

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.24.012

川芎嗪对老年颅内动脉瘤夹闭术后早期脑缺血患者的影响*

冉毅¹,张光伟²,谢延风^{3△},张晓冬³,孙晓川³

(1.重庆市巴南区人民医院神经外科 401320;2.重庆医科大学附属永川医院神经外科 402160;

3.重庆医科大学附属第一医院神经外科 400016)

摘要:目的 观察磷酸川芎嗪对老年颅内动脉瘤夹闭术后早期脑缺血(ECI)患者血液动力学的影响及其预后情况,探讨其临床应用的治疗价值。方法 将43例老年颅内动脉瘤夹闭术后ECI患者随机分为两组,川芎嗪组20例,常规组23例。川芎嗪组给予传统治疗联合静脉滴注川芎嗪;常规组仅予传统治疗。采用格拉斯哥预后(GOS)评分、中国卒中量表(CSS)进行预后评分。结果 川芎嗪对ECI的临床治疗有效率显著高于传统治疗方式($P<0.05$)。常规组ECI患者恢复良好7例(30.43%),轻度残疾8例(34.78%),重度残疾4例(17.39%),植物生存1例(4.34%),死亡3例(13.06%);川芎嗪组恢复良好12例(60.00%),轻度残疾5例(25.00%),重度残疾2例(10.00%),植物生存0例,死亡1例(5.00%)。川芎嗪组均明显好于常规组。研究显示川芎嗪组患者的GOS预后评分显著高于常规组($P<0.05$)。同时,血液动力学指标也揭示川芎嗪组患者血液循环改善情况优于常规组($P<0.05$)。结论 川芎嗪能改善机体血流动力学指标,对老年颅内动脉瘤术后ECI患者具有较佳的疗效。

关键词:川芎嗪;颅内动脉瘤术后;脑缺血;预后

中图分类号:R739.91

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)24-3155-03

The efficacy of Ligustrazine to early cerebral ischemia following intracranial aneurysm operation*

Ran Yi¹, Zhang Guangwei², Xie Yanfeng^{3△}, Zhang Xiaodong³, Sun Xiaochuan³

(1. Department of Neurosurgery, Ba'nán People's Hospital of Chongqing, Chongqing 401320, China;

2. Department of Neurosurgery, the Yongchuan Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China;

3. Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To observe the influence of Ligustrazine on the hemodynamic effects and prognosis in elderly patients with early cerebral ischemia following intracranial aneurysm operation, and explore the therapeutic value. **Methods** 43 elderly patients with ECI following intracranial aneurysm operation were randomly divided into the Ligustrazine group (20 cases), and the conventional treatment group (23 cases) according to the table of random numbers. The patients in the Ligustrazine group were given intravenously Ligustrazine injection and combined with conventional therapy, whereas, other patients were given conventional treatments. **Results** The clinical effective rate in Ligustrazine group was significantly higher than conventional treatment group ($P<0.05$). Patients recovered well in conventional treatment group were 7 cases (30.43%), mild disability 8 cases (34.78%), severe disability 4 cases (17.39%), plant survival 1 case (4.34%), 3 cases died (13.06%), data peer-based in the Ligustrazine group were 12 cases (60.00%), 5 cases (25.00%), 2 cases (10.00%), 0 case and 1 case (5.00%), which were significantly lower than that of conventional treatment group. The prognostic scores in Ligustrazine group were apparently higher than conventional treatment group by using Glasgow outcome scale and Chinese stroke scale ($P<0.05$). Meanwhile, the indicators of hemodynamic effects also reflected that the Ligustrazine improved the blood circulation of patients with ECI, which was better than the conventional treatment group ($P<0.05$). **Conclusion** The Ligustrazine Phosphate for injection showed better curative effect and prognosis in elderly patients with ECI following intracranial aneurysm operation.

