

• 论著 •

火把花根片对急性肺损伤的保护作用研究

马希刚, 张珍祥, 徐永建

(华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸科, 湖北 武汉 430030)

【摘要】 目的:探讨中药火把花根片对油酸诱导大鼠急性肺损伤(ALI)的保护作用。方法:36只Wistar大鼠被随机分为3组,采用尾静脉注射油酸建立ALI模型。火把花根组于注射油酸前用火把花根溶液连续灌胃10d,每日2次;正常对照组尾静脉注射0.04ml/kg生理盐水。各组均于注射油酸后即刻(0)、0.5、1、2、3和4h后取血测定中性粒细胞(PMN)表面黏附分子CD11a、CD11b、CD18阳性表达率和中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)活性;术毕活杀动物,观察肺组织湿/干重比(W/D)、肺通透指数(LPI)和肺损伤评分(LIS)变化以及支气管肺泡灌洗液(BALF)中活化PMN百分比,并进行肺组织病理学光镜观察。结果:与正常对照组比较,ALI组外周血PMN黏附分子CD11a、CD11b、CD18阳性表达率、血清NE活性以及肺组织W/D、LPI、LIS和BALF中PMN百分比均显著升高;与ALI组比较,火把花根组肺W/D、LPI、LIS及BALF中PMN百分比均明显降低,损伤0.5h以后各时间点PMN表面CD11a、CD11b、CD18表达和NE活性均显著降低(P 均 <0.01)。光镜下观察火把花根组肺组织损伤程度较ALI组明显减轻。结论:火把花根片对油酸诱导ALI有一定保护作用,其作用机制可能与抑制PMN表面CD11a、CD11b和CD18表达及NE释放有关。

【关键词】 肺损伤,急性;黏附分子;中性粒细胞弹性蛋白酶;火把花根片

中图分类号:R285.5;R256.1 文献标识码:A 文章编号:1008-9691(2007)03-0176-05

Protective effects of colquhounia root tablet (火把花根片) on acute lung injury induced by oleic acid in rats

MA Xi-gang, ZHANG Zhen-xiang, XU Yong-jian. Department of Respiratory Disease, Affiliated Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China

【Abstract】 Objective: To study the protective effects of colquhounia root tablet (火把花根片) on acute lung injury (ALI) induced by oleic acid (OA) in rats. **Methods:** Thirty-six healthy Wistar rats 200-250 g in weight were randomly divided into three groups: normal control group, ALI group and colquhounia root tablet group. An ALI model in rats was reproduced by intravenous injection of OA. In the colquhounia root tablet group, colquhounia root tablets were dissolved in normal saline and instilled into the stomach of each rat twice per day for 10 consecutive days before intravenous injection of OA. Normal saline 0.04 ml/kg was intravenously injected to each rat in normal control group. The positive expression rates of CD11a, CD11b, CD18 of neutrophil adhesion molecule in the peripheral blood and the serum neutrophil elastase (NE) activity were quantitatively analyzed by flow cytometry using monoclonal antibodies in three groups after 0, 0.5, 1, 2, 3 and 4 hours of establishing the model, meanwhile lung permeability index (LPI), lung wet/dry weight (W/D), the lung injury score (LIS) and percentage of activated neutrophils in broncho-alveolar lavage fluid (BALF) were measured or counted. Pathological changes of lung tissues were observed under optical microscope. **Results:** Compared with the normal control group, the positive expression rates of CD11a, CD11b, CD18 and serum NE activity in neutrophil were significantly elevated, and the W/D, LPI, LIS of the lung tissue and percentage of activated neutrophils in BALF were also significantly increased in the ALI group. Compared with ALI group, the W/D, LPI, LIS and percentage of activated neutrophils in BALF were significantly decreased in the colquhounia root tablet group. The positive expression rates of CD11a, CD11b, CD18 and NE activity in neutrophil were obviously inhibited in the colquhounia root group at every time point from half an hour after injury (all $P < 0.01$). The degree of lung injury under optical microscope in colquhounia root tablet group was significantly milder than that of ALI group. **Conclusion:** Colquhounia root tablet can effectively treat ALI by downregulating the positive expression of CD11a, CD11b, CD18 of neutrophil and inhibiting the release of NE.

