

· 临床论著 ·

复温速度对重症颅脑外伤亚低温神经保护的初步研究

史载祥 王晓猛 李茂琴 李家琼 许艳军 李琳 莫逊

【摘要】 **目的** 探讨不同复温速度对重症颅脑外伤亚低温神经保护作用的影响。**方法** 将 39 例亚低温治疗的重症颅脑外伤患者随机分为 I 组 ($n=13$, 复温速度 $0.1\text{ }^{\circ}\text{C/h}$)、II 组 ($n=13$, 复温速度 $0.2\text{ }^{\circ}\text{C/h}$) 及 III 组 ($n=13$, 复温速度 $0.3\text{ }^{\circ}\text{C/h}$)。治疗过程中动态监测颅内压、心率、血压、脉氧饱和度, 每日测定血糖、血细胞分析、血气分析、凝血功能、肝肾功能、电解质, 每日进行 GCS 评分, 并于伤后 3 个月根据格拉斯哥预后分级 (GOS) 评定疗效。**结果** 复温达 $36.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时及达标后 24 h III 组颅内压监测 (ICP) 明显高于 I 组, 有统计学意义 ($P<0.05$); 复温达标后 72 h GCS I 组、II 组均高于 III 组, 有统计学意义 ($P<0.05$), I 组高于 II 组, 但无统计学意义; 3 个月时 I 组、II 组 GOS 明显优于 III 组 ($P<0.05$), I 组与 II 组间比较无明显差异; 复温达 $36.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时及达标后 24 h III 组血糖明显高于 I 组和 II 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 较慢的复温速度可改善脑灌注, 减轻脑水肿, 有效保护神经功能并改善预后。

【关键词】 颅内压; 复温; 脑损伤; 危重病

Effects of the rate of rewarming during hypothermia therapy on neuroprotective in patients with severe traumatic brain injury Shi Zaixiang, Wang Xiaomeng, Li Maoqin, Li Jiaqiong, Xu Yanjun, Li Lin, Mo Xun. Department of Intensive Care Unit, Xu Zhou Central Hospital, Xuzhou 221009, China
Corresponding author: Shi Zaixiang, Email: lijiaqiongdoc@126.com

【Abstract】 **Objective** To explore the effects of the rate of rewarming during hypothermia therapy on neuroprotective in patients with severe traumatic brain injury. **Methods** 39 cases of severe traumatic brain injury were randomly divided into group I ($n=13$, rewarming rate of $0.1\text{ }^{\circ}\text{C/h}$), II group ($n=13$, rewarming rate of $0.2\text{ }^{\circ}\text{C/h}$) and Group III ($n=13$, rewarming rate of $0.3\text{ }^{\circ}\text{C/h}$) during hypothermia therapy. Intracranial pressure, heart rate, blood pressure, pulse oximetry were continuously monitored. Blood glucose, blood cell analysis, blood gas analysis, coagulation, liver and kidney function, electrolytes were measured daily. GCS score was assessed daily. GOS (Glasgow Outcome Classification) was evaluated at 3 months after injury. **Results** ICP in group III was significantly higher than that in group I at points of rewarming to $36.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ and 24 hours after rewarming to $36.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($P<0.05$). Compared with group III, GCS were improved in group I and II at 72 hours after rewarm ($P<0.05$). GOS in Group I, II group were significantly better than that in group III ($P<0.05$) at 3 months after hypothermia therapy. However, there was no significant difference in GOS between I and II group. Blood glucose in group III was significantly higher than those in group I and II at points of rewarming to $36.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ and 24 hours after rewarming to $36.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($P<0.05$). **Conclusions** Cerebral edema and cerebral perfusion can be improved by slower rewarming rate. Also, neurological function and the prognosis improved.

