

析,对氨苄西林、替考拉宁、青霉素、万古霉素均未发现耐药菌,这与徐叶进等^[6]的报道有所不同;对左旋氧氟沙星、莫西沙星的耐药情况均为 2/2,需谨慎用;环丙沙星的耐药率 53.33%,呋喃妥因 8.33%,氯霉素、利奈唑胺、利福平的耐药率为 0,故可选用呋喃妥因,效果不佳时可选用替考拉宁、利奈唑胺。

由于近年来抗生素的广泛、长期使用,糖尿病伴尿路感染患者病原菌的分布及其耐药性随之变迁。资料显示,2010~2013 年 G^- 菌较 2006~2009 年明显升高,差异有统计学意义。其原因可能为,大肠杆菌、肠球菌属都归于肠道常住菌群,肛门和泌尿道外口毗邻,女性患者尤甚,且糖尿病患者大多免疫功能减退,尿液中葡萄糖含量高于正常人,为细菌的定植、滋生和大量繁殖创造了有利条件^[7]。 G^- 病原菌中,以大肠杆菌为主,其对环丙沙星、氨苄西林、复方新诺明的耐药率均超过 50%,头孢曲松的耐药率从 32% 上升至 44.87%,也出现小部分病原菌对特治星耐药,左旋氧氟沙星的耐药情况为 3/4,但呋喃妥因、舒普深、特治星的敏感度均较高,因此临床对 2 型糖尿病患者尿路感染治疗时要选择对病原菌敏感的抗菌药物,要

做药敏试验,根据试验结果进行选择。

由此可见,在积极治疗基础疾病的同时,应加强感染病原菌的监测,根据临床药敏试验检测结果选用合理的抗菌药物,提高临床治疗效果。

参考文献

- 1 Ronald A, Ludwig E. Urinary tract infections in adults with diabetes [J]. Int J Antimicrob Agents, 2001, 17(4): 287-292
- 2 李拉克,海洁,王涛. 糖尿病患者伴尿路感染病原菌检测及耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(13): 3271-3273
- 3 黄崇林,金标,潘宇平. 老年 2 型糖尿病患者尿路感染的临床特点及相关因素分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(8): 1937-1939
- 4 阮璐雅,倪松松,郑景晨,等. 2 型糖尿病合并尿路感染的病原菌分布及药敏分析 [J]. 医学研究杂志, 2011, 40(11): 137-139
- 5 韩仰东,韩燕,华郁. 老年 2 型糖尿病患者尿路感染病原菌检测及耐药性分析 [J]. 西北药学杂志, 2009, 24(1): 60-61
- 6 徐叶进,王晓东,朱碧红. 糖尿病患者无乳糖杆菌尿路感染临床表现及药物敏感性分析 [J]. 中国微生态学杂志, 2007, 19(3): 303-304
- 7 彭文清,谢志强. 老年糖尿病患者尿路感染的病原菌种类及耐药性 [J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(5): 1201-1203

(收稿日期:2014-11-30)

(修回日期:2014-12-15)

亚急性硬膜下血肿病理机制的再探讨

陶志强 高国一 冯军峰 毛青 李剑伟 丁胜鸿

摘要 **目的** 探讨亚急性硬膜下血肿的病理机制。**方法** 结合笔者医院 3 例典型病例的临床资料,荟萃分析近 15 年相关文章。**结果** 亚急性硬膜下血肿手术时机平均为 12.5~15.5 天,均数为 14.1 天。本组 3 个急性硬膜下血肿亚急性化的病例,都存在部分血肿凝块延迟液化的现象,1 例使用地塞米松治疗效果良好,1 例血肿清除术后引流不畅致病情复发。**结论** 急性硬膜下血肿亚急性化是一种时间规律性极强的炎性反应过程,推测是一种类似过敏反应性的机制:由血凝块液化过程释放的某种抗原,通过硬脑膜下新生膜细胞作为抗原递呈细胞,递呈给新生膜内从毛细血管内游离出的 T 淋巴细胞,形成致敏 T 淋巴细胞,当延迟溶解的血凝块释放后续抗原再次接触致敏 T 淋巴细胞时,类似 IV 型变态反应的炎性过程发生。

