

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.09.013

文章编号: 1005-8982 (2020) 09-0070-05

早期小剂量尿激酶对跨窦硬膜外血肿 致脑静脉窦回流障碍的治疗价值*

郑雪峰, 王文浩, 林洪, 胡连水, 林俊明, 张明升, 黄巍, 李君, 罗飞, 张源

[厦门大学附属东南医院(联勤保障部队第909医院)神经外科, 福建 漳州 363000]

摘要: **目的** 探讨早期小剂量尿激酶干预对脑外伤后跨窦急性硬膜外血肿导致的静脉窦回流障碍的治疗价值。**方法** 回顾分析该院2014年1月—2017年12月收治的跨窦急性硬膜外血肿导致的静脉窦回流障碍患者166例, 分析小剂量尿激酶干预的临床疗效。**结果** 纳入病例均依据神经查体和CT静脉成像(CTV)/磁共振静脉成像(MRV)联合诊断为脑静脉窦回流障碍。按是否早期给予尿激酶治疗分为尿激酶组(98例, 入院早期即行影像学鉴别诊断)和常规组(68例, 待颅内高压症状明显时完成影像学鉴别诊断)。所有病例在诊断后第3~7天和第10~14天时予CTV复查。首次复查时, 尿激酶组55例再通良好, 41例部分改善, 2例无明显改变; 常规组内32例再通良好, 4例部分改善, 32例无明显改变; 两组治疗有效率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。再次复查时, 尿激酶组内所有病例均获得良好临床康复和影像学恢复, 其中85例再通良好, 12例部分改善, 1例建立良好的侧支循环; 常规组内47例再通良好, 3例部分改善, 4例建立良好的侧支循环, 但仍有12例无明显改变和2例梗死加重且伴随明显的颅高压症状; 两组治疗有效率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。这14例患者在转而给予强化尿激酶溶栓治疗后静脉窦部分再通或对侧代偿, 颅内高压症状逐渐缓解。**结论** 跨窦硬膜外血肿患者伤后并发脑静脉窦回流障碍的风险较高, 除及早行血肿外引流或手术清除外, 早期小剂量尿激酶干预能有效避免继发性脑损伤进行性加重。

关键词: 硬脑膜外血肿; 尿激酶; 脑静脉窦回流障碍; 开颅血肿清除术; 溶栓治疗

中图分类号: R641

文献标识码: A

Therapeutic significance of early-phase low-dose urokinase for cerebral venous flow obstruction secondary to trans-sinus acute epidural hematoma*

Xue-feng Zheng, Wen-hao Wang, Hong Lin, Lian-shui Hu, Jun-ming Lin,

Ming-sheng Zhang, Wei Huang, Jun Li, Fei Luo, Yuan Zhang

[Department of Neurosurgery, Affiliated Southeast Hospital of Xiamen University (The 909th Hospital of Joint Logistics Support Force), Zhangzhou 363000, China]

Abstract: **Objective** To investigate the therapeutic significance of early-phase low-dose urokinase for cerebral venous flow obstruction secondary to trans-sinus acute epidural hematoma (EDH). **Methods** Clinical data of 166 patients with trans-sinus acute EDH who admitted in our center between Jan. 2014 and Dec. 2017 was retrospectively analyzed for the clinical efficacy of low-dose urokinase. **Results** Cerebral venous flow obstruction was jointly diagnosed according to neurological examinations and CT venous / MRV venous images in all the enrolled patients, and dichotomized to Urokinase group ($n = 98$, radiographic differential diagnosis was established

收稿日期: 2019-12-14

基金项目: 福建省自然科学基金 (No: 2015J05119); 漳州市自然科学基金 (No: ZZ2016J26)

