *J Neurosurg*. 1990; 73(4): 518-525.
- Frontera JA, Lewin 3rd JJ, Rabinstein AA, 等人. 颅内出血中抗血栓药物停药指南: 执行摘要. *神经重症监护学会和重症医学学会为医疗保健专业人员发布的声明*. *Crit Care Med*. 2016; 44(12): 2251-2257.
- C. B, J. C. 新关于脑出血病理的研究. *Arch Physiol Norm Pathol*. 1868; 1: 724-734. 110-127, 643-65.
- Ellis A. 自发性脑出血的发病机制. *Proc Pathol Soc*. 1909; 12: 197-235.
- Rossum RW. 关于脑内动脉瘤的观察. *Brain*. 1963; 86: 425-442.
- Cole FM, Yates P. 脑内微动脉瘤和小脑血管病变. *Brain*. 1967; 90(4): 759-768.
- Cole FM, Yates PO. 脑内微动脉瘤的发生和意义. *J Pathol Bacteriol*. 1967; 93(2): 393-411.
- Vinters HV, Gilbert JJ. 脑淀粉样血管病: 衰老大脑中的发病率和并发症. II. 淀粉样血管变化的分布. *卒中*. 1983; 14(6): 924-928.
- Vinters HV. 脑淀粉样血管病. 关键综述. *卒中*. 1987; 18(2): 311-324.
- Cupino TL, Zabel MK. 阿尔茨海默病的沉默伙伴: 脑淀粉样血管病. *Transl Stroke Res*. 2014; 5(3): 330-337.
- Skidmore CT, Andrefsky J. 自发性脑出血: 流行病学、病理生理学和医疗管理. *神经外科临床 N Am*. 2002; 13(3): 281-288.
- Mendel TA, Wierzbica-Bobrowicz T, Lewandowska E, Stepień T, Szpak GM. 脑淀粉样血管病的发展
- 脑血管. 基于自身研究的尸检病例的附图综述. *Pol J Pathol*. 2013; 64(4): 260-267.
- Gilles C, Brucher JM, Khoubessieran P, Vanderhaeghen JJ. 脑淀粉样血管病是多发性颅内出血的原因. *神经病学*, 1984; 34(6): 730-735.
- Fang MC, Go AS, Chang Y, 等. 华法林相关颅内和颅外出血导致的死亡和残疾. *Am J Med*. 2007; 120(8): 700-705.
- Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. 华法林和抗凝强度对脑出血结局的影响. *Arch Intern Med*. 2004; 164(8): 880-884.
- Hart RG, Boop BS, Anderson DC. 口服抗凝剂和颅内出血. 事实和假设. *卒中*. 1995; 26(8): 1471-1477.
- Kase CS, Robinson RK, Stein RW, 等. 抗凝剂相关性脑出血. *神经病学*. 1985; 35(7): 943-948.
- Radberg JA, Olsson Je, Radberg CT. 自发性脑内血肿的预后参数, 特别是抗凝治疗. *卒中*. 1991; 22(5): 571-576.
- Awad AJ, Walcott BP, Stapleton CJ, Yamadala V, Nahed BV, Coumans JV. 达比加群、颅内出血和神经外科医生. *神经外科焦点*. 2013; 34(5): E7.
- Bauer KA. 达比加群、房颤火箭和更多: 基础科学、药物机制、监测和逆转. *Stroke*. 2013; 44(6增刊1): S38-S40.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, 等. 达比加群与华法林在房颤患者中的比较. *N Engl J Med*. 2009; 361(12): 1139-1151.
- Hart RG, Diener HC, Yang S, 等. 华法林或达比加群抗凝期间房颤患者颅内出血: RE-LY试验. *卒中*. 2012; 43(6): 1511-1517.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, 等. 利伐沙班与华法林在非瓣膜性房颤中的比较. *N Engl J Med*. 2011; 365(10): 883-891.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. 阿哌沙班与华法林在房颤患者中的比较. *N Engl J Med*. 2011; 365(11): 981-992.
