

长时程电诱发心室纤颤致心搏骤停 与心肺复苏家猪模型的建立

文才 李恒 翟小竹 丁有得 周华涛 欧阳志明 杨正飞 蒋龙元 唐万春 余涛

510120 广东广州,中山大学孙逸仙纪念医院急诊医学科(文才、翟小竹、周华涛、欧阳志明、杨正飞、蒋龙元、唐万春、余涛);523110 广东东莞,中山大学附属东华医院重症医学科(李恒);510120 广东广州,广州医科大学生物医学工程系(丁有得)

通讯作者:余涛, Email: dryutao@yeah.net

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.06.012

【摘要】 目的 探讨经右心室电诱发心室纤颤(VF)致心搏骤停(CA)模型的损伤时间节点,建立一种稳定的长时程VF致CA-心肺复苏(CPR)家猪模型。方法 按随机数字表法将40只健康雄性家猪分为VF 8、10、11、12 min组,每组10只。通过右心室交流电致颤法诱发VF,分别于VF 8、10、11、12 min时进行CPR 6 min。记录动物复苏及存活情况;复苏后持续监护6 h,记录血流动力学及动脉血气指标变化;复苏后96 h内,每24 h对复苏成功动物进行1次神经功能缺损评分(NDS)。结果 VF 8 min组动物所需CPR时间最短(min: 6.9±1.3),首次除颤成功率最高(7/10),复苏成功率高达100%;CPR期间冠状动脉灌注压(CPP)升高最为明显,复苏后神经功能损伤较轻;复苏后血流动力学稳定,动脉血pH值和乳酸水平在复苏后能较快恢复正常,动物存活时间较长,机体损伤并不十分明显。VF 12 min组动物所需CPR时间最长(min: 10.3±2.9),首次除颤成功率最低(1/10),自主循环恢复(ROSC)动物仅有4只且无动物存活至96 h;CPR期间多数动物始终无法获得满意的CPP,复苏动物NDS评分最高。VF 10 min组和VF 11 min组缺血缺氧对机体造成的损伤相对居中,动物所需CPR时间分别为(7.0±2.1)min和(8.2±2.6)min,分别有9只和7只动物复苏成功,6只和4只存活至96 h;复苏后2 h内血流动力学波动较为显著,复苏后1 h心率(HR,次/min)分别升至172(155, 201)、168(136, 196),平均动脉压(MAP, mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)分别降至97(92, 100)、81(77, 100),心排血量(CO, L/min)分别降至5.0(4.0, 5.8)、3.7(3.0, 5.4);复苏动物神经功能损伤明显[复苏后24~96 h NDS评分分别为180(110, 255)~20(0, 400)和275(223, 350)~240(110, 400)];复苏后0.5 h动脉血pH值分别降至7.26±0.09、7.23±0.09,血乳酸水平(mmol/L)分别升高至9.17±1.48、12.80±2.71。VF 11 min组复苏后0.5 h pH值显著低于VF 8 min组(7.23±0.09比7.33±0.04, $P<0.05$);血乳酸水平达最高,且恢复缓慢,复苏后4 h仍显著高于VF 8、10、12 min组(7.58±3.99比2.55±1.53、2.13±2.00、3.40±2.30,均 $P<0.05$)。结论 CA时间越长,CA-CPR模型动物损伤越严重,所需复苏时间越长,难度也越大。VF 10 min和11 min模型动物损伤明显,复苏成功率和生存时间较理想,建议将10~11 min作为长时程电致颤CA-CPR家猪模型的缺血时间。

【关键词】 心搏骤停; 心肺复苏; 心室纤颤; 动物模型

基金项目:广东省领军人才计划项目(81000-42020004)

Establishment of porcine model of prolonged cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation electrically induced by ventricular fibrillation Wen Cai, Li Heng, Zhai Xiaozhu, Ding Youde, Zhou Huatao, Ouyang Zhiming, Yang Zhengfei, Jiang Longyuan, Tang Wanchun, Yu Tao
Department of Emergency, Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, Guangdong, China (Wen C, Zhai XZ, Zhou HT, Ouyang ZM, Yang ZF, Jiang LY, Tang WC, Yu T); Department of Critical Care Medicine, Tung Wah Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Dongguan 523110, Guangdong, China (Li H); Department of Biomedical Engineering, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, Guangdong, China (Ding YD)

Corresponding author: Yu Tao, Email: dryutao@yeah.net

【Abstract】 Objective To investigate the optimal injury time point of cardiac arrest (CA) induced electrically, and establish a reproducible prolonged CA and cardiopulmonary resuscitation (CPR) model in pigs. **Methods** Forty healthy domestic male pigs were randomly divided into four groups, which were ventricular fibrillation (VF) 8, 10, 11, and 12 minutes groups, each group for 10 animals. In these groups, VF was induced by alternating current delivered to right ventricular endocardium and untreated for 8, 10, 11, and 12 minutes, respectively, followed by 6 minutes of CPR procedure. The resuscitation and survival outcomes were recorded. Hemodynamic parameters and arterial blood gases of animals after successful resuscitation were measured and recorded for 6 hours. Those successful resuscitation animals were regularly evaluated for the neurological deficit score (NDS) and survival outcomes every 24 hours till 96 hours after resuscitation. **Results** The shortest duration of CPR (minute: 6.9±1.3) and the highest successful ratio of the first defibrillation (7/10) were observed in group VF 8 minutes, and the ratio of successful resuscitation was 100%.

