

# 不同时机轻度低温干预对心室纤颤兔复苏后心脏的影响

李银平 范振兴 秦俭 江利 华琦 李静

**【摘要】** 目的 探讨轻度低温干预及其时机对心室纤颤(室颤)兔心功能、心肌超微结构和心肌细胞凋亡的影响。方法 按随机数字表法将62只雄性新西兰兔分为常温对照组( $n=10$ )、低温对照组( $n=10$ )、常温复苏组( $n=14$ )、致颤前低温组( $n=14$ )、复苏后低温组( $n=14$ )5组。常温控制在 $(39.0\pm 0.5)^\circ\text{C}$ ,低温控制在 $(33.5\pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。采用心外膜电刺激致颤法制备兔心肺复苏(CPR)模型,各组动物均持续监测4h血流动力学指标,包括心率(HR)、左室收缩期末压(LVESP)、左室舒张期末压(LVEDP)、左室内压上升或下降最大速率( $\pm dp/dt \max$ )、平均动脉压(MAP);低温各组均持续控温4h后自然复温。复苏后48h处死存活动物取左室心尖组织,电镜下观察心肌超微结构;采用原位末端缺刻标记法(TUNEL)观察细胞凋亡情况并计算凋亡指数(AI)。**结果** ①复苏情况:致颤前低温组、复苏后低温组和常温复苏组间自主循环恢复率(ROSC)、CPR时间和总除颤能量差异均无统计学意义[ROSC率:85.71%、71.43%、71.43%,CPR时间(s): $45.3\pm 30.2$ 、 $61.2\pm 41.3$ 、 $82.3\pm 63.8$ ,总除颤能量(J): $14.3\pm 8.9$ 、 $22.0\pm 15.5$ 、 $25.0\pm 15.8$ ,均 $P>0.05$ ]。②血流动力学:各低温干预组观察期间HR均低于常温组(均 $P<0.05$ )。致颤前低温组LVESP(mmHg,1 mmHg=0.133 kPa)于0.5、1、2、3h时显著高于常温复苏组(0.5h:  $103.8\pm 14.3$ 比 $91.6\pm 13.3$ ,1h:  $107.2\pm 14.1$ 比 $82.7\pm 8.5$ ,2h:  $109.0\pm 16.9$ 比 $88.8\pm 12.9$ ,3h:  $109.1\pm 14.6$ 比 $89.3\pm 14.3$ ,均 $P<0.05$ );LVEDP(mmHg)于0.5h时显著低于常温复苏组和复苏后低温组( $3.70\pm 0.85$ 比 $7.61\pm 2.73$ 、 $7.02\pm 3.12$ ,均 $P<0.05$ ),于1h时显著低于常温复苏组( $4.34\pm 1.44$ 比 $6.99\pm 1.96$ , $P<0.05$ ); $+dp/dt \max$ (mmHg/s)于1h、2h明显高于常温复苏组和复苏后低温组(1h:  $2759.5\pm 321.6$ 比 $2123.0\pm 304.5$ 、 $2283.7\pm 234.2$ ,2h:  $2730.6\pm 425.1$ 比 $2221.5\pm 392.9$ 、 $2252.6\pm 476.0$ ,均 $P<0.05$ )。3个复苏组 $-dp/dt \max$ 和MAP各时间点差异均无统计学意义。③常温复苏组、致颤前低温组、复苏后低温组动物48h存活率分别为60%、75%、100%,复苏后低温组显著高于常温复苏组( $P<0.05$ )。④致颤前低温组和复苏后低温组48h后心肌超微结构损害和凋亡情况均较常温复苏组减轻,AI明显下降[( $28.05\pm 9.82$ )%、( $26.39\pm 8.98$ )%比( $42.02\pm 13.36$ )%,均 $P<0.05$ ]。**结论** 轻度低温干预不影响ROSC率;致颤前轻度低温可以改善兔ROSC早期心肌收缩功能且对舒张功能无负性影响;复苏后轻度低温对心功能无明显抑制,并且可提高室颤兔48h存活率;致颤前和复苏后轻度低温干预均可减少心肌细胞线粒体破坏和细胞凋亡,从而减少心功能损伤。

**【关键词】** 心室纤颤; 自主循环恢复; 低温; 心肌; 存活率

**Effect of pre-arrest and post-arrest mild hypothermia on myocardial function of ventricular fibrillation after restoration of spontaneous circulation in rabbits** Li Yinping\*, Fan Zhenxing, Qin Jian, Jiang Li, Hua Qi, Li Jing.

