

## · 临床研究 ·

## 3%高渗氯化钠对神经外科手术患者炎症反应的影响

何明枫 方印 金文杰

**【摘要】 目的** 观察 3%高渗氯化钠对神经外科手术患者血浆炎症反应程度的影响。**方法** 选择拟于全身麻醉下行幕上深部肿瘤切除术的患者 50 例,男 30 例,女 20 例,年龄 18~65 岁,ASA I 或 II 级。运用电脑随机数字表将患者分为两组,每组 25 例。切皮前 MT 组予以 20%甘露醇 1 g/kg,HS 组予以 3%高渗氯化钠溶液 2 ml/kg,15 min 内滴注完毕。记录诱导前 10 min( $T_0$ )、滴注 3%高渗氯化钠溶液(MT 组为 20%甘露醇)时( $T_1$ )、滴注完成即时( $T_2$ )、滴注完成后 30 min( $T_3$ )、60 min( $T_4$ )的 MAP、HR、尿量、颅内压(ICP)和脑灌注压(CPP),检测  $T_0 \sim T_4$  时患者内环境及电解质水平,并记录苏醒时间和术中出血量;检测  $T_0 \sim T_4$  时血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平。**结果**  $T_2 \sim T_4$  时 HS 组 ICP 明显低于 MT 组, $T_3$ 、 $T_4$  时 HS 组尿量明显少于 MT 组,HS 组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  明显低于 MT 组( $P < 0.05$ )。**结论** 与 20%甘露醇比较,3%高渗氯化钠能更有力地抑制神经外科手术患者血浆炎症反应。

**【关键词】** 高渗氯化钠;神经外科手术;炎症反应

Effect of 3% hypertonic saline on inflammatory response of neurosurgery patients HE Mingfeng, FANG Yin, JIN Wenjie. Department of Anesthesiology, The first Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: JIN Wenjie, Email: kinwj210@126.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effect of 3% hypertonic saline on inflammatory responses of neurosurgery patients. **Methods** Fifty patients, ranging from 18-65 years old, ASA I or II, including 30 males and 20 females, scheduled for deep supratentorial tumor resection were selected randomly. Then the patients were divided into two groups (named group MT and group HS) according to the computer random number table, with 25 patients in each group. Before skin incision, patients in group HS were injected with 3% hypertonic saline 2 ml/kg within 15 min intravenously, while patients in group MT were injected with 20% mannitol at the same time. MAP, HR, volume of urine, intracranial pressure (ICP), and cerebral perfusion pressure (CPP) were recorded at 10 min before anesthesia induction ( $T_0$ ), the time when injection of hypertonic saline or mannitol started ( $T_1$ ), the time when injection of hypertonic saline or mannitol ended ( $T_2$ ), 30 min after end of injection ( $T_3$ ) and 60 min after end of injection ( $T_4$ ). The total volume of blood loss were also recorded. Peripheral venous blood were collected at  $T_0 \sim T_4$  for TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 level analysis. **Results** Compared to group MT, ICP in group HS were significantly lower at  $T_2 \sim T_4$ , and urine volume in group HS were much lower at  $T_3$ ,  $T_4$ . Moreover, plasma level of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$  in group HS were also significantly lower. **Conclusion** Intravenous injection of 3% hypertonic saline before skin incision during deep supratentorial tumor resection would inhibits inflammation response more effectively than mannitol injected at the same time.

**【Key words】** Hypertonic saline; Neurosurgery; Inflammatory response

近年来,3%高渗氯化钠常被用于神经外科手术,以降低颅内压(intracranial pressure, ICP),减轻脑水肿,提高脑灌注压(cerebral perfusion pressure, CPP)。有研究表明 1.8%、3.0%、6.5%、7.2%、7.5%等不同浓度的高渗盐水均能使血脑屏障完整部分的脑组织脱水,并降低 ICP<sup>[1]</sup>。此外,将

高渗盐水用于急性大出血患者<sup>[2]</sup>、重症胰腺炎患者也取得了较好的效果,并可降低此类患者炎症反应强度。本研究探讨 3%高渗氯化钠对神经外科手术患者围术期血流动力学、ICP 及血清促炎症细胞因子的影响,为临床使用提供参考。

## 资料与方法

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院麻醉科  
通信作者:金文杰,Email:kinwj210@126.com

