

·标准与规范·

甘露醇治疗颅内压增高中国专家共识

中华医学会神经外科学分会小儿学组 中华医学会神经外科学分会神经重症协作组

《甘露醇治疗颅内压增高中国专家共识》编写委员会

通信作者:漆松涛,南方医科大学南方医院神经外科,510515 广州,Email:

qisongtaosjwk@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.23.002

甘露醇是治疗颅内压(ICP)增高最常使用的一线药物,临床应用广泛^[1]。但由于对 ICP 增高的病理生理机制、甘露醇的药理作用机制的认识不同,临床上甘露醇不规范使用的现象普遍存在,比如无指征的使用、不注意使用的剂量与间隔时间、忽略使用过程中的监测等,导致甘露醇在临床上不合理应用带来相关并发症^[2]。为此,中华医学会神经外科学分会小儿神经外科学组和神经重症管理协作组联合国内神经外科、神经重症及重症医学等领域的专家共同讨论撰写了《甘露醇治疗颅内压增高中国专家共识》(简称共识),希望通过共识规范使用甘露醇,避免滥用、错用,提高甘露醇治疗的合理性、安全性和有效性。

1. ICP 增高的诊断、生理学及病理生理学机制及治疗方案:(1)ICP 增高的诊断:ICP 增高是指颅脑损伤、脑肿瘤、脑血管病、脑积水、脑梗死及颅内炎症等病理损害发展至一定阶段,使颅腔内容物体积增加,导致 ICP 持续超过正常上限,从而引起的相应综合征。可以通过有创 ICP 监测、腰穿测压来诊断 ICP 增高,也可通过临床、影像、其他无创脑功能监测等间接征象诊断 ICP 增高。(2)生理学及病理生理学机制:ICP 是指脑组织、脑脊液和脑血流在颅内所产生的压力,成人正常 ICP 为 70~200 mmH₂O (1 mmH₂O=0.009 8 kPa),儿童为 50~100 mmH₂O。颅内其中之一的体积增大时,必须有其他的内容物的体积缩减来代偿。一般情况下,当颅腔内容物体积增加超过 5% 时,颅内压开始增高。颅内压增高后可引起一系列病理生理学变化,包括:①脑血流量的降低、脑缺血:在 ICP 升高的代偿期内,ICP 升高,脑灌注压(CPP)下降,脑血管自动调节功能的存在,可使脑血管扩张和脑血管阻力下降使脑血流量保持稳定;ICP 继续升高至失代偿期,一般在 CPP

持续低于 50 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 后,脑血管自动调节功能失效,脑血流量下降,造成脑缺血^[3-4]。②脑移位、脑疝:ICP 增高可造成脑组织移位,移位脑组织挤入生理或病理性孔道后出现脑疝。③脑水肿:ICP 增高后造成脑组织代谢和血流改变,出现脑水肿。④库欣反应:ICP 增高后可出现脉搏减慢,呼吸节律减慢,血压升高改变。⑤胃肠功能紊乱及消化道出血:ICP 增高引起下丘脑神经调节功能紊乱,应激性溃疡发生率升高。⑥神经源性肺水肿:ICP 增高可导致神经源性肺水肿发生率升高。(3)治疗方案:ICP 的绝对值、增高的持续时间与预后相关^[5-8]。成人 ICP 超过 22 mmHg,需要积极进行处理,以改善脑的灌注和血流。ICP>40 mmHg 为严重危及生命的颅高压^[9]。合理控制 ICP 对减少 ICP 增高导致的继发性脑损害十分关键,应基于 ICP/CPP 目标启动颅高压的分层管理策略来维持 ICP 在正常目标^[10]。第一步基础治疗,包括头位抬高 30°,保持颈部和躯干轴线,维持正常血压和正常血容量,维持正常体温,避免低氧血症,避免低白蛋白血症,维持正常二氧化碳分压目标于 35~40 mmHg,维持血钠 140~150 mmol/L,控制血糖,镇痛镇静,抗癫痫药物治疗,如果有脑脊液引流,通过脑室外引流来辅助控制颅内压。如 ICP 仍增高,实施降低 ICP 的一线治疗方案,主要是渗透性治疗,最常用的渗透性降颅压药物是甘露醇和高渗盐水,必要时可辅助甘油果糖、白蛋白、利尿剂、山梨醇及尿素等。采取上述措施后,如 ICP 持续增高应启动降颅内压二线治疗方案,包括亚低温治疗、巴比妥治疗和去骨瓣减压术。

