

亚低温脑保护

王德生 张守信 主编



科学出版社

亚低温脑保护

王德生 张守信 主编

科学出版社

2002

内 容 简 介

本书共分13章,从基础与临床的角度系统地阐述了亚低温的脑保护作用及其可能的作用机制,内容涉及亚低温与代谢、离子通道、受体、递质、蛋白质、酶、兴奋性氨基酸、自由基、一氧化氮、细胞因子和基因表达等基础研究,亦包括脑血管疾病、颅脑损伤、新生儿脑部疾病等。新生儿缺血缺氧性脑病治疗手段少,亚低温治疗为该病的治疗开辟了新途径。

本书可供神经内、外科医师,儿科医师及从事亚低温研究的工作者参考。

图书在版编目(CIP)数据

亚低温脑保护/王德生,张守信主编. -北京:科学出版社,2002.2

ISBN 7-03-009033-0

I. 亚… II. ①王…②张… III. 脑病-冷冻疗法 IV. R742.05

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 84778 号

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2002年2月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2002年2月第一次印刷 印张:22 1/4

印数:1-2 000

字数:511 000

定价:70.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈杨中〉)

编写人员名单

主 编 王德生 张守信
副主编 (以姓氏笔画为序)
马广玉 王 晔 丰宏林 李自亲
编 者 (以姓氏笔画为序)

马广玉	牡丹江市先锋医院神经科	医学硕士
王 晔	中国人民解放军沈阳军区总医院神经科	医学博士
王 琳	白求恩医科大学第一临床学院神经科	医学博士
王文昭	第二军医大学上海长征医院神经科	医学硕士
王德生	哈尔滨医科大学第一临床医学院神经科	博士生导师
王雪峰	哈尔滨工业大学数理学院	理学博士
丰宏林	哈尔滨医科大学第一临床医学院神经科	医学博士
刘巍松	哈尔滨医科大学第一临床医学院神经科	医学硕士
米 延	哈尔滨医科大学第一临床医学院儿科	硕士生导师
汤 颖	哈尔滨医科大学第一临床医学院神经科	医学博士
孙 伟	哈尔滨医科大学第一临床医学院神经科	医学硕士
孙瑞红	哈尔滨医科大学第一临床医学院神经科	医学硕士
李 鹤	哈尔滨医科大学第一临床医学院神经科	医学硕士
李自亲	牡丹江市先锋医院神经科	医学硕士
李国霖	哈尔滨医科大学第一临床医学院神经科	医学硕士
张守信	哈尔滨医科大学神经生物学教研室	博士生导师
张相彤	哈尔滨医科大学第一临床医学院神经外科	医学博士后
董春艳	哈尔滨医科大学第一临床医学院急诊科	医学硕士
谭纪萍	哈尔滨医科大学第一临床医学院神经科	医学硕士

前 言

低温治疗疾病从古埃及时期开始至今已有数百年历史。它真正科学、系统地应用于临床起自于 20 世纪初在心肺脑手术中用做脑保护治疗。但因为低温治疗有严重的并发症，因而其在临床上的应用受到了限制。20 世纪 80 年代以后，人们发现轻度低温（32~35℃）（也称为“亚低温”）具有深度低温的作用且不良反应较小。从此，人们再度对低温治疗产生了浓厚兴趣，动物实验及临床研究报告大量涌现。由于近年来神经科学发展迅速，病理生理学、神经药理学、遗传学等的研究尤为深入，因而对揭示脑部疾病的发病机制起到了重要推动作用。各种原因引起的神经元损伤及其治疗干预措施成为研究的热点。虽然动物实验中发现的许多能保护神经元的药物中能真正应用于临床的仍屈指可数，但人们已发现亚低温并用药物或者不用药物都对神经元有保护作用。信息时代的到来使我们得以收集了大量有关的文献资料。目前，鉴于全身亚低温并发症多、操作难度大、费用高，人们多改用局部亚低温，临床上得到了同样疗效。本书为便于基础实验研究和亚低温的临床应用而编写，如能为防治脑部疾病作出一点贡献，将是我们最大的欣慰。

本书共分 13 章，内容涉及亚低温与代谢、离子通道、受体、递质、蛋白质、酶、兴奋性氨基酸、自由基、一氧化氮、细胞因子和基因表达等基础研究，亦包括脑血管疾病、颅脑外伤、新生儿脑部疾病等章节。且另辟一章专门论述局部亚低温温度梯度的实验研究，以供临床应用上参考。

