

颅脑损伤的非手术脑保护措施进展

张声 蔡文训 罗华 李卓

[摘要] 颅脑损伤目前已成为导致创伤患者伤残和死亡的主要原因之一,近年来对于颅脑损伤的脑保护措施有了新的证据。目前,外科手术,亚低温、β受体阻滞剂、高渗盐水和甘露醇、丙泊酚以及激素、白蛋白、依达拉奉等药物被用于严重颅脑创伤患者;目前的证据推荐亚低温只作为二线治疗方案,β受体阻滞剂、高渗盐水和甘露醇、丙泊酚等药物被认为能有效降低ICP,并减少炎症反应,但缺少高质量的前瞻性随即对照研究支持。人们也普遍认为依达拉奉和胞二磷胆碱对脑创伤患者有神经保护作用,但同样缺乏充分的证据。

[关键词] 颅脑损伤; 脑保护; 亚低温

[Abstract] It shows that Brain Trauma Injury(TBI) is one of the most common cause of death and disability in trauma patients.Recently the neuroprotection method after head injury has some new evidences.Besides craniotomy, hypothermia, β-blocker, Hypertonic Saline, Mannitol, Propofol, hormone, albumin, Edaravone and other drugs are used to therapy severe brain trauma injury patients; previous studies recommend hypothermia as a secondary choice, suggest that β-blocker, Hypertonic Saline, Mannitol, Propofol could reduce intracranial pressure (ICP), and decrease the inflammatory response and so on,however nowadays there is no high quality studis Prospective randomized controlled trials support.It was common view that Edaravone and citicoline have beneficial effects for neuroprotection,but has no sufficient evidence.

[Key words] Brain Trauma Injury; Neuroprotection; Hypothermia

创伤是导致死亡和伤残的最重要原因之一。我国因创伤导致的死因顺位不断前移,其中颅脑外伤占创伤总数的15%左右,死亡率占创伤总数的85%。2000~2006年平均每年美国颅脑外伤为170万人,死亡率高达30%,国内的发生率约为240/10万人,死亡率在50%以上。

颅脑创伤后会出现不同程度的中枢神经损伤,原发性脑损伤后,继而出现的脑水肿、炎症反应、缺血缺氧、毒性神经递质的释放等反应导致脑损伤的持续发生。除外科手术和钻孔引流外,目前人们希望通过控制颅内压,维持氧供,减轻炎症反应等继发性损伤来减轻脑细胞的损伤程度。本文探讨近年来对于颅脑损伤的患者,非手术脑保护治疗方面取得的进展。

1 亚低温与脑保护

临床深低温治疗的应用和研究由来已久,上世纪80年代后研究发现体温下降2℃~3℃(亚低温)对缺血性脑损伤也有保护作用,且可以减少并发症的发生。亚低温治疗对脑保护的机制十分复杂,可以影响脑损伤的多种因素。亚低温可以降低脑代谢,减少氧气和葡萄糖的消耗,稳定血脑屏障、以及减少兴奋性氨基酸

的产生。另外,亚低温还有减少自由基的形成、延缓ATP耗竭使细胞代谢减少,减少乳酸生成,减少钙离子内流,减轻钙超载,以及减少神经细胞结构蛋白破坏,促进脑功能修复等作用。亚低温在心肺复苏和新生儿窒息的治疗中得到了较肯定的结论,但是对于提高颅脑损伤的生存率是否有益仍存在很大争议,虽然有研究表明亚低温能降低颅内压(ICP)。目前的研究对于改善患者预后和生存率的结论经常相互矛盾,Polderman KH等回顾分析了1999~2007年31项随机临床研究,得到了自相矛盾的结论^[1];仔细分析这些研究发现,在一些经验丰富的医疗中心,早期使用亚低温,直到ICP稳定,比机械的应用24或48小时能得到更好的结果,同时减少并发症的发生。一项Meta分析发现对脑创伤患者使用亚低温大于48小时能降低死亡率改善预后,但同时也增加了肺炎和低血钾的发生率^[2];2007年美国神经外科医师协会进行的荟萃分析,纳入6项随机对照试验(randomized controlled trial RCT)研究,结果表明低温对重症颅脑损伤(trumatic brain injury TBI)患者病死率无显著影响,但明显提高良好神经系统转归率,因此美国神经医师协会建议对于成人颅脑创伤患者,亚低温治疗仅作为脑室外引流、镇痛、镇静、降低透压等措施无效时的二线治疗措施^[3]。2009年Cochrane网对重症TBI患者的系统评

