

二合一复合手术治疗原发性脑干出血的 体会及文献复习

王荣贵 刘昊 孙前 赵庆钰 董慧敏 刘宝辉

【摘要】 目的 探讨二合一复合手术治疗重症原发性脑干出血的临床疗效。**方法** 回顾性分析武汉大学人民医院神经外科 2021 年 5 月 - 2023 年 10 月收治的 4 例重症原发性脑干出血患者的临床及随访资料, 比较其入院时、术后 1 周、术后 1 个月、术后 3 个月格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)评分以评估治疗效果。**结果** 3 例患者术后存活, 其中 1 例术后恢复良好。**结论** 原发性脑干出血病情重, 致残、致死率高, 预后差; 对于重症原发性脑干出血, 二合一手术联合尿激酶治疗有可能会改善其预后。

【关键词】 原发性脑干出血 立体定向 穿刺抽吸术 尿激酶

【中图分类号】 R743.34 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2024)02-0206-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.02.016

原发性脑干出血(Primary brainstem hemorrhage, PBH)是神经内外科急重症之一, 预后极差。脑干由中脑、脑桥、延髓组成, 脑干出血通常发生在脑桥, 占脑出血的 6%~10%^[1]。脑干是人体生命中枢所在, 控制着人体的基本生命功能, 所以在脑干出血的早期即可出现意识丧失、呼吸心跳骤停, 使得脑干出血总病死率达 30%~90%^[1]。

脑干位于颅后窝, 体积小, 结构复杂, 手术风险大, 所以传统以保守治疗为主^[1]。美国心脏协会与美国卒中协会发布的指南也明确反对手术治疗^[2]。然而, 由于脑干缺少吸收血肿的胶质细胞, 血肿自然吸收过程缓慢, 保守治疗效果十分有限。近年来, 随着显微外科技术、神经内镜技术、立体定向技术、机器人辅助手术等技术的发展, 一些亚洲国家的神经外科医生在手术治疗脑干出血方面作出了许多积极的尝试并积累了宝贵的经验。手术治疗有希望成为改善脑干出血患者预后的新方法^[1]。

武汉大学人民医院神经外科 2021 年 5 月 - 2021 年 10 月共收治了 4 例重症原发性脑干出血患者, 均行二合一复合手术(经额叶立体定向穿刺抽吸术 + 脑室外引流术)联合尿激酶腔内注射治疗, 取得了良好效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

4 例患者均为男性, 年龄 32~51 岁, 平均年龄 45 岁, 均有高血压病史, 均在发病后 24 h 内由计算机断层扫描(Computed tomography, CT)确诊为脑桥出血; 根据血肿波及的区域分类, 3 例为巨大型, 1 例为双侧被盖型; 根据公式 $V = ABC/2$ 计算血肿体积(其中 A, B 为最大出血平面上血肿的长与宽, C 为 CT 上血肿的厚度)^[3], 经计算得出血肿体积为 7.5~17.4 mL(平均血肿体积 11.2 mL)(图 1); 术前 CT 检查没有发现再次出血(表 1)。

1.2 治疗

2 例患者在发病当天接受了手术治疗, 另外 2 例患者分别在发病后第 4 和 16 d 接受手术(外院转入); 先在局麻下为患者安装立体定向头架, 然后对患者进行头部 CT 扫描, 收集 CT 图像并传入手术操作系统; 以血肿中心作为目标靶点, 将入颅点设置在冠状缝前、中线旁 2 cm 内, 同时避开血管、脑室和重要功能区, 设计穿刺路径; 手术时患者取仰卧位, 按计划穿入活检针, 活检针经额叶(额中回中部)-放射冠-丘脑外侧部-脑干等解剖结构进入血肿腔, 用注射器维持轻度负压抽吸血肿, 术中抽血约 6 mL, 随后沿活检针置入引流管至血肿腔; 从原骨孔置入一根脑室外引流管, 以降低颅内压, 手术时长不超过 2 h; 考虑到患者将长期处于卧床状态, 肺部感染难以避免, 术者在穿刺结束后或术后第 2 d 对无自主呼吸的 3 例患者实施了气管切开术; 根据残余血肿的大小, 经引流管向血肿腔注射 20000 U 尿激酶(溶于 1 mL 生理盐水中), 夹管 1 h 后打开, 以促进残余血凝块液化排出, 3 次/d, 直至血肿基本清除。

