

亚低温对于心搏骤停患者复苏后心脏功能的影响

杜兰芳¹ 李昭屏² 马青变¹

[关键词] 亚低温;心搏骤停;心脏功能;心肺复苏

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2019.01.006

[中图分类号] R459.7 [文献标志码] A

The effect of therapeutic hypothermia on heart function in patients with cardiac arrest

Summary 45%–60% of the patients with cardiac arrest have heart dysfunction after successful resuscitation. Severe heart failure is a major determinate of mortality in the first 72 h after restore of spontaneous circulation(ROSC). Target temperature management(TTM)is the only intervention to improve survival and neurological outcome of cardiac arrest patients. But whether TTM especially therapeutic hypothermia can improve heart dysfunction in CA patients after ROSC is controversy.

Key words therapeutic hypothermia; cardiac arrest; cardiac function; cardiopulmonary resuscitation

心搏骤停患者自主循环恢复以后,45%~60%会发生不同程度的心功能障碍并导致严重的血液动力学紊乱,复苏后72 h内的死亡多与此有关^[1]。造成心脏功能异常的原因是多方面的,包括造成心搏骤停的原因通常是心肌梗死,心肌梗死会造成室壁运动障碍,心搏骤停后的心肌顿抑,缺血再灌注损伤等等^[2]。目前可以明确改善复苏后心功能的药物和治疗措施不多。亚低温是指将患者的体温降至32~34℃维持12~24 h,作为唯一一项可以降低心搏骤停患者死亡率和改善神经预后的治疗措施,是否对复苏后的心脏功能有保护作用,本文就这一问题做一综述。

1 亚低温对复苏后心脏收缩功能的影响

对于正常的心脏,低温可能轻度的抑制心肌收缩力。Andreas等^[3]选用10只健康成年家猪,先将体温控制在38℃,通过超声心动图测量心功能相关的参数,然后将体温降至33℃再进行测量。结果发现,低温时左室压力峰值下降,左室压力上升最大速率(dp/dtmax)下降,但左室射血分数(LVEF)、每搏输出量(SV)、左室缩短分数(LVFS)、纵向应变率均没有变化,表明对于正常心肌低温可使心肌收缩力轻度下降,但对心脏整体的收缩功能影响不大。

心搏骤停时整个心脏缺血缺氧,恢复自主循环以后又会发生再灌注损伤,对于这种严重损伤的心肌,目前大多数研究结果表明亚低温治疗可以改善心脏的收缩功能。关于低温对心脏功能影响的早

期研究来自动物实验,Chung等^[4]以小鼠为研究对象,通过室颤诱发心搏骤停,恢复自主循环后(ROSC)随机分为低温组和正常体温组,低温组ROSC后立即将体温将至32℃,结果发现复苏后1 h、4 h的左室射血分数(LVEF)、心输出量(CO)均较复苏前明显下降,但低温组的LVEF、CO明显高于正常体温组。Patrick等^[5]和Yuan等^[6]通过猪室颤心搏骤停模型也得到了同样的结论,低温组虽然在低温治疗期间,心率减慢,CO减少,但在复温后CO明显高于正常体温组。Alogna等^[7]发现低温增强心肌收缩力的作用可以和多巴酚丁胺相媲美。窒息造成的心搏骤停复苏后的心功能障碍更为严重,持续时间更长^[8],低温对于这种类型的心功能障碍也有保护作用。台湾的一项研究通过小鼠窒息心搏骤停模型发现低温治疗组ROSC后数小时的LVFS、左心室内压力上升最大速率(dp/dt)均明显高于正常体温组^[9]。亚低温改善心脏功能的具体机制尚不明确,可能与改善缺血再灌注心肌的线粒体肿胀、心肌超微结构损害和凋亡以及改善受损心肌的舒缩信号转导通路等多种机制有关^[10-12]。

在离体心肌细胞试验中从微观的角度也发现同样的现象。Ristagno等^[13]取小鼠的心室细胞,使之经历10 min缺血缺氧后随机分为37℃、34℃、32℃、30℃4组,测量心肌细胞的缩短分数,结果表明与37℃相比,34℃时心肌收缩力明显增强,32℃或30℃时心肌收缩力进一步增强,原因分析发现低温时细胞内Ca²⁺水平升高,且对心肌细胞对Ca²⁺的敏感性增强,温度越低这种现象越明显。从细胞能量代谢方面,Vivienne等^[14]发现小鼠心房

¹北京大学第三医院急诊科(北京,100191)

²北京大学第三医院心内科

通信作者:马青变,E-mail:maqingbian@126.com

细胞在缺血缺氧之后给予低温治疗,细胞内 ATP 含量明显增加,心肌细胞 LDH 释放减少,细胞活性增强。

动物实验均在研究对象恢复自主循环以后短时间内开始低温治疗,很快达到目标体温,临床上的患者复苏过程各异,复苏后的心脏功能有很大的差别,开始低温治疗的时间普遍较长,那么在这种情况下亚低温对心脏是否还有保护作用呢?

