

米力农注射液对动脉瘤性蛛网膜下腔出血引发的血管痉挛抢救性治疗分析

王红军 (青海省交通医院, 青海 西宁 810007)

[摘要] 目的: 评估米力农注射液在治疗顽固性脑血管痉挛伴有临床症状患者中的安全性和有效性。方法: 研究对象为 8 例蛛网膜下腔动脉瘤破裂出血后通过常规药物治疗不能缓解的有顽固性脑血管痉挛症状的患者, 以 $0.25 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速度(总剂量 $10 \sim 15 \text{ mg}$) 在动脉内输注米力农注射液, 对患者血管造影术结果、神经和心血管系统性并发症以及脑功能恢复结果进行了评估, 观察药物的疗效。结果: 所有患者的血管造影结果都有明显改善。用药前患者颅内血管痉挛狭窄大于 70% , 当动脉内输入米力农注射液后狭窄程度小于 50% , 有 3 名患者出现复发的血管痉挛, 经第二次治疗后好转, 治疗中没有 1 例患者发生神经或心血管并发症。在治疗后的 3 个月的后随访中, 所有的患者都存活了下来, 兰金评分为 2 ± 1 , 巴氏指数为 83 ± 10 。结论: 对于由蛛网膜下腔动脉瘤破裂出血引发的顽固性脑血管痉挛症状的患者来说, 动脉内输入米力农注射液是一种安全有效的治疗方法。

[关键词] 米力农; 蛛网膜下出血; 脑血管痉挛; 动脉瘤破裂

[中图分类号] R969 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5213(2013)11-0894-04

Therapy of milrinone for symptomatic refractory cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage

WANG Hong-jun (Qinghai Provincial Traffic Hospital, Qinghai Xi'ning 810008, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To assess the safety and effectiveness of milrinone injection in the treatment of cerebral vasospasm in patients with clinical symptoms. **METHODS** Eight patients diagnosed with aneurysmal subarachnoid hemorrhage who developed symptomatic cerebral vasospasm refractory to conventional medical therapy were enrolled. They received an intra-arterial infusion of milrinone at a rate of $0.25 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1}$, with a total dose of $10 \sim 15 \text{ mg}$. Qualitative evaluation of angiographic response, neurological and systemic complications as well as functional outcome at 3 months was documented. **RESULTS** All patients had a significant angiographic response. This was evidenced by a pre-treatment vessel stenosis greater than 70% , which was improved to less than 50% after the intra-arterial milrinone infusion. Three patients developed recurrent vasospasm that was improved after a second intra-arterial milrinone infusion. None of the patients developed neurologic or systemic complications attributed to the intervention. At 3 months follow-up all patients were alive and had a mean modified Rankin scale of 2 ± 1 and a Barthel index of 83 ± 10 . **CONCLUSION** Intra-arterial milrinone infusion seems to be a safe and effective treatment for patients who develop refractory symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage.

KEY WORDS: milrinone; subarachnoid hemorrhage; cerebral vasospasm; aneurysm ruptured

颅内动脉瘤破裂引起的蛛网膜下腔出血(SAH)后往往伴有出脑血管功能异常, 死亡率接近于 50% 。只有 14% 的患者能够存活并恢复到得病以前的生活质量^[1]。血管造影术显示导致 SAH 患者高致死率和致残率的主要原因包括再出血、脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)和脑积水等^[2]。其中在 SAH 后血管痉挛的发生率可高达 $65\% \sim 70\%$, 近年来随着早期外科手术和血管内栓塞的开展, 再出血率明显下降, CVS 正逐渐成为 SAH 患者致死和致残的首要原因^[3,4]。选择性磷酸二酯酶 III 的同工酶抑制剂米力农注射液, 具有扩张血管(动脉和静脉), 减小变性变速的作用, 药物作用强, 半衰期更短, 不良反应少。由于可增强心肌的收缩力^[5], 所

以临床上已经广泛用于充血性心力衰竭的治疗。目前有研究发现米力农注射液在预防和治疗脑动脉痉挛上有一定的疗效, 但在国内这方法的研究较少, 因此本研究评估了米力农注射液在治疗有症状的脑血管痉挛的患者的安全性和有效性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 在 2009 年 1 月—2011 年 3 月因 SAH 在某院神经外科住院治疗的患者。纳入标准: (1) 年龄大于 18 岁; (2) 通过 CT 诊断确定为 SAH; (3) 通过血管造影术诊断为动脉瘤破裂; (4) 出血后常规临床治疗法(包括 3H 和罂粟碱)难以缓解的有症状性脑血管痉挛。有症状性脑血管痉挛的诊断标准为: 临床上患者有头痛、意识水平的降低和/或不

