

· 临床研究 ·

脑脊液置换术联合鞘内注射治疗创伤性蛛网膜下腔出血临床研究

尤再春, 周人杰, 陈国柱, 尹扬光, 李霞, 李佳

(第三军医大学新桥医院急救部, 重庆 400037)

摘要:目的 观察早期不等量脑脊液置换术联合尿激酶及地塞米松鞘内注射治疗创伤性蛛网膜下腔出血(tSAH)的临床疗效及安全性。方法 将76例诊断明确的tSAH患者分为治疗组39例,对照组37例。治疗组行腰椎穿刺不等量脑脊液置换联合鞘内注射尿激酶及地塞米松,置换总量每次35~50 mL;对照组行常规腰椎穿刺测压及脑脊液常规生化检查,未行脑脊液置换。观察指标:主要临床症状、体征恢复情况,脑脊液血红蛋白(Hb)清除时间,颅内压恢复时间,并发症发生率,治疗效果评价及平均住院时间等。结果 治疗组主要临床症状及体征恢复时间明显快于对照组($P<0.01$),脑脊液Hb清除时间及颅内压恢复时间明显快于对照组($P<0.01$)。治疗组并发脑血管痉挛(7.69%)、脑积水(12.8%)发生率较对照组(分别为32.43%、37.84%)明显降低($P<0.01$)。再出血发生率两组无明显差异;治疗组总有效率(92.31%)较对照组(70.27%)明显提高;治疗组平均住院时间(8.56 d)较对照组(15.38 d)明显缩短($P<0.01$)。结论 早期不等量脑脊液置换加小剂量尿激酶及地塞米松鞘内注射治疗tSAH安全、有效,能较快改善临床症状,并能有效预防脑血管痉挛及脑积水等并发症的发生,缩短住院时间,减低致残率。

关键词:创伤性蛛网膜下腔出血;脑脊液;置换;鞘内注射

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.15.031

中图分类号:R743.35

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)15-2012-03

The effect of different amount exchange of cerebrospinal fluid combining with small dose of urokinase intrathecal injection and dexamethasone for traumatic subarachnoid hemorrhage

YOU Zai-chun, ZHOU Ren-jie, CHEN Guo-zhu, et al.

(Department of Emergency, Xinqiao Hospital, Third Military University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To explore the curative effects of different amount exchange of cerebrospinal fluid combining with small dose of urokinase and dexamethasone intrathecal injection early for the treatment of traumatic subarachnoid hemorrhage(tSAH). **Methods** Seventy-six tSAH patients diagnosed by CT and lumbar puncture were randomly divided into two groups:39 patients in the treatment group were given different amount exchange of cerebrospinal fluid combining with small dose of urokinase and dexamethasone injection;37 patients in the control group were treated without exchange of cerebrospinal fluid. The principal clinical symptom and signs recovery time, Hbg clear time, intracranial pressure(ICP) recovery time, the main complications, curative effect and length of stay of the two groups were compared. **Results** The principal clinical symptom and signs recovery time was shorten in the treatment group more than that in the control group($P<0.01$), Hbg clear time and intracranial pressure recovery time was significantly faster in treatment group($P<0.01$); complications about cerebral angiospasm and hydrocephalus were fewer than those in the conventional therapeutic group($P<0.01$), and there were no significant difference in the incidence of rebleeding between the two groups. There were obvious difference about the curative effect and length of stay in the two groups($P<0.01$). **Conclusion** The different amount exchange of cerebrospinal fluid combining with small dose of urokinase and dexamethasone injection early is an safe and effective method to treat tSAH. About which therapeutics it can shorten length of stay, improve the survival rate and quality of life of tSAH patients.

