

大容量血液滤过对重型颅脑损伤患者颅内压及血流动力学影响

胡马洪 赖志珍 孟建标 许秀娟 季春莲 代沐华 张微 庞丽莎 张庚

[摘要] 目的 探讨大容量血液滤过(HVHF)对重型颅脑损伤患者颅内压及血流动力学作用的影响。方法 将114例重型颅脑损伤患者随机分为HVHF组和常规组,每组57例。常规组予以甘露醇0.5 g/kg静滴,每6小时一次;HVHF组在常规治疗的基础上予以超滤量为 $60 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的HVHF治疗,持续72 h。监测两组患者治疗前及治疗后24 h、72 h及7 d测定患者的颅内压(ICP)、胸腔内血容量指数(ITBVI)、外周血管阻力指数(SVRI)、血管外肺水指数(EVLWI)及平均动脉压(MAP)水平变化。结果 HVHF组治疗后72 h及7 d ICP低于治疗前,差异均有统计学意义(t 分别=7.52、12.25, P 均 <0.05),而常规组治疗后7 d ICP明显低于治疗前,差异有统计学意义($t=5.39$, $P<0.05$)。HVHF组治疗后72 h、治疗后7 d的ICP明显较常规组低(t 分别=4.88、2.11, P 均 <0.05)。HVHF组各时间点的ITBVI、EVLWI比较,差异均有统计学意义(F 分别=4.36、9.32, P 均 <0.05),但各时间点的SVRI、MAP比较,差异均无统计学意义(F 分别=1.37、0.33, P 均 >0.05)。HVHF组治疗后72 h ITBVI低于治疗前,治疗后72 h及7 d EVLWI低于治疗前,差异均有统计学意义(t 分别=3.23、5.08、6.49, P 均 <0.05)。常规组各时间点的ITBVI、EVLWI、SVRI、MAP比较,差异均无统计学意义(F 分别=2.28、1.16、1.65、2.04, P 均 >0.05)。HVHF组治疗后72 h、治疗后7 d的ITBVI、EVLWI明显较常规组低(t 分别=5.07、3.67; 4.53、2.87, P 均 <0.05),而SVRI、MAP与常规组比较,差异无统计学意义(t 分别=1.49、0.55、1.49、1.50, P 均 >0.05)。结论 HVHF可有效改善重型颅脑损伤患者颅内压及血流动力学状态。

[关键词] 大容量血液滤过; 重型颅脑损伤; 颅内压; 血流动力学

Effects of HVHF on intracranial pressure and hemodynamics in patients with severe brain trauma HU Mahong, LAI Zhizhen, MENG Jianbiao, et al. Department of Critical Care Medicine, Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of HVHF on ICP and hemodynamic stability in the treatment of severe trauma brain. **Methods** Totally 114 cases of severe brain trauma were selected and randomly divided into two groups, the control group ($n=57$) was given mannitol 0.5 g/kg, every 6 hours, and the treatment group ($n=57$) was given HVHF treatment with $60 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ in addition to the conventional therapy. The levels of ICP, ITBVI, SVRI, EVLWI, and MAP were compared before and after treatment in two groups. **Results** 72 hours and 7 days after treatment, the ICP levels of HVHF group were lower than that before treatment ($t=7.52, 12.25, P<0.05$), while ICP in routine group at 7 days after treatment was lower than that before treatment ($t=5.39, P<0.05$). 72 hours and 7 days after treatment, the ICP levels of HVHF group were significantly lower than that of routine group ($t=4.88, 2.11, P<0.05$). There were significant differences in ITBVI and EVLWI of HVHF group among each point ($F=4.36, 9.32, P<0.05$), but there was no significant difference in SVRI and MAP among each point ($F=1.37, 0.33, P>0.05$). The ITBVI of HVHF group at 72 hours after treatment was lower than before treatment, and EVLWI of HVHF group 72 hours after treatment and 7 days after treatment was lower than before treatment ($t=3.23, 5.08, 6.49, P<0.05$). There was no significant difference in ITBVI, EVLWI, SVRI, and MAP among each points in the routine group ($F=2.28, 1.16, 1.65,$

