

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.32.028

## 甘露醇与甘油果糖联合治疗脑出血的 Meta 分析\*

高 超<sup>1</sup>, 黄杰涛<sup>2</sup>, 谢延凤<sup>1</sup>, 石全红<sup>1△</sup>

(重庆医科大学附属第一医院:1. 神经外科;2. 心血管内科 400016)

**[摘要]** **目的** 评价甘露醇与甘油果糖联合治疗脑出血的临床疗效及不良反应是否与单用甘露醇存在差异,为指导临床治疗脑出血提供相关循证依据。**方法** 通过对中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库、维普中文科技期刊数据库、万方数据知识服务平台中相关文献进行检索,以及进行手工检索,并制定相应的纳入和排除标准筛选文献,并应用 Jadad 质量评分法对已纳入的文献进行严格的质量评价,同时进行异质性检验。若多个研究结果的效应一致,则采用固定效应模型;反之,采用随机效应模型。**结果** 甘露醇联合甘油果糖能更加有效地改善患者的神经功能状态,与单用甘露醇差异明显( $RR=1.12, 95\%CI:1.03\sim1.22, P<0.01$ );甘露醇联合甘油果糖能减少对患者肾功的损害,减少患者并发症( $RR=0.34, 95\%CI:0.25\sim0.47, P<0.01$ );甘露醇联合甘油果糖能减少患者用药后的电解质紊乱情况( $RR=0.31, 95\%CI:0.19\sim0.49, P<0.01$ )。**结论** 甘露醇与甘油果糖联合使用相比单用甘露醇能更有效改善脑出血患者预后,且不良反应较小。

**[关键词]** 甘露醇;脑出血;甘油果糖;Meta 分析**[中图分类号]** R743.34**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)32-4541-03

## A meta analysis of mannitol combined with glycerin fructose for the treatment of cerebral hemorrhage\*

Gao Chao<sup>1</sup>, Huang Jietao<sup>2</sup>, Xie Yanfeng<sup>1</sup>, Shi Quanhong<sup>1△</sup>

(1. Department of Neurosurgery; 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** **Objective** To assess whether it have difference between mannitol combined with glycerin fructose and only use mannitol for the treatment of cerebral hemorrhage, which provides relevant evidence-based basis for guiding clinical treatment of cerebral hemorrhage. **Methods** We used literature retrieval through to the China national knowledge internet (CNKI), China biology medicine disc, VIP Chinese periodical database, Wanfang data knowledge service platform and manual retrieval, and formulate the inclusion and exclusion to screening literature; and using the Jadad quality evaluation method to evaluate literature which had been included, heterogeneity inspection at the same time. If the effect of multiple resulted, we used fixed effect model; on the other hand, used a random effects model. **Results** Mannitol combined glycerol fructose significantly improved symptoms and nervous function in patients with cerebral hemorrhage, and the difference was statistically significant ( $RR=1.12, 95\%CI:1.03-1.22, P<0.01$ ); mannitol combined glycerol fructose significantly decreased impaired renal function and complications ( $RR=0.34, 95\%CI:0.25-0.47, P<0.01$ ); mannitol combined glycerol fructose significantly decreased severe unbalance of electrolyte after taking the medicine ( $RR=0.31, 95\%CI:0.19-0.49, P<0.01$ ). **Conclusion** Compared to use mannitol only, combination with mannitol and glycerin fructose could effectively improve the prognosis of patients with cerebral hemorrhage, and reduce the side effects.

