

## • 综述 •

## 心脏骤停后综合征相关急性胃肠损伤的研究进展\*

刘国祥<sup>1</sup> 朱长清<sup>1</sup> 王世伟<sup>1</sup> 贾天元<sup>1</sup> 罗成准<sup>1</sup> 王子达<sup>1</sup> 尚召明<sup>1</sup> 陆晓晔<sup>1</sup> 杨倩<sup>1</sup>

[关键词] 心脏骤停;心脏骤停后综合征;急性胃肠损伤;急性胃肠损伤分级;生物标记物

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.09.014

[中图分类号] R459.7 [文献标志码] A

**Research progress in post cardiac arrest syndrome associated with acute gastrointestinal injury**

**Summary** Post-cardiac arrest syndrome(PCAS), formerly known as "post-resuscitation syndrome", is consisted of acute ischemia-reperfusion injury and a series of complex pathobiological changes, which occur simultaneously in patients with restoration of spontaneous circulation by cardiopulmonary resuscitation(CPR). Studies have shown that gastrointestinal tract is one of the earliest and most serious damaged organs in the pathophysiological process of PCAS. It is another common organ injury second only to heart and brain injury after resuscitation. Moreover, it is also considered as the "power" source for the progression of PCAS to multiple organ dysfunction syndrome. Therefore, how to carry out early prevention, diagnosis and clinical intervention is vital for curbing the occurrence and development of acute gastrointestinal injury(AGI) after resuscitation. This article reviews the epidemiological status, pathophysiological mechanism, grading system, evaluation methods and treatment of AGI after CPR, so as to provide some reference for the early diagnosis and treatment of PCAS-related AGI.

**Key words** cardiac arrest; post-cardiac arrest syndrome; acute gastrointestinal injury; acute gastrointestinal injury grade; biomarker

我国心脏骤停(cardiac arrest, CA)现状严峻,每年约有54.4万人发生心源性猝死,由心脏骤停导致的猝死人数高居世界之首,严重危害国民健康<sup>[1]</sup>。近年来,尽管心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)领域相关理论和技术取得了巨大进步,有效改善了自主循环恢复率,但是并未改善患者长期生存率<sup>[2]</sup>;在美国,CA出院生存率仅有10.6%<sup>[3]</sup>,而我国院前心脏骤停的生存率甚至不到1%<sup>[4]</sup>。因此,如何有效提高CPR后的诊疗水平、

提高患者的存活率是当前急危重症领域亟待解决的难题。

长时间、全身性缺血后自主循环的恢复是CPR成功后造成的一种非自然病理生理状态,即CA期间机体经历一段时间的完全缺血后经有效复苏,自主循环恢复而引起全身性缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)进而导致全身多器官功能损伤。2008年由美国心脏协会牵头并组织相关领域专家共同研讨,正式提出一个新的术语:"心脏骤停后综合征(post-cardiac arrest syndrome, PCAS)",并系统性阐述了PCAS的流行病学

\*基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:81971803)

<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属仁济医院急诊科(上海,200001)

通信作者:朱长清, E-mail: zhucq1965@126.com

- [17] Elhassan M, Husnain S, Mian R. Spontaneous renal artery dissection associated with sexual intercourse: a case report [J]. *Int Med Case Rep J*, 2018, 11: 221-223.
- [18] Braun GS, Linsenmaier U, Witt M N, et al. The rare event of exercise-induced dissection of the renal artery; successful long-term treatment by localized lysis [J]. *NDT Plus*, 2008, 1(2): 92-93.
- [19] Guérin E, Vandueren E, Dubois E, et al. Spontaneous renal artery dissection in an otherwise healthy male [J]. *Acta Chir Belg*, 2006, 106(6): 703-706.
- [20] Miyamoto M, Okabe CM, Neumann PRP, et al. Spontaneous dissection of the renal artery: case report [J]. *J Vasc Bras*, 2018, 17(2): 156-159.

- [21] Vitiello GA, Blumberg SN, Sadek M. Endovascular Treatment of Spontaneous Renal Artery Dissection After Failure of Medical Management [J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2017, 51(7): 509-512.
- [22] Casciani E, Polettini E, Masselli G, et al. Spontaneous renal artery dissection diagnosed by unenhanced magnetic resonance angiography: case report [J]. *Urol Int*, 2012, 89(4): 486-488.
- [23] Pellerin O, Garçon P, Beyssen B, et al. Spontaneous renal artery dissection: long-term outcomes after endovascular stent placement [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2009, 20(8): 1024-1030.

