doi:10.11659/jjssx.09E019007

·临床研究·

高渗盐水和甘露醇在动脉瘤术后颅内高压中的应用

王天男,陈 洋,阴鲁鑫,高文昌 (徐州医科大学附属医院神经外科,江苏 徐州 221000)

[摘 要] **目的** 探讨3%高渗盐水(HS)和20%甘露醇(MT)在治疗蛛网膜下腔出血合并动脉瘤夹闭术后颅内压增高中的疗效。**方法** 分析徐州医科大学附属医院神经外科2017年4月至2018年11月收治的蛛网膜下腔出血合并动脉瘤行动脉瘤夹闭术后颅内压增高患者28例,在持续颅内压监测下,随机接受等渗剂量的3% HS与20% MT进行降颅压治疗,监测患者颅内压、平均动脉压(MAP)及中心静脉压(CVP),并记录有效颅内压降低持续时间、颅内压最大下降幅度及时间、用药前及用药后1、3 h血钠浓度及血浆渗透压。**结果** 经3% HS和20% MT治疗后颅内压均迅速下降,与用药前比较差异具有统计学意义($P<0.05$);两者颅内压降低持续时间及颅内压下降幅度比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两种药使用后MAP比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,20% MT治疗后CVP升高,差异有统计学意义($P<0.05$);3% HS治疗后CVP变化差异无统计学意义($P>0.05$)。20% MT治疗后患者血钠下降,3% HS治疗后血钠上升,变化差异有统计学意义($P<0.05$),20% MT与3% HS治疗后患者血浆渗透压先上升后下降,变化差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 3% HS和20% MT在降低颅内压起效时间、最大下降幅度、有效持续时间上无明显差异,均可安全有效地治疗蛛网膜下腔出血合并动脉瘤夹闭术后颅内压增高患者。

[关键词] 高渗盐水;甘露醇;蛛网膜下腔出血;动脉瘤;颅内高压;动脉瘤夹闭术;介入栓塞

[中图分类号] R739.1 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-09-03

Application of hypertonic saline and mannitol in intracranial hypertension after aneurysm surgery

WANG Tian-nan, CHEN Yang, YIN Lu-xin, GAO Wen-chang (Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of 3% hyperosmotic saline (HS) and 20% mannitol (MT) in treating intracranial hypertension after surgery for subarachnoid hemorrhage combined with aneurysm. **Methods** The 28 patients who had intracranial hypertension after aneurysm clipping for treatment of subarachnoid hemorrhage combined with aneurysm were admitted into the affiliated hospital of Xuzhou medical university from April 2017 to November 2018. Under the monitoring of continuous intracranial pressure (ICP), they were randomly treated with isoosmotic dose of 3% HS and 20% MT to reduce intracranial pressure. Intracranial pressure (ICP), mean arterial pressure (MAP) and central venous pressure (CVP) were monitored, and the duration of effective intracranial pressure reduction, maximum decrease of intracranial pressure, blood sodium concentration and plasma osmotic pressure before treatment and 1 hour, 3 hours after treatment were observed. **Results** ICP decreased rapidly after 3% HS and 20% MT treatment, and the difference was statistically significant compared with that before treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in the duration of effective intracranial pressure reduction and the range of ICP decrease between the two methods ($P>0.05$). There was no significant difference in the MAP ($P>0.05$). The CVP increased after 20% MT treatment, and the difference was statistically significant compared with that before treatment ($P<0.05$); but the change of CVP after 3% HS treatment was not statistically significant ($P>0.05$). The blood sodium decreased after 20% MT treatment. On the contrary, the blood sodium increased after 3% HS treatment, and the change was statistically significant ($P<0.05$). The plasma osmotic pressure increased first and then decreased after 20% MT and 3% HS treatment, and the changes were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** There was no significant difference in the onset time, maximum decrease range and effective duration of intracranial pressure between 3% HS and 20% MT treatment. Both of them could be safely and effectively used in patients with intracranial hypertension after aneurysm clipping for treatment of subarachnoid hemorrhage combined with aneurysm.

