

法舒地尔辅助尼莫地平对脑动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛血流动力学和脑脊液指标的影响



黄振山,张永明,刘家传,张 星,温玉东

摘要:目的 探究法舒地尔辅助尼莫地平治疗脑动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛对脑血流动力学、脑脊液指标及预后的影响。方法 选取2014年1月—2017年12月于我院神经外科行动脉栓塞治疗并术后发生脑血管痉挛的病人80例。采用随机数字法分为观察组(40例)和对照组(40例),对照组单用尼莫地平,观察组在此基础上辅以法舒地尔。比较两组治疗前后大脑中动脉(MCA)、大脑后动脉(PCA)的血流速度、脑脊液S100蛋白及血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平,评估格拉斯哥昏迷(GCS)评分、Barthel指数及神经功能缺损(NFI)评分,统计用药期间不良反应发生率、术后30d脑梗死发生率。**结果** 治疗前,两组MCA与PCA平均血流速度比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组MCA及PCA平均血流速度均减低,且观察组减低更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗前脑脊液S100蛋白及血清NSE水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组脑脊液S100蛋白及血清NSE水平降低,观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前两组GCS、Barthel指数及NFI评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组GCS、Barthel指数评分高于对照组,NFI评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率分别为10.0%和7.5%,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.157, P = 0.692$)。观察组与对照组术后30d脑梗死发生率分别为2.5%和15.0%,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.305, P = 0.038$)。**结论** 法舒地尔联合尼莫地平治疗动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛可有效改善脑血流状态,促进神经功能恢复,预防脑梗死。

关键词:脑动脉瘤栓塞;脑血管痉挛;血流动力学;脑脊液;法舒地尔;尼莫地平

中图分类号:R743.3 R255.2 **文献标识码:**A **doi:**10.12102/j.issn.1672-1349.2019.20.007

Effects of Fasudil Plus Nimodipine on Hemodynamics and Cerebrospinal Fluid Indexes in Cerebral Vasospasm after Embolization of Intracranial Aneurysm

HUANG Zhenshan,ZHANG Yongming,LIU Jiachuan,ZHANG Xing,WEN Yudong

The 105th Hospital of PLA,Hefei 230001,Anhui,China

Corresponding Author:ZHANG Yongming

Abstract Objective To explore the effects of fasudil plus nimodipine on cerebral hemodynamics,cerebrospinal fluid (CSF) index and prognosis in cerebral vasospasm (CVS) after embolization of intracranial aneurysm (ICA).**Methods** Eighty patients with CVS after embolization of ICA in department of neurosurgery from January 2014 to December 2017 were randomly divided into two groups:the control group ($n = 40$) treated with nimodipine,and the observation group ($n = 40$) treated with fasudil plus nimodipine.The blood flow velocity,CSF S100 protein and serum neuron-specific enolase (NSE) levels in the middle cerebral artery (MCA) and posterior cerebral artery (PCA) were compared between the two groups before and after treatment.The scores of Glasgow Coma Scale (GCS),Barthel index (BI) and Nerve Function Impairment (NFI) were evaluated.The incidences of adverse reactions during the drug use period and the incidence of cerebral infarction 30 days after operation were observed.**Results** There was no significant difference in the mean blood flow velocity of MCA and PCA between the two groups before treatment ($P > 0.05$).After treatment,the mean blood flow velocity of MCA and PCA decreased in two groups,which were lower in the observation group than that in the control group ($P < 0.05$).There was no significant difference in the CSF S100 protein and serum NSE levels between the two groups before treatment ($P > 0.05$).After treatment,the CSF S100 protein and serum NSE levels decreased in two groups,which were lower in the observation group than that in the control group ($P < 0.05$).There was no significant difference in the scores of GCS,BI and NFI between the two groups before treatment ($P > 0.05$).After treatment,the GCS and BI scores of the observation group were significantly higher than those of the control group,while the NFI score was lower than that of the control group ($P < 0.05$).The incidence of adverse reactions were 10.0% in the observation group,and 7.5% in the control group,respectively,and the difference was not statistically significant ($\chi^2 = 0.157, P = 0.692$).The incidence of cerebral infarction was 2.5% in the observation group and 15.0% in the control group at 30 days after operation,respectively,and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.305, P = 0.038$).**Conclusion** Fasudil and nimodipine can effectively improve cerebral blood flow,promote neurological recovery,and prevent cerebral infarction in patients with CVS after embolization of ICA.

Keywords:intracranial aneurysm embolization; cerebral vasospasm; hemodynamics; cerebrospinal fluid; fasudil; nimodipine

作者单位 中国人民解放军第一〇五医院(合肥 230001)

通讯作者 张永明,E-mail:huangzs2000@sina.com

引用信息 黄振山,张永明,刘家传,等.法舒地尔辅助尼莫地平对脑动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛血流动力学和脑脊液指标的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(20):3104-3107.

