

· 论 著 ·

亚低温对重型颅脑损伤患者血清 MMP-9、颅内压和脑血流动力学的影响

任志文 赵 冬 刘 祺 王 惠 王业忠

【摘要】目的 探讨亚低温(MHT)治疗重型颅脑损伤患者的临床效果。**方法** 选择2013年1月至2014年4月收治的重型颅脑损伤患者50例,采用随机数字表法分为MHT组和对照组,各25例,均行标准大骨瓣减压术,MHT组术后1~3 h行MHT治疗。对比两组治疗后1~7 d血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平、颅内压(ICP)及脑血流动力学变化。**结果** 治疗3~7 d,MHT组血清MMP-9、ICP明显低于对照组($P<0.05$)。治疗后5~7 d,MHT组大脑中动脉收缩期血流速度平均血流速度明显高于对照组,而其搏动指数明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** MHT治疗能有效改善重型颅脑损伤患者MMP-9、ICP及脑血流动力学等指标,具有肯定的脑保护作用。

【关键词】 重型颅脑损伤;亚低温治疗;基质金属蛋白酶-9;颅内压;脑血流动力学

【文章编号】 1009-153X(2015)07-0398-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 651.1⁵; R 459.6

Effect of mild hypothermia on serum level of MMP-9, intracranial pressure and cerebral blood flow dynamics in patients with severe craniocerebral injury

REN Zhi-wen, ZHAO Dong, LIU Qi, WANG Hui, WANG Ye-zhong. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital, Medical School, Shihezi University, Shihezi 832000, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effect of mild hypothermia treatment (MHT) on the patients with severe craniocerebral injury and its mechanism. **Methods** Fifty patients with severe craniocerebral injury treated in our hospital from January, 2013 to April, 2014 were randomly divided into two groups of 50 patients each, i.e. control group, in which the patients were treated by standard large trauma craniotomy and conventional therapy, and observed group, in which the patients were treated by the mild hypothermia from 1 to 3 hours after the craniotomy beside the standard large trauma craniotomy and conventional therapy. The serum level of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), intracranial pressure (ICP) and cerebral blood flow dynamics were determined in 2 groups and compared each other. **Results** The serum level of MMP-9 and ICP were significantly lower in the observed group than those in control group from 3 to 7 days after the treatment ($P<0.05$). The systolic and mean velocities of blood flow of middle cerebral artery were significantly higher in the observed group than those in control group ($P<0.05$) and its pulse index was significantly lower in the observed group than that in control group ($P<0.05$). **Conclusion** MHT can effectively lower the serum level of MMP-9 and ICP and improve the cerebral blood flow dynamics in the patients with severe craniocerebral injury.

【Key words】 Mild hypothermia treatment; Severe craniocerebral injury; MMP-9; Intracranial pressure; Cerebral blood flow dynamics

继发性脑损伤是重型颅脑损伤患者死亡与致残的主要原因。自20世纪80年代以来,亚低温(mild hypothermia, MHT)的脑保护作用得到国内外多数研究者的认可。研究表明,MHT能够使脑氧代谢保持在较低水平^[1],有利于保护或促进神经细胞的功能恢复。但也有少数研究否认MHT的脑保护作用^[2]。这

种分歧主要与颅脑损伤机制及脑保护效果评价的复杂性有关。基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)是由组织细胞产生的酶类,对继发损害导致的细胞损伤具有促进作用。本研究观察MHT治疗重型颅脑损伤患者的效果及其对患者血清MMP-9、颅内压及脑血流动力学的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年1月至2014年4月收治的重型颅脑损伤患者50例,其中男34例,女16例;年龄16~69岁,平均(38.52±11.43)岁。入院时GCS评分(5.91±1.42)分,受伤至手术时间(1.41±0.62)d。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2015.07.005

基金项目:石河子大学医学院第一附属医院课题(YL2011S037)

作者单位:832000 新疆石河子,石河子大学医学院第一附属医院神经外科(任志文、赵冬、刘祺、王惠、王业忠)

