

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.32.044

心肺复苏后脑缺血再灌注损伤治疗理念及相关动物模型研究进展*

孙 丽 郭 瑜 朱利娟 邹海町 高昌俊[△]

(第四军医大学唐都医院麻醉科 陕西 西安 710038)

摘要:心肺复苏后脑缺血再灌注损伤是一个复杂的病理生理变化过程,由多种损伤机制共同参与。自心肺复苏后系统性综合治疗和亚低温治疗在临床上广泛应用后,目前已有多种治疗理念在不同的动物实验和动物模型基础上被提出,包括缺血预处理、药物预处理、缺血后处理、和药物后处理,而后吸入麻醉药对心肺复苏后脑缺血再灌注损伤的保护作用受到了人们的重视,而七氟烷后处理已经成为目前研究的热点之一。为了指导临床上的心肺复苏,人们一直在利用不同动物模型,探究不同保护方法,寻找有效的脑保护药物。而各种治疗理念的提出均是建立在动物实验和动物模型的基础上,窒息性心肺复苏模型模拟围术期气道梗阻,能较贴切的复制临床上由窒息引起的心肺复苏后脑损伤,对将来指导临床复苏具有重大意义。

关键词:脑损伤;心肺复苏;治疗;动物模型

中图分类号:R743;R541 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)32-6379-04

Treatment Concept of Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury after Cardiopulmonary Resuscitation and the Research of Relevant Animal Models*

SUN Li, GUO Yu, ZHU Li-juan, ZOU Hai-ding, GAO Chang-jun[△]

(Department of Anesthesiology Tangdu Hospital Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT: Cerebral ischemia/ reperfusion injury after cardiopulmonary resuscitation is a complex pathophysiological process, with a variety of damage mechanisms involved. A variety of treatment concept were put forward on the basis of different animals and animal models. Since the systemic comprehensive treatment and the hypothermia treatment after cardiopulmonary resuscitation (CPR) are widely used in clinic, there are many kinds of treatments based on different animals and animal models have been proposed, including ischemic preconditioning, drugs preconditioning, ischemic postconditioning, and drugs postconditioning. Then inhaled anesthetics' protection on brain ischemia reperfusion injury after cardiopulmonary resuscitation (CPR) has been paid widely attention, and sevoflurane post-conditioning has become one of the hot spot of current research. In order to guide cardiopulmonary resuscitation (CPR) in the clinic, people have been using various animal models, exploring different protection methods and searching for effective cerebral protection drugs. And no idea was put forward without accompany by numerous animal trails and models, so different animal models establishment have to offer. Asphyxial Cardiac Arrest model, simulating perioperative airway obstruction, copying cerebral injury after cardiopulmonary resuscitation (CPR) in the clinical, will have more practical significance in guiding the clinical recovery.

Key words: Cerebral injury; CPR Cardiopulmonary resuscitation; Treat; Animal models

Chinese Library Classification(CLC): R743; R541 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)32-6379-04

心肺复苏后脑缺血再灌注损伤是个复杂的病理过程,由多种损伤机制共同参与,自20世纪70年代以来,人们一直致力于探究合理的物理及药物等治疗方法,以减轻心肺复苏后脑损伤,提高复苏后患者生存质量。随着对心跳停止后脑缺血缺氧损伤发病机制研究的不断深入,相关的脑保护治疗的研究也取得了一定的进展。本文首先简要介绍了心肺复苏后脑缺血再灌注损伤的发生机制,然后提出了包括系统性综合治疗和亚低温治疗在临床治疗心肺复苏后脑损伤的有效性和相关机制。随着对心肺复苏后脑缺血再灌注损伤发病机制研究的不断深入,相关的脑保护治疗的研究也取得了一定的进展,缺血预处理和药物预处理的提出具有不安全性和局限性,而缺血后处理及药物

