

促红细胞生成素对窒息大鼠心肺复苏后脑组织保护作用的研究

吉春玲 周厚荣 杨秀林 张谦 袁玉辉 黄佳

【摘要】 目的 探讨促红细胞生成素(EPO)对心搏骤停(CA)大鼠心肺复苏(CPR)后脑组织的保护作用及其机制。方法 将120只雄性SD大鼠按随机数字表法分为假手术组、常规按压组、常规按压+EPO组(EPO组),每组40只;各组再按CA时和自主循环恢复(ROSC)后6、12、24、48 h分为5个亚组,每组8只。采用改良Hendrickx经典窒息法制备CA模型,常规胸外按压进行复苏;假手术组仅进行麻醉、气管切开插管及血管穿刺操作,不进行窒息和复苏。EPO组在CA后同时予常规胸外按压+重组人EPO注射液5 kU/kg(制成2 mL/kg的溶液)。各组在不同时间点留取血液标本,用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清S100 β 蛋白含量;于相应时间点取血后处死大鼠取海马组织,光镜下计算海马组织S100 β 蛋白阳性细胞数;ROSC后24 h观察海马组织病理学改变,并进行病理学评分。结果 随ROSC时间延长,常规按压组和EPO组血清S100 β 蛋白($\mu\text{g/L}$)均逐渐升高,24 h达高峰(与CA时比较:常规按压组为 305.7 ± 29.2 比 44.4 ± 6.2 , EPO组为 276.7 ± 28.9 比 44.7 ± 5.6 ,均 $P < 0.05$),然后开始下降;EPO组ROSC后各时间点均明显低于常规按压组(6 h为 83.2 ± 7.5 比 114.3 ± 15.3 , 12 h为 123.9 ± 20.2 比 184.9 ± 22.2 , 24 h为 276.7 ± 28.9 比 305.7 ± 29.2 , 48 h为 256.3 ± 26.6 比 283.2 ± 23.6 ,均 $P < 0.05$)。随ROSC时间延长,常规按压组和EPO组大脑皮质S100 β 蛋白阳性细胞数(个/HP)逐渐增多,24 h达高峰(与CA时比较:常规按压组为 14.3 ± 2.2 比 6.7 ± 0.7 , EPO组为 11.3 ± 1.3 比 6.8 ± 0.9 ,均 $P < 0.05$),然后开始下降;EPO组各时间点均明显少低于常规按压组(6 h为 7.0 ± 0.9 比 7.9 ± 1.9 , 12 h为 8.4 ± 1.1 比 10.2 ± 2.2 , 24 h为 11.3 ± 1.3 比 14.3 ± 2.2 , 48 h为 8.3 ± 0.8 比 10.8 ± 2.0 ,均 $P < 0.05$)。光镜下观察显示,常规按压后大鼠大脑皮质组织损伤严重,经EPO干预后损伤减轻。ROSC 24 h时EPO组病理学评分较常规按压组明显降低(分: 3.83 ± 0.73 比 4.17 ± 0.75 , $P < 0.05$)。结论 窒息大鼠CPR后早期血清及脑组织中S100 β 蛋白水平明显升高,EPO干预能够抑制其表达,并能减轻脑组织损伤程度。

【关键词】 促红细胞生成素; 窒息-心搏骤停; 心肺复苏; 脑保护; S100 β 蛋白

Protective effect of erythropoietin on brain tissue in rats with cardiopulmonary resuscitation after asphyxia Ji Chunling, Zhou Hourong, Yang Xiulin, Zhang Qian, Yuan Yuhui, Huang Jia. Department of Emergency, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou, China
Corresponding author: Zhou Hourong, Email: 402843243@qq.com

