·综 述·

自发性脑实质出血继发脑室出血的治疗进展

孙树平 综述 石长斌 审校

【关键词】自发性脑出血;脑室出血;治疗
【文章编号】1009-153X(2021)11-0891-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 743.34

脑室出血(intraventricular hemorrhage,IVH)是指血液破入脑室系统,分为原发性和继发性两种。继发性IVH较为常见,多见于自发性脑实质出血、外伤、动脉瘤破裂、血管畸形破裂,约54%的自发性脑实质出血继发IVH[1]。IVH有较高的病死率、致残率,治疗复杂,并发症多,预后极差[2]。本文就自发性脑实质出血继发IVH的治疗进展进行综述。

1 病理生理变化

IVH后,早期血肿堵塞脑室通道,可致急性脑积水;异常存在的红细胞、裂解产物及其他血液成分(凝血级联的元素、免疫细胞)与脑神经功能进行性损害有关,但具体机制不详[3]。此外,脑脊液(cerebral spinal fluid,CSF)分泌增加与吸收障碍也是出血后脑积水(post-hemorrhagic hydrocephalus,PHH)的重要发生机制[4]。

2 临床评分系统

对于IVH病人,脑室内的初始血量与预后直接相关[5],因此,多种量表被临床用于量化出血的严重程度。目前,临床常用的IVH评测方法有:①Graeb评分,总分12分,1~4为轻度,5~8为中度,9~12为重度;②修正Graeb评分,Morgan等[6]在Graeb评分基础上进行改良,总分32分。CLEAR IVH(phase Ⅱ)及VISTA研究显示修正Graeb评分优势在于能够预测IVH病人预后[7]。

3 治 疗

研究证实,IVH预后不良的主要因素包括:脑室扩张程度、颅内压增高程度以及脑室内血肿体积等。控制这些因素是治疗的主要目标[8~10]。

3.1 脑室外引流术(external ventricular drainage,EVD) EVD是最早应用于IVH的急救与治疗的手术方式,操作简单,可快速引流脑脊液,缓解脑疝、颅内压增高;亦可在后续治疗中,持续引流血性脑脊液,清除脑室内血肿;还可逆向脑内注药、监测颅内压,从而指导治疗,因此,其在IVH的治疗中一直占有重要的地位[11,12]。

文献报道标准测量和徒手定位置管的成功率无明显差异[13]。影响EVD效果的主要因素是堵管事件[14]。Ramayya等[15]发现引流管脑室端位于患侧侧脑室或脑室间孔附近可减少堵管事件。还有文献报道引流管管径与堵管事件发生率呈负明显相关;快速移除引流管可减少住院时间,但对脑室-腹腔分流术风险没有明显影响;持续引流较间断引流可增加并发症的风险,如脑室引流管堵塞、脑室炎等[16]。

研究显示,单侧与双侧引流的血肿清除率无明显差异,但双侧引流可增加颅内感染发生率[17,18]。然而,文献报道双侧引流较单侧引流可明显提高血肿清除率,尤其是脑室内血肿体积>40 ml时[18,19]。此外,张伟等[20]报道双侧置管灌洗可明显加速血肿清除并降低颅内感染发生率。

3.2 神经内镜治疗 近年来,神经内镜在脑出血、微血管减压等方面应用广泛,且效果显著[21,22]。神经内镜可在直视下清除血肿,还可经透明隔造瘘[23]。相较于EVD,神经内镜治疗可明显降低病死率,提高血肿清除率,减少并发症发生率,尤其减少颅内感染发生绿;加速脑脊液正常化,减少住院时间和远期永久分流率[24]。神经内镜的优势[25~28]:①快速清除血肿,降低颅内压,减少血液及其降解产物对脑组织毒性作用;②电凝脉络丛,减少脑脊液产生;③脑室壁血管少的特性,较适合行内镜手术;④EVD中可将管口放置适当位置;⑤可直接行第三脑室底造口,预防远期梗阻性脑积水。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.11.024
作者单位:150001 哈尔滨,哈尔滨医科大学第一附属医院神经外科(孙树平、石长斌)

神经内镜的难点包含以下几点：很难清除紧密粘附于脑室壁的血凝块；封闭系统的连续灌注可导致病理性颅内压增高；手术时间因操作空间狭小而延长；解剖学定位问题以及止血的潜在困难。

3.3 腰大池引流术 腰大池引流术从腰椎低位更低压力处引流，与EVD的脑脊液流动方向完全相反，优势在于：操作简单，可减少腰椎穿刺术负损伤；穿刺管较脑室引流管细，脑脊液流出缓慢，相对较安全；作为EVD的序贯治疗，可减少脑室置管时间，减少EVD的并发症；持续引流脑室内残余血块的降解产物，减少血性脑脊液对脑组织的炎性刺激；创造低压环境，促使蛛网膜下腔的陈旧红细胞向腰池方向移动，减轻陈旧红细胞对蛛网膜颗粒、腔隙的堵塞以及炎性刺激，促进脑脊液的吸收[29]。

