

自主循环恢复后轻度低温对心室纤颤兔心功能和心肌结构的影响

李银平 秦俭 范振兴 江利 陈文强 胡春林 赵妍

【摘要】 目的 观察轻度低温干预对心室纤颤(室颤)兔自主循环恢复(ROSC)后心脏功能、心肌结构和 48 h 存活率的影响。方法 将新西兰兔按随机数字表法分为 4 组,采用心外膜电刺激致颤 4 min 行心肺复苏(CPR)复制动物 CPR 模型,ROSC 后即分别给予常温[(39.0±0.5)℃, n=10]和低温[(33.5±0.5)℃, n=10]处理;同时设常温(n=8)和低温(n=8)对照。各组均监测 4 h 血流动力学指标,观察 48 h 存活情况;取心肌组织进行病理学观察,检测细胞凋亡[原位末端缺刻标记法(TUNEL)];测定左室心尖组织 ATP、ADP、AMP 含量[高效液相色谱(HPLC)法],并计算心肌能荷(EC)。结果 ①血流动力学:低温对照组和常温对照组比较,心率(HR)、左室压力下降最大速率(-dp/dt max)在基线后各时间段均有下降;左室压力上升最大速率(+dp/dt max)和平均动脉压(MAP)在 0.5 h 有显著差异,而在其他时段均无差异;左室舒张期末压(LVEDP)、左室收缩期末压(LVESP)和股动脉收缩压(SBP)、舒张压(DBP)在各时间段均无显著差异。②复苏后低温组与复苏后常温组比较,HR(次/min)和 -dp/dt max(mm Hg/s)在 ROSC 后 0.5、1、2、3、4 h 均有下降(HR:216.5±33.3 比 292.9±38.4,218.2±28.0 比 294.3±37.0,227.5±25.4 比 291.4±25.3,232.4±27.4 比 278.1±30.8,230.6±22.0 比 285.1±38.2;-dp/dt max:1 847.1±241.2 比 2 383.3±470.9,1 860.7±167.8 比 2 154.6±319.5,1 822.3±389.7 比 2 239.7±379.0,1 950.6±412.9 比 2 229.6±392.4,1 875.7±555.6 比 2 396.7±420.1,均 P<0.05);LVEDP、+dp/dt max、LVESP、股动脉血压(SBP、DBP、MAP)在 ROSC 后各时间点均无显著差异。③复苏后低温组 48 h 心肌组织形态损害较复苏后常温组轻。④复苏后低温组心肌细胞凋亡指数(AI)低于复苏后常温组(26.39%比 42.02%,P<0.05)。⑤能量检测:复苏后低温组 ATP 含量(μmol/g)高于复苏后常温组(0.97±0.26 比 0.65±0.16,P<0.05)。复苏后常温组 EC 明显低于常温对照组和低温对照组[(0.33±0.13)%比(0.52±0.12)%、(0.55±0.06)%],均 P<0.05,而复苏后低温组 EC[(0.41±0.12)%]与两对照组无显著差异。⑥复苏后低温组 48 h 存活率高于复苏后常温组(100%比 60%,P=0.043)。结论 室颤兔 ROSC 后存在心肌结构损害和心功能下降;轻度低温干预可降低 48 h 死亡率,其保护机制可能与抑制复苏后心肌细胞进一步的损害和凋亡有关;轻度低温对心功能无明显直接抑制,也不引起血流动力学恶化。

【关键词】 心室纤颤; 自主循环恢复; 低温; 心功能不全; 死亡率

The effects of mild hypothermia on cardiac function and myocardial structure in a rabbits model of ventricular fibrillation after restoration of spontaneous circulation LI Yin-ping*, QIN Jian, FAN Zhen-xing, JIANG Li, CHEN Wen-qiang, HU Chun-lin, ZHAO Yan. * Emergency Department, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China
Corresponding author: QIN Jian, Email: jqin6@163.com

