

# 尼群地平对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者脑血流和脑代谢的影响

陈强\*,常涛(新疆医科大学附属第六医院,乌鲁木齐 830002)

中图分类号 R743 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)32-3015-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.32.14

**摘要** 目的:观察尼群地平对动脉瘤性蛛网膜下腔出血(SAH)患者的脑血流和脑代谢的影响。方法:选择100例SAH患者,所有患者均采用口服尼群地平常规治疗,并进行综合检测。观察治疗前后患者的平均动脉压(MAP)、脑灌注压(CPP)、颅内压(ICP)、氧分压 $p_{bt}(O_2)$ 和脑血流量(CBF)的变化。结果:治疗后,患者的MAP较治疗前平均降低1.33 mm Hg, CPP平均降低1.22 mm Hg,  $p_{bt}(O_2)$ 平均降低了0.2 mm Hg,均较治疗前显著改善,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。尼群地平治疗与患者的自身调节失常指数以及代谢障碍指数无临床显著相关性。结论:口服尼群地平可以降低动脉瘤性SAH患者的MAP,改善患者的CBF和 $p_{bt}(O_2)$ ,且不会引起明显的自身调节失常和代谢障碍。

**关键词** 蛛网膜下腔出血;尼群地平;脑代谢;脑血流

## Effects of Nitrendipine on Cerebral Blood Flow and Cerebral Metabolism in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage

CHEN Qiang, CHANG Tao (The Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830002, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To observe the effects of oral dose of nimodipine on cerebral blood flow and cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH). **METHODS:** 100 SAH patients were included and received conventional treatment of nimodipine and comprehensive examination. Changes in physiologic measurements including MAP, CPP, ICP,  $p_{bt}(O_2)$ , and CBF were examined before and after treatment. **RESULTS:** After treatment, MAP of patients decreased by 1.33 mmHg and CPP by 1.22 mm Hg and  $p_{bt}(O_2)$  by 0.2 mm Hg. They were improved significantly; there was statistical significance ( $P < 0.05$ ). There was no clinical significant correlation of nitrendipine treatment with self-regulation disorder index and metabolic disturbance index. **CONCLUSION:** Oral dose of nitrendipine can reduce MAP and improve CBF and  $p_{bt}(O_2)$  of the patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. It will not cause significant disorders of self-regulation and metabolic disorder.

**KEY WORDS** Subarachnoid hemorrhage; Nitrendipine; Cerebral metabolism; Cerebral blood flow

血药浓度达峰值,在初次用雷贝拉唑钠23 h后可抑制基础胃酸量和由食物刺激产生的胃酸量,抑制率分别为69%和82%,且时间可长达48 h<sup>[9-10]</sup>。

本研究在常规治疗的基础上,加用雷贝拉唑和铝碳酸镁片治疗,雷贝拉唑可抑制胃酸的分泌,从而减轻反流物对咽喉部位的损伤刺激,而铝碳酸镁片可以中和胃酸,并且能促进病变部位的痊愈。结果显示,治疗后观察组食道pH < 4时间的百分比明显下降,而De Meester评分也明显降低,且临床症状总分显著优于对照组,总有效率也显著高于对照组。说明对胃食管反流性咽喉炎,在治疗咽喉炎的基础上,加用抑制胃酸分泌和中和胃酸的药物,能够提高疗效。

综上所述,铝碳酸镁联合雷贝拉唑治疗胃食管反流性咽喉炎疗效和安全性较好,且能有效缓解患者的临床症状。

### 参考文献

- [1] 李莹,崔亚娟,罗艳,等.慢性顽固性咽喉炎与胃食管反流病的相关性探讨[J].美中国际创伤杂志,2012,11(2):20.
- [2] 余晔,邱英.胃食管反流病相关性耳鼻咽喉表现[J].临床误诊误治,2010,23(6):580.

