

高渗盐水治疗家兔大脑中动脉栓塞的颅内高压的实验研究

李莉¹⁾, 李国晖²⁾, 杨燕²⁾, 尧雪州¹⁾

(1) 云南中医学院基础学院, 云南昆明 650500; 2) 云南中医学院第一附属医院放射科, 云南昆明 650021)

[关键词] 目的 探讨高渗盐水治疗家兔大脑中动脉栓塞的颅内高压的效果. 方法 选用符合普通级的实验家兔 30 只, 随机分成 3 组, 每组 10 只, 分别给以 7.5% NaCl、23.4% NaCl 和 25% 甘露醇, 测定并比较不同处理组的颅内压及脑组织含水量情况. 结果 在造模前, 3 个处理组颅内压相同无统计学差异 ($P > 0.05$), 3 组的基础颅内压均在 9 mmHg 左右. 3 组分别给以不同液体 30 min 后, HS-1 组颅内压稍有变化无统计学差异 ($P > 0.05$), 另 2 组 HS-2 组和 MNT 组颅内压较造模前明显降低 ($P < 0.05$), 另外, HS-2 组和 MNT 组给药前后的颅内压差值无统计学差异 ($P > 0.05$), 而两者给药前后的颅内压差值均高于 HS-1 组 ($P < 0.05$). HS-2 组和 MNT 组脑组织含水量相同无统计学意义 ($P > 0.05$), 2 组脑组织含水量均高于 HS-1 组 ($P < 0.05$). 结论 23.4% NaCl 溶液能产生与 20% 甘露醇相似的降颅内高压效应, 高渗盐水可以替代甘露醇用于降低颅内高压, 但是在给药时, 应当采用比甘露醇更高的渗透摩尔浓度和使用较高的剂量.

[关键词] 高渗盐水; 大脑中动脉栓塞; 动物实验; 家兔

[中图分类号] R364.1*7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2013) 02 - 0023 - 04

Hypertonic Saline in Treatment of Rabbits with Intracranial Hypertension Induced by Cerebral Medium Sized Artery Embolization

LI Li¹⁾, LI Guo-hui²⁾, YANG Yan²⁾, YAO Xue-zhou¹⁾

(1) School of Basic Medicine, Yunnan College of Traditional Chinese Medicine, Kunming Yunnan 650500; 2) No.1 Affiliated Hospital of Yunnan College of Traditional Chinese Medicine, Kunming Yunan 650021, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of hypertonic saline in treatment of rabbits with intracranial hypertension induced by cerebral medium sized artery embolization. **Methods** Thirty rabbits were randomly divided into three groups, each group of 10 rabbits. 7.5% NaCl, 23.4% NaCl and 25% mannitol were given to rabbits in three groups, respectively, then the intracranial pressure and cerebral tissue water content of rabbits in three groups were determined and compared. **Results** There was no significant difference in the intracranial pressure among three groups before modeling ($P > 0.05$), and the basic value of intracranial pressure in three groups was about 9 mmHg. 30min after giving different liquids, the intracranial pressure of rabbits in HS-1 group had slight change but had no significant difference ($P > 0.05$); the intracranial pressure of rabbits in other two groups (HS-2 group and the MNT group) was significantly lower than before modeling ($P < 0.05$); and the intracranial pressure value in HS-2 and MNT group had no significant difference between before and after treatment ($P > 0.05$), while the intracranial pressure differential values between before and after treatment were higher than the HS-group 1 ($P < 0.05$). The brain tissue water content had no statistically significant difference between HS-2 group and MNT group ($P > 0.05$), but was higher in HS-2 group and MNT group than HS-1 group ($P < 0.05$). **Conclusion** 23.4%

[基金项目] 云南省教育厅科学研究基金资助项目 (2012Y065)

[作者简介] 李莉 (1977~), 女, 云南师宗县人, 医学硕士, 讲师, 主要从事生理学教学与科研工作.

[通讯作者] 尧雪州. E-mail:260415769@qq.com

NaCl solution has similar effect to 20% mannitol in reducing intracranial hypertension, hypertonic saline can substitute mannitol to reduce intracranial hypertension, but the administration osmolality and doses should be higher than mannitol.

