法舒地尔联合尼莫地平预防脑动脉瘤术后脑血管痉挛的临床效果分析

巴 传，吐鲁洪江·乌苏尔，杨晓磊，宋 博
（新疆维吾尔自治区克拉玛依市独山子人民医院脑外科，新疆维吾尔自治区克拉玛依 833699）

摘要：目的 脑血管痉挛是脑动脉瘤患者接受血管内介入栓塞术治疗后的常见并发症，现分析通过法舒地尔联合尼莫地平对该并发症进行预防的临床效果。**方法** 采用随机数字表法将2019年1月1日至2020年12月31日期间于新疆维吾尔自治区克拉玛依市独山子人民医院接受血管内介入栓塞术治疗的脑动脉瘤患者，共计80例，分为对照组与观察组，各40例。所有患者均接受尼莫地平治疗，观察组联用法舒地尔治疗。对比治疗效果。**结果** 观察组总有效率高于对照组（97.50% *vs* 80.00%，$P<0.05$）；观察组改良Rankin量表（modified Rankin scale，mRS）显著低于对照组［（0.90±0.15）*vs*（2.80±0.28），$P<0.05$］；观察组格拉斯哥昏迷（Glasgow Coma Scale，GCS）及Barthel评分均显著高于对照组GCS和Barthel评分，分别为［（14.49±0.80）*vs*（10.98±0.65），$P<0.05$］、［（79.97±4.44）*vs*（55.82±3.35），$P<0.05$］；观察组大脑后动脉（posterior cerebral artery，PCA）及大脑中动脉（middle cerebral artery，MCA）平均血流速度均显著低于对照组PCA及MCA，分别为［（38.41±1.76）*vs*（45.54±2.99）cm/s，$P<0.05$］、［（81.44±2.24）*vs*（92.33±4.43）cm/s，$P<0.05$］；观察组患者基质金属蛋白酶（matrix metalloprotein-9，MMP-9）及核因子κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）均显著低于对照组MMP-9及NF-κB，分别为［（133.33±8.88）*vs*（165.44±10.55）nmol/L，$P<0.05$］、［（0.12±0.01）*vs*（0.25±0.03）nmol/L，$P<0.05$］；两组不良反应发生率比较无显著差异（$P>0.05$）。**结论** 血管内介入栓塞术后的脑动脉瘤患者，给予法舒地尔联合尼莫地平治疗，可有效降低术后脑血管痉挛的发生风险，降低动脉血流速度和昏迷指数，改善神经功能，控制血清炎症因子水平，效果显著且安全性较高。

关键词：法舒地尔；尼莫地平；脑动脉瘤；脑血管痉挛；临床效果
中图分类号：R743 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188（2022）08-1058-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.08.016

Clinical effect analysis of fasudil combined with nimodipine in preventing cerebral vasospasm after cerebral aneurysm surgery

BA Chuan, WUSUER Tuluhongjiang, YANG Xiaolei, SONG Bo
（*Department of Brain Surgery, Dushanzi People's Hospital, Karamay 833699, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China*）

Abstract: ***Objective*** Cerebral vasospasm is a common postoperative complication in patients with cerebral aneurysms treated by endovascular embolization. This paper analyzes the clinical effect of fasudil combined with nimodipine in the prevention of this complication. ***Methods*** Total 80 patients with cerebral aneurysms who received endovascular embolization in Dushanzi People's hospital from January 1, 2019 to December 31, 2020 were randomly divided into control group and observation group, with 40 patients in each group. All patients were treated with nimodipine, and the observation group was treated with fasudil combined with nimodipine. The treatment effects of the two groups were compared. ***Results*** The total effective rates of the observation group were higher than that of control group（97.50% *vs* 80.00%, $P<0.05$）. The modified Rankin scale（mRS）of observation group was significantly lower than that of control group［（0.90±0.15）*vs*（2.80±0.28）, $P<0.05$］. The Glasgow Coma Scale（GCS）and Barthel score of observation group were significantly higher than those of control group［（14.49±0.80）*vs*（10.98±0.65）, $P<0.05$］,［（79.97±4.44）*vs*（55.82±3.35）, $P<0.05$］. The mean blood flow of posterior cerebral artery（PCA）and middle cerebral artery（MCA）of observation group were significantly lower

