

尼莫地平对重型脑外伤患者脑血流动力学参数的影响

周雄鄂袁向宇袁徐如祥袁清华袁柯以铨袁杨志林 渊第一军医大学珠江医院神经外科袁广东 广州 510282冤

摘要 目的 观察钙拮抗剂尼莫地平对重型颅脑损伤患者脑血流动力学参数渊CVHI冤的影响和指导尼莫地平的临床应用。方法 选择 80 例重型颅脑损伤患者按照完全随机设计分为 2 组 常规治疗组接受开颅手术 尧止血 尧脱水 尧抗炎 尧激素等综合治疗 尼莫地平治疗组在常规治疗的同时尧加用尼莫地平治疗 尧连续用药达伤后 30 d 遥采用 CVALH-450 型脑血流动力学检测仪观察伤侧颈动脉血流平均速度(V_{mean}) 尧平均血流量(Q_{mean}) 尧脑血管阻力和动态血管阻力 遥结果 严重脑外伤后 V_{mean} 尧Q_{mean} 明显下降 尧脑血管阻力与动态血管阻力明显升高 遥尼莫地平治疗组的上述指标均比常规治疗组有提前改善 ,两组有显著差异(P<0.01) 遥而且尼莫地平治疗组的预后明显好于常规治疗组 遥结论 尼莫地平具有改善重型颅脑损伤患者脑血液循环及预后的作用 遥

关键词 尼莫地平 脑损伤 脑血流动力学

中图分类号 院 651.15;R972.4 文献标识码 院 文章编号 院 000-2588(2002)06-0527-03

Effects of nimodipine on the cerebrovascular hemodynamics in patients with severe head injuries

ZHOUXiong-e,WANGXiang-yu,XURu-xiang,WANGQing-hua,KEYi-quan,YANGZhi-lin

Department of Neurosurgery,ZhujiangHospital,FirstMilitaryMedicalUniversity,Guangzhou510282,China

Abstract: Objective To observe the effects of calcium-antagonist nimodipine on the cerebrovascular hemodynamic indices (CVHI) in patients with severe head injuries, thereby to facilitate the clinical application of this drug. Methods Eighty patients with severe head injuries were randomly divided into two groups: one group received conventional therapy, including craniotomy, hemostasis, dehydration, anti-infection and corticosteroid administration and the other group received nimodipine on the basis of conventional therapy lasting till 30 days after injuries. CVHI, including mean blood flow velocity (V_{mean}), mean blood flow (Q_{mean}) in the carotid artery on the injured side, resistance (R) and dynamic resistance (DR) of cerebral vessels, were measured by CVALH-450 cerebrovascular hemodynamics analyzer (Fudan University, Shanghai, China). Results Obvious reduction in V_{mean} and Q_{mean} with marked increase in R and DR occurred after severe head injury. The indices of nimodipine group were significantly improved and the patients had better prognosis in comparison with conventional therapy group. Conclusion Nimodipine is effective in promoting cerebral circulation and improving the prognosis of patients with severe head injuries.

Key words: nimodipine; brain injuries; cerebrovascular hemodynamics

尼莫地平治疗重型颅脑损伤的临床研究已见报道^{〔1〕}袁但尼莫地平对重型颅脑损伤后脑血流动力学参数(cerebrovascular hemodynamic indices, CVHI)影响的研究报道甚少遥我们自 1997 年~2000 年对 80 例急性重型颅脑损伤患者进行分组研究袁并观察了尼莫地平对重型颅脑损伤患者 CVHI 的影响遥

1 对象与方法

1.1 对象

选择 80 例重型颅脑损伤患者袁男 48 例尧女 32 例袁年龄 16~50 岁袁平均 29 岁遥要求既往无高血压病尧心脏病袁无脑血栓形成袁无颈动脉狭窄史袁受伤时无心尧肺尧肝尧肾尧脾等内脏严重合并伤袁无出血性休克遥

以格拉斯哥伤情评分臆 8 分为重型颅脑创伤诊断及纳入标准遥80 例中硬膜下血肿与脑挫裂伤并存者 46 例袁硬膜外血肿与脑挫裂伤并存者 20 例袁脑挫裂伤与脑内血肿并存者 14 例遥

