

· 综 述 ·

# 亚低温脑保护技术在重型创伤性颅脑损伤患者中的应用

卢剑波 综述, 孙晓川 审校

(重庆医科大学附属第一医院神经外科 400016)

**关键词:** 亚低温; 重型创伤性 TBI; 脑保护

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.10.032

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)10-1012-03

重型创伤性颅脑损伤(TBI)是神经外科死亡率最高的一类疾病,如何防止和减轻继发性 TBI 是降低重型颅脑损伤(STBI)死残率和提高生存质量的关键。亚低温脑保护技术在 STBI 中的应用越来越广泛,现将这一技术在 STBI 中的研究进展综述如下。

## 1 亚低温脑保护的主要机制

低温疗法是一种以物理方法将患者的体温降低到预期水平而达到治疗疾病目的的方法。亚低温(33~34℃)技术可通过几种不同的机制减轻继发性脑损伤<sup>[1]</sup>,进一步达到改善脑损伤患者病情预后的目标。

**1.1 降低脑氧耗,减少脑组织乳酸沉积** 一直以来,神经外科学界认为,亚低温脑保护的机制可能主要是降低脑损伤后脑细胞的耗氧量,减少乳酸的沉积。既往相关研究认为机体每降低 1℃,脑代谢率降低 6%~7%,从而改善脑缺血区的氧供应以及降低颅内压<sup>[2]</sup>。有研究者利用磁共振光谱分析技术持续动态监测脑损伤后脑组织的 pH 值,结果发现控制温度在 31~35℃,能明显促进脑损伤后脑组织的 pH 值恢复到正常;该研究提示:亚低温能缓解脑损伤后脑组织酸中毒的程度<sup>[3]</sup>。江基尧等<sup>[4]</sup>采用脑微透析技术研究发现 30℃ 低温下,液压脑挫裂伤区细胞外液的乳酸含量显著降低。尽管如此,目前人们认为亚低温降低伤后脑组织代谢率只是其众多保护机制之一。

**1.2 降低伤后血脑屏障的通透性,减轻脑水肿** 亚低温能够降低伤后血脑屏障的通透性在一系列脑损伤模型中已得到证实。最近研究表明,亚低温能够降低伤后脑组织的金属蛋白酶的表达,该酶是破坏血脑屏障的细胞外的关键酶<sup>[5]</sup>。Mancuso 等<sup>[6]</sup>利用磁共振研究发现亚低温能够明显降低脑组织水的弥散系数。

**1.3 减轻伤后脑组织的炎症反应** TBI 伤后,患者机体免疫功能极易发生紊乱,继而出现创伤后炎症反应(SIRS)。机体的防御反应促使炎性细胞因子的这种反应有利于清除体内异物和病原体,使创伤后机体组织得以修复;如果炎性因子的释放过于激烈,则进一步使组织细胞受损、毛细血管通透性增加、毛细血管内皮细胞损伤,继而引起远离原病灶的脑组织严重损害其他组织器官,有可能发生多器官功能衰竭综合征<sup>[7]</sup>。颅脑创伤后早期出现的炎性细胞因子的主要功能是刺激星形细胞合成神经生长因子并促进神经细胞生长和分化,并且促进中枢神经系统再生修复;除此之外,白细胞介素-6(IL-6)对白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-1(IL-1)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )具有协同作用,STBI 后,IL-6 大量分泌,继而通过脑脊液分布在蛛网膜下腔,通过协同作用,炎性介质损害侵犯正常的脑组织弥漫性脑水肿产生,从而使脑组织缺血、缺氧加重,导致继发性脑损害<sup>[8]</sup>。大量动物实验及临床实验表明,亚低温能够减少脑损伤后脑组织的炎症介质释放,并减轻损伤后缺血再灌注的炎症反应。石滴坚等<sup>[9]</sup>研究发现亚低温能够显著降低 STBI

患者脑脊液中 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  细胞因子水平,降低 STBI 后 MODS 发生率和病死率,改善其临床预后。

