

·指南解读·

第三版儿童严重创伤性脑损伤治疗指南 解读

符跃强 游承燕 刘成军 许峰

重庆医科大学附属儿童医院重症医学科 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 儿科学

重庆市重点实验室 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地 400014

通信作者: 许峰, Email: xufeng9899@163.com

Interpretation of guideline for the management of pediatric severe traumatic brain injury (third edition)

Fu Yueqiang, You Chengyan, Liu Chengjun, Xu Feng

Department of Critical Care Medicine, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing 400014, China

Corresponding author: Xu Feng, Email: xufeng9899@163.com

【摘要】 创伤性脑损伤是导致儿童死亡和残疾的重要原因。2019年3月 *Pediatr Crit Care Med* 发表了“儿童严重创伤性脑损伤治疗指南第三版”,该指南从严重创伤性脑损伤患儿的监测、颅内压与脑灌注压治疗阈值、治疗等3方面做出了相关推荐和建议。本文就该指南进行简单解读,以期对临床治疗儿童严重创伤性脑损伤提供相关帮助。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.01.004

创伤已经成为发达国家儿童死亡的首要原因, *Pediatr Crit Care Med* 于2003年和2012年分别发表了第一版和第二版儿童严重创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 治疗指南^[1-2]。2019年3月 *Pediatr Crit Care Med* 发表了“儿童严重创伤性脑损伤治疗指南第三版”^[3],第三版指南在第二版指南的基础上从监测、颅内压与脑灌注压治疗阈值、治疗等3方面进行了更新,以下对第三版指南进行简要解读。

第三版指南以临床研究文献为基础,符合指南纳入临床研究的患儿临床特征为:(1)年龄≤18岁;(2)TBI;(3)格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)<9分。根据研究的质量分级(I级为高质量随机对照研究,II级为中等质量随机对照研究、高质量队列研究或病例对照研究,III级为低质量随机对照研究、中等或低质量的队列研究或病例对照研究、治疗系列和其他非对照设计),第三版指南在推荐等级方面以I、II及III表示,推荐等级依

次递减。第三版指南无I级推荐,仅有3个II级推荐,其余19个均为III级推荐。推荐强度分为强、中等和弱,表示依据推荐内容来源的研究对推荐做出精确评估的程度。令人遗憾的是,除了亚低温治疗的推荐强度为中等外,第三版指南其他的推荐强度均为弱。

在分析文献时,第三版指南设定了对预后有重要影响的3个主要研究终点:(1)为了改善整体预后(死亡率、致残率和功能),(2)为了控制颅内压,(3)为了预防创伤后癫痫。从监测、颅内压与脑灌注压治疗阈值、治疗3个方面,分15个主题做出了22个相关推荐,其中9个推荐为新推荐或对第二版指南中推荐的修改。

一、第三版指南与第二版指南的相同点

(一)监测

1. 颅内压监测:第三版指南建议使用颅内压监测来改善总体预后(III级推荐)。持续升高的颅内压是TBI后导致继发性脑损伤发生的关键因素,通

过监测颅内压和平均动脉压,可以计算脑灌注压。颅内压监测是严重 TBI 治疗的基石。

2. 高级神经监测:第三版指南建议使用脑组织氧分压(brain tissue oxygen, P_{brO_2})监测,并维持 $P_{brO_2} \geq 10$ mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)(Ⅲ级推荐)。 P_{brO_2} 是直接反映脑组织氧合状态的指标,通过放置在脑局部的探头直接测量脑组织的氧分压,其正常范围是 16~40 mmHg, <10 mmHg 则为重度缺氧。 $P_{brO_2} < 10$ mmHg 与不良预后相关^[4]。由于 P_{brO_2} 监测是侵入性操作,目前在我国临床难以普及开展。

3. 中枢神经影像监测:在入院和初次检查 24 h 后常规性重复进行计算机断层扫描(computed tomography, CT)检查以决定是否进行手术干预是非必要的(Ⅲ级推荐)。

对于严重 TBI 患儿,有以下情况通常需要考虑重复进行 CT 检查:无神经系统改善的证据、持续性或进行性增高的颅内高压、无法评估神经系统情况。

(二)治疗阈值

1. 颅内压治疗阈值:为了改善总体预后,建议颅内高压治疗目标阈值为 <20 mmHg (Ⅲ级推荐)。防止颅内压增高是目前重症监护治疗的关键。

2. 脑灌注压治疗阈值:为了改善总体预后,(1)建议治疗时维持最小脑灌注压为 40 mmHg (Ⅲ级推荐)。(2)建议脑灌注压目标为 40~50 mmHg,以保证最低值不低于 40 mmHg (Ⅲ级推荐)。

