

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.10.004

呼气末二氧化碳分压在评估心脏骤停大鼠模型复苏结果中的作用*

郭建¹ 王世伟¹ 陆晓晔¹ 杨正飞² 凌钦² 杨倩¹ 朱长清^{1Δ}

(1 上海交通大学医学院附属仁济医院急诊科 上海 200120; 2 中山大学孙逸仙纪念医院急诊科 广东 广州 510120)

摘要 目的: 研究持续监测呼气末二氧化碳分压(Pressure of End Tidal Carbon Dioxide, $P_{ET}CO_2$) 在室颤法和窒息法所致的心跳骤停的大鼠模型中的差异, 探究其在判断复苏结局中的意义。**方法:** 分别用室颤法和窒息法建立心脏骤停-复苏的大鼠模型, 持续监测大鼠复苏过程中复苏起点 PC0 min (Precordial Compression, PC0), PC1 min, PC2 min, PC3 min, PC4 min, PC5 min, PC6 min 呼气末二氧化碳分压, 比较两组组间不同时间点 $P_{ET}CO_2$ 水平差异及两组组内自主循环恢复大鼠 (Return Of Spontaneous Circulation, ROSC) 和未能成功复苏 (NOROSC) 的大鼠 $P_{ET}CO_2$ 的差异, 分别绘制 $P_{ET}CO_2$ 的受试者工作特征曲线。**结果:** 窒息组大鼠 ROSC 9 只 (9/12, 75%), 室颤组 ROSC 8 只 (8/12, 67%), 组间无统计学差异 ($P=0.093$)。窒息组平均复苏时间 232 ± 20 s, 室颤组平均复苏时间 360 ± 30 s ($P<0.05$)。心脏骤停后, 室颤组大鼠 $P_{ET}CO_2$ 水平较基础值明显下降 ($p<0.05$), 窒息组 $P_{ET}CO_2$ 先升高后降低。复苏开始即刻 (PC0) 窒息组大鼠明显高于室颤组 45 ± 4 vs 36 ± 4 mmHg ($p<0.001$), 直到 PC3 min, 窒息组 $P_{ET}CO_2$ 水平仍高于室颤组。组内比较发现室颤组在 PC5 min 和 PC6 min 时 ROSC 大鼠 $P_{ET}CO_2$ 水平明显高于 NOROSC 组, PC5 34 ± 3 vs 24 ± 3 mmHg ($P<0.001$), $P_{ET}CO_2$ 曲线下面积为 0.731, 95% 置信区间为 (0.512, 0.764), 根据约登指数计算, 当截断点选择 20 mmHg 时, 灵敏度 66.6%, 特异度 63%。室颤组 PC6 时 $P_{ET}CO_2$ 33 ± 4 vs 23 ± 2 mmHg ($P<0.001$), ROC 曲线下面积为 0.875, 95% 置信区间为 (0.662, 0.984), 当截断点选择 18 mmHg 时, 灵敏度 87.4%, 特异度 71%。窒息组组内分析未见 $P_{ET}CO_2$ 水平在 ROSC 和 NOROSC 之间差异。**结论:** $P_{ET}CO_2$ 水平在复苏早期可能有助于鉴别心脏骤停原因, 窒息所致 $P_{ET}CO_2$ 水平可有升高。在室颤所致的心脏骤停, $P_{ET}CO_2$ 水平可能有助于判断复苏结局。

关键词: 室颤 / 窒息心脏骤停大鼠模型; 心肺复苏结局; 呼气末二氧化碳分压

中图分类号: R-33; R541.78 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)10-1818-05

The Value of End Tidal Carbon Dioxide in Predicting the Cardiac Arrest Resuscitation Outcome in a SD Rat Model*

GUO Jian¹, WANG Shi-wei¹, LU Xiao-ye¹, YANG Zheng-fei², LING Qin², YANG Qian¹, ZHU Chang-qing^{1Δ}

(1 Department of Emergency, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200120, China;

