

· 临床研究 ·

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

冯霞¹, 周长青², 侯 泉³, 张 懿⁴(1. 重庆市铜梁县人民医院神经内科 402560; 2. 重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016;
3. 重庆医药高等专科学校临床医学院 401331; 4. 重庆医药高等专科学校护理学院 401331)

摘要:目的 评价尼莫地平联合脑脊液置换治疗蛛网膜下腔出血(SAH)的有效性。方法 通过电子数据库和手工检索,运用 Meta 分析方法对纳入的所有采用尼莫地平联合脑脊液置换与常规内科治疗比较治疗 SAH 的随机对照研究进行系统评价。结果 共检索到 16 个研究(1 076 例)符合纳入标准,但方法学质量均偏低。Meta 分析结果表明尼莫地平联合脑脊液置换能减少 SAH 后脑血管痉挛($RR\ 0.33, 95\%CI\ 0.25\sim 0.43, P<0.01$)、脑积水($RR\ 0.28, 95\%CI\ 0.18\sim 0.44, P<0.01$)的发生,不增加再出血的风险($RR\ 0.89, 95\%CI\ 0.53\sim 1.50, P=0.67$),而且还能减少 SAH 后的病死率($RR\ 0.41, 95\%CI\ 0.24\sim 0.70, P<0.01$)。结论 尼莫地平联合脑脊液置换治疗 SAH 有减少脑血管痉挛、脑积水的发生,降低病死率的趋势,但受纳入研究质量偏低的影响,其有效性还需要更多设计严格的大样本、多中心随机对照试验进一步证实。

关键词:蛛网膜下腔出血;尼莫地平;脑脊液置换

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.25.010

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)25-2977-04

Systematic evaluation on nimodipine combined with cerebrospinal fluid exchange in treating subarachnoid hemorrhage

Feng Xia¹, Zhou Changqing², Hou Xiao³, Zhang Yi⁴(1. Department of Neurology, Tongliang County People's Hospital, Chongqing 402560, China;
2. Department of Neurology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;
3. School of Clinical Medicine, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China;
4. School of Nursing, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of nimodipine combined with cerebrospinal fluid exchange in treating subarachnoid hemorrhage (SAH). **Methods** The electronic databases and manual retrieval, and the meta-analytic method were used to conduct the systematic evaluation on the efficacies of nimodipine combined with cerebrospinal fluid exchange versus routine internal medicine therapy for treating SAH in all the included randomized controlled trials(RCTs). **Results** 16 RCTs($n=1\ 076$) were included. The methodological quality of all included trials was poor. Compared with the routine internal medicine therapy, nimodipine combined with cerebrospinal fluid exchange could reduce the occurrence of cerebral vasospasm($RR\ 0.33, 95\%CI\ 0.25\sim 0.43, P<0.01$), hydrocephalus($RR\ 0.28, 95\%CI\ 0.18\sim 0.44, P<0.01$) and mortality after SAH ($RR\ 0.41, 95\%CI\ 0.24\sim 0.70, P=0.001$), while no difference was found in the occurrence of re-bleeding between two groups($RR\ 0.89, 95\%CI\ 0.53\sim 1.50, P=0.67$). **Conclusion** The current clinical research evidences demonstrate that the combination of nimodipine and cerebrospinal fluid exchange can reduce the occurrence of cerebral vasospasm and hydrocephalus, decrease the mortality after SAH. But further well-designed multi-center RCTs with larger sample should be carried out to confirm our findings due to the influence of the poor quality of included trials.

