

• 标准与指南 •

《国际复苏联络委员会关于改善心搏骤停后脑损伤预后的科学声明》摘译与解读

夏澳林 华天凤 杨旻

安徽医科大学第二附属医院重症医学二科,心肺复苏与危重病实验室,合肥 230601

通信作者:杨旻,Email: yangmin@ahmu.edu.cn

【摘要】 心搏骤停后脑损伤(PCABI)是导致患者复苏后死亡及预后不良的主要原因。2024年6月国际复苏联络委员会(ILCOR)根据相关研究进展,发布了改善PCABI预后的科学声明,其中提出了PCABI的病理机制,探讨了以往临床前实验未能转化为临床实践的原因,并概述了未来可能的前进方向。本文就2024年ILCOR发布的改善PCABI预后的科学声明的重点内容进行解读,希望为国内医护人员理解和应用该科学声明提供参考与帮助。

【关键词】 急性脑损伤; 心搏骤停后综合征; 国际复苏联络委员会科学声明; 指南解读

基金项目: 国家自然科学基金(82072134); 安徽省转化医学研究院科研基金(2023zhyx-C64)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240921-00782

Summary and interpretation of the *Improving outcomes after post-cardiac arrest brain injury: a scientific statement from the International Liaison Committee on Resuscitation*

Xia Aolin, Hua Tianfeng, Yang Min

The 2nd Department of Intensive Care Unit, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, the Laboratory of Cardiopulmonary Resuscitation and Critical Care Medicine, Hefei 230601, Anhui, China

Corresponding author: Yang Min, Email: yangmin@ahmu.edu.cn

【Abstract】 Post-cardiac arrest brain injury (PCABI) remains the main cause of death and poor prognosis in patients after resuscitation. In June 2024, the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) released a scientific statement on improving the prognosis of PCABI based on relevant research progress. The statement proposed the pathological mechanism of PCABI, explored the reasons why previous preclinical data could not be translated into clinical practice, and outlined possible future directions for advancement. This article interprets the key content of the 2024 ILCOR scientific statement on improving the prognosis of PCABI, hoping to provide reference and assistance for domestic medical staff to understand and apply this scientific statement.

【Key words】 Acute brain injury; Post-cardiac arrest syndrome; International Liaison Committee on Resuscitation scientific statement; Guideline interpretation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82072134); Research Fund of Anhui Institute of Translational Medicine (2023zhyx-C64)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240921-00782

心搏骤停是指心脏正常机械性活动停止,循环体征消失,包括意识丧失、晕厥及大动脉搏动消失^[1]。来自全球11个国家和4个地区2015至2017年的院外心搏骤停数据表明,院外心搏骤停年发病率为(30~100)/10万人^[2]。尽管在移交医院时,每3~4例患者中就有1例恢复了自主循环,但其中约70%的患者死于严重的神经系统损伤^[3]。自主循环恢复(return of spontaneous circulation, ROSC)后脑损伤是致死、致残的主要原因,且目前尚缺乏改善心搏骤停后脑损伤(post-cardiac arrest brain injury, PCABI)和预后的有效干预措施。

鉴于此,2024年6月国际复苏联络委员会(International Liaison Committee on Resuscitation, ILCOR)发布了改善PCABI预后的科学声明^[4],旨在

为PCABI的病理机制提供一个概念框架,探讨了以往未能将临床前发现转化为临床实践的原因,概述了未来可能的前进路径。现对该声明关键内容进行详细解读,希望能够帮助国内医生更好地了解PCABI目前所处阶段及推动未来进一步发展。

1 PCABI的机制

大脑占人体质量的2%,然而其血流量占心排血量的15%~20%,耗氧量占全身的20%~25%,葡萄糖消耗量高达25%^[5]。鉴于大脑代谢率高且能量储备有限,发生心搏骤停时,脑损伤程度与缺血缺氧持续时间呈正相关。早期心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)后,部分患者可恢复自主循环,但心搏骤停后的缺血缺氧期以及ROSC后的再灌注阶段均可能对大脑造成损伤,由此引发的全身

