

长时程亚低温疗法对重型颅脑损伤术后部分凝血功能指标、氧化应激指标和炎症因子水平的影响*

李鸿炜¹, 张玮豪^{2**}

(1. 贵州医科大学 医学检验学院, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附院 神经外科, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 探讨长时程亚低温疗法对重型颅脑损伤患者术后部分凝血功能指标、氧化应激指标及炎症因子水平的影响。方法: 130例重型颅脑损伤术后患者, 按术后治疗方式分为长时程组(长时程亚低温治疗, $n=48$)、短时程组(短时程亚低温治疗, $n=44$)及常温组(常温治疗, $n=38$), 3组均在接受重型颅脑损伤基础治疗基础上给予相应治疗, 比较3组治疗前和治疗后8、12、48及72h时纤维蛋白原(Fbg)、D-二聚体(D-D)水平及凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)及活化部分凝血活酶时间(APTT), 比较治疗前和治疗第1、3及5天和复温时一氧化氮(NO)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA), 比较治疗前和治疗后第3及5天和复温时C反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平, 随访3月评价预后。结果: 与治疗前比较, 治疗8、12h时, 3组患者Fbg、D-D上升, PT、TT、APTT缩短, Fbg、D-D降低, PT、TT、APTT延长($P<0.05$); 与治疗前比较, 3组在治疗第1、3及5天时, NO、SOD、MDA、CRP、IL-6、TNF- α 及NSE水平均降低($P<0.05$); 长短时程两组复温时, NO、SOD、MDA、CRP、IL-6、TNF- α 及NSE水平也较治疗前均降低($P<0.05$); 治疗第1、3及5天时, 长短时程两组NO、SOD及MDA降低幅度高于常温组($P<0.05$), 长时程组NO降低幅度又高于短时程组($P<0.05$); 长短时程两组纤溶亢进和脑梗死发生率低于常温组($P<0.05$), 其余各并发症发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$); 术后3月随访结果显示, 长时程组预后良好所占比例高于短时程组和常温组($P<0.05$)。结论: 重型颅脑损伤患者术后应用长时程亚低温疗法可减轻患者血液高凝状态, 抑制纤溶亢进, 改善患者氧化应激损伤, 减轻炎症反应程度, 优化其预后。

[关键词] 亚低温; 重型颅脑损伤; 氧化应激; 凝血; 炎症

[中图分类号] R651.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2018)02-0200-06

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.02.015

Effect of Long-term Mild Hypothermia Therapy on Coagulation System, Oxidative Stress Parameters and Levels of Inflammatory Factors in Patients with Severe Craniocerebral Injury

LI Hongwei¹, ZHANG Weihao²

(1. College of Medical Examination, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effect of long-term mild hypothermia therapy on coagulation system, oxidative stress injury and levels of inflammatory factors in patients with severe craniocerebral injury. **Methods:** 130 cases of patients with severe craniocerebral injury were divided into group A (long-term mild hypothermia group, $n=48$), group B (short-term mild hypothermia group, $n=44$) and group C (normothermia group, $n=38$). All groups received basic treatment and corresponding therapy for severe craniocerebral injury. The changes of fibrinogen (Fbg) and D-dimer (D-D) levels, coagulation indexes such as prothrombin time (PT), thrombin time (TT) and activated partial throm-

*[基金项目] 贵州省科技厅计划项目[黔科合 LH 字(2015)330]

**通信作者 E-mail: 423450791@qq.com

网络出版时间: 2018-02-14 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20180214.1220.014.html>

