

· 指南 · 共识 · 标准 ·

【编者按】 脑出血是神经内外科常见难治性疾病之一, 据统计, 亚洲国家脑出血占脑卒中患者的 25%~55%, 发病后 1 个月病死率达 35%~52%, 发病后 6 个月末仍存活患者约 80% 遗留残疾, 是导致我国居民死亡和残疾的主要原因之一。脑水肿是脑出血后必然出现的病理生理过程, 但目前国内外尚无针对脑出血后脑水肿的管理指南或专家共识。本共识通过结合数十位国内神经外科专家临床经验、现有研究成果及最新文献报道, 从脑出血后脑水肿的发生机制、诊断及治疗等方面进行了系统、条理的阐述, 具有较高的指导价值, 敬请关注!

脑出血后脑水肿管理专家共识

《脑出血后脑水肿管理专家共识》专家组

【摘要】 脑出血属临床常见病、多发病, 是指多种原因导致脑血管破裂而引起的脑实质出血。脑水肿是脑出血后必然出现的病理生理过程, 是导致脑出血后“二次脑损伤”的最重要原因。为促进脑出血后脑水肿的规范管理、提高脑出血后脑水肿救治效果, 陕西省保健协会神经外科专业委员会特组织国内神经外科专家并结合现有研究成果、最新文献报道等撰写了《脑出血后脑水肿管理专家共识》, 供临床参考。

【关键词】 脑出血; 脑水肿; 疾病管理; 专家共识

【中图分类号】 R 743.34 R 742 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.08.001

《脑出血后脑水肿管理专家共识》专家组. 脑出血后脑水肿管理专家共识 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (8): 1-6. [www.syxnf.net]

Expert Group of "Expert Consensus on Management for Cerebral Edema Caused by Intracerebral Hemorrhage". Expert consensus on management for cerebral edema caused by intracerebral hemorrhage [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (8): 1-6.

Expert Consensus on Management for Cerebral Edema Caused by Intracerebral Hemorrhage Expert Group of "Expert Consensus on Management for Cerebral Edema Caused by Intracerebral Hemorrhage"

【Abstract】 Intracerebral hemorrhage is one of common and frequently occurring diseases on clinic, meaning cerebral vascular rupture-induced hemorrhage of brain parenchyma that caused by various reasons. Cerebral edema, as an inevitable pathophysiological process, is the most important reason of secondary brain injury after intracerebral hemorrhage. Based on existing research results and recent literature reports, Neurosurgery Health Care Professional Board of Shaanxi Provincial Health Care Association organized related domestic neurosurgeon and wrote "Expert Consensus on Management for Cerebral Edema Caused by Intracerebral Hemorrhage", in order to promote the standard management and improve the clinical treatment outcome of cerebral edema caused by intracerebral hemorrhage.

【Key words】 Cerebral hemorrhage; Brain edema; Disease management; Expert consensus

脑出血属临床常见病、多发病, 是指多种原因导致脑血管破裂而引起的脑实质出血, 包括自发性脑出血 (高血压脑出血、动脉瘤破裂、动静脉畸形等) 和创伤性脑出血 (硬膜外血肿、硬膜下血肿、脑内血肿)。脑水肿是脑出血后必然出现的病理生理过程, 非独立疾病, 其临床表现多变, 是导致颅内压增高、脑疝、脑循环障碍、脑细胞坏死等脑出血后“二次脑损伤”的最重要原因^[1-2]。

近年来, 随着对脑水肿发生机制的基础研究及临床研究不断深入, 临床上出现了众多治疗脑水肿的新药及新用的旧药, 但由于脑水肿的确切发生机制尚不完全明

确, 因此相关药物用法、用量、疗程及不良反应等仍需进一步观察、实践。

为促进脑出血后脑水肿的规范管理、提高脑出血后脑水肿救治效果, 陕西省保健协会神经外科专业委员会特组织国内神经外科专家结合临床经验、现有研究成果、最新文献报道等撰写了《脑出血后脑水肿管理专家共识》, 供临床参考。

1 脑出血后脑水肿的发生机制

脑水肿是由多种物理损伤、生化改变等因素共同作用而导致的脑组织继发性病理生理过程, 患者主要表现为脑组织内水分增多、脑体积增大, 可导致颅内压增

高、脑中线移位等,严重时可导致脑疝甚至死亡。根据脑水肿发生机制及分布特点,国际上将其分为血管源性脑水肿、细胞毒性脑水肿、间质性脑水肿和渗透压性脑水肿4种类型,若2种及以上脑水肿同时存在则称之为混合性脑水肿。脑出血后脑水肿多为血管源性脑水肿、间质性脑水肿及混合性脑水肿。由于脑水肿的发生发展常会影响脑出血患者病情及预后,因此了解脑出血后脑水肿发生机制并进行及时、有效的防治有利于更好地改善脑出血患者预后,为挽救脑出血患者生命提供保证。目前,比较公认的脑水肿发生机制中的关键因素主要包括以下7个方面。

