DOI:10.16016/j.1000-5404.201912232

不同吸氧时间对心脏骤停大鼠复苏后神经功能的影响

沈一鸣[1],王秋红[2],王建杰[2],李永勤[2],张 丹[1] 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院急诊医学科[1];400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)生物医学工程与影像医学系[2]

[**摘要**] **目的** 研究常温下吸入纯氧不同时间,对窒息性心脏骤停大鼠复苏后神经功能预后的影响。**方法** 将32只SD雄性大鼠经窒息诱导心脏骤停后6 min进行心肺复苏。根据吸入纯氧时间的不同将大鼠按区组随机化分为4组($n=8$):吸氧0 min组(O_2-0 min)、20 min组(O_2-20 min)、60 min组(O_2-60 min)和180 min组(O_2-180 min)。比较复苏后大鼠生理参数、脑电连续波形及各波段脑电功率能量。用酶联免疫吸附方法测量在基础状态及复苏后6 h血清cTnT和S100β蛋白浓度。比较神经功能缺损评分及96 h生存率,观察海马组织学改变。**结果** 复苏后4组平均动脉压均较基础状态明显下降,左心室射血分数均呈先降后升的趋势。O_2-180 min组平均动脉压、左心室射血分数显著高于O_2-0 min组($P<0.05$)。随着吸氧时间的延长,大鼠脑电恢复时间缩短,脑电图功率谱能量逐渐升高;O_2-180 min组脑电恢复时间较O_2-0 min组显著缩短,脑电图功率谱能量显著更高($P<0.05$)。O_2-180 min组在复苏后6 h脑组织及心肌损伤较O_2-0 min组显著降低(S100β,$P<0.01$;cTnT,$P<0.05$)。O_2-180 min组神经功能缺陷评分、生存率及海马组织损伤较O_2-0 min组均明显改善。**结论** 窒息诱导的大鼠心脏骤停模型中,常温下适当延长吸入纯氧时间,可以减轻脑组织损伤,改善神经功能预后,提高复苏后生存率。

[**关键词**] 心肺复苏;吸氧时间;脑损伤;缺血再灌注
[**中图法分类号**] R459.6; R541.78; R741.04 [**文献标志码**] A

Effect of different durations of post-resuscitation oxygen ventilation on neurological function in rats after cardiac arrest

SHEN Yiming[1], WANG Qiuhong[2], WANG Jianjie[2], LI Yongqin[2], ZHANG Dan[1] [1]Department of Emergency Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. Chongqing, 400016; [2]Faculty of Biomedical Engineering and Imaging Medicine, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effect of pure oxygen ventilation under normothermia for different durations on the neurological outcome in a rat model of asphyxia cardiac arrest. **Methods** A total of 32 male SD rats were treated with cardiopulmonary resuscitation 6 min after cardiac arrest induced by asphyxia. After return of spontaneous circulation (ROSC), the rats were randomly divided into 4 groups according to the duration of ventilation of pure oxygen (8 in each group), that is, 0 min group (O_2-0 min), 20 min group (O_2-20 min), 60 min group (O_2-60 min) and 180 min group (O_2-180 min). Physiological parameters, continuous electroencephalography (EEG) waveforms, and EEG power of each band during post-resuscitation were recorded and compared among the groups. The serum contents of cardiac troponin T (cTnT) and S100 β protein were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) at the basic state and 6 h after resuscitation. The neurological deficit score (NDS), 96-hour survival rate and histological changes of hippocampus were compared in the groups. **Results** After resuscitation, the mean arterial pressure (MAP) was decreased significantly, and the left ventricular ejection fraction (LVEF) was decreased first and then

[**基金项目**] 重庆市卫计委重点项目(2016ZDXM001);国家自然科学基金面上项目(81372102)
[**通信作者**] 张 丹,E-mail:doctor_zhangdan@126.com

increased in the 4 groups. The 2 indicators were significantly higher in the O_2-180 min group than the O_2-0 min group ($P<0.05$). With the increase of oxygen ventilation, shorter EEG recovery time and gradually stronger EEG power spectrum energy were observed in all the groups. The O_2-180 min group had significantly shorter time and stronger energy than the O_2-0 min group ($P<0.05$). At 6 h after resuscitation, cerebral and myocardial injuries were obviously milder in the O_2-180 min group than the O_2-0 min group (S100β, $P<0.01$; cTnT, $P<0.05$). NDS, survival rate and hippocampal injury were significantly improved in the O_2-180 min group when compared with the O_2-0 min group. **Conclusion** In this rat model of asphyxia cardiac arrest, prolonged pure oxygen inhalation under normothermia can alleviate cerebral injury, improve neurological outcome and increase the survival rate.

[**Key words**] cardiopulmonary resuscitation; oxygen inhalation time; brain injury; ischemia-reperfusion

Supported by the Key Project of Chongqing Health and Family Planning Commission (2016ZDXM001) and the General Program of National Natural Science Foundation of China (81372102). Corresponding author: ZHANG Dan, E-mail: doctor_zhangdan@126.com

心脏骤停又称猝死,指心脏泵血功能突然停止,导致全身血液循环中断,呼吸和意识的丧失。心脏骤停后 30 s 脑电活动消失,3 min 出现脑水肿,6 min 脑细胞开始死亡。近年来随着心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)技术的不断进步和心肺复苏知识的普及,越来越多的心脏骤停患者经抢救后恢复自主循环,在欧美发达国家达到 40%~50%,在我国为 5%~15%[1-3]。然而在自主循环恢复后,仍有超过 2/3 的患者死于严重的神经功能障碍,是心肺复苏研究的焦点问题。