[作者简介] 王红军, 男, 副主任医师, 研究方向: 颅脑损伤、高血压脑出血微创介入治疗, 电话: 13897479512, E-mail: nwwhj9512@163.com

能由其他原因解释的局部神经功能障碍,经颅多普勒(TCD)检查发现大脑中动脉平均速率大于 $120 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$,林德加德指数超过 3,或基底动脉平均速率大于 $80 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$,基底动脉/颅外椎动脉比值超过 2。研究经医院伦理委员会批准,并由患者直系家庭成员签署了知情同意书。共有 8 例患者符合研究要求,男女各 4 人,平均年龄为 (50 ± 10) 岁,患者的兰金分级(Fisher)在 III-IV 之间,世界神经外科联盟(WFNS)得分在 I-III 分之间。

1.2 治疗方法 入院后所有患者都接受了神经保护措施(避免低氧血症,维持血容量和血糖正常)和尼莫地平(每 4 h 60 mg,持续 21 d)在内的标准治疗。由于这 8 名患者在出血后意识水平逐渐恶化(格拉斯哥昏迷程度评分小于 9),所以对患者进行镇静后(咪达唑仑加芬太尼)气管插管呼吸机机械通气,直至患者意识恢复,自主呼吸增强,满足拔管指征为止。在治疗过程中利用动脉导管连续测量动脉血压。将 Swan-Ganz 热稀释导管(Edwards Lifesciences, Irving, CA, 美国)插入中央静脉通道记录血液动力学参数。通过脑实质导管(Integra Lifesciences, Plainsboro, NJ, 美国)监测颅内压。

在 8 例患者中有 5 例通过介入的方法进行血管内弹簧圈栓塞治疗,3 例患者通过手术结扎了出血的动脉瘤。术后 3~15 d(平均 6 d)内患者均出现了血管痉挛(表 1)。对研究对象进行了血管数字减影脑血管造影。在发生痉挛的脑血管中选择性输注米力农注射液(米力农注射液)治疗,方法为用生理盐水将米力农注射液稀释到 25%,以 $0.25 \text{ mg}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度进行动脉输注,通过血管造影术观察到血管痉挛缓解或者使用达到了最大剂量(15 mg)的药物为止。治疗中如果在同一部位或其他区域出现复发性血管痉挛,则重新在该动脉中注入米力农注射液(表 2)。

表 1 顽固性脑血管痉挛的患者一般情况

Tab 1 Characteristics of the patient population

患者	性别	年龄 / 岁	Fisher 分级	WFNS 评分	止血方法	动脉瘤位置	SAH 后血管痉挛的天数
1	男	42	III	I	线圈 Coils	LPCoA	6
2	女	72	III/IV	II	线圈	RPCoA	4
3	男	43	III	I	Clips 弹片	RPCoA	15
4	女	40	IV	I	弹片	RMCA	3
5	男	49	III	III	弹片	LMCA	3
6	女	52	III	II	线圈	ACoA	6
7	男	55	III/IV	II	线圈	LICA	5
8	女	48	III	III	线圈	ACoA	7

注:LPCoA-左后交通动脉;RPCoA-右后交通动脉;RMCA-右侧中大脑动脉;LMCA-左侧中大脑动脉;ACoA-前交通动脉;LICA-左侧颈内动脉;WFNS-世界神经外科联盟;HBP-高血压

1.3 观察指标 (1) 定性血管造影术成功率;(2) 血管痉挛复发或者出现其他部位的血管痉挛;(3) 神经学并发症和血液动力学并发症;(4) 在 SAH 发生 3 个月使用兰金评分和巴士量表评估患者功能恢复结果。

2 结果

2.1 血管造影检查 脑血管造影术显示在治疗前所有患者都出现严重血管痉挛,颅内血管狭窄程度 $>70\%$ 。其中 5 例患者在使用了 15 mg,3 例患者使用 10 mg 米力农注射液后,通过血管造影术检查发现所有患者血管痉挛都有显著改善,血管狭窄度均小于 50% (图 1)。

