

## . 综 述 .

## 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后抗血管痉挛的药物治疗

刘骏辉 综述 陈谦学 审校

【关键词】颅内动脉瘤;蛛网膜下腔出血;血管痉挛;药物治疗

【文章编号】1009-153X(2016)08-0504-04 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 743.9

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)的年发病率为9/10万<sup>[1]</sup>,占所有脑卒中的3%<sup>[2]</sup>。颅内动脉瘤破裂是自发性SAH的主要原因<sup>[2]</sup>,而动脉瘤破裂后脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)是导致SAH患者死亡、严重残疾的主要因素<sup>[3,4]</sup>。因此,动脉瘤破裂出血后抗CVS的治疗尤为重要。本文总结动脉瘤性SAH后CVS药物治疗现状及最新进展,以提高对CVS的认识,并为临床治疗提供参考。

## 1 尼莫地平

尼莫地平应用于CVS的治疗距今已有30多年的历史,具有高度的亲脂性,容易通过血脑屏障,具有扩张脑血管、改善脑血流、抑制炎症因子的聚集等功能,对SAH后CVS的预防和治疗均有重要作用<sup>[5]</sup>。<sup>[6]</sup>。临床研究发现尼莫地平能有效地降低症状性CVS的发生率,而脑梗死、死亡率均减少50%以上<sup>[7]</sup>。口服或是静脉注射尼莫地平治疗动脉瘤性SAH一直存在争议。早期研究多采用口服尼莫地平的方法,能有效地改善患者临床预后,降低脑梗死发生率,可将不良结局的发生率减少40%<sup>[8]</sup>。静脉注射尼莫地平效果同样显著,相关研究发现可明显降低CVS引起的死亡、重度残疾的发生率,且无明显副作用<sup>[9]</sup>。2009年,Kronvall等<sup>[10]</sup>对尼莫地平不同给药方式(口服给药 vs 静脉注射)进行分析比较后发现,两者在迟发性缺血性神经功能缺失(28% vs 30%)及大脑中动脉流速方面(>120 cm/s, 50% vs 45%)均无明显差异。上述结果提示尼莫地平用于治疗SAH的疗效值得肯定,而给药方式对于其疗效的发挥并无

明显影响。目前尼莫地平已广泛应用于SAH的临床治疗,对于动脉瘤性SAH后抗CVS的疗效仍有待研究,但其在神经功能改善及安全性方面值得肯定<sup>[11]</sup>。

## 2 尼卡地平

目前,尽管没有足够证据表明尼卡地平可以有效改善SAH患者整体预后(3个月),但尼卡地平治疗期间症状性CVS的发生率明显降低<sup>[12]</sup>。近年来,对于尼卡地平缓释植入剂(即脑池内局部应用尼卡地平多聚体缓释球,一种棒状聚合物,大小约为2 mm×10 mm,内含4 mg 尼卡地平)的研究越来越多。Bath等<sup>[13]</sup>将32例SAH患者随机分为两组,均接受动脉瘤夹闭术;手术期间,试验组根据动脉瘤的部位在脑池内贴近暴露血管壁放置10粒尼卡地平缓释球;结果显示缓释球可将近段CVS的发生率从73%降至7%,且术后8 d对远端脑血管进行定性分析表明缓释球能有效减少远端CVS及迟发性缺血性神经功能缺失的发生率;随访15个月,缓释球能明显改善患者预后而无任何药物相关的不良反应。目前对于尼卡地平缓释球的临床试验较多,但尚无统一的结论。其扩张脑血管的疗效及安全性值得肯定,置入24 h后能有效地降低大脑中动脉及大脑前动脉平均流速,但并不会引起心率、平均动脉压、颅内压以及电解质等改变。

## 3 法舒地尔

法舒地尔是一种细胞内钙离子拮抗剂,具有改善脑循环、拮抗炎性因子及保护神经功能的作用。一项包含276例患者的临床随机双盲试验显示30 mg 法舒地尔能明显降低CVS及迟发性脑梗死的发生率,并能在一定程度上改善临床不良预后<sup>[14]</sup>。国内对于法舒地尔的临床研究较多,其中2011年国内学者在之前Ⅱ期试验<sup>[15]</sup>的基础上又对2 092例患者

