

· 综 述 ·

物理反压动作在 I 期临床试验血管迷走性晕厥 现场急救的应用研究进展

巢天闻, 翟晓鑫, 肖国民

(杭州康柏医院临床研究中心, 浙江 杭州 310024)

[摘要] I 期药物临床试验集中采血时易发生血管迷走性晕厥。物理反压动作是血管迷走性晕厥现场急救的有效方法。该文分析了 I 期药物临床试验中受试者易发生血管迷走性晕厥原因和目前现场急救现状, 介绍了物理反压动作的作用及其机制及在 I 期临床试验血管迷走性晕厥现场急救中的应用。以期促进该方法用于现场救护 I 期临床试验血管迷走性晕厥受试者。

[关键词] 物理反压动作; 血管迷走性晕厥; I 期临床试验; 急救; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2025.02.049 **中图法分类号:** R364.1+4

文章编号: 1009-5519(2025)02-0518-04 **文献标识码:** A

Research progress on the application of physical counter-pressure maneuvers in the first aid of vasovagal syncope in phase I clinical trials

CHAO Tianwen, ZHAI Xiaoxin, ZHANG Ddanyu, XIAO Guomin

(Clinical Research Center, Hangzhou Combak Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310024, China)

[Abstract] Vasovagal syncope is easy to occur during the intensive blood collection in phase I drug clinical trials. Physical counter-pressure maneuvers Physical is an effective method for first aid of Vasovagal Syncope. This paper analyzed the reasons why subjects are prone to vasovagal syncope in phase I clinical trials and the current situation of on-site first aid, and introduced the function and mechanism of physical counter-pressure maneuvers and its application in on-site first aid of vasovagal syncope in phase I clinical trials in order to promote the application of this method in on-site rescue of the subjects with vasovagal syncope in phase I clinical trial.

[Key words] Physical counter-pressure maneuvers; Vasovagal syncope; Phase I clinical trials; First aid; Review

血管迷走性晕厥(VVS)是迷走神经异常兴奋引起周围血管舒张, 血压急速下降伴有/或不伴有心动过缓, 脑灌注不足造成一过性意识丧失^[1]。VVS 多因疼痛、情绪紧张、恐惧等刺激或直立性低血压引起, 静脉穿刺时容易发生, 俗称“晕针”或“晕血”。VVS 为自限性疾病, 预后良好, 但有近 1/3 的 VVS 患者晕厥时发生外伤或诱发基础疾病。目前 VVS 尚无药物或其他有效的治疗方法^[2]。I 期药物临床试验药代动力学(PK)采血时受试者极易发生 VVS, 引发受试者损伤, 是受试者脱落常见原因之一, 对临床试验产生严重的干扰^[3]。目前, I 期药物临床试验 VVS 现场急救通常采取让受试者平卧, 密切监护的方法。有研究表明, 物理反压动作(PCMs)可以快速升高 VVS 患者血压, 改善症状, 阻止晕厥发生^[4-5]。多个晕厥管理指南将 PCMs 推荐为 VVS 一线急救措施^[6-9]。但目前国内对 PCMs 的报道有限。本文分析 I 期药物临床试验中受试者易发生 VVS 的原因和目前现场急救现

状, 并对 PCMs 的作用机制, 以及在 I 期临床试验 VVS 现场急救中的应用进行综述, 为 I 期药物临床试验过程中 VVS 受试者现场急救提供一种安全有效、操作简单的非药物现场急救方法。

1 血管迷走性晕厥临床特征

晕厥在人们日常生活中经常发生, 据国外文献报道, 超过 35% 一般人群一生中可能发生一次晕厥^[10]。VVS 是最常见的一种晕厥类型, 占晕厥 21.2%^[11]。VVS 是由于迷走神经异常兴奋, 外周血管舒张, 大量血液储留在下肢, 回心血量减少, 脑缺血导致晕厥发生^[12]。目前, 有多种治疗 VVS 药物, 但疗效均欠佳^[3-4, 13]。有报道起搏器对 VVS 有效, 但治疗作用不明显^[14]。

VVS 临床特征是突然发作, 短时间内能自行恢复, 一般不会导致脑严重器质性损伤。其主要危害是晕厥时跌倒造成二次损伤, 如骨折、颅内出血或其他器官损伤, 甚至诱发其他危及患者生命的状况^[2]。有