【Key words】 acute lung injury; adhesion molecule; neutrophil elastase; colquhounia root tablet

急性肺损伤(ALI)病理特征是大量活化的中性粒细胞(PMN)在肺血管和间质聚集,活化 PMN 通过释放弹性蛋白酶和氧自由基,对肺组织造成广泛损害^[1];其中 PMN 表面黏附分子 CD11/CD18 表达对于 PMN 聚集和活化起关键作用^[2]。传统中药火把花根片具有较好的抗炎及免疫调节作用,治疗慢性肾炎、风湿性关节炎等多种自身免疫性疾病有显著疗效^[3,4]。本研究通过制备油酸致大鼠 ALI 模型,探讨火把花根片对 PMN 表面黏附分子 CD11a、CD11b、CD18 表达和中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)变化的影响,观察其是否对 ALI 有保护作用。

1 材料与方法

1.1 实验分组和模型制备:健康 Wistar 大鼠(由西安交通大学实验动物中心提供)36 只,体重 250~300 g。按随机数字表法分为 3 组,每组 12 只:①ALI 组:尾静脉注射油酸 0.04 ml/kg 复制大鼠 ALI 模型;②火把花根组:用火把花根片 600 mg/kg(由重庆中药研究院中药厂生产,批号:000508)溶于 2 ml 生理盐水中,连续灌胃 10 d,每日 2 次,末次灌胃后 1 h 经尾静脉注射油酸;③正常对照组:不制模,相同时间点经尾静脉注射生理盐水 0.04 ml/kg。模型建立后 4 h 处死各组大鼠,留取标本。

1.2 外周血 PMN 表面 CD11a、CD11b 和 CD18 测定:给予油酸后即刻(0)、0.5、1、2、3 和 4 h(T₀、T₁、T₂、T₃、T₄、T₅)各时间点经尾静脉取血 2 ml,取鼠抗人 CD11aMcAb、CD11bMcAb 和 CD18McAb 各 10 μl 以及异硫氰酸荧光素(FITC)标记的鼠抗人单克隆抗体 10 μl,分别加入 A 管中,阴性对照物(羊抗鼠 IgG 血清)加入 B 管中。向每管中加入 100 μl 新鲜抗凝全血,避光反应 20 min 后再加入 1 ml 红细胞裂解液,振荡混匀后避光反应 10 min。磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗 2 次后上机检测,共检测 1×10⁴ 个细胞,以阳性细胞的平均荧光强度表示。

1.3 血清 NE 活性测定:将 1 g/L 弹性蛋白酶标准液(由 Worthington 公司提供)按 1:800 比例稀释,绘制标准曲线。以 N-Succinyl-Ala-Ala-Val-nitroanilide 作为测定底物,将羟乙基哌嗪乙磺酸(HEPES)缓冲液调制成 1 mmol/L 待用。静脉血 1 ml 离心沉淀,静止 10 min。取 96 孔板,每孔内加入 0.1 ml 血清和 0.1 ml 底物,混匀后室温放置 72 h,在波长 415 nm 处测 0 h 和 72 h 的吸光度(A)值,以 A_{72h}-A_{0h} 值计算样品 NE 活性。

1.4 肺湿/干重比(W/D)、肺通透指数(LPI)和肺损伤评分(LIS)测定:处死动物后,留取抗凝血,取

肺脏,制备支气管肺泡灌洗液(BALF)。用双缩脲法分别测定 BALF 及血浆中蛋白质含量,计算 LPI(LPI=BALF 蛋白/血浆蛋白)。取右肺中叶测定肺 W/D。取左肺下叶,经多聚甲醛固定后石蜡包埋、切片,行苏木素-伊红(HE)染色,切片置 400 倍光镜下观察,并参照 Kendra 半定量评分标准^[5]进行 LIS,10 个视野平均计分为该片的损伤得分。

