神经病学 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000901

微创穿刺引流术联合阿替普酶改善老年基底节区脑出血的预后

陈自光[1],谢宗义[2],罗 旭[2],刘洪材[2],黄 琴[2],陈维福[2],马 颖[2],程 远[2]
(1. 重庆市梁平县人民医院神经科,重庆 405200;2. 重庆医科大学附属第二医院神经外科,重庆 400010)

【摘 要】**目的**:探讨微创穿刺引流术联合阿替普酶治疗中等量老年基底节区脑出血的临床疗效。**方法**:回顾性分析 2010~2014 年我科老年自发性基底节区脑出血 96 例,其中颅内血肿微创穿刺引流术联合阿替普酶治疗(微创组)50 例,常规开颅血肿清除术(开颅组)46 例。比较两组患者术后 1 月的 Glasgow 昏迷评分(Glasgow coma scale,GCS)、再出血率、并发症发生率、住院时间,术后 1 年的格拉斯哥结果评分(Glasgow outcome scale,GOS)、改良 Rankin 量表(modified Rankin scale,mRS)、Barthel 指数(Barthel index,BI)和病死率。**结果**:术后 1 月,微创组的再出血率、并发症发生率(除消化道出血外)、住院时间均明显低于开颅组($P<0.05$),GCS 明显高于开颅组($P<0.05$)。术后 1 年,微创组 GOS 和 BI 均明显高于开颅组($P<0.05$),微创组 mRS 低于开颅组($P<0.05$)。不过,2 组病死率无统计学差异($P>0.05$)。**结论**:微创穿刺引流术联合阿替普酶是一种治疗老年自发性基底节区脑出血的有效手段,能降低脑出血的并发症和致残率,改善神经功能障碍,提高患者生活质量。

【关键词】基底节区脑出血;微创穿刺引流术;开颅血肿清除术;阿替普酶
【中图分类号】R743.3 【文献标志码】A 【收稿日期】2015-09-19

Minimally invasive puncture and drainage combined with Alteplase improve the outcome of elderly patients with basal ganglia intracerebral hemorrhage

Chen Ziguang[1], *Xie Zongyi*[2], *Luo Xu*[2], *Liu Hongcai*[2], *Huang Qin*[2], *Chen Weifu*[2], *Ma Ying*[2], *Cheng Yuan*[2]
(*1. Department of Neurology, Liangping People's Hospital of Chongqing; 2. Department of Neurosurgery, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To investigate the clinical value of minimally invasive puncture and drainage (MIPD) combined with Alteplase treatment in elderly patients with basal ganglia intracerebral hemorrhage (ICH). ***Methods***: A retrospective analysis was made on 96 spontaneous basal ganglia ICH cases. Fifty cases received MIPD combined with Alteplase treatment (MIPD group) and 46 cases received conventional craniotomy and evacuation of hematoma (CC group). The Glasgow coma scale (GCS) scores, rebleeding incidences, postoperative complications (PC), and hospital stay at one month after operation were compared between the two groups. Moreover, Glasgow outcome scale (GOS), modified Rankin scale (mRS), Barthel index (BI), and case fatality (CF) at one year postoperation were assessed, respectively. ***Results***: Compared with those of CC group, a significant decrease in rebleeding incidences, postoperative complications and hospital stay was observed in MIPD group at one month postoperation ($P<0.05$). Moreover, GCS score in MIPD group was obviously higher than that in CC group ($P<0.05$). The GOS, mRS, and BI representing long-term outcome in MIPD group were ameliorated significantly higher than that in CC group at one year postoperation ($P<0.05$). However, there was no significant difference between in CF between MIPD group and CC group ($P>0.05$). ***Conclusion***: MIPD combined with Alteplase therapy may be an effective treatment in elderly patients with spontaneous basal ganglia ICH, which can improve the quality of life of patients by reducing the complications and mortality and ameliorating the neurological dysfunction.