The best coronary perfusion pressure (CPP) during the CPR, less neurological impairment, longer survival time, more stable hemodynamics, and shorter time for arterial pH and lactate level restoring to the original state after CPR were also observed in group VF 8 minutes, and no severe damage was found in those animals. The longest duration of CPR (minute: 10.3 ± 2.9) and the lowest successful ratio of the first defibrillation (1/10) were observed in group VF 12 minutes, and only 4 animals achieved restoration of spontaneous circulation (ROSC), and no animal survived to CPR 96 hours. The worst CPP during CPR and the highest NDS after resuscitation were also found in VF 12 minutes animals compared to those animals in the other groups. The injuries caused by ischemia and hypoxia in groups VF 10 minutes and VF 11 minutes were in between those of the groups VF 8 minutes and VF 12 minutes, and the duration of CPR were (7.0 ± 2.1) minutes and (8.2 ± 2.6) minutes. There were 9 and 7 animals achieved ROSC in groups VF 10 minutes and VF 11 minutes correspondingly, and 6 and 4 animals survived to 96 hours respectively. Obviously unstable hemodynamics was observed during the period of CPR 2 hours in the two groups. At CPR 1 hour, the heart rates (HR, beats/min) in groups VF 10 minutes and VF 11 minutes increased to 172 (155, 201) and 168 (136, 196) respectively, and the mean arterial pressures (MAP, mmHg, $1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$) declined to 97 (92, 100) and 81 (77, 100), the cardiac output (CO, L/min) decreased to 5.0 (4.0, 5.8), 3.7 (3.0, 5.4) correspondingly. Distinct injuries were found in the two groups [CPR 24–96 hours NDS in groups VF 10 minutes and VF 11 minutes: 180 (110, 255)–20 (0, 400) and 275 (223, 350)–240 (110, 400)], and the arterial pH of the two group decreased to 7.26 ± 0.09 and 7.23 ± 0.09 respectively, and the level of lactate (mmol/L) increased to 9.17 ± 1.48 and 12.80 ± 2.71 correspondingly at CPR 0.5 hour. Significantly lower pH was observed in group VF 11 minutes compared to group VF 8 minutes at CPR 0.5 hour (7.23 ± 0.09 vs. 7.33 ± 0.04 , $P < 0.05$). The highest level of lactate (mmol/L) was also found at the same time point in group VF 11 minutes, which recovered to normal slowly, and was still significantly higher than groups VF 8, 10, 12 minutes (7.58 ± 3.99 vs. 2.55 ± 1.53 , 2.13 ± 2.00 , 3.40 ± 2.30 , all $P < 0.05$) at CPR 4 hours. **Conclusions** The longer duration of CA was, the more severe damage would be, the longer CPR time would be required, and the harder of the animals to achieve ROSC. In this prolonged CA and CPR porcine model, 10–11 minutes for untreated VF, was an optimal time point with appropriate successful rate of resuscitation, survival outcomes, and post-resuscitation injuries. Therefore, we recommended 10–11 minutes might be the rational length of no-flow time in this model.

【Key words】 Cardiac arrest; Cardiopulmonary resuscitation; Ventricular fibrillation; Animal model

Fund program: Program of Leading Talents of Guangdong Province (81000–42020004)

院外心搏骤停(OHCA)是目前全球重要的死亡原因之一^[1]。然而纵观我国近些年心肺复苏(CPR)发展之路,OHCA患者自主循环恢复(ROSC)率及出院生存率均未见明显改善^[2-3],这与患者起病到接受CPR的时间过长有着紧密联系^[4-5]。建立一种稳定的长时程心搏骤停(CA)-CPR动物模型,可为进一步探索复苏新手段,优化复苏流程,选择合适的治疗药物以及复苏后管理策略提供重要的生物学基础^[6]。但由于各实验室动物来源、实验条件、研究方案等不同,构建的模型缺乏统一标准,从而影响了实验结果的可比性^[7]。CA模型动物的损伤程度与CA时间紧密相关,CA时间越长,损伤程度越重^[8-9]。所以本研究在保证其他实验条件一致的情况下,探讨经典的经右室电诱发心室纤颤(VF)模型的缺血损伤时间节点,使缺血造成的模型损伤既能满足干预治疗效果的评估,又能保证动物的复苏成功率和远期生存率,以建立一种稳定的长时程CA-CPR家猪模型。

