

## • 论著 •

## 角化细胞生长因子对内毒素诱导急性肺损伤的保护作用

胡肖伟 张小平 李壁如 张建 王莹

**【摘要】** 目的 初步研究角化细胞生长因子(KGF)对脂多糖(LPS)诱导大鼠急性肺损伤(ALI)的保护作用及可能的机制。方法 将 36 只 SD 大鼠按随机数字表法分为 3 组,每组 12 只。模型组尾静脉注射 LPS 5 mg/kg 建立 ALI 动物模型。对照组和 KGF 组注射等量生理盐水。KGF 组在注射 LPS 后气道给予 KGF 5 mg/kg。8 h 后处死各组大鼠观察肺组织病理改变,并测量肺血管通透性、肺上皮细胞通透性、肺湿/干重(W/D)比值以及 I 型肺泡上皮细胞(AT I)增殖、修复功能改变。结果 光镜下观察显示 KGF 可有效减轻 LPS 所致 ALI 的肺组织病理改变,表现为肺血管充血、水肿减轻,几乎无炎性细胞浸润。与模型组比较,KGF 组肺血管通透性 $[(0.026 \pm 0.049)\% \text{ 比 } (0.087 \pm 0.027)\%]$ 和肺泡上皮通透性 $[(0.692 \pm 0.017)\% \text{ 比 } (0.931 \pm 0.029)\%]$ 及 W/D 比值 $(4.778 \pm 0.243 \text{ 比 } 6.869 \pm 0.153)$ 均明显降低 $(P < 0.05 \text{ 或 } P < 0.01)$ ,AT I 细胞增殖及修复功能则明显提高[AT I 数量(个): $6.083 \pm 1.781 \text{ 比 } 4.666 \pm 1.923$ ,损伤面积 $(\text{mm}^2)$ : $2.946 \pm 0.453 \text{ 比 } 6.181 \pm 0.975$ , $P < 0.05 \text{ 和 } P < 0.01$ ]。结论 KGF 可减轻 LPS 所致 ALI,其机制可能是通过增强 AT I 细胞的增殖及修复能力从而起到有效的保护作用。

**【关键词】** 角化细胞生长因子; 急性肺损伤; 脂多糖; I 型肺泡上皮细胞

**The protective effect of keratinocyte growth factor on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rat**  
HU Xiao-wei, ZHANG Xiao-ping, LI Bi-ru, ZHANG Jian, WANG Ying. Department of Pediatric Intensive Care Unit, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding author: WANG Ying, Email: luywang04@yahoo.com.cn

**【Abstract】** **Objective** To investigate the protective effect of keratinocyte growth factor (KGF) on lipopolysaccharide (LPS)-induced acute lung injury (ALI) and its potential mechanism in rats. **Methods** Thirty-six Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into three groups, each group with 12 rats. LPS (5 mg/kg) was injected intravenously to induce ALI in model group, and same amount of normal saline was injected in control group and KGF group. The rats in KGF group were treated with KGF (5 mg/kg) intratracheally after injection of LPS. The rats were sacrificed after 8 hours, histologic assessments, wet/dry weight (W/D) ratio, pulmonary vascular permeability, lung epithelial cell permeability, the proliferation and repair capacity of type I alveolar epithelial cells (AT I) were analyzed. **Results** Under optical microscope, it was found that KGF could reduce injury to lung tissue induced by LPS. Compared with the model group, KGF could decrease pulmonary vascular permeability  $[(0.026 \pm 0.049)\% \text{ vs. } (0.087 \pm 0.027)\%]$ , lung epithelial cell permeability  $[(0.692 \pm 0.017)\% \text{ vs. } (0.931 \pm 0.029)\%]$  and W/D ratio  $(4.778 \pm 0.243 \text{ vs. } 6.869 \pm 0.153, P < 0.05 \text{ or } P < 0.01)$ , enhance the proliferation and repair capacity of AT I cells (AT I cells:  $6.083 \pm 1.781 \text{ vs. } 4.666 \pm 1.923$ , injury area  $(\text{mm}^2)$ :  $2.946 \pm 0.453 \text{ vs. } 6.181 \pm 0.975, P < 0.05 \text{ and } P < 0.01$ ). **Conclusion** KGF could reduce the injury to the lung in LPS-induced ALI, and it plays a protective role through enhancing the proliferation and repair capacity of AT I cells.

