



· 卒中医疗质量管理专栏 ·

2024美国卒中学会Code ICH脑出血早期一体化诊治方案专家共识解读

■ 李之明, 王孜杰, 李琦

基金项目

国家自然科学基金面上项目 (82071337)

作者单位

合肥 230601
安徽医科大学第二附属医院神经内科

通信作者

李琦
qili_md@126.com

【摘要】 脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 的急性期治疗一直是备受关注的话题。2024年来自多个国家的ICH专家在*Stroke*杂志上发布了急性自发性ICH的早期综合管理方案——Code ICH。该专家共识围绕ICH的急性期脑损伤机制、早期一体化诊治方案及未来研究方向提出了详细的推荐意见。本文将对该专家共识进行解读。

【关键词】 脑出血; 专家共识; 血肿扩大; 治疗; 管理

【中图分类号】 R74

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2024.06.012

Interpretation of the American Stroke Association Code ICH Expert Consensus Statement

LI Zhiming, WANG Zijie, LI Qi. Department of Neurology, The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China

Corresponding Author: LI Qi, E-mail: qili_md@126.com

【Abstract】 The acute treatment of intracerebral hemorrhage (ICH) has long been a focus of attention. In 2024, ICH experts from multiple countries have proposed the early comprehensive management plan for acute spontaneous ICH, termed Code ICH, which was published in *Stroke*. The expert consensus provided detailed recommendations on the brain injury mechanism of acute phase, early integrated diagnosis and treatment strategies, and future research directions for ICH. This paper will interpret and analyze the expert consensus.

【Key Words】 Intracerebral hemorrhage; Expert consensus; Hematoma expansion; Treatment; Management



李之明 硕士研究生



李琦 主任医师
教授
博士研究生导师

脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 是第二大卒中亚型, 在高收入国家占有所有卒中的10%~15%, 在中低收入国家中的比例高达25%~55%^[1]。幸存ICH患者神经功能损伤的概率远高于急性缺血性卒中^[2]。对于急性缺血性卒中患者的救治, 目前中国、美国、欧洲国家等已经形成了一套完整的优化工作流程并在全球范围内广泛应用。缺血性卒中诊治质量评估指标包括入院到静脉穿刺 (door-to-needle) 时间和入院到股动脉穿刺 (door-to-groin puncture) 时间等^[3]。然而, 目前尚无类似适用于评估ICH诊治效能的时间指标。

正如溶栓和取栓研究对急性缺血性卒中诊治产生的影响, 目前进行的ICH早期干预试验,

有望在未来几年内改变ICH临床实践。同时, 大量证据表明, 目前已有的多种治疗方法具备改善ICH患者预后的潜力。迄今为止, 全球范围内的初级和综合卒中中心对ICH诊治尚缺乏有效的标准化流程。基于当前的研究进展, 来自中国、美国、加拿大、澳大利亚、部分欧洲国家等多个国家及地区的ICH领域专家于2024年提出了急性自发性ICH的早期综合管理方案——Code ICH, 并在*Stroke*杂志上发表^[4]。

该专家共识倡导在患者入院初期的关键阶段实施一套标准、快速、基于临床证据的综合管理方案, 持续推动未来ICH管理方案的创新、最佳实践的标准化和质量改进。笔者希望Code ICH能够填补现有空白。本文回顾了该专

家共识所列举的现有科学数据,阐明了该专家共识所提出的将基于时间的质量指标用于ICH的急诊救治方案。该方案旨在通过早期干预和综合管理,聚焦于血压控制、抗凝药物逆转等治疗方法的时间基准,进一步优化以上干预措施的效益,从而有效改善患者的神经功能预后。本文将对Code ICH进行详细解读,并探讨该方案在人群中实施可能带来的获益,以及实施过程中可能面临的挑战。

1 脑出血相关脑损伤的病理生理学机制

Code ICH首先探讨了ICH后数小时至数日内脑损伤的两种机制:血肿扩大和血肿周围水肿(perihematomal edema, PHE)。血肿扩大作为急性期继发性脑损伤的一个潜在且可调控因素,是ICH干预中非常有前景的治疗靶点^[5-6]。因此,早期准确预测患者发生血肿扩大的风险对于指导治疗方案具有重要意义。发病到首次CT时间是血肿扩大最可靠的预测指标,也是多项血肿扩大预测评分的基本要点^[7-8]。聚焦ICH后血肿扩大时间进程的研究表明,发病到基线头颅CT时间与血肿扩大风险呈非线性负相关,提示血肿扩大多在ICH超早期发生^[6-7]。CTA点征(spot sign)提示局灶性造影剂外渗到血肿,反映了血肿内活动性出血或血管破裂的存在,提示有持续出血的风险^[9]。然而,在非凝血障碍患者中使用CTA点征来筛选靶向治疗人群的临床试验未能改善患者功能预后,这可能是治疗时间窗延长和点征阳性率较低所致^[10-11]。近年来,新发现的非增强CT血肿扩大影像学标志物如黑洞征、岛征、漩涡征、混合征等对血肿扩大的预测作用也开始受到关注,并在多项研究中得到验证^[12-13]。