作者单位:518000 北京大学深圳医院ICU(张声 蔡文训 罗华 李卓)

较高浓度,可为多种肿瘤的阳性检测指标,但目前临床主要用于PHC的诊断及疗效监测,显然,该观点应得到重新评价。随着对AFP多种作用的研究,AFP在不久的将来将得到更为广泛的应用。■

参考文献

[1] 陈建国,陆建华,张永辉,等.甲胎蛋白的现场应用与筛查进展[J].中国肿瘤,2009,18(8):609-612.

[2] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].南京:东南大学出版社,2006:689-691.

[3] 高文峰,郑加生,孙斌.甲胎蛋白在原发性肝癌诊断中的临床价值[J].当代医学,2010,16(32):19-20.

[4] 中国抗癌协会专家委员会.原发性肝癌的诊断标准[J].中华肝脏病杂志,2000,8(3):135.

[5] 李玮,白云,李云婷,等.甲胎蛋白的临床应用及实验室评价[J].临床误诊误治,2007,20(8):97-99.

[6] 殷正丰.甲胎蛋白异质体作为肝癌标志物的临床应用[J].实用肿瘤杂志,2004,19(1):4.

[7] 宋玉环,汪运山,胡安拉.AFP阳性胃癌的研究进展[J].中华肿瘤防治杂志,2006,13(7):552-555.

价也得到了类似的结论。而对于儿童创伤方面同样存在较大争议,最近一项前瞻性随机临床研究显示亚低温对于儿童有害,这项实验同样存在过早复温而导致脑水肿加重的问题^[4]。目前低温治疗的一些关键问题,如局部降温还是全身降温,靶温度的选择,低温持续时间及复温速度怎样控制目前都没有确切的证据。所以,对于亚低温在脑创伤中的应用问题,仍需进一步的改进和完善应用方法,尽量减少并发症的发生。

2 脑保护的药物

2.1 β 受体阻滞剂

人们发现不管是创伤性的或非创伤性的脑出血的患者常常处于严重的交感神经兴奋状态,较高的血浆儿茶酚胺的水平与颅内压增高的严重程度有显著的相关性^[15];研究估计死亡率的增高可能与创伤急性期心脏,肺以及肾脏的并发症有关。 β 受体阻滞剂对于颅脑损伤的作用在于控制性降压,抗应激/降低内源性儿茶酚胺释放的治疗,以达到改善大脑的能量代谢控制脑水肿,以及保护心脏减少创伤后心血管并发症的目的。Cotton BA等回顾分析2004~2005年420名重症颅脑创伤患者,其中174名患者接受 β 受体阻滞剂的治疗,结果发现治疗组的死亡率明显降低,并且治疗组的患者比对照组年龄更大,受伤更严重^[6]。Kenji Inaba对1156名单纯颅脑损伤患者进行回顾分析,203名接受 β 受体阻滞剂治疗患者的生存率较对照组明显提高,而且在55岁以上患者中这种优势更明显^[7]。

以上研究并没有明确 β 受体阻滞剂的类型,无选择性的 β 受体阻滞剂与选择性 β 受体阻滞剂是否有区别。最近一个针对17项使用对照组的动物实验进行的Meta分析得出的结论是 β_2 受体阻滞剂看起来能改善脑创伤后模型的脑水肿和神经功能^[8]。