学情况、病理生理特点、治疗和预后等内容<sup>[5]</sup>。随着对 PCAS 的深入研究,研究人员发现经 CPR 后患者常发生早期胃肠功能障碍以及诸如肠系膜缺血及肠梗阻等病变<sup>[6]</sup>,而胃肠道作为人体最大的“细菌储存库”和“内毒素库”,是受 PCAS 影响最早和最严重的器官之一,是重症患者向多器官功能衰竭综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)进展的“动力”来源<sup>[7]</sup>。此外,有研究表明,急性胃肠损伤(acute gastrointestinal injury, AGI)还可导致细菌和内毒素移位,诱发全身性炎症反应,进一步加重肠道损伤,形成恶性循环,甚至进展至 MODS,最终导致患者死亡<sup>[8]</sup>。

不仅如此,胃肠道功能还可反映危重症患者的病情严重程度,与患者预后密切相关<sup>[9]</sup>。因此,有效预防并及时发现 PCAS 相关 AGI,是减轻 PCAS 损伤、改善患者预后的重要内容。然而,目前针对 CPR 后的 AGI 并无准确、系统的诊断及评估体系,诸如 APACHE II 评分、序贯器官衰竭评分(SOFA)等应用广泛的器官功能障碍的评分系统也尚未包括对 AGI 的定义与诊断标准。因此本文将对 PCAS 相关 AGI 的流行病学现状、病理生理机制、分级标准、评估及治疗等方面的进展做一综述,为临床预防及诊治提供依据。

### 1 PCAS 相关 AGI 的流行病学现状

L'Her 等<sup>[6]</sup>回顾了重症监护室内 130 例存活时间超过 48 h 的心肺复苏后患者,有 78 例患者(60%)表现出肠道功能异常或病变的早期临床体征;此外,36 例患者(26%)接受了肠内镜检查,且均观察到不同程度的肠道损伤,并有 15 例患者出现消化道出血,5 例患者出现坏死性病变。2013 年 Cariou 等<sup>[10]</sup>收录 21 例 CPR 后患者进行研究,患者入院时尿液中肠道损伤标志物-肠脂肪酸结合蛋白浓度呈现显著升高,而另一生物标志物-瓜氨酸血浆水平在入院 2 d 后均降至最低。此外,在另一项收录 69 例 CPR 后患者的研究中<sup>[11]</sup>,研究人员发现有 82% 的患者在入院时检测出肠脂肪酸结合蛋白升高,且在复苏 24 h 后 82% 的患者血浆瓜氨酸浓度降低,另外还有 9 例患者(13%)出现消化道出血。综合上述研究可见,CPR 后患者 AGI 的发病率较高,是复苏后阶段常见的脏器损伤。

### 2 PCAS 相关 AGI 的病理生理机制

CA 与 CPR 构成机体全身性缺血再灌注的过程,而 CA 以及复苏期间全身与局部因素所致的胃肠 I/R 损伤是造成急性胃肠损伤的主要原因。胃肠组织发生 I/R 后,启动细胞凋亡、钙超载、炎症反应以及氧自由基损伤等多种途径<sup>[12-13]</sup>。其中,细胞凋亡是导致 I/R 损伤的众多因素中的共同作用环节,是导致胃肠组织 I/R 损伤的主要途径,肠上皮细胞的异常凋亡最终可引起肠黏膜损伤。而钙超

载则是由于诸如 I/R 等病理状态下,细胞膜结构破坏、膜通透性增加以及肠黏膜受损等引起  $\text{Ca}^{2+}$  内流增加、钙泵功能障碍从而使细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度显著上升,进而加重细胞结构受破坏;同时钙超载与氧自由基的生成又互为因果形成恶性循环共同促进细胞凋亡,进而破坏肠上皮细胞完整性<sup>[13-14]</sup>。另外,根据现有研究结果显示<sup>[15-17]</sup>,危重患者肠屏障功能失调除与肠上皮细胞完整性破坏有关外,还与以下三种机制密切相关:即细胞旁通透性增加、肠道黏液层破裂以及肠道黏膜免疫系统的破坏;其中,肠上皮细胞完整性破坏是肠屏障功能失调的主要原因,其与肠道损伤生物标记物的异常直接相关;而肠道黏液层的破裂可引起其疏水性降低进而导致肠道通透性增加;同时肠 I/R 损伤也可通过促进氧自由基的形成、巨噬细胞释放炎性介质以及白细胞黏附和活化等途径使肠黏膜通透性增加<sup>[18]</sup>。更严重的是,肠上皮细胞完整性破坏和肠黏膜通透性增加等因素可导致细菌和内毒素等代谢产物迅速移位至浆膜以及循环系统中,并可由此引发内毒素血症乃至全身炎症反应综合征。

### 3 AGI 的定义及分级(AGI 分级)

目前,心肺复苏后 AGI 的定义及分级主要参考 2012 年欧洲重症监护医学会腹部问题工作组对 AGI 做出的明确标准<sup>[19]</sup>;工作组把 AGI 定义为:危重症患者因诸如脓毒性休克、严重创伤以及心脏骤停等急性疾病而引发的急性胃肠功能障碍。

#### 3.1 AGI 分级

根据严重程度,AGI 可分为以下四级。

**3.1.1 AGI I 级** 分级标准:存在出现胃肠功能障碍的危险因素或胃肠功能部分受损,表现为与已知病因相关的胃肠道症状,具有自限性。

参考依据:腹部手术、创伤或侵入性检查后出现恶心呕吐、术后使用阿片类镇痛药物、深度镇静期间、重症监护室(intensive care unit, ICU)患者休克早期、轻度腹泻、肠鸣音消失、腹胀。

