

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.08.010

# 尼莫地平用于基底节区高血压脑出血开颅血肿清除术后临床研究<sup>\*</sup>

李 嘉,王全力,刘亚坤,汤 数,王长青

(河北省唐山市协和医院,河北 唐山 063000)

**摘要:**目的 探讨尼莫地平用于基底节区高血压脑出血开颅血肿清除术后的临床疗效,以及对患者神经功能的影响。方法 选取医院 2018 年 2 月至 2020 年 2 月收治的基底节区高血压脑出血患者 95 例,随机分为观察组(47 例)和对照组(48 例)。两组患者均予开颅血肿清除术,观察组患者术后加用尼莫地平注射液,连续治疗 3 周。结果 观察组总有效率为 91.49%,显著高于对照组的 75.00% ( $P < 0.05$ );观察组患者治疗后的美国国立卫生研究院卒中量表评分、脂质过氧化物、神经元特异性烯醇化酶、S-100 $\beta$  蛋白水平,血流外周阻力均显著低于对照组,格拉斯哥昏迷指数评分、蒙特利尔认知功能评分及颈总动脉血流量、血流速率均显著高于对照组 ( $P < 0.05$ );观察组与对照组不良反应发生率相当(17.02% 比 10.42%,  $P > 0.05$ )。结论 尼莫地平用于基底节区高血压脑出血开颅血肿清除术后,能改善患者的神经功能,降低相关细胞因子水平,改善脑血流动力学参数。

**关键词:**高血压脑出血;基底节区;开颅血肿清除术;尼莫地平;神经功能;脑血流动力学

中图分类号:R969.4;R972+.4

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)08-0036-04

## Clinical Study of Nimodipine in the Treatment of Patients with Hypertensive Intracerebral Hemorrhage in Basal Ganglia Regions After the Craniotomy Evacuation of Hematoma

LI Jia, WANG Quanli, LIU Yakun, TANG Shu, WANG Changqing

(Tangshan Union Medical College Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of nimodipine in the treatment of patients with hypertensive intracerebral hemorrhage in basal ganglia regions after the craniotomy evacuation of hematoma and its effect on neurological function. **Methods** A total of 95 patients with hypertensive intracerebral hemorrhage in basal ganglia regions admitted to our hospital from February 2018 to February 2020 were selected and randomly divided into the study group(47 cases) and the control group(48 cases). The patients in the two groups were given craniotomy evacuation of hematoma. After the operation, the patients in the observation group were treated with Nimodipine Injection for three weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 91.49%, which was significantly higher than 75.00% of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the scores of the National Institute of Health stroke scale(NIHSS), the levels of lipid peroxide(LPO), neuron-specific enolase(NSE) and S-100 $\beta$  protein and the peripheral blood flow resistance in the observation group were significantly lower than those in the control group, while the scores of the Glasgow Coma index(GCS) and the Montreal Cognitive Assessment(MoCA), the carotid artery blood flow and the blood flow velocity in the observation group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group(17.02% vs. 10.42%,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Nimodipine in the treatment of patients with hypertensive intracerebral hemorrhage in basal ganglia regions after the craniotomy evacuation of hematoma can improve the neurological function, reduce the levels of cytokines related to neurological function, and the cerebral hemodynamic parameters of patients.

**Key words:** hypertensive intracerebral hemorrhage; basal ganglia regions; craniotomy evacuation of hematoma; nimodipine; neurological function; cerebral hemodynamics

高血压脑出血是颅脑外科常见出血性疾病,是高血压的严重并发症,常发生于中老年患者,具有发病急促,进展快,病死率、致残率均较高等临床特点,临床危害大<sup>[1]</sup>。本病易发于基底节区<sup>[2]</sup>,治疗原则是尽早清除出血部位的血肿块,尽快恢复颅内神经功能,降低致残率、致死率。目前常用的手术方法开颅血肿清除术能较好地清除基底节区的出血肿块,效果较好<sup>[3]</sup>。但对于高血压脑出血患者,手术治疗仅能清除颅内血肿块,对于

