

脑出血治疗中不同剂量甘露醇的应用效果研究

惠晓伟, 周自杰, 李鹏飞

(灌南县第一人民医院神经外科, 江苏 连云港 222500)

【摘要】目的 分析不同剂量甘露醇在脑出血治疗中的应用效果, 以及对患者炎症因子的影响。**方法** 选取 2021 年 9 月至 2022 年 9 月灌南县第一人民医院收治的 64 例脑出血患者, 开展前瞻性研究。按照甘露醇使用剂量不同分为两组, 各 32 例。对照组患者采取大剂量甘露醇 (250 mL 20% 甘露醇静脉滴注, 间隔 8 h 静脉滴注 1 次) 治疗, 观察组患者采取小剂量甘露醇 (125 mL 20% 甘露醇静脉滴注, 间隔 8 h 静脉滴注 1 次) 治疗, 两组均连续用药 14 d。对比两组患者治疗效果, 治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)、简易智力状态量表 (MMSE) 评分、血肿体积及炎症因子水平。**结果** 观察组患者总有效率 (96.88%) 相较于对照组 (75.00%) 更高; 与治疗前比, 治疗 14 d 后两组患者 NIHSS 评分降低, 且观察组更低; MMSE 评分升高, 且观察组更高; 血肿体积缩小, 且观察组更小; 与治疗前比, 治疗 14 d 后两组患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 及超敏-C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平均降低, 且观察组更低 (均 $P < 0.05$)。**结论** 脑出血治疗中采取小剂量甘露醇效果更为理想, 可缓解血肿、水肿等症状, 降低神经功能受损程度, 改善机体炎症状态。

【关键词】 脑出血; 甘露醇; 神经功能; 炎症因子

【中图分类号】 R743.34

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.23.0053.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.23.018

脑出血为神经外科常见疾病, 多为脑实质血管破裂而出血, 具发病急、病死率高等特点, 发病后患者多伴有语言或意识障碍、头痛、呕吐等症状。甘露醇为高渗性脱水剂, 既往研究证实, 其能够对减轻脑损伤发挥良好作用, 具有降压快、疗效确切等优势, 属经典降颅压药物, 渗透性较强, 能有效减轻脑水肿^[1]。但在临床应用中, 甘露醇的使用剂量仍存在争议, 如治疗剂量选用不当可能出现肾功能下降、水与电解质失衡等。有研究表明, 大剂量甘露醇可诱发肝、肾功能损害, 甚至有可能引起血肿外其他脱水, 导致血肿面积增加^[2], 为确保治疗效果及安全性, 需严格把控甘露醇用药剂量。但也有研究认为, 脑出血发病后不同时机应用甘露醇会对疗效产生明显影响, 但剂量大小对患者血流动力学、血肿等并无明显影响, 均可获得较好疗效^[3]。基于此, 本研究选取 64 例脑出血患者分别给予甘露醇不同的使用剂量开展研究, 旨在对比分析不同剂量甘露醇的临床疗效, 以及对患者炎症因子的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 9 月至 2022 年 9 月灌南县第一人民医院收治的 64 例脑出血患者为研究对象, 开展前瞻性研究, 按照甘露醇使用剂量不同将患者分为两组, 各 32 例。对照组患者出血量 14~30 mL; 平均 (22.03 \pm 3.12) mL; 男、女性患者分别为 20、12 例; 年

龄 40~75 岁, 平均 (57.52 \pm 8.33) 岁; 脑干出血、小脑出血、脑叶出血及基底节区出血分别为 8、11、3、10 例。观察组患者出血量 14~31 mL; 平均 (22.43 \pm 3.20) mL; 男、女性患者分别为 21、11 例; 年龄 38~78 岁, 平均 (58.11 \pm 9.41) 岁; 脑干出血、小脑出血、脑叶出血及基底节区出血分别为 7、10、4、11 例。两组患者上述资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 组间可比。纳入标准: ①符合《神经病学 (第 8 版)》^[4] 中脑出血的相关诊断标准; ②经 MRI、CT 影像学检查确诊; ③生命体征稳定; ④首次发病。排除标准: ①既往有颅脑手术史; ②对本研究采用药物过敏; ③存在肝、肾、肺的器质性病变; ④存在精神疾病; ⑤发病前已存在严重认知功能紊乱; ⑥存在自身免疫缺陷; ⑦存在血管畸形; ⑧并发凝血功能异常。灌南县第一人民医院医学伦理委员会已针对本研究方案、用药方式等设计严格审核并批准, 患者及家属对研究中用药及其不良反应等相关情况均知晓, 并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 结合患者实际状况实施对症治疗, 避免移动患者, 病房内保持安静, 且严密监测生命体征, 待生命体征平稳后给予甘露醇注射液 [华夏生生药业 (北京) 有限公司, 国药准字 H20163282, 规格 250 mL : 50 g] 治疗。对照组患者行大剂量甘露醇治疗, 在发病 24 h 内给予 250 mL 20% 甘露醇静脉滴注治疗, 间隔 8 h 静滴 1 次。观察组患者行小剂量甘露醇治疗, 在发病 24 h 内给予 125 mL 20% 甘露醇静脉滴注治疗, 间隔 8 h 静滴 1 次。