【Key words】basal ganglia intracerebral hemorrhage; minimally invasive puncture and drainage; conventional craniotomy and evacuation of hematoma; Alteplase

作者介绍:陈自光,Email:506474931@qq.com,
研究方向:脑血管疾病。
通信作者:谢宗义,Email: 873061410@qq.com。
基金项目:重庆市科委自然科学基金资助项目(编号:cstc2013jcyjA10054);重庆市卫生局医学科研计划资助项目(编号:2013-1-018)。
优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160325.0930.002.html (2016-03-25)

自发性脑出血患者占全部卒中患者的 30%左右，急性期病死率高达 40%，致残率也高，大多数幸存者遗留有严重的神经功能障碍。自发性脑出血，无论在国外还是国内，均缺乏有效的治疗方法[1]。目前究竟是采取哪种治疗方案好—保守治疗或手术治疗，仍存在着较大争议，尤其是深部基底节区脑出血，是否选择手术至今仍未明确。近年来，颅内血肿微创穿刺引流术（minimally invasive puncture and drainage，MIPD）已逐步完善，国内外研究报道，MIPD 联合血块溶解能明显降低脑出血患者的病死率和致残率[2-3]。此外，阿替普酶（Alteplase）是一种新型溶栓药，具有高效、再出血发生率低、不加重脑水肿等特点。本研究旨在进一步探讨 MIPD 联合阿替普酶治疗中等量老年基底节区脑出血的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2010 年 01 月至 2014 年 06 月在我院神经外科住院并明确诊断为自发性基底节区脑出血 96 例患者的病例，并从病例档案里提取相关数据。其中，应用颅内血肿微创穿刺引流术和阿替普酶治疗（微创组）50 例（男性 32 例，女性 18 例），采用常规开颅血肿清除术（开颅组）46 例（男性 26例，女性 20 例）。在手术前，已将 2 种手术方案详细告之患者家属，并征得家属同意采用微创术或常规开颅手术。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：①均符合 2010 年美国心脏病协会/卒中协会自发性脑出血的诊断标准[4]；②临床表现符合自发性性脑出血，且通过头部 CT 证实基底节区脑出血；③出血量为 30~60 ml；④从开始出血至入院时间在 24 h 以内；⑤年龄 60~75 岁。

排除标准：①凝血机制障碍；②存在颅内或全身感染；③合并严重心、肝、肾、肺等疾患或功能衰竭；④有过同侧脑卒中病史，并遗留肢体功能障碍；⑤明确诊断为颅内动脉瘤或动静脉畸形合并出血。⑥Glasgow 昏迷评分（Glasgow coma scale，GCS）≤5，濒临死亡，生命体征不稳者。

1.3 治疗方法

1.3.1 基础治疗 所有脑出血患者均给予药物治疗，包括脱水降颅内压、控制脑水肿和高血压、防治感染及上消化道出血、营养支持和维持水电解质平衡、保持呼吸道通畅、清理呼吸道分泌物、吸氧、保持肢体功能位等。

1.3.2 微创组 于发病后 6~24 h 在局部麻醉下行血肿微创穿刺引流术。选择 CT 片上血肿面积最大层面中心作为穿刺靶点，并确定最佳的穿刺路径。利用 YL-1 型颅内血肿穿刺针行血肿穿刺。局部消毒后，使用电钻沿上述确定的穿刺点及穿刺路径进针。有明显突破感后，停止进针，取下电钻，拔出尖锐的金属针芯，将圆钝的塑料针芯插入金属导管，并逐步手动进针。调节限位器，当导管尖端到达血肿边缘时，拔出塑料针芯，导管侧管接注射器，进行非阻力化缓慢抽吸血肿。无菌条件下进行后续的血肿溶解和引流。将阿替普酶（20 mg/支，德国勃林格殷格翰公司，批号 S20110052）溶解于无菌生理盐水中，配制成浓度为 1 mg/ml，放置于 2 ℃~8 ℃冰箱。术后复查头部 CT，如果导管尖端位于血肿腔内，将 1 ml 阿替普酶通过导管注入血肿腔，再注入 2 ml 生理盐水，并夹闭导管 2 h 以保证充分的阿替普酶纤溶作用浸润时间。然后开放导管和引流血肿。每 12 h 复查 CT 和根据 CT 结果决定是否需要继续注入阿替普酶。当导管尖端位于血肿腔边缘、或血肿体积减少至原体积的 20%、或血肿体积小于 10 ml 时拔除穿刺针。此外，如 CT 检查提示有血肿扩大或再出血，则停止注入阿替普酶。如血肿破入脑室系统，根据情况行侧脑室前角穿刺外引流术。