1.5 BALF 中活化 PMN 数:取 0.5 ml BALF 沉淀细胞悬液,采用硝基四氮唑蓝(NBT)染色法,油镜下计数 200 个 PMN 中活化的 PMN 数,计算活化的 PMN 百分比。

1.6 统计学分析:数据分析使用 SPSS10.0 软件,实验结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 火把花根片对肺组织 W/D、LPI 及 LIS 的影响(表 1):ALI 组肺 W/D、LPI 和 LIS 均明显高于正常对照组(P 均 < 0.01),火把花根组肺 W/D、LPI 和 LIS 均明显低于 ALI 组(P 均 < 0.01)。

表 1 各组肺组织 W/D、LPI、LIS 和 BALF 中活化 PMN 百分比的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of W/D, LPI, LIS of lung tissues and activated PMN in BALF in each group($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 动物数(只) | 肺 W/D | LPI | LIS(分) | BALF 活化 PMN(%) |
|-------|--------|------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------|
| 正常对照组 | 12 | 4.73±0.42 | 0.028±0.002 | 0.21±0.17 | 21.75±4.62 |
| ALI 组 | 12 | 8.14±0.59 [#] | 0.423±0.047 [#] | 3.18±0.51 [#] | 83.90±9.45 [#] |
| 火把花根组 | 12 | 6.01±0.86 [△] | 0.212±0.019 [△] | 1.99±0.52 [△] | 39.78±9.19 [△] |

注:与正常对照组比较:[#] $P < 0.01$;与 ALI 组比较:[△] $P < 0.01$

2.2 火把花根片对 BALF 中活化 PMN 百分比的影响(表 1):ALI 组 BALF 中活化 PMN 百分比明显高于正常对照组($P < 0.01$);火把花根组 BALF 中活化 PMN 百分比明显低于 ALI 组($P < 0.01$)。

2.3 火把花根片对外周血 PMN 表面 CD11a、CD11b、CD18 表达和血清 NE 活性的影响(表 2):ALI 组 T₁ 时 PMN 表面 CD11a、CD11b、CD18 表达和血清 NE 活性同时升高并达峰值,以后开始逐渐降低,T₁~T₅ 各时间点 CD11a、CD11b、CD18 表达和 NE 活性均显著高于正常对照组(P 均 < 0.01);火把花根组 PMN 表面 CD11a、CD11b、CD18 表达和 NE 活性均显著低于 ALI 组(P 均 < 0.01)。

2.4 火把花根片对肺组织损伤的影响(彩色插图 1):光镜下观察,正常对照组结构正常,无渗出、水肿及 PMN 浸润;ALI 组出现不同程度的肺灶性出血、肺泡壁增厚、肺泡和肺间质水肿及 PMN 浸润;火把花根组肺损伤病变局限且程度较轻。

表 2 各组在不同时间点外周血 PMN 表面 CD11a、CD11b、CD18 阳性表达率和血清 NE 活性比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of positive expression rates of CD11a, CD11b, CD18 on surface of

PMN and serum NE activity in each group($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | 组别 | 动物数(只) | T0 | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 |
|----------|-------|--------|------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| CD11a(%) | 正常对照组 | 12 | 166±36 | 169±31 | 165±45 | 172±66 | 171±47 | 157±51 |
| | ALI 组 | 12 | 188±56* | 598±96 [△] | 516±98* [△] | 466±79* [△] | 423±51* [△] | 393±67* [△] |
| | 火把花根组 | 12 | 172±43 | 366±92 ^{#△} | 312±77 ^{#△} | 251±84 ^{#△} | 212±54 ^{#▲} | 198±39 ^{#▲} |
| CD11b(%) | 正常对照组 | 12 | 199±108 | 196±93 | 183±74 | 189±92 | 193±67 | 181±50 |
| | ALI 组 | 12 | 203±91* | 689±113 [△] | 572±95* [△] | 524±83* [△] | 486±72* [△] | 417±98* [△] |
| | 火把花根组 | 12 | 197±61 | 422±87 ^{#△} | 375±95 ^{#△} | 286±53 ^{#△} | 251±66 ^{#▲} | 232±47 ^{#▲} |
| CD18(%) | 对照组 | 12 | 145±46 | 139±55 | 148±33 | 151±62 | 148±63 | 141±21 |
| | ALI 组 | 12 | 148±51* | 581±112 [△] | 474±91* [△] | 412±76* [△] | 391±85* [△] | 367±78* [△] |
| | 火把花根组 | 12 | 151±69 | 361±99 ^{#△} | 312±73 ^{#△} | 290±85 ^{#△} | 232±67 ^{#△} | 198±67 ^{#▲} |
| NE(U/L) | 正常对照组 | 12 | 3.79±0.51 | 3.25±0.93 | 3.83±0.72 | 3.91±0.88 | 3.44±0.97 | 3.50±0.76 |
| | ALI 组 | 12 | 3.10±0.68* | 21.13±5.87 [△] | 15.01±4.06* [△] | 11.38±2.46* [△] | 8.45±2.89* [△] | 5.10±1.88* [△] |
| | 火把花根组 | 12 | 3.51±0.72 | 9.46±3.55 ^{#△} | 6.54±2.73 ^{#△} | 5.77±2.15 ^{#△} | 4.79±1.13 ^{#▲} | 4.02±1.10 [#] |

