

尼莫地平联合脑脊液置换治疗蛛网膜下腔出血疗效研究

李 玻, 杨 勇, 陈达健, 黄 云 (海南省三亚市人民医院神经外科 572000)

【摘要】 目的 探讨尼莫地平联合脑脊液置换治疗蛛网膜下腔出血(SAH)的疗效。方法 将 122 例 SAH 患者分成观察组和对照组, 每组各 61 例。对照组采用尼莫地平常规治疗, 观察组患者在对照组基础上加以脑脊液置换治疗。结果 观察组左大脑前动脉(ACA)、右 ACA、左大脑中动脉(MCA)、右 MCA 收缩峰流速值均高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组脑膜刺激征缓解率优于对照组 ($P < 0.05$); 观察组血管痉挛、梗阻性脑积液、再出血发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 采用尼莫地平联合脑脊液置换治疗 SAH, 能及时清除蛛网膜下腔积血, 改善脑部血液循环, 降低不良反应发生率, 提高患者生存质量。

【关键词】 尼莫地平; 脑脊液置换; 蛛网膜下腔出血

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.17.022 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)17-2394-03

Efficacy of nimodipine combined with cerebrospinal fluid replacement in treatment of subarachnoid hemorrhage

LI Bo, YANG Yong, CHEN Da-jian, HUANG Yun (Department of Neurosurgery, Sanya People's Hospital, Sanya, Hainan 572000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effect of nimodipine combined with cerebrospinal fluid (CSF) replacement in treatment of subarachnoid hemorrhage (SAH). **Methods** A total of 122 patients with SAH were divided into control group (61 cases) receiving conventional nimodipine therapy, and observation group (61 cases) receiving nimodipine combined with CSF replacement. **Results** The systolic peak flow velocity of left and right anterior cerebral artery (ACA), and left and right middle cerebral artery (MCA) in observation group were significantly higher than those of control group ($P < 0.05$). The remission rate of meningeal stimulation response of observation group was significantly higher than control group ($P < 0.05$). The incidence rates of vascular spasm, hydrocephalus and re-bleeding in observation group were significantly lower than control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The treatment of nimodipine combined with CSF replacement could remove subarachnoid hematocoele quickly, improve the brain blood circulation, reduce the incidence rate adverse effect, and improve the quality of life of patients.

【Key words】 nimodipine; cerebrospinal fluid replacement; subarachnoid hemorrhage

蛛网膜下腔出血(SAH)是由多种病因导致脑底部或脑及脊髓表面血管破裂, 血液流入蛛网膜下腔导致的出血性脑血管病^[1]。手术或介入栓塞治疗能及时清除凝血块, 缓解及降低血管痉挛严重程度, 是治疗 SAH 的金标准方法, 但对于缺乏手术适应证的患者, 仍以内科治疗为主^[2]。内科治疗 SAH 的关键在于清除脑积液、缓解脑血管痉挛、防范再出血等。关于尼莫地平联合脑脊液置换治疗 SAH 的研究已有报道, 但受研究样本量、干预措施以及评价指标等因素不尽统一的影响, 其临床疗效有待进一步评估^[3]。本研究对尼莫地平联合脑脊液置换治疗 SAH 进行了系统分析, 旨在评价联合治疗方案的有效性。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院 2009 年 1 月至 2012 年 1 月收治的 SAH 患者 122 例, 男 76 例、女 46 例; 年龄 35~74 岁, 平均 (48.3±12.8) 岁; 大脑前动脉 54 例, 大脑中动脉 32 例, 大脑后动脉 36 例。纳入标准: (1) 符合中华医学会第四届脑血管病会议制订的 SAH 诊断标准; (2) 出现突发剧烈头痛、呕吐、面色苍白、冷汗、脑膜刺激征阳性等症状, 血性脑脊液或头颅 CT 检查可见颅底各池、大脑纵裂及脑沟等积血; (3) 临床资料完整, 未同时参加其他临床研究^[4]。排除标准: (1) 有颅内出血史或严重出血倾向患者, 严重心、肝、肾功能不全患者, 妊娠或哺乳

