

[文章编号] 1000-2200(2010)11-1106-04

· 临床医学 ·

尼莫地平在防治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的 Meta 分析

鲁虎臣¹, 赵旭东¹, 周怡婷², 史继新¹

[摘要] 目的:系统评价尼莫地平注射液治疗蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)后脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)的临床疗效及安全性。**方法:**检索 1994~2007 年国内发表的尼莫地平注射液治疗 SAH 后 CVS 临床对照试验的相关文献,利用 Meta 分析方法,采用 Review Manager 4.2 软件对符合条件的文献进行荟萃分析。**结果:**对符合标准的 16 项临床研究结果进行同质性检验表明各试验具有同质性($P > 0.05$)。Meta 分析结果表明尼莫地平注射液能够减少住院期间 SAH 后 CVS 的发生率,病死率明显低于对照组($P < 0.000001$);不会引起再出血发生率的增加($P = 0.17$)。**结论:**现有的临床研究证据显示尼莫地平能够有效防治 SAH 后 CVS,降低病死率且未增加再出血的危险。

[关键词] 蛛网膜下腔出血;尼莫地平;脑血管痉挛;Meta 分析法

[中国图书资料分类法分类号] R 743.35 **[文献标识码]** A

Nimodipine for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: a Meta analysis

LU Hu-chen¹, ZHAO Xu-dong¹, ZHOU Yi-ting², SHI Ji-xin¹

(1. Department of Neurosurgery, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, School of Medicine, Nanjing University, Nanjing Jiangsu 210002; 2. Department of Radiology, Wuxi Third People's Hospital, Wuxi Jiangsu 214041, China)

[Abstract] Objective: To evaluate systematically the efficacy and safety of nimodipine injection in the treatment of patients suffering from cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. **Methods:** By overall collecting the related literature of controlled clinical trials about nimodipine injection for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage from 1994 to 2007, Meta analysis was conducted by means of Review with Manager 4.2 software. **Results:** The homogeneity test of 16 selected clinical research showed that they had homogeneity ($P > 0.05$). The result of Meta analysis showed that the rate of cerebral vasospasm and mortality rate after subarachnoid hemorrhage was much lower in nimodipine group than the control group ($P < 0.000001$). The rate of rehaemorrhage had no difference between the two groups ($P = 0.17$). **Conclusions:** The evidence available shows that nimodipine is effective and safe in the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage and does not raise the risk of re-hemorrhage.

[Key words] subarachnoid hemorrhage; nimodipine; cerebral vasospasm; Meta analysis

动脉瘤性蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)后脑血管痉挛(cerebral vasospasm after, CVS)发生率高达 30%~70%^[1],可引起严重的局部脑组织缺血及迟发性缺血性神经功能障碍,成为 SAH 后致死和致残的主要原因。因此,防治 CVS 的发生是改善 SAH 预后的关键。近年来临床上用钙离子拮抗剂尼莫地平注射液治疗 SAH 后 CVS,能显著减少血管痉挛引起的缺血性脑损伤,降低 SAH 后患者的病死率及残疾率,改善预后^[2-3]。本资料应用 Meta 分析方法,对尼莫地平注射液治疗 SAH 后 CVS 对照研究的资料进行分析,从而在较大样本量的前提下再评价尼莫地平注射液治疗 SAH 后 CVS 的临床效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象 以“尼莫地平”、“钙离子拮抗剂”和“蛛网膜下腔出血”、“脑血管痉挛”为关键词,检索 1994~2007 年中国医院数字图书馆(www.cnki.net)期刊全文数据库相关文献,查阅原文,并进行统计分析。

1.2 纳入标准 (1)文献选择病例依据均符合全国第四届脑血管学术会议制定的诊断标准,所有病例均经 CT 和腰穿检查证实;(2)对照组常规降颅压、止血、补液及对症治疗,实验组在常规治疗的基础上给予尼莫地平注射液持续静脉给药,并以比较疗效为主要评价目的随机对照试验;(3)在国内专业杂志公开发表的文献。

