

- [17] 黄德俊,吴中学,李佑祥,等. 外伤性颈内动脉海绵窦瘘球囊闭塞术后复发及治疗. 中华神经外科杂志, 2003, 19(2):125-127.
- [18] 张昌伟,王朝华,谢晓东,等. ONYX 胶栓塞治疗颅内动静脉畸形的临床应用. 放射学实践, 2008, 23(5): 551-554.
- [19] Niimi Y, Song J, Madrid M, et al. Endosaccular treatment of intracranial aneurysms using matrix coils: early experience and midterm follow-up. Stroke, 2006, 37(4): 1028-1032.
- [20] Elhamady MS, Wolfe SQ, Farhat H, et al. Onyx embolization of carotid-cavernous fistulas. J Neurosurg, 2010, 112(3):589-594.
- [21] 陈颖东,全伟,彭彪. 球囊辅助 Onyx 胶栓塞外伤性颈内动脉海绵窦瘘. 广州医药, 2009, 40(2):17-20.
- [22] Choi BJ, Lee TH, Kim CW, et al. Endovascular graft-Stent placement for treatment of traumatic carotid cavernous fistulas. J Korean Neurosurg Soc, 2009, 46(6):572-576.
- [23] 王永利,程永德,李明华. 覆膜支架治疗颅内动脉疾病. 介入放射学杂志, 2010, 19(4):331-336.
- [24] 李江涛,贺民,谢晓东,等. 带膜支架治疗右侧外伤性颈动脉海绵窦一例. 放射学实践, 2007, 22(12): 1360.
- [25] Wang C, Xie X, You C. Placement of covered stents for the treatment of direct carotid cavernous fistulas. AJNR Am J Neuroradiol, 2009, 30(7):1342-1346.
- [26] 马廉亨. 外伤性颈动脉海绵窦瘘诊治的整体策略. 中国临床神经外科杂志, 2006, 11(11):641-642.
- [27] Lewis A, Tomsick T, Tew J, et al. Long-term results in direct carotid-cavernous fistulas after treatment with detachable balloons. J Neurosurg, 1996, 84(3):400-404.

尼莫地平治疗自发性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床进展

王新军 综述 刘灵慧 审校

暨南大学附属第一医院神经外科, 广东 广州 510632

摘要:脑血管痉挛是自发性蛛网膜下腔出血后是致死、致残的原因,其机制尚不明确,钙离子超载是目前公认的血管痉挛发生过程中最重要的环节,是钙离子拮抗剂应用的基础。尼莫地平是临床公认的治疗自发性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的安全有效的钙离子拮抗剂,能够有效改善预后。本综述旨在了解脑血管痉挛的发生机制、尼莫地平治疗脑血管痉挛的机制及进展。

关键词:脑血管痉挛;自发性蛛网膜下腔出血;尼莫地平

自发性蛛网膜下腔出血(spontaneous subarachnoid hemorrhage, SAH)为神经外科急重症。脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)是SAH常见和严重并发症,发生率为16%~66%。常发生于出血后4~14 d, 7~10 d为高峰期,持续数日至数周,引起严重的局部脑组织缺血和迟发性缺血性脑损害,是SAH致死、致残的主要原因。SAH患者中12%的CVS患者未治疗就已死亡,25% 24h内死亡,40%~60%的患者30 d内死亡^[1]。因此,有效合理的CVS治疗能够改善SAH的预后。尼莫地平是治疗SAH后CVS的安全有效的药物,能够改善预后。

1 SAH后CVS的发生机制

SAH后CVS的发生机制尚不十分明了,可能是血肿或血凝块,对颅底动脉机械性牵拉、压迫,下丘脑释放的神经介质改变交感神经张力,引起脑血管痉挛;体液中的血管收缩物质增多,如血栓烷素A₂,儿茶酚胺,血管紧张素等,5-HT增高是迟发性脑血管痉挛的主要原因;炎症作为其中一种机制参与了SAH后的CVS的致病过程;基因表达、DNA翻译为RNA,随后转录到蛋白质这一系列诱导途径,参与了SAH迟发型CVS的病理生理过程。