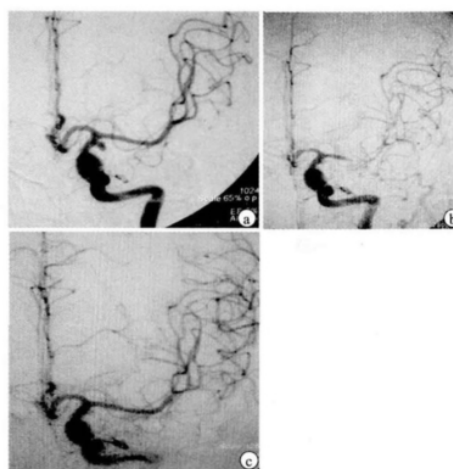


图 1 血管造影检查

a. 左侧颈内动脉动脉瘤;b. 左侧大脑中动脉的出现严重血管痉挛;c. 动脉内输入米力农注射液后痉挛的血管近端和远端的显著扩张

Fig 1 Angiography pictures

a. left internal carotid artery aneurysm;b. severe vasospasm of the left middle cerebral artery;c. significant dilation of compromised vessels at a proximal and distal segment following intra-arterial milrinone infusion

研究中病例 5 出血后出现大脑动脉前段和右中部血管痉挛,使用米力农注射液后血管造影检查血管痉挛明显好转,但在术后 5 d 在右大脑中动脉范围发生了大面积脑梗死,对其进行了开颅去骨瓣减压,病例 2, 4 和 7 分别在第 5, 6 和 8 天时出现血管痉挛复发(表 2),需要进行第 2 次动脉内米力农注射液输注,并取得了令人满意的临床和血管造影术结果。病例 7 在左侧大脑前动脉出现了小范围的无症状梗死,对预后无明显影响。病例 2(Fisher III 和 IV) 发生了严重的脑积水,需要进行脑室引流,病例 4 出现了颅内高压,利用常规的降压药物疗法进行了成功的治疗(表 2)。上述 8 例患者 ICU 住院时间为 (20 ± 4) d,在接下来的 3 个月内,患者 Rankin 分级为 (2 ± 1) ,Barthel 指数为 (83 ± 10) ,研究中未出现死亡和严重残疾的患者(表 2)。

表 2 3 个月内受到影响的血管、临床表现、并发症和功能结果

Tab 2 Summary of individual effect on monitoring parameters in 3 months

患者	受影响血管	复发/血管/天	临床表现	脑出血后并发症	ICU/d	兰金分级	巴士指数
1	远端 RICA 和 BA	否	左侧轻偏瘫	否	26	1	95
2	RMCA 和 RACA	是/RMCA, RACA 和 LVA/第 6 天	神智混乱	脑积水	20	1	95
3	RMCA	否	神智混乱	否	25	2	75
4	RMCA	是/RMCA/第 5 天	左侧轻偏瘫	颅内高压	20	3	75
5	RMCA 和 RACA	否	左侧轻偏瘫	RMCA 区域大片梗死	13	3	75
6	RMCA	否	神智混乱	否	17	2	75
7	LMCA 和 LACA	是/LMCA/第 8 天	神智混乱	LACA 无症状性灶状梗死	22	2	80
8	LMCA	否	失语症	否	20	1	95

注:RICA-右颈内动脉; BA-基底动脉; RMCA-右侧中大脑动脉; RACA-右大脑前动脉; LVA-左侧椎动脉; LMCA-左侧大脑中动脉; LACA-左大脑前动脉; DC-去骨瓣减压术

2.2 米力农注射液对血流动力学影响 研究期间在使用米力农注射液后,所有患者均未出现神经系统(颅内高压或癫痫)或心血管系统(高血压或心律失常)并发症。对比在动脉内输入米力农注射液前后的平均动脉压、心率,心脏指数或颅内压时,未观察到差异具有显著性(表 3)。

表 3 米力农注射液动脉内输注前后血液动力学变量和颅内压的变化

Tab 3 Changes on hemodynamic variables and intracranial pressure before and after intra-arterial infusion of milrinone

