

自发性脑脊液鼻漏的发病机制及治疗

朱正洁¹ 程岚¹ 杨军^{1△}

[关键词] 脑脊液鼻漏;发病机制;治疗

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.06.022

[中图分类号] R765.24 [文献标志码] A

Etiology and treatment strategy of spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhea

Summary Cerebrospinal fluid (CSF) rhinorrhea is the result of an abnormal communication between sinonasal tract and the subarachnoid space through skull base defect. The etiology of CSF rhinorrhea can be traumatic, iatrogenic, tumor induced and spontaneous. Spontaneous CSF rhinorrhea (SCSFR) occurs in the absence of trauma, surgery, or other inducing events. SCSFR is rarely encountered in daily clinical practice, thus misdiagnosis is common when the clinical symptoms are atypical. SCSFR does not typically self-resolve and requires surgical repair. Timely and effective closure of defects is critical to avoid potentially serious consequences including brain abscess and meningitis. Clinical research indicated an underestimation of SCSFR in the past. Nowadays, with the improvement of diagnostic techniques and clinical awareness, the detection rate of SCSFR has increased. This study conducted a systematic review about the etiology and treatment strategy of SCSFR.

Key words cerebrospinal fluid rhinorrhea; etiology; therapy

脑脊液通过前颅窝颅骨及硬脑膜的缺损进入鼻腔或鼻窦,形成脑脊液鼻漏。脑脊液鼻漏按其病因可分为创伤性、医源性、肿瘤源性及自发性4种。其中自发性脑脊液鼻漏(spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhea, SCSFR)是一种原因不明的非创伤性脑脊液鼻漏,因其起病隐匿在临床上少见。临床症状多表现为单侧清水样鼻漏,常因特定头位加重脑脊液的流出,可无其他合并症,因此易被误诊、漏诊。SCSFR经保守治疗通常不能好转,其可造成颅内感染等严重并发症,因此及时诊断及临床干预非常重要。根据Wise等^[1]的研究,20世纪90年代SCSFR的发病率为3%~5%,而在21世纪其发病率为14~46%;近10年来,国内共报道脑脊液鼻漏患者398例,其中SCSFR 130例,占31.7%,我国SCSFR的发病率为6.7%~56.5%^[2],上述数据表明,以往由于漏诊或误诊导致其发病率被低估,随着对疾病的认识及诊断技术的提高,SCSFR的临床检出率升高,且越来越引起临床医师的重视。SCSFR是临床上较为罕见的疾病,多发于中老年肥胖女性^[3-5],占有SCSFR患者的77%~85%^[6]。其发病机制目前仍处于探索阶段。本文系统性回顾了SCSFR的研究进展,旨在综述SCSFR的可能发病机制和治疗策略。

1 SCSFR的发病机制

1.1 SCSFR与颅底骨质变薄

有临床证据表明,在影像学上SCSFR患者的

颅底骨质变薄^[7]。颅底骨质薄弱部位包括筛板及相邻于鼻窦明显气化部位的骨质。SCSFR多见于中老年女性的原因可能是女性骨骼较男性薄,使其更容易受到侵蚀。随着年龄的增长,女性颅骨的厚度变薄,而男性则随着年龄的增长而增加。脑脊液静水压及脉动压作用于颅底骨质,长时间颅内压持续或波动性升高可进一步侵蚀颅底骨质造成颅底薄弱部位脑脊液漏或脑膜脑膨出。有研究对18例SCSFR患者行骨密度检查,结果显示,患者骨量减少且存在不同程度的骨质疏松,其中13例(72.2%)患者为中、重度骨质疏松,考虑为此年龄段女性雌激素水平下降,从而加速了骨转换,骨吸收大于骨形成,导致的骨质流失造成了骨质疏松,骨质承受压迫能力下降,促进颅底骨质变薄及缺损的形成^[5]。

1.2 SCSFR与颅内压增高

SCSFR与颅内压增高有关,并被认为是由潜在的特发性颅内高压(idiopathic intracranial hypertension, IIH)所致(Schlosser等,2003)。脑脊液主要从侧脑室、第三脑室及第四脑室内的脉络丛产生,大部分是血浆的一种超滤液,但也有脉络丛主动分泌的成分,脑脊液产生的速率约为20 mL/h,日分泌量为400~600 mL。脑脊液主要通过矢状窦旁的蛛网膜颗粒吸收至静脉系统中,脑脊液的回流主要取决于颅内静脉压和脑脊液的压力差,当颅内压比中心静脉压高1.5~7.0 cmH₂O时,脑脊液就会被吸收入静脉系统中。正常的颅内压为5~15 cmH₂O,当颅内压>20 cmH₂O时可能出现神经系统症状^[1]。

