

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.01.04

体外膜氧合治疗儿童急性暴发性心肌炎的临床观察

胡 燕,王 春,王 静,郑贵浪,陈佩玲,孙跃玉,林晓源,刘晓冰,周成斌,郭予雄

[摘要]:目的 探讨体外膜氧合(ECMO)在儿童急性暴发性心肌炎中的临床应用。方法 回顾性分析 2015 年 7 月至 2020 年 2 月在本院儿童 ICU 因急性暴发性心肌炎接受 ECMO 治疗的重症患儿的临床资料,包括临床表现、心电图、超声心动图、心肌生化标志物、ECMO 的应用、治疗效果及预后。结果 共 4 例患儿男 1 例,女 3 例;年龄 1.8~9 岁;体质量 10.8~45 kg;ECMO 治疗前血管活性药物评分 20~70 分;入院至 ECMO 启动时间 0~19 h,ECMO 运行时间 86~222 h;起病至入 ICU 时间 2~4 d;住 ICU 时间 15~37 d;住院时间 22~45 d。4 例患儿均为恶性心律失常,其中心搏骤停 3 例,难治性休克 1 例。ECMO 均采用静脉-动脉模式,2 例为长时间在 ECMO 辅助下行 CPR(120 min、144 min),2 例行连续性肾脏替代治疗时间分别为 305 h、498 h;4 例 ECMO 治疗后心功能、心肌损伤及心衰标志物、肝肾功能等指标均较前有明显改善。4 例均未发生机械相关并发症,机体相关并发症主要为出血 3 例,感染 3 例(泌尿道、菌血症、肺炎),多器官功能障碍 2 例,急性肾损伤 III 期 2 例,溶血 1 例。4 例均成功脱离 ECMO 并存活出院,撤机成功率 100%,生存出院率 100%。随访 2 月~4 年,4 例心功能全部正常,儿童脑功能分类量表评分均为 1 级,正常。结论 ECMO 能明显提高急性暴发性心肌炎患儿生存率;把握合适的 ECMO 介入时机是提高院内心搏骤停患儿治疗成功率及改善预后的关键。

[关键词]: 体外膜氧合;体外生命支持;暴发性心肌炎;心搏骤停;体外心肺复苏;儿童

The application of extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of acute fulminant myocarditis in children

Hu Yan, Wang Chun, Wang Jing, Zheng Guilang, Chen Peiling, Sun Yueyu, Lin Xiaoyuan, Liu Xiaobing, Zhou Chengbin, Guo Yuxiong

Department of Pediatric Intensive Care Unit, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Guo Yuxiong, Email: 2003kellylaw@163.com

[Abstract]: **Objective** To explore the clinical application of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in the treatment of acute fulminant myocarditis in children. **Methods** The clinical data of 4 children with acute fulminant myocarditis supported with ECMO from July 2015 to February 2020 were retrospectively analyzed. Clinical manifestation, electrocardiogram, cardiac ultrasound, myocardial biochemical markers, application of ECMO, therapeutic effect and prognosis were collected. **Results** A total of 4 children (1 male and 3 females, aged 1.8–9 years, weighted 10.8–45 kg) were treated with ECMO. Vasoactive drug score before ECMO treatment was 20–70. The mean time of starting ECMO from hospital admission was 0–19 h and the ECMO running time was 86–222 h. Time from disease onset to intensive care unit (ICU) admission was 2–4 d. The length of ICU stay and hospital stay was 15–37 d and 22–45 d respectively. Malignant arrhythmia was noted in all 4 cases, with 3 cases of cardiac arrest and 1 case of refractory cardiogenic shock. All patients were supported with veno-arterial ECMO, in which there were 2 cases of ECMO-assisted CPR (120 min, 144 min) and 2 cases of ECMO combined with continuous renal replacement therapy (305 h, 498 h). The cardiac function, biochemical markers of myocardial injury and heart failure, liver and kidney function were significantly improved after ECMO treatment. There were no mechanical complications in 4 cases. The main body related complications were 3 cases of bleeding, 3 cases of infection (urinary tract, bacteremia, pneumonia), 2 cases of multiple organ dysfunction, 2 cases of acute renal injury (stage III) and 1 case of hemolysis.

