

## 尼莫地平防治创伤性蛛网膜下腔出血早期脑血管痉挛

于 亮

(天津市职业病防治院, 天津市工人医院神经外科, 天津 300011)

【关键词】蛛网膜下腔出血, 创伤性; 脑血管痉挛; 尼莫地平; 疗效

中图分类号: R743.34 文献标识码: B DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.03.026

脑血管痉挛(CVS)是颅脑损伤合并创伤性蛛网膜下腔出血(t-SAH)继发缺血性脑梗死的主要原因<sup>[1]</sup>。创伤早期用尼莫地平治疗可改善微循环,防止外伤后脑缺血,减轻神经细胞水肿,进而改善颅脑损伤。2008年7月至2010年2月,本科采用尼莫地平治疗中重型颅脑损伤合并t-SAH患者52例,以评价创伤早期应用防治脑血管痉挛药物对t-SAH的治疗作用。

### 1 对象和方法

#### 1.1 研究对象

1.1.1 纳入标准:急性闭合性颅脑损伤合并蛛网膜下腔出血(SAH);伤后7h内入院;入院后即刻行单侧侧脑室外引流术,放置引流管监测侧脑室内压,根据病情变化行或未行开颅血肿清除术;入院前头颅CT提示脑挫裂伤、t-SAH,合并或不合并脑内血肿;入院时格拉斯哥昏迷评分(GCS)6~12分;完成随访。

1.1.2 排除标准:合并其他系统严重外伤者;既往有心脑血管疾病、血液系统疾病、严重肝肾肾功能不全、凝血障碍史者;入院时合并休克者;治疗期间血压较低,收缩压<100 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);未能完成疗程。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗获得患者或家属知情同意。

1.1.3 一般情况及分组:采用随机数字表法将入选的52例患者分为两组,每组26例。治疗组男16例,女10例;年龄(47.1±8.9)岁;入院时GCS(9.3±1.9)分;中转开颅手术11例。对照组男15例,女11例;年龄(46.5±9.2)岁;入院时GCS(9.1±2.6)分;中转开颅手术10例。两组患者性别、年龄、入院时GCS评分及中转开颅手术例数比较差异均无统计学意义,具有可比性。

作者简介:于亮(1972-),男(汉族),天津市人,主治医师,Email: yul120@126.com。

表1 两组t-SAH患者治疗期间GCS评分的影响( $\bar{x}\pm s$ ) 分

组别	例数	治疗1 d	治疗3 d	治疗5 d	治疗7 d	治疗10 d	治疗14 d	治疗21 d
对照组	26	9.1±2.0	9.2±1.9	9.3±2.3	9.5±2.6	10.2±2.9	11.7±2.0	13.1±2.1
治疗组	26	9.2±1.8	9.3±2.1	10.3±1.9*	11.2±2.2*	11.8±2.4*	12.9±1.1*	14.6±0.3*

注:GCS评分,格拉斯哥昏迷评分;与对照组比较,\* $P<0.05$

表2 两组t-SAH患者治疗期间颅内压的影响( $\bar{x}\pm s$ ) kPa

组别	例数	治疗1 d	治疗2 d	治疗3 d	治疗4 d	治疗5 d	治疗6 d	治疗7 d
对照组	26	4.1±0.7	4.3±0.6	4.6±0.5	4.6±0.7	4.2±0.4	4.0±0.3	3.3±0.5
治疗组	26	4.2±0.9	4.4±0.7	4.7±0.6	4.5±0.8	3.7±0.6*	2.8±0.4*	2.0±0.5*

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

表3 两组t-SAH患者大脑中动脉收缩峰流速的影响( $\bar{x}\pm s$ ) cm/s

组别	例数	治疗前	治疗7 d	治疗14 d	治疗21 d
对照组	26	134.2±29.1	121.6±21.8	119.3±18.6	92.6±11.8
治疗组	26	133.9±28.6	99.5±11.5*	92.5±12.1*	89.5±13.3

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

1.2 治疗方法:对照组患者行颅内压监测,采用脱水降颅内压、营养神经、止血抗纤溶、保持呼吸道通畅、吸氧吸痰、预防应激性溃疡、预防感染治疗,控制体温在38℃以下,早期给予营养支持,并调节水、电解质和酸碱平衡。治疗组在对照组基础上于入院后立即给予尼莫地平注射液(德国Bayer公司)微量泵静脉推注,治疗开始2h按2ml/h给药,如无不良反应,2h后体重≤70kg者改为4ml/h;体重>70kg者初始剂量为4ml/h,24h后改为6ml/h;静脉用药14d后改为口服尼莫地平(德国Bayer公司)60mg,每日4次,疗程7d。如行开颅手术,术中清除血肿、妥善止血后,术野以稀释后的尼莫地平注射液灌洗,灌洗液按温生理盐水(38~42℃)与尼莫地平注射液20:1的比例配制,灌洗10min以上。

