

• 论著—实验研究 •

氢溴酸山莨菪碱可改善复苏后机体微循环

董桂娟¹ 杨军¹ 赵鑫¹ 郭树彬¹

[摘要] 目的:探讨复苏后机体微循环改变特点及氢溴酸山莨菪碱对机体的保护作用机制。方法:将 24 只北京白猪随机分为 3 组,即氢溴酸山莨菪碱组(AH 组,8 只),生理盐水组(Saline 组,8 只)及假手术组(Sham 组,8 只)。对 AH 组及 Saline 组动物应用电刺激诱导室颤,在室颤 8 min 后给予心肺复苏至恢复自主循环(recover the spontaneous circulation,ROSC)。Saline 组复苏后仅给予盐水静点,AH 组给予盐水+氢溴酸山莨菪碱静点。留取 6 个时间点(基础状态,ROSC 即刻,ROSC 1 h,ROSC 2 h,ROSC 4 h 及 ROSC 6 h)的动静脉血液,分别检测血气分析及细胞因子 IL-4 及 IFN- γ ,并检测各时间点的微循环指标 PVD 及 MFI,同时测量连续心输出量(cardiac output,CO),全心射血分数(global ejection fraction,GEF)。分析 3 组之间上述指标的差异。结果:复苏后,PVD 与 MFI 在肠道及舌下部位均明显下降(与基线和假手术组相比, $P < 0.05$)。自复苏后 2 h 开始,AH 组与 Saline 组肠道 PVD(12.09 ± 0.75 vs. 11.23 ± 0.53 , 14.53 ± 0.69 vs. 13.43 ± 0.44 , 16.28 ± 0.44 vs. 15.53 ± 0.50),肠道 MFI(2.45 ± 0.12 vs. 2.31 ± 0.16 , 2.70 ± 0.10 vs. 2.53 ± 0.13 , 2.91 ± 0.64 vs. 2.67 ± 0.14),舌下 PVD(7.92 ± 0.61 vs. 7.09 ± 0.84 , 9.52 ± 0.92 vs. 8.29 ± 1.25 , 11.10 ± 0.97 vs. 9.95 ± 1.14),舌下 MFI(2.28 ± 0.06 vs. 2.15 ± 0.13 , 2.60 ± 0.09 vs. 2.30 ± 0.35 , 2.85 ± 0.03 vs. 2.55 ± 0.415)进行比较,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。肠道微循环血流量的变化与舌下微循环血流量的变化密切相关(PVD: $r = 0.864$, $P < 0.01$;MFI: $r = 0.915$, $P < 0.01$)。同时,复苏后机体心脏功能受损,细胞因子 IFN- γ 及 IL-4 水平异常,提示免疫失衡存在,AH 组与 Saline 组相比,CO 及 GEF 恢复更快且有利于维持 IFN- γ /IL-4 稳态。结论:肠道微循环在复苏后将出现功能损伤,其严重程度与心功能障碍成正相关,舌下微循环的测量可以反映肠道微循环的变化,复苏后细胞因子变化表现为免疫失衡,应用氢溴酸山莨菪碱可以改善这种失衡,有利于心脏功能恢复,推测与该药物可以改善微循环有关。

[关键词] 心肺复苏;微循环;氢溴酸山莨菪碱;血流动力学;免疫失衡

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.08.007

[中图分类号] R541.78 [文献标志码] A

Anisodamine hydrobromide can improve microcirculation after resuscitation

DONG Guijuan YANG Jun ZHAO Xin GUO Shubin

(The Clinical Research Center of Emergency Medicine, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100020, China)

Corresponding author: GUO Shubin, E-mail: donggj1981@hotmail.com

Abstract Objective: To investigate the characteristics of microcirculatory changes after resuscitation and the protective mechanism of anisodamine hydrobromide on the body. **Methods:** Twenty-four Beijing white pigs were randomly divided into three groups: anisodamine hydrobromide group(AH group, 8 pigs), saline group(Saline group, 8 pigs) and sham operation group(Sham group, 8 pigs). Electric stimulation was used to induce ventricular fibrillation in AH group and Saline group, and cardiopulmonary resuscitation was given to recover the spontaneous circulation(ROSC) after 8 minutes ventricular fibrillation. The Saline group was only given saline after ROSC, and the AH group was given saline and anisodamine hydrobromide. The arterial and venous blood was collected at six time points: the baseline, ROSC instant, ROSC 1 h, ROSC 2 h, ROSC 4 h and ROSC 6 h, and the blood gas analysis and cytokine IL-4 and IFN- γ were measured respectively. The microcirculation indexes PVD and MFI, continuous cardiac output(CO) and global ejection fraction(GEF) were measured at each time point. Analyzed the differences of these indicators among the three groups. **Results:** After resuscitation, PVD and MFI decreased significantly in both intestinal and sublingual regions(compared with baseline and sham operation groups, $P < 0.05$). From 2 hours after resuscitation, there were significant differences between AH group and Saline group: intestinal PVD(12.09 ± 0.75 vs. 11.23 ± 0.53 , 14.53 ± 0.69 vs. 13.43 ± 0.44 , 16.28 ± 0.44 vs. 15.53 ± 0.50 , $P < 0.05$), intestinal MFI(2.45 ± 0.12 vs. 2.31 ± 0.16 , 2.70 ± 0.10 vs. 2.53 ± 0.13 , 2.91 ± 0.64

