

7.5% 高渗盐水的不同给药方式 对大鼠重型颅脑损伤后颅内压及血压的影响

蒋真真, 许红梅*, 王梅林, 李泽福, 韩雪馨
滨州医学院附属医院神经外科, 256603

摘 要:目的 建立大鼠重型颅脑损伤模型, 比较 7.5% 高渗盐水 (HS) 三种不同给药方式对重型颅脑损伤大鼠颅内压 (ICP) 及血压 (MBP) 的影响。方法 将 50 只健康雄性 SD 大鼠随机分为 A 组、B 组、C 组、生理盐水组、空白对照组, 每组 10 只。造模后 A 组采用快速输注方式、B 组采用缓慢输注方式、C 组采用先快速后缓慢输注的方式, 比较给药前及给药后 1–6 h 内 ICP 及 MAP 的变化。结果 ① 7.5% HS 三种给药方式 ICP 均会下降②A、B、C 三组在 ICP 最低值、药物起效时间、ICP 降至最低用时方面均有统计学差异 ($P < 0.001$)。③三组 ICP 降幅及用药前后 MBP 无统计学差异 ($P > 0.05$) ④生理盐水组输注前后颅内压无明显变化。结论 ①7.5% HS 不同给药方式均会降低颅内高压②快速输注组起效时间更快, 维持时间最长, 降颅内压效果明显。

关键词: 重型颅脑损伤; 高渗盐水; 给药方式; 颅内压; 血压; 大鼠

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.03.008

Influence of different methods for the administration of 7.5% hypertonic saline on intracranial pressure and blood pressure in rats with severe traumatic craniocerebral injury

JIANG Zhenzhen, XU Hongmei, WANG Meilin, LI Zefu, HAN Xuexin. Department of Neurosurgery, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, China

Corresponding author: Xu Hongmei, Email: hmx58@163.com

Abstract: Objective To establish a rat model of severe traumatic craniocerebral injury, and to investigate the influence of three methods for the administration of 7.5% hypertonic saline (HS) on intracranial pressure (ICP) and mean blood pressure (MBP) in rats with severe traumatic craniocerebral injury. **Methods** A total of 50 healthy male Sprague-Dawley rats were randomly divided into group A, group B, group C, normal saline group, and blank control group, with 10 rats in each group. After modeling, group A was administered by rapid infusion, group B was administered by slow infusion, and group C was administered by rapid infusion followed by slow infusion, and the three groups were compared in terms of the changes in ICP and MBP at 1–6 hours after administration. **Results** Groups A, B, and C had a significant reduction in ICP after the administration of 7.5% HS, and there were no significant differences between groups A, B, and C in the lowest value of ICP, drug onset time, and time for ICP to decrease to the lowest level ($P < 0.001$). There were also no significant differences between these three groups in the reduction in ICP and MBP before and after administration ($P > 0.05$). The normal saline group showed no significant change in ICP after administration. **Conclusions** All three methods for the administration of 7.5% HS can reduce ICP, and compared with the other two methods, rapid infusion has a shorter onset time, a longer maintenance time, and a significantly greater effect in reducing ICP.

Key words: Severe traumatic craniocerebral injury; Hypertonic saline; Method for administration; Intracranial pressure; Mean blood pressure; Rat

收稿日期: 2018–03–17; 修回日期: 2018–05–14

作者简介: 蒋真真 (1992–), 女, 硕士研究生在读, 主要从事脑水肿机制研究。

通信作者: 许红梅 (1974–) 女, 博士, 教授, 主要从事脑水肿机制研究及医院感染控制管理。E-mail: hmx58@163.com。

重型颅脑损伤 (Traumatic brain injury, TBI) 病情重, 并发症多, 若治疗不及时易导致脑疝危及患者生命。及早降低颅内压是改善预后的关键举措^[1]。甘露醇作为传统降低颅内压药物, 易导致电解质紊乱、反跳现象、肾功能损害等并发症。国内外研究发现高渗盐水 (Hypertonic Saline, HS) 降低颅内压效果较好且并发症较少^[2-3], 目前临床较多使用 3%、7.5% 的 HS 降颅内压, 但给药方式多以医生经验为准, 缺少相关实验研究^[4]。已有研究报道了 3% HS 的最佳给药方式^[5], 为研究 7.5% HS 最佳给药方式, 笔者在 2017 年 1 月-3 月建立大鼠重型颅脑损伤模型, 研究 7.5% HS 三种不同的给药方式对颅内压 (ICP) 及血压 (MBP) 的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

