

# 亚低温治疗创伤性颅脑损伤的研究进展

李世玲<sup>1</sup> 李文辉<sup>2\*</sup>

1. 青海大学 青海西宁 810000

2. 青海大学附属医院 青海西宁 810000

**摘要:** **目的:** 概述亚低温治疗创伤性颅脑损伤的基础研究、临床实践、争议焦点及未来发展方向。**方法:** 综合检索和分析国内外关于亚低温治疗TBI的相关文献,从作用机制、临床应用方案、疗效评估、并发症及最新研究进展等方面进行归纳总结。**结果:** 亚低温通过多重机制发挥脑保护作用,但在大型临床试验中其结果不尽相同,存在争议。其疗效可能受到治疗时间窗、降温深度、持续时间、复温速度及患者选择等因素的显著影响。**结论:** 亚低温是TBI一种有前景的辅助治疗手段,但需标准化治疗方案并精准筛选获益人群。未来研究应聚焦于个体化治疗、联合疗法及新型降温技术。

**关键词:** 亚低温; 创伤性颅脑损伤; 脑保护; 治疗进展

## 引言

创伤性颅脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是神经外科常见的危急重症,多伴随其他系统的损害,是目前全球范围内导致中青年死亡和残疾的主要因素之一,尤其是重型TBI,死亡率高达50%<sup>[1]</sup>。目前临床上对于颅脑损伤患者多采用外科开颅血肿清除、去骨瓣减压术等方式治疗,这些手术对患者颅内压降低效果显著,但是治疗风险大、并发症多<sup>[2]</sup>。近年来,亚低温治疗逐渐在临床上用于治疗创伤性颅脑损伤的患者,其机制主要是降低颅脑组织的新陈代谢,改善脑灌注压,减少脑组织耗氧量,保护血脑屏障,有效降低继发性脑组织损伤的发生风险,对脑组织起到保护作用<sup>[3]</sup>。然而,亚低温治疗TBI的最佳温度区间及其治疗效果目前临床尚无明确定论。本研究旨在探讨不同温度梯度的亚低温疗法对TBI患者临床疗效及预后的影响。

### 一、亚低温治疗创伤性颅脑损伤可能的机制

低温根据温度不同主要分为超深低温 (4 ~ 16℃)、深低温 (17 ~ 27℃)、中低温 (28 ~ 32℃)、轻度低温 (33 ~ 35℃),其中轻至中度低温被称为亚低温,是临床上常用的治疗方法之一。神经危重症患者的体温变化频繁,对脑组织代谢有不良影响,引起或加重神经元损伤<sup>[4]</sup>。

#### (一) 降低脑组织代谢率和氧需求

诸多实验证明,亚低温能够显著降低脑组织的代谢率,减少脑细胞对氧气和葡萄糖的需求,从而有效减轻

缺氧和缺血性损伤<sup>[5]</sup>。其神经保护机制涉及多通路协同作用:一方面亚低温可以通过抑制电压门控钙通道活性,减少突触前谷氨酸等兴奋性神经递质的过度释放,缓解兴奋性毒性;另一方面通过调控线粒体通透性转换孔 (mPTP) 的关闭,稳定线粒体膜电位,改善氧化磷酸化效率,减缓ATP耗竭。近年研究还发现,亚低温可上调缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 及其下游靶基因,促进细胞在低氧环境中的代谢适应。在抑制凋亡方面,亚低温不仅能降低Bax/Bcl-2比值,减少细胞色素C的释放,还可通过抑制caspase-3、caspase-9的活化,阻断凋亡信号传导。这些机制共同作用,显著提高了神经细胞的存活机会,为临床治疗提供了坚实的理论依据。