boplastin time (APTT) in the three groups before treatment and 8, 12, 24, 28 h after treatment were recorded. The changes of oxidative stress injury indexes such as nitric oxide (NO), superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) before treatment and 1, 3, 5 d after treatment and at rewarming were statistically analyzed. The levels of C reactive protein (CRP), interleukin -6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α) and neuron specific enolase (NSE) were determined before treatment and 1, 3, 5 d after treatment and at rewarming. **Results:** After 8 h and 12 h of treatment, Fbg and D-D were increased, while PT, TT and APTT were shortened in the three groups. After 48 h and 72 h of treatment, Fbg and D-D were decreased, while PT, TT and APTT were prolonged ($P < 0.05$). After 1 d, 3 d, 5 d of treatment, NO, SOD, MDA, CRP, IL-6, TNF- α and NSE decreased in three groups ($P < 0.05$), and NO, SOD, MDA, CRP, IL-6, TNF- α and NSE decreased in group A and group B at rewarming, the changes of NO, SOD, MDA in group A and group B were more significant than those in group C, the change of NO in group A were more significant than that group B. The incidence of hyperfibrinolysis and cerebral infarction in group A and group B was lower than group C ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of other complications ($P < 0.05$). Within 3 months' follow-up, The excellent and good rate of prognosis of group A was higher than that of group B and group C ($P < 0.05$). **Conclusion:** The auxiliary application of long-term mild hypothermia therapy can alleviate hypercoagulable state in patients with severe craniocerebral injury after operation, inhibit hyperfibrinolysis, relieve oxidative stress injury and the degree of inflammatory reactions, and optimize the prognosis.

[**Key words**] mild hypothermia; severe craniocerebral injury; oxidative stress; blood coagulation; inflammation

重型颅脑损伤患者的临床表现为发病急骤、病情变化速度快、神经功能损伤较为严重,并发症多、预后差,短期死亡率高^[1]。亚低温疗法是重型颅脑损伤患者常用辅助救治手段,可通过物理及药物干预降低颅内压、减轻脑水肿,改善颅脑损伤程度。一般认为亚低温对重型颅脑损伤的脑保护作用主要与降低新陈代谢、减少自由基释放、减轻细胞骨架损伤程度等有关,并可下调炎症因子水平,减轻脑损伤程度及氧化应激损伤^[2]。近年的研究认为,亚低温虽可改善重型颅脑损伤患者高凝状态,但可能引起凝血功能紊乱,促进纤维蛋白溶解,导致血小板功能障碍^[3];马君武等^[4]还认为,长时程亚低温干预可改善重型颅脑患者机体免疫功能,改善患者预后。因此,本研究采用长时程亚低温疗法对48例重型颅脑损伤术后患者进行治疗,同时设立短时程亚低温治疗组和常温治疗组,观察患者的部分凝血功能指标、氧化应激及炎症因子变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2014年3月~2017年8月收治的130例重型颅脑损伤患者,纳入标准:(1)创伤6h内入院;(2)经影像学确诊为重型颅脑损伤;(3)格拉斯哥

昏迷评分(GCS)低于8分;(4)无严重多发伤;(5)创伤后存活时间>1周;(6)临床资料完整。排除标准:(1)合并内分泌疾病;(2)合并严重肝肾功能障碍;(3)合并免疫缺陷;(4)既往接受免疫抑制剂或激素类药物治疗;(5)年龄不超过18岁及临床资料不完整患者。按治疗方式分为长时程组(长时程亚低温治疗, $n=48$)、短时程组(短时程亚低温治疗, $n=44$)及常温组(常温治疗, $n=38$)。长时程组男30例,女18例;35~78岁,平均(53.3 ± 5.6)岁;合并高血压8例,糖尿病9例;GCS评分(5.6 ± 1.8)分,创伤至治疗前间(2.4 ± 1.3)h。短时程组男29例,女15例;34~79岁,平均(53.5 ± 5.8)岁;其中合并高血压7例,糖尿病7例;GCS评分(5.7 ± 1.7)分,创伤至治疗前间(2.5 ± 1.4)h。常温组男26例,女12例;36~79岁,平均(53.5 ± 5.8)岁;合并高血压6例,糖尿病7例;GCS评分(5.5 ± 1.8)分,创伤至治疗前间(2.5 ± 1.2)h。3组患者的一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

3组患者入院后均接受开颅血肿清除术与(或)去骨瓣减压术,术后常规应用抗生素抗感染,配合使用甘露醇脱水、营养脑细胞、止血及基础对症治疗,呼吸困难者行气管插管或气管切开,辅助

