

手术治疗自发性幕上脑出血的研究评价^{*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院 连立飞 许峰 梁奇明 李杜娟¹ 王芙蓉
朱遂强 黄珊珊^{*}, 武汉 430030

关键词 脑出血; 手术治疗; 微创血肿清除术; 去骨瓣减压术; 重组组织型纤溶酶原激活剂

中图分类号 R743.34 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20190408

自发性脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)指非创伤性脑内血管破裂,导致血液在脑实质内聚集。ICH 约占所有卒中亚型的 10%~15%,其 30 d 死亡率高达 35%~52%^[1,2]。影响自发性幕上 ICH 预后的主要因素包括患者年龄、出血部位、血肿体积、入院时意识水平、脑室出血和血肿扩大等^[2,3]。CT 影像学使 ICH 的诊断快速而准确。证据表明清除血肿有助于减轻占位效应和继发性脑损伤(如水肿、细胞凋亡、坏死、炎症反应等)^[4,5],提示血肿清除治疗 ICH 在理论上是可行的、可能改善预后。本文对手术治疗 ICH 的进展做一评价,以提高对这一问题的认识。

开颅手术清除血肿

2008 年的一项荟萃分析纳入了既往 12 项开颅手术清除血肿治疗 ICH 的临床试验,支持手术治疗的比值比为 0.85(95% CI: 0.71~1.02)^[6]。2005 年的 ICH 手术治疗研究(STICH)入选了 27 个国家、83 个中心的 1033 例患者,发现早期常规开颅手术治疗 ICH 的疗效不优于内科保守治疗[26% vs 24%; OR 0.89 (95% CI 0.66~1.19), $P=0.414$]^[7],亚组分析发现手术对距离脑表面 <1 cm 的脑叶出血患者可能有益。随后进行了 STICH II 的多中心随机对照(randomized controlled trial, RCT)研究,纳入了 601 例不伴脑室出血的自发性浅表 ICH 患者,与单纯内科保守治疗相比,早期手术清除脑叶出血并没有导致更好的临床转归[59% vs 62%; OR 0.86 (0.62~1.20), $P=0.367$],仅有轻微的生存优势^[8]。因此,目前对多数幕上 ICH 患者而言,开颅手术清

除血肿的治疗方案存在广泛争议且推荐级别并不高。此外,再出血和开颅手术对周边脑组织的创伤可能也掩盖了常规手术的潜在获益。

微创手术清除血肿

近年来,微创手术(minimally invasive surgery, MIS)及相关设备的出现使得探索创伤小、手术时间短、操作方便和局麻下清除血肿在实践中成为可能。目前 MIS 治疗 ICH 主要集中在神经内窥镜和立体定向微创血肿清除术两方面。

神经内窥镜 Auer 等^[9]在 1989 年首次报道了内窥镜清除血肿与保守治疗 ICH 的随机对照试验。与内科治疗相比,发病后 48 h 内接受内窥镜治疗使血肿体积较小的患者有更好的功能恢复(30% vs 70%, $P<0.05$)且降低了较大血肿患者的死亡率,但这种获益仅限于脑叶出血和年龄 <60 岁的患者。随后的小样本量非随机研究也发现内窥镜清除血肿是安全的,有助于改善患者预后。解放军总医院的一项回顾性研究发现:与外科开颅手术相比,内窥镜清除血肿更完全(90.5% ± 6.5% vs 82.3% ± 8.6%, $P<0.01$)、手术时间更短[(1.6 ± 0.7)h vs (5.2 ± 1.8)h, $P<0.01$]、住院时间更短[(11.6 ± 6.9)d vs (13.2 ± 7.9)d, $P<0.05$]、6 个月时 mRS 评分更佳[(3.2 ± 1.5) vs (4.1 ± 1.9), $P<0.01$]^[10]。2015 年, Sadahiro 等^[11]利用超声实时引导内窥镜清除壳核出血,96% ± 3% 的血肿被清除,且没有一例患者发生再出血。目前,美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)资助的术中 CT 引导下神经内镜手术(intraoperative stereotactic computed tomography-guided endoscopic surgery, ICES)是一项多中心 RCT 研究(NCT00224770),评估内窥镜清除血肿(血肿体积 >20 mL、发病 48 h 内)的疗效^[12];解放军总医院也牵头一项多中心 RCT 研究评估内窥镜与开颅手术治疗 ICH 的疗效(NCT02811614);华西医院在进行一项单中心随机试验,比较内窥镜清除中等量基底节区出血(20 ~