- [3] 汪安江,陈旻湖.反流性咽喉炎的发病机制和诊治进展[J].国际内科学杂志,2008,35(4):213.
- [4] 汪菁峰,袁耀宗,许斌,等.食管反流病食管外症状:咽喉炎的临床研究[J].中华消化杂志,2006,26(1):6.
- [5] 梁志根.西沙必利治疗伴有胃食管反流的咽喉炎的疗效分析[J].海南医学,2006,17(7):68.
- [6] 胡开祥.铝碳酸镁和雷贝拉唑治疗胆囊切除术后伴胆汁反流的胃炎作用比较[J].吉林医学,2012,33(13):2772.
- [7] 滕景侠.奥美拉唑联合莫沙比利、铝碳酸镁治疗胃食管反流病的临床研究[J].中国当代医药,2012,19(15):50.
- [8] 吴贵荣,雷蕊兄,李利娟,等.铝碳酸镁治疗胆汁反流性胃炎的疗效观察[J].中国医药指南,2012,10(13):112.
- [9] De Boer WA, van Etten RJ, Coremans A, et al. Two-day "weekend" lansoprazole-quadruple therapy for Helicobacter pylori infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998, 12(1):77.
- [10] Vestergård A, Bredahl K, de Muckadell OB, et al. Bleeding peptic ulcer. Prevalence of helicobacter pylori and use of nonsteroidal antiinflammatory drugs/acetysalicylic acid [J]. *Ugeskr Laeger*, 2009, 171(4):235.

(收稿日期:2013-05-06 修回日期:2013-06-13)

\*主任药师,本科。研究方向:医院药事管理、临床药学。电话:0991-2662027。E-mail:cq201007@sina.cn

动脉瘤性蛛网膜下腔出血(SAH)是多种病因所致的脑底部或脑、脊髓表面动脉瘤破裂引起的急性出血性脑血管病,由于血液直接流入蛛网膜下腔,又称为原发性SAH。当血管破裂血液流入蛛网膜下腔后,颅腔内容物增加,压力增高,并继发脑血管痉挛。另外,大量积血或凝血块沉积于颅底,部分凝集的红细胞还会堵塞蛛网膜绒毛间的小沟,使脑脊液的回吸收受阻,发生急性交通性脑积水,使颅内压(ICP)骤然升高,进一步减少了脑血流量(CBF),加重了脑水肿,甚至导致脑疝形成。即使病情稳定好转,患者也可能会再次出现意识障碍或局限性神经症状<sup>[1-2]</sup>。继发性缺血是SAH转归不良的常见原因。有研究<sup>[3]</sup>认为,钙离子拮抗药尼群地平可以降低血压,从而减少动脉瘤性SAH的不良结局和继续出血。但也有研究<sup>[4-5]</sup>发现,一些患者服用尼群地平后在平均动脉压(MAP)显著下降的同时伴有脑组织氧分压 $p_{bt}(O_2)$ 降低,使脑组织受到一定的损伤<sup>[6]</sup>。为此,笔者观察了尼群地平对SAH患者大脑血流和脑代谢的影响,以为临床治疗用药提供科学根据。

## 1 资料与方法

### 1.1 入选标准

选取2006年10月—2011年10月因SAH入住我院外科重症监护病房(ICU)治疗的100例患者。年龄23~66岁;头颅CT检查显示为动脉瘤破裂引起的SAH,出血量10~30 ml; Hunt-Hess分级、校正费舍尔(mFS)分级3~5级;发病在24 h内;无肝硬化或者凝血机制功能障碍。本试验获得了我院伦理委员会的批准且患者家属签署了知情同意书。

### 1.2 一般资料

100例患者中,右颈内动脉瘤破裂15例,大脑前交通动脉瘤破裂13例,右侧大脑中动脉瘤破裂21例,大脑右后交通动脉瘤破裂13例,左侧大脑前动脉瘤破裂12例,右大脑前动脉瘤破裂9例,大脑左后交通动脉瘤破裂11例,左侧大脑中动脉瘤破裂6例。患者的平均年龄为 $(55.4 \pm 12.1)$ 岁,其中女性62例,男性38例; Hunt-Hess分级平均为 $(4.4 \pm 1.2)$ , mFS分级平均为 $(4.2 \pm 1.0)$ 。

### 1.3 观察指标与治疗方法

在ICU中,通过高分辨率的数据获取系统记录患者的生理数据变化,采用General Electric Solar 8000i显示器记录数据,每5 s一次。应用Codman ICP监护仪连续监测并记录ICP,实行动态观察。 $p_{bt}(O_2)$ 采用LICOX-II型 $p_{bt}(O_2)$ 监测系统(德国GMS公司)进行监测,每隔15 s自动记录1次。利用血流灌注显像(Qflow™500,德国Hemedex公司)来测定CBF。利用CMA Microdialysis®对患者进行微透析检测其代谢指标的变化<sup>[7]</sup>。所有生理变量都取10 min内的平均值,计算患者的ICP、MAP以及 $p_{bt}(O_2)$ 和脑灌注压(CPP)间的Pearson相关系数,得出脑血管压力反应活性指数(PRx)和氧反应活性指数(ORx)。自身调节失衡定义标准:ORx>0.2或PRx>0.2<sup>[8-9]</sup>。代谢障碍(MC)定义标准:乳酸-丙酮酸比率(LPR)>40,同时葡萄糖<0.7 mmol/L<sup>[10]</sup>。

