

## 心搏骤停后脑复苏药物研究进展

徐松 陆礼萍 廉应涛 余追

武汉大学人民医院重症医学科,湖北武汉 430060

通信作者:余追, Email: yuzhui@whu.edu.cn

**【摘要】** 随着心肺复苏(CPR)技术的普及,自主循环恢复(ROSC)成功率逐渐提高,心搏骤停患者的存活率及神经功能结局有所改善。目前心搏骤停后脑复苏治疗手段有限,除亚低温应用于临床外,绝大多数药物尚停留在动物实验阶段。寻找有效的脑保护药物成为脑复苏研究领域的热点。针对心搏骤停后脑复苏药物研究进展进行回顾,以期能更好地、更有针对性地研究这些药物的脑保护作用机制。

**【关键词】** 心搏骤停; 脑复苏; 神经预后; 药物治疗; 脑保护

**基金项目:** 国家自然科学基金(81772039)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.03.023

### Progress in pharmaceutical research for cerebral resuscitation after cardiac arrest

Xu Song, Lu Liping, Lian Yingtao, Yu Zhui

Department of Critical Care Medicine, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Corresponding author: Yu Zhui, Email: yuzhui@whu.edu.cn

**【Abstract】** With the popularization of cardiopulmonary resuscitation (CPR) technology, the success rate of restoration of spontaneous circulation (ROSC) is gradually improved, and the survival rate and neurological outcome of patients with cardiac arrest are improved. Currently, therapeutic methods for cerebral resuscitation after cardiac arrest are limited. In addition to mild hypothermia for clinical application, the majority of drugs remain in the animal experimental stage. Finding effective brain protection drugs has become a hot spot in the field of brain resuscitation research. This article will review the pharmaceutical progress of research for cerebral resuscitation after cardiac arrest, so that we can study the brain protection mechanism of these drugs better and more targeted.

**【Key words】** Cardiac arrest; Cerebral resuscitation; Neurological outcome; Drug therapy; Cerebral protection

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81772039)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.03.023

心搏骤停是由各种原因所致的心脏泵血功能突然丧失。院外心搏骤停(OHCA)具有较高的发病率和致死率,我国每年发生心搏骤停的人数高达55万,而存活率却不足1%,神经功能恢复良好者的存活率更低<sup>[1]</sup>。心搏骤停后主要通过两方面对大脑造成损伤,一方面是因心搏骤停导致的全脑缺血性脑损伤,另一方面是自主循环恢复(ROSC)后所致的心肌缺血/再灌注(I/R)损伤,是心搏骤停患者早期死亡的主要原因。究其原因,除了与心肺复苏(CPR)延迟启动有关外,还与缺乏有效的药物治疗有关。心搏骤停经过有效复苏达到ROSC后的脑损伤机制主要涉及两个阶段,第一阶段是全脑停循环导致的全脑缺血性脑损伤,第二阶段是ROSC后所致的全身性I/R损伤。研发有效的脑保护和脑复苏药物,对提高心搏骤停患者存活率具有重大意义,现对近年来该领域的药物研究进展进行综述。

### 1 医用气体

**1.1 一氧化氮(NO):** NO是由一氧化氮合酶(NOS)合成的气体分子,其前提物质为L-精氨酸。NO可以抑制产生活性氧簇(ROS)的酶和直接清除ROS,从而降低缺氧后脑损伤的程度。NO的作用由可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)-环磷酸鸟苷酸(cGMP)通路和其他复杂的细胞内通路介导<sup>[2]</sup>。NO的其他潜在有益影响是直接使冠状动脉血管舒张,进而改善

