

亚低温结合高压氧治疗重型颅脑损伤的疗效分析

李亚斌 王希瑞 尚金星 赵志煌 李 刚 张宝旭

【摘要】目的 探讨亚低温联合高压氧治疗重型颅脑损伤(sTBI)的效果及机制。方法 2017 年 8 月至 2018 年 4 月前瞻性收集符合标准的 sTBI 共 66 例,均采用去骨瓣减压术治疗,术后采用亚低温治疗 33 例(对照组),采用高压氧联合亚低温治疗 33 例(观察组)。治疗前、治疗后 8 周,采用 GCS 评分、GOS 评分、日常生活活动能力量表(ADL)评分、Epworth 嗜睡量表(ESS)评分评估疗效;检测血清髓鞘碱性蛋白(MBP)、和肽素以及氧化应激指标[肾素、肾上腺素、血管紧张素 II (Ang II)以及去甲肾上腺素(NE)]水平。结果 治疗后 8 周,两组 GCS 评分、GOS 评分、ADL 评分、ESS 评分均显著升高($P<0.05$),而且观察组均显著高于对照组($P<0.05$)。治疗后 8 周,两组血清 MBP、和肽素水平均显著下降($P<0.05$),而且观察组均显著低于对照组($P<0.05$)。治疗后 8 周,两组血清肾素、肾上腺素、Ang II、NE 水平均明显升高,但是观察组均明显低于对照组($P<0.05$)。结论 sTBI 去骨瓣减压术后,亚低温和高压氧均是有效治疗方法,而且两者联合效果更好,其机制可能与降低 MBP、和肽素水平,以及抑制应激反应有关。

【关键词】 重型颅脑损伤;去骨瓣减压术;高压氧治疗;亚低温治疗;应激反应;和肽素;髓鞘碱性蛋白

【文章编号】 1009-153X(2020)05-0293-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 651.1*5

Analysis of therapeutic effect of mild hypothermia combined with hyperbaric oxygen on severe traumatic brain injury

LI Ya-bin, WANG Xi-rui, SHANG Jin-xing, ZHAO Zhi-huang, LI Gang, ZHANG Bao-xu. Department of Neurosurgery, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061000, China

【Abstract】 Objective To explore the effect of mild hypothermia (MH) combined with hyperbaric oxygen therapy (HOT) on severe traumatic brain injury (sTBI) and their mechanisms. Methods Sixty-six patients with sTBI were prospectively collected from August 2017 to April 2018. All the patients were treated with standard decompressive craniectomy. After the operation, 33 patients were treated with MH (control group), and 33 with HOT combined with MH (observation group). Before the operation and 8 weeks after the operation, GCS score, GOS score, ADL score and Epworth sleepiness scale (ESS) score were used to evaluate the clinical efficacy; serum myelin basic protein (MBP), copeptin and oxidative stress indicators including renin, epinephrine, angiotensin II (Ang II) and norepinephrine (NE) was detected. Results The GCS score, GOS score, ADL score, and ESS score were significantly increased 8 weeks after the operation than before the operation in both groups ($P<0.05$), and these scores were significantly higher in observation group than control group 8 weeks after the operation ($P<0.05$). The serum levels of MBP and copeptin were decreased significantly 8 weeks after the operation than before the operation in both groups ($P<0.05$), and the serum levels of MBP and copeptin in observation group were significantly lower than control group 8 weeks after the operation ($P<0.05$). The levels of serum renin, epinephrine, Ang II, and NE were significantly increased 8 weeks after the operation than before the operation in both groups ($P<0.05$), but the serum levels of these oxidative stress indicators were significantly lower in observation group than control group 8 weeks after the operation ($P<0.05$). Conclusions For the patients with sTBI after decompression, MH and HOT are effective adjuvant treatments, and the effect of the combination of two methods is better than pure MH. The mechanism of MH and HOT may be related to the reduction of serum levels of MBP and copeptin and the suppression of stress response.

【Key words】 Severe traumatic brain injury; Hyperbaric oxygen; Mild hypothermia therapy; oxidative stress; Serum; myelin basic protein; Copeptin

颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是导致青壮年死亡的重要原因,尤其是重型颅脑损伤(severe TBI, sTBI),病死率高。目前认为,外伤性脑水肿以及脑肿胀是影响TBI病人预后的重要因素^[2]。去骨

瓣减压术能有效降低颅内压,是救治sTBI的主要手段。高压氧和亚低温是sTBI重要的辅助治疗手段,能有效改善病人预后^[1-3],但是其作用机制尚不明确。本文探讨亚低温联合高压氧治疗sTBI的效果及机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入标准:①符合sTBI诊断标准^[4];②

表 1 两组治疗前后 GCS 评分、GOS 评分、ADL 评分和 ESS 评分对比(分)

组别	GCS 评分		GOS 评分		ADL 评分		ESS 评分	
	治疗前	治疗后 8 周	治疗前	治疗后 8 周	治疗前	治疗后 8 周	治疗前	治疗后 8 周
观察组	7.14±2.11	13.14±2.09**	2.49±0.57	4.54±1.06**	24.13±4.16	89.14±4.98**	26.32±4.03	87.13±4.23**
对照组	7.95±2.45	9.33±2.56*	2.54±0.98	3.99±1.07*	24.15±4.56	72.24±4.73*	25.99±4.67	59.15±4.78*

