doi:10.11659/jjssx.04E017092

·综述·

脑出血的微创手术治疗进展

张 艳[1],陆德宾[2],刘 君[3],张家玉[4],荆 林[5] (1.重庆市急救医疗中心,重庆市第四人民医院神经内科,重庆 400010;2.重庆市第九人民医院内分泌科,重庆 400700;3.解放军第422医院神经外科,广东 湛江 524005;4.第三军医大学第二附属医院神经内科,重庆 400037;5.重庆市人民医院门诊部,重庆 400020)

Progress of minimally invasive surgery for intracerebral hemorrhage

ZHANG Yan[1],LU De-bin[2],LIU Jun[3],ZHANG Jia-yu[4],JING Lin[5] (1. Department of Neurology,Chongqing Emergency Medical Center,Fourth People's Hospital of Chongqing,Chongqing 400010,China;2. Department of Endocrinology,Ninth People's Hospital of Chongqing,Chongqing 400700,China;3. Department of Neurosurgery,422nd Hospital of PLA,Zhanjiang Guangdong 524005,China;4. Department of Neurology,Second Affiliated Hospital of Third Military Medical University,Chongqing 400037,China;5. Outpatient Department,People's Hospital of Chongqing,Chongqing 400020,China)

[摘 要] 脑出血(ICH)发病率高,且易致残、致死。当出血量达到一定体积并且有继续出血时,应进行急诊手术减压。传统开颅减压手术风险高,并发症较多,疗效和安全性均有待提高。近年来,越来越多的临床医师和研究者开始关注微创手术(MIS)治疗ICH。本文从ICH的病理机制、MIS治疗ICH的现状、可能应用的新技术、未来的发展方向等方面作一系统阐述。

[关键词] 脑出血;微创手术;内窥镜法;溶解法

[中图分类号] R743.34 [文献标识码] A [收稿日期] 2017-04-20

脑出血(intracerebral hemorrhage,ICH)是出血性脑卒中的最常见类型,大约是蛛网膜下腔出血的4倍,在所有卒中患者中占15%[1]。ICH的发病率高,且病死率高于其他所有卒中亚型。总的来说,ICH发生后6个月内,病死率高达40%~50%,伴随着绝大多数幸存者致残[1]。ICH临床预后与每单位时间出血量及出血部位密切相关,及时去除脑出血可以有效改善预后。当脑出血面积直径大于3 cm且伴随神经功能恶化或者出现明显聚集效应时,应进行急诊手术减压。近年来,随着导管技术和定位技术的发展,微创手术(minimally invasive surgery,MIS)治疗ICH逐渐成为一种趋势。为探讨MIS治疗ICH的可行性和治疗原则、时机、方法以及新的MIS治疗技术,全面了解MIS治疗ICH的现状,为临床医师提供治疗参考,本文全面回顾了MIS治疗ICH的研究进展。

1 ICH病理机制

自发性幕上脑出血根据解剖位置深度可分为两类,即深部灰质核出血或浅部各叶出血。深部出血一般由高血压引起,而浅部出血最常由高血压或血管淀粉样变引起[2]。两种类型都有可能因为凝血功能障碍触发或加剧[1]。自发性脑出血引起的脑损伤被认为是两相过程。最初的出血渗出突破脑实质,造成局部神经元直接损伤,虽然在此过程中有些神经元的损伤是不可逆的,但是在这一局部的其他神经元只是被挤压、移位,只有短暂的功能失调。在出血数小时后,如果出血停止,此区域内的压力可能消散,可以看到各种不同程度的早期临床改善[1]。早期临床恶化通常与原发出血的增加相关[3]。这种早期出血的增加发生在1/4~1/3的患者中[4]。

