

· 实验研究 ·

脑脊液中红细胞清除速率与脑血管痉挛关系的实验研究

辛涛 刘建民 洪波 许奕 黄清海 赵文元 张鑫 张琰 周晓平

【摘要】 目的 研究实验性蛛网膜下腔出血(SAH)腰池持续引流后脑脊液中红细胞清除速率的变化及其与脑血管痉挛(CVS)的关系。方法 经皮枕大池二次注血法建立犬SAH动物模型,设立引流组、腰穿组 and 对照组,共18条狗,每组6条。动态测定脑脊液中红细胞量的变化,脑血管造影测定基底动脉直径减少以确定血管痉挛程度(% reduction of basilar artery diameter, %RBAD)。结果 与腰穿组和对照组相比,引流组脑脊液中红细胞清除速率较快且差异有显著性;引流组脑血管痉挛例数少,程度轻。结论 SAH后脑脊液中红细胞及其降解裂解产物可能参与了CVS的过程,腰池持续引流对CVS有防治作用。

【关键词】 蛛网膜下腔出血 脑血管痉挛 红细胞

Experimental study of relationship between cerebral vasospasm and clearance rate of red blood cell in cerebral spinal fluid following subarachnoid hemorrhage XIN Tao, LIU Jianmin, HONG Bo, et al Department of Neurosurgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

【Abstract】 Objective Investigation of the clearance rate of RBC in cerebral spinal fluid(CSF) after lumbar subarachnoid space continuous drainage following subarachnoid hemorrhage(SAH) and the relationship with cerebral vasospasm(CVS) were carried out. Methods An experimental SAH was achieved in dogs by twice injecting fresh autologous arterial blood into cisterna magna of each animal. RBC counts in CSF were measured in the drainage group, puncture group and control group respectively. The degrees of CVS were analyzed through cerebral angiography(% reduction of basilar artery diameter, %RBAD). Results Comparing with puncture group and control group, the drainage group showed a significantly higher clearance rate of RBC with lesser occurrence and degree of CVS. Conclusions RBC and its degeneratives in CSF may be involved in the process of CVS following experimental SAH. Continuous lumbar subarachnoid space drainage may prevent CVS.

【Key words】 Subarachnoid hemorrhage; Cerebral vasospasm; Red blood cell

脑血管痉挛是动脉瘤性蛛网膜下腔出血(SAH)患者的主要致死致残原因之一。脑血管造影可见的血管痉挛发生率达50%~70%,其中发生延迟性神经功能障碍者达25%~35%^[1],作为SAH的一个最严重的并发症,影响颅内动脉瘤患者的预后。为探讨红细胞(RBC)在脑血管痉挛(CVS)中的作用,我们采用枕大池2次注血模型,设立引流组、腰穿组和对照组,动态测定SAH后脑脊液中RBC含量的变化,并通过脑血管造影确定SAH后血管痉挛程度,分析两者间的相互关系。

实验材料与方法

一、实验动物及模型制备

成年健康狗18条,雌雄不限,体重15~21kg,随机分为引流组、对照组和引流组,每组6条狗。2.5%硫贲妥钠1ml/kg腹腔注射麻醉,保留自主呼吸,术中监测呼吸、心率、血压。于第1天和第3天(48h后)两次透视下经皮枕大池穿刺,分别注入非肝素化自体血0.3ml/kg与等量脑脊液置换,总注血量4.5~6.3ml,注血速度为1ml/3s,注血后头低尾高30°俯卧位30min。

二、标本采集

第2次注血后2h、第5、7、10和14天分别于各组抽取脑脊液测定RBC量。腰穿在全麻下进行,头

低,四肢收拢,弓背,荐骨上 1~2 个椎间隙穿刺。引流组于第 2 次注血后 2h 腰穿置入 1mm 软管 10cm 固定,引流血性脑脊液 40ml/d,共 5d。腰穿组隔日腰穿,每次排放血性脑脊液 10ml,对照组不作处理。

三、脑血管造影

麻醉成功后,取仰卧位,头、四肢固定,常规消毒铺巾,股动脉 Seldinger 法穿刺,置 6F 鞘,5F 单弯超滑造影管超选择至颈 3~4 位置,颌顶位(瓦 10~20°)正位椎动脉造影测量基底动脉直径,造影剂用量 2ml/s,总量 8ml。于第 1 次注血前、第 3、5、7、10 和 14 天行脑血管造影,测量基底动脉固定部位直径,血管痉挛以基底动脉直径减少程度(%RBAD)的均值计算。

四、统计学处理

所有数据均通过 SPSS 10.0 软件进行统计学处理,均数以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 t 检验, $P < 0.05$ 有显著差异。

结 果

一、SAH 后脑脊液中 RBC 含量的变化

对各组脑脊液中 RBC 含量的动态变化进行分析,可以看出:在第 2 次注血后当天及第 14 天引流组、腰穿组和对照组脑脊液中 RBC 含量无显著差别 ($P > 0.05$),引流组第 5、7 和 10 天脑脊液中 RBC 含量显著低于对照组,第 5、7 天显著低于腰穿组,腰穿组第 5、7 和 10 天脑脊液中 RBC 含量显著低于对照组(表 1)。引流组脑脊液中 RBC 的下降速率

