

# 心肺复苏后严重心功能不全患者目标温度管理 治疗 2 例并文献复习

陈玉娇<sup>1</sup> 马青变<sup>1</sup> 李硕<sup>1</sup> 杜兰芳<sup>1</sup> 李姝<sup>1</sup>

[关键词] 目标温度管理;心肺复苏;心肌保护;心功能

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2019.01.007

[中图分类号] R554.6 [文献标志码] D

## Two case-reports of targeted temperature management in patients with cardiac disfunction after CPR

**Summary** Two patients with severe cardiac disfunction post cardiac arrest had been treated with targeted temperature management, and at last they all had their neurologic function recoveral and their cardiac function improved. Then this paper is going to investigate the cardioprotection mechanisms in TTM.

**Key words** targeted temperature management; cardiopulmonary resuscitation; cardiac protection; cardiac function

### 1 病例报告

患者 1, 男, 20 岁, 既往体健, 因“意识丧失 15 h”于 2015-05-02 入院。入院诊断: 心搏骤停、心肺复苏术后, 心律失常-心室颤动, 急性心力衰竭, 低钾血症。查体: 体温 37.3℃, 血压 87/40 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 脉搏 114 次/min, 呼吸频率 30 次/min。GCS 评分 3 分, 双侧瞳孔等大等圆, 直径 3 mm, 对光反射存在。双肺呼吸音粗, 可闻及散在湿性啰音, 心律齐, 各瓣膜听诊区未闻及明显心脏杂音, 腹软, 肠鸣音 4 次/min。四肢温暖, 皮肤无花斑, 双下肢无水肿。四肢肌力、肌张力低, 双侧肱二、三头肌腱反射正常, 双侧膝腱反射正常, 病理征未引出。化验: 心肌酸激酶(CK)1438 U/L, 肌酸激酶同工酶-MB(CK-MB)411 U/L, 乳酸脱氢酶(LDH)2141 U/L, 肌钙蛋白 I(TnI)0.02 ng/ml, B 型钠酸肽 (BNP) 3540 pg/ml, 血钾 (K) 2.87 mmol/L, 胸片示双肺弥漫渗出病变, 超声心动图: 左室各壁弥漫运动减低, 二尖瓣轻度反流, LVEF 25%。头颅 CT 示脑水肿。患者心肺复苏后自主循环恢复, 血流动力学稳定, 但神志未恢复, 于复苏后 12 h 采取体表亚低温治疗, 目标温度 34℃, 同时给予脱水降颅压、胃肠道保护及抗感染等治疗, 根据脉搏指示持续心输出量监测技术 (PiCCO) 指导心功能及容量管理。目标温度管理治疗 1 d 后复查超声心动图左室射血分数提高 (LVEF 35%), PiCCO 提示患者心脏指数 (CI) 逐渐升高, 心脏前

负荷指数降低, 3 d 后复查 UCG 心内结构及运动无明显异常, LVEF 57%, 结束亚低温治疗。之后患者神志改善, 逐步撤离呼吸机、拔除气管插管。入院后 1 周复查超声心动图心内结构为大致正常, LVEF 76%。后期逐渐进行功能锻炼及高压氧, 转至康复医院继续治疗。见表 1。

表 1 患者心功能指标变化

指标	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天
CI	2.67	3.18	3.28	4.13	4.95	4.25
EVLWI	14.1	10.6	10.2	9.6	7.5	7.8
ITBVI	610	628	611	653	636	605
GEDVI	489	503	489	522	509	484
LVEF	25	35		57		

注: CI, 心脏指数 (10<sup>-2</sup> L/min · m<sup>2</sup>); EVLWI, 血管外肺水指数 (ml/kg); ITBVI, 胸腔内血容积指数 (ml/m<sup>2</sup>); GEDVI, 全新舒张末期容积 (ml/m<sup>2</sup>); LVEF, 左室射血分数 (%)。