2 Department of Emergency, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong, 510120, China)

ABSTRACT Objective: To explore the difference between ventricular and asphyxial cardiac arrest animal model in the pressure of end tidal carbon dioxide ($P_{ET}CO_2$) and evaluate its potential role in predicting the resuscitation outcome. **Methods:** Cardiac arrest-resuscitation SD rat model was established by ventricular and asphyxial method respectively. Continuous measurements of $P_{ET}CO_2$ was performed at different resuscitation time points, including precordial compression 0 min (PC0 min), PC1 min, PC2 min, PC3 min, PC4 min, PC5 min and PC6 min in the two groups. The difference of $P_{ET}CO_2$ was analyzed between the two groups as well as the ROSC rats and NOROSC rats within the individual group. In addition, a $P_{ET}CO_2$ receiver operating characteristic curve (ROC curve) was also described in the two groups. **Results:** 9 out of 12 were successfully resuscitated in asphyxial group vs 8/12 in ventricular group, ($P=0.093$). The average resuscitated time differs from 232 ± 20 s in asphyxial group to 360 ± 30 s in ventricular group ($P<0.001$). $P_{ET}CO_2$ declined dramatically in ventricular group compared with baseline ($p<0.001$) while in asphyxial group the $P_{ET}CO_2$ first rises then falls. From PC0 45 ± 4 vs 36 ± 4 mmHg to PC3, $P_{ET}CO_2$ levels in asphyxial was much higher than that of ventricular group ($p<0.001$). Comparison within the group found that levels of $P_{ET}CO_2$ in ROSC rats were higher than those of NOROSC in ventricular group at PC5&PC6 with a AUC (Area Under Curve) 0.713 [95%CI(0.512, 0.764)] and 0.875[95%CI(0.662, 0.984)] respectively. When 20 mmHg was selected as a threshold according to Youden index, the sensitivity and specificity was 66.6% and 63% in PC5. In PC6 the threshold was 18 mmHg with a sensitivity and specificity 87.4% and 71%. $P_{ET}CO_2$ seems lower in NOROSC rats compared with ROSC ones in asphyxial group, but no difference was observed. **Conclusion:** $P_{ET}CO_2$ may help to distinguish the cause of cardiac arrest in early resuscitation from ventricular or asphyxial. The level of $P_{ET}CO_2$ may help to evaluate the resuscitation outcome in ventricular induced

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81671881)

作者简介: 郭建 (1991-), 硕士研究生, 研究方向: 心肺复苏, 电话: 18017752385, E-mail: yirangi@126.com

Δ 通讯作者: 朱长清, 主任医师, 主要研究方向: 心肺复苏, E-mail: zhucq1965@126.com

(收稿日期: 2018-10-23 接受日期: 2018-11-18)

cardiac arrest.

Key words: Ventricular/asphyxial cardiac arrest; SD rat model; Cardiopulmonary resuscitation outcome; Partial pressure of end tidal carbon dioxide ($P_{\text{ET}}\text{CO}_2$)

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R541.78 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)10-1818-05

前言

呼气末二氧化碳分压 (Partial Pressure of End Tidal Carbon Dioxide, $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$) 是指呼气终末期呼出的混合肺泡气体中二氧化碳分压。其数值的大小反映了肺血流状况和心输出量情况,也间接反映冠脉灌注压的大小^[1]。动物实验和临床研究发现,在心脏骤停和心肺复苏期间, $P_{\text{ET}}\text{CO}_2 > 10\text{--}15\text{ mmHg}$ 与自主循环恢复率 (Return Of Spontaneous Circulation, ROSC) 和心跳骤停后的生存率有关^[2-3]。除此之外,相关研究还发现,不同原因所致心跳骤停,在复苏过程中 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 水平也有所不同。另外动物实验还发现, $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 水平可以用来判断室颤所致的心跳骤停的复苏结局^[4-5]。本实验通过建立大鼠心脏骤停 - 心肺复苏模型,研究 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 在不同原因所致的心跳骤停复苏早期的差异,评估 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 水平和复苏结果之间的关系。

1 材料和方法

1.1 实验动物

成年健康雄性 SD 大鼠 24 只, 体质量介于 450-500 g 之间, 由中山大学孙逸仙纪念医院唐万春危重症实验室提供, 随机分为室颤组 ($n=12$) 和室息组 ($n=12$)。两组大鼠间体重等基础指标之间无统计学差异 ($P>0.05$), 如表 1 所示。

1.2 实验方法

1.2.1 实验动物准备 大鼠在实验前 12 小时禁食, 不禁水, 称重后, 100% CO_2 诱导麻醉后立即予 3% 的戊巴比妥按 45 mg/Kg 腹腔注射麻醉, 术中继续予 10 mg/kg/h 间断麻醉维持。大鼠麻醉后, 固定于小动物实验台上行气管插管, 连接导气管, 实时监测和记录大鼠呼气末二氧化碳 (End-Tidal Carbon Dioxide, ETCO_2)。右侧股动脉置入 PE50 管 (Becton-Dickinson, Franklin Lake, 美国), 深度约 6 cm, 实时监测大鼠血压。肛温表监测体温, 使体温维持在 $37\text{ }^\circ\text{C} \pm 0.5\text{ }^\circ\text{C}$, 二导联心电图电极刺于皮下, 实时监测和记录大鼠心电图。分离左侧颈外静脉, 置入 PE50 管, 用以监测复苏过程中大鼠中心静脉压变化情况。室颤组大鼠分离右侧颈外静脉, 置入绝缘导管, 深度约 4 cm, 用以诱颤。实验中大鼠心电图、 ETCO_2 、血压等指标由 WINDAQ 系统 (数据采集系统及分析软件, DATAQ 公司, 美国) 实时记录。

