

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.28.021

亚低温治疗对心搏骤停患者预后影响的 Meta 分析*

俞 慧¹, 周从阳², 万筱明^{1,3}, 曾元临^{4△}

(1. 南昌大学医学院研究生院 330006; 2. 南昌大学第一附属医院急诊内科 330006; 3. 江西省卫生和计划生育委员会, 南昌 330006; 4. 南昌大学第一附属医院烧伤外科 330006)

[摘要] **目的** 评价目前临床最常用的亚低温治疗方法即体表降温并适当予以冬眠合剂对心搏骤停(CA)后经心肺复苏恢复自主循环的患者预后的影响。**方法** 通过 Medline, Web of Science, EMBASE, Cochrane Library, 中文生物医学文献数据库(CMCC), 中国科技期刊全文数据库(CNKI)及万方数据库, 维普科技期刊全文数据库(VIP)检索符合条件的文献, 检索时间限定建库至 2017 年 10 月 26 日。试验组为通过体表降温达到亚低温来治疗 CA 后心肺复苏成功的患者, 对照组为常规治疗组; 应用 Jadad 质量评价量表对纳入文献进行质量评估, 使用 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析及异质性检验。**结果** 共纳入 6 项随机对照试验, 1 588 例患者, 试验组对 CA 后心肺复苏患者出院后病死率没有明显改善作用 [$RR=0.95, 95\%CI:0.86\sim1.06, P=0.11$], 对神经功能的恢复差异有统计学意义 [$RR=1.34, 95\%CI:1.01\sim1.78, P=0.01$]。**结论** CA 自主循环恢复后经体表降温并适当予以冬眠合剂的方法行亚低温治疗对出院后病死率无明显效果, 但可改善患者出院后神经功能预后。

[关键词] 心脏停搏; 心肺复苏术; 亚低温治疗; 预后; Meta 分析

[中图法分类号] R459.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)28-3680-04

Efficacy of mild hypothermia on the prognosis of patients with cardiac arrest: a Meta-analysis*

YU Hui¹, ZHOU Congyang², WAN Xiaoming^{1,3}, ZENG Yuanlin^{4△}

(1. Postgraduate School, Medical College of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China; 2. Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China; 3. Health and Family Planning Commission of Jiangxi Province, Nanchang, Jiangxi 330006, China; 4. Department of Burn surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy of surface cooling and appropriate hibernation mixture, the most commonly used mild hypothermia therapy at present, on the prognosis of patients successfully resuscitated from cardiac arrest by cardiopulmonary resuscitation(CPR). **Methods** Medline Pubmed, Web of Science, EMBASE, Chinese Medical Current Content(CMCC), China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Wanfang Medical Network Platform were searched, the search time was limited to 26 October 2017. Studies include the following criteria (1) randomized controlled trial(RCT); (2) patients with successful CPR after cardiac arrest in the experimental group was treated by with mild hypothermia, the control group was treated with conventional; (3) results of studies include the survival till hospital discharge and recovery of neurological function. The quality of the included literatures was assessed by using the Jadad Quality Assessment Scale, and the Review Manager 5.3 software was used for Meta-analysis and heterogeneity testing. **Results** A total of 6 RCTs, 1 588 patients, were enrolled in this study. No significant different was found in the mortality of CPR patients after cardioversion in the experimental group after hospital discharge ($RR=0.95, 95\%CI:0.86\sim1.06, P=0.11$). Compared to the control group, the recovery of neural function in the experimental group was statistically significant [$RR=1.34, 95\%CI:1.01\sim1.78, P=0.01$]. **Conclusion** Mild hypothermia treatment through the method of surface cooling combined with proper hibernation mixture for patients who successfully resuscitated from cardiac arrest by CPR has no obvious effect on post-discharge mortality, but it can improve the recovery of neurological function after hospital discharge.

