

甘露醇和高渗盐水缓解家兔颅内高压的效果比较

刘书琴¹, 章科娜¹, 郑慧霞¹, 梅汝焕¹, 张 雄¹, 丁悦敏²

(1. 浙江大学医学院基础医学系, 浙江 杭州 310058;

2. 浙江大学城市学院生物技术系, 浙江 杭州 310015)

[摘要] **目的:**比较等渗透摩尔浓度的20%甘露醇和7.5% NaCl溶液降低颅内高压的效果,以及比较等体积量的高渗盐水7.5% NaCl溶液和23.4% NaCl溶液降低颅内高压的效果。**方法:**通过侧脑室插管灌注恒定压力的人工脑脊液建立家兔颅内高压模型,观察一定剂量的上述三种高渗溶液,分别对颅内高压家兔的平均动脉压、呼吸频率、潮气量、人工脑脊液灌流速度和脑含水率的影响。**结果:**当颅内压力从15 cmH₂O升高到75 cmH₂O时,家兔的平均动脉压升高,潮气量降低;经上述三种高渗溶液分别治疗后,家兔的平均动脉压,呼吸频率和潮气量在颅内高压前后的变化率与对照模型组比均无显著差异;经20%甘露醇5 ml/kg体重治疗或23.4% NaCl溶液2.2 ml/kg体重治疗后,颅内高压家兔的人工脑脊液灌流速度显著增加,脑含水率显著地降低,但两高渗溶液之间没有效应的差异;与对照组相比,7.5% NaCl溶液不能明显改变脑脊液的灌流速度和脑含水率。**结论:**在等渗透摩尔浓度下,20%甘露醇降颅内高压的效果要优于7.5% NaCl溶液;使用更高渗透摩尔浓度的高渗盐水23.4% NaCl溶液,能有效地降低颅内高压,可以替代甘露醇。

[关键词] 颅内高压/药物疗法;甘露醇/治疗应用;脑水肿/治疗;盐水,高渗/治疗应用;盐水,高渗/投药和剂量

[中图分类号] R 651.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2012)02-0166-05

Comparison of mannitol and hypertonic saline in treatment of intracranial hypertension of rabbits

LIU Shu-qin¹, ZHANG Ke-na¹, ZHENG Hui-xia¹, MEI Ru-huan¹, ZHANG Xiong¹, DING Yue-min²

(1. Department of Basic Medicine, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China;

2. Department of Biotechnology, Zhejiang University City College, Hangzhou 310015, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the effects of mannitol and hypertonic saline (HS) in treatment of intracranial hypertension (ICH) of rabbits. **Methods:** The animal mode of ICH was established by perfusing artificial cerebrospinal fluids (aCSF) with controlled pressure into the cerebral ventricles of rabbits. The mean arterial pressure, respiratory rate, tidal volume, perfusion rate of aCSF and water content of cerebrum were investigated in rabbits with ICH after a single bolus of 20% mannitol (5 ml/kg), 7.5% HS (2.2 ml/kg) or 23.4% HS (2.2 ml/kg). **Results:** After the intracranial pressure was elevated

收稿日期:2011-04-18 修回日期:2011-05-26

基金项目:浙江省自然科学基金(Y2100508);浙江省教育厅项目(Y200909874);浙江大学医学院第14期SRTP.

作者简介:刘书琴(1986-),女,硕士生.

通讯作者:张 雄(1973-),男,副教授,主要从事神经损伤与修复研究;E-mail:xiongzhang@zju.edu.cn

from 15 cmH₂O to 75 cmH₂O, the mean arterial pressure was increased and the tidal volume was decreased. After treatment by 20% mannitol, 7.5% HS or 23.4% HS, the increased percentage of mean arterial pressure and the decreased percentage of tidal volume were similar to the changes in control group. However, the perfusion rate of CSF was increased and water content of cerebrum was decreased after treatment by either 20% mannitol or 23.4% HS, but not by 7.5% HS. No different effects were found between 20% mannitol and 23.4% HS. **Conclusions:** With the similar osmotic burden, 20% mannitol is more effective in treating ICH than 7.5% HS. With higher osmotic load, the efficacy of HS is enhanced, and 23.4% HS may be used as an alternative to mannitol in treatment of ICH.