1.3.3 开颅组 于发病后 6~24 h 在全麻插管状态下行常规开颅血肿清除术。设计额颞皮瓣，骨窗大小为 10 cm×8 cm，锐性分离侧裂，暴露岛叶，切开岛叶皮层进入血肿腔，用吸引器清除血块。硬脑膜敞开，同时行去骨瓣减压术。如血肿破入脑室系统，同样根据情况行侧脑室前角穿刺外引流术。

1.4 疗效评估和随访

比较 2 组的近期治疗效果：分析术后 1 月的 GCS、再出血率、并发症发生率（术后并发症包括颅内感染、肺部感染、消化道出血和癫痫）、住院时间等 4 个指标。术后再出血标准[5]：复查头部 CT 显示的血肿量与相邻一次头部 CT 的血肿量相比明显增多，血肿量增多>33%或差值>12.5 ml（包括脑实质及脑室出血），血肿量按多田公式计算，即出血量=0.5×最大面积长轴（cm）×最大面积短轴（cm）×血肿高度（cm）。

比较 2 组的远期治疗效果：以术后 1 年为观察点，通过电话或返院复诊形式对全部病例进行随访跟踪，使用以下 4 个指标对患者情况进行综合评估：格拉斯哥结果评分（Glasgow outcome scale，GOS）、改良 Rankin 量表（modified Rankin scale，mRS）、通过 Barthel 指数（Barthel index，BI）测量患者的日常生活能力（activities of daily living，ADL）、病死率。ADL 1 级（BI 100 分）：恢复日常生活；ADL 2 级（60<BI<100 分）：生活自理；ADL 3 级（40<BI<60 分）：稍依赖；ADL 4 级（0<BI<40 分）：很大依赖；ADL 5 级（BI 0 分）：植物生存状态。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 12.0 软件进行数据处理，计量资料用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，采用 t 检验，计数资料组间比较采用卡方 检验，检验水准为 α=0.05。

2 结 果

2.1 术前一般资料

2组患者年龄、血压、高血压病史、伴发基础疾病、发病到入院时间、入院时 Glasgow 昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)评分和出血量相比差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性(表 1)。

表 1 2 组患者一般资料

Tab.1 General characteristics of two groups

一般资料	微创组（n=50）	开颅组（n=46）	t/χ^2 值	P 值
平均年龄（岁）	68.45 ± 6.73	67.81 ± 7.05	0.461	0.427
平均血压（mmHg）				
收缩压	178.5 ± 15.9	181.1 ± 14.5	-0.535	0.389
舒张压	98.7 ± 9.4	99.3 ± 9.8	-0.109	0.273
高血压病史（年）	10.2 ± 2.6	9.7 ± 2.3	0.213	0.331
伴发基础疾病（n/%）				
糖尿病	22/44.0	20/43.5	0.378	0.725
冠心病	17/34.0	15/32.6	0.352	0.694
高血脂	21/42.0	19/41.3	0.526	0.582
慢性阻塞性肺病	14/28.0	15/32.6	-0.483	0.635
发病到入院时间（h）	4.8 ± 1.5	4.5 ± 1.7	0.641	0.512
入院时 GCS 评分	8.24 ± 1.45	8.18 ± 1.67	0.075	0.834
平均血肿体积（ml）	48.92 ± 6.72	49.17 ± 5.53	-0.086	0.916

2.2 术后 1 月 GCS、再出血率、并发症发生率、住院时间的比较

术后 1 月，微创组的再出血率、并发症发生率(除消化道出血外)均明显低于开颅组($P<0.05$)，但消化道出血的发生率，2 组无统计学差异($P>0.05$)。微创组的 GCS 明显高于开颅组($P<0.05$)，而且住院时间也明显低于开颅组($P<0.05$)(表2)。

表 2 2 组患者术后 1 月 GCS、再出血率、并发症发生率、住院时间的比较

Tab.2 Comparision of GCS, rebleeding incidences, postoperative complications, and hospital stay at 1 month after operation among two groups

