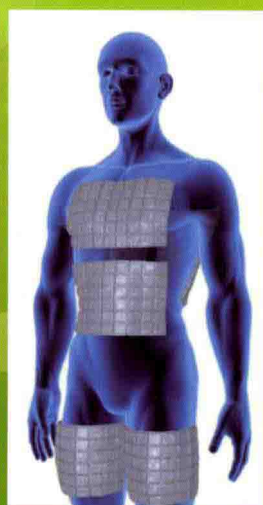


主编 李春盛

低温治疗学



人民卫生出版社

低温治疗学

主 编 李春盛

主编助理 何新华

编 委 张 茜 魏 兵 吴彩军 龚 平 刘禹赓
梅 雪 唐子人 何新华 王军宇 殷文朋
顾 伟 王 烁 刘颖青 沈露辉 武军元
袁 伟 赵永祯 李振华 李杰宾 李 杰
李春盛

编写秘书 吴彩军

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

低温治疗学/李春盛主编.—北京:人民卫生出版社,2016

ISBN 978-7-117-22643-1

I. ①低… II. ①李… III. ①低温-治疗学 IV. ①R459.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 101251 号

人卫智网 www.ipmph.com 医学教育、学术、考试、健康,

购书智慧智能综合服务平台

人卫官网 www.pmph.com 人卫官方资讯发布平台

版权所有,侵权必究!

低温治疗学

主 编: 李春盛

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 710×1000 1/16 印张: 11

字 数: 203 千字

版 次: 2016 年 6 月第 1 版 2016 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-22643-1/R · 22644

定 价: 48.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

■ 主编简介



李春盛,心肺脑复苏北京市重点实验室主任、首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科首席专家、首都医科大学急诊医学系主任、博士生导师,获国务院政府特殊津贴,获北京市“十百千”人才工程“十”层面资助。在国内外期刊发表学术论文430余篇,其中SCI论文126篇,总影响因子260多分;出版专著20余部(任主编20部、副主编4部),参编专著16部,主译6部;获科技进步奖10项,其中二等奖2项;培养博士25名、硕士53名,其中1名获北京市优秀博士论文,2名获首都医科大学优秀博士论文。在研课题(包括国家自然科学基金)8项。任中华医学会急诊医学分会6、7届主任委员,8届前主任委员、全国复苏专业组组长、海峡两岸医药卫生交流协会急诊医学分会主任委员、北京医学会急诊医学专业委员会主任委员、北京医师协会急救专业委员会主任委员、北京急诊住院医师培训专业委员会主任、美国急诊医师协会会员、国际急诊医学联合会委员。原卫生部医学继续教育委员会急诊学科组组长。是《中华急诊医学杂志》、《中华危重病急救医学杂志》、《中华医学杂志英文版》、《中华内科杂志》、《中华全科医学杂志》等十余家杂志副主编及编委。

前言

低温治疗是一种年轻而又古老的治疗方法,说它古老,是因为我国早期就有用冷水治疗发热性疾病的记载,流传至今,民间仍用冷敷降温这种古老的疗法。西方在希波克拉底时代即提出了复苏时诱导性低体温的保护作用,将出血患者埋于雪中达到治疗的目的。拿破仑在进攻俄罗斯时期,其军医 Baron Larrey 将受伤的士兵置于雪中比用热毯及热饮治疗使患者生存率提高。进入 21 世纪,低温疗法应用于许多疾病的治疗,包括缺血性或出血性脑疾病,如脑损伤、癫痫持续状态、烧伤、心律失常、脓毒症以及心肌梗死、卒中和心搏骤停等疾病。之后,有人用低温治疗肿瘤以减轻疼痛并延缓肿瘤生长。有趣的是,有些童话或科幻小说家将低温治疗作为延长寿命或长生不老的神奇疗法,通过文学的语言将其发扬光大,使这种古老的疗法有了神秘的色彩。而现实中确有将患有不治之症,如晚期癌症的患者,去世后经特殊低温处理保存,以待假以时日,科学技术发展进步再复苏达到彻底治愈的目的。

