

亚低温联合高压氧治疗重型颅脑损伤疗效的 Meta 分析

史国宁¹, 贺瑛福^{2*}, 段睿¹

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院神经外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年6月11日; 录用日期: 2022年7月3日; 发布日期: 2022年7月14日

摘要

目的: 采用 Meta 分析方法评价亚低温(mild hypothermia)联合高压氧(Hyperbaric oxygen, HBO)治疗重型颅脑损伤(severe traumatic brain injury, sTBI)的临床疗效。方法: 计算机检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library、CNKI、WanFang Data、SinoMed 和 VIP, 检索时限均从各数据库建库至 2020 年 9 月。收集所有相关的随机对照试验(RCT), 由 2 位研究人员独立对纳入文献进行筛选、数据提取及偏倚风险评价, 使用 RevMan 5.3 软件行效应量合并及 Meta 分析。结果以均数差(MD)、相对危险度(RR)、95% 置信区间(CI)等指标进行分析。结果: 共纳入 15 个 RCT, 共计 1271 例患者。Meta 分析结果显示, 联合治疗组的预后良好率高于对照组[RR = 1.60 (95%CI: 1.43, 1.79), P < 0.00001]; 联合治疗组的病死率低于对照组[RR = 0.36 (95%CI: 0.27, 0.49), P < 0.00001]; 联合治疗组治疗后的 GCS 评分优于对照组[MD = 4.80 (95%CI: 4.05, 5.55), P < 0.00001]; 联合治疗组治疗后的 ADL 评分优于对照组[MD = 32.50 (95%CI: 19.81, 45.19), P < 0.00001]; 联合治疗组治疗 1 周后的颅内压(ICP)明显低于对照组[MD = -0.79 (95%CI: -0.85, -0.73), P < 0.00001]; 联合治疗组治疗 1 周后的脑组织氧分压(PbtO)明显高于对照组[MD = 11.93 (95%CI: 7.56, 16.29), P < 0.00001]。结论: sTBI 患者在常规治疗的基础上联合亚低温、高压氧治疗, 可以显著降低其颅内压, 提高脑氧分压, 进而有助于神经功能的恢复, 降低死亡率及致残率, 明显改善了临床预后。

关键词

亚低温, 高压氧疗, 重型颅脑损伤, Meta 分析

Mild Hypothermia and Meta Analysis of Therapeutic Effect of Hyperbaric Oxygen in Treatment of Severe Craniocerebral Injury

Guoning Shi¹, Yingfu He^{2*}, Rui Duan¹

*通讯作者。

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 11th, 2022; accepted: Jul. 3rd, 2022; published: Jul. 14th, 2022

Abstract

Objective: To evaluate the clinical efficacy of mild hypothermia combined with hyperbaric oxygen in the treatment of severe craniocerebral injury. **Methods:** Computer retrieval was performed in PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, WanFang Data, SinoMed and VIP. The retrieval time was from the establishment of each database to September 2020. In the clinical randomized controlled trial (RCTS), 2 researchers independently screened the included literature, performed data extraction and bias risk assessment, and performed effect size combination and Meta analysis using RevMan5.3 software. **Results** Mean difference (MD), relative risk (RR), 95% confidence interval (CI) and other indicators were used for analysis. **Results:** A total of 15 RCTS with a total of 1271 patients were included. Meta analysis results showed that the favorable prognosis rate of the combined treatment group was higher than that of the control group [RR = 1.60 (95%CI: 1.43, 1.79), P < 0.00001]. The mortality of the combined treatment group was lower than that of the control group [RR = 0.36 (95%CI: 0.27, 0.49), P < 0.00001]. The GCS score of the combined treatment group was better than that of the control group [MD = 4.80 (95%CI: 4.05, 5.55), P < 0.00001]. ADL score of the combined treatment group was better than that of the control group [MD = 32.50 (95%CI: 19.81, 45.19), P < 0.00001]. The intracranial pressure in the combined treatment group was significantly lower than that in the control group [MD = -0.79 (95%CI: -0.85, -0.73), P < 0.00001]. The oxygen partial pressure in brain tissues of the combined treatment group was significantly higher than that of the control group [MD = 11.93 (95%CI: 7.56, 16.29), P < 0.00001]. **Conclusion:** Combined with mild hypothermia and hyperbaric oxygen therapy on the basis of conventional treatment, sTBI patients can significantly reduce intracranial pressure, improve partial cerebral oxygen pressure, thereby promoting the recovery of nerve function, reduce mortality and disability rate, and significantly improve the clinical prognosis.

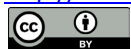
Keywords

Mild Hypothermia, Hyperbaric Oxygen Therapy, Severe Brain Injury, Meta Analysis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

sTBI 一直以来是造成青年人死亡、致残及地区经济负担的重要原因[1]。由于机动车的普及, sTBI 的发病率在急剧提高。sTBI 多表现为局部的脑挫裂伤、脑血肿、脑白质束损伤及脑组织肿胀, 其病情发展迅速且多变, 严重威胁患者的生命安全。短暂的低灌注和低氧血症可能导致继发性损伤, 并导致更差的短期和长期预后, 对于 sTBI 的治疗主要是防止继发性脑损伤。因此对于 sTBI 患者早期救治就显得格外重要, 恢复脑组织血液循环及氧供, 促进患者神经系统功能恢复刻不容缓[2] [3]。McIntyre LA [4]等运用 meta 分析的方法通过对 MEDLINE (OVID)等的数据库检索研究所有治疗低温至少 24 小时的随机对照试

验与常温对照的成人脑外伤患者表明亚低温治疗可以明显降低 sTBI 患者的死亡率,改善患者的功能预后。高压氧则作为治疗 sTBI 的常用方法,可提高 PbtO,改善脑血流动力学及脑部、全身组织的能量代谢,消除脑水肿,有助于加速患者康复。但是 sTBI 是一个综合多因素的病理生理过程,单方面的治疗并不能有效阻止继发性脑损伤的进程,多种方法联合治疗 sTBI 已成为一种趋势。近 10 余年来研究发现,在常规治疗的基础上亚低温联合高压氧治疗可以显著减轻 sTBI 患者的神经功能缺损及继发性脑损伤,从而促进患者恢复,但是目前缺乏对该方案的系统性评价,只有分散的随机对照试验。本研究收集了关于亚低温联合高压氧治疗 sTBI 的相关文献及参考文献、会议记录,通过 Meta 分析的方法对其治疗 sTBI 的效果做出相对客观的系统性评价,以期为指导临床治疗 sTBI 提供循证医学依据。

