维普资讯 http://www.cqvip.com

104-106,49 颅脑损伤、颅内高压、亚低温疗法

文章编号：0253-3626（2000）01-0104-03

41

亚低温对颅脑损伤后颅内高压的治疗

晏怡 综述 唐文渊 审校
（重庆医科大学临床学院神经外科 400016）

R651.150.6
R742.890.5

中国图书分类法分类号：R651.15；R454.5 文献标识码：A 收稿日期：1998-10-19

颅脑损伤，特别是急性颅脑损伤，颅内高压是其主要的并发症，也是主要的死亡原因。因此，控制急性颅脑损伤后颅内高压，是治疗颅脑损伤，减轻继发性脑损害，防止脑疝形成的重要手段。临床上常用于降颅压治疗的方法包括高渗性脱水剂、利尿剂、肾上腺皮质激素以及某些减少脑脊液分泌的药物，有效但均有一定的副作用。近年来国内外学者关于亚低温的研究较为迅速，亚低温治疗颅脑损伤后颅内高压，无论在实验研究还是在临床研究中均取得良好的效果。本文对此作一综述，讨论亚低温对颅脑损伤后颅内高压的疗效及机制。

1 疗 效

自90年代以来，国内外大量实验和临床研究发现，急性颅脑损伤后早期开始亚低温治疗，能显著降低脑损伤后颅内高压，有助于患者渡过脑损伤后脑水肿期，这对于减少继发性脑损害，防止脑疝形成，提高重型颅脑损伤的生存率等方面都有明显的作用。

1993年，Pomeranz等[1]采用犬的颅内硬膜外球囊充气造成颅内高压模型，研究结果发现，正常脑温(37℃)实验犬脑室内压力达到20mmHg或更高平均需2.9h(2~4h)：伤后立即使用31~35℃低温治疗的颅内高压动物达到同样的脑室内压力需用14.8h(5~30h)。他们还观察了肉眼所见的脑损害病灶体积，在正常脑温组体积为2584±1890mm^3，而低温组为765±611mm^3。结果充分表明，伤后早期亚低温治疗能有效地防止继发性颅内压增高。且能明显减轻脑损害程度和范围。

1993年，Marion等[2]将40例重型闭合性颅脑损伤的病人(格拉斯哥昏迷评分(GCS)≤7)随机分为两组，实验组用低温毯和冰生理盐水胃肠灌洗降温。临床结果表明，32~33℃低温治疗能显著降低颅内压(ICP)(40%)，且复温后无明显反跳现象。1993年，Shiozaki等[3]将33例重型颅脑损伤后难治性颅内高压的患者(GCS≤8、ICP≤20mmHg)随机分成两组，在伤后8h内分别给予常规治疗或亚低温治疗。结果表明，34℃亚低温治疗能显著降低伤后颅内高压(平均下降1.4kPa)；同时，亚低温还能显著提高重型颅脑损伤患者的生存率，正常脑温组生存率为18%，而低温组生存率为50%。1996年，Metc等[4]研究了10个严重闭合性颅脑损伤的病人(GCS≤7)，伤后早期使用32.5~33.5℃的低温治疗24h，且不使用其它常规降颅压治疗。结果表明，低温治疗早期、中期和复温后颅内压均较治疗前显著降低，且复温后无反跳现象。1997年，江基尧等[5]也报告，将46例重型颅脑损患者(GCS≤8)随机分为两组，22例采用34~35℃亚低温治疗，24例未经亚低温治疗作对照。结果表明，亚低温组和对照组伤后第二天颅内压分别为(3.95±0.3) kPa 和(4.04±0.4) kPa；伤后第七天亚低温组和对照组颅内压分别为 (2.52±0.2) kPa 和 (3.75±0.3) kPa (P<0.01)；并能显著降低患者的死亡率，低温组为27.3%，对照组为58.3%。1998年，Tateishi等[6]也有类似报道。