第二阶段的损伤表现为血肿周围水肿(包括血管性水肿和细胞毒性水肿),通常发生在出血后数天内。这类水肿通常归因于两种情况。首先,与出血部位相邻的脑组织受压,限制了局部血流灌注,造成缺血性损伤[5]。但支持这一假说的证据有限,相反地,现有的正电子发射断层扫描数据表明,在血肿周围的缺血程度可能不会严重到产生梗塞[6]。第二,基础研究提示血液降解产物对大脑有直接的毒性作用,即血液毒性概念。血液毒性引起出血周围脑组织水肿,可能会导致原发性出血后数天延迟的临床恶化[7]。这个过程在原发出血后1~2 d最明显,可以一直延续到出血后3周[4]。此外,ICH水肿的持续时间较急性缺血性卒水肿的时间要长得多,严重损伤可到10~20 d[8-9]。因此,这2种继发性损伤的病理生理机制可能增强最初的机械损伤,有时导致延迟性临床恶化。在延缓了康复的同时有可能降低了患者功能恢复的能力。

2 MIS治疗ICH

2.1 MIS治疗ICH的原则

手术治疗ICH的目的是以最小的手术损伤及时

清除血肿,有效消除各种血肿对脑组织的危害,改善脑和全身生理环境,挽救患者的生命,减少致残发生率。

先进的现代神经影像技术,包括 CT/CT 血管成像、磁共振成像、磁共振动脉造影、磁共振静脉造影、立体显像和数字减影血管造影术,为医生找到出血原因、准确定位脑内血肿、选择合适方法治疗早期脑出血提供了有力依据。神经立体定位技术的发展大大提高了外科医生及时发现脑出血并进行准确手术的能力。显微外科、神经内镜技术和药理学的不断发展为 MIS 清除脑血肿成为可能。然而,MIS 存在以下缺点:不能一次完整地清除大块血肿;不能处理由动脉瘤、动静脉畸形、Moyamoya 病、肿瘤等引起的出血;可能会导致颅内溶栓再出血与引流管感染的增加。

2.2 MIS 治疗 ICH 的时机

手术时机目前在 ICH 治疗仍存在争议。目前,人们普遍认为如果一般情况好,手术应该在早期阶段而不是在后期[10]。根据以往的研究,脑出血 MIS 治疗的最佳时间窗可能在出血后 6 ~ 12 h,因为高血压性脑出血通常在 6 h 以内有短暂的出血,特别是在 3 h 内,但再出血可能会发生在 24 h 之内[11-12]。然而,如果血肿较大,同时患者一般情况良好,MIS 也可以于出血后 6 ~ 7 h以内进行。

2.3 MIS 治疗 ICH 的方法

虽然目前 MIS 治疗 ICH 仍然缺乏大样本多中心随机对照研究,但是几个小样本临床研究提供了令人鼓舞的数据。目前主要有两种 MIS 方法疏散 ICH 血肿,即以药物溶解为基础和以机械为主的方法。第一种通常在图像引导下(框架/简易立体定向方法或神经导航定位血肿)放置引流管[13],随后用裂解液冲洗引流管以防止堵塞,同时促进血肿的被动引流。这就要求维持导管位置数天时间,同时间段成像,以确保一个稳定的导管位置并观察排液进度。第二种是用机械的方法清除血肿,即使用内窥镜对血肿进行单次清除。在某些情况下,留置引流导管。

2.3.1 内窥镜法

用小孔开颅术(直径小于 3 cm)进行的显微手术或神经内镜技术治疗脑出血有以下优势:①开颅时间短;②手术可以在直视下清除血块和止血,因此血肿清除更有效率;③对于严重颅内压增高的患者能达到一定的减压效果;④术后感染的发生率小于经典开颅手术[14-15]。然而,在一个小手术视野下很难清除深部血肿。虽然 MIS 减压效果比大骨瓣开颅减压小,但是大骨瓣开颅减压需要更长的开颅时间同时更具有手术侵入性。所以传统开颅减压的使用仅限于紧急情况,例如急性颅内压增高并形成脑疝。