收稿日期：2021-09-29；**修回日期**：2022-05-10
作者简介：巴传，副主任医师，研究方向：脑出血及神经介入。

than those of control group [(38.41±1.76) *vs* (45.54±2.99) cm/s, $P<0.05$], [(81.44±2.24) *vs* (92.33±4.43) cm/s, $P<0.05$]. Matrix metalloprotein-9 (MMP-9) and nuclear factor kappa-B (NF-κB) of observation group were significantly lower than those of control group [(133.33±8.88) *vs* (165.44±10.55) nmol/L, $P<0.05$], [(0.12±0.01) *vs* (0.25±0.03) nmol/L, $P<0.05$]. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions after treatment between the two groups $P>0.05$. ***Conclusion*** Fasudil combined with nimodipine in the treatment of cerebral aneurysms patients after intravascular interventional embolization can effectively reduce the risk of postoperative cerebral vasospasm, reduce arterial blood flow velocity and coma index, effectively improve neurological function, and control the level of serum inflammatory factors, with significant effect and high safety.

Key words: fasudil; nimodipine; cerebral aneurysm; cerebral vasospasm; clinical effect

脑动脉瘤凶险性较高，可造成神经功能严重损害，多是由于颅内压力过高或脑动脉管壁存在先天缺陷造成[1]。随着介入治疗技术的发展，现推行经血管内介入栓塞术对该疾病进行治疗，在手术治疗的同时联合应用尼莫地平，可显著降低脑动脉瘤的侵袭性，提高神经功能，并可降低术中脑血管痉挛的发生风险[2,3]。有文献报道，经血管内介入栓塞术联合应用尼莫地平可将蛛网膜下腔积血有效清除，达到预防脑积水发生的作用[4]。但钙离子拮抗剂单独应用，对血管无扩张效果，而通过扩张血管，使颅内微循环得以改善，使患者的预后更佳[5]。法舒地尔是临床常用的扩张血管药物，本研究将其与尼莫地平联合应用于该疾病的治疗中，分析两者联用对术后脑血管痉挛的预防效果。

1 对象与方法

1.1 一般资料

本研究经医院伦理委员会审批并准予（KDRY-2020-016），患者及家属均对本研究涉及内容知情同意，并签署知情同意书。采用随机数字表法将 2019 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日期间在我院接受血管内介入栓塞术治疗的脑动脉瘤患者，共计 80 例，分为两组，每组患者 40 例。

纳入标准[6]：①经计算机断层扫描（computed tomography，CT）诊断有蛛网膜下腔出血症状存在，经 CT 血管成像（computed tomography angiography，CTA）、数字减影血管造影（digital substraction angiography，DSA）辅助诊断符合该疾病的诊断标准；②内动脉瘤破裂距离接受手术治疗未超过两天；③接受夹闭栓塞术、血管内介入术治疗。排除标准[7]：①伴有沟通认知障碍者；②颅内血管异常者；③重要脏器功能严重受损者；④非动脉瘤性蛛网膜下腔出血；⑤凝血功能障碍，慢性代谢性疾病者。

1.2 治疗方法

确定患者动脉瘤形态、数量及位置后，通过 Seldinger 穿刺技术对患者进行脑血管造影分析，随后进行经血管内介入栓塞治疗。术前 1 d，所有患者早、晚各口服一次 1.3 g 阿司匹林片（0.5 g，2020010152，四川太平洋药业有限责任公司）治疗。术前 30 min 对患者开始全身麻醉，待患者全身肝素化后，给予股动脉穿刺，将 5F 导管鞘置入，随后置入导管。结合肿瘤大小选取相应尺寸弹簧圈，于病灶中塞入栓塞材料，再次行脑血管造影检查。所有患者在围手术期 1 d 内给予持续微量泵输注尼莫地平注射液（10 ml ∶ 2 mg，20200101，青岛金峰制药有限公司）治疗，泵注剂量为 100 ml ∶ 10 mg，连续给药两周。观察组加用 24 h 持续微量泵注 30 mg 盐酸法舒地尔注射液（2 ml ∶ 30 mg，2020010132，成都苑东生物制药股份有限公司）治疗，连续给药两周。期间所有患者均给予调控血压、预防感染治疗。治疗结束后均随访 3 个月。