1.1 炎性细胞

1.1.1 白细胞 研究表明,脑出血后局部脑组织会出现明显的炎性反应,表现为以白细胞为主的炎性细胞浸润、炎性因子聚集、渗出增多等,且白细胞浸润与神经元凋亡相关^[3]。

1.1.2 小胶质细胞 小胶质细胞是一类能加速/加剧脑组织局部炎性反应的细胞,但既往并没有被充分重视;小胶质细胞的细胞毒性作用主要分为两个方面:(1)分泌并释放一系列炎性细胞因子和神经毒性物质;(2)通过脑内吞噬细胞作用而直接吞噬坏死或“尚属正常”的神经元^[4]。

1.2 炎性因子

1.2.1 基质金属蛋白酶(MMPs) MMPs主要参与细胞外基质代谢,目前已分离鉴别出26个MMPs家族成员,其中基质金属蛋白酶9(MMP-9)主要在中枢神经系统发挥作用。脑出血后MMP-9被激活并过度表达,进而导致脑血管细胞外基质成分降解、血管结构完整性遭破坏及血-脑脊液屏障通透性增加,最终导致脑水肿形成^[5-6]。此外,MMP-9还可导致不同程度神经元损伤及坏死,进而加重脑出血患者脑水肿或造成再出血^[7-8]。

1.2.2 细胞间黏附分子1(ICAM-1) ICAM-1为白细胞与内皮细胞间的跨膜蛋白,其主要作用为介导细胞间黏附反应。研究发现,脑出血部位及其周围血管内皮细胞和神经元ICAM-1表达明显上调;ICAM-1与CD18结合后可趋化中性粒细胞、巨噬细胞及淋巴细胞等炎性细胞向出血脑组织血管内皮迁移、黏附,进而产生大量蛋白水解酶并增加血-脑脊液屏障通透性,最终导致继发性脑水肿^[9]。

1.2.3 肿瘤坏死因子 α (TNF- α) TNF- α 不仅可通过激活脑血管内皮细胞及破坏脑血管内皮细胞间紧密连接而增加血-脑脊液屏障通透性,还可通过调控ICAM-1而使ICAM-1表达上调,进而导致继发性脑水肿^[10]。

1.2.4 白介素1(IL-1) IL-1可通过激活血管内皮细胞及白细胞、增强炎性反应、促进细胞表面黏附分子表达上调、减慢白细胞迁移并增强其黏附、诱导血管内皮细胞产生一氧化氮(NO)而改变血-脑脊液屏障通透

性等,最终导致继发性脑水肿^[11]。

1.3 凝血酶 血管损伤后机体快速产生凝血酶本是正常生理保护性机制,但脑出血患者由于产生过量凝血酶而产生逆反作用,不仅未发挥出神经元保护作用,反而具有较强的神经毒性,可直接诱导星形胶质细胞、小胶质细胞凋亡,促进脑出血后早期血肿周围组织水肿的发生发展。此外,凝血酶还能通过与脑出血患者脑中大量凝血酶结合位点结合而造成血-脑脊液屏障遭破坏甚至崩解,进而导致脑水肿^[12]。

1.4 红细胞、血红蛋白和铁离子 脑出血后形成的血肿中充满红细胞,而红细胞破裂后会释放大量血红蛋白(Hb),Hb在血红素氧合酶1作用下可降解为珠蛋白、铁离子、血红素等。大量珠蛋白具有较强的细胞毒性作用,可导致脑血管通透性增加并引发脑水肿,其作用机制主要包括以下3个方面:(1)激活脑组织Rho激酶并使毛细血管壁上肌球蛋白轻链磷酸化;(2)改变脑微血管内皮细胞间紧密连接蛋白的表达和分布,进而破坏血-脑脊液屏障血管结构;(3)上调神经元MMP-9的表达^[13]。实验研究表明,铁离子大量沉积可产生大量自由基并通过氧化应激反应而加重脑水肿^[14]。

1.5 水通道蛋白4(AQP-4) 作为一种跨膜蛋白,AQP-4能通过调控细胞膜的通透性而维持细胞内外水液平衡。AQP-4在脑组织中分布最广,在星形胶质细胞呈高表达,但由于其与脑水肿的形成及消除均有关,且准确的“剂量-效应关系”尚未明确,因此目前关于AQP-4在脑水肿中的作用仍存有争议^[15]。