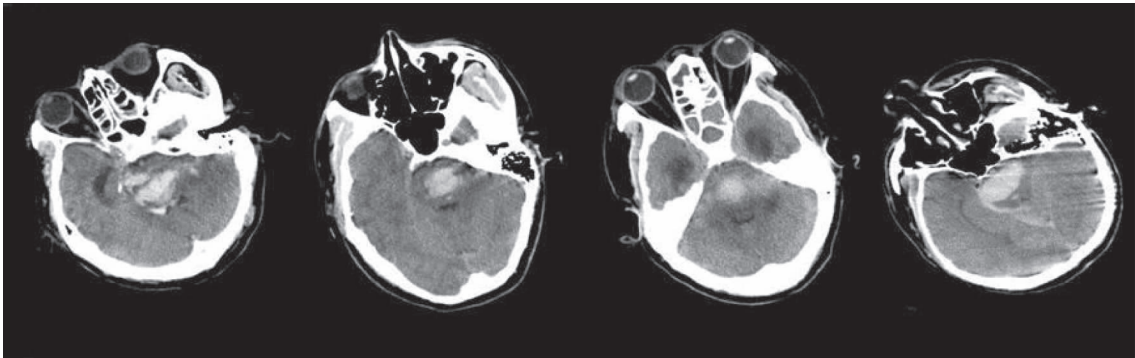


图 1 1 号患者,血肿体积 10.4mL,巨大型;2 号患者,血肿体积 9.6mL,巨大型;3 号患者,血肿体积 7.5mL,双侧被盖型;4 号患者,血肿体积 17.4mL,巨大型

表 1 患者临床资料

患者序号	年龄(岁)	性别	出血类型	血肿体积(mL)	自主呼吸	高血压病史	再次出血
1	49	男	巨大型	10.4	无	有	无
2	32	男	巨大型	9.6	无	有	无
3	48	男	双侧被盖型	7.5	有	有	无
4	51	男	巨大型	17.4	无	有	无

2 结 果

术后复查头部 CT 显示,所有患者无术后再出血,引流管均位于血肿中心,血肿量均明显减少(图 2)。出血量为 17.4 mL 的患者于术后第 2 d 死亡,余 3 例患者术后生存良好。3 例患者中 2 例于术后 1

周内恢复自主呼吸,3 例患者引流管在术后第 5~7 d 拔除。术后 CT 显示血肿在术后第 4~15 d 基本清除(图 3)。患者出院后进行电话随访,记录其术后 1 周、1、3 个月的 GCS 评分(表 2);随访显示 3 例患者术后 GCS 评分均明显提高,1 例患者(出血量为 7.5 mL)生活基本自理,但存在精细活动障碍。