【Abstract】 **Objective** To examine the impact of mild hypothermia on cardiac function, myocardial tissue integrity, and 48 hours mortality in a rabbits model of ventricular fibrillation after restoration of spontaneous circulation (ROSC). **Methods** The rabbits were randomly divided into four groups; normothermic post ROSC (NTPR, n=10), mild hypothermia post ROSC (HTPR, n=10), normothermic control (NTC, n=8) and mild hypothermia control (HTC, n=8). Ventricular fibrillation was induced by trans-epicardium electric-shock with alternating current in all the animals and ROSC was achieved through administration of adrenaline (i. v.) and artificial ventilation in group NTPR and HTPR. The body temperature of the animals was kept either at (39.0±0.5)℃ (NTPR and NTC) or (33.5±0.5)℃ (HTPR and HTC) for 4 hours after surgery for hemodynamic index data collection 0.5, 1, 2, 3 and 4 hours after surgery, 48 hours later, the mortality in the animals was recorded, and myocardial tissue samples were collected from survived animals for morphological examination by light and electric microscopy and analysis of apoptosis by terminal-deoxynucleotidyl transferase mediated nick end labeling (TUNEL) staining. The content of ATP, ADP and AMP in the tissue samples was measured by high performance liquid chromatography (HPLC) for the calculation of energy charges (EC). **Results** ① Hemodynamic indexes; as compared to the NTC group, HTC group exhibited significantly lower levels of heart rate (HR) and -dp/dt max in all the time points. No significant difference between the two groups in the levels of +dp/dt max and mean artery pressure (MAP) was found in all the time points but 0.5 hour. There was no significant difference in the levels of left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP), left ventricular end-systolic pressure (LVESP), and femoral

artery blood pressure between the two groups. ② In comparison with NTPR group, HTPR group exhibited significantly (all $P < 0.05$) lower levels of HR (bpm) and $-dp/dt$ max in all time points (ROSC 0.5, 1, 2, 3, 4 hours; HR 216.5 ± 33.3 vs. 292.9 ± 38.4 , 218.2 ± 28.0 vs. 294.3 ± 37.0 , 227.5 ± 25.4 vs. 291.4 ± 25.3 , 232.4 ± 27.4 vs. 278.1 ± 30.8 , 230.6 ± 22.0 vs. 285.1 ± 38.2 ; $-dp/dt$ max $1\ 847.1 \pm 241.2$ vs. $2\ 383.3 \pm 470.9$, $1\ 860.7 \pm 167.8$ vs. $2\ 154.6 \pm 319.5$, $1\ 822.3 \pm 389.7$ vs. $2\ 239.7 \pm 379.0$, $1\ 950.6 \pm 412.9$ vs. $2\ 229.6 \pm 392.4$, $1\ 875.7 \pm 555.6$ vs. $2\ 396.7 \pm 420.1$). There was no significant difference between the two groups in the levels of LVEDP, $+dp/dt$ max, LVESP, and femoral artery blood pressure. ③ Optical and electron microscopy revealed myocardium injury in samples from animals underwent ROSC. However, in comparison with the NTPR group, samples from HTPR group exhibited less damage to the myocardium structure. ④ Apoptosis index (AI) of myocardium was significantly ($P < 0.05$) higher in NTPR group (42.02%) than in HTPR group (26.39%). ⑤ Tests of myocardial energy; ATP level ($\mu\text{mol/g}$) in HTPR was significantly ($P < 0.05$) higher than NTPR (0.97 ± 0.26 vs. 0.65 ± 0.16). EC in NTPR was significant lower than it in two control groups [(0.33 ± 0.13)% vs. (0.52 ± 0.12)%, (0.55 ± 0.06)%, both $P < 0.05$], whereas no such difference was found between HTPR [(0.41 ± 0.12)%] and two control groups. ⑥ 48 hours survival rate in HTPR group was significantly higher ($P = 0.043$) as compared to NTPR group (100% vs. 60%). **Conclusions** Myocardial dysfunction and myocardium tissue injury both develop in post-resuscitation rabbits with ventricular fibrillation. In these animals, reducing body temperature to the level of mild hypothermia after ROSC may improve the 48 hours survival rate, probably via mechanisms that suppress myocardial cell apoptosis. In our study, such intervention produced no obvious negative impact neither on the cardiac function nor hemodynamics.