患者 2, 男, 52 岁, 既往冠心病、陈旧心肌梗死等病史, 因“突发意识丧失 11 h”于 2015-06-19 入院。入院诊断: 心搏骤停、心肺复苏术后, 急性 ST 段抬高型心肌梗死, 心律失常-心室颤动, 心功能 IV 级 (Killip 分级)。查体: 体温 38.1℃, 脉搏 84 次/min, 血压 118/73 mmHg, 呼吸频率 20 次/min。镇静状态, GCS 3 分, 双侧瞳孔等大正圆, 直径 3 mm, 对光反射存在。双肺呼吸音清, 未闻及明显干湿性啰音, 心律齐, 心音低钝, 各瓣膜听诊区未闻及明显心脏杂音, 腹软无压痛, 肠鸣音 3 次/min。四肢温暖, 皮肤无花斑, 双下肢无水肿。四肢肌力、

\* 基金项目: 首都临床特色应用研究 (No: Z131107002213114)

<sup>1</sup> 北京大学第三医院急诊科 (北京, 100191)

通信作者: 马青变, E-mail: maqingbian@126.com

肌张力低,双侧肱二、三头肌腱反射正常,双侧膝腱反射正常,病理征阴性。辅助检查:TnI 0.11 ng/ml, BNP 1500 pg/ml,心电图:V1~V5 导联广泛 ST 段抬高,超声心动图:室壁节段性运动异常(左室前壁、前间壁、各壁心尖段),左房、左室增大,心尖部室壁瘤形成,二尖瓣反流(轻度),三尖瓣反流(轻度),肺动脉压 30 mmHg,左室舒张功能减退,左房压增高(LAP)16 mmHg,左室射血分数(LVEF)20%,下腔静脉增宽,呼吸动度减低。患者心肺复苏后循环稳定,自主意识未恢复,启动血管内目标温度管理保护神经功能,设定目标温度 34℃,PiCCO 技术监测心功能变化,给予冠心病二级预防、纠正心功能不全,以及机械通气,抗感染等对症支持治疗。入院后第 3 天患者神志转清,第 4 天终止亚低温治疗,一周后复查超声心动图:室壁节段性运动异常(左室前壁、前间壁、各壁心尖段),左房、左室增大,心尖部室壁瘤形成,二尖瓣反流(轻度),左室舒张功能减退(假性正常化),左房压增高(LAP)18 mmHg, LVEF 28%。两周后患者出院,转至专科医院继续治疗。见表 2。

表 2 患者心功能指标变化

指标	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天
CI	1.5	1.61	2.45	2.76	3.42	3.02
EVLWI	15.1	13.0	11.8	12.1	9.8	7.8
ITBVI	753	800	1012	935	1037	839
GEDVI	602	641	810	748	830	671
LVEF	20	21	28			28

## 2 讨论

心搏骤停(cardiac arrest, CA)是急诊科常见的急危重症,近年来随着心肺复苏术(cardiopulmonary resuscitation, CPR)的推广,及高级生命支持的不断进步与完善,心肺复苏成功率较前明显提高,但恢复自主循环(ROSC)患者常常会出现不同程度的心功能不全甚至心力衰竭,目前认为这与心肌缺血缺氧、复苏后再灌注损伤、机体持续应激状态以及交感神经兴奋等因素有关,从而导致心肌抑顿和心功能恶化。

目标温度管理(targeted temperature management, TTM),国内习惯称亚低温治疗(mild hypothermia therapy),最早用于院外心搏骤停患者脑复苏治疗,是目前唯一公认可以改善神经功能预后的治疗手段。近年来随着人们认识度的提高和不断探索研究,越来越多的动物试验和临床研究发现,亚低温对复苏后心功能改善具有重要作用,因此被广泛地应用于心搏骤停后持续昏迷患者以及