¹上海交通大学医学院附属新华医院耳鼻咽喉头颈外科(上海,200092)

[△]审校者

通信作者:程岚, E-mail: chenglan@xinhumed.com.cn

在 Schlosser 等(2006)的研究中,72%的 SCSFR 患者满足 IIH 的诊断标准。IIH 是指原因不明的颅内高压以及相关临床表现的一组临床综合征,为脑脊液分泌-吸收失衡引起,主要是由于蛛网膜颗粒形态异常及异位,造成脑脊液不能被充分吸收至静脉系统^[8],临床症状及体征表现为颅内高压或视乳头水肿,脑脊液成分正常,影像学检查无脑积水、占位、结构或血管性病变。以往有研究表明,IIH 通常存在于肥胖(BMI>30)的女性群体中,其临床表现包括头痛、搏动性耳鸣、视力障碍、SCSFR 以及平衡失调等。颅内压升高的影像学征象包括脑膜脑膨出、空蝶鞍、Meckel 腔扩大、视神经鞘扩张及多处颅底骨质吸收^[3,9-10]。IIH 的病例特点与 SCSFR 相近,均常见于肥胖女性,且其影像学特征亦有密切相关表现:①颅底骨质通常会广泛薄弱;②约 14%的患者筛窦顶壁是裂开的;③63%的患者存在颅骨上蛛网膜颗粒压迹形成的小凹。IIH 引起 SCSFR 的主要病理生理学机制是由于蛛网膜颗粒对脑脊液的吸收障碍,导致颅内压波动或持续升高,从而造成颅底骨质吸收变薄及破坏,甚至促使脑膜及脑组织从颅底骨质薄弱处疝出^[11]。由 IIH 引起的骨质吸收及破坏常涉及薄骨或高度气化的鼻窦附近,如筛板、筛顶、蝶窦的侧凹、前颅窝和中颅窝底部骨质等。IIH 与 SCSFR 发病有关,SCSFR 患者除鼻漏外还可能出现 IIH 征象,包括头痛、呕吐、搏动性耳鸣及视力障碍等。Schlosser 等(2006)报道 16 例 SCSFR 患者均合并颅内压升高症状,如头痛(91%)、搏动性耳鸣(45%)、平衡障碍(27%)及视力障碍(18%)。然而 Quatre 等^[12]研究表明,上述非典型性临床征象在 SCSFR 患者中极少出现。这可能是由于脑脊液鼻漏主动引流了部分脑脊液,在一定程度上缓解了颅内高压,该类患者在脑脊液漏修补术后可能会出现相应的颅内压升高症状。

1.3 SCSFR 与肥胖

肥胖对健康可产生多种危害,引发多种疾病,包括糖尿病、高血压、OSA、胃食管反流等。Wall 等(1991)报道,高达 94%的 IIH 患者存在肥胖。Sugerman 等(1997)的研究认为,向心性肥胖会使腹内压升高、增加胸膜腔压力和心脏充盈压,从而阻碍大脑静脉回流,导致颅内压升高。然而事实上并不是所有肥胖患者都伴颅内压升高,Dunn 等(2005)认为这可能是由于臀部脂肪堆积在肥胖患者中比较普遍,此种肥胖类型多不伴腹内压升高。亦有学者提出假设,肥胖可能是 SCSFR 的一个促成因素,也有可能是与 SCSFR 相关的临床问题的表现。Rodney 等(2003)研究发现,67%的 SCSFR 患者影像学检查显示完全空蝶鞍,33%的患者伴随部分空蝶鞍;在无脑脊液漏的普通人群中,Schlos-

ser 等(2003)报道空蝶鞍发病率为 5%~6%。空蝶鞍的形成与颅内压升高有关,在长期脑脊液高压作用下蛛网膜下腔疝入蝶鞍内逐渐呈囊状扩大,挤压垂体组织,造成空蝶鞍,垂体组织受到挤压导致其内分泌功能紊乱,出现肥胖及血清中生长激素、促性腺激素、促甲状腺素等分泌减少的临床表现。近期有研究提出 IIH 患者多为腹型肥胖女性患者,其发病可能与雌激素水平升高有关,雌激素水平增高可能增加脑脊液经脉络丛的分泌^[13],从而造成脑脊液产生-吸收平衡障碍,导致颅内高压。