心脏功能。动物实验表明,心搏骤停后给予NO会对心脏和神经功能产生保护作用。给予实验小鼠NO供体剂亚硝酸盐后不久,亚硝酸盐即进入脑脊液并S-亚硝基化脑线粒体蛋白,同时能够减少体内内外再灌注ROS的产生以及起到神经保护作用<sup>[3]</sup>。NO的舒血管作用可能导致系统性的低血压,为了避免NO造成系统性低血压,Minamishima等<sup>[4]</sup>于心搏骤停模型小鼠ROSC后给予体积分数 $40 \times 10^{-6}$ 的NO干预23h,结果显示小鼠心脏和神经功能均得到改善。有研究表明,目标温度管理(TTM)对心搏骤停患者的有利影响需要一氧化氮合酶3(NOS3),缺乏NOS3会干扰低温治疗的效果<sup>[5]</sup>。亚低温治疗可以激活NO通路,尤其是在心脏<sup>[6]</sup>。因此,联合NO与TTM治疗可能对心搏骤停后脑复苏有更大的好处。

**1.2 氙气:** N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体活化是维持神经元损伤和死亡所必需的,因此是许多神经保护剂的靶标。氙气是一种NMDA受体拮抗剂<sup>[7]</sup>,通过拮抗NMDA受体发挥神经保护作用,且氙气易穿透血脑屏障,迅速进入中枢神经系统损伤部位。氙气的神经保护作用已在动物研究中被证实<sup>[8]</sup>。此外,氙气与亚低温治疗联合应用时具有累加性或至少具有协同性的保护作用<sup>[9]</sup>。Arola等<sup>[10]</sup>研究显示,心搏骤停后接受亚低温治疗的患者对吸入氙气具有良好的耐受性,吸入氙气联合亚低温治疗可以通过降低心率,对心

搏骤停患者的心血管功能产生益处。然而,另一项关于吸入氩气联合 24 h 低温治疗的临床研究表明,试验组(疝气+低温)与对照组(单用低温)之间 6 个月神经功能预后和病死率差异无统计学意义<sup>[11]</sup>。因此,关于疝气联合低温治疗是否更有益于心搏骤停后的神经功能结局仍需进一步研究。

**1.3 氩气:** 氩气与氙气类似,具有神经保护作用。在大鼠急性脑缺血模型中,分别用含 50% 氩气的氧气或含 50% 氮气的氧气通气 1 h,结果显示,与氮气处理组相比,氩气处理组大鼠皮质和基底节梗死面积明显减小<sup>[12]</sup>。在大鼠心搏骤停模型中,与给予含 70% 氮气的氧气通气相比,给予含 70% 氩气的氧气通气 1 h 能显著改善大鼠神经功能以及减轻大脑新皮质和海马 CA3/4 区的组织病理学损伤<sup>[13]</sup>。Brücken 等<sup>[14]</sup>调查了延迟给予氩气(70%)或氮气(70%)通气能否为心搏骤停小鼠提供神经保护作用,结果显示,与氮气治疗组相比,即使在心搏骤停后推迟 3 h 给予氩气治疗,其神经功能也能得到显著改善,大脑皮质损伤显著减轻。相比氩气,氙气更丰富、更易获得,且有研究表明,氙气治疗不会对动物的血流动力学和气体交换造成不良影响<sup>[15]</sup>。同为稀有气体,考虑到氩气相对疝气更易获得的优势,可针对氩气是否较疝气更有益于心搏骤停后脑复苏进行进一步分析。

## 2 促红细胞生成素(EPO)

EPO 除调节红细胞生成外,还具有多种细胞效应。由于 EPO 具有抗氧化、抗炎、抗凋亡、抑制谷氨酸兴奋毒性、保护血脑屏障和促血管生成等特性,故其在神经保护方面也具有重要作用<sup>[16]</sup>。在新生大鼠模型中,注射 EPO 进行预处理和后处理均能显著改善神经学行为表现,减少神经元和少突胶质细胞死亡,抑制小胶质细胞活化<sup>[17]</sup>。在窒息所致大鼠心搏骤停模型中,CPR 后早期血清及脑组织中 S100 $\beta$  蛋白水平明显升高,经 EPO 干预能够抑制其表达,并减轻脑组织损伤程度<sup>[18]</sup>。然而也有研究表明,在大鼠心搏骤停模型中,缺血后给予 EPO 仅改善了动物的记忆能力,并没有对海马神经元起到保护作用<sup>[19]</sup>,这与一项关于 OHCA 患者治疗早期给予 EPO 安全性和有效性的 Meta 分析结果一致<sup>[20]</sup>。EPO 治疗对心搏骤停患者的有效性仍有待进一步明确。

