

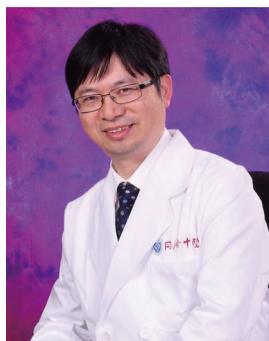
· 述评 ·

美国第四版《重型颅脑损伤救治指南》解读

高亮



扫一扫下载指南原文



高亮,男,现任同济大学附属上海市第十人民医院神经外科主任,主任医师,研究生导师。1970年12月出生,1994年毕业于浙江大学医学院,获医学学士,2000年毕业于复旦大学上海医学院,获神经外科临床医学博士学位。任亚太神经创伤协会 By-law Committee & Guideline Committee 委员、中国医师协会中国神经创伤专家委员会委员、中国医师协会中国神经重症专家委员会委员、中国医师协会中国神经损伤培训专家委员会委员、中华医学会肠内肠外分会神经疾病营养支持学组副主任委员、中华医学会神经外科分会颅脑创伤学组委员、中华医学会神经外科分会神经重症协作组秘书、中华医学会创伤分会神经损伤学组委员、中国神经科学学会神经损伤和康复分会常务委员、中华医学会上海肠内肠外分会委员、中华医学会上海重症分会脏器支持学组委员、中华医学会上海急诊分会创伤学组委员、中西医结合学会上海灾难医学分会委员。编译第四版美国《重型颅脑损伤救治指南》,编著《颅脑创伤和脑科重症监护治疗学》、《现代颅脑损伤学》、《现代神经外科学》、《实用外科学》、《脊髓外科学》、《神经外科手术学》、《中华神经创伤外科电子杂志》、《中华神经创伤杂志》编委。以第一作者或通讯作者发表 SCI、权威核心期刊 30 余篇。

【关键词】 重型颅脑损伤; 指南解读; 循证医学; 个体化治疗

重型颅脑损伤的治疗在临床上属于前期救治的问题。早期康复或其他神经修复手段等理念已被提出,但患者在重型神经创伤得不到良好救治的情况下,其神经修复与再生非常困难,神经结构损坏等后遗症会非常严重。针对重型颅脑损伤,美国分别于 1995 年、2000 年、2007 年发布了三个版本的《重型颅脑损伤救治指南》。时隔 9 年,2016 年 9 月在线发布第四版救治指南,其意义非常重大。在过去十多年,《New England》等杂志上发表了多篇文章,其研究得出的结论往往都是阴性的,就意味着诸如亚低温治疗、大骨瓣减压等方法对治疗颅脑损伤是无效的。该如何思考解决这些临床进展与循证医学结论相悖的内容,本文针对第四版美国《重型颅脑损伤救治指南》中的一些重点相关内容进行解读^[1]。

指南基于循证医学证据产生,共纳入 189 项研究证据,包括一类研究 5 项,二类研究 46 项,三类研究 136 项和 Meta 分析 2 项。在颅脑损伤相关的浩瀚

文献之中,指南纳入 2006 年之前的研究证据有 90 篇,2006 年之后的研究证据 90 余篇。如何解读指南就成为十分重要的问题。最多的三级依据多为临床上比较靠后的研究,其不能达到较高的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)级别,如何对该类内容进行解读也是本文想要阐述的内容。

随着颅内压监测、CT 检查以及神经重症监测治疗的应用,重型颅脑损伤患者的死亡率已取得明显下降。第四版指南中包含 18 个主题,其中 11 个涉及治疗,3 个涉及监测,4 个涉及阈值,与第三版相比有新内容的增加,也有原内容的保留。但该指南是否涵盖到重型颅脑损伤临床救治中的方方面面?答案必然是否定的。指南为临床医生提供了思考的方法,如何科学地学习与应用,还需要我们更多从患者个体的本源出发结合指南对患者进行治疗。

指南产生的方法首先要确定系统文献回顾的主题,主要为成人与重型颅脑损伤,将该主题文献证据纳入分析框架。通过文献检索策略、摘要和全文回顾、间接证据和中间结果的使用、个体研究的质量评估、数据提取、合成分析、二级主题的确立和合成、证据群体的质量和可应用性分析来进行研究筛选和证

DOI:10.3877/ema.j.issn.2095-9141.2017.06.001

作者单位:310000 上海,同济大学附属第十人民医院神经外科

通信作者:高亮,Email:lianggaoh@yahoo.com.cn

据汇总。基于高质量证据支持形成 C 级推荐,基于中等质量证据支持形成 B 级推荐,基于低质量证据支持形成 A 级或 C 级推荐。指南推荐的修订是经过主题的初步审阅、临床研究院审阅会、审议成稿及同行评议后形成,其特别之处在于,高质量证据级别的 RCT 研究并不一定会得到 C 级推荐,而是会分析该 RCT 研究本身存在哪些缺陷使得它的证据级别下降。

