

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.01197

预先行上胸段硬膜外阻滞持续不同时间对兔脑血管痉挛的影响

林剑清^{1,2}, 陈国忠^{1*}, 刘 韧¹, 吴晓智¹, 江鹤群¹, 吴坛光¹

1. 南京军区福州总医院麻醉科, 福州 350025

2. 厦门大学附属中山医院麻醉科, 厦门 361004

[摘要] 目的:探讨预先上胸段硬膜外阻滞(HTEB)持续不同时间对蛛网膜下隙出血(SAH)后脑血管痉挛(CVS)的影响。方法:切开置管法制备HTEB模型的新西兰兔60只,随机分为6组($n=10$):正常1d组(N1组)、正常7d组(N7组)、SAH1d组(S1组)、SAH7d组(S7组)、HTEB+SAH1d组(HS1组)、HTEB+SAH7d组(HS7组)。硬膜外持续泵注1g/L罗哌卡因1ml/h至实验毕。用枕大池穿刺一次注血法(0.5ml/kg)制成兔SAH模型。用经颅多普勒(TCD)检测兔基底动脉(BA)平均血流速度(Vm),H-E染色后光镜观察BA痉挛及病变情况。结果:Vm:与N1组比较,S1组($P<0.01$)和HS1组($P<0.05$)均增快;与N7组比较,S7组增快($P<0.05$),HS7组差异无统计学意义($P>0.05$);S1组快于S7组($P<0.05$),HS1组快于HS7组($P<0.05$)。BA光镜观察:N1、N7组未见异常,S1、S7组管壁收缩、管腔狭窄,HS1、HS7组变化程度均轻于S1、S7组,HS7组狭窄程度轻于HS1。结论:预先HTEB可减轻兔实验性SAH后CVS的程度,持续时间越长疗效越好。

[关键词] 硬膜外麻醉;脑血管痉挛;蛛网膜下隙出血;基底动脉

[中图分类号] R 614.42 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)10-1197-04

Effects of preventive high thoracic epidural block for different periods on cerebral vasospasm in rabbits

LIN Jian-qing^{1,2}, CHEN Guo-zhong^{1*}, LIU Ren¹, WU Xiao-zhi¹, JIANG He-qun¹, WU Tan-guang¹

1. Department of Anesthesiology, PLA Fuzhou General Hospital, Nanjing Military Area Command, Fuzhou 350025, China

2. Department of Anesthesiology, the Affiliated Hospital, Xiamen University, Xiamen 361004

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the effects of preventive high thoracic epidural block (PHTEB) for different periods on cerebral vasospasm (CVS) following subarachnoid hemorrhage (SAH) in rabbits. **Methods:** T₆₋₇ epidural space was opened and an epidural pipe was introduced to establish PHTEB model. Ropivacaine (1 g · L⁻¹) was injected continuously through the pipe at 1 ml/h to block T₁₋₅ sympathetic nerves. Sixty HTEB rabbits were assigned to 6 groups ($n=10$ each): the normal 1 day group (N1), the normal 7 day group (N7), SAH 1 day group (S1), SAH 7 day group (S7), PHTEB plus SAH 1 day group (HS1), and PHTEB plus SAH 7 day group (HS7). CVS was developed by injecting non-anticoagulant autologous arterial blood (0.5 ml/kg) into the cisterna magna. Transcranial Doppler (TCD) ultrasonography was used to determine Vm of the basilar artery. The lesion and spasm of the basilar artery were observed under optical microscope. **Results:** Compared with group N1, Vm was significantly increased in group S1 ($P<0.01$) and increased in group HS1 ($P<0.05$). Compared with group N7, Vm was significantly increased in group S7 ($P<0.05$) and similar to that in group HS7 ($P>0.05$). Vm in group S1 was significantly increased compared with group S7 ($P<0.05$); and that in group HS1 was significantly increased compared with group HS7 ($P<0.05$). Pathological observation showed no obvious changes in group N1 and N7. The vessel wall was shrunk and the lumina became narrow in group S1 and S7. The pathologic changes in group HS1 and HS7 were slighter than those in group S1 and S7; and Group HS7 was slighter than group HS1. **Conclusion:** PHTEB can relieve CVS in SAH rabbits, and the relieving effect increases with time of PHTEB.