[通信作者] 王文浩, E-mail: wenhao_wang0712@126.com

at early hours after admission) and Ordinary group ($n = 68$, radiographic differential diagnosis was carried out until obvious symptom of intracranial hypertension). All the study population received CT venous re-examinations on day 3 to 7 and 10 to 14 after diagnosis. At the time of first reexamination, the involved cerebral sinuses were recanalized in 55 patients, partially improved in 41 patients, stabled in 2 patients in the Urokinase group. By contrast, they were recanalized in 32 patients, partially improved in 4 patients, stabled in 32 patients in the Ordinary group ($P < 0.05$). At the time of second reexamination, all the patients in the Urokinase group received a satisfactory clinical and radiographic recovery, and the involved cerebral sinuses were recanalized in 85 patients, partially improved in 12 patients, collaterally compensated in 1 patient. By contrast, the involved cerebral sinuses were recanalized in 47 patients, partially improved in 3 patients, collaterally compensated in 4 patients in the Ordinary group ($P < 0.05$). In addition, there were remaining 12 patients and 2 patients suffered from unimproved or deteriorated cerebral sinuses respectively which were partially recanalized or contralaterally compensated and accompanied with gradually alleviated symptoms of intracranial hypertension after a timely enforced urokinase-based thrombolytic therapy. **Conclusion** Transsinus epidural hematoma is associated with high risk of secondary cerebral venous flow obstruction. Early low-dose urokinase exhibits a good therapeutic efficacy on the cerebral venous flow obstruction and prevents progressive exacerbation of secondary brain injuries beside a timely surgical evacuation and drainage of epidural hematoma.

Keywords: hematoma, epidural, cranial; urokinase; cerebral venous flow obstruction; hematoma-evacuation craniotomy; thrombolytic therapy

创伤神经外科常见部分枕部硬膜外血肿形成而对冲性脑挫伤水肿不重的患者, 在病程中颅内高压持续不能缓解, 出现顽固的畏光、视物模糊、恶心呕吐甚至进行性意识障碍, 颅脑 CT 表现常为恶性脑肿胀^[1-2]。既往研究提示其病理机制在于跨窦硬膜外血肿导致的脑静脉窦回流受阻或迟滞^[3]。对这类出现继发性脑静脉窦回流障碍的患者, 目前多采用手术清除或钻孔引流跨窦硬膜外血肿解除病因。而本研究进一步表明同时给予小剂量尿激酶静脉溶栓治疗可获得更理想的临床疗效, 经该方案治疗后大部分影像学出现静脉窦梗阻、狭窄等回流障碍且合并颅内压升高的患者其颅内压可在 1 周左右时间内得到明显缓解, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般研究

从 2014 年 1 月—2017 年 12 月厦门大学附属东南医院收治的顶枕部受力损伤的患者中筛选研究病例。其中主要采取传统治疗模式, 待颅内高压症状明显时完成影像学鉴别诊断后给予相应溶栓治疗(常规组, 68 例)。2016 年 1 月—2017 年 12 月笔者回顾和文献复习的基础上提出早期诊治模式, 即在入院早期依据顶枕部受力这一重要危险因素主动行影像学检查以鉴别诊断是否存在脑静脉窦回流障碍并早期给予尿激酶治疗(尿激酶组, 98 例)。纳入标准: 入院 CT 检查提示跨窦硬膜外血肿且 CT 静脉成像(CTV)/磁共振

静脉成像(MRV)检查提示存在脑静脉窦回流障碍的颅脑外伤患者。排除标准: ①对冲性脑挫伤血肿严重, 易形成脑疝者; ②因伤情严重出现中枢性呼吸循环衰竭的患者; ③生命体征不稳定, 无条件行 CTV/MRV 检查的患者; ④因无明显头痛、呕吐等颅内压增高症状而拒绝行 CTV/MRV 检查的患者; ⑤同时存在妊娠、口服避孕药、糖尿病及其他系统性高凝状态的患者^[4-5]。

1.2 外科干预解除跨窦硬膜外血肿的机械压迫

如跨窦硬膜外血肿体积尚小, 无明显占位效应, 则不予特殊处理。如血肿体积超过 15 ml, 则行钻孔颅血肿穿刺引流术, 术后经引流管向血肿腔内注射尿激酶溶解血凝块以利引流(2 ~ 5 万 u/d, 视血肿体积而定)。如血肿量超过 20 ml、脑静脉窦回流障碍明显(如显影差、局部狭窄、局部充盈缺损或移位)、伴有重度的颅内高压症状, 则予开颅手术清除血肿。对跨窦凹陷骨折, 尤其是凹陷深度超过 5 mm, 则积极手术解除骨折对静脉窦的压迫及损伤。

