低钾血症的鉴别诊断

山东省立医院 高霞[1] 韩辉 景斐 管庆波*,济南 250021

关键词 低钾血症; 高血压; 鉴别诊断
中图分类号 R589.4 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180402

低钾血症是临床上常见的电解质紊乱,指血清钾浓度 < 3.5 mmol/L 的一种病理状态[1]。临床上造成低钾血症的原因很多,最常见原因为钾的丢失,部分原因是钾的摄入量减少或者细胞内移位。钾缺乏是指机体总钾量的丢失,与低钾血症并不完全一致。如临床上虽然钾缺乏,但钾从细胞内转移至细胞外或者血液浓缩,血清钾浓度可正常,甚至增高;也可因血液稀释或钾转移到细胞内,导致血清钾降低,而体内总钾不低。

钾的功能和代谢

钾是细胞内的主要阳离子,在维持细胞内容量、离子、渗透压及酸碱平衡等方面发挥着重要作用[2],并且维持神经肌肉的兴奋性,参与调节心肌的收缩过程。

人体内 98% 的钾分布在细胞内,是细胞外钾的 35 倍,细胞内外钾浓度的梯度维持依赖于细胞膜上的 Na^+-K^+-ATP 酶。肾脏是钾的主要排泄器官,生理状态下肾小球滤液中的钾几乎全部在近端肾小管再吸收,尿中排出的钾主要是在醛固酮调节下远端肾小管重新分泌的,即 K^+-Na^+、K^+-H^+ 交换的结果。酸中毒时,远端肾小管 Na^+-H^+ 交换增加,肾的排钾量也减少;远端小管 SO_4^{2-} 和有机酸(如酮体)增加时,则 K^+ 排出增加。激素影响 K^+ 的排出,肾上腺皮质激素,特别是盐皮质激素,有潴 Na^+ 排 K^+ 作用。肾有较好的保钠功能,但保钾能力较弱,即使不摄入钾,每日仍排 30 ~ 50 mmoL 钾。故钾的摄入量、远端肾小管 Na^+ 浓度、皮质醇水平、血浆醛固酮等均可影响肾脏对钾的排泄[3,4]。

病因和发病机制

通常根据体内钾的总量将低钾血症分为 3 类

缺钾性低钾血症 机体总钾量、细胞内钾和血清钾浓度均降低。常见原因为钾的摄入不足或者钾的排泄增多。

(一)钾摄入不足:患者因长期禁食、昏迷、消化道梗阻或者神经性厌食以及偏食等均可致钾的摄入不足。钾普遍存在于各种食物中,短期内摄入不足不易引起低钾血症,通常每日氯化钾摄入量 < 3g,并持续 2 周以上,才可发生低钾血症。

(二)胃肠道排钾增多:经消化道失钾是低钾血症常见的原因。消化液含有丰富的钾,胃液含钾为 14 mmol/L,肠液含钾为 6.2 ~ 7.2 mmol/L,长期大量呕吐、腹泻、胃肠引流及造瘘等均可造成胃肠道失钾。某些少见疾病如胰舒血管肠肽瘤因胰岛 D1 细胞分泌大量的舒血管肠肽,强烈刺激小肠分泌,导致大量水样泻也可出现低钾血症。

(三)肾脏排出钾增多:包括肾脏疾病、肾上腺皮质激素分泌增多或作用异常及药物所致尿钾排出增多。

1. 肾脏疾病急性肾衰竭多尿期、肾小管性酸中毒、家族性原发性失钾性肾炎、尿路梗阻解除后利尿、Liddle 综合征和 Fanconi 综合征等,由于肾小管病变导致重吸收钾的能力受损,尿钾排出增多。

2. 肾上腺皮质激素增多

醛固酮增多:醛固酮是调节钾分泌的重要激素,醛固酮可以增加远曲小管和连接小管的钠氯协同转运子,以及位于连接小管和皮质集合管上皮钠通道(ENaC)对钠离子的重吸收,进而增加钾的分泌。醛固酮也可以增加肾脏钾通道活性,促进钾的分泌。某些疾病可引起醛固酮原发性或继发性的增多,如原发性醛固酮增多症(原醛症)、Bartter 综合征、肾素瘤、肾动脉狭窄等,增多的醛固酮促进对钠的重吸收而减少对钾的重吸收,使尿钾排出增多。

类醛固酮样物质产生或摄入增多:11-β 羟化酶缺乏症和 17-α 羟化酶缺乏症产生去氧皮质酮增多,中药甘草摄入增多,均可出现类醛固酮增多症的表现。

糖皮质激素产生增多:因为糖皮质激素也具有弱盐皮质激素活性,分泌增加引起低钾。Cushing 综

[1]济南市第三人民医院
*通信作者:管庆波,E-mail:qingboguan@126.com

合征或异位促肾上腺皮质激素(ACTH)分泌综合征。此外,创伤、手术、感染、缺氧时由于应激,肾上腺糖皮质激素分泌亢进,尿钾排出也会增多。

3. 药物

排钾性利尿药如呋塞米、氢氯噻嗪、乙酰唑胺等;渗透性利尿药如甘露醇、山梨醇及高渗糖液等;高血糖状态和补钠过多等均可使钾排出增多;某些抗生素如青霉素、庆大霉素、羧苄西林、多粘菌素 B 等,因为药物改变了肾小管上皮细胞内的电位差,有利于钾的排出。