一般资料 本研究通过本院医学伦理委员会

审核,并与家属签署知情同意书。选择 2014 年 9 月至 2016 年 3 月在本院择期全麻下行幕上深部肿瘤切除术的患者 50 例,性别不限,年龄 18~65 岁,ASA I 或 II 级,大脑中线移位不超过 5 mm,手术体位为仰卧位。排除标准:术前患有严重心肺功能、肝肾功能障碍者;3 个月内接受免疫抑制剂治疗者;既往有颅脑外科手术史者;术前伴有全身或局部感染者;WBC、中性粒细胞明显增高者;意识昏迷者。采用电脑随机数字表将患者分为两组,每组 25 例。

**麻醉方法** 入室后常规监测 ECG、SpO<sub>2</sub>,桡动脉穿刺置管并监测有创血压。所有患者均由同一麻醉医师进行麻醉诱导,静注咪达唑仑 0.08 mg/kg、芬太尼 6 μg/kg、丙泊酚 2 mg/kg 及顺式阿曲库铵 0.15 mg/kg,去氧肾上腺素、麻黄碱和阿托品控制动脉 BP 与 HR 波动在基础值±20%。以 6~8 ml·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>的速率交替静脉滴注复方乳酸钠和羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液,并根据出血量酌情输注红细胞及病毒灭活血浆,维持液体出入量平衡。切皮前,追加芬太尼至 10 μg/kg,术中采用全凭静脉麻醉,瑞芬太尼 0.25~0.5 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>、丙泊酚 6~9 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>和阿曲库铵 0.6 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>用以维持麻醉深度。吸入氧浓度设定为 100%,机控呼吸过程中设定 V<sub>T</sub> 8~10 ml/kg,RR 12 次/分,I:E 1:2,调整呼吸参数维持 P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> 30~35 mm Hg。

自切皮开始,MT 组予以 20%甘露醇 1 g/kg,HS 组予以 3%高渗氯化钠溶液 2 ml/kg,15 min 内滴注完毕,随后继续静滴复方乳酸钠或羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液,开颅后由手术医师行左侧额角穿刺,留置侧脑室外引流管,连接压力传感器和监测仪,液体管理和数据记录专人负责,以达到双盲效果。

**观察指标** 分别于诱导前 10 min(T<sub>0</sub>)、滴注 3%高渗氯化钠溶液(MT 组为 20%甘露醇)时(T<sub>1</sub>)、滴注完成时(T<sub>2</sub>)、滴注完成后 30 min(T<sub>3</sub>)、60 min(T<sub>4</sub>)记录 MAP、HR、ICP(记录 ICP 时手术医师暂停手术以排除干扰)、CPP 和尿量;同时检测

内环境和血浆电解质水平;抽取外周静脉血 5 ml,置于-80℃保存,采用 ELISA 法检测 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平。记录苏醒时间和术中出血量。

**统计分析** 采用 SPSS 13.0 统计软件进行处理。正态分布计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用成组 *t* 检验,不同时点比较采用重复测量方差分析。计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。

## 结 果

两组患者性别、年龄、身高、体重、ASA 分级等一般资料差异无统计学意义(表 1)。

T<sub>0</sub>~T<sub>4</sub> 时两组患者 MAP、HR、CPP 差异无统计学意义,T<sub>2</sub>~T<sub>4</sub> 时 HS 组 ICP 明显低于 MT 组,T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 时 HS 组尿量明显少于 MT 组( $P < 0.05$ )(表 2)。

T<sub>0</sub>~T<sub>4</sub> 时两组患者血浆 K<sup>+</sup> 浓度、pH 差异无统计学意义,T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub> 时 HS 组血浆 Na<sup>+</sup> 浓度明显低于 MT 组( $P < 0.05$ )(表 3)。

T<sub>2</sub>~T<sub>4</sub> 时 HS 组 TNF-α、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 时 HS 组 IL-6、T<sub>4</sub> 时 HS 组 IL-1β 明显低于 MT 组( $P < 0.05$ )(表 4)。

苏醒时间 MT 组为(23.9±12.3) min,HS 组为(29.2±8.0) min,出血量 MT 组为(409±108) ml,HS 组为(358±120) ml,两组差异无统计学意义。MT 组和 HS 组术后分别有 3 例和 2 例烦躁等不良反应,两组组间差异无统计学意义。

