

· 临床研究 ·

法舒地尔与尼莫地平在颈动脉支架置入术中预防脑血管痉挛的作用

刘娟 周华东 姚国恩 蒋晓江 许志强 王延江

摘要: 目的 比较法舒地尔和尼莫地平在颈动脉支架置入术(CAS)中预防脑血管痉挛的作用。方法 回顾性纳入 532 例接受单侧 CAS 的患者,按照给予药物的不同,分为尼莫地平组(184 例,10 mg 尼莫地平加入 500 ml 等渗盐水中,持续缓慢静脉滴注)和法舒地尔组(348 例,30 mg 法舒地尔加入 250 ml 等渗盐水中,持续缓慢静脉滴注),观察术中血管痉挛、症状性低血压、围手术期卒中和死亡的发生情况。结果 ①法舒地尔组术中无血管痉挛发生的患者比例高于尼莫地平组(85.1% 比 77.7%),无症状性血管痉挛的发生率低于尼莫地平组(13.8% 比 20.7%),两组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。②法舒地尔组术中症状性低血压的发生率低于尼莫地平组(10.6% 比 19.0%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。③两组症状性血管痉挛、围手术期卒中和死亡发生率的比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 与尼莫地平相比,盐酸法舒地尔组脑血管痉挛的发生率较低,同时对血压影响较小。

关键词: 颈动脉狭窄; 血管痉挛; 颅内; 血管成形术; 支架; 法舒地尔; 尼莫地平

doi: 10.3969/j.issn.1672-5921.2013.02.003

Comparative study of fasudil and nimodipine for prevention of cerebral vasospasm during carotid artery stenting LIU Juan*, ZHOU Hua-dong, YAO Guo-en, JIANG Xiao-jiang, XU Zhi-qiang, WANG Yan-jiang. * Department of Neurology, Research Institute of Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Corresponding author: ZHOU Hua-dong, Email: zhouhuad@163.com

Abstract: **Objective** To compare the effect of fasudil and nimodipine on the prevention of cerebral vasospasm during carotid artery stenting (CAS). **Methods** A total of 532 patients treated with unilateral CAS were enrolled retrospectively. According to the administration of different drugs, they were divided into either a nimodipine group ($n = 184$) or a fasudil group ($n = 348$). The occurrence of intraoperative vasospasm, symptomatic hypotension, perioperative stroke, and fatality were observed. **Results** ①The proportion of patients without vasospasm during the procedure in the fasudil group was higher than that in the nimodipine group (85.1% vs. 77.7%), and the incidence of patients with asymptomatic vasospasm was lower than that in the nimodipine group (13.8% vs. 20.7%). There was significant difference between the 2 groups ($P < 0.05$). ②The incidence of symptomatic hypotension during the procedure in the fasudil group was lower than that in the nimodipine group (10.6% vs. 19.0%). There was significant difference ($P > 0.05$). ③There were no significant differences in the incidences of symptomatic vasospasm, perioperative stroke and fatality between the 2 groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared to nimodipine, the incidence of cerebral vasospasm is lower in the fasudil group, and has less impact on the blood pressure.

Key words: Carotid stenosis; Vasospasm intracranial; Angioplasty; Stenting; Fasudil; Nimodipine

作者单位: 400042 重庆, 第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经内科, 全军神经内科专科中心(刘娟、周华东、王延江、蒋晓江、许志强); 解放军总医院第一附属医院神经内科(姚国恩)

