

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2018.04.001

· 专题 ·

脱水剂在急性脊髓损伤中的应用进展

张超^{1,2a,3,4}, 李建军^{1,2a,3,4}, 杨德刚^{1,2a,3,4}, 杨明亮^{1,2a,3,4}, 杜良杰^{1,2a,3,4}, 张文豪^{1,2a,3,4}, 刘长彬^{1,2a,3,4},
李大鹏^{1,2a,3,4}, 胡安明^{1,2b}, 秦川^{1,2a,3,4}

1.首都医科大学康复医学院,北京市 100068; 2.中国康复研究中心北京博爱医院, a. 脊柱脊髓神经功能重建科; b. 神经外科,北京市 100068; 3.北京脑重大疾病研究院神经损伤与修复研究所,北京市 100068; 4.北京市神经损伤与康复重点实验室,北京市 100068

通讯作者:李建军。E-mail: crrc100@163.com

基金项目: 1. 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金项目(No. 2016CZ-4); 2. 中国康复研究中心课题(No. 2012-1; No. 2013-7)

摘要

急性脊髓损伤(ASCI)可分为原发性损伤和继发性损伤。脊髓水肿对脊髓继发性损伤的发展至关重要。脊髓水肿主要分为细胞毒性水肿和血管源性水肿。脱水剂在 ASCI 后水肿的治疗中作用明显。本文主要介绍甘露醇、高渗盐水、甘油果糖、呋塞米、人血白蛋白、白藜芦醇等脱水剂在 ASCI 治疗中的应用进展。

关键词 脊髓损伤; 水肿; 脱水剂; 综述

Application Progress of Dehydrating Agent in Acute Spinal Cord Injury (review)

ZHANG Chao^{1,2a,3,4}, LI Jian-jun^{1,2a,3,4}, YANG De-gang^{1,2a,3,4}, YANG Ming-liang^{1,2a,3,4}, DU Liang-jie^{1,2a,3,4}, ZHANG Wen-hao^{1,2a,3,4}, LIU Chang-bin^{1,2a,3,4}, LI Da-peng^{1,2a,3,4}, HU An-ming^{1,2b}, QIN Chuan^{1,2a,3,4}

1. Capital Medical University School of Rehabilitation Medicine, Beijing 100068, China; 2. a. Department of Spinal and Neural Function Reconstruction, b. Department of Neurosurgery, Beijing Bo'ai Hospital, China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China; 3. Center of Neural Injury and Repair, Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing 100068, China; 4. Beijing Key Laboratory of Neural Injury and Rehabilitation, Beijing 100068, China

Correspondence to LI Jian-jun. E-mail: crrc100@163.com

Supported by Special Fund Project for Basic Scientific Research Business of Central Public Scientific Research Institute (No. 2016CZ-4) and China Rehabilitation Research Center Project (No. 2012-1; No. 2013-7)

Abstract

Acute spinal cord injury (ASCI) can be divided into primary injury and secondary injury. Spinal cord edema is important for the development of secondary injury after ASCI. Spinal cord edema can be mainly divided into cytotoxic edema and angioedema. The application of dehydrating agents in the treatment of acute spinal cord injury is obvious. This article described the application of mannitol, hypertonic saline, glycerol fructose, furosemide, human serum albumin, resveratrol and other dehydrating agents in the treatment of ASCI.

Key words: spinal cord injury; edema; dehydrating agent; review

[中图分类号] R651.2 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2018)04-0373-05

[本文著录格式] 张超, 李建军, 杨德刚, 等. 脱水剂在急性脊髓损伤中的应用进展[J]. 中国康复理论与实践, 2018, 24(4): 373-377.

CITED AS: Zhang C, Li JJ, Yang DG, et al. Application progress of dehydrating agent in acute spinal cord injury (review) [J]. Chin J Rehabil Theory Pract, 2018, 24(4): 373-377.

