

• 论著-研究报告 •

迟发性医源性脑脊液耳鼻漏相关危险因素分析*

刘世贤¹ 唐如¹ 李志鹏¹ 茆松¹ 张维天¹

[摘要] 目的:总结造成医源性脑脊液耳鼻漏常见的手术方式及治疗手段,分析迟发性医源性脑脊液耳鼻漏相关的危险因素。方法:回顾性分析 2010 年 1 月—2020 年 1 月上海交通大学附属第六人民医院耳鼻咽喉头颈外科收治的 35 例医源性脑脊液耳鼻漏患者的临床资料。根据患者术后出现脑脊液漏的时间间隔将患者分为迟发组与非迟发组,分析两组患者基线资料、并发症及手术成功率的差异,进一步分析迟发性医源性脑脊液耳鼻漏的独立危险因素。结果:造成医源性脑脊液耳鼻漏的手术方式包括经鼻内镜鼻窦手术($n=11$)、经蝶垂体瘤手术($n=8$,包括单纯经蝶 7 例、经蝶联合伽玛刀外科治疗 1 例)、开放性颅脑手术($n=12$)和放疗($n=4$)。所有患者均接受手术探查+颅底修补重建。用于颅底修补重建的材料包括带蒂血管瓣、腹部脂肪、颞肌/筋膜等。迟发组患者脑膜炎发生率显著高于非迟发组,且差异有统计学意义(20% vs 60%, $P=0.041$)。两组患者性别、放疗史、高血压史、糖尿病史、手术成功率差异均无统计学意义。二元 Logistic 回归分析显示性别、年龄、放疗史、高血压史、糖尿病史、手术方式均与迟发性医源性脑脊液耳鼻漏无显著相关性。结论:迟发性医源性脑脊液耳鼻漏患者合并中枢神经系统感染的风险升高。及时发现并干预,结合患者既往手术史、颅底缺损部位,选取合适的手术入路及颅底重建方式,对于促进患者术后恢复、减少神经系统后遗症具有重要意义。

[关键词] 脑脊液耳鼻漏;颅底重建;危险因素

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.12.011

[中图分类号] R765.24 **[文献标志码]** A

Analysis of risk factors for delayed iatrogenic cerebrospinal fluid otorrhorrhea

LIU Shixian TANG Ru LI Zhipeng MAO Song ZHANG Weitian

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai, 200233, China)

Corresponding author: ZHANG Weitian, E-mail: drzhangwt@163.com

Abstract Objective: To explore the common causes of iatrogenic cerebrospinal fluid(CSF) otorrhorrhea, and further analyze the risk factors for delayed iatrogenic CSF otorrhorrhea. **Methods:** The clinical data of 35 iatrogenic CSF otorrhorrhea patients in department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery from January 2010 to January 2020 were retrospectively analyzed. Patients were divided into delayed and non-delayed iatrogenic CSF leak groups, according to the time intervals from medical intervention to CSF leak occurrence. The differences of baseline data, complications and success rate between the two groups were analyzed, and the risk factors of delayed iatrogenic cerebrospinal fluid otorrhorrhea were further analyzed. **Results:** Endoscopic sinus surgery ($n=11$), transsphenoidal pituitary surgery($n=8$), craniotomy($n=12$), and radiotherapy($n=4$) all contribute to iatrogenic CSF otorrhorrhea. Compared with the non-delayed group, the incidence of meningitis in the delayed group was significantly higher(20% vs 60%, $P=0.041$). There were no significant differences in gender, radiation, hypertension, diabetes, and success rate between the two groups. Additionally, binary logistic regression analysis showed that sex, age, history of radiation, hypertension and diabetes, as well as causes of CSF otorrhorrhea had no association with delayed iatrogenic CSF leakage. **Conclusion:** Patients with delayed iatrogenic CSF otorrhorrhea have an increased risk of meningitis. Timely diagnose and intervention with appropriate surgical approach and reconstruction method ensures good clinical outcomes.