2.2 高渗盐水和甘露醇

在原发性脑损伤之后,继发性脑灌注不足导致局部缺血,从而使神经损伤面积的扩大,目前人们已经认识到创伤后循环支持和降低ICP同样重要。已有多项在动物和患者身上进行的研究证明高渗盐水不但能降低ICP,改善CPP^[9],而且在免疫调节和神经化学方面同样益。一项前瞻RCT发现,使用7.5%高渗盐水联合6%的中分子右旋糖酐对院前的TBI进行复苏,能有效降低CD62L,CD11b等炎症因子及血栓调节蛋白(sTM)和D-2聚体水平^[10]。过去的研究认为对于合并低血容量的TBI患者,使用高渗盐水治疗能减少并发症改善预后。这些益处可能都与减少炎症反应有关。但是对于单纯TBI病人的治疗效果目前仍缺乏有力的证据,最近北美11家急症中心完成了一项多中心随机双盲对照研究,将2006年5月~2009年5月收治的2122名15岁以上GCS评分小于等于8分的单纯TBI患者分成三组,均在院前给予250ml液体,一组7.5%盐水联合6%的中分子右旋糖酐,一组单用7.5%盐水,另一组使用0.9%盐水,最后发现三组的6个月生存率和致残率无明显差异^[11]。在使用高渗盐水治疗的同时,它所引起的并发症也逐渐受到人们的重视,包括导致肾衰竭,渗透性脱髓鞘综合征,ICP反弹,容量超负荷以及电解质紊乱等。

甘露醇是目前临床上最常用的渗透性脱水药,它的主要作用在于通过渗透梯度原理将颅内过多的水分脱出,其次它还能通过增加血容量后使心输出量增加,改善CPP和脑供氧,脑供氧

的增加解除颅脑动脉痉挛,继而降低ICP;适当的脱水有利于减轻脑水肿,但是过度使用甘露醇可能导致肾功能衰竭,神经系统症状恶化,在血脑屏障不完整的情况下加重局部水肿,反而导致ICP升高。目前大部分的文献都证明甘露醇能降低ICP,但使用的时机以及需要的剂量仍然不清楚。一些研究认为只有当ICP大于20mmHg时,甘露醇才有降低ICP的效果,Cruz等的RCT研究认为与小剂量甘露醇(0.7g/kg)相比,应用高剂量的(1.4g/kg)甘露醇能明显改善预后和死亡^[12]。但是2007年美国神经外科指南只推荐(0.25~1)g/kg用于降低颅内压^[3]。

与高渗盐水相比,甘露醇是否存在优势,目前的研究看起来并不支持。Francony等认为对于稳定的患者甘露醇与高渗盐水在降颅压方面没有区别^[13]。对于颅内压升高(>20mmHg)患者,已有多项随即对照研究显示同等量的高渗盐水在降低ICP效果方面优于甘露醇^[14],不过最近Sakellariadis N等对于2006~2008年间29名严重脑损伤患者交替使用20%甘露醇 2mg/kg,及15%高渗盐水0.42ml/kg脱水,分别记录使用后ICP下降的幅度和持续时间,发现两者并无区别^[15]。

2.3 镇静药物

目前的观点认为,对于重症脑创伤的患者,对患者实行镇痛镇静治疗是必要的,镇静在降颅压的措施中占重要地位,它能减少疼痛应激对ICP、CPP、脑血流及脑细胞氧代谢的不良影响。

