

• 论著 •

亚低温治疗在脑复苏中的应用及影响预后因素分析

王国兴 谢苗荣 刘凤奎 王振洲

【摘要】 目的 探讨影响心肺复苏(CPR)术后亚低温治疗患者预后的因素及动态脑电波监测对预后的价值。方法 对 42 例循环稳定的 CPR 术后患者在全身治疗的基础上进行亚低温治疗,体温(颈静脉球温度)控制在 31~34 ℃,维持 3~6 d 后复温。治疗期间行各项常规检查,同时监测脑电波并进行 Hockday 分级,对于存活 3 个月者通过格拉斯哥预后评分(GOS)评估神经系统功能。结果 良好转归组(包括恢复良好、中度残疾,19 例)与不良转归组(包括严重残疾、植物状态、死亡,23 例)间停跳后至开始 CPR 时间及复苏后格拉斯哥昏迷评分(GCS)、血中剩余碱、乳酸浓度均存在不同程度差异[停跳后至开始 CPR 时间(min):4.11±1.80 比 13.08±11.37, GCS(分):5.48±1.32 比 4.13±1.61, 剩余碱(mmol/L):-10.27±6.23 比 -13.18±7.29, 乳酸(mmol/L):6.82±3.12 比 8.47±4.14, $P<0.05$ 或 $P<0.01$];37 例患者行动态脑电波监测, Hockday 分级 I 级与 II 级间的良好预后率比较差异有统计学意义[85.7%(12/14)比 37.5%(3/8), $P<0.05$]。结论 停跳后至开始 CPR 时间及复苏后 GCS、血中剩余碱、乳酸浓度有助于判定亚低温治疗后患者的预后;脑电波监测对判定亚低温治疗后患者神经功能转归有较大帮助。

【关键词】 亚低温; 脑复苏; 预后; 脑电波

Mild hypothermia therapy for brain recovery after cardiopulmonary resuscitation and analysis of prognostic factors WANG Guo-xing, XIE Miao-rong, LIU Feng-kui, WANG Zhen-zhou. Beijing Friendship Hospital, Capital University of Medical Science, Beijing 100050, China
Corresponding author: XIE Miao-rong, Email: xiemiao27@126.com

【Abstract】 Objective To explore the prognostic factors of mild hypothermia therapy in patients after cardiopulmonary resuscitation (CPR) and the prognostic value of the active electroencephalogram (AEEG). **Methods** Mild hypothermia therapy was applied in 42 patients after CRP whose circulation was stable on the basis of systemic treatment. Body temperature (jugular bulb temperature) was controlled at 31 - 34 ℃ for 3 - 6 days before rewarming. During treatment, routine examinations were made, and electroencephalogram was monitored and Hockday grade was estimated. Glasgow outcome scale (GOS) was used to evaluate the nervous system function of patients who survived for 3 months. **Results** There were varying degrees of difference between the good prognosis group (good recovery, moderate disability, $n=19$) and the poor outcome group (severe disability, vegetative state, death, $n=23$) in the time of CPR after cardiac arrest (minutes: 4.11±1.80 vs. 13.08±11.37), Glasgow coma scale (GCS) after the recovery (5.48±1.32 vs. 4.13±1.61), blood base excess (mmol/L: -10.27±6.23 vs. -13.18±7.29) and lactate concentration (mmol/L: 6.82±3.12 vs. 8.47±4.14, $P<0.05$ or $P<0.01$). There were significant differences between Hockday stage I and II in the rates of good prognosis in 37 patients who underwent the AEEG monitoring [85.7% (12/14) vs. 37.5% (3/8), $P<0.05$]. **Conclusion** The duration between CPR and cardiac arrest, GCS after resuscitation, blood base excess and lactate concentration can help determine the prognosis of patients after mild hypothermia therapy; electroencephalogram monitor is a helpful measure to determine the neurological outcome of patients after mild hypothermia therapy.