后处理的提出弥补了其不足。包括七氟烷在内的吸入性麻醉药对脑的保护作用更是成为了大家争先追逐的热点。

1 心肺复苏后脑缺血再灌注损伤机制

1960年Jennings等^[1]首次提出再灌注会引起狗的心肌超微结构发生不可逆坏死,提出了缺血再灌注损伤的概念:缺血再灌注损伤是指组织器官缺血后再灌注,不仅不能使组织器官功能恢复,反而加重组织器官的功能障碍和结构损伤。缺血再灌注损伤在许多重要器官包括心、脑、肝、肺、肾、胃肠道等均可发生,而临床上最严重的缺血再灌注损伤莫过于心肺复苏后的全脑损伤。

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(NO.81071527)

作者简介:孙丽(1986-),女,硕士研究生,医师,主要研究麻醉学,心肺复苏后脑损伤,电话:15829031897,E-mail: sunliincmu@163.com

△ 通讯作者:高昌俊,男,主要研究方向:麻醉学,E-mail: gaocj74@163.com

收稿日期:2014-04-30 接受日期:2014-05-28)

心肺复苏后脑缺血再灌注脑损伤实际包括了两个阶段:缺血阶段和再灌注阶段。心跳停止后脑血流中断是心肺复苏脑损伤的启动环节,而自主循环恢复后再灌注阶段血流动力学的紊乱延续和加重了脑缺血缺氧损害。这两个阶段包括许多环节,如血流动力学改变、能量代谢异常及线粒体的损伤,以及由多种机制如,能量代谢障碍、乳酸性酸中毒、细胞膜去极化、钙超载、兴奋性氨基酸毒性、氧自由基的脂质过氧化反应损伤、炎症反应和神经元凋亡等导致的神经细胞损伤。各种脑损伤机制在心跳停止脑缺血后相继启动,并呈级联反应,相互影响,逐渐放大。而血液循环恢复后,再灌注损伤因素占据了主导地位,又会加重原来的缺血损伤,直至神经元死亡。人们发现与脑缺血再灌注损伤有关的炎症因子有很多,例如 IL-1、IL-6、TNF、TGF 等^[2],它们可以激活多种细胞,包括内皮细胞、小胶质细胞、神经元、血小板、白细胞和成纤维细胞。脑缺血还可以诱发多种促炎基因的表达,如 NF- κ B、STAT3、HIF-1 和干扰素调节因子 1 等^[3]。许多研究已经表明抑制凋亡,激活细胞外信号通路 ERK、PI3K 可以减轻缺血造成的脑损伤,保护神经元^[4]。

2 心肺复苏脑缺血再灌注损伤的治疗理念

2.1 系统性综合治疗

心肺复苏后脑损伤是心跳停止引起的全身缺血缺氧性损害的一部分,因此,心肺复苏脑损伤的治疗应与全身复苏治疗的其它环节紧密相连,共同治疗。动物实验和临床研究都已证明^[5-7]:尽快恢复血液循环,尽量缩短脑缺血时间能够减少心肺复苏后神经系统后遗症的发生;适当提高循环恢复后的动脉血压可增加脑组织血流灌注量,减少脑组织低复流甚至无复流现象的发生,进而可以改善神经系统功能的愈后;优化心肺复苏后内环境状态以及恢复全身其它重要脏器的功能状况,以上在动物实验和临床研究都已证明。综上所述,积极治疗心肺复苏后综合征、防治多器官功能衰竭和维持内环境稳定对于脑功能的恢复有着重要的意义。

2.2 亚低温治疗

治疗性低温已经应用于临床上心肺复苏的脑保护,大量动物实验,多项前瞻性、随机性的临床研究都已经证实亚低温治疗对心肺复苏后脑缺血损伤具有保护作用^[8]。有研究人员进行了多中心的临床研究,对心跳停止患者复苏后采用诱导亚低温(32~34℃)并维持 12~24 h,结果指出亚低温可以明显改善心肺复苏患者的生存率和促进神经功能的恢复,心肺复苏后神经功能缺损的发生率较同中心历史数据明显下降^[9]。

