

甘露醇致不同年龄蛛网膜下腔出血患者急性肾损害的对比分析

陈春富 刘新峰 孟宪志 贾海燕

【摘要】 目的 对比分析不同年龄首次发生蛛网膜下腔出血(SAH)患者应用甘露醇致急性肾损害的临床特点。方法 选择 1989 年 2 月—2005 年 12 月收治的 SAH 患者 1 361 例,有 94 例合并甘露醇肾病,其中中年组(<60 岁)35 例,老年组(>60 岁)59 例。观察应用甘露醇后急性肾损害出现的时间、肾损害的预后、应用肾毒性药物情况以及甘露醇应用剂量和时间。结果 老年组患者尿常规出现异常时间为应用甘露醇后 4 d(中位数),肾功能异常出现时间为 5 d(中位数),急性肾功能衰竭(ARF)出现时间为 5 d(中位数),ARF 发生率为 20.3%;中年组分别为 7 d、11 d、9 d 和 2.8%($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),说明老年患者对甘露醇的耐受性差,甘露醇肾病出现早、肾损害重、预后差。老年组有 43 例使用了速尿(占 72.9%),总剂量为 400 mg(中位数);中年组 35 例使用了速尿(占 100.0%),总剂量为 800 mg(中位数),两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$);大剂量甘露醇联合应用速尿的患者甘露醇肾病发生率低。老年组病死率为 3.4%(2/59 例),中年组无死亡病例。结论 老年 SAH 患者应用甘露醇易于诱发急性肾损害,联合使用速尿对防止急性肾功能衰竭具有重要意义。

【关键词】 蛛网膜下腔出血; 甘露醇; 渗透性肾病; 肾功能衰竭,急性

Comparative study of mannitol - induced acute kidney impairments in patients of different ages suffering from subarachnoid hemorrhage

CHEN Chun-fu*, LIU Xin-feng, MENG Xian-zhi, JIA Hai-yan.

*Department of Neurology, General Hospital of Nanjing Command, Nanjing 210002, Jiangsu, China (CHEN Chun-fu now works at Department of Neurology, Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021, Shandong, China)

Corresponding author: LIU Xin-feng (Email: XFLiu2@yahoo.com.cn)

【Abstract】 **Objective** To analyze and compare the clinical characteristics of mannitol - induced acute renal function impairment in treatment of patients of different ages suffering from subarachnoid hemorrhage (SAH) for the first time. **Methods** This study was a review of 1 361 patients with available hospital records admitted to the division of neurology due to SAH from February 1989 to December 2005. Among them, 94 patients had acute renal function impairment as a result of mannitol administration. Of these patients, 35 patients were middle - aged (<60 years old) and 59 patients of old age (>60 years old). The study included the time of appearance of renal function impairment after mannitol medication, its prognosis, the administration of nephrotoxic drugs, and the dose and duration of mannitol therapy. **Results** In old age group, abnormal renal function and urine routine appeared in 5 days (median), and 4 days (median) respectively, and acute renal failure (ARF) was diagnosed in 5 days, and the incidence rate of ARF was 20.3% after treatment with mannitol. The respective event appeared 7 days, 11 days, 9 days and 2.8% ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) respectively, in middle - aged group. The data indicated the elderly patients had poorer tolerance to mannitol, with earlier occurrence of mannitol nephrosis, poorer outcome of kidney impairment and worse prognosis. Forty - three patients (72.9%) were treated with katlex (with a median of total dosage of 400 mg) in old - aged group, 35 patients (100.0%) were treated with katlex (with a median of total dosage of 800 mg) in middle - aged group, and there was a significant difference between two groups ($P < 0.01$). The data indicated the incidence of mannitol nephrosis was lower in patients treated with large dosage of mannitol and katlex. The mortality was 3.4% (2/59 cases) and 0% (0/35 cases) in old - aged and middle - aged groups respectively ($P = 0.528$). **Conclusion** The elderly patients have higher rate of mannitol - induced impairment of renal function after SAH than middle - aged patients. The data emphasize that proper combination therapy of mannitol with katlex is an effective measure in preventing renal failure.

