

尼莫通治疗重型颅脑损伤可能加重颅内高压

谭平国 蔡望青 钟志光 林吉惠 陈由芝

(中山医科大学孙逸仙纪念医院神经外科; 广州市, 510120)

摘要 目的: 观察尼莫通治疗重型颅脑损伤(severe craniocerebral injury, SCI)是否可能引起颅内压(intracranial pressure, ICP)增高加剧, 以致病情恶化。方法: 统计 1992 年 1 月~1997 年 10 月间, ICP \geq 2.5 kPa, 静脉应用尼莫通治疗的 SCI 28 例临床资料(A 组)。并与同期 ICP \geq 2.5 kPa 未用尼莫通治疗的 SCI 35 例的资料(B 组), 加以对照分析。结果: A 组 ICP 增高加剧的 10 例, 占 35.7%(10/28); B 组 ICP 加剧只有 4 例, 占 11.4%(4/35)。两组有显著性差异($P < 0.05$)。A 组 ICP 增高加剧 90% 发生在用尼莫通后的头 2~3 d; 升幅 2.0~5.0 kPa(50%~200%, 平均 92.1%); 且多发生于青壮年、交通或工伤事故、暴力大、皮质挫裂伤和脑肿胀严重的病例。结论: 用尼莫通治疗 SCI 可能引起 ICP 增高加剧而导致病情恶化的问题不容忽视, 常规用药的观点值得商榷。作者认为, 用药前应该详细分析病人的受伤机制、就诊时间、年龄、伤情、影像学等资料。用药后必须监测 ICP 变化。有条件者根据脑血流(cerebral blood flow, CBF)和局部脑血流情况(regional cerebral blood flow, rCBF)选择病例用药, 则更为合理和安全。

主题词 颅内压/药物作用; 脑损伤/药物疗法; 尼莫通/治疗应用; 尼莫通/副作用

中图分类号 R 651.1

POSSIBLE AGGRAVATION OF INTRACRANIAL HYPERTENSION IN SEVERE CRANIOCEREBRAL INJURY TREATED WITH NIMOTOP

Tan Pingguo Cai Wangqing Zhong Zhiguang Lin Jihui Chen Youzhi

(Department of Neurosurgery, Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510120)

Abstract Objective To study whether the application of nimotop will increase the ICP in severe craniocerebral injury (SCI) and lead to the aggravation. **Methods** We analyzed 28 cases (group A) SCI (ICP \geq 2.5 kPa), treated with nimotop intravenously from January, 1992 to October, 1997, and compared them with 35 cases of such patients treated without nimotop (group B). **Results** Aggravation of intracranial hypertension was observed in 10 cases (35.7%) of group A, whereas only 4 cases (11.4%) of group B were found to have such changes. Significant difference was observed between these 2 groups ($P < 0.05$). 90% of the cases with aggravation of ICP in group A happened 2~3 days after application of nimotop with the amplitude of 2~5 kPa (50%~200%, averaging 92.1%). And mostly in the youth or patients injured by accident with severe cortex contusion or cerebral edema. **Conclusion** Treatment of SCI with nimotop may aggravate intracranial hypertension, which should not be neglected. Further study is needed to clarify whether nimotop should be used routinely in the treatment of SCI. The author suggests that a thorough analysis of injury mechanism, attending time, age, severity of injury and radiological assessment of the patient should be taken into consideration. Besides, ICP monitoring is necessary. Furthermore, CBF, as well as rCBF, monitoring is recommended, if possible, to provide a more scientific basis for rational prescription.