明显高于腰穿组和对照组(图 1)。

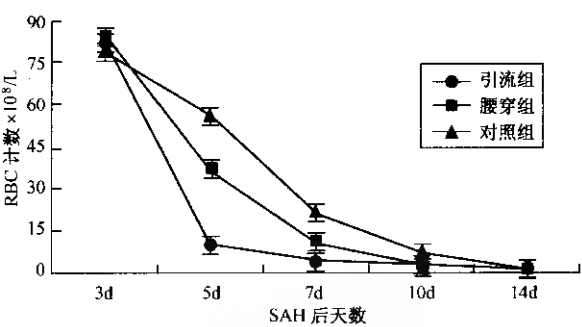


图 1 引流组、腰穿组和对照组脑脊液中红细胞清除速率的变化

二、SAH 后各组脑血管痉挛发生情况

引流组中有 3 条狗发生血管痉挛(3/6),第 10 天其中 2 条已缓解(2/3),第 14 天另 1 条也缓解(3/3);腰穿组 6 条全部发生痉挛(6/6),第 14 天有 3 条缓解(3/6);对照组 6 例全部发生痉挛(6/6),在第 14 天有 2 条缓解(2/6)。引流组最大痉挛发生在第 5 天,痉挛程度 %RBAD 为 20 ± 5 ;早期腰穿组和对照组最大痉挛均发生在第 7 天,痉挛程度 %RBAD 分别为 33 ± 7 和 48 ± 10 (表 2)。

三、各组间痉挛程度对比

引流组血管痉挛在第 5、7 和 10 天 %RBAD 分别为 20 ± 5 、 15 ± 5 和 10,与对照组相比痉挛程度减轻差异有显著性 ($P < 0.05$);第 7 天和第 10 天与腰穿组相比痉挛程度减轻差异显著 ($P < 0.05$)。腰穿组在第 7 和第 10 血管痉挛程度 %RBAD 分别为 33 ± 7 和 22 ± 6 ,与对照组相比差异有显著性 ($P < 0.05$)(表 2,图 2)。

表 1 蛛网膜下腔出血后不同时程各组脑脊液中红细胞含量的变化 × 10⁸/L

组别	脑血管痉挛数	SAH 后天数				
		3	5	7	10	14
引流组 (n=6)	3	81 ± 16	9.6 ± 2.3 ^{△★}	4.3 ± 0.9 ^{△★}	2.1 ± 0.65 [△]	0.75 ± 0.34
腰穿组 (n=6)	6	84 ± 13	37 ± 8 [△]	11 ± 2.9 [△]	3.2 ± 0.97 [△]	1.1 ± 0.46
对照组 (n=6)	6	79 ± 14	56 ± 11	21 ± 5.2	6.4 ± 1.9	1.3 ± 0.67

注:△: $P < 0.05$ 与对照组比较;★: $P < 0.05$ 与腰穿组比较

表 2 各组脑血管痉挛发生例数及痉挛程度 %RBAD

组别	脑血管痉挛数	SAH 后天数				
		3	5	7	10	14
引流组 (n=6)	3	14 ± 6(2)	20 ± 5★	15 ± 5★ [△]	10(1)★ [△]	—
腰穿组 (n=6)	6	15 ± 5(2)	25 ± 5	33 ± 7 [△]	22 ± 6 [△]	12 ± 2(3)
对照组 (n=6)	6	14 ± 4(2)	30 ± 6	48 ± 10	35 ± 8	16 ± 5(4)

注:与对照组相比★ $P < 0.05$;与腰穿组相比[△] $P < 0.05$

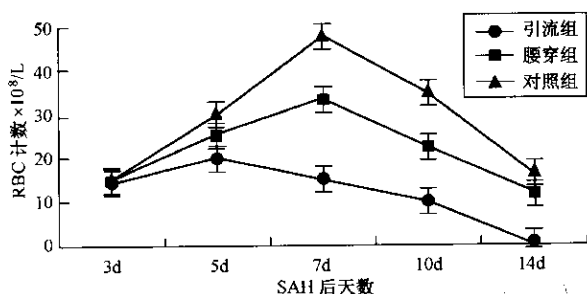


图2 引流组、腰穿组和早期腰穿组血管痉挛程度对比 (%RBAD)