Keywords: hyperosmotic saline; mannitol; subarachnoid hemorrhage; aneurysm; intracranial hypertension; aneurysm clipping; interventional embolization

颅内动脉瘤是指脑动脉内腔局限性异常扩大所造成的动脉壁瘤状突出,多由脑动脉管壁局部的先天性缺陷和腔内压力增高导致,是造成蛛网膜下腔出血的首要病因。临床上颅内动脉瘤可选择手术夹闭治疗或介入栓塞治疗,手术夹闭治疗因其安全性高、复发率低、治疗费用相对低廉等优点更为患者所接受[1]。合并有蛛网膜下腔出血的动脉瘤患者手术治疗后出现脑

[通信作者] 高文昌,E-mail:xzgwc@sina.com

水肿引起进行性颅内压升高、脑疝,往往是导致患者预后较差或直接死亡的首要原因[2]。动脉瘤性蛛网膜下腔出血是临床常见的脑血管疾病之一,因首发蛛网膜下腔出血而就诊的患者占动脉瘤患者的90%[3],其发病率占卒中患者的5%~10%。动脉瘤性蛛网膜下腔出血具有较高的病死率及致残率,若动脉瘤二次出血或合并颅内高压则患者预后极差,目前已受到越来越多神经外科医师的重视[4]。临床上常用的降低颅内压的方法包括控制血糖、防止癫痫、过度通气、亚低温治疗、镇静剂治疗等,但不良反应较多,不能明显改善预后[5]。甘露醇(mannital,MT)作为脱水剂应用最为广泛,具有降压效果明显、起效时间较短等优点,但反复使用易引起肾功能不全、低钠血症等,尤其长期反复使用会聚集形成高渗区,引起损伤区域脑水肿,导致颅内压反跳,加重病情进展[6]。在欧美地区,高渗盐水(hypertonic saline,HS)已广泛应用于外伤性脑出血、高血压基底节区脑出血、颅脑损伤、大面积脑梗死等颅内压升高的降压治疗,但对于其应用于合并有蛛网膜下腔出血的动脉瘤夹闭术后颅内压增高尚未见报道。本研究收集我科2017年4月至2018年11月收治的蛛网膜下腔出血合并动脉瘤行夹闭术后颅内压增高患者28例,当颅内压大于20 mmHg且持续超过5 min时随机使用3% HS和20% MT,并进行疗效对比,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集我科2017年4月至2018年11月收治的蛛网膜下腔出血合并动脉瘤行夹闭术后颅内压增高的患者39例,排除2例脑疝、1例脑死亡、2例严重心功能不全、6例术后未出现颅内压大于20 mmHg。本研究有效病例28例,其中前交通动脉瘤8例(29%),颈内动脉瘤4例(14%),后交通动脉瘤9例(32%,有1例患者为双侧后交通动脉瘤),大脑中动脉瘤7例(25%);发病年龄平均(57.9±12.8)岁,GSC评分(6.4±2.9)分,术后共出现136次颅内压增高事件。

纳入标准:颅内动脉瘤,术前存在蛛网膜下腔出血。排除标准:①术前脑疝、脑死亡;②既往有心、肺、肝、肾等严重疾病和功能不全或有严重并发症。颅内压增高纳入标准:颅内压大于20 mmHg且持续超过5 min。颅内压增高排除标准:①排除因尿潴留、体位改变、烦躁、高热等引起的颅内压升高;②合并有严重水电解质紊乱、血气严重紊乱,在短期内难以纠正。

本研究经徐州医科大学附属医院伦理学委员会讨论并审核通过,同意关于使用3% HS和20% MT作为术后颅内压增高患者降低颅内压的治疗药物进行临床研究,患者及家属签署知情同意书。