【Key words】 subarachnoid hemorrhage; mannitol; osmotic nephrosis; acute renal failure

基金项目:江苏省自然科学基金资助项目(BK2004425)

作者单位:210002 南京军区南京总医院神经内科(陈春富,刘新峰);250031 济南,解放军第四五六医院空勤科(孟宪志);250031 济南,济南军区总医院医务部(贾海燕)

通讯作者:刘新峰,医学博士,教授,博士生导师(Email:XFLiu2@yahoo.com.cn)

作者简介:陈春富(1964-),男(汉族),黑龙江人,医学博士后,硕士生导师,主任医师,曾获省部级科技进步三等奖 6 项,主编专著 1 部,参与编写专著 3 部,发表论文 70 余篇(现在山东省立医院神经内科工作,Email:chenf301@163.com)。

甘露醇是一种渗透性脱水利尿剂,在临床上广泛用于治疗急性脑卒中,对缓解脑水肿有利。研究表明,应用大剂量甘露醇能够诱发急性肾功能衰竭(ARF),而小剂量较安全,可在较长时间内使用^[1];在使用甘露醇时联合血液透析治疗能及时清除血液中堆积的甘露醇,起到保护肾功能的作用^[2]。全小林等^[3]观察到,采用桃仁承气汤可以减少甘露醇所致 ARF;张九重等^[4]应用甘露醇联合复方大承气汤治疗可以提高肾综合征少尿患者的治疗效果,减少肾功能损害的发生。目前,把甘露醇对肾小管损害而发生的病变称为甘露醇肾病,它属于渗透性肾病,严重时可发生 ARF,继而诱发多器官功能障碍综合征(MODS),从而导致病死率增高。因此,ARF 的转归是影响急性脑卒中预后的重要因素。近年来,脑梗死、脑出血患者因甘露醇引起肾功能损害的报道逐年增多,蛛网膜下腔出血(SAH)并甘露醇肾病报道的病例数则较少。本研究对比观察不同年龄首次发生 SAH 并甘露醇肾病患者的临床特点,旨在为预防急性肾损害提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料:1989 年 2 月—2005 年 12 月临床收治的 SAH 患者。入选条件:①符合第四届全国脑血管病学术会议制定的 SAH 诊断标准。②经颅脑 CT 和(或)磁共振成像(MRI)检查确诊为 SAH。③既往无肾脏病史、SAH 病史,入院前 3 个月内无脑血管病史,入院时使用甘露醇前检查血 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、二氧化碳结合力(CO_2CP)、血糖、尿常规等均在正常参考值范围。血清尿素氮(BUN) <7.1 mmol/L、血肌酐(SCr) <133 μ mol/L 均在正常参考值范围。④无恶性肿瘤病史。⑤住院期间未再发 SAH,无其他脑血管病发生。入院的 1 361 例患者中,中年 725 例(中年组),年龄 41~57 岁,平均(48.5 \pm 6.8)岁;老年 636 例(老年组),年龄 61~87 岁,平均(68.5 \pm 7.3)岁。全组并发甘露醇肾病 94 例(占 6.9%),其中中年组 35 例(4.8%),既往有高血压病史 18 例,糖尿病 6 例,冠心病 2 例,脑梗死 6 例;老年组 59 例(9.3%),既往有高血压病史 52 例,糖尿病 27 例,冠心病 48 例,脑梗死 27 例,脑出血 11 例;两组患者性别差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 诊断标准:①SAH 并发甘露醇肾病诊断标准:应用甘露醇后出现血尿、蛋白尿、管型尿、血 BUN、SCr 升高等。②ARF 诊断标准:参考中华内科杂志编委会肾脏病专业组 1992 年关于 ARF 的诊断和分型意见,以应用甘露醇治疗 SAH 过程中进行性加

重的氮质血症即 SCr 每日递增 >44 μ mol/L,持续 3 d 以上;临床排除假性 SCr 增高、肌肉溶解性疾病和肾前性、肾后性 ARF 以及其他可能引起突发少尿、无尿的原因。③肾功能异常:肾功能受损,但未达到上述 ARF 标准。

1.3 观察指标:①血常规、尿常规、粪常规、血生化及血气分析等指标的检验结果;②尿量、24 h 出入量、肾功能及其他脏器功能;③应用甘露醇后急性肾损害(包括尿常规异常、肾功能异常和 ARF)出现时间、肾损害预后、应用肾毒性药物情况以及甘露醇应用剂量和时间。

