

• 综述 •

低温治疗脑损伤引起的生理病理变化研究进展

邱健¹ 综述 邝芳² 审校

1. 第四军医大学学员一旅 陕西 西安 710032

2. 第四军医大学基础部神经生物学教研室暨脑科学协同创新中心 陕西 西安 710032

摘要: 低温治疗是一种简单易行的治疗措施,其以多种机制减少脑损伤后有害因素的产生,维护脑内环境的稳定,是一种有效的脑保护途径。但是,随着低温治疗在临床上应用越来越多,低温治疗导致的一系列全身性的或某些系统为主的反应也逐渐受到关注。这些反应涉及心血管系统、免疫系统、能量和药物代谢以及其他全身改变,对低温治疗的应用提出了更全面的要求和注意事项。本文就低温治疗脑损伤时容易出现的生理、病理变化及不良反应作一综述,以期低温治疗更为有效地开展提供指导帮助。

关键词: 低温治疗; 不良反应; 临床应用

重度脑损伤是导致高死、残率的疾病之一,包括外伤引起的脑损伤和获得性的脑损伤。急性脑损伤后首要的中枢性损害是颅脑温度的升高。在脑损伤后,头部温度约高出身体 3°C ^[1]。这种温度差会加重脑损伤,而低温治疗(therapeutic hypothermia)是目前应对这一症状的有效措施。

低温治疗是一种通过物理方法或药物降低局部或全身温度到预期水平而治疗疾病的措施,继1940年首次报道了适度低温治疗($32^{\circ}\text{C} \sim 35^{\circ}\text{C}$)可应用于临床后,又在1964年首次报道了深度的低温治疗($<30^{\circ}\text{C}$)也可应用于临床上脑外伤的治疗^[2]。此后的几十年中,大量脑损伤以及脊髓损伤模型证明了亚低温以及适度的低温治疗对神经系统有保护作用^[3]。低温可以通过降低氧耗、减少自由基、维护血脑屏障等机制促进神经功能的恢复^[4],但在低温治疗过程中,机体一些潜在的生理、病理变化及不良反应也逐渐引起注意。这些变化有些可致命;有些虽然不一定危及生命,但一旦发生,不仅使治疗和护理变得复杂,而且会加重患者的生理和心理负担。如果施治者能够对这些变化提前注意并加以预防,则可最大限度加以规避,使低温治疗的应用更为安全有效。

本文对近年来在动物模型以及临床研究中发

现的低温治疗过程中产生的生理、病理变化以及不良反应进行综述,以期临床治疗提供有益参考。

1 心血管系统

低温治疗会对心血管系统及心脏电生理活动造成一定程度的影响。Mareedu等^[5]的临床报道发现低温会导致标准心电图的改变。研究发现病理性J波可在低温时出现,成驼峰样,出现在QRS波群之后。当中心温度低于 30°C 时会出现J波,而当温度降到 28°C 时,机体就会出现致命的心室纤颤和心脏停搏。Bassin等^[6]通过对绵羊的全身性低温研究,发现低温会导致绵羊心脏除极与复极的显著异常。当然,探索在人与动物身上低温调节心脏节律的实质需要更进一步的研究。但体温过低,的确会导致人体心电活动异常。当体温开始降低时,患者会出现窦性心动过速,当温度进一步降低至低于 35.5°C 时,就会发展为窦性心动过缓。但是,如果体温保持在 30°C 以上,发生进一步心律失常的可能性较低^[7]。如果中心体温进一步降到 $28^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$,心律失常的风险会进一步增加,且会使电解质紊乱的可能性增大。在低温治疗时,通常首先观察到的心律失常是房颤,接着就会出现更为严重的心律失常,包括室性心动过速以及心室纤颤。一旦出现这些心律失常,后果极为严重,因为在低温条

收稿日期:2015-06-19; 修回日期:2015-10-27

作者简介:邱健(1994-),男,临床医学专业在读本科生。

通讯作者:邝芳(1972-),女,神经生物学教研室副主任,副教授,研究方向:中枢神经系统损伤,血脑屏障。

件下,心肌对心脏除颤措施以及改善心脏功能的药物反应性很低^[7,8]。因此,低温治疗的温度最好控制在 30℃ 以上,避免温度下降过多过快时对心肌活动的不良影响。此外,低温会使得汗腺分泌减少、血管收缩等,导致冷条件下的利尿^[7],进而导致血容量降低以及电解质丢失。