1.3 尿激酶组和常规组的治疗方案

常规组的治疗方案主要包括以上的外科治疗。尿激酶组患者在确诊即刻或手术后 24 h 内开始应用尿激酶治疗。小儿尿激酶用量为 2 ~ 5 万 u, 静脉滴注, 1 次/d; 成人尿激酶用量 5 ~ 20 万 u, 静脉滴注, 2 次/d。成人患者同时给予口服拜阿司匹林(100 mg, 每晚 1 次)抗血小板聚集治疗, 停用尿激酶后继续口服拜阿司匹林

1~3 个月。对重症患者,尤其是合并凹陷性骨折患者,因其静脉窦内皮损伤最重,可加用低分子肝素钙皮下注射(6 000 u,2 次/d)。用药期间严格监测出凝血时间、凝血酶原时间等指标,以不超过 2 倍正常值范围为标准,调整用药或补充冷沉淀凝血因子及新鲜冷冻血浆。尿激酶的用量调整及使用时限以临床症状的好转和腰椎穿刺监测颅内压下降为标准。尿激酶停药指征:①颅内压降至正常范围、脑静脉窦影像学改善,再通或出现有效代偿(侧支循环代偿)后继续尿激酶治疗 3~5 d 停药;②停用尿激酶后改口服阿司匹林肠溶片治疗 15~20 d。病情转归判断标准^[9]:再通良好(静脉窦再通,无局限性狭窄),部分改善(静脉窦再通但较细、较前稍增粗),无改变(静脉窦显影无明显改变)。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验;计数资料以例 (%) 表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床及影像学基线特征比较

本研究共纳入 166 例符合标准的跨窦硬膜外血肿患者。男性 112 例,女性 54 例;年龄 7~68 岁,平均 (37.4 $\pm$ 10.9) 岁;格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma

score, GCS) 9~15 分;平均 (10.4 $\pm$ 1.2) 分。两组入院时的 GCS、血肿体积及部位等方面的比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1)。166 例患者中,共 57 例行外科干预治疗,其中 10 例行凹陷骨折整复术,34 例行钻颅硬膜外血肿引流术,13 例行开颅硬膜外血肿清除术。明确诊断后,平均尿激酶用量为 15.6 万 u/d,使用时间为 5~18 d (见表 2)。在这 166 例跨窦硬膜外血肿患者中,142 例合并跨窦线性骨折 (85.5%),24 例来自于跨窦凹陷骨折 (14.5%)。累及上矢状窦 8 例 (4.8%),累及左侧横窦-乙状窦 106 例 (63.9%),累及右侧横窦-乙状窦 46 例 (27.7%),累及双侧横窦 4 例 (2.4%),累及窦汇处 2 例 (1.2%)。

2.2 脑静脉窦回流障碍病情转归

所有患者在入院后第 3~7 天和第 10~14 天给予 CTV 复查,典型影像见图 1~4。首次复查时,尿激酶组 55 例再通良好,41 例部分改善,2 例无改变,治疗有效率为 97.96%;常规组内 32 例再通良好,4 例部分改善,32 例无改变,治疗有效率为 52.94%;两组有效治疗率比较,差异有统计学意义 ($\chi^2=49.953$, $P=0.000$)。再次复查时,尿激酶组内所有患者获得良好临床康复和影像学恢复,其中 85 例再通良好,12 例部分改善,1 例建立良好的侧支循环,治疗有效率为 100.00%;常规组内 47 例再通良好,3 例部分改善,4 例建立良好的侧