我们对低温脑保护领域的了解还远不够深入，实际工作刚刚起步，受学识水平所限，遗漏、缺点与错误在所难免。望各位同道、前辈和广大读者不吝赐教。幸甚。

王德生

2000 年 8 月

目 录

第一章 亚低温脑保护的历史回顾与现状	(1)
一、历史回顾	(1)
二、低温研究的现状	(2)
三、低温的作用机制	(4)
四、低温治疗的时间窗	(6)
五、低温治疗的并发症	(6)
第二章 亚低温下神经病理学	(10)
一、神经系统病理学	(10)
二、低温对脑缺血病理的影响	(19)
三、低温对脑出血病理的影响	(36)
四、低温对周围神经缺血再灌注损伤病理的影响	(37)
第三章 亚低温与代谢	(42)
一、低温对能量代谢的影响	(44)
二、低温对蛋白质代谢的影响	(50)
三、低温对水电解质代谢的影响	(54)
第四章 亚低温与兴奋性氨基酸	(63)
一、兴奋性氨基酸在脑内的分布	(63)
二、中枢谷氨酸能神经元的胞体定位与纤维通路	(64)
三、兴奋性氨基酸的合成、贮存和摄取	(65)
四、谷氨酸受体	(67)
五、神经毒性作用	(75)
六、亚低温对兴奋性氨基酸释放的影响	(79)
第五章 亚低温与离子通道	(83)
一、离子通道的研究方法及其一般特征	(83)
二、钾离子通道	(87)
三、钙通道	(88)
四、钠离子通道	(97)

五、化学门控离子通道·····	(102)
六、亚低温对离子通道的影响·····	(103)
第六章 亚低温与酶、递质、蛋白质、受体、自由基及细胞因子 ·····	(107)
一、低温与酶的变化·····	(107)
二、低温与神经递质的变化·····	(108)
三、低温与蛋白质的变化·····	(111)
四、低温与自由基·····	(117)
五、低温与受体的变化·····	(120)
六、低温与细胞因子的变化·····	(125)
第七章 亚低温与脑缺血动物模型 ·····	(131)
一、实验动物的脑血液供应特点·····	(131)
二、脑缺血模型的制作·····	(135)
三、亚低温与脑缺血·····	(153)
四、与其他治疗的联合应用·····	(161)
第八章 一氧化氮与脑缺血 ·····	(165)
一、NO 的生物化学 ·····	(165)
二、NO 的病理生理及其临床医学 ·····	(167)
三、NO 与脑缺血 ·····	(171)
四、NOS 与脑缺血 ·····	(173)
五、病变侧头部亚低温对大鼠局灶脑缺血再灌注时 NO 作用影响的研究 ·····	(174)
第九章 亚低温对脑缺血后基因表达的影响 ·····	(183)
一、脑缺血后基因表达的改变·····	(183)
二、低温对脑缺血后基因表达的影响·····	(218)
第十章 亚低温与脑出血 ·····	(230)
一、实验性脑出血动物模型的制备和选择·····	(230)
二、脑出血血肿周围病理、病理生理变化及治疗机制·····	(233)
三、神经细胞程序性死亡与亚低温·····	(235)
四、亚低温对实验性脑出血血肿周围脑水肿及 PCD 作用的研究 ·····	(238)
五、局部亚低温治疗脑出血的临床疗效观察·····	(244)
第十一章 亚低温与颅脑损伤 ·····	(254)
一、颅脑损伤的概念·····	(254)
二、颅脑损伤的机制·····	(255)
三、与颅脑损伤有关的分子生物学机制·····	(259)

四、创伤性脑损伤实验与临床治疗的研究现状·····	(267)
五、亚低温治疗脑损伤的机制·····	(271)
六、亚低温脑保护的研究和应用·····	(274)
七、亚低温的实施方法·····	(278)
八、与脑外伤有关的亚低温研究概述·····	(281)
第十二章 亚低温与新生儿的脑部疾患 ·····	(284)
一、新生儿神经系统发育·····	(284)
二、神经系统检查方法·····	(296)
三、神经系统辅助检查法·····	(306)
四、新生儿神经系统疾病·····	(309)
五、低温研究现状·····	(320)
第十三章 局部亚低温的脑温测量 ·····	(326)
一、脑温与体温的关系·····	(326)
二、局部亚低温后脑内温度梯度的测量·····	(328)
三、局部亚低温治疗的时间窗·····	(332)
四、头部降温引起的病理生理改变及脑温的测量方法·····	(334)
五、展望·····	(338)
索引 ·····	(341)

第一章 亚低温脑 保护的历史回顾与现状

一、历史回顾

寒冷与人类的关系源远流长,早期的低温医学多侧重于研究冻伤以及冻伤的救治。第二次世界大战期间,冻伤的基础研究和临床研究取得了长足的进展。二战后,低温器官保存与冷冻外科治疗得以迅速发展。