在心脏手术中,进行诱导性低温以保护脑组织,并在心搏骤停心肺复苏后用亚低温治疗取得了较好疗效。在国际上真正提倡或促成“复苏性低温治疗”的是匹兹堡大学的 Safar 等教授,他们在致犬室颤性心搏骤停进行轻、中度低温治疗可以改善其预后。真正将治疗性诱导性轻度低温治疗心搏骤停复苏昏迷患者是 2010 年 AHA 心肺复苏指南推荐,其依据是 2002 年发表于《新英格兰杂志》2 项大样本多中心研究结果,而 2015 年 AHA 在更新的 CPR 指南中又谨慎地将心搏骤停低温治疗推荐。由此可见,“低温治疗”作为一种古老而又新的方法,其经历坎坷而又漫长的岁月,这可能与低温治疗有许多不确定因素有关。例如:如何选择低温治疗适应证,低温治疗的时机,温度多少适宜,持续多长时间,低温治疗带来的副作用与其获益的比例,如此等问题都需要未来基础和临床研究逐一解决,并给予明确的回答,才有望使低温治疗有新发展。

正是基于以上问题,也鉴于国内还没有一本专著可以完整系统地介绍低

温治疗,我们心肺复苏研究团队参考国内外资料编写成《低温治疗学》,本书由“北京市医管局扬帆计划”(项目编号:XMLX201313)和北京市科委“心肺脑复苏北京市重点实验室 2015 年度科技创新基地培育与发展专项项目”资助。由于经验不足,阅读文献消化理解有限,难免存在错误之处,恳请阅读此书的同道和读者不吝赐教。

主编 李春盛

心肺脑复苏北京重点实验室

2016 年 4 月

目 录

第一章 低温治疗的概念及历史	1
第二章 低温治疗的方法	13
第三章 低温治疗的病理生理学基础	30
第四章 低温治疗的分子生物学及细胞生物学基础	42
第五章 低温治疗的环境要求及实施	62
第六章 心搏骤停后的低温治疗	66
第七章 重度颅脑损伤的低温治疗	79
第八章 热射病的低温治疗	88
第九章 低温治疗的并发症	105
第十章 低温治疗的药物应用	116
第十一章 低温治疗时的监测	132
第十二章 低温治疗学的进展	145
第十三章 亚低温护理	154
第十四章 心搏骤停温度治疗管理的专家共识	160

第一章

低温治疗的概念及历史

一、低温治疗的概念

低温治疗方法的临床应用由来已久,早在 20 世纪 40 年代,国外已有学者将其用于体外循环心脏手术以期达到脑保护的效果,但由于当时所选择的深低温导致随后的严重并发症,使低温治疗一度陷入低谷。1987 年, Giesbrecht 首次提出全身低温($33\sim 35^{\circ}\text{C}$)方法具有脑保护作用^[1]。目前,国际上将低温划分为:轻度低温(mild hypothermia) $33\sim 35^{\circ}\text{C}$ 、中度低温(moderate hypothermia) $28\sim 32^{\circ}\text{C}$ 、深度低温(profound hypothermia) $17\sim 27^{\circ}\text{C}$ 和超深低温(ultraprofound hypothermia) $2\sim 16^{\circ}\text{C}$ 。江基尧教授于 1993 年首先将 $28\sim 35^{\circ}\text{C}$ 轻中度低温统称为亚低温。并且证实亚低温对实验性缺血和实验性颅脑外伤具有显著的治疗保护作用^[2]。目前所指的低温治疗即是控制性降低患者核心温度至亚低温范围,以减弱初始损伤之后带来的继发性器官损害。临床上越来越多的利用低温治疗来避免或改善各种类型的神经系统功能损伤。

二、低温治疗的历史回顾

20 世纪 30 年代,人们已经认识到低温可保护脑神经功能。50~60 年代,国内外临床医生曾将冬眠疗法用于治疗重型颅脑损伤患者,并把体温降至 $27\sim 28^{\circ}\text{C}$ 以下进行心血管手术,以保护脑和其他重要器官^[3]。80 年代,国内外学者进行了大量实验研究发现 $28\sim 35^{\circ}\text{C}$ 低温能降低颅脑损伤的死亡率,保护血脑屏障,防止继发神经元损伤^[4];90 年代初,国内学者江基尧提出把 $28\sim 35^{\circ}\text{C}$ 的低温称为“亚低温”的概念,同时率先在国内把亚低温用于临床。由于疗效显著,短短几年,亚低温治疗就在我国部分大城市有条件的医院展开^[5]。现将治疗性低温(therapeutic hypothermia, TH)定义为“人为地将患者的核心温度降低到 $32\sim 35^{\circ}\text{C}$,以阻止和减轻各类原因引起的神经损伤的方法”,这个温度也是我们常说的亚低温^[6]。由此国内外广泛开展了亚低温的实验和临床研究。