1.6 补体 脑中抗原与脑出血后血肿接触后可通过仅存的少量补体而激活经典补体级联反应,进而产生大量C3、C5及其过敏毒素C3a、C5a,进一步加重脑损伤;形成膜攻击复合体并导致神经元、神经胶质细胞及上皮细胞等膜上形成孔隙,进而造成细胞溶解及血-脑脊液屏障渗漏,最终引发脑水肿^[16]。

1.7 自由基 中枢神经系统氧耗约占机体全部氧耗的20%,但脑组织中过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶含量较少,抗氧化能力差,因此病理因素导致氧自由基大量生成后可快速与脑组织中多不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应,进而破坏膜结构及血-脑脊液屏障,引起血管源性脑水肿,或由于脑细胞功能障碍而引起细胞毒性脑水肿^[17]。

2 脑出血后脑水肿的诊断

目前,国内外尚无公认或权威的脑出血后脑水肿诊断标准或指南,一般应结合临床表现、影像学检查及临床分期等进行诊断。

2.1 临床表现 脑出血后脑水肿常会引发或加剧颅内压增高,患者主要临床表现多与原发病临床表现重叠并可导致原发病临床表现进一步加重,因此脑出血后症状逐渐恶化者应考虑脑水肿。

2.1.1 颅内压增高症状 持续性颅内压增高典型表现为头痛、喷射性呕吐、躁动不安、嗜睡甚至昏迷,眼底检查可见视盘水肿,早期可出现脉搏及呼吸频率减慢、血压升高等代偿性表现,脑水肿及颅内压增高持续进展、恶化则可诱发脑疝。

2.1.2 脑刺激或损伤症状 局限性脑水肿多发生于局部脑挫裂伤病灶或血肿周围,常表现为癫痫及瘫痪,脑水肿范围扩大并波及语言运动中枢则可引起失语症。

2.1.3 其他 脑出血后随着脑水肿逐渐扩大并挤压、损伤额叶、颞叶、脑干等,部分患者还可出现精神症状、中枢性发热、脑神经功能障碍、免疫功能及内分泌系统异常等。

2.2 影像学检查 (1) CT: 主要表现为脑回变粗、脑沟变浅、脑实质密度降低,伴有出血者脑实质密度可出现不同程度增高,脑水肿严重并导致脑室受压时可见脑疝形成。(2) MRI: 脑水肿细胞内和/或细胞外水分增加可导致脑组织纵向弛豫和横向弛豫时间不同程度延长,因此 T2WI 呈高信号, T1WI 呈低信号,其中前者表现较为突出,伴有出血者会随时间推移而表现出混杂信号; 颅脑 MRI 检查在明确脑水肿部位、大小、数目、诊断原发病及与其他疾病进行鉴别诊断、观察脑疝形成及脑组织损伤程度方面较 CT 更具优势^[18]。

2.3 临床分期 脑出血后 1~2 h 即可出现脑水肿, 48 h 左右达到高峰,持续 3~5 d 后逐渐减轻,可持续 2~3 周或更长时间,临床上可分 3 期: (1) 一期(发病 6 h 内), 又称代偿期,属脑水肿早期,血凝块回缩、血浆蛋白渗出、流体静压升高,此时即使经实验室检查考虑为脑水肿,但患者除原发病临床表现及轻微头痛、恶心外,尚无颅内压增高等脑水肿典型症状; (2) 二期(发病 6 h~2 d), 又称颅内压增高期,属失代偿期,属脑水肿中期,患者出现典型颅内压增高表现,并伴有意识障碍,但尚无脑疝形成或昏迷; (3) 三期(发病 2 d 后), 又称危重期,属脑水肿终末期,患者出现脑疝、昏迷及生命危象,若未得到及时、有效治疗则预后多不良。

3 脑出血后脑水肿的治疗

3.1 治疗原则 脑出血后脑水肿的治疗原则为尽快清除引起脑水肿的原因及脑出血后血肿,解除压迫;有效抑制脑组织水分渗入并促进其析出,尽快修复受损脑功能;维持生命体征平稳和水、电解质平衡。

3.2 西医治疗 目前临床上常用的脑出血后脑水肿治疗药物包括脱水剂和 β -七叶皂苷钠,其中脱水剂包括甘露醇、甘油果糖、呋塞米、白蛋白及高渗盐水等,各药物作用特点、适应证、用量用法及不良反应等详见表 1。