**【Key words】** Keratinocyte growth factor; Acute lung injury; Lipopolysaccharide; Type I alveolar epithelial cell

急性肺损伤(ALI)是由于各种肺内外致病因素所引发的肺血管内皮和肺泡上皮炎性损伤,其发生机制复杂,治疗手段也较为有限,特别是在其急性呼吸窘迫综合征(ARDS)阶段病死率很高<sup>[1]</sup>。角化细胞生长因子(KGF)是成纤维细胞生长因子家族中的一员,对肺泡上皮细胞是一种独特的、游离的促活

因子,对多种因素引起的 ALI 有保护作用。体外研究发现,KGF 能促进肺泡上皮细胞存活,刺激 I 型肺泡上皮细胞(AT I)增生,加速损伤修复<sup>[2]</sup>。但 KGF 在动物体内对肺损伤及 AT I 的保护程度并不是非常清晰。本研究中通过内毒素脂多糖(LPS)诱导的大鼠 ALI 模型,在体内研究 KGF 经气道给药对 ALI 过程中肺血管通透性、肺泡上皮细胞通透性以及 AT I 细胞增殖和修复能力的影响,为进一步探讨 KGF 对 ALI 的保护作用及可能的干预机制奠定基础。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.08.011

作者单位:200127 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心 PICU

通信作者:王莹,Email:luywang04@yahoo.com.cn

1 材料与方法

1.1 动物分组及给药:36 只 SD 大鼠,体重 120~150 g,购自中国科学院实验动物中心〔动物合格证号:SYXK(沪)2009-0082〕。按随机数字表法将动物分为 3 组,每组 12 只。对照组尾静脉注射生理盐水(NS);模型组尾静脉注射 LPS 5 mg/kg;KGF 组尾静脉注射 LPS 后气道给予 KGF(购自美国 Amgen 公司)5 mg/kg。制模后 8 h 处死动物,取标本测定肺功能指标。实验过程中,动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.2 检测指标及方法

1.2.1 肺组织病理观察:处死动物后取肺组织,用甲醛水溶液灌流、固定,石蜡包埋、切片,苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察肺组织病理改变。

1.2.2 肺血管通透性及肺泡上皮通透性(AEP)变化:采用同位素示踪法,处死大鼠前 1 h 分别经尾静脉或气管注射<sup>125</sup>I-白蛋白 0.2 ml,处死大鼠取肺脏进行肺泡灌洗,收集支气管肺泡灌洗液(BALF),离心后取上清液,用闪烁计数器测定每分钟闪烁计数(cpm),以表示其放射活性。肺血管通透性(%)=灌洗液 cpm 值/<sup>125</sup>I-白蛋白总 cpm 值×100%。AEP(%)=(<sup>125</sup>I-白蛋白总 cpm 值-灌洗液 cpm 值)/总 cpm 值×100%。

1.2.3 肺湿/干重(W/D)比值:处死动物后取肺组织称湿重,80℃烘干 72 h 至恒重,称干重,计算肺 W/D 比值。

1.2.4 AT I 的分离、培养及修复能力检测:参照 Dobbs<sup>[3]</sup>方法分离 AT I,分离的 AT I 细胞纯度>95%(改良巴氏染色法),细胞活性>90%(锥虫蓝染色),锥虫蓝染色后计数活细胞数目。将分离的 AT I 细胞体外培养 48 h,在培养瓶中形成单细胞层,用吸管对各组单细胞层造成固定面积线性损伤,继续培养 12 h,在 0 h 和 12 h 分别计算单细胞层损伤恢复的面积。

1.3 统计学处理:采用 SPSS 11.5 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用方差分析和 *q* 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 光镜下观察肺组织病理改变(图 1):对照组肺组织结构形态完好;模型组肺泡毛细血管充血、扩张,肺泡间隔增宽,肺泡腔内红细胞逐渐增多,肺泡腔及间质内可见炎性细胞浸润;KGF 组可见轻度肺血管充血、水肿,几乎未见炎性细胞浸润,表明 KGF

