

· 论 著 ·

体温控制对重型颅脑损伤血肿清除术后的疗效
及血清 IMA、MDA 的影响

刘 军 袁辉纯 徐立新

【摘要】目的 探讨体温控制对重型颅脑损伤(sTBI)血肿清除术后的疗效及血清缺血修饰蛋白(IMA)、丙二醛(MDA)的影响。**方法** 2012 年 3 月到 2013 年 1 月收治符合标准的 sTBI 45 例,均行开颅血肿清除术;术后根据体温控制水平分为观察组(25 例)和对照组(20 例)。观察组使用亚低温治疗仪联合冬眠药物将肛温控制在 36.0~36.4 °C,维持 7 d 后自然复温;对照组采用传统降温措施将肛温控制在 36.5~37.7 °C。采用 ELISA 法检测血清 IMA、MDA 水平。**结果** 观察组颅内压在治疗后 3 d 开始逐渐下降,7 d 明显低于对照组($P<0.05$)。术后 3 个月,观察组预后良好率(GOS 评分 4~5 分,68.0%,17/25)明显高于对照组(35.0%,7/20; $P<0.05$)。两组并发症发生率无统计学差异($P>0.05$)。两组血清 IMA 及 MDA 水平均在治疗前最高,治疗后 1~7 d 逐渐下降,治疗组较对照组下降更明显($P<0.05$)。**结论** 肛温控制在 36.0~36.4 °C 对 sTBI 颅内血肿清除术后患者有脑保护作用,其机制可能与降低血清 IMA 及 MDA 水平,减轻缺血再灌注损伤有关。

【关键词】 重型颅脑损伤;血肿清除术;缺血修饰蛋白;丙二醛;缺血-再灌注损伤;体温控制

【文章编号】 1009-153X(2016)07-0412-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743.9; R 651.1⁺

Effects of body temperature on serum levels of ischemia-modified albumin and malondialdehyde after surgery for intracranial hematomas in patients with severe traumatic brain injury

LIU Jun¹, YUAN Hui-chun², XU Li-xin². 1.Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital, Jiangsu University, Zhenjiang 212000, China; 2.Department of Neurosurgery, The First People's Hospital of Changde City, Changde 415003, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of body temperature on the serum levels of ischemia-modified albumin (IMA) and malondialdehyde (MDA) after the surgery for the intracranial hematomas in patients with severe traumatic brain injury (sTBI). **Methods** Forty-five patients with sTBI after the surgery for intracranial hematomas were divided into observed group ($n=25$) and control group ($n=20$). In observed group, mild hypothermia therapy apparatus and hibernation drugs were used to control rectal temperature at 36.0~36.4 °C for 7 days. In control group, conventional cooling methods were used to control rectal temperature at 36.5~37.7 °C. The serum levels of IMA and MDA were detected by ELISA. **Results** The intracranial pressure, which began to decline 3 days after the body temperature control, was significantly lower in observed group than control group 7 days after the body temperature control ($P<0.05$). The prognosis was significantly better in observed group than control group 3 months after the body temperature control ($P<0.05$). There was no significant difference in the complications between the two groups. The serum levels of IMA and MDA were significantly lower in observed group than control group 1, 3, 5, 7 days after the body temperature control ($P<0.05$). **Conclusions** The rectal temperature which was controlled at the range from 36.0 to 36.4 has neuroprotection in the patients with sTBI after the removal of the intracranial hematomas probably due to the decrease in the serum levels of IMA and MDA.

【Key words】 Severe traumatic brain injury; Serum levels; Ischemia-modified albumin; Malondialdehyde; Temperature control

亚低温治疗重型颅脑损伤(severe traumatic brain injury, sTBI)的疗效存在较大争议^[1-4],寒颤可能是影响其疗效的原因之一。人体发生寒颤及血管收缩的体温阈值分别为 34 °C 和 35 °C,那么将肛温控

