

早期经食道快速诱导低温对猪心肺复苏后肠黏膜损伤的影响

陈启江 徐杰丰 金晓红 吴春双 王茉莉 李子龙 张茂

【摘要】目的 探讨复苏后早期经食道快速诱导低温对猪心肺复苏后肠黏膜损伤的影响。**方法** 国产健康雄性白猪 27 头, 体质量 (36 ± 2) kg。采用随机数字表法分为 3 组 (每组 $n=9$): 常温组 (NT 组)、体表降温组 (SC 组) 与食道降温组 (EC 组)。采用电刺激法诱发室颤 8 min, 心肺复苏 5 min, 制备心肺复苏猪模型。自主循环恢复 (ROSC) 后 5 min 时, EC 组与 SC 组外接冰毯仪, 分别经食道降温导管与体表冰毯进行降温, 目标温度 $33\text{ }^{\circ}\text{C}$, 持续至 ROSC 后 24 h, 再以 $1\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{h}$ 复温 5 h。NT 组全程维持正常体温 ($38.0 \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$)。ROSC 后 30 h 内动态监测核心体温, 并于 ROSC 后 3、6、12、24 与 30 h 时, 应用酶联免疫吸附试验法 (ELISA) 检测血清肠型脂脂肪酸结合蛋白 (IFABP) 的含量与二胺氧化酶 (DAO) 的活性。ROSC 后 30 h 时处死猪, 取小肠组织, 应用 ELISA 法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 与白细胞介素-6 (IL-6) 的含量, 原位末端标记法检测细胞凋亡, 免疫组织化学法检测半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (caspase-3) 的蛋白表达水平。**结果** EC 组降温速率和达标时长均显著优于 SC 组 ($2.8\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{h}$ vs. $1.5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{h}$, 102 min vs. 185 min , 均 $P<0.05$)。与 NT 组相比, EC 组在 ROSC 后 3 h、SC 组在 ROSC 后 6 h 的 IFABP 含量与 DAO 活性均降低 (均 $P<0.05$)。与 SC 组相比, EC 组在 ROSC 后 6 h IFABP 含量和在 ROSC 后 12 h DAO 活性均下降 [IFABP (pg/ml): 6 h 为 (710 ± 32) vs. (777 ± 52), 12 h 为 (870 ± 49) vs. (960 ± 64), 24 h 为 (1022 ± 65) vs. (1143 ± 63), 30 h 为 (882 ± 71) vs. (1006 ± 45); DAO (U/ml): 12 h 为 (39.9 ± 1.9) vs. (43.4 ± 3.2), 24 h 为 (30.6 ± 2.4) vs. (34.0 ± 3.1), 30 h 为 (26.1 ± 2.7) vs. (29.4 ± 2.2), 均 $P<0.05$]。与 NT 组相比, EC 组与 SC 组 TNF- α 、IL-6 含量减少, 且凋亡指数、caspase-3 蛋白表达均降低 (均 $P<0.05$)。与 SC 组相比, EC 组炎症反应与细胞凋亡进一步减轻 [TNF- α (pg/mL): (721 ± 94) vs. (922 ± 125); IL-6 (pg/mL): (454 ± 69) vs. (697 ± 132); 细胞凋亡指数 (%): (6.2 ± 2.6) vs. (12.8 ± 3.0); caspase-3 (IOD): (8.9 ± 1.6) vs. (15.9 ± 1.9), 均 $P<0.05$]。**结论** 经食道可以快速诱导低温, 其效果优于传统的体表降温并产生更好的 ROSC 后肠保护效应, 其机制可能与抑制炎症反应、细胞凋亡等有关。

【关键词】 心脏骤停; 心肺复苏; 治疗性亚低温; 体表降温法; 食道降温法; 肠黏膜损伤; 炎症反应; 细胞凋亡

The effects of rapid hypothermia induced via esophagus on intestinal mucous injury in early stage after cardiopulmonary resuscitation in a swine model of cardiac arrest Chen Qijiang, Xu Jiefeng, Jin Xiaohong, Wu Chunshuang, Wang Moli, Li Zilong, Zhang Mao

