

# 依达拉奉联合马来酸桂哌齐特治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床观察

冯怡墨<sup>1\*</sup>, 孙晓川<sup>1#</sup>, 张晓冬<sup>1</sup>, 程泽沛<sup>2</sup>(1.重庆医科大学附属第一医院神经外科, 重庆 400016; 2.重庆市人民医院三院区, 重庆 400014)

中图分类号 R743 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)02-0230-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.24

**摘要** 目的:观察依达拉奉联合马来酸桂哌齐特治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床疗效及安全性。方法:选择动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛患者66例,采用随机数字表法分为对照组和治疗组,各33例。在常规治疗基础上,对照组患者给予马来酸桂哌齐特注射液320 mg加入0.9%氯化钠注射液500 mL中,ivgtt,qd;治疗组患者在对照组基础上加用依达拉奉注射液30 mg加入0.9%氯化钠注射液100 mL中,ivgtt,bid。两组患者均治疗14 d。比较两组患者治疗前后炎症因子[白细胞介素6(IL-6)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]水平、大脑中动脉收缩峰流速(MCA Vp)、临床疗效及不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者IL-6、TNF- $\alpha$ 、MCA Vp水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者IL-6、TNF- $\alpha$ 水平和MCA Vp显著降低,且治疗组显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗组患者临床总有效率为90.91%,显著高于对照组的63.64%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:依达拉奉联合马来酸桂哌齐特治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛疗效显著,能有效降低患者的MCA Vp,减轻炎症反应,且安全性较好。

**关键词** 动脉瘤性蛛网膜下腔出血;脑血管痉挛;马来酸桂哌齐特;依达拉奉

## Clinical Observation of Edaravone Combined with Cinepazide Maleate in the Treatment of Cerebral Vasospasm after Aneurismal Subarachnoid Hemorrhage

FENG Yimo<sup>1</sup>, SUN Xiaochuan<sup>1</sup>, ZHANG Xiaodong<sup>1</sup>, CHENG Zepei<sup>2</sup>(1. Dept. of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Third Hospital District of Chongqing People's Hospital, Chongqing 400014, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of edaravone combined with cinepazide maleate in the

待大样本、多中心研究进一步观察。

### 参考文献

- [1] Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis[J]. *Pediatrics*, 2014, 134(5): 1474-1502.
- [2] Beigelman A, Bacharier LB. The role of early life viral bronchiolitis in the inception of asthma[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2013, 13(2): 211-216.
- [3] 《中华儿科杂志》编辑委员会,中华医学会儿科学分会呼吸学组.毛细支气管炎诊断、治疗与预防专家共识:2014年版[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(3): 168-171.
- [4] 申昆玲,张国成,尚云晓,等.重组人干扰素- $\alpha$ 1b在儿科的临床应用专家共识[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(16): 1214-1219.
- [5] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2002:1199-1200.
- [6] 陈思思,刘恩梅.急性毛细支气管炎诊断及病情评估研究进展[J]. *儿科药学杂志*, 2015, 21(1): 51-54.
- [7] 孙平平,曲书强.毛细支气管炎的研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2014, 19(7): 1312-1314.
- [8] 贾莉婷,李静,岳小欣,等.婴幼儿常见下呼吸道感染性疾病与淋巴细胞亚群变化关系的研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(3): 229-232.
- [9] 王浩,尚云晓.雾化吸入药物对毛细支气管炎患儿发作期治疗的机制研究进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2013, 40(5): 450-453.
- [10] 刘恩梅,陈慧中.努力提高中国儿科医生规范诊治毛细支气管炎的水平[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(3): 161-163.
- [11] 康利娜,成芳,安红,等.雾化吸入重组人干扰素 $\alpha$ 1b治疗小儿毛细支气管炎的临床观察[J]. *中国药房*, 2016, 27(6): 758-760.
- [12] 申昆玲,邓力,李云珠,等.支气管舒张剂在儿童呼吸道常见疾病中应用的专家共识[J]. *临床儿科杂志*, 2015, 33(4): 373-379.
- [13] 李萌,刘斐,孙松,等.多索茶碱注射液的研究进展[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(28): 78-79.
- [14] 何旭露,汪洋,王章阳.多索茶碱与氨茶碱治疗儿童毛细支气管炎的临床观察[J]. *中国药房*, 2015, 26(18): 2478-2480.