4. 其它

体液中也含有大量的钾离子,因此大面积烧伤、放腹水、腹腔引流、腹膜透析及不适当的血液透析等情况时也会出现钾缺乏。低镁血症时,Na^+-K^+-ATP 酶失活,肾脏的保钾作用减弱(肾小管重吸收 K^+ 减少),尿排钾过多,导致低钾血症。

转移性低钾血症 由于细胞外钾转移至细胞内,其特点是体内总钾量正常,细胞内钾增多,血清钾浓度降低。

(一)碱血症:一般 pH 每升高 0.1,血清钾约下降 0.7 mmol/L。通常呼吸性碱中毒影响较小,代谢性碱中毒时细胞外液 H^+ 浓度降低,细胞内 H^+ 释放出来,而细胞外液中 K^+ 进入细胞,发生钾分布异常。此外,碱中毒时肾小管上皮细胞排 H^+ 减少,故 Na^+-H^+ 交换减少而 Na^+-K^+ 交换增强,使尿排钾增多。

(二)输注大量葡萄糖液:胰岛素是餐后血钾调节的重要因素,血钾升高刺激胰岛细胞释放胰岛素,胰岛素则通过刺激 Na^+-K^+-ATP 酶,促进钾进入细胞(如肌肉细胞等)[5]。因此大量输注葡萄糖液,特别是同时应用胰岛素时可能导致低钾血症。

(三)周期性瘫痪:如家族性周期性瘫痪、甲亢伴周期性瘫痪、特发性周期性瘫痪。发病机制不清楚,普遍认为与钾离子浓度在细胞内外的波动有关,可能是由于过度 β-交感神经兴奋或遗传性突变致钾通道活性异常所致[6]。

(四)其它:急性应激状态致肾上腺素分泌增多,可促进钾进入细胞内;棉籽油和氯化钡中毒时,细胞膜上的 Na^+-K^+-ATP 酶持续活化,细胞外液中的钾进入细胞,而钾从细胞内流出的孔道却被特异地阻断,因而发生低钾血症;使用叶酸、维生素 B_{12} 治疗贫血由于新生的红细胞利用钾增多可导致低钾血症;此外反复输入冷存洗涤过的红细胞也可引起低钾,因红细胞冷存过程中可丢失钾 50% 左右,输入人体后钾迅速进入细胞内造成细胞外低钾。

稀释性低钾血症 因细胞外液潴留而稀释,血钾浓度相对降低,机体总钾量和细胞内钾可正常。见于水过多和水中毒,或过多、过快补液而未及时补钾的情况。

诊断思路及鉴别

确定为低钾血症 通过病史、体格检查并结合生化、心电图检查,低钾血症的诊断不难[7]。确定为低钾血症后,应积极寻找病因,以便临床进行针对性的治疗。①详细询问病史:有无钾的摄入不足、呕吐、腹泻、用药史、Graves 病等内分泌疾病以及相关家族病史等。有无低血钾的症状如肢体瘫痪、心悸、腹胀等。如有伴随症状如伴怕热多汗、多食、腹泻、消瘦、易怒、心悸者应做甲状腺功能检查,如伴有高血压要考虑醛固酮增多症、非醛固酮肾上腺皮质激素或类醛固酮作用的物质增多性疾病。②体格检查:除了低钾血症本身所致的肌无力及心律失常外,还应注意有无伴随疾病的临床体征。如向心性肥胖、皮肤紫纹及高血压提示皮质醇增多症。第二性征异常者要考虑肾上腺羟化酶缺陷。③辅助检查:常规如血尿电解质检查、尿常规、心电图等,此外应根据病史及体检有的放矢地进行必要的检查,如血 pH 测定、血浆肾素活性和醛固酮测定、甲状腺功能测定、血 ACTH 及皮质醇测定等。此外对于没有症状,但存在钾丢失原因者应及时测定血清钾水平。

鉴别失钾的途径 低钾血症多为缺钾性,包括胃肠道失钾和肾性失钾,前者常根据病史和消化道症状鉴别。肾性失钾比较隐匿,是成人低钾最常见的原因,也是诊断的难点和鉴别的重点。但也要排除稀释性或转移性低钾血症。

(一)鉴别肾性或非肾性失钾。病因鉴别要首先区分肾性或非肾性失钾,根据尿钾的结果判断[8]。尿钾的测定常用的方法有:①24 h 尿钾排出量:尿钾在 15 mmol/24h 以上,提示肾性失钾。②尿钾浓度:如尿钾 >20 mmol/L,则多为肾脏失钾,但是 <20 mmol/L并不能完全排除肾脏失钾,特别对于摄钠低和药物(如呋塞米、氢氯噻嗪、乙酰唑胺等促排钾利尿剂)所致尿钾排出过多。③尿钾/尿肌肝比值(K/C):随机尿液的钾与肌酐比值较易获得,若二者比值 >1.5(mmol/mmol),则提示肾脏失钾可能。如二者比值 <1.5(mmol/mmol)提示非肾源性失钾,如钾摄入减少、胃肠道丢失钾或钾向细胞内转移等。转移性低钾血症包括家族性周期性麻痹、甲亢伴周期性麻痹、特发性周期性麻痹在内的多种周期性麻痹。