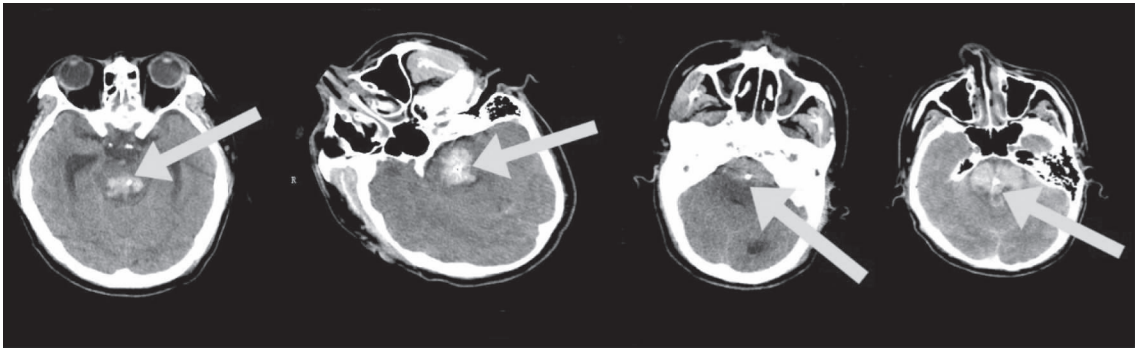


图 2 所有患者引流管均位于血肿中心,血肿量均明显减少

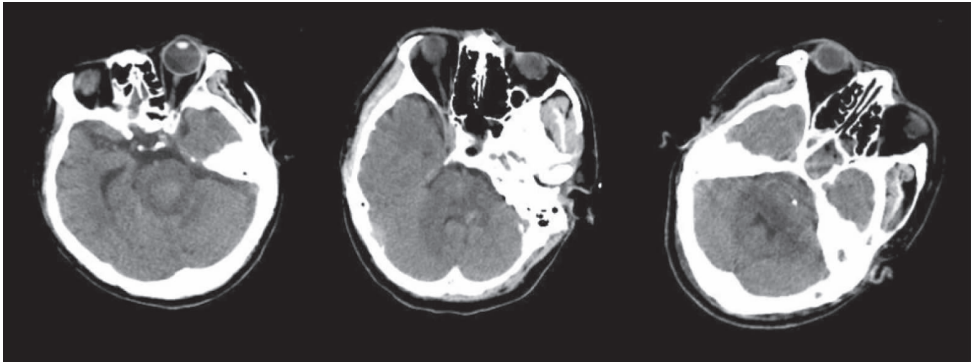


图 3 1 号患者术后第 13 d 血肿基本清除;2 号患者术后第 15 d 血肿基本清除;3 号患者术后第 4 d 血肿基本清除

表 2 患者术前与术后随访 GCS 评分(分)

患者序号	GCS 评分			
	术前	术后 1 周	术后 1 个月	术后 3 个月
1	3	4	6	9
2	6	8	10	15
3	5	5	5	8
4	3	—	—	—

3 讨 论

目前,对脑干出血的急性期的治疗方式主要包括保守治疗与手术治疗。Takeuchi 等人报道,脑干出血发病后 3 个月患者的自然预后包括 6.1% 的患者恢复良好,12.7% 的患者中度残疾,12.7% 的患者重度残疾,10.8% 的患者处于植物人状态,57.5% 的患者死亡^[4]。这提示大多数脑干出血患者预后较差。基于此,神经外科医师尝试能否通过手术改善脑干出血的预后。Zheng 等人对中国脑干出血临床研究进行了系统回顾,纳入 10 项队列研究,涉及 944 例患者(手术治疗组 304 例,保守治疗组 640 例);在 5 项以改良 Rankin 量表(Modified rankin scale, mRS)或格拉斯哥预后评分(Glasgow outcome scale, GOS)作为结局评分的研究中有 16.6% (89/535) 的患者遗留轻度残疾,其中手术治疗组为 26.8% (34/127),保守治疗组为 13.5% (55/408);手术治疗组总病死率为 27.6%,保守治疗组总病死率为 60.6%。有研究分析显示,接受手术治疗的患者预后更好,病死率更低^[5]。基于既往研究中手术治疗经验,中国神经修复学会(Chinese association of neurorestoratology, CANR)和国际神经修复学会中国委员会(China committee of international association of neurorestoratology, IANR)组织相关专家制定了脑干出血后神经损伤诊断和修复的临床指南,促进了本病的规范化诊断和神经修复治疗^[6]。

目前在国内开展的脑干出血手术方式主要包括以下 4 种:1)显微开颅血肿清除术;2)内镜下血肿清除术;3)脑室外引流术;4)立体定向血肿穿刺术。但根据中华医学会神经外科学分会脑血管病学组、中国医师协会神经外科医师分会脑血管外科学组于 2022 年在中华医学杂志上发表的《原发性脑干出血诊治中国神经外科专家共识》报道,显微开颅血肿清除术、内镜下血肿清除术及脑室外引流术都没有充足的证据使得患者获益,而立体定向血肿穿刺手术则可以使得具备明确手术指征患者 30 d 生存率从 50% 升至 85.9%,90 d 苏醒率由 22.1% 上升至

