

· 临床研究 ·

局部亚低温辅助治疗对老年脑出血患者应激反应的影响

张秀洲 李文华 刘雪平 王敏忠 冯亚波 邹建文

【摘要】目的 研究局部亚低温辅助治疗对老年人急性脑出血患者应激激素及应激性疾病的影响。**方法** 将 96 例脑出血患者随机分为局部亚低温组 47 例和常规治疗组 49 例,常规治疗组仅采用药物综合治疗,局部亚低温组在药物综合治疗的基础上加用局部亚低温治疗,观察 2 组入院时、治疗后 1 周血浆 CRH、ACTH、Cor、AVP 的变化以及应激性疾病的改变。**结果** 2 组患者治疗 1 周后,应激激素(CRH、ACTH、Cor、AVP)较治疗前明显下降($P < 0.05$),应激性疾病(高血压、高血糖和应激性溃疡)明显好转($P < 0.05$),且局部亚低温组应激激素水平和应激性疾病的变化更明显($P < 0.05$)。**结论** 颅脑局部亚低温治疗可显著抑制脑出血的应激反应,稳定下丘脑-垂体-肾上腺(H-P-A)轴,改善应激性疾病,是亚低温治疗的另一条脑保护机制。

【关键词】 局部亚低温; 脑出血; 应激激素; 应激性溃疡

Effects of local mild hypothermia auxiliary therapy on stress reaction in elderly patients with cerebral hemorrhage ZHANG Xiu-zhou*, LI Wen-hua, LIU Xue-ping, WANG Min-zhong, FENG Ya-bo, ZOU Jian-wen. * Department of Health, Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Ji'nan 250021, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of local mild hypothermia auxiliary therapy (LMHAT) on stress hormones and stress diseases in elderly patients with acute cerebral hemorrhage. **Methods** Ninety-six patients were randomly divided into two groups: a local mild hypothermia group (47 cases, LMH group) and a routine treatment group (49 cases, RT group). Thirty-two healthy men who came for health examination were recruited and served as healthy control (HC group). Routine treatment were used in both treatment groups, in addition, the LMHAT was just applied in LMH group. The changes of the concentrations of corticotropin releasing hormone (CRH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), corticosteroid (Cor), arginine vasopressin (AVP) in serum and the symptoms of the stress disease (hypertension, high blood sugar and stress ulcer) were observed before treatment and 1 week after treatment. **Results** The concentrations of CRH, ACTH, Cor, AVP in serum and the symptoms of stress disease in LMH group and RT group were improved significantly at 1 week after treatment ($P < 0.05$), but the therapeutic effects of LMH group were better than that of RT group ($P < 0.05$). **Conclusion** LMHAT, another cerebral therapeutic mechanism of local mild hypothermia, could significantly inhibit the secretion of stress hormones, make the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis stable and promote the stress disease recovery.

【Key words】 Local mild hypothermia; Cerebral hemorrhage; Stress hormones; Stress ulcer

脑出血是老年人常见急症,因其起病急、进展快、死亡率高而备受临床医师的关注。脑出血发生后,不但会引起严重的神经功能缺损,而且会产生强烈的应激反应。适度的应激反应对机体有保护作用,但应激反应过度则会引起应激性溃疡、高血压、高血糖等应激性疾病,导致许多患者死于应激反应期。我们采用局部亚低温辅助治疗急性脑出血患者,旨在观察局部亚低温治疗对脑出血患者应激反应的影响,现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

基金项目:山东省科技厅资助课题(No. 003130103)

作者单位:250021 济南,山东大学山东省立医院保健科(张秀洲、李文华、刘雪平),神经内科(王敏忠、冯亚波),放射免疫科(邹建文)

选择 2002 年 6 月至 2004 年 6 月间以急症入院的脑出血患者 96 例,均符合第 2 届全国脑血管病会议制定的标准,并且经头颅 CT 或 MRI 证实。其中男 61 例,女 35 例;年龄 65 ~ 87 岁,平均 (70.4 ± 13.9) 岁。所有患者既往均无大面积脑梗死、脑出血病史以及严重的心衰和其它严重的晚期疾病,所选病例在进行统计学分析时已排除在 1 周内死亡的患者。患者随机分为 2 组。局部亚低温组 47 例,其中男 29 例,女 18 例;年龄 65 ~ 84 岁;平均 (71.4 ± 13.3) 岁。常规治疗组 49 例,其中男 32 例,女 17 例;年龄 65 ~ 81 岁,平均 (69.4 ± 14.2) 岁。2 组患者年龄、性别、病情严重程度、开始治疗时间、既往史评分以及既往高血压、糖尿病、消化道溃疡患病情况比较,差异均无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$,表 1)。同时选取本院查体中心

