

· 经验交流 ·

肾脏替代治疗时机对颅脑损伤患者高钠血症治疗的影响

鲁卫华 金孝岷 姜小敢 沈光贵 吴敬医 王箴

重型颅脑损伤患者易并发水和电解质失衡,其中高钠血症的发病率约为 10.35%,病死率高达 50%^[1]。Na⁺是维持血浆晶体渗透压的重要因素,高钠血症可引起体液在细胞内外重新分布,导致细胞脱水,使病情进一步恶化。文献分析表明,高钠血症是颅脑损伤患者判断病情危重程度和预后的独立危险因素^[2]。抗利尿激素分泌减少和促肾上腺皮质激素增高是颅脑损伤高钠血症发生的内在机制^[3],传统内科治疗对中重度高钠血症效果不佳。近年来一些研究证明,通过连续性肾脏替代治疗(CRRT)可以使颅脑损伤并发高钠血症患者血流动力学以及病死率得到改善^[4],然而仍无明确的标准去判断和掌握进行 CRRT 治疗的时机。本研究通过观察不同病情下实施 CRRT 治疗高钠血症的效果,探讨 CRRT 治疗颅脑损伤患者高钠血症的时机。

1 资料和方法

1.1 一般资料:选择入住本院重症医学科的颅脑损伤并发高钠血症患者 45 例,其中男性 30 例,女性 15 例;年龄 35~68 岁,平均(46.5±17.4)岁;格拉斯哥昏迷评分(GCS)3~8 分;脑挫裂伤 11 例,缺血缺氧性脑病 10 例,脑梗死 5 例,脑出血 19 例。20 例患者均伴有不同程度的肾功能损害,血肌酐(SCr)169.3~644.5 μmol/L。所有患者均无心血管系统、内分泌系统及泌尿系统疾病史。

1.2 诊断标准及血 Na⁺水平:1 d 内连续 2 次(间隔时间 8 h)血 Na⁺超过 145 mmol/L 可诊断为高钠血症,本组患者治疗前血 Na⁺浓度为 150~175 mmol/L。

1.3 试验分组:按血 Na⁺水平及治疗方法将患者分为 3 组,每组 15 例。根据血 Na⁺水平,经常规治疗在 48 h 内持续血 Na⁺>150 mmol/L,或单次检测血 Na⁺>160 mmol/L 时即行 CRRT 为早期组;而经常规治疗,如血 Na⁺>150 mmol/L 持续时间≥72 h,或血 Na⁺>165 mmol/L 时开始 CRRT 为晚期组。常规组主要为补充水分、限钠、低张液体输注治疗,措施为限制钠盐摄入,胃肠道输注温开水,调整脱水策略等。分组前所有患者均予降颅压、预防感染、呼吸循环支持及器官功能维护等综合治疗。

1.4 CRRT 治疗方法:选择股静脉置入双腔导管建立临时血管通路,采用金宝 prismaflex 机器, M100 滤器,无肝素抗凝。血流量 150~200 mL/min。45 例患者均采用连续性静-静血液透析滤过(CVVHDF)治疗,每次 8~24 h,停机 24 h 如高

钠血症未纠正则继续 CRRT 治疗,治疗终点为停止 CRRT 后 72 h 血 Na⁺水平持续正常。置换液量 2 L/h,透析液量 1.5 L/h。置换液采用配方为 A 液和 B 液,A 液:生理盐水 3 000 mL + 50%葡萄糖 15 mL + 注射用水 750 mL + 25%硫酸镁 3 mL + 5%碳酸氢钠 187 mL + 10%氯化钾 10 mL;B 液:10%葡萄糖酸钙 60 mL。A 液(4 000 mL)、B 液(60 mL)按比例同步输入,所配制液体的 Na⁺浓度为 144 mmol/L。以上述配方为基础,使用前、治疗中每 8 h 监测 1 次血 Na⁺、K⁺、Mg²⁺ 等电解质浓度,并根据血 Na⁺浓度,A 液中加入适量 10%氯化钠调整置换液 Na⁺浓度,控制置换液 Na⁺浓度低于血 Na⁺浓度 10 mmol/L。

1.5 监测指标:治疗期间持续监测血压、心率、呼吸、中心静脉压(CVP)及神经系统体征变化。每 8 h 测定 1 次血 Na⁺及血浆渗透压,观察治疗前后 SCr 水平、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)评分、高钠血症的持续时间及患者的预后等。以发病后 4 周各组病死率作为终点指标。针对住院期间血 Na⁺恢复正常的时间及病死率评价 CRRT 的时机及效果。

