J Med Res, Aug 2019, Vol. 48 No. 8

长短期亚低温治疗重型颅脑损伤的疗效评价

王松凡　阎婷婷　范　波　朱刚毅　亢崇仰　陆兆丰

摘　要　目的　评价长、短期亚低温(mild therapeutic hypothermia, MTH)干预在治疗重型颅脑损伤(sever traumatic brain injury, sTBI)疗效中的差异。**方法**　系统性检索 PubMed、EMBASE、知网(CNKI)等数据库收集相关随机对照研究(RCT)文献,提取数据资料;采用 Jadad 量表评价 RCT 文献质量;通过 STATA 12.0 软件进行统计分析,合并效应指标;采用漏斗图评估发表偏移。**结果**　共纳入 13 项 RCT 研究,含接受长期 MTH 治疗 sTBI 患者 1632 例。Meta 分析结果显示,长期亚低温治疗组(降温时间≥3 天)较短期治疗组患者(降温时间 <3 天)病死率未见显著降低[相对风险(RR) = 0.90,95% 置信区间(CI):0.77 ~ 1.06, P = 0.204];同时,亚低温治疗可明显改善 sTBI 患者预后(RR = 1.12,95% CI:1.01 ~ 1.24, P = 0.031)。漏斗图显示研究间不存在发表偏移。**结论**　长期 MTH 干预并不能降低 sTBI 患者的病死率,但可明显改善患者预后,值得临床推广应用。

关键词　亚低温　重型颅脑损伤　随机对照　Meta 分析

中图分类号　R651.1　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2019.08.037

Effects of Long – term and Short – term Mild Therapeutic Hypothermia on Sever Traumatic Brain Injury. *Wang Songfan, Yan Tingting, Fan Bo, et al. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Henan 471003, China*

Abstract　Objective　To investigate the different effects between long – term and short – term mild therapeutic hypothermia (MTH) that used in the treatment of sever traumatic brain injury (sTBI). **Methods**　Multiple online databases as PubMed, EMBASE, and CNKI were reviewed for eligible randomized controlled trail (RCT) studies, and data were finally extracted. Study quality of RCT was judged by the Jadad list. Statistical analyses were conducted using STATA 12.0 software. Publication bias was examined using the funnel plot. **Results**　A total of 13 eligible RCT studies were included, comprising 1632 sTBI cases in the long – term treatment group. Results of the meta – analysis displayed that patients received long – term MTH could not obtain declined motility rate than that with short – term MTH [risk ratio, RR = 0.90; 95% confidence interval (CI): 0.77 – 1.06, P = 0.204]. Similarly, the combined effect for outcome manifested that the long – term also revealed favorable neurological outcome than the short – term group (RR = 1.12, 95% CI:1.01 – 1.24, P = 0.031). The funnel plot showed no clear publication bias among studies. **Conclusion**　long – term MTH can not decline the motility rate of patients with sTBI, but results in favorable neurological outcome, which therefore is worthy of promotion and application in clinic.

Key words　Mild therapeutic hypothermia; Sever traumatic brain injury; RCT; Meta – analysis

亚低温疗法(mild therapeutic hypothermia, MTH)已成为重型颅脑损伤(sever traumatic brain injury, sTBI)的重要治疗手段之一[1,2]。其作用机制主要包括延缓脑组织细胞的能量代谢降低氧耗,减轻缺血再灌注损伤及自由基的产生,降低血 – 脑脊液屏障和血管壁的通透性以减轻脑组织水肿,以及改善离子平衡等[3]。最新研究显示,低温治疗可明显下调 TBI 小鼠模型凋亡相关蛋白 caspase – 3 等分子的表达,减少细胞凋亡[4]。Prasetyo 等[5]发现 sTBI 患者脑组织中 MMP – 9 基因的多态性及表达也会影响 MTH 的疗效。MTH 干预 sTBI 疗效的系统性评价结果提示,MTH 能较好地改善 sTBI 患者的预后,降低病死率[6,7]。尽管如此,两项大规模的随机对照(randomized controlled trail, RCT)试验研究显示,对 sTBI 患者持续 48h 亚低温治疗后复温并不能显著改善患者的预后,从而对 MTH 的有效性提出质疑[8,9]。迄今为止,临床中 MTH 治疗 sTBI 的有效性尚未达成一致,主要体现在对 MTH 干预的最佳复温时机、降温持续时间长短等存在争议。目前已有关于长、短期 MTH 干预治疗 sTBI 的相关研究,但由于单项研究间样本例数的小,研究结果的偏移较大,导致结论的可靠性不足[10~22]。本研究拟通过基于 RCT 研究的定