\*Department of Emergency Medicine, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: Qin Jian, Email: jqin6@163.com

**【Abstract】 Objective** To study the effect of pre-arrest and post-arrest mild hypothermia after restoration of spontaneous circulation (ROSC) on myocardial function, ultrastructure, apoptosis of myocardial cells in rabbits with ventricular fibrillation. **Methods** Sixty-two male New Zealand rabbits were randomly allocated into five groups: namely normothermic control group (NTC group,  $n=10$ ), hypothermia control group (HTC group,  $n=10$ ), normothermic resuscitation group (NTR group,  $n=14$ ), hypothermia pre-arrest group (HPRA group,  $n=14$ ), and hypothermia post-arrest group (HPOA group,  $n=14$ ). The normal temperature was controlled at  $(39.0\pm 0.5)^\circ\text{C}$ , and the hypothermia  $(33.5\pm 0.5)^\circ\text{C}$ . Ventricular fibrillation cardiac arrest (CA) was reproduced in rabbits by transcutaneous epicardium electrical stimulation. The parameters of hemodynamics were monitored dynamically for 4 hours in all the groups, including heart rate (HR), left ventricular end diastolic and systolic pressure (LVEDP/LVESP),

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.03.006

基金项目:国家自然科学基金(81470491);首都医学发展科研基金(2009-1054)

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、江利),心脏科(范振兴、华琦、李静)

通讯作者:秦俭,Email:jqin6@163.com

maximal rate of increase/decrease in left ventricular pressure ( $\pm dp/dt \max$ ), and mean arterial pressure (MAP). The body temperature of rabbits in hypothermia groups was maintained by surface cooling for 4 hours followed by rewarming. The survived rabbits were sacrificed at 48 hours after resuscitation, and myocardial apical tissue was harvested for observation of ultrastructure with electronic microscope, and to observe apoptosis by terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) staining. **Results** ① Resuscitation investigation: there was no significant difference in rate of ROSC, time of CPR and energy of defibrillation among HPRA, HPOA, and NTR groups [rate of ROSC: 85.71%, 71.43%, 71.43%; time of CPR (seconds):  $45.3 \pm 30.2$ ,  $61.2 \pm 41.3$ ,  $82.3 \pm 63.8$ ; energy of defibrillation (J):  $14.3 \pm 8.9$ ,  $22.0 \pm 15.5$ ,  $25.0 \pm 15.8$ , all  $P > 0.05$ ]. ② Hemodynamics: compared with normal temperature groups, animals in hypothermia groups exhibited lower levels of HR (all  $P < 0.05$ ). Compared with NTR group, HPRA group exhibited higher levels of LVESP (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa) at 0.5, 1, 2 and 3 hours post ROSC (0.5 hour:  $103.8 \pm 14.3$  vs.  $91.6 \pm 13.3$ , 1 hour:  $107.2 \pm 14.1$  vs.  $82.7 \pm 8.5$ , 2 hours:  $109.0 \pm 16.9$  vs.  $88.8 \pm 12.9$ , 3 hours:  $109.1 \pm 14.6$  vs.  $89.3 \pm 14.3$ , all  $P < 0.05$ ). Compared with NTR group and HPOA group, HPRA group exhibited lower levels of LVEDP (mmHg) at 0.5 hour post ROSC ( $3.70 \pm 0.85$  vs.  $7.61 \pm 2.73$ ,  $7.02 \pm 3.12$ , both  $P < 0.05$ ). Compared with NTR group, HPRA group exhibited lower levels of LVEDP at 1 hour post ROSC ( $4.34 \pm 1.44$  vs.  $6.99 \pm 1.96$ ,  $P < 0.05$ ). In HPRA group, the level of  $+dp/dt \max$  (mmHg/s) was higher than that of NTR group and HPOA group at 1 hour and 2 hours post ROSC (1 hour:  $2\ 759.5 \pm 321.6$  vs.  $2\ 123.0 \pm 304.5$ ,  $2\ 283.7 \pm 234.2$ , 2 hours:  $2\ 730.6 \pm 425.1$  vs.  $2\ 221.5 \pm 392.9$ ,  $2\ 252.6 \pm 476.0$ , all  $P < 0.05$ ). There were no significant differences in  $-dp/dt \max$  and MAP levels among three CPR groups. ③ The survival rate at 48 hours post ROSC of NTR, HPRA and HPOA groups was 60%, 75%, and 100%, respectively. Compared with NTR group, higher survival rate was found in HPOA group at 48 hour post ROSC ( $P < 0.05$ ). ④ Compared with NTR group, less damage to myocardial ultrastructure was found in HPRA and HPOA groups. Apoptosis index (AI) was lower in HPRA and HPOA groups than that in NTR group [ $(28.05 \pm 9.82)\%$ ,  $(26.39 \pm 8.98)\%$  vs.  $(42.02 \pm 13.36)\%$ , both  $P < 0.05$ ]. **Conclusions** Our study shows that mild hypothermia has no effect on ROSC rate. Pre-arrest hypothermia can ameliorate myocardial systolic function of rabbit in early stage after ROSC, and it has no negative influence on diastolic function. Post-arrest mild hypothermia produces no negative influence on myocardial function of rabbit, but it improves 48 hours survival rate in ROSC rabbits. Both pre-arrest and post-arrest mild hypothermia therapy can attenuate myocardial injury in CA model of rabbits by ameliorating mitochondrial injuries and suppressing apoptosis of myocardial cells.

