

[J]. 口腔医学研究, 2005, 21(5): 485-487.

8 凌均棠, 李京平, 林 格, 等. 声波根管器械与超声波、回旋手机和手用器械切削效力的比较[J]. 中华口腔医学杂志, 2002, 37(2): 131.

9 孙 喆, 沈周国, 陈 炯, 等. 声波与手用预备器械根管偏移程

度的比较[J]. 上海第二医科大学学报, 2005, 25(8): 836-838.

10 黎石坚, 陆 全, 曾庆涛. 声波与手用器械预备后牙根管的并发症比较[J]. 现代口腔医学杂志, 2008, 22(1): 8-10.

[收稿日期 2009-07-28][本文编辑 宋卓孙 黄晓红]

论 著

盐酸法舒地尔防治蛛网膜下腔出血迟发性血管痉挛的研究

张津华, 赵 燕, 荆宏建, 付志新

作者单位: 475000 河南, 开封市第一人民医院(河南大学附属人民医院)神经内科重症加强治疗病区

作者简介: 张津华(1981-), 男, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 神经内科危重症医学。E-mail: lingjiuxiao999@163.com

[摘要] 目的 研究盐酸法舒地尔对蛛网膜下腔出血迟发性血管痉挛的防治作用。方法 以尼莫地平为对照, 将55例蛛网膜下腔出血患者随机分为尼莫地平治疗组($n=15$)、法舒地尔治疗组($n=20$)及法舒地尔联合尼莫地平治疗组($n=20$)。应用经颅多普勒动态观察发病后3、7、14、21、28 d的血流动力学变化、血压变化及Glasgow预后量表评分。结果 三组均能改善蛛网膜下腔出血迟发性血管痉挛和预后, 且组间比较差异无统计学显著意义, 但尼莫地平治疗组和联合治疗组低血压发生率大于法舒地尔治疗组。结论 盐酸法舒地尔对蛛网膜下腔出血迟发性血管痉挛的防治作用与尼莫地平相当, 两者联用效果并不增强, 但是盐酸法舒地尔对血压的影响较尼莫地平小。

[关键词] 盐酸法舒地尔; 尼莫地平; 蛛网膜下腔出血; 血管痉挛

[中图分类号] R 743.35 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2009)12-1267-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2009.12.15

Effect of fasudil hydrochloride on delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage ZHANG Jin-hua, ZHAO Yan, JING Hong-jian, et al. Intensive Care Unit of Neurological Department, the 1st People's Hospital of Kaifeng City, Henan 475000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effect of fasudil hydrochloride on delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. **Methods** Fifty-five patients were randomly divided into 3 groups: nimodipine group ($n=15$), fasudil group ($n=20$) and drugs combination group ($n=20$). Transcranial Doppler was performed at 3, 7, 14, 21, 28 days after onset. Blood pressure and Glasgow outcome scale were also evaluated. **Results** Cerebral vasospasm were relieved and outcome were improved in the three groups, and there was no statistic difference among them. But incidence rate of low blood pressure in fasudil group was lower than that in both drug combination group and nimodipine group. **Conclusion** The effect of fasudil hydrochloride on delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage was equivalent to nimodipine. The effect of fasudil-nimodipine combination were not enhanced. The influence of fasudil hydrochloride on blood pressure is lighter than nimodipine.

[Key words] Fasudil hydrochloride; Nimodipine; Subarachnoid hemorrhage; Vasospasm

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)是临床常见的危重病,发病后出现的迟发性血管痉挛是影响预后的重要因素。本文通过单用尼莫地平、盐酸法舒地尔及两药合用,分析新型扩血管药

物盐酸法舒地尔(以下称法舒地尔)对于SAH迟发性血管痉挛的影响,探讨其效果和临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 以第6版《神经病学》原发性SAH

为诊断和分级标准^[1],选择2006-01-01~2009-04-30在我院住院的原发性SAH患者,均在发病后24h内住院,入院时Hunt-Hess分级Ⅱ~Ⅳ级。排除标准:外伤性SAH者,形成颅内血肿者,并发脑积水进行侧脑室穿刺引流者,再出血者,行动脉瘤夹闭或介入弹簧圈栓塞者,住院时间少于30d者。共有55例资料完整的患者入选,男性36例,女性19例,年龄36~74岁,中位年龄62岁。

1.2 研究方法

1.2.1 分组 55例随机分为三组:尼莫地平治疗组15例,法舒地尔治疗组20例,联合(应用尼莫地平和法舒地尔)治疗组20例。三组间性别、年龄、Hunt-Hess分级等差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2.2 给药方法 法舒地尔(商品名川威)针剂(天津红日药业股份有限公司产品),30mg/(2ml·支),加入100ml生理盐水中静脉点滴,1次/8h;尼莫地平10mg/(50ml·瓶),用输液泵1mg/h持续静脉泵入;联合治疗组二药联合应用。从入院后开始给药,连用28d。3组均不用抗血小板聚集药物和其他抗血管痉挛药物。

