

尼莫地平与硫酸镁治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的随机对照研究

田 宇(湖北省黄冈市中心医院神经内科 438000)

【摘要】 目的 探讨尼莫地平与硫酸镁治疗蛛网膜下腔出血(SAH)后脑血管痉挛(CVS)的疗效。方法 将符合标准的 61 例 SAH 后 CVS 患者分成尼莫地平组(31 例)和硫酸镁组(30 例),尼莫地平组患者使用尼莫地平进行治疗,硫酸镁组患者使用硫酸镁进行治疗。治疗 2 周后,采用彩色头颅多普勒检测患者脑血管内血流速度,比较两组患者大脑前动脉(ACA)、大脑中动脉(MCA)以及大脑后动脉(PCA)收缩峰流速(V_p)。对患者的临床症状(头痛、呕吐、脑膜刺激症状)缓解情况及不良反应(血压下降、梗阻性脑积水、再出血、胃肠道出血等)发生情况进行比较。结果 硫酸镁组患者左 ACA、右 ACA、左 MCA 以及右 MCA 的 V_p 值分别为(81.2±9.1)、(80.8±12.2)、(122.6±20.7)、(118.4±21.6)cm/s,均明显高于尼莫地平组的(70.6±10.2)、(68.6±10.7)、(100.5±16.6)、(101.5±12.7)cm/s($P<0.05$);尼莫地平组患者的脑膜刺激征缓解率为 77.4%,明显优于硫酸镁组的 50.0%($P<0.05$);酸镁组患者血压下降发生率明显低于尼莫地平组($P<0.05$)。结论 尼莫地平对 SAH 引起的 CVS 具有明显的治疗作用,且其疗效优于硫酸镁,值得临床推广并进一步研究。

【关键词】 蛛网膜下腔出血; 脑血管痉挛; 尼莫地平; 硫酸镁

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.16.022 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)16-2244-02

Randomized controlled study comparing effect of nimodipine with magnesium sulfate on cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage TIAN Yu (Department of Neurology, Huanggang Central Hospital, Hubei 438000, China)

【Abstract】 Objective To compare the effect of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage treated by nimodipine and magnesium sulfate. **Methods** 61 patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage were divided into nimodipine group(31 cases) and magnesium sulfate group(30 cases), patients in nimodipine group received the treatment of nimodipine, while others received the treatment of magnesium sulfate. **Results** The V_p of left and right ACA, left and right MCA in magnesium sulfate group which were (81.2±9.1), (80.8±12.2), (122.6±20.7) and (118.4±21.6)cm/s were significantly higher than that of nimodipine group which were (70.6±10.2), (68.6±10.7), (100.5±16.6) and (101.5±12.7)cm/s ($P<0.05$). The meningeal stimulation response rate of nimodipine group was 77.4%, which was significantly higher than that of magnesium sulfate group which was 50.0% ($P<0.05$). The incidence of complications were also compared between the two groups, the rate of blood pressure drop in nimodipine group was significantly higher than that in magnesium sulfate group ($P<0.05$). **Conclusion** Nimodipine has significantly therapeutic effect in treatment of CVS caused by SAH, and its curative effect is better than magnesium sulfate. nimodipine has good safety and easy use. It is worthy of clinical promotion and further study.

【Key words】 subarachnoid hemorrhage; cerebral vasospasm; nimodipine; magnesium sulfate