2. 资料与方法

2.1. 文献纳入标准

2.1.1. 研究类型

纳入国内外公开的 RCT 研究,均采用盲法,文献语言限制为中文和英文。

2.1.2. 研究对象

纳入符合 2000 年美国第 2 版 sTBI 诊疗指南的患者,对照组给予心电监护、吸氧、脱水降颅压、预防感染、纠正水电解质及酸碱平衡紊乱、营养脑神经等治疗,根据病人状况及影像学检查,如有急诊手术适应症可行手术治疗,联合治疗组则在对照组的治療基础上联用亚低温及高压氧治疗。结局观察两组患者的格拉斯哥预后评分(GOS)、格拉斯哥昏迷量表(GCS)、日常生活活动能力(ADL)、治疗前后颅内压力(ICP)及治疗前后脑组织氧分压(PbtO)。

2.2. 文献检索和筛选

采用计算机检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library、CNKI、WangFang Data、SinoMed 和 VIP,文献检索的时间从 1990 年 9 月至 2020 年 9 月。中文检索词:亚低温、高压氧、重型颅脑损伤或者重型颅脑创伤。英文检索词: Hypothermia、Hyperbaric Oxygen、Severe Craniocerebral Trauma 或 Severe traumatic brain injury 采用主题词和自由词结合检索,检索范围包括:题目、摘要和关键词。由 2 位研究人员按制定的筛选标准,通过 Endnote 软件独自开展文献的有效信息筛选并交叉核对,如双方存在不同意见,通过讨论或由第 3 位研究人员做出判定。

2.3. 文献排除标准

综述、科普、动物实验和个案报道类文献;重复发表的文献;无法获取全文、存在严重错误或者关键数据不完整的文献

2.4. 文献资料提取及质量评价

通过已制作的数据提取表对纳入的文献进行数据提取,提取内容主要包含:第一作者,发表时间,研究例数,性别,年龄,临床干预措施,治疗疗程,结果指标。采用 RevMan 软件中质量评估工具进行 RCT 质量评价,主要包含:是否采用了随机方法,是否采用了盲法,是否采用了分配隐藏,是否对研究者和受试者施盲,结果是否完整,报告是否具有选择性。

2.5. 统计学方法

数据分析采取 RevMan 5.3 软件,二分类变量以相对危险度(relative risk, RR)作为效应量,连续性变量

中结果单位相同以均数差(mean difference, MD)作为效应量, 都采用 95%CI。对同质性($P > 0.1, I^2 < 50%$)的研究运用固定效应模型分析; 反之运用随机效应模型分析。合并结局指标的文献超过 10 个指标时, 通过漏斗图来判断是否存在发表偏倚, $P < 0.05$ 为表明组间差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 文献检索结果

初检获得 276 篇相关文献, 通过阅读标题、摘要后, 剔除重复文献、动物基础研究、综述、观察性研究等不符合纳入标准的文献, 初步纳入 18 篇 RCT 研究。通过阅读全文后最终纳入 15 篇中文文献, 共包括 1271 例 sTBI 患者。具体的文献筛选过程见下图 1。

