

# 尼莫地平联合法舒地尔辅助早期高压氧对脑动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛患者相关指标的影响<sup>Δ</sup>

张茂<sup>1\*</sup>, 陈健龙<sup>1</sup>, 彭浩<sup>1</sup>, 符传艺<sup>1</sup>, 符策锐<sup>2</sup>(1.海南省人民医院神经外科,海口 570311;2.海南省人民医院TCD科,海口 570311)

中图分类号 R651.1<sup>2</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)33-4631-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.33.08

**摘要** 目的:探讨尼莫地平联合法舒地尔辅助早期高压氧对脑动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛患者相关指标的影响。方法:150例脑动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛患者随机分为对照组(75例)和观察组(75例)。两组患者均给予早期高压氧治疗,每日1次,7d为1个疗程,共3个疗程。在此基础上,对照组患者给予尼莫地平注射液10mg,加入0.9%氯化钠注射液100ml中,微泵持续输注,q8h。观察组患者在对照组治疗的基础上加用盐酸法舒地尔注射液30mg,加入5%葡萄糖注射液40ml中,微泵持续输注,q8h。两组疗程均为3周。观察两组患者治疗前后格拉斯哥(Glasgow)昏迷评分、大脑中动脉(MCA)平均血流速度、神经功能缺损(NFI)评分、巴氏(Barthel)指数评分、格拉斯哥预后量表(GOS)分级情况、术后30d脑梗死发生情况及不良反应发生情况。结果:治疗后,两组患者Glasgow昏迷评分、MCA平均血流速度、Barthel指数评分均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,NFI评分显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。术后,观察组患者GOS各级例数均显著优于对照组,脑梗死发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:尼莫地平联合法舒地尔辅助早期高压氧用于脑动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛,可有效促进神经功能恢复,加快脑动脉血流速度,提高患者生存质量,且不增加不良反应的发生。

**关键词** 尼莫地平;法舒地尔;高压氧;脑动脉瘤栓塞术;脑血管痉挛;疗效;安全性

## Effects of Nimodipine and Fasudil Assisted with Early Hyperbaric Oxygen on the Related Indicators of Patients with Cerebral Vasospasm after Intracranial Aneurysm Embolism Surgery

ZHANG Mao<sup>1</sup>, CHEN Jianlong<sup>1</sup>, PENG Hao<sup>1</sup>, FU Chuanyi<sup>1</sup>, FU Cerui<sup>2</sup>(1.Dept. of Neurosurgery, Hainan People's Hospital, Haikou 570311, China; 2.Dept. of TCD, Hainan People's Hospital, Haikou 570311, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the effects of nimodipine and fasudil assisted with early hyperbaric oxygen on the related indicators of patients with cerebral vasospasm after intracranial aneurysm embolism surgery. METHODS: 150 patients with cerebral vasospasm after intracranial aneurysm embolism surgery were randomly divided into control group (75 cases) and observation group (75 cases). All patients received early hyperbaric oxygen, once a day, 7-d was a treatment course, it lasted 3 courses. Based on it, control group received Nimodipine injection 10 mg, adding into 0.9% Sodium chloride injection 100 ml by micropump continuous infusion, q8 h. Observation group was additionally given Fasudil hydrochloride injection 30 mg, adding into 5% Glucose injection 40 ml by micropump continuous infusion, q8 h. They were treated for 3 weeks. Glasgow, MCA, NFI score, Barthel index score before and after treatment, GOS, postoperative 30 d cerebral infarction and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS: After treatment, Glasgow coma score, MCA mean flow velocity, NFI score and Barthel index score in 2 groups were significantly higher than before, and observation group was higher than control group, with statistical significances ( $P<0.05$ ). Postoperative GOS rating cases in observation group was significantly superior to control group, the incidence of cerebral infarction was significantly lower than control group, with statistical significances ( $P<0.05$ ); and there was no significant difference in the incidence of adverse reactions in 2 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Nimodipine and fasudil assisted with early hyperbaric oxygen can effectively reduce the neurological impairment in the treatment of cerebral vasospasm after intracranial aneurysm embolism surgery, accelerate cerebral blood flow velocity and improve life quality, and do not increase the incidence of adverse reactions.