利用低温进行医疗自古即有。据说两千多年以前,古埃及人就知道冷敷可以止痛。1661年哥本哈根的 Thomas Bartholin 出版了《The Medical Use of Snow》一书。1817年拿破仑军队的医生 D. J. Larrey 指出,肢体手术时采用冷冻可使疼痛减轻。1845~1851年英国的 Arnott 采用冰盐水(-20°C)治疗可触及的肿瘤时,发现可使肿瘤缩小,缓解疼痛。1854年 Arnott 报道了氯仿与冰麻醉作用的比较研究。1849年 Bennet 报道冷可使癌症的发展减慢。1851年 Arnott 采用装满冰盐水的装置冷冻局部以治疗癌症。1872年 Mackenzie 报道在喉镜检查前口含冰块 10 分钟,可减轻疼痛。1883年 Openchowski 采用一种乙醚蒸气装置冷冻狗的大脑。1885年 Gerhardt 采用冰袋治疗皮肤结核、痣、癌前病变等。1889年 White 采用棉球蘸取液氮的方法治疗皮肤痣。1905年 Julinsberg 和 Pusey 采用固体二氧化碳和液氮治疗多种皮肤病。1907年 Whitehouse 采用喷射制冷剂的方法治疗疾病,以后又用液体空气治疗癌症。1917年 de Quervain 采用干冰治疗膀胱乳头状瘤和膀胱癌。1928年 Giraudeau 首次使用“cryotherapie (冷冻治疗)”一词。1930年 Lortat-Jacobs 和 Solente 出版了《La Cryotherapie》一书,介绍了冷冻方法在医学中的应用。1938年, Fay 采用冷冻方法治疗不适合手术的肿瘤。1940年 Smith 报道了肿瘤冷冻后的病理变化。

第二次世界大战时,德国人在 Dachau 的集中营对包括犹太人在内的囚犯进行了低温冷水浸泡实验,由德国空军元帅 Erhard-Milch 最先提出并得到 Himmler 的批准,据说其目的在于试图救治低温浸泡伤的伤员,特别是飞机被盟军击落后坠入北海的飞行人员。Himmler 为这项实验的幕后主管,他最初学习的专业是农业,但热衷于成为医学科学家,并且积极参与人体科学研究和管理,所有在集中营进行的人体实验均需获得他的批准。实验的直接负责人为 Sigmund-Rascher,此人与 Himmler 的秘书 Nini-Diehl 结婚,因而获得 Himmler 的赏识。在实验过程中,囚犯被浸泡于冰水中,有一些人进行了麻醉,多数人未穿衣服。据说在当时记录了受试者体温的反应、临床表现,并且监测了一些生化和生理指标,做了尸体解剖。当时冰浴的温度从 $2\sim 12^{\circ}\text{C}$ 不等。但实验的其他情况如浸泡时

间、特异性体温、受试者的临床状态、死亡情况均不清楚。在浸泡后,至少进行了7种不同的复温实验,取得的结果不尽一致。另外,现今可否利用其结果,尚存在争论。多数人认为德国纳粹所做的低温浸泡实验极大地违背了人的伦理道德。

1949年外科采用低温治疗青紫婴儿。1950年Allington介绍了液氮在临床医学中的应用。1950年美国Duke大学的Sealy教授,首先开展了低温心脏灌注手术。同时期的麻醉科医生Keown亦积极倡导应用低温。1950年Bigelow等著文指出,将病人体表温度降至 $28\sim 32^{\circ}\text{C}$ 后,可使心肺衰竭明显改善,这种方法得以迅速推广。1950年前后,伦敦Westminster医院的Drew发明了一种循环支持系统,可使病人体温降至可耐受的程度,对于手术非常方便。1951年瑞典斯德哥尔摩的Senning将体外循环复合低温($26\sim 28^{\circ}\text{C}$)用于狗的心肺搭桥手术研究。1952年Lewis第一次在全身低温条件下为一5岁女孩行开心手术;1954年3月,Lillehei在相同的条件下又继续做了45例类似的手术。1953年建立了肝脏低温的实验模型,1961年用于临床。1961年美国的外科医生Cooper和Lee合作制造了一种冷冻外科装置,用于治疗良、恶性肿瘤。1964年国际低温生物学和低温医学学会成立。1968年冷冻外科学会成立,分别出版了低温生物学杂志“Cryobiology”和低温外科学杂志“Surgical Journal of Cryobiology”,促进了低温生物学、低温医学的学科发展和学术交流。1971年,低温原位肝脏灌注用于临床。1980年,冷冻外科仪器得到进一步发展,可以用于治疗内脏肿瘤。1990年前后,固体二氧化碳用于临床,稍后,液氮和一氧化氮也用于临床。1995年采用原位低温半肝灌注,以防止对侧肝叶的缺血性损害。目前,冷冻医疗已为临床各科广泛应用,如在皮肤科、眼科、口腔科、耳鼻喉科、妇产科、泌尿外科、骨科、普通外科均已经取得了良好的成绩。另外,低温还广泛用于器官保存、器官移植、试管婴儿等诸多方面。

1987年,Busto采用不同的温度对实验性大鼠脑缺血进行干预,发现轻度降低大鼠的体温($32\sim 34^{\circ}\text{C}$)即可明显减少缺血所致的神经细胞死亡,效果等同于深低温,却无深低温的并发症。

Martin等报道,在1991年3月至1992年7月期间共有1001例病人施行了选择性冠状动脉搭桥手术,与低温组($\leq 28^{\circ}\text{C}$)相比,常温组病人($\geq 35^{\circ}\text{C}$)的神经系统并发症和围手术期发生的卒中明显增多。