- Makkar RR, Eigler NL, Kaul S, 等. 氯吡格雷、阿司匹林和联合治疗对高剪切诱导支架内血栓形成的猪体外模型的影响. *Eur Heart J*. 1998; 19(10): 1538-1546.
- Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, 研究者 C. 冠脉支架植入术后氯吡格雷与阿司匹林联合用药加负荷剂量与替格洛匹定与阿司匹林联合用药的安全性比较的双盲研究: 氯吡格雷阿司匹林支架国际协作研究(经典). *Circulation*. 2000; 102(6): 624-629.
- Harker LA, Marzec UM, Kelly AB, 等. 氯吡格雷抑制支架, 移植物和血管血栓形成, 阿司匹林增强抗血栓形成在非人灵长类动物中的作用. *循环*. 1998; 98(22): 2461-2469.
- Moussouttas M, Malhotra R, Fernandez L, 等. 抗血小板药物在脑出血急性期血肿扩张中的作用. *Neurocrit Care*. 2010; 12(1): 24-29.
- Sansing LH, Messe SR, Cucchiara BL, 等. 既往使用抗血小板药物不会影响ICH后出血增长或结局. *Neurology*. 2009; 72(16): 1397-1402.
- Baharoglu MI, Cordonnier C, Salman RA, 等. 血小板输注与抗血小板治疗后自发性脑出血相关急性卒中标准治疗(补片)的比较(补片): 一项随机、开放标签、3期试验. *Lancet*. 2016; 387(10038): 2605-2613.
- Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. 普通人群脑出血危险因素: 系统综述. *Stroke*. 2003; 34(8): 2060-2065.
- Kahn DE, Ferraro N, Benveniste RJ. 3例与“Molly”相关的原发性颅内出血, Molly是一种纯化的形式 3, 4-亚甲基二氧基甲基苯丙胺 (MDMA). *J神经科学*. 2012; 32(1-2): 257-260.
- Norrving B. 脑出血. 见: M G, J B 编著. *脑血管疾病: 病理生理学、诊断和治疗*. 马萨诸塞州剑桥: Blackwell Science; 1999: 1447-1473.
- Levine SR, Brust JC, Futrell N, 等. 使用“裂纹”形式的碱性可卡因引起的脑血管并发症. *N Engl J Med*. 1990; 323(11): 699-704.

49. Kase CS, Foster TE, Reed Je, Spatz EL, Girgis GN. 脑内出血和苯丙醇胺的使用. *神经病学*. 1987; 37(3): 399-404.
50. Delaney P, Estes M. 安非他明滥用引起的颅内出血. *神经病学*, 1980; 30(10): 1125-1128.
51. Malhotra K, Rumalla K, Mittal MK. 大麻与脑出血患者的相关性及其临床结局. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018; 27(12): 3479-3486.
52. Ojemann RG, Heros RC. 自发性脑出血. *Stroke*. 1983; 14(4): 468-475.
53. Fischer C. 脑出血的临床综合征. 见: Fields W, 编. *脑血管疾病的发病机制和治疗*. Springfield, Ill: Charles C. Thomas; 1961: 318.
54. Shinohara Y. 出血性卒中综合征: 脑内出血和蛛网膜下腔出血的临床表现. *Handb Clin Neurol*. 2009; 93: 577-594.
55. Walshe TM, Davis KR, Fisher CM. 丘脑出血: 计算机断层扫描与临床的相关性. *神经病学*. 1977; 27(3): 217-222.
56. Arboix A, Rodriguez-Aguilar R, Oliveres M, Comes E, Garcia Eroles L, Massons J. 丘脑出血与内囊基底节出血: 临床特征及住院死亡率预测因素. *BMC Neurol*. 2007; 7: 32.