Department of Emergency Medicine, Second Affiliated Hospital, School of Medicine and Institute of Emergency Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China (Chen QJ, Xu JF, Jin XH, Wu CS, Zhang M); Department of Emergency Medicine, Yuyao People's Hospital, Medical School of Ningbo University, Yuyao 315400, China (Wang ML, Li ZL)

Corresponding author: Zhang Mao, Email: z2jzk@zju.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.04.013

基金项目: 国家自然科学基金 (81571916、81372079), 台州市科技计划项目 (1702KY57)、宁海县科技计划项目 (201611H010002)
作者单位: 310009 杭州, 浙江大学医学院附属第二医院急诊医学科 / 浙江大学急救医学研究所 (陈启江现在宁海县第一医院 ICU 工作、徐杰丰、金晓红、吴春双、张茂); 315400 浙江省余姚, 宁波大学医学院附属余姚市人民医院急诊科 (王茉莉、李子龙)
通信作者: 张茂, Email: z2jzk@zju.edu.cn

【 Abstract 】 Objective To investigate the effects of rapid hypothermia induced via esophagus on intestinal mucous injury in early stage after cardiopulmonary resuscitation (CPR) in a swine model of cardiac arrest. **Methods** Twenty-seven male domestic pigs weighing (36 ± 2) kg were utilized. The animals were randomly divided into 3 groups ($n=9$ in each): normothermia group (NT group), surface cooling group (SC group), and esophageal cooling group (EC group). The pig model was established by 8 mins of untreated ventricular fibrillation and then 5 mins of CPR. At 5 mins after restoration of spontaneous circulation (ROSC), therapeutic hypothermia was applied by either an esophageal cooling device in the EC group or a surface cooling blanket in the SC group to reach a targeted temperature of $33\text{ }^{\circ}\text{C}$ maintained for 24 h after ROSC, and then followed by warming up in a rate of $1\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{hr}$ for 5 hrs. A normal temperature of $(38.0\pm 0.5)\text{ }^{\circ}\text{C}$ was maintained throughout the experiment in the NT group. The core temperature was continuously monitored during a period of 30 h after ROSC. At 3 h, 6 h, 12 h, 24 h and 30 h after ROSC, intestinal fatty acid binding protein (IFABP) content and diamine oxidase (DAO) activity in serum were measured by ELISA. At 30 h after ROSC, the pigs were sacrificed, and then intestinal tissue was rapidly obtained for the determination of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) contents by ELISA, cell apoptosis by TUNEL, and caspase-3 expression by immunohistochemistry. **Results** The rate of temperature decrease was $2.8\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{h}$ and the time required for target temperature was 102 min in the EC group, while the rate of temperature decrease was $1.5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{h}$ and the time consumed for target temperature was 185 mins in the SC group, which suggested the efficacy of cooling was significantly better in the EC group than that in the SC group (both $P<0.05$). Compared with the NT group, serum IFABP content and DAO activity were significantly decreased at 3 hrs after ROSC in the EC group and at 6 hrs after ROSC in the SC group. Compared with the SC group, serum IFABP content at 6 hrs after ROSC and DAO activity at 12 h after ROSC were significantly decreased in the EC group IFABP (pg/mL): (710 ± 32) vs. (777 ± 52) at 6 h, (870 ± 49) vs. (960 ± 64) at 12 h, $(1\ 022\pm 65)$ vs. $(1\ 143\pm 63)$ at 24 h, (882 ± 71) vs. $(1\ 006\pm 45)$ at 30 h DAO (U/mL): (39.9 ± 1.9) vs. (43.4 ± 3.2) at 12 h, (30.6 ± 2.4) vs. (34.0 ± 3.1) at 24 h, (26.1 ± 2.7) vs. (29.4 ± 2.2) at 30 h, all $P<0.05$. In the intestinal tissue, TNF- α and IL-6 contents were significantly reduced, and cell apoptosis index and caspase-3 expression were significantly decreased in the SC and EC groups compared with the NT group. Additionally, inflammatory response and cell apoptosis in intestinal tissue were further significantly lesser in the EC group compared with the SC group TNF- α (pg/mL): (721 ± 94) vs. (922 ± 125) ; IL-6 (pg/mL): (454 ± 69) vs. (697 ± 132) ; Apoptotic index (%): (6.2 ± 2.6) vs. (12.8 ± 3.0) ; caspase-3 expression (IOD): (8.9 ± 1.6) vs. (15.9 ± 1.9) , all $P<0.05$. **Conclusions** In a swine model of cardiac arrest, rapid hypothermia could be successfully induced via esophagus and consequently produced a greater protective effect on post-resuscitation intestinal injury compared with the conventional surface cooling. The protective mechanisms are associated with the inhibition of inflammatory response and cell apoptosis.

