

# 晚发性维生素 K 缺乏性颅内出血外科治疗 316 例

魏中南 张庆江 詹江华 马 骁 孙 宁 蔡春泉

【摘要】 目的 探讨晚发性维生素 K 缺乏性颅内出血的外科治疗方法及疗效。 方法 回顾性分析天津市儿童医院神经外科自 2000 年 1 月至 2013 年 12 月收治并确诊的 316 例晚发性维生素 K 缺乏性颅内出血患儿的临床资料,分析手术治疗时机的选择,对比非手术治疗评价其临床治疗结果。 结果 316 例患儿中符合外科手术指征的共 167 例,其中接受手术治疗的 101 例,平均住院时间( $16 \pm 1.9$ )d,治愈 75 例,好转 26 例,治愈率 74.3%;有手术指征但拒绝手术治疗的 66 例,平均住院时间为( $28 \pm 1.8$ )d,放弃治疗 10 例,治愈 5 例,好转 51 例,治愈率 8.93%。 结论 积极的手术治疗,能够明显提高晚发性维生素 K 缺乏性颅内出血患儿的抢救成功率,早期手术治疗较非手术治疗的患儿住院时间更少,治愈率更高。

【关键词】 维生素 K 缺乏; 颅内出血/外科学; 引流术

**Surgical treatment for late vitamin K deficiency intracranial hemorrhage: a report of 316 cases.** WEI Zhong-nan, ZHANG Qing-jiang, ZHAN Jiang-hua, et al. Department of Neurosurgery, Municipal Children's Hospital, Tianjin 300074, China

【Abstract】 **Objective** To explore the surgical treatment of late vitamin K deficiency intracranial hemorrhage. **Methods** Retrospective analysis was performed for 316 children with late intracranial hemorrhage due to primary vitamin K deficiency from January 2000 to December 2013. Their clinical data and operative timing were compared with those of non-operative measures to evaluate the clinical efficacies. **Results** Among them, 167 cases had operative indications and 101 children were operated. The average hospitalization duration was  $16 \pm 1.9$  days. The outcomes were curing ( $n = 75$ ) and improvement ( $n = 26$ ). And the curative rate was 74.3%. And 66 cases with operative indications declined operation. The average hospitalization duration was  $28 \pm 1.8$  days. The outcomes were dropout ( $n = 10$ ), curing ( $n = 5$ ) and improvement ( $n = 51$ ). And the curative rate was 8.93%. **Conclusions** Aggressive operative interventions can significantly improve the successful rescue rate of late intracranial hemorrhage due to primary vitamin K deficiency in children. As compared with non-operative measures, early operation reduces hospitalization duration and has a higher curative rate.

【Key words】 Vitamin K Deficiency; Intracranial Hemorrhages/SU; Drainage

维生素 K 缺乏性出血 (Vitamin K deficiency bleeding, VKDB) 是指由于维生素 K 摄人和吸收不足,或者因肝功能障碍,不能利用维生素 K 合成凝血酶原所致的出血。根据出生后发生出血的时间,可将维生素 K 缺乏性出血分为早期性维生素 K 缺乏性出血(出生后 24 h 内发生的出血),典型性维生素 K 缺乏性出血(出生后 2~7 d 发生的出血)以及晚发性维生素 K 缺乏性出血(出生 7 d 以后发生的出血)。在发展中国家中,该病发生率较高<sup>[1-3]</sup>。维生素 K 缺乏性出血是引起婴儿自发性颅内出血的

最主要原因,起病急,病情进展快,且容易被忽视,而导致病死率高。本文总结了本院自 2000 年 1 月至 2013 年 12 月收治的 316 例晚发性维生素 K 缺乏性颅内出血患儿临床资料,对其临床特点进行总结,并对其有效治疗方法进行分析。

## 材料与方法

### 一、临床资料

316 例患儿中,男性 238 例,女性 78 例,男:女为 3:1,入院时日龄 7~100 d,平均日龄( $25.6 \pm 5.6$ )d。母乳喂养 270 例,混合喂养 46 例。出生后接受过维生素 K 肌肉注射者 36 例,其余 280 例均未进行维生素 K 肌肉注射。

患儿就诊症状以抽搐、呕吐、拒乳最为多见。体征多表现为面色苍白,前囟饱满或隆起,肌张力增高,抽搐,凝视,双侧瞳孔不等大,呕吐,哭闹拒乳,伤口或针刺部位出血不止等<sup>[4-5]</sup>。

