

法舒地尔联合尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血后 脑血管痉挛的疗效

冯凌云¹,白晓斌²,祁波¹

摘要 目的:研究法舒地尔联合尼莫地平对蛛网膜下腔出血(SAH)后脑血管痉挛的疗效。**方法:**SAH后脑血管痉挛患者92例纳入研究,随机分为单药组和联合组,各46例。在常规治疗的基础上,单药组给与尼莫地平治疗,联合组给与尼莫地平联用法舒地尔治疗,均治疗14 d。比较2组治疗有效率,治疗前后格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分、大脑中动脉的血流速度、格拉斯哥预后量表(GOS)评分,血清核转录因子 κ B(NF- κ B)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平及不良反应发生率。**结果:**联合组总有效率为86.96%,高于单药组的69.56%($P<0.05$);2组治疗后GCS评分明显升高,大脑中动脉的血流速度明显降低(均 $P<0.05$),且联合组改善幅度大于单药组(均 $P<0.05$);治疗后1个月联合组的GOS评分为(4.95 \pm 0.73)分,明显高于单药组的(4.02 \pm 0.43)分(均 $P<0.05$);2组治疗后的血清NF- κ B和MMP-9水平均明显降低(均 $P<0.05$),且联合组低于单药组($P<0.05$);2组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**法舒地尔联合尼莫地平对SAH后脑血管痉挛的效果明显优于单用尼莫地平。

关键词 法舒地尔;尼莫地平;蛛网膜下腔出血;脑血管痉挛;疗效

中图分类号 R741;R741.05;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20190638

本文引用格式:冯凌云,白晓斌,祁波.法舒地尔联合尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效[J].神经损伤与功能重建,2020,15(10):605-606,620.

作者单位

1. 杨凌示范区医院
神经外科

陕西 杨凌 712100
2. 西安交通大学第一附属医院神经外科

西安 710061

收稿日期

2020-01-16

通讯作者

祁波

125122855@qq.com

com

脑血管痉挛是蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)患者最常见的并发症,加重神经功能损伤,并可能进一步引发脑梗死^[1,2]。钙离子通道阻滞剂尼莫地平具有抗血管收缩的作用,临床常用于预防SAH后脑血管痉挛。法舒地尔与传统钙离子通道阻滞剂有较大的差异,其主要拮抗细胞内的钙离子,而不依赖于细胞外的钙离子,具有较为显著的血管扩张功能,且产生的扩血管效应不会被普萘洛尔、阿托品等药物抵消^[3]。临床已有法舒地尔及尼莫地平联用治疗SAH后脑血管痉挛的报道,但均仅分析对神经功能的改善情况^[4]。本研究拟对脑功能保护效果、昏迷情况、预后和对血清核转录因子 κ B(nuclear transcription factor, NF- κ B)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)水平的影响等进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年9月至2018年9月我科收治的SAH后脑血管痉挛患者92例,均符合SAH及相关诊断标准^[5];并排除接受免疫抑制药治疗、意识障碍、对法舒地尔及尼莫地平过敏及恶性肿瘤患者。采用随机数字法将患者随机分为2组。单药组46例,其中男25例,女21例;平均年龄(48.13 \pm 7.62)岁;平均发病时间(7.27 \pm 1.35)d;联合组46例,其中男26例,女20例;平均年龄(47.23 \pm 8.95)岁,平均发病时间(8.06 \pm 2.12)d。2组一般资料差异无统计学意义,具有可比性($P<0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 2组均采用脱水、吸氧、止血、改善循环、保护脑神经、维持水电解质平衡等治疗。在此基础上,均采用微量输液泵持续泵入尼莫地平,1 mg/h。联合组在上述治疗的同时,将30 mg法舒地尔(成都苑东药业,国药准字H20113249)加入5%葡萄糖注射液150 mL静脉滴注,3次/d。所有患者均连续治疗14 d。

