

氢盐水对心肺复苏大鼠脑氧化应激的干预作用

江宇 宋冬梅 程胜 刘刚

401331 重庆医科大学附属大学城医院呼吸科(江宇、程胜),急诊科(刘刚);050031 河北石家庄,河北医科大学第一医院耳鼻喉科实验室(宋冬梅)

通讯作者:刘刚,Email:565497171@qq.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.07.010

【摘要】 目的 探讨氢盐水对心肺复苏(CPR)大鼠脑氧化应激的影响及机制。**方法** 将18只清洁级雄性SD大鼠按照随机数字表法分为对照组(Con组)、常规复苏组(ROSC组)和氢盐水干预组(ROSC+HRS组),每组6只。采用气管夹闭法建立心搏骤停(CA)大鼠模型,使用心脏按压、电除颤及肾上腺素直至自主循环恢复(ROSC);ROSC+HRS组在制模同时腹腔注射2%氢盐水(首次5 mL/kg,以后每2 h注射氢盐水3 mL/kg);Con组仅行气管插管机械通气。ROSC后12 h活杀大鼠取脑组织制备匀浆,测定丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)含量;用蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测脑组织血红素氧合酶-1(HO-1)蛋白表达;用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测脑组织HO-1 mRNA表达。**结果** 与Con组比较,ROSC组脑组织MDA含量明显增高(nmol/mg: 8.15 ± 0.11 比 3.68 ± 0.16 , $P < 0.05$),SOD、CAT活性明显下降[SOD(U/mg): 69.30 ± 2.39 比 94.65 ± 2.75 , CAT(U/mg): 74.38 ± 1.65 比 95.68 ± 1.88 , 均 $P < 0.05$],HO-1 mRNA表达明显上调(灰度值: 1.383 ± 0.194 比 1.117 ± 0.083 , $P < 0.05$),HO-1蛋白表达无差异(灰度值: 0.350 ± 0.049 比 0.175 ± 0.026 , $P > 0.05$);与ROSC组比较,ROSC+HRS组脑组织MDA含量明显下降(nmol/mg: 4.72 ± 0.28 比 8.15 ± 0.11 , $P < 0.05$),SOD、CAT活性明显增高[SOD(U/mg): 83.02 ± 1.10 比 69.30 ± 2.39 , CAT(U/mg): 85.07 ± 1.94 比 74.38 ± 1.65 , 均 $P < 0.05$],HO-1 mRNA表达进一步上调(灰度值: 3.200 ± 0.200 比 1.383 ± 0.194 , $P < 0.05$),HO-1蛋白表达明显升高(灰度值: 0.788 ± 0.059 比 0.350 ± 0.049 , $P < 0.05$)。**结论** 氧化应激损伤是CPR脑损伤的重要机制;氢盐水可上调脑组织HO-1表达,降低氧化应激损伤,从而减轻CPR致大鼠脑损伤。

【关键词】 脑损伤; 氢盐水; 氧化应激; 血红素氧合酶-1

基金项目: 重庆市医学科研计划项目(2012-2-153)

Effects of hydrogen saline on oxidative stress damage in rats brain tissues after cardiopulmonary resuscitation

Jiang Yu, Song Dongmei, Cheng Sheng, Liu Gang

Department of Pneumology, University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China (Jiang Y, Cheng S); Otolaryngology Laboratory, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei, China (Song DM); Department of Emergency, University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China (Liu G)

