

# 脑肺轴在心搏骤停后综合征中的研究进展

谢吐秀<sup>1</sup> 吕菁君<sup>2</sup> 王静<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 武汉大学人民医院全科医学科, 武汉 430060; <sup>2</sup> 武汉大学人民医院急诊科, 武汉 430060

通信作者: 吕菁君, Email: lvjingjun@whu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金(81372020); 武汉大学人民医院引导基金(RMYD2018Z15); 2021 年度武汉大学医学部教学研究项目(2021021)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.07.033

生理状态下, 器官间(如大脑、肺、心、肠和肝)和细胞间的串扰可协助宿主免疫、抗炎、保护组织、维持机体平衡。然而, 在病理状态下, 这种串扰可能会加剧炎症, 继而发生多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)<sup>[1]</sup>。近年来, 脑肺轴参与大脑与肺的双向信息交流, 受到了广泛的关注。越来越多的证据表明, 严重的创伤性脑外伤、脑出血、蛛网膜下腔出血和急性缺血性脑卒中会出现肺损伤; 而急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、重症肺炎、呼吸衰竭等严重肺部疾病亦会加重神经炎症反应, 导致脑损伤加重和神经功能恶化, 预后不良<sup>[2]</sup>。可见, 病理状态下, 机体可通过脑-肺轴增加局部及全身的易损性。

心搏骤停后综合征(post-cardiac arrest syndrome, PCAS)作为一种以缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤、氧化应激和多脏器功能障碍为特征的病理状态, 涉及全身多脏器同时损伤, 且相互串扰。其严重程度与心搏骤停(cardiac arrest, CA)的持续时间和病因密切相关, 是一类高致残和致死的疾病<sup>[3]</sup>。近年来研究表明, CA后脑缺血或免疫功能失调会引发呼吸机相关性肺损伤(ventilator-associated lung injury, VALI)、呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)、ARDS和神经源性肺水肿(neurogenic pulmonary edema, NPE)<sup>[4]</sup>。据统计, 43%的院外心搏骤停(out-of-hospital cardiac arrest, OHCA)和48%的院内心搏骤停患者患有肺炎, 分别占其总感染灶的75%和62%<sup>[5]</sup>。ARDS作为PCAS的常见并发症, 与较高的住院病死率和较差的神经功能评分相关<sup>[6]</sup>。因此, 推测PCAS期间, 脑-肺轴功能失调可能是导致患者预后恶化的重要机制之一。

本文从PCAS期间的脑肺轴概述、脑肺轴病理生理机制和靶向脑-肺轴的治疗等方面展开, 旨在为进一步探索脑肺轴在PCAS中的作用机制、开辟转化治疗提供参考。

## 1 PCAS 期间的脑肺轴概述

PCAS期间脑肺轴的病理生理机制涉及神经内分泌轴、自主循环恢复后神经呼吸驱动增加、机械通气相关肺损伤、损伤相关分子模式以及脑自动调节功能和微循环功能失调等。目前着重研究的神经内分泌轴包括下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)轴、交感神经-肾上腺髓质(sympathetic-adrenal-medullary, SAM)轴、副交感神经(迷走神经)。

Yang等<sup>[7]</sup>研究发现, 自主循环恢复(return of spontaneous circulation, ROSC)后, 神经呼吸驱动(neural respiratory drive, NRD)、吸气肌做功、肌肉能量消耗和通气量均增加, 但NRD效率降低。即此时产生相同水平的通气需要更高的NRD和更多的吸气肌做功。此外, 随着ROSC, 濒死的脑细胞和肠道分别将损伤相关的分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)和病原体相关的分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)释放到循环中, 通过脑静脉回流或间接通过颈淋巴通道输送中枢神经系统(central nervous system, CNS)DAMPs至肺。一方面, 诱导内皮细胞活化, 增加毛细血管通透性, 促进肺部炎症反应; 另一方面, 通过激活Toll样受体并促进细胞因子和趋化因子的产生, 驱动局部先天免疫活化和循环免疫细胞募集, 触发急性肺部和全身性免疫反应, 继而加重气体交换障碍, 对重要脏器包括脑的灌注和代谢产生不利影响。

## 2 PCAS 期间的脑-肺轴: 从脑到肺

CA后多形核白细胞(polymorphnuclear, PMN)在脑、肺和其他非缺血性组织中的累积、活化, 诱导肺间质水肿和肺损伤<sup>[8]</sup>。此外, 颅内高压会增加肺通气不良区域的血管外肺水, 并可能直接增强肺部炎症。PCAS期间, 受到

