

## 立体定向联合尿激酶治疗脑出血的疗效分析

梅苑<sup>1</sup>, 王建村<sup>2</sup>, 胡观成<sup>2\*</sup>

1. 湖南师范大学附属张家界医院, 湖南 张家界 427000

2. 张家界市人民医院神经外科, 湖南 张家界 427000

**摘要:**目的 对比立体定向联合尿激酶治疗与单纯药物治疗后脑出血后患者血肿周围水肿(Perihematomal edema, PHE)程度及近期疗效。方法 回顾性分析 2015 年 1 月至 2019 年 6 月湖南师范大学附属张家界医院行立体定向联合尿激酶治疗或单纯药物治疗的 96 名患者的临床病例资料。采用倾向性评分匹配法以 1:1 的比例对患者进行匹配, 匹配变量包括年龄、性别、是否破入脑室、ICH 评分、GCS 评分、基线血肿体积、基线血糖、基线收缩压及基线舒张压。最终将完成立体定向微创引流术联合尿激酶治疗(立体定向组)与单纯药物治疗(药物治疗组)的各 28 例患者纳入本研究。结果 两组均无治疗期间死亡病例。水肿延伸距离(Edema extension distance, EED)、血肿体积、血肿及水肿总体积随时间变化显著, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 血肿体积及总体积的组别与测量时间的交互作用显著, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 两组 EED 在入院时, 治疗后第 1 天, 治疗后第 3 天相似( $P > 0.05$ ), 治疗后第 3 天立体定向组 EED 大于药物治疗组, 但差异无统计学意义。立体定向组血肿体积在治疗后第 1 天, 治疗后第 3 天及治疗后第 7 天显著少于药物治疗组( $P < 0.01$ ), 且立体定向组总体积在第 1 天及第 3 天也小于药物治疗组( $P < 0.01$ ), 差异有统计学意义。两组治疗后 1 月(Activities of daily living)ADL 评分与 1 月 mRS 评分相似( $P > 0.05$ ), 差异无统计学意义。结论 立体定向微创引流术联合尿激酶治疗与单纯药物治疗相比虽能明显减轻占位效应, 但可能不能改善 PHE 及近期功能预后。

**关键词:**脑出血; 立体定向微创引流术; 尿激酶; 血肿周围水肿

中图分类号: R743.34

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.02.015

## Clinical effect of stereotactic therapy combined with urokinase in treatment of cerebral hemorrhage

MEI Yuan<sup>1</sup>, WANG Jian-Cun<sup>2</sup>, HU Guan-Cheng<sup>2\*</sup>. 1. Zhangjiajie Hospital Affiliated to Hunan Normal University, Zhangjiajie, Hunan 427000; 2. Department of Neurosurgery, Zhangjiajie City People's Hospital, Zhangjiajie, Hunan 427000

**Abstract:** **Objective** To investigate the degree and short-term outcome of perihematomal edema (PHE) after intracerebral hemorrhage following stereotactic therapy combined with urokinase versus medication alone. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 96 patients who received stereotactic therapy combined with urokinase or medication alone in Zhangjiajie Hospital of Hunan Normal University from January 2015 to June 2019. The patients were matched at a ratio of 1:1 using the propensity score matching method, and the matching variables included age, sex, whether it broke into the ventricle, ICH score, GCS score, baseline hematoma volume, baseline blood glucose, baseline systolic pressure, and baseline diastolic pressure. Finally, 28 patients who completed minimally invasive stereotactic drainage combined with urokinase were enrolled as stereotactic group and 28 patients who received medication alone were enrolled as medication group. **Results** There were no deaths during treatment in the two groups. Edema extension distance (EED), hematoma volume, and total volume of hematoma and edema changed significantly with time ( $P < 0.05$ ), and there was a significant interaction between group and time of measurement for hematoma volume and total volume ( $P < 0.05$ ). The two groups had a similar EED on admission and on days 1 and 3 after treatment ( $P > 0.05$ ), and the stereotactic group had a non-signifi-

