

·综述·

心肺复苏后的亚低温治疗

龚平 李春盛

多年来,尽管心肺复苏(CPR)技术取得了许多进展,但是 CPR 后患者的存活率未见明显提高^[1-3],其中一个主要原因是 CPR 后缺乏确切的脑保护措施。目前,唯一被临床证实能提高心搏骤停后昏迷患者的生存率,改善神经功能预后的治疗只有亚低温(HT)^[4-6]。但 HT 在临床上仍未被充分利用^[7],其潜在的益处还没被完全挖掘出来。本文中将对 HT 的神经保护机制、副作用等予以综述,以深化对 HT 的认识,并为临床上优化 HT 治疗提供理论依据。

1 HT 的神经保护机制

CPR 后全脑缺血/再灌注(I/R)损伤涉及一系列错综复杂的病理过程,其起始于 CPR 后数分钟至数小时内,持续数天,甚至更长;且都是温度依赖性的,即体温升高时恶化,降低时被抑制^[8]。

1.1 降低脑代谢:低温期间,体温每降低 1 °C,脑代谢下降 6%~10%,当降到 32 °C 时代谢率下降到正常时的 50%~65%^[5]。最初低温治疗的保护作用被片面地认为仅降低脑代谢,故当时错误地使用了深低温^[5]。

1.2 抑制细胞凋亡:HT 能阻断细胞凋亡途径,由此避免细胞损伤^[9]。HT 主要影响凋亡的早期阶段及启动阶段,如抑制天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)激活^[9],可能是由于 HT 减轻线粒体功能障碍,抑制线粒体释放促凋亡物质^[10]。I/R 后细胞凋亡出现较晚,可持续 48~72 h,甚至更长^[9]。

1.3 影响离子泵和抑制兴奋性神经毒性:I/R 后细胞存在钙超载和兴奋性神经毒性。I/R 后早期事件的基因被激活并且神经细胞膜去极化,大量兴奋性谷氨酸释放至细胞外间隙。这导致神经细胞膜上相关受体持续和过度激活,以一个恶性循环的形式通过激活 Ca²⁺ 通道促进 Ca²⁺ 内流;且谷氨酸长时间刺激神经元可引起兴奋性毒性级联反应,引起神经细胞损伤和死亡。HT 能减轻神经兴奋性级联反应的一些关键性环节,如 Ca²⁺ 内流、谷氨酸水平升高及与谷氨酸起协同作用的甘氨酸的释放^[5]。

1.4 抑制免疫反应和炎症:I/R 后约 1 h 就可出现持续很长时间(5 d 以上)的炎症反应^[11-12]。补体系统被激活,并促进中性粒细胞和单核细胞通过血脑屏障^[11]。这些进一步激活免疫反应,对大脑造成明显的继发损伤。HT 能抑制 I/R 诱导的炎症反应,主要是抑制促炎细胞因子的释放^[13];也抑制中性粒细胞和巨噬细胞的功能,并降低白细胞数量^[5]。

1.5 减轻氧化应激:I/R 后大量产生氧自由基(ROS)和脂质过氧化反应。线粒体是 ROS 产生的主要场所,除活化的炎性细胞中还原型辅酶 II (NADPH)氧化酶产生一部分 ROS 外,细胞内超过 90% 的 ROS 由电子传递链电子漏形成^[14]。HT 能明显减少 ROS 的产生^[10],且能够保护或提高内源性抗氧化机制^[10],减少 CPR 后患者血中丙二醛(MDA)的含量^[15]。

1.6 保护血脑屏障、减轻脑水肿:I/R 后血脑屏障明显受损,形成脑水肿^[16-17]。HT 可治疗脑水肿和降低颅内压^[8,16,18],其机制为:HT 抑制炎症反应;降低基质金属蛋白酶^[9]并增加基质金属蛋白酶 1 组织抑制剂的表达^[16];减轻或逆转细胞膜完整性破坏和缺氧诱导的血管渗漏等抑制血管性水肿。HT 也能通过减轻炎症反应,减少 ROS 产生,改善离子稳态及其他机制,减轻细胞性脑水肿。但 HT 减轻脑水肿在改善生存率和神经功能预后方面的结果不一^[8]。

