

· 基础研究 ·

低温生理盐水静脉灌注对局灶性脑缺血兔颅内压的影响

李承晏 李涛 毛李征

【摘要】目的 探讨低温(4℃)生理盐水静脉灌注对局灶性脑缺血家兔颅内压的影响。**方法** 20 只家兔制成大脑中动脉梗死模型后,随机分成对照组和低温生理盐水组(低温组),每组 10 只,低温组用 4℃ 生理盐水经外周静脉注入,将脑温降至(34.5±0.5)℃,维持 24 h;对照组注入常温(22.0±1.0)℃的生理盐水;动态观察降温前、后脑温(Tc)、颅内压(ICP)、平均动脉压(MAP)和脑灌注压(CPP)的变化,24 h 后处死家兔。**结果** 低温组在降温后 2 h、12 h 和 24 h ICP 分别为(12.5±2.2)、(11.0±2.2)和(10.5±2.0)mmHg,对照组分别为(15.7±2.9)、(18.1±3.1)和(21.3±3.4)mmHg,低温组明显低于对照组($P<0.05$)。在降温后 2 h、12 h 和 24 h,低温组 CPP 分别为(86.3±7.3)、(81.9±3.9)和(80.9±5.1)mmHg,对照组分别为(71.9±3.7)、(71.8±3.5)和(70.4±3.1)mmHg,低温组明显高于对照组($P<0.05$)。低温组在降温后 2 h、12 h 和 24 h MAP 分别为(98.3±9.5)、(93.0±5.8)和(91.4±7.1)mmHg,对照组分别为(87.6±6.3)、(89.9±6.6)和(91.7±6.0)mmHg,降温后 2 h、12 h 低温组明显高于对照组($P<0.05$),降温后 24 h 两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 低温(4℃)生理盐水经静脉滴入能降低家兔局灶性脑缺血模型的颅内压,升高平均动脉压和脑灌注压。

【关键词】 亚低温; 局灶性脑缺血; 颅内压; 脑灌注压

The effects of intravenous infusion of ice-cold normal saline on the intracranial pressure of rabbits with focal cerebral ischemia LI Cheng-yan, LI Tao, MAO Li-zheng. Department of Neurology, Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan 430060, China

【Abstract】 Objective To study the effects of intravenous ice-cold 0.9% saline (4℃) on the intracranial pressure of rabbits with focal cerebral ischemia. **Methods** The model of cerebral middle artery occlusion was made in 20 rabbits, who were then randomly divided into two groups: a mild hypothermia group treated with intravenous infusion of ice-cold 0.9% saline (4℃) over 24h and a control group with intravenous infusion of 0.9% saline of the temperature of 22℃. The cerebral temperature (Tc), intracranial pressure (ICP), mean artery pressure (MAP) and cerebral perfusion pressure (CPP) were monitored in all rabbits. **Results** The ICPs were 12.5±2.2, 11.0±2.2 and 10.5±2.0 mmHg in the 2h, 12h and 24h after mild hypothermia in the mild hypothermia group, and 15.7±2.9, 18.1±3.1 and 21.3±3.4 mmHg in the control group, respectively. The ICPs of the mild hypothermia group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). The CPPs were 86.3±7.3, 81.9±3.9 and 80.9±5.1 mmHg at 2h, 12h and 24h after mild hypothermia in the mild hypothermia group, and 71.9±3.7, 71.8±3.5 and 70.4±3.1 mmHg in the control group, respectively. The ICPs of the mild hypothermia group were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$). The MAPs were 98.3±9.5, 93.0±5.8 and 91.4±7.1 mmHg in the mild hypothermia group, and 87.6±6.3, 89.9±6.6 and 91.7±6.0 mmHg in the control group, respectively. The MAPs of the mild hypothermia group were significantly higher than those of the control group in the 2h, 12h after mild hypothermia, there was no difference between both groups with regard to the MAP at the time point of 24h ($P>0.05$). **Conclusion** These results indicated that intravenous infusion of ice-cold 0.9% saline could decrease the ICP and increase CPP and MAP after focal cerebral ischemia.