39%,这说明患者可以明显获益。武汉大学人民医院前期进行的 4 例脑干出血立体定向手术,患者 30 d 存活率为 75%,也明显高于保守治疗,支持了专家共识的观点,而死亡的病例出血量达 17.4 mL,属于巨大型,本研究分析其死亡原因可能与出血量大,出血波及延髓有关,且文献报道,无论是否手术,患者初始意识水平和血肿量是决定脑干出血患者预后的 2 个最重要的独立因素^[7-10]。因此,出血量大的患者病死率更高。

另外 3 个患者,有 2 号患者恢复良好,达到接近生活自理状态。本研究发现,此例患者是发病后 24 h 内进行的手术治疗,出血量为 9.6 ml,虽然其出血量高于 3 号患者的 7.5 ml,但预后却好于 3 号患者。本研究推测其原因可能与该患者及时获得手术治疗有关,及时的手术治疗缓解血肿扩张引起的占位压迫效应,去除血肿降解时产生的有害副产物,降低血流灌注压,降低颅内压^[11]。3 号患者在出血后第 16 d 才接受手术治疗,从 CT 上可以明显看到脑干水肿,并继发了梗阻性脑积水。众所周知,迟发性周围水肿可导致神经功能损伤加重^[12-13],脑干出血患者意识和呼吸功能的迅速丧失也与脑干出血引起的急性梗阻性脑积水有关^[14]。一项随机对照试验(Randomized controlled trial, RCT)研究显示,无脑室外引流(External ventricular drainage, EVD)的保守治疗组中 91% 的患者最终发生脑积水,病死率达 100%,积极治疗脑积水将显著改善患者的预后^[15]。因此,尽早清除脑干血肿和治疗或预防脑积水都有重要意义,这也是本研究采用立体定向血肿穿刺引流+脑室外引流复合手术治疗的原因。

但同时本研究也认识到,及时手术干预清除血肿可减轻血肿周围组织压力,减少继发性损伤;然而,如果在出血发生后过早进行手术,可能会引起再次出血。Chen 等人根据 52 例手术治疗的经验,提出发病后 12~48 h 可能是脑干出血的最佳手术时机^[8]。本研究的 3 例术后存活患者中只有 1 例患者是在发病 24 h 内接受手术,同时该患者也获得了最佳的预后。所以,本研究推测早期手术干预对脑干出血患者更有利。但关于脑干立体定向穿刺的最佳手术时机,本研究则有自己的观点和经验,本研究认为出血不再增加是行血肿穿刺引流的基础,即两张头颅 CT 之间间隔 6 h 而无明显增加,才能说明出血已经稳定,可以考虑穿刺引流手术,即便是时间在 12 h 内仍可考虑穿刺手术;反之,即便是时间超过

12 或者 24 h,但如果患者出血处于不稳定期,即血肿持续增加,则仍不推荐穿刺引流手术。

目前脑干血肿穿刺引流的路径主要有 2 种,一种是经额立体定向穿刺引流;一种是经小脑立体定向穿刺引流手术,2 种手术方式各有优缺点,适用于不同的脑干出血类型。如出血以桥脑为主,横截面积大,但波及延髓和中脑较少,则推荐使用经小脑立体定向穿刺引流手术,该手术方式穿刺路径更短,引起出血的概率可能更低,但由于其处于后颅窝,一旦出血,可能进一步压迫脑干,引起严重后果,这也是其弊端之一;同时,后颅窝穿刺引流,体位需要摆侧卧位,术后引流管处于耳后,更难护理,拔管后发生脑脊液漏的概率也更高。经额部立体定向穿刺引流手术则适用于出血波及中脑、桥脑及延髓的纵轴上,而桥脑横截面上的血肿本身并不大,该术式穿刺路径比经小脑立体定向穿刺引流手术要长约 2 cm,因此可能有更大的出血发生率,但其优势在于穿刺可以贯穿中脑、桥脑及延髓的血肿,引流更充分;同时,术中体位为常规脑室外引流体位,术中、术后都比较好护理,术后发生脑脊液漏的可能性也比较低。

