

亚低温治疗在重型颅脑损伤中的研究进展

张飞鹏

(亳州市人民医院重症医学科, 安徽 亳州 236800)

摘要: 重型颅脑损伤是引起神经功能障碍, 进而致残、致死的主要原因。亚低温治疗作为一种保护中枢神经系统功能的措施近年来越来越被临床治疗所关注, 对颅脑损伤病人中枢神经系统的保护作用在科研和临床使用过程中虽然显示出了一定作用, 但就如何实施仍存有争议。该文对目前亚低温治疗技术应用于重型颅脑损伤病人的研究现状进行归纳综述, 以期提高重型颅脑损伤病人的救治成功率, 改善其预后。

关键词: 亚低温治疗; 重型颅脑损伤; 综述

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.05.007

Research progress of mild therapeutic hypothermia in severe traumatic brain injury

ZHANG Feipeng

(Department of Intensive Care Unit, The People's Hospital of Bozhou, Bozhou, Anhui 236800, China)

Abstract: Severe traumatic brain injury is the main cause of neurological dysfunction, disability and death. As a measure to protect the central nervous system function, mild therapeutic hypothermia has been increasingly concerned by clinical treatment in recent years. Although mild therapeutic hypothermia showed a certain protective effect on the central nervous system of patients with traumatic brain injury in scientific research and clinical application, how to implement is still controversial. The current research status of the application of mild therapeutic hypothermia in patients with severe traumatic brain injury was reviewed in this article to improve the treatment success rate and improve the prognosis of patients with severe traumatic brain injury.

Key words: Mild therapeutic hypothermia; Severe traumatic brain injury; Review

重型颅脑损伤在全球范围内是引起神经功能障碍, 进而致残、致死的主要原因。温度在 28 ~ 35 °C 的轻度和中度低温被称为亚低温, 临床上被经常用的温度是 32 ~ 34 °C^[1]。作为一种保护中枢神经系统功能的措施, 亚低温治疗技术近年来越来越被临床治疗所关注, 其对颅脑损伤病人中枢神经系统的保护作用在科研和临床使用过程中虽然显示出了一定作用, 但就如何实施仍存有争议^[2]。现就目前亚低温治疗技术应用于重型颅脑损伤病人的研究现状作一归纳综述, 旨在提高重型颅脑损伤病人的救治成功率, 改善其预后。

1 亚低温治疗的机制

减低脑氧代谢, 减少脑氧耗, 减少脑组织乳酸堆积。重型颅脑损伤病人应用亚低温来治疗时, 体温每下降 1 °C, 能量消耗减少 5.9%, 且体温下降与能量消耗减少呈接近线性关系^[3]。颅脑损伤后脑脊液和脑微透析液中乳酸水平升高, 亚低温治疗能够减缓乳酸升高水平, 甚至不升高。

降低血脑屏障的通透性, 减轻脑水肿。亚低温

治疗可以显著降低因血脑屏障破坏导致的水通道蛋白 4 的过度表达, 保护血脑屏障, 减轻脑水肿^[4]。

减轻机体的炎性反应。亚低温治疗能起到很好的抗炎作用, 降低病人体内促炎因子的水平^[5]。

减轻兴奋毒性神经递质对脑细胞的损害。颅脑损伤后, 脑内神经递质的释放改变明显, 亚低温治疗能够减少内源性有害因子的释放, 减轻继发性的脑功能受损^[6]。

减轻钙超载。钙在正常生理状态下发挥重要的作用, 同时也参与许多病理情况下细胞的损害过程, 利用亚低温治疗可以减少过剩的钙进入组织细胞内, 从而抑制其启动损害细胞的内源性杀伤机制的过程^[7]。

减少缺血-再灌注损伤后的细胞凋亡^[8], 缩短了伤侧神经传导时间, 促进神经再生^[9], 对神经功能恢复具有促进作用^[10]。

2 亚低温治疗的实施

2.1 治疗方法 临床上目前普遍采用的亚低温治

疗方法是利用镇静镇痛和肌松药物联合冰毯、冰帽进行降温。对直肠温度的监测表明其临床应用效果较好,在复温环节也能够有计划的控制。作为亚低温治疗过程中最重要的环节,做到复温的缓慢且可控,能够提高亚低温治疗的效果^[11]。目前最佳的复温速度尚不明确,有研究表明复温过程中体温每小时上升 $0.1 \sim 0.2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 可以减少颅内压反弹性增高及脑水肿的风险^[12]。