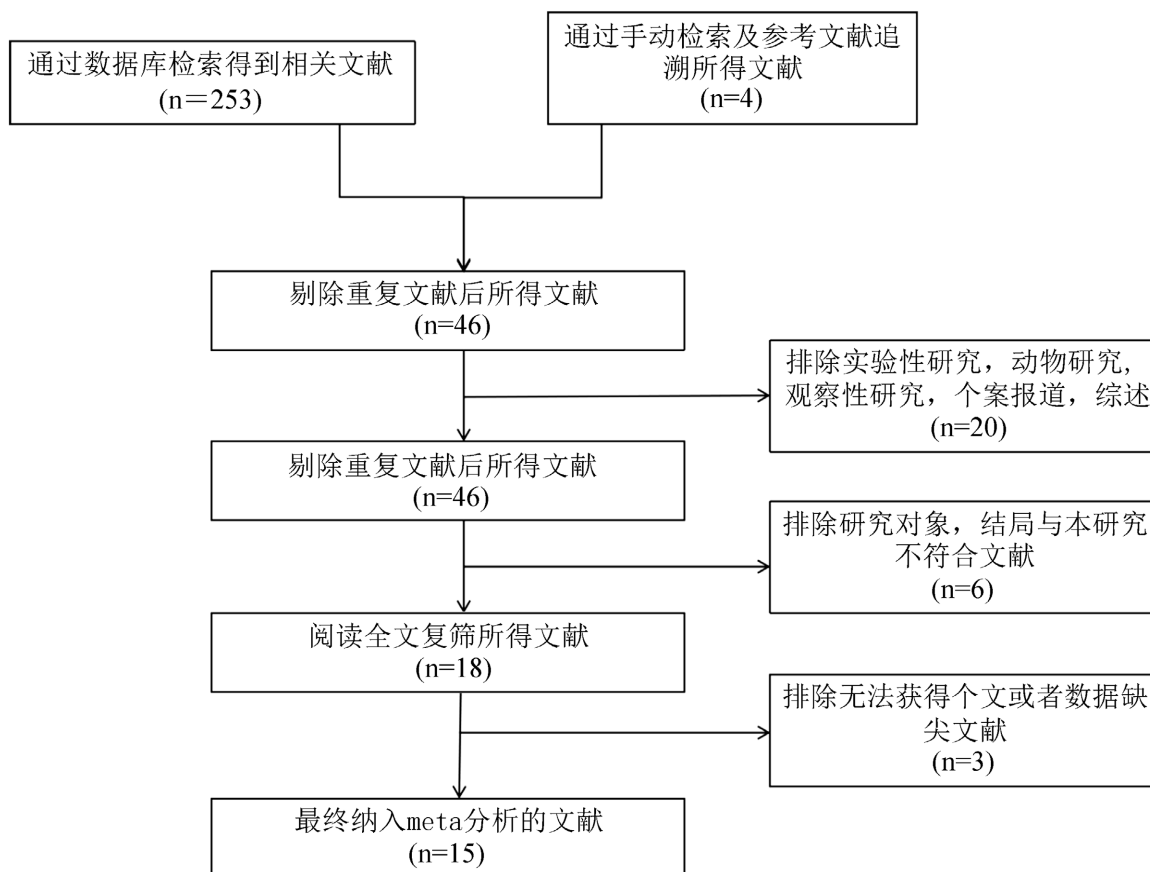


Figure 1. Document filtering flow chart

图 1. 文献筛选流程图

3.2. 纳入研究基本情况及文献质量评价

纳入研究包括 1271 例 sTBI 患者, 其中联合治疗组 626 例, 对照组 645 例; 11 篇文献说明采用了随机分组, 2 项纳入文献[9] [10]运用了随机数字表法进行了分配, 1 项纳入文献[16]运用了随机抽样法进行了分配, 其他文献未阐述详细实施方案, 4 项纳入文献表明按照住院顺序分配病人, 此为高风险; 所有纳入文献研究没有报告分配隐藏情况; 所有纳入文献研究均采用双盲法; 所有纳入文献研究没有选择性报告结局。见表 1 和图 2。

Table 1. Basic situation of the included studies
表 1. 纳入研究的基本情况

纳入研究	受试例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	干预措施	试验 周期	结局指标
冯爱琼 2006 [5]	T: 28 C: 52	61/19	T: 40 ± 28 C: 40 ± 12	T: 常规治疗 C: 常规 + 亚低温高压氧治疗	6 m	1
聂艳玲 2011 [6]	T: 33 C: 33	44/22	38.6	T: 常规治疗 C: 常规 + 亚低温高压氧治疗	6 m	1、2、3、4
李志军 2012 [7]	T: 30 C: 30	T: 14/16 C: 18/12	T: 31.5 ± 12.2 C: 32.5 ± 12.2	T: 常规治疗 C: 常规 + 亚低温高压氧治疗	3~6 m	1、2
张志伟 2018 [8]	T: 46 C: 46	T: 28/18 C: 27/19	T: 44.4 ± 6.7 C: 45.1 ± 6.9	T: 常规治疗 C: 常规 + 亚低温高压氧治疗	12 m	1、2、6
查继辉 2018 [9]	T: 30 C: 30	T: 15/15 C: 18/12	T: 37.2 ± 2.12 C: 37.2 ± 2.16	T: 常规治疗 C: 常规 + 亚低温高压氧治疗	2 m	2、3
于洋 2013 [10]	T: 15 C: 15	T: 10/5 C: 10/5	T: 36.2 ± 8.2 C: 36.5 ± 8.7	T: 常规治疗 C: 常规 + 亚低温高压氧治疗	10 d	3、4、6
陈燚 2015 [11]	T: 50 C: 50	T: 39/11 C: 41/9	T: 42.3 ± 1.5 C: 41.2 ± 1.4	T: 常规治疗 C: 常规 + 亚低温高压氧治疗	不定	1、2
胡群亮 2012 [12]	T: 55 C: 48	T: 45/10 C: 40/8	T: 42.0 ± 2.7 C: 39.9 ± 5.6	T: 常规治疗 C: 常规 + 亚低温高压氧治疗	3 m	1、2、5
郭尚成 2015 [13]	T: 58 C: 58	62/54	46.2 ± 3.2	T: 常规治疗 C: 常规 + 亚低温高压氧治疗	不定	1、2
刘帮清 2015 [14]	T: 50 C: 50	T: 30/20 C: 27/23	T: 40.7 ± 4.2 C: 39.5 ± 3.7	T: 常规治疗 C: 常规 + 亚低温高压氧治疗	6 m	1、2、5
漆建 2011 [15]	T: 60 C: 60	84/36	38	T: 常规治疗 C: 常规 + 亚低温高压氧治疗	3 m	1、2、3、6
宗希涛 2016 [16]	T: 37 C: 38	T: 21/16 C: 22/16	T: 45.7 ± 5.1 C: 45.6 ± 5.1	T: 常规治疗 C: 常规 + 亚低温高压氧治疗	不定	1、2、3、 4、5
谭建民 2007 [17]	T: 40 C: 42	T: 24/16 C: 32/10	T: 32 C: 31	T: 常规治疗 C: 常规 + 亚低温高压氧治疗	6 m	1、2
孟鹏 2015 [18]	T: 50 C: 50	T: 25/25 C: 26/24	T: 36.3 ± 4.2 C: 35.9 ± 4.1	T: 常规治疗 C: 常规 + 亚低温高压氧治疗	不定	1、2、3、4
付海洋 2011 [19]	T: 43 C: 43	64/22	14~66	T: 常规治疗 C: 常规 + 亚低温高压氧治疗	3 m	1、2、3

注: T: 联合治疗组; C: 对照组; 常规治疗: 心电监护、吸氧、脱水降颅压、预防感染、纠正水电解质及酸碱平衡紊乱、营养脑细胞等治疗; 结局指标: 1) 预后良好率(GOS 4~5 分); 2) 病死率(GOS 1 分); 3) GCS 评分; 4) 治疗前后颅内压力(ICP); 5) 治疗前后 ADL 评分; 6) 治疗前后脑组织氧分压(PbtO)。