1 材料与方法

1.1 实验动物:实验用健康雄性家猪40只,体重(37 ± 3)kg,购自华南农业大学原种猪场,动物合格证号:粤0000120。

1.2 实验动物准备:肌肉注射(肌注)氯胺酮注射液

20 mg/kg 诱导麻醉动物并固定于操作台上。通过多参数监护仪实时监测并记录Ⅱ导联心电图,通过尾部的血氧探头监测末梢血氧饱和度。经耳缘静脉给予3%戊巴比妥30 mg/kg并立即行气管插管。人工气道建立后,通过红外气体分析仪监测呼气末二氧化碳分压($P_{\text{ET}}\text{CO}_2$),另一端连接呼吸机行机械通气(潮气量10 mL/kg),使 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 维持在35~40 mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)。进行外科手术前通过耳缘静脉注射2 g 头孢拉定预防感染。经右股动脉置入充满肝素的6F血管成型导管至胸主动脉水平,记录主动脉压力及波形曲线,同时用于采集动脉血液标本以进行血气分析;经右股静脉置入7F四腔漂浮导管至右心房水平,以获得右房压和核心体温;经右颈外静脉置入5F起搏电极至右心室以备诱导VF。将一次性除颤电极片紧密固定于家猪双侧肋部,保证除颤时电流可以完全通过心脏,并连接于除颤仪。将用于测量按压深度的压力传感器固定于动物胸骨中下部,外部连接数据采集系统并进行实时记录,测得的原始数据为运动加速度,需要经过二次换算后得出按压深度;此外,该装置尚充当胸外按压垫板使用。

1.3 实验动物分组:按随机数字表法将动物分为VF 8、10、11和12 min组4组,每组10只。

1.4 CA-CPR 动物模型制备: 诱发 VF 前,记录动物的基础生理状态。通过置入右心室的致颤电极给予动物 1~2 mA 交流电约 3 s 诱发 VF。当动物心电图呈现 VF 波形,平均动脉压 (MAP) < 30 mmHg 视为诱颤成功,同时立即中断机械通气。分别于 VF 8、10、11 和 12 min 时实施 CPR 6 min。按压由双人徒手实施,按压深度约为胸廓前后径 1/4,按压频率约为 100~120 次/min,保证每次按压放松后胸廓完全回弹。按压者每 2 分钟进行 1 次轮换,以保证按压质量。采用球囊通气,按压/通气比为 30:2,吸入氧浓度 (FiO₂) 为 1.00。CPR 2 min 时静脉推注肾上腺素 20 μg/kg。CPR 6 min 结束后立即给予 1 次 120 J 双向波电除颤,若 VF 停止至少 5 s 则视为除颤成功。ROSC 定义为恢复窦性心律,MAP ≥ 60 mmHg 并维持 5 min 以上。若未能 ROSC,则立即给予第 2 剂肾上腺素,同时继续 CPR,此后每隔 2 min 评估 1 次心电和血压情况,如有必要,给予单次 150 J 双相波电除颤。第 3 次肾上腺素给药时间为 CPR 10 min。连续复苏 12 min 未能 ROSC 则视为复苏失败。复苏成功后,连接呼吸机,维持血氧饱和度 > 0.94, P_{ET}CO₂ 在 36~40 mmHg,连续监测 6 h。实验过程中维持动物核心体温在 (37.5 ± 0.5) °C。血流动力学、心电图等参数通过数据采集系统,以数据信号等形式记录于电脑内,以便后期分析。

本实验方案经中山大学实验动物管理与使用委员会、中山大学动物实验伦理审查委员会表决批准通过 (决议编号: LAEC-2012-0801),动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.5 观察指标: ① 记录动物复苏成功率、CPR 时间、首次除颤成功率、总除颤次数等。② 分别于致颤前 (基础值) 及复苏后 0.5、1、2、3、4、5、6 h 测量 MAP、心率 (HR),并通过心排量测量仪,利用热稀释法测量心排量 (CO)。复苏过程中的冠状动脉灌注压 (CPP) 为舒张期主动脉压与舒张期右心房压的差值。③ 分别于致颤前 (基础值) 及复苏后 0.5、2、4、6 h 用血气分析仪监测动脉血气。④ 记录动物复

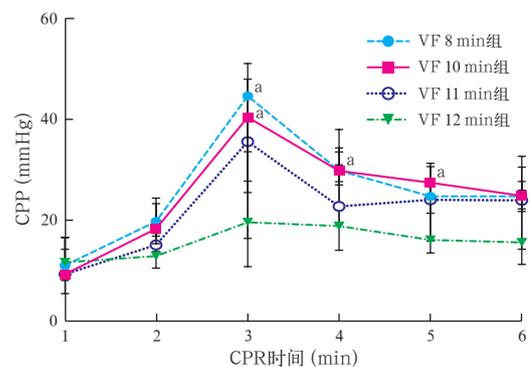
苏后 96 h 存活情况,复苏后每 24 h 对存活动物进行 1 次神经功能缺损评分 (NDS)^[10]。