研究报道, 多达 30% 的晕厥患者会经历继发性二次损伤, 约 5% 的患者会经历严重的损伤, 导致其生活质量进一步损害^[3]。79%~95% VVS 患者晕厥发生前有前驱症状(晕厥先兆), 主要表现为头晕、恶心、全身无力、发热或发冷、腹痛、视力障碍(黑点、视力模糊)、苍白、出汗、抽搐、言语不清等症状, 随后发生晕厥^[15]。69% 的患者有即将到来晕厥的预感。因此, 在晕厥先兆期采取急救措施有可能阻止晕厥发生, 这是 VVS 最重要的治疗方法。

2 物理反压动作的作用及其机制

近年来, 应用直立倾斜实验装置模拟 VVS 和直立性低血压, 对 VVS 病理过程有了进一步的了解。直立倾斜实验可实时记录 PCMs 对 VVS 患者的心血管反应, 如血压、心率、心输出量等数据, 为 PCMs 有效性及其作用机制研究提供了强有力的支持证据^[3, 16]。Kredie 应用直立倾斜试验观察到大腿交叉可以快速提升复发性晕厥患者血压。大腿交叉后收缩压即从(65±13) mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)上升至(106±16) mm Hg, 舒张压从(43±9) mm Hg 上升至(65±10) mm Hg; 心率从(73±22)次/分增加至(82±15)次/分。从动作开始到血压升高之间的潜伏期仅需 3~6 s 左右。研究表明, 大腿交叉可以中止或延迟即将发生的晕厥^[17]。上肢 PCMs, 如等距握力, 握拳也能够通过增加全身血压来中止即将发生的 VVS^[18]。在一项倾斜试验诱导的 VVS 患者的研究中, 握拳和等距握力 2 min 可使收缩压从(92±10) mm Hg 提高至(105±38) mm Hg; 而在未应用上肢 PCMs 组中, 收缩压(91±11) mm Hg 下降至(73±21) mm Hg。握拳和等距握力组 63% 的患者无症状, 5% 的患者出现晕厥; 而对照组无症状为 11%; 出现晕厥为 47%^[10]。通过连续测量血压和心率、心输出量和总外周阻力观察下肢肌肉紧张、全身紧张、蹲下和头部置于膝盖之间(碰撞姿势)都可以中止 VVS 发作, 但下肢 PCMs 升压作用明显比上肢 PCMs 更强^[19]。一项多中心、前瞻性、随机的临床试验(PC-Trial 研究), 纳入 223 例复发性 VVS 和有前驱症状的患者。117 例患者随机分配单独接受标准化常规治疗, 106 例患者接受常规治疗加 PCMs 训练。结果显示, PCMs 训练组晕厥发生明显低于对照组, 可将晕厥复发风险降低 39%。结果表明 PCMs 是一种无风险、有效、低成本的治疗方法, 对于伴有前驱症状的 VVS 患者, 建议作为一线治疗。大多数研究报道, PCMs 均能成功地改善了 VVS 患者动脉血压, 阻止晕厥发生。晕厥发生前立即采取 PCMs 是防止晕厥的发生, 预防和减少继发性损害的有效方法^[20]。

近年来, 基于 PCMs 研究进展, 美国心脏病学会/

美国心脏协会(ACC/AHA)与心脏节律学会(HRS)于 2017 年 8 月首次发布《晕厥治疗指南》, 建议 VVS 患者出现晕厥前驱症状, 在处于安全位置如坐或躺时, 就应立即实施 PCMs, 直到症状消失或晕厥发生。如果 1~2 min 内无改善, 或症状恶化或再次出现, 应主动寻求其他治疗。当心脏病发作或中风症状伴有晕厥前驱症状时, 不建议使用 PCMs。2019 年发布了最新版本治疗指南^[3-4]。欧洲心脏病学会(ESC)与欧洲心脏节律协会(EHRA)于 2018 年 10 月发布了一套完整的《晕厥管理指南》: 支持在 60 岁以下 VVS 患者采用 PCMs 现场急救。我国于 2019 年发布《晕厥诊断与治疗中国专家共识》, 认为 PCMs 是一线治疗方法, 可增加心输出量并升高血压, 避免或延迟意识的丧失。在有晕厥先兆且时间充分期情况下建议应用 PCMs, 但不推荐用于老年患者^[5]。