Key words: Ligustrazine; intracranial aneurysm operation; early cerebral ischemia; prognosis

直视下瘤颈夹闭是治疗颅内动脉瘤的重要手段,能有效预防动脉瘤再次破裂出血,同时可清除颅内血肿或蛛网膜下腔积血,解除占位效应,利于脑血管痉挛的控制。但手术也可能引起某些神经系统并发症,包括术后早期脑缺血(early cerebral ischemia, ECI)等^[1],从而影响预后,严重者危及患者生命。文献报道,老年颅内动脉瘤夹闭术后患者较青年更易并发 ECI,可能与老年人脑血管弹性减弱,粥样斑块形成以及对术中临时阻断载瘤动脉的耐受程度降低相关^[2-3]。目前,对于老年颅内动脉瘤夹闭术后 ECI 治疗药物的临床研究相对较少,且作用机理均未明确阐述。川芎嗪又名天然四甲基吡嗪,是一种中药活性生物碱,广泛应用于缺血性心脑血管疾病。随着药理研究的不断深入,现在已经作为一种新型的钙离子拮抗剂广泛应用

于临床。本研究以血液动力学变化作为切入点,观察磷酸川芎嗪对 ECI 患者预后的影响,并对其可能机制进行初步探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集重庆医科大学附属第一医院、重庆医科大学附属永川医院、重庆市巴南区人民医院神经外科 65 岁以上的颅内动脉瘤夹闭术后 ECI 患者 43 例,所有入选患者均符合术后早期(2周)脑缺血的诊断标准^[4],且患者均经头颅 CT 检查确诊为 ECI 病例。目前,对于 ECI 的诊断最敏感的磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI),如弥散加权成像(DWI)对其敏感性较高。但考虑到患者颅内动脉瘤金属夹可能的影响及经济方面的实际问题,故本项研究均采用头颅 CT 检查,如头颅 CT 检查发现脑缺血影像,加之患者术后出现

* 基金项目:国家临床重点专科建设项目经费资助(财社[2011]170号)。作者简介:冉毅(1966—),本科,副主任医师,主要从事颅脑外伤与脑血管疾病的研究。△ 通讯作者, Tel:(023)89011151; E-mail:xyf3058@163.com。

脑缺血临床表现时,可诊断 ECI。其中,男 25 例,年龄 65~76 岁,平均(66.14±9.87)岁;女 18 例,年龄 65~75 岁,平均(65.77±9.34)岁。排除标准:(1)既往有脑缺血病史,近期复发者;(2)罹患高血压、心脏疾病者。

1.2 干预分组 按照随机数字表法将 43 例符合纳入标准的患者分配至川穹嗉组和常规组。川穹嗉组 20 例,其中,男 13 例,女 7 例,年龄 65~75 岁,平均(5.47±9.54)岁;常规组 23 例,其中,男 12 例,女 11 例,年龄 65~76 岁,平均(65.71±10.39)岁。两组老年患者在年龄、性别、日常生活能力及术前 Hunt-Hess 分级、Fisher 分级等方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法 川穹嗉组患者给予静脉滴注磷酸川穹嗉注射液(山东瑞阳制药有限公司,批准文号:国药准字 H20040367,规格:100 mg/支)。治疗方法为:每次 100 mg,稀释于 5%~10%葡萄糖注射液或氯化钠注射液 250 mL 中,缓慢滴注,一般在 3~4 h 滴完。每天 1 次,14 d 为 1 个疗程。治疗满 1 疗程后,分别对两组患者作疗效评估。同时,两组患者术后均给予高血容量,高灌注压,高血液稀释度治疗,即“3H”治疗,静脉泵入尼莫地平注射液,10 mg,每 8 小时 1 次,同时入选患者均给予清除氧自由基治疗,静脉滴注依达拉奉注射液,30 mg/d,疗程 14 d,和营养神经细胞治疗的方式,以期在保障所有患者均得到良好的治疗的前提下对比川穹嗉的疗效。