【Key words】 Intracranial pressure; Rewarming; Brain injuries; Critical illness

亚低温 ($32\sim 34\text{ }^{\circ}\text{C}$) 作为治疗性温度管理

(TTM) 的一种主要方式, 能够显著改善心肺复苏术后患者的预后, 因而欧洲复苏学会与美国心脏协会均在相关指南中推荐在该类患者中应用^[1-3]。其在颅脑外伤患者中的神经保护作用, 动物实验已得到了令人鼓舞的结果, 但相关临床研究未取得明

显疗效^[4-7]。在众多因素中,复温速度可能起着至关重要的作用。本研究旨在探讨不同复温速度对亚低温神经保护作用的影响。

资料与方法

1. 一般资料: 经过徐州中心医院伦理委员会同意, 所选 39 例重症颅脑外伤病例为 2010 年 1 月至 2012 年 9 月我院重症医学科收治的患者, 均在伤后 6 h 内入院, 入院时 GCS 评分为 3~8 分, 无严重的其他脏器损伤, 无慢性脏器功能衰竭。其中男 28 例, 女 11 例, 年龄 21~69 岁, 平均 37.2 岁。脑挫裂伤伴颅内血肿 25 例, 硬膜下及硬膜外血肿 6 例, 弥漫性轴索损伤 6 例, 原发性脑干损伤 2 例。随机分为 I 组 ($n=13$, 复温速度 $0.1\text{ }^{\circ}\text{C/h}$)、II 组 ($n=13$, 复温速度 $0.2\text{ }^{\circ}\text{C/h}$) 及 III 组 ($n=13$, 复温速度 $0.3\text{ }^{\circ}\text{C/h}$), 三组患者性别、年龄、GCS 评分等资料间的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2. 治疗方法: 三组均采用手术、脱水、止血、防治感染、中枢神经支持、肠内营养、维持内环境和生命体征稳定及对症治疗等常规治疗措施, 并在 8 h 内开始亚低温治疗, 亚低温的诱导和目标温度维持方法相同, 即深度镇静联合快速静脉输注大剂量 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰生理盐水 ($30\sim 40\text{ ml/kg}$ 体重), 快速诱导(体温下降速度约 $1.5\text{ }^{\circ}\text{C}/30\text{ min}$)至目标体温 $32\sim 34\text{ }^{\circ}\text{C}$; 然后应用亚低温治疗仪(T1 亚低温治疗仪, 珠江黑马)联合冬眠合剂(氯丙嗪 50 mg +异丙嗪 50 mg +哌替啶 $100\text{ mg}/50\text{ ml}$)持续微量泵静脉注入、镇静止痛药物(咪达唑仑、丙泊酚、芬太尼等)间断微量泵静脉注入等措施维持目标体温, 期间若频繁出现肌颤, 予以肌松剂应用; 维持目标温度 $24\sim 72\text{ h}$ 后, 采用先逐渐调高亚低温治疗仪的水温至停用, 再渐停冬眠、镇静止痛剂等方法予以缓慢复温至 $36.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, 即复温达标。复温速度 I 组控制在 $0.1\text{ }^{\circ}\text{C/h}$ 以内, II 组控制在 $0.2\text{ }^{\circ}\text{C/h}$ 以内, III 组控制在 $0.3\text{ }^{\circ}\text{C/h}$ 以内。

3. 观察指标: 三组患者均采用多功能监护仪动态监测心电图、心率(HR)、血压(MAP)、呼吸和脉氧饱和度等, 颅内压检测仪(ICP Express, Codman)动态监测颅内压, 亚低温治疗仪监测肛温, 每 $12\sim 24\text{ h}$ 监测血糖、电解质、血气分析, 每日测定肝肾功能、凝血功能及血细胞分析, 每日进行 GCS 评分, 并于伤后 3 个月按照格拉斯哥预后分级(GOS)评定疗效。

4. 统计学处理: 采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计分析, 计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况(表 1): 三组患者一般情况比较无统计学差异。

2. HR、血小板计数(PLT)、血 K^+ 、血糖比较(表 2): 复温开始时较诱导开始时下降, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 组间同期比较无统计学意义 ($P>0.05$); 达标时及达标后 24 h III 组血糖明显高于 I 组和 II 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); III 组复温达标时血糖高于复温开始时, 有统计学意义 ($P<0.05$)。