[Key words] Hypertonic saline; Cerebral medium sized artery; Animal experiments; Rabbit

大脑中动脉栓塞是一种严重的脑血管病,它可以造成短时间内脑组织缺血缺氧,细胞水肿,脑容量增大,经常可以导致颅内高压.继发的颅内高压可进一步降低脑的灌注压,加重脑缺血,并且严重的颅内高压会导致脑疝而致患者的呼吸和循环衰竭.因此,降低颅内高压是大脑中动脉栓塞后需要解决的重要临床课题.建立跨血脑屏障的渗透梯度可以减少脑组织含水量从而降低颅内压,高渗盐水是一种重要的脱水剂,而且临床上使用高渗盐水治疗颅内高压也得到了有一些有意义的结果^[1,2],本研究旨在利用兔大脑中动脉栓塞模型来进一步研究高渗盐水在治疗大脑中动脉栓塞引起的颅内高压的效果.

1 材料与方法

1.1 实验动物

家兔 30 只,雌雄不限,体重 (2.42 ± 0.22) kg,由昆明医科大学实验动物中心提供,实验动物使用许可证:SYXK(滇)K2011-0011.排除术中大出血等危及兔子生命及其他对实验效果有影响的兔子.

1.2 大脑中动脉栓塞模型的制作

自兔耳缘静脉注射戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉,麻醉生效后,剪毛并颈部皮下注射利多卡因局麻后,取右侧颈部直切口,分离出右颈总动脉,切断该侧舌骨肌,分离出颈内、外动脉,结扎颈外动脉各分支及枕动脉,自颈外动脉逆行插管至颈总动脉分叉处.取血 1 mL,加入 1.3 IU 凝血酶,制成长 0.7 mm、直径 0.5 mm 的红色血栓,用动脉夹暂时夹闭颈总动脉,将栓子自导管注入颈内动脉.进行 CT 颈内动脉血管造影(CTA),以 MCA 不显影表明模型制备完毕.

1.3 动物分组及高渗盐水治疗

家兔随机分成 3 组,每组 10 只兔子.其中:治疗组给予 7.5% NaCl 溶液 2.2 mL/kg (HS-1 组)和 23.4% NaCl 溶液 2.2 mL/kg (HS-2 组);对照组给予 25% 甘露醇 5 mL/kg (MNT 组).甘露醇和 7.5% NaCl 溶液采用不同的注射剂量是为了确保单位体重的家兔在体内能获得等

渗透摩尔浓度的溶质.栓塞 30 min 后静脉给

药,所有溶液均在 2 min 内注射完毕.

1.4 颅内压监测

以 XSZ22 型显微手术电钻颅骨钻孔,骨窗直径 3 mm,硬脑膜保持完整.将 ALC2MPA 型多道生物信号分析系统的颅内压探头由骨窗处向前方置于颅骨下硬脑膜外,用医用耳脑胶封闭颅骨与硬脑膜之间的缝隙,骨瓣复位.自凝牙托水泥封闭骨窗.每组动物分别于造模前、造模后给药前和给药 30min 后行颅内压监测,每次取 0.5 min 内 3 次测定的平均值.

1.5 脑含水量测定

各组动物于颅内压监测结束后,即断头处死,迅速开颅取脑,剪去硬脑膜,于中脑水平切断,经纵裂将大脑均匀切为左右两半,滤纸吸干表面液体,分称两半球湿重(室温 17~20 °C,湿度 55%~85%).将脑组织在电热恒温箱 (100 ± 2) °C 中放置 48h 烘干至恒重,再分称两半球干重.按公式计算脑含水量:

$$\text{脑含水量} = \frac{\text{湿重} - \text{干重}}{\text{湿重}} \times 100\%$$

1.6 统计学分析

计量数据采用均数 \pm 标准差 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,使用 SPSS 统计软件进行统计分析,采用 One-Way ANOVA 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$.