基金项目:河南科技大学高级别培育基金资助项目(2015GJBO21 <培育>)

作者单位:471000　洛阳,河南科技大学临床医学院、河南科技大学第一附属医院神经外科(王松凡、范波、朱刚毅、亢崇仰、陆兆丰);453003　新乡医学院公共卫生学院毒理学教研室(阎婷婷)

通讯作者:陆兆丰,电子信箱:wsf_01@126.com

量 Meta 分析，系统性评价长期、短期 MTH 对 sTBI 的疗效差异，为临床提供循证医学参考。

资料与方法

1. 检索策略：检索 PubMed、EMBASE、Web of Science、知网（CNKI）、万方、维普等在线数据库，检索时间为建库至 2018 年 9 月 30 日的中英文文献。检索主题词为“低温”、“亚低温”、“颅脑损伤”、“重度颅脑损伤”、“脑外伤”、“ hypothermia”、“ mild hypothermia”、“mild therapeutic hypothermia”、“MTH”、“traumatic brain injury”、“TBI”、“ sever traumatic brain injury”、“sTBI”等，以单个或组合形式进行检索。同时，通过手工检索文献后附的参考文献以提高检索结果的敏感度，防止文献遗漏。

2. 文献纳入和排除标准：纳入标准：（1）研究对象为 sTBI 患者，格拉斯哥预后评分（Glasgow Outcome Scale，GOS）评分≤8 分。（2）研究分为实验组和对照组，实验组接受 MTH 治疗（32～34℃）持续时间≥3 天，实验组时间＜3 天。（3）研究的设计类型为单中心或多中心的 RCT 研究，样本例数≥20 例。（4）研究以 GOS 评分≥4 分作为主要预后指标。排除标准：（1）研究仅进行局部亚低温治疗。（2）研究纳入的 sTBI 患者合并有大脑之外的致病性损伤或其严重心脏、脑、肝脏、肾脏等系统疾病。（3）实验组接受 MTH 治疗持续时间低于 3 天。（4）非 RCT 的研究。

3. 资料提取与质量评价：两位作者独立提取文献数据，相互核对结果一致。提取的内容包括：研究设计类型、第一作者、出版年份、研究人群、样本例数、MTH 持续时间，主要结局指标等。采用 Jadad 量表评价文献质量，分别从随机方案及其隐匿、盲法、退出与失访病例的原因及例数等方面进行评价，以 0～5 分计分法进行评价，总得分≤2 分认为是低质量研究[22]。

4. 统计学方法：应用 Stata 12.0 统计学软件进行统计分析。对分类变量资料采用相对危险度（relative risk，RR）和 95% 可信区间（confidence interval，CI）表示，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。通过 Chi^2 和 I^2 检验评估研究间异质性，$P<0.05$ 或 $I^2>50\%$ 提示研究间有异质性，此时采用随机效应模型合并统计量；不存在异质性时使用固定效应模型合并统计量。通过敏感度分析查找离群性研究，并采用漏斗图分析评估发表偏倚。

结　果

1. 文献纳入结果：本研究通过检索在线数据库并剔除重复后，得到相关文献 4271 篇，依据纳入和排除标准，通过阅读标题和摘要排除 4218 篇；剩余 53 篇文献进行全文评估，进一步剔除不符合研究 40 篇，最终纳入 RCT 文献共 13 篇（图 1）。