1.4 血液动力学指标检测 颅内动脉瘤成功夹闭术后需行“3H”治疗,为避免患者术后容量负荷诱发心力衰竭,术后经颈内静脉置入具有热感应传导探头的 Swan-Ganz 气囊漂浮导管。在确保中心静脉压正常的情况下,适当扩充血容量,与此同时,分别测定两组老年患者血液动力学参数指标:心率(HR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、平均动脉压(MAP)、右房平均压(RAP)、肺动脉平均压(PAP)、肺毛细血管楔压(PWP)及心输出量(CO),并计算心脏指数(CI)、每搏指数(SVI)、肺血管阻力(PVR)、外周血管阻力(SVR)及心肌耗氧指数(MOCI)。

表 2 川穹嗉组和常规组患者血液动力学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	HR(次/min)	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)	MAP(mm Hg)	RAP(mm Hg)	PAP(mm Hg)	PWP(mm Hg)
川穹嗉组	99.4±10.4	122.8±20.8	70.2±15.1	72.1±19.37	7.17±3.62	25.4±9.06	14.9±8.87
常规组	101.3±11.3	124.4±19.7	71.1±14.9	83.3±16.25	9.92±4.73	32.9±10.57	21.7±9.37
<i>t</i>	0.570 5	0.258 8	0.196 3	2.062 1	2.115 5	2.478 1	2.432 9
<i>P</i>	0.671	0.874	0.941	0.041	0.039	0.034	0.027

续表 2 川穹嗉组和常规组患者血液动力学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	CO(L/min)	CI(L·min ⁻¹ ·m ⁻²)	SVI(mL)	PVR(kPa·s ⁻¹ ·L ⁻¹)	SVR(kPa·s ⁻¹ ·L ⁻¹)	MOCI(mm Hg·次 ⁻¹ ·min ⁻¹)
川穹嗉组	4.17±1.87	2.84±0.69	29.7±8.57	21.4±9.97	158.7±30.9	12 141±2 202
常规组	3.73±1.34	2.20±0.75	26.8±9.77	23.8±9.81	190.4±49.7	10 975±1 087
<i>t</i>	2.763 4	4.408 2	3.526 5	2.113 8	2.465 9	2.246 8
<i>P</i>	0.014	0.001	0.011	0.041	0.037	0.044

2.3 两组患者术后正规治疗 14 d GOS 评分比较 常规组 ECI 患者恢复良好 7 例(30.43%),轻度残疾 8 例(34.78%),重度残疾 4 例(17.39%),植物生存 1 例(4.34%),死亡 3 例(13.06%)。川穹嗉组恢复良好 12 例(60.00%),轻度残疾 5 例(25.00%),重度残疾 2 例(10.00%),植物生存 0 例,死亡 1 例(5.00%)。川穹嗉组明显好于常规组。

2.4 CSS 法对两组患者短期预后情况的评价 两组患者入院时各指标评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 14 d 的早期预后评分结果显示,以 CSS 法评定,常规组短期预后较

1.5 预后评价

1.5.1 格拉斯哥预后(Glasgow outcome score, GOS)评分 两组患者均在术后 14 d 行 GOS 评分。评分标准:5 分:恢复良好,有轻度缺陷;4 分:轻度残疾,但可独立生活并有一定的工作能力;3 分:重度残疾,清醒但日常生活需要护理;2 分:植物生存,昏迷;1 分:死亡。评分达 5 分者,记为治疗有效,其余的视为疗效不明显或无效。

1.5.2 中国卒中量表(Chinese stroke scale, CSS)预后评估 两组患者均在术后 14 d 行 CSS 预后评分。CSS 法的评判:(1)基本痊愈;(2)病情有所改善;(3)无明显变化;(4)情况恶化;(5)死亡。如 ECI 患者出现前 2 项表现,则提示治疗有效,预后较佳;反之,治疗无效,预后较差。

1.6 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计学软件对数据进行分析处理,计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示。两组组间比较采用独立样本的 *t* 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较 两组 ECI 患者经不同方式治疗后,病情均得到不同程度的改善。川穹嗉组有效率显著高于常规组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗有效率比较(%)

组别	GOS 法	CSS 法
川穹嗉组	60.00	85.00
常规组	30.43 [△]	56.52 [▽]