讨 论

CVS是颅内动脉瘤破裂出血后SAH最严重的并发症之一,严重影响患者的预后^[1]。半个世纪以来,尽管进行了大量的临床和实验研究,但仍不能完全阐明的发生机制。颅内动脉瘤破裂后进入蛛网膜下腔的红细胞在12h内仍是新鲜和完整的,在12~24h后逐渐溶解,在第5~8天溶解达到高峰,20d后即完全溶解。通过对血清、富血小板血浆、贫血小板血浆、红细胞及溶解的红细胞进行实验,认为溶解的红细胞具有收缩动脉血管的作用,其中主要的作用物质为氧合血红蛋白^[2]。溶血产物可分为低分子量和高分子量两部分,每一部分单独即可产生收缩作用,相互结合作用更大^[3]。高分子量物质更为重要,其碎片含有绝大部分的血红蛋白^[4],低分子量碎片含大量的ATP,是平滑肌的血管收缩剂,可能通过P_{2x}受体调控钙通道发挥作用^[5]。目前认为脑脊液中红细胞的分解产物氧合血红蛋白、胆绿素及前列腺素产物^[6]等与迟发性CVS有关,而氧合血红蛋白是SAH后慢性血管痉挛的主要启动因素^[2],蛛网膜下腔积血量与CVS关系密切^[7]。

本组实验结果发现,2次注血后即刻检查3组脑脊液中红细胞含量无显著差别,含量均较高,引流组通过持续引流、腰穿组通过隔日腰穿将血性脑脊液排出体外,脑脊液中红细胞清除速率依次为引流组>腰穿组>对照组,尤其在前半程,引流组脑脊液中红细胞清除速率显著高于其他2组。在第14天,3组脑脊液中红细胞含量无明显差别,绝大部分的红细胞已分解吸收,说明在本实验模型条件下,脑脊液中的红细胞在2周内基本可以自行分解吸收。通过脑血管造影可以发现:引流组脑血管痉挛发生例数少于其他2组,痉挛程度轻,脑血管痉挛在14d内

全部缓解,血管痉挛时程较其他2组短。

本组实验结果表明:SAH后,在脑脊液中的红细胞未溶解或开始溶解不久,清除脑脊液中红细胞速率越快、脑脊液中致痉挛物质浓度越低,脑血管痉挛发生的例数越少、程度越轻、时程越短,这间接反映出SAH后脑脊液中的红细胞及其分解后形成的致痉挛物质是导致迟发性脑血管痉挛的主要原因之一。SAH后腰池持续引流可以快速清除蛛网膜下腔的血性脑脊液,减少红细胞总量,有效减少红细胞分解产生的致痉挛物质,减轻血管的收缩作用。目前,对脑血管痉挛的治疗仍无有效的措施,早期腰池持续引流这一简便、有效的方法在SAH后可以预防和缓解脑血管痉挛。临床上对于颅内动脉瘤破裂形成SAH早期住院治疗的患者,在进行手术夹闭或介入治疗对颅内动脉瘤进行治疗后,大大降低再出血的风险后,早期实施腰池持续引流血性脑脊液,再辅以其他预防和缓解脑血管痉挛的治疗方法,可以降低CVS的发生率^[8],减少迟发性神经功能障碍的发生,明显改善此类患者的预后。

参 考 文 献

- Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, et al. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg*, 1990, 73: 18-36.
- 刘承基 主编. 脑血管外科学. 南京: 江苏科学技术出版社, 2000: 8-10.
- Aoki T, Takenaka K, Suzuki S, et al. The role of hemolysate in the facilitation of oxyhemoglobin-induced contraction in rabbit basilar arteries. *J Neurosurgery*, 1994, 81: 261-266.
- Sima B, Macdonald RL, Marton LS, et al. Effect of P₂-purinoceptor antagonists on hemolysate-induced and adenosine 5'-triphosphate-induced contractions of dog basilar artery in vitro. *Neurosurgery*, 1996, 39: 815-822.
- Corr L, Burnstock G. Analysis of P₂-purinoceptor sub types on the smooth muscle and endothelium of rabbit coronary artery. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1994, 23: 709-715.
- Dietrich HH, Dacey RG. Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. *Neurosurgery*, 2000, 46: 517-530.
- Fisher CM, Kistler JP, Davis JM, et al. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*, 1980, 6: 1-9.
- 黄青海, 刘建民, 许奕, 等. 腰椎穿刺蛛网膜下腔置管持续引流防治脑血管痉挛的初步观察. *第二军医大学学报*, 2001, 22: 784-786.

(收稿日期 2003-03-25)

脑脊液中红细胞清除速率与脑血管痉挛关系的实验研究

作者：[辛涛](#)，[刘建民](#)，[洪波](#)，[许奕](#)，[黄清海](#)，[赵文元](#)，[张鑫](#)，[张琰](#)，[周晓平](#)
作者单位：[200433, 第二军医大学长海医院神经外科](#)
刊名：[介入放射学杂志](#) **ISTIC PKU**
英文刊名：[JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)
年，卷(期)：2003，12(3)
被引用次数：0次

参考文献(8条)