^{*}基金项目:国家重点研发计划(No:2017YFC1310000);湖北省卫生计生委面上项目(No:WJ2019M121);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);河南省医学科技攻关计划项目(No:2018020401)

¹ 郑州大学人民医院

^{*} 通信作者:黄珊珊, E-mail: shanahuang3@gmail.com

40 mL)与内科保守治疗的差异(ChiCTR-TRC-11001614)。

立体定向微创血肿清除术 立体定向指引下微创血肿清除术是目前治疗幕上 ICH 应用最广泛的方法,指在 CT 定位下行血肿穿刺,以最小的损伤达血肿腔后碎吸、液化和引流血肿。对于定位方式,国内普遍采用徒手穿刺技术,国际上多采用立体定向仪或神经导航技术。常用的液化剂为尿激酶和重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)。

2003 年,欧洲一项多中心 RCT 研究观察了立体定向微创治疗联合尿激酶治疗 ICH(SICHPA)的疗效,研究发现微创治疗在 7 d 内使血肿体积减少 18 mL 而保守治疗仅减少 7 mL,7 例患者(10%)出现了再出血^[13]。2009 年,王文志等^[14]的一项多中心 RCT 研究发现,与内科对照组相比,微创联合尿激酶治疗能够明显改善 ICH 患者 14 d 时的神经功能和 3 个月时的日常活动能力。华山医院的一项单中心 RCT 研究用于评估微创血肿穿刺术联合尿激酶与外科手术治疗 ICH 的远期疗效的差异,发现微创组患者术后并发症的发生率比开颅手术组低(32.3% vs 80.7%, $P=0.001$)且有更好地短期和长期预后^[15]。

1994 年,Lippitz 等^[16]采用立体定向技术将导管置于基底节血肿内,继而应用 3.0 mg rt-PA,24 h 后重复应用一次,视残余血肿体积应用 1~3 d,平均清除了 84% 的出血。一年后,Schaller 等^[17]纳入了 14 例深部出血患者,ICH 后 72 h 内进行立体定向血肿穿刺抽吸,rt-PA 剂量与头颅 CT 所示初始出血面积最大层面的血肿直径成正比,即 1.0 mg rt-PA 对应于直径 1 cm 的血肿,必要时每 24 h 重复应用一次 rt-PA,最多应用 3 次,13 例患者的血肿在 5 d 内几乎被完全清除。最近,Vespa 等^[18]采用无框立体定向血肿抽吸术辅助血肿腔内局部应用 rt-PA 治疗深部 ICH,发现微创治疗不仅能改善患者的意识水平,也提高了患侧的运动功能,且不增加血肿周围水肿。Barret 和其同事观察了无框架立体定向穿刺和 rt-PA 治疗高血压性 ICH 对患者 30 d 死亡率的影响,研究纳入了血肿体积 ≥ 35 mL、意识障碍不伴脑干受压的 15 例患者,rt-PA 应用方案是 2.0 mg/12h,平均血肿清除率为 83%,有助于降低患者的死亡率^[19]。2012 年的一项荟萃分析比较了 MIS 与其他方法(内科治疗、外科开颅手术)治疗自发性幕上 ICH 的疗效,发现与其他治疗方式相比,患者从 MIS 治疗中

