

脑室出血后脑血管痉挛的影响及治疗*

刘中洪,谭可[△]

(武警重庆市总队医院神经外科 400061)

[摘要] **目的** 探索脑室出血后脑血管痉挛(CVS)的存在及其影响。**方法** 选取 CVS 患者 176 例,分为常规治疗组和抗痉挛组,所有患者按照脑室出血诊疗指南治疗,抗痉挛组在常规治疗基础上加用抗痉挛治疗。所有患者第 5~7、10、14 天做经颅多普勒(TCD)检查了解脑血流情况,计算血管痉挛指数,第 5、14 天所有患者做 MRI 灌注成像测定脑血容量判断有无脑缺血,并评估 CVS 及其影响。**结果** 脑室出血后,所有患者均存在脑血管痉挛,随着时间推移,痉挛指数不断增大,提示痉挛加重。抗痉挛组各时间段痉挛指数均低于常规治疗组($P<0.05$)。抗痉挛组灌注参数明显高于常规治疗组($P<0.05$)。所有患者随访 3 个月后发现,抗痉挛组的预后明显优于常规治疗组($P<0.05$)。**结论** 脑室出血后,通过抗血管痉挛治疗,可以更好的改善预后。

[关键词] 脑室出血;脑血管痉挛;脑灌注;脑缺血**[中图分类号]** R651.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)32-4505-02

Influence and therapy of cerebral vasospasm after ventricular hemorrhage*

Liu Zhonghong, Tan Ke[△]

(Department of Neurosurgery, Chongqing Corps Hospital of Armed Police Forces, Chongqing 400061, China)

[Abstract] **Objective** To explore the existence and influence of cerebral vasospasm(CVS) after ventricular hemorrhage. **Methods** Totally 176 patients with CVS were divided into the conventional therapy group and antispasmodic group. All patients were treated according to the guidelines of diagnose and therapy for ventricular hemorrhage. The antispasmodic group was added with antispasmodic therapy on the basis of the conventional treatment. The transcranial Doppler(TCD) sonography was performed in all the cases on 5—7,10,14 d for understanding the cerebral blood flow situation. The vascular spasm index(VSI) was calculated. All cases were performed the MR perfusion weighted image(MR-PWI)on 5,14 d for determining cerebral blood volume and judging cerebral ischemia. Then CVS and its influence were evaluated. **Results** Cerebral vasospasm after ventricular hemorrhage existed in all cases. VSI was gradually increased with time elapse, which indicating that spasm was aggravated. VSI at various time periods in the antispasmodic group was lower than that in the conventional therapy group($P<0.05$). The perfusion parameters in the antispasmodic group were significantly higher than those in the conventional therapy group($P<0.05$). The 3-month follow up found that the prognosis in the antispasmodic group was better than that in the conventional therapy group($P<0.05$). **Conclusion** The anti-vasospasm therapy after cerebral ventricular hemorrhage can better improve the prognosis.

[Key words] ventricular hemorrhage; cerebral vasospasm; cerebral perfusion; cerebral ischemia

脑室出血是神经外科常见的临床疾病,起病急、发展快、病情凶险,致死率和病残率高。随着治疗观念的改变和外科技术的提高,治疗效果得到很大的改善。为进一步提高疗效,在治疗过程中,本研究不断探索脑室出血中脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)的发生和危害,并予以预防和治疗,取得了较好的疗效,现将情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2014 年 12 月本院 176 例 CVS 患者,其中男 108 例,女 66 例,平均年龄 50.2 岁,外伤性脑室出血 25 例,自发性脑室出血 151 例,行脑室外引流的 110 例,腰池引流 43 例。纳入标准:(1)CT 诊断明确的脑室出血;(2)参照王忠诚^[1]脑出血意识分级纳入意识在 1~4 级的患者,深昏迷患者予以排除。将入选 176 例按照随机数字分为常规治疗组($n=85$)和抗痉挛组($n=91$),两组患者一般资料比较差异无统计学意义。本课题经过本院医学伦理委员会同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者入院后都按照诊疗指南予以正规脑室出血治疗,主要止血、脱水、神经营养等治疗,并积极予以

脑室外引流或者腰池引流,出血量极少的予以单纯保守治疗。抗血管痉挛组加用抗痉挛治疗,按照神经外科对血管痉挛专家共识意见抗痉挛治疗,主要包括尼莫地平、3H 治疗(高血压、高血容量和血液稀释治疗)等。所有患者随访 3 个月。