通讯作者:王业忠, E-mail: sdyfysjwk@126.com

纳入标准:①明确外伤史,头颅CT确诊颅脑损伤;②GCS评分3~8分;③需行标准大骨瓣减压术;④生存或住院时间>1周。排除标准:①年龄<16岁及>70岁;②受伤至入院时间<24h;③合并严重胸部、腹部及其他部位严重外伤;④存在严重心、肺、肝、肾疾病;⑤既往有神经系统损伤。入选患者经医院伦理委员会批准,患者或家属签署知情同意书。根据随机数字表法平均分为观察组和对照组,各25例,两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法 所有患者均接受标准大骨瓣减压术并给予对症处理。观察组同时于术后1~3h行MHT治疗。采用珠海和佳HGT-200IV型颅脑降温治疗仪,同时静脉滴注冬眠合剂(氯丙嗪100mg+异丙嗪50mg+度冷丁100mg+生理盐水100ml),4~8h内将患者肛温降至33℃左右。复温时先停治疗仪,24h内停用冬眠肌松合剂,每4h复温1℃,12~16h之后将肛温恢复至36.5~37.5℃。

1.3 疗效评价 对比两组治疗后1、3、5、7d下列指标:①血清MMP-9。采集患者静脉血,用酶联免疫法(ELISA)进行检测,记录450nm波长各孔的吸光度值。②颅内压(Intracranial pressure, ICP)。应用

CAMINO MPM-1型多参数ICP监护仪(美国)监测ICP。采用脑实质放置探头的方法,在开颅手术时将探头置于颞叶或额叶皮质下1cm处。③脑血流动力学指标。采用双通道经颅多普勒和2MHz探头,取样深度45~60mm。经颞窗检测双侧大脑中动脉,记录收缩期血流速度(V_s)、平均血流速度(V_m),计算搏动指数(pulsatility index, PI)[$PI=(V_s-V_d)/V_m$, V_d 为舒张期血流速度]。④对比两组MHT治疗期间肺部感染、血压下降、电解质紊乱等并发症发生率。

1.4 统计学方法 采用SPSS19.0进行分析。计量资料 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有显著性意义。

2 结果

2.1 两组患者血清MMP-9比较 MHT治疗后3~7d,观察组血清MMP-9水平明显低于对照组($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组患者ICP比较 MHT治疗后3~7d,观察组ICP明显低于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组患者血流动力学比较 MHT治疗5~7d,观察组大脑中动脉 V_s 、 V_m 明显高于对照组,而PI值低

表1 两组患者血清基质金属蛋白酶-9水平比较(ng/ml, $\bar{x}\pm s$)

组别	亚低温治疗后检测时间(d)			
	1	3	5	7
观察组	124.94±28.24	87.23±20.67*	79.44±35.89*	45.55±34.62*
对照组	138.41±23.26	114.35±21.62	148.45±31.20	121.38±32.93

注:与对照组相应值比较,* $P<0.05$

表2 两组患者颅内压监测结果比较(mmHg, $\bar{x}\pm s$)

组别	亚低温治疗后检测时间(d)			
	1	3	5	7
观察组	17.89±3.25	16.34±2.49*	16.52±3.10*	10.45±3.13*
对照组	19.03±3.32	22.73±3.77	24.42±3.43	15.84±2.56

注:与对照组相应值比较,* $P<0.05$

表3 两组大脑中动脉血流动力学指标比较($\bar{x}\pm s$)

参数	组别	亚低温治疗后检测时间(d)			
		1	3	5	7
收缩期血流速度(cm/s)	观察组	87.51±7.21	88.13±9.14	92.14±8.14*	93.51±9.10*
	对照组	83.24±8.51	82.24±8.62	77.61±9.92	80.51±8.62
舒张期血流速度(cm/s)	观察组	49.54±7.54	51.77±8.15	58.32±7.92*	59.44±8.24*
	对照组	48.22±8.62	44.25±9.53	39.52±8.30	40.32±9.24
搏动指数	观察组	0.70±0.26	0.69±0.31	0.62±0.28*	0.53±0.43*
	对照组	0.71±0.19	0.72±0.24	0.79±0.31	0.83±0.32

注:与对照组相应值比较,* $P<0.05$

于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者并发症比较 观察组发生肺部感染 4 例、血压下降 2 例、电解质紊乱 2 例,其他 4 例;对照组发生肺部感染 5 例、电解质紊乱 1 例,其他 5 例;两组并发症发生率(48.00% VS 44.00%)差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

继发性脑损伤发生于颅脑损伤后数小时或数天,大部分患者出现高热症状,高热导致的高代谢状态是继发性脑损伤的重要诱因。多数研究者认为,在低温状态下,有利于缓解颅脑损伤后的缺血缺氧,减轻早期应激反应,并以此为 MHT 治疗的主要依据。但临床上关于 MHT 的脑保护作用机制尚未完全阐明,其效果评价方法也存在较多分歧。