SAH后氧合血红蛋白诱导自由基生成,引起脂

收稿日期:2011-10-26;修回日期:2011-12-12

作者简介:王新军(1977-)男,在读硕士研究生,主要从事神经外科临床。

通信作者:刘灵慧(1958-)男,博士,硕士研究生导师,主任医师,主要从事神经外科临床、理论教学与研究。

质过氧化和磷脂酶的活化,进而促进细胞肌浆网内钙离子的释放,然后导致细胞外钙离子沿电压依赖性钙通道流入细胞内。自由基也引起细胞膜干扰,进而引起该泵从细胞内泵出钙障碍,细胞内高钙使蛋白激酶活化及钙结合蛋白磷酸化,消除了肌动球蛋白 ATP 酶的抑制作用,最终引起血管痉挛。已知的因素中内皮素(endothelin, ET)是其中主要机制之一,ET-1 与特异受体结合,激活鸟苷酸环化酶,开放钙通道,造成大量 Ca^{2+} 内流,产生血管痉挛;血管痉挛使脑组织缺血、缺氧,大量 Na^{+} 内流、 K^{+} 外流,细胞膜电位去极化, Ca^{2+} 电压依赖性通道开放,大量 Ca^{2+} 内流,破坏细胞的脂质和蛋白质的代谢,细胞肿胀变性坏死; Ca^{2+} 超负荷使 Na^{+} - K^{+} -ATP 酶及 Ca^{2+} -ATP 酶的活性降低,破坏血管内皮细胞,产生血管源性水肿,加重脑组织缺血、缺氧,造成继发损伤。细胞内 Ca^{2+} 超负荷是神经细胞死亡的主要原因之一。通常,钙通道分电位依赖性钙通道和受体活化性钙通道。前者在 SAH 后由于平滑肌细胞膜的除极化而开放,后者可因某些物质,如 5-HT、肾上腺素等刺激细胞膜的受体而被激活开放,钙通道开放后细胞外 Ca^{2+} 进入及细胞内 Ca^{2+} 释放,使胞浆内游离 Ca^{2+} 浓度升高,达到阈浓度时,平滑肌的收缩。平滑肌持续收缩可导致动脉管径狭窄,造成脑供血障碍。钙离子超载是公认的血管痉挛发生过程中最重要的环节,是神经细胞死亡的主要原因之一。钙离子拮抗剂与动脉壁的特定受体结合,可以阻断钙离子进入胞浆,避免胞内游离钙离子急剧升高引起的连锁反应,从而对细胞起到保护作用;同时钙离子拮抗剂还可以抑制血管平滑肌收缩,降低血管通透性,进而能缓解这种持续的血管痉挛状态。这为钙离子拮抗剂治疗 CVS 提供依据。

2 尼莫地平的作用机制

在 SAH 中应用钙离子通道阻滞剂,其作用原理是神经细胞保护效应和血管扩张效应:钙离子拮抗剂通过与相应受体结合,作用于微循环,抑制钙离子进入平滑肌细胞,抑制内皮细胞和血小板释放血管活性物质,解除血管痉挛;同时能使心肌收缩力减弱,心输出量减少,大血管扩张,血压下降。因此,要求治疗 CVS 的钙离子拮抗剂对脑血管和脑组织有选择性,既能通过血-脑屏障,又对心肌无作用或作用很小。尼莫地平是非常符合此特征的药物之一。

尼莫地平目前是临床首选的 CVS 治疗药物之一^[2]。是第二代双氢吡啶类钙离子拮抗剂,在人体它的作用机制仍不清楚。通常认为尼莫地平具有较高的脂溶性,容易透过血脑屏障,对脑血管高选择性,通过阻滞 Ca^{2+} 内流,降低神经细胞内 Ca^{2+} ,显著降低血脑屏障通透性,减少线粒体损害,减轻脑水肿,并拮抗儿茶酚胺所致的脑血管痉挛,减少大分子物质的渗出及水分进入脑实质,减轻水肿。同时,尼莫地平直接刺激神经细胞 Ca^{2+} -ATP 酶,促进脑内 Ca^{2+} 的排出,增强线粒体内质网对 Ca^{2+} 的摄取和储存,减轻脑水肿,抑制血小板聚集,降低红细胞内的钙,提高红细胞变形能力,降低血液粘滞度,改善血流,降低循环阻力,改善组织血供,防止 Ca^{2+} 超负荷引起的脑缺血一再灌注损伤,减轻水肿,改善脑组织缺氧,有效的缩小脑缺血后的梗塞范围减轻脑缺血后的神经症状,促进和保护记忆。