健康老年人 32 例作为健康对照组,其中男 19 例,女 13 例;年龄 65~80 岁,平均(69.7±12.9)岁,均无急性疾病及其他新发疾病。

表 1 局部亚低温组与常规治疗组患者基本情况对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别比 (男/女,例)	年龄 (岁)	伴发疾病 积分(分)	脑出血量 (ml)
局部亚低温组	47	29/18	71.4±13.3	11.57±4.32	24.77±10.39
常规治疗组	49	32/17*	69.4±14.2*	10.84±4.79*	24.35±11.16*

组别	入院时血压 (mmHg)	开始治疗 时间(h)	既往病史(例)		
			高血压病	糖尿病	消化性溃疡
局部亚低温组	180.35±24.17	12.41±6.73	37	4	2
常规治疗组	178.63±21.92*	13.25±7.27*	34*	0*	1*

注:与局部亚低温组相比,* $P>0.05$

二、脑出血量的计算

根据 CT 结果,按多田氏公式计算出出血量: $a \times b \times c \times \pi/6$ (a 为血肿最大长径, b 为与最大长径垂直的直径, c 为血肿的层面数)。

三、治疗方法

所有患者在明确诊断后立即给予脱水降颅压、促进脑细胞代谢等药物治疗,同时应用奥美拉唑防治应激性溃疡。局部亚低温组患者在上述药物治疗的基础上采用 YZK-1066 型医用低温治疗仪进行颅脑局部亚低温治疗。患者仰卧位,去除枕头,头置于冰帽内并偏向患侧,于冰帽与内帽之间贴近两侧面颊处各放置一块小软枕,耳部垫防冻垫,以薄海绵填充冰帽内空隙,设置温度为 $-4 \sim 4^{\circ}\text{C}$,颈部大动脉处外敷冰袋。每隔 30 min 用 OMRON 红外线耳式温度计测量,根据测定结果调节低温治疗仪的设置温度,保持鼓膜温度于 $33 \sim 35.5^{\circ}\text{C}$,降温持续时间为 48~72 h。复温时先撤去冰袋,再撤去颅脑降温仪,于室温下自然复温,升温速度每 4 h 不超过 1°C ,一般于 24 h 可达正常体温。局部亚低温治疗的同时进行心电监护,并监测血压、呼吸、脉搏和瞳孔等的变化。

四、标本的采集及监测方法

1. 应激激素的测定:所有患者均于入院当日和治疗第 7 日上午 7 时空腹抽取静脉血,用相应的防凝试管留

取血液,离心后分离血浆并留置低温冰箱内成批待测。促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、皮质醇(cortisol, Cor)、血管加压素(arginine vasopressin, AVP)放射免疫试剂盒均由第二军医大学神经生物教研室、解放军总医院东亚免疫技术研究所提供,由实验中心专职检验师严格按试剂盒说明操作完成,测定仪采用 GC-911 伽玛放射免疫计数器。

2. 血糖和血压的检测:采血后即检测血糖(blood sugar, BS),采用葡萄糖氧化酶法, $\text{BS} \geq 6.1 \text{ mmol/L}$ 诊断为高血糖。血压(blood pressure, BP)由经过培训的护士测量,测 3 次,取平均值。

3. 应激性溃疡的判断标准:(1)患者呕吐物及胃管引流液潜血阳性 $\geq ++$,或呕吐物及胃管引流液中可见咖啡色或血性液体;(2)粪便潜血阳性 $\geq ++$;(3)排除其他药物或饮食干扰^[1]。

五、统计学分析

计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,做方差齐性检验后进行 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确概率法检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。将所有实验数据输入 Excel 统计软件进行分析。

