

# 肝素在心肺复苏过程中对重要脏器保护作用的研究进展

张佳, 刘靖圆, 柯小娥, 冯晶

**【摘要】** 心脏骤停是指心脏射血功能突然终止、大动脉搏动与心音消失、重要器官(如脑)严重缺血缺氧,从而导致生命终止的临床综合征,其病死率极高,近年来其发病率呈现上升趋势。心肺复苏是心脏骤停的首选治疗方法,但目前心肺复苏成功率处于较低水平,且心肺复苏后患者仍存在多个重要脏器功能损伤。临床研究显示心肺复苏早期给予肝素抗凝可提高患者生存率,保护重要脏器免受损伤。本文就肝素在心肺复苏过程中对心肌、脑、肺、肾等重要脏器的保护作用进行综述。

**【关键词】** 心脏骤停; 心肺复苏术; 肝素; 综述

**【中图分类号】** R 541.78 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.01.002

张佳, 刘靖圆, 柯小娥, 等. 肝素在心肺复苏过程中对重要脏器保护作用的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (1): 4-6. [www.syxnf.net]

Zhang J, Liu JY, Ke XE, et al. Progress on protective effect to vital organs of heparin in CPR [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (1): 4-6.

目前,心脏骤停的早期干预措施主要是立即进行心肺复苏<sup>[1]</sup>。心肺复苏是心脏骤停后全身各组织器官经历有效灌流量急剧降低、停止而后恢复灌注的过程,缺血再灌注损伤会造成机体发生一系列变化,如组织和血管内皮细胞损伤,进而激活机体凝血系统,组织型纤溶酶原激活物减少、纤溶活性降低而导致促凝作用增强<sup>[2]</sup>。研究发现,心肺复苏早期给予肝素抗凝可以提高患者的生存率<sup>[3]</sup>。随着研究的深入,发现心肺复苏过程中给予肝素不仅能抗凝、抗血栓,还可以抑制炎症反应和氧自由基形成,从而保护心肌、脑、肺、肾等重要组织器官。本文就肝素在心肺复苏过程中对心肌、脑、肺、肾等重要脏器的保护作用进行综述。

## 1 肝素在心肺复苏过程中对心肌的保护作用

心脏骤停-心肺复苏可造成心脏缺血/再灌注损伤,引起心功能障碍,而肝素对心肺复苏过程中的心肌损伤有保护作用。Fischer等<sup>[4]</sup>研究发现,肝素可明显减轻心脏骤停-心肺复苏导致的心肌损伤,且心肺复苏开始到自主循环恢复时间明显缩短。肝素在心肺复苏过程中对心肌的保护作用机制如下。

1.1 改善心脏缺血/再灌注损伤中血液的高凝状态 肝素通过抑制血小板的黏附聚集、加速凝血酶失活、促进内皮细胞释放抗凝物质等机制降低全血黏度,减少血栓形成,使血液流变学得到快速恢复,从而缩短心脏缺血/再灌注损伤的持续时间。

1.2 抑制心脏骤停-心肺复苏过程中心肌组织内的炎症 心脏骤停-心肺复苏可导致局部和全身炎症反应,白细胞活化,单核细胞和中性粒细胞浸润。国外研究发现,心脏骤停-心肺复苏过程中死亡组患者血清乳酸、白介素6(IL-6)等炎症因子明显高于存活组,而以上炎症因子可造成心脏等器官损伤。

Bro-Jeppesen等<sup>[5]</sup>对家兔窒息性心脏骤停-复苏早期进行肝素抗凝,发现复苏后血清白介素1β(IL-1β)、IL-6水平明显降低、心脏功能明显改善。其实心脏骤停-心肺复苏过程就是一个心脏缺血/再灌注过程,炎症是心脏缺血/再灌注损伤的一个重要的病理生理过程,炎症可以导致心肌细胞和血管内皮细胞损伤,最终导致心脏骤停-心肺复苏过程中心脏损伤,心功能下降。大量研究发现,肝素可以抑制心脏缺血/再灌注损伤导致的炎症,保护心肌和血管内皮细胞<sup>[6]</sup>。肝素保护心肌和血管内皮细胞免受炎症损伤的机制主要是抑制心脏缺血/再灌注损伤后IL-1β、IL-6、肿瘤坏死因子α(TNF-α)等炎症因子的释放<sup>[7]</sup>,促进血管内皮细胞一氧化氮和前列环素的表达<sup>[8]</sup>,抑制细胞内炎症信号通路核转录因子κB(NF-κB)和P38的活化等<sup>[9-10]</sup>。