3. ICP 比较(表 3): 在复温开始时 ICP 均较诱导时下降, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 达标时及达标后 24 h III 组 ICP 明显高于 I 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 较同组复温开始时亦明显升高, 有统计学意义 ($P<0.05$); II 组复温达标时 ICP 高于复温开始时, 但无统计学差异 ($P>0.05$)。

4. GCS 比较(表 4): 在诱导时、复温开始时及复温达标后 24 h 组间同期比较均无明显差异 ($P>0.05$); 复温达标后 72 h 三组均明显高于同组诱导时 ($P<0.05$), I 组、II 组均高于 III 组, 有统计学意义 ($P<0.05$), I 组高于 II 组, 但无统计学意义 ($P>0.05$)。

5. 伤后 3 个月根据 GOS 分级评定疗效(表 5): I 组有效率为 69.2%, 病死率 7.7%; II 组有效率为 61.5%, 病死率 15.4%; III 组有效率为 46.2%, 病死率 7.7%。有效率 I 组、II 组明显优于 III 组 ($P<0.05$); I 组与 II 组间比较无统计学差异 ($P>0.05$), 病死率三组间无统计学差异。

讨 论

亚低温 ($32\sim 34\text{ }^{\circ}\text{C}$) 在心肺复苏术后患者中的神经保护作用已得到大量实验及临床研究的证实, 因此亚低温已成为心肺复苏术后神经保护的常规治疗措施之一。亚低温的主要作用环节为原发性损伤后立即开始的可能持续数小时至数天的继发性损害, 但其作用机制较为复杂, 目前尚未完全清楚^[8-9]。有研究提示可能通过以下几种病理生理机制保护神经功能^[10-12], 如: 降低中枢神经系统在应激

表1 三组诱导时一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 年龄 | APACHE II | GCS | HR(次/min) | MAP(mmHg) | PLT($\times 10^9/L$) | 血 K ⁺ (mmol/L) | 血糖(mmol/L) |
|------|----|-----------|-----------|---------|-----------|-----------|------------------------|---------------------------|------------|
| I组 | 13 | 37.2±17.6 | 15.2±3.6 | 5.6±1.6 | 92.5±11.7 | 75.4±12.1 | 117.3±43.7 | 4.3±0.5 | 12.6±4.4 |
| II组 | 13 | 37.3±19.3 | 15.4±5.3 | 5.5±1.5 | 94.4±12.5 | 75.8±12.3 | 123.5±45.8 | 4.2±0.4 | 12.4±4.2 |
| III组 | 13 | 37.9±20.6 | 16.0±6.2 | 5.5±1.4 | 96.4±13.5 | 76.4±12.6 | 113.6±55.8 | 4.2±0.5 | 12.8±4.7 |

表2 三组诱导时、复温时及复温达标时及复温达标后24h HR、MAP、PLT、血 K⁺、血糖变化 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 时间 | HR(次/min) | MAP(mmHg) | PLT($\times 10^9/L$) | 血 K ⁺ (mmol/L) | 血糖(mmol/L) |
|----------------|--------|--------------------------|-------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|
| I组 (n=13) | 诱导时 | 93.54±12.77 | 75.23±12.10 | 117.77±42.16 | 4.34±0.50 | 12.88±4.38 |
| | 复温时 | 72.15±11.57 ^a | 69.77±10.11 | 90.69±14.32 ^a | 3.79±0.64 ^a | 9.38±2.66 ^a |
| | 达标时 | 86.84±10.06 | 72.08±7.26 | 103.85±21.77 | 3.98±0.39 | 9.18±1.85 ^c |
| | 达标后24h | 86.23±11.42 | 77.46±5.29 | 111.00±32.30 | 3.85±0.22 | 10.31±2.32 ^c |
| II组 (n=13) | 诱导时 | 94.77±9.96 | 73.15±12.08 | 127.31±51.63 | 4.18±0.56 | 12.00±3.16 |
| | 复温时 | 70.46±9.73 ^a | 71.08±9.00 | 95.15±18.60 ^a | 3.68±0.42 ^a | 9.38±1.89 ^a |
| | 达标时 | 76.08±16.29 | 69.62±4.57 | 92.69±22.83 | 3.83±0.29 | 9.69±2.21 ^c |
| | 达标后24h | 81.00±9.65 | 72.23±4.46 | 104.31±18.86 | 3.82±0.28 | 9.23±2.65 ^c |
| III组 (n=13) | 诱导时 | 92.77±9.86 | 77.15±12.77 | 109.54±17.90 | 4.15±0.65 | 12.58±3.43 |
| | 复温时 | 68.54±12.49 ^a | 73.00±5.67 | 87.31±15.96 ^a | 3.60±0.40 ^a | 8.76±1.54 ^a |
| | 达标时 | 80.69±8.71 | 74.69±3.79 | 89.00±23.47 | 4.08±0.41 | 10.96±1.92 ^b |
| | 达标后24h | 84.46±6.97 | 72.92±7.22 | 95.31±17.05 | 3.93±0.29 | 9.69±1.60 |