**【Key words】** Ventricular fibrillation; Restoration of spontaneous circulation; Hypothermia; Myocardium; Survival rate

循环系统功能状态和脑损伤程度是决定心搏骤停患者能否生存的重要因素<sup>[1-3]</sup>。对自主循环恢复 (ROSC) 后仍处于昏迷状态的患者进行诱导性低温治疗已写入心肺复苏 (CPR) 指南, 并作为心搏骤停患者的后续治疗, 但低温治疗的最佳时机尚不清楚<sup>[4-5]</sup>。目前多数研究都集中在低温对脑复苏的益处<sup>[6-8]</sup>, 低温对 CPR 机制的研究相对较少<sup>[9]</sup>, 且不同物种没有一致的低温模型标准。本研究参照以往研究结果<sup>[10-11]</sup>, 将兔的轻度低温水平设定在  $33 \sim 34\ ^\circ\text{C}$ <sup>[12]</sup>, 观察不同时机轻度低温干预对复苏后心功能、心肌超微结构及细胞凋亡的影响, 并探讨提前低温干预是否可提高 ROSC 率和 48 h 存活率。

## 1 材料和方法

**1.1 实验动物及分组:** 健康雄性新西兰兔 62 只, 体质量  $2.2 \sim 3.0\ \text{kg}$ , 购于北京开源兔业养殖场, 合格证号: SCXK (京) 2006-0005。按照随机数字表法将动物分为 5 组, 即常温对照组 ( $n=10$ )、低温对照组 ( $n=10$ )、常温复苏组 ( $n=14$ )、致颤前低温组 ( $n=14$ )、复苏后低温组 ( $n=14$ )。

**1.2 动物模型建立:** 经耳缘静脉注射 3% 戊巴比妥钠  $30\ \text{mg/kg}$  麻醉动物, 行气管插管、左心导管和右股动脉置管, MP150 型多导联生理记录仪 (美国 BIOPAC 公司) 动态监测心电图 (ECG)、血压、血流动力学指标和直肠温度。以针灸针刺入心外膜电刺激致颤法制备 CPR 动物模型<sup>[13-14]</sup>。对照组置管完成 10 min 后、复苏组在 ROSC 后均观察 4 h, 观察期间仅适量追加麻醉药。

本实验动物处置方法符合动物伦理学标准。

**1.3 体温控制<sup>[14]</sup>:** 常温组维持在  $(39.0 \pm 0.5)\ ^\circ\text{C}$  的基线水平; 在动物体表放置冰块诱导低温, 低温组在  $(28 \pm 2)\ \text{min}$  内达到目标温度  $(33.5 \pm 0.5)\ ^\circ\text{C}$ 。各组动物控制体温并观察 4 h 后, 撤除导管并缝合伤口, 在  $(17 \pm 1)\ ^\circ\text{C}$  室温下自然复温, 回笼饲养观察 48 h。

**1.4 观察指标及方法:** 监测动物的心率 (HR)、平均动脉压 (MAP)、左室收缩期末压 (LVESP)、左室舒张期末压 (LVEDP)、左室内压上升或下降最大速率 ( $\pm dp/dt \max$ ) 及复苏各组 CPR 时间和总除颤能量。48 h 后将存活动物过量麻醉处死, 取左室心尖

部心肌,行透射电镜观察(日本电子JEM-1230),采用原位末端缺刻标记法(TUNEL,试剂盒购自德国 ROCHE 公司),经 3,3'-二氨基联苯胺(DAB)染色,观察细胞凋亡结果并计算凋亡指数(AI)。

**1.5 统计学方法:**应用 SPSS 16.0 软件处理数据,计量资料呈正态分布以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料比较采用 Fisher 精确概率法; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 复苏情况(表1):**42只模型兔维持心室纤颤(室颤)4 min, CPR 后有 32 只(76.19%)恢复自主循环。复苏各组间 ROSC 率、CPR 时间和总除颤能量比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

