doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.05.38

❖论著❖

微创硬通道钻孔不冲洗、尿激酶溶解引流联合口服阿托伐他汀治疗慢性硬膜下血肿的临床研究

王亚飞,王国伟,张轩宇,崔政,郑虎林,霍龙伟
(榆林市第一医院神经外科二病区,陕西 榆林 719000)

【摘要】**目的**:探讨微创硬通道钻孔不冲洗、尿激酶溶解引流联合口服阿托伐他汀治疗慢性硬膜下血肿(CSDH)的临床价值。**方法**:将医院收治的88例CSDH患者按照治疗方式不同分为对照组与观察组每组44例,两组均采用微创硬通道钻孔不冲洗、尿激酶溶解引流术治疗,观察组术后加用阿托伐他汀口服治疗。比较两组治疗效果,测定患者术后积液、颅内积气情况,统计两组引流时间、住院时间,测定治疗前后患者血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平的变化,评定治疗前后患者中国卒中量表(CSS)评分及日常生活能力(ADL)-Barthel指数(BI)表的变化。**结果**:观察组治疗总有效率高于对照组,比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组引流时间、住院时间短于对照组,术后积液量、积气量均低于对照组($P<0.05$);治疗前,两组NSE、TNF-α水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗3个月后,两组上述指标均降低($P<0.05$),且观察组NSE、TNF-α水平均低于对照组($P<0.05$);治疗前,两组CSS表、BI指数表评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗3个月后,两组CSS表评分降低,BI指数表评分上升($P<0.05$),且观察组CSS评分低于对照组,BI指数表评分高于对照组($P<0.05$)。**结论**:微创硬通道钻孔不冲洗、尿激酶溶解引流联合口服阿托伐他汀治疗CSDH临床价值肯定,可促进患者术后恢复,改善其神经功能,提升患者日常生活能力,下调血清NSE、TNF-α水平。

【关键词】慢性硬膜下水肿;硬通道钻孔;尿激酶溶解;阿托伐他汀
【中图分类号】R651.15 【文献标志码】A

Treatment of chronic subdural hematoma with minimally invasive hard channel drilling without irrigation and drainage with urokinase clot lysis combined with oral atrovastatin

WANG Ya-fei, WANG Guo-wei, ZHANG Xuan-yu, CUI Zheng, ZHENG Hu-lin, HUO Long-wei
(*Department of Neurosurgery Ward 2, the First Hospital of Yulin, Yulin* 719000, *Shaanxi, China*)

【**Abstract**】**Objective**: To explore the clinical value of minimally invasive hard channel drilling without irrigation and drainage with urokinase clot lysis combined with oral atorvastatin in the treatment of chronic subdural hematoma (CSDH). **Methods**: 88 patients with CSDH in the hospital were randomly divided into the control group and the observation group, 44 cases in each group. The two groups were treated by minimally invasive hard channel drilling without irrigation and drainage with urokinase clot lysis. The observation group was additionally treated with oral atorvastatin after operation, and the therapeutic effect was compared between the two groups. The condition of postoperative hydrops and intracranial pneumatocele was determined. The drainage time and hospitalization time of the two groups were statistically analyzed, and changes in levels of serum neuron specific enolase (NSE) and tumor necrosis factor alpha (TNF-α) before and after treatment were determined. Changes in scores of Chinese Stroke Scale (CSS) and activities of daily living (ADL)-Barthel index (BI) before and after treatment were evaluated. **Results**: The total effective rate in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The drainage time and hospitalization time of the observation group were shorter than those of the control group, and the volume of postoperative hydrops and pneumatocele was smaller than that of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the level of NSE or TNF-α between the two groups before treatment ($P>0.05$). After 3 months of treatment, the above indexes in the two groups decreased ($P<0.05$), and the levels of NSE and TNF-α in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the CSS score or BI score between the two groups ($P>0.05$). After 3 months of treatment, CSS scores of the two groups decreased, while BI scores increased ($P<0.05$),

作者简介:王亚飞(1981-),男,硕士,主治医师。E-mail:12547293@qq.com
通讯作者:霍龙伟。E-mail:huolongwei@163.com

and the CSS score of the observation group was lower than that of the control group, while the BI score was higher than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: Minimally invasive hard channel drilling without irrigation and drainage with urokinase clot lysis combined with oral atorvastatin is effective in the treatment of CSDH. The combined treatment can promote postoperative recovery, improve the neurological function and activities of daily living of patients, and reduce levels of serum NSE and TNF-α.