3.2.1 脱水剂

3.2.1.1 甘露醇 20% 甘露醇是临床治疗脑出血后脑水肿的首选高渗性组织脱水剂,注射后 20 min 患者颅内压可降低 50%, 2~3 h 达到最强脱水效果,作用效果可维持 4~6 h。研究表明,一次使用 20% 甘露醇 250 ml 与 125 ml 的脱水效果并无明显差异,但连续使用 5 次以上则可导致血-脑渗透压梯度逆转,因此应避免大剂量长期使用 20% 甘露醇,推荐序贯使用 20% 甘露醇联合甘油果糖、吡拉西坦(后期可单独使用)和/或利尿剂等,以减少 20% 甘露醇用量,减轻其对肾功能及电解质的影响,避免颅内压反跳等。

3.2.1.2 甘油果糖 甘油果糖的渗透压是人血浆的 7 倍,其脱水效果已得到公认。甘油果糖脱水降颅内压起效缓慢,但作用持续时间长达 8~12 h,不会引起电解质紊乱或颅内压反跳等,因此更适用于脑出血后轻度脑水肿、重度脑水肿恢复期及伴有肾功能不全者,常与 20% 甘露醇等交替使用。

3.2.1.3 呋塞米 呋塞米可有效抑制肾单位髓袢粗段升支对 Na^+ 、 Cl^- 的重吸收,具有强效利尿作用,同时可抑制脉络丛脑脊液生成,常用于脑出血后脑水肿的辅助脱水,但其脱水作用有限,常需与 20% 甘露醇联用,应用过程中需注意补钾以防止低钾血症。

3.2.1.4 白蛋白 白蛋白属胶体脱水剂,与甘露醇相比,脱水作用缓慢,但其脱水作用可靠而持久,一方面,其可通过升高血浆胶体渗透压而清除透过残破血-脑脊液屏障的较大分子物质,进而有效析出脑中水分并降低颅内压;另一方面,其还能通过与血液中部分金属离子结合而抑制脑内脂质过氧化反应和/或氧化反应,进而减轻氧自由基对神经元和神经胶质细胞的损伤^[19]。

3.2.1.5 高渗盐水 浓度 $>0.9\%$ 的氯化钠溶液即为高渗盐水,其用于脑出血后脑水肿脱水治疗的有效性及其持久性均强于 20% 甘露醇,部分使用 20% 甘露醇治疗后效果不佳者改用高渗盐水治疗仍有效。临床常用高渗盐水浓度为 3.0% 和 7.5%,一般是小剂量应用,但高渗盐水治疗脑出血后脑水肿的最佳剂量、最适疗程及如何有效防止静脉炎、电解质紊乱、心功能不全、颅内压反跳等尚需进一步深入探讨。

3.2.2 β -七叶皂苷钠 β -七叶皂苷钠含多酯键三萜皂苷,可有效促进肾上腺皮质醇分泌并影响前列腺素代谢,具有抗炎、减少渗出、促进静脉血及淋巴回流、保护血管内皮细胞等作用,用于治疗脑出血后脑水肿作用持久而稳定,不易引起颅内压反跳、水盐代谢紊乱及肾功能损伤等;此外, β -七叶皂苷钠还能通过清除自由基而有效促进脑功能恢复,通过抑制血肿周围 AQP-4 的表达而抑制毛细血管水分渗出,进而减轻脑水肿^[20-22]。

表 1 脑出血后脑水肿常用治疗药物一览表

Table 1 List of commonly used medications for cerebral edema after intracerebral hemorrhage

药物名称	作用特点、适应证	用量用法	不良反应
甘露醇	高渗性组织脱水剂,起效迅速,脱水作用强,同时具有良好的利尿作用,临床应用广泛	20%甘露醇 125~250 ml 快速静脉滴注,1次/6~8 h,连用5~7 d为宜	水、电解质紊乱,肾功能损伤,颅内压反跳,脑水肿加重,再出血等
甘油果糖	脱水作用温和,不易引起反跳现象,可提供一定的热量,适用于伴有肾功能不全者	250~500 ml 静脉滴注,1~2次/d	注射部位及肢体疼痛、静脉炎、静脉穿刺困难
呋塞米	具有较强的利尿作用,主要通过有效降低外周循环血量而治疗脑水肿,具有肾脏保护作用,不良反应较少	20~40 mg 静脉滴注,1次/6~8 h,与甘露醇交替使用可减轻两者不良反应	水、电解质紊乱,耳毒性,高尿酸血症,胃肠道反应
白蛋白	原有脱水剂不能有效减轻脑水肿或因其他原因而不能使用常规脱水剂时可考虑	急性期 20%白蛋白 10~20 g/d	寒颤、发热、颜面潮红、皮疹、恶心呕吐等,快速输注可导致血容量骤增
高渗盐水	有效降低颅内压,改善脑血流灌注,降颅内压作用时间持久,安全性较高	早期应用,3.0%或7.5%高渗盐水 4~5 ml/kg,短期内应用	电解质紊乱、心力衰竭、肾衰竭、出血倾向、静脉炎、脱髓鞘病变及颅内压反跳等
β -七叶皂苷钠	适用于需长时间降低颅内压或伴肾功能损伤者	10~20 mg 溶于5%葡萄糖溶液或0.9%氯化钠溶液 100 ml 静脉滴注,1~2次/d	注射部位疼痛、静脉炎、瘙痒及皮疹等