性缺血 / 再灌注损伤及其相关病理生理过程和临床表现称为心搏骤停后综合征 (post-cardiac arrest syndrome, PCAS)^[6]。基于现有科学证据,本文提出了 PCABI 的 4 个连续或部分重叠的脑损伤阶段,每个阶段均涉及多种潜在的损伤机制(表 1)。尽管目前对这些损伤机制了解有限,但推测这些特异损伤机制可能与缺血、再灌注以及持续损伤相互作用。深入理解心搏骤停患者脑损伤的病理过程,并采取针对性干预措施,对改善其生存率及神经功能预后具有显著意义。

表 1 心搏骤停后脑损伤(PCABI)各阶段的潜在损伤机制

阶段	潜在机制
缺血性去极化	蛋白酶、磷酸酶、磷脂酶激活;酸中毒;细胞毒性水肿
再灌注复极化	线粒体基质钙超载;线粒体超氧化物产生;线粒体膜通透性转换孔开放;中性粒细胞胞外诱捕网形成;再灌注缺损
失调	继发性脑组织缺氧;神经元异常兴奋;脑水肿(血管源性 and 细胞毒性);线粒体功能障碍;病理性炎症
恢复和修复	神经发生;神经重塑

1.1 缺血性去极化:缺血性去极化发生在脑血流中断后 2~5 min 内^[7],此阶段特征为脑氧输送不足、氧化磷酸化停止以及 ATP 耗竭。能量依赖性 Na⁺/K⁺ 泵失活导致细胞内 Na⁺ 浓度升高,进而引起细胞外液(包括脑脊液)向胞内转移,造成细胞毒性水肿。随后 K⁺ 外流和细胞膜去极化引发电压门控 Ca²⁺ 通道开放,导致 Ca²⁺ 内流,细胞内 Ca²⁺ 水平升高,激活蛋白酶、磷酸酶和磷脂酶^[8]。此外,糖酵解产生乳酸、CO₂ 和 H⁺,导致细胞酸中毒。研究表明,要逆转这一过程,所需脑血流量(cerebral blood flow, CBF)需超过首次发生缺血去极化时的阈值,并且所需 CBF 随去极化时间延长而增加^[9]。早期 CPR 可以预防或延缓缺血性去极化的发生,但对已经发生的缺血性去极化逆转效果可能有限。最后,只有成功逆转缺血去极化,神经元才能得以存活。

1.2 再灌注复极化:再灌注复极化发生于 ROSC 后 2~5 min 内,持续 5~20 min,此过程需要 CBF 达到能足够供应氧气的水平,以恢复线粒体中 ATP 的合成。虽然再灌注复极化对神经元功能恢复至关重要,但同时也可能造成更严重的细胞损伤^[10]。再灌注初期,线粒体内膜电位发生超极化,导致线粒体钙单向转运蛋白缓冲胞质中过量 Ca²⁺,这种缓冲既会阻碍 ATP 的生成,也会促进超氧化物产生。此外,线粒体基质中钙超载会触发线粒体膜通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)

的开放^[11]。永久性开放 MPTP 会造成线粒体膜电位下降、呼吸链与氧化磷酸化解耦连并阻碍 ATP 生成,造成细胞死亡^[12]。暂时性开放 MPTP 会导致细胞凋亡诱导因子和细胞色素 C 的释放,促进细胞凋亡^[13]。长时间心搏骤停可能导致局部组织因内皮细胞水肿、微血管血栓和中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap, NET)的形成而发生再灌注缺损,导致持续的组织缺血而非有效的再灌注。再灌注缺损区域随着缺血时间的延长而扩大。因此,再灌注前提高再灌注血压或用生理盐水置换血液可改善再灌注缺损。

1.3 失调:失调通常开始于 ROSC 后几分钟至几小时,持续数小时至数天。通过分析神经血管单元(neurovascular unit, NVU)的组成和功能,可系统地探讨这一阶段组织损伤的机制。NVU 是由血管细胞、神经胶质细胞、神经元和细胞外基质组成的多细胞结构,这些细胞相互连接和作用,形成一个结构和功能上高度协调的整体,共建一个高效的脑血流调节系统。NVU 在调节脑血流量、维护血脑屏障完整性和维持神经功能等方面发挥关键作用。在失调期间,涉及的病理生理机制包括复苏后脑组织缺氧、神经兴奋性毒性、线粒体功能障碍、病理性炎症等。

