

低温治疗在创伤性脑损伤成人与儿童中的运用

摘要

与其影响心脏骤停，新生儿窒息，溺水相比，低温治疗用于创伤性脑损伤（TBI）患者神经保护这一远大预期已被提出。本研究的目的是回顾现有的低温治疗对重型创伤性脑损伤儿童和成人的影响。检索从 2000 年到 2013 年 12 月已发表的 19 项英文文献，在五个儿科研究领域显示：低温没有改善治疗效果。在对 14 项成人患者不同研究结果中，2 例报道倾向于较高的死亡率和较差的神经学结果，4 例报道倾向于低死亡率，9 例报道显示低温有利于神经系统。一些试验的质量较低。高质量的随机研究结果显示，低温没有改善治疗效果，甚至结果更糟。TBI 患者可能遭受低温诱导肺和凝血的不良反应，当重新恢复低温引起的低血压时，在复温期间及之后会造成患者颅内压（ICP）升高。低温和生物恒温器设置的温度差异可能会导致循环恶化和影响大脑受伤区域的氧合情况，这些机制可能会抵消低温对神经保护的作用。我们得出结论，我们还缺乏低温作为成人和儿童 TBI 患者一线治疗的科学支持，但它可以作为难治性颅内高压二线治疗的一种选择。

引言

TBI 在工业化国家是导致死亡和残疾的主要原因。例如：在美国，假如每年遭受脑外伤的 160 万患者中，大约有 5 万人死亡，8 千人为永久性神经系统障碍。一些动物实验研究显示：神经保护物质，如尼莫地平，谷氨酸盐抑制剂，N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂，硫酸镁及其清除剂是有益的。但在 TBI 患者的随机试验分析得出，这些神经保护物质没有被证明是有益的。在过去的 20 年，TBI 的现代疗法已改善治疗结果，但此类患者的死亡率和重度残疾数仍居高不下。

创伤性脑损伤后体温升高与细胞因子的释放增加和结果恶化有关。基于此，积极的低温治疗对于全脑缺血的神经保护，如病例报告中的心脏骤停，新生儿窒息，溺水等都有良好的作用，对于 TBI 患者来说也是一项极大的期望和重大的突破，而作为中风患者潜在的治疗仍在争论中。TBI 患者低温治疗是于 1945 年由费伊首次提出，在过去 20 年里已成为一个主要的研究领域。自发低温，例如，如渐进性休克和不能保持正常温度，是预后不良的一个因素。

重型颅脑损伤患者的低温治疗

上世纪 90 年代的多个研究评估了低温治疗在重度脑外伤患者的效果，回顾那个时期的 7 项随机对照研究发现，低温对此类患者预后是有益的。另一项 meta 分析调查了上世纪 90 年代的 8 个随机研究所总结的 12 项研究中表明，低温治疗对减少死亡率没有影响，其中仅 2 项为梯度高质量的研究。他们指出，迄今为止，低温治疗的科学依据仍不足。总之，20 世纪 90 年代进行的研究没有给出低温在 TBI 患者中明确支持。

在后来的研究中，通过更好地研究规划和更佳方法，低温治疗可能仍是有益的。因此，这篇综述的目的是介绍和评估从 2000 年至 2013 年 12 月低温治疗在 TBI 患者中作用的文献，同样，我们也会提出低温对这些病人可能产生的不良病理生理反应。该研究对比分析了包括遭受重型脑外伤（GCS≤8）患者，而对照组未采用低温治疗。

颅脑损伤的病理生理

创伤性颅脑损伤的病理生理较复杂，可以以原发性损伤为特征，在创伤后的几天发展为继发性损伤，原发性损伤发生在冲击的那一刻，可以是局灶性和/或多个弥散性的，局灶性损害被视作有挫伤、挫伤出血，裂伤，颅内出血，和局部缺血，是创伤直接作用所致。而弥漫性脑损伤包括多个成分，如神经元，神经元过程，发送器的机制，神经胶质细胞，血管和弥漫性脑肿胀，也可包括预后不良的弥漫性轴突损伤。儿童脑外伤后比成人遭受更严重的水肿。