通讯作者: 周华东, Email: zhouhuad@163.com

脑血管痉挛(cerebral vasospasm ,CVS) 是颈动脉支架置入术(CAS) 术中、术后常见的并发症之一,术中脑血管痉挛可引起短暂性脑缺血发作(TIA),严重时出现不可逆性缺血性卒中,危及生命。以往常使用尼莫地平进行预防治疗,但其对颅外大血管解痉的作用有限,且具有一定程度的降压作用,可能加重支架置入术中迷走神经反射导致的低血压反应。近年来,新型蛋白激酶抑制剂——法舒地尔在 CAS 围手术期预防 CVS 中逐渐得到了广泛应用。本研究回顾性分析尼莫地平与盐酸法舒地尔在 CAS 术中预防 CVS 的作用。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性分析第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经内科 2007 年 12 月—2011 年 12 月行单侧 CAS 的患者,共 532 例。其中男 279 例,女 253 例;年龄范围 43 ~ 78 岁,平均 56 岁。按照围手术期预防使用脑血管痉挛药物的不同分为尼莫地平组、法舒地尔组。其中尼莫地平组 184 例,法舒地尔组 348 例。尼莫地平组患者的入组时间为 2007 年 12 月—2009 年 12 月,法舒地尔组患者的入组时间为 2010 年 1 月—2011 年 12 月。两组患者的基线资料比较,差异无统计学意义,见表 1。

1.2 CAS 的入选和排除标准

入选标准: ①症状性颈动脉中度狭窄(狭窄率 ≥ 50%) 和有或无症状的重度狭窄(≥ 70%) 患者,血管狭窄测量标准采用北美症状性颈动脉内膜切除协作研究组(NASCET) 的标准^[1-2]; ②颈动脉狭窄通过彩色多普勒超声、头部 CT 血管造影术(CTA) 并经 DSA 证实为单侧狭窄,仅置入 1 枚支架; ③患者及家属签署手术知情同意书。

排除标准: ①严重的神经系统疾患,包括颈动脉

完全闭塞、有出血倾向的同侧颅内动静脉畸形或动脉瘤、3 个月内发生过颅内出血、4 周内发生过大面积脑梗死; ②严重的心、肝、肾功能障碍; ③有对比剂过敏等血管造影禁忌证者; ④双侧颈动脉、多部位脑血管联合支架置入者。

1.3 方法

1.3.1 术前准备: 术前均完善相关检查,经 DSA 证实需要进行 CAS 手术者,术前 3 ~ 5 d 口服阿司匹林 200 mg 及氯吡格雷 75 mg, 1 次/d; 术前 0.5 h 给予苯巴比妥钠 0.1 g 肌注,盐酸法舒地尔(天津红日药业股份有限公司) 30 mg 加入 250 ml 等渗盐水或尼莫地平注射液(德国拜耳公司) 10 mg 加入 500 ml 等渗盐水,持续缓慢静脉滴注。

1.3.2 CAS 手术: 手术由经验丰富的医师完成,第一术者均有 50 例以上 CAS 的临床经验。患者仰卧,1% 盐酸利多卡因局部麻醉后,利用 Seldinger 技术穿刺股动脉,成功后置入 8 F 血管鞘,术中全身肝素化。5FVER 造影管超选择进入患侧颈总动脉,导丝交换后,将 8 F 导引导管置于颈总动脉,所有患者均使用远端脑保护装置(distal protection device ,DPD),包括 Angioguard(Cordis 公司,美国) 和 SpiderRX(eV3 公司,美国),置于颈内动脉颈段远端血管直行处,测量颈总动脉、颈内动脉管径后,选择合适尺寸的球囊(Powerflex P3 球囊 21 个,Invatec 球囊 6 个,Maverick 球囊 5 个) 和支架(Precise 自膨式支架,美国 cordis 公司,279 枚; Protégé 自膨式支架,美国 eV3, 253 枚。直径 6 ~ 10 mm,长度 20 ~ 60 mm), 根据病变狭窄的情况于 DPD 置入前或置入后行球囊预扩张或直接支架置入,支架置入后如狭窄改善程度不满意(残余狭窄 > 30%) 则进行后扩张。术中实时监测血压、心率、血氧饱和度,DSA 影像动态观察局部颈动脉痉挛情况及患者症状,如意识情况、头昏、头痛、对侧肢体肌力等。