Key words: traumatic subarachnoid hemorrhage; cerebrospinal fluid; exchange; intrathecal injection

创伤性蛛网膜下腔出血(traumatic subarachnoid hemorrhage, tSAH)是中、重度颅脑创伤后的常见合并症,是急诊外科常见的危重病之一。据报道头部创伤患者中蛛网膜下腔出血(SAH)的发生率为12%~53%,是引起继发性脑损害的重要因素^[1]。有研究表明,tSAH后头痛、脑血管痉挛及急(慢)性脑积水均与红细胞破坏释放活性物质、红细胞凝块堵塞蛛网膜颗粒导致脑脊液吸收回流不畅有关。因此尽快清除血性脑脊液、排除红细胞的有害作用、恢复脑脊液压力(ICP)稳定、预防并发症及后遗症成为救治tSAH患者的重要措施。近年来脑脊液置换治疗在神经内科保守治疗原发性SAH中广泛应用并取得较好疗效^[2]。为探讨脑脊液置换联合鞘内注射尿激酶及地塞米松疗法对tSAH的治疗效果,本文对76例tSAH患者进行了对比研究,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 收集本院2007年1月至2009年12月入院

的76例tSAH患者,均经急诊行头颅CT及腰椎穿刺脑脊液检查确诊。根据是否行脑脊液置换术分为治疗组与对照组,治疗组39例,其中男21例,女18例;年龄19~60岁,平均36.5岁。对照组37例,其中男19例,女18例;年龄18~56岁,平均34.8岁。两组在年龄、性别、病程及严重程度(临床神经功能缺损评分标准I~IV级病例数、初次ICP)等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 全部病例给予绝对卧床休息、脱水降低颅压、止血抗纤溶、应用钙离子拮抗剂、抗炎、维持酸碱水电解质平衡等对症治疗。治疗组在此治疗基础上,于入院后12~24 h行床旁腰椎穿刺不等量脑脊液置换联合尿激酶及地塞米松鞘内注射治疗。具体方法:术前30~60 min快速静脉输注20%甘露醇250 mL。严格无菌操作,用9号腰椎穿刺针穿刺成功后测ICP,控制脑脊液缓慢滴出(用针芯半堵套管控制滴速),缓慢放出血性脑脊液5~6 mL,送检红细胞计数、脑脊液常规及

生化等。再以 1~2 mL/min 速度注入灭菌生理盐水 4~5 mL, 留置 3 min 后, 再缓慢放出 5~6 mL, 再重注入灭菌生理盐水 4~5 mL。如此反复 6~10 次, 共流出血性脑脊液约 35~50 mL, 最后一次用生理盐水 5 mL 加地塞米松 5 mg 及尿激酶 1 万 u 鞘内注射, 共注入生理盐水约 30~45 mL。操作过程中脑压尽量维持在 70~180 mm H₂O, 终压控制在 100 mm H₂O 左右。术间及术后密切观察患者意识状态、瞳孔、血压及心率等生命体征变化, 术后去枕平卧 4~6 h。入院后前 3 d 每天置换 1 次, 3 d 后视病情每天或隔日 1 次, 治疗组最少置换 2 次, 最多置换 8 次, 病后 2 周不再进行置换。对照组行常规腰椎穿刺测压及脑脊液常规生化检查, 未进行脑脊液置换。

1.3 观察指标

1.3.1 主要症状、体征恢复情况 于治疗第 7 天对两组患者头痛、呕吐、颈项强直、意识障碍等 4 项临床症状、体征恢复情况进行比较。

1.3.2 脑脊液血红蛋白(Hb)清除平均时间及 ICP 恢复平均时间 于每次脑脊液置换前测量 ICP, 并留取标本采用常规光电比色法进行 Hb 检测, 并对两组情况进行比较。

1.3.3 主要并发症观察 于治疗后两周内依据患者治疗期间临床表现及腰椎穿刺、经颅彩色多普勒(TCD)、头颅 CT 等检查评定两组脑积水、症状性脑血管痉挛、再出血发生情况, 症状性脑血管痉挛诊断标准: tSAH 症状经治疗好转后又出现或加重, 意识由清醒至嗜睡或昏迷, 出现神经局灶体征、颅内压增高征, 并排除再出血。TCD 标准: 大脑中动脉平均血流速度(FVm)>120 cm/s。