广泛关注的脑-肺轴病理生理机制有 3 种, 即交感神经激活理论、迷走神经激活理论和双重打击理论<sup>[9]</sup>。

## 2.1 交感神经激活理论

“交感神经激活”理论是一种被广泛接受的、用于解释 NPE 病理生理机制的理论<sup>[10]</sup>。Verein 等<sup>[11]</sup>描述了 17 例缺血性脑卒中患者在发病后第 5 天至第 7 天间的 NPE 演变情况, 发现听觉诱发电位 (auditory-evoked potentials) 参数与血管外肺水之间存在相关性。这意味着缺血性脑干损伤在肺毛细血管通透性增加和血管外肺水升高方面起着重要作用。神经炎症对下丘脑后部、腹侧延髓 (包括 A1 儿茶酚胺能组神经元) 和背侧延髓 (包括孤束核、网状内侧核和背侧运动神经迷走核) 的影响被认为是交感神经兴奋介导儿茶酚胺激增、继发 NPE 的基础<sup>[11]</sup>。

PCAS 期间, 全脑 I/R 损伤会导致颅内压 (intracranial pressure, ICP) 急剧升高, 脑血流 (cerebral blood flow, CBF) 减少, 造成下丘脑功能紊乱, 解除了对视前核水平和下丘脑尾部“水肿中枢”的抑制, 引起交感神经过度兴奋, 大量儿茶酚胺释放到体循环, 全身血管强烈收缩, 大量血液迅速由阻力较高的体循环转移到阻力较低的肺循环, 引起肺静脉高压, 肺毛细血管压亦随之升高, 跨肺毛细血管 Starling 力不平衡, 导致渗出性肺水肿的发展和肺泡毛细血管屏障的损害, 继而富含蛋白质的液体由血管渗入至肺间质和肺泡内, 即进展为 NPE<sup>[12]</sup>。研究还发现, 给予抗交感神经治疗可减轻 NPE, 降低微血管压力<sup>[13]</sup>, 肺血管  $\alpha$  肾上腺素能受体失活亦可抑制 NPE 的发生<sup>[14]</sup>。由此可见, 交感神经的激活是产生肺高压及肺水肿的基本因素, 而肺循环超载和肺血管收缩是 NPE 发生的重要机制, 而给予交感神经阻断剂和肾上腺素  $\alpha$  受体阻断剂可降低或避免 NPE 的发生。

## 2.2 迷走神经激活理论

近年来研究发现, 支配远端气道和肺泡的迷走神经感觉神经末梢一旦受到病原体或炎性细胞因子的刺激, 可通过 C 传入纤维作用于脑干孤束核的信息集成中心, 然后通过迷走神经传出支作用于  $\alpha 7$  (亚基) 烟碱样乙酰胆碱受体 ( $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor,  $\alpha 7nAChR$ ), 释放乙酰胆碱或神经肽来调控肺上皮细胞、肺巨噬细胞、PMN 等<sup>[15]</sup>。乙酰胆碱作用于巨噬细胞上的  $\alpha 7nAChR$  可抑制促炎细胞因子的释放, 即胆碱能抗炎途径。胆碱能抗炎途径被认为是一种保护机制, 可防止潜在的对免疫系统有害的过度激活, 抑制感染引起的组织损伤。有研究发现, 作用于中枢的毒蕈碱激动剂 (如 CNI-1493) 可通过刺激迷走神经来抑制外周炎症反应; 而迷走神经切断术可使得这种作用消失, 证明迷走神经是中枢胆碱能抗炎通路的重要传出

通路<sup>[16]</sup>。

Duan 等<sup>[17]</sup>的迷走神经与 CA 研究表明, 在 CA/ROSC 后 20 min 内, 给予 1 mA、1 ms 和 10 Hz 刺激颈迷走神经, 可显著增加 CBF, 降低心率, 并提高复苏成功率。已知 CA 后脑自动调节功能受损, 复苏后脑灌注阶段包括早期充血, 其次是低灌注, 最后恢复正常血流或长期充血。在微循环水平, CA 后 CBF 不规则, 有无血流、低血流和血流增加的区域。因此, CA 后 CBF 失调促进了缺血缺氧性脑病的发展。他们的研究结果进一步支持 CA/ROSC 后发生了自主神经系统失衡, 并且在 CA/ROSC 之后适度刺激迷走神经可增加 CBF<sup>[17]</sup>。已知自主神经系统可通过神经递质来调节血管壁收缩性和张力, 如乙酰胆碱、降钙素基因相关肽和内皮来源的一氧化氮可以介导血管舒张。

