

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.15.020

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240511.1105.008\(2024-05-13\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240511.1105.008(2024-05-13))

## 术中超早期亚低温治疗对重症自发性脑出血的临床疗效\*

刘 强,周一支<sup>△</sup>

(重庆两江新区人民医院神经外科,重庆 401121)

**[摘要]** **目的** 评估术中超早期亚低温治疗对重症自发性脑出血的临床疗效。**方法** 纳入 2021 年 1 月至 2023 年 6 月该院神经外科收治的重症自发性脑出血患者 71 例,其中术中超早期亚低温治疗组 35 例(研究组)、术后亚低温治疗组 36 例(对照组),分别于术后即刻、6 h、24 h、72 h 和 7 d 采集患者静脉血标本测定 C 反应蛋白(CRP)及白细胞介素-6(IL-6)水平,并于术后 3 个月行美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及格拉斯哥预后(GOS)评分,分析两组患者 CRP、IL-6 水平、NIHSS 评分及预后良好率的差异。**结果** 两组患者术后即刻血 CRP 及 IL-6 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ );术后 6 h、24 h、72 h 和 7 d,研究组患者的血 CRP 及血 IL-6 水平均较对照组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );术后 3 个月,研究组患者 NIHSS 评分较对照组低,预后良好率较对照组高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 术中超早期亚低温治疗对重症自发性脑出血患者比术后亚低温治疗有更好的临床疗效。

**[关键词]** 自发性脑出血;术中超早期亚低温治疗;术后亚低温治疗;重症;颅内血肿清除术

**[中图分类号]** R651.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)15-2353-04

## Clinical efficacy of intraoperative ultra-early mild hypothermia treatment for severe spontaneous intracerebral hemorrhage\*

LIU Qiang, ZHOU Yizhi<sup>△</sup>

(Department of Neurosurgery, People's Hospital of Chongqing Liangjiang New Area, Chongqing 401121, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the clinical effect of intraoperative ultra-early mild hypothermia on severe spontaneous intracerebral hemorrhage. **Methods** A total of 71 cases of severe spontaneous intracerebral hemorrhage admitted and treated in the neurosurgery department of this hospital from January 2021 to June 2023 were included, in which 35 cases were in the intraoperative ultra-early mild hypothermia treatment group (the study group), 36 cases were in the postoperative mild hypothermia treatment group (the control group). The venous blood samples were collected immediately after operation end, at 6, 24, 72 h and on 7 d after operation for detecting the C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6) levels. The national institutes of health stroke scale (NIHSS) scoring and the Glasgow Outcome Scale (GOS) scoring in the two groups were conducted in postoperative 3 months. The independent sample *t* test was used to analyze the differences in CRP, IL-6 and NIHSS score between the two groups and the chi square test was adopted to analyze the good prognosis rate of the two groups. **Results** There was no statistically significant difference in serum CRP and IL-6 levels immediately after operation between the two groups ( $P>0.05$ ), but the serum CRP and IL-6 levels at 6, 24, 72 h, 7 d after operation in the study group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The NIHSS in postoperative 3 months in the study group was lower than that in the control group, while the prognosis good rate in postoperative 3 months was higher than that in the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The intraoperative ultra-early mild hypothermia treatment for severe spontaneous intracerebral hemorrhage has better clinical effect than postoperative mild hypothermia.