2.3.2 溶解法

伴随着在 CT 扫描定位下机械清除血肿技术的发展,溶解技术治疗 ICH 出现了,它涉及注射溶栓剂(如 rt-PA 或尿激酶)到血肿腔进行引流[13,16]。在 CT 引导、神经导航或简要定位下将带有导丝的硅胶导管直接穿过脑组织进入目标血块,然后,用血栓溶解剂进行溶解并抽吸,最后引流残余血肿。这是目前 MIS 治疗中最安全、最便宜、最普遍和最有效的血肿清除方法。它不仅适用于位于大脑深处较小的血肿,同时对于急诊置管引流治疗大血肿也相当有效。

尿激酶是第一个用于治疗脑出血的溶解剂。1982 年 Doi 等[17]首先报道立体定向吸引术后在血肿中注入尿激酶。随后尿激酶在治疗脑出血中开始应用,研究结果表明,尿激酶加速血液凝块的解决是安全的[18-19]。近年来,实验和临床研究表明,局部应用组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator,rt-PA)不会加重脑水肿[20]。为了进一步了解 rt-PA 的应用,研究发现,rt-PA 可以有效地消除血块,而不增加再出血或血肿周围水肿[20-22]。Hanley 等[23]将 123 例患者随机(2∶1)分入 MIS 组和内科治疗组,即 MISTIE Ⅱ临床二期试验。在 MIS 组,tPA 导管冲洗小于等于 4 d。在治疗结束时,MIS 显著减少血肿周围水肿体积。此外,术后随访 1 年,MIS 组中 mRS 评分大于 3 分的患者减少了 14%,同时卒中影响量表中的日常生活成绩获得更好的评分(大多数改善发生在 180 ~ 365 d)。MIS 组患者同时还缩短的住院时间,减少住院费用。治疗结束时,血肿体积与 180 d 时的临床状态密切相关[23]。MISTIE Ⅱ研究还证实,0.3 ~ 1 mg/8 h 剂量的 rt-PA 安全性和耐受性良好。rt-PA 一般的使用原则是:1 mg/8 h,共 9 次。rt-PA 的 CT 随访与停止治疗的指征与尿激酶相同[24]。

2.4 MIS 临床试验的荟萃分析

Gregson 等[25]对 14 项脑出血手术治疗临床试验进行了荟萃分析,其中包含了 2 186 例患者。该分析包括了常规手术试验和 MIS 试验,结果表明在脑出血 8 h 内,出血体积 20 ~ 50 cm^3 且年龄为 50 ~ 69 岁的患者,常规手术治疗和 MIS 治疗都是获益的。Zhou 等[26]对 12 项优质的 MIS 治疗 ICH 的临床试验进行了荟萃分析(共 1 855 例患者)。报道显示,在随访期间 MIS 治疗的患者病死率显著减少,出血较小(25 ~ 40 cm^3)和神经状态较好的(格拉斯哥昏迷量表评分大于或等于 9)ICH 患者最有可能受益于 MIS。同时,几个小到中等样本量的 MIS 临床试验取得了可喜的临床疗效,特别是在涉及基底节小出血量同时有良好的神经状态的患者中[26]。

3 新 MIS 技术治疗脑出血

3.1 MIS 新技术

一些专门为治疗 ICH 的微创新技术正在开发。这些技术试图通过简要的配置系统实现最大限度的血肿移除,从而减少邻近组织的损伤。最常应用的是 NICO 设备(Indianapolis,IN)和 Apollo 系统(Penumbra Inc,Alameda,CA)。