由于脑组织具有高代谢、低储备、易损伤,对缺氧耐受性差等特点,心脏骤停后 10 s 脑组织氧耗尽,胸外心脏按压和有效肺通气是 CPR 成功的关键。循环血流和氧供的恢复是脑复苏成功的关键。氧疗能迅速提高患者动脉血氧含量,改善细胞内缺氧,改善能量代谢方式,纠正内环境紊乱。为此,成人心肺复苏指南推荐在复苏过程中尽可能使用高浓度氧气,以提高复苏的成功率。然而在自主循环恢复后,为维持血流动力学稳定和防止缺氧,指南推荐继续使用最高浓度氧疗,但对氧疗吸入时间仍然没有给出确定的结论[4]。临床 CPR 成功后患者往往吸入纯氧直至入院,吸氧的时间从几分钟到几个小时不等。

目前对 CPR 后氧疗改善神经功能预后一直存在争议。动物实验对比复苏后吸入不同浓度氧气 1 h,结果显示复苏后吸入高浓度氧气加重神经功能损伤[5-6]。一项多中心前瞻性研究显示,早期高氧血症是 CPR 后神经功能预后不良的独立危险因素;当氧分压大于 300 mmHg 时病死率显著增高[7]。另一项研究显示早期高氧血症与 CPR 后患者病死率无关,晚期高氧血症与患者病死率密切相关[8],复苏后吸入氧过量或不足都会加重神经功能损伤。因此,如何合理氧疗,既能满足患者对氧的需求,又不出现氧过量加重脑组织再灌注损伤。近期研究主要集中在不同吸氧浓度及温度对神经功能预后的影响,对吸氧时间与神经功能预后的研究尚少见报道。本研究拟运用窒息诱导 SD 大鼠心脏骤停模型,比较复苏后不同纯氧吸入时间对复苏后血流动力学、脑损伤程度以及神经功能预后影响的研究,指导临床心脏骤停 CPR 后神经功能障碍患者合理氧疗。

1 材料与方法

1.1 实验动物及手术过程

8 周龄健康清洁级雄性 SD 大鼠 32 只,体质量 264.4~340.5 g,由陆军军医大学实验动物中心提供,实验获得陆军军医大学实验动物伦理委员会批准。动物在实验前一晚禁食,自由饮水。2%戊巴比妥钠,按 35 mg/kg 剂量腹腔注射麻醉。在大鼠左右额骨与顶骨区域插入脑电头皮针,采集大脑皮层部位(C3-P3、C4-P4)脑电,采样频率(1 000 Hz)。大鼠仰卧并固定于手术台,颈前正中切开,直视下经口气管插管,并连接小动物呼吸机(上海奥尔科特生物科技有限公司 ALC-V9)辅助通气,潮气量为 0.6 mL/100 g,吸呼比 1:2,呼吸频率 90 次/min,吸氧浓度 21%。右侧腹股沟切开经股动、静脉置管分别监测动脉血压及给药。实验过程中通过陶瓷加热烤灯,维持动物食道温度为(37.5±0.3)℃。

1.2 心脏骤停诱导与心肺复苏过程

诱导心脏骤停:诱导大鼠心脏骤停前连续记录 15 min 基础生理状态(baseline, BL)的心电、脑电、血压等参数。然后按 0.1 mg/kg 哌库溴胺经股静脉注射,2 min 后停止机械通气,并将气道夹闭诱导心脏骤停(平均动脉压降至 20 mmHg 以下)。心脏骤停 6 min

后,开始心肺复苏。用小动物呼吸机辅助通气,潮气量为0.6 mL/100 g,吸呼比1∶2,呼吸频率90次/min,吸氧浓度100%。胸外心脏按压深度以大鼠胸廓前后径的1/3为准,按压频率为200次/min。按压30 s后,静脉注射盐酸肾上腺素注射液(0.02 mg/kg),持续按压直至自主循环恢复。自主循环恢复定义为心脏恢复自主节律且平均动脉压大于60 mmHg至少维持5 min。

1.3 实验动物分组

复苏成功后按吸入纯氧时间的不同将大鼠按区组随机化分为4组(n=8),分别是吸氧0 min组(O_2-0 min)、20 min组(O_2-20 min)、60 min组(O_2-60 min)和180 min组(O_2-180 min)。其中O_2-0 min组作为对照组,在自主循环恢复后一直吸入空气。其余3组在吸入相应时间100%氧气后改为吸入空气。

1.4 复苏后监测

自主循环恢复后(post resuscitation, PR)持续监测6 h,记录生理参数:肢体导联心电图(ECG)、平均动脉压(MAP)、心率(HR)、中心温度(Te)、呼气末二氧化碳分压($PetCO_2$)以及左心室射血分数(LVEF)、脑电图(EEG),计算各波脑电图功率谱能量。复苏后6 h缝合实验动物切口并放回笼子单独饲养,让其自由进食及饮水,观察96 h。

1.5 酶联免疫吸附实验检测血清S100β和cTnT

在诱导心脏骤停前20 min和复苏后6 h,分别经股动脉采集0.5 mL动脉血,离心后取上清液-80 ℃保存。检测时血清标本室温下平衡30 min,使用双抗体夹心ELISA法检测血清组织蛋白S100β和cTnT浓度。ELISA试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司。

1.6 神经功能评价及生存率

根据神经功能缺陷评分(neurological deficit scoring system,NDS)从实验动物意识水平(对环境的自发关注和对夹耳朵或夹尾巴的反应)、呼吸(呼吸频率)、角膜反射(止血器接触角膜中心)、吞咽反射(用导管刺激)、听觉反射(用夹子敲金属杯)、运动感觉功能(翻正反射)、行为(自发或刺激)7个方面进行评分(0分为正常,500分为死亡,分值越高表示脑损伤越重)。复苏后每24 h进行1次神经功能损伤评分,记录96 h内实验动物生存情况。

