

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.17.011

氨甲环酸保守治疗慢性硬膜下血肿 19 例临床观察*

刘杜强¹, 江涌¹, 李定君², 酉建¹, 彭里磊¹, 周杰¹, 彭汤明¹, 刘洛同^{1△}

(1. 西南医科大学附属医院神经外科, 四川泸州 646000; 2. 成都中医药大学附属医院神经外科 610000)

[摘要] **目的** 观察单独应用氨甲环酸保守治疗慢性硬膜下血肿的作用。**方法** 对 2014 年 3 月至 2015 年 8 月西南医科大学附属医院住院治疗的 19 例慢性硬膜下血肿患者, 均经头颅 CT 检查确诊, 给予静脉氨甲环酸(1 g/d)治疗, 1 周后改为口服(250 mg, 每日 3 次), 持续 1~5 个月[(2.73±1.05)个月], 随访 6~10 个月。比较患者用药前后 CT 及临床症状变化。**结果** 治疗效果分为有效和无效。19 例中有效 13 例(68.4%); 无效 6 例(31.6%), 其中 3 例(15.8%)因临床症状加重改用手术治疗, 1 例(5.3%)因血肿量及症状变化不大改为手术治疗, 1 例(5.3%)因药物不良反应停药治疗, 1 例(5.3%)失访。**结论** 单独应用氨甲环酸保守治疗慢性硬膜下血肿是安全有效。

[关键词] 慢性硬膜下血肿; 氨甲环酸; 药物治疗**[中图分类号]** R651.1+9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)17-2340-03

Clinical observation of tranexamic acid on chronic subdural hematoma: report of 19 cases*

Liu Duqiang¹, Jiang Yong¹, Li Dingjun², You Jian¹, Peng Lilei¹, Zhou Jie¹, Peng Tangming¹, Liu Luotong^{1△}

(1. Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Neurosurgery, the Affiliated Hospital of Chengdu

Traditional Chinese Medicine University, Chengdu, Sichuan 610000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the effect of tranexamic acid (TXA) in medical treatment of chronic subdural hematoma (CSDH). **Methods** A total of 19 patients with CT-confirmed CSDH in our department from Mar 2014 to Aug 2015 received an intravenous dose of 1g TXA in the first week, and followed by a maintenance oral dose of 250 mg TXA three times a day for 1—5 months (2.73±1.05) months. These patients received a follow-up period of 6—10 months. Hematoma volume and neurological functions were compared before and after treatment. **Results** The therapeutic outcome was divided into effectiveness and ineffectiveness. Thirteen cases (68.4%) were effective; six cases (31.6%) were ineffective. Among them, three patients (15.8%) whose neurological functions deteriorated underwent surgery, one patient (5.3%) who did not show any improvement with initial one month of TXA underwent surgery, one patient (5.3%) stopped the treatment due to the side-effect of drug, one patient (5.3%) lost. **Conclusion** Results of this preliminary study show that the administration of TXA is effective and safe in treating CSDH.

[Key words] chronic subdural hematoma; tranexamic acid; drug therapy

慢性硬膜下血肿(chronic subdural hematoma, CSDH)是神经外科常见病, 通常是指初始受伤 3 周以后出现的血液及其分解产物在硬膜和大脑表面之间积聚, 并引起临床症状的颅内血肿^[1-2]。首选手术治疗, 然而存在一定的手术风险和复发率, 影响治疗效果^[3-4]。近年来, 随着 CSDH 血肿腔的局部纤溶亢进的发展过程逐渐被认识, 药物对慢性硬膜下血肿的干预重新进入人们的视野^[5-7]。氨甲环酸是一种抗纤溶止血药物, 在临床上广泛地用于治疗各种出血。2013 年 Kageyama 等^[6]报道氨甲环酸有治疗 CSDH 的作用。为了进一步探索此方法的可行性, 自 2014 年 3 月至 2015 年 8 月, 笔者使用氨甲环酸治疗 19 例 CSDH 患者, 取得了较好的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 3 月至 2015 年 8 月就诊西南医科大学附属医院的慢性硬膜下血肿 19 例, 其中包括术后复发 2 例(术后复发时间大于或等于 3 个月)。影像学检查: 全组病例均行头颅 CT 平扫检查确诊。纳入标准: 确诊为慢性硬膜下血肿的 Markwalder's 分级为 0~II 级患者。排除标准: (1)明