关键词 亚急性 硬膜下血肿 病理机制 变态反应 抗原递呈

中图分类号 R651.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.07.033

Further Discussion on the Pathological Mechanism of Subacute Subdural Hematoma. Tao Zhiqiang, Gao Guoyi, Feng Junfeng, et al. Department of Neurosurgery, Yiwu Central Hospital, Wenzhou Medical University, Zhejiang 322000, China

Abstract Objective To explore the pathogenesis of subacute subdural hematoma. **Methods** Articles focusing on the subacute subdural hematoma in recent 15 years were searched and the major clinical manifestations were analyzed. Typical clinical cases were also presented and factors influencing the enlargement of hematoma were discussed. **Results** The operation time of subacute subdural hematoma

作者单位:322000 温州医科大学附属义乌市中心医院神经外科(陶志强、李剑伟、丁胜鸿);200127 上海交通大学医学院附属仁济医院神经外科(高国一、冯军峰、毛青)

通讯作者:陶志强,电子信箱:266181@163.com

ma was at 12.5–15.5d post injury and average was at 14.1d. All the three cases in our group showed that there was part of hematoma delayed liquefaction, dexamethasone played a perfect nice role in one case. In another case, the subdural content drained uncompletely after operation led to recurrence. **Conclusion** It is a strong regular inflammation process leads acute subdural hematoma developing into subacute subdural hematoma. Maybe its mechanism is an allergic response; as an antigen delivers cell,neromembrane cells under duramater submit one kind of antigen released by blood clot liquefaction process to T lymphocyte which comes from capillary vessel in neromembrane, then the T lymphocyte become allergic. When the followed antigen released by delayed deliquescent blood clot contacts the allergic T lymphocyte, the inflammation process which like the four type allergic response occurs.

Key words Subacute;Subdural hematoma;Pathogenesis; Allergic response;Antigen deliver

急性硬膜下血肿(acute subdural hematoma, ASDH)亚急性化过程中的体积,并不是日甚一日增大的^[1-4]。除去迟发的 ASDH 和止血、凝血功能障碍病例,几乎一致的情况是 ASDH 先吸收,体积缩小,然后在伤后第 8、9 天体积开始增大,密度下降,中线移位加重,患者逐渐头痛加重,并影响神志和肢体活动功能^[1-4]。所以,用慢性出血作为亚急性硬膜下血肿(subacute subdural hematoma, sASDH)原因的解释一直以来为众多研究者所质疑^[1-6]。本研究通过 3 例典型病例和近年中文资料的 Meta 分析,提出一种变态反应机制假设。

资料与方法

1. 资料来源:中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)搜索近 15 年亚急性硬膜下血肿检查治疗的相关文献。

2. 选择标准:纳入标准:以 sASDH 为研究对象的临床文献,个案报告。排除标准:将 sASDH 与慢性硬膜下血肿(chronic subdural hematoma, CSDH)混合研究的文章;sASDH 并发硬膜下积液为研究目的的文章;第 1 次影像学检查即诊断为 sASDH 的文章;把 sASDH 作为并发症研究的文章;所列致伤原因等数据明显有悖于一般规律的文章。一稿多投只取 1

篇,但分析中未见有这种情况。

3. 统计文献:从上述数据库检索出相关文献后,通过阅读全文,参照纳入标准和排除标准,最终有 7 篇文献入选。

4. 笔者医院 3 例典型病例:均为男性,患者平均年龄 42.6 岁。仅 1 例有外伤史,均有明确的诱因。第 1 例为典型的 sASDH 产生及处理过程。第 2 例为地塞米松(DXM)治疗 sASDH 的过程。第 3 例系 sASDH 手术后引流不畅致复发,再次手术治疗的过程。