1.7 病理学切片

对所有存活至96 h的动物,用2%戊巴比妥钠经腹腔注射麻醉后开胸、暴露心脏,剪开右心耳,PBS液250 mL经主动脉内灌注直至自左心耳流出液清亮后用4%多聚甲醛经主动脉内灌注,取出脑组织采用4%多聚甲醛固定,石蜡包埋切片、HE染色。

1.8 统计学分析

连续变量以$\bar{x}\pm s$表示,包括心率、平均动脉压、体温、脑电相关指标等,采用重复测量方差分析及事后Bonferroni多重比较进行分析,比较组间差异、时间差异以及组别和时间的交互效应。非正态分布数据,神经功能缺损评分用Kruskal-Wallis检验,生存分析采用Kaplan-Meier分析和对数秩检验。检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 生理及复苏相关参数

4组动物基础生理参数,包括体质量、心率、平均动脉压、体温,心肺复苏相关参数包括心脏骤停诱导时间、CPR时间、除颤次数及CPR过程中盐酸肾上腺素注射液的总量差异均无统计学意义(P>0.05,表1)。

2.2 复苏后心功能指标

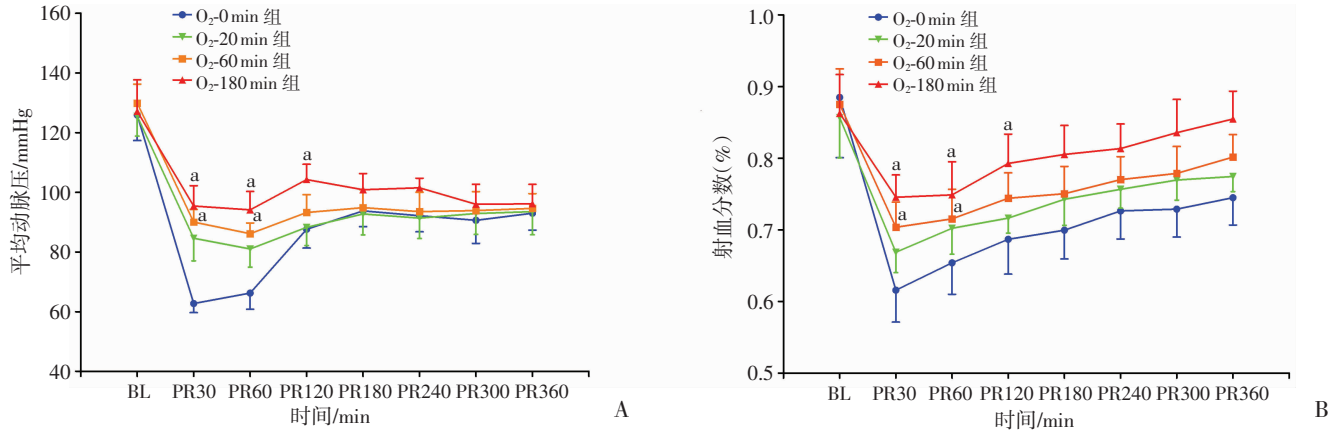
复苏后各组间心率差异均无统计学意义。4组动物基础生理状态(BL)平均动脉压在125~140 mmHg之间,复苏后4组平均动脉压均明显下降。O_2-60 min组、O_2-180 min组复苏后平均动脉压显著高于对照组(P<0.05,图1A)。4组动物BL左心室射血分数无差异,成功复苏后左心室射血分数均呈先降后升的趋势,O_2-180 min组左心室射血分数显著高于O_2-0 min组(P<0.05,图1B)。

2.3 复苏后脑电图变化

2.3.1 复苏后脑电图改变 复苏后EEG都经历由静息电活动到爆发抑制波,再到脑电波连续的恢复过程。O_2-180 min组爆发波首次出现时间[(20.8±3.1) *vs* (35.4±8.6) min,P<0.001]和连续EEG出现时间[(202.1±45.5) *vs* (303.5±54.9) min,P<0.001]均较O_2-0 min组明显缩短,见图2。