Key words: subarachnoid hemorrhage; nimodipine; cerebrospinal fluid exchange

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)是神经科常见的急危重症。虽然外科手术或者介入栓塞消除动脉瘤是治疗 SAH 的最好方法^[1],但在基层医院以及无手术适应症的患者仍以内科治疗为主。而内科治疗的关键在于对脑血管痉挛、脑积水和再出血等并发症的防治。近年来,有较多关于尼莫地平联合脑脊液置换预防 SAH 并发症的报道,但受单个研究样本量较小、各研究间干预措施、疗程和终点指标不尽统一的影响,其研究结论可靠与否有待进一步评估。本研究运用 Meta 分析方法对近年来发表的关于尼莫地平联合脑脊液置换治疗 SAH 的研究进行合并分析,评价联合治疗方案的有效性。

1 资料与方法

1.1 文献检索 系统性地检索了中国知网、中国生物医学数据库、维普数据库、万方数据库(截止 2013 年 3 月 28 日)。选

取“蛛网膜下腔出血”、“尼莫地平”、“脑脊液置换”作为医学主题词进行文献的检索。为了获得更多更全的文献,也采用手工检索以及参考文献追溯的方式检索文献。

1.2 文献纳入与排除标准 如果实验为随机对照研究,而且具有以下特点将被纳入本系统评价:(1)对照组以常规的内科保守治疗为主,包括绝对卧床休息,保持安静以及大小便通畅,同时给予脱水、抗纤溶药物等,联合治疗组在内科保守治疗的基础上加用尼莫地平联合脑脊液置换进行治疗,腰椎穿刺后鞘内注射地塞米松与否不限;(2)各组病例人数不少于 20;(3)报道以下终点事件,①脑血管痉挛的人数;②再出血的人数;③脑积水发生人数;④死亡人数。排除无对照的观察性研究以及无可用终点事件的研究。如果有重复发表的试验,选取最近发表的文献作为纳入文献,如果资料不全时,参考重复发表的文献

表 1 纳入研究的基本资料

纳入研究	n	干预措施	干预时间	Jadad 得分	终点指标
王如贵 2011 ^[3]	50/56	尼莫地平+置换+地米	3 周	0	脑血管痉挛,再出血,死亡
王爱敏 2009 ^[4]	28/28	尼莫地平+置换+地米	3 周	1	脑血管痉挛,再出血
靳 玫 2008 ^[5]	36/40	尼莫地平+置换+地米	3 周	1	脑血管痉挛,脑积水
谭文琪 2008 ^[6]	42/44	尼莫地平+置换+地米	不详	0	脑血管痉挛,脑积水,死亡
任晓萍 2008 ^[7]	20/22	尼莫地平+置换+地米	2 周	1	脑血管痉挛
汪千真 2007 ^[8]	25/28	尼莫地平+置换+地米	3 周	1	脑血管痉挛、脑积水,再出血
黄日材 2006 ^[9]	46/43	尼莫地平+置换+地米	3 周	0	脑血管痉挛、脑积水,死亡
李灿军 2005 ^[10]	30/30	尼莫地平+置换+地米	2 周	1	脑血管痉挛
虞冬辉 2004 ^[11]	40/38	尼莫地平+置换+地米	3 周	1	脑血管痉挛、脑积水
魏全珍 2002 ^[12]	26/26	尼莫地平+置换+地米	3 周	0	再出血,死亡
王红峰 2001 ^[13]	50/30	尼莫地平+置换+地米	2 周	1	脑血管痉挛、脑积水,再出血,死亡
徐宗荣 1998 ^[14]	20/30	尼莫地平+置换+地米	2 周	1	脑血管痉挛
刘爱好 2012 ^[15]	32/32	尼莫地平+置换	4 周	1	脑血管痉挛、脑积水,再出血,死亡
周金峰 2009 ^[16]	30/30	尼莫地平+置换	3 周	0	脑血管痉挛,死亡
仲玉洁 2005 ^[17]	22/24	尼莫地平+置换	3 周	1	脑血管痉挛,死亡
王礼正 2003 ^[18]	39/39	尼莫地平+置换	不详	1	脑血管痉挛、脑积水

置换:脑脊液置换;地米:地塞米松。

提取资料。

1.3 资料提取及文献质量评价 一个研究者独立收集资料,另一研究者进行核对,如有分歧时通过讨论解决。通过预先设计好的表格进行收集资料。收集每个试验的以下资料:第一作者、发表年、试验设计和方法学质量、试验对象、样本量大小、治疗时间、尼莫地平剂量以及给药途径、脑脊液置换次数和置换量、脑血管痉挛、再出血、脑积水发生人数,死亡人数。对于所有的纳入研究,均采用 Jadad 量表进行方法学质量的评价^[2],共 5 分(0 分为质量最差,5 分为质量最高)。

