

• 文献分析 •

亚低温治疗对创伤性颅脑损伤患儿干预疗效的系统评价

郭云云¹, 刘先锋², 宋丽萍¹, 杨凡¹, 范玲¹

摘要:目的 系统评价亚低温治疗对创伤性颅脑损伤患儿疗效的影响。方法 计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、万方数据库、PubMed、Web of Science等,查找有关随机对照试验研究,用Rev Man5.3、Stata15.0软件进行Meta分析。结果 纳入14篇文献,共924例颅脑损伤患儿。Meta分析显示,亚低温组与常温组病死率、格拉斯哥结局评分差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。在早期对降低患儿颅内压有一定作用。亚低温组与常温组比较,显著增加心律失常发生率($P<0.05$),而其他并发症(如感染、出血、凝血功能障碍、肺炎、ARDS、败血性休克)发生率比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。结论 亚低温干预对颅脑损伤有一定疗效,但应用于颅脑损伤患儿的体温管理尚需综合谨慎考虑。

关键词: 儿童; 颅脑损伤; 亚低温治疗; 死亡; 系统评价

中图分类号: R473.72 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2020.14.096

Systematic review of sub-hypothermia as an intervention measure in children with traumatic brain injury Guo Yunyun, Liu Xianfeng, Song Liping, Yang Fan, Fan Ling. Department of Nursing, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, China

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the effect of sub-hypothermia intervention on children with severe brain injury. **Methods** Computer-based search was conducted in such databases or websites as Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), SinoMed, Wanfang Data, PubMed, Web of Science, etc., to find relevant RCTs. Rev Man 5.3 and Stata 15.0 were used for Meta-analysis. **Results** A total of 924 children were included in 14 RCTs. Meta-analysis showed that there were no significant differences in mortality and Glasgow Outcome Scale (GOS) scores between sub-hypothermia and normal temperature groups ($P>0.05$ for all). Sub-hypothermia played some role in early reduction of intracranial pressure (ICP) in children. Compared with normal temperature group, sub-hypothermia group significantly increased the incidence rate of arrhythmia ($P<0.05$). The differences in the incidence rates of other complications (as in infection, bleeding, coagulation dysfunction, pneumonia, ARDS, and septic shock) between sub-hypothermia and normal temperature group were not significant ($P>0.05$ for all). **Conclusion** Although hypothermia has some effect on brain injury, its application in temperature management in children with brain injury should be cautiously considered.

Key words: children; brain injury; sub-hypothermia; death; systematic review

儿童创伤性颅脑损伤(Traumatic Brain Injury, TBI)是儿科常见的急危重症,也是儿童死亡和致残的重要原因^[1]。在美国每年大约有37 000例儿童因为创伤性颅脑损伤而住院治疗,其中约2 685例患儿死亡^[2]。据统计,中国儿童意外伤害率近年已高达50%^[3]。儿童由于头身比例大、头部稳定性差且颅骨薄弱,因此更易出现创伤性颅脑损伤。颅脑损伤是引起儿童创伤死亡和致残的首位危险因素^[3-4]。亚低温治疗对重型颅脑外伤患者有脑保护、改善预后的作用^[4-6]。亚低温治疗通过降低患者的核心温度可达到治疗的目的,降低脑损伤后引起的高颅压,减轻脑水肿,改善预后,有效降低病死率,提高生存质量。目前国内主要应用32~34℃亚低温治疗^[7]。但亚低温治疗也存在着许多争议,尤其是对重症颅脑损伤患儿。2011年美国国家急性颅脑损伤Ⅱ期研究(NABIS: HⅡ)^[8]显示,亚低温治疗组患者预后和常温治疗组相比无明显差异。2017年一篇系统评价结果显示,不能确定亚低温治疗能够改善重型颅脑外伤患者的预后以及

