

重组组织型纤溶酶原激活剂联合脑室外引流治疗脑室出血的临床观察^{*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院 许峰 连立飞 梁奇明 张萍 王芙蓉 朱遂强^{*},
武汉 430030

摘要 目的:探索重组组织型纤溶酶原激活剂(rtPA)联合脑室外引流(EVD)治疗脑室出血的安全性和有效性。方法:回顾性分析接受 EVD 治疗的脑室出血患者 69 例,依据是否给予脑室局部注入 rtPA 分为 rtPA 组(15 例)和对照组(54 例)。采用计算机辅助、半定量的容量分析方法计算脑室血肿体积,比较 2 组患者血肿清除效果、脑室积血程度(Graeb 评分)、意识水平(GCS 评分)、30d 并发症、病死率及临床预后良好(Rankin 评分 < 3 分)患者的比例。结果:术后第 7 天,rtPA 组脑室血肿体积明显小于对照组[(13.38 ± 13.90) mL vs (28.48 ± 17.65) mL, $P < 0.05$], Graeb 评分明显低于对照组[3(2,4) vs 5(4.5,5.5), $P < 0.05$], GCS 评分与对照组比较差异无统计学意义[10(8,12) vs 8(7,12), $P > 0.05$]。2 组患者 30d 内颅内感染、再出血、交通性脑积水的发生率、病死率及临床预后良好患者的比例比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结论:与单纯的 EVD 相比,EVD 联合脑室局部注入 rtPA 治疗脑室出血可以更快速地清除脑室血肿。

关键词 脑室出血;脑室外引流;重组组织型纤溶酶原激活剂;再出血;脑积水;预后

中图分类号 R743.34 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20200303

Clinical observation on combined recombinant tissue plasminogen activator with extraventricular drainage in the treatment of intraventricular hemorrhage XU Feng, LIAN Li-fei, LIANG Qi-ming, ZHANG Ping, WANG Fu-rong, ZHU Sui-qiang^{*}. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: To explore the safety and efficacy of recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) combined with extraventricular drainage (EVD) in the treatment of intraventricular hemorrhage (IVH). Methods: A retrospective analysis was performed on 69 patients with IVH who were treated with EVD. According to whether they were given rtPA or not, these patients were divided into rtPA group (15 cases) and control group (54 cases). The volume of intraventricular hematoma was calculated by computer-aided and semi quantitative volume analysis. The effect of hematoma evacuation, the degree of intraventricular hematoma (Graeb score), the level of consciousness (GCS score), the 30-day complications, mortality and the proportion of patients with good clinical prognosis (Rankin score < 3) were compared in two groups. Results: On the 7th day after operation, the volume of ventricular hematoma in rtPA group was significantly smaller than that in the control group [(13.38 ± 13.90) mL vs (28.48 ± 17.65) mL, $P < 0.05$], the Graeb score was significantly lower than that in the control group [3(2,4) vs 5(4.5,5.5), $P < 0.05$], but the GCS score was not significantly different from that in the control group [10(8,12) vs 8(7,12), $P > 0.05$]. There was no significant difference between the two groups within 30 days with regard to the incidence of intracranial infection, rebleeding, communicating hydrocephalus, mortality and the proportion of patients with good prognosis, respectively ($P > 0.05$). Conclusion: Compared with EVD alone, EVD combined with local rtPA infusion may accelerate the reduction of ventricular hematoma.

Key words Intraventricular hemorrhage; Extraventricular drainage; Recombinant tissue plasminogen activator; Rebleeding; Hydrocephalus; Outcome

脑室出血致死率和致残率高,是神经科诊疗中

常见的急危重症。脑室外引流(external ventricular drainage, EVD)联合血肿液化剂是治疗脑室出血常用的方法。本文探索 EVD 联合脑室局部注入重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant human tissue-type plasminogen activator, rtPA)在脑室出血治疗中的安全性和疗效。

^{*}国家自然科学基金面上项目(No: 81974218, 81671064, 81371222; 自主创新基金(No: 540-5003540062, 540-5003540083); 国家科技基础资源调查专项(No: 2018FY100900)

^{*}通信作者:朱遂强, E-mail: zhuisuiqiang@163.com

资料与方法

一般资料 选择2014年7月~2016年12月于华中科技大学同济医学院附属同济医院行EVD的脑室出血患者69例(男37,女32),其中原发性脑室出血37例,继发性脑室出血32例,年龄29~73岁,平均 (48.87 ± 8.91) 岁,入院时平均动脉压(mean artery pressure, MAP)为 (103.33 ± 18.51) mmHg。发病至行EVD的时间间隔平均 (12.47 ± 5.43) h。在EVD基础上,依据是否给予脑室局部注入rtPA分为rtPA组(15例)和对照组(54例)。所有患者均遵照现行指南给予药物治疗。

