

氢化可的松琥珀酸钠对心肺复苏患者预后的影响

穆昌军, 李文强, 周永明, 万曦, 杨河欣

(武汉大学人民医院急诊科, 湖北 武汉 430060)

【摘要】目的 观察氢化可的松琥珀酸钠对心肺复苏(CPR)患者自主循环恢复(ROSC)率及预后的影响。**方法** 采用队列研究方法,将78例非创伤性院外心搏骤停患者分为氢化可的松组(31例)和对照组(47例)。两组入院后均给予常规治疗,氢化可的松组在常规治疗基础上静脉注射100 mg 氢化可的松琥珀酸钠;比较两组的ROSC率及预后,多元回归分析预测ROSC的影响因素。**结果** 氢化可的松组ROSC率、24 h存活率均显著高于对照组(ROSC率:58.1%比40.4%,24 h存活率:48.4%比36.2%,均 $P<0.05$)。氢化可的松组与对照组CPR持续时间[min :17.1(6~45)比15.8(7~48)]、存活者急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分(分:37.2 $\pm$ 8.2比36.1 $\pm$ 8.2)、7 d存活率(12.9%比12.8%)和出院率(6.5%比6.4%)比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。氢化可的松和目击者是ROSC的独立预测因子,优势比(OR)分别为3.12和4.24,95%可信区间(95%CI)分别为-1.18~8.29($P=0.017$)和-1.87~12.43($P=0.008$)。**结论** 复苏过程中使用氢化可的松可增加CA患者的ROSC率。

【关键词】 氢化可的松; 心搏骤停; 自主循环恢复

Effect of hydrocortisone on outcome of patients with cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation

Mu Changjun, Li Wenqiang, Zhou Yongming, Wan Xi, Yang Hexin. Department of Emergency, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Corresponding author: Li Wenqiang, Email: wenqiang67@sohu.com

【Abstract】Objective To observe the effects of hydrocortisone on the rate of return of spontaneous circulation (ROSC) and the outcome of patients with cardiac arrest (CA) and cardiopulmonary resuscitation (CPR). **Methods** A cohort study was conducted, 78 non-traumatic patients with CA were divided into hydrocortisone group (31 cases) and control group (47 cases). Conventional treatments were given in the two groups after admission, and additionally intravenous 100 mg hydrocortisone was given to the hydrocortisone group during resuscitation. The ROSC rate and prognosis were compared between the two groups. Multivariate logistic regression analysis was used to predict the impact factor of ROSC. **Results** The ROSC rate and 24-hour survival rate in the hydrocortisone group were significantly higher than those of the control group (ROSC rate: 58.1% vs. 40.4%, 24-hour survival rate: 48.4% vs. 36.2%, both $P<0.05$). There were no significant differences between the hydrocortisone and the control groups in duration of CPR [minute: 17.1 (6-45) vs. 15.8 (7-48)], acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score in survivors (37.2 $\pm$ 8.2 vs. 36.1 $\pm$ 8.2), the survival rate (12.9% vs. 12.8%) and hospital discharge rate (6.4% vs. 6.4%) in 7 days. Hydrocortisone [odds ratio (OR) = 3.12, 95% confidence interval (95%CI) -1.18-8.29, $P=0.017$] and witness (OR=4.24, 95%CI -1.87-12.43, $P=0.008$) were independent predictors for an increased ROSC rate after multiple logistic regression analysis. **Conclusion** Giving hydrocortisone during resuscitation may increase ROSC rate in CA patients.

【Key words】 Hydrocortisone; Cardiac arrest; Return of spontaneous circulation

尽管过去几十年进行了许多努力,但心肺复苏(CPR)成功率仍然很低,目前的研究围绕提高自主循环恢复(ROSC)率及患者的预后展开。动物和临床研究发现,下丘脑-垂体-肾上腺轴(HAP)在复苏中发挥了重要作用^[1-3]。血清皮质醇浓度降低与复苏后早期病死率升高相关,复苏成功的患者血清促肾上腺皮质激素(ACTH)水平升高^[4]。这些研究提示,心搏骤停(CA)与肾上腺功能之间的关系。动物实验表明,CPR中给予糖皮质激素可以显著增加ROSC率^[5]。本研究旨在评价CPR过程中给予氢化可的松琥珀酸钠对CA患者ROSC率及预后的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入标准:年龄>18岁,非创伤CA,在急诊科就诊过程中经心电图或心电监护证实发生CA。