¹首都医科大学附属北京朝阳医院急诊医学临床研究中心 心肺复苏北京市重点实验室(北京,100020)

通信作者:郭树彬,E-mail:donggj1981@hotmail.com

vs. 2.67 ± 0.14 , $P < 0.05$), Sublingual PVD(7.92 ± 0.61 vs. 7.09 ± 0.84 , 9.52 ± 0.92 vs. 8.29 ± 1.25 , 11.10 ± 0.97 vs. 9.95 ± 1.14 , $P < 0.05$) and sublingual MFI(2.28 ± 0.06 vs. 2.15 ± 0.13 , 2.60 ± 0.09 vs. 2.30 ± 0.35 , 2.85 ± 0.03 vs. 2.55 ± 0.415 , $P < 0.05$). The change of intestinal microcirculation was closely related to the change of sublingual microcirculation(PVD: $r = 0.864$, $P < 0.01$; MFI: $r = 0.915$, $P < 0.01$). Meanwhile, after resuscitation, the cardiac function was damaged, and the change of levels of IFN- γ and IL-4 indicated immune imbalance. Compared with Saline group, CO and GEF in AH group recovered faster and AH can help body to maintain IFN- γ /IL-4 steady state. **Conclusion:** The severity of intestinal microcirculation dysfunction after resuscitation is closely related to the cardiac function, the sublingual microcirculation can reflect the changes of intestinal microcirculation, and the changes of cytokines after resuscitation show an immune imbalance. Anisodamine hydrobromide can improve this imbalance, and repair the cardiac function, it can be inferred that these effects are related to the ability of this drug to improve microcirculation.

Key words cardiopulmonary resuscitation; microcirculation; anisodamine hydrobromide; hemodynamics; immune imbalance

心脏停搏(cardiac arrest, CA)是急诊常见的危重症,预后极差。我国因心脏停搏导致的猝死人数位居世界首位,给国民健康带来了巨大挑战^[1]。心脏停搏后综合征(post-cardiac arrest syndrome, PACS)是一种以心肌功能障碍,脑损伤,全身器官缺血再灌注(I/R)损伤和全身炎症反应^[2]为主要表现的综合征,已经成为影响复苏后患者生存的主要原因^[3]。患者在发生心脏停搏后,心肌功能受损将引起血压降低及微循环障碍,大部分患者可在24~72 h内恢复^[4],但有研究证实该损伤可延长至数周乃至数月。缺血再灌注损伤导致免疫异常及凝血功能紊乱,加之血流动力学不稳定,以上均会影响机体的组织灌注,最终患者将发生全身炎症反应综合征及多器官功能衰竭,严重者危及生命。因此,监测复苏患者的组织器官灌注,有助于了解患者的病情并指导抢救,对临床医生意义重大。

机体微循环在组织供氧及营养补充方面起着关键作用,代表了危重患者治疗的关键目标。持续存在的灌注不足难以满足组织代谢的需要,最终将导致机体器官功能障碍的发生,心功能不全由全身炎症反应综合征诱导并加剧,而为保证心脑等重要器官血供,复苏后全身血容量将发生再分配,以上均加剧了组织氧代谢障碍^[5]。对于危重症患者,保证一定水平的平均动脉压,依然是治疗的首要目标,但一项针对休克患者的研究证实,积极治疗后患者宏观循环恢复,血流动力学参数有了较大改善,但此后依然出现了器官功能衰竭并最终死亡,其原因是微循环障碍始终存在,导致组织低灌注未能改善^[6]。因此,微循环并不等同于全身宏观循环,且前者更具有临床意义。有研究表明,早期复苏后舌下微循环改善与24 h后器官功能改善相关^[7],对于临床医生而言,更应关注患者的微循环状态,寻找能直观准确判断微循环的指标,将其作为血流动力学支持治疗的目标,将有助于改善危重患者的预后。

山莨菪碱是常用的抗休克药物,该提取自中草

药的抗胆碱能药物具有许多有益作用,例如抑制血栓烷的合成和保护细胞免受再灌注损伤。越来越多的证据表明,对于脓毒症及脓毒症休克患者,氢溴酸山莨菪碱可以通过保持免疫稳态及保护内皮细胞来调节微循环,起到阻断和预防疾病的作用,因此成为此类患者治疗的新选择^[8-9]。现有研究表明,氢溴酸山莨菪碱(anisodamine hydrobromide, AH)可以改善心肺复苏患者的冠脉微循环^[10],但是尚无有关该药物对肠黏膜血流和代谢具有影响的报道。

在本研究中,我们拟对心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)猪模型的肠道和舌下微循环进行检测,同时监测血流动力学和炎症细胞因子的变化,以寻找微循环变化与机体心脏功能及炎症反应之间的关系。

