

## 亚低温在颅脑损伤中的应用现状

杨华堂 段晓伟 王晓燕 刘秀杰 王喜旺

邯郸市中心医院神经外科 河北 邯郸 056001

**摘 要:** 亚低温治疗被认为是当前有效的神经保护方法,亚低温治疗能降低重型脑损伤患者的高颅压,减轻脑水肿,改善预后,有效降低病死率,提高生存质量。目前国内外已将亚低温治疗广泛应用于颅脑创伤的患者。本文通过对亚低温治疗的相关作用机制、实施方法、疗效、相应的并发症及目前国内外对此新的观点进行综述。

**关键词:** 亚低温 颅脑创伤 应用现状

重型颅脑损伤是神经外科的常见病,由于原发性脑损伤和由于脑组织缺血、缺氧等导致的继发性脑损伤,至今病死率和致残率仍高达 50% 左右。研究表明,临床选择 32℃ ~ 35℃ 亚低温治疗对脑损伤和脑缺血具有明显保护作用。近年来,随着亚低温对脑缺血、脑损伤后分子生物学影响的研究不断深入,也引起了临床对运用亚低温救治颅脑损伤所显示出的阶段性成果的重视与关注。现就亚低温对脑保护作用研究的一些进展综述如下。

### 1 概念

目前对“亚低温”(mild hypothermia)的概念一致,即将脑温控制在 32℃ ~ 35℃ 左右,或者更为确切的概念是“目标温度控制管理”,即将温度控制在目标范围内。严格来讲,“目标温度”应以脑组织温度为准<sup>[1]</sup>。

### 2 亚低温治疗重型颅脑损伤的机制

#### 2.1 亚低温治疗的神经保护作用

亚低温治疗的神经保护的主要益处是降低大脑的氧代谢率,这与神经元内糖和氧消耗及乳酸产量有关。换句话说,亚低温治疗通过降低大脑氧代谢率和提高葡萄糖利用率减少能量消耗<sup>[2]</sup>。据报道,体温每下降 1℃ 脑耗氧减少 5% 左右。此外,亚低温降低代谢率可减少间质的乳酸蓄积并且可保持组织 pH 值平衡。有研究显示体温每降低 1℃ pH 值增加 0.016<sup>[3]</sup>。这支持亚低温治疗通过减少酸中毒来降低颅内损伤的观点。然而另有研究称,应用亚低温治疗后颅内乳酸水平并没有明显降低。因此,亚低温治疗也可通过其他机制产生神经保护作用。

#### 2.2 亚低温治疗对凝血障碍的影响

颅脑损伤后的凝血功能障碍可加重患者病情,导致进展性脑出血,恶化患者预后。急性颅脑损伤患者在伤后几小时就会出现凝血功能障碍,主要表现为继发性纤溶亢进和高凝状态,其相关机制主要是:① 颅脑损伤后脑皮层和血脑屏障的破坏及应激作用,使组织因子大量释放启动外源性凝血途径;② 血管内皮损伤促发内源性凝血途径并导致血小板聚集;③ 颅脑损伤后的高凝状态常伴以纤溶亢进。发生机理可能是由于纤溶酶原与纤维蛋白结合后,结构发生了变化,提高了对纤溶酶原激活物的敏感性或组织纤溶酶原激活物将纤溶酶原激活。国内蒋建刚报道亚低温治疗能明显改善颅脑损伤后高凝状态<sup>[4]</sup>,其可能的机制是:(1) 抑制内源性凝血因子的生成和释放、减少钙离子内流、抑制凝血酶对脑组织的神经毒性作用等机制减轻继发性脑损伤,从而抑制脑组织释放凝血活酶,达到抑制高凝状态;(2) 保护血脑屏障,减少组织因子的释放;(3) 亚低温通过降低自由基的产生、减轻酸中毒减轻脑组织和血管的损伤;(4) 与亚低温抑制凝血因子和酶的功能有关<sup>[5]</sup>。

