

## · 论著 ·

## 参麦注射液对家兔心脏骤停后综合征影响的实验研究

刘忠民 李南 于贺 陈颖

**【摘要】 目的** 观察参麦注射液对家兔心脏骤停后综合征(PCAS)的治疗效果,探讨其作用机制。**方法** 将 73 只健康成年新西兰大白兔按随机数字表法分为假手术组( $n=10$ )、模型组( $n=21$ )和高、低剂量参麦组( $n=21$ )。采用气管夹闭窒息法建立家兔心搏骤停模型;假手术组不进行气管夹闭窒息,仅给予麻醉和气管切开。分别于窒息前及自主循环恢复(ROSC)后 3、6、12、24、48 h 检测各组动物血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、丙氨酸转氨酶(ALT)、肌酐(Cr)、肌钙蛋白 I(cTnI)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL-1 $\beta$ 、IL-6)及核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的水平,比较各组家兔各项指标的动态变化。**结果** 高、低剂量参麦组及模型组家兔 ROSC 后各指标均逐渐升高,IL-6 于 6 h 达峰值,IL-1 $\beta$  于 12 h 达峰值,CK-MB、cTnI、TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 于 24 h 达峰值,而 ALT、Cr 于 48 h 达峰值。高剂量参麦组于 ROSC 后 6 h 起血 CK-MB、ALT、cTnI 水平即明显低于模型组 [CK-MB(U/L):571.69  $\pm$  24.39 比 587.98  $\pm$  22.38,ALT(U/L):74.88  $\pm$  8.71 比 81.49  $\pm$  5.79,cTnI( $\mu$ g/L):7.82  $\pm$  1.52 比 8.97  $\pm$  1.87],12 h 起血 TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 明显低于模型组 [TNF- $\alpha$  (ng/L):120.36  $\pm$  12.38 比 135.23  $\pm$  20.13,NF- $\kappa$ B(ng/L):2.18  $\pm$  0.17 比 2.29  $\pm$  0.15],24 h 起血 IL-1 $\beta$ 、IL-6 明显低于模型组 [IL-1 $\beta$ (ng/L):1.49  $\pm$  0.13 比 1.62  $\pm$  0.17,IL-6(ng/L):72.01  $\pm$  5.02 比 79.35  $\pm$  11.28],而 Cr 仅于 24 h 时较模型组明显降低( $\mu$ mol/L:158.73  $\pm$  4.40 比 162.97  $\pm$  5.02, $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。低剂量参麦组 ROSC 后 24 h 起血 CK-MB、Cr、cTnI 水平才明显低于模型组 [CK-MB(U/L):1 769.00  $\pm$  19.73 比 2 120.96  $\pm$  24.15,Cr( $\mu$ mol/L):159.32  $\pm$  3.02 比 162.97  $\pm$  5.02,cTnI( $\mu$ g/L):12.17  $\pm$  3.04 比 14.89  $\pm$  3.09, $P<0.05$  或  $P<0.01$ ],而 ROSC 后各时间点 ALT、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、NF- $\kappa$ B 水平与模型组比较差异均无统计学意义。高剂量参麦组 ROSC 后 6 h、12 h 血 CK-MB、cTnI 及 24 h 血 TNF- $\alpha$ 、IL-6 明显低于低剂量参麦组(均  $P<0.05$ )。**结论** 心搏骤停复苏后家兔各器官损伤严重程度与血中细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、NF- $\kappa$ B 水平动态变化相关;心肺复苏后早期应用参麦注射液可抑制或减轻 PCAS 的发生发展,尤其对复苏后缺血、缺氧的心肌细胞具有一定的保护作用。

**【关键词】** 心搏骤停; 心脏骤停后综合征; 参麦注射液

**Experimental study of the effect of Shenmai injection on post-cardiac arrest syndrome in rabbit** LIU Zhong-min\*, LI Nan, YU He, CHEN Ying. \*Department of Critical Care Medicine, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China