**KEYWORDS** Nimodipine; Fasudil; Hyperbaric oxygen; Intracranial aneurysm embolism surgery; Cerebral vasospasm; Efficacy; Safety

脑动脉瘤是神经外科的常见病与多发病。流行病学研究

Δ 基金项目:海南省自然科学基金资助项目(No.20168284)

\* 副主任医师。研究方向:脑血管疾病介入及手术治疗。E-mail:

Zm02205@163.com

显示,脑动脉瘤在正常人群中发生率较高<sup>[1]</sup>。脑动脉瘤破裂后可导致蛛网膜下腔出血与颅内血肿的发生,而血管栓塞术是治疗该病的主要手段,具有快速有效控制局部出血、改善预后的优点<sup>[2]</sup>,但术后易发生脑血管痉挛,这是患者术后致死、致残

的主要原因<sup>[9]</sup>。以往包括高压氧、尼莫地平在内的综合干预方案已被用于脑动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛的治疗,但疗效欠佳。近年来,法舒地尔开始被用于治疗血管栓塞术后脑血管痉挛,并取得了一定效果,但其联合尼莫地平能否获得最佳的临床收益目前尚缺乏相关随机对照研究。为此,在本研究中笔者探讨了尼莫地平联合法舒地尔辅助早期高压氧对脑动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛患者相关指标的影响,旨在为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2012年1月—2015年11月我院收治的150例脑动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛患者,将所有患者按抽签法分为对照组(75例)和观察组(75例)。对照组男性42例,女性33例;年龄34~68岁,平均(59.40±6.12)岁;前交通动脉瘤19例,后交通动脉瘤26例,大脑中动脉瘤17例,大脑前动脉瘤10例,椎-基底动脉瘤3例;按亨特-盖斯(Hunt-Hess)标准分为:I级21例,II级46例,III级8例。观察组男性45例,女性30例;年龄36~67岁,平均(59.28±6.09)岁;前交通动脉瘤17例,后交通动脉瘤27例,大脑中动脉瘤18例,大脑前动脉瘤11例,椎-基底动脉瘤2例;按Hunt-Hess标准分为:I级24例,II级44例,III级7例。两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者家属均签署了知情同意书。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①经电子计算机断层扫描血管造影(CTA)或数字减影血管造影(DSA)检查确诊为脑动脉瘤;②动脉瘤破裂后行脑动脉瘤栓塞术;③符合脑血管痉挛的诊断标准<sup>[1]</sup>;④发病至手术时间 $<72$  h。排除标准:①其他原因导致的脑血管痉挛;②急性心脑血管疾病;③严重脏器功能障碍;④代谢性疾病;⑤精神系统疾病;⑥临床资料不全。

### 1.3 治疗方法

两组患者均行早期高压氧治疗(氧舱压力为0.2 mPa,升压20 min后吸入氧气,浓度为99.50%,持续时间30 min,连吸2次,正常舱内呼吸空气5 min后减压20 min至正常压力水平),每日1次,7 d为1个疗程,共3个疗程。在此基础上,对照组患者给予尼莫地平注射液(通化金马药业集团股份有限公司,规

格:20 ml:4 mg,批准文号:国药准字H20056408)10 mg,加入0.9%氯化钠注射液100 ml中,微泵持续输注,q8 h。观察组患者在对照组治疗的基础上加用盐酸法舒地尔注射液(天津红日药业股份有限公司,规格:2 ml:30 mg,批准文号:国药准字H20040356)30 mg,加入5%葡萄糖注射液40 ml中,微泵持续输注,q8 h。两组疗程均为3周。

### 1.4 观察指标

1.4.1 观察两组患者治疗前后格拉斯哥(Glasgow)昏迷评分<sup>[2]</sup> Glasgow昏迷评分包括睁眼、语言及运动反应,总分0~15分,分数越低表示意识障碍程度越严重。

