

不同剂量尼莫地平预防蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛的效果观察

何帆, 陈航, 刘君

四川省广安市人民医院, 四川 广安 638000

【摘要】目的 探讨不同剂量尼莫地平预防蛛网膜下腔出血(SAH)后迟发性脑血管痉挛(DCVS)的效果。**方法** 我院神经内科收治的SAH患者117例,根据不同用药剂量方案分为小剂量组($n=57$)与大剂量组($n=60$)。将患者数据进行倾向性匹配评分,排除混杂因素,两组各获55例患者。对比两组疗效(Hunt-Hess分级法),治疗前后大脑中动脉(MCA)、大脑前动脉(ACA)及大脑后动脉(PCA)收缩峰速度,外周血指标[内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)和肽素],预后情况(格拉斯哥预后量表),DCVS与脑梗死发生情况及药物不良反应。**结果** 大剂量组总有效率高于小剂量组($P<0.05$);治疗后,两组脑动脉收缩峰(MCA、ACA、PCA)均显著下降,且大剂量组低于小剂量组($P<0.05$);两组ET-1水平下降,且大剂量组低于小剂量组($P<0.05$);两组NO和肽素水平升高,且大剂量组高于小剂量组($P<0.05$);大剂量组预后情况显著优于小剂量组,DCVS发生率显著低于小剂量组($P<0.05$);两组脑梗死发生率、药物不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 大剂量尼莫地平治疗效果更佳,可有效缓解患者脑神经压力,促进血液循环,同时可预防DCVS及脑梗死,值得推广。

【关键词】 尼莫地平;蛛网膜下腔出血;迟发性脑血管痉挛;安全性分析

【中图分类号】 R743.35

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)05-0140-05

Observation on the effectiveness of different doses of nimodipine in preventing delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage HE Fan, CHEN Hang, LIU Jun Guang'an People's Hospital, Guang'an 638000, China

【Abstract】Objective To explore the effect of different doses of nimodipine in the prevention of delayed cerebral vasospasm (DCVS) after subarachnoid hemorrhage (SAH). **Methods** One hundred and seventeen patients with SAH admitted to the Department of Neurology of our hospital were included. The patients were divided into a low-dose group ($n=57$) and a high-dose group ($n=60$) according to different dosage regimens. The patient data were matched and scored to eliminate confounding factors. Finally, 55 patients were obtained in each group. The efficacy (Hunt-Hess grading method), cerebral artery systolic peak velocity of middle cerebral artery (MCA), anterior cerebral artery (ACA) and posterior cerebral artery (PCA), peripheral blood indicators such as endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO) and copeptin, prognosis assessed by Glasgow outcome scale, occurrence of DCVS and cerebral infarction as well as adverse drug reactions were compared between the two groups. **Results** The total efficacy in the high-dose group was significantly better than that in the low-dose group ($P<0.05$). After treatment, the cerebral artery systolic peak velocities of MCA, ACA and PCA in the two groups were significantly decreased ($P<0.05$), and the velocities in the high-dose group were significantly lower than those in the low-dose group ($P<0.05$). The level of ET-1 in both groups was reduced significantly after treatment, and the level in the high-dose group was significantly lower compared with that in the low-dose group ($P<0.05$). The levels of NO and copeptin were significantly increased in both groups, and the high-dose group had significantly higher levels compared to the low-dose group ($P<0.05$). The prognosis was significantly better in the high-dose group than that in the low-dose group ($P<0.05$). The incidence of DCVS in the high-dose group was significantly lower than that in the low-dose group ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of cerebral infarction between the two groups ($P>0.05$). There was no statistical difference in the incidence of adverse drug reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions** High-dose nimodipine has a good therapeutic effect. It can effectively relieve the cerebral nerve pressure, promote the blood circulation, and prevent the DCVS and cerebral infarction. It is worth promoting.