注: 组内与诱导时比较, ^aP<0.05; 组内与复温时比较, ^bP<0.05; 与III组同期比较, ^cP<0.05

表3 三组诱导时、复温时、复温达标时及达标后24h ICP的变化 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 诱导时 | 复温时 | 复温达标时 | 达标后24h |
|------|----|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| I组 | 13 | 19.15±3.18 | 9.77±4.17 ^a | 11.23±4.30 ^c | 12.15±4.39 ^c |
| II组 | 13 | 18.62±3.10 | 10.46±3.99 ^a | 11.54±4.61 | 12.23±5.18 |
| III组 | 13 | 19.08±2.47 | 9.46±4.25 ^a | 15.08±3.86 ^b | 16.54±4.31 ^b |

注: 组内与诱导时比较, ^aP<0.05; 组内与复温时比较, ^bP<0.05; 与III组同期比较, ^cP<0.05

表4 三组诱导时、复温时及复温达标时及达标后24、48、72h GCS的变化 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 诱导时 | 复温时 | 达标后24h | 达标后72h |
|------|----|-----------|-----------|-----------|--------------------------|
| I组 | 13 | 4.23±1.36 | 3.69±0.63 | 4.08±0.49 | 10.08±3.45 ^{ab} |
| II组 | 13 | 4.31±1.44 | 3.54±0.66 | 4.00±0.58 | 9.92±3.20 ^{ab} |
| III组 | 13 | 4.54±1.33 | 3.77±0.60 | 3.92±0.86 | 7.08±3.68 ^a |

注: 组内与诱导时比较, ^aP<0.05; 与III组同期比较, ^bP<0.05

表5 三组GOS比较(例)

| 组别 | 例数 | 良好 | 中残 | 重残 | 植物生存 | 死亡 |
|------|----|----------------|----------------|----|------|----|
| I组 | 13 | 5 ^a | 4 ^a | 2 | 1 | 1 |
| II组 | 13 | 4 ^a | 4 ^a | 3 | 0 | 2 |
| III组 | 13 | 4 | 2 | 4 | 2 | 1 |

注: 与III组同期比较, ^aP<0.05

期间的代谢率; 封闭缺氧或损伤后神经细胞的凋亡通道; 调节谷氨酸、多巴胺、5-羟色胺等介质对中枢神经系统的兴奋性毒性; 通过改变基质金属蛋白酶来减轻血脑屏障的通透性; 减轻微血管的通透性并减少循环中炎性细胞的渗出等。

动物实验等大量实验室研究发现亚低温在重症颅脑外伤中亦能起到较好的神经保护作用, 但多数相关的临床研究却未能观察到预期的疗效, 以致其未能在相关临床上广泛应用。影响其临床疗效的因素较多, 如亚低温实施过程中可能出现的低灌注、

低血钾、高血糖、感染等并发症,亚低温的低温诱导速度,不同脑损伤相应的目标温度维持时间及复温速度等。其中复温速度对亚低温神经保护作用的影响至关重要,如复温过快可能引起氧自由基、炎性介质的产生及神经细胞的凋亡^[13];复温过快不仅可逆转亚低温改善脑微循环的作用,还可进一步加重血管功能障碍;并进而增加颅内压,减少脑灌注^[14];同时还可引起胰岛素敏感性降低及血钾过高^[15]。因此,复温速度过快不仅可逆转亚低温的神经保护作用,还可引起神经系统的二次打击。

