doi:10.11659/jjssx.02E020019

·临床研究·

颅脑外伤后并发低钠血症的危险因素分析

韩宇涵,王秀存,马 强,于如同 (徐州医科大学附属医院神经外科,江苏 徐州 221002)

[摘 要] **目的** 探讨颅脑外伤患者并发低钠血症的发生机制及危险因素,以期为其早期预测及预防提供参考。**方法** 回顾性分析2016年6月至2019年6月我院收治的185例中型和重型颅脑外伤患者的临床资料,包括导致低钠血症的不同病因、损伤类型、性别、格拉斯哥昏迷(GCS)评分、手术、脑水肿、颅底骨折和穿透性损伤等;采用单因素χ^2检验和多因素Logistic回归分析探究颅脑外伤后并发低钠血症的危险因素。**结果** 所有患者中,80例出现低钠血症,其中钠盐摄入不足、利尿剂过量使用47例,抗利尿激素分泌失调综合征19例,脑性耗盐综合征14例。低钠血症更多发生在脑挫裂伤、蛛网膜下腔出血和弥漫性轴索损伤患者中,差异具有统计学意义($P<0.05$)。单因素χ^2检验结果显示,GCS评分($P=0.000$)、脑水肿($P=0.000$)、颅底骨折($P=0.000$)、穿透性损伤($P=0.001$)是颅脑外伤后并发低钠血症的相关因素。多因素Logistic回归分析结果显示,GCS评分($P=0.006$)、脑水肿($P=0.006$)、颅底骨折($P=0.000$)、穿透性损伤($P=0.015$)是颅脑外伤后并发低钠血症的危险因素。**结论** 脑挫裂伤、蛛网膜下腔出血、弥漫性轴索损伤、GCS评分≤8分、脑水肿、颅底骨折和穿透性损伤的颅脑外伤患者更易发生低钠血症,应早期关注患者血清钠水平,明确病因及时纠正,防止病情恶化。

[关键词] 颅脑外伤;低钠血症;脑水肿;颅底骨折;脑挫裂伤;蛛网膜下腔出血;弥漫性轴索损伤

[中图分类号] R651.1 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-02-06

Risk factors analysis of hyponatremia after traumatic brain injury

HAN Yu-han, WANG Xiu-cun, MA Qiang, YU Ru-tong (Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221002, China)

Abstract: Objective To investigate the pathogenesis and risk factors of hyponatremia in patients with traumatic brain injury in order to provide references for early prediction and prevention. **Methods** A total of 185 patients diagnosed as moderate or severe traumatic brain injury were collected from June 2016 to June 2019 in our hospital. Clinical data such as different causes of hyponatremia, type of injury, sex, Glasgow coma scale (GCS) score, surgery, cerebral edema, basal skull fracture, and penetrating injury were collected and recorded. Univariate χ^2 test and multivariate Logistic regression analysis were used to explore the risk factors of hyponatremia after traumatic brain injury. **Results** Hyponatremia occurred in 80 patients, including 47 cases of inadequate sodium intake and excessive diuretic use, 19 cases of syndrome of inappropriate hormone secretion, 14 cases of cerebral salt wasting syndrome. Hyponatremia occurred more frequently in patients with cerebral contusion and laceration, subarachnoid hemorrhage, and diffuse axonal injury and the difference was statistically significant ($P<0.05$).

[基金项目] 国家自然科学基金(81772665);江苏省重点研发计划项目(BE2016646)

[通信作者] 于如同,E-mail:yu.rutong@163.com

[12] Choi IJ, Lee JH, Kim YI, et al. Long-term outcome comparison of endoscopic resection and surgery in early gastric cancer meeting the absolute indication for endoscopic resection[J]. Gastrointest Endosc, 2015, 81(2):333-341. doi:10.1016/j.gie.2014.07.047.

[13] Zhao Y, Wang C. Long-term clinical efficacy and perioperative safety of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: an updated meta-analysis[J]. Biomed research international, 2018, 2018: 3152346. doi: 10.1155/2018/3152346.