#### 2.3 亚低温对血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的影响

BBB 的完整性是防止血液内容物外渗导致血管源性脑水肿的根本保证,颅脑创伤后血脑屏障的改变在脑水肿形成中起了关键作用。对于血脑屏障通透性的增加的主要相关机制有:(1) 脑微血管内皮细胞的胞饮小泡转运增加在血管源性脑水肿的发生中有重要作用<sup>[6]</sup>;(2) 再灌注损伤后周细胞

收稿日期:2014-07-18;修回日期:2014-09-15

作者简介:杨华堂(1957-),男,本科,主任医师,主要从事颅内肿瘤、颅脑损伤的研究。

通讯作者:王喜旺(1983-),男,硕士,医师,主要从事颅内肿瘤、脑外伤的研究。

从微血管的迁移导致血脑屏障的破坏<sup>[7]</sup>; (3) 血管内皮细胞收缩及血管基底膜破坏。动物实验模型中, 亚低温治疗应用于缺血性脑损伤, 能抑制周细胞自基底膜的分离, 从而保持血脑屏障的完整性<sup>[8]</sup>, 因此, 完整的血脑屏障能够阻止血浆蛋白质类向间质内泄漏, 从而减轻脑水肿的形成及颅内压力<sup>[9]</sup>。

#### 2.4 亚低温抗脑损伤后细胞凋亡的作用

脑外伤后过度的细胞凋亡会加重外伤后迟发性脑损伤。而适度的细胞凋亡对神经组织有一定的保护作用, 通过凋亡使受损无功能的神经细胞被清除, 而对周围组织影响很小。脑损伤后细胞凋亡受多种相关基因及蛋白的调控, 其中最主要的是含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (cysteiny aspartate specific proteinase, caspase 蛋白酶家族), bcl 基因家族和 P-53 等。此外, 有报道称, NF- $\kappa$ B 和下游炎症因子可能在颅脑损伤后急性、亚急性期有促进神经元凋亡作用<sup>[10]</sup>。目前的研究表明, 亚低温有防止脑缺血、脑损伤后脑细胞的坏死, 以及细胞凋亡的作用。王来栓等<sup>[11]</sup>通过动物实验认为亚低温治疗能够显著降低缺血缺氧性脑病后细胞凋亡发生率, 并认为其机制可能是作用于凋亡通路的多个部位: 减少 Cyt c 释放, 减轻或抑制 caspase-3 表达及其蛋白酶活性等。

#### 2.5 亚低温对自由基的作用

颅脑损伤后将产生大量的活性氧自由基和脂质过氧化物, 加速了脑细胞的缺氧损伤、凋亡, 二者互为促进、恶性循环。有研究表明<sup>[12]</sup>, 颅脑损伤 12 小时后超氧化物歧化酶 (Superoxide Dismutase, SOD) 和丙二酰二醛 (malonaldehyde, MDA) 均发生变化, 48 小时以后变化相对明显, SOD 含量水平逐渐低于正常参考值, MDA 含量水平逐渐高于正常参考值。亚低温可以抑制颅脑损伤后氧自由基的过度生成, 并且可减少脂质过氧化物的堆积, 从而对神经组织起到保护作用。脑损伤缺血时及时应用亚低温能明显降低过氧化脂质及过氧化物阴离子 ( $O_2^-$ ) 的生成, 提高 SOD 的表达<sup>[13]</sup>。张辉等<sup>[14]</sup>通过大鼠颅脑损伤模型实验发现, 亚低温 (32℃) 能使缺血后脑组织中的 SOD 含量增加及 MDA 的含量减少, 从而对脑组织形成保护作用。