1.4 治疗方法:患者均给予 SAH 常规治疗,包括静脉补液、控制血压,应用钙离子拮抗剂预防脑血管痉挛,静脉滴注(静滴)抗纤溶药物,静滴质量分数为 20%甘露醇,每次 25~50 g,20~30 min 快速滴注完毕,每日 2~4 次。一旦出现血尿、蛋白尿、管型尿或少尿者,立即减少甘露醇用量;ARF 一旦确诊,立即停用甘露醇,改用体积分数为 10%的复方甘油、人血白蛋白、 β -七叶皂苷钠等治疗;使用速尿 80~800 mg/d,分两次静脉注射,配合肾脏血管扩张剂多巴胺、酚妥拉明及碳酸氢钠,从小剂量开始,并在用药过程中注意肾功能监测。维持水、电解质及酸碱平衡;使用对肾脏无不良反应的药物治疗感染;药物治疗 ARF 无效并达到透析指征时,立即采用透析治疗。治疗过程中严密观察 24 h 出入量、尿常规、肾功能。

1.5 肾损害治愈标准:尿常规及肾功能各项化验指标降至正常或接近正常参考值范围。

1.6 统计学处理:利用 SPSS10.0 软件,计量资料以范围(中位数 M)表示,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验、Fisher 精确概率法、Wilcoxon 秩和检验和非配对比较 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性肾损害出现时间及发生率(表 1):老年组发生急性肾损害的时间(3~4 d)均明显短于中年组(6~17 d),各项损害的发生时间比较差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。老年组应用甘露醇后 ARF 发生率明显高于中年组($P<0.05$)。

2.2 甘露醇应用剂量与急性肾损害的关系(表 2):中年组发生急性肾损害时甘露醇每日用量和累计总剂量均明显高于老年组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。说明甘露醇引起的肾损害严重程度呈剂量依赖性,一般剂量引起血尿、蛋白尿、管型尿,随剂量增加可引起肾功能异常、甚至 ARF。

表 1 两组患者应用甘露醇后急性肾损害出现时间及发生率的比较

Table 1 Duration of mannitol administration before occurrence of kidney impairments and the incidence rate

组别	例数 (例)	尿常规异常		肾功能异常		ARF	
		发生数[例(%)]	用甘露醇时间(d)	发生数[例(%)]	用甘露醇时间(d)	发生数[例(%)]	用甘露醇时间(d)
中年组	35	21(60.0)	7~11[7]	13(37.1)	7~14[11]	1(2.8)	7~12[9]
老年组	59	25(42.4)	3~5[4]**	22(37.3)	4~7[5]**	12(20.3)*	3~8[5]**

注:与中年组比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;方括号内为 M

表 2 两组患者出现肾损害时甘露醇应用剂量的比较[范围(M)]

Table 2 Dosage of mannitol administration before occurrence of kidney impairments[range(M)] g

组别	例数 (例)	尿常规异常		肾功能异常		ARF	
		甘露醇日剂量	甘露醇总剂量	甘露醇日剂量	甘露醇总剂量	甘露醇日剂量	甘露醇总剂量
中年组	35	50~75(75)	750~775(775)	75(75)	850~1 050(1 000)	150~200(200)	1 000~1 325(1 250)
老年组	59	50(50)*	650~875(725)*	50~75(50)*	675~950(900)*	75~125(100)*	750~1 025(985)*

注:与中年组比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2.3 急性肾损害与速尿应用情况及非甘露醇类肾毒性药物的关系(表 3):中年组全部(100.0%)、老年组 43 例(72.9%)应用了速尿,老年组应用速尿每日剂量和累计总剂量均明显低于中年组(P 均 < 0.01)。中年组应用头孢菌素、抗纤溶药物、环丙沙星、氨苄西林、非甾体类抗炎药分别为 5、35、1、11 和 23 例,老年组依次为 11、59、4、21 和 39 例,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 两组患者速尿应用情况的比较[范围(M)]

Table 3 Duration and dosage of furosemide administration in each group[range(M)]

组别	例数(例)	累计应用时间(d)	日剂量(mg)	总剂量(mg)
中年组	35	7~14(10)	80~200(160)	560~1 400(800)
老年组	43	5~12(10)	20~100(80)**	200~1 000(400)**

注:与中年组比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2.4 急性肾损害患者的预后:中年组 21 例尿常规异常患者停用甘露醇后血尿、蛋白尿、管型尿 3~7 ($M=5$)d 逐渐消失;13 例肾功能异常及 1 例 ARF 患者经治疗尿量逐渐增加,肾功能 3~13($M=7$)d 内逐渐恢复正常;无死亡病例。老年组 25 例尿常规异常患者停用甘露醇后血尿、蛋白尿、管型尿 7~16 ($M=11$)d 逐渐消失;22 例肾功能异常的患者经治疗尿量逐渐增加,肾功能在 12~19($M=17$)d 内逐渐恢复正常;12 例 ARF 患者中 10 例治疗 14~23 ($M=17$)d 后肾功能逐渐恢复正常,2 例高龄患者病情恶化合并 MODS,家属拒绝透析治疗,抢救无效死亡(病死率 3.4%)。