1.2 治疗方法

将 80 例患者按完全随机设计分为两组 渊常规治疗组和尼莫地平治疗组冤各 40 例遥经统计检验显示两组具有足够的可比性遥常规治疗组行开颅手术清除血肿和减压 尧脱水 尧止血 尧抗炎 尧激素等综合治疗措施遥尼莫地平治疗组于入院当天或急诊手术后袁在常规治疗的基础上每日加用尼莫地平 10mg 袁将其溶于 250ml 10% 葡萄糖中袁避光持续匀速静脉滴注 8 h 遥于伤后第 3 日开始袁在静脉滴注尼莫地平结束前 30~60min 袁以尼莫地平片剂 60mg 鼻饲遥连续用药 14 d 后改为单用尼莫地平片剂 60mg 每日 3 次胃肠道给药袁连续服用至伤后或手术后 30 d 遥

1.3 仪器尧药品及检测方法

采用上海复旦大学生物力学研究所研制生产的

收稿日期 院 001-12-27

基金项目 院 全军医药卫生九五攻关课题 渊62008冤 全军临床医学中青年人才培养基金

作者简介 院 周雄鄂(1962-)袁男袁1998 年毕业于第一军医大学袁硕士尧副主任医师 尧电话 院 20-85143262

CVALH-450型脑血流动力学检测仪遥使用药品为德国 Bayer 公司生产的尼莫地平注射剂渊0ml 瓶装渊瓶含尼莫地平 10mg冤及片剂 渊每片含尼莫地平 30mg冤对每例患者于伤后或手术后 1尧尧尧0尧尧尧 1d 在使用尼莫地平之前袁采用脑血流动力学检测仪的超声多普勒及压力探头分别于左右两侧颈动脉探测袁对血流速度及压力脉搏波采样袁计算机分析得出 CVDI 值遥

1.4 统计学分析

采用 SPSS 9.0 统计软件对所采集的数据组进行组间均数 t 检验袁样本率之间比较采用 字检验遥

2 结果

2.1 可比性分析

两组病例性别尧年龄尧颅脑损伤程度尧接受治疗的

时间尧脑外伤的具体分型及手术治疗时间经统计学处理显示均无显著差异袁具有足够的可比性遥

2.2 CVDI 变化

从表 1 和表 2 中可以看出渊渊冤常规治疗组于伤后第 1 天起平均血流速度渊 V_{mean} 冤平均血流量渊 Q_{mean} 冤下降袁脑血管阻力尧动态血管阻力上升袁在伤后第 3 天均达最显著水平袁然后逐渐恢复袁但至伤后第 21 天 V_{mean} 尧 Q_{mean} 尧脑血管阻力与正常值比较仍有显著差异渊 $P < 0.01$ 冤渊冤冤尼莫地平治疗组 V_{mean} 尧 Q_{mean} 尧脑血管阻力尧动态血管阻力虽在伤后也有类似改变袁但于伤后第 3 天始有部分改善袁与常规治疗组比较有显著差异 $P < 0.05$ 尧 $P < 0.01$ 尧脑血管阻力尧动态血管阻力于伤后第 10 天与常规治疗组相比差异进一步增大渊 $P < 0.01$ 冤且均已开始接近正常水平遥

2.3 预后

表 1 急性重型颅脑损伤常规治疗组伤侧 CVDI 值 (n=40, \bar{x} 依D)

Tab.1 Indices for cerebrovascular hemodynamics on injured side of patients with severe head injuries in conventional therapy group (n=40, Mean依D)

| Objective | Normal index | Index on different days after injury (d) | | | | | |
|--------------------|--------------|--|---------------|---------------|----------------|----------------|--------------|
| | | 1 | 3 | 7 | 10 | 14 | 21 |
| V_{mean} | 24.08依.30 | 17.38依.01** | 17.75依.85** | 14.18依.12** | 15.79依.12** | 18.96依.80** | 21.94依.20* |
| Q_{mean} | 10.35依.74 | 6.96依.28** | 6.14依.17** | 7.04依.45** | 8.26依.75** | 9.17依.08** | 9.36依.12* |
| Resistance | 1186.0依82 | 1348.0依98** | 1682.0依03** | 1643.0依79** | 1517.0依85** | 1473.0依84* | 1337.0依14* |
| Dynamic resistance | 156.20依9.37 | 214.20依7.60** | 302.81依2.20** | 274.80依8.30** | 285.25依06.20** | 228.24依09.50** | 198.29依4.40* |

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs normal index

表 2 急性重型颅脑损伤尼莫地平治疗组伤侧 CVDI 值 (n=40, \bar{x} 依D)

