

曾瑞峰,钟悦嘉,赖成志,等. 窒息法致大鼠心脏骤停-心肺复苏模型造模成功率与生存率影响因素的探讨 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(7): 65-71.

Zeng RF, Zhong YJ, Lai CZ, et al. Factors associated with the return of spontaneous circulation and increased survival in a rat model of cardiac arrest-cardiopulmonary resuscitation induced by asphyxia [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(7): 65-71.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2020.07.009

# 窒息法致大鼠心脏骤停-心肺复苏模型造模成功率与生存率影响因素的探讨

曾瑞峰<sup>1,2</sup>, 钟悦嘉<sup>1</sup>, 赖成志<sup>2</sup>, 赖芳<sup>1,2</sup>, 刘相圻<sup>3</sup>, 段云彪<sup>4</sup>,  
李尊江<sup>2</sup>, 吴炎华<sup>2</sup>, 李俊<sup>1</sup>, 丁邦晗<sup>1\*</sup>

(1.广州中医药大学第二附属医院,广东省中医院,广东省中医急症研究重点实验室,广州 510120;

2.广州中医药大学,广州 510006; 3.广州中医药大学深圳医院,广东 深圳 518034; 4.江门市五邑中医院,广东 江门 529000)

**【摘要】目的** 通过对窒息法大鼠心脏骤停-心肺复苏(CA-CPR)模型的观察,探讨影响大鼠 CA-CPR 模型造模成功率与预后的相关因素。**方法** 将 50 只 SD 大鼠根据其体重分为 I 组(10 只,250~300 g)、II 组(30 只,300~350 g)、III 组(10 只,350~400 g),通过窒息法建立 CA-CPR 模型,记录并比较三组大鼠基线资料、大鼠自主循环恢复(ROSC)成功率、心肺复苏(CPR)时间、ROSC 后的血流动力学情况等。**结果** I 组、II 组、III 组 ROSC 成功率分别为 90.00%(9/10)、60.00%(18/30)、60.00%(6/10),无统计学差异( $P > 0.05$ )。I 组的 CPR 时间( $365.16 \pm 76.66$ )s,与 II 组( $417.19 \pm 92.00$ )s、III 组( $60.80 \pm 115.40$ )s 比较,均存在统计学差异( $P < 0.05$ )。ROSC 后的血流动力学比较,I 组大鼠在 ROSC 后第 30 min 的心率(HR)比 II 组大鼠( $306.22 \pm 41.99$ )比( $264.47 \pm 33.28$ )次/分),存在统计学差异( $P < 0.05$ ),余时间段比较无统计学差异(均  $P > 0.05$ )。多因素二分类 Logistic 回归分析,将体重、肛温、HR、平均动脉压、窒息致心脏骤停(ACA)时间、CA 持续时间,分别纳入是否 ROSC( $\chi^2 = 25.115, P < 0.001$ )、是否存活 72 h( $\chi^2 = 14.191, P = 0.001$ )的获得的回归方程具有统计学意义。其中 ROSC 与 ACA 时间 OR 为 1.087,95%置信区间(95% CI):1.031-1.146;存活 72 h 与体重 OR=0.953,95% CI:0.915-0.992,HR OR=0.957,95% CI:0.921-0.994。**结论** 在标准造模条件下,体重较轻的成年鼠,具有较高的可能实现 ROSC 并成功建模;大鼠的基线心率、体重与大鼠的生存结局成负相关,ACA 时间与良好的结局呈正相关。

**【关键词】** 心脏骤停; 心肺复苏; 动物模型; 窒息

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 07-0065-07

## Factors associated with the return of spontaneous circulation and increased survival in a rat model of cardiac arrest-cardiopulmonary resuscitation induced by asphyxia

ZENG Ruifeng<sup>1,2</sup>, ZHONG Yuejia<sup>1</sup>, LAI Chengzhi<sup>2</sup>, LAI Fang<sup>1,2</sup>, LIU Xiangqi<sup>3</sup>, DUAN Yunbiao<sup>4</sup>,  
LI Zunjiang<sup>2</sup>, WU Yanhua<sup>2</sup>, LI Jun<sup>1</sup>, DING Banghan<sup>1\*</sup>

(1. the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangdong Provincial Key Laboratory of Research on Emergency in TCM, Guangzhou 510120, China.