选择月龄 8~10 周健康雄性 SD 大鼠 50 只, 体重 220~300 g, 大鼠购自济南朋悦实验动物繁殖有限公司 (许可证编号: SYXK (鲁) 20130019)。饲料、饮水、手术器械由滨州医学院附属医院临床实验中心提供。

1.2 方法

1.2.1 分组 将 50 只 SD 大鼠编号, 随机抽取编号将大鼠分成五组, 分别为 A、B、C、生理盐水组、空白对照组, 每组各 10 只。

1.2.2 建立大鼠重型颅脑损伤模型 A 组、B 组、C 组、生理盐水组应用 Feeney 法制作大鼠重型颅脑损伤的模型^[6]。将 40 只大鼠用 10% 水合氯醛 (0.3~0.4/100g) 腹腔内注射后固定在立体定向仪上, 备皮、无菌碘伏棉球消毒后作头皮正中切口并暴露右顶骨; 打击砣码重 20 g, 以同等大小砣码作为撞击码, 打击深度约 5 mm; 以人字缝前 2 mm、中线右旁开 3 mm 为中心开 5 mm×5 mm 骨窗, 用 20 g 撞击砣码自 30 cm 高处沿套管垂直落下打击 (打击模型法参照了同领域国内相关文献) (600g·cm)^[7]。造成大鼠右顶叶局限性脑挫裂伤, 间断缝合头皮。术后禁食, 保证饮水, 12h 后对大鼠采用改良神经功能严重程度评分 (Neurological Severity Scores, NSS)^[8]、平衡木试验进行神经功能评分^[8], 均符合重型颅脑损伤标准。在无菌条件下拆除大鼠头部缝线充分暴露骨窗, 将颅内压探头 (Codman&Shurtleff Inc. 美国) 置入大鼠脑实质内约 2mm。实验中采用电热毯加热, 使大鼠肛温维持 37℃。

1.2.3 给药方式 A 组、B 组、C 组分别进行快速

输注、缓慢输注、先快速后缓慢输注。快速输注时间为 1h, 缓慢输注时间为 3h, 先快速后缓慢输注时间为 2h, 生理盐水组输注时间为 2h。根据大鼠体表面积^[9]及相关文献研究^[5], 选择 7.5% 高渗盐水 6ml, 生理盐水 6ml, 均采用尾静脉输注。A 组输注速度 6ml/h, B 组速度 2ml/h, C 组 3ml 的速度为 6ml/h, 剩余 3ml 速度 2ml/h, 生理盐水组速度 3ml/h。

1.3 颅内压及血压监测

将颅内压检测仪 (强生 Codman 公司生产) 归零, 正确连接监测探头, 读取初始数据并记录。采用无创血压监测仪 (BP-2010) 监测血压。每 10min 记录 3 次 ICP 及 MBP, 取 3 次平均值记录, 记录起效时间、ICP 降低幅度及 ICP 的最低值。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学处理。计量资料采用均值±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内比较采用单样本 *t* 检验, 组间比较应用 (one-way analysis of variance, ANOVA) 单因素方差分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 重型颅脑损伤大鼠行为学表现及神经功能评分

2.1.1 大鼠造模后行为学表现 大鼠造模后出现心率增快、反射消失、昏迷、去脑强直等神经功能障碍。

2.1.2 大鼠造模后脑组织外观表现 造模 12h 后肉眼观察大鼠的脑组织均有不同程度水肿, 体积较未打击侧增大, 颜色苍白。

2.1.3 造模 12h 后大鼠 NSS 及平衡木实验评分

大鼠造模 12h 后 NSS 评分及平衡木实验评分均无统计学差异 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 五组大鼠 NSS 及平衡木实验评分 ($\bar{x} \pm s$)