1.2.3 观察指标 (1)血管痉挛程度:用经颅多普勒(transcranial Doppler, TCD)检查发病后第3、7、14、21、28d的颅内血流情况,观察双侧颈内动脉平

均流速(VmICA)、大脑中动脉平均流速(VmMCA)及Lingdegaard指数(VmMCA/VmICA),以同一侧1次以上VmMCA \geq 120cm/s且Lingdegaard指数 \geq 3认为存在血管痉挛^[2]。(2)血压:用药前后收缩压下降30mmHg或舒张压下降15mmHg认为血压受药物影响。(3)动态观察临床表现、Glasgow预后量表评分及头颅CT检查情况。

1.3 统计学方法 用SPSS10.0统计软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,不同时期组间比较采用单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学显著意义。

2 结果

2.1 三组脑血管痉挛发生情况比较 三组患者均有血管痉挛发生,但发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 三组患者脑血管痉挛发生率比较[n(%)]

组别	例数	血管痉挛	无血管痉挛
尼莫地平组	15	4(26.67)	11(73.33)
法舒地尔组	20	7(35.00)	13(75.00)
联合治疗组	20	6(30.00)	14(70.00)

注:三组间血管痉挛发生率比较, $\chi^2 = 0.291, P > 0.05$

2.2 三组患者不同时点VmMCA比较 见表2。

2.3 三组患者不同时点Lingdegaard指数比较 见表3。

表2 三组患者不同时点VmMCA比较($\bar{x} \pm s, \text{cm/s}$)

组别	3d	7d	14d	21d	28d
尼莫地平组	88.2 \pm 22.7	107.5 \pm 31.8	83.8 \pm 25.4	86.6 \pm 17.5	71.8 \pm 20.9
法舒地尔组	93.5 \pm 30.7	112.0 \pm 28.3	100.7 \pm 34.6	91.7 \pm 22.9	78.2 \pm 18.4
联合治疗组	98.9 \pm 15.8	121.6 \pm 26.3	88.3 \pm 19.5	94.1 \pm 25.5	72.8 \pm 23.6

注:三组间不同时点VmMCA比较, $F = 37.225, P = 0.601$

表3 三组患者不同时点Lingdegaard指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	3d	7d	14d	21d	28d
尼莫地平组	1.32 \pm 0.27	1.55 \pm 0.41	1.83 \pm 0.30	1.47 \pm 0.26	1.37 \pm 0.41
法舒地尔组	1.44 \pm 0.36	1.80 \pm 0.53	1.75 \pm 0.38	1.51 \pm 0.27	1.48 \pm 0.32
联合治疗组	1.61 \pm 0.35	1.69 \pm 0.33	1.79 \pm 0.28	1.56 \pm 0.45	1.39 \pm 0.41

注:三组间不同时点Lingdegaard指数比较, $F = 1.028, P = 0.458$

2.4 血压变化情况比较 法舒地尔治疗组未见血压明显变化,尼莫地平治疗组和联合治疗组有部分病例发生血压下降,但两组间比较,血压下降发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

表4 三组患者血压变化情况比较[n(%)]

组别	例数	血压下降	无血压下降
尼莫地平组	15	3(20.00)	12(80.0)*
法舒地尔组	20	0(0.00)	20(100.0)
联合治疗组	20	7(35.00)	13(65.0)

注:与联合治疗组比较,* $\chi^2 = 0.945, P > 0.05$

2.5 其他变化情况比较 联合治疗组2例患者最终死于多器官功能衰竭,三组其他患者经治疗后头痛症状均有不同程度缓解,到发病后21d时头痛基本消失,复查头颅CT出血减少,发病后30d比较Glasgow预后量表评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗过程中部分使用尼莫地平的患者发生血压下降,将尼莫地平给药速度下调到0.5mg/h后好转。

3 讨论

3.1 蛛网膜下腔出血是神经科常见的危重症、并发症多,病死率高,能否很好的缓解迟发性血管痉挛与预后明显有关。迟发性血管痉挛是指发病数天后出现的一支或多支血管的痉挛,发生率为17%~40%,在发病后3 d出现,7~10 d为高峰期,持续2~3周,常常引起局部或全脑的缺血,严重者可造成脑水肿脑疝致死^[3,4]。一般认为迟发性血管痉挛是因为SAH后脑脊液中的氧合血红蛋白、内皮素、蛋白激酶C、一氧化氮等多种成分诱发脑血管平滑肌收缩所致^[5]。尼莫地平作为对中枢神经系统有一定选择性作用的钙离子受体拮抗剂,用于迟发性血管痉挛的防治,其疗效的可靠性已经得到广泛的临床认可^[6,7]。