**2.2 血流动力学指标(表2):**各低温组观察期间 HR 均明显低于常温组(均  $P < 0.05$ )。致颤前低温组 0.5、1、2、3 h LVESP 均显著高于常温复苏组;0.5 h、1 h LVEDP 显著低于常温复苏组,0.5 h 显著低于复苏后低温组(均  $P < 0.05$ );1 h、2 h +dp/dt max 明显高于常温复苏组和复苏后低温组(均  $P < 0.05$ )。

**表 1 不同时机轻度低温干预对心室纤颤兔复苏情况的影响**

组别	动物数 (只)	ROSC 率 [% (只)]	CPR 时间 (s, $\bar{x} \pm s$ )	总除颤能量 (J, $\bar{x} \pm s$ )
致颤前低温组	14	85.71 (12)	45.3 ± 30.2	14.3 ± 8.9
常温复苏组	14	71.43 (10)	82.3 ± 63.8	25.0 ± 15.8
复苏后低温组	14	71.43 (10)	61.2 ± 41.3	22.0 ± 15.5
检验值			$F = 2.163$	$F = 2.248$
<i>P</i> 值		0.648	0.129	0.119

注: ROSC 为自主循环恢复, CPR 为心肺复苏;空白代表无此项

3 个复苏组各时间点 -dp/dt max 和 MAP 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

**2.3 48 h 存活率(表3):**常温复苏组、致颤前低温组和复苏后低温组动物 48 h 存活率分别为 60%、75% 和 100%。复苏后低温组 48 h 存活率显著高于常温复苏组( $P < 0.05$ );而致颤前低温组与常温复苏组 48 h 存活率差异无统计学意义。