**【基金项目】** 2017 年广东省科技厅项目(2017ZC0164);广东省中医急症研究重点实验室(2017B030314176);2018 年广州市科技计划项目(201803010030)。

**【作者简介】** 曾瑞峰(1984—),男,博士研究生,研究方向:中西医结合干预心脏骤停。E-mail: raynorz@139.com

**【通信作者】** 丁邦晗,男,主任医师。E-mail: dingbanghan@hotmail.com

2. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006. 3. Shenzhen Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518034. 4. Wuyi Traditional Chinese Medicine Hospital of Jiangmen, Jiangmen 529000)

**【Abstract】 Objective** To explore factors affecting the success of and prognosis for cardiac arrest-cardiopulmonary resuscitation (CA-CPR) in a rat model induced by asphyxia. **Methods** The CA-CPR model was established in 50 SD rats, which were divided into three groups according to weight: group I ( $n=10$ , 250~300 g), group II ( $n=30$ , 300~350 g), and group III ( $n=10$ , 350~400 g). Baseline data, the rate of return of spontaneous circulation (ROSC), and the time needed for cardiopulmonary resuscitation (CPR) were recorded, and the hemodynamics after ROSC were assessed. **Results** The ROSC rates for group I, group II, and group III were 90.00% (9/10), 60.00% (18/30), and 60.00% (6/10), respectively, and were not significantly different ( $P>0.05$ ). Compared with group II ( $417.19 \pm 92.00$ )s and group III ( $60.80 \pm 115.40$ )s, group I exhibited a significantly shorter CPR time ( $365.16 \pm 76.66$ ;  $P<0.05$ ). The heart rate (HR) of rats in group I ( $306.22 \pm 41.99$  beats/min) 30 minutes after ROSC was significantly different to that of rats in group II ( $264.47 \pm 33.28$  beats/min;  $P<0.05$ ), and there were no significant differences between the other groups (all  $P>0.05$ ). A binary logistic regression model was used to evaluate the predictive index for ROSC ( $\chi^2=25.115$ ,  $P<0.001$ ) and 72-hour survival ( $\chi^2=14.191$ ,  $P=0.001$ ). Six items were included: body weight, anal temperature, HR, mean arterial pressure, asphyxia to cardiac arrest (ACA) time, and CA duration. ROSC was positively correlated with ACA time (OR=1.087, 95% confidence interval (95% CI): 1.031-1.146); and 72-hour survival was negatively related to body weight (OR=0.953, 95% CI: 0.915-0.992) and HR (OR=0.957, 95% CI: 0.921-0.994). **Conclusions** Our findings show that rats with lower weight, lower baseline HR, and longer ACA time were more likely to have a good outcome.

**【Keywords】** cardiac arrest; cardiopulmonary resuscitation; animal model; asphyxia

心脏骤停(cardiac arrest, CA)是威胁人类生命的重要病因。目前我国每年约有 54.4 万人发生 CA<sup>[1]</sup>,院外心脏骤停(out-of-hospital cardiac arrest, OHCA)自主循环恢复(return of spontaneous circulation, ROSC)的成功率约为 5%,ROSC 后神经功能完好出院的成功率不足 1%<sup>[2]</sup>。因此深入开展 CA 的相关研究,提高 CA 患者复苏成功率有其长远意义。但是由于 CA 患者基线难以统一,大部分没有目击者,因此心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)的临床研究难以开展<sup>[3]</sup>。故通过建立标准化的动物模型来研究 CPR 过程中的病理生理变化则显得尤为重要。目前,关于优化 CPR 及了解 CA 病理生理的研究多是通过建立动物模型实现<sup>[4-5]</sup>,其中比较经典的是室颤法和窒息法<sup>[6]</sup>。

窒息法诱导的 CA 由于实验操作相对简单,更符合心脏骤停后综合征(post cardiac arrest syndrome, PCAS)的脑损伤机制<sup>[7]</sup>,为国内外研究机构广泛采用于 PCAS 的研究<sup>[8-9]</sup>。但是,由于动物来源、实验条件、研究方案等不同,从而影响了实验结果的可比性<sup>[10]</sup>。此外,建立稳定的窒息法心脏骤停-心肺复苏(cardiac arrest-cardiopulmonary resuscitation, CA-CPR)动物模型,需要考虑体重,生

理状况和其他特征的影响<sup>[11]</sup>。本研究通过对窒息法大鼠 CA-CPR 模型的观察,探讨影响大鼠 CA-CPR 模型 ROSC 及存活的可能相关因素,为建立一种稳定的窒息法 CA-CPR 大鼠模型提供实验依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

实验用动物由广州中医药大学动物实验中心提供[SCXK(粤)2018-0034],50 只清洁级 Sprague-Dawley(SD)成年雄性大鼠,周龄 6~10 周,体重( $330 \pm 50$ )g。本实验在中山大学心肺脑复苏研究所进行[SYXK(粤)2013-0094],方案经中山大学实验动物管理与使用委员会、中山大学动物实验伦理审查委员会表决批准通过(DB-15-1207),动物处置方法符合动物伦理学标准,并遵循实验动物的 3R 原则,给予人道的关怀。

### 1.2 主要试剂与仪器

戊巴比妥钠(美国 Sigma 公司);氯化琥珀胆碱(西安力邦制药);0.9%氯化钠注射液(四川科伦药业);肝素钠注射液(江苏万邦生化医药);盐酸肾上腺素注射液(武汉远大制药);大鼠机械复苏联合有创呼吸机装置(中山大学心肺脑复苏研究所自主研