能够减轻 LPS 诱发的 ALI。

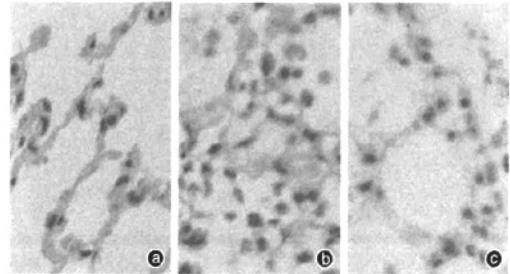


图 1 光镜下观察角化细胞生长因子(KGF)对脂多糖诱导急性肺损伤(ALI)大鼠肺组织病理改变的影响 对照组(a)肺组织结构正常;模型组(b)可见肺水肿、出血和大量炎性细胞浸润;KGF 组(c)可见轻度水肿,少见炎性细胞浸润 HE×200

2.2 肺血管通透性、AEP 及 W/D 比值变化(表 1):与对照组相比,模型组肺血管通透性、AEP 及 W/D 比值均明显升高(均  $P < 0.01$ );KGF 组肺血管通透性、AEP 及 W/D 比值均显著低于模型组,差异有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),表明 KGF 能够有效地缓解 LPS 所致肺组织炎性改变以及组织结构的损伤。

表 1 KGF 对 LPS 诱导 ALI 大鼠肺血管通透性、AEP 及 W/D 比值的影响( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 动物数 | 肺血管通透性(%)                | AEP (%)                  | 肺 W/D 比值                 |
|-------|-----|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 对照组   | 12  | 0.019±0.043              | 0.671±0.032              | 4.215±0.223              |
| 模型组   | 12  | 0.087±0.027 <sup>a</sup> | 0.931±0.029 <sup>a</sup> | 6.869±0.153 <sup>a</sup> |
| KGF 组 | 12  | 0.026±0.049 <sup>c</sup> | 0.692±0.017 <sup>c</sup> | 4.778±0.243 <sup>b</sup> |

注:KGF:角化细胞生长因子,LPS:脂多糖,ALI:急性肺损伤,AEP:肺泡上皮通透性,W/D 比值:湿/干重比值;与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ,<sup>c</sup> $P < 0.01$

2.3 AT I 细胞的增殖和修复能力变化(表 2):与对照组相比,模型组 AT I 部分细胞膜破损,染色质浓集,细胞坏死,活细胞数量显著减少( $P < 0.01$ );KGF 能明显减轻 LPS 对 AT I 的破坏作用,因此,KGF 组的 AT I 活细胞数量较模型组显著增多,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。单细胞层损伤后 12 h,对照组细胞部分修复,损伤面积减小;与对照组相比,模型组单细胞层损伤面积明显扩大( $P < 0.01$ );KGF 组单细胞层损伤面积较模型组显著减小,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),表明 KGF 可以通过促进 AT I 细胞增殖并增强其修复能力,从而对损伤的肺组织起到保护作用。

表 2 KGF 对 LPS 诱导 ALI 大鼠 AT I 增殖及修复功能的影响(±s)

| 组别    | 动物数 | AT I 细胞数(个)              | 内皮损伤面积(mm <sup>2</sup> ) |                          |
|-------|-----|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|       |     |                          | 0 h                      | 12 h                     |
| 对照组   | 12  | 12.916±2.712             | 1.991±0.025              | 2.000±0.000              |
| 模型组   | 12  | 4.666±1.923 <sup>a</sup> | 1.897±0.005              | 6.181±0.975 <sup>a</sup> |
| KGF 组 | 12  | 6.083±1.781 <sup>b</sup> | 2.017±0.103              | 2.946±0.453 <sup>c</sup> |

注:KGF:角化细胞生长因子,LPS:脂多糖,ALI:急性肺损伤,AT I:I 型肺泡上皮细胞;与对照组比较,<sup>a</sup>P<0.01;与模型组比较,<sup>b</sup>P<0.05,<sup>c</sup>P<0.01

