

神经病学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000381

阿替普酶辅助微创术治疗脑出血的临床观察

刘 备¹, 陈维福², 汪 峰², 陈 晋², 程 远²

(1. 重庆市大足区人民医院神经外科, 重庆 402360; 2. 重庆医科大学附属第二医院神经外科, 重庆 400010)

【摘要】目的:探讨阿替普酶辅助微创钻颅颅内血肿清除术(微创术)治疗高血压脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH)的临床效果。**方法:**对我院 2010 年 5 月至 2013 年 8 月期间,采用 2 种溶栓药辅助微创手术治疗 85 例 HICH 病例的临床资料进行回顾性分析。其中阿替普酶组(34 例)、尿激酶组(51 例),微创术后给予不同溶栓药物辅助血肿溶解,对 2 组患者治疗前后血肿量、脑水肿量、中线移位、美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale,NIHSS)评分变化及格拉斯哥预后分级(Glasgow outcome scale,GOS)进行对照分析。**结果:**①阿替普酶组及尿激酶组血肿量($t=13.765, P=0.000; t=19.404, P=0.000$)、脑水肿量($t=7.691, P=0.000; t=10.872, P=0.000$)及 NIHSS 评分($t=8.600, P=0.000; t=11.991, P=0.000$)均较术前明显下降,中线复位明显($t=8.796, P=0.000; t=10.322, P=0.000$),有统计学差异;②阿替普酶组与尿激酶组相比,血肿清除率($\chi^2=3.026, P=0.003$)、脑水肿变化率($\chi^2=2.267, P=0.026$)、中线复位率($\chi^2=2.549, P=0.013$)、GOS($t=2.066, P=0.043$)、拔管时间($t=-2.397, P=0.019$)存在统计学差异,而 NIHSS 评分($t=1.866, P=0.068$)、住院时间($t=-0.903, P=0.371$)无统计学差异。**结论:**溶栓药物辅助微创术治疗 HICH 是安全的、有效的,阿替普酶血肿溶解疗效优于尿激酶。

【关键词】高血压脑出血;血肿溶解;阿替普酶;微创术**【中图分类号】**R651**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-06-02

Clinical observation on the effectiveness of alteplase assisted minimally invasive surgery in the treatment of cerebral hemorrhage

Liu Bei¹, Chen Weifu², Wang Feng², Chen Jin², Cheng Yuan²

(1. Department of Neurosurgery, People's Hospital of Dazhu District in Chongqing; 2. Department of Neurosurgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the clinic effectiveness of minimally invasive surgery (MIS) assisted alteplase in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH). **Methods:** Totally 85 patients admitted in our hospital between May 2010 to August 2013, who suffered from HICH and treated with two kinds of thrombolytic drugs assisted with MIS were retrospectively analyzed and divided into the alteplase group ($n=34$) and urokinase group ($n=51$). Hematoma volume, brain edema volume, midline shift, National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and Glasgow Outcome Scale (GOS) scores were analyzed and compared. **Results:** ① hematoma volume ($t=13.765, P=0.000; t=19.404, P=0.000$), brain edema volume ($t=7.691, P=0.000; t=10.872, P=0.000$) and NIHSS score ($t=8.600, P=0.000; t=11.991, P=0.000$) were decreased significantly in two groups and midline shift ($t=8.796, P=0.000; t=10.322, P=0.000$) was obvious, with statistical differences. ② There was no statistical differences in hematoma volume ($\chi^2=3.026, P=0.003$), brain edema volume ($\chi^2=2.267, P=0.026$), midline shift rate ($\chi^2=2.549, P=0.013$), GOS score ($t=2.066, P=0.043$) and catheter-drawing time ($t=-2.397, P=0.019$) between urokinase group and alteplase group while there was no statistical difference in NIHSS score ($t=1.866, P=0.068$) and hospitalization duration ($t=-0.903, P=0.371$) between the two groups. **Conclusion:** MIS combined with thrombolysis is safe and effective in the treatment of HICH and the efficacy of alteplase is better than urokinase.