指标	输入前	输入后
平均动脉压/mmHg	111±14	112±5
心率/(次/min)	84±14	82±14
心脏指数/L·min ⁻¹ ·m ⁻²	5.2±0.5	5.4±0.3
颅内压/mmHg	8±3	10±3

3 讨论

脑血管痉挛与自发性 SAH、颅脑损伤、开颅手术以及血管内介入治疗等密切相关,是神经外科的常见问题之一,早期诊断和尽早采取有效的预防和治疗措施是减少脑血管痉挛的发生、改善预后的关键环节^[6]。血管痉挛病理生理学机制非常复杂,由于得不到合适的对症治疗,脑血管痉挛仍是引起延迟性缺血性神经功能障碍,并最终造成 34% 患者出现永久性残疾和 30% 患者死亡重要原因。目前在临床上多采用不同的血管舒张药通过介入的方法输入至大脑动脉内,以期解除脑血管痉挛,增加大脑血流量,防止大脑继发性缺血损害,多年以来,罂粟碱一直是首选的血管舒张药。然而,在某些情况下,其疗效预后较差,作用时间短暂或不足以解除血管痉挛,甚至会引起不良反应。米力农注射液兼有正性肌力作用和血管扩张作用,耐受性较好。本品正性肌力作用主要是通过抑制磷酸二酯酶,使心肌细胞内环磷酸腺苷浓度增高^[7],细胞内钙增加,心肌收缩力加强,心排血量增加。其血管扩张作用可能是直接作用于小动脉平滑肌所致,临床多用于治疗充血性心力衰竭,但其近些年来,已经开始用于解除脑血管的痉挛。Yoshida 等^[8]给予 2 例具有顽

固性血管痉挛的患者动脉内输入磷酸二酯酶治疗,通过血管造影术发现在临床和脑灌注参数上具有很大改善。Arakawa 等^[9]对 7 例血管造影术发现有颅内血管痉挛并有明显临床症状的患使用了磷酸二酯酶(5~15 mg),之后静脉内输入(0.50~0.75 μg·kg⁻¹·min⁻¹) 2 周,结果颅内血管扩张显著,且没有血压和心搏频率的显著变化。在治疗后 4 例患者得到了临床改善并且再未发生血管痉挛,2 例患者由于相同部位的血管痉挛复发而进行了第 2 次磷酸二酯酶治疗,最终 4 例患者取得了满意的疗效,1 例患者有中度残疾,1 例患者有严重残疾,1 例患者成为持续性植物人,但治疗中没有患者死亡。与上述的几个试验一样,本研究的主要对象为 SAH 后有明显临床症状的血管痉挛患者,普通的药物治疗和动脉内罂粟碱输入疗效效差,但我们发现对这些患者动脉内输入米力农注射液后,即使是反复发作的颅内血管痉挛的患者,都显示出满意的临床疗效和血管造影结果。尽管研究中有 2 例患者在发生痉挛血管范围内发生了脑梗死,但我们认为,这种情况不应该直接归因于动脉内米力农注射液输注,因为这 2 名患者都是在治疗的晚期发生上述情况的,与米力农注射液输注停止的时间有很大的差距。与 Arakawa^[9]的研究结果相似,我们也未观察到米力农注射液输注引起相关的任何心血管系统并发症。药物干预前后测量的心脏指数和颅内压的相关信息结果说明,全身性的血液动力学变化与在受到药物影响的血管之间没有相关性,米力农注射液对平均动脉压和心率无明显影响,是一种可以安全使用的临床药物。

在研究中,我们没有使用静脉内米力农注射液输注作为主要用药途径,这是因为米力农注射液同多数扩血管药物一样,产生颅内血管舒张所需的血浆浓度非常高,扩血管效应与剂量有关,小剂量时主要表现为正性肌力作用,当剂量加大,逐渐达到稳态的最大正性肌力效应时,其扩张血管作用也可随剂

量的增加而逐渐加强。因此该药物最好通过动脉给药,才能达到最好的效果,而通过口服和单独静脉方式使用时其并不具有显著的血管痉挛预防效果。

目前该研究包含了国内评估米力农注射液对颅内动脉痉挛疗效的最大患者人数^[10],且这些患者都有具有临床症状性的顽固性脑血管痉挛,也系统地分析了药物的安全性、有效性和 3 个月的功能恢复结果,所以具备一定的代表性。本研究证实动脉内米力农注射液输入有望成为治疗症状性顽固性脑血管痉挛的一种安全有效的治疗方法。