最近 Engel 等<sup>[18]</sup>的研究结论与之前不同, 其数据明确表明, 抑制外周迷走神经的作用对中风后感染相关并发症是有益的, 而对胆碱能通路的额外刺激可能会加剧危及生命的细菌感染风险。综合上述研究表明虽然在局部和全身炎症反应期间, 胆碱能抗炎机制的激活可能是一种保护性反馈机制, 以限制明显炎症的潜在有害影响, 但在没有炎症刺激的情况下, CNS 损伤诱导的迷走神经-胆碱能抗炎途径激活可能在急性 CNS 损伤后不适当地抑制一线抗菌反应并增加感染并发症的易感性。但是在 CA/ROSC 之后适度刺激迷走神经可增加 CBF。因此, 神经免疫调节治疗策略必须考虑在逆转 CA 诱导的免疫抑制和保持其神经保护作用之间取得平衡。

## 2.3 双重打击理论

OHCA 患者遭受缺氧缺血性脑损伤, 大致可分为两个阶段, 即原发性损伤和继发性损伤, 分别发生在 CA 和 ROSC 之后。抢救 CA 的过程中以肺脏最容易受累。据报道, 胸外按压过程中肋骨骨折为 13%~97%, 胸骨骨折为 1%~43%, 这可能会引起肺挫伤, 继而导致肺适应急性损伤的能力降低<sup>[19]</sup>。此外, 机械通气 (mechanical ventilation, MV) 不仅容易导致肺脏气压性损伤、容量性损伤和肺不张, 还可通过增加胸内压和干扰正常的淋巴流出而导致肺水肿和气体交换障碍加重<sup>[20]</sup>。可见, 在“第一击”中肺脏受到缺血、胸外按压和 MV 等因素的影响。在生理状态下, 肺脏可有效抵御有毒有害物质的侵入, 然而, 遭受“第一击”后, 肺的内源性抗氧化作用与 PMN 介导的促氧化应激信号之间动态平衡被打破, 不仅不能限制和清除 PMN, 反而成为 PMN 的启动部位。

ROSC 初期, 颅内基质细胞/星型胶质细胞、颅内单核巨噬细胞/小胶质细胞经历 I/R 损伤会被激活。星形胶质细胞糖原是周围神经元的基本能量储备。星形胶质细胞

缺血可在 A1 型（毒性）和 A2 型（保护性）间转化。Guo 等<sup>[21]</sup>的体内体外实验表明，星形胶质细胞 I/R 损伤后，糖原动员会导致 A1 型星形胶质细胞减少，A2 型星形胶质细胞增多，且通过戊糖磷酸途径（pentose phosphate pathway, PPP）增强 NADPH 和谷胱甘肽的产生，降低活性氧（reactive oxygen species, ROS）的产生。而 ROS 水平的降低可抑制 NF- $\kappa$ B 和 STAT3 的激活，这是星形胶质细胞糖原动员诱导神经保护的关键途径<sup>[21]</sup>。小胶质细胞缺血可在 M1 型（促炎）和 M2 型（抗炎）间转化。M1 表型的小胶质细胞产生多种促炎因子，如 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  等。这些促炎因子和趋化因子作用于额叶皮层（frontal premotor cortex, fpm CTX）、下丘脑、垂体和脑干等 CNS 中负责调控外周免疫系统的处理器。CNS 主要通过 HPA 轴、SAM 轴和副交感神经传递信号调节免疫系统。HPA 轴、SAM 轴和迷走神经激活，释放入血的终产物分别是糖皮质激素（glucocorticoid hormones, GCS），儿茶酚胺（catecholamines, CAS）和  $\alpha$ -7 烟碱乙酰胆碱<sup>[18,22]</sup>。这三个神经内分泌轴在细胞免疫和体液免疫中发挥重要作用，因此也称为神经免疫调节轴。目前，神经免疫调节的研究主要集中在缺血性卒中<sup>[23]</sup>、脊柱损伤<sup>[24]</sup>、创伤性脑损伤<sup>[25]</sup>等疾病。Courties 等<sup>[26]</sup>报道缺血性脑卒中通过 SAM 轴发放神经递质，引起骨髓中去甲肾上腺素水平升高，交感神经纤维中的酪氨酸羟化酶水平升高，推动中性粒细胞和单核巨噬细胞前体发育并释放入血。而 HPA 轴显著抑制骨髓 B 淋巴细胞发育。Zhao 等<sup>[27]</sup>研究证实了 CA/CPR 激动 HPA 轴，CA 后血清皮质酮水平显著升高会出现急性继发性肾上腺功能不全，使得肺脏抗菌防御功能下降，出现病原体感染，即“第二次打击”。