## 3 腺苷

腺苷是一种嘌呤核苷酸,具有神经递质的特性,可以通过超极化或去极化神经元影响神经活动,腺苷具有广泛的生物活性,腺苷及其受体激动剂的作用包括降低兴奋性神经递质的释放、舒张血管、抗炎、降低代谢、清除自由基和适度降低大脑温度<sup>[21]</sup>。在大鼠心搏骤停模型中,与未经腺苷处理组相比,ROSC 后给予腺苷处理(7.2 mg/kg)可增加大鼠缺血后脑血流量,减轻脑水肿和延缓神经元缺损,并且这些效应可能与其引起的短暂低体温有关<sup>[22]</sup>。然而另一项关于腺苷酸对大鼠 CPR 后 TTM 治疗和神经损伤影响的研究显示,应用腺苷酸只是缩短了核心温度达到目标温度的时间,并没有改善动物存活率和减轻神经损伤,这可能与腺苷酸治疗引起的明显低血压有关<sup>[23]</sup>。腺苷主要通过 A1 受体介导神经保护,主要通过阻断 Ca<sup>2+</sup> 内流抑制谷氨酸释放和降低谷氨酸

的兴奋性毒性作用,遗憾的是,抑制 A1 受体体会导致较多的心血管并发症,对大脑产生不利的影 响,选择性激活 A2A、A2B 和 A3 受体可能在提供类似疗效的同时减少并发症<sup>[21]</sup>。未来的研究可以着重探讨选择性腺苷受体激动剂在心搏骤停后脑损伤中的保护作用。

## 4 糖皮质激素

Tavakoli 等<sup>[24]</sup>研究表明,心搏骤停后存活患者血清皮质醇水平高于死亡患者,且血清皮质醇水平可以作为心搏骤停患者成功复苏后能否存活的一个预测因子。Tsai 等<sup>[25]</sup>的研究表明,在 CPR 期间应用糖皮质激素与改善心搏骤停患者出院生存率及 1 年生存率有关。此外,糖皮质激素可以通过在 CPR 期间和 ROSC 后增加血管加压素效应,从而提高心、脑等重要器官的灌注压,以维持机体血流动力学稳定,这可能有利于其在 CPR 和早期复苏后使用<sup>[26]</sup>。糖皮质激素具有血流动力学稳定效应和抗炎作用,能够减少细胞因子的产生和释放;同时,糖皮质激素可以降低炎症部位巨噬细胞和中性粒细胞的积累与功能,抑制微循环的急性炎症作用,从而收缩血管,减轻水肿。然而,在神经功能恢复良好的出院患者与最终死亡的患者之间并未发现血清皮质醇水平存在统计学差异<sup>[26]</sup>。Botnaru 等<sup>[27]</sup>的研究表明,血管加压素、类固醇类药物联合肾上腺素比单独应用肾上腺素更有利于心搏骤停患者的神经学预后。尽管关于糖皮质激素应用于心搏骤停的研究较多,但是糖皮质激素对心搏骤停患者预后的影响仍然存在争议,尤其是在神经系统方面<sup>[26]</sup>。

## 5 镁

镁是一种 NMDA 谷胱甘肽受体拮抗剂,是生命的基本元素,几乎存在于每个生物体内,镁作为细胞所必需的离子,使三磷酸腺苷(ATP)在 DNA 与 RNA 合成中发挥关键作用。