3.2.3 亚低温治疗 亚低温治疗可通过降低脑血流量而减少脑出血后脑组织水分渗入,降低脑细胞和血管内皮细胞代谢率、耗氧量并增强其耐缺氧能力,进而减轻脑水肿、促进血-脑脊液屏障修复、缓解细胞内酸中毒、抑制脑损伤后内源性炎性因子白三烯 B₄ 的合成及释放^[23-24]。亚低温治疗通常将温度控制在 34~35℃,可配合冰帽进行颅脑局部降温。

3.2.4 高压氧治疗 高压氧治疗有利于消除脑水肿,常作为脑出血后脑水肿的辅助治疗措施,其作用机制主要包括以下3个方面:(1)有效提高血-脑氧分压,进而改善脑组织缺氧状态和微循环,促进血-脑脊液屏障结构与功能恢复正常;(2)促进轴突、树突再生并抑制其脱髓鞘,增强神经元和胶质细胞代谢并减少其凋亡;(3)提高血管成纤维细胞活性并促进胶原纤维形成,为侧支循环的有效建立提供条件,保证缺氧脑组织的氧供给,促进损伤脑组织恢复^[25-26]。一般情况下,脑出血后 2~3 d 即可行高压氧治疗,高压氧舱压力通常为 0.20~0.25 mPa,加压 30 min,稳定吸氧 60 min,减压 30 min,1次/d,10 d 为 1 个疗程。

3.2.5 减压性手术治疗 对于严重的顽固性脑出血后脑水肿,经保守治疗无效或效果不理想者可考虑行减压性手术治疗,如脑脊液引流术、颞肌下或大骨瓣减压术等,多数患者术后预后良好。

3.2.6 其他 近年来,随着对脑水肿发生机制的基础研究及临床研究不断深入,临床上出现了众多脑出血后脑水肿治疗药物,如凝血酶抑制剂、钙通道阻滞剂、MMPs 抑制剂、氧自由基清除剂、脑代谢保护剂、抗炎治疗、兴奋性氨基酸拮抗剂、补体抑制剂、细胞因子拮抗剂、AQP-4 激活与抑制剂、酶屏障抑制剂、血管内皮生长因子抑制剂等,其他疗法还有抑制红细胞降解产物毒性、神经内分泌治疗、神经干细胞移植及基因治

疗等。

3.3 中医治疗 无论是自发性脑出血还是创伤性脑出血,患者均会出现应激反应,并因神经-内分泌改变而导致交感神经-肾上腺髓质系统和下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴兴奋性增强,继而导致脑水肿、脑缺血及缺血-再灌注损伤等^[27]。西医治疗过程中降颅内压、调整血压、活血及止血等措施间有时存在矛盾,如脑出血后脑水肿合并脑缺血时,单纯治疗脑水肿和脑缺血可能会加重脑出血等,临床常需配合中医治疗,一般采用活血化瘀类中药,典型代表药物为脑血疏口服液。

3.3.1 脑血疏口服液应用概况 近年来,临床上用于治疗脑缺血的中医单方和复方制剂较多,但用于治疗脑出血的复方制剂却较少。脑血疏口服液治疗脑出血为我国首创,也是目前我国唯一批准的出血性脑卒中急性期治疗药物^[28]。基础研究表明,脑血疏口服液具有直接促进脑内血肿吸收、降低脑组织丙二醛含量、提高脑组织超氧化物歧化酶活性、抗自由基损伤等作用,因此可用于治疗脑出血^[29];同时,脑血疏口服液可有效改善脑微循环障碍,有利于促进神经元及其功能恢复,因此可用于治疗脑出血后脑水肿和脑缺血。此外,由于颅脑手术患者术后会有瘀血残留、脑水肿甚至渗血,因此,脑血疏口服液也可用于颅脑术后的治疗。