【Key words】hypertensive intracerebral hemorrhage; thrombolysis; alteplase; minimally invasive surgery

作者介绍: 刘 备, Email: 674618212@qq.com,
研究方向: 高血压脑出血的微创治疗。

通信作者: 陈维福, Email: chengyuan023@aliyun.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20150127.1510.011.html>

(2014-07-15)

高血压脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH)是脑卒中中最具破坏性的一种脑血管性疾病^[1-2]。针对其发病机制及病理生理,提出早期清除血肿有助于减轻 HICH 后脑出血引起的继发性脑损伤,改善预后。尿激酶作为溶栓药物,已广泛用于脑出血微创钻颅颅内血肿清除术(微创术)的辅助治疗,但仍存在血肿溶解效率偏低,非特异性等问题。阿替普酶是一种新型溶栓药,具有高效、特异和再出血发生率低等特点。近年国内外仅有少数研究报道阿替普酶辅助外科干预 HICH 的治疗^[3-4],本文通过对我院采用 2 种溶栓药辅助微创术治疗 HICH 患者的临床资料进行回顾性对照研究,为阿替普酶在脑出血外科治疗中的应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准及排除标准

纳入标准:①符合第四届全国脑血管学术会议制定的 HICH 的诊断标准;②入院时行非增强性脑 CT 检查,明确血肿位于幕上基底节、丘脑、脑叶,出血量 20~60 ml;③有意识障碍、偏瘫、失语、肢体麻木等神经系统障碍;④格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)>5,无脑疝患者;⑤发病至住院治疗时间不超过 48 h;⑥无明确手术禁忌,如心肺功能、凝血功能严重异常;⑦家属同意采用微创术治疗方案;⑧随访记录完整,住院或随访时间超过 30 d 者。

排除标准:①年龄<18 岁;②外伤性脑出血、肿瘤性卒中、动静脉畸形;幕下及脑干出血;③近期有开颅手术、卒中病史(<30 d)及其他外科手术;④原发性脑室出血或者脑室出血为主的 HICH;⑤GCS<5,有脑疝发生者;⑥发病至住院治疗时间超过 48 h;⑦凝血障碍(凝血酶原时间>15 s,或者活化部份凝血活酶时间>35 s),既往患有导致凝血异常的疾病、口服抗凝药物、吸毒者、孕妇;⑧严重心、肺、肾、肝功能异常者;⑨家属拒绝该治疗方案;⑩随访不完整(<30 d)及中途退出者。

1.2 分组及一般资料

收集重庆医科大学附属第二医院神经外科 2010 年 5 月至 2013 年 8 月时段的 HICH 患者,其中符合本研究标准的 85 例,治疗方案的选择依据患者病情并保障了患方知情同意权。根据治疗时间段不同和方案不同分为微创术联合尿激酶组(尿激酶组),共 51 例,其中男性 30 例,女性 21 例,年龄介于 45~75 岁;及微创术联合阿替普酶组(阿替普酶组),共 34 例,男性 19 例,女性 15 例,年龄介于 38~80 岁。发病至外科处理间期简称“处理时间”,脑内血肿各部位构成比(基底节:丘脑:脑叶),简称“出血部位比”。2 组患者年龄、性别比、出血部位比,以及术前脑内血肿量(血肿量)、美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分、血肿周围脑水肿量(水肿量)、中线移位、处理时间等入院基本情况见表 1。

表 1 入院患者初始情况

Tab.1 Initial conditions of patients admitted to hospital

观察指标	尿激酶组	阿替普酶组	t 值或 χ ² 值	P 值
年龄(岁)	60.14 ± 10.16	58.47 ± 14.82	-0.572	0.570
男/女	30:21	19:15	0.072	0.788
术前血肿量	29.95 ± 6.86	30.10 ± 12.10	0.068	0.946
术前 NIHSS 评分(分)	23.37 ± 7.30	23.12 ± 9.23	-0.135	0.893
术前水肿量(ml)	43.58 ± 16.82	45.52 ± 34.11	0.307	0.760
术前中线移位(mm)	3.85 ± 1.80	4.21 ± 2.71	0.679	0.500
处理时间(h)	23.02 ± 7.56	22.93 ± 6.64	-0.058	0.954
出血部位比	36:12:3	23:9:2	0.240	0.928

1.3 观察指标

血肿量(ml)=血肿最大层面长×宽×层厚×π/6。血肿清除率(%)=(术前血肿量-术后血肿量)/术前血肿量×100%,所选 CT 片均是采用美国 GE 公司生产的 16 排螺旋 CT 进行平扫检查,并使用 Kingstar winning Pacs this view3.02 软件测量,术前测量值选择手术前最近一次脑 CT 检查,术后测量值选择血肿溶解治疗后 2~3 d 脑 CT 检查。