颅内神经功能的损伤尚无明显逆转作用。高血压脑出血的血肿块压迫神经造成的神经功能损伤将严重影响预后,使患者术后出现认知功能障碍、昏迷及其他神经功能缺损症状<sup>[4]</sup>,故在开颅血肿清除术后仍需给予相应辅助治疗。尼莫地平属脑血管平滑肌钙拮抗剂,具有逆转脑血管痉挛、改善脑血流及增加脑部组织供血的作用,临床广泛用于改善高血压脑出血患者的血液循环<sup>[5]</sup>。本研究中探讨了尼莫地平用于基底节区高血压脑出血开

<sup>\*</sup>基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20191638]。

第一作者:李嘉,男,大学本科,主治医师,研究方向为神经外科学,(电子信箱)fenyacan535966@163.com。

颅血肿清除术后的临床疗效,以及对患者神经功能的影响。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国脑出血诊治指南》(2014)<sup>[6]</sup>中相关诊断标准并经 CT 检查确诊;血肿位于基底节区;出血量 30 ~ 100 mL;具有开颅血肿清除术的手术治疗指征,并能耐受本研究的手术治疗方式;对本研究拟用药物无过敏反应和禁忌证。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者家属签署知情同意书。

排除标准:其他原因所致脑出血;病灶不在基底节区;脑疝、脑卒中、颅内动脉瘤、动脉血管畸形等颅内疾病;凝血功能障碍;原发性神经功能损伤、认知功能障碍、精神状态异常。

脱落/剔除标准:中途自愿退出本研究;随访期间失访;未按本研究治疗方案进行药物治疗;检测结果缺失或不完整,不能进行疗效评估。

病例选择与分组:选取医院 2018 年 2 月至 2020 年 2 月收治的基底节区高血压脑出血患者 95 例,随机分为观察组(47 例)和对照组(48 例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。详见表 1。

### 1.2 方法

两组患者均予开颅血肿清除术治疗:全身静脉麻醉,术前经颅脑 CT 确认出血部位,在血肿部位额颞部去骨瓣,大小约为 6 cm × 7 cm,剥离硬脑膜,根据 CT 影像资料选择非功能区血肿离皮层最近处,准确定位,在皮质处切开约 3 cm,沿穿刺隧道进入血肿腔,清除血肿,彻底止血后,创腔置管引流,减压缝合硬脑膜,根据颅压情况决定是否保留骨瓣;术后常规予抗感染、镇痛、镇静、脑保护、补液等基础治疗手段干预,并予苯磺酸氨氯地平、缬沙坦、依那普利控制血压。观察组患者加用尼莫地平注射液(山东新华制药股份有限公司,国药准字 H10950226,规格为每支 10 mL:2 mg)10 mg,加入 250 mL 0.9% 氯化钠注射液静脉滴注,30 min 内滴完,每日 1 次;连续 1 周后改用尼莫地平片(湖南百草制药有限公司,国药准字 H43020645,规格为每片 30 mg)口服,每

次 60 mg,每日 2 次,连续治疗 3 周。

### 1.3 观察指标与疗效判定标准

神经功能评分:分别于治疗前后 1 d 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估患者的神经功能,该量表共 11 项,满分 42 分,分值越高表明神经功能缺损越严重。采用格拉斯哥昏迷指数(GCS)评分评估患者的昏迷程度,满分 15 分,分值越高表明意识越清楚。采用蒙特利尔认知功能评分(MoCA)量表评估患者的认知功能,满分 30 分,分值越高表明认知功能越好。

血清学指标:分别于治疗前后 1 d 采集患者清晨空腹静脉血各约 3 mL,置抗凝管,5 000 r/min 离心 5 min,分离,得血清,采用酶联免疫吸附试验法、以 Infinite F50 型多功能酶标仪检测患者的脂质过氧化物(LPO)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S-100 $\beta$  蛋白水平,检测试剂盒均购于德国 Merck 公司,操作步骤严格按仪器操作规程和试剂盒说明书进行。

