

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.09.013

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190301.0932.002.html>(2019-03-01)

大鼠心搏骤停复苏后早期存活率相关因素的多因素分析^{*}

邹勤华,马丽梅,袁慧琴,朱建良[△]

(苏州大学附属第二医院急诊科,江苏苏州 215000)

[摘要] 目的 探讨影响大鼠心搏骤停复苏后早期(24 h)存活率的可能相关因素。方法 通过建立窒息法大鼠心搏骤停复苏模型,将复苏成功的33只大鼠根据24 h存活情况分为两组,其中存活组20只和死亡组13只。记录并比较两组大鼠基本情况、心搏骤停后初始心律、复苏时间、复苏后电解质、氧合情况、酸碱平衡等指标。结果 两组大鼠基本情况比较差异无统计学意义($P>0.05$);存活组比死亡组复苏持续时间明显减少,差异有统计学意义[(83.65±39.97)s vs. (173.08±70.43)s, $P<0.01$]。存活组与死亡组大鼠复苏后血气分析显示,pH(7.24±0.07 vs. 7.15±0.06, $P<0.01$)、总二氧化碳(TCO₂)水平[(20.44±2.68)mmol/L vs. (17.99±2.61) mmol/L, $P=0.02$]存活组明显高于死亡组;而乳酸(Lac)值[(3.91±1.67) mmol/L vs. (5.43±1.09) mmol/L, $P=0.01$]存活组明显低于死亡组。结论 复苏持续时间、高乳酸血症及代谢性酸中毒是大鼠早期死亡的重要影响因素。

[关键词] 心搏骤停;心肺复苏术;存活率;窒息;大鼠

[中图法分类号] R459.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)09-1500-04

Multivariate analysis of factors influencing the early survival rate during post-resuscitation of cardiac arrest in rats^{*}

ZOU Qinhu, MA Limei, YUAN Huiqin, ZHU Jianliang[△]

(Department of Emergency, the Second Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the related factors influencing the early survival rate (24 h) during post-resuscitation of cardiac arrest in rats. **Methods** Establish the asphyxial cardiac arrest model and 33 rats successfully resuscitated, and there were 20 rats in the survival group and 13 rats in the death group after 24 hours. The test compared the indexes between two groups in baseline data, rhythm of initial recovery, resuscitation duration and electrolyte, oxygenation, acid-base balance during post-resuscitation. **Results** There was no significant difference on baseline data between the two groups ($P>0.05$). The duration of resuscitation in the survival group was significantly shorter than that in the death group [(83.65±39.97)s vs. (173.08±70.43)s], and the difference was statistically significant ($P<0.01$); Comparison of blood gas analysis showed pH value(7.24±0.07 vs. 7.15±0.06, $P<0.01$)and total carbon dioxide [TCO₂, (20.44±2.68)mmol/L vs. (17.99±2.61) mmol/L, $P=0.02$] in the survival group were significantly higher than that in the death group. But the lactic acid [Lac, (3.91±1.67) mmol/L vs. (5.43±1.09) mmol/L, $P=0.01$] in the survival group was statistically significantly decreased than the death group. **Conclusion** The duration of resuscitation, hyperlactic acidosis and metabolic acidosis are important factors that affect the survival rate of rats in post-resuscitation.

[Key words] cardiac arrest; cardiopulmonary resuscitation; survival; asphyxia; rat

窒息是导致心搏骤停(cardiac arrest)常见的原因,大鼠窒息法心肺复苏模型常常在基础实验中被用来反映及研究心搏骤停和心肺复苏^[1],由于实验操作相对简单,复苏成功率较高,可以形成明显的心脑缺血性损害,为国内外研究机构广泛采用^[2-3]。有研究表明,在心肺复苏期间及恢复自主循环(restoration of spontaneous circulation, ROSC)后,常合并生化指标