1.2.2 观察指标 ①疗效评价:治疗前、后采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评估疗效,NIHSS得分为1~42分,评分越高表明神经功能缺损越严重^[5];NIHSS评分降低91%~100%为“治愈”,NIHSS评分降低18%~90%为“有效”;NIHSS评分降低<18%或升高为“无效”,NIHSS评分升高>18%为“恶化”。总有效率/%=(治愈例数+有效例数)/总例数 \times 100%。②意识:于治疗前、后,采用格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评价患者意识情况,包含语言反应、睁眼反应和肢体运动等,总分为15分;得分15分为“正常”,得分13~14分为“轻度昏迷”,得分9~12分为“中度昏迷”,得分3~8分为“重度昏迷”。③大脑中动脉血流速度:于治疗前、后,采用颇多普勒超声仪(徐州首创医疗器械有限公司)检测患者大脑中动脉的血流速度。④血清NF- κ B和MMP-9水平:于治疗前、后,采用ELISA法检测,试剂盒购自深圳奥萨医药有限公司。⑤预后:在治疗后1个月,采取格拉斯哥预后量表(Glasgow outcome score, GOS)判断恢复情况。得

分1分为“死亡”,得分2分为“处于植物生存状态”,得分3分为“重度残疾”,得分4分为“轻度残疾”,得分5分为“恢复良好”。
⑥不良反应:记录治疗期间患者心悸、头痛、血压降低、皮疹等不良反应情况。

1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本均数 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组疗效比较

联合组总有效率为86.96%,高于单药组的69.56%($P<0.05$),见表1。

表1 2组疗效比较[例(%)]

组别	例数	治愈	有效	无效	恶化
单药组	46	10(21.74)	22(47.83)	12(26.09)	2(4.35)
联合组	46	13(28.26)	27(58.69)	6(13.04)	0(0.00)

2.2 2组GCS评分和大脑中动脉血流速度对比

与治疗前比较,2组治疗后GCS评分明显升高,大脑中动脉的血流速度明显降低(均 $P<0.05$),且联合组改善幅度大于单药组(均 $P<0.05$),见表2。

表2 2组治疗前后GCS评分和大脑中动脉血流速度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	GCS评分/分	大脑中动脉血流速度/(cm/s)
单药组	46	治疗前	9.27 \pm 1.65	145.37 \pm 24.36
		治疗后	12.09 \pm 1.73 ^①	114.27 \pm 16.59 ^①
联合组	46	治疗前	10.24 \pm 1.59	146.39 \pm 25.48
		治疗后	14.82 \pm 1.94 ^{①②}	93.75 \pm 14.21 ^{①②}

注:与同组治疗前比较,^① $P<0.05$,与治疗前单药组比较,^② $P<0.05$

2.3 2组血清NF- κ B和MMP-9水平比较

与治疗前比较,2组治疗后的血清NF- κ B和MMP-9水平均明显降低(均 $P<0.05$),且联合组低于单药组($P<0.05$),见表3。

表3 2组治疗前后血清NF- κ B和MMP-9水平比较
(nmol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	NF- κ B	MMP-9
单药组	46	治疗前	0.38 \pm 0.06	310.27 \pm 14.29
		治疗后	0.24 \pm 0.05 ^①	164.28 \pm 11.74 ^①
联合组	46	治疗前	0.39 \pm 0.07	309.48 \pm 15.36
		治疗后	0.13 \pm 0.04 ^{①②}	132.59 \pm 10.51 ^{①②}

注:与同组治疗前比较,^① $P<0.05$,与治疗前单药组比较,^② $P<0.05$

2.4 2组GOS评分比较

治疗后1个月联合组的GOS评分为(4.95 \pm 0.73)分,明显高于单药组的(4.02 \pm 0.43)分(均 $P<0.05$)。

2.5 不良反应

单药组出现心悸2例,头痛2例,血压降低2例,皮疹1例,不良反应发生率15.22%;联合组出现心悸1例,头痛3例,血压降低3例,皮疹2例,不良反应发生率19.57%;2组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