**2.4 心肌细胞凋亡结果(表3;图1):**3 个复苏组心肌细胞 AI 均较两个对照组明显增加;但致颤前低温组和复苏后低温组心肌细胞 AI 均较常温复苏组明显下降(均  $P < 0.05$ ),说明心肌细胞凋亡减轻。

**表 2 不同时机轻度低温干预对心室纤颤兔复苏后血流动力学指标的影响( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	动物数 (只)	HR (次/min)	LVESP (mmHg)	LVEDP (mmHg)	+dp/dt max (mmHg/s)	-dp/dt max (mmHg/s)	MAP (mmHg)
常温对照 0.5 h 组	10	315.0 ± 14.2	119.4 ± 17.4	2.25 ± 1.88	3 677.0 ± 489.7	3 206.5 ± 675.2	98.8 ± 16.9
常温对照 1 h 组	10	314.8 ± 15.5	112.8 ± 12.2	2.64 ± 1.86	3 300.6 ± 479.6	2 928.0 ± 483.4	87.6 ± 17.3
常温对照 2 h 组	10	315.5 ± 17.5	107.5 ± 11.8	2.20 ± 1.53	3 144.4 ± 344.9	2 783.1 ± 427.4	79.1 ± 15.0
常温对照 3 h 组	10	318.4 ± 11.4	108.2 ± 12.3	2.47 ± 1.45	3 216.5 ± 379.1	2 967.5 ± 457.4	84.0 ± 15.0
常温对照 4 h 组	10	316.9 ± 12.9	108.8 ± 15.7	2.81 ± 2.04	3 210.3 ± 350.2	2 971.3 ± 481.2	85.5 ± 14.4
低温对照 0.5 h 组	10	228.1 ± 26.3 <sup>a</sup>	108.2 ± 22.0	1.40 ± 1.15	2 988.3 ± 645.2 <sup>a</sup>	2 278.8 ± 640.7 <sup>a</sup>	83.7 ± 17.6
低温对照 1 h 组	10	217.0 ± 21.2 <sup>a</sup>	110.6 ± 22.4	1.11 ± 0.97 <sup>a</sup>	3 007.1 ± 628.5	2 305.2 ± 722.8 <sup>a</sup>	81.8 ± 16.9
低温对照 2 h 组	10	212.1 ± 20.2 <sup>a</sup>	108.0 ± 15.6	1.32 ± 1.08	2 945.0 ± 472.2	2 199.8 ± 520.0 <sup>a</sup>	83.2 ± 17.2
低温对照 3 h 组	10	210.8 ± 13.7 <sup>a</sup>	109.0 ± 18.3	0.87 ± 0.72 <sup>a</sup>	2 953.7 ± 511.4	2 346.9 ± 600.1 <sup>a</sup>	86.0 ± 14.6
低温对照 4 h 组	10	214.2 ± 24.7 <sup>a</sup>	110.0 ± 19.9	1.28 ± 0.98	2 946.0 ± 533.4	2 404.5 ± 626.7 <sup>a</sup>	82.5 ± 15.7
致颤前低温 0.5 h 组	12	229.3 ± 20.8 <sup>a</sup>	103.8 ± 14.3	3.70 ± 0.85 <sup>ab</sup>	2 549.3 ± 278.7 <sup>ab</sup>	2 040.4 ± 399.0 <sup>a</sup>	79.5 ± 12.9
致颤前低温 1 h 组	12	230.0 ± 20.1 <sup>a</sup>	107.2 ± 14.1	4.34 ± 1.44 <sup>ab</sup>	2 759.5 ± 321.6 <sup>a</sup>	2 112.7 ± 405.4 <sup>a</sup>	80.8 ± 9.1
致颤前低温 2 h 组	12	235.4 ± 12.9 <sup>a</sup>	109.0 ± 16.9	5.36 ± 1.80 <sup>ab</sup>	2 730.6 ± 425.1	2 103.8 ± 530.9 <sup>a</sup>	83.7 ± 12.0
致颤前低温 3 h 组	12	227.2 ± 16.1 <sup>a</sup>	109.1 ± 14.6	5.02 ± 1.21 <sup>ab</sup>	2 666.2 ± 375.5 <sup>a</sup>	2 163.9 ± 437.5 <sup>a</sup>	85.1 ± 10.0
致颤前低温 4 h 组	12	228.9 ± 17.0 <sup>a</sup>	109.9 ± 11.6	5.32 ± 1.94 <sup>ab</sup>	2 664.8 ± 421.9 <sup>a</sup>	2 313.9 ± 267.8 <sup>a</sup>	87.5 ± 10.7
常温复苏 0.5 h 组	10	292.9 ± 38.4 <sup>bc</sup>	91.6 ± 13.3 <sup>bc</sup>	7.61 ± 2.73 <sup>abc</sup>	2 409.0 ± 508.9 <sup>ab</sup>	2 383.3 ± 470.9 <sup>a</sup>	78.9 ± 16.1
常温复苏 1 h 组	10	294.3 ± 37.0 <sup>bc</sup>	82.7 ± 8.5 <sup>abc</sup>	6.99 ± 1.96 <sup>abc</sup>	2 123.0 ± 304.5 <sup>abc</sup>	2 154.6 ± 319.5 <sup>a</sup>	71.9 ± 12.1
常温复苏 2 h 组	10	291.4 ± 25.3 <sup>abc</sup>	88.8 ± 12.9 <sup>abc</sup>	6.21 ± 2.31 <sup>ab</sup>	2 221.5 ± 392.9 <sup>abc</sup>	2 239.7 ± 379.0 <sup>a</sup>	73.6 ± 12.3
常温复苏 3 h 组	10	278.1 ± 30.8 <sup>abc</sup>	89.3 ± 14.3 <sup>abc</sup>	6.34 ± 1.45 <sup>ab</sup>	2 291.2 ± 432.3 <sup>ab</sup>	2 229.6 ± 392.4 <sup>a</sup>	71.9 ± 13.9
常温复苏 4 h 组	10	285.1 ± 38.2 <sup>abc</sup>	95.1 ± 13.8	5.85 ± 1.55 <sup>ab</sup>	2 429.6 ± 526.8 <sup>a</sup>	2 396.7 ± 420.1 <sup>a</sup>	74.7 ± 12.0
复苏后低温 0.5 h 组	10	216.5 ± 33.3 <sup>ad</sup>	96.5 ± 9.6 <sup>a</sup>	7.02 ± 3.12 <sup>abc</sup>	2 330.4 ± 216.6 <sup>ab</sup>	1 847.1 ± 241.2 <sup>a</sup>	77.0 ± 6.6 <sup>a</sup>
复苏后低温 1 h 组	10	218.2 ± 28.0 <sup>ad</sup>	95.5 ± 16.9	6.06 ± 2.60 <sup>ab</sup>	2 283.7 ± 234.2 <sup>abc</sup>	1 860.7 ± 167.8 <sup>a</sup>	73.5 ± 6.1
复苏后低温 2 h 组	10	227.5 ± 25.4 <sup>ad</sup>	95.7 ± 13.3	5.08 ± 3.06 <sup>ab</sup>	2 252.6 ± 476.0 <sup>abc</sup>	1 822.3 ± 389.7 <sup>a</sup>	76.3 ± 7.1
复苏后低温 3 h 组	10	232.4 ± 27.4 <sup>ad</sup>	96.8 ± 9.1	5.16 ± 2.40 <sup>ab</sup>	2 425.2 ± 395.9 <sup>ab</sup>	1 950.6 ± 412.9 <sup>a</sup>	79.4 ± 6.0
复苏后低温 4 h 组	10	230.6 ± 22.0 <sup>ad</sup>	100.1 ± 11.1	5.49 ± 1.59 <sup>ab</sup>	2 438.8 ± 444.1 <sup>a</sup>	1 875.7 ± 555.6 <sup>a</sup>	82.1 ± 8.1

