

· 综述 ·

亚低温治疗在神经系统疾病和心脏骤停复苏中的应用

刘强 韩如泉

早在上个世纪 40 年代就已有病例和研究显示在心脏骤停和创伤性脑损伤后辅助低温可能对改善神经功能结局有益。然而,与低温伴随的严重不良反应阻碍了相关研究及临床应用的发展^[1]。1980 年以后,动物研究结果为临床应用低温治疗提供了新动力,也为理解低温保护作用的潜在机制提供了重要线索。重症监护和高端监护设备的应用,使更有效的处理不良反应成为可能,使临床应用低温治疗兴趣重燃^[2, 3]。创伤性颅脑损伤、蛛网膜下腔出血和缺血性脑卒中、缺血缺氧性脑病等引起的神经功能障碍是导致患者预后不良及死亡的重要原因。在过去 20 年间,亚低温治疗在许多神经急诊或重症患者中得到应用,一些研究报道了低温有明确的神经保护作用,但其他的研究结果是混杂或矛盾的^[4~6]。本文主要讨论亚低温治疗在神经系统疾病及心脏骤停复苏中的应用现状及争议,简要讨论其潜在机制及不良反应等。

亚低温治疗在神经系统疾病中的应用

缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 有基础研究显示,低温治疗在动物缺血性脑卒中模型中表现出良好的神经功能保护作用,而在临床研究中低温治疗对缺血性脑卒中患者神经保护性作用尚有争议,这可能与低温治疗的不良反应及临床研究间的差异有关^[7~9]。

在大脑中动脉永久性栓塞大鼠模型实验中,经动脉局部低温治疗有良好的神经保护作用,表现为显著降低神经功能损伤、水肿,减少梗死灶、半暗带神经元凋亡,显著抑制反应性胶质细胞增生^[7, 10]。

Kollmar 等^[11] 研究显示,急性缺血性卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 发生 3 h 内的患者,快速输注低温生理盐水联合丁螺环酮和哌替啶可以减少低温严重不良反应的发生。一项纳入 26 例发生急性大脑中动脉闭塞的临床研究显示,亚低温组患者与正常体温组比较,梗死灶体积及神经功能缺损评分均明显减少;此外,亚低温组不良反应或并发症发生率低于正常体温组;该研究结果显示在发生急性脑梗死后行动脉亚低温溶栓治疗可以减少梗死体积,改善患者预后^[12]。

新生儿缺血缺氧性脑病 (hypoxic-ischemic encephalop-

athy, HIE) HIE 主要是由于围产期缺血缺氧和炎症相互作用导致胎盘和其他围产期过程感染所致,是引起新生儿急性神经功能损伤和死亡的重要原因,发生率约为 1%~2%,主要的神经发育后遗症是运动神经功能严重损害,仍无有效的治疗措施可以明确改善患者预后。低温治疗对一些足月新生儿脑病症状有缓解作用但机制不明确^[4, 13]。动物实验中治疗性低温表现出的神经保护作用依赖于充足的低温维持时间,在发生神经损伤 6 h 内开始低温干预并维持目标温度 24~72 h,可发挥低温治疗神经保护性作用,但当治疗延迟时这种保护性作用便急剧降低^[4, 13, 14]。

Chevin 等^[14] 通过新生大鼠缺血缺氧性脑病模型,显示了低温治疗对炎症敏化缺血缺氧性脑病半暗带有神经保护作用,而在中心带并未表现出保护作用,可能与低温诱导增加抗氧化酶 (如超氧化物歧化酶-1、谷胱甘肽抗氧化酶-1) 有关,但与炎症因子 (如 IL-1 β 、TNF- α 和 MMP-9) 等变化无关。一项纳入 325 例 HIE 患者的研究表明,在治疗期间辅助亚低温不会显著减少死亡或重度残疾比率,但可以改善幸存患儿 18 个月时神经发育功能预后^[13]。另一项大样本临床研究显示,低温治疗组和对照组 HIE 患儿的智力量表评分、注意-执行力障碍发生率及视知觉障碍发生率均无明显差异,但低温治疗组患儿死亡率及幸存者中重度残疾发生率更低^[4]。

创伤性颅脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 与急性脑损伤 (acute brain injury, ABI) TBI 是世界范围内致残和死亡的主要原因。欧洲每年因 TBI 入院的人数约 1 000 000,超过 10 000 幸存者伴有严重神经功能损害。TBI 的高发生率和远期高死亡率是严重的公共卫生安全问题^[15]。

有动物实验显示给予创伤性颅脑损伤大鼠脑局部降温治疗能减少梗死范围以及预防二次损伤。近红外光谱监测创伤性颅脑损伤局部脑降温治疗后大鼠颅内生理参数变化,结果表明脑局部低温干预使氧合血红蛋白、组织氧饱和度、脑灌注压增加,颅内压降低,提示氧合血红蛋白、颅内压和平均动脉压均受温度影响。创伤性脑损伤局部脑低温治疗可以改善远期预后^[16]。

