

# 甘露醇的临床安全性

夏小平<sup>①</sup> 单桂丽<sup>①</sup> 李艳妍<sup>①</sup> 孙智辉<sup>①</sup> 王国锋<sup>②</sup> (①吉林大学第一医院, 吉林 长春 130021; ②中国药科大学, 江苏 南京 210009)

**摘要** 近年,甘露醇静脉及口服给药的不良反多有报告,其中过敏反应较为常见,严重者可发生过敏性休克。还可致肾损害、心血管系统损害、肺水肿、中枢神经系统反应等严重不良反应,本文仅对近五年来甘露醇应用时有关不良反应的文献进行回顾,探讨导致不良反应的相关因素,以期引起临床工作者的注意。

**关键词** 甘露醇;不良反应;安全性

甘露醇注射液为临床广泛用于降低颅内压、眼内压的高效脱水剂。其口服制剂有导泻作用,临床常口服给药用于便秘及清洁肠道等。近年,甘露醇静脉及口服给药的不良反多有报告,特别是可引起急性肾衰等严重不良反应,本文仅对近五年来甘露醇应用时有关不良反应的文献进行回顾,探讨导致不良反应的相关因素,以期引起临床工作者的注意。

## 1 肾损害

甘露醇注射液所致不良反应中,肾损害最为常见,李莉<sup>[1]</sup>分析 620 例甘露醇所致的不良反应,其中肾损害占 40.97%,急性肾衰占 24.03%。甘露醇致肾损害与使用剂量呈正相关,随着用量增加,甘露醇在体内蓄积,将出现少尿、无尿、血尿、肾功能受损,肾功能衰竭甚至死亡。目前一般认为甘露醇日剂量应 <200g,年老及肾功能欠佳者日剂量 <150g 为宜,肾衰者甘露醇日剂量一般不得超过 25~50g。龚政等<sup>[2]</sup>则认为肾损害与单次剂量有密切关系,与总剂量关系不大。

除与剂量相关外,甘露醇所致的肾损害尚与患者的年龄、基础疾病、肾功能状况以及合并用药等因素有关。谢天临<sup>[3]</sup>总结认为:脑血管病患者在使用甘露醇治疗时,由于其高血压及全身动脉硬化的病理基础,本身已有潜在的肾功能损害,更易导致肾功能衰竭。老年人肾脏萎缩,肾血管硬化,肾功能处于退行性变阶段,肾脏功能降低<sup>[4]</sup>;小儿肾脏发育欠成熟,肾贮备能力较低<sup>[5]</sup>,颅内高压时往往伴有神志不清,不能配合治疗,最易发展成肾功能衰竭。Sakemi 报道<sup>[6]</sup>,1 例非胰岛素依赖型糖尿病伴增生性视网膜病变,及糖尿病性肾病的青光眼患者,给予甘露醇 3d 后,患者体重增长 5kg,尿量

降低至 10~15ml·h<sup>-1</sup>,5d 后血肌酐增加近 3 倍,BUN 增加近 2 倍,给予呋塞米(速尿)后,症状未见好转,经透析尿量增加至 100~120ml·h<sup>-1</sup>,28d 后,血肌酐及 BUN 均恢复正常。Nakhoul<sup>[7]</sup>等报道,甘露醇与依那普利合用的患者发生急性肾功能衰竭,并解释为输入大量甘露醇会在致密斑处产生强烈传入刺激,导致肾小球滤过率降低,入球小动脉收缩;血管紧张素转换酶抑制剂依那普利可降低出球小动脉阻力,从而加强甘露醇的血管收缩作用,降低肾小球的滤过率,导致肾衰。

血尿一般是肾功能受损时伴随的症状,但李卫东<sup>[8]</sup>报道 1 例脑溢血、原发性高血压患者,使用甘露醇脱水时,仅用 100g 即致血尿,停用后即恢复,机制不明。

甘露醇致肾损害的机制有多种观点,金成等<sup>[9]</sup>认为甘露醇在小剂量(血浓度 <55mmol·L<sup>-1</sup>)时,可使肾血流量增加,肾小球滤过率增加;大剂量(血浓度 >55mmol·L<sup>-1</sup>)时,肾血管收缩,肾小球滤过率下降。邬剑宏<sup>[10]</sup>认为甘露醇是高渗性脱水剂,经肾小球滤过时,使近曲小管管腔内渗透浓度升高,致肾小管细胞内水份外溢、细胞内脱水,生化代谢障碍使细胞变性以至坏死。金中波、赵瑞芬等<sup>[11,12]</sup>则认为,甘露醇可能通过导致上皮细胞肿胀、空泡变性而引起肾小管阻塞,降低近曲小管和亨利氏襻的水、电解质吸收,到达远端小管的水、电解质增多,引起强烈的球管反馈,致入球小动脉收缩,肾小球滤过率降低而使肾功能受损。陈笑辉<sup>[13]</sup>认为甘露醇被肾小管上皮细胞重吸收后,与胞内吞噬微粒结合,使上皮细胞肿胀及肾小管受压闭塞或肾小管阻塞,肾小球滤过率下降;肾小球毛细血管受损后,前列环素合成减少,对毛细血管内皮的保

