

· 医学循证 ·

高氧血症对成年心脏骤停患者院内死亡率及出院后1年内神经系统影响的 Meta 分析

谢勇¹, 高登峰²

【摘要】 目的 评价高氧血症对成年心脏骤停患者院内死亡率及出院后1年内神经系统的影响。**方法** 计算机检索 PubMed、EMBase 及 Cochrane 临床对照研究中心注册数据库, 筛选有关高氧治疗与成年心脏骤停患者院内死亡率及出院后1年内神经系统关系的研究。根据治疗后动脉血氧分压 (PaO₂) 分为高氧血症组与正常氧浓度组, 比较两组患者院内死亡率及出院后1年内神经系统恢复不良发生率; 采用 Review Manager v5.14 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 12 篇英文文献, 其中 3 篇为前瞻性队列研究, 包括 9 643 例患者; 9 篇为回顾性研究, 包括 26 165 例患者。Meta 分析结果显示, 高氧血症组患者院内死亡率高于正常氧浓度组 [OR=1.38, 95%CI (1.15, 1.66), P=0.000 6], 且 2 篇前瞻性队列研究、7 篇回顾性研究中高氧血症组患者院内死亡率分别高于正常氧浓度组 (P<0.05); 高氧血症组患者出院后 1 年内神经系统恢复不良发生率高于正常氧浓度组 [OR=1.66, 95%CI (1.10, 2.49), P=0.01], 而 2 篇前瞻性队列研究、3 篇回顾性研究中两组患者出院后 1 年内神经系统恢复不良发生率比较, 差异均无统计学意义 (P>0.05)。绘制漏斗图及行 Egger's 检验结果均显示, 报道院内死亡率的文献无发表偏倚。**结论** 现有文献证据表明, 高氧血症可能增加成年心脏骤停患者院内死亡率及出院后 1 年内神经系统恢复不良发生率。

【关键词】 心脏骤停; 成年人; 高氧血症; 死亡率; 神经系统; Meta 分析

【中图分类号】 R 541.78 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.06.001

谢勇, 高登峰. 高氧血症对成年心脏骤停患者院内死亡率及出院后 1 年内神经系统影响的 Meta 分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (6): 1-4, 9. [www.syxnf.net]

XIE Y, GAO D F. Impact of hyperoxia on hospital mortality and nervous system 1-year after discharge in adult patients with sudden cardiac arrest: a Meta-analysis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (6): 1-4, 9.

Impact of Hyperoxia on Hospital Mortality and Nervous System 1-year after Discharge in Adult Patients with Sudden Cardiac Arrest: a Meta-analysis XIE Yong¹, GAO Deng-feng²

1. Department of Emergency, West China Hospital of Sichuan University, Sichuan 610041, China

2. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

【Abstract】 Objective To evaluate the impact of hyperoxia on hospital mortality and nervous system 1-year after discharge in adult patients with sudden cardiac arrest. **Methods** Computer was used to search PubMed, EMBase and Registration Database of Cochrane Clinical Control Research Center, to screen studies about relationship between high oxygen treatment and hospital mortality, nervous system after 1-year discharge in adult patients with sudden cardiac arrest. According to PaO₂ after treatment, research objects were divided into A group (with hyperoxia) and B group (with normal oxygen concentration), hospital mortality and nervous system 1-year after discharge was compared between the two groups; Review Manager v5.14 software was used to carry out the Meta-analysis. **Results** A total of 12 English literatures were involved eventually, including 3 prospective cohort studies (involving 9 643 patients), 9 retrospective studies (involving 26 165 patients). Meta-analysis results showed that, hospital mortality in A group was statistically significantly higher than that in B group [OR=1.38, 95%CI (1.15, 1.66), P=0.000 6], so was in the 2 involved prospective cohort studies and 7 involved retrospective studies (P<0.05); poor recovery ratio of nervous system 1-year after discharge in A group was statistically significantly higher than that in B group [OR=1.66, 95%CI (1.10, 2.49), P=0.01], while no statistically significant difference of poor recovery ratio of nervous system 1-year after discharge was found between the two groups in the 2 involved prospective cohort studies or 3 involved retrospective studies (P>0.05). Funnel plot and Egger's test results showed that,

