

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

李壮丽 邵敏 李跃东

230031 安徽合肥, 解放军一零五医院重症医学科(李壮丽、李跃东); 230001 安徽合肥, 安徽医科大学附属医院重症医学科(邵敏)

通讯作者: 李跃东, Email: liyd1973@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.031

【摘要】 随着心肺复苏(CPR)技术的普及和发展,心搏骤停(CA)患者的初期抢救成功率显著提高。然而对于复苏后自主循环恢复(ROSC)入住重症加强治疗病房(ICU)患者,其病死率仍较高,主要原因在于早期脑功能的不可逆损伤。因此,早期恢复脑功能是持续生命支持的核心。低温治疗是目前唯一得到循证医学支持用于 CPR 后患者脑保护的一项重要措施。而将亚低温治疗研究推向高潮的是最近《新英格兰医学》杂志上发表的一篇关于亚低温治疗最适合温度的研究。本研究将对 CA 患者 CPR 后亚低温治疗对脑保护作用的历程及现状进行综述。

【关键词】 亚低温治疗; 心脏骤停; 心肺复苏; 脑保护

基金项目: 安徽省医药卫生科研课题(13zc024)

Research progress of effect of moderate hypothermia on cerebral protection in patients with cardiac arrest after cardiopulmonary resuscitation Li Zhuangli, Shao Min, Li Yuedong

Department of Critical Care Medicine, the 105th Hospital of PLA, Hefei 230031, Anhui, China (Li ZL, Li YD); Department of Critical Care Medicine, Anhui Provincial Hospital Affiliated of Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui, China (Shao M)

Corresponding author: Li Yuedong, Email: liyd1973@163.com

心搏骤停(CA),特别是院外 CA 的发病率和病死率均较高,在美国,每年有 30 万院外 CA 患者,但其存活率不到 10%^[1]。在我国,每年约有 54.4 万人死于院外 CA^[2],CA 患者存活率仅 3%~17%^[3];院外 CA 患者初期抢救成功率约 39%,但其出院存活率仅占复苏成功患者的 4.6%^[4]。导致这一结果的主要原因是 CA 患者早期神经功能的不可逆损伤^[5-6]。因此,早期脑保护对于心肺复苏(CPR)远期预后至关重要。既往研究显示,轻度体温升高会加剧脑缺血或脑外伤患者的神经损伤^[7],动物实验也显示,局灶性及全脑缺血的临床预后受体温影响较大,即使体温高于正常 2℃,也将大大增加缺血性神经损伤的可能性^[8]。2005 年美国心脏协会(AHA)CPR 及心血管急救指南首次提出,对于初始为心室纤颤(室颤)的院外自主循环恢复(ROSC)后仍昏迷但血流动力学稳定的成年 CA 患者,应积极给予低温治疗^[9]。而 2010 年 AHA CPR 及心血管急救指南更是强调,低温治疗是迄今为止唯一得到循证医学证据支持的有效脑复苏方法^[10]。

1 亚低温的概念

亚低温治疗的由来可追溯到公元前 5 000 年^[11],然而人们对其关注始于 2002 年的两项大型临床随机对照试验(RCT)^[12-13]的发表,它的研究结果直接促使 2005 年 AHA CPR 与心血管急救指南将亚低温治疗列为 CA 患者 CPR 后的必要手段^[9],确立了亚低温治疗应有的地位。目前,国际上将低温治疗分为轻度低温(33~35℃)、中度低温(28~

32℃)、深度低温(17~27℃)和超深低温(2~16℃)^[14]。而亚低温概念的提出源于我国教授江基尧等^[15],他们将 28~35℃的轻中度低温称为亚低温。目前虽然亚低温治疗的研究已得到长足发展,在治疗 CPR 后昏迷患者中应有的地位也得到了确立,但亚低温治疗仍有其本身的局限性,如低温可引起凝血功能障碍、冻伤、心律失常等^[16]。除此之外,关于亚低温治疗的时间窗、低温持续时间、最佳目标温度及复温持续时间等问题仍是目前该领域研究的热点。