注: HR 为心率, LVESP 为左室收缩期末压, LVEDP 为左室舒张期末压, ± dp/dt max 为左室内压上升或下降最大速率, MAP 为平均动脉压; 1 mmHg = 0.133 kPa; 与常温对照组同期比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与低温对照组同期比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与致颤前低温组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ ; 与常温复苏组同期比较, <sup>d</sup> $P < 0.05$

**表 3** 不同时机轻度低温干预对心室纤颤复苏后 48 h 存活率和心肌细胞 AI 的影响

组别	动物数 (只)	48 h 存活率 [% (只)]	AI (% , $\bar{x} \pm s$ )
常温对照组	10	100 (10)	11.98 ± 4.01
低温对照组	10	100 (10)	10.34 ± 3.56
致颤前低温组	12	75 (9)	28.05 ± 9.82 <sup>ab</sup>
常温复苏组	10	60 (6) <sup>ab</sup>	42.02 ± 13.36 <sup>abc</sup>
复苏后低温组	10	100 (10) <sup>d</sup>	26.39 ± 8.98 <sup>abd</sup>

注: AI 为细胞凋亡指数; 与常温对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与低温对照组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与致颤前低温组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ ; 与常温复苏组比较, <sup>d</sup> $P < 0.05$

**2.5 心肌组织超微结构 (图 2):** 常温对照组和低温对照组心肌结构正常。常温复苏组、致颤前低温组、复苏后低温组心肌结构损害明显; 但两个低温复苏组心肌结构损害较常温复苏组轻, 且两组间无明显差别。

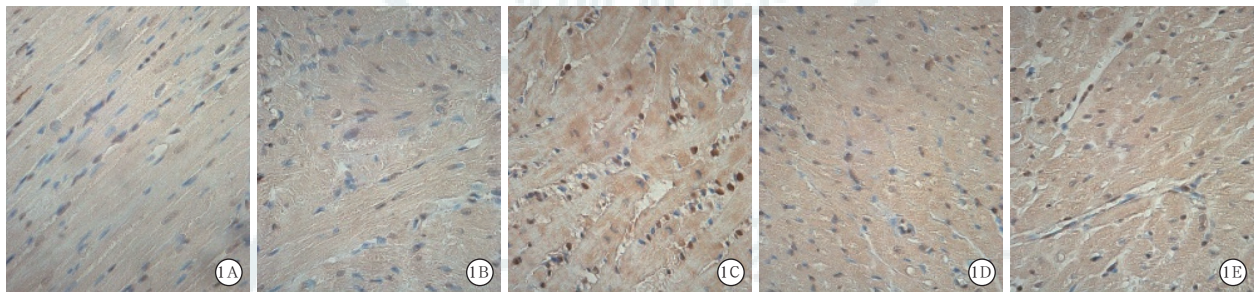
### 3 讨论

在心搏骤停、CPR 和 ROSC 过程中, 组织器官经历了缺血 / 再灌注 (I/R) 及氧化应激等损害。心搏骤停后综合征 (PCAS) 包括脑损伤、心肌功能障碍、全身性 I/R 反应和持续诱因性病变, 其中心、脑功能障碍的比例可以高达 90.48% 和 83.33%<sup>[15-16]</sup>。心功能不全可使患者在 ROSC 早期发生组织器官低灌注, 从而继发多器官功能衰竭, 最终死亡<sup>[17-19]</sup>。

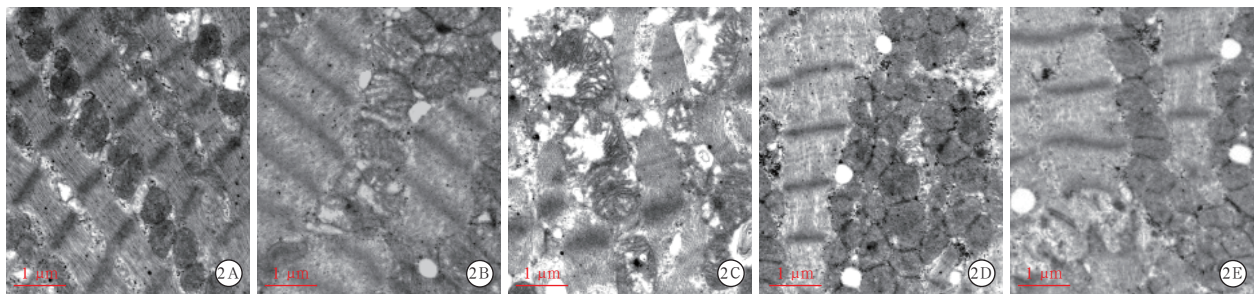
治疗性低温可以改善院外室颤患者的神经功能和生存率<sup>[20-22]</sup>, 还能预防心肌梗死后的再灌注损伤<sup>[23]</sup>。其作用机制为: ① 降低基础代谢率, 减少能量消耗; ② 减轻 I/R 损伤: 抗氧自由基、减少炎症因子、抑制细胞凋亡和钙超载等<sup>[24]</sup>。