镁通过不同的机制对大脑产生有益的影响,如抑制谷氨酸释放、增强腺苷介导的谷氨酸释放抑制、保护血脑屏障的完整性、减轻脑水肿等,这些效应使镁在缺氧性脑损伤期间具有神经保护作用。镁作为独特的神经保护剂,主要通过神经与血管机制发挥有益作用,具有生物活性,可以通过与大脑局部脉管系统的相互作用,改善脑血流量,且镁可以通过抑制内皮素-1、神经肽-Y 和血管紧张素 II 直接作用于脑血管系统中的大、中、小血管<sup>[28]</sup>。关于心搏骤停后给予镁治疗患者神经保护特性的 3 项研究的 Meta 分析表明,镁能够改善心搏骤停患者的功能性神经预后〔优势比(OR)=0.44, 95% 可信区间(95%CI)=0.24~0.81〕<sup>[29]</sup>。有动物实验表明,在再灌注后立即给予亚低温结合镁治疗能有效减小脑梗死面积<sup>[30]</sup>。Perucki 等<sup>[31]</sup>的研究表明,在接受亚低温治疗的心搏骤停幸存者中,补充镁可能增强亚低温治疗的有益作用,同时在亚低温治疗过程中定期监测血清 Mg<sup>2+</sup> 和维持 Mg<sup>2+</sup> 在生理范围内,可能对神经保护至关重要。目前关于心搏骤停后给予镁治疗效果的研究依然很少,为确定镁在心搏骤停患者神经功能预后中的作用,有必要进一步研究。

## 6 自由基清除剂

在 I/R 期间,自由基过度产生是导致 CPR 后脑损伤的

主要因素,因此,清除自由基是一种可行的神经保护方法。依达拉奉(3-甲基-1-苯基-2-吡嗪-5-酮)是一种强大的自由基清除剂,已用于临床治疗脑缺血或损伤<sup>[32]</sup>。一项大鼠心室纤颤模型研究表明,应用依达拉奉可以改善复苏后大鼠的存活率和神经系统预后,同时依达拉奉能预防皮质水肿,减小脑梗死面积;另外在大鼠中动脉闭塞局灶性缺血模型中显示,其可通过抑制天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶8(caspase-8)及Bcl-2表达来参与保护缺血性神经元的抗细胞凋亡作用<sup>[33]</sup>。此外,自由基清除剂亚甲蓝已经被作为一种治疗缺氧后脑损伤的药物进行研究。亚甲蓝很容易穿过细胞膜,在线粒体基质中积累,能够增强细胞色素C氧化酶的活性和ATP的产生,减少ROS的生成<sup>[34]</sup>。同时有研究表明,在猪心搏骤停模型复苏过程中,给予亚甲蓝能够增强亚低温治疗的神经保护作用<sup>[35]</sup>。

### 7 硫化氢(H<sub>2</sub>S)

H<sub>2</sub>S是一种内源性还原剂,对氧化应激产生反应。有证据表明,H<sub>2</sub>S是一种活性很高的分子,很容易与其他化合物产生反应,尤其是ROS,ROS在体内的一个重要来源就是线粒体损伤,H<sub>2</sub>S可以通过增加ATP的产生保护线粒体的超微结构,稳定线粒体膜的完整性,减少ROS<sup>[36]</sup>。在大鼠心搏骤停模型中,于复苏前给予H<sub>2</sub>S供体剂NaHS能够减轻脑线粒体损伤,从而改善复苏后24h神经功能预后<sup>[37]</sup>。同样,H<sub>2</sub>S可以通过抑制线粒体复合物VI阻止氧化磷酸化,减少磷酸腺苷的产生,诱导“冬眠样”代谢状态和低体温<sup>[38]</sup>。然而,H<sub>2</sub>S供体剂NaHS相关的神经保护独立于其所引起的低温效应<sup>[39]</sup>。炎症反应是心搏骤停后加重脑损伤的另一个重要原因,H<sub>2</sub>S也可以通过抑制炎症反应对大鼠心搏骤停后脑损伤发挥保护作用<sup>[36]</sup>。虽然H<sub>2</sub>S具有保护血管内皮、抗炎、抗氧化应激等作用,但过去认为H<sub>2</sub>S是毒性气体<sup>[40]</sup>,因此将其转化应用到临床试验阶段前,仍需进一步研究其对心搏骤停后脑保护的作用机制。