二、辅助检查

血常规 Hb <60 g/L 者 76 例, Hb 60 ~ 90 g/L 者 185 例, Hb >90 g/L 者 55 例。凝血酶原时间 (PT) 和活化部分凝血酶原时间 (APTT) 除在外院或本院急诊肌肉注射过维生素 K 者以外病例, 均较正常值延长。头部 CT 检查结果显示常见出血部位依次为: 硬膜下出血 (205 例)、脑实质出血 (63 例)、蛛网膜下腔出血 (30 例) 及脑室内出血 (18 例), 其中有 206 例为单一部位出血, 其余病例均存在不同部位的出血。

三、诊断标准

患儿日龄超过 7 d, 至发病时明确无外伤史、无使用药物记录、无出血家族史, 存在急性神经功能症状, 特别是癫痫发作, 急诊头颅 CT 检查可见颅内出血, 实验室检查见 PT、APTT 延长 (排除贫血及血小板异常), 在接受维生素 K 治疗后的 6 ~ 12 h PT、APTT 明显好转。晚发性维生素 K 缺乏性颅内出血的诊断依据主要为无外伤史的前提下, CT 检查存在颅内出血, 化验检查发现严重异常的 PT、APTT, 经过维生素 K 治疗后可以获得正常的 PT、APTT<sup>[6-7]</sup>。

四、治疗

入院后予肌肉注射维生素 K 5 mg, 输注新鲜冰冻血浆 10 ~ 15 mL/kg, 根据患儿 Hb 结果选择是否输入浓缩红细胞; 给予酚磺乙胺止血, 对脑实质出血、蛛网膜下腔出血或脑室内出血的患儿, 根据其颅内压变化选择甘露醇和 (或) 甘油果糖脱水治疗, 控制颅内压; 给予苯巴比妥止痉, 控制惊厥, 防止患儿抽搐; 维持电解质平衡与内环境稳定。待病情稳定后, 予单唾液酸四己糖神经节苷脂钠营养神经治疗。患儿若入院后出现呼吸困难, 血氧饱和度不能维持在 95% 以上, 则予血气分析检查, 如符合呼吸衰竭标准, 则行气管插管, 呼吸机辅助呼吸治疗。如出现脑实质血肿或硬膜下血肿, 出血量 >20 mL, 或存在有明显占位效应, 导致中线偏移 0.5 cm 以上, 甚至合并脑疝者, 则在给予肌肉注射维生素 K 6 h 后复查患儿 PT 及 APTT 值, 若在正常范围内, 则予急诊手术治疗, 于局麻下行钻孔血肿外引流术, 术后复查头部 CT, 对于血肿引流效果不明显的脑实质出血患儿, 通过引流管向血肿内行尿激酶灌洗治疗。

五、统计学处理

统计数据应用 SPSS 13.0 软件处理, 计量资料采用均数和标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较组间住院天数采用 *t* 检验, 计数资料采用频数分析, 治愈率的比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

316 例中, 除放弃治疗的 10 例以外, 其余病例出院时均无抽搐、呕吐、拒乳等临床症状。我们使用 CT 检查作为评价患儿治愈以及好转的标准, 出院时 CT 检查显示颅内出血完全吸收者为治愈; CT 检查显示颅内出血部分吸收者为好转。患儿符合上述外科手术指征者共有 167 例, 其中接受手术治疗的有 101 例, 住院时间 7 ~ 26 d, 平均 ( $16 \pm 1.9$ ) d, 共治愈 75 例, CT 复查显示颅内出血完全吸收; 好转 26 例, CT 复查显示颅内出血部分吸收, 手术治疗组治愈率为 74.3%。达到手术指征但家属拒绝手术治疗的患儿有 66 例, 其中放弃治疗 10 例, 保守治疗 56 例, 保守治疗患儿住院天数为 20 ~ 33 d, 平均为 ( $28 \pm 1.8$ ) d, 治愈 5 例, 好转 51 例, 保守治疗组治愈率为 8.93%。