### 3 PCAS 期间的肺 - 脑轴：从肺到脑

有研究表明，约一半的 CA 患者在 ROSC 后的 12 h 内血清内毒素水平呈中高水平升高，继而出现内皮功能障碍、凝血功能障碍和多器官衰竭，类似于感染性休克<sup>[28]</sup>。这可能是由于 CA/CPR 致肠黏膜受损，肠黏膜通透性增加，细菌发生易位，释放 PAMP 和经大脑释放的 DAMP 到达肺，诱导内皮激活，增加毛细血管通透性并提高肺部炎症水平<sup>[8]</sup>。当肺部炎症反应失控时，PMN 和炎症介质穿过 BBB 和其他黏膜屏障导致神经炎症加重<sup>[8]</sup>。有研究发现，OHCA 并发 ARDS 的患者神经功能完全恢复的可能性极低<sup>[6]</sup>。并且文中提及，肺顺应性越高，吸气压力和平台压越低，其神经系统预后越好<sup>[29]</sup>。因此，可以推测既往肺部疾病、气管插管机械通气所致的气压伤和（或）高氧暴露、肺内皮调节 PMN 启动等可进一步影响 CA 后的神经

功能恢复。因此要充分理解 CA 后从肺到脑的病理生理机制，除了肺部本身病变外，还需关注 MV 这一重要要素<sup>[30]</sup>。

尽管 MV 是 PCAS 患者最常用的生命支持策略之一，但它可能会加重脑损伤<sup>[31]</sup>。越来越多的证据表明，PCAS 期间，如呼吸机参数设置不当，肺可以通过其机械感受器“感知”MV 的机械刺激，经迷走神经传入脑室周围器官，诱导大量促炎细胞因子释放，导致神经元凋亡；过度通气的肺还会释放大量的 IL-6，穿过 BBB，引发神经炎症，导致大脑局部 CBF 和氧合发生改变，ICP 增加，脑损伤加重，而肺保护性通气策略可减轻肺外器官的功能障碍<sup>[32]</sup>。此外，MV 所致的高氧暴露会促进 ROS 的过度产生，诱导脂质过氧化、蛋白质氧化、DNA 损伤和神经功能障碍<sup>[33]</sup>。简而言之，PCAS 期间肺 - 脑轴的病理生理机制包括肺损伤介导的神经炎症和不恰当地 MV 加重脑损伤。

## 4 靶向 PCAS 期间脑肺轴的应用及前景

美国心脏协会和欧洲心脏病协会建议对 ROSC 后的任何初始节律、持续昏迷的 CA 成人实施目标温度管理（targeted temperature management, TTM）<sup>[34]</sup>，除此之外，目前尚无更好的方法改善 PCAS 预后。脑 - 肺轴作为治疗 CA 的一个新靶点，着眼于调节反馈回路以及关键的神经免疫调节轴，有可能对失控的炎症级联反应产生作用。

### 4.1 通气策略

关于潮气量（tidal volumes, Vt），Beitler 等<sup>[31]</sup>的研究表明，OHCA 患者在 ROSC 后的前 48 h 内接受较低 Vt（ $\leq 6$  mL/kg）的机械通气与良好的神经认知结局独立相关。这与 Moskowitz 等<sup>[35]</sup>的结果是一致的。其可能原因为低 Vt 通气策略可通过调控肺 - 脑轴来减轻全身炎症和（或）使得血氧或二氧化碳张力朝着有利的方向发展。

关于呼气末正压（positive end-expiratory pressure, PEEP）水平：Suthersan 等<sup>[36]</sup>研究表明较高的 Vt、较高的平台压和较低的 PEEP 是 ROSC 后并发 ARDS 或获得性肺炎的独立危险因素。因此，呼吸机设置应考虑其潜在的脑血管不良影响，如通气与颅内循环、脑自动调节储备和脑顺应性之间相互作用，以避免高 ICP 和 CBF 减少的发生<sup>[37]</sup>。近年来的研究表明，全液体通气（total liquid ventilation, TLV）作为一种先用全氟化碳填充肺部，然后使用专用的液体呼吸机进行潮汐通气的新策略，具有超快冷却的特性，可显著降低 VALI 的发生率<sup>[38]</sup>。低温 TLV 可通过直接抑制 PCAS 期间过度激活的先天免疫反应和 IL-6 的早期释放来抑制 ROS 的产生，改善 CBF 障碍和 BBB 通透性，继而抑制急性神经炎症反应<sup>[39]</sup>。