1.4 统计学处理 本研究使用标准的 Meta 分析方法对每个纳入的研究结果进行合并。脑血管痉挛、再出血、脑积水发生人数和死亡人数作为分类变量,计算其相对危险度(RR)和 95%可信区间(CI)。采用 Cochrane 协作网的 Review Manager 5.0 作为统计软件进行数据的合并,采用 Stata 12.0 软件进行发表偏倚的检测。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。统计学异质性采用 I^2 和 P 值来检查。如果大 $I^2 < 50\%$, $P > 0.1$ 提示无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析。如果大 $I^2 > 50\%$, $P < 0.1$ 提示有统计学异质性,则采用随机效应模型进行分析。异质性明显时将对对其进行说明。此外,采用漏斗图 Begg 和 Egger 检验检测发表偏倚。按脑脊液置换后鞘内注射地塞米松与否进行亚组分析。敏感性分析时,排除对照组中有使用尼莫地平或者联合治疗组中有使用尼莫通代替尼莫地平的研究,重新对数据进行合成分析,检测结果的稳定性。

2 结 果

2.1 纳入研究情况 一共检索到 61 篇相关的文献,通过阅读摘要后排除 28 篇文献,通过阅读全文,排除 17 篇文献,最终 16 篇($n=1076$)文献符合纳入标准^[3-18]。Jadad 评分各纳入研究质量均不高。研究对象均为 SAH 患者,且其诊断均经临床症状、头颅 CT 和腰椎穿刺证实。患者年龄为 11~80 岁,均在发病后 7 h 入院。各研究 Jadad 量表得分均为 0~1。各研究

的基本特征见表 1。

2.2 联合治疗对脑血管痉挛的影响 共有 14 个试验^[3-6,8-11,13-18]报道了脑血管痉挛发生人数。在联合治疗组中有 11.91%,对照组中有 36.38%的患者发生脑血管痉挛。合并后的结果提示,联合治疗组有助于减少 SAH 后脑血管痉挛的发生($RR 0.33, 95\%CI 0.25 \sim 0.43, P < 0.01$;图 1)。漏斗图如图 2A 所示,Begg 检验提示可能存在发表偏倚($P=0.021 < 0.05$),Egger 检验提示可能存在发表偏倚($P=0.004 < 0.05$)。