急性心肌梗死患者。

TTM 对心功能的影响主要表现为以下几方面:①改善心肌收缩功能。Chung 等<sup>[1]</sup>通过室颤诱发心搏骤停小鼠模型,当恢复自主循环(ROSC)后随机分为低温组(32℃)和正常组,发现尽管低温组在复苏后 1 h 和 4 h 的左室射血分数(LVEF)、心输出量(CO)较复苏前明显下降,但均高于正常体温组。一项关于猪病理状态和生理应激状态下亚低温对神经和心脏影响的研究中, Yuan 等<sup>[2]</sup>同样发现,尽管 ROSC 后低温时 HR 和 CO 明显下降,但在复温后 CO 明显增加( $P=0.03$ ),说明亚低温对复苏后心肌具有保护作用。Ristagno 等<sup>[3]</sup>将小鼠心室肌细胞经 10 min 缺血缺氧预处理后随机分为不同温度组(37℃、34℃、32℃、30℃),以肌节缩短分数评估心肌收缩力,结果发现相比 37℃ 组,其余各低温组心室肌细胞收缩力明显增加,进一步研究发现低温时心室肌细胞内  $Ca^{2+}$  浓度升高,心肌细胞对  $Ca^{2+}$  敏感性增加,从而导致心肌收缩力增强,这一作用可持续至缺血后再灌注 10 min。Schwarzl 等<sup>[4]</sup>通过猪室颤后复苏模型发现,非低温组(38℃)左心室压力上升最大速率(dp/dtmax)在复苏前后有明显下降,而亚低温组(33℃)数值并无明显变化,进一步经压力-容积分析可证实低温下左室收缩功能提高,而血浆儿茶酚胺水平并没有升高,说明低温治疗可在不增加交感神经兴奋性的前提下改善心肌收缩力。Demirgan 等<sup>[5]</sup>报道了 30 例院内心肺复苏后自主循环恢复并经亚低温治疗(33℃ 维持 24 h)的患者,分别记录他们在 36℃、35℃、34℃ 和 33℃ 等降温期及复温期的收缩压(SAP)、舒张压(DAP)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(central venous pressure, CVP)、心输出量(CO)、心指数(CI)、全心舒张末期容积指数(GEDVI)、血管外肺水指数(ELWI)及全身血管阻力(SVRI)等参数,发现复温期患者的 SAP、MAP 及 SVRI 均低于降温期,而 CO、CI 却明显高于降温期( $P<0.05$ ),从而证实低温可以改善心功能。李银平等<sup>[6]</sup>探讨自主循环恢复后低温对室颤兔心功能的影响,发现复苏后低温组心肌细胞内 ATP 含量( $\mu\text{mol/g}$ )高于复苏后常温组( $0.97 \pm 0.26$  比  $0.65 \pm 0.16$ ,  $P<0.05$ )。分析亚低温改善心肌收缩功能的机制,主要是低温治疗可以降低心肌氧耗,减少磷酸化和葡萄糖利用,增加 ATP 和糖原储存,减少乳酸堆积,从而改善心肌能量代谢。②减少缺血再灌注心肌损伤。心搏骤停后心肌线粒体出现明显受损,表现为肿胀、内膜破裂、线粒体通透性转换孔(mPTP)开放。在 Chien 等<sup>[7]</sup>的研究中发现,复苏后 4 h 低温组大鼠左心室线粒体肿胀程度明显