的异常,如酸中毒、电解质紊乱、血糖异常等,这些改变可能有助于指导患者管理及对预后的判断^[4-5]。复苏时限的管理,ROSC后氧合的调控,早期的心律分析,以及血管升压药的执行方案等可能跟心搏骤停患者的存活率相关,但也存在争议^[6-12]。本研究通过建立窒息法大鼠心搏骤停心肺复苏模型,进一步探讨影响大鼠心搏骤停复苏后早期存活的可能相关因素,如

* 基金项目:江苏省苏州市重点专科基金(LCZX201404);江苏省苏州市重点学科基金(Szxxk201504)。 作者简介:邹勤华(1986—),主治医师,硕士,主要从事心肺复苏方向的研究。 △ 通信作者,E-mail:lyhg@foxmail.com。

复苏时间、初始心律、复苏后电解质、氧合情况、酸碱平衡等,为心搏骤停后早期预测、干预提供依据,以提高心搏骤停复苏预后。

1 材料与方法

1.1 材料 (1) 动物:72 只雄性清洁级 SD 大鼠(12~16 周),体质量 250~420 g;由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供(许可证号:SCXK[沪]2012-0002)。(2) 仪器设备:实验动物用呼吸机购自瑞沃德 RWD407,MD3000/8 生物信号采集系统购自安徽淮北正华生物仪器设备有限公司,心肺复苏机械装置-实验用动物胸外按压系统购自中山大学心肺复苏研究所,飞利浦监护仪购自荷兰阿姆斯特丹飞利浦医疗器械公司。

1.2 方法

1.2.1 实验分组 本实验采用前瞻设计观察性研究的分析方法,72 只雄性 SD 大鼠进入实验,35 只大鼠复苏成功(即 ROSC 后维持 30 min),其中 2 只大鼠在复苏后观察期间(ROSC 后 2 h 内)死亡,未纳入本研究。将 33 只复苏成功的大鼠分为两组,24 h 存活大鼠 20 只为存活组,24 h 内死亡大鼠 13 只为死亡组。

1.2.2 模型制备 参照本实验室既往研究方法^[13]。SD 大鼠术前 12 h 禁食不禁水,术前称体质量,给予戊巴比妥钠 45 mg/kg 腹腔内麻醉,备皮,仰卧位固定。经口直视插入 14 号气管鞘管,右股动脉置管监测动脉压,左股静脉置管补充液体。皮下穿刺针电极持续记录心电图。手术中用加热灯保持动物体温(37.50 ± 0.50)℃,持续监测肛温。操作完成后稳定 20 min,记录大鼠血流动力学参数,留取动脉血气分析并测量血乳酸(Lac)作为基线水平值。在大鼠呼气末夹闭气管插管,3~5 min 后收缩压(systolic blood pressure,SBP)可降至 25 mm Hg 以下。大鼠心搏骤停的定义为 SBP 低于 25 mm Hg,并以此开始计算心搏骤停时间^[13]。将动物心肺复苏装置的按压柄置于大鼠胸骨中下 1/3 交界处,心搏骤停后无处理 5 min 后开启胸外按压装置,给予胸外心脏按压,按压深度为大鼠胸廓前后径的 1/3,按压频率为 200 次/分。将气管插管连接呼吸机予机械通气(吸氧浓度 100%,呼吸频率 100 次/分,潮气量 8 mL/kg)。立即给予肾上腺素 0.10 mg/kg 及碳酸氢钠 1 mL/kg 静脉注射,若未能恢复窦性自主心律则继续按压,每 3 min 再次给予肾上腺素及碳酸氢钠,ROSC 定义为恢复室上性心律,平均动脉压(mean arterial pressure,MAP)>60 mm Hg,维持 10 min 以上^[14-15]。胸外心脏按压时间超过 20 min 自主循环未恢复视为复苏失败。复苏成功的动物连续监测血流动力学,ROSC 30 min 后再次记录血流动力学参数并取动脉血查血气分析,待苏醒后拔除气管插管及动静脉导管,观察至 ROSC 后 4 h,体征平稳后放回笼中饲养。