## 讨 论

临床上,高渗盐水和甘露醇常被用于开颅手术,以降低 ICP,提供良好的手术视野,减少手术中出血。但目前关于两者优劣的研究结果并不一致。本研究通过前瞻性随机对照研究发现,在开颅行幕上深部肿瘤切除术中,与甘露醇比较,应用高渗盐水对患者血流动力学无明显影响,但能更好地降低术中颅内压,减轻手术所致的血浆炎症反应。

高渗氯化钠与甘露醇可明显降低 ICP,其机制可能为高渗氯化钠、甘露醇进入血循环后,血浆渗透压迅速升高,使肿胀的细胞内液体进入血管内。

表 1 两组患者一般资料的比较

| 组别   | 例数 | 男/女(例) | 年龄(岁)    | 身高(cm)     | 体重(kg)    | ASA I/II 级(例) |
|------|----|--------|----------|------------|-----------|---------------|
| MT 组 | 25 | 16/9   | 47.3±7.4 | 164.4±12.0 | 67.9±12.9 | 5/20          |
| HS 组 | 25 | 14/11  | 48.8±6.5 | 167.1±15.3 | 61.4±15.5 | 8/17          |

表 2 两组患者不同时点 MAP、HR、ICP、CPP、尿量的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标      | 组别   | 例数 | T <sub>0</sub> | T <sub>1</sub> | T <sub>2</sub>       | T <sub>3</sub>          | T <sub>4</sub>           |
|---------|------|----|----------------|----------------|----------------------|-------------------------|--------------------------|
| MAP     | MT 组 | 25 | 98.4±13.5      | 94.4±12.5      | 85.5±10.5            | 84.7±8.7                | 94.6±14.2                |
| (mm Hg) | HS 组 | 25 | 93.1±12.4      | 91.6±11.9      | 88.8±10.8            | 84.0±10.7               | 89.8±10.0                |
| HR      | MT 组 | 25 | 79.5±12.4      | 72.7±7.4       | 67.4±10.2            | 74.1±6.8                | 72.4±10.1                |
| (次/分)   | HS 组 | 25 | 84.0±11.7      | 76.6±9.3       | 71.7±8.4             | 74.5±8.3                | 76.8±12.7                |
| ICP     | MT 组 | 25 | 11.8±2.4       | 11.7±1.8       | 11.0±1.6             | 8.2±1.4                 | 8.4±1.2                  |
| (mm Hg) | HS 组 | 25 | 12.0±2.2       | 12.2±2.0       | 9.4±1.5 <sup>a</sup> | 7.3±1.1 <sup>a</sup>    | 7.9±0.7 <sup>a</sup>     |
| CPP     | MT 组 | 25 | 86.6±12.5      | 82.6±13.4      | 73.8±8.1             | 77.2±11.3               | 86.2±14.3                |
| (mm Hg) | HS 组 | 25 | 81.2±11.9      | 79.4±11.6      | 74.6±11.0            | 81.5±11.2               | 81.9±9.7                 |
| 尿量      | MT 组 | 25 | 36.8±10.6      | 94.4±17.8      | 258.6±29.7           | 482.6±83.4              | 820.2±189.5              |
| (ml)    | HS 组 | 25 | 41.0±9.5       | 99.6±24.7      | 248.0±23.3           | 418.4±88.5 <sup>a</sup> | 646.8±143.7 <sup>a</sup> |

注:与 MT 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 表 3 两组患者不同时点内环境及血浆电解质水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标              | 组别   | 例数 | T <sub>0</sub> | T <sub>1</sub> | T <sub>2</sub>         | T <sub>3</sub>         | T <sub>4</sub> |
|-----------------|------|----|----------------|----------------|------------------------|------------------------|----------------|
| Na <sup>+</sup> | MT 组 | 25 | 138.8±2.4      | 138.6±2.3      | 140.2±2.2              | 140.7±1.4              | 139.0±1.8      |
| (mmol/L)        | HS 组 | 25 | 137.6±2.3      | 137.6±1.9      | 136.9±1.8 <sup>a</sup> | 138.3±2.2 <sup>a</sup> | 138.4±1.9      |
| K <sup>+</sup>  | MT 组 | 25 | 3.9±0.5        | 4.0±0.4        | 3.8±0.4                | 3.9±0.4                | 4.0±0.6        |
| (mmol/L)        | HS 组 | 25 | 4.0±0.5        | 4.1±0.4        | 4.0±0.5                | 4.0±0.3                | 4.2±0.5        |
| pH              | MT 组 | 25 | 7.40±0.03      | 7.40±0.02      | 7.40±0.03              | 7.40±0.03              | 7.40±0.04      |
|                 | HS 组 | 25 | 7.39±0.03      | 7.39±0.03      | 7.40±0.02              | 7.41±0.03              | 7.41±0.03      |