[KEY WORDS] epidural anesthesia; cerebral vasospasm; subarachnoid hemorrhage; basilar artery

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(10):1197-1200]

脑血管痉挛(CVS)是蛛网膜下隙出血(SAH)后致死或致残的主要并发症之一。交感神经系统兴

奋可能是引起SAH后CVS的发病机制之一^[1]。由于颈部交感神经节的节前纤维起源于T_{1~5}脊髓节

[收稿日期] 2008-03-25 **[接受日期]** 2008-06-17

[作者简介] 林剑清, 硕士, E-mail: ljq2005388@163.com

* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 0591-22859411, E-mail: cgzsq2000@sina.com

段^[2],上胸段硬膜外阻滞(high thoracic epidural block,HTEB)可阻滞颈交感神经节,从而减轻脑血管痉挛。但其减轻程度是否与阻滞的时间有关尚不清楚。为此,本研究拟探讨预先 HTEB 持续不同时间对 SAH 后 CVS 的影响。

1 材料和方法

1.1 实验动物 健康新西兰兔(由南京军区福州总医院动物实验室提供),雌雄不限,体质量 1.7~2.3 kg,兔龄 5~6 个月。

1.2 药品与设备 氯胺酮(批号:国药准字 H32022820,江苏恒瑞医药股份公司),氟哌利多(批号:国药准字 H31020895,上海旭东海普药业公司),罗哌卡因(批号:X980551,阿斯利康公司),亚甲蓝(批号:国药准字 H11020704,北京双鹤药业股份公司),镇痛泵(100 ml,1 ml/h,扬州邗江双菱医疗器械公司),硬膜外导管、II 型腰椎穿刺针(南京宁创医疗设备公司),监护仪(spacelabs medical,美国),TCD(TC2021,Nicolet 公司提供),光学显微镜(Olympus BK60,日本)。

1.3 模型的制备 新西兰大白兔臀部肌注氯胺酮(40 mg/kg)和氟哌利多(1.6 mg/kg)混合液麻醉后,参照文献[3]的方法制作兔 HTEB 模型。硬膜外导管放置成功后给 1 g/L 罗哌卡因 1 ml 作为试验剂量,观察平均动脉压(MAP)变化,以 MAP 迅速下降确认硬膜外阻滞成功。3 d 后无感染、饮食正常的兔采用枕大池穿刺一次注血法制成兔 SAH 模型,同时严密观察实验动物呼吸变化,术毕俯卧头低位 30℃ 30 min,用绷带固定镇痛泵于受试兔腹侧,把受试兔放回笼子饲养 7 d。实验结束后硬膜外导管注入 10 g/L 亚甲蓝 1 ml,解剖硬膜外腔,观测亚甲蓝分布范围,确定硬膜外导管位置,剔除硬膜外导管头端不在 T₂₋₄ 的受试兔。

1.4 实验分组及给药方法 硬膜外阻滞成功的新西兰兔 60 只,随机分为 6 组(n=10):正常 1 d 组

(N1 组)、正常 7 d 组(N7 组)、单纯 SAH 1 d 组(S1 组)、单纯 SAH 7 d 组(S7 组)、HTEB+SAH 1 d 组(HS1 组)、HTEB+SAH 7 d 组(HS7 组);N1、N7 组硬膜外导管推注生理盐水(NS)1 ml 后接镇痛泵持续泵入 NS 1 ml/h,30 min 后枕大池推注 NS 0.5 ml/kg;S1、S7 组硬膜外推注 NS 1 ml 后接镇痛泵泵入 NS 1 ml/h,30 min 后制备 SAH 模型;HS1、HS7 组硬膜外推注 1 g/L 罗哌卡因 1 ml 后接镇痛泵泵入 1 g/L 罗哌卡因 1 ml/h,30 min 后制备 SAH 模型。以枕大池注射完毕之时算起,24 h 后为 1 d,168 h 后为 7 d,并分别实施 TCD 基底动脉血流监测和处死兔、取基底动脉标本。硬膜外给药持续至实验完毕。

1.5 生命征监测 监测有创血压(经右耳正中动脉插管)和心电图,记录硬膜外注药前、注药后 3、5、10、15、20 min 的 MAP、心率和呼吸变化。

1.6 基底动脉平均血流速度(V_m)检测 用 2 MHz 的 TCD 探头,从兔枕窗探测基底动脉,记录其 V_m。

1.7 基底动脉 H-E 染色后光镜下观察 兔麻醉后,耳缘静脉注射空气致死,快速剪开颅骨取脑。先行大体标本观察,再剪取基底动脉,放入标本杯,40 g/L 多聚甲醛浸泡固定 2 d,石蜡切片,H-E 染色,光学显微镜观察。