3.4 药物辅助治疗

3.4.1 纤溶药物 脑室纤溶药物的应用是安全、有效的[30,31]。①CLEAR（phase Ⅲ）试验发现[6,32]：当IVH>20 ml，使用脑室内纤溶药物（intraventricular fibrinolysis，IVF）可改善病人预后；②亚组分析发现发病48 h内IVF治疗亦可以改善病人预后；③大剂量阿替普酶并不能明显改善血肿清除率，增加无症状出血及血肿周边水肿等并发症。此外，关于尿激酶与阿替普酶的使用，目前仍然存在争议。有研究报道尿激酶及阿替普酶均能有效地溶解脑室内积血，但尿激酶诱发脑室内炎性反应较小[33]。

3.4.2 其他新型药物 动物实验发现：①肝素可以减轻脑出血后白质损伤，减少白质束内细胞凋亡[34]；②辛伐他丁可加速血肿吸收、减小脑室体积，减轻铁蓄积、增加室管膜纤毛细胞的存活，上调小胶质细胞CD36表达，促进小胶质细胞对红细胞的吞噬[35]；③间充质干细可抑制炎性反应，诱导脑出血后神经生发和改善病人神经功能[36]。此外，研究发现炎症，除对脑神经的毒性作用外，还可通过激活脉络丛上皮TLR4受体和刺激NKCC1活性，诱导脑脊液高分泌（与红凝块降解的血红蛋白和血红素相关），从而促进出血后脑积水的形成。

综上所述，IVH病死率、致残率高。EVD是重要的治疗方法；但神经内镜可更快、更彻底的清除脑室内血肿，还可减轻血液代谢产物对神经功能的迟发性损害，改善病人预后。

【参考文献】

[1] GTrifan G, Arshi B, Testai FD. Intraventricular hemorrhage severity as a predictor of outcome in intracerebral hemorrhage [J]. Front Neurol, 2019, 10: 217.

[2] Zhang S, Jia B, Li H, *et al*. Primary intraventricular hemorrhage in adults: etiological causes and prognostic factors in Chinese population [J]. J Neurol, 2017, 264(2): 382-390.

[3] Garton T, Hua Y, Xiang J, *et al*. Challenges for intraventricular hemorrhage. research and emerging therapeutic targets [J]. Expert Opin Ther Targets, 2017, 21(12): 1111-1122.

[4] Karimy JK, Zhang J, Kurland DB, *et al*. Inflammation-dependent cerebrospinal fluid. hypersecretion by the choroid plexus epithelium in posthemorrhagic hydrocephalus [J]. Nat Med, 2017, 23(8): 997-1003.

[5] Di Rienzo A, Colasanti R, Esposito D, *et al*. Endoscope-assisted microsurgical evacuation versus external ventricular drainage for the treatment of cast intraventricular hemorrhage: results of a comparative series [J]. Neurosurg Rev, 2020, 43(2): 695-708.

[6] Morgan TC, Dawson J, Spengler D, *et al*. The Modified Graeb Score: an enhanced tool for intraventricular hemorrhage measurement and prediction of functional outcome [J]. Stroke, 2013, 44(3): 635-641.

[7] Abdelmalik PA, Ziai WC. Spontaneous intraventricular hemorrhage: when should intraventricular tPA be considered [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2017, 38(6): 745-759.

[8] Idris Z, Raj J, Abdullah JM. Early experience in endoscopic management of massive intraventricular hemorrhage with literature review [J]. Asian J Neurosurg, 2014, 9(3): 124-129.

[9] Du B, Shan AJ, Zhang YJ, *et al*. The intra-neuroendoscopic technique: a new method for rapid removal of acute severe intraventricular hematoma [J]. Neural Regen Res, 2018, 13(6): 999-1006.

[10] Cusack TJ, Carhuapoma JR, Ziai WC. Update on the treatment of spontaneous intraparenchymal hemorrhage: medical and interventional management [J]. Curr Treat Options Neurol, 2018, 20(1): 1.

[11] 沙马拉罗，阿木约布，肖　飞，等. 双侧侧脑室外引流联合腰大池引流术治疗脑室出血[J]. 中国临床神经外科杂志，2020，25(2)：109-110.

[12] 连成章，吕然博. 不同侧脑室引流系统治疗侧脑室出血的疗效比较[J]. 中国临床神经外科杂志，2019，24(6)：363-364.

[13] Bender M, Schwarm F, Stein M, *et al*. Placement of external ventricular drain: comparison of two methods [J]. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2019, 80(2): 116-121.

