

- 2003, 3:6.
- [23] Almeida LO, Clara CA, Pinto GR, et al. The A61 G EGF polymorphism is associated with development of extraaxial nervous system tumors but not with overall survival. *Cancer Genet Cytogen*, 2010, 198(1): 15-21.
- [24] Seal S, Thompson D, Renwick A, et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet*, 2006, 38(11): 1239-1241.
- [25] Bethke L, Murray A, Webb E, et al. Comprehensive analysis of DNA repair gene variants and risk of meningioma. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(4): 270-276.
- [26] Jin VX, Leu YW, Liyanarachchi S, et al. Identifying estrogen receptor α target genes using integrated computational genomics and chromatin immunoprecipitation microarray. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32(22): 6627-6635.
- [27] 尤永平, 浦佩玉, 夏之柏等. 脑膜瘤中端粒酶活性及其调节. *中华神经外科杂志*, 2004, 20(1): 26-29.
- [28] Andersson U, Osterman P, Johansen C, et al. MNS16A minisatellite genotypes in relation to risk of glioma and meningioma and to glioblastoma outcome. *Int J Cancer*, 2009, 125(4): 968-972.

外伤性硬膜下积液研究进展

徐峰 综述 徐善水 审校

皖南医学院附属弋矶山医院神经外科, 安徽 芜湖 241001

摘要: 外伤性硬膜下积液是神经外科常见病, 多发于婴幼儿和老年人。主要分为硬膜下水瘤和硬膜下积液两种类型。诊断明确后对于无明显症状者应首选保守治疗, 动态 CT 复查, 避免不必要手术带来的不可预知的后果。如有脑受压明显及进行性颅内压增高者首选手术治疗。但迄今外伤性硬膜下积液的发病机制尚未明确, 术式选择较混乱, 现就发病机制与诊断和治疗措施方面的进展进行综述, 有望进一步规范外伤性硬膜下积液的诊疗策略, 改善患者预后。

关键词: 外伤性硬膜下积液; 发病机制; 诊断; 治疗

外伤性硬膜下积液 (Traumatic subdural fluid collection, TSFC) 继发于颅脑损伤后, 发生率为颅脑损伤的 5%~21%^[1], 多发于婴幼儿和老年人^[2]。TSFC 是因颅脑损伤时, 脑组织在颅腔内移动, 致使蛛网膜被撕破, 脑脊液经裂孔流至硬膜下与蛛网膜之间的硬膜下间隙聚集而成。目前 TSFC 的发病机制争议较大, 国内外学者进行了大量的基础研究, 以求为 TSFC 的诊断和治疗提供可靠依据。

1 发病机制

过去多认为单向活瓣学说可以解释 TSFC 的形成, 即认为颅脑损伤时, 脑组织在颅腔内强烈移动, 致使蛛网膜撕破, 蛛网膜破孔恰似一个单向活瓣, 脑脊液可以随着病人的挣扎, 屏气, 咳嗽等用力动作而不断流出, 却不能返回蛛网膜下腔, 终致硬膜下形成水瘤样积液。但近些年有学者^[3]报道

在脑室镜手术中观察, 并未发现一例蛛网膜裂口存在单向活瓣形式。可见单向活瓣学说只是一种假说, 并未得到病理学和解剖学的有力支持。传统认为硬脑膜与蛛网膜之间并无明显的界限, Haines^[4]通过电镜观察发现硬脑膜-蛛网膜边界由两层连续的细胞层构成。一层是扁平成纤维细胞组成、没有细胞外胶原、很少有细胞连接、位于硬膜的最内层称边缘细胞层; 另外一层是由蛛网膜屏障细胞组成, 位于蛛网膜的最外层。Reina^[5]在此基础上通过解剖研究证实: 骨膜和硬脑膜外层的细胞结构结合了大量的胶原纤维, 而边缘细胞层含有极少量的胶原纤维, 并且边缘细胞结构被一种无定形的疏松组织结合起来, 这种物质受到轻微外力极易破裂。而蛛网膜屏障细胞通过桥粒, 紧密连接, 缝隙连接紧紧的结合在一起, 保护蛛网膜下腔和蛛网膜