制在 36.0 °C 左右能否减少寒颤,从而改善 sTBI 预后呢? 目前,尚不清楚。有研究发现,过低的体温对 sTBI 并为明显效果,但对实行血肿清除术治疗的 sTBI 患者有一定的疗效^[2,3]。血肿清除术类似于心脏骤停过程,那么过低的体温治疗血肿清除术后 sTBI 的机制是否与缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)有关? 本研究将 sTBI 血肿清除术后患者肛温控制在 36.0~36.4 °C,观察其疗效及对血清缺血修饰蛋白(ischemia-modified albumin, IMA)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)的影响。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2016.07.008

基金项目:湖南省卫生计生厅科研基金(B2013-147)

作者单位:212000 江苏镇江,江苏大学附属医院神经外科(刘 军);
415003 湖南,常德市第一人民医院神经外科(徐立新、袁辉纯)

通讯作者:徐立新, E-mail:xlxmd2060@hotmail.com

1 资料与方法

1.1 病例纳入标准 ①年龄 16~60 岁;②非穿透性 TBI,受伤 24 h 内行血肿清除术;③术后 12 h 内复查头颅 CT 无迟发血肿及新鲜出血;④排除手术前或术后出现双侧瞳孔散大、对光反射消失,血氧饱和度<95%,心电图重度异常或凝血功能明显异常;⑤排除伴有严重复合伤及体温<36℃;⑥无其他缺血性疾病,如急性冠状动脉综合征,脑梗死,肺栓塞,或血清白蛋白水平异常;⑦无妊娠;⑧签署知情同意书。

1.2 病例分组 2012 年 3 月到 2013 年 1 月收治符合标准 TBI 45 例,术后根据体温控制水平分为观察组(25 例)和对照组(20 例)。两组患者性别、年龄、术前 GCS 评分、受伤时间、术前体温、血肿量、血肿部位、血肿类型、术后 12 h GCS 评分、术后 12 h 体温及术后 12 h 颅内压(intracranial pressure, ICP)等比较无统计学差异($P>0.05$)。见表 1。

1.3 治疗方法 两组术后均给予维持正常血压、动脉血气、酸碱平衡、营养支持、控制惊厥,积极预防术后并发症等。对照组采用传统降温措施将肛温控制在 36.5~37.7℃。观察组术后 12 h 给予亚低温治疗仪(HGT-200Ⅲ,上海天呈科技有限公司)+冬眠 I 号药物(氯丙嗪及异丙嗪各 50 mg,哌替啶 100 mg)联合降温治疗,4~6 h 内将肛温降至 36.0~36.4℃,调整冬眠 I 号至最小剂量,维持 7 d 后开始自然复温。治疗过程中确保患者生命体征平稳。

1.4 疗效评估 ①两组患者均在血肿清除术的同时行侧脑室穿刺引流术,通过 ICP 传感器,外接 ICP 监

护仪,术后持续监测 ICP;②按 GOS 评分评估预后,1~3 分为预后不良,4~5 分为预后良好;③比较两组常见并发症发生情况。

1.5 血清 IMA、MDA 检测 两组患者均在体温控制治疗前(术后 12 h)及治疗后 1、3、5、7 d,采集清晨空腹静脉血,采用 ELISA 法测定 IMA 及 MDA 水平。严格按照 IMA 及 MDA 的 ELISA 试剂盒(上海申科生物科技有限公司)说明书操作。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,用 t 检验、方差分析;计数资料比较用 χ^2 检验; $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 ①ICP:两组 ICP 均在体温控制治疗后 1 d 达峰值,观察组治疗后 3 d 开始逐渐下降,7 d 降至(16.3±5.3)mmHg;对照组治疗后 5 d 开始缓慢下降,7 d 为(22.7±7.3)mmHg;观察组治疗后 3、5、7 d ICP 均明显低于治疗后 1 d 及对照组各相应时间点的 ICP 水平($P<0.05$;图 1)。

②GOS 评分:观察组 1 分 3 例,2 分 4 例,3 分 1 例,4 分 9 例,5 分 8 例;对照组 1 分 4 例,2 分 2 例,3 分 7 例,4 分 2 例,5 分 5 例;观察组预后良好率(68.0%,17/25)明显高于对照组(35.0%,7/20; $P<0.05$)。

