

S-亚硝基化谷胱甘肽还原酶抑制剂调控 心搏骤停-心肺复苏后脑损伤的研究进展

王建红 周满红

遵义医科大学附属医院急诊科, 贵州遵义 563003

通信作者: 周满红, Email: manhongzhou@sina.com

【摘要】 心搏骤停(CA)-心肺复苏(CPR)后出现的脑缺血/再灌注损伤(CIRI)是一系列复杂反应的病理生理过程。一氧化氮(NO)在体内是介导细胞信号转导的小分子物质,在缺血/再灌注(I/R)过程中对大脑功能调节有重要作用。S-亚硝基化谷胱甘肽还原酶(GSNOR)抑制剂可控制体内NO的合成与释放,对CIRI具有保护作用。因此,对CA-CPR患者早期给予GSNOR抑制剂可成为改善患者预后的重要治疗手段。近年来国内外就改善CA-CPR后患者的预后进行了大量研究。本文对CA-CPR后大脑损伤的主要机制、NO对I/R损伤的保护作用及机制、NO的体内生成及调节、GSNOR抑制剂对CIRI的保护作用,尤其是对GSNOR抑制剂的研究进展进行综述,以期为进一步研究CA-CPR后CIRI的治疗及大脑保护提供参考。

【关键词】 心搏骤停; 心肺复苏; 一氧化氮; S-亚硝基化; S-亚硝基化谷胱甘肽还原酶; 脑缺血/再灌注损伤

基金项目: 国家自然科学基金(81701300); 贵州省教育厅研究生教育创新计划项目[黔教合YJSCXJH[2018]092]; 中国学位与研究生教育研究课题(C-YX20190302-06)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-202100203-00198

Research progress of S-nitrosoglutathione reductase inhibitors in the regulation of cerebral injury after cardiac arrest-cardiopulmonary resuscitation

Wang Jianhong, Zhou Manhong

Department of Emergency, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou, China

Corresponding author: Zhou Manhong, Email: manhongzhou@sina.com

【Abstract】 The cerebral ischemia-reperfusion injury (CIRI) after the cardiac arrest (CA)-cardiopulmonary resuscitation (CPR) was a complex pathophysiology process. Nitric oxide (NO) is a small molecule that mediates cell signal transduction in vivo and plays an important role in the regulation of brain function during ischemia/reperfusion (I/R). S-nitrosoglutathione reductase (GSNOR) inhibitor can regulate the synthesis and release of NO *in vivo* and has a protective effect on CIRI. Therefore, early administration of GSNOR to CA-CPR patients could be the main treatment method to improve the prognosis of those patients. A large number of studies have been done to improve the prognosis of CA-CPR in recent years. In order to provide reference for further research on the treatment and brain protection of CIRI after CA-CPR, the article reviewed the main mechanisms of brain injury after CA-CPR, the protective effect and mechanism of NO on cerebral I/R injury, the production and regulation of NO, *in vivo*, and the protective effect of GSNOR inhibitors on CIRI, especially the research progress of GSNOR inhibitors.

【Key words】 Cardiac arrest; Cardiopulmonary resuscitation; Nitric oxide; S-nitrosylation; S-nitrosoglutathione reductase; Cerebral ischemia/reperfusion injury

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81701300); Graduate Education Innovation Plan Project of Guizhou Provincial Department of Education [Qianjiaohe YJSCXJH (2018) 092]; China Degree and Graduate Education Research Project (C-YX20190302-06)

DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-202100203-00198

心搏骤停(cardiac arrest, CA)是导致死亡的主要原因^[1]。目前,心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)是CA患者最主要的抢救方法^[2]。尽管CPR方法取得了长足的进步,包括自动电除颤器和靶向温度管理(targeted temperature management, TTM)等的使用,但目前对于成人院外CA患者,也只有10%~20%能够存活到出院^[3-4]。据报道,即使在早期实现了自主循环恢复(return of spontaneous circulation, ROSC),大部分患者仍然死亡,而脑功能损伤是复苏成功后死亡的最主要原因^[5]。有研究表明,在窒息致CA-CPR动物模型中,可以通过低温治疗减轻大鼠脑损伤^[6]。