参考文献:

[1] Lavados P, Sacks C, Prina L, *et al.* Incidence, 30-day case-fatality rate, and prognosis of stroke in Iquique, Chile: a 2-year community-based prospective study (PISCIS project)[J]. *Lancet*, 2005, 365:2206-2215.
 [2] Wood M, Nowitzke A. Epidemiological aspects of spontaneous subarachnoid haemorrhage in Queensland, Australia[J]. *J Clin Neurosci*, 2005, 12:770-774.
 [3] Suarez J, Tarr R, Selman W. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354:387-396.
 [4] Lee KH, Lukovits T, Friedman JA. "Triple-H" therapy for

cerebral vasospasm following sub arachnoid hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2006, 4:68-476.
 [5] Tseng MY, Czosnyka M, Richards H, *et al.* Effect of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized placebo-controlled trial[J]. *Stroke*, 2005, 36:1627-1632.
 [6] Van den Bergh WM. Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial [J]. *Stroke*, 2005, 36:1011-1115.
 [7] Bayram M, De Luca L, Massie MB, *et al.* Reassessment of dobutamine, dopamine and milrinone in the management of acute heart failure syndromes[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96(Suppl):47G-58G.
 [8] Yoshida K, Watanabe H, Nakamura S. Intra-arterial injection of amrinone for vasospasm induced by subarachnoid hemorrhage[J]. *Am J Neuroradiol*, 1997, 18:492-496.
 [9] Arakawa Y, Kikuta K, Hojo M, *et al.* Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: report of seven cases[J]. *Neurosurgery*, 2001, 48:723-730.
 [10] 王中,周岱,孙晓欧,等. 脑动脉瘤显微手术治疗及脑血管痉挛的综合防治[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2005, 4:13.
 [收稿日期]2012-12-10

固本益肠片联合酪酸梭菌治疗腹泻型肠易激综合征临床疗效观察

王宏志¹, 何仁胜¹, 刘俊² (1. 黄石市中心医院消化内科, 湖北 黄石 435000; 2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科, 湖北 武汉 430022)

[摘要] 目的:观察固本益肠片联合酪酸梭菌治疗腹泻型肠易激综合征(IBS-D)的临床疗效。方法:120例 IBS-D 患者,随机分为观察组 60 例,予固本益肠片联合酪酸梭菌治疗;对照组 60 例,予固本益肠片治疗,2 组均以 4 周为一疗程。结果:观察组总有效率 90.0%,对照组总有效率 63.3%。观察组疗效高于对照组 ($P < 0.05$);观察组、对照组治疗后,大便性状总有效率分别为 83.3%、63.3%,腹痛、腹胀症状总有效率分别为 90%、66.7%,排便急迫程度总有效率分别为 86.7%、60.0%,排便频率总有效率分别为 90.0%、63.3%,观察组疗效高于对照组 ($P < 0.05$)。2 组均未见明显不良反应。结论:固本益肠片联合酪酸梭菌治疗 IBS-D 的临床疗效优于固本益肠片。

[关键词] 腹泻型肠易激综合征;固本益肠片;酪酸梭菌;临床疗效

[中图分类号] R969 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-5213(2013)11-0897-04

Clinical efficacy of Guben Yichang tablets combined with *Clostridium butyricum* in treatment of diarrhea type irritable bowel syndrome

WANG Hong-zhi, HE Ren-sheng, LIU Jun (1. Department of Gastroenterology, Huangshi Central Hospital, Hubei Huangshi 435000, China; 2. Department of Gastroenterology, Union Hospital, Tongji Medical college, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430022, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the clinical efficacy of Guben Yichang tablets combined with *Clostridium butyricum* in treatment of diarrhea type irritable bowel syndrome (IBS-D). **METHODS** 120 patients with IBS-D were randomly divided into two groups; 60 cases in observation group; Guben Yichang tablets combined with *Clostridium butyricum* treatment; 60 cases in the control group treated with Guben Yichang tablets. The course of the treatment of both groups was 4 weeks. **RESULTS**

[作者简介] 王宏志,男,硕士,主治医师,电话:15826989592. E-mail:whz109@126.com **[通讯作者]** 何仁胜,男,硕士,副主任医师, E-mail: hrsdyx@163.com