(一) 各国亚低温治疗现状

1993年,日本 Takaki 等报道,格拉斯哥昏迷评分 6 分以下重型颅脑损伤患者予以 32~33℃亚低温治疗^[7]。结果表明,经亚低温治疗的患者恢复良好率为 52%。而对照组(体温为 35~37.3℃)仅为 36.4%。表明亚低温对重型颅脑损伤有显著疗效。他们还发现经低温治疗的颅脑损伤患者伤后癫痫发生率为 0/24,明显低于对照组(5/22)($P<0.01$),32~33℃亚低温治疗未发生任何严重并发症。

1997年,美国匹斯堡大学医学院进行了前瞻性对比研究,结果表明,32~33℃低温治疗能有效降低颅内压,提高重型颅脑损伤患者疗效。伤后一年随访结果表明,亚低温治疗组颅脑损伤患者恢复良好率 64%,正常体温组恢复良好率 38.0%($P<0.05$)。而且经亚低温治疗患者未发生严重并发症^[8]。

(二) 国内应用现状

尽管亚低温治疗可使多类危重症患者获益,且被多个指南推荐,但国内外的应用情况目前仍不容乐观。美国最近问卷调查发现有 30.9%的急诊医师不采用亚低温治疗方法^[9]。而在国内,对于亚低温治疗的了解较国外更加欠缺,目前国内医疗资源分布不平衡,缺乏相应的硬件设备,选择以商业产品为主的降温方法显然不符合国情,如血管内降温设备耗资百万,仅少数医院拥有,且以临床前研究及科研为主要用途,不具有开展的普及性及可行性。从软件方面,该治疗方法在国内的宣教和普及工作也有待加强,部分医师认为亚低温治疗循证依据不足,方法烦琐而无统一路径,难以操作,同时还有部分医师担心不良反应的发生而放弃亚低温治疗。国内仅北京、上海、广州等地若干家大医院亚低温治疗工作开展相对较好。在脑卒中方面,首都医科大学附属天坛医院王拥军教授等做了长期的基础及临床科研工作,并成功应用于部分病例;在颅脑损伤方面,上海交通大学医学院附属仁济医院的江基尧教授多年致力于低温甚至深低温对于脑保护的研究,并且建立颅脑创伤监护中心,开展规范化低温治疗,目前上海长征医院及天津市环湖医院已率先在国内建立了以颅脑创伤 ICU 为基础的低温治疗中心;在心肺复苏治疗方面,首都医科大学附属北京朝阳医院李春盛教授在亚低温在心肺复苏早期保护的应用方面也进行了深入探讨,已经逐步获得研究进展^[10]。但对于现状,仍有诸多欠缺和不足。

三、亚低温治疗方式的选择

亚低温治疗方式的分类根据体温诱导和维持的方法,分为血管外和血管内降温法;根据体温改变的范围,分为全身和局部降温法。目前,亚低温治疗较多采取全身血管外降温法。但近年来头部局部降温再次受到关注,尤其是 Rhino Chill 鼻内冷却装置研究显示降低大脑及核心温度安全有效,是全身降

温法有力的竞争者^[11]。同时作为血管内降温方法之一的大量低温液体输注法(选择外周大静脉通道,4℃生理盐水或林格溶液,30~40ml/kg 目标剂量,250~300mmHg 加压输注),以其无需商业产品、快速诱导降温、无明显并发症等优势受到研究人员及临床工作者积极使用^[12]。尚无某项降温技术已被证实效果最佳,理想的降温方法应快速有效且易于使用。体表降温手段多,应用最广泛,优点是简单易行,安全性好,缺点对靶目标温度的控制效果不稳定;目前较为先进的依靠中心静脉置入热交换导管进行的血管内降温方法在国内一些医院的麻醉科、急诊科、神经科和重症监护室已经开展,优点是控温稳定,缺点价格昂贵、有创操作、国内难以普及。值得推荐的是,最近国外研究者临床应用中通过简便、安全、价格低廉的三步法:冷液体输注、冷盐水灌胃、表面蒸发即可安全有效地进行亚低温治疗^[13]。像这样简便可行的降温方法更适合国内临床使用。对于之前提到的低温液体输注法,2010年AHA指南中也给予强调,特别适用于院前急救以及途中转运。但将来研究需要注意在创伤性脑损伤患者中可能增加颅内压升高风险。我们的经验是在亚低温诱导阶段采取低温液体快速输注法(4℃生理盐水/林格溶液,15~20ml/kg,250mmHg 加压)联合体表降温(冷循环水降温毯、冰袋、冰帽);在亚低温维持阶段采取体表降温联合药物降温(冬眠合剂),能够快速有效的降至目标温度,同时改善亚低温诱发的血管痉挛,且并无严重副作用发生。

