

治疗后观察组血清 VEGF 水平低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，提示阿帕替尼可有助于改善患者预后。同时统计两组患者生存质量情况，发现治疗后观察组 QLQ-STO 22 评分较对照组低，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，说明阿帕替尼联合 SOX 化疗方案有助于改善晚期胃癌患者生存质量。

综上所述，阿帕替尼联合 SOX 化疗方案治疗晚期胃癌患者效果确切，可明显降低血清 VEGF 水平，改善患者生存质量。

[参考文献]

(1) 赵舞阳, 王玉梅, 崔檬, 等. 基于姑息预后指数 (PPI) 的晚

期胃癌患者的生存分析 (J). 中国卫生统计, 2017, 34(6): 900-903.
(2) 王向阳, 王文玉. 替吉奥联合奥沙利铂与卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期胃癌临床对比研究 (J). 肿瘤基础与临床, 2017, 30(6): 514-516.
(3) 李炜, 姚忠强, 柳仲秋, 等. 乌苯美司胶囊联合 SOX 化疗对晚期胃癌患者的临床疗效研究 (J). 现代生物医学进展, 2017, 17(23): 4495-4497, 4470.
(4) 纪华清, 桂宏亮, 束宽山, 等. 阿帕替尼单药及合用替吉奥治疗晚期胃癌疗效观察 (J). 海南医学, 2019, 30(5): 619-621.
(5) 闫晓红, 赵亚宁, 汪华, 等. 阿帕替尼联合奥沙利铂 + 替吉奥治疗晚期胃癌效果观察 (J). 肿瘤研究与临床, 2017, 29(11): 761-764.

[文章编号] 1007-0893(2021)21-0121-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.21.048

维拉帕米联合硝酸甘油对神经介入术中血管痉挛的效果观察

高有安 申杰 陈娜 汪志远

(东莞市滨海湾中心医院 暨南大学附属东莞医院, 广东 东莞 523900)

[摘要] **目的:** 探讨维拉帕米联合硝酸甘油对动脉血管内灌注治疗神经介入治疗术中脑血管痉挛的效果。**方法:** 选取 2020 年 1 月至 2021 年 4 月在东莞市滨海湾中心医院接受神经介入治疗 (急诊 + 择期), 且术中出现血管痉挛的 23 例患者, 随机分为对照组 (11 例) 和观察组 (12 例)。观察组采用维拉帕米联合硝酸甘油灌注治疗, 对照组采用灌注罂粟碱; 观察两组患者在血管痉挛缓解的时间和程度上的差别, 同时评价维拉帕米联合硝酸甘油用药过程中的安全性。**结果:** 观察组患者血管痉挛在 5 min 内缓解率为 83.3%, 显著高于对照组的 27.3%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者治疗前后生命体征变化均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 动脉血管内灌注维拉帕米联合硝酸甘油的方法可快速有效解除脑血管痉挛, 缩短手术时间, 在手术时间节点方面有优势, 该方法缓解血管痉挛起效快、疗效持久稳定, 安全性高。

[关键词] 脑血管痉挛; 神经介入术; 维拉帕米; 硝酸甘油; 动脉血管内灌注

[中图分类号] R 743 [文献标识码] B

Effect of Verapamil Combined with Nitroglycerin on Vasospasm During Neural Interventional Surgery

GAO You-an, SHEN Jie, CHEN Na, WANG Zhi-yuan

(Dongguan Binhaiwan Central Hospital, Dongguan Hospital Affiliated to Jinan University, Guangdong Dongguan 523900)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of verapamil combined with intra-arterial infusion of nitroglycerin in the treatment of cerebral vasospasm during neurointerventional therapy. **Methods** From January 2020 to April 2021, 23 patients who received neurointerventional therapy (emergency + elective) at Dongguan Binhaiwan Central Hospital and had vasospasm during the operation were selected and randomly divided into control group (11 cases) and observation group (12 cases). The observation group was treated with verapamil combined with nitroglycerin perfusion, and the control group was treated with papaverine perfusion. The differences in the time and degree of vasospasm relief between the two groups were observed, and the safety of verapamil combined