关于低温对心搏骤停患者复苏后心脏是否有保护作用,目前没有大规模的随机对照临床研究,而且绝大多数研究将严重的心脏功能障碍合并血液动力学不稳定的患者排除在外,认为亚低温可能恶化血液动力学,但澳大利亚最近一项前瞻性研究发现心源性休克患者不仅能安全的耐受亚低温治疗,而且低温可以改善休克患者的心脏功能和血液动力学状态。该研究共入选 14 例心源性休克患者,主要分为 2 组,第一组有 5 例患者降温至 33℃ 维持 1 h,整个过程中不改变原有血管活性药物的用量,主要观察低温安全性和对血液动力学的影响。第二组 9 例患者降温至 33℃ 维持 24 h,整个过程根据需要调整血管活性药物。结果表明两组患者不但能安全的耐受低温,而且在低温治疗过程中在没有增加血管活性药物和正性肌力药物剂量的情况下心脏指数(CI)、CO、每搏量指数(SVI)均显著增加,但在复温后又恢复至低温前的水平^[15]。Carsten 等^[16]也发现复苏后存在心源性休克的患者给予低温治疗后,尽管心率下降并逐渐下调正性肌力药物和血管活性药物的用量,但 LVEF (43% 上升至 55%)、CO(3.7 L/min 增加至 5.5 L/min)、MAP 明显升高。而正常体温组虽然逐步增加血管活性药物的用量,但 MAP 却逐步下降。复苏后的心功能障碍越严重,低温的保护作用可能越显著。一项回顾性研究将复苏后的心搏骤停患者根据有无心源性休克分为 2 组,结果发现心源性休克组在低温治疗过程中,LVEF 逐渐从 32% 上升至 40% 左右,但无休克组 LVEF 值并未发生变化,一直维持于 40% 左右^[17]。

当然也有研究发现低温对心肌收缩功能有抑制作用。Nestaas 等^[18]观察缺血缺氧性脑病新生儿低温治疗对心功能的影响,结果发现低温治疗期间收缩期峰值应变(PSS)、收缩期峰值应变率(PSSR)低于正常体温组,但是低温组的新生儿本身病情就较重,心脏功能的改变与病情重有关还是与低温有关并不明确。

2 亚低温对复苏后心脏舒张功能的影响

复苏后的心功能障碍不但累及收缩功能,也包括舒张功能。目前关于亚低温对复苏后心脏舒张

功能的影响相关的研究较少。对于正常心肌,Andreas 等^[3]把健康成年家猪体温将至 33℃,结果发现左室舒张末容积下降,舒张末室壁厚度增加,E 峰下降,E 峰时间显著下降,A 峰升高,二尖瓣环运动速率下降,尤其是心率偏快的情况下,实际的舒张时间不足以使心脏完全舒张。其他的动物实验也发现了同样的现象,即低温在增强收缩功能的同时损伤了舒张功能,表现为左心室舒张期压力下降最大变化速率(dP/dtmin)下降、等容舒张时间延长,但低温时心率多明显下降,可以部分抵消低温对舒张功能的影响^[19]。

对于心搏骤停后心脏舒张功能障碍,低温治疗是否有益尚有争议。Tsai 等^[20]以家猪室颤动物模型为研究对象,在开始心肺复苏时迅速将体温将至 34℃,结果发现自复苏后的数小时至 96 小时,低温组的等容舒张时间明显长于正常体温组。Hsu 等^[9]以小鼠为研究对象也发现复苏后立即开始低温治疗 dP/dtmin 明显高于正常体温组。但 Kerans 等^[21]同样以家猪心搏骤停模型为研究对象,发现将体温将至 33℃ 时心脏舒张功能受损。临床上的一项观察性研究发现心搏骤停患者在低温治疗过程中有 75% 出现舒张功能不全,在复温后有不同程度的恢复,但是复苏后的心功能障碍本身就随着时间的延长而逐步恢复,所以该研究中观察到的心脏舒张功能障碍的变化很可能是与复苏后心功能不全的变化规律有关,而与低温治疗的关系不大^[16]。

3 亚低温对复苏后心功能障碍持续时间的影响

心搏骤停患者的心功能障碍在复苏后数小时出现,一部分患者可以逐步恢复,多在 48~72 h 恢复至正常水平,如在 72 h 以内没有改善的患者多伴有较高的死亡率^[22-23]。有研究表明亚低温可以缩短复苏后心能障碍的持续时间。Patrick 等^[5]以猪室颤心搏骤停模型为研究对象,ROSC 后立即分为正常体温组和低温组(33℃ 维持 12 h),并动态监测心脏功能的变化,结果发现低温组 LVEF、LVFS、E/A 在 ROSC 后 24 h 已经恢复至基线水平,而正常体温组在 ROSC 后 24 h 仍有明显的收缩功能和舒张功能障碍。

