

神经病学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000632

颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血慢性脑积水研究进展

唐玖宁, 何朝晖

(重庆医科大学附属第一医院神经外科, 重庆 400016)

【摘要】慢性脑积水是颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血后常见的并发症之一,严重影响患者的生活质量。早期研究认为其发生机制与蛛网膜下腔出血后蛛网膜下腔纤维化有关,新的脑脊液循环理论认为与中枢神经系统微血管渗透压、静水压有关。影响慢性脑积水的因素复杂,目前还没有确切的防治措施,本文对近年来脑积水发病机制、影响因素及防治现状进行综述。

【关键词】颅内动脉瘤;蛛网膜下腔出血;脑积水;危险因素;治疗

【中图分类号】R651.19

【文献标志码】A

【收稿日期】2015-01-20

Recent advances of chronic hydrocephalus after intracranial aneurysmal subarachnoid hemorrhage

Tang Jiuning, He Zhaohui

(Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Chronic hydrocephalus, which is a common complication of intracranial aneurysmal subarachnoid hemorrhage, has a significant impact on function and quality of life. In traditional theory, chronic hydrocephalus is associated with subarachnoid fibrosis. However, recent research has shown that chronic hydrocephalus is related to osmotic and hydrostatic pressure in micro-vessel of the central nervous system. The influence factors of chronic hydrocephalus are so complicated that no exact measure of preventions and treatment has been found yet. In this paper, we review the recent advances in risk factors, preventive treatments, and new theories of the pathogenesis of hydrocephalus.

【Key words】intracranial aneurysm; subarachnoid hemorrhage; hydrocephalus; risk factors; therapy

动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH) 是一种严重危害健康的脑血管疾病。据最新调查发现,其总的年发病率约为 9.1/10 万,其中 15%~87% 并发急性脑积水,8.9%~48% 发展为慢性脑积水^[1]。根据脑积水在 aSAH 后的发病时间不同而分为急性、亚急性、慢性 3 种,其中慢性脑积水特指的是发病 2 周后所形成的脑积水。慢性脑积水起病隐匿、临床表现不典型、进展缓慢,但可加重病情导致神经功能损害,严重影响患者的预后^[2]。近年来国内、外研究人员对该病的发病机制、影响因素及防治措施方面进行了相关研究,现结合文献综述如下。

1 发病机制

目前慢性脑积水的具体发病机制尚未完全明确。早期人们认为蛛网膜下腔中的红细胞及其降解产物与慢性脑积水关系密切,蛛网膜下腔的红细胞堵塞蛛网膜颗粒是形成慢性交通性脑积水的主要原因。早在 1928 年 Bagley 发现将血液注入到蛛网膜下腔之后可引起脑积水。但随后发现红细胞进入蛛网膜下腔三到五天即被吞噬细胞清除,脑脊液中的红细胞数与脑脊液的循环障碍并无明显相关性。目前多数人认可的观点为慢性脑积水与蛛网膜颗粒及蛛网膜下腔的纤维化有关。可能的机制^[3]为:(1)脑脊液的吸收部位主要在蛛网膜颗粒,毛细血管内皮细胞、脑室的室管膜细胞、脑神经及脊神经根细胞等部位吸收很少的脑脊液。aSAH 后脑脊液压力作用或炎性细胞产生的溶解酶损害蛛网膜颗粒,导致脑脊液吸收减少。(2)脑脊液的吸收受上矢状窦与蛛网膜下腔的压力差及脑脊液流经蛛网膜颗粒的阻力共同影响。蛛网膜下腔出血后的红细胞分解产物(如含铁血黄素、胆红素)及炎症因子

作者简介:唐玖宁,Email:281442052@qq.com,

研究方向:脑血管疾病。

通信作者:何朝晖,Email:geno-he@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81371309);国家临床重点专科建设资助项目(编号:财社[2011]170号)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150519.1743.001.html>
(2015-05-19)

