

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.13.031

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210122.1119.004.html\(2021-01-22\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210122.1119.004.html(2021-01-22))

肾上腺素在创伤性心搏骤停患者中的价值*

王兴磊 综述,张 蜀[△]审校
(四川大学华西医院急诊科,成都 610041)

[摘要] 对于创伤性心搏骤停,院前、院内使用肾上腺素的效果尚不清楚。该文就目前国际上使用肾上腺素复苏创伤性心搏骤停患者与患者生存率、自发血流动力学恢复、出院神经功能等预后情况的关系予以综述,旨在为创伤性心搏骤停的患者使用肾上腺素提供一定理论基础。

[关键词] 创伤和损伤;肾上腺素;心搏骤停;生存率;神经功能

[中图分类号] R541.7+8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)13-2314-05

Value of epinephrine in patients with traumatic cardiac arrest*

WANG Xinlei, ZHANG Shu[△]

(Department of Emergency, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] The effect of pre-hospital and within hospital epinephrine use in the patients of traumatic cardiac arrest is still unclear. This article reviews the relation between the epinephrine international use at present in the patients of traumatic cardiac arrest with the prognostic situation such as survival rate, return of spontaneous hemodynamics and discharge neurological function with an aim of providing a certain theoretical basis for the epinephrine use in the patients with traumatic cardiac arrest.

[Key words] wounds and injuries; epinephrine; cardiac arrest; survival rates; nerve function

院外心搏骤停(OHCA)是指在院外环境中,由于各种原因引起的心脏无效跳动而导致的正常血液循环的突然停止,伴大脑和重要脏器的供血减少,病死率居高不下^[1-2]。OHCA的病因主要包括内科性心搏骤停(MCA)、创伤性心搏骤停(TCA)等。在欧洲,84%~99%转运到急诊科的心搏骤停患者是MCA,TCA的患者只占少数,但TCA的患者多为儿童和年轻人,所造成的社会经济影响并不亚于MCA^[3],在中国郑州的一项流行病学研究也显示出相似的结论^[4]。

TCA最常见的病因为严重的颅脑损伤和低血容量性休克,约占90%以上,还包括上呼吸道阻塞、缺氧、气栓、张力性气胸、心包填塞、心脏振荡、心肌挫伤和心脏、大血管破裂等,根据损伤类型可分为钝性损伤和穿透性损伤。也有研究根据出血量是否大于30%将TCA分为出血休克性(HS)和非出血休克性(NHS)^[5]。无论哪种类型,TCA的生存率和预后都是极差的,34%的TCA患者在到达医院前就已经死亡,并且大多数生存出院的患者都伴有不同程度的神经损伤^[6]。而目前为止,没有任何证据能证明血管活

性药物在TCA的复苏中起关键作用,各种药物如肾上腺素、血管升压素和阿托品等,对复苏的作用仍饱受争议^[7-8]。而肾上腺素目前仍是心肺复苏的首选药物,但临床上对于TCA患者使用肾上腺素的问题没有达成良好共识。本综述通过归纳总结国内外文献报道,着重描述肾上腺素对TCA患者复苏的价值。

1 肾上腺素在TCA患者中的应用原理及背景

理论上,肾上腺素通过 α 肾上腺素能受体介导小动脉收缩,增加回心血量,使主动脉舒张压升高。在心肺复苏期间,这种作用能改善冠状动脉和大脑血供,从而增加自主循环恢复(ROSC)的机会^[9]。而事实上,TCA的患者往往伴有不同程度的出血、低血容量性休克,如果没有及时进行外科手术、止血、扩容等处理,肾上腺素 α 受体的血管收缩作用可能严重受限。同时,肾上腺素也是血小板的生理性致聚剂,具有一定止血的作用,有研究建议将肾上腺素用于围术期止血^[10]。而尚无研究证明其在创伤性出血中是否具有止血作用。且 α 受体激动介导的小血管收缩在急性应激的情况下可能会引起微循环组织缺血,从而促进

* 基金项目:四川省科技厅应用基础项目(2017JY0334)。 作者简介:王兴磊(1996-),在读硕士研究生,主要从事急诊危重症的研究。

[△] 通信作者,E-mail:zhangs@wchscu.cn.