组别	数量	NSS 评分 (分)	平衡木实验评分 (分)
A 组	10	11.40 ± 1.83	4.40 ± 0.516
B 组	10	11.0 ± 1.94	4.50 ± 0.527
C 组	10	10.5 ± 1.58	4.40 ± 0.516
生理盐水组	10	9.75 ± 1.0	4.90 ± 0.531
空白对照组	-	-	-
<i>F</i>	-	0.632	0.123
<i>P</i>	-	0.539	0.885

2.2 造模后大鼠给药前与给药后 ICP 的变化

给药前各组 ICP 的差异无统计学意义, $P > 0.05$ 。用药后 6 小时之内, A 组、B 组、C 组大鼠颅内压值均会降低, 生理盐水组 ICP 无明显变化, 见表 2。

表 2 造模后的大鼠给药前与给药后 ICP 的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	给药前 ICP(mmHg)	给药后 ICP(mmHg)					
		1h	2h	3h	4h	5h	6h
A 组	13.3±1.7	5.5±1.4	1.2±0.4	1.8±0.4	1.8±0.4	3.3±1.0	6.3±0.8
B 组	14.8±1.3	14.0±1.3	12.2±0.8	11.8±0.4	10.8±0.4	13.2±1.0	15.3±0.5
C 组	15.0±2.0	12.8±2.8	11.8±1.2	12.8±0.4	14.2±0.8	14.8±0.4	14.5±0.6
生理盐水组	13.6±0.3	13.9±1.0	14.5±1.3	15.7±0.9	17.0±0.5	18.7±1.1	19.5±0.2
空白对照组	2.5±0.2	2.0±1.3	2.1±0.8	2.0±1.2	2.2±0.6	2.1±0.7	2.2±0.5
P	0.274	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2.1 给药后颅内压变化及时间 A 组 ICP 最低值低于 B 组及 C 组,均有统计学差异($P < 0.001$);A 组药物起效时间比 B 组及 C 组较短,三组比较均有统计学差异($P < 0.001$);A 组 ICP 降至最低所用时间较其余两组最短,差异有统计学意义($P < 0.001$);三组颅内压降幅(每组最高值与最低值之差)无统计学差异($P > 0.05$),见表 3。

2.3 用药前及用药后 6h 内 MBP 的变化

给药前及给药后 6 小时内三组 MBP 变化值均

无统计学差异($P > 0.05$),见表 4。

表 3 大鼠注射高渗盐水后 ICP 变化、药物起效时间及降至最低值所用时间($\bar{x} \pm s$)

组别	ICP 最低值 (mmHg)	起效时间 (min)	ICP 降幅 (mmHg)	降至最低所用时间 (min)
A 组	1.2±0.4	10.7±2.4	9.6±0.8	23.9±4.6
B 组	10.8±0.4	56.8±8.32	9.2±0.9	82.8±9.3
C 组	11.8±1.2	33.5±4.74	9.1±0.1	41.7±4.7
P	<0.001	<0.001	0.449	<0.001

表 4 大鼠注射高渗盐水前后 MBP 的变化($\bar{x} \pm s$) (mmHg)

组别	给药前	第 1 小时	第 2 小时	第 3 小时	第 4 小时	第 5 小时	第 6 小时 g)
A 组	84.0±3.4	83.8±2.2	81.0±1.0	79.8±3.9	80.5±3.7	80.3±2.8	80.25±1.9
B 组	80.8±5.0	86.0±1.8	84.3±4.3	81.0±2.2	82.8±1.5	79.8±4.6	79.5±3.4
C 组	87.3±2.1	85.5±1.3	86.7±1.5	81.0±3.0	81.3±3.0	78.5±1.3	81.0±3.0
P	0.093	0.238	0.137	0.806	0.761	0.732	0.806

