

神经重症监护患者的液体治疗： ESICM 专家共识及临床实践推荐

Fluid therapy in neurointensive care patients: ESICM consensus and clinical practice recommendations

Mauro Oddo¹, Daniele Poole², Raimund Helbok³, Geert Meyfroidt⁴, Nino Stocchetti^{5,6},
Pierre Bouzat⁷, Maurizio Cecconi⁸, Thomas Geeraerts⁹, Ignacio-Martin Loeches¹⁰,
Hervé Quintard^{11,12}, Fabio Silvio Taccone¹³, Romergryko G. Geocadin¹⁴, Claude Hemphill¹⁵,
Carole Ichai¹⁶, David Menon¹⁷, Jean-Francois Payen⁷, Anders Perner¹⁸, Martin Smith¹⁹,
José Suarez¹⁴, Walter Videtta²⁰, Elisa R. Zanier²¹, Giuseppe Citerio^{22,23} 著
何毅华 常远 王晓菁 潘速跃 译

译者单位:南方医科大学南方医院神经内科,广州 510515

原文见: Intensive Care Med, 2018, 44(4): 449-463. DOI: 10.1007/s00134-018-5086-z.

【摘要】 **目的** 发布欧洲重症医学学会(European Society of Intensive Care Medicine, ESICM)关于神经重症监护患者液体治疗的专家共识和临床实践推荐意见。**设计** 在 2016 年 10 月召开的 ESICM LIVE 2016 会议上召集了一个由 22 名国际专家组成的共识委员会,随后委员会成员通过电话会议和在线讨论制定本专家共识。**方法** 回顾人群、干预、对比和结局(population, intervention, comparison, and outcomes, PICO)问题,根据需要进行更新并得到证据概要。本共识关注 3 个主要议题:(1)神经重症监护患者的液体复苏和维持;(2)高渗液体在颅内压控制中的应用;(3)蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血的液体管理。经过广泛的文献检索,应用推荐分级的评估、制订与评价(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)系统原则评估证据质量(从高到极低),制定治疗推荐(强或弱),并在适用时发布最佳实践声明。基于文献和专家意见提供的综合证据,应用改良德尔菲方法(使用序贯方法以避免偏倚和误解)产生最终共识声明。**结果** 最终共识包含总共 32 条声明,其中 13 条为强推荐,17 条为弱推荐,另外 2 条声明未提供推荐意见。**结论** 我们发布了一份关于神经重症监护患者液体治疗的共识声明和临床实践推荐。

【关键词】 循证医学;指南;液体治疗;创伤性脑损伤;蛛网膜下腔出血;脑出血;卒中;甘露醇;高渗;神经重症监护

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2019.02.002

1 引言

液体治疗是神经重症监护(neurointensive care, NIC)的基础成分,而 NIC 包括一般指征(容量复苏和维持)和神经特异性指征[颅内压(intracranial pressure, ICP)控制和迟发性脑缺血(delayed cerebral ischemia, DCI)的处理]。关于 NIC 患者的液体治疗仍然存在许多问题,例如最佳的成分和容量,以及用于控制 ICP 的高渗液体的选择和剂量等。仅有为数不多的高质量证据来指导临床管理以及定

义液体治疗的生理性触发指标和监测终点。

制定本共识的目的是为了给负责管理 NIC 患者的临床医生提供指导,主要针对 3 个问题:(1)NIC 患者的一般液体管理;(2)用于 ICP 控制的高渗液体;以及(3)用于 DCI 管理的液体治疗。鉴于现有证据级别不高,治疗推荐并非代表标准治疗方案,而是当前最佳临床实践的总结。

2 方法

2.1 定义

NIC 患者定义为严重创伤性脑外伤 (traumatic brain injury, TBI)、高级别动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH)、重症动脉性缺血性卒中 (arterial ischemic stroke, AIS) 或脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 后的成年危重症昏迷 [格拉斯哥昏迷量表 (Glasgow Coma Score, GCS) 评分 < 9 分] 患者。

2.2 登记

本系统评价的方法学计划已注册于 PROSPERO (ID:42016052123; https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=52123)。

2.3 资助

未提供基金支持。欧洲重症医学学会 (European Society of Intensive Care Medicine, ESICM) 为首次会议提供了后勤支持。

2.4 利益冲突

没有医药公司参与指南制定过程, 没有共识专家组成员接受酬金。

2.5 委员会成员的选择

参与者为 ESICM、神经重症监护学会 (Neurocritical Care Society, NCS) 和拉丁美洲脑损伤联盟 (Latin America Brain Injury Consortium, LABIC) 成员。主席和联合主席由 ESICM NIC 学组推选。一名外部成员 (Daniele Poole) 提供了 GRADE 流程的方法学专业支持。

2.6 问题的产生

我们没有遵循标准德尔菲模型, 而是在面对面会议中产生初始想法并提出主要问题, 并且在会议中明确了文献检索方法、证据分级以及达成共识的流程。

重点为 NIC 患者的重症监护期管理, 但院前管理方面也因其重要性而包含在内。根据提出的问题, 将指南划分为 3 部分: (1) 一般液体管理 (容量复苏和维持); (2) 用于 ICP 控制的高渗液体; (3) 用于 DCI 管理的液体治疗。

议题由各小组成员提出, 由共识会议主席 (Mauro Oddo, Giuseppe Citerio) 和联合主席 (Geert Meyfroidt, Nino Stocchetti, Raimund Helbok) 负责选择。所有问题均以人群、干预、对比和结局 (population, intervention, comparison, and outcomes, PICO) 格式组织。

2.7 检索策略、数据分析与证据分级

检索策略和证据分级, 包括高级统计方法如 meta 分析和 meta 回归分析, 详见在线补充材料 (electronic supplementary material, ESM)。

2.8 共识方法学

使用改良德尔菲流程, 基于整合来自文献回顾的证据和专家意见形成共识。专家组通过基于网络的文件获得证据的 GRADE 评价结果。主席通过文献复习和分级对初始问题进行整合, 产生 4 个相互独立的问题以及 35 个 (分为 5 个部分) 需要从 1 (强烈不同意) 到 10 (强烈同意) 进行评分的问题。这些问题通过网络系统提交给每名专家组成员。除了给每个问题或每类问题评定总分 (1 ~ 10 分) 之外, 还邀请专家对其答案提供评论。由一名非投票专家组成员对这些评分进行分析。提供评分的答案通过中位数以及第 20 和第 80 百分位数进行分析, 然后将评分分为低 (1 ~ 3 分)、中 (4 ~ 7 分) 和高 (8 ~ 10 分), 并进行对应分析。2 种方法均用于确定为专家提供明确回复的答案, 特别是那些同意或不同意两极分化的答案。使用对应分析评价某一专家组成员是否提供了特殊的答案类型, 特别是在采取中间立场时。将分析结果反馈给专家组, 并隐去相应信息 (使用数字编码代替每位成员的姓名), 然后将同样的问题列表在第二轮投票中重新提交给专家组。

基于对第二轮问题的分析, 由主席草拟出共识声明, 选择高度一致的问题, 并再次提交给专家组审阅。答案通过对应分析确定专家组成员之间的异质性。为了最大限度地减少对一些问题和声明的误解风险, 提供异质性答案的专家组成员被要求重新审阅其答案, 然后确认或修改其投票。

在最终投票后, 形成下列专家共识: (1) 在超过 80% 的投票成员就特定问题提供其立场时形成强推荐 (支持或反对); (2) 在支持或反对 (强弱选择混合) 的投票达到 80% 的阈值时形成弱推荐; (3) 达不到 80% 的阈值时无推荐。

如果小组成员对某一问题略有分歧, 他们可以宣布保留意见。有重大分歧时, 不能隐瞒, 但可采取搁置, 并反馈分歧的原因。

最终共形成 32 条治疗推荐, 在疗效和不良反应、研究来源和证据质量之间达到平衡^[1]。证据质量影响了推荐的强度和方向, 但在证据质量低或极低时, 我们不仅会考虑提供弱推荐, 而且还可能会基

表 1 神经重症监护 (NIC) 患者液体治疗的推荐总结 (详见“方法学”部分)