Subject headings intracranial pressure/drug effects; brain injuries/drug therapy; nimotop/therapeutic use; nimotop/adverse effects

自 Okiyama 倡用钙通道阻断剂治疗外伤性脑水肿以来, 国内外学者对尼莫通治疗 SCI 作了大量的实验和临床方面的研究^{1, 2, 3}。并认为它有降低死亡率和提高生存质量的作用。尼莫通对 ICP 的影响, 说法不一。由于尼莫通的主要作用是解除脑血管的痉挛, 从而增加脑血流(CBF)和局部脑血流(rCBF), 必然引起全脑血容量的增加。所以尼莫通是否增加 ICP 而引起病情恶化, 一直困扰着临床医生。本院自 1992 年 1 月~1997 年 10 月间, ICP \geq 2.5 kPa 而用尼莫通治疗的 SCI 28 例, 引起 ICP 增高明显加剧 10 例, 总结分析如下, 以提高尼莫通治疗 SCI 方面的认识。

1 资料和方法

1.1 病例选择

急性 SCI 28 例(A 组)。男 20 例, 女 8 例。年龄 16~60 岁。受伤原因: 交通事故 8 例, 堕跌伤 14 例, 打击伤 6 例。根据 Glasgow coma scale (GCS) 评分 3 分 6 例, 4~5 分 8 例, 6 分 8 例, 7~8 分 6 例。所有病例入院时均经 CT 扫描诊断, 脑干挫伤 4 例, 皮质挫裂伤 24 例, 主要为额、颞叶挫裂伤为主。其中 12 例伴有颅内小血肿(< 25 mL), 8 例

伴有颅内幕上较大血肿($> 45 \text{ mL}$), 需要手术处理。CT 显示一侧脑肿胀型 15 例, 双侧弥漫性脑肿胀型 13 例。发生小脑幕切迹疝者 8 例。伤后或术后第 2~3 d $\text{ICP} \geq 2.5 \text{ kPa}$ 。

1.2 治疗方法

根据病情应用脱水剂甘露醇($1 \sim 2 \text{ mg/kg}$)、速尿(40 mg/次); 地塞米松($30 \sim 100 \text{ mg/d}$); 止血药、神经营养药和脑细胞活化剂; 维持水电解质及能量代谢平衡; 控制高热和抽搐; 纠正高血糖和低血钠; 监测血生化和血气的变化; 及时做气管切开(17 例)和开颅清除血肿(8 例)。此外, 受伤后或手术后 2~3 d 开始用微型输液泵按 $3 \sim 5 \text{ mL/h}$ ($1 \text{ mg} = 5 \text{ mL}$) 持续静脉滴入尼莫通(拜耳公司产品), 连续 10~14 d。如果发现用药后 ICP 增高明显加剧($> 50\%$)则暂停用药。两组病例伤后或术后每 1~2 d 定期做腰穿测压, 监测 ICP 的变化。治疗过程中出现 ICP 大幅度增高的病例, 均及时行 CT 扫描, 以删除“迟发性血肿”或“早发性急性阻塞性脑积水”的可能。

1.3 对照选择

选择同期 $\text{ICP} \geq 2.5 \text{ kPa}$ 的 SCI 35 例作对照(B 组)。AB 两组不论年龄组成、受伤原因、GCS 评分、脑挫伤的部位和程度、大小血肿伴发情况、开颅手术等, 经统计学分析证实为随机分布, 具有可比性。除 A 组静脉应用尼莫通外, 其他治疗措施 AB 两组完全相同。

1.4 统计方法

所有数据经 χ^2 、 t 检验。

2 结果

2.1 ICP 的变化情况

A 组 28 例, B 组 35 例, $\text{ICP} \geq 2.5 \text{ kPa}$ 。以伤后或术后第 1~2 天的 ICP 为基准, 如果测得 ICP 增高幅度 $> 80\%$ 1 次, $> 50\%$ 连续 2 次, 或 $> 30\%$ 连续 3 次, 定为 ICP 增高加剧。结果 ICP 增高加剧 A 组 10 例(35.7%), B 组只有 4 例(11.4%), 差异显著($P < 0.05$)。

2.2 ICP 增高加剧发生的时间

ICP 增高加剧 A 组多发生于尼莫通用药后 1~3 d (90%), 而 B 组则多发生于伤后或术后 5~7 d (75%), 在时间上有显著差异($P < 0.05$)。

2.3 ICP 增高加剧的幅度

A 组 ICP 平均加剧(2.7 ± 1.4) kPa ($2.0 \sim 5.0 \text{ kPa}$), 平均增幅为 92.1% ($50\% \sim 200\%$)。B 组 ICP 平均加剧(1.1 ± 0.5) kPa ($1.0 \sim 1.5 \text{ kPa}$), 平均增幅 36% ($33\% \sim 40\%$)。两组有显著差异($P < 0.05$)。