[14] 宁晓燕,陈晓武,王伟福,等.内镜下粘膜剥离术治疗上消化道粘膜下肿瘤临床疗效及并发症处理[J].中国现代医药杂志,2016,18(8):19-22. doi:10.3969/j.issn.1672-9463.2016.08.006.

[15] Zhou Y, Li XB. Endoscopic prediction of tumor margin and invasive depth in early gastric cancer[J]. J Dig Dis, 2015, 16(6):303-310. doi:10.1111/1751-2980.12251.

[16] Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer[J]. Dig Endosc, 2016, 28(1):3-15. doi:10.1111/den.12518.

[17] 刘靖正,胡健卫,任 重,等.体外牙线牵引辅助在内镜全层切除术治疗胃黏膜下肿瘤中的应用[J].中国内镜杂志,2017,23(9):94-98. doi:10.3969/j.issn.1007-1989.2017.09.018.

[18] Barakat M, Seif M, Abdelfatah MM, et al. Endoscopic submucosal dissection for early neoplastic lesions in the surgically altered stomach: a systematic review and meta-analysis[J]. Surg Endosc, 2019, 33(8):2381-2395. doi:10.1007/s00464-019-06778-y.

[19] 刘东宁,何鹏辉,熊强强,等.机器人远端胃癌根治术的学习曲线[J].中华腔镜外科杂志(电子版),2016,9(6):335-338. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-6899.2016.06.005.

[20] 黄晓峰,付肖岩,郭敏慧.牙线辅助内镜黏膜下剥离术治疗消化道早期病变的临床研究[J].胃肠病学和肝病学杂志,2015,24(5):522-524. doi:10.3969/j.issn.1006-5709.2015.05.009.

(编辑:刘 艺)

Univariate χ^2 test revealed that the GCS score($P=0.000$), brain edema ($P=0.000$), skull base fracture($P=0.000$), and penetrating injury ($P=0.001$) were the factors related to the hyponatremia after traumatic brain injury. Multivariate Logistic regression analysis revealed that the GCS score($P=0.006$), brain edema($P=0.006$), skull base fracture($P=0.000$), and penetrating injury($P=0.015$) were the factors related to hyponatremia after traumatic brain injury. **Conclusion** Traumatic brain injury patients with a cerebral contusion and laceration, subarachnoid hemorrhage, diffuse axonal injury, GCS score ≤8, cerebral edema, basal skull fracture and penetrating injury are particularly prone to developing hyponatremia. Serum sodium levels of these patients should be monitored early and treated timely after identified the cause so as to prevent deterioration of their condition.

Keywords: traumatic brain injury; hyponatremia; brain edema; skull base fracture; cerebral contusion and laceration; subarachnoid hemorrhage; diffuse axonal injury

低钠血症是颅脑外伤的严重并发症之一[1],轻度的低钠血症会出现疲倦乏力和性格改变,严重时会导致意识改变或癫痫发作,甚至诱发恶性心律失常导致患者死亡,是颅脑外伤患者病残和死亡的重要原因[2]。目前的研究认为颅脑外伤导致的下丘脑及垂体调节中枢损伤是低钠血症发生的重要原因[3]。现有临床研究大多集中于低钠血症发生的机制和发生后的治疗,缺乏对颅脑外伤后并发低钠血症的相关危险因素的流行病学分析,难以做到对不同颅脑外伤患者并发低钠血症的早期风险进行评估和预防[4]。本研究回顾性分析我院收治的185例颅脑外伤患者的临床资料,对其并发低钠血症相关危险因素进行分析,以期为临床做好早期预测及预防提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2016年6月至2019年6月我院收治的185例中型[格拉斯哥昏迷(Glasgow coma scale,GCS)评分9~13分,73例]和重型(GCS评分3~8分,112例)颅脑外伤患者,其中并发低钠血症80例,均在颅脑外伤后24 h内收入我科。其中男119例,女66例;年龄8~82岁,平均(42.6±20.1)岁。纳入标准:①入院后1 h内完成GCS评分,且GCS评分<13分;②出现脑脊液漏和颅神经损伤等颅底骨折的指征。排除标准:①怀孕;②复合外伤,如骨折、胸部损伤、尿路损伤或腹部损伤等;③肾上腺、甲状腺或垂体功能紊乱病史;④肝、肾疾病病史;⑤糖尿病史;⑥入院因呕吐导致的低钠血症;⑦电解质紊乱病史;⑧颅脑外伤病史;⑨神经外科手术病史。