3 讨论

使用甘露醇抢救脑出血、脑梗死时,由甘露醇导致 ARF 的发生率差异很大,国内报道脑梗死时的发生率为 2.3%~16.1%,脑出血时则高达 21.9%~

25.4%^[5],国外资料多系个案报道,未见发生率的统计。本研究结果显示 SAH 患者 ARF 发生率较低,为 1.0%(13/1 361 例),甘露醇肾病发生率为 6.9%(94/1 361 例),甘露醇肾病患者的 ARF 发生率为 13.8%(13/94 例),明显低于文献报告的比例。各家报道的发生率不同可能与研究对象不同、应用甘露醇的剂量和时间以及肾损害诊断标准不同有关,也可能与本组病例常规使用了血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、钙通道阻滞剂、 β -受体阻滞剂等减少肾血管阻力的降压药物有关^[6]。此外,SAH 患者与病情危重的脑梗死、脑出血患者不同,大部分能够进食,避免了因摄入量不足诱发 ARF 的可能性^[7]。关于老年 SAH 患者尽量避免使用头孢菌素、氨基甙类等肾毒性抗生素已引起足够重视,但治疗 SAH 时难免使用止血药物。目前,临床上能够根据肾小球滤过率和药物代谢动力学变化选择对肾脏有毒性的止血药物,并及时调整用药剂量、疗程,本研究未发现抗纤溶药物的不良反应,提示合理使用此类药物比较安全。

目前普遍认为甘露醇对肾血流量的影响呈剂量依赖性,使用低至中等剂量甘露醇,血中甘露醇质量浓度 ≤ 10 g/L 时,可增加肾血流量,降低肾血管阻力;而大剂量使用甘露醇,当血中质量浓度过高时,则可导致入球小动脉收缩,肾皮质严重缺血^[5,8]。

大量临床研究结果表明,甘露醇剂量过大、使用时间过长是甘露醇引起肾损害及 ARF 的主要原因。本研究发现,老年组肾损害通常发生在使用甘露醇后 3~4 d,而中年组在 6~7 d,因此老年患者应用甘露醇早期就应监测血液浓度。关于多少剂量的甘露醇既能达到治疗效果,又不引起肾损害意见不统一。国内文献报道静滴 20%甘露醇(212 \pm 39)g/d,

在(4.5±2.8)d内可发生 ARF, 累计量达(1 043±848)g^[9]。本研究中老年组 12 例 ARF 患者甘露醇用量日剂量平均 100 g, 总剂量平均 98.5 g; 中年组 ARF 患者例数少(1 例)难以作出推断, 但中年患者中甘露醇肾病的发生存在不同的剂量、时间效应, 说明不同年龄对甘露醇的耐受性不同。本组 ARF 病例主要集中在老年组, 显示老年患者肾脏功能储备能力低^[6], 容易受损。虽然大部分甘露醇肾病患者肾损害是可逆的, 但护肾治疗后老年组仍有部分 ARF 患者(16.6%, 2/12 例)呈持续性肾损害。用 20% 的甘露醇作为治疗急性脑水肿的首选药物已达成共识, 而常规半剂量(0.25 g/kg)使用甘露醇的疗效也得到了肯定^[10]。因此, 可以根据 SAH 脑水肿的变化规律酌情使用甘露醇, 而不是机械地定时足量给药(0.5~1.0 g/kg)。另外, 本研究中还发现, 中年组速尿用量大, 而老年组相对保守, 应用剂量小, 提示联合使用甘露醇和大剂量速尿具有预防 ARF 的作用^[6]。SAH 患者需绝对卧床, 开展透析治疗有一定困难。因此, 对老年人强调预防为主, 早期可加用速尿, 当出现 ARF 时应加量^[11]。

本研究中老年组有 8.3% 的患者(1/12 例)呈现非少尿型 ARF, 说明应及时观察肾功能, 尿量只能作为参考指标。根据老年组肾损害重、恢复慢的特点, 作者认为, 老年患者一旦出现尿常规异常等肾损害表现, 应停用甘露醇, 中年患者可根据患者病情和肾功能调整甘露醇用药剂量、时间及联合应用其他脱水药^[12]。