**1.4 抑制兴奋性氨基酸、乙酰胆碱、儿茶酚胺等内源性毒性物质对脑细胞的损害** 脑损伤后异常释放兴奋性氨基酸使继发性脑损害加重,这些产物包括乙酰胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺。近年来,大量实验结果证明亚低温能抑制脑损伤缺血后内源性毒性产物生成和释放,从而使继发性脑损伤得到减轻。孙来广等<sup>[10]</sup>发现亚低温治疗 STBI 患者脑脊液中谷氨酸、SOD 浓度显著低于对照组。

**1.5 减少 Ca<sup>2+</sup> 内流,阻断钙离子对神经元的毒性作用** 细胞内游离 Ca<sup>2+</sup> 浓度过高会导致神经元坏死。周峰等<sup>[11]</sup>通过激光扫描共聚焦显微镜技术测定 TBI 后大鼠脑细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度变化,该研究证明细胞内 Ca<sup>2+</sup> 超载现象存在于 TBI 后,在亚低温状态下,颅脑外伤后细胞外 Ca<sup>2+</sup> 移入细胞内的情况得到缓解,脑细胞内 Ca<sup>2+</sup> 超载现象减缓,使神经元损伤减轻。脑低温有延迟缺血区神经细胞内高能磷酸耗竭的作用<sup>[12]</sup>,在促进缺血后代谢功能恢复的同时,使正常温度下脑缺血所触发钙调节蛋白依赖性蛋白激酶 II 抑制的现象得到预防,促进辅酶 Q 的合成,减少脑梗死的发生。亦有研究者发现,低温使脑氧化代谢率降低,使乳酸的堆积和高能磷酸盐的消耗减少,使 Ca<sup>2+</sup> 内流速度缓解,使细胞内 Ca<sup>2+</sup> 沉积推迟,利于神经元功能恢复<sup>[13]</sup>。

**1.6 其他** 亚低温的脑保护作用可能还与减少神经元凋亡、调控 TBI 后脑神经元基因和蛋白质表达、减少脑细胞 DNA 损伤、脂质过氧化等有关<sup>[14-16]</sup>。

## 2 亚低温脑保护的适应证<sup>[17]</sup>

亚低温治疗的适应证为:(1)STBI 及特 STBI 导致难以控制的颅内高压;(2)原发性和继发性脑干伤;(3)重型和特 STBI 患者出现常规处理无效的中枢性高热;(4)各种原因所致的心脏骤停、急性脑缺血、缺氧性脑损伤患者。

## 3 亚低温脑保护的治疗方法

目前降温治疗按人体部位分类可以分为全身及局部两种,按方法可分为体表和血管内降温两种。头部局部体表降温方法,常常难以使脑温控制在亚低温的水平,而全身体表降温由于体表面积大,全身血液温度降低而使得脑温降低。国外最新研究采用冷却管置入大鼠咽部,选择性降低脑部温度能显著改善 TBI 后的神经功能恢复<sup>[18]</sup>,但这一技术尚待进一步临床实验验证。目前国内外普遍采用的仍是将患者躺在降温冰毯上,通过体表散热使中心体温和脑温降至所需温度,通常为 33~35℃<sup>[17]</sup>。根据病情需要维持 2~14 d。近年来,国外开始推广血管内降温技术,优点是患者降温速度快,迅速达到亚低温状态,有利于缩短亚低温有效治疗窗<sup>[19]</sup>。缺点是设备和血管内降温导管贵、导管难以护理,一旦脱出,导致严重后果和治疗中断。目前该方法在国内外使用不广泛。

目前一致认为亚低温治疗的最佳时机为:伤后越早越好,伤后 12 h 内;亚低温最佳温度为 32~35 °C。最近国外在院前急救时即开展亚低温治疗<sup>[20]</sup>,他们通过静脉快速注射低温(4 °C)等渗液体(30~40 mL/kg)使中心温度降至 32~34 °C。大规模随机实验证明这种方法能取得较好的预后<sup>[21]</sup>。有关亚低温治疗时程,欧美国家基本采用 24~48 h 短时程方法,他们认为短时程可以减少肺部并发症的发生。日本有低温学者采用 7~14 d 长时程亚低温治疗 STBI 的患者。jiang 等<sup>[22]</sup>则主张根据 TBI 患者颅内压和脑损伤程度,采用不同的亚低温治疗时程(3~14 d)。