- [1.Kassell NF.Torner JC.Haley EC Jr The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery Part 1: Overall management results 1990](#)
- [2.刘承基 脑血管外科学 2000](#)
- [3.Aoki T.Takenaka K.Suzuki S The role of hemolysate in the facilitation of oxyhemoglobin-induced contraction in rabbit basilar arteries 1994](#)
- [4.Sima B.Macdonald RL.Marton LS Effect of P2-purinoceptor antagonists on hemolysate-induced and adenosine 5'-triphosphate-induced contractions of dog basilar artery in vitro 1996](#)
- [5.Corr L.Burnstock G Analysis of P2-purinoceptor sub types on the smooth muscle and endothelium of rabbit coronary artery 1994](#)
- [6.Dietrich HH.Dacey RG Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm 2000](#)
- [7.Fisher CM.Kistler JP.Davis JM Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning 1980](#)
- [8.黄青海.刘建民.许奕 腰椎穿刺蛛网膜下腔置管持续引流防治脑血管痉挛的初步观察\[期刊论文\]-第二军医大学学报 2001\(08\)](#)

相似文献(10条)

- 期刊论文 [杨茜 蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛患者纤维蛋白原的动态变化意义 -中国实用神经疾病杂志 2007, 10\(5\)](#)

目的 研究蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛患者纤维蛋白原(FbG)的动态变化及其对蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的预测价值.方法 对经CT诊断发病24h内入院的蛛网膜下腔出血患者,动态观察发病后1d、3d、7d、14d及21d外周血FbG,比较41例蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛患者与23例无脑血管痉挛的蛛网膜下腔出血患者的FbG动态变化.结果 出现脑血管痉挛的患者发病后3d、7d、14d FbG均明显升高($P<0.001$),21d时恢复正常($P>0.05$),且发病后3d、7d、14d、21d FbG均显著高于无脑血管痉挛发生的患者($P<0.01$);无脑血管痉挛的蛛网膜下腔出血患者发病后7d FbG明显升高($P<0.001$),14d恢复正常($P>0.05$),21d时低于正常($P<0.001$).结论 动态检测血浆FbG水平,对蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的早期发现、早期治疗,减少脑血管痉挛的发生,具有重要的临床意义.

- 期刊论文 [解旭东.冀风云.汪明慧.王婷.刘建辉.王健.侯忠赤 纤维蛋白原动态变化与蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的相关性 -脑与神经疾病杂志 2002, 10\(4\)](#)

目的:研究蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛患者纤维蛋白原(FbG)动态变化及其对蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的预测价值.方法:对发病24小时内入院的蛛网膜下腔出血患者发病后1d及3d、7d、14d、21d外周血FbG动态观察,比较32例蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛患者与无脑血管痉挛的蛛网膜下腔出血患者FbG动态变化.结果:无脑血管痉挛的蛛网膜下腔出血患者发病后7d FbG明显升高($P<0.001$),14d恢复正常($P>0.05$),21d时低于正常($P<0.001$);出现脑血管痉挛的患者发病后3d、7d、14d FbG均明显升高($P<0.001$),21d时恢复正常($P>0.05$),且发病后3d、7d、14d、21d FbG均明显高于无脑血管痉挛发生的患者($P<0.01$).结论:蛛网膜下腔出血患者FbG一过性升高,并发生脑血管痉挛者更明显,动态观察FbG变化可预测脑血管痉挛的发生.

- 期刊论文 [吕会玲 蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛48例的观察与护理 -中国误诊学杂志 2007, 7\(29\)](#)

目的:研究蛛网膜下腔出血(SAH)后脑血管痉挛(CVS)的观察要点及护理.方法:通过收集48例SAH后CVS患者,研究SAH后CVS的高危患者、重点观察时段、先兆症状,进行预见性地观察及护理.结果:脑血管造影、TCD诊断CVS及Fisher分型Ⅲ型患者临床上更易发生脑血管痉挛,出血次数和严重程度与症状性CVS相关.SAH出血后或术后一周后为重点观察时段.结论:对SAH后脑血管痉挛高危患者应进行预见性的观察及护理,是提高蛛网膜下腔出血患者存活率及生活质量的关键.

- 期刊论文 [孙庆丽 盐酸法舒地尔临床救治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛26例 -菏泽医学专科学校学报 2007, 19\(2\)](#)
蛛网膜下腔出血(SAH)是一种起病急、进展快的脑血管疾病,常反复发作,病死率为25%,并时常伴有脑血管痉挛(CVS)的高危并发症.

- 学位论文 [史焕昌 Celecoxib对实验性蛛网膜下腔出血脑血管痉挛作用研究 2006](#)

第一部分:蛛网膜下腔出血脑血管痉挛动物模型的建立及其血管通透性的观察

目的:建立蛛网膜下腔出血脑血管痉挛动物模型;观察蛛网膜下腔出血动物血管通透性改变情况并探讨其发生机制。

方法:将36只新西兰白兔随机分为6组,3个手术组通过枕大池注自身动脉血建立兔蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的模型,3个对照组则在枕大池注入生理盐水。对照组-1组和手术-1组动物标本用于检测血管内皮细胞层caspase-3表达情况,作为血管内皮细胞凋亡的标志;对照组-2组和手术-2组用于两组动物脑组织含水量检测。对照组-3组和手术-3组通过伊文思蓝光染色方法分析两组动物脑血管通透性差异。