表 1 两组颈动脉狭窄患者基线特征的比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	例(%)								
			男性	高血压	糖尿病	高血脂	吸烟	冠心病	脑梗死	TIA	无症状
尼莫地平组	184	66 ± 7	103 (56.0)	109 (59.2)	45 (24.5)	61 (33.2)	82 (44.6)	53 (28.8)	67 (36.4)	91 (49.5)	26 (14.1)
法舒地尔组	348	66 ± 6	176 (50.6)	185 (53.2)	99 (28.4)	135 (38.8)	133 (38.2)	112 (32.2)	118 (33.9)	186 (53.4)	44 (12.6)
t/χ^2 值		0.312	1.409	1.799	0.971	1.646	2.013	0.643	0.333	0.768	0.233
P 值		0.756	0.235	0.180	0.324	0.200	0.156	0.423	0.564	0.381	0.629

若出现症状性血管痉挛,于导管内缓慢推注盐酸罂粟碱(30 mg 加入 20 ml 等渗盐水) 5 min 后再次造影了解痉挛改善的情况,并观察患者症状缓解的情况。术后继续使用尼莫地平(10 mg 加入 500 ml 等渗盐水中,1 次/8 h) 或盐酸法舒地尔(30 mg 加入 250 ml 等渗盐水,1 次/8 h) 静脉滴注 3 d 动态监测血压及症状变化情况。

1.4 CVS 的诊断及临床表现

DSA 是术中脑血管痉挛诊断的“金标准”,可见血管壁不光滑、呈波浪状、锯齿状,甚至有不同程度的管腔狭窄。仅在血管造影时发现血管处于痉挛状态,患者无相应的神经功能缺损症状,则称为无症状性血管痉挛;患者出现神经功能缺损症状,则称为症状性血管痉挛,又称迟发性缺血性神经功能障碍(delayed ischemic neurological deficits, DIND)。颈动脉支架置入术中大多为局灶性 CVS。判定发生症状性血管痉挛主要依据:① DSA 影像上可见局灶性血管痉挛;② 患者出现与血管痉挛部位相符合的局灶性神经功能缺损,经解痉治疗后神经功能缺损改善;③ 无术中脑微栓塞的影像学依据^[3]。

症状性低血压定义为:收缩压 < 90 mm Hg 或平均动脉压 < 60 mm Hg 或血压较自身基础血压下降 40 mm Hg 以上;患者出现面色苍白、头晕、心悸、呼吸困难等症状^[4]。围手术期卒中定义为:术后 30 d 内

发生的急性脑梗死(急性局灶性神经功能缺损超过 24 h,经头部 CT 或 MRI 检查确诊) 短暂性脑缺血发作(脑或视网膜缺血引起的短暂性神经功能缺损,不超过 30 min,发作间期神经功能正常)^[5]。

1.5 统计学分析

所有数据均采用 SPSS 18.0 进行分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料的比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血管造影术中两组影像特征及术中情况的比较

两组患者的颈动脉狭窄率、手术时间比较,以及颈动脉迂曲打折、每种远端保护装置、球囊预扩张、球囊后扩张比例的比较,差异均无统计学意义, *P* > 0.05。见表 2。

2.2 两组术中脑血管痉挛以及围手术期并发症的比较

法舒地尔组术中无血管痉挛发生的患者比例高于尼莫地平组,无症状性血管痉挛的发生率低于尼莫地平组,术中症状性低血压的发生率低于尼莫地平组,差异均有统计学意义, *P* < 0.05。症状性痉挛的发生率比较,差异无统计学意义, *P* > 0.05。两组围手术期卒中和死亡发生率的比较,差异无统计学意义, *P* > 0.05。见表 3。

