

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.017

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.017>

不同时程亚低温治疗在重型颅脑损伤患者中的疗效比较

余菲, 张琳

(安徽医科大学第三附属医院重症医学科, 合肥 230001)

[摘要] 目的: 探讨不同时程亚低温治疗在重型颅脑损伤(severe traumatic brain injury, sTBI)患者中的临床疗效差异。方法: 采用前瞻性研究方法选取安徽医科大学第三附属医院本部及滨湖院区ICU在2016年8月至2017年12月收治的90例sTBI患者为研究对象, 按照患者入院顺序随机分为常规组(A组, $n=30$)、长时间亚低温组(B组, $n=30$)、短时间亚低温组(简称C组, $n=30$)。A组仅给予基础治疗; B组在A组基础上入院后立即行亚低温治疗, 体温控制在 $33\sim 35\text{ }^{\circ}\text{C}$, 持续5 d; C组在A组基础上入院后立即行亚低温治疗, 体温控制在 $33\sim 35\text{ }^{\circ}\text{C}$, 持续2 d, 比较3组患者治疗6 d后的临床疗效差异。结果: 3组患者治疗前的颅内压(intracranial pressure, ICP)差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗第6天, 差异有统计学意义($P<0.05$), 且C组高于B组($P<0.05$)。3组患者第6天的APACHE II评分差异有统计学意义($P<0.05$), 且C组高于B组($P<0.05$)。在并发症发生率方面, A组高于其他2组($P<0.05$), C组高于B组($P>0.05$)。在28 d病死率方面, A组高于其他2组($P<0.05$), C组高于B组($P>0.05$)。结论: 亚低温治疗在sTBI患者治疗中的效果显著, 与短时间亚低温治疗相比, 长时间亚低温治疗虽不能显著降低患者短时间内病死率, 但能显著降低ICP、远期死亡风险, 对并发症发生率增加没有显著影响。

[关键词] 亚低温脑保护; 重型颅脑损伤; 疗效比较

Efficacy comparison of application of mild hypothermia therapy with different durations in patients with severe traumatic brain injury

YU Fei, ZHANG Lin

(Department of Intensive Medicine, The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

Abstract **Objective:** To study the clinical effect of mild hypothermia therapy with different durations in patients with severe traumatic brain injury (sTBI). **Methods:** A total of 90 patients with sTBI admitted to ICU of The First People's Hospital of Hefei and Binhu Hospital from August 2016 to December 2017 were selected prospectively as the subjects, and all patients were randomly divided into a long-term mild hypothermia group (group A, $n=30$), a short-term mild hypothermia group (group B, $n=30$), and a conventional group (group C, $n=30$). Group A was given only basic treatment. Group B was treated with mild hypothermia after admission and the body temperature was

收稿日期 (Date of reception): 2018-09-19

通信作者 (Corresponding author): 张琳, Email: 2005202zhl@sina.com

controlled at 33–35 °C, lasting 5 days. The group C was treated with mild hypothermia after admission and the temperature was controlled at 33–35 °C for 2 days. The clinical effects of the 3 groups were compared in the 6th day. **Results:** There was no significant difference in intracranial pressure (ICP) between the three groups before treatment ($P>0.05$), and the ICP was statistically significant on the 6th day after injury ($P<0.05$). The APACHE II scores of the 3 groups on the 6th day after injury were statistically significant ($P<0.05$), and the group C on the 6th day after injury was higher than that of the group B ($P<0.05$). The incidence of complications in the group A was higher than that in the group B and the group C ($P<0.05$). The incidence of complications in the group C was higher than that in group B ($P>0.05$), but the mortality in the group A was higher than that in the group B ($P<0.05$). The mortality rate in the group C was higher than that in the group B ($P>0.05$). **Conclusion:** The effect of mild hypothermia therapy on patients with sTBI is significant. Although long-term mild hypothermia therapy could not reduce the mortality rate significantly in a short period of time, it could reduce ICP and the risk of long-term death significantly. The incidence of patient complications is no significant increase.