1.2 常规治疗

根据最新高血压脑出血治疗指南[7],患者围手术期血压维持在140/90 mmHg,全身麻醉气管插管,标准额颞部弧形切口行动脉瘤夹闭术,术毕于硬膜外置入颅内压监测探头外接颅内压监测仪,术后于神经外科接受监护治疗,持续监测颅内压。目标颅内压保持在20 mmHg以下,收缩压维持在140~160 mmHg。

1.3 脱水治疗方法及观察指标

本研究设计第一例颅内压增高患者随机接受一种脱水药物,下一例给予另一种药物(MT→HS→MT→HS或HS→MT→HS→MT),经深静脉快速滴注。给药后连续监测颅内压、平均动脉压(mean arterial pressure,MAP)、中心静脉压(central venous pressure,CVP),并记录有效降低颅内压持续时间(即用药后颅内压再次回升至20 mmHg的时间)、颅内压最大下降幅度及其时间;检测给药前及用药后1、3 h血钠的浓度和血浆渗透压。术后6个月随访,进行格拉斯哥评分(glasgow coma scale,GCS)。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件处理所得数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,进行成组设计,采用t检验、单因素方差分析处理所得数据。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3% HS与20% MT治疗后颅内压变化比较

术后患者快速静脉滴注两种脱水药物后,颅内压均较术前明显下降($P<0.05$)。使用3% HS共65次,使用20% MT共71次,两种药物降低颅内压的起效时间、持续时间及最大降幅比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1、2。

表1 3%HS与20%MT降低颅内压比较($\bar{x}\pm s$,$n=28$)

药物	起效时间(min)	最大降幅(mmHg)	药效持续时间(h)
3% HS	27.3±6.4	9.1±5.2	4.4±1.7
20% MT	28.6±8.5	8.7±4.9	4.2±2.3
P	0.059	0.070	0.063

2.2 MAP、CVP、血钠浓度和血浆渗透压的变化比较

两种脱水药物使用后,MAP、CVP均稍有波动,但差异并无统计学意义($P>0.05$)。20% MT治疗后患者血钠下降,3% HS治疗后血钠上升,两种药物使用后血钠浓度相较于使用前差异有统计学意义($P<0.05$)。两种脱水药物均可使患者血浆渗透压升高,与用药前相比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表 2 动脉瘤夹闭术后 3%HS、20%MT 治疗各时段颅内压、MAP、CVP、血钠浓度和血浆渗透压变化($\bar{x} \pm s$, $n=28$)

项目		颅内压(mmHg)		MAP(mmHg)		CVP(cmH_2O)		血钠浓度(mmol/L)		血浆渗透压(mOsm/L)	
		3% HS	20% MT	3% HS	20% MT	3% HS	20% MT	3% HS	20% MT	3% HS	20% MT
用药前		23.2 ±4.6	22.5 ±4.3	98 ±8.2	99 ±7.2	9.3 ±2.2	9.3 ±2.5	139.1 ±9.6	141.8 ±9.5	288.3 ±11.4	296.5 ±12.5
用药后	30 min	12.9 ±3.8	12.9 ±3.9	107 ±9.2	102 ±9.5	9.3 ±2.7	9.2 ±2.4				
	1 h	13.4 ±3.7	14.7 ±3.2	104 ±9.3	98 ±9.5	9.4 ±2.2	9.4 ±2.5	148.5 ±9.7	138.6 ±9.2	330.2 ±14.3	318.3 ±14.5
	2 h	14.7 ±3.6	15.8 ±3.2	103 ±9.5	98 ±9.4	9.6 ±2.3	9.6 ±2.3				
	3 h	15.7 ±3.2	16.4 ±2.7	101 ±9.6	97 ±9.1	9.6 ±2.2	9.5 ±2.3	142.5 ±8.6	136.3 ±9.1	312.3 ±11.8	300.8 ±12.8
	4 h	17.6 ±3.4	18.2 ±3.3	99 ±9.2	94 ±9.7	10.5 ±2.4	9.1 ±2.8				
P		0.004	0.017	0.063	0.065	0.055	0.012	0.034	0.023	0.028	0.037