Corresponding author: LIU Zhong-min, Email: Lzmry59@163.com

**【Abstract】 Objective** To observe the effects of Shenmai injection on post-cardiac arrest syndrome (PCAS) in rabbit and to discuss the underlying mechanism. **Methods** Seventy-three rabbits were divided into sham operation group ( $n=10$ ), model group ( $n=21$ ), high and low dosage Shenmai group (each  $n=21$ ) by random number table method. The animal model of cardiac arrest was reproduced by clamping the endotracheal tube. The rabbits in sham operation group were only given anesthesia and tracheostomy without producing asphyxia by clamping the trachea to produce asphyxia. Serum creatine kinase isoenzyme (CK-MB), alanine aminotransferase (ALT), creatinine (Cr), troponin I (cTnI), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL-1 $\beta$ , IL-6) and nuclear transcription factors- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) levels were determined before asphyxia and 3, 6, 12, 24, 48 hours after restoration of spontaneous circulation (ROSC), and dynamic changes in various parameters were determined in each group. **Results** All the indexes in model group and Shenmai groups were gradually increased after ROSC. IL-6 peaked at 6 hours, IL-1 $\beta$  peaked at 12 hours, CK-MB, cTnI, TNF- $\alpha$  and NF- $\kappa$ B peaked at 24 hours, ALT and Cr peaked at 48 hours. CK-MB, ALT, cTnI levels in high dosage Shenmai group were significantly lower than those in the model group 6 hours after ROSC [CK-MB (U/L): 571.69  $\pm$  24.39 vs. 587.98  $\pm$  22.38, ALT (U/L): 74.88  $\pm$  8.71 vs. 81.49  $\pm$  5.79, cTnI ( $\mu$ g/L): 7.82  $\pm$  1.52 vs. 8.97  $\pm$  1.87], serum levels of TNF- $\alpha$  and NF- $\kappa$ B 12 hours after ROSC [TNF- $\alpha$  (ng/L): 120.36  $\pm$  12.38 vs. 135.23  $\pm$  20.13, NF- $\kappa$ B (ng/L): 2.18  $\pm$  0.17 vs. 2.29  $\pm$  0.15], and the serum levels of IL-1 $\beta$  and IL-6 24 hours after ROSC in high dose Shenmai group were significantly lower than those in the model group [IL-1 $\beta$  (ng/L): 1.49  $\pm$  0.13 vs. 1.62  $\pm$  0.17, IL-6 (ng/L): 72.01  $\pm$  5.02 vs. 79.35  $\pm$  11.28], however, serum Cr in high dosage Shenmai group was significantly lower than in the model group at 24 hours after ROSC ( $\mu$ mol/L: 158.73  $\pm$  4.40 vs.

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2013.11.007

基金项目:吉林省发改委科研计划项目(2009013-1)

作者单位:130021 长春,吉林大学白求恩第一医院重症医学科(刘忠民、李南、陈颖);130051 吉林,长春市中心医院(于贺)

通信作者:刘忠民,Email:Lzmry59@163.com

162.97 ± 5.02,  $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). In low dosage Shenmai group, the serum level of CK-MB, Cr, cTnI were significantly lower than those in the model group 24 hours after ROSC [CK-MB (U/L): 1 769.00 ± 19.73 vs. 2 120.96 ± 24.15, Cr ( $\mu\text{mol/L}$ ): 159.32 ± 3.02 vs. 162.97 ± 5.02, cTnI ( $\mu\text{g/L}$ ): 12.17 ± 3.04 vs. 14.89 ± 3.09,  $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). But after ROSC, ALT, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and NF- $\kappa\text{B}$  showed no significant change as compared with model group. In high dosage Shenmai group, serum levels of CK-MB and cTnI at 6, 12 hours and TNF- $\alpha$  and IL-6 at 24 hours after ROSC were significantly lower than those in the low dosage Shenmai group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** Severity of injury of different organs in rabbit cardiac arrest model showed positive correlation with the alterations in serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, NF- $\kappa\text{B}$  after cardiopulmonary resuscitation. Early use of Shenmai injection after cardiopulmonary resuscitation can retard the development of PCAS, especially in the protection of ischemia and hypoxia of myocardium after cardiopulmonary resuscitation.

**[Key words]** Cardiac arrest; Post-cardiac arrest syndrome; Shenmai injection

心搏骤停(CA)复苏后机体经历了强烈的应激刺激,可发生类似炎症反应的过程,大量释放炎症介质,引起全身炎症反应综合征(SIRS),进一步发展多器官功能障碍综合征(MODS)或多器官功能衰竭(MOF),是导致复苏成功后患者死亡的最常见及主要原因<sup>[1]</sup>。目前对如何抑制或减轻心肺复苏(CPR)后继发的全身性炎症反应以及心脏骤停后综合征(PCAS),还需进一步探讨复苏后心肌功能障碍及复苏后 MODS 发生的确切机制和防治措施等<sup>[2-3]</sup>。本课题通过观察参麦注射液对 CA 家兔自主循环恢复(ROSC)后血中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL-1 $\beta$ , IL-6)、核转录因子- $\kappa\text{B}$ (NF- $\kappa\text{B}$ )动态变化的影响,探讨参麦注射液对 PCAS 的治疗效果及作用机制,为防治 PCAS 提供科学的理论依据。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物与分组:**健康成年新西兰家兔 73 只,雌雄不限,体质量 2.0 ~ 2.5 kg,购自吉林大学医学部实验中心,动物合格证号 SCXK(吉)2007-0004,采用随机数字表法将家兔分为假手术组(10 只)、模型组(21 只)以及高、低剂量参麦组(每组 21 只)。