四、亚低温治疗中的管理

TH治疗可分为诱导、维持、复温三个阶段,每个阶段都有具体的管理问题。首先是诱导阶段,其目标温度是达到34℃以下,并尽快达到目标温度。在维持阶段,应该是严格控制核心温度的波动(最高0.2~0.5℃)。复温阶段应缓慢复温。诱导期发生低血容量、电解质紊乱和高血糖的可能性较大,因此应尽量减少诱导期持续时间以尽快达到相对稳定的维持阶段。当核心温度低于33.5℃时患者的各项指标趋于稳定,寒战明显减少或停止,低温引起的血流动力学参数的重大变化也停止;在这个阶段,需注意预防肺炎、压疮和伤口感染等长期并发症^[14]。复温阶段,由于电解质发生细胞内到细胞外的转移,从而引起电解质紊乱,通过缓慢复温可在一定程度减轻电解质紊乱。

(一) 亚低温治疗的降温开始时间

关于TH开始的时间点的选择倾向于越早越好^[15],稍微推迟开始TH,即可大大降低TH效果。有在院外自主循环恢复后即开始TH,甚至有有在院外心肺复苏时即开始进行TH的文献报道^[16]。研究表明在心搏骤停期间给予TH,有利于复苏成功并能更好地保护神经功能^[17]。在急救现场就给予4℃的林格溶液静脉滴注,能够改善患者的预后^[18],但有学者认为,急救现场的降温

治疗面临很多挑战,它是否能够提高心搏骤停患者的存活率和神经功能,仍需进一步的临床研究^[19]。动物实验表明室颤时即开始 TH 或复苏中使用均能减缓心电图的恶化,复苏中使用 TH 可以提高自主循环恢复率,但不能改善生存率^[20]。因此,临床实践中,需根据具体情况尽早实施 TH。

(二) 亚低温治疗后的持续时间

达到最佳神经保护作用的低温维持时间目前尚不清楚。目前推荐(32~34℃)的 TH 持续时间为:12~24 小时^[21]。动物实验显示:持续长时间(24 小时)的 TH 较短时间(4 小时)的治疗效果更加显著^[22]。由于 TH 的不良反应相对较少,延长复温时间(>24 小时)似乎合理。目前报道的 TH 持续最长时间为 6 天^[23]。

由于临床实际情况与实验室动物研究存在很大差别,如果能够证明早期用 TH、甚至在复苏期使用 TH 是安全有效的,那么究竟是应该在心脏停搏期间给予 TH 还是在成功心肺复苏后给予 TH 则需要进一步研究;同时 TH 本身会给机体造成一定的损害,患者是否适合给予 TH,给予什么方式 TH 以及降温的持续时间都没有确切的标准,因此临床应用中还需根据具体情况选择不同的治疗方案。

(三) 亚低温治疗后的复温问题

复温是 TH 过程中的重要一步,可用体内或体外降温装置或其他加热系统进行调节。目标温度不宜超过 37℃,略微超过都会引起脑血管反应和调节功能损伤,从而加重脑损伤。目前还不知道最理想的复温率,实验证实,缓慢复温优于快速复温,TH 后快速复温可对机体产生不利影响。Lavinio 等发现^[24],TH 后快速复温期间脑血管反应受损。Bissonnette 等发现^[25],快速复温可以引起严重的颅脑高温,即使其他部位的温度显示正常;快速复温不仅可以抵消低温对脑的保护作用,还加重了脑的缺氧,其机制可能是快速复温使脑血管突然舒张、脑温增加,造成脑水肿和颅内压升高、氧自由基大量释放、线粒体功能障碍。目前较一致的意见是 0.25~0.5℃/h 的复温速率^[26]。近来有人发现,0.5~1.0℃/h 复温速率不增加脑缺血和继发性脑能量衰竭以及兴奋性氨基酸的释放^[27]。因此,针对最佳的复温速率还需要深入研究,以确保 TH 的安全有效。

