DOI: 10.16016/j.1000-5404.1996.06.013

高原急性创伤性脑水肿治疗的实验研究*

张可成 黄其林 杨 辉 刘 俊 何家全 (第三军医大学附属新桥医院脑外科)重庆,630037

提 要 评价20%甘露醇、7.5%盐水及综合药物治疗(50%葡萄糖,速尿,地塞米松)对高原急性创伤性脑水肿的治疗效果,探讨在野战环境下治疗高原创伤性脑水肿的可行方案及治疗时机。在减压舱中模拟海拔4 000 m高度,制作创伤性脑损伤动物模型,通过测量脑组织水含量、伊文思蓝含量,同时作头颅CT扫描及光镜观察脑损伤灶的病理变化,以评价脑损伤后不同时间、不同治疗方法对高原创伤性脑水肿的治疗效果。结果表明各治疗组对脑水肿均有一定的治疗作用。其中,甘露醇组和综合治疗组效果优于高渗盐水组;伤后2 h用药组优于4 h及8 h用药组。结果提示甘露醇依然是治疗高原创伤性脑水肿的有效药物,高渗盐水及综合药物治疗对高原创伤性脑水肿也有明显疗效;治疗时间越早,效果越好。在治疗高原创伤性脑水肿的同时,应重视高原环境对心、肺等重要脏器的损害,施以综合治疗方可获得良好效果。

关键词 脑水肿/治疗;高海拔;脑/损伤
中图法分类号 R742

研究表明,高原急性创伤性脑水肿较之平原具有水肿出现时间早、程度重、持续时间长等特点。如何防治创伤后脑水肿的发生、发展,减轻脑水肿引起的一系列病生变化已成为高原寒冷及野战条件下能否提高此类伤员存活率及生存质量的关键。平原上常规使用的药物治疗手段在高原是否仍然适用,高原创伤性脑水肿的治疗有何特点等,迄今未见有关文献报道。本研究旨在通过制作高原急性创伤性脑损伤动物模型,采用甘露醇、高渗盐水及综合治疗等方法进行治疗,观察各组的治疗效果,比较伤后不同时间用药以及不同治疗方案对脑水肿的疗效,筛选在野战环境中适宜的治疗方法。

1 材料与方法

1.1 动物及分组

选用新西兰种白兔,体重2.0 kg~2.5 kg,雌雄不限,随机分成对照组和治疗组。治疗组再分成甘露醇组、高渗盐水组和综合治疗组,分别于伤后2、4、8 h开始治疗,治疗后12、24 h断头取材,对照组根据治疗组动物取材时间(即伤后14、16、20、26、28、32 h)分组,每组6只。全部24组共144只动物。

1.2 动物模型制作

预先将动物放入减压舱(压力61.7 kPa,相当于海拔4 000 m)习服喂养24 h,3%戊巴比妥钠30 mg/kg耳缘静脉注射麻醉后,改良Feeney's法[2],用落体造成右顶部局限性脑挫裂伤,致伤冲量1 200 g·cm,牙科水泥封闭骨孔,缝合头皮。

1.3 治疗方法

头皮输液针经耳缘静脉穿刺建立治疗通道。① 甘露醇组:20%甘露醇1.0 g/kg体重静脉缓慢注射,每3 h重复给药一次;② 高渗盐水组:7.5%盐水4 ml/kg体重,静脉给药,每3 h重复给药一次;③ 综合治疗组:50%葡萄糖(1.0 g/kg体重)与速尿(0.5 mg/kg体重)2 h交替静脉给药,同时,首剂地塞米松5 mg/kg体重静脉注射给药,以后每4 h重复给药1 mg/kg体重维持;④ 对照组致伤后不作任何治疗。