**3.1.2 AGI II 级** 分级标准:胃肠道功能障碍,表现为胃肠道无法充分进行消化和吸收,难以满足人体对营养和体液的需求,需要临床干预,但不会导致患者一般情况恶化。

参考依据:出现需要临床干预的胃肠道症状、胃瘫合并大量胃残留物、下消化道瘫痪、严重腹泻、腹腔内高压 I 级(腹内压 12~15 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa)、胃内容物或粪便中可见血液。

**3.1.3 AGI III 级** 分级标准:胃肠道衰竭,表现为胃肠道症状持续存在甚至进展,在进行积极针对性治疗的前提下,一般情况仍无明显改善,并导致 MODS 持续存在。

参考依据:临床干预下胃肠道症状持续存在、持续性胃肠麻痹、腹胀症状持续性加重、影像学检

查发现肠扩张、腹内压持续升高、机械性肠梗阻、腹腔脓毒症、胰腺炎等。

**3.1.4 AGI IV 级 分级标准:**伴随严重影响远端器官功能的胃肠功能衰竭,随着 MODS 和休克症状的加重,AGI 已进展至直接威胁生命的疾病。

**参考依据:**肠缺血坏死、消化道出血并导致失血性休克、急性结肠假性梗阻综合征、需减压的腹腔间隔室综合征。

研究报道显示,AGI 分级系统可用于识别和评估重症患者胃肠功能障碍,同时还可初步预测患者预后<sup>[20]</sup>。此外,研究人员通过 APACHE 评分对 AGI 分级标准进行区分,验证了其不同等级的合理性,同样证实了 AGI 分级能够反映重症患者疾病的严重程度。但是,在预测患者短期病死率时,将 AGI 分为两级即急性胃肠功能障碍和急性胃肠功能衰竭似乎更加有效,并且与患者预后更为相关<sup>[21]</sup>。尽管 AGI 分级对急性胃肠损伤的定义及临床表现进行了阐述,相关研究也已证实其可用于识别危重患者早期胃肠功能障碍的严重程度,但是目前 AGI 分级在临床工作中尚未被广泛使用,其准确性、实效性仍有待更大规模的临床试验进行评估。

#### 4 PCAS 相关 AGI 的评估

##### 4.1 腹内压(Intra-abdominal pressure,IAP)

腹内高压在重症患者中并不少见,其在 ICU 中发生率高达 30%~40%<sup>[22]</sup>,然而目前尚未见到针对 PCAS 相关腹内高压的流行病学调查。目前,主要通过测量膀胱内压客观反映 IAP,其简单、无创及低廉的特点有效促进了该技术的推广,被大多数学者推荐为标准的腹内压测量方法<sup>[23]</sup>。尽管 IAP 不是胃肠功能的直接反映,但是 IAP 增加可能会导致胃肠道等腹内器官血流灌注减少,进而造成器官功能受损<sup>[24]</sup>;当腹内高压影响肠道功能时多表现为腹胀、呕吐、胃潴留、肠鸣音减弱或消失等<sup>[25]</sup>。尽管现有研究证实 IAP 升高与胃肠道症状密切相关,但是很少有人尝试将 IAP 值纳入胃肠功能障碍/衰竭的评分系统。此外,由于 AGI 在 PCAS 患者中普遍存在,而 IAP 升高将进一步加重胃肠道症状乃至威胁生命。因此,密切监测 IAP 对于评估 PCAS 相关 AGI 的严重程度以及指导治疗方面具有重要临床意义。

##### 4.2 微循环检测(可视化舌下微循环检测)

在人体上,检测微循环最简便的位置是舌下区域;舌下微循环被认为是内脏血流的替代指标,在一定程度上有效反映了内脏组织器官的血流灌注。组织切片和血管灌注技术是最早的微循环检测技术,但其有创性及时效性大大限制了在临床上的应用。侧流暗场成像技术(sidestreamdark field,SDF)是目前一种已广泛用于急危重症微循环研究领域的微循环检测技术,其独立光源可照入更深的

内部组织,检测更深组织部位微循环<sup>[26]</sup>。Rovas 等<sup>[27]</sup>使用 SDF 技术对 ICU 患者的舌下微循环进行监测,并证实 SDF 测量结果具有良好可重复性;Qian 等<sup>[28]</sup>通过 SDF 技术在心肺复苏后大鼠模型中发现肠系膜微循环和舌下微循环的改变有明显相关性。因 SDF 技术无创、可视化、连续、定量监测等优点,目前该技术已成为监测微循环的主流手段。但是,其监测结果易受人为因素影响,且结果分析过程繁琐,仍需进一步开发自动分析技术,提高工作效率。