**[Key words]** spontaneous intracerebral hemorrhage; intraoperative ultra-early mild hypothermia; postoperative mild hypothermia; severe case; clearance of intracerebral hematoma

自发性脑出血是一种发病率、致残率和病死率都很高的脑血管疾病,给患者家庭和社会造成了沉重的经济和心理负担<sup>[1]</sup>。脑内血肿清除手术联合常规药物及亚低温治疗是当前治疗重症自发性脑出血的最主要手段<sup>[2-6]</sup>。2020 年《亚低温脑保护中国专家共识》明确提出,亚低温治疗开始越早,治疗效果越好<sup>[7]</sup>。然而目前国内针对重症自发性脑出血的亚低温治疗多以术后即刻实施为主,尚未见术中超早期亚低温治疗的研究及临床实践。本研究通过对比术中超早期亚低温治疗和术后亚低温治疗对重症自发性脑出血患者在 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及格拉斯哥预后(GOS)评分等方面的差异,评估术中超早期亚低温治疗对重症自发性脑出血的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2023 年 6 月本院神经外科收治的重症自发性脑出血患者 71 例。纳入标准:(1)参照 2010 年美国心脏协会/美国中风协会《自发性脑出血诊疗指南》确诊为自发性脑出血;(2)年龄 18~75 岁;(3)脑内出血量 30~80 mL;(4)伴有不同程度的意识障碍和肢体功能障碍。排除标准:(1)合并严重心肺疾病和其他系统严重基础疾病,不适宜实施亚低温治疗;(2)合并脑肿瘤、外伤性脑出血、蛛网膜下腔出血等严重中枢神经系统疾病;(3)发病前已存在意识障碍、肢体活动障碍和智力障碍等影响预后测评。本研究经本院医学伦理委员会批准(审批号:2024 年伦审第 3 号)。

### 1.2 方法

两组患者均行开颅脑内血肿清除+去骨瓣减压+颅内压监护探头植入术。对照组术后予以脱水降颅压、促进脑细胞代谢及防止并发症等常规药物综合对症治疗,并于术后立即实施持续 3 d 的亚低温治疗。研究组在对照组的基础上,将实施亚低温治疗的开始时间提前至手术开始时,术后继续实施为期 3 d 的亚低温治疗。根据患者对亚低温治疗的耐受情况及反应适时调整亚低温治疗的持续时间。

研究组麻醉成功后,立即使用珠海和佳 HGT-200 II 型亚低温治疗仪降温,实时监测患者肛温,视肛温+0.3℃为大脑温度,维持大脑温度在 32~35℃;术中应用芬兰 GE 公司熵指数麻醉深度监测仪监测麻醉镇静深度为熵指数 40~60(指数正常范围为 0~100,0 代表大脑皮层完全抑制,100 代表完全清醒)。

对照组术后返回重症监护室,使用冬眠合剂 I 号(氯丙嗪,异丙嗪各 50 mg,哌替啶 100 mg 及 5%葡萄糖液 250 mL 配制)镇静;使用珠海和佳 HGT-200 II 型亚低温治疗仪降温,实时监测患者肛温,视肛温+0.3℃为大脑温度,维持大脑温度在 32~35℃。

术后均继续使用熵指数麻醉深度监测仪监测麻醉镇静深度为熵指数 60~80,视患者对亚低温治疗的耐受情况及反应予以相应调整及治疗处理。

### 1.3 疗效评价

分别于术后即刻、6 h、24 h、72 h 和 7 d 采集两组患者静脉血标本检测 CRP 及 IL-6 水平,对比分析两组患者在各时间点的差异及变化情况。于术后 3 个月对两组患者行 NIHSS 评分及 GOS 评分。其中,GOS 评分 $\geq 4$ 分视为预后良好, $< 4$ 分视为预后不良,1 分为死亡。对比分析两组患者在临床神经功能缺损及预后良好率(预后良好例数/总例数 $\times 100\%$ )的差异。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行统计学分析,计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 分组情况