收稿日期: 2020-02-01; 修回日期: 2020-03-31

作者简介: 梅苑(1995-), 女, 神经外科硕士在读, 主要从事脑血管病, 神经重症方面的研究。

通信作者: \* 胡观成(1970-), 男, 主任医师, 硕士, 主要从事脑血管病, 颅脑损伤, 脑胶质瘤及神经重症的临床研究。Email: huguancheng@yeah.net

cantly larger EED than the medication group on day 3 after treatment. The stereotactic group had a significantly lower volume of hematoma than the medication group on days 1, 3, and 7 after treatment ( $P < 0.01$ ), and the stereotactic group had a significantly lower total volume than the medication group on days 1 and 3 after treatment ( $P < 0.01$ ). The two groups had similar ADL and mRS scores at 1 month after treatment ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Compared with medication alone, although minimally invasive stereotactic drainage combined with urokinase can significantly reduce the mass effect, it may not improve PHE and short-term functional prognosis.

**Key words:** cerebral hemorrhage; minimally invasive stereotactic drainage; urokinase; perihematomal edema

自发性脑出血作为一种高发病率,高死亡率以及高致残率的疾病,严重威胁人类的健康,降低发病人群的生活质量<sup>[1,2]</sup>,目前对于自发性脑出血的治疗方式多种多样<sup>[3]</sup>,而立体定向微创引流术以其操作简单,对患者创伤小,对术者要求低,手术时间短等优点,在我国基层医院广泛开展。但这项手术对患者近期功能预后是否优于其他治疗方式仍无明确定论,值得进一步研究。

水肿延伸距离(Edema extension distance, EED)为 Parry-Jones 等人<sup>[4]</sup>提出的一种新的 PHE 的评价指标,它相较于绝对水肿体积及相对水肿体积更独立、更准确。本次研究采用倾向性评分匹配法,拟从 PHE 及近期功能预后对比立体定向血肿穿刺引流术联合尿激酶治疗与单纯药物治疗的疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

采用回顾性队列研究方法。2015-01-01 至 2019-09-01 张家界市人民医院神经外科首诊治疗的符合诊断及入组标准的脑出血患者。纳入标准:(1)根据《中国脑出血诊治指南(2014 年)》<sup>[5]</sup>确诊为 ICH;(2)基底节区 ICH;(3)年龄 18~80 岁;

(4)20 ml ≤ 血肿量 ≤ 50 ml;(5)有完整病例资料患者(术后第 1 天、第 3 天、第 7 天影像资料及术前评分);(6)实验组需发病后 48h 内完成立体定向微创抽吸引流术联合尿激酶治疗,对照组予以单纯药物治疗。(7)患者及家属对手术风险知情,签署手术同意书。排除标准:(1)继发性 ICH(包括动脉瘤、颅内肿瘤、血管畸形等导致的出血)和原发性脑室出血;(2)脑叶、幕下脑出血及幕上出血累及幕下;(3)接受其他手术方式治疗(开颅血肿清除术、神经内镜辅助血肿清除术、锥孔或钻孔引流术);(4)基线成像在出血 24 h 后进行。(5)已发生脑疝的患者。

采用 SPSS 22.0 软件进行倾向性评分匹配,根据以往的研究结果<sup>[6-8]</sup>,将影响患者预后的可能危险因素作为匹配变量,包括年龄,性别,是否破入脑室、ICH 评分、GCS 评分、基线血肿体积、基线血糖、基线收缩压及基线舒张压,对立体定向微创引流术联合尿激酶治疗(立体定向组)与单纯药物治疗(药物治疗组)的共 96 名患者进行 1:1 匹配。最终立体定向组及药物治疗组各 28 例患者纳入本研究。两组患者基线资料具有可比性。见表 1。

表 1 立体定向组与药物治疗组一般资料的比较 [ $n(\%)$ ; $\bar{x} \pm s$ ]

