

## 尼莫地平术中灌洗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

张文霞<sup>1)</sup>, 白鹏<sup>2)</sup>

(1) 枣庄市中区人民医院, 山东 枣庄 277100; 2) 昆明医科大学第一附属医院神经外二科, 云南 昆明 650032)

**[摘要]** **目的** 探讨尼莫地平术中灌洗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影响. **方法** 60例颅内动脉瘤行开颅夹闭术患者随机分为3组: 术中应用尼莫同 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (2 mg+ 生理盐水 100 mL) 术中灌洗组 (N1组  $n=20$ )、尼莫同 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (4 mg+ 生理盐水 100 mL) 术中灌洗组 (N2组  $n=20$ )、对照组生理盐水 100 mL (C组  $n=20$ ), 分别记录术前及术后 24 h 脑血管痉挛指数, 以及预后情况. **结果** 术后 24 h 脑血管痉挛指数, N1组与 N2组差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 但低于 C组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ). **结论** 颅内动脉瘤开颅夹闭术患者给予尼莫地平术中灌洗能显著减少脑血管痉挛发生率, 改善患者预后.

**[关键词]** 尼莫地平; 术中灌洗; 颅内动脉瘤开颅夹闭术; 脑血管痉挛

**[中图分类号]** R743.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2015) 03 - 0088 - 03

## Clinical Observation on the Preventive Effect of Nimodipine Lavaging on Cerebral Vascular Spasm in Intracranial Aneurysm Clipping Patients

ZHANG Wen - xia<sup>1)</sup>, BAI Peng<sup>2)</sup>

(1) Central District People's Hospital of Zaozhuang, Zaozhuang Shandong 277100; 2) Dept 2, of Neurosurgery, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the preventive effect of nimodipine lavaging on cerebral vascular spasm in intracranial aneurysm clipping patients. **Methods** Sixty patients with intracranial aneurysms who underwent microsurgical clipping operation were randomly divided into 3 groups: group N1, group N2 and saline group C. Patients in group N1 were treated with nimodipine 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (2 mg nimodipine + 100 mL saline), patients in group N2 were given nimodipine 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (4 mg + 100 mL saline), patients in the saline group C (control group) were treated with 100 mL saline, cerebral vascular spasm index 24 h and prognosis were recorded before and after operation. **Results** The cerebral vascular spasm index had no significant difference 24 h after operation between group N1 and N2 ( $P>0.05$ ), but was lower than group C, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Nimodipine intraoperative lavaging can significantly reduce the incidence of cerebrovascular spasm, and improve the prognosis of intracranial aneurysm clipping patients.

**[Key words]** Nimodipine; Intraoperative lavaging; Intracranial aneurysm clipping; Cerebral vascular spasm

脑血管痉挛 (cerebral vasospasm, CVS) 是颅内动脉瘤导致的蛛网膜下腔出血患者术后病情恶化甚至死亡的主要病因之一<sup>[1]</sup>. 相关研究证明患者

首次动脉瘤破裂出血后, 发生 CVS 的可能性约在 70% 以上<sup>[2]</sup>. 同时, CVS 也是颅内动脉瘤开颅夹闭术后患者死亡的一个主要因素<sup>[3,4]</sup>. 近几年来, 对

**[基金项目]** 云南省教育厅科学研究基金资助项目 (2013y287)

**[作者简介]** 张文霞 (1971~), 女, 山东滕州市人, 医学学士, 主治医师, 主要从事神经内科临床诊疗工作.

**[通讯作者]** 白鹏. E-mail: frogprincea@163.com

于颅内动脉瘤开颅夹闭术的患者,国内倾向于术后静脉给予尼莫地平,以降低术后脑血管痉挛发生率、改善患者预后<sup>[9]</sup>。但尼莫地平术中灌洗用于早期防止脑血管痉挛发生,在国内外报道较少,本实验拟评价尼莫地平术中灌洗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影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

颅内动脉瘤开颅夹闭术患者 60 例,术前 Hunt-Hess I~IV 级,年龄 27~64 岁,体重 45~79 kg,随机分为 3 组,尼莫同 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (2 mg+生理盐水 100 mL) 术中灌洗组 (N1 组,  $n=20$ )、尼莫同 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (4 mg+生理盐水 100 mL) 术中灌洗组 (N2 组,  $n=20$ )、对照组生理盐水 100 mL (C 组,  $n=20$ )。入选标准:术前 1 h 经颅多普勒超声 (TCD) 检测大脑中动脉 (MCA) 平均血流速度  $\geq 120$  cm/s。3 组患者的年龄、体重等一般情况比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),见表 1、表 2。

表 1 患者一般情况比较 [ $(\bar{x}\pm s)$ ,  $n=20$ ]

Tab. 1 Comparison of the general condition of patients [ $(\bar{x}\pm s)$ ,  $n=20$ ]