2.3 并发症及随访结果

经脱水治疗期间,患者均未出现肺水肿、心功能衰竭、代谢性酸中毒、凝血功能异常、脑桥外髓鞘溶解综合征(extramedullary myelolysis syndrome, EPM)、脑桥中央髓鞘溶解症(central pontine myelin syndrome, CPM)等并发症。术后 6 个月随访,1 例患者因术后反复颅内感染放弃治疗,2 例植物样生存,3 例重度残疾,5 例患者日常生活需照料,19 例患者生活自理并可在保护下适当工作。术后 6 个月随访 GCS 8 分有 6 例,GCS 12 分有 3 例,GCS 13 ~ 15 分有 19 例。

3 讨论

HS 于 1988 年首次用于 MT 治疗无效的难治性颅内压升高[8]。根据 Monro-Kellie 原理,反射系数(reflection coefficient, RC)用来反映血脑屏障对各种物质的通透性,1RC 表示完全不能透过血脑屏障,0RC 表示可以完全渗透,MT 分子和 Na^+ 的 RC 值分别为 0.9 和 1,理论上 Na^+ 可构建完整的渗透梯度。使用 HS 有利于维持渗透压梯度,减少渗透性药物使用后出现的颅内压反跳效应。HS 使用早期主要是微循环的改变,血管内皮细胞及红细胞脱水,脑血管内径增加,血流阻力降低,脑血流量相应增加,当自身调节功能完整时,短暂的脑血流量增加并不会使颅内压升高,相反由于血流量增加可增加脑组织氧供,可启动脑血管的自身调节,代偿性引起血管收缩,减少脑血容量,从而降低颅内压[9]。此外,HS 通过在细胞间与血管内形成渗透梯度,调节水通道蛋白及相关离子转运蛋白等方式,改善创伤所致脑神经损伤区域的循环和氧合[10]。急性脑损伤后,机体嗜中性粒细胞激活,可以导致继发性炎症驱动的损伤。Ciesla 等[11]的研究表明,HS 可以通过直接或间接抑制中性粒细胞的激活、聚集和迁移,从而发挥抗炎作用。同时,小胶质细胞在中枢神经系统免疫方面也发挥着重要作用,HS 可以抑制脑缺血后小胶质细胞释放 IL-1β、TNF-α 等炎症因子[12]。HS 能下调促炎因子如肿瘤坏死因子、白细胞介素的产生,增加抗炎因子如 IL-4、IL-10 的生成[13]。信茜等[14]对 HS 免疫调节的进一步研究发现,其可通过调节免疫细胞、免疫活性物质分泌,减少器官损害,从而改善循环、降低术后认知障碍的发生率。MT 与 HS 虽都具有降低颅内压的效果,但 MT 针对术后脑水肿并无明显疗效,HS 不仅可以提高患者脑灌注压,同时还可以改善患者脑水肿[15]。