一般资料	立体定向组( $n=28$ )	药物治疗组( $n=28$ )	统计值	$P$ 值
年龄(岁)	57.36 ± 10.23	56.79 ± 11.53	$t=0.196$	0.845
性别			$\chi^2=0.717$	0.397
男	17(60.7)	20(71.4)		
女	11(39.3)	8(28.6)		
是否破入脑室			$\chi^2=0.327$	0.567
是	10(35.7)	8(28.6)		
否	18(64.3)	20(71.4)		
入院 ICH 评分			$W=7.53 \times 10^2$	0.441 *
0	8(28.6)	7(25)		
1	4(14.3)	11(39.3)		
2	13(46.4)	7(25)		
3	3(10.7)	3(10.7)		
入院 GCS 评分	11.36 ± 2.31	11.54 ± 2.01	$t=-0.308$	0.759
入院血肿体积(ml)	30.68 ± 8.52	28.93 ± 7.36	$t=0.820$	0.416
入院血糖(mmol/L)	7.07 ± 1.82	8.10 ± 2.77	$t=-1.647$	0.106
入院收缩压(mmHg)	167.57 ± 28.86	173.43 ± 19.58	$t=-0.889$	0.378
入院舒张压(mmHg)	97.54 ± 15.66	99.50 ± 13.44	$t=-0.504$	0.616

注:ICH 评分为脑出血评分;GCS 评分为格拉斯哥昏迷评分; \* 采用 Wilcoxon 秩和检验

1.2 治疗方法

1.2.1 立体定向微创引流术联合尿激酶治疗

患者接受立体定向微创引流术联合尿激酶治疗：(1)安装立体定向框架后行 CT 定位；(2)CT 扫描后选取血肿中心的后 1/3 处为靶点，根据靶点所在层面计算并记录 X、Y、Z 三维坐标系数；(3)全麻插管后，在立体定向导向装置引导下进行穿刺，试抽若为液态血，可抽出血肿量的 1/2 ~ 2/3，固定引流管，逐层缝合头皮；(4)术后第 1 天复查 CT，血肿量 > 5 ml 者，向血肿腔内注入尿激酶 3 万 ~ 6 万 U，夹闭引流管 1 h 后开放引流，每 12 小时一次，再次复查 CT，若血肿量 < 5 ml 则停止尿激酶注入，术后 2 ~ 3 天拔除引流管。

1.2.2 单纯药物治疗 脑出血患者治疗、管理均严格按照 2015 年 AHA/ASA(美国卒中协会/心脏协会)发布的《自发性脑出血诊疗指南》<sup>[3]</sup> 进行。

1.2.3 血肿体积及 EED 的计算 将水肿 CT 值限定在 5 HU ~ 33 HU，下限固定，上限可根据脑白质 CT 值调整，血肿 CT 值在 44 HU ~ 100 HU 之间<sup>[9]</sup>。由一位放射科医生采用手工分割方法，在每个 CT 层面手动描绘血肿和周围低密度区域，根据血肿体积及总体积计算 EED，EED 为总体积半径与血肿体积半径的差值。

1.3 观察指标

(1)EED：入院时，治疗后第 1 天，治疗后第 3

天；(2)血肿体积：入院时，治疗后第 1 天，治疗后第 3 天，治疗后第 7 天；(3)总体积：入院时，治疗后第 1 天，治疗后第 3 天；(4)预后指标：1 月 ADL 评分(日常生活能力评定量表)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行倾向性评分匹配及数据分析。两组的倾向性评分匹配卡钳值设置为 0.2，以 1:1 的比例进行匹配。计量资料采用单因素及重复测量的方差分析，方差分析中的事后检验采用 Bonferroni test，计数资料采用卡方检验，等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验。

2 结果

2.1 血肿及 EED 情况对比

整体分析示 EED、血肿体积及总体积组内各测量时间点比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，血肿体积及总体积的测量时间与组别的交互作用有显著性意义( $P < 0.05$ )，EED 的测量时间与组别的交互作用无显著性意义( $P > 0.05$ )。行精细比较发现立体定向组与药物治疗组的 EED 在入院时，术后第 1 天，术后第 3 天对比，差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。立体定向组在术后第 1 天，术后第 3 天的血肿体积和总体积，以及术后第 7 天的血肿体积均明显低于单药物治疗组，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图 1 ~ 图 3 及表 2 ~ 表 4。