【Key words】 Ventricular fibrillation; Restoration of spontaneous circulation; Hypothermia; Myocardial dysfunction; Mortality

心搏骤停患者经有效心肺复苏(CPR)后自主循环恢复(ROSC),但仍有 30%~50%在复苏后 24~72 h 死亡,复苏后心力衰竭是最重要的早期死因之一^[1-2]。设法保护心肌组织,减轻心肌损伤,从而改善心脏功能,提高复苏后自主循环的稳定性及患者的存活率,是一项重要课题。动物实验和临床研究证实轻度低温治疗是改善 CPR 长期预后的有效措施^[3-6],以往研究注重于低温对 ROSC 后神经系统的保护^[7-8],对心脏的影响及机制研究相对较少。低温本身对心肌收缩力影响的结果也不一致;Boddicker 等^[9]认为轻中度低温可降低心排血量(CO)和冠状动脉(冠脉)灌注压(CPP);Abendschein 等^[10]认为轻中度低温对 CO 和左室舒张期末压(LVEDP)无影响。临床上低温可分为轻度低温(33~35 °C)、中度低温(28~32 °C)、深度低温(17~27 °C)、超深度低温(≤ 16 °C)^[11],但对不同物种低温模型的建立还没有统一的标准。新西兰兔正常体温在 38~41 °C^[12-13],本研究中采用 33~34 °C 作为治疗性轻度低温,观察 ROSC 后轻度低温干预对心室纤颤(室颤)兔心脏功能和心肌结构的影响,及能否改善

CPR 后 ROSC 的 48 h 存活率。

1 材料与方法

1.1 实验动物和分组:健康雄性新西兰兔 44 只,由北京开源兔业养殖场提供,合格证号:SCXK(京)2006-0005,体重 2.2~3.0 kg。心外膜电刺激致颤法制备兔 CPR 模型^[14]。采用随机数字表法将动物分为 4 组:复苏后常温组[(39.0 ± 0.5) °C, $n = 14$],复苏后低温组[(33.5 ± 0.5) °C, $n = 14$],常温对照组[(39.0 ± 0.5) °C, $n = 8$],低温对照组[(33.5 ± 0.5) °C, $n = 8$]。实验过程中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.2 模型制备和处理:3%戊巴比妥(30 mg/kg)耳缘静脉麻醉,行气管插管、左心室和右股动脉置管,实时记录直肠温度。经胸体表交流电(6 V, 50 Hz)诱发室颤,诱发时间为 10~15 s。致颤成功的标准为:血压迅速下降,平均动脉压(MAP) < 20 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),心电图(ECG)显示室颤。室颤 4 min 后予以 10 J 除颤、胸外按压频率为 200 次/min,深度为胸廓前后径的 1/3、肾上腺素 $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 静脉推注和小动物呼吸机通气(呼吸频率 45 次/min,潮气量 15 ml/kg),30 s 后判断心律、血压,仍有室颤者用 30 J 除颤。反复进行上述 CPR 周期,直至 ROSC。ROSC 判定标准:ECG 出现室上性自主心律,MAP > 60 mm Hg 维持 10 min 以上。如 15 min 无 ROSC 归于复苏失败。复苏组在 ROSC 后观察 4 h,对照组置管后 10 min 开始计时,

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.12.010

基金项目:国家自然科学基金项目(30801480);北京市科技新星项目(2008A090)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院急诊科(李银平、秦俭、范振兴、江利、陈文强、赵研),中山大学附属第一医院急诊科(胡春林)

通信作者:秦俭,Email:jqin6@163.com

观察 4 h, 在此期间除适量追加麻醉药外不再给予任何药物和输液, 采用多导联生理记录仪(美国 BIOPAC MP150)动态监测动物血流动力学数据及体温。

1.3 体温控制:为了实验的可比性, 实验开始时将各组动物体温维持在 $(39.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 的基线水平, 两常温组维持到 4 h; 低温对照组在置管后稳定 10 min、复苏后低温组在 ROSC 后开始诱导轻度低温, 两组均在 (28 ± 2) min 内达目标温度 $(33.5 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。降温方式为体表冰块降温。各组动物控制体温并观察 4 h 后, 撤除各种导管并结扎血管逐层缝合伤口, 在室温 $16 \sim 18^\circ\text{C}$ 下自然复温, 回笼饲养观察 48 h。

1.4 观察和检测项目

1.4.1 血流动力学指标:连续记录心率(HR)、MAP、左室收缩期末压(LVESP)、LVEDP、左室压力上升或下降最大速率($\pm dp/dt \max$)。置管成功并稳定 10 min 后数值为基础值。基础值和以后各时间点值取 5 个心动周期的平均值为结果。