1.3 排除标准 (1)采用其他评价指标;(2)单纯描述性研究,无对照的临床试验;(3)除常规治疗外,加用其他改善脑血管痉挛治疗的药物或治疗措施而影响治疗因果关系判断的。

1.4 文献质量的评估 用统一的质量评价表格,由两位研究者独立对每一篇符合纳入标准的文献进行质量评价和资料提取,并交叉核对,如有分歧,通过

[收稿日期] 2009-05-22

[作者单位] 1. 南京大学医学院临床学院南京军区总医院 神经外科,江苏 南京 210002; 2. 江苏省无锡市第三人民医院 影像科,214041

[作者简介] 鲁虎臣(1981-),男,硕士研究生。

[通讯作者] 史继新,研究生导师,教授。

讨论或由第三位研究者协助解决。

1.5 统计学方法 应用 Cochrane 协作网提供的统计软件 Revman 4.2 对收集的数据进行系统评价。计数资料用比数比 (odds ratio, OR), 计量资料用加权均数差 (weight mean difference, WMD), 计算 95% 可信区间 (confidence interval, CI)。当纳入文献异质性检验结果 $P > 0.05$ 时, 采用固定效应模型作 Meta 分析, 当纳入文献异质性检验结果 $P \leq 0.05$ 时, 首先根据可能导致临床异质性的主要方面进行亚组分析, 明确异质性来源, 合并分析采用随机效应模型; 然后采用敏感性分析检测 Meta 分析结果的稳定性, 采用倒漏斗图分析潜在的发表性偏倚。

2 结果

2.1 文献情况 根据检索策略, 发表时间从 1997 ~ 2007 年共检索到相关文献 43 篇, 经阅读文题及摘要后, 20 篇文献符合初选标准。进一步阅读全文, 排除 4 篇干预措施不严格随机对照试验, 最终纳入 16 篇中文文献^[4-19] (见表 1)。16 篇入选文献均没有报道是否采用盲法, 是否采用分配隐藏, 文献报道的分组病例基线比较, 均具有可比性 ($P > 0.05$)。

表 1 纳入文献的质量分析

纳入文献	干预措施		年龄 (岁)	随机方法
	实验组	对照组		
李立芳 ^[4]	尼莫地平 + 基础治疗	基础治疗	25 ~ 52	不清楚
朱永辉 ^[5]	尼莫地平 + 基础治疗	基础治疗	28 ~ 60	简单随机
陈坚 ^[6]	尼莫地平 + 基础治疗	基础治疗	46	简单随机
鲁勇 ^[7]	尼莫地平 + 基础治疗	基础治疗	34 ~ 81	简单随机
吴敬东 ^[8]	尼莫地平 + 基础治疗	基础治疗	14 ~ 65	不清楚
白斌 ^[9]	尼莫地平 + 基础治疗	基础治疗	26 ~ 69	简单随机
魏原勇 ^[10]	尼莫地平 + 基础治疗	基础治疗	21 ~ 68	简单随机
张俊星 ^[11]	尼莫地平 + 基础治疗	基础治疗	27 ~ 65	简单随机
何智敏 ^[12]	尼莫地平 + 基础治疗	基础治疗	20 ~ 79	简单随机
宋新华 ^[13]	尼莫地平 + 基础治疗	基础治疗	不详	简单随机
于国庆 ^[14]	尼莫地平 + 基础治疗	基础治疗	27 ~ 74	不清楚
耿月萍 ^[15]	尼莫地平 + 基础治疗	基础治疗	54.4	不清楚
李玉芳 ^[16]	尼莫地平 + 基础治疗	基础治疗	30 ~ 69	简单随机
张瑞敏 ^[17]	尼莫地平 + 基础治疗	基础治疗	14 ~ 80	不清楚
彭顺兰 ^[18]	尼莫地平 + 基础治疗	基础治疗	53	不清楚
李东 ^[19]	尼莫地平 + 基础治疗	基础治疗	27 ~ 75	简单随机