急性脊髓损伤(acute spinal cord injury, ASCI)是一种常见的严重和中枢神经系统疾病, 具有高发生率、高死亡率、高致残率和高耗费性的特点^[1-3]。根据神经损伤的种类, ASCI可分为原发性损伤和继发性损伤。原发性损伤的程度由受伤时所承受

作者简介:张超(1989-),男,汉族,山东临沂市人,博士研究生,主要研究方向:脊柱脊髓损伤的康复与治疗。通讯作者:李建军(1962-),男,汉族,教授,主任医师,博士、博士后导师,主要研究方向:骨科及脊柱脊髓损伤的康复与治疗。

<http://www.cjrtponline.com>

的扭转力、压缩力和神经横断程度所决定,包括机械性压迫、出血、电解质平衡紊乱等,其产生的神经损伤是不可逆的;原发性损伤后伴发的微循环障碍,缺血水肿,血脊髓屏障障碍,脂质过氧化,轴突脱髓鞘,自由基生成,离子通路受损,神经细胞凋亡,肿瘤坏死因子- α 等炎症因子被激活,microRNA 表达,星形胶质细胞及小胶质细胞的增殖、活化、迁徙等,会导致瘢痕形成并继发细胞毒性。持续的脊髓缺血缺氧及代谢紊乱,不利于神经元及轴突的再生,最终导致继发性脊髓损伤^[4-10]。

1 脊髓水肿的分类

1.1 细胞毒性水肿

继发性损伤的水肿和能量代谢系统障碍可引起一系列放大效应。ASCI 后首先损伤中心会出血,随即发生肿胀,之后损伤区域微循环发生障碍,然后出现细胞毒性水肿。细胞毒性水肿主要和脊髓神经细胞的离子泵功能障碍有关。缺血后数分钟,脊髓神经细胞的 ATP 生成明显减少,依赖 ATP 工作的钠钾泵出现功能失常,钠离子滞留在细胞内,细胞内渗透压升高,细胞外间隙的水分子进入细胞内,造成细胞肿胀^[9]。

1.2 血管性水肿

细胞毒性水肿、血脊髓屏障破坏和电解质紊乱等,导致内皮选择性渗透改变,形成血管性水肿,血浆从血管内漏出到细胞外间隙。血管性水肿可降低脊髓血流量,损伤区域活性因子的释放使微循环障碍加重,血管舒缩反应障碍会导致毛细血管通透性增加,引起血管内红细胞聚集,血小板激活,导致受损的脊髓进一步缺血缺氧并发生严重水肿^[10]。

1.3 白质水肿

脊髓组织水肿最先发生在损伤中心,并从中心逐渐向周边扩散并影响白质,形成白质水肿。白质水肿在软脊膜的约束下,髓内压会增高,进一步影响脊髓内微循环。白质水肿和脊髓低灌注将促进继发性组织损伤^[10]。

水肿形成可能会导致损伤部位的髓内压升高^[11]。另外水道蛋白及神经肽 P 物质也在脊髓水肿中起作用^[12-13]。目前临床上还没有有效逆转脊髓水肿的方法,所以在急性损伤时早期的治疗显得尤为重要。ASCI 主要包括急诊减压手术和非手术治疗(糖皮质激素、脱水剂、神经节苷脂、干细胞移植、中药提取物、高压氧与亚低温治疗等)^[14-16]。本文主要介绍应用脱水剂对 ASCI 后脊髓水肿进行治疗,以减轻脊髓水肿导致的继发性损伤,改善预后。

2 脱水剂的种类及应用

医用脱水剂根据其作用原理可分为渗透性脱水剂、利尿剂、中药及其他药物。渗透疗法目前是控制颅内压增高、减轻脑水肿的有效方法,包括甘露醇、高渗盐水、白蛋白以及甘油果糖等。每种药物都有其不同的疗效。甘露醇作为一种高渗性组织脱水剂,是临床治疗脑外伤后颅内压增高的标准药物。尽管甘露醇仍是不可缺少的治疗药物,但是其副作用越来越受到重视。高渗盐水、复方甘油、甘油果糖、利尿剂、白蛋白等药物正不断显现出优势,但还需要通过设计严格的随机双盲实验