脑动脉瘤 (intracranial aneurysm, ICA) 是神经系统常见疾病,在急性脑血管意外中仅次于脑梗死和高血压性脑出血位居第三。脑动脉瘤破裂可引起蛛网膜下腔出血,具有极高的致死、致残率^[1]。局部血管内栓塞术可快速有效地控制出血,是治疗脑动脉瘤的首选术式之一。但研究发现,行动脉栓塞治疗的脑动脉瘤病人术后脑血管痉挛 (cerebral vasospasm, CVS) 发生率高达 35%~60%,由此造成的脑梗死发病率达 15%~25%,严重影响病人的预后和生活质量^[2]。目前临床上常采用经动脉灌注血管舒张剂——尼莫地平对栓塞术后 CVS 进行预防和治疗,尼莫地平主要是通过扩张脑循环远端的小动脉和细小动脉发挥作用,效果已得到广泛认可。近年来,新型抗血管痉挛药——法舒地尔对 CVS 中的作用受到了关注,与尼莫地平不同,该药的抗血管痉挛机制是抑制脑血管平滑肌细胞收缩。本课题旨在分析两种不同机制的抗血管痉挛药物联合治疗 CVS 的临床效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料 入选 2014 年 1 月—2017 年 12 月我院神经外科收治的动脉栓塞术后 CVS 病人 80 例。采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组 40 例。观察组男 22 例,女 18 例,年龄 21~64(46.5±2.0)岁;动脉瘤部位:前交通动脉 13 例,后交通动脉 11 例,大脑中动脉 7 例,大脑前动脉 6 例,椎-基底动脉 3 例;动脉瘤破裂到手术时间 4~21(8.4±2.6)h; Hunt-Hess 分级:Ⅰ级 15 例,Ⅱ级 18 例,Ⅲ级 7 例。对照组男 23 例,女 17 例;年龄 26~65(45.7±1.6)岁;动脉瘤部位:前交通动脉 15 例,后交通动脉 10 例,大脑中动脉 6 例,大脑前动脉 5 例,椎-基底动脉 4 例;动脉瘤破裂到手术时间 3~24(9.1±2.4)h; Hunt-Hess 分级:Ⅰ级 13 例,Ⅱ级 20 例,Ⅲ级 7 例。两组病人性别、年龄等临床资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。参与本研究的病人都签署了知情同意书,本研究经我院伦理委员会审核通过。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:经脑血管造影 (CTA) 或数字减影血管造影 (DSA) 确诊为脑动脉瘤破裂出血;于我院行血管内介入手术 (动脉瘤破裂至手术时间 < 48 h); 术后 14 d 出现症状性或无症状性 CVS (症状性 CVS 狭窄率 $\geq 50\%$, 无症状性 CVS 狭窄率 \geq

70%); 所有研究对象家属均签署知情同意书。排除标准:合并颅内血管畸形、重要脏器功能不全、代谢性疾病、精神疾病,其他原因继发的 CVS,妊娠或哺乳期女性。

1.3 方法 两组病人均于全身诱导麻醉下行动脉瘤栓塞术,术后给予高压氧、降压、脱水、抗感染等对症治疗。对照组:尼莫地平注射液 [上海信谊金朱药业有限公司,国药准字 H20030151,规格 10 mg(100 mL)] 以 4 mL/h 速度 24 h 持续微量泵静脉注射,连用 14 d。观察组:在对照组基础上辅以盐酸法舒地尔注射液 [天津红日药业股份有限公司,国药准字 H20040356,规格 2 mL(30 mg)] 30 mg 溶于 100 mL 生理盐水中每日 2 次静脉输注,连用 14 d。用药过程中注意监测血压,若收缩压 ≤ 70 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 立即停药。

1.4 观察指标 采用西门子公司提供的经颅多普勒超声仪 (型号: $\times 300$ Premium) 监测治疗前后大脑中动脉 (MCA) 及大脑后动脉 (PCA) 平均血流速度^[3]。于第 3 腰椎、第 4 腰椎间隙行蛛网膜下腔穿刺留取 4 mL 脑脊液用于 S100 蛋白水平检测,检测方法为酶联免疫吸附法。收集 2 mL 空腹肘正中静脉血,采用电化学发光免疫分析法测定治疗前后血清神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 水平。采用神经功能缺损 (NFI) 评分评价治疗前后神经功能状态,总分 45 分,分值越高,神经功能缺损越严重^[4]。采用格拉斯哥昏迷 (GCS) 评分评价治疗前后意识状态,总分 3~15 分,分值越低代表意识状态越差。采用 Barthel 指数评价病人生活质量,总分 100 分,得分越高代表生活质量越好。统计两组病人用药期间不良反应发生情况及术后 30 d 脑梗死发生情况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 21.0 软件对数据进行分析处理。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用率 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 颅内血流动力学状态 治疗前,两组 MCA 与 PCA 平均血流速度比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组 MCA 及 PCA 平均血流速度均减低,且观察组减低更明显,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 两组治疗前后 MCA、PCA 平均血流速度比较($\bar{x} \pm s$)