1.2.2 大鼠心跳骤停模型建立与心肺复苏 (1) 两组大鼠心跳骤停模型建立: ① 室颤组: 待大鼠平均动脉压 (MAP) $\geq 120\text{ mmHg}$, 心率恢复至基础水平时诱颤建模。诱颤前先予大鼠 5 min 呼吸机通气, 潮气量 0.6 mL/100 g 体重, 氧浓度 FiO_2 21%, 呼吸机频率 100 次/分^[6-7]。通气结束后于右侧颈外静脉绝缘导管中插入金属导线, 直流电 2.0 mA 诱颤, 密切观察大鼠心电图及血压变化情况, 调整大流大小及导线位置, 直至心电图呈室颤心律。诱颤约 2.5-3 min 后, 关闭电源, 大鼠见自发室颤, 自诱颤心电图呈现室颤心电图波形开始, 持续室颤 6 min^[8]。② 室息组:

夹闭气管导管, 建立大鼠窒息 - 心脏骤停模型^[9]。与室颤组一致, 窒息组也在建模前予呼吸机辅助通气 5 min, 呼吸机参数同室颤组。通气结束后, 夹闭气管导管, 监护示大鼠心率, 血压呈现 2-3 次反弹后, 再进行性下降。当 $\text{MAP} \leq 20\text{ mmHg}$ 时, 记作心跳骤停, 并再重新计时 6 min^[10]。

(2) 心肺复苏过程: 两组大鼠在心跳骤停 5 min 30s 时, 均予呼吸机通气, 通气频率 200 次/分, FiO_2 100%。CA6 min 时, 立即予胸外按压, 按压频率 200 次/分, 按压深度 1 cm, 按压部位剑突上 2.8 cm, 保证按压过程中冠脉灌注压维持在 $22 \pm 2\text{ mmHg}$ 左右。复苏后平均动脉压达到在 60 mmHg 以上持续 5 min 视为自主循环恢复 (restoration of spontaneous circulation, ROSC), 室颤组大鼠于按压 7 min 后 3 J 电击除颤, 必要时静推肾上腺素 (0.02 mg/0.2 mL)^[6,9]。两组大鼠均持续按压 20 min, 仍不能恢复自主心律者, 视为复苏失败。

1.3 统计方法

采用 SPSS 22.0 进行统计分析, 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间均数比较采用独立样本的 t 检验, 复苏成功率两组间比较采用卡方检验, 以 $P<0.05$ 为差别有统计学差异。根据分析组内 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 在复苏成功和失败大鼠中的情况绘制受试者工作曲线。

2 结果

2.1 两组大鼠基础值比较

两组大鼠基础状态 (实验前) 在体重、心率、血气、平均动脉压等指标间无统计学差异 ($p>0.05$), 如表 1 所示。

2.2 两组间大鼠在复苏不同时间点 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 比较及变化趋势

窒息组大鼠 ROSC 9 只 (9/12, 75%), 室颤组 ROSC 8 只 (8/12, 67%), 组间无统计学差异 ($P=0.093$)。窒息组平均复苏时间 $232 \pm 20\text{ s}$, 室颤组平均复苏时间 $360 \pm 30\text{ s}$ ($P<0.01$)。因此实验比较了两组大鼠复苏前 4 min 的 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 水平, 分析 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 在预测复苏结局中的价值。室颤组在复苏期间 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 显著低于基础值, 但随着复苏时间延长, ROSC 的大鼠 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 逐步趋于稳定。窒息组复苏开始的前 3 min 内其 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 水平显著升高, 甚至高于基础值 ($P>0.05$), 更明显高于室颤组 ($p<0.001$)。复苏开始即刻 (PC0), 窒息组大鼠 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ $45 \pm 4\text{ mmHg}$ VS 室颤组 $36 \pm 4\text{ mmHg}$ ($p<0.001$), 同样的情况也可见于 PC1, PC2, PC3, 窒息组大鼠 ROSC 后 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 也逐步趋于稳定, 低于基础值。大鼠不同 PC 时间点 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 值见表 2 和图 1。

2.3 两组大鼠复苏成功和失败的组内比较

分析比较两组大鼠中成功复苏和复苏失败的大鼠在不同时间点 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 数据, 其中窒息组 (ROSC=9, NOROSC=3), 室颤组 (ROSC=8, NOROSC=4)。窒息组 NOROSC 大鼠除在 PC0 时间点上数值略高于 ROSC 组外, 其他 PC 时间点均有低于 ROSC 的趋势, 但间点均显著高于 NOROSC 大鼠 ($P<0.05$)。