表 2 两组颈动脉狭窄患者 DSA 影像表现及治疗过程比较

组别	例数	例(%)					$\bar{x} \pm s$	
		动脉迂曲	Angioguard 保护装置	SpiderRX 保护装置	球囊预扩张	球囊后扩张	手术时间 (min)	颈动脉狭窄率 (%)
尼莫地平组	184	117(63.6)	82(44.6)	102(55.4)	10(5.4)	9(4.9)	17.0 ± 4.6	67.7 ± 9.9
法舒地尔组	348	211(60.6)	139(39.9)	209(60.1)	14(4.0)	12(3.4)	17.4 ± 4.5	69.2 ± 9.2
χ^2/t 值		0.444	1.059		0.557	0.661	1.104	1.73
<i>P</i> 值		0.505	0.303		0.456	0.416	0.270	0.084

表 3 术中脑动脉痉挛及围手术期并发症发生情况 [例(%)]

组别	例数	无痉挛	无症状性痉挛	症状性痉挛	症状性低血压	围手术期卒中	死亡
尼莫地平组	184	143(77.7)	38(20.7)	3(1.6)	35(19.0)	3(1.6)	1(0.5)
法舒地尔组	348	296(85.1)	48(13.8)	4(1.1)	37(10.6)	4(1.1)	1(0.3)
χ^2 值		4.495	4.178		7.239		
<i>P</i> 值		0.034	0.041	0.648 ^a	0.007	0.648 ^a	0.654 ^a

注: ^a 为 Fisher 检验

3 讨论

颈动脉粥样硬化性狭窄是卒中的重要原因之一,也是较早为人们所认识并能够积极干预的疾病之一。CAS 因微创、相对安全,得到广泛的应用。颈动脉内膜剥脱术与支架置入术临床随机对照试验 (CREST) 研究是迄今为止最大规模比较颈动脉狭窄不同治疗方法的大型多中心随机对照研究,结果证实,相比颈动脉内膜剥脱术 (CEA),CAS 具有相同的有效性和安全性^[6]。

CVS 是 CAS 围手术期常见且严重的并发症之一。常见的发生原因包括术中导管导丝、保护伞等机械刺激,高渗对比剂的化学刺激,血管内压力突然改变,高血压、糖尿病、吸烟等动脉粥样硬化相关因素等以及术者操作技能、手术时间等^[7]。在脑血管疾病介入治疗的过程中,CVS 的发生率在 17% ~ 60%,其中在 CAS 术中,CVS 的发生率与远端保护装置的使用、操作者的技术熟练程度等有密切关系。

DPD 在很大程度上降低了 CAS 术中栓塞等并发症,在 CAS 术中常规使用 DPD 已形成共识^[8]。但是 DPD 使用的同时,也增加了局部血管痉挛、动脉夹层等医源性并发症的风险^[9],加之术中导管、导丝等物理刺激、对比剂高渗刺激及颈动脉支架释放后血管内压力的突然改变,脑血管痉挛的发生在所难免。研究显示,使用不同类型的 DPD 后 CVS 的发生率不同,有文献曾对使用不同 DPD 所致脑血管痉挛进行比较,使用第一代 FilterWire 保护装置,CVS 发生率为 67%;使用第二代篮网保护装置,CVS 发生率为 17%^[10]。

硝酸甘油、钙离子拮抗剂、罂粟碱等是颅内动脉瘤及其介入治疗术中纠正 CVS 的常用药物,上述药物均具有一定的降血压作用^[10-12]。尼莫地平是最常用的钙离子通道阻滞剂,其作用机制是部分阻断 Ca^{2+} 内流,避免 Ca^{2+} 超载导致的脑血管平滑肌收缩,此外还有神经保护等多方面的作用。盐酸法舒地尔是一种蛋白激酶抑制剂,通过抑制肌球蛋白轻链磷酸化酶,阻止肌球蛋白轻链磷酸化,在平滑肌细胞收缩的最后共同通道发挥作用,对血压影响小^[13]。近年来,盐酸法舒地尔越来越多地被应用于颅内动脉瘤手术 CVS 的防治中。