#### 2.6 亚低温对颅脑损伤后炎症因子的作用

炎性细胞因子的水平在颅脑损伤后有明显升高现象, 是导致病情加重及预后不良的重要因素,

进而导致脑外伤后继发性脑损伤<sup>[15]</sup>。有研究发现, 颅脑损伤后患者血液中肿瘤坏死因子及白细胞介素水平明显升高, 导致了脑血管结构和血脑屏障被破坏, 从而进一步加剧颅脑损害的发生<sup>[16]</sup>。有研究发现, 创伤后 12 小时内开始行亚低温治疗, 结果显示亚低温治疗重型颅脑损伤能显著降低患者血清中肿瘤坏死因子 (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白介素-6 (Interleukin -6, IL-6) 的水平, 对继发性脑损害具有积极的治疗作用<sup>[17]</sup>。

除了降低脑氧代谢率, 亚低温治疗其他的神经保护机制有: (1) 保存高能的有机磷酸盐; (2) 减慢并降低乳酸及神经毒素的聚集; (3) 增高葡萄糖利用率; (4) 调节基因表达; (5) 降低颅内压; (6) 减少兴奋性神经递质的产生<sup>[18]</sup>; (7) 影响脑灌注等。

#### 3 亚低温治疗颅脑损伤的适应症、禁忌症及并发症

适应症: ①广泛性脑挫裂伤、脑肿胀、脑水肿; ②脑干损伤; ③重型或特重型颅脑损伤 (GCS 评分 < 8 分); ④年龄在 18 ~ 70 岁之间; ⑤难以控制的中枢性高热; ⑥难以控制的颅内高压患者; ⑦各种原因所致的脑缺血缺氧病人。禁忌症: ①失血性休克; ②患有严重心肺疾患; ③ < 16 岁儿童或 > 70 岁老年病人。

亚低温治疗后可能的并发症有: ①心率减慢、血压下降、各种心律失常; ②复温后颅内压“反跳”性增高; ③感染、电解质紊乱; ④血小板减少, 血黏度增加、凝血功能障碍; ⑤免疫功能受抑制; ⑥肾上腺皮质激素等内分泌功能受抑制; ⑦胰酶活性增加等。

#### 4 亚低温治疗重型颅脑损伤的实施策略

目前还不清楚实施亚低温治疗的最佳措施。理想的亚低温治疗措施应该安全快速、容易实施、广泛有效及经济实惠。亚低温的实施有多种方式, 联合药物降温及物理降温等。

##### 4.1 药物降温

药物降温包括解热药及非甾体类抗炎药。但是非甾体类抗炎药及解热药只能适当的降低体温, 因此, 若单独应用不能产生有临床意义的低温效果<sup>[19]</sup>。

##### 4.2 物理降温

是目前国内较常用的降温途径。如使用降温仪, 如冰毯冰帽, 冰水或酒精浴, 全身擦冰降温等方法, 直接通过体外传导等物理方法达到亚低温的目的, 这在众多的临床试验中均有研究<sup>[20]</sup>。也有

研究采用局部降温,比如只给予头部降温<sup>[21]</sup>。通过体表降温保持体温在预期水平通常是比较困难的。动物实验也有使用通过冷空气冷却呼吸道的方 法施行亚低温治疗,但其有鼻部变白,鼻出血,眼眶气肿等副反应,且具体临床效果尚待研究<sup>[22]</sup>。

#### 4.3 血管内降温

为有创性亚低温治疗方法,利用特殊的血管内冷却装置,如 Cool Line 导管、膀胱内体温探测器(Foley 导管)以及 Cool Gard 冷却装置等,或者心肺复苏后通过血液透析方式、静脉输注低温液体等方法诱导亚低温。

应用血管内降温与体表降温相比能明显缩短到达目标温度的时间,对此的可能解释是体表降温导致皮肤血管收缩而造成传导体表面积相对减少<sup>[23]</sup>。迅速达到目标温度能有效的保护神经组织,并且能明显的延长其他治疗措施的时间窗,但这也需要进一步的证实<sup>[24]</sup>。应用血管内降温可能引起相应的并发症:如感染、深静脉血栓、血管剥离等。有实验研究应用硬膜外表降温诱导亚低温,有希望获得快速达到目标温度而对正常的生理学及血流动力学没有影响的效果<sup>[25]</sup>。