ICH后的PHE可引起颅内压升高,从而导致脑组织移位和脑疝。早期血肿对周围脑组织的机械压迫以及对血脑屏障的破坏,使血液中的分子(如血浆蛋白等)渗入脑组织,进而引发炎症反应,增加血脑屏障的通透性,结合氧化

应激等机制,最终导致水肿加重^[14-16]。严重的PHE通常意味着更大的占位效应。多项研究发现,校正血肿体积后,PHE仍与ICH患者的不良预后独立相关^[17-18]。目前,PHE的治疗策略主要为常规的降低颅内压,治疗措施有渗透疗法和去骨瓣减压术^[17]。早期血肿清除术可有效减轻局部组织压迫,并显著减少血液与脑组织的接触,从而减轻血肿周围的脑损伤。对于大量出血患者,可以采用脑室引流、渗透疗法和过度通气等紧急救治手段来降低颅内压和占位效应。及时的抗水肿治疗对降低发病48 h后的晚期神经功能恶化具有重要意义^[19]。

Code ICH推荐:

治疗PHE及相关脑组织损伤的策略充满希望,但特定的神经保护方法尚未得到验证。通过早期手术减压,可以有效减轻局部脑组织压迫,并最大限度地减少血液和大脑之间的接触负担,从而减轻血肿周围脑损伤。对于出血量大的患者,可以采用脑室引流、渗透压疗法和过度通气等措施来降低颅内压和缓解占位效应,并将其作为紧急救治措施。

笔者认为,血肿扩大是ICH早期可以进行干预且有望改善预后的重要靶点,应强调早期进行抗血肿扩大治疗的重要性。类似于急性缺血性卒中的溶栓时间窗,ICH也有血肿扩大时间窗和抗血肿扩大时间窗,在治疗时间窗(2~3 h)内快速开展抗血肿扩大治疗有望阻止血肿扩大,进而改善患者预后。因此,笔者呼吁建立基于时间的ICH超早期质量控制方案,以使ICH患者能够得到及时、有效的救治,从而降低致残、致死率并改善患者预后。

2 抗血肿扩大治疗

2.1 血压控制 血压升高是ICH急性期的常见表现,并与血肿扩大和不良预后相关^[5-6]。Code ICH通过对急性期降压时间、血压范围与预后关系的研究进行分析,提出急性期血压控制可能降低血肿扩大风险并改善ICH

患者预后的观点,并对几项相关的临床试验进行了概述。

急性脑出血患者强化降血压试验 (intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial, INTERACT) 2和急性脑出血患者降压治疗试验-II (antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage II trial, ATACH-II) 分别探讨了ICH发病6 h内和4.5 h内目标收缩压 <140 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 的强化降压治疗效果^[20-21]。尽管这两项试验均显示降压治疗在主要临床终点(随机分组3个月后不良结局患者的比例,其中INTERACT 2定义为mRS评分为3~6分, ATACH-II定义为mRS评分为4~6分)上无显著获益,但早期降压治疗在特定亚组中可降低血肿扩大风险,表明强化降压治疗是安全可行的。对ATACH-II的进一步分析发现,ICH后超早期(<2 h)治疗能显著降低血肿扩大和不良预后风险,在深部ICH患者和亚洲患者中更明显^[22-24]。对INTERACT 2和ATACH-II基于个体参与者数据的荟萃分析发现,在轻度至中度ICH患者中,早期稳定地将收缩压降至120~130 mmHg与更好的结局相关,而第1个小时内血压下降幅度超过60 mmHg可能导致更差的结局^[25]。

Code ICH血压控制推荐:

尽管目前对ICH发病6 h内实施强化降压能否降低血肿扩大风险尚无一致结论,但有多项证据支持早期开始强化降压可以降低急性ICH患者特定亚组人群血肿扩大的风险并改善预后。

笔者认为,血压控制是ICH急性期管理的关键环节。INTERACT 3结果提示综合管理可以改善预后,但是综合治疗组与常规治疗组的组间血压差异不明显^[26]。笔者团队前期研究发现ICH超早期(<2 h)强化降压可以减少血肿扩大并改善患者预后^[24]。西班牙的急性脑出血患者快速、密集和持续降压 (rapid, intensive,

and sustained BP lowering in acute ICH, RAINS) 多中心前瞻性队列研究发现,ICH确诊后60 min内达到收缩压目标 (<140 mmHg) 的患者血肿扩大率低于未达到收缩压目标的患者^[27]。最近INTERACT 4结果提示,ICH超早期(<2 h)降压可以改善患者预后^[28]。因此,Code ICH强调对于血压增高的ICH患者要像急性缺血性卒中溶栓治疗一样,争分夺秒地控制血压。

2.2 非凝血性脑出血的止血治疗 预防血肿扩大的另一个潜在方法是使用止血药物。Code ICH通过对止血治疗时间和预后进行分析,强调早期止血治疗的潜在价值,并且对几种临床常见止血药物的治疗效果和现有证据进行了概述。