两组患者均连续用药 14 d。

1.3 观察指标 ①比较两组患者治疗后的治疗效果。治疗 14 d 后患者呕吐、意识障碍等症状全部消失,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[5]较治疗前下降幅度>90%,且自理能力达到 0~1 级,可正常参与生活和工作为显效;治疗 14 d 后患者呕吐、意识障碍等症状显著减轻,46%<NIHSS 评分较治疗前下降幅度≤90%,且自理能力达到 0~3 级为有效;治疗 14 d 后患者症状未见缓解,NIHSS 评分较治疗前下降幅度≤46%为无效^[4]。总有效率=显效率+有效率。②比较两组患者治疗前后的神经功能、认知功能及血肿体积。依据 NIHSS 评分评估患者治疗前后神经功能受损程度,分值为 0~42 分,分值越高,神经功能受损越严重;依据简易智力状态量表(MMSE)^[6]测定患者治疗前后认知功能,分值为 0~30 分,分值越高,认知功能越好。并统计两组治疗前后血肿体积。根据头颅 CT 片按多田氏法计算脑实质内血肿体积,公式为 $\pi/6 \times a \times b \times c$ (a 为血肿的最大长径,b 为最大长径垂直的直径,c 为血肿的层面数)。③比较两组患者治疗前后的炎症因子。分别于治疗前后采集患者空腹静脉血 5 mL,离心(3 000 r/min,10 min),取血清,测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)及超敏-C 反应蛋白(hs-CRP),采用酶联免疫吸附法。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 25.0 统计学软件分析数据,计量资料首先采用 S-W 法检验证实均符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较 对照组与观察组患者总有效率(75.00%对比 96.88%)对比,观察组更高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组患者 NIHSS、MMSE 评分及血肿体积比较 与治疗前比,治疗 14 d 后两组患者 NIHSS 评分降低,MMSE 评分升高,血肿体积缩小,且观察组上述指标变化幅度均更大,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者炎症因子水平比较 相较于治疗前,治疗 14 d 后两组患者血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平更低,且观察组降低幅度均更大,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 3。

3 讨论

脑出血为临床常见、多发性病症,发病原因较为复杂,相关研究中将其发病原因归为 2 类:其一为原发性脑出血,该类型脑出血是指位于脑小血管自发破裂所致的脑内

表 1 两组患者治疗效果比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	32	13(40.63)	11(34.38)	8(25.00)	24(75.00)
观察组	32	17(53.13)	14(43.75)	1(3.13)	31(96.88)
χ^2 值					4.655
P 值					<0.05

表 2 两组患者 NIHSS、MMSE 评分及血肿体积比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NIHSS 评分(分)		MMSE 评分(分)		血肿体积(mm ³)	
		治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后
对照组	32	20.64±2.66	13.66±2.97*	16.17±4.12	21.46±1.30*	15.00±2.54	6.21±1.13*
观察组	32	20.35±2.65	10.67±2.66*	16.26±3.54	26.50±1.82*	14.94±2.34	2.05±0.76*
t 值		0.437	4.242	0.094	12.747	0.098	17.280
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表;MMSE:简易智力状态量表。

表 3 两组患者炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF- α (ng/L)		IL-6(ng/L)		hs-CRP(ng/mL)	
		治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后
对照组	32	58.44±6.36	18.75±3.48*	63.26±7.31	36.41±5.17*	13.11±2.72	8.12±1.55*
观察组	32	58.35±6.17	12.11±2.61*	62.52±7.44	21.73±4.59*	13.05±2.74	5.43±1.42*
t 值		0.058	8.635	0.401	12.012	0.088	7.239
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。TNF- α :肿瘤坏死因子- α ;IL-6:白细胞介素-6;hs-CRP:超敏-C反应蛋白。

出血,无直接发病因素;其二为继发性脑出血,该类型脑出血是指有明确原因引发的脑内出血,主要有血管病变、肿瘤等引发^[7-8]。脑出血是一个持续性的病理变化,疾病发生后形成的急性水肿和继发性脑水肿会升高颅内压,随着病情进展,最终形成脑疝导致死亡,因此尽早选择有效、安全的药物治疗方案对于改善患者预后意义重大。

甘露醇为六碳糖醇类物质,目前常用的 20% 甘露醇高渗溶液静脉滴注后能够产生快速、强力脱水利尿作用,使脑组织中的水分进入血液循环中,减轻脑组织中水的含量,以此达到降颅内压的目的,进而改善患者神经功能^[9-10]。但临床对于甘露醇使用最佳剂量尚无统一标准,有研究报道,大剂量甘露醇的应用,药物脱水功能可能受到较大影响而出现弱化现象,进而使脑出血患者水肿状况加重,还会减少渗透压梯度,从而使神经功能出现损伤;而小剂量甘露醇降颅压作用与大剂量相似,同时可避免大剂量甘露醇产生的不良反应^[11-12]。因此,本研究中,与对照组比,观察组患者总有效率及治疗后 MMSE 评分更高,NIHSS 评分更低,血肿体积更小,提示小剂量甘露醇用于脑出血患者中可有效减轻神经功能受损程度,使认知功能恢复,并能够减小血肿体积,提高临床疗效。