脑血管痉挛(CVS)是蛛网膜下腔出血(SAH)患者常见的一种并发症。CVS 是导致 SAH 患者致残率与病死率较高的主要原因^[1-2]。目前,临床上用于治疗 CVS 的主要药物是尼莫地平,但尼莫地平的局限性在于其会在一定程度上引起患者血压降低,引起缺血性损害^[3]。相关研究表明,硫酸镁对于治疗 CVS 也有较好疗效,其作用机制是通过拮抗患者体内 Ca^{2+} 以抑制相应的兴奋性氨基酸的释放,减少自由基生成,松弛血管平滑肌^[4]。本次研究通过使用尼莫地平与硫酸镁对 SAH 后发生 CVS 患者进行治疗,比较尼莫地平与硫酸镁的疗效,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2009 年 1 月至 2012 年 1 月收治的 SAH 后发生 CVS 患者 61 例,其中男 38 例,女 23 例;年龄 30~71 岁,平均(54.3±5.1)岁。所有患者均是在 SAH 后 3 d 内入院治疗。61 例患者中,大脑前动脉动脉瘤 27 例,大脑

中动脉动脉瘤 16 例,大脑后动脉动脉瘤 18 例。全部患者均根据中华医学会第 4 届脑血管病会议确定的 SAH 的诊断标准进行确诊。将 61 例患者随机分为尼莫地平组与硫酸镁组。尼莫地平组 31 例,其中男 20 例,女 11 例;年龄 30~69 岁,平均(53.1±4.9)岁;大脑前动脉 13 例,大脑中动脉 8 例,大脑后动脉 10 例。硫酸镁组 30 例,其中男 18 例,女 12 例;年龄 32~71 岁,平均(55.6±6.5)岁;大脑前动脉 14 例,大脑中动脉 8 例,大脑后动脉 8 例。经统计学比较,两组患者在年龄、性别、临床症状等基本资料方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 两组患者入院后卧床休息,使用脱水方式降低患者颅内压,同时控制患者的血压,采用止血、镇静等对症治疗,防止感染。急诊经脑血管证实颅内动脉瘤并行脑血管介入治疗。术后密切关注患者的临床表现,及时对患者的血压进行控制,同时维持患者体内电解质平衡,维持患者血容量,并给

予营养支持。尼莫地平组患者在临床表现稳定后,采用静脉泵持续给予患者尼莫地平每 24 小时 20 mg,持续 2 周;硫酸镁组患者在临床表现稳定后,采用静脉泵持续给予患者硫酸镁每 24 小时 10 mL,持续 2 周。

1.3 疗效评价标准 在治疗 2 周后,采用彩色头颅多普勒检测患者脑血管内血流速度,比较两组患者大脑前动脉(ACA)、大脑中动脉(MCA)以及大脑后动脉(PCA)收缩峰流速(V_p);对患者的临床症状进行观察,观察患者头痛缓解、呕吐缓解、脑膜刺激征缓解等情况;观察患者不良反应发生的情况,主要包括血压下降、梗阻性脑积水、再出血、胃肠道出血等。脑膜刺激征缓解标准:通过比较治疗前后患者的颈强直缓解情况、

Kernig 征缓解情况以及 Lssegue 征缓解情况,判断患者脑膜刺激征有无缓解。

1.4 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计学数据处理软件进行资料分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗 2 周后 V_p 的比较 在治疗 2 周后,对两组患者 ACA、MCA 以及 PCA 的 V_p 进行了测定。结果如表 1 所示,尼莫地平组患者左 ACA、右 ACA、左 MCA 以及右 MCA 的 V_p 值均明显低于硫酸镁组($P < 0.05$)。两组患者的左 PCA 与右 PCA 的 V_p 值差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 尼莫地平组与硫酸镁组患者治疗 2 周后 V_p 的比较(cm/s, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | 左 ACA | 右 ACA | 左 MCA | 右 MCA | 左 PCA | 右 PCA |
|----------|----------|-----------|-----------|------------|------------|----------|----------|
| 尼莫地平组 | 31 | 70.6±10.2 | 68.6±10.7 | 100.5±16.6 | 101.5±12.7 | 58.9±5.5 | 50.3±5.3 |
| 硫酸镁组 | 30 | 81.2±9.1 | 80.8±12.2 | 122.6±20.7 | 118.4±21.6 | 55.1±4.9 | 52.2±5.0 |
| <i>t</i> | — | 4.29 | 4.15 | 4.59 | 3.71 | 2.97 | 1.44 |
| <i>P</i> | — | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | >0.05 | >0.05 |