[**Key words**] Intracranial hypertension/drug ther; Mannitol/thera use; Brain edema/ther; Saline solution, hypertonic/thera use; Saline solution, hypertonic/admin

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2012, 41(2):166-170.]

各种病因诱导的脑水肿或脑脊液积聚均可造成急性颅内高压。颅内高压可降低脑的灌注压,引起继发性的脑缺血,严重的颅内高压甚至会导致脑疝而致患者的呼吸和循环衰竭。目前,降低颅内高压的首选方案是建立跨血脑屏障的渗透梯度以减少脑组织含水量,甘露醇和高渗盐水是使用的两种主要的高渗脱水剂,但由于两者均无统一的剂量使用标准,不同的机构和个人对它们降低颅内压力效果的认识存在着很大的分歧。2007年版的美国创伤性脑损伤救治指南认为,甘露醇能降低创伤性颅脑损伤引起的颅内高压,但高渗盐水效果不确定^[1]。而Kamel等^[2]和White等^[3]综合了大量临床数据认为,高渗盐水比甘露醇的降颅内压效果好。2010年Hays等^[4]对全美神经急症学会的医师进行调查,发现首选高渗盐水或甘露醇治疗颅内高压的医师分别是54.9%和45.1%,医师完全凭个人的经验和喜好而选择高渗脱水剂。因此,有必要在等渗透摩尔浓度的条件下比较当前最常使用的高渗盐水7.5% NaCl溶液与20%甘露醇降颅内高压的效果。并且,在等体积量的条件下,明确是否更高摩尔浓度的高渗盐水23.4% NaCl溶液降颅内高压的效果要好于7.5% NaCl溶液。

1 材料与方法

1.1 动物及实验分组 家兔,雌雄不限,体重(2.33±0.22)kg,由浙江大学实验动物中心提

供,术前12h禁食,自由饮水。家兔随机分成5组:正常颅内压力组,给予5ml/kg体重生理盐水对照的颅内高压模型组,颅内高压经20%甘露醇以5ml/kg体重静脉注射组,颅内高压经7.5% NaCl溶液以2.2ml/kg体重静脉注射组,颅内高压经23.4% NaCl溶液以2.2ml/kg体重静脉注射组。其中,甘露醇和7.5% NaCl溶液采用不同的注射剂量是为了确保单位体重的家兔在体内能获得等渗透摩尔浓度的溶质,所有溶液均在2min内注射完。每组5只动物。

1.2 颅内高压模型的建立 参照文献^[5],家兔耳缘静脉注射氨基甲酸乙酯1g/kg体重进行麻醉,室温下分别经气管插管和一侧股动脉插管监测潮气量,呼吸频率和动脉血压,同时监测肛温。头部经立体定位仪固定,沿颅骨正中矢状缝切开皮肤,暴露颅骨和颈后肌群,用一钝性穿刺针在第一颈椎与颅骨之间经枕骨大孔刺入小脑延髓池,监测颅内压力。在Sawyer图谱的指导下,以冠状缝和矢状缝的交点为零点,在零点前1mm,矢状缝右侧3mm处钻孔,静脉留置针从脑表面垂直向下刺入5mm进入右侧侧脑室,牙科水泥封口固定,留置针尾端连接装有人工脑脊液的灌流瓶。人工脑脊液的组成为(mmol/L):NaCl 145, KCl 3.0, CaCl₂ 1.5, MgCl₂ 1.8, pH值为7.35。通过改变灌流瓶内的液面与侧脑室顶平面之间的高度差可调节颅内压力,用以建立颅内高压模型。术中出现大出血或体温不恒定者舍弃。

1.3 脑含水率的测定 家兔在建立颅内高压后 90 min, 迅速断头, 开颅取大脑, 用滤纸吸干脑表面血液, 称湿重。然后把家兔大脑放置于 110℃ 烘箱烘烤 24 h, 称得干重。根据公式: 含水率 = (湿重 - 干重) / 湿重 × 100%, 计算脑含水率。

1.4 数据分析 所有数据以均数 ± 标准差表示, 为了消除家兔个体差异, 血压和呼吸指标进行了数据百分化转换。应用 SigmaStat 统计软件对数据做单因素方差分析, 两两比较采用 Student-Newman-Keuls 检验, 以 $P < 0.05$ 表示差异显著, $P < 0.01$ 表示差异非常显著。

