

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

周敬斌, 王木春

大连大学附属中山医院 神经外科, 辽宁 大连 116001

摘要: **目的** 探讨桂哌齐特联合法舒地尔治疗脑动脉瘤栓塞术后的脑血管痉挛的临床疗效。**方法** 选取2012年6月—2017年6月在大连大学附属中山医院治疗的脑动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛的患者152例,随机分为对照组(76例)和治疗组(76例)。对照组静脉滴注盐酸法舒地尔注射液,30 mg加入100 mL生理盐水,3次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注马来酸桂哌齐特注射液,320 mg加入10%葡萄糖溶液500 mL,2次/d。两组患者均治疗14 d。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者NFI评分、Glasgow昏迷评分、Barthel指数评分、经颅多普勒(TCD)指标和血清学指标。**结果** 治疗后,对照组的临床总有效率为80.26%,显著低于治疗组的94.74%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组NFI评分明显降低,Glasgow昏迷和Barthel指数评分明显升高,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组NFI评分、Glasgow昏迷和Barthel指数评分比对照组改善更显著($P < 0.05$)。治疗后,两组双侧大脑前动脉(ACA)、大脑中动脉(MCA)和大脑后动脉(PCA)血流速度均显著增加($P < 0.05$);且治疗组比对照组增加更显著($P < 0.05$)。治疗后,两组血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和内皮素-1(ET-1)水平显著降低,一氧化氮(NO)和6-酮-前列腺素F1 α (6-K-PGF1 α)水平显著升高,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组血清学指标改善后水平明显优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 马来酸桂哌齐特联合法舒地尔治疗脑动脉瘤栓塞术后的脑血管痉挛可有效改善患者意识状态,抑制机体炎症细胞因子表达,增加脑血流速度,促进神经功能损伤修复。

关键词: 马来酸桂哌齐特注射液;盐酸法舒地尔注射液;脑血管痉挛;脑动脉瘤栓塞术;NFI评分;内皮素-1;6-酮-前列腺素F1 α

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2018)03 - 0478 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.03.007

Clinical study on cinpezid combined with fasudil in treatment of cerebral vasospasm after cerebral aneurysm embolization

ZHOU Jing-bin, WANG Mu-chun

Department of Neurosurgery, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, China

Abstract: Objective To investigate the clinical curative effect of cinpezid combined with fasudil in treatment of cerebral vasospasm after cerebral aneurysm embolization. **Methods** Patients (152 cases) with cerebral vasospasm after cerebral aneurysm embolization in Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University from June 2012 to June 2017 were randomly divided into control (76 cases) and treatment (76 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Fasudil Hydrochloride Injection, 30 mg added into normal saline 100 mL, three times daily. Patients in the treatment group were iv administered with Cinpezid Maleate Injection on the basis of the control group, 320 mg added into 5% glucose solution 500 mL, twice daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the NFI, Glasgow and Barthel scores, TCD indexes, and serological indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 80.26%, which was significantly lower than 94.74% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the NFI scores in two groups were significantly decreased, but Glasgow and Barthel index scores were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the blood flow rate of ACA, MCA, and PCA in two groups was significantly increased ($P < 0.05$), and the blood flow rate in the treatment group was significantly better

收稿日期: 2017-10-24

作者简介: 周敬斌(1980—), 本科, 主治医师, 研究方向为脑血管疾病。Tel: 13889454039 E-mail: 779862694@qq.com

than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the hs-CRP, IL-6, TNF- α and ET-1 levels in two groups were significantly decreased, but NO and 6-K-PGF1 α levels were significantly increased, there were differences in the same group ($P < 0.05$), and the serological indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Cinepazide combined with fasudil in treatment of cerebral vasospasm after cerebral aneurysm embolization can effectively improve the consciousness, inhibit inflammatory cytokine expression and reduce cerebral blood flow, also promote the repair of nerve injury.