CA-CPR后幸存者中有高达60%的患者在CPR成功3个月后仍存在中度或重度的认知功能缺陷^[3]。因此,脑功能损伤是CPR后需要认真对待和处理的一个关键问题。一氧化氮(NO)可减轻缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)引起的器官功能损伤,但这一保护作用的信号转导机制尚不完全清楚。有多项研究表明,吸入NO或使用NO供体化合物可以改善多种动物CA-CPR后的预后^[7]。S-亚硝基化谷胱甘肽(S-nitrosoglutathione, GSNO)是细胞内NO的主要存在形式,可以释放NO而行使其生物学功能。S-亚硝基化谷胱甘肽还原酶(S-nitrosoglutathione reductase, GSNOR)是体

内 GSNO 的主要代谢酶^[8],其通过代谢 GSNO 参与调控体内的 NO 信号通路,对维持正常呼吸系统、心血管系统、神经系统功能都具有重要生理意义^[9]。有研究显示,GSNOR 抑制剂通过抑制 GSNOR,上调 GSNO 水平,从而增加 NO 的供应,改善动物 I/R 后大脑的炎症和继发性损伤^[10]。CA-CPR 后脑损伤本质上属于全身 I/R 损伤中的脑缺血/再灌注损伤(cerebral ischemia reperfusion injury, CIRI)。本文拟就近年来 GSNOR 抑制剂通过调控机体 NO 水平从而改善 CA-CPR 后 CIRI 的研究进展进行综述。

1 CA-CPR 后大脑损伤的主要机制

CA-CPR 后损伤本质上属于全身各组织器官的 I/R 损伤,其中 CIRI 起决定性作用;因此,CA-CPR 后脑复苏是重中之重^[5]。CIRI 是指脑 I/R 恢复后导致神经功能损伤的进一步加重,其涉及的机制主要包括氧自由基爆发、炎症介质释放、钙离子(Ca^{2+})超载、线粒体功能紊乱、兴奋性氨基酸毒性作用、能量代谢障碍及血管内皮损伤等^[11]。这些机制在脑 I/R 过程中相互影响,互为因果,最终加重 CIRI。

在缺血缺氧时,线粒体肿胀、膜流动性降低、嵴断裂,氧化磷酸化功能受损,三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成障碍;肌膜及肌浆网膜钙泵活性降低,脂质过氧化物的生成使膜通透性发生改变,自由基导致核酸碱基改变、DNA 链断裂或染色体畸变,还可以与蛋白质间二硫键或氨基酸残基发生反应,使其结构改变并丧失蛋白质活性。再灌注时,细胞酸中毒通过细胞内外钠离子(Na^+)-氢离子(H^+)交换和 Na^+ - Ca^{2+} 交换而使细胞内 Ca^{2+} 增加;氧自由基的大量产生使细胞膜受损而膜通透性增高,细胞外 Ca^{2+} 大量内流。细胞内 Ca^{2+} 大量聚集可以激活磷脂酶、蛋白酶 C 等细胞内酶,造成细胞损伤。有研究显示,IR 早期,中性粒细胞通过血脑屏障(brain blood barrier, BBB)浸润到损伤区域,促进大量氧自由基释放,阻塞微血管,增加血管内皮通透性,炎症介质刺激蛋白水解酶产生,加重 CIRI,促进脑水肿的进一步加重。炎症细胞的激活、毛细血管通透性的增加,促进多种损害性物质进入脑实质细胞,加快其死亡^[12]。有研究表明,再灌注时,大量炎症细胞聚集于缺血区,炎症反应失控,释放大量炎症介质,导致大量中性粒细胞聚集、浸润,引起血管内皮通透性增加,导致组织的损伤和破坏。这些炎症细胞因子主要通过与靶细胞表面的细胞因子受体特异结合,激活细胞内转录因子发挥其生物学效应,主要包括白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、干扰素(interferon, IFN)、集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)、红细胞生成素(erythropoietin, EPO)等,其中 TNF- α 、IL-6 有很强的促进炎症反应的作用,可进一步激活中性粒细胞和巨噬细胞,产生大量有害物质,诱导细胞坏死和凋亡,加重脑神经元损伤^[13]。缺血缺氧后引起的脑能量代谢障碍,可使 Ca^{2+} -ATP 酶活性、 Na^+ - K^+ -ATP 酶活性下降,胞质内环境稳态遭到破坏,细胞内外离子失去平衡,引起胞质内 Ca^{2+} 增加,称为钙超载。钙超载是导致神经元细胞死亡和凋亡的关键因素之一^[14]。在脑 I/R 过程中,由于线粒