五、亚低温副作用及并发症的预防和处理

TH 会几乎引起所有器官的生理变化。应该认识到,生理(“正常”)变化和 TH 副作用之间的区别在一定程度上是人为的;有些是生理变化,但对危重病患者不利,因此需要采取预防措施和(或)积极治疗。相反,一些所谓 TH 副作用,对机体不构成很大的风险,通常不需要特殊治疗。

(一) 血流动力学变化

TH可引起外周动脉和小动脉血管收缩,全身血管阻力和血压略有上升。由于再灌注后全身炎症反应综合征导致循环衰竭,血管张力减低;在这种情况下,TH引起全身血管阻力和血管张力增加将是有益的,有利于增加冠状动脉灌注^[28]。TH引起的“冷利尿”,可以引起低血容量,严重者会造成血流动力学不稳定,因此必须进行容量监测、注意出入量平衡^[28]。

TH还可引起心电图变化和心律发生改变。当TH开始和体温开始下降初期,会发生轻度的窦性心动过速,主要是由于外周血管(特别是皮肤)的静脉回心血量增加,导致反射性心率加快。随着温度进一步降低,心率逐渐下降,如温度下降到 35.5°C 以下,便可引起窦性心动过缓。核心温度在 $\pm 32^{\circ}\text{C}$ 时,心率一般下降到 $40\sim 45$ 次/分,甚至更低。这种现象是由于窦房结细胞四期自动去极化速率降低引起的;心电图变化包括PR间期延长,QRS波延长,QT间期增加,这些情况通常不需要治疗^[28]。相反,在TH过程中,如果心率没有降低,应注意是否是因为镇静不足造成的心动过速。TH治疗中,为了解循环改变情况,混合静脉氧饱和度、乳酸水平和其他代谢参数的监测非常重要。乳酸水平在TH初期常常增加,一旦达到目标温度,则基本保持稳定,如果乳酸和代谢性酸中毒进一步增加,则表明循环不足,需及时干预。

(二) 药物清除率降低

大多数酶的动力学性能是温度依赖性的,各种酶调节的反应速度受低温的影响非常显著,因此,药物代谢受TH影响非常显著^[29]。在大多数情况下,TH可增加药物浓度和(或)提高药效;其机制是TH可减少许多肝脏酶的活性,减少肝的灌注,减少胆汁分泌排泄药物,TH引起血容量减少和肾小管功能障碍也可能减少药物的代谢。受TH影响的药物很多,包括血管升压药,神经肌肉阻断剂,镇静和镇痛药,麻醉药等。在TH过程中充分镇静至关重要,但低温条件下判断正确的药物剂量比较困难,苯二氮草和阿片类等镇静和镇痛药物,尤其是吗啡,在低温时可以蓄积,造成神经评估复杂化。因此,TH治疗中应特别注意用药剂量,根据病情及时调整。

(三) 电解质紊乱

TH治疗中容易发生电解质紊乱,特别是在TH诱导期,血浆电解质水平可降低,其原因是电解质通过肾脏的排泄和向细胞内的转移增加。维持电解质平衡对危重患者的病情恢复非常重要:如镁,可减轻脑损伤,在脑外伤和脑卒中的各种动物模型中,镁消耗会大大增加脑损伤;临床研究显示,补充镁可改善严重子痫和蛛网膜下腔出血的神经预后^[30];低镁血症与重症监护病房和普通病房的死亡率增加相关;因此,一般的神经系统损伤患者的镁水平应保持在较高水平^[31],尤其亚TH治疗时;这也适用于其他电解质,如钾和磷。钾水

平在复温阶段可能上升,主要原因是 TH 诱导期进入细胞内的钾的释放;如肾功能正常,可通过缓慢复温,使肾脏逐渐排泄过剩的钾,避免高血钾的发生。这也是为什么要缓慢复温的原因之一。电解质紊乱还会增加心律失常等不良事件的风险,因此 TH 治疗中要密切监测电解质水平。

(四) 高血糖

TH 可同时降低胰岛素敏感性和胰岛细胞分泌胰岛素,TH 治疗中发生高血糖的风险将大大增加或使高血糖变得更加严重(胰岛素需要量大大增加)^[32]。尽管高血糖是 TH 引起的生理变化,但它对危重患者可产生不利结果^[33],应予以预防。血糖的最佳值范围目前还不清楚,对于高血糖的利弊还存在争议,关于这一问题的大规模研究正在进行。但是,至少应在降温期避免严重的高血糖,目前的参考值是 4~8mmol/L。