2.2 疗效及安全性

2.2.1 住院治疗期间 CVS 发生情况 13 组试验对患者住院期间是否发生 CVS 进行了检查和判断, 13 组研究的异质性检验 P 值均 > 0.05 , I^2 均 $< 50%$, 表明研究是同质的, 采用固定效应模型作 Meta 分析。结果表明, 尼莫地平 + 基础治疗组与对照组比

较能够明显减少患者住院期间 CVS 发生率 ($P < 0.000001$) [Peto - OR = 0.08, 95% CI (0.05, 0.13)] (见图 1)。

2.2.2 住院治疗期间病死率发生情况 13 组试验对患者住院期间的病死情况进行了报道, 13 组研究的异质性检验 P 值均 > 0.05 , I^2 均 $< 50%$, 采用固定效应模型。Meta 分析结果表明, 尼莫地平 + 基础治疗组与对照组比较能够明显的降低患者住院期间病死率 ($P < 0.000001$) [Peto - OR = 0.18, 95% CI (0.11, 0.31)] (见图 2)。

2.2.3 住院治疗期间再出血发生情况 10 组试验对患者住院期间是否发生再出血进行了报道, 10 组研究的异质性检验 P 值均 > 0.05 , I^2 均 $< 50%$, 表明研究是同质的, 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示, 尼莫地平 + 基础治疗组与对照组比较没有增加再出血情况, 差异无统计学意义 ($P = 0.17$) [Peto - OR = 0.69, 95% CI (0.41, 1.17)] (见图 3)。

3 讨论

SAH 后 CVS 是致残和致死的重要原因, CVS 的机制目前尚不清楚, 可能和许多因素有关。急性 CVS 一般发生于发病后几分钟至 48 h, 一般认为可能与血液中一些成分的直接作用及血管的神经反射、血液的机械压力相关。迟发性 CVS 开始于 SAH 后 48 h, 7 天时最重, 可持续数周, 患者的神经功能障碍多发生在这一时期^[1]。SAH 后 CVS 发生率大约在 30% ~ 70%, 常引起严重的局部脑组织缺血和迟发性缺血性脑功能损害, 严重时甚至能导致脑梗死, 成为致残和致死的主要原因。

钙通道阻滞剂是目前最常用的预防 CVS 的药物, 在 SAH 后急性期内即开始使用, 静脉应用效果可能优于口服, 但是对已经发生的 CVS 无效。目前公认效果较好的是尼莫地平, 能改善所有级别 SAH 伴发 CVS 患者的预后。德国 21 个神经外科中心给予 123 例患者尼莫地平治疗显示, 用 60 ~ 90 mg, 3 周后停药, 因 CVS 所致死亡、植物状态及重残率由 55% 降至 25.9%^[20]。大量研究表明, 虽然尼莫地平没能降低血管造影发现的血管痉挛, 但很多临床试验发现患者脑缺血的发生率明显降低, 使得患者的预后得到改善。英国动脉瘤尼莫地平试验发现, 在接受尼莫地平治疗的患者中脑梗死的发生率由 33% 下降到 22%, 患者的不良结局也下降了 40%^[21-22]。另有回顾性分析比较了经济费用与寿命延长之间的关系, 发现尼莫地平的花费 - 获益也非常大^[23]。而且尼莫地平没有明显的不良反应, 所以尼莫地平已经成为 SAH 后的标准治疗, 其安全性及有效性都非常高。