来证实其安全性、有效性,探求更加合理的适应症^[17-27]。

脱水疗法是临床上减轻 ASCI 脊髓水肿的常用措施,可减轻脊髓的细胞毒性水肿、血管源性水肿及白质水肿。高渗脱水剂和利尿剂等可增加尿量,减少受损脊髓细胞外液中的多余水分,对损伤脊髓的功能恢复有利^[18,20,26-30]。

2.1 甘露醇

甘露醇作为一种高渗性的组织脱水剂,可以提高所到达部位渗透压,与周围组织形成一定的渗透压梯度而脱水。临床上甘露醇广泛应用于多个系统的疾病,如脑水肿、急性肾衰、加速毒物及药物从肾脏的排泄等,还可应用于梅尼埃病、粘连性肠梗阻、老年性便秘、控制眼高血压、急性胰腺炎、面神经炎、慢性胃炎等^[28]。20%甘露醇因其作用强、排泄快,绝大多数情况下是临床治疗脑外伤后颅内压增高的标准药物^[22]。

目前动物实验研究证实,甘露醇能够有效增加血脑屏障的通透性,其作用可逆,可能与渗透性开放血脑屏障(包括紧密连接开放和胞饮作用增强)有关^[31-32]。由于血脑屏障的存在,抗生素、神经干细胞等药物很难进入脑内,甘露醇可使这些药物顺利到达脑内,发挥药物的治疗作用。另外甘露醇快速滴注脱水降压,缓慢滴注可以清除自由基^[19]。该药物通过在脑血管内外形成渗透浓度梯度,降低脑组织水分含量进而降低脑组织体积来缓解颅内压升高。甘露醇还参与抑制脑脊液分泌、加速脑脊液循环等过程,进一步降低颅内压。

甘露醇作用于脊髓水肿的原理与降低颅内压类似。甘露醇能使神经细胞水分向血循环内转移,有减轻脊髓水肿的作用,减轻脊髓的血管性水肿,并且能消除组织中自由基,使细胞免受脂质过氧化损害,减轻细胞毒性水肿,同时减轻白质水肿^[21]。Baysefer 等^[19]在 Sprague-Dawley 大鼠的随机分组实验中发现,20%甘露醇 2 g/kg 有显著改善神经结构和预防脊髓损伤的作用。甘露醇为目前临床上首选的高渗性药物,成年人在 ASCI 的早期(越早越好,最好是损伤 6 h 内)给予 20%甘露醇 250 ml 静脉滴注,每 6~8 小时 1 次,连用 2~3 d,然后改为每天 2 次、持续 5~7 d,临床上取得良好效果^[18-19]。

甘露醇可以作为一种选择治疗脊髓损伤后患者的胃肠功能障碍,如肠梗阻、便秘、大便失禁、腹胀等,恢复其胃肠功能^[28]。

在应用 20%甘露醇后,部分患者的颅内压并未下降反而逐渐升高。甘露醇的这种反跳现象在基础研究也有发现。有学者认为,颅脑损伤后血脑屏障被部分破坏,在此状态下应用甘露醇后,它可通过受损的屏障积聚在受损区域。由于存在反弹现象且长期大量使用可造成低钠血症和血尿,故其使用时间一般推荐 ≤ 5 d,不宜长期使用;另外由于迅速增加的血容量会导致心脏负荷增大,心功能不全的患者须慎用;由于甘露醇主要通过肾脏排泄并起作用,已确诊急性或慢性肾功能衰竭的患者禁用^[20,35-39]。

