

# 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后慢性分流依赖性脑积水的研究进展

张翔 综述 程远\* 谢宗义 审校

重庆医科大学附属第二医院神经外科,重庆 400010

**摘要:**慢性分流依赖性脑积水是动脉瘤性蛛网膜下腔出血后一种常见并发症,关于其预测因素存在大量研究。其中,较为明确的是高龄,入院时高 Hunt&Hess、WFNS 和 Fisher 分级,急性脑积水的发生和脑室内出血的存在。而终板造瘘与腰池外引流的使用在降低其发病率的有效性上目前仍不明确。新的脑脊液循环学说的提出赋予其发生机制新的解释,并有助于对此病的深入研究。

**关键词:**蛛网膜下腔出血;脑积水;终板造瘘;腰池外引流;发病机制

## 1 背景

根据最新资料,全世界动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)的发病率依据地区、人种等不同,约2~16/10万,其中8.9%~48%的aSAH患者发展为慢性分流依赖性脑积水<sup>[1]</sup>。自Bagley<sup>[2,3]</sup>于1928年首次报道SAH可诱发脑积水以来,有关SAH与脑积水之间的关系逐渐被学界揭开。Vale<sup>[4]</sup>于1997年根据发病后脑积水出现的时间将其分为3个阶段:急性期(0~3天);亚急性期(4~13天);慢性期(14≥天)。部分慢性脑积水患者可无临床症状而仅存在影像学表现,但相当数量的患者由于出现不同程度智能障碍、步态不稳和尿失禁而不得不行脑脊液分流手术。当下,脑室-腹腔分流术因其能有效缓解脑积水、改善患者的生活质量而被广泛采用,但其有着较为显著的缺陷,如出血、感染、失效等。因此,早期预测、精确判断、理论更新一直是研究的热点。本文分别就本病的预测因素、治疗现状与进展以及发病机理新观点做一综述。

## 2 预测因素

### 2.1 年龄

部分研究显示,随着年龄的增加aSAH后发生慢性分流依赖性脑积水的风险会逐渐提高<sup>[5-7]</sup>。其理论依据为:①由于脑实质的萎缩,老年人往往有着相对大的蛛网膜下腔空间,能在动脉瘤破裂时容纳更多的血液;②脑室的顺应性随着年龄的增加而逐渐降低。即使在健康情况下,脑脊液的外流阻力本身就随着年龄的增加而增加,故aSAH更容易引

起老年患者的CSF动力学改变<sup>[8]</sup>。Dorai等<sup>[5]</sup>的研究结果显示年龄与发病率呈线性正相关。O'Kelly等<sup>[6]</sup>则在分析后得出,年龄每增加1岁患病风险提高2%。但同时,仍有一些研究表明年龄的增长与慢性分流依赖性脑积水的发生并无统计学相关<sup>[9-11]</sup>。

### 2.2 入院时GCS评分、Hunt&Hess分级与Fisher分级

Rincon等<sup>[9]</sup>认为入院时GCS评分的高低并不能预测慢性分流依赖性脑积水的发生与否。但Wang等<sup>[10]</sup>的研究显示GCS的评分越低,行分流手术的可能性越高。Woernle等<sup>[11]</sup>也支持将GCS评分作为预测因素,但他们的研究结果显示3~7分、8~14分和15分的三组患者中,8~15分组发生慢性分流依赖性脑积水的风险是15分组的2倍,是3~7分组的2.5倍。其实,结合了GCS评分和肢体瘫痪的国际神经外科联盟分级(WFNS)可能更适合作为预测因素,这一结论得到了一些研究的支持<sup>[10,11]</sup>。

作为aSAH的特有分级,Hunt&Hess分级直接反映了病情严重程度,Fisher分级则直接反映了SAH的量及分布。几乎所有将其纳入研究范围的文章均显示入院时Hunt&Hess分级、Fisher分级与aSAH后慢性分流依赖性脑积水的发生在统计学上呈正相关<sup>[5-7,9-12]</sup>,这可能是到目前为止最为明确的两个预测因素。但需要指出的是,H&H V级的患者由于病情的危重性,往往还未等到慢性脑积水发生就