1.6 统计学处理:所有数据应用 SPSS 11.0 软件进行统计,计数资料采用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用重复测量的方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况:3 组患者的性别构成、年龄、治疗前 GCS 评分及 APACHE II 评分等差异均无统计学意义,具有可比性。CRRT 治疗中血清中和置换液中 Na⁺浓度的变化见表 1。早期组开始 CRRT 距颅脑损伤时间为(4.2±1.1) d,早于晚期组(7.8±2.3) d;CRRT 开始时晚期组 SCr 高于早期组。

表 1 45 例颅脑损伤高钠血症患者 CRRT 治疗中血清和置换液中 Na⁺浓度的变化($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	Na ⁺ 浓度(mmol/L)	
		血清	置换液
治疗开始时	45	168.8±6.7	162.8±5.4
治疗后 12 h	45	160.2±4.5	150.2±4.3
24 h	45	158.1±2.2	149.3±3.1
48 h	45	148.6±2.4	144.4±0.8
72 h	45	145.6±2.4	144.4±0.5

注:CRRT 为连续性肾脏替代治疗

2.2 3 组患者治疗前后各临床指标的变化(表 2):两组随治疗时间延长,患者血 Na⁺浓度和血浆渗透压均明显低于治疗前(均 $P < 0.05$),均接近正常,且血流动力学平稳,SCr、体温、APACHE II 评分较治疗前明显下降(均 $P < 0.05$)。常规组 SCr、APACHE II 评分较治疗前增高,血 Na⁺浓度及血浆渗透压在治疗后 72 h 仍高于正常。

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.12.016

基金项目:安徽省教育厅自然科学基金项目(2003kj315);安徽省医药卫生科研课题(2010C066)