Keywords mild hypothermia brain protection; severe traumatic brain injury; comparison of efficacy

重型颅脑损伤(severe traumatic brain injury, sTBI)指各种原因导致的颅骨骨折、脑挫裂伤、颅内血肿等中枢神经系统的严重损伤,按照格拉斯哥昏迷评分(GCS评分) ≤ 8 为诊断标准,表现为伤后昏迷时间持续6 h以上,或伤后24 h出现意识障碍并逐渐恶化,再次出现昏迷达6 h以上^[1]。sTBI是ICU收治患者中致残率及致死率极高的一种疾病,及时进行有效的脑保护治疗对提高该类患者生存率及改善预后至关重要。亚低温疗法是治疗颅脑损伤患者的常用方法,该方法由来已久,虽然大量的动物实验及临床研究证实了该方法对颅脑损伤患者有不同程度的保护作用,在临床上广泛应用,但具体如何使用该方法目前尚不明确^[2]。本文采用前瞻性研究方法探究不同时间亚低温治疗在sTBI患者中的临床疗效,以期临床提供更为有效的治疗方式。

1 对象与方法

1.1 对象

选取经CT等检查证实、符合sTBI诊断标准(伤后均呈不同程度昏迷状态、入院时GCS评分 ≤ 8 、入院头颅CT均提示广泛颅骨骨折、广泛脑挫裂伤、脑干损伤或颅内血肿)且在伤后8 h内收入安徽医科大学第三附属医院重症医学科的颅脑损伤患者为研究对象。排除标准:1)患者原有严重心、肺、肝、肾、胃肠道等慢性疾病病史;2)合并有除颅脑外伤外的其他重大外伤;3)入院后3 d内死亡的患者。研究共选取90例患者,按入院顺序随机分为常规组(A组, $n=30$)、长时间亚

低温治疗组(B组, $n=30$)与短时间亚低温治疗组(C组, $n=30$)。3组间性别($\chi^2=0.757$, $P=0.770$)、年龄($F=0.479$, $P=0.621$)、GCS评分($F=1.382$, $P=0.257$)等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$, 表1),具有可比性。本研究取得安徽医科大学第三附属医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

表1 患者一般资料比较($n=30$)
Table 1 Comparison of general data of patients ($n=30$)

组别	性别(男/女)/例	年龄/岁	GCS评分
A组	21/9	57.8 $\pm$ 7.5	6.1 $\pm$ 1.5
B组	20/10	57.5 $\pm$ 7.0	5.6 $\pm$ 1.9
C组	23/7	59.1 $\pm$ 6.2	5.3 $\pm$ 1.5

1.2 方法

A组入院后行常规治疗,方法主要包括机械通气、脱水、抗炎、抑酸护胃、镇痛、营养神经、维持内环境稳定等,视患者病情行去骨瓣手术、血肿清除术或气管切开等,视患者是否躁动、肌颤,充分镇痛基础上给予适当镇静。B组在常规治疗的基础上应用亚低温治疗维持5 d,并让肛温在12 h后恢复至36.5~37 °C;C组在常规治疗的基础上应用亚低温治疗维持2 d,然后让肛温在12 h后恢复至36.5~37 °C。亚低温治疗方法指应用冰帽、冰毯、冰袋冰敷等物理降温,配合冬眠合剂(100 mg 氯丙嗪+100 mg 异丙嗪+500 mL 0.9%氯化钠注射液)、肌松药、镇静药物,静脉灌注等,使肛温控

制在33~35℃。

1.3 观察指标

1) 3组患者治疗前和伤后第6天颅内压(intracranial pressure, ICP): 使用重庆海威康医疗仪器有限制造公司的无创ICP检测仪NIP-310进行患者床旁ICP监测。2) 3组患者治疗前和伤后第6天急性生理与慢性健康(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II)评分。3) 3组患者住院期间并发症发生率, 包括急性胃肠功能损伤、心律失常、肾功能衰竭、呼吸衰竭。4) 3组患者28 d病死率。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组数据比较采用方差分析; 计数资料用率表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ICP 比较