发);除颤监护仪(M 系列 卓尔);多参数生理参数监护仪(雅培)。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 实验分组

本实验采用前瞻性观察性研究的分析方法,50 只 SD 大鼠进入实验,根据体重与周龄的关系<sup>[12]</sup>,分为 I (250~300 g)、II (300~350 g)、III 组(350~400 g);再根据是否 ROSC、是否存活 6 h、24 h、72 h 进行亚组分析。三组放于同一房间以相同饮食饲养,室温控制在(24±2)℃,湿度(50±5)%,昼夜交替(12 h:12 h)。

#### 1.3.2 造模步骤

##### (1) 动物术前准备及麻醉

大鼠在实验前一天禁食,不禁水,可自由活动。称量大鼠重量,用戊巴比妥钠(45 mg/kg)腹腔注射麻醉,必要时追加剂量。大鼠常规编号,备皮,仰卧位固定于手术板上。造模阶段,采用电热毯保暖。经口直视插入 14 号气管鞘管。左股动脉置入 23 号 Pe-50 聚乙烯管,近端三通管、压力传感器连接多参数生理参数监护仪,以实时监测平均动脉血压(mean arterial pressure, MAP)。将相应电极针插入大鼠肢体的皮肤下,持续心率(heart rate, HR)、心电监护。

##### (2) 大鼠窒息性 CA 的诱导

手术完成后,待大鼠苏醒记录基线 HR、MAP 和肛温。注射氯化琥珀胆碱 0.2 mL 诱导大鼠肌松,封堵气管导管诱导大鼠窒息。将开始窒息至 MAP 降至 20 mmHg 以下的时间定义为窒息致心脏停搏(asphyxia-cardiac arrest, ACA)时间。间歇 6 min 后开始心肺复苏。

##### (3) 复苏模型制备

利用 CPR 装置进行频率为 250 beat/min 的胸外按压和 50 beat/min 的同步机械通气。按压深度胸廓前后径的 1/3,吸入氧浓度为 100%,潮气量 0.6 mL/100 g。推注肾上腺素 0.01 mg,2 min 注射 1 次。直至 ROSC 或复苏失败(CPR 10 min 后仍未 ROSC)。出现室颤,进行 2 J 双向波除颤。

##### (4) ROSC

MAP ≥ 60 mmHg 后暂停胸外按压,维持呼吸机通气;MAP ≥ 60 mmHg 且持续 5 min 的室上节律,被认定为 ROSC,造模成功。

##### (5) 脱机、拔管及创口缝合

复苏后继续机械通气及持续监测血压和心率

1 h,如果生命体征平稳则可停止机械通气和拔除各种导管,结扎血管,放入鼠笼内,自由饮食饮水,室温控制在 26℃。

#### 1.3.3 观察指标

(1) 基线资料:记录手术后诱导窒息前大鼠的 MAP、HR 及肛温,ACA 时间,CA 持续时间,CA 后初始心律(心室停搏、心室颤动、无脉性电活动);

(2) 复苏资料:大鼠 ROSC 成功率、CPR 时间(指心肺复苏开始计时至 ROSC 的时间);ROSC 后的血流动力学:以 ROSC 即刻记为 0 min,记录 0 min、15 min、30 min、45 min、60 min 的 MAP 和 HR。

(3) 生存率及神经功能缺损评分(NDS 评分):记录 72 h 内大鼠生存率及 6、24、72 h NDS 评分。NDS 评分(0~80 分,0 分脑死亡,80 分完全正常)从大鼠一般行为缺失、脑干功能、运动、感觉、行为、癫痫发作等不同方面评价大鼠脑神经功能<sup>[13]</sup>。

### 1.4 统计学方法

实验数据采用 SPSS 17.0 统计软件包建立数据库并完成统计。计量资料符合正态分布的数据以平均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,不符合正态分布的数据以中位数(四分位数)表示。两组间比较,符合正态分布、方差齐的数据采用 *t* 检验;不符合正态分布及方差齐性的数据采用 Wilcoxon-Mann-Whitney 检验。多组间比较,方差齐采用单因素方差分析或 Kruskal-Wallis *H* 检验。计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Kaplan-Meier 进行生存分析。采用二分类 Logistic 回归评估相关指标与分类结果的关系。检验水平  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 三组大鼠诱导窒息前一般情况

50 只大鼠全部纳入窒息造模,大鼠按体重分为 I 组(250~300 g,10 只)、II 组(300~350 g,30 只)、III 组(350~400 g,10 只),手术前三组大鼠反应敏捷,体毛光泽,饮食正常。手术后诱导窒息前三组大鼠的肛温、MAP、HR、ACA 时间、CA 持续时间、CA 初始心律等基线资料比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 三组大鼠复苏数据的比较