【Abstract】 Objective To study the protective effect of erythropoietin (EPO) on brain tissue with cardiac arrest-cardiopulmonary resuscitation (CA-CPR) and its mechanism. **Methods** 120 male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into three groups (each $n = 40$), namely: sham group, routine chest compression group, and conventional chest compression + EPO group (EPO group). The rats in each group were subdivided into CA and 6, 12, 24, 48 hours after restoration of spontaneous circulation (ROSC) five subgroups (each $n = 8$). The model of CA was reproduced according to the Hendrickx classical asphyxia method followed by routine chest compression, and the rats in sham group only underwent anesthesia, tracheostomy intubation and venous-puncture without asphyxia and CPR. The rats in EPO group were given the routine chest compression + EPO 5 kU/kg (2 mL/kg) after CA. Blood sample was collected at different time points of intervention for the determination the content of serum S100 β protein by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). All the rats were sacrificed at the corresponding time points, and the hippocampus was harvested for the calculation of the number of S100 β protein positive cells, and to examine the pathological changes and their scores at 24 hours after ROSC by light microscopy. **Results** With prolongation of ROSC time, the serum levels of S100 β protein ($\mu\text{g/L}$) in the routine chose compression group and the EPO group were

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.12.009

基金项目:贵州省科技计划项目(黔科合LS字[2012]014号);贵州省医药卫生科技基金项目(2014-1-049)

作者单位:550002 贵州贵阳,贵州省人民医院急诊科

通讯作者:周厚荣, Email: 402843243@qq.com

significantly elevated, peaking at 24 hours (compared with CA: 305.7 ± 29.2 vs. 44.4 ± 6.2 in routine chest compression group, and 276.7 ± 28.9 vs. 44.7 ± 5.6 in the EPO group, both $P < 0.05$), followed by a fall. The levels of S100 β protein at each time point after ROSC in EPO group were significantly lower than those of the routine chest compression group (83.2 ± 7.5 vs. 114.3 ± 15.3 at 6 hours, 123.9 ± 20.2 vs. 184.9 ± 22.2 at 12 hours, 276.7 ± 28.9 vs. 305.7 ± 29.2 at 24 hours, 256.3 ± 26.6 vs. 283.2 ± 23.6 at 48 hours, all $P < 0.05$). With the prolongation of ROSC time, the S100 β protein positive cell number in brain (cells/HP) in the routine chest compression group and the EPO group was significantly increased, peaking at 24 hours (compared with CA: 14.3 ± 2.2 vs. 6.7 ± 0.7 in the routine chest compression group, 11.3 ± 1.3 vs. 6.8 ± 0.9 in the EPO group, both $P < 0.05$), then it began to fall. The S100 β protein positive cell number in brain at each time point after ROSC in the EPO group was significantly lower than that of the routine chest compression group (7.0 ± 0.9 vs. 7.9 ± 1.9 at 6 hours, 8.4 ± 1.1 vs. 10.2 ± 2.2 at 12 hours, 11.3 ± 1.3 vs. 14.3 ± 2.2 at 24 hours, 8.3 ± 0.8 vs. 10.8 ± 2.0 at 48 hours, all $P < 0.05$). Under the light microscope, a serious brain cortex injury was found after reproduction of the model, and the degree of injury was reduced after EPO intervention. The pathological score at 24 hours after ROSC in EPO group was lower than that of routine chest compression group (3.83 ± 0.73 vs. 4.17 ± 0.75 , $P < 0.05$). **Conclusions** The S100 β protein level in serum and brain tissue was increased early in asphyxia CA-CPR rats. EPO intervention can reduce the expression of S100 protein and reduce the degree of brain injury.