##### 4.3 生物标志物

**4.3.1 肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid-binding protein,I-FABP)** 脂肪酸结合蛋白是一类分子量为 14~15 KD 的高度保守的蛋白质家族<sup>[29]</sup>,其中肠脂肪酸结合蛋白是一种主要存在于小肠上皮细胞中的小型(15 kDa)胞质蛋白,在健康人群中血浆浓度非常低<sup>[30]</sup>。因此,I-FABP 具有良好的器官特异性,其作为缺血性肠上皮损伤的生物标志物长期以来备受关注。研究人员<sup>[10]</sup>发现 CPR 后患者入院时尿 I-FABP 浓度比对照组高 100 倍,但仅入院 3 d 后即趋于正常;此外,该研究结果还发现 I-FABP 的改变与内毒素水平呈现正相关。而 Piton 等<sup>[11]</sup>发现 82% 的经 CPR 患者观察到 I-FABP 升高,但 24 h 后仅剩下 40% 的患者出现升高;故作者认为入院时 I-FABP 迅速而强烈地升高可能反映了继发于心脏骤停的小肠缺血,而 24 h 后观察到的 I-FABP 正常化可能反映了大循环和肠系膜灌注的纠正。此外,最近一项研究<sup>[31]</sup>提示血中 I-FABP 水平的变化与组织学改变之间存在联系,研究人员在急性肠系膜缺血的人类模型中证明了 I-FABP 的峰值水平与肠绒毛的缩短程度有关;同时,该研究证实 I-FABP 是极其敏感的生物标记物,其可检测到早期阶段的小肠缺血,即便仅仅是轻微的组织学损伤。然而,Okada 等<sup>[32]</sup>的初步研究结果表明,与具有正常肾功能的对照组相比,患有终末期肾病患者的 I-FABP 水平提高了两倍;故 CA 所致的肾脏损伤同样也有可能影响血浆 I-FABP 水平。因此,在 I-FABP 广泛临床应用前,还有待大规模前瞻性研究提供更加详细的数据和队列以验证 I-FABP 的特异度以及敏感度。

**4.3.2 瓜氨酸(citrulline,CIT)** 瓜氨酸是一种由成熟肠细胞线粒体中的谷氨酰胺所转化而来的  $\alpha$ -氨基酸,其作为谷氨酰胺和精氨酸的中间产物,与尿素循环密切相关<sup>[33]</sup>。瓜氨酸几乎完全在小肠中产生,随后进入门脉系统但并不被肝脏所代谢,除非肝功能受到严重干扰,否则瓜氨酸几乎均进入体循环中,只有在肾脏中被近曲小管上皮细胞摄取作为从头合成精氨酸的前体才可被清除;可以预期地是,肾衰竭可导致血浆瓜氨酸水平升高<sup>[34]</sup>。

总而言之,在代谢过程中有以下四个方面会影响瓜氨酸血浆浓度<sup>[33]</sup>:①谷氨酰胺作为合成瓜氨酸前体的生物利用度;②肠上皮细胞的功能;③肝功能;④肾功能。因此,在肝、肾功能正常的患者中,血浆瓜氨酸水平可以被认为是肠道细胞功能的生物标志物。

临床研究结果显示 PCAS 患者在入院时瓜氨酸血浆水平仍处于正常范围内<sup>[10]</sup>,入院 2 d 后降至最低;此外在其他危重症患者上,瓜氨酸均在 ICU 住院几天后才降至最低,这表明瓜氨酸水平与肠上皮细胞功能改变一致<sup>[35]</sup>。尽管血浆瓜氨酸在急性条件下用于评估肠上皮细胞功能的作用还不明确,但是 Grimaldi 等<sup>[10]</sup>与 Piton 等<sup>[11]</sup>的研究结果均表明:经 CPR 后患者血浆瓜氨酸水平降低,且神经预后不良患者的血浆瓜氨酸水平更低。此外,Piton 等<sup>[11]</sup>基于现有研究结果还认为 CA 后血浆瓜氨酸降低的主要决定因素是肠细胞损伤,与肝肾功能的异常关系不大。

**4.3.3 D-乳酸(D-lactate)** D-乳酸在人体内有两种形式,即 L 型和 D 型;其中 L-乳酸含量占 90% 以上,是评估全身组织灌注的主要临床指标。D-乳酸是胃肠道细菌的特有发酵产物,其他组织器官无法产生;同时,人体所拥有的肠道防御体系可有效防止肠道中的细菌及代谢产物进入血液循环中,因此生理情况下 D-乳酸难以进入血液循环中;此外,人体内还缺乏 D-乳酸脱氢酶,且肾脏对 D-乳酸的清除率也较低,导致 D-乳酸在体内分解缓慢<sup>[36]</sup>。因此,根据现有研究结果,血浆 D-乳酸水平可有效反映肠道黏膜屏障的异常<sup>[37]</sup>。

PCAS 患者体内为保证重要组织器官血流供应,交感肾上腺髓质系统兴奋性增高,引起肠黏膜毛细血管收缩,肠道血流灌注减少进而导致肠屏障受损,大量细菌及其产物入血,血浆 D-乳酸水平可显著升高。因此,血中 D-乳酸可有效反映 PCAS 患者肠道黏膜屏障功能的异常。尽管有学者在深低温循环骤停所致肠屏障损伤动物模型上发现血液循环中 D-乳酸水平显著升高<sup>[38]</sup>,但是目前尚未见到针对心脏骤停患者血浆 D-乳酸变化情况的相关报道。因此,D-乳酸在评估 PCAS 相关 AGI 中的作用仍有待临床研究加以验证。