③并发症:两组均无寒颤、肢体抽搐发作,均未出现脑疝、新发出血及颅内感染。观察组发生心律失常 2 例、消化道出血 1 例、肺部感染 8 例;对照组发生心律失常 1 例、消化道出血 2 例、肺部感染 6 例;两组并发症发生率无统计学差异($P>0.05$)。

2.3 两组血清 IMA、MDA 水平比较 治疗前两组血清 IMA 水平均较高;治疗后两组血清 IMA 水平逐渐下降,观察组下降更明显($P<0.05$),1、3、5、7 d 血清 IMA 水平均明显低于治疗前($P<0.05$),均明显低于对照组相应时间点 IMA 水平($P<0.05$);对照组呈缓慢下降,7 d 与治疗前无显著差异($P>0.05$)。见图 2。

治疗前两组血清 MDA 水平均较高;治疗后两组血清 MDA 水平逐渐下降,观察组下降明显,7 d 明显低于治疗前水平及对照组($P<0.05$)。见图 3。

3 讨论

sTBI 致残率、病死率高。Yokobori 等^[5]提出 TBI 后存在 IRI,主要发生在最初几小时内。sTBI 早期的 IRI 可能是继发一系列神经损伤的重要环节,那么早期控制 IRI 是否能改善 sTBI 患者的预后?

目前 IRI 尚无确切的诊断标准,神经元损伤、脑水肿是 IRI 最显著病理改变。有学者将 CT 中出现脑

表1 两组患者一般资料比较

临床资料	观察组(n=25)	对照组(n=20)
性别(男/女,例)	20/5	17/3
年龄(岁)	50.4±11.1	45.4±15.4
术前GCS评分(分)	6.1±1.2	6.1±1.4
受伤时间(h)	5.3±2.9	5.9±2.0
术前体温(℃)	36.7±0.6	36.8±0.9
术前幕上血肿量(ml)	35.8±11.5	34.8±8.9
术前幕下血肿量(ml)	11.3±2.8	12.3±3.0
血肿部位(幕上/幕下,例)	19/6	16/4
脑内血肿(例)	10	7
硬膜外血肿(例)	7	6
硬膜下血肿(例)	13	9
术后12 h GCS评分(分)	5.8±1.5	6.0±1.5
术后12 h 体温(℃)	37.6±0.7	37.5±0.9
术后12 h 颅内压(mmHg)	19.4±6.2	20.1±8.1

梗死、水肿作为其诊断标准^[6],但影像学表现滞后,不宜用于早期评估IRI。IMA是一种血清白蛋白受自由基损害后形成的产物^[7],可以反映细胞氧自由基损伤的水平和IRI的程度。IRI过程中氧化应激反应产生大量的自由基通过细胞膜的不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应直接损伤细胞膜。MDA是膜脂质过氧化反应最重要的产物,因而对MDA浓度的检测可以间接地反映脂质过氧化及氧化应激反应的水平和IRI的程度^[8]。IMA及MDA是反映IRI程度的血液指标,检测方法方便、快捷,便于早期临床应用。本研究发现,两组患者治疗前后ICP均高于正常水平,与脑细胞水肿高峰期相吻合;另外,两组患者均存在IMA、MDA,且均在治疗前达峰值,相当于颅内血肿清除术后12 h。这提示颅内血肿清除术后早期可能