1.3.4 临床疗效及平均住院时间 于治疗 3 周后复查头颅 CT、腰椎穿刺等, 按 1995 年全国第 4 届脑血管病学术会议制订的《临床疗效评定标准》作临床疗效评价, 治愈: 头痛完全缓解, 脑膜刺激征转阴, 脑脊液检查恢复正常, 无脑血管痉挛、脑积水及再出血等并发症; 好转: 头痛明显减轻, 颈项稍有强直, 脑脊液检查接近正常; 无效: 头痛、呕吐、颈项强直无明显减轻^[3]。同时比较两组平均住院时间。

1.4 统计学方法 采用 SPSS15.0 统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验。计数资料采用 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗组第 7 天后头痛缓解率、呕吐及颈项强直消失率、意识障碍好转率均明显高于对照组, 两组比较, 差异有统计学意义(*P*<0.01)。

2.2 治疗组脑脊液 Hb 清除平均时间为(6.68±2.45)d, 对照组为(10.25±3.58)d; 治疗组 ICP 恢复平均时间为(7.16±2.26)d; 对照组为(12.78±5.28)d; 两组比较, 差异均有统计学意义(*P*<0.01), 见表 1、2。

表 1 治疗第 7 天两组临床症状、体征恢复情况比较(%)

组别	头痛缓解率	呕吐消失率	颈项强直消失率	意识好转率
治疗组	89.2(33/37)*	90.9(30/33)*	85.7(30/35)*	85.7(18/21)*
对照组	58.8(20/34)	80.6(25/31)	65.6(21/32)	68.4(13/19)

*: 与对照组比较, *P*<0.01。

2.3 治疗组脑积水、症状性脑血管痉挛发生率均低于对照组, 两组比较, 差异有统计学意义(*P*<0.01), 再出血率两组比较, 差异无统计学意义, 见表 3。

2.4 治疗组临床痊愈率、总有效率均高于对照组, 治疗组平均住院时间低于对照组, 两组比较, 差异均有统计学意义(*P*<0.01), 见表 4。

表 2 两组脑脊液 Hb 清除及 ICP 恢复平均时间比较(d, $\bar{x} \pm s$)

组别	脑脊液 Hb 清除时间	ICP 恢复平均时间
治疗组	6.68±2.45*	7.16±2.26*
对照组	10.25±3.58	12.78±5.28

*: 与对照组比较, *P*<0.01。

表 3 两组并发症发生比较[n(%)]

组别	脑积水	症状性脑血管痉挛	再出血
治疗组	5(12.82)*	3(7.69)*	2(5.13)
对照组	14(37.84)	12(32.43)	2(5.41)

*: 与对照组比较, *P*<0.01。

表 4 两组第 3 周临床疗效比较及平均住院时间比较

组别	临床痊愈率 [n(%)]	好转率 [n(%)]	总有效率 [n(%)]	平均住院时间 (d)
治疗组	31(79.49)*	5(12.82)	36(92.31)*	8.56*
对照组	17(45.95)	9(24.32)	26(70.27)	15.38

*: 与对照组比较, *P*<0.01。

3 讨 论

头痛是 tSAH 主要症状之一, 其病因机制与红细胞分解产物对软脑膜的炎性刺激作用及高血压作用有关。早期不等量脑脊液置换能及时有效清除蛛网膜下腔中积血, 减轻脑脊液的血染程度, 缩短黄变时间, 减轻红细胞分解产物对软脑膜的刺激作用; 同时不等量脑脊液置换能使 ICP 更快恢复正常。因而脑脊液置换能有效消除头痛的两个致病因素, 使头痛迅速缓解。本研究结果显示, 治疗组头痛缓解率、呕吐及颈项强直消失率、意识障碍好转率均明显高于对照组, 说明早期不等量脑脊液置换是缓解临床症状的有效方法之一。