205 例硬膜下出血患儿中, 符合手术指征者 126 例, 其中接受手术治疗者 85 例, 患儿住院天数为 7 ~ 14 d, 平均 ( $12 \pm 1.2$ ) d, 治愈 73 例, 好转 12 例, 治愈率 85.9%; 有手术指征因家属原因拒绝手术者 41 例, 患儿住院天数为 20 ~ 33 d, 平均 ( $27 \pm 1.5$ ) d, 其中治愈 5 例, 好转 36 例, 治愈率 12.2%; 手术治疗组较非手术治疗组患儿住院时间更短 ( $P = 0.008$ ), 治愈率更高 ( $P = 0.003$ ), 两组差异均有统计学意义 (表 1)。无上述手术指证而行保守治疗者 79 例。

表 1 硬膜下出血患儿不同治疗方法疗效比较

Table 1 Efficacy comparison of different treatments in children of subdural hemorrhage			
组别	<i>n</i>	平均住院天数 (d)	治愈率 (%)
有手术指征手术治疗	85	12 ± 1.2	85.9
有手术指征保守治疗	41	27 ± 1.5	12.2
<i>t</i> / $\chi^2$ 值		3.233	63.680
<i>P</i> 值		0.008	0.003

脑实质出血的 63 例患儿中, 有 6 例病情危重予气管插管、呼吸机辅助呼吸治疗。符合上述手术指征的患儿 41 例, 予手术治疗及术后尿激酶灌洗治疗者 16 例, 患儿住院天数为 14 ~ 26 d, 平均 ( $18 \pm 1.8$ ) d, 其中治愈 2 例, 好转 14 例, 治愈率 12.5%; 有手术指征因家属原因拒绝手术者 25 例, 其中放弃

治疗 10 例,接受治疗的患儿住院天数为 20 ~ 32 d,平均(26 ± 2.0)d,无治愈病例,均为好转;手术组较非手术组住院时间更短,两组差异有统计学意义( $P = 0.032$ );但两组治愈率比较,差异无统计学意义(表 2)。无上述手术指证而行保守治疗者 22 例。

表 2 脑实质出血患儿不同治疗方法疗效比较  
Table 2 Efficacy comparison of different treatments in children of intracranial hemorrhage

组别	n	平均住院天数(d)	治愈率(%)
有手术指征手术治疗	16	18 ± 1.8	12.5
有手术指征保守治疗	15	26 ± 2.0	0
t/ $\chi^2$ 值		2.723	—
P 值		0.032	—

蛛网膜下腔出血及脑室内出血的患儿均无上述手术指征,行保守治疗。

患儿出院后,每月到门诊复查 1 次,进行随访,我们对患儿进行基本的神经系统体查,根据患儿情况选择性行头部 CT 检查;康复科门诊评估患儿的语言发育及智力发育。最长随访时间为 8 年,之后不再到门诊复查。根据门诊随访的检查记录,从出血部位来看,硬膜下出血的患儿预后较好,但大量脑实质血肿的患儿,其语言运动功能以及智力发育水平,落后于同龄儿童,嘱其继续康复治疗。从治疗方法来看,早期随访记录中,硬膜下出血的患儿早期即进行手术治疗者较有手术指证但拒绝手术治疗者预后更好,表现为语言运动功能以及智力发育更接近同龄儿童水平。从远期随访效果看,治疗方法的差别对硬膜下出血患儿的影响并不大,多数没有明显后遗症。但大量脑实质血肿的患儿中,行手术治疗者与有手术指证但拒绝手术治疗的患儿相比,其语言运动功能及智力发育水平差距并不明显,均落后于同年龄儿童。

讨 论

晚发性维生素 K 缺乏性颅内出血多表现为呕吐、抽搐,颅内出血的部位多在硬膜下、脑实质等,易误诊,病死率高,多数患儿遗留神经系统后遗症,预后不良。

一、病因

肝脏在合成凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的过程中,需要有足够的维生素 K 作为辅酶参与。如果机体内缺乏维生素 K,以上 4 种凝血因子不能完整合成,不能参与凝血过程,因此容易发生出血。婴儿维生素

