DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170118

亚低温治疗所致感染并发症的研究进展

刘 猛, 王尔松*

复旦大学附属金山医院神经外科, 上海 201508

[摘要] 亚低温治疗常用于脑、脊髓、心脏等器官的缺血性或外伤性损害, 对这些器官有明显的保护作用, 然而其在学习过程中亦可诱发多种并发症。本文主要就亚低温治疗过程中感染并发症的发病机制、临床特点、诊断、防治及预后等方面作一综述。

[关键词] 亚低温治疗; 感染; 并发症

[中图分类号] R 454.5 **[文献标志码]** A

Therapeutic hypothermia and infection: recent progress

LIU Meng, WANG Er-song*

Department of Neurosurgery, Jinshan Hospital, Fudan University, Shanghai 201508, China

[Abstract] Because of the obvious protective effect on brain, spinal cord, heart and other organs, therapeutic hypothermia is used widely in ischemic or traumatic damage. However, it can induce a variety of complications in the course of treatment. The aim of this article is to review the pathogenesis, clinical features, diagnosis, prevention and treatment, and prognosis of infectious complications induced by therapeutic hypothermia.

[Key Words] therapeutic hypothermia; infection; complications

亚低温治疗由于其在脑神经功能及器官组织缺血缺氧方面的保护作用, 在颅脑外伤、卒中、心脏骤停及新生儿缺血缺氧性脑病等方面广泛应用。但亚低温治疗过程中可引起较多并发症, 如果处理不当, 则可能弊大于利。其中, 感染是亚低温治疗过程中的常见并发症之一, 以肺炎和败血症为主。现就亚低温治疗导致感染发生的机制、临床特点以及处理措施等进行总结。

1 亚低温治疗概述

亚低温治疗是利用物理或化学降温方法, 使患者体温处于一定范围内的低温状态。降温可以是局部脑组织或全身降温, 也可以是血管内或是体表降温。一般将低温治疗分为: 超深度低温(4~16℃)、深度低温(17~27℃)、中度低温(28~32℃)、轻度低温(33~35℃)。临床上一般采用中度及轻度低温, 即28~35℃。

亚低温具有降低组织代谢率、减少乳酸盐聚集、稳定细胞内钙离子浓度、减轻炎性级联反应、保护血脑屏障、减少自由基的产生等作用^[1-3]。亚低温治疗可通过降低组织炎性反应及机体免疫反应而

减轻组织缺血缺氧状态下的继发性损伤, 但可能同时导致患者免疫功能低下, 使感染率增加。亚低温治疗并发感染的发生率为40.6%~56%^[4-6], 其中以肺炎及败血症最易发生。亚低温治疗并发感染最常见的致病菌与医院获得性感染的常见致病菌一致, 主要为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、大肠杆菌及金黄色葡萄球菌等^[4-6]。

2 亚低温治疗所致感染的发病机制

2.1 亚低温治疗对免疫细胞的影响 亚低温治疗会导致患者外周血免疫细胞数量减少、活性抑制。Du等^[7]研究亚低温对肿瘤微环境的影响时发现, 亚低温可抑制淋巴细胞增殖, 减弱CD8⁺T细胞毒性, 同时增加调节性T抑制细胞(Treg)的表达, 由此认为亚低温会诱导免疫微环境抑制。目前, 亚低温对免疫细胞影响的原因尚不明确。Bouma等^[8]在对仓鼠模拟冬眠的研究中发现, 低体温通过抑制1-磷酸神经鞘氨醇(S1P)从红细胞的释放, 使血浆S1P水平降低, 进而调节淋巴细胞从淋巴组织的释放。这一现象在进行亚低温治疗的患者中可能也存在。

2.2 亚低温治疗对各种细胞因子的影响 目前已

[收稿日期] 2017-02-15 **[接受日期]** 2017-03-15

[作者简介] 刘 猛, 硕士, 住院医师. E-mail: 277175516@qq.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-34189990, E-mail: wersong@aliyun.com