注:与 MT 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 表 4 两组患者不同时点血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的比较(pg/ml, $\bar{x} \pm s$ )

| 指标            | 组别   | 例数 | T <sub>0</sub> | T <sub>1</sub> | T <sub>2</sub>         | T <sub>3</sub>         | T <sub>4</sub>        |
|---------------|------|----|----------------|----------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| TNF- $\alpha$ | MT 组 | 25 | 24.3±10.1      | 46.9±10.4      | 63.4±16.0              | 70.3±14.0              | 73.0±14.4             |
|               | HS 组 | 25 | 20.4±10.1      | 43.7±13.1      | 53.7±16.8 <sup>a</sup> | 56.1±13.2 <sup>a</sup> | 52.0±7.1 <sup>a</sup> |
| IL-1 $\beta$  | MT 组 | 25 | 8.3±2.0        | 8.9±1.9        | 12.9±2.2               | 16.3±2.5               | 20.2±2.1              |
|               | HS 组 | 25 | 9.0±2.0        | 9.4±1.5        | 12.1±2.6               | 15.7±2.9               | 15.6±2.9 <sup>a</sup> |
| IL-6          | MT 组 | 25 | 14.5±3.7       | 16.7±3.8       | 31.4±7.5               | 38.1±6.9               | 38.0±8.3              |
|               | HS 组 | 25 | 13.9±3.4       | 15.7±3.9       | 27.4±8.8               | 30.1±7.2 <sup>a</sup>  | 27.6±7.8 <sup>a</sup> |

注:与 MT 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 

但目前对于两者对 ICP 影响程度的研究结果并未得到公认,Jagannatha 等<sup>[3]</sup>的前瞻性随机对照研究结果表明,与甘露醇比较,3%高渗氯化钠可以提供更好的 ICP 控制。Burgess 等<sup>[4]</sup>的 Meta 分析结果也显示,高渗盐溶液对 ICP 的控制更佳,而 Berger-Pelleiter 等<sup>[5]</sup>对严重创伤性脑损伤的患者的 Meta

分析结果显示,高渗氯化钠与其他溶液相比并不能提供更好的 ICP 控制。研究结果的不一致可能是各研究之间统计学误差、选择人群、入组患者疾病种类、高渗氯化钠浓度及输注速度的不同等原因所致。20%甘露醇 1 g/kg、3%高渗氯化钠溶液 2 ml/kg 为颅脑外科手术临床常用浓度及剂量,本研究通

过前瞻性随机对照研究,结果与以上研究结果相似<sup>[3,4]</sup>,3%高渗氯化钠能更好地控制幕上深部肿瘤患者开颅手术过程中的 ICP。但本研究还显示,3%高渗氯化钠与 20%甘露醇对此类患者 CPP 的影响差异无统计学意义。

高渗氯化钠广泛用于脓毒性休克、失血性休克、胰腺炎患者的处理,以增加循环血量、改善组织和器官的微循环、减轻组织水肿;研究还表明,高渗盐水可改善围手术期肺功能<sup>[6~8]</sup>。刘霜等<sup>[6]</sup>对脓毒性休克患儿的研究结果提示,和普通生理盐水相比,3%高渗氯化钠可显著地改善患儿血流动力学,加速氧合的改善,减少复苏的液体量。而本研究结果显示,甘露醇与高渗氯化钠对 MAP、HR 的影响差异无统计学意义。通过经食道超声心动图对行神经外科手术患者进行研究,Gayatri 等<sup>[9]</sup>研究表明甘露醇和高渗氯化钠对心功能的影响包括了心肌前负荷增加,后负荷降低,心输出量增加,等容舒张期延长,射血时间减少等多种作用。