（二）根据是否伴有高血压鉴别肾性失钾的原因。肾性失钾常伴随肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）改变，可伴有或不伴有高血压。尽管高血压不是低钾血症病因诊断的决定因素，但临床常根据是否伴有高血压分为低钾血症合并高血压和低钾血症不伴高血压。伴有高血压的低钾血症又常根据肾素醛固酮水平鉴别肾性失钾的原因。

1. 低钾血症伴高血压。此类患者应进一步测定血浆肾素活性和醛固酮，根据肾素活性和醛固酮不同水平的组合又分为 3 类。

（1）低肾素高醛固酮：见于原醛症，由于肾上腺皮质分泌过多醛固酮，机体潴钠排钾增多，血容量增加，临床上表现为高血压，部分患者出现低血钾，肾素-血管紧张素系统受抑。血浆醛固酮浓度升高、血浆肾素活性降低，当血浆醛固酮（ng/dL）/血浆肾素活性（ng/mL·h）比值常 >20，高度提示原醛症的可能。

（2）高肾素高醛固酮：此类患者是因肾素增多引起的继发性醛固酮增多症，见于嗜铬细胞瘤、肾动脉狭窄、肾实质疾病、肾素瘤等[9]。肾素瘤常见于青年人，表现为严重的高血压和低血钾，血浆肾素活性和醛固酮水平均升高，常规降压方案效果不好，肿瘤切除后血压和血钾恢复正常。各种原因所致肾脏缺血如恶性高血压、肾动脉狭窄及肾萎缩等可导致肾脏供血不足，血浆肾素活性和醛固酮水平均升高。患者常有严重高血压，部分表现出低血钾，常有氮质血症或尿毒症。

（3）低肾素低醛固酮：此类患者因非醛固酮肾上腺皮质激素或类醛固酮作用的物质增多或醛固酮受体基因突变，引起高血压和低血钾，而肾素和醛固酮受抑制分泌减少，常见于皮质醇增多症、先天性肾上腺皮质增生（11-β 羟化酶和 17α-羟化酶缺陷）、表象性盐皮质激素过多（AME）及 Geller 综合征等疾病。肾小管病变重吸收 Na^+ 和分泌 K^+ 亢进，引起高血压、低血钾、低肾素及低醛固酮，如 Liddle 综合征。

先天性肾上腺增生症（CAH）：本病是由于皮质激素合成过程中所需酶的先天性缺陷而引起的一组疾病，为常染色体隐性遗传病。其中 11-β 羟化酶和 17α-羟化酶的缺陷均可引起 11-去氧皮质酮及 11-去氧皮质醇增多，皮质醇和醛固酮减少，ACTH 代偿性分泌增加[10]。由于去氧皮质酮和去氧皮质醇具有潴钠排钾的作用，患者常表现出高血压、高血钠及低血钾。同时存在性激素合成异常引起表型性征异常，对本症有提示作用。

表象性盐皮质激素过多综合征：为先天性 11β-羟类固醇脱氢酶缺陷，皮质醇不能转变为皮质素，增多的皮质醇激活盐皮质激素受体，导致水钠储溜，表现为低肾素性高血压、低血钾性碱中毒及尿 17-羟及游离皮质醇排出量减低。24 h 尿皮质醇（或代谢产物）/ 皮质素可用于筛查该病。

Liddle 综合征：阿米洛利敏感性上皮钠通道（ENaC）的 β 或 γ 亚基突变导致的常染色体显性遗传疾病。因远端肾小管 EnaC 过度激活，钠不适当重吸收增加，钾排泄增加，导致容量性高血压和低血钾，与原醛症相似，但血浆醛固酮和肾素水平低下，盐皮质激素受体拮抗药螺内酯对其无效，ENaC 阻断剂氨苯蝶啶有效，因此，又称为假性醛固酮增多症。

Geller 综合征：又称妊娠加重型高血压。因编码盐皮质激素受体（MR）的基因发生突变引起的常染色体显性遗传病。MR 的活性增加，使钠吸收增加。此类突变携带者在非妊娠期也会发生高血压，但妊娠期会显著加重，可能孕后孕酮增加，进一步活化 MR 的结果。多于 20 岁前发病，血浆肾素活性和醛固酮水平低，血清钾水平降低或正常，很少发生蛋白尿、水肿及神经系统症状，可区别于妊娠高血压综合征。

皮质醇增多症：为多种病因造成肾上腺皮质分泌过多的糖皮质激素所致[11]。表现为高血压和低血钾性碱中毒，伴有向心性肥胖、满月面、多血质、紫纹及痤疮；血皮质醇浓度升高，无昼夜节律，小剂量地塞米松抑制试验不被抑制。肾上腺病变以双侧增生最为多见，也可为腺瘤或癌。