病例 1,患者鲍某,男性,51 岁。2014 年 7 月 12 日,抬重物后吹空调出现右额部头痛,伴恶心、呕吐。当日未检查治疗,13 日无明显不适,14 日再次吹电风扇后出现头痛。查头颅 CT 示右颞急性硬膜下薄层血肿,右侧脑室体受压,中线稍左移(图 1A)。2014 年 7 月 18 日(第 6 天),血肿大部分液化,但仍存在一小块凝血块,如图 1B 箭头所示,血肿体积有缩小,中线移位略有减轻。2014 年 7 月 19 日(第 7 天)头痛缓解;2014 年 7 月 26 日(第 14 天)头痛再次加重, MRI 示血肿增大,中线结构明显移位(图 1C)。2014 年 7 月 27 日(第 15 天)手术钻孔外引流。7~30 日引流管拔除。总引流量为 150ml。引流液蛋白质 1344mg/L,有核细胞 95 个,中性粒细胞 88%,淋巴细胞 12%,红细胞 2900 个/毫升,糖 3.39mmol/L,氯化物 117.1mmol/L。术后 CT 如图 1D,血肿清除干净,中线移位好转。

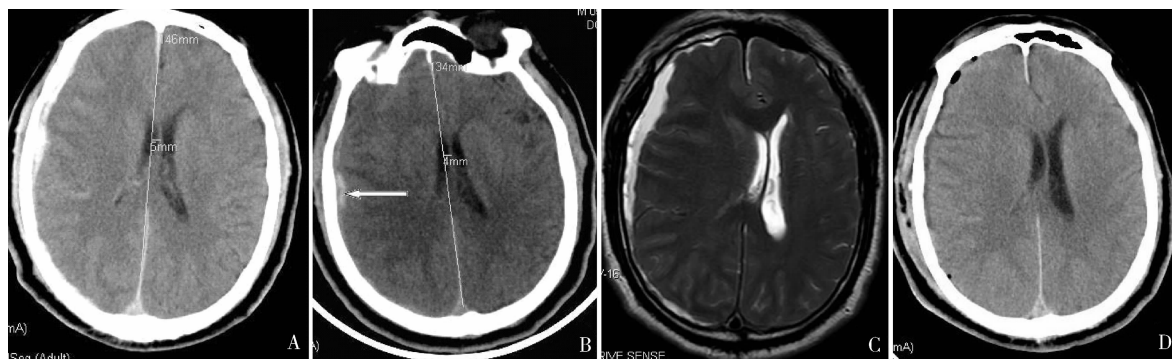


图 1 病例 1 的 sASDH 产生及处理过程

病例 2,患者徐某,男性,20 岁。2013 年 12 月 22 日摔伤,左颞部着地,昏迷数分钟。醒后头痛、头晕伴恶心、呕吐。头颅 CT 未见异常。头痛、呕吐等症状缓解后于 12 月 24 日再现,再次查 CT 示右额颞顶部急性硬膜下血肿,蛛网膜下腔出

血,转来笔者医院。来院时头痛尚能忍受,神志清醒,肢体活动如常,行非手术治疗。26~28 日一直有轻度的头痛、头胀、头晕情况。2013 年 12 月 27 日(第 5 天)MRI 复查:右侧硬膜下 T₂WI 低信号占位(图 2A)。2013 年 12 月 31 日(第 9 天)头

痛加重再次出现呕吐症状,使用 DXM 5mg 每天两次,2014 年 1 月 1 日头痛消失。1 月 2 日停用,1 月 3 日第 3 次出现头痛、呕吐。2014 年 1 月 4 日(第 13 天)头痛加剧,伴恶心、频繁呕吐,再次使用 DXM 5mg,每天两次,当日 CT 复查显示右硬膜下均匀低密度水肿中有高密度血凝块,如图 2B 箭头所示。