2.2 高渗盐水

高渗盐水因起效迅速、作用持久、促循环更稳定等优点,已被临床重视。高渗盐溶液与甘露醇有部分相似的作用,例如

通过形成渗透浓度差、降低脑组织含水量,降低颅内压;同时高渗盐水可改善脑灌注压,对改善急性脑外伤患者的预后起一定的作用。但是,高渗盐水也因其不同于甘露醇的特点而广受关注。高渗盐水不在病灶中累积,可在较长时间内维持有效的渗透浓度梯度,这种特点被认为是高渗盐水降低脑外伤所致的颅内压增高时极少出现无效现象,并且当甘露醇出现反跳的患者改用高渗盐水后仍然有效的机制之一^[21]。高渗盐水可以改善脑外伤患者的血管内皮功能,增加脑灌注压^[40]。Scalfani等^[41]的研究发现,高渗盐水可减少脑外伤所致的病灶周围水肿脑组织的体积,改善水肿周围脑组织的氧分压。高渗盐水控制脑外伤患者颅内压的同时,也降低神经损伤标志物S100B的含量,提示高渗盐水可能减轻脑外伤后的继发性损伤。使用高渗盐水的主要不良反应为血钠升高,经对症处理后可以恢复^[22]。

美国心脏协会和美国卒中协会指南已明确推荐高渗盐水为降颅压首选药物之一,但在给药浓度、给药剂量、给药方式和给药时机的选择上尚无统一意见,这也是限制其临床使用的重要因素。目前使用较多的给药浓度包括7.5%、10%、15%、23.4%,但并无可靠的研究认为高渗盐水降颅压具有浓度或剂量依赖性^[33],对于颅内压增高并发低钠血症、低血容量或肾功能不全者,存在甘露醇应用禁忌者,根据患者水电解质水平,可首选高渗盐水,其可以升高血钠和增加血容量。甘露醇和高渗盐水交替使用可能是比较合理的用法,高渗盐水可抵消甘露醇的电解质紊乱及低血容量风险,甘露醇可减轻高渗盐水的高钠风险^[42]。

高渗盐水通过在细胞和血管之间形成渗透压差使颅内压下降。此外,改善脑血流量和增加氧气输送会引起代偿性血管收缩并降低脑血容量,从而进一步降低颅内压。近年来高渗盐水用于治疗ASCI的研究也受到重视,但脊髓损伤中使用高渗盐水的研究很少。尽管大多数研究报道了高渗盐水对行为和组织病理学结果的积极影响,但并没有导致高渗盐水在SCI临床和基础研究中的广泛使用^[30,43-46]。Nout等^[30]的动物实验证实,5%高渗盐水可减轻脊髓损伤大鼠的脊髓肿胀和水肿。这些表明,高渗盐水将改善脊髓血流,减轻脊髓血管性水肿,如同高渗盐水改善脑水肿的脑灌注一样^[44-49]。

同治疗脑水肿相似,高渗盐水可减轻脊髓细胞毒性水肿及血管性水肿,同时高渗盐水作用于ASCI时应注意血钠监测,给药浓度、给药剂量、给药方式和给药时机需进一步的循证医学验证。

2.3 白蛋白

人血白蛋白是健康人血浆中含量最多的一种蛋白质,有多种功能。人血白蛋白在血液中有重要生理功能,临床上人血白蛋白主要应用于:①外伤导致的失血性休克;②脑损伤导致的颅内压升高;③肝、肾疾病所致的水肿或腹水;④低蛋白血症的防治;⑤新生儿高胆红素血症等。

白蛋白的作用机制主要是通过增加血浆的胶体渗透压,使细胞和组织间隙的液体向血管内转移,减轻脑水肿。人血白蛋白半衰期长,能保持较长时间的脱水效果^[42]。人血白蛋白能提

高血浆胶体渗透压,使脑组织间液自由水分进入循环,联合甘露醇及呋塞米能将血管中水分排出体外,从而达到持久减轻脑水肿、降低颅内压的作用,相对平稳地保持脱水状态,防止颅内压反弹,减少神经细胞损伤^[23]。白蛋白具有抗氧化作用,通过抑制内源性过氧化物酶和阻断外源性过氧化物,有效地清除损伤病理反应区的氧自由基,防止氧自由基对膜脂质等的过氧化作用^[50];还能够维持血容量的稳定,人体胶体渗透压的70%~80%由白蛋白维持,白蛋白不能自由进出血管壁,所以对维持胶体渗透压、血容量及水平衡起重要作用,每克白蛋白可保留18 ml循环水,输入10 g白蛋白就可以扩容200 ml;稳定的血容量可以保护脑组织,减少并发症的发生。