2 亚低温治疗对脑保护的作用机制

尽管亚低温对脑保护的作用机制并未完全阐明,但 CPR 后脑缺血/再灌注(I/R)损伤随着体温升高加重,体温下降时减轻^[17]。主要因为低温可降低大脑氧代谢,减轻脑细胞能量消耗,保护血-脑脊液屏障及减少脑细胞结构的破坏等^[18-20]。国内有临床研究表明,亚低温可通过抑制脑缺氧后各种内源性有害因子的生存、释放,降低血小板活化因子的活性,从而对脑复苏起保护作用^[21]。Nordmark 等^[22]的研究表明,CA 可导致患者发生脑 I/R 损伤,当 CPR ROSC 后,治疗性低温可降低患者脑细胞的二次能量损耗,从而达到保护脑细胞的作用;低温还可通过降低钙蛋白酶水平,阻断细胞凋亡途径,减轻神经细胞损伤或死亡^[23];亚低温可增加由缺血、缺氧/再灌注造成的氧化应激反应,减少氧自由基、过氧化物等水平,从而达到神经保护的作用^[24]。另外,脑 I/R 损伤可导致血脑屏障受损而致脑水肿,低温可通过抑制炎症反应和增加基质金属蛋白酶组织抑制因子表达而起到治疗

脑水肿的目的^[25];低温可减轻反应性脑充血及延缓低灌注发生从而恢复脑缺血导致的脑血流功能失调,达到神经保护的目的^[26]。除此之外,低温可通过抑制脑损伤和缺血缺氧后的炎症反应达到脑保护的目的^[27]。

3 相关研究进展

3.1 亚低温治疗时间窗:已有动物实验表明,在 CPR 之前或复苏过程中开始低温治疗具有较好的神经保护作用^[28]。相关大型临床试验结果提示,CPR 后 2 h 或 8 h 内达到目标温度组较常温组其神经功能恢复更好^[12-13]。有报道指出,在 CPR ROSC 后应尽早行低温治疗,否则,治疗性低温的脑保护作用可能下降甚至消失^[29],当然也有相反的结论^[30-31]。基于动物实验及临床研究,目前倾向于在 CA CPR 后尽早实施亚低温治疗。关于亚低温治疗时间窗的问题仍是今后研究的方向。

3.2 亚低温治疗的持续时间:2002 年两项关于亚低温治疗的里程碑式的研究已经指出,亚低温治疗(32~34℃)持续时间维持在 12~24 h 即可明显改善院外 CA CPR 后昏迷患者的神经功能预后^[12-13]。Dumas 等^[32]关于心源性 CA 患者 CPR 后低温治疗的结果表明,32~34℃的低温维持 24 h 可改善其神经功能预后。

3.3 亚低温治疗的最佳目标温度:治疗性低温,也称目标温度管理尽管已被指南推荐^[10];但关于最佳目标温度一直存在争议。如 Nielsen 等^[33]的研究就提出,应进行进一步的偏倚较小的临床试验来证实或修订目前指南推荐的最佳目标温度。治疗性低温减轻神经功能的损伤一般通过抑制细胞凋亡和减轻大脑代谢及氧化应激等途径实现^[34-35],但同时低温也可引起适应性细胞损伤反应及炎症级联反应,从而导致复苏后发热,而复温后的反弹性发热会对神经功能预后产生不利影响^[36-37],因此最佳目标温度的研究更显得格外重要。2010 年 CPR 指南推荐最适温度维持在 32~34℃较好。Kim 等^[38]研究了 3 种不同温度对神经功能预后的影响,结果指出,在目标温度分别为 32、33 和 34℃的 3 组患者中,神经功能预后较好的患者比例分别为 8%、24% 和 47%,即在 32~34℃范围内,温度越高,神经功能预后越好。而最近一篇发表在《新英格兰医学》杂志上的关于亚低温治疗 CPR 后患者最适温度的研究,共纳入 939 例患者,研究显示,33℃组患者的病死率为 50%,36℃组为 48%($P=0.51$),存活患者随访 180 d 后发现,两组病死率或神经功能预后较差的概率分别为 54% 和 52%($P=0.78$)^[39]。可见,接受 33℃或 36℃的低温治疗对患者神经功能预后的影响并无明显差异。这一研究结果引发我们对最佳目标温度的思考,也将是今后研究的一个热点。