**1.2 家兔 CA 模型的建立及分组处理:**应用气管夹闭窒息法制作 CA 模型。经耳缘静脉注射 3%戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉家兔,固定后连接肢体导联电极进行心电监护。常规气管切开放置气管套管,接呼吸机辅助呼吸(控制模式,呼吸频率 40 次/min,潮气量 15 ~ 20 mL/kg,氧含量 21%)。分离颈总动脉,并置入动脉导管,连接三通管及压力换能器,监测动脉血压的动态变化。当血压、呼吸、心律平稳后观察记录 30 min(以使麻醉剂充分代谢)。

在动物呼气末夹闭气管套管导致 CA 3 min 后,松开夹子接呼吸机辅助通气(呼吸机参数设置同前),给予胸外心脏按压,频率为 200 次/min;并经耳缘静脉推注肾上腺素 0.02 mg/kg,可根据 ROSC 情况每隔 3 ~ 4 min 重复给药 2 ~ 3 次。同时低、高剂量参麦组分别给予 2 mL/kg、4 mL/kg 参麦注射液(正大

青春宝药业有限公司生产),待 ROSC 后 10 min 左右再次推注相同剂量参麦注射液;模型组则给予生理盐水。对循环不稳定的家兔可根据病情给予肾上腺素、多巴胺或利多卡因等相关抢救药物,持续监测动脉血压、心率。复苏 10 min 仍未出现 ROSC 则视为复苏失败,并记录各组动物的存活情况。复苏成功后密切观察家兔 3 ~ 5 h,当家兔心率、血压及呼吸平稳 1 h 以上逐步停止呼吸机辅助通气,拔出气管套管及动脉导管,连续观察至处死。假手术组不进行气管夹闭窒息,仅给予麻醉和气管切开。

本实验动物处置方法符合动物伦理学标准。

**1.3 检测指标及方法:**分别在窒息前及 ROSC 后 3、6、12、24、48 h 经耳缘静脉取血,离心后取血清,置于 -80 °C 冰箱中备用。使用生化分析仪检测肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 I(cTnI)、丙氨酸转氨酶(ALT)、肌酐(Cr)水平;用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、NF- $\kappa\text{B}$  水平,试剂盒购自美国 R & D 公司。

**1.4 统计学处理:**应用 SPSS 18.0 统计软件,计量数据均以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用  $t$  检验,多组间比较采用方差分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 CA 家兔复苏后存活情况:**假手术组 10 只家兔均存活。63 只家兔模型中,模型组存活 18 只,低剂量参麦组存活 19 只,高剂量参麦组存活 20 只。存活家兔符合动物模型的 MODS 诊断标准<sup>[4-5]</sup>。

**2.2 CA 家兔心电图表现:**63 只家兔模型中,电-机械分离 39 只,心室纤颤 17 只,全心停搏 7 只。

**2.3 各组家兔复苏前后血中各器官功能指标的变化比较(表 1):**窒息前各组家兔血中 CK-MB、ALT、Cr、cTnI 水平比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ );ROSC 后各指标均逐渐升高,CK-MB、cTnI 于 ROSC 24 h 达峰值,ALT、Cr 于 ROSC 48 h 达峰值。模型组 ROSC 后各时间点血中 CK-MB、ALT、Cr 及

表 1 各组心搏骤停家兔窒息前及 ROSC 后不同时间点血中 CK-MB、ALT、Cr、cTnI 水平的变化比较(  $\bar{x} \pm s$  )