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81570382)

1.610041 四川省成都市, 四川大学华西医院急诊科

2.710004 陕西省西安市, 西安交通大学第二附属医院心内科

no publication bias was found in the involved literatures reported hospital mortality. **Conclusion** Existing literature evidence suggests that, hyperoxia may increase the hospital mortality and poor recovery ratio of nervous system 1-year after discharge in adult patients with sudden cardiac arrest.

【Key words】 Cardiac arrest; Adult; Hyperoxia; Mortality; Nervous system; Meta-analysis

心脏骤停是各种原因引起的心脏突然停止跳动、心音及大动脉搏动消失、全身血液供给中断的现象，会在短时间内导致机体重要器官缺血缺氧，患者病死率极高^[1-2]。据统计数据显示，我国每年因心脏骤停死亡的人数约为 54.4 万^[3-4]。《2015 年美国心脏协会心肺复苏与心血管疾病更新指南》^[5]建议，心肺复苏术后初期尚无法测量动脉血氧饱和度或动脉血氧分压 (PaO₂) 时，使用较高吸入氧浓度 (FiO₂) 可避免心脏骤停患者自主循环恢复 (ROSC) 时缺氧，但当可以测量动脉血氧饱和度或动脉血氧饱和度为 100% 时可降低 FiO₂，但必须维持动脉血氧饱和度 ≥ 94%。既往有研究发现，高浓度氧疗可导致心脏骤停患者 PaO₂ 过高，进而影响患者预后^[6-7]；但也有研究得出相反结论^[8]。因此，目前心脏骤停患者心肺复苏术后 FiO₂ 最佳范围尚未达成一致意见。近年来，心肺复苏术后不同 FiO₂ 对心脏骤停患者预后的影响越来越受关注。本研究旨在采用 Meta 分析方法评价高氧血症对成年心脏骤停患者院内死亡率及出院后 1 年内神经系统的影响，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索 PubMed、EMbase 及 Cochrane 临床对照研究中心注册数据库，检索时间为 2008 年 1 月—2018 年 4 月。采用 MeSH 医学主题词结合自由词检索文献，中文检索词包括“心脏骤停”“心肺复苏”“高氧血症”；英文检索词包括“cardiac arrest”“cardiopulmonary resuscitation”“hyperoxia”。

1.2 文献纳入与排除标准 文献纳入标准：(1) 研究类型：随机对照研究、前瞻性队列研究及回顾性研究，语种为中文和英文；(2) 研究对象：成年心脏骤停患者，年龄 ≥ 18 岁；(3) 暴露因素：根据治疗后 PaO₂ 分为高氧血症组与正常氧浓度组；(4) 结局指标：院内死亡率及出院后 1 年内神经系统恢复情况，以格拉斯哥-匹兹堡脑功能表现计分 (CPC) ≥ 2 分判定为神经系统恢复不良。文献排除标准：动物实验、无对照研究、重复文献。

1.3 文献筛选与数据提取 通过检索网络全文数据库及手动检索方式获取文献全文，由 2 位专业评价员根据文献纳入与排除标准筛选文献；然后提取纳入文献的临床特征，包括第一作者、发表年份、研究类型、例数、治疗措施、高氧血症定义、结局指标。如遇分歧则由第 3 位专业评价员介入并通过讨论达成一致意见。

1.4 文献质量评价 采用 Jadad 评分标准评价纳入的随机对照研究的质量^[9]；采用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 评价纳入的前瞻性队列研究和回顾性研究的质量^[10]，NOS 评分 5~9 分评为高质量文献。