cm/s

组别	例数	MCA		PCA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	98.4±17.1	81.4±11.8 ¹⁾	51.2±10.7	41.5±12.6 ¹⁾
对照组	40	97.5±15.9	86.3±14.3 ¹⁾	53.5±11.4	47.1±9.8 ¹⁾
t 值		0.331	-7.346	-0.741	-8.531
P		0.752	0.000	0.573	0.000

与本组治疗前相比, 1) $P < 0.05$

2.2 脑脊液及血清相关指标 两组治疗前脑脊液 S100 蛋白及血清 NSE 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组脑脊液 S100 蛋白及血清

NSE 水平均降低, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 两组治疗前后脑脊液 S100 蛋白及血清 NSE 水平($\bar{x} \pm s$)

μg/L

组别	例数	脑脊液 S100 蛋白		血清 NSE	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	0.33±0.10	0.08±0.02 ¹⁾	18.54±3.11	14.55±3.16 ¹⁾
对照组	40	0.36±0.08	0.17±0.09 ¹⁾	18.82±2.86	16.37±3.32 ¹⁾
t 值		-1.204	-7.156	-0.561	-5.537
P		0.133	0.000	0.423	0.003

与本组治疗前相比, 1) $P < 0.05$

2.3 意识状态、神经功能及生活质量 治疗前两组 GCS、Barthel 指数及 NFI 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 观察组 GCS、Barthel 指数评分

高于对照组, NFI 评分低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 3。

表 3 两组治疗前后 GCS 评分、Barthel 指数及 NFI 评分比较($\bar{x} \pm s$)

分

组别	例数	GCS 评分		Barthel 指数		NFI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	7.1±1.5	12.8±1.6 ¹⁾	33.8±6.2	62.3±9.4 ¹⁾	15.2±1.8	7.5±2.7 ¹⁾
对照组	40	7.4±1.2	10.3±2.0 ¹⁾	32.5±5.7	47.5±8.1 ¹⁾	15.9±2.1	10.8±2.3 ¹⁾
t 值		-0.374	5.269	1.004	6.331	-0.981	-5.312
P		0.733	0.003	0.256	0.001	0.306	0.004

与本组治疗前相比, 1) $P < 0.05$

2.4 不良反应及脑梗死发生率 观察组用药期间出现 4 例(10.0%)不良反应, 分别为血压下降 2 例, 胃肠道反应 2 例。对照组用药期间出现 3 例(7.5%)不良反应, 分别为血压下降 1 例, 皮疹 1 例, 胃肠道反应 1 例。所有病人经对症处理后症状缓解未影响继续用药。观察组与对照组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.157, P = 0.692$)。观察组与对照组术后 30 d 脑梗死发生率分别为 2.5% 和 15.0%, 两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.305, P = 0.038$)。

3 讨论

CVS 是脑动脉瘤血管内介入治疗常见且严重的并发症, 脑动脉栓塞术后 CVS 发病率高达 35% ~

60%, 其中 18% 的病人进展为急性脑梗死, 严重影响手术效果和生活质量。目前医学界对于脑栓塞术后 CVS 发病机制尚未完全明确, 有学者指出可能与血液在蛛网膜下腔对血管的化学性刺激、水肿的机械性压迫及手术时间过长有关^[5], 此外一氧化氮、内皮素及炎症细胞因子也参与了 CVS 的发生和发展^[6]。血管内动脉栓塞术后 2 周是 CVS 发病的高峰期, 此时若病人出现明显的症状波动, 如颅内压升高、意识状态恶化或新的局灶性神经功能缺损症状, DSA 观察到颅内血管和各级分支呈现持续性的收缩和痉挛状态, 经颅多普勒超声(TCD)可见相应血管内血流平均速度加快, 则 CVS 诊断确立^[7]。