1.8 统计学处理 用 SPSS 13.0 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用重复测量的方差分析,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 硬膜外阻滞生命征变化 本实验共用新西兰兔 66 只,其中 6 只兔硬膜外推注 1 g/L 罗哌卡因 1 ml 后未见 MAP、HR 下降,为硬膜外阻滞无效,予以剔除。余 60 只兔硬膜外注药后均可见 MAP、HR 下降,其中 3 min 开始下降,10 min 达到最大值。呼吸频率变化差异无统计学意义,呼吸方式无变化(表 1)。

表 1 硬膜外给药后血压、心率变化

Tab 1 Changes of BP and HR after injection of ropivacaine into epidural space

(n=60, $\bar{x} \pm s$)

Index	Before injecting	Time after injecting t/min				
		3	5	10	15	20
MAP p/mmHg	86.8±1.3	80.6±1.1	75.5±1.4	60.4±1.1*	62.3±1.6	65.5±1.3
HR f/min ⁻¹	258±8	250±6	245±10	238±11*	239±8	240±10
RR f/min ⁻¹	46±7	47±8	46±6	47±7	46±5	47±6

1 mmHg=0.133 kPa; * P<0.05 vs before injecting

2.2 解剖观察结果 实验完成后解剖硬膜外腔确认 60 只受试兔硬膜外导管开口端位于 T₂₋₄; 硬膜外腔亚甲蓝均匀分布于 T₁₋₆ 椎间隙。S1 组、S7 组、HS1 组、HS7 组脑底面可见血凝块, 以基底动脉周围最多, 脑底池呈暗红色, N1 组、N7 组基底动脉清晰可见, 无血凝块形成。

2.3 各组基底动脉 V_m 变化 各组间实验前 V_m

基础值相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。实验完毕时: 与 N1 组相比, S1 组 ($P < 0.01$)、HS1 组 ($P < 0.05$) 均升高。与 N7 组相比, S7 组明显升高 ($P < 0.05$); HS7 组无明显升高 ($P > 0.05$)。N1 组与 N7 组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$); HS1 与 HS7 组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 2 各组基底动脉 V_m 变化

Tab 2 Changes of V_m in basal artery in six groups

Group	N1	S1	HS1	N7	S7	HS7
Pre-experiment	52.25±2.30	50.55±4.24	51.55±3.15	52.55±5.11	50.35±3.23	51.75±5.15
End of experiment	52.43±2.90	68.98±2.73**	58.57±5.77*	52.65±3.10	56.9±4.38 [△]	53.23±4.50 [▲]

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs group N1; [△] $P < 0.05$ vs group N7; [▲] $P < 0.05$ vs group HS1

2.4 基底动脉石蜡切片 H-E 染色后光镜下观察 N1 组、N7 组基底动脉管腔呈舒张状态, 内皮细胞平整, 胞核呈棱形, 紧密贴附于内皮弹力层, 平滑肌形态正常, 排列整齐(图 1A、1D)。S1 组血管壁增厚, 管腔狭小, 结构紊乱, 内皮细胞变形、肿胀, 内弹力膜迂曲皱折, 厚薄不均, 部分中膜变厚, 平滑肌细胞排列紊乱(图 1B)。S7 组可见肌浆纤维样变性, 细胞外间质增多, 内膜下及外膜炎症细胞浸润(图 1E)。

HS1 组血管壁增厚不明显, 管腔较狭小。少量内皮细胞变形、肿胀, 凸向管腔, 内弹力膜部分出现皱折, 结构尚完整, 没有断裂等现象, 多数平滑肌细胞排列较整齐(图 1C)。HS7 组血管壁增厚不明显, 内弹力膜结构尚完整, 没有断裂等现象, 平滑肌细胞排列整齐, 细胞外间质增多不明显, 内膜下及外膜炎症细胞浸润较少(图 1F)。