期妇女; (2) 心源性及其他因素(如感染、血液病、免疫因素等)引起的或不明原因引起的 SAH 患者。所有纳入的患者均在 SAH 发病后 3 d 内入院治疗。按随机数字表法将 122 例 SAH 患者分为对照组和观察组。对照组患者 61 例, 男 40 例、女 21 例; 年龄 31~69 岁, 平均 (52.1±14.9) 岁; 大脑前动脉 26 例, 大脑中动脉 16 例, 大脑后动脉 19 例。观察组患者 61 例, 男 36 例、女 25 例; 年龄 32~71 岁, 平均 (50.6±16.5) 岁; 大脑前动脉 28 例, 大脑中动脉 16 例, 大脑后动脉 17 例。患者年龄、性别、临床症状等一般资料组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 (1) 对照组: 患者入院后卧床休息, 使用脱水方式降低颅内压, 给予控制血压、止血、镇静等对症治疗, 维持体液电解质平衡, 维持血容量, 给予营养支持。待患者临床表现稳定后, 采用静脉泵持续给予尼莫地平治疗 (20 mg/24 h), 持续 2 周, 防止脑血管痉挛等并发症的发生。(2) 观察组: 在对照组的基础上, 行腰椎穿刺脑脊液置换术。首次治疗前, 以 20% 甘露醇 125~250 mL 静脉快速滴注脱水, 符合穿刺要求条件后, 严格以无菌操作进行腰椎穿刺, 穿刺成功后测定脑脊液初压, 然后缓慢放出脑脊液 5~10 mL, 注入生理盐水 5~10 mL, 留置 5 min, 缓慢重复上述操作 2~3 次, 置换脑脊液

20~25 mL,最后 1 次注入生理盐水 5 mL,加地塞米松 5 mg,使脑脊液总量减少 5~10 mL,最后测定脑脊液终压。根据患者病情确定置换次数,一般 2 d 做 1 次,共 3~6 次,直至脑脊液压力正常或基本无浑浊。

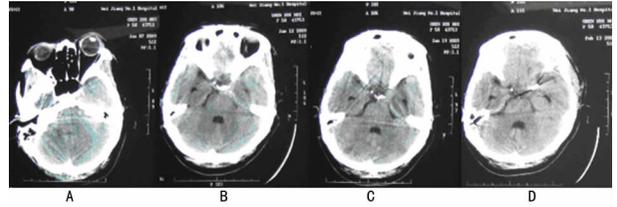
1.2.2 疗效评价标准 治疗 2 周后,以头颅 CT 检查蛛网膜下腔积血消失情况,采用彩色经颅多普勒超声检测大脑前动脉(ACA)、大脑中动脉(MCA)及大脑后动脉(PCA)收缩峰流速;观察头痛、呕吐、脑膜刺激征等临床症状的缓解程度,计算缓解率,缓解率=症状缓解患者例数/患者总例数×100%;记录血管痉挛、梗阻性脑积液、再出血、胃肠道出血等不良反应发生情况,计算不良反应发生率,不良反应发生率=发生不良反应的患者例数/患者总例数×100%。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据处理和统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用卡方检验。*P*<0.05 为比较差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 影像学检查结果 以观察组 1 例患者为例。该患者因

“突发剧烈头痛及呕吐”入院,入院 CT 检查可见蛛网膜下腔积液(图 1A);尼莫地平联合脑脊液置换治疗 5 d 后,CT 检查显示蛛网膜下腔积液部分吸收(图 1B);2 周后 CT 检查显示蛛网膜下腔积液完全吸收,脑室轻度扩大(图 1C);3 周后(出院前)CT 检查显示颅内情况良好,无明显积液(图 1D)。



A:入院时,B:治疗 5 d 后,C:治疗 2 周后,D:治疗 3 周后

图 1 观察组患者 CT 检查结果

2.2 大脑动脉收缩峰流速比较 治疗 2 周后,观察组左 ACA、右 ACA、左 MCA 以及右 MCA 收缩峰流速均低于对照组(*P*<0.05),左 PCA、右 PCA 收缩峰流速组间比较差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

表 1 治疗 2 周后大脑动脉收缩峰流速比较(cm/s, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	左 ACA	右 ACA	左 MCA	右 MCA	左 PCA	右 PCA
观察组	61	78.2±10.1	77.8±11.2	119.6±18.7	125.4±17.6	54.1±5.9	50.2±4.0
对照组	61	63.6±9.2	63.6±9.7	95.5±15.6	98.5±13.7	56.9±4.5	52.3±7.3
<i>t</i>	—	4.654	4.189	4.826	3.728	1.036	1.002
<i>P</i>	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

注:—表示无数据。

2.3 临床疗效比较 治疗 2 周后,观察组脑膜刺激征缓解率为 77.05%,优于对照组(*P*<0.05),头痛缓解率以及呕吐缓解率组间比较差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