获益较大,尤其是年龄在 30~80 岁伴表浅血肿、GCS 评分 ≥ 9 分、血肿体积 25~40 mL、发病 72 h 内的患者^[20]。MISTIE II 是 NIH 资助的一项多中心 RCT 研究,旨在评估 MIS 联合 rt-PA 清除血肿治疗幕上 ICH(≥ 20 mL)的可行性,研究发现 ICH 后 72 h 内行 MIS + rt-PA 治疗是安全的,能够减轻灶周水肿,有改善 180 d 功能预后的趋势,rt-PA 的用药方案为 1 mg/8h、 ≤ 9.0 mg^[5,21]。我们自己的经验发现小剂量 rt-PA(0.5~1 mg/12~24 h、 ≤ 4.0 mg)即可达到理想的血肿清除效果^[22],并注册了剂量研究(NCT02472574)。2018 年,另一篇 meta 分析纳入了 15 项 2 152 例患者的高质量 RCT 试验,研究显示与保守治疗或外科开颅手术相比,经过筛选的幕上 ICH 患者能够从微创治疗中获益,不同微创技术(立体定向溶栓、内窥镜等)和不同时间窗内做微创治疗(24 h 内或 72 h 内)皆能获益^[23]。2017 年,第四军医大学唐都医院(现为空军军医大学唐都医院)比较立体定向血肿穿刺置管引流术联合尿激酶或 rt-PA 的疗效。该项单中心回顾性研究共纳入 86 例 ICH 患者,分别接受立体定向血肿穿刺置管引流术联合尿激酶(10×10^3 U/8h)或 rt-PA(1 mg/8h)治疗,比较术后 30 d 和 1 年预后、血肿周围水肿体积和并发症等,发现两组患者在上述方面均无统计学差异($P>0.05$),表明尿激酶与 rt-PA 在清除血肿、减轻灶周水肿和改善神经功能方面作用相近^[24]。2019 的 MISTIE III 发现对于中-大量 ICH(≥ 30 mL)MIS + rt-PA 并未改善 ICH 患者 365 d 时的临床预后,尽管受培训后的外科医生可以安全的实施这一措施;然而,对于残余血肿 ≤ 15 mL 者,MIS 治疗使 mRS 0~3 分的患者增加 10%^[25]。另一项大型 RCT 研究在进行中(NCT02880878)。

超声辅助液化引流 Monteith 等^[26]将 40 mL 血液注入尸脑中($n=10$),经颅磁共振引导的聚焦超声(transcranial MR-guided focused ultrasound, MRg-FUS)能够液化清除血肿($>95\%$)。2011 年,Newell 等^[27]采用立体定向技术向血肿内置入带有超声发射元件的微导管,通过微导管在血肿腔局部发射超声波和应用 rt-PA。研究共纳入了 9 名患者(6 例 ICH 患者,3 例脑室出血患者),rt-PA 的应用方案与 MISTIE II 的方案一致,在微导管远端的尖端发射超声波(24 h 持续发射),超声波频率和功率为 2 MHz 和 0.4 W,发现超声波联合 rt-PA 使血凝块溶解的速度更快,尚需要更大规模的临床研究进一步观察疗效。

单纯去骨瓣减压术

有研究观察了单纯去骨瓣减压在 ICH 患者中的可行性和疗效,发现去骨瓣减压可减少死亡率^[28~30],目前一项多中心 RCT 研究正在评估单纯去骨瓣减压(直径>12 cm)治疗幕上大量 ICH(30~100 mL)的安全性及有效性(NCT02258919),值得我们关注。

存在的问题

目前,手术清除血肿治疗 ICH 仍有许多悬而未决的问题:①血肿清除的最佳时机仍不清楚。目前尚缺乏公认的手术时机,根据发病时间可分为超早期(<6 h)、早期(6~48 h)和延期手术(>48 h)。发病 6 h 内的超早期手术再出血几率大,MISTIE III 和 ICES 选择 48 h 的时间窗;②实现最大血肿清除效果的最佳时间仍不明确。MISTIE III 是一个在>72 h 的时间窗内逐渐清除血肿的过程,而 ICES 是一个>1 h 的快速清除血肿的过程,目前尚不清楚哪种方案更具优势;③适合手术的最佳血肿部位还不清楚,有些脑区可能应用某种技术更佳;④可能获益的潜在人群以及如何安全有效提高 MIS 血肿清除效果也在逐步探索中。

小 结

ICH 仍然是世界范围内致死性和致残性最高的疾病,给家庭和社会带来了沉重负担。目前尚缺乏公认的手术治疗方案,术式和时机的取舍须考虑患者的实际情况,个体化治疗。因此,应结合出血量、病情演变及是否伴有严重的基础疾病,家属意愿,术者水平和医院条件等综合考量。尽管,MIS 治疗 ICH 已被 NIH 确立为 ICH 未来临床研究优先支持的重点,但是,MISTIE 研究并没有取得令人满意的结果。随着经济的发展、新技术的出现和医疗设备的进步,优化的 MIS 技术或许是 ICH 未来治疗的发展趋势并改变目前临床实践。

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 Brodt T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 1997, 28(1):1-5.
- 3 Hemphill JC, 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage [J].