【 Key words 】 Cardiac arrest; Cardiopulmonary resuscitation; Therapeutic hypothermia; Surface cooling; Esophageal cooling; Intestinal mucous injury; Inflammatory response; Cell apoptosis

心脏骤停 (cardiac arrest, CA) 复苏后, 机体出现以心肺复苏 (cardiopulmonary resuscitation, CPR) 后心脑血管损伤为主的多脏器功能不全, 是自主循环恢复 (return of spontaneous circulation, ROSC) 后患者死亡的重要原因^[1]。其中, 肠道作为 CA 后最早发生缺血性损害的脏器之一, 已被认为是 ROSC 后多脏器功能障碍综合征发生的始动部位与中心器官^[2-3]。CA 复苏所致的肠缺血-再灌注损伤, 造成肠黏膜屏障破坏, 致使大量细菌与毒素吸收入血, 刺激肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis

factor- α , TNF- α) 产生, 活化中性粒细胞, 诱发生和释放大量炎性介质, 出现全身炎症反应综合征, 最终导致多脏器功能障碍综合征^[1,4]。

研究证实, 治疗性亚低温具有包括肠道在内的 ROSC 后多脏器保护作用。系列动物实验显示, 亚低温可以通过减轻肠黏膜组织炎症反应与氧化应激损伤、改善能量代谢等途径, 促进 ROSC 后肠黏膜屏障功能的恢复^[5-7]。另有研究发现, 通过腹腔灌注低温液体以快速诱导低温, 能够产生优于传统体表降温法的 ROSC 后肠保护效应^[8]。因而优化低

温诱导速率,可能是加强 ROSC 后亚低温肠保护作用的重要途径。

近来研究报道,食道作为毗邻心脏与大血管的器官,在其内留置降温导管以灌注循环冰水,能实现 $3.0^{\circ}\text{C}/\text{h}$ 的快速降温效果^[9]。另外,食道降温导管制作方便、成本低、留置简便、无创,与传统冰毯仪连接即可使用,非常利于临床推广。当前研究中,我们自主研发新型食道降温导管,选择与人类生理参数接近的猪作为实验动物,利用猪 CPR 模型系统地评价经食道诱导低温的效果及其对 ROSC 后肠黏膜损伤的保护效应,为其临床转化提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

国产健康雄性白猪 27 头,体质量 (36 ± 2) kg,购自上海甲干生物科技有限公司,动物合格证号 SCXK (沪) 2015-0005。所有动物标准饲料喂养,自由饮水。采用随机数字表法分为 3 组 (每组 $n=9$): 常温组 (NT 组)、体表降温组 (SC 组) 与食道降温组 (EC 组)。NT 组利用冰毯仪全程维持正常体温 (38.0 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$ 。复苏成功后 5 min, EC 组与 SC 组外接冰毯仪,分别经食道降温导管与体表冰毯进行降温,目标温度 33°C ,持续至复苏后 24 h,再以 $1^{\circ}\text{C}/\text{h}$ 复温 5 h。