显颅内高压表现或脑疝形者; (2)有基础疾病必须服用抗凝药物者; (3)入院前即有脑梗死、周围血管血栓形成等缺血性血管疾病者; (4)凝血功能障碍者。患者中男 14 例, 女 5 例; 年龄 23~89 岁。双侧血肿 3 例, 单侧 16 例, 明确外伤史 14 例。依据多田公式计算血肿量, 血肿量 5~105 mL, 平均血肿量 47.0 mL; 根据 Markwalder's 分级法进行神经功能障碍的评估, 其中 0 级 2 例, I 级 10 例, II 级 7 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 分 2 个阶段: 第 1 阶段住院治疗。共 2 周, 所有患者入院后均行凝血功能、肝肾功等检查进行综合评估后, 除给予一般治疗(神经营养)+氨甲环酸 1 g, 静脉点滴, 每天 1 次, 治疗 1 周; 改为口服氨甲环酸 250 mg, 每天 3 次, 治疗 1 周复查头颅 CT 平扫后出院。第 2 阶段, 出院口服氨甲环酸 250 mg, 每天 3 次; 门诊随访, 每 3~5 天电话随访, 每 1 个月来院复查凝血功能、头颅 CT 平扫及评估临床症状及神经功能。如复查 CT 提示颅内血肿基本吸收(血肿量小于 5 mL)或消失则停止用药; 停药后门诊继续随访 6 个月。

表 1 13 例有效慢性硬膜下血肿的临床资料

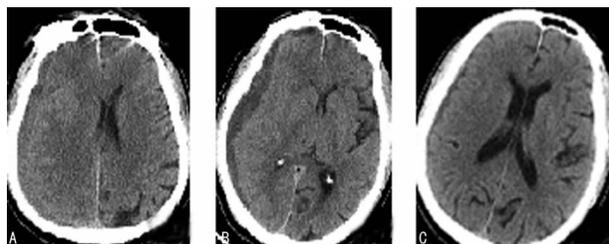
| 序号 | 性别 | 年龄(岁) | 外伤 | 临床症状 | 并发症 | M 氏 分级 | 血肿量(mL) | | | | | 服药时间 (个月) | |
|----|----|-------|----|----------------|---------------|-----------|---------|---------|----|----|---|--------------|-----|
| | | | | | | | 治疗前 | 治疗后(个月) | | | | | |
| | | | | | | | | 1 | 2 | 3 | 6 | | 9 |
| 1 | 男 | 23 | 有 | 头痛 | 无 | I | 52 | 32 | 18 | 0 | 0 | 0 | 3.0 |
| 2 | 男 | 33 | 有 | 头痛 | 无 | I | 28 | 20 | 12 | 0 | 0 | 0 | 3.0 |
| 3 | 女 | 58 | 有 | 头痛 右侧肢体肌力Ⅳ级 | 无 | Ⅱ | 36 | 20 | 12 | 0 | 0 | 0 | 3.0 |
| 4 | 男 | 68 | 有 | 头痛 右侧上肢肌力Ⅳ级 | 高血压 | Ⅱ | 75 | 30 | 12 | 0 | 0 | 0 | 3.0 |
| 5 | 男 | 86 | 有 | 头痛 | 脑干出血 | I | 35 | 24 | 20 | 8 | 0 | 0 | 4.0 |
| 6 | 女 | 75 | 有 | 头痛 右侧肢体乏力 | 无 | I | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0 |
| 7 | 男 | 89 | 有 | 头痛 行走不稳 | 无 | I | 85 | 68 | 45 | 15 | 0 | 0 | 3.0 |
| 8 | 男 | 80 | 无 | 头痛 右侧肢体肌力Ⅲ级 | 心脏起搏器 植入术后 | Ⅱ | 105 | 95 | 78 | 21 | 0 | 0 | 3.5 |
| 9 | 男 | 72 | 有 | 头痛 | 无 | I | 45 | 60 | 30 | 0 | 0 | 0 | 3.0 |
| 10 | 女 | 74 | 有 | 行走不稳 | 老年痴呆症 | Ⅱ | 99 | 80 | 60 | 20 | 0 | 0 | 4.0 |
| 11 | 男 | 67 | 有 | 头痛 | 高血压 | I | 10 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0 |
| 12 | 女 | 59 | 有 | 无 | 高血压 | 0 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.0 |
| 13 | 男 | 71 | 无 | 头痛 | 无 | Ⅱ | 20 | 45 | 13 | 4 | 0 | 0 | 3.0 |