#### 2.2.1 ROSC 成功率、CPR 时间、除颤次数

I 组、II 组、III 组 CA-CPR 造模成功例数(ROSC 例数)分别为 9 (90.00%)、18 (60.00%)、6 (60.00%),其中 II 组有 1 只大鼠 ROSC 维持小于 15

min, 三组的 ROSC 成功率、除颤次数对比无统计学差异(均  $P > 0.05$ )。I 组表现出更短 CPR 时间, 与 II 组、III 组比较, 均存在统计学差异( $P < 0.05$ , 详见表 2)。

### 2.2.2 ROSC 后血流动力学

ROSC 后 1 h 的血流动力学比较, I 组大鼠在 ROSC 后第 30 min 的 HR 对比上, 与 II 组大鼠存在统计学差异( $P < 0.05$ ), 与 III 组大鼠不存在统计学差异( $P > 0.05$ ); 余时间段 HR、MAP 比较, 三组大鼠均未表现出统计学差异(均  $P > 0.05$ , 详见表 3)。

### 2.3 生存分析

运用 Kaplan-Meier 生存分析比较三组的累积生存时间, I 组、II 组、III 组的 72 h 的生存率分别是 55.6%、16.7% 和 16.7%。用 Log rank 法对三组累积生存分布的差异进行检验, 差异不具有统计学意义,  $\chi^2 = 3.696$ ,  $P = 0.158$  (参见图 1)。

### 2.4 NDS 评分

三组大鼠 6 h、24 h、72 h 的 NDS 评分的分布

无统计学差异。48 h 的 NDS 分布不全相同, 差异具有统计学意义 ( $H = 6.247$ ,  $P = 0.044$ ); 采用 Bonferroni 法校正显著性水平的事后两两比较发现, 48 h NDS 评分的分布在 I 组和 II 组 (调整后  $P = 0.051$ )、I 组和 III 组 (调整后  $P = 0.185$ )、I 组和 III 组 (调整后  $P = 1.0$ ) 的差异无统计学意义 (详见表 4)。

### 2.5 一般情况与模型结局的相关性分析

#### 2.5.1 一般情况与 ROSC、存活 6 h、24 h、72 h 的单因素分析

经统计发现, ROSC 与存活 24 h 的大鼠, 具有更长的 ACA 时间更长 (226.00 (195.50, 251.50) s 及 236.00 (195.50, 251.50) s)。存活 6 h 与存活 72 h 的大鼠体重较低 (分别 (315.64 ± 25.78) g 和 (329.41 ± 22.60) g); 存活 24 h 与存活 72 h 的大鼠, 基础 HR 更低 (分别 (419.93 ± 23.76) 次/分、(417.44 ± 22.88) 次/分, (均  $P < 0.05$ )。基线的肛温、MAP、CA 持续时间与大鼠的结局无统计学相关性 (均  $P > 0.05$ )。

表 1 三组大鼠的诱导窒息前一般情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Baseline data for the three groups

组别 Groups	I 组 (n=10) Group I	II 组 (n=30) Group II	III 组 (n=10) Group III	检验值 Test value	P 值 P value
体重 (g) Weight	289.60 ± 7.56 <sup>☆</sup>	325.3 ± 10.79 <sup>☆</sup>	360.20 ± 2.66 <sup>☆</sup>	$F = 455.532^{\#}$	<0.001
肛温 (°C) Temperature	35.79 ± 0.58	35.47 ± 0.97	35.77 ± 0.95	$F = 0.702$	0.501
心率 (次/分) HR	427.00 ± 27.53	439.33 ± 26.53	442.30 ± 15.96	$F = 1.141$	0.328
平均动脉压 (mmHg) MAP	121.30 ± 11.74	127.30 ± 12.95	128.90 ± 6.30	$F = 1.262$	0.292
窒息致心脏停搏时间 (s) Asphyxia to cardiac arrest time	220.60 ± 34.94	207.87 ± 30.11	212.60 ± 31.14	$F = 0.631$	0.537
心脏骤停持续时间 (s) Cardiac arrest duration	363.60 ± 6.64	362.77 ± 5.98	363.20 ± 6.63	$F = 0.072$	0.931
心室停搏 Asystole	0	2	2		
心室颤动 Ventricular fibrillation	0	0	0	$\chi^2 = 2.378^{\#}$	0.214
无脉性电活动 Pulseless electrical activity	10	28	8		

注: 三组间比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ , 与 I 组比较, <sup>☆</sup> $P < 0.05$ 。计量资料组间比较采用单因素方差分析, 计数资料比较采用 Fisher 确切检验法。

Note. Comparison between three groups, <sup>#</sup> $P < 0.05$ . Compared with Group I, <sup>☆</sup> $P < 0.05$ . One-way ANOVA analysis was used for measurement data comparisons between groups, and Fisher's exact test was used for enumeration data comparison.