1.2 方法

每位患者住院期间至少采血3次行血清钠检测,即入院当天、入院后第3天和入院后第7天。对难以纠正的低钠血症患者,完善血浆渗透压、脑促尿钠排泄肽(brain natriuretic peptide,BNP)、抗利尿激素(antidiuretic hormone,ADH)等检测明确病因[4]。头部CT扫描在患者入院后1 h内完成,12 h后再次进行头部CT扫描,根据CT表现将颅脑损伤分为脑挫裂伤、蛛网膜下腔出血、硬膜下出血、硬膜外出血、弥漫性轴索损伤,具有多种脑损伤者按照主要脑损伤来分组。由于临床工作中越是损伤严重者越容易出现电解质紊乱,同时结合文献报道[4],选择了下列可以反映颅脑外伤严重程度的指标以及常见的能够改变正常颅内环境及激素分泌的相关因素作为危险因素进行统计学分析:损伤类型、GCS评分、脑水肿、颅底骨折、手术、穿透性损伤。

1.3 统计学分析

所得数据采用SPSS 19.0软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料以率(%)表示,组间比较采用单因素χ^2检验,将单因素χ^2检验中有意义的因素纳入到多因素Logistic回归分析模型进行检验,以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病因低钠血症发生率

钠盐摄入不足或利尿剂过量使用47例(58.75%),抗利尿激素分泌失调综合征(syndrome of inappropriate hormone secretion,SIADH)19例(23.75%)和脑性耗盐综合征(cerebral salt wasting syndrome,CSWS)14例(17.50%)。

2.2 各类型颅脑外伤低钠血症发生率

低钠血症更多发生在弥漫性轴索损伤、蛛网膜下腔出血和脑挫裂伤患者中,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 各类型颅脑外伤低钠血症发生率[例(%)]

诊断	n	低钠血症	无低钠血症
脑挫裂伤	88	43(48.9)*	45(51.1)
蛛网膜下腔出血	26	12(46.2)*	14(53.8)
硬膜下出血	24	5(20.8)	19(79.2)
硬膜外出血	27	6(22.2)	21(77.8)
弥漫性轴索损伤	20	14(70.0)*	6(30.0)

*:与无低钠血症患者比较,$P<0.05$

2.3 颅脑外伤并发低钠血症的单因素分析

低钠血症单因素分析结果显示,低钠血症的发生与患者的性别和是否行手术治疗无相关性,但与 GCS 评分、脑水肿、颅底骨折和穿透性损伤具有相关性,见表 2。

2.4 颅脑外伤并发低钠血症的多因素分析

Logistic 回归分析结果显示,GCS 评分、脑水肿、颅底骨折及穿透性损伤均是颅脑外伤患者发生低钠血症的高危影响因素,见表 3。

表 2 颅脑外伤患者低钠血症的单因素分析结果

临床因素		低钠血症		χ^2	P
		有(n=105)	无(n=80)		
性别	男	65	54	0.619	0.431
	女	40	26		
GCS 评分	3~8 分	51	61	14.561	0.000
	9~13 分	54	19		
脑水肿	有	35	54	21.232	0.000
	无	70	26		
颅底骨折	有	19	43	25.905	0.000
	无	86	37		
手术	是	51	49	2.939	0.086
	否	54	31		
穿透性损伤	有	17	31	12.027	0.001
	无	88	49		