1.3.1 继发性脑组织缺氧:ROSC 后,脑组织缺氧与 NVU 中细胞成分广泛损伤有关,包括星型胶质细胞、神经元胞体和轴突^[14]。此外,在毛细血管后微静脉中,中性粒细胞发生黏附、聚集及形成 NET,导致毛细血管后微循环阻塞^[15]。这些病理变化会引起 NVU 微血管血流异常、破坏血脑屏障,产生血管源性脑水肿^[16]。某些情况下,大脑氧气输送和扩散障碍可导致爆发性脑水肿,破坏 NVU 完整性,造成脑组织内环境稳态失衡。脑血管自动调节障碍也是继发性脑组织缺氧的一个潜在原因。ROSC 后, CBF 会短暂升高(15~30 min),但随后可能出现 CBF 减少,这一变化伴有脑组织低灌注和脑血管自我调节功能障碍,进而加剧脑损伤。

1.3.2 神经元异常兴奋:神经元异常兴奋可能是癫痫发作时大量释放谷氨酸及神经胶质细胞摄取谷氨酸能力下降共同作用的结果。由于谷氨酸受体亚型表达改变、能量和钙代谢异常,神经元对谷氨酸的敏感性增加,以及抑制性中间神经元的缺失,引起细胞内和线粒体钙超载,最终导致神经元死亡^[17]。

1.3.3 线粒体功能障碍:线粒体功能障碍包括代谢辅因子(硫胺素)消耗、细胞内钙信号传导紊乱和活

性氧产生。细胞内钙超载会破坏细胞膜的完整性,包括线粒体功能障碍和激活溶解酶(蛋白酶、磷酸酶),导致神经元和胶质细胞死亡^[8]。

1.3.4 炎症:动物研究表明,在缺血/再灌注后,小胶质细胞被激活并释放促炎细胞因子〔如白细胞介素(interleukins, IL-1 β 、IL-18、IL-6)〕至 NVU,这可能导致神经元发生程序性死亡^[18]。在大鼠心搏骤停模型中,NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体途径和 IL-1 β 下游信号传导与细胞死亡过程密切相关;使用相应抑制剂可以阻断此途径,从而减少小胶质细胞引起的神经元损伤和死亡^[19]。

1.4 恢复和修复:在大脑损伤后最初几天内,恢复和修复过程即开始,可能持续数周、数月甚至更长时间,这一过程表现为认知功能的改善和幸存者长期状况的优化。缺血性脑损伤后,与功能恢复相关的机制主要包括神经重塑和神经发生。神经重塑涉及病灶周围脑区神经兴奋性增高,未受损区域神经元分泌神经生长因子和神经营养因子,从而促进轴突发芽和新突触建立^[20]。神经发生是指在适宜环境下,中枢神经系统以神经干细胞为基础,增殖、分化为新的神经元并整合入原有神经网络的过程^[21]。在正常大脑中,神经发生受到严格管控。神经发生与神经胶质细胞形成、血管生成同步进行,并有多重物质(脑源性神经营养因子、血管内皮生长因子)共同参与。神经重塑和神经发生对于神经功能恢复既有益处也有风险。例如,脑损伤促使祖细胞向受损区域移动,这些祖细胞既能分化为正常的神经元,也可能分化为功能异常的神经元,导致长期癫痫^[22];此外,神经可塑性和神经发生可受到药物和非药物(运动、睡眠)干预或外源性生长因子的影响^[23]。

1.5 开发相应生物标志物:理想情况下,临床试验应针对特定机制,并在适当时间提供量化治疗。然而目前尚缺乏 PCABI 的相应生物标志物(生理指

标、影像学技术等),以识别具有特定损伤机制的患者,并量化其损伤严重程度。理想做法是在临床前模型中开发并验证这些生物标志物,评价治疗效果,随后应用于临床实践(表 2)。

2 临床前研究转化为临床实践失败的原因

2.1 实验室模型的局限性:实验室模型的局限性包括评估干预措施仅限于少数物种或单一实验中心,使用难以模拟临床现实的损伤模型,干预措施测试中的成本和伦理限制,以及可能引入混杂因素等。损伤模型的其他限制包括诱导脑缺血的方法。动物模型,如通过颈部止血带等手段实现的非心搏骤停脑缺血模型,由于该模型分离了心搏骤停对脑缺血的影响,因此可能无法充分复制心搏骤停时发生的全身性损伤途径。其他问题还包括研究结果解释不明确和不设盲的潜在偏倚风险。动物研究往往放大实验结果,与临床实际存在差异,这可能导致对临床效果过度乐观,以及实际疗效的不足。