分组	微创组（n=50）	开颅组（n=46）	t/χ^2 值	P 值
GCS评分	11.5 ± 1.6	9.2 ± 1.3	2.643	0.035
再出血率（n,%）	5（10.0）	7（15.2）	2.081	0.048
并发症发生率（n,%）	15（30.0）	27（58.7）	3.327	0.001
颅内感染（n,%）	2（4.0）	5（10.9）	1.566	0.042
肺部感染（n,%）	6（12.0）	11（23.9）	2.209	0.027
消化道出血（n,%）	4（8.0）	5（10.7）	1.358	0.052
癫痫（n,%）	3（6.0）	6（13.0）	2.281	0.024
住院时间（d）	19.7 ± 2.9	27.2 ± 3.4	-1.753	0.039

2.3 术后 1 年 GOS、mRS、BI、病死率的比较

术后 1 年，反映远期疗效的 GOS、mRS、BI 3 个指标，2 组之间存在统计学差异($P<0.05$)。不过，2 组病死率无统计学差异($P>0.05$)(表 3)。

表 3 2 组患者术后 1 年 GOS、mRS、BI、病死率的比较

Tab.3 Comparision of GOS, mRS, BI, and case fatality at 1 year after operation among two groups

分组	微创组（n=50）	开颅组（n=46）	t/χ^2 值	P 值
GOS评分	4.3 ± 1.1	2.8 ± 1.3	1.937	0.038
mRS	1.9 ± 1.0	3.0 ± 1.2	-2.152	0.012
BI	83.7 ± 9.0	72.5 ± 12.4	2.683	0.006
病死率（n,%）	10（20.0）	12（26.1）	0.175	0.217

3 讨 论

自发性脑出血后脑损伤机制包括[6-7]：一是血肿本身的占位效应对脑组织产生直接的机械性压迫，引起颅内压增高，进而导致脑疝形成(原发性脑损伤)；二是血肿分解产物引起一系列的炎症反应、凋亡反应、自由基反应、氧化应激反应等导致神经细胞损害、死亡(继发性脑损伤)。在继发性脑损伤中，脑水肿通常在出血后 7~11 d 达高峰期，进一步引起颅内压增高，导致神经功能恶化，影响患者预后。尽管脑水肿的发生机制尚未完全阐明，但是脑水肿已被认为是影响预后的一个重要因素，而且有望成为脑出血治疗的一个新靶点[8-9]。研究证实，继发性脑损伤是脑出血患者致残和死亡的重要原因，因此，理论上血肿的清除将有利于降低颅内压、减轻继发性脑损伤的发生，从而改善患者预后。然而，目前大型的国际性外科治疗脑出血试验结果表明常规开颅手术对患者并没有确切的益处，尤其是老年脑出血患者，故常规开颅手术受到质疑[10]。近年来，颅内血肿微创穿刺引流术已逐步发展并完善，研究报道其可以明显降低出血的病死率和致残率[2,11]。本研究发现，与常规开颅手术组相比，MIPD 可以使中等量老年基底节区脑出血患者的近期再出血率、并发症发生率均明显降低，作者认为与 MIPD 的创伤小、手术时间短、手术相关并发症少密切相关，尤其是降低了与年龄相关并发症的发生，如冠心病、心律失常、糖尿病、心力衰竭、肺部疾患等。同时，MIPD 治疗方式可缩短患者住院天数，减轻家庭经济负担。相反，

