



心肺复苏后脑损伤的研究进展

姚鹏^{1,2}, 马雯^{1,2}, 王智渊^{1,2}, 唐颂龄^{1,2}, 简孟瑶^{1,2}, 周婷圆^{1,2}, 向昕杰^{1,2}, 周法庭^{1,2},
甘露^{1,2}, 何亚荣^{1,2}, 蒋耀文^{1,2}, 曹钰^{1,2*}

1. 四川大学华西医院急诊科/急诊医学研究室, 成都 610041;

2. 四川大学灾难医学中心, 成都 610041

* 联系人, E-mail: yuyuer@126.com

收稿日期: 2022-07-25; 接受日期: 2022-08-30; 网络版发表日期: 2022-09-28

国家自然科学基金(批准号: 82072135, 82272241)、四川省科技计划项目(批准号: 2021YFS0023, 2020YJ0033)和四川大学华西医院学科卓越发展1·3·5工程项目(批准号: ZYJC18019)资助

摘要 随着心肺复苏技术的发展, 心脏骤停患者的救治成功率已有一定的提升. 但是, 心肺复苏后脑损伤的治疗效果仍不理想. 本文通过先前研究与本课题组相关研究, 总结心肺复苏后脑损伤的机制(经典机制介导的脑损伤、细胞外囊泡介导的脑损伤以及远端脏器介导的脑损伤)、神经功能评估(神经系统查体、血清生物标志物、脑电图、多模态评估等)和临床治疗(通气和氧疗策略、目标温度管理和药物治疗等)的最新研究进展, 以期为中心肺复苏后脑损伤的研究和治疗提供参考.

关键词 心肺复苏, 脑损伤, 机制, 治疗

2020年, 国际复苏联络委员会(International Liaison Committee on Resuscitation, ILCOR)对全球范围内16个注册院外心脏骤停(out-of-hospital cardiac arrest, OHCA)中心的数据进行统计分析显示, OHCA的年发病率为30~97人/10万. 在所有接受紧急医疗服务(emergency medical services, EMS)的患者中, 3.1%~20.4%的患者存活至出院或复苏后30天, 但仅2.8%~18.2%的患者出院时或复苏后30天神经功能表现良好^[1]. 在我国, 以北京、上海、郑州等城市2012~2019年报道的数据为例, OHCA患者中只有不到1.3%的患者出院时神经功能表现良好, 而长期神经功能预后良好的比率则更低^[2~5]. 研究证实, 脑缺

血再灌注损伤是引起心肺复苏后神经功能不良预后的主要原因. 因此, 如何减轻心脏骤停-心肺复苏-自主循环恢复(cardiac arrest-cardiopulmonary resuscitation-return of spontaneous circulation, CA-CPR-ROSC)患者脑损伤, 以改善神经功能预后成为心肺复苏的研究重点.

多种病理因素参与心肺复苏后全脑缺血再灌注损伤, 但具体机制尚不明确; 目前针对心肺复苏脑损伤的临床诊疗手段有限, 且疗效不佳. 因此, 本文通过总结国内外心肺复苏脑损伤病理机制和临床诊疗的最新研究进展, 以期为中心肺复苏后脑损伤的基础研究和临床诊疗提供参考依据.

引用格式: 姚鹏, 马雯, 王智渊, 等. 心肺复苏后脑损伤的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 1715–1730

Yao P, Ma W, Wang Z, et al. Research progress of brain injury after cardiopulmonary resuscitation (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 1715–1730, doi: 10.1360/SSV-2022-0158

1 机制

心肺复苏后全脑缺血再灌注损伤是一种复杂的病理生理过程, 可导致严重的神经功能损害。既往研究认为, 复苏后脑损伤主要涉及能量代谢障碍、兴奋性毒性、细胞内钙超载、氧化/硝化应激和炎症反应等经典机制^[6-8]。这些机制相互交叉, 共同引起细胞损伤。随着对脑缺血再灌注损伤研究的深入, 人们逐渐认识到脑内细胞外囊泡介导的旁分泌途径和远端脏器损伤介导的跨器官途径可能在复苏后脑损伤中起重要作用。这些因素相互作用, 通过一系列病理级联反应直接或间接导致神经细胞凋亡/死亡, 最终导致神经功能障碍^[9]。

1.1 经典机制介导的心肺复苏后脑损伤

(1) 能量代谢障碍。CA发生后, 脑缺血导致组织氧供及营养物质减少, 三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的产生减少甚至停止, 细胞膜能量依赖性离子通道出现功能障碍, 细胞内离子稳态发生破坏, 间隙 K^+ 浓度迅速增加, 细胞膜发生去极化, 大量 Na^+ 、 Cl^- 和水进入细胞, 导致细胞毒性水肿。同时, 细胞通过无氧代谢引起乳酸堆积, 造成细胞内酸中毒, 进一步加重神经元等细胞损伤。此外, 缺氧导致神经元胞外 Ca^{2+} 通过N-甲基-D-天冬氨酸通道流入胞内, 激活裂解酶、磷酸酶和蛋白酶, 导致线粒体功能障碍, ATP的生成进一步减少; 且损伤的线粒体释放细胞色素C等促凋亡物质到胞质, 激活半胱天冬酶依赖性凋亡级联反应, 最终导致细胞凋亡^[10,11]。再灌注时, 氧供恢复, 但线粒体功能不会立即恢复^[12], 而是通过线粒体电子传递链反应、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶、黄嘌呤氧化酶、脂肪氧化酶、环氧化酶和诱导型一氧化氮合酶(induced nitric oxide synthase, iNOS)的上调, 以及儿茶酚胺的氧化等多种途径产生大量活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS), 进一步加重能量代谢障碍。

(2) 细胞内钙超载。脑缺血时, 钙离子外排泵出现功能障碍, 同时电压门控钙通道开放, Ca^{2+} 内流增加, 导致细胞内钙超载。作为脑缺血再灌注损伤的关键因素, 细胞内钙超载与其他经典机制存在因果和交叉, 在多层面发挥细胞毒作用: (i) 导致线粒体内膜通透

性转变, 继而引起线粒体膜完整性破坏, ATP产生障碍, 最终导致细胞死亡^[6,13,14]; (ii) 导致线粒体功能障碍, 继而大量ROS产生^[15]; (iii) 导致脂质分解、游离脂肪酸产生和DNA损伤, 进而导致细胞凋亡和坏死^[16]; (iv) 导致谷氨酸释放增加, 出现兴奋性毒性, 而细胞兴奋性毒性增加进一步加重细胞功能障碍, 细胞内钙超载加重, 形成恶性循环, 最终导致细胞崩解^[17,18]。

(3) 氧化/硝化应激。CA发生后, 脑血流减少甚至中断, 线粒体产生大量活性氧自由基/活性氮自由基(reactive nitrogen species, RNS), 过量的ROS/RNS可诱导线粒体嵴扩张、线粒体外膜破裂和细胞色素C释放, 导致线粒体呼吸链、能量生成屏障受损, 最终导致细胞凋亡^[11]。其次, 脑组织中积聚的ROS/RNS可通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)和核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB)信号通路, 促进大量促炎因子释放, 进而引起血管舒缩、微血管阻塞、磷酸酶和蛋白酶等释放, 进一步加重氧化应激损伤, 并激活半胱天冬酶级联反应以诱导细胞凋亡^[19-21]。同时, ROS/RNS还可激活线粒体凋亡通路、死亡受体通路和内质网应激, 从而诱导细胞凋亡^[19]。此外, 能量产生不足和氧化产物的增加引起星形胶质细胞、小胶质细胞和浸润性炎症细胞生成iNOS增多。同时, 内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)脱偶联、线粒体功能障碍以及NADPH氧化酶、黄嘌呤氧化酶和环氧化酶-2等的激活导致超氧化物增加, 随后形成过氧亚硝酸盐, 破坏脂质、蛋白质和DNA, 从而导致显著的神经毒性作用^[22]。

(4) 兴奋性毒性。脑缺血缺氧造成的能量代谢障碍直接抑制细胞质膜上的钠钾泵活性, 胞外钾浓度升高, 神经元去极化, 导致兴奋性神经递质(如谷氨酸)在突触间隙大量释放, 引起突触后神经元过度兴奋并最终死亡。容积调节性阴离子通道(volume-regulated anion channel, VRAC)是谷氨酸释放的主要途径。研究表明, 脑缺血会增加神经元容积敏感性LRRC8A氯离子通道依赖性VRAC活性, 从而增加海马神经元的谷氨酸摄入并加重缺血性脑损伤^[23]。此外, 当脑组织处于缺血状态时, 神经元突触前膜释放的大量谷氨酸会引起一系列神经元应激反应, 包括细胞内 Ca^{2+} 超载、ROS过度产生和线粒体应激, 最终导致神经元死亡。

(5) 炎症反应。作为中枢神经系统的固有免疫细胞, 小胶质细胞在脑缺血发生后数分钟即被激活并发

生表型极化, 其中促炎表型M1型明显增多, 启动中枢神经系统炎症级联反应, 分泌肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等促炎因子, 在促进周围细胞炎症反应的同时还可通过磷酸化修饰等机制引起occludin等紧密连接蛋白功能障碍, 导致血脑屏障损伤, 加重脑水肿^[24-27]。同时, 小胶质细胞和浸润免疫细胞可通过活性氧中间体、Toll样受体激活、补体系统和NF- κ B系统等诱导途径产生趋化因子^[28,29]。其中, CXC和CC趋化因子的活化可增加缺血脑组织的白细胞浸润, 进一步加重神经元等细胞损伤^[30]。此外, 心肺复苏后出现全身炎症反应综合征, 循环细胞因子水平显著增加, 循环来源的白细胞产生IL-1, IL-6, IL-12可对细胞产生直接损伤^[31]。