尼莫地平可以使所有收缩的脑血管管径正常^[3]。对急性血管痉挛效果明显,对慢性痉挛解痉作用存在争议。尼莫地平使交感肾上腺髓质系统分泌儿茶酚胺减少,预防应激性溃疡发生。尼莫地平能够有效防治 SAH 后 CVS,降低病死率,未增加再出血的危险^[4,5]。尼莫地平也不增加 aSAH 后再出血的发生率^[6]。研究尼莫地平对蛛网膜下隙出血后再出血的影响,结果示 3d 内用药组再出血发生率最低。尼莫地平对颅内压的影响与安慰剂相似。尼莫地平能提高神经功能的预后和减少脑血管痉挛的发生率。德国 21 个神经外科中心给予 123 例患者尼莫地平治疗显示脑血管痉挛所致死亡、植物状态及重残率由 55% 降至 25.9%^[7]。尼莫地平有降压作用,但效果不明显,与剂量相关。

3 尼莫地平的临床应用

用药总体遵循早期、全程、足量、安全的原则。可全身和局部给药。

全身给药最常用的方式包括口服和静脉给药。口服给药 60 mg/次,每 4 h 1 次;静脉给药:尼莫地平静脉输注的剂量依体重而定。体重低于 70 kg 或血压不稳的患者:起始剂量为 0.5 mg/h,2 h 后可增加至 1 mg/h;体重大于 70 kg 的患者:起始剂量为 1 mg/h,2 h 后可增加 2 mg/h。每天静脉给药剂量为 24 ~ 48 mg。采用输液泵持续给药保持稳定的血药浓度效果最佳。口服尼莫地平在入院时就立即进行,能防护延迟性缺血性损伤^[8]。处理

SAH 患者脑血管痉挛的一个重要原则是使用尼莫地平, 疗程为 21 d。当然, 具体用药存在个体差异。尼莫地平 50 mL/d (10 mg/d) 静滴 (5 ~ 7 h 滴完) 治疗 SAH 后 CVS 患者, 用药时间 14 d, 结果明显降低大脑中动脉的血流速度, 疗效优于常规治疗^[9]。采用先持续静脉泵给药后改为口服尼莫地平的治疗方法也证实, 尼莫地平防治 SAH 后 CVS 安全有效^[10-13]。尼莫地平静脉给药和口服给药可显著降低 SAH 后 CVS 及再出血的发生率和病死率; 但疗效的比较存在争议, 有认为疗效无统计学差异^[14]。也有认为持续泵入尼莫地平注射液能保持药物浓度稳定, 较口服尼莫地平片更有效能防治 SAH 后 CVS^[15]。静脉应用尼莫地平能更有效地降低迟发性缺血性神经功能障碍的发生。

尼莫地平鼻内给药是一种比较新颖的途径, 2004 年 Zhang 等将尼莫地平制成微乳浊液以 2 mg/kg 的剂量鼻内应用于鼠。结果显示单一鼻内给药 1 h 后达到血浆浓度峰值生物利用度为 32%, 尼莫地平鼻途径给药嗅球吸收是静脉注射的 3 倍, 鼻内给药后脑组织和脑脊液中的浓度-时间曲线下面积 (AUC) 比率明显高于静脉注射。认为微乳浊液系统很有发展前景。