1.6 统计学方法: 使用 SPSS 19.0 软件处理数据。采用 Kolmogorov-Smirnov 法行正态性检验,符合正态分布者以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 ANOVA 检验;非正态分布者以中位数 (四分位数) [M(Q_L, Q_U)] 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,并用 Bonferroni 法校正。分类变量用 Fisher 确切概率法。用 Kaplan-Meier 生存曲线及 log-rank 检验分析动物存活情况。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 (表 1): 4 组动物 CPR 按压深度、按压频率及基础状态下各项生理指标差异均无统计学意义 (均 P > 0.05)。

2.2 CPR 过程中 CPP 变化 (图 1): VF 8、10、11 min 组动物 CPP 在 CPR 2 min 静脉推注肾上腺素后均明显升高,且 VF 8 min 组和 VF 10 min 组 CPP 显著高于 VF 12 min 组 (均 P < 0.05)。VF 8、10、11 min 组大多数动物在 CPR 过程中 CPP 不低于 15 mmHg, VF 11 min 组较其他两组略低,但差异无统计学意义。而 VF 12 min 组多数动物在整个复苏阶段始终无法获得满意的 CPP。



注:与 VF 12 min 组比较, ^aP < 0.05; 1 mmHg = 0.133 kPa

图 1 不同时程电诱发心室纤颤 (VF) 家猪心肺复苏 (CPR) 过程中冠状动脉灌注压 (CPP) 的变化比较

2.3 复苏情况 (表 2; 图 2): CA 时间越长,动物需要 CPR 时间越长,首次除颤成功动物越少,ROSC 动物越少,24 h、96 h 存活动物越少,生存时间越短。

表 1 不同时程电诱发心室纤颤 (VF) 家猪基础指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

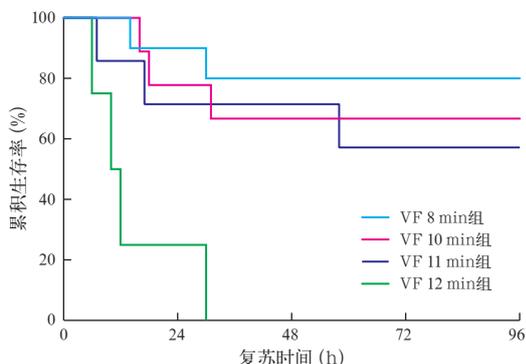
组别	动物数 (只)	体重 (kg)	MAP (mmHg)	HR (次/min)	CO (L/min)	pH 值	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	乳酸 (mmol/L)
VF 8 min 组	10	36.3 ± 2.5	117.3 ± 17.1	135.0 ± 27.0	6.0 ± 0.6	7.46 ± 0.07	80.9 ± 9.6	36.8 ± 2.5	1.2 ± 0.4
VF 10 min 组	10	35.9 ± 2.5	113.4 ± 11.8	139.3 ± 18.4	5.4 ± 1.2	7.45 ± 0.05	80.7 ± 8.9	35.3 ± 2.2	1.2 ± 0.5
VF 11 min 组	10	35.8 ± 2.4	119.6 ± 9.9	130.3 ± 15.0	5.6 ± 0.9	7.43 ± 0.12	84.9 ± 6.8	35.3 ± 3.5	1.0 ± 0.4
VF 12 min 组	10	37.1 ± 3.3	121.8 ± 12.5	134.5 ± 12.2	5.2 ± 0.6	7.48 ± 0.06	89.9 ± 14.2	38.0 ± 4.4	1.2 ± 0.5

注: MAP 为平均动脉压, HR 为心率, CO 为心排量, PaO₂ 为动脉血氧分压, PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压; 1 mmHg = 0.133 kPa

表 2 不同电程电诱发心室纤颤(VF)家猪主要复苏预后指标比较

组别	动物数 (只)	ROSC (只)	存活(只)		CPR时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	首次除颤 成功(只)
			24 h	96 h		
VF 8 min 组	10	10	9	8	6.9±1.3	7
VF 10 min 组	10	9	7	6	7.0±2.1	7
VF 11 min 组	10	7	5	4	8.2±2.6	4
VF 12 min 组	10	4	1	0 ^a	10.3±2.9 ^{ab}	1 ^{ab}

注: ROSC 为自主循环恢复, CPR 为心肺复苏; 与 VF 8 min 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 VF 10 min 组比较, ^b $P < 0.05$



注: 与 VF 12 min 组比较, ^a $P < 0.05$

图 2 不同电程电诱发心室纤颤(VF)家猪心肺复苏(CPR)后 Kaplan-Meier 生存曲线

2.4 NDS(表 3):CA 时间越长,动物 NDS 评分越高。VF 11 min 组和 VF 12 min 组复苏后 24、48、72、96 h NDS 评分均明显高于 VF 8 min 组,且 VF 12 min 组 NDS 评分明显高于 VF 10 min 组和 VF 11 min 组(均 $P < 0.05$)。