【Key words】 Mild hypothermia; Focal cerebral ischemia; Intracranial pressure; Cerebral perfusion pressure

研究表明,亚低温治疗可明显减轻脑的缺血性损伤,促进神经功能的恢复^[1,2]。但冰毯、冰床等降温方法可引起血压下降,降低脑灌注压,部分抵消亚低温的脑保护作用^[3]。低温(4℃)生理盐水灌注能保证亚低

温治疗的效果,而且不引起血压下降^[4],但大量的生理盐水注入对颅内压的影响如何还不清楚,我们在兔大脑中动脉梗死动物模型上对这一问题进行了探讨。

材料与方法

一、材料

家兔 20 只,体重 2.5~3.0 kg,由武汉大学医学院

基金项目:湖北省科委重点攻关项目(No. 2001AA307B)

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院神经内科

实验动物中心提供,雌雄各半,兔大脑中动脉梗死模型制作成功后随机分为对照组和低温生理盐水组(低温组),每组 10 只。

二、大脑中动脉梗死模型制作及干预

用 10% 乌拉坦(5 ml/kg 体重)腹腔注射麻醉后,将兔固定在手术台上,沿颈前正中偏左侧切开,分离暴露左颈总动脉及颈动脉分叉处,结扎左侧颈内动脉根部,行套管针穿刺,拔出针芯,丝线随套管针进入颈内动脉约 4~4.5 cm 后,结扎固定丝线,制成局灶性大脑中动脉梗死模型。

大脑中动脉梗死模型制作成功后,用 4℃ 生理盐水沿兔耳缘静脉滴注,在亚低温诱导期按 1.5 ml/min/kg 体重的滴速滴入,亚低温维持期按 0.25 ml/min/kg 体重的滴速滴入,将脑温维持在 $(34.5 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,持续 24 h。对照组以同等滴速滴入常温生理盐水[室温 $(22.0 \pm 1.0)^\circ\text{C}$]。动态观察降温前、后 Tc、MAP、ICP 和 CPP 的变化。

三、脑温、颅内压和脑灌注压测定

在前囟右旁约 0.5~1.0 cm 处钻孔,将测温探针插入硬脑膜外间隙,连接测温仪监测脑温(cerebral temperature, Tc);用 Cardiocap 监护仪监测股动脉血压;将探针插入第四脑室与压力监测仪(华瑞传感器研究所制作)连接监测颅内压(intracranial pressure, ICP);脑灌注压(cerebral perfusion pressure, CPP)等于平均动脉压(mean artery pressure, MAP)减去颅内压。

四、心电图和血气分析

心电图用 Cardiocap 监护仪监测;低温组在低温生理盐水治疗前、治疗后 12 h 和 24 h,从股动脉采血,用 M840-血气分析仪检测,对照组的采血时间点与低温组相同。

五、梗死灶体积测定

24 h 后用过量乌拉坦麻醉家兔,处死,快速取脑, TTC 染色检测梗死灶大小。梗死灶体积按公式 $V = S \times D/T^2$ 计算(S 为每一脑片梗死灶面积, D 为脑片厚度, T 为线性放大倍数),每一脑片梗死灶面积用面积测定软件在计算机上测得,所有脑片梗死灶体积之和为梗死灶总体积。

六、统计学分析

应用 SPSS 11.5 版软件进行统计学分析,数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、Tc 的测定

低温治疗前两组 Tc 均在 $37.5 \sim 38.6^\circ\text{C}$ 之间,两组间差异无统计学意义($P > 0.05$);低温治疗后,低温

组在 (52.3 ± 8.9) min 后 Tc 降至 $(34.5 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,而对照组 Tc 仍维持在 $(36.5 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