Corresponding author: Liu Gang, Email: 565497171@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect and mechanism of hydrogen saline on oxidative stress damage in rats brain tissues after cardiopulmonary resuscitation (CPR). **Methods** Eighteen adult male pathogen-free Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into control group (Con group), conventional resuscitation group (ROSC group) and hydrogen saline treatment group (ROSC+HRS group), with 6 rats in each group. All rats were asphyxiated by tracheal clip method to establish cardiac arrest (CA) model, and received first aid with CPR, electric defibrillation and adrenaline until return of spontaneous circulation (ROSC). The rats in ROSC+HRS group were intraperitoneally injected with 2% hydrogen saline (5 mL/kg for the first time and 3 mL/kg every 2 hours). The rats in Con group were only tracheal intubated and mechanical ventilated. The rats were sacrificed after ROSC for 12 hours, and the brain tissue was harvested to determine the contents of malonaldehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), and catalase (CAT). The protein expression of heme oxygenase-1 (HO-1) was determined with Western Blot, and the mRNA expression of HO-1 was determined with reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** Compared with the Con group, the MDA was significantly elevated in ROSC group (nmol/mg: 8.15 ± 0.11 vs. 3.68 ± 0.16 , $P < 0.05$), the SOD and CAT were significantly decreased [SOD (U/mg): 69.30 ± 2.39 vs. 94.65 ± 2.75 , CAT (U/mg): 74.38 ± 1.65 vs. 95.68 ± 1.88 , both $P < 0.05$], HO-1 mRNA expression was significantly elevated (gray value: 1.383 ± 0.194 vs. 1.117 ± 0.083 , $P < 0.05$), and HO-1 protein expression showed no significant change (gray value: 0.350 ± 0.049 vs. 0.175 ± 0.026 , $P > 0.05$).

Compared with the ROSC group, the MDA was significantly decreased in ROSC+HRS group (nmol/mg: 4.72 ± 0.28 vs. 8.15 ± 0.11 , $P < 0.05$), the SOD and CAT were significantly elevated [SOD (U/mg): 83.02 ± 1.10 vs. 69.30 ± 2.39 , CAT (U/mg): 85.07 ± 1.94 vs. 74.38 ± 1.65 , both $P < 0.05$], HO-1 mRNA expression was significantly elevated (gray value: 3.200 ± 0.200 vs. 1.383 ± 0.194 , $P < 0.05$), and the HO-1 protein expression was significantly elevated (gray value: 0.788 ± 0.059 vs. 0.350 ± 0.049 , $P < 0.05$). **Conclusions** Oxidative stress damage is an important mechanism of CPR brain damage. Hydrogen saline can increase the expression of HO-1 in brain tissue, and decrease oxidative stress damage of brain after CPR.

【Key words】 Brain damage; Hydrogen saline; Oxidative stress; Heme oxygenase-1

Fund program: Medical Scientific Research Project of Chongqing Health and Family Planning Commission (2012-2-153)

近年来心肺复苏(CPR)后脑损伤受到人们的关注,目前认为血流动力学紊乱是CPR后脑损伤的始动环节。呼吸循环停止时的缺血缺氧、自主循环恢复(ROSC)时的再灌注过程均可引起“氧自由基爆发”,对细胞活性具有广泛损伤。因此,氧化应激反应是CPR后脑损伤的重要环节,可引起细胞坏死及凋亡。有效减少氧自由基产生的氧化应激损伤是治疗CPR后脑损伤的热点领域^[1]。

目前研究表明,氢气具有维持细胞氧化-抗氧化平衡、抑制凋亡、抗炎等多重生物活性,可以选择性地减少活性氧自由基以发挥器官保护作用^[2-3]。本研究通过建立大鼠心搏骤停(CA)后脑损伤模型并腹腔注射氢盐水进行干预,观察氢盐水对其的干预作用并初步探讨其机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料:丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)活性检测试剂盒均购于南京建成生物工程研究所;血红素氧合酶-1(HO-1)抗体(美国Abcam公司);哈佛687单动物容量控制呼吸机(北京创博环球生物科技有限公司);小动物胸外按压器(河北医科大学);BL-420F生物机能实验系统(成都泰盟生物科技有限公司)。饱和氢气生理盐水的制备:利用镁自然解离水发生装置制备饱和氢气生理盐水,将镁条(AZ31, NakagawaMetal, 日本,包含96%镁、3%铝和1%锌)置于25℃蒸馏水中15~20 min,并将产生的氢气注入密闭瓶装生理盐水中,浓度保持在0.3~0.4 μmol/L。

1.2 动物模型的建立:健康清洁级成年雄性SD大鼠18只,体质量250~400 g,由河北医科大学动物中心提供,动物合格证号:SCXK(冀)2008-1-003。用10%水合氯醛(350 mg/kg)腹腔注射麻醉大鼠后固定,在腹股沟区暴露股静脉建立静脉通路,常规心电图监测,气管插管后行机械通气〔吸入氧浓度(FiO_2)