1.2 排除标准:创伤所致CA,孕妇及疾病终末期患者,正使用激素或已知肾上腺功能不全者,院外CA到达急诊科已由急救人员成功复苏者。

1.3 临床资料:研究对象为2007年12月至2008年7月在本院急诊科复苏的CA患者。采用队列研究方法,将符合入选条件的78例患者按照是否使用氢化可的松琥珀酸钠分为氢化可的松组与对照组。氢化可的松组31例,男性18例,女性13例;年龄(58.4 $\pm$ 17.3)岁;导致CA的原因:心源性疾病10例(32.3%),呼吸系统疾病8例(25.8%),非心脏、非呼

吸系统疾病 13 例 (41.9%)。对照组 47 例,男性 24 例,女性 23 例;年龄 (60.8 ± 18.6) 岁;导致 CA 的原因:心源性疾病 16 例 (34.0%),呼吸系统疾病 14 例 (29.8%),非心脏、非呼吸系统疾病 17 例 (36.2%)。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗取得患者家属的知情同意。

1.4 治疗方法:参照 2010 国际 CPR 与心血管急救指南^[6]对 CA 患者进行 CPR。两组患者入院后均采取气管插管、电除颤以及静脉注射肾上腺素、阿托品、纳洛酮等复苏措施,并及时溶栓,纠正电解质紊乱,去除颅内血肿等治疗。氢化可的松组在常规治疗基础上静脉注射 100 mg 氢化可的松琥珀酸钠 (天津生物化学制药有限公司)。复苏成功的患者收入急诊重症监护病房 (EICU) 接受复苏后治疗。

1.5 观察指标

1.5.1 一般资料:记录患者的一般资料,既往病史,院前 CA 是否有目击者,院前肾上腺素及自动体外除颤器 (AED) 使用情况,院内肾上腺素、血管加压素及除颤器的使用情况。

1.5.2 ACTH 和总皮质醇水平:复苏开始后立即取血,采用固相免疫化学发光法测定血清 ACTH 和总皮质醇水平。ACTH 和总皮质醇水平正常参考范围分别为 2.2 ~ 14.3 pmol/L 和 138 ~ 690 nmol/L。

1.6 疗效判定及预后观察:观察两组患者 ROSC 时间及比例。CPR 后出现规则的自主心律,且血压 $\geq 90/60$ mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),维持时间 ≥ 30 min 为 ROSC 的标准。ROSC、有或无自主呼吸且存活时间 ≥ 24 h 为 24 h 存活的标准。记录复苏成功患者复苏后 24 h 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、7 d 存活率、存活出院率和出院时脑功能分级 (CPC) 评分^[7]及格拉斯哥昏迷评分 (GCS)。

1.7 统计学分析:采用 SPSS 17.0 统计软件,正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,用方差分析、 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验;非正态分布

的计量资料用中位数 (范围) [M (范围)] 表示,非正态分布的连续变量组间比较用 Mann-Whitney U 检验;用多元回归分析预测 ROSC 的因子; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料:两组患者原发病、ACTH 和总皮质醇水平比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$; 表 1)。78 例患者男性 42 例,平均年龄 (60.2 ± 19.2) 岁。26 例为心血管事件。61 例有目击者,其中只有 3 例接受目击者 CPR。37 例 ROSC (47.4%),24 h 存活 32 例 (41.0%),10 例存活超过 7 d (12.8%),只有 5 例最终存活出院 (6.4%)。31 例接受氢化可的松琥珀酸钠治疗 (39.7%),对照组 47 例 (60.3%)。

2.2 两组 CPR 过程比较 (表 1):两组患者复苏过程中有目击者、CA 至开始按压时间、院前肾上腺素使用例数、院前使用 AED 例数、院内肾上腺素使用量、血管加压素使用例数、院内除颤例数比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.3 两组患者预后比较 (表 2):氢化可的松组 ROSC 率和 24 h 存活率均高于对照组。两组 24 h 存活患者的 CPR 持续时间、APACHE II 评分、7 d 存活率、存活出院率、出院时 CPC 评分和 GCS 评分比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.4 ROSC 的预测因素分析 (表 3):多元回归分析显示,氢化可的松、目击者是 ROSC 的独立预测因子,而与院内除颤、皮质醇水平、冠心病无相关性。

