

本文引用:万琦文,郭荣增,张亦鹏,等. 纳美芬与尼莫地平治疗儿童急性外伤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛疗效比较[J]. 新乡医学院学报,2023,40(11):1065-1068. DOI:10.7683/xyxyxb.2023.11.011.

【临床研究】

纳美芬与尼莫地平治疗儿童急性外伤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛疗效比较

万琦文, 郭荣增, 张亦鹏, 刘炳学

(无锡市儿童医院神经外科,江苏 无锡 214000)

摘要: 目的 比较纳美芬与尼莫地平治疗儿童急性外伤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床效果。方法 选择2018年2月至2022年2月无锡市儿童医院收治的65例儿童急性外伤性蛛网膜下腔出血患儿为研究对象,按随机数字表法将患儿分为纳美芬组($n=33$)和尼莫地平组($n=32$)。所有患儿急诊入院后给予脱水、止血、保持呼吸道通畅、抗感染、维持水电解质和酸碱平衡及全身营养支持治疗等常规对症治疗。纳美芬组患儿在上述常规对症治疗的基础上给予盐酸纳美芬注射液 $0.05\sim 0.10\text{ mg}$,静脉推注,每日2次,连续治疗10 d。尼莫地平组患儿在上述常规对症治疗的基础上给予尼莫地平注射液 $15\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,持续静脉泵注24 h,连续治疗10 d。比较2组患儿在治疗前及治疗第3、7、10天格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分、Lindgaard指数和颅内压。结果 纳美芬组和尼莫地平组患儿GCS评分随着治疗时间延长均呈逐渐上升趋势($F=213.219,59.526,P<0.001$)。治疗前,2组患儿GCS评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗第3、7、10天,纳美芬组患儿的GCS评分显著高于尼莫地平组($P<0.05$)。纳美芬组和尼莫地平组患儿Lindgaard指数随着治疗时间延长呈逐渐下降趋势($F=802.972,914.436,P<0.001$)。治疗前及治疗第3、10天,纳美芬组与尼莫地平组患儿的Lindgaard指数比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗第7天,尼莫地平组患儿的Lindgaard指数显著低于纳美芬组($P<0.05$)。纳美芬组和尼莫地平组患儿颅内压值随着治疗时间延长呈逐渐下降趋势($F=2570.042,828.963,P<0.001$);治疗前,2组患儿颅内压值比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗第3、7、10天,纳美芬组患儿颅内压值显著低于尼莫地平组($P<0.05$)。结论 纳美芬和尼莫地平平均能显著预防和减少急性外伤性蛛网膜下腔出血患儿脑血管痉挛的发生,盐酸纳美芬的促醒和降低颅内压作用强于尼莫地平。

关键词: 儿童;急性外伤性蛛网膜下腔出血;脑血管痉挛;纳美芬;尼莫地平

中图分类号:R651.1 文献标志码:A 文章编号:1004-7239(2023)11-1065-04

Comparison of the clinical efficacy of nalmefene and nimodipine in the treatment of cerebral vasospasm of children with acute traumatic subarachnoid hemorrhage

WAN Qiwen, GUO Rongzeng, ZHANG Yipeng, LIU Bingxue

(Department of Neurosurgery, Wuxi Children's Hospital, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China)

Abstract: **Objective** To compare the clinical effects of nimodipine and nalmefene in the treatment of cerebral vasospasm of children with acute traumatic subarachnoid hemorrhage. **Methods** A total of 65 children with acute traumatic subarachnoid hemorrhage admitted to Wuxi Children's Hospital from February 2018 to February 2022 were selected as the study subjects. The children were divided into the nalmefene group ($n=33$) and nimodipine group ($n=32$) using a random number table method. After emergency admission, all children received routine symptomatic treatment such as dehydration, hemostasis, maintaining respiratory patency, anti-infection, maintaining water and electricity balance and acid-base balance, and systemic nutritional support. On the basis of the above conventional symptomatic treatment, the children in the nalmefene group were given intravenous injection of $0.05\sim 0.10\text{ mg}$ nalmefene hydrochloride injection, twice a day for 10 consecutive days; the children in the nimodipine group were given nimodipine injection, continuously intravenously infused with $15\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ for 24 hours, continuous treatment for 10 days. The Glasgow coma scale (GCS) score, Lindgaard index, and intracranial pressure were compared between the two groups before treatment and on the 3rd, 7th and 10th day of treatment. **Results** The GCS scores of children showed a gradually increasing trend with prolonged treatment time in the nalmefene group and nimodipine group ($F=213.219, 59.526; P<0.001$). There was no statistically significant difference in GCS scores of children between the two groups before treatment ($P>0.05$). On the 3rd, 7th and 10th day of treatment, the GCS scores of children in the nalmefene group were significantly higher than those in the nimodipine group ($P<0.05$). The Lindgaard index of children showed a gradually decreasing trend with prolonged treatment time in the nalmefene group and nimodipine group ($F=802.972, 914.436; P<0.001$). There was no statistically significant difference in Lindgaard index of children between the nalmefene group and