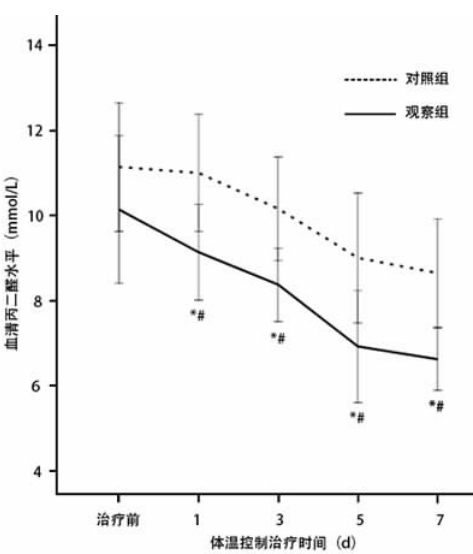


图3 两组体温控制治疗前后血清丙二醛水平比较
与治疗前相应值比,* $P<0.05$;与对照组相应值比,# $P<0.05$

存在IRI,随着时间延长,IRI作用减弱。因此推断,颅内血肿清除术后早期IRI有可能是导致或加重脑细胞水肿的原因之一,但目前尚无研究证实。

亚低温($32\sim35\text{ }^{\circ}\text{C}$)治疗sTBI的疗效尚不确定^[1-3, 9-13]。体温过低、寒颤等并发症的发生常常中断亚低温治疗。那么,将肛温控制在 $36.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 左右减少寒颤等并发症的发生,是否为治疗sTBI的最适宜温度?本研究发现,肛温控制在 $36.0\sim36.4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 可降低sTBI血肿清除术后ICP水平,改善术后3个月预后。这与Clifton等^[2]研究结果相符。观察组治疗后1 d血清IMA及MDA水平开始明显降低,提示肛温控制在 $36.0\sim36.4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 有可能抑制血肿清除术后早期IRI作用,减轻脑细胞水肿,发挥脑保护作用。

以sTBI血肿清除术后患者为研究对象,是因为血肿清除术过程类似心脏骤停。本研究结果也提示颅内血肿清除术后早期可能存在IRI作用。其机制可能与脑组织中富含有多不饱和脂肪酸、氧化代谢活性较高、抗氧化活性物质相对偏低,脑组织在缺血缺氧、创伤等情况下易于发生氧化应激、脂质过氧化反应有关。颅内血肿清除后脑组织灌注改善,氧自由基大量产生,致线粒体损伤,能量供应缺乏,细胞去极化兴奋性增强,钙离子内流,出现再灌注损伤。

综上所述,IRI可能参与sTBI的神经损伤机制,体温控制治疗可能通过抑制早期IRI从而发挥对sTBI颅内血肿清除术后的神经保护作用。本研究仅通过血清IMA及MDA水平来反映IRI,尚无影像学证据及脑脊液、脑组织活检相关指标,存在一定的局限性。

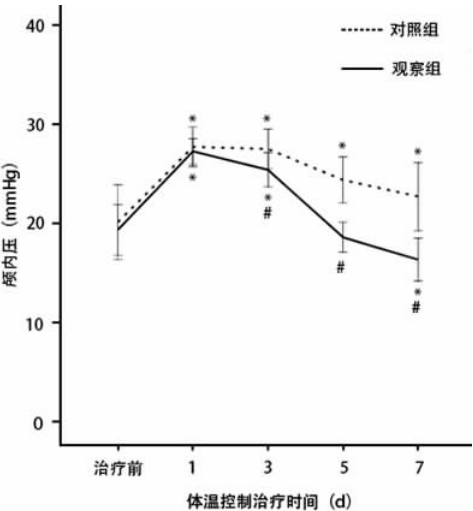


图1 两组体温控制治疗前后颅内压水平比较
与治疗前相应值比,* $P<0.05$;与对照组相应值比,# $P<0.05$

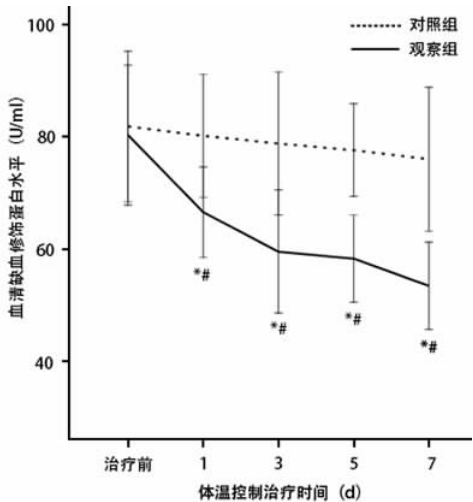


图2 两组体温控制治疗前后血清缺血修饰蛋白水平比较
与治疗前相应值比,* $P<0.05$;与对照组相应值比,# $P<0.05$

【参考文献】

[1] Lu J, Gary KW, Neimeier JP, *et al.* Randomized controlled trials in adult traumatic brain injury [J]. *Brain Inj*, 2012, 26 (13-14): 1523-1548.