**[Key words]** mannitol; cerebral hemorrhage; glycerin fructose; Meta-analysis

脑出血是神经外科常见病,临床上如不及时治疗,可能引起中风、瘫痪甚至死亡的严重后果。脑出血常并发脑水肿,导致颅内压升高,有发生脑疝的危险,所以临床上控制颅内压升高是保证患者生命及预后的关键。甘露醇作为传统的降颅压药物,现已在临床上广泛应用,但长期应用甘露醇会引起患者电解质及肾功能的紊乱。甘油果糖利用其高渗透的特点,不仅可降低颅内压,且对肾脏无损害。为明确这一问题,本文通过 Meta 分析,系统地评价甘露醇联合甘油果糖是否具有更好的临床疗效及不良反应特点,为临床合理降颅压提供循证医学的依据。

## 1 资料与方法

## 1.1 一般资料

**1.1.1 资料来源** 本研究对中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库、维普中文科技期刊数据库、万方数据知识服务平台进行电子检索及手工检索,关键词设置为“甘露醇”、“甘油果糖”、“脑出血”。

**1.1.2 纳入标准** (1)2004 年 10 月至 2014 年 10 月国内发表的涉及研究甘露醇与甘油果糖联合使用治疗脑出血的文献,采用简单随机分组,语种无限制;(2)文献中实验组为甘露醇与甘油果糖联合使用,对照组为单独使用甘露醇,除这两组外也可包含其他实验分组;(3)文献中的病例符合脑出血诊断标准,均经神经系统检查及 CT 检查证实为脑出血,均放弃行手术治疗;(4)排除个案报道与病例报告的文献;(5)文献中每组的实验样本不小于 15。(6)出血量小于 50 mL,首次发病,入院时完成电解质、肾功能检测,无明显异常。

**1.1.3 排除标准** (1)没有设对照组的文献;(2)重复发表的文献;(3)综述;(4)动物实验。

## 1.2 方法

**1.2.1 文献质量评价** 利用 Jadad 质量评分法对纳入文献进行评分(满分 5 分),3 分及 3 分以上为高质量文献,否则为低质量文献。由多名研究者(2 名以上)按照相同的标准对纳入文献进行质量评价,对于分歧采用讨论解决,并提取数据。评

表 1 纳入文献基本数据

纳入文献	发表时间	实验组	对照组	实验组例数( <i>n</i> )	对照组例数( <i>n</i> )	年龄	出血量(mL)	随机方法	是否盲法	主要观察指标
李磊	2006	联合用	单用	55	55	42~79	<25	简单随机	不详	神经功能、电解质、肾功
何芳	2007	联合用	单用	56	56	45~82	20~50	简单随机	不详	神经功能、肾功
王平	2007	联合用	单用	42	34	35~68	10~40	简单随机	不详	神经功能
庄雷	2008	联合用	单用	43	43	45~84	<50	简单随机	不详	神经功能、电解质、肾功
金平	2008	联合用	单用	48	51	38~79	<50	简单随机	不详	神经功能、电解质、肾功
王发胜	2008	联合用	单用	60	50	46~78	10~50	简单随机	不详	肾功
裴红民	2008	联合用	单用	48	50	46~75	<50	简单随机	不详	神经功能、肾功
陈汉杰	2010	联合用	单用	44	44	39~79	<30	简单随机	不详	神经功能、电解质、肾功
武玉玺	2011	联合用	单用	26	26	不祥	<50	简单随机	不详	神经功能、电解质、肾功
王亚美	2013	联合用	单用	63	63	57~80	<50	简单随机	不详	神经功能、电解质、肾功
黄永锐	2013	联合用	单用	26	26	45~74	<50	简单随机	不详	神经功能
王小妮	2013	联合用	单用	33	33	48~78	<50	简单随机	不详	肾功
吕晓涛	2013	联合用	单用	64	63	43~79	5~30	简单随机	不详	神经功能
周镇山	2014	联合用	单用	23	23	45~73	<50	简单随机	不详	神经功能

价标准应全面;文献中研究方法是否采用盲法,如何分组,用意向性分析(ITT)进行文献质量评价。同时,制作漏斗图分析是否存在发表偏倚,若对称,则不存在发表偏倚,否则则存在发表偏倚<sup>[1]</sup>。