血栓形成^[10],这一效应有可能损害大脑皮层的微血管血供,从而在心肺复苏期间或恢复自主循环后增加脑缺血的风险,降低神经功能预后^[11]。

肾上腺素 β 受体介导的效能也是矛盾的,一方面能增强心脏收缩,提高心排血量;一方面又会进一步加剧心肌耗氧,降低心内膜血液灌注,具有促成心律失常、增加心搏骤停的再发风险^[12]。

肾上腺素一直是心肺复苏的基石,最近更新的高级生命支持指南仍继续推荐肾上腺素^[13-14]。然而,指南并未明确指出每 3~5 分钟 1 mg 肾上腺素的使用是否适用于 TCA 患者。而临床上多采取指南推荐的标准方式对 TCA 患者实施抢救。尽管如此,肾上腺素对 TCA 患者复苏的效用一直处于争议之中^[15-16]。

2 肾上腺素应用时机对预后的影响

2.1 不同发病机制背景下的应用时机

呼吸道损伤、张力性气胸、心包填塞、脊髓大脑损伤、挤压综合征等原因导致的 TCA 除外,当出血量超过自身血容量的 30% 时称为 HS-TCA,反之为 NHS-TCA。理论上,急性出血反应有两个阶段^[17]:在第一阶段,机体通过压力感受器介导的全身血管收缩将血压维持在接近正常的水平,并通过交感神经驱动增加心率,在这一非低血压阶段,血浆肾上腺素的水平变化不大。在第二阶段,当血容量严重减少时,交感血管收缩器驱动突然失效,导致血管阻力和心率降低。在这个降压期,肾上腺髓质释放出大量的肾上腺素。因此,从理论上来说,肾上腺素应该在早期应用,否则将会增加患者死亡风险^[15]。

事实上,目前尚无随机对照试验直接研究肾上腺素在 TCA 患者中应用的最佳时机,仅有少部分观察性研究讨论了这一问题,而这些研究具有较大的偏倚^[18-20]。几乎所有研究都认为早期使用肾上腺素能提高 ROSC 的概率,每延长 1 分钟使用肾上腺素都会使得 ROSC 的概率下降^[21]。而出院生存率的结果却不尽相同。LIN 等^[22]将距离心搏骤停后第 1 次使用肾上腺素的时间分为早、中、晚(<15 、 $15\sim 30$ 、 >30 min)3 组,对发生了 TCA 的儿童进行回顾性分析,发现早期使用肾上腺素并不能显著提高生存率和生存者神经功能;后来的研究对失血量纳入分析,发现无论是 HS 组还是 NHS 组,早期使用肾上腺素能显著提高患儿早期 ROSC 的概率,并改善意识状态,但都表现出较低的出院生存率和神经功能。并且 HS 组早期使用肾上腺素反而会使病死率升高^[5]。此外也有文献表明,早期使用肾上腺素,特别是在液体复苏前,可能导致组织缺血,从而导致不良预后^[23-24]。

因此,对于伴有明显可逆病因(如窒息、张力性气胸、心包填塞等等)、大出血等情况的 TCA 患者,肾上腺素可能不易早期使用。规范的气道管理、及时手术

解除病因、止血、容量复苏、高质量的心肺复苏在此时可能是首要抢救措施^[3,25]。

2.2 不同初始心律的应用时机

心搏骤停包括室颤、无脉性室性心动过速、无脉搏电活动(PEA)和心室停搏,前二者称为可电击复律心律,后者称为不可电击复律心律。在创伤早期,TCA 患者的心律常表现为各种形式的 PEA(30%~60%),随后进展为电-机分离、停搏,这种初始心律与较差的预后相关^[26]。有 Meta 分析结果认为肾上腺素对表现为不可电击复律心律的停搏具有更好的效果^[27]。因此,对于不可电击复律心律,应该尽早使用肾上腺素进行抢救^[14]。而对于可电击复律心律,最好在电除颤失败后使用肾上腺素进行抢救。具体应用时机目前暂无准确规范,有研究建议在第 3 次休克心律复发之后使用肾上腺素,但更早使用是否具有更好的效果,结果还不得而知^[28-29]。