1.7 改善细胞内外酸中毒和细胞代谢:I/R 后细胞膜完整性破坏、各种离子泵障碍、线粒体功能障碍、各种酶异常活化等均参与细胞内酸中毒的形成,并强烈地促进其他病理机制的发展^[16]。I/R 也可导致大脑乳酸水平急剧上升^[19-21]。HT 能减轻细胞内外酸中毒^[16,19-20]。I/R 后最初数小时糖代谢是增加的,随后保持低水平,且线粒体氧化磷酸化和糖利用的降低可持续数周。HT 还能改善大脑的糖利用,增加代谢恢复速度^[22]。

1.8 降低脑热滞留:脑损伤和脑热滞留存在一个恶性循环,脑损伤导致大脑过多产热,尤其是受损脑区可引起局部、甚至整个大脑水肿,而脑水肿更难以散热^[5]。受损脑区的温度可能超过中心体温 2~4 °C。HT 能降低颅内温度,从而减轻或预防脑热滞留现象^[5]。

1.9 抗凝效应:CPR 激活凝血系统,导致大脑和心脏的血管内纤维蛋白形成及微血管阻塞^[4]。理论上 HT 的抗凝效应可能是一种神经保护机制,HT 有抗凝效应,体温 < 35 °C 可出现轻度的血小板功能障碍,< 33 °C 凝血反应的某些环节受抑制,HT 也可降低血小板数量^[23]。

1.10 影响血管活性物质分泌:血栓素 A₂(TXA₂)和前列环素(PGI₂)在调节局部脑血流中起重要作用,两者的平衡在脑 I/R 后被打破,TXA₂ 产生相对增加^[5],导致受损脑区的血管收缩、低灌注和血栓形成。HT 逆转或减轻大脑局部内皮素-1 水平升高^[24]、TXA₂/PGI₂ 失衡^[5]。

1.11 改善脑对缺氧的耐受性:脑保护重要机制是低温能改善缺氧的耐受性^[24],因为神经损伤发生后数日内可能因再次缺血而加重。CRP 后即使动脉血氧水平正常,脑缺血也要持续数小时。

1.12 抑制癫痫发作:无抽搐发作的癫痫持续状态经常发生于缺氧性脑病、脑卒中、脑外伤和蛛网膜下腔出血的患者,它

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.02.022

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30972806)

作者单位:116011 辽宁,大连医科大学附属第一医院急诊科(龚平);100020 北京,首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科(李春盛)

通信作者:李春盛,Email:lcscyy@163.com

与脑损伤可发生协同作用,加重脑损害^[5]。HT 能抑制癫痫发作^[25]。

1.13 抑制扩散抑制样去极化:扩散抑制样去极化能明显增加神经元损害,主要见于脑外伤和脑卒中,在 CPR 引起的 IR 损伤中的作用还不清楚。HT 可能抑制各种类型神经损伤中的扩散抑制^[26]。

1.14 影响基因表达:即刻早期基因表达是细胞对损伤的保护性应激反应,冷休克蛋白能使细胞免受缺血性和创伤性损害^[27]。HT 能增加即刻早期基因和冷休克蛋白的表达^[27]。

2 HT 的生理反应、副作用及处理

2.1 寒战:HT 可引起寒战,而寒战可增加氧耗和代谢率、呼吸负担和心率,从而增加心肌耗氧量^[23,28]。镇静药、麻醉药、镁、肌松剂等药物可减轻或消除寒战。相对快速而有效的抗寒战药物有芬太尼、四唑芬太尼、哌替定、右美托咪定、丙泊酚、可乐定和镁;短效肌松剂在 HT 诱导期可能有用,但不可长时间应用^[23]。皮肤保暖可作为一个辅助方法以降低寒战阈值,并减少寒战预防用药的剂量^[29]。如果降温时没有消除寒战,HT 的神经保护作用可能部分或全部丧失^[30]。