注:与本组 T1 比较: * $P < 0.01$; 与正常对照组比较: $\blacktriangle P < 0.05$, $\triangle P < 0.01$; 与 ALI 组比较: $\# P < 0.01$

3 讨论

研究显示,ALI 是全身失控性炎症反应的肺部表现,其中激活的 PMN 在肺内聚集是导致肺损伤发生发展的重要步骤^[1,6]。PMN 表面 CD11a/CD18 或 CD11b/CD18 表达上调,与肺血管内皮细胞表面对应配体细胞间黏附分子-1(ICAM-1)相互结合,介导 PMN 激活、贴壁滚动、附着、黏附和转移,使 PMN 经内皮细胞游出血管内壁进入肺泡和肺间质,造成肺实质损伤,并与 ALI 严重程度有关^[7]。本研究结果显示:ALI 组 PMN 表面 CD11a/CD18 和 CD11b/CD18 表达明显高于正常对照组,且表达水平与肺 W/D、LPI、BALF 中活化 PMN 百分比及 ALI 肺组织病理学改变一致,提示 PMN 通过表面黏附分子表达参与了肺损伤的发生发展。

NE 是由 PMN 释放的中性蛋白酶,可通过水解肺弹性蛋白、蛋白多糖和胶原直接损伤肺血管内皮细胞和血管基底膜,并有可能是全身炎症反应综合征(SIRS)时各种原因导致 ALI 的共同通路^[8,9]。本研究观察了 PMN 表面 CD11/CD18 表达与 NE 活性的关系,表明 ALI 组 PMN 表面 CD11a/CD18 和 CD11b/CD18 表达水平与血清 NE 活性在损伤后 0.5 h 同时达峰值并保持对应时间,说明 PMN 表面 CD11a/CD18 和 CD11b/CD18 表达增加是诱导 PMN 释放 NE 的因素之一。其机制可能是 PMN 跨内皮细胞转移时弹性蛋白分子摆脱了细胞骨架束缚,在色氨酸-酪氨酸激酶介导下释放大量 NE,同时 CD11/CD18 与 ICAM-1 结合形成新的通路,NE 可直接经该通道进入血管内皮细胞,损伤血管内皮细胞,引起血管通透性增加;在 CD11a/CD18 和 CD11b/CD18 辅助下,PMN 进入肺实质与靶细胞间形成较紧密和稳定的微环境,有利于 NE 在局

部保持较高浓度,对靶细胞持续发挥有效的毒性作用;活化的 PMN 可诱导血管内皮细胞和肺泡巨噬细胞释放肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-8 和 γ -干扰素,促使更多 PMN 活化和跨内皮细胞转移,触发 NE 的“瀑布样级联释放”,加重肺损伤^[10,11]。