3组患者治疗前ICP比较, 差异无统计学意义($F=0.008$, $P=0.922$)。3组患者伤后第6天ICP比较, 差异有统计学意义($F=45.053$, $P < 0.05$)。C组伤后第6天的ICP高于B组, 差异有统计学意义($t=2.142$, $P=0.036$; 表2)。

表2 ICP比较($n=30$)

Table 2 Comparison of ICP ($n=30$)

组别	治疗前/mmHg	伤后第6天/mmHg
A组	28.3 ± 4.0	24.8 ± 2.8
B组	28.1 ± 3.9	15.9 ± 4.3
C组	28.2 ± 4.2	18.2 ± 4.1

1 mmHg=0.133 kPa.

2.2 APACHE II 评分

3组患者治疗前APACHE II评分比较差异无统计学意义($F=0.970$, $P=0.383$), 伤后第6天APACHE II评分比较差异有统计学意义($F=11.934$, $P < 0.05$), 且C组伤后第6天的APACHE II评分高于B组, 差异有统计学意义($t=2.886$, $P=0.006$; 表3)。

表3 APACHE II评分($n=30$)

Table 3 APACHE II score ($n=30$)

组别	治疗前/分	伤后第6天/分
A组	18.7 ± 2.6	14.8 ± 3.3
B组	18.3 ± 2.2	11.5 ± 1.9
C组	19.2 ± 2.7	13.2 ± 2.6

2.3 住院期间并发症发生情况的比较

A组患者的并发症发生率多于B组及C组, 差异有统计学意义($\chi^2=6.701$, $P=0.042$)。C组并发症发生率多于B组, 差异无统计学意义($\chi^2=0.077$, $P=0.5$; 表4)。

表4 并发症比较($n=30$)

Table 4 Comparison of complications ($n=30$)

组别	急性胃肠功能损伤/例	心律失常/例	肾功能衰竭/例	呼吸衰竭/例	总发生率/%
A组	7	5	2	4	60.0
B组	3	3	1	2	30.0
C组	3	4	1	2	33.3

2.4 28 d 病死率的比较

A组的28 d病死率高于B组及C组, 差异均有统计学意义($\chi^2=8.086$, $P=0.022$)。C组的28 d病死率高于B组, 但差异无统计学意义($\chi^2=0.111$, $P=0.739$; 表5)。

表5 28 d病死率比较($n=30$)

Table 5 Comparison of 28-day mortality ($n=30$)

组别	生存/例	死亡/例	病死率/%
A组	16	14	46.7
B组	25	5	16.7
C组	24	6	20.0

3 讨论

sTBI近年来发病率逐年升高, 具有起病急、病情进展迅速、病死率极高、预后恶劣的特点,

及时有效的治疗干预对患者的预后至关重要^[3]。随着医疗技术的急速发展, 颅脑损伤的治疗方法取得了较大进步, 尤其是神经重症治疗手段的多样化和精准化, 给sTBI患者的生存提供了更大的可能性, 其中亚低温脑保护治疗是最有研究前景的治疗手段之一。低温疗法是一种古老的治疗方法, 曾广泛应用于各种疾病的治疗中, 自上个世纪90年代起, 低温治疗颅脑损伤逐渐被关注^[4]。数据^[5]显示: 大脑神经电活动对温度依赖性极大, 体温每降低1℃, 脑细胞代谢率可降低5%~7%。研究^[6]表明: 颅脑损伤患者能从亚低温治疗中获益, 其作用机制主要有: 1) 抑制即刻早期基因(IEGs)等有害基因的表达; 2) 减少脑缺血再灌注时大量氧自由基的释放; 3) 抑制IL-6等炎症相关因子表达水平, 抑制炎症反应; 4) 减少颅脑损伤后产生的兴奋性氨基酸(谷氨酸及天冬氨酸)的含量, 减少脑组织结构破坏; 5) 减少线粒体释放细胞色素C(cytochrome C, CytC), 可明显抑制细胞凋亡。本研究通过对常温组和亚低温组患者进行疗效比较, 观察得到亚低温组第6天ICP, APACHE II评分、住院期间并发症及28 d病死率均低于常温组, 且差异均有统计学意义, 进一步证实亚低温治疗对sTBI患者具有确切的疗效。