1.4 SCSFR 与局灶萎缩学说

Ommaya 等于 1968 年提出局灶萎缩假说,其认为由于局部缺血的原因造成筛板或蝶鞍区域正常组织体积减小,正常的蛛网膜及脑脊液疝入由此产生的腔隙中,形成蛛网膜囊。蛛网膜囊中的脑脊液搏动压力长期局部作用于筛板或蝶鞍薄弱区域,造成骨质侵蚀及骨质缺损,最终形成脑膜脑膨出或脑脊液漏。临床资料表明,SCSFR 最多发生于筛板,后依次为筛顶、蝶鞍、蝶窦、额窦。然而该理论无法解释位于筛顶、额窦及蝶窦外侧隐窝脑脊液漏的发生。

1.5 SCSFR 与 OSA

有研究表明,SCSFR 与 OSA 存在明显的相关性,多达 43%的 SCSFR 患者存在 OSA^[14]。Jennum 等(1989)报道在发生呼吸暂停事件时,因低氧和高碳酸血症的影响,颅内压会一过性升高 50~70 mmHg,间歇性的颅内压升高可能导致颅底骨质侵蚀甚至形成缺损。因此有学者建议,所有 SCSFR 患者就诊时应询问其有关 OSA 的症状,如打鼾、白天嗜睡和疲劳,对于临床怀疑合并 OSA 的患者应行多导睡眠图进行评估^[15]。

2 SCSFR 的治疗策略

对于病程短的首发 SCSFR 病例,可尝试保守治疗。保守治疗的方法包括保持 30°平卧位,避免咳嗽、喷嚏及擤鼻涕等可能增加颅内压的动作。同时使用抗菌药物及甘露醇脱水^[5]。如患者鼻漏量较小且无其他并发症,可观察 2~4 周。如鼻漏量较快及较大、短期内无好转迹象,说明漏口较大,自愈可能性小,应尽快予以手术治疗^[16]。

SCSFR 手术成功的关键在于准确识别漏口。漏口的定位有以下几种方式:①当鼻漏明显时,鼻内镜检查可直接观察到鼻漏来源。②高分辨率 CT(HRCT),特别是冠状位薄切片 CT 扫描可识别颅底缺损,其敏感性为 84%~95%,特异性为 57%~100%^[17-18],并且 HRCT 可在手术探查前为术者提供鼻窦和颅底结构的解剖细节,指导手术入路。CT 检查假阴性结果可能发生于颅底骨质缺损较小的病例,CT 容积平均伪影可能是产生假阳性率的原因。③当 HRCT 无法发现颅底缺损时,可进一

步采用CT脑池造影找寻漏口,该方法需将低渗透性非离子碘造影剂注入蛛网膜下腔,其尤其适用于活动性脑脊液鼻漏。Shetty等(1998)发现对于活动性脑脊液漏患者其敏感性为85%~92%,非活动性脑脊液漏患者的敏感性为40%。Mcmahon等(2001)报道该方法的缺点包括有创的鞘内穿刺、头痛、癫痫发作及感染。④磁共振检查可以根据脑组织疝出和连续流动的脑脊液信号影判断漏口的位置,对于判断颅底与鼻腔、鼻窦是否沟通,脑组织漏口疝,空蝶鞍具有明确的诊断意义。⑤对于术前无法识别的缺损,术中可采用鞘内注射低浓度荧光素,在注射后,鼻内镜下可见随脑脊液一同漏出的荧光素,荧光素呈现明亮的黄绿色,由此确定颅底骨质缺损部位,其敏感性及特异性分别为73.8和100%^[19]。需要指出的是,荧光素具有神经毒性,可导致心律失常、癫痫发作、脑神经损伤甚至死亡,因此为了预防神经系统并发症,提倡低浓度及低体积注射。

SCSFR的手术治疗方法主要包括经鼻内镜修复术和开放式经颅修复术。1981年,Wigand开创了第1例鼻内镜下修复脑脊液鼻漏。随后各文献相继报道鼻内镜下脑脊液鼻漏修复案例,成功率为60%~100%,平均90%^[20]。该项技术如今广泛开展并逐渐成熟,在外科治疗脑脊液鼻漏中显示出极大的优势,目前是脑脊液鼻漏外科治疗的首选手段。其优点在于:①创伤小,患者术后恢复快,住院时间短;②术野暴露满意、清晰,可利用多角度鼻内镜观察筛顶、筛板及蝶窦;③术中可直视到脑脊液漏出,判断漏口位置较准确;④大部分患者可保留中鼻甲,对鼻功能影响小。其缺点在于额窦暴露受限、手术需单手操作、对术者鼻内镜手术技术要求高。

