

· 临床研究 ·

超早期高压氧治疗对重型颅脑损伤术后恶性脑水肿患者的影响

林进皇 周龙 胡康 郁毅刚

【摘要】目的 探讨超早期高压氧治疗对重型颅脑损伤术后恶性脑水肿患者的影响。**方法** 选取重型颅脑损伤末次术后并发恶性脑水肿的患者 146 例,根据患方治疗意愿及高压氧治疗介入时间的不同,将其分为超早期组(术后 3 d 内介入高压氧治疗)、普通组(术后 4~10 d 内介入高压氧治疗)、对照组(未行高压氧治疗),3 组患者分别为 55 例、65 例、26 例。记录 3 组患者 4 周内的死亡率,于颅脑损伤术后 1、2、3、4 周对患者进行格拉斯哥昏迷评分(GCS),术后动态复查颅脑 CT,比较各组患者脑水肿高峰的持续时间。**结果** 观察期间,超早期组、普通组和对照组的死亡率分别为 10.9%、7.7% 和 11.5%,差异无统计学意义($P>0.05$)。超早期组术后 1、2、3、4 周的 GCS 评分分别为(8.837±3.350)分、(10.755±3.388)分、(11.633±3.408)分、(12.367±3.408)分,术后 2 周与术后 3 周比较,术后 3 周与术后 4 周比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),余各时间点之间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);普通组术后 1、2、3、4 周的 GCS 评分分别为(8.509±3.042)分、(9.458±3.115)分、(10.186±3.203)分、(10.627±3.439)分,术后 2、3、4 周分别与术后 1 周 GCS 评分比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组术后 1、2、3、4 周的 GCS 评分分别为(8.042±2.881)分、(8.417±2.962)分、(8.542±3.021)分、(8.958±3.043)分,组内各时间点比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与超早期组同时时间点比较,普通组、对照组 GCS 评分均较低($P<0.05$),且对照组术后 3、4 周时的 GCS 评分低于普通组($P<0.05$)。普通组[(10.150±1.830)d]和对照组[(11.783±1.858)d]脑水肿高峰的持续时间均长于超早期组[(9.265±1.729)d] ($P<0.05$),且对照组脑水肿高峰的持续时间长于普通组($P<0.05$)。**结论** 超早期高压氧治疗可显著改善重型颅脑损伤术后恶性脑水肿患者的意识状态,缩短其脑水肿高峰的持续时间,是一种安全有效的治疗手段。

【关键词】 重型颅脑损伤; 高压氧; 格拉斯哥昏迷评分; 脑水肿

Effects of very early hyperbaric oxygen treatment on patients with malignant brain edema after surgical operation for severe traumatic brain injury LING Jin-huang, ZHOU Long, HU Kang, YU Yi-gang. The 175th Hospital of PLA, Affiliated Dongnan Hospital of Xiamen University, Trauma Neurosurgery Center of Nanjing Military Region, Zhangzhou 363000, China

Corresponding author: YU Yi-gang, Email: yu-yg@tom.com

【Abstract】 Objective To investigate effects of very early hyperbaric oxygen treatment (HBOT) on patients with malignant brain edema after surgical operation for treatment of severe traumatic brain injury (TBI). **Methods** A total of 146 patients who suffered from malignant brain edema after last surgical operation for severe TBI were enrolled for this study. According to the intervention time of HBOT, they were randomized into a very early group (HBOT within 3 days after operation, $n=55$), an ordinary group (HBOT at 4 to 10 days after operation, $n=65$) and a control group (non-HBOT, $n=26$). Mortality rate of the 3 groups were recorded within 4 weeks after operation, and GCS (Glasgow Coma Scale) score were assessed in 1, 2, 3 and 4 weeks after operation. Dynamic head CT scan were performed for detecting brain status and for determine the duration of brain edema. **Results** The mortality of the very early group, the ordinary group and the control group were 10.9%, 7.7% and 11.5%, respectively, and no statistically significant difference was revealed among the groups ($P>0.05$). In very early group, the GCS scores of 1, 2, 3 and 4 weeks after operation were (8.837±3.350), (10.755±3.388), (11.633±3.408) and (12.367±3.408), respectively, with significant difference between the time points 1 week and 2, 3 and 4 weeks as well as 2 and 4 weeks after surgery ($P<0.05$), but not between 2 and 3 as well as 3 and 4 weeks after surgery ($P>0.05$). In ordinary group, the GCS scores at 1, 2, 3 and 4 weeks after