SAH是因脑表面或脑底部的病变血管出现破裂,造成血液直接流入蛛网膜下腔所致,患者主要表现为恶心、剧烈头痛、脑膜刺激征及呕吐等症状^[6]。其危险因素包括吸烟、高血压、大量饮酒、动脉瘤体积较大和既往有动脉瘤破裂病史等。近年来,随着血管内介入疗法的不断进步,SAH后脑血管痉挛的发生率明显降低,但目前仍缺乏特异的治疗方法^[7]。尼莫地平具有选择性,能靶向性地进入机体神经系统中,抑制血管平滑肌细胞膜内的Ca²⁺进入细胞中,使细胞内的Ca²⁺浓度降低,发挥解除痉挛的作用^[8-10],但患者的病死率和病残率仍处于较高的水平。因而,使用新型且有效的药物治疗SAH后脑血管痉挛具有重要的临床意义。

法舒地尔可有效地抑制蛋白质轻链的磷酸化过程,降低血管平滑肌对细胞内Ca²⁺浓度升高的敏感性,降低平滑肌痉挛,扩张血管,有效抑制脑血管痉挛;并可通过促进一氧化氮的形成及增加内皮型一氧化氮合酶的表达,保护损伤组织;还可抑制炎症介质的生成,有效抑制细胞凋亡^[11,12]。法舒地尔可有效扩张脑实质动脉,且不会对全身血压产生较为显著的影响,所以可作为预防和缓解脑血管痉挛的有效药物。本研究发现,联合组的脑功能保护有效率、GCS评分、大脑中动脉的血流速度、GOS评分改善程度均优于单药组(均 $P<0.05$),提示尼莫地平与法舒地尔联合使用可以更为有效地保护脑功能,减轻昏迷程度,提高大脑中动脉的血流速度,改善患者预后。

法舒地尔对抗脑血管痉挛的作用机制与尼莫地平有本质的区别,法舒地尔可同时作用于蛋白激酶C、肌浆球蛋白氢链激酶及Rho激酶等可诱发脑血管痉挛的蛋白激酶的关键单位。且法舒地尔可通过抑制Rho激酶,增加内皮型一氧化氮合酶的表达,促进一氧化氮的生成,达到保护组织损伤和扩张血管的作用^[13,14]。由于作用机制不同,尼莫地平与法舒地尔联用,可以显著提高治疗脑血管痉挛的效果。

有研究发现,脑血管痉挛的发生机制可能与血凝块、炎症等相关^[15]。NF- κ B能激活趋化因子、炎症因子、粘附分子等的表达;MMP-9参与炎症反应和脑缺血的通透性增加等病理改变。本研究发现,尼莫地平联用法舒地尔能明显降低血清NF- κ B和MMP-9水平,这可能是其发挥作用的机制之一。

综上所述,法舒地尔联用尼莫地平对SAH后脑血管痉挛的效果明显优于单用尼莫地平。

参考文献

- [1] 王玉妹,唐思魏,石广志.蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛的发病机制和治疗进展[J].中国卒中杂志,2016,11:494-500.
- [2] 冯怡墨,孙晓川,张晓冬,等.依达拉奉联合马来酸桂哌齐治疗动

- [17] 李新剑, 仇爱珍, 金鑫, 等. 经颅重复高频磁刺激联合康复训练治疗小儿孤独症谱系障碍临床观察[J]. 山东医药, 2016, 56: 64-66.
- [18] 吴玉丽, 赵晓莉, 王游, 等. 感觉统合训练对脑损伤患儿神经功能恢复及发育的影响[J]. 西南国防医药, 2016, 26: 1471-1473.
- [19] 周圆月, 黄春娟, 刘健, 等. 药物联合感觉统合训练对高功能孤独症谱系

- 障碍共病注意缺陷多动障碍儿童的疗效[J]. 中国临床心理学杂志, 2014, 22: 1137-1140.
- [20] 李新剑, 宋伟, 仇爱珍, 等. 经颅磁刺激联合康复训练对脑性瘫痪患儿日常精细动作及认知功能发育的影响[J]. 中国全科医学, 2016, 19: 2184-2187.