表 2 三组大鼠的复苏数据比较

Table 2 Comparison of resuscitation data of three groups of rats

组别 Groups	I 组 (n=10) Group I	II 组 (n=30) Group II	III 组 (n=10) Group III	检验值 Test value	P 值 P value
自主循环恢复 (n, %) ROSC	9 (90.00%)	18 (60.00%)	6 (60.00%)	$\chi^2 = 3.204^{\Delta}$	0.258
心肺复苏时间 (S, $\bar{x} \pm s$ ) Cardiopulmonary resuscitation time	365.16 ± 76.66	417.19 ± 92.00 <sup>☆</sup>	460.80 ± 115.40 <sup>☆</sup>	$F = 6.261^*$	0.005
除颤次数 M (Q <sub>L</sub> , Q <sub>U</sub> ) Rate of defibrillation	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	$H = 2.907^{\#}$	0.234

注: 三组间比较, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; 与 I 组比较, <sup>☆</sup> $P < 0.05$ 。<sup>\*</sup>: 采用单因素方差分析; <sup>Δ</sup>: 采用 Fisher 确切检验法; <sup>#</sup>: 采用 Kruskal-Wallis H 检验。

Note. Comparison between three groups, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ . Compared with Group I, <sup>☆</sup> $P < 0.05$ . <sup>\*</sup>, Compared by One-way ANOVA analysis. <sup>Δ</sup>, Compared by Fisher exact test. <sup>#</sup>, Compared by Kruskal-Wallis H test.

表 3 三组大鼠的 ROSC 后的血流动力学比较 ( $\bar{x} \pm s, M(Q_L, Q_U)$ )

Table 3 Hemodynamic comparison of three groups of rats after ROSC

组别 Groups	时间 Time	I 组 (n=9) Group I	II 组 (n=18) Group II	III 组 (n=6) Group III	检验值 Test value	P 值 P value
心率 (次/分) HR	0 min	227.89±48.49	260.83±43.39	240.37±45.56	F=0.917	0.410
	15 min	303.78±37.64	265.29±37.29*	275.50±42.73	F=2.974	0.067
	30 min	306.22±41.99	264.47±33.28 <sup>☆</sup> *	270.33±48.27	F=3.541*	0.042
	45 min	292.56±29.90	269.18±54.09*	275.67±32.39	F=1.533	0.233
	60 min	295.78±21.40	274.76±62.32*	267.83±35.55	F=0.720	0.495
平均动脉压 (mmHg) MAP	0 min	94.00(92.00,117.50)	109.00(97.50,135.25)	95.50(94.00,118.00)	H=3.829 <sup>#</sup>	0.147
	15 min	118.67±25.35	93.47±29.43*	107.33±33.83	F=2.265	0.122
	30 min	86.22±33.83	79.47±25.36*	116.33±47.70	F=2.860	0.074
	45 min	84.00(31.00,96.50)	71.00(56.50,96.50)*	94.50(73.00,94.50)	H=1.403 <sup>#</sup>	0.496
	60 min	70.11±24.80	68.18±25.20*	67.17±26.14	F=0.025	0.976

注:三组间比较, \*P<0.05, 与 I 组比较, <sup>☆</sup>P<0.05。组间比较采用单因素方差分析; <sup>#</sup>, 采用 Kruskal-Wallis H 检验; \*, n=17。

Note. Comparison between three groups, \*P<0.05. Compared with Group I, <sup>☆</sup>P<0.05. Comparisons between groups were used by One-way ANOVA analysis. <sup>#</sup>, Compared by Kruskal-Wallis H test. \*, n=17.

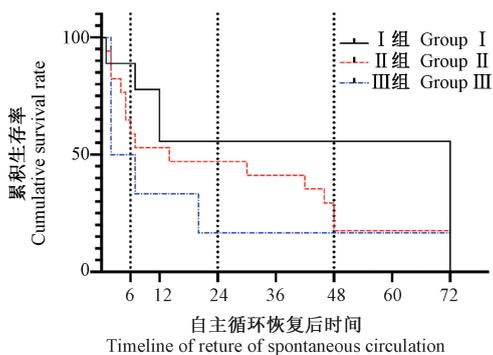


图 1 三组大鼠的 ROSC 后 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 1 Kaplan-Meier survival curve after ROSC in three groups of rats

### 2.5.2 一般情况与结局的二分类 Logistic 回归分析

将体重、肛温、HR、MAP、ACA 时间、CA 持续时间,共 6 项为自变量,分别纳入是否 ROSC ( $\chi^2 = 25.115, P < 0.001$ )、存活 6 h ( $\chi^2 = 11.760, P = 0.003$ )、存活 24 h ( $\chi^2 = 10.300, P = 0.001$ )、存活 72 h ( $\chi^2 = 14.191, P = 0.001$ ) 的多因素二分类 Logistic 回归分析,获得的回归方程具有统计学意义。其中 ROSC 与 ACA 时间呈正相关;存活 6 h 与体重呈负相关,ACA 时间呈正相关;存活 24 h 与 HR 呈负相关;存活 72 h 与体重、HR 呈负相关(均  $P < 0.05$ , 详见表 5)。