第四版美国《重型颅脑损伤救治指南》治疗部分包括去骨瓣减压,预防性亚低温,高渗性治疗,脑脊液引流,通气治疗,麻醉剂、镇痛剂、镇静剂,类固醇激素,营养,感染预防,深静脉血栓预防及癫痫预防 11 个方面的内容;监测部分包括颅内压监测、脑灌注压监测及进阶脑监测 3 个方面的内容;阈值部分包括血压阈值、颅内压阈值、脑灌注压阈值及进阶脑监测阈值 4 个方面的内容。

一、第一部分:治疗

首先,指南纳入的证据文献研究中均有其疗效比较的分析,如果研究证据中缺乏疗效比较,仅有描述性的结果,则不会被纳入指南证据库。其次,指南对推荐治疗方法的副作用情况也进行了说明,将治疗方法的疗效与其副作用进行了对比分析。第三,指南对推荐治疗方法所产生的中间结局进行了说明。如果该方法对降低死亡率没有影响,但其方法的使用对患者的治疗时间或治疗费用的降低可产生影响,那么其治疗干预就可能是有意义的。

(一)去骨瓣减压

A 级推荐:对于弥漫性损伤的重型颅脑损伤(无占位性病变),颅内压 >20 mmHg(1 mmHg= 0.133 kPa)超过 15 min,1 h 内对一线治疗方法反应差的患者,双额去骨瓣减压并不能改善其预后。但是该手术已被证实可降低颅内压和缩短重症监护室住院天数。

该推荐文献证据来源于 1 项历时 8 年包含有 153 例患者的 RCT 研究,但该文献证据并未形成 C 级推荐,只给出了 B 级推荐^[2]。指南这样的推荐是非常谨慎做出的,因为该推荐并没有涵盖去骨瓣减压在硬膜外血肿、脑挫裂伤等其他情况下的应用,只是说明了在弥漫性损伤的重型颅脑损伤患者中的使用情况。另外该部分所鉴定患者的颅内压必须是升高的,对 GCS 评分 8 分以下,且颅内压只是轻到中度增高的患者,行去骨瓣减压术是违反创伤控制原则的,这类患者并不能从去骨瓣减压术中降低死亡率。但是这一概念只对上述情况患者适用,并没有将脑疝等其他情况的患者纳入其中。

A 级推荐:额颞部的大骨瓣减压术(不小于

12 cm \times 15 cm 或直径 15 cm) 优于额颞小骨瓣减压术,可减少重型颅脑损伤患者的死亡率并改善神经功能评分。

这一推荐是源于江基尧等^[3]于 2000 年发表的 RCT 研究。总的来说,去骨瓣减压术在重型颅脑损伤的临床救治中是非常重要的手段,但针对何种情况的患者适用,在循证医学意义上目前还没有可以广泛覆盖的普遍情况下的推荐。

(二)预防性亚低温

B 级推荐:不推荐早期(2.5 h 内)、短期(创伤后 48 h 内)预防性亚低温来改善弥漫性创伤患者的预后。

低温治疗在 *New England* 等高影响因子的杂志发表了多篇高水平文章,但为什么只有 B 级推荐呢^[4-5]? 这里很重要的一个概念,不推荐的是早期预防性亚低温治疗,其强调是早期预防性。以往 GCS 评分 <8 分的患者都纳入到重症监护治疗范围内,其中有些患者存在颅高压,有些则不存在颅高压;有些患者做过手术,也有些未行手术治疗。对于没有颅高压的患者,亚低温治疗本身会产生副作用,所以预防性亚低温治疗是不推荐的,那治疗性的亚低温是否有效?目前还没有答案。有研究显示预防性亚低温治疗在其他占位效应血肿清除的亚组分析是有效的,在临床针对顽固性颅内压增高,预防性亚低温治疗也是挽救恶性症状的有效治疗手段。但该指南对其在治疗中的推荐还是谨慎的。

另外,第三版指南以荟萃分析的方式总结了亚低温和常温治疗的比较研究,但第四版指南以当前荟萃分析重新审阅后决定不再进行重复的荟萃分析。究其原因,循证医学的研究对纳入研究对象的均质性要求是非常高的。研究对象的均质性是保证研究结果反映干预手段疗效的必备条件,这是循证医学最重要的干预原则。但在以往荟萃分析的文献中,只按照 GCS 评分作为分类标准,纳入标准和干预手段都不具备均质性,所以这一荟萃分析结果在第四版指南中被推翻,我认为也是合理的。