1.5 统计学方法 采用 Review Manager v5.14 软件进行 Meta 分析，计数资料以 OR 及其 95%CI 进行描述，各文献间采用异质性检验，以 P<0.1、I²>50% 表示各文献间有统计学异

质性，分析异质性来源，如有明显原因则行描述性分析，无明显原因采用随机效应模型进行 Meta 分析；以 P ≥ 0.1、I² ≤ 50% 表示各文献间无统计学异质性，采用固定效应模型进行 Meta 分析。文献的发表偏倚采用漏斗图及 Egger's 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果 初步检索文献 423 篇，根据文献纳入与排除标准最终纳入 12 篇文献^[8, 11-21]，均为英文文献。文献筛选流程见图 1。

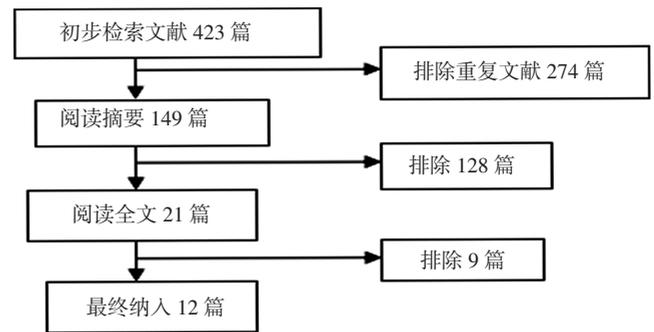


图 1 文献筛选流程
Figure 1 Literature screening process

2.2 纳入文献的基本特征及质量评价结果 3 篇^[19-21]为前瞻性队列研究，包括 9 643 例患者；9 篇^[8, 11-18]为回顾性研究，包括 26 165 例患者。3 篇^[16, 20-21]为高质量文献。纳入文献的基本特征及质量评价结果见表 1。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 院内死亡率 9 篇文献^[8, 11-12, 14-17, 20-21]报道了院内死亡率，各文献间有统计学异质性 (I²=76%, P<0.000 1)，采用随机效应模型进行 Meta 分析；结果显示，高氧血症组患者院内死亡率高于正常氧浓度组，差异有统计学意义 [OR=1.38, 95%CI (1.15, 1.66), P=0.000 6]。2 篇文献^[20-21]为前瞻性队列研究，各文献间无统计学异质性 (I²=0, P=0.86)，采用固定效应模型进行 Meta 分析；结果显示，高氧血症组患者院内死亡率高于正常氧浓度组，差异有统计学意义 [OR=1.27, 95%CI (1.15, 1.41), P<0.000 01]。7 篇文献^[8, 11-12, 14-17]为回顾性研究，各文献间有统计学异质性 (I²=70%, P=0.003)，采用随机效应模型进行 Meta 分析；结果显示，高氧血症组患者院内死亡率高于正常氧浓度组，差异有统计学意义 [OR=1.42, 95%CI (1.11, 1.82), P=0.005, 见图 2]。

2.3.2 出院后 1 年内神经系统恢复不良发生率 5 篇文献^[8, 13, 18-19, 21]报道了出院后 1 年内神经系统恢复不良发生率，各文献间有统计学异质性 (I²=59%, P=0.05)，采用随机效应模型进行 Meta 分析；结果显示，高氧血症组患者出院后 1

表 1 纳入文献的基本特征及质量评价结果

Table 1 Basic characteristics and quality evaluation results of the involved literatures