【Key words】 Erythropoietin; Asphyxia-cardiac arrest; Cardiopulmonary resuscitation; Brain protection; S100 β protein

随着心肺脑复苏 (CPCR) 技术的进步,心肺复苏 (CPR) 的成功率已显著提高,但心搏骤停 (CA) 后大脑缺血缺氧及自主循环恢复 (ROSC) 后的再灌注损伤可造成不可逆的脑损伤^[1-2],故脑复苏仍无明显改善。文献报道,尽管 20%~40% 的患者在 CPR 后能实现 ROSC,但仅有 1.4%~17.0% 的患者存活出院,80% 以上的患者会在 1 年内死亡^[3],大多数死于复苏后期的患者都是因为顽固性全脑缺血缺氧性神经损伤^[4]。尽早增加脑循环血流和血氧供应以维持脑组织灌注,对 CPR 后脑保护至关重要^[5],因此脑复苏才是 CPR 的最终目标。

S100 β 蛋白是一种小分子酸性钙结合蛋白,主要存在于中枢神经系统的神经胶质细胞与神经元中,脑损伤时受损的神经胶质细胞释放 S100 β 蛋白进入脑脊液,通过受损的血脑屏障入血。目前,S100 β 蛋白被认为是判断脑损伤程度和预后的重要标志物^[6]。近年来关于促红细胞生成素 (EPO) 的研究范围不断拓展,其在防治心脑血管疾病方面有较好的应用前景。有研究发现,EPO 可以改善窒息大鼠 CPR 后的心功能,减轻心肌损伤^[7-8];也有研究证明,EPO 对局部脑缺血缺氧损伤有保护作用^[9]。而 CPR 是一个全脑性损伤,目前关于 EPO 对 CPR 后脑损伤保护作用的相关研究相对较少。因此本研究拟建立窒息大鼠 CA-CPR 模型,观察 EPO 对大鼠 CPR 后血清和脑组织中 S100 β 蛋白表达的影响,以及 CPR 后脑组织的病理变化,为临床 CPCR 提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 实验动物分组及模型制备:健康雄性 SD 大鼠 120 只,(60 ± 7) 日龄,体质量 (320 ± 25) g,由贵阳中医学院医学动物实验中心提供,动物合格证号:SYXK(黔)2013-0004。按随机数字表法将大鼠分为假手术组、常规按压组、常规按压 + EPO 组 (EPO 组) 3 组,每组再按照不同时间点分为 CA 时及 ROSC 6、12、24、48 h 5 个亚组,每个亚组 8 只。所有动物均于麻醉后行右侧股静脉和左侧股动脉穿刺,气管切开插管。参照文献^[10]标准采用改良 Hendrickx 经典窒息法制备大鼠 CA 模型;假手术组不进行窒息和复苏。常规按压组窒息后仅给予胸外按压;EPO 组在胸外按压的同时给予 5 kU/kg 重组人 EPO 注射液 (制成 2 mL/kg 的溶液,山东阿华生物药业有限责任公司)^[11]。

1.2 检测指标及方法

1.2.1 标本的采集:于各时间点取股动脉血 3 mL,离心取上清液,置 -80 °C 液氮保存备用。取血后断头处死动物,取 $1.5 \text{ cm} \times 1.0 \text{ cm} \times 0.5 \text{ cm}$ 大小的海马组织备检。

1.2.2 血清 S100 β 蛋白水平测定:采用酶联免疫吸附试验 (ELISA),按试剂盒 (上海西唐生物科技有限公司) 说明书检测血清 S100 β 蛋白水平。

1.2.3 脑组织 S100 β 蛋白表达测定:取大鼠海马组织,常规石蜡包埋、切片 (片厚 $30 \mu\text{m}$),采用 S100 β 免疫组化染色 [S100 β 单克隆抗体和链霉素 - 亲和素 - 生物素 - 过氧化物酶 (SABC) 二抗试剂盒均购

自武汉 Boster 公司],光镜下观察 S100β 阳性细胞(胞体肥大呈椭圆形或者胞体突起、增大增粗的细胞即为阳性细胞)。

1.2.4 脑组织病理学观察: ROSC 后 24 h 取大脑皮质固定、脱水、包埋、切片(片厚 20 μm),光镜下观察大脑皮质病理组织变化,并参照李晓龙和陈季云^[12]报道的方法对神经元、胶质细胞和血管分别进行病理学评分。

