

纳美芬联合亚低温治疗对心肺脑复苏患者预后的影响

张晓磊¹, 廉富¹, 王冠², 安伟伟¹

(天津中医药大学第二附属医院重症医学科¹、神经外科², 天津 300150)

【摘要】 目的 探讨纳美芬联合亚低温治疗对心肺脑复苏患者预后的影响。方法 选取2013年1月至2014年12月本院急诊及临床科室转入我科ICU的80例心肺复苏成功患者,按照不同病因分别采用随机数字表法分为观察组对照组各40例,观察组应用纳美芬联合亚低温治疗,对照组仅应用亚低温治疗,观察两组患者的预后情况。**结果** 两组心肺复苏患者即刻血乳酸、格拉斯哥昏迷指数(GCS评分)、急性生理与慢性健康-II评分(APACHE II)比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗72 h均能明显改善心肺复苏患者的血乳酸水平及APACHE II评分,并能提高GCS评分,差异均有统计学意义($P<0.05$),且治疗后观察组与对照组比较,血乳酸 $[(3.72\pm 1.02) \text{ mmol/L vs } (4.00\pm 0.84) \text{ mmol/L}]$, GCS评分 $[(7.12\pm 2.14) \text{ 分 vs } (5.03\pm 1.62) \text{ 分}]$, APACHE II评分 $[(16.00\pm 3.73) \text{ 分 vs } (18.90\pm 2.54) \text{ 分}]$ 的治疗效果更佳,差异均有统计学意义($P<0.05$);7 d内观察组病死率为20.0% (8/40),低于对照组的40.0% (16/40),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 纳美芬联合亚低温治疗能改善心肺脑复苏患者的神经功能和组织脏器功能衰竭状态,降低神经系统的后遗症,提高患者短期预后。

【关键词】 心肺复苏;纳美芬;亚低温治疗;预后

【中图分类号】 R605.97 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2016)06-0901-03

Effect of nalmefene combined with mild hypothermia therapy on the prognosis of patients with cardiopulmonary resuscitation. ZHANG Xiao-lei¹, LIAN Fu¹, WANG Guan², An Wei-wei¹. Intensive Care Unit¹, Department of Neurosurgery², the Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300150, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the effects of nalmefene combined with mild hypothermia therapy on the prognosis of patients with cardiopulmonary resuscitation (CPR). **Methods** Eighty patients with successful cardiopulmonary resuscitation who were transferred from clinical departments and Emergency Department into ICU from January 2013 to Dec. 2014 were included in the study. The patients were divided into the observation group and the control group according to a random number table, with 40 cases in each group. The observation group applied nalmefene combined with mild hypothermia therapy for treatment, while the control group only used mild hypothermia therapy. The prognosis of the patients in the two groups was observed. **Results** After CPR, blood lactic acid, Glasgow Coma Scale (GCS) score, acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) score showed no statistically significant difference between the two groups ($P>0.05$). 72 h treatment can significantly improve the blood lactate level and APACHE II score, as well as the GCS score ($P<0.05$). Compared with control group, the observation group had significantly better blood lactic acid $[(3.72\pm 1.02) \text{ vs } (4.00\pm 0.84)]$, GCS score $[(7.12\pm 2.14) \text{ vs } (5.03\pm 1.62)]$, APACHE II score $[(16.00\pm 3.73) \text{ vs } (18.90\pm 2.54)]$, $P<0.05$. The mortality within 7 days of the observation group (20.0%, 8/40) was significantly lower than that of the control group (40.0%, 16/40), $P<0.05$. **Conclusion** Nalmefene combined with mild hypothermia therapy can improve cardiopulmonary cerebral resuscitation in patients with neurological function and organ failure, reduce neurological sequelae, and improve the short-term prognosis.