脑血流动力学参数:分别于治疗前后 1 d,采用 CLS-6000 型彩色多普勒超声诊断仪(深圳迪瑞医疗科技有限公司)检测脑血流动力学参数,包括颈总动脉血流量( $Q$ )、血流速率( $V$ )、血流外周阻力( $R$ )。

疗效判定<sup>[7]</sup>:显效,临床症状消失,NIHSS 评分降幅  $> 80\%$ ;有效,症状显著改善,NIHSS 评分降幅  $50\% \sim 80\%$ ;无效,症状均未改善,NIHSS 评分降幅  $< 50\%$ 。总有效 = 显效 + 有效。

安全性:观察治疗期间患者不良反应发生情况。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料以  $\bar{X} \pm s$  表示,行  $t$  检验;计数资料以率( $\%$ )表示,行  $\chi^2$  检验。检验水准为  $\alpha = 0.05$ (双侧), $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表 2 至表 6。

## 3 讨论

高血压脑出血发病后 30 min 即可形成血肿,5 ~ 7 h 血肿形成完全,并开始以急性占位的方式及产生血肿代谢产物加剧对脑组织的损伤<sup>[8]</sup>,应尽早清除血肿块,降低颅内压,以降低对颅内神经组织的压迫性损伤。开颅

表 1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

| 组别              | 性别      | 年龄                    | 发病至入院时间               | 出血量                    | 基础疾病(例) |       |     |
|-----------------|---------|-----------------------|-----------------------|------------------------|---------|-------|-----|
|                 | (男/女,例) | ( $\bar{X} \pm s$ ,岁) | ( $\bar{X} \pm s$ ,h) | ( $\bar{X} \pm s$ ,mL) | 高血压     | 高脂血症  | 糖尿病 |
| 观察组( $n = 47$ ) | 22/25   | 53.87 $\pm$ 10.98     | 3.89 $\pm$ 1.78       | 65.12 $\pm$ 21.34      | 17      | 12    | 11  |
| 对照组( $n = 48$ ) | 28/20   | 54.89 $\pm$ 10.76     | 4.18 $\pm$ 1.89       | 68.92 $\pm$ 22.93      | 19      | 16    | 13  |
| $\chi^2/t$ 值    | 1.475   | 0.464                 | 0.782                 | 0.849                  |         | 0.087 |     |
| $P$ 值           | 0.225   | 0.643                 | 0.436                 | 0.398                  |         | 0.957 |     |

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%)]

| 组别         | 显效        | 有效        | 无效        | 总有效       |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 观察组(n=47)  | 25(53.19) | 18(38.30) | 4(8.51)   | 43(91.49) |
| 对照组(n=48)  | 20(41.67) | 16(33.33) | 12(25.00) | 36(75.00) |
| $\chi^2$ 值 |           |           |           | 4.610     |
| P 值        |           |           |           | 0.032     |

表 3 两组患者神经功能评分比较( $\bar{X} \pm s$ , 分)

Tab. 3 Comparison of neurological function scores between the two groups( $\bar{X} \pm s$ , point)

| 组别        | NIHSS 评分         |                              | GCS 评分          |                               | MoCA 评分          |                               |
|-----------|------------------|------------------------------|-----------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|
|           | 治疗前              | 治疗后                          | 治疗前             | 治疗后                           | 治疗前              | 治疗后                           |
| 观察组(n=47) | 16.11 $\pm$ 3.97 | 5.45 $\pm$ 1.97 <sup>*</sup> | 9.11 $\pm$ 2.25 | 13.78 $\pm$ 2.98 <sup>*</sup> | 18.27 $\pm$ 3.87 | 26.23 $\pm$ 3.18 <sup>*</sup> |
| 对照组(n=48) | 15.32 $\pm$ 3.85 | 7.89 $\pm$ 2.18 <sup>*</sup> | 9.87 $\pm$ 2.68 | 10.91 $\pm$ 2.76 <sup>*</sup> | 17.34 $\pm$ 3.76 | 23.42 $\pm$ 2.90 <sup>*</sup> |
| t 值       | 0.985            | 5.720                        | 1.495           | 4.872                         | 1.188            | 4.502                         |
| P 值       | 0.327            | 0.000                        | 0.138           | 0.000                         | 0.238            | 0.000                         |