【Key words】 Nimodipine; Subarachnoid hemorrhage; Delayed cerebral vasospasm; Safety analysis

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)是临床常见的出血性脑血管疾病,由于脑底部或表面的血管病变破裂,血液会逐渐流入蛛网膜下腔,进而诱发患者产生头痛、恶心、脑膜刺激征等症状^[1]。脑血管血肿或血凝块可能会对患者颅底动脉产生持续性机械牵拉、压迫,刺激下丘脑释放神经递质,引起脑动脉异常收缩、痉挛,进而诱发迟发

性脑血管痉挛(delayed cerebral vascular spasm, DCVS)^[2]。据统计,SAH后DCVS患者数占SAH患者总数的60%,DCVS是SAH患者致死关键因素之一,因此临床针对SAH后DCVS的预防工作尤其重要^[3]。目前国内外指南均推荐使用尼莫地平预防与治疗SAH后DCVS,尼莫地平作为第2代钙通道阻滞剂,可通过抑制钙离子进入细胞内而缓解血管平滑肌异常收缩,从而减缓血管压力,降低血管阻力,改善心肌供血^[4]。然尼莫地平的注射剂量一直存在争议,小剂量的尼莫地平注射治疗能在确保患

【基金项目】 四川省科技计划项目(编号:2022ZYFSY01)

者血压稳定的情况下有效改善与预防脑血管痉挛现象,但药物疗效不显著;部分专家认为,应用大剂量尼莫地平注射治疗可更加有效的缓解血管异常收缩症状,松弛脑动脉,但尤其需注意监测如低血压等问题^[5]。本研究探讨不同剂量尼莫地平预防 SAH 后 DCVS 的效果及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2020 年 4 月至 2023 年 5 月我院神经内科收治的 117 例 SAH 患者。纳入标准:①符合《中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2019》^[6]诊疗标准,确诊为 SAH;②发病开始至治疗时时间 ≤ 72 h;③无其他恶性脑部疾病;④已签署知情同意协议。排除标准:①患传染性疾病;②患恶性肿瘤;③精神障碍或沟通障碍。根据不同用药剂量方案分为小剂量组($n=57$)与大剂量组($n=60$),所有研究对象基线资料根据二元 Logistic 回归模型进行倾向性匹配评分(卡钳值为 0.02,1:1 匹配),排除混杂因素影响,最后两组各获得 55 例患者。小剂量组男 28 例,女 27 例,年龄 26~64 岁[(45.12 \pm 9.37)岁],Fisher 分级(I/II/III/IV)比例为 16/12/10/17。大剂量组男 25 例,女 30 例,年龄 24~65 岁[(44.47 \pm 9.53)岁],Fisher 分级(I/II/III/IV)比例为 14/13/13/14。两组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经我院伦理会批准。

1.2 方法 所有患者入院后均给予常规治疗,包括镇痛治疗、维持电解质平衡、止血抗压治疗等。小剂量组在此基础上给予静脉注射尼莫地平(上海旭东海普药业有限公司,国药准字 H20084238),初始剂量为 0.5~1.0 mg/h,持续滴注 2~10 h,待患者血压降低至收缩压 70~80 mmHg,舒张压 40~50 mmHg 时,降低滴注速率至 0.2~0.3 mg/h,直至血压 $\geq 100/50$ mmHg 后开始进行持续静脉滴注,持续时间 24 h。大剂量组初始剂量约为 1 mg/h,持续滴注 2 h 后,待患者血压降低至收缩压 70~80 mmHg,舒张压 40~50 mmHg 且无不良反应时,将滴注剂量