呼吸。长时程组术后采用长时程亚低温疗法,体表降温联合肌松剂及镇静剂治疗方案,应用亚低温治疗仪(珠海 HEMA T1 型,冰帽+冰毯)进行降温,体温降低至 32~33℃、持续 3 d,提高至 34~35℃后、维持 3 d,微量泵入 200 mg 氯丙嗪+200 mg 苯磺酸阿曲库铵+200 mg 异丙嗪作肌松及镇静处理;治疗完毕后行控制性复温处理,以(0.5~1.0)℃/4 h 的速率进行缓慢复温,停用肌松剂+镇静剂,撤亚低温治疗仪及呼吸机。短时程组采用短时程亚低温疗法,气管插管,静脉微量泵入肌松剂+镇静剂,呼吸机控制呼吸,设定直肠温度为 32~33℃,持续 2 d,停用亚低温治疗仪、肌松剂与镇静剂,复温。常温组仅接受常规治疗,维持直肠温度为 36~37℃,体温过高者采用冰块进行物理降温,配合常规镇静处理。

1.3 观察指标

(1)凝血功能监测:治疗前和治疗后 8、12、48 及 72 h 时均收集患者静脉血,测定纤维蛋白原(Fbg)、D-二聚体(D-D)、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)及活化部分凝血活酶时间(APTT);(2)氧化应激指标:治疗前和治疗后第 1、3 及 5 天时和复温时均采集静脉血,测定一氧化氮(NO)、超氧化物歧化酶(SOD)及丙二醛(MDA);(3)炎症指标观察:治疗前和治疗第 3 及 5 天和复温时均采集静脉血,测定 C 反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、神经元特异性烯醇化酶

(NSE)水平。(4)并发症观察:统计 2 组治疗后并发症发生情况,包括肝肾功能损害、凝血异常、颅内血肿、肺部感染等。(5)预后观察:各组患者术后 3 个月均完成随访调查,采用格拉斯哥预后评分(GOS)^[5]评定预后,分为良好(5 分)、中度残疾(4 分)、重度残疾(3 分)、植物生存(2 分)及死亡(1 分);预后良好为≥3 分,预后不良为<3 分。

1.4 统计学处理

所有数据均录入 SPSS 20.0 统计学,计数资料采用χ²检验,计量资料采用 t 检验,重复测量数据采用方差分析,组内行 LSD-t 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Fbg、D-D、PT、TT 及 APTT

3 组重型颅脑损伤患者术后治疗前 Fbg、D-D、PT、TT 及 APTT 比较差异无统计学意义(P>0.05),与治疗前比较,治疗 8、12 h 时,3 组患者 Fbg、D-D 上升,PT、TT、APTT 缩短;治疗 48、72 h 时,Fbg、D-D 降低,PT、TT、APTT 均延长(P<0.05);与常温组比较,长短时程 2 组患者同一时点 Fbg 降低、D-D、TT、APTT 比较差异均有统计学意义(P<0.05),长短时程 2 组治疗 48、72 h 时 PT 长于常温组(P<0.05),长短时程 2 组组间比较差异无统计学意义(P<0.05),见表 1。

表 1 各组重型颅脑损伤术后患者 Fbg、D-D、PT、TT 及 APTT 比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of Fbg, D-D, PT, TT and APTT in patients with severe craniocerebral injury in the three groups