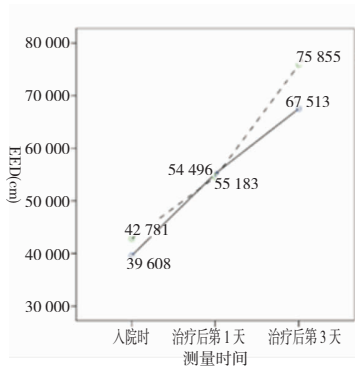


图 1 两组 EED 对比

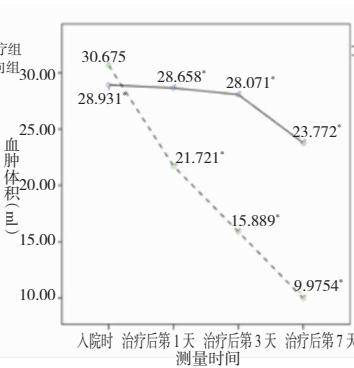


图 2 两组血肿体积对比

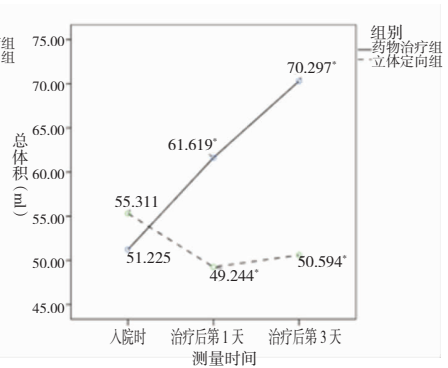


图 3 两组总体积对比(\*代表差异有统计学意义)

表 2 立体定向组与药物治疗组 EED(cm) 在不同时间的对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

测量时间	立体定向组( $n = 28$ )	药物治疗组( $n = 28$ )	$t$ 值	$P$ 值
入院时	0.428 ± 0.090	0.396 ± 0.100	-1.246	0.218
治疗后第 1 天	0.545 ± 0.181	0.552 ± 0.160	0.150	0.881
治疗后第 3 天	0.759 ± 0.245	0.675 ± 0.167	-1.487	0.143

整体分析：两因素重复测量的方差分析  $F, P$ ；时间点比较：76.1 0.000 H-F 调整系数 0.990；组别 × 时间点：1.674 0.194 H-F 调整系数 0.990

表3 立体定向组与药物治疗组血肿体积 (ml) 在不同时间的对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

测量时间	立体定向组 (n=28)	药物治疗组 (n=28)	t 值	P 值
入院时	30.68 ± 8.52	28.93 ± 7.36	-0.820	0.416
治疗后第1天	21.72 ± 7.71	28.66 ± 9.81	2.942	<0.01
治疗后第3天	15.89 ± 10.26	28.07 ± 10.56	4.370	<0.01
治疗后第7天	9.98 ± 7.25	23.77 ± 10.08	5.879	<0.01

整体分析:两因素重复测量的方差分析 F,P; 时间点比较: 47.716,0.000 H-F 调整系数 0.940; 组别 × 时间点:19.748,0.000 H-F 调整系数 0.940

表4 立体定向组与药物治疗组总体积 (ml) 在不同时间的对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

测量时间	立体定向组 (n=28)	药物治疗组 (n=28)	t 值	P 值
入院时	55.31 ± 13.15	51.23 ± 13.25	-1.158	0.252
治疗后第1天	49.24 ± 14.07	61.72 ± 17.54	2.912	<0.01
治疗后第3天	50.59 ± 18.41	70.30 ± 20.10	3.825	<0.01

整体分析:两因素重复测量的方差分析 F,P; 时间点比较: 4.540,0.015 H-F 调整系数 0.867; 组别 × 时间点:16.607,0.000 H-F 调整系数 0.867