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1002600);广东省科技计划项目(2019B020230003);广东省登峰计划项目(KJ012019451)

作者单位:510080 广州,广东省人民医院,广东省医学科学院,儿科重症监护室

通信作者:郭予雄,Email:2003kellylaw@163.com

All the 4 patients were successfully weaned from ECMO and discharged alive (weaning rate 100%, survival rate 100%). All of the patients were followed-up for 2 months to 4 years. The cardiac function and pediatric cerebral performance category scale (PCPC) scores of these children were normal. **Conclusion** ECMO can significantly improve the survival rate of children with acute fulminant myocarditis. Appropriate timing of ECMO intervention is the key to improve the success rate of treatment and the prognosis of children with cardiac arrest in hospital.

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Extracorporeal life support; Acute fulminant myocarditis; Cardiac arrest; Children; Extracorporeal cardiopulmonary resuscitate

急性暴发性心肌炎(acute fulminant myocarditis, AFM)是一种以急性血流动力学障碍为主要表现的心肌炎,临床表现多样,易迅速进展为严重的心脏功能障碍及心律失常,导致心源性休克甚至猝死,病死率极高^[1]。当药物不能逆转患儿的临床进程时,体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)支持被认为是最有效的支持手段^[2]。在欧美等医疗发达国家,ECMO已成为救治AFM可靠手段。在国内儿童相关经验报道仍相当有限。本研究通过回顾性分析2015年7月至2020年2月在本院儿童ICU应用ECMO治疗4例AFM患儿的临床资料,探讨ECMO在救治儿童AFM中的临床疗效和安全性,总结经验,指导临床救治。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 2015年7月至2020年2月本院PICU出现恶性心律失常、药物难治性休克、心搏骤停并接受ECMO治疗的AFM患儿。ECMO应用指征^[3]:①血管活性药物评分>40仍出现低血压(儿童<60 mmHg, 婴儿<50 mmHg);②需要持续心肺复苏的心搏骤停;③药物治疗无效的心肺衰竭;④无法控制的心律失常,包括室性心动过速和心室纤颤。血管活性药物评分=1×多巴胺量+1×多巴酚丁胺量+100×肾上腺素量+100×去甲肾上腺素量+100×异丙肾上腺素量+15×米力农量。ECMO辅助下体外心肺复苏(extracorporeal cardiopulmonary resuscitate, ECPR)指征^[4]:心搏骤停病因可逆,经积极常规ECPR,2轮ECPR药物应用未能恢复自主循环或恢复自主循环但血流动力学不稳定需立即行ECMO循环支持。

1.2 临床资料 患儿初期症状主要为发热3例,神经系统(乏力、头晕、抽搐)2例,呼吸系统(咽痛)1例,消化系统2例(呕吐、纳差),皮疹1例。4例均出现心律失常,包括室性心动过速、室颤、房颤、三度房室传导阻滞、阵发性房性心动过速、频发多源性室性早搏伴房室分离;反复心搏骤停3例,其中2例为长时间ECPR(120 min及144 min);难治性休克1

例。ECMO治疗前均使用大剂量正性肌力药物。

资料收集包括临床表现、心电图、超声心动图、心肌生化标志物、ECMO的应用、治疗效果及预后。ECMO相关并发症:①机械:氧合器故障、气栓、管道破裂、管道血栓形成、离心泵故障等;②机体:肢体、溶血、出血、感染、肾功能不全、神经系统并发症等。ECMO疗效终点指标为撤机成功率和生存出院率。出院后随访,包括心电图、心脏彩超及相关心脏血清学指标,儿童脑功能分类量表(pediatric cerebral performance category scale, PCPC)评分。

