

- tumours of the cavernous sinus: a surgical analysis. *J Clin Neurosci*, 2006, 13(6): 626-635.
- [18] Suzuki Y, Shibuya M, Baskaya MK, et al. Extracerebral cavernous angiomas of the cavernous sinus in the middle fossa. *Surg Neurol*, 1996, 45(2): 123-132.
- [19] Korch AM, Cuvinciuc V, Caetano J, et al. Imaging of the cavernous sinus lesions. *Diagn Interv Imaging*, 2013.
- [20] Phi JH, Kim SK, Cho A, et al. Intracranial capillary hemangioma: extra-axial tumorous lesions closely mimicking meningioma. *J Neurooncol*, 2012, 109(1): 177-185.
- [21] Hori S, Hayashi N, Nomoto K, et al. Cavernous sinus cavernous hemangioma largely extending into the sella turcica and mimicking pituitary adenoma: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2010, 50(4): 330-332.

脑室出血的研究进展

付禹尧 综述 顾应江 审校

泸州医学院附属医院神经外科 四川 泸州 646000

摘要: 目前脑室内出血对神经外科、神经内科及重症医学科医生仍是一个挑战。近年通过各个研究者的共同努力在脑室出血的流行病学、病理生理机制、诊断、治疗等方面取得了一定进展,本文在此作一综述。

关键词: 脑室出血; 诊断; 治疗

脑室内出血(Intraventricular Hemorrhage IVH)是指血液破入脑室系统,多继发于自发性脑出血、动脉瘤或动静脉畸形破裂等,死亡率及致残率较高。近年来脑室出血的研究取得了相当大的进展,但也存在诸多问题,现综述如下。

1 流行病学

目前研究发现大约有 40% 的脑出血会破入脑室系统,在美国每年大约有 22000 名患者发生脑室出血,约占全部卒中患者的 15%^[1]。排除外伤性原因,脑室出血的原因按发病率的高低分为:动脉瘤破裂(33.3%),高血压脑出血(25.5%),自发性(23.5%),动静脉畸形(AVM 9.8%),低凝状态(5.9%),脑肿瘤卒中(1.9%)^[2]。

脑室出血的患者即使接受充分治疗后仍有 78% 的患者死亡及 90% 的患者预后不良^[3]。继发于幕上脑出血的脑室出血,由于缺乏特殊的治疗手段其死亡率及致残率分别为 72% 及 86%。Gabriel^[4] 研究发现,脑出血伴有脑室出血的患者死亡率为 51.2%,而不伴有脑室出血的患者死亡率仅为 19.5%,OR 值为 6.01。而蛛网膜下腔出血破入脑室的患者,其预后更差,死亡率及功能障碍的发

生率分别为 84% 和 93%^[5]。

2 脑室出血病理生理

2.1 脑室出血与梗阻性脑积水

Mayfrank 等^[6] 通过猪的模型证实脑室出血的血凝块阻断了脑脊液的有效循环从而引发梗阻性脑积水。脑脊液循环被阻断,导致了脑脊液在脑室系统的集聚,引起脑室系统的扩张,同时导致了颅内压的增高。一旦不能得到有效控制将影响颅内血液的灌注。

2.2 血凝块的质量效应

Mayfrank 等^[6] 研究还证实血凝块对周围脑组织还产生质量效应,导致周围脑组织的血流障碍。目前研究中认为三、四脑室的血凝块阻碍了脑干的有效血液循环,可导致了严重的不良预后^[7-8]。

2.3 血液产物的毒性作用

目前已发现血液产物对脑实质及蛛网膜有严重毒性作用^[9]。导致局部炎症引起室周的脑水肿,神经元的死亡,最后还可引起室管膜及蛛网膜的纤维化^[10-14]。

2.4 脑室出血与慢性脑积水

由于炎症反应及血液毒性产物可引起蛛网膜

收稿日期: 2013-09-15; 修回日期: 2013-11-17

作者简介: 付禹尧(1986-),男,在读研究生。

通讯作者: 顾应江(1972-),男,泸州医学院附属医院神经外科副主任医师。

颗粒细胞的变性坏死,导致脑脊液的吸收功能障碍,最终形成交通性脑积水^[10-14]。研究还证实脑脊液中铁离子的超载对慢性脑积水的发生起着重要作用^[9]。Graeb等^[2]研究还证明蛛网膜下腔出血更易导致交通性脑积水。