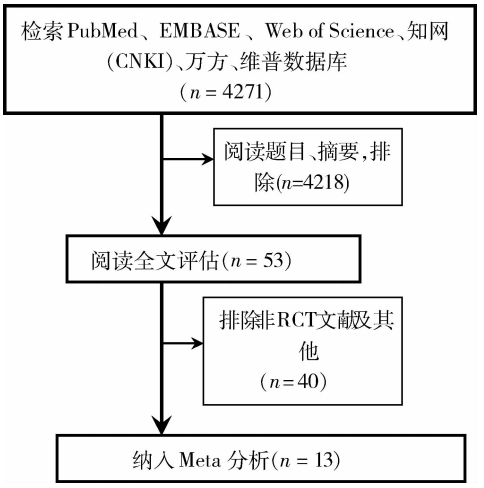


图 1　文献的纳入与排除流程

2. 文献特点和质量评估：本研究纳入实验组（接受 MTH 治疗≥3 天）sTBI 患者共 1632 例，对照组 sTBI 患者 1414 例，预后评估以 GOS 评分 4～5 分为主要评价指标。纳入文献的特征如表 1 所示。采用 Jadad 量表对纳入文献进行质量评估，纳入的 13 篇文献中 8 篇文献 Jadad 评分均高于≥3 分，提示这些研究为高质量研究；Jadad 评分≤2 分的文献有 5 篇（表 2）。

3. 研究异质性和 Meta 分析结果：Chi^2 和 I^2 检验结果显示，合并病死率效应的 $Chi^2=8.29$，$P=0.385$，$I^2=6.1\%$，合并预后效应的 $Chi^2=13.85$，$P=0.940$，$I^2=0.0\%$，均提示研究间不存在异质性，因此使用固定效应模型合并统计量。Meta 分析显示，长期（降温持续时间≥3 天）MTH 治疗组较短期治疗组（降温持续时间＜3 天）并不能降低患者病死率（RR=0.90，95% CI：0.77～1.06，$P=0.204$，图 2）。同时，长期（降温持续时间≥3 天）MTH 治疗较短期治疗（降温持续时间＜3 天）可明显改善 sTBI 患者预后（RR=1.12，95% CI：1.01～1.24，$P=0.031$，图 3）。

4. 敏感度分析和发表偏移：图 4 敏感度分析未检测到研究间有偏离上下限的离群数据，提示研究间的同质性较好，合并的统计量结果可靠。漏斗图分析显示，研究间数据呈对称分布，提示不存在发表偏移（图 5）。

表 1　纳入研究的基本资料特征

纳入文献	年代	研究类型	实验组例数(*n*)	对照组例数(*n*)	MTH 持续时间	评估指标
Kaneko[10]	2018	单中心 RCT	52、50	13	≥3 天 vs <3 天	GOS
Hifumi[11]	2017	多中心 RCT	20、59	12、28	≥3 天 vs <3 天	病死率、GOS
Jiang[12]	2016	单中心 RC	108	107	≥3 天 vs <3 天	GOS
Hifumi[13]	2016	多中心 RCT	47、36	31、14	≥3 天 vs <3 天	病死率、GOS
Smrcka[18]	2005	单中心 RCT	35	37	≥3 天 vs <3 天	病死率、GOS
Zhao[21]	2011	单中心 RCT	40	41	≥3 天 vs <3 天	病死率、GOS
Qiu[17]	2005	单中心 RCT	43	43	3~5 天 vs <3 天	病死率、GOS
Qiu[19]	2007	单中心 RCT	40	40	3~5 天 vs <3 天	病死率、GOS
张小文[14]	2017	单中心 RCT	76	76	5~10 天 vs 1~3 天	病死率、GOS
李会勇[15]	2009	单中心 RCT	51	51	5~10 天 vs 1~3 天	病死率、GOS
Cooper[22]	2018	多中心 RCT	266	245	3~7 天 vs 1~3 天	病死率、GOS
冯金周[16]	2010	单中心 RCT	58	58	≥3 天 vs 2 天	病死率、GOS
晏怡[20]	2007	单中心 RCT	73	75	3~5 天 vs <3 天	病死率、GOS