2.2 种群:实验动物通常在品种、遗传和环境方面保持一致,而心搏骤停患者呈现出复杂性和多样性,其遗传特征和生活环境等方面差异显著,这些因素会影响干预措施的有效性。理想情况下,应在实验开始前对所选实验动物进行评估,以确定干预措施能否达到预期效果;此外,所选物种应与人类具有足够相似性,以便揭示临床治疗措施相关的潜在机制。

2.3 干预措施的稳定性:在实施干预措施以减轻 PCABI 方面,实验室与临床实践之间存在一定差异。在动物实验中,药物给予时间可以精确控制,病理过程能够得到有效干预,同时可明确给药途径并及时给予有效剂量,有助于增强干预措施的效果;动物体内稳定的内环境有利于药物达到有效浓度,且无需担心大剂量给药可能引起的不良反应;此外,可在实验室环境因素(温度、光照)、人员配置(专业人员同时完成多项任务)以及辅助资源(多种监测仪器)等方面进行严格控制和标准化。相比之下,临

表 2 心搏骤停后脑损伤(PCABI)各阶段生物标志物及治疗

阶段	潜在生物标志物	潜在对症治疗
缺血性去极化	神经影像学、血栓形成和溶栓的血液生物标志物	SUR1-TRPM4 抑制剂、抗凝、溶栓
再灌注复极化	氧化应激的血液生物标志物、线粒体损伤的血液生物标志物、中性粒细胞胞外诱捕网形成的血液生物标志物	低温治疗、抗氧化剂、自由基清除剂、钙单向转运体抑制剂、MPTP 抑制剂、COX 调节剂、DNase 疗法
失调	PbtO ₂ 监测、EEG、近红外光谱、经颅多普勒超声、炎症的血液生物标志物、神经影像学	优化 CDO ₂ (调节 MAP、PaCO ₂ 、ICP、血红蛋白)、镇静和抗癫痫药物;免疫调节;降低 ICP
恢复和修复	神经影像学、EEG、纤维束成像技术	运动、睡眠、营养、外源性生长因子、干细胞

注: SUR1-TRPM4 为磺酰脲类受体 1-瞬时受体电位通道 M4 型, MPTP 为线粒体膜通透性转换孔, COX 为环氧化酶, DNase 为脱氧核糖核酸酶, PbtO₂ 为脑组织氧分压, EEG 为脑电图, CDO₂ 为脑氧运输, MAP 为平均动脉压, PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压, ICP 为颅内压

床环境更为复杂多变,药物输送可能延迟,患者个体存在差异,且常常受到资源短缺的限制。

2.4 系统性差异:动物实验大多由单一实验室的1名工作人员执行,而临床实践则是在多个国家和地区进行,涉及不同经验的医疗人员。临床上,通常以患者利益为首要考虑目标,如治疗分配导致患者状况改善或恶化,则对照组与治疗组的干预措施可能存在差异。如果这些差异对最终结果产生影响,表明临床实践中存在动物实验所不具备的系统性差异。

2.5 结局:临床前实验结果通常用组织学分析、生物标志物检测和动物特异性神经功能缺陷评分来评估,而临床实践通常用二分功能结果作为主要研究结论。这些评估方法的差异可能是导致从临床前研究向临床实践转化失败的部分原因。在临床实际中,暂停维持生命治疗可能会降低任何治疗效果,这导致难以将动物研究中获得的治疗成果用于临床。此外,不同物种的死亡率可能与器官对缺血的特异敏感性有关。例如,昏迷的啮齿类动物可能出现气道分泌物增多、听源性癫痫发作和通气反射受损,导致在恢复期猝死;而狗常见多器官功能衰竭和肠系膜缺血。虽然人类在心搏骤停后也会出现气道阻塞和肠系膜缺血,但这些并不是导致心搏骤停后死亡的主要原因。