【Key words】 Chronic subdural edema; Hard channel drilling; Urokinase clot lysis; Atorvastatin

慢性硬膜外血肿(chronic subdural hematoma, CSDH)是神经外科常见病,约占全部颅内血肿的10%,好发于中老年群体,大部分患者均有外伤史,且部分CSDH起病隐匿,症状不典型,早期确诊率低[1]。目前,临床尚未完全明确CSDH的发病机制,多认为其与硬脑膜局部炎性出血、血肿腔高渗透压、血肿包膜反复再出血及局部纤溶亢进等有关,现多采用微创钻孔引流术治疗,其微创、安全性高,且可快速清除血肿[2]。但张安庆[3]指出,仍有部分患者在微创钻孔引流术后神经功能恢复不理想。阿托伐他汀为临床常用神经损伤修复及血管新生调节药物,可激活Akt通路,促进新生血管形成[4]。动物试验[5]证实,他汀类药物可促进硬膜下血肿吸收,调控血肿局部包膜血管生成,减少血管渗出,但对他汀类药物在CSDH患者术后的应用价值尚少见报道。基于此,为探讨微创硬通道钻孔不冲洗、尿激酶溶解联合阿托伐他汀口服治疗CSDH的临床价值,本研究对医院收治的88例患者进行了相关研究。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选择2017年1月至2018年5月榆林市第一医院收治的88例CSDH患者作为研究对象。纳入标准:年龄>18岁;有明确头部外伤史,经头颅CT或MRI确定存在硬膜下血肿;既往无头部手术史。排除标准:合并严重肝肾功能不全者;合并自身免疫系统疾病及血液系统疾病者;合并全身恶性肿瘤者;存在钻孔引流术禁忌症者;对他汀类药物过敏者;近6个月内有严重创伤史或脑血管意外者;合并精神疾病者;合并心力衰竭者;长期服用类固醇激素或他汀类药物者;随时可能发生脑疝者;妊娠或哺乳期女性。

按照治疗方式不同,将所有患者分为对照组与观察组,每组各44例。对照组男性24例,女性20例;年龄42~76岁,平均(67.5±5.4)岁;临床表现:头晕、头痛32例,反应迟钝15例,记忆力减退28例,单侧肢体轻微偏瘫12例,无明显症状8例;病程4周~6个月,平均(3.6±1.1)个月;出血部位:基底节区30例,丘脑8例,脑皮层下6例;血肿量20~52 mL,平均(30.5±3.5)mL。观察组男性25例,女性19例;年龄41~78岁,平均(67.9±5.5)岁;临床表现:头晕、头痛33例,反应迟钝14例,记忆力减退29例,单侧肢体轻微偏瘫11例,无明显症状7例;病程4周~7个月,平均(3.8±1.3)个月;出血部位:基底节区31例,丘脑8例,脑皮层下5例;血肿量21~53 mL,平均(30.7±3.7)mL。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会审批通过。

1.2　方法

两组均采用微创硬通道钻孔不冲洗、尿激酶溶解引流术治疗,采用局部麻醉,根据头颅CT影像学检查结果,采用YL-1型一次性颅内血肿穿刺针,选择血肿最大层面与血肿颅板下最厚点所对应头皮位置作为穿刺点,在枪式电钻驱动下垂直颅骨钻入,有落空感后退针芯,针体与颅骨密封,连接引流管,接无菌引流袋自然密闭持续引流,术中血肿腔不予生理盐水冲洗,术后密切关注引流管有无鲜血流出,2~3 d后复查头颅CT,确定血肿大部分清除后,拔针,常规缝合针口,术中若引流不畅或伴凝血块堵塞时采用尿激酶3万U+3 mL盐水溶解后注入血肿腔,夹闭2 h后开放,1~2次/d,直至血肿大部分清除。观察组术后加用阿托伐他汀(辉瑞制药有限公司)口服治疗,20 mg/次,1次/d,每晚睡前服用,持续用药1~3个月。服药期间严密监测患者肝肾功能及凝血功能,若出现严重异常或CT提示硬膜下血肿量增多则立即停药。