1.2 细胞外囊泡介导的心肺复苏后脑损伤

大脑中的各种细胞间通讯已经被广泛研究, 除经典的细胞间通讯, 如配体-受体相互作用、细胞与细胞间的直接接触或旁分泌信号^[32]等, 细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)在细胞间的通讯作用受到越来越多的关注。EV是一类新的细胞间信号转导介质, 具有自分泌、旁分泌、内分泌调控受体细胞功能的作用^[33]。目前研究显示, 在脑缺血再灌注损伤过程中, 内皮细胞、胶质细胞、周细胞和神经元等脑实质细胞可以通过释放EV向周围细胞运送特定的内容物(如蛋白质、糖蛋白、脂质、核酸), 从而间接参与缺血再灌注脑损伤的调控^[34]。其中最引人注目的是小分子非编码RNA, 如miRNA^[34]。由于细胞外囊泡还具有携带药物、穿透血脑屏障(blood brain barrier, BBB)等各类生物学屏障的特点, 因此具有广阔的临床应用前景, 尤其是心肺复苏后脑损伤、缺血性脑卒中等缺血再灌注损伤性疾病。

(1) 脑内皮细胞来源的细胞外囊泡(brain endothelial cell- extracellular vesicle, BEC-EV)。脑微血管内皮细胞(brain endothelial cell, BMEC)是构成BBB的主要结构细胞, 在阻止多种损伤性物质进入脑组织的同时, 利于营养物质和代谢产物通过, 发挥维持中枢神经系统内环境稳定的重要作用^[35]。

近年来, 多项研究证实, BEC-EV在急性缺血性脑损伤中对神经血管单元的重建和脑功能的恢复必不可少^[36,37]。其中, 脑微血管内皮细胞源性的细胞外囊泡

(brain endothelial cell derived extracellular vesicle, BMEC-EV)在急性缺血性脑损伤小鼠模型中具有促进神经细胞增殖、迁移和减少细胞凋亡的重要作用^[36]。此外, BMEC-EV可促进缺血再灌注损伤后突触功能的重建及神经可塑性信号相关miRNA(miRNA-126-3p)的表达上调^[38], 对卒中小鼠运动功能和认知功能的恢复至关重要^[39]。本课题组前期研究证实, BMEC-EV能被神经元摄取, 来源于正常内皮细胞的BMEC-EV显著减轻CA-CPR-ROSC后或糖氧剥夺/复氧复糖(oxygen-glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R)后神经元凋亡, 进一步证实BMEC-EV对神经元功能的重要调控作用。基于非缺血性和缺血性大鼠原代脑内皮细胞EV的miRNA谱变化对神经轴突生长相关蛋白的不同调控作用^[40], 对缺血/再灌注前后小鼠BMEC的miRNAs也进行检测, 结果发现, OGD/R后, BMEC-EV携带的miRNAs显著改变, 与CA-CPR-ROSC后神经元损伤密切相关。因此, 外源性补充正常BMEC-EV, 药物干预BMEC-EV生成及其携带内容物, 均有望为CA-CPR-ROSC后临床治疗提供新的理论基础及治疗策略。

(2) 小胶质细胞来源的细胞外囊泡(microglial cell-extracellular vesicle, MC-EV)。小胶质细胞是中枢神经系统的固有免疫细胞, 在生理状态下, 小胶质细胞处于静息状态, 可清除细胞碎片, 并发挥免疫监视功能, 对中枢神经系统稳态起重要作用^[41]。

多项研究证实, MC-EV在缺血再灌注损伤中发挥神经保护作用。通过建立体外OGD/R模型, 研究者发现M2型小胶质细胞来源的细胞外囊泡(M2-microglial cell derived extracellular vesicle, MC2-EV)通过激活Nrf2/HO-1信号通路减轻神经元氧化应激损伤^[42]。进一步研究发现, MC2-EV携带的多种miRNA在缺血再灌注损伤中具有神经元保护作用。其中, 富含miR-124的MC2-EV治疗显著降低小鼠短暂性脑缺血后3天的梗死体积并减轻行为缺陷, 其可能机制为MC2-EV通过miR-124及其下游靶点USP14减轻缺血再灌注损伤并促进神经元存活^[43]。另有研究发现, MC2-EV可通过miR-137及其下游直接靶点基因Notch1减轻缺血性卒中模型小鼠的神经元凋亡^[44]。此外, 还有研究显示, MC2-EV将miR-135a-5p传递到神经元细胞中抑制TXNIP的表达, 进一步抑制NLRP3炎症小体的激活, 促进神经元细胞增殖, 同时抑制细胞凋亡, 抑制自噬相关

蛋白的表达,从而减轻缺血性脑损伤^[45]。

(3) 星形胶质细胞来源的细胞外囊泡(astrocyte-extracellular vesicle, AS-EV)。星形胶质细胞是大脑中最主要的胶质细胞,亦是BBB的重要组成部分。研究证实, AS-EV在缺血性脑损伤中具有抑制自噬并减轻神经损伤的作用^[46]。进一步研究发现, AS-EV携带的circSHOC2可通过调节自噬和作用于Mir-7670-3p/SIRT1轴抑制神经元凋亡,减轻神经元损伤^[47]。有研究还证实miR-190b在AS-EV中表达较高,且AS-EV介导的miR-190b转移可通过抑制自噬减轻OGD诱导的神经元凋亡^[48]。同时, AS-EV还可通过其他机制参与神经损伤调控:经OGD预处理后的AS-EV可被神经元吸收,减少神经元凋亡,其机制可能与内容物miR-92b-3p有关^[49]; AS-EV介导的miR-34c可靶向调控TLR7进而抑制NF- κ B/MAPK轴,减轻I/R诱导的神经损伤^[50]; AS-EV携带的miR-17-5p可通过抑制BNIP2的表达来减轻神经元凋亡,减轻缺血缺氧性脑损伤^[51]。此外, AS-EV对小胶质细胞的功能也有一定调控作用。研究显示, LncRNA GAS5/miR-137可能参与星形胶质细胞-小胶质细胞的通讯,通过调控INPP4B抑制PI3K/Akt信号的激活,减轻心肺复苏后小胶质细胞凋亡和神经炎症^[52]。

(4) 少突胶质细胞来源的细胞外囊泡(oligodendrocyte-extracellular vesicle, OC-EV)。少突胶质细胞除包绕轴突形成髓鞘结构,还能释放含有蛋白脂蛋白、髓磷脂蛋白和抗氧化应激相关蛋白的细胞外囊泡^[53-55],对维持和保护神经元功能至关重要。脑缺血发生后,细胞外谷氨酸浓度升高,可通过兴奋性毒性导致神经元细胞死亡^[56,57];同时,谷氨酸可触发成熟的少突胶质细胞释放细胞外囊泡^[54]。既往研究已经证实,神经元可摄取OC-EV并有助于神经元功能恢复^[53],且在神经元培养基中添加OC-EV可以显著促进应激条件下神经元的存活^[54]。另有研究发现, OC-EV可能通过携带过氧化氢酶和超氧化物歧化酶等保护性蛋白对体外缺血模型中神经元发挥重要保护作用^[55]。

(5) 周细胞来源的细胞外囊泡(pericyte-extracellular vesicle, PC-EV)。周细胞是BBB的组成成分之一,正常生理状态下,在血管内皮细胞和星形胶质细胞功能的整合中发挥重要作用,进而参与调节BBB通透性、血管生成及微血管血流动力学等生理过程^[58,59]。

周细胞在缺血发生后被激活,并可获得一种多能干细胞表型,具有分化为神经和血管前体谱系的潜

能^[60],参与神经血管单元重构。研究者将PC-EV移植到脊髓损伤小鼠体内,发现PC-EV可以减轻脊髓损伤的病理表现并改善小鼠运动功能。在此基础上,研究者通过体外实验进一步证实PC-EV在缺氧条件下可保护脊髓微血管内皮细胞的屏障功能,其保护作用可能与调控PTEN/AKT通路有关。遗憾的是,关于PC-EV在脑缺血再灌注损伤中的研究仍然较少,具体作用机制仍不清楚^[61]。

(6) 神经元来源的细胞外囊泡(neuron-extracellular vesicle, NE-EV)。神经元是中枢神经系统最基本的组成单位,也是核心细胞,具有接受刺激、产生兴奋并传导兴奋的作用。目前关于NE-EV在脑缺血再灌注损伤中的作用和机制的研究较少。有研究发现,神经元通过分泌细胞外囊泡向内皮细胞转移miR-132,而miR-132可通过直接靶向真核延伸因子2激酶调节血管内皮钙黏蛋白VE-cadherin的表达,从而影响脑血管的完整性^[62]。该研究表明,miR-132作为细胞间信号介导脑血管完整性的神经调节,并提示NC-EV是一种新的神经血管通信途径。此外,有研究对缺血再灌注损伤下NE-EV的含量和功能进行探索,比较常氧和OGD/R条件下NE-EV携带的miRNA表达水平,发现45个miRNAs的表达水平出现显著差异。此外,与常氧条件下的NE-EV相比,OGD/R后NC-EV可显著降低神经元活力,并减少神经元突起的数量和长度。该结果提示神经元在OGD/R刺激下释放的富含miRNA的细胞外囊泡可能促进缺血后神经元损伤,这有助于进一步了解应激神经元对邻近神经元功能的影响^[63]。