3.4 复温:既往有研究指出,CA CPR 后复温速度不同,患者神经功能的预后亦不同,Bouwes 等^[40]研究结果表明,CPR 后,快速复温(>0.5 ℃/h)较正常复温速度者(<0.5 ℃/h)神经功能预后差,差异有统计学意义。此外,如前所述,复温后的反弹性发热对神经功能预后将产生不利影响^[37-38]。因此,复温速度及复温后严格维持正常体温对患者的神经功能预后至关重要。

4 结语

综上所述,亚低温治疗历史久远,真正开始研究并作为一项治疗措施而被广泛应用也仅十几年的历史,不同的研究其结论甚至相反。因此,根据不同患者的具体情况实行个体化治疗方案至关重要。治疗性低温包括诱导期、维持期和复温期 3 个阶段^[41],最好的低温装置应涵盖所有才能对患者后期脑保护起到较好的效果。另外,对于不同的患者,目前研究关注点在低温治疗的持续时间,最佳目标温度的管理及复温速度等问题上。因此,关于亚低温治疗对 CPR 后患者脑保护的研究仍前景广阔。

参考文献

- [1] Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee [J]. *Circulation*, 2008, 117(4): e25-146.
- [2] Zhang S. Sudden cardiac death in China [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009, 32(9): 1159-1162.
- [3] 徐胜勇,于学忠.心肺复苏的研究热点和进展[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22(3): 320-333.
- [4] Boyd TS, Perina DG. Out-of-hospital cardiac arrest [J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2012, 30(1): 13-23.
- [5] Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, et al. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group [J]. *Lancet*, 1994, 343(8905): 1055-1059.
- [6] Laver S, Farrow C, Turner D, et al. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest [J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30(11): 2126-2128.
- [7] Maher J, Hachinski V. Hypothermia as a potential treatment for cerebral ischemia [J]. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 1993, 5(4): 277-300.
- [8] Busto R, Dietrich WD, Globus MY, et al. Small differences in intracranial brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1987, 7(6): 729-738.
- [9] International Liaison Committee on Resuscitation. 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 4: Advanced life support [J]. *Resuscitation*, 2005, 67(2-3): 213-247.
- [10] Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [J]. *Circulation*, 2010, 122(18 Suppl 3): S768-786.
- [11] Wang H, Olivero W, Wang D, et al. Cold as a therapeutic agent [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2006, 148(5): 565-570.
- [12] 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.
- [13] Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(8): 549-556.
- [14] Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia [J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(8): 540-546.
- [15] Jiang J, Yu M, Zhu C. Effect of long-term mild hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury: 1-year follow-up review of 87 cases [J]. *J Neurosurg*, 2000, 93(4): 546-549.
- [16] 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.
- [17] Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries [J]. *Lancet*, 2008, 371(9628): 1955-1969.
- [18] Holzer M. Therapeutic hypothermia following cardiac arrest [J].

Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2013, 27(3): 335-346.

[19] 王珏,孟博,向乔. 颅脑创伤患者常温及亚低温治疗的生存分析比较[J]. 中国全科医学, 2006, 9(23): 1942-1943.

[20] 李燕玲. 亚低温治疗对复苏后脑保护作用的研究进展[J]. 中国急救医学, 2010, 30(7): 647-650.

[21] 王岚,马国营,王璞,等. 亚低温对心肺脑复苏后脑保护作用机制的临床研究[J]. 临床急诊杂志, 2007, 8(3): 139-141.

[22] Nordmark J, Enblad P, Rubertsson S. Cerebral energy failure following experimental cardiac arrest Hypothermia treatment reduces secondary lactate/pyruvate-ratio increase [J]. Resuscitation, 2009, 80(5): 573-579.

[23] Harada K, Maekawa T, Tsuruta R, et al. Hypothermia inhibits translocation of CaM kinase II and PKC-alpha, beta, gamma isoforms and fodrin proteolysis in rat brain synaptosome during ischemia-reperfusion [J]. J Neurosci Res, 2002, 67(5): 664-669.

[24] Katz LM, Young AS, Frank JE, et al. Regulated hypothermia reduces brain oxidative stress after hypoxic-ischemia [J]. Brain Res, 2004, 1017(1-2): 85-91.