SAH 后脑血管痉挛是 SAH 致残和致死的主要并发症之一, 其发生率为 33.0%~66.0%, 多于 SAH 后 3~4 d 发生。脑血管痉挛的发生与蛛网膜下腔中血凝块的量、部位及与血管接触的时间长短密切相关^[4]。动物实验表明, 48 h 内清除蛛网膜下腔血凝块后无脑血管痉挛发生, 而 72 h 内清除蛛网膜下腔血凝块者则有明显的脑血管痉挛发生。血凝块中部分红细胞裂解, 释放多种生物活性物质, 尤其是氧合血红蛋白对脑血管的作用是导致症状性脑血管痉挛发生的重要病理机制之一^[5-7]。因此早期最大限度地清除蛛网膜下腔中的积血, 是防止 tSAH 后脑血管痉挛、提高治愈率的有效手段。本研究结果显示, 治疗组症状性脑血管痉挛发生率较对照组明显降低。说明脑脊液置换可以减少 tSAH 后脑血管痉挛发生。

文献报道, SAH 后脑积水发生率为 40%~70%^[8], 是影响 SAH 预后的主要并发症。脑积水形成的主要原因是蛛网膜下腔积血, 蛛网膜颗粒肿胀、被血凝块堵塞, 导致脑脊液吸收障碍。因此如何溶解、清除沉淀于诸脑室、池、腔内的积血, 保持脑脊液循环通畅十分关键。椎管内注射尿激酶能溶解脑脊液流出通道上的纤维蛋白, 溶解血凝块, 防止脑室通道的梗阻, 有利于血性脑脊液更快被清除。tSAH 是颅脑创伤后一个短暂的过程, 且非凝血机制障碍所致, 所以, 可以认为 tSAH 后早期应用尿激酶治疗不会有加重出血的可能性, 而且所用的尿激酶剂量较小, 脑脊液循环又为排出性的, 不会逆流而上达到出血部位造成局部纤维凝块的溶解^[9]。Todo 等^[10]率先将尿激酶应用于临床治疗脑室内血肿, 此后脑室内尿激酶溶栓治疗的

安全性和有效性不断得到肯定。本研究中治疗组均采用尿激酶 1 万 u 椎管内注射,未增加再出血发生率,而脑积水发生率明显降低。说明尿激酶对预防脑积水有明显疗效,而不会增加脑再出血风险。

椎管内注入地塞米松有非特异抗炎作用,减轻蛛网膜颗粒的非特异性炎症,预防蛛网膜粘连,从而减少 tSAH 后脑积水的发生,同时又可拮抗自由基,减轻脑水肿,从而改善脑血液循环,减轻继发性脑损害发生、发展。鞘内给药可以增加地塞米松在脑脊液中的浓度,提高其脑组织的靶器官疗效。本研究中治疗组脑积水发生率明显低于对照组。说明地塞米松对预防脑积水有协同作用。

脑脊液置换治疗在临床治疗原发性 SAH 的疗效已得到承认^[11-12],但须注意以下问题:(1)术中镇静,大多数 tSAH 患者临床症状较重或意识不清、躁动不安,配合治疗依从性差,对不能配合者作者常规给予静脉联合使用咪达唑仑及丙泊酚镇静,并注意剂量个体化差异,保持呼吸道通畅(不严格要求曲颈体位),严密监测患者呼吸、心率、血压、氧饱和度等生命体征,良好的镇静保证了脑脊液置换术操作的顺利进行;(2)脑脊液置换量,多数文献报道为等量脑脊液置换,每次置换量为 20~40 mL,少数在 50~70 mL。根据脑脊液循环的生理及 tSAH 的病理改变,作者采用出多进少的不等量脑脊液置换的方法,每次的脑脊液置换量约为 35~50 mL,占脑脊液总量 1/3 左右,相对 24 h 循环量更少,减少了置换中脑组织发生的可能性。同时置换生理盐水量过大容易导致脑细胞酸中毒,影响中枢呼吸循环功能。本研究结果显示,35~50 mL 置换量脑脊液 Hb 清除平均时间及 ICP 恢复平均时间均明显快于对照组,未出现 1 例呼吸循环暂停及脑疝。3 周时疗效评定结果显示,治疗组明显好于对照组。说明 35~50 mL 置换量及不等量置换法是安全有效的。(3)脑疝风险,tSAH 的颅内压增高是弥散性压力增高,不像脑出血或颅内占位性病变更易导致局部血肿或肿物移位形成脑疝。因此 tSAH 早期行不等量脑脊液置换相对安全,但仍要注意置换前先用 20%甘露醇 250 mL 脱水降颅压,严格控制置换流速,术中注意 ICP,术后常规脱水降颅压。因为硬脊膜外腔为负压,腰椎穿刺后硬膜针孔不能立即封闭,导致脑脊液外流。如果脑压增高,脑脊液外移量更大,成为腰椎穿刺后导致脑疝形成的主要原因^[13]。因此应注意置换前、后保持颅内压在较低水平。(4)再出血风险,有文献报道,SAH 再出血率达 20%~30%。本研究中治疗组和对照组再出血率分别为 5.13%、5.41%,两组比较,差异无统计学意义。故提示不等量脑脊液置换联合鞘内注射尿激酶及地塞米松疗法不会增加再出血率。