NIC 患者的一般液体管理	
1	推荐使用晶体液作为 NIC 患者液体维持的首选液体(强推荐)
2	不推荐使用胶体液、含葡萄糖低渗液体和其他低渗液体或白蛋白作为 NIC 患者的维持液体(强推荐)
3	不推荐急性缺血性卒中患者使用大剂量(20%~25%)白蛋白(强推荐)
4	建议使用晶体液作为低血压 NIC 患者的一线复苏液体(弱推荐)
5	不建议使用人工合成胶体液作为低血压 NIC 患者的复苏液体(弱推荐)
6	不推荐使用含葡萄糖的低渗液体和其他低渗液体作为低血压 NIC 患者的复苏液体(强推荐)
7	不推荐使用小剂量(4%)白蛋白作为低血压 NIC 患者的复苏液体(强推荐)
8	不建议使用大剂量(20%~25%)白蛋白作为低血压 NIC 患者的复苏液体(弱推荐)
9	不建议使用高渗盐水作为低血压 NIC 患者的复苏液体(弱推荐)
10	建议 NIC 患者的补液以正常血容量为目标(弱推荐)
11	推荐采用多模式方法,以多种而非单一血流动力学参数为指导,优化 NIC 患者的液体治疗(强推荐)
12	推荐考虑使用动脉血压和液体平衡作为 NIC 患者优化液体治疗的主要终点(强推荐)
13	建议整合其他变量(例如心输出量、SvO ₂ 、血乳酸、尿量)来优化 NIC 患者的液体治疗(弱推荐)
14	不推荐单独使用中心静脉压作为 NIC 患者液体治疗的终点(强推荐)
15	不建议 NIC 患者使用限制性液体策略(以总体液体负平衡为目标)(弱推荐)
16	建议使用液体平衡作为 NIC 患者液体治疗的安全终点(弱推荐)
17	建议监测电解质(Na ⁺ 和 Cl ⁻)作为 NIC 患者液体治疗的安全终点(弱推荐)
18	建议监测渗透压作为 NIC 患者液体治疗的安全终点(弱推荐)
19	不推荐使用中心静脉压作为 NIC 患者液体治疗的安全终点(强推荐)
用于管理 ICP 升高的高渗液体	
1	建议使用甘露醇或 HTS 降低 ICP(弱推荐)
2	关于 HTL 能否作为降低 ICP 升高的一线渗透性溶液无法提供任何推荐意见(无推荐)
3	建议使用预先设定的触发指标启动 ICP 升高的渗透治疗(弱推荐)
4	推荐结合临床和神经监护变量启动 ICP 升高的渗透治疗(强推荐)
5	推荐结合使用神经功能恶化(定义为 GCS 运动项评分下降 2 分,或瞳孔反射消失或不对称,或头颅 CT 检查显示恶化)和 ICP > 25 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 作为启动 ICP 升高的渗透治疗的触发指标(强烈推荐)
6	建议将 ICP > 25 mmHg(独立于其他变量)作为启动降低 ICP 的渗透治疗的触发指标(弱推荐)
7	关于 ICP 在 20~22 mmHg 之间(独立于其他变量)是否应该用作启动降低 ICP 的渗透治疗的触发指标,不能提供任何推荐意见(无推荐)
8	不推荐将 ICP > 15 mmHg(独立于其他变量)作为启动降低 ICP 的渗透治疗的触发指标(强推荐)
9	建议监测血浆渗透压和电解质以减少渗透治疗的不良反应(弱推荐)
10	建议监测 ICP 对高渗液体的反应以减少渗透治疗的不良反应(弱推荐)
11	建议监测高渗液体对动脉血压和液体平衡的影响并作为辅助指标以减少渗透治疗的不良反应(弱推荐)
脑缺血的液体管理	
1	推荐使用包括动脉血压和神经功能缺损逆转的多模式方法作为主要终点,在 SAH 伴 DCI 患者中评价液体治疗的有效性(强推荐)
2	建议将 TCD 检测的 CBF 降低、脑灌注改善以及 CT 灌注成像显示的平均通过时间缩短作为次要终点,在 SAH 患者中评价液体治疗逆转 DCI 的有效性(弱推荐)

CBF:脑血流量;DCI:迟发性脑缺血;GCS:格拉斯哥昏迷量表;HTL:高渗乳酸盐;HTS:高渗盐水;ICP:颅内压;SAH:蛛网膜下腔出血;SvO₂:混合静脉血氧饱和度;TCD:经颅多普勒超声

于专家意见提供强推荐。

2.9 额外考虑

本共识只关注人类研究,不包括动物数据。关于临床实践,本共识选择了特定的问题和条件,而不打算涵盖关于钠/渗透压管理相关的一般性问题或特殊疾病[尿崩症、抗利尿激素分泌异常综合征(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH)、脑耗盐综合征],以上问题读者可参阅相关综述^[2-3]。有关实验室检查的安全限值以及电解质/渗透压随访的准确时间点,读者必须遵循临床判断和一般良好临床实践。

本共识主要针对病情稳定的 NIC 患者的液体治疗,即不包括循环性休克、急性出血或多发伤患者,并局限于早期 ICU 治疗,而不适用于 ICU 晚期处理。此外,也不涉及其他急性脑病(感染性脑炎,心脏停搏后缺血缺氧性脑病)。因为脑灌注压

(cerebral perfusion pressure, CPP)有赖于有创性 ICP 监测(并非在任何地方都能获得),所以仅考虑动脉血压/平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)和 ICP,而不单独讨论 CPP。

3 结果

每节的组织结构如下:对于每个问题,基于 GRADE 流程对可用证据进行分析;当研究之间的异质性太大而不能合并成总体证据时,将报告单个研究的 GRADE(每个问题的 GRADE 详细资料参见 ESM_GRADE)。在每节的最后报告治疗推荐。表 1 对所有治疗推荐进行了总结。表 2 对报告具体转归的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)进行了总结。

3.1 NIC 患者的一般液体管理

3.1.1 可用证据分析

表 2 神经重症监护患者液体治疗的随机对照试验总结

参考文献	研究人群	样本量	干预方法	对照	转归
一般液体管理 (复苏和维持)					
Ginsberg ^[4]	AIS	841	25% 白蛋白	NS	3 个月时 mRS 评分相似
Myburgh ^[6]	TBI	420	4% 白蛋白	NS	4% 白蛋白组与 NS 组相比病死率更高 (33.2% 对 20.4%)
Lehmann ^[12]	SAH	36	平衡晶体液/胶体液	NS/HES	平衡溶液可降低高氯血症发生率
Roquilly ^[13]	TBI	41	平衡晶体液/HES	NS/HES	平衡溶液可降低高氯血症发生率
Shackford ^[15]	TBI	34	1.6% HTS	RL	出院时的 GOS 评分相近
Cooper ^[16]	TBI	226	7.5% HTS	RL	6 个月时病死率和 GOS-E 评分相近
Baker ^[17]	TBI	64	7.5% HTS/6% 右旋糖酐	NS	1 个月时病死率和 GOS 评分相近
用于管理 ICP 升高的高渗液体					
Ichai ^[18]	TBI	60	1/2 摩尔高渗乳酸钠	NS	与 NS 相比,高渗乳酸钠在预防 ICP 升高和改善 6 个月时 GOS 评分方面更有效 (60% 对 50%)
Battison ^[51]	TBI + SAH	18	7.5% HTS/6% 右旋糖酐	20% 甘露醇	与甘露醇相比,使用 HTS 时的 ICP 降幅更大
Francony ^[23]	TBI	20	7.5% HTS	20% 甘露醇	在降低 ICP 方面效果相近
Cottenceau ^[20]	TBI	47	7.5% HTS	20% 甘露醇	在降低 ICP 和病死率方面效果相近
Ichai ^[47]	TBI	34	1/2 摩尔高渗乳酸钠	20% 甘露醇	与甘露醇相比,高渗乳酸钠在降低 ICP 升高和改善 1 年 GOS 评分方面更有效 (69% 对 35%)
Vialet ^[50]	TBI	20	7.5% HTS	20% 甘露醇	与甘露醇相比,HTS 在降低 ICP 升高方面更有效
Harutjunyan ^[52]	TBI + SAH	32	7.2% HTS/HES 200/0.5	15% 甘露醇	在降低 ICP 方面效果相近
Jagannatha ^[48]	TBI	38	3% HTS	20% 甘露醇	在降低 ICP 方面效果相近
Sakellariadis ^[49]	TBI	29	15% HTS	20% 甘露醇	在降低 ICP 方面效果相近
Schwarz ^[42]	AIS	9	7.5% HTS/6% 右旋糖酐	20% 甘露醇	在降低 ICP 方面效果相近
Misra ^[54]	ICH	24	20% 甘露醇	NS	在降低 MRI 测量的脑中线移位方面效果相近
Diringier ^[55]	AIS	9	23.4% HTS	20% 甘露醇	在增加 CBF 方面效果相近
脑缺血的液体管理					
Egge ^[68]	SAH	32	3H 疗法 (4 L 晶体液/胶体液)	等血容量 (2 L 晶体液)	局部 CBF、血管痉挛发生率和 1 年时 GOS 评分相近
Lenihan ^[69]	SAH	82	3H 疗法 (晶体液/胶体液)	等血容量 (晶体液/胶体液)	局部和整体 CBF、血管痉挛和脑梗死发生率相近
IASS ^[78]	AIS	1 267	血液稀释 (静脉切开放血/右旋糖酐)	NS	6 个月时死亡和重度残疾的患者比例相近
Mutoh ^[87]	SAH	160	经肺热稀释技术指导的液体治疗	标准管理	迟发性脑缺血发生率和 3 个月时 mRS 相近

AIS:急性缺血性卒中;CBF:脑血流量;GOS:格拉斯哥转归量表;GOS-E:扩展格拉斯哥转归量表;HES:羟乙基淀粉;HTS:高渗盐水;IASS:意大利急性卒中研究;ICH:脑出血;ICP:颅内压;MRI:磁共振成像;mRS:改良 Rankin 量表;NS:生理盐水;RL:乳酸林格液;SAH:蛛网膜下腔出血;TBI:创伤性脑损伤

3.1.1.1 问题 1:有证据支持白蛋白优于晶体液吗? (ESM SG1 Q1 GRADE)

一项关于 AIS 患者的多中心 RCT 显示,大剂量 (25%) 白蛋白组 ($n = 422$) 90 d 时转归与生理盐水组 ($n = 419$) 相当^[4]。一项单中心观察性研究显示, AIS 患者 ($n = 82$) 使用大剂量白蛋白与更好的转归相关 [优势比 (odds ratio, OR) 1.81, 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 1.11 ~ 2.94]^[5]。2 项研究的 GRADE:高质量证据 (反对)。

SAFE 试验的亚组分析显示, TBI 后使用小剂量白蛋白 (4%; 渗透压 260 mOsm/L; $n = 214$) 与生理盐水 ($n = 206$) 相比病死率更高 (33.2% 对 20.4%)^[6]。重症 TBI 患者的病死率更高 [41.8% 对 22.2%; 相对危险度 (RR) 1.88, 95% CI