DOI:10.7683/xyxyxb.2023.11.011

收稿日期:2023-06-06

作者简介:万琦文(1987-),男,江苏无锡人,学士,主治医师,研究方向:小儿神经外科疾病的诊治。

通信作者:郭荣增(1981-),男,河北石家庄人,博士,副主任医师,研究方向:小儿神经外科疾病的诊治;E-mail:18632133530@163.com。

the nimodipine group before treatment and on the 3rd and 10th day of treatment ($P > 0.05$). On the 7th day of treatment, the Lindegaard index of children in the nimodipine group was significantly lower than that in the nalmafene group ($P < 0.05$). The intracranial pressure value of children showed a gradually decreasing trend with prolonged treatment time in the nalmafene group and nimodipine group ($F = 2\ 570.042, 828.963; P < 0.001$). There was no statistically significant difference in intracranial pressure value of children between the two groups before treatment ($P > 0.05$). On the 3rd, 7th and 10th day of treatment, the intracranial pressure value of children in the nalmafene group was significantly lower than that in the nimodipine group ($P < 0.05$). **Conclusion** Nalmafene and nimodipine can significantly prevent and reduce the occurrence of cerebral vasospasm in children with acute traumatic subarachnoid hemorrhage. The effects of nalmafene for promoting wake-up and reducing intracranial pressure are stronger than those of nimodipine.

Key words: child; acute traumatic subarachnoid hemorrhage; cerebral vasospasm; nalmafene; nimodipine

急性外伤性蛛网膜下腔出血 (traumatic subarachnoid hemorrhage, tSAH) 是颅脑外伤后最常见的损伤表现,而脑血管痉挛则是蛛网膜下腔出血最常见的一种并发症^[1]。儿童轻型脑外伤发生率较高,在临床上因急性脑外伤引起的 tSAH 患儿较为常见;急性 tSAH 患儿大多数采取保守治疗,而保守治疗的重点在于预防和减轻蛛网膜下腔出血后继发脑血管痉挛,以及可能并发的脑积水和颅内压增高。尼莫地平是双氢吡啶类钙拮抗剂,临床上使用尼莫地平预防和减少蛛网膜下腔出血后的脑血管痉挛较普遍。纳美芬是临床常见的阿片受体拮抗剂,具有促醒和脑保护作用,临床上也常用来治疗脑外伤。本研究旨在比较纳美芬与尼莫地平治疗儿童急性 tSAH 后脑血管痉挛的临床效果,以期为儿童急性 tSAH 后脑血管痉挛防治的药物选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 2 月至 2022 年 2 月无锡市儿童医院收治的 65 例儿童急性 tSAH 患儿为研究对象,其中男 40 例,女 25 例;年龄 2 ~ 15 岁。病例纳入标准:(1)符合 tSAH 诊断标准^[2],并经脑 CT 检查确诊;(2)患儿监护人知情同意并签署知情同意书。排除标准:(1)重型颅脑损伤[格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分 6 分以下]患儿;(2)有手术指征患儿;(3)对盐酸纳美芬和尼莫地平过敏者;(4)严重肝肾功能受损者;(5)合并全身严重感染者。按照随机数字表法将患儿分为纳美芬组($n = 33$)和尼莫地平组($n = 32$)。纳美芬组:男 21 例,女 12 例;年龄 2 ~ 14 (9.52 ± 2.25) 岁,受伤至入院时间 0.5 ~ 3.0 (1.2 ± 0.3) h。尼莫地平组:男 19 例,女 13 例;年龄 2 ~ 15 (10.25 ± 2.31) 岁,受伤至入院时间 0.5 ~ 3.0 (1.3 ± 0.3) h。2 组患儿的性别、年龄、受伤至入院时间等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 治疗方法