体中 ATP 的合成和细胞依赖性的转运过程受到抑制,出现了能量代谢障碍,降低了线粒体氧化磷酸化作用^[15]。同时,细胞外 Ca^{2+} 以被动扩散的方式进入细胞内,钠通道失活带入少量 Ca^{2+} 、胞内储存 Ca^{2+} 的释放增加。当 Ca^{2+} 含量超出神经元的调节能力时出现钙超载。钙超载通过引起线粒体膜损伤、促进膜磷脂分解,引起细胞肿胀、脑血管痉挛,进一步加重 CIRI,导致神经元死亡^[16]。

兴奋性氨基酸(excitatory amino acid, EAA)主要包括谷氨酸(glutamic acid, Glu)、天冬氨酸(aspartic acid, Asp)和甘氨酸等,广泛分布于神经元突触末梢、神经元胞体和胶质细胞胞质中。在机体正常状态下,EAA 参与神经元之间信号转导。但在脑 I/R 过程中,神经元突触前膜 Ca^{2+} 通道开放,发生去极化, Glu 释放增加,干扰神经细胞调节作用,引起神经元损伤;同时,由于脑缺血后能量代谢障碍,ATP 生成减少, Glu 的再摄取能力降低,导致突触间隙 Glu 含量迅速增多,产生兴奋性神经毒性作用,导致神经元死亡和凋亡^[17]。当 Glu 于突触间隙大量聚集时,可激活 Glu 受体,进而激活与 Gq 蛋白耦联的磷脂酰肌醇信号转导系统,增加细胞膜通透性,大量的 Na^+ 和 Cl^- 进入脑细胞内,细胞内渗透压升高,水通过自由扩散进入脑细胞,引起脑细胞水肿,进一步加重细胞能量代谢障碍,导致神经元细胞不可逆损伤甚至死亡^[18]。

2 NO 对 I/R 损伤的保护作用及机制

NO 是人体内正常存在的小分子物质,在生物体内能自由扩散,化学性质非常活泼,有极其广泛的生物学效应。然而,NO 曾经长期被认为是生物体内一种有毒害作用的化学物质。直至 20 世纪 80 年代末,Palmer 等^[19]首次发现,NO 作为一种气态信号分子可在生物体内发挥信号转导作用,并证实血管内皮细胞分泌的血管舒张因子与 NO 为同一物质,由此在医学界开辟了一个全新的领域。同时期,美国药理学家 Furchgott 团队^[20]也证明了 NO 可在生物体内发挥信号传递作用。1992 年,NO 因其非常重要的生物学意义而被《Science》称为“年度分子”,并高度评价了 NO 的发现及其生物学意义。1998 年,科学家 Murad^[21]、Furchgott 及 Ignarro 因发现 NO 信号分子在心脑血管系统中发挥的重要作用而荣获诺贝尔生理学和医学奖。NO 自被发现以来就一直一直是器官保护领域的研究热点。大量研究表明,NO 在心、脑、肺、肾、血管等器官缺血以及再灌注过程中具有极其重要的器官保护作用^[22]。

NO 实际上是内皮细胞产生的一种强血管舒张物质,不仅具有扩张血管、增加血流、改善微循环等功能,还有调节血小板活性、细胞增殖、炎症反应、氧化应激、细胞黏附等作用^[23]。NO 的生物学效应主要通过以下两种机制进行介导:① NO/可溶性鸟苷酸环化酶(solubleguanylyl cyclase, sGC)/环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)/cGMP 依赖的蛋白激酶 G(cGMP-dependent protein kinase, PKG),然后通过 PKG 的功能进一步发挥作用;② NO 和靶蛋白的半胱氨酸残基共价结合形成 S-亚硝基化蛋白,缓解 NO 在体内的过度释放^[24]。NO 在 I/R 损伤中具有脑保护作用^[23],