3 未能改善临床结局的实验治疗措施

3.1 硫喷妥钠:在动物模型中,通过诱导低血压[平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)为 50 mmHg, 1 mmHg \approx 0.133 kPa]和使用颈部止血带造成的脑损伤,早期及较高剂量硫喷妥钠通常能改善预后^[24]。但在后续的临床试验中,硫喷妥钠并未表现出预期效果^[25]。临床前研究未能转化为临床实践的潜在原因:①对动物实验结果过度乐观;②与临床前研究相比,临床试验中硫喷妥钠给药延迟;③尚未明确临床试验的最佳剂量;④硫喷妥钠作用机制尚不明确;⑤临床前实验涉及脑缺血但不包括心搏骤停。

3.2 低温治疗:通过降低基础代谢率、减少炎症因子以及抑制细胞凋亡和钙超载等机制,低温治疗可改善患者神经功能,还可预防心搏骤停后再灌注损伤^[26]。然而,低温治疗在不同试验中产生了不一致的结局,与临床前实验相比,临床试验组患者神经功能无明显改善^[27]。临床前研究结果未转化为临床实践的潜在原因:①基于乐观的临床前实验,对临床实践抱有过高预期;②与临床前研究相比,临床试验中低温治疗的实施存在延迟;③低温治疗的最

佳温度尚未明确;④低温疗法机制尚不完全清楚。

3.3 氧气浓度:ROSC后氧气输送不足会加剧缺血缺氧损伤,而氧气输送过多可能会增加氧化应激、线粒体功能障碍和活性氧的产生^[28],进一步引起血管收缩和降低CBF。临床研究表明,心搏骤停后机械通气期间给予高氧与神经功能预后不良密切关系^[29]。关于高氧血症是以血液中氧过量[动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂) \geq 75~100 mmHg],还是以组织中氧过量[脑组织氧分压(partial pressure of brain tissue oxygen, PbtO₂) \geq 20~25 mmHg]为准,目前尚无定论。氧合指标及其测量原理需在动物和人体内进行细致评估。

3.4 氙气:氙气在各种脑损伤模型中展现出神经保护效果。近期一项系统评价和荟萃分析指出,在不同模型和物种中,氙气能够减少约1/3的神经损伤^[30]。尽管氙气对于神经保护的确切机制尚不明确,但一种可能的机制是通过抑制N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体上的甘氨酸位点,引起神经传递紊乱和过度兴奋。氙气作为麻醉气体的安全性和有效性已得到充分验证,但其成本和获取难度是临床试验中的主要障碍。

综上,未能将临床前动物实验转化为临床实践的原因是多方面的。PCABI机制的复杂性及对神经保护措施理解有限,使得实现阶梯式改变面临诸多困难。我们想要在未来研究中取得突破,必须系统地克服这些障碍。

4 未来的实验设计

4.1 问题的范围:除了普遍存在的资金、实验设计和参与人员不足等挑战,心搏骤停随机对照试验还面临其特有的挑战。PCABI会经历多个阶段,每个阶段均涉及特定的病理生理机制。因此,针对PCABI的治疗措施必须考虑其特定的治疗时间窗,并与目标病理机制存在和持续时间相对应。

4.2 优化实验设计:过去PCABI实验普遍采用传统随机对照试验,每次仅评估1种干预措施的效果。如今,针对PCABI模型的实验设计已转变成更契合的伞式试验和适应性试验。伞式试验涉及存在单一疾病患者,基于不同生物标志物进行分组,在不同组别进行靶向治疗。适应性试验允许在保持试验完整性和有效性的同时,根据前期部分结果对后续试验方案进行调整^[31]。平台试验是适应性试验的一种,能够有效评估多种治疗策略。在心搏骤停试验中,采取类似方法在操作和统计上更为高效:①多种干

预措施可同时与单一对照组比较;或同一患者在疾病不同阶段随机接受不同治疗^[32];② 试验设计的关键要素(入组标准、样本量、随机化、干预措施和分析)可根据参与者情况进行灵活调整;③ 平台试验不仅使Ⅱ期研究成为可能,还推动了Ⅱ期向Ⅲ期研究的顺利过渡。此外,从传统频率分析到贝叶斯试验分析,有助于对试验结果进行更深入地研究,从而加深对干预措施疗效的理解。

4.3 样本优化:由于病因、生活环境、遗传背景以及治疗方式的不同,心搏骤停患者存在显著的临床异质性。因此,试验需招募大量样本以降低同组间异质性。目前,样本招募多基于心搏骤停这一特点,排除了那些病情轻微或危重、预期无法从干预中获益的患者,然而这种招募方式存在不足:① 干预措施对这部分排除患者群体的有效性尚不明确;② 无法准确识别出最可能从干预措施中获益的患者人群。针对该问题,一种方法是依据药物作用机制,利用生物标志物来识别最有可能从干预中受益的人群。潜在的生物标志物包括血液、影像学或患者生理指标(表3)。