(五) 凝血功能变化

TH 对骨髓有抑制作用,使血小板生成减少、功能降低,低温还使血小板破坏增加,同时凝血酶和纤溶酶原激活物受到低温抑制,因此 TH 治疗中患者有一定的出血倾向。尽管 TH 可以造成凝血功能损伤,但因 TH 引起的出血在临床中并不常见,甚至在脑外伤、蛛网膜下腔出血、脑卒中或缺氧后昏迷患者 TH 治疗中,没有发生与其相关的显著出血,并且随着复温和积极治疗,凝血功能会很快改善^[34]。值得注意的是,对于那些已有活动性出血的患者,如多发伤患者,如需 TH 治疗时应首先控制出血,降温不宜低于 35℃,此时可不影响凝血功能。

(六) 寒战

诱导低温过程中控制寒战非常重要。寒战可显著增加脑和全身的代谢率,持续的寒战能成倍提高代谢率,产生过多的热量,提高血管张力,引起不良后果^[35]。镇静药、麻醉药、鸦片类药、镁、肌松剂等药物可以减轻或消除寒战;手、足、脸加温也可减少寒战,也有学者认为,暖手、足、脸对寒战的阈值没有或只有轻微影响^[36];联合使用镇静药物可达到较好的控制寒战的效果。通常在 TH 诱导阶段静脉注射大剂量药物,并通过输液泵持续泵入小剂量维持以控制寒战。在低温情况下,多数的药物清除率降低,可造成药物明显蓄积,因此应避免持续大剂量输入。同时也应注意一些药物的不良反应,如可乐定可能加剧 TH 引起的心动过缓。

关于是否用肌松剂控制寒战的意见还不一致;认为不用或少用肌松剂的原因是:①尽管肌松药可减轻寒战,但药物对中枢没有作用,即大脑试图产生寒战的反应并没有停止。②注射肌松剂掩盖了癫痫的症状,癫痫在缺氧性脑病中有一定的发病率,需持续动态脑电图监测,否则会影响癫痫的诊断。③使用镇静和止痛药物可对抗寒战,有利于血管舒张,可以增加热由核心向外周的

传递^[37]。④肌松药物使用后可以掩盖镇静药物剂量不足的现象。因此,通常避免使用该药。

但与多数镇静和止痛药相比,使用肌松药物控制寒战不会引起低血压,这对于血流动力学不稳定的患者来说是非常重要的,特别是在救护车和急诊室,没有更多的措施来维持血流动力学的稳定,此时,短时的肌松被认为是控制寒战的一线选择。因此,需认真权衡控制寒战方法的利害。Kees H 等认为,不必常规使用肌松药物^[38],只有当镇静、止痛药物控制寒战无效时再使用肌松药物治疗。即使如此,肌松药物也很少需要维持使用,因为当温度低于 33.5℃ 时寒战会明显减少或完全停止。

六、亚低温治疗策略的关键因素

(一) 时间窗

损伤后至诱导亚低温的时间窗开始越早越好,对于心搏骤停患者,从 CPR 前移到 CPR 中,从脑复苏到脑保存。我们希望诱导降温过程能够尽快到达目标温度(6 小时左右),为了证明是否越早开展亚低温治疗越有效,急诊人员在受伤地点即开始启动亚低温治疗可能是将来研究的一个方向。

(二) 目标体温

低温治疗的目标体温在部分疾病类型中已分别有指南推荐。目前主要采取 32~34℃ 的策略,但下限不低于 32℃,主要是根据 Safar 教授 20 世纪 80 年代动物实验的结论^[39]。而中度低温对于减轻缺血再灌注损伤的效果要强于轻度低温。28℃ 以上不易出现心律失常,特别是恶性心律失常。33℃ 以上对凝血功能基本无影响。故临床实际操作时降温初期适当放宽低限,并非完全不可尝试。