二、ICP、CPP、MAP、CVP 的检测

亚低温治疗前两组间 ICP、CPP 和 MAP 差异无统计学意义($P > 0.05$);亚低温治疗后低温组与对照组相比, CPP 明显升高($P < 0.05$), ICP 明显降低($P < 0.05$);低温治疗后 2~12 h MAP 明显高于对照组($P < 0.05$),但 24 h 时两组间差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。低温治疗前、后,心电图、血气分析及各项生理指标均在正常范围内,两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 低温组与对照组不同时间点的 MAP、ICP、CPP 比较(mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组 别	n	MAP	ICP	CPP
低温组	10			
0 h		88.5 ± 8.8	12.5 ± 3.0	75.9 ± 6.2
2 h		$98.3 \pm 9.5^*$	$12.5 \pm 2.2^*$	$86.3 \pm 7.3^*$
12 h		$93.0 \pm 5.8^*$	$11.0 \pm 2.2^*$	$81.9 \pm 3.9^*$
24 h		91.4 ± 7.1	$10.5 \pm 2.0^*$	$80.9 \pm 5.1^*$
对照组	10			
0 h		86.7 ± 9.5	13.6 ± 2.2	73.2 ± 7.3
2 h		87.6 ± 6.3	15.7 ± 2.9	71.9 ± 3.7
12 h		89.9 ± 6.6	18.1 ± 3.1	71.8 ± 3.5
24 h		91.7 ± 6.0	21.3 ± 3.4	70.4 ± 3.1

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

三、梗死灶体积

低温组梗死灶体积为 $(183.17 \pm 26.83) \text{ mm}^3$,对照组为 $(271.45 \pm 36.70) \text{ mm}^3$,低温组梗死灶体积明显小于对照组($P < 0.05$)。

讨 论

脑梗死后应用亚低温治疗已得到实验研究和临床的支持^[4-7],但目前的降温方法存在一定的缺陷,主要是对血压和脑灌注压的影响,导致一些学者对亚低温的治疗方法提出质疑^[8]。对颅脑损伤患者用血管内降温的方法能起到降温的作用^[9]。本实验研究低温对脑梗死患者血压和 CPP 的影响,表明 4℃ 生理盐水持续静脉滴注能有效降低脑温,而且由于体循环时间的周期短,经外周静脉滴注的低温液体能迅速到达中心静脉,使核心温度和体表温度同时下降,避免了体表降温方法先降体表温度,再降核心温度的弊端。脑梗死后,脑血流量下降引起脑组织散热减少和颅内压升高是造成脑缺血早期继发性脑温升高的原因^[10,11],核心温度的降低能抵消这种继发性的脑温升高。

经外周静脉进行亚低温治疗需要注入大量生理盐

水,这可能引起水、钠的潴留,造成颅内压升高。然而,我们的实验结果表明,静脉持续滴注 4℃ 生理盐水不会引起颅内压升高,反而由于亚低温的作用使颅内压降低。本实验在亚低温诱导期以 1.5 ml/min/kg 体重的速度进行灌注,一旦脑温降至 $(34.5 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,就调整为 0.25 ml/min/kg 体重,从监测的心电图、血气分析及各项生理指标来看,均在正常范围。因此,在诱导期采用快速灌注、维持期采用慢速灌注的方法既能降低脑温又能控制液体量,并能维持脑的低温状态。在低温诱导期和维持期家兔的尿量比较多,这可能与滴入的生理盐水多有关,我们实验用的家兔没有肾功能障碍,因此机体的自动调节机制使水、钠平衡,不过肾功能不全者、心力衰竭者可能不宜用这种方法降温。

脑灌注压降低会使脑血流量下降,目前脑梗死用体表降温方法进行亚低温治疗的一个缺点是降低 CPP^[3],在亚低温保护缺血脑组织的同时,稳定 CPP 是提高亚低温治疗效果的关键^[12]。本实验结果表明静脉持续滴注 4℃ 生理盐水不仅不会降低脑灌注压,而且由于平均动脉压的升高,颅内压的降低,脑灌注压反而升高,这对脑梗死的治疗是有益的,因为它能增加缺血半暗带区的脑血流量,促进神经功能的恢复。在整个亚低温期,脑灌注压高于对照组 15% ~ 20%,而且并不随着亚低温时间的延长而不断升高,因在 24 h 时 MAP 已与对照组无显著差异,颅内压低于对照组。我们认为此时的脑灌注压高于对照组是颅内压降低的原因,因为脑灌注压与平均动脉压呈正比,与颅内压呈反比,平均动脉压与对照组无差异,所以颅内压低时脑灌注压会相对较高。