【Key words】 Mild hypothermia; Cerebral resuscitation; Prognosis; Electroencephalogram

低温对脑神经细胞的保护作用已被大量动物实验所证实,在临床上已作为心肺复苏(CPR)术后缺氧性脑病的辅助治疗。近 20 年来通过将体温降低 2~5 ℃,并维持一定时间的亚低温治疗在基础医学领域进行了广泛的研究,在临床上也有探索性应用。本研究中通过总结 42 例亚低温治疗的病例资料,探

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.10.009

基金项目:北京-东京友好城市文化交流资金支持项目;首都医学发展科研基金资助项目(2002-1007)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院急诊科

通信作者:谢苗荣,Email:xiemiao27@126.com

讨影响其预后的因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选自在东京都立广尾医院工作期间 3 年收治的 CPR 术后进行亚低温治疗者共 42 例,其中男 27 例,女 15 例;平均年龄(48.4±5.3)岁。患者均为猝死后行 CPR 术,恢复自主循环且血流动力学稳定者。

1.2 方法:于患者入院后 4~6 h 进行低温导入,采用覆盖冰毯、头枕冰帽降温,维持体温(颈静脉球温度)31~34 ℃。在治疗期间常规应用机械通气,有创

循环监测,并视患者情况应用镇静及麻醉药物,常规补液、抗炎、营养支持治疗,积极处理并发症,有条件者行动态脑电波监测。维持亚低温 3~6 d 后采取缓慢复温方式复温(0.1 °C/h),直至恢复正常体温。其后常规撤除呼吸机并进行康复训练,3 个月后随访,以格拉斯哥预后评分(GOS)评估神经系统功能。

1.3 观察项目:①治疗期间的血常规、生化、血气分析等常规检查指标;②用格拉斯哥昏迷评分(GCS)和 GOS 评估神经系统功能;③脑电波评估预后;④行颈内静脉穿刺,通过监测颈静脉球温度观察体温变化。急性期采用 GCS,慢性期采用 GOS。复苏后 3 个月随访评估神经功能^[1],按患者预后分为良好转归和不良转归两组,良好转归包括恢复良好、中度残疾,不良转归包括严重残疾、植物状态、死亡。

1.4 脑电波评估预后判定标准:采用 Hockday 分级法:Ⅰ级为正常,包括 α 节律或 α 波占优势伴少量 θ 波。Ⅱ级为轻度异常,包括 θ 波占优势伴少量 α 波; θ 波占优势伴少量 δ 波。Ⅲ级为中度异常,包括 θ 波占优势伴较多 δ 波和(或) δ 波间以 θ 波和少量 α 波;弥漫性 δ 波。Ⅳ级为重度异常,包括弥漫性 δ 波伴短暂等电位活动期;某些导联有散在 δ 波,其余导联无脑电活动。Ⅴ级为极重度异常,包括近于平坦波形;无脑电活动。

1.5 统计学分析:使用 SPSS 8.0 统计软件,计量数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者猝死病因:心律失常 10 例,冠心病、心肌梗死 7 例,心肌病 3 例,心功能不全 2 例,慢性气管炎 2 例,窒息 5 例,溺水 5 例,自缢 3 例,消化道出血 2 例,交通意外 1 例,电击伤 1 例,海洛因中毒 1 例。

2.2 患者转归(表 1):根据 GOS 分级,良好转归者占全部患者的 45.2%(19/42)。其中 37 例患者行脑电波监测,根据 Hockday 脑电波分级^[2],Ⅰ级与Ⅲ级的良好预后率比较差异有统计学意义[85.7%

(12/14)比 37.5%(3/8), $P<0.05$];脑电图Ⅴ级者中无存活。

表 1 37 例 CPR 术后亚低温治疗患者预后结果

预后	GOS 分级 例数(例(%))	Hockday 脑电波分级(例)				
		Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅳ级	Ⅴ级	
良好转归	恢复良好	12(32.4)	10	2	0	0
	中度残疾	3(8.1)	2	1	0	0
不良转归	严重残疾	6(16.2)	2	4	0	0
	植物状态	4(10.8)	0	1	3	0
	死亡	12(32.4)	0	0	4	8

注:CPR:心肺复苏,GOS:格拉斯哥预后评分

2.3 影响 CPR 术后患者转归的因素(表 2):良好转归组患者停跳后至开始 CPR 时间较不良转归组显著缩短($P<0.01$),提示开始 CPR 时间为影响预后的重要因素。同时两组患者复苏后 GCS 评分、血中剩余碱和乳酸浓度比较差异也均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