#### 4 亚低温治疗的临床疗效

亚低温治疗 STBI 已有 10 余年历史,大多数国内外前瞻性临床研究结果令人满意<sup>[5,23-24]</sup>。近来美国一项 meta 分析报道了 354 例 TBI 患者接受亚低温治疗(亚低温组 354 例 vs 对照组 340 例),结果提示亚低温治疗患者良好预后率比对照组增加 46%<sup>[25]</sup>。Sinclair 等<sup>[7]</sup>研究显示,2 096 例 TBI 后高颅压患者接受亚低温治疗,其临床预后有明显改善。尽管如此,仍有不少报道表明,亚低温与常温治疗 TBI,其两者预后没有显著性差异<sup>[26-29]</sup>。临床实验结果出现这种差异的原因可能是患者伤情、接受亚低温治疗的时间、治疗时程等差异导致的<sup>[1]</sup>。

总之,亚低温脑保护技术在 STBI 中的应用具有良好的前景,特别是严重脑水肿和重度颅内高压、脑干伤患者。虽然亚低温能使 STBI 患者死残率显著降低,但该病的病死率居高不下,如何使该病的病死率显著降低仍是广大神经外科医师所面临的新课题。

#### 参考文献:

- [1] Arcure J, Harrison EE. A review of the use of early hypothermia in the treatment of traumatic brain injuries[J]. J Spec Oper Med, 2009, 9(3): 22-25.
- [2] Farag E, Manno EM, Kurz A. Use of hypothermia for traumatic brain injury: point of view[J]. Minerva Anestesiol, 2011, 77(3): 366-370.
- [3] Liu J, Litt L, Segal MR, et al. Outcome-related metabolomic patterns from 1H/31P NMR after mild hypothermia treatments of oxygen-glucose deprivation in a neonatal brain slice model of asphyxia[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2011, 31(2): 547-559.
- [4] Jiang JY, Liang YM, Luo QZ, et al. Effect of mild hypothermia on brain dialysate lactate after fluid percussion brain injury in rodents[J]. Neurosurgery, 2004, 54(3): 713-717.
- [5] Nagel S, Su Y, Horstmann S, et al. Minocycline and hypothermia for reperfusion injury after focal cerebral ischemia in the rat: effects on BBB breakdown and MMP expression in the acute and subacute phase[J]. Brain Res, 2008, 1188(88): 198-206.
- [6] Mancuso A, Derugin N, Hara K, et al. Mild hypothermia decreases the incidence of transient ADC reduction detected with diffusion MRI and expression of c-fos and hsp70 mRNA during acute focal ischemia in rats[J]. Brain Res, 2000, 887(1): 34-45.
- [7] 秦宗和, 方玉明. 亚低温对重型颅脑伤患者血清细胞因子的影响[J]. 中华创伤杂志, 2006, 22(4): 243-245.
- [8] Fisher SM. Increased post traumatic survival of neurons in ventricula fluid IL-6 levels[J]. Neuroimmunol, 2001, 119(1): 1-9.
- [9] 石滴坚, 程泽沛, 冯怡墨, 等. 亚低温治疗对重型颅脑创伤患者脑脊液中细胞因子水平的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(5): 759-761.
- [10] 孙来广, 程振国, 王进忠. 亚低温对 STBI 的治疗作用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(2): 56-57.
- [11] 周峰, 郑丰任. 亚低温对 TBI 后脑细胞内钙离子及脑水肿的实验研究[J]. 创伤外科杂志, 2003, 5(23): 192-193.
- [12] 董鹏, 邱建武. 亚低温疗法对 TBI 脑保护机制的研究进展[J]. 山东医药, 2009, 49(30): 115-116.
- [13] 王德生, 张守信. 亚低温脑保护[M]. 北京: 科学出版社, 2002: 84-105.
- [14] Sinclair HL, Andrews PJ. Bench-to bedside review: hypothermia in traumatic brain injury[J]. Crit Care, 2010, 14(1): 204.
- [15] Shimohata T, Zhao H, Steinberg GK. Epsilon PKC may contribute to the protective effect of hypothermia in a rat focal cerebral ischemia model[J]. Stroke, 2007, 38(2): 375-380.
- [16] Van Hemelrijck A, Hachimi-Idrissi S, Sarre S, et al. Post-ischaemic mild hypothermia inhibits apoptosis in the penumbral region by reducing neuronal nitric oxide synthase activity and thereby preventing endothelin-1-induced hydroxyl radical formation[J]. Eur J Neurosci, 2005, 22(6): 1327-1337.
- [17] 江基尧, 朱诚, 罗其中. 现代 TBI 学[M]. 2 版. 上海: 第二军医大学出版社, 2004: 743-756.
- [18] Doll H, Truebel H, Kipfmueller F, et al. Pharyngeal selective brain cooling improves neurofunctional and neurocognitive outcome after fluid percussion brain injury in rats[J]. J Neurotrauma, 2009, 26(2): 235-242.
- [19] De Deyne CS. Therapeutic hypothermia and traumatic brain injury[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2010, 23(2): 258-262.
- [20] Kim F, Olsufka M, Longstreth WT Jr, et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline[J]. Circulation, 2007, 115(24): 3064-3070.
- [21] Badjatia N, Bodock M, Guanci M, et al. Rapid infusion of cold saline (4 degrees C) as adjunctive treatment of fever in patients with brain injury[J]. Neurology, 2006, 66(11): 1739-1741.
- [22] Jiang JY, Xu W, Li WP, et al. Effect of long-term mild hypothermia or short-term mild hypothermia on outcome of patients with severe traumatic brain injury[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2006, 26(6): 771-776.
- [23] Clifton GL, Drever P, Valadka A, et al. Multicenter trial of early hypothermia in severe brain injury[J]. J Neurotrauma, 2009, 26(3): 393-397.
- [24] Jiang JY, Xu W, Li WP, et al. Effect of long-term mild hypothermia or short-term mild hypothermia on outcome of patients with severe traumatic brain injury[J]. J Cereb