**1.2.2 资料提取** 对最终纳入的文献进行数据提取,数据应包含作者、研究特征、分组设计、研究对象、观察指标、研究结果等信息。提取数据后进行反复核对,确保数据准确无误。

**1.2.3 结果评定** 实验结果的评价包括临床治疗是否有效,电解质、肾功能是否正常。临床治疗是否有效主要观察患者治疗 30 d 后的神经功能缺损评分的减少程度,评分减少 18%~45% 即视为治疗有效,评分参照全国第 4 届脑血管学术会议通过的《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》<sup>[2]</sup>;治疗后血钠小于 130.0 mmol/L 或血钾大于 5.5 mmol/L 均视为电解质异常;治疗后患者尿蛋白阳性或有管型,血肌酐大于 130 μmol/L,尿素氮大于 6.18 mmol/L 均视为肾功能异常。

**1.3 统计学处理** 采用 STATA12.0 软件对数据进行分析处理。计数资料应用合并的相对危险度(RR)值。异质性检验时,若实验结果  $P>0.05$  时,即同质性无明显差异时,采用固定效应模型,否则采用随机效应模型<sup>[1]</sup>。采用 RR 为效应尺度指标,可信区间(CI)控制在 95%,以  $P<0.05$  时差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 纳入文献情况** 初检文献 305 篇,均为中文文献。去除相同文献及重复报道的文献及相关不符合纳入、排除标准的文献,对初步纳入的文献进行全文阅读,进一步筛选掉不符合要求的文献,最后共纳入可用文献 14 篇<sup>[3-16]</sup>,见表 1。Jadad 质量评分法显示分数为 1~3 分,制作漏斗图显示无发表偏倚,见图 1。

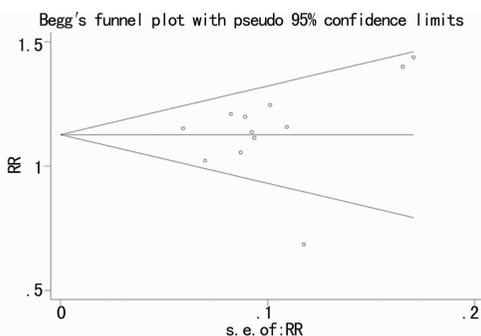


图 1 纳入文献的漏斗图

## 2.2 甘露醇与甘油果糖联合治疗脑出血 Meta 分析情况

**2.2.1 神经系统改善情况** 纳入的 14 篇文献中有 12 篇提供了使用甘露醇联合甘油果糖治疗脑出血的神经系统功能的改善情况,联合使用组 538 例,未联合使用组 534 例。联合使用组临床改善 470 例(87.4%),未联合使用组临床改善 423 例(79.2%)。异质性研究显示  $P=0.005$ ,  $I^2=59\%$ ,采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,  $RR=1.12$ , 95%CI: 1.03~1.22,  $P<0.01$ , 差异有统计学意义,表明甘露醇联合甘油果糖能更加有效地改善患者的神经功能状态,与单用甘露醇差异明显( $P<0.01$ ),见图 2。

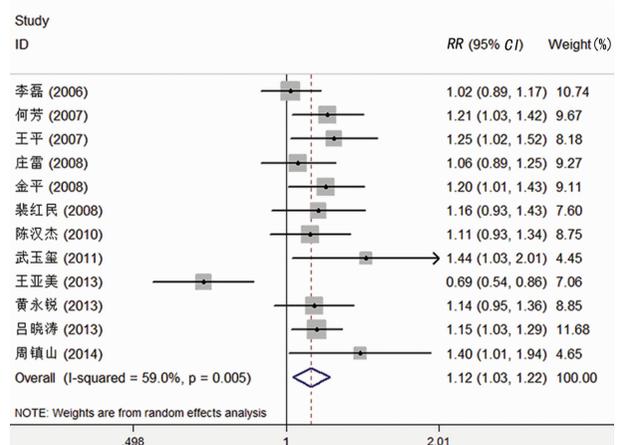


图 2 两药联合使用治疗脑出血的神经系统功能的改善情况森林图

**2.2.2 电解质紊乱情况** 纳入的 14 篇文献中有 6 篇提供了两药联合使用治疗脑出血引起电解质紊乱的情况,联合使用组 279 例,未联合使用组 282 例。联合使用组电解质紊乱 20 例(7.2%),未联合使用组电解质紊乱 67 例(23.8%)。异质性研究显示  $P=0.402$ ,  $I^2=2.3\%$ ,采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,  $RR=0.31$ , 95%CI: 0.19~0.49, 差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见图 3。