1.2.3 监测指标 记录手术操作后 20 min 大鼠的 MAP、心率(heart rate,HR)及动脉血气指标;心搏骤停后初始心律(心电静止、心室颤动、无脉性电活动),

复苏持续时间(指心肺复苏开始计时至 ROSC 的时间),以及诱导窒息后呼吸停止时间(从夹闭气管导管开始计时)、心搏停止时间(以大鼠 SBP 低于 25 mm Hg 开始计时),ROSC 后 30 min MAP、HR 及动脉血气分析结果:电解质包括血钠(Na⁺)、血钾(K⁺)、血钙(Ga²⁺);氧合指标包括氧分压(PO₂)、二氧化碳分压(PCO₂)、动脉血氧分压/肺泡气血氧分压比值(PaO₂/PAO₂)、PaO₂、氧饱和度(SaO₂);酸碱度指标包括 pH、血乳酸(Lac)、总二氧化碳(TCO₂);其他指标包括血糖(GLU)、红细胞比容(Hct)、血红蛋白(Hb)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组大鼠心搏骤停前基线资料比较 33 只大鼠纳入研究,存活组 20 只,其中 48 h 内死亡 3 只,其余大鼠均观察至复苏后 7 d 予处死。死亡组 13 只,其中 2~6 h 死亡 2 只,>6~12 h 死亡 4 只,>12~18 h 死亡 3 只,>18~24 h 内死亡 4 只。两组大鼠复苏前体质量、MAP、HR、pH、PO₂、PCO₂、Lac 及 TCO₂ 等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组大鼠基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	存活组(n=20)	死亡组(n=13)	t	P
体质量(g)	350.65±37.23	358.08±42.06	-0.51	0.60
MAP(mm Hg)	126.46±17.75	119.17±18.64	1.69	0.09
HR(次/分)	455.35±41.38	437.71±45.56	1.72	0.09
PO ₂ (mm Hg)	135.50±63.67	133.30±58.81	0.88	0.15
PCO ₂ (mm Hg)	44.57±6.01	42.57±6.04	1.40	0.16
pH	7.41±0.55	7.43±0.58	-1.47	0.77
Lac(mmol/L)	1.99±0.79	2.24±1.18	-1.06	0.29
TCO ₂ (mmol/L)	28.84±2.51	29.94±3.32	-0.81	0.41

2.2 两组大鼠复苏后基础指标比较 两组大鼠复苏持续时间比较,差异有统计学意义($t = -4.16, P = 0.00$);而呼吸停止时间、心搏停止时间及 ROSC 30 min 后记录的 MAP、HR 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组大鼠复苏情况比较($\bar{x} \pm s$)

项目	存活组(n=20)	死亡组(n=13)	t	P
呼吸停止时间(s)	46.70±8.68	49.77±12.23	-0.84	0.40
心搏停止时间(s)	205.60±17.74	217.39±41.56	-0.96	0.26
复苏持续时间(s)	83.65±39.97	173.08±70.43	-4.16	0.00
MAP(mm Hg)	96.10±26.08	77.00±27.55	2.01	0.06
HR(次/分)	249.70±87.51	241.61±90.12	0.25	0.79

2.3 两组大鼠心搏骤停后初始心律比较 本实验中大鼠心搏骤停后初始心律以无脉性电活动及心室停顿为主。初始心律表现为无脉性电活动或心电静止在两组中比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.4 两组大鼠复苏后动脉血电解质、氧合情况及酸

碱度等比较。两组大鼠 ROSC 后 30 min 存活组 pH 值明显高于死亡组,两组间比较,差异有统计学意义($t=3.57, P=0.00$)。存活组 Lac 比死亡组明显下降,且组间比较差异有统计学意义($t=-2.87, P=0.01$)。存活组 TCO_2 高于死亡组,组间比较差异有统计学意义($t=2.52, P=0.02$),见表 4。