表3 不同类别下潜在的非机械性和机械性生物标志物及其对应治疗

类别	非机械性生物标志物	机械性生物标志物(基于治疗)
血液生物标志物	神经元特异性烯醇化酶、神经丝轻链	乳酸(代谢治疗)、线粒体DNA(线粒体保护药)
生理学	脑组织血氧测定、体感诱发电位、脑电波	近红外光谱(针对增强灌注的治疗)
影像学	灰质-白质比率	动态增强磁共振成像(针对血脑屏障完整性的药物)
临床	意识	癫痫发作负荷(抗癫痫药)

4.4 干预措施的优化:由于PCABI病理生理的复杂性,单一干预措施难以产生显著效果。因此,采取多种干预措施,尤其是起协同作用的干预措施,更可能引起检测结果的变化。然而这种方法存在局限性,即试验结果可能无法精确衡量单一干预措施对整体效果的相对贡献。尽管平台试验允许比较多种干预措施,但决定将何种干预措施纳入平台是一个复杂的过程,必须收集多方面信息(包括但不限于患者及其家属、临床研究人員、临床医生、监管机构)综合决定优先顺序。

4.5 试验结果的优化:Ⅱ期临床试验旨在评估新疗法是否具备充分的疗效潜力,为后续Ⅲ期临床试验提供依据。Ⅱ期临床试验理想结果应具备以下特征:与所评估干预措施的作用机制相匹配;与Ⅲ期临床

试验中可能选用的临床结局(如生存率、功能结局)相关联;在双盲试验中不透露治疗分配情况;可重复性及结果易于获取。收集主要终点的时机应与干预措施达到最大疗效的时间一致。只要符合相关进展标准,试验平台即可实现Ⅱ期至Ⅲ期的无缝过渡。Ⅲ期临床试验的结果对临床医生、患者及公共政策制定者至关重要。若试验结果积极,则可迅速将结果应用于临床实践;若结果中性或表明存在风险,则应迅速停止使用。

5 神经保护疗法所面临的障碍

5.1 改进德尔菲法:在2022年12月写作小组会议上,参会者重点探讨了PCABI神经保护疗法面临的关键障碍,并各自写出了3个对改善神经系统预后影响最大的障碍,借助匿名电子投票平台最终提炼出六大障碍:① 理解PCABI机制;② 患者异质性;③ 开发生物标志物;④ 心搏骤停后适时治疗剂量;⑤ 研究设计的复杂性;⑥ 转化研究所需的基础设备。在前文已对①~③详述,现着重介绍④~⑥。

5.2 合适的时间给予恰当的治疗:在缺血去极化和再灌注复极化期间,心搏骤停后最初几分钟内,治疗必须在院前阶段进行,并由非专业救援人员或紧急医疗服务人员实施。理想情况下,该治疗应易于实施、安全性高,并能不同环境中保持其稳定性。相比之下,对于治疗失调的情况,可在院前、急诊室或重症监护病房进行,这取决于最佳治疗时机、给药途径、治疗方案和患者个体特征。

5.3 研究设计的复杂性:由于样本限制,心搏骤停研究往往难以评估小效应疗法的效果。此外,PCABI的复杂性预示着单一治疗难以产生显著疗效,而多模式治疗同样面临诸多挑战。大脑的复杂性体现在多个脑区、多种神经细胞及不同阶段脑损伤的病理机制,而各个机制的相对重要性尚不明确,这要求开展广泛的方法学研究以优化实验设计。临床试验不仅需同步测试多种治疗方法,还需根据患者对先前治疗的反应,逐步实施不同的治疗方案。然而当前许多心搏骤停Ⅱ期临床试验未能充分涵盖机制证明环节,这可能阻碍新神经保护疗法的发现。

5.4 转化研究基础设施:为了促进神经保护疗法的探索,多学科合作至关重要,涉及急诊医疗服务、急诊医学、重症监护及康复治疗等领域。患者及利益相关方的参与对整个过程至关重要,以确保优先考虑患者为中心的结果,打破交流障碍和促进合作可以加速神经保护疗法的发现与转化,最终改善其结