2.5 血流动力学变化(图 3):各组动物复苏后 HR 较基础状态明显升高,而 MAP、CO 均有降低,尤以复苏后 2 h 内较为明显。VF 8、10、11、12 min 组复苏后 1 h HR (次/min) 分别升高至 175(157, 201)、172(155, 201)、168(136, 196)、157(145, 176), MAP(mmHg) 分别降至 98(90, 108)、97(92, 100)、81(77, 100)、90(76, 100), CO(L/min) 分别降至 5.1(3.9, 5.3)、5.0(4.0, 5.8)、3.7(3.0, 5.4)、3.1(2.9, 3.6); 复苏后 6 h, VF 8、10、11、12 min 组 HR

表 3 不同电程电诱发心室纤颤(VF)家猪复苏后 24、48、72、96 h 神经功能缺损评分(NDS)变化比较 [M(Q_L, Q_U)]

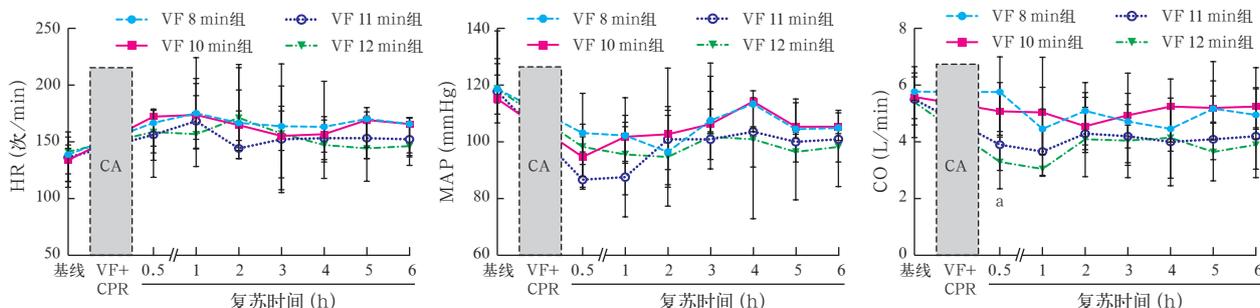
组别	动物数 (只)	NDS(分)	
		复苏后 24 h	复苏后 48 h
VF 8 min 组	10	93(26, 198)	0(0, 119)
VF 10 min 组	9	180(110, 255)	220(65, 400)
VF 11 min 组	7	275(223, 350) ^a	285(103, 345) ^a
VF 12 min 组	4	400(356, 400) ^{abc}	400(40, 400) ^{abc}

组别	动物数 (只)	NDS(分)	
		复苏后 72 h	复苏后 96 h
VF 8 min 组	10	0(0, 69)	0(0, 23)
VF 10 min 组	9	80(0, 400)	20(0, 400)
VF 11 min 组	7	275(83, 400) ^a	240(110, 400) ^a
VF 12 min 组	4	400(40, 400) ^{abc}	400(40, 400) ^{abc}

注: 与 VF 8 min 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 VF 10 min 组比较, ^b $P < 0.05$; 与 VF 11 min 组比较, ^c $P < 0.05$

(次/min) 分别恢复至 166(140, 171)、170(129, 171)、152(140, 153)、146(139, 158), MAP(mmHg) 分别恢复至 101(99, 107)、101(99, 106)、96(89, 96)、93(86, 96), CO(L/min) 分别恢复至 5.0(4.2, 5.9)、5.3(4.6, 5.3)、4.2(3.2, 5.2)、3.9(3.1, 4.5)。VF 11 min 组和 VF 12 min 组 MAP、CO 下降幅度相对较大,且至复苏后 6 h 也并未完全恢复至复苏前的基础水平。VF 12 min 组复苏后 0.5 h CO 明显低于 VF 8 min 组 [L/min: 3.3(2.9, 3.7) 比 5.8(4.5, 6.7), $P < 0.05$]。

2.6 血气分析结果(表 4):各组动物复苏后 pH 值较基础状态均有下降,复苏后 0.5 h 下降最为明显; VF 11 min 组和 VF 12 min 组 pH 值明显低于 VF 8 min 组和 VF 10 min 组(均 $P < 0.05$)。各组动物复苏后血乳酸水平较基础状态明显升高,复苏后 0.5 h 升高最为明显,其中 VF 11 min 组升高幅度最大,且改善更为缓慢。复苏后 4 h VF 8 min 组和 VF 10 min 组血乳酸水平基本恢复正常, VF 11 min 组仍处于较高水平,且显著高于其他 3 组(均 $P < 0.05$)。由于实验过程中会通过人为干预使 $P_{ET}CO_2$ 维持在 36~40 mmHg、血氧饱和度 > 0.94 , 因而复苏后各时间点 PaO_2 、 $PaCO_2$ 组间差异并不明显。



注: CA 为心搏骤停, HR 为心率, MAP 为平均动脉压, CO 为心排量; 1 mmHg = 0.133 kPa; 与 VF 8 min 组比较, ^a $P < 0.05$