[Key words] heart arrest; cardiopulmonary resuscitation; mild hypothermia; prognosis; Meta-analysis

心搏骤停(cardiac arrest, CA)的发病率和病死率 均较高, 在美国, 每年有 30 万院外 CA 患者, 但其存活

* 基金项目: 国家临床重点专科建设项目(2013-544); 江西省研究生创新专项资金(cx2016314)。 作者简介: 俞慧(1992-), 硕士, 主要从事心血管急症的研究。 △ 通信作者, E-mail: zengyuanlin777@126.com。

率不到 10%^[1]。在我国,每年约有 54.4 万人死于院外 CA,存活率仅 3%~17%^[2]。导致这一结果的主要原因是 CA 患者早期神经功能的不可逆损伤^[3-4]。亚低温治疗可提高 CA 患者的存活率并改善神经功能^[5-6]。而 2010 年美国心脏协会(AHA)、心肺复苏(CPR)及心血管急救指南更是推荐低温治疗为有效的脑复苏方法^[7]。目前临床上常用的亚低温降温方法为体表降温,包括降温毯、冷水浸泡及局部使用冰袋、冰帽等。其中应用较多的是降温毯,常与冬眠合剂联合使用,在 4~12 h 即可达到目标温度,降温速率可达 2.9℃/h,具有降温效果好、温度控制方便等优点^[8-9]。目前已有临床试验证明亚低温治疗可以改善 CA 患者预后^[10],本文利用 Meta 分析评价目前临床最常用的体表降温适当予以冬眠合剂的方法进行的亚低温治疗对 CA 治疗的有效性与安全性。

1 资料与方法

1.1 资料收集与检索策略 外文资料检索 Medline, Pubmed, Web of Science, EMBASE, Cochrane Library 数据库,检索策略为(“hypothermia”or “therapeutic hypothermia”or “targeted temperature management”or “therapeutic temperature management”) and (“cardiac arrest”or “heart arrest”or “cardiopulmonary resuscitation”or “out-of-hospital arrest”) and randomized controlled trial。中文资料检索中国科技期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、维普科技期刊全文数据库(VIP),检索策略为(心搏骤停 or 心脏骤停 or 心肺复苏) and (亚低温 or 低温) and 随机对照试验。末次检索时间为 2017 年 10 月 26 日。

1.2 文献纳入与排除标准及目标结局

1.2.1 文献纳入的标准 (1)研究对象为 CA 患者;(2)干预方法分为经体表降温行亚低温治疗和常温标准治疗;(3)随机对照试验(RCTs);(4)临床相关资料数据可用。

1.2.2 文献排除的标准 (1)非随机对照研究;(2)患者年龄小于 18 岁;(3)CA 患者接受其他联合治疗;(4)原始数据无法利用。

1.2.3 目标结局 包括主要结局和次要结局,主要结局为患者出院后全因病死率,次要结局为患者神经功能恢复。

1.3 文献筛选过程 文献初步筛选由 2 位研究者独立进行,通过检索标题和阅读摘要完成,符合要求的文献下载原文,由 2 位研究者分别阅读全文并判断是否纳入。有纳入研究意见不一致的文献则请第 3 位研究员阅读后一同参与协商解决。

1.4 文献质量评价 按照 Jadad 质量评价量表对纳入的 RCTs 进行质量评价,内容包括以下方面:(1)随机序列的产生方法;(2)随机化的隐藏;(3)盲法的实施;(4)描述撤出与失访的人数及原因。满分为 7 分,1~3 分为低质量文献,发生各种偏倚的可能性大;4~7 分为高质量文献,发生偏倚的可能性较小。

1.5 统计学处理 纳入研究数据采用 Review Man-

ager 5.3 软件进行分析,采用 χ^2 检验对各临床试验结果进行异质性检验;当试验结果有异质性($P<0.05$, $I^2>50\%$)时,使用随机效应模式进行 Meta 分析;当试验结果无异质性($P>0.05$, $I^2<50\%$)时,则使用固定效应模式进行 Meta 分析。计数资料采用 Peto 法的比值比(Odds Ratio, OR),相对危险度(relative risk, RR)和其 95% 置信区间(confidence intervals, CI)进行分析。森林图表示最终结果信息,而漏斗图的对称性及集中趋势用于评估发表偏倚,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究纳入过程与基本特征 数据库的检索结果共有相关研究 1 839 篇,通过阅读标题和摘要,排除文献 1 789 篇文献,进一步阅读全文,排除文献 44 篇,最终纳入 6 篇文献。筛选具体过程如图 1,纳入文献的基本特征见表 1,文献质量评价结果见表 2。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 出院时全因病死率 纳入 5 项研究,共 1 494 例患者,各项研究的异质性检验结果为 $\chi^2=7.58$, $df=4$, $P>0.05$,表示异质性检验差异无统计学意义, $I^2=47\%$,证明组间异质性可接受,采用固定效应模式分析,森林图结果如图 2,Meta 分析结果显示,亚低温治疗与常温治疗对患者的病死率差异无统计学意义($RR=0.95$, 95%CI:0.86~1.06,合并效应量的检验 $Z=0.85$, $P=0.4$)。漏斗图结果如图 4A,未见明显发表偏倚。