局。相较于为每项研究独立建立试验数据,利用现有电子医疗健康记录进行大数据分析,并将其拓展到人口登记数据库,可能更为高效且经济。此外,机器学习算法和数据库的应用,能够实现患者、地区及人群层面的数据分析。

6 结论

PCABI 的机制十分复杂,基于现有证据,ILCOR 提出了疾病进展与治疗时间阶段相一致的 4 个连续阶段。由于疾病机制的多样性和重叠性,个体对损伤和治疗的反应不同,因此在患者群体中实施针对单一机制的统一治疗不太可能显著改善患者预后。理想状态下,临床前实验应先开展机制研究,以便根据目标机制的存在和发生时间制定针对性治疗方案;同时,开发参与目标机制的生物标志物,以识别具有特定损伤机制的患者,量化其严重程度,并评估其治疗反应。目前,全球在脑损伤后神经保护方面的研究进展缓慢,但随着多学科合作加强、病理机制的深入研究和实验设计水平的提升,相信未来将实现显著进展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 陈春兰,林锦乐,卫剑,等.院外心搏骤停登记数据库的研究进展[J].中华危重病急救医学,2022,34(2):216-220. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211117-01738.

[2] Nishiyama C, Kiguchi T, Okubo M, et al. Three-year trends in out-of-hospital cardiac arrest across the world: second report from the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) [J]. Resuscitation, 2023, 186: 109757. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2023.109757.

[3] Taccone FS, Crippa IA, Dell'Anna AM, et al. Neuroprotective strategies and neuroprognostication after cardiac arrest [J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2015, 29 (4): 451-464. DOI: 10.1016/j.bpa.2015.08.005.

[4] International Liaison Committee on Resuscitation. Improving outcomes after post-cardiac arrest brain injury: a scientific statement from the International Liaison Committee on Resuscitation [J]. Circulation, 2024, 150 (7): e158-e180. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001219.

[5] Varvarousis D, Varvarousi G, Iacovidou N, et al. The pathophysiology of asphyxial vs dysrhythmic cardiac arrest: implications for resuscitation and post-event management [J]. Am J Emerg Med, 2015, 33 (9): 1297-1304. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.06.066.

[6] Topjian AA, de Caen A, Wainwright MS, et al. Pediatric post-cardiac arrest care: a scientific statement from the American Heart Association [J]. Circulation, 2019, 140 (6): e194-e233. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000697.

[7] Dreier JP, Major S, Foreman B, et al. Terminal spreading depolarization and electrical silence in death of human cerebral cortex [J]. Ann Neurol, 2018, 83 (2): 295-310. DOI: 10.1002/ana.25147.

[8] Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis [J]. Intensive Care Med, 2021, 47 (12): 1393-1414. DOI: 10.1007/s00134-021-06548-2.

[9] Mizoue R, Takeda Y, Sato S, et al. Cerebral blood flow threshold is higher for membrane repolarization than for depolarization and is lowered by intraschemic hypothermia in rats [J]. Crit Care Med, 2015, 43 (9): e350-e355. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001095.

[10] 张卫丰,马海龙,张金玲.橙皮素抑制TLR4-mTOR-ULK1信号通路对心肌缺血再灌注损伤大鼠细胞自噬和凋亡的影响[J].实用检验医师杂志,2024,16(2):133-138. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2024.02.010.

[11] Carrer A, Tommasin L, Šileikytė J, et al. Defining the molecular mechanisms of the mitochondrial permeability transition through genetic manipulation of F-ATP synthase [J]. Nat Commun, 2021, 12 (1): 4835. DOI: 10.1038/s41467-021-25161-x.

[12] 金曼,吴娟,黎笔熙.线粒体膜通透性转换孔在细胞凋亡中的作用[J].医学研究生学报,2019,32(11):1222-1227. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2019.11.021.

[13] Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release [J]. Physiol Rev, 2014, 94 (3): 909-950. DOI: 10.1152/physrev.00026.2013.

[14] Hoiland RL, Ainslie PN, Wellington CL, et al. Brain hypoxia is associated with neuroglial injury in humans post-cardiac arrest [J]. Circ Res, 2021, 129 (5): 583-597. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319157.