王学义等^[13]认为在使用冰帽联合冰毯降温的亚低温治疗过程中,早期加用冰盐水干预效果更好。在住院病人收治初期立即给予 $20 \sim 30 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 冰盐水静脉输入,1~2 h内全部输入;之后每12 h应用1次,在 $0.5 \sim 1 \text{ h}$ 内输入500 mL。盐水在 $-1 \sim 0 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存24 h以上,取出即用。

王玉波等^[14]利用CoolGuard3000温度控制系统在病人股静脉内置入导管,将温度探头放置于直肠内,通过无菌盐水循环至导管末端的两个球囊来控制温度,当病人血液接触到球囊时进行冷却的方法行血管内降温,可减少肌松药和镇静药的使用及机械通气所带来的并发症,安全有效。马明远等^[15]发明了新型低温静脉输液装置,将室温下将所要输注的液体经输液器连接装置的输入端,在输出端接穿刺针,排气后进行低温静脉输液,通过血管内降温也能够达到亚低温治疗目的。

韩艳珍等^[16]研究显示,在腋窝与腹股沟、腠窝处放置冰袋,采用医用局部亚低温脑保护仪进行局部亚低温治疗同样能够降低脑组织的温度,降温速度快、并发症少、费用低、操作简单。

重型颅脑损伤病人术后常规治疗同时给予德国费森尤斯CRRTMultiFiltate床旁血滤机实施亚低温治疗可相对安全的降低病人的颅内高压,降低血糖水平,纠正高乳酸血症,降低病死率^[17]。

2.2 治疗开始时机和持续时间 越早实施亚低温治疗,病人的预后改善越明显^[11]。在展开神经细胞治疗的同时主动实施亚低温治疗^[18]。早期、术前进行亚低温治疗可以减少脑缺血-再灌注损伤中再灌注时期的神经元和神经胶质细胞的伤害^[19]。亚低温治疗开始越早病人的救治效果越好^[20]。

亚低温治疗持续时间达到3 d时可改善其预后,持续3 d以上或持续至颅内压恢复正常,可降低病死率,改善神经功能^[21]。至于具体结束时间尚无定论,原则上可将中枢神经系统皮质功能恢复作为停止时机。

3 亚低温治疗的临床应用

亚低温治疗可显著降低重型颅脑损伤病人血清中肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6水平^[22-23],降低病人血清皮质醇和血糖水平^[24]。重型颅脑损伤时机体发生剧烈的应激反应,短期即会出现应急激素水平明显升高,尽快实施亚低温治疗可减轻应激反应,降低皮质醇水平,而与血糖相关的激素水平的异常增高会导致血糖升高,采用亚低温治疗时由于应激反应降低,血糖水平也会同步降低。

亚低温治疗能够降低病人颅内压^[25-26],减轻脑水肿,改善脑灌注,从而有效保护中枢神经功能,改善颅脑损伤病人的预后^[27]。治疗后病人格拉斯哥评分显著增高,3个月后利用格拉斯哥预后评分进行评价,恢复良好率较常温治疗病人显著增高。

亚低温治疗可显著降低重型颅脑损伤病人的病死率和致残率^[28],相对于仅行对症支持治疗维持腋温 $36.5 \sim 37.5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 的重型颅脑损伤病人,给予亚低温治疗保证肛温 $32 \sim 34 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 维持3~4 d可明显降低病人病死率和致残率^[29]。

亚低温联合机械通气治疗可改善重型颅脑损伤病人的通气功能障碍^[30],而亚低温联合高压氧治疗,能促进病人意识尽快恢复^[31]。在伴有中枢性高热重型颅脑损伤病人中应用亚低温治疗能显著降低病人体温^[32]。重型颅脑损伤病人接受亚低温治疗过程中,为求进一步监测病人的血流动力学指标,可联合脉搏指数连续心输出量监测技术,通过监测数据合理指导液体,及时调整冬眠合剂用量,积极控制和避免循环系统相关并发症的发生^[33-34]。