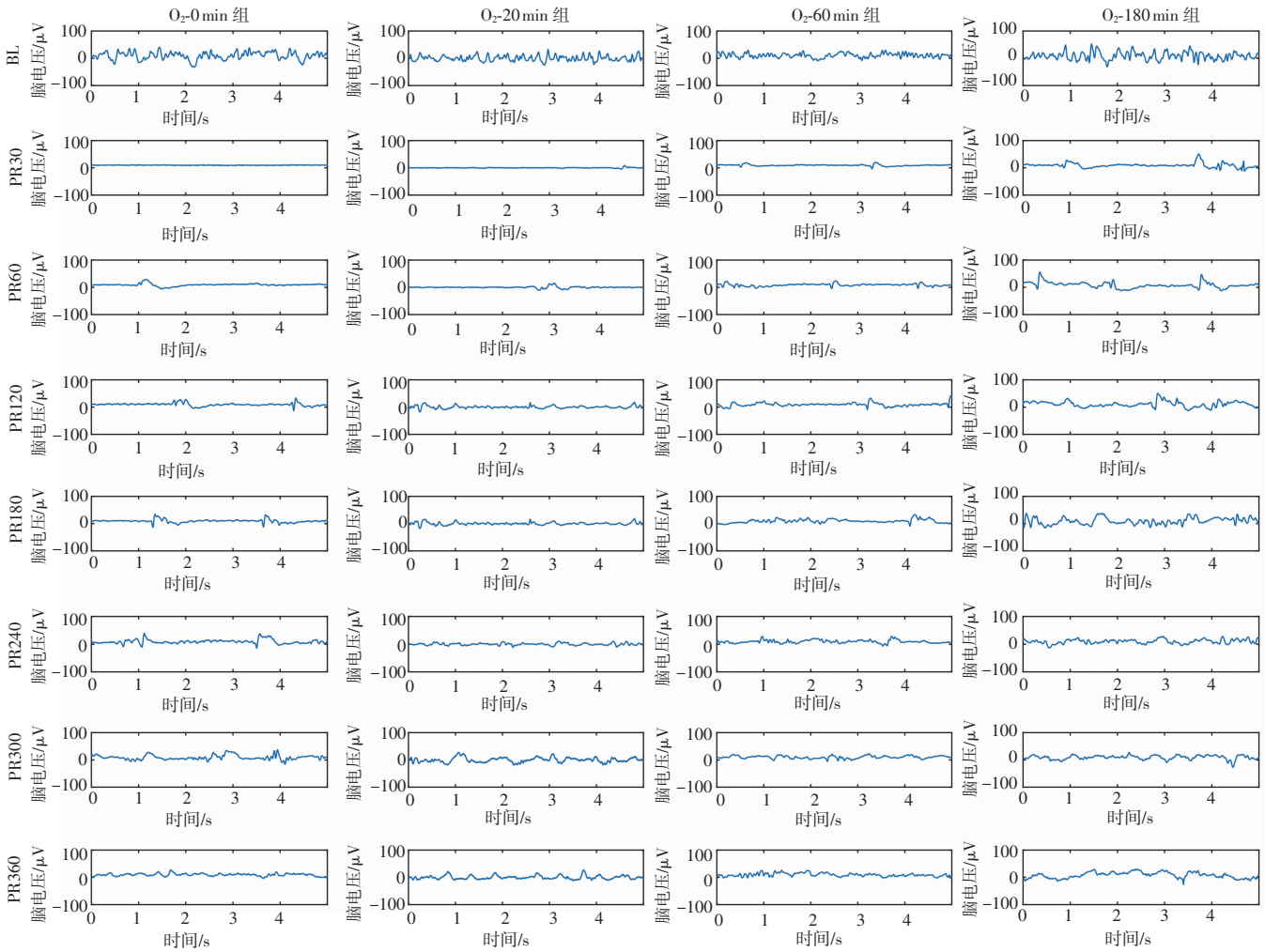
表1 各组大鼠生理及复苏相关参数(n=8,$\bar{x}\pm s$)

组别	体质量/g	心率/次·min^{-1}	平均动脉压/mmHg	体温/℃	诱导时间/s	CPR时间/s	除颤次数	肾上腺素/μg
O_2-0 min	317.6±22.3	419.4±32.9	125.9±8.0	37.5±0.2	195.5±12.2	78.0±45.4	0/8	8.3±0.5
O_2-20 min	313.7±24.0	403.5±26.4	125.5±6.7	37.8±0.4	204.5±63.7	61.5±15.0	1/8	8.1±0.6
O_2-60 min	319.8±29.1	402.4±30.2	129.8±6.3	37.5±0.4	206.3±49.0	71.0±13.8	0/8	7.9±0.6
O_2-180 min	317.3±15.2	413.4±25.6	127.1±10.5	37.6±0.2	192.8±32.7	81.2±36.8	1/8	8.2±0.5



a:$P<0.05$,与 O_2-0 min 组比较;A:平均动脉压;B:左心室射血分数

图 1 各组大鼠复苏后 360 min 内平均动脉压及左心室射血分数的变化



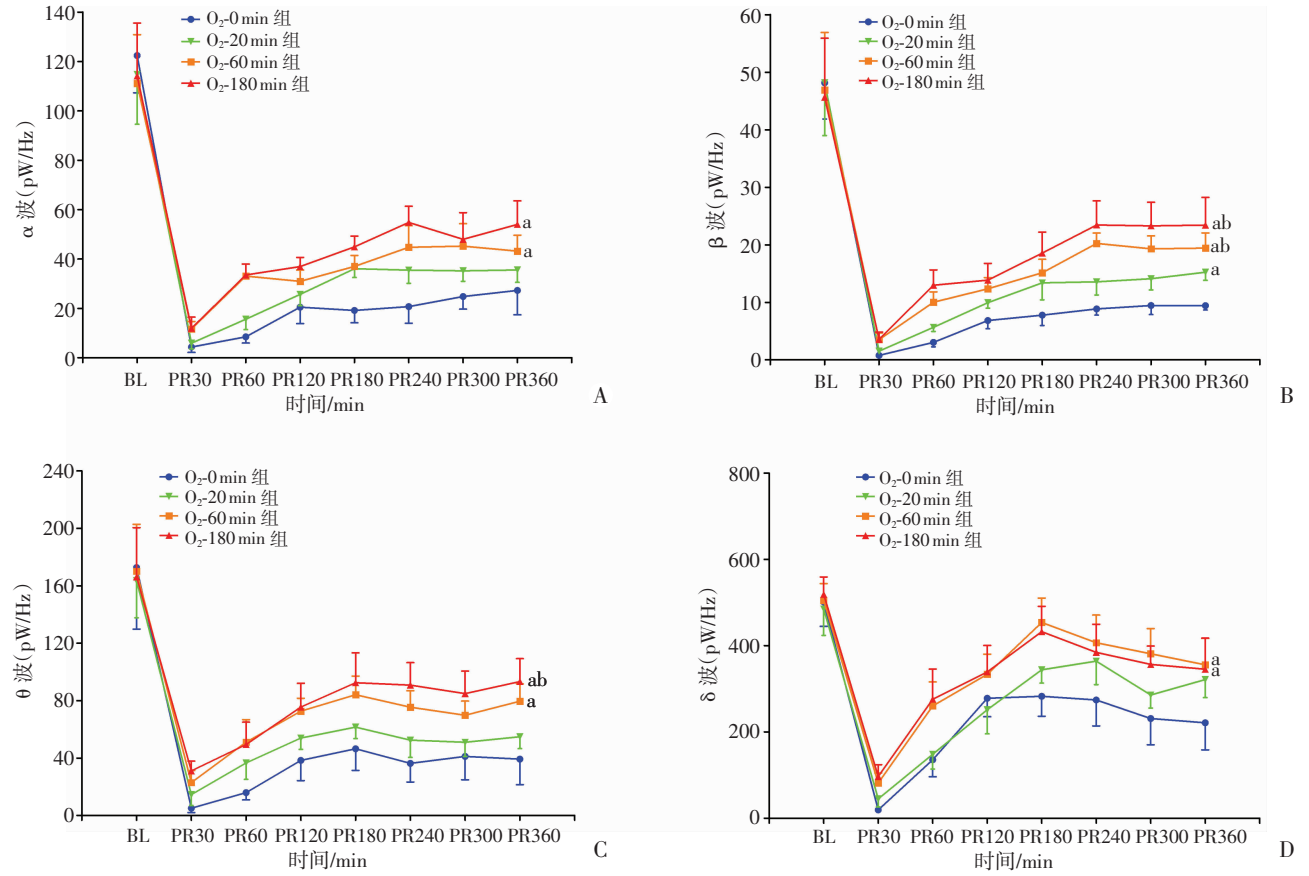
BL:基础状态; PR30、PR60、PR120、PR180、PR240、PR300、PR360:复苏后 30、60、120、180、240、300、360 min