1.2.2 经颅多普勒(TCD)检查 所有患者在第 5~7、10、14 天作 TCD 了解脑血流情况,评估有无血管痉挛。主要通过探头,测定颈内动脉及颅内主要分支血管峰值流速(V_s)和平均流速(V_m)等指标。计算同侧痉挛指数(V_mMCA/V_mICA),作为评价血管痉挛的指标。痉挛指数大于 3 则认为有痉挛存在^[2]。

1.2.3 MRI 评价脑血流灌注 为减少辐射和造影剂反应,本课题使用 1.5T 核磁共振测定脑灌注情况。所有患者第 5、14 天做 MRI 灌注成像(PWI)测定脑血容量了解脑组织血供情况,以脑平均血容量作为灌注参数,评估脑血供情况,进而了解血管痉挛情况。并观察两组脑血流灌注参数值的差异。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行数据处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间对比采用 t 检验,同组不同时间比较采用方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会面上项目(20142231)。

作者简介:刘中洪(1971—),副主任医师,硕士,主要从事颅脑外伤和

脑血管疾病的研究。△ 通讯作者,E-mail:120288574@qq.com。

表 1 两组 TCD 测定痉挛指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	第 5 天	第 6 天	第 7 天	第 10 天	第 14 天
常规治疗组	85	2.53±0.39	3.89±0.22	4.15±0.43	5.65±0.27	4.56±0.19
抗痉挛组	91	2.25±0.27 ^a	3.43±0.31 ^a	4.02±0.41 ^a	4.92±0.29 ^a	4.13±0.22 ^a

^a: $P < 0.05$, 与常规治疗组比较。

2 结 果

2.1 TCD 测定痉挛指数 所有患者第 5 天痉挛指数均大于 3, 提示有痉挛存在, 随着时间推移, 痉挛指数不断增大, 提示痉挛加重。抗痉挛组各时间段痉挛指数均低于常规治疗组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 MRI 灌注参数 常规治疗组第 14 天灌注参数低于第 5 天, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 提示第 14 天血管痉挛较第 5 天严重, 抗痉挛组两个时间点差异无统计学意义($P > 0.05$), 提示血管痉挛加重不明显。两个时间点, 抗痉挛组灌注参数明显高于常规治疗组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 说明抗痉挛治疗后脑灌注明显好转, 见表 2。

表 2 两组 MRI 灌注参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	第 5 天	第 14 天
常规治疗组	85	32.51±2.24	47.32±3.21 ^b
抗痉挛组	91	41.27±2.36 ^a	43.25±2.17 ^a

^a: $P < 0.05$, 与常规治疗组比较; ^b: $P < 0.05$, 与同组第 5 天比较。

2.3 ADL 预后判定 所有患者随访 3 个月, 按照 ADL 分级量化评估, 抗痉挛组的预后(17.29±2.36)明显优于常规治疗组(13.66±2.24), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨 论

脑室出血是一种常见的严重的临床急症, 它的主要临床表现为出血刺激和脑脊液循环阻塞引发的颅内高压症状, 脑室出血通过出血刺激和压迫脑室周围结构产生严重的神经功能障碍, 也可能导致脑脊液循环梗阻、持续脑室扩大、颅内压增高和急性非交通性脑积水, 使病情迅速恶化, 甚至导致患者死亡。近年来, 随着治疗观念的改变和外科技术的提高, 治疗效果得到很大的改善。脑血管痉挛是一种严重的并发症, 可以加重脑缺血、缺氧、脑水肿及形成脑梗死, 导致严重的继发性损伤, 甚至和神经细胞凋亡有关^[3-4]。因此, 脑血管痉挛的早期预测和治疗具有重要意义。自发性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛已经成为神经外科学最广泛研究的领域之一, 研究也较为深入^[5-6]。脑血管痉挛的存在、危害和治疗已形成专家共识, 在脑室出血的领域内研究甚少, Raya 等^[7]认为非动脉瘤性蛛网膜下腔出血, 血管痉挛仍然是导致严重后遗症的原因。

在脑室出血治疗过程中, 作者发现而许多手术效果好, 甚至出血量少的患者在治疗过程中, 出现病情反复, 通过 CT 检查发现, 一些脑室出血患者在出血后, 出现明显的弥漫性脑缺血表现, 通过扩血管治疗, 可以取得明显疗效, 因此, 作者推测脑室出血后脑血管痉挛的存在。