护减弱,从而加重肾损害。

## 2 过敏反应

甘露醇本身并无抗原性,但可与体内蛋白结合而成为抗原性物质,从而使人体产生抗体,抗原抗体结合后致过敏反应<sup>[14,15]</sup>。过敏反应可表现为皮疹、荨麻疹、过敏性休克等。甘露醇所致过敏反应可能与患者体质有关,一般用药量不大即可出现。

石允家等<sup>[16]</sup>报道 1 例患者在静注甘露醇时发生广泛性荨麻疹样风团疹,同时伴呼吸急促,双手颤抖。林清秀等<sup>[17]</sup>报告两患者应用甘露醇时出现呼吸困难,哮喘,全身荨麻疹。以上病例既往无药物过敏史,经停止用药,抗过敏治疗恢复。

甘露醇也可导致严重过敏性休克,如抢救不及时,可致严重后果,故用药过程中均应加强监测。张贤萍<sup>[18]</sup>报告两例颅外伤患者在应用少量甘露醇后即出现呼吸困难,意识不清,四肢厥冷,血压降低等症状。王保旭<sup>[19]</sup>也发现用甘露醇降低眼压时患者出现呼吸困难,胸闷气短,四肢冷,出汗,面色苍白,心率快,血压低等现象。停止用药,经抗休克、抗过敏治疗后症状消失。Schmid<sup>[20]</sup>等报道,1 例行肿瘤切除手术的患者,麻醉后给予甘露醇,突然血压下降,心动过速,心室纤颤。经心肺复苏,儿茶酚胺治疗及反复进行心室去纤颤后,患者恢复正常。8 周后,真皮内组胺释放实验证实为甘露醇过敏。

## 3 心血管系统反应及肺水肿

甘露醇注射液为高渗溶液,静脉滴注可对局部血管产生刺激,渗入血管外可使局部组织坏死。甘露醇进入血液循环后使血容量增加,从而加重心脏负荷,对心功能不全患者,还可进一步造成肺脏的损伤,故心功能不全的患者应慎用甘露醇。

### 3.1 静脉血管损害

临床常用 20%甘露醇注射液静滴,由于浓度高,滴速快,易对静脉造成不同程度损伤,轻者有酸麻,胀痛等刺激症状,其疼痛可自穿刺点沿静脉走向放射至远处;重者可引起无菌性静脉炎,静脉塌陷等。孙淑兰等<sup>[21]</sup>曾报道 1 例因输注甘露醇注射液过快而导致的静脉炎。龚明华<sup>[22]</sup>报道 1 例大隐静脉曲张术后患者,在术后患肢部位静脉注射甘露醇注射液,导致患肢发生血栓性静脉炎,静脉血栓形成,引起患肢干性坏疽。

研究表明<sup>[23]</sup>,甘露醇注射液的高渗和微粒成份可使局部静脉出现疼痛,管壁变硬等。甘露醇

放置时间过久或输注时温度较低,均会有纤维结晶析出,大量颗粒在短时间内进入静脉,引起血栓,造成局部堵塞和供血不足,组织缺氧而产生静脉炎。故认为,冬季甘露醇注射液于适当加温后使用可以有效减轻对静脉的刺激。另外,同一部位反复穿刺,也是静脉炎的诱发原因之一。

### 3.2 局部组织坏死

甘露醇静脉滴注时应避免漏出血管外,以免引起组织坏死。陈芳等<sup>[24]</sup>报告两例甘露醇致穿刺部位局部组织坏死病例,认为大量的高渗溶液快速进入血管后对血管内膜产生刺激使之痉挛,导致血流不畅,药液不能顺利流向近心端而渗入组织间隙,或逆流至毛细血管,从而引起毛细血管床强烈收缩,局部供血减少,致组织缺氧,造成缺血性坏死。

### 3.3 心律失常

龙登毅<sup>[25]</sup>报道 1 例急性脑梗塞患者应用甘露醇出现心律失常,认为患者心肌结缔组织脂肪沉着,使心肌储备功能降低,潜在心功能不全和传导系统障碍,在急性脑血管病的应激状态下,加之甘露醇高渗脱水,使单位时间内血容量增加,加重心脏负荷而诱发心律失常。