由主治监护师和主治手术师共同对患者ICP进行监测和控制。使用分步治疗的方法将患者的ICP维持在20 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)以下<sup>[11]</sup>,优化CPP,使 $p_{bt}(O_2)$ 维持在15 mm Hg以上。根据收缩压(SBP)参数,每4 h口服尼群地平1次:当SBP>140 mm Hg时,每次服用60 mg;当SBP在120~

140 mm Hg之间时,每次服用30 mg;当SBP<120 mm Hg时,停止服用尼群地平。

## 1.4 统计学方法

采用SAS 9.2统计软件进行数据分析。在服用尼群地平前、后监测混合效应模型的生理变量随时间的变化,从而评估生理变量的变化与尼群地平治疗的相关性。多变量分析包括年龄、性别和治疗效果。为了说明组内相关性,对组间效应进行校正,计算ORx、PRx和MC的比例。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 尼群地平对脑血流的影响

尼群地平对脑血流的影响详见图1。

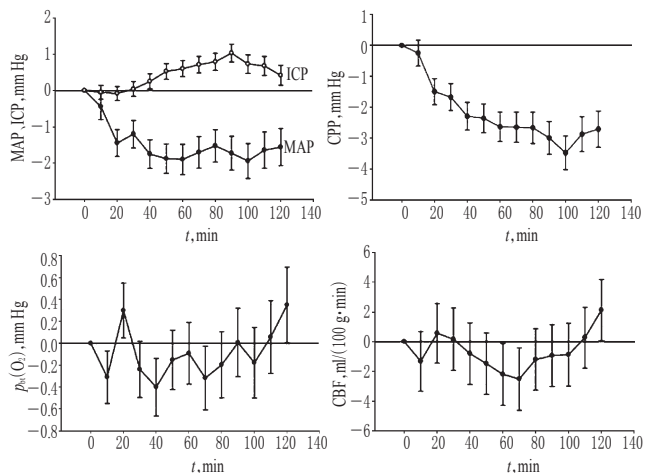


图1 尼群地平对脑血流的影响

Fig 1 Changes of cerebral blood flow after nitrendipine therapy

由图1可见,服用尼群地平20 min后,患者平均MAP下降了2 mm Hg;服药40 min后,ICP稍有提高,并在服药90 min时达到峰值,最终恢复到基础水平。CPP的最小值出现在服药后100 min,较治疗前下降了3.5 mm Hg。服药后 $p_{bt}(O_2)$ 虽有所下降,但随着时间的延长 $p_{bt}(O_2)$ 呈上升趋势;CBF在服药后逐步下降,在服药70 min后逐步上升。

### 2.2 脑血流和脑代谢指标的比较

服药前、后90 min患者脑血流和脑代谢指标的比较见表1。由表1可见:(1)服用尼群地平90 min后与服药前90 min相比,MAP降低了1.33 mm Hg, CPP降低了1.22 mm Hg,  $p_{bt}(O_2)$ 降低了0.2 mm Hg。这说明尼群地平可以降低患者的MAP,改善CPP,服药一定时间后,能够改善患者的 $p_{bt}(O_2)$ ,有助于提高临床疗效。(2)尼群地平治疗虽然导致了ORx的升高和ORx自身调节失常风险的提高,但PRx的变化值只有0.006,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。这说明尼群地平治疗并不会引起明显的自身调节失常。尼群地平治疗与LRP的改变无显著相关性( $P=0.59$ ),但尼群地平治疗能够提高葡萄糖水平,并与之有相关性。MC风险与尼群地平治疗无显著相关性( $P=0.3$ ),说明尼群地平治疗不会增加MC风险。

## 3 讨论

SAH是一种出血性脑疾病,对患者的健康甚至生命危害极大。由于该病病情重、变化快、易复发,如何及时采取有效

表1 服药前后90 min患者脑血流和脑代谢指标的比较

Tab 1 Comparison of physiological variables 90 min before and after medication

指标	变化值	P
生理变量		
MAP, mm Hg	-1.33	<0.05
CPP, mm Hg	-1.22	<0.05
$p_{bt}(O_2)$ , mm Hg	-0.2	0.20
ICP, mm Hg	0.09	0.50
CBF, ml/(100 g·min)	-0.39	0.70
自我调节指数		
PRx	0.006	0.44
ORx	0.016	0.55
PRx-AR 风险	0.01	0.38
ORx-AR 风险	0.03	0.32
代谢指数		
LPR	-0.26	0.59
葡萄糖, mmol/L	0.11	0.05
MC 风险	0.016	0.30

