

诱导升压对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者脑血流量的影响

黄喆, 董宇为

汉中市中心医院神经外科, 陕西省汉中市 723000

摘要: **目的** 本文旨在探讨对于动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者, 诱导升压对其脑血流量的影响。 **方法** 选取2015年1月至2018年12月在我院就诊的诊断动脉瘤性蛛网膜下腔出血的患者, 随机分为诱导组 and 对照组。分别对两组患者实行诱导升压以及无诱导操作, 在24~36小时后, 评估两组患者的脑血流量(CBF), 同时评估两组患者的动脉血压。 **结果** 共有24名患者被纳入到本研究中, 对照组和诱导组的临床资料无统计学的差异。在本研究中, 在CTP1和CTP2两个时间点之间, 诱导组患者的平均动脉血压为12 mmHg (95% 置信区间, 8.7~14.8 mmHg), 高于对照组。诱导组的所有患者在CTP2时间点时, 仍然能够耐受诱导血压的升高。诱导组患者的总CBF变化为0.1 (-31~43) ml/100g/min, 而对照组为-8.3 (-41~30) ml/100g/min, 差异没有显著的统计学意义 ($P=0.24$)。 **结论** 诱导升压对于动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者的脑血流量无显著的统计学影响。

关键词: 诱导升压; 动脉瘤; 蛛网膜下腔出血; 脑血流量

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.06.009

Effect of induced hypertension on cerebral blood flow in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage

HUANG Zhe, DONG Yu-Wei. Neurosurgery of Hanzhong Central Hospital Shaanxi Hanzhong, 723000

Abstract: **Objective** To investigate the effect of induced hypertension on cerebral blood flow (CBF) in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Methods** We enrolled patients diagnosed with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in our hospital from January 2015 to December 2018, and randomly divided them into induction group and control group to receive induced hypertension and non-induction treatment, respectively. After 24 to 36 hours, CBF and arterial blood pressure were assessed in both groups. **Results** A total of 24 patients were included in the study. Clinical data showed no significant differences between the control and induction groups. From time point CTP1 to CTP2, mean arterial blood pressure increased by 12 mmHg (95% confidence interval, 8.7 to 14.8 mmHg) in the induction group, which was higher than that in the control group. All the patients in the induction group tolerated the induced increase in blood pressure at the time of CTP2. The overall CBF change in the induction group was 0.1 (-31 to 43) ml/100 g/min, while that in the control group was -8.3 (-41 to 30) ml/100 g/min, showing no significant difference ($P=0.24$). **Conclusions** Induced hypertension has no significant effect on CBF in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage.

Key words: Induced hypertension; Aneurysma; Subarachnoid Hemorrhage; Cerebral blood flow

动脉瘤性蛛网膜下腔出血已然成为了严重的危害人类身体健康的疾病之一, 虽然早期的临床手术治疗能够有效预防动脉瘤的再次破裂, 为患者术后的进一步治疗提供比较有力的保障, 但是仍然有一部分患者发生了比较严重的并发症, 最终导致残疾或者死亡^[1-3]。

蛛网膜下腔出血 (Subarachnoid hemorrhage,

SAH) 指的是由于各种原因导致的脑血管突然破裂, 血液流到蛛网膜下腔的统称^[4]。迟发性脑缺血 (Delayed cerebral ischemia, DCI) 是蛛网膜下腔出血之后比较常见的并发症之一, 其病死率可以高达25%~60%^[5]。对于蛛网膜下腔出血的患者来说, 当脑血流量 (Cerebral Blood Flow, CBF) 在脑血管自动调节功能受损的情况下, 不再满足脑组织的需