调整为 2 mg/h,直至血压 $\geq 100/50$ mmHg 后开始进行持续静脉滴注,持续时间 24 h。两组患者均持续用药 2 周。

1.3 观测指标 ①临床疗效:于治疗后,采用 Hunt-Hess 分级法^[7]统计两组临床改善情况^[7]。痊愈:症状完全消失,MAC 血流速度恢复正常;显效:症状好转,Hunt-Hess 分级 \geq II 级且下降两级及以上,MAC 血流速度下降 $\geq 30\%$;有效:症状有所缓解,Hunt-Hess 分级有一定下降,MAC 血流速度下降 $\geq 20\%$,脑部检查无新病灶;无效:症状及 Hunt-Hess 分级变化无明显差异,脑部检查出现新病灶。总有效率=痊愈率+显效率+有效率。②脑动脉收缩峰:于治疗前后,采用经颅多普勒血流分析仪(深圳市理邦精密仪器股份有限公司,粤械注准 20172071653)检查两组脑动脉收缩峰,大脑中动脉(MCA)、大脑前动脉(ACA)及大脑后动脉(PCA)收缩峰速度。③外周血指标:于治疗前后,采用血动脉穿刺检查两组外周血指标,ELISA 试剂盒检查血液内皮素 1(ET-1);一氧化氮试剂盒检查血液一氧化氮(NO);人和肽素检测试剂盒检查和肽素。④DCVS 与脑梗死发生情况:统计两组 DCVS 与脑梗死发生情况,统计发生率。⑤预后情况:于治疗后,采用格拉斯哥预后量表^[8]评估两组预后情况,1 分:死亡;2 分:植物生存;3 分:重度残疾;4 分:轻度残疾;5 分:恢复良好。⑥药物不良反应:统计两组发生的药物不良反应,包括血压过低、头晕呕吐、血小板减少、皮肤过敏等。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件分析数据。计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用 Wilcoxon 秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 大剂量组总有效率高,小剂量组($\chi^2=3.960, P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 [n(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
小剂量组	55	6(10.91)	9(16.36)	32(58.18)	8(14.55)	47(85.45)
大剂量组	55	1(1.82)	10(18.18)	42(76.36)	2(3.64)	53(96.36)

2.2 两组脑动脉收缩峰比较 治疗后,两组脑动脉收缩峰(MCA、ACA、PCA)均下降,且大剂量组显著低于小剂量组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组外周血生化指标比较 治疗后,两组 ET-1 水平显著下降,且大剂量组显著低于小剂量组($P<0.05$);两组 NO、Copeptin 水平显著升高,且大剂量

组显著高于小剂量组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组 DCVS 与脑梗死发生情况比较 大剂量组 DCVS 发生率显著低于小剂量组($P<0.05$);两组脑梗死发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 2 两组脑动脉收缩峰比较 (cm/s)

组别	n	MCA		ACA		PCA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
小剂量组	55	135.15±11.34	107.34±10.29 *	99.34±8.16	81.45±7.82 *	95.56±7.96	54.16±3.45 *
大剂量组	55	135.82±10.46	98.35±8.33 *	99.51±8.36	73.26±7.43 *	96.40±7.81	52.15±3.41 *
t		0.322	5.036	0.108	5.631	0.559	3.073
P		0.748	<0.001	0.914	<0.001	0.578	0.003

* 与治疗前比较, $P<0.05$

表 3 两组外周血生化指标比较

组别	n	ET-1 (ng/L)		NO (μmol/L)		和肽素 (pmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
小剂量组	55	15.72±2.41	11.72±2.03 *	34.43±3.22 *	61.63±6.37	11.63±3.02	15.74±3.44 *
大剂量组	55	15.80±2.36	9.36±1.92 *	34.65±3.61 *	65.41±6.41	11.50±3.11	20.75±3.63 *
t		0.176	6.264	0.337	3.102	0.222	7.429
P		0.861	<0.001	0.737	0.002	0.824	<0.001

* 与治疗前比较, $P<0.05$

表 4 两组 DCVS 与脑梗死发生率比较 [n(%)]

组别	例数	DCVS 发生率				脑梗死发生率
		症状性 DCVS	无症状性 DCVS	无 DCVS	合计	
小剂量组	55	3(5.45)	13(23.64)	39(70.91)	16(29.09)	5(9.09)
大剂量组	55	2(3.64)	4(7.27)	49(89.09)	6(10.91)	2(3.64)
χ^2					5.682	0.610
P					0.017	0.435

2.5 两组预后情况比较 大剂量组预后情况显著 优于小剂量组 ($Z=4.310, P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组格拉斯哥预后量表分级比较 [n(%)]

组别	例数	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
小剂量组	55	1(1.82)	2(3.64)	5(9.09)	38(69.09)	9(16.36)
大剂量组	55	0(0.00)	0(0.00)	2(3.64)	38(69.09)	15(27.27)