收稿日期: 2011-01-22; 修回日期: 2011-03-16

作者简介: 徐峰 (1987-), 男, 在读硕士研究生, 主要从事脑血管病基础与临床研究。

通讯作者: 徐善水, 男, 主任医师, 副教授。

小梁。外伤后机械动能产生的剪切力容易撕裂硬膜边缘细胞和蛛网膜屏障细胞并且破坏硬膜-蛛网膜界面的完整性。外科手术中在剪开硬膜时常可见脑脊液的流出也佐证了这一观点。虽然脆弱的硬膜-蛛网膜界面可以解释 TSFC 的产生,但不能解释后期富有血管化包膜的形成。Hasegawa^[6]通过大量回顾性分析的确发现硬膜下积液后期在 MRI 增强扫描外周包膜强化明显。根据 Suzuki^[7]的研究结果,硬膜成纤维细胞分泌白介素-6 和白介素-8,积液中这两种物质浓度明显增高,可促进成纤维细胞分裂增殖,合成和分泌胶原,从而形成一薄层纤维结缔组织膜。随着白介素-8 浓度的增高,可趋化淋巴细胞,也有促使血管增生活性的作用,使新生毛细血管不断地向新生膜延伸,而这些新生血管通透性高,具有较强的吸收和分泌稀释功能,会有血浆、红细胞的渗出,可以造成积液的高渗状态。王文浩^[3]脑室镜术中取硬膜下积液包膜病理结果显示:壁层组织中见纤维血管增生伴炎症反应,纤维组织疏松水肿,小血管增生扩张出血伴淋巴细胞浸润。脏层组织中纤维疏松水肿,散在淋巴细胞浸润,小血管增生不明显。积液生化检查则示蛋白量较高。可见外周包膜是炎症反应的产物。患者受到外伤时,脆弱的硬脑膜-蛛网膜界面就出现裂缝,并形成腔隙,硬脑膜-蛛网膜之间的潜在腔隙和自身组织构成是导致硬膜下积液发生并演变的解剖学基础。后期富有纤维血管增生的外周包膜形成,具有较强的吸收与分泌稀释功能,其吸收与渗出的动态平衡则决定着硬膜下积液的自然演变。Lee^[2]按照 TSFC 的自然转归,并回顾性分析 58 例硬膜下积液分为自愈型,减少型,稳定型,增大型,演变型。而 Liu 等^[8]在观察了 192 例外伤性硬膜下积液的基础上根据 CT 动态观察又提出了分为消退型、稳定型、进展型和演变型的新分法。这些分型不仅从影像学上说明了 TSFC 的转归现象,同时又和病理学,解剖学互相补充,全面揭示了 TSFC 的演变过程。

2 诊断

TSFC 文献报道^[9]多发生在幕上双侧或单侧额颞部,后颅窝较少见,其临床表现不典型,诊断必须依靠影像学检查。John^[10]提出以下诊断标准:①积液出现在伤后;②硬膜下腔有与脑脊液类似的均匀的低密度区宽度大于 3 mm;③病变区 CT 值小于 20 Hu;④CT 表现没有强化的包膜。此诊断标准至

今仍被引用。过去学者们多将硬膜下水瘤 (Traumatic subdural hygroma, TSH) 和硬膜下积液 (Traumatic subdural effusion, TSE) 二者混淆,理解为同一概念。近些年研究发现, TSH 和 TSE 是 TSFC 的两种主要类型。如何正确地鉴别二者将直接指导着临床治疗策略。