1.4.2 观察两组患者治疗前后大脑中动脉(MCA)平均血流速度 采用ACUSON X300 PE彩色多普勒超声诊断仪(德国西门子公司)检测MCA平均血流速度。

1.4.3 观察两组患者治疗前后神经功能缺损(NFI)评分<sup>[3]</sup> NFI评分范围0~20分,分数越高表示神经功能损伤程度越严重。

1.4.4 观察两组患者治疗前后巴氏(Barthel)指数评分<sup>[4]</sup> 采用Barthel指数评价生存质量,分数越高表示生存质量越高。

1.4.5 观察两组患者术后格拉斯哥预后量表(GOS)分级情况<sup>[5]</sup> GOS分为I~V级,I级为死亡,V级为恢复良好。

1.4.6 观察两组患者术后30 d脑梗死发生情况 脑梗死发生率=脑梗死发生例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.7 不良反应 观察两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后 Glasgow 昏迷评分、MCA 平均血流速度、NFI 评分比较

治疗前,两组患者 Glasgow 昏迷评分、MCA 平均血流速度、NFI 评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者 Glasgow 昏迷评分、MCA 平均血流速度均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,NFI 评分均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

表1 两组患者治疗前后 Glasgow 昏迷评分、MCA 平均血流速度、NFI 评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of Glasgow coma scores, the mean flow velocity of MCA, NFI scores between 2 groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	Glasgow 昏迷评分,分		MCA 平均血流速度,cm/s		NFI 评分,分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	75	8.96±1.30	11.05±1.75*	106.71±21.18	120.26±28.40*	15.71±2.17	10.84±1.76*
观察组	75	8.89±1.27	12.84±1.94**	107.57±21.10	138.89±35.17**	15.80±2.20	7.92±1.50**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, \*\* $P<0.05$

### 2.2 两组患者治疗前后 Barthel 指数评分比较

治疗前,两组患者 Barthel 指数评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者 Barthel 指数评分均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

### 2.3 两组患者术后 GOS 分级情况比较

术后,观察组患者 GOS 各级例数均显著优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

### 2.4 两组患者脑梗死发生率比较

对照组患者有13例发生脑梗死,发生率为17.33%;观察

### 表2 两组患者治疗前后 Barthel 指数评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

Tab 2 Comparison of Barthel index scores between 2 groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ , score)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	75	34.75±5.38	46.48±8.10*
观察组	75	34.87±5.43	59.12±10.76**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, \*\* $P<0.05$

组患者有4例发生脑梗死,发生率为5.33%。观察组患者脑梗死发生率显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表3 两组患者术后GOS分级情况比较(例)

Tab 3 Comparison of postoperative GOS rating between 2 groups(case)

组别	n	I级	II级	III级	IV级	V级
对照组	75	3	5	32	16	19
观察组	75	0*	2*	8*	20*	45*

注:与对照组比较,\*P<0.05

Note: vs. control group, \*P<0.05

### 2.5 不良反应

两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义(P>0.05),详见表4。

表4 两组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 4 Comparison of the incidence of adverse reactions between 2 groups(case)

组别	n	恶心呕吐	低血压	颜面潮红	总发生率,%
对照组	75	3	2	2	9.33
观察组	75	3	4	3	13.33

## 3 讨论

动脉瘤破裂后引起的蛛网膜下腔出血及对脑组织继发损伤和血管栓塞术中长时间操作被认为是导致脑血管痉挛发生的主要原因<sup>[7]</sup>,临床主要表现为神经定位缺失、意识障碍等,影像学检查可见血管损伤导致管腔形态学变化和颅底动脉持续性收缩。已有研究显示,一氧化氮、内皮素及炎症因子在颅内动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛的发生发展过程中发挥着关键作用<sup>[8]</sup>。

早期高压氧疗法近年来已被广泛用于缺血性脑血管痉挛的治疗,其机制为患者通过吸入高纯氧,有效提高机体血氧分压和脑组织氧含量,从而达到促进脑组织代谢和建立侧支循环的目的<sup>[9]</sup>。尼莫地平为高效钙离子拮抗药,已被美国卒中协会作为防治脑血管痉挛的一线推荐药物<sup>[10]</sup>。该药经血脑屏障进入脑组织后可特异性结合神经细胞钙离子通道受体,有效调节钙离子内流水平,进而发挥保护脑神经元和提高缺血缺氧耐受性的作用;此外,其还能提高血管平滑肌细胞收缩功能,改善局部抗缺血缺氧能力。但有临床研究显示,尼莫地平无法有效改善脑血管痉挛患者的预后和降低死亡风险<sup>[11]</sup>。