表 1 两组大鼠基础状态指标的比较

Table 1 Baseline Data in Two groups

	VF group	ACA group	P value
pH	7.42± 0.04	7.41± 0.04	0.527
Weight(g)	496.67± 21.88	496.17± 19.53	0.953
Heart Rate(bpm)	359.42± 11.87	359.42± 9.57	0.999
Lactate (mmol/L)	0.65± 0.32	0.7± 0.4	0.741
MAP(mmHg)	119.67± 4.29	122.42± 4.91	0.158
P _{ET} CO ₂ (mmHg)	41.83± 2.52	41.5± 3.66	0.797

注:MAP(Mean Arterial Pressure,平均动脉压)。

表 2 大鼠不同复苏时间点 P_{ET}CO₂ 变化情况Table 2 Comparison of P_{ET}CO₂ in two groups

	VF group	ACA group	p value
BL	44.17± 2.35	44.54± 2.21	0.977
PC0	36.44± 4.64	45.11± 4.34	<0.001
PC1	36.34± 3.80	45.43± 4.21	<0.001
PC2	35.92± 3.66	42.16± 3.09	<0.001
PC3	32.11± 1.04	38.78± 1.66	<0.001
PC4	33.25± 3.71	35.24± 2.66	0.096

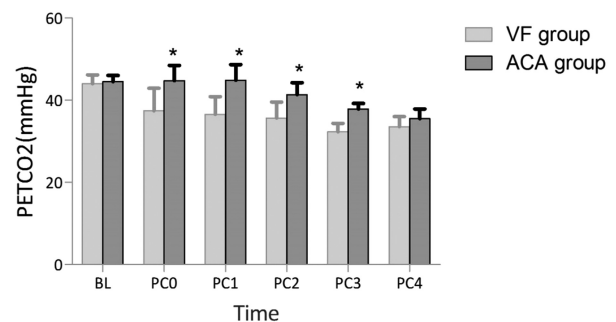
具体数据见图 2、表 3 和表 4 所示。

2.4 P_{ET}CO₂ ROC 曲线

根据两组大鼠 ROSC/NOROSC P_{ET}CO₂ 不同复苏时间点数据,分别绘制室颤组在 PC5、PC6min 的 P_{ET}CO₂ 受试者工作特征曲线(Receiver Operating Characteristic Curve, ROC curve),计算曲线下面积及 95%置信区间,并选取曲线最左上角结点为截断点,评价其灵敏度、特异度。室颤组在 PC5 时, P_{ET}CO₂ 曲线下面积为 0.731,其 95%置信区间为(0.512, 0.764),当截断点选择 20 mmHg 时,灵敏度 66.6%,特异度 63%。在 PC6 时, P_{ET}CO₂ 曲线下面积为 0.875,其 95%置信区间为(0.662, 0.984),当截断点选择 18 mmHg 时,灵敏度 87.4%,特异度 71%。如图 3、图 4 所示。

3 讨论

心脏骤停发生突然,死亡率高,目前仍严重威胁着人类的

图 1 大鼠不同复苏时间点 P_{ET}CO₂ 变化情况Fig.1 Comparison of P_{ET}CO₂ in two groups

健康和生命^[11,12]。在部分发达国家,心跳骤停是导致患者死亡的首要原因,其发病率约为 95.9/10 万人,而且预后极差,即使患者侥幸存活,也常常遗留严重的器官功能障碍^[13-18]。在所有导