2.6 两组药物不良反应发生情况比较 两组药物 0.05)。见表 6。

不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>$

表 6 两组药物不良反应发生情况比较 [n(%)]

组别	例数	血压过低	头晕呕吐	血小板减少	皮肤过敏	合计
小剂量组	55	1(1.82)	2(3.64)	1(1.82)	1(1.82)	5(9.09)
大剂量组	55	2(3.64)	3(5.45)	1(1.82)	2(3.64)	8(14.55)

3 讨论

研究显示, DCVS 诱因主要包含两方面, 一是 SAH 患者的脑膜出血症状, 极易导致存积于蛛网下腔的血液形成血凝块, 机体随之发生吸收反应并伴随炎症反应, 直接刺激脑血管诱发痉挛; 二是蛛网膜下腔局部淤血会压迫脑组织及脑膜, 引发迟发性缺血性损伤, 同时可继发脑梗死^[9]。SAH 患者于治疗期间若无良好干预, 易因并发 DCVS 而加重痛苦, 甚至威胁生命健康^[10]。因此临床针对 DCVS 的诱因可采取以下防治措施, 首先是通过降压药物等维

持患者血容量与血压, 避免过度脱水, 确保血液循环流畅^[11]; 其次也可通过早期手术或介入治疗, 根除动脉瘤, 移除血凝块, 消除 DCVS 隐患^[12]; 此外还可通过钙离子拮抗剂, 如尼莫地平等药物抑制血管收缩, 降低脑血管异常刺激^[13]。针对尼莫地平防治 DCVS, 其用药剂量在临床仍存不小争议, 尼莫地平是一种钙离子拮抗药物, 其药效具有一定浓度依赖性^[14]。小剂量注射尼莫地平可以稳定调控脑血管功能, 一定程度上缓解血管压力; 而大剂量注射尼莫地平能提高药效, 但可能由于细胞膜钙通路的过

度阻滞而导致脑血管失去正常供血供氧功能,进而引起低血压、血小板减少等症状^[15]。

本文根据尼莫地平不同注射剂量,将入院患者分为小剂量组与大剂量组,比较其整体药效与患者症状改善情况,发现大剂量组疗效与格拉斯哥预后分级均显著优于小剂量组,说明大剂量尼莫地平可更加有效防治 DCVS。分析可知,尼莫地平凭借着较高亲脂性可透过血脑屏障直接作用于血管平滑肌细胞,通过阻滞细胞膜内外钙离子流动,抑制脑血管收缩,该药物具有一定的浓度依赖性,在用量充足的情况下,才能有效调节大脑局部血流情况,此外胶质细胞及神经元中存在丰富的钙离子通道,给予大量拮抗剂能更好的阻断钙离子介导的神经信号,发挥抑制神经刺激作用^[16]。

当脑动脉供血异常时机体会产生炎症反应并释放 ET-1 调节血管张力,同时减少 NO 及和肽素的作用^[17]。本文比较了两组脑动脉收缩峰及外周血指标,发现治疗后,两组收缩峰及血液中 ET-1 均显著降低,大剂量组显著低于小剂量组;而 NO 及和肽素水平显著升高,且大剂量组显著高于小剂量组,说明大剂量尼莫地平可较好控制脑血管收缩情况,调节血管舒张相关因子。分析可知,尼莫地平通过拮抗钙离子通道有效抑制神经兴奋,降低下丘脑因血凝块挤压而引起的信号异常,间接缓解脑动脉的收缩症状,脑电仪结果反映出,脑动脉收缩速度明显减弱,当血管压力降低后,血液中 ET-1 水平也会随机体信号调控而减少,同时 NO 与和肽素可重新被释放并发挥抗神经毒性、抗血管紧张的作用^[18]。