表 3 颅脑外伤患者低钠血症的 Logistic 回归分析结果

临床因素	系数	标准误	*Wald*	*P*	*OR*	95% 置信区间	
						下限	上限
GCS 评分	2.036	0.734	7.701	0.006	7.657	1.812	32.243
脑水肿	2.118	0.777	7.423	0.006	8.315	1.812	38.160
颅底骨折	1.875	0.415	20.407	0.000	6.519	2.890	14.703
穿透性损伤	1.263	0.520	5.886	0.015	3.535	1.275	9.802

3 讨论

低钠血症是颅脑外伤的严重并发症之一,多发生在伤后 3~15 d,低钠血症导致血浆渗透压降低、脑组织肿胀、脑水肿加重、颅内压升高、神经炎加重,产生继发性损伤,从而增加了颅脑外伤患者的早期病死风险[5]。低钠血症的临床表现为疲乏无力、嗜睡、淡漠、定向力障碍、头痛、肌痉挛、厌食及恶心等症状,可伴有感觉异常、深反射减退、共济失调、扑翼样震颤、癫痫样发作、病理反射等体征,进展缓慢者往往仅表现为少尿和体重增加。由于低钠血症患者的早期临床表现并无明显特异性,往往不被重视,导致病情进展迅速,极大地增加了颅脑外伤患者的病死率和致残率[6]。因此,分析低钠血症发生的原因,及早预防低钠血症的发生,对于改善患者预后极为重要。

多种机制均可导致颅脑外伤后低钠血症的发生,除了与治疗过程中钠盐摄入不足及利尿剂的过量使用等医源性因素有关外,目前临床认为主要与颅脑外伤导致的下丘脑及垂体功能受损也有关,如 SIADH 和 CSWS[7]。SIADH 是脑神经功能受损导致的激素分泌功能紊乱,是由于丘脑下部-垂体系统受损导致下丘脑感受器对血浆渗透压敏感性降低,引起促肾上腺皮质激素和 ADH 分泌异常,肾对水的重吸收增加而引起血容量增加、血钠下降,进而形成高血容量稀释性的低钠血症。CSWS 是中枢神经系统病变进程中肾对钠盐的丢失与机体细胞外液的减少导致的低钠血症与低血容量,发病机制目前尚不完全清楚,一方面可能与促尿钠排泄激素释放增加引起尿排钠增多有关,另一方面可能与血容量减少和持续的交感神经兴奋导致肾血流量和肾小球滤过率增加引起肾素分泌减少,肾小管对钠的重吸收减少,导致尿钠排泄增加有关。目前关于颅脑外伤后低钠血症发生的临床相关危险因素研究较少,在临床工作中很难做到对低钠血症高风险患者的早期预测及预防[8]。因此,对颅脑外伤后并发低钠血症的相关危险因素进行流行病学分析就尤为重要。本研究发现,弥漫性轴索损伤、蛛网膜下腔出血及脑挫伤的患者更易发生低钠血症,同时,颅脑外伤后低钠血症与患者的性别及是否行手术治疗无相关性,但是与患者 GCS 评分、脑水肿、颅底骨折及穿透性损伤情况明显相关。