#### (二) 降低颅内压

已有研究证实,亚低温治疗能够有效降低TBI患者的降低颅内压 (ICP),进而提升脑灌注压 (CPP),改善脑组织的血流灌注,从而缓解脑缺血和缺氧状态。<sup>[6]</sup>最新研究进一步揭示了其多靶点保护机制:在血脑屏障保护方面,亚低温通过抑制基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的活性和表达,减少IV型胶原蛋白的降解,同时上调紧密连接蛋白 (如ZO-1、occludin) 的表达,显著降低血管通透性,减轻血管源性脑水肿。在细胞水肿调控层面,亚低温能够下调星形胶质细胞终足上的水通道蛋白-4 (AQP-4) 的表达,并通过调节Kir4.1通道功能,改善脑组织水清除能力,有效限制细胞毒性水肿的进展。这些机制协同作用,不仅显著减轻了继发性脑损伤,还通过

维持离子稳态、优化微循环，为神经功能的恢复创造了有利的微环境。

### （三）抑制炎症反应

炎症反应是TBI后继发性脑损伤的核心病理机制，涉及小胶质细胞和星形胶质细胞的过度活化，释放IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6等促炎因子，通过激活炎性小体通路加剧血脑屏障破坏和神经元凋亡<sup>[7]</sup>。近年研究表明，亚低温可显著抑制NF- $\kappa$ B和JAK-STAT等关键炎症信号通路的活化，减少高迁移率族蛋白B1（HMGB1）的释放及其介导的晚期炎症反应，并通过促进PPAR- $\gamma$ 等核受体表达驱动小胶质细胞向抗炎M2表型极化。这些作用有效降低中枢炎症水平，减轻脑水肿及细胞死亡，从而改善神经功能预后。这些作用有效降低了中枢炎症水平，减轻脑水肿及细胞死亡，从而改善神经功能预后。上述证据共同表明，通过多靶点调控神经免疫微环境抑制炎症反应是亚低温治疗TBI的重要机制。

### （四）抑制兴奋性氨基酸释放

谷氨酸是中枢神经系统中最主要、最广泛的兴奋性神经递质，TBI的患者，受损的神经元和突触前末梢会释放大量的谷氨酸到细胞外间隙，导致突触后NMDA受体和AMPA受体过度激活，引发持续性神经元去极化和钙离子内流，最终引起兴奋性毒性损伤。亚低温通过调控突触前电压门控钙通道，显著抑制病理性谷氨酸的过度释放，并减弱突触后膜受体反应性<sup>[5]</sup>。近年研究表明，亚低温可特异性增强星形胶质细胞谷氨酸转运体GLT-1的功能表达，及时促进细胞外谷氨酸的清除；同时通过调节NMDA受体亚基构成（如降低NR2B表达），下调受体活性。这些机制协同作用，有效减轻钙离子内流及线粒体钙超载，抑制calpain蛋白酶激活，从多途径阻断神经元兴奋性毒性损伤的进程。

### （五）减少细胞凋亡

研究表明，亚低温通过调控未折叠蛋白反应（UPR），抑制PERK-eIF2 $\alpha$ 和IRE1-XBP1信号通路的过度激活，从而减少内质网应激相关蛋白（如CHOP和Caspase-12）的表达<sup>[5]</sup>。最新研究表明，亚低温疗法还可以上调分子伴侣GRP78/BiP的表达，促进错误折叠蛋白的正确修复，从而抑制内质网应激介导的神经元凋亡。该机制有助于维持蛋白质稳态，改善严重TBI后的神经存活与功能恢复。此外，近年研究发现亚低温还能通过调节钙离子稳态，减轻内质网腔钙耗竭引发的应激压力，并增强自噬清除异常蛋白聚集体，多途径协同发挥神