减少 NE 大量释放和降低 NE 活性是药物治疗 ALI 的有效途径。Kinoshita 等^[12]在内毒素诱导兔 ALI 模型中提前给予 NE 抑制剂西维来司钠,可改善动物肺功能下降和肺组织病理学改变,但不能抑制 PMN 在肺内聚集。亦有研究表明,使用蛋白酶抑制剂可明显降低 NE 活性,减轻缺血/再灌注后肺损伤^[13]。中药火把花根又称昆明山海棠,属卫矛科雷公藤属植物,根入药,味苦、涩,性温,归肝、脾经,其片剂主要成分为生物碱、萜类、内酯、酚酸等,具有较强的抗炎及免疫抑制作用,类似皮质类固醇而无不良反应^[3]。本研究采用临床常规剂量给大鼠口服火把花根片 10 d 后,再用油酸诱导制备 ALI 动物模型,结果表明:火把花根组肺 W/D、LPI 和 LIS 以及 BALF 中活化 PMN 百分比明显低于 ALI 组,PMN 表面 CD11a/CD18 和 CD11b/CD18 的表达以及 NE 的活性在各时间点也明显低于 ALI 组,证实火把花根能通过抑制油酸致 ALI 时 PMN 表面 CD11a/CD18 和 CD11b/CD18 的表达以及 NE 的释放来降低肺泡毛细血管通透性、减轻肺水肿和活化 PMN 炎性细胞浸润,对油酸致 ALI 具有保护作用。

参考文献:

- [1]曹慧玲,吕士杰,姜艳霞,等.急性肺损伤大鼠氧自由基变化及不同中药治疗作用的对比[J].中国中西医结合急救杂志,2006,13(3):146-149.
- [2]李春盛,何新华,桂培春,等.大黄对急性肺损伤大鼠血浆和支气管肺泡灌洗液中炎症细胞因子表达的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12(5):306-308.
- [3]钟清,甘华.甲氨嘌呤与火把花根片治疗类风湿性关节炎的临床

- 疗效观察[J]. 重庆医科大学学报, 2002, 27(2): 209-210, 213.
- [4] 伍新林, 李俊彪, 莫德林, 等. 火把花根片治疗肾病综合征继发脂代谢紊乱的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(1): 30-32.
- [5] Elia N, Taponnier M, Mathay M A, et al. Functional identification of the alveolar edema reabsorption activity of murine tumor necrosis factor- α [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168(9): 1043-1050.
- [6] 李瑜, 张林, 褚海辰, 等. 大黄对家兔内毒素性急性肺损伤的保护作用研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(3): 173-176.
- [7] 王烁, 袁秀红, 郭德玉, 等. 急性肺损伤家兔早期中性粒细胞相关功能的变化研究[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(7): 403-408.
- [8] Moraes T J, Chow C W, Downey G P. Proteases and lung injury [J]. Crit Care Med, 2003, 31(4 Suppl): S189-194.
- [9] 高冬娜, 张斌. 中性粒细胞弹性蛋白酶致急性肺损伤机制的研究进展[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(8): 510-512.
- [10] Williams M A, Solomkin J S. Integrin-mediated signaling in human neutrophil functioning[J]. J Leukoc Biol, 1999, 65(6): 725-736.
- [11] Lee W L, Downey G P. Neutrophil activation and acute lung injury[J]. Curr Opin Crit Care, 2001, 7(1): 1-7.
- [12] Kinoshita M, Ono S, Mochizuki H, et al. Neutrophils mediated acute lung injury in rabbits: role of neutrophil elastase[J]. Eur Surg Res, 2000, 32(6): 337-346.
- [13] 王刚, 陈婷婷, 高长青. 乌司他丁对创伤失血性休克肺损伤的保护作用[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(1): 36-38.

(收稿日期: 2006-10-16 修回日期: 2006-11-24)

(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

纳洛酮与东莨菪碱联合治疗海水淹溺肺水肿

刘松鹤, 兰建阳, 林韩立

(浙江省舟山市普陀区中医院急诊科, 浙江 舟山 316100)

