

术中亚低温对开颅手术患者预后影响的 Meta 分析

王先学¹, 马明祥^{1*}, 潘道波¹, 周权²

1. 常德市第一人民医院麻醉科, 湖南 常德 415000

2. 常德市第一人民医院科教科, 湖南 常德 415000

摘要:目的 采用 Meta 分析评价术中亚低温对开颅手术患者预后的影响。方法 检索中国学术期刊全文数据库 (CNKI), 中国生物医学文献数据库 (CBM)、万方数据库、中文科技期刊数据库、Pubmed 及 Cochrane Library, 检索时间从建库至 2016 年 8 月。收集在开颅手术中使用亚低温的随机对照研究 (RCT)。采用 RevMan5.3 软件对收集的资料进行 Meta 分析评价。结果 共纳入 6 项研究, 包括 1306 例病人, 其中亚低温组 657 例, 正常体温组 649 例。低温组患者在预后良好、中度残疾、重度残疾、植物生存及死亡状态五个方面与正常体温组相比差异无统计学意义, 其合成结果分别为: [$OR = 1.24$, 95% $CI(0.97 \sim 1.58)$, $P = 0.08$]、[$OR = 0.97$, 95% $CI(0.73 \sim 1.30)$, $P = 0.86$]、[$OR = 0.77$, 95% $CI(0.50 \sim 1.18)$, $P = 0.23$]、[$OR = 1.35$, 95% $CI(0.32 \sim 5.65)$, $P = 0.68$]、[$OR = 0.71$, 95% $CI(0.47 \sim 1.09)$, $P = 0.12$]; 术后并发症在两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); $AVDO_2$ 水平在亚低温组显著降低 ($P < 0.05$)。结论 术中应用亚低温不能改善颅脑手术患者预后, 不能减少患者术后并发症的发生。

关键词: 亚低温; 开颅手术; 预后; Meta 分析

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2016.06.012

Effects of intraoperative mild hypothermia on prognosis of patients undergoing craniotomy: a meta-analysis

WANG Xian-Xue¹, MA Ming-Xiang¹, PAN Dao-Bo¹, ZHOU Quan². 1 Department of Anesthesiology, The First People's Hospital of Changde City, Changde 415003, Hunan, China. 2 Science & Education division, The First People's Hospital of Changde City, Changde 415003, Hunan, China

Abstract: Objective To evaluate the effects of intraoperative mild hypothermia on the prognosis of patients undergoing craniotomy.

Methods A literature search was performed in CNKI, CBM, Wanfang Data, VIP, PubMed, and Cochrane Library to identify the randomized controlled trials (RCTs) about intraoperative mild hypothermia in craniotomy published up to August 2016. The obtained data were subjected to meta-analysis using RevMan5.3 software. **Results** A total of 6 RCTs involving 1306 patients were enrolled in the meta-analysis. The patients were divided into two groups: mild hypothermia group ($n = 657$) and normothermia group ($n = 649$). There were no significant differences between the two groups in Glasgow Coma Scale score [minor or no disability ($OR = 1.24$, 95% $CI: 0.97 - 1.58$, $P = 0.08$), moderate disability ($OR = 0.97$, 95% $CI: 0.73 - 1.30$, $P = 0.86$), severe disability ($OR = 0.77$, 95% $CI: 0.50 - 1.18$, $P = 0.23$), vegetative state ($OR = 1.35$, 95% $CI: 0.32 - 5.65$, $P = 0.68$), and death ($OR = 0.71$, 95% $CI: 0.47 - 1.09$, $P = 0.12$)] and postoperative complications ($P > 0.05$). However, the mild hypothermia group had a significantly smaller arterio-venous difference of oxygen than the normothermia group ($P < 0.05$). **Conclusions** Intraoperative mild hypothermia cannot improve the prognosis of patients undergoing craniotomy and reduce the incidence of postoperative complications.

Key words: Mild hypothermia; Craniotomy; Prognosis; Meta-analysis

近年来,亚低温的临床研究越来越受到临床工作者的重视,已经有研究证实心肺脑复苏后昏迷患者的低温脑保护是安全有效的^[1-3]。3 项系统综

述^[4-6]也证实颅脑外伤患者术后应用亚低温治疗能降低患者颅内压、病死率及改善预后。然而针对术中应用亚低温在颅脑手术中的脑保护作用还有

收稿日期: 2016-09-04; 修回日期: 2016-11-14

作者简介: 王先学 (1988-); 男, 硕士、医师, 主要研究方向: 围术期重要脏器保护。

通讯作者: 马明祥 (1977-); 男, 硕士, 副主任医师, 主要研究方向: 围术期重要脏器保护, 麻醉信息系统设计与管理。

待进一步证实,本研究通过对数据进行 Meta 分析来探讨术中应用亚低温对颅脑手术患者的影响。

1 材料与方法

检索策略 计算机检索中国学术期刊全文数据库 (CNKI), 中国生物医学文献数据库 (CBM)、万方数据库、中文科技期刊数据库、Pubmed 及 Cochrane Library, 检索时间从建库至 2016 年 8 月。