文献推荐的复温速度为 0.1~0.4 °C/h。本研究所有患者均采用相同的低温诱导和目标温度维持方法,根据复温速度分为 0.1 °C/h、0.2 °C/h 及 0.3 °C/h 三组。结果发现 0.1 °C/h 及 0.2 °C/h 两组的复温后 ICP 明显低于 0.3 °C/h 组;0.1 °C/h 组复温后 24 h、48 h 及 72 h 的 GCS 均高于 0.3 °C/h, 0.2 °C/h 组复温后 72 h 的 GCS 高于 0.3 °C/h 组。由此可以说明复温速度较慢时可改善脑循环,减轻脑水肿,有效保护神经功能。据 GOS 分级,0.1 °C/h 和 0.2 °C/h 两组的治愈率明显高于 0.3 °C/h 组,死亡率明显低于 0.3 °C/h 组,由此可推测,复温速度低于 0.2 °C/h 较 0.3 °C/h 可以改善重症颅脑外伤患者的预后。

总之,在采用亚低温对重症颅脑外伤患者进行神经保护治疗时,为了得到较好的临床疗效,较慢的复温速度必须作为操作常规而严格遵守。但最佳速度的范围确定仍需进一步的探讨。

参 考 文 献

- [1] Hutton D. Cardiac arrest and the 2010 advanced cardiac life support guidelines--part IV[J]. *Plast Surg Nurs*, 2011, 31(4): 169-173.
- [2] Mikkelsen ME, Christie JD, Abella BS, et al. Use of therapeutic hypothermia after in-hospital cardiac arrest[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(6): 1385-1395.
- [3] Jahn N, Kaisers UX. Targeted temperature management in critical care: current 2011 recommendations[J]. *Anaesthetist*, 2012, 61(6): 550-552.
- [4] 马延斌,朱志安,张红,等. 重度颅脑外伤并发 MODS 的临床救治研究[J]. *中国危重病急救医学*, 2001, 09(13): 555-557.
- [5] 谭翱. 重型颅脑损伤的治疗进展[J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 5(18): 317-319.
- [6] Song SS, Lyden PD. Overview of therapeutic hypothermia[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2012, 14(6): 541-548.
- [7] Urbano LA, Oddo M. Therapeutic hypothermia for traumatic brain injury[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012, 12(5): 580-591.
- [8] Andrews PJ, Sinclair HL, Battison CG, et al. European society of intensive care medicine study of therapeutic hypothermia (32-35 °C) for intracranial pressure reduction after traumatic brain injury (the Eurotherm 3235 Trial) [J]. *Trials*, 2011, 12: 12-18.
- [9] Badjatia N. Hypothermia in neurocritical care[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2013, 24(3): 457-467.
- [10] Perman SM, Goyal M, Neumar RW, et al. Clinical applications of targeted temperature management[J]. *Chest*, 2014, 145(2): 386-393.
- [11] Miyauchi T, Wei EP, Povlishock JT. Evidence for the Therapeutic Efficacy of Either Mild Hypothermia or Oxygen Radical Scavengers after Repetitive Mild Traumatic Brain Injury[J]. *J Neurotrauma*, 2014, 7.
- [12] Bouzat P, Francony G, Oddo M, et al. Therapeutic hypothermia for severe traumatic brain injury[J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2013, 32(11): 787-791.
- [13] Talaei F, Bouma HR, Van der Graaf AC, et al. Serotonin and dopamine protect from hypothermia/rewarming damage through the CBS/H2S pathway[J]. *PLoS One*, 2011, 6: e22568.
- [14] Sunde K. Rewarming after therapeutic hypothermia[J]. *Resuscitation*, 2012, 3(8): 930-931.
- [15] Suehiro E, Povlishock JT. Exacerbation of traumatically induced axonal injury by rapid posthypothermic rewarming and attenuation of axonal change by cyclosporine A[J]. *J Neurosurg*, 2001, 94: 493-498.

(收稿日期: 2014-01-03)

(本文编辑: 吴莹)