作者单位:241001 安徽芜湖,皖南医学院弋矶山医院重症医学科
通信作者:鲁卫华,Email:lwh683@126.com

表 2 不同 CRRT 治疗时机 3 组颅脑损伤高钠血症患者治疗前后各临床指标的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	血 Na ⁺ (mmol/L)	MAP(mm Hg)	HR(次/min)	体温(°C)	SCr(μmol/L)	血浆渗透压(mmol/L)	APACHE II(分)
早期组	治疗前	15	163.4 ± 5.9	83.6 ± 13.1	110.4 ± 7.5	38.2 ± 0.8	126.5 ± 74.5	349.2 ± 8.6	23.9 ± 2.8
	治疗后 12 h	15	159.3 ± 3.8	94.2 ± 12.2 ^a	83.7 ± 3.1 ^a	37.2 ± 0.5	129.8 ± 84.2	332.7 ± 4.8	
	治疗后 24 h	15	153.2 ± 4.6 ^a	93.7 ± 9.6 ^a	82.5 ± 9.7 ^a	36.2 ± 0.4 ^a	111.9 ± 44.5	327.3 ± 7.5 ^a	
	治疗后 36 h	15	147.2 ± 3.7 ^a	95.2 ± 14.5 ^a	86.6 ± 7.8 ^a	36.0 ± 0.3 ^a	95.6 ± 24.5 ^a	323.6 ± 5.8 ^a	19.6 ± 5.4
	治疗后 48 h	15	145.6 ± 3.3 ^a	94.1 ± 10.2 ^a	80.5 ± 7.5 ^a	36.0 ± 0.2 ^a	97.2 ± 23.7 ^a	326.0 ± 8.2 ^a	
	治疗后 60 h	15	140.2 ± 3.2 ^a	92.8 ± 11.3	84.5 ± 9.1 ^a	36.1 ± 0.2 ^a	102.0 ± 12.6 ^a	322.4 ± 7.5 ^a	
	治疗后 72 h	15	143.2 ± 3.6 ^a	93.8 ± 9.8 ^a	81.8 ± 8.6 ^a	36.2 ± 0.4 ^a	97.1 ± 14.5 ^a	318.8 ± 8.8 ^a	14.7 ± 6.6 ^a
晚期组	治疗前	15	165.1 ± 5.1	85.9 ± 9.4	109.2 ± 8.9	38.2 ± 0.5	164.8 ± 62.2 ^b	343.2 ± 17.7	26.7 ± 4.1
	治疗后 12 h	15	162.5 ± 3.4	91.2 ± 8.6	94.6 ± 7.2	37.2 ± 0.4	141.9 ± 52.5	333.2 ± 12.7	
	治疗后 24 h	15	155.0 ± 4.6 ^a	94.6 ± 11.2 ^a	98.3 ± 8.3	36.2 ± 0.3 ^a	133.3 ± 46.8	331.2 ± 14.7	
	治疗后 36 h	15	149.2 ± 4.5 ^a	92.3 ± 13.6	97.2 ± 6.8	36.1 ± 0.4 ^a	108.6 ± 32.7 ^a	328.2 ± 11.7	20.6 ± 4.8
	治疗后 48 h	15	148.6 ± 2.7 ^a	87.7 ± 12.4	92.8 ± 9.8 ^a	36.0 ± 0.3 ^a	114.5 ± 44.1 ^a	326.2 ± 16.7 ^a	
	治疗后 60 h	15	145.6 ± 2.9 ^a	94.6 ± 9.5 ^a	90.2 ± 9.3 ^a	36.2 ± 0.3 ^a	127.3 ± 65.7 ^a	327.2 ± 13.7 ^a	
	治疗后 72 h	15	144.6 ± 2.3 ^a	91.5 ± 10.7	87.6 ± 10.3 ^a	36.3 ± 0.3 ^a	120.4 ± 31.5 ^a	320.5 ± 9.6 ^a	19.6 ± 8.3 ^a
常规组	治疗前	15	162.3 ± 3.6	82.9 ± 8.2	112.4 ± 9.4	38.4 ± 1.1	142.1 ± 85.6	340.2 ± 15.6	21.3 ± 7.2
	治疗后 12 h	15	154.2 ± 2.9	84.5 ± 12.4	118.1 ± 8.5	38.0 ± 1.0	194.6 ± 108.3	330.5 ± 17.2	
	治疗后 24 h	15	161.6 ± 2.4	81.8 ± 10.5	100.5 ± 9.2	37.8 ± 1.2	189.8 ± 104.6	329.7 ± 9.8	
	治疗后 36 h	15	163.4 ± 3.8	88.2 ± 14.2	92.2 ± 10.1 ^a	38.2 ± 0.8	202.1 ± 122.8	337.3 ± 7.5	29.4 ± 6.8
	治疗后 48 h	15	164.5 ± 4.2	90.8 ± 12.1	93.8 ± 7.4 ^a	37.6 ± 1.3	213.7 ± 154.8 ^a	340.3 ± 8.6	
	治疗后 60 h	15	159.3 ± 3.3	84.7 ± 10.6	87.2 ± 12.6 ^a	37.4 ± 1.2	226.2 ± 124.3 ^a	352.0 ± 8.2	
	治疗后 72 h	15	154.6 ± 5.8 ^a	83.7 ± 10.2	96.6 ± 14.2 ^a	37.3 ± 0.4	211.4 ± 114.5 ^{ab}	346.5 ± 9.1 ^b	34.6 ± 6.7 ^{ab}

注:CRRT 为连续性肾脏替代治疗,MAP 为平均动脉压,HR 为心率,SCr 为血肌酐,APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II;与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与早期组同期比较,^b $P < 0.05$;1 mm Hg=0.133 kPa;空白代表未测

2.3 治疗转归(表 3)

2.3.1 CRRT 平均次数和持续时间: 平均 CRRT 次数早期组为(2.5 ± 0.5)次,晚期组为(5.4 ± 0.5)次。CRRT 持续时间早期组平均 2.5 d,晚期组平均 5.5 d;早期组高钠血症纠正率高,回复率低。

2.3.2 病死率: 45 例患者中有 2 例治愈,19 例好转,24 例死亡,病死率高达 53.3%。

2.3.3 有效率: 早期组治疗后治愈 1 例;意识、瞳孔、脑水肿好转 11 例,其中 7 例转入神经内外科继续治疗,4 例好转后放弃治疗;3 例死亡。晚期组治愈 1 例;意识、瞳孔、脑水肿好转 5 例,其中 4 例好转但放弃治疗;9 例死亡。常规组意识、瞳孔、脑水肿好转 3 例;9 例死亡;3 例放弃治疗后死亡。早期组患者治疗有效率优于晚期组和常规组。

表 3 不同 CRRT 治疗时机 3 组颅脑损伤高钠血症患者治疗效果比较

组别	例数	治愈(例)	好转(例)	死亡(例)	有效率(%)
早期组	15	1	11	3	80
晚期组	15	1	5	9	40 ^a
常规组	15	0	3	12	20 ^a