它不仅可以通过舒张血管增加缺血器官灌注,还可通过清除氧自由基以及保护线粒体功能在 I/R 过程中发挥器官保护作用。

3 NO 的体内生成及调节

NO 作为体内重要的细胞信号转导分子,在体内的产生主要通过以下 3 种途径:① L-精氨酸(L-arginine, L-Arg)在一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)以及辅助因子黄素单核苷酸(flavin mononucleotide, FMN)、黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FAD)和四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)的参与下产生 NO^[23]。②亚硝酸盐在体内血红蛋白、肌红蛋白、脑红蛋白、黄素腺嘌呤氧化还原酶、NOS 和线粒体酶等酶的作用下还原为 NO^[22]。③ S-亚硝基硫醇(S-nitrosothiols, RSNO)是 NO 和巯基共价结合形成的亚硝基硫醇类化合物,主要分布于血浆、红细胞内,其存在形式主要有 S-亚硝基半胱氨酸、GSNO、S-亚硝基白蛋白、S-亚硝基血红蛋白等^[23]。GSNO 是其中含量最多的一类,是一种体内 NO 供体,GSNO 既可以释放 NO 发挥血管舒张等作用,也可以通过巯基上 NO 基团的转移,直接对多种蛋白质巯基进行亚硝基化修饰,起到调控蛋白质结构和功能的作用^[25]。NOS 是 NO 生成最关键的限速酶,根据其存在的部位及作用机制的差异,分为原生型 NOS(正常状态下表达的 NOS)和诱导型 NOS(inducible NOS, iNOS)两类^[26]。原生型 NOS 包括神经元型 NOS(neuronal nitric oxide synthetase, nNOS)和内皮型 NOS(endothelial nitric oxide synthetase, eNOS)两种结构型 NOS(constitutive nitric oxide synthetase, cNOS)。nNOS 分布于中枢神经系统和周围神经系统。在中枢神经系统, nNOS 主要通过调节突触可塑性,建立神经回路,参与学习和记忆的形成^[27], NOS 还可以通过催化 L-Arg 产生 NO, 参与血压的调控;而在周围神经系统, nNOS 主要起调节肠蠕动、血管舒张和收缩等作用。eNOS 主要表达于内皮细胞,在神经元、血小板及心肌细胞中亦有一定的表达,其激活后催化生成的 NO,可调节机体的炎症和氧化应激水平,在 I/R 损伤中具有保护作用。有研究表明,在脑缺血超早期,内皮细胞产生少量的 NO 可通过增加侧支循环、维持脑血流量稳定、抑制血小板和白细胞黏附等机制促进脑组织保护作用^[28]。iNOS 在正常情况下不表达,不参与反应;当机体发生 I/R 损伤时 iNOS 出现异常表达, iNOS 含有与每个酶次级单位紧密结合的钙调素,其活性不依赖于外源钙调蛋白或钙升高就可以大量合成 NO。因此, I/R 损伤过程中激活 iNOS 表达后, NO 持续大量产生,生成的 NO 参与大多数炎症反应,促进 TNF- α 和 IL-1 β 释放,加重机体器官及组织损伤。此外, ROS 也可促进细胞内 iNOS 大量表达,合成的 NO 通过干扰线粒体电子转移过程,导致细胞代谢紊乱, DNA 受损,诱发细胞凋亡^[29]。由此可见,一旦激活体内 iNOS 表达,则 NO 的合成将过度增加,进而产生一系列炎症反应,加重 CIRI。还有研究表明,在 I/R 过程中, iNOS 表达的增加促进 iNOS 大量合成 NO,导致炎症加重及神经细胞死亡增加^[10]。因此,在体内调控 NO 合成的剂量和速率,对 CIRI 有重要的保