将 71 例患者采用机械抽样法随机分为 2 组。术中超早期亚低温治疗组(研究组)35 例,其中男 20 例、女 15 例,平均年龄(60.37 $\pm$ 10.62)岁;术前 GOS 评分为(7.91 $\pm$ 1.46)分,术前 NIHSS 评分为(32.54 $\pm$ 4.65)分;出血部位在基底核区 22 例,丘脑 8 例,脑叶 5 例;发病至手术治疗开始时间(4.49 $\pm$ 0.80)h;手术时间(3.25 $\pm$ 0.31)h;术后亚低温治疗持续时间(67.00 $\pm$ 10.42)h。术后亚低温治疗组(对照组)36 例,其中男 19 例、女 17 例,平均年龄(59.75 $\pm$ 10.09)岁;术前 GOS 评分为(7.81 $\pm$ 1.55)分,术前 NIHSS 评分为(31.83 $\pm$ 4.90)分;出血部位在基底核区 24 例,丘脑 8 例,脑叶 4 例;发病至手术治疗开始时间(4.73 $\pm$ 1.02)h;手术时间(3.39 $\pm$ 0.44)h;术后亚低温治疗持续时间(67.5 $\pm$ 9.03)h。两组患者性别、年龄、术前 GOS 评分、术前 NIHSS 评分、出血部位、发病至手术治疗开始时间、手术时间及术后亚低温治疗持续时间等方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2.2 CRP 及 IL-6 水平

术后即刻,两组患者 CRP 及 IL-6 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ );术后 6 h、24 h、72 h 及 7 d,研究组的 CRP 及 IL-6 水平均低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者各时间点 CRP 及 IL-6 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	<i>n</i>	CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)
对照组	术后即刻	36	6.31 $\pm$ 3.09	11.80 $\pm$ 3.71
	术后 6 h		14.90 $\pm$ 5.46	30.67 $\pm$ 12.32
	术后 24 h		35.56 $\pm$ 12.06	56.39 $\pm$ 19.85
	术后 72 h		95.79 $\pm$ 33.86	107.61 $\pm$ 18.89
	术后 7 d		68.94 $\pm$ 30.02	80.92 $\pm$ 14.84

续表 1 两组患者各时间点 CRP 及 IL-6 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	n	CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)
研究组	术后即刻	35	6.24±2.92	11.73±3.66
	术后 6 h		11.43±3.93 <sup>a</sup>	22.53±10.63 <sup>a</sup>
	术后 24 h		25.04±8.46 <sup>a</sup>	39.80±19.82 <sup>a</sup>
	术后 72 h		74.32±20.40 <sup>a</sup>	93.30±13.99 <sup>a</sup>
	术后 7 d		49.89±17.52 <sup>a</sup>	70.18±9.91 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

### 2.3 治疗前后神经功能缺损情况

治疗前, 两组患者 NIHSS 评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 术后 3 个月, 对照组有 3 例患者因病重死亡, 研究组有 2 例患者因病重死亡, 两组患者 NIHSS 评分均低于术前, 且研究组低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组患者术前及术后 3 个月 NIHSS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	n	NIHSS(分)
对照组	术前	36	31.83±4.90
	术后 3 个月	33	22.03±11.20 <sup>a</sup>
研究组	术前	35	32.54±4.65
	术后 3 个月	33	16.97±8.83 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与术前比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较。

### 2.4 预后情况

患者术后 3 个月 GOS 评分中, 研究组预后良好率明显高于对照组, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.304$ ,  $P = 0.038$ ), 见表 3。

表 3 两组患者术后 3 个月 GOS 评分情况

组别	n	预后不良(n)			预后良好(n)		预后良好[n(%)]
		1分	2分	3分	4分	5分	
对照组	36	3	6	10	13	4	17(47.22)
研究组	35	2	4	4	20	5	25(71.43)
$\chi^2$							4.304
P							0.038

## 3 讨 论

既往研究表明, 自发性脑出血患者脑内血肿本身的占位效应、血肿周围的继发性脑水肿和神经损伤是引起此类患者恶性颅内压增高的关键因素, 也是导致此类患者高死亡率和致残率的主要原因<sup>[8-9]</sup>。亚低温治疗是目前自发性脑出血的可靠且安全有效的治疗手段, 它可通过降低脑代谢、减少炎症因子释放、减少乳酸堆积、保护血脑屏障、抑制神经元凋亡等多种途径, 减轻血肿周围的脑组织水肿和神经损伤、降低颅内压, 进而起到神经保护的作用, 能明显改善此类患者的预后<sup>[10-15]</sup>。因此, 脑内血肿清除手术联合常规药物及亚低温治疗成为当前治疗重症自发性脑出血的最主要手段<sup>[2-6]</sup>。