2 机 制

颅脑损伤后颅内高压的原因主要包括：脑损伤的原发疾病继续发展；脑损伤后脑水肿，包括细胞毒性脑水肿和血管源性脑水肿；脑损伤后血管自主调节功能下降，脑血流量急剧增加；伤后一过性的高血压反应。其中脑水肿是产生颅内高压的主要原因。因此，亚低温治疗脑损伤后颅内高压的机制包

作者介绍：晏怡(1971-06出生)，男，住院医师，硕士

维普资讯 http://www.cqvip.com

括以下几个方面。

2.1 代谢水平

亚低温对脑代谢影响的研究较早，从50年代以来即有这方面的报道。1955年，Rosomoff等[7]测定了使用低温处理的无脑外伤的犬的脑耗氧量(CMRO2)，发现脑耗氧量随体温的变化而变化。1989年，Frewen[8]发现30℃亚低温治疗能显著降低猫CMRO2。1993年，Shiozaki等[3]对16例重型颅脑损伤患者采用34℃低温治疗，结果发现亚低温治疗能显著降低颅脑损伤后脑组织氧耗量、脑血流量，增加脑灌注压。1996年，Metc[4]等的研究表明，亚低温治疗能显著降低脑组织氧耗量，且对脑血流量无明显影响。脑损伤后，由于原发或继发性损害，使颅内压升高到一定程度，将引起静脉回流受阻，脑灌注压下降。一方面，回流受阻，使颅腔对于高颅压的代偿能力减弱；另一方面，脑细胞缺血缺氧，加重细胞毒性脑水肿，使颅内压进一步增高，形成恶性循环。亚低温治疗能在维持正常脑血流量的同时，降低脑组织氧耗量，使脑血流量不致因脑血管调节功能障碍而急剧增加，亦使脑供氧得到再分配，减轻损伤脑组织缺氧代谢率，降低细胞毒性脑水肿，明显降低颅内压。

2.2 细胞水平

从细胞水平来看，亚低温治疗脑损伤后颅内压增高主要有下面两方面的机理：

2.2.1 保护血脑屏障，减轻血管源性脑水肿。1992年，Jiang等[9]将实验性颅脑外伤的大鼠随机分为两组，采用免疫组化技术分别测定其大脑半球、丘脑、海马中的IgG含量(IgG含量与脑血管通透性有关)以了解血脑屏障的完整程度。实验结果表明，30℃低温组的IgG含量明显低于正常体温组。在1990年.Dietrich等[10]研究了30℃、33℃、36℃、39℃脑温对脑缺血动物血脑屏障的影响，结果发现，36~39℃脑缺血动物血屏障破坏明显，细胞外间隙为250A°~380A°，而30~33℃低温下脑缺血后血脑屏障则完全正常，细胞外间隙170A°~210A°(正常为150A°~200 A°)。亚低温治疗能显著降低血脑屏障通透性，使血管外渗的水肿液减少，阻止血管源性脑水肿的发生和发展，这对于控制颅脑损伤后脑水肿、降低颅内压有明显的治疗作用。

2.2.2 亚低温治疗能显著减轻颅脑损伤后脑组织局部炎症反应。1994年，Dietrech等[11]采用鼠的液压颅脑外伤模型，研究结果发现，30℃低温治疗组皮质挫伤灶范围明显小于正常体温组，前者为0.50±0.14mm^3，后者为2.14±0.71mm^3。1995年，Gross等[12]研究表明，32℃亚低温治疗能显著减轻颅脑损伤后脑组织局部炎症反应，并能提高局部神经生长因子的含量。1996年，Mansfield等[13]也发现，32℃亚低温能明显减小脑损伤后的损伤灶，减轻病灶损害程度。显然，颅脑损伤后局部脑组织挫伤灶的炎性反应，将加重脑细胞损伤的程度，同时也会破坏血脑屏障，增加局部血管通透性，加重细胞毒性脑水肿和血管源性脑水肿。亚低温治疗正是通过减轻局部炎性反应，减少脑组织损伤病灶的大小，而减轻两种脑水肿的程度，从而降低颅内压，以防止进一步脑损伤，形成恶性循环。