原发性脑损伤的中心区域往往是严重缺氧、或多或少的对治疗性干预不敏感，即使治疗，这些区域的大多数细胞仍会死亡，而受伤周边区域的细胞则有更大的存活机率。

继发性脑损伤是在受伤后数分钟，数小时，数日形成的，这种现象称为进展性出血挫伤。继发性脑损伤的转归是决定患者临床效果的一项主要因素，因此，提高损伤细胞的生存率成为减少继发性脑损伤情况恶化的主要目标，继发性损伤潜在的病理生理机制尚不完全清楚。加速，减速，和大脑的旋转力可诱发轴突和其他脑细胞的损伤。

在脑损伤生物分子和生理变化的整体影响下，包括细胞因子释放的神经炎症过程，兴奋毒性物质，脑水肿，ICP 升高和脑缺血后的脑血流量差与及细胞凋亡，都可能参与其中。使用神经保护物质的特定目标是通过降低细胞毒性和脑水肿的直接损伤从而减少继发性损伤的危害。神经保护物质在患者的目前试验中均未能改善预后效果，因此其病理生理机制显得更为复杂。可以推测的是，挫伤中心及其周围区域主要的缺氧，可能是脑损伤后重要的触发病理生理机制的改变。如果是这样，应该对这些患者实施低温治疗来改善大脑缺氧的目标。

TBI 可能引起脑部毛细血管通透性增高（打开完整的血脑屏障），血脑屏障受损意味着对于小分子溶质而言，正常的防渗毛细血管变为被动且易于渗透，导致体液渗透到脑组织，这就是所谓的血管源性脑水肿机制。脑水肿也可能是由于细胞膜受到缺氧，细胞毒性和兴奋性物质的损伤导致脑细胞肿胀所致。脑水肿和颅内血肿会导致 ICP 增高和脑灌注压（CPP）降低，定义为平均动脉压和 ICP 之间的差。脑损伤患者预后不良及重型颅脑损伤死亡均与 ICP 升高有关。低脑灌注压，特别是结合低血容量，可能会导致循环差区域脑缺血。

创伤性脑损伤患者的低温治疗

正如引言中所述，低温治疗对全脑缺氧有神经保护作用。这被认为，积极的低温治疗降低了 ICP 并保护神经系统，成为治疗 TBI 患者重要的选择。

核心体温每降低 1°C 脑代谢减少 5-7%，积极的低温治疗降低 ICP 值的机制可以解释为：脑代谢率降低引起脑血管收缩从而导致颅内血容量减少。脑代谢率降低的机制可能是由于低温对神经保护的作用，即更好地平衡脑氧和葡萄糖之间的供需。巴比妥治疗时脑代谢率同样降低，但不会改善治疗结果。低温治疗不仅仅是一个代谢率降低的过程，许多创伤后不良反应表现为细胞和分子水平上对温度十分敏感。低温治疗神经保护因素可能是衰减促炎细胞因子，减少自由基，减少有毒代谢产物和兴奋性物质，预防再灌注损伤，防止细胞凋亡，保存高能磷酸盐，降低线粒体功能障碍，减少氧化应激。在 TBI 啮齿动物模型试验中表明：低温减轻了轴索损伤负担。

低温技术和方法

全身降温的方法在大多数大型临床脑外伤预后研究中使用至今，脑部局部降温用以减少全身并发症，如肺部并发症和凝血障碍的作用已被讨论，选择性脑部降温可通过冰帽或有循环冷水系统的探头插入鼻内方式获得。局部降温，尤其是鼻内降温技术，在适宜的时间难以达到目标温度。Liu 和 Qiu 使用冰帽和冰颈圈使脑温达到 33-35°C，他们报道低温的积极作用：与全身低温治疗相比局部降温具有更小的引起肺炎的风险。在选择性脑部降温作为一种可靠的技术之前，进一步的技术发展是必要的。

全身降温可通过体表降温来获得，最常用的是冰毯或冷却血管内导管，这些技术可以在适宜的时间使全身达到目标温度。低温被分为浅低温（>34°C），中度低温（32-34°C），深低温（<<32°C）。在综述中的临床研究使用的是轻到中度低温与 33-35°C 目标温度。