1.3 ECMO方法 采用德国MAQUET离心泵,根据患儿体重选择相应ECMO套包(德国MAQUET和美国Medtronic),20 kg以下选择儿童套包,20 kg及以上使用成人套包。在ECMO前安放心脏按压板及准备抢救药品,插管前3 min静脉注射普通肝素钠125 U/kg。全部患儿采用静脉-动脉(veno-artery, V-A)ECMO,其中3例为右颈内动脉-右颈总静脉入路,1例为股动静脉入路。2例为ECPR,并在ECMO支持建立后,行亚低温治疗,维持中心温度33~35℃。2例ECMO治疗期间因合并急性肾功能损伤(acute kidney injury, AKI)3期行连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT),采用动静脉端均接入ECMO离心泵前的并联方法,静脉端在前,动脉端在后。ECMO流量初期为50~100 ml/(kg·min),根据静脉血氧饱和度、血气、乳酸等动态调节吸入氧浓度、流量。辅助过程中咪达唑仑、芬太尼镇静镇痛,并间断静脉泵入维库溴铵维持肌松;有创机械通气采用同步间歇指令性通气模式,并实施保护性肺通气。持续泵入普通肝素钠5~30 U/(kg·h),以维持活化凝血时间160~180 s,活化部分凝血活酶时间60~80 s;正性肌力药物在ECMO启动后逐渐减量直至停用。每日通过心脏彩超、床旁血流动力学监测及胸片进行心肺评估。左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)>40%且血流动力学稳定,开始逐渐下调ECMO辅助流量,同时给予小剂量正性肌力药物(肾上腺素或多巴酚丁胺),增加肝素钠剂量以适当延长活化凝血时间

(activated clotting time, ACT), 当 ECMO 辅助流量减少至全流量的 10%~20% 时, 尝试终止 ECMO, 观察约 30 min, 循环、呼吸稳定则拔除插管, 结扎颈部血管, 修复股动静脉。

本研究经医院医学伦理委员会审批通过(批准文号粤医科伦理 2019338H(R2)号)。

2 结果

2.1 ECMO 治疗前及相关资料 4 例患儿男 1 例、女 3 例, 年龄 1.8~9 岁, 体质量 10.8~45 kg。起病至入 ICU 时间 2~4 d, 住 ICU 时间 15~37 d, 住院时间 22~45 d。ECMO 治疗前 4 例心肌损伤标志物、心衰标志物均显著升高, 心脏彩超提示 LVEF、短轴缩短率(shortening fraction, FS) 均有降低, 2 例存在严重酸中毒、高乳酸血症, 3 例存在不同程度肝功能损害。2 例 ECRP 患儿 ECMO 治疗过程中双侧瞳孔对光反射持续存在。见表 1。

2.2 ECMO 治疗后的主要指标 ECMO 入院至 ECMO 启动时间 0~19 h, 其中病例 3 为 ECMO 转运, 其余 3 例均为院内启动 ECMO。ECMO 运行时间 86~222 h。2 例 ECMO 并联 CRRT 治疗时间分别

为 305 h、498 h。并发症主要为出血 3 例; 感染 3 例, 分别为泌尿道感染、菌血症、肺炎; 多器官功能障碍 2 例(心、肝、肾、呼吸); 急性肾损伤 III 期 2 例; 溶血 1 例。ECMO 治疗后 4 例患儿心功能及心肌生化标志物、肝肾功能等指标均较前有明显改善。4 例均成功脱离 ECMO 并存活出院, 撤机成功率 100%, 生存出院率 100%。随访时间 2 月~4 年, 4 例心功能全部正常, 均无神经后遗症, PCPC 评分均为 1 级, 正常。见表 1、表 2。

3 讨论

AFM 的特征是突发性和严重性弥漫性心脏炎症, 通常会因心源性休克、室性心律不齐或多器官系统衰竭而导致死亡^[5], 急性期死亡风险极高, 但若能在急性期存活, 通常预后良好, 较少遗留后遗症, 而传统治疗缺乏这个桥梁的过渡。ECMO 是一种高效的血流动力学支持方式, 能同时支持心肺功能, 为心肺衰竭患者提供稳定的血液循环, 让心肺功能有足够的时间恢复。对于常规治疗失败的心力衰竭 AFM 患儿, 应及时启动 ECMO, 如安全渡过急性期, 则可提高治愈率^[6]。文献报道, 经 ECMO 治疗的儿