2 结果

2.1 家兔颅内高压的建立 在本实验条件下, 测得家兔麻醉状态下的颅内压力值为 $(10.75 \pm 4.36) \text{ cmH}_2\text{O}$ 。为了平衡所有家兔的起始颅内压力, 把灌流瓶的高度控制在 15 cm 建立的颅内压力值作为正常的颅内压对照, 尔后逐步升高灌流瓶, 发现灌流瓶高度在 15 cm ~ 95 cm 范围内, 测得的颅内压力值与灌流瓶高度呈直线正相关, 相关系数 $r = 0.9998 \pm 0.2523$, $P < 0.01$ 。并且, 可通过拟合的直线公式: 颅内压力 (cmH_2O) = $0.92 \times \text{灌流瓶高度}(\text{cm}) + 3.22$, 用灌流瓶的高度计算颅内压力值。既然灌流瓶的高度能精确地控制家兔的颅内压力, 本研究采用灌流瓶高度代表相应的颅内压力值。

2.2 颅内压力变化对血压和呼吸的影响 为了了解家兔对颅内高压的敏感性, 我们观察了家兔的平均动脉压、呼吸频率和潮气量随颅内压力升高的变化。结果发现, 随着灌流瓶的升高, 家兔的平均动脉压和呼吸频率均逐渐升高, 而潮气量则逐渐降低, 当灌流瓶高度达到 75 cm ~ 95 cm 时, 平均动脉压和潮气量均比灌流瓶高度为 15 cm 时有显著改变 ($P < 0.05$)。而当灌流瓶高度超过 95 cm 时, 大部分家兔出现爆发式的呼吸增强, 并很快转为呼吸衰竭 (如图 1)。所以, 本研究把灌流瓶高度控制在 75 cm 以建立严重的颅内高压模型, 这样可避免家兔由于过高的颅内压力导致呼吸衰竭。

2.3 三种高渗溶液对颅内高压期的血压和呼吸的影响 为了衡量 20% 甘露醇、7.5% NaCl

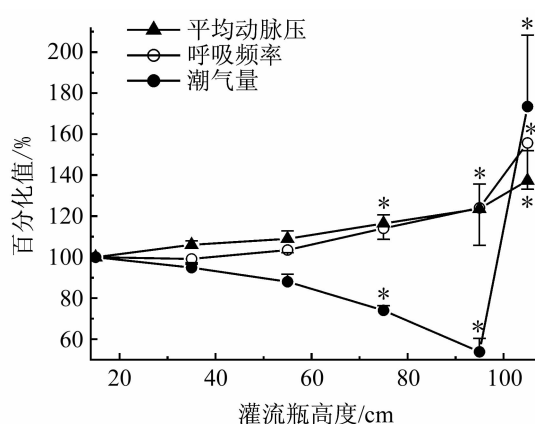


图1 颅内高压对家兔平均动脉压和呼吸的影响

Fig. 1 Effect of intracranial hypertension on mean arterial pressure, respiratory rate and tidal volume of rabbits

溶液和 23.4% NaCl 溶液对颅内高压期家兔血压和呼吸的改善作用, 在建立家兔的颅内高压后, 分别静脉注射三种高渗溶液, 观察平均动脉压、呼吸频率和潮气量在颅内高压前后的变化率。结果发现, 三种高渗溶液均不能逆转颅内高压所致的平均动脉压和呼吸频率的增加、潮气量的减少, 与仅给予生理盐水的模型组相比, 效果无显著性差异 ($P > 0.05$, 图 2)。

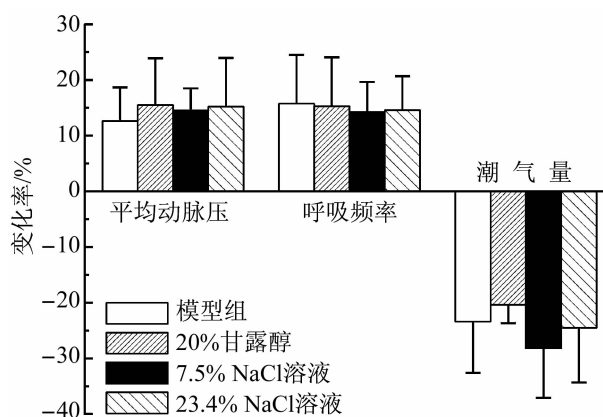


图2 高渗溶液对家兔颅内高压所致的平均动脉压升高和呼吸变化的影响

Fig. 2 Effect of hypertonic solutions on increased mean arterial pressure, increased respiratory rate and decreased tidal volume during intracranial hypertension