2. 甘露醇的作用机制和降颅内压效果:(1)甘露醇降低 ICP 的作用机制:①甘露醇可使血浆渗透压迅速提高,形成血-脑脊液间的渗透压差,这种渗

度梯度促进了水分从脑组织和脑脊液转移入血循环,由肾脏排出,进而导致细胞内外液减少,从而减轻了脑水肿。②可以加速脑脊液的吸收,从而促进颅内蛛网膜下腔脑脊液的清除。③可以通过短暂的充血和降低血液黏度来提高脑血流量,引起脑动脉补偿性反射的血管收缩,从而减少脑血容量。由于甘露醇的高反射系数,因此其跨血脑屏障时具有强大的渗透作用力。(2)输注甘露醇后,很快脑组织水分开始减少并逐渐达峰效应,患者的高渗状态通常可维持数小时,但其颅内压减少作用时间一般较为短暂。因为血液中的糖会缓慢渗入大脑,并使水分滤过梯度达到平衡。为了防止水分滤出梯度效应逆转,水分重新进入脑内,有必要保持持续的高渗状态。0.25 g/kg 剂量甘露醇可达到和 0.5~1.0 及 1.0 g/kg 剂量甘露醇同等的降颅内压效果。低剂量甘露醇能够避免引起渗透压失衡和严重的脱水^[11],能有效的改善脑血流动力学指标^[12]。重复施用 100 ml 的剂量比起始就给出 500 ml 甘露醇更有效^[13]。

3. 甘露醇的临床治疗方案:(1)甘露醇的作用快捷,静脉注射后 20 min 内起作用,2~3 h 降压作用达到高峰,持续 4~6 h。因而在首次给药后如果仍需实施渗透治疗来降低颅内压,在监测颅内压和血浆渗透压的情况下,应在 4~6 h 后重复给药。如果重复给药后仍达不到 ICP 控制目标,需采用其他降颅压方案。(2)甘露醇输注方案包括连续输注或脉冲式给药,脉冲式给药较连续输注效果更好,常规推荐剂量为 0.25~1 g/kg 体质量经外周或中心静脉导管在 10~20 min 的时间内静脉输入。脉冲式给药一般推荐 0.25 g/kg 小剂量给药,100 ml 的甘露醇制剂能覆盖到体质量 80 kg 以下的患者。在突发颅内压增高的情况下,可以使用更高的剂量,一般使用约 60 g(1 g/kg)的剂量。短期使用甘露醇(1.0~2.0 g/kg)通过减少脑细胞外液可以最大化的减小脑容积,临床常应用于紧急降低颅内高压的一时性治疗,比如脑瘤患者,外科手术操作中为了增加暴露等^[14]。但同时也可能带来水电解质紊乱、血浆渗透压的改变引起颅内压反跳等并发症。在其后续的治疗过程中,为了达到同样的脱水降颅内压效果,往往需要增加甘露醇的使用剂量,才可能达到同等的降低颅内压的效果。因而脉冲式给予甘露醇尤其是时间较长者,使用小剂量的甘露醇是非常重要的。

4. 甘露醇治疗颅内压增高的效果监测:(1)ICP 监测对指导治疗 ICP 升高有重要意义^[15],如果甘露

醇使用后 ICP<20 mmHg,则无需追加和重复使用甘露醇。如 ICP>20 mmHg,采用甘露醇长期医嘱治疗,来维持 ICP<20 mmHg 或维持渗透压正常。如治疗后 ICP 仍持续在 25 mmHg 以上超过 30 min,应进一步复查 CT 或启动更高级别的降颅内压治疗方案。不管有无 ICP 监测,需结合临床和影像学检查来评价,影像学的评价非常重要,通过头颅 CT 评估颅内占位效应、脑室大小、脑组织移位、中脑周围脑池受压等颅内压升高的标志来判断治疗效果。无创脑水肿监护、经颅多普勒等非侵袭性检查,可得到颅内压、脑血流、脑水肿等指标,也可用于指导甘露醇的使用,但仍需进一步研究。(2)甘露醇使用后可出现电解质、内环境、容量状态及血浆渗透压水平的改变,并且甘露醇使用的剂量和频率跟血浆渗透压升高有相关性^[11]。ICP 增高实施渗透性治疗时,应维持血浆渗透压目标值在 300~320 mOsm/L。但血浆渗透压水平超过 330~340 mOsm/L,将可能对肾脏及其他器官造成损害。使用甘露醇后的渗透压间隙是一个更好的监测指标,血浆渗透压主要反映了渗透分子的作用,而渗透压间隙是所测得的血浆渗透压与所计算得到的血浆渗透压[渗透压=(血钠×2)+血钾+(血尿素氮/3)+(葡萄糖/18)]之差,渗透压间隙<10 mOsm/L 提示需要重复给予甘露醇^[14],当渗透压间隙>20 mOsm/L,应尽可能避免使用甘露醇。