2 免疫系统

低温通过降低炎症细胞的迁移与吞噬,并且降低细胞因子的合成,抑制炎症反应。事实上,低温阻止产生有害的炎症介质是低温保护性机制之一,而这一保护性作用的副作用是增加了感染的发生率。Geurts 等^[9]通过对亚低温治疗的随机临床对照实验进行综述以及 meta 分析发现了亚低温治疗过程中感染发生的普遍性,提示亚低温治疗与肺炎以及脓毒血症的发生具有明显相关性。Okumus 等^[10]追访了 133 名缺血缺氧性脑病患者,对这些患者中 74 人进行低温治疗,其余 59 人未进行低温治疗,然后对两组患者进行全血细胞计数和 C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 含量的测定,发现只有低温组患者出现了败血症,并且该组中未证实有败血症的患者 CRP 水平在第 4 天达到了峰值;相比之下,未进行低温治疗的患者的 CRP 水平在第 7 天才达到峰值。这说明低温治疗会增加感染发生的几率,而 CRP 峰值的提前也提示着低温治疗本身可能就和 CRP 的浓度有着密切关系。

在低温治疗过程中,一些正常的炎症反应被抑制,如发热、白细胞计数升高等,因此应该密切监测患者感染的表现。由于发热可能会导致额外的神经系统损伤,在低温治疗后的炎症发展过程中,应该重视发热并采取相应治疗^[8]。在低温治疗时,尤其注意导尿管与中心静脉导管的插入位置,因其极易并发感染。对此要进行特殊的护理,可以预防性地使用抗生素,降低低温过程中的感染率。最近, Polderman^[11]发现在低温治疗时配合使用标准化的肠道去污染 (standard decontamination of the digestive tract, SDD) 也可以降低感染发生率, SDD 或许可以使长时间的低温治疗成为可能。

3 代谢过程

3.1 电解质紊乱

低温条件下,细胞内转化的异常以及肾小管功能的障碍,会促进肾脏排泄电解质,导致镁、钾、磷酸盐在冷条件下减少^[12]。这些电解质紊乱可引起心律失常或其它潜在并发症^[13]。镁被认为可以对

脑损伤的患者起到镇静作用,具有一定的神经保护作用。在脑外伤和脑卒中的多种动物模型上研究发现,血镁的显著减少会加重脑损伤的程度,同时临床报道显示,对严重惊厥和蛛网膜下腔出血患者,补充镁可以促进神经功能恢复^[14,15]。钾在低温诱导过程中会因为细胞的摄钾减少和机体排泄增多产生低钾血症,而在复温过程中会因为细胞内钾释放,造成血钾升高^[14],低钾与高钾都会造成心肌异常等电生理活动。因此,在低温治疗过程中应实时监控、及时补充,防止电解质水平过低。尤其注意要缓慢复温,防止复温过程中发生高钾血症。

3.2 血糖紊乱

Sah 等^[16]对 200 名心脏停搏致昏迷后采取低温治疗的患者进行回顾性分析,测定了患者血糖和体温变化,按体温将检测时期分为低温时期 ($T < 35^{\circ}\text{C}$)、复温时期和温暖时期 ($T > 37^{\circ}\text{C}$)。研究者发现,低温时期与之后的温暖时期相比,患者的胰岛素水平持续升高 ($P < 0.001$),对胰岛素的敏感度显著降低 ($P < 0.001$)。这些结果提示了低温会导致一定程度的胰岛素抵抗。有报道发现在低温治疗时,机体会由于胰岛素抵抗导致血糖升高,而血糖升高会伴随着感染的发生,同时也增加了肾功能衰竭发病率以及神经危重症发生率^[8]。

3.3 药物代谢

低温治疗会导致病人体内的药物代谢动力学发生改变。Roe^[17]报道过一位非典型的大脑内出血病人在采取亚低温治疗和渗透治疗后,尿液变为绿色,但停药后尿液恢复正常。据研究这可能是亚低温所致。低温改变药物代谢动力学,可能是低温导致了相关酶的功能降低并且减少了药物通过胆汁的排泄,当然这需要进一步的研究与证实。由于低温可以降低许多因子的清除率,如果某些药仍按常规的剂量给予病人,有害因子会发生累积^[18]。因此,对进行低温治疗的患者给药时,要考虑这些变化,适当减少用药量,避免有害因子蓄积而对患者产生毒副作用。

4 其他

4.1 寒战

对于清醒患者,低温治疗所致的寒战使氧耗和代谢率、呼吸功及心率增加^[8,19]。为防止在低温治疗过程中出现寒战,可静脉连续输入氯丙嗪和异丙嗪进行镇静,或者以苯磺阿曲库铵进行麻醉,输入剂量应依患者的生命体征而定^[20]。寒战发生强度