2.2.1 重组活化因子VII 重组活化因子VII (recombinant activated factor VII, rFVIIa) 能激活凝血因子X并生成凝血酶,实现局部止血^[29]。rFVIIa治疗急性脑出血 (factor seven for acute hemorrhagic stroke, FAST) 试验发现,rFVIIa可降低血肿扩大风险,特别是在发病后3 h内接受治疗的患者中效果显著^[29]。二次分析表明,少量(<5 mL)脑室出血的非老年(<70 岁)患者在症状出现后早期(<2.5 h)使用rFVIIa进行止血治疗,有降低血肿扩大风险和改善功能预后的趋势^[30]。脑出血“点征”选择指导止血治疗(‘spot sign’ selection of intracerebral hemorrhage to guide hemostatic therapy, POTLIGHT)和“点征”指导下脑出血患者血肿扩大治疗研究(the spot sign for predicting and treating ICH growth study, STOP-IT)使用CTA点征筛选适合接受rFVIIa治疗的患者,虽然结果显示rFVIIa未能显著降低血肿扩大风险或改善临床预后,但这可能受到治疗时间窗较短的影响,导致试验循证效力不足^[11]。

2.2.2 氨甲环酸 氨甲环酸是抗纤维蛋白溶解剂,能够抑制纤溶酶原激活,从而减少出血。

既往临床试验表明在3 h内用药能减少外伤患者颅内出血相关的死亡率^[31-32]。氨甲环酸治疗脑出血 (tranexamic acid for intracerebral haemorrhage, TICH-2) 试验和氨甲环酸对点征预测急性脑出血进展 (tranexamic acid for acute ICH growth predicted by spot sign, TRAIGE) 研究结果显示, 在ICH发病8 h内使用氨甲环酸并未显著改善患者的功能预后或降低血肿扩大发生率, 这可能与研究的治疗时间窗较长有关^[33-34]。对点征指导的氨甲环酸治疗预防血肿扩大试验 (spot sign and tranexamic acid on preventing ICH growth-australasia trial, STOP-AUST) 进一步研究发现, 在发病3 h内治疗的患者血肿扩大风险有降低趋势, 强调了早期干预的重要性^[35]。一项荟萃分析表明, 具有CT黑洞征的患者在止血治疗后血肿扩大风险显著降低, 这强调了在时间窗内使用影像学标志物筛选靶向止血治疗人群的重要性^[36]。

Code ICH止血治疗推荐:

当前证据不足以支持常规使用rFVIIa或氨甲环酸降低非凝血障碍性ICH患者发生血肿扩大的风险。未来研究需要联合影像学筛选血肿扩大高风险人群, 进行更多的超早期 (<3 h) 止血治疗试验来探究这些干预的有效性。

笔者认为, 在治疗非凝血障碍性ICH患者时, 现有的止血药如rFVIIa和氨甲环酸常规使用仍缺乏充分的证据支持。需要在未来的研究中结合先进的影像学技术筛选血肿扩大高风险人群, 重点关注超早期的止血治疗试验。

2.3 抗凝逆转 随着老龄化和心血管疾病发生率的增加, 口服抗凝剂的使用人数显著上升。研究显示, 约18%的ICH患者正在接受口服抗凝剂治疗, 这些患者预后较差, 死亡率高达67%^[37]。Code ICH通过对抗凝逆转时间和预后进行分析, 强调早进行抗凝逆转治疗的重要性, 并且对几种临床常见的抗凝剂及其逆转剂的治疗效果和现有证据进行了概述。

2.3.1 华法林 华法林是一种常用的维生素K拮抗剂 (vitamin K antagonist, VKA), 通过抑制凝血因子II、VII、IX和X的合成来发挥作用。凝血酶原复合物 (prothrombin complex concentrate, PCC) 主要用于治疗维生素K依赖性凝血功能障碍引起的严重出血事件^[38]。有研究表明, 使用PCC快速逆转华法林的抗凝作用 (INR<1.3) 并在发病后4 h内将收缩压控制在<160 mmHg, 可显著降低血肿扩大的发生率^[39]。INR逆转的时机与血肿扩大的发生频率和相对风险之间有密切关系, 早期INR正常化对减少VKA使用患者的血肿扩大风险尤为重要^[40-41]。

2016年的香豆素诱导脑出血患者的国际标准化比值 (international normalized ratio normalization in coumadin-induced intracerebral hemorrhage, INCH) 研究显示, PCC组在治疗后3 h内达到INR正常化的比例为67%, 而新鲜冰冻血浆组仅为9%^[38]。INR更早、更快恢复正常显著降低了血肿扩大风险, 且PCC治疗有降低死亡率的趋势。静脉注射维生素K和PCC被认为是治疗华法林相关ICH的推荐疗法。

2.3.2 直接凝血酶抑制剂 依达赛珠单抗 (idarucizumab) 是一种与达比加群高度亲和的人源化单克隆抗体片段, 能够快速逆转达比加群的抗凝作用。在紧急情况下, 静脉注射依达赛珠单抗可安全且迅速地逆转达比加群的抗凝作用^[42-43]。

2.3.3 Xa因子抑制剂 近年来, Xa因子 (factor Xa, FXa) 抑制剂被广泛用于预防心房颤动相关卒中和静脉血栓栓塞^[44]。andexanet alfa是一种特异性逆转剂, 能够中和FXa抑制剂的抗凝作用。研究显示, 静脉注射后2~5 min内, andexanet alfa即可逆转利伐沙班和阿哌沙班的抗凝活性^[45-46]。一项单臂研究——andexanet alfa在FXa抑制剂相关急性严重出血患者中的前瞻性开放标签研究