Key words cerebrospinal fluid otorrhorrhea; skull base reconstruction; risk factors

脑脊液漏可分为自发性/特发性、外伤性、医源

性以及肿瘤相关性。医源性脑脊液漏可导致严重的神经功能损伤、脑膜炎、肺炎、气颅,甚至死亡等,严重影响患者预后^[1-2]。经鼻内镜鼻窦手术(endoscopic sinus surgery, ESS)相关医源性脑脊液漏常见于筛板/筛顶,术中、术后均可发生,文献报道其可能与解剖变异、手术技巧等因素相关^[3]。经蝶垂体瘤术后脑脊液漏占其所有术后并发症的 13%左

*基金项目:国家自然科学基金(No:82071014,81870700);上海市科技创新行动计划(No:19411950700);上海申康医院发展中心新兴前沿技术联合攻关项目(No:SHDC12020129)

¹上海交通大学附属第六人民医院耳鼻咽喉头颈外科(上海,200233)

通信作者:张维天, E-mail: drzhangwt@163.com

右,研究发现,垂体瘤术后脑脊液漏的危险因素包括同一部位多次手术、BMI 升高、既往放疗史、垂体大腺瘤以及术中发现脑脊液漏等^[4-5]。垂体瘤单纯伽马刀放疗后脑脊液漏相对少见,目前仅有零星报道^[6]。其他原因还包括开放性颅脑手术、放疗等。医源性脑脊液漏诊疗的延误与患者术后中枢神经系统感染、血管神经损伤等神经系统功能异常的发生显著相关。迟发性医源性脑脊液漏临床报道更少^[7],有关其相应的诊疗及预防干预措施尚无定论^[8]。本研究旨在总结造成医源性脑脊液耳鼻漏的手术方式及治疗手段,并进一步分析迟发性医源性脑脊液耳鼻漏相关的危险因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2010 年 1 月—2020 年 1 月我科就诊的 35 例医源性脑脊液耳鼻漏患者的临床资料、影像学资料、手术方式、术后随访资料等。其中脑脊液鼻漏 28 例,耳漏 7 例,年龄(53.3 ± 2.1)岁。造成医源性脑脊液耳鼻漏的手术方式包括 ESS($n=11$)、经蝶垂体瘤手术($n=8$;包括单纯经蝶 7 例、经蝶联合伽马刀外科治疗 1 例)、开放性颅脑手术($n=12$)以及放疗($n=4$)。

根据造成脑脊液漏的不同手术方式将患者分为 ESS 组、经蝶垂体瘤手术组和开放性颅脑手术组,归纳分析 3 组患者颅底缺损部位、颅底修复重建方式的差异。按照以下标准将患者分为 2 组:术后 3 个月内出现的脑脊液耳鼻漏纳入非迟发组,术后 3 个月及以上出现的脑脊液耳鼻漏纳入迟发组^[8];对于手术后 3 个月内出现脑膜炎,但不能鉴别是否由脑脊液耳鼻漏引起的患者予以排除。分析年龄、性别、放疗史、高血压史、糖尿病史、造成脑脊液漏的手术方式等对迟发性医源性脑脊液耳鼻漏的影响,并进一步分析迟发性医源性脑脊液耳鼻漏相关的独立危险因素。

1.2 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析,正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。独立样本 t 检验、 χ^2 检验/Fisher 精确检验分别用于连续变量以及分类变量的差异性分析,采用二元 Logistic 回归作危险因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有患者均于我院行手术探查+颅底修补重建;脑脊液耳鼻漏的部位包括筛板/顶 16 例(45.7%),蝶鞍 9 例(25.7%),前颅底 1 例(2.9%),中颅窝 6 例(17.1%),斜坡 3 例(8.6%)。ESS、经蝶术后患者颅底缺损部位分别常见于筛板/筛顶、鞍底,而开颅术后脑脊液漏部位因手术入路、复杂程度而异。用于颅底修补重建的材料包括带蒂血管瓣、腹部脂肪、颞肌/筋膜等。ESS 组均采