1.3 观察指标及疗效评定标准

主要临床疗效：根据改良 Rankin 量表（modified Rankin scale，mRS）评分降低情况以及治疗安全性情况评估患者的治疗效果[8]。患者治疗后无不良反

应发生，量表评分降低在 90% 以上为显效；患者治疗后无不良反应发生，量表评分降低在 50% 以上为有效；未达到上述标准为无效。总有效＝显效＋有效。

次要临床疗效：

①根据 mRS 评分量表对患者的神经功能改善情况进行评估[9]，满分六分，分值越低，提示预后越佳，0～2 分为预后效果较佳；根据格拉斯哥昏迷评分法（Glasgow coma scale，GCS）量表对患者的昏迷程度进行评估，满分 15 分，分值越高，提示意识越佳；根据 Barthel 评分量表对患者的日常生活能力进行评估，满分 100 分，分值越高，提示患者日常生活能力越佳。

②对比患者治疗前后大脑后动脉（posterior cerebral artery，PCA）以及大脑中动脉（middle cerebral artery，MCA）平均血流速度，对患者脑血管痉挛程度进行评估。测定方式为多普勒超声仪测定[10]。

③对比两组患者人基质金属蛋白酶 -9（matrix metalloproteinase-9，MMP-9）及核因子 -κB（nuclear factor-κB，NF-κB）水平。测定方式为酶联免疫吸附测定，由深圳奥萨医药有限公司提供的试剂盒检测。

④对比两组患者术后不良反应（皮肤刺痛、胃肠道反应以及低血压）发生情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS25.0 软件，以 n(%) 描述计数资料，用 χ^2 检验，等级资料采用秩和检验；($\bar{x}\pm s$) 描述计量资料，组间数据比较采用独立样本 t 检验，以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组间性别，年龄，动脉瘤部位等组间比较，无统计学差异（$P>0.05$）。详见表 1。

2.2 临床疗效比较

经治疗后，观察组与对照组治疗总有效率分别为 97.50%、80.00%。治疗效果对比，为观察组更高，差异具有统计学意义（$P<0.01$）。

2.3 mRS、GCS 以及 Barthel 评分比较

治疗前两组患者 mRS、GCS 以及 Barthel 评分对比无显著差异（$P>0.05$）；经治疗后 mRS 评分对比，为观察组较低，差异具有统计学意义（$P<0.05$）；经治疗后 GCS 以及 Barthel 评分对比，为观察组较高，差异具有统计学意义（$P<0.05$），详见表 2。

2.4 PCA 以及 MCA 平均血流速度比较

治疗前两组患者 PCA 以及 MCA 平均血流速度对比无显著差异（$P>0.05$）；经治疗后 PCA 以及

表 1 临床资料（$\bar{x}\pm s$，$n=80$）

Table 1 Clinical data（$\bar{x}\pm s$，$n=80$）

组别	性别		年龄/岁	动脉瘤部位				
	男	女		后交通动脉瘤	前交通动脉瘤	大脑中动脉瘤	大脑前动脉瘤	椎-基底动脉瘤
对照组	22	18	50.03±3.02	12	4	8	6	10
观察组	22	18	50.10±2.88	11	5	7	7	10

表 2 mRS、GCS 以及 Barthel 评分比较（$\bar{x}\pm s$，$n=80$）

Table2 Comparison of mRS, GCS and Barthel scores（$\bar{x}\pm s$，$n=80$）

组别	mRS/分	GCS/分		Barthel/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	2.80±0.28	5.70±0.43	10.98±0.65	32.90±2.22	55.82±3.35
观察组	0.90±0.15*	5.71±0.44	14.49±0.80*	32.91±2.23	79.97±4.44*

注：与对照组相比，*$P<0.05$

Note: *vs* the control group, *$P<0.05$

表 3 PCA 以及 MCA 平均血流速度比较
($\bar{x}\pm s$，$n=80$)

Table 3 Comparison of mean blood flow velocity between PCA and MCA ($\bar{x}\pm s$，$n=80$)