综上,神经血管单元细胞外囊泡在缺血再灌注损伤中发挥重要作用(图1),并有作为治疗靶点的潜力。但是,神经血管单位之间的通讯十分复杂,而目前针对心肺复苏全脑缺血再灌注损伤的研究相对较少,需要结合更多体内外研究才能明确相关分子机制,进而实现有效干预和治疗。

1.3 远端脏器功能失调介导的心肺复苏后脑损伤

心脏骤停后全身血流中断,机体各组织器官感知到缺氧刺激并激活炎症、氧化应激等多种病理过程,产生炎症因子IL-1 β , TNF- α , 氧化应激产物ROS及损伤相关分子模式(damage-related molecular patterns, DAMPs)和病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)^[64]。自主循环恢复后,大脑

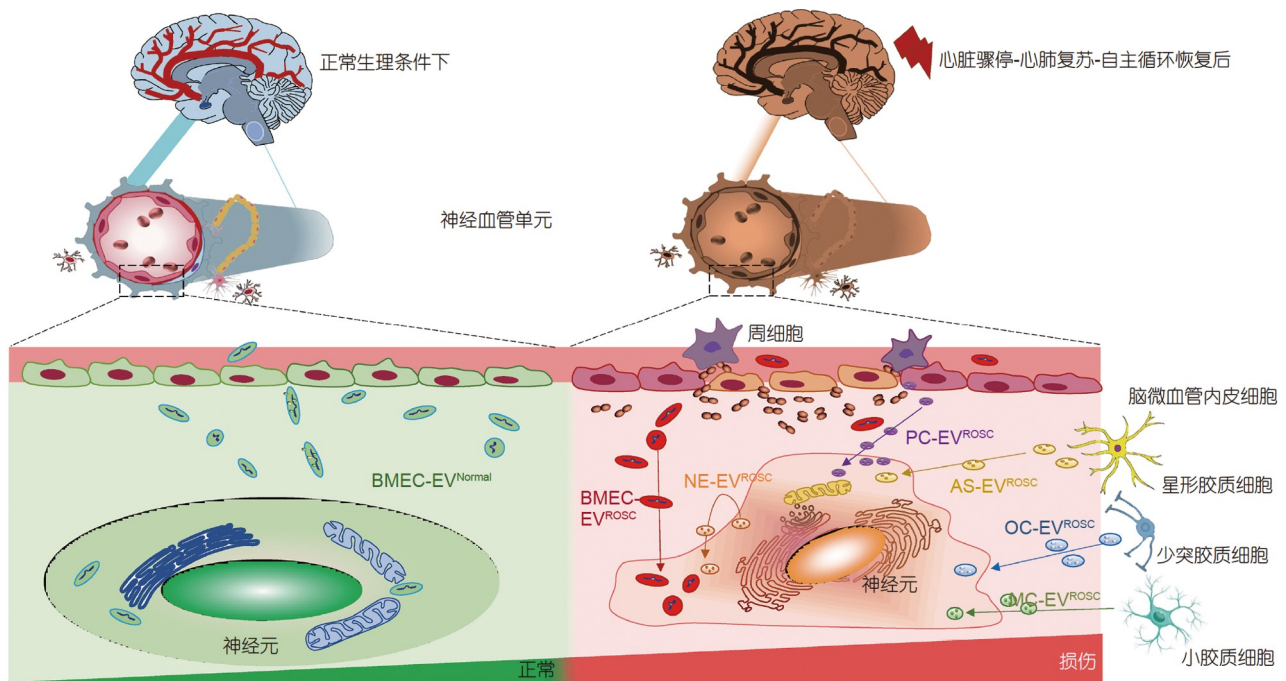


图 1 细胞外囊泡介导的复苏后脑损伤

Figure 1 Extracellular vesicle-mediated post-resuscitation brain injury

和肠道产生的DAMPs和PAMPs立即释放至循环中。来自大脑的DAMPs可通过脑静脉回流或间接通过颈部淋巴通道传递至肺循环, 诱发急性肺部炎症反应^[65]; 而肠道产生的PAMPs通过类似的静脉和淋巴管被输送到肺循环导致急性肺部炎症反应^[66], 进而触发全身免疫启动和继发性脑再灌注损伤^[67]。

正常的大脑功能取决于代谢、氧气和营养物质的输送以及细胞废物的清除之间的协调运转, 而这种协调运转需要维持脑血流量的持续调节, 包括自动调节(脑血管系统对灌注压变化的反应)、血管对活性物质的反应性、神经血管耦合以及内皮依赖性反应等四个方面^[68]。其中, 脑血管系统的自动调节功能可减轻低灌注和高灌注的影响, 对维持正常的脑功能至关重要^[69]。然而, 心脏骤停和急性脑卒中等情况可引起脑自动调节受损, 从而使脑血流直接依赖于心脏功能^[70]。CA-CPR-ROSC患者往往出现不同程度的心功能不全, 对于合并心脏基础疾病的患者更是如此, 因此, 复苏后心功能障碍也是引起继发性脑损伤的重要因素之一^[71]。此外, 心功能不全导致心源性脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平升高; 而缺血性脑卒中BNP水平升高与入院早期血压降低有关^[72]。因此, 心源性

BNP可能通过调控血压影响脑灌注, 继而促进CA-CPR-ROSC后脑损伤。同时, 其他团队和我们的研究已证实缺血心脏源性的EV可诱导多种远端脏器细胞损伤。因此, 我们有理由推测心肌细胞来源因子和EV可能参与心肺复苏后脑损伤^[73,74]。

此外, 对“脑-肺轴”^[75]和“脑-肠轴”^[76]的研究也提示, 心肺复苏自主循环恢复后, 肺、肠道功能紊乱可能与大脑缺血再灌注损伤紧密相关。因此, 心肺复苏后脑损伤的救治也应该关注脑外器官的功能恢复。

2 神经功能评估

2.1 神经系统查体

神经系统查体是评估ROSC患者神经功能预后最简便的方法。复苏后昏迷患者双侧瞳孔对光反射消失、角膜反射消失、眼反射消失、疼痛刺激反应消失或四肢曲张均提示预后不良, 且上述评估结果的可靠性与病程高度相关, ROSC后早期反射消失对神经功能预后不良的预测假阳性率明显高于ROSC后72 h及ROSC后7天^[77~79]。

癫痫可提示ROSC患者神经功能预后不良。研究

表明, ROSC患者发作强直性阵挛后, 出现神经功能预后不良比例为72%, 而在肌阵挛患者中, 甚至高达90%^[80]。对于行亚低温治疗ROSC患者, 镇静药物和肌肉阻滞剂代谢减慢, 药物残留或肌肉麻痹可导致神经系统查体出现假阴性。因此, 对于接受目标体温管理的患者, 为排除镇静药物残留的干扰, 至少应在复苏后第5天才进行评估^[81]。

2.2 血清生物标志物

血清脑损伤生物标志物因其主要来源于脑组织且不受镇静剂、止痛药或肌肉松弛剂等影响, 常用于评估心脏骤停患者预后^[82]。目前常用的标志物主要包括神经原特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、S100钙结合蛋白B(S100 calcium-binding protein B, S-100B)、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、神经丝轻链(neurofilament light, NfL)、泛素C末端水解酶-L1(ubiquitin C-terminal hydrolase L1, UCH-L1)和Tau蛋白。其中, NSE和S-100B为传统标志物而其余4种为新型标志物^[82,83]。

研究表明, 血清NSE主要表达于神经元胞体, 在ROSC后48~72 h达到峰值且预后评估效能最高^[84]。欧洲复苏委员会(European Resuscitation Council, ERC)和欧洲重症监护医学会(European Society Intensive Care Medicine, ESICM)推荐使用ROSC后48~72 h的血清NSE识别不良预后的患者^[85]。S100B主要表达于胶质细胞, 其血清水平于心脏骤停后早期升高, 通常在24 h达到峰值。现有研究显示, 高水平S100B可预测不良神经功能预后, 但是与NSE联合建模并不能增加其预测价值^[86]。

UCH-L1主要表达于神经元, 对于维持神经轴突的稳定和神经损伤修复至关重要^[87]。UCH-L1在心脏骤停预后评估中的研究较少, 但被证明可预测心脏骤停患者不良预后^[82]。GFAP是星形胶质细胞的结构成分, 是一种高度脑特异性标志物。在已报道的研究中, GFAP与NSE等相比预测心脏骤停患者不良预后的效能差别较大, 敏感性较低^[82]。Ebner等人^[88]的研究显示, GFAP和UCH-L1联合预测神经功能预后效能高于单独使用NSE。Tau蛋白主要表达于神经元轴突, 因其检测难度大, 目前关于其预测心脏骤停患者不良预后的报道较少。Mattsson等人^[89]研究显示, ROSC后72 h Tau蛋白预测心脏骤停患者6个月不良神经功能预后效能