证明,白细胞介素-6(IL-6)、IL-1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞因子可作为炎症介质调节机体自然免疫,激活淋巴细胞、巨噬细胞,参与机体的炎症反应。而IL-10则是免疫反应的负调控因子,抑制机体炎症反应^[8]。Gibbons等^[9]用脂多糖(LPS)刺激BV-2小胶质细胞系,37℃条件下,LPS导致细胞环氧酶-2(COX-2)、IL-6、TNF- α 表达升高;而亚低温处理组(33℃)则抑制细胞IL-6、TNF- α 的表达,即亚低温可抑制细胞炎症反应。然而,该研究中,亚低温处理后,COX-2的表达升高。COX-2的升高会促进前列腺素的产生,导致炎症反应的发生。因此,有研究^[10]认为,亚低温处理可促进炎症反应。亚低温处理对COX-2表达影响的机制还有待进一步研究。

2.3 亚低温治疗对核转录因子 κ B(NF- κ B)的影响 NF- κ B是最初从B淋巴细胞中提取的一种核蛋白,当细胞受到炎症反应或氧化应激刺激时,NF- κ B发生磷酸化而激活,并通过核孔进入细胞核,调控基因表达,促进炎症因子产生,参与炎症反应^[11]。而亚低温治疗可抑制NF- κ B的表达和激活,抑制NF- κ B转移至胞核内,从而减弱炎症反应,保护组织^[12]。但Zheng等^[10]用心肺转流术构建猪肺缺血再灌注模型,低温处理使猪直肠内温度达18℃,结果发现,肺巨噬细胞NF- κ B上调、TNF- α 等炎症因子表达迅速增加,导致中性粒细胞聚集,释放溶解酶等毒性物质,导致早期肺损伤。上述研究说明,轻中度低温可抑制炎症反应,而过度的低温反而会加重炎症反应,对患者造成二次损害。

2.4 亚低温治疗通过影响电解质平衡促进感染发生 亚低温治疗一方面可导致患者出现多尿症,使体内电解质流失;另一方面可导致酸中毒的发生,使电解质离子在细胞间转移。两方面均导致患者内环境电解质消耗,外周血钾、镁、磷等降低^[13]。其中,血磷水平降低会引起骨骼肌、平滑肌收缩功能障碍。若膈肌等呼吸肌受影响,则会延长患者呼吸机使用时间,增加患者脱机难度,从而导致患者肺部感染率增加^[14]。肠道平滑肌功能障碍可能导致患者肠道菌群失调,引发腹膜炎。因此,亚低温治疗伴发的电解质失衡也会增加患者感染风险。

3 常见亚低温治疗所致感染及临床特征

3.1 肺炎 亚低温治疗的患者中,肺炎发生率为27.5%~65.0%^[15-17]。肺炎致病菌中革兰阳性菌(G⁺)约占40.8%,主要为金黄色葡萄球菌(19.0%)和肺炎链球菌(15.2%);革兰阴性菌(G⁻)

约占59.2%,主要为流感嗜血杆菌(18.0%)和大肠杆菌(11.4%)^[17]。使用鼻胃管会减弱患者咽喉反射,使患者咳嗽困难;使用气管插管辅助通气易导致患者深部气道细菌定植。这些因素可能使接受亚低温治疗的患者更易发生肺炎。

3.2 败血症 接受亚低温治疗的患者中,败血症的发生率为5.7%~13.3%^[16,18]。一项meta分析^[19]报道,接受亚低温治疗患者败血症的发生率是对照组的1.8倍。亚低温治疗在增加患者败血症发生风险的同时,一方面可掩盖发热这一重要体征,延误败血症诊治;另一方面,低体温会影响机体原有的免疫炎症反应^[20],加大感染严重程度。血清乳酸盐浓度、器官衰竭的数目以及生理功能损害程度可预测败血症患者的死亡率及预后^[21]。

3.3 手术切口感染 由于低温使患者皮肤血管收缩,加之治疗过程中镇静麻醉药物的使用会降低血压,影响外周血管充盈,导致卧床患者发生褥疮,导致患者创口感染甚至很难愈合^[22]。Seamon等^[23]的临床研究证明,围手术期发生低体温(<35℃)者,手术部位感染发生率约36.1%,且细菌定植伤口部位<3h即导致伤口感染。因此,亚低温治疗时应注意观察患者容易受压部位皮肤的状况。

3.4 其他 泌尿系统感染在亚低温治疗过程中较少发生。在Geurts等^[19]的meta分析中,接受亚低温治疗患者尿路感染的发生率低于常规治疗患者(RR=0.86,95%CI 0.58~1.28)。此外,亚低温治疗还可能导致患者发生胰腺炎等非感染性炎症。