组别	时间	Fbg(g/L)	D-D(μg/L)	PT(s)	TT(s)	APTT(s)
长时程组	治疗前	2.71 ± 0.81	873.51 ± 140.36	13.81 ± 1.41	15.61 ± 0.84	25.81 ± 1.42
	治疗 8 h	3.41 ± 0.81 ⁽¹⁾⁽²⁾	1 637.24 ± 549.71 ⁽¹⁾⁽²⁾	11.61 ± 1.23 ⁽¹⁾	13.91 ± 1.23 ⁽¹⁾⁽²⁾	22.91 ± 0.82 ⁽¹⁾⁽²⁾
	治疗 12 h	3.62 ± 0.72 ⁽¹⁾⁽²⁾	3 079.83 ± 947.61 ⁽¹⁾⁽²⁾	11.21 ± 0.83 ⁽¹⁾	13.33 ± 1.22 ⁽¹⁾⁽²⁾	21.41 ± 1.03 ⁽¹⁾⁽²⁾
	治疗 48 h	2.91 ± 0.83 ⁽¹⁾⁽²⁾	650.41 ± 108.36 ⁽¹⁾⁽²⁾	14.51 ± 0.62 ⁽¹⁾⁽²⁾	17.12 ± 0.74 ⁽¹⁾⁽²⁾	27.91 ± 0.74 ⁽¹⁾⁽²⁾
	治疗 72 h	2.21 ± 0.76 ⁽¹⁾⁽²⁾	406.83 ± 50.97 ⁽¹⁾⁽²⁾	14.91 ± 1.23 ⁽¹⁾⁽²⁾	19.72 ± 0.89 ⁽¹⁾⁽²⁾	30.51 ± 1.03 ⁽¹⁾⁽²⁾
短时程组	治疗前	2.72 ± 0.84	873.52 ± 140.35	13.82 ± 1.45	15.62 ± 0.85	25.82 ± 1.45
	治疗 8 h	3.42 ± 0.83 ⁽²⁾	1 640.26 ± 550.78 ⁽¹⁾⁽²⁾	11.23 ± 1.43 ⁽¹⁾	13.93 ± 1.22 ⁽¹⁾⁽²⁾	22.92 ± 0.85 ⁽¹⁾⁽²⁾
	治疗 12 h	3.64 ± 0.68 ⁽¹⁾⁽²⁾	3 080.46 ± 900.48 ⁽¹⁾⁽²⁾	11.41 ± 0.89 ⁽¹⁾	13.35 ± 1.23 ⁽¹⁾⁽²⁾	21.32 ± 1.11 ⁽¹⁾⁽²⁾
	治疗 48 h	2.92 ± 0.85 ⁽¹⁾⁽²⁾	660.41 ± 110.45 ⁽¹⁾⁽²⁾	14.53 ± 0.65 ⁽¹⁾⁽²⁾	17.11 ± 0.81 ⁽¹⁾⁽²⁾	27.89 ± 0.75 ⁽¹⁾⁽²⁾
	治疗 72 h	2.19 ± 0.81 ⁽¹⁾⁽²⁾	405.45 ± 50.22 ⁽¹⁾⁽²⁾	14.90 ± 1.20 ⁽¹⁾⁽²⁾	19.73 ± 0.92 ⁽¹⁾⁽²⁾	30.52 ± 1.05 ⁽¹⁾⁽²⁾
常温组	治疗前	2.73 ± 0.83	871.45 ± 141.26	13.84 ± 1.23	15.60 ± 0.86	25.80 ± 1.44
	治疗 8 h	3.98 ± 0.77 ⁽¹⁾	2 865.41 ± 685.12 ⁽¹⁾	11.91 ± 1.03	10.51 ± 1.12 ⁽¹⁾	22.81 ± 0.65
	治疗 12 h	4.22 ± 0.91 ⁽¹⁾	4 126.71 ± 1170.32 ⁽¹⁾	11.61 ± 0.82 ⁽¹⁾	9.81 ± 0.82 ⁽¹⁾	16.71 ± 1.22 ⁽¹⁾
	治疗 48 h	3.41 ± 0.81 ⁽¹⁾	944.68 ± 747.56 ⁽¹⁾	12.12 ± 0.81 ⁽¹⁾	12.12 ± 0.91 ⁽¹⁾	18.21 ± 1.03 ⁽¹⁾
	治疗 72 h	2.71 ± 0.65 ⁽¹⁾	681.52 ± 160.33 ⁽¹⁾	12.14 ± 1.03 ⁽¹⁾	14.22 ± 1.23 ⁽¹⁾	24.71 ± 1.23 ⁽¹⁾

⁽¹⁾与治疗前比较, P<0.05; ⁽²⁾与常温组比较, P<0.05

2.2 NO、SOD 及 MDA

3 组重型颅脑损伤患者术后治疗前 NO、SOD 及 MDA 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 与治疗前比较, 3 组在治疗第 1、3 及 5 天时, NO、SOD、MDA 均降低 ($P < 0.05$); 长时程 2 组复温时,