3 讨论

Foley 等^[2]通过动物实验发现,切除肾上腺的狗比正常狗很少能成功复苏,从而揭示肾上腺的重要性。血清高水平的 ACTH 和皮质醇与高 ROSC 率和良好的短期和长期预后相关,血清皮质醇水平小于 828 nmol/L 与 6 h 及 24 h 病死率增加有关^[3,8]。另外,死于早期难治性休克的 CA 患者比死于后期神经功能障碍的患者基础皮质醇水平低^[4]。Kornberger 等^[9]发现,血清皮质醇水平与发病至开始 CPR 时间间隔

表 1 对照组与氢化可的松组 CPR 患者原发病、皮质醇水平及复苏过程比较

组别	例数 (例)	原发病 [例 (%)]							ACTH (pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	总皮质醇 (nmol/L, $\bar{x} \pm s$)
		糖尿病	高血压	冠心病	COPD	尿毒症	脑血管病	恶性肿瘤		
对照组	47	14 (29.8)	19 (40.4)	13 (27.7)	3 (6.3)	3 (6.3)	7 (14.9)	7 (14.9)	28.1 ± 25.9	903.2 ± 825.8
氢化可的松组	31	8 (25.8)	12 (38.7)	4 (12.9)	1 (3.2)	1 (3.2)	5 (16.1)	4 (12.9)	26.6 ± 22.3	941.1 ± 810.4

组别	例数 (例)	有目击者 [例 (%)]	CA 至开始按压 时间 (min, $\bar{x} \pm s$)	院前肾上腺素 使用 [例 (%)]	院前使用 AED [例 (%)]	院内肾上腺素使用量 [mg, M (范围)]	血管加压素使用 [例 (%)]	院内除颤 [例 (%)]
对照组	47	36 (76.6)	6.9 ± 5.9	11 (23.4)	1 (2.1)	8.0 (2 ~ 32)	11 (23.4)	10 (21.3)
氢化可的松组	31	25 (80.6)	7.2 ± 6.7	8 (25.8)	1 (3.2)	9.4 (1 ~ 21)	10 (32.3)	10 (32.3)

表 2 对照组与氢化可的松组 CPR 患者预后比较

组别	例数 (例)	ROSC 率 [% (例)]	24 h 存活率 [% (例)]	CPR 持续时间 [min, <i>M</i> (范围)]	存活者 APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	7 d 存活率 [% (例)]	存活出院率 [% (例)]	CPC 评分 [分, <i>M</i> (范围)]	GCS 评分 [分, <i>M</i> (范围)]
对照组	47	40.4 (19)	36.2 (17)	15.8 (7~48)	36.1 $\pm$ 8.2	12.8 (6)	6.4 (3)	4 (1~4)	4.5 (4~15)
氢化可的松组	31	58.1 (18) ^a	48.4 (15) ^a	17.1 (6~45)	37.2 $\pm$ 8.2	12.9 (4)	6.5 (2)	4 (4~4)	4.0 (4~4)

注:与对照组比较,^a*P*<0.05

表 3 多元回归分析影响 ROSC 的独立危险因素

指标	回归系数	<i>s_e</i>	χ^2 值	OR 值	95%CI	<i>P</i> 值
氢化可的松	1.08	0.92	7.21	3.12	-1.18 ~ 8.29	0.017
目击者	1.12	0.53	8.14	4.24	-1.87 ~ 12.43	0.008
院内除颤	0.76	0.32	1.97	2.84	-1.22 ~ 10.42	0.075
皮质醇水平	0.59	0.23	1.53	2.20	-0.90 ~ 9.12	0.091
冠心病	0.34	0.28	1.04	0.73	-0.32 ~ 2.87	0.762

注:OR 为优势比;95%CI 为 95% 可信区间;所有变量自由度均为 1

成反比。使用血管加压素复苏的猪较使用肾上腺素者有更高的 ROSC 率和较高的血清 ACTH、皮质醇水平,其可能机制是血管加压素介导 ACTH 的生成,随后释放皮质醇^[9-10]。本研究评估氢化可的松琥珀酸钠在非创伤性 CA 患者复苏中的作用亦有相似的结果:氢化可的松组 ROSC 率和 24 h 存活率高于对照组。可能的机制是 CA 损伤了皮质醇从肾上腺皮质的释放,大多数 CA 患者至少有相对肾上腺功能障碍,在复苏过程中,使用氢化可的松可提高皮质醇水平,以增加 CA 患者的 ROSC 率。