所有患儿急诊入院后给予脱水、止血、保持呼吸道通畅、抗感染、维持水电解质和酸碱平衡及全身营养支持治疗等常规对症治疗。纳美芬组患儿在上述常规对症治疗的基础上给予盐酸纳美芬注射液(灵宝市豫西药业有限责任公司,国药准字 H20080805)进行治疗,取 0.05 ~ 0.10 mg 盐酸纳美芬与 5 mL 灭菌注射用水混合后静脉推注,每日 2 次,连续治疗 10 ~ 14 d。尼莫地平组患儿在上述常规对症治疗的基础上给予尼莫地平注射液(拜耳医药保健有限公司广州分公司,50 mL : 10 mg,国药准字 J20140105)治疗,15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续静脉泵注 24 h,连续治疗 10 d。

1.3 观察指标

(1) GCS 评分:分别于治疗前及治疗第 3、7、10 天采用 GCS 评估患儿昏迷程度指数,评分包括睁眼、语言和肢体运动 3 个方面,每项评分 1 ~ 3 分,3 项评分之和为患儿昏迷程度指数,GCS 评分 3 ~ 15 分^[3]。(2) Lindegaard 指数:使用经颅多普勒血流分析仪检测同侧颈内动脉血流速度(velocity of ipsilateral internal carotid artery, VICA)和同侧大脑中动脉血流速度(velocity of middle cerebral artery, VMCA),通过频谱图得到二者平均血流速度,计算 VMCA/VICA 值,即为 Lindegaard 指数值。Lindegaard 指数 > 3 为轻度脑血管痉挛,Lindegaard 指数 > 6 为重度脑血管痉挛^[4]。(3) 颅内压:分别于治疗前及治疗第 3、7、10 天采用腰椎穿刺方法测定颅内压,儿童腰椎穿刺测定的颅内压正常值为 50 ~ 150 mm H₂O (1 mm H₂O = 0.0098 kPa)。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 22.0 软件进行数据统计与分析,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,2 组间比较采用 t 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患儿治疗前后 GCS 评分比较

2 组患儿 GCS 评分随着治疗时间延长呈逐渐上

升趋势($F = 213.219, 59.526, P < 0.001$)。治疗前, 2 组患儿 GCS 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗第 3、7、10 天,纳美芬组患儿的 GCS 评

分显著高于尼莫地平组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表 1。

表 1 2 组患儿治疗前后 GCS 评分比较

Tab.1 Comparison of GCS scores of children between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	GCS 评分				F	P
		治疗前	治疗第 3 天	治疗第 7 天	治疗第 10 天		
纳美芬组	33	7.8 ± 0.6	9.3 ± 0.5	10.5 ± 1.1	12.5 ± 0.5	213.219	<0.001
尼莫地平组	32	7.9 ± 0.5	8.7 ± 0.4	9.8 ± 0.9	11.1 ± 0.4	59.526	<0.001
t		1.503	4.715	5.605	6.976		
P		0.143	0.001	0.001	0.001		

2.2 2 组患儿治疗前后 Lindegaard 指数比较

2 组患儿 Lindegaard 指数随着治疗时间延长呈逐渐下降趋势($F = 802.972, 914.436, P < 0.001$);治疗前及治疗第 3、10 天,纳美芬组与尼莫地平组患

儿的 Lindegaard 指数比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗第 7 天,尼莫地平组患儿的 Lindegaard 指数显著低于纳美芬组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表 2。

表 2 2 组患儿治疗前后 Lindegaard 指数比较

Tab.2 Comparison of Lindegaard index of children between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Lindegaard 指数				F	P
		治疗前	治疗第 3 天	治疗第 7 天	治疗第 10 天		
纳美芬组	33	6.1 ± 0.5	5.5 ± 0.3	3.5 ± 0.2	2.3 ± 0.1	802.972	<0.001
尼莫地平组	32	6.2 ± 0.4	5.6 ± 0.3	3.3 ± 0.2	2.2 ± 0.1	914.436	<0.001
t		1.827	0.695	2.796	1.688		
P		0.079	0.493	0.009	0.103		

2.3 2 组患儿治疗前后颅内压比较

2 组患儿颅内压值随着治疗时间延长呈逐渐下降趋势($F = 2570.042, 828.963, P < 0.001$)。治疗前,2 组患儿颅内压值比较差异无统计学意义($P >$