结果: 手术组与对照组相比, 血管壁增厚、内皮皱缩, 血管内径和管腔面积明显减少, 形态学改变证实通过枕大池注血方法建立的兔模型可以模拟人类蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛病理生理情况。手术1组的基底血管内皮细胞caspase-3高度表达, 与对照组-1组相比有显著统计学差异, 反映蛛网膜下腔出血后血管内皮细胞可能发生了细胞凋亡; 手术-2组与对照组-2组脑含水量相比增加, 有显著统计学差异; 手术-3组脑组织Evan's 蓝含量明显增加, 与对照组-3组相比有显著统计学差异, 反映蛛网膜下腔出血后血管的通透性发生了明显变化。

结论: 通过单次枕大池注血自身动脉血方法可建立蛛网膜下腔出血脑血管痉挛动物模型; 血管内皮细胞凋亡可能是蛛网膜下腔出血脑血管痉挛引发血管通透性变化的重要原因。

第二部分: COX-2和核转录因子-kB在蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛模型中表达及意义

目的: 研究COX-2和核转录因子-kB在蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛时表达情况及作用。

方法: 将16只同龄新西兰兔随机分成对照组, 血管痉挛两组; 血管痉挛组通过枕大池注血自身动脉血方法制成蛛网膜下腔出血模型, 对照组动物仅在枕大池注入1.5ml生理盐水。三天后处死动物, 断头取脑; 每个动物基底动脉及其附近结构标本的组织切片至少分成三份, 分别检测蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛模型血管内皮细胞和周围组织COX-2和NF-kB表达情况, 同时行HE染色并用计算机图象分析系统分别对两组脑标本基底动脉血管内径进行测定。对两组动物的血管内径与血管内皮细胞和周围组织COX-2和NF-kB表达情况进行多元相关分析。

结果: 在蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛组动物可以观察到COX-2和核转录因子-kB在基底动脉内皮细胞和周围脑组织中的过度表达, 两者之间存在着正相关关系, 并且两者表达强度与血管痉挛程度呈正相关关系。

结论: COX-2和核转录因子-kB在蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛形成过程中发挥重要作用, 并且两者相互作用是其发挥作用的基础。

第三部分: 选择性COX-2抑制剂Celecoxib对蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛保护作用实验研究

目的: 研究选择性COX-2抑制剂Celecoxib对蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛作用。

方法: 18只新西兰白兔随机分为3组, 即对照组、蛛网膜下腔出血组、蛛网膜下腔出血Celecoxib干预组。蛛网膜下腔出血模型通过枕大池注入自身动脉血方式制成, 对照组动物仅在枕大池注入1.5ml生理盐水。药物干预组手术后30分钟将Celecoxib通过胃管灌入方式注入, 以后每天一次胃管给药。蛛网膜下腔出血模型制成后, 观察三组动物的神经功能和进食情况, 72小时当血管痉挛最严重时处死动物, 通过显微镜下观测动物的基底动脉相同阶段血管内径和管壁厚度, 评估塞莱西布对、动物蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛形态学方面作用, 通过手术后12小时神经功能评估和手术后24小时进食量评估分析塞莱西布对动物蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛动物神经功能方面作用。

结果: 显微镜下观察到对照组动物基底动脉的血管壁结构完整, 层次清楚; 单纯血管痉挛组动物基底动脉的血管壁呈现高度皱缩现象, 层次不清楚, 血管腔明显狭窄; 而血管痉挛+药物干预组动物基底动脉的血管壁皱缩现象明显缓解, 与单纯血管痉挛组相比血管腔明显扩张。手术后12小时在血管内径方面: 各组数据之间采用方差分析(Multiple Comparison in ANOVA), 对照组VS单纯血管痉挛组, $p=0.002$ (小于0.05, 有统计学意义); 对照组VS药物干预组, $p=0.263$ (大于0.05, 无统计学意义); 单纯血管痉挛组VS药物干预组, $p=0.016$ (小于0.05, 有统计学意义)。显示血管痉挛组动物的内径明显变小。在血管壁厚度方面: 各组数据之间采用方差分析(Multiple Comparison in ANOVA), 对照组VS单纯血管痉挛组, $p=0.002$ (小于0.05, 有统计学意义); 对照组VS药物干预组, $p=0.05$ (等于0.05, 尚不具统计学意义); 单纯血管痉挛组VS药物干预组, $p=0.2$ (大于0.05, 无统计学意义)。

而手术后12小时对动物的神经功能进行一次评估, 各组数据两两之间采用秩和检验(Mann-Whitney U Test), 对照组VS单纯血管痉挛组, $p=0.014$ (小于0.017, 具有统计学意义); 对照组VS药物干预组, $p=0.268$ (大于0.017, 无统计学意义); 单纯血管痉挛组VS药物干预组, $p=0.016$ (小于0.017, 具有统计学意义); 手术后24小时对动物进食情况进行评分: 各组数据也采用了两两之间的秩和检验(Mann-Whitney U Test), 其中对照组VS单纯血管痉挛组, $p=0.002$ (小于0.017, 具有统计学意义); 对照组VS药物干预组, $p=0.138$ (大于0.017, 无统计学意义); 单纯血管痉挛组VS药物干预组, $p=0.011$ (小于0.017, 具有统计学意义)。

