

心肺复苏的质量对复苏后炎症反应的影响

武军元 李春盛

【摘要】 目的 评价临床上常见的不标准心肺复苏(N-CPR)和 2005 年国际 CPR 指南推荐的标准心肺复苏(S-CPR)对心脏停搏(CA)猪复苏后炎症反应的影响。**方法** 18 头猪被随机均分成两组,经麻醉、插管、机械通气后,应用程控刺激方法制备心室纤颤(VF)模型。S-CPR 组应用 2005 年指南推荐的 CPR 方式;N-CPR 组模拟临床上经常出现的低质量 CPR 方式。VF 4 min 后开始进行 CPR, CPR 9 min 后进行电除颤及高级生命支持,自主循环恢复(ROSC)后进行各项指标观察。24 h 仍存活的猪经处死后取脑、心、肝、肾组织,应用免疫组化法检测核转录因子- κ B(NF- κ B)的表达。实验期间连续监测 CPR 后 3、6 和 9 min 的血流动力学变化,并抽取基础状态、CPR 9 min、ROSC 4 h 的静脉血,测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)的浓度。**结果** 与 N-CPR 组比较,S-CPR 组 ROSC 率(22.2%比 88.9%)及 24 h 存活率(22.2%比 88.9%)明显提高(P 均 <0.05);CPR 后 3、6 和 9 min 心排血量(CO)和平均动脉压(MAP)也均显著升高(P 均 <0.01);并且 CPR 后 9 min 和 ROSC 4 h 血清促炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 水平和各组织 NF- κ B 表达程度均降低。**结论** 高质量 CPR 后不仅能提高 CA 猪的生存率,也明显改善 CPR 后的炎症反应。

【关键词】 心脏停搏; 心肺复苏质量; 炎症反应

The impact of quality of cardiopulmonary resuscitation on post-resuscitation inflammatory reaction in a porcine cardiac arrest model WU Jun-yuan, LI Chun-sheng. Department of Emergency, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital University of Medical Science, Beijing 100020, China
Corresponding author: LI Chun-sheng (Email: lscyy@sohu.com)

【Abstract】 Objective To evaluate the effects of quality of non-standard cardiopulmonary resuscitation (N-CPR) and new guidelines recommended standard CPR (S-CPR) on post-resuscitation inflammatory reaction in a cardiac arrest (CA) porcine model. **Methods** Eighteen pigs were randomly divided into two groups, and ventricular fibrillation (VF) was induced by programmed electrical stimulation after giving anesthesia, intubation tube and mechanical ventilation. S-CPR ($n=9$); CPR was consistent with recommendation of the 2005 guidelines. N-CPR ($n=9$); given CPR with low quality CPR usually instituted in clinic. After 4 minutes of untreated VF, CPR was started for 9 minutes. Defibrillation and advanced life support were attempted at 13 minutes of CA. All resuscitated animals were supported with intensive care equipments for 4 hours, and then experimental indexes were observed. Animals were sacrificed if they survived for 24 hours, and tissues of cerebral cortex, cardiac muscle, kidney, and liver were harvested for immunohistochemistry to evaluate the expression of nuclear factor- κ B (NF- κ B). The changes in hemodynamics was measured at CPR 3, 6, and 9 minutes, and the serum levels of tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) were determined before CA, CPR 9 minutes, and 4 hours after restoration of spontaneous circulation (ROSC). **Results** Compared with N-CPR, S-CPR resulted in a significantly higher ROSC (22.2% vs. 88.9%) and 24-hour survival rate (22.2% vs. 88.9%, both $P<0.05$), and significant improved cardiac output (CO) and mean arterial pressure (MAP) at CPR 3, 6, 9 minutes (all $P<0.01$). S-CPR also yielded lower serum values of TNF- α , IL-1 β and lower expression of NF- κ B at CPR 9 minutes and ROSC 4 hours. **Conclusion** High quality CPR not only improves survival of CA pigs, but also alleviates post-resuscitation inflammatory reaction.