(三)治疗方法

1. 高渗疗法:为了控制颅内压,建议持续静脉滴注高渗盐水治疗颅内高压。连续静脉滴注 3% 高渗盐水的建议有效剂量范围为 0.1~1.0 ml/(kg·h),使用时可在此范围内调整速度。建议以颅内压 < 20 mmHg 所需的最小剂量维持(Ⅲ级推荐)。

2. 脑脊液引流:为了控制颅内压,建议通过脑室外引流来治疗颅内高压(Ⅲ级推荐)。因为研究证据不足,第三版指南删去了第二版指南中对腰大池引流的推荐。

3. 通气疗法:为了改善整体预后,不建议在受伤后 48 h 内使用预防性过度通气疗法使动脉血 CO_2 分压(partial pressure of carbon dioxide in artery, $PaCO_2$) < 30 mmHg (Ⅲ级推荐)。如果采用过度通气,需同时采用高级神经功能监测来评估脑组织缺血情况(Ⅲ级推荐)。第三版指南强调了过度通气可导致脑组织低灌注或缺血,反而引起继发性脑损伤,所以在特定情况下使用时需要高级神经功能

监测。

4. 巴比妥昏迷疗法:为了控制颅内压,高剂量的巴比妥治疗可在血液动力学稳定、进行了最大限度的药物及手术治疗后仍有难治性颅内高压的患儿中使用(Ⅲ级推荐)。难治性颅内高压定义为颅内压 > 20 mmHg 超过 5 min,且对包括镇静、镇痛、头部抬高、轻度过度通气、轻度低温(36.5℃)、神经肌肉阻滞剂和使用正性肌力支持以获得适龄脑灌注压在内的渐进方案无反应。由于巴比妥昏迷疗法具有高风险,我国极少使用。

5. 去骨瓣减压术:为了控制颅内压,建议使用去骨瓣减压术治疗神经系统病情恶化、脑疝及内科治疗难以控制的颅内高压患儿(Ⅲ级推荐)。由于缺乏明确的操作指征和特定的最佳手术方式,且有较高的并发症发生率,去骨瓣减压术的实施仍具有争议性。

6. 营养:为了改善总体预后,不推荐使用免疫调节性饮食(Ⅱ级推荐)。

二、第三版指南对第二版推荐的修改

(一)监测

对于昏迷患儿,不推荐根据初始(伤后 0~6 h)头颅 CT 正常的检查结果来排除颅内高压的可能性(Ⅲ级推荐)。一项研究显示在 68 例头部 CT 正常的严重 TBI 患儿中,有 9 例因意识障碍无法定位疼痛而放置了颅内压监护仪,结果发现其中 7 例患儿有早期颅内高压^[5],所以并不能单凭病初 CT 正常就除外颅内高压的存在。

(二)治疗方法

1. 高渗疗法:为了控制颅内压,推荐在颅内高压的患儿中静脉推注高渗盐水(3%)。紧急使用推荐有效剂量范围为 2~5 ml/kg,使用时间 > 10~20 min (Ⅱ级推荐)。此项推荐取代了第二版指南中 3% 高渗盐水 6.5~10.0 ml/kg 的紧急使用推荐有效剂量,并明确了给药时间。2016 年发表的一项前瞻性队列研究表明 3% 高渗盐水使用剂量 2~5 ml/kg,使用时间 > 10~20 min 时能降低颅内压,增加脑灌注压,有利于血流动力学稳定^[6]。

为了控制颅内压,第三版指南推荐对于难治性颅内高压患儿,建议单次静脉推注 23.4% 的高渗盐水来治疗,剂量为 0.5 ml/kg,最大剂量为 30 ml (Ⅲ级推荐)。有学者采用 23.4% 的高渗盐水治疗严重 TBI 患儿,高渗盐水治疗后患儿平均颅内压为 10 mmHg,平均每日最高血清钠为 148 mmol/L,平均最高血清氯为 115 mmol/L,在采用此治疗的患儿

中有 74% 的患儿 GCS>3 分,该研究认为 23.4% 的高渗盐水是提高渗透压、减少容量负荷的可行和有效方法^[7]。但我国尚无 23.4 % 的高渗盐水供应。

为了患儿安全,应避免血钠>170 mmol/L 持续 72 h 以上,以免发生血小板减少症和贫血。此外,避免血钠持续>160 mmol/L,以免发生深静脉血栓。尽管甘露醇在严重 TBI 伴有颅内高压的患儿中广泛使用,但因为缺乏证据,第三版指南并未对甘露醇做出相关推荐。第三版指南强调在进行高渗疗法时,需要保证血容量正常,而并非以脱水为治疗目标。