图 3 不同电程电诱发心室纤颤(VF)家猪心肺复苏(CPR)后血流动力学指标变化比较

表4 不同电程电诱发心室纤颤(VF)家猪心肺复苏(CPR)后动脉血气分析指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	pH值				PaO ₂ (mmHg)			
		复苏后 0.5 h	复苏后 2 h	复苏后 4 h	复苏后 6 h	复苏后 0.5 h	复苏后 2 h	复苏后 4 h	复苏后 6 h
VF 8 min 组	10	7.33 ± 0.04	7.40 ± 0.03	7.48 ± 0.06	7.46 ± 0.06	91.86 ± 11.51	80.33 ± 25.52	77.00 ± 10.84	73.40 ± 14.96
VF 10 min 组	9	7.26 ± 0.09	7.40 ± 0.06	7.45 ± 0.03	7.44 ± 0.04	98.50 ± 42.92	73.78 ± 17.11	62.60 ± 18.86	60.88 ± 20.55
VF 11 min 组	7	7.23 ± 0.09 ^a	7.28 ± 0.09	7.27 ± 0.11	7.42 ± 0.08	119.14 ± 41.66	102.29 ± 52.79	81.00 ± 11.72	72.14 ± 10.46
VF 12 min 组	4	7.15 ± 0.06 ^a	7.47 ± 0.08	7.42 ± 0.09	7.41 ± 0.05	95.25 ± 39.19	80.50 ± 6.45	66.33 ± 15.95	68.33 ± 9.29

组别	动物数 (只)	PaCO ₂ (mmHg)				乳酸 (mmol/L)			
		复苏后 0.5 h	复苏后 2 h	复苏后 4 h	复苏后 6 h	复苏后 0.5 h	复苏后 2 h	复苏后 4 h	复苏后 6 h
VF 8 min 组	10	36.67 ± 6.55	38.97 ± 6.11	35.52 ± 7.88	37.60 ± 5.46	9.39 ± 1.95	4.89 ± 2.90	2.55 ± 1.53	1.01 ± 0.58
VF 10 min 组	9	34.35 ± 6.90	34.12 ± 6.72	36.26 ± 3.93	33.08 ± 8.05	9.17 ± 1.48	3.96 ± 3.00	2.13 ± 2.00	1.80 ± 1.60
VF 11 min 组	7	38.89 ± 11.53	34.54 ± 6.51	35.06 ± 7.17	32.79 ± 2.03	12.80 ± 2.71 ^{ab}	10.40 ± 3.08 ^{ab}	7.58 ± 3.99 ^{ab}	3.83 ± 2.55 ^{ab}
VF 12 min 组	4	37.45 ± 7.38	29.30 ± 5.68 ^a	28.77 ± 4.71	33.63 ± 3.17	10.60 ± 2.87	4.48 ± 3.48	3.40 ± 2.30 ^c	2.07 ± 2.11

注: PaO₂ 为动脉血氧分压, PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压; 1 mmHg=0.133 kPa; 与 VF 8 min 组比较, ^aP<0.05; 与 VF 10 min 组比较, ^bP<0.05; 与 VF 11 min 组比较, ^cP<0.05

3 讨论

本研究中建立了4种研究报告中较常用到的长时程经右心室交流电致颤法致家猪CA-CPR模型,并从复苏成功率、复苏后器官功能表现、生存结局等方面来分析和探讨符合该模型研究所需损伤的CA时间节点,为建立一种稳定的长时程CA-CPR猪模型提供实验依据。

“三时相学说”认为, VF致CA后,心脏会经历3个关键时期:第一个时期为电紊乱期,发生在VF 4 min之内,此时心肌以电紊乱为主,通过快速电除颤可以中止;第二个时期为循环期,为VF 4~10 min,此时VF波形由粗颤变为细颤,心肌微循环血流障碍,需要在除颤前进行CPR以改善心肌血流和氧供,为电除颤创造机会;第三个时期为代谢期,为VF 10 min之后,此时给予传统的复苏方法和电除颤极难纠正严重的心肌酸中毒和代谢紊乱^[11-12]。因此,在CA 4 min内进行复苏的成功率最高;若超过10 min,即使在严格实验控制的条件下,复苏成功率依然很低。基于此,目前大多数复苏研究采取维持5~8 min的VF,仅个别实验室根据实验需要,采取超过10 min的VF。从另一角度来说,维持VF时间的长短和复苏成功率也能侧面反映该研究的水平。

然而包括我国在内的许多国家, OHCA患者在得到救护时往往已经历了8 min以上的长时程缺血^[13-14];家猪在解剖生理、功能代谢等许多方面与人类很相似,被认为是人类CPR研究的最佳动物^[15-16];另外考虑到OHCA以VF所致心律失常为主要心电图表现,因此建立长时程家猪VF模型以及使用该模型进行相关研究对改善我国CA患者的复苏成功率及预后具有重要意义。Wang等^[17]尝试建立长达15 min的VF致CA猪模型,结果8只动物仅2只复苏成功;本课题组在前期研究中也同样建立