【Key words】 Cardiopulmonary resuscitation; Nalmefene; Mild hypothermia therapy; Prognosis

心肺复苏(CPR)是针对心脏、呼吸骤停而采取的抢救措施。包括通过持续胸外按压形成人工循环,电除颤恢复自主心律,人工呼吸纠正缺氧状态^[1]。心脏呼吸骤停作为危害人类健康最严重的疾病之一,伴随着心肺复苏技术(CPR)的出现,使人类生存率显著提高,有近三成患者能迅速恢复自主循环,但由于脑组织对低氧耐受度差,使复苏后脑组织缺血缺氧产生再灌注损伤,而出现不可逆的神经功能损害。故脑复苏

决定着抢救能否成功的关键。本研究对心肺复苏后患者应用纳美芬联合亚低温治疗进行脑保护,促进脑复苏,并与单纯亚低温治疗患者进行对照研究,旨在探讨纳美芬对于心肺脑复苏患者临床预后的影响,为临床治疗提供参考,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年1月至2014年12月本院急诊及临床科室转入我科ICU的80例心肺复苏

基金项目:天津中医药管理局中西医结合科研专项(编号:13103)

通讯作者:廉富。E-mail:goodgoodherry@163.com

成功患者(发病年龄 30~83 岁),全部病例符合呼吸心跳骤停的诊断标准^[1],按照不同病因分别采用随机数字表法分为观察组 40 例与对照组 40 例。观察组中男性 22 例,女性 18 例,年龄 30~83 岁,平均(57.4±13.5)岁,复苏开始时间为(11.78±10.52) min;对照组中男性 24 例,女性 16 例,年龄 35~81 岁,平均(52.6±11.5)岁,复苏开始时

间为(11.13±7.52) min。两组患者性别、年龄及复苏开始时间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。80 例患者中急性呼吸系统疾病 26 例,占 32.5%;循环系统疾病 25 例,占 31.25%;急性脑血管病 18 例,占 22.5%;脑外伤 4 例,占 5%;急性中毒 3 例,占 3.75%;其他 4 例,占 5%,见表 1。两组患者的病因比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组一般资料比较[例(%)]

组别	呼吸道阻塞窒息	急性心肌梗死	恶性心律失常	急性脑血管病	脑外伤	急性中毒	电解质紊乱	酸中毒
观察组(n=40)	13 (32.5)	8 (20.0)	5 (12.5)	9(22.5)	2(5.0)	1(2.5)	1(2.5)	1(2.5)
对照组(n=40)	13 (32.5)	7 (17.5)	5 (12.5)	9(22.5)	2(5.0)	2 (5.0)	1(2.5)	1(2.5)

1.2 方法 对照组所有救治均参照《国际心肺复苏和心血管急救指南 2000》,即对心脏及呼吸骤停患者进行有效 CPR(包括持续胸外按压、气管插管连接呼吸机辅助呼吸,电除颤,静脉注射肾上腺素等复苏药物)。复苏成功后应用冰帽局部亚低温治疗,使中心温度维持在 32℃~34℃之间,持续 72 h。同时应用稳定生命体征(包括血压、心率、呼吸、体温)、改善脑供血,营养脑神经,控制颅内压,纠正水电解质以及酸碱平衡,预防感染,维持营养平衡等。观察组本组在对照组复苏成功后应用冰帽局部亚低温治疗基础上,于复苏后即刻应用 0.9%氯化钠 10 ml+纳美芬 0.2 mg 静推,并于 72 h 内每 12 h 静推 1 次。同时应用稳定生命体征(包括血压、心率、呼吸、体温)、改善脑供血,营养脑神经,控制颅内压,纠正水电解质以及酸碱平衡,预防感染,维持营养平衡等。

1.3 观察指标 观察两组患者复苏后的血乳酸、GCS 评分、APACHE II 评分、病死率。

1.4 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者心肺复苏成功后即刻各项指标比较 心肺复苏成功后即刻两组患者的血乳酸,GCS 评分,APACHE II 评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组患者心肺复苏成功后即刻检测指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	乳酸(mmol/L)	GCS(分)	APACHE II(分)
观察组	40	9.50±1.26	4.73±1.24	24.83±2.80
对照组	40	9.37±0.95	4.65±1.12	24.63±2.76
t 值		0.526	0.451	0.322
P 值		>0.05	>0.05	>0.05