为0.21],频率100次/min,潮气量6 mL/kg,稳定15 min后采用气管夹闭法建立大鼠CA模型,持续约5 min,开启胸外按压器,频率为200次/min,深度为胸廓前后径1/3,同时机械通气 FiO_2 改为1.00,给予肾上腺素20 μg/kg,胸外按压6 min后予以双向波2 J除颤,若除颤不成功再启动胸外按压和除颤,直至自主循环恢复(ROSC)。所有实验过程和记录参照2004国际Utstein模式。CA判定指标:心电图(ECG)呈心室纤颤(室颤)、停搏或无脉性电活动(PEA)波形,收缩压(SBP) < 25 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。ROSC判定指标:ECG呈自主节律波形。制模期间采用12 h光照、12 h黑暗循环,保证饮食充足。本研究符合动物伦理学标准,严格遵循SPF级动物实验室操作规范。

1.3 动物分组及处理:采用随机数字表法将大鼠分为3组。①对照组(Con组, $n=6$):气管插管后行呼吸机辅助呼吸,在实验开始后12 h麻醉状态下处死动物。②常规复苏组(ROSC组, $n=6$):按照标准制备大鼠CA模型,同时腹腔注射生理盐水5 mL/kg,以后每2 h腹腔注射生理盐水3 mL/kg,在ROSC后12 h麻醉状态下处死动物。③氢盐水干预组(ROSC+HRS组, $n=6$):按照标准制备CA模型,同时腹腔注射2%氢盐水5 mL/kg,以后每2 h腹腔注射2%氢盐水3 mL/kg,同样在ROSC后2 h麻醉状态下处死动物。

1.4 检测指标及方法:大鼠处死后快速解剖分离脑组织,取左侧额叶大脑皮质,制成脑组织匀浆,检测MDA、SOD、CAT含量。部分脑组织液氮冷冻, -80℃下保存,用于HO-1的分子生物学实验。

1.4.1 脑组织MDA、SOD、CAT含量检测:具体操作按照试剂盒说明书进行。

1.4.2 反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测脑组织HO-1 mRNA表达:取适量脑组织,加TRIzol充

分匀浆,提取总 RNA,利用 Primer Premier 5.0 软件设计基因引物,采用凝胶成像分析系统测定 HO-1 mRNA 表达。

1.4.3 蛋白质免疫印迹试验 (Western Blot) 检测脑组织 HO-1 蛋白表达:取脑组织进行匀浆,蛋白定量后取 50 μ g 蛋白,经变性、聚丙烯酰胺凝胶电泳、转膜、6% 脱脂奶粉室温封闭、洗涤后,分别加入兔抗大鼠 HO-1 (1:250)、辣根过氧化物酶结合的抗兔 IgG (1:4000) 作用,用化学发光试剂检测, X 线片显影。采用分子生物学图像分析系统定量分析,以 HO-1 与内参照 β -肌动蛋白 (β -actin) 的灰度值比值代表 HO-1 的蛋白表达量。

1.5 统计学处理:采用 SPSS 11.5 统计软件进行数据处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组脑组织 MDA 含量比较 (表 1): ROSC 组、ROSC+HRS 组脑组织 MDA 均较 Con 组明显升高,但 ROSC+HRS 组脑组织 MDA 较 ROSC 组明显下降 (均 $P < 0.05$)。

表 1 氢盐水对心肺复苏大鼠脑组织 MDA、SOD、CAT 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

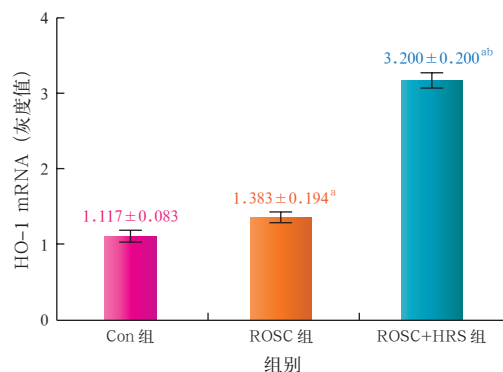
组别	动物数 (只)	MDA (nmol/mg)	SOD (U/mg)	CAT (U/mg)
Con 组	6	3.68 ± 0.16	94.65 ± 2.75	95.68 ± 1.88
ROSC 组	6	8.15 ± 0.11^a	69.30 ± 2.39^a	74.38 ± 1.65^a
ROSC+HRS 组	6	4.72 ± 0.28^{ab}	83.02 ± 1.10^{ab}	85.07 ± 1.94^{ab}