降低病死率^[9]。2019年3月,美国脑外伤基金会在儿童严重创伤性颅脑损伤的管理指南第3版中指出:亚低温治疗儿童创伤性颅脑损伤为Ⅱ、Ⅲ级推荐,证据质量较差^[10]。目前,我国对于亚低温治疗尚无相关指南,临床研究显示,亚低温疗法是治疗创伤性颅脑损伤患者的有效方法,可减轻神经损伤,减少并发症,在降低患者病死率及改善预后等方面发挥重要作用^[11-12]。2020年2月,本研究综合文献进行Meta分析,旨在进一步评价亚低温治疗对儿童创伤性颅脑损伤的影响及其医学证据,为制定儿童重症颅脑损伤疾病的治疗及护理方案提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入和排除标准 纳入标准:①研究类型为随机对照试验(Randomized Controlled Trials, RCT);②常温组进行常规治疗及护理,亚低温组在常规治疗基础上进行亚低温治疗;③研究对象年龄≤18岁;④排除严重先天性疾病、肺出血、严重心律失常等;⑤文献可提取两组的主要或次要结局指标,主要结局指标为病死率,次要结局指标包括格拉斯哥结局(Glasgow Outcome Scale, GOS)评分(4~5分提示预后较为良好,1~3分则提示预后不良)、颅内压、并发症(感染、心律失常、出血、肺炎、ARDS、败血性休克)。排除标准:①试验未明确分组方法,或采用非随

作者单位:1. 中国医科大学附属盛京医院护理部(辽宁 沈阳,110004);

2. 中国医科大学护理学院

郭云云:女,硕士在读,学生

通信作者:范玲, fanl@sj-hospital.org

收稿:2020-03-05;修回:2020-05-21

机分组,或随机方法有误;②试验措施未明确或受其他治疗措施干扰;③数据不全,无法提取数据或数据报道有误或重复发表文献。

1.2 检索方法 ①数据库的选择。计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、万方数据库、PubMed、Web of Science 等。②检索词。采用主题词和自由词相结合的方式,根据数据库不同进行调整。检索策略根据数据库的特点来设定。最终进行预检索后确定。英文数据库以“children”“child”“cerebral injury”“cerebral trauma”“cerebral anoxia”“intracranial hypertension”“low temperature”“hypothermia”“microtherm”“subzero”“hypothermy”“mild hypothermia”“randomized controlled trial”“randomized”“placebo”为检索词,中文以“儿童”“颅脑损伤”“脑破裂”“颅脑损伤”“脑创伤”“脑缺氧”“脑低氧”“缺氧性脑病”“低氧性脑病”“颅内高压”“脑血管灌注减少”“低温”“亚低温”“随机对照”“随机对照试验”“随机”为检索词。检索时间从建库至 2020 年 2 月 6 日。

1.3 文献筛选 由 4 名研究者分别独立对文献进行筛选和资料提取,并交叉核对。如遇分歧时,则讨论解决,必要时相互咨询。

1.4 文献质量评价 采用 Cochrane 协作网系统评价员手册 5.1.0 版评估临床试验偏倚风险的方法进行质量评价。文献质量评价包括 7 个方面:①随机分配方法;②分配方案隐藏;③对研究对象、治疗方案实施者是否采用盲法;④对结果测量者是否采用盲法;⑤结果数据的完整性;⑥有无选择性报告研究结果;⑦其他偏倚。针对每一条目做出高风险、低风险和不清楚(指缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断。

1.5 统计学方法 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3 及 Stata15.0 软件进行。计量资料采用均数差(MD)及其 95%CI 表示,分类变量资料采用比值比(OR)及其 95%CI 表示。对各研究进行异质性检验,如不存在异质性或异质性较小($I^2 < 50\%$, $P > 0.1$),采用固定效应模型计算合并效应量;反之,若异质性较大($I^2 > 50\%$, $P < 0.1$),分析异质性产生的来源和原因,并对结果进行亚组分析及敏感性分析,如仅有统计学异质性时,采用随机效应模型合并效应量,否则仅行描述性分析。使用 Stata 15.0 软件进行敏感性分析。

2 结果

2.1 文献检索情况 初筛获得文献 613 篇,通过阅读题目及摘要排除 312 篇,阅读全文后排除 301 篇,最终纳入 14 篇 RCT^[13-26]进行 Meta 分析。共纳入 924 例患儿,其中亚低温组 465 例,常温组 459 例。纳入文献的一般资料见表 1。