2.4 三种高渗溶液对脑脊液灌流速度的影响

家兔分别经三种高渗溶液静脉注射,观察灌流瓶升高到75 cm后的第一个30 min内灌流瓶中人工脑脊液的减少量,计算平均灌流速度。结果发现,颅内高压模型组的灌流速度为 (0.50 ± 0.25) ml/min,20%甘露醇和23.4% NaCl溶液治疗组的灌流速度分别达到 (1.15 ± 0.38) ml/min和 (1.04 ± 0.52) ml/min,均比模型组有显著地增加($P < 0.05$),说明两者均能促进液体从脑组织重吸收。而7.5% NaCl溶液治疗组的灌流速度与模型组相比无显著差异($P > 0.05$)。

2.5 三种高渗溶液对脑含水率的影响 本实验测得的正常家兔大脑的含水率为 $(78.50 \pm 0.44)\%$ 。在经过持续的颅内高压90 min后,家兔大脑含水率达到了 $(79.40 \pm 0.24)\%$,比正常组显著升高($P < 0.05$)。经20%甘露醇和23.4% NaCl溶液治疗后,家兔大脑含水率分别降到 $(78.70 \pm 0.57)\%$ 和 $(78.64 \pm 0.39)\%$,比模型组显著地下降($P < 0.05$),7.5% NaCl溶液治疗组的脑含水率与模型组相比无显著差异($P > 0.05$)。

3 讨论

急性的颅内压力增高往往是由于血液中的水通过血脑屏障进入脑内造成的。因为在容积相对恒定的颅腔内脑组织体积不能扩展,这些积聚的水分就会造成颅内高压,所以,清除这些水分是降低颅内高压的最直接手段。由于甘露醇和NaCl均不能自由地通过血脑屏障^[6],临床上通常利用高渗的甘露醇或高渗盐水来增加血液的渗透压,从而阻止水分继续渗进脑组织和促进水分重吸收。目前高渗盐水和甘露醇谁能更明显地降低颅内压力一直存在争论^[7-8],所以,本研究选用了广泛使用的高渗盐水7.5% NaCl溶液与20%甘露醇进行比较。由于20%甘露醇和7.5% NaCl溶液分别可产生1098 mOsm和2566 mOsm的渗透压^[3],为了平衡两者本身的渗透压差异,我们在血脑屏障完整的动物模型上分别给予了等渗透摩尔浓度的剂量。结果显示,20%甘露醇在给药后的30 min内能显著地促进水分的重吸收,降低脑的含水

率,而7.5% NaCl溶液却没有作用。说明在等渗透摩尔浓度下,20%甘露醇降颅内高压的效果要好于高渗盐水。

一直以来,甘露醇被临床作为降颅内高压的“金标准”^[9],但它引起的一些副作用使近年来越来越多的人倾向于使用高渗盐水来替代^[10],可是选用何种浓度的高渗盐水和采用何种剂量却一直没有统一的标准,这也造成了目前临床疗效的不确定和多样化^[11]。如Cooper等^[12]用7.5% NaCl溶液,对226例颅脑损伤伴低血压的患者进行入院前的治疗,发现并不能改善患者的格拉斯哥评分和神经学症状,与本研究得出的7.5% NaCl溶液没有作用相近。但我们的结果也显示,当采用更高渗透摩尔浓度的23.4% NaCl溶液后,能产生与20%甘露醇相似的降颅内高压效应,这一结果与Ware等人的临床报道相似^[13]。说明高渗盐水可以替代甘露醇用于降低颅内高压,但是在给药时,应当采用比甘露醇更高的渗透摩尔浓度和使用较高的剂量,这样才能充分发挥它降颅内高压的效应。

综上所述,在较低浓度的等渗透摩尔浓度下,20%甘露醇比高渗盐水有更好的降颅内压力的效果,甘露醇仍不失为治疗颅内高压的高效脱水剂;在采用较高渗透摩尔浓度和相对较大剂量的前提下,高渗盐水可以替代甘露醇治疗颅内高压。

References:

- [1] BRATTON S L, CHESTNUT R M, GHAJAR J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy [J]. *J Neurotrauma*, 2007, 24 Suppl 1: S14-20.
- [2] KAMEL H, NAVI BB, NAKAGAWA K, et al. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: A meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(3): 554-559.
- [3] WHITE H, COOK D, VENKATESH B. The use of hypertonic saline for treating intracranial hypertension after traumatic brain injury [J]. *Anesth Analg*, 2006, 102(6): 1836-1846.
- [4] HAYS A N, LAZARIDIS C, NEYENS R, et al.