(如白细胞介素 6、肿瘤坏死因子)刺激蛛网膜及软脑膜增生,合成大量的胶原沉积于蛛网膜下腔,造成脑脊液循环、吸收障碍,脑室进行性扩张形成慢性脑积水。

然而,Marakovic 等利用猫建立脑积水实验模型提出渗透压假说^[4-5],认为脑脊液的形成与吸收发生在中枢神经系统微血管,而并非主要由脉络丛产生及上矢状窦吸收。研究人员将脑脊液与组织间液看成一个统一的功能单元,其 99%的成分为水。因为水在微血管内通透性较高,而蛋白质等物质通透性低,所以脑脊液容量的变化主要取决于水的变化,主要受微血管胶体渗透压、静水压的共同作用。静水压的作用迫使血管内水分外流,胶体渗透压的作用与之相反。血液流经动脉段时静水压大于胶体渗透压,迫使血管内水分大量进入脑脊液-组织间液功能单元。静脉段则因为血管内水分大量外流,静水压显著降低,血管内胶体渗透压明显升高,脑脊液-组织间液功能单元的水分被吸收入血管内。蛛网膜下腔出血后,血液直接进入脑脊液-组织间液功能单元,导致其内胶体渗透压显著升高,阻碍水分向血管内回流,致使脑室代偿性扩张形成脑积水。因此,临床上 Fisher 分级较高的 aSAH 容易并发慢性脑积水。

2 影响因素及其相关机制

2.1 年龄因素

多数研究发现年龄是 aSAH 并发慢性脑积水的危险因素,年龄越大,并发的风险越高^[6-9]。Erixon 等^[7]分析指出 70 岁以上的患者即使蛛网膜下腔少量出血也易发生慢性脑积水。老年患者易发生慢性脑积水的可能机制^[7-9]:(1)随着年龄增长,脑实质发生生理性萎缩,脑沟增宽,蛛网膜下腔空间相对扩大,容纳的血液相对增多;(2)蛛网膜纤维化后脑脊液流经蛛网膜颗粒的阻力增加,脑脊液的吸收能力降低;脑室顺应性减退,代偿功能减退,容易发生脑积水。

2.2 Hunt-Hess 分级、颅脑 CT Fisher 分级

大量资料表明 Hunt-Hess 分级是 aSAH 慢性脑积水的独立危险因素,分级程度越高发生慢性脑积水的风险越大^[6-13]。如 de Oliveira 等^[10]人回顾性分析 385 例动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者资料,发现入院时 Hunt-Hess I、II 级发生慢性脑积水比例 21.1%,III、IV 级为 39.3%。脑积水发生率的高低与入院时 Hunt-Hess 分级程度基本平行。但是 Hunt-Hess V 级患者本身病情危重、救治困难,部分患者在发生慢性脑积水之前已经死亡或放弃治疗,因此可能出现 V 级患者发生率反而较低的情况。颅脑 CT Fisher 分级也是预测慢性脑积水发生的重要因素。其直接反映了出血的量与分布,SAH 出血量越大则分布的范围越广,发生慢性脑积水的风险越高。如 Yamada 等对 120 例 aSAH 患者资料统计分析发现 Fisher 分级 1、2 级发生慢性脑积水的概率为 0,3 级为 13.5%,4 级为

57.8%。

2.3 脑室积血

大量文献证实脑室积血与脑积水密切相关^[7,11,13]。aSAH 破入脑室后血性物质常常堵塞中脑导水管开口、四脑室出口、基底池,导致正常脑脊液循环障碍,形成急性脑积水。文献报道大约 31.5%急性脑积水可发展为慢性脑积水^[13]。理论上出血量越大,发生慢性脑积水的风险越高。但是进一步研究发现,影响 aSAH 发生慢性脑积水的因素是脑室积血的位置而不是出血量,四脑室出血比三脑室、侧脑室出血更易引起慢性分流依赖性脑积水^[7]。脑室积血导致脑脊液循环动力学改变,并引起严重的蛛网膜下腔纤维化,可能是慢性脑积水形成的主要原因^[13]。

2.4 动脉瘤位置

后循环动脉瘤是发生慢性脑积水的危险因素这一观点已经得到普遍认可。Yu 等^[8]研究发现慢性脑积水在后循环动脉瘤中的发生率(59%)高于前交通动脉瘤(29%),颈内动脉及大脑中动脉动脉瘤发生脑积水的概率几乎为零。Liu 等^[14]报道后循环动脉瘤罹患慢性脑积水的风险是前循环的 2.6 倍。推测其可能的原因:(1)后循环动脉瘤所在的基底池相对宽广,容纳的血液多,且不易被清除,容易发生堵塞;(2)后循环动脉瘤破裂较容易破入脑室,特别是引起四脑室出口梗阻。但也有研究表明^[15]动脉瘤的位置与 aSAH 后慢性脑积水的发生并无统计学关系。