2.2 文献质量评价 纳入的 14 篇 RCT 中,2 篇文献^[14,17]提及生成随机数字的具体方法。8 篇文

献^[13,15,18-19,21,23-25]提到了随机,但是没有给出具体的方法。4 篇文献^[16,20,22,26]随机分配的方法报道不明确。在分配隐藏方面,仅 3 篇文献^[14-15,17]明确提出通过信封法进行分配隐藏,其余文献没有提及或者分配方法表述不明。所有文献报道了失访或退出研究的人数及原因。1 篇文献^[16]指出,试验的实施与资助方可能存在利益冲突,其余文献的选择性偏倚及其他偏倚未知。

2.3 主要结局指标:病死率

2.3.1 亚低温对创伤性颅脑损伤患儿病死率的影响

13 篇文献^[13-25]对患儿死亡结局进行了研究,共 841 例患儿,其中亚低温组 423 例,常温组 418 例。文献间有异质性($I^2 = 53\%$, $P = 0.01$),进一步进行敏感性分析,以降低异质性。敏感性分析结果显示,Hutchison 等^[15]的研究可能对本次 Meta 分析的结果造成很大干扰,将其权重降为 0 后,文献间无异质性($I^2 = 44\%$, $P = 0.05$),因此选用固定效应模型。结果显示亚低温治疗可降低创伤性颅脑损伤患儿病死率,但差异无统计学意义[RR = 0.72, 95%CI (0.47, 1.11), $P = 0.14$],见图 1。

2.3.2 两组病死率的偏倚性分析 对两组患儿病死率做偏移性分析,漏斗图呈对称均匀分布,进一步进行 begg 偏移检验,均 $P > 0.05$,提示发表性偏倚较小。

2.4 次要结局指标

2.4.1 GOS 评分 纳入研究中 5 篇^[13-14,17,20,26]报道了治疗后对患儿在 3 个月和(或)6 个月的 GOS 评分情况,其中,Biswas 等^[13],朱建新等^[26]记录了 GOS 的具体得分,Adelson 等^[14],Adelson 等^[17],Salonia 等^[20]记录良性结局和不良结局的事件数。此处提取不良事件(得分 1~3 分)进行描述,由于文献数量偏少,故不对时间点的不同进行亚组分析,采用随机效应模型进行统计描述,结果提示,亚低温治疗有增加颅脑损伤患儿 GOS 得分趋势,但差异无统计学意义[RR = 0.35, 95%CI (0.07, 1.74), $P = 0.20$],见图 2、3。

2.4.2 颅内压 颅内压是提示预后是否良好的重要指标。随机效应模型提示,亚低温治疗较常温治疗,可降低患儿颅内压,差异有统计学意义[MD = -3.22, 95%CI (-6.47, 0.02), $P = 0.05$]。亚组分析显示:采用亚低温治疗早期(1~3 d,即 0~72 h),患儿颅内压有下降趋势,尤其是在接受亚低温 24 h[MD = -5.70, 95%CI (-12.13, 0.74), $P = 0.08$]和 48 h[MD = -4.40, 95%CI (-15.05, 6.25), $P = 0.42$],颅内压降低趋势明显,但差异无统计学意义。在接受亚低温治疗第 4~5 天,亚低温治疗较常温治疗患儿的颅内压反而增高,但差异无统计学意义。第 4 天 MD = 0.12, 95%CI (-5.87, 6.11), $P = 0.97$;第 5 天 MD = 1.73, 95%CI (-4.61, 8.07), $P = 0.59$ 。整体上看,亚低温治疗的降颅内压作用随着时间的增加而降低,见图 4。