## 4.2 药物治疗

4.2.1 药物 目前, 靶向 CA 后脑 - 肺轴, 潜在的治疗方案除了常规的抗感染药物, 还包括作用于炎症反应中枢的传感器以及免疫调节因子<sup>[12]</sup>。介导炎症反应的中枢传感器:(1) 环氧合酶抑制剂、非甾体类消炎镇痛药、IL-1R 拮抗剂;(2)  $\beta$ 2-肾上腺素受体拮抗剂、 $\alpha$ -7(亚基)烟碱样乙酰胆碱受体拮抗剂;(3) 微粒体前列腺素 E 合成酶-1(mPGES-1)抑制剂。免疫调节因子:(1) 干扰素、粒细胞集落刺激因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、免疫球蛋白;(2) 胸腺模拟药物(例如胸腺五肽);(3) 葡聚糖(酵母聚糖的活性成分)。

其他处于探索阶段的新靶点, 如上调超氧化物歧化酶 3(superoxide dismutase 3, SOD3)和抑制 IL-6R 的表达。有研究表明, SOD3 作为一种胞外抗氧化剂选择性表达于 II 型肺泡上皮细胞, 可限制 ROS 积累、PMN 的活化、促炎因子的产生和血管内皮上的黏附分子表达, 继而对肺和脑起保护作用<sup>[40]</sup>。IL-6 作为一种公认的通过肺脑轴引发呼吸相关肺和神经损伤的炎症信号, 其全身阻断治疗策略(抗 IL-6 或 IL-6R)仍存在争议<sup>[41]</sup>。这可能是由于 IL-6 缺乏会增加感染、高血压或超敏反应的风险。

4.2.2 给药途径 BBB 作为血液和脑组织之间的生理屏障, 会使得大部分药物难以进入脑组织发挥药效。因此, 治疗 PCAS 有可能需要采用非常规的给药途径。研究证明鼻腔内给药是啮齿动物疾病模型中递送抗炎和神经保护剂的有效方法。鼻腔内途径绕过了针对嗅觉和三叉神经通路的血脑屏障, 在相对较短的时间内实现向 CNS 递送<sup>[42]</sup>。抗氧化剂吡咯烷二硫代氨基甲酸酯(pyrrolidine dithiocarbamate, PDTC)鼻腔内给药, 已经证实在新生儿缺血缺氧模型中可产生神经保护作用并减少神经炎症反应<sup>[43]</sup>。肽和小分子化合物(例如 Orexin, 食欲素)的鼻腔内给药可通过增强 CA 大鼠脑电图中  $\gamma$  波活动来促进神经系统功能恢复<sup>[44]</sup>。

此外, 吸入气体(一氧化氮、氢气、氙气和氩气等惰性气体)治疗亦显示出对 CNS 抗炎和神经保护的作用<sup>[45]</sup>。这可能是通过调控肺-脑轴, 限制早期缺血性神经变性和神经炎症, 以及限制 CNS 中 DAMPs 的脱落和继发全身系统性炎症来减轻对 CNS 再灌注的影响。目前, 吸入气体治疗联合 TTM 在 PCAS 动物和患者中的神经保护作用受到广泛的关注。尽管吸入治疗的最佳作用时间、浓度、治疗窗口及确切的分子机制尚待进一步明确, 但其对于 CA 后气管插管的 MV 患者来说可能是一种容易联合进行的辅助治疗策略<sup>[46]</sup>。

4.2.3 新型纳米材料的应用 纳米粒子(nanoparticles, NPs)可作为神经细胞生长的支架, 装载具有药物或生物活性分子, 通过识别过度表达在活化巨噬细胞或内皮细胞表面上的分子, 或通过增强血管通透性, 甚至通过仿生学, 靶向递送至脑损伤病灶, 产生针对性、可控和持续的生物学效应, 已成为当前治疗脑 I/R 损伤的研究热点<sup>[47]</sup>。Huang 等<sup>[48]</sup>利用人血清蛋白修饰抗氧化纳米颗粒  $Mn_3O_4$  得到了一种新型复合纳米药物 HSA- $Mn_3O_4$ , 它可通过清除神经元 I/R 损伤时产生的大量 ROS 和促进细胞内源性抗氧化酶 SOD2 的表达和活化来减轻内质网应激和氧化应激, 继而发挥神经保护作用。Luo 等<sup>[49]</sup>合成了一种仿生智能纳米药物 RAPA@BMHOP, 可靶向 CXCR4/SDF-1 轴递送、“按需”释放雷帕霉素至脑 I/R 损伤部位, 其降解产物能有效地清除过量的 ROS, 继而有效减轻了局部损伤和炎症反应。NPs 作为一种药物递送载体, 可能在 PCAS 期间靶向脑-肺轴, 具有较广阔的应用前景。