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.10.011

基金项目: 全军十一五医学科科研基金面上项目(06MB152)

作者单位: 363000 漳州, 解放军第一七五医院暨厦门大学附属东南医院南京军区创伤神经外科中心

通信作者: 郁毅刚, Email: yu-yg@tom.com

surgery were (8.509 ± 3.042), (9.458 ± 3.115), (10.186 ± 3.203) and (10.627 ± 3.439), respectively, with significant difference between 1 week and 2, 3 and 4 weeks after operation ($P < 0.05$). In control group, the GCS scores at 1, 2, 3 and 4 weeks after surgery were (8.042 ± 2.881), (8.417 ± 2.962), (8.542 ± 3.02) and (8.958 ± 3.043), with no statistical difference among different time points ($P > 0.05$). When compared with the very early group, the GCS scores of the ordinary group and the control group were significantly lower after intervention ($P < 0.05$), and the GCS of control group was lower than that of the ordinary group ($P < 0.05$). As for brain edema duration, the very early group was the shortest among the 3 groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Very early hyperbaric oxygen treatment could improve consciousness state and alleviate malignant brain edema after surgical operation in TBI patients.

【Key words】 Severe traumatic brain injury; Hyperbaric oxygen treatment; Glasgow coma scale score; Brain edema

重型颅脑损伤以其高发病率、高死亡率和致残率而成为现代社会严重的公共卫生问题之一^[1-2]。重型颅脑损伤患者病情危重且进展迅速,临床上往往需要一次或多次开颅手术挽救生命,术后及时改善脑水肿及脑缺血缺氧、保护脑组织、防治继发性脑损伤是患者存活和提高生存质量的重要前提^[3]。重型脑损伤后恶性脑水肿并不罕见,其指脑组织自身代偿功能丧失,导致脑组织处于颅内高压-缺血缺氧-水肿的恶性循环中,再次行外科干预或药物治疗难以纠正的脑水肿,影像学常常表现为 2 个脑叶以上或一侧大脑半球 1/2 以上的Ⅲ度脑水肿^[4]。近年来,国内外研究均提示高压氧治疗对重型颅脑损伤具有良好疗效^[5-7]。但利用高压氧治疗重型颅脑损伤术后恶性脑水肿的研究尚较为鲜见。基于上述研究背景,本研究采用高压氧治疗重型颅脑损伤术后并发恶性脑水肿患者,旨在探讨和验证超早期高压氧治疗的安全性及有效性。

资料与方法

一、研究对象

纳入标准:①符合国内重型颅脑损伤的诊断标准^[8];②年龄 18~25 岁之间;③入院时格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)在 3~8 分之间;④入院后已行 1 次或多次手术治疗,包括开颅血肿清除术、脑挫伤灶清除术、内外减压术等;⑤无法再行外科手术干预或家属拒绝再次手术;⑥末次术后出现恶性脑水肿;⑦患者家属签署治疗知情同意书。排除标准:①未

能完成所有高压氧疗程的患者;②观察期间死亡的患者;③颅底骨折合并脑脊液漏的患者;④氧敏感体质者;⑤合并肺大疱、血气胸、肋骨骨折、活动性内出血、结核性空洞形成并咯血、重症肺气肿、支气管扩张症等高压氧治疗绝对禁忌证。

选取 2010 年 1 月 1 日至 2012 年 1 月 1 日在我院住院治疗的重型颅脑损伤患者 146 例,术后及时向患方家属告知高压氧的治疗收益及潜在风险,根据患方治疗意愿及高压氧治疗介入时间的不同,将患者分为超早期组(术后 3 d 内介入高压氧治疗)、普通组(术后 4~10 d 内介入高压氧治疗)、对照组(未行高压氧治疗),其患者例数分别为 55 例、65 例、26 例。3 组患者性别、年龄、瞳孔、中线移位距离、GCS 评分等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