2.5 aSAH 次数

研究发现颅内动脉瘤破裂出血次数与 aSAH 发展为慢性脑积水密切相关。Gruber 等^[16]的研究中,首次出血,慢性脑积水的发生率约为 18.1%;多次蛛网膜下腔出血后,则高达 39.1%($P<0.01$)。出血的次数与慢性脑积水的发生率呈正相关。蛛网膜下腔反复出血,造成大量的蛛网膜颗粒受损害,广泛的蛛网膜颗粒以及蛛网膜下腔纤维化,引起脑脊液循环、吸收障碍,从而易产生慢性脑积水^[8]。同时反复出血加重脑损害,导致更加严重的临床状况。

2.6 急性脑积水及脑室外引流

蛛网膜下腔出血后急性脑积水是由于血凝块阻塞蛛网膜下腔、脑室系统和蛛网膜颗粒,导致脑脊液循环、吸收障碍所致。目前普遍认为急性脑积水是发展为慢性脑积水的一个独立危险因素。有学者^[10]对影响蛛网膜下腔出血发生慢性分流的相关因素研究发现,71 例慢性分流依赖脑积水来源于急性脑积水的高达 86%($P=0.000$)。急性脑积水通常引起颅内高压症状,严重时形成脑疝危及生命;往往需要外科手术干预,临床上习惯采用脑室外引流治疗。然而,持续的脑室外引流可能会促进正常的脑脊液通路阻塞导致慢性脑积水,并且引流时间过长有并发颅内感染、出血的风险。因此有学者主张行间隙性脑室外引流^[11]。

2.7 脑脊液生化指标

近年来部分学者试图通过确定脑脊液之中的生物标志物预测 aSAH 急性期后慢性脑积水的发生。Suzuki 等的研究团队^[17]通过对 aSAH 患者脑脊液铁蛋白连续性监测发现,发生慢性脑积水组的铁蛋白浓度明显升高,差异具有统计学意义。此外,研究表明,第 3~4 天脑脊液铁蛋白 >300 ng/ml;第 11~14 天脑脊液铁蛋白 >800 ng/ml 能够预测慢性脑积水的发生。Wang 等^[18]人首次将脑室外引流、腰椎穿刺脑脊液之中的铁蛋白、乳酸、总蛋白、糖与慢性分流依赖性脑积水的发生做相关性分析,发现腰椎穿刺鞘内脑脊液的乳酸是唯一预测慢性脑积水发生的独立危险因素。同时指出鞘内脑脊液乳酸 >5.5 mmol/L,可以有效的预测慢性脑积水的发生。细胞黏合素 C(Tenascin-C)是星形细胞合成、分泌的一种细胞外基质糖蛋白,具有多种作用介导炎症和纤维化进程。研究发现aSAH 后鞘内脑脊液 Tenascin-C 显著增加,高水平的 Tenascin-C 与慢性脑积水的发生密切相关^[19]。但是脑脊液 Tenascin-C 不是大医院常规实验室检查,故临床应用价值有限。转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)是一种由血小板产生的强致纤维化因子。Douglas 等^[20]研究认为脑脊液中高浓度 TGF- $\beta 1$ 促进蛛网膜下腔纤维化导致 aSAH 发展为慢性脑积水。然而, Kaestner 等^[21]并不认可该观点,其研究显示脑脊液 TGF- $\beta 1$ 与慢性脑积水的发展无关。

2.8 手术方式的影响

动脉瘤的手术治疗方式主要包括介入栓塞术和开颅瘤颈夹闭术,是否增加慢性脑积水的风险尚无统一意见。de Oliveira 等^[10]认为开颅手术可以直接清除部分血凝块,术中对蛛网膜下腔进行灌洗,可以减少蛛网膜下腔炎症反应和纤维粘连,相对于介入栓塞术发生慢性脑积水的比例较低。同时也有理论认为,开颅手术比介入栓塞对脑组织的创伤更大,发生脑积水的风险更高。部分研究者^[9, 22]指出手术方式与aSAH 慢性脑积水的发生无关,其原因可能与动脉瘤处理之后脑室外引流、反复腰椎穿刺或腰池持续外引流术的应用有关。