注:CRRT 为连续性肾脏替代治疗;与早期组比较,^a $P < 0.05$

3 讨论

高钠血症是重型颅脑损伤后的常见并发症,其病死率很高。机体 Na⁺ 主要受神经-内分泌激素的控制及肾脏的调节来维持平衡。颅脑损伤后的高钠血症是一种神经源性高渗血症,由于下丘脑释放肾上腺皮质激素(ACTH)等激素,使肾脏

潴钠排钾,从而导致血 Na⁺ 浓度升高,故临床一般治疗很难纠正^[5]。另外,下丘脑渗透压感受器功能障碍,抗利尿激素释放减少,肾脏排水增加,亦是产生高钠血症的机制。高钠血症时,细胞内液水转移,导致脑细胞脱水,而脑组织容积变化会引起机械性脑血管牵扯,继发脑血管损害加重脑功能障碍。本组所有颅脑损伤并发高钠血症患者 APACHE II 评分显著增高,病死率达 53.3%,其中重度高钠血症患者病死率达 85.0%(17/20),与文献[1-2]报道结果相接近。临床上脑部疾病患者出现高钠血症后,病情往往会呈进行性加重,直至死亡,持续性高钠血症可作为中枢神经系统功能衰竭的标志之一。

高钠血症纠正过快可引起脑组织脱髓鞘病变,治疗时应缓慢降低血 Na⁺ 水平,纠正速度每天不宜超过 12 mmol/L。有研究认为血 Na⁺ 降低速度不应超过 0.5 mmol·L⁻¹·h⁻¹,以免细胞外液渗透压急剧降低,反跳性引起组织细胞水肿^[6]。目前高钠血症的常规处理是采取限钠、输葡萄糖、鼻饲温开水、调整脱水策略等措施,但溶质的平衡往往需要数小时甚至数天时间才能完成,效果差,时间长,易并发高血糖,且体液总量增加与控制颅内高压治疗措施上存在矛盾,可能加重脑损害。本研究结果显示,CRRT 能有效纠正重型颅脑损伤患者并发的高钠血症,降低患者病死率,说明 CRRT 可作为一种有效治疗手段在临床推广。

CRRT 是临床危重患者严重水、电解质和酸碱平衡紊乱的重要治疗措施之一,CRRT 可通过调整置换液的 Na⁺ 浓度缓慢、平稳地降低血 Na⁺ 浓度。有研究表明,CRRT 治疗持续等渗性脱水,在减轻脑水肿时能保持有效的脑灌注压,有利于维持脑内血液循环^[7]。本研究中,根据患者血 Na⁺ 浓度调控

置换液 Na^+ 浓度及高钠血症的纠正速度,可做到个体化目标治疗,避免了血 Na^+ 纠正过快导致的并发症。经 CRRT 治疗 48 h 后,患者血 Na^+ 浓度控制满意,APACHE II 评分改善,明显改善了患者的预后,与李育等^[8]报道的结果一致。

本研究发现,对颅脑损伤合并高钠血症患者早期采用 CRRT 治疗的效果优于晚期组,高钠血症纠正率高,回复率低,其原因及意义可能为:①CRRT 除能平稳有效地纠正电解质紊乱外,还可以清除肿瘤坏死因子 $-\alpha$ (TNF- α)、白细胞介素(IL-1、IL-6、IL-8)、血小板活化因子(PAF)、心肌抑制因子等炎症介质,减轻炎症因子对器官功能的损害^[9]。本组患者早期行 CRRT 清除患者体内过多的炎症介质,可阻断全身炎症反应综合征(SIRS),防治多器官功能障碍综合征(MODS),从而改善预后。②早期 CRRT 治疗可减轻高钠血症对中枢神经系统的损伤,同时治疗过程中可控制脱水剂量,无反跳现象发生。由于纠正水、电解质及糖代谢紊乱平稳迅速,且对脑组织进行了有效的脱水,改善了机体的内环境,从而使治疗时间明显缩短。③CRRT 可通过调节血液温度以降低患者体温,从而降低机体代谢率,这对于脑损伤后脑水肿的患者十分有益。研究表明在心搏骤停恢复自主循环功能的患者中,尽早亚低温治疗可改善其神经功能和预后^[10]。早期 CRRT 治疗有利于尽早改善颅脑损伤患者脑代谢,避免继发性脑缺血缺氧性损害。④高钠血症时血 Na^+ 浓度的最高值是决定预后的主要因素,与高血 Na^+ 的持续时间关系较小,重度高钠血症一旦发生,其引起的中枢神经系统损害即已形成,且损害的严重程度与血 Na^+ 水平成正比,甚至不可逆^[11]。严重高钠血症(血 $\text{Na}^+ > 160 \text{ mmol/L}$)是病死率增加的独立危险因素。故在血 $\text{Na}^+ > 160 \text{ mmol/L}$ 时即早期行 CRRT 可阻断高钠血症引起的病情进一步恶化。⑤早期开始 CRRT 可能减轻酸中毒、氮质血症、液体过负荷、全身炎症反应对肾脏及其他器官的损伤,能提高生存率,促进肾功能恢复^[12]。本研究晚期组 SCr 高于早期组,说明早期 CRRT 可改善肾功能,避免急性肾损伤的发生。总之对颅脑损伤患者早期 CRRT 干预可有效阻断高钠