## 1.3 抑制心脏骤停-心肺复苏过程中心肌组织的氧化损伤

心脏骤停-心肺复苏过程中心肌组织会产生大量的氧自由基,同时自身抗氧化能力下降,产生氧化应激。马金孝等<sup>[11]</sup>研究发现,窒息性心脏骤停-心肺复苏可导致大鼠心肌发生脂质过氧化损伤,心肌丙二醛(MDA)含量升高,超氧化物歧化酶(SOD)活性降低。心肺复苏时给予肝素则可使心肌MDA含量降低,SOD活性升高<sup>[12]</sup>。Deepa等<sup>[13]</sup>研究发现,肝素可以通过提高SOD活性、还原型谷胱甘肽含量等途径而增强机体内源性抗氧化作用,从而拮抗氧化应激对心肌细胞的损伤。目前,有关肝素抗心脏骤停-心肺复苏过程中心肌氧化损伤作用机制的报道较少,因此肝素抗心脏骤停-心肺复苏过程中心肌氧化损伤的确切作用机制尚需进一步研究明确。

## 2 肝素在心肺复苏过程中对脑的保护作用

心肺复苏的最终成功体现在脑功能的恢复,但实际恢复自主循环的患者均存在不同程度的脑损伤。研究发现,肝素在心肺复苏过程中对脑组织具有保护作用。廖红等<sup>[14]</sup>通过动物实验发现,心脏骤停-心肺复苏可导致大鼠脑细胞超微结构损伤,表现为神经元细胞核异染色质增多、致密,线粒体膜皱缩、嵴断裂;而复苏过程中给予肝素后,大鼠神经元在电镜下

基金项目: 兰州军区面上项目 (CLZ14JB22)

者单位: 710054 陕西省西安市, 解放军第451医院护理部

通信作者: 冯晶, 710054 陕西省西安市, 解放军第451医院护理部;

E-mail: guozhenjun@126.com

未发现明显异常, 仅见轻微损伤。分析原因可能与氧自由基损伤、兴奋性氨基酸的神经毒性、细胞内钙超载导致的细胞损伤、细胞内酸中毒、能量代谢障碍等有关<sup>[15]</sup>。心肺复苏过程中给予肝素治疗后脑组织 SOD 活性提高, MDA 含量减少, 同时脑组织损伤减轻<sup>[14]</sup>。此外, 在心脏骤停-心肺复苏过程中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等炎症因子增多, 加重了脑损伤的炎症反应进程, 而使用肝素抗凝可以降低复苏后血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等炎症因子水平<sup>[16-17]</sup>。

近年来, 有研究显示肝素对兴奋性氨基酸的神经毒性有拮抗作用, Yu 等<sup>[18]</sup>发现肝素可抑制谷氨酸诱导的皮质神经元凋亡, 且其对兴奋性氨基酸神经毒性的抑制作用与抑制神经元内 Ca<sup>2+</sup> 的超载有关。亦有研究显示, 肝素可以调节细胞内促凋亡和抗凋亡蛋白基因的表达<sup>[19]</sup>。兴奋性氨基酸的神经毒性和神经元凋亡是心脏骤停-心肺复苏过程中脑组织缺血/再灌注损伤的重要病理生理过程, 肝素对上述病理生理过程的调节提示肝素在减轻心脏骤停-心肺复苏过程中脑组织缺血/再灌注损伤扮演重要角色, 值得进一步研究证实。