除此之外,也有学者^[6-11, 13, 18]认为性别、嗜烟酒、高血压、糖尿病、血管痉挛、脑膜炎、抗纤溶、脱水剂也可能对患者慢性脑积水存在影响。

3 aSAH 慢性脑积水的防治

目前 aSAH 慢性脑积水的预防措施尚未达成共识。近年来部分学者认为动脉瘤术中行终板造瘘可以增加脑脊液吸收动力及吸收面积,对预防和治疗慢性脑积水有效。终板造瘘术后需行分流手术的慢性脑积水降至 2.3%^[23]。然而该观点未得到普遍认可,如 Chohan 等^[24]认为终板造瘘术不能降低 aSAH 后慢性脑积水的发生率,临床应用需谨慎。腰池外引流因为操作简单、创伤小、感染率低等优点,被广泛应用临床。

目前研究发现其对特定的 aSAH 患者有预防和治疗的作用。如 Ormond 等^[25]研究发现腰池外引流能降低行介入栓塞 Hunt-Hess 分级 I~III 患者慢性脑积水发生率。动物实验研究发现尿激酶、地塞米松能够减轻脑膜纤维化,可能会减少慢性脑积水的发生率,但应用于临床还缺乏更多的证据。

慢性脑积水的治疗包括非手术治疗和手术治疗。非手术治疗仅适用于轻度慢性脑积水或分流术前准备。常用的治疗方式为给予乙酰唑胺等药物抑制脑脊液生成,同时联合甘露醇、速尿控制颅内压,以及高压氧辅助治疗。手术治疗的主要方式为脑脊液分流术。经非手术治疗后多次复查头颅 CT,脑积水无明显改善、临床症状加重者有手术治疗指针。正常压力脑积水手术指针已经达成共识;只要出现了三联征(步态不稳、痴呆、尿失禁),头颅 CT 发现脑积水存在,即可行分流治疗。对于手术时机,普遍认为分流术至少在出血 2 周且脑脊液基本正常后进行,也可考虑在夹闭动脉瘤时完成。分流的主要方式有脑室-腹腔分流术、腰大池-腹腔分流术、三脑室底造瘘术,但使用最广泛的是脑室-腹腔分流术。近年来,神经内镜、神经导航、腹腔镜、腹腔穿刺系统等新技术,以及可调压分流管、抗菌涂层分流管新型材料运用于临床,提高了分流的安全性、准确性,缩短了手术时间,改善了患者的预后。

4 展 望

综上所述,aSAH 慢性脑积水的发生受多种因素影响。对具有高危因素的 aSAH 患者早期干预可能会减少慢性脑积水的发生,提高生存质量。终板造瘘及腰池引流降低慢性脑积水发生的作用尚需要前瞻性多中心的大样本随机对照实验证实。慢性脑积水的预防比治疗更重要,脑脊液渗透压学说为探索新的防治措施奠定了理论基础。

参 考 文 献

- [1] Steiner T, Juvela S, Unterberg A, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage[J]. Cerebrovasc Dis, 2013, 35(2): 93-112.
- [2] Wong GK, Wong R, Mok VC, et al. Clinical study on cognitive dysfunction after spontaneous subarachnoid haemorrhage: patient profiles and relationship to cholinergic dysfunction[J]. Acta Neurochir (Wien), 2009, 151(12): 1601-1607.
- [3] Moinuddin SM, Tada T. Study of cerebrospinal fluid flow dynamics in TGF- $\beta 1$ induced chronic hydrocephalic mice[J]. Neurol Res, 2000, 22(2): 215-222.
- [4] Maraković J, Oresković D, Rados M, et al. Effect of osmolarity on