## 3 讨论

CA 患者 ROSC 后会出现类似脓毒症样改变,导致多器官功能障碍综合征的症状而导致预后差<sup>[14]</sup>,可能与机体经过缺血、缺氧、再灌注损伤等一些列

打击后,血管活性物质、炎症因子、神经内分泌调节、血流动力学等处于混乱状态,导致全身组织器官血流灌注不足,使脏器功能逐渐受损,这一系列反应被称为 PCAS。基于伦理的要求,目前关于 PCAS 的干预研究,大部分都从动物实验开始论证<sup>[15]</sup>。但由于各个实验室的动物来源、实验室条件、总体研究方案的不同,而影响了结果的可比性<sup>[16]</sup>。本研究希望窒息法致大鼠 CA-CPR 模型,并从 ROSC 成功率、复苏后器官血流动力学情况、神经功能评分、生存结局等方面来分析和探讨影响造模成功率的因素。

### 3.1 CA-CPR 模型造模成功的影响因素

#### 3.1.1 CA-CPR 模型造模与一般情况的关系

研究发现,体重较轻的大鼠在 ROSC 成功率以及生存率方面显示出更好的趋势,而且这种趋势在神经功能(NDS 评分)以及复苏后的血流动力学方面均存在;ACA 时间、基线的心率、体重与结局相关。

学者通过内分泌、骨龄等评估,证实大鼠的周龄与体重呈正相关<sup>[12]</sup>,老年鼠与成年鼠对比,耐受缺氧的能力更差,表现为心排量、心率的下降<sup>[17]</sup>。病理状态下心率、平均动脉压与心排量均为正相关<sup>[18]</sup>,但是也有文献证明心排量在某个区间,三者的关系非线性而是呈压力-容积曲线环的关系<sup>[19]</sup>。全身麻醉后行动脉置管的大鼠,基础心率都会上升并维持一段较长的时间,这可能与麻醉、手术的应激有关<sup>[20]</sup>。不同的麻醉药物对循环系统影响虽有一定差别,但总体是负性影响<sup>[21-22]</sup>。

表 4 三组大鼠的 ROSC 后的 NDS 评分比较( $M(Q_L, Q_U)$ )  
Table 4 NDS Comparison between three groups of rats after ROSC

组别 Groups	时间 Time	I 组( $n=9$ ) Group I	II 组( $n=18$ ) Group II	III 组( $n=6$ ) Group III	检验值 Test value	P 值 P value
神经功能缺损评分 NNDS	6 h	52.00(31.00,61.00)	32.50(0.00,52.75)	15.50(0.00,37.75)	$H=4.325^{\#}$	0.115
	24 h	58.00(0.00,69.00)	0.00(0.00,57.00)	0.00(0.00,14.75)	$H=3.453^{\#}$	0.178
	48 h	65.00(0.00,70.00)	0.00(0.00,0.00) <sup>##</sup>	0.00(0.00,16.75)	$H=6.247^{\#}$	0.044
	72 h	68.00(0.00,73.00)	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,17.50)	$H=5.866^{\#}$	0.053

注:<sup>#</sup>:采用 Kruskal-Wallis H 检验;<sup>##</sup>:采用 Bonferroni 法校正显著性水平的事后两两比较。与 I 组对比, $P=0.051$ 。

Note. <sup>#</sup>, Compared by Kruskal-Wallis H test. <sup>##</sup>, Post hoc comparisons by the Bonferroni method to correct the significance level. Compared with group I,  $P=0.051$ .

表 5 一般情况与模型结局的 Logistic 分析( $\bar{x} \pm s, M(Q_L, Q_U)$ )  
Table 5 Logistic analysis between baseline data and model outcome

组别 Groups	统计结果 Statistical results	体重(g) Weight	心率(次/分) HR	窒息致心脏停搏时间(s) ACA
自主循环恢复 ROSC	OR(95% CI) P 值	/	/	1.087(1.031-1.146) 0.002
生存 6 h Survival 6 h	OR(95% CI) P 值	0.968(0.941-0.996) 0.023	/	1.024(1.002-1.046) 0.029
生存 24 h Survival 24 h	OR(95% CI) P 值	/	0.955(0.925-0.986) 0.005	/
生存 72 h Survival 72 h	OR(95% CI) P 值	0.953(0.915-0.992) 0.019	0.957(0.921-0.994) 0.023	/

本研究各组大鼠手术后平均动脉压无统计学差异,经回归分析发现大鼠的心率越慢,24 h 及 72 h 的生存率越高;ACA 时间越长 ROSC 成功率与 6 h 的生存率越高。这与麻醉及手术的损伤、心脏储备、耐受缺氧能力有关。因此,基线的心率低、ACA 时间长、体重轻的大鼠,总体预后较好。