### 3 肝素在心肺复苏过程中对肺的保护作用

心脏骤停-心肺复苏可引起全身炎症反应综合征, 累及肺而引起急性肺损伤, 进而进展为急性呼吸窘迫综合征。研究发现, 心脏骤停-心肺复苏过程中使用肝素可以使心脏骤停-心肺复苏大鼠动脉血氧分压 (PaO<sub>2</sub>) 和碱剩余值 (BE) 明显高于未给予肝素治疗的心脏骤停-心肺复苏大鼠<sup>[20]</sup>, 提示肝素抗凝可减轻心肺复苏后大鼠的肺损伤 (肺水肿减轻及肺泡透明膜形成)。心脏骤停-心肺复苏过程中机体促凝机制增强, 而纤溶过程受到抑制, 从而导致广泛血栓形成和纤维蛋白大量沉积, 引起表面活性物质大量破坏, 肺顺应性下降, 肺泡塌陷, 肺泡弥漫性损伤, 气体交换不良<sup>[21]</sup>。此外, 心脏骤停-心肺复苏过程中机体的高凝状态可刺激外周血单核细胞和内皮细胞释放 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、白介素 8 (IL-8) 等炎症因子, 使机体炎症反应增强, 肺损伤加重<sup>[22]</sup>。

研究发现, 动脉重塑是肺动脉高压的主要病理改变, 而肝素治疗不但可以改变实验动物全身血流动力学, 且可以通过 p38 MAPK 途径抑制血管平滑肌细胞增殖, 进而减少肺动脉重构<sup>[23]</sup>。Zhang 等<sup>[24]</sup>通过对 627 例急性肺栓塞患者进行随访发现, 长期 (3 个月) 应用低分子肝素治疗可延长急性肺栓塞患者生存期, 且较口服维生素 K 更有效。5 项低分子肝素抗凝治疗急性肺栓塞更有效的 Meta 分析发现, 肝素较口服维生素 K 治疗急性肺栓塞更有效, 且两种药物相关出血发生率间无差异<sup>[25]</sup>, 以上研究均证实了长期使用低分子肝素的安全性。

### 4 肝素在心肺复苏过程中对肾的保护作用

据临床统计, 12%~30% 的心脏骤停后心肺复苏成功患者会出现明确的急性肾衰竭<sup>[14]</sup>。Han 等<sup>[26]</sup>通过观察心肺复苏成功的心脏骤停患者发现, 心肺复苏后 1 d 患者血尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr) 及尿红细胞计数、尿蛋白阳性率均开始升高, 在心肺复苏后第 2 天达高峰, 之后均逐渐下降, 提示心肺复苏早期即存在肾功能改变, 且在 1~3 d 内表现最明显。另有研究发现, 心脏骤停大鼠心肺复苏后肾脏组织中 MDA 含量较对照组明显升高, SOD 及 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶活性明显降低<sup>[27]</sup>。有学者在心脏骤停大鼠心肺复苏即刻应用肝素, 结果发现大鼠血 BUN 和 Cr 明显下降, 此外还发现大鼠肾脏组织中 MDA 含量的升高和 SOD 酶活性的降低均被有效抑制<sup>[6]</sup>。

## 5 小结

心脏骤停后由于脑血流突然中断, 10 s 左右患者即可出现意识丧失, 如未及时救治可导致死亡。心肺复苏是干预心脏骤停的有效方法, 但心脏骤停后心肺复苏成功患者常会出现心、脑、肺、肾等重要脏器功能衰竭, 严重影响心脏骤停-心肺复苏成功患者的预后。临床已证实长期使用低分子肝素抗凝治疗的安全性, 且肝素可以提高心脏骤停-心肺复苏患者成功率及生存时间, 减轻心、脑、肺、肾脏等重要脏器的损伤<sup>[2]</sup>。但肝素对心脏骤停后心肺复苏患者重要脏器保护作用的机制并不完全清楚, 一方面限制了肝素在心脏骤停后心肺复苏过程中的应用, 另一方面阻碍开发比肝素更高效的保护心脏骤停后心肺复苏患者重要脏器的药物。因此, 进一步深入研究肝素在心脏骤停后心肺复苏过程中对重要脏器的保护作用机制具有重要意义。

### 【检索策略】

检索数据库: 中国知网和 PubMed。

检索词: (1) 中文检索词包括“心肺复苏”“肝素”“机制”; 英文检索词包括“Cardio-pulmonary resuscitation”“Heparin”“Mechanism”。

文献纳入标准: (1) 研究主题为肝素在心肺复苏过程中对重要脏器保护作用的临床试验、基础实验及综述类文献; (2) 文献发表年限为近 10 年内。

文献排除标准: (1) 样本含量较小的文献; (2) 重复发表的文献; (3) 试验数据前后不一致的文献。

局限性: 检索的数据较少, 可能存在文献检索不够系统、全面的问题; 因以关键词检索到的相关文献较少, 因此文献纳入与排除标准未进行很严格的限制; 关于肝素在心肺复苏过程中对重要脏器保护作用的国外文献较多, 提示我国相关研究还有较大提升空间, 但国外经验如何“本土化”仍需国内医生进行积极探索。