3 肾上腺素对 TCA 患者生存率的影响

有研究已将肾上腺素在 TCA 的使用与更差的结果联系在一起^[5,30]。以之前的研究为理论基础,PERKINS 等^[29]进行了一项包括 8 014 例患者的前瞻性、多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验,以确定肾上腺素是否安全有效地治疗 OHCA。结论是,使用肾上腺素能提高 30 d 存活率,但同时也伴随着更高的神经损伤风险。遗憾的是,该研究纳入的 TCA 患者仅 123 例,且未进行亚组分析,因此,该结论是否适用 TCA 患者还需要进一步的研究。

目前,大多数研究支持院前使用肾上腺素提高 TCA 患者生存率^[29,31]。但也有研究认为肾上腺素增加患者死亡风险^[5,32]。肾上腺素的作用在未充分止血、复苏的情况下是有限的^[33],而 TCA 的患者常伴有不同程度的出血。YAMAMOTO 等^[30]的研究证明,即使在可以迅速止血治疗的住院情况下,肾上腺素的使用也会降低住院 7 d 生存率。CHIANG 等^[34]的研究与上述研究的结论不同,认为院前使用肾上腺素与短期存活率的增加有关,尤其对于那些院前停留时间较长的患者。然而,此研究中一半的幸存者属于穿刺性损伤,这一结论是否适用钝性损伤的患者还不得而知。AOKI 等^[32]所进行的一项多中心回顾性研究对此进行了补充,这项纳入 5 204 例样本的研究包含了全日本 2012 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日接受急救医疗服务(EMS)治疗的所有因交通事故导致的 TCA 患者,结论是交通事故引起的钝性损伤类型的 TCA 患者院前使用肾上腺素与 1 个月存活率无关。

总而言之,目前可以认为,在 TCA 患者中使用肾上腺素与近期或远期生存率并没有显著的联系,在严重失血未充分输血扩容的情况下,肾上腺素的使用可

能反而会使病死率上升。

4 肾上腺素对 TCA 患者自发血流动力学恢复和出院神经功能的影响

肾上腺素已被证明通过增加心排血量、主动脉舒张压、心脏收缩力和冠脉血流量(通过与 α -2 或 β -1 受体结合)增加 TCA 患者 ROSC 的可能性^[29,32,35-36]。虽然很大一部分恢复自主循环的 TCA 患者最终都会在出院前死亡,但 ROSC 是预后的基础,也是良好预后的重要指标^[37]。几乎所有 OHCA 的研究都证明肾上腺素的使用与较差的出院神经功能有关^[29],这可能与微循环障碍和血栓形成有关。在 TCA 这一亚组中也有相似的结论^[5]。