第一作者	发表年份	研究类型	例数	治疗措施	高氧血症定义	结局指标	NOS 评分(分)
ROBERTS ^[21]	2018	前瞻性队列研究	280	参照 2015 版心肺复苏指南	自主循环恢复后 6 h PaO ₂ >300 mm Hg	①②	6
WANG ^[20]	2017	前瞻性队列研究	9 176	参照 2015 版心肺复苏指南	PaO ₂ >300 mm Hg	①	5
YOUNG ^[19]	2017	前瞻性队列研究	187	常规治疗 + 低温治疗	PaO ₂ >300 mm Hg	②	4
JOHNSON ^[18]	2017	回顾性研究	544	常规治疗 + 低温治疗	PaO ₂ >300 mm Hg	①②	4
VON AUENMUELLER ^[17]	2017	回顾性研究	170	心肺复苏术 + 除颤	PaO ₂ >300 mmHg	①	2
HELMERHORST ^[16]	2015	回顾性研究	5 258	ICU 机械通气治疗	PaO ₂ >300 mm Hg	①	5
OH ^[15]	2014	回顾性研究	792	参照 2015 版心肺复苏指南	PaO ₂ >300 mm Hg	①	2
LEE ^[8]	2014	回顾性研究	213	常规治疗 + 低温治疗	上四分位数 PaO ₂ >156.7 mm Hg	①②	3
IHLE ^[14]	2013	回顾性研究	584	ICU 治疗	PaO ₂ >300 mm Hg	①	4
JANZ ^[13]	2012	回顾性研究	170	常规治疗 + 低温治疗	上四分位数 PaO ₂ 为 310~608 mm Hg	①②	2
BELLOMO ^[12]	2011	回顾性研究	12 108	ICU 治疗	PaO ₂ >300 mm Hg	①	3
KILGANNON ^[11]	2010	回顾性研究	6 326	ICU 治疗	PaO ₂ >300 mm Hg	①	4

注: PaO₂= 动脉血氧分压, ICU= 重症监护室, NOS= 纽卡斯尔-渥太华量表; ①为院内死亡率, ②为出院后 1 年内神经系统恢复不良发生率; 1 mm Hg=0.133 kPa

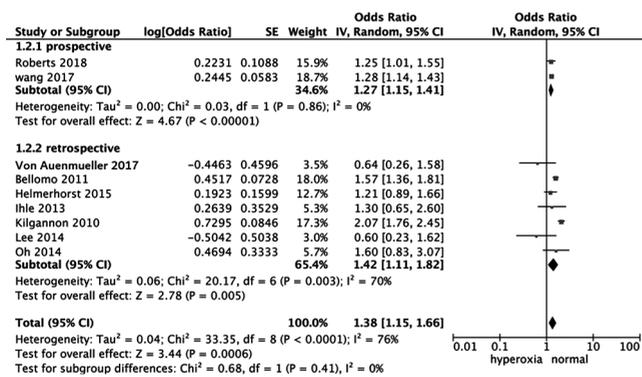


图 2 高氧血症组与正常氧浓度组患者院内死亡率比较的森林图

Figure 2 Forest plot for comparison of hospital mortality between A group and B group

年内神经系统恢复不良发生率高于正常氧浓度组, 差异有统计学意义 [OR=1.66, 95%CI (1.10, 2.49), P=0.01]。2 篇文献^[19, 21]为前瞻性队列研究, 各文献间有统计学异质性 (I²=70%, P=0.07), 采用随机效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 两组患者出院后 1 年内神经系统恢复不良发生率比较, 差异无统计学意义 [OR=1.85, 95%CI (0.73, 4.70), P=0.19]。3 篇文献^[8, 13, 18]为回顾性研究, 各文献间有统计学异质性 (I²=63%, P=0.06), 采用随机效应模型进行 Meta 分析; 结果显示, 两组患者出院后 1 年内神经系统恢复不良发生率比较, 差异无统计学意义 [OR=1.87, 95%CI (0.63, 5.53), P=0.26, 见图 3]。

2.4 发表偏倚 绘制报道院内死亡率的漏斗图, 结果显示, 散点分布较均匀, 见图 4; Egger's 检验结果显示, 报道院内死亡率的文献无发表偏倚 (t=1.29, P=0.24)。