纳入与排除标准 纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁,男性或者女性且未怀孕者;②伴有第三或者第四脑室梗阻;③实质血肿体积 ≤ 30 mL;④脑室外引流管数目 ≤ 2 个;⑤非外伤性脑室出血。排除标准:①幕下脑实质出血;②怀疑动脉瘤或动静脉畸形;③凝血功能障碍;④既往合并严重神经功能损伤,改良Rankin评分(modified Rankin scale, mRS) ≥ 2 分;⑤长期接受抗凝或抗血小板聚集治疗者;⑥严重全身脏器功能障碍,预估生存期 < 6 个月。本研究经医院伦理委员会批准同意,患者家属均知情并签署知情同意书。

方法 患者均行单侧或者双侧EVD,术后查头部CT,排除活动性出血后,rtPA组患者经脑室外引流管注入rt-PA(勃林格殷格翰药业有限公司,批号:S20110052),每次0.3~1 mg,1次/d^[1],夹闭引流管2h后开放引流,治疗期间每日记录引流量。操作均严格遵守无菌原则。定期监测患者的头颅CT。拔除引流管的指征:①血肿清除率 $\geq 80\%$,尤其是第三和第四脑室梗阻血肿的清除;②患者不再有症状性脑积水或者在夹闭脑室外引流管24h后复查CT显示无持续性脑积水。

采用计算机辅助、半定量的容量分析方法计算脑实质和脑室血肿体积^[2]。血肿清除率 = (术前血肿体积 - 术后血肿体积) / 术前血肿体积 $\times 100\%$ 。术后血肿体积主要是根据复查的头颅CT,计算术后第7天脑室血肿体积。每次复查头颅CT血肿体积较前次扩大,且 $> 5\%$,则认为存在再出血^[3]。比较2组患者围手术期的脑室出血程度(Graeb评分)^[4]、术后再出血、颅内感染及交通性脑积水等并发症,发病30d病死率及mRS评分。当mRS < 3 分时,考虑预后良好^[4,5]。

统计学处理 采用SPSS 20.0统计学软件,计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用Shapiro-Wilk检验,符合正态分布的资料使用 t 检验,不符合正态分布的资料使用Mann-Whitney U检验。计数资料以百分数(%)表示,采用中位数(25%分位数,75%分位数)量化等级资料,组间比较采用 t 检验,采用 χ^2 检验或者Fisher检验分析计数资料。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

入院时临床特征 2组患者的年龄、性别、糖尿病、高血压、吸烟饮酒史、烟雾病、入院时GCS及Graeb评分、MAP、发病至初次CT时间、脑实质血肿部位、体积及脑室血肿体积比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。

术中、术后情况 2组患者发病至手术的时间间隔、单/双侧穿刺引流患者的比例及引流时间比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与对照组比较,术后第7天rtPA组Graeb评分明显降低,脑室血肿体积明显减少(均 $P < 0.05$),但GCS评分变化不明显,见表2。

并发症及预后 术后出现再出血1例,颅内感

表1 2组患者入院时临床特征

组别	例	年龄(岁)	性别(例)		高血压 [(例)%]	糖尿病 [(例)%]	吸烟 [(例)%]	饮酒 [(例)%]
			男	女				
rtPA 组	15	48.93 ± 7.33	8	7	5(33.3)	0(0.00)	4(26.67)	2(13.33)
对照组	54	48.83 ± 9.92	29	25	15(27.77)	4(7.41)	11(20.37)	9(16.66)

组别	例	烟雾病 [(例)%]	入院时 MAP (mmHg)	入院时 GCS 评分(分)	发病至初次 CT 时间(h)	脑实质血肿部位[(例)%]	
						基底节	丘脑
rtPA 组	15	5(33.33)	103.02 ± 20.86	8(6,10)	2.3 ± 1.3	3(20.00)	4(26.67)
对照组	54	17(31.48)	103.52 ± 17.35	8(6,11)	2.3 ± 1.4	12(22.22)	11(20.37)

组别	例	脑实质血肿分布(例)		原发性脑室出血 [(例)%]	入院时 Graeb 评分 (分)	血肿体积(mL)	
		左	右			脑实质	脑室
rtPA 组	15	3	4	8(53.33)	9(7,10)	5.57 ± 4.46	67.39 ± 27.72
对照组	54	9	14	31(57.41)	9(8,11)	9.98 ± 4.35	60.61 ± 30.08

染 12 例,交通性脑积水 6 例。2 组患者再出血、颅内感染和交通性脑积水发生比例比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。发病 30 d 内,共死亡 19 例,4