了15 min的VF致CA猪模型,结果7只动物也仅有2只成功复苏^[18];Schratte等^[19]建立了13 min的VF致CA猪模型,结果8只动物均复苏失败。可见实验设计中过长的CA时程意味着过重的机体损伤和过低的复苏成功率,这不仅会极大地增加实验成本,也会使施加在动物模型上的许多干预措施的效果无从体现,因此在许多复苏研究中并不适用。当然,模型损伤的程度及复苏效果也与动物来源、实验条件、研究方案相关。研究显示,对于CA患者,每延迟1 min实施CPR,生存率将可能下降7%~10%^[20],为了保证复苏成功率,同时又能使模型损伤更多地接近临床特点,本实验中选取了较常用到的8、10、11、12 min 4种长时程VF制备家猪CA-CPR模型进行评估和比较。

与之前文献报道一致^[7-8],本研究也发现,随着CA时间延长,机体损害有明显加重的趋势;VF 10 min和11 min是该动物模型对缺血缺氧损害耐受性的一个时间节点。VF 8 min组动物所需CPR时间较短,首次除颤成功率高,复苏成功率高达100%,复苏后血流动力学稳定,动脉血pH值和乳酸水平能较快恢复正常,神经功能、生存时间等方面均明显好于其他3组,机体损伤并不十分不明显。VF 12 min组动物在CPR期间CPP升高并不明显,首次除颤成功率最低,ROSC率仅40%,复苏动物的NDS评分最高,且无动物存活至96 h。说明12 min的VF对动物造成的缺血缺氧损害十分严重,可能达到了模型动物能成功复苏并生存的极限。因此,VF超过12 min的模型动物仅适用于对特殊的超长时间CA条件而采用超常复苏策略和方法的研究。VF 10 min组和VF 11 min组缺血缺氧对机体造成的损伤相对居中,每组10只动物中分别有9只、7只复苏成功,分别有6只、4只存活至96 h,复苏后短期内血流动

力学存在一定的波动,神经功能损伤明显,尤以VF 11 min组更显著。VF 11 min组动物复苏后动脉血pH值较VF 8 min组和VF 10 min组更低,而乳酸水平更高。说明缺血缺氧损伤造成机体严重酸中毒,也提示机体器官在复苏后可能仍然存在持续的灌注不足,影响器官功能的恢复。因此,VF 10 min和VF 11 min的动物模型损伤明显,复苏成功率和生存时间较理想,适合于常规的长时间CA且伴有明显神经功能损伤的研究条件,适合对复苏后动物神经功能及预后的保护性治疗措施和策略进行有效评价。因此,建议将10 min或11 min作为长时程电诱发VF致CA-CPR家猪模型的常规缺血时间。

本研究存在一定的局限性。首先,实验动物均为健康家猪,与临床中发生CA高危群体合并其他疾病(如冠脉粥样硬化、高血压等)的情况有所差别。其次,采取经典的右心室致颤诱导CA方法,与临床常见的急性冠脉血流中断(急性心肌梗死)诱发VF或者初始节律为无脉性电活动的CA有所不同。第三,未从组织病理结构角度(如神经元凋亡)以及重要器官血清损伤标志物的变化来评估和比较不同VF时程动物的损伤情况。但模型动物显著的血流动力学差异,特别是CPR相关结果以及预后指标的差异足以说明各组模型动物间的差距。特别是本研究中采用的模型建立方法具有良好的可重复性和稳定性,是经典、可靠的标准化的CPR大动物模型。