[收稿日期] 2021-09-23

[作者简介] 高有安, 男, 副主任医师, 主要研究方向是神经内科方面。

with nitroglycerin was evaluated. **Results** The remission rate of vasospasm in the observation group was 83.3% within 5 minutes, which was significantly higher than 27.3% in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in vital signs before and after treatment in the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The method of intra-arterial infusion of verapamil combined with nitroglycerin can quickly and effectively relieve cerebral vasospasm, shorten the operation time, and has advantages in quality control of the operation time node. This method was quickly effective, long-lasting and stable as well as highly safe in relieving vasospasm.

(Key Words) Cerebral vasospasm; Neural interventional procedures; Verapamil; Nitroglycerin; Intra-arterial infusion

神经介入手术中出现的血管痉挛，一般为继发性血管痉挛，表现为颈内动脉、椎动脉和颅内动脉阶段性变细，和临近的血管出现明显的影像学反差，血管内腔缩窄，远端血流充盈减慢、显影淡化、供血范围缩小、对比剂滞留等表现^[1]。术中一旦出现血管痉挛，轻则远端脑组织供血减少，严重时影响血管内介入器械的操作，使手术中断。术中出现血管痉挛的常规处理是暂时停止手术操作，将操作器械退回到直径较大的血管，减少对血管壁的刺激，痉挛仍不能缓解，则使用解痉药物。常用的解痉药物有3种，硝酸甘油、维拉帕米、罂粟碱，作用机制和起效时间各有特点，可以单独使用，也可以联合用药。本研究使用硝酸甘油联合维拉帕米治疗血管痉挛，疗效优于单独使用罂粟碱方法，详情报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2021年4月在本院接受神经介入治疗（急诊+择期），且术中出现血管痉挛的23例患者，随机分为对照组（11例）和观察组（12例）。对照组平均年龄（61±6）岁，观察组平均年龄（59±7）岁，两组患者的年龄、性别、狭窄部位和手术种类等一般资料比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性，见表1。

表1 两组患者一般资料比较 (n(%))

组别	n	性别		狭窄部位			手术种类	
		男性	女性	颈内动脉	椎动脉	大脑中动脉	急诊	择期
对照组	11	6(54.5)	5(45.5)	7(63.6)	4(36.4)	0(0.0)	6(54.5)	5(45.5)
观察组	12	7(58.3)	5(41.7)	8(66.7)	3(25.0)	1(8.3)	8(66.7)	4(33.3)

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 入选标准 年龄≥18岁；计算机断层扫描（computer tomography, CT）排除颅内出血、蛛网膜下腔出血；急性脑梗死手术患者需符合《中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南2018》^[2]中急性缺血性脑卒中中大血管闭塞诊断标准（其中前循环闭塞发病6h以内，后循环闭塞发病2h以内）；择期脑梗死手术患者需符合《2018症状性动脉粥样硬化性非急性颅内大动脉闭塞血管内治疗中国专家共识》^[3]中症状性动脉粥样硬化性非急性颅内大动脉闭塞诊断标准；患者或家属知情同意本研究。

1.2.2 排除标准 颅内出血、颅内血管畸形、脑脓肿；

活动性出血或已知有明显出血倾向者；严重心、肝、肾功能不全；有恶性肿瘤或自身免疫性疾病；药物无法控制的严重高血压。

1.3 方法

神经介入手术中发现颅内血管痉挛，即刻进行处理，包括撤出操作器材，应用药物解痉治疗，具体方法：手术中发现血管痉挛后，在手术步骤允许情况下，撤出介入器材到痉挛血管近心端位置，颅内血管痉挛，微导管口径以上器材撤出颅内血管，回到颈内动脉虹吸段近端，适当回撤微导丝（尽量保留手术通道）；颈内动脉痉挛，调整微导管、微导丝位置后，尽量保留，中间导管口径以上的导管撤到颈总动脉；保护伞引起的痉挛，不是很严重的，调整位置后尽量保留；椎动脉痉挛，中间导管口径以上器材回撤到V2近端。药物应用：器材远端血管痉挛的，直接回撤器材后应用抗痉挛药物；器材路径部分也有痉挛的，先应用抗痉挛药物，后回撤器材。