表 2　纳入研究的 Jadad 评分结果

纳入文献	年代	Jadad 评价指标			Jadad 得分
		随机	盲法	失访/退出	
Kaneko[10]	2018	2	2	0	4
Hifumi[11]	2017	2	2	1	5
Jiang[12]	2016	1	0	1	2
Hifumi[13]	2016	2	2	1	5
Smrcka[18]	2005	1	1	1	3
Zhao[21]	2011	2	1	0	3
Qiu[17]	2005	2	1	0	3
Qiu[19]	2007	2	1	0	3
张小文[14]	2017	1	0	0	1
李会勇[15]	2009	1	0	0	1
Cooper[22]	2018	2	2	1	5
冯金周[16]	2010	2	0	0	2
晏怡[20]	2007	1	0	0	1

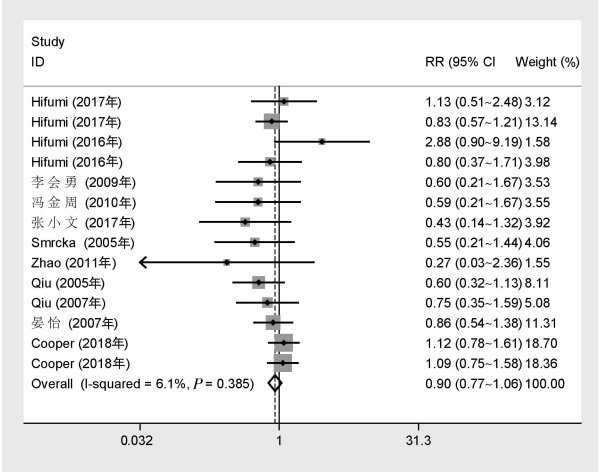


图 2　长期治疗组与短期对照组病死率的 Meta 分析森林图

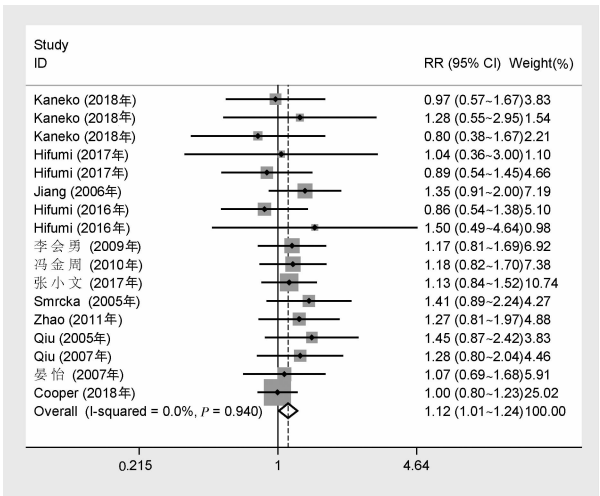


图 3　长期治疗组与短期对照组预后的 Meta 分析森林图

讨　　论

目前,大多数研究认为 MTH 可以降低 sTBI 的病死率,并明显改善预后。然而两项基于大样本的 RCT 研究显示持续 48h 的 MTH 治疗后复温并不能显著改善 sTBI 患者的预后[8,9]。可见,MTH 治疗的持续时间和复温时机仍有待于开展大样本前瞻性临床试验的加以证实。本研究通过纳入 RCT 研究,定量分析比较降温持续时间高于及低于 3 天的长期、短期 MTH 治疗 sTBI 的疗效差异,从而为临床 sTBI 治疗提供新的参考。

本研究分析结果显示,降温持续时间≥3 天的 MTH 治疗组较短期治疗组(降温持续时间 <3 天)病死率未见显著降低(RR = 0.90, P = 0.204)。尽管如此,在预后(GOS 评分 4~5 分)方面,本研究发现降温持续时间≥3 天的长期 MTH 治疗较短期治疗(降温持续时间 <3 天)可明显改善 sTBI 患者预后(RR = 1.12)。由此可以推断 MTH 干预的复温时机有可能在伤后第 3 天之后。有研究报道,持续 MTH 治疗 1~2 天后复温有颅内压反跳现象,此时间段复