中文检索词包括低温、亚低温、正常体温、开颅手术、颅脑手术、颅脑外伤, 英文检索词包括 hypothermia、mild hypothermia、normothermia、craniotomy、craniocerebral operations、craniocerebral trauma 等, 根据已纳入文献中的参考文献进行文献追溯。同时采用 Google 搜索引擎搜索相关文献。

纳入研究 基于 PICOS 原则纳入研究, 即 (1) P: 美国麻醉医师协会 (ASA) 分级 I - III 级的开颅手术病人; (2) I 和 C: 亚低温组与正常体温组比较; (3) O: GCS 评分、术后并发症、脑氧代谢指标及术中情况比较; (4) S: 随机试验, 不论是否采取盲法。

排除标准 非随机试验、无平行对照试验; 原始数据不完整或表述不清而无法获得数据; 合并严重心律失常、心衰、严重感染或传染性疾病; 脑、肺、肝、肾功能出现明显异常情况; 有颅脑手术史等原始文献筛选方法由两名研究者独立阅读所得文献题目和摘要, 在排除不符合纳入标准的试验后, 对剩下文献通读全文以确定是否真正符合标准。当两位研究者对纳入文献有分歧时由第三位

研究者决定其是否纳入。数据不完整的文献, 通过邮件与作者联系予以补充。采用 Jadad 标准^[7] 评价文献质量, 评价标准: 其中随机为 1 ~ 2 分 (2 分, 描述正确的随机方法; 1 分, 作者叙述为随机); 盲法为 0 ~ 2 分 (2 分, 患者和研究者双盲; 1 分, 叙述为双盲; 0 分, 未叙述为双盲), 退出与失访为 0 ~ 1 分 (描述, 1 分; 未描述, 0 分)。同时结合随机方法的隐藏 (A, 充分; B, 不清楚; C, 不充分; D, 未采用), 总分 3 分以上定为高质量的文献统计学分析采用 Cochrane 系统评价软件 RevMan 5.3 进行 Meta 分析, 计数资料采用比值比 (OR) 及其 95% 可信区间 (95% CI) 表示。利用 Q 检验分析结果的异质性, 若 I^2 小于 50% 则认为异质性可以接受, 采用固定效应模型; 若 I^2 大于 50% 则认为异质性较大, 采用随机效应模型并进行敏感性分析。同样利用该软件对纳入研究的随机方法、分配隐藏、盲法及随访、选择性报告研究结果、其他偏倚来源等进行质量评价。

2 结果

初检共 94 篇文献, 通过阅读标题和摘要, 筛选出 12 篇文献, 阅读全文后纳入 6 篇研究符合选择标准 (图 1)。纳入研究的一般特征见表 1。所有试验均采用随机对照设计, 在是否采用盲法方面, 6 项研究中, 有 4 项研究未提及, 2 项研究提及分配隐藏。

表 1 纳入文献研究的特征表

作者	病例数 (低温组/ 正常体温组)	亚低温 实施方法	手术类型	术中温度 (低温组/ 正常体温组)	体温测量 方法	观察结局指标	Jadad 评分
Els 2006	12/13	低温输液	脑肿瘤切除	35℃ / <37.5℃	食道温度监测	术后死亡情况、ICU 时间、NIHSS 评分、机械通气时间及肾上腺素使用剂量	2
Hindman 1999	24/28	降温毯 + 控制室温 + 低温输液	动脉瘤夹闭术	33.5℃ / 36.5℃	食道温度监测	神经并发症、心血管事件、输血、GCS 评分、NIHSS 评分等	4
Todd 2005	499/502	循环液体的低温垫配合低温输液	动脉瘤夹闭术	33℃ / 36.5℃	食道温度监测	神经并发症、心血管事件、凝血及输血、感染情况、GCS 评分、NIHSS 评分等	4
李如兢 2014	47/49	降温毯配合低温输液	重度颅脑损伤	33℃ - 34℃ / 36.5℃ - 38.5℃	肛温监测	脑膨出情况及 GCS 评分	3
王涛 1999	10/10	降温毯全身物理降温	颅脑手术	33℃ - 35℃ / 36℃ - 37℃	鼻咽温和肛温监测	脑氧代谢指标及血糖变化水平	2
胡殿雷 2003	65/47	半导体降温毯配合冬眠肌松合剂	重度颅脑损伤	32℃ - 35℃ / - -	脑温探头置于硬脑膜下腔	脑氧代谢指标、ICP 情况及血糖水平	2