组别	PCA/cm·s^{-1}		MCA/cm·s^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50.40±3.32	45.54±2.99	101.99±6.65	92.33±4.43
观察组	50.41±3.33	38.41±1.76*	101.98±6.64	81.44±2.24*

注：与对照组相比，*$P<0.05$

Note: *vs* the control group, *$P<0.05$

MCA 平均血流速度对比，为观察组较低，差异具有统计学意义（$P<0.05$），详见表 3。

2.5 MMP-9 以及 NF-κB 的比较

治疗前两组患者 MMP-9 以及 NF-κB 对比无显著差异（$P>0.05$）；经治疗后 MMP-9 以及 NF-κB 对比，为观察组较低，差异具有统计学意义（$P<0.05$），详见表 4。

表 4 MMP-9 以及 NF-κB 比较 ($\bar{x}\pm s$，$n=80$)

Table 4 MMP-9 and NF-κB comparison ($\bar{x}\pm s$，$n=80$)

组别	MMP-9/nmol·L^{-1}		NF-κB/nmol·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	308.77±15.55	165.44±10.55	0.40±0.05	0.25±0.03
观察组	308.89±15.56	133.33±8.88*	0.39±0.04	0.12±0.01*

注：与对照组相比，*$P<0.05$

Note: *vs* the control group, *$P<0.05$

2.6 不良反应发生率比较

经治疗后，观察组中 1 例患者发生皮肤刺痛，1 例患者发生胃肠道反应，1 例患者发生低血压，不良反应发生率为 7.50%；对照组中 1 例患者发生胃肠道反应，1 例患者发生低血压，不良反应发生率为 5.00%。治疗后不良反应发生率对比，无显著差异（$P>0.05$）。

3 讨论

脑动脉瘤本身不会对患者的生命安全造成威胁，但由于其主要患病部位为颈内动脉分支处或大血管交叉处，一旦发生破裂，则患者的死亡率极高[11]。且此类位置多解剖结构复杂，治疗难度较大，即使抢救成功，患者的神经功能也多会存在损伤，导致患者出现感觉障碍、失语、偏盲、偏瘫等神经功能障碍，严重威胁患者的生活质量以及生命安全。故在对该疾病患者进行治疗的同时，如何能对神经功能进行保护、改善，是目前临床重点研究方向。目前，临床多通过血管内介入法对该疾病进行治疗，规避了以往开放性手术创口大、恢复周期长、术后感染率高以及预后差等缺点，在微创的情况下即可对患者完成治疗。与传统治疗方式相比，介入术治疗后脑血管痉挛的发生率已大幅度降低，但对于已经发生脑血管痉挛的患者，尚在探寻如何能更好的改善神经功能的方法[12]。

尼莫地平属临床应用率较高的钙离子通道拮抗剂，经注射给药后，对机体的神经系统具有较高的靶向性，且该药物是脂溶性药物，其进入患者平滑肌细胞后，可结合中枢神经特异受体，抑制血管平滑肌细胞膜内钙离子进入细胞，进而使细胞内钙离子含量减少，解除痉挛发生[13]。同时扩张脑血管，改善脑血流量。但由于该药具有增加颅内压的不良反应，故单一用药患者的病残率、病死率仍较高。故目前临床试图通过与其他药物联合应用，在保障治疗效果的同时，提高治疗的安全性。而法舒地尔与尼莫地平的抗脑血管痉挛作用机制不同，法舒地尔可同时作用于脑血管痉挛致病蛋白激酶的关键单位，如 Rho 激酶、肌浆球蛋白轻链激酶及蛋白激酶 C[14]。是一种新型激酶抑制剂，可抑制蛋白轻链的磷酸化，当细胞内钙离子含量增加时，缓解血管平滑肌刺激程度，减缓平滑肌痉挛发生，同时扩张血管抑制脑血管痉挛[15]。另一方面，法舒地尔可抑制 Rho 激酶，增强内皮型一氧化氮合酶表达，促使一氧化氮生成增加，扩张血管的同时，减少炎性介质形成，抑制细胞凋亡，从而保护受损组织[16]。该药物对全身血压影响较小，可有效扩张脑实质动脉，预防和缓解脑血管痉挛。