法舒地尔是一种肾素-血管紧张素系统同源基因(RHO)激酶抑制物,其用于治疗脑动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛的主要作用机制为:(1)通过拮抗RHO激酶对肌球蛋白轻链磷酸酯酶抑制效应,促进血管平滑肌舒张,阻滞钙离子敏化效应,从而达到扩张血管的目的;(2)通过抑制RHO激酶活性,有效阻滞炎症因子浸润和迁徙,下调炎症因子水平,干扰细胞凋亡和神经组织损伤;(3)通过干扰RHO激酶活性,刺激一氧化氮合成和内皮型一氧化氮合酶表达,从而对脑部微循环血管进行舒缩调节<sup>[12-13]</sup>。

本研究结果显示,治疗后两组患者Glasgow昏迷评分、MCA平均血流速度均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组;NFI评分均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,尼莫地平联合法舒地尔辅助早期高压氧可促进受损神经功能恢复及脑动脉血流灌注。治疗后,两组患者Barthel指数评分均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义。观察组患者术后GOS各级例数均显著优于对照组,脑梗死发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,尼莫地平联合法舒地尔辅助早期高压氧可降低脑梗死发生风险,改善预后,提高生存质量。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。这

提示,尼莫地平联合法舒地尔辅助早期高压氧不增加不良反应的发生。

综上所述,尼莫地平联合法舒地尔辅助早期高压氧用于脑动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛,可有效促进神经功能恢复,加快脑动脉血流速度,提高患者生存质量,且不增加不良反应的发生。由于本研究受纳入样本量较小、随访时间较短、单一中心等因素的制约,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

## 参考文献

- [1] Garbossa D, Panciani PP, Fornaro R, et al. Subarachnoid hemorrhage in elderly advantages of the endovascular treatment [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2012, 12(1): 46.
- [2] Kin SS, Park DH, Lim DJ, et al. Angiographic feature and clinical outcome of intra-arterial nimodipine injection in patients with subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2012, 52(3): 172.
- [3] 张峰, 刘建峰, 李鹏, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后症状性脑血管痉挛的相关因素研究进展[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(21): 2378.
- [4] 郭百海, 周丽, 彭德强, 等. 破裂的颅内动脉瘤大小联合 Hunt-Hess 分级对治疗和预后的评价[J]. *中国医师进修杂志*, 2012, 35(11): 41.
- [5] Shirao S, Yoneda H, Ishihara H, et al. A proposed definition of symptomatic vasospasm based on treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in Japan: consensus 2009, a project of the 25 spasm symposium [J]. *Surg Neurol Int*, 2011, 74(2): 18.
- [6] Tam AK, Kapadia A, Ilodigwe D, et al. Impact of global cerebral atrophy on clinical outcome after subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2013, 119(1): 198.
- [7] 祁文君, 张义, 罗亨勤, 等. 奥拉西坦联合高压氧治疗轻度血管性认知障碍的疗效观察[J]. *西南国防医药*, 2012, 22(12): 1350.
- [8] 田家林, 邵彬, 龚琴, 等. 早期高压氧综合治疗对颅内动脉瘤栓塞术后迟发性脑血管痉挛及神经功能的影响[J]. *华南国防医学杂志*, 2014, 28(3): 221.
- [9] Cho WS, Kang HS, Kim JE, et al. Intra-arterial nimodipine infusion for cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Interv Neuroradiol*, 2011, 17(2): 169.
- [10] Mijailovic M, Lukic S, Laudanovic D, et al. Effects of nimodipine on cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated by endovascular coiling [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2013, 22(1): 101.
- [11] 张文霞, 白鹏. 尼莫地平术中灌注对颅内动脉瘤开颅夹闭术患者术后预防脑血管痉挛效果的临床观察[J]. *昆明医科大学学报*, 2015, 36(3): 88.
- [12] Kerz T, Boor S, Beyer C, et al. Effect of intraarterial papaverine or nimodipine on vessel diameter in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage [J]. *Br J Neurosurg*, 2012, 26(4): 517.
- [13] 赵元元, 徐建林, 楼林. 前列地尔联合尼莫地平预防动脉瘤性蛛网膜下腔出血后症状性脑血管痉挛的疗效[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 24(1): 4.

(收稿日期:2016-04-06 修回日期:2016-09-13)

(编辑:陈宏)