\*副主任医师,硕士。研究方向:脑血管疾病。电话:023-89011162。E-mail: fymfym0642@sina.com

#通信作者:主任医师。研究方向:脑血管疾病。电话:023-63520264。E-mail: sunxch1445@gmail.com

(收稿日期:2016-04-24 修回日期:2016-07-17)  
(编辑:黄欢)

treatment of cerebral vasospasm (CVS) after aneurismal subarachnoid hemorrhage (SAH). METHODS: 66 patients with CVS after aneurismal SAH were selected and divided into control group and treatment group according to random number table, with 33 cases in each group. Control group was given Cinepazide maleate injection 320 mg added into 0.9% Sodium chloride injection 500 mL, ivgtt, qd, on the basis of conventional treatment; treatment group was additionally given Edaravone injection 30 mg added into 0.9% Sodium chloride injection 100 mL, ivgtt, bid. Both groups were treated for 14 d. Inflammatory factors (IL-6, TNF- $\alpha$ ) levels, peak systolic velocity of middle cerebral artery (MCA Vp) before and after treatment, clinical efficacy and the occurrence of ADR were compared between 2 groups. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in the levels of IL-6, TNF- $\alpha$  and MCA Vp between 2 groups ( $P>0.05$ ); after treatment, the levels of IL-6, TNF- $\alpha$  and MCA Vp were decreased significantly in 2 groups, and the treatment group was significantly lower than the control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). Total effective rate of treatment group was 90.91%, which was significantly higher than 63.64% of control group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). No obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Edaravone combined with cinepazide maleate has significant therapeutic efficacy on CVS after aneurismal SAH, and can effectively reduce the MCA Vp and inflammatory reaction with good safety.

**KEYWORDS** Aneurismal subarachnoid hemorrhage; Cerebral vasospasm; Cinepazide maleate; Edaravone

蛛网膜下腔出血(SAH)指脑底部或脑表面的病变血管破裂后,血液流入蛛网膜下腔而发生的一组临床综合征,动脉瘤破裂为SAH的主要原因<sup>[1]</sup>。脑血管痉挛(CVS)是SAH较严重的并发症,发生率为30%~90%,可引起迟发性缺血性脑功能障碍或局部脑缺血,从而威胁患者的生命安全<sup>[2]</sup>。近年来,临床上多采取在SAH发生的早期给予及时治疗,以保护脑组织,防止CVS与后续严重并发症的发生。本研究拟观察依达拉奉联合马来酸桂哌齐特治疗动脉瘤性SAH后CVS的临床疗效及安全性,以期为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)突发起病,发病后72 h内就诊者;(2)头颅CT确诊为自发性SAH,头颅数字减影血管造影(DSA)或CT血管成像(CTA)确诊为颅内动脉瘤。

排除标准:(1)SAH后出现神经症状患者;(2)陈旧性脑梗死、颅内肿瘤等患者;(3)强直性肌营养不良、重症肌无力患者;(4)血压低于90/60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)者;(5)血液疾病、恶性肿瘤、免疫系统疾病患者;(6)严重心、肾、肺等脏器功能不全者。

### 1.2 研究对象

选取2012年1月—2015年12月重庆医科大学附属第一医院神经外科收治的动脉瘤性SAH后CVS患者66例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,各33例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经重庆医科大学附属第一医院医学伦理委员会批准,患者或其家属知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of the general data between 2 groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	性别,例		年龄,岁	Hunt-Hess分级,例				
		男	女		I	II	III	IV	V
治疗组	33	19	14	53.8±9.71	2	7	11	13	0
对照组	33	17	16	53.1±10.12	2	9	10	12	0
$\chi^2$		0.260		0.670	0.330				
P		>0.05		>0.05	>0.05				