1.2 动物准备

实验前,动物禁食 12 h,不禁水。实验中,氯胺酮 (鄞州医药药材有限公司,宁波) $20\text{ mg}/\text{kg}$ 肌肉注射诱导麻醉后,戊巴比妥钠 (Merck 公司,美国) $30\text{ mg}/\text{kg}$ 经耳缘静脉实施静脉全麻,此后戊巴比妥钠 $8\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 维持麻醉状态,芬太尼 (鄞州医药药材有限公司,宁波) $2\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 持续镇痛治疗。静脉全麻后,经口长直喉镜 (Welch Allyn 公司,美国) 辅助气管插管,连接 ETCO₂/SPO₂ 监测仪 (PMSH-300,三埃弗公司,上海) 和呼吸机 (SynoVent E5,迈瑞公司,深圳),进行机械通气。呼吸机参数设置为潮气量 $12\text{ mL}/\text{kg}$ 、峰流速 $40\text{ L}/\text{min}$ 和 FiO_2 21%。通过调节呼吸机呼吸频率维持呼气末二氧化碳分压 (PETCO₂) 在 $35 \sim 40\text{ mm Hg}$ 。通过双侧上下肢心电电极,进行常规的 II 导联心电图 (BeneView T6,迈瑞公司,深圳) 连续监测。

暴露右股动脉,用于植入 Swan-Ganz 导管 (EDWARDS,美国) 监测胸主动脉血压与采集动脉血标本。暴露右股静脉,用于植入 Swan-

Ganz 导管监测右心房压、核心温度和采集静脉血标本。暴露右颈外静脉,用于植入诱颤电极 (EP Technologies Inc.,美国) 至右心室。实验动物准备过程中,使用冰毯仪 (Blanketrol III,美国) 维持动物正常体温在 (38.0 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$ 。

1.3 电刺激法诱导室颤

诱颤前 10 min,采集动物的基础数据,如基础体温、血流动力学参数、动脉血气分析及静脉血标本等。经诱颤电极释放 1 mA 交流电至右心室,诱导心室颤动。诱颤成功标准为心电图呈室颤波形,动脉血压显著下降、搏动波形消失。室颤成功后,断开呼吸机,停止机械通气,无干预观察 8 min,然后开始 CPR,其包括人工胸外按压和球囊辅助通气,比例 30 : 2。ZOLL 除颤监护仪用于实时监测胸外按压质量,保证按压深度 $5 \sim 6\text{ cm}$ 、频率 $100 \sim 120\text{ 次}/\text{min}$ 。CPR 2.5 min 时,静脉注射肾上腺素 $20\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$ 。CPR 5 min 时,给予能量 150 J 的双向波电除颤 (E Series, ZOLL 公司,美国) 1 次,并判断是否出现 ROSC。ROSC 的标准为室上性自主心律伴平均动脉压 $>50\text{ mmHg}$,持续 5 min 以上^[10]。若无 ROSC,立即进行 2 min 的 CPR,然后电除颤 1 次。如此重复此流程 5 次后,动物仍未达到 ROSC,视为复苏失败。肾上腺素在首次注射后,每 3 min 重复使用一次。复苏成功的动物,重新机械通气观察 30 h,然后静脉注射戊巴比妥钠 $150\text{ mg}/\text{kg}$ 予以安乐死,迅速获取组织标本,以及进行动物尸体解剖,记录重要脏器的解剖结果。

1.4 观察指标

实验过程中,持续监测所有动物的心率、血压、PETCO₂ 与核心体温等。CPR 期间,记录所有动物的复苏情况,如冠脉灌注压 (coronary perfusion pressure, CPP)、复苏时间、复苏成功率、肾上腺素用量及除颤次数等。在 CA 前抽取动脉血,进行血气分析,检测动脉血乳酸水平。在 CA 前与复苏后 3、6、12、24 与 30 h 时,采集静脉血标本,离心获取血清,应用酶联免疫吸附试验法 (ELISA) 法检测血清肠型脂肪酸结合蛋白 (intestinal fatty acid binding protein, IFABP) 的含量与二胺氧化酶 (diamine oxidase, DAO) 的活性 (美轩生物科技有限公司,上海)。复苏后 30 h 时,动物实施安乐死,迅速获取回肠末端 10 cm 处肠组织,制备组织匀浆液,应用 ELISA 检测小肠组织 TNF- α 与白细胞介素 -6 (interleukin-6, IL-6) 的含量 (美轩生物科