收稿日期:2013-11-23;修改日期:2014-02-11

作者简介:张翔(1989-),男,学士,重庆医科大学附属第二医院神经外科在读硕士研究生,主要从事动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑积水的发生、发展、治疗、转归等相关研究。

\* 通讯作者:程远,主任医师、教授、博士生导师、科室主任。研究方向:脑血管疾病治疗。

已死亡,所以有时会出现慢性分流依赖性脑积水的发生率在 H&H V 级患者中反而较低的现象。

### 2.3 急性脑积水与脑室外引流

目前普遍被接受的一个观点是急性脑积水的发生是 aSAH 后慢性分流依赖性脑积水的一个高危因素,但并非所有的急性脑积水都一定会发展为慢性分流依赖型脑积水<sup>[5-7]</sup>。急性脑积水的临床表现实质上就是急性颅内压增高的临床表现,如头痛、呕吐、视乳头水肿、意识障碍等,为防止脑疝发生,在临床工作中需要行紧急处理,而脑室外引流(EVD)是目前被普遍采用的一种方法。但是,长时间持续的脑室外引流改变了正常的脑脊液循环通路,降低了在正常情况下为维持蛛网膜下腔开放所需的脑脊液对周围脑组织的支撑力,加剧了蛛网膜下腔的狭窄与粘连<sup>[7]</sup>。因此,有作者认为间歇性脑室外引流更值得推荐<sup>[7]</sup>。

### 2.4 脑室内出血

脑室内出血本身即为 Fisher 4 级的评判标准之一。同时,脑室内出血容易引起室间孔、中脑导水管、四脑室正中孔和外侧孔的狭窄与阻塞,从而造成上游脑室系统的扩张,直接导致了急性脑积水的发生。大量研究均显示脑室内出血与慢性分流依赖性脑积水的发生亦呈统计学相关<sup>[5,7,10]</sup>。Rincon 等<sup>[9]</sup>则进一步的依据出血在不同脑室内的分布进行亚组分析,结果发现仅四脑室内出血是一独立危险因素,而其余脑室内的出血并不预示有着更高的发生率。

### 2.5 动脉瘤的位置、大小

部分研究显示后循环动脉瘤往往更容易引发慢性脑积水<sup>[5,6,11,12]</sup>,其可能的理论基础为:①更容易导致脑室内出血;②血液更容易侵及进而堵塞四脑室正中孔及外侧孔;③更容易在基底池这一相对大的空间内大量聚集。但同时,也有一些研究表明 aSAH 后慢性分流依赖性脑积水的发生率与动脉瘤的位置并无统计学相关<sup>[7]</sup>。O' Kelly 等<sup>[6]</sup>指出直径大于 2.5 cm 的动脉瘤与 aSAH 后慢性分流依赖性脑积水的发生显著相关,但其并未给出具体解释。因此,动脉瘤的位置和大小,究竟是否与慢性分流依赖性脑积水的发生有关,目前仍存在争议。

### 2.6 脑脊液相关指标

理论上讲,脑脊液红细胞计数的高低直接反映了 SAH 的严重程度,但 Chan 等人<sup>[12]</sup>的研究则显示脑脊液红细胞计数对于脑室外引流移除的成功与

否并无影响。因此,对于脑脊液红细胞计数与慢性分流依赖性脑积水之间的关系到目前为止仍然缺乏令人信服的证据。

转换生长因子  $\beta-1$  (TGF $\beta-1$ ) 是一种强致纤维化因子,大量储存于血小板中。SAH 发生时大量的 TGF $\beta-1$  因血小板的破裂释放入脑脊液。Douglas<sup>[13]</sup>与 Kitazawa<sup>[14]</sup>的研究均显示行分流手术的患者脑脊液中 TGF $\beta-1$  浓度较未行分流手术的患者显著增高,呈统计学差异。