2. 低钾血症不伴高血压。低钾血症患者，血压正常或低血压者，应进一步检测血碳酸氢根浓度。

（1）血碳酸氢根浓度降低者：多见于肾小管酸中毒。肾小管酸中毒为 4 种类型，其中Ⅰ型（远端肾小管酸中毒）和Ⅱ型（近端肾小管酸中毒）患者常表现出低血钾、代谢性酸中毒、碱性尿，肾功能正常，血浆肾素活性及醛固酮水平均正常。

（2）血碳酸氢根浓度升高者：可见于呕吐、应用利尿剂、低镁血症、Bartter 综合征及 Gitelman 综合征。①Bartter 综合征：为肾脏髓袢升支粗段和远端集合管离子通道的基因突变所致的常染色体隐性遗传代谢性疾病，各年龄段均可发病，常于婴儿及儿童时起病，50% 在 5 岁以前发病，临床罕见。根据不同的基因突变，将其分为 5（Ⅰ～Ⅴ）型：Ⅰ型致病基因为 SCL12A1，位于 15q15～21；Ⅱ型致病基因为 KCNJ1，位于 11q24～25；Ⅲ型致病基因为 CLCNKB，位于 1q36；Ⅳ型致病基因为 BSND，位于 1p31；Ⅴ型致病基因为 CASR，位于 3q13～21。临床主要表现为低

血钾、低血钠、低血氯、代谢性碱中毒、尿钾及尿氯排出增多，血浆肾素活性及醛固酮水平增高，但无高血压。成人 Bartter 综合征，临床症状较轻，醛固酮可以正常。肾脏活检提示肾小球球旁器明显增生，电镜下小球旁器细胞内分泌颗粒增多。②Gitelman 综合征：曾被认为是 Bartter 综合征的一种变异型，又称"家族性低钾低镁血症"。研究证实二者是完全不同的病种，为常染色体隐性遗传，位于远曲小管对噻嗪类利尿剂敏感的转运子基因失功能型突变，多于6岁以后起病，临床上表现为低镁和低尿钙与 Bartter 综合征相区别[12]。

（3）其它：如低镁、高钙、急性白血病、棉酚中毒、过量使用青霉素钠盐等也常伴有低血钾，应注意鉴别和排除。

综上所述，低钾血症是临床常见的电解质紊乱，诊断并不困难。进行鉴别诊断时，可以从以下 3 方面进行：①测定 24 h 尿钾的排泄以区分是否为肾性失钾；②根据是否伴有高血压并结合血浆肾素和醛固酮水平和酸碱平衡进一步鉴别；③结合临床和实验室检查综合判断低钾血症的病因[13]，见图 1。