例患者预后良好,其中 rtPA 组中死亡 3 例,预后良好者 2 例。2 组患者病死率、预后良好者比例比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 3。

表 2 2 组患者术中、术后情况

组别	例	发病至行 EVD 时间 (h)	单侧 EVD [(例)%]	EVD 留置时间 (d)	术后第 7 天 Graeb 评分 (分)	术后第 7 天 脑室血肿体积 (mL)	术后第 7 天 GCS 评分 (分)
rtPA 组	15	13.35 ± 5.92	3(20.00)	10.43 ± 2.03	3(2,4)	13.38 ± 13.90	10(8,12)
对照组	54	11.81 ± 5.44	13(24.07)	10.32 ± 3.65	5(4,5,5.5)*	28.48 ± 17.65*	8(7,12)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表 3 2 组患者并发症、30 d 病死率及预后

组别	例	再出血 [(例)%]	颅内感染 [(例)%]	交通性脑积水 [(例)%]	死亡 [(例)%]	mRS 评分 < 3 分 [(例)%]
rtPA 组	15	1(6.67)	2(13.34)	1(6.67)	3(20.00)	2(13.33)
对照组	54	0(0.00)	10(18.52)	5(9.26)	16(29.63)	2(3.7)

讨论

脑室出血血肿吸收缓慢且会迅速导致神经功能恶化。脑室内血肿会引起急性颅内压升高^[6],血肿本身对脑组织产生直接机械损伤及急性脑积水^[7],血肿和凝血酶原诱导神经毒性等继发性损害^[8],都是导致患者预后不良的重要因素。因此,治疗脑室出血的关键在于安全有效地及时清除血肿并减轻脑积水,从而降低颅内压。

脑室外引流管易被血液阻塞,从而需要更换新的引流管,导致颅内压控制不佳和增加 EVD 相关感染的风险^[9]。有研究证实单纯的 EVD 不能改善重症脑室出血预后^[10]。

本研究发现,与单纯的 EVD 相比,rtPA 联合 EVD 可更加迅速地清除脑室血肿,改善脑室积血的程度,但 2 组患者并发症发生率比较,差异无统计学意义。说明在脑室血肿内局部应用 rtPA 可以加快血肿清除,且可能是安全的,与国际著名的 CLEAR 研究结果一致^[11]。

在我国,对于脑室出血患者 EVD 后,常用的血肿液化剂为尿激酶^[12],然而,国际上常用的血肿液化剂是 rtPA,其安全性和有效性已经得到国际循证医学证据的认可。

既往的动物实验和小样本的临床研究^[14]证实 EVD 联合血肿液化剂能改善脑室出血患者的神经功能及预后^[13]。本研究中,2 组患者 30 d 的病死率和神经功能及预后比较,差异均无明显统计学意义。这可能与样本量偏小,脑室血肿体积缺乏亚组分析、随访时间偏短等因素有关。CLEAR III 临床试验报

道,rtPA 联合 EVD 治疗严重脑室出血患者,可降低病死率,但不能改善患者的神经功能,不过,血肿清除效果能影响患者发病后半年的神经功能预后^[1]。

研究表明,与单纯的 EVD 相比,在脑室内局部应用 rt-PA 联合 EVD 治疗脑室出血可能是安全的,而且可以更快速地清除脑室血肿,但需要进一步探讨该治疗方法对神经功能预后的影响。

参考文献

- 1 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.
- 2 Zimmerman RD, Maldjian JA, Brun NC, et al. Radiologic estimation of hematoma volume in intracerebral hemorrhage trial by CT scan [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, 27(3): 666-670.
- 3 Pantazis G, Tsitsopoulos P, Mihai C, et al. Early surgical treatment vs conservative management for spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: A prospective randomized study [J]. Surg Neurol, 2006, 66(5): 492-501, discussion 501-502.
- 4 Graeb DA, Robertson WD, Lapointe JS, et al. Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage. Etiology and prognosis [J]. Radiology, 1982, 143(1): 91-96.
- 5 Bamford JM, Sandercock PA, Warlow CP, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. [J]. Stroke, 1988, 19(5): 604-607.
- 6 李强, 施炜, 张恒柱, 等. 神经内镜对比脑室外引流治疗脑室出血的荟萃分析 [J]. 临床神经外科杂志, 2019, 16(6): 500-506.
- 7 库洪彬, 王双豹, 石素真, 等. 老年全脑室出血铸型的治疗分析 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(2): 170-173.
- 8 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2019) [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(12): 994-1005.