#### 5 亚低温治疗重型颅脑损伤的疗效评价

国内外有大量文献报道,亚低温疗法可以有效保护颅脑损伤后的脑组织,明显促进中枢神经系统的恢复,降低死亡率,明显改善预后,提高生活质量。有分析指出亚低温治疗能明显降低颅脑损伤患者的死亡率<sup>[21 25 26]</sup>。此外有报道,大骨瓣开颅血肿清除联合亚低温治疗重型颅脑损伤可明显提高治疗效果,降低严重不良事件的发生率<sup>[27]</sup>。亚低温治疗的持续时间尚未达成一致,亚低温持续时间和脑水肿时间窗应该一致,过早停止亚低温无助于减轻脑水肿,宋向奇等<sup>[28]</sup>经过对 12 篇研究汇总分析显示:亚低温组相对于对照组降低了病死率,改善了患者的预后,但是分析显示亚低温持续时间 $\leq 3$  d 相对于常温组没有降低病死率。

#### 6 亚低温治疗颅脑损伤存在的问题

如上所述,亚低温治疗对颅脑损伤患者有明显的神经保护作用,但是其在临床应用实施过程中也有其弊端。首先,亚低温的临床实施手段问题。国内通常采用是体表物理降温,应用电冰毯、擦浴等措施,但这并不能平稳的控制体温在目标温度,而且也不能较快速的达到目标温度。若采用联合药物诱导亚低温,则费用昂贵,且副反应较大,家属

可能难以接受。其次,温度的测量问题。目前还没有确定最佳的温度测量方法,通常采用直肠、食管、鼓室、膀胱或阴道内温度估计身体深部温度,而国内目前多采用腋温评估降温效果。这些部位的温度与脑内温度的关系不得而知,所以,如何能较准确的测量颅内温度也是需要解决的问题之一。第三,治疗过程中的并发症。亚低温治疗是改变机体的正常生理温度,长期的低温状况必然影响机体功能正常发挥,进而导致一系列并发症,采取什么措施能降低甚至杜绝并发症的发生也是需要解决的问题。

#### 7 结语

综上所述,对颅脑损伤患者临床应用亚低温治疗是一种行之有效的治疗方法,但应根据患者情况采取具体的治疗措施,并严密监测、观察患者情况变化,防止并发症的发生。随着研究的进一步深入,亚低温治疗条件的进一步改善,其确切机制会逐渐明确,治疗时程将更加合理。

#### 参 考 文 献

- [1] 姚杨,赖登明,裘五四等. 亚低温治疗重型颅脑损伤的现状和进展. 中国医药指南, 2012, 17 ( 10 ): 431-433.
- [2] Yenari MA, Wijman C, Steinberg G. "Effects of hypothermia on cerebral metabolism, blood flow, and autoregulation," in *Therapeutic hypothermia*, ( New York: Marcel Dekker; ), 2008, 141-178.
- [3] Varon J, Acosta P. Therapeutic hypothermia: past, present, and future. *Chest*, 2008 May, 133 ( 5 ): 1267-1274.
- [4] 蒋建刚,蒋震伟,周立平等. 亚低温治疗对颅脑损伤后凝血功能的影响. 江苏医药, 2010, 22 ( 36 ): 2697-2698.
- [5] 江基尧. 亚低温在治疗急性颅脑创伤中的疗效和争议. 中华神经医学杂志, 2003, 2 ( 4 ): 244-247.
- [6] 陈火明,邹咏文. 颅脑创伤后血脑屏障的改变. 中华创伤杂志, 2003, 2 ( 19 ): 90-92.
- [7] Lazzaro MA, Prabhakaran S. Induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008, 17 ( 8 ): 1161-1174.
- [8] Duz B, Oztas E, Erginay T, et al. The effect of moderate hypothermia in acute ischemic stroke on pericyte migration: an ultrastructural study. *Cryobiology*, 2007, 55 ( 3 ): 279-284.
- [9] Faridar A, Bershad EM, Emiru T, et al. Therapeutic hypothermia in stroke and traumatic brain injury. *Front Neurol*, 2011, 2: 80.