2.2 两组近期预后对比

立体定向组术后1月内有1例放弃治疗,3例转院康复,单纯药物治疗组1月内有5例转院治疗。立体定向组与保守治疗组1月ADL评分相似,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),1月mRS评分立体定向组2分3例,4分15例,5分6例,保守治疗组2分2例,4分18例,5分3例,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见图4,表5

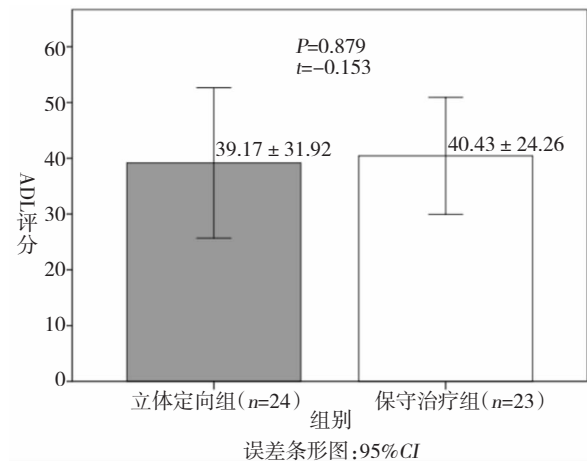


图4 立体定向组与药物治疗组1月ADL评分对比

表5 立体定向组与药物治疗组1月mRS评分对比

mRS 评分	立体定向组 (% , n=24)	药物治疗组 (% , n=23)	W 值	P 值
2	3(12.5)	2(8.7)	5.31 × 10 <sup>2</sup>	0.578
4	15(62.5)	18(78.3)		
5	6(25)	3(13)		

3 讨论

自发性脑出血为神经外科最常见的疾病之一,在我国每年发病率高达(12~15)/10万人,三个

月内死亡率约20%~30%<sup>[3,10,11]</sup>。目前临床上对脑出血的外科干预方式很多<sup>[12]</sup>,立体定向微创引流术在繁多的术式中具有其独特的优势,它所造成的手术创伤较开颅血肿清除术更小,对术者的要求较内镜辅助血肿清除术更低<sup>[13]</sup>。在本研究中,我们运用倾向性评分匹配法比较立体定向组及药物治疗组的PHE及近期功能预后,倾向性评分匹配法可用于非随机化研究数据的处理,能有效降低混杂效应并均衡实验组及对照组之间的差异<sup>[14]</sup>。

本研究结果显示,对于中小量血肿,立体定向微创引流术联合尿激酶治疗与单纯药物治疗相比不能显著减少术后第1天PHE的发生,甚至有可能加重术后第3天的PHE,但能显著减轻占位效应。当患者出现意识障碍进行性加重,占位效应显著,存在脑疝风险的情况下,立体定向微创引流术联合尿激酶治疗不失为一种合适的选择。

本次研究结果显示立体定向组EED在术后第1天与单纯药物治疗组无明显差异,且在术后第3天大于单纯药物治疗组,这与以往部分利用绝对水肿体积及相对水肿体积评估PHE的研究得出的结果不一致,EED是否完全真实地反应了脑水肿的程度仍值得商榷。首先,EED所代表的是两个球的半径之差,但血肿及水肿的形态并不是规则的球型,此时可能产生一定误差,仍需要进一步研究来排除血肿及水肿形态对数据产生的影响。其次,对于保守治疗组,EED或许是反应水肿程度的一种较为精准的指标,但对立体定向组而言,EED可能会夸大水肿的程度,由于血肿的过快清除而导致的“减容效应”,也就是当血肿半径显著减小,而此时水肿消退速度以及脑组织的复张程度赶不上血肿的清除速度,导致总半径并无显著变化,造成差值

明显增大。此外,立体定向手术对病变以外的脑组织可能造成一定的创伤。在本研究过程中发现,部分患者引流管周出现少量血肿或单纯管周水肿,我们将这部分脑水肿也计算在总体积内,可能导致 EED 的增加。