虽然有多项研究证实, PCMs 在急救环境下可预防 VVS 发作期间晕厥的发生, 减轻 VVS 症状, 但多数研究样本量较小, 多用倾斜试验诱发 VVS 病例作研究, 无直接临床证据证明 PCMs 有效性。因而, VVS 诊疗指南的证据级别并不高。其主要原因是缺乏对照组或安慰剂对照条件及样本量较小等诸多因素的影响, 因此, 需要更多的随机对照试验来证实 PCMs 的有效性^[4, 17]。

目前, PCMs 作用机制尚不完全清楚, 有多种可能的解释。(1)骨骼肌泵作用: VVS 主要病理变化是血压在短时间内快速下降, PCMs 通过骨骼肌紧张, 特别人体最大的骨骼肌股四头肌紧张, 机械性压迫下肢、臀部和腹部等部位静脉血回流, 增加心输出量, 提升血压, 维持脑的供血、供氧, 阻断大脑因一过性缺血引起脑功能障碍—晕厥的发生^[21]。这是 PCMs 升压作用主要作用机制之一。(2)另一种解释认为 PCMs 压迫肌肉后引起内源性儿茶酚胺释放, 血管阻力反射性增加。但这种神经反射性升压作用微弱, 作用时间缓慢, 可能是 PCMs 次要作用机制^[11]。(3)有研究发现, PCMs 可能增加二氧化碳的产生, 二氧化碳能引起脑血管舒张, 增加脑血流量, 改善 VVS 症状^[22]。

3 I 期药物临床试验受试者发生血管迷走性晕厥的原因及目前现场急救现状

I 期药物临床试验受试者 PK 采血时极易发生 VVS, 主要原因有以下几方面^[23]: (1)大量的健康受试者集中在一起, 封闭环境较易诱发 VVS。(2)PK 采血需要反复多次在短时间内抽血, 受试者对静脉穿刺和静脉抽血存有恐惧, 易诱发 VVS。同时这种紧张情绪会影响周边受试者, 引起多人发生 VVS。(3)在空腹试验时受试者需禁食 10 h 以上, 明显增加了受试者发生 VVS 的风险。(4)某些试验药物可能导致受

试者的血压降低,发生晕厥的可能性也会相应增加。

在 I 期药物临床试验 PK 密集采血现场,当受试者发生 VVS 时许多 I 期临床研究中心往往采用快速将 VVS 受试者转运至抢救室或安全场所,让其取平卧位,予以密切观察、监护,必要时予以饮用温水、吸氧、输液,甚至应用升压药。这些传统现场急救方法对 VVS 受试者有一定的疗效,但对 I 期药物临床试验来说会造成较大的影响。首先,传统急救方法升压疗效不佳,静脉滴注、升压药并不能快速提升血压,改善症状,阻止晕厥发生。其次,若予以药物治疗或饮水,违背试验方案,该受试者往往不宜继续参加试验,需要退出试验,造成受试者脱落。再者,传统急救方法现场需要多人协同抢救,现场可能出现混乱现象,干扰试验实施,甚至可能出现多位受试者同时发生 VVS 的情况。

4 物理反压动作在 I 期临床试验血管迷走性晕厥现场急救中的应用

PCMs 适用于 I 期临床试验 VVS 受试者现场急救。研究人员在试验前应具备预防 VVS 的风险意识,做到静脉穿刺操作动作轻柔、顺畅,尽可能避免反复穿刺,减轻疼痛,消除受试者恐慌。PCMs 的实施关键在于快速识别与诊断 VVS,必须在晕厥先兆期间晕厥发生前及时实施 PCMs。VVS 诊断不难,VVS 有明确的诱因,如静脉穿刺疼痛,或对静脉穿刺的恐惧;环境空间狭小、通风不畅;或长时间站立,空腹状态等。在诱因作用下出现典型 VVS 前驱症状即可诊断为 VVS。施救者应立即让患者采取一个安全姿势,如坐或躺,指导患者实施 PCMs。PCMs 有许多动作,如双手等张握力,手臂、腹肌绷紧,下肢大腿交叉,下蹲以及屈颈(前屈或左侧屈或右侧屈均可)等动作。其中下肢 PCMs 效果优于上肢 PCMs,因此,下肢大腿交叉是重要动作之一,其他动作可根据实际情况适当选择一种或几种,每个动作应维持数分钟,直到症状缓解或消失。若数分钟内症状没有改善,或症状恶化或出现晕厥,应停止 PCMs,患者取平卧,应采用其他医疗措施。心律失常、低血糖、药物中毒等其他疾病也可能出现类似晕厥先兆症状,应注意鉴别诊断,这些疾病不适合应用 PCMs。特别是低血糖反应,临床表现与 VVS 非常类似,容易误诊,需要特别注意鉴别诊断。低血糖反应急救原则是快速给予葡萄糖。不宜实施 PCMs,不然可能造成严重后果。