表1 纳入文献的一般资料

研究	常温组			亚低温组			测温部位	开始干预时间	干预持续 时间	结局指标
	例数	年龄/胎龄	温度(℃)	例数	年龄/胎龄	温度(℃)				
Biswas 等 ^[13]	11	<17 岁	36.5~37.5	10	<17 岁	32~34	肛温	受伤后 (4.6±1.4)h	48 h	病死率、GOS、颅内压(第1~5 天)
Adelson 等 ^[14]	27	<13 岁	36.5~37.5	23	<13 岁	32~33	肛温	受伤后 (4.6±1.1)h	48 h	病死率、GOS、并发症(感染、心律失常、凝血功能障碍)
Hutchison 等 ^[15]	117	1~17 岁	36.5~37.5	108	1~17 岁	32~33	口腔温度	受伤后 (6.3±2.3)h	24 h	病死率、并发症(低血压、心率失常、ARDS、肺炎、败血性休克、感染、出血)
Li 等 ^[16]	10	≤8 岁	37.5~38.5	12	≤8 岁	34.1~34.4	体温	受伤后 (6.8±1.2)h	72 h	病死率、颅内压(第1~3 天)
Adelson 等 ^[17]	38	≤17 岁	36.5~37.5	39	≤17 岁	32~33	肛温或体温	受伤后 (5.1±0.6)h	48 h	病死率、GOS、并发症(感染、低血压、出血、心律失常、肺炎、凝血功能障碍)
Beca 等 ^[18]	26	≤8 岁	36~37	24	≤8 岁	32~33	口腔温度	受伤后 (4.2±6.0)h	72 h	死亡、并发症(感染、出血、心律失常、ARDS、肺炎、败血性休克)、颅内压(第1~4 天)、PICU 治疗时间、住院时间
Bourdages 等 ^[19]	9	7.2~17.0 岁	36.5~37.5	7	8.8~16.0 岁	32~33	口腔温度	受伤后 (7.3±0.5)h	24 h	病死率、并发症(心律失常、ARDS、肺炎、败血性休克)、PICU 治疗时间
Salonia 等 ^[20]	15	0.13~13 岁	36.5~37.5	19	0.16~15 岁	32~34	肛温	受伤后 (4.6±1.1)h	48 h	病死率、GOS
李兰凤等 ^[21]	33	胎龄(39.2±2.8)周	未干预	49	胎龄(30.7±0.7)周	体温 33.5±0.5、 肛温 34.0±0.5	体表温度、 肛温	确诊后 6 h	72 h	病死率
任艳霞 ^[22]	40	3 个月至 12 岁	未干预	40	3 个月至 12 岁	35	体温	确诊后	7 d	病死率、并发症(出血)、住院天数
黄珠莲 ^[23]	26	胎龄 38~40 周	未干预	26	胎龄 38~40 周	30~32	肛温、体温	确诊后 2~5 h	72 h	病死率
余佳 ^[24]	36	胎龄 38~44 周	未干预	36	胎龄 38~44 周	32~34	肛温	确诊后 6 h 内	36 h	病死率
黄金柳 ^[25]	30	胎龄(33.3±0.8)周	未干预	30	胎龄(33.3±0.8)周	32	肛温	确诊后 2~6 h	48 h	病死率
朱建新等 ^[26]	41	1~14 岁	未干预	42	1~14 岁	33~35	肛温	入院后	3~7 d	GOS

注:未干预指未对体温加以干预。

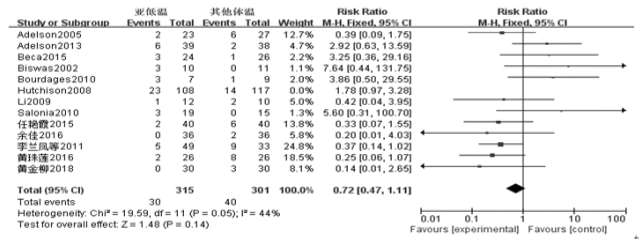


图1 亚低温对创伤性颅脑损伤患儿病死率影响的 Meta 分析

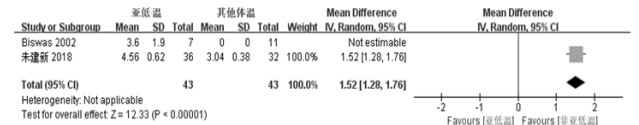


图2 亚低温对创伤性颅脑损伤患儿 GOS 评分(连续变量)影响的 Meta 分析

2.4.3 并发症 6 篇文献^[14-15,17-19,22]报道并发症情况。4 篇文献^[14-15,17-18]报道了两组治疗过程中发生感染的情况,异质性检验 $I^2=0\%$, $P=0.42$,采用固定