1.3 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析和 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠不同时间点血清 S100β 蛋白水平变化比较(表 1):随 ROSC 时间延长,常规按压组和 EPO 组大鼠血清 S100β 蛋白水平呈逐渐升高趋势,24 h 达峰值,随后逐渐下降;两组 ROSC 后各时间点血清 S100β 蛋白水平均明显高于假手术组(均 $P < 0.05$),但 EPO 组 S100β 蛋白水平较常规按压组明显下降(均 $P < 0.05$)。

2.2 各组大鼠不同时间点脑组织 S100β 蛋白表达

变化比较(表 1):随 ROSC 时间延长,常规按压组和 EPO 组大鼠脑组织 S100β 蛋白阳性细胞数呈逐渐增多趋势,24 h 达峰值,随后逐渐减少;两组 ROSC 后各时间点脑组织 S100β 蛋白阳性细胞数明显高于假手术组(均 $P < 0.05$),但 EPO 组阳性细胞数较常规按压组明显减少(均 $P < 0.05$)。

2.3 各组大鼠 ROSC 后 24 h 脑组织 S100β 蛋白免疫组化结果:光镜下观察,假手术组星形胶质细胞胞质偶见 S100β 蛋白阳性表达(图 1A)。常规按压组星形胶质细胞有大量染色较深、突起增大增粗的 S100β 蛋白阳性表达(图 1B)。EPO 组星形胶质细胞胞质内有少许 S100β 蛋白阳性表达(图 1C)。

2.4 各组大鼠 ROSC 后 24 h 脑组织病理切片观察:光镜下观察,假手术组大鼠皮质组织细胞形态正常,有时可见部分细胞轻度水肿,可能与手术应激有关(图 2A)。常规按压组脑组织损害较重,脑细胞肿胀明显,结构不清晰,局部血管有出血(图 2B)。EPO 组脑细胞肿胀明显,但与周围组织分界清楚(图 2C)。假手术组脑组织病理学评分为 0 分, EPO 组脑组织病理学评分较常规按压组明显降低(分: 3.83 ± 0.73 比 4.17 ± 0.75 , $P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠不同时间点血清 S100β 蛋白水平及大脑皮质 S100β 阳性细胞数变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	血清 S100β 蛋白(μg/L)					大脑皮质 S100β 阳性细胞数(个/HP)				
		CA 时	ROSC 6 h	ROSC 12 h	ROSC 24 h	ROSC 48 h	CA 时	ROSC 6 h	ROSC 12 h	ROSC 24 h	ROSC 48 h
假手术组	8	43.2±5.6	53.3± 5.6	45.2± 5.5	46.6± 5.3	47.6± 4.5	6.8±0.6	6.6±0.6	6.9±0.8	6.8±0.8	6.6±0.4
常规按压组	8	44.4±6.2	114.3±15.3 ^{ac}	184.9±22.2 ^{ac}	305.7±29.2 ^{ac}	283.2±23.6 ^{ac}	6.7±0.7	7.9±1.9 ^{ac}	10.2±2.2 ^{ac}	14.3±2.2 ^{ac}	10.8±2.0 ^{ac}
EPO 组	8	44.7±5.6	83.2± 7.5 ^{abc}	123.9±20.2 ^{abc}	276.7±28.9 ^{abc}	256.3±26.6 ^{abc}	6.8±0.9	7.0±0.9 ^{abc}	8.4±1.1 ^{abc}	11.3±1.3 ^{abc}	8.3±0.8 ^{abc}
F 值		0.625	2.948	2.387	2.716	2.787	0.521	12.577	4.430	4.534	5.160
P 值		0.448	0.018	0.044	0.026	0.024	0.487	0.002	0.049	0.047	0.046

注: EPO 为促红细胞生成素, CA 为心搏骤停, ROSC 为自主循环恢复;与假手术组比较, ^a $P < 0.05$;与常规按压组比较, ^b $P < 0.05$;与本组 CA 时比较, ^c $P < 0.05$