3 讨论

目前普遍的观点认为,除因直接外力或缺氧造成的第一次脑损伤外,还存在由于儿茶酚胺过度释放、细胞内钙超载、兴奋性氨基酸释放、氧自由基形成等多种因素造成的二次脑损伤,该损伤可通过将体温降至 28~32 °C 并维持一定时间的亚低温治疗逆转。鉴于缺氧性脑病的病理生理改变为多重因素所致,很多研究从不同角度验证了亚低温对脑细胞的保护作用机制:①抑制儿茶酚胺过度分泌,减少由于过度分泌而造成的全身循环状态改变及伴发的脑低氧血症及颅内热滞留。②抑制二次损伤发生及促进因子,如游离自由基的产生,细胞膜的脂质过氧化^[3], α -酮酸的增加,谷氨酸的释放^[4],脑血管通透性的增加^[5],神经细胞突触的活动^[4],抑制 N-甲基-D-天门冬氨酸受体 1(NMDAR1)mRNA,减轻脑水肿^[6]等。③抑制细胞内 Ca^{2+} 增加^[7],通过对脑内酶活性的抑制,降低脑内氧及糖的代谢,以提高脑对缺血的耐受性。④抑制脑温上升^[4],降低脑氧耗。⑤抑制

表 2 影响 CPR 术后亚低温治疗患者转归的因素($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	停跳后至开始 CPR 时间(min)	CPR 持续时间 (min)	复苏后体温 (°C)	复苏后瞳孔 (mm)	复苏后 GCS (分)
良好转归组	19	4.11±1.80	21.63±9.71	34.51±2.63	3.47±2.63	5.48±1.32
不良转归组	23	13.08±11.37*	24.52±10.75	35.05±1.57	2.95±0.97	4.13±1.61 ^b

组别	例数	复苏后 pH 值	复苏后血中剩余碱 (mmol/L)	复苏后血乳酸 (mmol/L)	亚低温维持 温度(°C)	亚低温维持 时间(d)
良好转归组	19	7.12±0.37	-10.27±6.23	6.82±3.12	32.63±0.88	4.17±0.89
不良转归组	23	7.08±0.94	-13.18±7.29 ^b	8.47±4.14 ^b	33.83±0.63	3.94±0.62

注:CPR:心肺复苏,GCS:格拉斯哥昏迷评分;与良好转归组比较,* $P<0.01$,^b $P<0.05$

脑内多巴胺释放及自由基对多巴胺 A10 神经系的选择性损伤,防止发生智力及清醒障碍^[8-9]。⑥抑制神经元凋亡^[10-11]。

尽管动物实验证明亚低温治疗可明显保护脑神经细胞免受二次损伤打击,且有利于神经细胞恢复。但由于人体在低温状态下会出现免疫功能降低、凝血功能异常、心排量下降、心电活动紊乱等并发症,故对缺氧性脑病患者采用上述治疗在学术界尚存在争议。自 20 世纪 90 年代亚低温疗法在临床中处于探索阶段,其有效率各家报道不尽相同,但都倾向于可明显改善预后。综合各方面资料,上述治疗尚缺乏大规模临床试验验证。其中 Clifton 等^[12]曾在 2001 年于 *N Engl J Med* 发表文章,称轻度低体温(33℃、48 h)对闭合性颅脑损伤患者预后无明显改善,且该类患者在住院天数和并发症方面都较常规治疗组多。而 2002 年 2 月 *N Engl J Med* 同时发表了欧洲和澳大利亚两个多中心的随机、前瞻研究结果,称亚低温组较常温治疗组有良好的神经系统转归,为亚低温治疗提供了有力的临床证据^[13-14]。因此,在 2003 年国际复苏联盟(ILCOR)发表的复苏指南中指出,对院前致心搏骤停复苏成人患者如无意识,应使患者处于亚低温状态 12~24 h,体温控制在 32~34℃;对院前非心室纤颤性猝死或院内猝死患者进行类似治疗可能有益(推荐级别 I b)。国内也对该疗法进行了较多的研究,但多侧重于基础理论方面,临床资料主要针对重症颅脑损伤^[15-16],对 CPR 术后缺氧性脑病的亚低温治疗临床报道尚少。王岚等^[17]曾报告亚低温联合中药生脉注射液治疗复苏后缺氧性脑病获得良好预后。但由于临床病例数太少,其影响疗效的机制还有待于进一步扩大样本数进行研究。

由于亚低温治疗需要有创体温监测、循环监测、机械通气、胃肠外营养支持等重症监护病房(ICU)综合诊疗手段,且并发症较多,故其开展受限,病例的选择及预后的影响因素就显得尤为重要。本研究中对 42 例 CPR 术后患者的临床资料进行分析后发现,不同预后组间停跳后至开始至 CPR 时间及复苏后 GCS、血中剩余碱、乳酸浓度存在显著差异。越快开始 CPR,脑缺血、缺氧的时间就越短,脑损伤相对较轻;GCS 评分越高,神经损伤就越小;血中剩余碱、乳酸是代谢性酸中毒的指标,说明酸中毒可能在脑缺氧损伤中起重要作用,故在复苏早期应及早纠正酸碱失衡。