2.2 两组患者治疗后 72 h 各项指标比较 心肺复苏后 72 h 观察组的血乳酸及 APACHE II 评分明显低于对照组,GCS 评分明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组治疗 72 h 后检测指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	乳酸(mmol/L)	GCS(分)	APACHE II(分)
观察组	40	3.72±1.02	7.12±2.14	16.00±3.73
对照组	40	4.00±0.84	5.03±1.62	18.90±2.54
t 值		-1.136	5.182	-4.006
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组治疗后检测指标比较 两组患者复苏后即刻和复苏后 72 h 的血乳酸及 APACHE II 评分显著降低,GCS 评分显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组治疗后检测指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	乳酸(mmol/L)	GCS(分)	APACHE II(分)
观察组				
复苏后即刻		9.50±1.26	4.73±1.24	24.83±2.80
复苏后 72 h		3.72±1.02	7.12±2.14	16.00±3.73
t 值		25.310	-14.067	14.680
P 值		<0.05	<0.05	<0.05
对照组				
复苏后即刻		9.37±0.95	4.65±1.12	24.63±2.76
复苏后 72 h		4.00±0.84	5.03±1.62	18.90±2.54
t 值		35.182	-4.098	14.078
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

2.4 7 d 内死亡率比较 7 d 内观察组 8 例死亡,死亡率为 20.0%,对照组 16 例死亡,死亡率为 40.0%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=3.810$, $P<0.05$)。

3 讨论

脑是人体内对缺血、缺氧最敏感、且耐受能力最差的器官,心脏骤停出现 5~6 s 后患者即可出现意识丧失,脑组织因为失去正常血液灌注,使神经细胞所需能量生成减少,无氧代谢产生了乳酸等代谢产物增加,在脑细胞内堆积。伴随着自主循环恢复,脑组织重新恢复血液灌注,产生脑缺血-再灌注损伤(CIRI),使缺血损伤程度进一步加重。其产生机制是细胞自由基损伤作用、钙细胞内超载、微血管与白细胞功能障碍等共同作用的结果。钙细胞内超载被认为是细胞毒性作用的关键因素,而能量代谢障碍是最初的启动因素^[2]。Zhao 等^[3]认为心肺复苏恢复自主循环后,出现的炎症反应是级联反应,是由于缺血应急,脑局部

产生肿瘤坏死因子及白细胞介素等细胞因子,激活脑血管的内皮细胞,随后内皮细胞与白细胞相互作用,白细胞通过释放蛋白水解酶,阻塞微循环等机制,加重脑细胞损害。这些因素互相影响,最终导致脑组织出现不可逆的神经功能损害,故脑复苏成功与否决定着心肺复苏患者的最终预后。

亚低温治疗是公认的脑复苏中减少脑神经损伤的有效手段之一,治疗性亚低温一般指将患者中心温度降至 $32^{\circ}\text{C}\sim 34^{\circ}\text{C}$ 的浅低温^[4]。姚文瑜等^[5]对各种亚低温治疗方法进行总结,提示其在脑保护方面的重要作用。武登华等^[6]动物实验也提示通过针刺和亚低温治疗能提高试验大鼠 Bcl-2 表达,降低 Bax 表达,干预脑缺血,并对神经元起到保护作用,在脑缺血再灌注早期,应该及时进行针刺和亚低温治疗。汪润民等^[7]研究表明亚低温治疗能够通过抑制大脑水通道蛋白-4 在脑细胞的表达,避免脑细胞蛋白受损,促进脑细胞功能及结构的恢复。还可降低脑血管的通透性,使血脑屏障维持其功能及结构的完整性,降低颅内压,改善患者脑神经功能。陈智峰^[8]将亚低温治疗联合控制性液体复苏应用于失血性休克大鼠,证实低温控制液体复苏组较常温控制液体复苏组生存时间明显延长,24 h 存活率明显提高,从而有效改善失血性休克大鼠的预后。