(下转第 198 页)

脉注射尼可地尔可改善 AMI 患者的血流灌注和心肌功能,缓解心肌梗死症状,有效提升 T_3 水平^[16]。同时,通过改善心肌缺血再灌注损伤,从而保护和改善患者心肌结构,提高血清 pGSN 表达水平。

参考文献

- Teo KK, Sedlis SP, Boden WE, et al. Optimal Medical Therapy With or Without Percutaneous Coronary Intervention in Older Patients With Stable Coronary Disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 173(14): 108-117.
- 黄正新, 王先宝, 刘映峰. 尼可地尔对急性心肌梗死患者冠状动脉介入术后心功能及临床预后的影响[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(4): 544-547.
- 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(5): 380-393.
- Campo G, Morciano G, Pavasini R, et al. Fo ATP synthase C subunit serum levels in patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction: Preliminary findings. [J]. Int J Cardiol, 2016, 221(8): 993-997.
- Wu W, Zhang S, Guo Y, et al. Correlation of increased corrected TIMI frame counts and the topographical extent of isolated coronary artery ectasia. [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2018, 18(1): 102-106.
- Amanakis G, Kleinbongard P, Heusch G, et al. Attenuation of ST-segment elevation after ischemic conditioning maneuvers reflects cardioprotection online[J]. Basic Res Cardiol, 2019, 114(3): 22-26.
- 杨跃进. 冠状动脉无复流现象[J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(6): 401-403.
- Ginsberg M. Predictors of No-Reflow Phenomenon in Young Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention[J]. Angiology, 2016, 67(7): 683-689.
- Curry LA, Brault M, Linnander EL, et al. Influencing organisational culture to improve hospital performance in care of patients with acute myocardial infarction: a mixed-methods intervention study[J]. BMJ Qual Saf, 2018, 27(3): 207-217.
- Kobayashi Y, Okura H, Neishi Y, et al. Additive value of nicorandil on ATP for further inducing hyperemia in patients with an intermediate coronary artery stenosis[J]. Coron Artery Dis, 2017, 28(2): 104-109.
- Lehnen TE, Santos MV, Lima A, et al. N-Acetylcysteine Prevents Low T_3 Syndrome and Attenuates Cardiac Dysfunction in a Male Rat Model of Myocardial Infarction[J]. Endocrinology, 2017, 158(5): 1502-1510.
- Magdalena M, Gackowski A, Przybylik-Mazurek E, et al. The relation between the low T_3 syndrome in the clinical course of myocardial infarction and heart failure[J]. Pol Merkuri Lekarski, 2016, 40(240): 380-383.
- Flores GC, Rosales LM, Ouellet G, et al. Plasma Gelsolin and Its Association with Mortality and Hospitalization in Chronic Hemodialysis Patients[J]. Blood Purif, 2017, 43(1-3): 210-214.
- Dhar I, Lysne V, Seifert R, et al. Plasma methionine and risk of acute myocardial infarction: Effect modification by established risk factors[J]. Atherosclerosis, 2018, 272(10): 175-183.
- 陈云宪, 唐良秋, 陈兆基, 等. 血浆凝溶胶蛋白在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者中的水平及意义[J]. 中国心血管杂志, 2016, 21(5): 375-379.
- Na HM, Cho GY, Lee JM, et al. Echocardiographic Predictors for Left Ventricular Remodeling after Acute ST Elevation Myocardial Infarction with Low Risk Group: Speckle Tracking Analysis[J]. J Cardiovasc Ultrasound, 2016, 24(2): 526-238.

(2019-05-28 收稿 2019-11-15 修回)

(上接第 190 页)

- 旭明, 邱玉发, 唐冬梅, 等. 脑室出血行脑室外引流并发颅内感染相关因素分析[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(42): 3468-3469.
- 韩伟一, 陶英群. 侧脑室出血外科治疗的研究进展[J]. 中华神经外科杂志, 2015, 31(12): 1282-1284.
- Morgan T, Awad I, Keyl P, et al. Preliminary report of the clot lysis evaluating accelerated resolution of intraventricular hemorrhage (CLEAR-IVH) clinical trial[J]. Acta Neurochir Suppl, 2008, 105(105): 217-220.
- 陈尚军, 王海燕, 左毅. 大剂量尿激酶注入脑室治疗重度原发性脑室出血的效果[J]. 临床神经外科杂志, 2016, 13(4): 310-311, 315.
- Pang D, Scialabassi RJ, Horton JA. Lysis of intraventricular blood clot with urokinase in a canine model: Part 2. In vivo safety study of intraventricular urokinase[J]. Neurosurgery, 1986, 19(4): 547-552.
- Gaberel T, Magheru C, Parienti JJ, et al. Intraventricular fibrinolysis versus external ventricular drainage alone in intraventricular hemorrhage: a meta-analysis[J]. Stroke, 2011, 42(10): 2776-2781.

(2020-04-20 收稿 2020-05-12 修回)