

早期抗血栓治疗对院内心脏骤停患者预后的影响

林庆明^{1,2} 方晓君³ 龚峥^{1,2} 林世荣^{1,2} 柯俊^{1,2} 陈锋^{1,2}

¹ 福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院急诊科, 福州 350001; ² 福建省急诊医学重点实验室 福建省急诊医学研究所 福建省急诊医学中心 福建省急救医疗中心 福州 350001; ³ 福建省福能集团总医院, 福州 350001

基金项目: 福建省科技厅引导性项目 (2023Y0047)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.10.016

心脏骤停 (CA) 是急诊医疗服务中常见和紧急的一种急症。尽管心肺复苏 (CPR) 技术持续改进, CA 患者自主循环恢复 (ROSC) 率可达 40% ~ 50%, 但出院存活率仍不超过 20%^[1]。CA 和 CPR 后经常出现多脏器功能障碍综合征 (MODS), 包括机体内源性凝血和纤溶系统经常发生紊乱^[2]。CA 后患者可发生血栓事件。因此, 早期抗血栓治疗在 CPR 期间发挥重要的作用。但是关于院内 CA (IHCA) 患者早期抗血栓的研究目前仍未见报道, 本文通过回顾性分析探讨早期抗血栓治疗对 IHCA 成年患者预后的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2013 年 1 月 1 日至 2023 年 1 月 1 日本院 IHCA 和 CPR 成年患者, 并符合以下纳入和排除标准。纳入标准: 年龄 ≥ 18 岁; IHCA。排除标准: 年龄 < 18 岁; 院外 CA; 恶性肿瘤晚期; 妊娠或哺乳期; 其他可能影响偏倚的情况。记录患者年龄、性别、CA 地点、CA 病因、基础疾病、初始心律、CPR 持续时间、血管活性药物使用、胺碘酮使用以及气道管理等指标。研究通过伦理委员会审批 (批号 K2023-03-003) 且患者知情同意。

1.2 IHCA 分组

基于院内患者 CA 前使用低分子肝素或抗血小板药物情况分成抗血栓组和一般治疗组。抗血栓组: 除一般常规治疗外, 患者 CA 前皮下注射低分子肝素或口服阿司匹林或氯吡格雷, 持续至少 1 周。一般治疗组: 除一般常规治疗外, 未使用低分子肝素或抗血小板药物。

1.3 观察指标

两组自主循环恢复 (ROSC) 率、24 h 存活率、出院存活率、出院良好脑功能评分 (CPC) 即 CPC 1 级或 2 级和出血发生率 (包括皮肤黏膜、肌肉软组织、骨关节、内脏和颅内出血等)。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 26.0 软件分析数据, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 正态分布资料采用独立样本 t 检验, 非正态分布资料采用 Mann-Whitney U 检验, 结果以 $M (Q_1, Q_3)$ 表示; 定性资料用百分率表示, 采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入病例和基线资料

最终共纳入 IHCA 成年患者 82 例, 其中 40 例接受抗血栓治疗 (低分子肝素 5 例, 低分子肝素联合阿司匹林 2 例, 低分子肝素联合氯吡格雷 5 例, 低分子肝素联合阿司匹林和氯吡格雷 14 例, 阿司匹林 5 例, 氯吡格雷 6 例, 阿司匹林联合氯吡格雷 3 例), 42 例未接受抗血栓治疗。IHCA 患者抗血栓组和一般治疗组年龄、性别、CA 地点、CA 病因、基础疾病、初始心律、CPR 持续时间、血管活性药物使用、胺碘酮使用以及气道管理等, 两组均差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。见表 1

2.2 两组预后比较

IHCA 患者抗血栓组和一般治疗组 ROSC 率 (100% vs. 97.6%, $P=0.326$)、24 h 存活率 (97.5% vs. 90.5%, $P=0.184$) 和出院存活率 (85% vs. 69%, $P=0.087$) 均差异无统计学意义, 但是抗血栓组有更好的脑功能 (82.5% vs. 61.9%, $P=0.038$)。见表 2。