[15] 夏浩,严金川.中性粒细胞胞外诱捕网与心肌缺血再灌注的研究进展[J].中华心血管病杂志,2021,49(2):188-192. DOI: 10.3760/cma.j.cn12148-20200422-00332.

[16] 冯晋,徐娅玲,孟庆婷,等.原儿茶醛对大鼠脑缺血再灌注损伤后神经血管单元稳态破坏的保护作用[J].中国药房,2021,32(15):1811-1817. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.15.04.

[17] Verma M, Lizama BN, Chu CT. Excitotoxicity, calcium and mitochondria: a triad in synaptic neurodegeneration [J]. Transl Neurodegener, 2022, 11 (1): 3. DOI: 10.1186/s40035-021-00278-7.

[18] Wang ML, Pan W, Xu Y, et al. Microglia-mediated neuroinflammation: a potential target for the treatment of cardiovascular diseases [J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 3083-3094. DOI: 10.2147/JIR.S350109.

[19] Chang Y, Zhu J, Wang D, et al. NLRP3 inflammasome-mediated microglial pyroptosis is critically involved in the development of post-cardiac arrest brain injury [J]. J Neuroinflammation, 2020, 17 (1): 219. DOI: 10.1186/s12974-020-01879-1.

[20] Reitmair R, Kilic E, Kilic U, et al. Post-acute delivery of erythropoietin induces stroke recovery by promoting perilesional tissue remodelling and contralesional pyramidal tract plasticity [J]. Brain, 2011, 134 (Pt 1): 84-99. DOI: 10.1093/brain/awq344.

[21] 马晓娇,承欧梅,校欢,等.急性缺血通过激活 EphB2/ephrin-B1/NMDA 受体信号通路促进小鼠海马神经发生[J].中国病理生理杂志,2020,36(8):1389-1395. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2020.08.007.

[22] Snyder JS, Soumier A, Brewer M, et al. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour [J]. Nature, 2011, 476 (7361): 458-461. DOI: 10.1038/nature10287.

[23] Zhu WS, Cheng SM, Xu GL, et al. Intranasal nerve growth factor enhances striatal neurogenesis in adult rats with focal cerebral ischemia [J]. Drug Deliv, 2011, 18 (5): 338-343. DOI: 10.3109/10717544.2011.557785.

[24] Bleyaert AL, Nemoto EM, Safar P, et al. Thiopental amelioration of brain damage after global ischemia in monkeys [J]. Anesthesiology, 1978, 49 (6): 390-398. DOI: 10.1097/0000542-197812000-00003.

[25] Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group. Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest [J]. N Engl J Med, 1986, 314 (7): 397-403. DOI: 10.1056/NEJM198602133140701.

[26] 李兆丽,邵敏,李跃东.亚低温治疗对心搏骤停心肺复苏后患者脑保护作用的研究进展[J].中国中西医结合急救杂志,2017,24(1):101-103. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.031.

[27] TTM2 Trial Investigators. Hypothermia versus normothermia after out-of-hospital cardiac arrest [J]. N Engl J Med, 2021, 384 (24): 2283-2294. DOI: 10.1056/NEJMoa2100591.

[28] Okuma Y, Becker LB, Hayashida K, et al. Effects of post-resuscitation normoxic therapy on oxygen-sensitive oxidative stress in a rat model of cardiac arrest [J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10 (7): e018773. DOI: 10.1161/JAHA.120.018773.

[29] Schmidt H, Kjaergaard J, Hassager C, et al. Oxygen targets in comatose survivors of cardiac arrest [J]. N Engl J Med, 2022, 387 (16): 1467-1476. DOI: 10.1056/NEJMoa2208686.

[30] Liang M, Ahmad F, Dickinson R. Neuroprotection by the noble gases argon and xenon as treatments for acquired brain injury: a preclinical systematic review and meta-analysis [J]. Br J Anaesth, 2022, 129 (2): 200-218. DOI: 10.1016/j.bja.2022.04.016.

[31] Park JJH, Hsu G, Siden EG, et al. An overview of precision oncology basket and umbrella trials for clinicians [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70 (2): 125-137. DOI: 10.3322/caac.21600.

[32] Park JJH, Siden E, Zoratti MJ, et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols [J]. Trials, 2019, 20 (1): 572. DOI: 10.1186/s13063-019-3664-1.