组别	窒息前	CK-MB(U/L)				
		ROSC 3 h	ROSC 6 h	ROSC 12 h	ROSC 24 h	ROSC 48 h
假手术组	401.46 ± 62.62(10)	403.15 ± 52.45(10)	405.46 ± 57.59(10)	407.51 ± 68.89(10)	410.64 ± 70.62(10)	413.67 ± 72.12(10)
模型组	400.17 ± 26.51(21)	477.51 ± 18.56(18) <sup>a</sup>	587.98 ± 22.38(18) <sup>a</sup>	736.37 ± 29.64(18) <sup>a</sup>	2 120.96 ± 24.15(12) <sup>a</sup>	1 192.78 ± 22.02( 6) <sup>a</sup>
低剂量参麦组	401.64 ± 24.43(21)	470.57 ± 13.07(19) <sup>a</sup>	587.26 ± 22.35(19) <sup>a</sup>	731.58 ± 16.47(19) <sup>a</sup>	1 769.00 ± 19.73(12) <sup>ac</sup>	1 162.15 ± 23.92( 6) <sup>a</sup>
高剂量参麦组	402.74 ± 25.73(21)	468.92 ± 22.29(20) <sup>a</sup>	571.69 ± 24.39(20) <sup>abx1</sup>	720.51 ± 14.69(20) <sup>abx1</sup>	1 763.22 ± 22.22(13) <sup>ac</sup>	1 151.32 ± 22.45( 6) <sup>ac</sup>
组别	窒息前	ALT(U/L)				
		ROSC 3 h	ROSC 6 h	ROSC 12 h	ROSC 24 h	ROSC 48 h
假手术组	44.72 ± 6.94(10)	43.27 ± 7.14(10)	46.11 ± 7.02(10)	47.79 ± 7.23(10)	48.77 ± 8.12(10)	49.81 ± 8.67(10)
模型组	45.34 ± 5.18(21)	62.57 ± 4.48(18) <sup>a</sup>	81.49 ± 5.79(18) <sup>a</sup>	100.77 ± 8.68(18) <sup>a</sup>	195.06 ± 9.81(12) <sup>a</sup>	271.98 ± 5.88( 6) <sup>a</sup>
低剂量参麦组	45.29 ± 5.30(21)	61.89 ± 5.74(19) <sup>a</sup>	78.88 ± 9.43(19) <sup>a</sup>	99.37 ± 10.89(19) <sup>a</sup>	190.16 ± 9.58(12) <sup>a</sup>	268.62 ± 9.59( 6) <sup>a</sup>
高剂量参麦组	45.16 ± 5.10(21)	60.00 ± 11.77(20) <sup>a</sup>	74.88 ± 8.71(20) <sup>ac</sup>	97.29 ± 6.47(20) <sup>a</sup>	189.30 ± 13.80(13) <sup>a</sup>	261.55 ± 9.28( 6) <sup>ab</sup>
组别	窒息前	Cr(μmol/L)				
		ROSC 3 h	ROSC 6 h	ROSC 12 h	ROSC 24 h	ROSC 48 h
假手术组	58.34 ± 10.28(10)	59.03 ± 11.04(10)	60.56 ± 12.33(10)	61.34 ± 13.44(10)	62.23 ± 13.98(10)	64.65 ± 15.78(10)
模型组	58.94 ± 4.99(21)	75.74 ± 5.51(18) <sup>a</sup>	103.72 ± 12.21(18) <sup>a</sup>	119.88 ± 6.47(18) <sup>a</sup>	162.97 ± 5.02(12) <sup>a</sup>	205.90 ± 14.98( 6) <sup>a</sup>
低剂量参麦组	58.68 ± 5.27(21)	75.70 ± 5.52(19) <sup>a</sup>	102.80 ± 4.96(19) <sup>a</sup>	119.06 ± 3.81(19) <sup>a</sup>	159.32 ± 3.02(12) <sup>ab</sup>	200.06 ± 15.00( 6) <sup>a</sup>
高剂量参麦组	59.01 ± 4.61(21)	74.88 ± 4.33(20) <sup>a</sup>	102.62 ± 5.18(20) <sup>a</sup>	118.49 ± 4.99(20) <sup>a</sup>	158.73 ± 4.40(13) <sup>ab</sup>	199.17 ± 13.88( 6) <sup>a</sup>
组别	窒息前	cTnI(μg/L)				
		ROSC 3 h	ROSC 6 h	ROSC 12 h	ROSC 24 h	ROSC 48 h
假手术组	4.27 ± 0.94(10)	4.28 ± 0.88(10)	4.28 ± 0.98(10)	4.29 ± 0.88(10)	4.30 ± 1.02(10)	4.31 ± 1.11(10)
模型组	4.30 ± 0.87(21)	5.28 ± 1.78(18)	8.97 ± 1.87(18) <sup>a</sup>	11.81 ± 3.15(18) <sup>a</sup>	14.89 ± 3.09(12) <sup>a</sup>	12.81 ± 3.03( 6) <sup>a</sup>
低剂量参麦组	4.29 ± 0.91(21)	5.21 ± 1.79(19)	8.69 ± 1.01(19) <sup>a</sup>	11.45 ± 2.31(19) <sup>a</sup>	12.17 ± 3.04(12) <sup>ab</sup>	9.32 ± 2.09( 6) <sup>ab</sup>
高剂量参麦组	4.33 ± 0.76(21)	5.13 ± 1.67(20)	7.82 ± 1.52(20) <sup>abx1</sup>	9.98 ± 2.04(20) <sup>abx1</sup>	11.08 ± 3.58(13) <sup>ab</sup>	9.27 ± 2.18( 6) <sup>ab</sup>

注: ROSC 为自主循环恢复, CK-MB 为肌酸激酶同工酶, ALT 为丙氨酸转氨酶, Cr 为肌酐, cTnI 为肌钙蛋白 I; 与假手术组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$ ; 与低剂量参麦组比较, <sup>d</sup> $P < 0.05$ ; 括号内为动物数

ROSC 6 ~ 48 h cTnI 均较假手术组明显升高(均  $P < 0.01$ )。与模型组比较, 低剂量参麦组 ROSC 后 24 h 起血中 CK-MB、cTnI 水平明显降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 而高剂量参麦组于 ROSC 后 6 h 起即明显减低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); ALT 仅在高剂量参麦组 ROSC 后 6 h、48 h 时明显低于模型组( $P < 0.01$  和  $P < 0.05$ ); 低剂量参麦组和高剂量参麦组 ROSC 后 24 h 时 Cr 均明显低于模型组(均  $P < 0.05$ )。高剂量参麦组 ROSC 后 6 h、12 h 时 CK-MB、cTnI 均明显低于低剂量参麦组(均  $P < 0.05$ ), 余时间点比较差异均无统计学意义。

