DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.16.011

论著

文章编号:1000-5404(2004)16-1446-03

犬心脏停搏复苏后脑氧供需变化及高血压性再灌流的影响

杜 权,马永达,葛衡江,刘怀琼,李 阳 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所麻醉科,重庆 400042)

提 要:目的 观察犬心脏停搏(cardiac arrest, CA)复苏后再灌流期间脑氧代谢情况变化及高血压性再灌流的影响。方法 建立犬电击引起室颤(ventricular fibrillation, VF)性CA 8 min后开胸心肺复苏(CPR)模型,动物随机分两组:正常血压性再灌流(NT)组(n=6),高血压性再灌流(HT)组(n=6),在自主循环恢复(ROSC)后,MAP在NT组维持于CA前基础值水平,而HT组维持于基础值的110%~115%。取动脉血及脑矢状窦血行血气分析,观察CA前及CA再灌流后30、60、120、240 min的脑动脉-矢状窦氧含量差($Ca\text{-}ssDO_2$)及矢状窦氧分压($PssO_2$)变化。结果 与基础值比较,CA后再灌流30 min,NT组$Ca\text{-}ssDO_2$显著下降($P<0.05$),$PssO_2$显著升高($P<0.01$),直至再灌流240 min,$Ca\text{-}ssDO_2$升高显著($P<0.01$),$PssO_2$下降显著($P<0.01$)。两组间比较,再灌流30 min,HT组$Ca\text{-}ssDO_2$下降显著($P<0.01$),$PssO_2$升高显著($P<0.01$),但此后4 h内两组脑氧代谢值差别不显著($P>0.05$)。结论 CA复苏后脑氧供需关系失衡,高血压性再灌流进一步增加CA后早期脑氧供应。

关键词:心脏停搏;心肺复苏;脑氧代谢;高血压性再灌流
中图法分类号:R331.13;R541.78;R654.1 文献标识码:A

Changes of supply and demand in cerebral oxygen after resuscitation from cardiac arrest and the effect of hypertensive reperfusion in dogs

DU Quan, MA Yong-da, GE Heng-jiang, LIU Huai-qiong, LI Yang (Department of Anesthesiology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To observe the changes of cerebral oxygen metabolism during the process of reperfusion after resuscitation from cardiac arrest (CA) in dogs and the effects of hypertensive reperfusion. Methods Twelve dogs were subjected to 8 min of ventricular fibrillation resulted from electric shock followed by open-chest cardiopulmonary resuscitation (CPR). Dogs were randomly assigned to group NT (normotensive reperfusion, i.e. MAP was at the baseline level before cardiac arrest, n=6) and group HT (hypertensive reperfusion, i.e. MAP was elevated by 10%—15% higher than the baseline, n=6). Cerebral arteriovenous (saggital) oxygen content difference ($Ca\text{-}ssDO_2$) and venous (saggital sinus) PO_2 ($PssO_2$) were determined before cardiac arrest (CA) and at 30, 60, 120, and 240 min after CA. Results In group NT, the $Ca\text{-}ssDO_2$ before CA was higher ($P<0.05$) than that at 30 min after arrest and lower ($P<0.01$) than that at 240 min after arrest. In group HT, the $Ca\text{-}ssDO_2$ was not significantly different from that in group NT before arrest, but it was significantly higher ($P<0.01$) than that in group NT at 30 min after CA. These values were not significantly different between group NT and HT thereafter ($P>0.05$). In two groups, $PssO_2$ was higher ($P<0.01$) at 30 min after reperfusion and lower ($P<0.05$) at 240 min after reperfusion than that before arrest. At 30 min after reperfusion, $PssO_2$ was higher ($P<0.01$) in group HT than that in group NT. There was no significant difference ($P<0.01$) between the two groups thereafter ($P>0.05$). Conclusion There is an imbalance between cerebral oxygen supply and oxygen demand after cardiac arrest and resuscitation. Hypertensive reperfusion can improve early cerebral oxygen supply after cardiac arrest.