1.4 检测指标

1.4.1 脑组织水含量测定 取挫伤区边缘组织一块,采用干湿重法测脑水含量,即

$$\text{脑组织水含量}(\%)=\frac{\text{湿重}-\text{干重}}{\text{湿重}}\times 100\%$$

1.4.2 伊文思蓝(Evan's blue, EB)含量及染色范围测定 处死动物前2 h经耳缘静脉注射3% EB 30 mg/kg体重,断头取脑后肉眼观察挫伤区脑表面EB染色范围,测量蓝染区最大径和最小径,计算脑表面蓝染面积;取蓝染区组织一块,分析天秤(分度值0.1)称重,100 mg组织加入3 ml甲酰胺(上海试剂一厂产品),标本在50℃条件下避光静置24 h,浸出液用荧光分光光度计测定荧光强度,根据标准曲线计算EB含量,单位为μg/mg组织。

1.4.3 CT扫描 以致伤区中央为基点冠状扫描,测量致伤区中央部位CT值及健侧同部位CT值,分析CT图像。

1.4.4 病理检查 取伤灶边缘区域脑组织块做HE染色光镜检查。

1.5 统计学处理

采用计算机统计程序包作双因素方差分析,显著水平为$P<0.05$。

2 结果

2.1 伤后不同时间用药后脑组织水含量变化

脑损伤后,随着时间延长,对照组脑水含量逐渐增加,伤灶周围脑水含量增加的程度大于健侧($P<0.05$)。伤后20 h,伤

* 全军"八五"攻关项目

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

周脑水含量平均增加 5.47%,健侧平均增加 3.02%,32 h后,伤侧平均增加 10.09%,健侧平均增加 6.38%,治疗组脑水含量低于对照组($P<0.05$)。甘露醇组和综合治疗组比较,伤后 2 h用药,12 h及 24 h取材,脑水含量差异不显著,4 h及 8 h用药后 24 h取材,综合治疗组脑水含量高于甘露醇组($P<0.05$);而高渗盐水组和甘露醇组比较,伤后不同时间用药其脑水含量均高于甘露醇组($P<0.05$)。而高渗盐水组与综合治疗组比较,伤后 4 h及 8 h用药后 24 h取材,高渗盐水组脑水含量高于综合治疗组($P<0.05$)。从伤后用药时间看,伤后 2 h用药组,脑水含量低于伤后 4 h及 8 h用药组($P<0.05$),而伤后 4 h与 8 h用药组比较,4 h用药组脑水含量低于 8 h用药组($P<0.05$)。说明脑损伤后,治疗时间越早,脑水含量越低,甘露醇组及综合治疗组疗效优于高渗盐水组,其中,以甘露醇组疗效较好。结果见表 1。

表 1　伤后不同时间用药后 12 24 h伤侧脑组织水含量(%,$\bar{x}\pm s$)

Tab 1　Cerebral water content around contusions at 12 h, 24 h after varing time of treatment following brain injury (%, $\bar{x}\pm s$)

Group	n	2 h		4 h		8 h	
		12 h	24 h	12 h	24 h	12 h	24 h
Control	6	77.41± 1.71	85.12± 1.46※	78.83± 1.81△	86.12± 1.87※△	82.48± 2.34☆	87.50± 1.88※△☆
M	6	69.33± 2.57※	73.32± 1.04※×	71.43± 2.61△×	74.48± 2.33※△	72.36± 1.55※☆△	76.25± 2.45※△☆
HS	6	71.61± 1.70※♀	76.70± 2.94※♀※	72.65± 1.95※♀△	77.97± 2.21※※△	74.62± 1.87※♀△	80.75± 2.45※※△☆
C	6	70.25± 1.01※	74.25± 2.24※※	71.82± 2.75※△	75.77± 2.04※↑※△	73.85± 2.45※↑♀☆△	77.35± 5.25※↑△☆

M: mannitan; HS: hypertonic saline; C: combined treatment; ※: $P<0.05$ *vs* 12 h; △: $P<0.05$ *vs* 2 h; ☆: $P<0.05$ *vs* 4 h; ×: $P<0.05$ *vs* control; ♀: $P<0.05$ *vs* M; ↑: $P<0.05$ *vs* HS