用于治疗 ICH 的 NICO 设备包括多样机头和 BrainPath 鞘。NICO 多样机头(NICO Corporation,Indianapolis,IN)已被美国食品和药物管理局批准,主要在腹腔镜手术和经皮开腹手术时用于分割和切除组织;BrainPath 鞘(NICO Corporation,Indianapolis,IN)也被美国食品和药物管理局批准,主要在进行大脑和脊髓手术时用于手术区域的可视化,由 1 个 13.5 mm 大小的伸缩鞘和 1 个内部进行了封闭式设计的填塞物组成[27-29]。术中由磁共振成像规划颅脑开口,以便以最小创伤进入病变。通过立体定位将鞘放置在血块的远端,通常在最长的血肿轴上。一旦鞘放置到位,移开鞘内填塞物,就可以用传统手术工具(包括标准的吸气导管),或者通过多样机头,亦或者通过一个敏捷的套管来去除出血[30]。多样机头装有一个吸引装置,可以将组织吸入一个小侧孔,然后来回运动切削片将组织化碎。外科医生通过套放在鞘内的内窥镜实现可视化。术后,复查 CT 以确认血肿是否充分排空。

2014 年 Apollo 系统被美国食品和药物管理局批准,用于从脑室系统中清除血肿组织和液体。2016 年 3 月,Apollo 系统被批准并标识为:不堵塞的灌洗设备,允许被应用于出血产物的去除,通过一个小口径(直径 2.1 mm 或 2.6 mm)的金属孔棒来操纵手术中软组织和液体的吸除。在金属孔棒内装有一种振动元件,通过高频振动打破在金属棒内的出血后产物,并防止堵塞,同时能量不会被传送到到设备外的组织。2 个金属棒的尺寸与商用内窥镜通用,血肿处理过程是在内镜下直视完成的[29]。MIS 的入颅开口通常是一个针孔,但也足够进行微型开颅术。硬膜切口只需要大过鞘的直径(直径约 7 mm)。清除血肿后立即进行术中 CT 成像(锥束 CT 或便携式常规 CT)对活动性出血的监测是非常有帮助的。

3.2 MIS 新技术初期临床试验

Ritsma 等[27]报道了一项小样本(11 例患者)临床试验,提示运用 NICO BrainPath 系统处理 ICH 可以减少平均 87% 血肿体积。3 例患者(27%)出现术后并发症,其中包括 1 例致命性再出血。Labib 等[31]的多中心研究表明,运用 BrainPath 系统治疗 35 例 ICH 患者,有 3/4 的患者实现了超过 90% 血肿体积的去除。以上两项研究均表明了 BrainPath 系统处理血肿的可行性。Apollo 系统去除脑出血的可行性研究同样也被在最初的病例报告证实[29,32]。Spiotta 等[32]报道 29 例患者的多中心回顾性研究表明,Apollo 系统治疗 ICH 可以减少平均 54% 的血肿体积,仅有 2 例出现手术并发症。

虽然并没有研究直接比较以上两种技术,但是 BrainPath 系统看起来似乎比 Apollo 系统更方便;去除血肿的能力也更低,尽管需要通过一个更大的颅脑开口(13.5 mm 和 6.3 mm)。更多临床数据将需要明确清除血肿达到什么程度是改善临床疗效的必要前提,同时明确如果该技术可以更完整的去除血肿,是否更大颅骨开窗的缺点可以被忽略。

4 展望

虽然现有的数据令人鼓舞,但是对现有的 MIS 技术进行更明确的评估是非常有必要的,特别是在随机对照试验中的评估。MISTIE Ⅲ是一项含有 500 例患者的Ⅲ期随机对照研究临床试验,比较 MIS(加 tPA)治疗与内科治疗[33]。其主要的疗效终点是在术后 180 d 时临床预后的改善(mRS 评分≤3)。这项研究于 2013 年 12 月开始,预计将于 2018 年 9 月完成,过程中对手术医师进行培训,力求达到精准一致[34]。运用 Apollo 系统治疗 ICH(30 ~ 80 cm)自发幕上出血)与内科治疗的临床Ⅱ期比较研究(INEST)也于 2016 年初开始启动。NICO BrainPath 系统也将被用于一项于 2016 年启动的前瞻性临床试验。Wu 等[35]的基础研究表明在进行 MIS 处理 ICH 后,通过灌注罗格列酮可有效降低 MMP-9 及继发性脑损害的水平。未来几年这些临床试验的数据将大大推进我们对于 MIS 治疗 ICH 的认识。

[参考文献]

[1] Qureshi AI,Mendelow AD,Hanley DF. Intracerebral haemorrhage[J]. Lancet,2009,373(9675):1632 - 1644. doi:10.1016/S0140 - 6736(09)60371 - 8.