### 8 其他

拉莫三嗪是一种抗癫痫药物,可通过阻断电压门控钠通道而抑制兴奋性氨基酸特别是谷氨酸的过度释放。谷氨酸与缺血缺氧性相关脑损伤密切相关,在缺血缺氧期间,过量的谷氨酸和其他神经递质被释放到细胞外,通过激活兴奋性氨基酸受体介导细胞死亡<sup>[41]</sup>。动物实验表明,拉莫三嗪可以改善局灶性或全脑缺血性脑损伤,从而减少组织损伤或行为缺陷<sup>[42]</sup>。米诺环素(二甲胺四环素)是一种广谱的四环素类抗菌药物,具有良好的抗炎作用,有助于改善缺血性脑卒中的神经预后。在大鼠心搏骤停模型中,当体温过低时,米诺环素能够降低脑组织中炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平,因此也具有潜在的神经保护作用<sup>[41]</sup>。在成年小鼠心搏骤停模型中,ROSC后30min应用米诺环素能够减弱小胶质细胞的活化和减少TNF- $\alpha$ 的释放,对神经元起到保护作用<sup>[43]</sup>。他汀类药物是一种羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,主要通过抑制HMG-CoA还原酶合成而抑制体内胆固醇合成,从而起到降脂作用<sup>[44]</sup>。他汀

类药物除具有降脂作用外,还具有其他多种效应,包括血管舒张、抗血栓、抗炎和抗氧化作用,可通过对血管的保护作用改善缺血后卒中患者的预后。洛伐他汀是常见他汀类药物之一。研究表明,在小鼠短暂性局灶性脑缺血模型中,联合应用洛伐他汀、拉莫三嗪、米诺环素3种药物对神经元的保护作用优于单一用药<sup>[41]</sup>。此外,Knapp等<sup>[45]</sup>的研究表明,环孢霉素(CsA)也能够减少神经元凋亡,并改善大鼠心搏骤停后的神经功能预后。然而,关于CsA在心搏骤停脑保护方面的作用仍存在很大争议<sup>[46]</sup>。

综上所述,上述药物对心搏骤停后脑损伤具有保护作用,其中某些药物结合亚低温治疗可能对心搏骤停患者的神经功能预后益处更大,且大多具备较充分的动物实验基础,然而对某些药物的动物实验结果或结论尚存在差异,可能与动物心搏骤停模型诱导方式不同有关<sup>[47]</sup>。此外,低温能够很大程度上改变多种药物的药代动力学及药效动力学,可以尝试将具有潜在神经保护作用的药物与亚低温治疗结合起来进行研究。心搏骤停后的脑保护和脑复苏一直是CPR的终极目标,是该领域的研究难点与热点,迄今为止,尚无有效药物应用于临床,对于心搏骤停后脑复苏药物存在极大的研究空间,因此,将一种或多种具有神经保护作用的药物转化到临床的初始阶段,可成为未来该领域的研究热点。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Xu F, Zhang Y, Chen Y. Cardiopulmonary resuscitation training in China: current situation and future development [J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2 (5): 469-470. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0035.
- [2] Kohr MJ, Sun J, Aponte A, et al. Simultaneous measurement of protein oxidation and S-nitrosylation during preconditioning and ischemia/reperfusion injury with resin-assisted capture [J]. *Circ Res*, 2011, 108 (4): 418-426. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.232173.
- [3] Dezfulian C, Kenny E, Lamade A, et al. Mechanistic characterization of nitrite-mediated neuroprotection after experimental cardiac arrest [J]. *J Neurochem*, 2016, 139 (3): 419-431. DOI: 10.1111/jnc.13764.
- [4] Minamishima S, Kida K, Tokuda K, et al. Inhaled nitric oxide improves outcomes after successful cardiopulmonary resuscitation in mice [J]. *Circulation*, 2011, 124 (15): 1645-1653. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025395.
- [5] Kida K, Shirozu K, Yu B, et al. Beneficial effects of nitric oxide on outcomes after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in hypothermia-treated mice [J]. *Anesthesiology*, 2014, 120 (4): 880-889. DOI: 10.1097/ALN.000000000000149.
- [6] Zoerner F, Wiklund L, Miclescu A, et al. Therapeutic hypothermia activates the endothelin and nitric oxide systems after cardiac arrest in a pig model of cardiopulmonary resuscitation [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (5): e64792. DOI: 10.1371/journal.pone.0064792.
- [7] Franks NP, Dickinson R, de Sousa SL, et al. How does xenon produce anaesthesia? [J]. *Nature*, 1998, 396 (6709): 324. DOI: 10.1038/24525.
- [8] Alam A, Suen KC, Hana Z, et al. Neuroprotection and neurotoxicity in the developing brain: an update on the effects of dexmedetomidine and xenon [J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2017, 60: 102-116. DOI: 10.1016/j.ntt.2017.01.001.
- [9] Fries M, Brücken A, Çizen A, et al. Combining xenon and mild therapeutic hypothermia preserves neurological function after prolonged cardiac arrest in pigs [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (4): 1297-1303. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31823c8ce7.
- [10] Arola OJ, Laitio RM, Roine RO, et al. Feasibility and cardiac safety of inhaled xenon in combination with therapeutic hypothermia following out-of-hospital cardiac arrest [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (9): 2116-2124. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a4337.
- [11] Laitio R, Hynninen M, Arola O, et al. Effect of inhaled xenon on cerebral white matter damage in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016,