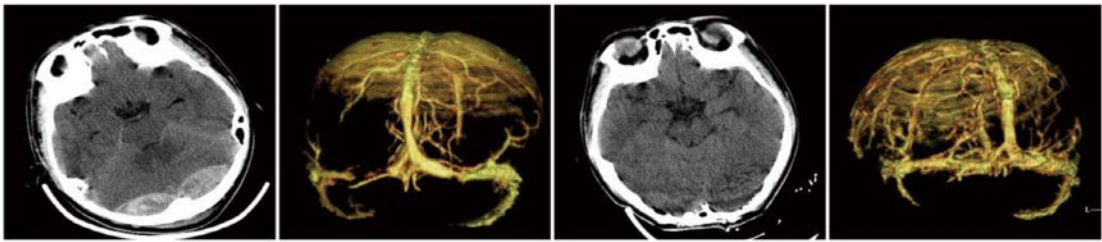
表 1 两组患者临床及影像学基线特征比较

组别	n	男/女 / 例	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	GCS ($\bar{x} \pm s$)	血肿体积 / (ml, $\bar{x} \pm s$)	跨窦血肿部位 例 (%)				
						上矢状窦	左侧横窦-乙状窦	右侧横窦-乙状窦	双侧横窦	窦汇
尿激酶组	98	61/37	37.6 $\pm$ 11.3	10.3 $\pm$ 1.4	18.6 $\pm$ 6.4	5 (5.10)	63 (64.29)	26 (26.53)	2 (2.04)	2 (2.04)
常规组	68	51/17	37.1 $\pm$ 8.8	10.6 $\pm$ 0.9	17.6 $\pm$ 6.8	3 (4.41)	43 (63.24)	20 (29.41)	2 (2.94)	0 (0.00)
χ^2/t 值		2.976	-0.306	1.557	-0.965			1.690		
P 值		0.085	0.760	0.121	0.336			0.793		

表 2 两组尿激酶剂量及应用时间、颅内压回落至正常时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

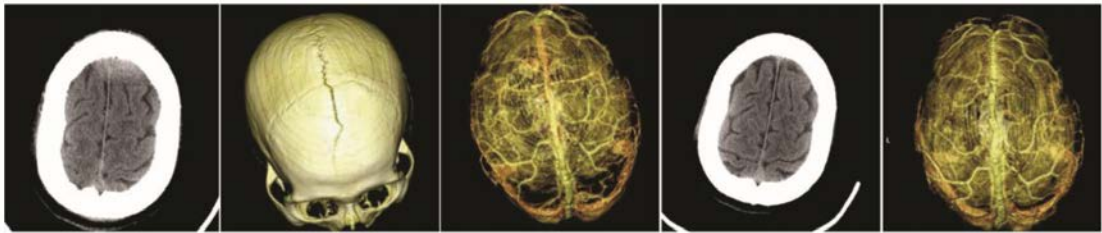
组别	n	平均尿激酶剂量 / 万 u/d	平均尿激酶应用时间 / d	平均颅内压回落至正常时间 / d
尿激酶组	98	10.8 $\pm$ 2.5	4.6 $\pm$ 0.6	2.8 $\pm$ 1.0
常规组	68	22.5 $\pm$ 10.6	9.4 $\pm$ 2.8	6.2 $\pm$ 2.7
t 值		10.526	16.455	11.402
P 值		0.000	0.000	0.000

支循环,但仍有 12 例无改变和 2 例梗死加重且伴随明显的颅高压症状,治疗有效率为 79.41%,两组治疗有效率比较,差异有统计学意义 ($\chi^2=22.035$, $P=0.000$)。这 14 例患者在转而给予强化尿激酶溶栓治疗后静脉窦部分再通或对侧代偿,颅高压症状逐渐缓解。



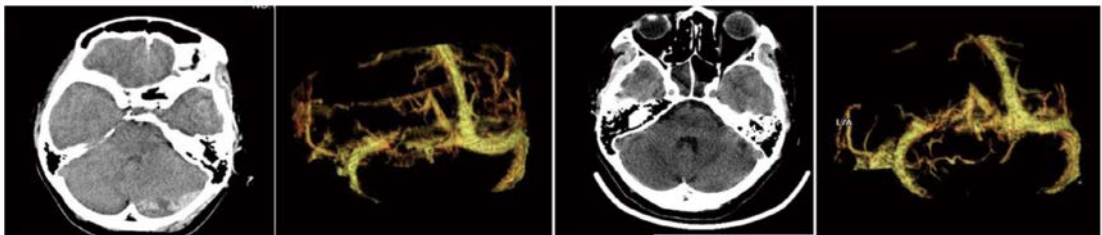
枕部急性硬膜外血肿致窦汇区及左侧横窦回流障碍, 给予行开颅血肿清除术, 术后予尿激酶治疗后窦汇区及左侧横窦再通且引流通畅, 颅高压得以明显缓解。