2.4 A 组治疗过程中其他因素的观察

A 组 ICP 增高加剧的 10 例, 治疗过程中 CT 扫描未发现“迟发性血肿”或“早发性急性阻塞性脑积水”。

分析 A 组 ICP 增高加剧的 10 例患者的体温、血红蛋

白、血钠、血钾和血糖, 尿素氮和二氧化碳结合力, 氧分压和二氧化碳分压, 用尼莫通治疗前后差异不显著($P > 0.05$)。

2.5 ICP 增高加剧的 10 例的情况

A 组 ICP 增高加剧的 10 例中, 16~30 岁 8 例, 40 岁和 45 岁各 1 例。交通事故 8 例, 跌伤 2 例。CT 扫描显示 10 例均为一侧或双侧额、颞叶严重挫伤。7 例双侧型弥漫性脑肿胀, 3 例为一侧型弥漫性脑肿胀。5 例死于 ICP 增高不能控制。

3 讨论

3.1 尼莫通的应用

近 10 余年来, 尼莫通在 SCI 应用越来越多, 并取得一定的疗效。尼莫通是一种良好脂溶性钙拮抗剂, 极易透过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)而进入脑组织中。进入脑组织后, 尼莫通能高特异性地与有关受体结合, 阻断电压依赖性钙离子通道而减少钙离子进入血管平滑肌细胞内, 抑制血管收缩。因此, 对脑血管有明显的解痉作用。这样就必然增加 CBF 和脑血容量, 引起 ICP 升高。Harris^[4]认为, 除增加 CBF 外, 还可能增加 BBB 破坏区域的液体和蛋白从细胞内向细胞外渗出, 引起局灶性脑水肿, 导致 ICP 增高。Obrist^[5]对 75 例 SCI 患者的 ICP 与 CBF 进行动态监测, 发现 35 例 ICP 升高者 75% 为脑充血引起; 而 40 例 ICP 正常者, 亦有 35% 有脑充血。这充分说明急性脑充血与 ICP 的关系。诚然, 亦有不少学者认为尼莫通对 SCI 病人的 ICP 影响不大或无影响, 并主张常规用药^[6,7]。

3.2 尼莫通可能增加颅内压

虽然尼莫通在临床得到普遍应用, 但是尼莫通对 SCI 病人的 ICP 的影响一直困扰着临床医生。我院应用尼莫通 5 年多来, 发现 10 例 SCI 病人应用尼莫通后引起 ICP 增高明显加剧而病情恶化(升幅达 $50\% \sim 200\%$)。所以, 这一负面作用应该引起临床医生的足够重视。严重脑损伤后存在明显的 CBF 障碍, 是引起继发性脑损害的重要因素。血管痉挛—脑缺血学说一直受到推崇^[8]。因此极力主张用血管扩张剂如尼莫通等。自从 CBF 测定方法不断改进并应用于临床后, 发现重型颅脑伤后脑缺血者不多, 相反, 却存在着相对的或绝对的脑充血, 并且认为 ICP 增高主是由脑充血所致。事实上, 伤后的时间、伤者的年龄、受伤机理和受伤类型、CT 的表现等等因素不同, CBF 改变并不相同。Marison^[9]通过核素扫描的技术动态观察 32 例危重颅脑外伤病例的 CBF, 发现伤后 1~4 h 内 CBF 最低, 以后逐渐增高, 表现为脑充血($> 0.56 \sim 0.57 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)。而 Bouma^[10]通过 186 例伤后多次 CBF 测定发现, 伤后超早期(4~6 h)有 92 例表现为脑缺血但只有 28 例(13%) CBF 严重下降, 低于脑梗塞阈值 $0.18 \text{ mL} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。Obrist^[5]对伤后持续昏迷 5 d 的 40 例观察, 发现病人伤后 1 d 后均出