白蛋白作用于脊髓损伤的机制同样包括提高血浆胶体渗透压、维持血容量、转运多种小分子物质、解毒和再处理有害代谢物质、抗氧化及自由基清除等,减轻脊髓细胞毒性水肿及血管源性水肿。对于无骨折脱位脊髓损伤患者,20%人血白蛋白是首选的脱水剂,不但可明显减轻脊髓水肿,还可以补充营养,具有排除脊髓损伤组织中过多水分的作用,而且不会引起电解质紊乱等并发症^[14-15]。

对人血白蛋白严重过敏者慎用,高血压、急性心脏病、正常血容量及高血容量的心理衰竭、严重贫血、肾功能不全者等患者,在使用人血白蛋白时应该注意不要过度使用,否则会造成脱水、机体循环负荷增加、充血性心力衰竭和肺水肿^[50]。

2.4 复方甘油和甘油果糖

甘油、果糖及氯化钠按照一定配比制成的溶液称为甘油果糖,因其进入血脑屏障和达峰时间长,降低颅压的作用较甘露醇更持久。研究显示,甘油果糖具有抗氧化、改善微循环、增强红细胞变形能力、提供能量等作用,这对改善脑水肿及继发的颅内压升高均有潜在作用,甘油果糖单独应用或联合应用均显示出益处。甘油果糖作用于脊髓,同样能减轻细胞毒性水肿和血管性水肿。但此类药物的作用远远不及甘露醇直接、快速,对急性脑水肿,特别是正在或已经发生脑疝患者的抢救,需要在临床使用时机方面加以注意。

复方甘油是甘油和氯化钠的灭菌水溶液配比而成。药理作用与甘露醇类似,同属高渗性脱水剂,但其副作用较少,不会发生反弹、电解质平衡紊乱、肾毒性等,可用于心肾功能不全的脑水肿患者;其效果缓和持久,解决了慢性颅内压升高患者不能长期应用脱水剂的问题,对于有占位性水肿体征的患者,本药可作为首选治疗用药;成人剂量通常为10%复方甘油500 ml,每天1~2次,速度2 ml/min;由于静脉输注过快可出现血红蛋白尿,故应严格控制滴速,临床上约1%患者可能有血尿或血红蛋白尿发生,立即停药后可很快消失,恢复后可继续使用^[24,51]。

另外一种在临床上得到应用的脱水剂为甘油,其进入人体后,一部分在肝脏内转化为葡萄糖,可提供一定热量;另一部分由肾脏排出,促进利尿,从而减轻脊髓损伤处水肿。

2.5 利尿剂

利尿药也是神经外科经常使用的脱水药之一。既往常用利

尿剂为呋塞米, 新近研究提示与呋塞米相比, 新型利尿剂托拉塞米在改善脑水肿和颅内压方面更具有优势, 后者对肾脏自身代谢的影响更小, 作用更缓和。但其详细作用机制和临床疗效仍待进一步研究^[23]。

呋塞米可通过阻碍髓袢升支髓质部和皮质部对氯、钠离子的重吸收, 抑制尿的浓缩功能, 导致氯、钠、钾离子和水分随尿液大量排出, 进而形成强大的利尿作用, 减轻脑水肿及脊髓细胞毒性水肿; 静脉使用 1 d 的用量最高可达 120 mg, 一般多与甘露醇合用, 可增强相互间的降颅压作用; 由于不明显增加心脏负荷, 对有心脏功能不全的患者可酌情使用; 呋塞米利尿作用迅速、强大, 需特别检测电解质, 避免过度利尿引起水电解质紊乱。