图 1 病例 1 脑静脉窦回流障碍经尿激酶治疗前后的典型影像



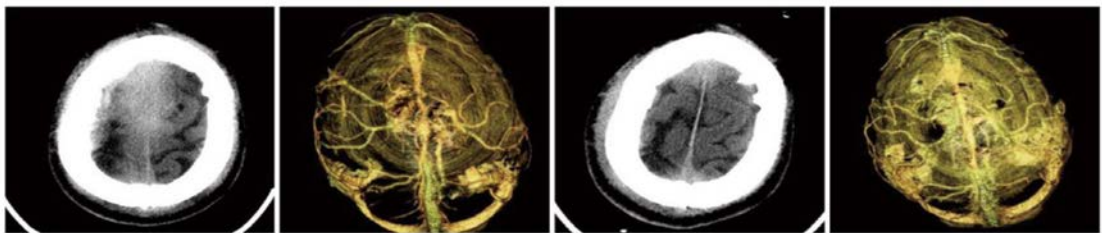
额顶骨骨折并急性硬膜外血肿致上矢状窦回流障碍, 给予改善循环及尿激酶治疗后上矢状窦循环较前改善, 并可见大量侧支循环形成。

图 2 病例 2 脑静脉窦回流障碍经尿激酶治疗前后的典型影像



枕部急性硬膜外血肿致左侧横窦回流障碍, 未使用尿激酶治疗, 静脉窦回流障碍无改善。

图 3 病例 3 脑静脉窦回流障碍经尿激酶治疗前后的典型影像



额顶部急性硬膜外血肿致上矢状窦回流障碍, 未使用尿激酶治疗, 静脉窦回流障碍无改善。

图 4 病例 4 脑静脉窦回流障碍经尿激酶治疗前后的典型影像

3 讨论

早期诊断和干预治疗是脑静脉窦回流障碍病情改善的关键性因素^[7-9]。对跨窦部位硬膜外血肿的患者, 无论其血肿体积大小, 均应在入院当时就考虑到形成继发性脑静脉窦回流障碍的临床风险。一旦静脉回流障碍进行性加重而形成窦内进展性血栓甚至完全

堵塞, 则脑水肿极难缓解, 预后极差^[10], 重症静脉窦血栓形成病死率高达 20% ~ 78%^[11]。与非创伤性回流障碍患者比较, 外伤性脑静脉窦回流障碍的机制有着自身鲜明的特点, 围绕外伤本身, 存在病理性因素和医源性因素 2 个方面。病理性因素主要包括: ①机械压迫因素, 如急性硬膜外血肿压迫; ②血管因素,

如外伤后直接损伤静脉窦内皮；③血液成分的改变，如失血性休克期的血液高凝状态。而医源性因素主要包括不恰当的使用止血药物和过度脱水导致的血流缓慢、血液黏稠度升高。这两种特殊机制相辅相成，共同促进外伤性脑静脉窦回流障碍的发生、发展。也意味着并非单纯解除血肿的机械压迫就一定能够避免或改善外伤性静脉窦回流障碍。

准确判断上述病理性和医源性机制使外伤性静脉窦回流障碍的早期诊断和规范化治疗成为可能。就治疗措施而言，外伤性静脉窦回流障碍既要考虑血管外压迫因素的解除，也要顾及到溶栓治疗的有效性和再出血风险^[12]。就治疗时效而言，早期干预和治疗显然优于外伤性脑静脉窦回流障碍进行性加重甚至形成严重的窦内血栓后治疗。正如本研究提示的，对存在跨窦危险因素（如跨窦硬膜外血肿、骨折）且 CTV/MRV 提示存在脑静脉窦回流障碍的患者，在严密监测凝血功能的前提下，及早给予静脉滴注小剂量尿激酶大有裨益。对用药前 24 h 内或用药过程需要开颅手术的患者，可预先使用一定量新鲜血浆、冷沉淀凝血因子。术后 6 ~ 8 h、监测凝血因子正常，可继续应用尿激酶。尿激酶的用量及使用时限以临床症状的好转及监测颅内压降至正常为标准。

