

· 临床经验总结 ·

## 氨甲环酸保守治疗混杂密度慢性硬膜下血肿的临床观察

刘刚, 魏平波, 何俊

绵竹市人民医院; 成都医学院附属绵竹医院, 四川 绵竹 618200

**摘要:**目的 探讨口服氨甲环酸对混杂密度慢性硬膜下血肿保守治疗的疗效。方法 选取 2013 年 1 月至 2016 年 6 月就诊于我院的混杂密度慢性硬膜下血肿 22 例, 全组病例均行头颅 CT 平扫确诊。所有患者均口服氨甲环酸 250mg 每日 3 次, 治疗 1~3 月, 随访 4~6 个月。比较患者用药前后血肿量的变化, 神经功能恢复情况, 观察头颅 CT 的演变过程。结果 有效 16 例(72.7%), 无效 4 例(18.2%), 失访 2 例(9.1%)。16 例(72.7%) 在治疗 1 个月后, 头疼、肢体乏力等临床症状均有改善, 3 个月后临床症状基本消失, 头颅 CT 示血肿明显吸收。3 例因口服药物 3~4 周后临床症状加重收住院行手术治疗, 术后继续口服氨甲环酸, 随访 6 个月无 1 例复发。1 例在服药 1 个月后临床症状明显好转, 血肿大部分呈低密度影, 血肿吸收减少, 后因消化道不适停止服药。2 例分别在服药 8 周及 12 周后失访。结论 口服氨甲环酸保守治疗混杂密度慢性硬膜下血肿安全有效, 同时可减少混杂密度 CSDH 钻孔引流术后复发。

**关键词:** 氨甲环酸; 混杂密度; 慢性硬膜下血肿; 保守治疗

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.05.016

## Clinical efficacy of tranexamic acid in conservative treatment of mixed-density chronic subdural hematoma

Liu Gang, Wei Ping-bo, He Jun. The Affiliated Hospital in Mianzhu City, Chengdu Medical College, Mianzhu 618200, China

Corresponding author: Wei Ping-bo

**Abstract: Objective** To examine the efficacy of oral tranexamic acid in the conservative treatment of mixed-density chronic subdural hematoma (CSDH). **Methods** A total of 22 patients with CT-confirmed mixed-density CSDH in our hospital from January 2013 to June 2016 were included in this study. All patients received an oral dose of 250 mg tranexamic acid three times a day for 1 to 3 months, and were followed up for 4 to 6 months. The change in hematoma volume and recovery of neurological function after treatment were examined, and the changes in head CT were also observed. **Results** Of the 22 patients, 16 (72.7%) showed response, 4 (18.2%) showed no response, and 2 (9.1%) were lost to follow-up. Clinical symptoms, including headache and limb weakness, were improved in 16 patients after 1 month of treatment with oral tranexamic acid; after 3 months, these symptoms almost disappeared in these patients, with significant hematoma absorption on head CT. Clinical symptoms were exacerbated in 3 patients after 3 to 4 weeks of treatment, and the patients were admitted to the hospital for surgery; oral administration of tranexamic acid was continued in these patients after surgery, and no relapse was observed during the 6 months of follow-up. One patient had significantly improved clinical symptoms after 1 month of treatment, with mostly low-density hematoma and reduced hematoma absorption; however, treatment was discontinued in this patient later on due to gastrointestinal discomfort. Two patients were lost to follow-up at weeks 8 and 12 of treatment, respectively. **Conclusions** Oral tranexamic acid is safe and efficacious in the conservative treatment of mixed-density CSDH, and can reduce postoperative relapse of mixed-density CSDH following trepanation and drainage.