图 2 各组大鼠复苏后 360 min 内脑电图变化

2.3.2　复苏后脑电波改变　　复苏后 EEG α、β、θ、δ 波都呈现相似的恢复过程,由静息电活动无任何脑电信号及波形到脑电波逐渐增加。O_2-60 min 组、O_2-180 min 组脑电图功率谱能量明显高于 O_2-0 min 组($P<0.05$,图 3)。

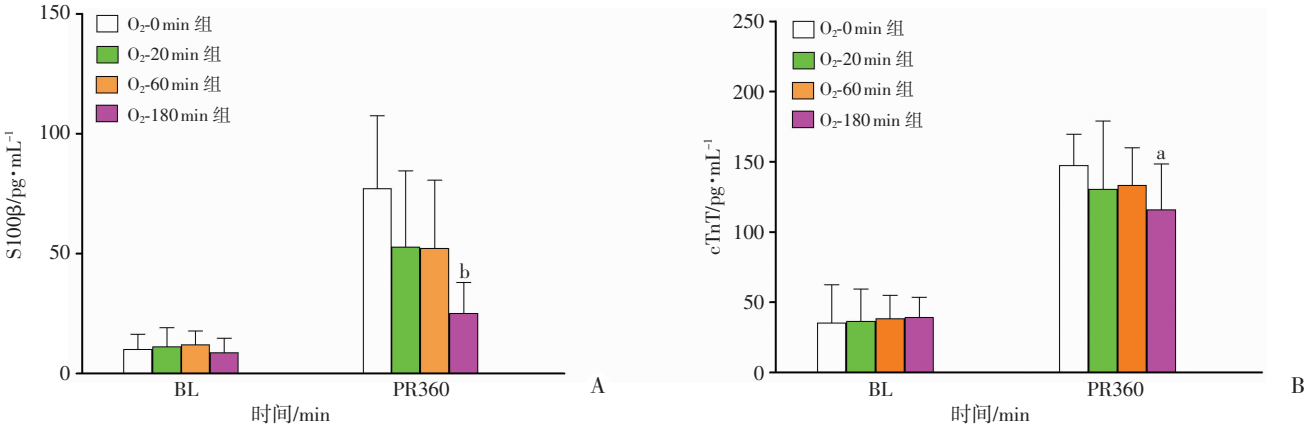
2.4　血清 S100β、cTnT 蛋白浓度变化

复苏后 6 h,O_2-180 min 组血清 S100β 蛋白浓度明显低于其余 3 组($P<0.01$,图 4A);O_2-180 min 组血清 cTnT 蛋白浓度明显低于 O_2-0 min 组($P<0.05$,图 4B)。



a:$P<0.05$,与 O_2-0 min 组比较;b:$P<0.05$,与 O_2-20 min 组比较;A:α 波;B:β 波;C:θ 波;D:δ 波

图 3　各组大鼠复苏后 360 min 内 EEG 功率谱能量变化



a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与 O_2-0 min 组比较;BL:基础状态;PR360:复苏后 360 min