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.05.007

基金项目:浙江省公益技术研究社会发展项目(2013C33198)

作者单位:310012 浙江杭州,浙江省立同德医院重症医学科

通讯作者:张庚, Email: zjzxyicu@126.com

2.04, $P>0.05$). 72 hours after treatment and 7 days after treatment, ITBVI and EVLWI of HVHF group were significantly lower than those in routine group ($t=5.07, 3.67; 4.53, 2.87, P<0.05$), but there was no significant difference in SVRI and MAP between HVHF group and routine group ($t=1.49, 0.55; 1.49, 1.50, P>0.05$). **Conclusion** HVHF can effectively improve the levels of ICP and hemodynamic stability in patients with severe traumatic injury.

[Key words] HVHF; severe brain injury; intracranial pressure; hemodynamic stability

近年来,我国创伤性颅脑损伤患者呈急剧上升的趋势,每年的发病率为1%~1.5%,脑创伤后的严重脑水肿死亡率、致残率极高,严重威胁人类的生命^[1]。目前,脑水肿主要还是使用高渗性脱水剂来降低颅内压,但这些拮抗单一,治疗实际效果并不理想。大容量血液滤过(high volume hemofiltration, HVHF)能受控制、等渗地脱水,精确地调整机体内环境^[2]。本次研究通过对重型颅脑损伤患者在并发肾衰之前即采用HVHF治疗,观察HVHF对颅内压(intracranial press, ICP)及血流动力学的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 搜集2014年1月至2017年12月5家医院重症颅脑损伤患者114例,其中浙江省立同德医院38例、诸暨市中医医院27例、浙江省新华医院22例、杭州富阳区第一人民医院16例、新昌人民医院11例。其中男性81例、女性33例;平均年龄(53.82 ± 24.11)岁。入选标准:①诊断符合重型颅脑损伤标准;②年龄18~70岁;③家属知情同意。排除标准:①存在凝血功能障碍者;②消化道大出血(24 h内出血量大于400 ml);③休克未纠正;④患者72 h内死亡;⑤同时参加其他研究试验的病人。本研究符合医学伦理学标准,经各研究中心的医院伦理委员会批准,并签署知情同意书。本次研究为多中心、前瞻、随机、对照临床研究,采用随机数字表法分为两组,常规治疗组57例中男性39例、女性18例;年龄32~73岁,平均(55.63 ± 21.68)岁;急性生理与慢性健康状况(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)评分(18.04 ± 6.22)分。HVHF治疗组57例中男性42例、女性15例;年龄29~77岁,平均(53.18 ± 23.63)岁;APACHE II评分(17.11 ± 5.59)分。两组患者的年龄、性别及APACHE II评分比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

1.2 方法 所有患者均建立ICP监测、脉搏轮廓温度稀释连续心排量监测行有创血压监测。常规组:①降颅压治疗:颅脑手术和/或脑室引流;甘露醇

0.5 g/kg,每6 h一次。②机械通气支持,维持血氧分压 ≥ 80 mmHg,避免动脉血二氧化碳分压 ≤ 30 mmHg。③维持血流动力学稳定,保持平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)75~100 mmHg。HVHF组:在常规组的基础上,72 h内联合HVHF治疗。采用PRISMA(由Hospital Gambro公司生产)血透机,血滤器采用AN69血滤器膜。应用股静脉留置双腔导管建立血管通路,采用前稀释的方式,血流量为180~220 ml/min,置换液流量 $60 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,超滤量根据患者容量负荷进行调整。每24小时或发生滤器凝血时更换滤膜,连续治疗72 h。