表 1 AFM 患儿 ECMO 治疗前及治疗相关临床资料

项目	例 1	例 2	例 3	例 4
性别	女	女	男	女
年龄(岁)	6	9	1.8	6
体质量(kg)	18	45	10.8	18
起病初期症状	发热、呕吐	咽痛、乏力、头晕	发热、皮疹	发热、纳差、抽搐
起病至入 ICU 时间(d)	4	2	3	3
心脏停搏次数	0	1	1	3
临时起搏器应用	无	无	无	心内膜临时起搏器
血管活性药物评分	57	70	20	20
心电图	阵发性房性心动过速; 频发室性早搏	房颤; 频发多源性 室性早搏伴房室分离	室颤、室性心动过速	三度房室传导阻滞; 室性逸搏心律
ECMO 治疗相关资料				
应用指征	难治性休克+ 恶性心律失常	恶性心律失常+ 心搏骤停	恶性心律失常+ 心搏骤停	反复心搏骤停+ 恶性心律失常
入院至启动时间(h)	7	7	0	19
建立方式	右颈内动脉-右颈总静脉	左股动脉-左股静脉	右颈内动脉-右颈总静脉	右颈内动脉-右颈总静脉
辅助时间(h)	86	222	161	104
CRRT 治疗时间(h)	0	498	305	0
ECMO 治疗后结局				
主要并发症	溶血、伤口渗血、脓毒症	MODS、AKI3 期、 尿路感染、消化道出血	MODS、AKI3 期、肺炎	肺出血、消化道出血、 伤口渗血、伤口愈合不良

注: CRRT: 持续性肾替代治疗; MODS: 多器官功能障碍综合征; AKI: 急性肾损伤

表 2 ECMO 治疗前后各项主要指标变化

项目	例 1		例 2		例 3		例 4	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CKMB(U/L)	37	13	127	13	117	14	117	10
pro-BNP(ng/L)	>35 000	324	16 894	-	>35 000	6 794	30 926	128
TNT-HS(ng/L)	1 661	22	5 418	-	3 047	51	2 234	8
cTnI(μ g/L)	17.3	-	37.1	-	7.7	-	11.0	0.189
LVEF(%)	41	69	37	61	33	75	40	75
FS(%)	20	38	16	30	15	42	-	43
pH	7.43	7.36	6.94	7.36	7.44	7.36	7.26	7.48
Lac(mmol/L)	2	0.6	15	0.9	0.9	0.6	8.7	0.5
Cr(μ mol/L)	61.5	28	65	32	45	87	36	19
BUN(mmol/L)	7.9	4.0	11.7	7.8	14	4.3	9.6	4.7
LDH(U/L)	494	394	1 792	337	1 882	644	886	430
ALT(U/L)	42	84	348	47	111	10	219	72
AST(U/L)	106	56	611	26	271	23	702	36

注:CKMB;肌酸激酶同工酶;pro-BNP :B 型钠尿肽前体;TNT-HS;超敏肌钙蛋白 T;cTnI;肌钙蛋白 I;LVEF:左室射血分数;FS:短轴缩短率;Lac:乳酸;Cr:肌酐;BUN:尿素氮;LDH:乳酸脱氢酶;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶

童 AFM 出院存活率为 53.8%~83.3%^[3,7],疗效远高于常规内科治疗。中国大陆地区儿童重症监护病房 ECMO 应用现状的多中心调查表明^[8],在循环系统疾病中,AFM 存活率最高。本研究中 4 例 AFM 患儿入院后经评估有 ECMO 应用指征,迅速启动 ECMO,治疗后均成功撤机并存活出院,随访其心功能全部正常,PCPC 评分均为 1 级,生活质量良好,与文献报道相符。因此笔者认为,ECMO 是降低儿童 AFM 病死率的有效手段,能改善预后及生存质量。