1.3　观察指标

(1)疗效判定。两组患者均于术后3个月复查CT评定疗效。显效:症状及体征消失,硬膜下血肿消失,脑组织复张良好,仅残留少量积液;有效:症状及体征均有所改善,硬膜下血肿基本消失,脑组织复张一般,存在积液残留;无效:症状及体征无任何改善,硬膜下血肿量无变化或有增多,脑组织复张不良,有明显积液残留。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100.0%。(2)术后情况观察。统计两组患者引流时间及住院时间,术后3个月均进行影像学筛查,统计两组术后积液量、术后颅内积气量。(3)实验室指标测定。术前、术后3个月均留取患者外周静脉血4 mL,采用放射免疫法测定血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平,采用酶联免疫吸附法测定TNF-α水平,试剂盒购自福州迈新生物科技有限公司,均严格参照试剂使用说明进行操

作。(4)神经功能及日常生活能力恢复情况评定。术前、术后3个月均采用中国卒中量表(CSS)[6]评定患者神经功能恢复情况,量表包括意识水平、水平凝视、面瘫、言语、肢体功能等方面,总分0~45分,评分越高,表示神经功能缺损越严重。采用日常生活能力(ADL)-Barthel指数(BI)表[7]评定患者日常生活能力恢复情况,内容包括进食、修饰、穿衣、洗澡、大小便、如厕、行走、上下楼梯、床椅转移等方面,共10个条目,每项0~10分。重度功能障碍:≤40分;中度功能障碍:41~60分;轻度功能障碍:61~99分;生活完全可自理:100分。

1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0软件处理数据。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间对比进行t检验;计数资料采用率(%)表示,比较采用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较

观察组治疗总有效率为97.73%,高于对照组的84.09%,差异有统计学意义($\chi^2=4.950$,$P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者治疗效果比较[n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组($n=44$)	38(86.36)	5(11.36)	1(2.27)	43(97.73)*
对照组($n=44$)	28(63.64)	9(20.45)	7(15.91)	37(84.09)

*$P<0.05$,与对照组比较。

2.2 两组患者术后情况比较

观察组患者引流时间、住院时间短于对照组,术后积液量、积气量均低于对照组,对差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者术后情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	引流时间(d)	住院时间(d)	术后积液量(mL)	术后积气量(mL)
观察组($n=44$)	4.11±0.53*	7.11±1.26*	16.22±7.13*	3.12±2.11*
对照组($n=44$)	5.74±1.02	8.59±2.01	22.25±6.33	8.43±5.77

*$P<0.05$,与对照组比较。

2.3 两组患者治疗前后实验室指标比较

治疗前,两组NSE、TNF-α水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗3个月后,两组上述指标均降低($P<0.05$),且观察组NSE、TNF-α水平均低于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组患者神经功能及日常生活能力恢复情况比较

治疗前,两组CSS表、BI指数表评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗3个月后,两组CSS表评分降低,BI指数表评分上升($P<0.05$),且观察组CSS评分低于对照组,BI指数表评分高于对照组($P<0.05$)。见表4。

表3 两组患者治疗前后实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF-α(μg/L)		NSE(U/mL)	
	治疗前	治疗3个月	治疗前	治疗3个月
观察组($n=44$)	13.87±4.05	2.12±0.66*#	40.45±5.36	10.22±2.26*#
对照组($n=44$)	13.91±4.11	4.21±1.07*	40.51±5.43	16.14±2.71*

*$P<0.05$,与同组治疗前比较;#$P<0.05$,与对照组比较。

表4 两组患者神经功能及日常生活能力恢复情况比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	CSS		BI指数	
	治疗前	治疗3个月	治疗前	治疗3个月
观察组($n=44$)	28.61±7.44	14.22±3.12*#	69.12±7.98	89.25±10.01*#
对照组($n=44$)	28.73±6.98	19.35±4.09*	70.01±8.03	77.11±6.77*