(本文编辑:雷琪)

(上接第606页)

- 脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28: 230-232.
- [3] 李彦杰, 梁亚丽, 张义, 等. 法舒地尔预防急诊取颅内动脉瘤血管痉挛的效果观察[J]. 西南国防医药, 2017, 27: 1202-1204.
- [4] 彭龙锋, 曲绍霞, 姜京超, 等. 法舒地尔联合尼莫地平治疗颅内动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛的疗效观察[J]. 中国医师进修杂志, 2017, 40: 83-84.
- [5] 倪伟, 宋剑平, 顾宇翔, 等. 2012版美国动脉瘤性蛛网膜下腔出血治疗指南解读[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28: 865-869.
- [6] 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: 2607-2612.
- [7] 陈要红, 胡九天, 宋盼盼, 等. 丹红注射液防治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的随机对照研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14: 478-481.
- [8] 吴琼, 李晓凤, 王大路, 等. 尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床观察[J]. 中国医药导刊, 2017, 19: 155-156.

- [9] 冯磊, 林涛, 车海江, 等. 尼莫地平联合辛伐他汀防治自发性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11: 302-303.
- [10] 王彦平, 刘岱, 王晓东, 等. 脑池内灌注与静脉滴注尼莫地平预防蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的效果对比[J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25: 18-21.
- [11] 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: 69-72.
- [12] 孙宇, 赵庆春, 史国兵, 等. 法舒地尔注射液治疗动脉瘤术后脑血管痉挛的Meta分析[J]. 中国药师, 2016, 19: 1902-1905.
- [13] 李丽敏, 张昆仑, 赵迎春, 等. 盐酸法舒地尔对脑出血大鼠脑血管痉挛的作用研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25: 677-681.
- [14] 周敬斌, 王木春. 桂哌齐特联合法舒地尔治疗脑动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33: 478-482.
- [15] 崔永华, 汪洋, 虞正权. 硫化氢对蛛网膜下腔出血后急性脑血管痉挛的影响及其作用机制[J]. 中华神经医学杂志, 2016, 15: 1124-1129.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第616页)

术,能够随时调整血药浓度,避免指标波动幅度过大,有效维持麻醉期间血液循环的稳定性^[8,9]。

多项研究证实,脑肿瘤患者受肿瘤压迫影响血液循环,导致围术期出现脑组织缺血和再灌注损伤,氧自由基增加并通过膜脂过氧化,损伤蛋白质、DNA^[10]。MDA是脂质过氧化的典型产物,过量的MDA会引起大分子(如蛋白质和核酸)的交联聚合^[11]。NO作为活性氧之一,能够直接氧化脂质、DNA和蛋白质,导致严重的细胞损伤^[12]。本研究中,T₂、T₃、T₄间点,研究组的NO、NOS、MDA浓度低于对照组($P<0.05$)。表明开颅手术可以降低颅内压,进一步激活体内氧化应激。异丙酚靶控麻醉在减少脑肿瘤患者围术期氧化损伤方面比异氟醚联合麻醉更为有效,其通过有效减少脂质过氧化,减少炎症应激反应和术后脑水肿的发生^[13-15]。

本研究还发现,在T₂、T₃、T₄时间点,研究组的血浆TNF- α 和sICAM1水平均低于对照组($P<0.05$)。说明异丙酚靶控麻醉能有效降低脑肿瘤患者围术期炎症反应^[16-18]。

综上所述,脑肿瘤患者有不同程度的氧化损伤反应,手术等多种因素加重了这一过程。与异氟醚静脉吸入联合麻醉相比,异丙酚靶控麻醉可以显著减少围术期脑肿瘤患者的氧化损伤,稳定围术期血流动力学,更好地抑制开颅手术的炎症反应。但本研究所选样本量较小,尚需进一步深入研究。