结论: 尽管对其机制尚不十分清楚, 本组资料显示塞莱西布在形态学以及神经功能方面对蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛有明显改善作用。

6. 期刊论文 [刘光健. 陈鸿梅. 朱飞奇. 何国厚. LIU Guang-jian. CHEN Hong-mei. ZHU Fei-qi. HE Guo-hou 88例动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者发生脑血管痉挛的相关危险因素历史性队列研究 -国际脑血管病杂志2009, 17 \(9\)](#)

目的 探讨动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)患者发生脑血管痉挛的相关危险因素。方法 通过对88例aSAH患者人口统计学因素、健康习惯、既往病史、急性期应激因素、急性期并发症、急性期评价指标、治疗时间、治疗措施和出血量及脑区等指标的多变量logistic回归和Cox分析, 确定脑血管痉挛的相关危险因素。结果 饮酒史(OR=1.077, 95%CI 1.015~1.142; $P=0.014$)是住院前脑血管痉挛的独立危险因素; 吸烟(RR=1.031, 95%CI 1.001~1.063; $P=0.042$)、糖尿病(RR=1.333, 95%CI 1.100~1.614; $P=0.003$)和高血压史(RR=1.066, 95%CI 1.008~1.127; $P=0.024$)是住院期间脑血管痉挛的独立危险因素; 白细胞计数增高(RR=1.117, 95%CI 1.039~1.200; $P=0.003$)是脑血管痉挛的预测因素; 应用尼膜同(RR=0.990, 95%CI 0.979~1.001; $P=0.088$)可显著降低脑血管痉挛风险; 急性期血糖水平与脑血管痉挛的发生无关(RR=1.076, 95%CI 0.968~1.196; $P=0.175$); 血管内栓塞与手术夹闭组之间脑血管痉挛风险无显著差异(RR=0.792, 95%CI 0.322~1.950; $P=0.612$)。结论 具有长期饮酒、吸烟、糖尿病和高血压史以及白细胞计数增高的aSAH患者, 脑血管痉挛风险显著增高, 应用尼膜同可显著降低脑血管痉挛风险。

7. 期刊论文 [张云鹤. 刘清军. 朱军. 李建民. 付爱军 外伤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床研究 -中国综合临床2007, 23 \(12\)](#)

目的 探讨外伤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛与脑损伤的程度和蛛网膜下腔出血量的关系。方法 选择80例外伤性蛛网膜下腔出血的患者, 于入院时进行格拉斯哥昏迷评分, 根据CT扫描进行改良Fisher分级, 采用经颅多普勒检测脑血管痉挛, 观察外伤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛与脑损伤的程度及蛛网膜下腔出血量的关系。结果 本组脑血管痉挛发生率为40%, 随着入院后伤病情逐渐加重, 脑血管痉挛的发生率逐渐升高; 随着改良Fisher分级的增加, 脑血管痉挛的发生率也逐渐增加。结论 外伤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛与脑损伤的程度和蛛网膜下腔出血量密切相关。

8. 期刊论文 [席绪明. 冯盛. 何秋鸿. XI Xu-ming. FENG Sheng. HE Qiu-hong 蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的危险因素分析 -中国民族民间医药2009, 18 \(23\)](#)

目的: 分析蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的危险因素。方法: 回顾性分析我院2006年2月~2009年3月收治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛患者21例的临床资料。结果: 蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的发生率为22.6%, 其发生与患者性别及血钠水平无明显相关($P>0.05$)。而与患者的年龄、发病意识、发病时体温、血钙水平、白细胞计数及Hunt-Hess分级相关($P<0.05$)。结论: 临床上应注意改善蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的危险因素, 降低脑血管痉挛的发生率, 提高蛛网膜下腔出血患者的生活质量。

9. 期刊论文 [鲍冉. 胡绍胜. BAO Ran. HU Shao-sheng 蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛73例分析 -实用医技杂志2006, 13 \(10\)](#)

目的: 了解蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床特点和影响因素。方法: 对73例蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床资料进行回顾性分析。结果: 蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛主要发生在出血后2周内(75.34%), 脑血管痉挛与血压升高相关($P<0.05$), 过早活动与不良刺激可致脑血管痉挛, 男女性别差异无显著性。结论: 充分认识蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床特点和影响因素, 积极采取综合防治措施, 但有效的方法有待进一步探讨。

10. 学位论文 [孙毅明 硫酸镁对动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛治疗作用的研究](#) 2006