脑电波的变化主要受脑神经元代谢的影响,频

率变慢反映皮质功能抑制或脑神经细胞代谢受损,脑功能损害。意识障碍的患者脑电波一般为慢波活动,如有 α 波存在,意识障碍多为嗜睡,如 α 波消失,意识障碍程度加深;在 δ 活动为主的患者中,意识状态多为深昏迷;出现弥漫性 δ 波或脑电静息是预后不良的可靠指标。本组患者通过随访发现,预后良好者脑电波 Hockday 分级以 I 级为主,而 IV 级以上者均预后不良,提示动态脑电波监测可作为评估复苏患者神经系统预后的可靠指标。

综上所述,本研究中通过总结 42 例亚低温治疗的病例资料,考虑停跳后至开始 CPR 时间及复苏后 GCS 评分、血中剩余碱和乳酸浓度以及动态脑电波监测指标可作为评估亚低温治疗的预后指标。但上述指标能否用于常温复苏时尚需进一步观察。

参考文献

- [1] 陈清棠. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准. 中华神经科杂志, 1996, 29: 381-382.
- [2] Hockday JM, Potts F, Epstein E, et al. Electroencephalographic changes in acute cerebral anoxia from cardiac or respiratory arrest. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1965, 18: 575-586.
- [3] Busto R, Globus MY, Dietrich WD, et al. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 1989, 20: 904-910.
- [4] 林成之. 腦低温療法の成否を決定する技術的な問題點と對策//片岡喜由, 林成之. 腦低温療法の基礎と臨床. 東京: 結合醫學社, 1998: 95-108.
- [5] 林成之. 腦組織温度と腦保護集中治療法. 集中治療, 1994, 7: 267-274.
- [6] 孙志扬, 李光, 孙庆文, 等. 亚低温对心肺复苏大鼠大脑海马神经元内 N-甲基-D-天门冬氨酸受体 1 表达的影响. *中国危重病急救医学*, 2006, 18: 275-277.
- [7] Kristián T, Katsura K, Siesjö BK. The influence of moderate hypothermia on cellular calcium uptake in complete ischaemia: implication for the excitotoxic hypothesis. *Acta Physiol Scand*, 1992, 146: 531-532.
- [8] Hayashi N, Dietrich DW. *Brain hypothermia treatment*. New York: Springer-Verlag, 2003.
- [9] Hayasi N, Kinoshita K, Shibuya T, et al. The prevention of cerebral thermo-pooling, damage of A10 nervous system, and free radical reactions by control of brain tissue temperature in severely brain injured patients//Teelken K. *Neurochemistry*. New York: Plenum Press, 1997: 97-103.
- [10] Maier CM, Ahern K, Cheng ML, et al. Optimal depth and duration of mild hypothermia in a focal model of transient cerebral ischemia: effects on neurologic outcome, infarct size, apoptosis, and inflammation. *Stroke*, 1998, 29: 2171-2180.
- [11] Kamme F, Wieloch T. The effect of hypothermia on protein synthesis and the expression of immediate early genes following transient cerebral ischemia. *Adv Neurol*, 1996, 71: 199-206.
- [12] Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med*,

2001,344:556-563.

[13] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*, 2002, 346: 557-563.

[14] Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*, 2002, 346: 549-556.

[15] 谭翱. 重型颅脑损伤的治疗进展. *中国危重病急救医学*, 2006,

18:317-319.

[16] 江基尧, 方乃成, 张建平, 等. 亚低温治疗重型颅脑损伤前瞻性临床多中心对照研究. *上海第二医科大学学报*, 2005, 25: 270-272, 314.

[17] 王岚, 马国营, 王璞, 等. 亚低温联合生脉注射液在心肺脑复苏中的应用. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13: 222-224.