### 3.4 急性肺水肿

快速静滴甘露醇能迅速增加血浆渗透压,大量组织间液向血管内转移而加重前负荷,张伟<sup>[26]</sup>报告了 5 例脑卒中患者静滴甘露醇导致肺水肿,认为对年龄较大患者,如果有不同程度高血压和冠心病的基础病,在原有后负荷过重,心肌缺血,心肌收缩力减弱的基础上,前负荷突然加重,使心排量在短时间内急剧下降,肺循环阻力迅速增加,超过肺泡间淋巴循环转运能力而发生肺水肿。闫瑞萍等<sup>[27]</sup>在分析了 18 例甘露醇致肺水肿患者后认为,肺水肿较多发生在夜间,推测为在夜间睡眠时,迷走神经处于兴奋状态,交感神经受抑制,导致心率减慢,心肌收缩力下降,心脏兴奋性降低,并且卧位回心血量增多,肺通气量减少,均会造成左室舒张期压力增高,增加心脏负荷,更易引起心衰。也有报道,认为肺水肿与过敏有关<sup>[28]</sup>。

## 4 中枢神经系统反应

甘露醇注射速度过快,可产生一过性头痛、视力模糊、头晕等,也有致精神失常、癫痫发作等严重不良反应报道。甘露醇引起中枢神经系统反应可能与大脑脱水、颅压低有关,也可能是由于

电解质紊乱而致的神经系统症状。

栾少明<sup>[29]</sup>报道在治疗急性闭角型青光眼时应用甘露醇,患者出现口唇颤抖,大口喘气,模仿鸡叫,吹号,敲锣打鼓,并语无伦次,大声嬉笑,持续 2h 后自行缓解,发作期间无寒战,紫绀等症状。作者认为是大脑脱水,一过性低颅压,造成大脑机能紊乱而出现精神异常。Navarro 等<sup>[30]</sup>也有类似报道。静脉输注甘露醇诱发精神症状,但当停用时,精神症状逐渐消失,而且精神症状的严重程度与血浆中的甘露醇水平密切相关。

王国芳<sup>[31]</sup>报告脑积水行脑室-腹腔分流术后患者应用甘露醇,出现类似癫痫发作症状,分析可能由于脑细胞内脱水,内环境改变,诱发脑细胞过度放电所致。

## 5 体液失衡

甘露醇经肾小球滤过,几乎不被肾小管重吸收,导致水和电解质经肾脏排出体外,引起水电解质紊乱。另外,也有致低蛋白血症及加重尿毒症患者的代谢性酸中毒的报告。

### 5.1 低蛋白血症

脑血管病患者,年龄均偏大,如果伴意识障碍,摄取营养困难,脱水利尿时补液不足就易导致低蛋白血症。饶隽<sup>[32]</sup>报告在治疗老年高血压病脑出血时造成高钠与低蛋白血症,分析认为是蛋白过量排出所致。

### 5.2 加重尿毒症患者的代谢性酸中毒

崔凡<sup>[33]</sup>曾报道对 26 例慢性肾衰尿毒症患者应用大剂量甘露醇时,发现在减轻氮质血症的同时,加重了尿毒症代谢性酸中毒。

## 6 口服甘露醇的不良反应

甘露醇口服吸收很少,从而升高小肠液的渗透压,形成高渗环境,使液体渗出于肠腔,蓄积而产生渗透性腹泻,故常用于结肠镜检查前导泻以清洁肠道<sup>[34]</sup>。口服甘露醇的不良反应较少见,但也有导致剧烈腹痛、肠梗阻、肠穿孔、低钠性脑病、甚至猝死等严重不良反应的报告,故也应引起临床注意。

**6.1 腹痛** 张永霞<sup>[35]</sup>报道 1 例服用大剂量甘露醇出现腹部剧烈绞痛,面色苍白,呼吸急促,心悸等症状,按压腹部呻吟,大汗淋漓。

**6.2 肠梗阻** 甘露醇口服导泻致肠梗阻屡有报告,对其发病机制也进行了探讨,吕宏伟<sup>[36]</sup>认为结肠病患者本身就已有不同程度的不完全性肠梗阻,肠道狭窄变形,加之粪块较多,短期内进入

大量液体,形成高渗溶液,肠腔内容物迅速扩张,肠蠕动增强,而形成急性肠梗阻。于月华等<sup>[37]</sup>则认为是甘露醇被肠道内大肠杆菌分解产生大量气体,使肠管高度扩张,另外甘露醇还可引起狭窄部位或癌周组织水肿,故导致完全性肠梗阻。作者建议,对结肠病患者应禁止口服甘露醇而改用肥皂水清洁灌肠。

