

快速同步肾上腺素递增剂量方程与氨茶碱 7 mg/kg 联合在心肺复苏中的应用价值研究

时启标 张福香 王桂娥 姜凤珍 徐由锁 黄霞

【摘要】 目的 探讨肾上腺素递增剂量方程 $G = (K + 2^{n-1})\text{mg}/3 \text{ min}$ ($K = 1, 2, n = 1, 2, \dots, 5, G \leq 0.2 \text{ mg/kg}$) 与氨茶碱快速同步联合在心肺复苏(CPR)中的应用效果及临床价值。方法 将 376 例心搏骤停患者随机分成 3 组。采用肘静脉通道分别静脉推注(静推)给药:①对照组(130 例):首次静推肾上腺素 1 mg, 若无效则每隔 3 min 重复首次剂量。②方程中首剂量 $K = 1 \text{ mg}$ 为方程 1 组(122 例); $K = 2 \text{ mg}$ 为方程 2 组(124 例)。方程 1 组首次静推肾上腺素 1 mg 和氨茶碱 7 mg/kg, 若无效则每隔 3 min 按方程计算出的肾上腺素递增剂量以 2、3、……17 mg 和氨茶碱 7 mg/kg 快速同步静推 1 次; 方程 2 组首次静推肾上腺素 2 mg 和氨茶碱 7 mg/kg, 若无效则每 3 min 按方程计算出的肾上腺素递增剂量以 3、4、……18 mg 和氨茶碱 7 mg/kg 快速同步静推 1 次。当肾上腺素递增剂量超过 0.2 mg/kg 时则停药。监测各组心电图、平均动脉压(MAP)、心率(HR)、自主循环恢复(+ROSC)的时间, 并进行复苏效果评价。结果 ①方程 2 组和方程 1 组 +ROSC 率(91.13%, 88.52%)、24 h 存活率(85.48%, 67.21%)、出院存活率(49.19%, 31.15%)、存活出院者格拉斯哥昏迷评分[GCS, (13.12±1.27)分, (12.28±1.32)分]均较对照组[26.92%, 25.39%, 12.31%, (9.08±1.13)分]显著升高(P 均 < 0.01), CPR 开始用药至 +ROSC 时间[(8.93±3.27)min, (8.25±5.25)min]较对照组[(39.25±9.75)min]显著缩短(P 均 < 0.01)。②方程 2 组和方程 1 组从 CPR 开始至 +ROSC 所用肾上腺素量较对照组明显减少[(11.75±3.25)mg, (13.85±5.15)mg 比 (24.65±4.35)mg, P 均 < 0.05], 两组达到 +ROSC 所需静推肾上腺素次数也较对照组显著减少[(3.45±0.55)次, (3.85±0.75)次比 (18.25±0.75)次, P 均 < 0.01]。结论 采用肾上腺素递增剂量方程和氨茶碱 7 mg/kg 快速同步联合应用, 在 CPR 流程中能显著提高 +ROSC 率和存活率, 显著缩短 ROSC 时间, 明显改善神经功能, 提高复苏时的效应。