1.4.2 48 h 存活率:观察各组 48 h 存活情况。

1.4.3 心肌组织形态学检查:48 h 后麻醉处死动物, 取左室心尖部组织行光镜和电镜观察。

1.4.4 细胞凋亡检测:采用原位末端缺刻标记法(TUNEL)检测细胞凋亡, 计算凋亡指数(AI), 试剂盒由德国 ROCHE 公司提供。

1.4.5 心肌能量检测:取左室心尖相同部位心肌 200 mg, 冰盒制作组织匀浆, 低温高速离心取上清液, 调整 pH 到 6.5, 高效液相色谱(HPLC)法检测 ATP、ADP 和 AMP。色谱条件: 柱温 25°C 、流动相 $50 \text{ mmol/L K}_2\text{HPO}_4\text{-KH}_2\text{PO}_4$ 缓冲液(pH 6.5)、流速 1 ml/min 、紫外检测波长 254 nm 。用标准品(美国 Sigma 公司)制作标准曲线和标准色谱图, 计算总腺苷酸量($\text{TAN} = \text{ATP} + \text{ADP} + \text{AMP}$)和能荷($\text{EC} = (\text{ATP} + 1/2 \text{ ADP}) / \text{TAN}$)。

1.5 统计学方法:应用 SPSS 11.5 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 计数资料以百分比(%)表示。正态分布资料两样本均数的比较采用 *t* 检验, 多样本均数比较采用方差分析(ANOVA), 若有显著性差异则进一步两两比较用 LSD 检验。计数资料率的比较采用 Fisher 精确概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线情况:28 只兔成功致颤并维持 4 min, 经标准 CPR 后 20 只兔(71.43%)恢复自主循环, 各组

基线参数差异无统计学意义(均 $P > 0.05$; 表 1)。复苏后常温组复苏时的 CPR 时间和总除颤能量与复苏后低温组相当(均 $P > 0.05$; 表 2)。

表 1 各组兔基线生理情况比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 动物数 | 体重(kg) | 体温($^\circ\text{C}$) |
|--------|-----|-----------------|------------------------|
| 常温对照组 | 8 | 2.55 ± 0.18 | 39.3 ± 0.2 |
| 低温对照组 | 8 | 2.55 ± 0.49 | 39.2 ± 0.5 |
| 复苏后常温组 | 14 | 2.39 ± 0.31 | 39.2 ± 0.5 |
| 复苏后低温组 | 14 | 2.59 ± 0.23 | 39.3 ± 0.4 |

表 2 两组兔复苏时的 CPR 时间和总除颤能量比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 动物数 | CPR 时间(s) | 除颤能量(J) |
|--------|-----|-----------------|-----------------|
| 复苏后常温组 | 10 | 82.3 ± 63.8 | 25.0 ± 15.8 |
| 复苏后低温组 | 10 | 61.2 ± 41.3 | 22.0 ± 15.5 |

注: CPR, 心肺复苏

2.2 各组血流动力学指标变化趋势(图 1)

2.2.1 HR:两低温组 HR 在达到目标温度后均较两常温组明显下降(均 $P < 0.05$), 而两低温组无明显差异; 复苏后常温组在 0.5 h、1 h 较常温对照组减慢, 且在 2~4 h 明显减慢(均 $P < 0.05$); 复苏后低温组 HR(次/min)在 ROSC 后 0.5、1、2、3、4 h 均较复苏后常温组下降(216.5 ± 33.3 比 292.9 ± 38.4 , 218.2 ± 28.0 比 294.3 ± 37.0 , 227.5 ± 25.4 比 291.4 ± 25.3 , 232.4 ± 27.4 比 278.1 ± 30.8 , 230.6 ± 22.0 比 285.1 ± 38.2 , 均 $P < 0.05$)。

2.2.2 LVESP:复苏后常温组 LVESP 在 ROSC 后各时间点均较常温对照组下降(均 $P < 0.05$); 复苏后低温组在 ROSC 后各时间点较常温对照组下降, 但仅在 0.5 h、1 h 有差异(均 $P < 0.05$); 低温对照组与常温对照组在 ROSC 后各时间点均无差异。