水肿量(ml)=水肿血肿复合体量-血肿量。水肿变化率(%)=(术前水肿量-术后水肿量)/术前水肿量×100%,数据收集同上。

中线移位(mm):中线移位最明显处脑组织距原中线距离。中线复位率=(术前中线移位-术后中线移位)/术前中线移位×100%,数据收集同上。

NIHSS 评分:术前 NIHSS 评分选择患者入院时首次评分,术后 NIHSS 评分为手术治疗后 10 d 左右所做评分;NIHSS 评分变量=术前 NIHSS 评分-术后 NIHSS 评分,以评估患者治疗后症状改善情况。

格拉斯哥预后分级(Glasgow outcome scale, GOS):于患者治疗 30 d 后行 GOS,以评估患者预后。

拔管时间(d):微创术至拔出血肿穿刺引流管时间。拔管条件:血肿清除率超过 70%、引流管不在血肿腔、连续 12 h 无引流液流出、引流管留置时间达到 5 d 或者患者一般情况稳定、临床症状明显改善。用于评估颅内感染风险。

住院时间(d):患者入院到出院的一段时间。

1.4 治疗方法

根据经眶眦线头颅 CT 扫描的图像,确定避开重要功能区及重要神经、血管行走区域,依据血肿最大层面血肿中心距眶耳线上层面及距前正中中线垂直距离标记钻颅穿刺点。采用 YL-1 型颅内血肿粉碎穿刺针钻颅,穿刺血肿,成功后首次抽出血肿量小于 30%;以生理盐水冲洗,至冲洗液变淡后夹闭引流管。术后及时脑 CT 复查,确定穿刺针位于血肿腔内。尿激酶组以尿激酶 3 万单位,每日 2、3 次,总量(14.24 ± 4.51)万单位;阿替普酶组以 1~2 mg 阿替普酶,每日 2、3 次,总量(6.50 ± 4.50) mg,予血肿腔内注射,后注入生理盐水约 5 ml。夹闭引流管 1~2 h 后开放,连续血肿溶栓 48~72 h。引流管留置期间多次复查脑 CT。术后使用五水头孢或者他唑仙预防感染,并予适当的镇静、止痛、脱水等药物对症治疗。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 19.0 软件进行数据处理,计量资料以均数 ±

标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。组内采取配对样本 t 检验, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料使用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 血肿变化

2 组患者治疗前后血肿量变化明显, 有统计学差异 ($t=13.765, P=0.000; t=19.404, P=0.000$); 2 组血肿清除率比较, 亦存在统计学差异 ($t=3.026, P=0.003$), 见表 2~4。

表 2 阿替普酶组治疗前后各项指标比较

Tab.2 Comparison of indicators in alteplase group

before and after the treatment				
组别	血肿量 (ml)	NIHSS 评分 (分)	水肿量 (ml)	中线移位 (mm)
术前	30.10 ± 12.10	23.12 ± 9.23	45.52 ± 34.11	4.21 ± 2.71
术后	7.16 ± 5.72	12.94 ± 8.37	18.13 ± 20.67	1.72 ± 1.55
t 值	13.765	8.600	7.691	8.796
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 尿激酶组治疗前后各项指标比较

Tab.3 Comparison of indicators in urokinase group

before and after the treatment				
组别	血肿量 (ml)	NIHSS 评分 (分)	水肿量 (ml)	中线移位 (mm)
术前	29.95 ± 6.86	23.37 ± 7.30	43.58 ± 16.82	3.85 ± 1.80
术后	10.67 ± 5.41	16.00 ± 6.89	21.43 ± 13.25	2.30 ± 1.51
t 值	19.404	11.991	10.872	10.322
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 2 组患者治疗后各项指标比较

Tab.4 Comparison of indicators in two groups after the treatment

观察指标	尿激酶组	阿替普酶组	t 或 χ^2 值	P 值
血肿清除率(%)	63.73 ± 21.86	76.91 ± 15.83	3.026	0.003
NIHSS 变量(分)	7.71 ± 4.08	10.18 ± 6.90	1.866	0.068
水肿变化率(%)	50.45 ± 21.47	61.74 ± 23.94	2.267	0.026
中线复位率(%)	45.82 ± 27.60	61.82 ± 29.46	2.549	0.013
GOS	3.06 ± 0.68	3.44 ± 0.93	2.066	0.043
拔管时间(d)	3.24 ± 0.65	2.88 ± 0.69	-2.397	0.019
住院时间(d)	18.47 ± 4.76	17.21 ± 7.18	-0.903	0.371
死亡率(%)	3.92	2.94	0.058	1.000