**2.2.3 肾功能损害情况** 纳入的 14 篇文献中有 10 篇提供了两药联合使用治疗脑出血引起肾功能损害的情况,联合使用组 476 例,未联合使用组 471 例。联合使用组肾功异常 45 例(9.5%),未联合使用组肾功异常 131 例(27.8%)。异质性研究显示  $P=0.638$ ,  $I^2=0\%$ ,采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,  $RR=0.34$ , 95%CI: 0.25~0.47, 差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见图 4。

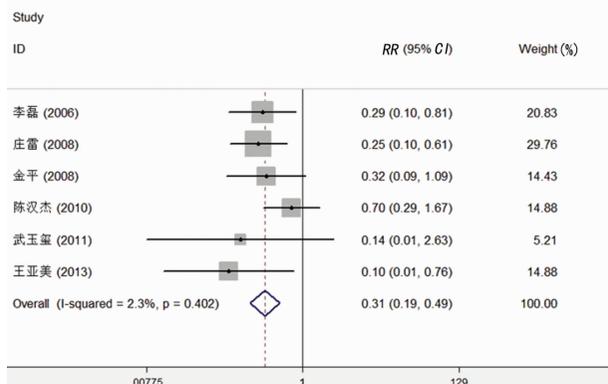


图 3 两药联合使用治疗脑出血引起电解质紊乱森林图

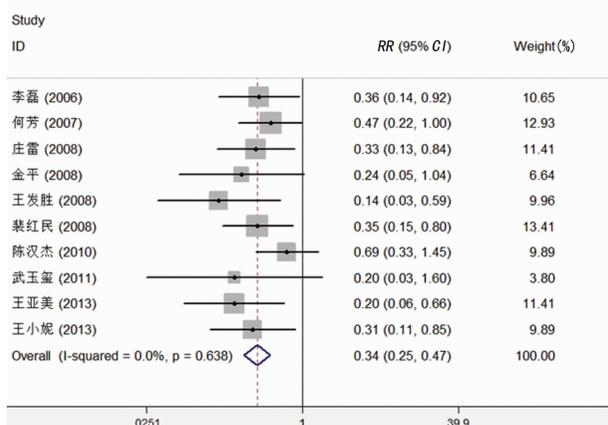


图 4 两药联合使用治疗脑出血引起肾功能损害森林图

### 3 讨 论

脑出血作为神经外科的常见病、多发病,在治疗过程中,如何科学严谨地控制颅内压增高,减少水肿,降低患者并发症成为临床上备受关心的问题。甘露醇作为经典的降颅压药物,脱水作用强、降颅压速度快,一直以来广泛应用于治疗脑水肿、脑外伤、蛛网膜下腔出血,以及脑卒中的首选。甘露醇凭借其大分子物质的物理特性可有效升高血管内渗透压,利用其高渗作用使脑组织脱水,进而能一定程度上扩大血容量、提高红细胞变形能力、增强组织氧供,血管反射性收缩,减少颅内血供,颅内容积变小,颅内压下降<sup>[17]</sup>。甘露醇主要通过肾脏代谢,体内不发生分解,经肾小管重吸收很少,排出可带走体内大量水分,因此具有显著的利尿作用。但是,大剂量使用甘露醇会使细胞内持续脱水,加重肾小管负担,影响电解质重吸收,导致机体生化代谢紊乱,甚至细胞变性坏死,从而引起电解质紊乱与肾功能损害<sup>[18]</sup>。