1.31 ~ 2.70], 而在中度 TBI 患者中差异无统计学意义。GRADE:低质量证据 (反对)。

在 SAH 患者中进行的一项多中心倾向评分匹配研究 ($n = 5 400$)^[7] 和一项回顾性单中心研究 ($n = 42$)^[8] 显示,与晶体液相比,大剂量白蛋白与神经功能转归更好相关。GRADE:极低质量证据 (支持)。

3.1.1.2 问题 2:有证据支持胶体液优于晶体液吗? (ESM SG1 Q2 [Q6 Q7] GRADE)

在 SAH 患者中进行的一项倾向评分匹配研究 ($n = 123$) 显示,胶体液 (血浆、右旋糖酐、淀粉和/或白蛋白) 对 DCI/脑梗死没有影响,但与 6 周时美国国立卫生研究院卒中量表评分更差相关^[9]。GRADE:低质量证据 (反对)。

对入组 2 项 RCT 的 SAH 患者进行的另一项研究 ($n=160$) 显示,每日累积胶体液剂量(4% 明胶或 6% 戊淀粉)与 6 个月时格拉斯哥转归量表(Glasgow Outcome Score, GOS)评分更差相关(校正 OR 2.53, 95% CI 1.13~5.68),而晶体液与 GOS 评分更好相关(校正 OR 0.27, 95% CI 0.11~0.67)^[10]。GRADE:极低质量证据(反对)。

在重症 TBI 患者中,单中心数据 ($n=171$) 的 Cox 比例风险模型显示,累积戊淀粉剂量与病死率无关^[11]。GRADE:极低质量证据(反对)。

3.1.1.3 问题 3:有证据支持缓冲晶体液优于标准晶体液吗?(ESM SG1 Q3 [Q8] GRADE)

分别在 SAH 患者 ($n=36$)^[12] 和 TBI 患者 ($n=36$)^[13] 中进行的 2 项小样本单中心 RCTs 表明,与生理盐水相比,缓冲晶体液可降低高氯血症发生率(我们的修订设计中的次要转归指标)。这 2 项研究的良好同质性设计允许进行 meta 分析 (RR 0.57, 95% CI 0.37~0.75; $P<0.001$)。由于样本量较小和膨胀效应的风险可能导致高度不准确,因此该证据被降级^[14]。GRADE:低质量证据(支持)。

此外,在 TBI 患者中进行的一项 RCT ($n=34$, 2 个中心)显示,与高渗盐水(hypertonic saline, HTS)相比,乳酸林格液(Ringer's lactate, RL)能降低血清钠浓度和渗透压^[15]。GRADE:极低质量证据(支持)。

没有研究考虑使用稳健的转归指标,例如生存率或神经功能转归,因此不能给出关于选择某种特定晶体液的推荐意见(例如生理盐水与缓冲溶液)。

3.1.1.4 问题 4:有证据支持高渗液体作为复苏溶液优于等渗液体吗?(ESM SG1 Q4 GRADE)

所有研究均是在 TBI 患者中进行的。

一项 RCT 比较了院前推注(250 ml)7.5% HTS 和 RL(每组各 113 例患者)的效果,结果显示 6 个月时病死率和 GOS 评分无差异^[16]。GRADE:高质量证据(反对)。

在一项比较 7.5% HTS/6% 右旋糖酐溶液与生理盐水(单次 250 ml 复苏剂量)的 RCT ($n=64$) 中, Baker 等^[17] 发现 30 天病死率和 GOS 评分均差异无统计学意义。GRADE:低质量证据(反对)。

Shackford 等^[15] 在一项小样本 RCT ($n=34$, 2 个中心)中比较了 1.6% HTS 与 RL 的液体复苏效果,结果显示出院时 GOS 评分无显著差异。GRADE:极低质量证据(反对)。

3.1.2 治疗推荐

- 1 推荐使用晶体液作为 NIC 患者液体维持的首选液体(强推荐)。
- 2 不推荐使用胶体液、含葡萄糖低渗液体和其他低渗液体或白蛋白作为 NIC 患者的维持液体(强推荐)。
- 3 不推荐急性缺血性卒中患者使用大剂量(20%~25%)白蛋白(强推荐)。
- 4 建议使用晶体液作为低血压 NIC 患者的一线复苏液体(弱推荐)。
- 5 不建议使用人工合成胶体液作为低血压 NIC 患者的复苏液体(弱推荐)。
- 6 不推荐使用含葡萄糖的低渗液体和其他低渗液体作为低血压 NIC 患者的复苏液体(强推荐)。
- 7 不推荐使用小剂量(4%)白蛋白作为低血压 NIC 患者的复苏液体(强推荐)。
- 8 不建议使用大剂量(20%~25%)白蛋白作为低血压 NIC 患者的复苏液体(弱推荐)。
- 9 不建议使用高渗盐水作为低血压 NIC 患者的复苏液体(弱推荐)。
- 10 建议 NIC 患者的补液以正常血容量为目标(弱推荐)。
- 11 推荐采用多模式方法,以多种而非单一血流动力学参数为指导,优化 NIC 患者的液体治疗(强推荐)。
- 12 推荐考虑使用动脉血压和液体平衡作为 NIC 患者优化液体治疗的主要终点(强推荐)。
- 13 建议整合其他变量(例如心输出量、 SvO_2 、血乳酸、尿量)来优化 NIC 患者的液体治疗(弱推荐)。
- 14 不推荐单独使用中心静脉压作为 NIC 患者液体治疗的终点(强推荐)。
- 15 不建议 NIC 患者使用限制性液体策略(以总体液体负平衡为目标)(弱推荐)。
- 16 建议使用液体平衡作为 NIC 患者液体治疗的安全终点(弱推荐)。
- 17 建议监测电解质(Na^+ 和 Cl^-)作为 NIC 患者液体治疗的安全终点(弱推荐)。
- 18 建议监测渗透压作为 NIC 患者液体治疗的安全终点(弱推荐)。
- 19 不推荐使用中心静脉压作为 NIC 患者液体治疗的安全终点(强推荐)。

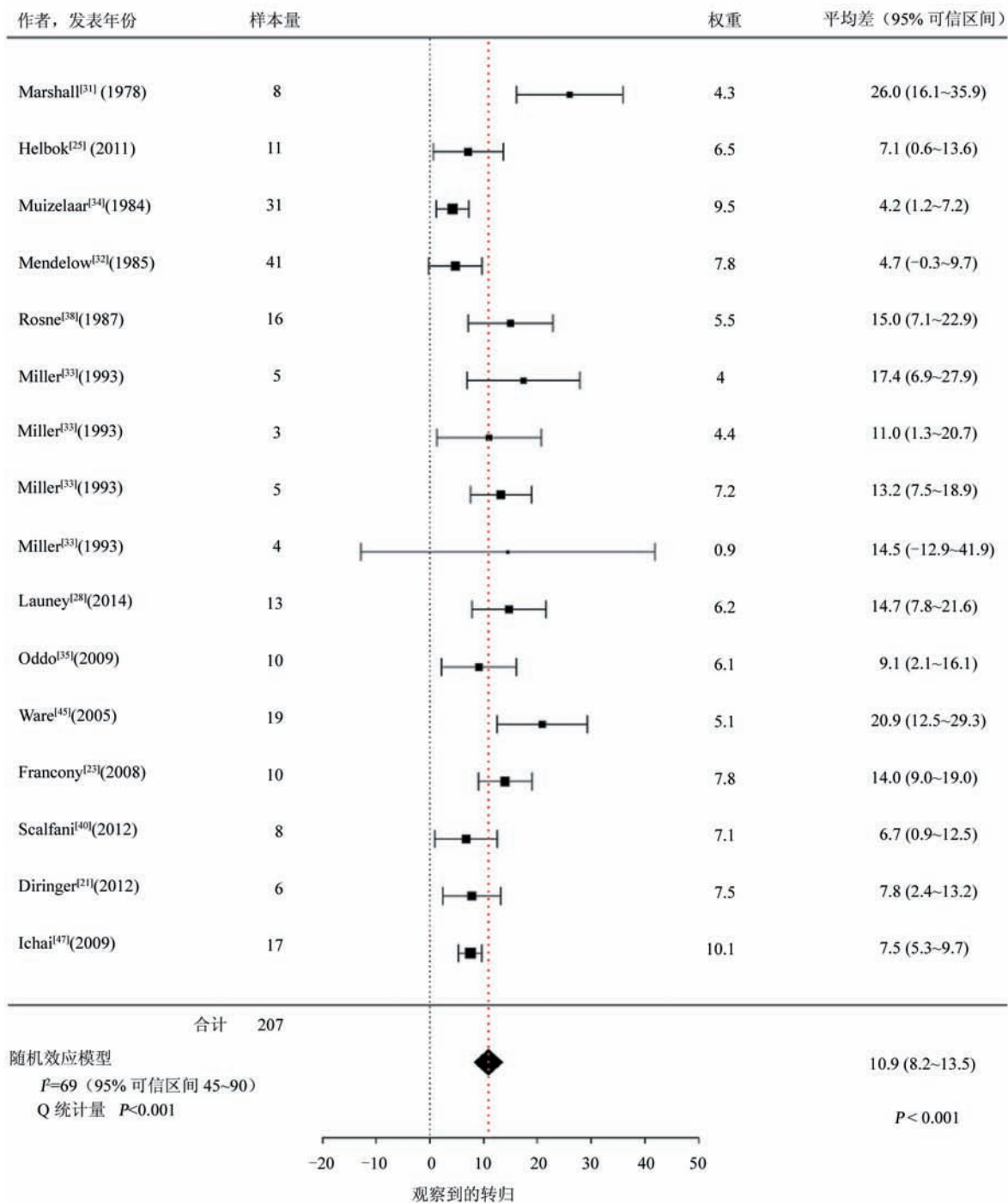


图 1 检测甘露醇在降低颅内压 (ICP) 方面效果的 meta 分析, 假设 ICP 测量前后之间的相关性较低
观察到的转归 = 甘露醇导致的 ICP 降低 (mmHg)]