效应模型分析显示,亚低温组较常温组在降低患者感染率方面差异无统计学意义 [$RR=1.01$, $95\%CI(0.66,1.53)$, $P=0.98$]。5 篇文献^[14-15,17-19]报道了两组治疗过程中发生心律失常的情况,异质性检验 $I^2=0\%$, $P=0.97$,采用固定效应模型分析显示,亚低温组有增加患儿发生心律失常的可能 [$RR=2.62$, $95\%CI(1.10,6.24)$, $P=0.03$]。4 篇文献^[15,17-18,22]报道了两组治疗过程中出血情况,异质性检验 $I^2=0\%$, $P=0.74$,采用固定效应模型分析显示,亚低温组较常温组有降低出血风险的趋势,但差异无统计学意义 [$RR=0.74$, $95\%CI(0.34,1.63)$, $P=0.45$]。2 篇文献^[14,17]报道了两组治疗过程中发生凝血功能障碍的风险,异质性检验 $I^2=0\%$, $P=0.47$,采用固定效应模型分析显示,两组差异无统计学意义 [$RR=1.26$, $95\%CI(0.93,1.71)$, $P=0.14$]。4 篇文献^[15,17-19]报道了两组并发肺炎的情况,异质性检验 $I^2=0\%$, $P=0.94$,采用固定效应模型分析显示,亚低温组有降低并发肺炎的趋势,但两组无统计学差异 [$RR=0.87$, $95\%CI(0.66,1.16)$, $P=0.35$]。3 篇

文献^[15,18-19]报道了两组治疗过程中发生 ARDS 的风险,异质性检验 $I^2=0\%$, $P=0.49$,采用固定效应模型分析显示,亚低温治疗可能会增加 ARDS 的发生,但两组差异无统计学意义 [$RR=2.05$, $95\%CI(0.84, 4.97)$, $P=0.11$]。3 篇文献^[15,18-19]报道了两组治疗过程中发生败血性休克的风险,异质性检验 $I^2=0\%$, $P=0.32$,采用固定效应模型分析显示,亚低温治疗可能会增加败血性休克的发生,但两组差异无统计学意义 [$RR=2.05$, $95\%CI(0.46, 9.08)$, $P=0.34$]。