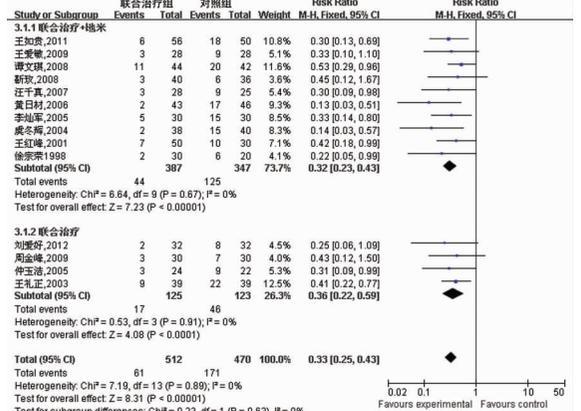


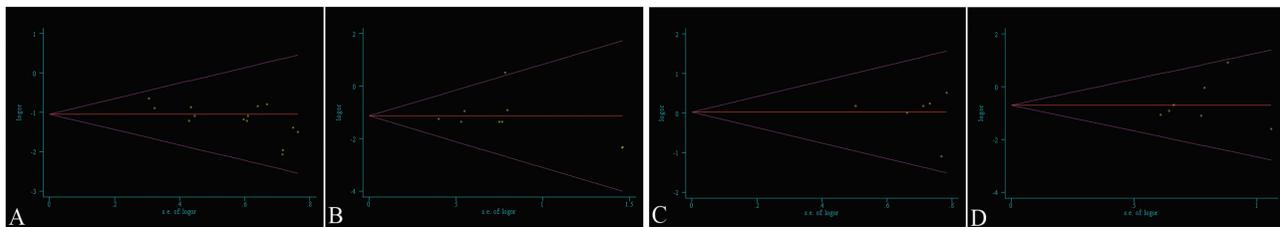
图 1 尼莫地平联合脑脊液置换对脑血管痉挛的影响

2.3 联合治疗对脑积水的影响 共有 9 个试验^[3,5-6,8-9,11,13,15,18]报道了脑积水的发生人数。在联合治疗组中有 6.22%,对照组中有 22.65%的患者发生脑积水。合并后的结果提示,联合治疗组有助于减少 SAH 后脑积水的发生($RR 0.28, 95\%CI 0.18 \sim 0.44, P < 0.01$;图 3)。漏斗图如图 2B 所示,Begg 检验和 Egger 检验均提示无发表偏倚($P > 0.05$)。

2.4 联合治疗对再出血的影响 共有 6 个试验^[3,6,8,12-13,15]报

道了脑积水的发生人数。在联合治疗组中有 10.59%，对照组中有 12.20% 的患者发生再出血。合并后的结果提示，联合治疗组和对照组见 SAH 后再出血的风险无统计学差异 (RR 0.

89,95%CI 0.53~1.50, P=0.67;图 4)。漏斗图如图 2C 所示, Begg 检验和 Egger 检验均提示无发表偏倚 (P>0.05)。



A:脑血管痉挛;B:脑积水;C:再出血;D:病死率。

图 2 各研究漏斗图

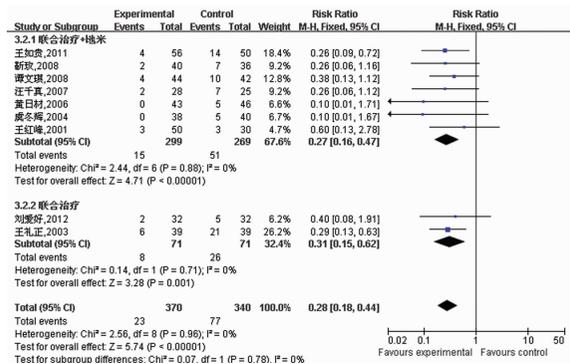


图 3 尼莫地平联合脑脊液置换对脑积水的影响

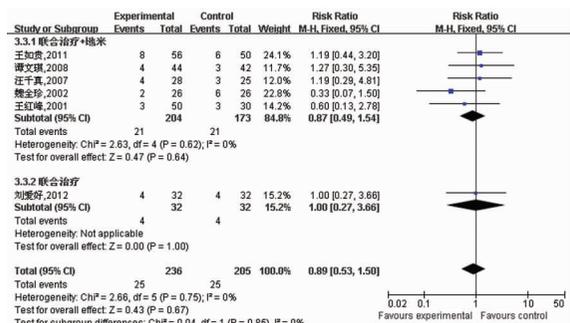


图 4 尼莫地平联合脑脊液置换对再出血的影响

2.5 联合治疗对病死率的影响 共有 7 个试验^[6,9,12-13,15-17]报道了死亡人数,其在联合治疗组中的发生率为 6.83%,对照组中的发生率为 17.11%。合并后的结果提示,联合治疗组有助于降低 SAH 的病死率 (RR 0.41,95%CI 0.24~0.70, P=0.001;图 5)。漏斗图如图 2D 所示, Begg 检验和 Egger 检验均提示无发表偏倚 (P>0.05)。