经保护效应，为临床治疗提供了新的理论依据<sup>[5]</sup>。

## 二、临床疗效评估与争议

尽管亚低温在TBI治疗中显示出一定的潜力，众多动物实验也表明亚低温治疗TBI效果良好，但临床应用效果仍存在争议，有项研究通过48小时持续的亚低温治疗，其结果仍提示治疗组与对照组在总体疗效上未见显著差异。值得注意的是，亚低温治疗组在干预期间虽表现出颅内压（ICP）的下降趋势，但在复温阶段及之后可能出现反跳性ICP升高，这可能是导致两组最终结局无统计学差别的重要原因<sup>[8]</sup>。该现象提示，短期亚低温虽可暂时抑制ICP，但其维持时间不足或复温策略不当可能削弱整体治疗效果，甚至因血流动力学和血脑屏障的再次紊乱而带来继发性损害。Cochrane协作组发布的最新荟萃分析表明，亚低温治疗并未显著改善重型颅脑损伤（sTBI）患者的临床结局。具体而言，该治疗未能有效降低患者治疗结束时或最终随访期间的死亡率（OR 0.88, 95% CI: 0.63-1.21），也未显著减少死亡或严重残疾的复合终点事件发生率（OR 0.75, 95% CI: 0.56-1.00）<sup>[9]</sup>。这一结果可能与纳入研究的异质性、不同降温方案及复温控制差异有关，提示未来需更精准筛选适宜人群并优化治疗策略。也有文献表明，治疗性低温能够有效降低颅内压，然而其在改善神经功能远期结局方面的作用仍缺乏充分证据支持。现有研究提示，该疗法对血肿型损伤患者的临床获益显著优于弥漫性损伤及脑挫伤患者；若治疗后出现颅内压反跳性升高，则应考虑重新启动低温干预以维持疗效<sup>[10]</sup>。一项荟萃分析指出，在部分高质量临床研究中，治疗性低温并未能降低创伤性脑损伤TBI患者的死亡率，甚至可能带来不利影响。然而，亚组分析显示，对于已出现ICP升高的TBI患者，若在24小时内以治疗性而非预防性目的启动低温管理，仍可能从中获益，提示目标人群与干预时机或为影响疗效的关键因素<sup>[11]</sup>。尽管亚低温治疗在神经保护方面展现出潜在机制优势，但其总体临床疗效仍常受限于治疗过程中引发的多种并发症，这些并发症可能部分抵消其理论获益，尤其体现在以下几个方面。

## 三、并发症与风险管理

### （一）感染风险增加

亚低温治疗在发挥神经保护作用的同时，可能显著增加患者感染风险。其机制主要涉及三方面：首先，亚低温可抑制中性粒细胞的趋化、吞噬及氧化爆发功能，并降低T淋巴细胞增殖能力和细胞因子分泌，导致免疫

抑制状态；其次，治疗期间保护性反射减弱，误吸风险增高，易引发吸入性肺炎；再者，多种侵入性操作（如中心静脉置管、颅内压监测、导尿等）为病原体提供了入侵途径。近年研究进一步证实，亚低温可通过下调HLA-DR表达抑制单核细胞抗原呈递功能，并破坏促炎/抗炎细胞因子平衡。临床数据显示，接受亚低温治疗的TBI患者肺部感染和血流感染发生率显著升高，尤其当低温维持时间超过48小时或存在复温过程波动时风险更为突出<sup>[12]</sup>。因此，在临床实践中需加强感染监测与预防。

### （二）凝血功能障碍

亚低温治疗还可能引发复杂的凝血功能障碍，增加患者出血与血栓形成的双重风险。其病理生理机制主要包括：低温直接抑制凝血酶活性，延长凝血酶原时间（PT）和活化部分凝血活酶时间（APTT）；通过下调血小板膜糖蛋白表达和抑制血栓素A<sub>2</sub>生成，损害血小板聚集功能；同时促进血管性血友病因子（vWF）释放并降低ADAMTS13活性，增加微血栓形成倾向。近年研究还发现，亚低温可通过上调组织因子途径抑制物（TFPI）和增强纤溶系统活性，进一步破坏凝血-抗凝平衡。这些改变使得患者既可能表现为手术区域渗血、皮肤瘀斑和胃肠道出血等出血倾向，又可能诱发弥散性血管内凝血（DIC）等血栓性并发症，尤其在低温维持时间超过72小时或存在肝功能障碍的患者中风险更为显著<sup>[13]</sup>。