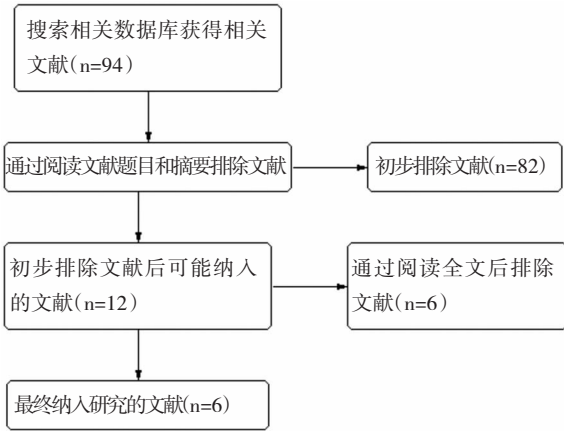


图1 文献筛选流程图

两组患者 GCS 评分情况比较 3 项研究^[8-10] 比较了 GCS 评分下两组患者不同等级状态的病例数,采用亚组分析,各研究结果间在预后良好和死

亡两个方面有异质性但小于 50%,另外三个方面异质性为 0%,故采用固定效应模型,结果显示,亚低温组患者在预后良好、中度残疾、重度残疾、植物生存及死亡状态五个方面与正常体温组相比差异无统计学意义,其合成结果分别为: $[OR = 1.24, 95\% CI(0.97 \sim 1.58), P = 0.08]$ 、 $[OR = 0.97, 95\% CI(0.73 \sim 1.30), P = 0.86]$ 、 $[OR = 0.77, 95\% CI(0.50 \sim 1.18), P = 0.23]$ 、 $[OR = 1.35, 95\% CI(0.32 \sim 5.65), P = 0.68]$ 、 $[OR = 0.71, 95\% CI(0.47 \sim 1.09), P = 0.12]$ (图 2)。在对各研究结果进行敏感性分析发现,剔除李如斌在预后良好和死亡两个方面的研究结果后,各研究结果间均无异质性存在($I^2 = 0\%$),采用固定效应模型,结果显示两组间各方面发病率差异无统计学意义($P > 0.05$)(图 3)。