2.2 代谢率、血气、葡萄糖和电解质:HT 降低代谢率,从而使氧耗及 CO₂ 产量减少,所以机械通气参数需经常调整,在 HT 诱导期应避免过度换气。

血气分析值是温度依赖性的,如果血样在分析之前被加温到 37 °C,那么低温患者的血氧分压(PO₂)和血二氧化碳分压(PCO₂)将被高估,而 pH 值被低估^[23]。为了检测精确,血样应在患者实际体温下分析,在重症监护病房(ICU)床旁即时测量可达到这样的要求。否则可通过下述方法进行估计:血样在 37 °C 下分析,如果患者的体温 < 37 °C,每降低 1 °C PO₂ 减去 5 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa),PCO₂ 减去 2 mm Hg, pH 值增加 0.012。

HT 也能降低胰岛素敏感性及胰腺分泌胰岛素的量,导致高血糖,需监测血糖并予强化胰岛素治疗。复温阶段由于胰岛素的敏感性恢复,易出现低血糖。

HT 可引起电解质向细胞内转移,并且引起肾小管功能障碍,导致肾脏对电解质的分泌增加,引起低镁血症、低钾血症和磷酸盐的丢失^[31]。因此,电解质应维持在正常范围内的高水平。

2.3 低温的心血管效应:对于镇静且血容量正常的患者,HT 可以降低心率并增加心肌收缩力,但心肌舒张功能则轻度降低^[23]。深度低温(<30 °C)也可降低心肌收缩力^[23]。心率可随中心体温降低而进行性下降,当中心体温降至 33 °C 时,心率可降至 45 ~ 55 次/min。发生机制是心脏起搏细胞的自动去极化率降低,且动作电位持续时间延长,心电传导速度轻度下降。通常不必人为地增加心率,因为虽然在常温下心率加快可增加心肌收缩力和心排血量,但是在低温下增加心率可明显降低心肌收缩力。

HT 期间,多数患者血压会保持稳定或轻度增加^[23,32]。低温能通过增加静脉回流、激活心房利尿钠肽、降低抗利尿激素和肾脏的抗利尿激素受体水平以及肾小管功能障碍而引

起“冷利尿”,导致低血容量^[33]。HT 还能成功逆转 CPR 后严重心源性休克^[34]。故 CPR 后出现严重心源性休克不应成为 HT 的禁忌证^[33]。

心排血量可随心率下降而降低。但 HT 引起的代谢率降低通常等于或超过心排血量的降低,结果是机体的能量供求关系保持不变或改善^[23]。HT 也可有效改善心脏外科术后低心排患者的循环功能^[35]。

低温能稳定细胞膜,并增加成功除颤的可能性,故 HT 降低了心律失常的风险^[36]。而深低温(≤28 °C)则增加心律失常的风险,且心律失常不易纠正,因为低温状态下心肌对抗心律失常药物的反应性较差,且更难以除颤。

2.4 冠状动脉(冠脉)灌注及缺血:HT 可降低代谢率并引起心动过缓,因此对缺血性心肌起保护作用。HT 可使健康人冠脉扩张并增加心肌灌注,但能使严重冠脉粥样硬化者冠脉收缩^[37]。在心肌梗死早期给予 HT 可减轻心肌损害^[8,38]。

2.5 凝血障碍:HT 能引起轻度的凝血功能障碍^[23]。轻度低温(35 °C)不影响凝血,即使存在出血高风险也能安全使用。体温 < 35 °C 时可引起血小板功能障碍,血小板计数轻度降低;体温 < 33 °C 时凝血酶和纤溶酶原激活物抑制剂的合成及动力学也可能受影响^[23]。故与 HT 相关的严重出血风险相对小,出血风险不应是抵制 HT 的一个原因。

2.6 药物清除:大多数酶介导反应的速度都是温度依赖性的,故 HT 降低这些反应的速度,使许多 ICU 常用药物的清除率降低^[5]。HT 也直接影响机体对特定药物的反应,比如 HT 轻度减弱肾上腺素和去甲肾上腺素对血压的影响^[5]。

2.7 感染的风险:HT 抑制白细胞迁移和吞噬,降低促炎因子的合成,从而抑制炎症反应^[23]。实际上这是 HT 保护性机制之一,但缺点是增加感染的风险。故应该预防性地应用抗菌药物。HT 期间给予选择性消化道去污能降低感染风险^[32]。