2.2.3 LVEDP:两复苏组 LVEDP 在 ROSC 后各时间点均较两对照组升高(均 $P < 0.05$), 但两复苏组之间无差异; 低温对照组较常温对照组降低, 但仅在 ROSC 后 3 h 有统计学差异($P < 0.05$)。

2.2.4 $\pm dp/dt \max$:两复苏组 $\pm dp/dt \max$ 均较两对照组减低(均 $P < 0.05$), 但两复苏组间无明显差异; 低温对照组与常温对照组仅在 0.5 h, 即达到目标温度时有差异, 在以后各时间点均无差异。两复苏组和低温对照组 $-dp/dt \max$ 均较常温对照组下降(均 $P < 0.05$); 复苏后低温组 $-dp/dt \max$ (mm Hg/s) 在 ROSC 后 0.5、1、2、3、4 h 均较复苏后常温组下降(1847.1 ± 241.2 比 2383.3 ± 470.9 , 1860.7 ± 167.8 比 2154.6 ± 319.5 , 1822.3 ± 389.7 比 2239.7 ± 379.0 , $1950.6 \pm$

412.9 比 2 229.6 ± 392.4, 1 875.7 ± 555.6 比 2 396.7 ± 420.1, 均 $P < 0.05$); 低温对照组和复苏后常温组无差异。

2.2.5 SBP 和 DBP: 复苏后常温组 ROSC 后各时间点 SBP 均较常温对照组减低(均 $P < 0.05$); 低温对照组和复苏后常温组仅在 0.5 h 较常温对照组减低(均 $P < 0.05$), 余各时间点均无差异。各组 ROSC 后各时间点 DBP 均无差异(均 $P > 0.05$)。

2.2.6 MAP: 两复苏组和低温对照组 MAP 在 ROSC 后 0.5 h 均较常温对照组下降(均 $P < 0.05$), 但在 1 h 后各组间均无差异。

2.3 心肌组织形态学结果

2.3.1 心肌组织形态: 苏木素-伊红(HE)染色显示, 常温对照组和低温对照组心肌组织结构完整, 细

胞核形态规则, 胞质呈嗜酸性红染较均匀, 少量细胞空泡变形, 间质见少量炎性细胞浸润。复苏后常温组(图 2a)心肌细胞排列紊乱, 肌纤维明显萎缩和断裂溶解, 较多胞质空泡变性和凝固性改变, 表现为染色质致密浓缩、染色加深, 细胞核核缩核溶, 细胞间质有较多炎性细胞浸润。复苏后低温组(图 2b)心肌细胞膜结构相对完整, 心肌纤维变细, 部分肌细胞排列紊乱, 可见部分染色质致密浓缩, 细胞核核缩核溶。

2.3.2 心肌超微结构: 常温对照组与低温对照组心肌纤维排列连续规则, Z 线明显, H 带清晰, 闰盘处肌丝结构完整, 肌原纤维间有大量的线粒体; 线粒体呈圆形或椭圆形, 嵴排列整齐, 嵴间隙明显。复苏后常温组(图 3a)肌丝结构排列紊乱、溶解、断裂, 线粒体重度肿胀, 空泡样变性, 部分溶解; 线粒体嵴紊乱,



注, SBP, 收缩压, DBP, 舒张压, HR, 心率, LVESP, 左室收缩期末压, LVEDP, 左室舒张期末压, $\pm dp/dt \max$, 左室压力上升或下降最大速率, MAP, 平均动脉压; 与常温对照组比较, $^a P < 0.05$; 与低温对照组比较, $^b P < 0.05$; 与复苏后常温组比较, $^c P < 0.05$; 1 mm Hg = 0.133 kPa

图 1 各组兔复苏前后血流动力学指标变化趋势

图 2 各组兔复苏后 48 h 心肌组织病理改变 复苏后常温组(a)心肌细胞排列紊乱, 肌纤维萎缩和断裂溶解, 染色质致密浓缩和空泡变性, 胞核溶解, 细胞间质有较多炎性细胞浸润, 复苏后低温组(b)细胞膜相对完整, 部分肌纤维排列紊乱断裂, 部分染色质致密浓缩, 并见细胞核浓缩及间质炎性细胞浸润 HE × 200

图 3 各组兔复苏后 48 h 心肌组织超微结构改变 复苏后常温组(a)心肌细胞肌丝溶解、断裂, 线粒体重度肿胀, 空泡样变性, 部分溶解, 线粒体嵴紊乱, 稀疏, 呈细颗粒状; 复苏后低温组(b)心肌损伤较轻, 部分肌丝呈局灶性溶解, 余肌丝排列整齐, 肌原纤维间有较多的线粒体, 线粒体结构相对完整, 线粒体嵴轻度水肿稀疏 醋酸铀-枸橼酸铅 × 20 000