(三) 亚低温治疗中核心温度的监测

应用 TH 治疗时,核心温度的准确测量至关重要。而“真正”的核心温度,普遍接受的“金标准”是通过肺动脉导管测量的血液温度^[40]。选择测量的其他器官温度应能准确、及时地反映“真正”的核心温度。常用的监测体温的部位有:膀胱,鼻咽部,鼓室,食管,直肠。核心温度与器官温度之间的平衡受多种因素的影响,其中包括器官类型、器官灌注情况(如休克或低血容量情况下,灌注减少温度平衡速度较慢)和各种局部因素。但是当快速降温阶段,各种部位的温度均不能及时反映核心温度的快速变化,特别是使用新的冷却装置降温时,降温速度较快($\geq 4^{\circ}\text{C}/\text{h}$),如此迅速的降温,除非直接测量血液温度,必然导致测量器官温度与核心温度之间存在时间差,器官温度高于核心温度,如果此时以器官温度为标准继续降温,将导致核心温度低于预定的目标温度,此情况需引起临床医师的注意。常用的温度监测部位均有特定的优势和局限性,

不同监测部位滞后核心温度的平均时间也受多种因素的影响。研究表明膀胱温度能较好地反映核心温度而且创伤性小^[41],但一些技术上的问题可影响它的准确性,例如,膀胱温度探测器没有固定在导管的内部,它可以在导管内移动,如果接触到充满室温盐水的气囊上,则不能真实反映膀胱温度。所以哪个部位的温度更能准确、及时地反映核心温度,如何能准确、及时地掌握核心温度还需深入研究。

(四) 维持时间

脑损伤特别是创伤性脑损伤后脑组织肿胀、颅内压增高常持续 3~5 天甚至更久,根据脑组织病理生理特点,将来的相关研究维持亚低温治疗时间 >48 小时不失为一个选择。我们认为,不应刻板的规定亚低温维持时间在 24 小时或者 48 小时,而应该个体化定义。目前尚无替代判断的临床指标,动态脑电图监测、颅内压测定对于亚低温维持时间判断可能有一定的作用,同时一旦患者听力恢复、能行指令性动作,必须立即终止亚低温维持,开始复温。

(五) 复温速率

尽管最新观点认为复温速度并不是预后判断的独立危险因素。然而事实证明快速复温极大地抵消了亚低温治疗所带来的益处,造成认知功能障碍甚至死亡等不利结果。因此我们仍然强调必须采取缓慢复温的策略,延长复温过程($<0.25^{\circ}\text{C}/\text{h}$)以避免反弹性高热和难以控制的颅内高压。

(六) 亚低温治疗与其他治疗相结合

亚低温结合其他相关治疗是目前研究的热点,包括亚低温与急诊经皮冠脉介入术的关系、亚低温与急诊溶栓的关系等,考虑到亚低温对于缺血再灌注损伤的保护性作用,因此亚低温加再灌注治疗可能成为最有效的治疗策略。另外某些药物与亚低温也存在协同作用,例如镁剂、依达拉奉、阿托伐他汀、骨源性生长因子、苯巴比妥、辅酶 Q10 等,但目前相关治疗经验尚缺乏。

目前低温治疗主要的应用范围是全面或局部脑组织缺血缺氧或重创后的脑保护,是已被证实的对于心搏骤停后全脑缺血损伤具有明确治疗作用的唯一方法。近年,低温治疗已经扩展至其他器官损伤时的保护作用,包括对于心脏、肾脏等重要脏器功能的影响已经得到越来越深入的研究和揭示。

七、未来研究注意事项

与目前低温治疗仅达到一两个作用机制目标相比,低温保护作用机制的全面动员是它起效的关键。将来,需要更好地了解包括不同损伤类型、不同时相进行低温治疗的作用及副作用机制。同时为了在将来临床研究中优化低温治疗的实施方案,需要重视的 5 个关键因素是:损伤后至诱导低温的时间窗;目标体温;降温方法;复温速率;低温不良反应及并发症的预防。

(一) 关于低温诱导时间窗

Clifton 等在低温治疗创伤性脑损伤患者的研究中,有一组低温治疗是在转运过程中即启动,该亚组患者远期神经系统预后要明显优于常温组^[42]。这一点可能同样适用于其他疾病类型。为了证明是否越早开展低温治疗越有效,急诊人员在受伤地点即开始启动低温治疗可能是将来研究的一个方向。

(二) 关于低温维持时间

目前指南建议对于心肺复苏后自主循环恢复后患者低温维持至少 24 小时;对于严重创伤性脑损伤患者,脑组织肿胀常常持续 3~5 天,最近一项 Meta 分析^[43]指出对于创伤性脑损伤患者低温治疗实施大于 48 小时,与病死率降低、更加有利的神经系统预后相关。因此将来的相关研究应该个体化定义维持时间,部分患者可能超过 48 小时。