- 315 (11): 1120–1128. DOI: 10.1001/jama.2016.1933.
- [12] Ryang YM, Fahlenkamp AV, Rossaint R, et al. Neuroprotective effects of argon in an *in vivo* model of transient middle cerebral artery occlusion in rats [J]. Crit Care Med, 2011, 39 (6): 1448–1453. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31821209be.
- [13] Brücken A, Cizen A, Fera C, et al. Argon reduces neurohistopathological damage and preserves functional recovery after cardiac arrest in rats [J]. Br J Anaesth, 2013, 110 Suppl 1: i106–112. DOI: 10.1093/bja/aes509.
- [14] Brücken A, Kurnaz P, Bleilevens C, et al. Delayed argon administration provides robust protection against cardiac arrest-induced neurological damage [J]. Neurocrit Care, 2015, 22 (1): 112–120. DOI: 10.1007/s12028-014-0029-1.
- [15] Ristagno G, Fumagalli F, Russo I, et al. Postresuscitation treatment with argon improves early neurological recovery in a porcine model of cardiac arrest [J]. Shock, 2014, 41 (1): 72–78. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000049.
- [16] Mallet RT, Ryou MG. Erythropoietin: endogenous protection of ischemic brain [J]. Vitam Horm, 2017, 105: 197–232. DOI: 10.1016/bs.vh.2017.01.002.
- [17] Lan KM, Tien LT, Cai Z, et al. Erythropoietin ameliorates neonatal hypoxia-ischemia-induced neurobehavioral deficits, neuroinflammation, and hippocampal injury in the juvenile rat [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17 (3): 289. DOI: 10.3390/ijms17030289.
- [18] 吉春玲, 周厚荣, 杨秀林, 等. 促红细胞生成素对窒息大鼠心肺复苏后脑组织保护作用的研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (12): 984–988. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.12.009.
- Ji CL, Zhou HR, Yang XL, et al. Protective effect of erythropoietin on brain tissue in rats with cardiopulmonary resuscitation after asphyxia [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (12): 984–988. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.12.009.
- [19] Undén J, Sjölund C, Lämsberg JK, et al. Post-ischemic continuous infusion of erythropoietin enhances recovery of lost memory function after global cerebral ischemia in the rat [J]. BMC Neurosci, 2013, 14: 27. DOI: 10.1186/1471-2202-14-27.
- [20] Chaudhary R, Garg J, Krishnamoorthy P, et al. Erythropoietin therapy after out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis [J]. World J Cardiol, 2017, 9 (12): 830–837. DOI: 10.4330/wjc.v9.i12.830.
- [21] Sachdeva S, Gupta M. Adenosine and its receptors as therapeutic targets: an overview [J]. Saudi Pharm J, 2013, 21 (3): 245–253. DOI: 10.1016/j.jsps.2012.05.011.
- [22] Xu K, Puchowicz MA, Lust WD, et al. Adenosine treatment delays postischemic hippocampal CA1 loss after cardiac arrest and resuscitation in rats [J]. Brain Res, 2006, 1071 (1): 208–217. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.11.060.
- [23] Knapp J, Schneider A, Nees C, et al. Effects of adenosine monophosphate on induction of therapeutic hypothermia and neuronal damage after cardiopulmonary resuscitation in rats [J]. Resuscitation, 2014, 85 (9): 1291–1297. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.05.030.