**Key words:** Tranexamic acid; Mixed-density; Chronic subdural hematoma (CSDH); Conservative treatment

近年来, 药物保守治疗慢性硬膜下血肿受到关注, Kageyama 等<sup>[3]</sup>报道使用氨甲环酸保守治疗 CSDH 收到较满意的结果, 但对混杂密度 CSDH 药

物保守治疗目前国内外研究较少。为探讨氨甲环酸对混杂密度 CSDH 的治疗效果, 笔者自 2013 年 1 月至 2016 年 6 月使用氨甲环酸治疗 22 例混杂密

收稿日期: 2017-06-28; 修回日期: 2017-08-08

作者简介: 刘刚(1982-), 男, 本科, 主治医师, 主要研究方向: 颅脑创伤基础与临床研究。

度 CSDH 患者,取得较好的效果,现报道如下:

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2013 年 1 月至 2016 年 6 月就诊于我院神经外科的混杂密度 CSDH 患者 22 例。其中男性 14 例,女性 8 例,年龄 46 ~ 91 ( $68.6 \pm 10.1$ ) 岁。无明显症状 3 例,以头痛为主要表现 12 例,单侧肢体乏力 5 例,行走不稳 2 例。全组病例均行头颅 CT 平扫确诊。依据多田公式计算血肿量,血肿量 18 ~ 78 ml,平均血肿量:  $45.3 \pm 28.6$  ml。根据 Markwalder's CSDH 神经功能障碍分级法在治疗前行神经功能评估,其中:0 级 3 例,I 级 12 例,II 级 7 例,(Markwalder's CSDH 神经功能障碍分级法:0 级,没有神经功能障碍;I 级,轻微症状如头痛,腱反射不对称;II 级,嗜睡,定向错误,轻偏瘫)。

### 1.2 方法

1.2.1 纳入标准 ①确诊为慢性硬膜下血肿且头颅 CT 为混杂密度影。② Markwalder's CSDH 神经功能障碍分级法分级为 0-II 级患者。排除标准:①颅内高压表现明显、中线结构偏移  $> 1$  cm 或形成脑疝者。②有其它系统严重基础疾病者。③需长期口服抗凝药物者。④有出血性或缺血性脑卒中病史的或者冠心病患者。⑤有任何原因导致凝血功能障碍者。

1.2.2 治疗方法 所有患者均采用门诊口服氨甲环酸 250mg 每日 3 次,治疗无效者收入住院行钻孔引流术,术后继续口服氨甲环酸。初诊时完善头颅 CT、凝血功能、血常规、肝肾功能检查,符合标准的病例给予口服氨甲环酸 250mg 每日 3 次,服药 1 ~ 3 月,血肿吸收、临床症状完全缓解后及时

停药。首次复诊时间为两周,以后每月来院复诊,复诊内容:头颅 CT 及凝血功能、肝肾功能、血常规,Markwalder's CSDH 神经功能障碍分级法行神经功能评估。

1.2.3 治疗效果判定 治疗效果分为有效和无效。有效:复查头颅 CT 表现血肿明显吸收至消失或临床症状明显改善。无效:头颅 CT 表现血肿量增加或者无变化,或者颅内高压症状加重收入住院行手术治疗,以及不能耐受药物治疗者。

## 2 结果

### 2.1 随访结果

本组 22 例患者随访 4 ~ 6 月,有效 16 例 (72.7%),如图 1。

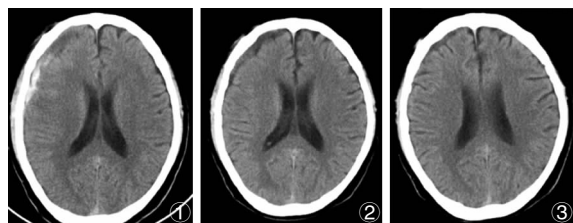


图 1 患者 74 岁,男性,治疗前后头颅 CT 变化。

图 1:①治疗前头颅 CT:右额颞混杂密度 CSDH。②治疗 4 周后复查头颅 CT:原混杂密度影已转变成低密度影,血肿量明显吸收减少。③治疗 8 周后复查头颅 CT:原硬膜下血肿已完全吸收。

无效 4 例 (18.2%),其中 3 例因口服氨甲环酸治疗 3 ~ 4 周后临床症状加重,头颅 CT 示颅内血肿增加收入住院行钻孔引流术,术后继续口服氨甲环酸 250mg 每日 3 次,服药 1 ~ 3 月,随访 6 个月无 1 例复发。如图 2 和图 3。