亚低温脑保护治疗在临床上广泛应用, 但具体如何实施, 目前存在较多争议, 包括患者的选择、低温治疗起始时间、低温温度、低温时程、复温速度等。本研究对安徽医科大学第三附属医院的sTBI患者分别进行长时间(5 d)和短时间(2 d)亚低温治疗, 比较2组患者多项临床疗效指标, 结果显示B组患者第6天ICP和APACHE II评分低于C组, 差异有统计学意义, B组患者住院期间并发症少于C组, B组28 d病死率低于C组, 但差异无统计学意义, 以下将进行进一步讨论。

ICP是sTBI患者病程中需要监测的一项重要内容, 因为sTBI造成的主要病理改变是恶性ICP升高, 使脑组织灌注降低, 进一步导致脑缺血, 各种缺血反应产生的介质会破坏血脑屏障, 产生神经元水肿, 形成脑缺血的一系列恶性循环^[7-8]。因此, 如何有效降低ICP成为救治该类患者的关键。低温治疗能够降低脑细胞代谢、抑制炎症因子释放、减轻脑水肿、降低ICP, 打破脑组织破坏-脑水肿-脑缺血缺氧的恶性循环, 成为目前国际上公认的简单、快速、安全、有效地降低ICP的方法之一^[9]。大量动物实验及临床研究^[10]表明: sTBI常在伤后24~72 h出现脑水肿高峰期, 脑水肿高峰期过后患者的ICP较长时间内仍高于正常, 因此亚低

温治疗时间应至少在脑水肿高峰期过后, 甚至应适当延长至ICP降至正常范围。且通常该类患者短时间内病情不能稳定, 不能排除ICP再次反跳的可能, 此时低温时程延长至ICP降至正常后仍需持续一段时间可能效果更好。因此, 长时程亚低温治疗能更好地控制ICP, 使患者安全度过脑水肿高峰期, 减少脑组织进一步破坏, 降低患者病情恶性转归风险^[11]。故本研究B组患者较C组患者ICP更低, 且差异有统计学意义。

APACHE II评分是ICU常用的评估急危重症患者病情严重程度及患者死亡风险的评分量表之一, 由急性生理指标评分、年龄增加分、慢性健康状况评分3个部分组成。长时间的低温治疗不仅能更好地降低脑细胞代谢, 对降低多脏器代谢率也有一定作用^[12], 还能有效抑制炎症反应及有害物质的产生, 维持内环境稳定, 防止中枢性高热对多器官功能损害, 从而起到保护其他脏器功能作用, 有效改善各项生理指标, 降低患者急性生理与病理评分, 降低死亡风险。本研究结果也显示: B组第6天APACHE II评分较C组更低, 差异有统计学意义。

目前国内外对低温脑保护治疗时程存在较多争议, 主要是因为低温对机体的影响是多层面的, 低温治疗时程太短不能够有效降低患者代谢率、减轻脑水肿、降低ICP等, 且颅脑损伤至下丘脑等部位时易出现中枢性高热, 短时程低温治疗不能够有效控制体温。由此可见, 低温时程太长或太短均可导致该类患者病死率增加^[13-14], 这些顾虑使得低温治疗使用时间在临床应用上缺少规范化。本研究结果显示: 长时间(5 d)亚低温治疗较短时间(2 d)亚低温治疗并发症发生率及28 d病死率比较均无统计学差异, 表明适当延长亚低温治疗时间并不足以造成患者并发症增多、增加病死率, 临床使用安全有效, 但更长时间的亚低温治疗效果暂不明确, 有待进一步探究。