4 亚低温临床实施与感染发生的关系

亚低温治疗临床实施分为降温、温度维持、复温3个阶段。Kim等^[24]在对心脏骤停患者的预后研究中提出,败血症、肺炎等感染的发生与降温和复温过程是否相关尚未明确。Polderman^[25]认为,亚低温治疗诱发的感染主要发生在亚低温实施的维持阶段,而不是降温或复温阶段。因此降温及复温过程与患者发生感染的关系不大,而亚低温温度控制及低温维持时间的长短与患者发生感染相关。

Dankiewicz等^[26]在院外发生心脏骤停的患者接受目标温度控制治疗的研究中发现,患者接受33℃或36℃温度控制治疗,感染的发生率差异无统计学意义,但感染的发生可能增加患者死亡率。而Annborn等^[27]研究发现,心脏骤停且发生休克的患者接受33℃或36℃温度控制治疗后,患者的死亡率差异亦无统计学意义。但戢翰升等^[28]在对重型颅脑损伤患者的亚低温治疗中发现,33℃~35℃温度

控制较 $<33^{\circ}\text{C}$ 可以减少亚低温相关并发症,并能更好地保护神经功能。更精确的亚低温目标温度控制值得进一步探索。

大多数学者认为,亚低温治疗维持时间越长,患者感染风险越大。Polderman^[25]指出,亚低温治疗持续时间 $>24\text{ h}$ 与感染发生密切相关。而Geurts^[19]认为,亚低温治疗持续时间 $>12\text{ h}$ 即增加感染风险。章国军等^[29]对颅脑创伤患者进行亚低温治疗时发现,亚低温治疗前6 d亚低温组与常温组免疫球蛋白(IgM、IgG)及补体水平均下降,但差异无统计学意义;亚低温治疗持续超过2周后,亚低温组患者的IgM、IgG较常温组明显增高,即亚低温治疗患者的免疫反应高于常温组。

5 亚低温治疗所致感染的诊断

由于亚低温治疗的干预,发生感染的患者体温并不会升高,白细胞计数等炎性指标亦受到亚低温治疗影响,给临床诊断增加难度。

5.1 肺炎 对于肺炎患者,除了常规的痰培养、炎性指标检查、影像学检查外,患者入院后第1天的呼气末正压通气(PEEP) $\geq 10.5\text{ mbar}$ ($1\text{ mbar}=100\text{ pa}$)可以预测肺炎发生^[15]。增大的PEEP可促使病原体进入肺部^[15],但亦可能增加肺炎患者氧供。增大的PEEP是否可作为患者发生肺炎的预测指标,尚需进一步前瞻性试验明确。

5.2 败血症 对于败血症的诊断,血培养仍为金标准。血液中降钙素原(PCT)诊断败血症的敏感度及特异度均高于C反应蛋白(CRP)、白细胞计数^[30];PCT还用于鉴别病原体感染与无菌性炎症反应^[31];而且,PCT水平不会受到激素或非甾体类抗炎药物的影响。由于PCT有较高的阴性预测值,因此临床主要将其用于排除细菌感染。目前新兴的诊断方法PCR/ESI-MS(聚合酶链式反应结合电喷雾电离质谱)在诊断血液感染方面有较高的敏感度,其确定病原菌的能力是血培养的3倍,且诊断速度较快,仅需6 h即可做出诊断,而血培养一般需要2~3 d^[32]。

5.3 手术切口感染 亚低温治疗所致手术切口感染分3类:(1)手术切口表面感染仅累及皮肤或皮下组织;(2)深部感染累及手术切口深部组织;(3)器官或转移性感染累及手术切口以外的远处器官或组织(多由术中操作引起)。手术切口感染可按照美国国家医疗安全网(NHSN)提出的诊断标准,通过临床表现确诊,如伤口处化脓、皮肤发红及皮温升高、出现脓疱等^[23]。