3.2 用于管理 ICP 升高的高渗液体

3.2.1 可用证据分析

3.2.1.1 问题 1: 高渗液体能有效降低 ICP 吗? (ESM SG2 Q1 GRADE)

RCTs: 在重症 TBI 患者中进行的一项 RCT

(60 例患者, 2 个中心) 表明, 48 h 连续输注 0.5 摩尔高渗乳酸盐 (hypertonic lactate, HTL) 在预防 ICP 升高 (>20 mmHg; 1 mmHg = 0.133 kPa) 方面比生理盐水更有效 (ICP 降幅: $30%$, $95\% CI -50.4\% \sim -4.8\%$; 需要治疗的病例数: 3 , $95\% CI 2 \sim 21$)^[18]。

观察性研究:尽管存在局限性(样本量小,未对混杂因素进行校正),但大量观察性研究探讨了甘露醇和 HTS 在降低 ICP 方面的有效性^[19-45],从而允许进行 meta 分析检验是否可以找到共同的趋势。PubMed 检索代码、选择标准、meta 分析和元 meta 回归分析详见 ESM(Hyperosmolar Fluids)。

甘露醇:meta 分析显示,甘露醇可使 ICP 降低 10.9 mmHg(95% CI 8.2 ~ 13.5 mmHg; $P < 0.001$; 图 1)。虽然异质性较高($I^2 = 69%$, 95% CI 45% ~ 90%; $P < 0.001$),但使用甘露醇前后测量值之间高度相关性的敏感性分析与以上结果一致(ESM_Hyperosmolar Fluids, 图 3)。

根据 meta 回归分析,基线 ICP 每增高 1 mmHg,甘露醇推注能使 ICP 降低 0.53 mmHg($P < 0.001$; 图 2)。异质性估计值降至 20% ($P = 0.255$),但不精确程度很高,因此应慎重解释该结果。假设高度相关性的 meta 回归分析得出了类似的结果,但异质性显著增高 ($P < 0.001$) (ESM_Hyperosmolar Fluids, 图 4)。

甘露醇剂量:根据 meta 回归分析,ICP 降幅与甘露醇剂量无关(每增大 100 mg/kg 降低 0.42 mmHg; $P = 0.478$; 表 3)。然而,校正初始 ICP 后进行的多变量分析显示,甘露醇剂量与 ICP 降幅之间的关系变得具有统计学意义(每增大 100 mg/kg 降低 0.78 mmHg; $P = 0.003$; 表 3),这由相对不保守的敏感性分析得到证实(数据未显示)。

以上结果应该谨慎对待,因为分析中包括的研究数量较少,可能会产生虚假结果,尽管使用随机效应方法降低了这种风险^[46]。

HTS:根据 meta 分析,HTS 可使 ICP 平均降低 8.8 mmHg(95% CI 6.5 ~ 11.1 mmHg; $P < 0.001$; ESM_Hyperosmolar Fluids, 图 1),但异质性很高($I^2 = 77%$, 95% CI 45% ~ 94%; $P < 0.001$)。使用基线 ICP 与给予 HTS 后 ICP 降幅进行的 meta 回归分析得到了有统计学意义的结果(斜率 0.343; $P = 0.040$),尽管存在异质性($I^2 = 56%$, 95% CI 0% ~ 91%; ESM_Hyperosmolar Fluids, 图 2)并且其中 2 项研究的 Cook 距离 3.4 和 1.8 强烈影响了斜率。

HTS 剂量:剂量不是 ICP 降低的预测因素;然而,包括剂量和初始 ICP 的多变量 meta 回归方法得到了具有统计学意义的斜率(表 3)。与甘露醇一样,应该谨慎解释这些结果。

总之,有证据支持 HTL、甘露醇和 HTS 可以降

低 ICP。GRADE:低质量证据(支持)。

3.2.1.2 问题 2:有证据表明不同高渗液体在降低 ICP 方面具有不同的效果(效果更好或更差)吗?(ESM SG2 Q2 GRADE)

共有 9 项 RCTs 比较了不同高渗液体以输注方式治疗 ICP 升高:其中 6 项研究针对 TBI 患者^[20,23,47-50],2 项研究同时包括了 TBI 和 SAH 患者^[51-52],1 项研究针对 AIS 患者^[42]。4 项研究比较了甘露醇和 HTS^[20,23,42,48],1 项研究比较了甘露醇与 HTL^[47]。

一项小样本观察性研究支持 HTS 优于甘露醇,但证据级别极低^[53],并且没有提供高渗液体的使用剂量,因此无法比较其有效性。

除了一项观察性研究^[42]的证据级别为极低外,所有这些 RCTs 的证据级别均归类为低。

比较等摩尔剂量高渗液体的 RCTs(7 项研究, $n = 186$):一项研究($n = 9$, 交叉设计,单中心)显示 7.5% HTS/6% 右旋糖酐溶液与 20% 甘露醇相比在使用后 60 min 时的 ICP 降幅更大(-5 mmHg, 95% CI -10.8 ~ -3 mmHg; $P = 0.014$)^[51],另外 4 项研究($n = 20$ ^[23], $n = 47$ ^[20], $n = 38$ ^[48], $n = 29$ ^[49])分别显示 7.5%、3%、15% HTS 和 20% 甘露醇在降低 ICP 方面的效果相同。一项研究($n = 9$)比较了 7.5% HTS/6% 右旋糖酐与 20% 甘露醇的 ICP 降幅,因为没有使用正式统计学检验进行组间比较,所以证据级别为极低^[42]。

Ichai 等^[47]($n = 34$, 单中心)的研究显示,0.5 摩尔 HTL 在降低 ICP 方面比 20% 甘露醇更有效,虽然两组之间在 4 h 后的 ICP 降幅差异有统计学意义,但临床意义有限(2.7 mmHg)。

比较非等摩尔剂量高渗液体的 RCTs(2 项研究, $n = 52$):在这些研究中,HTS 的渗透负荷高于甘露醇,因此有利于 HTS。Viale 等^[50]($n = 20$, 单中心)的研究显示,7.5% HTS 在减少每日 ICP > 25 mmHg 的次数方面比一半渗透剂量的 20% 甘露醇更有效(6 次对 13 次)。另一项研究($n = 32$)显示,HTS/HES 200/0.5 与 15% 甘露醇相比能显著降低 ICP^[52]。

GRADE:所有上述研究均为低质量证据(支持或反对取决于特定研究结果)

3.2.1.3 问题 3:有在不进行 ICP 监测的情况下使用高渗液体的证据吗?(ESM SG2 Q3 GRADE)