由于无法在直视下清除血肿,因此手术时血肿抽吸量有限。术后通过引流管注入尿激酶可溶解血凝块,促进残余血肿的引流。尿激酶的作用与阿替普酶相似,作为一种溶栓剂,能够有效且安全地促进颅内血肿引流^[16]。但值得注意的是,注射尿激酶时必须限制溶液的体积,防止对脑干组织造成压迫。本研究的经验是将 20000 U 尿激酶溶入 1 mL 生理盐水中,注入引流管中,并再注入 1 mL 生理盐水,夹管 1 h 后开始引流。

本研究存在一定的局限性。本研究是单中心回顾性研究,由一位神经外科医生进行,并且患者数量有限,组内血肿量差异较大。

脑干出血的管理需要多方面的评估和研究,以更新发病率、病死率、结局、预后因素相关数据,建立和完善标准化管理和外科手术指征;然而,目前被报道的病例数量十分有限。因此,本研究建议成立 1 个全国和国际注册登记中心,以跟踪了解脑干出血的治疗现状并收集临床数据,这可能是未来研究脑干出血新治疗方案临床试验的重要一步。

基于本研究中 4 例重症脑干出血患者有 3 例取得了良好的术后结局,本研究相信经额叶立体定向穿刺抽吸术联合尿激酶注射可能是一种新的治疗脑干出血的方法,后续将会开展前瞻性、多中心、大样

本研究来进一步积累证据。

参 考 文 献

- [1] Chen DY, Tang YX, Nie H, et al. Primary brainstem hemorrhage: a review of prognostic factors and surgical management [J]. Front Neurol, 2021, 12: 727962.
- [2] Hemphill JC3, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association [J]. Stroke, 2015, 46(7): 2032-2060.
- [3] Kothari RU, Brott T, Broderick JP, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes[J]. Stroke, 1996, 27(8): 1304-1305.
- [4] Takeuchi S, Suzuki G, Takasato Y, et al. Prognostic factors in patients with primary brainstem hemorrhage[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2013, 115(6): 732-735.
- [5] Zheng WJ, Shi SW, Gong J. The truths behind the statistics of surgical treatment for hypertensive brainstem hemorrhage in China: a review[J]. Neurosurg Rev, 2022, 45(2): 1195-1204.
- [6] Chen L, Chen T, Mao GS, et al. Clinical neurorestorative therapeutic guideline for brainstem hemorrhage (2020 China version)[J]. Journal of Neurorestoratology, 2020, 8(4): 232-240.
- [7] Behrouz R. Prognostic factors in pontine haemorrhage: a systematic review[J]. Eur Stroke J, 2018, 3(2): 101-109.
- [8] Chen LH, Li FJ, Zhang HT, et al. The microsurgical treatment for primary hypertensive brainstem hemorrhage: experience with 52 patients[J]. Asian J Surg, 2021, 44(1): 123-130.
- [9] Zhang HT, Chen LH, Bai MC, et al. Anterior subtemporal approach for severe upper pontine hematomas: a report of 28 surgically treated cases[J]. J Clin Neurosci, 2018, 54: 20-24.
- [10] Li Y, Wu DX, Liu JF, et al. Analysis of the curative effect and influencing factors of stereotactic aspiration in the treatment of primary brainstem haemorrhage[J]. J Clin Neurosci, 2021, 89: 122-127.
- [11] Engrand N, Mazighi M, Le GC, et al. Surgery for intracerebral haemorrhage[J]. Lancet, 2019, 394(10199): 20.
- [12] Arseni C, Ionescu S, Maretsis M, et al. Primary intraparenchymatous hematomas[J]. J Neurosurg, 1967, 27(3): 207-215.
- [13] Balci K, Asil T, Kerimoglu M, et al. Clinical and neuroradiological predictors of mortality in patients with primary pontine hemorrhage[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2005, 108(1): 36-39.
- [14] Lui TN, Fairholm DJ, Shu TF, et al. Surgical treatment of spontaneous cerebellar hemorrhage[J]. Surg Neurol, 1985, 23(6): 555-558.
- [15] Jianlong H, Yunhui L, Zhongping L, et al. Microscopic surgery under stereotactic navigation for intensive brainstem hemorrhage[J]. J Guangzhou Univ Tradit Chinese Med, 2010, 27(05): 445-448.
- [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.