57. Ojemann RG, Mohr JP. 高血压脑出血. *Clin Neurosurg*. 1976; 23: 220-244.
58. Stein RW, Kase CS, Hier DB, 等. 尾状核出血. *神经病学*. 1984; 34(12): 1549-1554.
59. Hier DB, Davis KR, Richardson Jr EP, Mohr JP. 高血压性颅底出血. *Ann Neurol*. 1977; 1(2): 152-159.
60. Kase CS, Williams JP, Wyatt DA, Mohr JP. 脑叶内血肿: 22例的临床和CT分析. *神经病学*. 1982; 32(10): 1146-1150.
61. Ropper AH, Davis KR. 脑叶出血: 26例急性临床综合征. *Ann Neurol*. 1980; 8(2): 141-147.
62. Massaro AR, Sacco RL, Mohr JP, 等人的肺叶和深部出血的临床鉴别: 卒中数据库. *神经病学*, 1991; 41(12): 1881-1885.
63. Weisberg LA. 皮质下叶脑内出血: 临床计算机断层扫描相关性. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985; 48(11): 1078-1084.
64. Singh RV, Prusmack CJ, Morcos JJ. 自发性脑内出血: 非动脉畸形, 非动脉瘤. 见: Winn RH, 编. *Youmans神经外科*. 2. 费城, PA: Saunders; 2004: 1733-1768.
65. Caplan L. 脑内出血. 见: Tyler H, Dawson D, 编. *当前神经病学*. 2. 马萨诸塞州波士顿: Houghton Mifflin; 1979: 185-205.
66. Dinsdale HB. 后颅窝自发性出血. 原发性小脑和桥脑出血的研究, 对其发病机制的观察. *Arch Neurol*. 1964; 10: 200-217.
67. Freeman RE, Onofrio BM, Okazaki H, Dinapoli RP. 自发性小脑内出血. 诊断和外科治疗. *神经病学*. 1973; 23(1): 84-90.
68. Heros RC. 小脑出血和梗死. 卒中. 1982; 13(1): 106-109.
69. Brennan RW, Bergland RM. 急性小脑出血. 对12例病例的临床发现和结局进行分析. *神经病学*, 1977; 27(6): 527-532.
70. Ott KH, Kase CS, Ojemann RG, Mohr JP. 小脑出血: 诊断与治疗. 56例回顾. *Arch Neurol*. 1974; 31(3): 160-167.
71. Fisher CM, Picard EH, Polak A, Dalal P, Pojemann RG. 急性高血压性小脑出血: 诊断和外科治疗. *J Nerv Ment Dis*. 1965; 140: 38-57.
72. Yoshida S, Sasaki M, Oka H, Gotoh O, Yamada R, Sano K. 急性高血压性小脑出血伴下脑干压迫征象. *Surg Neurol*. 1978; 10(2): 79-83.
73. 小JR, Tubman DE, Ethier R. 成人小脑出血. 计算机断层扫描诊断. *JNeurosurg*. 1978; 48(4): 575-579.
74. Elkind MS, Mohr JP. 小脑出血. *New Horiz*. 1997; 5(4): 352-358.
75. Pollak L, Rabey JM, Gur R, Schiffer J. 小脑出血手术治疗指征. *Clin Neurol Neurosurg*. 1998; 100(2): 99-103.
76. Fisher CM. 高血压脑出血的病理观察. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1971; 30(3): 536-550.
77. Silverstein A. 原发性桥出血. 50例回顾. *Confin Neurol*. 1967; 29(1): 33-46.
78. Steegmann AT. 原发性桥小脑出血; 特别提及呼吸衰竭. *J Nerv Ment Dis*. 1951; 114(1): 35-65.
79. Rosen DS, Macdonald RL, Huo D, 等破裂动脉瘤引起的脑室内出血: 一项大型, 前瞻性, 多中心研究人群的临床特征, 并发症和结局. *J Neurosurg*. 2007; 107(2): 261-265.