大剂量尼莫地平在抑制血管收缩,预防 DCVS 的同时可能会诱发部分患者低血压,药物耐受性较差的患者可能会由于脑动脉血管过度松弛,从而影响机体正常供血供氧功能,加重脑损伤症状^[19]。本文继续对两组患者 DCVS、脑梗死发生率及药物不良反应做出了比较,结果显示两组均可以有效预防 DCVS,且大剂量组患者合并 DCVS,继发脑梗死情况更少,且不良反应发生率与小剂量组无明显差异,说明本研究所给予的大剂量可有效防治 DCVS 而不引起严重不良反应。分析可知,当尼莫地平注射剂量处于合理范围内时,DCVS 预防效果随用药剂量增加而显著加强,适量尼莫地平引起的神经信号减弱、血管松弛,不易诱发患者发生低血压或脑损伤,局部给予大剂量尼莫地平更能起到改善脑组织缺血缺氧状态的作用^[20]。

综上所述,大剂量尼莫地平治疗效果更佳,可

有效缓解患者脑神经压力,促进血液循环,同时可预防 DCVS 及脑梗死,具安全性,值得推广。

【参考文献】

- [1] 陈宇宸,韦树德,黄永旺,等.脑动脉瘤破裂致蛛网膜下腔出血患者尽早接受血管介入栓塞治疗有利于患者的预后[J].内科急危重症杂志,2021,27(3):200-204.
- [2] 陈奕玮,吴侑煊,梁发,等.星状神经节阻滞对蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛影响的研究进展[J].首都医科大学学报,2023,44(2):226-230.
- [3] 中国医师协会神经外科医师分会神经重症专家委员会,中华医学会神经外科学分会脑血管病学组,中国医师协会神经介入专业委员会,等.重症动脉瘤性蛛网膜下腔出血管理专家共识(2023)[J].中国脑血管病杂志,2023,20(2):126-144.
- [4] 高继英,石代乐,王鹏飞,等.尼莫地平对颅脑损伤模型大鼠早期血管生成的影响及其机制研究[J].中国现代医学杂志,2022,32(6):38-43.
- [5] 王素青,黄生炫,杨帆.尼莫地平术中灌洗对颅内动脉瘤术后脑血管痉挛的影响[J].中国医药,2023,18(3):376-380.
- [6] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组,中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组.中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2019[J].中华神经科杂志,2019,52(12):1006-1021.
- [7] 陈巍,许晓泉,钱雯,等.视神经鞘直径与蛛网膜下腔出血诊断和分级的相关性研究[J].实用放射学杂志,2020,36(8):1208-1211.
- [8] 季云,卢丽华,姜新娣.全面无反应性量表和格拉斯哥昏迷评分量表对神经重症监护病房患者意识障碍和短期预后的评估价值比较[J].解放军护理杂志,2019,36(9):18-21.
- [9] 郭加欢,赵性泉.蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血的病理生理机制探讨[J].中国卒中杂志,2021,16(7):746-751.
- [10] 刘思齐,张艳,孙娟,等.蛛网膜下腔出血后继发性脑血管痉挛的研究进展[J].解剖学报,2019,50(4):537-542.
- [11] 刘小备,刘宇恒,李景,等.复方右旋糖酐在自发性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛中的应用[J].世界临床药物,2020,41(12):958-962.
- [12] 钟俊,徐剑峰,刘阳,等.颅内后循环动脉瘤出血急性期介入治疗分析[J].中国临床神经外科杂志,2023,28(4):243-245.
- [13] 方曙平,宋熙文.尼莫地平联合瑞舒伐他汀钙片治疗高血压脑出血的临床疗效[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(8):1509-1512.
- [14] Lee D,周海琪,张长杰.蛛网膜下腔出血后针灸与血管痉挛的关系[J].中国康复,2021,36(5):297-297.
- [15] 刘显国,李胜利,黄国祥,等.尼莫地平片治疗急性脑出血患者的临床研究分析[J].中国临床药理学杂志,2022,38(4):296-299.
- [16] 张秋建,范博,张瑞辉,等.尼莫地平联合腰池引流术防治颅内动脉瘤介入术后脑血管痉挛临床效果观察[J].临床军医杂志,2020,48(11):1323-1324,1327.
- [17] 张云会,朱文锐,贾文瀚,等.电针联合艾灸治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床观察[J].广州中医药大学学报,2022,39(1):99-105.