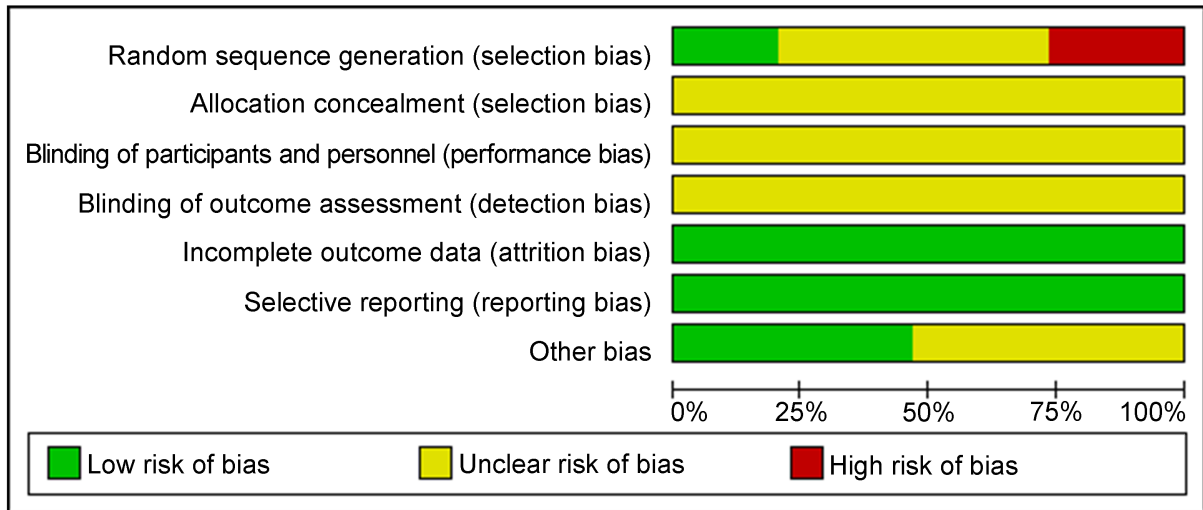


Figure 2. Percentage has a bias in the study of literature
图 2. 纳入文献研究产生偏倚百分比

3.3. Meta 分析结果

3.3.1. 预后良好率

有 13 篇文献[5] [6] [7] [8] [11]-[19]报道了联合亚低温及高压氧治疗对 sTBI 患者预后良好率(GOS 4~5 分)的影响, 联合治疗组 600 例, 对照组 580 例, 共计 1180 例。经异质性检验($I^2 = 8\%$, $P = 0.37$), 表示结果间存在的异质性较小, 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示, 常规治疗的基础上联合亚低温及高压氧治疗的临床预后良好率优于单纯常规治疗, 且组间差异有统计学意义[RR = 1.60 (95%CI: 1.43, 1.79), $P < 0.00001$]。见图 3。

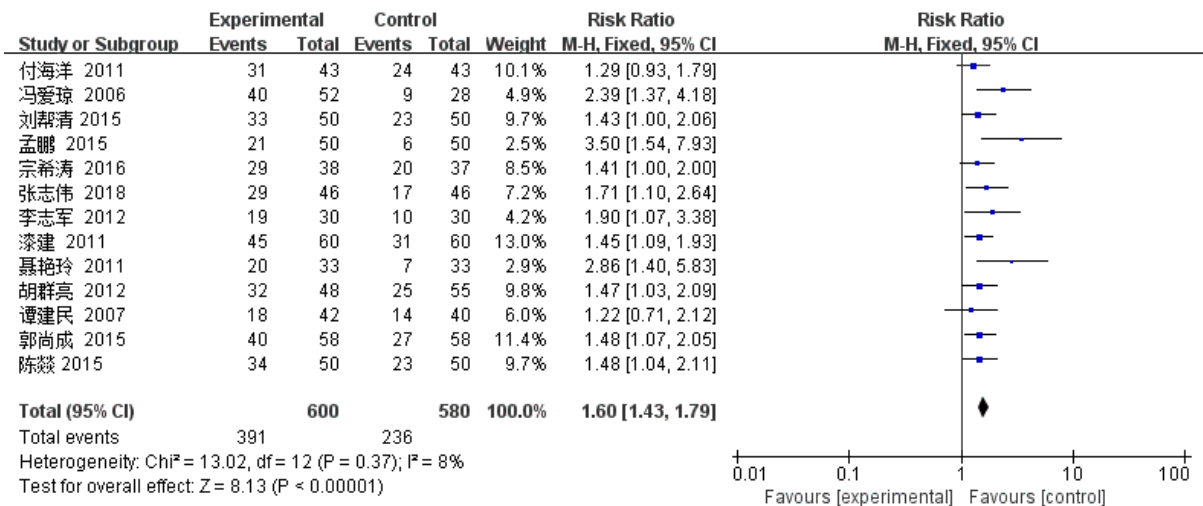


Figure 3. Combined treatment and prognosis of simple comparison of conventional treatment-control forest map of a good rate (GOS score ≥ 4)

图 3. 联合治疗与单纯常规治疗对照比较预后良好率的森林图(GOS 评分 ≥ 4)

3.3.2. 病死率

有 13 篇文献[6] [7] [8] [10]-[19]报道了联合亚低温及高压氧治疗对重型颅脑损伤患者病死率(GOS 1

分), 联合治疗组 578 例, 对照组 582 例, 共计 1160 例。经异质性检验($I^2 = 0\%$, $P = 0.99$), 表示各结果间不存在异质性, 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示, 联合亚低温及高压氧组的病死率明显低于常规治疗组, 且组间差异有统计学意义[RR = 0.36 (95% CI: 0.27, 0.49), $P < 0.00001$]。见图 4。