2.2　伤后不同时间用药后脑组织 EB含量及染色范围

脑损伤后,对照组伤灶脑组织 EB含量随时间延长而增加,在脑表的染色范围也逐渐增大。伤后 14 h, EB含量平均达 3.49 mg/g(μg/mg)组织,20 h为 5.52 mg/g(μg/mg)组织,32 h后平均达 9.78 mg/g(μg/mg)组织。治疗组脑组织 EB含量明显低于对照组($P<0.05$),其中,甘露醇组 EB含量最低,染色范围最小;综合治疗组其次,高渗盐水组较差。结果见表 2、3。

表 2　伤后不同时间用药后 12 24 h脑组织 EB含量(w_B/μg mg^{-1})($\bar{x}\pm s$)

Tab 2　Cerebrale EB content around contusions at 12 h, 24 h after varing time of treatment following brain injury (w_B/μg mg^{-1}) ($\bar{x}\pm s$)

Group	n	2 h		4 h		8 h	
		12 h	24 h	12 h	24 h	12 h	24 h
Control	6	3.49± 0.95	5.98± 0.44○	4.38± 0.79▲	6.39± 1.16○	5.52± 1.96▲●	9.78± 0.77○●
M	6	1.23± 0.33※	2.44± 0.16※○	2.18± 0.38※▲	3.22± 0.27※○▲	3.45± 0.44※▲●	4.49± 0.43※○▲●
HS	6	1.98± 0.43※	3.11± 0.12※△○	2.80± 0.51※△▲	3.98± 0.45※△○▲	3.92± 0.30※▲●	5.55± 0.45※△○▲●
C	6	1.44± 0.40※	2.76± 0.24※○	2.37± 0.57※△▲	3.65± 0.52※△○●	3.53± 0.45※▲●	4.95± 0.36※○☆▲●

※: $P<0.05$ *vs* control; △: $P<0.05$ *vs* M; ☆: $P<0.05$ *vs* HS; ○: $P<0.05$ *vs* 12 h; △: $P<0.05$ *vs* 2 h; ●: $P<0.05$ *vs* 4 h

表 3　伤后不同时间用药后 12 24 h脑表面 EB染色范围(A/mm^2)($\bar{x}\pm s$)

Tab 3　EB stain areas of cerebral surface at 12 h, 24 h after varing time of treatment following brain injury (A/mm^2) ($\bar{x}\pm s$)

Group	n	2 h		4 h		8 h	
		12 h	24 h	12 h	24 h	12 h	24 h
Control	6	118.33± 24.10	124.67± 19.34	148.17± 15.85△	178.16± 30.46△	163.33± 18.18△	181.17± 42.29△
M	6	82.83± 10.93※	89.67± 14.56※	97.33± 9.09※	102.67± 14.12※	131.00± 12.88※△●	147.83± 17.65※△●
HS	6	93.67± 12.61※	96.17± 8.01※	108.67± 10.25※	113.33± 19.21※	138.00± 11.73※△●	142.17± 17.88※△●
C	6	86.66± 8.54※	99.33± 14.94※	108.00± 13.08※	104.00± 14.58※	128.67± 18.92※△●	149.00± 17.29※○●△

※: $P<0.05$ *vs* control; ○: $P<0.05$ *vs* 12 h; △: $P<0.05$ *vs* 2 h; ●: $P<0.05$ *vs* 4 h

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

2.3 头颅 CT扫描结果

从 CT图像上看,伤后 14 h~ 26 h后,对照组伤灶及其周围表现为高密度影, 26 h后,逐渐过渡到低密度影;而治疗组伤后 14 h~ 20 h,呈高密度或混杂密度影, 26 h后,即逐渐过渡到等密度或低密度影。治疗组之间 CT图像差异不明显。测量伤灶及健侧脑组织 CT值发现,伤后早期对照组伤灶及健侧脑组织 CT值升高, 18 h后,伤灶 CT值即逐渐减低, 20 h后, CT值已明显低于健侧, 32 h后,伤灶脑组织 CT值平均为 9.3± 3.1 H,健侧为 21.3± 3.1 H。治疗组脑组织 CT值变化:伤后 16 h内, CT值升高,其程度低于对照组, 20 h后, CT值也呈减小趋势,其变化程度小于对照组; 32 h后,甘露露组、高渗盐水组、综合治疗组伤灶周围脑组织 CT值分别为 15.6± 3.1 H, 13.6± 2.4 H, 14.5± 1.9 H。