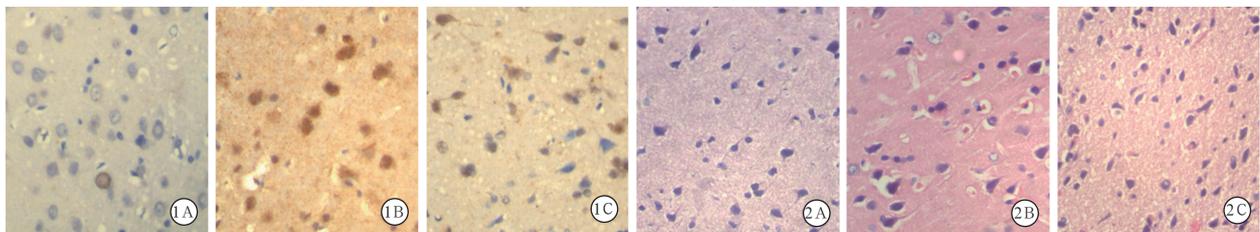


图 1 光镜下观察各组窒息大鼠自主循环恢复后 24 h 大脑皮质组织 S100β 蛋白表达 S100β 蛋白阳性染色物质位于星形胶质细胞胞质,呈棕黄色。假手术组(A)可见少量 S100β 阳性细胞,呈圆形或卵圆形,细胞完整,形态正常,染色较浅,分布均匀。常规按压组(B)可见大量染色较深、突起增大增粗的 S100β 阳性细胞,部分阳性细胞结构破坏, S100β 漏出,突起消失。促红细胞生成素(EPO)组(C) S100β 阳性细胞数亦较假手术组明显增加,但明显少于常规按压组,轻者可见胞体和突起增多增大,染色加深;严重者部分 S100β 阳性细胞形态不规则,表现为细胞肿胀

图 2 光镜下观察各组窒息大鼠自主循环恢复后 24 h 大脑皮质组织病理学改变 假手术组(A)大脑皮质组织细胞形态正常,结构清晰。常规按压组(B)大脑皮质组织细胞核固缩,呈菱形、三角形,核深染,细胞肿胀,结构不清,空隙明显增大,并与周围组织分界清楚;胶质细胞增生,水肿周围间隙扩大,空泡样改变,可见嗜神经现象;血管周围间隙增宽,可见点片状出血。促红细胞生成素(EPO)组(C)脑细胞明显肿胀,与周围结构分界清楚,形态及细胞结构模糊,有时可见血管内点状出血;胶质细胞反应性增生,部分水肿较重,呈空泡样改变 HE 高倍放大

3 讨论

CA 后引起的全身组织器官严重缺血缺氧,是导致患者死亡的常见原因。据统计,国外 CA 患者经现场 CPR 后 ROSC 率仅为 30%,送至医院的存活率仅为 20%^[13];因复苏等各种并发症而死于院内者占 15%,最终出院存活率仅为 5%^[14]。造成 CPR 患者存活率低的原因很多, Laver 等^[15]认为其最主要的原因是 ROSC 后大脑缺血缺氧性损伤。2010 年 11 月,国际复苏共识提出要加强 CPR 后脑功能的维护^[16]。因此脑复苏成为国内外学者研究的热点,也是 CPR 的核心。

S100 β 蛋白是一种钙离子结合酸性蛋白,特异性地存在于中枢神经系统中,其主要由星形胶质细胞合成与分泌^[17]。正常情况下,S100 β 蛋白不能透过血脑屏障,若脑细胞和血脑屏障破坏,S100 β 蛋白则过度表达并迅速释放入血,因此,脑脊液和血清中 S100 β 蛋白水平升高是中枢神经系统损伤的特异性敏感指标。近年来研究发现,颅脑损伤早期(6 h 内)血清 S100 β 蛋白即出现显著升高^[18],提示 S100 β 蛋白是早期评价亚临床脑损伤的有效标志物。也有研究证实,S100 β 蛋白是一个可以早期反映脑损伤的特异性指标和预测预后的敏感指标,与脑损伤程度呈正相关^[19-20]。