### 参考文献

- [1] Wenzel V, Russo SG, Arntz HR, et al. Comments on the 2010 guidelines on cardiopulmonary resuscitation of the European Resuscitation Council [J]. *Anaesthetist*, 2010, 59 (12): 1105-1123.
- [2] Chen SQ. Advances in clinical studies of cardiopulmonary resuscitation [J]. *World J Emerg Med*, 2015, 6 (2): 85-93.
- [3] Ichinose K, Okamoto T, Tashiro M, et al. The effects of pre-arrest heparin administration dose for cardiac arrest model using extracorporeal lung and a heart assist (ECLHA) in dogs [J]. *Resuscitation*, 2006, 69 (2): 311-318.
- [4] Fischer M, Breil M, Ihli M, et al. Mechanical resuscitation assist devices [J]. *Anaesthetist*, 2014, 63 (3): 186-197.
- [5] Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Wanscher M, et al. Systemic Inflammatory Response and Potential Prognostic Implications After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Substudy of the Target Temperature Management Trial [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (6): 1223-1232.
- [6] Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, et al. Anti-Inflammatory Effects of Heparin and Its Derivatives: A Systematic Review [J]. *Adv Pharmacol Sci*, 2015. doi: 10.1155/2015/507151.
- [7] Tyrell DJ, Kilfeather S, Page CP. Therapeutic uses of heparin beyond its traditional role as an anticoagulant [J]. *Trends Pharmacol Sci*,

- 1995, 16 (6): 198-204.
- [8] Harada N, Okajima K, Uchiba M. Dalteparin, a low molecular weight heparin, attenuates inflammatory responses and reduces ischemia-reperfusion-induced liver injury in rats [J]. Crit Care Med, 2006, 34 (7): 1883-1891.
- [9] Morrison AM, Wang P, Chaudry IH. A novel nonanticoagulant heparin prevents vascular endothelial cell dysfunction during hyperdynamic sepsis [J]. Shock, 1996, 6 (1): 46-51.
- [10] Li X, Zheng Z, Li X, et al. Unfractionated heparin inhibits ipopolysaccharide-induced inflammatory response through blocking p38 MAPK and NF- $\kappa$ B activation on endothelial cell [J]. Cytokine, 2012, 60 (1): 114-121.
- [11] 马金孝, 海克蓉, 胡红玲. 肝素对心肺复苏后大鼠心肌 MDA 含量和 SOD 活性的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2013, 35 (2): 126-129.
- [12] 王白永, 孙仁华, 屈百鸣, 等. 肝素对家兔心肺复苏后炎症因子的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2013, 16 (11): 3935-3938.
- [13] Deepa PR, Varalakshmi P. Protective effect of low molecular weight heparin on oxidative injury and cellular abnormalities in adriamycin-induced cardiac and hepatic toxicity [J]. Chem Biol Interact, 2003, 146 (2): 201-210.
- [14] 廖红, 叶青山, 施伟忠. 肝素对大鼠心肺复苏效果及脑组织 SOD、MDA 含量的影响 [J]. 宁夏医学院学报, 2008, 30 (3): 291-292.
- [15] Yao L, Wang P, Chen M, et al. Carbon monoxide-releasing molecules attenuate postresuscitation myocardial injury and protect cardiac mitochondrial function by reducing the production of mitochondrial reactive oxygen species in a rat model of cardiac arrest [J]. Cardiovasc Pharmacol Ther, 2015, 20 (3): 330-341.
- [16] 陈军. 低分子肝素联合尿激酶溶栓治疗心源性脑梗死的疗效观察 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22 (8): 87-88.
- [17] Eastwood GM, Young PJ, Bellomo R. The impact of oxygen and carbon dioxide management on outcome after cardiac arrest [J]. Curr Opin Crit Care, 2014, 20 (3): 266-272.
- [18] Yu TG, Zhang QZ, Zhang ZG. Protective effect of ultra low molecular weight heparin on glutamate-induced apoptosis in cortical cells [J]. Yonsei Med J, 2008, 49 (3): 486-495.
- [19] Taha MO, Ferreira RM, Taha NS. Heparin modulates the expression of genes encoding pro and anti-apoptotic proteins in endothelial cells exposed to intestinal ischemia and reperfusion in rats [J]. Acta Cir Bras, 2014, 29 (7): 445-449.
- [20] Matyal R, Grinberg AO, Panzica PJ, et al. Heparin administration during cardiopulmonary resuscitation [J]. Cardiothorac Vasc Anesth, 2008, 22 (6): 861-863.
- [21] Iwashita Y, Yukimitsu M, Matsuduki M, et al. Use of a fixed, body weight-unadjusted loading dose of unfractionated heparin for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation [J]. Intensive Care, 2015, 3 (1): 33.
- [22] Schneider A, Albertsmeier M, Böttiger BW, et al. Post-resuscitation syndrome. Role of inflammation after cardiac arrest [J]. Anaesthesist, 2012, 61 (5): 424-436.
- [23] Zhao G, Seng J, Beagle J, et al. Heparin reduces overcirculation-induced pulmonary artery remodeling through P38 MAPK in Piglet [J]. Ann Thorac Surg, 2015, 99 (5): 1677-1684.
- [24] Zhang S, Zhai Z, Yang Y, et al. Long-term treatment with low-molecular-weight heparin prolonged the survival time for acute pulmonary embolism patients concurrent with malignancy: An observational analysis from a long-term follow-up study [J]. Thrombosis Research, 2015, 135 (4): 582-587.
- [25] Laporte S, Bertolotti L, Romera A, et al. Long-term treatment of venous thromboembolism with tinzaparin compared to vitamin K antagonists: a meta-analysis of 5 randomized trials in non-cancer and cancer patients [J]. Thromb Res, 2012, 130 (6): 853-858.
- [26] Han Y, Li CS, Su ZY, et al. Effects of norepinephrine on kidney in a swine model of cardiopulmonary resuscitation [J]. Am J Emerg Med, 2011, 29 (7): 731-737.
- [27] Chua HR, Glassford N, Bellomo R. Acute kidney injury after cardiac arrest [J]. Resuscitation, 2012, 83 (6): 721-727.