2.4 病理改变

光镜下对照组伤后 14 h~ 20 h,可见间质轻、中度疏松,神经细胞肿胀,空泡样变性,神经元尼氏体溶解,细胞间隙增宽,点、片状出血;26 h~ 32 h后,上述病变加重,血管腔闭塞,可见片状神经细胞变性、坏死,炎性细胞浸润。治疗组伤后病变程度普遍较对照组轻。伤后 32 h,可见间质轻、中度疏松,细胞间隙增宽,部分小血管腔闭塞;神经细胞肿胀,胞浆空泡样变,有点、片状神经细胞变性、坏死。

3 讨论

3.1 不同治疗方法对脑水肿疗效的评价

创伤性脑水肿的主要表现是脑实质水分过多导致的脑容积增大与颅内压 (ICP)增高。ICP增高到一定程度又将造成脑灌注压降低,脑组织进一步缺血、缺氧,脑循环和代谢功能损害,脑水肿加重,形成恶性循环[1,5]。终止这一循环的关键在于缩减脑体积,控制 ICP增高。针对创伤性脑水肿发生机理的各种学说,目前已研制出一些治疗创伤性脑水肿有效的药物,如自由基清除剂、钙拮抗剂、神经内分泌治疗药物,以及以降低能耗为特征的巴比妥类药物等。这些药物在减轻脑水肿,降低 ICP方面虽取得了一定效果,部分药物还展示出良好的应用前景,但许多药物产生的严重副作用,或因应用条件限制,或因价格昂贵等,推广应用尚待时日[3]。因此,作为经典的,也是最基本的治疗方法之一—— 高渗性脱水药物及利尿药物的应用仍然具有不可替代的地位。临床实践证明,各种高渗性脱水药物中,甘露醇因其脱水作用发生快而强,持续时间长,副作用小等优点,一直是脑水肿脱水治疗的首选药物。近年的研究表明,甘露醇还是良好的自由基清除剂,能对抗细胞脂膜和亚细胞器的过氧化,具有良好的脑保护作用[4]。然而,在高原寒冷条件下,尤其是野战环境中,甘露醇极易结晶析出;加之,甘露醇的需要量大,而高原的运输极其困难,且高原颅脑损伤并发休克的发生率也高,诸多因素均限制了甘露醇的正常使用。为此,我们采用 7.5% 盐水,这种既能扩容,又能选择性脱水的高渗溶液[6],同时,设置以 50% 葡萄糖、速尿及地塞米松为组合的综合治疗组,观察它们对高原创伤性脑水肿的治疗作用,并与甘露醇比较,以筛选适合高原寒冷条件及野战环境中使用的脱水治疗方案。结果发现,脑损伤后各治疗组脑组织 EB含量及其在脑表的染色范围均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。病理结果也证实,脑损伤程度轻于对照组,说明三种治疗方法对高原创伤性脑水肿均有治疗作用,甘露醇的脱水效果优于高渗盐水和综合治疗组,而综合治疗组又好于高渗盐水组,其原因可能与甘露醇及综合治疗组药物除了渗透性脱水外,尚有清除自由基、稳定细胞膜、降低膜通透性等功能有关,而高渗盐水除了渗透性脱水作用外,目前在保护细胞结构与功能方面的作用尚不清楚。

3.2 伤后不同时间用药对脑水肿治疗效果的影响

高原创伤性脑水肿较之平原,具有脑水肿出现时间早、持续时间长,程度重的特点。伤后 4 h脑组织即发生明显水肿, 12 h后,出现毛细血管腔塌陷等。为了探索高原创伤性脑水肿最佳治疗时机,本实验选择在伤后 2、4、8 h,也即脑水肿高峰前期及高峰期,开始用药治疗,比较不同用药时间对治疗效果的影响,结果表明,脑损伤后用药时间越早,治疗效果越好。有研究认为,脑损伤初期,损伤部位及其周围的一些神经细胞尚处于可逆状态,随着继发性脑损害的发生与发展,局部缺血、缺氧进一步加重,膜离子通道改变,在各种有害因素的持续作用下,这部分细胞的病理损害将逐渐转变为不可逆性,终致细胞死亡。这一时期,如能尽早清除各种继发性损害因素,采取积极地保护性措施,则有望使这些细胞逆转而存活,甚至完全恢复功能。本实验结果也符合这一观点,说明脑损伤后,开始治疗的时间早晚,直接关系到治疗的成败,应引起足够的重视。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3.3 高原脑水肿的治疗,应重视对全身情况的影响