【关键词】 纳洛酮; 东莨菪碱; 海水淹溺; 肺水肿

中图分类号: R242; R541.63

文献标识码: B

文章编号: 1008-9691(2007)03-0179-01

盐酸纳洛酮联合东莨菪碱治疗海水淹溺肺水肿呼吸抑制, 报告如下。

1 临床资料

1.1 病例: 1991年8月—2000年9月收治的34例患者为单用组, 年龄12~53岁; 2000年10月—2006年9月救治的36例为联用组, 年龄8~55岁。依据病史、症状、体征和血气分析等确诊, 排除其他疾病所致肺水肿。溺水时间1~8 min, 入院抢救时常见意识丧失、呼吸窘迫、嗜睡、烦躁谵语、心跳和呼吸停止、双肺布满湿啰音等。全部患者均行血气分析, 动脉血氧分压(PaO₂)明显降低, 单用组最低12 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 联用组最低9 mm Hg。两组动脉血氧饱和度(SaO₂)降低, 平均0.46, 最低0.10; 部分患者有白细胞及中性粒细胞升高; 心电图示窦性心动过速、肺型P波、心肌缺血、室颤动。床头X线胸片检查示肺野呈线状模糊阴影单用组12例, 联用组14例; 肺纹理加重单用组7例, 联用组5例。两组一般资料比较差异无显著性, 具有可比性。

1.2 治疗: 接诊后即刻均给予抗泡沫高

作者简介: 刘松鹤(1964-), 男(汉族), 浙江省人, 主治医师 (Email: lsh-6617@163.com)。

流量吸氧, 静脉用葡萄糖溶液。联用组静脉注射纳洛酮首剂0.8 mg和东莨菪碱0.3 mg, 之后每20~30 min给予纳洛酮0.4~0.8 mg, 每10~15 min给予东莨菪碱0.3 mg。单用组仅使用东莨菪碱。两组东莨菪碱用量均2.7~31.2 mg, 平均12.0 mg; 联用组纳洛酮用量2.0~16.0 mg, 平均3.6 mg。

1.3 统计学分析: 数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.4 结果(表1): 两组所有患者均抢救成功, 但联用组呼吸改善、血气分析、住院时间均较单用组明显缩短($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表1 两组患者治疗后呼吸改善、血气分析及住院日比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数(例) | 呼吸改善(h) | 血气分析(h) | 住院日(d) |
|-----|-------|-----------|---------|----------|
| 联合组 | 36 | 4.8±1.2** | 15±5** | 5.4±2.0* |
| 单用组 | 34 | 12.8±6.2 | 20±5 | 8.2±3.4 |

注: 与单用组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2 讨论

海水淹溺后出现肺水肿, 肺泡表面活性物质破坏, 患者有严重的低氧血症。临床观察发现, 纳洛酮能解除 β -内啡肽对呼吸中枢的抑制, 促进呼吸的恢复^[1]。Williams等^[2]将纳洛酮用于治疗急性呼

吸衰竭方面同样获得良好效果。纳洛酮可特异性拮抗 β -内啡肽, 且抑制缺氧诱导的大脑皮质神经元细胞凋亡, 对神经元细胞具有保护作用^[3,4], 从而解除呼吸抑制。上述研究结果为纳洛酮抢救海水淹溺肺水肿提供了理论基础。东莨菪碱能抑制腺体分泌, 解除毛细血管痉挛, 改善微循环, 解除平滑肌痉挛, 减轻肺水肿及改善通气。本组纳洛酮和东莨菪碱联用优于单用东莨菪碱, 说明纳洛酮和东莨菪碱联用治疗海水淹溺肺水肿, 在改善呼吸和肺水肿中起相互协同作用。

参考文献:

- [1] 陈天铎, 董晨明, 李培杰. 纳洛酮用于心肺复苏21例疗效观察[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13(3): 182.
- [2] Williams A J, Tran A C, de Belder M A, et al. Naloxone in acute respiratory failure [J]. Lancet, 1982, 2(8313): 1470.
- [3] 何民, 杜杭根, 殷利春, 等. 纳洛酮与醒脑静注射液联合治疗重型颅脑损伤疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2003, 10(1): 58-59.
- [4] 宋扬, 沈洪, 丁爱石, 等. 纳洛酮对体外培养的缺氧大鼠皮质神经元细胞凋亡的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(9): 553-556.

(收稿日期: 2006-12-10)

(本文编辑: 李银平)