### （三）心律失常

亚低温治疗可影响心脏的电生理活动，诱发多种心律失常，其机制主要包括：低温抑制窦房结自律性及房室结传导功能，导致窦性心动过缓和PR间期延长；同时通过延缓心肌复极化进程引起QTc间期显著延长，增加早期后除极（EAD）风险，易引发尖端扭转型室性心动过速等恶性心律失常。近年研究还发现，低温可改变连接蛋白43（Cx43）的表达与分布，影响心肌细胞间电信号传导。临床观察显示，当核心温度低于33℃或降温速率过快时，心房颤动、心室逸搏及室性心动过速发生率显著升高，部分严重病例需使用抗心律失常药物或临时心脏起搏干预<sup>[14]</sup>。因此，治疗期间需持续心电图监护并维持电解质稳定。

### （四）电解质紊乱

亚低温治疗常引发的电解质紊乱，主要表现为低钾血症、低镁血症及低磷血症。其发生机制涉及多重病理生理过程：低温直接抑制肾小管Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶活性，减少钾离子重吸收；同时通过诱导细胞膜β-2肾上腺素

能受体兴奋性增高，促进钾离子向细胞内转移；近年研究还发现低温可下调肾脏远曲小管上皮细胞镁离子通道TRPM6的表达，阻碍镁的重吸收。这些电解质紊乱不仅会导致神经肌肉兴奋性异常（表现为肌无力、腱反射减弱），更严重的是通过影响心肌细胞膜电位稳定性，显著增加QT间期延长和恶性心律失常风险。此外，低镁血症会进一步加重细胞内钙超载和氧化应激，形成恶性循环。因此，在亚低温治疗期间需密切监测电解质水平，并及时针对性补充<sup>[15]</sup>。

### （五）寒战

寒战是亚低温治疗过程中最常见的并发症，其本质为机体通过骨骼肌节律性收缩产热的生理性代偿反应。该反应会显著增加机体氧耗（可达基础水平的40%~100%），导致二氧化碳生成增多及循环负荷加重，可能继发性引起颅内压升高和脑氧供需失衡。近年研究发现，寒战反应由下丘脑后部体温调节中枢介导，并通过脊髓反射通路强化。临床需采用多模式管理策略：除体表保温等物理干预外，药物干预首选右美托咪定等α<sub>2</sub>-肾上腺素能受体激动剂，其通过抑制中枢体温调定点上移而发挥抗寒战作用；当寒战剧烈时，可联用哌替啶或布西汀等μ受体激动剂，通过激活κ受体增强抗寒战效果。持续评估寒战强度对指导阶梯化治疗至关重要<sup>[7]</sup>。

综上，低温治疗在临床治疗中占着重要的位置。低温治疗可以通过降低脑代谢率和氧需求、降低颅内压、抑制炎症反应、抑制兴奋性氨基酸释放、减少细胞凋亡等机制改善患者症状，但多项研究得到的结果并不一致，并未得出亚低温治疗可以改善患者预后，提高患者生存率的结果。这可能与多种因素有关，在临床试验中条件控制严格，但临床患者存在多方面的因素，比如患者出现低温治疗并发症后可能影响患者最终的预后；另外，临床试验设计中，各中心纳入的患者情况不一，各中心诊疗水平不一等因素都可能影响实验结果。但目前的研究仍给TBI患者的治疗提供了思路，为提高TBI患者治疗效果，最大限度地减少不良反应，需要更多数量、多中心、更长时间治疗的方式来探讨并得出最佳的治疗时机、最佳治疗温度、最大限度减少不良反应的发生等问题。

### 参考文献

[1]L. Shen等,《Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over M1 for consciousness

recovery after traumatic brain injury》, *Brain Behav.*, 卷 13, 期 5, 页 e2971, 5月 2023, doi: 10.1002/brb3.2971.