PCMs 在 I 期临床试验 VVS 现场急救中的应用有比较明显的优势:PCMs 升高血压快速有效,操作简单,一人即可完成操作,节省人力资源;不需转运 VVS 受试者,现场实施 PCMs;PCMs 不需要应用任何药物,对临床试验干扰很小。因此,PCMs 比较适

用于 I 期药物临床试验 VVS 受试者的现场急救。近年来,本中心应用 PCMs 现场救治 VVS 受试者数百人,效果良好。基本在现场能快速控制 VVS,显著减少晕厥的发生,症状缓解时间也大为缩短,因 VVS 脱落人数也明显减少。

5 小 结

VVS 是 I 期药物临床试验过程中常见的不良事件,PCMs 证明可急速提升 VVS 受试者血压,增加脑灌注,有效避免晕厥的发生,是一种操作简单、安全有效的一线非药物急救方法,适用于 I 期药物临床试验过程中 VVS 受试者的现场急救。建议在 I 期药物临床试验过程中采用 PCMs 现场救治 VVS 受试者。

参考文献

- [1] BENDITT D G, VAN DIJK J G, KRISHNAPPA D, et al. Neurohormones in the pathophysiology of vasovagal syncope in adults[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7:76.
- [2] WIELING W, KAUFMANN H. What is the best method to diagnose a vasovagal syncope? [J]. *Clin Auton Res*, 2021, 31(3):347-349.
- [3] 余姝彦, 郁继诚, 梁虹等. 血管迷走神经性晕厥健康受试者医学处理的分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(8):1011.
- [4] JENSEN J L, OHSHIMO S, CASSAN P, et al. Immediate interventions for presyncope of vasovagal or orthostatic origin: A systematic review [J]. *Prehosp Emerg Care*, 2020, 24(1):64-76.
- [5] WIELING W, VANDIJK N, THIJS RD, et al. Physical countermeasures to increase orthostatic tolerance [J]. *J Intern Med*, 2015, 277(1):69-82.
- [6] CHARLTON N P, PELLEGRINO J L, KULE A, et al. 2019 American heart association and american red cross focused update for first aid: Presyncope: An update to the american heart association and american red cross guidelines for first aid [J]. *Circulation*, 2019, 140(24):e931-938.
- [7] SHEN W K, SHELDON R S, BENDITT D G, et al. 2017 ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society [J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(8):e155-e217.
- [8] BRIGNOLE M, MOYA A, DELANGE FJ, et al. 2018 ESC guidelines for the diagnosis and management of syncope [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(21):1883-1948.
- [9] 中华心血管病杂志编辑委员会, 中国生物医学工程学会心律分会, 中国老年学和老年医学学会心血管病专业委员会, 等. 晕厥诊断与治疗中国专家共识(2018) [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(2):96-107.