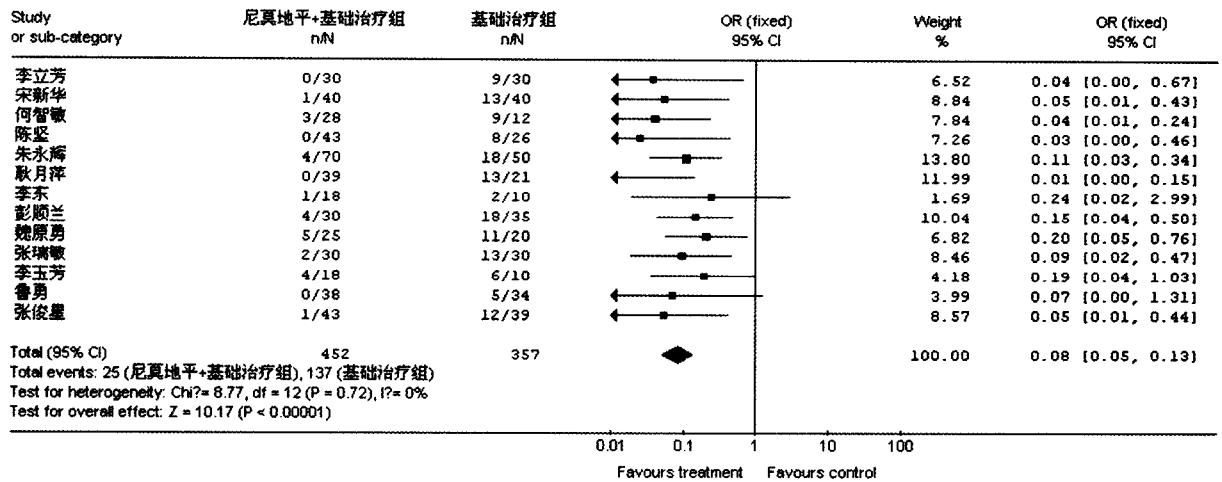


图1 住院期间脑血管痉挛发生 Meta 分析森林图

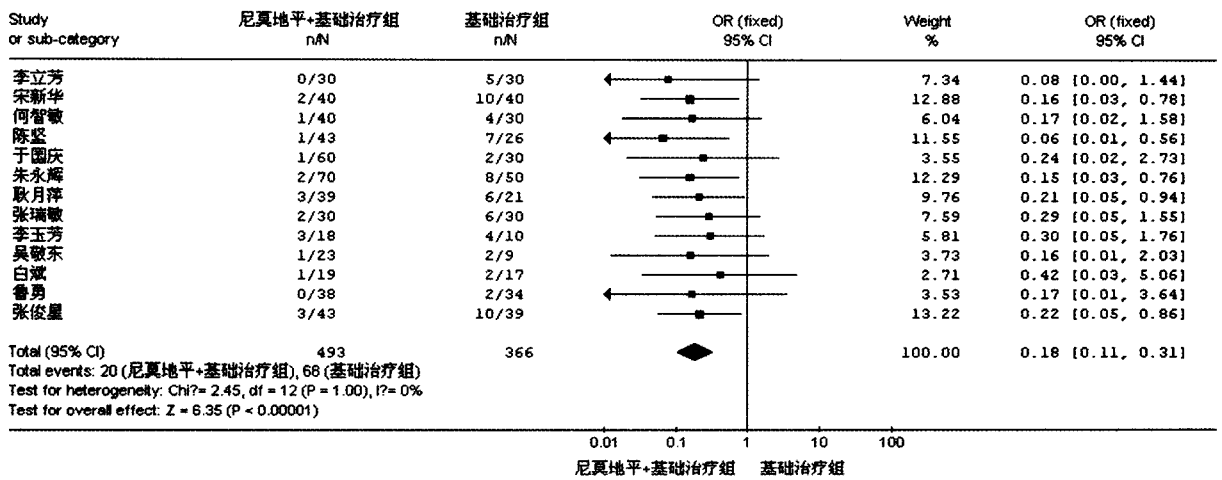


图2 住院期间病死率 Meta 分析森林图

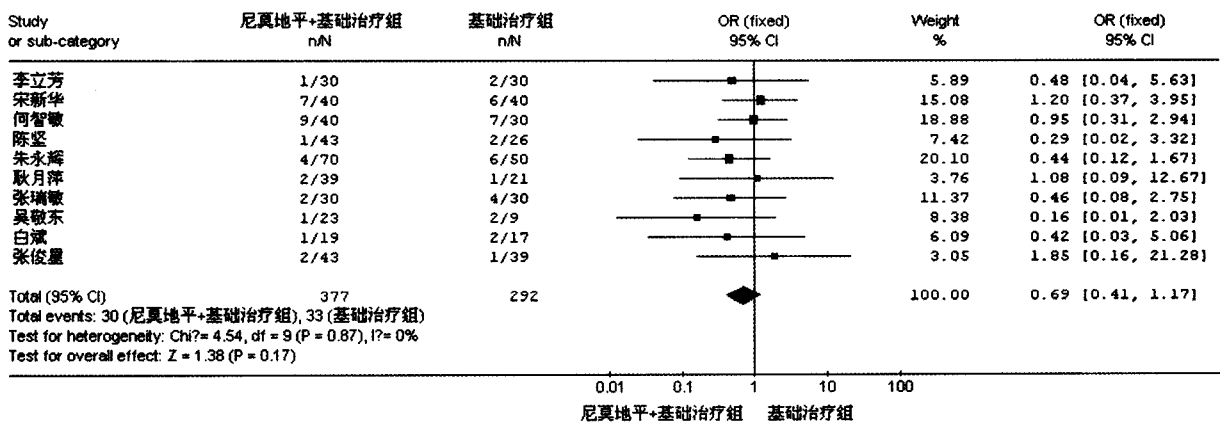


图3 住院期间再出血发生 Meta 分析森林图

本资料采用 Meta 分析对 13 组病例样本对照研究进行了合并分析,共收集病例 1 382 例,其中实验

组 700 例,对照组 682 例。结果表明,尼莫地平注射液治疗 SAH 后 CVS 的疗效优于对照组,且不良反

应轻微。目前由于各种原因,我国的学术期刊在发表研究结果时,往往存在研究结论效果越好的(阳性结论)文章越容易发表,效果较小的(或阴性结论)的文章不易发表的现象,即发表性偏倚。导致文章发表偏倚的原因有:阳性结果更易发表;各国文献收录标准的差异;疗效判断指标的某些选择易于出现阳性结果,发表机会增多;纳入了方法学质量较差的研究等。鉴于上述原因,本资料之分析结果亦可能存在发表性偏倚之可能。

[参 考 文 献]

- [1] 刘承基. 脑血管外科学[M]. 南京:江苏科学技术出版社, 2000:2-3.
- [2] Tavernier B, Decamps F, Vega E, et al. Systemic treatments of the vasospasm Tavernier[J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2007, 26(11): 980-984.
- [3] Loch MR. Management of cerebral vasospasm[J]. Neurosurg Rev, 2006, 29(3):179-193.
- [4] 李立芳, 李义召, 褚苍霞, 等. 尼莫地平防治蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛[J]. 新药与临床, 1997, 16(5):267-268.
- [5] 朱永辉. 尼莫地平防治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛临床研究[J]. 中国基层医药, 2001, 8(3):256-257.
- [6] 陈坚. 尼莫地平对蛛网膜下腔出血预后影响的临床观察[J]. 医学理论与实践, 2000, 13(9):561-562.
- [7] 鲁勇. 尼莫地平在蛛网膜下腔出血治疗中对迟发性脑血管痉挛的预防作用[J]. 医学新知杂志, 2008, 18(3):175-176.
- [8] 吴敬东, 连萍. 尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血临床分析[J]. 中华中西医杂志, 2007, 5(8):89-90.
- [9] 白斌. 尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血的临床疗效观察[J]. 中国医疗前沿, 2008, 3(2):98.
- [10] 魏原勇, 翟秀文, 孙奉刚. 尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2006(增刊):234-235.