高于NSE。NfL主要表达于白质有髓轴突, 已在神经退行性疾病中被广泛研究。但是越来越多证据表明, 脑缺血缺氧后显著升高的NfL预测急性神经损伤价值高于慢性神经病变^[82]。近期, 一项纳入10000例心脏骤停患者的系统评价和荟萃分析研究显示, 与UCH-L1, GFAP, Tau蛋白等标志物相比, NfL在预测心脏骤停患者不良神经功能中的预测价值最高^[83]。

总体来说, NSE和S100B等传统标志物具有标准分析仪器和确定的参考值, 在目前临床使用中仍占据优势, 而新型标志物虽然有良好的应用前景, 但是由于目前不同实验室检测结果差异可能较大, 影响其临床应用, 未来需要建立标准化生物样本采集和鉴定平台并开展前瞻性研究。

2.3 脑电图

脑电图(electroencephalogram, EEG)可记录复苏患者神经元的异常电活动, 复苏24 h后若脑电图出现爆发-抑制、广泛性背景抑制和抑制背景下的全面周期性放电常提示预后不良^[90]。其中, 恶性脑电图和高度恶性脑电图预测不良神经功能预后的敏感性分别为99%和50%, 而特异性分别为48%和100%^[91]。在连续脑电图中越早出现癫痫波, 预后越差, 而24 h后恢复连续性背景脑电图提示预后较好^[92]。鉴于脑电图评估预后的最佳时间点尚未得到有效验证, 脑电图监测应尽早、连续或间断重复检测, 对于接受目标温度管理(targeted temperature management, TTM)治疗的患者应延长至复苏后72 h^[2]。尽管多项研究证实, 上述指标与ROSC患者的神经功能预后密切相关, 由于大部分研究是单中心、小样本、无对照且缺乏统一的评估标准, 故预后评估的敏感性差异较大, 预测价值有限。

2.4 躯体感觉诱发电位

躯体感觉诱发电位(somatosensory evoked potential, SSEP)受镇静药和TTM影响小, 目前被认为是评估ROSC患者神经功能预后的稳定指标。双侧N20缺失被认为是预后不良的可靠指标, 其预测CA患者预后不良的敏感性为46%~71%^[93,94]。进一步以N20振幅进行定量分析, 发现振幅<0.62 μ V的复苏患者预后较好^[95]。但目前SSEP评估CA患者预后的最佳时间点尚无定论, 需要进一步研究^[96]。

2.5 灰白质比值

灰白质比值(gray white matter ratio, GWR)可以量化脑水肿程度, 评估ROSC患者的神经功能预后^[97,98]. 测量方法包括肉眼定性、手动测量和自动分析; 测量部位包括全脑、脑室和基底节区; 判断预后不良的阈值从1.007~1.23不等^[99]. 研究显示, 以CT图像上肉眼可见的尾状核和内囊后肢灰度差异消失为标准, 评估窒息导致心脏骤停的患者预后敏感性达到100%^[100]; 手动测量的特异性较高, 但敏感性差异大, 从3.5%~88%不等^[99]; 而基于概率脑图谱发展的GWR自动分析技术敏感性可达到92.7%^[101]. 此外, 除纳入患者的数量、病因、神经功能评分标准、GWR测量方法、部位和阈值之外, ROSC到头部CT检查的间隔时间、CT仪器和研究者主观因素均可影响GWR的敏感性. 复苏后脑缺血缺氧性损伤是渐进过程, 心脏骤停后GWR呈现逐渐下降的趋势, ROSC后时间越长, GWR值渐进性降低, 对神经功能不良预后评估的敏感性越高^[102].

2.6 表面扩散系数

心脏骤停后ATP依赖的水分子运动障碍, 而水分子运动减少在MRI弥散加权像(diffusion-weight image, DWI)上表现为高信号区, 严重程度可用表面扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)进行量化. ADC的正常范围为700~800 mm²/s, ADC下降常提示预后不良^[103]. 研究显示, ADC<550×10⁻⁶ mm²/s的脑组织面积超过6%可提示预后不良, 敏感性和特异性分别为67%和96%^[104]. 而ADC对神经功能预后评估效能与脑组织区域相关, 大脑皮层敏感性高达66%~90.6%, 而尾状核的敏感性仅为46.9%^[105,106]. 虽然MRI检查敏感性较高且不受镇静药和肌松药的影响, 但对患者要求较高, 生命体征不稳定或接受体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)治疗的复苏患者均难以行头部MRI检查, 导致研究纳入的患者数量较少, 敏感性差异较大, 有待进一步研究.

2.7 多模态的评估模式

多模态的评估方法相对于单一预测指标而言可显著提高预后评估的准确度. 美国心脏协会(American Heart Association, AHA)和ERC的心肺复苏指南均推

荐采用多模态代替单一指标来评估ROSC患者的神经功能预后^[107,108]. ROSC后48 h单一NSE指标评估预后不良的敏感性为60.2%, 当联合壳核/胼胝体GWR敏感性可达78.6%^[109]. 壳核/内囊后肢的GWR评估复苏后非TTM治疗患者预后不良的敏感性仅为25%, 而壳核/内囊后肢GWR联合ROSC后72 h的GCS评分可使敏感性增至100%^[110]. 此外, 基于定量EEG连续测量的脑功能恢复指数评估患者ROSC后12 h不良预后的假阳性率为0且敏感性可达56%^[111]. 由此可见, 多模态评估手段可显著增加心肺复苏后神经功能预后评估敏感性, 但仍需大样本量、多中心的前瞻性研究进行验证.

3 临床治疗

3.1 通气和氧疗策略

现有心肺复苏指南缺乏自动机械按压装置(automatic mechanical chest compression device, AMCCD)进行CPR期间的最佳通气模式的推荐内容. 近期, 一项纳入30例患者的随机对照试验发现, 使用AMCCD进行CPR期间, 所有通气模式(BIPAP, VCV和CPAP)都能达到足够的分钟呼吸量. 然而, 由于潮气量较高, BIPAP似乎更胜一筹. 因此, AMCCD进行胸外按压时使用BIPAP通气模式进行机械通气, 可避免与死腔通气相关的风险^[112]. 但是, 由于样本量较少, 需要进一步开展多中心大样本研究.

心脏骤停后昏迷患者机械通气时的最佳氧疗策略尚不清楚. 近期, Schmidt等人^[113]纳入789名ROSC后昏迷的OHCA患者并随机分为限制性目标组(目标动脉氧分压68~75 mmHg)和自由目标组(目标动脉氧分压98~105 mmHg); 结果显示, 两组患者的90天死亡率、重度残疾和昏迷发生率均无统计学差异. 但是, 该研究纳入的患者均为考虑心源性心脏骤停的OHCA患者, 该结果可能不适用于IHCA以及其他原因造成心脏骤停的患者, 需要更多研究进一步验证.

3.2 介入治疗

(1) 体外心肺复苏术(external cardiopulmonary resuscitation, ECPR). ECPR是指对已使用传统心肺复苏不能恢复自主心律或反复心脏骤停而不能维持自主心律的患者快速实施静动脉ECMO以暂时地维持器官灌

注和氧合的技术^[114]。2020年AHA和2021年ERC心肺复苏指南均指出, 当常规心肺复苏失败时, ECPR是一种可选择的抢救疗法^[115]。但是, 由于循证医学证据不足, 目前指南对ECPR的推荐强度均较弱。近期, 一项单中心RCT显示, 早期ECPR的干预对改善难治性OHCA患者3月神经功能预后无显著优势^[116]。而另一项综述研究显示, 在高度协调的医疗保健服务系统中进行ECPR可能提高心脏骤停患者的存活率并改善神经功能预后^[117]。总体来说, ECPR对CA患者存活率及神经预后的影响尚不清楚; ECPR适用人群和时间点等问题目前尚无共识, 需要更多高质量研究进一步明确。

(2) 经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous transluminal coronary intervention, PCI)。急性冠脉综合征是引起CA的主要原因之一, 而PCI是其有效的诊疗手段。对疑似心源性CA患者和心电图ST段抬高的CA患者应行急诊PCI已基本达成共识^[118]。研究显示, 对于心电图显示ST段抬高的CA患者, 早期PCI可提高ROSC患者良好神经功能预后的比率^[119]。而对于心电图非ST段抬高的CA患者是否应用PCI尚存在争议, 一项回顾性研究报道, 无论ST段抬高与否, 早期PCI均可以使考虑为心源性CA的患者获益^[119]。然而, 《新英格兰医学杂志》近期发表的一项RCT研究显示, 在无ST段抬高的OHCA患者中, 早期PCI的策略与延迟或选择性策略相比未降低30天全因死亡风险和不良神经功能预后比率^[120]。总体来说, 对于无ST段抬高的患者, 早期PCI策略及其是否改善ROSC患者预后还需进一步研究。

3.3 目标温度管理

(1) 最佳目标温度管理(target temperature management, TTM)策略尚不清楚。对于复苏后昏迷的患者, 以32~36℃为目标的亚低温治疗是目前唯一公认具有神经保护功能的救治措施, 并被写入国内外各项复苏指南^[107,121,122]。但是, 关于最佳目标温度目前尚无统一结论。近期, 一项发表于《新英格兰医学杂志》的多中心RCT研究显示, 与常温条件相比亚低温(33℃)治疗不会降低OHCA患者6个月的死亡率^[123]。此外, JAMA杂志报道的一项单中心RCT试验显示, 目标体温31与34℃相比未降低OHCA患者复苏后180天死亡率及神经功能预后不良率^[124]。2022年3月, ERC和ESICM总结现有证据, 共同发布的“心脏骤停后温度管理的建议: 对