NO、SOD 及 MDA 较治疗前两均降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 长时程 2 组 NO、SOD 及 MDA 降低幅度高于常温组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 长时程组 NO 降低幅度又高于短时程组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 各组重型颅脑损伤术后患者 NO、SOD 及 MDA 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of NO, SOD and MDA in patients with severe craniocerebral injury in the three groups

组别	时间	NO (mg/L)	SOD (nU/mL)	MDA (nmol/L)
长时程组	治疗前	36.52 ± 7.33	66.21 ± 13.91	4.16 ± 2.28
	治疗第 1 天	18.74 ± 4.33 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	50.22 ± 2.65 ⁽¹⁾⁽²⁾	3.45 ± 0.26 ⁽¹⁾⁽²⁾
	治疗第 3 天	16.95 ± 3.26 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	47.26 ± 3.41 ⁽¹⁾⁽²⁾	3.01 ± 0.06 ⁽¹⁾⁽²⁾
	治疗第 5 天	13.11 ± 3.12 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	43.14 ± 2.26 ⁽¹⁾⁽²⁾	2.66 ± 0.12 ⁽¹⁾⁽²⁾
	复温时	11.32 ± 2.81 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	40.21 ± 1.76 ⁽¹⁾⁽²⁾	2.41 ± 0.05 ⁽¹⁾⁽²⁾
短时程组	治疗前	36.53 ± 7.32	66.22 ± 13.98	4.15 ± 2.27
	治疗第 1 天	23.22 ± 3.41 ⁽¹⁾⁽²⁾	51.23 ± 3.11 ⁽¹⁾⁽²⁾	3.44 ± 0.25 ⁽¹⁾⁽²⁾
	治疗第 3 天	20.41 ± 2.36 ⁽¹⁾⁽²⁾	48.23 ± 3.51 ⁽¹⁾⁽²⁾	3.03 ± 0.07 ⁽¹⁾⁽²⁾
	治疗第 5 天	15.21 ± 2.65 ⁽¹⁾⁽²⁾	44.23 ± 2.43 ⁽¹⁾⁽²⁾	2.65 ± 0.14 ⁽¹⁾⁽²⁾
	复温时	13.22 ± 1.78 ⁽¹⁾⁽²⁾	40.25 ± 2.45 ⁽¹⁾⁽²⁾	2.40 ± 0.07 ⁽¹⁾⁽²⁾
常温组	治疗前	36.54 ± 7.31	66.23 ± 13.99	4.16 ± 2.24
	治疗第 1 天	35.71 ± 7.26 ⁽¹⁾	58.91 ± 5.64 ⁽¹⁾	3.79 ± 0.22 ⁽¹⁾
	治疗第 3 天	30.23 ± 4.26 ⁽¹⁾	55.23 ± 4.78 ⁽¹⁾	3.24 ± 0.12 ⁽¹⁾
	治疗第 5 天	26.51 ± 3.41 ⁽¹⁾	51.26 ± 3.74 ⁽¹⁾	2.98 ± 0.06 ⁽¹⁾

⁽¹⁾ 与治疗前比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾ 与常温组比较, $P < 0.05$; ⁽³⁾ 与短时程组比较, $P < 0.05$

2.3 CRP、IL-6、TNF- α 及 NSE

3 组治疗前的 CRP、IL-6、TNF- α 及 NSE 炎症因子水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与治疗前比较, 3 组在治疗第 1、3 及 5 天时, CRP、IL-6、TNF- α 及 NSE 均降低 ($P < 0.05$), 长时程两组

在复温时, CRP、IL-6、TNF- α 及 NSE 较治疗前均降低 ($P < 0.05$); 长时程两组 CRP、IL-6、TNF- α 及 NSE 降低幅度高于常温组 ($P < 0.05$), 长时程组 CRP、IL-6、TNF- α 及 NSE 降低幅度又高于短时程组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 各组重型颅脑损伤术后患者 CRP、IL-6、TNF- α 及 NSE 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of CRP, IL-6, TNF- α and NSE in patients with severe craniocerebral injury in the three groups