收稿日期: 2019-05-15; 修回日期: 2019-11-19

作者简介: 黄喆, 男 (1983-), 本科, 主治医师, 研究方向: 脑血管病, 动脉瘤

氧量,则会发生迟发性脑缺血^[6,7]。血管痉挛是导致 DCI 的重要原因之一,近几十年以来,三联疗法被用于 DCI 的患者^[8]。在上述治疗方法中,诱导性升高血压有望增加患者的 CBF,从而改善 DCI 的临床症状^[9]。本研究进行随机对照试验,旨在探讨对于动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者来说,诱导升压对于其脑血流量的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2015 年 1 月至 2018 年 12 月在我院接受治疗的患者,纳入本研究的标准为:(1)年龄满 18 周岁;(2)经头颅 CT 明确诊断为动脉瘤性蛛网膜下腔出血;(3)在发病 7 天内入院并行 CT 灌注成像检查;(4)无肝肾等脏器功能不全;(5)本人以及家属均同意本研究的内容,并且签署知情同意书。排除的标准为:(1)年龄小于 18 周岁;(2)SAH 合并硬膜外以及硬膜下血肿、脑内血肿以及明显的脑挫裂伤的患者;(3)有严重的心、肝、肺、肾等的脏器损伤;(4)有中枢神经系统疾病;(5)头颅 CTA 提示,有严重脑血管痉挛的患者;(6)入院时已经发生 DCI;(7)未签署知情同意书。本研究已经通过我院伦理委员会的批准。根据上述纳入以及排除的标准,将入组患者随机分为对照组和诱导组。

1.2 方法

1.2.1 临床干预方法 对于诱导组患者,在重症监护病房中,使用去甲肾上腺素诱导升压至少保持 24~48 小时,直到神经系统临床症状有所改善,或者最大平均动脉血压(Mean arterial pressure, MAP)为 130 mmHg 或最大收缩压 230 mmHg,在重症监护病房中,在动脉内连续测量 MAP。

在对照组患者中,MAP 没有升高,在该组中,患者在中等护理单位或重症监护室进行管理。在对照组中保留在中等护理单元中的患者中,至少每 4 小时无创地测量血压。所有患者均接受口服尼莫地平治疗,患者在入院后直接开始并在整个入院期间继续服用。

1.2.2 CT 灌注成像 入组患者在治疗期间均行 CT 灌注成像(CT perfusion imaging, CTP),分别在临

床治疗之前(CTP1)和治疗 24~36 h 之后(CTP2)进行 CTP 成像。作为主要结果,计算每位患者的 CTP1 和 CTP2 区域(总 CBF)的绝对 CBF。然后再计算这些时间点之间的总 CBF 变化并在组之间进行比较。此外,作为次要结果测量,比较两组组之间 CBF 的变化与 CTP1(CBF 最低)CBF 的最低绝对值,并通过比较各组之间的变化来评估相关性测量。

1.3 统计学方法

本研究采用 SPSS 15.0 对数据进行统计分析,定性资料以百分比(%)表示。在本研究中,组之间比较 MAP 随时间的变化(线性混合模型)。分析了总体 CBF 变化,最低 CBF 和最大 CBF 不对称性之间的差异(Mann-Whitney U 检验)。每组评估 CTP1 和 CTP2 之间的总体和最低 CBF 的差异(Wilcoxon 符号秩检验;事后分析)。 $P < 0.05$ 被视为差异具有统计学的意义。

2 结果

2.1 临床一般资料

根据本研究的纳入以及排除标准,共有 24 名患者被纳入到本研究中,其临床一般资料见表 1。表中的数据显示,对照组和诱导组两组患者在临床一般资料方面,差异没有统计学的意义。

2.2 对照组和诱导组之间 CBF 值的变化

在 CTP1 和 CTP2 之间,诱导组患者的平均动脉血压为 12 mmHg(95% 置信区间,8.7~14.8 mmHg),高于对照组。诱导组的所有患者在 CTP2 时,仍然能够耐受诱导升压。诱导组患者的总 CBF(ml/100g/min)变化为 0.1(-31~43),而对照组为 -8.3(-41~30)($P = 0.24$)。次要结果指标在两组之间也没有显著的统计学差异(表 2)。

CTP1 和 CTP2 时间点时每组患者总体 CBF 和最低 CBF 见图 1,总体 CBF 和最低 CBF 的个体平均值显示在图中。从图中可以看出,仅在诱导组中,在最低灌注区域存在改善 CTP2 的 CBF 的趋势。