高原创伤性脑水肿的发生并非孤立的事件。事实上,高原缺氧条件下的各种病生改变造成的心、肺、肾等重要脏器的病理损害往往成为影响脑水肿治疗成败的决定因素。高原创伤性脑水肿发生、发展的过程,实际上也是全身脏器遭受损害的过程[7]。本研究过程中,3只动物在习服喂养过程中死亡,实验的初期,采用 7.5%盐水 6 ml/kg体重治疗,结果 18只动物中有 12只在用药后 6 h~ 12 h内死亡,改为 4 ml/kg体重后,死亡率明显降低(6/36)。治疗过程中甘露醇组死亡 4只,综合治疗组 3只,对照组 7只。对死亡动物的尸解发现,多数动物肉眼下双肺体积增大、重量增加,肺表面可见点、片状出血,切面上有较多泡沫状液流出;心腔扩大,以右室扩大尤为明显,室壁变薄,说明多数动物可能死于水肿和/或心衰。由此看来,在治疗高原创伤性脑水肿的同时,必须考虑到其他脏器,尤其是心、肺等重要脏器可能存在的损害,施以综合治疗,方可获得良好的效果。

参考文献

1 Kimelberg H K. Current concepts of brain edema. J Neurosurg, 1995; 83(12): 1051

2 Feeney D M, Boyeson M G, Linn R T. Responses to cortical injury: Ⅰ. methodology and local effects of contusions in the rat. Brain Res, 1981; 211(1): 67

3 刘卫平.颅脑损伤、脑水肿的药物治疗.国外医学:神经病学 神经外科学分册, 1993; 20(2): 189

4 薛庆澄主编.神经外科学.天津:天津科学技术出版社, 1990: 124~ 126

5 Dietrich W D, Alonso O, Halley M. Early microvascular and neuronal consequence of traumatic brain injury: a light and electron microscopic study in rat. J Neurotrauma, 1994; 13(2): 289

6 Wisner D, Schuster L, Quinn C. Hypertonic saline resuscitation of head injury: effect on cerebral water content. J Trauma, 1990; 30(1): 75

7 王德文.高原环境对人体的影响.人民军医, 1992; (3): 6

(收稿: 1996-04-10;修回: 1996-06-20)

(编辑　冷怀明)

An experimental study on the treatment of acute traumatic brain edema at high altitude

Zhang Kecheng, Huang Qilin, Yang Hui, Liu Jun, He Jiaquan (Department of Neurosurgery, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 630037)

Abstract To evaluatins the therapeutic effects of 20% mannitol, 7.5% hypertonic saline and combined medication (50% glucose, furosemide and dexamethasone) on acute traumatic brain edema (TBI) at high altitude and explore the feasibility and time of medication to victims of acute traumatic brain edema in the battle field, animal model of mechanical brain injury was established in decompression chamber simulating 4 000 m altitude, the contents of water and Evan's blue (EB) in the brain tissue were measured and the pathological changes of the injured area were observed with CT scanning and optical microscopy to evaluate the therapeutic effects of different medication methods on the brain injury at different time posttrauma. It showed that all the three medication methods exerted therapeutic effects on brain edema. The effects of mannitol and combined medication were better than those of hypertonic saline and the early the medication was conducted posttrauma, the better results achieved. It suggests that mannitol is still an effective medicine to treat traumatic brain edema at high altitude and the treatment should be started as early as possible. During the treatment, the functions of the vital organs such as heart and lung must be monitored and comprehensive measures should be undertaken to achieve better results.

Key words brain edema/TH; high altitude; brain/IN

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net