

·临床研究·

不同时程亚低温治疗对重型颅脑损伤患者疗效对比研究

王德全, 刘国栋, 漆新伟, 雷震, 龙强友

作者单位
成都市第七人民医
院神经外科
四川 成都 610041
收稿日期
2019-05-22
通讯作者
王德全
qichhv@163.com

摘要 目的:比较不同时程亚低温治疗对重型颅脑损伤患者的疗效。**方法:**选择2017年5月至2018年5月进行治疗的60例重型颅脑损伤患者,采用随机数字表法分为观察组和对照组2组,各30例。2组患者均行手术治疗,术后,观察组行长时程亚低温治疗,对照组行短时程亚低温治疗。比较2组患者神经功能、脑血流动力学、脑肠肽水平、并发症及预后情况。**结果:**治疗后2组患者UCH-L1、GFAP、S100-β、PI、胃泌素水平均较治疗前明显下降,但观察组下降幅度更大(均 $P<0.05$),2组患者Vs、Vm、生长抑制素均较治疗前明显上升但观察组上升幅度更大(均 $P<0.05$);观察组共出现5例(16.67%)并发症,与对照组的4例(13.33%)比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者预后良好率为73.33%,明显高于对照组的46.67%($P<0.05$)。**结论:**长时程亚低温治疗与短时程亚低温治疗比较可明显改善重型颅脑损伤患者预后且不增加并发症发生率,其作用机制可能与保护神经功能、改善脑血流动力学参数及改善脑肠肽分泌有关。

关键词 时程;亚低温治疗;重型颅脑损伤;疗效

中图分类号 R741;R651.15 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20190643

本文引用格式:王德全, 刘国栋, 漆新伟, 雷震, 龙强友. 不同时程亚低温治疗对重型颅脑损伤患者疗效对比研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(5): 300-302.

亚低温治疗是目前公认的神保护方法之一,可有效降低重型颅脑损伤患者的颅内压,减轻脑损伤^[1]。目前对于亚低温治疗的最佳时机及最佳温度在学界已达成共识,但对于其时程方面尚未形成统一的共识^[2]。虽目前国内已有相关研究^[3,4],但关于治疗时程对患者神经功能、脑血流动力学、脑肠肽分泌情况的影响研究欠缺,而脑组织神经功能恢复及血流动力学改善是重型颅脑损伤治疗的关键,重型颅脑损伤后数分钟至数天内可引起出血性胃炎,死亡率明显上升,因此不同时程亚低温治疗对重型颅脑损伤患者神经功能、脑血流动力学、脑肠肽分泌情况的影响的分析具有重要的意义。本研究旨在探讨不同时程亚低温治疗对重型颅脑损伤患者神经功能、脑血流动力学、脑肠肽分泌、并发症、预后情况的影响,以期临床提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年5月至2018年5月在成都市第七人民医院神经外科进行治疗的60例重型颅脑损伤患者进行研究。纳入标准:①经临床及CT确诊为急性重度闭合性颅脑损伤且进行手术治疗;②GCS^[5]评分3~8分;③受伤后6 h内入院;④已获家属知情同意;⑤无腹部脏器多发伤。排除标准:①行保守治疗的重型颅脑损伤患者;②术后3 d仍不能恢复自主呼吸,循环功能不稳定者;③原发性肺部疾病、心脑血管疾病患者;④伴有休克或全身感染等的患者。采用随机数字表法将患者分为对照组和观察组2组,各30例。其中,对照组,男18例,女12例;

平均年龄(41.53±6.07)岁;交通事故伤7例,坠落伤4例,打击伤9例,其他伤10例。观察组,男16例,女14例;平均年龄(42.09±5.88)岁;交通事故伤8例,坠落伤4例,打击伤6例,其他伤12例。2组性别、年龄、损伤原因等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),基线数据具有可比性。