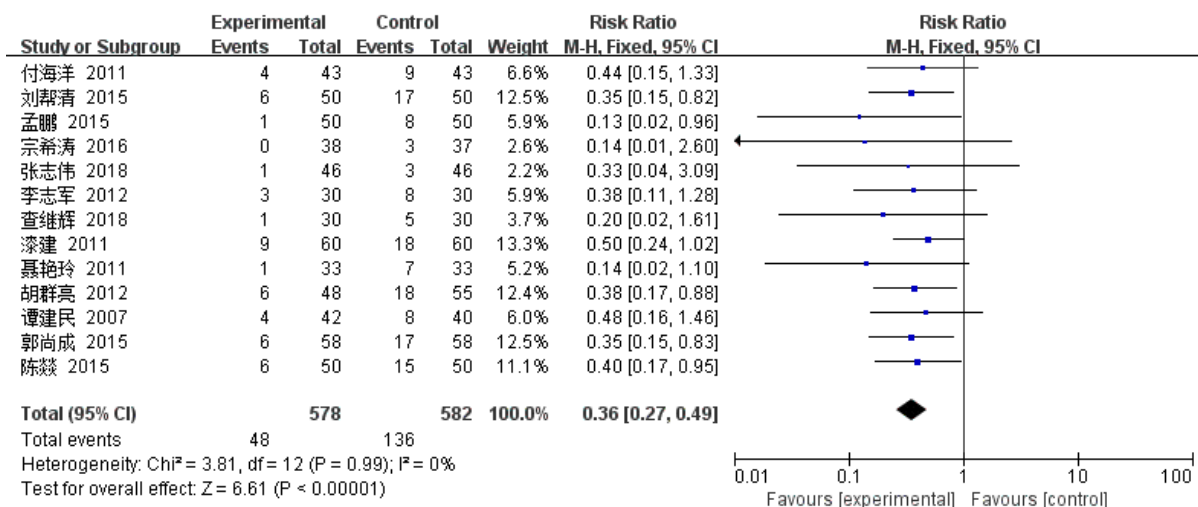


Figure 4. Combined treatment with pure forests of conventional treatment of comparing the mortality figure (GOS score = 1)
图 4. 联合治疗与单纯常规治疗对照比较死亡率的森林图(GOS 评分 = 1)

3.3.3. GCS 评分

有 7 篇文献[6] [9] [10] [15] [16] [17] [19]报道了治疗后 GCS 评分变化情况, 联合治疗组 269 例, 对照组 268 例, 共计 537 例。经异质性检验($I^2 = 38\%$, $P = 0.14$), 表明各结果间的异质性较小, 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示, 在常规治疗的基础上联合亚低温及高压氧治疗可以明显提高患者的 GCS 评分, 且组间差异有统计学意义[MD = 4.80 (95%CI: 4.05, 5.55), $P < 0.00001$]。见图 5。

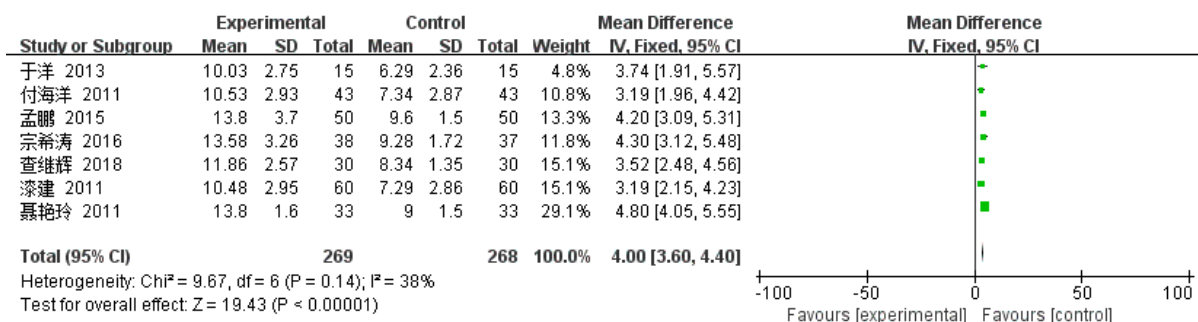


Figure 5. Combined treatment with pure forests of conventional treatment of comparing the mortality figure
图 5. 联合治疗与单纯常规治疗对照比较治疗后 GCS 评分的森林图

3.3.4. 颅内压力(ICP)

有 6 篇文献报道了治疗后 7 d 颅内压力(ICP)变化情况, 其中 2 篇报道异质性太大, 如果纳入异质性检验 $I^2 = 98\%$, 故只纳入其中 4 篇[6] [10] [11] [18], 联合治疗组 136 例, 对照组 135 例, 共计 271 例。经异质性检验($I^2 = 10\%$, $P = 0.34$), 此时具有较小异质性, 故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示, 在常规治疗的基础上联合亚低温及高压氧治疗可以显著降低患者的颅内压, 改善患者预后, 且组间差异有统计学意义[MD = -0.79 (95%CI: -0.85, -0.73), $P < 0.00001$]。见图 6。

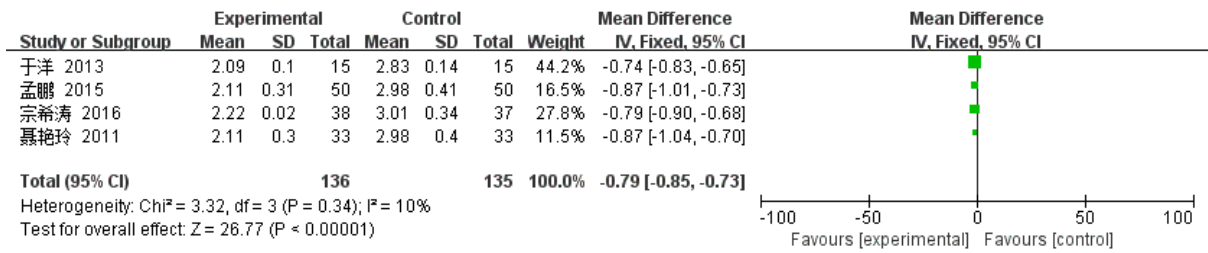


Figure 6. Combined treatment and the general treatment of 7 d after comparing the Treatment of Intracranial Pressure (ICP) forest map

图 6. 联合治疗与单纯常规治疗对照比较治疗后 7 d 颅内压力(ICP)的森林图

3.3.5. ADL 评分

有 3 篇文献[12] [14] [16]报道了治疗后 ADL 评分变化情况, 联合治疗组 126 例, 对照组 121 例, 共计 247 例。经异质性检验($I^2 = 98\%$, $P < 0.00001$), 表示结果间具有异质性, 采用随机效应模型。Meta 分析结果显示, 在常规治疗的基础上联合亚低温及高压氧治疗可以明显提高患者的 ADL 评分, 且组间差异有统计学意义[MD = 32.50 (95%CI: 19.81, 45.19), $P < 0.00001$]。见图 7。

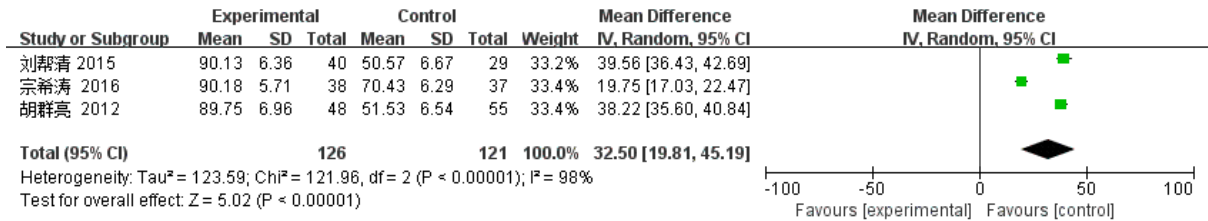


Figure 7. Simple conventional treatment after comparing the treatment of combined treatment with ADL score forest map