二、治疗方法

所有患者术后均给予预防感染、脱水、抗炎、神经营养、保护胃黏膜、调节水电解质平衡等常规治疗。在常规治疗基础上,超早期组患者在术后 3 d 内给予高压氧治疗,普通组患者在术后 4~10 d 内给予高压氧治疗,对照组不作其它特殊处理。采用九江海天设备制造有限公司生产的 GYS-16 型医用高压氧舱,治疗压力为 0.2 MPa,升压时间为 20 min,待压力稳定后,患者吸纯氧 60 min,期间休息 10 min,缓慢减压 20 min 后出舱。每日治疗 1 次,共 10~20 d,治疗期间动态复查颅脑 CT,至少 3 d 进行 1 次。

表 1 3 组患者一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别(例)		中线移位距离 (mm, $\bar{x} \pm s$)	GCS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	瞳孔散大(例)			脑疝(例)	
			男	女			单侧	双侧	无	有	无
超早期组	55	37.273 ± 14.467	40	15	12.273 ± 1.986	6.018 ± 1.581	33	17	5	50	5
普通组	65	36.015 ± 14.647	46	19	12.569 ± 2.271	6.031 ± 1.357	37	22	6	59	6
对照组	26	38.731 ± 14.984	21	5	12.346 ± 2.297	6.423 ± 1.419	16	9	1	25	1

超早期高压氧治疗的安全质控:查阅既往文献后发现,超早期高压氧治疗重型颅脑损伤的最佳应用时机尚无明确界定。本研究将超早期高压氧治疗应用于术后 3 d 内已出现恶性脑水肿、但尚未或刚达到脑水肿高峰的患者,此阶段患者的主要临床特点为:①生命体征相对稳定,但仍存在变化的可能性;②意识处于昏迷状态;③均开放气道和留置胃管、尿管,部分留置脑室引流管;④出现恶性脑水肿等严重的继发性脑损伤。给予重型颅脑损伤患者超早期高压氧治疗存在一定的风险性,针对上述临床特点,本研究在治疗中采取了相应的预防措施,以保证医疗的安全性,包括:①医护或护工陪护;②高压氧舱内配备气囊、手动吸痰器、急救药品、血压计等;③治疗时夹闭胃管、尿管及脑室引流管;④建立紧急情况下迅速减压开舱抢救预案,并预演训练。

三、评定指标

治疗期间,记录超早期组、普通组、对照组患者的死亡数,于颅脑损伤术后 1、2、3、4 周对患者进行 GCS 评分,动态复查颅脑 CT,通过 CT 影像学结果判断患者的脑水肿程度,比较 3 组患者脑水肿高峰的持续时间,阅片至少由 2 名主治医师级别以上的医生采用盲法完成。

四、统计学分析

采用 SPSS 13.0 版统计学软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)形式表示,采用单因素方差分析,符合正态分布后再采用最小显著差异法(least significant difference, LSD)进行组间对比。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、3 组患者治疗期间的死亡情况

治疗期间,超早期组、普通组、对照组分别有 6 例、5 例、3 例患者死亡,占各组总人数的 10.9%、7.7%、11.5%。各组均有死亡情况发生,考虑与患者的原发损伤程度过重有关。3 组患者死亡率之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

二、3 组患者不同时间的 GCS 评分

3 组患者的 GCS 评分均随时间推移而逐渐提高,与组内术后 1 周比较,超早期组、普通组术后 2、3、4 周的 GCS 评分均较高($P < 0.05$);与组内术后 2 周比较,仅超早期组术后 4 周时的 GCS 评分明显升高($P < 0.05$);3 组患者术后 4 周时 GCS 评分与术后 3 周比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与超早期组同时时间点比较,普通组、对照组 GCS 评分均较低($P < 0.05$),且对照组术后 3、4 周时的 GCS 评分低于普通组($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 3 组患者不同时间的 GCS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术后 1 周	术后 2 周	术后 3 周	术后 4 周
超早期组	49	8.837 ± 3.350	10.755 ± 3.388 ^a	11.633 ± 3.408 ^a	12.367 ± 3.408 ^{ab}
普通组	60	8.509 ± 3.042	9.458 ± 3.115 ^{ac}	10.186 ± 3.203 ^{ac}	10.627 ± 3.439 ^{ac}
对照组	23	8.042 ± 2.881	8.417 ± 2.962 ^c	8.542 ± 3.021 ^{cd}	8.958 ± 3.043 ^{cd}

注:与组内术后 1 周比较,^a $P < 0.05$;与组内术后 2 周比较,^b $P < 0.05$;与超早期组同时时间点比较,^c $P < 0.05$;与普通组同时时间点比较,^d $P < 0.05$