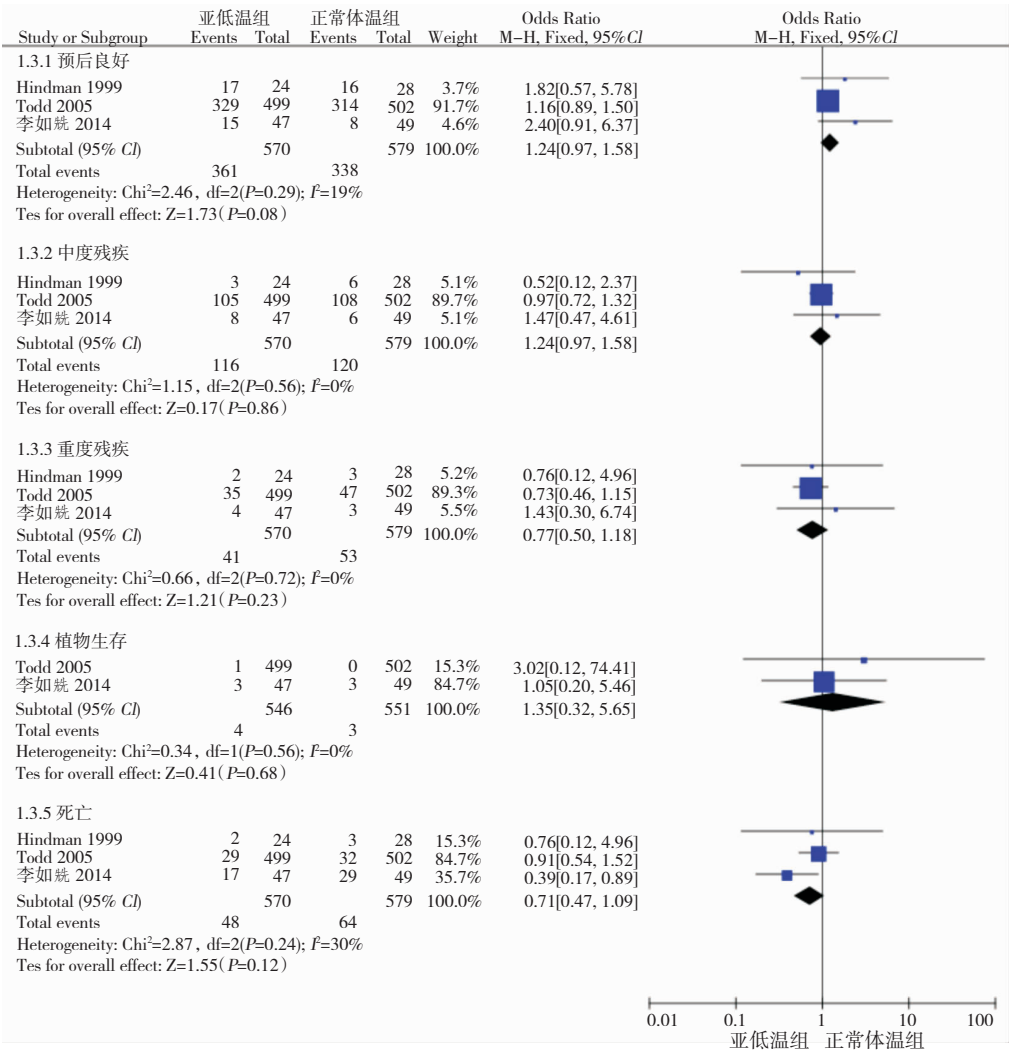


图2 GCS 评分五种不同状态在两组患者间对比的 meta 分析

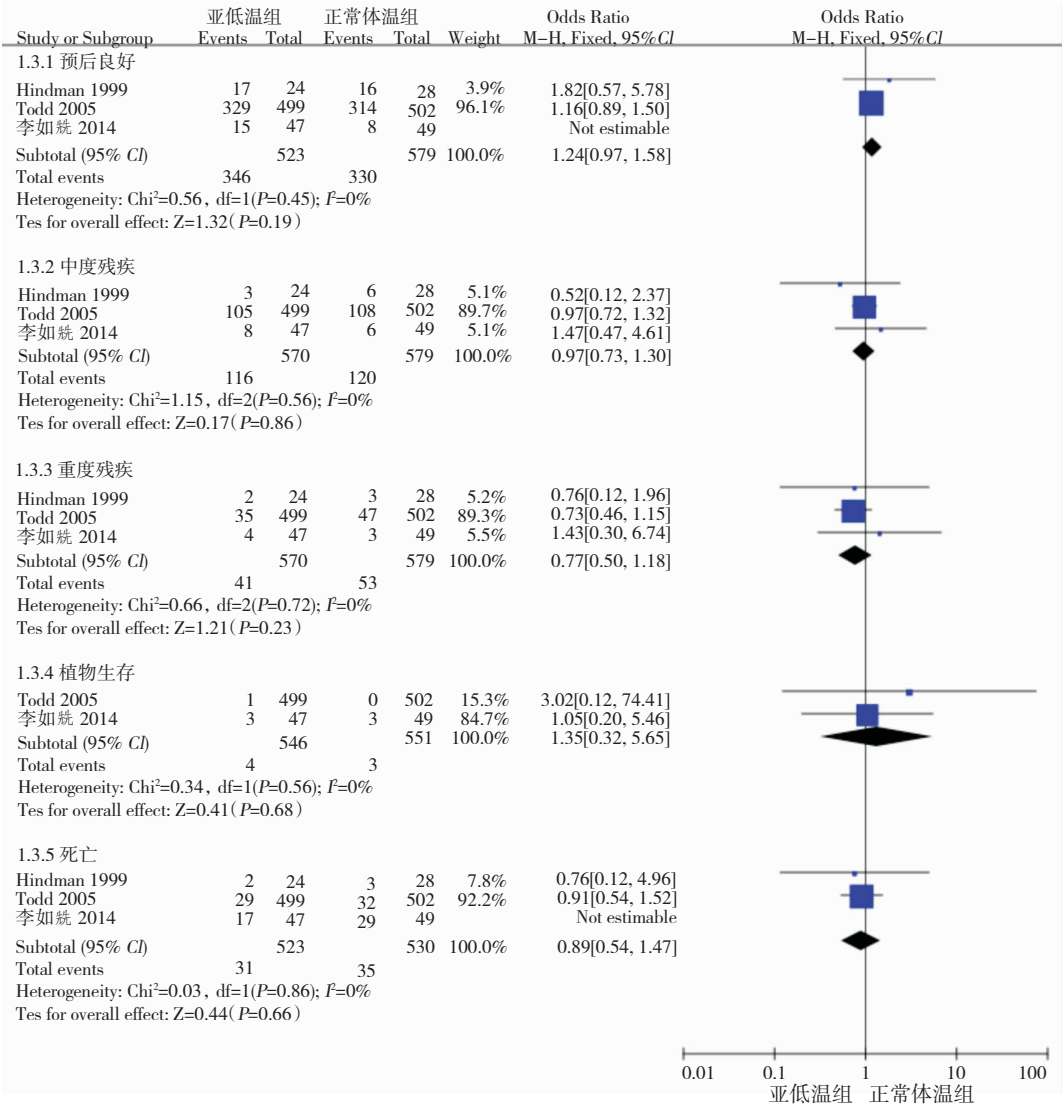


图 3 GCS 评分五种不同状态在两组患者间对比的敏感性分析

两组患者术后并发症情况比较 4 项研究^[8-11]比较了两组间术后并发症情况,其中 2 项研究^[7,8]比较了延迟性神经缺血损伤情况,2 项研究^[7,8]比较了术后心肌缺血或心肌梗死情况,3 项研究^[7-9]比较了术后脑膨出情况,2 项研究^[7,8]比较了充血性心衰或肺水肿情况,2 项研究^[7,8]比较了术后肺炎情况,4 项研究^[7-10]比较了术后死亡情况,对各研究进行亚组分析,各研究结果间在脑膨出方面存在异质性($P=0.03$, $I^2=71\%$),其它方面无异质性,采用随机效应模型,研究发现,两组间各方面术后并发症发生率差异无统计学意义,结果分别为: $[OR=0.97, 95\%CI(0.58\sim1.65), P=0.92]$ 、 $[OR=2.22, 95\%CI(0.40\sim12.41), P=0.36]$ 、 $[OR=0.52, 95\%CI(0.18\sim1.54), P=0.24]$ 、

$[OR=0.92, 95\%CI(0.40\sim2.08), P=0.83]$ 、 $[OR=0.85, 95\%CI(0.32\sim2.21), P=0.73]$ 、 $[OR=0.71, 95\%CI(0.47\sim1.08), P=0.11]$ (图 4)在对脑膨出结果进行敏感性分析发现,剔除李如兢研究结果后无异质性存在($I^2=0\%$),采用固定效应模型,同样结果显示两组间各方面发病率差异无统计学意义($P>0.05$)(图 5)。

两组患者术后 $AVDO_2$ 水平比较 2 项研究^[12,13]比较了两组患者术后 $AVDO_2$ 水平情况,研究结果间异质性较大($I^2=97\%$),采用随机效应模型,通过数据合成分析发现亚低温组患者 $AVDO_2$ 水平显著低于正常体温组 $[WMD=-3.40, 95\%CI:-5.79\sim-1.01, P=0.005]$ (图 6)。