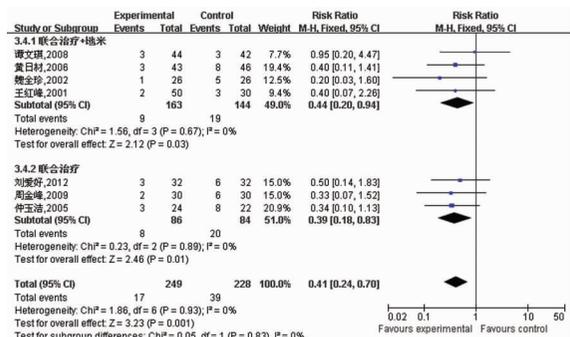


图 5 尼莫地平联合脑脊液置换对病死率的影响

2.6 亚组及敏感性分析 纳入研究中,共有 4 个研究^[15-18]未在脑脊液置换后鞘内注射地塞米松。分别按照鞘内注射地塞米松和未注射注射地塞米松进行亚组分析,亚组分析与整体研究结果一致(具体结果见图 1、3~5),提示研究结果稳定。在谭文琪等^[6]的研究中,对照组有部分患者使用了尼莫地平;在王红峰等^[13]的研究中,联合治疗组患者部分使用尼莫通替代尼莫地平治疗,排除这两个研究进行敏感性分析。敏感性分析结果提示,联合治疗方案仍有助于减少脑血管痉挛 (RR 0.29,95%CI 0.21~0.40, P<0.01)、脑积水 (RR 0.25,95%CI 0.19~0.67, P=0.001),而对于预防再出血的发生上仍无明显的差异 (RR 0.89,95%CI 0.48~1.63, P=0.70)。这些结果与整体研究结果一致,提示结果稳定。

3 讨论

SAH 后并发脑血管痉挛的风险非常高,有报道所有动脉瘤破裂的患者均发生脑血管的痉挛^[19]。而脑血管痉挛引起脑局部组织缺血缺氧和继发的缺血性脑损伤是 SAH 致死致残的重要原因。因此,及时有效的管理脑血管痉挛能够改善 SAH 的预后。目前钙离子拮抗剂尼莫地平已成为临床治疗脑血管痉挛的首选药物之一,国内外研究提示尼莫地平能够减轻 SAH 后的脑血管痉挛^[20-21]。而脑脊液置换也被广泛地用于 SAH 脑血管痉挛的治疗。脑脊液置换能使血液中释放到脑脊液的自由基和血管活性物质从脑脊液中排出,从而预防和减轻脑血管痉挛的发生。

本研究采用 Meta 分析方法对 16 篇纳入的文献进行合并,评价尼莫地平联合脑脊液置换治疗 SAH 并发症的疗效。与常规的内科保守治疗相比,联合治疗方案能减少脑血管痉挛、脑积水发生及减少 SAH 后的死亡人数,而未增加再出血的风险。

任何系统评价都有其局限性。在解释本研究的结果时,需注意以下方面:首先,在联合治疗脑血管痉挛的研究中可能存在发表偏倚,这可能与阳性结果文章较阴性结果文章更容易发表有关。其次,虽然已有系统评价提示大剂量和小剂量脑脊液置换都能预防 SAH 后脑血管痉挛的发生,但本研究中,因为各研究报道脑脊液置换总量划分的界线不明确(均包含了 20 mL),故未对脑脊液置换量进行亚组分析。最后,本文中纳入的研究大多为基层医院的报道,绝大部分未对 SAH 患者进行分级,其方法学质量均不高,样本量也较小,因此,对联合治疗方案的结果还需要更多设计严格的大样本、多中心随机对照试

验进一步证实。

参考文献:

- [1] 吴江. 神经病学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2010:178-179.
- [2] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1-12.
- [3] 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.
- [4] 王爱敏. 脑脊液置换联合尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛 28 例[J]. *白求恩军医学院学报*, 2009, 7(3):148-150.
- [5] 靳玫, 靳隽. 脑脊液置换联合应用尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血 76 例临床分析[J]. *中国现代药物应用*, 2008, 11(2):36-37.
- [6] 谭文琪, 罗锦姣, 杨林华, 等. 尼莫地平联合脑脊液置换治疗蛛网膜下腔出血的临床观察[J]. *临床误诊误治*, 2008, 21(3):28-29.
- [7] 任晓萍, 刘强. 尼莫地平加脑脊液置换预防 SAH 后 CVS 疗效观察[J]. *基层医学论坛*, 2008, 12(11):315-316.
- [8] 汪千真, 李少春. 脑脊液置换联合尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血临床观察[J]. *中国实用医药*, 2007, 2(15):42-43.
- [9] 黄日材. 尼莫地平并脑脊液置换治疗蛛网膜下腔出血 43 例临床观察[J]. *右江医学*, 2006, 34(3):246-247.
- [10] 李灿军, 毛鹏, 张学瑞. 脑脊液置换联合尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血的疗效观察[J]. *中原医刊*, 2005, 15(24):48-49.
- [11] 虞冬辉, 胡延林. 不等量脑脊液置换联合尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血 38 例报告[J]. *咸宁学院学报:医学版*, 2004, 18(5):341-343.
- [12] 魏全珍. 脑脊液置换加尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血(附 26 例报道)[J]. *现代医药卫生*, 2002, 13(2):102-103.
- [13] 王红峰, 呼思毓. 蛛网膜下腔出血并发症的预防:附 80 例报告[J]. *河南实用神经疾病杂志*, 2001, 4(5):28.
- [14] 徐宗荣, 贾志慧, 朱慧云, 等. 脑脊液置换联合尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血的疗效分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 1998, 15(5):52-53.
- [15] 刘爱好, 冯云伟. 尼莫地平联合脑脊液置换治疗蛛网膜下腔出血疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2012, 15(21):84-86.
- [16] 周金峰. 静脉滴注尼莫地平并脑脊液置换治疗蛛网膜下腔出血 30 例疗效观察[J]. *实用医技杂志*, 2009, 4(10):813-814.
- [17] 仲玉洁, 杨霄鹏, 杨瑞玲. 静滴尼莫地平并腰穿脑脊液置换术治疗 SAH 24 例临床观察[J]. *实用神经疾病杂志*, 2005, 8(2):82-83.
- [18] 王礼正, 陈忠义, 等. 等容等压脑脊液置换治疗原发性蛛网膜下腔出血后头痛[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2007, 10(8):106-107.
- [19] 常义, 马骏, 刘宏毅. 脑动脉瘤破裂致蛛网膜下腔出血诊治中的有关问题[J]. *临床神经外科杂志*, 2008, 5(2):103-104.
- [20] Raabe A, Beck J, Berkefeld J, et al. Recommendations for the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Zentralbl Neurochir*, 2005, 66(2):79-91.
- [21] 徐明昌. 蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的防治[J]. *中国医药导报*, 2008, 5(22):171-175.

(收稿日期:2013-04-09 修回日期:2013-06-12)

(上接第 2976 页)

Vasc Biol, 2009, 29(10), 1516-1521.

- [6] Coenraad MJ, Meinders AE, Taal JC, et al. Hyponatremia in intracranial disorders[J]. *Neth J Med*, 2001, 58(3):123-127.
- [7] Liu L, Dong W, Ji X, Chen L, et al. A new method of non-invasive brain-edema monitoring in stroke: cerebral electrical impedance measurement[J]. *Neurol Res*, 2006, 28(1):31-37.
- [8] 王健, 杨浩, 王平, 等. 高血压脑出血及血肿周围组织水肿的无创性监测[J]. *中华医学杂志*, 2003, 83(6):471-474.
- [9] 张苓, 张泉, 陈礼刚, 等. 无创动态监测在开颅术后脑水肿的临床应用研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2011, 36(6):728-731.
- [10] Xi G, Keep RF, Hoff JT. Erythrocytes and delayed brain edema formation following intracerebral hemorrhage in rats[J]. *J Neurosurg*, 1998, 89(6):991-996.
- [11] 宋春旺, 谢宗义, 陈维福, 等. 外科干预对高血压脑出血后脑水肿转归的影响[J]. *重庆医学*, 2011, 40(19):2925-2928.
- [12] 金毅, 高亮, 胡锦, 等. 颅内压监测阶梯治疗方案治疗继发严重外伤性脑水肿[J]. *中华神经外科杂志*, 2012, 28(2):132-137.
- [13] James ML, Blessing R, Phillips BG, et al. S100 β and brain natriuretic peptide predict functional neurological outcome after intracerebral haemorrhage[J]. *Biomarkers*, 2009, 14(6):388-394.
- [14] Modrego PJ, Boned B, Berlanga JJ, et al. Plasmatic B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in hyperacute stroke as markers of CT evidence of brain edema[J]. *Int J Med Sci*, 2008, 5(1):18-23.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-03-22)