组别	时间	CRP (ng/L)	IL-6 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	NSE (ng/L)
长时程组	治疗前	78.63 ± 17.33	245.26 ± 16.35	220.63 ± 50.26	49.15 ± 15.33
	治疗后第 3 天	54.26 ± 10.27 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	170.17 ± 51.25 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	170.26 ± 30.41 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	35.06 ± 10.22 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾
	治疗后第 5 天	45.23 ± 10.11 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	122.26 ± 40.11 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	120.21 ± 25.26 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	30.23 ± 5.51 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾
	复温时	40.24 ± 5.48 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	101.23 ± 15.23 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	100.01 ± 16.52 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	28.12 ± 4.26 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾
短时程组	治疗前	78.62 ± 17.34	245.26 ± 17.56	220.65 ± 50.31	49.18 ± 15.35
	治疗后第 3 天	58.41 ± 7.98 ⁽¹⁾⁽²⁾	200.26 ± 10.71 ⁽¹⁾⁽²⁾	181.23 ± 20.26 ⁽¹⁾⁽²⁾	38.41 ± 7.56 ⁽¹⁾⁽²⁾
	治疗后第 5 天	50.26 ± 9.77 ⁽¹⁾⁽²⁾	176.56 ± 9.87 ⁽¹⁾⁽²⁾	170.26 ± 15.44 ⁽¹⁾⁽²⁾	34.26 ± 4.56 ⁽¹⁾⁽²⁾
	复温时	46.61 ± 5.11 ⁽¹⁾⁽²⁾	150.26 ± 10.23 ⁽¹⁾⁽²⁾	150.23 ± 14.33 ⁽¹⁾⁽²⁾	31.45 ± 3.25 ⁽¹⁾⁽²⁾
常温组	治疗前	78.65 ± 17.35	245.31 ± 18.12	220.71 ± 50.27	49.21 ± 15.38
	治疗后第 3 天	70.26 ± 18.74 ⁽¹⁾	220.16 ± 17.26 ⁽¹⁾	199.23 ± 34.15 ⁽¹⁾	43.26 ± 10.41 ⁽¹⁾
	治疗后第 5 天	65.22 ± 15.44 ⁽¹⁾	200.21 ± 15.26 ⁽¹⁾	180.23 ± 20.44 ⁽¹⁾	39.61 ± 9.78 ⁽¹⁾

⁽¹⁾ 与治疗前比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾ 与常温组比较, $P < 0.05$; ⁽³⁾ 与短时程组比较, $P < 0.05$

2.4 并发症

长时程两组纤溶亢进和脑梗死发生率低于常温组 ($P < 0.05$), 其余各并发症发生率比较差异不具统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 3 组重型颅脑损伤患者术后并发症发生率比较 (n, %)

Tab.4 Comparison of complication incidence in patients with severe craniocerebral injury in the three groups

并发症	长时程组	短时程组	常温组
颅内血肿	1(2.08)	1(2.27)	2(5.26)
纤溶亢进	1(2.08) ⁽¹⁾	1(2.27) ⁽¹⁾	6(15.79)
肝肾功能异常	2(4.17)	3(6.82)	5(13.16)
肺部感染	3(6.25)	3(6.82)	6(15.79)
应激性溃疡	2(4.17)	2(4.55)	3(7.89)
脑梗死	0(0.00) ⁽¹⁾	1(2.27)	4(10.53)

⁽¹⁾与常温组比较, $P < 0.05$

2.5 预后

术后 3 月随访结果显示, 长时程组预后良好所占比例高于 B、常温组, 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), B、常温组组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

表 5 3 组 GOS 评分及预后比较 (n, %)

Tab.5 Comparison of prognosis in patients with severe craniocerebral injury in the three groups

指标	长时程组	短时程组	常温组
GOS 评分(分)			
5	24(50.00)	13(29.55)	7(18.42)
4	11(22.92)	11(25.00)	8(21.05)
3	6(12.50)	5(11.36)	3(7.89)
2	3(6.25)	8(18.18)	7(18.42)
1	4(8.33)	7(15.91)	13(34.21)
预后良好	41(85.42) ⁽¹⁾⁽²⁾	29(65.91)	18(47.37)