注:—表示无数据。

2.2 两组患者临床疗效比较 在治疗 2 周后,对两组患者的临床疗效进行比较。结果如表 2 所示,尼莫地平组患者的脑膜刺激征缓解率为 77.4%,明显优于硫酸镁组的 50.0%($P < 0.05$);两组患者的头痛缓解率以及呕吐缓解率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 尼莫地平组与硫酸镁组患者治疗后临床疗效的比较[*n*(%)]

| 组别 | <i>n</i> | 头痛缓解 | 呕吐缓解 | 脑膜刺激征缓解 |
|----------|----------|----------|----------|----------|
| 尼莫地平组 | 31 | 23(74.2) | 20(64.5) | 24(77.4) |
| 硫酸镁组 | 30 | 19(63.3) | 24(80.0) | 15(50.0) |
| χ^2 | — | 0.84 | 1.81 | 4.97 |
| <i>P</i> | — | >0.05 | >0.05 | <0.05 |

注:—表示无数据。

2.3 两组患者不良反应发生情况比较 两组患者不良反应发生情况见表 3。硫酸镁组患者血压下降发生率明显低于尼莫地平组($P < 0.05$);两组梗阻性脑积水、再出血、胃肠道出血发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 尼莫地平组与硫酸镁组患者治疗后不良反应发生情况的比较[*n*(%)]

| 组别 | <i>n</i> | 血压下降 | 梗阻性脑积水 | 再出血 | 胃肠道出血 |
|----------|----------|---------|--------|--------|--------|
| 尼莫地平组 | 31 | 8(12.9) | 3(9.7) | 1(3.2) | 1(3.2) |
| 硫酸镁组 | 30 | 1(10.0) | 2(6.7) | 2(6.7) | 1(3.3) |
| χ^2 | — | 6.12 | 0.18 | 0.39 | 0.00 |
| <i>P</i> | — | <0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

注:—表示无数据。

3 讨 论

研究表明,SAH 约占脑卒中的 15%左右,而 2/3 的 SAH 患者会出现 CVS^[6]。SAH 的三大并发症为急性梗阻性脑积水、再出血以及 CVS,其中 CVS 是引起 SAH 患者高致残率与高病死率的主要原因^[7]。因为 CVS 会引起患者脑组织缺血,引起患者的脑组织损伤甚至引起脑梗死。急性 CVS 一般发生

在 SAH 后的 2 d,其发病机制较为复杂,主要认为是与血液的机械压力和血管的神经反射有关^[8];迟发性 CVS 常出现在 SAH 发病的 2 d 以后,往往能持续数周至数月,会引起患者的神经功能障碍,其发病机制一般认为与一些缩血管物质有关^[9]。

在本次试验中,在分别使用尼莫地平与硫酸镁治疗两周后,尼莫地平组患者左 ACA、右 ACA、左 MCA 以及右 MCA 的 V_p 值均明显低于硫酸镁组($P < 0.05$);而两组患者的左 PCA 与右 PCA 的 V_p 值差异无统计学意义($P > 0.05$)。该结果说明,使用尼莫地平的疗效优于硫酸镁。尼莫地平疗效好的原因是其脂溶性强,能选择性扩张脑血管,特别是直径小于 100 μm 的微血管以及痉挛血管,而对于大血管以及正常血管则没有显著作用。同时,尼莫地平能够降低患者出现脑组织缺血的概率,从而减少 CVS 对患者大脑的损伤。尼莫地平是目前临床上用于预防 SAH 缺血性神经功能的药物^[10]。