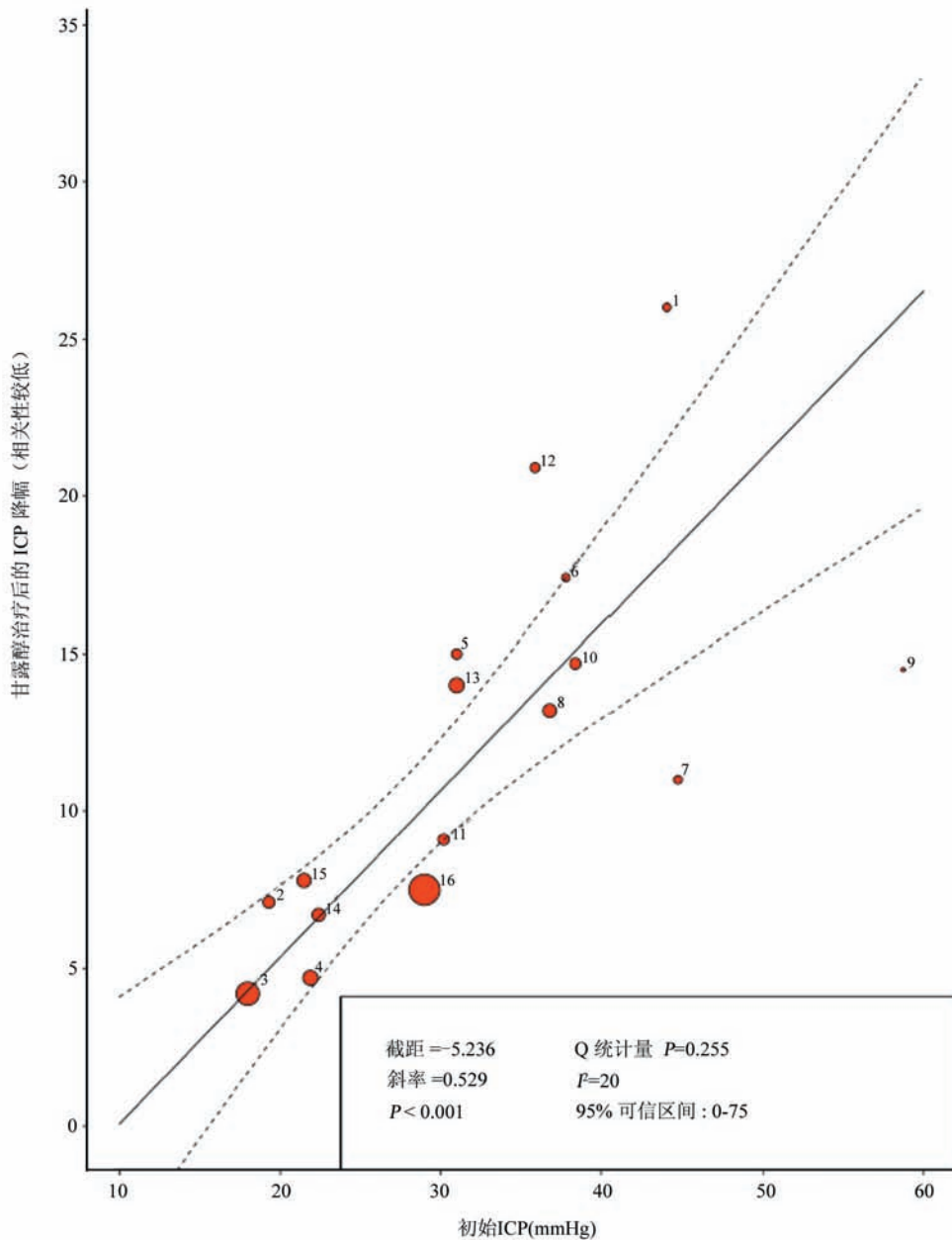


图 2 Meta 回归分析显示甘露醇在降低颅内压 (ICP) 方面的效果,根据初始治疗前 ICP,并假设 ICP 测量前后之间的相关性较低

纳入 meta 回归分析的研究包括(1)Marshall^[31]; (2)Helbok^[25]; (3)Muizelaar^[34]; (4)Mendelow^[32]; (5)Rosner^[38]; (6~9)Miller^[33]; (10)Launey^[28]; (11)Oddo^[35]; (12)Ware^[45]; (13)Francony^[23]; (14)Scalfani^[40]; (15)Diringer^[21]; (16)Ichai^[47]

1 mmHg = 0.133 kPa

一项在 ICH 患者中进行的 RCT (n = 24) 显示,甘露醇和 HTS 在根据 MRI 评估的减轻中线移位方面的效果相当^[54]。第 2 项在重症 AIS 患者中进行的 RCT (n = 9) 显示,甘露醇与 HTS 对增加通过正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography, PET) 检测的脑血流量 (cerebral blood flow, CBF) 方面的效果相同^[55]。GRADE: 极低质量证据 (反对)。

多项观察性研究在接受经颅多普勒超声 (transcranial Doppler, TCD)^[26,44,56]、PET^[21,40]、氙-CT^[44,57-58]、CT 扫描 (测量脑容积和移位,含水量)^[29,59-62] 或脑电图^[63] 的患者中探讨了甘露醇或 HTS 的效果。GRADE: 极低质量证据 (支持或反对取决于特定研究结果)。

3. 2. 1. 4 问题 4: 有证据表明高渗液体能改善转归吗? (ESM SG2 Q4 GRADE)

表 3 使用颅内压(ICP)降低作为应变量进行的 meta 回归分析

		甘露醇		高渗盐水	
		估计值	P 值	估计值	P 值
仅剂量	截距	8.2	0.059	6.4	0.003
	剂量	0.42	0.478	0.50	0.182
仅初始 ICP	截距	-5.24	0.088	0.35	0.932
	初始 ICP	0.53	<0.001	0.34	0.039
剂量和初始 ICP	截距	-11.7	<0.001	-8.5	<0.001
	剂量	0.78	0.003	0.87	<0.001
	初始 ICP	0.59	<0.001	0.58	<0.001

RCTs: RCTs 具有异质性,不能合并进行 meta 分析。

一项在 TBI 患者中进行的多中心 RCT ($n = 226$) 显示,使用 HTS 或生理盐水进行院前复苏的 6 个月时的转归相近[根据扩展格拉斯哥转归量表 (extended Glasgow Outcome Score, GOS-E) 评估]^[16]。GRADE:高质量证据(反对)。

另有还有 3 项 RCTs。一项在 TBI 患者中 ($n = 60$; 2 个中心) 进行的 RCT 显示,预防性使用 0.5 摩尔 HTL 与生理盐水相比并未改善 6 个月时的 GOS, 尽管 ICP > 20 mmHg 的发作次数显著减少^[18]。在 TBI 患者中进行的进一步研究中,与甘露醇相比,使用 HTL 治疗 ICP 升高与 12 个月时 GOS 更好相关 (69% 对 35%), 但这种差异无统计学意义 ($P = 0.055$)^[47]。在 TBI 患者中进行的第 3 项 RCT 显示,20% 甘露醇与 7.5% HTS 之间的病死率没有差异^[20]。由于方法学局限性,这 3 项 RCTs 证据等级均被降级。GRADE:低质量证据(反对)。

观察性研究:在入组 INTERACT-2 试验的 ICH 患者中进行的一项倾向评分匹配研究显示,甘露醇治疗组 ($n = 1\ 533$) 和非甘露醇治疗组 ($n = 993$) 患者之间的转归无显著差异^[64]。GRADE:低质量证据。

一项研究显示甘露醇对 AIS 或 ICH 患者的神经功能转归有负面影响^[65],而另一项研究却显示 HTS/右旋糖酐可改善低血压 TBI 患者的生存率^[66]。GRADE:极低质量证据。

Asehnoune 等^[67]的研究显示,持续输注 HTS 可改善 TBI 患者的生存率。但这项研究是在共识讨论完成后发表的,因此未纳入本共识。

3.2.2 治疗推荐

- 1 建议使用甘露醇或 HTS 降低 ICP(弱推荐)。
- 2 关于 HTL 能否作为降低 ICP 升高的一线渗透性溶液无法提供任何推荐意见(无推荐)。

- 3 建议使用预先设定的触发指标启动 ICP 升高的渗透治疗(弱推荐)。
- 4 推荐结合临床和神经监护变量启动 ICP 升高的渗透治疗(强推荐)。
- 5 推荐结合使用神经功能恶化(定义为 GCS 运动项评分下降 2 分,或瞳孔反射消失或不对称,或头颅 CT 检查显示恶化)和 ICP > 25 mmHg 作为启动 ICP 升高的渗透治疗的触发指标(强烈推荐)
- 6 建议将 ICP > 25 mmHg(独立于其他变量)作为启动降低 ICP 的渗透治疗的触发指标(弱推荐)。
- 7 关于 ICP 在 20 ~ 22 mmHg 之间(独立于其他变量)是否应该用作启动降低 ICP 的渗透治疗的触发指标,不能提供任何推荐意见(无推荐)。
- 8 不推荐将 ICP > 15 mmHg(独立于其他变量)作为启动降低 ICP 的渗透治疗的触发指标(强推荐)。
- 9 建议监测血浆渗透压和电解质以减少渗透治疗的不良反应(弱推荐)。
- 10 建议监测 ICP 对高渗液体的反应以减少渗透治疗的不良反应(弱推荐)。
- 11 建议监测高渗液体对动脉血压和液体平衡的影响并作为辅助指标以减少渗透治疗的不良反应(弱推荐)。

3.3 脑缺血的液体管理

3.3.1 可用证据分析

3.3.1.1 问题 1:是否有足够的证据支持特定液体(晶体液/胶体液)用于预防脑缺血(CBF 或临床)以改善转归?(ESM SG3 Q1 GRADE)

仅考虑针对 SAH 患者预防血管痉挛和 DCI 及其对转归影响的研究。

RCTs:3H 疗法(4 L/d 高血容量、高血压和血液稀释液体治疗,包括胶体液和晶体液)与正常血容量(2 L/d,晶体液)比较不会影响具有 TCD 血管痉挛证据的患者比例、局部 CBF 或 1 年时 GOS 评分 ($n = 32$, 2 个中心)^[68]。然而,在 3H 疗法的背景下,无法测量胶体的净影响。Lennihan 等^[69] ($n = 82$, 单中心)同样显示,预防性高血容量疗法(包括胶体液和晶体液)与正常血容量相比对 CBF、血管痉挛和脑梗死没有影响。GRADE:极低质量证据(反对)。

观察性研究:由于研究($n=12$)受到单中心设计、样本量小、异质性治疗方案和不同转归指标的限制,因此无法将其合并为单一证据。校正混杂因素后,对6项研究进行了详细的证据分级。几项研究显示,更高的液体容量及液体正平衡与神经功能转归恶化相关^[7,70-71];然而,只有一项研究说明使用胶体液来达到高血容量^[4]。

当特别针对 DCI 治疗时, Ibrahim 和 Macdonald^[9]的研究($n=123$)显示使用胶体液和正液体平衡与转归不良相关。另一项研究($n=288$)也显示正液体平衡与功能转归不良相关^[72];然而,研究中并未提及是否使用胶体液来达到正平衡,因此证据质量有限。

在未对混杂因素进行统计学校正的研究中,6项研究探讨了液体对 CBF 和 CBF 替代指标的影响。其中一项研究显示,高血容量(胶体液和晶体液)会轻度增加局部 CBF,但未改善脑组织氧饱和度(brain tissue oxymetry, PbtO₂)^[73];相比之下,其他研究则显示使用 HTS 进行扩容治疗能够同时改善 PbtO₂ 和 CBF^[57,74-75]。使用白蛋白进行扩容治疗与 CBF 降低有关^[76],而生理盐水对 CBF 没有影响^[77]。GRADE:极低质量证据(支持或反对取决于研究结果)。

3.3.1.2 问题2:脑缺血管理中的液体治疗会影响转归吗?(ESM SG3 Q2 GRADE 和 ESM_SG3_AllQs GRADE ischemia)

尽管主要关注 SAH 患者,但如果主题与脑缺血相关,也纳入对重症缺血性卒中患者进行的研究。

在 AIS 患者中进行的一项多中心 RCT($n=1\ 267$)显示,血液稀释疗法(静脉切开放血,然后补充右旋糖酐)与标准治疗相比不会改变6个月时的转归^[78]。GRADE:中等质量证据(反对)。