HAP 在应激反应中起重要作用,肾上腺皮质功能障碍导致低血压和休克,糖皮质激素可调节血管对血管紧张素 II 和儿茶酚胺的反应性^[11-13]。糖皮质激素也可调节血管通透性和降低血管扩张产物如一氧化氮(NO)的释放^[14-15]。许多关于皮质类固醇对心血管的影响是以严重脓毒症和脓毒性休克为模型,这些结论能否用于 CA 还需进一步研究。然而,越来越多的研究提示,复苏后综合征是脓毒症样综合征^[16-17],氢化可的松对心血管系统的作用在脓毒症和 CA 复苏中可能有相似的机制。

本研究的局限性:①样本数少不足以给出一个确定的结论。②氢化可的松组患者有冠心病病史例数少,而血管加压素使用者多,尽管差异无统计学意义,但这些可能导致偏差,大规模研究有助于阐明可能的联系。③本研究测定的是总皮质醇水平而不是与肾上腺功能相关的游离皮质醇,未来的研究需测定游离皮质醇。大多数存活者的神经系统功能差,限制了对远期预后的分析。复苏和复苏后早期给予氢化可的松琥珀酸钠的最佳剂量和持续时间需要进一步研究。尽管本研究表明 CA 复苏过程中使

用氢化可的松琥珀酸钠可提高 ROSC 率,但它在复苏过程中所起的作用需要进一步研究来确定。

参考文献

- [1] Martin LG. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in small animals [J]. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2011, 41 (4): 767-782.
- [2] Foley PJ, Tacker WA, Wortsman J, et al. Plasma catecholamine and serum cortisol responses to experimental cardiac arrest in dogs [J]. Am J Physiol, 1987, 253 (3 Pt 1): E283-289.
- [3] Ito T, Saitoh D, Takasu A, et al. Serum cortisol as a predictive marker of the outcome in patients resuscitated after cardiopulmonary arrest [J]. Resuscitation, 2004, 62 (1): 55-60.
- [4] Hékimian G, Baugnon T, Thuong M, et al. Cortisol levels and adrenal reserve after successful cardiac arrest resuscitation [J]. Shock, 2004, 22 (2): 116-119.
- [5] Smithline H, Rivers E, Appleton T, et al. Corticosteroid supplementation during cardiac arrest in rats [J]. Resuscitation, 1993, 25 (3): 257-264.
- [6] American Heart Association. 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care [J]. Circulation, 2010, 122 (18 Suppl 3): S640-925.
- [7] Schwab TM, Callahan ML, Madsen CD, et al. A randomized clinical trial of active compression-decompression CPR vs standard CPR in out-of-hospital cardiac arrest in two cities [J]. JAMA, 1995, 273 (16): 1261-1268.
- [8] Lindner KH, Strohmenger HU, Ensinger H, et al. Stress hormone response during and after cardiopulmonary resuscitation [J]. Anesthesiology, 1992, 77 (4): 662-668.
- [9] Kornberger E, Prengel AW, Krismer A, et al. Vasopressin-mediated adrenocorticotropin release increases plasma cortisol concentrations during cardiopulmonary resuscitation [J]. Crit Care Med, 2000, 28 (10): 3517-3521.
- [10] 崔娜, 刘大为. 糖皮质激素在严重感染和感染性休克中的应用 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17 (4): 241-243.
- [11] 马刘江, 李星, 玄永哲, 等. 氢化可的松琥珀酸钠在围术期气道管理中的应用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (1): 6-9.
- [12] 马茂森, 张学东. 全身糖皮质激素在急诊科的合理应用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18 (4): 248-250.
- [13] Wenzel V, Raab H, Dünser MW. Role of arginine vasopressin in the setting of cardiopulmonary resuscitation [J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2008, 22 (2): 287-297.
- [14] Miller JB, Donnino MW, Rogan M, et al. Relative adrenal insufficiency in post-cardiac arrest shock is under-recognized [J]. Resuscitation, 2008, 76 (2): 221-225.
- [15] Charalampopoulos AF, Nikolaou NI. Emerging pharmaceutical therapies in cardiopulmonary resuscitation and post-resuscitation syndrome [J]. Resuscitation, 2011, 82 (4): 371-377.
- [16] 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.
- [17] Kim JJ, Lim YS, Shin JH, et al. Relative adrenal insufficiency after cardiac arrest: Impact on postresuscitation disease outcome [J]. Am J Emerg Med, 2006, 24 (6): 684-688.

(收稿日期: 2013-07-17) (本文编辑: 李银平)