

# 颅内动脉瘤术中应用罂粟碱导致的并发症及其防治

杨勇 综述 于加省 审校

华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科,湖北 武汉 430030

**摘要:**罂粟碱为阿片类生物碱,由于其具有舒张血管的作用,临床应用广泛,由其引发的各种并发症也是屡见不鲜。近些年来在颅内动脉瘤术中应用罂粟碱导致的多种并发症:血流动力学改变、瞳孔改变、高热和代谢性酸中毒、脑血管痉挛加重、癫痫发作以及视网膜脉络膜梗死等国内外均有报道,虽然各种并发症发生的机制目前尚无定论,但针对这些并发症所作出的防治措施临床意义重大,本文就罂粟碱导致的并发症及其防治措施进行综述,以供广大神经外科医生参考。

**关键词:**罂粟碱;脑血管痉挛;并发症;防治

罂粟碱通用名为盐酸罂粟碱,为阿片类生物碱,化学名称为1-[ (3, 4-二甲氧苯基) 甲基 ]-6, 7-二甲氧基异喹啉盐酸盐<sup>[1]</sup>。由于罂粟碱具有抑制平滑肌细胞中cAMP和cGMP的磷酸二酯酶活性,加速cAMP和cGMP更新的作用,同时还能抑制腺苷的摄取,对平滑肌细胞膜的Ca<sup>2+</sup>内流有阻滞作用,可有效地非特异性地舒张血管<sup>[2,3]</sup>,导致全身各个系统包括大脑循环的动脉扩张,从而临床上广泛用于治疗颅内动脉瘤性SAH后脑血管痉挛<sup>[4-8]</sup>。近年来,随着其在临床上的广泛应用,以及神经外科医生对其作用效果认识的不断加深,临床应用罂粟碱治疗脑血管痉挛导致的各种并发症越来越多地被大家所认识并报道。现将近些年来应用罂粟碱治疗脑血管痉挛所致并发症及其防治措施的研究综述如下:

## 1 血流动力学改变

颅内动脉瘤夹闭术中脑池内灌注罂粟碱可导致严重心动过缓和低血压,继而导致患者窦性停搏而死亡的情况已有所报道<sup>[8-12]</sup>。正如Singla报道的那样,术前没有任何心脏功能紊乱的患者,麻醉期间血流动力学十分平稳,但当术中脑池内灌注罂粟碱后,立即出现血压下降和心动过缓。ETCO<sub>2</sub>和O<sub>2</sub>饱和度并无异常改变,给予静脉补液,静滴多巴胺(12 mg/kg/min),去甲肾上腺素(0.4 mg/kg/min),肾上腺素(0.1 mg/kg/min)以及间断性给予麻黄碱等治疗后,低血压均无反应。最后窦性心动过缓转为窦性停搏而致患者死亡。Singla等<sup>[11]</sup>认为诸如此类并发症的出现,是脑干或者下丘脑功能

紊乱的一种表现,要么源于罂粟碱本身所具有的神经过毒性<sup>[13,14]</sup>和神经抑制作用,要么源于罂粟碱溶液沉淀形成后继发性缺血性损伤。终板造瘘术是蛛网膜下腔出血后脑积水一种行之有效的防治措施<sup>[11]</sup>。Baltaci与Singla认为,正是由于在动脉瘤夹闭术中为了防治脑积水,进行了终板造瘘术,终板打开后,无论是第三脑室还是第四脑室,均与术野相交通,由此罂粟碱对第三脑室中的下丘脑和中脑以及第四脑室中的迷走神经核产生化学刺激,从而导致血流动力学的改变<sup>[9,11]</sup>。

终板造瘘后脑池内灌注罂粟碱使血流动力学改变明显增加。虽然对于罂粟碱的使用剂量在许多研究中都有所提及,但是对于罂粟碱脑池内灌注安全剂量的看法一直没能达成共识<sup>[9]</sup>。Rath等<sup>[10,11]</sup>提出最佳罂粟碱灌注剂量和灌注浓度分别为20 ml和0.4%,并指出,对于一段动脉而言必须在10分钟内完成灌注。通常都是用生理盐水将3%的罂粟碱2 ml稀释成20 ml,然后行脑池内灌注。为此,Singla等<sup>[11]</sup>建议,为了避免上述血流动力学改变的出现,罂粟碱灌注应该在终板造瘘之前进行,或者应该尽量避免脑池内灌注罂粟碱尤其是在第三脑室已经打开的情况下;同时虽然我们无法确定安全剂量,但我们应该尽量使用小剂量罂粟碱行脑池内灌注。