局部给药应用相对局限, 但是其疗效逐渐被认可。包括脑池内和鞘内灌注。术中局部灌注: 将新配置的尼莫地平稀释液 (1:19 尼莫地平注射液/林格氏液) 加温至与血液温度相当, 于术中脑池滴注。术中应用尼莫地平配制溶液进行灌注, 可扩张局部脑血管^[16]。术中应用尼莫地平、盐酸罂粟碱及罂粟碱灌注均明显缓解血管痉挛, 改善脑血流量。局部脑池内应用尼莫地平可改善术中 CVS, 减少手术后症状性 CVS 的发生。尼莫地平脑池局部给药治疗动脉瘤性 SAH 的患者, 结果显示尼莫地平脑池给药治疗 CVS 的疗效优于静脉给药, 且没有全身低血压反应的发生^[17]。脑室内应用尼莫地平可以增加脑血流量的 47%, 预防内皮素所致的 CVS。尼莫地平鞘内应用的研究, 采用脑脊液置换联合尼莫地平等鞘内注射治疗 SAH 患者, 结果显示此法可有效缓解病情, 并有效防治 CVS 和脑积水^[18]。但是, 在临床实践中应用尼莫地平鞘内灌注治疗 CVS 的效果尚存在争议, 大多数的报道效果尚不令人满意。

目前, 神经介入治疗技术发展迅速, 国内外已经开始将尼莫地平通过动脉内灌注给药治疗 CVS。

临床试验均显示通过动脉灌注尼莫地平可以显著缓解术后 CVS 的发生, 改善预后^[19-21]。尼莫地平动脉用药对 SAH 后的继发性 CVS 安全有效, 但有待前瞻性的和随机化的脑血流研究加以证实。动脉内尼莫地平灌注, 对治疗严重的血管痉挛有效, 使用超选择性灌注技术具有更大的优越性^[22]。

4 尼莫地平的不良反应

包括面部红热、头痛、皮疹、皮肤瘙痒、口唇麻木、鼻出血、牙痛、味觉丧失、下颌抽动、手颤动尿频及踝部水肿、严重过敏性哮喘、心悸、房室传导阻滞、窦性停搏呃逆、腹胀、低血压、视力下降、急性肌张力障碍、男性功能障碍等。不良反应中低血压 (占 13%), 肝胆管系统损害 (占 12%), 胃肠道反应 (占 11%), 心律失常及其他心血管反应、呼吸困难、过敏性哮喘、肝功能异常、血小板减少、尿频、面肌抽动、急性肌张力障碍、男性功能障碍等较少见^[23-25]。

总之, 尼莫地平是目前国内外公认的 SAH 后 CVS 防治的首选药物, 随着医学的发展, 对脑血管痉挛的发生机制以及尼莫地平在人体作用机制了解更加深入, 将会出现更多有效安全的应用途径。

参 考 文 献

- [1] Suarez JJ, Tan RW, Selman WR, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med, 2006, 354: 387-396.
- [2] Pearl JD, Macdonald RL. Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: need for further study. Acta Neurochir Suppl, 2008, 105 (2): 207-210.
- [3] Linn J, Fesl G, Ottomeyer C, et al. Intra-arterial application of nimodipine in reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a diagnostic tool in select cases?. Cephalalgia: an international journal of headache, 2011, 31 (10): 1074-1081.
- [4] 鲁虎臣, 赵旭东, 周怡婷, 史继新. 尼莫地平在防治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的 Meta 分析, 临床医学, 2010, 35 (11): 1106-1109.
- [5] 郑衡衡. 持续静脉泵注尼莫地平防治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效观察. 中国社区医学, 2011, 13 (5): 17.
- [6] Dorhout SM, Rinkel GJ, Feigin VL, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev, 2007, 3: CD000277.
- [7] Raabe A, Beck J, Berkefeld J, et al. Recommendations for the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Zentralbl Neurochir, 2005, 66: 79-91.