1 材料和方法

1.1 动物分组

实验动物为24只北京白小型猪[12~14个月, (30 ± 2) kg],雌雄不限,随机分为3组(每组8只):AH治疗组,生理盐水治疗组和假手术组。动物禁食过夜,但可自由饮水。用0.5 mg/kg的咪达唑仑肌肉注射剂预处理后,通过耳静脉注射异丙酚(1.0 mg/kg)诱导麻醉,并通过静脉注射戊巴比妥(8 mg/kg/h)维持在麻醉的手术平面上。使用四通道物理记录仪(BL-420F数据采集和分析系统;TME Technology Co. Ltd,中国成都)监视心率和心电图测量。将一个带袖口的6.5 mm套管推入气管。用体积控制的呼吸机(Servo 900C; Siemens, Germany)对动物进行机械通气,吸气量 O_2 (FiO_2)为0.35,呼吸频率为12 mL/min,潮气量为15 mL/kg。从股动脉将血管造影导管插入主动脉弓以测量主动脉压力。心电图和所有血流动力学参数均通过患者监测系统(M1165; Hewlett-Packard, Palo Alto, CA, USA)进行监测。该程序已获得首都医科大学机构动物护理委员会的批准,所有动物均接受了美国国家研究委员会关于实验

动物的护理和使用指南(1996 年)的治疗。

1.2 实验程序

麻醉后静观 30 min, 然后诱发心脏停搏。临时起搏器导体通过右鞘管插入右心室, 并连接到以 S1S2 模式(300/200ms), 40 V 编程的电刺激器(GY-600A; 开封华南设备有限公司, 中国)以 8:1 的比例和 10 ms 的步长, 提供连续的电刺激, 直至发生心室纤颤(VF)^[11]及平均动脉压(MAP)突降至零。

在 VF 发生后的 8 min 内不进行通气, 然后以 100 次/min 的频率进行手动 CPR, 同时给予 FiO₂ 为 100% 的机械通气, 且按压通气比为 30:2。用有 Q-CPR 的 HeartStart MRx 监护仪/去纤颤器(Philips Medical Systems, Best, Holland)控制胸部按压的质量^[11]。若自主循环未恢复, 则使用双相 150J 尝试除颤一次。若未恢复自主循环(ROSC), 则重复上述过程。ROSC 定义为收缩压高于 50 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 持续至少 10 min。如果在 30 min 内未恢复自发循环, 则该动物被视为死亡^[12]。CPR 成功后, 立即通过中心静脉分别给予氢溴酸山莨菪碱(AH)和生理盐水(Saline)。ROSC 后, 在第一小时继续以 100% 的氧气继续机械通气, 第二小时以 50% 的氧气继续呼吸, 其后为 21%。在 Sham 组中进行了除诱导室颤及复苏以外的相同程序, 包括麻醉诱导, 电极定位, 机械通气和 8 min 的通气暂停。

实验结束后, 将过量的戊巴比妥(经股动脉通过 150 mg/kg)对所有动物进行安乐死, 留取肠道相关淋巴组织匀浆上清液, 保存于 -80℃ 低温冰箱。

1.3 数据测量

实时平均动脉血压(ABP)和中心静脉压(CVP)是通过将充满流体的换能器(Truwave, Edwards Lifesciences, USALINE)放置在与连接于股动脉和上腔静脉的导管相连的水平上获得的。通过经股静脉置入肺动脉的肺动脉导管(CCO V, Edwards Lifesciences, USALINE)测量连续心输出量(CO)、全心射血分数(GEF)。

1.4 动脉血气测量

在基线水平及 ROSC 后 0、1、2、4 和 6 h 采集动脉及静脉血样本, 使用血气分析仪(GEM Premier 3000, Instrumentation Laboratory, Lexington, MAs)检查动脉血气, 静脉血离心后将血清保存于 -80℃ 低温冰箱。

1.5 细胞因子的测定

通过酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清及肠道淋巴组织匀浆中的细胞因子 IL-4 和 IFN- γ , 过程按照制造商的说明进行(中国 Sunbio Biotech

Co. Ltd.)。

1.6 微循环评估

对于微循环监测, 我们采用了视频显微镜方法, 即 Sidestream DarkField (SDF) 成像(MicroScan, Microvision Medical, Amsterdam, NLD)。简而言之, SDF 光谱学的原理是^[13]: 手持式视频显微镜发出特定波长的频闪绿光, 被红细胞的血红蛋白吸收并立即释放回去。微血管内移动的红细胞图像通过显微镜传回相机, 从而获得微循环的无创实时图像。微循环成像系统的进步有助于改善图像的质量^[14], 而新版本的侧流暗场成像技术可以帮助临床医生获得更清晰准确的微循环照片^[15]。为避免结果受主观因素影响, 微循环监测由一名研究人员进行, 分别在 ROSC 后即刻, 1、2、4 和 6 h 观察评估实验动物的微循环。在舌根附近评估舌下区域, 而为了测量肠道微循环, 我们将 2~3 cm 的空肠段分离, 观察其神经血管供应完好, 用温盐水浸泡的纱布覆盖, 在浆膜侧的反肠系膜评估空肠微循环, 在进行微循环测量之后, 将肠管还纳到腹腔中, 以连续的方式缝合腹壁的肌肉层, 并用伤口夹闭合皮肤切口。排除质量不佳的视频图像, 并选择每个时间点三个图像, 以最大程度地减少肠道运动和压力伪影。

图像被存贮并离线分析。使用专用软件(AVA-Automated Vascular Analysis 3.1, Microvision Medical)进行分析并获得以下参数: 灌注血管密度(PVD)及微血管流动指数(MFI)。这些指数针对小血管(直径 $\leq 20 \mu\text{m}$ 的微血管)计算。为了评估 PVD, 根据微循环将血管分类为有灌注(血管中的血流过高, 持续或缓慢)或无灌注(间歇性或无血流)。对于 MFI 量化, 将图像分为四个象限, 每个象限中的循环以有序尺度表示: 4-超动力流动, 3-连续流动, 2-缓慢流动, 1-间歇流动, 0-无流动。MFI 是所有象限的均数。