观察组使用药物组合方法：硝酸甘油（山西康宝生物制品股份有限公司，国药准字H14022197）2mg（200μg，0.4mL）+19.6mL 0.9%氯化钠注射液，导管内推注1mL（1mg，100μg）；冲管后给予5mg维拉帕米（上海禾丰制药有限公司，国药准字H31021343）+8mL 0.9%氯化钠注射液^[1]注射。

对照组采用30mg罂粟碱（江苏长江药业有限公司，国药准字H20040201）+29mL 0.9%氯化钠注射液，每次注射5mL（6mg罂粟碱）。

单次给药没有达到治疗效果的，两组均重复给以相同剂量药物，每条血管给药次数不超过3次。

1.4 观察指标

(1) 血管痉挛程度评判参考Otawara标准^[4]分为3级：无痉挛、轻中度痉挛（直径减少60%以内）、严重痉挛（直径减少60%以上）。疗效判断：痉挛缓解（血管残存痉挛<30%）或血管痉挛消失为治疗有效。(2) 观察血管痉挛在<5min和>5min的缓解病例数来评价治疗效果；使用药物前后的心率、平均动脉压、呼吸频率，观察组合药物治疗的效果和安全性。

1.5 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用t检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗情况比较

23 例脑血管痉挛患者在动脉内灌注射解痉药物治疗，血管痉挛均得到解除，血流恢复；再次通过器材，没有发生严重的并发症，完成手术操作，达到治疗目的。

观察组患者在 5 min 内缓解的 10 例（3 例缓解时间 < 3 min），其中，椎动脉 3 例，大脑中动脉 1 例，颈内动脉 6 例；对照组 5 min 内缓解的 3 例，均为颈内动脉；> 5 min（5 ~ 10 min）内缓解的，观察组有 2 例，对照组有 4 例；对照组有 4 例痉挛缓解时间 > 10 min。观察组患者血管痉挛在 5 min 内缓解率为 83.3%，显著高于对照组的 27.3%，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 2。

表 2 两组患者血管痉挛缓解效率比较 (n(%))

组别	n	< 5 min	> 5 min
对照组	11	3(27.3)	8(72.7)
观察组	12	10(83.3) ^a	2(16.7) ^a

与对照组比较，^a $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后生命体征变化情况比较

两组患者治疗前后生命体征变化均无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表 3。

表 3 治疗前后患者心率、平均动脉压、呼吸频率变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	心率 / 次·min ⁻¹	平均动脉压 / mmHg	呼吸频率 / 次·min ⁻¹
对照组	11	治疗前	75 ± 13	107 ± 14	14 ± 3
		治疗后 5 min	76 ± 10	104 ± 13	13 ± 4
		治疗后 10 min	74 ± 15	106 ± 16	14 ± 3
观察组	12	治疗前	74 ± 14	106 ± 11	13 ± 5
		治疗后 5 min	78 ± 15	103 ± 9	12 ± 6
		治疗后 10 min	72 ± 18	107 ± 17	12 ± 5

注：1 mmHg = 0.133 kPa

3 讨论

神经介入治疗时发生脑血管痉挛多是继发性的，常见原因包括：（1）术中的导丝、导管等介入器械对血管壁的物理刺激；（2）脑梗死和脑缺血后出现血管、神经、体液调节的紊乱，导致痉挛的阈值降低；（3）存在动脉粥样硬化、吸烟、高血压等其他脑血管痉挛危险因素的持续存在；（4）使用的对比剂浓度过高或剂量过大。