- [8] Rabinstein AA, Wijidicks EF. Cerebral Vasospasm in Sub-a-rachnoid Hemorrhage. Curr Treat Options Neurol, 2005, 7 (2):99-107.
- [9] 陈绍华. 尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效观察. 临床合理用药, 2010, 3 (12): 52-53.
- [10] 欧明辉. 尼莫地平防治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛疗效观察. 华夏医学, 2009, 22 (2): 237-238.
- [11] 李玉香. 尼莫地平预防蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛 36 例疗效观察. 山东医药, 2009, 49 (40): 18.
- [12] 李益华. 尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床疗效观察. 中国民康医学, 2011, 23 (3): 270-273.
- [13] Cho WS, Kang HS, Kim JE, et al. Intra-arterial nimodipine infusion for cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Interventional neuroradiology: journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences, 2011, 17 (2): 169-178.
- [14] 刘学文, 田步先, 蔡爱民, 等. 尼莫地平 2 种给药途径治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效观察. 中国药房, 2010, 21 (16): 1490-1492.
- [15] 祁文君, 张义, 罗亨勤, 等. 持续泵入尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效研究. 西南军医, 2010, 12 (4): 708-709.
- [16] Hnggi D, Beseoglu K, Turowski B, et al. Feasibility and safety of intrathecal nimodipine on posthaemorrhagic cerebral vasospasm refractory to medical and endovascular therapy. Clin Neurol Neurosurg, 2008, 110 (8): 784-790.
- [17] 陈劲草, 夏涛, 刘斌, 等. 脑池内灌注尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效分析. 华中科技大学学报 (医学版), 2009, 38 (3): 317-320.
- [18] 向建国, 路巍. 脑脊液置换联合尼莫地平、地塞米松鞘内注射治疗蛛网膜下腔出血的疗效分析. 中国实用医药, 2010, 5 (6): 47-49.
- [19] Oran I, Cinar C. Continuous intra2arterial infusion of nimodipine during embolization of cerebral aneurysms associated with vasospasm. Am J Neuroradiol, 2008, 20 (2): 291-295
- [20] Hui C, Lau KP. Efficacy of intra arterial nimodipine in the treatment of cerebralvasospasm complicating subarachnoid haemorrhage Clin Ra-dio, 2005, 60 (9): 1030-10361
- [21] HanggiD, TurowskiB, Beseoglu K, et al. 1 Intra2 Arterial nimodipine for severe cerebral Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influence on clinical course and cerebral perfusion1 Am J Neuro Radiol, 2008, 29 (6): 1053-10601
- [22] 徐建华, 吴江虹, 陈军华, 等. 超选择性动脉内灌注尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛. 现代诊断与治疗, 2005, 16 (1): 13-14.
- [23] 许春萍, 冯素枝. 尼莫地平的不良反应. 医药论坛杂志, 2005, 26 (5): 78-79.
- [24] 王海兵, 李成建, 金淑萍. 尼莫地平不良反应. 中国误诊学杂志, 2010, 9 (33): 8303.
- [25] 王一扬, 高振英. 尼莫地平不良反应的研究. 北方药学, 2011, 8 (6): 8

颅内动脉瘤的流行病学研究现状

袁陆涛¹ 综述 陈世文^{1*}、李明华² 审校

1. 上海交通大学附属第六人民医院神经外科, 上海市 200233

2. 上海交通大学附属第六人民医院放射科, 上海市 200233

摘 要: 颅内动脉瘤发生率居于脑血管意外中的第三位, 致残、致死率均很高。吸烟、高血压等是发生颅内动脉瘤的主要危险因素。颅内动脉瘤多发生于动脉分叉部位, 以前交通动脉处最多见。其高峰年龄为 40 ~ 60 岁, 多见于中老年女性, 有一定的家族聚集性, 以囊性动脉瘤最常见, 20% 左右为多发, 一旦破裂, 预后凶险。3T 3D-TOF-MRA 具有非侵入性、无放射性、检查时间短等特点, 适于进行颅内动脉瘤的流行病学研究。

关键词: 颅内动脉瘤; 流行病学; MRA; DSA

基金项目: 1 上海市科委重点项目: 脑血管病的早期诊断和微创治疗, 课题编号 074119505

2 上海市博士后基金: 颅内动脉瘤流行病学特征的 3T 3D-TOF-MRA 研究, 课题编号: 07R214136

收稿日期: 2011-10-08; **修回日期:** 2011-12-06

作者简介: 袁陆涛 (1987-), 男, 硕士研究生, 主要研究方向: 脑血管病的早期诊断和微创治疗, 颅脑损伤的基础及临床研究。

通讯作者: 陈世文 (1971-), 男, 博士 (后), 副教授, 副主任医师, 主要研究方向: 脑血管病的早期诊断和微创治疗, 颅脑损伤的基础及临床研究。