1.7 统计学方法

数据由 SPSS 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USALINE)分析, 测量结果以 $\bar{X} \pm S$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。使用 Student *t* 检验比较两组之间的差异。组内不同时间点的差异用重复测量方差分析进行比较, 如果各组的总体比较存在显著差异, 则通过 Bonferroni 检验对其他两组进行比较。使用 Person 相关性分析计算线性相关。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组动物基础数据比较

基础状态下, 各组动物在体重, 血流动力学及血液指标方面进行比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 3 组动物基础数据比较

项目	Sham 组 (n=8)	Saline 组 (n=8)	AH 组 (n=8)	P
体重/kg	23.75±0.96	24.13±1.96	24.0±1.41	0.930
心率/(次/min)	101.75±5.85	105.38±6.63	101.63±5.53	0.418
MAP/mmHg	99.50±11.94	103.70±20.38	99.45±14.93	0.898
CO/(L/min)	3.60±0.22	3.62±0.25	3.68±0.28	0.310
pH	7.44±0.06	7.38±0.09	7.34±0.09	0.196
乳酸/(mmol/L)	2.15±0.44	2.37±0.87	2.34±0.65	0.873

2.2 复苏效果比较

所有致颤动物均成功复苏。Saline 组与 AH 组动物在除颤次数及复苏时间上进行比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。各组动物在实验中体温没有显著变化。

表 2 复苏效果比较

项目	Saline 组 (n=8)	AH 组 (n=8)	t	P
复苏时间/min	5.60±3.13	9.88±5.59	-1.885	0.08
除颤次数	1.38±0.52	1.63±0.52	-0.966	0.35

2.3 微循环指标比较

复苏后,PVD 与 MFI 在肠道及舌下部位均下降,后随时间进展而逐步恢复。AH 组与 Saline 组相比,微循环指标恢复得更快,自复苏后 2 h 开始,两组指标之间进行比较,差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。肠道微循环与舌下微循环密切相关

(PVD; $r = 0.864, P < 0.01$; MFI; $r = 0.915, P < 0.01$),见图 1;复苏后 6 h,不同组别的微循环图像也提示类似发现(图 2)。

2.4 两组心脏功能比较

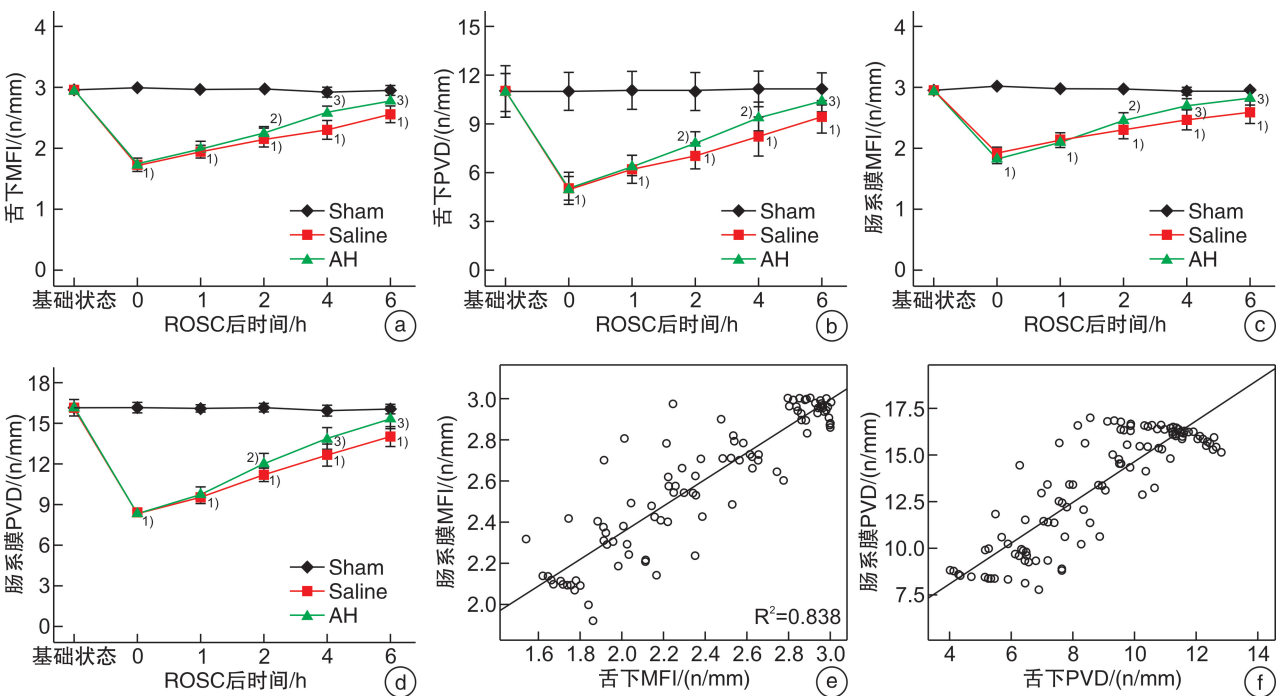
与 Sham 组及基础状态相比,复苏后 CO 和 GEF 减少,心脏功能明显受损,随持续时间逐渐恢复,其中,AH 组的 CO 和 GEF 较 Saline 组恢复快(图 3)。