**4.3.4 二胺氧化酶(diamine Oxidase, DAO)** 二胺氧化酶是肠纤毛上皮细胞中催化二胺的细胞内酶,其可通过调节细胞内液、影响信号转导、促进细胞修复等途径对肠黏膜起保护作用<sup>[39]</sup>。DAO 具有高度组织特异性,人体内 95% 的 DAO 分布在小肠绒毛上层,而血清中 DAO 含量极低,且大部分来源于肠黏膜。当肠屏障功能受损或肠黏膜细胞损伤时,血中 DAO 含量升高;因此,DAO 可作为肠道损伤的标志物,间接反映肠黏膜的完整性和损

伤程度<sup>[40]</sup>。有研究发现 DAO 可作为一个反映肠黏膜损伤的敏感指标,还可反映主动脉夹层患者肠道黏膜屏障功能损伤程度并初步评估患者预后<sup>[41]</sup>;还有学者发现肠缺血的持续时间与损伤程度和 DAO 水平呈正相关<sup>[42]</sup>。李春盛等<sup>[43]</sup>同样在猪心脏骤停模型中发现,在自主循环恢复后血清中 DAO 水平显著升高,而这一结果与肠组织病理改变相一致。

总而言之,根据现有研究结果,I-FABP 被公认为反映肠道细胞缺血性损伤中最具临床前景的生物标志物,瓜氨酸被认为是反映肠细胞功能的有效标志物;而 D-乳酸和 DAO 尽管在评估 PCAS 相关 AGI 中的作用仍尚未见到临床报道,但是在 ICU 住院患者 AGI 的相关临床研究中,有效评估了患者 AGI 的严重程度及患者预后<sup>[44-45]</sup>。可以展望的是,未来将会有更多的临床研究证实 D-乳酸和 DAO 在评估 PCAS 相关 AGI 中的高度敏感度和特异度。此外,胰高血糖素样肽-1 和肝素结合蛋白同样也在人类 AGI 相关实验模型中展现了作为肠道损伤标记物的潜在临床应用价值<sup>[46-47]</sup>;尤其是胰高血糖素样肽-1,其血中浓度出现变化时间更早、更迅速,可能是一个潜在的早期肠缺血生物标志物。

## 5 心脏骤停后综合征 AGI 的防治

CPR 后 AGI 的防治目标是尽可能预防其发生,同时治疗现有功能损害,防止进一步加重。目前,主要防治措施包含以下三种策略:①改善组织灌注,满足组织代谢正常需求;②选择性肠道去污染以防止细菌过度生长;③通过肠内营养维持肠道结构和功能的完整性。

### 5.1 增加肠道血流灌注

肠道黏膜代谢需求高,尤其是小肠绒毛微血管结构极易受到灌注不足的影响;而 PCAS 患者常伴随着低血容量性休克,这将导致胃肠道血流量显著减少,而纠正低血容量后内脏血管收缩时间可明显延长。因此,预防和积极治疗低血容量是维持肠道灌注的基石。Lu 等<sup>[43]</sup>发现猪 CPR 后应用去甲肾上腺素升高血压,能够提高氧输送量、降低氧摄取率、改善组织灌注,显著减轻胃肠黏膜组织结构及微绒毛线粒体损伤,对 CPR 后胃肠道具有保护作用。然而,应用血管活性药物也会导致组织器官血流重新分布,引发局部组织灌注不足;即使血管活性药纠正了大循环紊乱,其肠道微循环也未必出现改善甚至出现损伤加重;也有研究表明在心肺复苏模型中证实微循环与全身血流动力学可能并无相关性。因此,针对血管活性物质对肠道血流灌注的多层次影响,还需开展更多动物实验并结合临床研究加以验证;同时,鉴于肠道血流灌注的异质性及其对临床干预的反应,应尽可能实现个体化治疗。

此外,现有大量研究证实了血管平滑肌细胞和内皮细胞上存在着大量 ATP 敏感的钾通道(KATP),其在血管调节方面起着主要的作用<sup>[48]</sup>。许多药物如尼可地尔、克罗卡林、米诺地尔、左西孟旦等都可以不同途径激活 KATP,改善血流动力学,参与微循环的调节<sup>[49-50]</sup>。近年来,本课题组发现左西孟旦可通过激活 KATP 改善心肺复苏后大鼠肠道微循环<sup>[50]</sup>,但是目前已有成果仅局限在动物实验中,相关临床试验仍在进行。