图 7. 联合治疗与单纯常规治疗对照比较治疗后 ADL 评分的森林图

3.3.6. 脑组织氧分压(PbtO)

有 3 篇文献[8] [10] [15]报道了治疗后 7 d 脑组织氧分压(PbtO)变化情况, 联合治疗组 121 例, 对照组 121 例, 共计 242 例。经异质性检验($I^2 = 58\%$, $P = 0.09$), 表示结果间具有异质性, 采用随机效应模型。Meta 分析结果显示, 在常规治疗的基础上联合亚低温及高压氧治疗可以明显提高患者脑组织氧分压, 且组间差异有统计学意义[MD = 11.93 (95%CI: 7.56, 16.29), $P < 0.00001$]。见图 8。

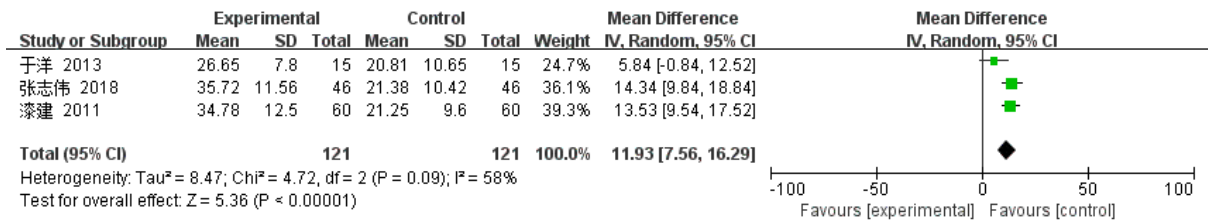


Figure 8. Combined treatment and the general treatment of 7 d after comparing the treatment of brain tissue oxygen partial pressure (pbtO) forest map

图 8. 联合治疗与单纯常规治疗对照比较治疗后 7 d 脑组织氧分压(PbtO)的森林图

3.4. 文献发表偏倚

以患者预后良好率及死亡率作为指标绘制倒漏斗图, 观察各效应点所呈现的倒漏斗不太对称且有偏角, 表明纳入的文献可能存在发表偏倚。见图 9、图 10。

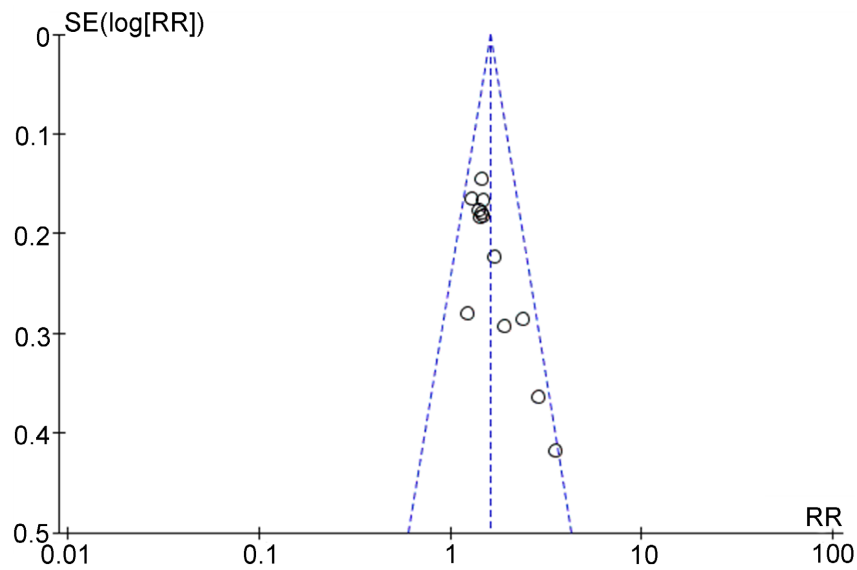


Figure 9. Prognosis good rate of the funnel chart

图9. 预后良好率的漏斗图

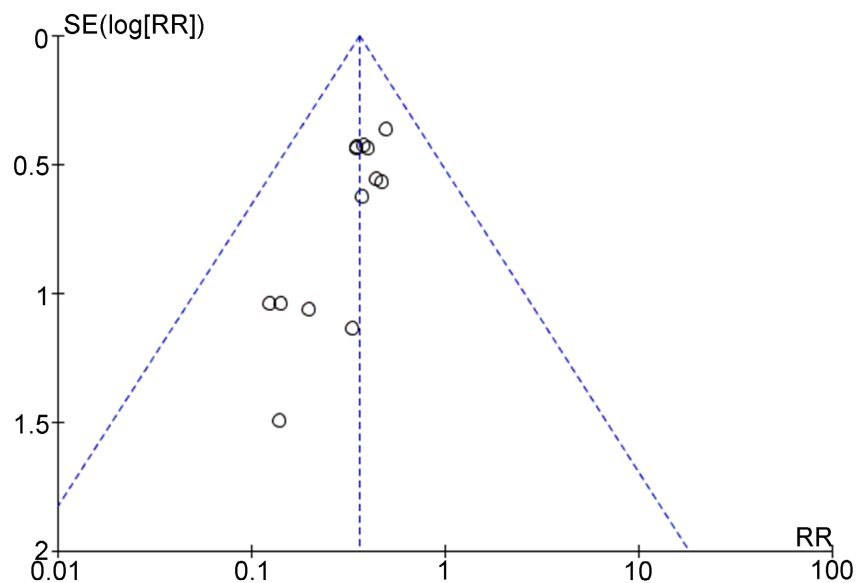


Figure 10. The case fatality rate of the funnel chart

图10. 病死率的漏斗图

3.5. 敏感性分析

病死率敏感性分析显示：去除付海洋等[19]的研究后[RR = 0.35 (95%CI: 0.26, 0.49), $P < 0.00001$]，去除郭尚成等[13]的研究后[RR = 0.36 (95%CI: 0.26, 0.50), $P < 0.00001$]，这提示结果稳定可靠说明常规治疗的基础上联合亚低温及高压氧治疗后各个结局指标的 Meta 分析的结果较稳定可靠。