5 对于 TCA 患者需要把握的弃救原则

TCA 极差的生存率和糟糕的预后导致许多医生认为抢救这类患者是徒劳的,但近年来也有研究驳斥这一观点,特别是对于儿童这类创伤高发人群^[38]。为了维护人格尊严,保存宝贵的人力和财力资源,并尽量减少对相关医护人员的风险,不应紧急将预计无法挽救的患者送往急诊科或创伤中心。在 2003 年,美国国家紧急医疗服务医师协会和美国外科医师学会创伤委员会(NAEMSP/ACS-COT)制订了关于在 TCA 中终止医院外复苏的指导方针^[39]。大致总结如下:(1)钝性伤的患者,若 EMS 到达现场时发现患者存在呼吸暂停、无脉搏、无组织的心电图活动,复苏措施可能会被中止。对于穿刺性伤的患者,应迅速评估是否存在其他生命体征,如瞳孔反射、自发运动或有组织的心电图活动。如果出现任何这些症状,患者应该进行复苏并被送往最近的急诊科或创伤中心。如果没有这些生命体征,可能会停止复苏。(2)对于明显危及生命损伤的患者应停止复苏。出现尸斑、尸僵,或尸体腐烂者不予复苏。(3)在急诊室出现心搏骤停的创伤患者,在进行 15 min 标准心肺复苏后复苏失败者,应终止复苏。(4)TCA 患者在院外确定停搏后,若送往最近急救中心的时间超过 15 min,则应该视为不可抢救。(5)若怀疑患者心搏骤停原因并非创伤,则应立即进行标准心肺复苏。溺水、雷击和严重低温等特殊情况的患者的复苏应该视具体情况而定。

6 展 望

TCA 的患者使用肾上腺素的证据是有限的,目前的研究更倾向于肾上腺素能促进患者 ROSC,但往往会留下不同程度的神经功能损伤。而肾上腺素是否能改善 TCA 患者的生存率,目前还处于争议之中。与早期高质量心肺复苏、快速容量复苏、快速且规范的气道管理及专业的复苏团队协作等因素相比,肾上腺素对 TCA 患者生存率的影响可能是次要的。此外,及时的外科手术是影响生存率的决定性因素,很

多研究对此都未做出具体解释。本综述分析的研究大多为回顾性研究,并且在 OHCA 相关的研究中,只有很少的研究将 TCA 患者纳入分析。肾上腺素对 TCA 患者生存率的影响尚缺乏高质量的证据,将来可能需要更多高质量的多中心随机对照试验来指导临床决策。

参考文献

- [1] LUCCHETTA L, KWAN T N, KOSAKA J, et al. Carotid artery and cerebral blood flow during experimental cardiopulmonary resuscitation; a systematic review of the literature[J]. Resuscitation, 2019, 138:46-52.
- [2] ZELFANI S, MANAI H, RIAHI Y, et al. Out of hospital cardiac arrest: when to resuscitate [J]. Pan Afr Med J, 2019, 33:289.
- [3] HARRIS T, MASUD S, LAMOND A, et al. Traumatic cardiac arrest: a unique approach[J]. Eur J Emerg Med, 2015, 22(2):72-78.
- [4] 岑颖欣, 张思森, 舒延章, 等. 郑州市院外心搏骤停普查及 CPR 预后相关因素: 2016 至 2018 年病例分析[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(4):439-443.
- [5] LIN Y R, WU M H, CHEN T Y, et al. Time to epinephrine treatment is associated with the risk of mortality in children who achieve sustained ROSC after traumatic out-of-hospital cardiac arrest[J]. Crit Care, 2019, 23(1):101.
- [6] BATTISTELLA F D, NUGENT W, OWINGS J T, et al. Field triage of the pulseless trauma patient[J]. Arch Surg, 1999, 134(7):742-746.
- [7] SIMS C A, HOLENA D, KIM P, et al. Effect of low-dose supplementation of arginine vasopressin on need for blood product transfusions in patients with trauma and hemorrhagic shock: a randomized clinical trial[J]. JAMA Surg, 2019, 154(11):994-1003.
- [8] FINN J, JACOBS I, WILLIAMS T A, et al. Adrenaline and vasopressin for cardiac arrest[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 1(1):CD003179.
- [9] PERKINS G D, KENNA C, JI C, et al. The influence of time to adrenaline administration in the Paramedic 2 randomised controlled trial[J]. Intensive Care Med, 2020, 46:426-436.
- [10] SINGH S, DAMÉN T, NYGREN A, et al. Adrena-