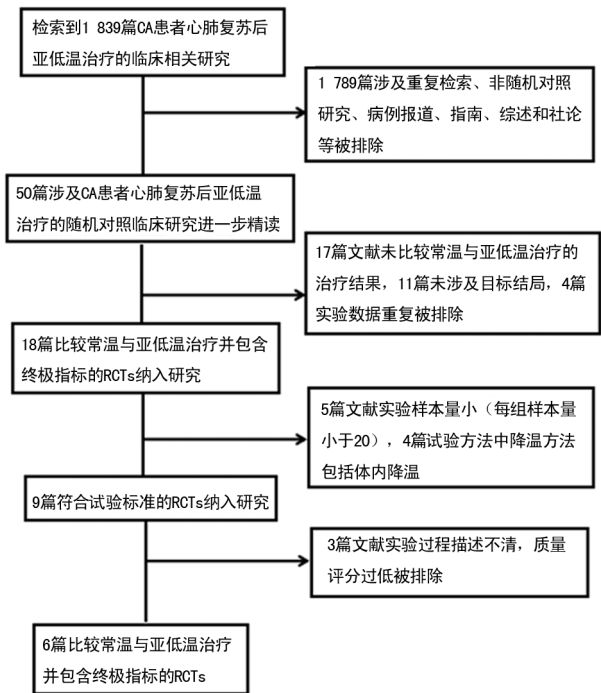


图 1 文献筛选过程

2.2.2 神经功能预后 纳入 5 项研究,共 1 411 例患者时,各项研究的异质性检测结果示 $\chi^2=0.06$, $df=12$, $P<0.05$, $I^2=68\%$,说明组间存在较大的异质性,采用随机效应模式分析,森林图结果如图 3,Meta

表 1 纳入文献基本特征

文献作者	时间 (年)	亚低温 (n)	常规 (n)	男/女(n)	年龄 (岁)	亚低温干预措施	温度 (亚低温组/常温组)	观察终点 时间(d)	结局 指标
BERNARD 等 ^[11]	2002	43	34	52/25	66, 8	冰袋降温	33 ℃/36 ℃	30	①②
HACASG 等 ^[12]	2002	137	138	210/65	59	降温毯降温	33 ℃/36 ℃	180	①②
NIELSEN 等 ^[13]	2013	473	466	761/178	64	冰袋、降温毯降温结合静脉输注冬眠合剂	33 ℃/36 ℃	180	①②
BRO-JEPPESEN 等 ^[14]	2015	86	83	148/21	61	冰袋、降温毯降温	33 ℃/36 ℃	30	①
王煜等 ^[15]	2010	20	20	21/19	60	降温毯结合静脉输注冬眠合剂	33 ℃/36 ℃	180	①②
郭敏军等 ^[16]	2017	45	43	42/46	47, 8	降温毯结合静脉输注冬眠合剂	33 ℃/36 ℃	180	②