早期及时进行不等量脑脊液置换联合鞘内注射尿激酶及地塞米松能够迅速缓解头痛,预防脑血管痉挛和脑积水的发生,减低致残率,缩短住院时间,明显提高 tSAH 的治愈率及患者生活质量。但患者个体差异很大,在应用时机、置换量上应根据临床情况酌情选用。

(上接第 2011 页)

麻醉对严重烧伤小鼠肺组织糖皮质激素受体表达的影响 [J]. 重庆医学,2008,37(17):1895.

[17] 严卫国,余梅玫,伍万仕,等. 氯吡格雷、低分子肝素与阿

参考文献:

- [1] Takinami K, Hasegawa T, Miymaori T, et al. Clinical evaluation of patients with isolated, traumatic, localized subarachnoid hemorrhage[J]. No Shinkei Geka-Neurological Surgery,2003,31(2):175.
- [2] Wilson SR, Hirsch NP, Appleby I. Management of subarachnoid haemorrhage in a non-neurosurgical centre[J]. Anaesthesis,2005,60(5):470.
- [3] 中华医学会神经病学分会. 1995 年全国第 4 届脑血管病学术会议拟定标准[J]. 中华神经科杂志,1996,29(6):379.
- [4] Serecombe R, Dinh YR, Gomis P. Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage[J]. Pharmacol,2002,8(3):227.
- [5] Treggiari-Vevzi MM, Suter PM, Romand JA. Review of medical prevention of vasospasm after a neurosurgical subarachnoid hemorrhage: a problem of neurosurgery care [J]. Neurosurgery,2007,48(2):230.
- [6] Diet-Rich HH, Dacey RG. Molecular keys to the proven of cerebral vasospasm[J]. Neurosurgery,2006,46(3):506.
- [7] Klimop JR, Kestle JR, MacDonald JD, et al. Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage [J]. Neurosurgery,2004,100(2):215.
- [8] Ohwaki K, Yano E, Nakagomi T, et al. Relationship between shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid haemorrhage and duration of cerebrospinal fluid drainage [J]. Neurosurgery,2004,18(2):130.
- [9] 周金芳,潘天宏. 腰椎置管短期反复脑脊液不等量置换及应用尿激酶治疗创伤性蛛网膜下腔出血[J]. 中国现代医学杂志,2005,15(24):3762.
- [10] Todo T, Usai M, Takakura K. Treatment of severe intraventricular hemorrhage by intraventricular infusion of urokinase[J]. Neurosurgery,2006,58(3):74.
- [11] 唐冰杉,左彦方,郭毅,等. 脑脊液置换治疗蛛网膜下腔出血临床研究的荟萃分析[J]. 神经损伤与功能重建,2006,1(3):141.
- [12] 江厚芳. 脑脊液置换及鞘内注射地塞米松治疗蛛网膜下腔出血的疗效分析[J]. 安徽医药,2005,9(8):581.
- [13] 张黎明,李黔宁. 早期脑脊液置换治疗原发性蛛网膜下腔出血 38 例临床观察[J]. 中国实用神经病杂志,2007,10(1):12.

(收稿日期:2010-02-25 修回日期:2010-04-25)

司匹林联用治疗不稳定型心绞痛临床观察[J]. 安徽医药,2008,12(4):352.

(收稿日期:2010-02-25 修回日期:2010-04-25)