2.3 两组不良事件比较

IHCA 患者抗血栓组和一般治疗组出血发生率 (15% vs. 14.3%, $P=0.927$) 差异无统计学意义。见表 3。

3 讨论

这个回顾性研究发现早期抗血栓治疗对 IHCA 成年患者 ROSC 率、24 h 存活率和出院存活率并无明显改善, 但

表 1 院内心脏骤停患者抗血栓组和一般治疗组基本情况

项目	抗血栓组 (n=40)	一般治疗组 (n=42)	t 值或 χ ² 值	P 值
年龄 (岁)	67.2 ± 13.66	61.2 ± 14.9	2.814	0.06
性别 (男 / 女)	30/10	25/17	2.222	0.136
CA 地点				
门诊	2	1		
急诊	25	30		
观察室	1	0	2.466	0.651
普通病房	8	9		
重症监护病房	4	2		
CA 病因				
心源性	32	28	1.855	0.173
非心源性	8	14		
基础疾病 (n,%)				
糖尿病	13/40 (32.5)	12/42 (28.6)	0.149	0.699
心血管疾病	36/40 (90.0)	32/42 (76.2)	2.760	0.097
初始心律				
VF	21	16		
VT	3	1		
PEA	6	3	7.131	0.068
AS	0	0		
未明	10	22		
CPR 持续时间 (min)	7.58 ± 7.246	9.45 ± 7.425	1.158	0.25
药物				
低分子肝素 (IU/d)	4000-5000	/	/	/
或阿司匹林 (mg/d)	100	/	/	/
或氯吡格雷 (mg/d)	75	/	/	/
肾上腺素 (n,%)	26/40 (65.0)	33/42 (78.6)	1.870	0.171
去甲肾上腺素 (n,%)	15/40 (37.5)	15/42 (35.7)	0.028	0.867
多巴胺 (n,%)	9/40 (22.5)	9/42 (21.4)	0.014	0.907
胺碘酮 (n,%)	6/40 (15.0)	6/42 (14.3)	0.008	0.927
气道管理				
气管插管	30	39	3.65	0.056
呼吸球囊	10	3		

CA:cardiac arrest, 心脏骤停; VF:ventricular fibrillation, 心室颤动; VT:ventricular tachycardia, 室性心动过速; PEA:pulseless electrical activity, 无脉性电活动; AS:asystole, 心搏停止; CPR:cardiopulmonary resuscitation, 心肺复苏

表 2 院内心脏骤停患者抗血栓组和一般治疗组预后比较 (n,%)

项目	抗血栓组 (n=40)	一般治疗组 (n=42)	χ ² 值	P 值
ROSC	40/40(100)	41/42(97.6)	0.964	0.326
24 h 存活	39/40(97.5)	38/42(90.5)	1.765	0.184
出院存活	34/40(85.0)	29/42(69.0)	2.929	0.087
CPC 1 或 2 级	33/40(82.5)	26/42(61.9)	4.306	0.038

注: ROSC: 自动循环恢复; CPC: 脑功能评分

表 3 院内心脏骤停患者抗血栓组和一般治疗组并发症比较 (n,%)

项目	抗血栓组 (n=40)	一般治疗组 (n=42)	χ ² 值	P 值
出血	6/40(15)	6/42(14.3)	0.008	0.927
皮肤黏膜	0	1		
消化道	6	5		
肌肉软组织	0	0		
骨关节	0	0		
颅内	0	0		

是明显改善患者出院脑功能。而且抗血栓治疗并不增加出血发生率。本院这 10 年共 346 例 IHCA 患者, 出院存活 132 例, 存活率 38.2%, 高于 2010 年报道^[3] 本院院内心脏性猝死生存率 (17.4%), 接近国外报道^[4] IHCA 患者存活率 (40%)。IHCA 患者存活率影响因素较多, 包括环境、施救者和设备等^[5-6], 而本研究 IHCA 患者较高存活率可能与以下因素有关: 福建省急救中心依托于本院, 中心具备院内紧急医疗团队, 拥有熟练 CPR 的医务人员和 CPR 实时反馈装置^[7] 等, 近 15 年来每年对院内中青年医务人员进行 CPR 强化培训, 能够在 5 min 内对 IHCA 作出快速急救反应, 明显提高患者存活率。其次, 该研究为单中心回顾性分析, 病例数偏少。最后, 按纳排标准排除较多肿瘤晚期和放弃治疗等数据不完整影响偏倚的病例, 以上因素可能高估存活率。

CA/CPR 后机体存在血小板激活和继发性组织因子释放, 并通过产生凝血酶促进血管内凝血从而形成血栓^[2]。提示早期抗血栓治疗或许有益于 CA 患者的预后。目前, 有少数院外 CA 的研究支持抗血栓治疗的有益作用, 但是对于 IHCA 的作用未见报道。来自德国的两项回顾性分析显示院外 CA 患者在院前 CPR 期间给予阿司匹林和肝素抗血栓治疗, 患者出院存活率明显提高^[8-9]。另外一项回顾性分析发现院外疑似心源性 CA 患者在 CPR 期间给予溶栓联合阿司匹林和肝素抗血栓治疗, 在溶栓治疗获得益处之外, 联合抗血栓治疗提高患者 ROSC 率和出院存活率^[10]。本研究首次发现早期抗血栓治疗明显改善 IHCA 成年患者出院脑功能, 但是对 ROSC 率、24 h 存活率和出院存活率无明显影响, 与院外 CA 存在这种差异可能是院内早期预警系统 (WESS) 和院内紧急医疗团队系统 (EMTs) 的影响^[11]。这种快速急救反应系统均明显提高 ROSC 率、24 h 存活率和出院存活率, 可能使得抗血栓治疗的作用被低估, 但是仍然可见早期抗血栓治疗对出院脑功能的有益作用。

实验研究显示抗血栓治疗对脑缺血损伤具有神经保护作用^[12-13]。临床研究显示早期抗血栓治疗改善急性缺血中风患者的神经功能预后^[14-15]。抗血栓治疗的保护作用可能与以下几个作用机制有关: ①抑制脑血栓形成, 减少脑梗死的范围和程度^[16]。②抗炎症作用, 特别是阿司匹林和肝素^[17]。③改善脑微循环血流。④抗氧化作用。CA/CPR 后机体存在凝血功能障碍^[2]、促炎症反应和氧化应激反应, 这些病理生理机制也支持 CA 患者需要早期抗血栓治疗以及可能获得的益处。