术中出现血管痉挛，常用的解痉药物有 3 种，硝酸甘油、维拉帕米、罂粟碱^[5-6]。罂粟碱是通过短时的抑制磷酸二酯酶促使血管舒张。离体血管实验显示：罂粟碱起效最慢，平均在 24.68 min，其抗痉挛作用在给药 30 min 后就会减弱，提示罂粟碱防治动脉痉挛作用有限^[7]。以硝酸甘油为代表的硝酸酯类药物，单一硝酸酯类药物对血管舒张的调节作用时间短，可产生药物耐受，大剂量应用时对血压、心率有严重影响，临床应用时要谨慎，必须稀释，每次用量严格控制在 100 μg 内^[8]。维拉帕米是一种非二氢吡啶钙通道阻滞剂，它

能够抑制动脉血管平滑肌细胞的电压门控钙通道，减少平滑肌细胞 L-型钙通道内钙的流入，从而扩张血管。有报道表明，维拉帕米可以扩张不同类型的动脉血管，最显著作用于前毛细血管^[9]。其药物作用特点是：起效比较慢，要数分钟后才部分缓解血管痉挛，一旦缓解后疗效持续时间长；硝酸甘油动脉用药后最快能在 1 min 内缓解血管痉挛，起效迅速，但维持疗效时间短。本研究中将硝酸甘油和维拉帕米组合应用，既能快速缓解痉挛，又可维持抗痉挛疗效足够长时间，是一组理想的组合。研究中发现大脑中动脉和椎动脉痉挛缓解速度最快，可能和痉挛血管局部药物浓度较高有关。观察组患者能够在 5 min 内缓解比例为 10/12（83.3%）；对照组患者血管痉挛能够在 5 min 内缓解比例为 3/11（27.3%）。因实际介入手术中，争分夺秒，> 5 min 才能缓解血管痉挛的方法实用性不强，本研究统计 5 min 内缓解的病例数和 > 5 min 缓解的病例数进行统计学处理。应用硝酸甘油联合维拉帕米，能快速、持续地缓解术中血管痉挛，并减轻再次血管内操作时血管痉挛的程度。小剂量应用硝酸甘油，安全有效。组合用药，副作用少，临床实际应用中疗效增加，有进一步研究的价值。

[参考文献]

- (1) 周新民, 叶富华, 姜志峰, 等. 动脉内灌注维拉帕米治疗动脉瘤介入术中的脑血管痉挛 (J). 江苏医药, 2013, 39(8): 938-940.
- (2) 刘新峰, 孙文, 朱武生, 等. 中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南 2018 (J). 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 683-691.
- (3) 陈康宁, 王伊龙. 2018 症状性动脉粥样硬化性非急性颅内大动脉闭塞血管内治疗中国专家共识 (J). 中国卒中杂志, 2018, 13(11): 1166-1181.
- (4) 中华医学会神经外科学分会. 脑血管痉挛防治神经外科专家共识 (J). 中国临床神经外科杂志, 2009, 88(31): 248-252.
- (5) Su Y, Ali MS, Pukenas BA, et al. Novel Treatment of Cerebral Vasospasm Using Solitaire Stent Retriever Assisted Angioplasty: Case Series (J). World Neurosurgery, 2020, 135(3): e657-e663.
- (6) Li K, Barras CD, Chandra RV, et al. A review on the management of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage (J). World Neurosurgery, 2019, 126(S5): 513-527.
- (7) Hosmann A, Wang WT, Dodier P, et al. The impact of intra-arterial papaverine- hydrochloride on cerebral metabolism and oxygenation for treatment of delayed-onset post-subarachnoid hemorrhage vasospasm (J). Neurosurgery, 2020, 87(4): 712-719.
- (8) Chen PR, Bulsara K, Lopez-Rivera V, et al. Use of single versus multiple vasodilator agents in the treatment of cerebral vasospasm: is more better than less (J). Acta Neurochirurgica, 2021, 163(3): 161-168.
- (9) Lim J, Cho YD, Kwon HJ, et al. Duration of vasodilatory action after intra-arterial infusions of calcium channel blockers in animal model of cerebral vasospasm (J). Neurocrit Care, 2021, 34(3): 867-875.