参考文献

- [1] 彭丽丽, 林丽丽, 沈广侠, 等. 动机性访谈对脑肿瘤围术期患者术前身心状况的影响[J]. 护理管理杂志, 2013, 13: 277-278.
- [2] 王建宏, 房居高, 赵丽云, 等. 低分子肝素在伴有心血管病抗凝抗血小板治疗头颈部肿瘤患者围术期的应用[J]. 心脑血管病杂志, 2018, 37: 666-669.
- [3] 李建华, 赵广平, 赵宏娟, 等. 右美托咪定对胃肠道肿瘤患者腹腔热

灌注化疗围术期的心肌保护作用研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23: 75-77, 78.

- [4] 顾永涛. 尼莫地平对幕上肿瘤切除患者围术期脑氧供需平衡的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19: 105-106.
- [5] 李文明, 吴琦, 朱彧, 等. 异硫氰酸苄酯诱导脑胶质瘤U-87MG细胞凋亡及其机制的研究[J]. 中国药理学通报, 2014, 30: 412-416.
- [6] 邓清华, 张绍义, 周文, 等. 不同麻醉药物对幕上脑肿瘤患者诱导麻醉后颅内压及脑灌注压的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19: 31-32.
- [7] 王娟丽, 罗中兵, 杨俊哲, 等. 脑肿瘤手术围术期灌注变异指数和中心静脉压的相关性研究[J]. 局解手术学杂志, 2015, 24: 643-646.
- [8] 占丽芳, 李国强, 单热爱, 等. 右美托咪定对脑幕上肿瘤切除患者脑氧代谢的影响[J]. 广东医学, 2014, 35: 3481-3483.
- [9] 张倩, 张久祥, 王韶双, 等. 右美托咪定联合瑞芬太尼用于清醒开颅手术的麻醉体会[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2016, 15: 523-525.
- [10] 陆军. 右美托咪定与异丙酚复合麻醉对脑肿瘤切除患者临床效果起效时间及脑保护效应分析[J]. 山西医药杂志, 2017, 46: 2344-2347.
- [11] 林赛娟, 姚欢琦, 田国刚, 等. 右美托咪定与异丙酚复合麻醉对脑肿瘤切除患者脑保护效应的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2014, 34: 657-660.
- [12] 王跃斌, 孙广运, 何常佑, 等. 右美托咪定与异丙酚麻醉对老年脑肿瘤手术患者脑保护效应对比[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24: 2793-2795.
- [13] 武春银, 柴小青. 异丙酚复合瑞芬太尼靶控输注对脑肿瘤手术患者脑氧供需平衡的影响[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8: 101-104.
- [14] 谭明, 万正嵩. 不同麻醉药物对幕上脑肿瘤患者诱导麻醉后颅内压及脑灌注压的影响[J]. 中国医药导刊, 2014, 16: 268-269.
- [15] 李冰. 不同麻醉药物对幕上脑肿瘤患者诱导麻醉后颅内压及脑灌注压的影响[J]. 河北医学, 2014, 20: 432-434.
- [16] 普隽, 陈巍, 王亚楠, 等. 异丙酚或七氟醚联合瑞芬太尼靶控输注对脑组织氧代谢影响的对比研究[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35: 804-807.
- [17] Lou, Phing-How, Eliana Lucchinetti, Liyan Zhang, et al. Propofol (Diprivan®) and Intralipid® exacerbate insulin resistance in type-2 diabetic hearts by impairing GLUT4 trafficking[J]. Anesth Analg, 2015, 120: 329-340.
- [18] LeGuen M, Grassin-Delyle S, Cornet C, et al. Comparison of the potency of different propofol formulations[J]. Anesthesiology, 2014, 120: 355-364.

(本文编辑:唐颖馨)