2.3 细胞分子水平

进入八十年代末期，医学生物学界的研究进入分子水平，亚低温治疗颅脑外伤的机制也深入到细胞分子水平，使我们能更深入地了解亚低温对颅脑损伤后颅内高压治疗的机理。

1987年，Busto等[14]报道大鼠局灶性脑缺血20min模型中脑温维持于36℃时，缺血后纹状体组织中谷氨酸(Glu)浓度较缺血前升高6~10倍；而维持于33℃和30℃脑温组的动物Glu浓度并无明显升高。1994年，Illievich等[15]在兔全脑缺血10min模型中也发现亚低温对Glu释放的抑制，在脑温为32℃、28℃、22℃均可抑制Glu的释放，以32℃脑温为最佳。1995年，Globus等[16]研究发现同样的结果。兴奋性氨基酸(EAA)包括谷氨酸等.原是正常的神经递质.不是神经毒素.在颅脑损伤、脑缺血后，EAA一方面释放增多，一方面摄取减少，以致在突触后间隙积聚，使其相应受体的闸门开放，Ca^{2+}、Na^{+}等大量进入神经元而造成损害，产生细胞内水肿，加重颅内压增高。而低温治疗可抑制维持神经内内稳态所需的能量消耗而起脑保护作用，一方面保护脑细胞功能，一方面减轻细胞内水肿，降低由此而引起的颅内高压。

亚低温治疗还能显著抑制颅脑损伤后脑脊液中乙酰胆碱含量，减轻乙酰胆碱的毒性作用。Lveth等

维普资讯 http://www.cqvip.com

[17]研究发现30℃低温能有效降低实验性颅脑外伤后脑脊液中乙酰胆碱含量。另外，亚低温治疗还能明显降低脑损伤后脑组织多巴胺、去甲肾上腺素和5-羟色胺等物质的生成和释放[14,18,19]。减轻这些毒性产物对神经细胞的毒性作用，亦可减轻这些物质所导致的脑损伤后反射性血压升高而造成的继发性损害，有助于抑制颅内高压的恶性循环。

在能量代谢方面，亚低温治疗能显著降低外伤后脑组织乳酸堆积，提高ATP含量和腺苷酸激酶的活性。脑损伤后脑组织代谢紊乱，使糖的有氧代谢变为无氧代谢，导致脑组织及脑脊液中乳酸大量堆积，引起酸中毒，影响脑细胞膜通透性增加，同时导致细胞内外渗透压失衡，加重细胞水肿。1996年，Metc等[4]重点研究了低温对脑损伤后脑代谢的影响，发现低温治疗前患者脑组织乳酸代谢率-9.4(-23.4~-5.4)μmol/100g/min，而32.5~33℃亚低温治疗24h、72h以及复温后乳酸代谢率均显著低于治疗前，分别为-2.6(-4.6~-0.3)、-4.2(-5.4~-0.5)、-4.6(-5.7~-3.6)μmol/100g/min。(正常值为-6μmol/100g/min)。结果表明，亚低温(32.5~33℃)有显著降低脑组织乳酸堆积的作用，这在一定程度上减轻了脑细胞代谢障碍，改善了脑细胞酸中毒，使Na^+和水分在脑细胞内的潴留得到改善，有助于缓解细胞毒性脑水肿，降低颅内压。1987年，Busto等[14]曾观察了在低温下脑缺血损伤后ATP的含量，结果发现亚低温能明显提高脑组织中ATP含量。这同代谢水平上亚低温降低脑氧耗量，提高利用率的研究结果是一致的。脑损伤后，伴随出现的能量代谢障碍使腺苷酸激酶活性降低，脑组织ATP含量减少，存在于细胞膜上的Na^+-K^+-ATP酶(Na^+泵)、Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATP酶(Ca^{2+}泵)因缺乏能量而不能有效工作，使Na^+与水分大量涌入细胞内，同时Ca^{2+}离子内流，破坏细胞膜稳定性，使受损细胞内酶系统遭到破坏，加重细胞内水肿，引起颅内压增高。由于亚低温能够显著升高脑组织中ATP含量，改善Na^+泵、Ca^{2+}泵的功能，因此有减轻脑水肿，降低颅内压的作用。