与甘露醇相似,甘油果糖也能通过改变血管内渗透压起到脱水、减轻脑水肿的作用,其为甘油、果糖、氯化钠的混合制剂,其渗透压是人体血浆渗透压的 7 倍。不仅如此,甘油果糖也能增加红细胞变形能力的作用,增强组织氧供,血管反射性收缩,进一步促进水肿的缩小。而且,甘油果糖能够在体内代谢,生成水和二氧化碳,并产生能量供机体代谢,由于其不通过肾脏代谢的特点,也不会对肾脏造成损伤。但是,甘油果糖不会引起血浆渗透压的明显变化,不会有明显的利尿作用,正因为这样,如果单用甘油果糖,其降颅压的作用将明显缓慢于甘露醇,起效缓慢,对于临床上降颅压的应用非常有限。

因此,很多临床工作者不断探索,尝试使用甘露醇与甘油

果糖联合使用治疗脑出血,期望其不仅能有效降低颅内压,还能减少电解质紊乱及肾脏损害的发生。本研究对近 10 年来相关研究进行系统分析,结果发现甘露醇与甘油果糖联合使用治疗脑出血的确能够明显改善患者预后,不仅能增加神经功能的恢复程度,还能减少电解质紊乱的发生率及对肾脏的损害。

总之,通过本次 Meta 分析,可见使用甘露醇联合甘油果糖能改善脑出血患者预后,但其是否能真正广泛应用于临床,仍需要大量的临床研究,还需进一步探索。

### 参考文献

- [1] da Costa BR, Juni P. Systematic reviews and meta-analyses of randomized trials: principles and pitfalls[J]. Eur Heart J, 2014, 35(47): 3336-3345.
- [2] 中华医学会神经科学会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中国实用内科杂志, 1997, 17(5): 57-59.
- [3] 陈汉杰. 甘露醇联合甘油果糖治疗脑出血的疗效观察[J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(20): 122.
- [4] 何芳. 甘油果糖与甘露醇联合治疗脑出血临床观察[J]. 现代医药卫生, 2007, 23(19): 2880-2881.
- [5] 黄永锐, 喇江平, 刘晋斐. 52 例甘油果糖联合甘露醇治疗脑出血的临床观察[J]. 医学信息: 下旬刊, 2013, 26(8): 208-209.
- [6] 金平, 陈慧娟. 甘油果糖和甘露醇联合治疗脑出血的临床观察[J]. 安徽医学, 2008, 29(2): 134-135, 141.
- [7] 李磊. 甘油果糖和甘露醇联合治疗脑出血的临床观察[J]. 实用医技杂志, 2006, 13(21): 3792-3793.
- [8] 吕晓涛. 甘露醇联合甘油果糖治疗脑出血 64 例临床观察[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(23): 52-53.
- [9] 裴红民. 甘油果糖联合甘露醇治疗脑出血的临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11(5): 127-129.
- [10] 王发胜. 甘露醇联合甘油果糖治疗脑出血的临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(19): 2968-2969.
- [11] 王平. 甘油果糖注射液联合甘露醇治疗脑出血疗效观察[J]. 首都医药, 2007, 14(4): 37-38.
- [12] 王小妮. 甘露醇联合甘油果糖治疗脑出血临床观察[J]. 吉林医学, 2013, 34(35): 7401-7402.
- [13] 王亚美. 甘油果糖联合甘露醇治疗脑出血的疗效观察[J]. 中国保健营养: 上旬刊, 2013, 23(2): 855-856.
- [14] 武玉玺. 甘油果糖联合甘露醇治疗脑出血脑水肿疗效观察[J]. 医学信息: 中旬刊, 2011, 24(1): 246-247.
- [15] 周震山. 甘露醇和甘油果糖联合治疗脑出血临床观察[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(14): 90.
- [16] 庄雷, 罗玲. 甘油果糖和甘露醇联合治疗脑出血的临床观察[J]. 淮海医药, 2008, 26(6): 544-545.
- [17] Wakai A, McCabe A, Roberts I, et al. Mannitol for acute traumatic brain injury[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(8): CD001049.
- [18] Yang JX, Mao Z. Intravascular administration of mannitol for acute kidney injury prevention: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85029.