既往多将亚低温治疗的脑保护作用主要归因于降低脑代谢,而随着研究的深入,人们逐渐认识亚低温治疗的脑保护作用机制涉及到很多方面,除降低组织氧耗,延缓继发性脑能量代谢障碍的发生,减少 ATP 消耗,减少兴奋性氨基酸释放,稳定细胞膜通透性,减轻脑水肿和细胞内酸中毒,抑制钙超载和抗氧自由基损伤外,亚低温还具有抗细胞凋亡、减轻线粒体损伤、稳定离子泵和抑制神经兴奋性级联反应等功效。

不过,临床亚低温治疗中最佳治疗温度、达到目标体温所需时间、最佳的亚低温持续时间以及最为合适的复温速度等技术问题尚无定论,再加上亚低温治疗可能导致心律失常、血液凝滞、感染机会增加等并发症,以上因素也制约了亚低温治疗的临床应用。

2.3 缺血预处理和药物预处理

上世纪 80 年代后期 Murry 和 Miyazaki 分别提出了缺血预处理和缺血耐受的概念^[9,10]。缺血预处理是指给机体组织一次或多次短暂的亚致死性缺血再灌注以激活内源性保护机制,在特定时间内该组织甚至整个机体可以很大程度地抵御致死性缺血性伤害的刺激。缺血耐受现象即事先给予一亚致死性的脑缺血(缺血预处理),可减轻其后发生的致死性脑缺血带来的损害。1990 年 Kitagawa 等证实该现象同样存在于大脑,随后更多的实验证实了缺血耐受现象的器官普遍性。

一般认为预处理诱导脑缺血耐受分早期效应与延迟性效应,早期效应发生于处理后数小时,其机制与腺苷受体、ATP 依赖 K⁺ 通道开放有关,延迟性效应发生于处理后 1~7d,与诸多基因表达的增强或受抑有关,包括 HSP、脑源性神经营养因子(BDNF)、细胞因子、抗氧化酶等。当前预处理机制研究的重点在于其分子机制,即刻早期基因、自由基、细胞代谢产物、凋亡相关基因、兴奋性神经递质以及 δ 、 μ 阿片受体等都在其中扮演重要角色。

随着研究的深入,预处理的概念逐渐拓展,预处理的方法不再仅限于脑缺血,而是涵盖了许多"亚毒性"的侵害性物质或措施。预处理方法多种多样,许多刺激都可以行预处理。如兴奋性氨基酸、炎症介质、IL-1 β 、TNF- α 脂多糖、3-硝基丙酸、凝血酶、内毒素等的化学预处理;腺苷,异氟烷、阿片类等的药物预处理;非致死性高热,低温,适度脑水肿等的其他的预处理。

药物预处理的提出,弥补了缺血预处理的创伤性的缺点,提高了临床的方便性和可控性。药物预处理是指用药物取代短暂的缺血和再灌注诱导的缺血预处理效应,即用药物激发或模拟机体自身内源性物质从而对后续损伤产生保护作用^[11]。比如丙泊酚,右旋美托咪啶以及阿片类等,特别是一些吸入麻醉药,例如七氟烷和异氟烷^[12,13]。研究表明,由缺血和大部分药物预处理所导致的保护作用呈现两个时相:即预处理后数分钟就出现、持续 2~3 h 消失的早期保护作用,称为早期预处理;和预处理后 24 h 再度出现并持续 2~4 d 的延迟性保护作用,称为延迟预处理。有研究表明七氟烷预处理可以通过抑制炎症反应起到保护作用^[7],如抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白细胞介素 1 β (IL-1 β) 的表达,减轻免疫炎症反应而发挥脑保护作用。但是不管缺血预处理还是药物预处理都只有在缺血可以预见的情况才有可能使用,故预处理在临床上应用比较局限,如,颈动脉内膜切除术,颅内动脉瘤手术等。