3 脑室出血的诊断

脑室出血主要通过急诊CT或MRI做出诊断^[1]。同时通过血管造影能发现70%自发性脑室出血的出血原因,其病因主要是动静脉畸形在55%,动脉瘤39%,余为其他原因引起。因此对自发性脑室出血时进行脑血管成像检查是十分必要的,首先可应用CT造影或MRI造影等创伤小的检查,但血管造影仍然是金标准,适用于之前检查未能找出病因的患者。虽然脑室出血是一种独立预测预后不良的因素,但不同部位的脑室出血及出血量的多少同样对预后有着严重的影响。Graeb等^[2]首次将脑室出血分级定为15分,1~4分为轻度,5~8分为中度,9~12分为重度。目前Timothy等^[15]对改良的Graeb评分研究进一步细化了血肿大小及变化与病情严重的关系,通过改良的Graeb评分能更准确的判断患者预后。

4 脑室出血的治疗

4.1 脑室外引流

脑室外引流(extraventricular drainage, EVD)是治疗脑室出血所引起的急性梗阻性脑积水最有效的方法。研究表明较于保守治疗,脑室外引流能明显的降低死亡率^[16]。但研究也发现脑室外引流却不能有效改善患者功能预后,也许存在别的生理机制共同影响着患者最终的预后。脑室外引流还能有效的控制颅内压,虽然脑室内血液的存在可能导致导管堵塞需要经常的换管,但脑室内血液不能得到快速的清除就意味着血凝块的质量效应及血液毒性产物不能得到有效的控制,将严重影响患者病情^[17-18]。目前对于引流管的放置各个研究结论也有所不同,Jaffe等^[19]研究在使用rtPA(重组组织型纤溶酶原激活剂)联合EVD治疗发现导管无论置于明显出血一侧或对侧,其治疗效果一致,同时认为导管放于对侧将有助于当出现脑室铸型时二次置管以提高脑室内溶栓的效率。大多数研究使用单侧脑室引流,但一些学者认为双侧同时引流能加快脑室内血肿清除的速度。Staykov等^[20]比较两种技术后发现,双侧同时引流不仅不能增加脑室内血肿清除的速度,也不能提高患者的功能预后,反而却增加了脑室

炎的发病率。但Hinson等^[21]比较了使用rtPA和安慰剂的治疗效果得出结论:不管是否应用rtPA,双侧同时引流能将脑室内的血液快速的清除。但与Staykov的研究相比,Hinson的研究中患者IVH更严重,其脑室内血肿的体积为78.8 ml,而Staykov研究中患者脑室内血肿的体积为33.2 ml,因此有学者认为对严重的IVH患者可考虑行双侧脑室引流。

4.2 脑室内纤维蛋白溶解

目前认为脑室内纤维蛋白溶解(Intraventricular fibrinolysis, IVF)对脑室内出血治疗是安全有效的。Flint^[22]进行了一项研究比较了联合应用IVF和EVD及单独应用EVD对继发性脑室出血的治疗效果。对比发现IVF联合EVD治疗能明显改善患者的预后,同时接受IVF联合EVD患者的死亡率为22.7%而单独使用EVD治疗的患者死亡率为46.7%。但两组患者的慢性交通性脑积水的发生率无差异,同时再出血及脑膜炎的发病率也相当。目前有学者认为动脉瘤破裂后脑室出血不宜行IVF治疗,但Litrico等^[23]研究认为IVF治疗动脉瘤破裂后脑室出血是安全有效的。同时他也指出由于样本太小,还有待大样本随机试验进一步确定其安全性。

IVF适应症:①IVH继发于幕上自发性脑出血或动脉瘤破裂;②存在急性梗阻性脑积水需行EVD治疗的患者;③脑出血破入三、四脑室;④Graeb > 6/12。但必须注意Graeb评分增加不是行IVF的标准,但三、四脑室血凝块的存在需行IVF治疗,减少血块的质量效应及随后的炎症反应对临近脑桥、中脑等重要部位的影响是IVF的治疗目标^[24]。