纳洛酮作为阿片类受体拮抗剂能够竞争性的阻止并取代 β -内啡肽与阿片类受体结合,阻断了其所介导的对中枢神经系统的抑制^[9]。蓝穗新等^[10]对心肺复苏患者应用纳洛酮与常规单纯心肺复苏进行比较,表明应用纳洛酮后心肺复苏患者自主循环呼吸恢复时间明显缩短($P<0.01$),自主循环、自主呼吸恢复率和复苏成功率均明显提高($P<0.05$)。纳美芬作为纳洛酮的替代品,是新一代高选择性和特异性纯阿片受体拮抗剂,能够通过与各亚型阿片受体结合,阻断应激状态下由阿片肽引起的中枢神经和循环系统的症状。早期应用纳美芬治疗重型颅脑损伤可以明显减轻损伤后脑组织损伤程度,促进脑神经功能恢复^[11]。张兴超等^[12]观察纳美芬对大鼠颅脑创伤后生存素的表达,证实纳美芬可能通过增加抗凋亡蛋白生存素的表达抑制 Caspase-3 激活,减少颅脑创伤后细胞凋亡,发挥神

经保护作用。

纳美芬在抗休克,药物及酒精中毒解救,治疗麻醉意外等方面研究较多,但针对心肺复苏后患者国内研究极少,故希望本研究能证实其在脑复苏中也有很好疗效。研究结果表明纳美芬联合亚低温治疗,及单纯亚低温治疗都能够显著改善心肺复苏患者的血乳酸水平及 APACHE II 评分,并能提高 GCS 评分,且纳美芬联合亚低温治疗效果更佳。提示纳美芬能改善心肺脑复苏患者的神经功能和组织脏器功能衰竭状态,降低神经系统的后遗症,提高患者短期(7 d)预后。但纳美芬对心肺脑复苏患者长期预后及随访康复出院患者的生存状况影响等方面,有待进一步证实及研究。

参考文献

- [1] 孟凡民,张国生,许金生.心肺脑复苏[M].郑州:河南医科大学出版社,2001:372.
- [2] Kristian T, Siesj BK. Calcium in ischemic cell death [J]. Stroke, 1998, 29(3): 705-718.
- [3] 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
- [4] Polderman KH, Herald I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods [J]. Crit Care Med, 2009, 37(3): 1101-1120.
- [5] 姚文瑜,张山,姚淑萍.浅低温脑保护降温方法及其作用机制研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2011,32(5):592-596
- [6] 武登华,王光义.针刺结合亚低温对局灶性脑缺血再灌注大鼠 Bcl-2 及 Bax 蛋白表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2011,31(11):1506-1509
- [7] 汪润民,高萍,张更伟,等.亚低温治疗对心肺复苏患者预后的影响[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2013,8(9):794-796.
- [8] 陈智峰.亚低温联合控制性液体复苏对失血性休克大鼠的影响[J].海南医学,2014,25(21):3133-3135.
- [9] 冯桥显,韩天旺,郭付有,等.盐酸纳洛酮对急性重型脑外伤后脑水肿的疗效观察[J].四川医学,2005,26(1):751-752.
- [10] 蓝穗新,王宗强,徐志强,等.纳洛酮在心肺脑复苏中的应用效果观察[J].海南医学,2012,23(14):55-56.
- [11] 王洪亮,刘海涛,于凯江.纳美芬治疗急性重型颅脑损伤的临床研究[J].中国急救医学,2011,31(8):740-742.
- [12] 张兴超,张绍政,彭龙锋,等.盐酸纳美芬对大鼠颅脑创伤后 Survivin 表达的影响[J].创伤外科杂志,2013,15(3):255-258.

(收稿日期:2015-06-08)