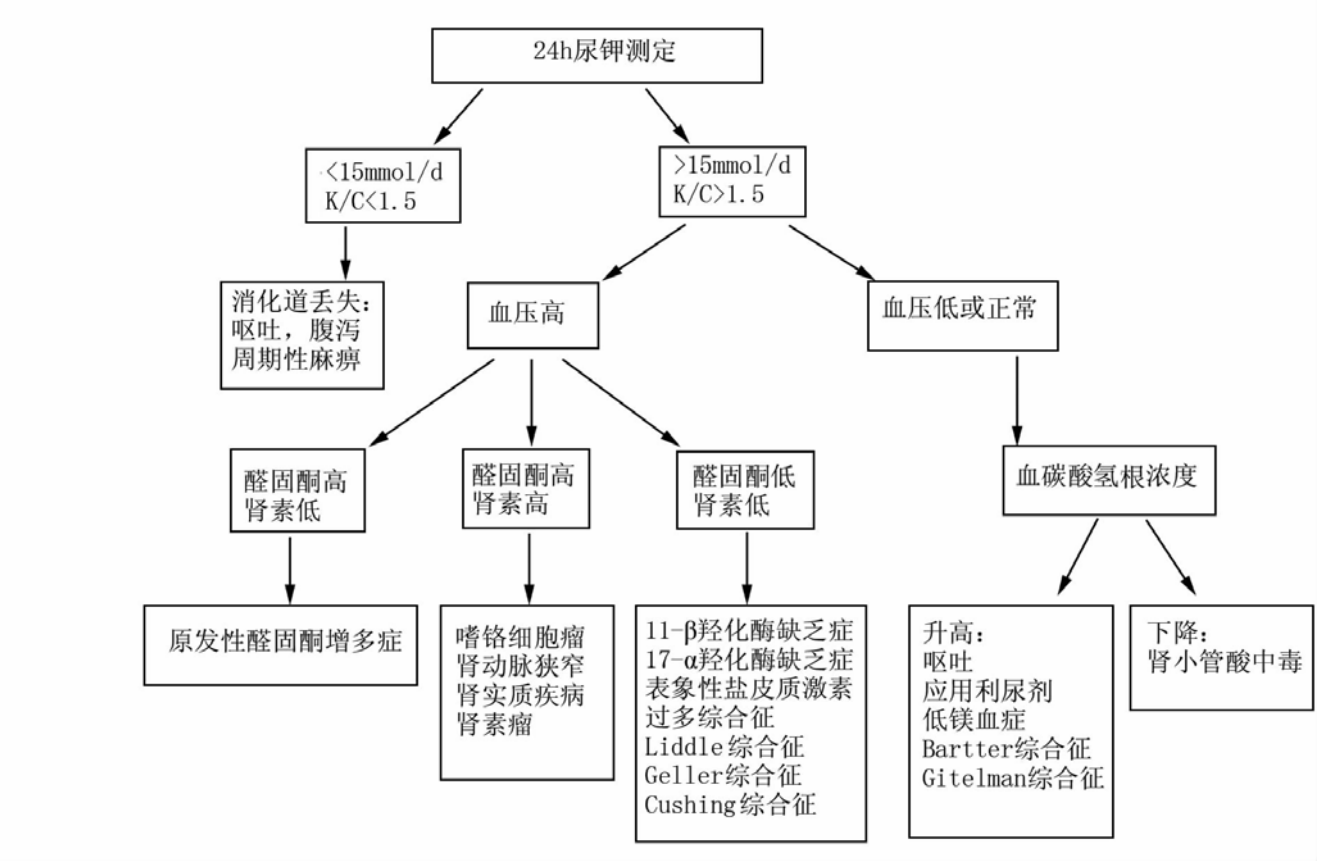


图 1　低钾血症临床鉴别诊断思路

参 考 文 献

1　Ashurst J, Sergent SR, Wagner BJ, et al, Evidence-based management of potassium disorders in the emergency department (digest)[J]. Emerg Med Pract, 2016, 18(11 Suppl Points & Pearls): S1-S2.

2　Elliott TL. Electrolytes: potassium disorders[J]. FP Essent, 2017, 459(8): 21-28.

3　McDonough AA, Youn JH. Potassium homeostasis: the knowns, the unknowns, and the health benefits[J]. Physiology (Bethesda), 2017, 32(2): 100-111.

4　Seifter JL, Chang HY. Disorders of Acid-Base balance: new perspectives[J]. Kidney Dis (Basel), 2017, 2(4): 170-186.

5　Kamel KS, Schreiber M, Halperin ML. Renal potassium physiology: integration of the renal response to dietary potassium depletion[J]. Kidney Int, 2018, 93(1): 41-53.

6　Patel K, McCoy JV, Davis PM. Recognizing thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis[J]. JAAPA, 2018, 31(1): 31-34.

7　Kardalas E, Paschou SA, Anagnostis P. Hypokalemia: a clinical update[J]. Endocr Counect, 2018, 7(4): 135-146.

8　Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(5): 1889-1916.

9　Farrugia FA, Zavras N, Martikos G, et al. A short review of primary aldosteronism in a question and answer fashion[J]. Endocr Regul, 2018, 52(1): 27-40.

10　Zennaro MC, Boulkroun S, Fernandes-Rosa F. Inherited forms of mineralocorticoid hypertension[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2015, 29(4): 633-645.

11　Nicolaides NC, Charmandari E. Chrousos syndrome: from molecular pathogenesis to therapeutic management[J]. Eur J Clin Invest, 2015, 45(5): 504-514.

12　Filippatos TD, Rizos CV, Tzavella E, et al. Gitelman syndrome: an analysis of the underlying pathophysiologic mechanisms of acid-base and electrolyte abnormalities[J]. Int Urol Nephrol, 2018, 50(1): 91-96.

13　Kardalas E, Paschou SA, Anagnostis P. Hypokalemia: a clinical update[J]. Endocr Connect, 2018, 7(4): 135-146.

（2018-06-21 收稿）

临床研究 ·论 著·

微创术后血肿内应用重组组织型纤溶酶原激活剂对脑出血后癫痫发作的影响*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 连立飞 梁钧昱 许峰 梁奇明 潘超 叶晓东 王芙蓉*
朱遂强,武汉 430030

摘要 目的:评估微创术治疗脑出血时血肿腔内局部应用重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)对癫痫发作的作用及影响癫痫发作的危险因素。方法:收集接受微创术联合 rt-PA 治疗、且术前无癫痫发作的幕上自发性脑出血患者的临床和影像学资料并随访,采用改良 Rankin 量表评估预后。结果:共纳入 181 例患者,男 118 例;平均发病年龄(53.3±11.1)岁,术前平均血肿体积(39.1±19.3)mL,rt-PA 的中位用药次数和量分别为 2 次和 2.0 mg,治疗结束时平均血肿清除率为 82.5%±12.1%。中位数随访 24 月,19 例(10.5%)出现癫痫发作,其中 89.5% 的发作发生在脑出血后 1 年内。回归分析发现影响癫痫发作的因素是出血累及皮层(*OR* 2.90,95% *CI* 1.60~4.29, $P<0.001$)和血肿体积(*OR* 1.30, 95% *CI* 1.10~2.82, $P<0.001$)。癫痫组与非癫痫组患者预后比较差异无统计学意义(21.1% *vs* 39.5%, $P>0.05$)。结论:微创术联合小剂量 rt-PA 治疗幕上自发性脑出血安全、有效,血肿腔内应用 rt-PA 不加重脑出血后的癫痫发作,出血累及皮层和血肿体积是影响癫痫发作的主要危险因素。