[25] Zhao H, Li CS, Gong P, et al. Molecular mechanisms of therapeutic hypothermia on neurological function in a swine model of cardiopulmonary resuscitation [J]. Resuscitation, 2012, 83(7): 913-920.

[26] Roelfsema V, Bennet L, George S, et al. Window of opportunity of cerebral hypothermia for postischemic white matter injury in the near-term fetal sheep [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2004, 24(8): 877-886.

[27] 令狐海瑞,程世翔,涂悦,等. 亚低温干预对颅脑创伤大鼠 β -淀粉样蛋白前体蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(2): 75-78.

[28] Nagao K, Kikushima K, Watanabe K, et al. Early induction of hypothermia during cardiac arrest improves neurological outcomes in patients with out-of-hospital cardiac arrest who undergo emergency cardiopulmonary bypass and percutaneous coronary intervention [J]. Circ J, 2010, 74(1): 77-85.

[29] Noguchi K, Matsumoto N, Shiozaki T, et al. Effects of timing and duration of hypothermia on survival in an experimental gerbil model of global ischaemia [J]. Resuscitation, 2011, 82(4): 481-486.

[30] Haugk M, Testori C, Sterz F, et al. Relationship between time to target temperature and outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest [J]. Crit Care, 2011, 15(2): R101.

[31] Early-versus late-initiation of therapeutic hypothermia after cardiac arrest: preliminary observations from the experience of 17 Italian intensive care units [J]. Resuscitation, 2012, 83(7): 823-828.

[32] Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, et al. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry [J]. Circulation, 2011, 123(8): 877-886.

[33] Nielsen N, Friberg H, Gluud C, et al. Hypothermia after cardiac arrest should be further evaluated: a systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis [J]. Int J Cardiol, 2011, 151(3): 333-341.

[34] Eberspächer E, Werner C, Engelhard K, et al. Long-term effects of hypothermia on neuronal cell death and the concentration of apoptotic proteins Oafter incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2005, 49(4): 477-487.

[35] 马明远,张云海,黄国敏,等. 一种新型低温静脉输液装置的设计与研究[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(1): 76-79.

[36] Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, et al. Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest [J]. Resuscitation, 2013, 84(12): 1734-1740.

[37] Leary M, Grossestreuer AV, Iannacone S, et al. Pyrexia and neurologic outcomes after therapeutic hypothermia for cardiac arrest [J]. Resuscitation, 2013, 84(8): 1056-1061.

[38] Kim JJ, Yang HJ, Lim YS, et al. Effectiveness of each target body temperature during therapeutic hypothermia after cardiac arrest [J]. Am J Emerg Med, 2011, 29(2): 148-154.

[39] Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33 °C versus 36 °C after cardiac arrest [J]. N Engl J Med, 2013, 369(23): 2197-2206.

[40] Bouwes A, Robillard LB, Binnekade JM, et al. The influence of rewarming after therapeutic hypothermia on outcome after cardiac arrest [J]. Resuscitation, 2012, 83(8): 996-1000.

[41] 龚平,李春盛. 心肺复苏后的亚低温治疗[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(2): 126-128.

(收稿日期: 2016-12-10)

· 消息 ·

中国科技信息研究所 2016 年版《中国科技期刊引证报告》(核心版)
——中西医结合医学类期刊影响因子和综合评价总分前 10 位排序表

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	综合评价总分	排位
中国中西医结合急救杂志	1.986	1	中国中西医结合杂志	67.80	1
中国中西医结合杂志	1.114	2	现代中西医结合杂志	53.17	2
中西医结合心脑血管病杂志	0.967	3	中国中西医结合急救杂志	47.54	3
中国中西医结合肾病杂志	0.729	4	Journal of Integrative Medicine	44.56	4
Journal of Intergerative Medicine	0.691	5	中西医结合心脑血管病杂志	44.46	5
中西医结合肝病杂志	0.621	6	中国中西医结合外科杂志	32.98	6
中国中西医结合消化杂志	0.618	7	世界中西医结合杂志	32.58	7
现代中西医结合杂志	0.608	8	中国中西医结合消化杂志	28.67	8
中国中西医结合外科杂志	0.608	8	中西医结合肝病杂志	26.51	9
中国中西医结合皮肤性病学杂志	0.512	10	中国中西医结合肾病杂志	25.47	10