在本次研究中,比较了两组患者头痛缓解、呕吐缓解以及脑膜刺激征缓解的情况。结果表明,尼莫地平组患者的脑膜刺激征缓解率为 77.4%,明显优于硫酸镁组的 50.0%($P < 0.05$);而两组患者的头痛缓解率以及呕吐缓解率差异无统计学意义($P > 0.05$)。Mg²⁺ 治疗 SAH 后 CVS 的原理是其能够与 Ca²⁺ 竞争结合位点,减少 Ca²⁺ 引起的 CVS,舒缓脑血管,增加患者脑部的血液供应,减少 CVS 对患者的损害。同时, Mg²⁺ 能够促进人体内皮细胞衍生舒张因子的释放,促进患者损伤的脑血管的修复与再生。另外, Mg²⁺ 还能够抑制兴奋性氨基酸,减少其对患者神经元的损伤。

另外,在本次研究中还比较了两组患者不良反应发生的情况,结果表明尼莫地平组患者血压下降发生率明显高于硫酸镁组($P < 0.05$)。推测其原因在于尼莫地平是一个 Ca²⁺ 通道阻断剂,能够抑制 Ca²⁺ 经钙通道进入细胞内,具有扩张血管与负性肌力的作用,松弛血管平滑肌,减少末梢血管阻力,从而使血压降低。

综上所述,硫酸镁对 SAH 引起的 CVS 具有一定的治疗作用,但其疗效不如尼莫地平。而尼莫地平有使患者血压降低的不良反应。因此在临床上治疗 SAH 引起的 CVS,可以根据患者的实际情况,选择最恰当的药物进行治疗,(下转第 2248 页)

本次数据显示鲍曼不动杆菌对亚胺培南、丁胺卡那霉素、头孢哌酮/舒巴坦的耐药率分别为 58.8%、59.3%和35.1%外,高于本院去年的检测数据(57.1%、57.8%、34.1%),对其余临床常用抗菌药物的耐药率也在 70%以上,故本院鲍曼不动杆菌耐药形势比较严峻,临床在对鲍曼不动杆菌严重感染应严格按照细菌药敏用药,必要时应考虑联合用药。

肠杆菌科细菌检出率较高的为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌。大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌 ESBLs 的检出率分别为 60%和 39%,均高于本院去年的检测数据。临床医生应根据患者情况选用碳青霉烯类、加酶抑制剂的 β -内酰胺复方制剂、头霉素类或阿米卡星^[6]。本院肠杆菌科细菌对亚胺培南、丁胺卡那霉素、头孢哌酮/舒巴坦和氧哌嗪/他唑巴坦均保持较低的耐药率(<15.2%),低于 2011 年中国 CHINET 细菌耐药监测的数据^[7],说明以上药物可以考虑作为对多重耐药肠杆菌科细菌治疗的选择。由于喹诺酮类抗菌药物在临床肠道感染中的大量使用,大肠埃希菌对喹诺酮类抗菌药物的耐药率逐年升高^[8]。本院分离的大肠埃希菌对左氧氟沙星和环丙沙星的耐药率均接近 50%,高于本院去年的检测数据。故临床医生在抗感染治疗中不能经验性使用喹诺酮类抗菌药物,应密切结合细菌药敏试验合理选用抗菌药物。

革兰阳性菌感染中,金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌对利奈唑胺、奎奴普汀/达福普汀保持较低的耐药率(<1%),未发现对万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌。以上 3 种药物可作为对革兰阳性菌严重感染患者的首选药。金黄色葡萄球菌中 MRSA 占 42%,高于本院去年的分离率(31.4%),表皮葡萄球菌中 MRSE 占 85.1%,高于本院去年的分离率(81.3%),说明本院在控制 MRSA 和 MRSE 感染中形势严峻,医院应引起高度重视。粪肠球菌和屎肠球菌对克林霉素、环丙沙星、头孢唑啉和苯唑青霉素的耐药率均达到 80%以上,对这两种肠球菌感染患者应避免使用以上几种抗菌药物。但粪肠球菌和屎肠球菌对利奈唑胺和阿莫西林/棒酸耐药率均小于 22.6%,故对粪肠球菌和屎肠球菌感染可考虑用以上两种药物。根据 CHINET 资料显示,近年我国部分医院屎肠球菌对万古霉素的耐药率已近 10%^[9]。但本次数据仅发现 1 株对万古霉素耐药的粪肠球菌,未发现对万古霉素耐药的尿