开放式修复术可通过单侧或双侧额叶骨瓣开颅手术或通过开放式筛窦或额窦切开术实现。开放式经颅修复术的好处在于可以清楚、广角地观察到硬脑膜破损处,于直视下修补漏口的同时可以处理周围脑组织病变,并可直接将带血管的颅骨皮瓣覆盖于前颅底骨质缺损处,因此开放式经颅修复术是修复严重、多灶性、复发型或其他不适合内镜治疗的脑脊液鼻漏的重要选择。然而Wigand等(1981)认为开放式经颅修复术的缺点在于创伤大,有一定危险性,手术和住院时间长,术后出现脑出血、脑水肿、额叶功能缺陷的概率及复发率均高于经鼻内镜修复术。

有文献报道,部分病因(包括肿瘤、医源性、创伤性)引起的脑脊液鼻漏复发率较低(<10%);然而SCSFR的复发率较高,可达25%~87%^[21],这可能与患者术前存在IIH有关,脑脊液鼻漏修补术后脑脊液无瘘口进行主动引流,造成术后颅内压进

一步升高,升高的颅内压不仅会引起神经系统症状,而且对于手术修补的填充物也有影响,直接关系到手术修补的成功率。空蝶鞍颅内压升高有关,有研究发现,术伴空蝶鞍的患者术后复发率明显高于不伴空蝶鞍的患者^[22]。在Schlosser等(2004)的研究中证实,SCSFR患者经脑脊液鼻漏修补术后颅内压显著升高(26.5~32.5 cmH₂O)。Teachey等^[23]的综述中,17篇文献将围手术期颅内压管理作为SCSFR治疗计划的一部分,另40篇文献中未提及颅内高压及其处理措施;前17篇文献共384例患者,其手术修复成功率为92.82%,而后40篇文献中的331例患者中60例未能一次修复成功,其成功率为81.87%。由此得出结论,围手术期主动控制颅内高压的SCSFR患者脑脊液漏修复成功率较高。

手术后控制颅内高压及减少脑脊液鼻漏复发的措施主要包括持续腰椎引流、乙酰唑胺或甘露醇的应用、脑脊液分流术、饮食控制及减肥手术^[24-26]。乙酰唑胺为利尿药,可减少脑脊液的产生,且能够平均降低颅内压10 cmH₂O,在国外文献中已作为术后降低颅内压的常规用药^[24]。系统回顾国内相关文献,较多使用甘露醇作为术后降低颅内压的药物^[5,27],国内文献对于乙酰唑胺在SCSFR术后控制颅内压的应用缺乏相关报道。脑脊液分流术术后脑脊液减少,从而改善IIH,术式包括脑室腹腔分流术和腰大池腹腔分流术。其风险包括手术部位感染、脑膜炎、低颅内压性头痛及分流管堵塞或引流失败导致脑脊液鼻漏复发^[28]。目前,对于SCSFR的术后治疗措施国际及国内尚无统一结论。术后应个体化制定每位患者的治疗措施,是否应用腰椎引流、脑脊液分流及降低颅内压药物与以下几个因素有关:肥胖(BMI>30)、鼻漏速度快、颅底缺损大(>2 cm)、脑脊液鼻漏史及术中修复困难者^[29]。

参考文献

- [1] Wise SK, Schlosser RJ. Evaluation of spontaneous nasal cerebrospinal fluid leaks[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 15(1): 28-34.
- [2] 张璞, 穆俊响. 颅内压增高与自发性脑脊液鼻漏[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(10): 870-872.
- [3] Chaaban MR, Illing E, Riley KO, et al. Spontaneous cerebrospinal fluid leak repair: a five-year prospective evaluation[J]. *Laryngoscope*, 2014, 124(1): 70-75.
- [4] Rosenfeld E, Dotan G, Kimchi TJ, et al. Spontaneous cerebrospinal fluid otorrhea and rhinorrhea in idiopathic intracranial hypertension patients[J]. *J Neuroophthalmol*, 2013, 33(2): 113-116.
- [5] 朱正洁, 程岚, 杨军, 等. 成人自发性脑脊液鼻漏诊治的临床分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018,