[2] Clifton GL, Valadka A, Zygun D, *et al.* Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(2): 131-139.

[3] Clifton GL, Coffey CS, Fourwinds S, *et al.* Early induction of hypothermia for evacuated intracranial hematomas: a post hoc analysis of two clinical trials [J]. *J Neurosurg*, 2012, 117 (4): 714-720.

[4] Suehiro E, Koizumi H, Kunitsugu I, *et al.* Survey of brain temperature management in patients with traumatic brain injury in the Japan neurotrauma data bank [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(4): 315-320.

[5] Yokobori S, Frantzen J, Bullock R, *et al.* The use of hypothermia therapy in traumatic ischemic/reperfusional brain injury: review of the literatures [J]. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 2011, 1(4): 185-192.

[6] 宋明浩,李志祥,马文斌. 导致脑外伤后再灌注损伤的临床因素分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2012, 11(4): 254-

255.

[7] 沈鹃琴. 缺血修饰白蛋白的研究进展[J]. *浙江临床医学*, 2011, 13(1): 89-91.

[8] Ghanizadeh A, Akhondzadeh S, Hormozi M, *et al.* Glutathione-related factors and oxidative stress in autism, a review [J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19 (23): 4000-4005.

[9] 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.

[10] He Y, Fujii M, Inoue T, *et al.* Neuroprotective effects of focal brain cooling on photochemically-induced cerebral infarction in rats: analysis from a neurophysiological perspective [J]. *Brain Res*, 2013, 1497: 53-60.

[11] Jia F, Mao Q, Liang YM, *et al.* The effect of hypothermia on the expression of TIMP-3 after traumatic brain injury in rats [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(4): 387-394.

[12] 曹健锋,晋鑫,史载祥,等. 亚低温治疗创伤性脑损伤的研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2015, 14(4): 444-448.

[13] 任志文,赵冬,刘祺,等. 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[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2015, 20(7): 398-400.

(2016-03-03 收稿, 2016-04-08 修回)

(上接第410页)

[5] 陈黛琪,张铭. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血导致症状性脑血管痉挛的危险因素分析[J]. *卒中与神经疾病*, 2015, 22 (4): 243-245.

[6] 程安林,冯雷,黄成,等. Hunt-Hess IV级动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者外科治疗效果分析[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2012, 17(1): 43-45.

[7] 张建民. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血诊治热点问题及展望[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2015, 44(4): 357-360.

[8] 赵性泉. 蛛网膜下腔出血研究进展[J]. *中华医学信息导报*, 2015, 30(9): 16.

[9] Bakker NA, Veeger NJ, van Dijk JM. Clipping comparable to coiling in intracranial aneurysm [J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2015, 159: A8601.

[10] 郑鹏锋,林章雅,康德智,等. 锁孔夹闭手术治疗破裂脑动脉瘤预后的影响因素分析[J]. *中华神经医学杂志*, 2015, 14(12): 1230-1234.

[11] 李太平,娄平阳. 破裂前交通动脉瘤显微手术治疗体会

[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(10): 1244-1246.

[12] Cohen JE, Gomori JM, Spektor S, *et al.* Symptomatic ethmoidal dural arteriovenous fistula with a draining varix mimicking a ruptured anterior communicating artery aneurysm [J]. *Isr Med Assoc J*, 2015, 17(8): 520-521.

[13] 梁明礼,何海勇,秦峰,等. 颅内动脉瘤破裂并颅内血肿形成的早期显微外科手术治疗[J]. *中华神经医学杂志*, 2015, 14(6): 572-575.

[14] 吕岩松. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后慢性脑积水形成的相关因素分析[J]. *中国现代医生*, 2015, 53(17): 29-31.

[15] 吴志敏,李俊. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后慢性脑积水的诊治[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2011, 16(12): 723-724, 768.

[16] 彭四维,漆松涛,冯文峰,等. 脑池及脑池积血在动脉瘤性蛛网膜下腔出血后急性脑积水发生中的作用[J]. *中华神经外科杂志*, 2015, 31(7): 697-701.

(2016-03-11 收稿, 2016-05-10 修回)