2.2 脑水肿变化

2 组患者治疗前水肿量和治疗后比较, 存在统计学差异 ($t=7.691, P=0.000; t=10.872, P=0.000$); 2 组水肿变化率比较, 亦存在统计学差异 ($t=2.267, P=0.026$), 见表 2~4。

2.3 中线移位

2 组患者治疗前后中线移位比较, 存在统计学差异 ($t=8.796, P=0.000; t=10.322, P=0.000$); 阿替普酶组中线复位率和尿激酶组比较亦存在统计学差异 ($t=2.549, P=0.013$), 见表 2~4。

2.4 NIHSS 评分

2 组患者治疗前后 NIHSS 评分比较, 存在统计学差异 ($t=8.600, P=0.000; t=11.991, P=0.000$); 阿替普酶 NIHSS 评分变量和尿激酶组比较, 则无明显统计学差异 ($t=1.866, P=0.068$), 见表 2~4。

2.5 GOS

阿替普酶组患者治疗 30 d GOS 和尿激酶组比较, 存在统计学差异 ($t=2.066, P=0.043$); 阿替普酶组出现 1 例患者因继发颅内感染、脑积水, 最后因此而死亡, 死亡率 2.94%, 尿激酶组死亡 2 例, 1 例死于颅内感染, 1 例死于心血管系统疾病, 死亡率 3.92%, 两者无统计学差异 ($\chi^2=0.058, P=1.000$), 见表 4。

2.6 拔管时间

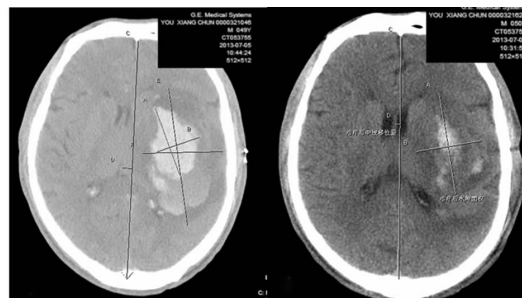
阿替普酶组与尿激酶组拔管比较, 拔管时间存在统计学差异 ($t=-2.397, P=0.019$)。

2.7 住院时间

阿替普酶组与尿激酶组比较, 住院时间无统计学差异 ($t=0.903, P=0.371$)。

2.8 典型病例

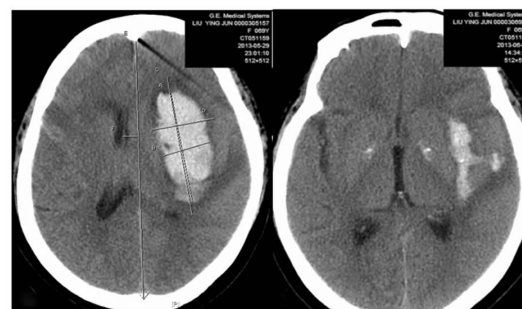
2 组各选典型患者 2 例, 所选各图皆为对应患者脑 CT 所示血肿最大面积层面。从图片 1~4 可知, 阿替普酶组血肿清除率明显优于尿激酶组。



A. 左基底节出血患者
B. 以阿替普酶总量 5 mg 治疗后 2 d, 血肿清除率 72%

图 1 阿替普酶组患者治疗前后脑 CT 比较

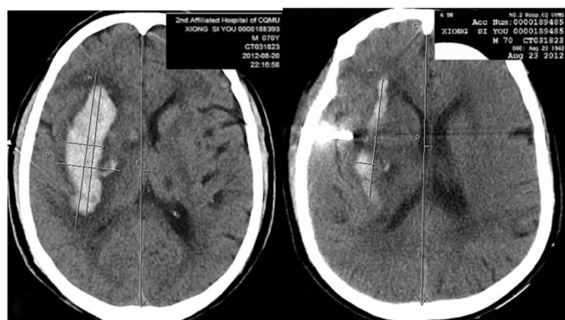
Fig.1 Comparison of brain CT in alteplase group before and after the treatment