3 讨论

自发性蛛网膜下腔出血的最常见原因就是颅内动脉瘤的破裂,大约占了全部自发性蛛网膜下腔出血患者的 85%^[10]。对于动脉瘤性蛛网膜下腔出

表1 对照组和诱导组患者的临床一般资料

项目	对照组(n=12)	诱导组(n=12)	t/ χ^2	P
年龄(岁)(SD)	55(10.6)	53(10.5)	0.93	0.18
女(n/%)	40(83.3)	38(79.2)	0.27	0.60
aSAH 前高血压(%)	4(8.3)	6(12.5)	0.45	0.50
入院时使用抗高血压药物(%)	0(0.0)	2(4.2)	2.04	0.15
WFNS 分数 > 3	20(41.7)	23(47.9)	0.38	0.54
动脉瘤前循环(%)	28(58.3)	29(60.4)	0.04	0.84
Hijdra sumscore > 中值 27.5(%)	24(50.0)	26(54.2)	0.17	0.68
动脉瘤治疗:夹/线圈(%)	24(50.0)/24(50.0)	23(47.9)/25(52.1)	0.04	0.84
ICH	16(33.3)	14(29.2)	0.19	0.66
复发性出血(%)	4(8.3)	2(4.2)	0.71	0.40
年龄调整指数 > 1(%)	16(33.3)	20(41.7)	0.15	0.62
SAH 后发生 DCI 的天数(SD)	6.4(4.2)	5.4(2.1)	1.48	0.07
CTP1 和 CTP2 之间的时间(h)	33(9.6)	32(7.2)	0.58	0.28
基线 MAP(SD)	99(10.8)	100(15.2)	-0.37	0.36

表2 对照组和诱导组之间 CBF 值的变化

	对照组(n=12)	诱导组(n=12)	χ^2	P 值
整体 CBF 的变化	-8.3	0.1	0.63	0.24
(中位数,范围)	(-41~30)	(-31~43)		
最低 CBF 变化	1	11.3	0.751	0.37
(中位数,范围)	(-22~41)	(-23~50)		
最大 CBF 的变化	0.1	0	0.73	0.34
不对称(中位数,范围)	(-1.0~1.7)	(-1.5~2.6)		

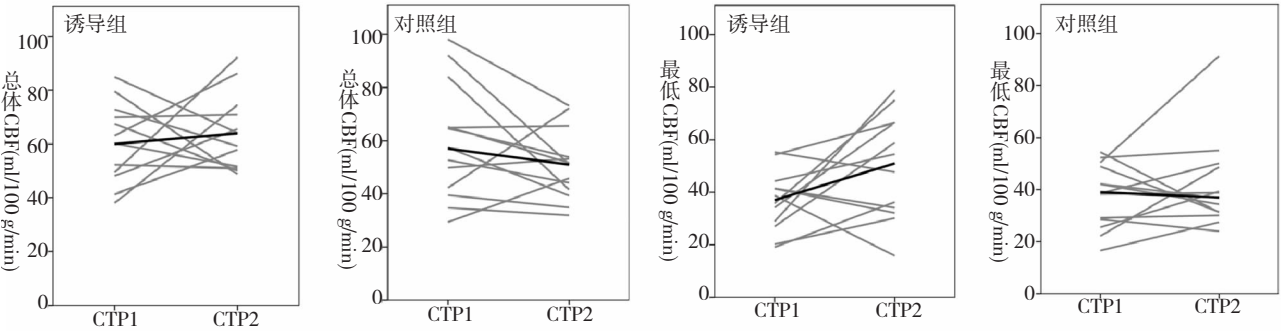


图1 CTP1 和 CTP2 时间点时每位患者总体 CBF 和最低 CBF 的趋势

血的患者来讲,在发病之后的 28 天内的病死率比较高,在 32% ~ 67% 范围内,而在病发 24 小时、48 小时和 7 天的病死率分别约为 37%、60% 和 75%^[11,12]。有调查研究显示,在患者第一次出血发生后的数小时内,其再出血的发生几率大约为 15%,再出血的高峰时间大约为第三周,没有经过临床规范化治疗的患者在 4 周内的再出血几率为 35% ~ 45%^[13]。迄今为止,对于颅内动脉瘤的临床主要治疗方法有显微外科手术以及介入血管治疗两大类方法。对于该类病人来讲,虽然早期手术以及介入临床治疗方法能够有效的预防动脉瘤再次破裂,大大降低在疾病早期发生再出血的风险,为以

后的临床治疗提供便利,但是仍然有部分病人有严重的并发症,更甚者致畸、致残或者死亡^[14]。在本研究中,探讨了诱导性的升高血压对于动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者脑血流量的影响,因为有研究结果发现,血容量过多以及血液的稀释能够有效地增加 CBF。亦有研究显示,CTP 在检测动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者的血流量中,具有比较实用的检测价值,能够提供比较准确的 CBF 数值^[15]。

在本研究中,在 CTP1 和 CTP2 之间,诱导组患者的平均动脉血压高于对照组。诱导组的所有患者在 CTP2 时,仍然能够耐受诱导升压。诱导组患者的总 CBF 变化与对照组相比较,差异没有显著