(收稿日期: 2009-08-29)

(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

脑脊液置换联合椎管内注射尿激酶和地塞米松防治蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛疗效观察

耿黎明 马飞 于向明 苗今乐 郑能 牟艳春 许建军 曹兴念

【关键词】 蛛网膜下腔出血； 迟发性脑血管痉挛； 脑脊液置换术； 尿激酶； 地塞米松

蛛网膜下腔出血(SAH)后随之发生的迟发性脑血管痉挛(DCVS)治疗很困难,如何防治是重要的问题。

1 临床资料

1.1 一般资料:选择本院住院的 158 例 SAH 患者,均符合 DCVS 诊断标准^[1]。按随机原则分为对照组和治疗组,两组患者性别、年龄、病情分级等差异无统计学意义(均 $P > 0.05$; 表 1),有可比性。

1.2 方法:两组患者均应用脱水剂、抗纤溶药物、钙离子拮抗剂、维持水和电解质平衡等内科综合治疗。治疗组在上述治疗基础上给予脑脊液(CSF)置换,腰穿后测定 CSF 压力并记录,若压力 $> 2.94 \text{ kPa}$,用 20%甘露醇 250 ml+速尿 40 mg 快速滴注,然后放出 CSF 10 ml,再注入生理盐水 10 ml,2 min 后如此反复置换 150 ml,最后鞘内注入尿激酶 5~10 kU+地塞米松 5 mg,每周置换 3~4 次,共 4~7 次至 CSF 转清为止。在操作中不能过快,否则易诱发脑疝。置换结束后,两组患者均行 CSF 检查,复查头颅 CT,观察并记录发病 1 个月内 DCVS 的发生数、脑梗死数及死亡数。

1.3 随访:治疗 6 周后对患者进行 3 个月至 3 年不等的随访,以格拉斯哥预后评分(GOS)进行预后评估,预后良好为 GOS 评估 5 级,中度病残为 GOS 评估 4 级,死亡为 GOS 评估 1 级。

表 1 两组蛛网膜下腔出血患者一般资料比较

组别	例数	性别		年龄(岁)		Hunt 病情分级(例)				
		男	女	范围	平均($\bar{x} \pm s$)	I 级	II 级	III 级	IV 级	V 级
治疗组	80	43	37	15~78	46.0±6.8	5	37	25	9	4
对照组	78	40	38	18~79	48.0±5.3	4	38	24	9	3

表 2 两组蛛网膜下腔出血患者 DCVS、脑梗死发生率、病死率及 GOS 分级比较

组别	例数	发生率(%(例))			GOS 分级(例)		
		DCVS	脑梗死	死亡	5 级	4 级	1 级
治疗组	80	3.75(3) ^a	0(0) ^a	2.50(2) ^a	80	0	0
对照组	78	19.23(15)	5.13(4)	11.54(9)	63	12	3

注:DCVS:迟发性脑血管痉挛,GOS:格拉斯哥预后评分;与对照组比较,^a $P < 0.05$

1.4 统计学处理:计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验;计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5 结果(表 2):治疗组 DCVS 和脑梗死的发生率及病死率均较对照组显著降低(均 $P < 0.05$)。患者随访均无神经功能障碍,治疗组预后良好,对照组 15 例并发 DCVS,12 例中度病残,3 例死亡。

2 讨论

SAH 诱发 DCVS 的详细机制还不清楚,研究表明 SAH 后发生 DCVS 与蛛网膜下腔中血凝块部位和量密切相关^[2-3],炎症反应、内皮素释放、自由基产生和脂质过氧化也是重要因素^[4-5]。CSF 置换被证实是有效可靠的疗法,本组患者在 CSF 置换基础上增加了椎管内注射地塞米松治疗,能显著降低 DCVS 和脑梗死发生率,疗效满意。

参考文献

[1] Minhas PS, Menon DK, Smielewski P, et al. Positron emission tomographic

cerebral perfusion disturbances and transcranial Doppler findings among patients with neurological deterioration after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2003, 52: 1017-1022.

[2] Treggiari - Venzi MM, Suter PM, Romand JA. Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care. *Neurosurgery*, 2001, 48: 249-261.

[3] Dietrich HH, Dacey RG Jr. Molecular keys to the problem of cerebral vasospasm. *Neurosurgery*, 2000, 46: 517-530.

[4] Weir B. The pathophysiology of cerebral vasospasm. *Br J Neurosurg*, 1995, 9: 375-390.

[5] 宋锦宁, 梁琦, 张明, 等. 蛛网膜下腔出血兔脑组织内皮素受体 A 表达的研究. *中国危重病急救医学*, 2008, 20: 740-742.

(收稿日期: 2010-05-09)

(本文编辑: 李银平)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.10.010

作者单位: 264200 山东, 威海市解放军第四零四医院神经内科