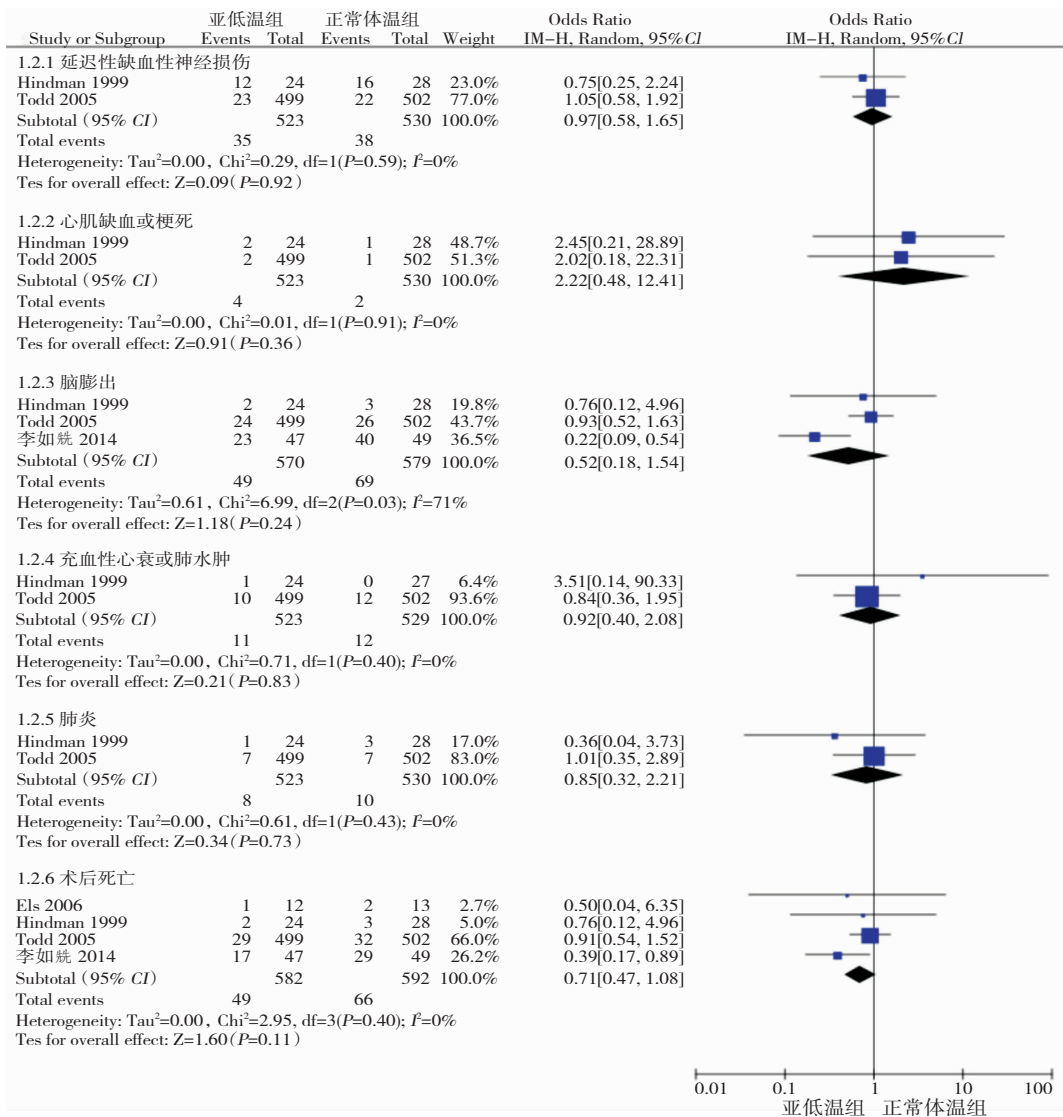


图4 术后相关并发症情况在两组患者间对比的 meta 分析

患者术中情况对比分析 2 项研究^[8,9]在术中应用保护药物、术中控制降压及术中进行血管夹闭的人数方面进行对比分析,各研究结果间有异质性,但小于 50%,故采用固定效应模型。研究发现两组患者在术中这三个方面差异无统计学意义,结果分别为: $[OR = 0.82, 95\% CI(0.61 \sim 1.11), P = 0.20]$ 、 $[OR = 0.74, 95\% CI(0.39 \sim 1.43), P = 0.37]$ 、 $[OR = 0.85, 95\% CI(0.67 \sim 1.08), P = 0.19]$ (图 7)

3 讨论

本研究首次对国内外关于术中应用亚低温对颅脑手术患者脑保护效果进行 Meta 分析。通过综合分析符合纳入标准的 6 篇文献研究,发现术中应用亚低温不能改善颅脑手术患者预后。

亚低温是指通过体表、体外循环及血管内等^[14]降温方法使患者体温降至 $33^{\circ}\text{C} \sim 35^{\circ}\text{C}$ 。亚低温脑保护的确切机制尚不十分明确,可能涉及到以下几个方面: (1) 降低组织耗氧量,减少乳酸堆积; (2) 保护血脑屏障,减轻脑水肿; (3) 抑制内源性毒素产物对脑细胞的损害作用; (4) 减少钙离子内流,阻断钙对神经元的毒性作用; (5) 减少脑细胞结构蛋白破坏^[15]。目前关于颅脑手术的低温脑保护研究大多集中于术后低温处理,对于术中应用低温处理的研究甚少,可能与术中颅脑局部降温可操作性较差及手术麻醉的影响有关。GCS 评分系通过对患者的睁眼、言语及运动三个方面的打分来判断患者意识状态的级别,最高分 15 分,分数越低意味着患者意识障碍越严重。其中 GCS13~15 分为