于心脏骤停后仍处于昏迷状态的患者, 建议持续监测核心体温并积极预防发热(定义为体温>37.7℃)至少72 h; 没有足够的证据支持或反对将温度控制在32~36℃或心脏骤停后的早期降温; 建议不要在ROSC后主动复温亚低温昏迷患者以达到正常体温; 建议不要在ROSC后立即使用快速输注大量冷静脉输液的院前冷却^[125]。总体而言, 目前仍存在最佳温度控制时间窗不清楚、最佳温度控制持续时间及温度控制过程中的最佳镇静策略尚不清楚等诸多问题, 需要进一步研究。

(2) TTM联合药物治疗减轻脑损伤。最新的AHA和ERC指南均指出亚低温治疗联合相关药物可促进患者觉醒, 治疗效果可能优于单纯亚低温治疗^[107,126]。这些药物包括辅酶Q10^[127]、氙气^[128]、哌醋甲酯和金刚烷胺^[129]等。研究显示, 与正常人相比, CA患者神经保护剂辅酶Q10显著降低, 而神经功能预后不良患者辅酶Q10显著低于神经功能预后良好者^[130]。此外, 与单纯亚低温治疗组相比, 亚低温联合辅酶Q10可显著提高ROSC患者3个月生存率(68% vs. 29%)和良好神经功能预后(36% vs. 20%)^[127]。此外, 与辅酶Q10拥有类似神经保护作用的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸对大鼠ROSC 24 h的神经保护作用效果显著, 可能与其调控线粒体氧化呼吸链有关^[131], 但是目前仍缺乏临床研究。

近期一项多中心RCT发现, 与单纯亚低温治疗相比, 吸入氙气联合亚低温治疗可减轻复苏患者脑白质损伤, 但两组患者的6个月生存率无差异^[128]; 另外, 一项系统性评价显示, 氙气等吸入性气体具有显著的神经保护作用^[132]。由此可见, 氙气联合亚低温具有改善复苏后脑损伤的潜在治疗价值, 但仍需多中心大样本RCT研究。此外, 一项回顾性研究分析哌醋甲酯和金刚烷胺联合亚低温治疗16例心脏骤停患者的神经功能预后, 与对照组比较, 哌醋甲酯和金刚烷胺治疗能改善患者CPC和mRS评分, 故表现出潜在的临床价值, 但是由于样本量较小需要进一步研究^[129]。

3.4 药物治疗

(1) 肾上腺素。早期合理应用肾上腺素在AHA和ERC最新复苏指南中均具有较高的证据级别和推荐等级^[107,126]。但是, 肾上腺素的使用仍存在争议。

肾上腺素可提高CA患者生存率, 但可能与ROSC后不良神经功能预后相关。Perkins等人^[133]的一项RCT

表明, 肾上腺素可显著提高OHCA患者30天生存率, 但肾上腺素组患者在出院时的改良Rankin评分则表现较差. 一项荟萃分析发现肾上腺素治疗组的患者出院生存率(6.8%)略高于安慰剂治疗(5.5%), 但出院时不良神经功能预后率则更高(2.2% vs. 1.6%; $P<0.001$)^[134]. 因此, 如何在提高CA患者生存率的同时保证神经功能预后是目前使用肾上腺素的争议点.

其次, 肾上腺素对初始心律是否可除颤的CA患者效果存在差异, 其对不可除颤心律的CA患者治疗效果更佳. 多项研究显示, 与初始心律为可除颤的OHCA患者相比, 肾上腺素可提高初始心律为不可除颤心律患者的ROSC率、出院存活率、远期存活率及神经功能预后^[133~136].

此外, 除颤前使用肾上腺素可能影响CA患者的临床结局. 近期, 《英国医学杂志》报道的一项前瞻性、多中心研究显示, 在初始心律为可除颤心律的IHCA患者中, 有超过25%的患者在除颤前使用肾上腺素, 这与较低的存活率和不良神经功能预后相关^[137].

(2) 其他临床研究. 皮质类固醇: 既往较多研究显示, 单用皮质类固醇对IHCA和OHCA的存活率和神经功能预后均无显著促进作用, AHA和ERC复苏指南均不推荐皮质类固醇类药物在CPR中的使用^[107,126]. 近期, 一项系统评价显示, 皮质类固醇+血管加压素+肾上腺素可提高IHCA患者的ROSC率和出院存活率, 改善神经功能预后^[138]. 但是鉴于高质量数据有限, 皮质

类固醇的作用和最佳用法仍无定论^[139].

参附注射液: 我国学者经过10余年的探索发现, 中药参附注射液联合肾上腺素可显著改善患者出院时神经功能, 并且良好的神经预后可持续至出院后1年^[140], 这使参附成为为数不多可改善复苏后脑损伤的中药制剂, 具有良好的临床应用前景.

抗癫痫药物: 近期, Ruijter等人^[141]在《新英格兰医学杂志》报道, 对于心脏骤停的昏迷幸存者, 使用抗癫痫药物抑制节律性和周期性 EEG活动加标准治疗的策略与单纯标准治疗相比, 3个月不良神经功能预后的发生率没有显著差异.

4 总结

心肺复苏脑损伤是心肺复苏后治疗的重点和难点, 只有深入了解其机制才能找出干预靶点并改进治疗手段. 细胞外囊泡介导的旁分泌途径是复苏后脑损伤病理机制的重要组成部分, 有望为临床治疗提供新的理论基础及治疗策略. 目前, 减轻复苏后脑损伤的治疗措施有限, 通气和氧疗策略、介入治疗、TTM、肾上腺素和皮质类固醇的使用均存在争议, 多模态的神经功能预后评估策略已成为趋势, 但是尚缺少高效简便的早期评估工具. 因此, 亟待针对难点和争议点开展更多RCT以获得高质量的循证医学证据, 提高复苏后脑损伤的救治效果.

参考文献

- 1 Kiguchi T, Okubo M, Nishiyama C, et al. Out-of-hospital cardiac arrest across the world: first report from the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR). *Resuscitation*, 2020, 152: 39–49
- 2 Yang K H, Sang W T, Pan C, et al. Current status and prospects of the survey of cardiac arrest and resuscitation (in Chinese). *Chin J Pract Intern Med*, 2019, 39: 842–846 [杨可慧, 桑文涛, 潘畅, 等. 心脏骤停与复苏调查的现状与展望. 中国实用内科杂志, 2019, 39: 842–846]
- 3 Cen Y X, Zhang S S, Shu Y Z, et al. Investigation of out-of-hospital cardiac arrest in Zhengzhou City and the risk factors of prognosis of cardiopulmonary resuscitation: case analysis for 2016–2018 (in Chinese). *Chin Crit Care Med*, 2019, 31: 439–443 [岑颖欣, 张思森, 舒延章, 等. 郑州市院外心脏骤停普查及CPR预后相关因素: 2016至2018年病例分析. 中华危重病急救医学, 2019, 31: 439–443]
- 4 Jang S W, Yin Y B, Han T T, et al. Analysis on clinical characteristics of patients undergoing CPR in department of emergency and factors influencing the success of resuscitation (in Chinese). *Chin Crit Care Med*, 2020, 32: 1502–1505 [姜素文, 尹彦斌, 韩婷婷, 等. 急诊科CPR患者临床特征及影响复苏成功的因素分析. 中华危重病急救医学, 2020, 32: 1502–1505]
- 5 Li X X, Teng F Y, Xu P, et al. Analysis of out-of-hospital emergency treatment for ventricular fibrillation between 2013 and 2016 in Shanghai (in Chinese). *Chin Crit Care Med*, 2017, 29: 871–876 [李幸祥, 腾飞跃, 许萍, 等. 2013至2016年上海市心室颤患者院前急救分析. 中华危重病急救医学, 2017, 29: 871–876]
- 6 Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M, et al. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis. *Intensive Care Med*,