与常温组比较, ⁽¹⁾ $P < 0.05$; 与短时程组比较, ⁽²⁾ $P < 0.05$

3 讨论

重型颅脑损伤是脑外伤常见死因, 患者病情复杂, 伴随着一系列生理、病理的改变, 机体处于高代谢状态, 炎症反应亢进, 可诱发脑缺血、缺氧及多脏器衰竭等不良事件发生率, 增加患者死亡风险^[6]。亚低温疗法是辅助治疗重型颅脑损伤及其缺血性脑损伤的常用方案, 早期已有多项研究肯定

了其脑保护作用^[7-8], 但尚少见报道对亚低温疗法对重型颅脑损伤患者术后凝血及氧化应激反应的影响展开研究。王多彬等^[9]表示, 颅脑损伤可激活凝血系统, 导致机体处于高凝状态, 诱导纤溶亢进, 可增加颅内血栓形成风险, 影响患者预后。在正常生理条件下, 机体凝血系统各项调节均正常, 以维持凝血机制的动态平衡, 而在创伤应激下, 颅脑损伤患者血脑屏障遭到破坏, 凝血及纤溶功能异常, 导致外源性凝血系统激活, 大量纤溶酶活化素及外源性凝血因子激活, 继发纤溶亢进, 诱导迟发型脑血肿, 影响患者术后恢复^[10-11]。本研究发现, 治疗前, 3 组患者凝血系统均存在一定程度的紊乱, 患者 Fbg、D-D 表达上升, PT、TT、APTT 缩短, 提示机体处于高凝状态。而在予以亚低温治疗后, 长时程两组纤溶亢进和脑梗死发生率低于常温组 ($P < 0.05$), 治疗不同时间凝血指标均显著改善, 与采用常温治疗的短时程组对比差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示亚低温治疗可减轻颅脑损伤所诱导的高凝纤溶机体异常, 主要可能与亚低温可降低脑组织代谢, 抑制凝血因子及凝血酶释放, 阻止凝血酶原过度激活有关。同时陶宁等^[12]发现, 重型颅脑损伤后, 血管内皮因子释放增多, 部分血管物质表达上调, 均可产生神经细胞毒性作用, 提升微血管炎症反应程度。也有研究者提出, 重型颅脑损伤后患者 NO 表达明显上调, 可加重血管炎症反应, 强化机体氧化应激, 增加脑组织缺氧损伤^[13]。本研究发现, 3 组患者治疗前 NO、MDA、SOD 均见明显表达上调, 提示重型颅脑损伤患者均伴不同程度的氧化应激损伤, 而在给予亚低温及常规治疗后, 3 组氧化应激指标均有所降低, A、短时程组降低幅度高于常温组, 同时长时程组 NO 降低幅度高于短时程组, 提示亚低温疗法对患者氧化应激损伤改善程度优于常规治疗, 可能与亚低温治疗可抑制自由基生成, 降低脑代谢, 减轻患者脑组织氧化反应, 降低脑组织氧耗有关^[14]。而长时程亚低温治疗其对 NO 下降幅度高于短程亚低温治疗, 则主要可能与重型颅脑损伤患者其脑挫伤水肿程度多在创伤后 3 d 到达高峰, 而短程亚低温治疗多在 2 d 内停止治疗, 开始复温, 可能导致脑水肿加重有关^[15]。此外, 本研究还发现, 长程亚低温治疗的长时程组其炎症指标降低幅度高于短时程组、常温组, 而短时程组又高于常温组, 提示亚低温疗法较常规治疗对患者炎症反应程度改善更为明显, 尤其以长程亚低温疗法更佳, 主要与长程亚低温治疗可

持续抑制内源性炎症产物释放,保护血脑屏障,保护神经元,减轻脑组织损伤。另外,本研究发现,长时程组纤溶亢进、脑梗死发生率均低于常温组,与李红星等^[16]结论一致,提示亚低温疗法可减少重型颅脑损伤患者治疗并发症发生率。同时长时程组患者预后良好所占比例高于常温组,与早期报道结论相近,肯定了亚低温疗法对重型颅脑损伤患者预后的改善作用^[17-18]。

综上所述,长时程亚低温疗法可改善重型颅脑损伤患者血液高凝状态,抑制纤溶亢进,减轻患者机体氧化应激损伤,降低炎症因子表达水平,同时可改善患者预后,减少并发症发生率。