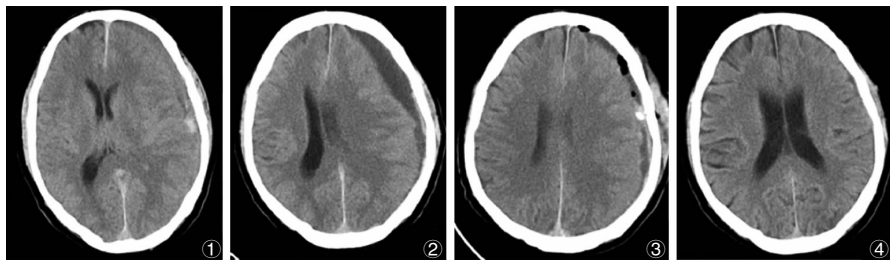


图 2 患者,76 岁,男性,治疗前后头颅 CT 变化。

图 2:①治疗前 CT:左额颞顶混杂密度 CSDH。②口服氨甲环酸治疗 4 周后复查 CT:血肿大部分呈低密度影,少许混杂密度影,血肿量较前明显增加。③行钻孔引流术后 3 天复查 CT:混杂密度影血肿残留。④术后口服氨甲环酸治疗 8 周复查 CT:颅内血肿已基本吸收。

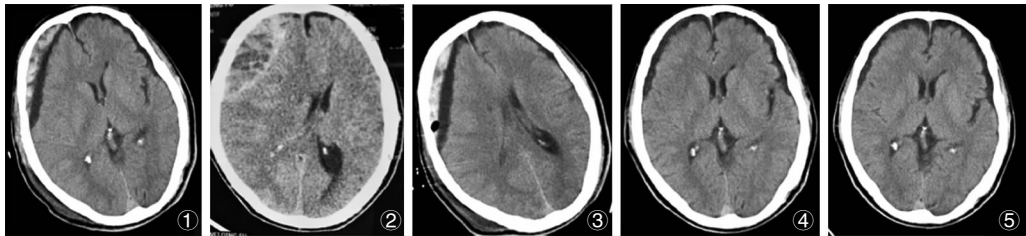


图 3 患者 64 岁，男，治疗前后头颅 CT 变化。

图 3:①治疗前头颅 CT 见:右额颞顶混杂密度 CSDH。②口服氨甲环酸 4 周后患者左侧肢体乏力,复查 CT 提示颅内血肿较前明显增加,中线结构移位。③钻孔引流术后第 2 日复查 CT 提示术后残留大量混杂密度影血肿,中线结构已基本复位。④术后继续口服氨甲环酸 8 周复查 CT 提示血肿已基本吸收,双侧额颞顶少许硬膜下积液。⑤术后口服氨甲环酸 12 周后头颅 CT 提示双侧额颞顶硬膜下积液较前吸收减少,无血肿复发表现。

1 例在服药 1 个月后临床症状明显好转,血肿已大部分呈低密度影,血肿吸收减少,后因恶心、胃部疼痛、反酸、嗝气等不适停止服药,无手术指征,门诊随访 4 个月后血肿基本吸收。2 例分别在服药 8 周及 12 周后症状缓解,血肿较前吸收,但因患者未坚持随访而后失访。本组患者头颅 CT 平均血肿量由治疗前( $45.3 \pm 28.6\text{ml}$ )→1 个月( $44.3 \pm 26.5\text{ml}$ )→3 月( $<10\text{ml}$ ),平均用药( $2.3 \pm 0.7$ )个月。所有保守治疗病例中在治疗 1 个月后,头疼、肢体乏力等临床症状均有改善,3 个月后临床症状已基本消失,神经功能评估分级(包括中转手术患者)较治疗前明显改善(如表 1)。

表 1 神经功能评估分级变化(Markwalder's CSDH 神经功能障碍分级法)

神经功能评估分级	0 周	2 周	4 周	8 周	12 周	16 周
0 级	3	4	8	10	12	13
I 级	12	12	7	8	8	7
II 级	7	6	7	3	0	0