Tab.2 Indices for cerebrovascular hemodynamics on injured side of patients with severe head injuries in nimodipine group (n=40, Mean依D)

| Objective | Normal index | Index on different days after injury (d) | | | | | |
|--------------------|--------------|--|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------|
| | | 1 | 3 | 7 | 10 | 14 | 21 |
| V_{mean} | 24.08依.30 | 17.60依.75** | 15.42依.74** | 16.02依.57** | 21.25依.25** | 22.00依.24** | 23.83依.51* |
| Q_{mean} | 10.35依.74 | 7.12依.16** | 7.06依.42** | 9.36依.57** | 9.92依.08** | 10.19依.25** | 10.24依.30** |
| Resistance | 1186.0依82.0 | 1327.0依89.0** | 1509.9依43.0** | 1271.0依69.0** | 1159.0依08.0** | 1198.9依67.0** | 1168.5依94.0 |
| Dynamic resistance | 156.20依9.37 | 228.04依8.14* | 234.45依9.60** | 195.50依4.50** | 179.54依7.50** | 145.12依3.37** | 166.23依7.73 |

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs the index of conventional therapy group # $P < 0.05$ 袁# $P < 0.01$ vs normal index

两组预后按格拉斯哥结果分级评分渊渊)分为预后良好和预后不良袁其中预后不良包括重残尧植物生存尧死亡遥常规治疗组预后良好率为 55%渊2/40 例冤袁预后不良率为 45%渊8/40 例冤渊冤尼莫地平治疗组预后良好率为 70%渊8/40 例冤袁预后不良率为 30%渊2/40 例冤袁两组预后对比有显著差异渊 $P < 0.01$ 冤遥

3 讨论

对重型颅脑损伤后脑血流动力学进行研究不仅可以了解重型颅脑损伤后脑血液循环变化的规律及受伤后不同时期脑血管的功能状态袁而且可以根据检测结果来指导对该类患者的临床用药和治疗袁尤其适用于指导血管活性药物的应用遥动物实验及临床资料

均显示袁VDI 值能正确反映脑血管的病理生理变化袁其压力学参数渊脑血管阻力尧动态阻力冤在反映脑微循环状态及脑血管自动调节功能方面很有意义渊渊)遥

既往我们的研究发现渊渊)袁重型颅脑外伤后 CVDI 有显著变化袁主要表现为脑血流速度尧脑血流量在外伤后出现明显下降袁继之出现高灌注或逐渐恢复的过程遥在本研究中袁重型颅脑损伤后早期伤侧或双侧大脑半球的脑血流动力学指标即发生明显变化袁常规治疗组表现为 V_{mean} 和 Q_{mean} 下降尧脑血管阻力和动态阻力增高渊表 1冤渊冤至伤后第 3 天上述指标的变化最为明显渊 $P < 0.01$ 冤渊冤脑血管阻力尧动态阻力均显著异常渊 $P < 0.01$ 冤渊冤其中 V_{mean} 和 Q_{mean} 变化与既往的发现一致渊渊)袁而脑血管阻力和动态阻力增高说明脑血管外周阻力显著增

高并伴有脑血管自动调节功能下降。经常规综合治疗后虽然这些 CVDI 值逐渐恢复,但至伤后第 21 天仍未完全恢复正常。这表示急性重型颅脑损伤后脑血管血流动力学、脑微循环功能和脑血管自动调节功能的恢复所需的时间较长。从表 2 可以看出,受伤后的初期,尼莫地平治疗组与常规治疗组比较, CVDI 值并无显著差异。但至伤后第 7 天, Q_{mean} 、脑血管阻力、动态阻力较常规治疗组已出现显著差异 ($P < 0.01$)。这表明脑血流异常开始恢复。伤后第 10 天, V_{mean} 、 Q_{mean} 、脑血管阻力、动态阻力与常规组比较差异显著 ($P < 0.01$)。且各值已接近正常。说明使用尼莫地平治疗急性重型颅脑损伤患者时,可使脑血流动力学功能状态的恢复较常规治疗组明显提前。脑循环功能的改善必定为脑功能的恢复提供了有利条件。从治疗结果可以看出,常规治疗组预后良好率为 55%, 预后不良率为 45%。而尼莫地平治疗组预后良好率达 70%, 预后不良率下降至 30%。使用尼莫地平明显地改善了预后。