第 2、10 例是术后复发病例;第 2、7、10 例是双侧慢性硬膜下血肿。

1.2.2 治疗效果判定 治疗效果分为有效和无效。有效:CT 扫描上血肿量吸收或(和)临床症状消失。无效:CT 扫描上血肿量变化不大(1 个月),增加和(或)临床症状加重,药物毒不良反应等原因不能继续保守治疗或失访者。

2 结 果

2.1 随访结果 本组 19 例除 1 例(5.3%)失访,余 18 例患者随访 6~10 个月,有效 13 例(68.4%),包括 2 例术后复发患者,见表 1。无效 6 例(31.6%),3 例(15.8%)因临床症状加重改用手术治疗(其中包括 1 例患者不愿住院行治疗,口服药物第 28 天后出现肢体瘫痪加重改用手术治疗);1 例因出现癫痫大发作(已排除颅内其他疾病可能)改用手术治疗;1 例(5.3%)患者因药物治疗 1 个月后血肿量及行走不稳症状变化不大改为手术治疗;1 例(5.3%)患者因药物治疗 1 月后出现视物模糊(疑为氨甲环酸药物不良反应)停药,无手术指征,随访 6 个月血肿量无变化。



A: 治疗前;B: 治疗 1 个月后;C: 治疗 3 个月后。

图 1 病例 9,男,72 岁,Markwalder I 级

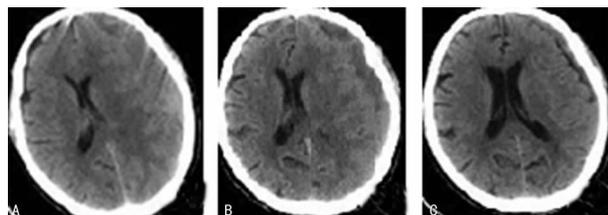
2.2 临床症状变化及影像学结果 13 例有效病例临床症状观察结果,头痛(共 11 例)或肢体活动障碍(共 6 例)在用药后 2~4 周有明显改善(表 2)。本组 19 例中有 3 例在用药治疗 2 周~4 周后 CT 提示血肿量明显增加(血肿量>10 mL),见图

1。其中 2 例合并出现临床症状加重,1 例改用手术治疗;1 例拒绝手术,继续保守治疗 3 个月后血肿吸收。影像学上从开始治疗前的平均血肿量(47.0±33.8)mL→(36.8±30.7)mL(1 个月)→(5.2±8.1)mL(3 个月)。用药持续时间(2.73±1.05)个月。

表 2 13 例有效病例治疗前后主要临床症状变化(n)

| 临床症状 | 1 周 | 2 周 | 4 周 | 8 周 |
|------|-----|-----|-----|-----|
| 头痛好转 | 6 | 9 | 11 | 11 |
| 肌力变化 | 2 | 3 | 6 | 6 |
| 部分好转 | 2 | 2 | 2 | 0 |
| 完全好转 | 0 | 1 | 4 | 6 |