脑室出血后, 由于脑脊液主要从脑室产生, 随着脑脊液的循环, 血液进入蛛网膜下腔, 形成继发性蛛网膜下腔出血。从而导致如同自发性蛛网膜下腔出血一样的血管痉挛。血液裂解产物释放等引起脑血液循环自主调节功能紊乱是目前比较公认的 CVS 发生原因, 其主要机制可能是血红蛋白分解氧自由基产生, 以及脑脊液及脑血管周围血管活性物质之间的比例失衡, 即内皮素-1(ET-1)、儿茶酚胺等缩血管活性物质的增加, 以及舒血管神经递质的减少, 是促使 CVS 发生的重要原因^[8]。

作为脑血管检查, 目前 DSA 仍然是诊断 CVS 的金标准,

但 DSA 属于有创检查, 费用高, 时间长, 对一些脑室出血的患者可能加重病情变化。TCD 是一种无创检查, 是颅内血流动力学检查中能反映脑血管内血流动力学的有效手段, TCD 与 DSA 相比具有及时、无创、方便、可重复、实时检查等优点, 且能直接获得颅内动脉血流速度参数, 间接评价颅内动脉的管径及血流变化^[9-10]。因此本研究采取床旁 TCD 监测脑血流动力学的变化。MCA 是颈内动脉的直接延伸部分, 系供应大脑半球最粗大的动脉, 其供应大脑半球所需血流量的 80% 左右, 可基本上反映颈内动脉幕上血流情况, 所以选 MCA 为监测对象^[11]。同时, 随着影像技术的成熟, MRI、CT 对脑缺血的检查不仅可以定性, 也可以定量检测脑组织灌注情况, 本课题中利用 MRI 检测脑组织灌注情况, 进一步对脑血流情况进行检测, 更好的评估血管痉挛情况。

研究认为, 脑室出血后的临床症状与继发性血管痉挛有关^[12], Regula 等认为脑室出血和自发性蛛网膜下腔出血有相似性, 他们通过抗血管痉挛治疗, 临床症状及预后得到明显改善^[13]。有些脑室出血后严重血管痉挛甚至可能通过灌注血管解痉药治疗, 在本研究中, 通过 TCD 和 MRI 检测发现, 脑室出血后 5~7 d 就有明显脑血管痉挛的存在, 并能够影响脑组织灌注, 到 10~14 d 达到高峰, 临床上可见脑组织的弥漫性缺血, 水肿, 患者意识加深等^[14]。尼莫地平在脑血管痉挛中的作用已得到专家共识, 它作为钙通道阻滞剂, 它能够透过过血脑屏障, 对脑血管有选择性扩张作用, 解除脑血管痉挛, 改善脑供血。秦岭等^[15]报道脑室出血后尼莫地平能够减轻脑水肿, 促进神经功能的恢复。本文通过使用尼莫地平解痉, 提高血容量, 增加灌注压等早期抗痉挛治疗, 抗痉挛组血管疗效明显好于常规治疗组, 同时, 随着时间推移, 血管痉挛加重情况也不明显, 脑组织灌注的差异也不明显, 临床上脑缺血表现轻微甚至没有, 通过最后的预后随访可见抗痉挛组, 明显优于常规治疗组。

通过本课题研究脑室出血后, 脑血管痉挛是存在的, 并对脑组织产生严重的后果, 因此通过在脑室出血的常规治疗基础上, 早期预防和治疗血管痉挛, 可以更好地改善脑室出血的预后。

参考文献

- [1] 王忠诚. 神经外科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 561-565.
- [2] 屠传建, 柳建生, 宋大刚, 等. 经颅多普勒对外伤性脑血管痉挛的诊断价值[J]. 中华创伤杂志, 2011, 27(3): 221-223.
- [3] Hanafy KA, Stuart RM, Khandji AG et al. Relationship between brain interstitial fluid tumor necrosis factor-alpha and cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. J Clin Neurosci, 2010, 17(7): 853-856.
- [4] Inagawa T, Yahara K, Ohbayashi N. Risk factors associated with cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Neurol Med(下转第 4510)