3.3.2 脑血疏口服液的安全性及给药时间 脑血疏口服液属中药复方制剂,服用方便,适应证广泛,在脑出血、脑缺血、颅脑术后及脑水肿早期或晚期均可应用,疗效确切且安全性较高^[30]。按照 2005 版《中国药典》的要求和方法,有学者进行了为期 6 个月的加速稳定性和 24 个月的长期稳定性随访研究,证实脑血疏口服液疗效稳定且可靠;而急性毒理试验和长期毒性试验结果表明,脑血疏口服液试验剂量未见不良反应^[31]。多项研究结果显示,发病 24~48 h 后使用脑血疏口服液是

安全和适宜的,常用剂量为 10 ml/次,3 次/d,口服或鼻饲,30 d 为 1 个疗程。

4 小结

脑出血致死率、致残率较高,脑出血急性期尤其是脑出血后 2~5 d 脑水肿高峰期的治疗是改善患者预后的关键,脑出血后脑水肿的治疗与脑出血的整体有效治疗密不可分,有效控制脑出血后脑水肿造成的二次脑损伤、准确把握治疗时机、选择合适治疗方法具有重要临床意义。

【专家点评】

目前,临床治疗脑出血后脑水肿的方法多种多样且新的治疗方法及药物不断涌现,本共识梳理了常用脑出血后脑水肿治疗药物作用特点、适应证、用量用法及不良反应等,实用性较强,具有较高的指导价值。值得强调的是,脑出血后脑水肿病情变化复杂,临床实践过程中应在积极治疗脑出血基础上根据患者具体情况采用个体化综合治疗措施控制脑水肿,注意长期或单一用药的不良反应,切勿千篇一律。此外,随着对脑出血后脑水肿发生机制研究的不断深入,我们相信将会有更多有效治疗方法或药物出现,本共识仍需根据其临床实践效果等进行及时更新和完善。

参考文献

- [1] PLATTEN M, WICK W. Blood-brain barrier and brain edema [J]. *Handb Clin Neurol*, 2012, 104: 53-62. DOI: 10. 1016/B978-0-444-52138-5. 00005-0.
- [2] MICHINAGA S, KOYAMA Y. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16 (5): 9949-9975. DOI: 10. 3390/ijms16059949.
- [3] CHENG C Y, LEE Y C. Anti-inflammatory effects of traditional Chinese medicines against ischemic injury in In Vivo Models of Cerebral Ischemia [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016 (24): 1-16.
- [4] THRANE A S, RANGROO THRANE V, NEDERGAARD M. Drowning stars: reassessing the role of astrocytes in brain edema [J]. *Trends Neurosci*, 2014, 37 (11): 620-628. DOI: 10. 1016/j. tins. 2014. 08. 010.
- [5] CAO S, ZHU P, YU X, et al. Hydrogen sulfide attenuates brain edema in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats: Possible involvement of MMP-9 induced blood-brain barrier disruption and AQP4 expression [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 621: 88-97. DOI: 10. 1016/j. neulet. 2016. 04. 018.
- [6] FLORCZAK - RZEPKA M, GROND - GINSBACH C, MONTANER J, et al. Matrix metalloproteinases in human spontaneous intracerebral hemorrhage: an update [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 34 (4): 249-262. DOI: 10. 1159/000341686.
- [7] COPIN J C, BENGUALID D J, DA SILVA R F, et al. Recombinant tissue plasminogen activator induces blood-brain barrier breakdown by a matrix metalloproteinase-9-independent pathway after transient focal cerebral ischemia in mouse [J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 34 (7): 1085-1092. DOI: 10. 1111/j. 1460-9568. 2011. 07843. x.
- [8] SEO J H, GUO S, LOK J, et al. Neurovascular matrix metalloproteinases and the blood-brain barrier [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18 (25): 3645-3648. DOI: 10. 2174/138161212802002742.
- [9] DE BOCK M, WANG N, DECROCK E, et al. Endothelial calcium dynamics, connexin channels and blood-brain barrier function [J]. *Prog Neurobiol*, 2013, 108: 1-20. DOI: 10. 1016/j. pneurobio. 2013. 06. 001.
- [10] CAI M, YU Z, WANG L, et al. Tongxinluo reduces brain edema and inhibits post-ischemic inflammation after middle cerebral artery occlusion in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 181: 136-145. DOI: 10. 1016/j. jep. 2016. 01. 026.
- [11] YANG Y, ZHANG Y, WANG Z, et al. Attenuation of acute phase injury in rat intracranial hemorrhage by cerebrolysin that inhibits brain edema and inflammatory response [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41 (4): 748-757. DOI: 10. 1007/s11064-015-1745-4.
- [12] LIU D, ZHANG X, HU B, et al. Src family kinases in brain edema after acute brain injury [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2016, 121: 185-190. DOI: 10. 1007/978-3-319-18497-5_33.
- [13] XIE Q, XI G, KEEP R F, et al. Effects of gender and estrogen receptors on iron-induced brain edema formation [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2016, 121: 341-345. DOI: 10. 1007/978-3-319-18497-5_59.
- [14] OKUBO S, XI G, KEEP R F, et al. Cerebral hemorrhage, brain edema, and heme oxygenase-1 expression after experimental traumatic brain injury [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2013, 118: 83-87. DOI: 10. 1007/978-3-7091-1434-6_14.
- [15] FILIPPIDIS A S, CAROZZA R B, ReKate H L. Aquaporins in brain edema and neuropathological conditions [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 18 (1). pii: E55. DOI: 10. 3390/ijms18010055.
- [16] ZHANG C, LEE J Y, KEEP R F, et al. Brain edema formation and complement activation in a rat model of subarachnoid hemorrhage [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2013, 118: 157-161. DOI: 10. 1007/978-3-7091-1434-6_29.
- [17] DONG Y S, WANG J L, FENG D Y, et al. Protective effect of quercetin against oxidative stress and brain edema in an experimental rat model of subarachnoid hemorrhage [J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11 (3): 282-290. DOI: 10. 7150/ijms. 7634. eCollection 2014.
- [18] 肖志辉, 刘波. MRI 和 CT 诊断脑水肿的比较研究 [J]. *江西医药*, 2009, 44 (8): 822-823. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2238. 2009. 08. 050.
- [19] 苗维, 冯虹, 李敏, 等. 白蛋白治疗对大鼠脑缺血后血管内皮生长因子和脑水肿的影响 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2009, 11 (5): 377-379. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-0126. 2009. 05. 019.
- [20] KIM H, EDWARDS N J, CHOI H A, et al. Treatment strategies to