### 1.3 治疗方法

两组患者均采取鼻导管吸氧、镇静、镇痛、纠正内环境紊乱、降低颅内压、止血等常规治疗。对照组患者在常规治疗基础上加用马来酸桂哌齐特注射液(北京四环制药有限公司,批准文号:国药准字H20020125,规格:2 mL:80 mg)320 mg加入0.9%氯化钠注射液500 mL中,ivgtt,qd;治疗组患者在对照组基础上加用依达拉奉注射液(南京先声东元制药有限公司,批准文号:H20050280,规格20 mL:30 mg)30 mg加入0.9%氯化钠注射液100 mL中,ivgtt,bid。两组患者均连用14 d。

### 1.4 观察指标

(1)比较两组患者治疗前后炎症因子[白细胞介素6(IL-6)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]水平和大脑中动脉收缩峰流速(MCA Vp)。(2)观察两组患者临床疗效。疗效判定标准<sup>[1]</sup>——显效:临床症状、体征基本消失,生活能够自理,颅脑CT无新梗死灶;有效:有轻度椎体外系症状,临床症状、体征显著改善,生活基本自理,颅脑CT无新梗死灶;无效:临床症状、体征改善不明显,甚至出现恶化,颅脑CT有新梗死灶。总有效=显效+有效。(3)观察两组患者不良反应发生情况。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本t检验;计数资料以例或率表示,采用 $\chi^2$ 检验;等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后炎症因子和MCA Vp比较

治疗前,两组患者IL-6、TNF- $\alpha$ 水平及MCA Vp比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者IL-6、TNF- $\alpha$ 水平及MCA Vp均显著降低,且治疗组显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

### 2.2 两组患者临床疗效比较

治疗组患者临床总有效率为90.91%,显著高于对照组的63.64%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

### 2.3 不良反应

表2 两组患者治疗前后炎症因子和MCA Vp比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of inflammatory factor and MCA Vp level between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-6, ng/L		TNF- $\alpha$ , ng/L		MCA Vp, cm/s	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	33	10.31 $\pm$ 2.67	8.01 $\pm$ 2.01*	45.73 $\pm$ 7.13	39.23 $\pm$ 7.06*	155.61 $\pm$ 24.31	90.13 $\pm$ 11.10*
对照组	33	10.41 $\pm$ 2.73	9.33 $\pm$ 2.17*	46.11 $\pm$ 6.75	43.51 $\pm$ 8.21*	154.24 $\pm$ 22.10	121.22 $\pm$ 11.34*
t		0.351	3.071	0.377	2.321	0.421	2.021
P		0.713	0.005	0.717	0.011	0.681	0.013

注:与治疗前比较, \*P<0.05

Note: vs. before treatment, \*P<0.05

表3 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of clinical efficacs between 2 groups [case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
治疗组	33	22(66.67)	8(24.24)	3(9.09)	30(90.91)
对照组	33	11(33.34)	10(30.30)	12(36.36)	21(63.64)
$\chi^2$					3.105
P					<0.05

治疗期间两组患者均未见明显不良反应发生,肝肾功能均未出现异常。

### 3 讨论

SAH的危险因素主要有吸烟、大量饮酒、高血压、多发性动脉瘤、动脉瘤体积较大、既往有动脉瘤破裂病史等<sup>[3]</sup>。动脉瘤是由于动脉壁局部病变向外膨出,形成局限性永久性扩张。CVS多发生于SAH后1~2周,由于此时脑动脉处于异常收缩状态,可导致缺血、缺氧性脑组织损伤。有文献报道,SAH后血肿机械刺激血管、一氧化氮、细胞因子和前列腺素为引起CVS的重要因素,使脑血管平滑肌细胞内钙超载;而炎症反应、血管平滑肌收缩、血管内皮损伤及血液高黏滞性等为CVS发生的主要病理变化<sup>[4]</sup>。