2.6 白藜芦醇

白藜芦醇是一种多酚类化合物, 普遍存在于葡萄皮、百合科、蓼科、豆科、花生和多种药用植物中, 有研究发现, 白藜芦醇存在抗炎、抗过敏、抗菌、抗癌、抗诱变等作用。动物实验表明, 在大鼠脊髓损伤后组织出现水肿、乳酸脱氢酶及 ATP 酶活性改变, 特别是在脊髓损伤后 48 h 时, 损伤段脊髓组织含水量显著增加, 而此时局部组织的乳酸脱氢酶及 ATP 酶活性下降, 显然这三者与脊髓损伤是直接相关的, 而早期给予白藜芦醇对脊髓的上述继发性损伤表现出保护作用, 减轻脊髓细胞毒性水肿及血管性水肿^[26]。

2.7 丙泊酚

丙泊酚是一种静脉麻醉药, 作用快速、短效。有研究证实丙泊酚在产生广泛中枢抑制作用的同时, 还具有降低脑耗氧量、降低颅内压和抗惊厥、抗炎症、抗氧化等作用^[52-53]。有研究发现^[27], 丙泊酚通过改善脊髓损伤区域的微环境, 减轻脊髓细胞毒性水肿, 能有效地减轻继发性神经损伤, 减轻脊髓白质水肿; 丙泊酚能够降低金属蛋白酶(metal matrix proteinase, MMP) 9/2, 水通道蛋白(aquaporin, AQP) 4/9 基因和蛋白的表达, 降低脊髓损伤的水肿程度。该研究为临床通过丙泊酚干预脊髓损伤修复、提供新的理论依据。

3 总结与展望

脱水剂在 ASCI 后脊髓水肿的减轻中起到关键作用, 目前常用的是甘露醇、人血白蛋白、高渗盐水等。脱水剂在颅高压的患者中应用广泛, 在 ASCI 的患者中, 各种脱水剂的利弊需要在动物实验及临床中进一步验证, 为治疗 ASCI 后的水肿提供帮助。

[参考文献]

[1] Wang H, Liu X, Zhao Y, et al. Incidence and pattern of traumatic spinal fractures and associated spinal cord injury resulting from motor vehicle collisions in China over 11 years: an observational study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(43): e5220.

[2] Yang R, Guo L, Wang P, et al. Epidemiology of spinal cord injuries and risk factors for complete injuries in Guangdong, China: a retrospective study [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e84733.

[3] Jain NB, Ayers GD, Peterson EN, et al. Traumatic spinal cord injury in the United States, 1993-2012 [J]. *JAMA*, 2015, 313

(22): 2236-2243.

[4] Dasari VR, Veeravalli KK, Dinh DH. Mesenchymal stem cells in the treatment of spinal cord injuries: a review [J]. *World J Stem Cells*, 2014, 6(2): 120-133.

[5] Zhu TM, Tang QS, Gao HS, et al. Current status of cell-mediated regenerative therapies for human spinal cord injury [J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(4): 671-682.

[6] Poniatowski LA, Wojdasiewicz P, Krawczyk M, et al. Analysis of the role of CX3CL1 (Fractalkine) and its receptor CX3CR1 in traumatic brain and spinal cord injury: insight into recent advances in actions of neurochemokine agents [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3): 2167-2188.

[7] Xu M, Wang HF, Zhang YY, et al. Protection of rats spinal cord ischemia-reperfusion injury by inhibition of MiR-497 on inflammation and apoptosis: possible role in pediatrics [J]. *Biomed Pharmacotherapy*, 2016, 81: 337-344.

[8] 张文豪, 李建军, 杨德刚, 等. MicroRNA 在脊髓损伤中的研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2017, 23(6): 649-653.

[9] 曾智谋, 张寿, 刘亦恒, 等. 脊髓损伤的病理生理及治疗进展[J]. *海南医学*, 2013, 24(14): 2105-2108.

[10] Winkler EA, Sengillo JD, Bell RD, et al. Blood-spinal cord barrier pericyte reductions contribute to increased capillary permeability [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(10): 1841-1852.

[11] 张鑫, 李建军, 杨德刚, 等. 脊髓损伤后髓内压测量方法的研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2017, 23(8): 919-923.