现“延迟性继发性脑充血”。临床研究发现许多 SCI 患者在伤后第 1 天会发生急性脑充血和脑肿胀,这可能是导致 SCI 后早期 ICP 增高的主要原因。目前认为儿童和青年 SCI 后急性脑充血是引起伤后早期 ICP 升高最常见的原因。从本组用尼莫通后 ICP 增高加剧的 10 例中,9 例发生在用药后的头 2 d 亦支持这一看法。

3.3 颅内高压加剧与病因和伤情的关系

Robertson^[11]等认为,小儿与青壮年、低血压纠正后、皮质挫裂伤者、颅内血肿清除后,最易表现为脑充血;而老年患者,颅内血肿和脑干挫伤者则常常表现为脑缺血为主。而病情的严重程度与 CBF 的关系则更为多样化和复杂化。临床上发生的“急性创伤性脑肿胀”和弥漫性轴索损伤的病例,由于蓝斑功能失调,常常在伤后 20~30 min 即出现弥漫性脑肿胀。通过氙-133 测定,发现 CBF 明显增加。由于血管扩张,血流加快,脑血容量增加,继而造成急性脑肿胀和 ICP 急剧升高。本组用尼莫通后 ICP 增高加剧的 10 例,均为交通和工伤事故、暴力大、受伤机制复杂(加、减速伤或二者混合);而伤情重,CT 显示为双侧弥漫性或皮质多发性脑挫伤及外伤性脑肿胀严重的病例。急性脑充血、脑肿胀是 ICP 不断增高的主要原因。SCI 后顽固性 ICP 增高是脑外伤患者致死致残的主要原因,处理十分困难。所谓顽固性 ICP 增高是指 ICP> 3.3 kPa,脑灌注压<9.31 kPa,而经各种常规治疗无法控制者。本组 5 例主要死亡原因是 ICP 升高无法控制。因此,对于上述易发生脑充血脑肿胀的一类病例,使用尼莫通治疗,应抱慎重态度。

3.4 应慎用尼莫通

我们认为,用药前应详细分析病人的受伤机制、就诊时间、年龄、病情和影像学等资料。用药后 ICP 的监测是必不可少的。有条件者应根据 CBF 和 rCBF 选择应用尼莫通则更为合理和安全。

参 考 文 献

- 1 Okiyama K, Smith D H, Thomas M J, *et al*. Evaluation of a novel calcium channel blocker, (s)-emopamil, on regional cerebral edema and neurobehavioral function after experimental brain injury. *J Neurosurg*, 1992, 77(4): 607
- 2 易声禹, 费舟, 徐如祥. 尼莫地平救治重型颅脑损伤的理论基础与临床研究. *中华神经外科杂志*, 1994, 10(1): 28
- 3 徐如祥, 易声禹, 陈长才, 等. 尼莫地平脑损伤后神经细胞钙通道和超微结构的改变. *中华创伤杂志*, 1994, 10(4): 159
- 4 Harris R J. The effects of a calcium antagonist, nimodipine, upon physiological responses of the cerebral vasculature and its possible influence upon focal cerebral ischaemia. *Stroke*, 1982, 13: 759
- 5 Obrist W D. Time course of cerebral blood and metabolism in comatose patient with acute head injury. *J Cerebral Blood Flow Metab*, 1993, 13(Suppl 1): 571
- 6 马景鉴, 杨树源. 尼莫地平在治疗脑损伤的作用. *中华创伤杂志*, 1991, (3): 129
- 7 徐如祥. 尼莫地平救治重型颅脑损伤的临床研究. *中华创伤杂志*, 1995, 11(增刊): 9
- 8 Bouma G J, Muizelear J P, Choi S C, *et al*. Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury; the elusive role of ischemia. *J Neurosurg*, 1991, 75: 685
- 9 Marison D W, Darby J, Yonas H. Acute regional cerebral blood flow changes caused by severe head injuries. *J Neurosurg*, 1991, 74: 407
- 10 Bouma G J, Muizelear J P, Stringer W A, *et al*. ultra early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computed tomography. *J Neurosurg*, 1992, 77: 360
- 11 Robertson C S, Contant C F, Gokaslan Z L, *et al*. Cerebral blood flow, arteriovenous oxygen difference and outcome in head injured patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55: 594

(1997-12-24 收稿 1998-03-25 修回)