2.4 缺血后处理和药物后处理

实际生活中,大多数缺血性脑卒中的发生是在医院以外,或者是难以预见的,随着后处理的提出和论证,弥补了这一不足。缺血后处理是指再灌注早期通过短暂缺血,有可能会减轻随后长时间的缺血性损伤的过程。2003 年 Zhao 首次报道了给予简短缺血后处理在减轻心肌缺血再灌注损伤,减少梗塞面积等方面上的保护作用类似于预处理。关于缺血后处理的机制目前尚不清楚,从心脏缺血后处理机制的初步研究中发现,缺血后处理使心肌凋亡指数下降,提示缺血后处理的作用可能是通过抑制凋亡实现的。Kin 等^[14]证实心肌缺血后处理效应与抑制缺血再灌注初始数分钟内的某种通路有关。国内学者证实缺血后处理的心脏保护效应依赖于腺苷受体和 PI3 激酶的激活。之后的研究发现脑缺血损伤和心肌有很多地方相似:包括缺血再灌注损伤过程,钙蛋白酶介导的坏死通路,细胞色素 c/细胞凋亡蛋白酶介导的凋亡通路,MAPK,PKC,Akt 通路等,于是之后

人们提出缺血后处理同样适于全脑缺血的再灌注损伤^[15]。

然而,与亚低温对脑复苏的治疗作用相比,其他的药物后处理在临床上所取得的进展有限。近年来的研究表明钙通道拮抗剂、氧自由基清除剂、细胞凋亡抑制剂、神经细胞活性药物、溶栓抗凝治疗以及高压氧治疗等可能在心肺复苏脑损伤的治疗中有一定的应用前景,大量的动物实验结果也表明这些措施可减轻实验动物脑内神经元的缺血、缺氧性损伤和相应的神经功能缺损,但上述结果至今还有待于临床研究的进一步证实^[16,17]。

虽然心肺复苏脑损伤的治疗没有取得根本性的突破,但人们已在药物治疗和复苏技术方面进行了很多积极的探索。近几年出现的有关防治脑缺血损伤的保护措施包括:莨菪碱类药物、胆碱能受体拮抗剂、中枢 5-羟色胺合成阻断剂、兴奋性氨基酸拮抗剂、缓激肽受体拮抗剂、炎症抑制药、各种神经生长因子、神经节苷脂、乌司他丁等。而七氟烷等吸入性麻醉剂在脑缺血损伤过程中的作用逐渐进入了人们的视线,在局灶性脑缺血的实验研究中发现七氟烷等吸入麻醉剂可减轻缺血后神经功能的障碍,脑缺血缺氧性损害程度减轻,为脑复苏治疗提供了新的思路。

2.5 吸入性麻醉药物的脑保护作用

吸入麻醉药通过对自主神经系统活性的影响及机体代谢的作用而产生麻醉效应,但有关吸入麻醉药作用的确切机制目前尚不清楚,相关的一些神经系统的作用可能也是这些尚未阐明的机制所介导的。强效吸入麻醉药的器官保护作用(尤其是心、脑保护作用)是目前研究的一个新领域。

吸入麻醉药减轻脑缺血性损伤的脑保护作用可能与其抑制自由基的合成和脂质过氧化反应、调控脑缺血性损伤后脑内兴奋性和抑制性神经递质失衡或延迟神经元死亡等有关。最近的研究发现吸入麻醉药对器官缺血性损伤的保护与调控细胞凋亡信号转导通路有关,如 MAPK 通路和 PI3K 通路的研究。

人们发现相比较氟烷,在大鼠和狗缺血缺氧情况下,异氟烷可以提供一定的神经保护作用。对于颈动脉内膜剥脱术的研究发现,异氟烷的神经保护作用较氟烷更为优越,异氟烷麻醉组患者的缺血性 EEG 改变的发生率比氟烷要低,而且异氟烷组发生缺血性 EEG 改变时的 CBF 较氟烷组要低。

2.6 七氟烷的脑保护作用

七氟烷在临床上应用广泛,从药代学和药效学等方面说,七氟烷是目前比较理想的吸入麻醉药之一。不完全性脑缺血大鼠模型研究发现,于氧化亚氮-芬太尼麻醉相比,七氟烷和地氟烷麻醉均可以改变神经系统的转归。七氟烷作为一种新型的吸入麻醉药,对人体血液动力学、交感神经活动等影响较小,最具稳定性和优越性,目前已有大量文献证明了七氟烷后处理在动物模型和离体细胞中对脑缺血再灌注损伤的保护作用。