[△]: $P<0.01$,[▽]: $P<0.05$,与川穹组比较。

2.2 川穹嗉对 ECI 患者血液动力学指标的影响 两组 ECI 患者术后正规治疗 14 d 后,血液动力学指标均出现不同程度的变化。其中,HR、SBP、DBP 和 MOCI 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);与常规组比较,川穹嗉组 ECI 患者的血管阻力呈现显著降低($P<0.05$);CO、CI 和 SVI 指标优于常规组($P<0.05$)。见表 2。

佳患者 13 例(56.52%),较差者 11 例(43.48%);而川穹嗉治疗组预后较佳者 17 例(85.00%),较差者 3 例(15.00%)。川穹嗉组患者的预后评分显著高于常规组($P<0.05$)。

3 讨论

及时进行开颅手术夹闭动脉瘤可以有效预防再出血,降低死亡率和致残率,但部分患者手术后早期可能出现脑缺血等并发症,阻碍患者顺利康复,严重者导致患者死亡。Kiphuth 等^[5]报道,开颅颅内动脉瘤夹闭术后早期脑血管痉挛的发生率为 9.0%~71.2%,其中 14.0% 的老年患者会进展为脑梗死。

Penn 等^[6]报道,颅内动脉瘤术后因脑缺血引起的致残率为 5.4%~22.0%,死亡率为 0.8%~7.0%。Chen 等^[7]总结 224 例分级良好(Hunt I~Ⅲ级)和 131 例分级不良(Hunt IV~V 级)的前循环动脉瘤,发现载瘤动脉出现狭窄和阻塞的概率分别为 6.3%和 7.1%。多位学者提出高龄、术前状态恶劣、动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)、瘤颈形态和瘤体大小、手术方式、时机以及临时阻断载瘤动脉、术中控制性低血压等因素与术后发生脑缺血有一定关系^[8-10]。

血液动力学指标的变化通常是反映血管循环系统情况的灵敏指针,对于心脑血管疾病(如 ECI)的形成及发展过程有着较为良好的指示作用,同时也提示相关药物是否发挥疗效的重要因素。本研究发现,川穹嗪能改善 ECI 引发的血液动力学指标的变化,如降低 MAP、RAP、PVR 和 SVR 等,并明显增加 CO 和 CI 等指标,这与国外报道结果一致,其在缓解临床体征的同时也为脑血流系统的恢复提供了良好的促进作用。

血液动力学指标的变化在脑血管疾病的进程中是普遍存在,能一定程度上反映疾病预后,但少有文献报道颅内动脉瘤瘤颈夹闭术后治疗过程中血流动力学变化与预后的关系^[11]。国外研究发现,部分颅内动脉瘤破裂前无心脏疾病的患者在 aSAH 后出现程度不等的心脏损伤,提示预后较差^[12]。aSAH 后相关的心脏损伤包括心率失常,心肌肌钙蛋白 I(cTnI)浓度升高,左心室射血分数下降,心室壁的反常运动,而血清 cTnI 浓度升高与 aSAH 后 ECI 有显著关系^[13]。心脏受损导致 CO 出现程度不等的下降,导致左心相对淤血,进而诱发肺部充血。研究报道^[14],肺部充血与 aSAH 后 ECI 密切相关,推测其原因可能与肺部血氧合程度下降导致脑循环相对缺氧所致,而当脑组织耗氧和可以利用的血氧之间不能匹配时,ECI 便发生了,其临床特点就是神经功能的进行性恶化和不正常的脑血流量。尽管尼莫地平已经被广泛应用于拮抗 aSAH 后脑血管痉挛,但文献报道,尼莫地平在缓解脑血管痉挛的同时,降低了 SBP、DBP 及 MAP,增加脑水肿风险^[15-16]。基于上述研究背景,寻找预防、治疗 aSAH 后 ECI 的新型辅助药物,监测改善颅内动脉瘤瘤颈夹闭术后患者“3H”治疗过程中血液动力学指标的变化,具有重要的临床应用价值,其意义对老年人尤为重要。