[2] Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage[J]. J Neuropathol Exp Neurol,1971,30(3):536 - 550.

[3] Zazulia AR,Diringer MN,Derdeyn CP,et al. Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage[J]. Stroke,1999,30(6):1167 - 1173.

[5] Barlas O,Karadereler S,Bahar S,et al. Image-guided keyhole evacuation of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage[J]. Minim Invasive Neurosurg,2009,52(2):62 - 68. doi:10.1055/s - 0028 - 1104610.

[6] Zazulia AR,Diringer MN,Videen TO,et al. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage[J]. J Cereb Blood Flow Metab,2001,21(7):804 - 810. doi:10.1097/00004647 -

200107000 - 00005.

[7] Mayer SA, Sacco RL, Shi T, et al. Neurologic deterioration in noncomatose patients with supratentorial intracerebral hemorrhage[J]. Neurology, 1994, 44(8): 1379 - 1384.

[8] Dolinskas CA, Bilaniuk LT, Zimmerman RA, et al. Computed tomography of intracerebral hematomas. II. Radionuclide and transmission CT studies of the perihematoma region[J]. AJR Am J Roentgenol, 1977, 129(4): 689 - 692. doi: 10.2214/ajr.129.4.689.

[9] Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage[J]. Lancet Neurol, 2006, 5(1): 53 - 63. doi: 10.1016/S1474 - 4422(05)70283 - 0.

[10] Liu SJ, Emergency DO. Effect of the surgery timing on the minimally invasive puncture in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. J Bengbu Medical College, 2016.

[11] Wu G, Li S, Wang L, et al. The perihematomal glutamate level is associated with the outcome of patients with basal ganglia hematomas treated by minimally invasive procedures[J]. Neurol Res, 2013, 35(8): 829 - 836. doi: 10.1179/1743132813Y.0000000220.

[12] Wu G, Wang L, Wang F, et al. Minimally invasive procedures for intracerebral hematoma evacuation in early stages decrease perihematomal glutamate level and improve neurological function in a rabbit model of ICH[J]. Brain Res, 2013, 1492: 140 - 147. doi: 10.1016/j.brainres.2012.11.023.

[13] Yang Z, Hong B, Jia Z, et al. Treatment of supratentorial spontaneous intracerebral hemorrhage using image-guided minimally invasive surgery: Initial experiences of a flat detector CT-based puncture planning and navigation system in the angiographic suite[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2014, 35(11): 2170 - 2175. doi: 10.3174/ajnr.A4009.

[14] Kaneko M, Koba T, Yokoyama T. Early surgical treatment for hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. Neurosurg, 1977, 46(5): 579 - 583. doi: 10.3171/jns.1977.46.5.0579.

[15] 屈洪涛,杨伊林,王穗暖,等. 神经内镜辅助下小骨瓣微创治疗高血压脑出血[J]. 临床神经外科杂志,2013,10(3):169 - 171. doi: 10.3969/j.issn.1672 - 7770.2013.03.014.

[16] Niizuma H, Suzuki J. Computed tomography-guided stereotactic aspiration of posterior fossa hematomas: a supine lateral retromastoid approach[J]. Neurosurgery, 1987, 21(3): 422 - 427.

[17] Doi E, Moriwaki H, Komai N, et al. Stereotactic evacuation of intracerebral hematomas[J]. Neurol Med Chir(Tokyo), 1982, 22(6): 461 - 467.

[18] Mohadjer M, Braus DF, Myers A, et al. CT-stereotactic fibrinolysis of spontaneous intracerebral hematomas[J]. Neurosurg Rev, 1992, 15(2): 105 - 110.