0.05);治疗第 3、7、10 天,纳美芬组患儿颅内压值显著低于尼莫地平组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表 3。

表 3 2 组患儿治疗前后颅内压比较

Tab.3 Comparison of intracranial pressure of children between the two groups before and after treatment

(mm H₂O, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	颅内压				F	P
		治疗前	治疗第 3 天	治疗第 7 天	治疗第 10 天		
纳美芬组	33	195.0 ± 1.7	184.0 ± 2.9	150.0 ± 3.5	112.0 ± 4.8	2570.042	<0.001
尼莫地平组	32	194.0 ± 2.5	193.0 ± 2.1	168.0 ± 1.9	142.0 ± 3.6	828.963	<0.001
t		3.045	7.619	26.277	14.092		
P		0.005	0.001	0.001	0.001		

注:1 mm H₂O = 0.0098 kPa。

3 讨论

无论是成人还是儿童,tSAH 是颅脑创伤后最常见的损伤表现^[2]。有研究报道,无论是重型颅脑创伤患者还是轻型脑外伤患者,tSAH 是最常见的 CT 影像学改变^[5]。儿童因为天性好动顽皮,轻型脑外伤发生率高,所以,其急性 tSAH 较常见。颅脑创伤后出现 tSAH 对人体的损害主要是因继发性脑血管痉挛进而导致缺血性神经功能障碍和脑脊液循环通路受阻而造成的脑积水,而继发性脑血管痉挛导致的脑损伤更严重,可对人体造成二次打击;因此,预防和减轻 tSAH 后继发性脑血管痉挛引起的缺血性脑损伤是治疗 tSAH 的一个重要环节^[6]。

目前,在临床上普遍使用尼莫地平治疗 tSAH 患者,以预防和减轻脑血管痉挛引起的缺血性脑损伤,但仍存有争议。尼莫地平是双氢吡啶类钙拮抗剂,具有非常强的脂溶性,进入人体后,能透过人体血脑屏障,并选择性地作用于脑血管上^[7],能有效调节细胞中钙离子的浓度,以保持细胞的正常生理功能^[8]。尼莫地平同时也能通过选择性抑制脑血管平滑肌收缩的方式,有效解除脑血管痉挛^[9]。但,有研究报道,尼莫地平可引起颅内压增高及低血压^[10]。盐酸纳美芬是目前临床上常用的阿片受体拮抗剂,广泛使用于酒精中毒、吗啡类药物中毒、麻醉苏醒及颅脑损伤等,纳美芬与阿片类受体结合,能够渗透入人体各组织内部。在人体脑外组织及脑内

组织中存在大量阿片内源物质,这些物质均能起到调节人体神经和内分泌的作用,对心血管系统也产生影响。急性 tSAH 患者由于剧烈的应激反应,机体释放大量的内源性阿片肽,过量的内源性阿片肽会引起机体复杂的生理反应^[11],产生脑部水肿、颅内压增高等一系列继发性颅脑损伤^[12]。血细胞进入蛛网膜下腔后破裂并释放血管活性物质,激活炎症因子,使细胞内钙离子超载,从而损害机体的血管内皮功能,引起脑血管痉挛,严重者发生脑梗死。有研究报道,纳美芬能拮抗血管活性物质的毒性作用,减少炎症因子的释放,减弱钙离子内流,起到有效解除脑血管痉挛的作用^[13]。本研究结果显示,2组患儿 GCS 评分随着治疗时间延长呈逐渐上升趋势;治疗前,2组患儿 GCS 评分比较差异无统计学意义;治疗第3、7、10天,纳美芬组患儿的 GCS 评分显著高于尼莫地平组;说明,纳美芬和尼莫地平均能显著改善儿童急性 tSAH 的意识障碍程度,具有明显的促醒作用,且纳美芬的作用效果优于尼莫地平。此外,本研究结果显示,2组患儿 Lindegaard 指数随着治疗时间延长呈逐渐下降趋势;治疗前及治疗第3、10天,2组患儿的 Lindegaard 指数比较无明显差异,尼莫地平组患儿治疗第7天的 Lindegaard 指数显著低于接受纳美芬组;说明,纳美芬和尼莫地平均能减轻儿童急性 tSAH 继发的脑血管痉挛,二者效果相当。同时,本研究结果显示,2组患儿的颅内压值随着治疗时间延长呈逐渐下降趋势,治疗前2组患儿颅内压比较差异无统计学意义,纳美芬组患儿治疗第3、7、10天的颅内压显著低于尼莫地平组;说明,纳美芬和尼莫地平均能显著降低急性 tSAH 患儿颅内压,且纳美芬降低急性 tSAH 患儿颅内压的效果优于尼莫地平。