Key words: cardiac arrest; cardiopulmonary resuscitation; cerebral oxygen metabolism; hypertensive reperfusion

心脏停搏(cardiac arrest, CA)复苏后缺血性脑损伤的发生机制是复杂的,但CA后由于神经元的存活、修复可能需要更多的氧导致氧需增加,这样氧供不能满足氧需而形成氧供/氧需失平衡,可能是CA后脑损害的主要因素之一[1]。实验及临床研究表明,高血压性再灌流是有利于脑复苏的[2~4]。本研究利用犬电击致室颤(ventricular fibrillation, VF)性CA模型,观察了CA后脑氧代谢情况的变化,并探讨了高血压性再灌流对其的影响。

基金项目:重庆市科委课题(2001-6831)
Supported by the Sci &Tech Research Project Foundation of Scientific Committee of Chongqing (2001-6831)
作者简介:杜 权(1972—),男,四川省渠县人,硕士,主治医师,讲师,主要从事脑复苏、脑保护方面的研究。电话:(023)68757347
通信作者:葛衡江,电话:(023)68757349
收稿日期:2003-03-24;修回日期:2003-06-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1　材料和方法

1.1　动物准备

健康杂种家犬 12 只(本院所实验动物中心提供), 雌雄不拘, 体质量 11.0～20.5 kg, 年龄 1～2 岁。抛硬币法随机分为 2 组, 正常血压性再灌流(normotensive reperfusion, NT)组(n=6)、高血压性再灌流(hypertensive reperfusion, HT)组(n=6)。实验动物术前夜禁食, 静脉注射戊巴比妥钠(30 mg/kg)后, 气管内插管, 接呼吸机通气(Newport Model E100i), 调整呼吸参数维持动脉血气在正常范围。接针形电极, 监测 ECG Ⅱ 导联。左侧股静脉插管至胸内下腔静脉并固定(管端位置开胸后确认), 作为给药及监测中心静脉压(central vein pressure, CVP)通道, 输注林格液(10～20 $ml\cdot kg^{-1}\cdot h^{-1}$)。左侧股动脉插管至腹主动脉并固定, 测定平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)(COLIN BP-408), 并供采取血气标本。股动脉插管后 30 min, 待血流动力学平稳, 记录血压基础值。颅顶正中钻颅开窗 3.0 cm×5.0 cm, 不损及硬脑膜, 经上矢状窦向窦汇侧置管, 用于间断抽取脑静脉血。左侧第 5 肋间开胸, 切口从胸骨左缘至左腋前线。用石英加热器调节环境温度, 维持动物鼻咽温度 36～38 ℃。

1.2　模型制作

停止机械通气, 通过位于胸壁的皮下电极以交流电刺激诱发 VF, 以 ECG 显示为 VF 波形、MAP=0 及心脏直视来确认循环停止。8 min 后开始机械通气, 吸纯氧, 直视下心脏按压, 予肾上腺素 0.1 mg/kg, 5% $NaHCO_3$ 0.5 mmol/kg 静注。心脏按压 90 s 后胸内直流电除颤, 必要时增加能量, 重复心脏按压, 直至 MAP ≥80 mmHg, 恢复自主心跳(即为达到 ROSC)。

1.3　支持治疗

在 ROSC 后血压常自然升高。NT 组在 ROSC 后使 MAP 维持于基础值水平, 直到 4 h。HT 组在 ROSC 后即调节去甲肾上腺素滴速控制血压, 使 MAP 维持于基础值的 110%～115%。根据情况给予碳酸氢钠、利多卡因等。

1.4　观察指标及方法

1.4.1　复苏参数及生理指标的记录　　记录达到 ROSC 的时间、除颤次数等以及 MAP、CVP、鼻咽温度等生理指标。

1.4.2　标本采取及血气分析　　CA 前及 CA 再灌流后 30、60、120、240 min 分别采取动脉血、矢状窦血等标本, 行血气分析(i-STAT), 测定结果均以 37 ℃为准。

1.4.3　血氧含量计算　　根据 Fick 公式计算血氧含量= Hb×1.34× SO_2+0.0031× PO_2, 单位为 ml/L, $Ca\text{-}ssDO_2$= CaO_2-$CssO_2$。动脉血氧含量(CaO_2), 矢状窦氧含量($CssO_2$), 动脉-矢状窦氧含量差($Ca\text{-}ssDO_2$)。