Blood Flow Metab, 2006, 26(6): 771-776.

[25] Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury III. prophylactic hypothermia[J]. J Neurotrauma, 2007, 24(Suppl 1): S21-S25.

[26] Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury IV. infection prophylaxis[J]. J Neurotrauma, 2007, 24(Suppl 1): S26-S31.

[27] Marion D, Bullock MR. Current and future role of therapeutic hypothermia[J]. J Neurotrauma, 2009, 26(3): 455-467.

[28] Peterson K, Carson S, Carney N. Hypothermia treatment for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis[J]. J Neurotrauma, 2008, 25(1): 62-71.

[29] Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury[J]. N Engl J Med, 2001, 344(8): 556-563.

(收稿日期: 2011-11-20 修回日期: 2011-12-18)

· 综 述 ·

## 经皮肾镜碎石术后发生全身炎症反应综合征的相关因素

何英剑 综述, 吴小候 审校

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 400016)

关键词: 肾造口术, 经皮; 全身炎症反应综合征; 结石

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.10.033

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)10-1014-03

经皮肾镜取石术(Percutaneous nephrolithotomy, PCNL)近年来逐渐成为大多数肾结石治疗的首选方法<sup>[1]</sup>。随着该技术的普及,越来越多的并发症被临床医生所认识。在PCNL的并发症中,全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)尤为受到医生们的关注。SIRS是因感染或非感染病因作用于机体而引起的机体失控的自我持续放大和自我破坏的全身性炎症反应。在PCNL手术中,即使术前预防性使用抗菌药物,术中严格执行无菌操作,术后仍不能完全杜绝急性SIRS发生,甚至有的患者进一步发展至感染性休克<sup>[2]</sup>。因此泌尿外科医生能够清楚了解PCNL术后发生SIRS的相关因素,在临床上防止SIRS的发生、降低患者死亡率有重要意义。本文就PCNL术后并发SIRS的临床表现、相关因素及防治措施作一综述。