3 讨论

目前, 心脏骤停仍是心血管疾病致死的主要原因, 一旦发生心脏骤停则应立即行胸外心脏按压及人工通气, 以尽快

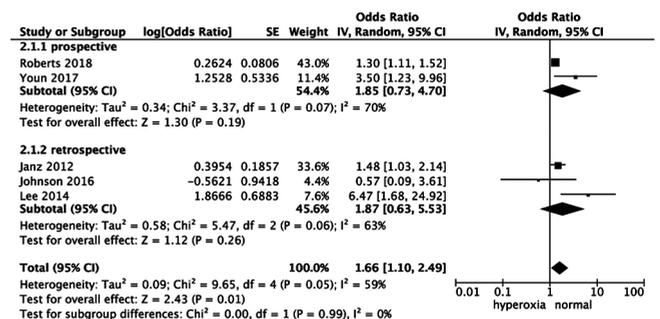


图 3 高氧血症组与正常氧浓度组患者出院后 1 年内神经系统恢复不良发生率比较的森林图

Figure 3 Forest plot for comparison of poor recovery ratio of nervous system 1-year after discharge between A group and B group

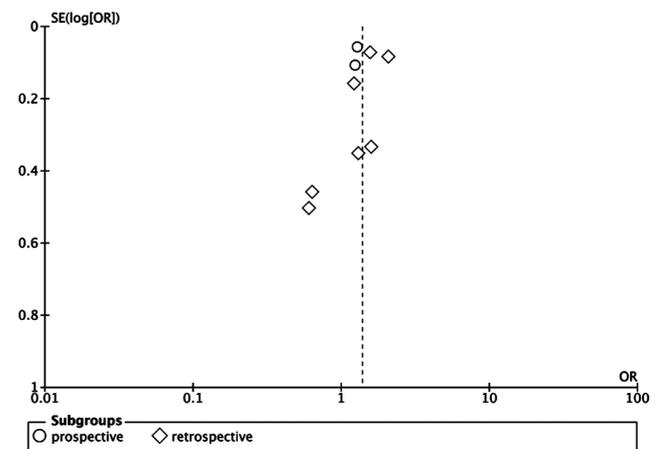


图 4 报道院内死亡率文献发表偏倚的漏斗图

Figure 4 Funnel plot for publication bias of involved literatures reported hospital mortality

恢复自主循环及呼吸^[1, 5]。急救领域专家认为, 心肺复苏术中应给予患者 100% 氧浓度, 以达到最佳 PaO₂、减轻心输出

量不足对机体造成的损伤^[7]。2014年, WANG等^[22]进行的荟萃分析结果显示, 心脏骤停后高氧血症与患者病死率升高有关, 但其纳入的8项研究中3项仅提供了摘要、2项缺乏观察指标。之后, 有关高氧血症与心脏骤停患者预后关系的研究报道仍存在不一致^[19-21]。

目前, 心肺复苏术后高氧血症导致预后不良的具体机制尚不清楚。大多数学者认为, 心脏骤停患者全身血流恢复过程中可能造成缺血再灌注损伤, 导致多种细胞内途径被激活, 促进细胞内无机磷酸盐、乳酸盐及H⁺浓度增加, 离子浓度不平衡而引起钙离子内流, 进而加剧线粒体功能障碍; 此外, 高浓度氧气吸入可导致氧自由基和炎性递质分泌增多, 电子逸出而产生大量活性氧簇(ROS), 导致蛋白质、脂质、DNA等线粒体内外结构损伤, 抑制线粒体呼吸功能及三磷酸腺苷(ATP)产生, 最终因能量代谢衰竭而引起心肌细胞损伤或凋亡^[23-25]。本Meta分析结果显示, 高氧血症组患者院内死亡率和出院后1年内神经系统恢复不良发生率均高于正常氧浓度组, 但亚组分析结果显示, 前瞻性队列研究和回顾性研究中两组患者出院后1年内神经系统恢复不良发生率间均无差异, 具体原因尚需进一步探究。此外, 报道院内死亡率和出院后1年内神经系统恢复不良发生率的文献间均存在统计学异质性, 分析其原因可能与各研究患者暴露于高氧的时间不同有关。