注:与治疗前相应值比,* P<0.05;与对照组相应值比,# P<0.05;ADL. 日常生活活动能力量表;ESS. 爱泼沃斯嗜睡量表

伤后 24 h 内入院;③均行去骨瓣减压术;④获得病人家属知情同意、医院伦理委员会批准。排除标准:①合并其他危及生命的疾病;②入院时已经无自主呼吸和瞳孔散大;③存在凝血功能障碍;④合并严重心脏、肝、肾功能障碍;⑤对本研究药物过敏。

2017 年 8 月至 2018 年 4 月前瞻性收集符合标准的 sTBI 共 66 例,其中男性 31 例,女性 35 例;年龄 25~55 岁,平均(36.72±2.37)岁;广泛性脑挫裂伤 15 例,硬膜下血肿合并脑内出血 10 例,弥散性轴索损伤 9 例,脑内血肿 15 例,硬膜外血肿 17 例;交通事故伤 20 例,坠落伤 15 例,打击伤 16 例,摔伤 15 例。

根据治疗方法分为观察组(33 例)和对照组(33 例)。观察组男 15 例,女 18 例;年龄(36.52±2.33)岁;广泛性脑挫裂伤 7 例,硬膜下血肿合并脑内出血 5 例,弥散性轴索损伤 5 例,脑内血肿 8 例,硬膜外血肿 8 例;交通事故伤 10 例,坠落伤 7 例,打击伤 8 例,摔伤 8 例。对照组男 16 例,女 17 例;年龄(36.92±2.11)岁;广泛性脑挫裂伤 8 例,硬膜下血肿合并脑内出血 5 例,弥散性轴索损伤 4 例,脑内血肿 7 例,硬膜外血肿 9 例;交通事故伤 10 例,坠落伤 8 例,打击伤 8 例,摔伤 7 例。两组基线资料无统计学差异(P<0.05)。

1.2 治疗方法 两组病人术后均在神经外科重症监护室治疗。观察组采取亚低温联合高压氧治疗,对照组采取亚低温治疗。

亚低温治疗:术后进行水循环式降温毯治疗,静脉滴注冬眠合剂(包括氯丙嗪 50 mg+异丙嗪 50 mg+卡肌宁 200 mg,溶于 250 ml 生理盐水),肛温控制在 32~34 ℃。根据病人心率以及血压及时调整药物,亚低温 6 d,颅内压正常,则去掉冰毯,12 h 内恢复正常体温。

高压氧治疗:术后 1 周,病人生命指征处于平稳状态后,及时进行高压氧治疗。舱内压力设定为 0.2 MPa。治疗前,将高压氧仓内压力提前 10~20 min 提升到 0.2 MPa,稳定压力吸氧治疗 60 min,减压 20 min。治疗周期为 6 个疗程,每个疗程为 10 d,每两个疗程休息 3 d。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评估 治疗前以及治疗后 8 周采用 GCS 评分^[5]、GOS 评分^[6]、日常生活活动能力量表(activity of daily living, ADL)评分^[7]、Epworth 嗜睡量表(Epworth sleepiness scale, ESS)评分^[8]评估疗效。

1.3.2 血清髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)、和肽素检测 治疗前以及治疗 8 周取空腹静脉血 4 ml,3 500 转/min 离心 20 min 收集血清。采用酶联免疫吸附试验法检测血清 MBP、和肽素水平。

1.3.3 血清应激指标检测 治疗前和治疗后 8 周取静脉采血 4 ml,3 000 转/min 离心 15 min 分离血清。采用酶联免疫吸附试验法检测血清肾素、肾上腺素、血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)以及去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 治疗前,两组 GCS 评分、GOS 评分、ADL 评分、ESS 评分均无统计学差异(P>0.05)。治疗后 8 周,两组 GCS 评分、GOS 评分、ADL 评分、ESS 评分均显著升高(P<0.05),而且观察组均显著高于对照组(P<0.05)。详见表 1。

2.2 两组血清 MBP、和肽素水平比较 治疗前,两组血清 MBP、和肽素水平无统计学差异(P>0.05)。治疗后 8 周,两组血清 MBP、和肽素水平均显著下降(P<0.05),而且观察组均显著低于对照组(P<0.05)。详见表 2。

2.3 两组血清应激指标比较 治疗前,两组血清肾

表 2 两组治疗前后血清髓鞘碱性蛋白、和肽素水平比较

组别	髓鞘碱性蛋白(ng/ml)		和肽素(pmol/L)	
	治疗前	治疗后 8 周	治疗前	治疗后 8 周
观察组	7.98±1.66	6.11±1.54**	15.65±3.26	9.14±1.19**
对照组	8.02±1.98	7.34±1.17*	15.66±3.39	13.36±2.41*