三、3 组患者脑水肿高峰持续时间比较

与超早期组比较,普通组和对照组脑水肿高峰的持续时间明显延长($P < 0.05$),且对照组脑水肿高峰的持续时间长于普通组($P < 0.05$)。详见表 3。

表 3 3 组患者脑水肿高峰的持续时间比较

组别	例数	脑水肿高峰持续时间(例)				平均持续时间 (d, $\bar{x} \pm s$)
		3~5 d	6~8 d	9~11 d	12 d 以上	
超早期组	49	1	12	34	2	9.265 ± 1.729
普通组	60	0	8	42	10	10.150 ± 1.830 ^a
对照组	23	0	1	9	13	11.783 ± 1.858 ^{ab}

注:与超早期组比较,^a $P < 0.05$;与普通组比较,^b $P < 0.05$

讨 论

原发性脑损伤所造成的伤害不可逆转,其预后主要取决于损伤的严重程度,而继发性脑损伤的预后则可因处理是否及时、方法是否正确而大不相同,故重型颅脑损伤的治疗重点在于挽救生命和减轻继发性颅脑损伤,提高患者的生存率和生存质量。重型颅脑损伤患者往往需要行急诊开颅手术,以迅速解除颅内占位、缓解颅内高压,但术后所产生的继发性脑水肿目前仍无有效方法避免,其发生机制复杂,一般认为是由血管源性和细胞毒性共同引起,除此之外,还包括血脑屏障学说、钙通道学说、自由基学说、脑微循环学说及能量代谢学说等^[9-10]。重型颅脑损伤因水肿引起局部占位压迫,颅内压升高,脑内血流灌注减少,导致出现严重的缺血、缺氧,进而加重脑水肿,形成脑水肿-缺氧-水肿的恶性循环^[11-12]。由于脑水肿不断进展,大量脑组织及神经细胞缺氧坏死,处于缺血半暗带的神经细胞也失去了最后的挽救机会,最终形成大小不等的脑软化灶,严重影响了患者的意识状态恢复,故有效改善脑组织细胞的缺血缺氧状态是阻断其恶性循环、促进患者苏醒及改善预后的关键所在。

高压氧治疗是一种在高于当地压力的环境里吸入纯氧以治疗疾病的方法,其可提高组织内的氧分压,增加氧的弥散率和有效弥散距离,促使组织内微血管形成,修复损伤的脑血管,促进侧支循环以保护缺血半影

区内的神经细胞,减少液化坏死灶等^[13]。同时,高压氧还可调节脑组织血管收缩,减少脑血流量,减轻脑水肿程度,控制脑水肿-缺氧-水肿恶性循环的进展,还可增加椎动脉血流量,有利于脑干网状结构上行激动系统功能的恢复,加快苏醒^[3]。

有研究报道^[14-15],由于重型颅脑损伤患者的早期病情尚不稳定,吸氧时可能发生再出血、呼吸心跳停止、癫痫发作,甚至氧中毒等意外情况。本研究中,146例重型颅脑损伤患者在开颅术后出现恶性脑水肿,除常规治疗外,依据患方意愿,给予高压氧治疗,在吸氧过程中并未发生类似意外情况。治疗期间,超早期组、普通组、对照组分别出现6、5、3例患者死亡,其均非在氧舱治疗时死亡,故考虑与原发损伤程度过重有关。3组间死亡率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),提示超早期高压氧治疗有可能不会增加重型颅脑损伤的死亡率,安全性及可行性较好,且对改善4周内的生存率无显著作用。早期临床研究表明^[15-16],高压氧治疗能显著降低重型颅脑损伤患者的死亡率,本研究中3组患者的死亡率分别为10.9%、7.7%、11.5%,与上述研究结论有所出入,究其原因可能为:①本研究对照组样本量小,抽样误差大;②评价终点为末次术后4周,时间过短。在今后的研究中,应适当增加样本量,选择合适的评定终点,以再次探讨高压氧治疗对重型颅脑损伤患者死亡率的影响。