我们回顾性比较了尼莫地平和盐酸法舒地尔在 532 例单侧颈动脉支架置入术患者中预防 CVS 及围手术期并发症的发生情况,结果显示,两组患者在基线特征、影像学特征及术中操作过程上均无明显差异,法舒地尔组未出现血管痉挛患者的比例高于尼

莫地平组,发生无症状痉挛低于尼莫地平组,症状性痉挛两组间差异无统计学意义。分析原因是由于 CAS 术中 CVS 大多因局部化学、机械刺激、动力因素等诱发,故多发生于颅外颈动脉。尼莫地平对颅内血管具有高度选择性,优先作用于直径 $< 70 \sim 100 \mu\text{m}$ 的脑血管,对颅外颈动脉的解痉作用十分有限;同时对动脉压力感受器更敏感^[14-15]。而法舒地尔对脑血管及外周血管均有作用,且起效迅速,在脑血管的最快起效时间为 5 min^[16]。我们还发现,在术中症状性低血压的发生上,尼莫地平组高于法舒地尔组,围手术期并发症发生上两组差异无统计学意义。分析原因可能为颈动脉支架置入过程中大多会引发颈动脉窦反射,出现术中及术后低血压反应,尼莫地平具有一定的降压作用,因此,可能加剧了低血压的发生,而法舒地尔对血压影响极小。此项研究中仅纳入单侧颈动脉狭窄后行 CAS 的患者,但是颈动脉狭窄患者可能出现多处狭窄,同时也可能合并后循环的狭窄。因此,对于这些患者术中预防痉挛的作用,尚需要更深入的研究。

CVS 是 CAS 中严重并发症之一,因 CVS 导致的持续性血流动力学损害,增加了围手术期脑血管事件的发生率,尤其对于存在动脉粥样硬化、血管迂曲等高危因素的患者。除术中轻柔操作、减少对比剂的用量、熟练手术技能、缩短血管内操作的时间等可控制因素外,围手术期预防性使用解痉药物是一项有效的措施。盐酸法舒地尔相对尼莫地平具有起效迅速、对脑血管非选择性作用、对血压影响小等优点,适合在缺血性脑血管病介入治疗中广泛使用。

参考文献

- [1] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade stenosis [J]. N Engl J Med, 1991, 325(7): 445-453.
- [2] 中华医学会放射学分会介入学组. 颈动脉狭窄介入治疗操作规范(专家共识) [J]. 中华放射学杂志, 2010, 44(9): 995-998.
- [3] Vijayvergiya R, Otaal PS, Bagga S, et al. Symptomatic carotid vasospasm caused by a distal-protection device during stent angioplasty of the right internal carotid artery [J]. Tex Heart Inst J, 2010, 37(2): 226-229.
- [4] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ES-ICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference [J]. Intensive Care Med, 2003, 29(4): 530-538.

(下转第 91 页)