注:MDA 为丙二醛,SOD 为超氧化物歧化酶,CAT 为过氧化氢酶;Con 组为对照组,ROSC 组为常规复苏组,ROSC+HRS 组为氢盐水干预组;与 Con 组比较, $^aP < 0.05$;与 ROSC 组比较, $^bP < 0.05$

2.2 各组脑组织 SOD 活性比较 (表 1): ROSC 组、ROSC+HRS 组脑组织 SOD 均较 Con 组明显下降,但 ROSC+HRS 组脑组织 SOD 较 ROSC 组明显升高 (均 $P < 0.05$)。

2.3 各组脑组织 CAT 活性比较 (表 1): ROSC 组、ROSC+HRS 组脑组织 CAT 均较 Con 组明显下降,但 ROSC+HRS 组脑组织 CAT 较 ROSC 组明显升高 (均 $P < 0.05$)。

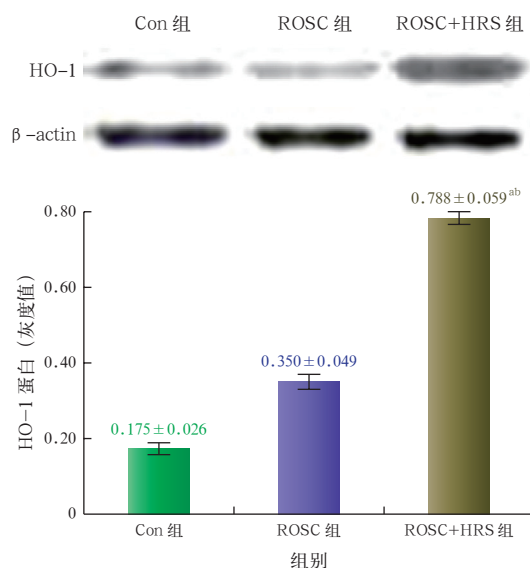
2.4 各组脑组织 HO-1 mRNA 表达比较 (图 1): ROSC 组、ROSC+HRS 组脑组织 HO-1 mRNA 表达均较 Con 组明显上调,且脑组织 HO-1 mRNA 表达水平较 Con 组进一步上调 (均 $P < 0.05$)。



注:HO-1 为血红素氧合酶-1;Con 组为对照组,ROSC 组为常规复苏组,ROSC+HRS 组为氢盐水干预组;与 Con 组比较, $^aP < 0.05$;与 ROSC 组比较, $^bP < 0.05$

图 1 氢盐水对心肺复苏大鼠脑组织 HO-1 mRNA 表达的影响

2.5 各组脑组织 HO-1 蛋白表达 (图 2): ROSC 组脑组织 HO-1 蛋白表达较 Con 组升高差异无统计学意义;ROSC+HRS 组脑组织 HO-1 蛋白表达较 ROSC 组及 Con 组明显升高 (均 $P < 0.05$)。



Western Blot 为蛋白质免疫印迹试验,HO-1 为血红素氧合酶-1, β -actin 为 β -肌动蛋白;Con 组为对照组,ROSC 组为常规复苏组,ROSC+HRS 组为氢盐水干预组;与 Con 组比较, $^aP < 0.05$;与 ROSC 组比较, $^bP < 0.05$

图 2 Western Blot 检测各组大鼠脑组织 HO-1 蛋白表达

3 讨论

随着急救医疗技术及各级急救体系的完善,CPR 的成功率有了大幅提高。但 CPR 成功患者中有 40%~50% 会因为缺血/再灌注 (I/R) 损伤而造成脑水肿,并出现永久性认知功能障碍。CPR 后脑损伤是复苏后患者最常见和最主要的死亡与神经致残原因。在出现脑血管自动调节受损、有限性脑水