EPO 主要存在于肾脏,其主要功能是促进红细胞生成,临床上主要用于治疗各种贫血性疾病。近年来随着研究的不断深入,人们发现脑组织中也存在 EPO 与促红细胞生成素受体(EPOR),并通过动物实验证明 EPO 和 EPOR 对缺血缺氧性脑损伤有保护作用^[21]。在缺血缺氧性脑损伤中,EPO 具有抗神经元凋亡、清除自由基、抗炎、抗氧化作用,可减少缺血缺氧对神经系统的损害^[7,9,21]。动物实验发现,制备缺血缺氧性脑病(HIBD)大鼠模型 48 h 后,神经元特异性烯醇化酶(NSE)即明显出现在脑组织神经元间隙中,表明神经元的膜完整性已遭到破坏;而 EPO 治疗组大鼠 NSE 渗漏到神经元间隙的情况较同期 HIBD 组明显减少,NSE 只在神经元内表达,说明早期 EPO 干预能够明显减少 HIBD 对神经元的破坏^[22]。EPO 治疗还能减少白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,降低单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)水平,显著抑制星形细胞活性,并阻止白细胞、小胶质细胞进入梗死区,提高血液循环中 IL-10 的水平^[23]。高广生和张福森^[24]通过动物研究发现,EPO 可减少脑缺血/再灌注损伤导致

的皮质神经细胞凋亡,改善 CPR 后大鼠的脑功能。

本研究结果显示,ROSC 后常规按压组及 EPO 组大鼠血清和脑组织中 S100 β 蛋白水平明显升高,且升高的幅度一致,其机制可能是全脑缺血缺氧导致大鼠大脑神经胶质细胞包膜的完整性破坏,释放出 S100 β 蛋白,故海马组织中可见到大量的 S100 β 蛋白表达;而缺氧的同时也会造成血脑屏障破坏,S100 β 蛋白透过血脑屏障释放入血,因此血中 S100 β 迅速升高,这与马宇洁等^[25]的研究结果一致。本研究还发现,ROSC 后 24 h 血清和脑组织中 S100 蛋白水平达峰值,这是因为脑缺氧后 24 h 是脑水肿最严重的阶段,此时血脑屏障破坏也最严重。EPO 干预后,大鼠血清和海马组织中 S100 β 蛋白水平较常规按压组明显降低,病理切片也显示大脑皮质出血及水肿程度明显减轻,病理学评分也明显降低,说明 CPR 同时给予 EPO 可有效降低脑水肿及脑出血程度,减轻脑细胞损伤。