在 AIS 患者中(观察性研究, $n=193$),每日液体摄入量 $>1\ 650$ ml 与恶性脑水肿相关($OR\ 13.86$, $95\%\ CI\ 5.11\sim 37.60$)^[79]。GRADE:极低质量证据(反对)。

下面列出了其他观察性研究(未对混杂因素进行任何统计学校正,包括小样本量和异质性设计,以 meta 分析方法进行评估),主要以产生假设为目的:(1)CBF:在合并血管痉挛的 SAH 患者中,推注生理盐水($n=6$)^[80]或 HTS($n=35$)^[44]能够显著改善 CBF,而高血容量(白蛋白、右旋糖酐和 10% 甘油)

在因血管痉挛而灌注降低的大脑半球中能使 CBF 正常^[81]。相反,使用胶体液和白蛋白进行扩容^[82]以及通过静脉切开放血并输注白蛋白和右旋糖酐进行等容血液稀释^[83]不会增加 CBF。(2)临床终点:2项研究显示,以血流动力学监测终点(Swan-Ganz 导管)为目标的高血容量(白蛋白、甘油、右旋糖酐或血浆)能使大多数患者神经功能改善且避免进展为梗死^[84-85]。一些局限性(样本量小,未通过仪器诊断血管痉挛,没有具体的治疗定义以及缺乏对混杂因素的校正)妨碍了得出明确结论。

3.3.1.3 问题3:有足够的证据支持胶体液在脑缺血的处理中优于晶体液吗?(ESM SG3 Q3 GRADE)

在 SAH 患者中进行的一项观察性研究($n=160$)显示,较大剂量的胶体液(L/d)与6个月时 GOS 评分不良相关($OR\ 2.53$, $95\%\ CI\ 1.13\sim 5.68$)^[10]。GRADE:极低质量证据(反对)。

3.3.1.4 问题4:脑监测可用作脑缺血管理中液体治疗的触发指标或终点吗?(ESM SG3 Q4 GRADE)

在 SAH 患者中进行的一项研究($n=10$)显示,白蛋白(250 ml 推注)可增高心脏指数并改善 PbtO₂^[86]。尽管采用多变量方法解释多次测量,但因样本量有限,内部和外部效度仍存在疑问。GRADE:极低质量证据(支持)。

3.3.1.5 问题5:神经功能状况的变化应导致改变维持正常血容量的液体管理目标吗?(ESM SG3 Q5 GRADE)

2项研究探讨了使用高血容量(白蛋白、甘油、右旋糖酐或血浆)治疗 SAH 患者出现的新发神经系统症状,其中一部分患者在肺动脉导管指导下进行治疗。神经功能改善并且未进展至梗死使作者认为高血容量治疗是有效的^[84-85]。然而,这2项研究都存在严重的局限性(样本量小,通过临床症状诊断血管痉挛,治疗没有具体定义,未对混杂因素进行校正)。GRADE:极低质量证据(支持)

3.3.1.6 问题6:在脑缺血的管理中,早期目标导向的液体治疗是否有一席之地?(ESM SG3 Q6 GRADE)

一项对 SAH 患者进行的 RCT($n=160$)对维持由经肺热稀释技术测量的高全心舒张末期容积指数(global end diastolic volume index, GEDI)为目标的

液体管理与标准液体管理进行了比较,结果显示对 DCI 和 3 个月时的转归不良率没有影响^[87]。然而,对随机化分层的高级别 SAH 患者进行的一项预先定义分析显示,2 种转归指标均差异有统计学意义。在编写本共识期间采用与作者相同的统计方法(参见 ESM)进行的重新计算显示,两者结果均无统计学意义(DCI: $P = 0.101$; 3 个月时转归不良: $P = 0.054$)。GRADE: 中等质量证据(反对)。

3 项使用 logistic 回归模型的观察性研究显示,经肺热稀释技术(使用心功能指数^[88]和 GEDI^[89-90])与转归改善相关。GRADE: 极低质量证据(支持)。

3.3.2 治疗推荐

- 1 推荐使用包括动脉血压和神经功能缺损逆转的多模式方法作为主要终点,在 SAH 伴 DCI 患者中评价液体治疗的有效性(强推荐)。
- 2 建议将 TCD 检测的 CBF 降低、脑灌注改善以及 CT 灌注成像显示的平均通过时间缩短作为次要终点,在 SAH 患者中评价液体治疗逆转 DCI 的有效性(弱推荐)。

在线补充材料

本文的在线版本(<https://DOI.org/10.1007/s00134-018-5086-z>)包含补充材料,可供授权用户使用。

作者单位:¹ Department of Medical-Surgical Intensive Care Medicine, Faculty of Biology and Medicine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), University of Lausanne, Rue du Bugnon 46, BH 08.623, 1011 Lausanne, Switzerland. ² Anesthesia and Intensive Care Operative Unit, S. Martino Hospital, Belluno, Italy. ³ Neurological Intensive Care Unit, Department of Neurology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria. ⁴ Department of Intensive Care Medicine, University Hospitals Leuven, Louvain, Belgium. ⁵ Neuroscience Intensive Care Unit, Department of Anesthesia and Critical Care, Fondazione IRCCS Ca' Granda-Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy. ⁶ Department of Pathophysiology and Transplants, University of Milan, Milan, Italy. ⁷ Department of Anesthesia and Critical Care, CHU Grenoble Alpes, 38000 Grenoble, France. ⁸ Department of Anaesthesia and Intensive Care, St. George's University Hospital, London, UK. ⁹ Department of Anaesthesia and Intensive Care, Toulouse University Hospital, University Toulouse 3-Paul Sabatier, 31059 Toulouse, France. ¹⁰ Department of Intensive Care Medicine, St James's University Hospital, James's St, Ushers, P.O. Box 580, Dublin 8, Ireland. ¹¹ Service de Réanimation Médico-chirurgicale, Hôpital Pasteur 2, Université Côte d'Azur, CHU de Nice, 06000 Nice, France. ¹² Unité CNRS 7275, Sophia-Antipolis, France. ¹³ Department of Intensive Care, Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium. ¹⁴ Neurosciences Critical Care, Departments of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Neurology, and Neurosurgery, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA. ¹⁵ Department of Neurology, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA. ¹⁶ Service de Réanimation Polyvalente, Hôpital Pasteur 2, CHU de Nice, 30 Voie Romaine, CS 51069, 06001 Nice Cedex 1, France. ¹⁷ Division of Anaesthesia, University of Cambridge, Addenbrooke's Hospital, Box 93, Hills Road, Cambridge, Cambridgeshire CB2 2QQ, UK. ¹⁸ Department of Intensive Care 4131, Copenhagen University Hospital-Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark. ¹⁹ Department of Neuroanesthesia and

Neurocritical Care, The National Hospital for Neurosurgery and Neurology, University College London Hospitals, London, UK. ²⁰ Hospital Nacional Professor Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina. ²¹ Department of Neurosciences, IRCCS-Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy. ²² School of Medicine and Surgery, University of Milan-Bicocca, Milan, Italy. ²³ Neurointensive Care, San Gerardo Hospital, ASST-Monza, 20900 Monza, Italy.

利益冲突 作者声明本文无利益冲突

参考文献

- [1] Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength [J]. J Clin Epidemiol, 2013, 66(7): 726-735. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003.
- [2] Rabinstein AA, Bruder N. Management of hyponatremia and volume contraction [J]. Neurocrit Care, 2011, 15(2): 354-360. DOI: 10.1007/s12028-011-9585-9.
- [3] Tisdall M, Crocker M, Watkiss J, et al. Disturbances of sodium in critically ill adult neurologic patients: a clinical review [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2006, 18(1): 57-63. DOI: 10.1097/01.ana.0000191280.05170.0f.
- [4] Ginsberg MD, Palesch YY, Hill MD, et al. High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS) Part 2: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial [J]. Lancet Neurol, 2013, 12(11): 1049-1058. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70223-0.
- [5] Palesch YY, Hill MD, Ryckborst KJ, et al. The ALIAS Pilot Trial: a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke-II: neurologic outcome and efficacy analysis [J]. Stroke, 2006, 37(8): 2107-2114. DOI: 10.1161/01.STR.0000231389.34701.b5.
- [6] Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury [J]. N Engl J Med, 2007, 357(9): 874-884. DOI: 10.1056/NEJMoa067514.
- [7] Kuwabara K, Fushimi K, Matsuda S, et al. Association of early post-procedure hemodynamic management with the outcomes of subarachnoid hemorrhage patients [J]. J Neurol, 2013, 260(3): 820-831. DOI: 10.1007/s00415-012-6710-4.
- [8] Suarez JI, Shannon L, Zaidat OO, et al. Effect of human albumin administration on clinical outcome and hospital cost in patients with subarachnoid hemorrhage [J]. J Neurosurg, 2004, 100(4): 585-590. DOI: 10.3171/jns.2004.100.4.0585.
- [9] Ibrahim GM, Macdonald RL. The effects of fluid balance and colloid administration on outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a propensity score-matched analysis [J]. Neurocrit Care, 2013, 19(2): 140-149. DOI: 10.1007/s12028-013-9860-z.
- [10] Tseng MY, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Effects of fluid therapy following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective clinical study [J]. Br J Neurosurg, 2008, 22(2): 257-268. DOI: 10.1080/02688690701832100.
- [11] Sekhon MS, Dhirga VK, Sekhon IS, et al. The safety of synthetic colloid in critically ill patients with severe traumatic brain injuries [J]. J Crit Care, 2011, 26(4): 357-362. DOI: 10.1016/j.jccr.2010.12.001.
- [12] Lehmann L, Bendel S, Uehlinger DE, et al. Randomized, double-blind trial of the effect of fluid composition on electrolyte, acid-base, and fluid homeostasis in patients early after subarachnoid hemorrhage [J]. Neurocrit Care, 2013, 18(1): 5-12. DOI: 10.1007/s12028-012-9764-3.
- [13] Roquilly A, Loutrel O, Cinotti R, et al. Balanced versus chloride-rich solutions for fluid resuscitation in brain-injured patients: a randomised double-blind pilot study [J]. Crit Care, 2013, 17(2): R77. DOI: 10.1186/cc12686.