【Key words】 cardiac arrest; cardiopulmonary resuscitation quality; inflammatory reaction

心脏停搏(CA)经过心肺复苏(CPR)到自主循环恢复(ROSC)是一个全身的缺血/再灌注(I/R)过程。虽然 CA 后胸外按压使全身组织得到一定的灌注,但灌注量很少,所以 CPR 的过程仍处于缺血阶段。Negovsky^[1]认为 ROSC 后机体的反应是一个类

似全身炎症反应的过程,这一炎症反应与 I/R 损伤有关,其严重程度主要取决于最初的缺血、缺氧程度。2005 年国际 CPR 指南更加强调了有效不间断胸外按压的重要性^[2-3]。但目前临床上 CPR 质量普遍达不到新指南要求,其中最常见的不标准 CPR (N-CPR)方式是胸外按压深度浅、频率低和胸廓不能充分回弹^[4-5]。本实验的目的是比较 N-CPR 与指南要求的标准 CPR(S-CPR)对 CA 猪复苏后机体炎症反应的影响。

基金项目:首都医学发展科研基金资助项目(2005-1006)

作者单位:100020 首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科

通讯作者:李春盛,教授,Email:lscyy@sohu.com

作者简介:武军元(1984-),男(汉族),河北省人,硕士研究生,

Email:wu007838@sina.com。

1 材料和方法

1.1 动物模型制作及分组:18 头家猪,雌雄不限,体重 (30 ± 5) kg。经耳缘静脉注射异丙酚 (1 mg/kg) 诱导麻醉猪,术中应用戊巴比妥 $8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 维持麻醉后立即进行气管插管连接 Siemens Servo 900C 呼吸机,监测呼气末二氧化碳分压(P_{ETCO_2}),室内空气通气,潮气量(V_T)初次设为 15 ml/kg ,通气频率(f)为 12 次/min ,调节呼吸频率使 P_{ETCO_2} 保持在 $35\sim 40\text{ mm Hg}$ ($1\text{ mm Hg}=0.133\text{ kPa}$)。连接心电监护,调节室温控制在 $26\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。经股动脉留置导管至主动脉弓监测主动脉弓压力(AOP);经右股静脉留置漂浮导管,监测心排量(CO)。电极导线经左颈外静脉置管插入右心室,用于诱发心室纤颤(VF)^[6],通过心电监护心电图 VF 波形和血压骤降判断 VF 是否成功,然后脱离呼吸机,拔出电极导管。VF 4 min 后开始行 CPR,9 min(CPR 按压通气比为 $30:2$,非连续按压间断通气)后开始电除颤,并连接呼吸机用纯氧通气。除颤选择能量为首次智能双向波 120 J ,如果未恢复自主循环给予 5 个周期 CPR,以后除颤能量则改为 150 J ,并以此类推。ROSC 标准:非外力辅助下,血压骤增,主动脉收缩压在 50 mm Hg 以上和脉压差 $>20\text{ mm Hg}$ 并超过 10 min 。4 次除颤(CA 后约 20 min)后未恢复自主循环者停止抢救,宣布死亡。ROSC 的动物改为空气机械通气,参数同基础状态,监护 4 h 期间补充生理盐水 20 ml/kg ,逐渐停用麻醉药,待恢复自主呼吸后脱离呼吸机,24 h 后处死并用于免疫组化检测。

致颤前将动物按随机数字表法分两组:S-CPR 组($n=9$),用监护仪/除颤器监测 CPR 质量,以达到 2005 年新指南规定,即按压频率 $(100\pm 5)\text{ 次/min}$,按压深度 $(50\pm 1)\text{ mm}$,胸廓充分回弹。N-CPR 组($n=9$)同样用该仪器监测 CPR 质量,模拟临床上常见的 N-CPR,即按压频率控制在 $(80\pm 5)\text{ 次/min}$ 、深度 $(37\pm 1)\text{ mm}$ 、胸廓回弹不充分。

1.2 监测指标及方法:连续监测并记录基础状态、VF 4 min 及 CPR 3、6 和 9 min 的 CO、平均动脉压(MAP)。分别于基础状态、CPR 9 min 及 ROSC 4 h 抽取静脉血,离心后取血清,用酶联免疫吸附法(ELISA)测定肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)的浓度,试剂盒购于美国 RapidBio lab (RB)公司。ROSC 24 h 后处死动物,取部分心、脑、肝、肾组织(同一部位)置于体积分数为 10% 甲醛水溶液中,3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色,用免疫组化法检测各器官核转录因子- κ B(NF- κ B)的表达。

1.3 统计学处理:应用 SPSS. V 13.0 统计软件。计量数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,用两个独立样本 t 检验;计数资料用四格表 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

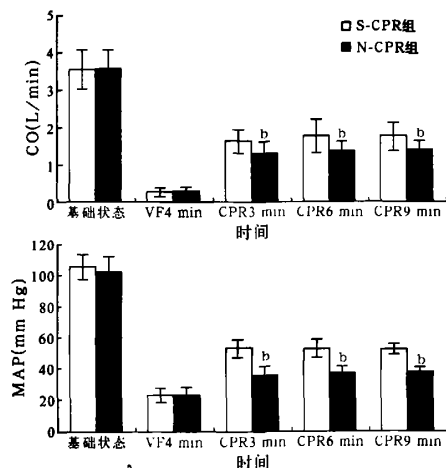
2.1 生存结果比较(表 1):S-CPR 组动物 ROSC 率及 24 h 存活率均高于 N-CPR 组,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。但两组 ROSC 前的除颤次数及 CPR 持续时间差异无统计学意义(P 均 >0.05)。