【关键词】 心肺复苏; 肾上腺素; 递增剂量; 方程; 氨茶碱

Study on the value of the formula of rapid synchronous stepwise increase in dosage of epinephrine combined with aminophylline (7 mg/kg) in cardiopulmonary resuscitation SHI Qi-biao, ZHANG Fu-xiang, WANG Gui-e, JIANG Feng-zhen, XU You-suo, HUANG Xia. Emergency Centre of Hu Xi Affiliated Hospital of Jining Medical College, Shanxian 274300, Shandong, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of application and clinical value of use of epinephrine in graduate increased dosage according to the equation $G = (K + 2^{n-1})\text{mg}/3 \text{ minutes}$ ($K = 1, 2, n = 1, 2, \dots, 5, G \leq 0.2 \text{ mg/kg}$) combined with aminophylline in cardiopulmonary resuscitation (CPR). **Methods** Three hundred and seventy-six patients with sudden cardiac arrest (CA) were randomly divided into 3 groups. Epinephrine and aminophylline were given through cubital vein with following methods: ① Control: ($n = 130$). 1 mg of adrenaline was given as the first treatment. Repeat the same every 3 minutes if there was no effect. ② In one hundred and thirty cases, the first dose of epinephrine was $K = 1 \text{ mg}$ ($n = 122$), $K = 2 \text{ mg}$ ($n = 124$). In $K = 1 \text{ mg}$ group, epinephrine 1 mg and aminophylline 7 mg/kg were given as the first dose. If it was not effective, increasing dosage of epinephrine in order of 2, 3, ……17 mg and aminophylline 7 mg/kg was given intravenously successively every 3 minutes ($K = 1, 2, n = 1, 2, \dots, 5$). In group 2 (group equation 2), epinephrine 2 mg and aminophylline 7 mg/kg were given rapidly intravenously. If not effective, the drugs were repeated according to the equation intravenously every 3 minutes. When the dose of epinephrine exceeded 0.2 mg/kg, it should be stopped. Electrocardiogram, mean arterial pressure (MAP), the heart rate (HR), and the time of recovery of spontaneous circulation (+ROSC) were monitored, and they were evaluated for the effectiveness of resuscitation. **Results** ① +ROSC rate (91.13%, 88.52%), the 24-hour survival rate (85.48%, 67.21%), the survival rate (49.19%, 31.15%), and the Glasgow coma scores [(13.12±1.27) scores, (12.28±1.32) scores] were all significantly elevated in groups in which patients received the modified regime compared with the control group [26.92%, 25.39%, 12.31% and (9.08±1.13) scores, all $P < 0.01$]. The average time for +ROSC in the equation 2 and 1 groups was (8.93±3.27) minutes and (8.25±5.25) minutes, respectively, and they were significantly shorter than those of the control group [(39.25±9.75) minutes, both $P < 0.01$]. ② The average dose of the epinephrine was much reduced in achieving +ROSC in two groups with modified regimes as compared with control group [(11.75±3.25) mg and (13.85±5.15) mg, respectively vs. (24.65±4.35) mg, both $P < 0.05$], and the number of using application epinephrine via intravenous from the CPR initial stage to +ROSC in the equation 2 and 1 groups was much significantly decreased compared with the control group [(3.45±0.55) times and

(3.85±0.75) times vs. (18.25±0.75) times, both $P<0.01$]. **Conclusion** The newly formed regime has better effects in increasing significantly the success rate of cardiac-resuscitation, the survival rate, and it also shortens the time for successful recovery of spontaneous circulation. It can improve the recovery of brain and nervous system function.

【Key words】 cardiopulmonary resuscitation; epinephrine; graduate increased dosage; equation $G=(K+2^{n-1})\text{ mg}/3\text{ min}(K=1, 2, n=1, 2\cdots\cdots 5, G\leq 0.2\text{ mg}/\text{kg})$; aminophylline

肾上腺素至今仍是心肺复苏(CPR)中的首选一线药物,虽然大剂量肾上腺素可提高自主循环恢复(+ROSC)率,但可增加心肌氧耗,过大剂量还会导致心肌抑制和乳酸中毒,形成“石头心”,增加复苏后的病死率。因此,联合应用其他肾上腺素能缩血管药物或血管舒张剂抑制剂以减少肾上腺素的用量,从而减少其毒副作用,并提供更为理想的血流动力学效果,是CPR治疗的新途径^[1]。国外研究发现,心搏骤停后机体组织释放大量的腺苷,使停搏的心脏难以复跳,氨茶碱能竞争性抑制腺苷A1受体,可提高心搏骤停的复苏成功率^[2],国内动物实验显示:复苏早期应用氨茶碱除了提高复苏成功率外,还能改善心脏功能,减少对心肌细胞超微结构的破坏,可作为肾上腺素的增补剂^[3]。近年来也报道了在临床使用肾上腺素无效的情况下,采用氨茶碱进行CPR,能显著提高CPR成功率^[4]。我们曾对氨茶碱与肾上腺素联合应用于小儿CPR中进行研究,取得了明显效果^[5],在此基础上,我们于2000年10月—2006年6月对376例8~94岁心搏骤停患者试用快速同步肾上腺素递增剂量与氨茶碱联合方法进行抢救,取得理想的效果,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择:心搏骤停发生20 min内,除外创伤、孕妇及<8周岁的小儿和处于疾病终末期所致心搏骤停的患者。患者均在急诊室、急救中心抢救室、病房发生CA,并经心电图或心电监护证实。376例患者按随机原则分为3组:标准剂量肾上腺素组(对照组,130例);递增剂量方程中 $K=1\text{ mg}$ 肾上腺素与氨茶碱联用1组(方程1组,122例); $K=2\text{ mg}$ 肾上腺素与氨茶碱联用2组(方程2组,124例)。3组患者基本情况(表1)比较差异无统计学意义(P 均>0.05),有可比性。