80. Gaberel T, Magheru C, Emery E. 非外伤性脑室内出血的治疗. *神经外科评论*. 2012; 35(4): 485-494; 讨论94-95.
81. Li Y, Zhang H, Wang X. 神经内镜手术与单独或联合脑室内纤维蛋白溶解治疗自发性幕上出血继发的脑室内出血: 系统回顾和荟萃分析. *PLoS One*. 2013; 8(11): e80599.
82. Gaab脑内出血 (ICH) 和脑室内出血 (IVH): 微创神经外科手术改善不良预后. *World Neurosurg*. 2011; 75(2): 206-208.
83. Ziai WC, Carhuapoma JR. 脑内出血. *Continuum (Minneapolis)*. 24(6): 1603-1622.
84. Fam MD, Zeineddine HA, Eliyas JK, 等脑脊液脑室内出血后的炎症反应. *神经病学*. 2017; 89(15): 1553-1560.
85. Diringer MN, Edwards DF. 神经内科/神经外科重症监护病房的入院与脑出血后死亡率降低有关. *Crit Care Med*. 2001; 29(3): 635-640.
86. Zhang Y, Reilly KH, Tong W, 等, 内蒙古地区急性脑卒中患者血压及临床结局. *高血压杂志*, 2008; 26(7): 1446-1452.
87. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, 等. 急性脑出血试验 (Intervent) 中血压的强化降低: 一项随机试验. *Lancet Neurol*. 2008; 7(5): 391-399.
88. Qureshi AI. 急性脑出血 (ATACH) 的降压治疗: 原理和设计. *Neurocrit Care*. 2007; 6(1): 56-66.
89. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, 等. 急性脑出血患者强化降压治疗. *N Engl J Med*. 2016; 375(11): 1033-1043.
90. Qureshi AI, Palesch YY, Foster LD, 等. ATACH 2试验的血压获益分析. *卒中*. 2018; 49(6): 1412-1418.
91. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Avikainen S. 原发性脑出血的入院血糖和短期生存: 一项基于人群的研究. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(3): 349-353.
92. Song EC, Chu K, Jeong SW, 等. 高血糖加重脑出血后脑水肿和血肿周围细胞死亡. *卒中*, 2003; 34(9): 2215-2220.
93. Kimura K, Iguchi Y, Inoue T, 等. 高血糖独立增加急性自发性脑出血患者早期死亡风险. *JNeurol Sci*. 2007; 255(1-2): 90-94.
94. Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. 自发性脑内血肿扩大的易感因素. *卒中*. 1997; 28(12): 2370-2375.
95. Passero S, Ciacci G, Ulivelli M. 糖尿病和高血糖对脑出血后临床病程的影响. *神经病学*. 2003; 61(10): 1351-1356.
96. Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, 等. 严格血糖控制对严重脑损伤后脑葡萄糖代谢的影响: 一项微透析研究. *Crit Care Med*. 2008; 36(12): 3233-3238.
97. Prakash A, Matta BF. 高血糖和神经损伤. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008; 21(5): 565-569.
98. Schwarz S, Hafner K, Aschoff A, Schwab S. 脑出血后发生率的意义. *神经病学*. 2000; 54(2): 354-361.
99. Kollmar R, Juettler E, Huttner HB, 等人. 脑内出血 (CIN-CH) 试验的降温: 德国和奥地利随机临床试验方案. *Int J Stroke*. 2012; 7(2): 168-172.
100. Goldstein JN, Thomas SH, Frontiero V, 等. 新鲜冰冻血浆输注时机与快速纠正华法林相关脑出血患者凝血功能障碍. *卒中*, 2006; 37(1): 151-155.
101. Elliott J, Smith M. 脑内出血的急性处理: 临床综述. *Anesth Analg*. 2010; 110(5): 1419-1427.
102. Appelboom R, Thomas EO. 华法林和颅内出血. *Blood Rev*. 2009; 23(1): 1-9.

103. Aiyagari V, Testai FD. 华法林相关脑出血患者凝血病的纠正. *Curr Opin Crit Care*. 2009; 15(2): 87-92.
104. Goldstein JN, Rosand J, Schwamm LH. 华法林逆转在抗凝血相关性脑出血中的应用. *Neurocrit Care*. 2008; 9(2): 277-283.
105. Cabral KP, Fraser GL, Duprey J, et al. 凝血酶原复合物浓缩液逆转华法林诱导的颅内出血患者凝血病. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013; 115(6): 770-774.
106. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. 凝血酶原复合物浓缩物在逆转华法林抗凝作用中的作用: 文献综述. *Am J Hematol*. 2008; 83(2): 137-143.
107. Sarode R, Milling Jr TJ, Refaai MA, et al. 维生素K拮抗剂治疗患者发生大出血时, 4因子凝血酶原复合物浓缩物的有效性和安全性: 一项随机, 血浆控制, IIIb期研究. *Circulation*. 2013; 128(11): 1234-1243.
108. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. 安德西那韦用于逆转Xa因子抑制剂活性. *N Engl J Med*. 2015; 373(25): 2413-2424.
109. Pollack Jr CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. 依达赛珠单抗逆转比加群. *N Engl J Med*. 2015; 373(6): 511-520.
110. Broderick JP, Deringer MN, Hill MD, 等. 脑内出血增长的决定因素: 一项探索性分析. *Stroke*. 2007; 38(3): 1072-1075.
111. Roberts LJ, Morrow JD. 镇痛解热药. 见: Hardman JG, Limbird LE, Goodman LS, et al, 编. *Goodman & Gilman's the Pharmacologic Basis of Therapeutics*. New York City, NY: McGraw-Hill; 2001: 687-703.
112. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, Guterman LR, Hopkins LN. 预防和治疗与血管内手术相关的血栓栓塞和缺血并发症: 第一部分-病理生理学和药理学特征. *神经外科*, 2000; 46(6): 1344-1359.
113. Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. 非ST段抬高型急性冠脉综合征患者接受外科血运重建时氯吡格雷与阿司匹林联合治疗的获益与风险: 不稳定型心绞痛患者使用氯吡格雷预防复发性缺血事件(CURE)试验. *Circulation*. 2004; 110(10): 1202-1208.
114. Li X, Sun Z, Zhao W, 等. 乙酰水杨酸使用和血小板输注对急性脑出血患者术后出血和日常生活活动的影响. *J Neurosurg*. 2013; 118(1): 94-103.
115. Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, 等. 氯吡格雷治疗受试者血小板反应性的标准化. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(1): 82-90.
116. Beshay JE, Morgan H, Madden C, Yu W, Sarode R. 神经外科患者抗凝和抗血小板治疗的紧急逆转. *J Neurosurg*. 2010; 112(2): 307-318.
117. Janny P, Papo I, Chazal J, Colnet G, Barretto LC. 颅内高压与自发性颅内血肿的预后. 60例患者的关联研究. *Acta Neurochir*. 1982; 61(1-3): 181-186.
118. Duff TA, Ayeni S, Levin AB, Javid M. 自发性颅内血肿的非手术治疗. *神经外科*. 1981; 9(4): 387-393.
119. Fernandes HM, Gregson B, Siddique S, Mendelow AD. 脑出血手术. 不确定性持续存在. 卒中. 2000; 31(10): 2511-2516.
120. Mendelow AD, Unterberg A. 脑内出血的外科治疗. *Curr Opin Crit Care*. 2007; 13(2): 169-174.
121. Bhattathiri PS, Gregson B, Prasad KS, Mendelow AD, 研究者 S. 自发性脑出血后脑室内出血和脑积水: 来自STICH试验的结果. *Acta Neurochir Suppl*. 2006; 96: 65-68.
122. Passero S, Rocchi R, Rossi S, Olivelli M, Vatti G. 自发性幕上脑出血后癫痫发作. *Epilepsia*. 2002; 43(10): 1175-1180.
123. Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, 等. 脑出血后急性癫痫发作: 进展性中线移位和结局的因素. *神经病学*, 2003; 60(9): 1441-1446.
124. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, 等. 重组活化因子VII治疗急性脑出血. *N Engl J Med*. 2005; 352(8): 777-785.