2 结果

2.1 对颅内压的影响

在造模前,3 个处理组颅内压相同差异无统计学意义 ($P > 0.05$),3 组的基础颅内压均在 9 mmHg 左右.3 组在造模成功后,即大脑中动脉栓塞后,颅内压较造模前均明显升高 ($P < 0.05$),升高幅度约 8 mmHg.3 组分别给以不同液体 30 min 后,颅内压出现了不同的变化,其中,HS-1 组颅内压稍有变化无统计学差异 ($P > 0.05$),另 2 组 HS-2 组和 MNT 组颅内压较造模前明显降低 ($P < 0.05$),为观察比较 3 组不同处理后颅内压的变化,以每只兔子给药前后的颅内压差值为变量做方差分析,HS-2 组和 MNT 组给药前后的颅内压差值无统计学差异 ($P > 0.05$),而两者给药前后的颅内压差值均高于 HS-1 组 ($P < 0.05$),见表 1.

2.2 对脑水肿的影响

颅内压监测结束后进行脑组织含水量测定, 经比较, HS-2组和MNT组脑组织含水量相同无

统计学意义($P > 0.05$), 而2组脑组织含水量均高于HS-1组($P < 0.05$), 这和3组分别给以不同液体后, 颅内压变化的差异类似, 见表2.

表1 3个处理组颅内压比较 [(mmHg), $\bar{x} \pm s$]

Tab. 1 Comparison of the intracranial pressure among three groups [(mmHg), $\bar{x} \pm s$]

组别	n	造模前	造模后给药前	给药 30 min 后	给药前后差值
HS-1 组	10	9.05 ± 1.22*	17.32 ± 3.35	15.13 ± 2.57	3.15 ± 1.02
HS-2 组	10	8.82 ± 1.01*	17.58 ± 2.18	8.75 ± 1.85 [△]	8.72 ± 2.05 [△]
MNT 组	10	9.11 ± 1.57*	16.99 ± 2.14	9.20 ± 1.93 [△]	7.84 ± 1.63 [△]

与造模后给药前比较, * $P < 0.05$, 与HS-1组比较, [△] $P < 0.05$.

表2 3个处理组脑组织含水量比较 [(%), $\bar{x} \pm s$]

Tab. 2 Comparison of the cerebral tissue water content among three groups [(%), $\bar{x} \pm s$]

组别	n	脑组织含水量
HS-1 组	10	84.63 ± 7.07
HS-2 组	10	75.18 ± 7.85 [△]
MNT 组	10	76.27 ± 6.32 [△]

与HS-1组比较, [△] $P < 0.05$

3 讨论

3.1 动物模型的建立

为保证研究结果的可靠性, 需要建立稳定可靠的脑梗死动物模型. 但由于猫和狗的颅内外交通动脉发达, 不易形成脑梗死, 若发生脑梗死则其范围变异较大, 使用猫和狗制作栓塞模型意义不大. 而兔脑血液循环与人脑供血系统相似, 另外兔还具有易于饲养, 便于操作, 手术后死亡率低, 存活时间长, 有利于进行较长时间的观察和实验等优点^[3,4], 所以本研究选择兔建立大脑中动脉栓塞模型.

动物栓塞模型中所用栓子多为自体血栓, 有的学者采用不同方法制作静脉血自凝血栓, 有的则制作动脉性血栓. 而有的学者采用抽取动物全血, 加入凝血酶的方法制作血栓, 更为简便. 本实验参考各种血栓制作的优缺点, 采用动物全血加入凝血酶的方法制作血栓, 方法如上述. 待血栓(栓子)制作完成后, 血栓的引入多采用颈总动脉穿刺注入或经颈外动脉插管至颈总动脉, 在关闭颈总动脉的前提下, 经导管注入, 形成动脉栓塞模型.

3.2 高渗盐水的降颅压作用

急性的颅内压力增高往往是由于各种病因导致血液中的水分透过血脑屏障进入脑内, 而颅腔容积相对恒定, 脑组织体积不能扩展, 积聚的水分就会造成颅内高压, 所以, 清除这些水分是降低颅内高压的有效手段. 一直以来, 甘露醇被临床作为降颅

内高压的“金标准”, 但它引起的一些副作用使近来越来越多的人倾向于使用高渗盐水来替代, 可是如何使用高渗盐水的浓度、剂量等却一直没有统一的标准, 这也造成了目前高渗盐水临床应用的不确定和多样化. 有的学者综合格拉斯哥评分和神经学症状, 通过对颅脑损伤、颅内高压患者的研究, 认为高渗盐水对颅内高压的临床疗效不确定. 一些学者则对高渗盐水的疗效持肯定态度, 认为更高渗透摩尔浓度的23.4% NaCl溶液能产生与20%甘露醇相似的降颅内高压效应, 高渗盐水可以替代甘露醇用于降低颅内高压, 但是在给药时, 应当采用比甘露醇更高的渗透摩尔浓度和使用较高的剂量, 这样才能充分发挥它降颅内高压的效应^[5,9].