本研究发现,川穹嗪在改善老年颅内动脉瘤夹闭术后 ECI 患者“3H”治疗期间血液动力学指标的同时,对 ECI 亦有很好的治疗效果,改善预后。结合国内外文献^[17],推测川穹嗪治疗 ECI 的主要机制如下:(1)川穹嗪作为一种新型的钙离子拮抗剂,一定程度上缓解脑血管痉挛,减低血管阻力,改善脑部血液循环;(2)川穹嗪作为活性生物碱,能一定程度上减少血小板凝集,降低血液高凝状态;(3)川穹嗪对心肌具有一定保护作用。遗憾的是,本研究样本量相对较少,且目前其作用的具体药理机制并无相关的文献报道,值得后续的大样本深入研究。

参考文献:

[1] Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, et al. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm[J]. *Br J Anaesth*, 2012, 109(3): 315-329.

[2] Gura M, Elmaci I, Cerci A, et al. Haemodynamic augmentation in the treatment of vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Turk Neurosurg*, 2012, 22(4): 435-440.

[3] Néel A, Guillon B, Auffray-Calvier E, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome[J]. *Rev Med Intern*, 2012, 33

(10):586-592.

[4] Ogilvy CS, Carter BS, Kaplan S, et al. Temporary vessel occlusion for aneurysm surgery: risk factors for stroke in patients protected by induced hypothermia and hypertension and intravenous mannitol administration[J]. *J Neurosurg*, 1996, 84(11): 785-791.

[5] Kipthuth IC, Huttner HB, Breuer L, et al. Vasospasm in intracerebral hemorrhage with ventricular involvement: a prospective pilot transcranial Doppler sonography study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32(5): 420-425.

[6] Penn DL, Komotar RJ, Sander Connolly E. Hemodynamic mechanisms underlying cerebral aneurysm pathogenesis [J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(11): 1435-1438.

[7] Chen SP, Fuh JL, Wang SJ. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: current and future perspectives [J]. *Expert Rev Neurother*, 2011, 11(9): 1265-1276.

[8] Findlay JM. The present role of “triple-H” therapy in the management of cerebral vasospasm [J]. *World Neurosurg*, 2010, 74(2-3): 244-246.

[9] 张晓冬, 吴海涛, 孙晓川, 等. 夹闭和栓塞治疗颅内动脉瘤对蛛网膜下腔出血脑血管痉挛的影响 [J]. *第三军医大学学报*, 2010, 32(19): 2071-2074.

[10] Platz J, Güresir E, Vatter H, et al. Unsecured intracranial aneurysms and induced hypertension in cerebral vasospasm: is induced hypertension safe? [J]. *Neurocrit Care*, 2011, 14(2): 168-175.

[11] Alawneh JA, Moustafa RR, Baron JC. Hemodynamic factors and perfusion abnormalities in early neurological deterioration [J]. *Stroke*, 2009, 40(6): 443-450.

[12] Jespersen SN, Østergaard L. The roles of cerebral blood flow, capillary transit time heterogeneity, and oxygen tension in brain oxygenation and metabolism [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(2): 264-277.

[13] Noda K, Fukae J, Fujishima K, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome presenting as subarachnoid hemorrhage, reversible posterior leukoencephalopathy, and cerebral infarction [J]. *Intern Med*, 2011, 50(11): 1227-1233.

[14] Edvinsson LI, Povlsen GK. Vascular plasticity in cerebrovascular disorders [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011, 31(7): 1554-1571.

[15] Schmidt U, Bittner E, Pivi S, et al. Hemodynamic management and outcome of patients treated for cerebral vasospasm with intraarterial nicardipine and/or milrinone [J]. *Anesth Analg*, 2010, 110(3): 895-902.

[16] Avitsian R, Fiorella D, Soliman MM, et al. Anesthetic considerations of selective intra-arterial nicardipine injection for intracranial vasospasm: a case series [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2007, 19(2): 125-129.

[17] Gura M, Elmaci I, Cerci A, et al. Haemodynamic augmentation in the treatment of vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Turk Neurosurg*, 2012, 22(4): 435-440.