表 3 两组大鼠心搏骤停后初始心律比较[$n(\%)$]

项目	存活组($n=20$)	死亡组($n=13$)	χ^2	P
无脉性电活动	11(55.00)	8(61.54)	0.13	0.71
心电静止	9(45.00)	5(38.46)		

表 4 两组大鼠 ROSC 后 30 min 相关指标的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	存活组($n=20$)	死亡组($n=13$)	t	P
电解质				
Na^+ (mmol/L)	139.80±2.48	139.15±5.10	0.42	0.67
K^+ (mmol/L)	3.16±0.31	3.57±0.92	-1.56	0.14
心搏骤停 ²⁺ (mmol/L)	0.98±0.15	0.92±0.17	0.92	0.36
氧合情况				
PO_2 (mm Hg)	216.45±80.87	245.85±93.95	-0.95	0.35
PCO_2 (mm Hg)	45.15±8.09	47.08±20.38	-0.32	0.75
$\text{PaO}_2/\text{PAO}_2$	0.94±0.43	0.94±0.42	-0.00	0.99
PaO_2 (mm Hg)	241.80±87.56	267.46±83.91	-0.83	0.41
SaO_2 (%)	99.30±1.08	99.00±1.76	0.60	0.55
酸碱度				
pH	7.24±0.07	7.15±0.06	3.57	0.00
Lac(mmol/L)	3.91±1.67	5.43±1.09	-2.87	0.01
TCO_2 (mmol/L)	20.44±2.68	17.99±2.61	2.52	0.02
其他				
GLU(mmol/L)	12.54±4.99	17.55±7.94	-2.03	0.05
Hct(%)	42.25±4.46	39.31±5.34	1.71	0.09
Hb(g/L)	132.60±15.11	121.62±16.59	1.96	0.05

3 讨 论

心搏骤停是临床最危重的急症,随着临床指南的更新、急诊医疗服务的完善及复苏技术的不断改进,心搏骤停患者的存活率有所改善,但仍旧偏低。近年来影响心搏骤停患者存活率相关的研究仍旧是热点,同时也存在不少争议。

有临床研究认为复苏持续时间超过 10 min 复苏成功率迅速下降,一旦 30 min 以上下降更为迅速^[16]。针对院内心搏骤停患者的研究发现复苏时间的延长似乎有助于提高存活率^[17]。MATOS 等^[18]研究认为复苏持续时间是出院存活率及神经功能预后的独立影响因素,随着复苏持续时间的延长,存活率逐渐下降。GOTO 等^[19]在院外心搏骤停患者的研究中发现心肺复苏持续时间与 30 d 后良好的神经功能预后独立相关,且复苏时间越短,预示着更好的预后。心肺复苏的临床研究由于病因复杂,以及患者的差异较大,常存在较多混杂因素。本研究通过动物模型,可以获得较好的均质性,发现死亡组复苏持续时间明显较存活组延长,认为复苏持续时间为影响心搏骤停后大鼠早期存活的重要因素。神经功能也是心搏骤停患者预后的重要参考指标,也是本课题后续研究的方

向之一。

WANG 等^[20]研究认为,心肺复苏期间血清乳酸值与复苏预后相关,到达急诊时患者血 Lac 水平可以预测 30 d 死亡率,且独立于其他疾病严重程度的评估^[21]。JOUFFORY 等^[22]对于因急性冠状动脉综合征进入重症监护的院外心搏骤停患者研究后发现,复苏后 3 h 后测定的 Lac 可以用于预测多器官衰竭的发生及 21 h 内死亡率。心搏骤停与复苏期间,心输出量的严重下降及随后的组织灌注减少,导致了不能有效维持氧输送,使得酸性物质产生增加。组织缺氧及低灌注状态下的无氧代谢,使得 Lac、 CO_2 及 H^+ 过度生成^[23]。本研究中同时比较了复苏后氧合情况及酸碱度的各项指标,发现 pH、Lac、 TCO_2 在两组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