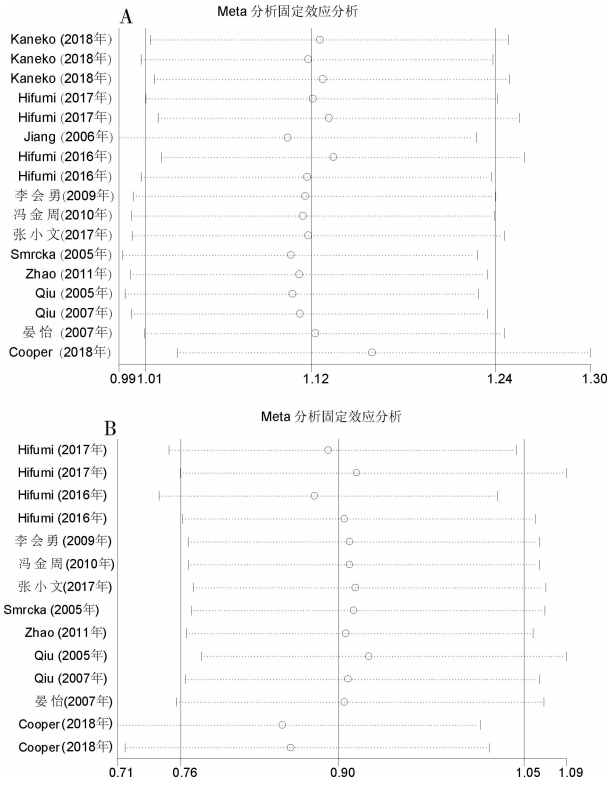


图 4　长、短期 MTH 干预治疗 sTBI 合并(A)病死率和(B)预后的敏感度分析

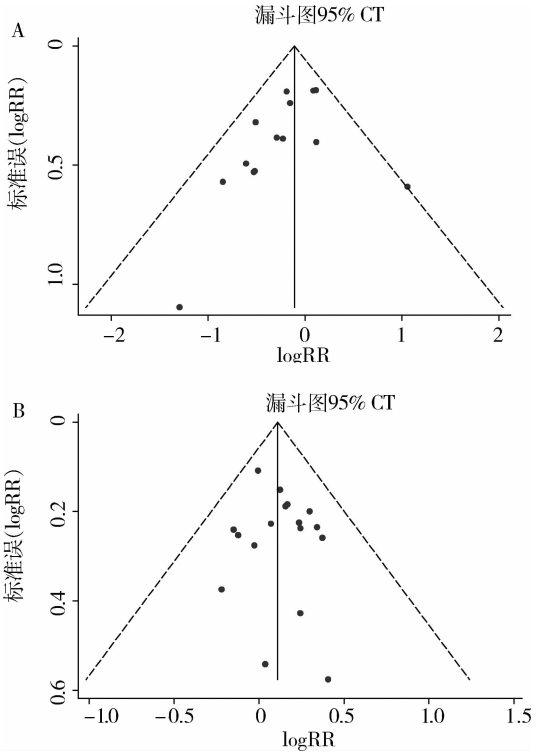


图 5　长、短期 MTH 干预治疗 sTBI 合并(A)病死率和(B)预后的发表偏移漏斗图

温会扭转 MTH 干预的保护作用,可能加剧大脑的损害[23]。以上研究进一步支持了本研究的结论,即降温持续时间 <3 天不能使 sTBI 患者获益。Maas 等[24]研究认为,脑水肿高峰期一般为伤后 5 ~7 天出现,MTH 持续时间和脑水肿时间窗应该一致,从而利于减轻脑水肿。宋向奇等[7]研究认为,MTH 干预的复温时机有可能在伤后第 5 天前后。本研究纳入分析的部分文献中,降温持续时间为 5 ~10 天,因只纳入 2 项研究,故未进行亚组分析评估降温持续≥5 天对 sTBI 患者预后和病死率的影响[14,15]。后期有必要对 MTH 干预的持续时间如 3 ~5 天,≥5 天等进行深入研究,从而为 MTH 干预的复温时机提供更准确的参考。