A. 左基底节出血患者
B. 以阿替普酶总量 6 mg 治疗后 3 d, 血肿清除率 87%

图 2 阿替普酶组患者治疗前后脑 CT 比较

Fig.2 Comparison of brain CT in alteplase group before and after the treatment



A. 右基底节出血患者
治疗前

B. 以尿激酶总量 12 万单位治
疗后 3 d, 血肿清除率 58%

图 3 尿激酶组患者治疗前后脑 CT 比较

Fig.3 Comparison of brain CT in urokinase group before and after the treatment



A. 右基底节出血患者
治疗前

B. 以尿激酶总量 18 万单位治
疗后 3 d, 血肿清除率 67%

图 4 尿激酶组患者治疗前后脑 CT 比较

Fig.4 Comparison of brain CT in urokinase group before and after the treatment

3 讨论

关于 HICH 的外科治疗一直存在争议,目前针对 HICH 外科手术的指南建议幕上血肿大于 30 ml 可作为手术指征。然而,临床上,位于基底节及丘脑小于 30 ml 的血肿予保守治疗,但仍有相当部分患者遗留重残。而对于血肿量介于 30~60 ml,开颅颅内血肿清除术虽可较彻底清除血肿,降低颅内压,但对血肿周围正常脑组织损伤大,其疗效,尤其是生存质量并不理想^[5-6]。随着脑血肿微创术的开展,包括神经内镜、CT 引导穿刺、立体定向穿刺等逐步运用于 HICH 治疗,取得良好的临床效果,有望成为外科治疗 HICH 最佳选择。Auer 等^[7]采用神经内镜治疗 HICH,使死亡率从 80%下降到 30%。Hondo 等^[8]也取得类似结论。

尿激酶作为血肿溶解药辅助外科治疗脑出血的动物模型和临床实践,均显示尿激酶具有溶解血肿,减少血肿体积、降低脑组织继发性损伤的优点^[9-10]。然而尿激酶缺乏特异性,对局部纤维蛋白亲和力和力低,易引起全身纤溶亢进,有再出血或血肿扩大的风险。随着新型溶栓药物的研发,作为新一代溶栓药物代表的阿替普酶,目前已作为缺血性中风的首选药。阿替普酶是利用基因工程等技术获得的重组纤溶酶源激活剂,具有半衰期长、纤维蛋白高度选择性,溶栓效果好等特点。Carhuapoma 等^[11]以阿替普酶辅助微创术治疗 HICH,取得良好效,尤其是 Andrew 等^[3]的报道,进一步证实阿替普酶辅助微创术治疗 HICH 是安全、有效的,在降低血肿量的同时,显著的减少水肿量,且两者呈正相关,和单纯微创术比并不加重脑水肿;而国内钱传云等^[4]采取大剂量阿替普酶治疗,和单纯微创术及微创联合尿激酶比较,血肿减少有统计学差异。此外,该药也成功用于治疗自发性脑室内出血。NeWell 等^[12]给予该药 3 mg、0.9 mg 每 8 h 1 次 × 48 h 分别注入脑室内、脑实质血肿腔内,脑室内血肿下降 ($45.1 \pm 13.0\%$),脑内血肿下降 ($59.0 \pm 5.0\%$),两者血肿量从 46.7 ml 降到 23.4 ml,并发现血肿量减少与时间变化接近线性关系,且无再次出血及颅内感染并发症出现。Bartek 等^[13]观察 9 例脑室内出血患者,以该药 4 mg 每 8 h 1 次 × (3~5) d 方案治疗,患者 LeRoux 评分从 13.4 分降到 3.3 分,生活质量改善明显,且无再出血现象,GOS 达到 4~5 的占 44%,和既往历史病例比较明显改善。

本研究对 2 种方案治疗 HICH 患者进行对照分析,结果显示:微创术联合溶栓药治疗 HICH 是安全的,阿替普酶组患者死亡率 2.94%,明显低于以 Hemphill 脑出血评分推测的类似病人保守治疗后死亡率 26%^[14]。本组也未发现再出血并发症,而尿激酶组出现 1 例再出血,为原血肿量增加。其次,2 组方案均可促进患者神经系统症状改善,特别是在治疗前和治疗后 10 d 统计的 NIHSS 评分变量上有所体现,尤其是意识和肢体肌力评分得到显著改善,但由于前后收集资料间隔时间短,两组间神经系统症状改善无明显差异。血肿穿刺成功后为避免抽吸负压过大损伤脑组织,首次血肿抽吸不宜过多,控制在 20%~30%之间,因此血肿清除效果主要取决于后期引流及血肿溶解。2 组患者术后都存在颅内感染可能,但阿替普酶组溶解效率高,置管时间比尿