注:与治疗前相应值比,* P<0.05;与对照组相应值比,# P<0.05

表 3 两组治疗前后血清应激反应指标对比

组别	肾素(pg/ml)		肾上腺素(mg/ml)		Ang II (pg/ml)		NE(mg/ml)	
	治疗前	治疗后 8 周	治疗前	治疗后 8 周	治疗前	治疗后 8 周	治疗前	治疗后 8 周
观察组	1.16±0.43	1.84±0.44 ^{##}	25.36±4.65	46.27±4.72 ^{##}	17.42±4.75	26.36±4.69 ^{##}	221.36±37.12	242.62±27.99 ^{##}
对照组	1.19±0.44	2.68±0.43 [*]	24.76±4.18	54.25±4.06 [*]	18.01±4.69	38.69±5.13 [*]	223.52±36.29	284.44±34.55 [*]

注:与治疗前相应值比,**P*<0.05;与对照组相应值比,#*P*<0.05;Ang II. 血管紧张素 II;NE. 去甲肾上腺素

素、肾上腺素、Ang II、NE 水平均无统计学差异(*P*>0.05)。治疗后 8 周,两组血清肾素、肾上腺素、Ang II、NE 水平均明显升高,但是观察组均明显低于对照组(*P*<0.05)。详见表 3。

3 讨论

目前,对于 sTBI,主要采用手术治疗^[9,10]。高压氧治疗是常用的辅助治疗手段,可以改善脑组织的供氧情况,减轻脑损伤^[11]。亚低温治疗可显著降低脑损伤病灶部位细胞的耗氧量,进而降低损伤脑组织无氧呼吸造成的乳酸堆积,减轻脑损伤以及酸中毒情况。同时,亚低温治疗可降低局部炎症反应,降低内源性毒性产物的生成以及释放,对于继发性脑损伤具有一定的预防效果^[12]。有研究认为^[14],高压氧治疗能有效改善手术部位的缺氧状态,促进毛细血管血氧浓度增加,同时通过高压作用,增加氧弥散半径,促进神经系统恢复。

MBP 是中枢神经系统髓鞘的主要蛋白质之一,脑损伤可损伤髓鞘,使 MBP 透过损伤的血脑屏障,进入外周血。在机体的应激状态下,下丘脑-垂体-肾上腺轴被显著激活,导致内分泌功能发生变化,内皮细胞损伤情况显著升高,同时,其强有力的血管收缩作用以及抗利尿作用,血清皮质醇含量显著升高,可引起神经元损伤。本文观察组血清应激反应指标显著低于对照组,分析认为,亚低温治疗后内皮损伤情况显著降低,细胞的新陈代谢功能显著下降,显著抑制继发性损伤,而随着局部抑制性作用的下降,应激反应逐渐降低。

综上所述,sTBI 去骨瓣减压术后,亚低温和高压氧均是有效治疗方法,而且两者联合效果更好,其机制可能与降低 MBP、和肽素水平,以及抑制应激反应有关。

护和高压氧治疗重型颅脑损伤的效果比较[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(1):87-91.

[2] 耿保伟,原茹艳,廖 鹏,等. 亚低温治疗对急性重型颅脑损伤患者血清 UCH-L1、GFAP 水平及预后的影响[J]. 山东医药,2017,57(18):55-57.

[3] 李俊丽,丁 圆,韩 芸. 阶梯式减压术联合高压氧对重型颅脑损伤患者的近期预后影响[J]. 河北医药,2018,40(13):117-119+125.

[4] 徐 珑,刘伟明,刘佰运. 2016 年美国《重型颅脑创伤治疗指南(第四版)》解读[J]. 中华神经外科杂志,2017,33(1):8-11.

[5] 高美华. 改良早期预警评分系统结合 GCS 评分系统在急诊脑外伤患者分诊中的应用[D]. 中南大学,2014.

[6] 卢洪流. 中英对照 GOS 评分[J]. 中华神经医学杂志,2005,4(5):537-537.

[7] 王晓红,黄礼群,王 琴,等. 高压氧对颅脑损伤患者认知功能和 ADL 的影响[J]. 重庆医学,2010,39(8):933-934.

[8] Skraastad E, Ræder J, Dahl V, *et al.* Development and validation of the Efficacy Safety Score (ESS), a novel tool for postoperative patient management [J]. BMC Anesthesiol, 2017, 17(1): 50-55.

[9] Jozef S, Henrieta S. Accidental fatal craniocerebral injury caused by broken chain of sawing tool [J]. Forensic Sci Int, 2018, 7(289):e15-e17.

[10] Jiang Z, Xu H, Wang M, *et al.* Effect of infusion speed of 7.5% hypertonic saline on brain edema in patients with craniocerebral injury: an experimental study [J]. Gene, 2018, 30(665): 201-207.

[11] 杨中鑫,刘海波,范英俊,等. 高压氧对重型颅脑外伤患者血清和肽素的影响[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2018,45(3):41-44.

[12] 熊伟川,曹小宏,李新明,等. 亚低温对重型脑损伤患者继发性脑损伤的作用评价[J]. 中华急诊医学杂志,2017,26(26):1378.

(2019-07-01 收稿,2020-03-25 修回)

【参考文献】

[1] 冯宝静,王守臣,刘宝江,等. 联合与单一应用亚低温脑保