- [14] Ioannidis JP. Why most discovered true associations are inflated [J]. *Epidemiology*, 2008, 19(5): 640-648. DOI: 10.1097/EDE.0b013e31818131e7.
- [15] Shackford SR, Bourguignon PR, Wald SL, et al. Hypertonic saline resuscitation of patients with head injury: a prospective, randomized clinical trial[J]. *J Trauma*, 1998, 44(1): 50-58.
- [16] Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT, et al. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 291(11): 1350-1357. DOI:10.1001/jama.291.11.1350.
- [17] Baker AJ, Rhind SG, Morrison LJ, et al. Resuscitation with hypertonic saline-dextran reduces serum biomarker levels and correlates with outcome in severe traumatic brain injury patients [J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26(8): 1227-1240. DOI: 10.1089/neu.2008.0868.
- [18] Ichai C, Payen JF, Orban JC, et al. Half-molar sodium lactate infusion to prevent intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain injured patients: a randomized controlled trial[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(8): 1413-1422. DOI: 10.1007/s00134-013-2978-9.
- [19] Bentsen G, Breivik H, Lundar T, et al. Hypertonic saline (7.2%) in 6% hydroxyethyl starch reduces intracranial pressure and improves hemodynamics in a placebo-controlled study involving stable patients with subarachnoid hemorrhage[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(12): 2912-2917. DOI: 10.1097/01.CCM.0000245665.46789.7C.
- [20] Cottenceau V, Masson F, Mahamid E, et al. Comparison of effects of equiosmolar doses of mannitol and hypertonic saline on cerebral blood flow and metabolism in traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28(10): 2003-2012. DOI: 10.1089/neu.2011.1929.
- [21] Diringner MN, Scaffani MT, Zazulia AR, et al. Effect of mannitol on cerebral blood volume in patients with head injury[J]. *Neurosurgery*, 2012, 70(5): 1215-1218; discussion 1219. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3182417bc2.
- [22] Eskandari R, Filtz MR, Davis GE, et al. Effective treatment of refractory intracranial hypertension after traumatic brain injury with repeated boluses of 14.6% hypertonic saline[J]. *J Neurosurg*, 2013, 119(2): 338-346. DOI: 10.3171/2013.4.JNS.121541.
- [23] Francony G, Fauvage B, Falcon D, et al. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(3):795-800. DOI: 10.1097/CCM.0B013E3181643B41.
- [24] Hartl R, Ghajar J, Hochleuthner H, et al. Hypertonic/hyperoncotic saline reliably reduces ICP in severely head-injured patients with intracranial hypertension [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 1997, 70: 126-129. DOI: 10.1007/978-3-7091-6837-0_39.
- [25] Helbok R, Kurtz P, Schmidt JM, et al. Effect of mannitol on brain metabolism and tissue oxygenation in severe haemorrhagic stroke[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(4): 378-383. DOI: 10.1136/jnnp.2009.
- [26] Huang SJ, Chang L, Han YY, et al. Efficacy and safety of hypertonic saline solutions in the treatment of severe head injury [J]. *Surg Neurol*, 2006, 65(6): 539-546; discussion 546. DOI: 10.1016/j.surneu.2005.11.019.
- [27] Kerwin AJ, Schinco MA, Tepas JJ 3rd, et al. The use of 23.4% hypertonic saline for the management of elevated intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury: a pilot study[J]. *J Trauma*, 2009, 67(2): 277-82. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181acc726.
- [28] Launey Y, Nessler N, Le Maguet P, et al. Effect of osmotherapy on optic nerve sheath diameter in patients with increased intracranial pressure[J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(10): 984-988. DOI: 10.1089/neu.2012.2829.
- [29] Lescot T, Degos V, Zouaoui A, et al. Opposed effects of hypertonic saline on contusions and noncontused brain tissue in patients with severe traumatic brain injury[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(12): 3029-3033. DOI: 10.1097/01.CCM.0000243797.42346.64.
- [30] Major EH, O'Connor P, Mullan B. Single bolus 30% hypertonic saline for refractory intracranial hypertension[J]. *Ir J Med Sci*, 2015, 184(1): 159-165. DOI: 10.1007/s11845-014-1080-9.
- [31] Marshall LF, Smith RW, 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.
- [32] Mendelow AD, Teasdale GM, Russell T, et al. Effect of mannitol on cerebral blood flow and cerebral perfusion pressure in human head injury [J]. *J Neurosurg*, 1985, 63(1): 43-48. DOI: 10.3171/jns.1985.63.1.0043.
- [33] Miller JD, Piper IR, Dearden NM. Management of intracranial hypertension in head injury: matching treatment with cause [J]. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 1993, 57: 152-159. DOI: 10.1007/978-3-7091-9266-5_22.
- [34] Muizelaar JP, Lutz HA 3rd, Becker DP. Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients [J]. *J Neurosurg*, 1984, 61(4): 700-706. DOI: 10.3171/jns.1984.61.4.0700.
- [35] Oddo M, Levine JM, Frangos S, et al. Effect of mannitol and hypertonic saline on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury and refractory intracranial hypertension [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(8): 916-920. DOI: 10.1136/jnnp.2008.156596.
- [36] Rockswold GL, Solid CA, Paredes-Andrade E, et al. Hypertonic saline and its effect on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and brain tissue oxygen [J]. *Neurosurgery*, 2009, 65(6): 1035-1041; discussion 1041-1042. DOI: 10.1227/01.NEU.0000359533.16214.04.
- [37] Roquilly A, Mahe PJ, Latte DD, et al. Continuous controlled-infusion of hypertonic saline solution in traumatic brain-injured patients: a 9-year retrospective study[J]. *Crit Care*, 2011, 15(5): R260. DOI: 10.1186/cc10522.
- [38] Rosner MJ, Coley I. Cerebral perfusion pressure: a hemodynamic mechanism of mannitol and the postmannitol hemogram [J]. *Neurosurgery*, 1987, 21(2): 147-156. DOI: 10.1227/00006123-198708000-00003.
- [39] Sakowitz OW, Stover JF, Sarrafzadeh AS, et al. Effects of mannitol bolus administration on intracranial pressure, cerebral extracellular metabolites, and tissue oxygenation in severely head-injured patients [J]. *J Trauma*, 2007, 62(2): 292-298. DOI: 10.1097/01.ta.0000203560.03937.2d.
- [40] Scaffani MT, Dhar R, Zazulia AR, et al. Effect of osmotic agents on regional cerebral blood flow in traumatic brain injury [J]. *J Crit Care*, 2012, 27(5): 526.e7-e12. DOI: 10.1016/j.jcrc.2011.10.008.
- [41] Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, et al. Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke [J]. *Stroke*, 2002, 33(1): 136-140. DOI: 10.1161/hs0102.100877.
- [42] Schwarz S, Schwab S, Bertram M, et al. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke [J]. *Stroke*, 1998, 29(8): 1550-1555. DOI: 10.1161/01.STR.29.8.1550.
- [43] Soustiel JF, Mahamid E, Chistyakov A, et al. Comparison of moderate hyperventilation and mannitol for control of intracranial pressure control in patients with severe traumatic brain injury—a study of cerebral blood flow and metabolism [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2006, 148(8): 845-851; discussion 851. DOI: 10.1007/s00701-006-0792-7.
- [44] Tseng MY, Al-Rawi PG, Czosnyka M, et al. Enhancement of cerebral blood flow using systemic hypertonic saline therapy