肿、缺血后神经变性等病理改变后,可引起昏迷、抽搐、肌肉阵挛、认知功能障碍、持续性植物状态、继发性帕金森病、卒中和脑死亡等,严重影响了患者的预后。

目前认为氧化应激损伤是 CPR 后脑损伤的主要机制。呼吸循环停止时脑细胞因缺血缺氧,细胞线粒体内呼吸链的电子传递紊乱,缺氧致黄嘌呤脱氢酶转化为氧化酶。两者加速氧化还原反应生成过多的过氧化氢和氧自由基。ROSC 后的再灌注过程引起“氧自由基爆发”,具有广泛的细胞活性损伤作用,是 CPR 后脑损伤的重要环节,甚至引起细胞坏死及凋亡^[4]。因此,从机制着手寻找抗氧化应激,减轻 CPR 后再灌注损伤的治疗方法已成为近些年大家研究的热点。

MDA 及 SOD 是体内重要的氧化还原体系,MDA 是氧自由基攻击细胞膜产生的脂质过氧化产物,可反映组织细胞受自由基攻击的严重程度。SOD 是机体内抗氧化防御体系中重要的抗氧化酶,能清除体内多种毒性或氧化性物质,从而消除这些物质对 DNA 及生物功能蛋白的破坏,对机体的氧化-抗氧化平衡起着至关重要的作用^[5]。CAT 是一种酶类清除剂,能促使过氧化氢分解为氧和水,清除体内的过氧化氢,并保护 SOD 不被自由基灭活,是生物防御体系的关键酶之一。因此,MDA、SOD、CAT 能间接判定机体内的氧化应激水平^[6]。本研究发现,大鼠历经 5 min 气管夹闭窒息以及随后 6 min 的 CPR,ROSC 后脑组织 MDA 含量明显增高,而体内重要的抗氧化剂 SOD、CAT 明显下降。表明 CPR 后大鼠机体出现了明显的氧化应激损伤,体内产生了大量氧化产物,抗氧化物质明显减少,两者之间的动态平衡被完全打破^[7]。因此,尽早干预 CPR 后的失控性氧化应激损伤可能会给患者带来益处。

HO-1 是体内最易被诱导的应激蛋白之一,在脑内广泛表达,并在短暂脑缺血时表达升高。当细胞和组织处于应激状态时,HO-1 可作为保护性蛋白被诱导,以防御体内细胞免受氧化应激、炎症、异常增殖、凋亡的影响,维持内环境氧化还原的平衡^[8]。HO-1 催化血红素底物生成一氧化碳(CO)、亚铁离子、胆红素。CO 是继一氧化氮(NO)之后发现的另一种具有重要生理功能的新型气体信使分子,是体内重要的生物调节物质,它通过多个信号转导途径调节氧化应激时机体细胞因子表达,具有抗炎、抗氧化应激、抗细胞凋亡等生物学效应,与亚铁

离子、胆红素一起在氧化-抗氧化应激损伤的细胞保护中起重要作用。用 HO-1 诱导剂或转基因技术使组织 HO-1 表达增加,可增强组织的抗氧化损伤能力,抑制炎症反应;HO-1 表达上调还可增加神经元对氧化应激的耐受性,减轻 I/R 损伤。

近年多项研究表明, H₂ 分子具有选择性抗氧化作用,能选择性清除有害的活性氧自由基,减少 I/R、移植、放疗等多种因素造成的器官功能损伤^[9-11]。2008 年, Buchholz 等^[9]报道连续吸入 2% H₂ 可使大鼠小肠移植体内脂质过氧化终产物 MDA 水平显著下降。H₂ 能显著减轻氧化应激并减少炎性介质产生,继而发挥抗炎、抗细胞凋亡作用。H₂ 抗氧化应激作用具有选择性,在清除羟自由基和过氧亚硝基阴离子等强氧化剂的同时,其作用不足以干扰体内正常的氧化还原代谢反应及与活性氧相关的细胞信号转导,不影响体内必需的生理过程^[12-13]。H₂ 还可以通过增加 CAT、SOD 或 HO-1 等抗氧化酶活性而发挥抗氧化应激作用^[14]。H₂ 的这种保护作用为我们将其运用于 CPR 后脑损伤的抗氧化应激损伤治疗提供了理论依据^[15]。由于 H₂ 保存的不便性,且国内外多个实验证实注射饱和氢盐水能达到与 H₂ 类似的抗氧化应激作用,且使用更安全^[16]。因此本研究选择饱和氢盐水腹腔注射干预氧化应激损伤。