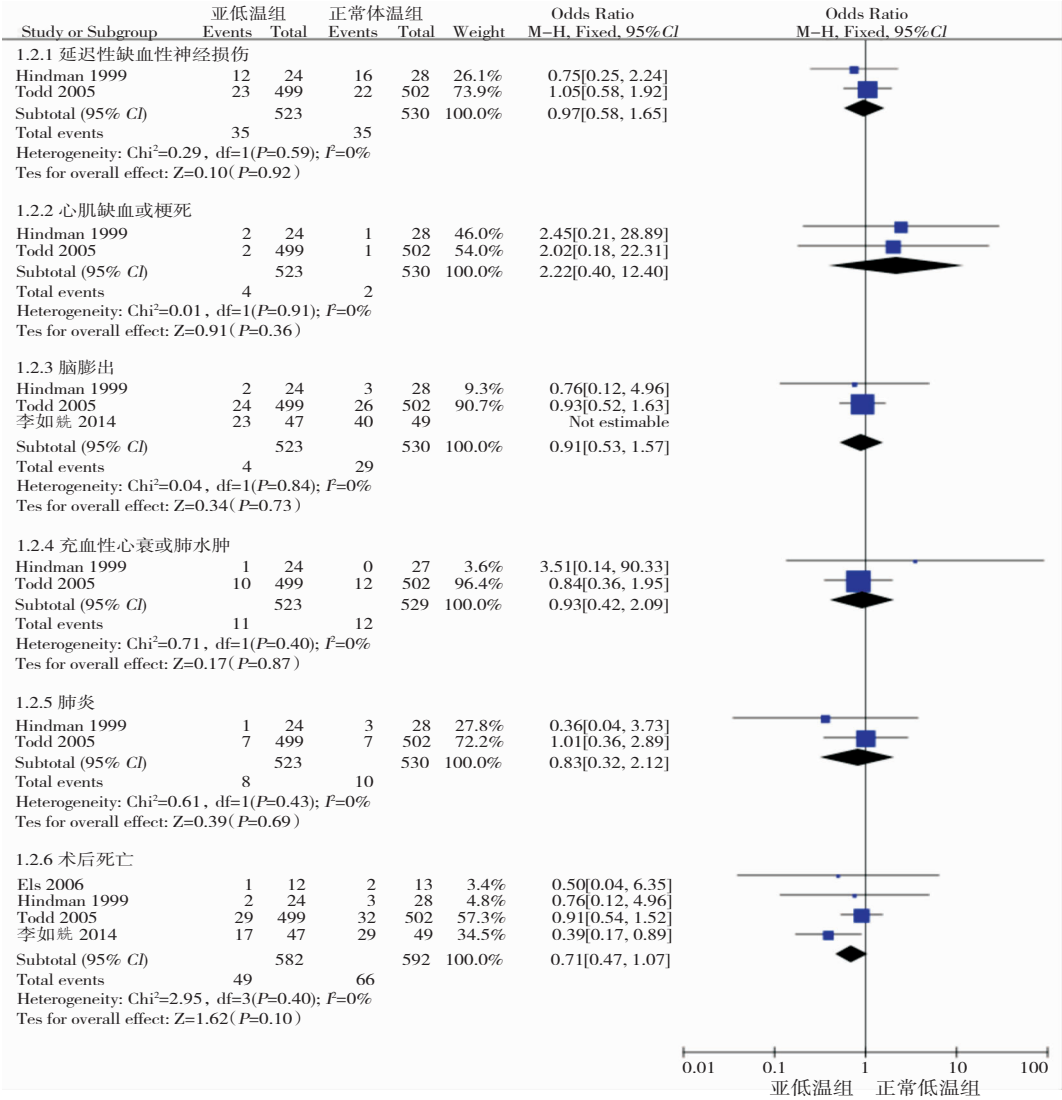


图 5 术后相关并发症情况在两组患者间对比的敏感性分析

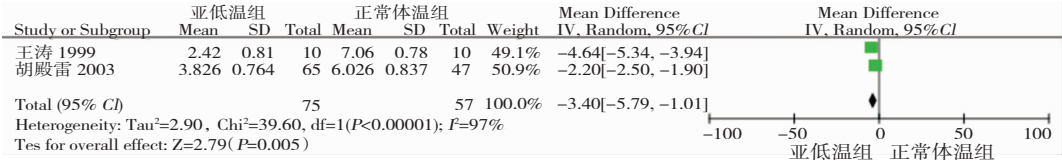


图 6 术后 AVDO₂ 水平在两组患者间对比的 Meta 分析

轻型；GCS 9 ~ 12 分为中型；GCS 3 ~ 8 分为重型；3 ~ 5 分为特重型（即为植物生存状态）。本研究结果表明，术中亚低温组患者术后 GCS 评分各级患者预后相比正常体温组差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），同时在术后并发症方面发现，两组患者术后延迟性神经缺血损伤、心肌缺血或心肌梗死、脑膨出、充血性心衰或肺水肿、肺炎、死亡情况差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），考虑各研究结果间的异质性可能是由于体温监测的方法不甚一致，

我们采用敏感性分析排除了李如斌的研究发现，差异仍无统计学意义（ $P > 0.05$ ），这也表明术中应用亚低温并不能改善患者预后。在脑氧代谢方面，通过合成分析发现，亚低温组患者 AVDO₂ 水平低于正常低温组（ $P < 0.05$ ），由于仅有两项研究涉及 AVDO₂，这两项研究的文献质量不高，而且纳入研究结果异质性较大，故其合成结果的可靠性有待进一步研究证实。