进行了Ⅳ期临床随机对照试验,研究结果显示法舒地尔治疗 CVS 的总体有效率为 91.21%,治疗 14 d 后利用多普勒评价发现其可明显减少 CVS 的发生,无症状 CVS 缓解率为 92.64%,症状性 CVS 缓解率为 96.08%;而大脑中动脉流速方面,治疗前为 (131.3830.15) cm/s,治疗后 3 d 为 (120.2127.59) cm/s,7 d 为 (110.0425.43) cm/s,14 d 为 (99.420.5) cm/s,且均具有统计学差异 ( $P<0.01$ ),治疗期间法舒地尔治疗组也未发现任何药物相关性不良反应<sup>[16]</sup>。法舒地尔作为一种钙通道拮抗剂,针对其疗效的临床研究日益增多,部分疗效得到肯定<sup>[17]</sup>,但作为动脉瘤性 SAH 后抗 CVS 常规治疗药物仍有待进一步验证。

4 他汀类药物

动脉瘤性 SAH 后 CVS 发生发展过程中,各种细胞因子扮演重要角色。他汀类药物除调节血脂作用外,还具有抑制血管内皮的炎症反应、抗氧化、调节血管内皮功能等作用。有研究表明免 CVS 的程度与局部血管壁炎症因子表达存在密切关系,辛伐他汀能明显下调局部血管炎症因子表达。前瞻性研究显示辛伐他汀治疗动脉瘤性 SAH,并不能减少症状性 CVS 的发生,不能降低住院期间死亡率,也不能改善不良预后的发生<sup>[18]</sup>,追踪随访发现 6 个月改良 Rankin 量表评分并无明显改变,其远期预后有待进一步研究。普伐他汀是另一广泛应用于临床治疗动脉瘤性 SAH 所致 CVS 的他汀类药物,其能有效降低轻度脑血管痉挛持续时间,降低轻度 CVS 发生率,且对降低重度 CVS 血管痉挛的发生及改善血管痉挛相关性迟发性脑缺血性神经功能缺损同样效果显著。一项对他汀类药物的 Meta 分析表明,他汀类药物对于减少脑血管痉挛、迟发性脑缺血发作、死亡率及不良预后等方面均无明显优势<sup>[19]</sup>。总而言之,他汀类药物对于动脉瘤性 SAH 的短期疗效存较多争议,尽管多项临床随机对照试验均显示其能有效的降低 CVS 的发生,迅速缓解临床症状,对减少 CVS 导致的迟发性脑缺血性损害也有一定的作用,但仍有较多研究对他汀类抗 CVS 的疗效持有怀疑态度,因此他汀类应用于临床治疗动脉瘤性 SAH 后 CVS 治疗仍需有待证实。

5 内皮素拮抗剂

内皮素是目前所知作用最强、持续最久的收缩血管的多肽类物质,其与一氧化氮之间的相互作用是充分扩张脑血管及充足的脑血流灌注的保证。多

数学者对内皮素-1 在动脉瘤性 SAH 后 CVS 的发生发展过程中的机制进行研究发现内皮素-1 可以通过多种途径导致 CVS 的发生,主要包括激活表皮生长因子受体、蛋白激酶 C,引起钙离子内流。克拉生坦是一种新型的内皮素拮抗剂,目前已有多项临床随机对照试验对其在动脉瘤性 SAH 后抗 CVS 的预防及治疗中的作用进行研究。Macdonald 等<sup>[20]</sup>对克拉生坦抗 CVS 治疗进行了多次临床试验,2008 年,他们将 413 例动脉瘤性 SAH 患者采用随机双盲安慰剂对照试验,研究结果发现 15 mg/h 应用克拉生坦后患者重度 CVS 的发生率为 23%,明显低于对照组 (66%;  $P<0.01$ );而对接受动脉瘤夹闭术患者,术后 11 h 应用 5 mg/h 克拉生坦治疗 12 d,可将需 CVS 相关急救治疗的病人明显降低,但对死亡率、新发脑梗及迟发性缺血性神经功能缺失的发生则均无明显影响;相关亚组分析显示,克拉生坦能明显减少 WFNS 分级  $\geq$  Ⅲ SAH 患者的死亡率及 CVS 所致残疾率,但对于 WFNS 分级为 I、Ⅱ 的 SAH 患者却无明显差异;克拉生坦组肺部并发症、贫血、高血压等发生率均明显高于对照组<sup>[21]</sup>。针对克拉生坦治疗动脉瘤性 SAH 的 Meta 分析表明,克拉生坦能明显减少 CVS 所致迟发性缺血性神经功能缺及迟发性脑梗死的发生,但并不能有效地改善动脉瘤性 SAH 患者不良神经功能预后<sup>[22]</sup>。多项临床试验均表明内皮素受体拮抗剂抗 CVS 效果显著,根据动脉瘤性 SAH 后脑组织内血管壁及血管周围的继发性改变,我们认为内皮素受体拮抗剂疗效值得期待,对其有效性及安全性应进行更多的临床多中心随机试验。