1.2 抢救方法:发生心室纤颤(室颤)者首先给予直流电除颤,无效者则按《国际CPR和心血管急救

ECC2000指南》正规技术抢救。所有患者快速建立肘静脉通道并持续心电、血压监测。

对照组肾上腺素用量按指南推荐的首次1 mg静脉推注(静推),若无效则每隔3 min重复首次剂量。方程1组采用首次静推肾上腺素1 mg、氨茶碱7 mg/kg,若无效则按方程 $G=(K+2^{n-1})\text{ mg}/3\text{ min}(K=1, 2, n=1, 2\cdots\cdots 5, G\leq 0.2\text{ mg}/\text{kg})$ ^[6]计算出来的剂量,每隔3 min快速静推肾上腺素2、3……17 mg,同时采用氨茶碱7 mg/kg与之同步静推。方程2组采用肾上腺素首次2 mg静推,若无效则按方程计算出来的剂量每隔3 min快速静推肾上腺素剂量3、4……18 mg,同时采用氨茶碱7 mg/kg与之同步快速静推。均经肘静脉通道给药,并将药物用生理盐水稀释到10 ml后给予。CPR终止标准:用药至+ROSC或CPR持续时间达60 min,而自主循环仍未恢复(-ROSC)^[5-7]。另外,如果肾上腺素递增剂量超过0.2 mg/kg则停用肾上腺素药物。

1.3 ROSC判定标准:凡使用氨茶碱和肾上腺素后CPR出现规则自主心律,且血压 $\geq 12.0/8.0\text{ kPa}$ 、维持时间 $\geq 30\text{ min}$ 者,均判定为+ROSC;反之,则判定为-ROSC。

1.4 24 h或出院存活标准:ROSC正常(用或不用血管活性药物),有或无自主呼吸、存活时间 $\geq 24\text{ h}$ 为24 h存活;自主心律、自主呼吸和意识均恢复至CA前水平为出院存活标准。

1.5 统计学处理:用SPSS 13.0统计软件,数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用 t 检验,率的比较用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 +ROSC患者疗效比较(表1):方程1组、方程2组+ROSC率、24 h存活率、出院存活率及存活者格拉斯哥昏迷评分(GCS)均显著高于对照组,且+ROSC时间较对照组明显缩短(P 均<0.01)。方程2组+ROSC率、24 h存活率及出院存活率均高于方程1组(P 均<0.01)。

2.2 +ROSC患者平均动脉压(MAP)和心率(HR)的变化(表2):方程1组、方程2组ROSC后5 min起MAP、HR均显著高于对照组,且持续至ROSC

作者单位:274300 山东单县,山东省济宁医学院附属湖西医院急救中心(原山东省单县中心医院)