低温治疗用于治疗脑部疾病,还只是近年来的事情。国内李德馨等早在20世纪60年代即将低温疗法用于临床脑复苏。20世纪50年代,国外学者将中、深度低温用于脑保护和脑复苏的研究,发现低温有很好的脑保护效果,但低温脑复苏的效果并不令人满意,且低温的严重并发症如寒战、心律失常、凝血功能障碍、肺部感染等限制了临床应用。近年来,国内外学者重新开展了低温脑复苏的研究,并且已经取得了很大的进展。

二、低温研究的现状

一般将低温分为轻度低温(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) ($17\sim 27^{\circ}\text{C}$);超深低温(ultraprofound hypothermia) ($2\sim 16^{\circ}\text{C}$)。

20世纪80年代中期以来,国外大量实验研究发现,在脑缺血前、缺血期间和缺血早

期给予低温治疗,可明显减轻脑缺血的病理损伤,促进脑缺血后神经功能的恢复。Busto 等研究大鼠的 4 条脑血管结扎 20 分钟脑缺血模型,发现正常脑温(37℃)脑缺血动物纹状体和海马的神经元几乎全部死亡,而 30~34℃低温治疗的脑缺血动物纹状体和海马的神经元几近正常。Clifton 等研究发现,正常脑温脑缺血动物海马的神经元几乎全部死亡,而 32~35℃低温脑缺血动物海马的神经元几乎无病理损害。

低温对脑缺血后神经功能的恢复有促进作用。Hoffman 等发现,脑缺血后给予 31℃低温治疗可显著减轻单侧颈动脉结扎同时全身低血压 30 分钟动物脑缺血后神经功能障碍。Leonov 等研究发现,动物心跳骤停 12.5 分钟后,在心肺复苏过程中给予 34℃低温治疗,可明显减轻复苏动物脑组织神经元病理损害的程度,促进和改善脑功能的恢复。1995 年,Kariebe 等研究发现,低温在减轻脑缺血后梗死灶和脑水肿方面的疗效优于甘露醇,而低温与甘露醇伍用则疗效更佳。

1991 年江基尧等率先报道 30~34℃低温对实验性颅脑损伤动物有显著的保护作用,损伤前 30℃低温可显著降低脑外伤动物的死亡率,正常脑温的脑外伤动物死亡率为 37.5%,而 30℃低温治疗的脑外伤动物死亡率为 9.1%。伤后 5 分钟给予低温治疗(30~33℃)可明显减轻脑外伤动物伤后神经功能障碍的程度,以 30℃低温的效果最为明显。伤后 15 分钟给予低温治疗效果亦佳,但是伤后 30 分钟给予低温治疗则效果明显下降。

一般认为,低温治疗脑损伤的机制是,降低脑组织代谢率,保护血脑屏障,抑制内源性毒性代谢产物,减少钙离子内流,减少脑组织结构蛋白的破坏。

黄峰平等采用亚低温[(32±0.2)℃]对改良 Koizumi 局灶脑缺血模型进行干预,发现缺血期亚低温、再灌注期亚低温治疗均能明显改善缺血周边区域再灌注后急性高灌注和继发低灌注及核心区持续低灌注,减轻血脑屏障破坏和减少缺血梗死灶体积。他发现这种作用以缺血期加再灌注期亚低温最为明显,再灌注期亚低温作用有限。缺血期加再灌注期亚低温对皮质的保护作用优于缺血期亚低温。亚低温治疗不仅要考虑开始时间,而且还要给予持续、足够的疗程。

国外研究发现,脑缺血持续 8 分钟后给予低温治疗的脑保护作用明显,缺血持续 12 分钟后低温的保护作用则不明显,认为低温治疗的时间窗较窄。王德生等采用局部病灶侧亚低温治疗大鼠实验性脑缺血,对缺血后 10 分钟的梗死体积进行测定,发现脑缺血后 10 分钟给予低温治疗仍然有效,缺血 40 分钟再灌注 2 小时 20 分钟给予低温治疗可见明显的脑保护作用,但持续缺血 1 小时给予低温治疗则与常温脑缺血无明显差异,说明低温的脑保护作用发生于一定的时间窗内。Minamisana 等认为,不同脑区对亚低温的敏感程度不同。全脑缺血模型海马 CA1 区受损程度随亚低温的度数降低而呈线型减轻,亚低温对壳核的保护作用表现为全或无的特点,对丘脑网状核的保护作用则不明显。随着缺血时间的延长,亚低温的保护作用逐渐变得不明显。Tymianski 等研究发现,将皮质神经元置于中度低温(30℃)和深低温(12~20℃),比较神经元对兴奋性氨基酸(EAAs)的反应,降温至 30~20℃有明显的神经保护作用,降温至 12℃则有毒性作用。低温的保护作用(20℃和 30℃)在复温至 37℃时仍存在,但从 12℃复温则损害巨大。Tymianski 等认为,低温提供脑保护作用的机制为阻断而非减缓兴奋毒性损害的水平。Yang 等采用体感诱发电位(SEP)评估 20 例换瓣病人脑缺血的早期改变,发现低温和复温时温度和 SEP 潜伏期之间存在着线性关系,低温和复温时并不存在滞后效应,低温对突触传递的影响大