丙泊酚是一种新型的静脉麻醉药,也广泛的应用于ICU患者的镇静治疗,目前它的脑保护作用已得到越来越多的关注,可能的机制包括:清除氧自由基、抑制脂质过氧化反应(LP);抑制细胞内的钙超载;减轻兴奋性氨基酸的堆积,增强 γ -氨基丁酸(GABA)的作用保护脑神经;调控延迟性神经元细胞凋亡;同时不影响脑血管的自动调节功能。在活体的缺血性脑卒中模型中,丙泊酚被证实能减轻脑神经的损伤和减少梗死面积^[16]。而对于脑创伤的动物实验目前不多,最近一些将丙泊酚联合冬眠和胞二磷胆碱治疗脑创伤小鼠模型的实验得到了阳性的结果^[17]。在临床上,以往的麻醉剂往往呈现出随剂量增大而增加脑血流增加ICP的风险,但研究表明丙泊酚能持续降低脑血流和ICP。Klimathianaki M等做的小样本研究认为丙泊酚能稳定脑损伤患者的呼吸^[18];一项在台湾完成的回顾性的多中心研究发现,使用丙泊酚组患者能提高重症颅脑损伤患者的生存率^[19]。国内王宁等的研究显示,对于脑出血术后患者丙泊酚组患者颅内压和静脉血氧含量差,较用药前明显降低;术后第7天丙泊酚组患者的临床神经功能缺损程度评分明显低于对照组^[20]。总而言之,丙泊酚在脑保护方面的前景被人们关注,但目前仍缺乏强有力的临床证据支持它在改善患者死亡率和神经系统预后方面的优势。


2.4 其它药物

目前多项大型研究发现大剂量使用激素导致死亡率增高,已建议停止大剂量激素使用。钙拮抗剂(尼莫地平)、谷氨酸受体拮抗剂、自由基清除剂、缓激肽拮抗剂和线粒体功能保护剂治疗急性颅脑损伤病人无效,不推荐使用;神经生长因子,脑活素等多肽类营养药物都未行严格随机双盲多中心前瞻性对照研究,疗效尚无法判断;ATP、CoA、维生素B₆和维生素C治疗急性颅脑创伤病人也缺乏I级临床循证医学证据,但经过长期临床应用实践证明

它们无毒副作用、价格便宜、药理作用明确,推荐使用。超大剂量的白蛋白也不建议使用,但是国际前瞻性随机双盲多中心临床对照研究的药物剂量明显超过我国临床实际使用剂量,所以小剂量的使用是否安全目前并无明确证据^[21]。

依达拉奉和胞二磷胆碱在最新的急性脑卒中指南中被认为与安慰剂对比有可能改善神经功能并且安全;同样人们也普遍认为这两种药物对脑创伤患者同样有神经保护作用,但是缺乏大规模高质量的研究证据^[22]。

3 总结

脑创伤的病理生理包括创伤出血的原发性打击,以及脑水肿,儿茶酚胺和炎症因子释放等引起的继发损害,脑保护措施除了有创的脑室外引流和减压手术外,还包括其它药物和非药物的手段,目前在非药物治疗方面,亚低温目前成为研究的热点之一,在一些经验丰富的医院,亚低温治疗取得了良好的结果,且认为延长低温时间有利于改善预后,但低温引起的电解质紊乱,肺炎等并发症不容忽视; β 受体阻滞剂在减轻应激,控制血压,减少死亡率方面显示了优势,年龄越大病情越严重可能受益更大;甘露醇在降低ICP方面并没有显示出优于高渗盐水;丙泊酚是新型的镇静药物,它主要通过清除氧自由基,增强 γ -氨基丁酸(GABA)降低ICP起到脑保护作用。脑创伤后的机制复杂,目前脑保护的非手术措施在具体操作和实施方面仍有许多问题需要进一步研究。

参考文献

[1] Polderman KH: Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries[J].Lancet,2008,371:1955-1969.

[2] Peterson K,Carson S,Carney N:Hypothermia treatment for traumatic brain injury:a systematic review and meta-analysis[J].J Neurotrauma,2008,25:62-71.

[3] Brain Trauma Foundation;American Association of Neurological Surgeons;Congress of Neurological Surgeons:Guidelines for the management of severe traumatic brain injury[J].J Neurotrauma,2007,24(Suppl.1):S1-106.