表 2 治疗 2 周临床疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	头痛缓解率	呕吐缓解率	脑膜刺激征缓解率
观察组	61	46(75.41)	37(60.66)	47(77.05)
对照组	61	43(70.49)	33(54.10)	30(49.18)
χ^2	—	0.817	1.385	4.297
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	<0.05

注:—表示无数据。

2.4 不良反应发生情况比较 治疗 2 周后,观察组血管痉挛、梗阻性脑积液以、再出血等不良反应发生率低于对照组(*P*<0.05),胃肠道出血发生率组间比较差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 3。

表 3 治疗 2 周后不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	血管痉挛	梗阻性脑积液	再出血	胃肠道出血
观察组	61	4(6.56)	3(4.92)	2(3.28)	3(4.92)
对照组	61	12(19.67)	8(13.11)	10(16.39)	4(6.56)
χ^2	—	5.394	4.185	5.983	0.604
<i>P</i>	—	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

注:—表示无数据。

3 讨 论

三分之二的 SAH 患者有可能出现急性梗阻性脑积液、再出血及脑血管痉挛三大并发症,而上述并发症导致 SAH 具有较高的致残率与病死率。因此,如何避免和减少并发症的发生是治疗 SAH 的关键。尼莫地平作为二氢吡啶类钙通道阻断剂,可直接刺激神经细胞钙离子 ATP 酶,阻断细胞膜上的钙离子通道,减少细胞外钙离子进入细胞内,促进细胞内钙离子的排出,降低细胞内钙离子水平,从而避免继发性损伤,并减轻脑水肿程度^[5]。然而,尼莫地平无法消除出血后残留于蛛网膜下腔的积血对神经系统的毒性作用。有研究显示,SAH 患者脑出血后遗留的积血可释放包括儿茶酚胺、羟色胺、前列腺素等致痉物质,导致颅内血管持续性痉挛^[5-6]。因此,通过腰椎穿刺脑脊液置换术将脑脊液中具有神经系统毒性作用的物质排出体外,对提高 SAH 治疗效果十分重要。

本研究结果表明,治疗 2 周后,联合治疗患者左 ACA、右 ACA、左 MCA、右 MCA 收缩峰流速值均低于药物单独治疗患者(*P*<0.05),而左 PCA、右 PCA 收缩峰流速值比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。由此可见,尼莫地平作为一种脂溶性药物,能选择性扩张脑血管,特别是直径小于 100 μm 的微血管,避免血管痉挛的发生,不仅能够降低脑组织缺血发生风险,也降低了脑血管痉挛对脑组织的损伤程度^[7]。另一方面,脑脊液置换后注入一定量的生理盐水,可稀释脑脊液中的血性物质浓度,降低脑脊液黏稠度,提高血流速度,从而有效预防脑血管痉挛和脑积液的发生。在鞘内注入地塞米松则可减轻脑水肿,预防蛛网膜粘连,从而降低了 SAH 所致脑积液的发生风

险^[8]。治疗 2 周,联合治疗患者脑膜刺激征缓解率为 77.05%,优于药物单独治疗患者($P < 0.05$),但头痛缓解率、呕吐缓解率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),说明腰椎穿刺脑脊液置换可清除蛛网膜下腔积血,减轻积血对脑膜表面血管壁的机械刺激,减轻血细胞分解产物和炎症递质对脑干、下丘脑血管调节中枢的干扰,降低脑血管痉挛发生风险^[9]。此外,本研究对疗效的比较分析结果表明,联合治疗患者血管痉挛、梗阻性脑积液、再出血发生率低于对照组($P < 0.05$),说明脑脊液置换术具有一定的优势:(1)减少脑脊液总量,降低颅内压;(2)清除红细胞及其产物,减轻对脑膜的刺激,有效缓解头痛等症状;(3)清除血管活性物质,防止或减轻脑血管痉挛;(4)注入生理盐水有助于使颅内压保持相对稳定,又能稀释血性脑脊液,且无不良反应;(5)注入地塞米松可降低炎性反应程度,减少渗出,防止蛛网膜粘连,减轻脑水肿^[10]。

综上所述,采用尼莫地平联合脑脊液置换治疗 SAH,能及时清除蛛网膜下腔积血,改善脑部血液循环,降低血管痉挛、梗阻性脑积液、再出血发生率,提高患者生存质量。但在临床应用中,需严格掌握腰椎穿刺的适应证,严格控制放出脑脊液的速度。

参考文献

[1] Salunke P, Gupta SK. Symptomatic bilateral isolated perforator infarction following aneurismal subarachoid hemorrhage[J]. J Neurosci Rural Pract, 2013, 4(1): 45-47.