3.2 法舒地尔最早是由日本旭化成株式会社和名古屋大学药理学研究室合作开发的一种新型异喹啉磺胺衍生物,在日本于1995年被正式批准进入临床,广泛用于治疗SAH后脑血管痉挛、脑缺血、肺动脉高压、冠心病等多种血管性疾病,安全性已经得到大样本的临床验证^[8]。有学者比较了法舒地尔和尼莫地平对于外伤性蛛网膜下腔出血的防治作用,认为两者基本相当^[2]。但是两者对于自发性SAH的防治作用是否有差异尚无研究。

3.3 本研究比较了法舒地尔和尼莫地平对于自发性SAH后迟发性血管痉挛的防治作用,证实了两者均可改善血管痉挛,疗效肯定,而且两者的防治效果基本相当,二者联用后并不比单独应用效果更强。同时我们也发现尼莫地平在以1mg/h静脉给药时对部分患者可造成血压下降,而低血压常常是血管痉挛的危险因素,不得不将尼莫地平速度减慢;而法舒地尔组未出现明显血压下降,更加安全。

3.4 尼莫地平作为钙离子受体拮抗剂,主要抑制脑血管平滑肌钙离子进入细胞内而发挥抗血管痉挛作用。虽然尼莫地平脂溶性较好,对于中枢神经系统有一定选择性作用,但是在外周血管和心脏钙离子受体也有一定拮抗作用,发生血压下降可能与此有关。法舒地尔作用机制与此不同,通过抑制多种蛋白激酶,尤其是Rho激酶的活性而发挥作用。Rho激酶在体内有广泛的生物活性,如平滑肌收缩、细胞骨架重构、细胞迁移与分化、细胞凋亡等^[9],这也就提示了法舒地尔的抗缺血作用是多重的。法舒地尔的抗血管痉挛作用主要是通过作用于脑血管的平滑肌起作用。它可以直接松弛血管平滑肌,而且其作

用不依赖于细胞外钙离子,而是拮抗胞内钙离子,这一点不同于象尼莫地平这样的传统细胞膜钙离子通道阻滞剂^[10]。法舒地尔强效扩张脑实质动脉,主要扩张中、小动脉,如Willis环等,且其对脑循环的效应明显强于临床现有钙离子通道阻滞剂,而对全身血压影响轻微,提示其扩血管作用有脑血管选择性。法舒地尔经动脉、颅内给予更有效^[11]。另外,血中盐酸法舒地尔及其活性更强的代谢产物羟基法舒地尔约20%进入脑脊液中发现并持续很长时间,它们在脑脊液中是否能发挥比血中更强更直接的作用有待于进一步研究^[12]。

参考文献

- 1 罗祖明,汪凯.蛛网膜下腔出血.见:贾建平.神经病学[M].北京:人民卫生出版社,2008:192-197.
- 2 Zhao JZ, Zhou DB, Guo J, et al. Effect of fasudil hydrochloride, a protein kinase inhibitor, on cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemic symptoms after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2006, 46(9): 421-428.
- 3 Van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid hemorrhage: diagnosis, causes and management [J]. *Brain*, 2001, 124(Pt 2): 249-278.
- 4 Keyrouz SC, Diringer MN. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage [J]. *Crit Care*, 2007, 11(4): 220.
- 5 杨晓芬,武江,吕东方.蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛的发病机制及治疗[J]. *河北医药*, 2006, 28(10): 978-980.
- 6 Sayama CM, Liu JK, Couldwell WT. Update on endovascular therapies for cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurosurg Focus*, 2006, 21(3): E12.
- 7 Tomassoni D, Lanari A, Silvestrelli G, et al. Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: Evidence from recent preclinical and controlled clinical studies [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2008, 30(8): 744-766.
- 8 Suzuki Y, Shibuya M, Satoh S, et al. A postmarketing surveillance study of fasudil treatment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Surg Neurol*, 2007, 68(2): 126-131.
- 9 Olson MF. Applications for ROCK kinase inhibition [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20(2): 242-248.
- 10 Asano T, Ikegaki I, Satoh S, et al. Mechanism of action of a novel antivasospasm drug, HA1077 [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1987, 241(3): 1033-1040.
- 11 罗洁. 新型脑、心血管活性药法舒地尔 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2006, 25(12): 941-945.
- 12 Hanada Y, Kudo H, Kohmura E. Chronologic changes of fasudil hydrochloride and hydroxyfasudil in cerebrospinal fluid of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2005, 14(2): 47-49.

[收稿日期 2009-09-04][本文编辑 谭毅 刘京虹]