尼莫地平用于急性颅脑损伤的救治及其对该类伤者脑血管血流动力学发生影响的机制较为复杂。一些研究表明,颅脑损伤时由于脑干和丘脑下部受到强烈刺激,以及脑内 5-羟色胺、去甲肾上腺素、肾上腺素、血管紧张素等介质的释放,可导致脑神经细胞、胶质细胞、血管平滑肌细胞及脑微血管内皮细胞内严重 Ca^{2+} 超载。受伤后 30min 至 1h 细胞内 Ca^{2+} -ATP 酶及 Na^{2+} - K^{+} -ATP 酶活性抑制,从而使细胞功能受损。 Ca^{2+} 超载还导致神经细胞骨架破坏、细胞核、胞浆、胞膜中的蛋白质代谢障碍、细胞核固缩、细胞变形与胞浆中空泡形成、细胞脂质膜受损、通透性增加,可导致神经细胞肿胀及死亡。平滑肌及血管内皮细胞 Ca^{2+} 超载导致血管痉挛加重而使脑缺血、缺氧。同时血管内皮细胞超载使血脑屏障通透性增加,产生血管源性脑水肿,进一步加重继发性损害。研究表明,钙拮抗剂可以通过阻断神经细胞、胶质细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞膜上的 Ca^{2+} 通道而防止细胞内 Ca^{2+} 超载。这样一方面可阻止脑神经细胞死亡,另一方面又能防止血管平滑肌细胞及血管内皮细胞 Ca^{2+} 超载,从而达到防止血管源性脑水肿和防止血管痉挛所致的脑缺血、缺氧。这样就可以从直接和间接两方面发挥防止或减轻继发性脑损伤的作用。尼莫地平虽可以防止脑血管痉挛的发生或发展,但对已发生严

重 Ca^{2+} 超载而痉挛的脑血管无主动扩张作用。故主张在脑外伤后早期应用。本研究也证明了脑外伤后早期应用尼莫地平可以阻止脑血管痉挛的发生或加重的理论。综上所述,重型颅脑外伤后早期应用尼莫地平可改善脑的血液循环,减轻继发性脑损伤,促进脑功能恢复。

参考文献

- 徐如祥, 陈长才, 杨俊. 钙拮抗剂尼莫地平救治重型颅脑损伤的临床研究. 第一军医大学学报, 1996, 6(2): 71-3.
- XuRX, ChenCC, YangJ, et al. Effects of calcium antagonist nimodipine on patients with severe craniocerebral trauma. J First Mil Med Univ, 1996, 6(2): 71-3.
- The European study group on nimodipine in severe head injury: a multicentre trial on the efficacy of nimodipine on outcome after severe head injury. Neurosurg, 1994, 35(5): 797-804.
- 高立达. 颅脑损伤概述. 见: 阮忠诚. 神经外科学. 武汉: 湖北科学技术出版社, 1998, 279-307.
- 王京, 史荫绵, 李惜惜. 中风患者脑血管血流动力学参数变化与相关分析. 医用生物力学, 1997, 12(1): 44-7.
- 王文浩, 陈长才, 袁向宇. 颅脑损伤患者脑血流动力学参数变化的临床研究. 临床神经病学杂志, 1998, 11(5): 264-6.
- WangWH, ChengCC, WangXY, et al. The clinical study on the change of cerebral hemodynamics in patients with brain injury. Clin Neurol, 1998, 11: 264-6.
- 徐如祥, 袁永勤, 袁向宇. 亚低温对重型颅脑损伤后脑循环动力学的影响. 创伤外科杂志, 1999, 1(3): 144-7.
- XuRX, XiaYQ, WangXY. The effect of mild hypothermia on the cerebral hemodynamics of severe head injury. J Trauma Surg, 1999, 1(3): 144-7.
- ShapiraY, KufteincMM, StomD. Accumulation of calcium in the brain following head trauma. Neuro Res, 1989, 11(3): 169-72.
- 徐如祥, 易声禹. 脑损伤后神经细胞 Ca^{2+} 通道变化及其对 BBB 和脑水肿的影响. 第一军医大学学报, 1994, 14(1): 6-8.
- XuRX, YiSY. The changes of neuronal Ca^{2+} channel and effect on BBB permeability and cerebral edema associated with brain injury. First Mil Med Univ, 1994, 14(1): 6-8.
- OlesenSP. A calcium-dependent reversible permeability increase in microvessels in frog brain induced by serotonin. J Physiol Lond, 1985, 361: 103-13.
- SakakiT, TsunodsS, MorimotoT. The influence of the calcium antagonist nimodipine and induced hypertension on the behavior of the cerebral pial arteries, the blood brain barrier, cerebral edema, and cerebral infarction in cats with one-hour occlusion of the middle cerebral artery. Neurosurgery, 1991, 28(2): 267-72.

责任编辑 隰锦雅 宛