4. 讨论

sTBI 患者的死亡或严重的残疾是由原发性脑损伤(撞击时对神经胶质细胞的损伤)和继发性脑损伤(缺血和再灌注损伤)共同造成的，由脑缺血缺氧、低血压、发热、癫痫、脑水肿、颅内高压引起的二次损伤

可能会导致脑细胞更严重的损害,其机制可能与线粒体功能障碍,能量衰竭,炎症反应,自由基的产生,兴奋性神经递质的释放相关[2]。近年来对 sTBI 的治疗研究有了较大进展,我们探讨的是除了手术治疗如何可以将继发性脑损伤降至最低,进而改善神经功能预后,提高患者的生活质量,减轻家庭负担。

通常亚低温是指通过体表、体外循环及血管内等降温方法使患者体温降至 33℃~35℃。继发性颅脑损伤会造成持续的低灌注,进而发生脑细胞损伤的级联反应,而亚低温则在预防缺血再灌注中可以起到关键性作用。其机制可能是调节炎症和凋亡信号通路,有利于营养蛋白和抗凋亡蛋白的合成,从而减少谷氨酸等兴奋性神经递质和炎症反应的产生,同时可以防止 ATP 耗竭和自由基损伤[20]。还有研究表明亚低温还可以保护血脑屏障,消除血肿周围水肿,降低颅内压,并且这种作用不会随复温而消失[21]。但是对于亚低温的治疗效果一直存在着争议,许多人认为亚低温治疗对于改善 sTBI 神经预后可能并无太大意义,相反可能会出现心律失常、凝血障碍、低钾血症和肺部感染等并发症[22]。其原因可能是因为试验者降温未至 35℃以下,亚低温开始时间太迟,持续时间太短,复温速度太快等。脑肿胀和脑水肿通常在受伤后 48 小时最严重,亚低温时间太短则无法控制颅内高压及脑水肿,且并发症大多是在温度低于 32℃发生的,故适度的低温,较早诱导低温可以有效的减少并发症的产生[23]。高压氧是指在大气压高于正常的环境中呼吸纯氧或者高浓度氧,在疾病治疗中吸入高压氧的方法被称为高压氧疗法。高压氧可以显著增加生物体对氧的摄取和利用,从而增加血浆溶解氧量,增加动脉血流速度,增强脑动脉血运能力,改善循环代谢系统,保护病灶周围的神经细胞;同时可以促进血管侧支循环的形成,降低细胞钙离子游离水平,可增加脑干网状激活系统供血量,提高上行性网状系统兴奋性,是治疗各种缺氧性脑疾病的有效手段[24]。sTBI 患者后期及易出现大面积脑梗死,其原因可能是脑组织缺氧,脑血管痉挛及损伤,微循环障碍,颅内高压等,而高压氧治疗在防止损伤后梗死中可起到重大作用。二者联合使用使副作用减少同时可以使得治疗效果加倍,其原因有亚低温治疗可造成缺氧窒息,而高压氧治疗可提高血氧分压,从而降低亚低温的损伤;亚低温降低了大脑的氧代谢率同时降低了脑血流量,氧输送的减少导致脑氧合的降低,联用高压氧可以避免这一缺点;亚低温状态下的氧溶解度提高,且血氧饱和度提高,联合治疗更有利于纠正脑细胞缺氧;二者均可以抑制脑自由基的生成,减轻炎症反应,可以协同减轻继发性脑损伤[25]。

近年来,基于二者联合治疗 sTBI 的研究多为小样本 RCT 试验。本研究采用 Meta 分析法,根据近十几年的临床研究系统评价常规治疗的基础上联合亚低温及高压氧治疗 sTBI 的有效性。预后良好率(GOS 4~5 分)、病死率(GOS 1 分)、GCS 昏迷评分是评价 sTBI 患者治疗疗效的重要指标,患者治疗后 GOS 4~5 分表明可基本恢复以前正常生活,森林图(图 3~5)上可以看出,95%CI 范围不大,说明结果的精确性较高,结论较可靠,分别通过纳入的研究 meta 分析表明联合治疗后明显降低了 sTBI 的致死率,神经功能预后明显好转。通过 Barthel 指数对患者日常生活能力(ADL)进行评分,可以明显地反映 sTBI 病人病况的改变或神经功能的恢复情况,适于用作疗效观察及预后判断的手段,森林图(图 7)可以看出联合治疗组可以明显改善患者的运动生活能力,提高患者生活质量。Juul N [26]等人研究发现,ICP 的升高、PbtO 的下降是神经系统损害加重的主要危险因素。ICP 升高会影响脑灌注压(CPP),进而导致继发性脑水肿发生,ICP 如果高于 20 mmHg,这意味着 sTBI 患者预后会变得更差。脑氧分压(PbtO)是大脑中产生 ATP 多少的标志,也反应了氧供和氧耗是否平衡,PbtO 的下降可导致脑功能代谢紊乱,通常 PbtO 降到 15 mmHg 以下就需要治疗[27]。故本研究选取治疗后 ICP、PbtO 作为疗效评定指标,森林图(图 6、图 8)可以看出联合治疗组可以通过降低颅压,提高 PbtO,可以有效避免继发性脑水肿引起的脑损伤。

本研究仍然存在一定的局限性:① 纳入研究均为国内研究,文献的整体质量相对不高,只有少数研究提及随机分配方法,分配隐藏及盲法未提及,研究结论的可信度可能会相对降低;② 各研究的干预措施尚不完全一致(诱导维持低温的方式不同,亚低温疗法的开始、持续时间不同,靶温及复温速率不一致、高压氧的疗程不一致等)可能导致研究结果出现偏倚;③ 纳入研究对治疗后颅内压力(ICP)、ADL 评分、