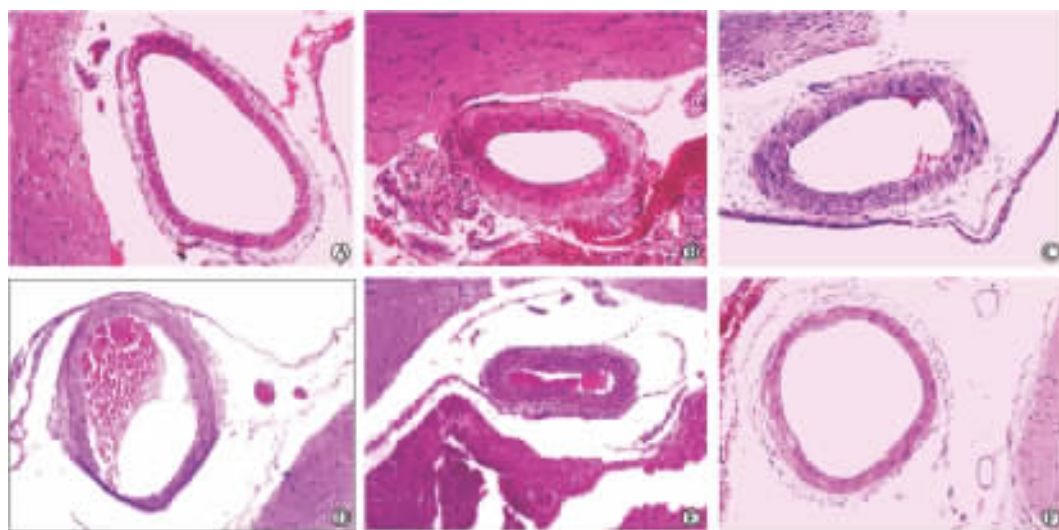


图 1 各组基底动脉 H-E 染色结果

Fig 1 H-E staining of basilar arteries of rabbits in different groups

A: Group N1; B: Group S1; C: Group HS1; D: Group N7; E: Group S7; F: Group HS7. Original magnification: $\times 100$

3 讨论

本实验探讨预先 HTEB 持续不同时间对 SAH 后 CVS 的影响, 研究结果表明预先行硬膜外阻滞 (T₁₋₆), 并给予 1 g/L 罗哌卡因按 1 ml/h 维持, 维

持时间越长, 能更有效减轻兔枕大池穿刺注入自体血制作的 SAH 引起的基底动脉 V_m 增快和抑制痉挛的基底动脉血管壁增厚、管腔变窄, 内皮细胞变形、肿胀, 平滑肌细胞排列紊乱, 提示预先 HTEB 可减轻兔实验性 SAH 后 CVS 的程度, 持续时间越长

疗效越好。

HTEB可阻滞交感神经节前纤维,引起血压和心率下降,因此我们把血压下降作为硬膜外阻滞成功的指征之一。并于实验结束后解剖硬膜外腔,观察硬膜外导管的位置和亚甲蓝分布椎间隙,进一步证实硬膜外阻滞模型可靠。罗哌卡因阻滞有运动感觉分离的特点^[5]。参照陈绍洋等^[6]研究成果,本研究预实验发现硬膜外推注1 g/L罗哌卡因1 ml 10 min后血压、心率下降最为明显,呼吸频率及呼吸方式无变化,可见1 g/L罗哌卡因既可阻滞交感神经又不影响兔呼吸。硬膜外给药,文献报道多采用间断给药,本实验采用镇痛泵以1 ml/h持续泵入给药,预实验发现此给药方式并不影响受试兔的日常活动。

TCD是利用超声多普勒效应从头部生理性的孔或颅骨较薄的部位检测颅底动脉血流多普勒信号的一项检查方法,已成为SAH后CVS的常规检查。CVS时TCD表现主要是收缩期及舒张期高流速状态,这种高流速状态是CVS的TCD特征性改变,尽管这种表现在不同的病程时期形式不一,但它的特异性高达90%以上^[7]。采用枕大池穿刺注射非抗凝自体动脉血法,是蛛网膜下隙出血引起脑血管痉挛常用的动物实验模型。本组实验兔解剖显示,S1、S7组和HS1、HS7组脑底面可见血凝块,以基底动脉周围明显,脑底池呈暗红色,而N1、N7组无明显异常;S1组和S7组的Vm均显著增快,符合CVS时TCD的表现。证实本研究制作的SAH模型确切,可以引起兔的基底动脉痉挛。