本研究组内比较发现,超早期组和普通组术后2、3、4周的GCS评分均较术后1周高($P < 0.05$),且超早期组术后4周的GCS评分明显高于组内术后2周($P < 0.05$)。由此推测,超早期高压氧治疗对重型颅脑损伤患者的意识状态有显著改善作用。组间比较发现,3组患者术后1周时的GCS评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),考虑与以下因素有关:①疗效滞后效应,即超早期组和部分普通组患者进行高压氧治疗的时间尚短,疗效还未发生质的变化;②由于高压氧介入时间不同,部分普通组患者还未开始进行高压氧治疗,影响整体结果。与超早期组同时时间点比较,普通组、对照组GCS评分均较低($P < 0.05$),且对照组术后3、4周时的GCS评分低于普通组($P < 0.05$),表明超早期高压氧治疗重型颅脑损伤的效果更为显著。本研究发现,所有患者的脑水肿高峰均出现于术后3d后,与早期文献报道一致^[17]。与超早期组比较,普通组和对照组脑水肿高峰的持续时间明显延长,且对照组脑水肿高峰的持续时间长于普通组,提示超早期高压氧治疗对重型颅脑损伤术后脑水肿的改善效果优于常规高压氧治疗。

综上所述,超早期高压氧治疗对重型颅脑损伤术

后恶性脑水肿患者4周内的生存率和死亡率无明显影响,安全性和可行性较好,能显著改善患者的意识状态和脑水肿程度,在一定程度上缩短了患者的病程,为高压氧治疗的最佳时机选择提供了客观依据。

参 考 文 献

- [1] Malpass K. Read all about it! Why TBI is big news. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9:179.
- [2] Harrison-Felix C, Kolakowsky-Hayner SA, Hammond FM, et al. Mortality after surviving traumatic brain injury: risks based on age groups. *J Head Trauma Rehabil*, 2012, 27:45-56.
- [3] Meirovithz E, Sonn J, Mayevsky A. Effect of hyperbaric oxygenation on brain hemodynamics, hemoglobin oxygenation and mitochondrial NADH. *Brain Res Rev*, 2007, 54:294-304.
- [4] 吴在德,吴肇汉. 外科学. 第7版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 254.
- [5] Hardy P, Johnston KM, Beaumont LD, et al. Pilot case study of the therapeutic potential of hyperbaric oxygen therapy on chronic brain injury. *J Neurol Sci*, 2007, 253:94-105.
- [6] Adamides AA, Winter CD, Lewis PM, et al. Current controversies in the management of patients with severe traumatic brain injury. *ANZ J Surg*, 2006, 76:163-174.
- [7] Ren H, Wang W, Ge Z. Glasgow Coma Scale, brain electric activity mapping and Glasgow Outcome Scale after hyperbaric oxygen treatment of severe brain injury. *Chin J Traumatol*, 2001, 4:239-241.
- [8] Elwatidy S. Bifrontal decompressive craniotomy for malignant brain edema. *Saudi med J*, 2006, 27:1547-1553.
- [9] 江基尧. 现代颅脑损伤学. 第二军医大学出版社, 2010:129-132.
- [10] Unterberg AW, Stover J, Kress B, et al. Edema and brain trauma. *Neuroscience*, 2004, 129:1021-1029.
- [11] Figaji AA, Fieggen AG, Argent AC, et al. Intracranial pressure and cerebral oxygenation changes after decompressive craniectomy in children with severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl*, 2008, 102:77-80.
- [12] Higashida T, Peng C, Li J, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α contributes to brain edema after stroke by regulating aquaporins and glycerol distribution in brain. *Curr Neurovasc Res*, 2011, 8:44-51.
- [13] Sahni T, Jain M, Prasad R, et al. Use of hyperbaric oxygen in traumatic brain injury: retrospective analysis of data of 20 patients treated at a tertiary care centre. *Br J Neurosurg*, 2012, 26:202-207.
- [14] 孙国柱, 扈玉华, 张庆俊, 等. 脑出血术后高压氧治疗致氧中毒死亡1例. *中华物理医学与康复杂志*, 2001, 23:350.
- [15] Bennett MH, Trytko B, Jonker B, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the adjunctive treatment of traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, 18:4609.
- [16] McDonagh M, Helfand M, Carson S, et al. Hyperbaric oxygen therapy for traumatic brain injury: a systematic review of the evidence. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004, 85:1198-1204.
- [17] 熊南翔, 张方成, 赵洪洋. 脑挫裂伤水肿转归时间的探讨. *中国临床神经外科杂志*, 2004, 9:427-429.

(修回日期:2013-08-20)

(本文编辑:凌 琛)