用鼻中隔/中鼻甲黏膜瓣($n=11$);经蝶垂体瘤手术组使用的修补材料包括筛动脉黏骨膜瓣($n=4$)、鼻中隔瓣(包括对侧鼻中隔瓣, $n=3$)及腹部脂肪($n=1$);开放性颅脑手术组用于颅底修补的材料包括鼻中隔瓣($n=2$)、筛动脉黏骨膜瓣($n=2$)、腹部脂肪与颞肌/筋膜填塞($n=8$)。

1 例患者修补失败,最后死于术后垂体功能低下、严重的中枢神经系统感染;余患者术后恢复可,随访期间未发现脑脊液漏,平均随访时间(2.4 ± 0.5)年。

非迟发组和迟发组患者手术成功率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。非迟发组患者年龄显著高于迟发组($P < 0.05$)。迟发组脑膜炎病史显著高于非迟发组 $P < 0.05$ 。两组患者的放疗史差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。以是否为迟发性医源性脑脊液漏为因变量,以性别、年龄、放疗史、高血压史、糖尿病史、造成脑脊液漏的手术方式为自变量,进行二元逻辑回归,结果发现以上因素均非迟发性医源性脑脊液耳鼻漏相关的独立危险因素。见表 2。

表 1 迟发性医源性脑脊液耳鼻漏临床资料比较
例, $\bar{x} \pm s$

指标	非迟发组 ($n=25$)	迟发组 ($n=10$)	P
年龄/岁	56.4 ± 2.4	45.5 ± 2.7	0.015
性别			0.216
男	16	4	
女	9	6	
放疗史	4	2	0.721
高血压史	6	1	0.086
糖尿病史	4	0	0.303
手术方式			0.052
ESS	11	0	
经蝶垂体瘤手术	4	4	
开放性颅脑手术	8	4	
脑膜炎史	5	6	0.041
手术成功率/%	96.0	100.0	1.000

表 2 迟发性医源性脑脊液耳鼻漏危险因素分析

指标	B	$Wald$	OR	95% CI	P
年龄	-0.044	0.986	0.957	0.877~1.044	0.321
性别	0.820	0.551	2.270	0.261~19.767	0.458
放疗史	-0.566	0.141	0.568	0.029~10.949	0.708
高血压史	-0.996	0.506	0.370	0.024~5.737	0.477
糖尿病史	-19.507	0.000	0.000	0.000	0.999
手术方式	0.805	1.646	2.237	0.654~7.655	0.199

3 典型病例报告

患者,男,37 岁,2 年前行左颞叶海马杏仁核切

除术,术后半年开始觉左耳闷、鼻溢液。既往外院反复就诊史。我院 MRI 提示脑脊液耳漏可能(图 1a~b),鼻镜探查见清亮脑脊液自咽鼓管咽口流出(图 1c~d)。患者,女,56 岁,6 年前行经蝶垂体瘤

切除术,术后 4 年开始出现右侧鼻腔流清亮液体。既往 2 次外院手术修补史,考虑到同侧鼻中隔瓣、筛动脉瓣无法使用,采用左侧筛动脉瓣进行颅底修补,患者术后愈合佳(图 2)。