(prospective, open-label study of andexanet alfa in patients receiving a factor Xa inhibitor who have acute major bleeding, ANNEXA-4) 纳入了352例FXa抑制剂相关急性严重出血患者,其中227例颅内出血患者在发病后18 h内接受了andexanet alfa治疗,复查影像学检查结果显示止血效果良好(出血体积增加<35%)^[44, 47]。

4种因子凝血酶原复合物浓缩物(four-factor PCC, 4F-PCC)通常作为一种非特异性凝血因子替代方法,用于纠正与FXa抑制剂相关的严重出血^[48]。虽然目前无直接比较4F-PCC和andexanet alfa在逆转FXa抑制剂疗效方面的研究,但一项荟萃分析表明,4F-PCC和andexanet alfa的有效止血率相似(80.1% vs. 80.7%),但andexanet alfa的血栓栓塞发生率更高(10.7% vs. 4.3%)^[49]。另一项研究显示,andexanet alfa在颅内出血患者中的止血效果更好(86% vs. 68%),死亡率更低(8% vs. 20%)^[50]。然而,该研究中近一半的患者为蛛网膜下腔或硬膜下腔出血。回顾性分析ANNEXA-4和德国口服抗凝剂相关性脑出血的多中心分析-第二部分(German-wide multicenter analysis of oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage-part two, RETRACE II)研究的数据发现,andexanet alfa与常规治疗相比可显著降低ICH患者血肿扩大风险^[51]。虽然缺乏有效的证据,但在条件允许的情况下,尤其是在危及生命时使用特异性逆转剂进行治疗是可行的。

Code ICH抗凝逆转药物推荐:

针对非凝血障碍性ICH患者的止血疗法目前仍处于试验阶段。目前已开发出常用口服抗凝剂的特定逆转药物,但对于凝血障碍性ICH,各种竞争性逆转方案的效果仍不明确。综上所述,应尽快实施抗凝逆转,以降低血肿扩大风险。

笔者认为尽早识别抗凝引起的ICH并迅速采取逆转措施是抗血肿扩大治疗的关键。最近关于andexanet alfa用于FXa抑制剂相关急性ICH的研究显示,与常规治疗相比,andexanet alfa对血肿扩大的控制效果更好,这为抗血肿扩大治疗带来了曙光^[52]。临床上,应该加强急诊科和神经科的合作,在第一时间询问患者抗凝药物使用史,并紧急评估凝血功能,同时急诊应该像配备急性缺血性卒中溶栓药物一样配备抗凝逆转药物。美国“跟着指南走”(get with the guidelines)队列研究分析了9492例抗凝药物相关ICH患者的资料,发现缩短入院到抗凝逆转治疗时间(door-to-treatment time, DTT) <60 min与死亡率降低相关,但该队列仅有27.7%的患者DTT<60 min。如同对急性缺血性卒中要控制入院至溶栓时间一样,Code ICH强调应在ICH患者入院60 min内进行抗凝逆转^[53]。

2.4 手术清除血肿

手术清除血肿是一种有前景的治疗方法,可以减少ICH的血肿体积和占位效应,减轻神经毒性,但目前尚无单一的试验能够明确证明手术清除血肿的益处^[54]。Code ICH通过对手术方式和手术时间进行分析,强调早期手术干预的重要性,同时列举了目前具有代表性的相关临床试验,分析了不同手术方式与时间对预后的影响。

不同手术方式可能会对预后产生影响。缺血性心力衰竭的手术治疗(surgical treatment for ischemic heart failure, STICH)和STICH II研究聚焦开颅手术对ICH患者预后的影响进行了研究,但手术组与非手术组差异均无统计学意义^[55-56]。荟萃分析显示,微创手术治疗的ICH患者功能结局显著优于非手术患者,且微创手术具有有效清除血肿、对脑组织损害较小的优点^[57]。然而,手术方式对预后的影响可能不是主要因素,荟萃分析表明无论开颅手术还是微创手术,都能改善功能预后,降低死亡率^[58]。

ICH的最佳手术时间仍存争议。早期研究显示,过早开颅手术有持续出血的风险^[59]。微创手术联合rt-PA清除脑出血患者血肿(minimally invasive surgery plus rt-PA for ICH evacuation phase III, MISTIE III)研究显示,对中等至大量脑出血患者进行微创手术联合溶栓治疗未能显著提高1年预后良好患者的比例,这可能与手术时间过晚,无法最大限度地减轻PHE和延缓炎症性脑损伤进展有关^[60]。早期脑出血微创血肿清除术(early minimally invasive removal of intracerebral hemorrhage, ENRICH)研究显示,发病24 h内接受微创手术的ICH患者功能结局优于单纯药物治疗的患者,这更强调了早期手术干预的重要性^[61]。荟萃分析表明早期通过开颅、内镜抽吸术等手术方式去除血凝块优势更大,发病后越早手术,效果越好^[62]。一项单中心研究也证实,在接受微创手术的ICH患者中,发病到血肿清除时间与功能预后独立相关,时间每延长1 h,不良预后风险增加5%^[63]。

Code ICH推荐:

目前研究数据表明,早期行血肿清除术可成功清除大部分血肿,有改善ICH患者预后的趋势,但有关血肿清除的最佳手术时间窗和手术方式的研究仍在进行中。

笔者认为,手术是治疗大量脑出血患者的重要干预方式,尽管多数外科手术相关临床研究得出了阴性结果,但最近的ENRICH研究发现,对于出血量30~80 mL的脑叶出血,微创手术治疗可以改善患者180 d预后^[61]。这为ICH微创治疗带来了曙光,不过对基底节区ICH仍需要进一步研究。此外,血肿清除的手术时间窗可能是更为重要的预后影响因素。

2.5 综合管理 综合管理模式在多种疾病治疗中展示了改善患者预后的潜力,如败血症、围手术期恢复和医院获得性感染等^[64-66]。对ICH患者实施全面管理方案以控制发热、高血糖和吞咽功能障碍,同样显示出了积极效果^[67]。

Code ICH通过对ICH患者综合管理的方案内容及执行时间进行分析,强调多种途径干预、早期迅速干预的重要性,并且介绍了该领域的代表性研究结果。

在脑出血急性护理组合措施(acute bundle of care for intracerebral hemorrhage, ABC-ICH)研究中,综合护理方案设定了ICH抗凝逆转和血压控制的时间目标,并提供了直接获取神经外科和重症护理服务的途径,这些综合管理措施显著缩短了达到目标血压的时间(43 min vs. 383 min),并降低了30 d死亡率,同时减少了家属“放弃治疗”的比例,帮助患者更好地进行进一步治疗^[68]。INTERACT 3评估了7036例ICH患者在发病6 h内且入院后1 h内接受组合性干预的有效性,包括强化降压(目标收缩压<140 mmHg)、控制血糖、控制体温和抗凝逆转治疗^[26]。该研究采用阶梯-楔形聚类随机化设计,所有医院逐步从常规治疗转换为干预治疗。研究结果显示,对于自发性ICH患者,组合性干预管理显著降低了患者6个月不良功能预后率,其总体治疗效果由强化降压主导^[26]。

Code ICH综合管理评价:

多个医学领域诊治经验表明,综合管理可提高患者对最佳实践的依从性,并改善临床疗效和患者预后。研究显示,聚焦于早期血压控制和抗凝逆转的ICH综合管理是可行且有效的。

笔者认为,综合管理模式是提高ICH患者预后的关键。在临床实践中,应加强多学科团队,特别是急诊科、神经内科、神经外科之间的密切协作。尽早识别和处理关键问题,如降压和抗凝逆转,有望改善患者的预后。ICH患者的管理需要从院前、急诊、住院期间及出院后进行全流程多维度一体化诊治。因此呼吁建立出血性卒中单元,对ICH患者进行系统化管理,从而减少并发症,提高患者的生存质量。

3 从无效治疗到急性期Code ICH: 脑出血治疗曙光初现

虽然既往ICH研究结果多为阴性,但近年来ICH诊治取得快速进展。STICH研究显示开颅血肿清除手术对距离脑表面深度>1 cm的皮质下出血患者可能有效^[59]。尽管INTERACT 2和ATACH-II的主要终点结局是阴性结果,但是这两项研究充分证明了强化降压的安全性,为ICH降压治疗奠定了理论基础^[20-21]。2020年对ATACH-II的再次分析强调了扩大抗血肿时间窗的作用,研究者发现在ICH超早期(<2 h)进行强化降压可减少血肿扩大,改善ICH预后,为时间窗内治疗ICH带来曙光^[24]。INTERACT 3首次在多中心大样本中证明,综合管理可以改善ICH患者的功能预后,而延迟这些治疗会增加不良预后的风险^[26]。最近的INTERACT 4证实,在救护车上超早期(<2 h)降压可改善ICH患者预后,为ICH的超早期治疗提供了更高级别证据^[28]。近期发布的ENRICH研究首次证明了在发病24 h内进行床旁微创束旁手术可使特定ICH患者受益^[61]。这强调了ICH外科治疗同样需要重视时间窗。

缺血性卒中的治疗强调“时间就是大脑”,这一概念同样适用于ICH患者。Code ICH认为与急性缺血性卒中相比,ICH可能更需要及时干预。现有证据也充分支持在ICH急性期实施基于时间窗的血压控制、抗凝逆转治疗等,超过时间窗会削弱干预带来的获益,增加不良预后风险。因此,呼吁建立Code ICH脑出血超早期一体化诊治体系,同时建立基于时间的质量控制体系,做好ICH诊疗的全程管理。

根据Code ICH的建议,急性ICH患者应尽快进行头颅影像学检查,一旦确诊,立即启动Code ICH小组,迅速评估并在入院60 min内开始干预,控制血压并纠正凝血功能障碍。静脉使用尼卡地平类药物控制血压。针对不同抗凝剂,如VKA、FXa抑制剂或直

接凝血酶抑制剂等,选用最合适的药物进行抗凝逆转,确保在患者到达急诊60 min内开始治疗。紧急情况下,应在医师确认患者符合条件后立即用药,不需等待审核,可事后于质量改进会议评估以上措施是否准确实施。应充分发挥临床药师的作用,协助制定基于循证证据的治疗方案,以加快临床决策效率,保证紧急救助情况下更快地应用降压和抗凝逆转药物。