3% HS(渗透压 1 026 mOsm/L)与 20% MT(渗透压1 100 mOsm/L)具有相当的渗透剂量,故本研究选择 3% HS 与 20% MT 进行临床对比分析。结果显示,患者使用 HS 或 MT 后约 30 min 颅内压降至最低点,两者下降幅度无明显差异。在药效方面,MT 可维持正常颅内压 6.1 h,HS 可维持正常颅内压 7.5 h,随着时间延长颅内压逐渐回升,提示在使用降颅压药物后若患者颅内压升高需再次用药。本研究结果显示,快速静脉滴注 3% HS 与 20% MT,颅内压均明显下降,MAP 有小幅波动,但差异无统计学意义,与毛霄鹏等[16]的研究结果一致。在本研究中快速静脉滴注 3% HS 后 1、3 h所测血钠浓度与血浆胶体渗透压明显升高;快速静脉滴注 MT 后血钠浓度逐渐下降、血浆渗透压逐渐升高,其可能是两种药物脱水机制不同导致,MT 在肾小管周围形成浓度梯度,钠离子跟随多余的水分一并被排出,HS 通过刺激心房钠尿肽,起到排钠、排水的作用[17]。静脉滴注 20% MT 后血钠浓度逐渐降低,而静脉滴注 3% HS 后无低钠血症发生,提示动脉瘤夹闭术后出现低钠血症的患者不宜过量使用 MT,而 HS 中的钠离子可以在使血钠浓度升高的同时弥补因利尿作用丢失的钠离子,在一定程度上纠正术后低钠状态,但无论是使用 MT 或 HS 都应密切关注患者血电解质的变化。本研究中,使用 HS 的患者未出现急性心功能不全,住院期间血压均维持在正常水平,这可能与 HS 降颅压后引起反射性血压下降,从而降低心脏后负荷有关,但 HS 是否具有心脏保护效应尚需要进一步的研究证明。除单独使用 HS 外,3% HS 与利多卡因联用也被证明可以安全有效降低颅内压,但对于两者联用是否可以减少 HS 用量目前尚无统一结论[18]。研究期间,患者均未出现明显高钠血症、

EPM、CPM、代谢性酸中毒、凝血功能异常等并发症,出院后持续6个月随访未见明显后遗症,说明3% HS降低颅内压是安全的,与曾红科等[19]的研究结果一致。颅脑损伤术后常规使用颅内压监护仪,可快速、有效识别颅内高压事件,及时应用降颅内压药物,防止继发性损伤,改善预后[20]。Kostid等[21]研究发现,实施颅内压监测后患者生存率上升,给临床医生提供了客观的颅内压数值。胡康等[22]研究发现,术后使用颅内压监护仪与常规监测相比,能更及时反映患者病情变化,有助于提高患者临床疗效,且不会增加颅内感染并发症的发生率。本研究以颅内压大于20 mmHg,持续超过5 min记为颅内压增高事件,使用有创颅内压监护有效避免了分组误差,更客观地评价了HS与MT的脱水疗效,但研究中交替使用3% HS与20% MT无法对两种脱水药物总体的并发症发生率、生存率、病死率及预后进行比较,尚需多中心、规范、统一的临床随机对照试验来证实。

综上所述,对于行动脉瘤夹闭术后出现颅内高压的患者,3% HS和20% MT均可以安全有效降低颅内压,颅内压降低持续时间及下降幅度均无明显差异。考虑到术后血脑屏障的破坏,反复应用20% MT会增加颅内压反跳的风险,而HS具有优化血流灌注、调节免疫、重建神经化学通道等优点,故3% HS更适用于动脉瘤术后颅内压升高的蛛网膜下腔出血患者。

[参考文献]

[1] 孙 强,陈 磊.对比显微手术、介入治疗急性期颅内动脉瘤破裂的临床疗效[J].影像研究与医学应用,2018,2(3):165-166. doi:10.3969/j.issn.2096-3807.2018.03.107.

[2] 刘未光,赵艳梅.颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血术后不良危险因素研究进展[J].中国处方药,2019,17(1):13-14. doi:10.3969/j.issn.1671-945X.2019.01.009.

[3] 李兴泽,李国良,潘文勇,等.高渗盐水与甘露醇联合治疗重型颅脑损伤后颅内压增高的疗效[J].中国临床神经外科杂志,2019,24(1):50-52. doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.01.016.

[4] 张青和,姬婷婷,王光磊.20%甘露醇和3%高渗盐水对开颅手术患者血清电解质的影响[J].徐州医科大学学报,2019,39(3):198-202. doi:10.3969/j.issn.2096-3882.2019.03.010.

[5] 姚志刚,孙晓立,习志强,等.连续应用7.5%高渗盐水治疗重型颅脑损伤的临床观察[J].中国临床神经外科杂志,2008,13(4):205-207. doi:10.13798/j.issn.1009-153x.2008.04.028.