- line improves platelet reactivity in ticagrelor-treated healthy volunteers[J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(5):735-743.
- [11] LI L, POLOYAC S M, WATKINS S C, et al. Cerebral microcirculatory alterations and the no-reflow phenomenon in vivo after experimental pediatric cardiac arrest[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019, 39(5):913-925.
- [12] YAMASHITA A, KUROSAKI H, TAKADA K, et al. Prehospital epinephrine as a potential factor associated with prehospital rearrest[J]. *Prehosp Emerg Care*, 2020, 24(6):741-750.
- [13] LINK M S, BERKOW L C, KUDENCHUK P J, 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.
- [14] PANCHAL A R, BERG K M, HIRSCH K G, et al. 2019 American heart association focused update on advanced cardiovascular life support: use of advanced airways, vasopressors, and extracorporeal cardiopulmonary resuscitation during cardiac arrest; an update to the American heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care[J]. *Circulation*, 2019, 140(24):e881-894.
- [15] HOMMA Y, SHIGA T, FUNAKOSHI H, et al. Association of the time to first epinephrine administration and outcomes in out-of-hospital cardiac arrest: SOS-KANTO 2012 study[J]. *Am J Emerg Med*, 2019, 37(2):241-248.
- [16] LIN Y R, LI C J, HUANG C C, et al. Early epinephrine improves the stabilization of initial post-resuscitation hemodynamics in children with non-shockable out-of-hospital cardiac arrest[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7:220.
- [17] SCHADT J C, LUDBROOK J. Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals[J]. *Am J Physiol*, 1991, 260(2 Pt 2):H305-318.
- [18] HANSEN M, SCHMICKER R H, NEWGARD C D, et al. Time to epinephrine administration and survival from nonshockable out-of-hospital cardiac arrest among children and adults[J]. *Circulation*, 2018, 137(19):2032-2040.
- [19] PATEL K K, SPERTUS J A, KHARITON Y, et al. Association between prompt defibrillation and epinephrine treatment with long-term survival after in-hospital cardiac arrest[J]. *Circulation*, 2018, 137(19):2041-2051.
- [20] SAGISAKA R, TANAKA H, TAKYU H, et al. Effects of repeated epinephrine administration and administer timing on witnessed out-of-hospital cardiac arrest patients[J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35(10):1462-1468.
- [21] HOMMA Y, SHIGA T, FUNAKOSHI H, et al. Association of the time to first epinephrine administration and outcomes in out-of-hospital cardiac arrest: SOS-KANTO 2012 study[J]. *Am J Emerg Med*, 2019, 37(2):241-248.
- [22] LIN Y R, SYUE Y H, BUDDHAKOSAI W, et al. Impact of different initial epinephrine treatment time points on the early postresuscitative hemodynamic status of children with traumatic out-of-hospital cardiac arrest [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(12):e3195.
- [23] BINI R, CHIARA O, CIMBANASSI S, et al. Evaluation of capillary leakage after vasopressin resuscitation in a hemorrhagic shock model[J]. *World J Emerg Surg*, 2018, 13:11.
- [24] GUPTA B, GARG N, RAMACHANDRAN R. Vasopressors; do they have any role in hemorrhagic shock? [J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2017, 33(1):3-8.
- [25] POST B, NIELSEN D P D, VISRAM A. Comment upon "Time to epinephrine treatment is associated with the risk of mortality in children who achieve sustained ROSC after traumatic out-of-hospital cardiac arrest" [J]. *Crit Care*, 2019, 23(1):336.
- [26] ISRAR S, COOK A D, CHAPPLE K M, et al. Pulseless electrical activity following traumatic cardiac arrest: Sign of life or death? [J]. *Injury*, 2019, 50(9):1507-1510.
- [27] HOLMBERG M J, ISSA M S, MOSKOWITZ A, et al. Vasopressors during adult cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis[J]. *Resuscitation*, 2019, 139:106-121.
- [28] JACOBS I G, FINN J C, JELINEK G A, et al. Effect of adrenaline on survival in out-of-hospital cardiac arrest: a randomised double-blind placebo-controlled trial [J]. *Resuscitation*,

2011,82(9):1138-1143.