1.3 观察指标:于入院1、3、5、7、10、14、21d进行GCS评分;连续监测并记录颅内压7d。分别于治疗前和治疗后7、14、21d使用经颅多普勒(TCD)检测伤侧大脑中动脉(MCA)收缩峰流速(Vp),平均流速>120cm/s为血管痉挛标志<sup>[2-3]</sup>。伤后3个月进行格拉斯哥预后

评分(GOS),GOS≥4分为预后良好,GOS≤3分为预后不良。

1.4 统计学处理:应用SPSS 12.0统计软件,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用方差分析;计数资料采用 $\chi^2$ 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 GCS评分(表1):两组治疗后GCS评分逐渐升高,治疗组于5d后明显高于对照组(均 $P<0.05$ )。

2.2 颅内压(表2):治疗组颅内压于治疗5d起显著降低,且明显低于对照组(均 $P<0.05$ )。

2.3 脑血管痉挛情况(表3):治疗组治疗7d、14d伤侧MCA的Vp明显低于对照组(均 $P<0.05$ ),脑血管痉挛发生率也明显低于对照组(26.92%(7/26)比76.92%(20/26), $P<0.05$ )。

2.4 伤后3个月GOS评分:治疗组预后不良者占23.08%(6/26),明显少于对照组(57.69%,15/26, $P<0.05$ )。

### 3 讨论

t-SAH患者出现CVS是创伤后脑缺血损害的主要原因,且与脑损伤程度相关,是中重型颅脑损伤患者较多发生的征象之一,多预后不良,其发生率为

27%~50%，与动脉瘤破裂后 SAH 所致的血管痉挛发生率接近，是颅脑外伤死亡和病残的主要原因之一<sup>[1,4]</sup>。t-SAH 后 CVS 发生时间多为 48 h，5~7 d 达到高峰，常发部位为颈内动脉床突上段、MCA 起始段、大脑前动脉及基底动脉主干<sup>[5-6]</sup>。

大量实验和临床研究表明，t-SAH 出现 CVS 的原因在于脑损伤早期大量 Ca<sup>2+</sup> 进入脑神经细胞、胶质细胞、血管平滑肌细胞和微血管内皮细胞，细胞质中游离 Ca<sup>2+</sup> 异常升高，使血管发生痉挛，钙超载可能是导致神经死亡的最后通路<sup>[7]</sup>。神经细胞 Ca<sup>2+</sup> 超载可造成 CVS，导致脑缺血。脑缺血造成脑肿胀，导致颅内压升高，从而加重脑缺血。如此造成恶性循环，进一步加重了脑组织损伤。因此，保证伤后未受损的脑组织得到适当的血液供应，避免因缺血产生的不可逆性损害是改善疗效和预后的关键<sup>[8]</sup>。

尼莫地平是新一代二氢吡啶类钙离子拮抗剂，由于其良好的脂溶性可很好地透过血脑屏障，选择性作用于脑组织和脑血管平滑肌细胞膜上的受体依赖性钙通道<sup>[9]</sup>。刘金峰和马德有<sup>[10]</sup>采用尼莫地平治疗脑出血患者，结果显示，加用尼莫地平较常规治疗组对患者生活能力和神经功能的改善作用优于对照组，且水肿加水肿带的体积缩小率明显大于对照组。其机制可能是尼莫地平能减少细胞外 Ca<sup>2+</sup> 进入细胞内，增强细胞内线粒体、内质网等钙库的摄取和储存作用，降低钙超载，减轻脑水肿，还可通过改善微循环，减轻血管源性水肿，进而改善脑血流下降。张俊等<sup>[11]</sup>将尼莫地平用于高血压脑出血术后患者，结果显示，治疗组降压效果及解除血管痉挛程度明显好于对照组，且水肿带体积和治疗 4 周后仍有水肿带的发生率均明显低于对照组。说明尼莫地平可以保护神经元线粒体的完整性，提高脑细胞缺氧耐受性，解除 CVS，增加脑血流量，改善脑微循环，使

脑水肿、脑缺血、颅内高压与继发性脑损害减轻，从而保护了脑组织，降低致死率，所以尼莫地平能明显减轻患者头痛、呕吐、烦躁不安等症状，减少继发性脑损害的发生率，是防治 CVS 的理想药物<sup>[12]</sup>。