护作用。对此,科学家经过长时间探索后发现,GSNOR 抑制剂通过抑制 GSNOR 活性间接上调 GSNO 水平,且抑制 iNOS 表达,促进 NO 少量持续释放,维持 S-亚硝基化水平,对大脑有保护作用^[30]。

4 GSNOR 抑制剂对 CIRI 的保护作用研究

CA-CPR 后导致患者死亡的因素主要包括 CIRI、严重的心肌功能不全和全身炎症反应等,但其中决定性因素是 CIRI^[5]。目前,科学家已发现多种 GSNOR 抑制剂,如 N6022 和 N91115、SPL334.1 等。由于 GSNO 在体内可控制 NO 持续少量释放,对 CIRI 有保护作用;而 GSNOR 抑制剂可间接增加体内 GSNO 的含量,调节 NO 生成,对 CIRI 也有重要的保护作用。有研究提示,在 I/R 发生时 S-亚硝基化维持在相对较高水平,可促进 NO 在体内持续少量释放,减轻 CA-CPR 后的 CIRI,促进脑功能恢复,改善患者存活率及认知功能障碍^[31]。

CIRI 是 CA-CPR 后最严重的并发症。由于 I/R 损伤后诱导生成的 iNOS 可产生一系列继发性炎症损伤,对 CIRI 有明显的促进作用。然而,GSNOR 抑制剂通过上调 GSNO 水平,可间接抑制 iNOS 生成^[31]。因此,GSNOR 抑制剂对 CIRI 有重要保护作用。Khan 等^[32]研究表明,在脑卒中引起的脑损伤中,GSNOR 酶活性的增加阻碍神经组织修复及功能恢复,通过使用选择性抑制剂 N6022 抑制 GSNOR 活性,可减轻脑损伤,起到神经保护作用,加速患者运动和认知功能恢复。此外, Hayashida 等^[31]研究表明,在 CA-CPR 小鼠 ROSC 后 15 min 给予 GSNOR 抑制剂,能明显增加体内 GSNO 水平,改善小鼠存活率,提高小鼠神经功能,减轻神经细胞功能的损害。因此,在 CIRI 过程中,通过 GSNOR 抑制剂降低 GSNOR 活性,维持体内 GSNO 含量在一定水平,保持 NO 持续少量释放,对 CA-CPR 后改善脑功能预后具有重要保护作用。

5 结语和展望

随着人类生活水平的日益改善,心脑血管疾病发病率和病死率逐年升高, CA-CPR 后出现脑功能障碍的临床病例愈发常见。从发现 NO 参与生物体内发挥信号转导作用以来,科学家已明确 NO 在保护 CIRI 中发挥重要作用;同时还发现 GSNOR 抑制剂(如 N6022、N91115、SPL-334.1 等)可调节 NO 在体内的储存及释放,减少 NO 在短时间内大量释放,保护大脑结构和功能。虽然研究显示使用 GSNOR 抑制剂或敲除 GSNOR 基因对 CA-CPR 的小鼠具有保护作用,但其具体机制目前仍不完全清楚,需要进一步研究探索。随着 CIRI 相关研究的进展,这些潜在的病理生理机制将会被阐明,为临床提供更加优化的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kleinman ME, Brennan EE, Goldberger ZD, et al. Part 5: adult basic life support and cardiopulmonary resuscitation quality: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [J]. *Circulation*, 2015, 132 (18 Suppl 2): S414-S435. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000259.
- [2] 王立祥,孟庆义,余涛.中国 CPR 共识与美国 CPR 指南[J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (10): 865-870. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.10.001.