Key words: Cinepazide Maleate Injection; Fasudil Hydrochloride Injection; cerebral vasospasm; cerebral aneurysm embolization; NFI score; ET-1; 6-K-PGF1 α

脑动脉瘤是神经科的常见肿瘤，其全球发病率为 1.5%~2.8%^[1]。瘤体破裂后，血液极易聚集在蛛网膜下腔，引起颅内血肿，而血管内栓塞术则是治疗蛛网膜下腔破裂出血后的首选方法，其可有效控制局部出血量，极大降低死亡率^[2]。研究发现，脑动脉瘤栓塞术后发生脑血管痉挛的几率为 30%~35%，病死率高达 10%^[3]。临床上脑血管痉挛的治疗常以钙离子拮抗剂为主，但疗效及预后均欠佳^[4]。所以，寻找积极有效治疗措施极为重要。桂哌齐特具有松弛血管平滑肌，从而缓解血管痉挛等作用^[5]。法舒地尔可抑制平滑肌收缩最终阶段的肌球蛋白轻链磷酸化，引起血管扩张^[6]。因此，本研究对脑动脉瘤栓塞术后的脑血管痉挛患者采用马来酸桂哌齐特注射液联合盐酸法舒地尔注射液进行治疗，取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2012 年 6 月—2017 年 6 月在大连大学附属中山医院进行治疗的 152 例脑动脉瘤栓塞术后的脑血管痉挛患者为研究对象。其中男 80 例，女 72 例；年龄 42~75 岁，平均年龄 (57.46 \pm 1.47) 岁；HuntHess 分级 I 级 52 例，II 级 78 例，III 级 22 例。

纳入标准：(1) 发病 24 h 内入院；(2) 经头颅 CT 证实蛛网膜下腔出血，并经 CT 血管造影 (CTA) 或数字减影血管造影 (DSA) 确诊脑动脉瘤者；(3) 均行动脉瘤栓塞术者；(4) 术后均。

发生脑血管痉挛者^[7]。

排除标准：(1) 伴有严重肝肾功能不全者；(2) 过敏体质者；(3) HuntHess 分级为 0、IV、V 级者；(4) 妊娠及哺乳期妇女；(5) 伴有全身严重感染及恶心肿瘤者；(6) 伴有自身免疫系统疾病、造血系统疾病者；(7) 非颅内动脉瘤所致颅内出血者；(8) 伴有精神疾病者；(9) 其他原因所致脑血管痉挛者；(10) 未取得知情同意者。

1.2 药物

盐酸法舒地尔注射液由青岛金峰制药有限公司

生产，规格 2 mL : 30 mg，产品批号 120507、130802、140715、150513、160802；马来酸桂哌齐特注射液由北京四环制药有限公司生产，规格 10 mL : 320 mg，产品批号 120503、130806、140802、150912、160907。

1.3 分组及治疗方法

随机将患者分为对照组 (76 例) 和治疗组 (76 例)，其中对照组男 42 例，女 34 例；年龄 42~74 岁，平均年龄 (57.41 \pm 1.42) 岁；HuntHess 分级 I 级 27 例，II 级 37 例，III 级 12 例。治疗组男 38 例，女 38 例；年龄 42~75 岁，平均年龄 (57.57 \pm 1.52) 岁；HuntHess 分级 I 级 25 例，II 级 41 例，III 级 10 例。两组一般临床资料间比较没有明显差别，具有可比性。

所有患者均给予高压氧、止血抗纤溶、脱水、预防感染、营养脑神经及营养支持等治疗。对照组静脉滴注盐酸法舒地尔注射液，30 mg 加入 100 mL 生理盐水，3 次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注马来酸桂哌齐特注射液，320 mg 加入 10% 葡萄糖溶液 500 mL，2 次/d。两组患者均治疗 14 d。

1.4 疗效评价标准^[8]

显效：治疗后，患者相关临床症状及神经功能较前明显改善，脑血流恢复正常；有效：治疗后，患者临床症状较前有所减轻，神经功能及脑血流也有所恢复；无效：治疗后，患者临床症状、神经功能及脑血流均没改善，甚至死亡。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 相关评分 NFI 评分^[4]：总分 45 分，分值越高提示神经功能缺损程度越严重。Barthel 指数评分^[9]：总分 100 分，分值越高提示日常生活质量越佳。Glasgow 昏迷评分^[9]：昏迷评分包括睁眼、语言及运动反应，总分 0~15 分，分数越低表示意识障碍程度越严重。

1.5.2 经颅多普勒 (TCD) 指标 采用 TCD 检测两组治疗前后双侧大脑前动脉 (ACA)、大脑中动脉 (MCA) 及大脑后动脉 (PCA) 血流速度。

1.5.3 血清学指标 采用高效液相色谱法测定两组治疗前后血清一氧化氮(NO)水平,采用ELISA法测定超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,采用放射免疫法测定内皮素-1(ET-1)、6-酮-前列腺素 F1 α (6-K-PGF1 α)水平。