3 讨论

重度颅脑损伤危害较重,尤其对中枢神经系统可造成不可逆的损害,甚至引起脑组织移位,导致脑疝危及生命^[10]。同时颅内压增高可导致脑灌注压下降,脑组织供血不足引起缺血缺氧甚至坏死^[11],所以降低颅内高压成为治疗的关键。

3.1 HS 降颅内压的药理作用

传统一线降颅内压的方式是快速输注 20% 甘露醇^[12],但存在低血压性休克、电解质紊乱、肾功能损害等不良反应。近年来有学者指出 HS 降颅内压效果优于甘露醇且不良反应较少^[13-15]。因外伤导致血脑屏障遭到破坏,大量水分子进入脑组织,因颅腔容积固定,所以导致脑组织水肿,颅内高压^[16]。HS 主要利用细胞内外及血管内外渗透差降低脑水肿^[17]。因 HS 反射系数为 1,Na⁺ 不易透过血脑屏障,可预防颅内压反弹。同时 HS 具有免疫调节作用,抑制中性粒细胞活性防止多脏器功能衰竭,减少死亡率^[18]。目前,有研究证明 7.5% HS 降颅内高压是有效的^[19,20],但尚未有给药方式对 ICP 及 MBP 的研究。

3.2 快速输注 7.5% HS 能快速降低颅内压

该实验进一步证实 HS 同一剂量不同给药方式均会降低 ICP,快速输注方式起效最快,在给药后 10min 左右发挥作用,2h 颅内压降至最低;缓慢输注方式在给药后 30min 开始发挥作用,4h 颅内压降至最低;先快速后缓慢输注的给药方式在给药后 15min 开始起作用,3h 颅内压降至最低,该结果与国内研究结论相同^[9]。目前国内外均缺少给药方式的研究报道,该实验发现不同给药方式对 ICP 有不同影响,推测与单位时间内输入体内药量不同有关。然而有临床实验提出高渗盐水用于重度颅脑损伤合并休克时,不宜快速输注^[21],但本研究未发现大鼠在快速输注时出现生命体征异常。也有研究指出高渗盐水的不良反应可能与剂量及输注速率有关^[22,23],快速输注可能导致心率失常甚至心衰等不良反应,本动物实验中各输注速度均未见明显不良反应。

3.3 HS 对血压的影响

该动物实验表明,用药后各组 MBP 都有下降,但是不同给药方式对 MBP 变化无明显影响,与国

内外研究结果一致^[15,24],但是缺少相关理论依据,原因可能是输注 HS 后颅内压下降,血管舒张,MBP 下降;也可能与大量水分进入血管,稀释血液降低 MBP 有关系。

4 小结

综上所述,该动物实验中进一步证实 7.5% HS 三种不同给药方式均可降低 ICP,但快速输注 7.5% HS 降 ICP 效果更明显。三组大鼠颅内压最低值有较大差异,而颅内压降低幅度差异无统计学意义,可能与造模后基础颅内压有关系,生理盐水组颅内压无明显变化,用药后大鼠生命体征平稳,未见明显不良反应,已有研究指出输注高渗盐水可引起静脉炎、局部组织坏死和血管内溶血、充血性心力衰竭^[25],但是目前高渗盐水的给药方法及剂量尚缺乏大样本基础及临床研究。