6 硫酸镁

CVS 的发生与细胞内钙离子的升高有关,钙离子的升高可以引起血管平滑肌细胞的收缩及其他细胞因子的释放。镁离子具有钙通道非特异性拮抗作用,能舒张痉挛血管及保护神经功能。近年来发现静脉注射硫酸镁并不能有效地改善患者脑血流量及增加脑灌注。Dorhoue Mess 等<sup>[23]</sup>进行一项大样本临床Ⅲ期双盲随机对照试验,总共 1 204 例患者;患者随机分成两组,治疗组接受静脉注射硫酸镁 64 mmol/d,对照组给予安慰剂治疗;利用改良 Rankin 量表评价预后,结果发现治疗组与对照组在改善患者预后之间并无明显差别,3 个月后 Rankin 0 分两组之间也未见明显差异。多项临床试验的 Meta 分析同样表明静脉注射硫酸镁治疗动脉瘤性 SAH 虽能明显地降低 CVS 的发生,但对于改善功能预后或降低

死亡率,硫酸镁均无明显优势<sup>[24]</sup>。硫酸镁对于改善患者症状,缓解CVS,增加脑血流量方面有一定效果,但多项研究均表明其并不能有效改善患者预后,因此对于硫酸镁在动脉瘤性SAH后抗CVS的应用应持谨慎态度。

## 7 西洛他唑

动脉瘤性SAH后多种因素可(包括血管内皮的损伤等)引起血小板在脑实质血管内聚集,然后释放血管活性物质引起血管收缩,导致脑灌注减少,引起CVS。西洛他唑是一种强效的磷酸二酯酶抑制剂,具有较强的抗血小板聚集的作用,能有效的舒张血管平滑肌从而引起血管扩张。Senbokuya等<sup>[25]</sup>将109例经诊断为动脉瘤性SAH并于发病72 h之内接受动脉瘤夹闭术的患者随机分为两组,对照组予以常规治疗,治疗组添加西洛他唑治疗(100 mg, 2次/d);研究结果发现西洛他唑能有效地减少CVS的发生,并能有效减少CVS相关性新发脑梗死发生率。因此,西洛他唑可能具有预防动脉瘤性SAH后CVS的发生作用,但是对于其药物的安全性及远期疗效等方面仍有待进一步的研究。

动脉瘤性SAH后CVS较为常见,多发生于动脉瘤破裂后7~10 d,并于21 d后逐渐消失。SAH后可释放多种血管活性物质,引起脑动脉的痉挛,与CVS发生机制有关的物质为出血成分的代谢产物(胆红素氧化产物、氧合血红蛋白等)和血管壁因出血及溶血等环境刺激而释放的活性产物,如一氧化氮等<sup>[26, 27]</sup>。此外动脉瘤破裂出血后痉挛血管壁及其周围的炎症反应在病情发展过程中也扮演着重要角色。Hwang等<sup>[28]</sup>研究发现,动脉瘤性SAH后发生CVS者在破裂出血后1、3、5 d血清C-反应蛋白明显高于未发生CVS者。CVS使得局部脑血流减少,脑组织出现功能障碍,从而引起脑缺血性改变,文献表明尽管并不是所有脑大动脉痉挛的患者都会出现神经功能障碍的表现,但脑血管造影所见大动脉的痉挛狭窄的患者中约有50%会引起缺血性神经症状。动脉瘤性SAH抗CVS的药物治疗十分必要,其对于减少迟发型缺血发作,降低病死率及改善患者预后等方面均有重要作用。尼莫地平作为较为经典且多次证实能有效降低动脉瘤性SAH后CVS的发生,减少迟发性缺血性神经功能缺失的药物目前已广泛应用于临床。关于抗CVS的药物治疗的研究很多,但其疗效还不确定,尤其对于减少迟发性脑缺血性神经功能缺失的发生及改善预后等方面仍存较多争议。因此