- Stroke*, 2001, 32(4):891-897.
- 4 Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(8):720-731.
- 5 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.
- 6 Prasad K, Mendelow AD, Gregson B. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (4):CD000200.
- 7 Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial [J]. *Lancet*, 2005, 365(9457):387-397.
- 8 Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. [J]. *Lancet*, 2013, 382(9890):397-408.
- 9 Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K, et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study [J]. *J Neurosurg*, 1989, 70(4):530-535.
- 10 Xu X, Chen X, Li F, et al. Effectiveness of endoscopic surgery for supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage: a comparison with craniotomy [J]. *J Neurosurg*, 2018, 128(2):553-559.
- 11 Sadahiro H, Nomura S, Goto H, et al. Real-time ultrasound-guided endoscopic surgery for putaminal hemorrhage [J]. *J Neurosurg*, 2015, 123(5):1151-1156.
- 12 Vespa P, Hanley D, Betz J, et al. ICES (Intraoperative Stereotactic Computed Tomography-Guided Endoscopic Surgery) for Brain Hemorrhage: A Multicenter Randomized Controlled Trial [J]. *Stroke*, 2016, 47(11):2749-2755.
- 13 Teemstra OP, Evers SM, Lodder J, et al. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA) [J]. *Stroke*, 2003, 34(4):968-974.
- 14 Wang WZ, Jiang B, Liu HM, et al. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China [J]. *Int J Stroke*, 2009, 4(1):11-16.
- 15 Zhou H, Zhang Y, Liu L, et al. Minimally invasive stereotactic puncture and thrombolysis therapy improves long-term outcome after acute intracerebral hemorrhage [J]. *J Neurol*, 2011, 258(4):661-669.
- 16 Lippitz BE, Mayfrank L, Spetzger U, et al. Lysis of basal ganglia haematoma with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) after stereotactic aspiration: initial results [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 1994, 127(3-4):157-160.
- 17 Schaller C, Rohde V, Meyer B, et al. Stereotactic puncture and lysis of spontaneous intracerebral hemorrhage using recombinant tissue-plasminogen activator [J]. *Neurosurgery*, 1995, 36(2):328-333.
- 18 Vespa P, McArthur D, Miller C, et al. Frameless stereotactic aspiration and thrombolysis of deep intracerebral hemorrhage is associated with reduction of hemorrhage volume and neurological improvement [J]. *Neurocrit Care*, 2005, 2(3):274-281.
- 19 Barrett RJ, Hussain R, Coplin WM, et al. Frameless stereotactic aspiration and thrombolysis of spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Neurocrit Care*, 2005, 3(3):237-245.

- 20 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.
- 21 Hanley DF, Thompson RE, Muschelli J, et al. Safety and efficacy of minimally invasive surgery plus alteplase in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE): a randomised, controlled, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(12): 1228-1237.
- 22 连立飞, 梁钧昱, 许峰, 等. 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[J]. *内科急危重症杂志*, 2018, 24(4): 272-274.
- 23 Scaggiante J, Zhang X, Mocco J, et al. Minimally Invasive Surgery for Intracerebral Hemorrhage An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *Stroke*, 2018, 49(11): 2612-2620.
- 24 Li Y, Yang R, Li Z, et al. Urokinase vs tissue-type plasminogen activator for thrombolytic evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage in basal ganglia [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 371.
- 25 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.
- 26 Monteith SJ, Harnof S, Medel R, et al. Minimally invasive treatment of intracerebral hemorrhage with magnetic resonance-guided focused ultrasound [J]. *J Neurosurg*, 2013, 118(5): 1035-1045.
- 27 Newell DW, Shah MM, Wilcox R, et al. Minimally invasive evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage using sonothrombolysis clinical article [J]. *J Neurosurg*, 2011, 115(3): 592-601.
- 28 Fung C, Murek M, Z Graggen WJ, et al. Decompressive hemicraniectomy in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3207-3211.
- 29 Heuts SG, Bruce SS, Zacharia BE, et al. Decompressive hemicraniectomy without clot evacuation in dominant-sided intracerebral hemorrhage with ICP crisis [J]. *Neurosurg Focus*, 2013, 34(5): E4.
- 30 Rasras S, Safari H, Zeinali M, et al. Decompressive hemicraniectomy without clot evacuation in supratentorial deep-seated intracerebral hemorrhage [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 174: 1-6.