钙离子通道拮抗药(CCB)等可缓解部分CVS,但只有20%~35%的CVS患者预后较好<sup>[5]</sup>。马来酸桂哌齐特是一种新型哌嗪类钙离子通道拮抗药,临床常用于治疗缺血性脑血管疾病、颅脑外伤等。马来酸桂哌齐特能拮抗钙离子超载,使组织内腺苷和环磷腺苷的含量提高,显著扩张相应部位的血管;还能抑制血小板的聚集,降低血液黏度,从而改善微循环灌注<sup>[6]</sup>。SAH后产生的脂质过氧化物及活性氧自由基为CVS的发病机制之一,而依达拉奉是一种新型的自由基清除剂和抗氧化剂,能抑制脂质过氧化作用,调控凋亡相关基因表达,有效清除脑缺血后产生的毒性氧自由基等,从而改善脑血流、减轻CVS<sup>[7]</sup>。

SAH后痉挛血管周围的炎症因子被激活,释放的TNF- $\alpha$ 、IL-6与其他致炎因子共同激活白细胞,加重了CVS。其中,IL-6能提高血小板生成素活性、降低前列腺素E<sub>2</sub>水平、促进脑细胞内皮素合成与释放,从而引起脑血管收缩;TNF- $\alpha$ 可促进中性粒细胞趋化、吞噬,加重炎症反应<sup>[8]</sup>。因此,降低IL-6、TNF- $\alpha$ 水平能提高SAH后

CVS的临床治疗效果。本研究结果显示,治疗组患者临床疗效优于对照组,且治疗后治疗组患者TNF- $\alpha$ 、IL-6、MCA Vp水平明显低于对照组,表明依达拉奉联合马来酸桂哌齐特能抑制SAH后CVS的炎症反应。SAH后CVS因脑组织缺血导致黄嘌呤氧化酶水平升高,从而使脂质过氧化物及氧自由基增加,加重脑损伤<sup>[7]</sup>,而依达拉奉能抑制黄嘌呤氧化酶、次黄嘌呤氧化酶的活性,减轻脂质过氧化反应,降低氧自由基对脑组织血管内皮细胞的损害<sup>[9]</sup>;此外,依达拉奉还可阻止炎症介质白三烯产生,促进前列环素合成,使炎症反应受到明显抑制,减轻CVS严重程度<sup>[10]</sup>。

综上所述,依达拉奉联合马来酸桂哌齐特治疗动脉瘤性SAH后CVS疗效显著,能有效降低患者的MCA Vp,减轻炎症反应,且安全性较好。但本研究样本量偏小,仍需扩大样本进一步探讨。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 纪祥辉,刘莉,冯仰柏.依达拉奉联合尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床疗效观察[J].实用心肺血管病杂志,2015,23(5):64-66.
- [3] 曹铭华,熊福水,吴明超,等.盐酸法舒地尔治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛20例观察[J].实用临床医学,2010,11(6):40-41.
- [4] 郭舒雯,郝锋利.盐酸法舒地尔治疗蛛网膜下腔出血迟发性脑血管痉挛的临床疗效[J].吉林医学,2010,31(8):1034-1036.
- [5] 任林,程艳霞,徐珽.盐酸法舒地尔治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的机制和给药方案探讨[J].中国药业,2013,22(9):127-128.
- [6] Crowley RW, Medel R, Kassell NF, et al. New insights into the causes and therapy of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage[J]. Drug Discovery Today, 2008,13(5/6):254-260.
- [7] 郭瑞友,毛永芹,于义英.蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的发病机制[J].国外医学脑血管疾病分册,2004,12(3):219-221.
- [8] 卢志刚,刘芸,易继龙.清开灵注射液对自发性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛患者SOCS-3、TNF- $\alpha$ 和IL-6的影响[J].中国医院药学杂志,2015,35(2):141-144.
- [9] 李平,汪波.依达拉奉联合溶栓治疗急性脑梗死的疗效及对氧自由基清除效果的影响[J].中国现代医学杂志,2015,25(28):49-52.
- [10] Mukojima K, Mishima S, Oda J, et al. Protective effects of free radical scavenger edaravone against xanthine oxidase-mediated permeability increases in human intestinal epithelial cell monolayer[J]. J Burn Care Res, 2009, 30(2):335-340.

(收稿日期:2016-09-11 修回日期:2016-11-28)

(编辑:黄欢)