作者简介:时启标(1967-),男(汉族),山东省人,副教授,副主任医师,中华医学会菏泽市急诊医学分会委员。

表 1 3 组患者基础情况及心搏骤停后 +ROSC 患者疗效比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	绝对停搏时间 ($\bar{x}\pm s$,min)	CPR 开始至用药 时间($\bar{x}\pm s$,min)	+ROSC 者 【例(%)】	CPR 开始用药至 +ROSC 时间($\bar{x}\pm s$,min)	存活 24 h 者 (例(%))	出院存活者 (例(%))	存活出院者 GCS 评分($\bar{x}\pm s$,分)
		男	女								
对照组	130	68	62	49.0±19.5	8.32±5.63	1.27±0.79	35(26.92)	39.25±9.75	33(25.39)	16(12.31)	9.08±1.13
方程 1 组	122	60	62	48.8±19.7	8.98±5.12	1.23±0.73	108(88.52) ^b	8.25±5.25 ^b	82(67.21) ^b	38(31.15) ^b	12.28±1.32 ^b
方程 2 组	124	62	62	48.9±19.3	8.99±5.15	1.37±0.72	113(91.13) ^{bc}	8.93±3.27 ^b	106(85.48) ^{bc}	61(49.19) ^{bc}	13.12±1.27 ^b

注:与对照组比较,^b $P<0.01$;与方程 1 组比较,^c $P<0.01$

表 2 3 组 +ROSC 患者 MAP 及 HR 变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MAP(kPa)				HR(次/min)			
		5 min	15 min	30 min	60 min	5 min	15 min	30 min	60 min
对照组	35	8.98±0.34	8.94±0.28	8.23±0.28	8.02±0.29	108±11	105±11	104±10	101±11
方程 1 组	108	14.27±0.16 ^b	14.10±0.13 ^b	12.87±0.26 ^a	11.17±0.18 ^a	138±14 ^b	135±13 ^b	128±12 ^a	125±12 ^a
方程 2 组	113	15.68±0.24 ^b	15.17±0.23 ^b	13.18±0.34 ^a	12.19±0.18 ^a	159±15 ^b	148±12 ^b	139±13 ^b	128±11 ^b

注:与对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$

表 3 3 组心搏骤停患者 CPR 开始用药至 +ROSC 所用肾上腺素和氨茶碱用量及所需次数比较

组别	例数	肾上腺素用量		肾上腺素使用次数		氨茶碱用量及次数	
		范围(mg)	平均用量($\bar{x}\pm s$,mg)	范围(次)	平均次数($\bar{x}\pm s$,次)	平均次数($\bar{x}\pm s$,次)	平均用量($\bar{x}\pm s$,g)
对照组	35	1~29	24.65±4.35	1~20	18.25±0.75		
方程 1 组	108	1~20	13.85±5.15 ^a	1~5	3.85±0.75 ^b	3.45±0.55	1.45±0.55
方程 2 组	113	1~15	11.75±3.25 ^a	1~4	3.45±0.55 ^b	3.85±0.75	1.65±0.35

注:与对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;空白为无此项

后 60 min ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。而方程 1 组与方程 2 组 ROSC 后不同时间点比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。

2.3 +ROSC 患者的用药情况比较(表 3):方程 1 组、方程 2 组肾上腺素用量和次数均明显少于对照组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。方程 1 组、方程 2 组肾上腺素和氨茶碱用量及使用次数间比较差异均无统计学意义 (P 均 >0.05)。

3 讨论

肾上腺素属于超快速消除类药,其药物半衰期极短,约为 3~5 min,而静脉用药使肾上腺素达到峰值浓度的时间为(118±23)s,要想使肾上腺素达到平衡浓度坎水平,需间隔 2~3 min,反复追加肾上腺素,要想达到复苏成功,心须在快速 CPR 的同时增加肾上腺素剂量;而过大剂量肾上腺素虽然能提高 CPR 成功率,但对脑复苏不利^[7-8]。因此,国际上开始探索新的药物以求替代肾上腺素,虽国内外也报道过血管加压素能克服部分肾上腺素的缺点,但最近对 5 项、共 1 519 例心搏骤停患者的随机临床试验荟萃分析却表明,血管加压素并不优于肾上腺素,故仍不可能完全代替肾上腺素功能^[9]。