## 2 瞳孔改变

动脉瘤开颅夹闭术后脑池内罂粟碱灌注导致的短暂性颅神经功能障碍亦有所报道<sup>[15-18]</sup>。这些颅神经功能障碍包括:患侧瞳孔散大<sup>[18]</sup>,患侧瞳孔

收稿日期:2011-09-26;修回日期:2012-02-16

作者简介:杨勇(1986-),男,在读硕士,主要研究方向为神经系统血管疾病的基础与临床研究。

通讯作者:于加省(1972-),男,副教授、硕导,医学博士,主要从事神经系统血管疾病的基础与临床研究以及介入治疗。

散大伴面神经麻痹<sup>[17]</sup>, 双侧瞳孔散大<sup>[16]</sup>以及对侧瞳孔散大<sup>[15]</sup>。脑池内罂粟碱灌注所致的瞳孔改变具有共同的特征: 往往是在动脉瘤夹闭十分顺利情况下, 脑池内罂粟碱灌注之后立即出现。并且即刻头颅影像学检查可以排除颅内出血、脑疝形成等可能。

根据 Pritz<sup>[15]</sup>的观点, 由于这些短暂性瞳孔改变体征的出现与脑池内罂粟碱灌注之间存在时程上的关联性, 因此认为它们之间存在因果关系。虽然具体机理尚不明了, 但其具体表现可以根据其手术体位, 手术入路, 罂粟碱灌注剂量, 以及罂粟碱接触动眼神经的颅内通道是否存在等因素加以解释。

该类并发症通常持续时间并不长, 对患者生命威胁往往并不大, 瞳孔有自行恢复正常的可能, 并且不遗留任何的神经功能障碍。在遇见这种情况的时候最为关键的应该是及时准确地鉴别出其出现的病因: 是颅内出血刺激或者压迫脑干引起还是罂粟碱灌注所致。这时最为准确可靠的, 是头颅影像学检查<sup>[15]</sup>。

### 3 高热以及代谢性酸中毒

Angela 等<sup>[19]</sup>报道曾在右侧大脑中动脉瘤夹闭术中脑池内灌注罂粟碱, 随即导致高热以及代谢性酸中毒出现。其患者食管体温骤升, 维持在 38℃ 以上水平, 在自然通气设定没有改变的情况下, ET-CO<sub>2</sub> 增高, 维持在 41 mmHg 左右。虽然没有 CO<sub>2</sub> 重吸收的依据, 亦没有心律失常的征象, 但即刻动脉血气分析显示: 轻度代谢性酸中毒。

有实验表明<sup>[20]</sup>, 脑池内灌注某种药物能改变中枢性和外周性体温调节过程。Fruk 和 Brittain<sup>[20]</sup>推测, 药物通过改变下丘脑的血流量或下丘脑本身的交感神经兴奋性, 可以影响下丘脑前部的体温调节中枢。他们认为, 药物舒张下丘脑前部的供血动脉可以引起下丘脑局部温度的下降, 从而使热量储存机制得以激活; 同理, 药物收缩下丘脑的供血动脉将引起下丘脑局部温度的升高, 从而使热量消散机制得以激活。同一报道称, 电刺激下丘脑前部将导致外周性交感神经抑制, 引起外周血管舒张和随之而来的中枢神经体温下降。Angela 等认为, 脑池内罂粟碱灌注导致短暂性体温明显升高的原因在于罂粟碱很可能舒张了下丘脑前部的供血血管或者抑制了交感神经的活动, 从而使热量储存机制激活以及中心体温升高<sup>[20]</sup>。因为有研究<sup>[21]</sup>称, 血管内注射罂粟碱与血液或者脑脊液中 H<sup>+</sup> 含量升高之间