2.5 两复苏组的血清细胞因子水平

复苏后,两复苏组的血清细胞因子水平均有变化,IL-4 水平升高,而 IFN- γ 水平降低,上述变化随时间进展而程度加重。AH 组与 Saline 组相比,IL-4 升高较少而 IFN- γ 降低较少。在猪肠道相关淋巴组织中有类似发现(图 4)。

2.6 血流动力学指标与微循环参数的相关性分析

PVD,MFI 与血流动力学指标(CO 与 GEF)之间存在较强相关性,见表 3。



与假手术组相比,¹⁾ $P < 0.01$;与盐水组相比,²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ 。

图 1a~1d 在 ROSC 后 0、1、2、4 和 6 h 记录肠道和舌下区域的 PVD 和 MFI;图 1e~1f 微循环指数(PVD 和 MFI)在肠道和舌下区域之间具有很强的相关性

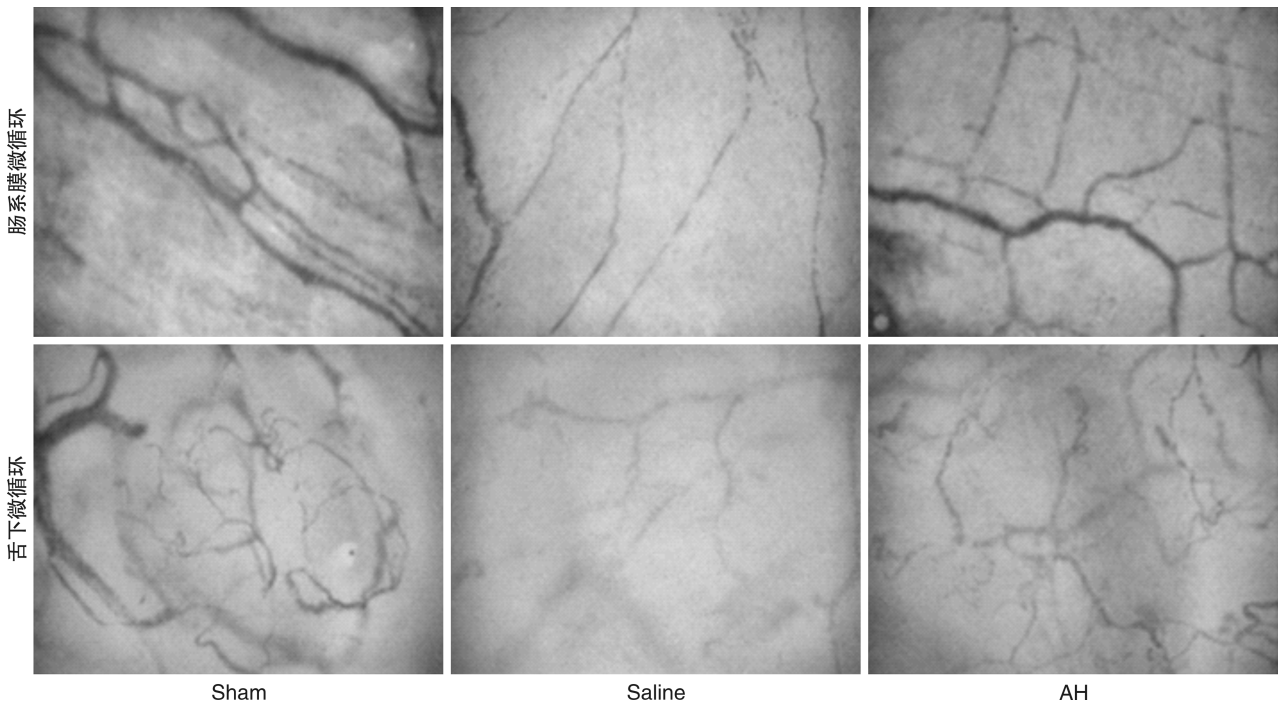
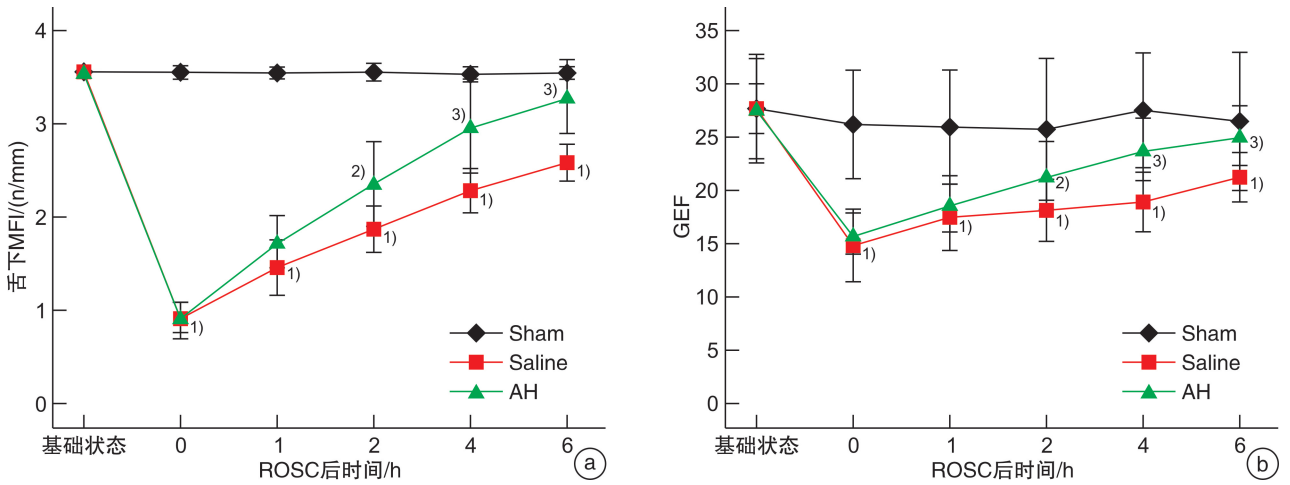
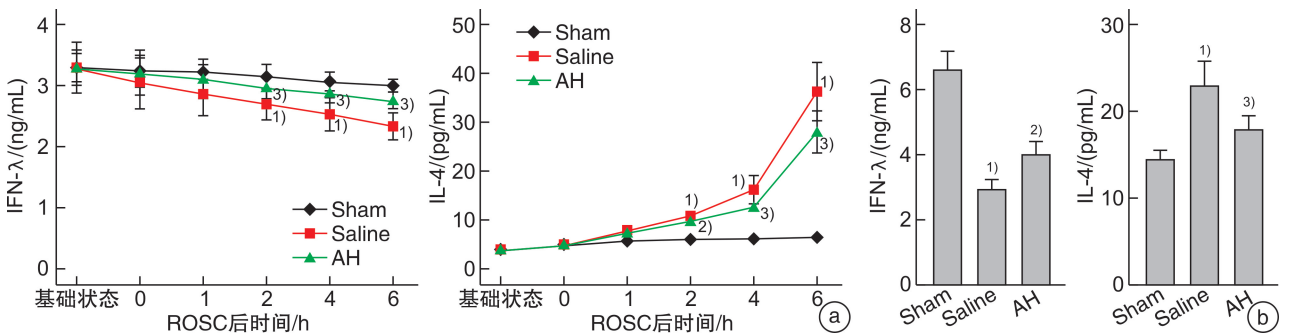