[14] Fargen KM, Hoh BL, Neal D, *et al*. The burden and risk factors of ventriculostomy occlusion in a high-volume cerebrovascular practice: results of an ongoing prospective database [J]. J Neurosurg, 2016, 124(6): 1805-1812.

[15] Ramayya AG, Glauser G, Mcshane B, *et al*. Factors predicting ventriculostomy revision at a large academic medical center [J]. World Neurosurg, 2019, 123: e509-e514.

[16] Gilard V, Djoubairou BO, Lepetit A, *et al*. Small versus large catheters for ventriculostomy in the management of intraventricular hemorrhage [J]. World Neurosurg, 2017, 97: 117-122.

[17] Hinson HE, Melnychuk E, Muschelli J, *et al*. Drainage efficiency with dual versus single catheters in severe intraventricular hemorrhage [J]. Neurocrit Care, 2012, 16(3): 399-405.

[18] Staykov D, Huttner HB, Lunkenheimer J, *et al*. Single versus bilateral external ventricular drainage for intraventricular fibrinolysis in severe ventricular haemorrhage [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010, 81(1): 105-108.

[19] Du B, Wang J, Zhong XL, *et al*. Single versus bilateral external ventricular drainage for intraventricular fibrinolysis using urokinase in severe ventricular haemorrhage [J]. Brain Injury, 2014, 28(11): 1413 - 1416.

[20] 张 伟,宋艳洁,刘许昌,等. 双侧脑室置管血肿抽吸并脑室灌洗治疗重症脑室内出血效果观察[J]. 山东医药,2018,58(26):49-51.

[21] 王 璨,黄锦峰,喻军华. 神经内镜手术治疗高血压性基底节区出血28例[J]. 中国临床神经外科杂志,2021,26(2):129-130.

[22] 郝海涛,白亚辉,占益平. 神经内镜辅助显微血管减压术治疗MRTA阴性原发性三叉神经痛的疗效[J]. 中国临床神经外科杂志,2021,26(7):515-517.

[23] Li L, Li Z, Li Y, *et al*. Surgical evacuation of spontaneous cerebellar hemorrhage: comparison of safety and efficacy of suboccipital craniotomy, stereotactic aspiration, and thrombolysis and endoscopic surgery [J]. World Neurosurg, 2018, 117: e90-e98.

[24] Song P, Duan FL, Cai Q, *et al*. Endoscopic surgery versus external ventricular drainage surgery for severe Intraventricular hemorrhage [J]. Curr Med Sci, 2018, 38(5): 880-887.

[25] 周朝阳,朱荣岚,姜星星,等. 神经内镜手术联合脑室外引流术与单纯脑室外引流术治疗脑室出血的疗效比较[J]. 中国临床神经外科杂志,2021,26(2):77-78.

[26] 王 雄,张玉定,付 强,等. 神经内镜手术联合脑室外引流术治疗脑室出血的疗效[J]. 中国临床神经外科杂志,2018,23(4):264-265.

[27] 吴春富,梁建广,马思原,等. 自制鹭嘴式神经内镜鞘辅助神经内镜手术治疗高血压性脑室出血[J]. 中国临床神经外科杂志,2020,25(7):427-429.

[28] 阮 航,段发亮,罗 明,等. 神经导航下内镜手术与脑室外引流术治疗脑室出血的比较[J]. 中国临床神经外科杂志,2019,24(5):299-300.

[29] 邱礼明,陈泽鑫,蔡洁波. 脑室外引流与腰大池引流序贯治疗老年重型脑室出血的疗效观察 [J]. 临床医学工程,2018,25(2):189-190.

[30] Baker AD, Rivera Perla KM, Yu Z, *et al*. Fibrinolytic for treatment of intraventricular hemorrhage: a meta-analysis and systematic review [J]. Int J Stroke, 2018, 13(1): 11-23.

[31] Lapointe M, Haines S. Fibrinolytic therapy for intraventricular hemorrhage in adults [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2002, 2002(3): CD003692.

[32] Hanley DF, Lane K, McBee N, *et al*. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial [J]. Lancet, 2017, 389 (10069): 603-611.

[33] Gaberel T, Montagne A, Lesept F, *et al*. Urokinase versus alteplase for intraventricular hemorrhage fibrinolysis [J]. Neuropharmacology, 2014, 85: 158-165.

[34] 李建儒. 血液成分在脑室出血后急性白质损伤中的作用及机制研究[D]. 浙江大学,2018.

[35] 陈前伟. 大鼠继发性脑室出血损伤机制及辛伐他汀干预研究[D]. 第三军医大学,2017.

[36] Huang P, Freeman WD, Edenfield BH, *et al*. Safety and efficacy of intraventricular delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in hemorrhagic stroke model [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1-9.

（2019-07-09收稿,2021-08-03修回）