法舒地尔与尼莫地平的联合应用，可从不同药理方向共同降低脑血管痉挛的发生。本研究中各评

分结果提示，尼莫地平联合法舒地尔可有效保护神经功能，缓解患者昏迷程度，控制动脉血流速度，改善患者预后。且有研究学者认为，炎症、血凝块也是造成脑血管痉挛发生的机制之一，其中MMP-9在增强脑缺血通透性及炎症反应等方面均有显著作用，NF-κB可激活黏附分子、炎症因子、趋化因子等相关因子的表达[17]。而本研究中MMP-9以及NF-κB对比结果提示，联合用药可显著降低患者介入栓塞术后的炎症程度。而考虑到本研究纳入研究对象有限，获得结果可能存在一定的局限性。

4 结论

对于行血管内介入栓塞术治疗的脑动脉瘤患者，术后予以法舒地尔联合尼莫地平治疗可一定程度上预防术后脑血管痉挛的发生，为临床该类患者的用药提供了一定参考。

参考文献：

[1] 彭龙锋, 曲绍霞, 姜京超, 等. 法舒地尔联合尼莫地平治疗颅内动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛的疗效观察[J]. 中国医师进修杂志, 2017, 40(1): 83-84.

[2] 姜海. 法舒地尔联合尼莫地平治疗脑动脉瘤栓塞术后脑血管痉挛的疗效[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(24): 1-3.

[3] 郭大华, 郭奕辉. 盐酸法舒地尔联合尼莫地平治疗脑动脉瘤性脑血管痉挛的疗效分析[J]. 中国实用医药, 2020, 15(14): 114-116.

[4] Saigle V, Asad S, Presseau J, *et al*. Do patient-reported outcome measures for SAH include patient, family, and caregiver priorities? A scoping review[J]. Neurology, 2019, 92(6): 281-295.

[5] Marcolini E, Stretz C, DeWitt KM. Intracranial hemorrhage and intracranial hypertension[J]. Emerg Med Clin North Am, 2019, 37(3): 529-544.

[6] Rouanet C, Silva GS. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: current concepts and updates[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2019, 77(11): 806-814.

[7] Suzuki T, Takao H, Rapaka S, *et al*. Rupture risk of small unruptured intracranial aneurysms in Japanese adults[J]. Stroke, 2020, 51(2): 641-643.

[8] Algra AM, Lindgren A, Vergouwen MDI, *et al*. Procedural clinical complications, case-fatality risks, and risk factors in endovascular and neurosurgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Neurol, 2019, 76(3): 282-293.

[9] Rinkel GJE. Management of patients with unruptured intracranial aneurysms[J]. Curr Opin Neurol, 2019, 32(1): 49-53.

[10] Kannath SK, Mohimen A, Raman KT, *et al*. Single centre experience of flow diverter treatment of complex intracranial aneurysms from South India：intermediate and long-term outcomes[J]. Neurol India, 2019, 67(3): 797-802.

[11] Patel PD, Chalouhi N, Atallah E, *et al*. Off-label uses of the Pipeline embolization device: a review of the literature[J]. Neurosurg Focus, 2017, 42(6): E4.

[12] Limbucci N, Leone G, Renieri L, *et al*. Expanding indications for flow diverters: distal aneurysms, bifurcation aneurysms, small aneurysms, previously coiled aneurysms and clipped aneurysms, and carotid cavernous fistulas[J]. Neurosurgery, 2020, 86(S1): S85-S94.

[13] 付晓杰, 徐浩文, 权涛, 等. 国产血流导向装置Repath治疗颅内动脉瘤的安全性及有效性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(1): 1-6.

[14] 李捷, 龙霄翱, 梁远生, 等. 盐酸法舒地尔对脑动脉瘤模型大鼠的治疗效果及对血清TNF-α, TGF-β1, VEGF表达的影响[J]. 河北医药, 2019, 41(9): 1313-1316.

[15] 范建江, 曹心慧. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者脑血管痉挛的危险因素分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(6): 599-605.

[16] 王雄. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血的流行病学特征及破裂的血流动力学变化研究[J]. 河北医药, 2019, 41(3): 352-355.

[17] 糜相明, 范高阳, 苏春海, 等. 中国颅内动脉瘤患者的单中心流行病学研究[J]. 河北医药, 2018, 40(24): 3818-3821.

（编辑：史琦琪）