参 考 文 献

- [1] 王银生,张中原,张久蛟,等.有创颅内压监测在重型颅脑创伤救治中的应用价值[J].中国微创外科杂志,2013,13(3):279-281.
- [2] Viallet R, Albanese J, Thomachot L, et al. Isovolumetric solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 ml/kg 7.5% saline is more effective than 2 ml/kg 20% mannitol [J]. Crit Care Med, 2003,31(6):1683-1687.
- [3] Francony G, Fauvage B, falcon D, et al. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure [J]. Crit Care Med, 2008,36(3):795-800.
- [4] 张军,丁宁静,何智勇,等.高渗溶液治疗颅内高压的研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2014,35(4):355-359.
- [5] 韩雪馨,任佳彬,苏鑫阳,等.3%氯化钠溶液不同输注速度对颅脑损伤大鼠颅内压的影响[J].护理学杂志.2017,2(32):1-5.
- [6] Feeney D M, Boyeson MG, Linn R, et al. Responses to cortical injury: I methodology and local effects of contusion in the rat [J]. Brain Res, 1981,211(1):67-77.
- [7] Shi H, Wang HL, Pu HJ, et al. Ethyl Pyruvate Protects against Blood-Brain Barrier Damage and Improves Long-term Neurological Outcomes in a Rat Model of Traumatic Brain Injury [J]. CNS neuroscience & therapeutics. 2015,21(4):374-384.
- [8] Chen J L, Li Y, Wang L, et al. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats [J]. Stroke, 2001,32(4):1005-1011.
- [9] 黄继汉,黄晓晖,陈志扬,等.药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J].中国临床药理学与治疗学. 2004,9(9):1069-1072.
- [10] 孙宇,袁从华,吴良发,等.颅脑损伤术中出现急性脑膨出的原因及对策[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(9):39-40.
- [11] Chesnut RM, Temkin N, Carney N, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury [J]. N Engl J Med, 2012,367(26):2471-2481.
- [12] The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The joint section on neurotrauma and critical care. Use of mannitol [J]. J Neurotrauma, 2000,17(6-7):521-525.
- [13] Dostal P, Dostalova V, Schreiberova J, et al. A comparison of equivolume, equiosmolar solutions of hypertonic saline and mannitol for brain relaxation in patients under-going elective intracranial tumor surgery: a randomized clinical trial [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2015,27(1):51-56.
- [14] 黎雄,邓云新,王海滨,等.不同浓度高渗盐水和甘露醇降颅压效果及不良反应的比较[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(22):111-112.
- [15] Ogden AT, Mayer SA, Connolly EJ. Hyperosmolar agents in neurosurgical practice: the evolving role of hypertonic saline [J]. Neurosurgery, 2005,57(2):207-215.
- [16] 刘书琴,章科娜,郑慧霞,等.甘露醇和高渗盐水缓解家兔颅内高压的效果比较[J].浙江大学学报(医学版),2012(02):166-170.
- [17] Ropper A H. Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure [J]. N Engl J Med, 2012,367(8):746-752.
- [18] 李兵,胡世颀,高大宽,等.高容量血液滤过对重型颅脑损伤患者颅内压的影响[J].国际神经病学神经外科学杂志,2014,41(5):393-396.
- [19] 姚志刚,孙晓立,习志强,等.不同剂量高渗盐水治疗颅脑损伤对血生化及渗透压的影响[J].山东医药,2008,48(27):99-100.
- [20] 李玲莉,李涛,李承晏,等.质量浓度为 75g/L 的高渗盐水对兔脑梗死后平均动脉压、颅内压及脑灌注压的影响[J].中国临床康复,2005,9(9):80-83.
- [21] 周杨波,蒋宇钢,张凌云,等.高渗盐水在重型颅脑外伤合并休克早期疗效分析[J].创伤外科杂志,2007,9(3):211-214.
- [22] Ajito T, Suzuki K, Iwabuchi S. Effect of intravenous infusion of a 7.2% hypertonic saline solution on serum electrolytes and osmotic pressure in healthy beagles [J]. J Vet Med Sci, 1999,61:637-641.
- [23] 郭晓丽,杜权,葛衡江,等.高渗氯化钠羟乙基淀粉 40 注射液抗失血性休克作用的临床研究[J].重庆医学,2004,33(2):287-288.
- [24] 孙英刚,黄宗海,雷洪伊,等.高渗氯化钠溶液对创伤性休克大鼠的治疗作用[J].中国急救医学. 2003,23(6):366-367.
- [25] 秦伟,刘兵东,梅飞来,等.高渗盐水治疗恶性大脑中动脉脑梗死的有效性及安全性分析[J].山东医药,2014,54(24):10-12.