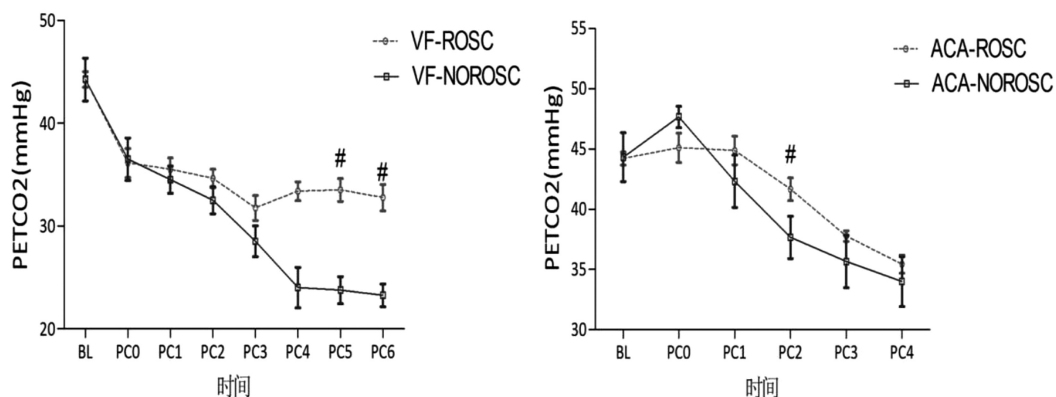
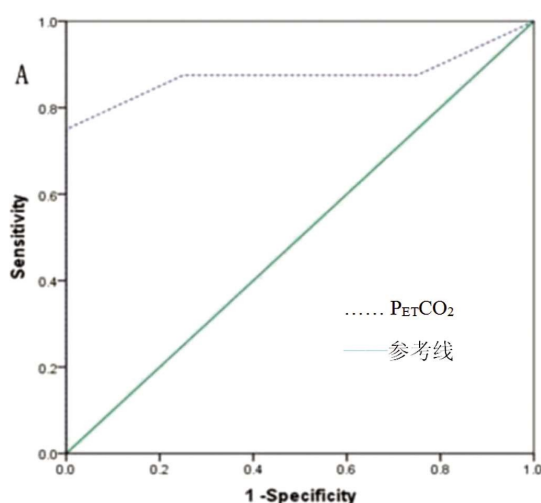
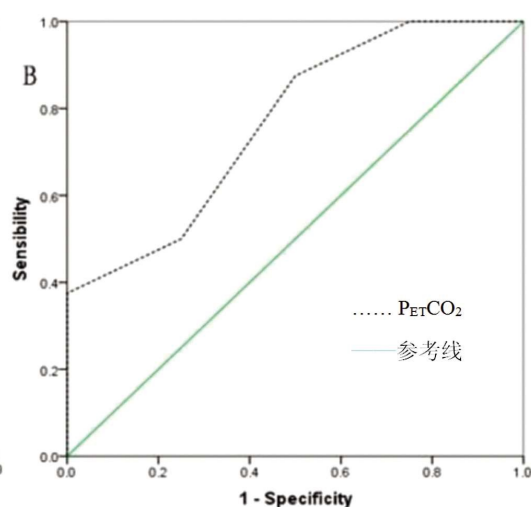
图 2 两组大鼠 ROSC/NOROSC 不同时间点 P_{ET}CO₂ 值, #P<0.05Fig. 2 Comparisons of P_{ET}CO₂ in ROSC and NOROSC rats in two groups

表 3 窒息组 ROSC/NOROSC 大鼠 $P_{ET}CO_2$ 值比较Table 3 Comparisons of $P_{ET}CO_2$ in VF group

	ROSC	NOROSC	<i>P</i> value
BL	44.06± 2.23	44.09± 4.91	0.332
PC0	45.37± 4.66	48.32± 4.11	0.312
PC1	45.52± 4.54	42.16± 4.67	0.066
PC2	42.17± 3.90	40.33± 3.28	0.02
PC3	38.11± 1.24	36.68± 4.27	0.419
PC4	35.78± 2.55	34.13± 4.09	0.941

表 4 室颤组 ROSC 和 NOROSC 大鼠 $P_{ET}CO_2$ 值比较Table 4 Comparisons of $P_{ET}CO_2$ in ACA group

	ROSC	NOROSC	<i>P</i> value
BL	44.12± 2.23	44.56± 4.64	1
PC0	36.01± 4.99	37.23± 4.45	0.883
PC1	36.12± 3.19	35.13± 3.24	0.596
PC2	35.09± 3.88	33.87± 3.14	0.203
PC3	32.16± 1.66	30.45± 2/98	0.246
PC4	33.57± 3.76	28.24± 1.45	0.342
PC5	34.11± 3.09	24.43± 3.24	<0.001
PC6	33.19± 4.15	23.22± 2.54	<0.001

图 3 室颤组 PC6 的 $P_{ET}CO_2$ ROC 曲线 (A)Fig.3 ROC curve of $P_{ET}CO_2$ at PC6 in VF group图 4 室颤组 PC5 的 $P_{ET}CO_2$ ROC 曲线 (B)Fig.4 ROC curve of $P_{ET}CO_2$ at PC5 in VF group

致心脏骤停的原因中,冠心病、室颤等心源性因素和窒息是最为常见的两种原因,其他例如中毒等原因也可以导致心跳骤停,但相对少见^[13,19]。目前,及时高质量的心肺复苏是抢救心跳骤停最为重要、直接和有效的方式,自助循环恢复(ROSC)常常用作按压有效的终点,但这只是患者能够生存下来的基础,绝不是治疗的终点。在抢救过程中,主动脉搏压、冠脉灌注压(CPP)、中心静脉血氧饱和度(SCVO₂)常作为观测指标,但这也指标也相对缺乏特异性。呼气末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$)监测因其简便、快捷等优点在 CPR 患者抢救及其他重症患者的日常监护中的作用日益得到重视。相关动物实验表明,复苏期间