[4] Hutchison JS,Ward RE,Lacroix J:Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children[J].N Engl J Med,2008,358: 2447-2456.

[5] Neil-Dwyer G,Cruickshank JM,Doshi R.The stress response in subarachnoid hemorrhage and head injury[J].Acta Neurochir Suppl (Wein),1990,47:102-110.

[6] Bryan A,Cotton,Kimberly B,Snodgrass,Sloan B,Fleming,et al.Beta-blocker exposure is associated with improved survival after severe traumatic brain injury[J].J Trauma,2007,62:26-35.

[7] Arbabi S,Ahrns KS,Wahl WL,et al.Beta-blocker use is associated with improved outcomes in adult burn patients[J].J Trauma,2004,56: 265-269.

[8] Ker K,Perel P,Blackhall K.Beta-2 receptor antagonists for traumatic brain injury: a systematic review of controlled trials in animal models.CNS Neurosci Ther.2009 Winter;15(1):52-64[J].CNS Neurosci Ther,2009,15(1):52-64.

[9] Rockswold GL,Solid CA,Paredes-Andrade E,Rockswold SB,Jancik JT,Quickel RR.Hypertonic saline and its effect on intracranial pressure,cerebral perfusion pressure,and brain tissue oxygen[J].Neurosurgery,2009,65(6):1035-1042.

[10] Rhind SG,Crnko NT,Baker AJ,et al.Prehospital resuscitation with hypertonic saline-dextran modulates inflammatory,coagulation and endothelial activation marker profiles in severe traumatic brain injured patients[J].J Neuroinflammation,2010,Jan 18(7):5.

[11] Bulger EM,May S,Brasel KJ,et al.Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial[J].JAMA, 2010,304(13):1455-1464.

[12] Cruz J,Minoja G,Okuchi K,Facco E.Successful use of the new high-dose mannitol treatment in patients with Glasgow Coma Scale scores of 3 and bilateral abnormal pupillary widening: a randomized trial[J].J Neurosurg,2004,100(3): 376-383.

[13] Francony G,Fauvage B,Falcon D,et al.Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure[J].Crit Care Med,2008,36(3): 795-800.

[14] Ware ML,Nemani VM,Meeker M,et al.Effects of 23.4% sodium chloride solution in reducing intracranial pressure in patients with traumatic brain injury: a preliminary study[J].Neurosurgery,2005,57(4): 727-736; discussion 727-736.

[15] Sakellariadis N,Pavlou E,Karatzas S,et al.Comparison of mannitol and hypertonic saline in the treatment of severe brain injuries[J].J Neurosurg, 2011,114(2): 545-548.

[16] Adembi C,Venturi L,Tan i A,et al.Neuroprotective effects of propofol in models of cerebral ischemia:inhibition of mitochondrial swelling as a possible mechanism[J].Anesthesiology,2006,104(1): 80-89.

[17] Menku A,Ogden M,Saraymen R.The protective effects of propofol and citicoline combination in experimental head injury in rats[J].Turk Neurosurg,2010,20(1): 57-62.

[18] Klimathianaki M,Kondili E,Alexopoulou C,et al.Effect of propofol on breathing stability in adult ICU patients with brain damage[J].Respir Physiol Neurobiol,2010,171(3): 232-238.

[19] Chiu WT,Lin TJ,Lin JW,et al.Multicenter evaluation of propofol for head-injured patients in Taiwan[J].Surg Neurol, 2006,66(Suppl)2:S37-42.

[20] 王宁,邹元杰,汪小海,等.异丙酚治疗老年脑出血术后患者的疗效观察[J].临床神经病学杂志,2002,15(6):375-376.

[21] 中国医师协会神经外科医师分会,中国神经创伤专家委员会.中国颅脑创伤病人脑保护药物治疗指南[J].中华神经外科杂志,2008,24(10):723-724.

[22] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南[J].中华神经科杂志,2010,43(2):1-8.