Code ICH也对初级卒中中心的ICH管理流程提出了指导意见。初级卒中中心应充分利用多学科团队,包括急诊、神经内科、神经外科医师等,以优化ICH管理。医院应持续收集数据,不断改进Code ICH方案中的干预措施。急诊影像结果应在45 min内报告,确定患者是否需要手术干预。对于出血量大、脑室内出血或意识水平低下的患者,建议在基线CT后24 h内进行复查,并快速评估是否需要外科干预。同时,Code ICH指出,对于ICH患者预后不良的悲观态度应当被打破,积极的早期管理是关键。与任何其他医疗紧急情况一样,ICH的积极管理是Code ICH的重要组成部分。

最后,Code ICH为未来ICH的管理与研究指出了方向。首先,利用人工智能和影像组学预测ICH血肿扩大的高级成像技术,或可优化早期诊断和决策。其次,针对非凝血障碍性ICH,探索超早期止血治疗的有效方案,研发和应用抗凝药物相关ICH的特异性逆转药物,以提高治疗效果也是关键方向。再次,神经保护疗法和优化早期手术干预策略也能进一步改善ICH患者的预后。最后,应改进神经危重症护理支持,提升患者康复质量。Code ICH倡导全球医务人员、认证机构和制定循证指南的组织采用Code ICH,在此基础上制定和实施针对ICH这一重大疾病的疗效评估和质量提升标准,进一步改善患者预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990—2019; a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20 (10) : 795-820.
- [2] VAN ASCH C J, LUITSE M J, RINKEL G J, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin; a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9 (2) : 167-176.
- [3] DEMEL S L, STANTON R, AZIZ Y N, et al. Reflection on the past, present, and future of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke[J/OL]. *Neurology*, 2021, 97 (20 Suppl 2) : S170-S177[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012806>.
- [4] LI Q, YAKHKIND A, ALEXANDROV A W, et al. Code ICH; a call to action[J]. *Stroke*, 2024, 55 (2) : 494-505.
- [5] BROUWERS H B, CHANG Y C, FALCONE G J, et al. Predicting hematoma expansion after primary intracerebral hemorrhage[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71 (2) : 158-164.
- [6] AL-SHAHI SALMAN R, FRANTZIAS J, LEE R J, et al. Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage; a systematic review and meta-analysis of individual patient data[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17 (10) : 885-894.
- [7] WANG X, ARIMA H, AL-SHAHI SALMAN R, et al. Clinical prediction algorithm (BRAIN) to determine risk of hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2015, 46 (2) : 376-381.
- [8] YOGENDRAKUMAR V, MOORES M, SIKORA L, et al. Evaluating hematoma expansion scores in acute spontaneous intracerebral hemorrhage; a systematic scoping review[J]. *Stroke*, 2020, 51 (4) : 1305-1308.
- [9] BOULOUIS G, MOROTTI A, BROUWERS H B, et al. Association between hypodensities detected by computed tomography and hematoma expansion in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73 (8) : 961-968.
- [10] OVESEN C, JAKOBSEN J C, GLUUD C, et al. Tranexamic acid for prevention of hematoma expansion in intracerebral hemorrhage patients with or without spot sign[J]. *Stroke*, 2021, 52 (8) : 2629-2636.
- [11] GLADSTONE D J, AVIV R I, DEMCHUK A M, et al. Effect of recombinant activated coagulation factor VII on hemorrhage expansion among patients with spot sign-positive acute intracerebral hemorrhage; the SPOTLIGHT and STOP-IT randomized clinical trials[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76 (12) : 1493-1501.
- [12] MOROTTI A, ARBA F, BOULOUIS G, et al. Noncontrast CT markers of intracerebral hemorrhage expansion and poor outcome: a meta-analysis[J]. *Neurology*, 2020, 95 (14) : 632-643.
- [13] SPORNS P B, SCHWAKE M, KEMMLING A, et al. Comparison of spot sign, blend sign and black hole sign for outcome prediction in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *J Stroke*, 2017, 19 (3) : 333-339.
- [14] KEEP R F, HUA Y, XI G H. Intracerebral haemorrhage; mechanisms of injury and therapeutic targets[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11 (8) : 720-731.
- [15] IRONSIDE N, CHEN C J, DING D, et al. Perihematomal edema after spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2019, 50 (6) : 1626-1633.
- [16] WANG J. Preclinical and clinical research on inflammation after intracerebral hemorrhage[J]. *Prog Neurobiol*, 2010, 92 (4) : 463-477.
- [17] CHEN Y H, CHEN S P, CHANG J B, et al. Perihematomal edema after intracerebral hemorrhage; an update on pathogenesis, risk factors, and therapeutic advances[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 740632[2024-01-01]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.740632>.
- [18] HUANG X Y, WANG D, MA Y Q, et al. Perihematomal edema-based CT-radiomics model to predict functional outcome in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2023, 104 (9) : 391-400.
- [19] SUN W P, PAN W Q, KRANZ P G, et al. Predictors of late neurological deterioration after spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2013, 19 (3) : 299-305.
- [20] ANDERSON C S, HEELEY E, HUANG Y N, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (25) : 2355-2365.
- [21] QURESHI A I, PALESCH Y Y, BARSAN W G, et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (11) : 1033-1043.
- [22] TOYODA K, PALESCH Y Y, KOGA M, et al. Regional differences in the response to acute blood pressure lowering after cerebral hemorrhage[J/OL]. *Neurology*, 2021, 96 (5) : e740-e751[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011229>.
- [23] LEASURE A C, QURESHI A I, MURTHY S B, et al. Intensive blood pressure reduction and perihematomal edema expansion in deep intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2019, 50 (8) : 2016-2022.