4 结论

与尼莫地平相比,盐酸纳美芬对儿童急性 tSAH 具有明显的促醒及降低颅内压作用,还能够显著预防和减轻脑血管痉挛引起的缺血性脑损伤。

参考文献:

- [1] 王良卫,吴楠,牛光明,等.法舒地尔联合尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(11):963-965.
WANG G W, WU N, NIU G M, et al. Clinical trial of fasudil combined with nimodipine in the treatment of patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2016, 32(11): 963-965.
- [2] MCCARTHY M T, KOSOFSKY B E. Clinical features and biomarkers of concussion and mild traumatic brain injury in pediatric pa-

- tients[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1345: 89-98.
- [3] 苏联春,周国灿,苏朝勇.盐酸纳美芬治疗急性重症颅脑损伤的临床疗效观察[J].中外医疗,2010,29(35):5-6.
SU L C, ZHOU G C, SU C Y. Therapeutic effects of nalmefene in severe craniocerebral injury patients [J]. *China Foreign Med Treat*, 2010, 29(35): 5-6.
- [4] 李高伟.尼莫地平在创伤性蛛网膜下腔出血治疗中的应用价值[J].深圳中西医结合杂志,2015,25(22):105-106.
LI G W. Application value of nimodipine in the treatment of traumatic subarachnoid hemorrhage[J]. *Shenzhen J Integr Tradit Chin West Med*, 2015, 25(22): 105-106.
- [5] 杨树源,张建新.神经外科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2015:872-879.
YANG S Y, ZHANG J N. *Neurosurgery* [M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 872-879.
- [6] REBEIZ T, SABIROV T, WANCHOO S, et al. Angiographic treatment of asymptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage for the prevention of delayed cerebral ischemia[J]. *World Neurosurg*, 2022, 166: e135-e139.
- [7] SALVADORI E, POGGESI A, DONNINI I, et al. Efficacy and safety of the association of nimodipine and choline alfoscerate in the treatment of cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease. The CONIVaD trial[J]. *Drugs Aging*, 2021, 38(6): 481-491.
- [8] CARLSON A P, HÄNGGI D, MACDONALD R L, et al. Nimodipine reappraised: an old drug with a future[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(1): 65-82.
- [9] 陈光旭,廖志玉.尼莫地平治疗外伤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效分析[J].北方药学,2015,12(11):168.
CHEN G X, LIAO Z Y. Therapeutic effect of nimodipine on cerebral vasospasm after traumatic subarachnoid hemorrhage[J]. *J N Pharm*, 2015, 12(11): 168.
- [10] LIU J, SUN C, WANG Y, et al. Efficacy of nimodipine in the treatment of subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis[J]. *Arg Neuropsychiatr*, 2022, 80(7): 663-670.
- [11] 牛明庆.改良大骨瓣开颅减压术治疗重度颅脑损伤患者的临床效果分析[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(56):23-24.
NIU M Q. Clinical effect analysis of modified large bone flap decompressive craniectomy treating severe craniocerebral injury patients[J]. *World Latest Med Inf*, 2017, 17(56): 23-24.
- [12] 贺波.纳美芬对急性重症颅脑损伤患者血清 β -EP 和 NSE 水平的影响[J].西南国防医药,2016,26(9):991-993.
HE B. Effects of nalmefene on levels of β -EP and NSE of patients with acute severe traumatic brain injury[J]. *Med J Natl Defending Forces Southwest China*, 2016, 26(9): 991-993.
- [13] 查海锋,路楷.盐酸纳美芬联合电针刺激治疗急性脑损伤患者的临床效果及其对血清 D-二聚体、内源性阿片肽水平的影响[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(9):91-94.
ZHA H F, LU K. Clinical effect of nalmefene combined with electroacupuncture stimulation on acute brain injury and the impact on serum levels of D-dimer and endogenous opioid peptide[J]. *Pract J Card Cereb Pneumal Vasc Dis*, 2019, 27(9): 91-94.