关键词 脑出血; 微创术; 血肿清除; 重组组织型纤溶酶原激活剂; 癫痫发作
中图分类号 R743.34 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180403

Effect of minimally invasive surgery combined with intraclot rt-PA on seizures in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage

LIAN Li-fei, LIANG Jun-yu, XU Feng, LIANG Qi-ming, PAN Chao, YE Xiao-dong, WANG Furong, *ZHU Sui-qiang. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China*

Abstract Objective: To test the effect of minimally invasive surgery (MIS) plus intraclot use of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) on seizures in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (ICH) and to explore the potential risk factors for seizures in this context. Methods: Patients without any prior diagnosis of epilepsy treated with MIS and intraclot rt-PA were collected. Clinical outcomes were scored using the modified Rankin Scale and seizures were evaluated. Results: 181 patients were included in the study, 118 were male, and mean age was 53.3±11.1 years. The hematoma was (39.1±19.3)mL, and the median number and dosage of intraclot rt-PA were 2 and 2.0 mg, respectively. Mean 82.5%±12.1% of clot was removed. During median 24 months of follow-up, 19 patients (10.5%) experienced seizures and the mean delay between ICH and seizures was 6 months. The factors independently associated with the occurrence of seizures were a cortical involvement of the ICH (*OR* 2.90, 95% *CI* 1.60-4.29, $P<0.001$) and hematoma volume (*OR* 1.30, 95% *CI* 1.10-2.82, $P<0.001$). Seizures were not associated with a worse functional outcome (21.1% *vs* 39.5%, $P>0.05$). Conclusions: MIS combined with low dose of rt-PA for hematoma evacuation seems to be safe and can effectively remove clot in patients with spontaneous supratentorial ICH. The intraclot use of rt-PA has no effect on seizures under such a circumstance. The risk factors for seizures are cortical involvement of the ICH and large hematoma size.

Key words Intracerebral hemorrhage; Minimally invasive surgery; Hematoma evacuation; Recombinant tissue-type plasminogen activator; Seizures

脑出血(intracerebral haemorrhage, ICH)是一种严重的卒中形式,仅有约 20% 的患者 6 个月后能够生活自理[1]。近年来,微创术(minimally invasive surgery, MIS)辅以血肿腔内局部应用重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)清除血肿是一种治疗 ICH 极具应用前景的方法[2,3]。动物实验发现 rt-PA 直接接触神经组织可产生神经毒性作用和加重水肿形成、甚至诱发癫痫[4,5],而癫痫发作可能进一步恶化患者预后和增加死亡[6]。因此,很有必要在微创治疗 ICH 患者中评估 rt-PA 对癫痫发作的影响并进一步探讨影响癫痫发作的危险因素,从而更好地指导临床。

*基金项目:卫生部部属(管)医院临床学科重点项目(No. JX4A03)
同济医院引领未来临床诊疗新技术新业务基金项目(No: 2012-1-03)
华中科技大学同济医学院重大疾病交叉创新团队培育计划项目(No:5001540009)
*通信作者:王芙蓉,E-mail:wangfurong.china@163.com

资料与方法

一般资料 回顾性分析 2013 年 10 月～2015 年 12 月在华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科重症监护病房接受 MIS 联合 rt-PA 治疗、术前无癫痫发作的幕上 ICH 患者的电子资料库。记录其临床和影像学资料并随访预后和癫痫发作情况。改良 Rankin 量表(modified rankin scale, mRS)评估患者预后,mRS 评分 0～2 分为预后好。本研究得到了医院伦理委员会的批准。癫痫的诊断依据国际抗癫痫联盟标准[7]。

MIS 纳入标准 ①年龄≥18 岁,未孕;②自发性幕上 ICH,血肿体积≥20 mL;③格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)5～14 分、国立卫生研究院神经功能缺损评分(National Institute of Health Stroke Scale,NIHSS)≥7 分;④发病 6～72 h 内行微创;⑤术前 CTA 未发现责任区域动脉瘤、动静脉畸形等;⑥授权家属书面知情同意。排除标准:①外伤、动脉瘤、动静脉畸形、静脉系统血栓等所致的继发性 ICH;②凝血系统异常、明显出血倾向;③严重脑室出血需外引流;④既往严重的神经功能缺损(mRS≥3 分)。

MIS 实施和 rt-PA 应用 安装 Leksell 立体定向仪后行头颅 CT,确定最佳穿刺点、坐标和路径,选择适宜长度的 YL-1 型颅内血肿穿刺针(北京万特福科技有限责任公司),局部消毒、麻醉,电钻驱动穿刺针,按预定轨道将穿刺针逐层进针至预定位置。术后复查头颅 CT,判定穿刺针位置和血肿状况,血肿稳定时注入 rt-PA、2 mL 生理盐水冲管并夹闭引流管,1 h 后开放、重力引流。每天复查头颅 CT,根据残留血肿体积决定是否再次应用 rt-PA,rt-PA 的应用方案为 0.5～2.0 mg/24 h、≤4.0 mg[8]。穿刺针周边无血肿或残留血肿 < 10 mL 或血肿清除 > 80% 时拔除穿刺针,若 CT 提示再出血则终止治疗。微创治疗期间无需监测血凝状况。内科治疗严格遵循 ICH 指南[9]。