基于美国、加拿大、法国等多国指南推荐^[13,15-16], 颅脑损伤患者低温脑保护起始时间在发病12 h内可能效果更明显, 且持续时间至少为24 h可能才有疗效。故本研究低温组患者均为入院时立即给予低温脑保护治疗, 发病至入院时间均小于8 h, 且2个亚低温脑保护治疗组的低温时程至少持续24 h, 使得低温疗效能尽量在治疗有效期内。针对低温温度, 一般可分为轻度低温(32~35℃)、中度低温(28~32℃)、重度低温(20~28℃)、深度低温(<20℃)^[17-18]。考虑到临床上应用低温治疗时应尽量避开深低温的负面影

响,故本研究低温治疗组体温控制在亚低温范围(28~35℃)内,尽量避免深度低温带来的呼吸心跳骤停等意外发生。有研究^[19]发现:亚低温治疗后快速复温,会引起机体组织血管扩张过快,从而造成回心血量骤减,易引起ICP反跳性增高或低血容量休克,这样不仅会扭转亚低温干预的保护作用,而且也在某些情况下加剧了大脑的损害,因此在临床上应用低温治疗后一定要缓慢复温,常推荐每4 h体温升高1℃。本研究亚低温组患者采取亚低温治疗后缓慢复温方式,使肛温在12 h后恢复至36.5~37℃,避免快速复温带来的不良反应。

通过对常规组、持续5 d和2 d亚低温治疗组在sTBI患者中的临床疗效比较,结果显示:亚低温治疗对sTBI患者效果显著,可以降低患者病死率、降低ICP、减少并发症、降低死亡风险、改善患者预后,长时间亚低温治疗较短时间亚低温治疗不能显著降低患者28 d病死率,但能显著降低ICP,降低死亡风险、改善预后,没有明显增加患者并发症发生率,但仍有待临床进一步实践验证。