存在相关性, 所以 Angela 等<sup>[19]</sup>推测, 同样的脑池内灌注罂粟碱亦可引起血液中 H<sup>+</sup> 增高, 从而出现与之相对应的代谢性酸中毒。

恶性高热在早期假如不进行强有力地治疗的话, 具有十分高的死亡率, 因此是严重威胁生命的事件。Angela 描述的高热和代谢性酸中毒的出现, 让人会不由的考虑到恶性高热发生的可能。实际上, 该种高热的发生往往不伴有心率失常, 肌肉僵直等特征性症状, 短时间内可趋于稳定, 这种体温对生命不构成威胁, 以及伴发的代谢性酸中毒十分温和, 在严密观察的情况下有逐步逆转的可能, 因此可以不必使用丹曲洛林等特效药物进行干预。但是, 出于病人安危考虑, 作为临床医生或者其他相关的医务工作者, 都必须时刻准备着发现和有效地治疗恶性高热和代谢性酸中毒<sup>[19]</sup>。

### 4 脑血管痉挛加重

Tsurushima 等<sup>[22]</sup>报道其在对一名左侧大脑中动脉瘤患者行动脉瘤夹闭术后, 尽管行 3H [hypervolemia (高血容量), hypertesion (高血压), hemodilution (血液稀释)] 治疗, 但术后出现血压突增, 行脑血管造影显示脑血管痉挛, 予血管内罂粟碱注射治疗, 意料不到的是, 脑血管痉挛急性加重, 患者意识状态急剧恶化和窒息, 最后出现脑梗死而死亡。

虽然对于难治性脑血管痉挛, 超选择性血管内罂粟碱注射<sup>[8,23,24]</sup>是除了球囊血管成形术<sup>[23]</sup>以外常用的方法之一, 但是 Tsurushima 等认为罂粟碱尽管对于大的血管的痉挛而言作用显著, 但是对于微小血管而言却缺乏逆转缺血性改变的功效, 反而有加重脑血管痉挛的可能。此外, 在罂粟碱血管内注射治疗脑血管痉挛的过程中导致血管收缩的潜在病因还包括: 罂粟碱介导的过敏反应, 混杂在罂粟碱溶液中的防腐剂以及形成的沉淀物, 以及罂粟碱使用的剂量和注射速度等。Tsurushima 等<sup>[22]</sup>主张对患者行气管插管、超选择性血管内罂粟碱缓慢注射, 以及同时监测动脉压和颅内压。由于临床表现和客观血管造影间的不一致, 而脑血管造影可以客观地探测到远端血管痉挛加重或者循环时间延缓的情况, 因此, 最为重要的是在全量使用罂粟碱超选择性血管内注射之前应结合脑血管造影和神经病学检查进行罂粟碱试验性使用, 以避免上述并发症的发生。

### 5 癫痫发作

超选择性血管内注射罂粟碱是除球囊血管成

形术之外,用于治疗难治性脑血管痉挛的首选方法之一<sup>[23]</sup>。Carhuapoma 等<sup>[25]</sup>明确指出,与球囊血管成形术相比较,尽管超选择性血管内罂粟碱注射具有有效的扩管作用,但是其作用时间短暂,快速注射罂粟碱导致的并发症比比皆是,其中就包括随着血管内注射罂粟碱而出现的癫痫发作。在 Carhuapoma 等报道的病例中,超选择性血管内注射罂粟碱时出现癫痫发作,当停止注射时,其相关的神经功能障碍可以得以缓解,之后血管内重新注射罂粟碱时,同样的癫痫发作症状再次出现。而 Tsurushima<sup>[22]</sup>报道的病例,其癫痫发作考虑系罂粟碱血管内注射所致脑血管痉挛加重的一种临床表现。由于已经报道的多例类似病例具有一个共同的特点就是,微导管介导下的血管内罂粟碱注射治疗的痉挛靶血管均是前循环系统,这就很可能与作用部位有关,除此之外,由于罂粟碱对于腺苷具有调节作用,而腺苷酸刚好在癫痫发作的放电过程中起着十分重要的作用,这就说明,很有可能,血管内注射罂粟碱降低了癫痫发作的阈值从而促使癫痫发作,当然目前仍不能排除患者本身具有的癫痫易感因素是否在其中起着主要的作用。具体的机制还有待进一步的研究<sup>[25]</sup>。