- [3] Roine RO, Kajaste S, Kaste M. Neuropsychological sequelae of cardiac arrest [J]. JAMA, 1993, 269 (2): 237-242.
- [4] 李壮丽, 邵敏, 李跃东. 亚低温治疗对心搏骤停心肺复苏后患者脑保护作用的研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (1): 101-103. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.031.
- [5] Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, et al. Part 8: post-cardiac arrest care: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [J]. Circulation, 2015, 132 (18 Suppl 2): S465-S482. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000262.
- [6] 肖盐, 赵旭明, 朱建良, 等. 治疗性低温通过激活 III 型 PI3K 通路增加自噬减轻大鼠心肺复苏后的脑损伤 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (1): 55-60. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.01.012.
- [7] Derwall M, Ebeling A, Nolte KW, et al. Inhaled nitric oxide improves transpulmonary blood flow and clinical outcomes after prolonged cardiac arrest: a large animal study [J]. Crit Care, 2015, 19 (1): 328. DOI: 10.1186/s13054-015-1050-2.
- [8] Liu L, Hausladen A, Zeng M, et al. A metabolic enzyme for S-nitrosothiol conserved from bacteria to humans [J]. Nature, 2001, 410 (6827): 490-494. DOI: 10.1038/35068596.
- [9] Benhar M, Forrester MT, Stamler JS. Protein denitrosylation: enzymatic mechanisms and cellular functions [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009, 10 (10): 721-732. DOI: 10.1038/nrm2764.
- [10] Khan M, Sekhon B, Giri S, et al. S-Nitrosoglutathione reduces inflammation and protects brain against focal cerebral ischemia in a rat model of experimental stroke [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2005, 25 (2): 177-192. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600012.
- [11] Hoffman JW Jr, Gilbert TB, Poston RS, et al. Myocardial reperfusion injury: etiology, mechanisms, and therapies [J]. J Extra Corpor Technol, 2004, 36 (4): 391-411.
- [12] Lee B, Clarke D, Al Ahmad A, et al. Perlecan domain V is neuroprotective and proangiogenic following ischemic stroke in rodents [J]. J Clin Invest, 2011, 121 (8): 3005-3023. DOI: 10.1172/JCI46358.
- [13] DeGraba TJ. The role of inflammation after acute stroke: utility of pursuing anti-adhesion molecule therapy [J]. Neurology, 1998, 51 (3 Suppl 3): S62-S68. DOI: 10.1212/wnl.51.3_suppl_3.s62.
- [14] Nichol G, Thomas E, Callaway CW, et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome [J]. JAMA, 2008, 300 (12): 1423-1431. DOI: 10.1001/jama.300.12.1423.
- [15] Su J, Liu J, Yan XY, et al. Cytoprotective effect of the UCP2-SIRT3 signaling pathway by decreasing mitochondrial oxidative stress on cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18 (7): 1599. DOI: 10.3390/ijms18071599.
- [16] Kiewert C, Hartmann J, Stoll J, et al. NGP1-01 is a brain-permeable dual blocker of neuronal voltage- and ligand-operated calcium channels [J]. Neurochem Res, 2006, 31 (3): 395-399. DOI: 10.1007/s11064-005-9036-0.
- [17] Koizumi H, Fujisawa H, Suehiro E, et al. Neuroprotective effects of ebelsens following forebrain ischemia: involvement of glutamate and nitric oxide [J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2011, 51 (5): 337-343. DOI: 10.2176/nmc.51.337.
- [18] 郎丰山, 黄云霞, 薛云, 等. 脑缺血再灌注损伤病理生理机制研究进展 [J]. 食品与药品, 2018, 20 (4): 312-316. DOI: 10.3969/j.issn.1672-979X.2018.04.020.
- [19] Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor [J]. Nature, 1987, 327 (6122): 524-546. DOI: 10.1038/327524a0.
- [20] Martin W, Furchgott RF, Villani GM, et al. Depression of contractile responses in rat aorta by spontaneously released endothelium-derived relaxing factor [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1986, 237 (2): 529-538.
- [21] Murad F. Cyclic guanosine monophosphate as a mediator of vasodilation [J]. J Clin Invest, 1986, 78 (1): 1-5. DOI: 10.1172/JCI112536.
- [22] Rassaf T, Ferdinandy P, Schulz R. Nitrite in organ protection [J]. Br J Pharmacol, 2014, 171 (1): 1-11. DOI: 10.1111/bph.12291.
- [23] 马雯雯, 韩丹, 方伟蓉, 等. 一氧化氮在心肌缺血再灌注损伤中的调节作用及相关治疗药物研究进展 [J]. 药学进展, 2016, 40 (2): 96-103.
- [24] Lima B, Forrester MT, Hess DT, et al. S-nitrosylation in cardiovascular signaling [J]. Circ Res, 2010, 106 (4): 633-646. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.207381.
- [25] 张蕾. GSNOR 氨基酸序列保守半胱氨酸功能分析 [D]. 兰州: 兰州大学, 2016.
- [26] Garthwaite J. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signalling in the nervous system [J]. Trends Neurosci, 1991, 14 (2): 60-67. DOI: 10.1016/0166-2236(91)90022-m.
- [27] Funk OH, Kwan KY. Nitric oxide signaling in the development and evolution of language and cognitive circuits [J]. Neurosci Res, 2014, 86: 77-87. DOI: 10.1016/j.neures.2014.06.001.
- [28] Faraci FM, Brian JE Jr. Nitric oxide and the cerebral circulation [J]. Stroke, 1994, 25 (3): 692-703. DOI: 10.1161/01.str.25.3.692.
- [29] Xie Q, Nathan C. The high-output nitric oxide pathway: role and regulation [J]. J Leukoc Biol, 1994, 56 (5): 576-582. DOI: 10.1002/jlb.56.5.576.
- [30] Beigi F, Gonzalez DR, Minhas KM, et al. Dynamic denitrosylation via S-nitrosoglutathione reductase regulates cardiovascular function [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109 (11): 4314-4319. DOI: 10.1073/pnas.1113319109.
- [31] Hayashida K, Bagchi A, Miyazaki Y, et al. Improvement in outcomes after cardiac arrest and resuscitation by inhibition of S-nitrosoglutathione reductase [J]. Circulation, 2019, 139 (6): 815-827. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032488.
- [32] Khan M, Kumar P, Qiao F, et al. Targeting GSNOR for functional recovery in a middle-aged mouse model of stroke [J]. Brain Res, 2020, 1741: 146879. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.146879.