参考文献

1. 吴在德,吴肇汉. 外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:254.
WU Zaide, WU Zhaoan. Surgery[M]. Beijing: People's Medical Press, 2008: 254.
2. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition[J]. Neurosurgery, 2017, 80(1): 6-15.
3. Cecil S, Chen PM, Callaway SE, et al. Traumatic brain injury: advanced multimodal neuromonitoring from theory to clinical practice[J]. Crit Care Nurse, 2011, 31(2): 25-36.
4. 只达石,张赛. 亚低温治疗急性重型颅脑损伤的临床疗效[J]. 中华神经外科杂志, 2000, 16(4): 239-242.
ZHI Dashi, ZHANG Sai. Clinical efficacy of mild hypothermia in the treatment of acute severe brain injury[J]. Chinese Journal of Neurosurgery, 2000, 16(4): 239-242.
5. Farag E, Manno EM, Kurz A. Use of hypothermia for traumatic brain injury: point of view[J]. Minerva Anestesiol, 2011, 77(3): 366-370.
6. 孙一睿, 胡锦, 周良辅. 低温疗法对脑保护作用的研究进展[J]. 中华神经外科杂志, 2016, 32(11): 1182-1185.
SUN Yirui, HU Jin, ZHOU Liangfu. Research progress of hypothermia on brain protection[J]. Chinese Journal of Neurosurgery, 2016, 32(11): 1182-1185.
7. Suehiro E, Koizumi H, Fujisawa H, et al. Diverse effects of hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury based on the computed tomography classification of the traumatic coma data bank[J]. J Neurotrauma, 2015, 32(5): 353-358.
8. Tisherman SA. Targeted temperature management after cardiac arrest: when, how deep, how long?[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(12): 4840-4843.
9. 苏海, 苏祖禄, 贺学农, 等. 中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂对颅脑创伤大鼠血脑屏障通透性和脑水肿的影响[J]. 重庆医学, 2014, 43(26): 3458-3460.
SU Hai, SU Zulu, HE Xuenong, et al. Effects of neutrophil elastase inhibitor on blood-brain barrier permeability and brain edema in rats with craniocerebral trauma[J]. Chongqing Medical Journal, 2014, 43(26): 3458-3460.
10. 刘伟明, 张擎, 倪明, 等. 中国神经外科指南(共识)的整体评价[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(15): 1122-1126.
LIU Weiming, ZHANG Qing, NI Ming, et al. Overall evaluation of Chinese neurosurgical guidelines (consensus)[J]. National Medical Journal of China, 2015, 95(15): 1122-1126.
11. 季雪亮, 隋岩永, 郭克光. 亚低温脑保护在重型颅脑损伤治疗中的应用效果分析[J]. 中外医疗, 2017, 36(13): 22-24.
JI Xueliang, SUI Yanyong, GUO Keguang. Analysis of the application effect of mild hypothermia brain protection in the treatment of severe brain injury[J]. Friend of Chemical Industry, 2017, 36(13): 22-24.
12. 吴隆飞, 吴迪, 刘向荣. 脑动脉选择性亚低温治疗缺血性卒中的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2017, 14(3): 155-158.
WU Longfei, WU Di, LIU Xiangrong. Research progress in selective hypothermia for ischemic stroke in cerebral arteries[J]. Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases, 2017, 14(3): 155-158.
13. 中华医学会神经病学分会神经重症协作组. 神经重症低温治疗中国专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6): 453-458.
Chinese Society of Neurology, Department of Neurological Severe Counseling Group. Chinese expert consensus on hypothermia treatment of neurological severe disease[J]. Chinese Journal of Neurology, 2015, 48(6): 453-458.
14. 黄良珍, 刘朝晖, 彭浩, 等. 去骨瓣减压联合血管重建术对重型颅脑损伤患者脑灌注的影响[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(11): 934-937.
HUANG Liangzhen, LIU Zhaohui, PENG Hao, et al. Effects of decompressive craniectomy combined with revascularization on cerebral perfusion in patients with severe craniocerebral injury[J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2015, 40(11): 934-937.
15. Howes D, Gray SH, Brooks SC, et al. Canadian Guidelines for the use of targeted temperature management (therapeutic hypothermia) after cardiac arrest: a joint statement from The Canadian Critical Care Society (CCCS), Canadian Neurocritical Care Society (CCCS), and

- the Canadian Critical Care Trials Group (CCCTG)[J]. Resuscitation, 2015, 98: 48-63.
16. Madden LK, Hill M, May TL, et al. The implementation of targeted temperature management: an evidence-based guideline from the Neurocritical Care Society[J]. Neurocrit Care, 2017, 27(3): 468-487.
17. 李慧, 蔡忠林, 周杰, 等. 脑保护策略中低温治疗的研究进展[J]. 临床急诊杂志, 2017, 18(6): 478-480.
- LI Hui, CAI Zhonglin, ZHOU Jie, et al. Research progress in cryotherapy in brain protection strategies[J]. Journal of Clinical Emergency Call, 2017, 18(6): 478-480.
18. 江基尧, 朱诚. 国外亚低温与脑损伤的研究进展[J]. 国外医学(神经病学神经外科学分册), 1993, 22(1): 4-7.
- JIANG Jiyao, ZHU Cheng. Research progress on hypothermia and brain injury in foreign countries[J]. Foreign Medical Sciences Section on Neurology & Neurosurgery, 1993, 22(1): 4-7.
19. 王晶, 陈翀, 李晓红. 低温脑保护的分子学机制[J]. 天津医药, 2017, 45(8): 845-850.
- WANG Jing, CHEN Chong, LI Xiaohong. Molecular Mechanism of low temperature brain protection[J]. Tianjin Medical Journal, 2017, 45(8): 845-850.

本文引用: 余菲, 张琳. 不同时期亚低温治疗在重型颅脑损伤患者中的疗效比较[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(2): 338-343. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.017

Cite this article as: YU Fei, ZHANG Lin. Efficacy comparison of application of mild hypothermia therapy with different durations in patients with severe traumatic brain injury[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(2): 338-343. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.017