正是由于其机制的不明确,医师可以做到的就是在患者具有基础疾病,手术创伤,本身有癫痫易感性等情况下,要更加谨慎的经微导管介导血管内注射罂粟碱,即在全剂量罂粟碱注射之前结合脑血管造影以及神经病学检查进行试验性注射<sup>[22]</sup>,当然也该考虑好微导管放置的位置,从而更好地预防该并发症的出现,一旦该并发症出现,罂粟碱的注射一定要立即停止。

## 6 脉络膜梗死

Reddy 等<sup>[26]</sup>报道过这样的病例,在左侧大脑中动脉瘤夹闭术中脑池内灌注 3 ml 罂粟碱,术后患者视力缺失,光感消失,伴眼球突出,眼球运动障碍。早期眼底检查未见明显的异常,眼窝 CT 显示左侧眼窝肿胀。术后两天,眼球突出自行减退,但仍无光感。术后一周,眼底照相术显示眼底动脉狭窄以及视网膜色素上皮细胞弥漫性色素沉着和萎缩,视盘区尤为显著。荧光色素血管造影术显示视网膜荧光充盈延缓。术后第 4 天脑血管造影术显示,动脉瘤夹位置理想,没有压迫以及阻塞眼动脉的证据,但患者仍无光感。由于罂粟碱能够有效地非特异性的舒张血管<sup>[2]</sup>,罂粟碱脑池内灌注可以急促地

增加大脑血流量以增高颅内压。在开颅术中蝶骨钻孔后,罂粟碱就可以借此孔道到达眼眶内。眼窝内血管暴露在罂粟碱中,广泛的血管舒张、渗出以及眼眶内压力增高,从而压迫睫状后动脉。进而导致脉络膜梗死,最终出现不同程度的视力下降。术后脑血管造影显示动脉瘤夹位置理想,无压迫和阻塞眼动脉的迹象,可以排除动脉瘤夹移位的可能<sup>[26]</sup>,考虑是因为使用罂粟碱而导致的脉络膜层梗死。

鉴于此,Reddy 等<sup>[26]</sup>提出当动脉瘤夹闭术入路通过眼眶壁时,要注意保护眼眶壁的完整性,但当眼眶壁被打开后,不仅要理想地夹闭动脉瘤,避免压迫或阻塞眼动脉,同时还要考虑由于罂粟碱的使用有导致这种破坏性的永久性视力缺失并发症出现的可能,所以要慎重使用或者考虑使用其他的有效血管舒张剂。

## 7 总结与展望

罂粟碱是经典的非特异性血管扩张剂,临床上广泛应用于脑血管痉挛的临床治疗,但是其具体机制研究并不够深入,其临床应用相关性并发症也越来越被关注,但其发生机制目前仍不明确,其他方面的副作用也需要进一步的去发现。

## 参 考 文 献

- [1] 刘召明, 仇树林. 罂粟碱在整形外科中的应用进展. 中国美容医学, 2010, 2: 291-293.
- [2] Morawski K, Telischi FF, Merchant F, et al. Preventing internal auditory artery vasospasm using topical papaverine: an animal study. Otol Neurotol, 2003, 24(6): 918-926.
- [3] Christ GJ, Andersson KE, Williams K, et al. Smooth-muscle-specific gene transfer with the human maxi-k channel improves erectile function and enhances sexual behavior in atherosclerotic cynomolgus monkeys. Eur Urol, 2009, 56(6): 1055-1066.
- [4] 刘绪文, 孙云廷. 罂粟碱的临床及药理作用研究进展. 中国药物与临床, 2006, 9: 697-699.
- [5] 康孝理. 全脑血管造影并发脑血管痉挛的病因及治疗. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 20: 14-16.
- [6] Heffez DS, Leong KW. Sustained release of papaverine for the treatment of cerebral vasospasm: in vitro evaluation of release kinetics and biological activity. J Neurosurg, 1992, 77(5): 783-787.
- [7] 付爱军, 朱军, 陈通等. III ~ IV 级颅内动脉瘤的早期血管内治疗. 临床荟萃, 2010, 8: 685-686.
- [8] Conti A, Angileri FF, Longo M, et al. Intra-arterial nimodipine to treat symptomatic cerebral vasospasm following trau-