血肿体积和血肿清除率的计算 应用 Image J 软件(Image J; NIH, Bethesda,USA)和容量分析方法计算血肿体积[8, 10]。治疗结束时血肿体积根据拔穿刺针时的头颅 CT 计算。血肿清除率 =(术前血肿体积 - 治疗结束时血肿体积)/术前血肿体积 ×100%。

统计学处理 采用 SSPS 22.0 统计学软件。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,有序变量表示为中位数(四分位数),正态分布的数据采用 Student's t 检验,计数资料采用 χ^2 或 Fisher 检验,Logistic 回归分析评估影响癫痫发作的危险因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

共纳入患者 181 例,男性 118 例(65.2%),平均发病年龄(53.3 ± 11.1)岁,平均血肿体积(39.1 ± 19.3)mL,rt-PA 的中位用药次数和剂量为 2 次和 2.0 mg,微创治疗结束时(平均 5 d)血肿清除率为 82.5% ± 12.1%,9.4% 的患者治疗期间出现颅内再出血,未发现与 rt-PA 相关的其他器官出血,具体临床资料,见表 1。

中位数随访 24 月,共有 19 例(10.5%)出现癫

表 1 脑出血行微创术联合 rt-PA 治疗患者的临床资料

组别	例	年龄(岁)	男性[例(%)]	高血压[例(%)]	糖尿病[例(%)]	冠心病[例(%)]	吸烟[例(%)]	饮酒[例(%)]	平均动脉压(mmHg)
微创组	181	53.3 ± 11.1	118(65.2)	129(71.3)	15(8.3)	21(11.6)	68(37.6)	50(27.6)	116.0 ± 16.8
非癫痫组	162	53.2 ± 11.1	105(64.8)	112(69.1)	13(8.0)	19(11.7)	61(37.6)	45(27.8)	117.0 ± 16.3
癫痫组	19	54.4 ± 11.6	13(68.4)	17(89.5)	2(10.5)	2(10.5)	7(36.8)	5(26.3)	115.6 ± 17.6

组别	例	中位 NIHSS 评分(分)	中位 GCS 评分(分)	出血侧(左/右)	出血累及皮层[例(%)]	出血破入脑室[例(%)]	血肿扩大[例(%)]	ICH 体积(mL)	rt-PA 总剂量(mg)
微创组	181	22(8,26)	10(8,12)	89/92	47(26)	92(50.8)	32(17.7)	39.1 ± 19.3	2(0.5,1.0)
非癫痫组	162	20(8,24)	10(8,13)	78/84	36(22.2)	81(50)	31(27.8)	38.0 ± 18.3	2(0.5,1.0)
癫痫组	19	22(10,26)	9(7,12)	11/8	11(57.9)	11(57.9)	1(5.3)	48.1 ± 24.5	2(0.5,1.0)

组别	例	rt-PA 应用次数	血肿清除率(%)	再出血[例(%)]	颅内感染[例(%)]	mRS 0～2 分	mRS 3～5 分	mRS 6 分
微创组	181	2(1,2)	82.5 ± 12.1	17(9.4)	0	68(37.5)	89(49.2)	24(13.3)
非癫痫组	162	2(1,2)	82.8 ± 12.0	15(9.3)	0	64(39.5)	76(46.9)	22(13.6)
癫痫组	19	2(1,2)	79.8 ± 12.2	2(10.5)	0	4(21.1)	13(68.4)	2(10.5)

痫发作,其中 17 名患者(89.5%)的发作出现在 ICH 后 1 年内,中位数发作时间为发病后 6 个月。癫痫发作者更易累及脑叶且血肿体积更大($P<0.05$)。回归分析发现出血累及皮层(OR 2.90,95% CI 1.60~4.29,$P<0.001$)和血肿体积(OR 1.30,95% CI 1.10~2.82,$P<0.001$)是预测癫痫发作的独立危险因素。随访期间共有 24 例患者死亡(13.3%),89 例(49.2%)预后不良(mRS 3~5 分),68 例(37.6%)预后好(mRS 0~2 分)。非癫痫组预后好者(mRS 0~2 分)稍多于癫痫组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

近年来,脑组织内局部应用 rt-PA 的安全性备受关注。有研究发现 rt-PA 直接接触脑组织能够产生剂量依赖性的神经毒性作用,甚至诱发癫痫[4,5]。Ducruet 等[11]一项小样本临床研究发现脑室内注入 rt-PA 能够加重血肿周围水肿。笔者前期的临床研究和一项进行中的多中心研究均发现 MIS 后血肿腔内局部应用小剂量 rt-PA,灶周水肿不仅不加重,且随血肿的清除而减少[2,8],提示 MIS 后局部应用小剂量 rt-PA 是安全的。然而,并不清楚 MIS 后应用 rt-PA 对 ICH 后癫痫发作是否有影响。本研究通过分析 ICH 微创治疗人群,发现 MIS 后血肿内局部应用小剂量 rt-PA 对 ICH 后的癫痫发作没有负面影响,为 MIS 联合 rt-PA 清除血肿治疗 ICH 提供了有力的临床佐证。