七氟烷后处理对脑缺血/再灌注损伤的保护作用已成为大量麻醉工作者关注的课题,人们对其保护机制已做了一些研究,比如七氟烷可减轻缺血/再灌注对海马神经元的损伤,同时使 PI3K/Akt 和 P70S6K 蛋白表达增加。凋亡信号转导的激活是细胞凋亡启动的前提,而 PI3K/Akt 信号通路是最强的细胞内生存信号系统之一^[18,19]。七氟烷下调促凋亡基因(如 Tnf, Tp53等),上调抗凋亡基因(Aven, Bcl2, Bcl2l2, 和 Prok2)可能参与了此保护作用^[20]。此外对于 PKC 和线粒体 ATP 依赖性钾通道等通路也研究甚多^[21]。还有, J GONG 等^[22]从电生理的角度阐述了七氟烷后处理脑缺血再灌注损伤的保护作用,包括延缓

动作电位时程 ADP 的缩短和 L 型钙离子流的抑制等。还有文献指出七氟烷后处理还可通过降低血液和大脑中的过氧化物质和免疫指标来减轻脑损伤^[23]。

同时文献也指出,尽管七氟烷,阿片类,右美托咪啶及塞来昔布等均在脑灌注损伤中具有保护作用,可是实验证明吸入麻醉药和静脉麻醉药的联合使用并未体现出脑保护的协同效应^[24,25]。

3 心肺复苏脑缺血再灌注损伤模型

人们探究治疗方法的同时也大量应用了不同的动物实验,而改良后的窒息性心肺复苏模型,优势在于更加接近围术期气道梗阻导致的心肺复苏后全脑损伤,在临床麻醉的应用中将更加有实际意义。

3.1 脑缺血再灌注损伤动物模型

根据临床发生心跳骤停的病因,需要有不同的心肺脑复苏动物模型来模拟。目前实验常用的动物模型主要有通过电击诱发室颤的模型、药物诱发心跳骤停的心肺复苏模型以及窒息导致心跳骤停的动物模型等^[26]。Heng Zhao^[17]对近年来后处理全脑缺血再灌注损伤保护作用的现有文献著以综述,总结了所有文献所采用的模型,后处理时间窗及循环次数,对梗死面积的减少,及所研究的机制等,从中可见大脑中动脉闭塞 MCAO 模型是目前应用最广泛的在体动物再灌注模型,其次还有细胞氧糖剥离 OGD 模型,作为离体细胞的缺血再灌注模型也应用广泛,此外双侧颈总动脉闭塞 CCAO 模型和线栓法大脑中动脉 PMCAO 模型也有应用。这些模型包括了从离体细胞到在体动物,从局灶性脑缺血到全脑缺血的模拟,试图在动物身上模拟出人体的缺血再灌注损伤模型。

3.2 窒息性心肺复苏脑损伤模型

SD 大鼠窒息性心肺复苏模型在病因上补充了气道梗阻窒息引起的全脑缺血再灌注损伤^[27,28],模拟了临床麻醉中的意外情况,如气管导管堵塞、脱管、呼吸机故障等未及时处理导致呼吸循环停止的过程,而大鼠的心跳停止和心肺复苏期间,其血流动力学、酸碱平衡及代谢都很接近于人类^[29]。金海龙等报道麻醉中的大鼠停通气 4 min 进行复苏后,大脑海马神经元就有明显的病理改变及神经功能障碍。而陈寿权等^[30]报道称窒息时间选择应控制在 7 min 左右,还有文献认为窒息时间应选择在 6~8 min 之间。高昌俊等^[31]分别对大鼠停通气 5, 6, 7, 8, 9 min, 发现随着窒息时间的延长,循环停止时间与自主循环恢复时间也逐渐延长,并得出结论,窒息 8 min 可建立较为稳定的心肺复苏脑损伤模型。