CVS 一经诊断,需要采取积极措施预防血管狭窄进一步加重形成急性脑梗死。尼莫地平是一种二氢吡啶类 Ca^{2+} 通道阻滞剂,正常情况下,平滑肌的收缩依赖于 Ca^{2+} 进入细胞内,引起跨膜电流的去极化。尼莫地平可有效地阻止 Ca^{2+} 进入细胞内,达到抑制平滑肌收缩、解除脑血管痉挛的作用^[8]。此外,动物试验证实,尼莫地平还可通过抑制血小板及内皮细胞释放血管活性物质起到改善微循环的作用^[9]。2010 年美国卒中中心将尼莫地平列为防治 CVS 的一线药物,但随着其在临床中的广泛应用及研究的不断深入,学者们发现尼莫地平治疗 CVS 仅可起到缓解症状的作用,对脑梗死发生率和远期预后并无助益^[10-11]。法舒地尔为 RHO 激酶抑制剂,其解痉作用的主要机制为消除 RHO 激酶对肌球蛋白轻链磷酸酯酶活性的干扰,拮抗钙离子敏化效应,降低内皮细胞的张力^[12]。除此之外,法舒地尔还可抑制炎症细胞迁移和炎症因子合成释放、上调一氧化氮水平,从而减轻神经元的继发性损伤,促进神经功能恢复^[13]。

本研究将尼莫地平与法舒地尔联合用于 CVS 的防治中,结果显示,观察组 MCA、PCA 平均血流速度、脑脊液 S100 蛋白及血清 NSE 水平均低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。颅内大血管的血流速度反映了动脉痉挛及狭窄的程度^[14],血流速度的明显改善说明联合用药的解痉、扩血管效果优于单独用药。脑脊液 S100 蛋白是一种神经组织蛋白,与血清 NSE 相同,其在脑脊液中的浓度高低与神经细胞受损程度呈正比^[15],观察组 S100 蛋白及 NSE 水平显著降低,说明联合用药在减轻神经元损伤、促进神经功能恢复方面的作用优于单独用药。观察组病人在意识状态 (GCS 评分)、生活质量 (Barthel 指数评分) 及神经功能 (NFI 评分) 恢复方面均较对照组理想,术后 30 d 脑梗死发生率较对照组降低了 12.5%,进一步说明了联合用药的优势。

法舒地尔联合尼莫地平治疗动脉瘤栓塞术后 CVS 可有效改善脑血流状态,促进神经功能恢复,预防

脑梗死。

参考文献:

- [1] 陈荣彬,吴学铭,赵亮,等.动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的诊断和治疗进展[J].第二军医大学学报,2018,39(1):86-91.
- [2] 胡新永,来海鸥,姬利,等.夹闭及栓塞治疗颅内动脉瘤对蛛网膜下腔出血患者脑血管痉挛及神经功能的影响[J].广西医科大学学报,2017,34(1):100-102.
- [3] 王鹏,林涛,车海江.法舒地尔联合尼莫地平治疗脑动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛疗效观察[J].临床军医杂志,2017,45(1):69-72.
- [4] 赵继宗.神经外科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2012:512-516.
- [5] 曹雨,王崇谦,康波,等.动脉瘤性蛛网膜下腔出血后致脑血管痉挛的发病机制分析[J].现代生物医学进展,2013,10(9):1786-1788.
- [6] 彭过.颅内动脉瘤的显微外科手术治疗及脑血管痉挛的防治策略[J].中国实用医药,2018,13(6):33-34.
- [7] 周桂龙,侍海存,赵强,等.法舒地尔联合尼莫地平预防动脉瘤性蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛的疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2012,15(13):9-12.
- [8] TAM A K, KAPADIA A, ILODIGWE D, et al. Impact of global cerebral atrophy on clinical outcome after subarachnoid hemorrhage [J]. J Neurosurg, 2013, 119(1):198-206.
- [9] 陆弘盈,谭适,覃重桥,等.经导管持续注入尼莫地平治疗颅内动脉瘤栓塞术并发脑血管痉挛的疗效[J].广西医学,2016,38(8):1072-1074.
- [10] 刘永飞,赵贵锋.动脉瘤蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛药物治疗的研究进展[J].医学综述,2016,22(13):2607-2612.
- [11] 高岩升,宋来君.法舒地尔与尼莫地平预防动脉瘤夹闭术中脑血管痉挛及脑保护效应[J].中国老年学杂志,2013,33(8):1749-1751.
- [12] GENTRIC J C, BIONDI A, PIOTIN M, et al. Balloon remodeling may improve angiographic results of stent-assisted coiling of unruptured intracranial aneurysms [J]. Neurosurgery, 2015, 76(4):441-445.
- [13] 李海玲.法舒地尔不同给药途径治疗颅内动脉瘤栓塞后脑血管痉挛对比研究[J].医药论坛杂志,2016,37(6):26-31.
- [14] 邢娟.法舒地尔联合尼莫地平治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效[J].江苏医药,2014,40(1):100-101.
- [15] 包志军,许济,王克,等.法舒地尔与尼莫地平对脑血管痉挛后脑脊液 S100 蛋白、血清 NSE 水平变化分析[J].脑与神经疾病杂志,2017,25(6):369-372.

(收稿日期:2018-05-02)

(本文编辑 王雅洁)