技术有限公司, 上海)。另外, 制作病理组织标本, 应用原位末端标记法 (TUNEL, 博士德生物工程有限公司, 武汉) 检测细胞凋亡, 将组织切片置于 200 倍光镜下, 每张切片随机选取 5 个视野, 计数棕黄色阳性细胞数占总细胞数的百分比, 计算平均值作为细胞凋亡指数; 以及应用免疫组织化学染色法检测半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (caspase-3, 博士德生物工程有限公司, 武汉) 的蛋白表达, 同样将组织切片置于 200 倍光镜下, 每张切片随机选取 5 个视野, 以胞浆内出现棕黄色颗粒为阳性细胞, 应用 Image-Pro Plus 6.0 图像分析软件检测每个视野中 caspase-3 蛋白阳性表达的累积吸光度 (IOD), 取其平均值作为 caspase-3 蛋白 IOD 值。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 18.0 统计软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。计量资料采用重复测量的方差分析, 每个时间点的组间比较采用单因素方差分析, 多重比较采用 Bonferroni。计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组动物的基础特征

各组动物的体质量、PETCO₂、心率、平均动脉压、血乳酸和核心体温的组间差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$, 表 1)。

2.2 各组动物心肺复苏参数的比较

三组动物心肺复苏期间的 CPP、ROSC 成功率、复苏时间、除颤次数和肾上腺素用量的差异均无统

表 1 各组动物的基本特征 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Baseline characteristics of the animals in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	体质量 (kg)	PETCO ₂ (mmHg)	心率 (次/min)	MAP (mmHg)	乳酸 (mmol/L)	核心体温 (°C)
NT 组	36.7±2.4	40±3	107±12	119±12	1.2±0.4	38.0±0.3
SC 组	36.1±2.9	39±3	107±11	115±12	1.3±0.4	37.9±0.3
EC 组	36.7±2.1	40±2	105±11	119±11	1.1±0.3	37.9±0.4

注: PETCO₂, 呼气末二氧化碳分压; MAP, 平均动脉压; NT, 常温组; SC, 体表降温组; EC, 食道降温组

表 4 各组动物血清 IFABP 含量和 DAO 活性的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 The changes of serum IFABP content and DAO activity in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	IFABP (pg/mL)						DAO (U/mL)					
	BL	PR 3 h	PR 6 h	PR 12 h	PR 24 h	PR 30 h	BL	PR 3 h	PR 6 h	PR 12 h	PR 24 h	PR 30 h
NT 组	488±36	673±30	830±37	1 086±40	1 265±53	1 170±63	11.4±1.5	21.6±2.2	29.6±2.8	49.8±2.5	39.5±2.7	34.9±2.3
SC 组	493±23	635±44	777±52 ^a	960±64 ^a	1 143±63 ^a	1 006±45 ^a	11.9±1.4	19.5±2.5	25.4±2.8 ^a	43.4±3.2 ^a	34.0±3.1 ^a	29.4±2.2 ^a
EC 组	488±30	623±26 ^a	710±32 ^{ab}	870±49 ^{ab}	1 022±65 ^{ab}	882±71 ^{ab}	11.7±1.5	18.3±1.8 ^a	23.3±1.8 ^a	39.9±1.9 ^{ab}	30.6±2.4 ^{ab}	26.1±2.7 ^{ab}

注: IFABP, 肠型脂肪酸结合蛋白; DAO, 二胺氧化酶; BL, 基线值; PR, 复苏后; NT, 常温组; SC, 体表降温组; EC, 食道降温组。与 NT 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 SC 组比较, ^b $P < 0.05$

计学意义 (均 $P > 0.05$, 表 2 和 3)。

2.3 亚低温诱导效果的比较

降温阶段, EC 组与 SC 组动物的核心体温迅速下降, 且 EC 组较 SC 组的体温下降更为迅速, 在 ROSC 后 15 min 组间差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 低温维持与复温阶段, EC 组与 SC 组动物核心体温的差异均无统计学意义 (均 $P < 0.05$, 图 1)。EC 组降温速率和达标时长均显著优于 SC 组 (2.8 °C/h vs. 1.5 °C/h, 102 min vs. 185 min, 均 $P < 0.05$)。