[2] Q. Du, Y. Liu, X. Chen 和 K. Li, 《Effect of Hypothermia Therapy on Children with Traumatic Brain Injury: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials》, *Brain Sci.*, 卷 12, 期 8, 页 1009, 7月 2022, doi: 10.3390/brainsci12081009.

[3] B. Grass 等, 《Therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy after perinatal sentinel events: less brain injury on MRI and improved neurodevelopmental outcome at 18-36 months》, *J. Perinatol.*, 卷 40, 期 4, 页 633 ~ 639, 4月 2020, doi: 10.1038/s41372-020-0602-8.

[4] M. Pegoli, Z. Zurlo 和 F. Bilotta, 《Temperature management in acute brain injury: A systematic review of clinical evidence》, *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 卷 197, 页 106165, 10月 2020, doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106165.

[5] A. M. Atia, 《Traumatic Brain Injury: Treatment with Mild Prolonged Hypothermia》, *J. Anesth. Clin. Res.*, 卷 07, 期 07, 2016, doi: 10.4172/2155-6148.1000645.

[6] J.-Y. Jiang, 《Clinical Study of Mild Hypothermia Treatment for Severe Traumatic Brain Injury》, *J. Neurotrauma*, 卷 26, 期 3, 页 399 ~ 406, 3月 2009, doi: 10.1089/neu.2008.0525.

[7] Y. Wang, C. Huang, R. Tian 和 X. Yang, 《Target temperature management and therapeutic hypothermia in severe neuroprotection for traumatic brain injury: Clinic value and effect on oxidative stress》, *Medicine (Baltimore)*, 卷 102, 期 10, 页 e32921, 3月 2023, doi: 10.1097/MD.00000000000032921.

[8] G. L. Clifton 等, 《Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial》, *Lancet Neurol.*, 卷 10, 期 2, 页 131 ~ 139, 2月 2011, doi: 10.1016/

S1474-4422(10)70300-8.

[9] D. A. Zygun, C. J. Doig, R. N. Auer, K. B. Laupland 和 G. R. Sutherland, 《Progress in Clinical Neurosciences: Therapeutic Hypothermia in Severe Traumatic Brain Injury》, *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.*, 卷 30, 期 4, 页 307 ~ 313, 11月 2003, doi: 10.1017/S0317167100003000.

[10] S. Dunkley 和 A. McLeod, 《Therapeutic hypothermia in patients following traumatic brain injury: a systematic review》, *Nurs. Crit. Care*, 卷 22, 期 3, 页 150 ~ 160, 5月 2017, doi: 10.1111/nicc.12242.

[11] H. Chen, F. Wu, P. Yang, J. Shao, Q. Chen 和 R. Zheng, 《A meta-analysis of the effects of therapeutic hypothermia in adult patients with traumatic brain injury》, *Crit. Care*, 卷 23, 期 1, 页 396, 12月 2019, doi: 10.1186/s13054-019-2667-3.

[12] P.-Y. Chiu, C.-C. Chung, Y.-K. Tu, C.-H. Tseng 和 Y.-C. Kuan, 《Therapeutic hypothermia in patients after cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials》, *Am. J. Emerg. Med.*, 卷 71, 页 182 ~ 189, 9月 2023, doi: 10.1016/j.ajem.2023.06.040.

[13] J. Mark 等, 《The role of targeted temperature management in 30-day hospital readmissions in cardiac arrest survivors: A national population-based study》, *IJC Heart Vasc.*, 卷 46, 页 101207, 6月 2023, doi: 10.1016/j.ijcha.2023.101207.

[14] D. Smith 和 B. B. Kenigsberg, 《Management of Patients After Cardiac Arrest》, *Crit. Care Clin.*, 卷 40, 期 1, 页 57 ~ 72, 1月 2024, doi: 10.1016/j.ccc.2023.06.005.

[15] K. Mendrala 等, 《Outcomes of extracorporeal life support in hypothermic cardiac arrest: Revisiting ELSO guidelines》, *Resuscitation*, 卷 205, 页 110424, 12月 2024, doi: 10.1016/j.resuscitation.2024.110424.