动物实验研究表明, 早在脑出血后的 6 小时内, 血肿周围的脑组织水肿和血脑屏障破坏便已经发生, 继发的脑组织炎性反应将造成血肿周围白质的广泛水肿和神经元损伤, 并于出血后 48 h 达到高峰<sup>[16-19]</sup>。临床实验研究也表明, 早在脑出血发生后 24 h 内, 血肿周围继发的脑组织水肿、神经损伤和颅内压增高等病理生理过程便已经开始, 并随时间进行性加重<sup>[8,13]</sup>, 因此, 尽早阻止或减轻这些病理生理过程将是改善脑出血患者预后的关键。

CRP 及 IL-6 是人体内重要且具代表性的炎症因子, 可较准确地反映脑出血患者脑组织内炎症反应水平, 是评估亚低温治疗对脑组织内炎症反应影响的重要指标, CRP 及 IL-6 等炎症因子水平也与脑出血患者的预后密切相关<sup>[20-22]</sup>。本研究中, 在术后即刻两组患者 CRP 及 IL-6 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 而在术后 6 h、24 h、72 h 及 7 d, 术中超早期亚低温治疗组患者的这两项指标水平均明显低于术后亚低温治疗组( $P < 0.05$ ), 这提示相较于术后亚低温治疗, 术中超早期亚低温治疗能更有效地抑制重症自发性脑出血患者术后的脑组织炎症反应。

对于重症自发性脑出血患者, 术后脑组织的炎症反应能否被有效抑制是决定最终预后的重要因素<sup>[23-25]</sup>。本研究中, 两组患者术后 3 个月的 NIHSS 评分和 GOS 评分的结果也证实了这一点: 术后 3 个月, 两组患者的 NIHSS 评分均低于同组患者治疗前, 且术中超早期亚低温治疗组低于术后亚低温治疗组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 术后 3 个月, 两组患者的 GOS 评分结果表明, 术中超早期亚低温治疗组的预后良好率(71.43%)明显高于术后亚低温治疗组(47.22%)。

综上所述, 术中超早期亚低温治疗较术后亚低温治疗虽然仅提前了数小时, 但比术后亚低温治疗能更早、更有效地抑制重症自发性脑出血患者术后的脑组织炎症反应, 更有效改善最终预后。

## 参考文献

- [1] 张洪钿, 孙树杰, 骆锦标, 等. 高血压脑出血微创治疗学[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2020.
- [2] 于亚亮, 吕建周. 微创血肿清除术联合头部亚低温治疗高血压脑出血的临床有效性和安全性[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(22): 76-78.
- [3] 李德辉, 郭东亮. 微创颅内血肿清除术联合亚低温治疗高血压脑出血的效果及对血管活性因子、日常生活活动能力的影响[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(9): 97-101.
- [4] 田洋洋, 齐远, 张晶. 颅内血肿清除术与亚低温疗法治疗高血压脑出血临床观察[J]. 中国实用神