综上所述,用 EPO 干预可显著改善 CA-CPR 后大鼠脑供血,减轻脑细胞水肿及损伤程度,对 CPR 后早期脑缺血缺氧性损害有明显的保护作用。

参考文献

- [1] 王胜奇,李春盛. 提高平均动脉压对猪心肺复苏后脑功能及超微结构的影响[J]. 中华危重病急救医学,2010,22(11): 674-679.
- [2] 程俊彦,陈寿权,杨坤,等. 银杏达莫注射液对大鼠心肺复苏后血清低氧诱导因子-1 α 水平变化的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2009,16(5): 290-292.
- [3] Madl C, Kramer L, Domanovits H, et al. Improved outcome prediction in unconscious cardiac arrest survivors with sensory evoked potentials compared with clinical assessment[J]. Crit Care Med,2000,28(3): 721-726.
- [4] 李宏飞,李颖,何万民,等. 心肺复苏后早期注射冰盐水的有效性和安全性临床评价[J]. 中华危重病急救医学,2014,26(10): 710-713.
- [5] 窦微微,王立祥,刘惠亮,等. 插入式腹主动脉按压对心搏骤停兔心肺复苏的实验研究[J]. 中华危重病急救医学,2014,26(10): 718-721.
- [6] 缪文丽,李海玲,王弘道,等. 神经元特异性烯醇化酶和 S100 蛋白评估心脏停搏患者复苏后脑损伤的研究[J]. 中华危重病急救医学,2007,19(12): 749-752.
- [7] 江慧琳,朱永城,陈晓辉,等. 促红细胞生成素对心肺复苏后心肌功能的影响[J]. 中华危重病急救医学,2011,23(10): 608-612.
- [8] 王华军,江慧琳,陈晓辉,等. 促红细胞生成素对缺氧/复氧大鼠心肌细胞的抗凋亡作用及机制研究[J]. 中华危重病急救医学,2010,22(5): 302-305.
- [9] 金宝,张育才. 促红细胞生成素对发育期小鼠脑损伤后神经细胞凋亡和 caspase-3 表达的影响[J]. 中华急诊医学杂志,2013,22(1): 35-39.
- [10] 张东,李南,陈颖,等. 窒息法致心搏骤停家兔心肺复苏后多器官功能障碍模型的建立方法与评价指标[J]. 中华危重病急救医学,2013,25(2): 72-75.
- [11] 曹耀兴,周玉平,杨萍,等. EPO 对心肌缺血再灌注损伤的保护作用及其机制探讨[J]. 中国实用医药,2010,5(15): 90-91.
- [12] 李晓龙,陈季云. 重症急性胰腺炎脑损伤时脑脊液中 S-100B 蛋白的变化[J]. 中国民康医学,2008,20(24): 2885-2885.

2972.

[13] Warren SA, Huszti E, Bradley SM, et al. Adrenaline (epinephrine) dosing period and survival after in-hospital cardiac arrest : a retrospective review of prospectively collected data [J]. Resuscitation, 2014, 85 (3) : 350-358.

[14] Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, et al. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults [J]. JAMA, 2006, 295 (1) : 50-57.

[15] Laver S, Farrow C, Turner D, et al. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest [J]. Intensive Care Med, 2004, 30 (11) : 2126-2128.

[16] Morrison LJ, Deakin CD, Morley PT, et al. 2010 International Consensus On Cardiopulmonary Resuscitation (CPR) And Emergency Cardiovascular Care (ECC) Science with Treatment Recommendations. Part 8 : Advanced life support [J]. Circulation, 2010, 122 (12) : 345-421.

[17] Rothmund M, Peters M, Prehn JH, et al. S100B in brain damage and neurodegeneration [J]. Microsc Res Tech, 2003, 60 (6) : 614-632.

[18] 周世方, 陈寿权, 李章平, 等. 乌司他丁对大鼠心肺复苏后血清与海马 CA1 区 S100β 蛋白变化的作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2009, 18 (2) : 170-174.

[19] 胜利, 安利峰, 吴昇祥, 等. 出血性脑损伤患者脑脊液和血清中 S100β 蛋白的意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27 (9) : 1007-1009.

[20] 胡殿雷, 柳宪华, 于效良, 等. 重型颅脑损伤患者血浆 S-100B 蛋白测定的临床意义[J]. 中华危重病急救医学, 2004, 16 (4) : 221-222.

[21] 陈达, 李莹洁, 刘艳, 等. 促红细胞生成素对大鼠脑出血神经的保护作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2009, 18 (12) : 1257-1261.

[22] 代红源, 郭富强, 杨红, 等. 大鼠脑出血后细胞凋亡与神经元特异性烯醇化酶及神经损伤关系的研究[J]. 华西医学, 2010, (1) : 41-43.

[23] Lombardero M, Kovacs K, Scheithauer BW. Erythropoietin : a hormone with multiple functions [J]. Pathobiology, 2011, 78 (1) : 41-53.

[24] 高广生, 张福森. 促红细胞生成素对心肺复苏后大鼠神经功能及脑细胞凋亡的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2014, 23 (5) : 402-404.

[25] 马宇洁, 杨兴易, 林兆奋, 等. 心肺复苏后大鼠血清神经元特异性烯醇化酶、S100β 蛋白对脑损伤诊断的价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2006, 15 (4) : 335-337.