2.4 心肺复苏后各组动物肠黏膜损伤标志物的变化情况

与 NT 组相比, EC 组在 ROSC 后 3 h IFABP 含量与 DAO 活性显著降低, 而 SC 组在 ROSC 后 6 h IFABP 含量与 DAO 活性显著下降 (均 $P < 0.05$)。与 SC 组相比, EC 组在 ROSC 后 6 h IFABP 含量及在 ROSC 后 12 h DAO 活性均显著下降 (均 $P < 0.05$, 表 4)。

2.5 ROSC 后 30 h 各组动物肠黏膜组织炎症反应与细胞凋亡的比较

与 NT 组相比, EC 组与 SC 组肠黏膜组织 TNF- α 和 IL-6 含量均显著降低 (均 $P < 0.05$)。与 SC 组相比, EC 组上述炎症因子含量进一步下降

表 2 各组动物心肺复苏期间 CPP 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The changes of CPP during cardiopulmonary resuscitation in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	CPP (mmHg)				
	1 min	2 min	3 min	4 min	5 min
NT 组	17±3	22±3	28±3	37±3	26±4
SC 组	18±3	22±3	29±5	38±4	27±6
EC 组	17±2	23±3	30±5	37±6	27±8

注: CPP, 冠脉灌注压; NT, 常温组; SC, 体表降温组; EC, 食道降温组

表 3 各组动物心肺复苏参数 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 The parameters of CPR in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	ROSC	复苏时间 (min)	除颤次数	肾上腺素用量 (mg)
NT 组	8/9	6.6±3.3	1.7±1.3	1.29±0.97
SC 组	8/9	6.1±3.3	1.4±1.3	1.02±0.93
EC 组	8/9	6.1±3.3	1.4±1.3	1.03±0.85

注: ROSC, 自主循环恢复; NT, 常温组; SC, 体表降温组; EC, 食道降温组

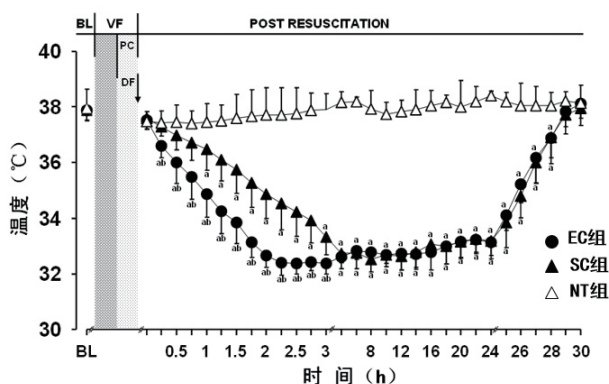
(均 $P < 0.05$, 表 5)。与 NT 组相比, EC 组与 SC 组肠黏膜组织凋亡指数及 caspase-3 蛋白阳性表达的 IOD 值均降低 (均 $P < 0.05$)。与 SC 组相比, EC 组肠黏膜组织细胞凋亡指数明显降低 (均 $P < 0.05$, 表 5)。

表 5 各组动物小肠组织 TNF- α 与 IL-6 含量、凋亡指数和 caspase-3 蛋白 IOD 值 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Intestinal TNF- α and IL-6 contents, apoptotic index and caspase-3 IOD in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	凋亡指数 (%)	caspase-3 IOD 值
NT 组	1111 \pm 129	912 \pm 94	17.8 \pm 2.8	22.2 \pm 4.1
SC 组	922 \pm 125 ^a	697 \pm 132 ^a	12.8 \pm 3.0 ^a	15.9 \pm 1.9 ^a
EC 组	721 \pm 94 ^{ab}	454 \pm 69 ^{ab}	6.2 \pm 2.6 ^{ab}	8.9 \pm 1.6 ^{ab}

注: TNF- α , 肿瘤坏死因子- α ; IL-6, 白介素-6; caspase-3, 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3; NT, 常温组; SC, 体表降温组; EC, 食道降温组。与 NT 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 SC 组比较, ^b $P < 0.05$



BL, 基线值; VF, 室颤; PC, 胸外按压; DF, 除颤; NT, 常温组; SC, 体表降温组; EC, 食道降温组。与 NT 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 SC 组比较, ^b $P < 0.05$