K 缺乏有 4 个重要原因<sup>[8-9]</sup>: ①摄入不足。胎儿时期,维生素 K 经过胎盘的通透性差,不容易通过胎盘,母体内的维生素 K 仅有一小部分进入胎儿体内,加之新生儿及婴儿一般仅摄入奶水,不能进食含维生素 K 的食物,从而患儿体内仅有较低水平的维生素 K; ②肠道吸收减少。肝功能不成熟,如果此时出现较长时间腹泻、肝胆疾病等可影响维生素 K 的吸收; ③肠道菌群合成不足。腹泻可导致肠道菌群失调,从而使维生素 K 合成减少;另外新生儿肠道无菌亦是导致维生素 K 合成减少的重要原因之一; ④抗生素的使用。抗生素可抑制肠道菌属,且可与维生素 K 发生竞争性抑制作用,可引起亚临床型维生素 K 依赖因子缺乏症。本组资料显示,316 例患儿中有 280 例生后未予肌肉注射维生素 K,且均无明确腹泻病史及抗生素使用史,因此我们认为婴儿生后维生素 K 摄入不足是导致晚发性维生素 K 缺乏性颅内出血的首要原因。

二、诊断

晚发性维生素 K 缺乏性颅内出血的诊断依据主要包括: ①多发生在生后 7 天至 3 个月以内的婴儿; ②存在急性或亚急性颅内出血,或合并皮下、胃肠、黏膜出血; ③血小板计数正常,PT 和 APTT 延长,在补充维生素 K 后复查,PT 和 APTT 恢复正常; ④多存在呕吐、抽搐、凝视等神经系统症状和体征。

三、治疗

晚发性维生素 K 缺乏性颅内出血一经确诊,应立即肌肉注射维生素 K,同时输注新鲜血浆,提高血浆中活性凝血因子水平,有效控制出血的加重。并同时给予对症止血、止痉及控制颅内压等治疗,部分患儿因发现较晚,入院时脑水肿严重,颅内压增高,早期即出现呼吸衰竭表现,立即给予气管插管、呼吸机辅助呼吸治疗,因发生该病的患儿多为年龄较小的婴儿,故在降颅压治疗,患儿脑水肿得到有效控制以及呼吸衰竭纠正后,应尽早拔除气管插管,避免患儿对呼吸机产生依赖,而发生拔管困难。在手术指征的选择上,我们建议在诊断明确后,对于脑实质血肿或硬膜下血肿出血量 > 20 mL,或存在明显占位效应,导致中线偏移 0.5 cm 以上者实施手术。在手术时机的选择上,应在 PT 和 APTT 值恢复正常后行钻颅血肿外引流术,争取尽早手术,以第一时间减少颅内占位效应,加快血肿吸收,降低颅内压,减轻继发性脑损伤的发生,这样对于降低死亡率,减轻患儿远期后遗症,提高患儿生存质量有极为积极的意义。在手术方式的选择上,我们认为与传统开颅清除血

肿术相比, 钻颅血肿外引流术更有优势, 患儿自身凝血功能异常, 出血后颅内血肿多为液态, 为钻颅血肿外引流术提供了条件, 有部分患儿因为病情发现较晚, 电解质严重紊乱, 不能耐受开颅手术, 这样无形中增加了手术的风险, 而钻颅血肿外引流术在局麻下就能进行, 且手术操作简单, 对患儿打击较小, 能及时挽救患儿生命。硬膜下血肿患儿根据头部 CT 标记出血最厚层面的位置, 切开头皮, 计算出出血中心深度, 调整手锥穿刺深度, 钻透颅骨及硬膜, 此时有大量暗红色血液流出, 注意尽量放尽血肿, 放置外引流管的深度应至血肿中心, 固定引流管, 结束手术。对于脑实质血肿, 手锥钻颅后, 使用带有脑穿针的引流管, 计算出出血最多层面血肿中心的深度, 此深度即为脑穿针刺入深度, 有暗红色血液流出后, 拔出针芯, 固定引流管, 结束手术。操作过程中, 应注意引流管的位置不宜过深, 以防损伤脑组织。术后 24 h 复查头部 CT, 观察血肿量变化, 对于脑实质血肿, 复查头部 CT 后确定引流管侧孔在血肿中心, 即可进行尿激酶灌洗治疗, 向引流管内注入含尿激酶 2 万 U 的生理盐水 2 mL, 闭管 6 h 后开放, 根据引流量及复查脑 CT 结果选择是否再次进行灌洗。拔出引流管的时间应根据头部 CT 结果确定, 一般放置时间不超过 3 d, 以防止颅内感染的发生。