图 4 各组兔复苏后 48 h 心肌组织细胞凋亡情况 复苏后常温组(a)有较多的胞核呈棕黄色的凋亡细胞, 形态大小不一致; 复苏后低温组(b)以胞核呈蓝色的非凋亡细胞为主, 形态较规则 TUNEL × 400

表 3 各组兔复苏后 48 h 心肌细胞 AI 及心肌能量检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 动物数 | AI(%) | ATP($\mu\text{mol/g}$) | ADP($\mu\text{mol/g}$) | AMP($\mu\text{mol/g}$) | TAN($\mu\text{mol/g}$) | EC(%) |
|--------|-----|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 常温对照组 | 8 | 11.39 \pm 3.34 | 1.41 \pm 0.31 | 0.21 \pm 0.03 | 1.32 \pm 0.49 | 2.93 \pm 0.45 | 0.52 \pm 0.12 |
| 低温对照组 | 8 | 9.65 \pm 3.05 | 1.42 \pm 0.21 | 0.20 \pm 0.03 | 1.12 \pm 0.20 | 2.70 \pm 0.26 | 0.55 \pm 0.06 |
| 复苏后常温组 | 10 | 42.02 \pm 13.36 ^{ab} | 0.65 \pm 0.16 ^{ab} | 0.22 \pm 0.06 | 1.61 \pm 0.71 | 2.22 \pm 0.56 ^a | 0.33 \pm 0.13 ^{ab} |
| 复苏后低温组 | 10 | 26.39 \pm 8.98 ^{abc} | 0.97 \pm 0.26 ^{abc} | 0.22 \pm 0.04 | 1.51 \pm 0.56 | 2.61 \pm 0.52 | 0.41 \pm 0.12 |

注:AI, 凋亡指数; TAN, 总腺苷酸量; EC, 能荷; 与常温对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与低温对照组比较, ^b $P < 0.05$; 与复苏后常温组比较, ^c $P < 0.05$

稀疏,呈细颗粒状。复苏后低温组(图 3b)心肌损伤较轻,部分肌丝呈局灶性溶解,余肌丝排列整齐,肌原纤维间有较多的线粒体,线粒体结构相对完整;线粒体嵴轻度水肿稀疏。

2.4 心肌细胞凋亡情况(表 3):常温对照组和低温对照组以胞核呈蓝色的非凋亡细胞为主,散在少量胞核呈棕黄色的凋亡细胞,着色较浅。复苏后常温组(图 4a)有较多的胞核呈棕黄色的凋亡细胞,形态大小不一致;AI 较常温对照组和低温对照组明显升高(均 $P < 0.05$)。复苏后低温组(图 4b)凋亡细胞较复苏后常温组减少;AI 较复苏后常温组明显下降,但仍高于常温对照组和低温对照组(均 $P < 0.05$)。

2.5 心肌能量检测结果(表 3):两对照组左室心尖 ATP 含量较高,且两组水平相当;复苏后常温组 AMP 含量较高,ATP 含量明显下降;复苏后低温组 ATP 含量较复苏后常温组高,且低于两对照组(均 $P < 0.05$)。复苏后常温组 EC 明显低于两对照组(均 $P < 0.05$);复苏后低温组 EC 虽较两对照组也有降低,但无显著差异。

3 讨论

心搏骤停后的全身缺血可直接引起组织和器官的损伤,而 ROSC 后会再灌注损伤,其中受累器官以心、脑比例位居前列,分别达到 90.48% 和 83.33%^[15]。相关研究显示,心搏骤停后综合征(PCAS)是 ROSC 后患者致死致残的常见原因,发生率高达 60%~90%^[16-18]。PCAS 有 4 个关键部分,即心搏骤停后脑损伤、心搏骤停后心肌功能障碍、全身性缺血/再灌注反应和持续诱发性病变。其中,CPR 后心肌功能障碍因其可诱发多器官功能障碍综合征(MODS)和导致复苏后早期高病死率而备受关注。

本研究结果发现:①两复苏组 ROSC 后早期 LVEDP 明显上升, $\pm dp/dt \max$ 明显下降,提示心肌收缩和舒张功能均受损。②两复苏组存活动物在 ROSC 后 48 h 心肌细胞损伤和线粒体破坏非常明显,心肌线粒体的损伤程度能反映心肌缺血/再灌注