措施进行脑组织保护及防止继发性的脑出血成为临床关注的重点。

SAH继发缺血性脑梗死的主要原因是脑血管痉挛和ICP升高,为了防止继发性脑血管痉挛引起的脑组织损伤,近年来临床使用各种钙通道拮抗药来选择性地改善脑供血。改善患者的CBF和 $p_{bt}(O_2)$ 对于SAH患者预后具有极其重要的意义,由于在应激状态下较高的血压会引起CPP升高、CBF减少,进而出现继发性脑组织损害。尼群地平能够通过降低血管阻力和外周血压使CBF得到改善,从而起到保护脑组织作用,所以尼群地平在改善脑血流动力学指标上发挥了重要作用<sup>[12]</sup>。此外,还有研究<sup>[13]</sup>发现,尼群地平作为一种选择性的脑血管平滑肌细胞膜钙离子拮抗药,能够高度特异地结合细胞膜上与钙通道有关的受体,进而阻断钙通道,使由细胞外进入细胞内的钙离子减少;另外,其还有激活 $Na^+-K^+-ATP$ 酶的作用,可促进细胞内钙的排出,减少神经细胞由于钙超载引起的神经细胞坏死,保护脑组织。笔者应用尼群地平治疗SAH患者,通过对其脑血流和脑代谢变化的研究发现,尼群地平治疗SAH能够降低患者MAP,从而引起CPP的降低,在此基础上改善了患者的 $p_{bt}(O_2)$ 以及CBF,降低ICP(如图1所示)。

在研究中笔者还观察到,尼群地平治疗虽然导致了ORx的升高和ORx自身调节失常风险的提高,但其并不会引起明显的自身调节失常,也不会增加患者的MC风险,这说明尼群地平作用较温和,不会由于血流变化而引起大脑代谢性脑病或者其他毒副作用,临床安全性较高。

综上所述,尼群地平治疗SAH患者能够降低MAP,从而降低CPP,另外还能够改善患者的 $p_{bt}(O_2)$ 以及CBF,也不会引起明显的自身调节失常和MC,安全性较好。

### 参考文献

[1] 杜朝品,柯开富.非动脉瘤性蛛网膜下腔出血的临床分析

[J].中华内科杂志,2011,14(5):408.

[2] 许亚芳.动脉瘤性蛛网膜下腔出血的治疗指南[J].中国脑血管病杂志,2009,7(6):389.

[3] Dorhout MS, Rinkel GJ, Feigin VL, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007,3(2):277.

[4] Radhakrishnan D, Menon DK. Haemodynamic effects of intravenous nimodipine following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: implications for monitoring[J]. *Anaesthesia*, 1997,52(23):489.

[5] Stiefel MF, Heuer GG, Abrahams JM, et al. The effect of nimodipine on cerebral oxygenation in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2004,101(4):594.

[6] Petruk KC, West M, Mohr G, et al. Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial[J]. *J Neurosurg*, 1988,68(4):505.

[7] Schmidt JM, Ko SB, Helbok R, et al. Cerebral perfusion pressure thresholds for brain tissue hypoxia and metabolic crisis after poor-grade subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2011,42(13):1351.

[8] Steiner LA, Czosnyka M, Piechnik SK, et al. Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury[J]. *Crit Care Med*, 2002,30(2):733.

[9] Jaeger M, Schuhmann MU, Soehle M, et al. Continuous assessment of cerebrovascular autoregulation after traumatic brain injury using brain tissue oxygen pressure reactivity[J]. *Crit Care Med*, 2006,34(8):1783.

[10] Helbok R, Madineni RC, Schmidt MJ, et al. Intracerebral monitoring of silent infarcts after subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2011,14(4):162.

[11] Mayer SA, Chong JY. Critical care management of increased intracranial pressure[J]. *J Intensive Care Med*, 2002,17(3):55.

[12] 张一凡,袁州,张忠雷.尼莫地平对高血压脑出血患者脑血管动力学指标的影响[J].临床神经病学杂志,2007,20(1):61.

[13] Sun C, Wang J, Liu J, et al. Liquid liposomes of nimodipine drug delivery system: preparation, characterization, and pharmacokinetics[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2013,14(1):332.

(收稿日期:2012-09-09 修回日期:2013-03-07)