结局指标①：出院后全因病死率；结局指标②：神经功能预后

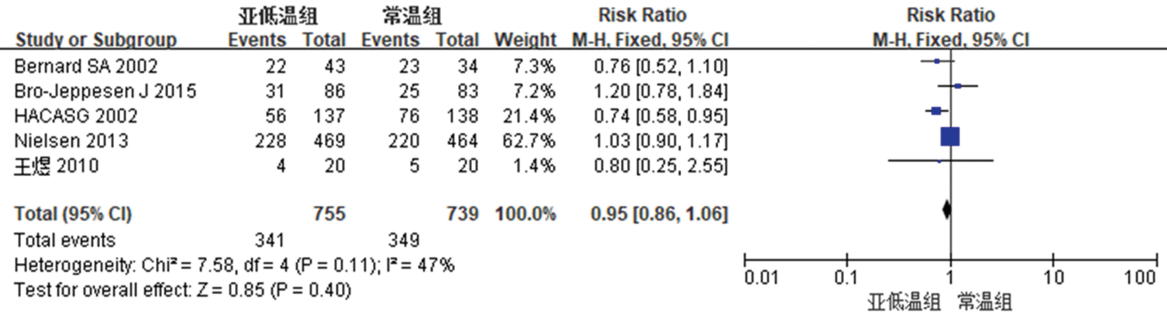


图 2 两组患者出院后全因病死率的比较

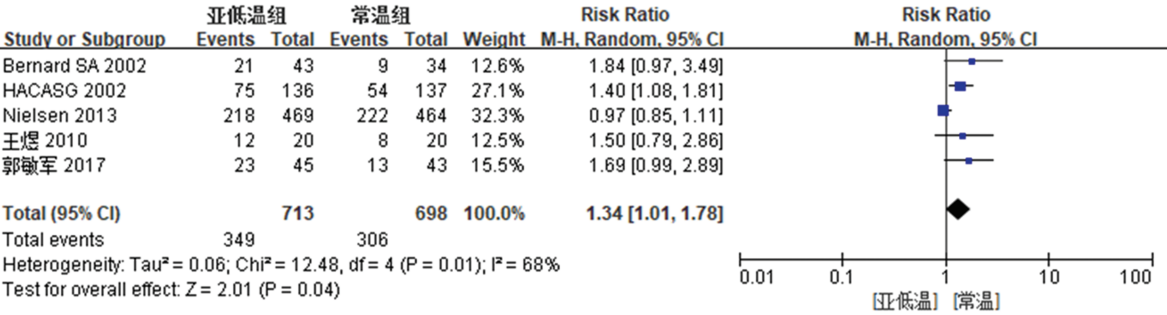
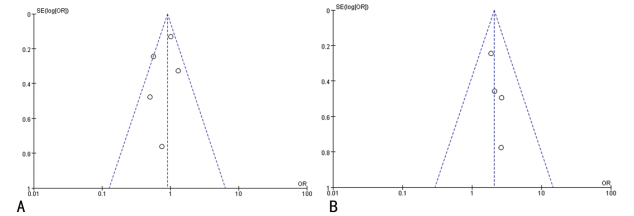


图 3 两组患者神经功能预后的比较

分析结果显示,亚低温治疗与常温治疗对患者的神经功能预后差异有统计学意义($RR = 1.34, 95\% CI: 1.01 \sim 1.78$,合并效应量的检验 $Z = 2.01, P < 0.05$),亚低温治疗能明显改善患者神经功能预后。漏斗图结果如图 4B,未见明显发表偏倚。

表 2 文献质量评价的结果(分)

文献作者	时间 (年)	随机序列的 产生	随机化的 隐藏	盲法的 实施	随访	总分
BERNARD 等 ^[11]	2002	2	1	1	1	5
HACASG 等 ^[12]	2002	2	2	1	1	6
NIELSEN 等 ^[13]	2013	2	2	2	0	6
BRO-JEPPESEN 等 ^[14]	2015	1	1	1	1	4
王煜等 ^[15]	2010	1	1	0	1	3
郭敏军等 ^[16]	2017	1	1	0	1	3



A: 出院全因病死率; B: 神经功能预后

图 4 出院全因病死率及神经功能预后漏斗图

3 讨论

CA 是由于心脏收缩和泵血能力异常,导致人体循环系统阻滞,使机体缺血缺氧,病死率极高。心肺复苏是 CA 后最重要的急救措施之一,但心肺复苏的成功率仅为 3%~10%^[17],且心肺复苏成功后仍有很多患者存在永久性脑损伤或最终死亡^[18-19]。因此,采取有效的脑复苏治疗,尽可能恢复完整的神经功能是心肺复苏的关键。临床试验显示,亚低温治疗可能会有效降低 CA 患者的病死率和改善神经功能,但并未达成共识^[20]。临床试验中对亚低温组的降温方法众多,包括体表降温、血管内降温、冰水保留灌肠、和 4 ℃生理盐水静脉注射等^[5],为了减少降温方法的不同对研究结果造成的差异,本次 Meta 分析纳入的研究中亚低温组均采用目前临床最常用的体表降温法。

分析结果提示通过体表降温行亚低温治疗的神经功能治疗效益优于常规组治疗,但在出院后病死率上无明显优势。目前已有大量实验研究证明亚低温治疗可以改善 CA 患者复苏后的神经功能和病死率^[21]。但也有分析结果表明亚低温治疗对 CA 患者预后无影响作用^[22]。笔者认为这与患者基本情况、亚低温治疗的方法、降温过程及维持时间等密切相关^[23]。本次纳入的 6 项研究中,亚低温维持时间分别