### 3 讨论

ALI 以肺水肿和微肺不张为病理特征,但对该病的理解并非局限在肺脏本身,其发展的最后阶段是导致病死率很高的全身炎症反应综合征(SIRS)。而细菌内毒素能够作用于炎性细胞和内皮细胞引起 SIRS<sup>[4]</sup>,是 ALI/ARDS 中器官损害、中毒性休克等临床表现的重要诱发因素。吴允孚等<sup>[5]</sup>观察到 LPS 致 ALI 时,血浆中 KGF 异常升高,中药血必净注射液的抗应激损伤作用可降低 KGF,减轻肺脏炎症反应,保护肺组织。对细胞因子 KGF 的作用疗效展开深入的研究,将为临床药物联用等治疗方案的优化提供理论基础。

已有研究表明生脉饮等中药对 LPS 及其他毒素诱发的脓毒症具有一定的疗效<sup>[6-7]</sup>,生脉饮近年来被用于脓毒症、心力衰竭等疾病的治疗并取得较好的疗效,该药物对 LPS 诱发的 ALI 也具有保护作用,其可能的机制是通过抑制一氧化氮(NO)和诱生型一氧化氮合酶(iNOS)活性来实现的<sup>[8]</sup>。同样对于内毒素血症有很好疗效的中药还有很多,其中包括单味中药以及一些复方中药都能够直接拮抗内毒素作用。然而单用中药治疗危重而复杂的内毒素血症是不够的,同时也要与其他药物发挥优势互补、有机结合才能够起到有效的治疗作用。因此,针对细胞因子 KGF 的作用疗效展开深入的研究,对其作用机制透彻分析以期寻找其治疗的优势靶点,将为临床药物联用等治疗方案的优化提供重要的理论基础。

KGF 是 AT I 细胞形态形成早期所必需的调节因子,参与其表面蛋白合成、细胞内信号传递等重要的生物学过程<sup>[8]</sup>。然而,前些年 KGF 作为细胞因子的作用被忽视,另外 KGF 蛋白费用过高使得基础研究面临难题。后期有报道采用 AdEasy 腺病毒系统将线性的 KGF 质粒包装成重组腺病毒,建立了构建小鼠 KGF 的方法,这提高了实验周期和转染效率,也为深入了解 KGF 在肺部疾病中的作用

提供了有力的工具保障<sup>[9]</sup>。动物实验发现,气管内给予 KGF 对肺损伤有保护作用。Mason 等<sup>[10]</sup>发现气管内给予 KGF 可显著抑制 α-萘硫脲诱导的渗透性肺水肿,减少渗漏,降低肺 W/D 比值,使肺泡液内蛋白减少。Yano 等<sup>[11]</sup>证实,KGF 预处理(气管内给予)可减轻盐酸灌注诱导的大鼠肺损伤,BALF 中性粒细胞减少,α-胶原 mRNA 水平降低,减少了羧基脯氨酸的积聚,从而可能阻止肺纤维化。说明 KGF 并未通过直接作用气管上皮来降低肺 W/D 比值,减少蛋白渗漏以发挥其保护作用。体外研究也发现 KGF 对 AT I 细胞的保护作用可能涉及丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt、PAK4)的信号通路的激活<sup>[12]</sup>;而体内研究发现 KGF 增强了 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶活性,促进肺 Na<sup>+</sup>运输,以提高液体清除率<sup>[13]</sup>。KGF 作用机制不仅是维持 AT I 细胞的稳定和增殖<sup>[12]</sup>,还能降低气管上皮细胞对于内部损伤的敏感性,增强上皮细胞的黏附性以促进气管结构重组,直接刺激肺泡表面蛋白表达等来发挥保护作用<sup>[14]</sup>。

综上所述,本研究结果进一步证实了 KGF 在体内能够减缓 LPS 对肺组织的进一步损伤,其机制可能与促进 AT I 细胞增殖和修复以及表面蛋白表达相关。这为进一步深入研究 KGF 的保护机制和临床应用提供了思路。