图 2 复苏后 6 h 拍摄的肠和舌下区域的微循环图像 AH 治疗显著改善了肠道和舌下区域的微循环



与假手术组相比,¹⁾ $P < 0.01$; 与盐水组相比,²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ 。

图 3 ROSC 后 0、1、2、4 和 6 h 记录 CO(a) 和 GEF (b)



与假手术组相比,¹⁾ $P < 0.01$; 与盐水组相比,²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ 。

图 4 在基线及 ROSC 后 0、1、2、4 及 6 h(a) 及肠道相关淋巴组织匀浆中检测细胞因子 (b)

2.7 ROSC 6 h 后数据比较

在复苏后 6 h, 两个心肺复苏组的乳酸均高于 Sham 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); Saline 组显著高于 AH 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); Saline 组血流动力学指数 CO 低于 Sham 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 但两个心肺复苏组的心率及平均动脉压 (MAP) 之间进行比较, 差异无统

计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 3 血流动力学指标与微循环参数的相关性分析

指标	舌下微循环		肠系膜微循环	
	MFI	PVD	MFI	PVD
CO	0.927	0.859	0.943	0.933
GEF	0.592	0.631	0.576	0.594

表 4 ROSC 6 h 后数据比较

数据	Sham 组 ($n=8$)	Saline 组 ($n=8$)	AH 组 ($n=8$)
心率/(次/min)	105.5 ± 6.61	118.25 ± 11.83	113.0 ± 9.80
MAP/mmHg	95.25 ± 4.28	102.38 ± 10.22	97.58 ± 14.91
CO/(L/min)	3.54 ± 0.07	2.77 ± 0.43	3.44 ± 0.50
pH	7.38 ± 0.03	7.30 ± 0.23	7.41 ± 0.12
乳酸/(mmol/L)	1.98 ± 0.39	4.79 ± 0.41	3.51 ± 0.90

3 讨论

本研究提示, 在发生心脏停搏并成功复苏后, 肠道和舌下微循环血流量均显著下降, 且舌下微循环改变与肠道微循环改变密切相关。通过微循环与血流动力学相关性的研究, 支持肠道微循环与心脏停搏后综合征的心功能障碍严重程度有关。应用氢溴酸山莨菪碱可改善复苏后机体微循环, 促进血流动力学恢复, 有助于维持机体免疫平衡, 对机体具有保护作用。

目前, 在危重症领域中对于微循环的干预受到广泛关注。微循环的监测手段包括一般指标及代谢指标, 前者指皮肤温度, 毛细血管充盈时间及中心-周围温度梯度等临床指标, 后者包括胃黏膜酸碱度、血乳酸、混合静脉氧饱和度、组织 PaO₂/PaCO₂ 及中心静脉氧饱和度等, 以上指标均可间接反映微循环状态, 但存在个体差异大, 难以检测等不足。而微循环成像系统监测微循环具有直观、实时等优点, 可以反映患者的血流动力学情况, 并且能够在一定程度上指导治疗。一方面, 评估血流动力学情况时, 临床医生的重点仍在于宏观循环指标或代谢指标, 而上述参数并不能准确反映患者的组织灌注及氧代谢, 因此, 对于重症患者, 改善微循环才是血流动力学支持治疗的关键, 而不能仅局限于关注患者血压是否正常。另一方面, 监测微循环, 不仅可以反映患者病情, 同时参数变化也会体现治疗的效果。心脏停搏是一个全身性的缺血过程, 肠道是最易发生缺血缺氧的器官, 这是由肠道特殊的解剖学特点及能量交换机制所决定的, 肠道的缺血再灌注被誉为是全身炎症反应和多器官功能衰竭的“启动机”。在临床实践中, 检测肠道微循环难以实施, 而最容易观察微循环的位置是舌下区域, 因此, 舌下微循环被认为是判断内脏血流的替代指标。我们的研究, 应用可视化的办法, 证明 ROSC