参考文献

- [1] Kitamura T, Kiyohara K, Sakai T, et al. Epidemiology and outcome of adult out-of-hospital cardiac arrest of non-cardiac origin in Osaka: a population-based study [J]. *BMJ Open*, 2014, 4 (12): e006462. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006462.
- [2] 王立祥. 中国心肺复苏发展战略观[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (3): 161-163. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.03.001.
Wang LX. Development strategy of cardiopulmonary resuscitation in China [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (3): 161-163. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.03.001.
- [3] 李壮丽, 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.
Li ZL, Shao M, Li YD. Research progress of effect of moderate hypothermia on cerebral protection in patients with cardiac arrest after cardiopulmonary resuscitation [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2017, 24 (1): 101-103. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.031.
- [4] 张东, 赵淑杰, 李南, 等. 心搏骤停后综合征预后相关影响因素的分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (3): 175-179. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.03.004.
Zhang D, Zhao SJ, Li N, et al. An analysis of relevant factors influencing the prognosis of post cardiac arrest syndrome [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (3): 175-179. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.03.004.
- [5] 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): 330-333. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.03.027.
Xu SY, Yu XZ. Research advances and hotspots in cardiopulmonary resuscitation [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2015, 22 (3): 330-333. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.03.027.
- [6] 孙欣, 李来传, 袁洲杰, 等. 心脏骤停动物模型的建立和试验方法的选择[J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2010, 3 (2): 129-133. DOI: 10.3969/cma.j.issn.1674-6880.2010.02.013.
Sun X, Li LC, Yuan ZJ, et al. The establishment and methodology of animal model on cardiac arrest [J]. *Chin J Crit Care Med (Electronic Edition)*, 2010, 3 (2): 129-133. DOI: 10.3969/cma.j.issn.1674-6880.2010.02.013.
- [7] 姜骏, 李旷怡, 常瑞明, 等. 大鼠窒息法心搏骤停脑复苏模型的建立与评价[J]. *中华急诊医学杂志*, 2014, 23 (3): 283-288. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2014.03.011.
Jiang J, Li KY, Chang RM, et al. Studying the establishment of rat model of asphyxial cardiac arrest and the efficacy of CPR [J]. *Chin J Emerg Med*, 2014, 23 (3): 283-288. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2014.03.011.
- [8] Ishtiaq O, Iqbal M, Zubair M, et al. Outcome of cardiopulmonary resuscitation—predictors of survival [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2008, 18 (1): 3-7. DOI: 10.2008/JCPS.0307.
- [9] Rittenberger JC, Menegazzi JJ, Callaway CW. Association of delay to first intervention with return of spontaneous circulation in a swine model of cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2007, 73 (1): 154-160. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2006.07.029.
- [10] Berg RA, Otto CW, Kern KB, et al. High-dose epinephrine results in greater early mortality after resuscitation from prolonged cardiac arrest in pigs: a prospective, randomized study [J]. *Crit Care Med*, 1994, 22 (2): 282-290. DOI: 10.1016/0300-9572(94)90097-3.
- [11] Weisfeldt ML, Becker LB. Resuscitation after cardiac arrest: a 3-phase time-sensitive model [J]. *JAMA*, 2002, 288 (23): 3035-3038. DOI: 10.1001/jama.288.23.3035.
- [12] 刁孟元, 管军, 林兆奋, 等. 家兔心搏骤停-心肺复苏模型研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (12): 1157-1160. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.12.021.
Diao MY, Guan J, Lin ZF, et al. Advances in rabbit models of cardiac arrest—cardiopulmonary resuscitation [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (12): 1157-1160. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.12.021.
- [13] van Alem AP, Vrenken RH, de Vos R, et al. Use of automated external defibrillator by first responders in out of hospital cardiac arrest: prospective controlled trial [J]. *BMJ*, 2003, 327 (7427): 1312. DOI: 10.1136/bmj.327.7427.1312.
- [14] 吴政庚, 周从阳, 李晓斌, 等. 影响心肺复苏成功率危险因素分析[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18 (1): 28-31. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.01.008.
Wu ZG, Zhou CY, Li XB, et al. Analysis of risk factors influencing successful rate of cardiopulmonary resuscitation [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2011, 18 (1): 28-31. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.01.008.
- [15] Idris AH, Becker LB, Ornato JP, et al. Utstein-style guidelines for uniform reporting of laboratory CPR research. A statement for healthcare professionals from a task force of the American Heart Association, the American College of Emergency Physicians, the American College of Cardiology, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, the Institute of Critical Care Medicine, the Safar Center for Resuscitation Research, and the Society for Academic Emergency Medicine. Writing Group [J]. *Circulation*, 1996, 94 (9): 2324-2336. DOI: 10.1161/01.CIR.94.9.2324.
- [16] 刘朝霞, 李春盛. 心肺脑复苏动物模型的评价[J]. *中华急诊医学杂志*, 2009, 18 (1): 103-106. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2009.01.033.
Liu ZX, Li CS. Evaluation of animal model on cardiopulmonary cerebral resuscitation [J]. *Chin J Emerg Med*, 2009, 18 (1): 103-106. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2009.01.033.
- [17] Wang H, Barbut D, Tsai MS, et al. Intra-arrest selective brain cooling improves success of resuscitation in a porcine model of prolonged cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2010, 81 (5): 617-621. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2010.01.027.
- [18] Yu T, Barbut D, Ristagno G, et al. Survival and neurological outcomes after nasopharyngeal cooling or peripheral vein cold saline infusion initiated during cardiopulmonary resuscitation in a porcine model of prolonged cardiac arrest [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38 (3): 916-921. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181ed1291.
- [19] Schratzer A, Holzer M, Sterz F, et al. New conventional long-term survival normovolemic cardiac arrest pig model [J]. *Resuscitation*, 2011, 82 (1): 90-96. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2010.08.040.
- [20] 冯庚. 院前心肺复苏研究中亟待解决的若干问题[J]. *中华全科医师杂志*, 2006, 5 (9): 548-549. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2006.09.011.
Feng G. Some problems need to be solved in the study of pre-hospital cardiopulmonary resuscitation [J]. *Chin J Gen Pract*, 2006, 5 (9): 548-549. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2006.09.011.

(收稿日期: 2016-12-28)