损伤程度。③线粒体是进行细胞呼吸和氧化磷酸化反应生成 ATP 的重要亚细胞单位,维持机体生命活动所需的能量,90%以上都是由其以生成 ATP 形式产生^[19-20],其结构和功能状态直接决定 ATP 的生成。两复苏组 ATP 值均较两对照组明显下降,且复苏后常温组较两对照组 EC 明显下降,与组织形态学检查线粒体明显破坏的结果相一致,提示 ROSC 后心肌能量储备仍存在较明显减低,高能磷酸化合物的减少或缺失是 ROSC 后心衰的主要原因之一^[21]。④两复苏组在 ROSC 后 48 h 检测时可见到大量心肌凋亡细胞,而两对照组凋亡细胞很少。以上研究结果均证实,心搏骤停后及时 CPR 仍然会出现心肌结构受损和心脏功能下降。

本研究发现 ROSC 后轻度低温干预时兔 HR 明显下降, $-dp/dt \max$ 轻度下降,而 LVEDP、LVESP、 $+dp/dt \max$ 和 MAP 无显著变化,也未产生恶性心律失常,即轻度低温干预时可轻度降低心肌舒张功能,但不加重心肌收缩功能障碍,对心功能无明显抑制,不引起血流动力学恶化。同时本研究还发现,轻度低温可改善 ROSC 后心肌能量代谢,复苏后低温组 ATP 和 EC 值均较复苏后常温组提高,且复苏后低温组 EC 值与两个对照组无差异;轻度低温可减轻线粒体损伤和抑制细胞凋亡等 ROSC 后心肌进一步损害,提高室颤兔近期存活率。因此,可以认为轻度低温干预提高了 ROSC 后患者的生存率,不仅是因为改善了神经功能,也因其改善了心脏功能。

本研究仍有一定局限性:实验动物为健康雄性兔,与临床心搏骤停常持续伴有原发疾病不同;雄性兔较雌性兔抗击打能力强,本实验创伤大,为了保证实验结果的一致性和复苏成功率,故选择的都为雄性兔,非性别随机;临床心搏骤停多为缺血性原因导致,与本实验电刺激致颤心搏骤停有一定的区别。

参考文献

- [1] Nolan JP, Laver SR, Welch CA, et al. Outcome following admission to UK intensive care units after cardiac arrest, a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme

- Database. Anaesthesia, 2007, 62, 1207-1216.
- [2] 张明月. 细胞凋亡与心肺复苏后心肌功能障碍的研究进展. 中国危重病急救医学, 2010, 22, 638-640.
- [3] 韩奕, 李春盛. 低温盐水灌注对猪心肺复苏后肝肾核转录因子- κ B 的影响. 中国危重病急救医学, 2010, 22, 115-116.
- [4] 王岚, 马国营, 王璞, 等. 亚低温联合生脉注射液在心肺脑复苏中的应用. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13, 222-224.
- [5] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. N Engl J Med, 2002, 346, 557-563.
- [6] Kim F, Olsufka M, Carlborn D, et al. Pilot study of rapid infusion of 2 L of 4 degrees C normal saline for induction of mild hypothermia in hospitalized, comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. Circulation, 2005, 112, 715-719.
- [7] Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med, 2002, 346, 549-556.
- [8] 王国兴, 谢苗荣, 刘凤奎, 等. 亚低温治疗在脑复苏中的应用及影响预后因素分析. 中国危重病急救医学, 2010, 22, 602-605.
- [9] Boddicker KA, Zhang Y, Zimmerman MB, et al. Hypothermia improves defibrillation success and resuscitation outcomes from ventricular fibrillation. Circulation, 2005, 111, 3195-3201.
- [10] Abendschein DR, Tacker WA Jr, Babbs CF. Protection of ischemic myocardium by whole-body hypothermia after coronary artery occlusion in dogs. Am Heart J, 1978, 96, 772-780.
- [11] Kochanek PM, Drabek T, Tisherman SA. Therapeutic hypothermia, the Safar vision. J Neurotrauma, 2009, 26, 417-420.
- [12] Miki T, Liu GS, Cohen MV, et al. Mild hypothermia reduces infarct size in the beating rabbit heart; a practical intervention for acute myocardial infarction? Basic Res Cardiol, 1998, 93, 372-383.
- [13] 廖晓星, 胡春林, 文洁, 等. 兔心肺复苏后经腹腔诱导亚低温的研究. 中华急诊医学杂志, 2010, 19, 16-20.
- [14] 胡春林, 魏红艳, 廖晓星, 等. 兔室颤心搏骤停模型的建立. 中华急诊医学杂志, 2009, 18, 943-947.
- [15] 朱英, 黄淮, 颜景华, 等. 心肺复苏后多器官功能障碍综合征危险因素和预后分析. 中国医师杂志, 2006, 8, 1048-1050.
- [16] Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication, A scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. Resuscitation, 2008, 79, 350-379.
- [17] Niskanen M, Kari A, Halonen P. Five-year survival after intensive care—comparison of 12, 180 patients with the general population. Finnish ICU Study Group. Crit Care Med, 1996, 24, 1962-1967.
- [18] 沈洪. 心搏骤停复苏后挑战的新对决. 中国危重病急救医学, 2009, 21, 321-322.
- [19] Wallace KB, Eells JT, Madeira VM, et al. Mitochondria-mediated cell injury. Symposium overview. Fundam Appl Toxicol, 1997, 38, 23-37.
- [20] 杨春娟. 中药对缺血/再灌注损伤心肌细胞凋亡的影响. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18, 188-189.
- [21] Steenbergen C, Murphy E, Watts JA, et al. Correlation between cytosolic free calcium, contracture, ATP, and irreversible ischemic injury in perfused rat heart. Circ Res, 1990, 66, 135-146.