早期, 舌下微循环与肠道微循环均出现严重受损, 且两者具有类似表现。这一点, 不仅与早期的循环障碍研究一致, 且与脓毒症休克的早期研究一致, 表明舌下区域与肠道区域微循环变化的严重程度和时间过程是类似的^[16-18]。目前此类研究也存在一些争议, 一项动物研究^[19]曾表明, 脓毒症休克中, 两个部位的微循环是不同的。考虑此不同结论的原因是: 该项研究给予了相关治疗, 而某些治疗措施可能影响肠道微循环; 此外, 微血管的灌注具有不均一性, 在灌注不足时, 不同器官微血管灌注的差异将进一步增大, 这一点于生理条件下有所不同^[20]。

尽管复苏后机体的异常表现与脓毒症类似, 但心脏功能障碍是其主要的特征之一。心肺复苏后心脏功能的损害会使内脏血流量下降, 但微循环变化不完全等同于局部血流的变化, 并且, 在器官之间, 尤其是在低血流状态下有一定区别^[20]。在本研究中, 我们证实复苏后早期, 舌下和肠道微循环与心脏功能之间具有相关性。复苏后肠道微循环参数出现了恢复的趋势, 考虑与机体的自动调节及我们应用的治疗措施有一定关系。实际上, 肠壁中微循环血流的调节极为复杂, 不仅有全身性的因素而且局部因素例如炎性细胞因子, 血管舒缩功能和代谢产物也会影响肠道微循环。具体到本实验, 无论是舌下微循环指数, 还是肠道微循环指数, 抑或是反映心脏功能的血流动力学参数, AH 组都要好于 Saline 组, 提示应用氢溴酸山莨菪碱有助于改善机体微循环及心脏功能, 对复苏后机体具有保护功能。

T 细胞在 IRI 中发挥作用最初见于肝脏和肾脏研究, 而近期发现不同类型的 T 细胞在心脏, 大脑和四肢的 IRI 中均发挥一定功能^[21-22]。CD⁴⁺ T 淋巴细胞在不同细胞因子的刺激下可以分化为调

节性 T 细胞(Treg)和多种效应 T 细胞,例如 T 辅助细胞 1(Th1, Th2, Th17)^[23]。Th1 型淋巴细胞产生促炎性细胞因子,如 IFN- γ ,有助于细胞介导的免疫反应,而 Th2 型淋巴细胞则分泌抗炎性细胞因子,例如 IL-4,用于宿主防御外源性病原体的入侵^[24-25]。Th1 和 Th2 细胞之间的平衡在维持机体正常免疫功能中起着至关重要的作用,在之前对 ROSC 的患者及动物模型的研究中,血液及组织中均发现异常的 Th1/Th2 比值^[26-27]。复苏后人体内促炎及抗炎细胞因子均发生改变,而这一点与预后明显相关^[28],机体内发生的炎症反应引起的多器官功能障碍直接导致病死率增高^[29]。我们的研究表明,复苏后,血清中的 IFN- γ 水平持续下降,与此同时,血清中的 IL-4 水平也明显升高,提示两者的比值进行性下降,以上细胞因子比值的变化可以代表 Th1/Th2 的变化,预示着免疫失衡^[30]。在应用 AH 后,IFN- γ 水平升高而 IL-4 水平下降,提示 IRI 诱导的免疫失衡得到了改善。