## 5 结语

PCAS 作为一种难治性急危重症, 涉及脑和肺同时受损, 且以非常复杂的方式相互串扰。在病理生理方面, 医源性损伤和神经源性损伤同时改变脑和肺的功能, 并促进炎症免疫相关的脑-肺串扰。在治疗策略方面, 靶向 CA 后脑-肺轴, 潜在的治疗方案除了常规的抗感染药物, 还包括作用于炎症反应中枢传感器的药物以及免疫调节因子。在给药方式方面, 除了传统的静脉给药和口服给药外, 鼻腔内给药、气体吸入治疗及新型纳米材料有可能在 PCAS 期间靶向脑-肺轴, 产生更具前景的治疗效果。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Wang Z, Pu Q, Huang C, et al. Crosstalk Between Lung and Extrapulmonary Organs in Infection and Inflammation[J]. Adv Exp Med Biol, 2021,1303:333-350. DOI:10.1007/978-3-030-63046-1\_18.
- [2] Stevens R D, Puybasset L. The brain-lung-brain axis[J]. Intensive Care Med, 2011,37(7):1054-1056. DOI:10.1007/s00134-011-2233-1.
- [3] Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis[J]. Intensive Care Med, 2021,47(12):1393-1414. DOI:10.1007/s00134-021-06548-2.
- [4] Robba C, Siwicki-Gieroba D, Sikter A, et al. Pathophysiology and clinical consequences of arterial blood gases and pH after cardiac arrest[J]. Intensive Care Med Exp, 2020,8(Suppl 1):19. DOI:10.1186/s40635-020-00307-1.
- [5] Mortensen SJ, Hurley M, Blewett L, et al. Infections in out-of-hospital