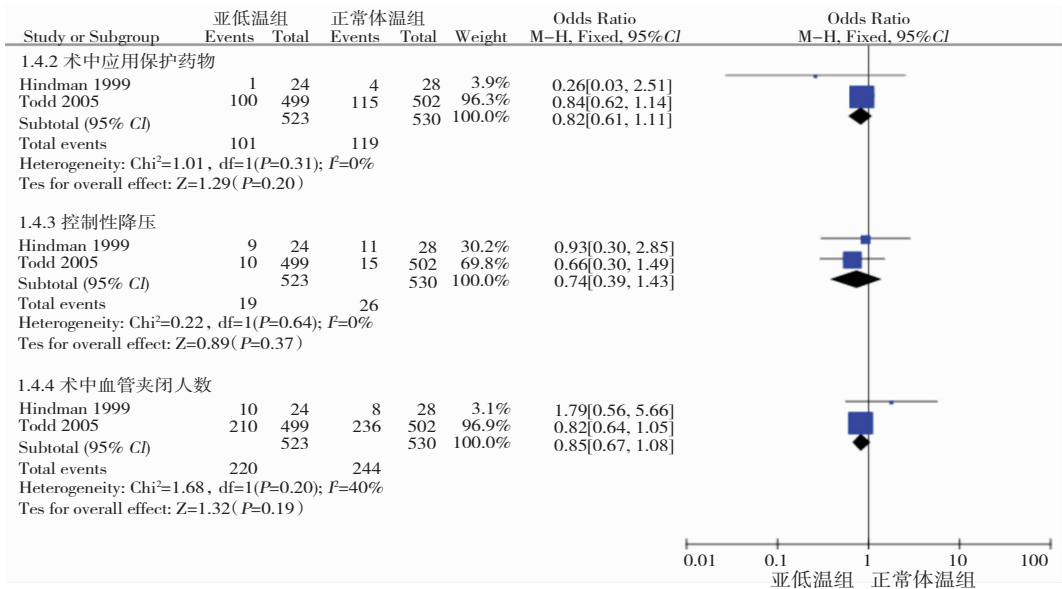


图7 术中情况在两组患者间对比的 Meta 分析

Meta 分析是利用统计学分析方法对多个独立的研究进行定量合成分析,以得到综合结论。通过增加样本量来提高结论的可靠性。然而本研究仍存在一些不足之处:(1)纳入文献数量较少(6项研究),从而较大程度影响了本研究结论的可靠性;(2)由于术中低温应用于颅脑手术的研究尚少,各手术类型也不尽相同;(3)纳入文献中有5项研究未说明是否为盲法,可能对结果产生影响。

4 结论

术中应用亚低温不能改善颅脑手术患者预后和减少患者术后并发症的发生。然而限于以上不足,仍需要大样本的随机对照研究来进一步证实。

参 考 文 献

- [1] 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. 中华神经科杂志, 2015, 48(6): 453-458.
- [2] 曾红科, 邓医宇. 心肺复苏后亚低温脑保护治疗. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(12): 1353-1354.
- [3] Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 9: CD004128.
- [4] Sadaka F, Veremakis C. Therapeutic hypothermia for the management of intracranial hypertension in severe traumatic brain injury: a systematic review. Brain Inj, 2012, 26(7-8): 899-908.
- [5] Georgiou AP, Manara AR. Role of therapeutic hypothermia in improving outcome after traumatic brain injury: a systematic review. Br J Anaesth, 2013, 110(3): 357-367.
- [6] 杨华堂, 段晓伟, 王晓燕等. 亚低温在颅脑损伤中的应用现状. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, 41(5): 457-460.
- [7] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [8] Hindman BJ, Todd MM, Gelb AW, et al. Mild hypothermia as a protective therapy during intracranial aneurysm surgery: a randomized prospective pilot trial. Neurosurgery, 1999, 44(1): 23-32.
- [9] Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, et al. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. N Engl J Med, 2005, 352(2): 135-145.
- [10] 李如斌. 亚低温对重型颅脑损伤术中急性脑膨出的影响. 广西医学, 2014, 36(6): 808-817.
- [11] Els T, Oehm E, Voigt S, et al. Safety and therapeutic benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. Cerebrovasc Dis, 2006, 21(1-2): 79-85.
- [12] 王涛, 赵继宗, 赵元立. 颅脑手术病人术中亚低温的脑保护作用. 北京医学, 1999, 21(2): 74-77.
- [13] 胡殿雷, 柳宪华, 于效良等. 亚低温治疗重型颅脑损伤的临床应用及脑氧代谢研究. 创伤外科杂志, 2003, 5(2): 100-101.
- [14] 卢洪流, 徐如祥. 亚低温脑保护技术的进展. 中华神经医学杂志, 2005, 4(10): 1079-1080.
- [15] 江基尧. 亚低温在治疗急性颅脑损伤中的疗效和争议. 中华神经医学杂志, 2003, 2(4): 244-247.