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ 。表 4 和表 5 同。

Note: Compared with those before treatment, \* $P < 0.05$ , as well as Tab. 4 and Tab. 5.

表 4 两组患者血清生化指标水平比较( $\bar{X} \pm s$ )

Tab. 4 Comparison of serum biochemical indexes between the two groups( $\bar{X} \pm s$ )

| 组别        | LPO( $\mu$ mol/L) |                               | NSE(ng/L)        |                               | S-100 $\beta$ (ng/L) |                              |
|-----------|-------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|----------------------|------------------------------|
|           | 治疗前               | 治疗后                           | 治疗前              | 治疗后                           | 治疗前                  | 治疗后                          |
| 观察组(n=47) | 47.19 $\pm$ 5.79  | 25.98 $\pm$ 4.18 <sup>*</sup> | 71.03 $\pm$ 8.90 | 49.11 $\pm$ 6.12 <sup>*</sup> | 2.98 $\pm$ 0.71      | 1.27 $\pm$ 0.48 <sup>*</sup> |
| 对照组(n=48) | 48.22 $\pm$ 5.82  | 29.11 $\pm$ 4.78 <sup>*</sup> | 69.24 $\pm$ 8.12 | 53.42 $\pm$ 6.98 <sup>*</sup> | 3.10 $\pm$ 0.80      | 1.63 $\pm$ 0.59 <sup>*</sup> |
| t 值       | 0.865             | 3.395                         | 1.024            | 3.197                         | 0.773                | 3.258                        |
| P 值       | 0.389             | 0.001                         | 0.308            | 0.002                         | 0.442                | 0.001                        |

表 5 两组患者脑血流动力学参数比较( $\bar{X} \pm s$ )

Tab. 5 Comparison of cerebral hemodynamic parameters between the two groups( $\bar{X} \pm s$ )

| 组别        | $Q$ (cm $^3$ /s) |                               | $V$ (m/s)       |                               | $R$ (Pa $\cdot$ s/mL) |                                   |
|-----------|------------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
|           | 治疗前              | 治疗后                           | 治疗前             | 治疗后                           | 治疗前                   | 治疗后                               |
| 观察组(n=47) | 10.23 $\pm$ 2.79 | 15.87 $\pm$ 3.12 <sup>*</sup> | 7.03 $\pm$ 2.36 | 10.78 $\pm$ 2.96 <sup>*</sup> | 1732.34 $\pm$ 298.34  | 1390.10 $\pm$ 212.04 <sup>*</sup> |
| 对照组(n=48) | 10.69 $\pm$ 2.85 | 13.45 $\pm$ 2.98 <sup>*</sup> | 6.84 $\pm$ 2.45 | 8.89 $\pm$ 2.79 <sup>*</sup>  | 1703.40 $\pm$ 310.24  | 1501.28 $\pm$ 227.38 <sup>*</sup> |
| t 值       | 0.795            | 3.866                         | 0.385           | 3.203                         | 0.463                 | 2.464                             |
| P 值       | 0.429            | 0.000                         | 0.701           | 0.002                         | 0.644                 | 0.016                             |