结 果

脑出血患者入院时的 CRH、ACTH、Cor、AVP、BP 和 BS 均明显高于健康对照组($P<0.01$);治疗 7 d 后,2 组 CRH、ACTH、Cor、AVP、BP 和 BS 均明显低于入院时($P<0.05$ 或 0.01),局部亚低温组下降更明显,显著低于常规治疗组($P<0.05$ 或 0.01)。局部亚低温组和常规治疗组患者入院时应激性高血糖患者分别为 19 例(40.43%)和 17 例(34.69%),应激性溃疡患者分别为 10 例(21.28%)和 11 例(22.45%),2 组比较,差异无统计学意义;治疗 7 d 后,2 组应激性高血糖和应激性溃疡患者数均明显减少($P<0.05$ 或 0.01),2 个治疗组组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 局部亚低温组和常规治疗组治疗前、后血浆应激激素和应激性疾病的变化及与健康对照组的比较

组别	例数	应激激素水平				BP(mmHg)	BS(mmol/L)	应激性高血糖(例)	应激性溃疡(例)
		CRH(ng/L)	ACTH(ng/L)	Cor($\mu\text{g/L}$)	AVP(ng/L)				
健康对照组	32	11.25±5.21	13.47±7.62	182.33±154.25	4.86±4.99	127.5±20.64	4.71±1.57	-	-
局部亚低温组									
入院时	47	26.64±5.87**	38.17±7.87**	421.01±167.69**	14.52±5.33**	166.04±22.07**	6.57±1.63**	19	10
第 7 日	47	12.79±5.22 $\Delta\Delta$	14.97±7.58 $\Delta\Delta$	203.58±159.77 $\Delta\Delta$	6.58±4.80 $\Delta\Delta$	131.60±20.34 $\Delta\Delta$	5.12±0.97 $\Delta\Delta$	5 $\Delta\Delta$	0 $\Delta\Delta$
常规治疗组									
入院时	49	26.96±6.13**	37.89±7.65**	418.73±171.14**	14.82±5.56**	165.66±21.13**	6.46±1.72**	17	11
第 7 日	49	18.53±5.47 Δ	20.16±7.38 Δ	286.51±160.33 Δ	10.27±4.94 Δ	141.26±19.93 Δ	5.77±1.68 Δ	11 Δ	3 Δ

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与局部亚低温组相同时间点比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$;同组与治疗前比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

讨 论

近年来,对于亚低温($32 \sim 34^{\circ}\text{C}$)脑保护作用的研究已成为临床神经科学的一个热点,并得到了大多数学者的认可^[2-4]。目前的研究认为其作用机制主要在于:降低脑细胞代谢率,减少脑耗氧量;保护血脑屏障,减轻脑水肿,降低颅内压;抑制内源性有害因子的释放,阻断这些物质对神经细胞的损害作用;抑制缺血、缺氧造成的神经元 Ca^{2+} 内流,阻断 Ca^{2+} 对神经元的毒害作用;减少内源性抗氧化物的消耗,从而减少自由基的产生;抑制脑损伤后白三烯的生成,抑制一氧化氮合酶和 NO 的生成,稳定脑血管的舒缩功能;减轻弥漫性轴索损伤;减轻炎症反应;抑制神经元凋亡,促进脑细胞结构和功能的恢复^[5-9]。

应激反应是机体受到内、外环境因素刺激时所出现的全身特异性反应,适度的应激对机体有保护作用,但机体受到强烈刺激时,神经内分泌系统会发生明显改变,下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, H-P-A)轴功能发生紊乱,CRH、ACTH 和 Cor 等激素的分泌迅速增加^[10]。同时,机体在应激状态下可发生一系列相应的应激性疾病:如交感肾上腺髓质兴奋可使血管紧张素、醛固酮及 AVP 分泌增多,引起血压骤然升高^[11,12];胃十二指肠粘膜小血管强烈收缩,使局部血流灌注显著减少,而糖皮质激素的升高则抑制胃粘液的合成和分泌,使胃粘膜细胞的蛋白质合成减少,分解增加,导致应激性溃疡;交感神经兴奋,通过 β -受体激动胰岛 α 细胞,在促进胰高血糖素分泌的同时抑制胰岛素的分泌,使血糖升高,血糖越高说明患者的应激反应越强烈^[13]。