国内研究发现,内源性腺苷在缺血引起的缓慢性心搏骤停中起重要作用。内源性腺苷的作用至少

有 A1、A2a 及 A3 受体参与,A1 受体主要存在于心肌细胞,A2a、A3 受体存在于内皮细胞和血管平滑肌等组织,腺苷 A1 受体激活使心率减慢(如负性变时效应),减慢和阻滞房室传导(负性变传导效应),拮抗肾上腺素能激活剂对心脏的刺激效应(变力性和抗肾上腺能效应)。腺苷在正常生理状态下保护心脏免受缺血损伤,但在缺血或低氧环境中,内源性腺苷释放增多,可引起缓慢性心搏骤停。腺苷的生理作用可被甲基黄嘌呤完全抑制,而氨茶碱则为非特异性竞争性腺苷抑制剂,且在血管内主要作为选择性 A1 受体拮抗剂而不影响腺苷含量。间接促进 A2a 和 A3 受体增加心肌氧供,减少自由基产生,抑制中性粒细胞、阻止血小板聚集和抑制内皮细胞激活作用,减少了再灌注损伤,发挥心肌保护作用^[10]。氨茶碱尚能促进内源性肾上腺素与去甲肾上腺素的释放,抑制 K⁺ 外流,促进 Ca²⁺ 内流,解除支气管痉挛,畅通气道而改善供氧。同时,氨茶碱一方面作为碱性物质可以改善心搏骤停后组织酸中毒;另一方面同时降低由腺苷介导的除颤阈值,在除颤前早期用氨茶碱与肾上腺素联合进行 CPR,可以清除有害代谢因子,并有利于缺血组织氧供^[2-3,11-12]。

虽然国际上肾上腺素用量从标准剂量演化到大剂量后又回到 2005 年国际复苏指南的用量 0.01~

0.02 mg/kg(最大剂量≤0.2 mg/kg),但复苏成功率仍然很低。为此,我们从1997年起根据肾上腺素量-效关系曲线、药代动力学有关方程,结合我们临床实践和国内外临床资料,自行设计出肾上腺素递增剂量方程用于CPR,取得明显效果^[6]。本资料显示,方程2组和方程1组的+ROSC率、24 h存活率、出院存活率均显著高于对照组,存活出院者的GCS评分也显著高于对照组;但方程2组及方程1组+ROSC时间明显比对照组缩短。方程2组+ROSC率、24 h存活率及出院存活率均显著高于方程1组;方程2组和方程1组CPR开始用药至+ROSC所用肾上腺素量较对照组明显减少,而两个方程组间却无明显差异。由此表明,快速同步用肾上腺素递增剂量方程与氨茶碱7 mg/kg联合抢救心搏骤停,能提高+ROSC率,缩短+ROSC时间,改善患者的神经预后,提高存活率。另一方面,减少肾上腺素的首剂用量,可相对减少大剂量肾上腺素所带来的副作用,克服如对心肌损害及对大脑复苏的不利影响,提高存活率。

在ROSC后的最初15 min内,两个方程组的MAP均显著高于对照组,其升压效应持续到ROSC后60 min,表明氨茶碱和肾上腺素联用可产生比标准剂量更高、更持久的动脉血压、冠状动脉灌注压和生命器官血流灌注,这对防止再灌注损伤、改善各脏器代谢和生理功能、提高患者的生命链复苏完整性和生存质量具有重要价值。同时,本研究还观察到,两个方程组的HR均显著高于对照组,虽方程1组与2组的HR差异无统计学意义,但方程2组的HR更高,表明氨茶碱能随使用剂量增加而提升HR,而肾上腺素不再提升HR。另外,本组资料还显示,两个方程组CPR开始用药至+ROSC静推肾上腺素的平均次数较对照组显著减少,尤其方程2组更为明显。因此方程组的心肺脑复苏效率得到了明显提

高,使存活率上升。需要明确的是,无论采用何种方法,胸外心脏按压是CPR成功的关键。而我们采用的早期快速同步应用氨茶碱和肾上腺素快速静推方法对心搏骤停复苏成功起到了很好的保障作用。