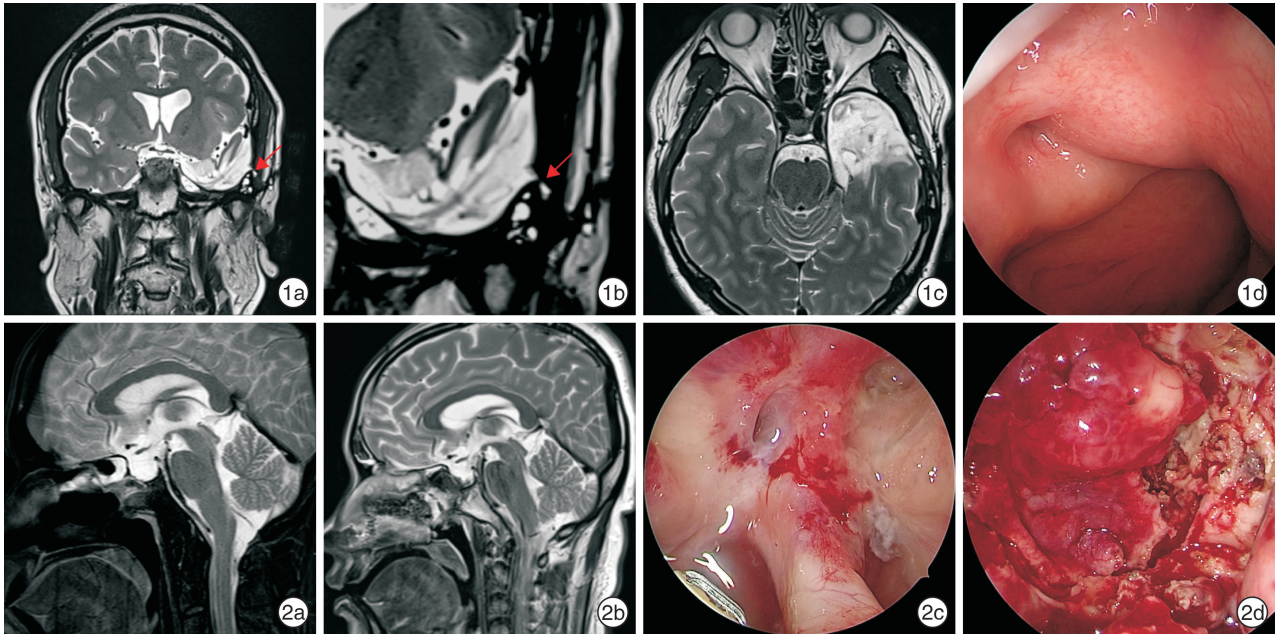


图 1 颅脑术后脑脊液耳漏 1a~b: MRI 提示可能的脑脊液漏部位; 1c: 颅脑术后颞叶脑水肿; 1d: 术中探查见清亮脑脊液自咽鼓管咽口流出; 图 2 垂体瘤术后脑脊液鼻漏 修补前(2a)、修补后(2b)影像学对比; 2c: 术中见清亮脑脊液流出; 2d: 采用对侧筛动脉瓣行颅底修补。

4 讨论

造成医源性脑脊液耳鼻漏的手术方式包括 ESS、经蝶垂体瘤手术、开放性颅脑手术以及放射治疗等^[9]。关于迟发性医源性脑脊液耳鼻漏的临床研究较少,既往研究报道造成迟发性脑脊液漏的原因包括修补材料、颅内压、原发病性质及部位等^[7]。既往研究报道,早期发现并干预 ESS 术后脑脊液漏,患者术后脑膜炎发生率越低^[1]。本研究中,迟发性医源性脑脊液耳鼻漏患者脑膜炎发生率显著高于非迟发组(20% vs 60%, $P=0.041$),提示迟发性医源性脑脊液耳鼻漏患者合并中枢神经系统感染的风险更高,且常存在诊断与治疗的延误。此外,非迟发性医源性脑脊液耳鼻漏患者的年龄显著高于迟发组患者,这可能与本研究纳入的群体异质性较大、样本量有限、疾病种类以及手术方式多样有关。

进一步行二元 Logistic 回归分析结果发现,性别、年龄、放疗史、高血压史、糖尿病史、造成脑漏的手术方式均非迟发性医源性脑脊液耳鼻漏的独立危险因素。放射性坏死所致脑脊液漏目前临床报道较少,可于放疗数年后发生^[10]。文献报道,单纯经蝶垂体瘤术后脑脊液漏发生率为 1.7%,联合伽马刀治疗后其脑脊液漏发生率可升高至 8.1%;放