IVF治疗的禁忌标准:①出血量大于40 ml;②接受抗血小板治疗;③抗凝治疗无明显控制的可能;④凝血功能障碍;⑤幕下脑出血;⑥脑积水与三、四脑室的梗阻无关;⑦未栓塞的破裂动脉瘤。

目前认为纤维蛋白溶解剂只有在以下情况才能进行注射:①通过检测引流管在脑室内的安放位置良好;②至少在EVD放置后6小时;③至少在动脉瘤栓塞后6小时。

剂量的大小及使用频率,各个研究也各有不同^[25]。目前美国只使用rtPA治疗而尿激酶已经不再使用,一个前瞻性研究分析不同剂量rtPA治疗得出最佳的给药方案为3 mg/天,分三次给药^[18]。同时IVF的停药也同样存在着争论,但大多数学者认为当三、四脑室的血肿被清除以后应终止治疗,这大概需要2~6天时间。

近年的研究发现 rtPA 具有神经毒性它能干扰谷氨酸的运输并增加脑室周围的水肿^[26]。Ducruet 等^[27]研究发现脑室出血的患者在接受 rtPA 治疗后其脑室周围及病灶周围存在严重的水肿,同时该研究还发现接受接受 rtPA 治疗相较于未接受此治疗的患者其死亡率及功能预后无明显改善,因此他们认为可能是 rtPA 的神经毒性作用影响了其疗效。而目前还没有关于尿激酶神经毒性的报道,因此这可能是这两种药物在各种研究中取得不同效果的原因。

4.3 内镜治疗

Ritschl 等^[28]在 1987 年报道了使用内镜清除脑室内血肿的方法,从此这项技术引起了大家的浓厚兴趣。但这项技术需要较高的技巧,同时与脑室引流相比有更多的并发症。Chen 等^[29]对比研究内镜治疗及脑室外引流治疗脑室出血的效果时,发现内镜治疗的唯一好处是能明显降低患者脑积水的发病率,而两组治疗患者的死亡率及功能预后无明显差异。内镜只能将脑室出血一侧的血肿清除,但无法清除三、四脑室血肿,也无法实现脑室与脑池之间的再通,同时它不能有效回复脑脊液的循环及改善三、四脑室血凝块的质量效应。Zhang 等^[30]通过内镜联合尿激酶治疗对比 EVD 联合 IVF 治疗,结果显示接受内镜联合尿激酶治疗患者功能预后得到改善,同时死亡率明显降低,这种方法不但能清除三脑室血肿,同时能实现脑室与脑池之间的再通。虽然内镜治疗无任何特殊并发症,但其技术要求较高,需要外科医生要能熟练使用内窥镜^[31]。

目前内镜治疗的一种方式是使用硬质内镜:将脑室出血侧的血肿清除,同时也可行三脑室脑室脑池造口术,另一种是使用韧性内镜:能将三、四脑室的血凝块一起清除,虽然目前的研究数据还无法证实两种方式中哪种更好,但从生理学角度认为通过清除三、四脑室的血凝块减轻血凝块对脑干的质量效应效果将更好。而三脑室脑室脑池造口术是否能有效地降低慢性梗阻性脑积水目前还尚不肯定,由于其操作难度大,有时难以达到满意效果,因此在脑室出血的急性期不得不同时进行脑室外引流。所以这项技术还需要进一步的研究与完善。

4.4 腰大池引流

经验表明脑室出血的患者,脑室外引流并不能满足脑脊液分流的需要,所以有的患者必须进行永久性的脑脊液分流,而腰大池引流及 IVH 治疗能有效改善脑脊液循环。Staykov 等^[32]研究比较单独

使用脑室外引流和联合使用腰大池引流表明,早期应用腰大池引流安全有效。它能有效缓解脑室外引流的不足,在联合 IVH 治疗时能将三、四脑室的血液快速的清除,同时还能减少血液毒性产物对蛛网膜颗粒细胞的损伤,降低交通性脑积水的发生率。早期腰大池的应用不但能减少脑室外引流管的更换,还能减少患者日后行脑脊液分流术的风险,因此目前腰大池引流成为了热点研究方向。