[12] 王东旭, 许卫兵. 水通道蛋白与脊髓水肿的研究进展[J]. *脊柱外科杂志*, 2015, 13(4): 250-253.

[13] Leonard AV, Thornton E, Vink R, et al. NK1 receptor blockade is ineffective in improving outcome following a balloon compression model of spinal cord injury [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e98364.

[14] 冯学伟. 探讨脊柱脊髓损伤的现代康复治疗[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(6): 1188.

[15] 田野. 成人无骨折脱位型颈脊髓损伤最新治疗进展研究[J]. *科技展望*, 2017, 27(6): 278.

[16] 莫仕安. 脊髓损伤的治疗现状和进展[J]. *医学信息*, 2015, 28(7): 28.

[17] Boone MD, Oren-Grinberg A, Robinson TM, et al. Mannitol or hypertonic saline in the setting of traumatic brain injury: What have we learned? [J]. *Surg Neurol Int*, 2015, 6: 177.

[18] 弓立群, 徐洪海, 常彦海, 等. 脊髓损伤早期药物治疗临床观察[J]. *陕西医学杂志* 2000, 29(9): 543-545.

[19] Baysefer A, Erdogan E, Kahraman S, et al. Effect of mannitol in experimental spinal cord injury: an ultrastructural and electrophysiological study [J]. *Neurol India*, 2003, 51(3): 350-354.

[20] 李顺国, 王猛. 继发性脊髓损伤的药物治疗进展[J]. *现代医药卫生*, 2015, 31(3): 368-371.

[21] Tyagi R, Donaldson K, Loftus CM, et al. Hypertonic saline: a clinical review [J]. *Neurosurgical Rev*, 2007, 30(4): 277-289.