- improves outcome in patients with poor-grade spontaneous subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2007, 107(2): 274-282. DOI: 10.3171/JNS-07/08/0274
- [45] Ware ML, Nemani VM, Meeker M, et al. Effects of 23.4% sodium chloride solution in reducing intracranial pressure in patients with traumatic brain injury: a preliminary study[J]. *Neurosurgery*, 2005, 57(4): 727-736; discussion 727-736. DOI: 10.1227/01.NEU.0000175726.08903.0A.
- [46] Higgins JP, Thompson SG. Controlling the risk of spurious findings from meta-regression[J]. *Stat Med*, 2004, 23(11): 1663-1682. DOI: 10.1002/sim.1752.
- [47] Ichai C, Armando G, Orban JC, et al. Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(3): 471-479. DOI: 10.1007/s00134-008-1283-5.
- [48] 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]. *J Clin Neurosci*, 2016, 27: 68-73. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.08.035.
- [49] Sakellariadis N, Pavlou E, Karatzas S, et al. Comparison of mannitol and hypertonic saline in the treatment of severe brain injuries[J]. *J Neurosurg*, 2011, 114(2): 545-548. DOI: 10.3171/2010.5.JNS091685.
- [50] Vialet R, Albanese J, Thomachot L, et al. Isovolume hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol[J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(6): 1683-1687. DOI: 10.1097/01.CCM.0000063268.91710.DF.
- [51] Battison C, Andrews PJ, Graham C, et al. Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury[J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(1): 196-202; discussion 257-258. DOI: 10.1097/01.CCM.0000150269.65485.A6.
- [52] Harutjunyan L, Holz C, Rieger A, et al. Efficiency of 7.2% hypertonic saline hydroxyethyl starch 200/0.5 versus mannitol 15% in the treatment of increased intracranial pressure in neurosurgical patients—a randomized clinical trial [ISRCTN62699180][J]. *Crit Care*, 2005, 9(5): R530-R540. DOI: 10.1186/cc3767.
- [53] Mangat HS, Chiu YL, Gerber LM, et al. Hypertonic saline reduces cumulative and daily intracranial pressure burdens after severe traumatic brain injury[J]. *J Neurosurg*, 2015, 122(1): 202-210. DOI: 10.3171/2014.10.JNS132545.
- [54] Misra UK, Kalita J, Vajpayee A, et al. Effect of single mannitol bolus in intracerebral hemorrhage[J]. *Eur J Neurol*, 2007, 14(10): 1118-1123. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2007.01918.x.
- [55] Diringner MN, Scaffani MT, Zazulia AR, et al. Cerebral hemodynamic and metabolic effects of equi-osmolar doses mannitol and 23.4% saline in patients with edema following large ischemic stroke[J]. *Neurocrit Care*, 2011, 14(1): 11-17. DOI: 10.1007/s12028-010-9465-8.
- [56] Ye H, Su Y. Hemodynamic effects of mannitol infusion in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. *Acta Cir Bras*, 2013, 28(2): 106-111. DOI: 10.1590/S0102-86502013000200004.
- [57] Al-Rawi PG, Tseng MY, Richards HK, et al. Hypertonic saline in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage improves cerebral blood flow, brain tissue oxygen, and pH[J]. *Stroke*, 2010, 41(1): 122-128. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.560698.
- [58] Jafar JJ, Johns LM, Mullan SF. The effect of mannitol on cerebral blood flow[J]. *J Neurosurg*, 1986, 64(5): 754-759. DOI: 10.3171/jns.1986.64.5.0754.
- [59] Manno EM, Adams RE, Derdeyn CP, et al. The effects of mannitol on cerebral edema after large hemispheric cerebral infarct[J]. *Neurology*, 1999, 52(3): 583-587. DOI: 10.1212/WNL.52.3.583.
- [60] Nath F, Galbraith S. The effect of mannitol on cerebral white matter water content[J]. *J Neurosurg*, 1986, 65(1): 41-43. DOI: 10.3171/jns.1986.65.1.0041.
- [61] Qureshi AI, Suarez JJ, Bhardwaj A, et al. Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema: effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain[J]. *Crit Care Med*, 1998, 26(3): 440-446.
- [62] Videen TO, Zazulia AR, Manno EM, et al. Mannitol bolus preferentially shrinks non-infarcted brain in patients with ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2001, 57(11): 2120-2122. DOI: 10.1212/WNL.57.11.2120.
- [63] Huang Z, Dong W, Yan Y, et al. Effects of intravenous mannitol on EEG recordings in stroke patients[J]. *Clin Neurophysiol*, 2002, 113(3): 446-453. DOI: 10.1016/S1388-2457(02)00012-3.
- [64] Wang X, Arima H, Yang J, et al. Mannitol and outcome in intracerebral hemorrhage: propensity score and multivariable intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial 2 results[J]. *Stroke*, 2015, 46(10): 2762-2767. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009357.
- [65] Bereczki D, Mihalka L, Szatmari S, et al. Mannitol use in acute stroke: case fatality at 30 days and 1 year[J]. *Stroke*, 2003, 34(7): 1730-1735. DOI: 10.1161/01.STR.0000078658.52316.E8.
- [66] Wade CE, Grady JJ, Kramer GC, et al. Individual patient cohort analysis of the efficacy of hypertonic saline/dextran in patients with traumatic brain injury and hypotension[J]. *J Trauma*, 1997, 42(5 Suppl): S61-S65.
- [67] Asehnoune K, Lasocki S, Seguin P, et al. Association between continuous hyperosmolar therapy and survival in patients with traumatic brain injury—a multicentre prospective cohort study and systematic review[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 328. DOI: 10.1186/s13054-017-1918-4.
- [68] Egge A, Waterloo K, Sjöholm H, et al. Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study[J]. *Neurosurgery*, 2001, 49(3): 593-605; discussion 605-606. DOI: 10.1097/00006123-200109000-00012.
- [69] Lennihan L, Mayer SA, Fink ME, et al. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial[J]. *Stroke*, 2000, 31(2): 383-391. DOI: 10.1161/01.STR.31.2.383.
- [70] Martini RP, Deem S, Brown M, et al. The association between fluid balance and outcomes after subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2012, 17(2): 191-198. DOI: 10.1007/s12028-011-9573-0.
- [71] Tagami T, Kuwamoto K, Watanabe A, et al. Effect of triple-h prophylaxis on global end-diastolic volume and clinical outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2014, 21(3): 462-469. DOI: 10.1007/s12028-014-9973-z.
- [72] Kissoon NR, Mandrekar JN, Fugate JE, et al. Positive fluid balance is associated with poor outcomes in subarachnoid hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(10): 2245-2251. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.05.027.
- [73] Muench E, Horn P, Bauhuf C, et al. Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage[J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(8): 1844-1851; quiz 1852. DOI: 10.1097/01.CCM.0000275392.08410.DD.
- [74] Al-Rawi PG, Zygun D, Tseng MY, et al. Cerebral blood flow augmentation in patients with severe subarachnoid haemorrhage[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2005, 95: 123-127. DOI: 10.1007/3-211-32318-X_27.
- [75] Tseng MY, Al-Rawi PG, Pickard JD, et al. Effect of hypertonic saline on cerebral blood flow in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2003, 34(6): 1389-1396. DOI: 10.1161/01.STR.0000071526.45277.44.

- [76] Yamakami I, Isobe K, Yamaura A. Effects of intravascular volume expansion on cerebral blood flow in patients with ruptured cerebral aneurysms[J]. *Neurosurgery*, 1987, 21(3): 303-309. DOI: 10.1227/00006123-198709000-00004.
- [77] Dhar R, Scalfani MT, Zazulia AR, et al. Comparison of induced hypertension, fluid bolus, and blood transfusion to augment cerebral oxygen delivery after subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2012, 116(3): 648-656. DOI: 10.3171/2011.9.JNS11691.
- [78] Italian Acute Stroke Study Group. Haemodilution in acute stroke: results of the Italian haemodilution trial[J]. *Lancet*, 1988, 1(8581): 318-321. DOI: 10.1016/S0140-6736(88)91117-8.
- [79] Dharmasaroja PA. Fluid intake related to brain edema in acute middle cerebral artery infarction[J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7(1): 49-53. DOI: 10.1007/s12975-015-0439-1.
- [80] Jost SC, Diringer MN, Zazulia AR, et al. Effect of normal saline bolus on cerebral blood flow in regions with low baseline flow in patients with vasospasm following subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2005, 103(1): 25-30. DOI: 10.3171/jns.2005.103.1.0025.
- [81] Mori K, Arai H, Nakajima K, et al. Hemorheological and hemodynamic analysis of hypervolemic hemodilution therapy for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 1995, 26(9): 1620-1626. DOI: 10.1161/01.STR.269.1620.
- [82] Kim CY, Paek SH, Seo BG, et al. Changes in vascular responses of the basilar artery to acetylcholine and endothelin-1 in an experimental rabbit vasospasm model[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2003, 145(7): 571-577. DOI: 10.1007/s00701-003-0024-3.
- [83] Ekelund A, Reinstrup P, Ryding E, et al. Effects of iso- and hypervolemic hemodilution on regional cerebral blood flow and oxygen delivery for patients with vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2002, 144(7): 703-712; discussion 712-713. DOI: 10.1007/s00701-002-0959-9.
- [84] Shimoda M, Oda S, Tsugane R, et al. Intracranial complications of hypervolemic therapy in patients with a delayed ischemic deficit attributed to vasospasm[J]. *J Neurosurg*, 1993, 78(3): 423-429. DOI: 10.3171/jns.1993.78.3.0423.
- [85] Tanabe T, Saitoh T, Tachibana S, et al. Effect of hyperdynamic therapy on cerebral ischaemia caused by vasospasm associated with subarachnoid haemorrhage[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 1982, 63(1-4): 291-296. DOI: 10.1007/BF01728884.
- [86] Kurtz P, Helbok R, Ko SB, et al. Fluid responsiveness and brain tissue oxygen augmentation after subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2014, 20(2): 247-254. DOI: 10.1007/s12028-013-9910-6.
- [87] Mutoh T, Kazumata K, Terasaka S, et al. Early intensive versus minimally invasive approach to postoperative hemodynamic management after subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2014, 45(5): 1280-1284. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.004739.
- [88] Mutoh T, Kazumata K, Terasaka S, et al. Impact of transpulmonary thermodilution-based cardiac contractility and extravascular lung water measurements on clinical outcome of patients with Takotsubo cardiomyopathy after subarachnoid hemorrhage: a retrospective observational study[J]. *Crit Care*, 2014, 18(4): 482. DOI: 10.1186/s13054-014-0482-4.
- [89] Tagami T, Kuwamoto K, Watanabe A, et al. Optimal range of global enddiastolic volume for fluid management after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multicenter prospective cohort study[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(6): 1348-1356. DOI: 10.1097/CCM.000000000000163.
- [90] Yoneda H, Nakamura T, Shirao S, et al. Multicenter prospective cohort study on volume management after subarachnoid hemorrhage: hemodynamic changes according to severity of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm[J]. *Stroke*, 2013, 44(8): 2155-2161. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001015.

(收稿日期:2018-09-08)

中華醫學會