本研究通过将抗氧化应激的氢盐水腹腔注射给 CA 模型大鼠后,脑组织 CAT、SOD 水平较 ROSC 组明显升高,MDA 显著下降,表明氢盐水可以抑制氧化应激反应,改善机体的抗氧化能力,减轻氧自由基对脑组织的损伤。但 ROSC+HRS 组脑组织 CAT、SOD 水平仍与对照组有差异,说明氢盐水尚不能完全抑制氧化应激。ROSC 组脑组织 HO-1 mRNA 较 Con 组升高;ROSC+HRS 组脑组织 HO-1 mRNA 及蛋白表达均较 ROSC 组显著增高,表明 CPR 时补充抗氧化剂氢盐水具有直接抗氧化作用,同时可以通过上调抗氧化酶系统 HO-1 的表达,发挥 HO-1 抗氧化损伤的保护作用,抑制氧化-抗氧化失衡,减轻 CPR 引起的氧化应激损伤。氢盐水用于 CPR 后大鼠脑组织的氧化应激改变为其用于减轻 CPR 后继发性脑损伤的治疗提供了一定的理论基础,其有效性还有待临床研究来证实,其详细机制及信号转导通路等尚有待于进一步探讨。

参考文献

- [1] Hazinski MF, Nolan JP, Billi JE, et al. Part 1: Executive summary: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment

- recommendations [J]. *Circulation*, 2010, 122 (16 Suppl 2): S250–275. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970897.
- [2] Meng X, Chen H, Wang G, et al. Hydrogen-rich saline attenuates chemotherapy-induced ovarian injury via regulation of oxidative stress [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10 (6): 2277–2282. DOI: 10.3892/etm.2015.2787.
- [3] Nakao A, Sugimoto R, Billiar TR, et al. Therapeutic antioxidant medical gas [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2009, 44 (1): 1–13. DOI: 10.3164/jcbs.08–193R.
- [4] Wijman CA, Mlynash M, Caulfield AF, et al. Prognostic value of brain diffusion-weighted imaging after cardiac arrest [J]. *Ann Neurol*, 2009, 65 (4): 394–402. DOI: 10.1002/ana.21632.
- [5] 曹婧然, 骆彬, 王海燕, 等. 谷氨酰胺对脓毒症小鼠氧化应激损伤的保护作用研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (4): 374–377. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2015.04.010.
- Cao JR, Luo B, Wang HY, et al. A study on protective effect of glutamine on oxidative stress injury in mice with sepsis [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2015, 22 (4): 374–377. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2015.04.010.
- [6] Schneider A, Bottiger BW, Popp E. Cerebral resuscitation after cardiocirculatory arrest [J]. *Anesth Analg*, 2009, 108 (3): 971–979. DOI: 10.1213/ane.0b013e318193ca99.
- [7] 夏金明, 胡春林, 李欣, 等. 乌司他丁对心肺复苏后兔脑组织氧化应激损伤的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2012, 28 (10): 1740–1745. DOI: 10.3969/j.issn.1000–4718.2012.10.002.
- Xia JM, Hu CM, Li X, et al. Effects of UTI on oxidative stress damage in rabbit brain tissues after cardiopulmonary resuscitation [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2012, 28 (10): 1740–1745. DOI: 10.3969/j.issn.1000–4718.2012.10.002.
- [8] 邱俏檬, 葛赞, 孙未, 等. 血必净注射液对硫化氢急性中毒大鼠肺组织氧化应激的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19 (3): 144–148. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2012.03.006.
- Qiu QM, Ge Y, Sun W, et al. The effect of Xuebijing injection on oxidative stress in lung tissue of acute hydrogen sulfide-intoxicated rats [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2012, 19 (3): 144–148. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2012.03.006.
- [9] Buchholz BM, Kaczorowski DJ, Sugimoto R, et al. Hydrogen inhalation ameliorates oxidative stress in transplantation induced intestinal graft injury [J]. *Am J Transplant*, 2008, 8 (10): 2015–2024. DOI: 10.1111/j.1600–6143.2008.02359.x.
- [10] Cai JM, Kan g ZM, Liu WW, et al. Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 441 (2): 167–172. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.05.077.
- [11] Buchholz BM, Masutani K, Kawamura T, et al. Hydrogen-enriched preservation protects the isogeneic intestinal graft and amends recipient gastric function during transplantation [J]. *Transplantation*, 2011, 92 (9): 985–992. DOI: 10.1097/TP.0b013e318230159d.
- [12] 袁佳, 王迪芬, 刘颖, 等. 富氢水对创伤性脑损伤大鼠 Nrf2 表达及氧化应激损伤的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (11): 911–915. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2015.11.009.
- Yuan J, Wang DF, Liu Y, et al. Effects of hydrogen rich water on the expression of Nrf 2 and the oxidative stress in rats with traumatic brain injury [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (11): 911–915. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2015.11.009.
- [13] 刘慧婷, 王迪芬. 富氢水后处理对谷氨酸损伤后乳鼠离体脑片的保护作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 22 (3): 258–261. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2015.03.008.
- Liu HT, Wang DF. Protective effects of hydrogen-rich water postconditioning on glutamate injury of brain slices of neonatal rats [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2015, 22 (3): 258–261. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2015.03.008.
- [14] 官正茂, 孙学军, 史建刚, 等. 腹腔注射氢生理盐水对急性马尾综合征大鼠神经功能的影响及相关机制初探 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2013, 23 (6): 537–545. DOI: 10.3969/j.issn.1004–406X.2013.06.11.
- Guan ZM, Sun XJ, Shi JG, et al. Preliminary study of mechanism and neuroprotective effects of hydrogen-rich saline intraperitoneal injection in rats with acute cauda equina syndrome [J]. *Chin J Spine Spinal Cord*, 2013, 23 (6): 537–545. DOI: 10.3969/j.issn.1004–406X.2013.06.11.
- [15] Liu C, Cui JG, Sun Q, Cai JM. Hydrogen therapy may be an effective and specific novel treatment for acute radiation syndrome [J]. *Med Hypotheses*, 2010, 74 (1): 145–146. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.07.017.
- [16] Cardinal JS, Zhan J, Wang Y, et al. Oral hydrogen water prevents chronic allograft nephropathy in rats [J]. *Kidney Int*, 2010, 77 (2): 101–109. DOI: 10.1038/ki.2009.421.