1.3 观察指标 ①ICP监测:记录治疗前后24 h、72 h、7 d的ICP值。②血流动力学监测:记录治疗前后24 h、72 h、7 d患者的MAP、胸腔内血容量指数(intrathoracic blood volume index, ITBVI)、血管外肺水指数(extravascular lung water index, EVLWI)和外周血管阻力指数(systemic vascular resistance index, SVRI)。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件进行统计分析。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)进行统计描述;组间的差异比较采用成组资料的 t 检验,组内比较采用重复测量资料方差分析。计数资料采用例(%)进行统计描述,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后ICP比较见表1

表1 两组患者治疗前后的ICP比较/mmHg

组别	治疗前	治疗后24 h	治疗后72 h	治疗后7 d
HVHF组	23.12 \pm 3.76	22.45 \pm 5.41	19.13 \pm 2.58*#	16.62 \pm 3.76*#
常规组	22.66 \pm 4.53	21.44 \pm 6.31	24.02 \pm 7.21	18.44 \pm 5.24*

注: *:与治疗前比较, $P<0.05$; #:与常规组同时点比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,组内比较, HVHF组各时间点的ICP比较,差异有统计学意义($F=32.53, P<0.05$);进一步两两比较发现,治疗后72 h及7 d ICP低于治疗前(t 分别=7.52、12.25, P 均 <0.05)。常规组各时

间点的ICP比较,差异有统计学意义($F=9.23, P<0.05$);进一步两两比较发现,治疗后7 d ICP明显低于治疗前,差异有统计学意义($t=5.39, P<0.05$)。

两组组间比较, HVHF组治疗前、治疗后24 h的

ICP与常规组比较,差异无统计学意义(t 分别=0.51、1.00, P 均 >0.05), HVHF组治疗后72 h、7 d的ICP明显较常规组低(t 分别=4.88、2.11, P 均 <0.05)。

2.2 两组患者治疗前后血流动力学指标比较见表2

表2 两组患者治疗前后血流动力学指标比较

组别		ITBVI/ml/m ²	EVLWI/ml/kg	SVRI/dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ⁻²	MAP/mmHg
HVHF组	治疗前	927.21 ± 114.22	5.78 ± 2.33	1714.25 ± 387.49	84.56 ± 10.33
	治疗后24 h	940.13 ± 97.67	5.45 ± 1.67	1617.31 ± 119.38	83.42 ± 9.89
	治疗后72 h	879.56 ± 98.44*#	4.22 ± 1.33*#	1625.84 ± 323.66	84.42 ± 8.56
	治疗后7 d	886.23 ± 120.45#	4.56 ± 1.78*#	1637.62 ± 242.97	83.21 ± 6.67
常规组	治疗前	946.56 ± 89.13	5.24 ± 2.11	1665.36 ± 328.39	85.23 ± 9.41
	治疗后24 h	906.89 ± 124.41	5.67 ± 2.54	1597.68 ± 249.64	82.67 ± 8.89
	治疗后72 h	980.11 ± 112.34	6.04 ± 2.67	1548.22 ± 227.47	86.67 ± 7.92
	治疗后7 d	967.56 ± 116.12	6.04 ± 3.23	1613.78 ± 221.33	85.53 ± 9.42

注: *:与治疗前比较, $P<0.05$; #:与常规组同时点比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,组内比较, HVHF组各时间点的ITBVI、EVLWI比较,差异均有统计学意义(F 分别=4.36、9.32, P 均 <0.05),但各时间点的SVRI、MAP比较,差异无统计学意义(F 分别=1.37、0.33, P 均 >0.05);进一步两两比较发现,治疗后72 h ITBVI低于治疗前($t=3.23, P<0.05$);治疗后72 h及7 d EVLWI低于治疗前,差异有统计学意义(t 分别=5.08、6.49, P 均 <0.05)。常规组各时间点的ITBVI、EVLWI、SVRI、MAP比较,差异均无统计学意义(F 分别=2.28、1.16、1.65、2.04, P 均 >0.05)。