- [24] LI Q, WARREN A D, QURESHI A I, et al. Ultra-early blood pressure reduction attenuates hematoma growth and improves outcome in intracerebral hemorrhage[J]. *Ann Neurol*, 2020, 88 (2) : 388-395.
- [25] MOULLAALI T J, WANG X, MARTIN R H, et al. Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18 (9) : 857-864.
- [26] MA L, HU X, SONG L L, et al. The third intensive care bundle with blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT 3) : an international, stepped wedge cluster randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2023, 402 (10395) : 27-40.
- [27] RODRIGUEZ-LUNA D, PANCORBO O, LLULL L, et al. Effects of achieving rapid, intensive, and sustained blood pressure reduction in intracerebral hemorrhage expansion and functional outcome[J/OL]. *Neurology*, 2024, 102 (9) : e209244[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000209244>.
- [28] LI G, LIN Y P, YANG J, et al. Intensive ambulance-delivered blood-pressure reduction in hyperacute stroke[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390 (20) : 1862-1872.
- [29] MAYER S A. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2007, 38 (2 Suppl) : 763-767.
- [30] MAYER S A, DAVIS S M, SKOLNICK B E, et al. Can a subset of intracerebral hemorrhage patients benefit from hemostatic therapy with recombinant activated factor VII? [J]. *Stroke*, 2009, 40 (3) : 833-840.
- [31] WILLIAMS-JOHNSON J A, MCDONALD A H, STRACHAN G G, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2) : a randomised, placebo-controlled trial[J]. *West Indian Med J*, 2010, 59 (6) : 612-624.
- [32] CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3) : a randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 394 (10210) : 1713-1723.
- [33] SPRIGG N, FLAHERTY K, APPLETON J P, et al. Tranexamic acid for hyperacute primary intracerebral haemorrhage (TICH-2) : an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391 (10135) : 2107-2115.
- [34] LIU J Y, NIE X M, GU H Q, et al. Tranexamic acid for acute intracerebral haemorrhage growth based on imaging assessment (TRAIGE) : a multicentre, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2021, 6 (2) : 160-169.
- [35] MERETOJA A, YASSIN, WU T Y, et al. Tranexamic acid in patients with intracerebral haemorrhage (STOP-AUST) : a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19 (12) : 980-987.
- [36] NIE X M, LIU J Y, LIU D C, et al. Hemostatic therapy in spontaneous intracerebral haemorrhage patients with high-risk of haematoma expansion by CT marker: a systematic review and meta-analysis of randomised trials[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2021, 6 (2) : 170-179.
- [37] STEINER T, WEITZ J I, VELTKAMP R. Anticoagulant-associated intracranial hemorrhage in the era of reversal agents[J]. *Stroke*, 2017, 48 (5) : 1432-1437.
- [38] STEINER T, POLI S, GRIEBE M, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH) : a randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15 (6) : 566-573.
- [39] KURAMATSU J B, GERNER S T, SCHELLINGER P D, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage[J]. *JAMA*, 2015, 313 (8) : 824-836.
- [40] GOLDSTEIN J N, THOMAS S H, FRONTIERO V, et al. Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2006, 37 (1) : 151-155.
- [41] HUTTNER H B, SCHELLINGER P D, HARTMANN M, et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates[J]. *Stroke*, 2006, 37 (6) : 1465-1470.
- [42] BISWAS S, BAHAR Y, BAHAR A R, et al. Present knowledge on direct oral anticoagulant and novel oral anti coagulants and their specific antidotes; a comprehensive review article[J/OL]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48 (2) : 101483[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101483>.
- [43] POLLACK C V, Jr, REILLY P A, VAN RYN J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal—full