*$P<0.05$,与同组治疗前比较;#$P<0.05$,与对照组比较。

3 讨论

CSDH为颅内血肿常见类型,随着CT检查的普及,CSDH确诊病例逐渐增多,大部分均在伤后1~3个月出现症状后就医及确诊,在此阶段患者血肿为液态或伴絮状凝血块,包膜常不伴钙化,多采用颅骨钻孔引流术治疗[8]。但CSDH患者中老年群体所占比较高,其脑萎缩明显,脑搏动较青年群体差,常规颅骨钻孔引流术后脑组织无法在短时间内恢复正常,而血肿液引流过快,空气快速填充血肿腔可能导致颅内积气,影响血肿腔内残留液的吸收,进而影响脑组织恢复,严重者可能出现张力性气颅,危及患者生命安全。同时,引流术后颅内压降低过快导致脑复位速度过快,可能导致继发出血[9]。采用硬通道技术微创钻孔不冲洗配合尿激酶溶解引流术可快速钻颅进入血肿腔,在患者颅内压较高的情况下,置入针形粉碎器,密闭条件下进行自然引流,对机体创伤小,且封闭空气进入血肿腔渠道可降低气颅发生风险,避免脑复位过快影响患者术后恢复,降低术后并发症发生风险[10]。尿激酶溶解属纤维蛋白溶解药物,经血肿腔注入尿激酶可激活纤维蛋白溶解酶,促使血凝块液化并溶解,有助于提高引流的彻底性[11]。本研究采用硬通道YL-1型一次性颅内血肿穿刺针加尿激酶溶解引流,促使患者在微创条件下接受治疗,其中穿刺针可自锁固定硬通道,固定后针体稳定性好,无摇摆,且密闭性能佳,不出血且不渗漏,仅需进行局部麻醉,且无需切开头皮,创伤小,安全性高,手术时间短,术后恢复速度快,对各年龄阶段CSDH患者均有广泛的适应症[12]。但近年来研究[13]发现,单纯硬通道钻孔引流术后仍有大部分患

者神经功能恢复不甚理想。肖爵贤等[14]指出 CSDH 患者血肿胞膜新生血管生成功能异常所占血肿内局部高炎症反应、血管渗漏等是引起 CSDH 形成及患者神经功能减退的主要原因。

阿托伐他汀为羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶选择性、竞争性抑制剂,早期被证实可抑制肝脏内 HMG-CoA 还原酶及胆固醇合成,可降低血脂水平[15]。同时大量临床研究[16-17]证实,阿托伐他汀可促进血管生成,提高外周血内皮祖细胞水平,促进血管新生因子表达,调节局部炎症反应。也有学者[18]发现,阿托伐他汀可维持血管收缩及舒张平衡,改善血管内皮功能,促进内皮祖细胞向血管内皮细胞迁徙、分化,抑制血小板聚集及粘附,维持纤溶及凝血平衡,减轻脑血管痉挛,改善脑组织供血,促进受压脑组织复张。秦峰等[19]指出,他汀类药物可诱导生理性新生血管形成,促进血肿包膜新生血管成熟,调节血肿局部高炎症状态,促进血肿吸收。本研究中,两组患者均接受微创硬通道钻孔不冲洗、尿激酶溶解引流术治疗,观察组术后加用阿托伐他汀治疗,结果发现,观察组治疗总有效率高于对照组,同时患者术后引流时间、住院时间少于对照组,术后积液量、积气量均低于对照组,主要是因为阿托伐他汀可促进循环血内皮祖细胞动员,促进血管生成及形成,同时可降低炎症反应,抑制局部高炎症状态,促进血肿包膜新生血管形成,促使血肿局部高炎症状态趋向正常化,加快血肿吸收,促进患者脑功能复张,减少术后积液、积气。同时,进行 NSE、TNF-α 监测发现,观察组治疗 3 个月后血清上述因子水平均低于对照组,脑神经元受损时 NSE 释放过多并进入血液引起血清 NSE 上调,而 TNF-α 则可促进血肿外膜形成,导致血管通透性提升,造成血肿范围扩大。而加用阿托伐他汀的观察组治疗后 NSE、TNF-α 均降低主要与其抑炎作用有关。此外,观察组治疗 3 个月后 CSS 评分及 BI 指数评分改善情况均优于对照组,肯定了加用阿托伐他汀对患者神经功能及日常生活能力的改善作用。

综上所述,微创硬通道钻孔不冲、洗尿激酶溶解引流联合口服阿托伐他汀治疗 CSDH 疗效肯定,可促进患者术后恢复,下调 NSE、TNF-α 水平,改善患者神经功能及日常生活能力。

参考文献

[1] 曾昭戎. 慢性硬膜下血肿钻孔引流术中尿激酶的应用体会[J]. 中国临床神经外科杂志,2015,20(8):491-492.