## 3 治疗方式的影响

### 3.1 开颅手术夹闭与介入治疗

部分学者<sup>[5,11]</sup>认为,相较于介入栓塞术,行开颅夹闭术的同时能灌洗蛛网膜下腔,清除血凝块,减轻血液及其产物对于蛛网膜及软脑膜的刺激。但也有理论认为开颅手术对脑组织的侵袭性较介入大,可能更容易引发如脑积水等相关并发症的发生。同时,也有相当数量的研究显示手术方式的选择与此病的发生并无统计学相关<sup>[6,9,15]</sup>,其中包括 2 篇 Meta 分析<sup>[6,15]</sup>。Nam 等<sup>[16]</sup>的研究显示虽然总体发病率上,开颅夹闭组与介入栓塞组无统计学差异。但在以 Fisher 分级为依据的亚组分析中,Fisher 2 级组的病人行介入栓塞术后需行分流手术的比例显著低于行开颅夹闭的病人,而 Fisher 4 级组的情况则正好相反。他们将其归结为获益平衡的偏移,即 Fisher 2 级组行介入栓塞术的病人能更好的获益于介入手术对脑组织的小侵袭,而开颅过程中清除蛛网膜下腔积血所带来的益处能在 Fisher 4 级患者中得到更好的体现。

需要指出的是,鉴于动脉瘤形态、大小、位置,术者经验,患者自身病情及意愿等因素的干扰。特定患者的手术方式选择本身就具有相当程度的偏向性。例如锥形宽瘤颈动脉瘤往往会选择行开颅夹闭术。而对于高 H&H 分级、病情严重的患者,由于开颅手术的高风险,介入栓塞术可能更为适宜。这就造成了极大程度的样本选择偏移,在回顾性研究中尤为明显。即使是对于像 The International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) 这样的大型、多中心、随机对照试验,也由于其样本选择的偏移而受到多方非议<sup>[15]</sup>。

### 3.2 终板造瘘

终板造瘘被认为是一种相对安全、易行的操作。造瘘成功后,脑脊液能直接的、持续不断的对基底池进行灌洗,加速清除基底池内的积血,促进

脑脊液循环。Komotar 等<sup>[17]</sup>所进行的一项系统回顾中,共纳入 11 篇文章,其中 7 篇对终板造瘘的积极作用予以了肯定,但其统计结果显示终板造瘘与慢性分流依赖性脑积水的发生与否并无统计学关联( $p = 0.089$ )。Komotar 甚至以自己之前的研究为基础,将合并有高危因素的患者(年龄  $\geq 60$  岁, H&H IV 或 V 级, Fisher 3 或 4 级,入院时既有急性脑积水)提取出来加以单独分析。但结果显示即使是此类患者也无法从终板造瘘中获益。而 2012 版美国动脉瘤性蛛网膜下腔出血治疗指南也不推荐对 aSAH 患者进行常规终板造瘘<sup>[1]</sup>。但是,近期仍有研究对于终板造瘘的作用予以了肯定<sup>[18]</sup>。

### 3.3 腰大池外引流

腰大池外引流能在最大程度的维持正常解剖结构不被破坏的前提下促进脑脊液的循环、加速血液及其产物的清除。但由于潜在的脑疝风险,临床医师一直对其的使用与否持谨慎态度。但是,目前已有一些研究显示在特定的 aSAH 患者中使用腰池外引流是安全的<sup>[19-20]</sup>。

Yong 等<sup>[21]</sup>的研究显示对于 H&H I-III 级、行介入栓塞术的患者,腰池外引流能显著降低分流依赖性脑积水的发生率。Ormond 等<sup>[22]</sup>的研究则显示部分(21/25)拔除脑室外引流后病情立即加重的患者能通过行腰池外引流成功的避免了进一步行脑室腹腔分流术。但是这两项研究均有一个共同的严重缺陷,即样本量太小。在这两项研究中,最终需行脑室-腹腔分流术的患者均只有 4 人。Al-Tamimi<sup>[23]</sup>所领导的一项单中心的随机对照试验则显示两者之间并无统计学关联。但该实验本身的目的是为明确腰池外引流能否有效降低迟发性缺血性神经功能障碍的发病率,上述结果仅为附带分析。