目前关于低温治疗最佳时机的争议颇多<sup>[25]</sup>, Rhee 等<sup>[26]</sup>认为轻度低温可以降低模型猪的除颤阈值并提高除颤成功率, 且较少出现除颤后心室停搏; Menegazzi 等<sup>[27]</sup>发现致颤前或复苏时给予低温与常温复苏组模型猪的总除颤次数和存活率差异无统计学意义, 但低温可使颤动波形变得相对粗糙, 提示低温可能对除颤有积极影响; Riter 等<sup>[28]</sup>则认为轻度低温不影响除颤本身。

目前临床实践中对高危患者有各种预警评分系统和监护手段, 我们可以对高危患者和心搏骤停患者及时进行低温干预。为了探讨低温治疗的最佳诱导时机, 我们把低温干预分别设计在室颤前和 ROSC 时, 设立了致颤前低温组和复苏后低温组。虽然本实验结果显示轻度低温干预对 ROSC 率无显著影响, 与 Riter 等<sup>[28]</sup>的结果一致, 但是我们的数据显示致颤前低温组有更高的 ROSC 率、较低的除颤能量和较短的复苏时间, 提示室颤前低温处理可能有易化除颤的趋势。我们得出阴性结果可能与本实



**图 1** 光镜下观察各组兔心肌细胞凋亡结果 凋亡细胞细胞核呈棕黄色, 非凋亡细胞细胞核呈蓝色; 常温对照组 (A) 和低温对照组 (B) 细胞核以非凋亡细胞为主, 散在少量凋亡细胞, 着色较浅; 常温复苏组 (C) 有较多凋亡细胞, 形态大小不一; 致颤前低温组 (D) 和复苏后低温组 (E) 凋亡细胞较常温复苏组减少 DAB 高倍放大



**图 2** 透射电镜下观察各组兔心肌超微结构改变 常温对照组 (A) 和低温对照组 (B) 肌原纤维结构相对完整, 有大量线粒体; 常温复苏组 (C) 肌纤维结构紊乱断裂, 线粒体重度肿胀, 空泡样变性, 部分溶解; 致颤前低温组 (D) 和复苏后低温组 (E) 部分肌丝呈局灶性溶解, 肌原纤维间有较多的线粒体, 线粒体结构相对完整 轴 - 铅双染 ×20 000

验样本数小及实验设计有关,有待进一步设计实验来明确轻度低温对复苏的影响。

本研究发现,各低温干预组 HR 在不同时间点均低于常温组,且心电监测未见恶性心律失常;复苏后低温组仅一项心脏舒张指标  $-dp/dt \max$  轻度下降,未引起血流动力学恶化;致颤前低温组在复苏过程中表现得更快、更容易 ROSC,且心肌收缩功能也好于常温复苏组,舒张功能与常温复苏组相当,心功能的改善可能与室颤前低温处理有易化除颤的趋势有关,而非低温对心功能的直接影响;而且发现仅复苏后低温组 48 h 存活率高于常温复苏组,致颤前低温组与常温复苏组无差异,原因尚不清楚。

本研究观察到低温干预组心肌超微结构损伤轻,肌原纤维间有较多结构相对完整的线粒体,由于线粒体是生成 ATP 的重要细胞器,故我们认为轻度低温可降低细胞能量需求和消耗,对心肌细胞的完整性有保护作用。本研究中两个低温复苏组的心肌细胞 AI 明显低于常温复苏组,提示轻度低温可抑制细胞凋亡,保护存活心肌。

综上,本研究证实心搏骤停及时复苏仍然会出现心肌损伤和功能减退,提示轻度低温干预可能通过保护线粒体和抑制凋亡来减轻心肌损害,改善心功能,进而提高室颤兔近期存活率。因此可以认为,轻度低温干预可以改善神经功能和心脏功能,从而提高复苏后患者的生存率。