5. 甘露醇治疗颅内压增高的适应证、禁忌证与不良反应:(1)适应证:因病理因素包括颅脑创伤、脑出血、脑梗死、颅内肿瘤、脑积水、颅内感染、缺血缺氧性脑病,静脉窦血栓、脑水肿等造成急、慢性颅内压增高时,在实施 ICP 增高的基础治疗后仍存在 ICP 增高的疾病。(2)禁忌证:下列情况应禁用或者慎用甘露醇:①没有 ICP 增高病理改变的疾病,②急性肺水肿或严重肺瘀血,③合并肾功能损害或潜在性肾病,④充血性心力衰竭,⑤代谢性水肿,⑥孕妇及老年人,⑦低血压状态,⑧颅内活动性出血患者慎用,需手术者除外。(3)甘露醇治疗 ICP 增高中的不良反应常见以下几种情况:①血浆渗透压过高:急性血浆渗透压快速增高时,会引起脑细胞内失水,脑细胞皱缩会引起机械性脑血管牵扯,继发脑血管损害。高血浆渗透压可引起体液容量的变化,导致有效循环血量剧减,加剧脑的损害。细胞内的水会向细胞外移动,可导致严重的肺水肿,甚至多脏器功能不全。颅内压增高的患者可能有多方面的原因造成血浆渗透压的升高,如应激性血糖

升高,消化道出血或容量不够引起的血尿素升高,血甘露醇浓度的升高,或者高渗性酮症性昏迷等。故更加需要使用小剂量甘露醇,避免血浆渗透压持续太高。②渗透性肾病:渗透性肾病(ON)是指在肾细胞水平发生的结构性变化,主要发生在近端小管,在某些溶质存在的情况下,细胞内浆液泡化和管状细胞肿胀。甘露醇引起尿中溶质排泄增加,从而刺激致密斑,激发强烈的肾小球-小管反应,导致入球小动脉收缩,引起肾小球滤过下降。甘露醇以原形从肾脏排出,易使甘露醇中的草酸钙物质沉淀于肾小管,导致肾小管代谢障碍,肾小管吸收功能下降,造成少尿、无尿,引发急性肾功能衰竭。老年患者或已有的肾功能衰竭患者更加具有潜在的危险,通常在高剂量的甘露醇($>0.2\text{ kg/d}$ 或者 48 h 后累积量 $>0.4\text{ kg}$)后发生^[16-20]。③颅内压反跳加重脑水肿:脑脊液中的甘露醇比血浆中的甘露醇排出更慢,当血中的甘露醇经肾脏迅速排出后,血浆中的渗透压明显降低,而甘露醇仍然在脑组织中滞留,从而使水分从血液中向脑组织中转移,颅内压重新升高,引起脑压反跳。长时间高剂量使用甘露醇,可导致脑组织中的浓度更高,引发脑水肿的加重,致颅内压反跳。甘露醇在脑组织中的累积是时间依赖性的,小剂量使用甘露醇可以减轻脑水肿加重和反跳^[16]。④其他并发症:甘露醇的不良反应还包括药物浸润所致的皮肤脱落、利尿所致的低血容量、低钾血症和碱血症,以及在糖尿病和老年患者中出现的高血糖性高渗状态等。

6. 专家推荐意见:(1)建议对ICP增高实施分层管理策略。在尚无足够证据表明高渗盐水和甘露醇哪个更优的情况下,甘露醇仍然是目前最常用的渗透治疗药物。(2)尽可能保持甘露醇使用剂量 0.25 g/kg 。避免渗透压失衡和严重的脱水,维持血浆渗透压和脑血流动力学的稳定。(3)甘露醇的输注方式建议脉冲式给药,初始剂量为 $0.25\sim 1\text{ g/kg}$ 体质量经外周或中心静脉导管在 $10\sim 20\text{ min}$ 的时间内静脉输入,其后推荐每 $4\sim 6\text{ h}$ 给予低剂量 $0.25\sim 0.5\text{ g/kg}$ 维持。 $1.0\sim 2.0\text{ g/kg}$ 剂量用于单次或者短时间降低颅内压,为外科手术创造时机,或 $0.25\sim 0.5\text{ g/kg}$ 剂量给药后无法达到目标ICP值。(4)应结合临床状态、ICP监测、影像学检查来评估甘露醇的治疗效果。血浆渗透压目标值应维持在 $300\sim 320\text{ mOsm/L}$ 。(5)不合并ICP增高病理改变的疾病应避免经验性使用甘露醇,有适应证使用甘露醇时注意慎用的情况,避免过量使用。