- and in-hospital post-cardiac arrest patients[J]. *Intern Emerg Med*, 2020,15(4):701-709. DOI:10.1007/s11739-020-02286-3.
- [6] Johnson NJ, Caldwell E, Carlborn DJ, et al. The acute respiratory distress syndrome after out-of-hospital cardiac arrest: incidence, risk factors, and outcomes[J]. *Resuscitation*, 2019,135:37-44. DOI:10.1016/j.resuscitation.2019.01.009.
- [7] Yang Z, Zheng H, Lin L, et al. Alterations in respiratory mechanics and neural respiratory drive after restoration of spontaneous circulation in a porcine model subjected to different downtimes of cardiac arrest[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019,8(19):e12441. DOI:10.1161/JAHA.119.012441.
- [8] Mai N, Prifti L, Rininger A, et al. Endotoxemia induces lung-brain coupling and multi-organ injury following cerebral ischemia-reperfusion[J]. *Exp Neurol*, 2017,297:82-91. DOI:10.1016/j.expneurol.2017.07.016.
- [9] Mrozek S, Gobin J, Constantin JM, et al. Crosstalk between brain, lung and heart in critical care[J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2020,39(4):519-530. DOI:10.1016/j.accpm.2020.06.016.
- [10] Ziaka M, Exadaktylos A. Brain-lung interactions and mechanical ventilation in patients with isolated brain injury[J]. *Crit Care*, 2021,25(1):358. DOI:10.1186/s13054-021-03778-0.
- [11] Verein M, Valiahmedov A, Churliaev Y, et al. Dynamics of extravascular pulmonary water and intracranial pressure in patients with ischemic stroke[J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2010,14(4):226-230. DOI:10.1177/1089253210388295.
- [12] Mai N, Miller-Rhodes K, Knowlden S, et al. The post-cardiac arrest syndrome: A case for lung-brain coupling and opportunities for neuroprotection[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019,39(6):939-958. DOI:10.1177/0271678X19835552.
- [13] Avlonitis VS, Fisher AJ, Kirby JA, et al. Pulmonary transplantation: the role of brain death in donor lung injury[J]. *Transplantation*, 2003,75(12):1928-1933. DOI:10.1097/01.TP.0000066351.87480.9E.
- [14] Dauber IM, Weil JV. Lung injury edema in dogs. Influence of sympathetic ablation[J]. *J Clin Invest*, 1983,72(6):1977-1986. DOI:10.1172/JCI111162.
- [15] Bajinka O, Simbilyabo L, Tan Y, et al. Lung-brain axis[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2021,48(3):257-269. DOI:10.1080/1040841X.2021.1960483.
- [16] Pohanka M. Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor is a target in pharmacology and toxicology[J]. *Int J Mol Sci*, 2012,13(2):2219-2238. DOI:10.3390/ijms13022219.
- [17] Duan W, Sun Q, Wu X, et al. Cervical vagus nerve stimulation improves neurologic outcome after cardiac arrest in mice by attenuating oxidative stress and excessive autophagy[J]. *Neuromodulation*, 2022,25(3):414-423. DOI:10.1016/j.neurom.2021.12.014.
- [18] Engel O, Akyüz L, da Costa Goncalves AC, et al. Cholinergic pathway suppresses pulmonary innate immunity facilitating pneumonia after stroke[J]. *Stroke*, 2015,46(11):3232-3240. DOI:10.1161/STROKEAHA.115.008989.
- [19] Kim MJ, Park YS, Kim SW, et al. Chest injury following cardiopulmonary resuscitation: a prospective computed tomography evaluation[J]. *Resuscitation*, 2013,84(3):361-364. DOI:10.1016/j.resuscitation.2012.07.011.
- [20] Hedenstierna G, Lattuada M. Lymphatics and lymph in acute lung injury[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2008,14(1):31-36. DOI:10.1097/MCC.0b013e3282f2f4b5.
- [21] Guo H, Fan Z, Wang S, et al. Astrocytic A1/A2 paradigm participates in glycogen mobilization mediated neuroprotection on reperfusion injury after ischemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2021,18(1):230. DOI:10.1186/s12974-021-02284-y.
- [22] Meisel C, Schwab JM, Prass K, et al. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005,6(10):775-786. DOI:10.1038/nrn1765.
- [23] Hoffmann S, Harms H, Ulm L, et al. Stroke-induced immunodepression and dysphagia independently predict stroke-associated pneumonia - The PREDICT study[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017,37(12):3671-3682. DOI:10.1177/0271678X16671964.
- [24] Prüss H, Tedeschi A, Thiriot A, et al. Spinal cord injury-induced immunodeficiency is mediated by a sympathetic-neuroendocrine adrenal reflex[J]. *Nat Neurosci*, 2017,20(11):1549-1559. DOI:10.1038/nn.4643.
- [25] Faden AI, Barrett JP, Stoica BA, et al. Bidirectional brain-systemic interactions and outcomes after TBI[J]. *Trends Neurosci*, 2021,44(5):406-418. DOI:10.1016/j.tins.2020.12.004.
- [26] Courties G, Frodermann V, Honold L, et al. Glucocorticoids regulate bone marrow B lymphopoiesis after stroke[J]. *Circ Res*, 2019,124(9):1372-1385. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.314518.
- [27] Zhao Q, Shen Y, Li R, et al. Cardiac arrest and resuscitation activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and results in severe immunosuppression[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021,41(5):1091-1102. DOI:10.1177/0271678X20948612.
- [28] Grimaldi D, Sauneuf B, Guivarch E, et al. High level of endotoxemia following out-of-hospital cardiac arrest is associated with severity and duration of postcardiac arrest shock[J]. *Crit Care Med*, 2015,43(12):2597-2604. DOI:10.1097/CCM.0000000000001303.
- [29] Kim J, Kim Y, Kim M, et al. Impact of Lung Compliance on neurological outcome in patients with acute respiratory distress syndrome following out-of-hospital cardiac arrest[J]. *J Clin Med*, 2020,9(2):527. DOI:10.3390/jcm9020527.
- [30] Huang M, Gedansky A, Hassett C E, et al. Pathophysiology of brain injury and neurological outcome in acute respiratory distress syndrome: a scoping review of preclinical to clinical studies[J]. *Neurocritical care*, 2021,35(2):518-527. DOI:10.1007/s12028-021-01309-x.