两组组间比较, HVHF组治疗前、治疗后24 h的ITBVI、EVLWI、SVRI、MAP与常规组比较,差异无统计学意义(t 分别=1.01、1.90; 1.45、0.50; 0.73、0.52; 0.32、0.40, P 均 >0.05); HVHF组治疗后72 h、7 d的ITBVI、EVLWI明显较常规组低(t 分别=5.07、3.67; 4.53、2.87, P 均 <0.05),而SVRI、MAP与常规组比较,差异无统计学意义(t 分别=1.49、0.55; 1.49、1.50, P 均 >0.05)。

3 讨论

重型颅脑损伤的管理重点虽是降低颅内压,但最重要的是优化脑灌注压。脑损伤早期出现的明显脑水肿,可以引起继发性缺血性损伤^[3]。脑灌注的降低以及由此带来的脑氧输送的下降已成为威胁重型颅脑损伤患者的生命安全的最常见原因,大约有三分之一的重型颅脑损伤患者存在脑灌注的降低及脑氧输送的减少^[4]。本次研究结果显示两组

患者于脑损伤早期均存在不同程度的脑水肿及颅内压升高。

近年来研究发现,严重脑水肿与局部损伤、内毒素、器官缺血再灌注等因素触发对脑神经系统以及全身各器官损害的炎症反应密切相关^[5]。这种炎症反应机理与活化巨噬细胞产生促炎细胞因子如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素等作用以及微循环障碍有关,同时这些因素又诱导继发性炎症介质,如一氧化氮、氧自由基、兴奋性氨基酸、钙超载等炎症介质过度释放,并介导或参与了神经递质、膜受体基因表达及细胞内信息传递物质、蛋白激酶系统的变化,造成脑水肿、神经细胞坏死^[6];此外,这个过程及其介质还介导其它器官和系统如体液、电解质失衡、循环衰竭、呼吸衰竭及多脏器功能障碍的发生,更加剧了脑水肿的发生、发展,并造成恶性循环,这是严重脑水肿患者预后差的关键。

目前,降低颅内压的措施包括高渗剂、亚低温、镇静、外科手术等,其中使用高渗性和利尿性脱水剂是主要的降低脑水肿手段,但快速静注甘露醇等高渗性利尿剂可引起体内甘露醇积聚,血容量迅速大量增多诱发稀释性低钠血症、高钾血症等电解质紊乱表现,当合并急、慢性肾功能衰竭时,易导致心力衰竭。同时大量细胞内液转移至细胞外可致组织脱水,加重中枢神经系统症状。甘露醇也可引起肾小管液渗透压上升过高,导致肾小管上皮细胞损伤,临床上出现尿量减少,甚至发生急性肾功能衰

竭。利尿性脱水剂等不适当地过度利尿导致血容量减少,加重少尿。故脱水剂对体液平衡、肾功能与循环系统的影响已被充分认识,至今仍未发现其它更好的脱水治疗方法替代脱水剂来治疗严重脑水肿。有研究证明,与标准的间歇血液透析相比,HVHF在溶质清除方面提供了有效地治疗^[7,8],同时降低颅内压^[9-11]。本次研究结果显示,HVHF组在治疗后72 h、7 d ICP明显低于常规组($P < 0.05$),提示HVHF能受控制地、等渗地脱水,改善血管源性水肿,同时由于缓慢地清除溶质。而且HVHF组在治疗后72 h ICP就明显下降,常规组在治疗后7 d ICP才开始明显下降,说明HVHF具有降低重型颅脑损伤患者的颅内压及减轻脑水肿的功效。