图 2 病例 2 用 DXM 治疗 sASDH 过程

病例 3,患者何某,男性,57 岁。2014 年 2 月 9 日饮酒后头左额颞部阵发性疼痛,伴呕吐。呕吐后头痛减轻。2014 年 2 月 12 日头痛再次加重伴呕吐来就诊。查头颅 CT 示左额颞顶部急性硬膜下血肿,如图 3A。入院时神志清醒,双侧瞳孔等大同圆,直径 3mm,对光敏感。用甘露醇脱水治疗,头痛缓解。2 月 18 日(第 9 天)始头痛加重,精神变差,食欲不振。2 月 20 日(第 11 天)出现胡言乱语,而行开颅血肿清除术,颅骨回置,硬脑膜病理检查发现已经有血肿外膜(硬膜下新生膜)如图 3B。2 月 22 日(第 13 天),有发热,精神疲软,引流管引流不畅,术后 3 天的引流总量仅 30ml。头颅 CT 复查显示术区硬膜

2014 年 1 月 6 日(第 15 天)MRI 示右侧硬膜下 T₂WI 高信号占位。1 月 7 日头痛较前明显好转,无恶心呕吐,停用 DXM。2014 年 1 月 14 日(第 23 天)MRI 示 sASDH 积明显减少。2014 年 1 月 21 日(第 30 天)sASDH 消失。

下积液,下部有积血如图 3C 箭头所示,中线移位仍较明显。2 月 23 日(第 14 天)患者精神疲软,淡漠,言语乏力。CT 复查显示左侧额颞顶硬膜下积液体积较前增大,中线偏移进一步加重,如图 3D。再次手术释放液体清除血肿颅骨回置。发现硬脑膜下新生膜内有出血点。新生膜病理检查见有大量毛细血管形成和淋巴细胞浸润如图 3E。2 月 24 日(第 15 天)硬膜下腔引流管引出淡血性液 110ml,皮下引流管引出血性液 50ml。临床症状明显好转。头颅 CT 复查:硬膜下积液明显减少,中线移位恢复如图 3F。25~27 日,硬膜下引流管继续引出液体仅 10ml。

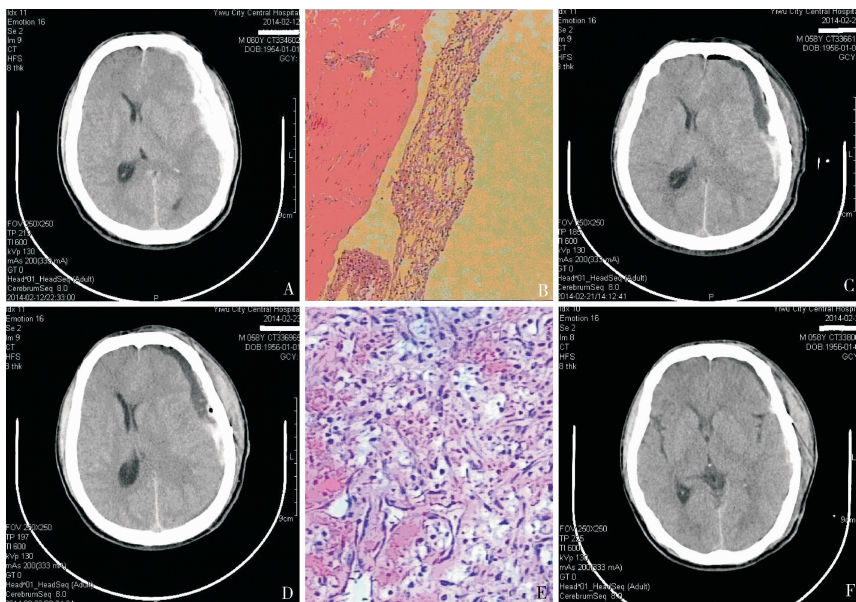


图 3 病例 3 sASDH 术后引流不畅致症状复发

病理所见大量毛细血管形成和淋巴细胞浸润

结 果

1. 荟萃的临床资料分析:患者 93 例,其中男性 77 例,女性 16 例。患者年龄 19~80 岁,平均年龄 49.9 岁。其中车祸伤 41 例,坠落伤及跌伤 38 例,棍棒及