注:第 8 周失访 1 例,第 12 周失访 1 例。

3 讨论

目前慢性硬膜下血肿患者首选钻孔引流术,大部分患者术后效果确切,但术后复发率仍然较高,达 3.7%~30%<sup>[1,2,4]</sup>。Ko 等<sup>[2]</sup> 分别对低密度、等密度、混杂密度、高密度四种不同 CT 表现的慢性硬膜下血肿研究发现,混杂密度慢性硬膜下血肿钻孔引流术后复发率最高,达 50%,他们认为混杂密度与术后高复发率呈高度相关。目前对于血肿厚度 $<1.0\text{cm}$ ,中线结构移位 $<0.5\text{cm}$ ,颅内高压症状不严重的 CSDH 患者,或不能耐受手术治疗的老年 CSDH 患者安全有效的治疗方案较少。针对这

类患者寻找安全有效的药物治疗是有必要的。近年来,国内外对药物保守治疗 CSDH 越来越受到重视,临床上使用糖皮质激素,氨甲环酸,或他汀类药物药物治疗 CSDH 均取得了一定疗效<sup>[3-8]</sup>。但对于混杂密度的 CSDH 患者药物保守治疗的报道较少。本组 22 例混杂密度的 CSDH 患者经使用氨甲环酸保守治疗,疗效确切,所有患者治疗后神经功能症状均得到明显改善。

通过观察本组病例的 CT 随访的动态变化,笔者发现随着随访时间延长,血肿在 CT 密度表现逐渐向低密度变化过程,这是由于血红蛋白的降解,血肿密度是随时间而下降,继而表现呈高密度→等密度→低密度的变化趋势。但慢性硬膜下血肿很多表现为混杂密度影像,在开颅手术及神经内镜治疗 CSDH 过程中均发现 CSDH 血肿包膜有渗血表现<sup>[9-11]</sup>,说明 CSDH 的高密度影像可能是血肿腔内反复有新鲜血红蛋白渗入所致。而这种出血自愈很少,需要外科干预<sup>[12]</sup>,Parlato<sup>[13]</sup> 等报道了保守观察 24 例慢性硬膜下血肿,其中 5 例(20.8%)有效,19 例(79.2%)无效。随着对 CSDH 的发病机制深入研究,发现局部炎症反应在其发病机制中起到关键作用。目前研究表明,炎症反应促使血管生成因子(VEGF)引起血肿纤溶亢进<sup>[14]</sup>,增加毛细血管的通透性、阻碍毛细血管成熟<sup>[6]</sup>。我们推测 CSDH 血肿腔内发生炎症反应导致血管壁通透性增加、抑制新生毛细血管的成熟,为新鲜血红蛋白反复渗入血肿腔提供通道,新鲜血红蛋白的反复渗入血肿腔便不断的诱导这一连锁反应,从而导致血肿进行性增加,难以自行吸收。氨甲环酸是临床常用的止血药物,其化学结构与赖氨酸相似,能竞争性阻抑纤溶酶与纤维蛋白结合,具有明显抗纤溶亢进

的作用<sup>[15]</sup>。本组 22 例病例中,使用氨甲环酸治疗,有效 16 例(72.7%),无效 4 例(18.2%),效果确切,推测其抗炎及抗纤溶亢进的作用打破这一恶性循环,抑制了血肿腔的持续扩大,促进血肿吸收。

本组 3 例中转手术的患者,术后继续口服氨甲环酸 2~3 月,随访 4~6 月,均未见血肿复发。3 例患者术中冲洗血肿腔见未完全液化的小的血凝块不易完全排除,术后复查头颅 CT 也可见原血肿腔仍有高密度影像(如图 2 和图 3),而残留的血凝块可再次诱导局部炎症反应,导致血肿扩大,推测这可能是混杂密度影 CSDH 患者术后复发率高的原因。术后给予氨甲环酸口服,无一例复发,可能是因为氨甲环酸的抗纤溶亢进及抗炎作用降低血管通透性,打破 CSDH 血肿扩大的炎症反应过程。Tanweer 等<sup>[5]</sup>对混杂密度 CSDH 钻孔术后使用氨甲环酸治疗的研究结果同样表明氨甲环酸能促进残留血肿的吸收、降低混杂密度 CSDH 术后复发。中转手术的 3 例患者(图 2 和图 3)血肿量均大于 60ml,头颅 CT 发现混杂密度向低密度逐渐变化过程中有血肿一过性增加的表现,致病员症状加重而中转手术。故笔者建议血肿量大于 60ml 的混杂密度 CSDH 患者应当严密观察血肿量及临床症状变化情况,必要时及时中转手术,或者先行钻孔手术后再给予氨甲环酸治疗,以促进血肿吸收并预防术后复发,避免出现严重的临床后果。