4 结论

临床上,即使在成功复苏后,心脏停搏导致的肠道损伤也可能被低估,尽管它可能是致命性的并发症^[31],因为其表现可能是非特异且延迟的,与宏观循环指标相比,微循环状态对评估疾病更具有指导意义^[32]。临床上难以对肠道微循环进行早期监测,而我们的研究表明,复苏后舌下微循环的改变可以反映肠道微循环改变,在一定程度上反映了心脏功能的改变,可以为复苏后监测提供新的选择。心脏停搏并成功复苏后细胞因子水平发生变化,表现为免疫失衡,而早期应用氢溴酸山莨菪碱可以改善这种失衡,减少继发肠道感染的风险,推测与该药物可以改善微循环有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Piton G, Capellier G. Biomarkers of gut barrier failure in the ICU[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2016, 22(2): 152-160.
- [4] Coopersmith CM, Stromberg PE, Dunne WM, et al. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis[J]. *JAMA*, 2002, 287(13): 1716-1721.
- [5] Caraballo C, Jaimes F. Organ Dysfunction in Sepsis: An Ominous Trajectory From Infection To Death[J]. *Yale J Biol Med*, 2019, 92(4): 629-640.
- [6] Cinel I, Kasapoglu US, Gul F, et al. The initial resuscitation of septic shock[J]. *J Crit Care*, 2020, 57: 108-117.
- [7] Haheim B, Kondratiev T, Dietrichs ES, et al. Comparison Between Two Pharmacologic Strategies to Alleviate Rewarming Shock: Vasodilation vs. Inodilation[J]. *Front Med(Lausanne)*, 2020, 7: 566388.
- [8] Wan F, Du X, Liu H, et al. Protective effect of anisodamine hydrobromide on lipopolysaccharide-induced acute kidney injury[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(7): BSR20201812.
- [9] Du X, Liu H, Yue Y, et al. Anisodamine Hydrobromide Protects Glycocalyx and Against the Lipopolysaccharide-Induced Increases in Microvascular Endothelial Layer Permeability and Nitric Oxide Production[J]. *Cardiovasc Eng Technol*, 2021, 12(1): 91-100.
- [10] Sheng CY, Gao WY, Guo ZR, et al. Anisodamine restores bowel circulation in burn shock[J]. *Burns*, 1997, 23(2): 142-146.
- [11] Wang S, Li C, Ji X, et al. Effect of continuous compressions and 30:2 cardiopulmonary resuscitation on global ventilation/perfusion values during resuscitation in a porcine model[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(10): 2024-2030.
- [12] Valenzuela TD, Roe DJ, Cretin S, et al. Estimating effectiveness of cardiac arrest interventions: a logistic regression survival model[J]. *Circulation*, 1997, 96(10): 3308-3313.
- [13] Goedhart PT, Khalilzade M, Bezemer R, et al. Sidestream Dark Field(SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation[J]. *Opt Express*, 2007, 15(23): 15101-15114.
- [14] Hutchings S, Watts S, Kirkman E. The Cytocam video microscope. A new method for visualising the microcirculation using Incident Dark Field technology[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2016, 62(3): 261-271.
- [15] Coppel J, Bountziouka V, Martin D, et al. A comparison of the quality of image acquisition between two different sidestream dark field video-microscopes[J]. *J Clin Monit Comput*, 2021, 35(3): 577-583.
- [16] Verdant CL, De Backer D, Bruhn A, et al. Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sep-

- sis: a quantitative analysis[J]. Crit Care Med, 2009, 37(11): 2875-2881.
- [17] Dubin A, Edul VS, Pozo MO, et al. Persistent villi hypoperfusion explains intramucosal acidosis in sheep endotoxemia [J]. Crit Care Med, 2008, 36(2): 535-542.
- [18] Fries M, Weil MH, Sun S, et al. Increases in tissue PCO₂ during circulatory shock reflect selective decreases in capillary blood flow[J]. Crit Care Med, 2006, 34(2): 446-452.
- [19] Pranskunas A, Pilvinis V, Dambrauskas Z, et al. Early course of microcirculatory perfusion in eye and digestive tract during hypodynamic sepsis[J]. Crit Care, 2012, 16(3): R83.
- [20] Petitjeans F, Geloën A, Pichot C, et al. Is the Sympathetic System Detrimental in the Setting of Septic Shock, with Antihypertensive Agents as a Counterintuitive Approach? A Clinical Proposition [J]. J Clin Med, 2021, 10(19): 4569.
- [21] Moledina DG, Mansour SG, Jia Y, et al. Association of T Cell-Derived Inflammatory Cytokines With Acute Kidney Injury and Mortality After Cardiac Surgery [J]. Kidney Int Rep, 2019, 4(12): 1689-1697.
- [22] Lee HM, Ghill BK, Park E, et al. Changes in the Ratio of T Helper 1 to T Helper 2 Signature Cytokines in Patients Undergoing Living Donor Liver Transplantation Surgery: A Prospective Controlled Study [J]. Transplant Proc, 2018, 50(10): 3621-3625.
- [23] Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, et al. The role of T helper 17(Th17) and regulatory T cells(Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease [J]. Clin Exp Immunol, 2007, 148(1): 32-46.
- [24] Bretscher PA. On the mechanism determining the TH1/TH2 phenotype of an immune response, and its pertinence to strategies for the prevention, and treatment, of certain infectious diseases[J]. Scand J Immunol, 2014, 79(6): 361-376.
- [25] Paul WE, Zhu J. How are T(H)2-type immune responses initiated and amplified? [J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(4): 225-235.
- [26] Gu W, Zhang Q, Li CS. Effect of Splenic Regulatory T-cell Apoptosis on the Postresuscitation Immune Dysfunction in a Porcine Model[J]. Chin Med J(Engl), 2016, 129(13): 1577-1583.
- [27] 顾伟, 李春盛, 殷文朋, 等. 参附注射液对心肺复苏后心肌功能障碍猪转录因子 T-bet 和 GATA-3 表达的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(3): 190-196.
- [28] Peberdy MA, Andersen LW, Abbate A, et al. Inflammatory markers following resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest-A prospective multicenter observational study [J]. Resuscitation, 2016, 103: 117-124.
- [29] Jou C, Shah R, Figueroa A, et al. The Role of Inflammatory Cytokines in Cardiac Arrest[J]. J Intensive Care Med, 2020, 35(3): 219-224.
- [30] Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome[J]. Circulation, 2002, 106(5): 562-568.
- [31] Katsoulis IE, Balanika A, Sakalidou M, et al. Extensive colonic necrosis following cardiac arrest and successful cardiopulmonary resuscitation: report of a case and literature review[J]. World J Emerg Surg, 2012, 7(1): 35.
- [32] 王世伟, 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.

(收稿日期: 2023-04-19)