KREP 等^[24]通过动物实验研究了复苏后脑血流恢复过程,通过磁共振(MR)弥散和灌注成像及 MR 波谱学分析发现在心搏骤停后 20 min,缺血后的血流模式首先表现为 30 min 的高灌注,随后是 4 h 的低灌注。邢学忠等^[25]研究发现,MAP>62 mm Hg 组的患者出院时脑功能评分无明显改善,但是病死率明显下降;认为对于院内心搏骤停的患者,复苏时维持一定水平的 MAP,可以改善患者 24 h 存活率和 30 d 病死率。本研究中存活组大鼠 ROSC 后 30 min MAP 高于死亡组,但组间比较未获得明显差异。改善复苏后脑低灌流状态,可能在一定程度上促进预后,而复苏后的酸中毒状态也会削弱对于儿茶酚胺的利用,对血压造成影响。

初始心律类型是决定复苏成功与否的关键因素之一,据 DORIAN 等^[26]报道,在院外心搏骤停患者中,初始心律为心室颤动者比无脉性电活动或心电静止者更容易复苏成功,且与入院存活率相关。HER-LITZ 等^[27]报道的年轻成人院外心搏骤停中心室颤动占 17%,其 1 个月存活率为 14.8%,并认为救援人员到达时心律为心室颤动是增加生存机会的独立预测因素。本研究中大鼠心肺复苏初始心律以无脉性电活动及心电静止为主。

综上所述,本研究认为,复苏持续时间、高 Lac 血症及代谢性酸中毒是早期死亡的重要影响因素,尽可能缩短复苏持续时间,改善低灌注,纠正酸中毒应有利于心搏骤停复苏后的早期生存。

参 考 文 献

- [1] PANTAZOPOULOS I N, XANTHOS T T, VLACHOS I, et al. Use of the impedance threshold device improves survival rate and neurological outcome in a swine model of asphyxial cardiac arrest [J]. Crit Care Med, 2012, 40(3): 861-868.
- [2] KANG J, GONG P, REN Y B, et al. Effect of β -sodium aescinate on hypoxia-inducible factor-1 α expression in rat brain cortex after cardiopulmonary resuscitation [J]. World J Emerg Med, 2013, 4(1): 63-68.