PCNL是目前泌尿外科常见手术之一。即使术前使用广谱抗菌药物预防感染,PCNL术后发热达25.8%~37.0%<sup>[3]</sup>。PCNL相关尿脓毒症发病率为0.2%~1.5%,病死率为20.0%~40.0%<sup>[4]</sup>,因而受到广泛关注。Draga等<sup>[5]</sup>认为,人体对手术的反应和血肿吸收都会导致患者PCNL术后出现短暂发热,其发生率为65%,术后第1天出现的发热为细菌源性,对预测SIRS的发生有重要意义。

参考2002年欧洲危重病医学会(ESICM)、美国危重病医学会(SCCM)和国际感染论坛(ISF)共同签署的《严重脓毒症和脓毒症休克管理指南》(2008版)的诊断标准。SIRS为符合下述指标两项(含)以上,(1)体温大于38℃或小于36℃;(2)心率大于90次/分;(3)呼吸频率大于20次/分或动脉二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)小于32 mm Hg或机械通气;(4)白细胞计数大于12×10<sup>9</sup>/L或小于4×10<sup>9</sup>/L,或不成熟白细胞大于0.01。PCNL术后尿脓毒症休克:在PCNL术中、术后出现泌尿系感染诱发的SIRS表现,短期发展为严重脓毒症及休克。

### 1 临床表现

(1)发热或低温:可高达40℃或低于36.0℃。(2)尿量减少或无尿。(3)休克:严重者血压持续偏低或测不出,可发生弥散性血管内凝血,常同时出现多器官功能衰竭。(4)呼吸改变:

早期因酸中毒,代偿而出现深而快的呼吸。休克伴发脑水肿可出现中枢性呼吸衰竭,表现为呼吸节律和幅度的改变。休克合并急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)时可出现呼吸快,进行性加重并出现发绀,术后不能脱机。(5)意识的改变:表情淡漠、反应迟钝、烦躁不安、意识朦胧、昏迷、谵妄、惊厥。(6)多器官功能衰竭。

### 2 相关因素

2.1 术史 体外冲击波碎石令结石碎片分散在肾盂肾盏系统内,增加了PCNL手术难度。Gupta等<sup>[6]</sup>发现,术前同侧体外冲击波碎石术(ESWL)史是PCNL术后发热的重要因素。

2.2 基础疾病 有研究表明患有糖尿病、肾功能不全等基础疾病的患者更易因感染发生脓毒症<sup>[7]</sup>。Duvdevani等<sup>[8]</sup>统计了1388例患者的资料,发现糖尿病患者PCNL术后出现感染的概率高于普通人群。

2.3 术前有无尿路感染史 术前尿路感染必然会增加术后感染率。魏武等<sup>[9]</sup>的相关研究表明,PCNL术前有无尿路感染与术后SIRS发生率增加相关。有学者统计过,术前已经存在尿路感染、肾积水的患者占术后发热病例中的85.7%<sup>[7]</sup>。

2.4 结石位置、大小及是否为感染性结石 肾、输尿管结石患者PCNL术后发热率高于单纯肾结石者,这表明PCNL术后发热也与术前患者上尿路结石的梗阻状态有关。结石表面附着有细菌,若尿液引流不畅,细菌就会在肾盂内大量繁殖。单纯肾结石患者虽有积水,但未完全梗阻,细菌可随尿液排出;而并发输尿管上段结石引起严重梗阻的患者,肾盂内细菌繁殖后则难以排出或无法排出,有些病例肾盂内液混浊甚至可形成脓肾。无梗阻的较大肾盂结石行ESWL治疗后,也可引起急性输尿管梗阻,尿液引流不畅,导致细菌大量繁殖<sup>[10]</sup>。感染性结石增加了PCNL术后发热的风险。铸形结石及鸟粪石大部分是尿路感染的结果,并且其内包含细菌及内毒素,使患者面临败血症的危险。感染性结石碎片残留能导致严重并发症。残留碎石片保护了细菌,使感染难以控制。国外部分学者认为结石大小与感染、发热密切相关<sup>[11]</sup>。结石越大则手术操作时间越长,增加了碎石过程中肾脏及肾盂黏膜的损伤,引起血管开