对于有手术指征但拒绝手术的患儿, 我们采取保守治疗, 其治疗方法与无手术指征的患儿相同, 均给予对症止血、止痉及控制颅压、营养神经等治疗, 密切监测患儿生命体征变化, 因为有手术指征的患儿出血较多, 甚至出现中线偏移的情况, 故在治疗期间更容易出现抽搐以及呕吐等颅内压增高的症状, 因此对于拒绝手术的患儿应适度增加止痉以及脱水药物的剂量, 这样能减少其在学习过程中脑水肿加重的情况。

通过本组病例的比较, 我们发现硬膜下出血的患儿有手术指征, 且行手术治疗者较拒绝手术者住院时间明显减少, 且治愈率明显提高。脑实质出血的患儿有手术指征且行手术治疗者较拒绝手术者住院时间有所减少, 但治愈率无明显改善。这说明早期积极手术治疗, 不仅能够明显提高维生素 K 缺乏性颅内出血患儿的抢救成功率, 更能提高治愈率。

#### 四、预后

晚发性维生素 K 缺乏性颅内出血患儿的预后主要取决于出血的部位、出血量, 早期诊断及治疗。根据本组病例门诊随访记录, 脑实质大面积出血的患儿预后较差, 表现为智力、语言及运动功能落后于

同龄儿, 而硬膜下血肿的患儿大部分没有明显后遗症表现, 结合我们不同治疗方法的比较, 我们认为影响晚发性维生素 K 缺乏性颅内出血预后的首要因素是出血的部位以及出血量。另外, 有 2 例脑室内积血的患儿后期发生获得性脑积水, 其发生原因为出血部位多在侧脑室内室管膜下或脑实质出血破入脑室, 继而发生闭塞性蛛网膜炎, 引起交通性脑积水, 严重的脑室内出血也可因凝血块和碎组织阻塞脑室系统而发生梗阻性脑积水。

提高认识, 加强孕妇和新生儿预防用药, 是降低晚发性维生素 K 缺乏性颅内出血发病率的关键。目前主张 3 个月以内婴儿坚持预防用药, 可采取生后按阶段分次注射维生素 K 加以预防<sup>[10-11]</sup>。一旦发生晚发性维生素 K 缺乏性颅内出血, 应及时纠正患儿凝血功能, 积极治疗, 以提高患儿抢救成功率和治愈率。

#### 参考文献

- 1 Zidan AS, Abdel-Hady H. Surgical evacuation of neonatal intracranial hemorrhage due to vitamin K deficiency bleeding [J]. Childs Nerv Syst, 2012, 28(2): 247-251.
- 2 Cekinmez M, Cemil T, Cekinmez EK, et al. Intracranial hemorrhages due to late-type vitamin K deficiency bleeding [J]. Acta Paediatr, 2014, 17: 1110-1111.
- 3 Burke CW. Vitamin K deficiency bleeding: overview and considerations [J]. J Pediatr Health Care, 2013, 27(3): 215-221.
- 4 Waseem M. Vitamin K and hemorrhagic disease of newborns [J]. South Med J, 2006, 99(11): 1199.
- 5 Ozdemir MA, Karakukcu M, Per H, et al. Late-type vitamin K deficiency bleeding: experience from 120 patients [J]. Childs Nerv Syst, 2012, 28(2): 247-251.
- 6 Miyasaka M, Nosaka S, Sakai H, et al. Vitamin K deficiency bleeding with intracranial hemorrhage: focus on secondary form [J]. Emerg Radiol, 2007, 14(5): 323-329.
- 7 李琦, 高志波, 钱令涛, 等. 新生儿维生素 K 缺乏性颅内出血的手术治疗研究 [J]. 黑龙江医药, 2013, 26(6): 1083-1085.
- 8 Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy [J]. Blood Rev, 2009, 23(2): 49-59.
- 9 华春华, 袁荣. 迟发性维生素 K 缺乏并颅内出血临床分析 [J]. 中华神经医学杂志, 2003, 2(5): 353-355.
- 10 林志清, 陈琪, 陈敏. 晚发性维生素 K 缺乏症诊治与预防措施探讨 [J]. 中国实用儿科杂志, 2006, 21(2): 149.
- 11 Ipema HJ. Use of oral vitamin K for prevention of late vitamin k deficiency bleeding in neonates when injectable vitamin K is not available [J]. Ann Pharmacother, 2012, 46(6): 879-883.

(收稿日期: 2014-12-04)

(本文编辑: 吴水华)