1.6 不良反应

对两组治疗期间可能发生的肝功能异常、皮疹、腹胀、恶心呕吐、粒细胞减少、头晕、头痛等药物相关不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用软件SPSS 19.0 统计分析所得数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者显效36例,有效25例,总有效率为80.26%;治疗组患者显效54例,有效18例,总有效率为94.74%,两组总有效率比较差

异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组相关评分比较

治疗后,两组NFI评分明显降低,Glasgow昏迷评分和Barthel指数评分明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组NFI评分、Glasgow昏迷和Barthel指数评分改善更显著,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组TCD指标比较

治疗后,两组ACA、MCA和PCA血流速度均显著增加,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组比对照组增加更显著,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后,两组hs-CRP、IL-6、TNF- α 、ET-1水平显著降低,NO和6-K-PGF1 α 水平显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组上述指标改善后水平明显优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	76	36	25	15	80.26
治疗	76	54	18	4	94.74*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组NFI、Glasgow和Barthel评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on NFI, Glasgow and Barthel scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NFI 评分		Glasgow 昏迷评分		Barthel 指数评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	76	15.88 \pm 1.73	10.38 \pm 1.25*	7.89 \pm 1.32	10.14 \pm 1.57*	32.69 \pm 3.51	44.72 \pm 5.76*
治疗	76	15.84 \pm 1.75	6.24 \pm 1.13* \blacktriangle	7.85 \pm 1.26	13.63 \pm 1.74* \blacktriangle	32.67 \pm 3.48	61.58 \pm 5.83* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组TCD指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on TCD indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	ACA(cm·s ⁻¹)		MCA(cm·s ⁻¹)		PCA(cm·s ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	76	92.78 \pm 6.91	123.58 \pm 11.26*	90.21 \pm 12.28	114.63 \pm 12.15*	80.16 \pm 7.67	96.47 \pm 7.61*
治疗	76	92.73 \pm 6.85	137.43 \pm 11.36* \blacktriangle	90.15 \pm 12.24	136.54 \pm 14.73* \blacktriangle	80.13 \pm 7.64	104.93 \pm 13.46* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 76$)

Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 76$)

组别	观察时间	hs-CRP/(ng·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	ET-1/(pg·mL ⁻¹)	NO/(μ mol·L ⁻¹)	6-K-PGF1 α /(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	246.42 ± 17.52	36.77 ± 8.28	82.66 ± 6.31	64.96 ± 7.42	32.41 ± 4.54	74.67 ± 9.88
	治疗后	183.65 ± 12.94*	18.47 ± 2.95*	44.83 ± 4.76*	47.63 ± 3.62*	43.65 ± 4.81*	93.57 ± 11.48*
治疗	治疗前	246.37 ± 17.46	36.74 ± 8.25	82.63 ± 6.37	64.93 ± 7.47	32.37 ± 4.51	74.63 ± 9.85
	治疗后	153.64 ± 12.83* [▲]	14.28 ± 2.84* [▲]	32.72 ± 4.52* [▲]	38.36 ± 3.58* [▲]	58.72 ± 4.84* [▲]	116.84 ± 11.75* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

两组在治疗期间均无肝功能异常、皮疹、腹胀、恶心呕吐、粒细胞减少、头晕、头痛等药物相关不良反应发生。

3 讨论

颅内动脉瘤破裂后可引起蛛网膜下腔出血及继发性脑组织损伤,且血管栓塞术长时间操作也是导致脑血管痉挛发生的重要因素,临床上以意识障碍和神经定位缺失等为主要表现,严重影响患者的预后。因此寻找积极有效治疗措施是极为重要的。

桂哌齐特是一种钙离子通道阻滞剂,通过阻止Ca²⁺跨膜进入血管平滑肌细胞,使血管平滑肌松弛,脑血管、冠状血管和外周血管扩张,从而缓解血管痉挛、降低血管阻力、增加血流量,此外,还可增强腺苷和环磷酸腺苷(cAMP)的作用,降低氧耗,还可抑制cAMP磷酸二酯酶,使cAMP数量增加,还能提高红细胞的柔韧性和变形性,提高其通过细小血管的能力,降低血液的黏性,改善微循环,还能通过提高脑血管的血流量,改善脑的代谢^[5]。法舒地尔为Rho激酶抑制物,其可消除Rho激酶对肌球蛋白轻链磷酸酯酶活性的干扰,进而拮抗钙离子敏化效应,从而发挥舒张血管平滑肌和舒张血管作用,并可抑制炎症细胞浸润,降低炎症介质的合成与释放,进而减轻神经组织继发性损害,还可上调NO合成及NOS表达水平,进而发挥改善脑微循环血管舒缩功能^[6]。因此,本研究对脑动脉瘤栓塞术后的脑血管痉挛患者采用马来酸桂哌齐特注射液联合盐酸法舒地尔注射液进行治疗,取得了满意效果。

hs-CRP为急性时相蛋白,是反映机体炎症水平的一个重要指标^[10]。IL-6作为炎症因子具有促进白细胞、IL-6等黏附于血管壁,进而增加机体炎症反应^[11]。TNF- α 是由单核巨噬细胞分泌的促炎症因子,可促进炎性细胞聚集和活化,加重炎症反应^[11]。ET-1