肌力变化依据 2013 年 9 月英国医学研究委员会的分级标准划分为 0~5 级。



A: 治疗前;B: 治疗 1 个月后;C: 治疗 3 个月后。

图 2 病例 8,CT-扫描结果

2.3 典型病例 病例 8,男,80 岁,因“右侧肢体活动障碍进行加重 20 d”入院,Markwalder Ⅱ级,患者家属拒绝手术,给予氨甲环酸静脉点滴,治疗 2 d 后意识加深,右侧肢体肌力从Ⅲ级下降到Ⅰ级,患者家属再次拒绝手术,继续保守 12 d 后患者肌力恢复到Ⅲ级,3 周后肌力恢复到Ⅳ级后出院,继续口服氨甲

环酸药物治疗,3.5 个月后血肿吸收,临床症状消失,达到治愈,见图 2。

3 讨 论

目前慢性硬膜下血肿首选手术治疗,而文献报道手术死亡率 1.5%~8.0%,术后复发率为 3.8%~30.0%^[3-4,8];对于手术指征不明确或不能耐受手术的患者,目前国内外有关 CSDH 自愈的文献报道是少见的^[9],Parlato 等^[10]报道了保守观察了 24 例慢性硬膜下血肿,其中 5 例(20.8%)有效,19 例(79.2%)无效,自愈率偏低,寻找其他保守治疗方式是有必要的。部分学者认为慢性硬膜下血肿的形成与外伤史、潜在出血因素、扩大的硬膜腔有关。近年来,随着从微观上病理生理的研究,发现慢性硬膜下血肿的发病机制与机械损伤、独特血肿外膜的形成,成纤维细胞参与新生不成熟血管、局部纤溶亢进的炎症动态反应的过程有关^[4-7];基于上述过程的研究,国内外文献报道了临床上应用激素的抗炎作用和阿托伐他汀类药物促进新生血管成熟的作用治疗慢性硬膜下血肿取得了一定疗效^[7,11-12]。但有关针对 CSDH 血肿腔内纤溶亢进的治疗研究,直到 2013 年 Kageyama 等^[6]首次报道了应用抗纤溶药物氨甲环酸治疗了 18 例 CSDH,全部有效(100%);但是该报道未对血肿影像及临床症状变化进行详细观察分析及相关并发症的报道。本组有 19 例氨甲环酸保守治疗慢性硬膜下血肿,其中有效 13 例(68.4%),无效 6 例(31.6%),与上述结论基本相符合;与 Parlato 报道的保守观察无效 19 例(79.2%)纵向比较,也间接说明氨甲环酸保守治疗慢性硬膜下血肿是有效。

本组 13 例有效病例中,有 6 例(46.1%)治疗前血肿 CT 平扫密度为非低密度,其中呈混杂密度 2 例,呈等密度 4 例;在其治疗过程中观察发现其血肿密度要经过从混杂密度→等密度→低密度→完全吸收过程(图 1、2)。本组 19 例中有 3 例(15.8%)治疗前 CT 平扫为非低密度表现,经氨甲环酸治疗 2~4 周后血肿密度由非低密度转变为低密度过程的同时伴随血肿量明显增加(血肿量大于 10 mL)(图 2),其中 2 例合并临床症状加重,1 例改用手术治疗;1 例拒绝手术,继续保守治疗 3 个月后血肿吸收。对此推测氨甲环酸在治疗慢性硬膜下血肿吸收过程中可能出现的变化:(1)慢性硬膜下血肿腔内血肿存在反复出血/渗血与吸收的动态过程^[6,11],氨甲环酸的抗纤溶作用抑制反复出血及渗血,打破了其动态平衡过程,向着血肿吸收方向进行;(2)氨甲环酸抗纤溶抑制血肿腔内的反复出血及渗血,同时也减少了血肿腔内凝血因子渗出,相反的增强了血肿腔内纤溶亢进,加速了血肿液化,出现一过性的血肿量增加或(和)临床症状加重表现。对此笔者认为 CT 平扫血肿为非低密度的慢性硬膜下血肿患者,若中线移位或(和)血肿厚度大于 1 cm 者不推荐使用氨甲环酸治疗。