常规开颅组患者并发症发生率和致残率高，其原因与手术创伤大、术后发生严重脑水肿有关。

在临床上，脑出血微创穿刺引流术，多数采用尿激酶作为血肿溶解药物，而使用阿替普酶的临床研究相对较少，可借鉴的经验也不多。目前，国内外学者正在探讨 MIPD 联合阿替普酶治疗自发性脑出血的临床疗效及安全性问题。本研究采用阿替普酶，后者是利用基因工程等技术获得的重组纤溶酶源激活剂（recombinant tissue-type plasminogen activator，rt-PA），直接激活纤溶酶原转化为纤溶酶，导致纤维蛋白降解，血块溶解，具有半衰期长、纤维蛋白高度选择性，溶栓效果好等特点。该药已成功用于溶解自发性脑室内血肿，而在脑实质内血肿的研究相对少[12]。现有研究表明，阿替普酶在溶解脑实质内血肿也是安全的，并没有引起相关性神经毒性，且无再出血现象[2,13-16]。在本研究中，依据 Naff 等[15]学者的研究结果选择小剂量阿替普酶，没有增加术后再出血率。在 MIPD 联合 rt-PA 治疗方案中，血肿清除主要依靠于阿替普酶溶解血凝块及血肿引流，该药可以加快血肿溶解、减轻血肿周围脑水肿，血肿溶解效果明显优于尿激酶，该治疗方案避免了开颅牵拉脑组织所造成的脑损伤及相关并发症的发生，对患者的预后产生了有利作用[16]。

总之，MIPD 联合阿替普酶是一种治疗中等量老年自发性性脑出血的有效手段，尤其是基底节区深部血肿，具有操作简便、易行、创伤小的特点，可减少手术相关并发症的发生率，能降低脑出血的致残率，改善患者预后。当然，由于该治疗方案仍处于研究阶段，最佳手术时间和阿替普酶剂量的选择等问题，还需要多中心、大样本、随机临床对照研究，以进一步探讨其在自发性脑出血中的远期疗效。

参 考 文 献

[1] van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, 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.

[2] Zhou H, Zhang Y, Liu L, et al. Minimally invasive stereotactic puncture and thrombolysis therapy improves long-term outcome after acute intracerebral hemorrhage[J]. J Neurol, 2011, 258(4): 661-669.

[3] 雷 阳，李雷雷，栾文慧，等. 微创血肿清除术治疗高血压性脑出血现状及疗效评价[J]. 重庆医科大学学报，2010，35(9)：1301-1304.

[4] Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2010, 41(9): 2108-2129.

[5] Ovesen C, Havsteen I, Rosenbaum S, et al. Prediction and observation of post-admission hematoma expansion in patients with intracerebral hemorrhage[J]. Front Neurol, 2014, 5: 186.

[6] Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets[J]. Lancet Neurol, 2012, 11(8): 720-731.

[7] Hwang BY, Appelboom G, Ayer A, et al. Advances in neuroprotective strategies: potential therapies for intracerebral hemorrhage[J]. Cerebrovasc Dis, 2011, 31(3): 211-222.

[8] Staykov D, Wagner I, Volbers B, et al. Natural course of perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2011, 42(9): 2625-2629.

[9] Selim M, Sheth KN. Perihematoma edema: a potential translational target in intracerebral hemorrhage[J]. Transl Stroke Res, 2015, 6(2): 104-106.

[10] Mendelow AD, Gregson BA, Mitchell PM, et al. Surgical trial in lobar intracerebral haemorrhage (STICH Ⅱ) protocol[J]. Trials, 2011, 12: 124.

[11] 薛 维，张书琼. 对照研究软通道微创与内科保守治疗高血压脑出血[J]. 重庆医科大学学报，2010，35(9)：1307-1308.

[12] Ziai WC, Tuhrim S, Lane K, et al. A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase Ⅲ study of Clot Lysis Evaluation of Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage (CLEAR Ⅲ)[J]. Int J Stroke, 2014, 9(4): 536-542.

[13] Bartek J Jr, Hansen-Schwartz J, Bergdal O, et al. Alteplase (rt-PA) treatment of intraventricular hematoma (IVH): safety of an efficient methodological approach for rapid clot removal[J]. Acta Neurochir Suppl, 2011, 111: 409-413.

[14] 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.

[15] Naff N, Williams MA, Keyl PM, et al. Low-dose recombinant tissue-type plasminogen activator enhances clot resolution in brain hemorrhage: the intraventricular hemorrhage thrombolysis trial[J]. Stroke, 2011, 42(11): 3009-3016.

[16] 刘 备，陈维福，汪 峰，等. 阿替普酶辅助微创术治疗脑出血的临床观察[J]. 重庆医科大学学报，2015，40(1)：99-103.

（责任编辑：张辉洁）