会随着患者年龄增加而逐渐降低,故老年患者消除寒战药物的使用剂量应更少一些。此外,将热空气加到皮肤上,也可以降低寒战发生率并减少抗寒战药物用量^[21,22]。

在对患者进行低温治疗时,各个时期都应该密切监控患者机体状况,以缓解寒战。局部低温治疗在一定程度上可以减轻这一反应,但是长时间局部低温也会引起全身低温,发生寒战。

4.2 凝血系统

低温治疗可能会引起凝血功能减退。低温会影响到血凝的诸多方面。有研究表明,低温会导致凝血的起始激活时间和形成血栓时间显著增加,且在低温情况下形成的血栓韧度较低。当体温低于35℃时,血小板数量可能轻微减少并产生功能性障碍;当体温低于33℃时,凝血级联反应中的其他因素也会受到影响,比如凝血酶合成与动力学改变、纤维酶原激活剂抑制剂的变化^[8]。但临床研究显示,在低温治疗时很少出现严重出血反应。约35℃左右的亚低温不会影响血凝过程,因此即使是在出血风险很大时也可以安全应用。然而,对于低温致血小板功能受到影响,但又必须进行外科手术的患者,临床一般会考虑输入外源性血小板^[23]。

4.3 皮肤损伤和压疮

皮肤直接暴露在冰袋中会由于血管收缩而致皮肤损伤,且这种损伤在婴幼儿脑损伤治疗中更易发生。近期研究中,人们发现新生儿脑病患儿接受全身性低温治疗时,患儿皮下脂肪坏死发生率有所增加^[24]。虽然新生儿皮下脂肪坏死的病因不明,但低温治疗与其发生具有一定相关性。在临床上,通常采用定期翻身拍背、保持皮肤清洁干燥的方法预防损伤发生。

5 讨论

低温治疗引起机体产生的各种生理、病理变化和不良反应并不一定同时出现,且发生几率大不相同。MacLaren等^[25]的回顾性研究发现,低温治疗易产生众多的并发症,其中血糖紊乱、寒战与心动过缓相比感染和血凝障碍高发。同时,Polderman^[14]在其研究报告中也提示了心血管与心电图的改变、寒战、电解质紊乱、高血糖和药物清除率的变化频发于低温治疗中。系统性回顾研究只能提示低温治疗时群体的生理、病理变化与不良反应发生率的高低与严重性,在临床治疗时也要充分考虑患者的个体差异。低温治疗伴随的生理、病理变化除了因人

而异,还取决于低温的程度、持续时间和复温的过程。一般来说,低温治疗时温度控制越低、持续时间越长、复温越快,就越容易引起机体的生理、病理变化以及各种并发症。

目前,对于合适的脑损伤病患人群,低温不失为一种极具前景的治疗途径,但就低温治疗方式的发展而言,仍缺乏治疗效果佳、不良反应少的降温方式。现有的全身降温方法,由于导致了整体温度的降低更易使机体发生生理、病理学改变以及不良反应;局部降温的方法缺乏有效性,并且长时间局部低温也可能导致机体的中心温度降低,产生类似全身性降温后的种种不良反应。所以,采用何种的降温方式以及如何精确控制低温治疗的温度、降温面积、持续时间,使治疗更安全有效,是在低温治疗研究中值得关注的问题。新近的研究报告^[26]显示,去骨瓣减压术与低温治疗相结合,可以改善传统局部低温效果不佳和全身性低温不良反应多的问题。这种方法尚处于实验阶段,要想安全有效地应用于临床,仍然需要进行大量的实验与临床试验。

6 结论

低温治疗虽然对某些脑损伤患者的脑保护极为有效,但也可能会使机体产生各种生理、病理变化甚至不良反应,故在进行应用时,临床医生应该提前了解可能发生的对机体不利的变化并加以预防,使低温治疗朝着有利方向发展。

参 考 文 献

- [1] Haddad SH, Arabi YM. Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2012, 20: 12. doi: 10.1186/1757-7241-20-12.
- [2] Safar P. Community-wide cardiopulmonary resuscitation. *J Iowa Med Soc*, 1964, 54: 629-635.
- [3] Dietrich WD, Atkins CM, Bramlett HM. Protection in animal models of brain and spinal cord injury with mild to moderate hypothermia. *J Neurotrauma*, 2009, 26(3): 301-312.
- [4] 薄雪峰,刘庆凯,曹海勇等.亚低温治疗脑卒中及颅脑损伤研究进展. *北京生物医学工程*, 2013, 32(4): 428-431.
- [5] Mareedu RK, Grandhe NP, Gangineni S, et al. Classic EKG changes of hypothermia. *Clin Med Res*, 2008, 6(3-4): 107-108.
- [6] Bassin L, Yong AC, Kilpatrick D, et al. Arrhythmogenicity of hypothermia—a large animal model of hypothermia. *Heart*