[2] Saramma P, Menon RG, Srivastava A, et al. Hyponatremia after aneurysmal subarachoid hemorrhage: implications and outcomes[J]. J Neurosci Rural Pract, 2013, 4(1): 24-

(上接第 2393 页)

in patients with human immunodeficiency virus infection [J]. Semin Diagn Pathol, 1996, 13(1): 19-39.

[8] Baillargeon J, Pollock BH, Leach CT, et al. The neoplasms and HIV infection in the correctional setting [J]. Int J STD AIDS, 2004, 15(5): 348-351.

[9] Bonnet F, Morlat P. Cancer and HIV infection: any association[J]. Rev Med Interne, 2006, 27(3): 227-229.

[10] Frith M, Robert J, Eric A, et al. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults [J]. JAMA, 2001, 285(13): 1736-1740.

[11] Mani D, Haight M Jr, Aboulaflia DM, et al. Lung cancer in HIV Infection [J]. Clin Lung Cancer, 2012, 13(1): 6-13.

[12] Stebbing J, Duru O, Bower M. Non-AIDS-defining cancers [J]. Curr Opin Infect Dis, 2009, 22(1): 7-10.

[13] Lau B, Gange SJ, Phair JP, et al. Use of total lymphocyte count and hemoglobin concentration for monitoring progression of HIV infection [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2005, 39(5): 620-625.

[14] Clifford GM, Franceschi S. Cancer risk in HIV-infected persons; influence of CD4(+) count [J]. Future Oncol,

28.

[3] 冯霞,周长青,侯泉,等.尼莫地平联合脑脊液置换治疗蛛网膜下腔出血的系统评价[J].重庆医学,2013,42(25): 2977-2980.

[4] 冯伟坚,陈汉明,夏俊标.脑脊液置换联合尼莫地平治疗 70 例外伤性蛛网膜下腔出血的疗效[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(23): 26-28.

[5] 田志强,牛延良,祈萌,等.尼莫地平加脑脊液置换治疗蛛网膜下腔出血的预后[J].中国实用神经疾病杂志,2011, 14(13): 27-28.

[6] 张明.蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的最新研究进展 [J].国际神经病学神经外科学杂志,2006,33(4): 386-390.

[7] Jethwa PR, Punia V, Patel TD, et al. Cost-effectiveness of digital subtraction angiography in the setting of computed tomographic an angiography negative subarachnoid hemorrhage [J]. J Neuros, 2013, 72(4): 511-519.

[8] 周业旺,梁振业.脑脊液置换联合尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血 30 例疗效观察[J].医药论坛杂志,2010,31(22): 172-173.

[9] 陈月英.尼莫地平联合脑脊液置换治疗蛛网膜下腔出血的疗效观察[J].实用心脑血管病杂志,2012,20(10): 1651-1652.

[10] 王如贵.脑脊液置换联合尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血疗效观察[J].河北医药,2011,33(4): 533-534.

(收稿日期:2014-05-27 修回日期:2014-07-13)

2009, 5(5): 669-678.

[15] Papamiehail M, Perez SA, Gritzapis AD, et al. Natural killer lymphocytes: biology, development, and function [J]. Cancer Immunol Immunother, 2004, 53(3): 176-186.

[16] Oliva A, Kinter AL, Vaccarezza M, et al. Natural killer cells from human immunodeficiency virus(HIV)-infected individuals are an important source of CC-chemokines and suppress HIV-1 entry and replication in vitro [J]. Clin Invest, 1998, 102(1): 223-225.

[17] Valentin A, Rosati M, Patenaude DJ, et al. Persistent HIV-1 infection of natural killer cells in patients receiving highly active antiretroviral therapy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(10): 7015-7020.

[18] Chehimi J, Bandyopadhyay S, Prakash K, et al. In vitro infection of natural killer cells with different human immunodeficiency virus type 1 isolates [J]. Virol, 1991, 65(4): 1812-1822.

[19] 刘明恒,陈旭.艾滋病相关性恶性肿瘤 8 例临床特点分析 [J].实用预防医学,2008,15(3): 930-931.

(收稿日期:2014-01-19 修回日期:2014-05-01)