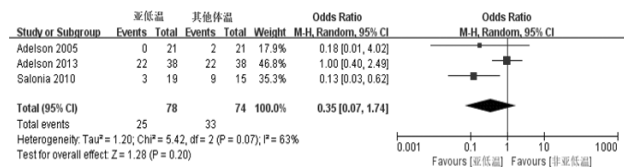


图3 亚低温对创伤性颅脑损伤患儿GOS评分(分类变量)影响的 Meta 分析

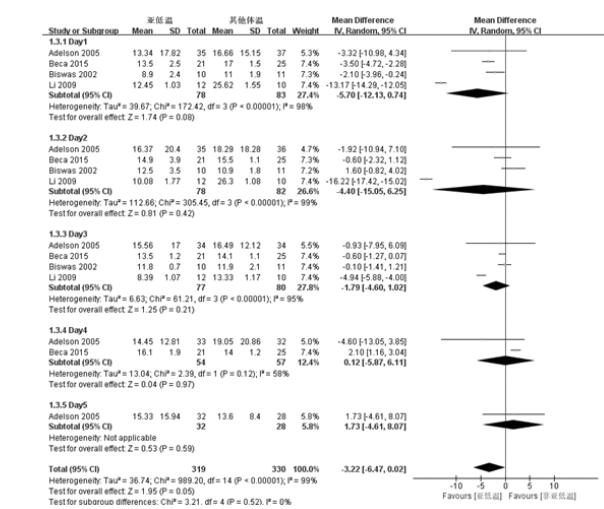


图4 亚低温对创伤性颅脑损伤患儿颅内压影响的 Meta 分析

3 讨论

3.1 结果分析 儿童严重创伤性颅脑损伤管理指南中规定的亚低温为 32~35℃,但指南对于亚低温治疗干预时间没有明确规定,本研究纳入文献的干预时间 1~7 d。病死率是颅脑损伤患儿的常用预后评价指标,本研究结果显示,亚低温治疗有降低颅脑损伤患儿病死率趋势,但与常温组相比,差异无统计学意义,这与 Tasker 等^[27]研究结果一致。亚低温治疗有增加颅脑损伤患儿 GOS 得分趋势,但差异无统计学意义。另外,颅内压也是患儿预后的重要评价指标。亚低温治疗较常温治疗有降低患儿颅内压的趋势,尤其是在患儿颅脑损伤的早期阶段,由于结果处于临界阳性,仍需多中心、大样本的进一步研究。在患儿的并发症方面,本研究结果提示,亚低温较常温治疗增加了患儿心律失常的发生率,而感染、出血、凝血功能障碍、肺炎、ARDS、败血性休克方面,亚低温组和

常温组差异无统计学意义。虽然本研究结果显示,亚低温治疗患儿死亡发生情况与对照组比较差异无统计学意义,但是美国脑外伤基金会最新指南^[10]和法国专家组制定的指南^[28]对重症颅脑损伤患儿亚低温管理持弱推荐。而且多项研究显示,亚低温组在住院时间、后遗症,尤其是智力情况比其他体温组有所改善^[21-25]。

3.2 本研究的局限性 ①本研究检索了发表的中英文文献,未发表的灰色文献只检索了中国和美国临床注册中心的文献,可能存在检索不全面;②亚低温进入治疗的时间、持续时间、复温时长均对患儿预后产生重要影响,但是本次纳入的文献并没有明确界定;③由于 GOS 评分的统计形式不一,导致部分研究结果无法进行有效合并分析。④亚低温治疗对于患儿的研究较晚,这也可能是导致本次纳入的 RCT 研究较少的原因之一。

4 小结

与成人相比,儿童颅脑损伤方面的研究相对薄弱,由于年龄导致的特殊性,治疗方面存在差异。目前,目标温度管理(Target Temperature Management, TTM)虽然已经成为临床达到并维持特定体温的最佳干预措施,但大部分研究限于成年人,同时,亚低温疗法所需温度、时长和时间的选择仍存在争议。因此在选择儿童颅脑损伤循证证据时,首先需要甄别颅脑损伤的严重程度和患儿的基本病情,对颅脑损伤进行评估,以确保颅脑不再受损。儿童的能量和代谢率较成人低,可能使得儿童对亚低温治疗的敏感性不如成人,但该类研究较少,未来需要进一步的研究。

参考文献:

[1] 符跃强,许峰. 儿童创伤性脑损伤后高血糖的研究进展[J]. 中国小儿急救医学,2018,25(12):903-906.

[2] 符跃强,许峰. 儿童创伤性颅内高压治疗进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2013,28(24):1912-1914.

[3] Wang H F, Li W C, Xu N, et al. Transoral penetrating craniocerebral injury by a bamboo chopstick in a child[J]. J Clin Neurosci,2013,20(5):746-748.

[4] 陆文峰,唐蔚,姚宝珍. 儿童脑损伤病因及脑保护治疗的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志,2017,25(4):117-120.

[5] 谢莉,覃仕英. 二次脑损伤危险因素对病人预后的影响与分析[J]. 护理学杂志,2001,16(7):405-406.

[6] 蔡文智,李秀云. 颅脑创伤临床康复护理策略专家共识[J]. 护理学杂志,2016,31(18):1-6.

[7] 喻南慧,祝益民. 儿童严重创伤性脑损伤的管理指南(第3版)解读[J]. 实用休克杂志(中英文),2019,3(2):112-113.

[8] Clifton G L, 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.

[9] Leng L. Hypothermia therapy after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis[J]. Turk Neurosurg,2017. doi: 10. 5137/1019 - 5149. JTN. 19696 - 16. 2. Online ahead of print.