Hutchison 等^[17] 对发生创伤性颅脑损伤患儿给予低温治疗,评价 6 个月后不良预后 (如重度残疾、持续性植物状态、死亡) 的发生率,结果显示患儿创伤性脑损伤 8 h 内给予低温治疗不能改善神经功能预后甚至可能会增加死亡率。Shiozaki 等^[18] 对发生严重颅脑损伤 (格拉斯哥昏迷评分 8 分及以下) 的患者,辅助亚低温 (34℃) 和中度低温 (31℃) 治

基金项目:北京市医院管理局“扬帆计划”重点医学方向 (ZYLX201708);首都卫生发展科研专项攻关项目 (2016-1-20410)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京天坛医院麻醉科
通信作者:韩如泉, Email: ruquan.han@gmail.com

疗, 研究结果显示中度低温伴随的并发症比亚低温更严重, 对重度颅脑损伤患者预后没有改善作用。

在一项临床研究中评价重度创伤性颅脑损伤患儿辅助低温治疗 (32~33℃, 72 h) 对患儿预后的影响, 结果显示两组间并发症 (如感染、出血、心律失常) 发生率均无差异, 患儿重度颅脑损伤后早期开始低温治疗并不能改善预后^[19]。

低温治疗改善 TBI 神经功能预后、降低死亡率的高质量证据仍不充分, 特别是低温治疗的安全性尚未完全阐明^[17]。

蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SH) 啮齿类动物实验表明颅内出血损伤可以诱导发生内质网应激反应, 亚低温通过抑制神经元凋亡减少局部和全脑缺血性损伤, 也可减弱内质网应激反应, 发挥神经保护作用^[20]。

延迟神经认知功能障碍是动脉瘤蛛网膜下腔出血术后常见并发症。Samra 等^[21]进行的一项多中心前瞻性研究中评价 ASH 患者术后 3、9、15 个月认知功能 (格拉斯哥预后功能评分), 主要结局指标是认知功能综合得分。将纳入 185 例患者随机进入低温组 (33℃) (89 例) 或对照组 (96 例), 结果表明两组患者术后认知功能在术后 3 个月与 9 个月、术后 3 个月与 12 个月比较明显改善, 而术后 9 个月与 15 个月比较认知功能无明显改善。该研究结果显示亚低温干预和动脉瘤破裂出血位置均未显著影响患者预后或损害认知功能, 认知功能在术后 3 个月内得到改善。

Todd MM 等^[22]进行的一项多中心研究结果显示, 术中低温组 (33.0℃) 和正常体温组 (36.5℃) 患者 ICU 住院时间、总住院时间、90 d 死亡人数等均无明显差异, 显示术中辅助低温治疗并不能改善动脉瘤蛛网膜下腔出血患者术后神经认知功能。

亚低温治疗在心脏骤停复苏中的应用

院外/院内心脏骤停 (out-of-hospital/in-hospital cardiac arrest, OHCA/IHCA) 世界范围内院外心脏骤停发生率 52.5~112.9/10 万, 平均生存率仅为 6.7%~8.4%, 在心脏停搏期间全脑缺血造成不可逆性脑损伤致多数患者在复苏后阶段死亡, 多达 50% 幸存患者有永久性认知功能损伤^[2, 23~25]。

治疗性低温被推荐用于 OHCA 患者但支持性证据有限, 目标温度与最佳预后间的相关性尚不明确。一项 1 198 例 OHCA 患者的大样本研究显示, 与常规院前复苏组比较, 低温治疗组恢复自主循环的患者例数明显减少, 但两组健康出院患者例数无统计学差异。该结果显示在 CPR 期间快速输注大量低温生理盐水可能会削弱患者恢复自主循环, 对于健康出院结局没有改善趋势。输注低温液体降低 OHCA 患者入院前体温的有效性和安全性仍不明确^[5]。

推荐目标温度导向治疗 (therapeutic hypothermia management, THMA) 作为院外心脏骤停后神经功能保护措施, 但不同目标温度对幸存者认知障碍的影响尚无充分证据^[26]。一项前瞻性观察研究记录分析了 OHCA 患者急救

过程中辅助低温干预时不良反应发生率, 结果显示发生率较高的不良反应有心律失常 (7%~14%)、肺炎 (48%)、代谢及电解质紊乱 (5%~37%) 和癫痫 (24%), 发生率较低的不良反应有败血症 (4%)、出血 (6%)^[27]。

Moler 等^[28]研究了 IHCA 患儿接受低温治疗后对 12 个月生存率及神经功能预后的影响, 结果显示两组患儿 12 个月后文兰适应行为量表 (vineland adaptive behavior scales second edition, VABS-II) 评分无统计学差异。IHCA 患儿复苏期间辅助低温治疗无提高生存率和改善神经功能预后的潜在益处。尤其值得一提的是, 这项高质量研究早期曾因为达到试验注册时预期目标而被安全监测委员会叫停。