表 1 两组动物生存结果比较

组别	ROSC 前除颤数($\bar{x}\pm s$, 次)	ROSC 前 CPR 持续时间($\bar{x}\pm s$, s)	ROSC 率 [% (只)]	24 h 存活率 [% (只)]
S-CPR 组	$1.4\pm 0.5(9)$	$586\pm 62(9)$	$88.9(8)$	$88.9(8)$
N-CPR 组	$1.5\pm 0.7(9)$	$600\pm 84(9)$	$22.2(2)^a$	$22.2(2)^a$

注:与 S-CPR 组比较, $^aP<0.05$,括号内为动物数

2.2 血流动力学比较(图 1):两组在基础状态以及 VF 4 min 时 CO、MAP 水平比较差异无统计学意义(P 均 >0.05)。但在 CPR 过程中,S-CPR 组 CO、MAP 均明显高于 N-CPR 组(P 均 <0.01)。



注:与 S-CPR 组同期比较, $^bP<0.01$

图 1 两组动物不同时间点 CO 和 MAP 水平比较

2.3 血清 TNF- α 、IL-1 β 浓度比较(表 2):基础状态下两组血清 TNF- α 、IL-1 β 浓度差异无统计学意义(P 均 >0.05)。CPR 9 min S-CPR 组血清 TNF- α 、IL-1 β 浓度均明显低于 N-CPR 组(P 均 <0.05)，ROSC 4 h 这一差异更明显(P 均 <0.01)。

2.4 NF- κ B 表达比较(彩色插页图 2):细胞质、细胞核黄染代表 NF- κ B 表达,黄染细胞越多、染色越深,代表 NF- κ B 表达细胞越多、表达越强。N-CPR

组 NF- κ B 表达明显多于 S-CPR 组。

表 2 两组动物不同时间点血清 TNF- α 、IL-1 β

		浓度比较 ($\bar{x} \pm s$)		ng/L
组别	时间	动物数		
S-CPR 组	基础状态	9	5.52 $\pm$ 2.88	6.41 $\pm$ 1.97
	CPR 9 min	9	31.92 $\pm$ 10.17	54.06 $\pm$ 19.25
	ROSC 4 h	8	73.09 $\pm$ 18.57	120.23 $\pm$ 26.56
N-CPR 组	基础状态	9	4.89 $\pm$ 3.32	7.14 $\pm$ 3.29
	CPR 9 min	9	43.47 $\pm$ 6.87*	72.34 $\pm$ 9.56*
	ROSC 4 h	2	126.34 $\pm$ 9.57 ^b	213.26 $\pm$ 22.53 ^b

注:与 S-CPR 组同期比较,* $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

3 讨论

虽然 CPR 的质量越来越受到重视,并于 2005 年制定新指南进一步规范了其程序,但国外有研究表明,即使医务人员实施的 CPR,很大一部分也达不到指南要求^[4-5]。国内在 CPR 质量对 CA 患者生存率以及预后方面的研究较少,尤其对复苏后炎症反应的影响方面更是如此。本研究通过测定 CPR 前后机体血清促炎症因子(TNF- α 、IL-1 β)水平,以及用免疫组化法观察 ROSC 后 24 h 各组织 NF- κ B 的表达来评价 CPR 质量对复苏后炎症反应的影响。

研究表明,缺氧可使人血浆中的促炎症因子如 TNF- α 、IL-1 β 等升高^[7],其机制可能与组织缺氧、激活 NF- κ B,从而诱导产生促炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 有关^[8]。基础状态下 NF- κ B 以无活性的 NF- κ B/I κ B 复合物形式存在于胞质内,在细胞因子、补体、内毒素、缺氧等多种因素作用下被活化,然后迅速进入核内启动炎症细胞因子表达,升高的 TNF- α 、IL-1 β 反过来再次刺激 NF- κ B,形成正反馈,使这些细胞因子水平不断升高。CA 后整个机体处于低氧状态。CPR 可维持机体血流使全身组织得到一定灌注,但灌注量很少,如本实验结果所示,即使是 S-CPR,在胸外按压过程中 CO、MAP 也才能达到基础状态的 50% 左右,N-CPR 的血流动力学指标就更低,所以 CPR 过程中仍处于缺血阶段。如上所述,缺血、缺氧是激活 NF- κ B 升高血清 TNF- α 、IL-1 β 炎症因子的重要因素。而本实验结果显示,CPR 过程中(CPR 9 min 时)S-CPR 组血清 TNF- α 、IL-1 β 水平明显低于 N-CPR 组,表明相对于 N-CPR,S-CPR 增加了组织灌注,改善了组织的缺血、缺氧程度,这与血流动力学结果相一致。复苏过程中 S-CPR 组的 CO、MAP 明显高于 N-CPR 组。