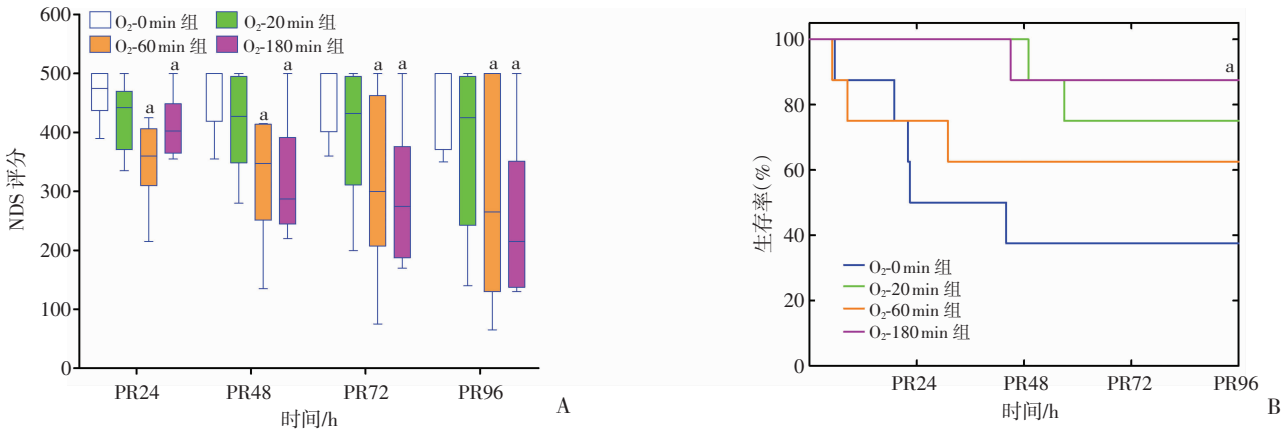
图 4　各组大鼠复苏前后血清 S100β(A)、cTnT(B)变化

2.5 神经功能评价及生存分析

O_2-60 min 组、O_2-180 min 组在复苏后 24、48、72、96 h NDS 评分均显著低于 O_2-0 min 组($P<0.05$,图 5A)。O_2-180 min 组 96 h 内生存率显著高于 O_2-0 min 组($P<0.05$,图 5B)。

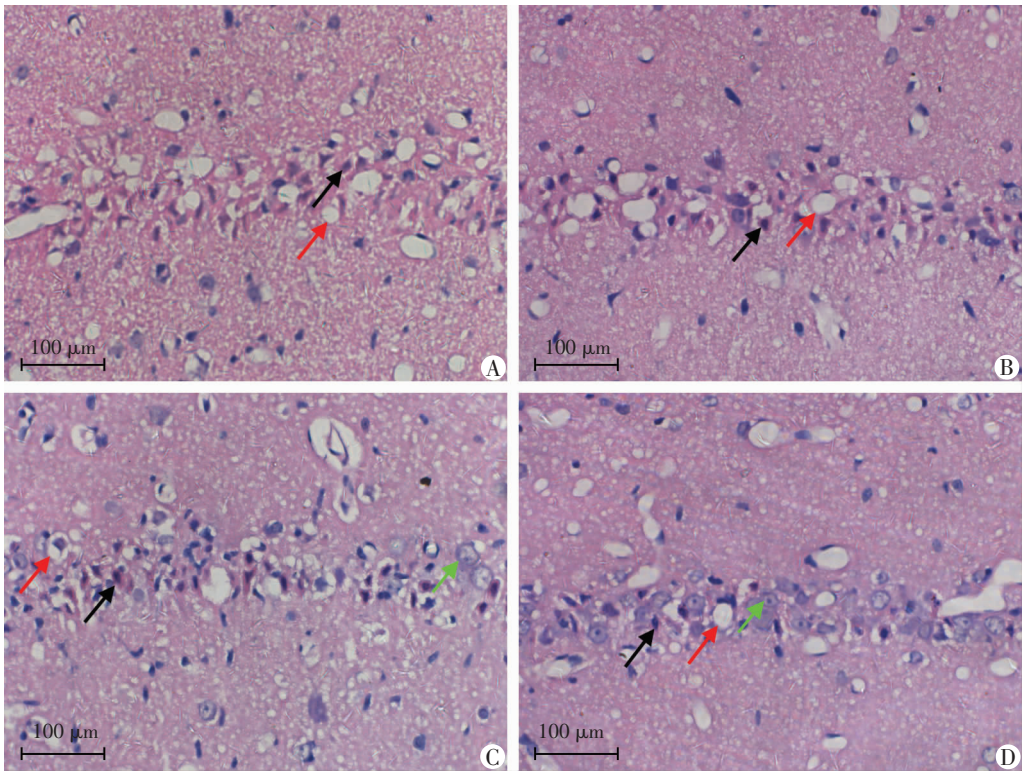
2.6 脑组织 HE 染色

海马 CA1 区 HE 染色结果显示:O_2-0 min 组与 O_2-20 min 组锥体细胞排列紊乱,胞核固缩深染,形状不规则,胞质嗜酸性增强,可见较多空洞(图 6A、B)。O_2-60 min 组肿胀锥体细胞稍少,可见少量正常结构锥体细胞(图 6C)。O_2-180 min 组胞质嗜酸性增强细胞数量明显减少,正常锥体结构细胞数量较多(图 6D)。



a:$P<0.05$,与 O_2-0 min 组比较;A:神经系统损伤 NDS 评分;B:各组复苏后生存率分析

图 5 各组大鼠复苏后 96 h 内 NDS 评分及生存率变化



黑色箭头:示胞质嗜酸性增强;红色箭头:示锥体细胞肿胀、空洞;绿色箭头:示正常锥体结构细胞

A:O_2-0 min 组;B:O_2-20 min 组;C:O_2-60 min 组;D:O_2-180 min 组

图 6 HE 染色观察各组大鼠复苏后 96 h 海马组织病理学变化

3 讨论

本研究使用窒息性大鼠心脏骤停模型,探讨纯氧吸入时间对复苏后大鼠神经功能恢复和存活率的影响。结果显示,复苏后适当延长纯氧吸入时间,能改善常温下窒息性心脏骤停大鼠的神经功能,提高大鼠复苏后 96 h 的存活率。同时,纯氧的治疗效果与吸氧时长具有剂量依赖,即适当延长吸氧时间有利于改善循环组织早期灌注,促进脑电功能恢复、减轻脑组织损伤,有益于复苏后大鼠早期的神经功能恢复和存活。