[19] Montes JM, Wong JH, Fayad PB, et al. Stereotactic computed tomographicguided aspiration and thrombolysis of intracerebral hematoma: protocol and preliminary experience[J]. Stroke, 2000, 31(4): 834 - 840.

[20] Wang WZ, Jiang B, Liu HM, et al. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China[J]. Int J Stroke, 2009, 4(1): 11 - 16. doi: 10.1111/j.1747 - 4949.2009.00239.x.

[21] Mould WA, Carhuapoma JR, Muschelli J, et al. Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematomal edema[J]. Stroke, 2013, 44(3): 627 - 634. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000411.

[22] N. L. U, J. M, M. L, et al. Catheter placement and surgical training in the minimally invasive surgery plus RT-PA for intracerebral hemorrhage evacuation trial[J]. Stroke, 2013(2): AWMP79.

[23] Hanley DF. 365-day outcome and cost model. Mistie II: a phase ii proof-of-concept trial[J]. Paper presented at: International Stroke Conference; February 6, 2013; Honolulu, HI.

[24] Hanley DF, Thompson RE, Muschelli J, et al. Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): a randomised, controlled, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Neurology, 2016, 15(12): 1228. doi: 10.1016/S1474 - 4422(16)30234 - 4. Epub 2016 Oct 11.

[25] Gregson BA, Broderick JP, Auer LM, et al. Individual patient data subgroup meta-analysis of surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2012, 43(6): 1496 - 1504. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.640284.

[26] Zhou X, Chen 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. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.667535.

[27] Ritsma B, Kassam A, Dowlatshahi D, et al. Minimally invasive subcortical parafascicular transsulcal access for clot evacuation (Mi SPACE) for intracerebral hemorrhage[J]. Case Rep Neurol Med, 2014, 2014: 102307. doi: 10.1155/2014/102307.

[28] Przybylowski CJ, Ding D, Starke RM, et al. Endoport-assisted surgery for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. J Clin Neurosci, 2015, 22(11): 1727 - 1732. doi: 10.1016/j.jocn.2015.05.015.

[29] Ding D, Przybylowski CJ, Starke RM, et al. A minimally invasive anterior skull base approach for evacuation of a basal ganglia hemorrhage[J]. J Clin Neurosci, 2015, 22(11): 1816 - 1819. doi: 10.1016/j.jocn.2015.03.052.

[30] Swaney PJ, Burgner J, Lathrop RA, et al. Minimally-invasive intracerebral hemorrhage removal using an active cannula[C]// IEEE International Conference on Robotics and Automation. IEEE, 2013: 219 - 224.

[31] Labib M, Britz G, Young R, et al. The safety and efficacy of image-guided trans-sulcal radial corridors for hematoma evacuation: a multicenter study[J]. Paper presented at: International Stroke Conference 2015, 2015.

[32] Spiotta AM, Fiorella D, Vargas J, et al. Initial multicenter technical experience with the apollo device for minimally invasive intracerebral hematoma evacuation[J]. Neurosurgery, 2015, 11(suppl 2): 243 - 251. doi: 10.1227/NEU.0000000000000698.

[33] Leroux M, Anderson C, Lane K, et al. Minimally invasive surgery plus rt-PA for treatment of intracerebral hemorrhage: MISTIE Ⅲ progress update[J]. Inter J Stroke, 2015, 10: 68.

[34] Fam MD, Hanley D, Stadnik A, et al. Surgical performance in minimally invasive surgery plus recombinant tissue plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation phase Ⅲ clinical trial[J]. Neurosurgery, 2017. doi: 10.1093/neuros/nyx123.

[35] Wu G, Wu J, Jiao Y, et al. Rosiglitazone infusion therapy following minimally invasive surgery for intracerebral hemorrhage evacuation decreases matrix metalloproteinase-9 and blood-brain barrier disruption in rabbits[J]. BMC Neurology, 2015, 15(1): 37. doi: 10.1186/s12883 - 015 - 0287 - 3.

(编辑:周小林)