(2019-07-01 收稿)

(上接第 287 页)

- 8 Farfel Z, Brickman AS, Kaslow HR, et al. Defect of receptor-cyclase coupling protein in pseudohypoparathyroidism [J]. *N Engl J Med*, 1980, 303(5): 237-242.
- 9 Levine MA, Downs RW, Jr., Singer M, et al. Deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1980, 94(4): 1319-1324.
- 10 de Nancrales GP, Fernandez-Rebollo E, Santin I, et al. Epigenetic defects of GNAS in patients with pseudohypoparathyroidism and mild features of Albright's hereditary osteodystrophy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(6): 2370-2373.
- 11 Mantovani G, de Sanctis L, Barbieri AM, et al. Pseudohypoparathyroidism and GNAS epigenetic defects: clinical evaluation of albright hereditary osteodystrophy and molecular analysis in 40 patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(2): 651-658.
- 12 Elli FM, Bordogna P, de Sanctis L, et al. Screening of PRKAR1A and PDE4D in a large Italian series of patients clinically diagnosed with albright hereditary osteodystrophy and/or pseudohypoparathyroidism [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(6): 1215-1224.
- 13 Kruse K, Kracht U. A simplified diagnostic test in hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism type I with synthetic 1-38 fragment of human parathyroid hormone [J]. *Eur J Pediatr*, 1987, 146(4): 373-377.
- 14 Drezner M, Neelon FA, Lebovitz HE. Pseudohypoparathyroidism type II: a possible defect in the reception of the cyclic AMP signal [J]. *N Engl J Med* 1973, 289(20): 1056-1060.
- 15 Elli FM, Linglart A, Garin I, et al. The prevalence of GNAS deficiency-related diseases in a large cohort of patients characterized by the EuroPHP network [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(10): 3657-3668.
- 16 Bastepe M, Juppner H. GNAS locus and pseudohypoparathyroidism [J]. *Horm Res*, 2005, 63(2): 65-74.
- 17 Weinstein LS, Chen M, Liu J. Gs(alpha) mutations and imprinting defects in human disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 968: 173-197.
- 18 Brix B, Werner R, Staedt P, et al. Different pattern of epigenetic changes of the GNAS gene locus in patients with pseudohypoparathyroidism type Ic confirm the heterogeneity of underlying pathomechanisms in this subgroup of pseudohypoparathyroidism and the demand for a new classification of GNAS-related disorders [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8): E1564-E1570.
- 19 Rao DS, Parfitt AM, Kleerekoper M, et al. Dissociation between the effects of endogenous parathyroid hormone on adenosine 3',5'-monophosphate generation and phosphate reabsorption in hypocalcemia due to vitamin D depletion: an acquired disorder resembling pseudohypoparathyroidism type II [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985, 61(2): 285-290.
- 20 Shore EM, Ahn J, Jan de Beur S, et al. Paternally inherited inactivating mutations of the GNAS1 gene in progressive osseous heteroplasia [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(2): 99-106.
- 21 Pignolo RJ, Xu M, Russell E, et al. Heterozygous inactivation of Gnas in adipose-derived mesenchymal progenitor cells enhances osteoblast differentiation and promotes heterotopic ossification [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(11): 2647-2655.
- 22 Regard JB, Malhotra D, Gvozdenovic-Jeremic J, et al. Activation of Hedgehog signaling by loss of GNAS causes heterotopic ossification [J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1505-1512.
- 23 Lemos MC, Thakker RV. GNAS mutations in Pseudohypoparathyroidism type Ia and related disorders [J]. *Hum Mutat*, 2015, 36(1): 11-19.

(2019-08-03 收稿)