小剂量尿激酶静脉滴注治疗效果确切，且并不增加脑静脉窦回流障碍患者的再出血风险。本研究结果显示，颅内高压多可在 7 d 左右缓解。在临床实践中，对患者的颅内高压症状和意识状态进行密切细致的观察非常重要，对跨窦硬膜外血肿并骨折的患者，伤后常规行颅内压监测更客观。有些患者的主观感觉相对滞后，这是因为颅内压增高是一个缓慢的过程。主观感觉的滞后一方面与患者的逐步耐受有关，另一方面则是因为医师会将相对较轻的颅内高压症状归因于原发脑损伤症状而忽略回流障碍问题。原发伤并不太重的大多数情况下，颅内压监测可通过腰椎穿刺测压完成，但对部分脑脊液循环通路梗阻、脑中线结构移位、脑疝形成风险较高的患者，经侧脑室前角颅内压监测是一项安全有效的选择。本研究中，溶栓再通或代偿出现比例很高，预后良好主要与早期诊断，早期静脉尿激酶溶栓治疗有关。总体而言，研究表明早期诊断和静脉应用小剂量尿激酶治疗，能安全有效地促进脑静脉窦回流障碍的临床及影像学康复，缓解颅内压增高及相关临床症状，减轻因持续颅内高压带来的继发性脑损伤。

参 考 文 献

- [1] GHUMAN M S, SALUNKE P, SAHOO S K, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in closed head trauma: a call to look beyond fractures and hematomas[J]. J Emerg Trauma Shock, 2016, 9(1): 37-38.
- [2] KARANAM L S, BADDAM S R, PAMIDIMUKKALA V, et al. Local intrasinus thrombolysis for cerebral venous sinus thrombosis[J]. J Vasc Interv Neurol. 2016, 9(2): 49-54.
- [3] ZABALO SAN JUAN G, VÁZQUEZ MÍGUEZ A, ZAZPE CENOZ I, et al. Intracranial hypertension caused by superior sagittal sinus stenosis secondary to a depressed skull fracture: case report and review of the literature[J]. Neurocirugia (Astur), 2018, S1130-1473(18): 30103-30109.
- [4] ZUURBIER S M, HILTUNEN S, TATLISUMAK T, et al. Admission hyperglycemia and clinical outcome in cerebral venous thrombosis[J]. Stroke, 2016, 47(2): 390-396.
- [5] AFSHARI F T, YAKOUB K M, ZISAKIS A, et al. Traumatic dural venous sinus thrombosis; a challenge in management of head injury patients[J]. J Clin Neurosci. 2018, 57: 169-173.
- [6] WANG W H, LIN J M, LUO F, et al. Early diagnosis and management of cerebral venous flow obstruction secondary to transsinus Fracture after traumatic brain injury[J]. Journal of Clinical Neurology, 2013, 9(4): 259-268.
- [7] BUSHNAQ S A, QEADAN F, THACKER T, et al. High-Risk Features of delayed clinical progression in cerebral venous Thrombosis: a proposed prediction score for early intervention[J]. Interv Neurol, 2018, 7(6): 297-307.
- [8] ALSHOABI S A. Cerebral venous sinus thrombosis: a diagnostic challenge in a rare presentation[J]. Brain Circ, 2017, 3(4): 227-230.
- [9] ZHAO T, WANG G, DAI J, et al. Cases of visual impairment caused by cerebral venous sinus occlusion-induced intracranial hypertension in the absence of headache[J]. BMC Neurol, 2018, 18(1): 159.
- [10] LAVIN T, HOLLAND M, PUNTER M. Organisation of services and clinical practice in acute cerebral venous sinus thrombosis: a UK survey[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89(3): 320-322.
- [11] GRANGEON L, GILARD V, OZKUL-WERMESTER O, et al. Management and outcome of cerebral venous thrombosis after head trauma: A case series[J]. Rev Neurol (Paris), 2017, 173(6): 411-417.
- [12] GUNES H N, COKAL B G, GULER S K, et al. Clinical associations, biological risk factors and outcomes of cerebral venous sinus thrombosis[J]. J Int Med Res, 2016, 44(6): 1454-1461.

（王荣兵 编辑）

本文引用格式：郑雪峰，王文浩，林洪，等．早期小剂量尿激酶对跨窦硬膜外血肿致脑静脉窦回流障碍的治疗价值[J]．中国现代医学杂志，2020，30(9): 70-74.