和NO为反应血管内皮功能的重要指标,NO可引起血管舒张,并可抑制相关炎性递质及PLT聚集,ET-1为血管损伤后所释放的强烈缩血管物质,其水平与脑血管痉挛程度及预后有着重要关系^[12]。6-K-PGF1 α 为扩血管物质PGI₂的代谢产物,其浓度增加可导致血管舒张^[13]。本研究中,治疗后两组血清hs-CRP、IL-6、TNF- α 、ET-1水平均明显降低,而NO、6-K-PGF1 α 水平均明显升高,且治疗组上述指标改善更显著($P < 0.05$)。说明马来酸桂哌齐特注射液联合盐酸法舒地尔注射液可有效降低机体炎症反应和改善血管内皮功能。此外,治疗后,治疗组的总有效率为94.74%,明显高于对照组80.26%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组NFI评分、Glasgow昏迷评分、Barthel指数评分均明显改善,且治疗组改善更显著($P < 0.05$)。治疗后,两组ACA、MCA及PCA血流速度均显著增加,且治疗组增加更明显($P < 0.05$)。说明马来酸桂哌齐特注射液联合盐酸法舒地尔注射液治疗脑动脉瘤栓塞术后的脑血管痉挛效果显著。

综上所述,马来酸桂哌齐特注射液联合盐酸法舒地尔注射液治疗脑动脉瘤栓塞术后的脑血管痉挛可有效改善患者意识状态,抑制机体炎症细胞因子表达及调节血管内皮功能,降低脑血流速度,促进神经功能损伤修复,具有良好临床应用价值。

参考文献

- [1] Kim S S, Park D H, Lim D J, et al. Angiographic features and clinical outcomes of intra-arterial nimodipine injection in patients with subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2012, 52(3): 172-178.
- [2] 陈高, 张建民, 李珉, 等. 动脉瘤性SAH继发重度脑血管痉挛相关因素研究 [J]. *中华神经外科杂志*, 2005, 21(11): 665-667.
- [3] 田家林, 邵彬, 龚琴, 等. 早期高压氧综合治疗对

- 颅内动脉瘤栓塞术后迟发性脑血管痉挛及神经功能的影响 [J]. 华南国防医学杂志, 2014, 28(3): 221-224.
- [4] Shirao S, Yoneda H, Ishihara H, *et al.* A proposed definition of symptomatic vasospasm based on treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in Japan: Consensus 2009, a project of the 25 Spasm Symposium [J]. *Surg Neurol Int*, 2011, 74(2): 18-26.
- [5] 宫大勇. 马来酸桂哌齐特联合尤瑞克林治疗急性脑梗死临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(3): 394-397.
- [6] 郝春华, 王维亭, 赵专友, 等. 法舒地尔对心脑血管疾病的药理作用及临床应用 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(6): 411-416.
- [7] 赵继宗. 神经外科学 [M]. 等 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 512-516.
- [8] 中华医学会神经外科学分会. 脑血管痉挛防治神经外科专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2008, 3(5): 356-362.
- [9] 张 宁, 杨华堂. Glasgow 昏迷量表在高血压性脑出血急救策略选择中的作用 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2017, 17(3): 223-227.
- [10] 王彩娟. 脑卒中痉挛性瘫痪痰瘀证与血脂及 Hs-CRP、HCY 水平的关系研究 [J]. 四川中医, 2015, 33(8): 50-52.
- [11] 胡晓芳, 袁 笑, 王玉红, 等. IL-6 在蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛发病机制中作用的研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(20): 2474-2477.
- [12] 张翔圣, 张 鑫. 蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛内皮细胞功能障碍研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2012, 25(9): 989-992.
- [13] 王 敏, 章军建. 出血性脑血管疾病患者血浆中血栓素 B-2 和 6-酮-前列腺素 F-1 α 含量的变化 [J]. 临床内科杂志, 1995, 1(3): 24.