综上所述,静脉持续滴注 4℃ 生理盐水的降温方法安全、快捷、有效,而且不会降低脑灌注压,是一种有前途的脑保护方法。

参 考 文 献

- 1 Maxim DH, Derk WK. Hypothermia for acute ischemic stroke: not just another neuroprotectant. *Neurologist*, 2003, 9:280-289.
- 2 Krieger DW, De Georgia MA, Abou-Chebl A, et al. Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid): an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2001, 32:1847-1854.
- 3 李承晏, 刘传玉, 李涛. 亚低温联合升压治疗对局灶性脑缺血的保护作用. *中国危重病急救医学*, 2002, 14:684-685.
- 4 刘志超, 李承晏, 叶心国. 亚低温治疗重症脑血管病疗效观察. *中华物理医学与康复杂志*, 2001, 23:232-234.
- 5 李涛, 李承晏, 梅之中, 等. 亚低温治疗实验性脑梗死时对血压的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2003, 25:65-66.
- 6 李承晏, 李涛, 高晓锋, 等. 亚低温治疗实验性脑梗死时对心脏的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2003, 25:199-201.
- 7 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.
- 8 Bernard S, Buist M, Monteiro O, et al. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation*, 2003, 56:9-13.
- 9 Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med*, 2001, 344:556-563.
- 10 Schwab S, Spranger M, Aschoff A, et al. Brain temperature monitoring and modulation in patients with severe MCA infarction. *Neurology*, 1997, 48:762-767.
- 11 Rossi S, Zanier ER, Mauri I, et al. Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 71:448-454.
- 12 Hughes RL, Albers GW, Hart RG, et al. Supplement to the AHA guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Stroke*, 2000, 31:983-991.

(修回日期:2004-08-29)

(本文编辑:熊芝兰)

· 消息 ·

《实用理疗技术手册·第二版》出版

由解放军总医院理疗科郭新娜、汪玉萍编著的《实用理疗技术手册·第二版》一书已于 2005 年 1 月由人民军医出版社出版。

该书作者是解放军总医院理疗科从事理疗工作多年、具有高级技术职称的专业人员;主审为我国理疗界知名专家、解放军总医院赵彼得教授;并由中华医学会物理医学与康复学分会主任委员、卫生部北京医院李晶教授亲自作序。

该书 2000 年第一版面世后,因鲜明的实用性和针对性特点屡获好评,并由此促成了第二版的修订再版。修订再版过程中,作者根据临床应用的特点,补充了近年来国内外已开展并成熟了的、具有先进性和实用性的理疗新技术;对国内、外普遍关注的内容予以了侧重介绍;在内容的编排上进行了调整;同时纠正了原书中的不足之处。全书共 14 章,系统介绍了理疗的基础知识和各种理疗技术方法,包括理疗治疗作用与技术操作,电疗法、光疗法、超声疗法、磁疗法、水疗法、热传导疗法、冷冻疗法、加压疗法、生物反馈疗法,以及常用物理检查技术、常见疾病理疗技术、理疗仪器维修和理疗科室管理等,书末附有与理疗工作关系密切的专业名词和计量单位注释。字数由第一版的 25.8 万字增加到 35.7 万字。该书内容丰富,阐述简明,实用性强,适于临床医师、理疗专业人员和医学院校师生学习参考。

《实用理疗技术手册·第二版》每本售价 29 元,各地新华书店有售,人民军医出版社邮购部负责邮购(联系地址:100842 北京市复兴路 22 号甲 3 号;联系人:王兰;电话:010-51927252)。