心脏骤停后氧供中断,无氧代谢线粒体合成 ATP 减少,细胞内酸中毒,Na^+ 内流,组织细胞水肿,Ca^{2+} 超载,微循环功能障碍等导致大量神经元凋亡、坏死,神经系统功能损伤。循环恢复后微循环缺氧持续存在[9],窒息性心脏骤停后体内氧负债更明显,神经功能损伤较室颤时更重[10-11],氧疗可以迅速提高组织氧含量,改善能量代谢方式促进线粒体功能恢复,乳酸及代谢产物减少,纠正内环境紊乱,减少神经元坏死。吸氧 0 min 组在复苏后持续低氧血症,微循环灌注不足,休克持续状态,微循环持续缺血缺氧,神经元大量凋亡、坏死,脑损伤特异性蛋白 S100β 含量增加,神经系统功能损伤。由于微循环需要维持较高浓度氧扩散梯度,保障微循环内氧供,短时间内氧疗虽然可以提高动脉氧分压,然而不能有效改善微循环内氧缺乏、纠正氧负债。因此,吸氧 20 min 组心功能、神经系统功能及死亡率较对照组均无明显改善。吸氧 60 min 组在复苏后早期心功能、脑电及 NDS 评分较吸氧 0 min 组明显好转,然而血清 S100β 蛋白含量及生存率较对照组无明显改善。这与前期 LIPINSKI 等[12]研究窒息诱导大鼠心脏骤停 8 min 后复苏,常温时吸入纯氧 1 h 与吸入空气对神经系统功能无明显改善是一致的。当吸氧时间延长至 180 min 时,脑组织灌注及血氧含量维持在较高水平,组织供能增加,乳酸及代谢产物减少,脑组织水肿及神经元坏死减少。脑电恢复较对照组明显改善,S100β 蛋白含量较其余组均明显更低,NDS 评分及生存率较对照组显著改善,神经系统功能损伤明显减轻。因此,短时间内氧疗对窒息导致心脏骤停神经功能无明显改善,可能需要适当延长吸氧时间[13]。

延长氧疗时间使动脉氧分压持续维持在较高水平,形成累积氧效应。对体温控制良好的心肺复苏患者,累积较高的动脉氧分压可以显著降低心肺复苏后患者的死亡率[14],复苏后 6 h 内累积动脉氧分压与神经功能预后呈现剂量依赖效应[15]。临床研究表明心肺复苏术后维持动脉血氧饱和度在 95%~97%患者出院率最高[16],复苏后当氧分压超过 300 mmHg 预示患者高死亡率。因此,对于心肺复苏后氧疗时间可能需要个性化的治疗方案。氧疗不足时组织内持续缺血缺氧,酸中毒、内环境紊乱、细胞结构功能障碍导致神经功能损伤。氧过量时,氧自由基释放,脂质氧化损伤,诱导炎症因子及凋亡因子释放,肺表面活性物质减少,肺泡上皮细胞损伤、肺顺应性下降、气体交换功能障碍。高氧及低二氧化碳使血管反射性收缩,冠脉及心排量降低,加重微循环功能障碍。因此,对危重症患者维持适当氧分压可以减轻神经系统损伤[17]。临床上对不同疾病导致心脏骤停,以及 CPR 持续时间不同,体内氧缺乏严重程度存在差异,在氧疗纠正缺氧时需要加以区分,选择合理的给氧方式、吸氧浓度及吸氧时间,才能既满足机体氧需求,又避免氧过多导致神经系统损伤。

脑电图(EEG)反映了大脑皮层神经元电活动,对缺血缺氧引起的脑损伤非常敏感,作为临床上监测复苏后神经功能和评估预后的主要手段[18-19]。依据脑损伤程度的不同,复苏后患者的 EEG 会出现静息电活动、爆发抑制波、低电压 EEG 波、电记录的癫痫持续状态和连续背景或正常 EEG 等几种模式。临床研究表明:患者在复苏后 12 h 内出现连续背景或正常 EEG 时预后较好;24 h 后 EEG 表现为静息电活动或低电压 EEG 波、24~72 h 内 EEG 表现为爆发波抑制或电记录的癫痫持续状态则预后较差[19]。此外,EEG 量化脑电特征也与患者的神经功能状态密切相关[20],如连续背景 EEG 的出现时间能预测患者神经功能的预后[21]。本研究发现吸入纯氧能缩短脑电首次出现爆发波的时间和恢复连续背景脑电的时间。其中,与吸入 21%氧气组比较,吸入纯氧 180 min 组大鼠脑电恢复时间显著缩短,也证明了适当延长纯氧吸入时间能改善窒息性心脏骤停大鼠复苏后的神经功能恢复。

本研究局限性:临床气道阻塞等疾病导致心脏骤停,其心脏停搏时间、CPR 时间、体内氧缺乏严重程度以及是否合并慢性缺氧等存在差异,我们使用健康大鼠窒息诱导心脏骤停模型不能完全模拟临床心脏骤停。我们只比较了吸氧 20、60、180 min 3 个不同时间吸氧对神经系统功能恢复的研究,没有比较更长吸氧时间对神经功能预后的影响以及最佳吸氧时长;也没有研究复苏后温度管理对不同吸氧时间是否有影响,没有比较不同吸氧浓度对神经功能预后的影响,如:高氧短时和低氧长时,具体最佳吸氧浓度及细胞内炎症因子水平、细胞内氧、能量代谢利用等机制没有进行深入研究。

参考文献:

[1] BERDOWSKI J, BERG R A, TIJSSEN J G, *et al*. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates:

Systematic review of 67 prospective studies[J]. Resuscitation, 2010, 81(11): 1479-1487. DOI:10.1016/j.resuscitation. 2010.08.006.