### 4 发病机制

传统观点将 aSAH 后慢性分流依赖性脑积水的发病机理归结于血液及其产物所引起的蛛网膜及软脑膜增生、纤维化,造成蛛网膜下腔的狭窄、粘连与闭塞,尤其是在蛛网膜颗粒处,导致此处的脑脊液吸收功能的永久性降低,而脉络丛的脑脊液分泌功能并未受到影响,从而造成了脑脊液在脑室系统内的积聚。以上解释均基于经典的脑脊液循环学说,但目前这一经典学说本身正遭受着严峻的挑战。一种全新的学说认为脑脊液并非主要由脉络丛分泌,脑脊液也并非循环至上矢状窦旁才最终被

蛛网膜颗粒所吸收,从而颠覆了经典的脑脊液循环动力学理论<sup>[24-26]</sup>。

其提出者将组织间液与脑脊液合并为一个统一的功能单元(ISF-CSF functional unit),其绝大部分由水组成,并受到中枢神经系统微血管静水压与渗透压的调节。当血液流经动脉段时,迫使水分外流的静水压较迫使水分内流的胶体渗透压高,大量水由血管内进入到组织间液-脑脊液功能单元。而在静脉段,由于静水压的明显降低与因水分丢失导致胶体渗透压显著升高,水分又重新跨过血管壁回到血液内。

在蛛网膜下腔积血情况下,由于血液直接进入脑脊液,迫使组织间液-脑脊液功能单元内的胶体渗透压显著上升,进而严重影响了水分的回流,大量水分滞留于组织间液-脑脊液功能单元,从而造成了脑积水的发生。这也就很好地解释了为什么高 Fisher 分级会是 aSAH 后慢性分流依赖性脑积水发生的危险因素。

### 5 小结

综上所述,高龄、入院时高 Hunt&Hess、WFNS 和 Fisher 分级、急性脑积水的发生和脑室内出血的存在可作为 aSAH 后慢性分流依赖性脑积水的预测指标。而终板造瘘与腰池外引流似乎并不能帮助降低 aSAH 后慢性分流依赖性脑积水的发生率。这可能是由于至今还没有完全揭示慢性分流依赖性脑积水的发病机制。一些新的脑脊液循环学说的提出或许为我们今后的研究指明了新的方向。

### 参 考 文 献

- [1] Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the american heart association / american stroke association. *Stroke* 2012, 43(6):1711-1737.
- [2] Bagley C, Jr. Blood in the cerebrospinal fluid: Resultant functional and organic alterations in the central nervous system—part b: Clinical data. *Arch Surg*, 1928, 17(1):39-81.
- [3] Bagley C, Jr. Blood in the cerebrospinal fluid: Resultant functional and organic alterations in the central nervous system—part a: Experimental data. *Arch Surg*, 1928, 17(1):18-38.
- [4] Vale FL, Bradley EL, Fisher WS, 3rd. The relationship of subarachnoid hemorrhage and the need for postoperative shunting. *J Neurosurg*, 1997, 86(3):462-466.