- subarachnoid hemorrhage: a pilot study [J]. *J Thromb Haemost* 2012 ,10(4) : 711-713.
- [6] Harris HE ,Anderson U. The nuclear protein HMGB1 as a pro-inflammatory mediator [J]. *Eur J Immunol* ,2004 ,34(6) : 1503-1512.
- [7] Wang H ,Bloom O ,Zhang M ,et al. HMGB-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice [J]. *Science* , 1999 ,285(5425) : 248-251.
- [8] Tsung A ,Sahai R ,Tanaka H ,et al. The nuclear factor HMGB-1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion [J]. *J Exp Med* , 2005 , 201 (7) : 1135-1143.
- [9] Zhou Y ,Xiong KL ,Lin S ,et al. Elevation of High-mobility group protein box-1 in serum correlates with severity of acute intracerebral hemorrhage [J]. *Mediators Inflamm* , 2010 2010: 142458.
- [10] Hayakawa K ,Qiu J ,Lo EH. Biphasic actions of HMGB1 signaling in inflammation and recovery after stroke [J]. *Ann N Y Acad Sci* 2010 ,1207: 50-57.
- [11] Tang SC ,Arumugam TV ,Xu X ,et al. Pivotal role for neuronal Toll-like receptors in ischemic brain injury and functional deficits [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* ,2007 ,104(34) : 13798-13803.
- [12] Goldstein RS ,Gallowitsch-Puerta M ,Yang L ,et al. Elevated high-mobility group box 1 levels in patients with cerebral and myocardial ischemia [J]. *Shock* ,2006 ,25(6) : 571-574.
- [13] Agnello D ,Wang H ,Yang H ,et al. HMGB-1 ,A DNA-binding protein with cytokine activity ,induces brain TNF and Il-6 production and mediates anorexia and taste aversion [J]. *Cytokine* 2002 ,18(4) : 231-236.
- [14] Murakami K ,Koide M ,Dumont TM ,et al. Subarachnoid hemorrhage induces gliosis and increased expression of the pro-inflammatory cytokine high mobility group box 1 protein [J]. *Transl Stroke Res* 2011 2(1) : 72-79.
- [15] Nakahara T ,Tsuruta R ,Kaneko T ,et al. High-mobility group box 1 protein in CSF of patients with subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurocrit Care* 2009 ,11(3) : 362-368.

(收稿日期: 2012-07-17)

(本文编辑: 史元)

(上接第 69 页)

- [5] Easton JD ,Saver JL ,Albers GW ,et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists [J]. *Stroke* ,2009 , 40(6) : 2276-2293.
- [6] Brott TG ,Hobson RW 2nd ,Howard G ,et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis [J]. *N Engl J Med* 2010 ,363(1) : 11-23.
- [7] 周汝明 ,邱水波 ,刘闰华 ,等. 脑血管造影和介入治疗过程中脑动脉痉挛的发生和治疗 [J]. *中国实用影像学杂志* 2006 ,7(5) : 323-325.
- [8] Bates ER ,Babb JD ,Casey DE Jr ,et al. ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting) [J]. *J Am Coll Cardiol* ,2007 ,49(1) : 126-170.
- [9] Cremonesi A ,Manetti R ,Setacci F ,et al. Protected carotid stenting: clinical advantages and complications of embolic protection devices in 442 consecutive patients [J]. *Stroke* , 2003 ,34(8) : 1936-1941.
- [10] Schirmer CM ,Hoit DA ,Malek AM. Iatrogenic vasospasm in carotid artery stent angioplasty with distal protection devices [J]. *Neurosurg Focus* 2008 24(2) : 12.
- [11] Coon AL ,Colby GP ,Mack WJ ,et al. Treatment of mechanically-induced vasospasm of the carotid artery in a primate using intra-arterial verapamil: a technical case report [J]. *BMC Cardiovasc Disord* 2004 4: 11.
- [12] Liu JK ,Tenner MS ,Gottfried ON ,et al. Efficacy of multiple intraarterial papaverine infusions for improvement in cerebral circulation time in patients with recurrent cerebral vasospasm [J]. *J Neurosurg* 2004 ,100(3) : 414-421.
- [13] 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(1) : 36-40.
- [14] 王桂红. 尼莫地平在中枢神经系统疾患中应用的药理学基础 [J]. *国外医学: 脑血管疾病分册* ,1997 5(2) : 96-99.
- [15] 中华医学会神经外科学分会. 脑血管痉挛防治神经外科专家共识 [J]. *中华医学杂志* ,2008 ,88(31) : 2161-2165.
- [16] 黄琳 ,李琴 ,王维亭 ,等. 盐酸法舒地尔对血管舒缩功能的调节作用 [J]. *中国药理学通报* ,2007 ,23(2) : 251-256.

(收稿日期: 2012-11-21)

(本文编辑: 吴迪)