ROSC 后机体的反应是一个类似全身炎症反应的过程,这一炎症反应与 I/R 损伤有关,其严重程度主要取决于最初缺血、缺氧的程度,这一观点已被

大家所认同^[1,9-10]。而 ROSC 前缺血的程度取决于无干预 VF 的时间、胸外按压的质量和持续时间。本实验中无干预 VF 时间是恒定的,胸外按压的持续时间两组也无差异,所以复苏后炎症反应的程度主要受胸外按压的质量影响。与 N-CPR 相比,高质量的 S-CPR 改善了复苏过程中的血流动力学,从而减轻了 ROSC 后的再灌注损伤和复苏后炎症反应。本组结果显示,S-CPR 组 ROSC 4 h 血清 TNF- α 、IL-1 β 水平明显低于 N-CPR 组,且 24 h 脑、心、肾、肝组织的 NF- κ B 表达明显轻于 N-CPR 组。

影响复苏后炎症反应的因素还有很多,如内脏低灌注所致肠道菌群移位,全身 I/R 直接引起的心血管和脑功能损害等^[9]。归根到底主要取决于机体早期缺血、缺氧程度和 ROSC 后 I/R 损伤程度。本实验中这两方面的主要决定因素是 CPR 的质量,高质量的 CPR 可改善复苏过程中的血流动力学,减轻全身组织缺血、缺氧程度,从而也改善了复苏后的再灌注损伤,减轻了复苏后炎症反应的程度。

参考文献

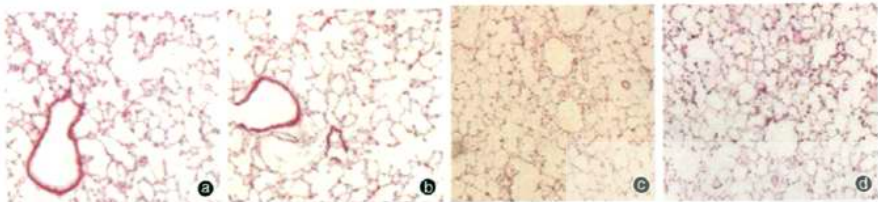
- [1] Negovsky VA. The second step in resuscitation—the treatment of the ‘post-resuscitation disease’[J]. Resuscitation, 1972,1(1):1-7.
- [2] 李春盛,樊寻梅. 聚焦 2005 年 ECC 及 CPR 治疗推荐国际会议[J]. 中华急诊医学杂志,2005,14(10):871-872.
- [3] 沈洪,蒋健. 中国心肺复苏关注的问题——回顾国际《心肺复苏及心血管急救指南 2005》的修订[J]. 中国危重病急救医学,2006,18(4):193-194.
- [4] Abella BS, Alvarado JP, Myklebust H, et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during in-hospital cardiac arrest[J]. JAMA,2005,293(3):305-310.
- [5] Wik L, Kramer-Johansen J, Myklebust H, et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest[J]. JAMA,2005,293(3):299-304.
- [6] Hamer AW, Karagueuzian HS, Sugi K, et al. Factors related to the induction of ventricular fibrillation in the normal canine heart by programmed electrical stimulation[J]. J Am Coll Cardiol,1984,3(3):751-759.
- [7] Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, et al. Elevated production of tumor necrosis factor- α by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Chest,2004,126(5):1473-1479.
- [8] 徐智,吴国明,钱桂生,等. 缺氧条件下大鼠单核细胞 NF- κ B 活性及 TNF- α 、IL-1 β 表达变化规律的研究[J]. 第三军医大学学报,2006,28(8):746-749.
- [9] 王佩燕. 急诊医学的一个重要领域——复苏学的现状和未来[J]. 中国危重病急救医学,2002,14(2):710-712.
- [10] Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a ‘sepsis-like’ syndrome[J]. Circulation,2002,106(5):562-568.