**2.4 各组家兔复苏前后血中炎症介质水平的变化比较(表 2):** 窒息前各组家兔血中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、NF- $\kappa$ B 水平比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ); ROSC 后各指标均逐渐升高, IL-6 于 ROSC 6 h 达峰值, IL-1 $\beta$  于 ROSC 12 h 达峰值, TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 于 ROSC 24 h 达峰值。模型组 ROSC 后各时间点 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、NF- $\kappa$ B 及 ROSC 后 3 h、6 h IL-6 水平均较假手术组明显升高(均  $P < 0.01$ )。低剂量参麦组 ROSC 后各时间点 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、

NF- $\kappa$ B 水平与模型组比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。高剂量参麦组 TNF- $\alpha$  和 NF- $\kappa$ B 于 ROSC 12 h、IL-1 $\beta$  和 IL-6 于 ROSC 24 h 起明显低于模型组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。高剂量参麦组 ROSC 后 24 h TNF- $\alpha$  和 IL-6 明显低于低剂量参麦组(均  $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

PCAS 是 CA 复苏后继发的 MODS, 是导致复苏成功后患者死亡的主要原因<sup>[1]</sup>, 其发病机制至今尚未完全明确。近年来随着对 PCAS 发病机制研究的不断深入, 人们逐渐认识到 CA 复苏后可造成机体组织器官缺血 / 再灌注(I/R)损伤, 引发大量的炎症介质释放入血<sup>[6-8]</sup>, 从而产生一种失控的 SIRS<sup>[9-12]</sup>, 最终导致 PCAS。有学者认为, 在 CA 复苏过程中及 ROSC 后, 机体经历了强烈的应激反应及 I/R 损伤打击, 使机体的氧供与氧耗发生障碍, 组织、细胞持续存在氧供不足, 从而引起内皮系统激活与 SIRS、MODS 甚至 MOF<sup>[10, 13-14]</sup>。本实验采用窒息法建立了家兔 CA 模型, 制模后家兔血中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 NF- $\kappa$ B 水平逐渐升高, ROSC 48 h 开始下降, 同