于传递速度,年龄亦对温度和SEP的潜伏期有明显的影响。Reith等发现,住院治疗的卒中病人入院时体温较低时,其病死率较低,预后亦相对较好;反之,入院时体温过高,则病死率较高,预后亦相应较差。体温与首次卒中的严重程度、梗死灶的大小并不相关;体温每升高1℃,预后较差(死亡或GCSS积分<30),相对危险性升高2.2倍。Castillo等研究了260例缺血性卒中病人发病后不同时间的体温变化,发现体温正常病人发病3个月后的病死率为1%,而体温过高病人同时期的病死率为15.8%,二者之间有明显的统计学意义;另外,发病后第一个24小时内体温过高,尚与较大梗死体积以及严重的神经系统损害相关。Wang等研究发现,病人的体温每升高1℃,病死率的相对危险性升高了1.8倍。

Seghaye等检测11例先天性心脏病(先心病)手术婴儿的促炎性细胞因子[肿瘤坏死因子TNF- α 和白细胞介素-8(IL-8)]和抗炎性细胞因子白细胞介素-10(IL-10)的水平,发现搭桥4小时和24小时后IL-10的水平与低温程度密切相关。除了免疫介导的IL-10生成以外,低温本身可调节IL-10的生成。作者认为,在婴儿心肺搭桥手术时,除了TNF- α 和IL-8的合成以外,尚存在IL-10的合成。IL-10在心肺搭桥期间和之后,可通过促炎性细胞因子的释放而起到保护性作用。

Bernard等采用中度低温(33℃)治疗22例心脏停搏后的昏迷病人,维持低温时间为12小时,在6小时内逐渐复温至正常体温。病人的预后明显好转,病死率明显降低。

Aibiki等采用ELISA(酶联免疫吸附试验)检测13例脑外伤病人,发现伤后给予中度低温(32~33℃)治疗4~9小时,可减轻脑外伤后的继发性神经元损伤。常温组病人体温为36~37℃,伤后4天其白细胞介素-6(IL-6)的水平不降低;而低温组病人血浆中的IL-6水平明显降低,并且在复温之后仍可维持IL-6水平的降低,病情明显改善。低温组病人伤后6个月的Glasgow(格拉斯哥)积分亦明显高于常温组。

三、低温的作用机制

1. 抑制代谢率

低温可抑制脑组织的氧化代谢率,保存高能磷酸化合物,抑制乳酸蓄积,维持细胞内外的pH值。

2. 抑制自由基产生,促进自由基的清除

低温可抑制兴奋性氨基酸(EAA)和儿茶酚胺介导的氧化应激。实验研究发现,低温缺血可明显抑制EAA的释放,并且使脑缺血时儿茶酚胺的释放减少60%。低温尚可改善脑组织酸中毒的程度,减少活性氧类(ROS)和过氧化脂质的形成。低温亦可通过减少Ca²⁺的内流、抑制中性粒细胞的活化和黏附、减少内源性抗氧化物的消耗等途径减少自由基的产生。

3. 低温可抑制兴奋性氨基酸(EAA)的释放

低温可维持质膜结构的完整性,阻止细胞内Na⁺和细胞外K⁺浓度的升高,降低对谷氨酸的重摄取。许多学者研究发现,低温可降低缺血后脑组织中的谷氨酸和甘氨酸浓度。

4. 低温可改变脑缺血后多种酶的活性

研究发现,低温可影响磷脂酶 A_2 (PLA $_2$)、钙调蛋白依赖性蛋白激酶 I (CaMPK I)、蛋白激酶 C (PKC)、一氧化氮合成酶等多种酶的活性。脑缺血再灌注期间,磷脂酶 A_2 的激活可致细胞膜溶解,神经细胞的完整性破坏。低温可促进 Na^+ , K^+ -ATP 酶、 Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP 酶活性的恢复,减少细胞内钙离子超载,进而抑制磷脂酶 A_2 的激活。低温还可保护蛋白激酶 C、钙调蛋白依赖性蛋白激酶 I 的活性,减轻缺血性神经元损伤。

5. 低温可改变遗传信息的传递

有学者发现,低温可促进即早基因(immediate early gene, IEG)如 c-fos、c-jun 等的表达。Kumar 等发现,低温缺血 1 小时 c-fos 和 fos-B 蛋白表达的水平相当于常温缺血 6 小时后的表达水平。低温对不同 IEG 表达的影响各不相同,可见 fos-B mRNA 水平明显升高, jun-B、jun-C mRNA 水平中度升高, c-fos、fra-1、fra-2 mRNA 的水平则无明显变化。低温还可改善脑缺血区域组织 DNA 与转录因子的结合活性,抑制核 DNA 的裂解,促进蛋白质合成的恢复。