(三)高渗性治疗

自 20 世纪 20 年代渗透性治疗的概念产生,到 60 年代甘露醇的使用,再到近 20 年的高渗盐水的使用,渗透性治疗已经非常普遍。但在全部的级别推荐中并未有关于渗透性治疗的推荐,也就意味着关于甘露醇和高渗盐水在重型颅脑损伤的治疗研究中,缺少其疗效比较的研究结果。但在临床实践中,神经外科和重症监护治疗医生广泛认为高渗盐水对

重型颅脑损伤患者的救治是有效的,可以降低患者的颅内高压。特别针对脑疝或濒临脑疝的患者,大剂量的渗透性治疗或者结合过度通气,甚至可以短时间内使得患者脑疝情况得到逆转。这些都是临床上存在的现象,但尚缺乏循证医学的证据,但这并不意味着神经外科和神经重症的医生在临床中不能使用渗透性治疗。

(四)脑脊液引流

级推荐:可考虑应用于中脑水平调零的脑室外引流进行持续性脑脊液引流,该方法在控制颅内压上可能较间断性引流更为有效。对于 GCS 评分 <6 分的患者,可考虑伤后 12 h 内进行脑脊液引流。

脑脊液引流是一项比较新的研究。在美国的神经重症监护体系中,脑室外引流对于重型蛛网膜下腔出血或重型颅脑损伤都是很主要的干预治疗手段。其既可以引流脑脊液,又可以监测颅内压,是性价比比较高的有效控制颅内压的辅助方法,但在第四版指南中只有级推荐。

(五)通气治疗

B 级推荐:不推荐长期预防性过度通气以维持 PaCO₂ 在 25 mmHg 或更低。

在通气治疗方面,第四版指南与第三版相比没有明显差异,只是把过度通气治疗改成了通气治疗。但在神经危重症颅脑损伤患者临床救治过程中,患者的机械通气不仅是解决患者氧合与机体氧供的问题,还涉及到对患者呼气末正压、CO₂ 分压合理控制的问题。根据患者的不同需求实现脑保护通气策略是神经重症监护病房的追求。

(六)麻醉剂、镇痛剂和镇静剂

B 级推荐:不推荐使用巴比妥类药物诱发脑电图的爆发抑制状态以预防颅内压升高的发展;对于最大强度标准药物以及外科治疗无效的顽固性颅内压升高,推荐使用大剂量的巴比妥类药物,血流动力学稳定是巴比妥类药物治疗前和治疗中的基本前提;虽然丙泊酚被推荐用于控制颅内压,但并不用于改善死亡率或 6 个月预后。需要注意的是,大剂量丙泊酚可以引起死亡率显著增加。

麻醉剂、镇痛剂和镇静剂的推荐在新版指南中并没有发生明显变化,但已成为神经危重症疾病的常规治疗。

(七)类固醇激素

I 级推荐:不推荐使用类固醇激素来改善患者的预后或降低颅内压。对于重型颅脑损伤患者,使用大剂量甲强龙与死亡率增加有关,因此是禁忌的。

新版指南的证据文献只是增加了 6 个月以后的治疗结果来证实前 3 个月的治疗效果。

(八)营养

A 级推荐:由于可以降低死亡率,推荐应在患者伤后至少第 5 天,最多第 7 天达到基本热卡替代要求。B 级推荐:经胃-空肠营养以降低呼吸机相关肺炎发病率。

新版指南对营养支持开始的时机、给予的途径、剂量和合理的达到蛋白的目标都有详细推荐。

(九)感染预防

A 级推荐:总体获益大于该操作相关并发症时,推荐早期气管切开可减少机械通气天数,然而没有证据表明早期气管切开可以降低死亡率或院内肺炎发生率;不推荐使用碘伏口腔护理以减少呼吸机相关肺炎,并且它可能导致急性呼吸窘迫综合征。

级推荐:脑室外引流时抗菌浸渍的导管被认为可预防导管相关性感染。

重型颅脑损伤患者获得性肺炎、相关性肺炎、颅内感染和血液感染等感染的防治在临床都是高度关注的,如果患者发生严重感染,那么重型颅脑损伤的治疗都是无法进行的。第四版指南中提出了早期行气管切开的理念,但需要注意指南中不推荐使用碘伏进行护理,因为它可能导致急性呼吸窘迫综合征。

(十)深静脉血栓预防

级推荐:联合应用低分子肝素或低剂量普通肝素和机械预防措施,但会增加颅内出血风险。

神经危重症患者大多长期昏迷卧床,良好的抗凝治疗对其是十分必要的,预防深静脉血栓可以有效降低患者的死亡率。但深静脉血栓预防治疗开始的时机尚存在争议。

(十一)癫痫预防

A 级推荐:不推荐使用苯妥英或丙戊酸钠预防晚发型癫痫;当整体效益超过相关治疗并发症风险时,推荐苯妥英用于降低早发型癫痫(伤后 7 d 内)发病率;但是早期癫痫可能与不良预后无关。