表 2 各组心搏骤停家兔窒息前及 ROSC 后不同时间点血中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、NF- $\kappa$ B 水平的变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	窒息前	TNF- $\alpha$ (ng/L)				
		ROSC 3 h	ROSC 6 h	ROSC 12 h	ROSC 24 h	ROSC 48 h
假手术组	69.01 $\pm$ 9.66(10)	70.22 $\pm$ 10.14(10)	71.11 $\pm$ 9.98(10)	73.87 $\pm$ 10.31(10)	73.36 $\pm$ 10.91(10)	72.84 $\pm$ 9.97(10)
模型组	69.22 $\pm$ 9.90(21)	87.03 $\pm$ 8.43(18) <sup>a</sup>	103.73 $\pm$ 12.21(18) <sup>a</sup>	135.23 $\pm$ 20.13(18) <sup>a</sup>	306.87 $\pm$ 24.78(12) <sup>a</sup>	277.19 $\pm$ 20.19( 6) <sup>a</sup>
低剂量参麦组	70.03 $\pm$ 10.42(21)	86.57 $\pm$ 9.46(19) <sup>a</sup>	99.06 $\pm$ 11.98(19) <sup>a</sup>	125.67 $\pm$ 14.10(19) <sup>a</sup>	295.98 $\pm$ 12.15(12) <sup>a</sup>	268.60 $\pm$ 16.82( 6) <sup>a</sup>
高剂量参麦组	68.86 $\pm$ 9.87(21)	82.50 $\pm$ 10.49(20) <sup>a</sup>	97.54 $\pm$ 14.42(20) <sup>a</sup>	120.36 $\pm$ 12.38(20) <sup>ab</sup>	279.21 $\pm$ 24.03(13) <sup>abcd</sup>	250.18 $\pm$ 20.18( 6) <sup>ac</sup>
组别	窒息前	IL-1 $\beta$ (ng/L)				
		ROSC 3 h	ROSC 6 h	ROSC 12 h	ROSC 24 h	ROSC 48 h
假手术组	0.45 $\pm$ 0.15(10)	0.47 $\pm$ 0.17(10)	0.49 $\pm$ 0.18(10)	0.48 $\pm$ 0.16(10)	0.48 $\pm$ 0.14(10)	0.46 $\pm$ 0.16(10)
模型组	0.47 $\pm$ 0.15(21)	1.09 $\pm$ 0.17(18) <sup>a</sup>	1.52 $\pm$ 0.18(18) <sup>a</sup>	1.80 $\pm$ 0.20(18) <sup>a</sup>	1.62 $\pm$ 0.17(12) <sup>a</sup>	1.36 $\pm$ 0.21( 6) <sup>a</sup>
低剂量参麦组	0.42 $\pm$ 0.15(21)	1.05 $\pm$ 0.23(19) <sup>a</sup>	1.47 $\pm$ 0.23(19) <sup>a</sup>	1.75 $\pm$ 0.19(19) <sup>a</sup>	1.60 $\pm$ 0.19(12) <sup>a</sup>	1.29 $\pm$ 0.21( 6) <sup>a</sup>
高剂量参麦组	0.43 $\pm$ 0.14(21)	1.02 $\pm$ 0.11(20) <sup>a</sup>	1.41 $\pm$ 0.24(20) <sup>a</sup>	1.72 $\pm$ 0.17(20) <sup>a</sup>	1.49 $\pm$ 0.13(13) <sup>ac</sup>	1.09 $\pm$ 0.19( 6) <sup>ac</sup>
组别	窒息前	IL-6(ng/L)				
		ROSC 3 h	ROSC 6 h	ROSC 12 h	ROSC 24 h	ROSC 48 h
假手术组	85.83 $\pm$ 10.37(10)	87.65 $\pm$ 10.58(10)	88.89 $\pm$ 10.93(10)	87.44 $\pm$ 10.21(10)	86.85 $\pm$ 11.01(10)	87.12 $\pm$ 9.02(10)
模型组	87.53 $\pm$ 11.38(21)	100.39 $\pm$ 11.79(18) <sup>a</sup>	103.37 $\pm$ 11.26(18) <sup>a</sup>	83.86 $\pm$ 11.98(18)	79.35 $\pm$ 11.28(12)	78.93 $\pm$ 6.18( 6)
低剂量参麦组	85.90 $\pm$ 10.02(21)	98.02 $\pm$ 14.13(19) <sup>a</sup>	102.11 $\pm$ 10.58(19) <sup>a</sup>	82.23 $\pm$ 13.67(19) <sup>a</sup>	78.01 $\pm$ 8.76(12) <sup>a</sup>	76.54 $\pm$ 9.71( 6) <sup>a</sup>
高剂量参麦组	86.79 $\pm$ 14.06(21)	96.11 $\pm$ 10.10(20) <sup>a</sup>	99.12 $\pm$ 9.71(20) <sup>a</sup>	79.82 $\pm$ 7.24(20) <sup>a</sup>	72.01 $\pm$ 5.02(13) <sup>acd</sup>	71.05 $\pm$ 5.35( 6) <sup>ac</sup>
组别	窒息前	NF- $\kappa$ B(ng/L)				
		ROSC 3 h	ROSC 6 h	ROSC 12 h	ROSC 24 h	ROSC 48 h
假手术组	0.96 $\pm$ 0.13(10)	0.97 $\pm$ 0.15(10)	0.98 $\pm$ 0.17(10)	0.97 $\pm$ 0.18(10)	0.96 $\pm$ 0.16(10)	0.96 $\pm$ 0.14(10)
模型组	0.98 $\pm$ 0.15(21)	1.81 $\pm$ 0.12(18) <sup>a</sup>	2.05 $\pm$ 0.19(18) <sup>a</sup>	2.29 $\pm$ 0.15(18) <sup>a</sup>	2.62 $\pm$ 0.12(12) <sup>a</sup>	1.83 $\pm$ 0.15( 6) <sup>a</sup>
低剂量参麦组	0.99 $\pm$ 0.15(21)	1.77 $\pm$ 0.15(19) <sup>a</sup>	1.97 $\pm$ 0.15(19) <sup>a</sup>	2.25 $\pm$ 0.13(19) <sup>a</sup>	2.55 $\pm$ 0.16(12) <sup>a</sup>	1.78 $\pm$ 0.17( 6) <sup>a</sup>
高剂量参麦组	0.96 $\pm$ 0.15(21)	1.74 $\pm$ 0.16(20) <sup>a</sup>	1.96 $\pm$ 0.17(20) <sup>a</sup>	2.18 $\pm$ 0.17(20) <sup>ac</sup>	2.48 $\pm$ 0.16(13) <sup>ac</sup>	1.62 $\pm$ 0.16( 6) <sup>ac</sup>

注:ROSC 为自主循环恢复,TNF- $\alpha$  为肿瘤坏死因子 - $\alpha$ ,IL-1 $\beta$ 、-6 为白细胞介素 -1 $\beta$ 、-6,NF- $\kappa$ B 为核转录因子 - $\kappa$ B; 与假手术组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;与低剂量参麦组比较,<sup>d</sup> $P < 0.05$ ;括号内为动物数