## 5.2 选择性肠道去污染(selective digestive decontamination, SDD)

SDD 是针对 ICU 患者的一种预防感染的措施,已于 30 年前提出,目前仅在荷兰作为一项标准护理,而在其他国家的 ICU 内仅偶尔使用。肠道菌群移位是危重症患者肠道功能障碍的常见特征,故早期对患者肠道菌群进行干预可能是一种有效治疗手段。2014 年有学者在了一项随机对照试验中发现,与标准治疗组相比,采用了 SDD 和选择性口咽部脱污染(selective oropharyngeal decontamination, SOD)方案的患者均具有更好的预后,患者第 28 天的绝对和相对病死率分别降低 3.0% 和 11.6%;且采用 SDD 方案的患者预后好于 SOD 患者。然而,在另一项随机对照研究<sup>[51]</sup>,学者发现与标准护理相比,在具有中度至高度抗生素耐药性(5% 以上的血行感染是由于产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶的肠杆菌科细菌引起)的 ICU 内接受机械通气的患者中,使用 1% 洗必泰漱口液、SOD 或 SDD 与减少多重耐药性革兰氏阴性菌导致的获得性血行感染无关。故目前在具有中度至高度抗生素耐药性的 ICU 中,SDD 改善患者预后的有效性尚未得到有效验证。尽管部分临床试验发现 SDD 在一定程度上可以产生有益效果,但是其对院内感染以及病死率的影响还存在很大争议,这可能与不同的选择性肠道去污染方案以及患者个体差异有关。因此,正确选择目标患者、合理制定并严格遵守方案、监测去污染的效率,可能有助于扩大 SDD 对院内感染以及病死率的有益效应。然而,SDD 方案在 PCAS 患者上的应用目前还尚未见文献报道,其具体治疗效果还有待论证。

## 5.3 营养支持

营养支持包括肠外营养和肠内营养(enteral nutrition, EN)两种形式,是大多数危重症患者护理的必要组成部分。研究证实,危重症患者早期 EN 可以有效预防营养不良和维持肠屏障功能,降低感染发生率和缩短住院时间;若无明确的理由不经胃肠道消化,则 EN 优先于肠胃外营养<sup>[52]</sup>。然而,针对诸如 PCAS 等血流动力学不稳定的患者,早期 EN 的有效性和安全性尚不明确<sup>[53]</sup>。2015 年发布的最新修订的国际复苏联络委员会指南强调,复苏

成功后进行目标温度管理(targeted temperature management, TTM)是强制性的,而该指南并未提出有关 TTM 期间营养支持的建议,但是体温过低时同样可能会引起组织灌注不足和肠道功能障碍进而影响肠道消化和吸收功能,因此是否在 TTM 期间进行营养支持并不明确。尽管欧洲肠外和肠内营养学会指出休克患者由于内脏灌注受损可能会因早期肠内营养而进一步加重肠道损伤和内毒素血症,其发生肠内营养不耐受的可能性非常高<sup>[54]</sup>;但是 2017 年欧洲重症监护协会发布的指南建议进行 TTM 的患者早期从低剂量的肠内营养开始<sup>[55]</sup>,复温后逐渐增加剂量。此外, Martin 等<sup>[56]</sup>还发现 CPR 后,在入院 48 h 内开始的营养支持与 CA 患者神经功能改善有关。因此,早期 EN 可能对改善 CA 患者预后有益,尤其是在接受 TTM 的营养不良患者中<sup>[57]</sup>。故有必要开展大型随机对照试验,以获取更详细的数据为心脏骤停后接受 TTM 的患者提供最佳营养支持方案。

## 6 总结

PCAS 患者后期可发展至多器官功能衰竭,是重症监护室内 CA 患者的主要死因之一。胃肠道作为人体内最大的“细菌库”和“内毒素库”,是受 PCAS 病理生理过程中最早和最严重的受累器官之一。CA 与 CPR 所导致的肠道缺血再灌注损伤可导致胃肠道黏膜屏障受损,胃肠道黏膜的通透性增加,肠道细菌移位和内毒素血症,并由此引发全身性炎症反应综合征。总而言之,AGI 与 PCAS 的发生发展密切相关。然而,目前临床上仍缺乏评估 PCAS 相关 AGI 的客观临床指标或评分系统,导致相关的患者未能得到及时的干预,当患者出现腹胀、肠鸣音减弱等临床症状时再进行干预已为时已晚。尽管目前国内外研究人员对急性胃肠损伤的分级系统以及其生物学标志物开展了一系列研究并取得了一定成果,但是 AGI 在 PCAS 发生、发展中的重要作用仍尚未引起医务人员的重视,相关敏感指标也仅限于临床试验中使用,仍然有待进一步研究和推广。因此,寻找特异性的临床指标、早期诊断 PCAS 相关 AGI、探寻有效治疗手段、及早进行干预仍是日后心脏骤停后综合征的研究重点之一。

## 参考文献

- [1] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10204): 1145-1158.
- [2] 冯梦云, 尚桂莲. 心脏骤停后低温治疗时间窗的研究进展 [J]. *临床急诊杂志*, 2021, 22(3): 216-221.
- [3] Narayan SM, Wang PJ, Daubert JP. New Concepts in Sudden Cardiac Arrest to Address an Intractable Epi-