研究背景
颅内动脉瘤(intracranial aneurysm, IA)是引起自发性蛛网膜下腔出血(spontaneous subarachnoid hemorrhage, spontaneous SAH)的最主要原因(约占75%~80%)。动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aneurysmal SAH)的致死、致残率较高。脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)是动脉瘤性SAH患者致死及致残的最主要因素之一, 甚至超过了动脉瘤破裂出血引起的直接作用。尽管予以积极治疗, 仍有相当一部分患者由于脑血管痉挛发生永久性神经功能缺失或死亡。因此, 探寻可以缓解脑血管痉挛和改善动脉瘤性SAH患者预后的药物应用显得十分重要。

目前, 脑血管痉挛的发病机制还不清楚, 多数学者认为脑血管痉挛是多种因素造成的, 其中最主要的因素是血液分解产物如氧合血红蛋白等引起的 Ca^{2+} 超载促发了脑血管痉挛。硫酸镁中 Mg^{2+} 是 Ca^{2+} 内流的天然拮抗剂, 可能有逆转SAH后脑血管痉挛的作用。故国内外学者在临床上开展了使用硫酸镁治疗动脉瘤性SAH后脑血管痉挛的研究。但迄今为止, 对硫酸镁治疗动脉瘤性SAH后脑血管痉挛的疗效判断, 多局限在治疗后临床疗效的观察, 较少从分子水平深入探讨硫酸镁的治疗作用及其机制。许多研究显示, 动脉瘤性SAH后痉挛脑动脉的血管内皮最先受损。血管性血友病因子(von Willebrand

Factor, vWF)是由内皮细胞或巨核细胞合成的,血浆中的vWF绝大部分是血管内皮细胞分泌的。当血管内皮细胞受损时,vWF的合成增加并大量释放入血液中。因此,vWF是血管内皮细胞受损的敏感标志物,血浆中vWF的检测对脑血管痉挛的早期诊断、疗效观察和预后判断可能有重要意义。

降钙素基因相关肽(Calcitonin Gene Related Peptide, CGRP)是内源性舒张血管神经肽,是目前人体内发现的最强烈的血管舒张物质。CGRP在三叉神经-脑血管系统内浓度较高,对全身血管有不同程度的扩张作用,尤其对脑血管舒缩功能的调节有着重要的作用。近年来的有关研究发现,动脉瘤性SAH后脑血管痉挛患者的血浆、脑脊液中CGRP的含量明显减少,提示CGRP含量的减少与动脉瘤性SAH后脑血管痉挛密切相关。因此,进一步研究CGRP含量减少与动脉瘤性SAH后脑血管痉挛的关系,可能为我们治疗动脉瘤性SAH后脑血管痉挛提供一条新思路。

研究目的

1. 观察硫酸镁使用的安全性,探讨硫酸镁对动脉瘤性SAH后症状性脑血管痉挛患者的临床疗效及其对患者神经功能预后的作用。
2. 从分子水平检测动脉瘤性SAH患者血浆中vWF和CGRP的含量变化,判断vWF可否作为症状性脑血管痉挛早期诊断的分子标记物,并探讨硫酸镁对动脉瘤性SAH后症状性脑血管痉挛的治疗作用及其机制,为硫酸镁治疗动脉瘤性SAH后症状性脑血管痉挛的疗效和预后判断提供理论依据。

研究方法

1. 在以往进行的硫酸镁治疗动脉瘤性SAH后脑血管痉挛的临床研究基础上,改进研究方法,采取临床观察和分子水平检测动脉瘤性SAH患者血浆中vWF、CGRP含量变化这两种方法相结合,观察和分析硫酸镁对动脉瘤性SAH后症状性脑血管痉挛的治疗作用。
2. 收录39例动脉瘤性SAH发病48小时内的患者,随机分为生理盐水组(A组)、硫酸镁治疗1组(B组)、硫酸镁治疗2组(C组)。B组患者在发病 48小时内,首次静脉推注25%硫酸镁10ml加入0.9%生理盐水20ml后,继以每日25%硫酸镁40ml加入0.9%生理盐水500ml 24小时维持静滴;C组患者在发病48小时内,首次静脉推注25%硫酸镁20ml加入0.9%生理盐水40ml后,继以每日25%硫酸镁80ml加入0.9%生理盐水500ml 24小时维持静滴;A组患者输入等量生理盐水。3组患者均连续用药14天(出血当天计为0天)。每日检测患者血清Mg²⁺浓度、大脑中动脉平均血流速度(TCD检测)、血压,并采用3个月、6个月Modified Rankin Scale和GOSE评分评价患者神经功能预后。
3. 收录24例动脉瘤性SAH发病48小时内的患者,随机分到对照组和硫酸镁治疗组。硫酸镁治疗组患者在发病48小时内,首次静脉推注25%硫酸镁20ml加入0.9%生理盐水40ml后,继以每日25%硫酸镁80ml加入0.9%生理盐水500ml 24小时维持静滴;对照组患者输入等量生理盐水,两组患者均连续用药14天(出血当天计为0天)。