$P_{ET}CO_2$ 水平与 CPR 循环恢复率及生存率呈正相关^[20-22]。Yousuf T 等的研究发现,在急性呼吸窘迫综合征患者中, $P_{ET}CO_2$ 与动脉血二氧化碳分压(Arterial Pressure of Carbon Dioxide, $PaCO_2$)的梯度可以预测 ARDS 的严重程度^[23]。2015 年,美国心脏协会(American Heart Association, AHA)在心肺复苏指南中指出,推荐复苏 20 min 后 $P_{ET}CO_2 \leq 10$ mmHg 可预测复苏不良,虽然不支持单独使用判断复苏效果^[24]。

我们的实验分别建立了室颤和窒息所致的心跳骤停 - 复苏的动物模型,分析 $P_{ET}CO_2$ 在这两种最常见原因所致的心跳骤停之间的差异,并且分别比较相同组内能够成功循环恢复和

未能恢复的大鼠的差异。结合既往的研究,影响 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 的主要是机体 CO_2 生成量、心输出量和肺通气量。在我们的实验中,因为大鼠在复苏阶段都使用了相同的呼吸机参数辅助通气,因此 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 水平更多的是反应大鼠在 CPR 期间心输出量变化。实验发现,组间相比,窒息组大鼠在复苏过程中, $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 水平持续高于室颤组,窒息组复苏成功 9 只,室颤组复苏成功 8 只,但是组间未发现统计学差异。这可能与诱导心跳骤停的方式有关,在心脏停搏前,窒息组大鼠已经存在了严重的缺血缺氧、酸中毒和二氧化碳潴留。体内贮存的 CO_2 可能高于室颤组,在复苏开始后, CO_2 的排出较室颤组明显偏高,这与既往的研究符合^[9]。同时组内比较分析,在室颤组,能够成功复苏的大鼠较之未能成功复苏的大鼠其 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 水平在 PC5 和 PC6 时明显偏高,ROC 曲线此时最佳截断值为 20 mmHg 和 18 mmHg 且这种差异具有统计学差异,提示 PC5 和 PC 6 有可能可以作为作为一种判段复苏结局的时间节点,如果在室颤所致心跳骤停持续心肺复苏时间超过 5 min 仍小于 20 mmHg,提示可能复苏结局不良。然而,这种差异在窒息组没有观察到,提示窒息所致心跳骤停复苏期间应用 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 水平预测复苏结局可能并不敏感,单纯依靠 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 判断复苏结局可能并不可靠。这也与既往的研究相似,Katja Lah 一项关于 VFCA/ACA 的病人群体中也发现 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 可能在预测 VFCA 的患者结局意义更大^[25]。不过也有学者发现,即使是窒息所致心跳骤停,以复苏过程中 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 水平高低作为指导的复苏过程的参考指标,较其他常规复苏手段更能提高 ROSC 成功几率^[4]。

有意思的是,也有很多的学者质疑 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 的可靠性,认为目前关于 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 的研究仍然缺乏相应的证据,另一方面在临床发现低 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 并不一定意味着复苏失败,临床医生不能因为 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 的低水平就放弃对患者的抢救和治疗^[1,26]。因此,目前还不宜单独将 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 作为一种判断复苏结局的观察指标,相关研究还有待进一步深入。但是 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 可以作为一种参考指标来评价复苏质量,与 MAP 等指标一起综合判断患者的复苏结局。

目前关于心脏骤停后的具体生理病理学机制及其复杂,涉及到一系列的病理改变,可能包括缺血再灌注损伤、炎症、氧自由基损伤、钙离子超载、凝血紊乱、血管活性物质紊乱等等^[27-30]。而这些因素可能对心功能、CPP 等产生不同影响,进而影响 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 。本研究也存在着一一定的局限性。我们所选择的都是健康的实验动物,而临床心跳骤停多见于心脏存在器质性疾病的病人,另外我们只观察了现象,没有深入到具体的机制去探讨。综上,我们的研究发现, $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 水平在复苏早期可能有助于鉴别心脏骤停原因,另外,在室颤所致的心脏骤停, $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 水平可能有助于判断复苏结局。

参考文献(References)