本研究局限性:本实验为电击致室颤,临床上多见缺血缺氧性疾病致心搏骤停;雄性兔对制模时的抗打击力强,故本实验选择的均为雄性动物;样本数偏少,且未研究复温对心脏血流动力学的影响。

## 参考文献

- [1] Vaillancourt C, Lui A, De Maio VJ, et al. Socioeconomic status influences by stander CPR and survival rates for out-of-hospital cardiac arrest victims [J]. Resuscitation, 2008, 79 (3): 417-423.
- [2] Byrne R, Constant O, Smyth Y, et al. Multiple source surveillance incidence and aetiology of out-of-hospital sudden cardiac death in a rural population in the West of Ireland [J]. Eur Heart J, 2008, 29 (11): 1418-1423.
- [3] Kayser RG, Ornato JP, Peberdy MA, et al. Cardiac arrest in the Emergency Department: a report from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation [J]. Resuscitation, 2008, 78 (2): 151-160.
- [4] ECC Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care [J]. Circulation, 2005, 112 (24 Suppl): IV 1-203.
- [5] McKean S. Induced moderate hypothermia after cardiac arrest [J]. AACN Adv Crit Care, 2009, 20 (4): 342-353.
- [6] 孙宏巍,王德生,汤颖. 亚低温脑保护的临床研究进展 [J]. 中华内科杂志, 2012, 51 (5): 404-406.
- [7] 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 [J]. 中华危重病急救医学, 2010, 22 (10): 602-605.
- [8] 赵明亮,杨细平,田竺,等. 亚低温联合依达拉奉对重型颅脑创伤患者脑脊液肿瘤坏死因子- $\alpha$  及白细胞介素-6 表达的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (4): 258-261.
- [9] 梁建庆,何建成. 黄芪注射液联合集束化治疗对心肺复苏后兔心脏保护作用的实验研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (4): 241-244.
- [10] 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 [J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19 (1): 16-20.
- [11] 黄子通,余涛,杨正飞. 心肺复苏时的低温治疗: 争论与进展 [J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21 (1): 106-107.
- [12] Kochanek PM, Drabek T, Tisherman SA. Therapeutic hypothermia: the Safar vision [J]. J Neurotrauma, 2009, 26 (3): 417-420.
- [13] 李银平,秦俭,范振兴,等. 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 [J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23 (12): 743-748.
- [14] 范振兴,李银平,秦俭,等. 治疗性低温及其诱导时机对兔复苏后心肌的影响 [J]. 解放军医学杂志, 2012, 37 (6): 592-597.
- [15] 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 [J]. Resuscitation, 2008, 79 (3): 350-379.
- [16] Niskanen M, Kari A, Halonen P. Five-year survival after intensive care—a comparison of 12,180 patients with the general population. Finnish ICU Study Group [J]. Crit Care Med, 1996, 24 (12): 1962-1967.
- [17] 李雄文. 复苏后综合征 47 例临床分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2002, 14 (4): 235-236.
- [18] 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 [J]. 中国医师杂志, 2006, 8 (8): 1048-1050.
- [19] 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 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18 (3): 184.
- [20] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia [J]. N Engl J Med, 2002, 346 (8): 557-563.
- [21] 沈洪. 心搏骤停复苏后挑战的新对策 [J]. 中华危重病急救医学, 2009, 21 (6): 321-322.
- [22] Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest [J]. N Engl J Med, 2002, 346 (8): 549-556.
- [23] Holzer M, Behringer W. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest and myocardial infarction [J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2008, 22 (4): 711-728.
- [24] 宿志宇,李春盛. 低温疗法在心肺脑复苏中的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2010, 22 (2): 119-122.
- [25] 徐胜勇,郭树彬,王仲,等. 低温技术在心脏骤停后综合征治疗中的应用 [J]. 中国医刊, 2010, 45 (7): 25-27.
- [26] Rhee BJ, Zhang Y, Boddicker KA, et al. Effect of hypothermia on transthoracic defibrillation in a swine model [J]. Resuscitation, 2005, 65 (1): 79-85.
- [27] Menegazzi JJ, Rittenberger JC, Suffoletto BP, et al. Effects of pre-arrest and intra-arrest hypothermia on ventricular fibrillation and resuscitation [J]. Resuscitation, 2009, 80 (1): 126-132.
- [28] Riter HG, Brooks LA, Pretorius AM, et al. Intra-arrest hypothermia: both cold liquid ventilation with perfluorocarbons and cold intravenous saline rapid lyachieve hypothermia, but only cold liquid ventilation improves resumption of spontaneous circulation [J]. Resuscitation, 2009, 80 (5): 561-566.

(收稿日期: 2014-10-08)

(本文编辑: 保健媛)