早期 t-SAH 后 CVS 脑血管超微结构病理性改变主要在外膜，持续性 CVS 可导致中膜平滑肌变性坏死和纤维增生。故早期使用尼莫地平才可有效扩张脑血管，阻止脑血管结构进一步变化。耿黎明等<sup>[13]</sup>应用脑脊液置换联合椎管内注射地塞米松也可明显降低 SAH 后迟发性 CVS 和脑梗死发生率，同时可联合中药安宫牛黄丸<sup>[14]</sup>、血府逐瘀汤<sup>[15]</sup>等减慢 Vp，解除 CVS，扩张脑微血管，以改善供血。

本组结果表明：与对照组比较，治疗组 5 d 起患者意识恢复明显加快，颅内压明显降低且波动较小，恢复情况及随访结果也明显好于对照组。TCD 检测显示治疗组治疗后 MCA 的 Vp 明显低于对照组，表明尼莫地平具有显著缓解 CVS 的作用。说明中重型 t-SAH 患者早期应用防治 CVS 的药物可以阻滞 CVS 的发生或加重，明显加快病情恢复，减少脑梗死发生并改善患者预后。

参考文献

[1] Hanlon RE, Demery JA, Kuczen C, et al. Effect of traumatic subarachnoid haemorrhage on neuropsychological profiles and vocational outcome following moderate or severe traumatic brain injury. *Brain Inj*, 2005, 19(4): 257-262.  
 [2] 楚胜华, 袁先厚, 陈卫国, 等. 经颅多普勒监测和尼膜同对脑外伤后脑血管痉挛的作用. *中华创伤杂志*, 2004, 20(6): 333-335.  
 [3] 刘学文, 田步先, 蔡爱民, 等. 尼莫地平 2 种给药途径治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效观察. *中国药房*, 2010, 21(16): 1490-1492.  
 [4] Okten AI, Gezercan Y, Ergün R. Traumatic subarachnoid hemorrhage: a prospective study of 58 cases.

*Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2006, 12(2): 107-114.  
 [5] Oertel M, Boscardin WJ, Obrist WD, et al. Posttraumatic vasospasm, the epidemiology, severity, and time course of an underestimated phenomenon, a prospective study performed in 299 patients. *J Neurosurg*, 2005, 103(5): 812-824.  
 [6] Armin SS, Colohan AR, Zhang JH. Traumatic subarachnoid hemorrhage, our current understanding and its evolution over the past half century. *Neurol Res*, 2006, 28(4): 445-452.  
 [7] Icoele G, Cione E, Risoli A, et al. Accelerated photostability study of tretinoin and isotretinoin in liposome formulations. *Int J Pharm*, 2005, 293(1-2): 251-260.  
 [8] 吉康荣, 陈琴, 程里生, 等. 尼莫地平在重型颅脑损伤中的疗效分析. *临床和实验医学杂志*, 2006, 5(1): 64-65.  
 [9] Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Feigin VL, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(3): CD000277.  
 [10] 刘金峰, 马德有. 尼莫地平静滴治疗脑出血疗效观察. *中国危重病急救医学*, 2001, 13(8): 463.  
 [11] 张俊, 张建军, 高国梁, 等. 尼莫地平在高血压脑出血术后患者中的应用观察. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(4): 249-250.  
 [12] 郑巧璞, 顾翔, 林云. 尼莫同治疗重型颅脑损伤的疗效观察. *中外医疗*, 2009, 28(35): 86.  
 [13] 耿黎明, 马飞, 于向明, 等. 脑脊液置换联合椎管内注射尿激酶和地塞米松防治蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛疗效观察. *中国危重病急救医学*, 2010, 22(10): 605.  
 [14] 李向荣, 李小文. 安宫牛黄丸治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛疗效观察. *中国中西医结合急救杂志*, 1999, 6(10): 479-480.  
 [15] 黄志繁, 刘永棠, 陈智国, 等. 血府逐瘀汤治疗创伤性蛛网膜下腔出血的临床研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2003, 10(1): 40-42.

(收稿日期: 2011-03-21)  
(本文编辑: 李银平)

**《中国中西医结合急救杂志》入编《中文核心期刊要目总览》**  
 排在《中文核心期刊要目总览》2008 年版(第 5 版)之中国医学类第 19 位  
**欢迎订阅 2011 年《中国中西医结合急救杂志》**  
 国家级期刊中文核心期刊      中国科技论文统计源期刊  
 中国中西医结合学会主办      全国各地邮局订阅, 邮发代号: 6-93  
 2011 年以前的刊物可在本刊社邮购部购买, 电话: 022-23197150