本共识编写专家组成员名单(按姓氏拼音为序):包贇(南方医科大学南方医院)、鲍南(上海市儿童医学中心)、陈文劲(首都医科大学宣武医院)、方陆雄(南方医科大学南方医院)、冯华(陆军医科大学附属西南医院)、高国一(上海交通大学附属仁济医院)、高亮(上海第十人民医院)、葛明(国家儿童医学中心北京儿童医院)、贺晓生(空军军医大学附属西京医院)、胡锦(复旦大学附属华山医院)、黄齐兵(山东大学齐鲁医院)、黄贤健(深圳市第二人民医院)、江基尧(上海交通大学附属仁济医院)、江荣才(天津医科大学总医院)、康德智(福建医科大学第一附属医院)、李立宏(空军军医大学附属唐都医院)、李伟光(南方医科大学南方医院)、刘劲芳(中南大学湘雅医院)、吕胜青(重庆新桥医院)、莫益萍(南方医科大学南方医院)、漆松涛(南方医科大学南方医院)、邱炳辉(南方医科大学南方医院)、田永吉(首都医科大学附属天坛医院)、王茂德(西安交通大学附属第一医院)、王任直(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、王玉海(解放军第一〇一医院)、魏俊吉(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、邢俭(清华大学附属长庚医院)、徐建国(四川大学华西医院)、杨朝华(四川大学华西医院)、杨小锋(浙江大学医学院附属第一医院)、姚洁民(广西南宁市第二人民医院)、叶桓(安徽省儿童医院)、张荣(复旦大学附属华山医院)、张永明(解放军第一〇五医院)

本共识撰写者名单:邱炳辉(南方医科大学南方医院)、包贇(南方医科大学南方医院)、漆松涛(南方医科大学南方医院)、李伟光(南方医科大学南方医院)

说明:(1)该专家共识仅代表参与编写专家的学术性共识意见,不具备法律效力。解释权归本共识编写委员会。(2)随着颅内压增高和甘露醇临床应用研究的不断进步,以及相关循证医学及临床大数据研究证据的不断增加,该共识将随之修改和完善,及时反映最新临床科学结论。(3)本共识主要适用于甘露醇治疗颅内压增高成人患者。(4)本共识仅供神经外科及相关专业医生参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Tang SC, Lin RJ, Shieh JS, et al. Effect of mannitol on cerebrovascular pressure reactivity in patients with intracranial hypertension[J]. J Formos Med Assoc, 2015, 114(9): 842-848. DOI: 10.1016/j.jfma.2013.09.002.
- [2] Wakai A, McCabe A, Roberts I, et al. Mannitol for acute traumatic brain injury[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013 (8): CD001049. DOI: 10.1002/14651858.CD001049.pub5.
- [3] Rosner MJ, Coley IB. Cerebral perfusion pressure, intracranial pressure, and head elevation[J]. J Neurosurg, 1986, 65(5): 636-641. DOI: 10.3171/jns.1986.65.5.0636.
- [4] Gobiet W, Grote W, Bock WJ. The relation between intracranial pressure, mean arterial pressure and cerebral blood flow in patients with severe head injury[J]. Acta Neurochir, 1975, 32 (1-2): 13-24.
- [5] Bershad EM, Humphreis WE, 3rd, Suarez JJ. Intracranial hypertension[J]. Semin Neurol, 2008, 28(5): 690-702. DOI: 10.1055/s-0028-1105968.