根据本研究结果,我们分析导致颅脑外伤后并发低钠血症的机制包括:①中重度脑挫裂伤及蛛网膜下腔出血患者,由于蛛网膜下腔内大量积血,血性脑脊液破坏血脑屏障,脑脊液循环受阻,脑组织肿胀加重,引起颅内压增高[9],从而对下丘脑的渗透压感受器产生机械性的刺激,同时增高颅内压影响下丘脑门脉系统血供使其功能失调。下丘脑调节功能的紊乱导致抗利尿激素的过度分泌,稀释性低钠血症随之产生[10]。②弥漫性轴索损伤作为常见的重型闭合性颅脑损伤,由于外界的机械暴力诱发颅脑内部产生较大的剪切力,损伤神经轴索及小血管,此过程中极易引起下丘脑及垂体的直接受损,弥漫性轴索损伤患者常因脑干损伤导致生命体征紊乱,出现低血压及低氧血症,进而加重下丘脑及垂体的继发性损伤[11]。同时因为患者颅内压高、一般情况差,治疗过程中为了降低颅内压而长期使用利尿剂,大量补液及损伤后尿崩症的发生均易导致低钠血症的发生。③重型颅脑损伤(GCS 评分 3~8 分)患者低钠血症发生率与中型颅脑损伤(GCS 评分 9~13 分)患者有显著差异性,提示 GCS 评分越低,颅脑外伤患者原发损伤越重[12],发生低钠血症风险越高,这是因为 GCS 评分低的患者下丘脑和垂体的

损伤更为严重,这与相关文献报道一致[4]。虽然 GCS 评分能够简单、快速地判断颅脑外伤患者的伤情,但是伤后 GCS 评分最佳时间仍无定论。④各种原因导致的脑水肿同样会使颅内压增高,对下丘脑产生直接刺激,导致下丘脑功能紊乱,同时低钠血症的产生也会进一步加重血管痉挛,诱发梗塞,加重水肿,产生稀释性低钠血症-脑水肿恶性循环[13]。⑤颅底骨折的患者由于解剖部位的特殊性,骨折发生后容易损伤蝶鞍区,直接导致垂体及垂体柄的血管机械性损伤、垂体出血及缺血性坏死甚至是局部血肿的发生,影响垂体门脉系统再生重建,降低垂体激素合成及分泌功能,从而导致低钠血症的发生[14]。⑥颅底骨折和穿透性损伤导致的开放性损伤多伴有脑脊液漏,易改变脑脊液的正常循环,减少脑脊液量,同时颅腔与外界相通易诱发颅内感染,改变下丘脑及垂体细胞微环境,影响下丘脑和垂体的合成和分泌功能,造成低钠血症[15]。

在临床工作中,由于低钠血症的高致死率和致残率,一旦出现低钠血症,应尽早明确病因,采取个性化的补钠方案:①因钠摄入不足或利尿剂的过量使用导致的低钠血症,对症状较轻者,一般性口服补钠;对于一般情况较差者,可在保证血容量正常的前提下静脉补充 3% ~5% 的高渗盐水,同时减少利尿剂的使用。在治疗过程中,应密切关注患者低钠血症的临床表现,尤其是容易被忽视的疲乏无力和性格改变。②对于 SIADH 和 CSWS 引起的难以纠正的顽固性低钠血症要尤其注意鉴别。SIADH 患者主要表现为尿渗透压明显增高、血浆渗透压低于正常值、血容量升高、中心静脉压不断上升等[16]。SIADH 患者应该重点限制液体入量,纠正低渗状态,适当补充钠离子,或使用利尿剂和白蛋白。CSWS 患者主要表现为血浆 BNP 及血浆渗透压升高,血容量下降。CSWS 患者主要是补充血容量和体内钠盐,必要时可行短程的糖皮质激素治疗以增加肾小管对钠的重吸收。需要注意的是,在静脉补充钠盐时,应控制其浓度及速度,过快纠正低钠可能会导致脑组织脱髓鞘病变[17]。

综上所述,本研究发现,对于脑挫裂伤、蛛网膜下腔出血、弥漫性轴索损伤的颅脑外伤患者,若存在 GCS 评分≤8 分、脑水肿、颅底骨折和穿透性损伤其中一种或多种情况,其并发低钠血症的风险更高,应该早期关注患者的血清钠水平,尽早明确病因,及时纠正,制定合理的诊疗方案,将有利于改善患者预后。

[参考文献]

[1] Dadlani R, Agrawal R. Fluctuating hemiparesis as a result of traumatic brain injury-associated hyponatremia[J]. J Neurosci Rural Pract, 2018, 9(3):445-446. doi:10.4103/jnrp.jnrp56017.