[2] Guha D, Coyne S, Macdonald RL. Timing of the resumption of antithrombotic agents following surgical evacuation of chronic subdural hematomas: a retrospective cohort study[J]. Journal of Neurosurgery, 2016, 124(3): 750-759.

[3] 张安庆. YL-1 型硬通道双针穿刺治疗慢性硬膜下血肿 40 例临床分析[J]. 安徽医学,2014,35(8):1134-1135.

[4] Jack A, O'Kelly C, Mcdougall C, *et al*. Predicting recurrence after chronic subdural haematoma drainage[J]. Canadian Journal of Neurological Sciences, 2015, 42(1): 34-39.

[5] 苗虎. 硬通道穿刺引流术联合尿激酶治疗脑出血 97 例[J]. 中国临床神经外科杂志,2017,22(10):733.

[6] 陶子荣. 我国脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准信度、效度及敏感度的评价[J]. 第二军医大学学报,2009,30(3):283-285.

[7] 闵瑜,吴媛媛,燕铁斌. 改良 Barthel 指数(简体中文版)量表评定脑卒中患者日常生活活动能力的效度和信度研究[J]. 中华物理医学与康复杂志,2008,30(3):185-188.

[8] Tailor J, Fernando D, Sidhu Z, *et al*. Clinical audit effectively bridges the evidence-practice gap in chronic subdural haematoma management[J]. Acta Neurochirurgica, 2017, 159(4): 627-631.

[9] Jian Z, Dan J, Pan KH. Epidural blood patch for spontaneous intracranial hypotension with chronic subdural haematoma: A case report and literature review[J]. J Int Med Res, 2016, 44(4): 976-981.

[10] 姚鹏飞,赵昱,高晨,等. 阿托伐他汀降低慢性硬膜下血肿单孔钻颅引流术后复发率探讨[J]. 中华老年医学杂志,2017,36(12):1345-1348.

[11] 周宇,陈淳,邓发斌,等. 不同剂量阿托伐他汀对慢性硬膜下血肿的疗效及安全性评价[J]. 中国药房,2017,28(5):663-667.

[12] 张蕾,侯梅英,程刚,等. 钻孔尿激酶注入引流联合阿托伐他汀钙治疗慢性硬膜下血肿的临床研究[J]. 中国现代手术学杂志,2017,21(5):398-401.

[13] 王建涛,施立海,阚志生. 阿托伐他汀联合钻孔引流术治疗慢性硬膜下血肿伴凝血功能障碍的效果观察[J]. 中国医药,2017,12(3):365-369.

[14] 肖爵贤,程世奇,邹轶群,等. 阿托伐他汀治疗慢性硬膜下血肿的疗效分析[J]. 临床外科杂志,2015,23(2):159-160.

[15] 汪友平,李艳丽,安剑铮,等. 微创钻孔密闭引流手术治疗慢性硬膜下血肿临床疗效观察[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2015,42(2):151-155.

[16] Guilfoyle MR, Hutchinson PJ, Santarius T. Improved long-term survival with subdural drains following evacuation of chronic subdural haematoma[J]. Acta Neurochirurgica, 2017, 159(5): 903-905.

[17] 周静,杨华. 微创单钻孔持续冲洗闭试引流穿刺术治疗慢性硬膜下血肿 50 例临床分析[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志,2014,27(3):182-184.

[18] 胡文富,李军,杨非,等. 阿托伐他汀对于慢性硬脑膜下血肿钻孔引流术后并发症的影响[J]. 中国医师进修杂志,2017,40(1):56-59.

[19] 秦峰,蔡辉. 他汀类药物多效性研究进展[J]. 临床神经病学杂志,2017,30(1):76-78.

(收稿日期:2020-03-22　学术编辑:张小东)