目前，亚低温治疗颅脑损伤的研究进展迅速，其机理也逐渐深入。亚低温对颅脑损伤后颅内高压的控制证明是有效的，但尚不能完全取代常规降颅压治疗。其机制主要是通过控制脑损伤后造成脑水肿的多种因素，对此实验与临床研究已取得了一定的理论依据，为进一步的研究打下了基础。

参 考 文 献

[1] Pomeranz S, Safar P, Radovsky A, et al. The effect of suscitative moderate hypothermia following epidural brain compression on cerebral damage in a canine outcome model [J]. J Neurosurg, 1993; 79: 241~251.

[2] Marion DW, Ovrist WD, Carlier PM, et al. The use of moderate therapeutic hypothermia for patients with severe head injuries: a preliminary report [J]. J Neuosurg, 1993; 79: 352~362.

[3] Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, et al. Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe brain injury [J]. J Neurotrauma, 1993; 10: 263~268.

[4] Metc C, Holzschuh M, Bein T, et al. Moderate hypothermia in patients with severe head injury: cerebral and extracerebral effects [J]. J Neurosury, 1996; 85: 533~541.

[5] 江基尧，朱 诚，卢亦成，等。亚低温治疗重型颅脑损伤的临床疗效[J]. 中华创伤杂志, 1997; 13: 13~15

[6] Tateishi A, Soejima Y, Taira Y, et al. Feasibility of the titration method of mild hypothermia in severely head-injured patients with intracranial hypertension [J]. Neurosurgery, 1998; 42: 1065~1069

[7] Rosomoff HL, Gilbert R. Brain volume and cerebrospinal fluid pressure during hypothermia [J]. Am J Physiol, 1955; 183: 19~22

[8] Frewen TC, Sumabat WO, Han V, et al. Effects of hyperventilation, hypothermia, and altered blood vescosity on cerebral blood flow, cross-brain oxygen extraction, and cerebral metabolic rate for oxygen in cats [J]. Crit Care Med, 1989; 17: 482~497

[9] Jiang JY, Lyeth BG, Kapasi MZ, et al.Moderate hypothermia reduces blood-brain-barrier disruption following traumatic brain injury in the rats [J]. Acta Neuropathol Bert, 1992; 84: 495~501

[10] Dietrich WD, Busto BS, Halley M, et al. The inportance of brain temperature in alterations of the blood brain barrier following cerebral ischemia [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 1990; 49: 486~497.

[11] Dietrich WD, Alonso O, Busto R, et al. Post-traumatic brain hypothermia reduces histopathological damage following comcussive brain injury in the rat [J]. Acta Neuropathol Bert, 1994 87: 250~258

[12] Gross JR, Styren SD, Miller PD, et al. Hypothermia attenuates the normal increase in interleukin 1 beta RNA and nerve growth factor following traumatic brain injury in the rat [J]. J Neurotrauma, 1995; 12: 159~167

(下转第49页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

血清TNF-α水平升高的原因有待进一步探讨。

3.2 TEC的主要功能是合成甲状腺球蛋白(Tg)，过氧化酶(Tpo)及分泌甲状腺激素。通过培养人、动物TEC及FRTL-5细胞株发现，TNF-α等细胞因子能可逆性地抑制TEC合成Tg，Tpo，并减少T_3、T_4的释放[4]。本研究发现，GD患者的血清TNF-α水平与FT_3、FT_4，TGAB，TMAB水平均无关，与刘超[2]报道一致。张建德[5]报道却认为有一定的关系。本文还发现GD 131I治疗前、后血清TNF-α水平无明显差异。刘超[2]、Celik[6]也认为TNF-α水平与GD的控制无关，不论病情缓解与否，其外周血浓度持续升高，表明“功能缓解”与“免疫缓解”的不同步性，且提示GD TNF异常并非缘于甲状腺激素的升高或降低。GD患者血清TNF-α水平与其TGAB，TMAB无关，说明其自身免疫反应的多样性、复杂性。