减轻( $P < 0.01$ ), 线粒体 NADH 细胞色素 C 还原酶活性部分恢复, mPTP 开放减少, 心输出量明显改善( $P < 0.01$ ), 线粒体 STAT-3(Tyr705) 发生磷酸化, 缺血再灌注损伤减轻, 从而证明低温治疗可以明显改善心脏停搏后大鼠左室功能和心输出量, 增加心搏骤停后 72 h 大鼠的存活率。在室颤兔复苏后 48 h 的试验<sup>[8]</sup>中, 低温组心肌超微结构损害和凋亡情况较常温组有明显减轻, 凋亡指数(AI)下降, 分别为 $(28.05 \pm 9.82)\%$ 、 $(26.39 \pm 8.98)\%$ 比 $(42.02 \pm 13.36)\%$ ,  $P < 0.05$ 。另有研究<sup>[9]</sup>发现, 亚低温治疗后室颤猪心肌  $\beta$ -肾上腺素能受体( $\beta$ -AR)mRNA 表达和腺苷酸环化酶(AC)、环磷酸腺苷(cAMP)含量明显高于对照组, G 蛋白耦联受体激酶 2(GRK2)蛋白表达明显低于对症组, 表明亚低温通过降低 GRK2 表达, 使其减少对  $\beta$ -AR 的脱敏和下调, 改善受损心肌的舒缩信号转导通路。陈玮<sup>[10]</sup>将 30 例复苏后自主循环恢复的心搏骤停患者随机分为亚低温治疗组和常温组, 监测两组患者心肌酶 cTnI、CK、CK-MB, 发现亚低温组酶学在 2~72 h 均明显低于常温组( $p < 0.05$ ), 同样说明亚低温治疗可以减少心肺复苏对心肌的损伤。③降低心肌梗死面积。低温血液在心肌缺血时引入冠状窦可减少再灌注损伤和梗死面积, 同时还可以预防微血管阻塞, 减少左心室重构<sup>[11]</sup>。两项关于心肌梗死冠状动脉血管内降温辅助介入治疗的随机研究 RAPID MI-ICE 和 CHILL-MI<sup>[12]</sup>, 通过冷盐水和血管内导管联合快速诱导低温, 发现低温组心肌梗死面积占危险心肌的百分比(IS/MaR)显著降低,  $RR = 31\%$  ( $40.5$  vs.  $59.0$ ,  $P = 0.01$ )。来自英国的 Islam 等<sup>[13]</sup>的团体提出在急性前壁 ST 段抬高性心肌梗死症状发作的 4 h 内给予亚低温治疗, 可使心肌梗死面积减少 30%, 同时心衰发生率下降; 在不影响 Door-to-balloon 时间的前提下, 18 min 内实现亚低温, 可在早期减轻 PCI 再灌注损伤, 改善心肌预后。④对抗心律失常。亚低温治疗还可以维持心肌纤维闰盘(intercalated disk, ID)连接蛋白 Cx43 表达和心肌  $\text{Na}^+$  离子通道功能, 保护缺血心肌的传导。低温治疗在保护细胞缝隙连接(gap junction, GJ)偶联和  $\text{Na}^+$  离子通道方面有望成为复苏后抗心律失常的新策略<sup>[14]</sup>。

另有一些研究持反对意见, 他们认为亚低温治疗可能对心功能产生负性作用。Espinoza 等<sup>[15]</sup>试验结果表明, 低温期间心脏左室收缩末期壁应力、左室壁增厚速率和压力-壁厚环面积等反应左室收缩功能的指标下降。左室早期室壁减薄速率和早期壁变薄分数降低, 提示室壁松弛时间延长, 硬度增加, 恢复力降低。

关于实施亚低温治疗的途径, 目前主要有体表降温和血管内降温两种方式, 本文两例患者分别采用了体表降温和血管内降温两种方式, 血管内降温速度快、控制温度准确, 且因为减少体表刺激, 肌颤发生率降低, 但是血管内降温具有血源性感染、深静脉血栓形成等风险。Guy 等<sup>[16]</sup>认为使用体表降温血管内降温在诱导亚低温时同样有效, 二者在不良事件、死亡率或神经恢复等方面没有差异。

亚低温在实施过程中需要注意一些低温相关的并发症, 常见如寒战、血糖异常、电解质紊乱、心律失常、凝血功能异常及继发感染等。在本文中第一例患者在低温诱导及维持期间均曾出现反复寒战, 对目标体温达标和维持造成阻扰, 我们通过血管内降温技术及体温反馈系统监控体温变化的同时, 给予患者充分镇静、镇痛和肌松治疗, 保障低温顺利进行。第二例患者在低温期间曾出现窦性心动过缓, 心率波动为 40~60 次/min, 但患者血流动力学稳定, 因此心动过缓并未给予常规处理。Gibson 等<sup>[17]</sup>认为, 在亚低温过程中出现的心动过缓和低血压等副作用实际上有益于患者, 它可以产生类似于  $\beta$  受体阻滞剂的作用。本文 2 例患者在诊治过程并没有出现严重的低钾血症或明显的凝血功能异常。