有 24 h^[12,14-16]、18 h^[11]、28 h^[13]。结果均表明对病死率无明显作用,但亚低温维持时间为 24、18 h 的神经功能明显改善,而 28 h 组的未见明显作用。此外,体表降温具有降温效果好,操作方便等优点,但其存在温度下降的效率低,时间长,易受接触面积影响等缺点,不利于患者在治疗过程中保持稳定的低温,可能会增加亚低温治疗后并发症的发生率,影响治疗效果。因此,关于亚低温治疗的降温时间、维持时间和降温方法仍需要大量的动物实验和临床实验来研究探讨。

此次 Meta 分析虽然排除了因为降温方法不同所产生的偏倚,但在各项研究降温和复温的时间、温度,CA 患者为院内还是院外等方面还存在一定差异;其次,出院后神经功能的分析存在中度异质性,对结果准确性可能存在影响;最后,本次分析纳入研究的数量较少,还需要进行更大样本、更高质量的临床试验已获得更加严谨的研究数据。

参考文献

- [1] ROSAMOND W, FLEGAL K, FURIE K, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update; a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee[J]. *Circulation*, 2008, 117(4): e25-146.
- [2] ZHANG S. Sudden cardiac death in China[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009, 32(9): 1159-1162.
- [3] Writing group members, LLOYD-JONES D, ADAMS R J, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update; a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2010, 121(7): e46-e215.
- [4] LAVER S, FARROW C, TURNER D, et al. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest[J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30(11): 2126-2128.
- [5] 罗雅娟. 亚低温治疗对心肺复苏后脑保护作用的研究进展[J]. *江西医药*, 2011, 46(4): 381-384.
- [6] HOLZER M. Therapeutic hypothermia following cardiac arrest[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2013, 27(3): 335-346.
- [7] TRAVERS A H, REA T D, BOBROW B J, et al. Part 4: CPR overview; 2010 American heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular Care[J]. *Circulation*, 2010, 122(18 Suppl 3): S676-684.
- [8] HORAN M, ICHIBA S, FIRMIN R K, et al. A pilot investigation of mild hypothermia in neonates receiving extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)[J]. *J Pediatr*, 2004, 144(3): 301-308.
- [9] 华莎, 吕健, 张瞿璐. 医用降温床在人工冬眠疗法中的应用[J]. *临床神经外科杂志*, 1998, 3(1): 67.
- [10] ZAFREN K, GIESBRECHT G G, DANZL D F, et al. Hypothermia evidence, afterdrop, and guidelines[J]. *Wilder-ness Environ Med*, 2015, 26(3): 439-441.
- [11] BERNARD S A, GRAY T W, BUIST M D, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(8): 557-563.
- [12] Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest[J]. *N Engl J Med*, 2003, 346(8): 549-556.
- [13] NIELSEN N, WETTERSLEV J, CRONBERG T, et al. Targeted temperature management at 33 °C versus 36 °C after cardiac arrest[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(23): 2197-2206.
- [14] 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.
- [15] 王煜. 亚低温治疗对心搏骤停心肺复预后影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2010, 19(11): 1209-1211.
- [16] 郭敏军, 晏平, 梁庆, 等. 亚低温疗法对心肺复苏后病人脑复苏及预后的临床观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(21): 2568-2570.
- [17] NEUMAR R W, SHUSTER M, CALLAWAY C W, et al. Part 1: executive summary; 2015 American heart association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care[J]. *Circulation*, 2015, 132(18 Suppl 2): S315-S367.
- [18] GUYETTE F X, REYNOLDS J C, FRISCH A, et al. Cardiac arrest resuscitation[J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2015, 33(3): 669-690.
- [19] SILVERMAN M G, SCIRICA B M. Cardiac arrest and therapeutic hypothermia [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2016, 26(4): 337-344.
- [20] 李壮丽, 邵敏, 李跃东. 亚低温治疗对心搏骤停心肺复苏后患者脑保护作用的研究进展[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24(1): 101-103.
- [21] ARRICH J, HOLZER M, HERKNER H, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, Sep 12(4): CD004128.
- [22] ZHANG X W, XIE J F, CHEN J X, et al. The effect of mild induced hypothermia on outcomes of patients after cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Crit Care*, 2015, 19(1): 417.
- [23] SOLEIMANPOUR H, RAHMANI F, SAFARI S, et al. Hypothermia after cardiac arrest as a novel approach to increase survival in cardiopulmonary cerebral resuscitation: a review[J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2014, 16(7): e17497.

(收稿日期: 2018-05-18 修回日期: 2018-06-27)