- [24] Tavakoli N, Bidari A, Shams VS. Serum cortisol levels as a predictor of neurologic survival in successfully resuscitated victims of cardiopulmonary arrest [J]. J Cardiovasc Thorac Res, 2012, 4 (4): 107–111. DOI: 10.5681/jcvtr.2012.026.
- [25] Tsai MS, Chuang PY, Yu PH, et al. Glucocorticoid use during cardiopulmonary resuscitation may be beneficial for cardiac arrest [J]. Int J Cardiol, 2016, 222: 629–635. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.017.
- [26] Varvarousi G, Stefanidou A, Varvaroussis D, et al. Glucocorticoids as an emerging pharmacologic agent for cardiopulmonary resuscitation [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2014, 28 (5): 477–488. DOI: 10.1007/s10557-014-6547-4.
- [27] Botnaru T, Altherwi T, Dankoff J. Improved neurologic outcomes after cardiac arrest with combined administration of vasopressin, steroids, and epinephrine compared to epinephrine alone [J]. CJEM, 2015, 17 (2): 202–205. DOI: 10.2310/8000.2014.141394.
- [28] Chang JJ, Mack WJ, Saver JL, et al. Magnesium: potential roles in neurovascular disease [J]. Front Neurol, 2014, 5: 52. DOI: 10.3389/fneur.2014.00052.
- [29] Pearce A, Lockwood C, van den Heuvel C, et al. The use of therapeutic magnesium for neuroprotection during global cerebral ischemia associated with cardiac arrest and cardiac surgery in adults: a systematic review [J]. JBI Database System Rev Implement Rep, 2017, 15 (1): 86–118. DOI: 10.11124/JBISRIR-2016-003236.
- [30] Campbell K, Knuckey NW, Brookes LM, et al. Efficacy of mild hypothermia (35 °C) and moderate hypothermia (33 °C) with and without magnesium when administered 30 min post-reperfusion after 90 min of middle cerebral artery occlusion in spontaneously hypertensive rats [J]. Brain Res, 2013, 1502: 47–54. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.01.038.
- [31] Perucki WH, Hiendlmayr B, O'Sullivan DM, et al. Magnesium levels and neurologic outcomes in patients undergoing therapeutic hypothermia after cardiac arrest [J]. Ther Hypothermia Temp Manag, 2018, 8 (1): 14–17. DOI: 10.1089/ther.2017.0016.
- [32] Kamogawa E, Sueishi Y. A multiple free-radical scavenging (MULTIS) study on the antioxidant capacity of a neuroprotective drug, edaravone as compared with uric acid, glutathione, and trolox [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2014, 24 (5): 1376–1379. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.01.045.
- [33] Qin T, Lei LY, Li N, et al. Edaravone improves survival and neurological outcomes after CPR in a ventricular fibrillation model of rats [J]. Am J Emerg Med, 2016, 34 (10): 1944–1949. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.06.084.
- [34] Tian WF, Zeng S, Sheng Q, et al. Methylene blue protects the isolated rat lungs from ischemia-reperfusion injury by attenuating mitochondrial oxidative damage [J]. Lung, 2018, 196 (1): 73–82. DOI: 10.1007/s00408-017-0072-8.
- [35] Wiklund L, Zoerner F, Semenas E, et al. Improved neuroprotective effect of methylene blue with hypothermia after porcine cardiac arrest [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2013, 57 (8): 1073–1082. DOI: 10.1111/aas.12106.