ICP 升高是继发性脑损害的主要机制^[3],脑血流动力学变化对于是反映患者治疗效果的重要依据。另外,研究证实,MMP-9 的激活是脑缺血引发的快速级联反应的中间环节,是脑水肿病理机制必不可少的组成部分^[4]。因此,本研究选择 MMP-9、ICP 及脑血流动力学作为评价指标,以期对 MHT 的治疗效果进行客观评估,并初步探讨其作用机制。

本研究结果显示,MHT 治疗能明显降低血清 MMP-9 水平。两组患者治疗后 1 d 血清 MMP-9 浓度均较高,可能与颅脑损伤导致的血脑屏障损伤有关;治疗后 3 d,两组血清 MMP-9 均下降,可能与血脑屏障完整性的短暂恢复有关;治疗后 5 d,对照组 MMP-9 再次升高,可能提示为进展中的继发性脑损伤,而 MHT 治疗组则呈持续下降趋势,提示 MHT 治疗对于减轻继发性损伤具有积极作用。MMP-9 参与脑卒中、颅脑损伤等多种神经系统疾病的发生发展^[5]。在病理状态下,MMP-9 的过度生成及激活会增强细胞外基质的降解,损坏毛细血管间的连接及基底膜,导致血管源性水肿与脑出血。唐兆华等^[6]研究显示,MMP-9 的过度表达可导致胶质细胞的凋亡。焦海霞等^[7]研究证实 MMP-9 的浓度及活性的变化对脑水肿的进展具有重要的影响。因此,我们认为,降低早期应激反应而下调 MMP-9 等生物催化剂的活性,可能是 MHT 治疗的一个重要作用机制。

重型颅脑损伤可致脑血流动力学明显紊乱,表现为脑缺血、充血及血管痉挛三个阶段。脑缺血常发生于伤后 24 h,是导致继发性损伤的重要因素。充血期多发生于伤后 1~3 d,可能是导致早期 ICP 增高的主要原因。血管痉挛多发生于伤后 4~14 d,可

引起神经功能障碍及脑梗死。本研究结果显示,MHT 治疗后 5~7 d, Vs、Vm、PI 等指标明显改善,效果优于对照组,肯定了 MHT 治疗改善脑血流动力学紊乱的积极作用,但从治疗时间来看,我们猜测其主要效应是改善血管痉挛,具体机制还需进一步研究。ICP 是影响患者预后的重要因素。很多研究均表明,MHT 能够降低脑组织耗氧量,有效阻断脑缺氧-脑水肿-ICP 增高的恶性循环,显著降低 ICP,改善患者的预后^[8]。本研究结果显示,MHT 治疗具有良好的降低 ICP 的效果,与上述研究一致。

综上,MHT 治疗能有效改善重型颅脑损伤患者 MMP-9、ICP 及脑血流动力学等指标,同时对生命体征、血气及电解质指标未见严重不良影响,是有效、安全的治疗措施。

【参考文献】

- [1] Yokobori S, Gajavelli S, Mondello S, *et al.* Neuroprotective effect of preoperatively induced mild hypothermia as determined by biomarkers and histopathological estimation in a rat subdural hematoma decompression model [J]. J Neurosurg, 2013, 118(2): 370-380.
- [2] 饶海承,于如同,高卫丰,等. 亚低温治疗对重型颅脑损伤患者预后及脑氧代谢、脑血流的影响[J]. 海南医学院学报, 2013, 19(12): 1709-1715.
- [3] 曾上飞,吴 惺,姜晓辉,等. 脑室内颅内压监测在急性重型颅脑损伤中的应用[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(10): 1844-1845.
- [4] 祝美珍,苏春寿,吴志敏,等. 清热化痰 II 号方对大鼠脑缺血再灌注损伤 MMP-2 及 MMP-9 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(2): 582-585.
- [5] 孙荣辉,徐国政. VEGF, MMP-9 在人脑胶质瘤中的表达及其意义[J]. 中国临床神经外科杂志, 2010, 15(5): 273-277.
- [6] 唐兆华,廖正步,谢延风,等. 氧糖剥夺、复氧后损伤星形胶质细胞中 MMP-9 的表达变化与意义[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(5): 387-390.
- [7] 焦海霞,王 萍,马 腾,等. 缺血再灌注损伤大鼠脑组织 MMP-2、MMP-9 动态变化与脑水肿改变[J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(11): 1193-1197.
- [8] Masaoka H. Cerebral blood flow and metabolism during mild hypothermia in patients with severe traumatic brain injury [J]. J Med Dent Sci, 2010, 57(2): 133-138.

(2014-12-03 收稿, 2015-01-10 修回)