HT 期间感染的一些常见迹象(如发热、C-反应蛋白和白细胞计数增加)缺如或被抑制。HT 引起皮下血管收缩可增加伤口感染和褥疮感染的风险。

2.8 其他影响:HT 可引起肠道功能受损和胃排空延迟。但无特定的处理方法,可置入十二指肠引流管,或给予促胃肠动力药物。HT 可引起血淀粉酶轻度升高,但出现胰腺炎的风险很低^[23]。

HT 期间还可出现其他实验室检测异常,如肝酶、皮质醇、去甲肾上腺素和肾上腺素水平升高^[28]。

3 HT 的分期

3.1 HT 诱导期:应尽可能快地将中心体温降至目标温度。这个时期的管理最重要,需要防治低血容量、电解质紊乱和高血糖;不断调整机械通气参数以及镇静药、胰岛素及血管活性药的剂量^[5]。

3.2 HT 维持期:控制中心体温不波动或轻微波动(最大幅度 0.2 ~ 0.5 °C)。该期发生副作用的风险降低,重点应预防长期并发症,如院内感染和褥疮^[5]。

3.3 HT 复温期:复温应缓慢并可控(速率 0.2 ~ 0.5 °C/h)。快速复温可导致 HT 的保护性效应部分、甚至全部丧失,还能恶

化损伤机制。由于 HT 后脑血管反应性受损,故复温后应严格维持正常体温^[5]。

4 结论

决定 HT 成败的 4 个关键因素有:HT 快速诱导使预后更佳;持续时间取决于损伤严重程度及到目标温度所需时间;复温速度应缓慢;正确处理及预防副作用^[5]。HT 是脑保护的一个重大突破。深入了解 HT 保护性作用机制,认识 HT 时机体的变化及副作用,是使其有效应用的关键所在。目前对 HT 仍有许多误解,需要深化基础和临床研究以优化 HT 治疗,加强推广。