1.5　统计学方法

所得数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用 SPSS 统计软件处理, 组内比较用方差分析, 组间用独立样本 t 检验。

2　结果

2.1　心肺复苏情况及 MAP 等生理指标的变化

所有动物达到 ROSC 的时间为 2～3 min, 除颤次数为 1～3 次。HT 组与 NT 组比较, 在体质量、麻醉手术时间、输液总量、碳酸氢钠用量、除颤次数、达到 ROSC 时间、去甲肾上腺素用量等指标无显著差别(P>0.05)。CA 前 MAP、$PaCO_2$、CVP、鼻咽温度等指标于组间相差不显著(P>0.05), CA 后 HT 组 MAP 数量上较 NT 组高, 在再灌流 30、120 min 时升高(P>0.05)(表 1)。

表 1　动物 CA 前后 MAP 等生理指标的变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 1　Changes of physiological parameters before and after cardiac arrest in dogs ($\bar{x}\pm s$)

Parameter	Group	Before arrest (Baseline)	After arrest (Reperfusion time, min)			
			30	60	120	240
MAP(kPa)	NT	16.30±0.58	15.90±1.27	15.70±2.28	16.50±1.66	16.00±1.20
	HT	16.50±0.36	19.40±1.81 *	17.70±1.70	18.50±0.99 *	17.70±1.59
$PaCO_2$ (mmHg)	NT	34.50±3.10	37.30±7.10	40.00±6.40	33.70±1.90	34.70±1.90
	HT	36.80±3.10	35.10±10.30	39.30±7.20	37.40±2.90 *	33.50±4.00
CVP(kPa)	NT	0.69±0.02	1.05±0.25+	0.78±0.19	0.78±0.28	0.82±0.22
	HT	0.72±0.11	0.91±0.14	0.72±0.27	0.76±0.34	0.91±0.27
T(℃)	NT	35.90±1.10	35.00±1.10	34.60±1.20	36.00±0.70	37.30±0.90+
	HT	36.10±0.70	34.90±1.20++	34.70±1.20++	35.60±1.30	36.80±1.90

+: P<0.05, ++: P<0.01, *vs* before arrest; * P<0.05, *vs* NT

2.2　$Ca\text{-}ssDO_2$ 等指标的变化

两组动物血红蛋白(Hb)、血球压积(Hct)、动脉血氧含量(CaO_2)等指标于组间及组内各时间点相差不显著(P>0.05)。与 CA 前比较, CA 后再灌流 30 min 时, NT 组 $Ca\text{-}ssDO_2$ 降低(P<0.05), HT 组也降低(P<0.01), 在再灌流 240 min 时, 两组均升高(P<0.01)。与 NT 组比较, 于 30 min 时 HT 组 $Ca\text{-}ssDO_2$ 降低(P<0.01), 其余各时间点无显著差别(P>0.05)(表 2)。

表 2　动物 CA 前后 $Ca\text{-}ssDO_2$ 的变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 2　Changes of cerebral $Ca\text{-}ssDO_2$ before and after cardiac arrest in dogs ($\bar{x}\pm s$)

Parameter	Group	Before arrest (Baseline)	After arrest (Reperfusion time, min)			
			30	60	120	240
Hb(g/L)	NT	137.0±15.0	135.0±13.0	145.0±23.0	144.0±32.0	150.0±20.0
	HT	128.0±23.0	133.0±21.0	140.0±18.0	137.0±22.0	142.0±26.0
Hct(%)	NT	40.0±4.0	40.0±5.0	43.0±7.0	42.0±9.0	44.0±6.0
	HT	37.0±7.0	39.0±6.0	40.0±6.0	40.0±6.0	41.0±8.0
CaO_2 (ml/L)	NT	181.0±15.0	178.0±14.0	193.0±23.0	186.0±30.0	193.0±16.0
	HT	176.0±28.0	187.0±26.0	196.0±25.0	189.0±30.0	195.0±29.0
$Ca\text{-}ssDO_2$ (ml/L)	NT	73.0±18.0	50.0±2.0+	80.0±15.0	88.0±24.0	115.0±11.0++
	HT	77.0±23.0	33.0±9.0++**	81.0±18.0	105.0±44.0	131.0±33.0++