综上所述, 老年 SAH 患者比中年患者容易发生甘露醇肾病, 在选用甘露醇治疗时应遵循个体化的用药原则, 宜联合使用利尿剂, 用药过程中应密切

观察尿常规和肾功能。由于排除了 SAH 发病前存在肾损害的病例, 因此, 本研究可能存在选择性偏倚。甘露醇导致 ARF 的机制尚无定论, 昏迷、感染、消化道出血等也可诱发 ARF。鉴于影响肾功能的因素较多, 究竟哪些因素是 SAH 患者 ARF 的独立危险因素有待进行多因素分析。此外, 有必要界定甘露醇使用剂量、时间的交互作用, 以便作为临床综合参考指标。

参考文献:

- 1 乔桂清, 范国强. 不同剂量甘露醇对急性脑血管病患者肾功能的影响[J]. 中国误诊学杂志, 2005, 5(17): 3250-3251.
- 2 刘景铎, 张春京, 朱晓明. 甘露醇加血液透析治疗少尿性肾功能衰竭并脑水肿[J]. 中国危重病急救医学, 1995, 7(1): 38.
- 3 仝小林, 张志远, 陈观定. 桃仁承气汤治愈甘露醇诱发急性肾功能衰竭 1 例[J]. 中国中西医结合急救杂志, 1997, 4(9): 432.
- 4 张九重, 张洪柱, 李毅. 联用甘露醇和复方大承气汤及脂肪乳治疗肾综合征出血热重度少尿 15 例[J]. 中国中西医结合急救杂志, 1997, 4(9): 411-413.
- 5 武强, 陈文军. 甘露醇诱发的急性肾功能衰竭[J]. 卒中与神经疾病, 2002, 9(1): 64-封 4.
- 6 梁凤焱, 张强. 甘露醇对老年脑卒中患者的肾毒性分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2003, 12(2): 183-184.
- 7 梅志忠, 高素琴, 耿怀旺. 液体摄入量与甘露醇致急性肾功能衰竭的相关分析[J]. 卒中与神经疾病, 2003, 10(2): 105-106.
- 8 黄秀莲. 不同剂量甘露醇在脑出血治疗中对肾功能影响的对比观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2004, 25(8): 904-905.
- 9 沈红. 对静脉滴注甘露醇导致急性肾功能衰竭的探讨[J]. 中国危重病急救医学, 1995, 7(1): 45-46.
- 10 农文军, 沈华. 不同剂量甘露醇治疗脑卒中中对肾功能及电解质的影响[J]. 广西医科大学学报, 2004, 21(1): 83-84.
- 11 孙理信. 甘露醇在治疗急性脑血管病中剂量与肾毒性观察[J]. 实用神经疾病杂志, 2005, 8(4): 80-81.
- 12 李政, 孟华. 甘露醇致急性肾衰竭的原因分析[J]. 中国现代医学杂志, 2003, 13(17): 122-123.

(收稿日期: 2007-05-12 修回日期: 2007-11-10)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

静脉麻醉药和维拉帕米对肠道局部缺血/再灌注诱发的肝损伤有保护作用

土耳其学者对静脉麻醉药和维拉帕米对肠道缺血/再灌注诱导的肝损伤是否有保护作用进行了研究。实验采用 40 只雄性 Wistar 大鼠, 随机分为 4 组(n=10)。第 1 组和第 3 组用丙泊酚诱导和维持麻醉, 第 2 组和第 4 组用硫喷妥钠诱导和维持麻醉。所有动物通过夹闭肠系膜上动脉 30 min 造成肠道局部缺血, 在解除夹闭后再灌注 120 min。第 3 组和 4 组动物于再灌注前 10 min 给予维拉帕米。缺血前和再灌注后 30 min 和 120 min 取肝和回肠组织, 测定丙二醛(MDA)含量, 并进行组织病理学检查; 同时取血测定血浆肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和白细胞介素-6(IL-6)水平。结果显示, 肠缺血/再灌注导致肝和回肠组织 MDA 含量以及血浆细胞因子水平增加, 与组织病理学损伤评分一致。丙泊酚能有效降低组织 MDA 含量及肝和回肠组织损伤评分。与给予硫喷妥钠的两组比较, 给予丙泊酚的两组血浆 TNF-α 和 IL-6 的水平升高较少。在丙泊酚组加入维拉帕米无明显协同作用; 在硫喷妥钠组加入维拉帕米则可以有效降低血浆细胞因子水平和肝组织 MDA 含量。因此, 研究者认为丙泊酚在肠局部缺血/再灌注诱导的肝损伤模型中有抑制脂质过氧化损伤和减少炎症因子释放的作用。

耿世佳, 编译自《Anesth Analg》, 2007, 105(5): 1371-3788; 胡森, 审校