物体击伤 6 例,不明原因 8 例。外伤当时有原发昏迷史 23 例。术前症状:头痛 62 例,呕吐 32 例,神志模糊或昏迷 19 例,语言障碍 8 例,一侧肢体瘫痪 15 例,烦躁 2 例,嗜睡 3 例,癫痫 2 例,尿失禁 3 例。平均手术

时间在伤后 12.5 ~ 15.5 天,均数为 14.1 天。钻孔冲洗引流 74 例,开颅手术 18 例,非手术治疗成功 1 例。荟萃分析资料中有血肿厚度记载的 24 例,其中原发伤时血肿厚度 < 0.5cm 14 例, > 0.5cm 8 例,尚未形成血肿 2 例。

2. 笔者医院病例分析:本组 3 例急性硬膜下血肿亚急性化病例,都存在部分血肿凝块延迟液化的现象。1 例使用地塞米松治疗效果良好。1 例血肿清除术后引流不畅致病情复发,再次手术,引流通畅后治愈。

讨 论

从外伤到 ASDH 亚急性化形成 sASDH 需手术治疗的时间间隔,呈现明显的规律性。荟萃的 7 篇文章中有 6 篇可查到手术时间,平均手术时间集中在伤后第 12.5 ~ 15.5 天,均数为 14.1 天。本研究资料 3 例 sASDH 患者的头痛加重时间也发生在这一时间段。用小血管持续出血来解释,时间上显得太巧合^[7]。多数研究者倾向于赞成 Garnder 提出的渗透压理论及 Zollinger 补充的半透膜学说^[2,4]。但此学说也不能解释为什么“sASDH 手术病例都有 100 ~ 300ml 的引流液”问题,因为既然 sASDH 术后液腔高渗环境已经消除,蛛网膜下脑脊液就不会渗入血肿残腔。当然更不能解释 ASDH 选择性亚急性化的问题。也有文献资料报道,sASDH 的发病机制可能与慢性硬膜下血肿的形成机制类似:血液积聚于硬脑膜下腔,引起硬脑膜内层炎性反应形成包膜,新生包膜产生组织活化剂进入血肿腔,使局部纤维蛋白溶解过多,纤维蛋白降解产物升高,后者的抗血凝作用使血肿腔内失去凝血功能,导致包膜新生的毛细血管不断出血及血浆渗出,从而使血肿腔再次扩大^[6]。本研究早期曾在 7 例病理标本中发现 5 例有大毛细血管,并见到 3 例出血,也认为 sASDH 的包膜渗出或出血可能参与了其发病过程^[1]。但极强的时间规律性和硬膜下占位的低密度表现,始终难以合理解释。还有大量 ASDH 液化吸收血肿不增大的情况更是无法用这一解释来阐述^[8,9]。

从血凝块的延迟液化看 sASDH 的体积增大。本研究的 3 例病例有一个共同的特点,就是 ASDH 液化吸收过程中,ASDH 的液腔在 1 周之后仍有 CT 呈高密度的血凝块。回顾笔者先前的研究,血肿厚度 ≥ 0.6 cm 的患者亚急性化显著较 < 0.6cm 的患者高^[8]。在这组荟萃资料中血肿厚度 > 0.5cm 的也达 8 例。那么是不是 ASDH 中有血凝块延迟液化是亚急性化的病因呢?遗憾的是,荟萃分析中的 7 位作者都没有注

意到这个现象。信照亮等^[10]通过蛛网膜细胞培养,明确了蛛网膜细胞存在抗原递呈作用。抗原递呈过程包括抗原递呈细胞摄取人天然抗原,形成吞噬小体,经过加工处理降解为多肽片段,与人类白细胞抗原(HLA) - DR 等主要组织相容性复合物(MHC) - II 类分子结合为多肽 - MHC 分子复合物,转移至细胞表面,再与淋巴细胞受体(TCR)结合形成三元复合体,将抗原信息递呈给 T 淋巴细胞使其激活,从而介导炎性反应的发生。