TSH 是硬膜下脑脊液积聚而成并与蛛网膜下腔自由交通; TSE 是积聚的液体被由毛细血管构成的包膜包裹,与蛛网膜下腔不能自由交通。Mori^[11]发现在同等体积的情况下,硬膜下积液的 CT 值明显低于硬膜下水瘤,具有统计学意义。在蛛网膜下腔静脉注射造影剂后,造影剂充填着整个硬膜下水瘤,而硬膜下积液却不显影。这就暗示着 TSH 可与蛛网膜下腔自由交通,而硬膜下积液却是独立于蛛网膜下腔之外的。Pietila 等^[12]根据 CT 观察到的造影剂出现硬膜下积液内的时间,分为积液内无造影剂,造影剂延迟流入和造影剂立即流入三组,间接也印证了 TSH 与 TSE 不是同一种类型。CT 检查可以作为鉴别二者最可靠的方法之一,但是当一些硬膜下积液存在占位效应时,CT 鉴别却不总是可取的。Mori^[11]又通过延迟磁共振增强检查发现 TSE 的 T1 像信号强度,延迟增强的平均百分率及钆 (gadolinium Gd) 迁移速率常数均高于 TSH。这些结果说明 TSE 外周包膜的毛细血管允许 Gd 进入硬膜下积液,反而 TSH 包膜的缺乏阻止了 Gd 流入。但是单纯依靠 CT 值及 MRI 信号强度不能详细明确地鉴别二者,鉴别二者的关键是血管化包膜的存在与否。Hasegawa^[6]术中发现 TSH 的内容物为澄清的低蛋白脑脊液,外周无包膜。TSE 的内容物为黄色的高蛋白液体,显微镜下也证实了富有毛细血管的外周包膜的存在。故可以认为 TSH 和 TSE 是 TSFC 同一过程的两个阶段,早期无新生包膜形成,脑脊液积聚形成 TSH;后期独立于蛛网膜下腔之外的新生包膜形成,血浆,红细胞等高蛋白的液体渗出形成 TSE。

TSFC 如何鉴别诊断是必要的,因为误诊可能会导致难以预料的风险及预后。需与蛛网膜下积液鉴别,其多发于婴幼儿,偶见于成人。病因尚未明确。多认为是生理性脑脊液吸收不良,致使脑脊液过多的积聚在蛛网膜下所致。MRI 可以通过蛛网膜上粘连的血管流空,间接提示蛛网膜位置来提供明确的诊断。在 CT 增强图像中蛛网膜下粘连返折的血管表现为高密度影,可以此作为鉴别

点^[13]。Huh 等^[14]通过术前测量改良侧脑室前角指数(modified frontal horn index, mFHI)及术中监测硬膜下压力的方法发现蛛网膜下腔积液患者的侧脑室前角扩大明显,并且其硬膜下压力明显高于硬膜下积液,由此决定手术方式,患者愈后良好。脑皮质萎缩:年龄偏大,无脑外伤史,CT 表现常以脑沟、脑裂增宽为主,一般无明显新月状低密度影,无颅脑损伤改变。亦需与慢性硬膜下血肿(Chronic subdural hematoma, CSDH)鉴别。低密度的 CSDH 常容易和 TSFC 混淆。通常 CSDH 在 MRI 的 T1、T2 加权像上均呈高信号,在质子相图像上大部分呈高信号,而 TSFC 在质子相图像上则呈相对低信号。

3 治疗

Lee^[2]通过临床研究,按照 GCS 评分,将 58 例硬膜下积液病人分为非手术组和手术组,结果发现,非手术组患者的愈后明显好于手术组。但 GCS 评分很大程度上取决于原发性颅脑损伤的程度,而 TSFC 则多发生于轻度颅脑损伤,可见 GCS 评分不能作为评定手术与否的标准。Marco^[15]根据动态 CT 演变将 TSH 分为两种类型:I 型:TSH 不伴有明显占位效应;II 型:TSH 伴有明显占位效应;I 型又分为两种类型:Ia:TSH 不伴有脑室扩大;Ib:TSH 伴有脑室扩大。并指出 Ia 型脑脊液循环通畅;Ib 型伴有不同程度的脑脊液吸收障碍,并通过测量侧脑室双尾指数(the bicaudate index, BCI)评估脑室扩大情况。II 型患者伴有进行性颅内压增高。同时提出 Ia 型首选保守治疗,Ib 型伴脑积水和 II 型首选手术治疗。保守治疗包括:采取头低位卧床休息,禁用脱水剂,适当增加液体量,补充人血白蛋白、血浆等胶体液,使用脑血管扩张剂,给予钙离子通道阻滞剂,高压氧等治疗,以改善脑微循环,提高脑灌注压,促使脑膨胀,促进积液的吸收,随访 3-6 个月,期间动态头颅 CT 复查。自 1979 年 Yamada 等报道 3 例硬膜下积液转变为慢性硬膜下血肿后,此类报道逐渐增多,TSFC 演变为 CSDH 的几率,文献报道为 11.6%~58.0%^[16]。Lee^[2]临床研究得出 TSFC 转变成 CSDH 的平均时间为 101.5 天,而 Marco^[17]回顾性分析并统计得出平均转变时间为 76.4 天。由此可见对于 TSFC 的治疗密切随访及动态复查是极其必要的。