支配脑血管的外周交感神经来源于双侧颈交感神经节,其节前纤维起自T_{1~5},经颈交感干上行达颈上、中、下神经节。SAH后交感神经兴奋,引起脑血管痉挛^[8]。临床研究^[9-10]发现应用颈交感神经阻滞可以改善CVS患者的临床症状。由于颈部交感神经节的节前纤维起源于T_{1~5}脊髓节段^[2],推测行HTEB应用低浓度局麻药,阻滞T_{1~5}的交感神经节前纤维,即可阻滞支配双侧颈内动脉丛、颈外动脉丛和椎动脉丛的交感神经,使支配脑血管的副交感神经相对兴奋,缓解CVS。从TCD检测的Vm来看,HS1组和S1组相比,HS7组和S7组相比均明显变慢,说明HS1组、HS7组的痉挛程度有改善。HS1较HS7组明显升高,说明HS7组比HS1组痉挛改善更明显。提示持续上胸段硬膜外阻滞可有效减轻蛛网膜出血引起的脑血管痉挛,且作用时间越长治疗效果可能会越显著。从基底动脉的光镜形态学观察显示:S1、S7组脑基底血管痉挛,管腔明显狭小,结构紊乱,内皮细胞变形、肿胀,内弹力膜迂曲皱折,

厚薄不均,部分中膜变厚,平滑肌细胞排列紊乱,与文献报道^[11]结果一致。表明枕大池注射自体血后,可引起基底动脉结构明显变化。HS7组的血管情况明显较HS1组好,主要表现在内皮细胞脱离的现象少见,平滑肌细胞排列整齐,未见明显的平滑肌细胞破坏的现象,血管增生不明显,炎细胞浸润少见;说明持续HTEB可以通过保护血管内皮细胞的功能从而更有效地改善CVS的程度。

综上,HTEB持续时间越长,越能明显改善SAH后颅底大血管血流和脑血管壁的病理变化情况,可能与其抑制交感神经张力来改善脑部血管血流动力学和保护血管内皮细胞、平滑肌细胞的作用有关。其机制有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Bunc G, Kovacic S, Strnad S. The influence of noradrenergic blockade on vasospasm and the quantity of cerebral dopamine beta-hydroxylase following subarachnoid haemorrhage in rabbits[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2003, 115(17-18): 652-659.
- [2] Moss J, Renz C L. The autonomic nervous system[M]//Miller R D. *Anesthesia*. Harcourt Asia; Churchill Livingstone, 2001: 526-528.
- [3] 陈志扬, 薛张纲, 蒋豪. 全麻复合胸段硬膜外阻滞对兔实验性心肌梗塞应激反应的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2000, 20: 684-686.
- [4] 沈伟, 余绍祖, 范华燕. 降钙素基因相关肽及内皮素在实验性蛛网膜下隙出血后急性与迟发性脑血管痉挛中的作用[J]. *临床神经病学杂志*, 2003, 16: 221-223.
- [5] Scott D, Lee A, Fagan D, Bowler G, Bloomfield P, Lundh R. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine[J]. *Anesth Analg*, 1989, 65: 563-569.
- [6] 陈绍洋, 熊利泽, 王强, 李树志, 董辉, 朱萧玲, 等. 上胸段硬膜外阻滞应用罗哌卡因 3.75 g · L⁻¹ 对肺通气功能的影响[J]. *第四军医大学学报*, 2002, 23: 1376-1378.
- [7] Nelson R J, Perry S, Hames T K, Pickard J D. Transcranial Doppler ultrasound studies of cerebral autoregulation and subarachnoid hemorrhage in the rabbit[J]. *J Neurosurg*, 1990, 73: 601-610.
- [8] Naredi S, Lambert G, Eden E, Zall S, Runnerstam M, Rydenhag B, et al. Increased sympathetic nervous activity in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2000, 31: 901-906.
- [9] Treggiari M M, Romand J A, Martin J B, Reverdin A, Rufenacht D A. Cervical sympathetic block to reverse delayed ischemic neurological deficits after aneurismal subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2003, 34: 961-967.
- [10] Gupta M M, Bithal P K, Dash H H, Chaturvedi A, Mahajan R P. Effects of stellate ganglion block on cerebral haemodynamics as assessed by transcranial Doppler ultrasonography[J]. *Brit J Anaesthesia*, 2005, 95: 669-673.
- [11] 宋锦宁, 陈五岭, 梁琦. 实验性蛛网膜下隙出血后兔脑血管内皮素受体A的表达及意义[J]. *第四军医大学学报*, 2007, 28: 1401-1404.

[本文编辑] 孙岩