低温的程度通常是由通过测量直肠、食道、膀胱的核心温度来决定的。TBI 患者低温治疗的结果可能与事故发生后何时开始低温治疗、目标温度值、目标温度值达到的时间以及降温与复温的时间有关。例如：复温的不良发应是在低温治疗后期和复温阶段发生 ICP 升高，这可能会掩盖低温对神经保护的作用。如果在事故发生后早开始较长时间的低温治疗或延长复温阶段，更好地控制 ICP 和 CPP 会加强低温效果。

效果评价

大多数研究使用格拉斯哥转归量表/预后评分（GOS）评估结果：1，死亡；2，植物人；3，重度残疾；4，中度残疾；5，恢复良好。GOS 为 4-5 分被认为是有利的/良好的神经预后，而 GOS 为 1-3 分则表明不利/预后较差。

小儿脑性能分类（PCPC）量表被大多数儿科试验所使用。PCPC 量表包括 6 类：1，正常的表现；2，轻度残疾；3，中度残疾；4，严重残疾；5，持续植物人状态；6，死亡

低温时间与复温

大多数研究使用的低温时间为 24-48h，而一些研究则超过 48h。使用较长的低温时间原因其一是脑水肿往往在受伤后 3-5d 最明显。如果在治疗早期中断低温，损伤机制将增大并伴有 ICP 反弹的风险。Jiang 等人研究显示：成人长期低温比短期低温效果更好。

在成人和儿童中，低温通常会降低 ICP，仅有一项研究除外。如上面所提到，近期所进行的 Eurotherm3235 实验正是基于低温治疗有利于降低 ICP 值这一假定。研究显示：短期低温治疗在复温阶段 ICP 反跳现象很常见。缓慢且较好地控制复温、ICP、血压及 CPP 可减少复温阶段的不良反应。

低温治疗的副作用

尽管低温治疗如前言所描述一样对全脑缺氧后有神经保护作用，但对于脑外伤患者而言可能会影响其治疗效果。受创脑部的脑循环是相对正常的，甚至可能高于复苏后一般正常的缺氧，但受创中心及周边区域易遭受循环差、缺氧和外伤引起的特异性炎症反应。

发抖，肌肉强直，交感神经放电增加，儿茶酚胺释放等是众所周知低温带来的生理反应以实现大脑生物恒温器所定的温值。代谢中低温诱导减少会相应抵消代谢中应激诱发的增

加,后者可能会增加需氧量和能量消耗。它也可能通过增加儿茶酚胺的释放影响大脑微循环,特别是加重灌注量已明显减少区域缺氧。Oddo 等人研究表明:低温引起的寒战可明显减少脑部氧合,增加脑缺氧的危险性。他们反对在脑外伤初期使用低温治疗作为预防性神经保护。寒战可以减轻药理学有效物质,例如,通过神经肌肉阻断剂,但这种疗法具有熟知的副作用,也就是说,会增加肺栓塞的风险和交感神经放电。低温也与低血压,肺部感染,血小板减少,低钾血症,一般凝血障碍引起的出血风险增加有关。低温还可能引发血容量减少,与临床温度过低和复温时药物消除率增加有关,去甲肾上腺素用于低温所致的低血压,有利于维持 CPP,但它也可引起肺部并发症和脑循环不足。

试验内容及结果

我们发现,符合纳入标准的 19 篇原创文章中 14 项包括所有年龄段或仅为成人患者, 5 项为小儿患者,表 1 为这些试验的项目,表 2 为患者死亡率及神经系统结果,并发症和 ICP 值。

Clifton 等人研究可以被归类为高质量研究,分别为 392 和 97 例患者,低温组和常温组患者死亡率之间无显著差异。然而,该研究 2001 年显示:低温组患者出现更为频繁的低血压和低 CPP,在该研究的低温组中有一个较长的住院病人。研究表明,去甲肾上腺素是比较常用的防止低血压药物。尽管低温组患者更为年轻,但其研究结果并不理想。这项研究与对照组相比显示:低温治疗弥漫性脑损伤患者效果不佳,但对于亚组中颅内血肿清除后患者效果较好。