本研究的纳入文献研究质量较高,数据之间同质性较好,且不存在发表偏移,整体合并效应量结果较可靠。然而本研究仍存在诸多不足之处。首先,本研究纳入的 RCT 研究间质量参差不齐,且很多 RCT 研究为单中心,纳入的样本量小,接近一半的文献研究质量较低,从而降低整体合并效应的可靠性。其次,本研究选择的降温持续时间截断点较单一且范围笼统,根据现有文献只能比较 MTH 持续时间≥3 天和 <3 天的疗效差异。最后,纳入的 RCT 研究数量较少,本研究未分析 MTH 干预对患者并发症的影响。

综上所述,本研究证实降温持续时间≥3 天的长期 MTH 干预较短期治疗更能使 sTBI 患者获益,虽然不能降低病死率,但能显著改善预后,值得临床推广应用。后期尚需开展更多高质量的临床试验进一步证实本研究结论。

参考文献

1　Dietrich WD, Atkins CM, Bramlett HM. Protection in animal models of brain and spinal cord injury with mild to moderate hypothermia [J]. J Neurotrauma, 2009, 26(3): 301 – 312

2　Atkins CM, Bramlett HM, Dietrich WD. Is temperature an important variable in recovery after mild traumatic brain injury? [J]. F1000Res, 2017, 6: 2031

3　宋向奇,陈通,付爱军,等. 长期亚低温对比短期亚低温治疗重型颅脑损伤的系统评价[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(11): 1184 – 1187

4　Eroglu O, Deniz T, Kisa Ü, *et al*. Effect of hypothermia on apoptosis in traumatic brain injury and hemorrhagic shock model [J]. Injury, 2017, 48(12): 2675 – 2682

5　Prasetyo E, Asadul Islam A, Hatta M, *et al*. The profile of MMP – 9, MMP – 9 mRNA expression, – 1562 C/T polymorphism and outcome in high – risk traumatic brain Injury: the effect of therapeutic mild hypothermia [J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2017, 57(11): 612 – 619

6　孙金峤, 杨毅亚. 低温辅助治疗重型颅脑损伤临床效果的 Meta

分析[J]. 中国循证儿科杂志,2007,2(3):165 - 171
7 宋向奇,陈通,付爱军,等. 亚低温治疗重型颅脑损伤复温时机的Meta分析[J]. 中国全科医学,2014,17(17):2003 - 2007
8 Lifton GL, Miller ER, Choi SC, *et al*. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury [J]. N Engl J Med, 2001, 344(8): 556 - 563
9 Clifton GL, Valadka A, Zygun D, *et al*. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia Ⅱ): a randomised trial [J]. Lancet Neurol, 2011, 10(2): 131 - 139
10 Kaneko T, Fujita M, Yamashita S, *et al*. Slow rewarming improved the neurological outcomes of prolonged mild therapeutic hypothermia in patients with severe traumatic brain injury and an evacuated hematoma [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 11630
11 Hifumi T, Kuroda Y, Kawakita K, *et al*. Therapeutic hypothermia in patients with coagulopathy following severe traumatic brain injury [J]. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2017, 25(1): 120
12 Jiang JY, Xu W, Li WP, *et al*. Effect of long - term mild hypothermia or short - term mild hypothermia on outcome of patients with severe traumatic brain injury [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2006, 26(6): 771 - 776
13 Hifumi T, Kuroda Y, Kawakita K, *et al*. Fever control management is preferable to mild therapeutic hypothermia in traumatic brain injury patients with abbreviated injury scale 3 - 4: a multi - center, randomized controlled trial [J]. J Neurotrauma, 2016, 33(11): 1047 - 1053
14 张小文,王文冰. 长期亚低温与短期亚低温治疗重型颅脑损伤效果对比[J]. 中国急救医学,2017,37(12):171 - 172
15 李会勇,聂兴玉,赵丹东. 长期亚低温治疗对重型颅脑损伤的疗效[J]. 医学信息(中旬刊),2009,22(2):103 - 105
16 冯金周, 钱骏, 刘发,等. 健动态亚低温治疗重型颅脑损伤[J]. 中华神经医学杂志,2010,9(2):187 - 189
17 Qiu WS, Liu LW, Shen H, *et al*. Therapeutic effect of mild hypothermia on severe traumatic head injury [J]. Chin J Traumatol, 2005, 8(1): 27 - 32
18 Smrcka M, Vidlak M, Maca K, *et al*. The influence of mild hypothermia on ICP, CPP and outcome in patients with primary and secondary brain injury [J]. Acta Neurochir Suppl, 2005, (95): 273 - 275
19 Qiu W, Zhang Y, Sheng H, *et al*. Effects of therapeutic mild hypothermia on patients with severe traumatic brain injury after craniotomy [J]. J Crit Care, 2007, 22(3): 229 - 235
20 晏怡,唐文渊,何建国,等. 亚低温治疗重型脑损伤的脑氧代谢和神经电生理临床研究[J]. 中华外科杂志,2007,45(2):109 - 113
21 Zhao QJ, Zhang XG, Wang LX. Mild hypothermia therapy reduces blood glucose and lactate and improves neurologic outcomes in patients with severe traumatic brain injury [J]. J Crit Care, 2011, 26(3): 311 - 315
22 曾宪涛,包翠萍,曹世义,等. Meta分析系列之三:随机对照试验的质量评价工具[J]. 中国循证心血管医学杂志,2012,4(3):183 - 185
23 Adelson PD, Ragheb J, Kanev P, *et al*. Phase Ⅱ clinical trial of moderate hypothermia after severe traumatic brain injury in children [J]. Neurosurgery, 2005, 56(4): 740 - 754
24 Maas A, Stocchetti N. Hypothermia and the complexity of trial in patient with traumatic brain injury [J]. Lancet Neurol, 2011, 10(2): 111 - 113