对于SAH后抗CVS的药物治疗仍需继续通过大规模多中心临床随机双盲试验证实其有效性及安全性。

## 【参考文献】

- [1] de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, *et al.* Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(12): 1365-1372.
- [2] van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management [J]. *Brain*, 2001, 124(Pt 2): 249-278.
- [3] 胡焱,李健,李小龙,等. 颅内动脉瘤栓塞术后并发脑缺血11例报告[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2014, 19: 766.
- [4] 张华,王军民,杨海,等. 颅内动脉瘤栓塞治疗并发大面积脑梗死的原因分析及防治方法[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2013, 18: 276-278.
- [5] 董宇峰,麻晓融,高麟,等. 脑脊液置换联合尼莫地平治疗创伤性蛛网膜下腔出血的体会[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2011, 16: 491-492.
- [6] 李洛阳,秦尚振,胡军民,等. 尼莫地平对创伤性蛛网膜下腔出血的临床疗效[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2014, 19: 7-10.
- [7] Liu GJ, Luo J, Zhang LP, *et al.* Meta-analysis of the effectiveness and safety of prophylactic use of nimodipine in patients with an aneurysmal subarachnoid haemorrhage [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2011, 10(7): 834-844.
- [8] Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, *et al.* Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial [J]. *BMJ*, 1989, 298(6674): 636-642.
- [9] Desbordes JM, Ades PE, Guggiari M. Intravenous nimodipine in the treatment of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage caused by aneurysm rupture: a comparative multicenter study [J]. *Agressologie*, 1989, 30(7): 438-440.
- [10] Kronvall E, Undren P, Romner B, *et al.* Nimodipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study of intravenous or peroral administration [J]. *J Neurosurg*, 2009, 110(1): 58-63.
- [11] Connolly EJ, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, *et al.* Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid



- hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2012, 43(6): 1711-1737.
- [12] Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC. A randomized controlled trial of high-dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study [J]. *J Neurosurg*, 1993, 78(4): 537-547.
- [13] Barth M, Capelle HH, Weidauer S, *et al*. Effect of nicardipine prolonged-release implants on cerebral vasospasm and clinical outcome after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, double-blind phase II a study [J]. *Stroke*, 2007, 38(2): 330-336.
- [14] Shibuya M, Suzuki Y, Sugita K, *et al*. Effect of AT877 on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial [J]. *J Neurosurg*, 1992, 76(4): 571-577.
- [15] 马景鑑, 杨树源, 魏 伟, 等. 盐酸法舒地尔治疗蛛网膜下腔出血所致脑血管痉挛的临床 II 期试验研究[J]. *中华神经外科杂志*, 2006, 22: 36-40.
- [16] 马景鑑, 王 东, 张建军, 等. 法舒地尔治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛有效性和安全性的临床评价—IV 期临床试验报告[J]. *中华神经外科杂志*, 2011, 27: 1117-1122.
- [17] 谢丽华, 张俊玲, 侯玉立. 法舒地尔治疗 SAH 后脑血管痉挛的系统评价[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2011, 16: 200-203.
- [18] McGirt MJ, Garces AG, Huang J, *et al*. Simvastatin for the prevention of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a single-institution prospective cohort study [J]. *J Neurosurg*, 2009, 110(5): 968-974.
- [19] Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, *et al*. Effect of statin treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis update [J]. *Stroke*, 2010, 41(1): e47-e52.
- [20] Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, *et al*. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial [J]. *Stroke*, 2008, 39(11): 3015-3021.
- [21] Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, *et al*. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing surgical clipping: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2) [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(7): 618-625.
- [22] Shen J, Pan JW, Fan ZX, *et al*. Dissociation of vasospasm-related morbidity and outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated with clazosentan: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Neurosurg*, 2013, 119(1): 180-189.
- [23] Dorhout Mees SM, Algra A, Vandertop WP, *et al*. Magnesium for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (MASH-2): a randomized placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 380(9836): 44-49.
- [24] Yarad EA, Hammond NE. Intravenous magnesium therapy in adult patients with an aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and metaanalysis [J]. *Aust Crit Care*, 2013, 26(3): 105-117.
- [25] Senbokuya N, Kinouchi H, Kanemaru K, *et al*. Effects of cilostazol on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multicenter prospective, randomized, open-label blinded end point trial [J]. *J Neurosurg*, 2013, 118(1): 121-130.
- [26] 李春坡, 郑 军. 病灶切除结合周围病灶皮层热灼治疗继发性癫痫(附 18 例报告)[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2012, 17: 200-202.
- [27] 伍伟俊, 张 珑, 钱锁开, 等. 一氧化氮合酶基因对兔 SAH 后大脑中动脉超微结构变化的影响[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2013, 18: 106-108.
- [28] Hwang SH, Park YS, Kwon JT, *et al*. Significance of C-reactive protein and transcranial Doppler in cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2013, 54(4): 289-295.

(2014-12-02 收稿, 2015-01-05 修回)