组别	年龄 (岁)	体重 (kg)	身高 (cm)
N1 组	46.23 $\pm$ 4.12	63 $\pm$ 9.93	163 $\pm$ 5.07
N2 组	47.94 $\pm$ 4.71	64 $\pm$ 7.19	165 $\pm$ 4.23
C 组	45.22 $\pm$ 4.94	63 $\pm$ 8.91	162 $\pm$ 6.65

### 1.2 方法

所有患者由同一名对本实验不知情的主任医师进行颅内动脉瘤夹闭术,手术入路均采用翼点入路或扩大翼点入路开颅,术中尽可能清除颅内蛛网膜下腔中残存的血液。术中完全夹闭动脉瘤后,生理盐水反复冲洗术腔,确切止血后 3 组患者分别: N1 组给予尼莫同 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (2 mg+生理盐水 100 mL) 术中灌洗, N2 组给予尼莫同 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (4 mg+生理盐水 100 mL) 术中灌洗、对照组给予生理盐水 100 mL。确切无活动出血后关颅,术毕。

### 1.3 术后观察

所有患者回病房后均留置导尿管,低流量吸氧至少 24 h,动态心电、血压、血氧监护。采用经颅多普勒监护仪,术后 24 h 检测大脑中动脉 (MCA) 平均血流速度。预后评价分为: 5 级恢复良好; 4 级轻度残疾但可独立生活; 3 级重度残疾,日常生活需要照料; 2 级植物生存; 1 级死亡。

## 1.4 统计方法

对于定量数据采取  $(\bar{x}\pm s)$  表示,实验组分别与 2 个对照组的两组间比较用单因素方差分析,计数资料用  $\chi^2$  检验。使用 SPSS 统计软件进行统计分析,  $P<0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组大脑中动脉 (MCA) 平均血流速度比较

术前 3 组间大脑中动脉平均血流速度间无显著差异 ( $P>0.05$ )。术后 24 h 大脑中动脉平均血流速度, N1 组与 N2 组无明显差别 ( $P>0.05$ ),但均低于 C 组,且差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。术前术后大脑中动脉平均血流速度差值, N1 组与 N2 组无明显差别 ( $P>0.05$ ),但均高于 C 组,且差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),见表 3。

### 2.2 预后评价比较

3 组间良好患者所占的比例: N1 组 (70%, 14/20), N2 组 (75%, 15/20), C 组 (45%, 9/20)。3 组间患者预后良好率, N1 组与 N2 组无明显差别 ( $P>0.05$ ),但均高于 C 组,且差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),见表 4。

表 2 患者术前 Hunt-Hess 分级 [ $(\bar{x}\pm s)$ ,  $n=20$ ]

Tab. 2 Hunt-Hess grading of patients before operation in three groups [ $(\bar{x}\pm s)$ ,  $n=20$ ]

组别	Hunt-Hess	Hunt-Hess	Hunt-Hess	Hunt-Hess
	I 级	II 级	III 级	IV 级
N1 组	4	10	5	1
N2 组	5	11	2	2
C 组	6	9	4	1

表 3 患者大脑中动脉 (MCA) 平均血流速度 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab. 3 The mean blood flow speed of MCA of patients ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	$n$	术前	术后
N1 组	20	135 $\pm$ 6	106 $\pm$ 6*
N2 组	20	136 $\pm$ 7	103 $\pm$ 6*
C 组	20	138 $\pm$ 6	140 $\pm$ 6

与 C 组比较, \* $P<0.05$ 。

表 4 3 组间预后评价 (GOS) ( $n$ )

Tab. 4 The evaluation on the prognosis of patients in three groups (GOS) ( $n$ )

组别	5 级	4 级	3 级	2 级	1 级
N1 组	14	2	2	2	0
N2 组	15	3	1	1	0
C 组	9	4	2	5	2

### 3 讨论

脑血管痉挛是颅内动脉瘤并发蛛网膜下腔出血患者病情加重和致死的主要因素之一<sup>[6]</sup>。脑血管痉挛是指颅内动脉瘤破裂后诱发蛛网膜下腔出血,血液刺激颅底动脉导致迟发的颅内血管广泛血管收缩痉挛,并可能导致血管供应的脑组织血流灌注的减少,甚至发生脑梗塞<sup>[7]</sup>。脑血管痉挛严重程度可根据脑血管造影(digital subtraction angiography, DSA)的血管痉挛程度分为:轻度血管痉挛,其管腔痉挛程度小于25%;中度血管痉挛,其管腔痉挛程度介于25%~50%;重度血管痉挛,管腔缩窄大于或等于50%。临床表现上,把患者血管痉挛患者表现出来相应的临床神经功能症状称为迟发性缺血性神经功能缺损(delayed ischemic neurological deficits, DINDs)<sup>[8]</sup>。关于脑血管痉挛的发病机理目前尚未明确,目前公认的脑血管痉挛的发病原因包括:(1)神经因素;(2)机械因素;(3)炎性和免疫反应;(4)生物化学因素;(5)血管壁增厚引起的血管狭窄;(6)平滑肌细胞引起的钙超载等假说<sup>[9]</sup>。目前临床针对颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血术后脑血管痉挛的治疗主要包括3H疗法、钙离子拮抗剂、内皮素拮抗剂,类固醇药物、罂粟碱,银杏树叶提取物,基因治疗等<sup>[9]</sup>。