- [3] KIM J, LAMPE J W, YIN T, et al. Phospholipid alterations in the brain and heart in a rat model of asphyxia-induced cardiac arrest and cardiopulmonary bypass resuscitation[J]. Mol Cell Biochem, 2015, 408(1/2): 273-281.
- [4] HOPPER K B A, EPSTEIN S. Acid base, electrolyte, glucose, and lactate values during cardiopulmonary resuscitation in dogs and Cats[J]. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio), 2014, 24(2): 208-214.
- [5] BLESKE B E, SONG J, CHOW M S, et al. Hematologic and chemical changes observed during and after cardiac arrest in a canine model—a pilot study[J]. Pharmacotherapy, 2001, 21(10): 1187-1191.
- [6] NAGAO K, NONOGI H, YONEMOTO N, et al. Duration of prehospital resuscitation efforts after out-of-hospital cardiac arrest[J]. Circulation, 2016, 133(14): 1386-1396.
- [7] ZHAO S, QIAN J, WANG J P, et al. Effects of oxygen concentrations on postresuscitation myocardial oxidative stress and myocardial function in a rat model of cardiopulmonary resuscitation[J]. Crit Care Med, 2015, 43(12): 560-566.
- [8] LOOMBA R S, NIJHAWAN K, AGGARWAL S, et al. Increased return of spontaneous circulation at the expense of neurologic outcomes: is prehospital epinephrine for out-of-hospital cardiac arrest really worth it? [J]. J Crit Care, 2015, 30(6): 1376-1381.
- [9] HUBBLE M W, JOHNSON C, BLACKWELDER J, et al. Probability of return of spontaneous circulation as a function of timing of vasopressor administration in Out-of-Hospital cardiac arrest[J]. Prehosp Emerg Care, 2015, 19(4): 457-463.
- [10] ELMER J, SCUTELLA M, PULLALAREVU R, et al. The association between hyperoxia and patient outcomes after cardiac arrest: analysis of a high-resolution database [J]. Intensive Care Med, 2015, 41(1): 49-57.
- [11] REA T, PRINCE D, MORRISON L, et al. Association between survival and early versus later rhythm analysis in out-of-hospital cardiac arrest: do agency-level factors influence outcomes? [J]. Ann Emerg Med, 2014, 64(1): 1-8.
- [12] KILGANNON J H, JONES A E, SHAPIRO N I, et al. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality[J]. JAMA, 2010, 303(21): 2165-2171.
- [13] LU J, QIAN H Y, LIU L J, et al. Mild hypothermia alleviates excessive autophagy and mitophagy in a rat model of asphyxial cardiac arrest[J]. Neurol Sci, 2014, 35(11): 1691-1699.
- [14] WU C J, GUO Z J, LI C S, et al. Risk factor analyses for the return of spontaneous circulation in the asphyxiation cardiac arrest porcine model [J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(8): 1096-1101.
- [15] 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.
- [16] CHEN Y S, LIN J W, YU H Y, et al. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis [J]. Lancet, 2008, 372(9638): 554-561.
- [17] CHA W C, LEE E J, HWANG S S. The duration of cardiopulmonary resuscitation in emergency departments after out-of-hospital cardiac arrest is associated with the outcome: a nationwide observational study[J]. Resuscitation, 2015, 96(1): 323-327.
- [18] MATOS R I, WATSON R S, NADKARNI V M, et al. Duration of cardiopulmonary resuscitation and illness category impact survival and neurologic outcomes for in-hospital pediatric cardiac arrests[J]. Circulation, 2013, 127(4): 442-451.
- [19] GOTO Y, FUNADA A, GOTO Y. Relationship between the duration of cardiopulmonary resuscitation and favorable neurological outcomes after out-of-hospital cardiac arrest: a prospective, nationwide, population-based cohort study[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(3): e002819.
- [20] WANG C H, HUANG C H, CHANG W T, et al. Monitoring of serum lactate level during cardiopulmonary resuscitation in adult in-hospital cardiac arrest[J]. Crit Care, 2015, 19(1): 344.
- [21] DATTA D, WALKER C, GRAY A J, et al. Arterial lactate levels in an emergency department are associated with mortality: a prospective observational cohort study [J]. Emerg Med J, 2015, 32(9): 673-677.
- [22] JOUFFROY R, LAMHAUT L, GUYARD A, et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients treated by extra corporeal Life support after out hospital cardiac arrest due to acute coronary syndrome[J]. Resuscitation, 2014, 85(12): 1764-1768.
- [23] TAKASU A, SAKAMOTO T, OKADA Y. Arterial base excess after CPR: the relationship to CPR duration and the characteristics related to outcome[J]. Resuscitation, 2007, 73(3): 394-399.
- [24] KREP H, BOTTIGER B W, BOCK C, et al. Time course of circulatory and metabolic recovery of cat brain after cardiac arrest assessed by perfusion and diffusion weighted imaging and MR spectroscopy [J]. Resuscitation, 2003, 58(3): 337-348.
- [25] 邢学忠, 王海军, 曲世宁, 等. 心脏停搏抢救过程中维持血压对近期预后的影响[J]. 中国急救医学杂志, 2016, 36(5): 415-418.
- [26] DORIAN P, CASS D, SCHWARTZ B, et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation[J]. N Engl J Med, 2002, 346(12): 884-890.
- [27] HERLITZ J, SVENSSON L, SILFVERSTOLPE J, et al. Characteristics and outcome amongst young adults suffering from out-of-hospital cardiac arrest in whom cardiopulmonary resuscitation is attempted [J]. J Intern Med, 2006, 260(5): 435-441.