(收稿日期: 2015-10-15; 修回日期: 2016-01-13)

(本文编辑: 谢武英)

## · 指南 · 共识 · 标准 ·

# 卒中并发肺炎研究组专家共识 ——卒中相关性肺炎的诊断

卒中患者并发的下呼吸道感染 (LRTI) 既往常被冠以不同名称, 如胸腔感染、卒中相关性肺炎 (SAP)、吸入性肺炎或卒中后肺炎等, 且诊断标准不一。卒中并发肺炎研究组专家共识 (PISCES) 对 SAP 的诊断标准进行了明确, 具体如下。

★建议将行非机械通气治疗的卒中患者在发病 7 d 内新出现的肺炎统称为 SAP。

★住院卒中患者在发病 7 d 后新出现的肺炎应归为医院获得性肺炎 (HAP), 而针对行机械通气治疗的卒中患者新出现的肺炎则建议采用现有的 VAP 诊断标准。

★临床症状 (如咳嗽、脓痰)、体征 (如发热、呼吸急促) 或实验室检查 (如白细胞计数、C 反应蛋白) 诊断 SAP 均缺乏特异性。鉴于目前尚无明确的临床或实验室检查诊断标准, 故建议采用改良的美国疾病预防控制中心 (CDC) 肺炎诊断标准 (改良 CDC 肺炎诊断标准) 作为 SAP 的诊断标准。

★根据有无典型的胸部影像学表现可将符合改良 CDC 肺炎诊断标准的患者分为确诊病例和疑诊病例, 而对于初期缺乏典型胸部影像学表现的疑诊病例, 需在 2 d 后再次进行胸部影像学检查。

★用于鉴别诊断 SAP 确诊病例和疑诊病例的改良 CDC 肺炎诊断标准尚需高质量的前瞻性研究进一步验证; 临床表现、肺部超声检查和生物学标志物检测对 SAP 的诊断价值及其对抗生素治疗时机的判定、预后的预测等也有待于进一步研究验证。

(来源: 丁香园)