[2] Hannon MJ, Thompson CJ. Neurosurgical hyponatremia[J]. J Clin Med, 2014, 3(4):1084-1104. doi:10.3390/jcm3041084.

[3] Tanriverdi F, Schneider HJ, Aimaretti G, et al. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: a clinical and pathophysiological approach[J]. Endocr Rev, 2015, 36(3):305-342. doi:10.1210/er.2014-1065.

[4] Meng X, Shi B. Traumatic brain injury patients with a glasgow coma scale score of ≤ 8, cerebral edema, and/or a basal skull fracture are more susceptible to developing hyponatremia[J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2016, 28(1):21-26. doi:10.1097/ANA.0000000000000192.

[5] Diringer MN, Zazulia AR. Hyponatremia in neurologic patients: consequences and approaches to treatment[J]. Neurologist, 2006, 12(3):117-126. doi:10.1097/01.nrl.0000215741.01699.77.

[6] Kirkman MA, Albert AF, Ibrahim A, et al. Hyponatremia and brain injury: historical and contemporary pers-pectives[J]. Neurocritical Care, 2013, 3(3):406-416. doi:10.1007/s12028-012-9805-y.

[7] Cui H, He G, Yang S, et al. Inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral salt-wasting syndromes in neurological patients[J]. Front Neurosci, 2019, 13:1170-1181. doi:10.3389/fnins.2019.01170.

[8] Cuesta M, Hannon MJ, Thompson CJ. Diagnosis and treatment of hyponatraemia in neurosurgical patients[J]. Endocrinol Nutr, 2016, 63(5):230-238. doi:10.1016/j.endoen.2016.05.003.

[9] Ridwan S, Zur B, Kurscheid J, et al. Hyponatremia after spontaneous aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study[J]. World Neurosurg, 2019, 129:538-544. doi:10.1016/j.wneu.2019.05.210.

[10] 刘 洋,姚 勇,朱惠娟. 颅脑创伤相关下丘脑-垂体功能损伤的临床特点及研究进展[J]. 中国医学科学院学报,2018,40(5):699-704. doi:10.3881/j.issn.1000-503X.10086.

[11] Liu J, Kou Z, Tian Y. Diffuse axonal injury after traumatic cerebral microbleeds: an evaluation of imaging techniques[J]. Neural Regen Res, 2014, 9(12):1222-1230. doi:10.4103/1673-5374.135330.

[12] 黄国兵,潘学武,曹盛生,等. 颅脑损伤合并多发伤的预后影响因素分析及急诊救治探讨[J]. 中华神经医学杂志,2013,12(8):819-822. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2013.08.015.

[13] Asavaaree C, Mao J, Kaur A, et al. Malignant middle cerebral artery infarction due to hyponatremia following traumatic brain injury: a case report[J]. Am J Case Rep, 2019, 20:258-262. doi:10.12659/AJCR.913872.

[14] 徐洪波,程水兵,谢先海,等. 重症颅脑损伤后血清垂体前叶激素的变化及相关因素分析[J]. 中华内分泌外科杂志,2017,11(6):500-503. doi:10.4760/cma.j.issn.1674-6090.2017.06.014.

[15] Tudor RM, Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury: review[J]. Pituitary, 2019, 22(3):296-304. doi:10.1007/s11102-018-0917-z.

[16] Shen B, Li L, Li T. Concurrence of inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral salt wasting syndromes after traumatic brain injury[J]. Front Neurosci, 2017, 11:499. doi:10.3389/fnins.2017.00499.

[17] 吴帅帅,乔小放,赵红梅,等. 外伤性颅脑损伤后低钠血症的发生、诊疗与预后研究[J]. 中国实验诊断学,2018,22(1):3-5. doi:10.3969/j.issn.1007-4287.2018.01.002.

(编辑:左艳芳)