[6] 江稳强,张轶钦,曾红科.人血白蛋白防治脑水肿的现状与展望[J].中华急诊医学杂志,2016,25(12):1219-1222. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.12.001.

[7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国脑出血诊治指南(2019)[J].中华神经科杂志,2019,52(12):994-1005. doi:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.003.

[8] 赵金桂,罗 蓉.渗透性治疗在儿童颅内高压综合征中的应用与研究[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2019,15(3):239-244. doi:10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2019.03.002.

[9] Gden AT, Mayer SA, Connolly EJ. Hyperosmolar agentsinneurosurgical practice:the evolving role of hypertonic saline[J]. Neurosurgery,2005,57(2):207-215. doi:10.1227/01.NEU.0000217319.53708.BC.

[10] Tyagi R, Donaldson K, Loflus CM, et a1. Hypertonic saline:aclinical review[J]. Neurosurgrev,2007,30(4):277-290. doi:10.1227/01.NEU.0000217319.53708.BC.

[11] Ciesla DJ, Moore EE, Biffi WL, et al. Hypertonic saline attenuation of theneutrophil cytotoxic response is reversed upon restoration ofnormotonicity and reestablished by repeated hypertonic challenge[J]. Surgery,2001,129(5):567-575. doi:10.1067/msy.2001.113286.

[12] 朱高峰,邓医宇,江稳强,等.高渗盐水抑制肿瘤坏死因子-α表达与减轻脑水肿的相关性[J].实用医学杂志,2012,28(10):1618-1621. doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2012.10.015.

[13] Rizoli SB, Rhind SG, Shek PN, et al. The immunomodulatory effects of hypertonic saline resuscitation inpatients sustaining traumatich morrhagie shock:a randomized, controlled, double-blinded trial[J]. Ann Surg,2006,243(1):47-57. doi:10.1097/01.sla.0000193608.93127.b1.

[14] 信 茜,李亚南,张 琦,等.高渗盐水对免疫细胞调节效应的研究进展[J].细胞与分子免疫学杂志,2017,33(8):1146-1150. doi:10.13423/j.cnki.cjcmi.008414.

[15] 齐 波,苏殿下,王样瑞,高渗盐挤液治疗颅内高压的研究进展[J].实用医学杂志,2009, 75(13):2015-2017. doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2009.13.001.

[16] 毛霄鹏,冯东侠,叶富华,等.甘露醇和高渗盐水治疗外伤性脑水肿合并颅内高压的疗效[J].江苏医药,2007,33(5):452-454. doi:10.3969/j.issn.0253-3685.2007.05.009.

[17] Colton K, Yang S, Hu PF, et al. Intracranial pressure response after pharmacologic treatment of intracranial hypertension[J]. J Trauma Acute Care Surg,77(1):47-53. doi:10.1097/ta.0000000000000270.

[18] 王朝平,王 盛,王 安.高渗盐水联合利多卡因治疗颅内高压临床疗效观察[J].局解手术学杂志,2011,20(4):396-397. doi:10.3969/j.issn.1672-5042.2011.04.024.

[19] 曾红科,叶 珩,李 辉,等.高渗盐水在颅内高压治疗中的应用[J].中华急诊医学杂志,2004,13(4):264-266. doi:10.3760/j.issn:1671-0282.2004.04.016.

[20] Aries MJ, Czosnyka M, Budohoski KP, et al. Continuous determination of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury[J]. Critical Care Medicine,2012,40(8):2456-2463. doi:10.1097/CCM.0b013e3182514eb6.

[21] Kostid A, Stefanovid I, Novak V, el al. Prognostic significance intracranial pressure monitoring and intracranial hypertension in severe brain trauma patients[J]. Med Pregl,2011,64:461-465. doi:10.2298/mpns1110461k.

[22] 胡 康,王文浩,刘长春,等.颅内压监测与常规监测在重症颅脑外伤中的应用价值比较[J].局解手术学杂志,2017,26(11):807-809. doi:10.11659/jjssx.05E017089.

(编辑:刘 艺)