- [5] Dorai Z , Hynan LS , Kopitnik TA , et al. Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* ,2003 ,52 (4) :763-771.
- [6] O' Kelly CJ , Kulkarni AV , Austin PC , et al. Shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Incidence , predictors , and revision rates. Clinical article. *J Neurosurg* ,2009 ,111 (5) :1029-1035.
- [7] Yang TC , Chang CH , Liu YT , et al. Predictors of shunt-dependent chronic hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Eur Neurol* ,2013 ,69 (5) :296-303.
- [8] Malm J , Jacobsson J , Birgander R , et al. Reference values for csf outflow resistance and intracranial pressure in healthy elderly. *Neurology* ,2011 ,76 (10) :903-909.
- [9] Rincon F , Gordon E , Starke RM , et al. Predictors of long-term shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clinical article. *J Neurosurg* ,2010 ,113 (4) :774-780.
- [10] Wang YM , Lin YJ , Chuang MJ , et al. Predictors and outcomes of shunt-dependent hydrocephalus in patients with aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage. *BMC Surg* ,2012 ,12 :12.
- [11] Woernle CM , Winkler KM , Burkhardt JK , et al. Hydrocephalus in 389 patients with aneurysm-associated subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci* ,2013 ,20 (6) :824-826.
- [12] Chan M , Alaraj A , Calderon M , et al. Prediction of ventriculoperitoneal shunt dependency in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* ,2009 ,110 (1) :44-49.
- [13] Douglas MR , Daniel M , Lagord C , et al. High csf transforming growth factor beta levels after subarachnoid haemorrhage: Association with chronic communicating hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ,2009 ,80 (5) :545-550.
- [14] Kitazawa K , Tada T. Elevation of transforming growth factor-beta 1 level in cerebrospinal fluid of patients with communicating hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* ,1994 ,25 (7) :1400-1404.
- [15] Li H , Pan R , Wang H , et al. Clipping versus coiling for ruptured intracranial aneurysms: A systematic review and meta-analysis. *Stroke* ,2013 ,44 (1) :29-37.
- [16] Nam KH , Hamm IS , Kang DH , et al. Risk of shunt dependent hydrocephalus after treatment of ruptured intracranial aneurysms: Surgical clipping versus endovascular coiling according to fisher grading system. *J Korean Neurosurg Soc* ,2010 ,48 (4) :313-318.
- [17] Komotar RJ , Hahn DK , Kim GH , et al. Efficacy of lamina terminalis fenestration in reducing shunt-dependent hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review. Clinical article. *J Neurosurg* ,2009 ,111 (1) :147-154.
- [18] Lu J , Ji N , Yang Z , et al. Prognosis and treatment of acute hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci* ,2012 ,19 (5) :669-672.
- [19] Kwon OY , Kim YJ , Kim YJ , et al. The utility and benefits of external lumbar csf drainage after endovascular coiling on aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc* ,2008 ,43 (6) :281-287.
- [20] Tuettenberg J , Czabanka M , Horn P , et al. Clinical evaluation of the safety and efficacy of lumbar cerebrospinal fluid drainage for the treatment of refractory increased intracranial pressure. *J Neurosurg* ,2009 ,110 (6) :1200-1208.
- [21] Yong CI , Hwang SK , Kim SH. The role of lumbar drainage to prevent shunt-dependent hydrocephalus after coil embolization for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in good-grade patients. *J Korean Neurosurg Soc* ,2010 ,48 (6) :480-484.
- [22] Ormond DR , Dressler A , Kim S , et al. Lumbar drains may reduce the need for permanent csf diversion in spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg* ,2013 ,27 (2) :171-174.
- [23] Al-Tamimi YZ , Bhargava D , Feltbower RG , et al. Lumbar drainage of cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective , randomized , controlled trial (lumas) . *Stroke* ,2012 ,43 (3) :677-682.
- [24] Oreskovic D , Klarica M. The formation of cerebrospinal fluid: Nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations. *Brain Res Rev* ,2010 ,64 (2) :241-262.
- [25] Bulat M , Klarica M. Recent insights into a new hydrodynamics of the cerebrospinal fluid. *Brain Res Rev* ,2011 ,65 (2) :99-112.
- [26] Oreskovic D , Klarica M. Development of hydrocephalus and classical hypothesis of cerebrospinal fluid hydrodynamics: Facts and illusions. *Prog Neurobiol* ,2011 ,94 (3) :238-258.