- 32(6):457-461.
- [6] Soler ZM, Schlosser RJ. Spontaneous cerebrospinal fluid leak and management of intracranial pressure [J]. *Adv Otorhinolaryngol*, 2013, 74:92-103.
- [7] O'Connell BP, Stevens SM, Xiao CC, et al. Lateral Skull Base Attenuation in Patients with Anterior Cranial Fossa Spontaneous Cerebrospinal Fluid Leaks [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016, 154(6):1138-1144.
- [8] Alonso RC, de la Peña MJ, Caicoya AG, et al. Spontaneous Skull Base Meningoencephaloceles and Cerebrospinal Fluid Fistulas [J]. *Radiographics*, 2013, 33(2):553-570.
- [9] Aaron G, Doyle J, Vaphiades MS, et al. Increased intracranial pressure in spontaneous CSF leak patients is not associated with papilledema [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 151(6):1061-1066.
- [10] Aaron GP, Illing E, Lambertsen Z, et al. Enlargement of Meckel's cave in patients with spontaneous cerebrospinal fluid leaks [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2016, 7(4):421-424.
- [11] Wang EW, Rd VW, Schlosser RJ. Spontaneous CSF Leaks [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2011, 44(4):845-856.
- [12] Quatre R, Attye A, Righini C, et al. Spontaneous Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea: Association With Body Weight and Imaging Data [J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2017, 78(5):419-424.
- [13] Friesner D, Rosenman R, Lobb BM, et al. Idiopathic Intracranial Hypertension in the USA: The Role of Obesity in Establishing Prevalence and Healthcare Costs [J]. *Obes Rev*, 2011, 12(5):e372-e380.
- [14] Nelson RF, Roche JP, Gantz BJ, et al. Middle cranial fossa (MCF) approach without the use of lumbar drain for the management of spontaneous cerebral spinal fluid (CSF) leaks [J]. *Otol Neurotol*, 2016, 37(10):1625-1629.
- [15] Lobo BC, Baumanis MM, Nelson RF. Surgical repair of spontaneous cerebrospinal fluid (CSF) leaks: A systematic review [J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2017, 2(5):215-224.
- [16] 孙敬武, 万光伦, 何双八, 等. 自发性脑脊液鼻漏的诊断与治疗 [J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2007, 15(3):186-189.
- [17] Lloyd KM, Delgado JM, Hudgins PA. Imaging of Skull Base Cerebrospinal Fluid Leaks in Adults [J]. *Radiology*, 2008, 248(3):725-736.
- [18] Algin O, Hakyemez B, Gokalp G, et al. The contribution of 3D-CISS and contrast-enhanced MR cisternography in detecting cerebrospinal fluid leak in patients with rhinorrhoea [J]. *Br J Radiol*, 2010, 83(987):225-232.
- [19] Seth R, Rajasekaran K, Benninger MS, et al. The utility of intrathecal fluorescein in cerebrospinal fluid leak repair [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 143(5):626-632.
- [20] Psaltis AJ, Schlosser RJ, Banks CA, et al. A systematic review of the endoscopic repair of cerebrospinal fluid leaks [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 147(2):196-203.
- [21] Pérez MA, Bialer OY, Bruce BB, et al. Primary spontaneous cerebrospinal fluid leaks and idiopathic intracranial hypertension [J]. *J Neuroophthalmol*, 2013, 33(4):330-337.
- [22] 于焕新, 李海艳, 刘钢. 自发性脑脊液鼻漏内镜术后复发的相关因素分析 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(21):1847-1849.
- [23] Teachey W, Grayson J, Cho DY, et al. Intervention for elevated intracranial pressure improves success rate after repair of spontaneous cerebrospinal fluid leaks [J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(9):2011-2016.
- [24] Chaaban MR, Illing E, Riley KO, et al. Acetazolamide for high intracranial pressure cerebrospinal fluid leaks [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2013, 3(9):718-721.
- [25] Virk JS, Elmiyeh B, Saleh HA. Endoscopic management of cerebrospinal fluid rhinorrhea: The charing cross experience [J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2013, 74(2):61-67.
- [26] Stangherlin P, Ledeghen S, Scordidis V, et al. Benign intracranial hypertension with recurrent spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhoea treated by laparoscopic gastric banding [J]. *Acta Chir Belg*, 2008, 108(5):616-618.
- [27] 赵恒, 杜郭佳, 汪永新, 等. 自发性脑脊液鼻漏的神经内镜治疗体会 [J]. *中华神经外科杂志*, 2011, 27(8):832-834.
- [28] 刘辉, 曾现伟, 林伟, 等. 腰大池-腹腔分流术治疗特发性颅压增高 54 例报告 [J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2015, 14(4):368-370.
- [29] Jiang ZY, McLean C, Perez C, et al. Surgical outcomes and postoperative management in spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhea [J]. *J Neurol Surg B Skull Base*, 2018, 79(2):193-199.

(收稿日期:2019-04-11)