- 经疾病杂志,2021,24(23):2064-2071.
- [5] ZHAO J H, MAO Q, QIAN Z X, et al. Effect of mild hypothermia on expression of inflammatory factors in surrounding tissue after minimally invasive hematoma evacuation in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6):4906-4910.
- [6] TURNER S B, CHRISTOPHER P K, FREDERICK C, et al. Consensus recommendations on therapeutic hypothermia after minimally invasive intracerebral hemorrhage evacuation from the hypothermia for intracerebral hemorrhage (HICH) working group [J]. *Front Neurol*, 2022, 13:859894.
- [7] 中国研究型医院学会神经再生与修复专业委员会心脏重症脑保护学组, 中国研究型医院学会神经再生与修复专业委员会神经重症护理与康复学组. 亚低温脑保护中国专家共识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(4):385-391.
- [8] BASTIAN V, SABRINA H, WOLFGANG W, et al. Impact of hypothermia initiation and duration on perihemorrhagic edema evolution after intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2016, 47(9):2249-2255.
- [9] 冯天保, 许超, 陈真. 急性脑出血后血肿腔引流液及外周血 CRP、TNF- $\alpha$  和 MMP-9 水平与脑水肿体积及临床预后的关系 [J]. *海南医学*, 2023, 34(9):1233-1237.
- [10] TURNER S B, JOHN D, ZACHARY T, et al. Therapeutic hypothermia for intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis of the experimental and clinical literature [J]. *Int J Stroke*, 2022, 17(5):506-516.
- [11] 尹帅领. 局部亚低温治疗对急性脑出血患者血清 MMP-9、TNF- $\alpha$  的影响 [J]. *医学新知杂志*, 2019, 29(1):33-35.
- [12] KARA R M, PATRICK D L. Meta-analysis of pre-clinical trials of therapeutic hypothermia for intracerebral hemorrhage [J]. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 2017, 7(3):141-146.
- [13] KEES H P. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(Suppl. 7):186-202.
- [14] 宋菲菲, 郭岑, 鲍海峰, 等. 亚低温对脑出血后炎症反应的作用及机制研究 [J]. *中国临床神经科学*, 2018, 26(2):197-205.
- [15] 刘东晖, 林清国, 王文阳, 等. 亚低温在出血性脑卒中治疗中的作用研究进展 [J]. *中国当代医药*, 2019, 26(1):24-26, 30.
- [16] 王文阳, 林清国, 刘东辉, 等. 亚低温对实验动物出血性脑卒中结局影响的系统评价与 meta 分析 [J]. *重庆医学*, 2019, 48(12):2076-2080, 2086.
- [17] 彭羽, 林赞, 侯晓林, 等. 亚低温治疗对脑出血模型大鼠动物行为学的影响及其机制 [J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(9):1359-1364.
- [18] 代大伟, 王德生, 李克深, 等. 局部亚低温对大鼠脑出血后水通道蛋白 4 表达的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(13):906-910.
- [19] ZHANG X J, LI H Y, HU S C, et al. Brain edema after intracerebral hemorrhage in rats: the role of inflammation [J]. *Neurol India*, 2006, 54(4):402-407.
- [20] 卓奕春. 血清神经生长因子和白介素-6 水平变化在高血压脑出血患者预后中的价值分析 [J]. *中国医药科学*, 2021, 11(8):186-188, 203.
- [21] 张维, 李少泉, 彭文龙, 等. 血清 IL-6、TNF- $\alpha$ 、MMP-9、CRP 水平与高血压脑出血患者预后的相关性分析 [J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(3):105-108.
- [22] 何贵文, 黎宁菲, 黄剑, 等. 血清 NGF 和 IL-6 水平变化在高血压脑出血患者临床预后中的应用价值研究 [J]. *中国实用医药*, 2020, 15(16):1-3.
- [23] YAN Y, TANG W Y, DENG Z X, et al. Cerebral oxygen metabolism and neuroelectrophysiology in a clinical study of severe brain injury and mild hypothermia [J]. *J Clin Neurosci*, 2010, 17(2):196-200.
- [24] 汪俊. 亚低温疗法对脑出血患者血清炎症因子水平及预后的影响 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2018, 13(6):316-317.
- [25] 李元贵, 奥海航, 李海宁, 等. 颅内血肿微创穿刺术对血清炎症因子的影响分析 [J]. *宁夏医学杂志*, 2021, 43(1):71-73.

(收稿日期:2023-12-30 修回日期:2024-05-03)

(编辑:成卓)