ICH 后癫痫通常分为早发型癫痫和迟发型癫痫,多以发病后 1 周为界限[12~17]。前者与脑组织结构损害和细胞生化代谢紊乱有关,而后者被认为与胶质增生和瘢痕形成相关。有研究发现 ICH 后 6.6%~13.5% 的患者可出现癫痫发作[13,15,16],影响发作的主要危险因素包括:开颅手术、出血部位、发病年龄、高血压、脑叶微出血和血肿体积等[12~17]。本研究发现微创治疗后 10.5% 的患者可出现癫痫发作,这与既往报道的数据近似[13,15,16]。此外,我们还发现绝大多数(89.5%)癫痫发作发生在 ICH 后 1 年以内,中位发生时间是 ICH 后 6 个月,这与 Rossi 等[17]报道的 9 个月近似。

本研究中将单纯脑叶出血、皮层出血延伸至深部以及深部出血波及皮层统称为出血累及皮层,发现出血部位累及脑皮层是 MIS 联合 rt-PA 治疗 ICH 患者出现癫痫发作的最强危险因素。既往一些研究也发现脑叶 ICH 更容易出现癫痫发作[13,15~17]。此外,本文还发现血肿体积也是影响癫痫发作的重要危险因素,可能与大血肿激活更强的炎症反应有关[18]。有研究认为癫痫发作会加重 ICH 患者的临床结局、甚至增加死亡风险[6,15],尚不清楚是否与接受微创治疗(其有助于降低患者死亡风险)有关。

参 考 文 献

1 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]. Lancet Neurol, 2010, 9(2): 167-176.

2 Mould WA, Carhuapoma JR, Muschelli J, et al. Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematomal edema [J]. Stroke, 2013, 44(3): 627-634.

3 Zhou X, Chen J, Li Q, et al. Minimally invasive surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Stroke, 2012, 43(11): 2923-2930.

4 Figueroa BE, Keep RF, Betz AL, et al. Plasminogen activators potentiate thrombin-induced brain injury [J]. Stroke, 1998, 29(6): 1202-1207.

5 Wang YF, Tsirka SE, Strickland S, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) increases neuronal damage after focal cerebral ischemia in wild-type and rt-PA-deficient mice [J]. Nat Med, 1998, 4(2): 228-231.

6 Li Z, Zhao X, Wang Y, et al. Association between seizures and outcomes among intracerebral hemorrhage patients: the China National Stroke Registry [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(2): 455-464.

7 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy [J]. Epilepsia, 2014, 55(4): 475-482.

8 Lian LF, Xu F, Tang ZP, et al. Intraclot recombinant tissue-type plasminogen activator reduces perihematomal edema and mortality in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2014, 34(2): 165-171.

9 Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, 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]. Stroke, 2010, 41(9): 2108-2129.

10 Lian L, Xu F, Hu Q, et al. No exacerbation of perihematomal edema with intraclot urokinase in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. Acta Neurochir (Wien), 2014, 156(9): 1735-1744.

11 Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, et al. Exacerbation of perihematomal edema and sterile meningitis with intraventricular administration of tissue plasminogen activator in patients with intracerebral hemorrhage [J]. Neurosurgery, 2010, 66(4): 648-655.

12 Sung CY, Chu NS. Epileptic seizures in intracerebral haemorrhage [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1989, 52(11): 1273-1276.

13 Neshige S, Kuriyama M, Yoshimoto T, et al. Seizures after intracerebral hemorrhage; risk factor, recurrence, efficacy of antiepileptic drug [J]. J Neurol Sci, 2015, 359(1-2): 318-322.

14 Claessens D, Bekelaar K, Schreuder F, et al. Mortality after primary intracerebral hemorrhage in relation to post-stroke seizures [J]. J Neurol, 2017, 264(9): 1885-1891.

15 Biffi A, Rattani A, Anderson CD, et al. Delayed seizures after intracerebral haemorrhage [J]. Brain, 2016, 139(Pt 10): 2694-2705.

16 Lahti AM, Saloheimo P, Huhtakangas J, et al. Poststroke epilepsy in long-term survivors of primary intracerebral hemorrhage [J]. Neurology, 2017, 88(23): 2169-2175.

17 Rossi C, De Herdt V, Dequatre-Ponchelle N, et al. Incidence and predictors of late seizures in intracerebral hemorrhages [J]. Stroke, 2013, 44(6): 1723-1725.

18 Illanes S, Liesz A, Sun L, et al. Hematoma size as major modulator of the cellular immune system after experimental intracerebral hemorrhage [J]. Neurosci Lett, 2011, 490(3): 170-174.

(2018-05-16 收稿 2018-06-25 修回)