有研究表明,血肿周围炎症反应与脑出血继发性神经损伤关系密切^[13],血清 IL-6、hs-CRP、TNF- α 为反映脑组织炎症反应的重要标志物,为机体重要的炎症因子,参与机体多组织细胞生长、调节及分化,具有广泛生物活性,在机体炎症反应中发挥重要作用,其水平越高,脑出血患者发生炎症反应的风险越大,疾病进展越严重^[14]。通过分析两组炎症因子变化情况发现,相较于治疗前,治疗 14 d 后两组的血清 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平更低,且观察组更低,提示脑出血治疗中采取小剂量甘露醇效果更为理想,可改善机体炎症状态。分析原因可能为,甘露醇具有脱水、利尿及清除氧自由基等多种功效,甘露醇可通过迅速提高机体血浆渗透压,促进机体组织脱水,进而达到降低炎症因子水平的作用^[15];此外,甘露醇用药后使脑组织氧供能力增强,降低了脑组织缺氧及缺血症状对机体的氧化刺激,继而使炎症反应减轻,从而利于缓解症状^[16]。但脑出血后患者血流屏障受损,使用大剂量甘露醇时,无法代谢的药物会在脑组织内积累,血管内水分就会渗透到脑组织,加重水肿情况,不利于病情恢复,而适当减小剂量可避免上述不足;且已有研究报道显示,小剂量甘露醇治疗脑出血患者,能够降低炎症因子水平,缩小血肿和水肿体积^[17]。

综上,脑出血治疗中采取小剂量甘露醇效果更为理想,可缓解血肿、水肿等症状,降低神经功能受损程度,改善机体炎症状态。但本研究样本量偏小,且为单中心研究,后续研究需加大样本量,进行多中心研究该药物的最佳剂

量,为临床治疗脑出血提供更多依据。

参考文献

- [1] 余瑞钿,罗江兵,冯家强.低剂量甘露醇联合吡拉西坦治疗脑出血的效果及对神经功能和预后的影响[J].黑龙江医药,2022,35(4): 806-809.
- [2] 孔久玲.不同部位脑出血应用不同剂量甘露醇的治疗效果分析[J/CD].临床医药文献电子杂志,2017,4(10): 1927-1928.
- [3] 刘小菲,方晨光,倪军喜.甘露醇不同时机应用对脑出血患者预后的影响及其相关因素分析[J].河北医学,2021,27(9): 1490-1495.
- [4] 贾建平,苏川.神经病学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2018: 126-128.
- [5] 李楠,杨光辉,石斌.美国国立卫生研究院卒中量表评分与颅内自发性脑出血影像不匹配患者神经内镜锁孔手术治疗的疗效评估[J].中国药物与临床,2019,19(11): 1859-1861.
- [6] 周小炫,谢敏,陶静,等.简易智能精神状态检查量表的研究和应用[J].中国康复医学杂志,2016,31(6): 694-696,706.
- [7] 聂梦旬.不同剂量甘露醇治疗脑出血临床疗效的比较研究[J].临床合理用药杂志,2021,14(24): 67-69.
- [8] 于朝旭,孙实安,朱炎杰,等.补阳还五汤加减联合小剂量甘露醇对高血压脑出血术后脑水肿患者的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(16): 1789-1791.
- [9] 李良民.不同部位脑出血治疗中不同剂量甘露醇的应用效果研究[J].中国医药导刊,2017,19(7): 706,708.
- [10] 高文蓝.不同剂量甘露醇治疗不同部位脑出血的临床应用分析[J].世界中医药,2017,12(2): 164.
- [11] 李艳.不同剂量甘露醇对脑出血预后及肾损害的影响研究[J].中外医疗,2013,32(5): 111-112.
- [12] 余江,肖峰.不同剂量甘露醇治疗幕上脑出血的临床疗效及其对早期血肿扩大的影响[J].川北医学院学报,2015,30(4): 509-511,533.
- [13] 黄荣,张锐,罗旺胜.小剂量甘露醇、甘油果糖联合 β -七叶皂苷钠在脑出血中的应用效果[J].实用临床医药杂志,2018,22(5): 6-8.
- [14] 郑海燕,吴锐,唐晓.不同剂量甘露醇治疗脑出血的临床效果对比[J].中外医学研究,2016,14(7): 52-53.
- [15] 赵志华,袁红勉,辛玲,等.不同剂量甘露醇联合甘油果糖序贯治疗脑出血的临床效果对比观察[J].解放军预防医学杂志,2018,36(1): 72-74.
- [16] 黄晓聪,王秋香,邱锦华.不同剂量甘露醇治疗高血压性脑出血患者降颅压效果的临床研究[J].医学信息,2021,34(22): 124-126.
- [17] 王澎,姚晓宇,张远,等.不同剂量甘露醇对脑水肿患者临床疗效的 Meta 分析[J].中国现代医药杂志,2019,21(12): 26-31.