- Osmotherapy: Use Among Neurointensivists [J]. **Neurocrit Care**, 2011, 14(2):222-228.
- [5] ZHOU Guang-xing, GAO Cheng, XU Ping, et al (周光兴, 高 诚, 徐 平, 等). **Replication Methodology of Animal Models for Human Disease** (人类疾病动物模型复制方法学) [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technological Literature Publishing House, 2008:261. (in Chinese)
- [6] BANKS C J, FURYK J S. Review article: hypertonic saline use in the emergency department [J]. **Emerg Med Australas**, 2008, 20(4):294-305.
- [7] SAKELLARIDIS N, PAVLOU E, KARATZAS S, et al. Comparison of mannitol and hypertonic saline in the treatment of severe brain injuries [J]. **J Neurosurg**, 2011, 114(2):545-548.
- [8] KERWIN A J, SCHINCO M A, TEPAS J J 3RD, et al. The use of 23. 4% hypertonic saline for the management of elevated intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury: a pilot study [J]. **J Trauma**, 2009, 67(2):277-282.
- [9] INFANTI J L. Challenging the gold standard: should mannitol remain our first-line defense against intracranial hypertension [J]. **J Neurosci Nurs**, 2008, 40(6):362-368.
- [10] RANGEL-CASTILLA L, GOPINATH S, ROBERTSON C S. Management of intracranial hypertension [J]. **Neurol Clin**, 2008, 26(2):521-541.
- [11] TYAGI R, DONALDSON K, LOFTUS C M, et al. Hypertonic saline: a clinical review [J]. **Neurosurg Rev**, 2007, 30(4):277-289.
- [12] COOPER D J, MYLES P S, MCDERMOTT F T, et al. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial [J]. **JAMA**, 2004, 291(11):1350-1357.
- [13] WARE M L, NEMANI V M, MEEKER M, et al. Effects of 23. 4% sodium chloride solution in reducing intracranial pressure in patients with traumatic brain injury: a preliminary study [J]. **Neurosurgery**, 2005, 57(4):727-736.

[责任编辑 张荣连]

(上接第165页)

- [14] JUCH M, SMALLA K H, KAHNE T, et al. Congenital lack of nNOS impairs long-term social recognition memory and alters the olfactory bulb proteome [J]. **Neurobio Learn Mem**, 2009, 92(4):469-484.
- [15] HOPKINS D A, STEINBUSCH H W, MARKERRINKVAN I M, et al. Nitric oxide synthase, cGMP, and NO-mediated cGMP production in the olfactory bulb of the rat [J]. **J Comp Neurol**, 1996, 375(4):641-658.
- [16] NUSBAUM M P, BLITZ D M, SWENSEN A M, et al. The roles of co-transmission in neural network modulation [J]. **Trends Neurosci**, 2001, 24(3):146-154.
- [17] KOSAKA K, AIKA Y, TOIDA K, et al. Chemically-defined neuron groups and their subpopulations in the glomerular layer of the rat main olfactory-bulb [J]. **Neurosci Res**, 1995, 23(1):73-88.
- [18] DAWSON V L, DAWSON T M, BARTLEY D A, et al. Mechanisms of nitric oxide-mediated neurotoxicity in primary brain cultures [J]. **J Neurosci**, 1993, 13(6):2651-2661.
- [19] GALLC M, HENDRY S H, SEROOGY K B, et al. Evidence for coexistence of GABA and dopamine in neurons of the rat olfactory bulb [J]. **J Comp Neurol**, 1987, 266(3):307-318.
- [20] KENDRICK K M, GUEVARA G R, ZORRILLA J, et al. Formation of olfactory memories mediated by nitric oxide [J]. **Nature**, 1997, 388(6643):670-674.

[责任编辑 张荣连]