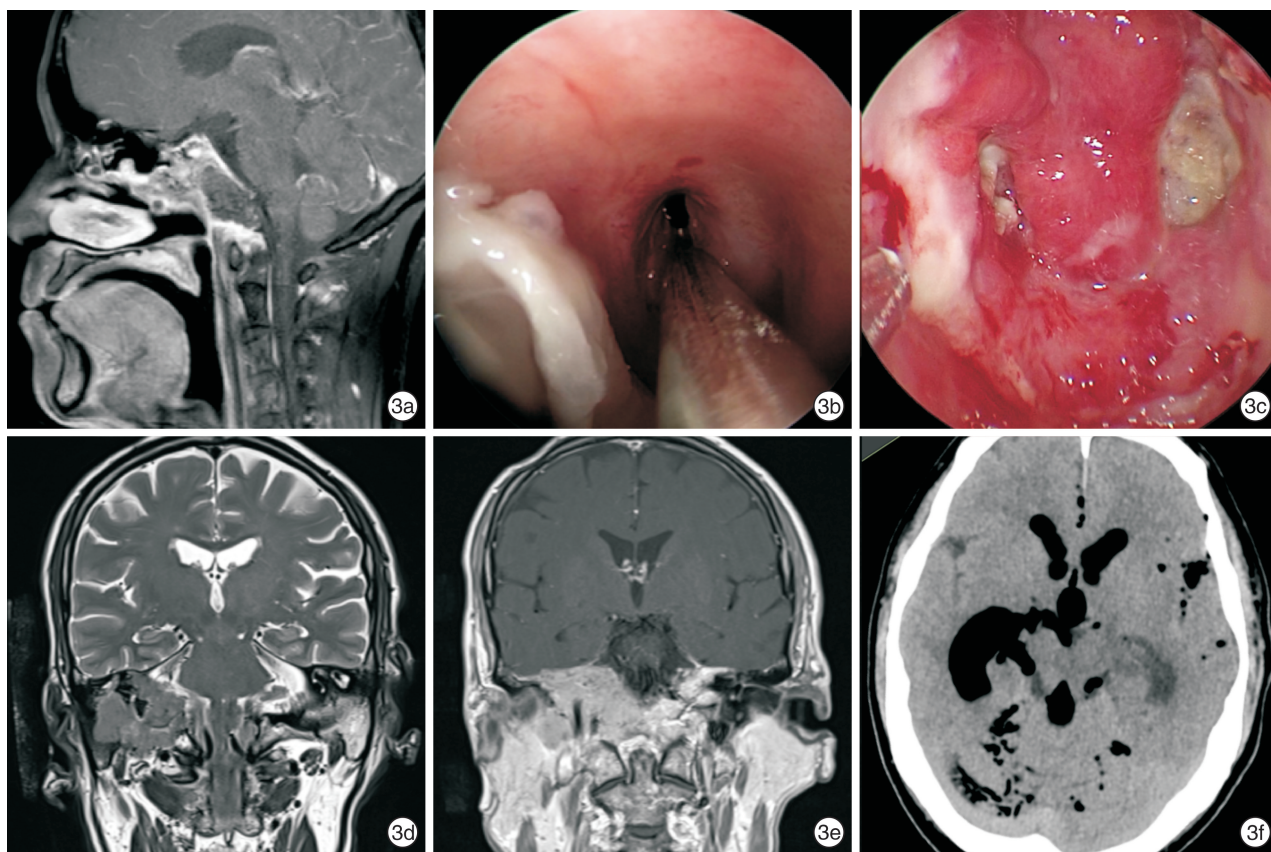
射性坏死、继发性空蝶鞍可能是造成迟发性脑脊液漏发生率升高的原因^[6]。放疗后颅底组织处于低氧、低血供、低细胞的“三低”状态,由此造成周围软组织黏膜坏死、脱落,病灶进一步发展导致颅底骨质坏死,波及硬膜,造成脑脊液漏(图 3)。既往研究报道,迟发性医源性脑脊液耳鼻漏患者既往更易合并放疗史^[11];然而本研究结果发现,2 组患者的放疗史差异并无统计学意义,可能需要扩大样本量进一步分析。