与手术治疗相比,氨甲环酸保守治疗所用费用低,但是其治疗周期[本组(2.73±1.05)个月]相对较长,本组中口服用药最长时间 4 月。对于长期口服氨甲环酸的安全性,在治疗黄褐斑临床观察中得到证实^[13]。临床上偶有报道氨甲环酸药物过量所致颅内血栓形成和出血,口服氨甲环酸推荐剂量 2~6 g/d^[13],本组使用低剂量 750 mg/d;其不良反应尚有视力模糊、腹泻、恶心及呕吐,本组有 1 例(5.3%)患者口服氨甲环酸 1 个月后出现视物模糊,停药 2 周后患者视物模糊恢复,对此笔者认为长期口服氨甲环酸应作眼科检查监护。但是氨甲环

酸对 CSDH 的治疗效果及安全性缺乏大量的随机临床对照试验,尚需进一步研究论证。

参考文献

- [1] 李经辉,孙涛,余化霖,等. 硬质神经内镜手术治疗分隔型慢性硬膜下血肿患者 19 例疗效观察[J]. 重庆医学,2012,41(13):1272-1273,1353.
- [2] Lee KS. Chronic Subdural Hematoma in the Aged, Trauma or Degeneration? [J]. J Korean Neurosurg Soc,2016,59(1):1-5.
- [3] Javadi SA, Naderi F, Javadi AM. The Optimal Surgical Approach for Treatment of Chronic Subdural Hematoma: Questionnaire Assessment of Practice in Iran and Review of Literature[J]. Acta Med Iran,2015,53(10):617-621.
- [4] Iliescu IA. Current diagnosis and treatment of chronic subdural haematomas[J]. J Med Life,2015,8(3):278-284.
- [5] Farhat Neto J, Araujo JL, Ferraz VR, et al. Chronic subdural hematoma: epidemiological and prognostic analysis of 176 cases[J]. Rev Col Bras Cir,2015,42(5):283-287.
- [6] Kageyama H, Toyooka T, Tsuzuki N, et al. Nonsurgical treatment of chronic subdural hematoma with tranexamic acid[J]. J Neurosurg,2013,119(2):332-337.
- [7] Wang D, Li T, Tian Y, et al. Effects of atorvastatin on chronic subdural hematoma: a preliminary report from three medical centers[J]. J Neurol Sci,2014,336(1/2):237-242.
- [8] Weigel R, Schlickum L, Weisser G, et al. Treatment concept of chronic subdural haematoma according to an algorithm using evidence-based medicine-derived key factors: A prospective controlled study[J]. Br J Neurosurg,2015,29(4):538-543.
- [9] Lee GS, Park YS, Min KS. Spontaneous Resolution of a Large Chronic Subdural Hematoma Which Required Surgical Decompression[J]. J Korean Neurosurg Soc,2015,58(3):301-303.
- [10] Parlato C, Guarracino A, Moraci A. Spontaneous resolution of chronic subdural hematoma [J]. Surg Neurol,2000,53(4):312-315.
- [11] Berghauer Pont LM, Dirven CM, Dippel DW, et al. The role of corticosteroids in the management of chronic subdural hematoma: a systematic review[J]. Eur J Neurol,2012,19(11):1397-1403.
- [12] Thotakura AK, Marabathina NR. Nonsurgical Treatment of Chronic Subdural Hematoma with Steroids[J]. World Neurosurg,2015,84(6):1968-1972.
- [13] Wu S, Shi H, Wu H, et al. Treatment of melasma with oral administration of tranexamic acid[J]. Aesthetic Plast Surg,2012,36(4):964-970.