6. 抑制具有细胞毒作用的一氧化氮、白细胞三烯的生成和释放

Ginsberg 等著文指出,低温在临床应用上首先作为局部麻醉手段,后来应用于器官保护等。全身深低温多用于体外循环,长期以来用于心外科和神经外科手术。以后的研究发现,小动物脑缺血模型研究提供了相当有说服力的证据,即脑部温度甚至很小的降低就可对缺血性神经元损伤提供明显的保护性作用。相反,缺血期间脑部温度小幅度升高可加重和扩大脑部病变,促进血脑屏障的早期破坏。低温可减缓缺血期间高能磷酸盐的缺失,促进缺血后代谢的恢复。更为重要的是,缺血时轻度低温可明显减少脑组织细胞外间隙谷氨酸的释放以及多巴胺的释放。常温脑缺血触发的钙调蛋白依赖性蛋白激酶 I (CaMPK I) 活性的抑制可由低温干预阻断,由缺血诱导的对重要的调节酶蛋白激酶 C (PKC) 的抑制作用亦可由低温阻断。低温亦可促进缺血后泛素(Ub,是由 76 个氨基酸组成的蛋白质)的重新合成。临床研究的重要意义在于中度低温可减轻缺血性脑损伤,甚至在缺血后早期应用亦可。在局灶脑缺血情况下,脑部中度低温可减小梗死体积(特别是在可逆性大脑中动脉闭塞情况下)。相反,体温过高可明显增大梗死体积。临床研究已经证实,大脑皮质和脑室温度可超过全身体温。

Kataoka 等指出,低温作为缺血性脑保护和复苏手段的历史仅有 60 年左右,但是,目前已经做了大量的基础和临床研究,而对轻度低温(即温度不低于 31℃)作用机制的研究亦有 10 年左右。在啮齿动物实验中,再灌注数小时后给予缺血后低温干预,之后的复温过程在 1 天左右缓慢进行,可明显地保护海马神经元。低温作用的模式为非特异性的、多灶性的、缺血细胞中广泛进展性的级联反应(cascade reaction),即对下述过程的抑制:缺血后的谷氨酸释放、神经元内钙离子的流动、持续的谷氨酸受体的激活、血脑屏障功能的障碍、小胶质细胞增殖、超氧阴离子和一氧化氮的合成与释放。另外,低温尚可在细胞核水平调节缺血状态的进展,例如转录因子 AP-1 与 DNA 的结合,减轻对蛋白质合成的抑制。这种非特异性的、广泛分布的作用方式,可以解释为什么低温的效果优于任何

一种药物。

四、低温治疗的时间窗

Shunib 等研究反复三次脑缺血后亚低温干预的脑保护作用,在第三次脑缺血后分别在 0、0.5、1 小时给予 34~35℃亚低温并且维持 3 小时,发现亚低温有明显的脑保护作用,而 0.5、1 小时后亚低温干预的脑保护作用不明显。他认为,亚低温对反复脑缺血的治疗时间窗很窄,必须在缺血后立即给予亚低温治疗。Yanamoto 等研究,可逆性阻断 SD 大鼠一侧大脑中动脉及双侧颈内动脉所致的前脑缺血模型,缺血 3 小时后再灌注,给予亚低温干预 1 小时和 21 小时,与对照组比较 24 小时或 48 小时后梗死的体积,发现 21 小时低温可减少梗死体积 32%,1 小时低温对梗死体积无明显减少;再灌注 30 分钟给予亚低温,可减少梗死体积 22%,无统计学意义。他们也认为缺血后亚低温治疗的时间窗很窄,并且需要较长的疗程才可起到脑保护作用。Georges 等研究可逆性阻断大脑中动脉及双侧颈动脉 3 小时的前脑缺血模型,发现局灶性可逆性脑缺血后亚低温治疗的时间窗,必须在缺血后 30 分钟内并且至少维持 3 小时才能发挥亚低温良好的脑保护作用。

Maier 等研究低温干预对雄性 SD 大鼠局灶脑缺血模型的影响,发现轻度低温(33℃)、中度低温(30℃)对大鼠短暂的局灶性大脑缺血模型均具有保护性作用。Goto 等报道,脑梗死体积的大小具有温度依赖性效应,轻度低温(33℃)可使梗死体积减小 22.4%,中度低温(29℃)则可减小梗死体积的 49.5%。Maier 等采用原位杂交技术发现,在缺血后 3 天,1 小时和 2 小时的轻度低温(33℃)足以减少凋亡细胞的数量,分别减少了 78%和 99%,而 30 分钟的轻度低温则无任何效果。他们提出,缺血后低温必须维持 1 小时到 2 小时,以获得最佳的神经保护作用。