本研究也存在以下一些局限性。首先, 回顾性研究无法对抗血栓治疗组和一般治疗组进行随机分配。其次, 研究数据来自单一医院, 病例数偏少, 不足以进一步做多因素回归分析探讨危险因素, 因此不能替代普遍性。还有,

IHCA 患者脑损伤的严重程度缺乏客观的量化指标, 比如脑损伤指标血清 S100B 水平等。最后, 没有对远期预后如出院后 1 个月和 6 个月神经功能进行随访。这些均可能影响本研究结果。

总之, 本研究发现早期抗血栓治疗可改善 IHCA 成年患者出院脑功能, 不增加出血发生率。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

作者贡献声明 林庆明、方晓君: 数据分析, 论文撰写; 龚峥、林世荣: 数据收集和整理; 柯俊、陈锋: 研究设计, 论文修改

参 考 文 献

- [1] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. On behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2020, 141: e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
- [2] Weidman JL, Shook DC, Hilberath JN. Cardiac resuscitation and coagulation[J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(4): 1009-1014. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000086.
- [3] 赵桑, 陈锋, 王晓萍, 等. 院内心脏性猝死的复苏结果及预后分析 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21(9): 1022-1025. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2012.09.024.
- [4] Eastwood GM, Schneider AG, Suzuki S, et al. Targeted therapeutic mild hypercapnia after cardiac arrest: a phase II multi-centre randomised controlled trial (the CCC trial)[J]. *Resuscitation*, 2016, 104: 83-90. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.03.023.
- [5] Wang YG, Obed C, Wang YL, et al. Factors associated with the clinical outcomes of adult cardiac and non-cardiac origin cardiac arrest in emergency departments: a nationwide retrospective cohort study from China[J]. *World J Emerg Med*, 2023, 14(3): 238-240. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2023.044.
- [6] Lee JH, Lee DH, Lee BK, et al. The association between C-reactive protein to albumin ratio and 6-month neurological outcome in patients with in-hospital cardiac arrest[J]. *World J Emerg Med*, 2024, 15(3): 223-228. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2024.037.
- [7] 龚峥, 赵桑, 李燕春, 等. 心肺复苏反馈装置对复苏按压质量考核的影响 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27(2): 183-187. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.02.015.
- [8] Grabmaier U, Rizas KD, Berghof J, et al. Association between survival and non-selective prehospital aspirin and heparin administration in patients with out-of-hospital cardiac arrest: a propensity score-matched analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(4): 537-539. DOI: 10.1007/s00134-018-5111-2.
- [9] Grabmaier U, Rizas KD, Massberg S, et al. Association of prehospital acetylsalicylic acid and heparin administration with favorable neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a matched cohort analysis of the German Resuscitation Registry[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(10): 1934-1936. DOI: 10.1007/s00134-020-06075-6.
- [10] Weiss A, Frisch C, Hornung R, et al. A retrospective analysis of fibrinolytic and adjunctive antithrombotic treatment during cardiopulmonary resuscitation[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 24095. DOI: 10.1038/s41598-021-03580-6.
- [11] Nallamothu BK, Guetterman TC, Harrod M, et al. How do resuscitation teams at top-performing hospitals for in-hospital cardiac arrest succeed? A qualitative study[J]. *Circulation*, 2018, 138(2): 154-163. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033674.
- [12] Garcia-Bonilla L, Sosti V, Campos M, et al. Effects of acute post-treatment with dipyridamole in a rat model of focal cerebral ischemia[J]. *Brain Res*, 2011, 1373: 211-220. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.12.005.
- [13] Paliwal P, Chauhan G, Gautam D, et al. Indole-3-carbinol improves neurobehavioral symptoms in a cerebral ischemic stroke model[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2018, 391(6): 613-625. DOI: 10.1007/s00210-018-1488-2.
- [14] Kim BJ, Kim HJ, Do Y, et al. The impact of prior antithrombotic status on cerebral infarction in patients with atrial fibrillation[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(8): 2054-2059. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.03.011.
- [15] Wang YJ, Pan YS, Li H, et al. Efficacy and safety of ticagrelor and aspirin in patients with moderate ischemic stroke: an exploratory analysis of the THALES randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(9): 1091-1098. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.2440.
- [16] Ovbiagele B, Buck BH, Liebeskind DS, et al. Prior antiplatelet use and infarct volume in ischemic stroke[J]. *J Neuro Sci*, 2008, 264(1/2): 140-144. DOI: 10.1016/j.jns.2007.08.033.
- [17] Alvarez-Sabin J, Penalba A, Quintana M, et al. Triflusal and aspirin have different effects on inflammatory biomarkers measured in patients with acute ischemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 28(4): 371-377. DOI: 10.1159/000230711.

(收稿日期: 2024-03-06)

(本文编辑: 何小军)