二、第二部分:监测

在神经危重症的临床实践中,影像监测、颅内压监测、多模态监测等手段为医生的临床决策提供了更多的信息,但其在第四版指南中的内容相对是比较少的。

(一)颅内压监测

B 级推荐:推荐使用颅内压监测的信息救治重型颅脑损伤患者,可以降低院内及伤后 2 周的死亡率。

《重型颅脑损伤救治指南》是在美国在线发布的。I 项在南美玻利维亚进行的颅内压监测与临床

影像的对比研究中,其研究结果是阴性的。我认为该版本指南可能也存在一定的趋避性,当证据文献的级证据无效时,其证据价值的评估就会受到一定的影响。纽约州 1 项包含 1 万多例患者的研究显示颅内压监测可降低患者的死亡率,但在指南中只有 B 级推荐,所以说对指南的解读还需结合自己的理解和判断。

(二)脑灌注压监测

B 级推荐:对重型颅脑损伤患者进行基于指南推荐的脑灌注压监测,可以降低 2 周死亡率。

(三)进阶脑监测

级推荐:颈静脉球监测动静脉氧含量差异,作为患者治疗决策的信息源,可降低死亡率并且改善损伤后 3 个月和 6 个月的患者预后。

三、第三部分:阈值

关于阈值有 3 个概念需要理解清楚。与较好结局相关的监测阈值为何值?与不良结局或不良反应相关的监测阈值为何值?监测指标的阈值为何值时会影响中间结局?针对不同患者的不同情况,其相关阈值都是完全不一样的。

(一)血压阈值

级推荐:对于年龄 50~69 岁的患者维持收缩压 >100 mmHg,对于年龄 15~49 岁或 >70 岁的患者维持收缩压 >110 mmHg 或更高,被认为可能会降低死亡率和改善预后。

(二)颅内压阈值

B 级推荐:当颅内压 >22 mmHg 时应给予积极治疗,颅内压高于该水平会显著增加死亡率。级推荐:治疗决策应该综合考虑颅内压数值、临床检查和头颅 CT 表现。

第三版指南中给出的颅内压阈值是 20 mmHg,第四版指南中给出的是 22 mmHg。这是根据大数据分析得出的数据,重型颅脑损伤患者颅内压 >22 mmHg 会明显增加死亡率,但根据不同患者的耐受性,临床需根据患者头颅 CT 表现综合决策治疗。

(三)脑灌注压阈值

B 级推荐:为了增加存活率和改善结局,推荐

的脑灌注压目标值介于 60~70 mmHg 之间。尚不清楚最优脑灌注压阈值的下限是 60 或 70 mmHg,可能取决于患者自身调节状态。级推荐:避免使用液体疗法和升压药维持脑灌注压 >70 mmHg 的激进做法,这可能会增加成人呼吸衰竭的风险。

(四)进阶脑监测阈值

级推荐:避免颈静脉氧饱和度 <50% 可能是减少死亡率和改善结局的阈值。

无论是颈静脉氧饱和度还是脑组织氧分压,其目标阈值的给出都有一定的价值,但都没有解决灵敏度和特异度的问题。例如患者脑组织氧分压的监测在某一点上,不确定是在脑组织损伤边缘区还是损伤区,它所提供的数据对治疗的指导和预后的直接相关性尚存在一定争议。但颈静脉血氧饱和度如果太低可以反映全脑的氧供不足,是跟死亡率有直接关系的。

总之,临床医生应该多了解新版指南,知道其证据文献的来源。但在临床治疗过程中,应将指南的基本原则与患者个体化情况进行深度融合,才能为患者提供合理的个体化治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition[J]. Neurosurgery, 2017, 80(1): 6-15.
- [2] Cooper DJ, Rosenfeld JV, Murray L, et al. Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury[J]. N Engl J Med, 2011, 364(16): 1493-1502.
- [3] Jiang JY, Xu W, Li WP, et al. Efficacy of standard trauma craniectomy for refractory intracranial hypertension with severe traumatic brain injury: a multicenter, prospective, randomized controlled study[J]. J Neurotrauma, 2005, 22(6): 623-628.
- [4] Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, et al. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury[J]. N Engl J Med, 2015, 373(25): 2403-2412.
- [5] O'Leary R, Hutchinson PJ, Menon D. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury[J]. N Engl J Med, 2016, 374(14): 1383-1384.

(收稿日期:2017-10-12)

(本文编辑:张丽)

高亮. 美国第四版《重型颅脑损伤救治指南》解读[J/CD]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2017, 3(6): 321-324.