4 亚低温治疗的并发症

肌颤:肌颤是亚低温治疗中较为常见和相对较难处理的并发症,其会增加机体耗氧量和能量消耗,降低脑组织的氧合作用^[35],肌颤时产生的多余热量会对亚低温治疗产生消极影响。床边肌颤评估量表是一个简答有效的评估手段^[36],镇静、镇痛、肌松等药物的应用是主要干预手段^[37]。

感染:感染的发生率与亚低温治疗具有相关性^[38],随着治疗时间的延长,发生感染的概率也逐渐增高。

凝血功能障碍:亚低温治疗过程中部分凝血活酶活性时间延长,血小板计数降低,低温对骨髓有抑制作用,使血小板生成减少、破坏增加、功能降低^[39]。但也有研究显示亚低温治疗不会增加病人出现纤溶亢进的风险^[40]。

血栓形成:亚低温维持时间超过 48 ~ 72 h 后,血栓形成率显著增加^[41],可给予相应的动力按摩装置预防。

免疫抑制:亚低温治疗过程中,病人的免疫力降低,感染风险增高。随着亚低温治疗维持时间的延长,感染风险逐渐加大^[42]。但也有研究显示,和常温治疗相比,亚低温治疗 5 d 内不会明显抑制免疫功能^[43]。

消化功能减退:温度降低与消化道功能减退相关^[42],必要时暂停鼻饲选择肠外营养,可根据机体代谢率下降情况降低营养供应目标。也可利用肠内肠外联合营养的方法,待胃肠功能进一步恢复后过渡到肠内营养^[44]。

压疮:亚低温治疗后循环功能减弱,末梢循环不良,易发生压疮,要及时使用气垫床,按时翻身,加强保暖,避免骨突处长期受压,防止拖拉推拽等暴力动作,翻身时动作轻柔,避免因体位变动急剧导致体位性低血压^[45]。

冻伤:亚低温治疗过程中病人可能会发生冻伤,因此在治疗过程中应注意不要使病人的头部直接接触冰帽,必要时可使用衬垫保护耳朵等局部皮肤^[46]。

严格执行亚低温技术可以最大程度减少并发症的发生^[47]。加强对亚低温治疗期间细节的重视,密切观察并发症的先兆特征,对异常情况及时发现、及时处理,可以降低治疗风险和病死率,改善预后^[48]。预见性护理联合优质护理干预也能有效减少病人的并发症^[49]。

5 小结

亚低温治疗技术近年来在基础研究领域发展非常迅速,在重型颅脑损伤病人中的应用也非常普遍,但临床治疗选择方式并无统一标准,各有优缺点,比如利用冷液体输注法能够进行亚低温治疗但同时也可能升高病人颅内压^[50]。最新有研究显示利用亚低温联合硫辛酸给予重型颅脑损伤病人实施治疗效果非常好^[51],可以预见的是在将来的重型颅脑损伤病人治疗过程中应用机械通气、脉搏轮廓温度稀释连续心排量测定技术(PiCCO)、连续肾脏替代疗法(CRRT)等联合治疗技术将成为趋势。加强亚低温治疗技术的学习和使用过程中并发症的观察,及时分析和处理,不断调整治疗方案是提高救治成功率,改善病人预后的关键。