(收稿日期:2008-05-28 修回日期:2008-07-23)

(本文编辑:李银平)

重组白细胞介素-10/Fc融合蛋白对内毒素诱导
急性肺损伤小鼠的实验干预作用

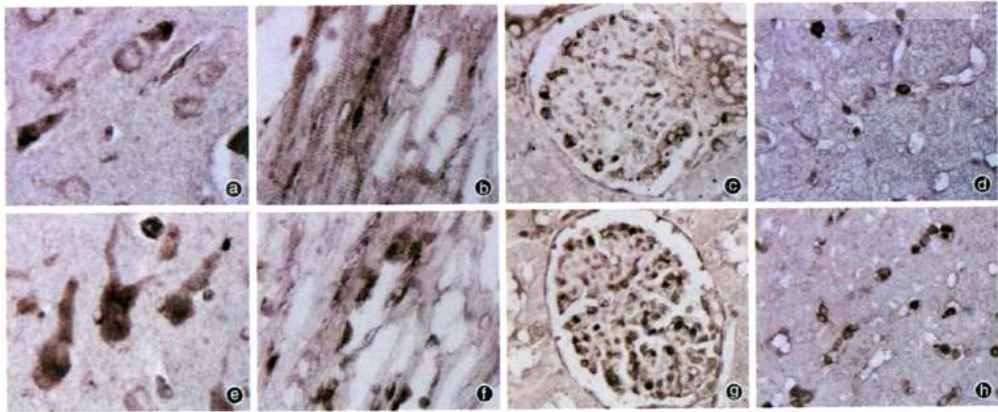
(正文见461页)



②:正常对照组, ③:rIL-10/Fc对照组, ④:ALI模型组, ⑤:rIL-10/Fc治疗组
图5 rIL-10/Fc融合蛋白对LPS诱导ALI小鼠24 h肺组织炎症改变的作用(HE, ×20)

心肺复苏的质量对复苏后炎症反应的影响

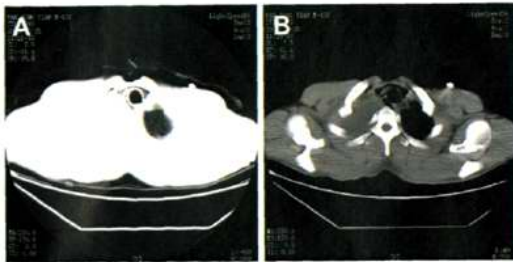
(正文见469页)



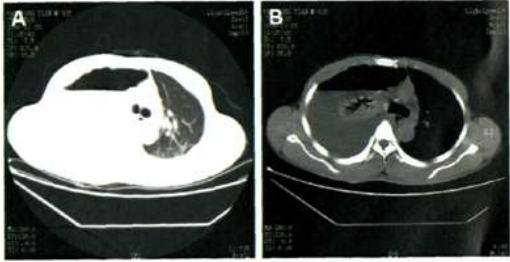
②~⑤依次为S-CPR组脑、心、肾、肝组织, ⑥~⑨依次为N-CPR组脑、心、肾、肝组织
图2 两组动物各脏器组织NF-κB的表达(免疫组化, ×400)

自发性食管破裂 9 例分析

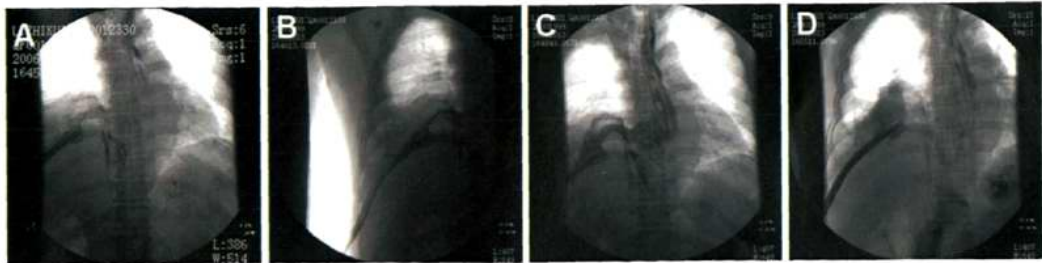
(正文见504页)



A: 肺窗, B: 纵隔窗
图1 1例食管自发破裂患者双侧颈根部皮下积气



A: 肺窗, B: 纵隔窗
图2 1例食管自发破裂患者右侧液气胸并右侧肺不张



A: 注射造影剂时; B: 造影剂流动过程; C: 造影剂从食管右侧快速进入胸腔并经引流管流出体外; D: 造影剂少量进入胃内
图3 1例食管碘油造影示食管胸膜瘘, 在食管相当于第7胸椎水平