现有文献证据表明, 高氧血症可能增加成年心脏骤停患者院内死亡率及出院后1年内神经系统恢复不良发生率。但本Meta分析仍存在一定局限: (1) 纳入的研究主要是观察性研究, 可能存在不可控制的混杂因素; (2) 各研究中高氧持续治疗时间及动脉血气分析时间存在明显差异; (3) 低温治疗、冠状动脉造影及血运重建均可能影响结果。因此, 本Meta分析结果仍需更多高质量、大样本量随机对照研究进一步证实。

参考文献

[1] NEUMAR R W, OTTO C W, LINK M S, et al.Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care [J]. *Circulation*, 2010, 122 (18 Suppl 3): S729-767. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970988.

[2] KLEINMAN M E, GOLDBERGER Z D, REA T, et al.2017 American Heart Association Focused Update on Adult Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care [J]. *Circulation*, 2018, 137 (1): e7-e13. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000539.

[3] HUA W, ZHANG L F, WU Y F, et al.Incidence of sudden cardiac death in China: analysis of 4 regional populations [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54 (12): 1110-1118. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.06.016.

[4] ZHANG S.Sudden cardiac death in China: current status and future

perspectives [J]. *Europace*, 2015, 17 Suppl 2: ii14-18. DOI: 10.1093/europace/euv143.

[5] CALLAWAY C W, DONNINO M W, FINK E L, et al.Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care [J]. *Circulation*, 2015, 132 (18 Suppl 2): S465-482.

[6] NELSKYLA A, PARR M J, SKRIFVARS M B.Prevalence and factors correlating with hyperoxia exposure following cardiac arrest—an observational single centre study [J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2013, 21: 35. DOI: 10.1186/1757-7241-21-35.

[7] KUISMA M, BOYD J, VOIPIO V, et al.Comparison of 30 and the 100% inspired oxygen concentrations during early post-resuscitation period: a randomised controlled pilot study [J]. *Resuscitation*, 2006, 69 (2): 199-206.

[8] LEE B K, JEUNG K W, LEE H Y, et al.Association between mean arterial blood gas tension and outcome in cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia [J]. *Am J Emerg Med*, 2014, 32 (1): 55-60. DOI: 10.1016/j.ajem.2013.09.044.

[9] MOHER D, JADAD A R, TUGWELL P.Assessing the quality of randomized controlled trials. Current issues and future directions [J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 1996, 12 (2): 195-208.

[10] STANG A.Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25 (9): 603-605. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.

[11] KILGANNON J H, JONES A E, SHAPIRO N I, et al.Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality [J]. *JAMA*, 2010, 303 (21): 2165-2171. DOI: 10.1001/jama.2010.707.

[12] BELLOMO R, BAILEY M, EASTWOOD G M, et al.Arterial hyperoxia and in-hospital mortality after resuscitation from cardiac arrest [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (2): R90. DOI: 10.1186/cc10090.

[13] JANZ D R, HOLLENBECK R D, POLLOCK J S, et al.Hyperoxia is associated with increased mortality in patients treated with mild therapeutic hypothermia after sudden cardiac arrest [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (12): 3135-3139. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182656976.

[14] IHLE J F, BERNARD S, BAILEY M J, et al.Hyperoxia in the intensive care unit and outcome after out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest [J]. *Crit Care Resusc*, 2013, 15 (3): 186-190.

[15] OH Y T, KIM Y H, SOHN Y D, et al.Early hyperoxemia may not increase mortality after cardiac arrest: a pilot study [J]. *Clin Exp Emerg Med*, 2014, 1 (1): 28-34.