6 亚低温治疗所致感染的防治和预后

Mongardon等^[33]指出,亚低温治疗虽然会升高感染发生率,但是,感染一般对患者的预后没有影响。各种感染应以预防为主,预防性使用抗生素可减少患者肺炎及败血症的发生,缩短患者的住院时间^[23],但对患者预后及死亡率没有影响^[34]。这可能是因疾病本身的严重程度掩盖了抗生素的效果^[18]。但是,预防性使用抗生素可能增加耐药菌的产生,额外增加医疗费用。但Davies等^[4]研究指出,院外发生心脏骤停入ICU后接受亚低温治疗的患者中,入院后7 d内接受抗生素治疗者的死亡率明显低于未接受抗生素治疗的患者(56.6% vs 75.3%, $P=0.025$)。预防性使用抗生素是否影响患者死亡率及是否有必要,目前尚有分歧。上述研究结果的差异可能与病种及疾病的严重程度有关,尚需进一步证实。

综上所述,亚低温治疗易导致患者发生感染,其发生机制尚未明确,实施条件目前没有统一标准,也缺乏更有效的诊断指标。预防性使用抗生素能否使亚低温治疗的患者获益也存在分歧。因此,尚需进一步进行基础和临床研究,以改进亚低温治疗的条件,最大程度减少亚低温治疗所引起的感染。

参考文献

- [1] OPHELAN K H, MERENDA A, DENNY K G, et al. Therapeutic temperature modulation is associated with pulmonary complications in patients with severe traumatic brain injury [J]. *World J Crit Care Med*, 2015, 4 (4): 296-301.
- [2] 薛 诚. 选择性脑亚低温联合高压氧治疗重型脑外伤颅内血肿的效果[J]. *中国临床医学*, 2015, 22(2):173-175.
- [3] CRUCES P, ERRANZ B, DONOSO A, et al. Mild hypothermia increases pulmonary anti-inflammatory response during protective mechanical ventilation in a piglet model of acute lung injury [J]. *Paediatr Anaesth*, 2013, 23 (11): 1069-1077.
- [4] DAVIES K J, WALTERS J H, KERSLAKE I M, et al. Early antibiotics improve survival following out-of hospital cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2013, 84(5):616-619.
- [5] ENGEL H, BEN HAMOUDA N, PORTMANN K, et al. Serum procalcitonin as a marker of post-cardiac arrest syndrome and long-term neurological recovery, but not of early-onset infections, in comatose post-anoxic patients treated with therapeutic hypothermia [J]. *Resuscitation*, 2013, 84(6):776-781.
- [6] MACLAREN R, GALLAGHER J, SHIN J, et al. Assessment of adverse events and predictors of neurological recovery after therapeutic hypothermia [J]. *Ann*