4 小结与展望

人们对脑缺血再灌注损伤的认识是一个逐步发展的过程,从系统性综合治疗和亚低温治疗在临床的广泛应用,到预处理和后处理的广泛研究,说明了人们对探究有效脑保护措施迫切心情。随着对七氟烷等吸入麻醉药与脑缺血再灌注损伤保护关系认识的不断深入,七氟烷等药物将有可能在脑缺血再灌注损伤的临床治疗中发挥更大的作用。根据初步证实药物后处理脑保护作用,可以探索在围术期应用七氟烷等吸入麻醉药来减轻部分由于患者脑缺血损害而导致的认知功能障碍的可行性,在此基础上可探讨这一方法在围术期脑功能保护方面的应用价值。窒息性心肺复苏模型与围术期气道梗阻引起的心脏骤停的高相似性,使其成为探究这一脑缺血再灌注损伤病因的首选

模型,因此通过此模型对脑保护措施进行探究将具有重大而深远的临床意义。

参 考 文 献 (References)

- [1] Jennings RB, Sommers HM, and Smyth GA, et al. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog[J]. Archives of pathology, 1960, 70: 68
- [2] Denes, A, Thornton, P, and Rothwell, NJ, et al. Inflammation and brain injury: acute cerebral ischaemia, peripheral and central inflammation[J]. Brain, behavior, and immunity, 2010, 24(5): 708-723
- [3] Gu, J.-H., Ge, J.-B., and Li, Mei, et al. Inhibition of NF- κ B activation is associated with anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of Ginkgolide B in a mouse model of cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012, 30(6): 1079-1093
- [4] Widiapradja, A., Vegh, V., Lok, K., et al. Intravenous immunoglobulin protects neurons against amyloid beta peptide toxicity and ischemic stroke by attenuating multiple cell death pathways[J]. Journal of neurochemistry, 2012, 17(6): 605-611
- [5] Jia, X., Keonig, M., Shin, H.-C., et al. Improving neurological outcomes post-cardiac arrest in a rat model: immediate hypothermia and quantitative EEG monitoring[J]. Resuscitation, 2008, 76(3): 431-442
- [6] Groysman, L.I., Emanuel, B., Kim-Tenser, M., et al. Therapeutic hypothermia in acute ischemic stroke [J]. Neurosurgical Focus, 2011, 30(6): 17
- [7] Peng, S., Kalikiri, P, Mychaskiw II, M., et al. Sevoflurane postconditioning ameliorates oxygen-glucose deprivation-reperfusion injury in the rat hippocampus [J]. CNS neuroscience & therapeutics, 2011, 17(6): 605-611
- [8] Van Der Worp, H.B., M.R. Macleod, R. Kollmar. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: ready to start large randomized trials & quest [J]. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2010, 30(6): 1079-1093
- [9] Murry, C.E., R.B. Jennings, K.A. Reimer. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [J]. Circulation, 1986, 74(5): 1124-1136
- [10] Miyazaki, T. D.P. Zipes. Protection against autonomic denervation following acute myocardial infarction by preconditioning ischemia[J]. Circulation research, 1989, 64(3): 437-448
- [11] Kukreja, R.C., Salloum, F., Das, A., et al. Pharmacological preconditioning with sildenafil: Basic mechanisms and clinical implications [J]. Vascular pharmacology, 2005, 42(5-6): 219
- [12] Kapinya, K.J., Lowl, D., Futterer, C., et al. Tolerance against ischemic neuronal injury can be induced by volatile anesthetics and is inducible NO synthase dependent[J]. Stroke, 2002, 33(7): 1889-1898
- [13] Payne, R.S., Akca, O., Roewer, N., et al. Sevoflurane-induced preconditioning protects against cerebral ischemic neuronal damage in rats[J]. Brain Research, 2005, 1034(1): 147-152
- [14] Kin, H., Zhao, Zhi-Qing, Sun, He-Ying et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion[J]. Cardiovascular research, 2004, 62(1): 74-85
- [15] Zhao, H., R.M. Sapolsky, G.K. Steinberg. Interrupting reperfusion as a stroke therapy: ischemic postconditioning reduces infarct size after focal ischemia in rats [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2006, 26(9): 1114-1121