研究发现在血性脑脊液刺激下,体外培养的蛛网膜细胞 HLA - DR 表达增强,再与外周血单个核细胞(PBMC)共同培养,培养上清液中代表 T 淋巴细胞被激活程度的可溶性白细胞介素 - 2 受体(sIL - 2r)的含量,呈现一个规律性增加。培养第 1 ~ 3 天的 sIL - 2r 含量保持在 1.30ng/ml 水平左右;第 4 天的 sIL - 2r 含量升高到 2.56ng/ml;第 6 天出现了一个大幅度的增长,其含量达到了 6.87ng/ml,是前 1 天的 2 倍多;第 7 天升到 7.53ng/ml,达到了高峰;第 8 天含量开始回落;第 9 天时已回降到 5.30ng/ml。而蛛网膜细胞与 PBMC 共同培养的对照组,及 PBMC 单独培养的对照组的培养上清液中 sIL - 2r 的含量不随时间的推移而变化,保持在 1.40ng/ml 左右的水平^[10]。

蛛网膜与硬脑膜是两层紧密接触的生物膜,它们有共同的硬膜边缘层细胞,应该有共同的生物学特性^[11]。由于蛛网膜是没有自身滋养血管的组织及 sASDH 在硬脑膜内表面的肉芽增生反应明显,对 sASDH 而言,硬膜下新生膜层细胞的抗原递呈作用可能更为关键。新生膜大毛细血管约在 1 周时形成,T 淋巴细胞渗出被激活也是 1 周时开始,再过 6 ~ 7 天被激活到达高峰^[1]。如果 T 淋巴细胞渗出激活后还有抗原性物质存在或释放,将引发与上述 sIL - 2r 含量变化规律相符的迟发型变态反应;如果 T 淋巴细胞渗出后抗原性物质已经消失,将不引发迟发型变态反应;如果使用药物抑制超敏反应,渡过这个高峰期,迟发型变态反应也将轻微。由此可见,这种致敏物质不会是普遍存在的血红蛋白或含铁复合物,而很可能是血凝块延迟溶解释放的某种成分,但究竟是什么还待研究。非常值得一提的是,sASDH 的症状高峰期时间刚好等于大血管形成的时间与 T 淋巴细胞被激活高峰期的时间之和。

病例 1 行血肿腔钻孔外引流术后,CT 复查硬膜下积液消失且没有再现,说明可以排除蛛网膜下脑脊液的渗出;3 天的总引流量为 150ml,超过 sASDH 残

腔体积且蛋白质含量高,有核细胞尤其是中性粒细胞高,认为 sASDH 术后短期内残腔仍有炎性渗出。例 3 曲折的治疗过程可以理解为,第 1 次手术抗原性物质未彻底清除或重新形成,迟发型变态反应及所致的炎性渗出仍然存在,症状复发。前后 2 次术中取得的血肿包膜病理标本也显示炎性过程进展。与第 1 次手术形成鲜明对照的第 2 次手术,抗原清除干净,术后引流通畅,症状不再反复。病例 2 在 sASDH 临床症状初起的第 9 天即使用 DXM 治疗,症状立即控制,使用 2 天后停用 1 天即症状复发,再次使用再次缓解。这从治疗的角度证明了炎性反应的存在。糖皮质激素的治疗必须跨过病程的第 15 天,但也不需要长期使用。病例 2 再次使用时仅用到了病程的第 16 天,临床症状未再复发,血肿自行吸收。本研究认为病程的第 13~15 天是致敏 T 淋巴细胞释放炎性介质的高峰点,通过药物抑制,跨越了这个高峰点,血肿膜的炎性渗出反应即开始自然消退。