球菌。

以上结果表明,本院临床分离细菌种类较多,耐药率较高,临床医生应谨慎经验性用药并及时送检标本进行检查,尽量根据药敏试验合理选择抗菌药物,以减少细菌的耐药性,提高治愈率,降低患者的医疗费用。同时应采取预防措施和控制多重耐药和泛耐药菌株的传播。

参考文献

- [1] 穆惠荣,王继美. 2011 年住院患者分离病原菌对抗菌药物耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(23): 5383-5385.
- [2] 彭定辉,周铁丽,朱丽青,等. 铜绿假单胞菌临床感染及耐药特性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(1): 111-113.
- [3] 姜梅杰,冯莉,赵书平. 多药耐药铜绿假单胞菌相关耐药基因研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(1): 8-12.
- [4] 张海英,方翼,李玉珍. 铜绿假单胞菌耐药率与常用抗菌药物用量的相关性分析[J]. 中国药房, 2009, 20(35): 2752-2754.
- [5] 汪复. 多重耐药铜绿假单胞菌与鲍曼不动杆菌严重感染的防治策略[J]. 中国感染与化疗杂志, 2007, 7(3): 230-232.
- [6] 陈刚,蒋冬香,王玉春. 大肠埃希菌的临床分布及其耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(5): 586-588.
- [7] 吕媛,王珊. 卫生部全国细菌耐药监测网 2011 年度肠杆菌科细菌耐药监测[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(12): 937-940.
- [8] 罗燕萍,李琴春,叶丽艳,等. 104 株大肠埃希菌对 3 种喹诺酮类药物突变抑制浓度的比较研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(17): 2242-2244.
- [9] 杨青,俞云松,倪语星,等. 2007 年中国 CHINET 肠球菌属耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2009, 9(3): 175-179.

(收稿日期:2013-12-04 修回日期:2014-01-10)

(上接第 2245 页)

以获得最佳的治疗效果。

参考文献

- [1] 屠传建,宋大刚,柳建生,等. 尼莫地平联合硫酸镁治疗中重度颅脑损伤合并蛛网膜下腔出血的疗效观察[J]. 浙江创伤外科, 2010, 15(2): 136-139.
- [2] Janjua N, Mayer SA. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage[J]. Curr Opin Crit Care, 2003, 9(2): 113-119.
- [3] Walter M. Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 2005, 36(5): 1011-1015.
- [4] 肖健齐,许晶,杨福义,等. 硫酸镁对蛛网膜下腔出血后急性脑血管痉挛大鼠血中一氧化氮和内皮素-1 水平的影响研究[J]. 中国全科医学, 2010, 13(30): 3403-3405.
- [5] 陈龙法,涂汉明. 硫酸镁治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11(5): 45-

47.

- [6] 李鱼,雷华. 硫酸镁防治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2007, 23(7): 963-965.
- [7] Bhardwaj A. SAH-induced cerebral vasospasm: unraveling molecular mechanisms of a complex disease[J]. Stroke, 2003, 34(2): 427-433.
- [8] 宋锦宁,刘守勋,王拓,等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血致延迟性缺血性神经功能障碍的临床特点及早期诊治[J]. 中国现代医学杂志, 2008, 18(17): 2510-2513.
- [9] 但德胜,薛敬明,程礼丽,等. 硫酸镁与尼莫地平注射液治疗蛛网膜下腔出血的比较[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(13): 2424-2425.
- [10] 赵旭东,史继新. 蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛发病机制及治疗的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2010, 23(2): 218-222.

(收稿日期:2013-11-18 修回日期:2014-03-20)