- [10] BENNETT M T, LEADER N, KRAHN A D. Recurrent syncope: Differential diagnosis and management [J]. *Heart*, 2015, 101(19):1591-1599.
- [11] KENNY R A, BHANGU J, KING-KALLIMANIS B L. Epidemiology of syncope/collapse in younger and older Western patient populations [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2013, 55(4):357-363.
- [12] DA SILVA R M. Syncope: Epidemiology, etiology, and prognosis[J]. *Front Physiol*, 2014, 5:471.
- [13] SHARMA G, RAMAKUMAR V, SHARIQUE M, et al. Effect of Yoga on clinical outcomes and quality of life in patients with vasovagal syncope (live -Yoga) [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2022, 8(2):141-149.
- [14] BRIGNOLE M, ALBONI P, BBENDITT D, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope[J]. *Eur Heart J*, 2001, 22(15):1256-1306.
- [15] GUIDA P, IACOVIELLO M, FORLEO C, et al. Prevalence, timing, and haemodynamic correlates of prodromes in patients with vasovagal syncope induced by head-up tilt test[J]. *Europace*, 2009, 11(9):1221-1226.
- [16] WILLIAMS EL, KHAN FM, CLAYDON VE. Counter pressure maneuvers for syncope prevention: A semi-systematic review and meta-analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 13(9):1016420.
- [17] KREDIET CT, VANDIJK N, LINZER M, et al. Management of vasovagal syncope: controlling or aborting faints by leg crossing and muscle tensing[J]. *Circulation*, 2002, 106(13):1684-1689.
- [18] BRIGNOLEE M, CROCI F, MENOZZI C, et al. Isometric arm counter-pressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(11):2053-2059.
- [19] KREDIET C T, DEBRIN IG, GANZEBOOM K S, et al. Leg crossing, muscle tensing, squatting, and the crash position are effective against vasovagal reactions solely through increases in cardiac output [J]. *J Appl Physiol*, 2005, 99(5):1697-1703.
- [20] SMIT A A, HARDJOWIJONO M A, WIELING W. Are portable folding chairs useful to combat orthostatic hypotension? [J]. *Ann Neurol*, 1997, 42(6):975-978.
- [21] FAGHRI P D, YOUNT J. Electrically induced and voluntary activation of physiologic muscle pump: A comparison between spinal cord-injured and able-bodied individuals [J]. *Clin Rehabil*, 2002, 16(8):878-885.
- [22] VAN LIESHOUT J J, POTT F, MADSEN P L, et al. Muscle tensing during standing: effects on cerebral tissue oxygenation and cerebral artery blood velocity [J]. *Stroke*, 2001, 32(7):1546-1551.
- [23] 曹彦硕, 陈学愚. 人体生物等效性研究中受试者的选择和安全性考虑 [J]. *药学进展*, 2018, 42(9):668-674.
- (收稿日期:2024-07-11 修回日期:2024-10-12)
-
- (上接第 517 页)
- [26] JIANG T T, SHI L Y, WEI L L, et al. Serum amyloid A, protein Z, and C4b-binding protein β chain as new potential biomarkers for pulmonary tuberculosis [J]. *PLoS One*, 2017, 12:e0173304.
- [27] KORKMAZ C, DEMIRCIOGLU S. The association of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios and hematological parameters with diagnosis, stages, extrapulmonary involvement, pulmonary hypertension, response to treatment, and prognosis in patients with sarcoidosis [J]. *Can Respir J*, 2020, 2020:1696450.
- [28] CHEN F, MA J, WANG L, et al. Correlation between serum angiotensin converting enzyme activity and immune inflammation indexes, imaging features and lung function in stage II sarcoidosis [J]. *Int J Respir*, 2020, 40:7.
- [29] HUANG G, GUO J, LI J, et al. Diagnostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in pulmonary sarcoidosis [J]. *J Clin Pulm Med*, 2019, 24:4.
- [30] MITTAL S, POGORZELSKI K, HUXEL C, et al. An atypical case of extrapulmonary sarcoidosis with severe hypercalcemia as Initial presentation, successfully treated with glucocorticoids [J]. *Clin Pract*, 2024, 14(4):1264-1269.
- [31] ISRAËL-BIET D, BERNARDINELLO N, PASTRÉ J, et al. High-risk sarcoidosis: A focus on pulmonary, cardiac, hepatic and renal advanced diseases, as well as on Calcium metabolism abnormalities [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2024, 14(4):395.
- [32] ISSHIKI T, MATSUYAMA H, YAMAGUCHI T, et al. Plasma matrix metalloproteinase 7, CC-chemokine ligand 18, and periostin as markers for pulmonary sarcoidosis [J]. *Respir Investig*, 2020, 58:479-487.
- [33] ENYEDI A, CSONGRÁDI A, ALTORJAY I T, et al. Combined application of angiotensin converting enzyme and chitotriosidase analysis improves the laboratory diagnosis of sarcoidosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 500:155-162.
- [34] JAIN R, KUMARI R, CHAKRABORTY S, et al. T-cell signature cytokines distinguish pulmonary sarcoidosis from pulmonary tuberculosis [J]. *Eur J Immunol*, 2023, 53(10):e2250255.
- (收稿日期:2024-03-06 修回日期:2024-11-08)