本研究 3 个病例中有 2 例是无头部外伤史的发急性硬膜下出血。机制不明,或许与脑表面和硬脑膜之间存在的血管吻合支有关。因未怀疑与血肿亚急性化相关,本研究不做讨论。目前绝大多数研究者认为 sASDH 应行手术治疗^[1-5]。本组荟萃资料中 93 例仅 1 例保守治疗成功。房文峰等^[9]报道 31 例症状较轻病例的保守治疗,但因其无典型的病史,诊断可能包含了许多没有亚急性化的 ASDH 自然吸收病例。房文峰等报道的治疗方法有高压氧,药物川穹嗪、法舒地尔、尼莫地平、依达拉奉、甘露醇等,但未有药物等治疗的依据。笔者观察 sASDH 所致的头痛用甘露醇等脱水剂及普通镇痛药几乎无效^[1]。本研究中病

例 2 使用了糖皮质激素治疗,笔者认为糖皮质激素的良好疗效缘于其非特异性抗炎作用。

综上所述,ASDH 亚急性化遵循严格的时间规律,症状的高峰期在发病后的第 13~15 天。高度怀疑 ASDH 血凝块部分在 1 周后的延迟溶解与症状加重有关。糖皮质激素治疗有效。sASDH 的形成机制很可能是类似 IV 型变态反应机制。

参考文献

- 1 陶志强,胡茂通,朱志刚,等.亚急性硬膜下血肿病理机制探讨[J].临床医学,2006,26(2):9-10
- 2 徐中,沈鸟松.外伤性亚急性硬膜下血肿 45 例报告[J].临床神经外科杂志,2007,4(2):85-86
- 3 费力,季耀东.外伤性亚急性硬膜下血肿 7 例报告[J].中国神经精神疾病杂志,2002,28(1):65
- 4 高潮.外伤性亚急性硬膜下血肿的治疗体会[J].浙江创伤外科,2003,18(2):222-223
- 5 周志宇,黄纯真.外伤性亚急性硬膜下血肿 8 例治疗体会[J].医学文选,2005,24(3):329-330
- 6 吴在德.外科学[M].5 版.北京:人民卫生出版社,2001:285
- 7 王忠诚.王忠诚神经外科学[M].武汉:湖北科学技术出版社,2005:439
- 8 陶志强,朱志刚,丁胜鸿,等.急性硬膜下血肿保守治疗的一个前瞻性研究[J].临床医学,2007,27(2):17-19
- 9 房文峰,陆华,朱爱华,等.亚急性硬膜下血肿保守治疗的临床分析[J].江苏医药,2013,39(21):2639-2640
- 10 信照亮,吴小康,葛松林,等.血性脑脊液刺激后蛛网膜细胞激活 T 淋巴细胞的机制[J].中华创伤杂志,2007,23(3):176-179
- 11 AAnna-Leena H, Juha S, Kari M. Procollagen propeptides in chronic subdural hematoma reveal sustained dural collagen synthesis after head injury[J].J Neurol,2009,256(1):66-71

(收稿日期:2014-09-27)

(修回日期:2014-10-21)

膝关节骨性关节炎软骨退变与软骨下骨形态学改变的相关性研究

马海涛 王维山 董金波 史晨辉

摘要 目的 研究软骨下骨在骨性关节炎发病机制中的作用及其与关节软骨改变的相关性。**方法** 于 2012 年 11 月~2013 年 11 月时间收集膝关节骨性关节炎患者行全膝关节置换术时取出的胫骨平台样本 30 个,对本标本进行 Micro-CT 断层扫描,获取胫骨平台样本的计算机三维图像和相关的骨小梁参数,图像空间分辨率为 $18\mu\text{m} \times 18\mu\text{m} \times 18\mu\text{m}$ 。通过分析比较内外侧

作者单位:832008 石河子大学第一附属医院骨一科

通讯作者:史晨辉,电子信箱:sch7890@yahoo.com