的统计学意义。上述结果均表明在临床上,不支持使用诱导性血压升高来增加动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者的总体 CBF。然而,在本研究中,由于在该类患者中,灌注最低的区域中的 CBF 得到了有效改善,所以无法明确能够排除诱导性血压升高的临床效果。根据本研究的实验结果可以看出,诱导性血压升高可能具有一定的临床意义,因为对于动脉瘤性下腔出血的患者来说,如果不进行及时的临床治疗,低灌注区域可能会进一步发展成为梗塞^[7]。因此,诱导性血压升高可能有益于改善动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者灌注受损区域的 CBF。

在本研究中,使用 CTP 进行测定具有一定的局限性。通过在预定区域评估 CBF,本研究可能会错过具有更严重的关注缺陷区域。同时,选择低灌注可见区域的评估可能会导致 CBF 更明显的变化,亦会导致检测者的观察偏差。在本研究中,样本量较少可能会导致结果准确性的欠缺,根据本研究的结果,样本量需要达到每组至少 220 ~ 250 名患者,才能够探讨诱导性血压升高与无血压升高患者之间的总体 CBF 变化的统计学差异。所以诱导升压对于动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者的脑血流量变化的影响,还需要进行更进一步的研究。综上所述,通过本研究的数据结果发现,诱导升压对于动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者的脑血流量没有显著的统计学影响,但是低灌注区域的 CBF 得到了一定的改善,这可能有益于改善动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者灌注受损区域的 CBF。

参 考 文 献

- [1] Zhao J, Luo X, Zhang Z, et al. Use of somatosensory evoked potentials for preoperative assessment in patients with severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage before surgical or interventional treatment: a prospective observational cohort study [J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2018, 30 (3):251-256.
- [2] 张斌,张羽凡. 脑梗死发生时间对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者临床结局的影响[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45(2):33-37.
- [3] 刘高飞,杭春华. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者延迟性脑缺血的 CT 灌注成像评价[J]. *中国脑血管病杂志*, 2016, 13(6):297-301.
- [4] Papadopoulos D, Filippidis A, Krommidas G, et al. Regional cerebral blood flow and cellular environment in subarachnoid hemorrhage: A thermal doppler flowmetry and microdialysis study [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2017, 51(1):66-71.
- [5] Seule M, Sikorski C, Sakowitz O, et al. Evaluation of a New Brain Tissue Probe for Intracranial Pressure, Temperature, and Cerebral Blood Flow Monitoring in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage [J]. *Neurocritical Care*, 2016, 25(2):1-8.
- [6] Friedrich B, Michalik R, Oniszczuk A, et al. CO₂ has no therapeutic effect on early microvasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(8):1-6.
- [7] Rasmussen R, Stavngaard T, Jessing I R, et al. High Plasma Levels of Neuropeptide Y Correlate With Good Clinical Outcome But are not Correlated to Cerebral Blood Flow or Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage. [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2016, 28(1):65-70.
- [8] 孙浩耕,刘翼,游潮. “3H”疗法防治动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的研究进展[J]. *中国脑血管病杂志*, 2012, 9(12):664-666.
- [9] D'Abbondanza JA, Ai J, Lass E, et al. Robust effects of genetic background on responses to subarachnoid hemorrhage in mice [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(11):1942-1954.
- [10] Pappas AC, Koide M, Wellman GC. Purinergic signaling triggers endfoot high-amplitude Ca²⁺ signals and causes inversion of neurovascular coupling after subarachnoid hemorrhage [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(11):1901-1912.
- [11] 徐跃娇,王宁,陈文劲,等. 胶体溶液对动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛患者脑血流量的影响[J]. *中国脑血管病杂志*, 2012, 9(7):352-356.
- [12] Seule M, Muroi C, Sikorski C, et al. Therapeutic Hypothermia Reduces Middle Cerebral Artery Flow Velocity in Patients with Severe Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage [J]. *Neurocritical Care*, 2014, 20(2):255-262.
- [13] Cremers CH, van der Schaaf IC, Dankbaar JW, et al. Cerebral CT perfusion in patients with perimesencephalic and those with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Int J Stroke*, 2014, 9(2):183-187.
- [14] Li Z, Huang Q, Liu P, et al. Functional response of cerebral blood flow induced by somatosensory stimulation in rats with subarachnoid hemorrhage [J]. *J Biomed Opt*, 2015, 20(9):096008.
- [15] 姚黎辉,黄理金,黄伟佳,等. 外科治疗高分级动脉瘤性蛛网膜下腔出血的随访分析[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45(2):24-27.