- demic; JACC State-of-the-Art Review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(1):70-88.
- [4] 杨可慧, 桑文涛, 潘畅, 等. 心脏骤停与复苏调查的现状 & 展望[J]. *中国实用内科杂志*, 2019, 39(10): 842-846.
- [5] Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council[J]. *Circulation*, 2008, 118(23):2452-2483.
- [6] L'Her E, Cassaz C, Le Gal G, et al. Gut dysfunction and endoscopic lesions after out-of-hospital cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2005, 66(3):331-334.
- [7] Aperstein Y, Cohen L, Bendavid I, et al. Improved ICU mortality prediction based on SOFA scores and gastrointestinal parameters[J]. *PLoS One*, 2019, 14(9):e0222599.
- [8] Klingensmith NJ, Coopersmith CM. The Gut as the Motor of Multiple Organ Dysfunction in Critical Illness [J]. *Crit Care Clin*, 2016, 32(2): 203-212.
- [9] Hu B, Sun R, Wu A, et al. Severity of acute gastrointestinal injury grade is a predictor of all-cause mortality in critically ill patients: a multicenter, prospective, observational study[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1):188.
- [10] Grimaldi D, Guivarch E, Neveux N, et al. Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients[J]. *Resuscitation*, 2013, 84(1):60-65.
- [11] Piton G, Belin N, Barrot L, et al. Enterocyte Damage: A Piece in the Puzzle of Post-Cardiac Arrest Syndrome[J]. *Shock*, 2015, 44(5):438-444.
- [12] Brasileiro JL, Ramalho RT, Aydos RD, et al. Pentoxifylline and prostaglandin E1 action on ischemia and reperfusion of small intestine tissue in rats. An immunohistochemical study [J]. *Acta Cir Bras*, 2015, 30(2):115-119.
- [13] Orrenius S, Gogvadze V, Zhivotovsky B. Calcium and mitochondria in the regulation of cell death[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460(1):72-81.
- [14] 陈诗哲, 王涌钢, 林春水. 肠缺血再灌注损伤研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2017, 33(13):1990-1992.
- [15] 许媛. 急性胃肠黏膜损伤: 病理生理与治疗[J]. *中华重症医学电子杂志(网络版)*, 2016, 2(1):16-20.
- [16] Pierre JF, Busch RA, Kudsk KA. The gastrointestinal immune system: Implications for the surgical patient [J]. *Curr Probl Surg*, 2016, 53(1):11-47.
- [17] Konjar S, Ferreira C, Blankenhau B, et al. Intestinal Barrier Interactions with Specialized CD8 T Cells[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:1281.
- [18] Bashashati M, Rezaei N, Shafieyoun A, et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26(7):1036-1048.
- [19] Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(3):384-394.
- [20] Ding L, Chen H Y, Wang JY, et al. Severity of acute gastrointestinal injury grade is a good predictor of mortality in critically ill patients with acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(5): 514-523.
- [21] Li H, Zhang D, Wang Y, et al. Association between acute gastrointestinal injury grading system and disease severity and prognosis in critically ill patients: A multicenter, prospective, observational study in China [J]. *J Crit Care*, 2016, 36:24-28.
- [22] Bitkin A, Aydin M, Irkilata L, et al. Effect of Intra-abdominal Pressure Rise on Hematological Parameters in Laparoscopic Urologic Surgery [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2018, 28(9):699-702.
- [23] De Laet IE, Malbrain M, De Waele JJ. A Clinician's Guide to Management of Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome in Critically Ill Patients[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1):97.
- [24] Pereira BM. Abdominal compartment syndrome and intra-abdominal hypertension [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2019, 25(6):688-696.
- [25] Reintam Blaser A, Malbrain M, Regli A. Abdominal pressure and gastrointestinal function: an inseparable couple? [J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2017, 49(2):146-158.
- [26] 王伟伟, 郭建, 朱长清. 微循环检测技术及其在急诊危重医学中的应用进展[J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(2):168-172.
- [27] Rovas A, Lukasz AH, Vink H, et al. Bedside analysis of the sublingual microvascular glycocalyx in the emergency room and intensive care unit-the GlycoNurse study [J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2018, 26(1):16.
- [28] Qian J, Yang Z, Cahoon J, et al. Post-resuscitation intestinal microcirculation: its relationship with sublingual microcirculation and the severity of post-resuscitation syndrome[J]. *Resuscitation*, 2014, 85(6):833-839.
- [29] 周梦迪, 陈昱, 李勇, 等. 血清 FABP3 水平与冠状动脉病变及阿司匹林抵抗的关系 [J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(4): 348-352.
- [30] Salim SY, Young PY, Churchill TA, et al. Urine intes-