参考文献

- [1] Yamamoto O, Takahashi H, Hirasawa M, et al. Surfactant protein gene expressions for detection of lung carcinoma cells in peripheral blood[J]. *Respir Med*, 2013, 99(9): 1164-1174.
- [2] Hou JM, Greystoke A, Lancashire L, et al. Evaluation of circulating tumor cells and serological cell death biomarkers in small cell lung cancer patients undergoing chemotherapy[J]. *Am J Pathol*, 2012, 175(2): 808-816.
- [3] Hofman V, Hie MI, Hofman P, et al. Detection of circulating tumor cells as a prognostic factor in patients undergoing radical surgery for non-small cell lung carcinoma: comparison of efficacy of the Cell Search Assay™ and the isolation by size of epithelial tumor cell method[J]. *Int J Cancer*, 2013, 129(7): 1651-1660.
- [4] Krebs MG, Sloane R, Pirest L, et al. Evaluation and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(12): 1556-1563.
- [5] Racila E, Euhus D, Weiss AJ, et al. Detection and characterization of carcinoma cells in the blood[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 95(8): 4589-4594.
- [6] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2013[J]. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63(1): 11-30.
- [7] Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited—the role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs[J]. *Int J Cancer*, 2013, 128(11): 2527-2535.
- [8] Ragusa M, Vannucci J, Ludovini V, et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KARS mutations on clinical outcome in resected non-small-cell lung cancer patients[J]. *Am J Clin Oncol*, 2013, 24(1): 485-488.
- [9] Tamura K, Okamoto I, Kashii T, et al. Multicentre prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial(WJ TOG0403)[J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(18): 1558-1563.
- [10] Nguyen KS, Kobayashi S, Costa DB. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway[J]. *Clin Lung Cancer*, 2012, 10(3): 281-289.
- [11] Punnoose EA, Atwal S, Liu W, et al. Evaluation of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in non-small cell lung cancer: association with clinical endpoints in a phase II clinical trial of pertuzumab and erlotinib [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(9): 2391-2401.
- [12] Yamamoto O, Takahashi H, Hirasawa M, et al. Surfactant protein gene expressions for detection of lung carcinoma cells in peripheral blood[J]. *Respir Med*, 2014, 99(9): 1164-1174.
- [13] Watanabe M, Serizawa M, Sawada T, et al. A novel flow cytometry based cell capture platform for the detection, capture and molecular characterization of rare tumor cells in blood[J]. *J Transl Med*, 2014, 12(2): 143.
- [14] Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, et al. Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells[J]. *N Engl J Med*, 2013, 359(4): 366-377.
- [15] Nagrath S, Sequist LV, Maheswaran S, et al. Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology[J]. *Nature*, 2011, 450(7173): 1235-1239.
- (收稿日期:2016-04-08 修回日期:2016-05-21)
- (上接第 4506 页)
- Chir(Tokyo), 2014, 54(6): 465-473.
- [5] Sehba FA, Pluta RM, Zhang JH. Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research: from delayed vasospasm to early brain injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2011, 43(1): 27-40.
- [6] Kiser TH. Cerebral vasospasm in critically ill patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: does the evidence support the Ever-Growing list of potential pharmacotherapy interventions? [J]. *Hosp Pharm*, 2014, 49(10): 923-941.
- [7] Raya A, Zipfel GJ, Diringer MN, et al. Pattern not volume of bleeding predicts angiographic vasospasm in nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Stroke*, 2014, 45(1): 265-267.
- [8] 杨位霞, 毛蕾蕾, 袁慧蛛. 网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛的机制[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2014, 23(11): 1048-1050.
- [9] 朱文利. 经颅多普勒超声的临床应用与研究进展[J]. *临床超声医学杂志*, 2011, 13(1): 36-39.
- [10] 刘建民, 周定标. 颅内动脉瘤血管内介入治疗中国专家共识(2013)[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(39): 3093-3103.
- [11] 江志静, 李兵, 胡世颀, 等. 经颅多普勒在颅脑外伤合并蛛网膜下腔出血中的监测作用[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2014, 13(5): 434-437.
- [12] Wilson TJ, Stetler WR Jr, Davis MC, et al. Intraventricular hemorrhage is associated with early hydrocephalus, symptomatic vasospasm, and poor outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2015, 76(2): 126-132.
- [13] Regula JU, Schill J, Ringleb PA, et al. Cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia in intraventricular hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2014, 20(3): 460-465.
- [14] Seok B, Sam PY, Sik WC. Severe symptomatic vasospasm following intraventricular hemorrhage from arteriovenous fistula[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2009, 45(5): 300-302.
- [15] 秦岭, 闫宏建, 王祥业. 尼莫地平治疗脑室出血的临床分析[J]. *陕西医学杂志*, 2015, 44(1): 35-36.
- (收稿日期:2016-04-07 修回日期:2016-05-20)