(收稿日期: 2015-09-10)
(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

有关急性心肌梗死患者接受经皮冠状动脉介入术前使用环孢素治疗的一项临床研究

动物实验和临床证据表明, 环孢素可以减轻心肌梗死的再灌注损伤, 减少梗死面积。最近有学者进行了一项多中心双盲随机对照临床研究, 旨在验证环孢素是否会改善临床预后及防止不良的左室重构 (左室重构被定义为左室舒张期末容积增加 15% 或更多)。该研究选取了 970 例急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者, 所有患者在出现症状后 12 h 内接受经皮冠状动脉介入术 (PCI) 治疗。对冠状动脉 (冠脉) 完全闭塞患者, 在冠脉再通前随机分别给予环孢素 2.5 mg/kg 或安慰剂静脉注射。主要研究终点是任何原因引起的全因病死率、住院初期心力衰竭 (心衰) 恶化、因心衰再住院、或 1 年后不良的左室重构。结果显示, 共收集到环孢素组 395 例、安慰剂组 396 例患者 1 年的研究数据。环孢素组全因病死率为 59%, 安慰剂组为 58.1% [比值比 (OR) = 1.04, 95% 可信区间 (95%CI) = 0.78 ~ 1.39, P=0.77]。环孢素并没有减少独立的临床主要终点事件或其他事件的发生, 包括复发性梗死、不稳定型心绞痛和卒中; 两组的安全性差异无统计学意义。由此研究人员得出结论: 在早期 STEMI 患者行 PCI 治疗之前, 静脉注射环孢素并不能改善预后或阻止 1 年后不良左室重构的发生。

喻文, 罗红敏, 编译自《N Engl J Med》, 2015, 373 (11) : 1021-1031

肌钙蛋白水平与糖尿病合并稳定型缺血性心脏病患者心脏事件的相关性

心肌肌钙蛋白 (cTnT) 可以用于识别从紧急血运重建治疗中获益的急性冠脉综合征 (ACS) 患者。因此有学者推测, 肌钙蛋白可以用于稳定型缺血性心脏病患者, 以确定那些存在心血管事件高风险, 也可能同样受益于快速冠状动脉血运重建治疗。为此研究者测量了 2 285 例 2 型糖尿病合并缺血性心脏病患者的基线 cTnT 水平, 复合终点为心血管因素导致的死亡、心肌梗死或卒中, 评估 cTnT 与复合终点的相关性, 同时进一步评估正常 cTnT (< 14 ng/L) 与异常 cTnT (≥ 14 ng/L) 患者接受快速血运重建治疗是否可以降低复合终点事件的发生率。结果显示: 在 2 285 例患者中, 2 277 例 (99.6%) 患者可检测出基线 cTnT 水平, 其中 897 例 (39.4%) 患者 cTnT 基线水平异常 (≥ 14 ng/L)。基线 cTnT 异常组 5 年复合终点事件发生率为 27.1%, 而 cTnT 正常组复合终点事件发生率仅为 12.9%。经调整糖尿病的严重程度、心电图异常、冠状动脉解剖等心血管疾病的危险因素后, cTnT 异常患者的复合终点危险比 (HR) 为 1.85 [95% 可信区间 (95%CI) = 1.48 ~ 2.32, P<0.001]。对存在 cTnT 异常的患者随机给予快速血运重建治疗或单纯药物治疗, 结果显示, 与单纯药物治疗相比, 给予血运重建治疗者复合终点事件的发生率并无显著减少 (HR=0.96, 95%CI=0.74 ~ 1.25)。研究人员得出结论: cTnT 水平是 2 型糖尿病合并稳定型缺血性心脏病患者因心血管原因、心肌梗死或卒中导致死亡的独立预测因子, 异常 cTnT 水平 (≥ 14 ng/L) 并不能用于识别接受冠状动脉血运重建治疗的患者。

喻文, 罗红敏, 编译自《N Engl J Med》, 2015, 373 (7) : 610-620