- cohort analysis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (5) : 431-441.
- [44] DEMCHUK A M, YUE P, ZOTOVA E, et al. Hemostatic efficacy and anti-FXa (factor Xa) reversal with andexanet alfa in intracranial hemorrhage: ANNEXA-4 substudy[J]. *Stroke*, 2021, 52 (6) : 2096-2105.
- [45] GHADIMI K, DOMBROWSKI K E, LEVY J H, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor related anticoagulation[J]. *Expert Rev Hematol*, 2016, 9 (2) : 115-122.
- [46] SIEGAL D M, CURNUTTE J T, CONNOLLY S J, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (25) : 2413-2424.
- [47] CONNOLLY S J, CROWTHER M, EIKELBOOM J W, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (14) : 1326-1335.
- [48] GERNER S T, KURAMATSU J B, SEMBILL J A, et al. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage[J]. *Ann Neurol*, 2018, 83 (1) : 186-196.
- [49] GÓMEZ-OUTES A, ALCUBILLA P, CALVO-ROJAS G, et al. Meta-analysis of reversal agents for severe bleeding associated with direct oral anticoagulants[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77 (24) : 2987-3001.
- [50] COSTA O S, CONNOLLY S J, SHARMA M, et al. Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of apixaban- or rivaroxaban-associated intracranial hemorrhage: a propensity score-overlap weighted analysis [J/OL]. *Critical Care*, 2022, 26 (1) : 180[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04043-8>.
- [51] HUTTNER H B, GERNER S T, KURAMATSU J B, et al. Hematoma expansion and clinical outcomes in patients with factor-Xa inhibitor-related atraumatic intracerebral hemorrhage treated within the ANNEXA-4 trial versus real-world usual care[J]. *Stroke*, 2022, 53 (2) : 532-543.
- [52] CONNOLLY S J, SHARMA M, COHEN A T, et al. Andexanet for factor Xa inhibitor-associated acute intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390 (19) : 1745-1755.
- [53] SHETH K N, SOLOMON N, ALHANTI B, et al. Time to anticoagulation reversal and outcomes after intracerebral hemorrhage[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81 (4) : 363-372.
- [54] GROSS B A, JANKOWITZ B T, FRIEDLANDER R M. Cerebral intraparenchymal hemorrhage: a review[J]. *JAMA*, 2019, 321 (13) : 1295-1303.
- [55] MENDELOW A D, GREGSON B A, FERNANDES H M, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the international surgical trial in intracerebral haemorrhage (STICH) : a randomised trial[J]. *Lancet*, 2005, 365 (9457) : 387-397.
- [56] MENDELOW A D, GREGSON B A, ROWAN E N, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II) : a randomised trial[J]. *Lancet*, 2013, 382 (9890) : 397-408.
- [57] ZHOU X Y, CHEN J J, LI Q, et al. Minimally invasive surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Stroke*, 2012, 43 (11) : 2923-2930.
- [58] SONDAG L, SCHREUDER F H B M, BOOGAARTS H D, et al. Neurosurgical intervention for supratentorial intracerebral hemorrhage[J]. *Ann Neurol*, 2020, 88 (2) : 239-250.
- [59] MORGENSTERN L B, FRANKOWSKI R F, SHEDDEN P, et al. Surgical treatment for intracerebral hemorrhage (STICH) : a single-center, randomized clinical trial[J]. *Neurology*, 1998, 51 (5) : 1359-1363.
- [60] HANLEY D F, THOMPSON R E, ROSENBLUM M, et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III) : a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393 (10175) : 1021-1032.
- [61] PRADILLA G, RATCLIFF J J, HALL A J, et al. Trial of early minimally invasive removal of intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390 (14) : 1277-1289.
- [62] GREGSON B A, BRODERICK J P, AUER L M, et al. Individual patient data subgroup meta-analysis of surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2012, 43 (6) : 1496-1504.
- [63] KELLNER C P, SONG R, ALI M, et al. Time to evacuation and functional outcome after minimally invasive endoscopic intracerebral hemorrhage evacuation[J/OL]. *Stroke*, 2021, 52 (9) : e536-e539[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034392>.
- [64] LJUNGQVIST O, SCOTT M, FEARON K C. Enhanced recovery after surgery: a review[J]. *JAMA Surg*, 2017, 152 (3) : 292-298.

- [65] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J/OL]. Crit Care Med, 2021, 49 (11) : e1063-e1143[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005337>.
- [66] CARDO D, DENNEHY P H, HALVERSON P, et al. Moving toward elimination of healthcare-associated infections: a call to action[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010, 31 (11) : 1101-1105.
- [67] MIDDLETON S, COUGHLAN K, MNATZAGANIAN G, et al. Mortality reduction for fever, hyperglycemia, and swallowing nurse-initiated stroke intervention: QASC trial (quality in acute stroke care) follow-up[J]. Stroke, 2017, 48 (5) : 1331-1336.
- [68] PARRY-JONES A R, SAMMUT-POWELL C, PAROUTOGLU K, et al. An intracerebral hemorrhage care bundle is associated with lower case fatality[J]. Ann Neurol, 2019, 86 (4) : 495-503.

收稿日期: 2024-05-01

本文编辑: 彭涵瑜, 栾璟煜

通信作者介绍

李琦, 哈佛大学、墨尔本大学博士后, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 博士后合作导师, 美国国立卫生研究院卒中研究员, 国务院政府特殊津贴专家。现任安徽医科大学第二附属医院神经内科主任。入选国家高层次人才特殊支持计划(万人计划)、中国科学技术协会青年人才托举工程、重庆市杰出青年、重庆市青年拔尖人才。获得中国杰出神经内科医师青年医师奖、重庆市科技进步奖一等奖、重庆市科技进步奖二等奖、贵州省科学技术进步奖一等奖、湖北省科学技术进步奖一等奖、美国神经病学会国际学者奖等多个奖项。主要研究方向为脑血管病, 主持国家重点研发计划项目课题、国家自然科学基金面上项目等科研项目10余项。以第一或通信作者身份在*Lancet*、*Ann Neurol*、*Neurology*、*Radiology*、*Stroke*、*J Neurol Neurosurg Psychiatry*等SCI收录期刊上发表论文85篇, 其中3篇被F1000推荐。研究成果写入10余部国内外指南和1部专家共识。