小 结

低温治疗的神经保护性作用虽然在动物实验中得到验证, 但多数临床研究结果仍是混杂甚至是相互矛盾的。低温的主要并发症如感染、心律不齐、传导阻滞、寒战、出血、麻醉药物作用时间延长及凝血功能障碍等发生率增加, 可能掩盖或抵消低温所带来的益处。低温的患者进行单独复温不能完全预防术后并发症的发生。对低温治疗这一看似简单的治疗方法, 仍有潜在的作用机制仍未阐明, 例如低温对药物清除的影响。也有问题有待解答, 例如是否在更短时间内达到目标温度会对治疗结果有益、目标温度的高低、维持目标温度时间、是否都会造成最终治疗及预后的差异, 未来研究需将关注点聚焦于不同的体温目标、降温方式与维持时间, 以及如何尽可能降低低温治疗伴随的严重不良反应。这样或许可以发现更好的降低死亡率及保护神经功能的方法。

参 考 文 献

- [1] Benson DW, William GR Jr, Spencer FC, et al. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg*, 1959, 38: 423-428.
- [2] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*, 2002, 346 (8): 557-563.
- [3] Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*, 2002, 346 (8): 549-556.
- [4] Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med*, 2014, 371 (2): 140-149.
- [5] Bernard SA, Smith K, Finn J, et al. Induction of therapeutic hypothermia during out-of-hospital cardiac arrest using a rapid infusion of cold saline: the RINSE trial (rapid infusion of cold normal saline). *Circulation*, 2016, 134 (11): 797-805.
- [6] Gueret RM, Bailitz JM, Sahni AS, et al. Therapeutic hypothermia at an urban public hospital: development, implementation, experience and outcomes. *Heart Lung*, 2017, 46 (1): 40-45.
- [7] Forreider B, Pozivilko D, Kawaji Q, et al. Hibernation-like

- neuroprotection in stroke by attenuating brain metabolic dysfunction. *Prog Neurobiol*, 2016.
- [8] Geurts M, Scheijmans FE, Van Seeters T, et al. Temporal profile of body temperature in acute ischemic stroke: relation to infarct size and outcome. *BMC Neurol*, 2016, 16 (1): 233.
- [9] Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*, 2008, 55 (3): 363-389.
- [10] Kurisu K, Abumiya T, Ito M, et al. Transarterial regional hypothermia provides robust neuroprotection in a rat model of permanent middle cerebral artery occlusion with transient collateral hypoperfusion. *Brain Res*, 2016, 1651: 95-103.
- [11] Kollmar R, Schellinger PD, Steigleder T, et al. Ice-cold saline for the induction of mild hypothermia in patients with acute ischemic stroke: a pilot study. *Stroke*, 2009, 40 (5): 1907-1909.
- [12] Peng X, Wan Y, Liu W, et al. Protective roles of intra-arterial mild hypothermia and arterial thrombolysis in acute cerebral infarction. *Springerplus*, 2016, 5(1): 1988.
- [13] Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*, 2009, 361 (14): 1349-1358.
- [14] Chevin M, Guiraut C, Maurice-Gelinas C, et al. Neuroprotective effects of hypothermia in inflammatory-sensitized hypoxic-ischemic encephalopathy. *Int J Dev Neurosci*, 2016, 55: 1-8.
- [15] Georgiou AP, Manar AR. Role of therapeutic hypothermia in improving outcome after traumatic brain injury: a systematic review. *Br J Anaesth*, 2013, 110 (3): 357-367.
- [16] Wang CC, Wang YC, Liao YC, et al. Estimation on the effect of local brain cooling after head injury by wireless near infrared spectroscopy. *Measurement*, 2017, 97: 45-50.
- [17] Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J, et al. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med*, 2008, 358 (23): 2447-2456.
- [18] Shiozaki T, Nakajima Y, Taneda M, et al. Efficacy of moderate hypothermia in patients with severe head injury and intracranial hypertension refractory to mild hypothermia. *J Neurosurg*, 2003, 99 (1): 47-51.
- [19] Beca J, McSharry B, Erickson S, et al. Hypothermia for traumatic brain injury in children—a phase II randomized controlled trial. *Crit Care Med*, 2015, 43 (7): 1458-1466.
- [20] Guo C, Geng Y, Song F, et al. Mild hypothermia protects rat neuronal injury after intracerebral hemorrhage via attenuating endoplasmic reticulum response induced neuron apoptosis. *Neurosci Lett*, 2016, 635: 17-23.
- [21] Samra SK, Giordani B, Caveney AF, et al. Recovery of cognitive function after surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2007, 38 (6): 1864-1872.
- [22] 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.
- [23] Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, et al. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic—ischemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2010, 9 (1): 39-45.
- [24] Chan PS, Berg RA, Tang Y, et al. Association between therapeutic hypothermia and survival after in-hospital cardiac arrest. *JAMA*, 2016, 316 (13): 1375-1382.
- [25] Delhay C, Mahmoudi M, Waksman R. Hypothermia therapy: neurological and cardiac benefits. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59 (3): 197-210.
- [26] Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med*, 2009, 37 (7 Suppl): S186-S202.
- [27] Nielsen N, Sunde K, Hovdenes J, et al. Adverse events and their relation to mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia. *Crit Care Med*, 2011, 39 (1): 57-64.
- [28] Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, et al. Therapeutic hypothermia after in-hospital cardiac arrest in children. *N Engl J Med*, 2017, 376 (4): 318-329.

(收稿日期:2017-02-26)