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%)]

| 组别         | 恶心呕吐    | 肝炎      | 低血压     | 皮肤刺痛    | 合计       |
|------------|---------|---------|---------|---------|----------|
| 观察组(n=47)  | 2(4.26) | 2(4.26) | 2(4.26) | 2(4.26) | 8(17.02) |
| 对照组(n=48)  | 2(4.17) | 1(2.08) | 1(2.08) | 1(2.08) | 5(10.42) |
| $\chi^2$ 值 |         |         |         |         | 0.877    |
| P 值        |         |         |         |         | 0.349    |

血肿清除术可迅速降低颅内高压,减少血肿块对颅内神经的压迫性损伤。但已损伤颅内神经功能组织的患者术后无法自行恢复神经功能,仍需给予相应药物治疗<sup>[9]</sup>。

本研究结果显示,观察组总有效率比对照组显著升高,表明尼莫地平的辅助应用能提高疗效。观察组患者治疗后的 NIHSS, GCS, MoCA 评分均显著优于对照组。表明尼莫地平的辅助应用能改善神经功能缺损症状。尼莫地平可选择性地作用于脑血管平滑肌的钙离子通道,抑制钙离子内流,进而减轻脑内细胞的钙离子超载,减少脑细胞凋亡,提高脑组织对缺血缺氧的耐受性;还可扩张颅内微小血管和痉挛血管,恢复脑内血流灌注,减轻缺血缺氧对大脑的损伤,恢复脑内神经功能<sup>[10]</sup>。

NSE 和 S-100 $\beta$  蛋白均为神经细胞损伤的特异性指标,其中 NSE 为神经内分泌细胞分泌的可溶性胞浆蛋白, S-100 $\beta$  蛋白是大脑胶质细胞分泌的钙结合蛋白。在正常生理情况下, NSE 和 S-100 $\beta$  均处于较低水平,神经系统损伤时会引起 NSE 和 S-100 $\beta$  水平的升高。本研究中,观察组治疗后的 NSE 和 S-100 $\beta$  水平均显著低于对照组,表明尼莫地平的辅助应用改善了机体的颅内神经系统损伤的程度<sup>[11]</sup>。LPO 在维持氧自由基反应和脂质过氧化反应平衡状态中发挥重要作用,这种平衡状态一旦被打破,会导致 LPO 水平上升,形成氧自由基连锁反应,造成机体神经、组织、器官等的损伤。尼莫地平通过作用于机体抑制脑细胞氧自由基的产生,以及减弱黄嘌呤氧化酶和次黄嘌呤氧化酶的活性,从而减少氧化应激反应的发生,降低 LPO 水平<sup>[12]</sup>。在脑部血流动力学参数对比中,观察组患者颈总动脉血流量及流速均显著高于对照组,血流阻力显著低于对照组,表明尼莫地平的辅助应用能改善患者的脑血流循环状态,这与尼莫地平能扩张脑部微小血管和痉挛血管,恢复脑部血流灌注,改善脑血流,增加侧支循环的供血等密切相关<sup>[13]</sup>。治疗安全性方面,观察组加用尼莫地平治疗后,不良反应发生率未显著增加。

综上所述,尼莫地平用于基底节区高血压脑出血开颅血肿清除术后,能改善患者的神经功能,降低相关细胞因子水平,改善其脑血流动力学参数。

## 参考文献

- [1] WEI LJ, ZHANG JB, GENG JJ, et al. Hemoglobin Concentration Affects Hypertensive Basal Ganglia Hemorrhage After Surgery: Correlation Analysis in a High-Altitude Region[J]. World Neurosurgery, 2019, 28(11): 271-274.
- [2] 迟大鹏, 姜晓东, 郎铁成, 等. 超早期小骨窗微创脑出血清除术联合中医理疗对老年高血压脑出血患者神经功能和生活质量的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(10): 1040-1042.
- [3] ZHU XY, XIA B, WU YY, et al. Fenobucarb induces heart failure and cerebral hemorrhage in zebrafish[J]. Aquatic Toxicology, 2019, 32(11): 723-726.
- [4] SUN S, LI Y, ZHANG H, et al. The Effect of Mannitol in the Early