研究表明HVHF同时还具有改善了心血管及血流动力学的稳定性作用^[12]。本次研究结果还发现两组患者的SVRI及MAP在治疗过程不仅没有下降,反而更加稳定(P 均 > 0.05),这表明HVHF并没有使得血压下降,也没有使得血压发生急剧的改变,相反可以使得血流动力学参数更为平稳。稳定的SVRI及MAP表明HVHF可以改善患者的液体的反应性。有研究表明,这与炎症反应的抑制及炎症因子清除密切相关^[13]。另外,与常规组比较,HVHF组在治疗后72 h和7 d可以明显降低ITBVI及EVLWI(P 均 < 0.05),这表明HVHF可以改善颅脑损伤患者的肺水分布,改善肺水肿的严重程度以及预防神经源性肺水肿的发生。既往的研究和实验评估了血液滤过清除中小型炎症介质的能力^[14],证明HVHF可以显著降低血浆细胞因子水平,明显减低炎症反应造成的组织器官损害,能够减轻组织不可逆的损伤,进而改善脏器的灌注及氧化代谢^[15]。因此,HVHF可以稳定血流动力学,这与炎症反应的抑制及炎症因子清除密切相关。另外,HVHF能够促进液体排出,达到液体的负平衡,HVHF期间的液体的负平衡可以有助于降低血管外肺水。

综上所述,HVHF在一定程度可以降低重型颅脑损伤的ICP、稳定血流动力学状态并可降低EVLWI。但仍需要更多的样本量来进一步评估HVHF在重型颅脑损伤患者中的更为优化的剂量及安全性。

参考文献

- 谢春成,尚振德,王立君,等.我国颅脑创伤急诊救治探讨[J].国际外科学杂志,2009,36(3):153-154.
- Davenport A. Renal replacement therapy in the patient with acute brain injury[J].Am J Kidney Dis,2001,37(3):457-466.
- Davenport A. Renal replacement therapy in the patient with acute brain injury[J].Kidney Dis,2001,37(3):457-466.
- Tasei A, Okay O, Geziei AR, et al. Prognostic value of interleukin-1 beta levels after acute brain injury [J].Neurol Res, 2003, 25(8): 871-874.
- 汤伟强.引起重型颅脑外伤后继发性脑损伤相关因素的临床研究[J].中国医药指南,2009,19(1):29-30.
- Bochicchio GV, Napolitano LM, Joshi M, et al. Persistent systemic inflammatory response syndrome is predictive of nosocomial infection in trauma[J].J Trauma, 2002, 53(2): 245-250.
- Lund A, Damholt MB, Strange DG, et al. Increased intracranial pressure during hemodialysis in a patient with anoxic brain injury[J].Case Rep Crit Care,2017;5378928.
- Okada K, Abe M, Takashima H. Randomized trial of frequent low-efficiency and short hemodialysis/hemofiltration in hemodialysis patients with acute brain injury [J].Int J Artif Organs,2013,36(11):793-802.
- Jeffrey J, Karen Bergman, Glenn Carlson, et al. Continuous renal replacement therapy for refractory intracranial hypertension?[J].Trauma, 2010, 68(6): 1506-1509.
- Fletcher JJ, Bergman K, Feucht EC, et al. Continuous renal replacement therapy for refractory intracranial hypertension [J].Neurocrit Care,2009,11(1):101-105.
- Davenport A. Renal replacement therapy in the patient with acute brain injury[J].Am J Kidney,2001,37(3):457-466.
- Nakanishi K, Hirasawa H, Oda S, et al. Intracranial Pressure Monitoring in Patients with Fulminant Hepatic Failure Treated with Plasma Exchange and Continuous Hemodiafiltration [J].Blood Purification, 2005, 23(2): 113-118.
- Yang WM, Hong J, Zeng QY, et al. Improvement of oxygenation in severe acute respiratory distress syndrome with high-volume continuous veno-venous hemofiltration [J].Glob Pediatr Health, 2016, 3:1-6.
- Medow JE, Sanghvi SR, Hofmann RM. Use of high-flow continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation to control intracranial pressure by maintaining hyponatremia in a patient with acute brain injury and renal failure [J].Clin Med Res,2015,13(2):89-93.
- Demetriades D, Kuncir E, Brown CV, et al. Early prediction of mortality in isolated head injury patients: a new predictive model [J].Trauma, 2006, 61(4): 868-872.

(收稿日期 2019-01-28)

(本文编辑 蔡华波)