### 3.1.2 CA-CPR 模型造模与实验技术的关系

若实验者气管插管、动脉置管的技术不娴熟,则出现手术时间过长,甚至需要追加麻醉药,导致手术的损伤大、麻醉相关不良反应多,最终影响心脏的储备功能,降低造模成功率。因此,提高相关手术的熟练程度,减少手术的损伤,缩短手术时间,减少麻醉用量,可能是提高 CA-CPR 模型的造模成功率的重要手段。

## 3.2 CA-CPR 模型的动物模型选择与生产率转化之间的探讨

动物实验中,由于老年鼠的器官机能较成年鼠低下,同时可能存在各种合并疾病,所以一般选择 6-8 周的大鼠进行实验<sup>[23]</sup>。但如果研究对象是老年特有的状态,如认知功能<sup>[24]</sup>、老年心肌功能<sup>[25]</sup>或衰老机能<sup>[26]</sup>,则仍会选择老年鼠。

临床上,大多数 CA 的患者均为高龄且合并多种慢性疾病<sup>[27]</sup>,这些合并症可能会影响 CA 的病理生理并改变治疗方法<sup>[28]</sup>,目前选择的动物模型无法真正模拟临床 CA 的严重程度<sup>[29-31]</sup>,这会限制将研究结果从动物模型转化为临床环境的能力<sup>[6]</sup>。因

此国内外的 CA-CPR 模型往往会选择周龄较大的成年鼠作为研究对象<sup>[8]</sup>。但是本研究表明,体重轻(周龄小)的大鼠更容易实现 ROSC,如何在这两方面取得平衡,需要开展后续的 CA-CPR 模型研究。

此外,窒息是导致儿童 CA 的主要原因<sup>[32]</sup>,院内心脏骤停多数源于呼吸衰竭<sup>[33]</sup>,所以窒息法造模对应的此类 CA。同时临床抢救 CA,更多的是实施基础生命支持,而非已经行高级气道的高级生命支持<sup>[34]</sup>。虽然大多数动物实验都是实施标准化的 CPR,但在 CPR 期间的移位或其他干预对冠状动脉灌注压、心肌血流的潜在影响使胸外按压质量的评估成为在 CPR 期间需要测量的重要参数。尤其在无盲法的研究中,评价胸外按压质量更加重要。这些因素均需要在 CPR 动物研究中有所考虑。

## 4 结论

本研究探讨窒息法致大鼠 CA-CPR 模型的造模成功率、生存结局分析的影响因素。研究发现,在标准造模条件下,体重较轻的成年鼠,具有较高的建模成功率;大鼠的基线心率、体重与大鼠的生存结局成负相关,ACA 时间与良好的结局呈正相关。

### 参考文献:

- [1] 王立祥,孟庆义,余涛. 2016 中国心肺复苏专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(12): 1059-1079.
- [2] Shao F, Li CS, Liang LR, et al. Outcome of out-of-hospital cardiac arrests in Beijing, China [J]. Resuscitation, 2014, 85