Yanamoto 等研究发现,大鼠短暂性脑缺血后给予持续的低温(33℃)可获得良好的神经保护性作用,这种保护性作用可持续 22 个小时,包含缺血时和缺血后联合低温治疗。但据 Schwab 等报道,低温(33℃)对严重的大脑中动脉闭塞合并颅内压增高的病人具有降低颅内压的作用,但在复温过程中,25 例病人中有 11 例(占 44%)发生脑疝并且死于严重的脑水肿。

五、低温治疗的并发症

低温治疗使用得当时一般可无明显的并发症。低温治疗期间需要密切观察呼吸、循环功能和颅内压的变化。目前多主张自然复温,首先停用冰帽或降温毯等物理降温措施,将病人置于 25~28℃室温,复温过程需要给予肌松剂和镇静剂,防止因肌肉颤动而出现颅内压升高。一般平均每 4 小时升高 1℃,至少在 12 小时以上使病人体温缓慢回升到 37~38℃。在复温过程中可出现复温休克、肺炎、心律失常、凝血异常等。低温可引起循环功能失常,常见心率减慢、血压下降及各种心律失常。国外报道,低温治疗病人心电图多数导联可出现 QRS 波增宽,称之为 Osborn 波,这种波形在复温后逐渐消失,可视为非病理性改变。复温过程中因血管扩张,回心血量减少,容易发生低血容量性休克。发生复温休克时,可用儿茶酚胺类药物如多巴胺等提高外周阻力。亚低温治疗时伍用中枢

镇静剂, 容易出现呼吸减慢或呼吸抑制, 应动态观察血气分析并吸氧, 严重情况可给予呼吸机辅助呼吸。低温可使血黏度增加和凝血功能异常, 导致出血倾向, 需密切观察。低温可使钾离子向细胞内转移, 因此需要注意血钾的变化。低温尚可抑制免疫功能, 易发生呼吸、泌尿系统感染。复温过快可使颅内压升高, 需要密切观察, 复温时速度要慢, 可适时应用脱水剂如甘露醇、呋塞米(速尿)等。低温治疗效果明显, 取材容易, 应积极加以推广, 但应注意防止并发症。

Werner 将低温分为轻度低温 (34~36℃), 中度低温 (29~33℃), 深度低温 (4~16℃)。低温时, 脑代谢率和脑血流量随着温度的降低而降低, 温度和脑代谢的关系可由 CoQ_{10} (辅酶 Q_{10}) 的温度表达。以下原因可使低温期间的脑血流量减少: 脑代谢抑制剂、血细胞比容和血黏度升高、心排血量减少, 以及动脉血压随 pH 状态的调节下降。轻度或中度低温可在脑缺血之前和脑缺血期间减轻组织病理损伤和神经系统损害。低温亦可在局灶脑缺血之后改善脑预后; 但低温在全脑缺血损害后的效用有限。与中度低温相比, 轻度低温安全、有效。多数情况下, 深度低温可使神经系统预后恶化, 这与毒性代谢产物的生成以及复温期间的心功能不全有关。低温的神经保护作用与以下缺血性级联机制相关: 阻止缺血后的过度灌注, 降低功能性和基础代谢, 减少乳酸的蓄积和水肿形成; 抑制兴奋性神经递质的释放; 防止钙离子、钠离子的内流; 抑制脂质过氧化物酶的活性和自由基的形成; 刺激再生即早基因的形成等。低温的副作用有心肌缺血、心律失常、左心室收缩力下降、凝血功能障碍、对代谢和免疫功能的抑制等。

(王琳 王德生)

参 考 文 献

- 黄峰平, 周良辅. 1999. 亚低温对局灶脑缺血再灌注后脑血流、血脑屏障、神经细胞损伤作用的研究. 中华神经外科杂志, 15(1): 31~34
- 刘金刚, 刘作斌. 1993. 低温医学. 北京: 人民卫生出版社, 7~35
- 刘雪平, 王风焰. 1997. 亚低温治疗脑损伤的应用研究. 国外医学·神经病学神经外科分册, 24(5): 235~238
- 王德生, 丰宏林, 盛莉等. 1999. 病变侧亚低温对局部脑缺血再灌注损伤有关因素的影响. 中华神经外科杂志, 15(4): 240~242
- 张林, 曾因明, 陈群. 1999. 巴曲酶复合低温对全脑缺血再灌注期间 ATP 酶活性的影响. 中华麻醉学杂志, 19(6): 358~360
- Aibiki M, Maekawa S, Ogura S et al. 1999. Effect of moderate hypothermia on systemic and internal jugular plasma IL-6 levels after traumatic brain injury in humans. J Neurotrauma, 16(3): 225~232
- Aronowski J, Grotta JC. 1996. Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase I in postsynaptic densities after reversible cerebral ischemia in rats. Brain Res, 709: 100~103
- Bernard SA, Jones BM, Horne MK. 1997. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. Ann Emerg Med, 30(2): 146~153
- Brown IW Jr. 1994. Will Camp Sealy; surgical innovator, scholar, exceptional teacher, and true Georgian. Ann Thorac Surg, 58(4): 1223~1227
- Busto R, Dietrich WD, Globus MVT et al. 1987. Small differences in intras ischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. J Cereb Flow Metab, 7: 729~738
- Cancio LC, Wortham WG, Zimba F. 1994. Hypothermia in acute blunt head injury. Resuscitation, 28(1): 9~19
- Clifton GL, Jiang JY, Lyeth BG et al. 1991. Marked protection by moderate hypothermia after experimental traumatic

- brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*, 11: 14~19
- Dobell AR, Bailey JS. 1997. Charles Drew and the origins of deep hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg*, 63(4):1193~1199
- Gage AA. 1998. History of cryosurgery. *Semin Surg Oncol*, 14(2):99~109
- Georges Z, Markarian MD, Joung H et al. 1996. Mild hypothermia; therapeutic window after experimental cerebral ischemia. *Neurosurgery*, 38(3): 542~550
- Ginsberg MD, Sternau LL, Globus MY et al. 1992. Therapeutic modulation of brain temperature; relevance to ischemic brain injury. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 4(3): 189~225
- Hoffman WE, Werner C, Baughman VL et al. 1991. Postischemic treatment with hypothermia improves outcome in rats. *J Neurosurg Anesthesiol*, 3: 34
- Karibe H, Zarow GJ, Weinstein PR. 1995. Use of mild hypothermia versus mannitol to reduce infarct size after temporary middle cerebral artery occlusion in rats. *J Neurosurg*, 83: 93
- Kataoka K, Yanase H. 1998. Mild hypothermia—a revived countermeasure against ischemic neuronal damages. *Neurosci Res*, 32(2): 103~117
- Kusum K, Wu XL, Evens At et al. 1996. Expression of c-fos and fos-B proteins following transient forebrain ischemia; effect of hypothermia. *Mol Brain Res*, 42: 337~343
- Leonov T, Sterz F, Safar P et al. 1990. Mild cerebral hypothermia during and after cardiac arrest improves neurologic outcome in dogs. *J Cereb Blood Flow Metab*, 10: 57
- Maier CM, Ahern KB, Cheng ML et al. 1998. Optimal depth and duration of mild hypothermia in a focal model of transient cerebral ischemia. *Stroke*, 29(10): 2171~2180
- Martin TD, Craver JM, Gott JP et al. 1994. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia; myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg*, 57(2): 298~304
- Minamisana H, Nordstrom CH, Smith ML et al. 1990. The influence of mild body and brain hypothermia in ischemic brain damage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 10(3): 365~374
- Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, et al. 1996. Body temperature in acute stroke; relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet*, 347(8999): 422~425
- L Berger RL. 1990. Nazi science—The Dachau hypothermia experiments. *New Engl J Med*, 322: 1435~1440
- Rosenberg H, Axelrod JK, Kenneth K. 1994. Keown, MD; pioneer of cardiac anesthesiology. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 8(5): 577~583
- Sealy WC. 1989. Hypothermia; its possible role in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 47(5): 788~791
- Seghaye M, Duchateau J, Bruniaux J, et al. 1996. Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 111(3): 545~553
- Senning A. 1989. Developments in cardiac surgery in Stockholm during the mid and late 1950s. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 98(5, Pt 2): 825~832
- Shunib A, Trulove D, Jaz MS et al. 1995. The effect of post-ischemic hypothermia following repetitive cerebral ischemia in gerbils. *Neurosci Lett*, 186(2-3): 165~168
- Tymianski M, Sattler R, Zabramski JM et al. 1998. Characterization of neuroprotection from excitotoxicity by moderate and profound hypothermia in cultured cortical neurons unmasks a temperature-insensitive component of glutamate neurotoxicity. *J Cereb Blood Flow Metab*, 18(8): 848~867
- Wang Y, Lim LLY, Levi C et al. 2000. Influence of admission body temperature of stroke mortality. *Stroke*, 31(2): 404~408
- Werner C. 1997. Mild and moderate hypothermia as a new therapy concept in treatment of cerebral ischemia and craniocerebral trauma. *Pathophysiologic Principles Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 32(4): 210~218
- Yamanaka N, Dai CL, Okamoto E. 1998. Historical evolution of hypothermic liver surgery. *World J Surg*, 22(10): 1104~1107
- Yanamoto H, Hong SC, Soleau S et al. 1996. Mild postischemic hypothermia limits cerebral injury following transient

focal ischemia in rat neocortex. *Brain Res*, 718(1-2): 207~211

Yanamoto H, Nagata I, Nakahara I et al. 1999. Combination of intransischemic and postischemic hypothermia provides potent and persistent neuroprotection against temporary focal ischemia in rats. *Stroke*, 30(12): 2720~2726

Yang LC, Jawan B, Chang KA et al. 1995. Effects of temperature on somatosensory evoked potentials during open heart surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 39(7): 956~959