(收稿日期:2018 - 11 - 10)
(修回日期:2018 - 12 - 03)

(上接第165页)

13 Kawamura YJ, Sakuragi M, Togashi K, *et al*. Distribution of lymph node metastasis in T1 sigmoid colon carcinoma: should we ligate the inferior mesenteric artery? [J]. Scandinavian J Gastroenterol, 2005, 40(7): 858 - 861
14 王大广, 张洋, 何亮, 等. 腹腔镜保留左半结肠血管的直肠癌第3站淋巴结清扫术[J]. 中华消化外科杂志, 2014, 13(7): 575 - 577
15 Sekimoto M, Takemasa I, Mizushima T, *et al*. Laparoscopic lymph node dissection around the inferior mesenteric artery with preservation of the left colic artery[J]. Surg Endoscopy, 2011, 25(3): 861 - 866
16 Tanaka J, Nishikawa T, Tanaka T, *et al*. Analysis of anastomotic leakage after rectal surgery: a case - control study [J]. Ann Med Surg, 2015, 4(2): 183 - 186
17 Boström P, Haapamäki, MM, Matthiessen P, *et al*. High arterial ligation and risk of anastomotic leakage in anterior resection for rectal cancer in patients with increased cardiovascular risk [J]. Colorect Dis, 2015, 17(11): 1018 - 1027
18 Wang S, Liu J, Wang S, *et al*. Adverse effects of anastomotic leakage on local recurrence and survival after curative anterior resection for rectal cancer: a systematic review and Meta - analysis [J]. World J Surg, 2017, 41(1): 277 - 284
19 Khan AA, Akritidis G, Pring T, *et al*. The neutrophil - to - lymphocyte ratio as a marker of lymph node status in patients with rectal cancer[J]. Oncology, 2016, 91(2): 69 - 77
20 De Simone B, Coccolini F, Ansaloni L, *et al*. Complicated colorectal cancer in nonagenarian patients: is it better not to perform anastomosis in emergency? [J]. Turkish J Trauma Emerg Surg, 2017, 23(1): 15 - 22
21 Hida J, Okuno K. High ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer surgery [J]. Surg Today, 2013, 43(1): 8 - 19
22 黄俊, 周家铭, 万英杰, 等. 肠系膜下动脉血管分型及Riolan动脉弓缺如对腹腔镜直肠癌根治术后吻合口瘘发生率的影响[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(10): 1113 - 1118

(收稿日期:2018 - 11 - 29)
(修回日期:2018 - 12 - 08)