时 CK-MB、ALT、Cr、cTnI 水平也随之升高,ALT、Cr 水平在 48 h 仍持续升高,提示 CA 复苏后机体 I/R 损伤在对重要组织器官的血供及氧供产生影响的同时,还可引发氧自由基大量释放、内皮细胞功能障碍及细胞内钙超载,导致组织细胞广泛变性、坏死。另外,CPR 后 I/R 损伤还可引起中性粒细胞活化,诱发细胞因子和炎症介质大量释放,使 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等多种炎症因子水平明显升高,可导致 NF- $\kappa$ B 活化,活化的 NF- $\kappa$ B 反过来又可刺激促炎细胞因子表达,进而使炎症反应扩大,从而产生级联效应,造成全身多器官 I/R 损伤,最终导致 PCAS 的发生。

本研究还显示,ROSC 后血中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 NF- $\kappa$ B 水平升高,多器官损伤严重程度逐渐加重,与国内外研究结果<sup>[15-18]</sup>相一致,说明 CPR 后 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等细胞因子水平与全身炎症反应的严重程度呈正相关,可作为判断 SIRS 程度的良好指标,并与多器官功能障碍密切相关。

参麦注射液是由人参、麦冬的成分提炼而成的中药制剂,具有多方位、多靶点的作用。目前研究证明,参麦注射液中的人参可改善血流动力学和微循环,并能抑制炎症因子的释放和活化过程,从而减轻

各组织器官的 I/R 损伤<sup>[19-23]</sup>。另外参麦注射液还能抑制心肌、脑细胞遭受 I/R 打击过程中氧自由基的生成,降低心、脑细胞内钙离子的浓度<sup>[22-25]</sup>;改善心肌细胞的能量代谢,抑制心肌细胞凋亡<sup>[26-27]</sup>;同时,在一定程度上能调节机体免疫功能紊乱,可作为危重症患者的辅助免疫治疗药物<sup>[28]</sup>。

本研究结果显示,各组家兔 ROSC 后各时间点 CK-MB、ALT、Cr、cTnI 水平均有不同程度升高;不同剂量参麦组 CK-MB、ALT、Cr、cTnI 水平在 ROSC 后 6 h 即较模型组降低,尤以 CK-MB、cTnI 降低明显,提示参麦注射液对 CA 后器官 I/R 损伤具有一定的保护作用。黄增峰等<sup>[29]</sup>研究也发现,参麦注射液可降低脓毒症患者血中 TNF- $\alpha$  等细胞因子水平,从而减轻机体的炎症反应及疾病的严重程度。本实验结果显示,CA 家兔 ROSC 后血中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 NF- $\kappa$ B 水平均有不同程度升高;给予不同剂量参麦注射液干预后上述炎症介质水平均较模型组有所降低,以高剂量参麦组更明显。提示在 CPR 时,早期应用参麦注射液能降低 TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 等炎症介质水平,从而抑制或减轻在 ROSC 后机体发生病理过程中炎症反应的进一步扩大,抑制由炎症反应失