图 1 各组动物核心体温的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Fig 1 The changes of core temperature in each group ($\bar{x} \pm s$)

3 讨论

亚低温是心肺复苏指南明确推荐的保护性干预手段, 能减轻复苏后多器官损伤, 其作用在复苏后肠保护中亦得到体现。Albrecht 等^[5]制作猪心肺复苏模型, 研究发现亚低温能通过降低肠黏膜组织 IL-1 β 水平而抑制炎症反应。宋华强和李湘民^[6]研究发现亚低温能调节大鼠心肺复苏后肠黏膜组织氧化/抗氧化失衡而减轻氧化应激损伤。Lu 等^[7]在猪心肺复苏模型中同样观察到亚低温的复苏后肠保护作用, 其机制与提高肠黏膜组织 Na⁺-K⁺-ATP 酶和 Ca²⁺-ATP 酶活性有关。在本研究中我们也发现亚低温可通过抑制炎症反应和细胞凋亡保护心肺复苏后的肠黏膜损伤。然而, 目前如何优化低温实施方案, 以提升复苏后多器官保护效应, 仍然是研究的热点。

近年来, 一些快速诱导低温的新方法, 如经肺

全氟化碳冷却液通气降温、血管内导管降温、经腹腔灌注低温液体降温等^[8,11-12], 显示出优于传统体表降温法的复苏后器官保护效应。在复苏后肠保护研究中, 戴瑄等^[8]研究发现经腹腔诱导的快速低温优于传统体表低温, 能进一步降低肠黏膜组织炎症反应。然而, 这些新方法存在需要特殊装置、创伤大、成本高、不宜长时间使用等限制因素, 不利于临床推广应用。当前利用食道降温装置实施体温管理策略可以弥补上述方法的不足。而且, 研究逐步证实, 经食道不仅能快速降温以达到 33°C 的目标性亚低温, 而且能双向调控患者体温至正常范围^[9,13]。

本研究中根据液体流量、接触面积及热传导材质等热交换影响要素, 自主优化设计新型经食道降温导管, 在猪心肺复苏模型上首先评价该导管的低温诱导效果。结果显示, 亚低温诱导阶段, 经食道降温的速率达到 2.8 °C/h、达标时长仅 102 min, 其降温效率接近于传统体表降温法的两倍; 低温维持与复温阶段, 经食道或体表均能保障动物亚低温的稳定维持与稳步复温。上述研究结果提示, 经食道降温可以实现早期快速诱导低温的优化治疗策略。

其次, 笔者发现经食道降温可更显著降低复苏后肠黏膜损伤标志物 IFABP 与 DAO。IFABP 位于胃肠道黏膜, 在黏膜组织缺血损伤时释放入血, 是肠黏膜屏障功能损害的早期、特异、敏感的生化诊断指标^[14]。DAO 是肠黏膜上层绒毛细胞胞浆中具有高度活性的细胞内酶, 以空、回肠活性最高, 同样在肠黏膜屏障破坏时释放入血, 是反映小肠黏膜结构和功能的理想指标^[15]。本研究结果显示, ROSC 后 IFABP 与 DAO 的血清水平明显升高, 提示肠黏膜屏障功能受损; 实施亚低温治疗策略后, 血清 IFABP 与 DAO 水平降低, 且食道降温组较体表降温组的肠黏膜损伤标志物水平进一步下降, 提示经食道诱导的快速低温可以加强 ROSC 后的肠保护作用。

CA 复苏是全身缺血-再灌注损伤的特殊形式, 其导致的肠缺血-再灌注损伤是 ROSC 后肠黏膜损伤及保护性屏障破坏的重要原因, 后者的主要病理损伤机制为炎症、氧化应激与细胞凋亡等, 在 ROSC 后多器官功能障碍综合征的发展过程中起着重要作用^[4]。本研究中, 项目组观察到猪 CA 复苏后肠黏膜组织存在炎症反应、细胞凋亡等病理损伤。在进行亚低温治疗后, 上述病理损伤减轻, 表