- [36] Sayouri H, Boudier A, Vigneron C, et al. Hydrogen sulfide: a promising therapy in neuroprotection following cardiac arrest? [J]. Ann Pharm Fr, 2015, 73 (6): 401–410. DOI: 10.1016/j.pharma.2015.04.005.
- [37] Pan H, Xie X, Chen D, et al. Protective and biogenesis effects of sodium hydrosulfide on brain mitochondria after cardiac arrest and resuscitation [J]. Eur J Pharmacol, 2014, 741: 74–82. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.037.
- [38] Módis K, Bos EM, Calzia E, et al. Regulation of mitochondrial bioenergetic function by hydrogen sulfide. Part II. Pathophysiological and therapeutic aspects [J]. Br J Pharmacol, 2014, 171 (8): 2123–2146. DOI: 10.1111/bph.12368.
- [39] Nakayama S, Taguchi N, Tanaka M. The role of cranial temperature in neuroprotection by sodium hydrogen sulfide after cardiac arrest in mice [J/OJ]. Ther Hypothermia Temp Manag, 2018 [2018-11-30]. [published online ahead of print February 12, 2018]. DOI: 10.1089/ther.2017.0054.
- [40] 郝万鹏, 朱娜. 血清硫化氢与H型高血压相关性研究 [J]. 实用检验医师杂志, 2016, 8 (2): 71–74. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.02.003.
- Hao WP, Zhu N. The correlation between serum hydrogen sulfide and type H hypertension [J]. Chin J Clin Pathol, 2016, 8 (2): 71–74. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.02.003.
- [41] Yu IC, Kuo PC, Yen JH, et al. A combination of three repurposed drugs administered at reperfusion as a promising therapy for postischemic brain injury [J]. Transl Stroke Res, 2017, 8 (6): 560–577. DOI: 10.1007/s12975-017-0543-5.
- [42] Papazisis G, Kallaras K, Kaiki-Astara A, et al. Neuroprotection by lamotrigine in a rat model of neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2008, 11 (3): 321–329. DOI: 10.1017/S1461145707008012.
- [43] Wang QY, Sun P, Zhang Q, et al. Minocycline attenuates microglial response and reduces neuronal death after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in mice [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2015, 35 (2): 225–229. DOI: 10.1007/s11596-015-1415-4.
- [44] 吕以杰, 郭玉清, 孙德成, 等. 不稳定型心绞痛血浆P选择素水平变化及调脂干预的研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2001, 13 (3): 156–158. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2001.03.009.
- Lyu YJ, Guo YQ, Sun DC, et al. Changes in plasma P selectin level and interventions for lipid lowering in patients with unstable angina pectoris [J]. Chin Crit Care Med, 2001, 13 (3): 156–158. DOI: 10.3760/j.issn.1003-0603.2001.03.009.
- [45] Knapp J, Roewer J, Bruckner T, et al. Evaluation of cyclosporine as a cardio- and neuroprotective agent after cardiopulmonary resuscitation in a rat model [J]. Shock, 2015, 43 (6): 576–581. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000357.
- [46] Becker LB, Berger PB. Cyclosporine for reperfusion injury after cardiac arrest: too little too late? [J]. JAMA Cardiol, 2016, 1 (5): 566–567. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.1822.
- [47] 余追, 何川, 魏捷. 心搏骤停动物模型及评价 [J]. 临床急诊杂志, 2016, 17 (1): 4–8. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2016.01.002.
- Yu Z, He C, Wei J. Animal model and evaluation of cardiac arrest [J]. J Clin Emerg, 2016, 17 (1): 4–8. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2016.01.002.