1.2 方法

2组患者均参照《神经外科重症管理专家共识》(2013版)^[6]及《重型颅脑损伤诊疗指南》(第4版)^[7]中的治疗原则进行救治。观察组术后行长时程亚低温治疗,采用体表降温联合肌松剂及镇静剂的治疗方案:采用亚低温治疗仪(冰帽+冰毯)降温,将肛温控制在32~33℃,持续3 d后提高至34~35℃维持3 d,给予苯磺酸阿曲库铵200 mg、氯丙嗪200 mg、异丙嗪200 mg以8~16 mg/h的速度持续泵入。亚低温治疗完成后以0.5~1.0℃/4 h的速率进行缓慢复温,停用肌松剂及镇静剂。对照组行短时程亚低温治疗:采用亚低温治疗仪将肛温控制在32~33℃,持续2 d后进行复温,肌松剂、镇静剂给药方案同观察组。

1.3 观察指标

①神经功能指标和脑肠肽水平:治疗前及治疗7 d抽取患者外周静脉血5 mL,以3000 r/min转速离心15 min,收集血清检测神经功能指标[泛素羧基端水解酶-1(UCH-L1)、神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、中枢神经特异性蛋白(S100-β)]及脑肠肽(胃泌素、生长抑制素)。②脑血流动力学参数:在治疗前及治疗7 d采用双通道型颅内多普勒超声对双侧大脑中动脉收缩期峰值血流速度(Vs)、平均血

流速度(Vm)、搏动指数(PI)进行检测。③并发症:随访6个月,记录并发症发生情况。④预后:术后6个月对患者进行格拉斯哥预后量表(Glasgow outcome scale, GOS)^[8]测评,将5级与4级认为是预后良好,其余认为预后不良。

1.4 统计学处理

采用SPSS22.0统计学软件进行数据分析;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用t检验;以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗前后神经功能比较

治疗后2组患者UCH-L1、GFAP、S100- β 水平均较治疗前明显下降,但观察组下降幅度更大(均 $P<0.05$),见表1。

表1 2组患者治疗前后神经功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	UCH-L1/(pg/mL)			
		治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	30	240.11±59.76	167.32±42.50	5.435	0.000
观察组	30	238.02±67.10	133.25±37.02	7.488	0.000
t值		-0.127	-3.314		
P值		0.899	0.002		

组别		GFAP/(ng/L)			
		治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	30	7.10±2.14	4.82±1.29	4.998	0.000
观察组	30	7.11±2.03	3.95±1.16	7.403	0.000
t值		0.019	-2.747		
P值		0.985	0.008		

组别		S100- β /(μ g/L)			
		治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	30	0.69±0.13	0.52±0.10	5.677	0.000
观察组	30	0.67±0.16	0.33±0.09	10.144	0.000
t值		-0.531	-7.735		
P值		0.597	0.000		

2.2 2组患者治疗前后脑血流动力学参数比较

治疗后2组患者Vs、Vm均较治疗前明显上升,但观察组上升幅度更大;2组患者PI均较治疗前明显下降,但观察组下降更明显(均 $P<0.05$),见表2。

2.3 2组患者治疗前后脑肠肽水平比较

治疗后2组患者胃泌素均较治疗前明显下降,但观察组下降幅度更大;2组患者生长抑制素均较治疗前明显上升,但观察组上升更明显(均 $P<0.05$),见表3。

2.4 2组患者并发症发生率比较

观察组共出现5例(16.67%)并发症,其中颅内血肿1例,纤溶亢进1例,肺部感染2例,肝肾功能异常1例;对照组发生4例(13.33%)并发症,其中颅内血肿1例,肺部感染2例,应激性溃疡1例,2组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.162, P=0.688$)。

2.5 2组患者预后情况比较

观察组预后良好率为73.33%,明显高于对照组的46.67%

($\chi^2=4.444, P=0.035$),见表4。

表2 2组患者治疗前后脑血流动力学参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Vs/(cm/s)			
		治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	30	83.50±5.63	86.55±5.99	-2.032	0.046
观察组	30	83.62±5.79	89.75±6.13	-3.982	0.000
t值		0.081	2.045		
P值		0.935	0.046		

组别		Vm/(cm/s)			
		治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	30	46.02±3.88	48.92±4.06	-2.828	0.006
观察组	30	46.03±3.95	52.08±4.61	-5.458	0.000
t值		0.010	2.819		
P值		0.992	0.007		