- [1] E F Paiva, J H Paxton, B J O'neil. The use of end-tidal carbon dioxide (ETCO_2) measurement to guide management of cardiac arrest: A systematic review[J]. Resuscitation, 2018, 123: 1-7
- [2] F Sun, C Li, Y Fu, et al. Predictive value of continuous monitoring end-tidal carbon dioxide partial pressure on in-hospital resuscitation outcome: secondary analysis of the data from a multicenter observational study [J]. Chinese Critical Care Medicine, 2018, 30(1): 29-33
- [3] P Salen, R O'connor, P Sierzenski, et al. Can cardiac sonography and capnography be used independently and in combination to predict resuscitation outcomes?[J]. Acad Emerg Med, 2001, 8(6): 610-615
- [4] J T Hamrick, J L Hamrick, U Bhalala, et al. End-Tidal CO_2 -Guided Chest Compression Delivery Improves Survival in a Neonatal Asphyxial Cardiac Arrest Model [J]. Pediatr Crit Care Med, 2017, 18 (11): e575-e584
- [5] R A Berg, C Henry, C W Otto, et al. Initial end-tidal CO_2 is markedly elevated during cardiopulmonary resuscitation after asphyxial cardiac arrest[J]. Pediatr Emerg Care, 1996, 12(4): 245-248
- [6] Jie Qian, Zhengfei Yang, Jena Cahoon. Post-resuscitation intestinal microcirculation: Its relationship with sublingual microcirculation and the severity of post-resuscitation syndrome [J]. Resuscitation, 2014, 85(833-839)
- [7] B K Fabian-Jessing, M F Vallentin, N. Secher, et al. Animal models of cardiac arrest: A systematic review of bias and reporting [J]. Resuscitation, 2018, 125(16-21)
- [8] 郭建, 杨正飞, 凌钦, 等. 左西孟旦对心搏骤停 - 心肺复苏后大鼠心功能的保护作用[J]. 临床急诊杂志, 2017, 18(12): 933-937
- [9] Kyuseok Kim, Jae Hyuk Lee, You Hwan Jo. Effect of valproic acid on survival and neurologic outcomes in an asphyxial cardiac arrest model of rats[J]. Resuscitation, 2013, 83: 1443-1449
- [10] Lee JH, Kim K, Jo YH. Effect of valproic acid combined with therapeutic hypothermia on neurologic outcome in asphyxial cardiac arrest model of rats [J]. American Journal of Emergency Medicine, 2015, 33: 1773-1779
- [11] Page RI Rea Td. Community approaches to improve resuscitation after out-of-hospital sudden cardiac arrest [J]. Circulation, 2010, 121 (9): 1134-1140
- [12] Adabag AS, Luepker RV, Roger VL, et al. Sudden cardiac death: epidemiology and risk factors[J]. Nature reviews Cardiology, 2010, 7 (4): 216-225
- [13] Porzer, Martin, Mrazkova, et al. Out-of-hospital cardiac arrest [J]. Biomedical Papers, 2017, 161(4): 348-353
- [14] S Girotra, BK Nallamothu, J A Spertus, et al. Trends in survival after in-hospital cardiac arrest[J]. N Engl J Med, 2012, 367(20): 1912-1920
- [15] Z D Goldberger, P. S. Chan, R. A. Berg, et al. Duration of resuscitation efforts and survival after in-hospital cardiac arrest: an observational study[J]. Lancet, 2012, 380(9852): 1473-1481
- [16] G Nichol, E Thomas, C W Callaway, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome [J]. Jama, 2008, 300(12): 1423-1431
- [17] Y Hu, J Xu, H Zhu, et al. Profile and outcome of cardiopulmonary resuscitation after sudden cardiac arrests in the emergency department: a multicenter prospective observational study [J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2018, 30(3): 234-239
- [18] S D Casey, B E Mumma. Sex, Race, and Insurance Status Differences in Hospital Treatment and Outcomes Following Out-of-Hospital Cardiac Arrest[J]. Resuscitation, 2018