综上所述,对于正常的心脏,低温可以抑制其收缩和舒张功能,但对于复苏后严重损伤的心脏功能,低温治疗可能有保护作用。

参考文献

- [1] Ayman AE. The Resuscitation Outcome: Revisit the Story of the Stony Heart [J]. CHEST, 2005, 128: 2835-2846.
- [2] Polderman KH, Varon J. Cool hemodynamics--the in-

- tricate interplay between therapeutic hypothermia and the post-cardiac arrest syndrome[J]. *Resuscitation*, 2014, 85(8):975-976.
- [3] Andreas E, Viesturs K, Anders O, et al. Effects of Therapeutic Hypothermia on Left Ventricular Function Assessed by Ultrasound Imaging[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013, 26(11):1353-1363.
- [4] Chung SP, Song FQ, Yua T, et al. Effect of therapeutic hypothermia vs δ -opioid receptor agonist on post resuscitation myocardial function in a rat model of CPR[J]. *Resuscitation*, 2011, 82(3):350-354.
- [5] Patrick M, Matthias G, Martin A, et al. Hypothermia and Postconditioning after Cardiopulmonary Resuscitation Reduce Cardiac Dysfunction by Modulating Inflammation, Apoptosis and Remodeling [J]. *PLoS One*, 2009, 4(10):e7588.
- [6] Yuan W, Wu JY, Zhao YZ, et al. Effects of Mild Hypothermia on Cardiac and Neurological Function in Piglets Under Pathological and Physiological Stress Conditions [J]. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 2018, Epub ahead of print.
- [7] Alogna A, Manninger M, Schwarzl M, et al. Inotropic Effects of Experimental Hyperthermia and Hypothermia on Left Ventricular Function in Pigs-Comparison With Dobutamine[J]. *Crit Care Med*, 2015, 44(3):e158.
- [8] Wu CJ, Li CS, Zhang Y, et al. Differences of post-resuscitation myocardial dysfunction in ventricular fibrillation versus asphyxiation [J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31:1690-1696.
- [9] Hsu CY, Huang CH, Chang WT, et al. Cardioprotective effect of therapeutic hypothermia for postresuscitation myocardial dysfunction [J]. *Shock*, 2009, 32(2):210-216.
- [10] Chien HH, Min ST, Chih YC, et al. Activation of mitochondrial STAT-3 and reduced mitochondria damage during hypothermia treatment for post-cardiac arrest myocardial dysfunction[J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110:59.
- [11] 朱芳芳,季宪飞,钟霞,等.亚低温对复苏后猪心肌 β -肾上腺素能受体信号通路的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(2):134-139.
- [12] Nassal MMJ, Wan XP, Dale Z, et al. Mild hypothermia preserves myocardial conduction during ischemia by maintaining gap junction intracellular communication and Na^+ channel function[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(5):H886-H895. d.
- [13] Ristagno G, Tantillo S, Sun S, et al. Hypothermia improves ventricular myocyte contractility under conditions of normal perfusion and after an interval of ischemia[J]. *Resuscitation*, 2010, 81(7):898-903.
- [14] Vivienne F, Cornelia D, Christoph W, et al. Cardioprotective effect of early therapeutic hypothermia during ischemia in an in vitro cardiomyocyte model[J]. *Resuscitation*, 2013, 84S:S1-S7.
- [15] Schmidt SS, Ohler A, Post H, et al. Moderate hypothermia for severe cardiogenic shock (COOL Shock Study I & II) [J]. *Resuscitation*, 2013, 84(3):319-325.
- [16] Carsten Z, Christoph A, Anna K, et al. Mild therapeutic hypothermia in cardiogenic shock syndrome[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40:1715-1723.
- [17] Skulec R, Kovarnik T, Dostalova G, et al. Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2008, 52(2):188-194.
- [18] Nestaas E, Skranes JH, Stoylen A, et al. The myocardial function during and after whole-body therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy, a cohort study[J]. *Early Hum Dev*, 2014, 90(5):247-252.
- [19] Post H, Schmitto JD, Steendijk P, et al. Cardiac function during mild hypothermia in pigs: increased inotropy at the expense of diastolic dysfunction[J]. *Acta Physiol(Oxf)*, 2010, 199(1):43-52.
- [20] Tsai MS, Barbut D, Tang W, et al. Rapid head cooling initiated coincident with cardiopulmonary resuscitation improves success of defibrillation and post-resuscitation myocardial function in a porcine model of prolonged cardiac arrest[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(20):1988-1990.
- [21] Kerans V, Espinoza A, Skulstad H, et al. Systolic left ventricular function is preserved during therapeutic hypothermia, also during increases in heart rate with impaired diastolic filling[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2015, 3(1):41.
- [22] Karl B, Ronald W, Kyoo H. Myocardial Dysfunction After Resuscitation From Cardiac Arrest: An Example of Global Myocardial Stunning[J]. *JACC*, 1996, 28(1):232-240.
- [23] Xu TY, Tang WC, Ristagno G, et al. Postresuscitation myocardial diastolic dysfunction following prolonged ventricular fibrillation and cardiopulmonary resuscitation[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(1):188-192.

(收稿日期:2018-11-16)