因修补材料导致迟发性脑脊液漏的因素包括组织瓣裂开、坏死、移位等^[7]。本研究团队对早期病例采用腹部游离脂肪、颞肌/筋膜等进行颅底重建;随着带蒂组织血管瓣运用的普及,我们逐渐采用血管化黏膜瓣进行颅底重建,该瓣膜有助于局部组织愈合、瘢痕化,从而保证了良好的临床效果。对于既往手术破坏蝶腭动脉影响鼻中隔瓣使用,筛动脉黏骨膜瓣可作为替代的选择^[11]。本研究中经蝶垂体瘤手术组近一半患者使用了筛动脉黏骨膜瓣进行颅底重建;对于开放性颅脑手术组,需根据缺损部位选择相应的颅底修补材料,包括鼻中隔瓣、筛动脉黏骨膜瓣、游离脂肪、颞肌/筋膜等。

综上所述,迟发性医源性脑脊液耳鼻漏患者合并中枢神经系统感染的风险更高,且常存在诊断与

治疗的延误。及时发现并干预,结合患者既往手术史、颅底缺损部位,选取合适的手术入路及颅底重建方式,对于促进患者术后恢复、减少神经系统后遗症

具有重要意义。然而本研究纳入的群体异质性较大,样本量有限,疾病种类以及手术方式较繁杂,且仅为单一机构的诊疗经验,尚需进一步的分析研究。



3a~c:鼻咽癌放疗后骨坏死致脑脊液鼻漏,术中见鼻咽部溃疡,清除坏死组织后,采用鼻中隔瓣行修补重建;3d~f:颞骨恶性肿瘤放疗后脑脊液耳漏、气颅。

图 3 放疗后脑脊液漏

参考文献

[1] Kubik M, Lee S, Snyderman C, et al. Neurologic sequelae associated with delayed identification of iatrogenic skull base injury during endoscopic sinus surgery(ESS)[J]. Rhinology, 2017, 55(1):53-58.

[2] 张胜男,姜彦,于龙刚,等.鼻内镜下脑脊液鼻漏修补术诊疗分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019, 33(12):1189-1195,1199.

[3] Preti A, Mozzanica F, Gera R, et al. Horizontal lateral lamella as a risk factor for iatrogenic cerebrospinal fluid leak. Clinical retrospective evaluation of 24 cases [J]. Rhinology, 2018, 56(4):358-363.

[4] Riesgo P, Mariño P, Platero A, et al. Postoperative CSF leakages after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: Analysis of a series of 302 surgical procedures[J]. Neurocirugia (Astur; Engl Ed), 2019, 30(5):215-221.

[5] 田维东,孟祥辉,周涛,等.内镜下经鼻入路垂体腺瘤切除术中及术后脑脊液漏的相关因素分析[J].中华神经医学杂志,2018,17(6):563-569.

[6] Perry A, Graffeo CS, Copeland WR 3rd, et al. Delayed Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea After Gamma Knife Radiosurgery with or without Preceding Transsphenoidal

Resection for Pituitary Pathology[J]. World Neurosurg, 2017, 100:201-207.

[7] London NR Jr, Mohyeldin A, Montaser AS, et al. Contributing factors for delayed postoperative cerebrospinal fluid leaks and suggested treatment algorithm[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2020, 10(6):779-784.

[8] Lee JJ, Kim HY, Dhong HJ, et al. Delayed Cerebrospinal Fluid Leakage After Treatment of Skull Base Tumors: Case Series of 9 Patients[J]. World Neurosurg, 2019, 132:e591-e598.

[9] Tang R, Mao S, Li D, et al. Treatment and Outcomes of Iatrogenic Cerebrospinal Fluid Leak Caused by Different Surgical Procedures [J]. World Neurosurg, 2020, 143:e667-e675.

[10] 高文翔,吴剑,史剑波,等.鼻咽癌调强放疗致迟发性脑脊液鼻漏 1 例[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 35(10):941-943.

[11] Mao S, Li M, Li D, et al. Septal floor rotational flap pedicled on ethmoidal arteries for endoscopic skull base reconstruction[J]. Laryngoscope, 2019, 129(12): 2696-2701.

(收稿日期:2021-05-13;修回日期:2021-11-07)