脑组织氧分压(PbtO)报道较少,可能存在发表偏倚,导致研究结果存在误差。④部分纳入文献样本量较小,可能会对结果造成一定影响,需要纳入更多大样本高质量的研究。

综上证据表明,常规治疗基础上结合亚低温及高压氧治疗sTBI的有效性显著优于单纯常规治疗,但受纳入研究质量方面的限制,上述结论还需通过开展更多、更高层次的研究,特别是诸如合理设计严格执行的、大样本、前瞻性及多中心的RCT试验来加以验证,以得出更科学、可靠、有效的研究结论。

参考文献

- [1] Stein, D.M., Feather, C.B. and Napolitano, L.M. (2017) Traumatic Brain Injury Advances. *Critical Care Clinics*, **33**, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.08.008>
- [2] Dixon, K.J. (2017) Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Physical Medicine & Rehabilitation Clinics of North America*, **28**, 215-225. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2016.12.001>
- [3] Maas, A.I.R., Stocchetti, N. and Bullock, R. (2008) Moderate and Severe Traumatic Brain Injury in Adults. *The Lancet Neurology*, **7**, 728-741. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70164-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70164-9)
- [4] McIntyre, L.A., Fergusson, D.A., Hébert, P.C., et al. (2003) Prolonged Therapeutic Hypothermia after Traumatic Brain Injury in Adults: A Systematic Review. *Journal of the American Medical Association*, **289**, 2992-2999. <https://doi.org/10.1001/jama.289.22.2992>
- [5] 冯爱琼, 曾少霞, 覃丽红, 等. 高压氧联合亚低温治疗重型颅脑损伤的临床研究[J]. 中国康复理论与实践, 2006, 12(2): 148-149.
- [6] 聂艳玲. 高压氧联合亚低温治疗重型颅脑损伤术后患者的临床疗效分析[J]. 中国中医药咨讯, 2011, 3(4): 124-126.
- [7] 李志军. 急性重型颅脑损伤预后关键性因素的临床研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2012, 20(9): 1488-1489.
- [8] 张志伟, 李保林, 贾宝辉, 等. 血管内亚低温联合模拟高压氧治疗重型颅脑损伤远期疗效分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(22): 2512-2517.
- [9] 查继辉, 卢二勤, 周小利, 等. 亚低温联合高压氧治疗重型颅脑损伤疗效[J]. 中国继续医学教育, 2019, 11(15): 105-107.
- [10] 于洋, 张琳瑛, 梁恩和. 早期高压氧联合亚低温治疗重型颅脑创伤患者的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35(10): 791-794.
- [11] 陈焱. 早期亚低温结合后期高压氧治疗重度颅脑创伤的疗效分析[J]. 中外医疗, 2015, 34(17): 92-93.
- [12] 胡群亮. 早期亚低温结合后期高压氧治疗重度颅脑创伤的疗效分析[J]. 天津医药, 2012, 40(8): 760-762.
- [13] 郭尚成. 早期亚低温结合后期高压氧治疗重度颅脑创伤的疗效分析[J]. 东方食疗与保健, 2015(9): 33.
- [14] 刘帮清, 勇磊, 孙国生, 等. 早期亚低温结合后期高压氧治疗重度颅脑创伤疗效分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015(11): 116-117.
- [15] 漆建, 唐晓平, 苟章洋, 等. 早期亚低温联合高压氧治疗重型颅脑损伤的临床观察[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2011, 18(2): 115-117.
- [16] 宗希涛. 早期亚低温联合后期高压氧治疗重度颅脑创伤的疗效分析[J]. 东方食疗与保健, 2016(12): 42.
- [17] 谭建民, 黄细富, 侯树勇, 等. 早期应用高压氧和亚低温治疗对重型颅脑损伤患者运动功能的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2007, 10(3): 84-85.
- [18] 孟鹏. 重度颅脑创伤患者应用早期亚低温联合后期高压氧治疗的临床分析[J]. 中国现代医生, 2015, 53(27): 72-74.
- [19] 付海洋, 孙彬, 底爱英. 重型颅脑损伤术后早期亚低温联合高压氧治疗的疗效分析[C]//中华医学会. 中华医学会航海医学分会第九次学术会议暨全军第九届航海医学专业委员会第一次学术会议. 2011: 310-311.
- [20] Tang, X.N. and Yenari, M.A. (2010) Hypothermia as a Cytoprotective Strategy in Ischemic Tissue Injury. *Ageing Research Reviews*, **9**, 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2009.10.002>
- [21] Kollmar, R., Staykov, D., Dörfler, A., et al. (2010) Hypothermia Reduces Perihemorrhagic Edema after Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, **41**, 1684-1689. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.587758>
- [22] Cooper, D.J., Nichol, A.D., Bailey, M., et al. (2018) Effect of Early Sustained Prophylactic Hypothermia on Neurologic Outcomes among Patients with Severe Traumatic Brain Injury: The POLAR Randomized Clinical Trial. *Journal*

- of the American Medical Association, **320**, 2211-2220. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.17075>
- [23] Nielsen, N., Sunde, K., Hovdenes, J., *et al.* (2011) Adverse Events and Their Relation to Mortality in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Patients Treated with Therapeutic Hypothermia. *Critical Care Medicine*, **39**, 57-64. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181fa4301>
- [24] Daly, S., Thorpe, M., Rockswold, S.B., *et al.* (2017) Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Acute Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Journal of Neurotrauma*, **35**, 623-629.
- [25] Jiang, J.Y., Xu, W., Li, W.P., *et al.* (2006) Effect of Long-Term Mild Hypothermia or Short-Term Mild Hypothermia on Outcome of Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **26**, 771-776. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600253>
- [26] Juul, N., Morris, G.F., Marshall, S.B., *et al.* (2000) Intracranial Hypertension and Cerebral Perfusion Pressure: Influence on Neurological Deterioration and Outcome in Severe Head Injury. *Journal of Neurosurgery*, **7**, E1. <https://doi.org/10.3171/foc.1999.7.5.1>
- [27] Tokutomi, T., Morimoto, K., Miyagi, T., *et al.* (2003) Optimal Temperature for the Management of Severe Traumatic Brain Injury: Effect of Hypothermia on Intracranial Pressure, Systemic and Intracranial Hemodynamics, and Metabolism. *Neurosurgery*, **52**, 102-112. <https://doi.org/10.1227/00006123-200301000-00013>