- [29] PERKINS G D, JI C, DEAKIN C D, et al. A randomized trial of epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(8):711-721.
- [30] YAMAMOTO R, SUZUKI M, HAYASHIDA K, et al. Epinephrine during resuscitation of traumatic cardiac arrest and increased mortality: a post hoc analysis of prospective observational study[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2019, 27(1):74.
- [31] HANSEN M, SCHMICKER R H, NEWGARD C D, et al. Time to epinephrine administration and survival from nonshockable out-of-hospital cardiac arrest among children and adults[J]. *Circulation*, 2018, 137(19):2032-2040.
- [32] AOKI M, ABE T, OSHIMA K. Association of prehospital epinephrine administration with survival among patients with traumatic cardiac arrest caused by traffic collisions[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):9922.
- [33] AOKI M, ABE T, SAITOH D, et al. Use of vasopressor increases the risk of mortality in traumatic hemorrhagic shock: a nationwide cohort study in Japan[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(12):e1145-1151.
- [34] CHIANG W C, CHEN Y, KO P C, et al. Pre-hospital intravenous epinephrine may boost survival of patients with traumatic cardiac arrest: a retrospective cohort study[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2015, 23:102.
- [35] KEMPTON H, VLOK R, THANG C, et al. Standard dose epinephrine versus placebo in out of hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Emerg Med*, 2019, 37(3):511-517.
- [36] MATSUYAMA T, KOMUKAI S, IZAWA J, et al. Pre-hospital administration of epinephrine in pediatric patients with out-of-hospital cardiac arrest[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(2):194-204.
- [37] SHIBAHASHI K, SUGIYAMA K, HAMABE Y. Pediatric out-of-hospital traumatic cardiopulmonary arrest after traffic accidents and termination of resuscitation[J]. *Ann Emerg Med*, 2020, 75(1):57-65.
- [38] VASSALLO J, WEBSTER M, BARNARD E B G, et al. Epidemiology and aetiology of paediatric traumatic cardiac arrest in England and Wales[J]. *Arch Dis Child*, 2019, 104(5):437-443.
- [39] HOPSON L R, HIRSH E, DELGADO J, et al. Guidelines for withholding or termination of resuscitation in prehospital traumatic cardiopulmonary arrest[J]. *J Am Coll Surg*, 2003, 196(3):475-481.

(收稿日期:2020-09-23 修回日期:2021-01-28)

(上接第 2313 页)

- [31] DOROSTGHOAL M, KAZEMINEJAD S R, SHAHBAZIAN N, et al. Oxidative stress status and sperm DNA fragmentation in fertile and infertile men[J]. *Andrologia*, 2017, 49(10):e12762.
- [32] CHEN K, MAI Z, ZHOU Y, et al. Low NRF2 mRNA expression in spermatozoa from men with low sperm motility[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2012, 228(3):259-266.
- [33] BARIK G, CHATURVEDULA L, BOBBY Z. Role of oxidative stress and antioxidants in male infertility: an interventional study[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2019, 12(3):204-209.
- [34] ZHOU Q, WU X, LIU Y, et al. Curcumin improves asthenozoospermia by inhibiting reactive oxygen species reproduction through nuclear factor erythroid 2-related factor 2 activation[J]. *Andrologia*, 2019, 52(4):e13491.
- [35] RIZK N I, RIZK M S, MOHAMED A S, et al. Attenuation of sleep deprivation dependent deterioration in/male fertility parameters by vitamin C[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2020, 18(1):2.
- [36] 张国巍, 刘玮, 商学军. 硫辛酸在男性生殖中的研究进展[J]. *中华男科学杂志*, 2017, 23(1):82-86.

(收稿日期:2020-09-16 修回日期:2021-01-20)