### 3 小结及展望

TTM 技术正在日益成熟, 越来越多的动物试验和临床研究表明亚低温对于心肺复苏后心功能不全的改善具有一定影响, 但同时也存在较多争议, 不少文献表明其对于复苏后心功能存在负性作用。未来我们还需要更多试验数据和大规模随机对照试验研究的证据支持, 期待开拓亚低温治疗在改善心功能方面的更多研究。

### 参考文献

- [1] Chung SP, Song FQ, Yu T, et al. Effect of therapeutic hypothermia vs  $\delta$ -opioid receptor agonist on post resuscitation myocardial function in a rat model of CPR [J]. Resuscitation, 2011, 82(3): 350-354.
- [2] 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]. Therapeutic Hypothermia and Temperature Management, 2018.
- [3] Ristagno G, Tantillo S, Sun S, et al. Hypothermia improves ventricular myocyte contractility under conditions of normal perfusion and after an interval of ischemia. Resuscitation, 2010, 81(7): 898-903.
- [4] Schwarzl M, Steendijk P, Huber S, et al. The induction of mild hypothermia improves systolic function of the resuscitation porcine heart at no further sympathetic

- activation. *Acta Physiol*,2011,203(4):409-418.
- [5] Demirgan S, Erkalp K, Sevdi MS, et al. Cardiac condition during cooling and rewarming periods of therapeutic hypothermia after cardiopulmonary resuscitation[J]. *BMC Anesthesiology*,2014,14:78.
- [6] 李银平,泰俭,范振兴,等.自主循环恢复后轻度低温对心室纤颤兔心功能和心肌结构的影响[J].*中华危重病急救医学*,2011,23(12):743-748.
- [7] 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.
- [8] 李银平,范振兴,泰俭,等.不同时机轻度低温干预对心室纤颤兔复苏后心脏的影响[J].*中华危重病急救医学*,2015,27(3):185-189.
- [9] 朱芳芳,季宪飞,钟霞,等.亚低温对复苏后猪心肌 $\beta$ -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.
- [10] 陈玮.亚低温治疗对心搏骤停复苏后心肌酶cTnI、CK、CK-MB及心功能的影响[J].*中国实用医药*, 2013,8(1):7-9.
- [11] Hale SL, Kloner RA. Mild hypothermia as a cardioprotective approach for acute myocardial infarction: laboratory to clinical application[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*,2011,16:131-139.
- [12] Erlinge D, Götberg M, Noc M, et al. Therapeutic hypothermia for the treatment of acute myocardial infarction-combined analysis of the RAPID MI-ICE and the CHILL-MI trials[J]. *Ther Hypothermia Temp Manag*,2015,5(2):77-84.
- [13] Islam S, Hampton-till J, Mohdnazri S, et al. Setting up an efficient therapeutic hypothermia team in conscious ST elevation myocardial infarction patients: a UK heart attack center experience[J]. *Ther Hypothermia Temp Manag*,2015.
- [14] Nassal MMJ, Wan XP, Dale Z, et al. Mild hypothermia preserves myocardial conduction during ischemia by maintaining gap junction intracellular communication and  $\text{Na}^+$  channel function[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2017.
- [15] Espinoza A, Kerans V, Opdahi A, et al. Effects of therapeutic hypothermia on left ventricular function assessed by ultrasound imaging[J]. *J Am Soc Echocardiogr*,2013,26(11):1353-1363.
- [16] Guy WG, Richard MT, George V, et al. Intravascular versus surface cooling for targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest-an analysis of the TTM trial data[J]. *Critical Care*,2016,20:381.
- [17] Gibson A, Andrews PJ. Therapeutic hypothermia, still "too cool to be true?"[J]. *F1000Prime Rep*,2013,5:26.

(收稿日期:2018-11-16)