氨甲环酸作为临床最常用的止血药物之一,其使用安全性早已被众多临床实验所证实。李芸等<sup>[16]</sup>报道,在治疗黄褐斑的临床观察中,对 28 例患者口服氨甲环酸 250mg 每日 3 次,周期 16 周,患者均无明显不良反应。本组 22 例患者每天口服氨甲环酸 750mg,治疗周期((2.3±0.7)个月),其中一例因胃胀、疼痛不适停药,其余所有患者均无特殊不适,能坚持服药。本组病例均未发现深静脉血栓,脑及心脏梗塞等严重服药并发症。

本组病例中使用氨甲环酸治疗取得了明显的疗效,氨甲环酸能促进混杂密度 CSDH 血肿吸收,预防术后复发。因本组例数较少,故未行统计学分析,其治疗效果及安全性缺乏大样本多中心的随机对照研究,具体的作用机制仍待进一步研究。

#### 参 考 文 献

[1] Jung YG, Jung NY, Kim E. Independent predictors for recurrence of chronic subdural hematoma [J]. J Korean Neurosurg

Soc, 2015, 57(4):266-270.

- [2] Ko BS, Lee JK, Seo BR, et al. Clinical analysis of risk factors related to recurrent chronic subdural hematoma [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2008, 42(1):11-15.
- [3] Kageya H, Toyooka T, Tsuzuki N, et al. Nonsurgical treatment of chronic subdural hematoma with tranexamic acid [J]. J Neurosurg, 2013, 119(2):332-337.
- [4] Iliescu IA. Current diagnosis and treatment of chronic subdural haematomas [J]. J Med Life, 2011, 8(3):278-284.
- [5] Tanweer O, Frisoli FA, Bravate C, et al. Tranexamic Acid for treatment of Residual Subdural Hematoma After Bedside Twist-drill Evacuation World Neurosurg. 2016, 3(91):29-33.
- [6] 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.
- [7] Berghauer Pont LM, Dammers R, Schouten JW, et al. Clinical factors associated with outcome in chronic subdural hematoma: retrospective cohort study of patients on preoperative corticosteroid therapy [J]. Neurosurgery, 2012, 70:873-880.
- [8] 刘杜强,江勇等.氨甲环酸保守治疗慢性硬膜下血肿 19 例临床观察. [J]. 重庆医学. 2016, 45(17):2340-2342.
- [9] 夏大勇,刘策刚,徐善水等.难治性慢性硬膜下血肿 15 例临床分析 [J]. 临床神经外科杂志, 2015, 12(5):388-390.
- [10] 刘向阳,钱忠心,赵鸿等.神经内镜辅助手术治疗慢性硬膜下血肿 [J]. 临床神经外科杂志, 2014, 11(3):205-207.
- [11] 吴旻,钱若兵,傅先明.蛛网膜囊肿合并慢性硬膜下血肿的治疗及临床分析. [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, 41(3):212-214.
- [12] Yu M, Wen N, Wenzhong Z, et al. Effect of repeated ischaemic preconditioning on TLR4 and proinflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in myocardial ischaemia-reperfusion injury in a rat model. [J]. Arch Med Sci, 2010, 6(6):843-847.
- [13] Parlato C, Guarracino A, Moraci A. Spontaneous resolution of chronic subdural hematoma [J]. Surg Neurol, 2000, 53(4):312-315.
- [14] Farhat Neto J, Araujo JL, et al. chronic subdural hematoma: epidemiological and prognostic analysis of 176 cases [J]. Rev Col Bras Cir, 2015, 42(5):283-287.
- [15] 谢青松,傅小君,许信龙,等.氨甲环酸联合钻孔引流术治疗慢性硬膜下血肿. [J]. 浙江创伤外科 2012. 17(5):586-588.
- [16] 李芸,孙秋宁,何志芹,等.口服复发氨甲环酸治疗黄褐斑疗效观察. [J]. 临床皮肤科杂志, 2016, 45(3):221-224.