attenuate perihematomal edema in patients with intracerebral hemorrhage [J]. *World Neurosurg*, 2016, 94: 32 - 41. DOI: 10. 1016/j. wneu. 2016. 06. 093.

[21] 范经世, 李鑫, 佟建洲, 等. 七叶皂甙钠防治全颅放射治疗所致脑水肿的临床研究 [J]. *中药药理与临床*, 2015, 31 (3): 173 - 175. DOI: 10. 13412/j. cnki. zyy. 2015. 03. 062.

[22] 崔晓, 李晓宾, 董瑞国, 等. β -七叶皂甙钠对急性脑梗死后脑水肿的疗效 [J]. *临床神经病学杂志*, 2012, 25 (1): 26 - 28.

[23] JEONG H Y, CHANG J Y, YUM K S, et al. Extended use of hypothermia in elderly patients with malignant cerebral edema as an alternative to hemicraniectomy [J]. *J Stroke*, 2016, 18 (3): 337 - 343. DOI: 10. 5853/jos. 2016. 00276.

[24] HAN Y, SHENG K, SU M, et al. Local mild hypothermia therapy as an augmentation strategy for minimally invasive surgery of hypertensive intracerebral hemorrhage: a meta - analysis of randomized clinical trials [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 13: 41 - 49. DOI: 10. 2147/NDT. S123501. eCollection 2017.

[25] XIN Y, GAO X, JU X, et al. Successful treatment with hyperbaric oxygen therapy for severe brain edema characterized by radiological appearance of pseudosubarachnoid hemorrhage in a child [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12 (3): 1625 - 1627. DOI: 10. 3892/etm. 2016. 3463.

[26] YANG L, TANG J, CHEN Q, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning attenuates neuroinflammation after intracerebral hemorrhage in rats by regulating microglia characteristics [J]. *Brain Res*, 2015, 1627: 21 - 30. DOI: 10. 1016/j. brainres. 2015. 08. 011.

[27] YAN Y, WANG M, ZHANG L, et al. Nao - Xue - Shu oral liquid improves aphasia of mixed stroke [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 709568. DOI: 10. 1155/2015/709568.

[28] 艾鑫, 刘翠. 脑血疏口服液对脑出血大鼠血肿体积的影响及神经功能的保护作用 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12 (7): 859 - 861. DOI: 10. 3969/j. issn. 16721349. 2014. 07. 042.