### 参考文献

- [1] Meduri GU, Marik PE, Pastores SM, et al. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Lancet*, 2007, 370: 384.
- [2] Gomperts BN, Belperio JA, Fishbein MC, et al. Keratinocyte growth factor improves repair in the injured tracheal epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007, 37: 48-56.
- [3] Dobbs LG. Isolation and culture of alveolar type I cells. *Am J Physiol*, 1990, 258: L134-147.
- [4] 王今达, 雪琳. 细菌、内毒素、炎性介质并治——治疗重症脓毒症的新对策. *中国危重病急救医学*, 1998, 10: 323-325.
- [5] 吴允孚, 陈刚, 席与斌. 血必净注射液对内毒素性肺损伤治疗作用的实验研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15: 181-182.
- [6] 何新华, 李春盛, 桂培春. 生脉饮对内毒素诱导急性肺损伤大鼠一氧化氮及其合酶的影响. *中国中西医结合急救杂志*, 2006, 13: 175-178.
- [7] 王文江, 姚咏明. 中医药抗内毒素血症治疗的研究进展. *中国中西医结合急救杂志*, 2004, 11: 317-320.
- [8] Mondrinos MJ, Koutzaki S, Lelkes PI, et al. A tissue-engineered model of fetal distal lung tissue. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 293: L639-650.
- [9] 陈力, 张心灵, 李银平, 等. 小鼠角质细胞生长因子重组腺病毒载体的构建. *中国危重病急救医学*, 2007, 19: 610-613.
- [10] Mason CM, Guery BP, Summer WR, et al. Keratinocyte growth factor attenuates lung leak induced by alpha-naphthylthiourea in rats. *Crit Care Med*, 1996, 24: 925-931.
- [11] Yano T, Deterding RR, Simonet WS, et al. Keratinocyte

growth factor reduces lung damage due to acid instillation in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1996, 15:433-442.

[12] Ray P. Protection of epithelial cells by keratinocyte growth factor signaling. *Proc Am Thorac Soc*, 2005, 2:221-225.

[13] Borok Z, Danto SI, Dimen LL, et al.  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  expression in alveolar epithelial cells: upregulation of active ion trans-

port by KGF. *Am J Physiol*, 1998, 274:L149-158.

[14] Ulrich K, Stern M, Goddard ME, et al. Keratinocyte growth factor therapy in murine oleic acid-induced acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 288:L1179-1192.

(收稿日期: 2010-02-08)

(本文编辑: 李银平)

## • 经验交流 •

# 肾衰竭患者的用药监测及其临床意义

杨晓津 高秀清

【关键词】 肾衰竭; 药代动力学; 药效动力学; 药物不良反应

肾脏是药物代谢的重要器官, 大多数药物以原形或其代谢产物形式完全或部分随尿液经肾脏排泄。当肾功能不全时, 药物及其代谢产物的药理效应强度和持续时间将随之改变, 即对药物的药代动力学和药效动力学产生影响。临床药师参与患者的治疗查房, 并就发现的问题提出调整用药剂量和时间的意见, 对于提高药物治疗的安全性、发挥药物治疗的最大功效是非常重要的。

### 1 临床资料

1.1 例 1: 患者女性, 75 岁, 以急性肾衰竭入院。入院时检查: 血尿素氮 (BUN) 48.4 mmol/L, 肌酐 (Cr) 620.6  $\mu\text{mol/L}$ ; 电解质紊乱: 低钠血症、低氯血症、高钾血症、代谢性酸中毒; 血常规: 白细胞计数 (WBC)  $50 \times 10^9/\text{L}$ , 红细胞计数 (RBC)  $3.58 \times 10^{12}/\text{L}$ ; 尿常规: 白细胞满视野。在扩血管、利尿、纠正电解质紊乱的同时, 给予哌拉西林/三唑巴坦 (齐鲁制药有限公司, 批号 20080914) 2.25 g 抗感染治疗, 8 h 1 次。首次静脉滴注 2 h 后患者出现寒颤、风团样皮疹。怀疑为哌拉西林/三唑巴坦所致荨麻疹样药疹, 故停用可疑药物, 给予抗过敏治疗。

1.2 例 2: 患者女性, 75 岁, 既往有冠心病、糖尿病肾病、慢性肾衰竭、尿毒症病史多年, 长期进行血液透析。本次主因左下腹痛、不完全性肠梗阻入院。使用头孢吡肟注射液 1 g、每日 2 次抗炎治疗, 同时联用奥硝唑注射液 (西安万隆制药, 批号 080810-1) 0.25 g、每日 1 次。用药 3 d 后患者出现烦躁不安、意识不清、对