(收稿日期: 2016-01-04)

(本文编辑: 保健媛, 李银平)

• 科研新闻速递 •

吸入氦气对院外心搏骤停后昏迷存活患者大脑白质损害的治疗效果：一项随机单盲临床试验

实验研究显示,吸入氦气能减轻缺血缺氧引起的脑损伤,但目前尚缺乏临床研究数据。为此,芬兰学者进行了一项随机单盲的 2 期临床试验,旨在评价吸入氦气对院外心搏骤停(OHCA)后昏迷存活患者大脑白质损害的治疗效果。共有 110 例 OHCA 后昏迷存活患者被纳入该研究。受试对象被随机分为两组,治疗组(55 例)同时接受氦气吸入和低温治疗 24 h;对照组(55 例)仅接受低温治疗。主要评价指标为心搏骤停(CA)后脑白质损害程度〔36~52 h 内磁共振成像(MRI)的各向异性分数〕;次要评价指标为神经功能预后(改良 Rankin 量表评分,0~6 分表示无症状~死亡)及 6 个月病死率。结果显示:治疗组患者总体的 MRI 各向异性分数为 0.433 ± 0.028 ,对照组为 0.419 ± 0.033 。经过校正后,治疗组患者 MRI 各向异性分数较对照组升高了 3.8%〔95% 可信区间(95%CI)=1.1%~6.4%〕。伤后 6 个月共有 75 例(68.2%)患者存活,此时两组患者次要评价指标无显著差异。两组患者改良 Rankin 量表评分均为 1 分($P=0.68$)。伤后 6 个月,治疗组患者病死率为 27.8%(15/54, 1 例被剔除),对照组为 34.5%(19/55),风险比为 0.49, 95%CI=0.23~1.01, $P=0.053$ 。研究人员据此得出结论:吸入氦气能减轻 OHCA 后昏迷存活患者大脑白质的损害程度,但不能降低患者的病死率,该初步研究结果尚需进一步证实。

罗红敏, 编译自《JAMA》, 2016, 315(11): 1120–1128