组别		PI			
		治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	30	0.85±0.24	0.73±0.21	2.061	0.044
观察组	30	0.88±0.23	0.61±0.19	4.957	0.000
t值		0.494	-2.321		
P值		0.623	0.024		

表3 2组患者治疗前后脑肠肽水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	胃泌素/(ng/L)			
		治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	30	120.31±22.08	89.75±19.03	5.742	0.000
观察组	30	118.48±24.57	63.02±14.55	10.638	0.000
t值		-0.303	-6.112		
P值		0.762	0.000		

组别		生长抑制素/(ng/L)			
		治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	30	10.82±3.17	16.75±4.39	-5.998	0.000
观察组	30	10.75±3.05	29.33±6.17	-14.786	0.000
t值		-0.087	9.099		
P值		0.931	0.000		

表4 2组患者预后情况比较[例(%)]

组别	例数	预后良好	预后不良
对照组	30	14(46.67)	16(53.33)
观察组	30	22(73.33)	8(26.67)

3 讨论

国内每年颅脑损伤发生人数约为60万,有10万人因此而丧命^[9]。重型颅脑损伤主要包括原发性损伤和继发性脑损伤,继发性脑损伤是因缺血、缺氧及高碳酸血症导致的继发性系统紊乱和局部病灶所引发的颅脑损伤。颅脑环境的改变引起谷氨酸驱动的兴奋毒性、氧化应激等系列的细胞和分子间的作用,致进行性神经源缺失,同时细胞内钙离子超载内流破坏线粒体的完整性,引发供能细胞死亡,使细胞毒性肿胀,与脑血管渗透性

增加共同引起脑水肿,加重脑缺血缺氧状态,继发性脑损害的预防一直是临床上研究的重点^[10]。

S100β为中枢神经胶质细胞中酸性钙离子结合蛋白的一种,对于细胞骨架形态及细胞内Ca²⁺稳态具有调节作用^[11],GFAP为星形胶质细胞特有的细胞骨架蛋白,其水平变化对于评估星形胶质细胞增多症及星形胶质细胞的激活具有重要意义^[12]。UCH-L1为半胱氨酸特异性水解酶,在重型颅脑损伤患者UCH-L1水平明显高于轻度损伤患者。亚低温治疗可有效调节脑血流,降低脑组织代谢率的同时降低兴奋性氨基酸等有效物质的释放,并可有效阻断Ca²⁺内流,促进神经元泛素的合成,阻断神经元破坏及凋亡途径而保护神经功能。本研究显示治疗后2组患者UCH-L1、GFAP、S100-β水平均较治疗前明显下降,但观察组下降幅度更大($P<0.05$),可能与重型颅脑损伤患者脑水肿程度多在3d后达到高峰,而短时程治疗在2d后即进行复温,对于脑水肿的控制效果不及长时程患者,继发性脑水肿对神经功能恢复不利有关。高体温可致脑内皮细胞渗透性增加、内皮细胞紧密连接及毛细血管内皮细胞吞噬增加,而引起血脑屏障的广泛性破坏,而亚低温治疗可改变血脑屏障的通透性,减轻脑细胞损害及水肿,改变脑血流状态^[13]。本研究显示治疗后2组患者Vs、Vm均较治疗前明显上升,但观察组上升幅度更大;2组PI均较治疗前明显下降,但观察组下降更明显(均 $P<0.05$),与上述观点一致,但不同时程亚低温对脑血流改善程度不同。脑血流自动调节为机体自身保护机制,可保证血压在一定范围内波动,维持脑血容量相对稳定,有研究者对重型颅脑损伤脑血流自动调节功能进行监测发现,自动调节功能在颅脑损伤急性期受损明显且在第4天调节能力达到最低点,随后可一定程度改善,对照组亚低温仅进行2d,脑血流自动调节能力仍较低,对脑血流恢复效果不及长时程患者^[14]。颅脑损伤后儿茶酚胺水平骤升,胃黏膜血管持续收缩引起胃黏膜缺血而减少胃酸的分泌,通过反馈机制引起胃泌素分泌增加,加上颅内压的升高使丘脑下部、延髓内迷走神经及边缘系统结构及功能发生改变而加速了胃泌素的释放,而生长抑制素则分泌减少。亚低温治疗可显著降低颅内压、缓解脑水肿而保护下丘脑等脑组织,从而降低胃泌素水平,增加生长抑制素的分泌而减少患者应激性溃疡的发生。颅脑损伤早期脑组织损伤炎症使循环中儿茶酚胺等浓度较高,随着颅脑损伤的修复,其生理功能也逐渐得到回复,有研究表明颅脑损伤患者胃泌素水平在第4天开始有所下降,而短时程疗法仅维持2天的亚低温,此时胃泌素仍处于较高的水平,而长时程治疗可弥补这一缺陷^[15]。另外,2组并发症发生率比较差