- (11): 1411-1417.
- [ 3 ] 李湘民, 姚政彬, 朱浙祥, 等. 两种方法制备心搏骤停兔模型的比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(9): 87-91, 113.
- [ 4 ] Moore JC, Lamhaut L, Hutin A, et al. Evaluation of the boussignac cardiac arrest device ( B-card ) during cardiopulmonary resuscitation in an animal model [ J ]. Resuscitation, 2017, 119: 81-88.
- [ 5 ] Cha KC, Kim YW, Kim TH, et al. Comparison Between 30:1 and 30:2 compression-to-ventilation ratios for cardiopulmonary resuscitation: Are two ventilations necessary? [J]. Acad Emerg Med, 2015, 22(11): 1261-1266.
- [ 6 ] Vognsen M, Fabian-Jessing BK, Secher N, et al. Contemporary animal models of cardiac arrest: A systematic review [J]. Resuscitation, 2017, 113: 115-123.
- [ 7 ] Wang P, Chen M, Yang Z, et al. Activation of pyruvate dehydrogenase activity by dichloroacetate improves survival and neurologic outcomes after cardiac arrest in rats [J]. Shock, 2018, 49(6): 704-711.
- [ 8 ] Wang P, Li Y, Yang Z, et al. Inhibition of dynamin-related protein 1 has neuroprotective effect comparable with therapeutic hypothermia in a rat model of cardiac arrest [J]. Transl Res, 2018, 194: 68-78.
- [ 9 ] Xu J, Sun S, Lu X, et al. Remote ischemic pre- and postconditioning improve postresuscitation myocardial and cerebral function in a rat model of cardiac arrest and resuscitation [J]. Crit Care Med, 2015, 43(1): e12-e18.
- [ 10 ] 孙占朋, 廖晓星. 心脏骤停动物模型研究进展 [J]. 中国急救医学, 2018, 38(6): 548-552.
- [ 11 ] Belmatoug N, Fantin B. Contribution of animal models of infection for the evaluation of the activity of antimicrobial agents [J]. Int J Antimicrob Agents, 1997, 9(2): 73-82.
- [ 12 ] Kononenko N, Hnatiuk V. The study of the circannual relationship between the activity of the epiphysis and gonads in rats of different sex and age [J]. Malays J Pathol, 2017, 39(1): 39-45.
- [ 13 ] Jia X, Koenig MA, Nickl R, et al. Early electrophysiologic markers predict functional outcome associated with temperature manipulation after cardiac arrest in rats [J]. Crit Care Med, 2008, 36(6): 1909-1916.
- [ 14 ] 顾伟, 李春盛. 心脏骤停后综合征——类脓毒症样综合征 [J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 29(1): 121-123.
- [ 15 ] 陈启江, 徐杰丰, 金晓红, 等. 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 [J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(4): 399-404.
- [ 16 ] 姜骏, 李旷怡, 常瑞明, 等. 大鼠窒息法心搏骤停脑复苏模型的建立与评价 [J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23(3): 283-288.
- [ 17 ] Abete P, Napoli C, Santoro G, et al. Age-related decrease in cardiac tolerance to oxidative stress [J]. J Mol Cell Cardiol, 1999, 31(1): 227-236.
- [ 18 ] Lubberding AF, Sattler SM, Grunnet M, et al. Arrhythmia development during inhibition of small-conductance calcium-activated potassium channels in acute myocardial infarction in a porcine model [J]. Europace, 2019, 21(10): 1584-1593.
- [ 19 ] Su S, Clarke A, Han Y, et al. Biphenyl acid derivatives as APJ receptor agonists [J]. J Med Chem, 2019, 62(22): 10456-10465.
- [ 20 ] Uchida S, Kagitani F, Hotta H. Neural mechanisms of reflex inhibition of heart rate elicited by acupuncture-like stimulation in anesthetized rats [J]. Auton Neurosci, 2010, 157(1-2): 18-23.
- [ 21 ] 孙安会, 谷捷, 吴涛, 等. 四种常用实验麻醉药物对大鼠心血管系统的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(2): 120-126.
- [ 22 ] 彭薪元, 刘燕, 夏天娇, 等. 三种麻醉药对 C57BL/6 雄性小鼠体表心电图的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(6): 118-122.
- [ 23 ] Shoykhet M, Simons D J, Alexander H, et al. Thalamocortical dysfunction and thalamic injury after asphyxial cardiac arrest in developing rats [J]. J Neurosci, 2012, 32(14): 4972-4981.
- [ 24 ] Bilkei-Gorzo A, Albayram O, Draffehn A, et al. A chronic low dose of Delta(9)-tetrahydrocannabinol (THC) restores cognitive function in old mice [J]. Nat Med, 2017, 23(6): 782-787.
- [ 25 ] Grigorian-Shamagian L, Liu W, Fereydooni S, et al. Cardiac and systemic rejuvenation after cardiosphere-derived cell therapy in senescent rats [J]. Eur Heart J, 2017, 38(39): 2957-2967.
- [ 26 ] Mahmoudi S, Mancini E, Xu L, et al. Heterogeneity in old fibroblasts is linked to variability in reprogramming and wound healing [J]. Nature, 2019, 574(7779): 553-558.
- [ 27 ] Granfeldt A, Wissenberg M, Hansen SM, et al. Clinical predictors of shockable versus non-shockable rhythms in patients with out-of-hospital cardiac arrest [J]. Resuscitation, 2016, 108: 40-47.
- [ 28 ] Wang P, Zhang L, Gong Y, et al. Impacts of systemic hypertension and left ventricular hypertrophy on outcome of cardiopulmonary resuscitation and therapeutic hypothermia in a cardiac arrest model of rat [J]. Shock, 2016, 45(4): 434-440.
- [ 29 ] 文才, 李恒, 翟小竹, 等. 长时程电诱发心室纤颤致心搏骤停与心肺复苏家猪模型的建立 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(6): 536-541.
- [ 30 ] 唐恹, 安庆宝, 付守芝, 等. 大鼠机械式胸外按压心肺复苏模型的建立 [J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(6): 632-638, 658.
- [ 31 ] 田欣, 王晶, 赵芯晨, 等. 2 月龄和 4 月龄大鼠制备心肺复苏模型后神经功能评价及亚组评分的比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(9): 53-58.
- [ 32 ] Manole MD, Kochanek PM, Bayir H, et al. Brain tissue oxygen monitoring identifies cortical hypoxia and thalamic hyperoxia after experimental cardiac arrest in rats [J]. Pediatr Res, 2014, 75(2): 295-301.
- [ 33 ] Kronick SL, Kurz MC, Lin S, et al. Part 4: Systems of care and continuous quality improvement; 2015 American heart association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [J]. Circulation, 2015, 132(18): S397-S413.
- [ 34 ] Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, 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): S444-S464.