**6.3 肠穿孔** 何洁卿<sup>[38]</sup>曾报道 1 例患者口服甘露醇致肠穿孔死亡。认为当肠壁有较严重的溃疡或癌变时,甘露醇导泻所产生的大量液体不能及时排出,就有可能导致肠道急剧膨胀而致肠穿孔。

### 6.4 低钠性脑病

刘丹梅<sup>[39]</sup>报告 1 例因纤维结肠镜检查而口服 20%甘露醇 250ml,2h 后患者即出现稀水样便,随后入院,共排出稀水样便约 3000ml,伴无力,表情淡漠。检查为低钠血症,低钠性脑病。分析其原因为,服用甘露醇后,腹泻明显,使大量体液丢失,失钠多于失水,引起低钠血症;快速出现的血钠过低可导致脑水肿而引起神经系统紊乱。

### 6.5 猝死

雷巧玲<sup>[40]</sup>报道 1 例口服甘露醇导致的猝死病例。分析原因可能为甘露醇被分解产生气体,推动膈肌上移使胸腔内压力升高,加剧心肌缺血,同时压迫刺激心肺血管及心脏本身,反射性地作用于心脏,造成心源性猝死。

## 7 其它

### 7.1 骨筋膜综合征

陈慧莉等<sup>[41]</sup>报告 1 例因静脉注射甘露醇误入骨筋膜腔导致骨筋膜综合征,高渗透压的甘露醇进入封闭状态的骨筋膜腔,使腔内静脉受压,毛细血管压上升,渗出增加形成水肿。

### 7.2 硬膜下血肿

甘露醇脱水过度可致低颅压,引起颅内静脉扩张,血液外渗及脑脊液容量减少,蛛网膜自硬膜剥离,致桥静脉或横穿硬膜下间隙的静脉破裂而形成血肿<sup>[42]</sup>。

### 7.3 四肢远端皮肤水疱

胡丽辉等<sup>[43]</sup>报道对脑血管病患者应用 20%甘露醇脱水,未用其它高渗药物及有刺激药物,四肢远端外侧部位发生水疱。作者认为并非甘露醇渗漏于皮下而致高渗性吸收水疱,推测水疱出现与老年患者末梢循环、代谢情况、皮肤抵抗力以及体质有关。