答不切题的症状。

1.3 例 3: 患者女性, 74 岁, 既往有慢性肾衰竭病史 3 年, 长期进行血液透析。本次因间断咯血 1 周入院。入院第 2 日患者治疗过程中出现恶心、呕吐, 给予甲氧氯普胺注射液 (胃复安, 津耀氨基酸有限公司, 批号 0812191) 10 mg 肌肉注射, 每日 1 次。用药 7 d 后患者出现不自主的全身抖动, 左侧尤重, 无寒颤、发热, 此症状持续出现 2 d。发病期间患者常规进行血液透析, 但全身抖动并未好转。

### 2 结果

2.1 调整给药剂量的: 考虑到例 1 患者的肾功能情况, 临床药师建议使用代谢双通道的药物如头孢哌酮、头孢曲松。但医师考虑患者有交叉过敏的可能, 最后与药师协商选用了窄谱抗菌药物氨曲南。氨曲南对需氧革兰阴性杆菌具有高度抗菌活性, 对铜绿假单胞菌也有良好的抗菌效果。根据患者肌肝清除率, 氨曲南首次剂量 1 g, 维持剂量 0.5 g、12 h 1 次。3 d 后细菌学检查结果为铜绿假单胞菌。抗菌治疗 6 d, 患者意识清醒, 体温正常, 尿白细胞较前减少, 血 BUN、Cr 逐渐下降。10 d 后 WBC 降至  $8.54 \times 10^9/\text{L}$ 。

2.2 促进药物排泄: 医师最初怀疑例 2 患者的症状是因血液透析时血流量低、不能充分清除毒素, 导致血 Cr 增高而出现尿毒症脑病, 但药师了解患者药物治疗方案后, 不排除奥硝唑导致的精神障碍。奥硝唑常用于由厌氧菌引起的感染, 其主要不良反应表现在中枢神经系统, 可见头痛、疲劳、强直、困倦、颤抖、四肢麻木、痉挛、癫痫发作等, 该药主要在肝内代谢, 可以通过血液透析有效清除。故立即停用奥硝唑, 并进行血液透析, 透析后患者上述症状有所减轻, 3 d 后患者查

体意识清, 呼吸平稳, 对答切题。

2.3 使用拮抗剂: 甲氧氯普胺注射液说明书中提示肾衰竭患者使用可增加锥体外系反应的危险性, 用量应减少, 而例 3 患者用量未进行调整。所以医师与临床药师都怀疑本例患者的症状为甲氧氯普胺所致的锥体外系反应, 遂给予抗胆碱药物盐酸苯海索片 1 mg、每日 2 次口服。次日患者症状好转。对于该症状为什么出现在用药 7 d 后, 我们分析: 甲氧氯普胺经肝脏代谢, 易透过血-脑脊液屏障, 血液透析相应降低甲氧氯普胺在体内的蓄积浓度, 但由于例 3 为肾衰竭患者, 长期靠血液透析生存, 体内排泄功能差, 最终导致蓄积中毒。

### 3 讨论

从上述 3 例肾衰竭患者的药理学变化来看, 说明对于肾功能不全患者, 抗感染药物的用药剂量或给药间隔时间需要进行相应调整, 但首次给药剂量可按常规, 不必调整。首剂以后的给药方法有 3 种: ①给予常规维持剂量, 延长给药间隔时间; ②可减少给药剂量; ③可将延长给药间隔时间与减少给药剂量相结合。如出现未调整剂量使用的药物在体内蓄积, 有些可通过血液净化 (血液透析、血液灌流、血浆置换、血液滤过、血浆吸附等) 的方式有效清除; 对不能经血液净化有效清除者须用相应的拮抗剂进行治疗。

上述 3 例患者均是老年人, 其自身生理特点的改变也会影响到药物的吸收、分布、代谢, 特别是以药物原形经肾脏排泄、治疗指数窄的药物尤需注意, 有条件者应根据血药浓度监测结果调整剂量和用药间隔时间, 确保用药安全。

(收稿日期: 2010-05-20)

(本文编辑: 李银平)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.

2010.08.012

作者单位: 300011 天津市 120 急救中心 (杨晓津); 天津市第四中心医院 (高秀清)