异无统计学意义($P>0.05$),观察组预后良好率明显高于对照组($P<0.05$),说明长时程亚低温治疗较短时程亚低温治疗能明显改善患者预后且不增加并发症发生率。

综上,长时程亚低温治疗与短时程亚低温治疗比较可明显改善重型颅脑损伤患者预后且不增加并发症发生率,其作用机制可能与保护神经功能、改善脑血流动力学参数及改善脑肠肽分泌有关。

参考文献

[1] 季雪亮, 隋岩永, 郭克光, 等. 标准大骨瓣减压术联合高压氧对重型颅脑损伤患者脑代谢及脑血流指标的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13: 211-212.

[2] Madden LK, Devon HA. A systematic review of the effects of body temperature on outcome after adult traumatic brain injury[J]. J Neurosci Nurs, 2015, 47: 190-203.

[3] Yu D, Wang XY, Zhou F, et al. Mild hypothermia modulates the expression of nestin and caspase-3 in the sub-granular zone and improves neurological outcomes in rats with ischemic stroke[J]. Oncotarget, 2017, 8: 109191-109200.

[4] Wu JY, Yuan W, Li JB, et al. Effects of mild hypothermia on cerebral large and small microvessels blood flow in a porcine model of cardiac arrest[J]. Neurocrit Care, 2017, 27: 297-303.

[5] Zhou T, Liang YR, Jiang LY, et al. Mild hypothermia protects against oxygen glucose deprivation/reoxygenation-induced apoptosis via the Wnt/ β -catenin signaling pathway in hippocampal neurons[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 486: 1005-1013.

[6] 魏俊吉, 康德智, 赵元立, 等. 神经外科重症管理专家共识(2013版)[J]. 中国脑血管病杂志, 2013, 10: 436-448.

[7] 高亮. 美国第四版《重型颅脑损伤救治指南》解读[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2017, 3: 321-324.

[8] 袁杰, 霍春芬. 重型颅脑损伤术后患者预后现状和影响因素分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17: 3-6.

[9] 崔倩宇, 韩如泉. 创伤性颅脑损伤围术期管理研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33: 504-507.

[10] Siesjö BK, Siesjö P. Mechanisms of secondary brain injury[J]. Eur J Anaesthesiol, 1996, 13: 247-268.

[11] Ballesteros MA, Rubio-Lopez MI, Martín MS, et al. Serum levels of S100B from jugular bulb as a biomarker of poor prognosis in patients with severe acute brain injury[J]. J Neurol Sci, 2018, 385: 109-114.

[12] Wang KK, Yang ZH, Zhu T, et al. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2018, 18: 165-180.

[13] Sakurai A, Atkins CM, Alonso OF, et al. Mild hyperthermia worsens the neuropathological damage associated with mild traumatic brain injury in rats[J]. J Neurotrauma, 2012, 29: 313-321.

[14] O'Phelan KH, Merenda A, Denny KG, et al. Therapeutic temperature modulation is associated with pulmonary complications in patients with severe traumatic brain injury[J]. World J Crit Care Med, 2015, 4: 296-301.

[15] 杜光勇, 贺淑禹, 纪文军, 等. 亚低温治疗对重型颅脑损伤后上消化道出血的影响[J]. 中国临床神经外科杂志, 2012, 17: 116-117.

(本文编辑:雷琪)