尼莫地平是一种属双氢吡啶类钙拮抗剂,由于其脂溶性而容易通过血脑屏障而作用于脑血管及神经细胞。尼莫地平是一种钙离子通道拮抗剂,其抑制Ca<sup>2+</sup>内流的作用机制主要是通过阻断血管平滑肌细胞膜上L型电压门控性Ca<sup>2+</sup>通道,研究也发现尼莫地平同时也可以激活Ca<sup>2+</sup>-ATP酶促进胞浆内钙的排除,增强线粒体、内质网等钙库的摄取和储存钙的作用,从而调节细胞内Ca<sup>2+</sup>的浓度。尼莫地平也可抑制血小板聚集导致的血管活性物质的释放,从而抑制血管收缩<sup>[10]</sup>。有研究证明尼莫地平能显著改善蛛网膜下腔出血后的血液流变学和神经缺损症状,保护神经元,稳定其功能,对抗缺血对神经元的损害;同时也作用于钙离子通道,调节血管张力,发挥作用<sup>[11]</sup>。目前尼莫地平作为一种确切的能够缓解脑血管痉挛的药物,主要通过静脉全身给药,但颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血术后脑血管痉挛发生较早,全身给药药物到达脑组织的量有限,且不能发挥早期预防脑血管痉挛的作用<sup>[12,13]</sup>。

本研究比较不同剂量尼莫地平术中灌洗对颅内动脉瘤开颅夹闭术患者术后预防脑血管痉挛效果,发现尼莫地平术中灌洗能够明显减低颅内动脉瘤开颅夹闭术患者术后脑中动脉(MCA)平均血流速度,降低术后脑血管痉挛发生率,改善患者预后。同时我们发现不同剂量的剂量尼莫地平术中灌洗对

于患者术后脑中动脉(MCA)平均血流速度、以及预后情况无显著性差异,提示小剂量的尼莫地平术中灌洗即可发挥预防脑血管痉挛效果。而关于尼莫地平术中灌洗对于患者带来的不良反应,目前国内尚未见报道,有待进一步论证研究。

颅内动脉瘤开颅夹闭术患者给予尼莫地平术中灌洗能减少脑血管痉挛发生率,改善患者预后。

#### [参考文献]

- [1] MACDONALD R L, PLUTA R M, ZHANG J H. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution [J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2007, 3(5):256 - 263.
- [2] 张海涛. 影响颅内动脉瘤夹闭术后脑血管痉挛的相关因素研究进展 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2011, 38(3):261 - 265.
- [3] 黄国栋, 李维平, 付友增, 等. 显微手术治疗颅内动脉瘤后脑血管痉挛和预后的影响因素分析 [J]. *中华神经医学杂志*, 2011, 10(7):705 - 708.
- [4] 崔群建, 赵洪洋, 刘建生. 颅内动脉瘤术后并发急性脑积水及脑血管痉挛防治 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2010, 24(6):606 - 607.
- [5] 韩如泉, 王保国, 李树人, 等. 持续输注尼莫地平对颅内动脉瘤夹闭术中脑血管痉挛的影响 [J]. *中华外科杂志*, 2004, 42(24):1 489 - 1 492.
- [6] TREGGIARI-VENZI M M, SUTER P M, ROMAND J A. Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care [J]. *Neurosurgery*, 2001, 48(2): 249 - 262.
- [7] GREENBERG E D, GOLD R, REICHMAN M, et al. Diagnostic accuracy of CT angiography and CT perfusion for cerebral vasospasm: a meta-analysis [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010, 31(10):1 853 - 1 860.
- [8] EDDLEMAN C S, HURLEY M C, NAIDECH A M, et al. Endovascular options in the treatment of delayed ischemic neurological deficits due to cerebral vasospasm [J]. *Neurosurg Focus*, 2009, 26(3):E6.
- [9] DUMONT A S, DUMONT R J, CHOW M M, et al. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation [J]. *Neurosurgery*, 2003, 53(1):123 - 135.
- [10] 于奇. 罂粟碱与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对比 [D]. 长春: 吉林大学临床医学院, 2008.
- [11] BIONDI A, RICCIARDI G K, PUYBASSET L, et al. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004, 25(6):1 067 - 1 076.
- [12] 张良文, 朱树干, 见文成, 等. 颅内动脉瘤术后发生脑血管痉挛的相关因素分析 [J]. *临床神经病学杂志*, 2004, 17(1):26 - 28.
- [13] 杨开勇, 毛伯镛, 游潮. 颅内动脉瘤术后脑血管痉挛的防治 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2004, 9(1):52 - 53.

(2015-01-06 收稿)