[29] JIANG H, QIN Y, LIU T, et al. Nao - Xue - Shu oral liquid protects and improves secondary brain insults of hypertensive cerebral hemorrhage [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 9121843. DOI: 10. 1155/2016/9121843.

[30] WU L, LI Y, WANG X, et al. A systematic review and meta - analysis on the treatment of cerebral hemorrhage with NaoXueShu oral liquid [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 8542576. DOI: 10. 1155/2017/8542576.

[31] 罗小兰, 谭头兰. 脑血疏口服液的稳定性考察 [J]. *黑龙江中医药*, 2010, 39 (4): 42 - 43.

(收稿日期: 2017 - 06 - 10; 修回日期: 2017 - 08 - 15)

(本文编辑: 鹿飞飞)

《脑出血后脑水肿管理专家共识》专家组成员 (按姓氏拼音排列): 白凯 (陕西省咸阳市中心医院)、白西民 (陕西省渭南市中心医院)、白宗旭 (陕西省镇安县中医院)、柏鲁宁 (陕西中医药大学附属医院)、包新杰 (中国医学科学院北

京协和医院)、曹杰 (陕西省人民医院)、陈博 (陕西省人民医院)、陈红庆 (中国人民解放军第 161 中心医院)、陈黎波 (陕西省渭南市第二医院)、陈维实 (中国医科大学附属盛京医院抚顺医院)、代永庆 (陕西省汉中市 3201 医院)、杜光勇 (陕西省榆林市第二医院)、方荣进 (陕西省安康市中医医院)、费舟 (空军军医大学西京医院)、高建忠 [陕西省榆林市第一医院 (榆林)]、高李贵 (西安交通大学第二附属医院)、郭振宇 (西安交通大学第二附属医院)、郝东宁 [陕西省榆林市第一医院 (绥德)]、侯晓光 (辽宁省铁岭市中心医院)、胡明军 (西安市第一医院)、贾云峰 (延安大学附属医院)、姜海涛 (西安交通大学第一附属医院)、蒋显峰 (武警后勤学院附属医院)、李东波 (陕西省安康市中心医院)、李惊涛 (陕西省汉中市中心医院)、李寿卫 (长庆油田职工总医院)、李向忠 (陕西省镇安县医院)、李玉雄 (陕西省榆林市中医院)、林涛 (西电集团医院)、刘东 (陕西省安康市人民医院)、刘彦西 [陕西省榆林市第一医院 (绥德)]、刘永建 (陕西省汉中市人民医院)、刘重霄 (西安交通大学第二附属医院)、马向科 (首都医科大学附属北京朝阳医院)、孟庆虎 (山东大学第二医院)、缪星宇 (陕西省人民医院)、庞新闻 (陕西省铜川矿务局中心医院)、濮璟楠 (空军军医大学西京医院)、屈延 (空军军医大学唐都医院)、师蔚 (西安交通大学第二附属医院)、史航宇 (西安市儿童医院)、宋国忠 (西安市第一医院)、宋彦彬 [陕西省榆林市第一医院 (绥德)]、宋英 (北京市大兴区人民医院)、王茂德 (西安交通大学第一附属医院)、王敏娟 (西安医学院附属医院)、王睿智 (西安交通大学第二附属医院)、王涛 (西安市中心医院)、王子璋 (陕西省肿瘤医院)、吴宗涛 (陕西省安康市中医医院)、谢国强 (陕西省核工业 215 医院)、许小兵 (南方医科大学顺德医院)、杨海贵 (陕西省延安市人民医院)、杨军 (陕西省人民医院)、杨小岗 (延安大学附属医院)、杨晓健 (沈阳医学院附属中心医院)、翟跃芬 (西安交通大学第二附属医院)、张笃 (陕西省韩城市人民医院)、张鹏 (陕西省宝鸡市中心医院)、张毅 (陕西中医药大学附属医院)、张越林 (西安医学院)、赵红宇 (中国医科大学附属盛京医院)、赵晓平 (陕西中医药大学附属医院)、郑虎林 [陕西省榆林市第一医院 (榆林)]、郑文平 (陕西省韩城市人民医院)、周峰 [陕西省榆林市第一医院 (绥德)]、周任 (西安交通大学第二附属医院)、周志武 (延安大学附属医院)、朱宏伟 (厦门大学附属第一医院)、左明武 (西安医学院附属宝鸡医院)、左毅 (陕西省核工业 215 医院)。

执笔: 濮璟楠 (空军军医大学西京医院神经外科)

通信作者: 师蔚 (西安交通大学第二附属医院神经外科), E-mail: sweins@163.com



扫描二维码 获取全文