[22] 李功波, 梁君, 潘昕, 等. 脱水剂在神经外科中的临床应用及

- 研究进展[J]. 徐州医学院学报, 2017, 37(2): 131-135.
- [23] 杨伟科. 人血白蛋白联合甘露醇及呋塞米治疗重度颅脑损伤疗效分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(3): 107.
- [24] 王丽泉, 侯庆先, 袁宏. 甘油果糖与甘露醇治疗脑水肿的临床疗效比较[J]. 中国医药导报, 2007, 4(30): 136.
- [25] 郭宏伟, 黄磊, 刘雪芳, 等. 托拉塞米与呋塞米对急性脑出血患者脑水肿影响的对比研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(8): 838-841.
- [26] 杨迎暴, 朴英杰. 白藜芦醇对脊髓损伤后继发性脊髓水肿, 乳酸脱氢酶及 ATP 酶活性的影响[J]. 中国药理学通报, 2002, 18(5): 539-543.
- [27] 何珏, 王千科. 丙泊酚干预脊髓损伤模型脊髓水肿及后肢电生理的变化[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(5): 640-645.
- [28] 周敬涛. 甘露醇的作用机理及临床应用[J]. 中外健康文摘, 2010, 7(31): 237.
- [29] 曲友直, 赵振伟, 高国栋. 甘露醇对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑组织 NO 及神经细胞凋亡的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2004, 11(1): 8-9.
- [30] Nout YS, Mihai G, Tovar CA, et al. Hypertonic saline attenuates cord swelling and edema in experimental spinal cord injury: A study utilizing magnetic resonance imaging [J]. Crit Care Med, 2009, 37(7): 2160-2166.
- [31] 余国龙, 欧雅莉, 杨天伦. 甘露醇促进脐带血 CD34⁺ 细胞通过血脑屏障迁移至高血压脑梗死大鼠脑组织[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(27): 5068-5071.
- [32] Ikeda M, Bhattacharjee AK, Kondoh T, et al. Synergistic effect of cold mannitol and Na⁽⁺⁾/Ca⁽²⁺⁾ exchange blocker on blood-brain barrier opening [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 291(3): 669-674.
- [33] 刘金萍, 莫雪安, 杨龙秀. 甘露醇预处理后骨髓间充质干细胞移植对血管性痴呆大鼠认知功能及脑源性神经生长因子表达的影响[J]. 中国脑血管病杂志, 2011, 8(5): 253-258.
- [34] Lu TS, Chen HW, Huang MH, et al. Heat shock treatment protects osmotic stress - induced dysfunction of the blood-brain barrier through preservation of tight junction proteins [J]. Cell Stress Chaperones, 2004, 9(4): 369-377.
- [35] 贾旺, 于春江, 王凤梅, 等. 不同药物治疗创伤性脑水肿的动物实验研究[J]. 首都医科大学学报, 2001, 22(3): 216-219.
- [36] Zeng HK, Wang QS, Deng YY, et al. A comparative study on the efficacy of 10% hypertonic saline and equal volume of 20% mannitol in the treatment of experimentally induced cerebral edema in adult rats [J]. BMC Neurosciences, 2010, 11(1): 153.
- [37] 苗丽霞, 何本让, 田金飞, 等. 蛛网膜下腔出血患者应用甘露醇致急性肾损害的临床分析[J]. 中国基层医药, 2012, 19(13): 2010-2011.
- [38] 方奕, 武晓春. 甘露醇致急性肾损伤 56 例临床分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(12): 1511-1512.
- [39] Kim MY, Park JH, Kang NR, et al. Increased risk of acute kidney injury associated with higher infusion rate of mannitol in patients with intracranial hemorrhage [J]. J Neurosurg, 2014, 120(6): 1340-1348.
- [40] Mortazavi MM, Romeo AK, Deep A, et al. Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis [J]. J Neurosurgical, 2012, 116(1): 210-221.
- [41] Scalfani 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. e7-12.
- [42] Michinaga S, Koyama Y. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(5): 9949-9975.
- [43] Pinto FC, Capone-Neto A, Prist R, et al. Volume replacement with lactated Ringer's or 3% hypertonic saline solution during combined experimental hemorrhagic shock and traumatic brain injury [J]. J Trauma, 2006, 60(4): 758-763.
- [44] Forsyth LL, Liu-Deryke X, Parker D Jr, et al. Role of hypertonic saline for the management of intracranial hypertension after stroke and traumatic brain injury [J]. Pharmacotherapy, 2008, 28(4): 469-484.
- [45] Ziai WC, Toung TJ, Bhardwaj A. Hypertonic saline: first-line therapy for cerebral edema? [J]. J Neurol Sci, 2007, 261(1-2): 157.
- [46] Baker AJ, Park E, Hare GM, et al. Effects of resuscitation fluid on neurologic physiology after cerebral trauma and hemorrhage [J]. J Trauma, 2008, 64(2): 348-357.
- [47] De Vivo P, Del Gaudio A, Ciritella P, et al. Hypertonic saline solution: a safe alternative to mannitol 18% in neurosurgery [J]. Minerva Anestesiologica, 2001, 67(9): 603-611.
- [48] Moore FA, McKinley BA, Moore EE. The next generation in shock resuscitation [J]. Lancet, 2004, 363 (9425): 1988-1996.
- [49] Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M Jr, et al. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock [J]. Am J Physiol, 1980, 239(5): 664-673.
- [50] 王飞, 于大鹏, 赵廷宝. 急性颈脊髓损伤后低蛋白血症的病因和防治[J]. 实用医药杂志, 2015, 32(8): 682-685.
- [51] 孙坚彤, 顾雪英, 赵中. 甘油果糖联合甘露醇治疗颅内高压的疗效观察及分析[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(13): 1108-1110.
- [52] Pearse DD, Sanchez AR, Pereira FC, et al. Transplantation of Schwann cells and/or olfactory ensheathing glia into the contused spinal cord: survival, migration, axon association, and functional recovery [J]. Glia, 2007, 55(9): 976-1000.
- [53] Papastefanaki F, Chen J, Lavdas AA, et al. Grafts of Schwann cells engineered to express PSA-NCAM promote functional recovery after spinal cord injury [J]. Brain, 2007, 130(8): 2159-2174.

(收稿日期:2017-12-18 修回日期:2018-01-27)