激酶组短,有助于降低颅内感染风险,但两组无统计学差异,考虑由于病例太少或两组患者拔管时间皆不长;而且纳入观察患者脑水肿除个别增加外,总体呈下降趋势,但有国外文献报道 HICH 治疗中使用阿替普酶后出现了脑水肿、神经性毒性及颅内感染增加的风险^[15-16]。然而,多数研究者在脑室出血动物模型里,由阿替普酶引起的脑水肿造成的损害并未在大体组织上体现出来^[17]。此外,也有研究者在脑卒中患者使用阿替普酶的安全性研究中发现,即使存在血脑屏障破坏,也未观察到阿替普酶相关性神经细胞的毒害作用^[18];最后,阿替普酶组的血肿清除率、水肿变化率及中线复位率较尿激酶组高,而愈后也优于尿激酶组,推测伴随血肿的清除,迅速的水肿消退和中线复位,对患者的预后产生了积极作用,也有缩短住院时间的趋势。

本研究中,虽然血肿清除时间相对开颅慢,也存在一定血肿残余,但对正常脑组织损伤小,而且随着脑出血的清除,脑水肿也减少,两者呈正相关^[3],并进一步达到减低颅内压的作用,短期内 NIHSS 评分有所改善。上述结果说明微创术联合血肿溶解治疗可以短期内使血肿大部分、快速清除;阿替普酶血肿清除效果优于尿激酶,可以缩短拔管时间,减少颅内感染的机会,也是其值得推荐的原因之一。目前国内文献报道的类似研究中,多是以尿激酶作为血肿溶解药物。钱传云等^[4]以阿替普酶和尿激酶做对照研究,但观察指标过于单一,本文可作为有益的补充和发展。阿替普酶剂量、使用频率、治疗时间是结合国外既往研究制定^[3-4,11-12,16]。总之,阿替普酶在脑出血治疗中的报告尚不多,类似经验需继续积累。还需做远期疗效的评估;其次样本量偏少,期待大样本、多中心、长期随访的相关研究。

参 考 文 献

- [1] Butcher K, Laidlaw J. Current intracerebral hemorrhage management [J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2003, 10(2): 158-167.
- [2] Zurasky JA, Aiyagari V, Zazulia AR, et al. Early mortality following spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Neurology*, 2005, 64(4): 725-727.
- [3] Andrew MA, 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.
- [4] 钱传云, 张 玮, 王云徽, 等. rt-PA 在高血压脑出血微创置管溶栓引流治疗中的作用 [J]. *中华急救医学杂志*, 2006, 15(8): 718-720.
- [5] Schwarz S, Jauss M, Krieger D, et al. Hematoma evacuation does not improve outcome in spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: a case-control study [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 1997, 139(10): 897-903.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Hondo H. CT-guided stereotactic evacuation of hyper-tensive intracerebral hematomas—a new operative approach [J]. *Tokushima J Exp Med*, 1983, 30(1-2): 25-39.
- [9] Pang D, Scialabassi RJ, Horton JA. Lysis of intraventricular blood clot with urokinase in a canine model: part 1 canine intraventricular blood cast model [J]. *Neurosurgery*, 1986, 19(4): 540-546.
- [10] Narayan RK, Narayan TM, Katz DA, et al. Lysis of intracranial hematoma with urokinase in a rabbit model [J]. *J Neurosurg* 1985, 62(4): 580-586.
- [11] Carhuapoma JR, Barrett RJ, Keyl PM, et al. Stereotactic aspiration-thrombolysis of intracerebral hemorrhage and its impact on perihematomal brain edema [J]. *Neurocrit Care*, 2008, 8(3): 322-329.
- [12] NeWell D, Shah MM, Wilcox R, et al. Minimally invasive evacuation of spontaneous intracerebral hemorrhage using sonothrombolysis [J]. *J Neurosurg*, 2011, 115(3): 592-601.
- [13] Bartek J Jr, Hansen-Schwartz J, Bergdal O, et al. Alteplase (rtPA) treatment of intraventricular hematoma (IVH): safety of an efficient methodological approach for rapid clot removal [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2011(111): 409-413.
- [14] Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, et al. ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2001, 32(4): 891-897.
- [15] Rohde V, Rohde I, Thies R, et al. Fibrinolysis therapy achieved with tissue plasminogen activator and aspiration of the liquefied clot after experimental intracerebral hemorrhage: rapid reduction in hematoma volume but intensification of delayed edema formation [J]. *J Neurosurg*, 2002, 97(4): 954-962.
- [16] 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.
- [17] Chen SN, Yang TC, Ho CL, et al. Retinal toxicity of intravitreal tissue plasminogen activator: case report and literature review [J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(4): 704-708.
- [18] Lo EH, Broderick JP, Moskowitz MA. tPA and proteolysis in the neurovascular unit [J]. *Stroke*, 2004(35): 354-356.

(责任编辑:唐宗顺)