目前认为,围手术期炎症反应过度发生与手术后心室壁运动不良、心肌缺血事件、手术后认知功能障碍等并发症有密切的关系,而减轻炎症反应发生程度,可显著改善预后<sup>[6,9]</sup>。高渗氯化钠可改善围术期或重症患者机体炎症反应,Bahrami 等<sup>[10]</sup>的动物实验说明,对于失血性休克的大鼠,运用小剂量的高渗氯化钠进行复苏可降低血浆 IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、INF- $\gamma$ 、IL-10 及 GMA-CSF 水平,减轻机体炎症反应的程度。但目前甘露醇和高渗氯化钠对颅脑手术患者围术期炎症反应的影响程度的差异尚不清楚。本研究表明,与甘露醇比较,3%高渗氯化钠明显降低了围术期血浆促炎细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平,明显抑制炎症反应。高渗氯化钠抑制围术期炎症反应的机制并不清楚,目前认为可能存在以下机制:通过抑制嗜中性粒细胞、内皮细胞活化;抑制脑内 WBC 聚集;增加抗炎因子水平;促进淋巴细胞增殖,减少前炎症单核细胞 CD14<sup>+</sup>、CD16<sup>+</sup> 亚群的表达等<sup>[11~13]</sup>,进而抑制重度颅脑损伤或神经外科手术围术期炎症反应的强度。

综上所述,对于择期行幕上深部肿瘤切除的患者,3%高渗氯化钠对患者血流动力学、尿量及 CPP 的影响与 20%甘露醇无明显差异,但可明显地控制患者 ICP,明显降低围术期炎症反应的强度。

## 参 考 文 献

- [1] Doyle JA, Davis DP, Hoyt DB. The use of hypertonic saline in the treatment of traumatic brain injury. *J Trauma*, 2001, 50(2): 367-383.
- [2] 李丹枫,万曦,夏中元,等.高渗盐水对手术中急性大出血患者血清促炎性细胞因子的影响. *中华急诊医学杂志*, 2004, 13(2): 113-115.
- [3] Jagannatha AT, Sriganesh K, Devi BI, et al. An equiosmolar study on early intracranial physiology and long term outcome in severe traumatic brain injury comparing mannitol and hypertonic saline. *J Clin Neurosci*, 2016, 27: 68-73.
- [4] Burgess S, Abu-Laban RB, Slavik RS, et al. A systematic review of randomized controlled trials comparing hypertonic sodium solutions and mannitol for traumatic brain injury: implications for emergency department management. *Ann Pharmacother*, 2016, 50(4): 291-300.
- [5] Berger-Pelleiter E, Émond M, Lauzier F, et al. Hypertonic saline in severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CJEM*, 2016, 18(2): 112-120.
- [6] 刘霜,任晓旭,郭琳瑛,等.3%高渗盐水在儿童脓毒性休克早期液体复苏中的作用. *中华儿科杂志*, 2015, 53(8): 599-604.
- [7] Rios EC, Moretti A, Souza HP, et al. Volume replacement with saline solutions during pancreatitis in rats and the hepatic profiles of apoptotic proteins and heat-shock proteins. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2012, 24(4): 326-333.
- [8] Bihari S, Dixon DL, Lawrence MD, et al. Induced hypernatraemia is protective in acute lung injury. *Respir Physiol Neurobiol*, 2016, 227: 56-67.
- [9] Gayatri P, Misra S, Menon G, et al. Transesophageal echocardiographic evaluation of left ventricular systolic and diastolic function in response to 20% mannitol and 3% hypertonic saline infusion in neurosurgical patients undergoing craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2014, 26(3): 187-191.
- [10] Bahrami S, Zimmermann K, Szelényi Z, et al. Small-volume fluid resuscitation with hypertonic saline prevents inflammation but not mortality in a rat model of hemorrhagic shock. *Shock*, 2006, 25(3): 283-289.
- [11] Marks JA, Li S, Gong W, et al. Similar effects of hypertonic saline and mannitol on the inflammation of the blood-brain barrier microcirculation after brain injury in a mouse model. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73(2): 351-357.
- [12] Kumasaka K, Marks JA, Eisenstadt R, et al. In vivo leukocyte-mediated brain microcirculatory inflammation: a comparison of osmotherapies and progesterone in severe traumatic brain injury. *Am J Surg*, 2014, 208(6): 961-968.
- [13] 徐玢,张初吉,李建国,等.高渗盐水对重症脑出血的免疫调节作用研究. *中国医药导报*, 2015, 12(11): 88-92.

(收稿日期:2016-05-17)