- [31] Beitler JR, Ghafouri TB, Jinadasa SP, et al. Favorable neurocognitive outcome with low tidal volume ventilation after cardiac arrest[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017,195(9):1198-1206. DOI:10.1164/rccm.201609-1771OC.
- [32] Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care[J]. *Intensive Care Med*, 2021,47(4):369-421. DOI:10.1007/s00134-021-06368-4.
- [33] Yamamoto R, Yoshizawa J. Oxygen administration in patients recovering from cardiac arrest: a narrative review[J]. *J Intensive Care*, 2020,8:60. DOI:10.1186/s40560-020-00477-w.
- [34] Berg KM, Cheng A, Panchal AR, et al. Part 7: Systems of Care: 2020 American heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care[J]. *Circulation*, 2020,142(16 suppl 2):S580-S604. DOI:10.1161/CIR.0000000000000899.
- [35] Moskowitz A, Grossestreuer AV, Berg KM, et al. The association between tidal volume and neurological outcome following in-hospital cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2018,124:106-111. DOI:10.1016/j.resuscitation.2017.12.031.
- [36] Sutherasan Y, Peñuelas O, Muriel A, et al. Management and outcome of mechanically ventilated patients after cardiac arrest[J]. *Crit Care*, 2015,19(1):215. DOI:10.1186/s13054-015-0922-9.
- [37] Ruemmler R, Ziebart A, Kuropka F, et al. Bi-Level ventilation decreases pulmonary shunt and modulates neuroinflammation in a cardiopulmonary resuscitation model[J]. *PeerJ*, 2020,8:e9072. DOI:10.7717/peerj.9072.
- [38] Sage M, See W, Nault S, et al. Effect of low versus high tidal-volume total liquid ventilation on pulmonary inflammation[J]. *Front Physiol*, 2020,11:603. DOI:10.3389/fphys.2020.00603.
- [39] Boissady E, Kohlhauer M, Lidouren F, et al. Ultrafast hypothermia selectively mitigates the early humoral response after cardiac arrest[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020,9(23):e17413. DOI:10.1161/JAHA.120.017413.
- [40] Mai N, Prifti V, Lim K, et al. Lung SOD3 limits neurovascular reperfusion injury and systemic immune activation following transient global cerebral ischemia[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020,29(9):104942. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104942.
- [41] Witzernath M, Kuebler W M. The lung-brain axis in ventilator-induced brain injury: enter IL-6[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021,65(4):339-340. DOI:10.1165/rcmb.2021-0233ED.
- [42] Bagger MA, Bechgaard E. The potential of nasal application for delivery to the central brain-a microdialysis study of fluorescein in rats[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2004,21(2/3):235-242. DOI:10.1016/j.ejps.2003.10.012.
- [43] Wang Z, Zhao H, Peng S, et al. Intranasal pyrrolidine dithiocarbamate decreases brain inflammatory mediators and provides neuroprotection after brain hypoxia-ischemia in neonatal rats[J]. *Exp Neurol*, 2013,249:74-82. DOI:10.1016/j.expneurol.2013.08.006.
- [44] Sherman DL, Williams A, Gd S, et al. Intranasal orexin after cardiac arrest leads to increased electroencephalographic gamma activity and enhanced neurologic recovery in rats[J]. *Crit Care Explor*, 2021,3(2):e349. DOI:10.1097/CCE.0000000000000349.
- [45] Magliocca A, Fries M. Inhaled gases as novel neuroprotective therapies in the postcardiac arrest period[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2021,27(3):255-260. DOI:10.1097/MCC.0000000000000820.
- [46] Hayashida K, Miyara SJ, Shinozaki K, et al. Inhaled gases as therapies for post-cardiac arrest syndrome: a narrative review of recent developments[J]. *Front Med(Lausanne)*, 2021,7:586229. DOI:10.3389/fmed.2020.586229.
- [47] Teleanu DM, Negut I, Grumezescu V, et al. Nanomaterials for drug delivery to the central nervous system[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2019,9(3)371. DOI:10.3390/nano9030371.
- [48] Huang G, Zang J, He L, et al. Bioactive nanoenzyme reverses oxidative damage and endoplasmic reticulum stress in neurons under ischemic stroke[J]. *ACS Nano*, 2022,16(1):431-452. DOI:10.1021/acsnano.1c07205.
- [49] Luo L, Zang G, Liu B, et al. Bioengineering CXCR4-overexpressing cell membrane functionalized ROS-responsive nanotherapeutics for targeting cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Theranostics*, 2021,11(16):8043-8056. DOI:10.7150/thno.60785.

( 收稿日期 :2022-02-21)

( 本文编辑 : 张斯龙 )