- 2021, 47: 1393–1414
- 7 Wu L, Xiong X, Wu X, et al. Targeting oxidative stress and inflammation to prevent ischemia-reperfusion injury. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 28
- 8 Perkins G D, Callaway C W, Haywood K. Brain injury after cardiac arrest. *Lancet*, 2021, 398: 1269–1278
- 9 Xiong X Y, Liu L, Yang Q W. Refocusing neuroprotection in cerebral reperfusion era: new challenges and strategies. *Front Neurol*, 2018, 9: 249
- 10 Fricker M, Tolkovsky A M, Borutaite V, et al. Neuronal cell death. *Physiol Rev*, 2018, 98: 813–880
- 11 Gu C, Li L, Huang Y, et al. Salidroside ameliorates mitochondria-dependent neuronal apoptosis after spinal cord ischemia-reperfusion injury partially through inhibiting oxidative stress and promoting mitophagy. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1–22
- 12 Katz A, Brosnahan S B, Papadopoulos J, et al. Pharmacologic neuroprotection in ischemic brain injury after cardiac arrest. *Ann NY Acad Sci*, 2022, 1507: 49–59
- 13 Piantadosi C A, Zhang J. Mitochondrial generation of reactive oxygen species after brain ischemia in the rat. *Stroke*, 1996, 27: 327–332; discussion 332
- 14 Kluck R M, Bossy-Wetzel E, Green D R, et al. The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis. *Science*, 1997, 275: 1132–1136
- 15 González-Ibarra F P, Varon J, López-Meza E G. Therapeutic hypothermia: critical review of the molecular mechanisms of action. *Front Neur*, 2011, 2: 4
- 16 Katsura K, Rodriguez de Turco E B, Folbergrová J, et al. Coupling among energy failure, loss of ion homeostasis, and phospholipase A₂ and C activation during ischemia. *J Neurochem*, 1993, 61: 1677–1684
- 17 Belov Kirdajova D, Kriska J, Tureckova J, et al. Ischemia-triggered glutamate excitotoxicity from the perspective of glial cells. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 51
- 18 Bhowmick S, Moore J T, Kirschner D L, et al. Acidotoxicity via ASIC1a mediates cell death during oxygen glucose deprivation and abolishes excitotoxicity. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8: 1204–1212
- 19 Yuan Q, Yuan Y, Zheng Y, et al. Anti-cerebral ischemia reperfusion injury of polysaccharides: a review of the mechanisms. *Biomed pharmacother*, 2021, 137: 111303
- 20 Wu P, Zhang Z, Wang F, et al. Natural compounds from traditional medicinal herbs in the treatment of cerebral ischemia/reperfusion injury. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31: 1523–1531
- 21 Mizuma A, Yenari M A. Anti-inflammatory targets for the treatment of reperfusion injury in stroke. *Front Neurol*, 2017, 8: 467
- 22 Garry P S, Ezra M, Rowland M J, et al. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment—from bench to bedside. *Exp Neurol*, 2015, 263: 235–243
- 23 Zhou J J, Luo Y, Chen S R, et al. LRRC8A-dependent volume-regulated anion channels contribute to ischemia-induced brain injury and glutamatergic input to hippocampal neurons. *Exp Neurol*, 2020, 332: 113391
- 24 Xu X, Gao W, Li L, et al. Annexin A1 protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by modulating microglia/macrophage polarization via FPR2/ALX-dependent AMPK-mTOR pathway. *J Neuroinflammation*, 2021, 18: 119
- 25 Rajan W D, Wojtas B, Gielniewski B, et al. Dissecting functional phenotypes of microglia and macrophages in the rat brain after transient cerebral ischemia. *Glia*, 2019, 67: 232–245
- 26 Fang W, Sha L, Kodithuwakku N D, et al. Attenuated blood-brain barrier dysfunction by XQ-1H following ischemic stroke in hyperlipidemic rats. *Mol Neurobiol*, 2015, 52: 162–175
- 27 Liu L R, Liu J C, Bao J S, et al. Interaction of microglia and astrocytes in the neurovascular unit. *Front Immunol*, 2020, 11: 1024
- 28 Frangogiannis N. Chemokines in ischemia and reperfusion. *Thromb Haemost*, 2007, 97: 738–747
- 29 Réaux-Le Goazigo A, Van Steenwinckel J, Rostène W, et al. Current status of chemokines in the adult CNS. *Prog Neurobiol*, 2013, 104: 67–92
- 30 Chen C, Chu S F, Liu D D, et al. Chemokines play complex roles in cerebral ischemia. *Neurochem Int*, 2018, 112: 146–158
- 31 Reis C, Akyol O, Araujo C, et al. Pathophysiology and the monitoring methods for cardiac arrest associated brain injury. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 129
- 32 Goodenough D A, Goliger J A, Paul D L. Connexins, connexons, and intercellular communication. *Annu Rev Biochem*, 1996, 65: 475–502
- 33 Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol*, 2007, 9: 654–659

- 34 Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol*, 2013, 200: 373–383
- 35 Langen U H, Ayloo S, Gu C. Development and cell biology of the blood-brain barrier. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2019, 35: 591–613
- 36 Zhou S, Gao B, Sun C, et al. Vascular endothelial cell-derived exosomes protect neural stem cells against ischemia/reperfusion injury. *Neuroscience*, 2020, 441: 184–196
- 37 Xiao B, Chai Y, Lv S, et al. Endothelial cell-derived exosomes protect SH-SY5Y nerve cells against ischemia/reperfusion injury. *Int J Mol Med*, 2017, 40: 1201–1209
- 38 Gao B, Zhou S, Sun C, et al. Brain endothelial cell-derived exosomes induce neuroplasticity in rats with ischemia/reperfusion injury. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11: 2201–2213
- 39 Venkat P, Cui C, Chopp M, et al. MiR-126 mediates brain endothelial cell exosome treatment-induced neurorestorative effects after stroke in type 2 diabetes mellitus mice. *Stroke*, 2019, 50: 2865–2874
- 40 Zhang Y, Qin Y, Chopp M, et al. Ischemic cerebral endothelial cell-derived exosomes promote axonal growth. *Stroke*, 2020, 51: 3701–3712
- 41 Prinz M, Jung S, Priller J. Microglia biology: one century of evolving concepts. *Cell*, 2019, 179: 292–311
- 42 Xiao T, Qu H, Zeng Z, et al. Exosomes from M2-polarized macrophages relieve oxygen/glucose deprivation/normalization-induced neuronal injury by activating the Nrf2/HO-1 signaling. *Arch Biochem Biophys*, 2022, 721: 109193
- 43 Song Y, Li Z, He T, et al. M2 microglia-derived exosomes protect the mouse brain from ischemia-reperfusion injury via exosomal miR-124. *Theranostics*, 2019, 9: 2910–2923
- 44 Zhang D, Cai G, Liu K, et al. Microglia exosomal miRNA-137 attenuates ischemic brain injury through targeting Notch1. *Aging*, 2021, 13: 4079–4095
- 45 Liu Y, Li Y P, Xiao L M, et al. Extracellular vesicles derived from M2 microglia reduce ischemic brain injury through microRNA-135a-5p/TXNIP/NLRP3 axis. *Lab Invest*, 2021, 101: 837–850
- 46 Pei X, Li Y, Zhu L, et al. Astrocyte-derived exosomes suppress autophagy and ameliorate neuronal damage in experimental ischemic stroke. *Exp Cell Res*, 2019, 382: 111474
- 47 Chen W, Wang H, Zhu Z, et al. Exosome-shuttled circSHOC2 from IPASs regulates neuronal autophagy and ameliorates ischemic brain injury via the miR-7670-3p/SIRT1 axis. *Mol Ther-Nucl Acids*, 2020, 22: 657–672
- 48 Pei X, Li Y, Zhu L, et al. Astrocyte-derived exosomes transfer miR-190b to inhibit oxygen and glucose deprivation-induced autophagy and neuronal apoptosis. *Cell Cycle*, 2020, 19: 906–917
- 49 Xu L, Cao H, Xie Y, et al. Exosome-shuttled miR-92b-3p from ischemic preconditioned astrocytes protects neurons against oxygen and glucose deprivation. *Brain Res*, 2019, 1717: 66–73
- 50 Wu W, Liu J, Yang C, et al. Astrocyte-derived exosome-transported microRNA-34c is neuroprotective against cerebral ischemia/reperfusion injury via TLR7 and the NF- κ B/MAPK pathways. *Brain Res Bull*, 2020, 163: 84–94
- 51 Du L, Jiang Y, Sun Y. Astrocyte-derived exosomes carry microRNA-17-5p to protect neonatal rats from hypoxic-ischemic brain damage via inhibiting BNIP-2 expression. *NeuroToxicology*, 2021, 83: 28–39
- 52 Jing W, Tuxiu X, Xiaobing L, et al. LncRNA GAS5/miR-137 is a hypoxia-responsive axis involved in cardiac arrest and cardiopulmonary cerebral resuscitation. *Front Immunol*, 2021, 12: 790750
- 53 Krämer-Albers E M, Bretz N, Tenzer S, et al. Oligodendrocytes secrete exosomes containing major myelin and stress-protective proteins: trophic support for axons? *Prot Clin Appl*, 2007, 1: 1446–1461
- 54 Fröhlich C, Fröhlich D, Kuo W P, et al. Neurotransmitter-triggered transfer of exosomes mediates oligodendrocyte-neuron communication. *PLoS Biol*, 2013, 11: e1001604
- 55 Fröhlich D, Kuo W P, Fröhlich C, et al. Multifaceted effects of oligodendroglial exosomes on neurons: impact on neuronal firing rate, signal transduction and gene regulation. *Phil Trans R Soc B*, 2014, 369: 20130510
- 56 Goldberg M P, Choi D W. Combined oxygen and glucose deprivation in cortical cell culture: calcium-dependent and calcium-independent mechanisms of neuronal injury. *J Neurosci*, 1993, 13: 3510–3524
- 57 De Cristobal J, Cardenas A, Lizasoain I, et al. Inhibition of glutamate release via recovery of ATP levels accounts for a neuroprotective effect of aspirin in rat cortical neurons exposed to oxygen-glucose deprivation. *Stroke*, 2002, 33: 261–267
- 58 Armulik A, Genové G, Mäe M, et al. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature*, 2010, 468: 557–561
- 59 Sweeney M D, Ayyadurai S, Zlokovic B V. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways. *Nat Neurosci*, 2016, 19:

771–783

- 60 Nakagomi T, Kubo S, Nakano-Doi A, et al. Brain vascular pericytes following ischemia have multipotential stem cell activity to differentiate into neural and vascular lineage cells. [Stem Cells](#), 2015, 33: 1962–1974
- 61 Yuan X, Wu Q, Wang P, et al. Exosomes derived from pericytes improve microcirculation and protect blood-spinal cord barrier after spinal cord injury in mice. [Front Neurosci](#), 2019, 13: 319
- 62 Xu B, Zhang Y, Du X F, et al. Neurons secrete miR-132-containing exosomes to regulate brain vascular integrity. [Cell Res](#), 2017, 27: 882–897
- 63 Chiang C S, Fu S J, Hsu C L, et al. Neuronal exosomes secreted under oxygen-glucose deprivation/reperfusion presenting differentially expressed miRNAs and affecting neuronal survival and neurite outgrowth. [Neuromol Med](#), 2021, 23: 404–415
- 64 Benakis C, Garcia-Bonilla L, Iadecola C, et al. The role of microglia and myeloid immune cells in acute cerebral ischemia. [Front Cell Neurosci](#), 2015, 8
- 65 Liesz A, Dalpke A, Mracsko E, et al. DAMP signaling is a key pathway inducing immune modulation after brain injury. [J Neurosci](#), 2015, 35: 583–598
- 66 Prakash A, Sundar S V, Zhu Y G, et al. Lung ischemia-reperfusion is a sterile inflammatory process influenced by commensal microbiota in mice. [Shock](#), 2015, 44: 272–279
- 67 Mai N, Miller-Rhodes K, Knowlden S, et al. The post-cardiac arrest syndrome: a case for lung-brain coupling and opportunities for neuroprotection. [J Cereb Blood Flow Metab](#), 2019, 39: 939–958
- 68 Claassen J A H R, Thijssen D H J, Panerai R B, et al. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. [Physiol Rev](#), 2021, 101: 1487–1559
- 69 Longden T A, Dabertrand F, Koide M, et al. Capillary K⁺-sensing initiates retrograde hyperpolarization to increase local cerebral blood flow. [Nat Neurosci](#), 2017, 20: 717–726
- 70 Fuhrer H, Reinhard M, Niesen W D. Paradigm change? Cardiac output better associates with cerebral perfusion than blood pressure in ischemic stroke. [Front Neurol](#), 2017, 8: 706
- 71 Ko S B, Yoon B W. Blood pressure management for acute ischemic and hemorrhagic stroke: the evidence. [Semin Respir Crit Care Med](#), 2017, 38: 718–725
- 72 Nakagawa K, Yamaguchi T, Seida M, et al. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with acute ischemic stroke. [Cerebrovasc Dis](#), 2005, 19: 157–164
- 73 Gan L, Liu D, Xie D, et al. Ischemic heart-derived small extracellular vesicles impair adipocyte function. [Circ Res](#), 2022, 130: 48–66
- 74 Tian C, Gao L, Rudebush T L, et al. Extracellular vesicles regulate sympatho-excitation by Nrf2 in heart failure. [Circ Res](#), 2022, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320916
- 75 Mrozek S, Gobin J, Constantin J M, et al. Crosstalk between brain, lung and heart in critical care. [Anaesth Crit Care Pain Med](#), 2020, 39: 519–530
- 76 Agirman G, Yu K B, Hsiao E Y. Signaling inflammation across the gut-brain axis. [Science](#), 2021, 374: 1087–1092
- 77 Wijdicks E F M, Hijdra A, Young G B, et al. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. [Neurology](#), 2006, 67: 203–210
- 78 Golan E, Barrett K, Alali A S, et al. Predicting neurologic outcome after targeted temperature management for cardiac arrest. [Crit Care Med](#), 2014, 42: 1919–1930
- 79 Matthews E A, Magid-Bernstein J, Sobczak E, et al. Prognostic value of the neurological examination in cardiac arrest patients after therapeutic hypothermia. [Neurohospitalist](#), 2018, 8: 66–73
- 80 Lybeck A, Friberg H, Aneman A, et al. Prognostic significance of clinical seizures after cardiac arrest and target temperature management. [Resuscitation](#), 2017, 114: 146–151
- 81 Andersen L W, Holmberg M J, Berg K M, et al. In-hospital cardiac arrest. [JAMA](#), 2019, 321: 1200–1210
- 82 Humaloja J, Ashton N J, Skrifvars M B. Brain injury biomarkers for predicting outcome after cardiac arrest. [Crit Care](#), 2022, 26: 81
- 83 Hoiland R L, Rikhsraj K J K, Thiara S, et al. Neurologic prognostication after cardiac arrest using brain biomarkers. [JAMA Neurol](#), 2022, 79: 390–398
- 84 Gul S S, Huesgen K W, Wang K K, et al. Prognostic utility of neuroinjury biomarkers in post out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) patient

- management. *Med Hypotheses*, 2017, 105: 34–47
- 85 Moseby-Knappe M, Cronberg T. Blood biomarkers of brain injury after cardiac arrest—a dynamic field. *Resuscitation*, 2020, 156: 273–276
- 86 Stammet P, Dankiewicz J, Nielsen N, et al. Protein S100 as outcome predictor after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33 °C and 36 °C. *Crit Care*, 2017, 21: 153
- 87 Thelin E P, Zeiler F A, Ercole A, et al. Serial sampling of serum protein biomarkers for monitoring human traumatic brain injury dynamics: a systematic review. *Front Neurol*, 2017, 8: 300
- 88 Ebner F, Moseby-Knappe M, Mattsson-Carlgren N, et al. Serum GFAP and UCH-L1 for the prediction of neurological outcome in comatose cardiac arrest patients. *Resuscitation*, 2020, 154: 61–68
- 89 Mattsson N, Zetterberg H, Nielsen N, et al. Serum tau and neurological outcome in cardiac arrest. *Ann Neurol*, 2017, 82: 665–675
- 90 Expert consensus group on early neurological prognosis assessment in coma patients after cardiopulmonary resuscitation. Expert consensus on early neurological prognostic assessment in coma patients after cardiopulmonary resuscitation (in Chinese). *Chin J Emerg Med*, 2019, 28: 156–162 [心肺复苏后昏迷患者早期神经功能预后评估专家共识组. 心肺复苏后昏迷患者早期神经功能预后评估专家共识. 中华急诊医学杂志, 2019, 28: 156–162]
- 91 Westhall E, Rossetti A O, van Rootselaar A F, et al. Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. *Neurology*, 2016, 86: 1482–1490
- 92 Oh S H, Park K N, Shon Y M, et al. Continuous amplitude-integrated electroencephalographic monitoring is a useful prognostic tool for hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Circulation*, 2015, 132: 1094–1103
- 93 Rossetti A O, Oddo M, Logroscino G, et al. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol* 2010, 67: 301–307
- 94 Oh S H, Park K N, Choi S P, et al. Prognostic value of somatosensory evoked potential in cardiac arrest patients without withdrawal of life-sustaining therapy. *Resuscitation*, 2020, 150: 154–161
- 95 Endisch C, Storm C, Ploner C J, et al. Amplitudes of SSEP and outcome in cardiac arrest survivors. *Neurology*, 2015, 85: 1752–1760
- 96 Bouwes A, Binnekade J M, Kuiper M A, et al. Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study. *Ann Neurol*, 2012, 71: 206–212
- 97 Zhou F, Wang H, Jian M, et al. Gray-white matter ratio at the level of the basal ganglia as a predictor of neurologic outcomes in cardiac arrest survivors: a literature review. *Front Med*, 2022, 9: 847089
- 98 Du L F, Ma Q B. Interpretation of 2020 expert consensus statement on neuroprotection after cardiac arrest in China(I): neurological assessment (in Chinese). *Chin J Cerebrovasc Dis (Elec Ed)*, 2021, 15: 228–231 [杜兰芳, 马青变. 《2020年中国心脏骤停后脑保护专家共识》解读一: 神经功能评估. 中华脑血管病杂志(电子版), 2021, 15: 228–231]
- 99 Na M K, Kim W, Lim T H, et al. Gray matter to white matter ratio for predicting neurological outcomes in patients treated with target temperature management after cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*, 2018, 132: 21–28
- 100 Inamasu J, Miyatake S, Nakatsukasa M, et al. Loss of gray-white matter discrimination as an early CT sign of brain ischemia/hypoxia in victims of asphyxial cardiac arrest. *Emerg Radiol*, 2011, 18: 295–298
- 101 Hanning U, Sporns P B, Lebiez P, et al. Automated assessment of early hypoxic brain edema in non-enhanced CT predicts outcome in patients after cardiac arrest. *Resuscitation*, 2016, 104: 91–94
- 102 Wang W J, Cui J, Lv G W, et al. Prognostic values of the gray-to-white matter ratio on brain computed tomography images for neurological outcomes after cardiac arrest: a meta-analysis. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1–10
- 103 Sanganalmath S K, Gopal P, Parker J R, et al. Global cerebral ischemia due to circulatory arrest: insights into cellular pathophysiology and diagnostic modalities. *Mol Cell Biochem*, 2017, 426: 111–127
- 104 Hirsch K G, Fischbein N, Mlynash M, et al. Prognostic value of diffusion-weighted MRI for post-cardiac arrest coma. *Neurology*, 2020, 94: e1684–e1692
- 105 Kim J, Choi B S, Kim K, et al. Prognostic performance of diffusion-weighted MRI combined with NSE in comatose cardiac arrest survivors treated with mild hypothermia. *Neurocrit Care*, 2012, 17: 412–420
- 106 Hirsch K G, Mlynash M, Jansen S, et al. Prognostic value of a qualitative brain MRI scoring system after cardiac arrest. *J NeuroImag*, 2015, 25: 430–437
- 107 Panchal A R, Bartos J A, Cabañas J G, et al. Part 3: adult basic and advanced life support: 2020 American Heart Association Guidelines for

- cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*, 2020, 142: S366
- 108 Nolan J P, Sandroni C, Böttiger B W, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: post-resuscitation care. *Resuscitation*, 2021, 161: 220–269
- 109 Lee B K, Jeung K W, Lee H Y, et al. Combining brain computed tomography and serum neuron specific enolase improves the prognostic performance compared to either alone in comatose cardiac arrest survivors treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation*, 2013, 84: 1387–1392
- 110 Wu O, Batista L M, Lima F O, et al. Predicting clinical outcome in comatose cardiac arrest patients using early noncontrast computed tomography. *Stroke*, 2011, 42: 985–992
- 111 Tjepkema-Cloostermans M C, Hofmeijer J, Beishuizen A, et al. Cerebral recovery index. *Crit Care Med*, 2017, 45: e789–e797
- 112 Fuest K, Dorfhuber F, Lorenz M, et al. Comparison of volume-controlled, pressure-controlled, and chest compression-induced ventilation during cardiopulmonary resuscitation with an automated mechanical chest compression device: a randomized clinical pilot study. *Resuscitation*, 2021, 166: 85–92
- 113 Schmidt H, Kjaergaard J, Hassager C, et al. Oxygen targets in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med*, 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2208686
- 114 Chinese Medical Association Emergency Medicine Branch Resuscitation Group. Adult extracorporeal cardiopulmonary resuscitation expert consensus (in Chinese). *Chin J Emerg Med*, 2018, 27: 22–29 [中华医学会急诊医学分会复苏学组. 成人体外心肺复苏专家共识. 中华急诊医学杂志, 2018, 27: 22–29]
- 115 Soar J, Böttiger B W, Carli P, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: adult advanced life support. *Resuscitation*, 2021, 161: 115–151
- 116 Belohlavek J, Smalcova J, Rob D, et al. Effect of intra-arrest transport, extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, and immediate invasive assessment and treatment on functional neurologic outcome in refractory out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*, 2022, 327: 737–747
- 117 Abrams D, MacLaren G, Lorusso R, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in adults: evidence and implications. *Intensive Care Med*, 2022, 48: 1–15
- 118 Merchant R M, Topjian A A, Panchal A R, et al. Part 1: executive summary: 2020 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*, 2020, 142: S337
- 119 Kern K B, Lotun K, Patel N, et al. Outcomes of comatose cardiac arrest survivors with and without ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC-Cardiovasc Interventions*, 2015, 8: 1031–1040
- 120 Desch S, Freund A, Akin I, et al. Angiography after out-of-hospital cardiac arrest without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2021, 385: 2544–2553
- 121 Yao P, Wang Z Y, Tang S L, et al. Research progress of adult cardiopulmonary resuscitation during the coronavirus disease 2019 epidemic (in Chinese). *West China Med J*, 2021, 36: 1481–1487 [姚鹏, 王智渊, 唐颂龄, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情期间成人心肺复苏最新研究进展. 华西医学, 2021, 36: 1481–1487]
- 122 Du L F, Ma Q B. Interpretation of 2020 expert consensus statement on neuroprotection after cardiac arrest in China(II): target temperature management (in Chinese). *Chin J Cerebrovasc Dis (Elec Ed)*, 2021, 15: 293–296 [杜兰芳, 马青变. 《2020年中国心脏骤停后脑保护专家共识》解读二: 目标温度管理. 中华脑血管病杂志(电子版), 2021, 15: 293–296]
- 123 Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G. Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*, 2021, 384: 2283–2294
- 124 Le May M, Osborne C, Russo J, et al. Effect of moderate vs. mild therapeutic hypothermia on mortality and neurologic outcomes in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*, 2021, 326: 1494–1503
- 125 Sandroni C, Nolan J P, Andersen L W, et al. ERC-ESICM guidelines on temperature control after cardiac arrest in adults. *Intensive Care Med*, 2022, 48: 261–269
- 126 Perkins G D, Graesner J T, Semeraro F, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: executive summary. *Resuscitation*, 2021, 161: 1–60
- 127 Damian M S, Ellenberg D, Gildemeister R, et al. Coenzyme Q10 combined with mild hypothermia after cardiac arrest. *Circulation*, 2004, 110: 3011–3016
- 128 Laitio R, Hynninen M, Arola O, et al. Effect of inhaled xenon on cerebral white matter damage in comatose survivors of out-of-hospital cardiac

- arrest. *JAMA*, 2016, 315: 1120–1128
- 129 Reynolds J C, Rittenberger J C, Callaway C W. Methylphenidate and amantadine to stimulate reawakening in comatose patients resuscitated from cardiac arrest. *Resuscitation*, 2013, 84: 818–824
- 130 Cocchi M N, Giberson B, Berg K, et al. Coenzyme Q10 levels are low and associated with increased mortality in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation*, 2012, 83: 991–995
- 131 Su C, Xiao Y, Zhang G, et al. Exogenous nicotinamide adenine dinucleotide attenuates postresuscitation myocardial and neurologic dysfunction in a rat model of cardiac arrest. *Crit Care Med*, 2022, 50: e189–e198
- 132 Alshami A, Einav S, Skrifvars M B, et al. Administration of inhaled noble and other gases after cardiopulmonary resuscitation: a systematic review. *Am J Emergency Med*, 2020, 38: 2179–2184
- 133 Perkins G D, Ji C, Deakin C D, et al. A randomized trial of epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*, 2018, 379: 711–721
- 134 Ludwin K, Safiejko K, Smereka J, et al. Systematic review and meta-analysis appraising efficacy and safety of adrenaline for adult cardiopulmonary resuscitation. *Cardiol J*, 2021, 28: 279–292
- 135 Perkins G D, Kenna C, Ji C, et al. The effects of adrenaline in out of hospital cardiac arrest with shockable and non-shockable rhythms: findings from the PACA and PARAMEDIC-2 randomised controlled trials. *Resuscitation*, 2019, 140: 55–63
- 136 Soar J. Epinephrine for cardiac arrest: knowns, unknowns and controversies. *Curr Opin Crit Care*, 2020, 26: 590–595
- 137 Evans E, Swanson M B, Mohr N, et al. Epinephrine before defibrillation in patients with shockable in-hospital cardiac arrest: propensity matched analysis. *BMJ*, 2021, 375: e066534
- 138 Shah K, Mitra A R. Use of corticosteroids in cardiac arrest—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*, 2021, 49: e642–e650
- 139 Li Z Z, Feng L Q, Ma Q B, et al. Interpretation of 2020 expert consensus statement on neuroprotection after cardiac arrest in China(III): drug therapy (in Chinese). *Chin J Cerebrovasc Dis (Elec Ed)*, 2021, 15: 356–360 [李震中, 冯立群, 马青变, 等. 《2020中国心脏骤停后脑保护专家共识》解读三: 药物治疗. 中华脑血管病杂志(电子版), 2021, 15: 356–360]
- 140 Shao F, Li H, Li D, et al. Effects of Shenfu injection on survival and neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest: a randomised controlled trial. *Resuscitation*, 2020, 150: 139–144
- 141 Ruijter B J, Keijzer H M, Tjepkema-Cloostermans M C, et al. Treating rhythmic and periodic EEG patterns in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med*, 2022, 386: 724–734

Research progress of brain injury after cardiopulmonary resuscitation

YAO Peng^{1,2}, MA Wen^{1,2}, WANG Zhiyuan^{1,2}, TANG Songling^{1,2}, JIAN Mengyao^{1,2},
ZHOU Tingyuan^{1,2}, XIANG Xinjie^{1,2}, ZHOU Fating^{1,2}, GAN Lu^{1,2}, HE Yarong^{1,2},
JIANG Yaowen^{1,2} & CAO Yu^{1,2}

1 Department of Emergency Medicine/Laboratory of Emergency Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China;

2 Disaster Medical Center, Sichuan University, Chengdu 610041, China

With the development of cardiopulmonary resuscitation technology, the success rate of treatment in patients with cardiac arrest has improved. However, the therapeutic effect on brain injury after cardiopulmonary resuscitation is unsatisfactory. To provide a reference for the research and treatment of postresuscitation brain injury, this study summarizes the latest research progress on the mechanisms of postresuscitation brain injury (such as classical mechanism-mediated brain injury, extracellular vesicle-mediated brain injury, and distal organ dysfunction-mediated brain injury), neurological function assessment (neurological examination, serum biomarkers, electroencephalography, multimodal evaluation, etc.), and clinical treatment (strategies of ventilation and oxygen therapy, targeted temperature management, drug therapy, etc.) by reviewing the literature and combining the relevant research findings of our research group.

cardiopulmonary resuscitation, brain injury, mechanism, treatment

doi: [10.1360/SSV-2022-0158](https://doi.org/10.1360/SSV-2022-0158)