- matic subarachnoid haemorrhage. Technical case report. *Acta Neurochir (Wien)*, 2008, 150(11): 1197-1202.
- [ 9 ] Baltaci B, Basar H, Ozcan A, et al. Cardiac arrest after intracisternal papaverine instillation during intracranial aneurysm surgery. Case report. *J Neurosurg*, 2010, 113(4): 760-762.
- [ 10 ] Rath GP, Mukta, Prabhakar H, et al. Haemodynamic changes after intracisternal papaverine instillation during intracranial aneurysmal surgery. *Br J Anaesth*, 2006, 97(6): 848-850.
- [ 11 ] Singla N, Mathuriya SN, Mohindra S, et al. Severe hypotension with intracisternal application of papaverine after clipping of an intracranial aneurysm. *Surg Neurol*, 2009, 72(6): 770-771.
- [ 12 ] Saihara K, Hamasaki S, Ishida S, et al. Enjoying hobbies is related to desirable cardiovascular effects. *Heart Vessels*, 2010, 25(2): 113-120.
- [ 13 ] Mathis JM, De Nardo A, Jensen ME, et al. Transient neurologic events associated with intraarterial papaverine infusion for subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm. *Am J Neuro-radiol*, 1994, 15(9): 1671-1674.
- [ 14 ] Sawada M, Hashimoto N, Tsukahara T, et al. Effectiveness of intra-arterially infused papaverine solutions of various concentrations for the treatment of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)*, 1997, 139(8): 706-711.
- [ 15 ] Pritz MB. Contralateral pupillary dilatation after intracisternal papaverine instillation. *Surg Neurol*, 2007, 67(5): 546.
- [ 16 ] Bala I, Ghai B, Kumar A, et al. Bilateral pupillary dilatation after intracisternal papaverine application. *Anesth Analg*, 2006, 102(3): 965.
- [ 17 ] Lang EW, Neugebauer M, Ng K, et al. Facial nerve palsy after intracisternal papaverine application during aneurysm surgery-case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2002, 42(12): 565-567.
- [ 18 ] Pritz MB. Pupillary changes after intracisternal injection of papaverine. *Surg Neurol*, 1994, 41(4): 281-282.
- [ 19 ] McLoughlin AL. Intracisternal papaverine administration associated with acute onset of hyperthermia and metabolic acidosis in a craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol*, 1997, 9(1): 21-24.
- [ 20 ] Kruk ZL, Brittain RT. Changes in body core and skin temperature following intracerebroventricular injection of substances in the conscious rat: interpretation of data. *J Pharm Pharmacol*, 1972, 24(10): 835-837.
- [ 21 ] Gabrielian ES, Zograbian SG, Amroian EA, et al. [ Effect of papaverine on cerebrospinal fluid and blood acid-base balance in patients with vascular diseases of the brain ]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 1976, 76(8): 1168-1172.
- [ 22 ] Tsurushima H, Kamezaki T, Nagatomo Y, et al. Complications associated with intraarterial administration of papaverine for vasospasm following subarachnoid hemorrhage--two case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2000, 40(2): 112-115.
- [ 23 ] Elliott JP, Newell DW, Lam DJ, et al. Comparison of balloon angioplasty and papaverine infusion for the treatment of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 1998, 88(2): 277-284.
- [ 24 ] Milburn JM, Moran CJ, 3rd CDT, et al. Increase in diameters of vasospastic intracranial arteries by intraarterial papaverine administration. *J Neurosurg*, 1998, 88(1): 38-42.
- [ 25 ] Carhuapoma JR, Qureshi AI, Tamargo RJ, et al. Intra-arterial papaverine-induced seizures: case report and review of the literature. *Surg Neurol*, 2001, 56(3): 159-163.
- [ 26 ] Reddy S, Goldman DR, Kaines A, et al. Intracisternal irrigation of papaverine leading to choroidal infarction. *Arch Ophthalmol*, 2009, 127(11): 1550-1551.