总体预后方面,本研究显示立体定向组较单纯药物治疗组并无明显优势,此结论与 Scaggiante 团队在 *Stroke* 杂志发表的 Meta 分析结果相反<sup>[15]</sup>,但与 MISTIE III<sup>[16]</sup>的结论一致。MISTIE III 是一项大规模的,多中心的前瞻性研究,其结果显示立体定向微创引流术联合 rt-PA 并不能改善患者的功能预后,且对患者存活率的影响微乎其微。本研究从血肿周围水肿这一继发性脑损伤的代表指标进行研究,它反映了凝血酶,炎症介质,补体,红细胞及其毒性产物的对脑组织的共同损伤作用<sup>[17,18]</sup>,也并未改变 MISTIE III 所得出的立体定向微创引流术不能显著改善功能预后这一结论。

综上所述,立体定向微创引流术联合尿激酶治疗较单纯药物治疗能显著减轻血肿的占位效应,但对于血肿周围水肿的发展及近期神经功能预后可能无明显改善,甚至有可能加重血肿周围水肿。本研究为单中心回顾性队列研究,未追溯远期功能预后,样本量偏小且有部分样本脱落,存在一定的局限性。期待进一步多中心、前瞻性对照研究,对立体定向这一术式进行评估。

### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2019). 中华神经科杂志. 2019, (12): 994-1005.
- [2] van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis [J]. 2010, 9 (2): 167-176.
- [3] Morgenstern LB, Hemphill Rd JC, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. 2015, 46 (7): 2032.
- [4] Parry-Jones AR, Wang X, Sato S, et al. Edema Extension Distance: Outcome Measure for Phase II Clinical Trials Targeting Edema After Intracerebral Hemorrhage [J]. *Stroke*, 2015, 46 (6): e137-140.
- [5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2014) [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48 (6)
- [6] Senadim S, Cabalar M, Yayla V, et al. The evaluation of the relationship between risk factors and prognosis in intracerebral hemorrhage patients [J]. *Ideggyogy Sz*, 2017, 70 (1-2): 33-41.
- [7] Specogna AV, Turin TC, Patten SB, et al. Factors associated with early deterioration after spontaneous intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (5): e96743.
- [8] 李毅钊, 钟志坚, 孙海鹰, 等. 丘脑基底节区高血压脑出血的显微外科治疗及预后相关因素分析 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43 (1): 12-15.
- [9] Volbers B, Staykov D, Wagner I, et al. Semi-automatic volumetric assessment of perihemorrhagic edema with computed tomography [J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18 (11): 1323-1328.
- [10] Wu S, Wu B, Liu M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18 (4): 394-405.
- [11] 蒋燕萍, 曾玉萍, 吴波. 脑血管病临床研究进展 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18 (02): 89-94.
- [12] 贺中正, 刘峰, 王安生, 等. 两种微创手术方法治疗基底节区中度脑出血临床疗效的比较研究 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2019, 46 (3): 237-239.
- [13] Li L, Li Z, Li Y, et al. Surgical Evacuation of Spontaneous Cerebellar Hemorrhage: Comparison of Safety and Efficacy of Suboccipital Craniotomy, Stereotactic Aspiration, and Thrombolysis and Endoscopic Surgery [J]. *World Neurosurg*, 2018, 117: e90-e98.
- [14] Austin PC, Schuster T. The performance of different propensity score methods for estimating absolute effects of treatments on survival outcomes: A simulation study [J]. *Stat Methods Med Res*, 2016, 25 (5): 2214-2237.
- [15] Scaggiante J, Zhang X, Mocco J, et al. Minimally Invasive Surgery for Intracerebral Hemorrhage [J]. *Stroke*, 2018, 49 (11): 2612-2620.
- [16] Hanley DF, Thompson RE, Rosenblum M, et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393 (10175): 1021-1032.
- [17] Ironside N, Chen CJ, Ding D, et al. Perihematoma Edema After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage [J]. *Stroke*, 2019, 50 (6): 1626-1633.
- [18] Urdy S, Kimberly WT, Beslow LA, et al. Targeting secondary injury in intracerebral haemorrhage-perihaematoma edema [J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11 (2): 111-122.