- [11] 张俊星, 鲍春梅. 尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛疗效研究[J]. 河北医药, 2008, 30(1):48-50.
- [12] 何智敏, 李彩英, 李汉诚. 尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血 40 例临床观察[J]. 广州医药, 1998, 4(5):22-23.
- [13] 宋新华, 李立芳. 尼莫地平注射液预防蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛的临床研究[J]. 中国民政医学杂志, 1997, 9(5):265-266.
- [14] 于国庆, 钱艺梅, 马凤琴, 等. 尼莫通预防和治理蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛 60 例的临床观察[J]. 宁夏医学杂志, 2001, 23(2):74-75.
- [15] 耿月萍, 王友兰. 小剂量尼莫地平防治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛[J]. 河北医学, 2002, 8(1):13-15.
- [16] 李玉芳, 吉沛. 蛛网膜下腔出血并发脑血管痉挛 28 例[J]. 中国社区医师, 2007, 9(19):44.
- [17] 张瑞敏, 宋新勤, 郭平. 尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血 30 例疗效观察[J]. 中原医刊, 2006, 33(9):78-79.
- [18] 彭顺兰. 尼莫地平应用于蛛网膜下腔出血的临床疗效观察[J]. 中华临床医学研究杂志, 2006, 12(19):2589-2590.
- [19] 李东, 李桂峰. 尼莫地平预防蛛网膜下腔出血的效果观察[J]. 中国医药论坛, 2005, 3(12):75.
- [20] Raabe A, Beck J, Berkefeld J, et al. Recommendations for the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Zentralbl Neurochir, 2005, 66(2):79-91.
- [21] Skjoth-Rasmussen J, Schulz M, Kristensen SR, et al. Delayed neurological deficits detected by an ischemic pattern in the extracellular cerebral metabolites in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurosurg, 2004, 100(1):8-15.
- [22] 徐明昌. 蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的防治[J]. 中国医药导报, 2008, 5(22):171-175.
- [23] Oran I, Cinar C. Continuous intra-arterial infusion of nimodipine during embolization of cerebral aneurysms associated with vasospasm[J]. Am J Neuroradiol, 2008, 29(2):291-295.

(上接第 1105 页)结果提示,脑出血和脑梗死患者 CTn-I 异常发生率分别为 40.52% 和 43.75%, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。(6)CTn-I 变化与预后相关。CTn-I 异常者病死率(20.00%)是 CTn-I 正常的病死率(2.27%)8.81 倍。(7)高龄和伴有高血压的脑血管病患者易引起心肌损伤。<55 岁患者 CTn-I 异常发生率是 ≥ 55 岁的 2.27 倍,伴有高血压的患者 CTn-I 异常发生率是无高血压患者的 2.95 倍。并且有 36 例极重症患者 CTn-I 是正常的,年龄 36~73 岁,其中 26 例均无高血压,30 例没有高血脂、吸烟和嗜酒。

[参 考 文 献]

- [1] 王玉祥, 崔勇. 老年人急性脑卒中引起脑心综合征 416 例分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2005, 30(2):143-144.
- [2] 银广悦, 丁俊丽, 孙志华, 等. cTnI 测定在急性脑心综合征中的意义[J]. 脑与神经疾病杂志, 2005, 13(4):262-263, 275.
- [3] Saadeddin SM, Habbab MA, Ferns GA. Cardiac markers for assessing the acute coronary syndromes; a focus on cardiac troponins[J]. Saudi Med, 2000, 21(2):228-237.

- [4] 段秀群, 龚国富. 心肌梗死三项联合检测在急性心肌梗死诊断中的价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2007, 6(7):96.
- [5] 安翠. 心肌肌钙蛋白-I 在急性心肌梗死的检测意义[J]. 医学理论与实践, 2003, 16(9):1000-1001.
- [6] 赵明中, 胡大一, 许玉韵, 等. 入院时肌钙蛋白-I 水平在急性心肌梗死直接经皮冠状动脉介入干预患者危险分层与预后预测中的价值[J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(5):326-329.
- [7] 许志强, 将晓红, 陈蔓娥, 等. 脑心综合征的发生机制的实验研究[J]. 脑神经杂志, 2002, 10(6):327-329.
- [8] Khan IA, Tun A, Wattanasauwan N, et al. Elevation of serum cardiac troponin I in noncardiac and diseases other than acute coronary syndromes[J]. Am J Emerg Med, 1999, 17(6):225-229.
- [9] Panteghini M. Committee on Standardization of Cardiac Damate Premises and project presentation[J]. Clin Chem Lab Med, 1998, 36(3):887-893.
- [10] Zaninotto M, Altinier S, Lanchin M. Fluoroenzymometric method to measure cardiac troponin I in sera of patients with myocardial infarction[J]. Clin Chem, 1996, 42(6):1460-1466.
- [11] 祖树广, 易建中, 丛时兵. 脑心综合征 40 例临床分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2006, 31(3):283-284.