4 参考文献

- [1] AMORIM R L, DEANDRDE A F, GATTAS G S, et al. Improved hemodynamic parameters in middle cerebral artery infarction after decompressive craniectomy[J]. *Stroke: A Journal of Cerebral Circulation*, 2014, 45(5): 1375 - 1380.
- [2] 张溢华, 许民辉, 徐伦山, 等. 亚低温对急重型颅脑损伤患者脑脊液中 S-100B 蛋白和血糖水平及预后的影响[J]. *重庆医学*, 2012, 41(33): 3486 - 3487.
- [3] 郑超, 乔陈财, 唐红军, 等. 重型颅脑损伤患者血清 NSE 和 MMPs 的动态变化及临床意义[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2016, 13(4): 107 - 110.
- [4] 马君武, 俞欣, 黄永华, 等. 早期机械通气配合亚低温治疗重型颅脑损伤的疗效及对血清 C 反应蛋白水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(19): 4730 - 4731.
- [5] 王小刚, 高丁, 李涛, 等. 院前应用格拉斯哥昏迷分级评分评估颅脑损伤患者与预后的相关性分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2015, 43(8): 36 - 39.
- [6] 石瑞成. 亚低温联合神经节苷脂治疗 96 例重型颅脑损伤的疗效[J]. *第三军医大学学报*, 2012, 34(12): 1217.
- [7] 陈建时, 郭蕾, 潘利伟, 等. 长时程亚低温疗法对急性重型颅脑损伤患者免疫功能的影响[J]. *中华神经外科杂志*, 2016, 32(6): 574 - 578.
- [8] 张斌. 亚低温治疗对重型颅脑损伤患者血清肿瘤坏死因子和白细胞介素水平的影响[J]. *江苏医药*, 2014, 40(18): 2164 - 2166.
- [9] 王多彬, 蒋永明, 刘文科, 等. 重型颅脑损伤的亚低温治疗体会[J]. *四川医学*, 2012, 33(2): 246 - 248.
- [10] 周俊杰, 田丹, 黄文涛, 等. 亚低温治疗对重型颅脑损伤患者的血清 S100 B 蛋白的影响及其脑保护作用[J]. *广州医学院学报*, 2013, 41(6): 34 - 36.
- [11] 黄永锐. 亚低温治疗重型颅脑损伤 34 例疗效观察[J]. *实用医院临床杂志*, 2013, 10(5): 195 - 197.
- [12] 陶宁, 汪翼, 杜柯君, 等. 亚低温治疗对重型颅脑损伤患者颅内压及脑血液生化学指标的影响[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(7): 933 - 935, 938.
- [13] 杜彦挺, 杜光勇, 王晓溪, 等. 亚低温对重型颅脑损伤患者炎性因子及神经功能的影响[J]. *西南国防医药*, 2016, 26(6): 608 - 611.
- [14] 石新东, 董小清, 黄前樟, 等. 选择性亚低温对急性重型颅脑损伤男性患者红细胞免疫功能的影响[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2012, 17(2): 85 - 87.
- [15] LEE J H, CHOI H C, KIM C, et al. Fulminant cerebral infarction of anterior and posterior cerebral circulation after ascending type of facial necrotizing fasciitis[J]. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: The Official Journal of National Stroke Association*, 2014, 23(1): 173 - 175.
- [16] 李红星, 苑国富. 亚低温对重型颅脑创伤后血清抗脑抗体和 CRP 含量的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(28): 3510 - 3514.
- [17] 刘艳丛, 王启华, 杨小英, 等. 亚低温对重症颅脑损伤患者的疗效及神经系统功能的影响[J]. *医学临床研究*, 2015, 32(11): 2279 - 2281.
- [18] LI Y, MARGRAF J, KLUCK B, et al. Thrombolytic therapy for ischemic stroke secondary to paradoxical embolism in pregnancy: A case report and literature review[J]. *The Neurologist*, 2012, 18(1): 44 - 48.

(2017-12-05 收稿, 2018-02-03 修回)

中文编辑: 刘平; 英文编辑: 苏晓庆