3.3 考虑到GD患者从出现甲亢征象到症状明显而首诊一般在病程的3～6月。因此以病程≤半年作为一时间段组。结果病程较短时（≤6月)其血清TNF-α水平较对照组无明显差别；病程较长时（>6月）却有明显升高，但以后不因病程延长而有进一步升高。本文还发现GD患者甲状腺较小时血清TNF-α水平与对照组无明显差别，当甲状腺肿大明显时其TNF-α水平升高显著，且甲状腺越大TNF-α水平越高。表明疾病早期或甲状腺肿大不明显时其血清TNF-α水平无明显异常。有研究认为TNF-α能可逆性抑制TEC释放T_3,T_4，抑制TSH的促生长效应[7]。因此，患者血清TNF-α水平升高可能是GD的结果，是一种保护性反应。

3.4 有人认为[4]细胞因子对TEC摄碘率具有显著的调节作用，但TNF-α对人TEC摄碘率无明显作用。本研究表明GD血清TNF-α水平与其摄碘率无关；GD经^{131}I治疗后不同效果组间，其治疗前血清TNF-α水平无明显差别。因^{131}I治疗的效果与患者的摄碘率和对碘的敏感性有显著关系，由此表明，血清TNF-α水平与患者对碘的敏感性无关。希望进一步研究，以找到一个能反映患者对碘的敏感性的客观指标，指导用药，减少甲低发生率，提高治愈率。

总之，TNF-α等细胞因子对甲状腺具有复杂的调节作用，它是了解甲状腺与免疫网络相互关系的良好窗口。

参 考 文 献

[1] 蔡东升，等. 国外医学.内分泌分册.1997;17(1):7

[2] 刘 超，等. 江苏医药.1996;22(9):595

[3] Palchke R，et al. J Clin Endocrinol Metal.1993;76:97

[4]. Kraiem Z，et al.J Clin Endocrinol Metal.1990;71:817

[5] 张建德，等. 中华医学杂志.1997;77(5):378

[6] Celik I，et al.Eur J Endocrinol.1995;132:668

[7] Patwardham N，et al. Surgery.1991;110:972

(上接第106页)

[13] Mansfield RT, Schiding JK, Hamilton RL, et al. Effects of hypothermia on traumatic brain injury in immature rats [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1996; 16: 244~252

[14] Busto R, Dietrich WD, Globus MY, et al. Small differences in intraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1987; 7: 729~738

[15] Illievich UM, Zornow MH, Choi KT, et al. Effects of hypothermic metabolic suppression on hippocampal glutamate concentrations after transient global cerebral ischemia [J]. Anesth Analg, 1994; 78(5): 905~911

[16] Globus My, Alonso O, Dietrich WD, et al. Glutamate release and free radical production following brain injury: effects of posttraumatic hypothermia [J]. J Neurochem, 1995; 65: 1704~1711

[17] Lyeth BG, Jiang JY, Robinson SE, et al. Hypothermia blunts acetylcholine increase in CSF of traumatically brain injured rats [J]. Mol Chem Neuropathol, 1993; 18: 247~256

[18] Busto R, Globus My, Dietrich WD, et al. Effects of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain [J]. Stroke, 1989; 20: 904~910

[19] Hayes RL, Jenkins LW, Lyeth BG, et al. Neurotransmitter-mediated mechanisms of traumatic brain injury: acetylcholine and excitatory amino acids [J]. J Neurotrauma, 1992; 9(S): 173~187