- Pharmacother, 2014,48(1):17-25.
- [7] DU G, LIU Y, LI J, et al. Hypothermic microenvironment plays a key role in tumor immune subversion [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013,17(2):245-253.
- [8] BOUMA H R, KROESE F G M, KOK J W, et al. Low body temperature governs the decline of circulating lymphocytes during hibernation through sphingosine-1-phosphate[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011,108(5):2052-2057.
- [9] GIBBONS H, SATO T A, DRAGUNOW M. Hypothermia suppresses inducible nitric oxide synthase and stimulates cyclooxygenase-2 in lipopolysaccharide stimulated BV-2 cells [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2003,110(1):63-75.
- [10] ZHENG J H, GAO B T, JIANG Z M, et al. Evaluation of early macrophage activation and NF-kappaB activity in pulmonary injury caused by deep hypothermia circulatory arrest: an experimental study[J]. *Pediatr Cardiol*, 2010,31(2):215-221.
- [11] LIU J, QI Y, ZHENG L, et al. Xinfeng capsule improves pulmonary function in ankylosing spondylitis patients via NF- κ B-iNOS-NO signaling pathway [J]. *J Tradit Chin Med*, 2014,34(6):657-665.
- [12] LIU L, XIE Q, LI X. Mild hypothermia inhibits TLR4 activation and the expression of inflammatory cytokines induced by lipopolysaccharide in BV-2 mice microglia[J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2015,31(11):1479-1482, 1487.
- [13] POLDERMAN K H, PEERDEMAN S M, GIRBES A R. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury[J]. *J Neurosurg*, 2001,94(5):697-705.
- [14] 谢勇琼, 高金姣, 蔡建丽, 等. 重型颅脑损伤患者亚低温治疗时毯面温度与肺炎的关系[J]. *现代临床护理*, 2009,8(2):35-37.
- [15] HELLENKAMP K, ONIMISCHEWSKI S, KRUPPA J, et al. Early pneumonia and timing of antibiotic therapy in patients after nontraumatic out-of-hospital cardiac arrest[J]. *Crit Care*, 2016,20(1):31.
- [16] LAUPLAND K B, ZAHAR J R, ADRIE C, et al. Severe hypothermia increases the risk for intensive care unit-acquired infection[J]. *Clin Infect Dis*, 2012,54(8):1064-1070.
- [17] COMBES A. Early-onset pneumonia after cardiac arrest: an unintended consequence of therapeutic hypothermia? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011,184(9):993-994.
- [18] GAGNON D J, NIELSEN N, FRASER G L, et al. Prophylactic antibiotics are associated with a lower incidence of pneumonia in cardiac arrest survivors treated with targeted temperature management [J]. *Resuscitation*, 2015, 92:154-159.
- [19] GEURTS M, MACLEOD M R, KOLLMAR R, et al. Therapeutic hypothermia and the risk of infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2014,42(2):231-242.
- [20] DREWRY A M, FULLER B M, SKRUPKY L P, et al. The presence of hypothermia within 24 hours of sepsis diagnosis predicts persistent lymphopenia[J]. *Crit Care Med*, 2015,43(6):1165-1169.
- [21] TIRUVOIPATI R, ONG K, GANGOPADHYAY H, et al. Hypothermia predicts mortality in critically ill elderly patients with sepsis[J]. *BMC Geriatr*, 2010,10:70.
- [22] MORAN J L, SOLOMON P J. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit [J]. *Intensive Care Med*, 2004,30(12):2288.
- [23] SEAMON M J, WOBBS J, GAUGHAN J P, et al. The effects of intraoperative hypothermia on surgical site infection; an analysis of 524 trauma laparotomies[J]. *Ann Surg*, 2012,255(4):789-795.
- [24] KIM Y M, YOUN C S, KIM S H, et al. Adverse events associated with poor neurological outcome during targeted temperature management and advanced critical care after out-of-hospital cardiac arrest[J]. *Crit Care*, 2015,19:283.
- [25] POLDERMAN K H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia [J]. *Crit Care Med*, 2009,37(7 Suppl):S186-S202.
- [26] DANKIEWICZ J, NIELSEN N, LINDER A, et al. Infectious complications after out-of-hospital cardiac arrest-A comparison between two target temperatures [J]. *Resuscitation*, 2017,113:70-76.
- [27] ANNBORN M, BRO-JEPPESEN J, NIELSEN N, et al. The association of targeted temperature management at 33 and 36 °C with outcome in patients with moderate shock on admission after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc analysis of the Target Temperature Management trial [J]. *Intensive Care Med*, 2014,40(9):1210-1219.
- [28] 戴翰升, 汪林涛, 徐峰, 等. 重型颅脑损伤亚低温治疗的温度、时机和时程对疗效的影响[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2005,10(1):45-48.
- [29] 章国军, 杜杭根, 殷利春, 等. 亚低温治疗重型颅脑损伤患者体液免疫功能变化的研究[J]. *浙江创伤外科*, 2006,11(6):481-482.
- [30] SANDERS S, BARNETT A, CORREA-VELEZ I, et al. Systematic review of the diagnostic accuracy of C-reactive protein to detect bacterial infection in nonhospitalized infants and children with fever [J]. *J Pediatr*, 2008, 153(4):570-574.
- [31] LEE H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases [J]. *Korean J Intern Med*, 2013,28(3):285-291.
- [32] VINCENT J L, BREALEY D, LIBERT N, et al. Rapid diagnosis of infection in the Critically Ill, a multicenter study of molecular detection in bloodstream infections, pneumonia, and sterile site infections[J]. *Crit Care Med*, 2015,43(11):2283-2291.
- [33] MONGARDON N, PERBET S, LEMIALE V, et al. Infectious complications in out-of-hospital cardiac arrest patients in the therapeutic hypothermia era [J]. *Crit Care Med*, 2011,39(6):1359-1364.
- [34] VALLÉS J, PEREDO R, BURGUEÑO M J, et al. Efficacy of single-dose antibiotic against early-onset pneumonia in comatose patients who are ventilated [J]. *Chest*, 2013,143(5):1219-1225.