值得一提的是,本研究中 3 例 ECMO 治疗前出现心搏骤停实施心肺复苏(cardiopulmonary resuscitate,CPR),其中 2 例为长时间 ECPR。AFM 患者的心搏骤停,往往是在广泛心肌损伤、血流动力学极度恶化和电生理严重紊乱基础上发生的,常规 CPR 很难恢复自主心律或自主有效循环,病死率极高,故常常被称之为不可逆心搏骤停^[9]。ECPR 可以维持重要器官的灌注,同时可以识别和治疗心搏骤停的潜在可逆原因,提高常规 CPR 无反应的心搏骤停危重患儿的存活率,对抢救难治性心搏骤停患儿具有重要价值^[10-11]。文献报道儿童 ECPR 存活率 54%^[11]。对于院内 CPR 持续时间 ≥ 10 min 的儿童,ECPR 与提高出院存活率和良好的神经功能预后相关^[12]。ECMO 支持可延长 CPR 持续时间,但延长 CPR 可导致多器官功能衰竭,促成患者康复的因素包括高质量的 CPR 和积极的复苏后治疗,最重要的是及时的 ECMO 支持。从 CPR 开始至 ECMO 启动的时间越长,预

后越差^[13]。建议对于 AFM 患者,经积极的内科治疗后,心源性休克无法纠正,特别是合并心搏骤停,应及时启动 ECMO。本研究中 2 例患儿 ECPR 后瞳孔对光反射并未消失,预后良好,考虑其为院内 ICU 发生难治性心搏骤停,能及时有效建立 ECMO 及实施高质量 CPR,并在 ECMO 支持建立后给予亚低温治疗等综合措施处理有关。2002 年的两项里程碑式的研究表明,对心搏骤停患者进行亚低温治疗可以降低死亡率并改善神经功能^[14]。而瞳孔对光反射消失是 CPR 后预后不良的一个公认指标^[15]。在难治性院外心搏骤停中,在 ICU 入院时 ECPR 患者瞳孔对光反射消失与第 28 天的早期死亡相关。瞳孔对光反射是一种简单易行的工具,可用于早期检测接受 ECPR 治疗的难治性院外心搏骤停患者的不良预后^[16]。

AFM 患儿起病初期主要为心脏外非特异性症状,易延误心肌炎诊断,导致住院延迟,从而增加死亡率,ECMO 治疗时间越长,预后越差。ECMO 治疗时间 > 14 d 是死亡预测因素之一^[17]。尽早识别 AFM,建立循环支持,维持终末器官功能,可显著改善预后^[5],本研究与文献报道一致。Lee 等^[3]报道延迟启动 ECMO(入院后 > 24 h)与不良结局相关,延迟启动 ECMO 的患者中死亡率高。强调了早期识别疾病的重要性,尽早启动 ECMO 是治疗成功的关键。如患者合并心搏骤停,应该予以更加积极的 ECMO 治疗。本研究中 ECMO 运行最长时间仅 9.25 d,在 LVEF $> 40\%$ 且血流动力学稳定时,及时撤离 ECMO

亦是减少并发症及提高生存率的关键。Lorusso 等^[18]报道, AFM 患者心脏恢复时间平均为 9.0 d。虽然机械循环辅助可持续数天到数周甚至几个月不等,但是已有相当的研究表明 ECMO 可能对短期循环支持有效^[17]。

ECMO 精细化管理对 AFM 患儿成功治疗至关重要, 并发症的防治是其中的重要部分。尽管 ECMO 技术有所改进, 出血仍是其最严重的并发症之一, 它与死亡率的增加有关, 是早期 ECMO 终止的最常见原因。最常见的出血部位为 ECMO 的插管部位, 而脑出血最为严重, 减少或避免出血有助于改善患者的预后^[19-21]。一项针对 514 名接受 ECMO 辅助的儿童多中心前瞻性研究评估了 ECMO 支持期间出血并发症的风险, 报道其出血发生率为 70.2%, 包括 16% 的颅内出血, 并且与较高的日死亡率风险独立相关^[22]。本研究中最常见的并发症同样是出血, 发生率 75%, 与文献报道相仿。然而, 尽管出血对 ECMO 患者有显著的影响, 但其危险因素、预防手段以及凝血和出血的最佳的管理方案仍不清楚。在 ECMO 期间, 止血和抗凝的管理是一个巨大的挑战。出血并发症频繁发生, 是影响治疗效果和患者生存的重要因素, 终止 ECMO 支持是最成功的治疗干预措施^[21]。