- Lung Circ ,2014 ,23(1) : 82-87.
- [7] Polderman KH. Hypothermia and neurological outcome after cardiac arrest: state of the art. Eur J Anaesthesiol Suppl , 2008 ,42: 23-30.
- [8] Darwazeh R , Yan Y. Mild hypothermia as a treatment for central nervous system injuries: Positive or negative effects. Neural Regen Res ,2013 ,8(28) : 2677-2686.
- [9] Geurts M , Macleod MR , Kollmar R , et al. Therapeutic hypothermia and the risk of infection: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med ,2014 ,42(2) : 231-242.
- [10] Okumus N , Beken S , Aydin B , et al. Effect of therapeutic hypothermia on C-reactive protein levels in patients with perinatal asphyxia. Am J Perinatol ,2015 ,32(7) : 667-674.
- [11] Polderman KH. Hypothermia , immune suppression and SDD: can we have our cake and eat it?. Crit Care ,2011 ,15(2) : 144.
- [12] Polderman KH , Peerdeman SM , Girbes AR. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. J Neurosurg ,2001 ,94(5) : 697-705.
- [13] Leker R R , Shohami E. Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities [J]. Brain Res Brain Res Rev ,2002 ,39(1) : 55-73.
- [14] Polderman KH , Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations , side effects , and cooling methods. Crit Care Med ,2009 ,37(3) : 1101-1120.
- [15] Polderman KH , van Zanten AR , Girbes AR. The importance of magnesium in critically ill patients: a role in mitigating neurological injury and in the prevention of vasospasms. Intensive Care Med ,2003 ,29(7) : 1202-1203.
- [16] Sah PA , Chase JG , Pretty CG , et al. Evolution of insulin sensitivity and its variability in out of hospital cardiac arrest (OHCA) patients treated with hypothermia. Crit Care ,2014 ,18(5) : 586. doi: 10. 1186/ s13054-014-0586-x.
- [17] Roe H. Scalp cooling: management option for chemotherapy-induced alopecia. Br J Nurs ,2014 ,23(16) : S4 , S6 , S8 passim.
- [18] Wassink G , Lear CA , Gunn KC , et al. Analgesics , sedatives , anticonvulsant drugs , and the cooled brain. Semin Fetal Neonatal Med ,2015 ,20(2) : 109-114.
- [19] Raghupathi R , Graham DI , McIntosh TK. Apoptosis after traumatic brain injury. J Neurotrauma ,2000 ,17(10) : 927-938.
- [20] Lei J , Gao G , Mao Q , et al. Rationale , methodology , and implementation of a nationwide multicenter randomized controlled trial of long-term mild hypothermia for severe traumatic brain injury (the LTH-1 trial) . Contemp Clin Trials ,2015 ,40: 9-14.
- [21] Badjatia N , Strongilis E , Prescutti M , et al. Metabolic benefits of surface counter warming during therapeutic temperature modulation. Crit Care Med ,2009 ,37(6) : 1893-1897.
- [22] van Zanten AR , Polderman KH. Blowing hot and cold? Skin counter warming to prevent shivering during therapeutic cooling. Crit Care Med ,2009 ,37(6) : 2106-2108.
- [23] Polderman KH. Mechanisms of action , physiological effects , and complications of hypothermia. Crit Care Med ,2009 ,37(7 Suppl) : S186-S202.
- [24] Woods AG , Cederholm CK. Subcutaneous fat necrosis and whole-body cooling therapy for neonatal encephalopathy. Adv Neonatal Care ,2012 ,12(6) : 345-348.
- [25] MacLaren R , Gallagher J , Shin J , et al. Assessment of adverse events and predictors of neurological recovery after therapeutic hypothermia. Ann Pharmacother ,2014 ,48(1) : 17-25.
- [26] Kim JH , Yun SH , Jang KH , et al. Delayed and prolonged local brain hypothermia combined with decompressive craniectomy: a novel therapeutic strategy that modulates glial dynamics. Exp Neurol ,2014 ,23(2) : 115-123.