- connexin-43 and PKC signalling are involved in adaptation of the heart to irradiation-induced injury: Implication of miR-1 and miR-21 [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2016, 35(2): 215-222
- [17] Tong Z, Jiang B, Wu Y, et al. MiR-21 Protected Cardiomyocytes against Doxorubicin-Induced Apoptosis by Targeting BTG2 [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(7): 14511-14525
- [18] Dai B, Li H, Fan J, et al. MiR-21 protected against diabetic cardiomyopathy induced diastolic dysfunction by targeting gelsolin [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 123
- [19] Jia Z, Lian W, Shi H, et al. Ischemic Postconditioning Protects Against Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury via the HIF-1alpha/miR-21 Axis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16190
- [20] Wang X, Hang Y, Liu J, et al. Anticancer effect of curcumin inhibits cell growth through miR-21/PTEN/Akt pathway in breast cancer cell [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(6): 4825-4831
- [21] Zhai M, Liu Z, Zhang B, et al. Melatonin protects against the pathological cardiac hypertrophy induced by transverse aortic constriction through activating PGC-1beta: *In vivo* and *in vitro* studies[J]. *J Pineal Res*, 2017, 63(3): e12433
- [22] Zhai M, Li B, Duan W, et al. Melatonin ameliorates myocardial ischemia reperfusion injury through SIRT3-dependent regulation of oxidative stress and apoptosis[J]. *J Pineal Res*, 2017, 63(2): e12419
- [23] Yin Z, Zhao Y, Li H, et al. miR-320a mediates doxorubicin-induced cardiotoxicity by targeting VEGF signal pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(1): 192-207
- [24] Lai L, Chen J, Wang N, et al. MiRNA-30e mediated cardioprotection of ACE2 in rats with Doxorubicin-induced heart failure through inhibiting cardiomyocytes autophagy[J]. *Life Sci*, 2017, 169: 69-75
- [25] Goormaghtigh E, Chatelain P, Caspers J, et al. Evidence of a complex between adriamycin derivatives and cardiolipin: possible role in cardiotoxicity[J]. *Biochem Pharmacol*, 1980, 29(21): 3003-3010
- [26] Berthiaume J M, Wallace K B. Adriamycin-induced oxidative mitochondrial cardiotoxicity[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2007, 23(1): 15-25
- [27] Zhao L, Tao X, Qi Y, et al. Protective effect of dioscin against doxorubicin-induced cardiotoxicity via adjusting microRNA-140-5p-mediated myocardial oxidative stress[J]. *Redox Biol*, 2018, 16: 189-198
- [28] Olson J M, Yan Y, Bai X, et al. Up-regulation of microRNA-21 mediates isoflurane-induced protection of cardiomyocytes [J]. *Anesthesiology*, 2015, 122(4): 795-805
- [29] Abdel-Daim M M, Kilany O E, Khalifa H A, et al. Allicin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats via suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80(4): 745-753
- [30] Liu D, Ma Z, Di S, et al. AMPK/PGC1alpha activation by melatonin attenuates acute doxorubicin cardiotoxicity via alleviating mitochondrial oxidative damage and apoptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 129: 59-72

(上接第 1822 页)

- [19] D Varvarousis, G Varvarousi, N Iacovidou, et al. The pathophysiologies of asphyxial vs dysrhythmic cardiac arrest: implications for resuscitation and post-event management[J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(9): 1297-1304
- [20] K M Poon, C T Lui, K L Tsui. Prognostication of out-of-hospital cardiac arrest patients by 3-min end-tidal capnometry level in emergency department[J]. *Resuscitation*, 2016, 102: 80-84
- [21] H Aminiahdashti, S Shafiee, A Zamani Kiasari, et al. Applications of End-Tidal Carbon Dioxide (ETCO₂) Monitoring in Emergency Department; a Narrative Review[J]. *Emerg (Tehran)*, 2018, 6(1): e5
- [22] A Gouel-Cheron, L De Chaisemartin, F Jonsson, et al. Low end-tidal CO₂ as a real-time severity marker of intra-anaesthetic acute hypersensitivity reactions[J]. *Br J Anaesth*, 2017, 119(5): 908-917
- [23] T Yousuf, T Brinton, G Murtaza, et al. Establishing a gradient between partial pressure of arterial carbon dioxide and end-tidal carbon dioxide in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. *J Investig Med*, 2017, 65(2): 338-341
- [24] M S Link, L C Berkow, P. J. Kudenchuk, et al. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care [J]. *Circulation*, 2015, 132(18 Suppl 2): S444-464
- [25] K Lah, M Krizmaric, S Grmec. The dynamic pattern of end-tidal carbon dioxide during cardiopulmonary resuscitation: difference between asphyxial cardiac arrest and ventricular fibrillation/pulseless ventricular tachycardia cardiac arrest[J]. *Crit Care*, 2011, 15(1): R13
- [26] C Sandroni, G Ristagno. End-tidal CO₂ to detect recovery of spontaneous circulation during cardiopulmonary resuscitation: We are not ready yet[J]. *Resuscitation*, 2016, 104(A5-6)
- [27] 郭建, 陆晓晔, 杨倩, 等. ATP 敏感的钾通道相关研究进展[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(1): 66-69
- [28] J Mu, G Zhang, D Xue, et al. Sudden cardiac death owing to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Two case reports and systematic literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(47): e8808
- [29] F Cittadini, N De Giovanni, M Alcalde, et al. Genetic and toxicologic investigation of Sudden Cardiac Death in a patient with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC) under cocaine and alcohol effects[J]. *Int J Legal Med*, 2015, 129(1): 89-96
- [30] N Haj Salem, M A Mesrati, R Hadhri, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia and sudden death: An autopsy and histological study[J]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2015, 64(4): 249-254