TSFC 演变为 CSDH 的机理单靠一种理论不能圆满解释。目前多认为:TSFC 是 CSDH 的来源,这是因为硬膜下长期积液形成包膜,并且新生包膜上

毛细血管的渗出使积液逐渐增多,导致桥静脉断裂或包膜壁出血并且积液中纤维蛋白溶解亢进出现凝血功能障碍,使出血不止而形成慢性血肿。近年有报道基质金属蛋白酶^[18](matrix metalloproteinase, MMP)参与了 TSFC 演变为 CSDH 的病理过程。Suzuki 等^[7]通过临床回顾性分析发现:TSFC 和 CSDH 硬膜下腔炎性细胞因子局部升高而没有全身性炎症变化,它们相同的细胞因子行为模式及在 CSDH 中细胞因子更高提示,炎性细胞因子可能被卷入到从 TSFC 向 CSDH 发展及 CSDH 的产生之中。甚至有学者^[19]提出 TSFC 和 CSDH 是同一种炎症反应的两个阶段,并且 TSFC 向 CSDH 的演变及 CSDH 的产生是局部炎症反应的结果。而针对这一机理有报道称甾体类激素药物^[20]和血小板活化因子受体拮抗剂——依替唑仑^[21]可作为 TSFC 和 CSDH 的保守治疗药物等待进一步研究。当 TSFC 造成脑受压明显和进行性颅内压增高者,应首选手术治疗。手术方式多选择:钻孔引流术,硬膜下-腹腔分流术,开颅积液清除术。一些学者盲目地选择手术方式,而忽略了 TSFC 的分类及分型,以致造成术后频繁复发及一系列并发症。对少数久治不愈的复发病例,可采用骨瓣或骨窗开颅术清除积液,将增厚的囊壁广泛切开,使之与蛛网膜下腔交通,或置管将积液囊腔与脑基底部脑池连通,必要时可摘除骨瓣,让头皮塌陷,以缩小积液残腔。TSH 与 TSE 是在机理上是两个不同的概念,TSH 可与蛛网膜下腔自由交通,手术方式首选硬膜下-腹腔分流术;而 TSE 不与蛛网膜下腔交通,应首选钻孔引流术。因此二者鉴别诊断至关重要,因为分流术将使前者症状改善,而加重后者^[11]。近年来,有学者^[22]报道脑室镜治疗 TSFC 的手术方式,术中使用明胶海绵覆盖瘘口及积液残腔;耳脑胶固定明胶海绵,使明胶海绵在脑表面分布均匀。在改变硬膜下腔病理解剖结构的同时,人工填塞异物造成强烈的局部炎症反应,可促进硬膜下腔的黏连闭合。术中、术后积极采取促进脑复张措施,患者预后良好。

4 结语

TSFC 多发生于轻度颅脑损伤,处理及时合理,效果较好。诊断明确后对于无明显症状者应首选保守治疗,动态 CT 复查,因为不必要手术给病人带来的创伤和术中术后难以预料的并发症有可能是致命的。手术指征明确应正确地选择手术方式,同样不可忽视术前评估的重要性。TSFC 虽为神经