研究结果

1. A组患者用药后血清Mg²⁺浓度维持在0.65~1.07mmol/L范围内,B组患者用药后血清Mg²⁺浓度维持在1.32~1.53mmol/L范围内,C组患者用药后血清Mg²⁺浓度维持在1.78~2.16mmol/L范围内,硫酸镁治疗期间患者未出现严重副作用。
2. 39例患者中有17例发生症状性脑血管痉挛,发生率为43.59%;有13例入院时有低镁血症(血清镁浓度≤0.70mmol/L),发生率为33.3%。发生症状性脑血管痉挛的患者中有低镁血症的占70.58%(12/17例),明显高于未发生症状性脑血管痉挛患者的比例4.55%(1/22例)(P<0.001);39例患者中6个月GOSE评分≥7分的患者入院时有低镁血症的占25%(6/24例),比6个月GOSE评分≤6分的患者入院时有低镁血症的比例46.67%(7/15例)低(P<0.05)。
3. 3组患者中发生症状性脑血管痉挛的患者A组为53.85%(7/13例)、B组为38.46%(5/13例)、C组为38.46%(5/13例),3组比较差异无统计学意义(P=0.659)。17例发生症状性脑血管痉挛的患者,3个月GOSE评分≥7分的A组为0,(0/7例)、B组为20%(1/5例)、C组为40%(2/5例),3组比较差异无统计学意义(P=0.226);6个月GOSE评分≥7分的A组为14.29%(1/7例),B组为60%(3/5例),C组为60%(3/5例),3组比较差异无统计学意义(P=0.247)。
5. 3组患者3个月GOSE评分≥7分的患者A组为38.46%(5/13例),B组为46.15%(6/13例),C组为30.77%(4/13例);6个月GOSE评分≥7分的患者A组为53.85%(7/13例),B组为69.23%(9/13例),C组为61.54%(8/13例);3个月、6个月Modified Rankin Scale评分0-2分的患者A组为63.64%(7/11例),B组为75%(9/12例),C组为72.73%(8/11例),比较差异均无统计学意义(P>0.05)。
6. 39例患者中5例患者死亡,A组2例患者均因严重症状性脑血管痉挛后发生大面积脑梗塞死亡,B组1例为梭形动脉瘤患者,因放弃外科手术治疗首次动脉瘤破裂1个月后续再次破裂死亡,C组2例患者入院时Fisher分级均为Ⅳ级,经颅多普勒检查显示脑血流速度均较低,均因颅内压增高,脑疝形成而死亡。
7. 动脉瘤性SAH发病第3天和第7天,发生症状性脑血管痉挛患者的血浆中vWF含量均高于未发生症状性脑血管痉挛患者(P<0.05);发生症状性脑血管痉挛患者的血浆中vWF含量,在硫酸镁治疗组均明显低于对照组(P<0.05)。
8. 动脉瘤性SAH发病第3天和第7天,在硫酸镁治疗组患者血浆中CGRP含量均明显高于对照组(P<0.001)。

结论

1. 静脉使用硫酸镁治疗动脉瘤性SAH患者,可维持患者血清Mg²⁺浓度在患者入院时基础血清Mg²⁺浓度的2倍以上且<2.5mmol/L范围内,患者未发生硫酸镁治疗引起的严重副作用,表明本研究中硫酸镁的用量、用法切实可行;本研究结果也表明低镁血症与动脉瘤性SAH患者发生症状性脑血管痉挛及与动脉瘤性SAH患者神经预后可能密切相关。
2. 首次采用临床观察和分子水平检测患者血浆中vWF、CGRP含量变化这两种方法相结合,研究硫酸镁对动脉瘤性SAH患者后症状性脑血管痉挛的治疗作用,发现硫酸镁治疗可能有减少症状性脑血管痉挛发生率及改善患者神经功能预后的趋势,但由于研究样本例数较少,临床观察和神经功能评分统计分析显示其治疗作用不显著,临床疗效尚不能确定。
3. 动脉瘤性SAH发病第3天,发生症状性脑血管痉挛患者的血浆中vWF含量均明显增高,而未发生症状性脑血管痉挛患者的血浆中vWF含量均无明显增高,这证实了发生症状性脑血管痉挛患者内皮细胞可能出现损伤,vWF可能作为早期诊断症状性脑血管痉挛发生的敏感标记物之一。
4. 硫酸镁治疗使患者血浆中vWF含量降低,表明硫酸镁治疗可能会减少缺血性脑血管病的发生;而硫酸镁治疗使患者血浆中CGRP含量显著增高,可能对痉挛脑血管有扩张作用,说明硫酸镁治疗可能缓解脑血管痉挛。
5. 临床研究中许多细微的干扰因素会直接或间接影响试验的结果,为更客观判断硫酸镁对动脉瘤性SAH后症状性脑血管痉挛、神经功能预后的治疗作用,应考虑临床疗效观察并结合外周血和脑脊液中相关因子、血管活性物质的检测等,更进一步的观察和研究。

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200303019.aspx

授权使用: 西安交通大学(xajtdx), 授权号: 68c3fdaf-b274-4f2e-a481-9e4100cf7617

下载时间: 2010年12月3日