本研究发现,2 个治疗组患者治疗前血浆应激激素 CRH、ACTH、Cor 和 AVP 均明显高于健康对照组($P < 0.01$),证实了急性脑出血后 H-P-A 轴的应激性改变;经 7 d 的治疗后,2 组应激激素较治疗前均明显下降($P < 0.05$),说明随着脑出血的好转,患者机体的应激反应得到改善,且局部亚低温组比常规治疗组应激激素水平下降更为明显($P < 0.05$)。脑出血发生后,BS、BP 迅速升高,治疗 7 d 后 2 组 BS、BP 均显著下降($P < 0.05$),说明随着脑出血的稳定,颅内压的下降,应激反应也相应缓解;同样,亚低温治疗组 BS、BP 的下降水平显著高于常温治疗组($P < 0.05$),说明亚低温治疗在调节 H-P-A 轴功能的同时,对应激性疾病有很好的疗效。研究还发现,所有患者经相应治疗后,应激性高血糖和应激性溃疡患者数明显减少($P < 0.05$),但组间比较,差异均无统计学意义。这可能与出血量少的脑出血患者其应激性疾病本身可在 7 d 内好转,或出现应激性疾病的患者例数较少等有关。因此我们认为,颅脑局部亚低温辅助治

疗可显著降低脑出血患者的应激反应,稳定 H-P-A 轴,显著改善应激性疾病,从另一方面证实了亚低温的脑保护作用。

大量的实验及临床研究证实,全身亚低温治疗对脑出血有积极的作用,同常规治疗相比,能显著改善症状,缩短脑出血病程,降低其死亡率和致残率^[14]。但是全身亚低温对设备和技术人员要求高,需使用呼吸机及肌松剂、镇静剂等药物,应用过程中易引发心率减慢、血压下降、休克、肺部感染、血粘度增高、电解质紊乱等并发症。而老年人又常伴有不同程度的全身血管硬化及心肺疾患,机体的代偿能力和全身抵抗力低。我们采用局部亚低温辅助治疗,既满足了脑低温的要求,又避免了全身亚低温的不利因素,可作为老年人脑出血的一种脑保护手段,具有较高的临床应用价值。

参 考 文 献

- 1 李玉旺. 洛赛克预防高血压脑出血并发应激性上消化道出血的疗效观察. 现代神经疾病杂志, 2002, 2: 244-245.
- 2 Krieger DW, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: what do laboratory studies teach us. Stroke, 2004, 35: 1482-1489.
- 3 MacLellan CL, Girgis J, Colbourne F. Delayed onset of prolonged hypothermia improves outcome after intracerebral hemorrhage in rats. J Cereb Blood Flow Metab, 2004, 24: 432-440.
- 4 Miyazawa T, Tamura A, Fukui S, et al. Effect of mild hypothermia on focal cerebral ischemia: review of experimental studies. Neurol Res, 2003, 25: 457-464.
- 5 Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in mammalian central nervous system. J Cereb Blood Flow Metab, 2003, 23: 513-530.
- 6 Kawanishi M. Effect of hypothermia on brain edema formation following intracerebral hemorrhage in rats. Acta Neurochir Suppl, 2003, 86: 453-456.
- 7 Kawai N, Nakamura T, Nagao S. Effects of brain hypothermia on brain edema formation after intracerebral hemorrhage in rats. Acta Neurochir Suppl, 2002, 81: 233-235.
- 8 Berger C, Schabitz WR, Georgiadis D, et al. Effects of hypothermia on excitatory amino acids and metabolism in stroke patients: a microdialysis study. Stroke, 2002, 33: 519-524.
- 9 Han HS, Karabiyikoglu M, Kelly S, et al. Mild hypothermia inhibits nuclear factor-kappa B translocation in experimental stroke. J Cereb Blood Flow Metab, 2003, 23: 589-598.
- 10 李朝晖, 湛剑飞. 急性脑出血患者下丘脑-垂体-肾上腺轴激素水平与出血量及证型的关系研究. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10: 43-45.
- 11 Itoi K, Jiang YQ, Iwasaki Y, et al. Regulatory mechanisms of corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene expression in the hypothalamus. J Neuroendocrinol, 2004, 16: 348-355.
- 12 李明, 黄柏如, 李剑. 脑出血患者入院时的血压变化及其多因素分析. 脑与神经疾病杂志, 2002, 10: 37-38.
- 13 朱建林. 脑出血合并应激性高血糖的临床意义. 医学文选, 2004, 23: 17-18.
- 14 丰宏林, 石冬梅, 王得胜, 等. 局部亚低温治疗脑出血的临床研究. 中华医学杂志, 2002, 82: 1622-1624.

(修回日期: 2005-02-20)

(本文编辑: 吴倩)