- [6] Badri S, Chen J, Barber J, et al. Mortality and long-term functional outcome associated with intracranial pressure after traumatic brain injury[J]. Intensive Care Med, 2012, 38(11): 1800-1809. DOI: 10.1007/s00134-012-2655-4.
- [7] Majdan M, Mauritz W, Wilbacher I, et al. Timing and duration of intracranial hypertension versus outcomes after severe traumatic brain injury[J]. Minerva Anestesiol, 2014, 80(12): 1261-1272.
- [8] Treggiari MM, Schutz N, Yanez ND, et al. Role of intracranial pressure values and patterns in predicting outcome in traumatic brain injury: a systematic review[J]. Neurocrit Care, 2007, 6(2): 104-112. DOI: 10.1007/s12028-007-0012-1.
- [9] Rangel-Castilla L, Gopinath S, Robertson CS. Management of intracranial hypertension[J]. Neurol Clin, 2008, 26(2): 521-541, x. DOI: 10.1016/j.ncl.2008.02.003.
- [10] Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition [J]. Neurosurgery, 2017, 80(1): 6-15. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001432.
- [11] Marshall LF, RW SM, Rauscher LA, et al. Mannitol dose requirements in brain-injured patients[J]. J Neurosurg, 1978, 48(2): 169-172. DOI: 10.3171/jns.1978.48.2.0169.
- [12] Nincevic Z, Mestrovic J, Nincevic J, et al. Low-dose mannitol (0.3 g kg⁻¹) improves the pulsatility index and minimum diastolic blood flow velocity in traumatic brain injury[J]. Brain Inj, 2015, 29(6): 766-771. DOI: 10.3109/02699052.2015.1004743.
- [13] McGraw CP, Howard G. Effect of mannitol on increased intracranial pressure[J]. Neurosurgery, 1983, 13(3): 269-271.
- [14] Donnet A, Metellus P, Levrier O, et al. Endovascular treatment of idiopathic intracranial hypertension: clinical and radiologic outcome of 10 consecutive patients[J]. Neurology, 2008, 70(8): 641-647. DOI: 10.1212/01.wnl.0000299894.30700.d2.
- [15] 中国医师协会神经外科医师分会, 中国神经创伤专家委员会. 中国颅脑创伤颅内压监测专家共识[J]. 中华神经外科杂志, 2011, 27(10): 1073-1074. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2011.10.033.
- [16] Peng Y, Liu X, Wang A, et al. The effect of mannitol on intraoperative brain relaxation in patients undergoing supratentorial tumor surgery: study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2014, 15: 165. DOI: 10.1186/1745-6215-15-165.
- [17] Visweswaran P, Massin EK, Dubose TD. Mannitol-induced acute renal failure[J]. J Am Soc Nephrol, 1997, 8(6): 1028-1033.
- [18] Nomani AZ, Nabi Z, Rashid H, et al. Osmotic nephrosis with mannitol: review article[J]. Ren Fail, 2014, 36(7): 1169-1176. DOI: 10.3109/0886022X.2014.926758.
- [19] Dickenmann M, Oetli T, Mihatsch MJ. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 51(3): 491-503. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.10.044.
- [20] Sakemi T, Ikeda Y, Ohtsuka N, et al. Acute renal failure associated with mannitol infusion and reversal with ultrafiltration and hemodialysis[J]. Nephron, 1996, 73(4): 733-734.

(收稿日期: 2019-01-14)

(本文编辑: 刘小梅)

·读者·作者·编者·

关于参考文献中电子文献的著录格式

一、通用格式

作者名(前3名, et al.). 题名[文献类型标志/文献载体标志]. 出版地: 出版者, 出版年(更新或修改日期)[引用日期]. 获取和访问路径.

请注意, 电子期刊须标注“[文献类型标志/文献载体标志]”、“获取和访问的路径”。

二、电子文献载体和文献类型标志

请参照 GB 3469《文献类型与文献载体代码》的要求, 电子文献载体类型标志如下: 磁带 MT, 磁盘 DK, 光盘 CD, 联机网络 OL. 文献类型标志如下: 普通图书 M, 会议录 C, 汇编 G, 报纸 N, 期刊 J, 学位论文 D, 报告 R, 标准 S, 专利 P, 数据库 DB, 计算机程序 CP, 电子公告 EB. 其中会议录包括座谈会、研讨会、学术年会等会议的文集; 专著、论文集当中析出的文献, 著录为[A], 其他未说明类型的著录为[Z].

三、具体示例

- [1] 莫少强. 数字式中文全文文献格式的设计与研究[J/OL]. 情报学报, 1999, 18: 1-6[2001-07-08]. <http://periodical.wanfangdata.com.cn/periodical/qbxb/qbxb99/qbxb9904/990407.htm>.
- [2] Who's Certified[DB/OL]. Evanston(IL): The American Board of Medical Specialists, 2000[2001-05-08]. <http://www.abms.org/newsearch.asp>.
- [3] 萧钰. 出版业信息化迈入快车道[EB/OL]. (2001-12-19) [2002-04-15]. <http://www.creader.com/news/0112190019.htm>.
- [4] Scitor Corporation. Project scheduler [CP/DK]. Sunnyvale, Calif: Scitor Corporation, c1983.
- [5] 陈彪. 帕金森病[M/CD]/贾建平, 张新卿. 神经系统疾病诊治进展. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005.