Harris 等人的研究,在低温和常温组分别为 12 例和 13 例患者,他们观察了冰帽局部降温的效果,但很难实现所有患者均达到 33°C 的目标值,他们没有发现两组之间 GOS 和并发症的差异。

成人低温治疗的 4 项研究中显示:与对照组相比,低温组患者具有较低的死亡率和预后效果更佳。Liu 等人的研究中有 3 组,每组有 22 例患者,分别选采用选择性头部降温组、全身降温组、常温组,两个低温组间结果没有差异,但均比对照组效果更好。Zhi 等人的随机试验有 2 组,分别由 198 例患者,结果显示:低温有利于神经保护和降低死亡率。Polderman 等人试验,低温组为 64 例 $\text{ICP}\geq 20\text{mmHg}$ 的 TBI 患者,给予包括巴比妥等标准治疗,持续低温治疗直到 24h 内 ICP 值 $\leq 20\text{mmHg}$,对照组为给予包括巴比妥类药物标准治疗的 72 例患者,这意味着两组不能完全可比。研究中低温组与对照组最高死亡率分别为 63% 和 72%。这项研究表明:低温具有较低的死亡率和效果更佳仅限于入院时 GCS 为 5 或 6 分的患者。Inamasu

等人评估了低温对重型颅脑损伤合并急性硬膜下血肿患者的影响，他们发现：与对照组 15 例患者相比，18 例急性术后患者生存得到改善且预后效果更佳。

Qiu, Lee, Zhao 等人的研究均显示，低温治疗有利于改善神经系统，但对死亡率无影响。Zhao 等人的研究中低温组为 40 例患者，常温组为 41 例患者。3 个月治疗后，低温组更多患者效果更佳 ($p < 0.04$)。Qiu 等人研究，两组均有 45 例患者。脑外伤 6 个月后，两组之间死亡率无差异，但低温组也有更多的患者效果更佳。Lee 等人的随机研究，3 组 GCS 值为 4-8 分的患者。第 1 组 (16 例)，是根据 ICP / CPP 治疗。第 2 组 (15 例)，包括 ICP / CPP 和中度低温 ($33-35^{\circ}\text{C}$) 治疗。第 3 组 (14 例) 是由大脑组织氧的测量和相同的中度低温进行治疗。3 组死亡率均低且无差异。Qiu 等人对低温组和常温组均有 40 例开颅术后患者的随机研究分析显示：低温组患者神经功能恢复更好且死亡率更低。Yan 等人的研究根据 GCS 评分 (GCS 7-8, 5-6, 3-4) 将患者分为 3 组，研究表明 GCS 为 7-8 分的患者效果更佳。Gal 等人研究，两组均有 15 例患者，低温组患者预后更佳。最近一项来源于日本神经创伤数据库 401 例患者的大型的多中心回顾性研究显示：低温组幸存患者神经系统恢复更佳，但死亡率仍较高，研究有一定争议，因为低温组患者均显著年轻化，如年龄和温度管理的方法都应纳入标准，来区别研究结果。

5 项儿科研究中有 3 项研究报告分析显示：低温治疗的患者更容易死亡，另外 2 项研究表明低温治疗对死亡率没有明显的影响。Biswas 等人仅 21 例患者的研究表明，他们对研究结果没有定论。

Hutchison 等人的小儿研究中强调要特别重视低温带来的高死亡率，Adelson 等人近期的小儿研究表明，低温治疗没有任何积极的效果。后者表明，低温组和对照组间神经系统结果没有差异，且低温组有更高的死亡率 ($P=0.15$)，该研究因无意义而提前结束。这可与他们 05 年的一项研究对比，其研究显示低温治疗可降低患儿死亡率。他们的另一种方法即增加低温治疗时间和减慢复温速度，但也没有改善治疗效果。Hutchinson 等人的研究显示：在低温组复温阶段患者有较高的低血压和低 CPP 发生率，亚组中年龄超过 7 岁的患者预后不良的风险较高，其低温组死亡率为 21%，常温组死亡率为 12% ($p=0.06$)，他们之后分析认为，低血压和低 CPP 可以解释低温引起的预后不良。