(三) 关于降温方法选择

目前并无某项降温技术已被证实效果最佳,理想的降温方法应有效且易于使用,体表降温手段多,应用最广泛,优点是简单易行,安全性好,缺点对靶目标温度的控制效果不稳定;血管内降温方法在国内一些医院的麻醉科、急诊科、神经科和重症监护室已经开展,优点可稳定降低并维持体温,缺点价格昂贵、可能导致凝血功能障碍和感染。国外观点认为在适度降温和抑制反弹性高热过程中采用体表降温法较合适。将来的研究需要注意在创伤性脑损伤患者中使用冷液体输注法降温可能增加颅内压升高风险。

(四) 关于复温速率

最近的一项 Meta 分析^[43]发现,复温速度并不是预后判断的独立危险因素。尽管如此,在今后的临床研究中,复温过程需要通过临床相关生理指标例如颅内压等更好地指导个体化管理,同时延长复温过程($<0.25^{\circ}\text{C}/\text{h}$)以避免反弹性高热和难以控制的颅内高压。而术后高热与更多的认知功能障碍相关,一些关于围术期低温治疗研究的矛盾结果可能是因为快速复温造成的有害作用。因此,将来关于围术期低温研究时也必须采取缓慢复温的策略。

(五) 关于目标体温

低温治疗的目标体温在部分疾病类型中已分别有指南推荐。需要注意的是,在将来的研究中需要严格控制对照组的温度,将对照组控制在常温水平,避免高热暴露。这样不利于低温治疗效果的评估。

八、展望

大部分学者的实验和临床研究表明,亚低温治疗效果肯定,方法简单、安全、无严重并发症。但应清楚认识到它只是保护脑功能,防止神经元坏死的众多方法中的一种,亚低温治疗的机制尚未完全阐明,亚低温治疗复温时心肺

等并发症发生的可能性增加。随着亚低温实验研究的进一步深入,标准化的大样本、多中心、随机、双盲、前瞻性的亚低温疗效的临床研究的进一步开展,亚低温疗法将会对人类作出更大的贡献。

(首都医科大学附属北京朝阳医院 张茜)

参 考 文 献

- [1] Giesbrecht GG, Bristow GK, Uin A, et al. Effectiveness of three field treatments for induced mild (33.0 degrees C) hypothermia. J Appl Physiol (1985), 1987, 63 (6): 2375-2379.
- [2] 江基尧,朱诚,罗其中. 颅脑创伤临床救治指南. 第3版. 上海:第二军医大学出版社, 2007;137-145.
- [3] Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, et al. Treatment of severe head injury with moderate hypothermia. N Engl J Med, 1997, 336(8): 540-546.
- [4] Jiang JY, Yu MK, Zhu C. Effect of long-term mild hypothermia on patients with severe traumatic brain injury, 1 year follow up of 87 Cases [J]. J Neurosurg, 2000, 93 (4): 546-549.
- [5] Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries [J]. Lancet, 2008, 371(9628): 1955-1969.
- [6] Jiang JY, Yu MK, Zhu C. Effect of long-term mild hypothermia on patients with severe traumatic brain injury, 1 year follow up of 87 Cases [J]. J Neurosurg, 2000, 93 (4): 546-549.
- [7] 江基尧,朱诚,罗其中. 颅脑创伤临床救治指南[M]. 第3版. 上海:第二军医大学出版社, 2007;137-145.
- [8] Takaki O, Kuro M, Ohnishi Y, et al. Does rate of urine flow influence the difference between bladder temperature and nasopharyngeal temperature during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass? [Article in Japanese]. Masui, 1993, 42(7): 1013-1016.
- [9] Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, et al. Treatment of severe head injury with moderate hypothermia [J]. N Engl J Med, 1997, 336(8): 540-546.
- [10] 曾红科,邓医宇. 心肺复苏后亚低温脑保护治疗[J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(12): 1353-1354.
- [11] 李春盛,顾伟. 心肺脑复苏治疗的新进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2006, 15(12): 1061-1062.
- [12] Bernard SA, Morley PT, Hock TL, et al. Treatment of comatose survivors from out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia [J]. N Engl J Med, 2002, 346 (8): 557-563.
- [13] AbouChebl A, Sung G, Barbut D, et al. Local Brain Temperature Reduction Through Intranasal Cooling With the Rhino-Chill Device: Preliminary Safety Data in Brain-Injured Patients [J]. Stroke, 2011, 42: 2164-2169.