(收稿日期, 2011-09-27)

(本文编辑, 保健媛)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国危重病急救医学》杂志对来稿的一般要求

文稿应具有科学性、创新性、实用性和导向性。要求资料真实、可靠, 数据准确, 必要时进行统计学处理, 文字精炼, 层次清楚, 论点明确, 论据充分, 结论清晰。应特别注意对研究过程和方法陈述的严谨性、逻辑关系的严密性、文字表达的流畅性。

来稿需经第一作者或通信作者所在单位审核, 并附单位推荐信。推荐信(附带版权转让协议)可在本刊编辑部索取。推荐信应证明稿件内容和数据资料的真实性, 注明对稿件的审评意见以及无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等项, 并加盖单位公章。如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。需要特别说明的是, 科研论文一般具有职务作品的属性。为了保护知识产权, 对于原创性研究论文, 本刊要求稿件推荐信须由享有该研究知识产权的单位(即科研立项单位、病例资料所在单位)出具; 多中心研究的推荐信可由作为该项研究主持者的第一作者或通信作者的所在单位出具。述评、综述、论坛类稿件不受上述规定限制。

欢迎作者通过 Email 投稿, 《中国危重病急救医学》杂志的投稿邮箱: cccm@em120.com。对于 Email 投稿, 还需再寄纸质版稿件 2 份以及各类基金项目复印件。《中国危重病急救医学》杂志一般不退还原稿, 请作者自留底稿。若作者要求退还文中原始图片, 请在投稿时特别声明。为了便于必要时编辑部与作者及时取得联系, 请在文稿后注明第一作者或通信作者的联系方式(移动电话及 Email), 所有处理稿件的相关问题均通过 Email 完成。

《中国危重病急救医学》杂志中、英文摘要写作要求

论著类文稿需附中、英文摘要, 其他类别稿件(如研究报告、经验交流、病例报告、综述等)不附中、英文摘要。中、英文摘要应按结构式摘要格式撰写, 采用第三人称, 内容包括目的(Objective)、方法(Method)、结果(Results)和结论(Conclusions), 其中结果部分应包括关键性或主要的数据。摘要中不列图表, 不引用文献, 不加评论和解释。

由于《中国危重病急救医学》杂志被美国 NLM《MEDLINE》、美国《化学文摘》(CA)、荷兰《医学文摘》(EM)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等多个国际著名检索系统收录, 为了便于国外读者了解该项研究的重要内容, 增进对外交流, 因此英文摘要内容可相对具体一些(一般在 600 个实词以内), 以适当增加英文信息量。英文摘要应包括文题、作者姓名(汉语拼音, 姓氏字母均大写, 名字首字母大写, 双字名中间加连字符)、单位名称、所在城市名和邮政编码及国名。应列出全部作者姓名, 如作者工作单位不同, 只列出第一作者的工作单位, 在第一作者姓名右上角加“*”, 同时第一作者的单位名称首字母左上角加“*”。