血症的循环链,有利于患者脑功能的恢复。

高钠血症可使血脑屏障开放,并使高渗溶液进入脑组织进而加重脑损害^[13]。神经-内分泌调节机制失调导致的高钠血症是脑损伤的结果,它又可加重脑损伤形成恶性循环。因此我们认为,CRRT 治疗高钠血症不是单纯地纠正水、电解质紊乱,而重在预防脑损伤的恶性循环。早期 CRRT 治疗高钠血症,血流动力学稳定,效果显著,能明显改善患者的整体预后,可作为治疗急性高钠血症的有效途径之一。

参考文献

- [1] 李育,美克拉依,肖东,等. 颅脑损伤后并发高钠血症患者预后危险因素分析. 中国危重病急救医学, 2010, 22: 244-245.
- [2] Aiyagari V, Deibert E, Diringer MN. Hypermnatremia in the neurologic intensive care unit: how high is too high?. J Crit Care, 2006, 21: 163-172.
- [3] 袁慧琳,沙瑞娟,张宙. 高钠血症对脑部疾病患者预后的影响. 临床神经外科杂志, 2006, 3: 77-78.
- [4] 赵长伟. 颅脑外伤并发高钠血症连续性血液净化治疗. 中国急救医学, 2011, 31: 64-66.
- [5] 陈为安,蒋辉华,包仕尧. 脑出血并发高钠血症 18 例临床特点分析. 苏州大学学报(医学版), 2002, 22: 193-194.
- [6] Adrogué HJ, Madias NE. Hypermnatremia. N Engl J Med, 2000, 342: 1493-1499.
- [7] 季大玺,龚德华,徐斌. 连续性血液净化在重症监护病房中的应用. 中华医学杂志, 2002, 82: 1292-1294.
- [8] 李育,美克拉依,肖东,等. 干预治疗对颅脑损伤后高钠血症患者预后的影响. 中国全科医学, 2011, 14: 488-490.
- [9] 赵华,徐文达. 连续性血液净化技术在治疗危重病中的体会. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 698.
- [10] Che D, Li L, Kopil CM, et al. Impact of therapeutic hypothermia onset and duration on survival, neurologic function, and neurodegeneration after cardiac arrest. Crit Care Med, 2011, 39: 1423-1430.
- [11] 李鹏飞,谭九根,李俊晓,等. 高钠血症对重型颅脑外伤患者预后的影响. 中华创伤杂志, 2010, 26: 206-207.
- [12] Joannidis M, Forni LG. Clinical review: timing of renal replacement therapy. Crit Care, 2011, 15: 223.
- [13] Himmelseher S. Hypertonic saline solutions for treatment of intracranial hypertension. Curr Opin Anaesthesiol, 2007, 20: 414-426.

(收稿日期:2012-10-09) (本文编辑:李银平)

·读者·作者·编者·

本刊常用的不需要标注中文的缩略语(三)

原位末端缺刻标记法

(TdT-mediated dUTP nick end labeling, TUNEL)

四甲基偶氮唑盐(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)

十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳

(twelve sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)

天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶

(cysteine-containing aspartate-specific proteases, caspase)

β -肌动蛋白(beta actin, β -actin)

三磷酸甘油醛脱氢酶、

(glyceraldehyde three phosphate dehydrogenase, GAPDH)

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)

美国心脏病学会(American Heart Association, ACC)

美国胸科医师协会

(American College of Chest Physicians, ACCP)

危重病医学会(Society of Critical Care Medicine, SCCM)

欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)

欧洲危重病医学会

(European Society of Critical Care Medicine, ESICM)

美国胸科学会(American Thoracic Society, ATS)

外科感染学会(Surgical Infection Society, SIS)

美国心脏协会(American Heart Association, AHA)

受试者工作特征曲线

(receiver operating characteristic curve, ROC)