参考文献

- [1] PEBERDY MA, CALLAWAY CW, NEUMAR RW, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care[J]. *Circulation*, 2010, 122(18 Suppl 3): S768-S786.
- [2] DE DEYNE CS. Therapeutic hypothermia and traumatic brain injury[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2010, 23(2): 258-262.
- [3] JOACHIM S, HANS L, FREDERIK T, et al. Modification of the Harris-Benedict equation to predict the energy requirements of critically ill patients during mild therapeutic hypothermia[J]. *In Vivo*, 2008(1): 143-146.
- [4] 代大伟, 王德生, 李克深, 等. 局部亚低温对大鼠脑出血后水通道蛋白 4 表达的影响[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(13): 906-910.
- [5] 张剑锋, 李超乾, 郑晓文, 等. 亚低温对急性肺损伤大鼠高迁移率蛋白 1 表达的影响[J]. *中国急救医学*, 2011, 31(4): 327-330, 后插 1.
- [6] 包龙. 亚低温脑保护的基础研究进展[J]. *中国急救医学*, 2013, 33(8): 762-766.
- [7] KIM JY, KIM N, YENARI MA, et al. Mild Hypothermia Suppresses Calcium-Sensing Receptor (CaSR) Induction Following Forebrain Ischemia While Increasing GABA-B Receptor 1 (GABA-B-R1) Expression[J]. *Transl Stroke Res*, 2011, 2(2): 195-201.
- [8] 李俊彦, 刘俊. 亚低温对脑缺血-再灌注损伤后神经生长因子前体凋亡前信号的影响[J]. *中华创伤杂志*, 2011, 27(3): 201-205.
- [9] 武俏丽, 蔡英, 范维佳, 等. 亚低温对创伤性脑损伤体感诱发电位和突触素 mRNA 水平变化的影响及其意义[J]. *中华创伤杂志*, 2014, 30(12): 1236-1239.
- [10] 李恒, 黄子通. 治疗性亚低温对缺血再灌注损伤神经功能保护作用机制的研究进展[J]. *中华急诊医学杂志*, 2014, 23(9): 1060-1064.
- [11] 张京晓, 尹永杰. 亚低温治疗的新进展[J]. *中华急诊医学杂志*, 2010, 19(2): 217-218.
- [12] URBANO LA, ODDO M. Therapeutic hypothermia for traumatic brain injury[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012, 12(5): 580-591.
- [13] 王学义, 马承君, 王莹莹, 等. 亚低温治疗方案的临床应用[J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21(7): 741-745.
- [14] 王玉波, 李贞伟, 王红光, 等. 血管内降温治疗重型颅脑损伤的临床研究[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2016, 21(1): 21-23.
- [15] 马明远, 张云海, 黄国敏, 等. 一种新型低温静脉输液装置的设计与研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(1): 76-79.
- [16] 韩艳珍, 张志涛. 局部亚低温在重度颅脑损伤中的临床疗效观察[J]. *护士进修杂志*, 2011, 26(2): 151-152.
- [17] 侯鹏志, 丁宁, 辛绪鹏. CRRT 技术在亚低温治疗重型颅脑损伤患者中的临床应用效果研究[J]. *中国医药科学*, 2015, 5(18): 96-98.
- [18] TISSIER R, COHEN MV, DOWNEY JM. Does mild hypothermia protect against reperfusion injury? The debate continues[J]. *Basic*