控而导致的 MOF。

## 参考文献

- [1] 王长远,秦俭,孙长怡,等.心肺复苏后多器官功能障碍综合征.实用医学杂志,2007,23:6-8.
- [2] Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. Resuscitation, 2008,79:350-379.
- [3] 李春盛.关注心肺复苏术的若干问题.中国危重病急救医学,2010,22:67-68.
- [4] 胡森,盛志勇,周宝桐. MODS 动物模型研究进展.中国危重病急救医学,1999,11:504-507.
- [5] Hu S, Sheng Z, Zhou B, et al. Study on delay two-phase multiple organ dysfunction syndrome. Chin Med J (Engl), 1998, 111: 101-108.
- [6] Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. Crit Care Med, 1996, 24: 163-172.
- [7] 罗显荣,伍伟玲,叶小群,等.心肺复苏成功后血清细胞因子变化的观察.中国危重病急救医学,2000,12:686.
- [8] Shyu KG, Chang H, Lin CC, et al. Concentrations of serum interleukin-8 after successful cardiopulmonary resuscitation in patients with cardiopulmonary arrest. Am Heart J, 1997, 134: 551-556.
- [9] Menzebach A, Bergt S, von Waldhausen P, et al. A comprehensive study of survival, tissue damage, and neurological dysfunction in a murine model of cardiopulmonary resuscitation after potassium-induced cardiac arrest. Shock, 2010, 33: 189-196.
- [10] Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. Circulation, 2002, 106: 562-568.
- [11] Adrie C, Laurent I, Monchi M, et al. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome?. Curr Opin Crit Care, 2004, 10: 208-212.
- [12] Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, et al. Out-of-hospital cardiac arrest increases soluble vascular endothelial adhesion molecules and neutrophil elastase associated with endothelial injury. Intensive Care Med, 2000, 26: 38-44.
- [13] 沈洪.心搏骤停复苏后挑战的新对决.中国危重病急救医学, 2009, 21: 321-322.
- [14] Geppert A, Zorn G, Karth GD, et al. Soluble selectins and the systemic inflammatory response syndrome after successful cardiopulmonary resuscitation. Crit Care Med, 2000, 28: 2360-2365.
- [15] 武军元,王烁,李春盛,等.乌司他丁对改善猪心肺复苏后炎症反应和心肺组织损伤的作用.中华危重病急救医学, 2013, 25: 106-108.
- [16] 朱英,黄淮,颜景华,等.心肺复苏后全身炎症反应综合征患者血清细胞因子动态变化及意义.中国医师杂志,2007,9:52-54.
- [17] 韩奕,李春盛.低温盐水灌注对猪心肺复苏后肝肾核转录因子  $\kappa$ B 的影响.中国危重病急救医学,2010,22:115-116.
- [18] Khabar KS, elBarbary MA, Khouqeer F, et al. Circulating endotoxin and cytokines after cardiopulmonary bypass: differential correlation with duration of bypass and systemic inflammatory response/multiple organ dysfunction syndromes. Clin Immunol Immunopathol, 1997, 85: 97-103.
- [19] 程基焱,黄吉春,刘广益,等.参麦注射液对缺血性脑损伤大鼠海马 *c-fos* 基因表达的影响.中国临床康复,2005,9:228-229.
- [20] 俞兴群,侯勇,李远思,等.益气活血法为主治疗全身炎症反应综合征的临床研究.中国中西医结合急救杂志,2010,17:73-75.
- [21] 申五一,王兰娣,刘红军.参麦注射液用于创伤性休克早期液体复苏临床研究.中国中医急症,2007,16:1211-1213.
- [22] 何泽云,李晓峰,屈波.参麦注射液对大鼠脑出血后迟发性神经细胞损伤的保护作用.中国中药杂志,2005,30:526-530.
- [23] 袁敏,郭航远,彭放,等.参麦注射液对急诊冠状动脉介入治疗后心肌缺血/再灌注损伤的干预效应.中国中西医结合急救杂志,2011,18:284-286.
- [24] 王卫霞,王巍,陈可冀.人参皂苷对动物脑神经保护作用及其机理研究进展.中国中西医结合杂志,2005,25:89-93.
- [25] 贺德,吴金浪.参麦注射液抗肝缺血再灌注损伤的研究.中国中西医结合外科杂志,1999,5:78-80.
- [26] 温晓亮,温晓艳,王雪芳,等.参麦注射液对大鼠缺血再灌注心肌结构的影响.河北北方学院学报(医学版),2009,26:21-23.
- [27] 郑琴,冯怡,徐德生,等.麦冬多糖 MDG-1 对鼠实验性心肌缺血的保护作用.中国中西医结合杂志,2007,27:1116-1120.
- [28] 陈宁,程彤,申丽旻,等.参麦注射液对重症肺炎患者免疫功能的影响.中国中西医结合急救杂志,2010,17:302-304.
- [29] 黄增峰,方春,黄学仄,等.参麦注射液对脓毒症患者血清炎症介质释放的影响.中华中医药学刊,2010,28:2601-2603.

(收稿日期:2013-02-25)

(本文编辑:李银平)

## · 科研新闻速递 ·

### 年龄对急性冠脉综合征患者预后的影响

与年轻患者相比,老年患者往往存在更多的心血管危险因素。最近,卡塔尔哈马德医疗公司心脏病医院的研究人员进行了相关研究,旨在了解年龄对急性冠脉综合征(ACS)患者预后的影响。该研究共纳入 7 930 例 ACS 患者,其中  $\leq 50$  岁 2 755 例,占 35%; 51 ~ 70 岁 4 110 例,占 52%;  $> 70$  岁 1 065 例,占 13%。主要评价指标为患者发病后 12 个月内的病死率。结果发现:女性患者的比例随着年龄的增加而增加 ( $\leq 50$  岁的患者中女性占 13%,  $> 70$  岁的患者中女性占 31%)。年轻患者往往存在肥胖、吸烟、家族史等危险因素;而老年患者则更多地伴有糖尿病、高血压、高血脂等危险因素,同时老年患者接受的治疗往往不够。多元回归分析发现,高龄是患者发生再缺血[风险比 1.29, 95% 可信区间(95% CI)为 1.03 ~ 1.60]、心脏衰竭(风险比 2.8, 95% CI 为 2.17 ~ 3.52)、大出血(风险比 4.02, 95% CI 为 1.37 ~ 11.77)和院内死亡(风险比 2.67, 95% CI 为 1.86 ~ 3.85)的独立危险因素。因此,研究人员认为,尽管老年人是 ACS 的高危人群,但他们所接受的治疗往往不够,故强烈建议医务人员根据指南对老年 ACS 患者进行适当的治疗。

孟祥熙,胡森,编译自《J Cardiovasc Dis Res》,2013,4(2):134-139