[2] BOYCE L W, VLIET VLIELAND T P, BOSCH J, *et al*. High survival rate of 43% in out-of-hospital cardiac arrest patients in an optimised chain of survival[J]. Neth Heart J, 2015, 23(1): 20-25. DOI:10.1007/s12471-014-0617-x.

[3] SHAO F, LI C S, LIANG L R, *et al*. Outcome of out-of-hospital cardiac arrests in Beijing, China[J]. Resuscitation, 2014, 85(11): 1411-1417. DOI:10.1016/j.resuscitation. 2014.08.008.

[4] CALLAWAY C W, DONNINO M W, FINK E L, *et al*. Part 8: post-cardiac arrest care[J]. Circulation, 2015, 132(18 suppl 2): S465-S482. DOI: 10.1161/cir.0000000000000262.

[5] DELL'ANNA A M, LAMANNA I, VINCENT J L, *et al*. How much oxygen in adult cardiac arrest?[J]. Crit Care, 2014, 18(5): 555. DOI:10.1186/s13054-014-0555-4.

[6] TERAN F, ABELLA B S. Oxygen delivery after cardiac arrest: Adding fuel to the fire?[J]. Resuscitation, 2018, 128: A5-A6. DOI:10.1016/j.resuscitation.2018.05.016.

[7] ROBERTS B W, KILGANNON J H, HUNTER B R, *et al*. Association between early hyperoxia exposure after resuscitation from cardiac arrest and neurological disability: prospective multicenter protocol-directed cohort study[J]. Circulation, 2018, 137(20): 2114-2124. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032054.

[8] WANG H E, PRINCE D K, DRENNAN I R, *et al*. Post-resuscitation arterial oxygen and carbon dioxide and outcomes after out-of-hospital cardiac arrest[J]. Resuscitation, 2017, 120: 113-118. DOI:10.1016/j.resuscitation.2017.08.244.

[9] VARVAROUSIS D, VARVAROUSI G, IACOVIDOU N, *et al*. The pathophysiologies of asphyxial *vs* dysrhythmic cardiac arrest: implications for resuscitation and post-event management[J]. Am J Emerg Med, 2015, 33(9): 1297-1304. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.06.066.

[10] 中国研究型医院学会心肺复苏学专业委员会. 2016 中国心肺复苏专家共识[J]. 中华危重病急救医学,2016,28(12): 1059-1079. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.12.002.
Cardiopulmonary Resuscitation Specialized Committee of Chinese Research Hospital Association. National consensus on cardiopulmonary resuscitation in China in 2016[J]. Chin Crit Care Med, 2016,28(12): 1059-1079. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.12.002.

[11] ZHANG Y, LI C S, WU C J, *et al*. Comparison of cerebral metabolism between pig ventricular fibrillation and asphyxial cardiac arrest models[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(12): 1643-1648. DOI: 10.4103/0366-6999.158340.

[12] LIPINSKI C A, HICKS S D, CALLAWAY C W. Normoxic ventilation during resuscitation and outcome from asphyxial cardiac arrest in rats[J]. Resuscitation, 1999, 42(3): 221-229. DOI:10.1016/s0300-9572(99)00083-0.

[13] HU T Y, WANG J J, WANG S W, *et al*. Effects of the duration of postresuscitation hyperoxic ventilation on neurological outcome and survival in an asphyxial cardiac arrest rat model[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 16500. DOI:10.1038/s41598-019-52477-y.

[14] VAN ZELLEM L, DE JONGE R, VAN ROSMALEN J, *et al*. High cumulative oxygen levels are associated with improved survival of children treated with mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest[J]. Resuscitation, 2015, 90: 150-157. DOI:10.1016/j.resuscitation.2014.12.013.

[15] YOUN C S, PARK K N, KIM S H, *et al*. The cumulative partial pressure of arterial oxygen is associated with neurological outcomes after cardiac arrest treated with targeted temperature management[J]. Crit Care Med, 2018, 46(4): e279-e285. DOI:10.1097/CCM.0000000000002935.

[16] ZHOU D W, LI Z M, ZHANG S L, *et al*. The optimal peripheral oxygen saturation may be 95-97% for post-cardiac arrest patients: a retrospective observational study[J]. Am J Emerg Med, 2020: S0735-S6757(20)30038-3. DOI:10.1016/j.ajem.2020.01.038.

[17] DAMIANI E, DONATI A, GIRARDIS M. Oxygen in the critically ill[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2018, 31(2): 129-135. DOI:10.1097/aco.0000000000000559.

[18] DENG R X, XIONG W, JIA X F. Electrophysiological monitoring of brain injury and recovery after cardiac arrest[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(11): 25999-26018. DOI: 10.3390/ijms161125938.

[19] SADAKA F, DOERR D, HINDIA J, *et al*. Continuous electroencephalogram in comatose postcardiac arrest syndrome patients treated with therapeutic hypothermia: outcome prediction study[J]. J Intensive Care Med, 2015, 30(5): 292-296. DOI:10.1177/0885066613517214.

[20] NOIRHOMME Q, LEHEMBRE R, DEL ROSARIO LUGO Z, *et al*. Automated analysis of background EEG and reactivity during therapeutic hypothermia in comatose patients after cardiac arrest[J]. Clin EEG Neurosci, 2014, 45(1): 6-13. DOI:10.1177/1550059413509616.

[21] OH S H, PARK K N, SHON Y M, *et al*. Continuous amplitude-integrated electroencephalographic monitoring is a useful prognostic tool for hypothermia-treated cardiac arrest patients[J]. Circulation, 2015, 132(12): 1094-1103. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015754.

(收稿:2019-12-24;修回:2020-03-22)

(编辑 王 红)