- [16] Zhang, B., Wei, X, Cui, X. et al. Effects of heme oxygenase 1 on brain edema and neurologic outcome after cardiopulmonary resuscitation in rats[J]. Anesthesiology, 2008, 109(2): 260-268
- [17] Teschendorf, P., Vogel, P. Wippel, A., et al. The effect of intracerebroventricular application of the caspase-3 inhibitor zDEVD-FMK on neurological outcome and neuronal cell death after global cerebral ischaemia due to cardiac arrest in rats [J]. Resuscitation, 2008, 78(1): 85-91
- [18] Kobayashi, H., Minatoguchi, S., Yasuda, S., et al. Post-infarct treatment with an erythropoietin-gelatin hydrogel drug delivery system for cardiac repair[J]. Cardiovascular research, 2008, 79(4): 611-620
- [19] Ye, Z., Guo, Q., Wang, N., et al. Delayed neuroprotection induced by sevoflurane via opening mitochondrial ATP-sensitive potassium channels and p38 MAPK phosphorylation[J]. Neurol Sci, 2012, 33(2): 239-249
- [20] Bedirli, N., Bagriacik, E., Emmez, H., et al. Sevoflurane and isoflurane preconditioning provides neuroprotection by inhibition of apoptosis-related mRNA expression in a rat model of focal cerebral ischemia [J]. Journal of Neurosurgical Anesthesiology, 2012, 24(4): 336-344
- [21] Adamczyk, S., Robin, E., Simerabet, M, et al. Sevoflurane pre- and post-conditioning protect the brain via the mitochondrial KATP channel[J]. Br J Anaesth, 2010, 104(2): 191-200
- [22] GONG, J.-s., Yao, Y., Fang, N., et al. Sevoflurane postconditioning alleviates action potential duration shortening and L-type calcium current suppression induced by ischemia/reperfusion injury in rat epicardial myocytes[J]. Chinese medical journal, 2012, 125(19): 3485-3491
- [23] Zhang, Y., Zhang, F., Meng, C., et al. Inhibition of sevoflurane post-conditioning against cerebral ischemia reperfusion-induced oxidative injury in rats. Molecules, 2011, 17(1): 341-354
- [24] Jeon, Y.-T., Hwang, J., Lim, Y., et al. Postischemic Sevoflurane Offers No Additional Neuroprotective Benefit to Preischemic Dexmedetomidine [J]. Journal of Neurosurgical Anesthesiology, 2013, 25(2): 184-190
- [25] Seo, J., Park, HP, Jeon, YT, et al. Combined treatment with celecoxib and sevoflurane after global cerebral ischaemia has no additive neuroprotective effects in rats[J]. Br J Anaesth, 2013, 110(6): 988-995
- [26] Katz, L., Ebmeyer, U., Safar, P., et al. Outcome model of asphyxial cardiac arrest in rats [J]. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 1995, 15(6): 1032-1039
- [27] Gao, C.-J., Li, J.-P., Wang, W., et al. Effects of intracerebroventricular application of the delta opioid receptor agonist [d-Ala2, d-Leu5] enkephalin on neurological recovery following asphyxial cardiac arrest in rats[J]. Neuroscience, 2010, 168(2): 531-542
- [28] 高昌俊, 张贵和, 孙绪德, 等. 大鼠窒息性心跳停止复苏后脑缺血损伤模型的建立 [J]. 临床麻醉学杂志, 2012, 28(1): 77-80
Gao Chang-jun, Zhang Gui-he, Sun Xu-de, et al. Suffocating cardiac arrest resuscitation in rats after brain ischemia injury model [J]. The Journal of clinical anesthesiology, 2012, 28(1): 77-80
- [29] Böttiger, B.W., E. Popp, and P. Teschendorf, A new model of cardiac arrest in rats[J]? Resuscitation, 2008, 76(2): 317-318
- [30] 陈寿权, 李章平, 王珊珊, 等. 窒息法致大鼠心脏骤停模型复苏的影响因素 [J]. 中华急诊医学杂志, 2005, 14(10): 814-817
Chen Shou-quan, Li Zhang-ping, Wang Shan-shan, et al. The influence factors of recovery in the rat model of Suffocating cardiac arrest [J]. Chinese Journal of emergency medicine, 2005, 14(10): 814-817