125. Lacut K, Bressollette L, Le Gal G, 等. 预防急性脑出血患者静脉血栓形成. *神经病学*, 2005; 65(6): 865-869.
126. Herrick DB, Ziai WC, Thompson CB, Lane K, McBee NA, Hanley DF. 脑室内注射重组组织型纤溶酶原激活剂治疗脑室内出血后的全身血液学状态: CLEAR IVH研究组. *Stroke*. 2011; 42(12): 3631-3633.
127. Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, Alberti A, Acciarresi M, Caso V. 抗凝剂预防急性脑出血患者静脉血栓栓塞的有效性和安全性: 对照研究的荟萃分析. *J Thromb Haemost*. 2011; 9(5): 893-898.
128. Awad IA, Polster SP, Carrión-Penagos J, 等. 外科手术性能决定了微创手术加重重组组织型纤溶酶原激活剂清除脑出血(MISTIE)手术的功能结局获益. *神经外科*, 2019; 84(6): 1157-1168.
129. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al. 国际脑出血外科试验(STICH)中自发性幕上脑内血肿患者早期手术与初始保守治疗的比较: 一项随机试验. *Lancet*. 2005; 365(9457): 387-397.
130. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al. 自发性幕上脑内血肿(STICH II)患者早期手术与初始保守治疗的随机试验. *Lancet*. 2013; 382(9890): 397-408.
131. Gregson BA, Mitchell P, Mendelow AD. 脑出血的外科决策. *Stroke*. 2019; 50(5): 1108-1115.
132. Auer LM, Deinsberger W, Niderkorn K, 等. 内镜手术与药物治疗自发性脑内血肿: 一项随机研究. *J Neurosurg*. 1989; 70(4): 530-535.
133. Miller CM, Vespa P, Saver JL, 等. 影像引导下内镜下自发性脑出血清除术. *外科神经学*. 2008; 69(5): 441-446; 讨论446.
134. Kuo LT, Chen CM, Li CH, 等. 早期内镜辅助脑室内出血患者血肿清除术: 病例选择, 手术技术及远期疗效. *神经外科焦点*, 2011; 30(4): E9.
135. Nagasaka T, Tsugenom M, Ikeda H, Okamoto T, Inao S, Wakabayashi T. 使用多功能套管进行自发性脑出血神经内镜手术的早期恢复和更好的疏散率: 与开颅术比较的初步研究. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011; 20(3): 208-213.
136. Doi E, Moriwaki H, Komai N, Iwamoto M. [立体定向清除颅内血肿]. *Neurol Med-Chir*. 1982; 22(6): 461-467.
137. Montes JM, Wong JH, Fayad PB, Awad IA. 立体定向计算机断层扫描引导下脑内血肿抽吸和溶栓治疗: 方案和初步经验. *Stroke*. 2000; 31(4): 834-840.
138. 松本K, Hondo H. CT引导下高血压脑内血肿立体定位抽吸[J]. *神经外科杂志* 1984; 61(3): 440-448.
139. Miller DW, Barnett GH, Kormos DW, Steiner CP. 立体定向引导下深部脑出血溶栓治疗: 初步结果. *Clev Clin J Med*. 1993; 60(4): 321-324.
140. Hondo H, Uno M, Sasaki K, 等. 计算机断层扫描控制抽吸手术治疗高血压脑出血, 400余例经验. 立体定向功能神经外科1990; 54-55: 432-437.
141. Mohadjer M, Braus DF, Myers A, Scheremet R, Krauss JK. 自发性脑内血肿的CT立体定位纤维蛋白溶解. *神经外科评论*. 1992; 15(2): 105-110.
142. Zhou H, Zhang Y, Liu L, et al. 一项前瞻性对照研究: 微创立体定向穿刺治疗与传统开颅术治疗急性脑出血的比较. *BMC Neurol*. 2011; 11: 76.
143. Hanley DF, Lane K, McBee N, 等. 溶栓清除脑室内出血治疗重度卒中: 随机, 多中心, 多区域, 安慰剂对照III期临床试验的结果. *Lancet*. 2017; 389(10069): 603-611.
144. Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, et al. 脑出血清除术(MISTIE III)中微创手术与溶栓的疗效和安全性: 一项随机、对照、开放标签、盲终点3期试验. *Lancet*. 2019; 393(10175): 1021-1032.
145. Dey M, Stadnik A, Awad IA. 自发性脑内和脑室内出血: 微创手术的进展

- 以及溶栓清除术, 以及近期试验中获得的经验教训。神经外科。2014; 74 (增刊1): S142-S150。
146. Fam MD, Hanley D, Stadnik A, 等. 微创手术加重组织型纤溶酶原激活剂清除脑出血的III期临床试验的手术表现。神经外科, 2017; 81(5): 860-866.
  147. Aarabi B, Hesdorffer DC, Ahn ES, Aresco C, Scalea TM, Eisenberg HM. 因严重头部损伤导致恶性肿胀而进行减压颅骨切除术的结果。J Neurosurg. 2006; 104(4): 469-479.
  148. Kontopoulos V, Foroglou N, Patsalas J, 等. 用于治疗难治性高血压患者的减压颅骨切除术: 是否应该重新考虑? Acta Neurochir. 2002; 144(8): 791-796.
  149. Schaller B, Graf R, Sanada Y, Rosner G, Wienhard K, Heiss WD. 减压性半颅切除术对正常大脑的血流动力学和代谢影响。猫的实验性PET研究。脑研究2003; 982(1): 31-37.
  150. Maira G, Anile C, Colosimo C, Rossi GF. 昏迷和昏迷患者原发性幕上脑出血的外科治疗。Neurol Res. 2002; 24(1): 54-60.
  151. Papo I, Janny P, Caruselli G, Colnet G, Luongo A. 原发性脑出血的颅内压时间进程。神经外科, 1979; 4(6): 504-511.
  152. Takeuchi S, Wada K, Nagatani K, Otani N, Mori K. 自发性脑出血的减压半颅切除术。Neurosurg Focus. 2013; 34(5): E5.
  153. Dierssen G, Carda R, Coca JM. 大减压颅骨切除术对自发性颅内血肿手术治疗结果的影响。Acta Neurochir. 1983; 69 (1-2): 53-60.
  154. Ma L, Liu WG, Sheng HS, Fan J, Hu WW, Chen JS. 减压开颅术联合血肿清除术改善自发性基底节出血患者死亡率。J Stroke Cerebrovasc Dis. 2010; 19(4): 294-298.
  155. Shimamura N, Munakata A, Naraoka M, Nakano T, Ohkuma H. 减压半颅切除术对于挽救幕上高血压性脑出血患者并无必要: 连续单中心经验。Acta Neurochir Suppl. 2011; 111: 415-419.
  156. Kim KT, Park JK, Kang SG, et al. 减压性颅骨切除术对不同神经外科疾病的影响比较。Acta Neurochir. 2009; 151(1): 21-30.
  157. Takeuchi S, Nawashiro H, Wada K 等. 大半球高血压性脑出血减压颅骨切除术伴血肿清除术后脑室扩大。Clin Neurol Neurosurg. 2013; 115(3): 317-322.
  158. Ramnarayan R, Anto D, Anilkumar TV, Nayar R. 大豆状核血肿的减压性半颅切除术: 印度经验。J Stroke Cerebrovasc Dis. 2009; 18(1): 1-10.
  159. Fung C, Murek M, Z'Graggen WJ, 等. 幕上脑出血患者减压半颅切除术。卒中. 2012; 43(12): 3207-3211.
  160. Almani WS, Awidi AS. 出血性体质的自发性颅内出血。Surg Neurol. 1982; 17(2): 137-140.
  161. Mizukami M. 高血压性脑出血。纽约市, 纽约: Raven Press; 1983年。
  162. Suzuki J, Sato S. 高血压性颅内血肿的新跨膜治疗方法。Jpn J Surg. 1972; 2(1): 47-52.
  163. Kanaya H, Kuroda K. 日本高血压性脑出血神经外科治疗进展。见: Kaufman H, 编. 脑内血肿。纽约市, NY: Raven Press; 1992: 197-209.
  164. Ni euwkamp DJ, Gans K, Rinke GJ, Algra A. 严重脑室内扩张患者的治疗和预后  
蛛网膜下腔或脑内出血: 文献综述。J Neurol. 2000; 247(2): 117-121.