(收稿日期: 2021-02-03)

• 科研新闻速递 •

心搏骤停昏迷复苏后的动脉氧分压管理

——一项随机临床试验

缺氧缺血性脑损伤是心搏骤停后复苏患者死亡的主要原因。临床上心搏骤停后昏迷患者需要机械通气,但具体的动脉氧分压维持目标尚无共识。为此,有学者进行了一项随机临床试验。在该试验中,研究人员将院外心搏骤停后复苏成功的成年昏迷患者随机分为两组,分别接受2个目标的动脉氧分压目标管理:动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂) 9~10 kPa(限制氧合组, 1 kPa≈7.501 mmHg)或13~14 kPa(自由氧合组)。研究的主要评价终点为一复合终点指标:主要结局指标为全因死亡或出院90 d内脑功能分类量表(cerebral performance category, CPC)得分为3或4的患者(CPC范围从1~5分,分数越高表示预后越差,3~4分表面患者严重残疾或昏迷);次要结局指标包括48 h神经元特异性烯醇化酶水平、全因死亡、3个月时蒙特利尔认知评估评分(范围0到30,分数越高表示认知能力越好)和修正 Rankin 量表(范围0到6,分数越高表示残疾越严重)以及3个月时 CPC 得分。结果:789例患者被随机分组。限制氧合组394例患者中126例(32.0%)发生了主要结局事件,自由氧合组395例患者中134例(33.9%)发生了主要结局事件[风险比(hazard ratio, HR)为0.95,95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI)为0.75~1.21, P=0.69]。在90 d时,限制氧合组113例(28.7%)患者死亡,自由氧合组123例(31.1%)患者死亡;两组 CPC 得分均为1;限制氧合组改良 Rankin 量评分为2,自由氧合组为1。两组蒙特利尔认知评估中位数均为27分。在48 h,限制氧合组的神经元特异性烯醇化酶水平为17 μg/L,自由氧合组为18 μg/L。两组间不良事件发生率相似。研究人员据此得出结论:对于心搏骤停复苏后昏迷患者,不同的动脉氧分压治疗目标对患者死亡或严重残疾风险影响有限。

罗红敏, 编译自《N Engl J Med》, 2022, 387: 1467-1476