5 结论与展望

脑室内出血是一种极其严重的卒中形式。目前使用脑室外引流及联合脑室内溶栓治疗已取得一定疗效,但患者死亡率及致残率较高。由于 rtPA 具有潜在的神经毒性,因此今后的研究需要寻找一种更好的 IVF 治疗药物。目前有研究者正在测试新的治疗药物如去氨普酶,几乎无神经毒性^[33]。现在内镜治疗也越来越受到人们的重视,但由于其治疗技术及设备要求较高,同时其又不能清除三、四脑室的血肿,因此其疗效有待进一步肯定。神经保护的研究已取得重要进展,研究者通过小鼠实验证明了去铁胺在神经保护及减轻脑积水的重要作用^[9]。脑室内出血的治疗对神经外科、神经内科及重症医学科医生仍是一个挑战。因此仍需要进一步对脑室出血进行研究以寻求更好治疗方案降低患者死亡率,提高患者预后。

参 考 文 献

- [1] Nyquist P. Management of acute intracranial and intraventricular hemorrhage. *Crit Care Med*, 2010, 38(3): 946-953.
- [2] Graeb DA, Robertson WD, Lapointe JS, et al. Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage. Etiology and prognosis. *Radiology*, 1982, 143(1): 91-96.
- [3] Nieuwkamp DJ, de Gans K, Rinkel GJ, et al. Treatment and outcome of severe intraventricular extension in patients with subarachnoid or intracerebral hemorrhage: a systematic review of the literature. *J Neurol*, 2000, 247(2): 117-121.
- [4] Gaberel T, Magheru C, Emery E, et al. Management of non-traumatic intraventricular hemorrhage. *Neurosurg Rev*, 2012, 35(4): 485-495.
- [5] Staykov D, Volbers B, Wagner I, et al. Prognostic significance of third ventricle blood volume in intracerebral haemorrhage with severe ventricular involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(11): 1260-1263.
- [6] Shapiro AS, Campbell RL, Scully T. Hemorrhagic dilation of the fourth ventricle: an ominous predictor. *J Neurosurg*, 1994, 80(5): 805-809.