2. 镇痛、镇静和神经肌肉阻滞剂:为了控制颅内高压,推荐使用多种降颅压治疗的同时适当镇痛镇静,但在使用镇痛镇静药物时应避免采用间断推注,以免避免镇痛镇静药导致的血压波动而使脑血流灌注不足(Ⅲ级推荐)。

有研究表明在治疗发作性颅内高压时静脉推注芬太尼和米达唑仑非但不能降低颅内压,反而造成颅内压负荷整体增加^[8]。芬太尼可降低颅内压,但效果不优于高渗盐水和戊巴比妥^[6]。此外,芬太尼有可能降低脑灌注压,不利于脑组织灌注,因此治疗失败率高^[6]。第三版指南删去了第二版指南中对硫喷妥钠的推荐,也不推荐长时间持续静脉滴注丙泊酚。神经肌肉阻滞剂只能用于机械通气患儿,可能通过预防人机对抗或减轻颤抖来降低颅内压。

3. 癫痫预防:为了预防临床和亚临床癫痫,建议使用预防性抗癫痫治疗来降低早期(7 d 内)创伤后癫痫的发生率(Ⅲ级推荐)。

第二版指南推荐预防性使用苯妥英钠治疗可以减少严重 TBI 患儿早期创伤后癫痫的发生率。第三版指南在推荐中移除了“苯妥英钠治疗”,而以“预防性抗癫痫治疗”替代,间接扩大了药物的选择范围。第三版指南增加了关于左乙拉西坦的说明。从现有的小样本研究来看左乙拉西坦预防癫痫的效能似乎低于苯妥英钠^[9-11]。Chung 和 O'Brien^[11]报道在 34 例 TBI 患儿中采用左乙拉西坦预防治疗,最终 6 例患儿发生了临床癫痫。所以目前还没有足够的证据证明左乙拉西坦优于苯妥英钠。

4. 体温控制与低体温:从改善整体预后角度,第三版指南不推荐使用预防性亚低温(32~33 ℃)治疗来改善总体预后(Ⅱ级推荐,推荐强度中等)。但为了控制颅内压,仍建议使用亚低温治疗(32~33 ℃)(Ⅲ级推荐,推荐强度中等)。

第三版指南删除了第二版指南中亚低温治疗

使用方法的Ⅲ级推荐,也删除了关于复温的Ⅱ级推荐,更换为更有针对性的安全推荐:(1)在进行复温时应该采用每 12~24 小时 0.5~1.0 ℃或者更慢的复温速率以避免并发症的发生;(2)如果在低温期间使用苯妥英钠,建议进行监测和剂量调整,以降低药物毒性。

亚低温治疗改善预后的效果不理想,不能改善严重 TBI 患儿的病死率和神经系统功能预后^[12-13]。虽然对控制颅内压的长期效果并不佳,但是亚低温治疗确实能在短时间内降低颅内压^[14]。第三版指南从不同角度对亚低温做出了推荐,因此儿科医师在对待亚低温治疗时应该熟悉循证研究现状,做到心中有数。

5. 营养:为了改善总体预后,建议早期(伤后 72 h 内)开展肠内营养支持来降低病死率和改善预后(Ⅲ级推荐)。对于严重创伤患儿,肠内营养是首选方式,但是对于伴有腹部外伤、存在误吸风险的患儿需给予胃肠外营养。一项回顾性研究表明早期肠内营养或许可以降低病死率和致残率,研究发现当达到完全热量摄入时,可缩短患儿重症监护室住院时间,改善出院时的预后^[15]。

第三版指南删除了第二版指南的关于血糖的Ⅲ级推荐——在缺少结果数据下,TBI 患儿血糖控制的特定方法由主治医师负责。这是因为 2012 年及以后的临床研究发现控制血糖并不能改善危重和外伤患儿的病死率,但却造成严重低血糖发生率的增加^[16-18]。

6. 激素治疗:从改善整体预后角度,第三版指南不推荐使用激素来改善预后或降低颅内压(Ⅲ级推荐)。没有证据支持激素治疗能影响颅内压、脑灌注压,改变对其他降颅压治疗的需求及 6 个月后的 GCS^[19],而且使用激素可能导致感染。此推荐在第二版指南中是Ⅱ级推荐,在新指南降为Ⅲ级推荐。但是此推荐不适用于需要长期类固醇替代治疗、肾上腺抑制和下丘脑-垂体-类固醇轴损伤的患儿。

综上,第三版严重 TBI 儿童治疗指南的发表有助于进一步规范儿童 TBI 治疗。但是目前研究质量级别较低,大多数推荐为Ⅲ级推荐,强度弱。期待高质量临床研究的发表,使儿童 TBI 的治疗不断完善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Adelson PD, Bratton SL, Carney NA, et al. Guidelines for the

- acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. Chapter 19. The role of anti-seizure prophylaxis following severe pediatric traumatic brain injury[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2003, 4(3 Suppl): S72-75.
- [2] Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents--second edition[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2012, 13 Suppl 1:S1-82. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31823f435c.
 - [3] Kochanek PM, Tasker RC, Carney N, et al. Guidelines for the management of pediatric severe traumatic brain injury, third edition: update of the brain trauma foundation guidelines, executive summary[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2019, 20(3): 280-289. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001736.
 - [4] Figaji AA, Zwane E, Thompson C, et al. Brain tissue oxygen tension monitoring in pediatric severe traumatic brain injury. Part 1: relationship with outcome[J]. *Childs Nerv Syst*, 2009, 25(10):1325-1333. DOI: 10.1007/s00381-009-0822-x.
 - [5] Bailey BM, Liesemer K, Statler KD, et al. Monitoring and prediction of intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury: clinical factors and initial head computed tomography[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(1): 263-270. DOI: 10.1097/TA.0b013e31822a9512.
 - [6] Shein SL, Ferguson NM, Kochanek PM, et al. Effectiveness of pharmacological therapies for intracranial hypertension in children with severe traumatic brain injury--results from an automated data collection system time-synched to drug administration[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2016, 17(3):236-245. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000610.
 - [7] Piper BJ, Harrigan PW. Hypertonic saline in paediatric traumatic brain injury: a review of nine years' experience with 23.4% hypertonic saline as standard hyperosmolar therapy[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2015, 43(2):204-210. DOI: 10.1177/0310057X1504300210.
 - [8] Welch TP, Wallendorf MJ, Kharasch ED, et al. Fentanyl and midazolam are ineffective in reducing episodic intracranial hypertension in severe pediatric traumatic brain injury[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(4): 809-818. DOI: 10.1097 / CCM.0000000000001558.
 - [9] Liesemer K, Bratton SL, Zebrock CM, et al. Early post-traumatic seizures in moderate to severe pediatric traumatic brain injury: rates, risk factors, and clinical features [J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28(5): 755-762. DOI: 10.1089 / neu.2010.1518.
 - [10] Lewis RJ, Yee L, Inkelis SH, et al. Clinical predictors of post-traumatic seizures in children with head trauma[J]. *Ann Emerg Med*, 1993, 22(7): 1114-1118. DOI: 10.1016 / s0196-0644(05)80974-6.
 - [11] Chung MG, O'Brien NF. Prevalence of early posttraumatic seizures in children with moderate to severe traumatic brain injury despite levetiracetam prophylaxis[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2016, 17(2): 150-156. DOI: 10.1097 / PCC.0000000000000588.
 - [12] Adelson PD, Wisniewski SR, Beca J, et al. Comparison of hypothermia and normothermia after severe traumatic brain injury in children (Cool Kids): a phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(6): 546-553. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70077-2.
 - [13] Beca J, McSharry B, Erickson S, et al. Hypothermia for traumatic brain injury in children-a phase II randomized controlled trial[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(7):1458-1466. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000947.
 - [14] Adelson PD, Ragheb J, Kanev P, et al. Phase II clinical trial of moderate hypothermia after severe traumatic brain injury in children[J]. *Neurosurgery*, 2005, 56(4):740-754. DOI: 10.1227/01.neu.0000156471.50726.26.
 - [15] Malakouti A, Sookplung P, Siriussawakul A, et al. Nutrition support and deficiencies in children with severe traumatic brain injury[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2012, 13(1): e18-24. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31820aba1f.
 - [16] Agus MS, Wypij D, Hirshberg EL, et al. Tight glycemic control in critically ill children[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(8): 729-741. DOI: 10.1056/NEJMoa1612348.
 - [17] Macrae D, Grieve R, Allen E, et al. A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(2):107-118. DOI: 10.1056/NEJMoa1302564.
 - [18] Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(12): 3251-3276. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182653269.
 - [19] Fanconi S, Klöti J, Meuli M, et al. Dexamethasone therapy and endogenous cortisol production in severe pediatric head injury [J]. *Intensive Care Med*, 1988, 14(2):163-166. DOI: 10.1007 / bf00257471.

(收稿日期:2019-05-02)

(本文编辑:孙艺倩)

·编辑部公告·

谨防非法网站冒用本刊名义进行征稿、收费的声明

近期一些网站冒用中华儿科杂志名义征稿,或通过发送“录用通知”收取作者版面费。已有多位作者上当受骗。为维护广大读者和作者的权益及杂志声誉,本刊特别声明。

本刊不收取审稿费,关于退修、录用、缴费等事宜均请

务必通过中华医学会远程稿件管理系统(可通过中华医学
会网站首页: <http://www.cma.org.cn> 或本刊网站: <http://www.cmaped.org.cn> 进入)进行查询。

本刊联系电话:010-51322412。