- Res Cardiol, 2011, 106(5):691-695.
- [19] YOKOBORI S, GAJAVELLI S, MONDELLO S, et al. Neuroprotective effect of preoperatively induced mild hypothermia as determined by biomarkers and histopathological estimation in a rat subdural hematoma decompression model[J]. *J Neurosurg*, 2013, 118(2):370-380.
- [20] 张劲松, 孙昊. 对我国亚低温治疗现状的认识[J]. *实用医院临床杂志*, 2012, 9(1):31-33.
- [21] 宋向奇, 陈通, 付爱军, 等. 亚低温治疗对重型颅脑损伤患者疗效及安全性的系统评价[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(7):1136-1141.
- [22] 张豪, 徐明光, 刘丽, 等. 亚低温治疗对重型颅脑损伤患者血清中肿瘤坏死因子和白细胞介素水平的影响[J]. *中国实用医药*, 2012, 7(23):101-102.
- [23] 汤汉心. 亚低温对急性重度颅脑损伤血清中白细胞介素 10 和肿瘤坏死因子 α 的影响[J]. *医学综述*, 2011, 17(6):958-960.
- [24] 漆建, 唐晓平, 苟章洋, 等. 亚低温治疗对重型颅脑损伤患者血清皮质醇及血糖水平的影响[J]. *中华创伤杂志*, 2012, 28(8):687-688.
- [25] 周路球, 马真, 纠智松, 等. 轻度低温联合依达拉奉治疗提高重型颅脑损伤疗效[J]. *中华神经医学杂志*, 2013, 12(8):815-818.
- [26] 顾克繁. 亚低温治疗急性重度颅脑损伤 100 例临床疗效观察[J]. *牡丹江医学院学报*, 2015, 36(6):56-58.
- [27] 王晓猛, 史载祥, 李茂琴, 等. 亚低温在重症颅脑创伤患者中的应用[J]. *中国急救医学*, 2012, 32(9):830-832.
- [28] 梁晋, 祝捷, 李建国, 等. 亚低温对重型颅脑损伤患者凝血功能及预后的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21(1):18-21.
- [29] 陈国华. 亚低温治疗重型颅脑损伤 60 例临床分析[J]. *中国社区医师(医学专业)*, 2012, 14(11):20.
- [30] 李明德, 唐洪涛. 机械通气及亚低温联合治疗急性重度颅脑损伤的研究[J]. *中国医学创新*, 2010, 7(12):31-32.
- [31] 王渊, 唐安华, 肖振鹏, 等. 早期机械通气联合亚低温治疗急性重型颅脑损伤疗效观察[J]. *山东医药*, 2011, 51(20):64-65.
- [32] 白玉华, 凌志安, 曾光, 等. 降温毯不同温度对重型颅脑损伤伴中枢性高热的干预效果[J]. *广西医科大学学报*, 2012, 29(2):326-327.
- [33] 孙志辉, 刘秦勤, 王敏, 等. 脉搏指数连续心输出量监测技术对颅脑损伤亚低温治疗循环系统并发症控制的有效性[J]. *临床荟萃*, 2016, 31(1):68-70.
- [34] 李晖, 刘秦勤, 孙志辉. 颅脑损伤亚低温治疗患者应用脉搏指数连续心输出量监测效果观察[J]. *卫生职业教育*, 2016, 34(3):151-152.
- [35] ODDO M, FRANGOS S, MALONEY-WILENSKY E, et al. Effect of shivering on brain tissue oxygenation during induced normothermia in patients with severe brain injury[J]. *Neurocrit Care*, 2010, 12(1):10-16.
- [36] CLIFTON GL, VALADKA A, ZYGUN D, et al. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(2):131-139.
- [37] SESSLER DI. Thermoregulatory defense mechanisms[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(7 Suppl):S203-S210.
- [38] MONGARDON N, PERBET S, LEMIALE V, et al. Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(6):1359-1364.
- [39] SADAKA F, VEREMAKIS C. Therapeutic hypothermia for the management of intracranial hypertension in severe traumatic brain injury: a systematic review[J]. *Brain Inj*, 2012, 26(7/8):899-908.
- [40] 杨细平, 涂悦, 马铁柱, 等. 亚低温对重型创伤性脑损伤患者凝血功能的影响[J]. *中华创伤杂志*, 2014, 30(6):491-494.
- [41] SIMOSA HF, PETERSEN DJ, AGARWAL SK, et al. Increased risk of deep venous thrombosis with endovascular cooling in patients with traumatic head injury[J]. *Am Surg*, 2007, 73(5):461-464.
- [42] POLDERMAN KH, HEROLD I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(3):1101-1120.
- [43] 王科, 王辉, 赵冬青, 等. 亚低温治疗对重型颅脑损伤患者免疫功能的影响[J]. *中国急救医学*, 2009, 29(5):451-453.
- [44] 孙宏, 邱振汉, 陈冬, 等. 危重脑卒中患者胃滞留的影响因素及营养支持的应用价值研究[J]. *安徽医药*, 2014, 18(11):2161-2163.
- [45] 王一平, 聂晓飞, 张淑华. 亚低温治疗重度颅脑损伤探讨分析[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(14):91-92.
- [46] 梁桂林. 颅脑损伤患者亚低温治疗与护理体会[J]. *临床合理用药杂志*, 2012, 5(33):110.
- [47] 张锦钊, 叶劲, 吴志林. 亚低温治疗对重症颅脑损伤患者脑保护作用临床研究[J]. *中国实用医药*, 2010, 5(34):56-57.
- [48] 李桃姿, 徐凤玲. 亚低温治疗重型颅脑损伤的临床护理研究[J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2016, 3(14):2799-2800.
- [49] 田先, 田会娟. 预见性护理联合优质护理在重型颅脑损伤中应用的效果观察[J]. *安徽医药*, 2014, 18(8):1600-1602.
- [50] 孙昊, 张劲松. 低温治疗的作用机制、应用范围及研究现状[J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21(12):1403-1405.
- [51] 龚立, 王静予, 孔令军, 等. 亚低温联合硫辛酸对重型颅脑损伤的疗效观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(8):907-909.

(收稿日期:2016-07-30, 修回日期:2016-12-21)