+: P<0.05, ++: P<0.01, *vs* before arrest; **: P<0.01, *vs* NT

2.3　矢状窦氧分压(saggital sinus partial pressure of oxygen, $PssO_2$)的变化

与 CA 前比较, 两组于 CA 后再灌流 30 min 时, $PssO_2$ 均升高(P<0.01), 于再灌流 240 min 时, $PssO_2$ 均降低(P<0.05)。与 NT 组比较, 于 30 min 时 HT 组升高(P<0.01), 其余各时间点无显著差别(P>0.05)(表 3)。

表 3　动物 CA 前后 $Pss\,O_2$ 的变化(mmHg, $\bar{x}\pm s$)

Tab 3　Changes of cerebral $Pss\,O_2$ before and after cardiac arrest in dogs (mmHg, $\bar{x}\pm s$)

Group	Before arrest (Baseline)	After arrest (Reperfusion time, min)			
		30	60	120	240
NT	36.7±4.6	44.8±3.9++	37.8±3.3	34.8±6.4	29.5±3.8+
HT	36.2±5.5	62.2±7.0++**	39.0±4.0	34.2±10.5	27.2±6.8+

+: P<0.05, ++: P<0.01, *vs* before arrest; **: P<0.01, *vs* NT

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

3 讨论

与钙超载、兴奋性氨基酸毒性、脂质过氧化反应等有关的诸多介质，究竟是引起 CA 复苏后缺血性脑损伤的介质抑或只是它们的表面现象还不清楚，但存在脑血流动力学异常是肯定的[5]。CA 复苏后脑灌流不全相继发生以下 4 期的变化：①多灶性无再灌流，CA 复苏后即刻发生，通过升高血压是可以逆转的。②短暂全脑反应性充血被认为是脑血管受到损伤，自主调节功能失常引起的。③延迟性持续全脑、多灶低灌流，全脑脑血流（cerebral blood flow，CBF）降至 CA 前水平的约 50%，局部脑血流（local CBF，lCBF）为“无血流”（no flow）、“涓流”（trickle flow，6 ~ 10 ml·100 cm^{-3}·min^{-1}）及“低血流”（low flow）的区域呈散在分布，它们的氧供减少较整个大脑更严重，且分布面积较 CA 前明显增加，将加重灰质缺血损害。同时脑氧代谢率（$CMRO_2$）恢复到甚至超过基础值，这样就形成氧供/氧需的失衡，导致脑动-静脉氧含量差增加，静脉血氧分压下降[6]。在该期脑血管的自主调节机制受到一定程度影响，但并不是完全不存在[7]。④后期的变化，研究较少。CA 复苏后脑氧供需失衡在继发性脑损害中起重要作用，监测脑氧代谢指标有利于指导脑复苏及预后评价[1]。

脑动-静脉氧含量差尽管反映从血中摄取氧的能力，但研究表明在病理情况下其值增加说明大脑通过摄取更多的氧来补偿减少 CBF，因而脑动-静脉氧含量差的变化可一定程度反映 CBF 的变化。如果动脉血氧饱和度，Hb 浓度及氧离曲线保持不变，脑静脉血 PO_2 的变化也可反映 CBF 的变化[8]。犬没有颈内静脉，但来自大脑半球的混合静脉血可通过矢状窦取得。

本研究表明 CA 复苏后 Ca-ssDO_2 降低，而 PssO_2 升高，说明早期存在反应性充血，而以后 Ca-ssDO_2 呈升高趋势，PssO_2 呈降低趋势，表现为延迟性低灌流。这也再次证实 CA 复苏后存在脑氧供需失衡。由于本研究采用 8 min CA 模型，CPR 时间短，脑损伤程度较轻，因而脑氧代谢指标变化相对较小，但其趋势与文献[1]报道是一致的。尽管 CA 复苏后两组动物鼻咽温度有变化，这可能与开胸后热量丧失及 ROSC 后快速输注冷液体有关，然而研究表明，浅低温并不影响 CA 复苏后脑氧供/氧需失衡的关系[9]。CA 复苏后由于心脏缺血再灌流损伤导致心脏功能失常，心输出量降低，血压可能较低，较低的血压脑复苏预后差，而血压较高脑复苏预后好，这样再 CA 复苏后有必要适度升高血压[3]。