现为肠组织 TNF- α 与 IL-6 含量明显降低, 细胞凋亡指数与 caspase-3 蛋白表达显著减少。另外, 与传统体表降温法相比, 经食道诱导的快速低温进一步减轻肠黏膜组织炎症反应与细胞凋亡等病理损伤程度, 进而加强复苏后肠保护效应。

综上所述, 猪 ROSC 后经食道可成功地快速诱导低温, 其效果优于传统的体表降温, 并且可显著地减轻 ROSC 后肠黏膜组织的炎症反应、细胞凋亡等病理损伤, 实现进一步提升 ROSC 后肠保护作用的目的, 这将为经食道实施体温管理策略的临床转化应用提供依据。

参 考 文 献

- [1] Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication[J]. *Circulation*, 2008, 118(23): 2452-2483. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190652.
- [2] Korth U, Krieter H, Denz C, et al. Intestinal ischaemia during cardiac arrest and resuscitation: comparative analysis of extracellular metabolites by microdialysis[J]. *Resuscitation*, 2003, 58(2): 209-217.
- [3] Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, et al. Multiple-organ-failure syndrome[J]. *Arch Surg*, 1986, 121(2): 196-208.
- [4] Deitch EA. Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy [J]. *Ann Surg*, 1992, 216(2): 117-234.
- [5] Albrecht M, Gruenewald M, Zitta K, et al. Hypothermia and anesthetic postconditioning influence the expression and activity of small intestinal proteins possibly involved in ischemia/reperfusion-mediated events following cardiopulmonary resuscitation[J]. *Resuscitation*, 2012, 83(1): 113-118. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.06.038.
- [6] 宋华强, 李湘民. 乌司他汀联合亚低温对心肺复苏后大鼠肠道黏膜机械屏障功能的保护 [C]. 中华医学会急诊医学分会第 17 次全国急诊医学学术年会, 2014, PU-0223.
- [7] Lu Y, Wang S, Li CS. Hypothermia ameliorates gastrointestinal ischemic injury sustained in a porcine cardiac arrest model[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(24): 4406-4411. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.24.015.
- [8] 戴瑄, 胡春林, 魏红艳, 等. 新型腹腔降温法对心肺复苏后兔肠黏膜损伤的影响 [J]. 中华普通外科学文献 (电子版), 2010, 4(4): 307-310. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2010.04.004.
- [9] Schroeder DC, Guschlbauer M, Maul AC, et al. Oesophageal heat exchangers with a diameter of 11mm or 14.7mm are equally effective and safe for targeted temperature management[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173229. DOI: 10.1371/journal.pone.0173229.
- [10] Chen W, Weng Y, Wu X, et al. The effects of a newly developed miniaturized mechanical chest compressor on outcomes of cardiopulmonary resuscitation in a porcine model[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(11): 3007-3012. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31825d924d.
- [11] Chenoune M, Lidouren F, Adam C, et al. Ultrafast and whole-body cooling with total liquid ventilation induces favorable neurological and cardiac outcomes after cardiac arrest in rabbits[J]. *Circulation*, 2011, 124(8): 901-11, 1-7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039388.
- [12] Deye N, Cariou A, Girardie P, et al. Endovascular versus external targeted temperature management for patients with out-of-hospital cardiac arrest: a randomized, controlled study[J]. *Circulation*, 2015, 132(3): 182-193. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012805.
- [13] Williams D, Leslie G, Kyriazis D, et al. Use of an esophageal heat exchanger to maintain core temperature during burn excisions and to attenuate pyrexia on the burns intensive care unit[J]. *Case Rep Anesthesiol*, 2016, 2016: 7306341. DOI: 10.1155/2016/7306341.
- [14] Hanssen SJ, Derikx JP, Vermeulen Windsant IC, et al. Visceral injury and systemic inflammation in patients undergoing extracorporeal circulation during aortic surgery[J]. *Ann Surg*, 2008, 248(1): 117-125. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181784cc5.
- [15] 董妮珊, 郑曙云. 肠屏障功能检测方法的研究现状及展望 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 13(4): 309-312. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.00072.

(收稿日期: 2017-12-07)

(本文编辑: 何小军)