- tinal fatty acid-binding protein predicts acute mesenteric ischemia in patients[J]. *J Surg Res*, 2017, 209: 258-265.
- [31] Schellekens DH, Grootjans J, Dello SA, et al. Plasma intestinal fatty acid-binding protein levels correlate with morphologic epithelial intestinal damage in a human translational ischemia-reperfusion model[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(3): 253-260.
- [32] Okada K, Sekino M, Funaoka H, et al. Intestinal fatty acid-binding protein levels in patients with chronic renal failure[J]. *J Surg Res*, 2018, 230: 94-100.
- [33] Blaser A, Padar M, Tang J, et al. Citrulline and intestinal fatty acid-binding protein as biomarkers for gastrointestinal dysfunction in the critically ill[J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2019, 51(3): 230-239.
- [34] Pironi L, Guidetti M, Lauro A, et al. Plasma citrulline after small bowel transplantation: effect of time from transplantation, acute cellular rejection, and renal failure[J]. *Clin Transplant*, 2015, 29(11): 1039-1046.
- [35] Fragkos KC, Forbes A. Citrulline as a marker of intestinal function and absorption in clinical settings: A systematic review and meta-analysis[J]. *United European Gastroenterol J*, 2018, 6(2): 181-191.
- [36] Levitt MD, Levitt DG. Quantitative Evaluation of D-Lactate Pathophysiology: New Insights into the Mechanisms Involved and the Many Areas in Need of Further Investigation [J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2020, 13( ): 321-337.
- [37] Teng J, Xiang L, Long H, et al. The Serum Citrulline and D-Lactate are Associated with Gastrointestinal Dysfunction and Failure in Critically Ill Patients [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14( ): 4125-4134.
- [38] Li Y, Liu M, Gao S, et al. Cold-inducible RNA-binding protein maintains intestinal barrier during deep hypothermic circulatory arrest [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019, 29(4): 583-591.
- [39] Linsalata M, Riezzo G, Clemente C, et al. Noninvasive Biomarkers of Gut Barrier Function in Patients Suffering from Diarrhea Predominant-IBS: An Update [J]. *Dis Markers*, 2020, 2020( ): 2886268.
- [40] 肖武强, 徐敏丹, 吴先正. 脓毒症患者血清肠型脂肪酸结合蛋白、二胺氧化酶水平检测对早期肠组织损伤及预后的评估价值 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(1): 103, 140.
- [41] Gu J, Hu J, Qian H, et al. Intestinal Barrier Dysfunction: A Novel Therapeutic Target for Inflammatory Response in Acute Stanford Type A Aortic Dissection [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2016, 21(1): 64-69.
- [42] Zhao L, Luo L, Jia W, et al. Serum diamine oxidase as a hemorrhagic shock biomarker in a rabbit model[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e102285.
- [43] Lu Y, Li CS, Wang S. Effect of hypertransfusion on the gastrointestinal tract after cardiac arrest in a porcine model[J]. *World J Emerg Med*, 2012, 3(1): 49-54.
- [44] Li H, Chen Y, Huo F, et al. Association between acute gastrointestinal injury and biomarkers of intestinal barrier function in critically ill patients [J]. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17(1): 45.
- [45] 雍陟, 章美元, 范志文, 等. 危重症患者急性胃肠损伤血清学评估的研究进展 [J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(1): 19-21+37.
- [46] Lebrun LJ, Grober J. Could glucagon-like peptide-1 be a potential biomarker of early-stage intestinal ischemia? [J]. *Biochimie*, 2019, 159: 107-111.
- [47] Sun JK, Shen X, Sun XP, et al. Heparin-binding protein as a biomarker of gastrointestinal dysfunction in critically ill patients: a retrospective cross-sectional study in China[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(7): e036396.
- [48] Tinker A, Aziz Q, Li Y, et al. ATP-Sensitive Potassium Channels and Their Physiological and Pathophysiological Roles[J]. *Compr Physiol*, 2018, 8(4): 1463-1511.
- [49] 李强, 李艳兵, 陈明, 等. 尼可地尔联合阿托伐他汀治疗冠状动脉慢血流现象的疗效及其对近期预后的影响 [J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(8): 697-701.
- [50] 王世伟, 郭建, 杨正飞, 等. 左西孟旦对心肺复苏后大鼠肠道微循环的影响 [J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(8): 612-618.
- [51] Wittekamp BH, Plantinga NL, Cooper BS, et al. Decontamination Strategies and Bloodstream Infections With Antibiotic-Resistant Microorganisms in Ventilated Patients: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2018, 320(20): 2087-2098.
- [52] Patel J J, Rice T, Heyland DK. Safety and Outcomes of Early Enteral Nutrition in Circulatory Shock [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2020, 44(5): 779-784.
- [53] 李云墨, 吴辉, 刘滴. 急性心肌梗死合并心源性休克诊治进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(8): 692-695.
- [54] Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(1): 48-79.
- [55] Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3): 380-398.
- [56] Martin M, Reignier J, Le Thuaut A, et al. Nutrition During Targeted Temperature Management After Cardiac Arrest: Observational Study of Neurological Outcomes and Nutrition Tolerance [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2020, 44(1): 138-145.
- [57] Joo WJ, Ide K, Kawasaki Y, et al. Effectiveness and safety of early enteral nutrition for patients who received targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2019, 135: 191-196.