参考文献

- [1] Rea TD, Eisenberg MS, Becker LJ, et al. Temporal trends in sudden cardiac arrest: a 25-year emergency medical services perspective. *Circulation*, 2003, 107: 2780-2785.
- [2] 吴政庚, 周从阳, 李晓斌, 等. 影响心肺复苏成功率的危险因素分析. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18: 28-31.
- [3] 张振宇, 俞孝芳. 院外猝死临床特点分析与现场干预对复苏效果的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18: 184.
- [4] 李春盛, 龚平. 我国心肺复苏的近 10 年研究进展. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21: 5-8.
- [5] Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med*, 2009, 37: S186-202.
- [6] 宿志宇, 李春盛. 低温疗法在心肺脑复苏中的研究进展. *中国危重病急救医学*, 2010, 22: 119-122.
- [7] Abella BS, Rhee JW, Huang KN, et al. Induced hypothermia is underused after resuscitation from cardiac arrest: a current practice survey. *Resuscitation*, 2005, 64: 181-186.
- [8] Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet*, 2008, 371: 1955-1969.
- [9] Liou AK, Clark RS, Henshall DC, et al. To die or not to die for neurons in ischemia, traumatic brain injury and epilepsy: a review on the stress-activated signaling pathways and apoptotic pathways. *Prog Neurobiol*, 2003, 69: 103-142.
- [10] Gong P, Li CS, Hua R, et al. Mild hypothermia attenuates mitochondrial oxidative stress by protecting respiratory enzymes and upregulating MnSOD in a pig model of cardiac arrest. *PLoS One*, 2012, 7: e35313.
- [11] Schmidt OI, Heyde CE, Ertel W, et al. Closed head injury—an inflammatory disease?. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005, 48: 388-399.
- [12] 李海峰, 于亚欣, 姜晓明, 等. 血必净注射液对复苏后大鼠细胞因子和 p38 丝裂素活化蛋白激酶通路的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17: 148-151.
- [13] Kimura A, Sakurada S, Ohkuni H, et al. Moderate hypothermia delays proinflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells. *Crit Care Med*, 2002, 30: 1499-1502.
- [14] Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*, 2005, 120: 483-495.
- [15] 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.
- [16] Zhao H, Li CS, Gong P, et al. Molecular mechanisms of therapeutic hypothermia on neurological function in a swine model of cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*, 2012, 83: 913-920.
- [17] 李章平, 陈寿权, 李惠萍, 等. 补阳还五汤对大鼠心肺复苏后脑水肿和细胞凋亡的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17: 90-92.
- [18] 周保纯, 刘励军, 郭梅凤, 等. 亚低温对心搏骤停大鼠大脑皮质水通道蛋白 4 基因表达的影响. *中国危重病急救医学*, 2010, 22: 113-114.
- [19] Jiang JY, Liang YM, Luo QZ, et al. Effect of mild hypothermia on brain dialysate lactate after fluid percussion brain injury in rodents. *Neurosurgery*, 2004, 54: 713-718.
- [20] Hua R, Li C, Gong P, et al. Cerebrospinal fluid biochemistry reflects effects of therapeutic hypothermia after cardiac arrest in a porcine model. *Am J Emerg Med*, 2012, 30: 1420-1428.
- [21] 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.
- [22] Kimura T, Sako K, Tanaka K, et al. Effect of mild hypothermia on energy state recovery following transient forebrain ischemia in the gerbil. *Exp Brain Res*, 2002, 145: 83-90.
- [23] Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med*, 2009, 37: 1101-1120.
- [24] Yunoki M, Nishio S, Ukita N, et al. Hypothermic preconditioning induces rapid tolerance to focal ischemic injury in the rat. *Exp Neurol*, 2003, 181: 291-300.
- [25] Corry JJ, Dhar R, Murphy T, et al. Hypothermia for refractory status epilepticus. *Neurocrit Care*, 2008, 9: 189-197.
- [26] Church AJ, Andrew RD. Spreading depression expands traumatic injury in neocortical brain slices. *J Neurotrauma*, 2005, 22: 277-290.
- [27] Schaller B, Graf R. Hypothermia and stroke: the pathophysiological background. *Pathophysiology*, 2003, 10: 7-35.
- [28] Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit, opportunities and pitfalls of a promising treatment modality—Part 2: practical aspects and side effects. *Intensive Care Med*, 2004, 30: 757-769.
- [29] Badjatia N, Strongilis E, Prescutti M, et al. Metabolic benefits of surface counter warming during therapeutic temperature modulation. *Crit Care Med*, 2009, 37: 1893-1897.
- [30] Thoresen M, Satas S, Løberg EM, et al. Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective. *Pediatr Res*, 2001, 50: 405-411.
- [31] Polderman KH, Peerdeman SM, Girbes AR. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J Neurosurg*, 2001, 94: 697-705.
- [32] Polderman KH, Rijnsburger ER, Peerdeman SM, et al. Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluid. *Crit Care Med*, 2005, 33: 2744-2751.
- [33] Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME, et al. Therapeutic hypothermia and vasopressor dependency after cardiac arrest [published online a head of print April 24, 2012]. *Resuscitation*, 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.07.029>. Accessed August 27, 2012.
- [34] Skulec R, Kovarnik T, Dostalova G, et al. Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2008, 52: 188-194.
- [35] 赵晓琪, 谷天祥, 张玉海, 等. 亚低温对心脏外科术后低心排的治疗评价. *中国危重病急救医学*, 2012, 24: 219-221.
- [36] Piktel JS, Rosenbaum DS, Wilson LD. Mild hypothermia decreases arrhythmia susceptibility in a canine model of global myocardial ischemia. *Crit Care Med*, 2012, 40: 2954-2959.
- [37] Todaro MC, Oreto L, Gupta A, et al. Hypothermia: a double-edged sword. *Cardiology*, 2012, 122: 126-128.
- [38] Schwartz BG, Kloner RA, Thomas JL, et al. Therapeutic hypothermia for acute myocardial infarction and cardiac arrest. *Am J Cardiol*, 2012, 110: 461-466.

(收稿日期: 2012-09-18)
(本文编辑: 李银平)