外科一常见病多发病,手术指征及治疗方法明确但其发病机制,及与 CSDH 的关系仍需深入研究。

参 考 文 献

- [1] Bizhan A, David C, Christopher M, et al. Dynamics of subdural hygroma following decompressive craniectomy: a comparative study. *Neurosurg Focus*, 2009, 26 (6):1-11.
- [2] Lee KS, Bae WK, Bae HG, et al. The fate of traumatic subdural hygroma in serial computed tomographic scans [J]. *J Korean Med Sci*, 2000, 15 (5):560-568.
- [3] 王文浩,林俊明,康德,等. 脑室镜手术治疗外伤性硬膜下积液. *中国内镜杂志*, 2008, 14 (12): 1280-1283.
- [4] Haines DE, Harkey HL, Al-Mefty O. The “subdural space”: a new look at an outdated concept. *Neurosurgery*, 1993, 32:111-120.
- [5] Reina MA, Lopez GA, De Andres JA, et al. Does the subdural space exist? *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 1998, 45 (9):367-376.
- [6] Hasegawa M, Yamashima T, Yamashita J, et al. Traumatic subdural hygroma: Pathology and meningeal enhancement on magnetic resonance imaging. *Neurosurgery*, 1992, 31:580-585.
- [7] Suzuki M, Kudo A, Kitakami A, et al. Local hypercoagulative activity precedes hyperfibrinolytic activity in the subdural space during development of chronic subdural haematoma from subdural effusion. *Acta Neurochir (Wien)*, 1998, 140: 261-266.
- [8] Liu Y, Gong J, Li F, et al. Traumatic subdural hydroma: clinical characteristics and classification. *Injury*, 2009, 40 (9): 968-972.
- [9] Lee KS, Bae WK, Yoon SM, et al. Location of the traumatic subdural hygroma: role of gravity and cranial morphology. *Brain Inj*, 2000, 14:355-361.
- [10] John JN, Dila C. Traumatic subdural effusion in adults. *Neurosurgery*, 1981, 9:621-625.
- [11] Mori K, Maeda M. Delayed magnetic resonance imaging with Gd-DTPA differentiates subdural hygroma and subdural effusion. *Surg Neurol*, 2000, 53:303-311.
- [12] Pietila TA, Palleske H. Subdural effusions: determination of contrast medium influx from CSF to the fluid accumulation by computed tomography as an aid to the indications for management. *Acta Neurochir (Wien)*, 1992, 118: 103-107.
- [13] Aoki N, M. D. Extracerebral fluid collections in infancy: role of magnetic resonance imaging in differentiation between subdural effusion and subarachnoid space enlargement. *J Neurosurg*, 1994, 81:20-23.
- [14] Huh PW, Yoo DS, Cho KS, et al. Diagnostic method for differentiating external hydrocephalus from simple hygroma. *J Neurosurg*, 2006, 105:65-70.
- [15] Marco AZ, Luiz AR, Antonio TF, et al. Traumatic subdural hygromas: proposed pathogenesis based classification [J]. *J Trauma*, 2007, 64 (3): 705-713.
- [16] Lee KS, Park YT, Bae WK, et al. The pathogenesis and fate of traumatic subdural hygroma. *Br J Neurosurg*, 1994, 8: 551-558.
- [17] Marco AZ, Luiz AR, Carlos CF, et al. Traumatic subdural hygroma: Five cases with changed density and spontaneous resolution. *Arq Neuropsiquiatr*, 2007, 65 (1):68-72.
- [18] 王知非,廖达光. 基质金属蛋白酶在硬膜下积液转化为慢性硬膜下血肿中的作用. *南方医科大学学报*, 2010, 30 (5):1188-1191.
- [19] Feng JF, Jiang JY, Bao YH, et al. Traumatic subdural effusion evolves into chronic subdural hematoma: Two stages of the same inflammatory reaction? *Medical Hypotheses*, 2008, 70: 1147-1149.
- [20] Sun TF, Boet R, Poon WS. Non-surgical primary treatment of chronic subdural haematoma: preliminary results of using dexamethasone. *Br J Neurosurg*, 2005, 19:327-333.
- [21] Hirashima Y, Kurimoto M, Nagai S, et al. Effect of platelet-activating factor receptor antagonist, etizolam, on resolution of chronic subdural hematoma -a prospective study to investigate use as conservative therapy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2005, 45:621-626.
- [22] 林俊明,王文浩,郁毅刚,等. 脑室镜手术治疗外伤性硬膜下积液(附 36 例分析). *中国微侵袭神经外科杂志*, 2009, 14 (7): 311.