  165. Naff N, Williams MA, Keyl PM, 等. 低剂量重组组织型纤溶酶原激活剂可增强脑出血中的血块溶解: 脑室内出血溶栓试验。卒中. 2011; 42(11): 3009-3016.
  166. Morgan T, Awad I, Keyl P, Lane K, Hanley D. 脑室内出血 (CLEAR-IVH) 临床试验中血凝块溶解评价加速缓解的初步报告。Acta Neurochir Suppl. 2008; 105: 217-220.
  167. Hanley DF. 脑室内出血: 自发性脑内出血的严重程度因素和治疗目标。Stroke. 2009; 40(4): 1533-1538.
  168. Webb AJ, Ullman NL, Mann S, Muschelli J, Awad IA, Hanley DF. 脑室内出血的解决因脑室区域和脑室内溶栓剂量而异: 血凝块溶解: 评价加速解决IVH (Clear IVH) 计划。Stroke. 2012; 43(6): 1666-1668.
  169. Jaffe J, Melnychuk E, Muschelli J, 等. 心室导管位置和心室内出血清除。神经外科. 2012; 70(5): 1258-1263; 讨论63-64.
  170. Hinson HE, Melnychuk E, Muschelli J, Hanley DF, Awad IA, Ziai WC. 双导管与单导管在重度脑室内出血中的引流效率。Neurocrit Care. 2012; 16(3): 399-405.
  171. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, 等. 急性脑出血患者血压快速降低。N Engl J Med. 2013; 368(25): 2355-2365.
  172. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, 等. 重组活化因子VII治疗急性脑出血的疗效和安全性。N Engl J Med. 2008; 358(20): 2127-2137.
  173. Baharoglu M, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, et al. 血小板输注与标准治疗在自发性脑出血伴血小板治疗 (补片) 后急性卒中中的应用: 一项随机、开放标签、3期试验。Lancet. 2016; 387 (10038): 2605-2613.
  174. Selim M, Foster LD, Moy CS, et al. 德氟胺甲磺酸盐在脑出血患者中的应用 (i-DEF): 一项多中心、随机、安慰剂对照、双盲2期试验。Lancet Neurol. 2019; 18(5): 428-438.
  175. Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, 等. 氨甲环酸改善自发性脑出血成人患者的功能状态: TICH-2随机对照试验。健康技术评估. 2019; 23(35): 1-48. PMID: 31322116; PMCID: PMC6680370. <https://doi.org/10.3310/hta23350>
  176. McKissock W, Richardson A, Taylor J. 原发性脑内出血: 手术和保守治疗的对照试验  
180例未入选病例。Lancet. 1961; 2: 221-226.
  177. Vespa P, Hanley D, Betz J, et al. 脑出血的术中立体定向计算机断层扫描引导下内镜手术 (ICES): 一项多中心随机对照试验。Stroke. 2016; 47 (11): 2749-2755.
  178. Newell DW, Shah MM, Wilcox R, 等. 使用超声溶栓进行自发性脑出血微创清除术。J Neurosurg. 2011; 115(3): 592-601.
  179. 张Y, 山AJ, 彭YP 等. 神经内镜技术 (INET): 一种改良的微创技术用于脑实质血肿清除。世界急诊外科杂志. 2019; 14: 21. 5月6日, PMID: 31080494; PMCID: PMC6503359. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0239-0>.
  180. Kellner CP, Chartrain AG, Nystal DA 等. 水下抽吸 (SCUBA) 技术用于微创内镜下脑出血清除术。J Neurointerv Surg. 2018; 10(8): 771-776.