AKI 作为多器官功能衰竭的一部分, 显著影响患儿的预后。文献报道^[19], 60% 的 ECMO 患者需要 CRRT 治疗 AKI, CRRT 持续时间越长, 死亡率也越高。AKI 和 CRRT 是 ECMO 患儿死亡率的独立预测因素, 避免继发性器官损伤对提高生存率至关重要^[11]。本研究中 2 例患儿因 AKI 3 期而联合 CRRT 治疗, CRRT 平均治疗时间偏长 (305 h 及 498 h), 增加了死亡风险。

综上, ECMO 是一种高效的血流动力学支持方式, 是降低 AFM 患儿病死率的有效手段。首先, 建议怀疑 AFM 的患儿应尽早转运至有经验的 ECMO 中心, ECMO 如应用适当和及时, 能改善预后及生存质量。其次多学科团队协作, 积极防治并发症是提高救治成功率的关键。鉴于本研究例数较少, 仅为单中心小样本回顾性研究, 需要在今后的工作中扩大样本量进一步验证。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

[1] Kondo T, Morimoto R, Yokoi T, *et al*. Hemodynamics of cardiac tamponade during extracorporeal membrane oxygenation support in

a patient with fulminant myocarditis[J]. *J Cardiol Cases*, 2018, 19(1): 22-24.

- [2] Chong SZ, Fang CY, Fang HY, *et al*. Associations with their-hospital survival following extracorporeal membrane oxygenation in adult acute fulminant myocarditis[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(11): 452.
- [3] Lee EY, Lee HL, Kim HT, *et al*. Clinical features and short-term outcomes of pediatric acutefulminant myocarditis in a single center[J]. *Korean J Pediatr*, 2014, 57(11): 489-495.
- [4] Kane DA, Thiagarajan RR, Wypij D, *et al*. Rapid-response extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation in children with cardiac disease[J]. *Circulation*, 2010, 122(11 Suppl): S241-S248.
- [5] Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, *et al*. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the american heart association[J]. *Circulation*, 2020, 141(6): e69-e92.
- [6] 程周, 李斌飞, 廖小卒, 等. 体外膜肺氧合治疗难治性心源性休克的效果及其影响因素分析[J]. *中国体外循环杂志*, 2017, 15(3): 159-162.
- [7] Nahum E, Dagan O, Lev A, *et al*. Favorable outcome of pediatric fulminant myocarditis supported by extracorporeal membranous oxygenation[J]. *Pediatr Cardiol*, 2010, 31(7): 1059-1063.
- [8] 闫钢风, 蔡小狄, 周成斌, 等. 中国大陆地区儿童重症监护病房体外膜肺氧合应用现状的多中心调查[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(12): 929-932.
- [9] Chiu CW, Yen HH, Chiu CC, *et al*. Prolonged cardiac arrest: successful resuscitation with extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(11): 1627.
- [10] 唐玲, 马蕊, 周更须, 等. 体外膜肺氧合辅助心肺复苏治疗心搏骤停 17 例分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(6): 435-438.
- [11] Shakoor A, Pedroso FE, Jacobs SE, *et al*. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) in infants and children: a single-center retrospective study[J]. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*, 2019, 10(5): 582-589.
- [12] Lasa JJ, Rogers RS, Localio R, *et al*. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (E-CPR) during pediatric in-hospital cardiopulmonary arrest is associated with improved survival to discharge: a report from the american heart association's get with the guidelines-resuscitation (GWTG-R) registry[J]. *Circulation*, 2016, 133(2): 165-176.
- [13] Merkle J, Azizov F, Sabashnikov A, *et al*. Pediatric patients requiring extracorporeal membrane oxygenation in heart failure: 30-day outcomes; mid-and long-term survival. A single center experience[J]. *Artif Organs*, 2019, 43(10): 966-975.
- [14] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, *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.
- [15] Dhakal LP, Sen A, Stanko CM, *et al*. Early absent pupillary light reflexes after cardiac arrest in patients treated with therapeutic hypothermia[J]. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 2016, 6(3): 116-121.

(转第 41 页)