参考文献

- [1] Menegazzi J J, Seaberg D C, Yealy D M, et al. Combination pharmacotherapy with delayed countershock vs standard advanced cardiac life support after prolonged ventricular fibrillation[J]. Prehosp Emerg Care, 2000, 4(1): 31-37.
- [2] Mader T J, Bertolet B, Ornato J P, et al. Aminophylline in the treatment of atropine-resistant bradycardia[J]. Resuscitation, 2000, 47(2): 105-112.
- [3] 邢秀荣, 秦俭, 李春盛, 等. 复苏早期应用氨茶碱对心肌超微结构的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2005, 14(5): 368-372.
- [4] 史继学, 周明顺, 孔繁亭, 等. 氨茶碱静脉注射抢救应用肾上腺素无效的心搏骤停52例疗效观察[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(11): 690.
- [5] 石玉梅, 李秀云, 时启标. 氨茶碱与肾上腺素联合在小儿心肺复苏中的应用价值研究[J]. 中国医师进修杂志, 2006, 29(1): 43-47.
- [6] 时启标, 徐出锁, 闫晓勇, 等. 肾上腺素递增剂量方程在心肺复苏中的应用价值[J]. 中国急救医学, 2002, 22(11): 640-642.
- [7] 时启标. 心肺复苏的最新进展[M]//时启标, 张子彬. 现代临床整体序贯急诊救治学. 北京: 军事医学科学出版社, 2001: 72-77.
- [8] 李春盛, 杨铁成, 译. 2005美国心脏学会心肺复苏与心血管急救指南(续完)[J]. 中华急诊医学杂志, 2006, 15(4): 370-373.
- [9] Skrifvars M B, Kuisma M, Boyd J, et al. The use of undiluted amiodarone in the management of out-of-hospital cardiac arrest[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2004, 48(5): 582-587.
- [10] Mader T J, Smithline H A, Durkin L, et al. A randomized controlled trial of intravenous aminophylline for atropine-resistant out-of-hospital asystolic cardiac arrest [J]. Acad Emerg Med, 2003, 10(3): 192-197.
- [11] 孟庆义, 马勇, 钱远宇, 等. 氨茶碱和肾上腺素对大鼠心脏停搏的作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2005, 14(6): 482-484.
- [12] Vilke G M, Chan T C, Dunford J V, et al. The three-phase model of cardiac arrest as applied to ventricular fibrillation in a large, urban emergency medical services system[J]. Resuscitation, 2005, 64(3): 341-346.

(收稿日期: 2007-08-10 修回日期: 2008-03-20)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

心脏外科术后并发症与红细胞储存时间的关系

库存红细胞随着其储存时间的延长将逐渐发生结构和功能的改变。美国研究人员认为,心脏外科术后并发症及术后病死率与术中输注了库存时间>14 d的红细胞有关,并对1998年6月-2006年1月行冠脉旁路移植术和(或)心瓣膜手术并输注红细胞的患者进行了研究。其中2 872例患者输注的红细胞储存时间≤14 d(新鲜血8 802 U), 3 130例患者输注的红细胞储存时间≥14 d(陈旧血10 782 U),用多变量对数回归对结果进行统计学处理,用Kaplan-Meier法和Blackstone's分解法评估病死率。新鲜血和陈旧血库存平均时间分别为11 d和20 d。输注陈旧血的患者发生院内死亡(2.8%比1.7%, P=0.004)、插管>72 h(9.7%比5.6%, P<0.001)、肾功能衰竭(2.7%比1.6%, P=0.003)、脓毒症或脓毒性休克(4.0%比2.8%, P=0.01)的几率大,并且并发症发生率高(25.9%比22.4%, P=0.001)。输注新鲜血患者1年后病死率明显降低(7.4%比11.0%, P<0.001)。表明心脏外科手术中输注库存时间>14 d的红细胞将导致术后并发症明显增加。

包呈梅, 编译自[N Engl J Med], 2008, 358(12): 1229-1239; 胡森, 审校