近期的一项回顾性研究总结，当今没有有力的依据来证明低温治疗有利于 TBI 儿童，这个结论与 Cochrane 2009 年一项关于成人和儿童的研究结果一致。他们发现被纳入标准的 23 项试验中仅有 8 项为高质量研究，在这 8 项研究中，亚低温治疗患儿更容易死亡。

入院时 GCS 评分

本综述中一些研究发现重型颅脑损伤患者入院时 GCS 评分影响低温治疗结果，一些研究者却不这样认为。Gal, Polderman, Inmasu, Yan 等人的四项研究中亚组分析发现：低温对于 GCS 为 3-4 分的患者无意义，这可能是因为这些患者受伤极其严重以致他们不能够受益于低温治疗。如果是这样，那么试验中 GCS 低分值研究人群对低温治疗无效。然而，Liu 和 Qiu 对超过半数 GCS 为 3-5 分的患者的研究发现低温治疗是有效的。Clifton 和 Hutchison 没有发现入院时 GCS 评分与低温治疗之间的关系。

颅内病变和神经外科手术

Clifton 等人亚组分析表明：低温治疗对颅内血肿术后患者是有效的，在本综述中这一假定已被其它研究证实，随着血肿手术清除，神经外科手术和脑损伤的类型是紧密相连的，而弥漫性脑损伤患者在术中暴露程度更低。

颅内压

13 项成人研究中显示：与对照组相比，低温组 ICP 值有所降低。但 Clifton 等人研究表明，与常温组相比，低温组患者 ICP 升高更加频繁。Polderman 和 Zhi 在成人的两项研究中显示：低温治疗对于 ICP 有积极的作用，在这些研究中，采用特定方法使 ICP 趋于正常。Clifton 等人负面研究和 Zhi 等人正面研究均使用相等复温率，但对于 ICP 值结果却不同。需要注意的是，巴比妥药物治疗后，ICP 值没有随代谢率的降低而降低。

四项儿科研究报告显示：低温组中所有测试时间点 ICP 均是较低的。而 Biswas 指出，低温组中 ICP 降低只是一个趋势。Hutchison 等人研究显示，在低温期间 ICP 显著降低，在复温阶段 ICP 显著升高。Adelson 等人研究显示了类似的结果，但组间 ICP 差异仅表现在最初 24h。

很难从本综述分析的研究中得出关于 ICP、复温速度、ICP 反弹及其结果的一般性结论。新开始的 Eurotherm3235 低温试验特别评估了低温治疗对 ICP 的影响，这将为这个课题带来一个新的亮点。

并发症

14 项成人研究中有 10 项产生了关于低温治疗的并发症，包括凝血功能障碍，心血管并发症，肺炎。Liu 等人研究报道显示：低温患者中血小板减少症人群增多。此外，Qiu 等人报道：低温导致肺部感染增多。一项 Cochrane 分析同样认为，低温与并发症的发生有关，特别是肺部并发症。

5 项儿科研究中的 4 项研究表明：低温组和常温组并发症无差异，其中一项研究发现：低温组患者心律失常增加。

限制性因素

与大多数的临床研究相似，本综述中所分析的研究一般性数据有限，也存在局限性。一些作者没有报道两组之间结果是否有显著差异，多数研究中患者样本量太小。

不同的纳入标准有不同的管理协议，如病人的特点，低温和复温的性能，高混合性因素等。穿透伤，多发伤，低血压，急性硬膜外血肿等均应纳入研究标准。各研究对事故发生后后续时间不报道不同。

一些研究因研究对象太少，不明确的随机化，不清楚分配隐藏，和/或结果评价不充分而无法评为高质量研究。

总结

本综述中提到的研究在关于死亡率和神经系统结果方面有冲突且质量各不相同。一些试验结果表明低温可以改善神经系统并倾向于较低的死亡率，但高质量的研究显示结果无差异甚至显示出更糟糕的结果，特别是在儿科人群中。TBI 患者低温治疗的不良反应，如肺炎，凝血功能障碍，ICP 反弹和缺氧区域应激诱导氧合减少，可能会抵消其神经保护作用。我们的结论是：我们仍缺乏低温作为 TBI 成人和儿童患者一线治疗的科学支持，但它可作为治疗难治性颅内高压二线的选择。