## 参考文献

- [1] 李莉. 620 例甘露醇药物不良反应的文献计量学分析[J]. 药物流行病学杂志, 1997, 6(3): 153.
- [2] 龚政等. 甘露醇致急性肾功能衰竭探讨[J]. 上海医药, 1999, 20(1): 12.
- [3] 谢天临, 张锦华. 常规剂量甘露醇致脑血管病肾损害 18 例分析[J]. 福建医药杂志, 1999, 21(3): 129.
- [4] 李快. 静滴甘露醇致急性肾功能衰竭 13 例临床分析[J]. 河南医科大学学报, 1998, 33(4): 148.
- [5] 古家常. 甘露醇致小儿急性肾功能衰竭 2 例[J]. 临床误诊误治, 1998, 11(5): 284.
- [6] 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: 733.
- [7] Nakhoul F, Better OS. Acute renal failure following massive mannitol infusion and enalapril treatment[J]. Clin Nephrol, 1995, 44: 118.
- [8] 李卫东. 甘露醇致血尿 1 例[J]. 安徽医学, 1997, 18(3): 13.
- [9] 金成, 胡忆曹. 甘露醇致急性肾功能衰竭 38 例分析[J]. 中级医刊, 1998, 33(11): 34.
- [10] 郭剑宏. 甘露醇致肾损害 39 例分析[J]. 中国综合临床, 2000, 16(3): 228.
- [11] 金中波, 高从军. 甘露醇致急性肾功能损害临床分析: 附 3 例报告[J]. 首都医药, 2000, 7(1): 34.
- [12] 赵瑞芬, 李素娟, 呼东波. 甘露醇与甘油合用致急性肾功能衰竭 1 例[J]. 首都医药, 1999, 6(2): 39.
- [13] 陈笑辉, 潘连宇. 静脉输注 20%甘露醇致小儿急性肾功能衰竭 8 例[J]. 中国综合临床, 1999, 15(2): 152.
- [14] 刘立娟. 甘露醇致过敏反应 1 例[J]. 综合临床医学, 1997, 13(3): 249.
- [15] Schmid P, Wuthrich B. Life threatening anaphylactoid reaction due to mannitol[J]. 1992, 47 (Suppl): 162.
- [16] 石允家, 李安荣. 甘露醇静脉推注致过敏反应 1 例[J]. 河北中西医结合杂志, 1998, 7(10): 1634.
- [17] 林清秀, 叶大庭. 甘露醇静脉滴注致过敏性荨麻疹 2 例报告[J]. 福建医药杂志, 1999, 21(3): 88.
- [18] 张贤萍. 甘露醇致过敏性休克 2 例[J]. 河南医药信息, 1998, 6(2): 49.
- [19] 王保旭, 朱仙芝, 王丽红. 甘露醇引起过敏休克 3 例报告[J]. 眼外伤职业眼病杂志, 1998, 20(1): 72.
- [20] Schmid P, Wuthrich B. Preanaesthetic anaphylactoid shock due to mannitol[J]. Allergy, 1992, 47: 61.
- [21] 孙淑兰, 宫静涛. 快速输入甘露醇引起急性静脉炎 1 例[J]. 长春医药, 1997, 10(2): 41.
- [22] 龚明华. 大隐静脉曲张术后注射甘露醇液致患肢干性坏疽 1 例[J]. 现代康复, 1998, 2(9): 1027.
- [23] 韩雪玲. 20%甘露醇在不同温度条件下对静脉血管损伤的影响[J]. 实用护理杂志, 1999, 15(8): 46.
- [24] 陈芳, 王秀萍. 甘露醇引发局部组织坏死的原因及防治[J]. 现代中西医结合杂志, 1999, 8(7): 1149.
- [25] 龙登毅. 甘露醇致心律失常 1 例[J]. 海南医学, 1997, (4): 312.
- [26] 张伟. 甘露醇致老年脑卒中病人急性肺水肿 5 例报告[J]. 临床误诊误治, 1998, 11(1): 55.
- [27] 闫瑞萍等. 快速静滴甘露醇致急性肺水肿 18 例[J]. 河北中西医结合杂志, 1998, 7(11): 1870.
- [28] 陈宇梅, 王育琴. 甘露醇的不良反应与防治[J]. 药物不良反应杂志, 1999, 1(3): 176.
- [29] 栾少明, 金允珠. 甘露醇诱发精神失常[J]. 眼科研究, 1997, 15(1): 32.
- [30] Navarro V, Vieta E, Gasto C. Mannitol-induced acute manic state[J]. J Clin Psychiatry, 2001, 62: 126.
- [31] 王国芳. 酷似癫痫发作的甘露醇不良反应 1 例[J]. 山西护理杂志, 1999, 13(2): 90.
- [32] 饶隽. 老年高血压脑病脑溢血甘露醇脱水治疗引起高钠和低蛋白血症的治疗体会[J]. 四川医学, 1999, 20(1): 91.
- [33] 崔凡. 口服甘露醇对尿毒症代谢性酸中毒的加重作用[J]. 南通医学院学报, 1996, 16(2): 249.
- [34] 王木成. 口服甘露醇诱发急性肠梗阻 3 例报告[J]. 中国内镜杂志, 1998, 4(5): 66.
- [35] 张永霞. 大剂量口服甘露醇引起疼痛性休克 1 例[J]. 实用护理杂志, 1998, 14(1): 29.
- [36] 吕宏伟, 桂颖. 口服甘露醇诱发急性肠梗阻 1 例[J]. 中国乡村医生, 1997, 13(10): 45.
- [37] 于月华. 口服甘露醇清洁肠道致完全肠梗阻 4 例[J]. 中国肛肠病杂志, 1999, 19(2): 27.
- [38] 何洁卿, 石育华. 口服甘露醇清洁肠道致肠穿孔 1 例[J]. 临床内科杂志, 1996, 13(2): 13.

- [39] 刘丹梅. 口服甘露醇致低钠性脑病 1 例[J]. 医师进修杂志, 1997, 20(8): 445.
- [40] 雷巧玲. 口服甘露醇导泻诱发猝死 1 例[J]. 世界华人消化杂志, 1999, 7(8): 734.
- [41] 陈慧莉. 静脉注射甘露醇引起骨筋膜综合征 1 例教训[J]. 实用护理杂志, 1999, 15(6): 41.

- [42] 李鑫. 甘露醇致硬膜下血肿 3 例[J]. 临床医学, 1999, 19(3): 65.
- [43] 胡丽辉, 薛春. 老年患者应用 20%甘露醇引起四肢远端皮肤水疱的护理体会[J]. 黑龙江护理杂志, 1997, 3(1): 28.