- CSF volume during ventriculo-aqueductal and ventriculo-cisternal perfusions in cats[J].*Neurosci Lett*, 2010, 484(2):93-97.
- [5] Chikly B, Quaghebeur J. Reassessing cerebrospinal fluid(CSF) hydrodynamics; a literature review presenting a novel hypothesis for CSF physiology[J]. *J Bodyw Mov Ther*, 2013, 17(3):344-354.
- [6] Yamada S, Nakase H, Park YS, et al. Discriminant analysis prediction of the need for ventriculoperitoneal shunt after subarachnoid hemorrhage[J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2012, 21(6):493-497.
- [7] Erixon HO, Sorteberg A, Sorteberg W, et al. Predictors of shunt dependency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a single-center clinical trial[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2014, 156(11):2059-2069.
- [8] Yu H, Zhan R, Wen L, et al. The relationship between risk factors and prognostic factors in patients with shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Craniofac Surg*, 2014, 25(3):902-906.
- [9] Hoh BL, Kleinhenz DT, Chi YY, et al. Incidence of ventricular shunt placement for hydrocephalus with clipping versus coiling for ruptured and unruptured cerebral aneurysms in the nationwide inpatient sample database: 2002 to 2007[J]. *World Neurosurgery*, 2011, 76(6):548-554.
- [10] de Oliveira JG, Beck J, Setzer M, et al. Risk of shunt-dependent hydrocephalus after occlusion of ruptured intracranial aneurysms by surgical clipping or endovascular coiling: a single-institution series and meta-analysis[J]. *Neurosurgery*, 2007, 61(5):924-933; discussion 933-934.
- [11] Lai L, Morgan MK. Predictors of in-hospital shunt-dependent hydrocephalus following rupture of cerebral aneurysms[J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(8):1134-1138.
- [12] Walcott BP, Lorgulescu JB, Stapleton CJ, et al. Incidence, timing, and predictors of delayed shunting for hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2014. [Epub ahead of print]
- [13] Czorlich P, Ricklefs F, Reitz M, et al. Impact of intraventricular hemorrhage measured by Graeb and LeRoux score on case fatality risk and chronic hydrocephalus in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015, 157(3):409-415.
- [14] Liu F, Yuan W, Liao D, et al. Association of chronic hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage with transforming growth factor- β 1 levels and other risk factors[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2013, 33(3):382-385.
- [15] Hirashima Y, Hamada H, Hayashi N, et al. Independent predictors of late hydrocephalus in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage—analysis by multivariate logistic regression model[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 16(3):205-210.
- [16] Gruber A, Reinprecht A, Bavinski G, et al. Chronic shunt-dependent hydrocephalus after early surgical and early endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms[J]. *Neurosurgery*, 1999, 44(3):503-512.
- [17] Suzuki H, Muramatsu M, Tanaka K, et al. Cerebrospinal fluid ferritin in chronic hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurol*, 2006, 253(9):1170-1176.
- [18] Wang KC, Tang SC, Lee JE, et al. Intrathecal lactate predicting hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Journal of Surgical Research*, 2014, 121(6):1388-1393.
- [19] Suzuki H, Kinoshita N, Imanaka-Yoshida K, et al. Cerebrospinal fluid tenascin-C increases preceding the development of chronic shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2008, 39(5):1610-1612.
- [20] Douglas MR, Daniel M, Lagord C, et al. High CSF transforming growth factor β levels after subarachnoid haemorrhage: association with chronic communicating hydrocephalus[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2009, 80(5):545-550.
- [21] Kaestner S, Dimitriou I. TGF β 1 and TGF β 2 and their role in posthemorrhagic hydrocephalus following SAH and IVH[J]. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2013, 74(5):279-284.
- [22] Lai L, Morgan MK. Predictors of in-hospital shunt-dependent hydrocephalus following rupture of cerebral aneurysms[J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2013, 20(8):1134-1138.
- [23] Komotar RJ, Olivi A, Rigamonti D, et al. Microsurgical fenestration of the lamina terminalis reduces the incidence of shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurosurgery*, 2002, 51(6):1403-1412.
- [24] Chohan MO, Carlson AP, Hart BL, et al. Lack of functional patency of the lamina terminalis after fenestration following clipping of anterior circulation aneurysms[J]. *J Neurosurg*, 2013, 119(3):629-633.
- [25] Ormond DR, Dressler A, Kim S, et al. Lumbar drains may reduce the need for permanent CSF diversion in spontaneous subarachnoid haemorrhage[J]. *Br J Neurosurg*, 2013, 27(2):171-174.

(责任编辑:冉明会)