但上述研究未在大脑中动脉栓塞模型中验证过. 由于各种脑部疾病所造成的血脑屏障损坏程度及损坏形式不同, 以及各种疾病的病理生理过程的差异, 所以需要在脑血管疾病的模型验证上述研究成果, 为临床在脑梗或脑栓塞患者使用高渗盐水降颅压提供实验依据. 笔者的研究通过在大脑中动脉脑栓塞动物模型上分别给予7.5% NaCl溶液、23.4% NaCl溶液和20%甘露醇, 结果显示, 20%甘露醇在给药后能显著地促进水分的重吸收, 降低脑的含水率, 进而降低颅内压; 而7.5% NaCl溶液作用却不明显, 20%甘露醇降颅内高压的效果要好于等渗透摩尔浓度的高渗盐水. 而采用更高渗透摩尔浓度的高渗盐水即23.4% NaCl溶液后, 能产生与20%甘露醇相似的降颅内高压效应, 说明高渗盐水可以替代甘露醇用于降低颅内高压, 但是在给药时, 应当采用比甘露醇更高的渗透摩尔浓度和使用较高的剂量, 这样才能充分发挥它降颅内高压的效应.

因此, 在脑动脉栓塞等原因导致的脑梗死患者中, 使用高渗盐水降颅内压理论上是完全可行

的. 当然, 还需要进一步研究证实其安全性.

[参考文献]

- [1] 胡涛, 曾祥富, 张晓海, 等. 高渗盐水降低颅脑损伤后高颅内压的临床效果观察[J]. 中国临床神经外科杂志, 2010, 15(05):305-306.
- [2] 管宇航, 沈峰, 潘庆刚, 等. 7.5%高渗盐水与20%甘露醇治疗颅高压的对比研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2009, 30(3):261-262.
- [3] 秦川. 医学实验动物学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:257-259.
- [4] 梁楠, 王仙凤, 张晓. 颅脑损伤动物模型的制备及评价[J]. 创伤外科杂志, 2008, 10(4):376-378.
- [5] 刘书琴, 章科娜, 郑慧霞, 等. 甘露醇和高渗盐水缓解家兔颅内高压的效果比较[J]. 浙江大学学报(医学版), 2012, 41(2):166-170.
- [6] 贾宏彬, 朱四海, 周志强, 等. 高渗盐水复合液对兔颅脑损伤后颅内压及脑水肿的实验研究[J]. 医学研究生学报, 2009, 22(4):359-362.

(2012-12-04 收稿)

(上接第22页)

[参考文献]

- [1] YUAN J X, ALDINGERAM, JUHASZOVAM, et al. Dysfunctional voltagegated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension[J]. Circulation, 1998, 98 (14):1 400-1 406.
- [2] GOMBERG MAITLANDM, OLSCHESKI H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Respir J, 2008, 31:891.
- [3] MATA-GREENWOOD E, MEYRICK B, SOIFER S J, et al. Expression of VEGF and its receptors Flt-1 and Flk-1/KDR is altered in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003, 285(1): 222-231.
- [4] UNGER E C, MCCREERY T P, SWEITZER R H, et al. Ultrasound enhances gene expression of liposomal transfection[J]. Invest Radiol, 1997, 32(12):723-727.
- [5] LAWRIE A, BRISKEN A F, FRANCIS S E, et al. Microbubble-enhanced ultrasound for vascular gene delivery [J]. Gene therapy, 2000, 7:2 023-2 027.
- [6] 程文, 张青萍, 贡雪灏, 等. 超声引导下瘤体内注入超声造影剂和p53基因治疗大鼠肝癌的初步研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2004, 13(7):543-546.

(2012-12-07 收稿)

版权声明

本刊已许可中国学术期刊(光盘版)电子杂志社在中国知网及其系列数据库产品中以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播本刊全文, 作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意编辑部上述声明.

《昆明医科大学学报》编辑部