本研究表明 CA 复苏后高血压性再灌流 30 min 同 NT 组相比，Ca-ssDO_2 进一步降低，而 PssO_2 进一步升高。长期缺血后开始的充血是神经元功能恢复的前提，而充血的缺乏与局部神经元受到损害相关[10]。这样在 CA 复苏后反应性充血期，脑血管自主调节机制受到损伤，升高血压增加了 CBF，在 CaO_2 不变的情况下，增加了脑氧供应，因而导致脑氧代谢值发生了以上变化，可能有利于神经元功能恢复。此后 HT 组与 NT 组相比，脑氧代谢值变化不明显。这可能由于在延迟性低灌流期由于脑血管自主调节机制并未完全丧失而有一定恢复，尽管升高了血压，但并未明显增加全脑 CBF，脑氧供应亦未明显增加，因而脑氧代谢情况改善不明显。但由于 CBF 分布的不均一性，高血压性再灌流可能改善 lCBF，减少“无血流”、“涓流”或“低血流”分布区域。至于升高血压的程度及高血压性再灌流对脑缺血损害的影响有待进一步研究。已经知道，CA 后持续过度升高血压，可加重血管源性脑水肿。

本实验采用滴定去甲肾上腺素来调定血压，因为在犬实验中它较其它血管加压药有效，且 β 受体作用较肾上腺素弱，然而大量去甲肾上腺素可能加重心脏损害，但是大脑的灌流决定于脑灌流压，而不是心输出量。总之，本研究认为，CA 复苏后脑氧供需失衡，早期氧供超过氧需，而延迟性低灌流期氧供不能满足氧需，高血压性再灌流能增加早期脑氧供应，但却未能改善延迟性低灌流期脑氧代谢情况。

参考文献：

[1] Oku K，Kuboyama K，Safar P，*et al*. Cerebral and systemic arteriovenous oxygen monitoring after cardiac arrest. Inadequate cerebral oxygen delivery[J]. Resuscitation，1994，27(2)：141－152.

[2] Hossmann K A. Resuscitation potentials after prolonged global cerebral ischemia in cats[J]. Crit Care Med，1988，16(10)：964－971.

[3] Mullner M，Sterz F，Binder Y，*et al*. Arterial blood pressure after cardiac and neurological recovery[J]. Stroke，1996，27(1)：59－62.

[4] Safar P，Behringer W，Bottiger B W，*et al*. Cerebral resuscitation potentials for cardiac arrest[J]. Crit Care Med 2002，30(4 Suppl)：S140-S144.

[5] Safar P. On the future of reanimatology[J]. Acad Emerg Med，2000，7(1)：75－89.

[6] Sterz F，Leonov Y，Safar P，*et al*. Multifocal cerebral blood flow by Xe-CT and global cerebral metabolism after prolonged cardiac arrest in dogs. Reperfusion with open-chest CPR or cardiopulmonary bypass[J]. Resuscitation，1992，24(1)：27－47.

[7] Christopherson T J，Milde J H，Michenfelder J D. Cerebral vascular autoregulation and CO_2 reactivity following onset of the delayed postischemic hypoperfusion state in dogs[J]. J Cereb Blood Flow Metab，1993，13(2)：260－268.

[8] Gilbert J. Estimation cerebral blood flow by cerebral venous oxygen difference[J]. J Neuosurg，1989，71(5 Pt 1)：790－791.

[9] Kuboyama K，Safar P，Oku K，*et al*. Mild hypothermia after cardiac arrest in dogs does not affect postarrest cerebral oxygen uptake/delivery mismatching[J]. Resuscitation，1994，27(3)：231－244.

[10] Kagstrom E，Smith M L，Siesjio B K. Local cerebral blood flow in the recovery period following complete cerebral ischemia in the rat[J]. J Cereb Blood Flow Metab，1983，3(2)：170－182.

（编辑 郭建秀）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net