- [10] 濮宏建,方黎明,朱岁军等. NF- $\kappa$ B 在大鼠颅脑损伤后表达水平与细胞凋亡的关系,中华创伤杂志,2009,25(10):880-883.
- [11] 王来栓,于立君,邵肖梅. 亚低温减轻新生大鼠缺氧缺血脑细胞凋亡的作用及机制研究,中国当代儿科杂志,2007,9(1):37-41.
- [12] 秦晓云,张占普. 急性重型颅脑损伤患者检测血清超氧化歧化酶、丙二醛结果报告. 内蒙古中医药,2007,9(1):45-46.
- [13] Maier CM, Sun GH, Cheng D, et al. Effects of mild hypothermia on superoxide anion production, superoxide dismutase expression, and activity following transient focal cerebral ischemia. Neurobiol Dis,2002,11(1):28-42.
- [14] 张辉,刘伯运,翟晶等. 亚低温治疗对颅脑损伤后氧自由基的影响. 神经病学与精神卫生,2001,4(1):25-27.
- [15] Maier B, Laurer HL, Rose S, et al. Physiological levels of pro-and anti-inflammatory mediators in cerebrospinal fluid and plasma: a normative study. Neurotrauma,2005,22(7):822-835.
- [16] 丁永忠,孙群周,张建生. 急性颅脑损伤后血清 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 含量变化及其临床意义. 中国临床神经外科杂志,2006,11(1):17-19.
- [17] 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. 中国实用医学,2012,23(7):101-102.
- [18] Van der Worp HB, Sena ES, Donnan GA, et al. Hypothermia in animal models of acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Brain,2007,130(Pt 12):3063-3074.
- [19] Linares G, Mayer SA. Hypothermia for the treatment of ischemic and hemorrhagic stroke. Crit. Care Med. 2009,37(Suppl.),243-249.
- [20] Den Hertog HM, van der Worp HB, Tseng MC, et al. Cooling therapy for acute stroke. Cochrane Database Syst Rev,2009,21(1):CD001247.
- [21] Harms H, Prass K, Meisel C, et al. Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. PLoS One,2008,3(5):e2158.
- [22] Castren M, Nordberg P, Svensson L, et al. Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). Circulation,2010,122(7):729-736.
- [23] Guluma KZ, Hemmen TM, Olsen SE, et al. A trial of therapeutic hypothermia via endovascular approach in awake patients with acute ischemic stroke: methodology. Acad. Emerg. Med,2006,13(8):820-827.
- [24] Konstant AA, Neimark MA, Laine AF, et al. A theoretical model of selective cooling using intracarotid cold saline infusion in the human brain. Appl. Physiol,2007,102(4):1329-1340.
- [25] Qiu W, Shen H, Zhang Y, et al. Noninvasive selective brain cooling by head and neck cooling is protective in severe traumatic brain injury. J Clin. Neurosci,2006,13(10):995-1000.
- [26] 赵军苍,刘晓红,苏钰清等. 全身及局部亚低温治疗对脑出血所致脑水肿的影响. 现代中西医结合杂志,2014,23(16):1733-1735.
- [27] 杨华堂,苏钰清,王喜旺等. 半球颅骨骨瓣减压术亚低温辅助治疗重型颅脑创伤临床疗效与预后观察,2013,13(10):901-904.
- [28] 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. 实用医学杂志,2014,30(7):1136-1141.