- [7] Mayfrank L , Kissler J , Raoofi R et al. Ventricular dilatation in experimental intraventricular hemorrhage in pigs. Characterization of cerebrospinal fluid dynamics and the effects of fibrinolytic treatment. *Stroke* , 1997 , 28(1) : 141–148.
- [8] Xi G , Keep RF , Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral hemorrhage. *Lancet Neurol* , 2006 , 5 (1) : 53–63.
- [9] Chen Z , Gao C , Hua Y , et al. Role of iron in brain injury after intraventricular hemorrhage. *Stroke* , 2011 , 42 (2) : 465–470.
- [10] Lodhia KR , Shaku P , Keep RF. Hydrocephalus in a rat model of intraventricular hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* , 2006 , 96: 207–211.
- [11] Pang D , Scialabassi RJ , Horton JA. Lysis of intraventricular blood clot with urokinase in a canine model: part 1. Canine intraventricular blood cast model. *Neurosurgery* , 1986 , 19 (4) : 540–546.
- [12] 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. *Neurosurgery* , 1986 , 19(4) : 547–552.
- [13] Pang D , Scialabassi RJ , Horton JA. Lysis of intraventricular blood clot with urokinase in a canine model: part 3. Effect of intraventricular urokinase on clot lysis and posthemorrhagic hydrocephalus. *Neurosurgery* , 1986 , 19(4) : 553–572.
- [14] Bederson JB , Connolly ES Jr , Batjer HH , et al. American Heart Association. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council , American Heart Association. *Stroke* , 2011 , 40(3) : 994–1025.
- [15] Morgan TC , Dawson J , Spengler D , et al. The Modified Graeb Score: An enhanced tool for intraventricular hemorrhage measurement and prediction of functional outcome. *Stroke* , 2013 , 44(3) : 635–641.
- [16] Findlay JM , Jacka MJ. Cohort study of intraventricular thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for aneurysmal intraventricular hemorrhage. *Neurosurgery* , 2004 , 55 (3) : 532–537.
- [17] Torres A , Plans G , Martino J , et al. Fibrinolytic therapy in spontaneous intraventricular haemorrhage: efficacy and safety of the treatment. *Br J Neurosurg* , 2008 , 22(2) : 269–274.
- [18] Shen PH , Matsuoaka Y , Kawajiri K , et al. Treatment of intraventricular hemorrhage using urokinase. *Neurol Med Chir (Tokyo)* , 1990 , 30(5) : 329–333.
- [19] Jaffe J , Melnychuk E , Muschelli J , et al. Ventricular Catheter Location and the Clearance of Intraventricular Hemorrhage. *Neurology* , 2011 , 70(5) : 1258–1264.
- [20] Staykov D , Huttner HB , Lunkenheimer J , et al. Single versus bilateral external ventricular drainage for intraventricular fibrinolysis in severe ventricular haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 2010 , 81(1) : 105–108.
- [21] Hinson HE , Melnychuk E , Muschelli J , et al. Drainage efficiency with dual versus single catheters in severe intraventricular hemorrhage. *Neurocrit Care* , 2012 , 16(3) : 399–405.
- [22] Flint AC , Roebken A , Singh V. Primary intraventricular hemorrhage: yield of diagnostic angiography and clinical outcome. *Neurocrit Care* , 2008 , 8(3) : 330–336.
- [23] Litrico S , Almairac F , Gaberel T , et al. Intraventricular fibrinolysis for severe aneurysmal intraventricular hemorrhage: a randomized controlled trial and meta-analysis. *Neurosurg* , 2013 , 36(4) : 523–530.
- [24] Mayfrank L , Kissler J , Raoofi R , et al. Ventricular dilatation in experimental intraventricular hemorrhage in pigs. Characterization of cerebrospinal fluid dynamics and the effects of fibrinolytic treatment. *Stroke* , 1997 , 28(1) : 141–148.
- [25] Flint AC , Roebken A , Singh V. Primary intraventricular hemorrhage: yield of diagnostic angiography and clinical outcome. *Neurocrit Care* , 2008 , 8(3) : 330–336.
- [26] Yepes M , Roussel BD , Ali C , et al. Tissue-type plasminogen activator in the ischemic brain: more than a thrombolytic. *Trends Neurosci* , 2008 , 32(1) : 48–55.
- [27] Ducruet AF , Hickman ZL , Zacharia BE , et al. Exacerbation of perihematoma edema and sterile meningitis with intraventricular administration of tissue plasminogen activator in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery* , 2010 , 66 (4) : 648–655.
- [28] Ritschl E , Auer LM. Endoscopic evacuation of an intracerebral and intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child* , 1987 , 62 (11) : 1163–1181.
- [29] Chen CC , Liu CL , Tung YN , et al. Endoscopic surgery for intraventricular hemorrhage (IVH) caused by thalamic hemorrhage: comparisons of endoscopic surgery and external ventricular drainage (EVD) surgery. *World Neurosurg* , 2011 , 75 (2) : 264–268.
- [30] Zhang Z , Li X , Liu Y , et al. Application of neuroendoscopy in the treatment of intraventricular hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* , 2007 , 24(1) : 91–96.
- [31] Oertel JM , Mondorf Y , Baldauf J , et al. Endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus due to intracranial hemorrhage with intraventricular extension. *J Neurosurg* , 2009 , 111(6) : 1119–1126.
- [32] Staykov D , Huttner HB , Struffert T , et al. Intraventricular fibrinolysis and lumbar drainage for ventricular hemorrhage. *Stroke* , 2009 , 40(10) : 3275–3280.
- [33] Liberatore GT , Samson A , Bladin C , et al. Vampire bat salivary plasminogen activator (Desmoteplase) : a unique fibrinolytic enzyme that does not promote neurodegeneration. *Stroke* , 2003 , 34(2) : 537–543.