

# 谷氨酰胺对 COPD 患者外周血单个核细胞中 p38MAPK、IL-8 及 IL-17 影响的临床研究

黄美健 吴伟

**【摘要】** 目的 通过观察谷氨酰胺(Gln)对慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者外周血单个核细胞(PBMC)中 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)活性、IL-8 及 IL-17 表达的影响,探讨 Gln 在 COPD 患者治疗中的抗炎作用机制。方法 将 32 例住院 COPD 急性加重期(AECOPD)患者设为 AECOPD 组,经治疗后转为稳定期(SCOPD)再设为 SCOPD 组。收集两组患者的 PBMC,再平均分为加 Gln 干预的 Gln 组和不加 Gln 干预的空白对照组,另选择 16 例健康体检者为健康对照组。采用 RT-PCR 法检测各组 PBMC 中 p38MAPK、IL-8 及 IL-17 的表达水平。结果 (1)AECOPD 和 SCOPD 的空白对照组中 p38MAPK、IL-8 及 IL-17 的表达均高于健康对照组(均  $P < 0.05$ ),且急性期增高更加显著。(2)AECOPD 的 Gln 组中 p38MAPK、IL-8 及 IL-17 的表达低于 AECOPD 空白对照组(均  $P < 0.01$ );SCOPD 的 Gln 组中 p38MAPK、IL-8 及 IL-17 的表达低于 SCOPD 空白对照组(均  $P < 0.05$ )。结论 Gln 可抑制 COPD 患者炎症细胞中 p38MAPK 的活化并下调 IL-8、IL-17 的表达水平。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺疾病 谷氨酰胺 p38 丝裂原活化蛋白激酶 白介素-8 白介素-17

Effect of glutamine on p38MAPK, IL-8 and IL-17 expression in PBMC of patients with chronic obstructive pulmonary disease  
HUANG Meijian, WU Wei. Department of Respiratory Medicine, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou 310009, China

**【Abstract】** Objective To investigate the effects of glutamine on the p38MAPK, IL-8 and IL-17 expression in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Methods Thirty-two patients with acute exacerbation of COPD(AECOPD) and 32 patients with stable COPD(SCOPD) were enrolled in the study. Venous blood samples were collected and PBMCs were isolated. The patients were equally divided into the Gln intervention group and blank control group. Sixteen healthy subjects served as normal control group. The expression levels of p38MAPK, IL-8 and IL-17 in PBMCs were detected by real-time PCR. Results The expression of p38MAPK, IL-8 and IL-17 in AECOPD and SCOPD blank control groups were higher than those in normal control group ( $P < 0.05$ ), while the difference was more marked in AECOPD blank control group. The expression of p38MAPK, IL-8 and IL-17 in AECOPD and SCOPD Gln groups were significantly lower than those in AECOPD and SCOPD blank control groups, respectively ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). Conclusion Glutamine may exert an anti-inflammatory role in COPD patients by inhibiting p38MAPK cell signaling pathway and reducing the expression of IL-8 and IL-17.

**【Key words】** Chronic obstructive pulmonary disease Glutamine p38MAPK IL-8 IL-17

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的慢性气道炎症性疾病,目前在世界范围内的发病率和病死率均逐年增高,严重影响着患者的生命质量。急性加重和合并症更加影响患者整体疾病的严重程度,因此深入探讨 COPD 的发病

机制,选择有效药物对 COPD 患者进行规范化治疗,对减轻患者的病痛、延缓病情加重、降低病死率、提高生命质量具有深远意义<sup>[1]</sup>。当前研究表明肺部炎症反应仍是 COPD 发病的主要原因之一<sup>[2]</sup>,炎症的发生、发展过程与炎症细胞活性密切相关,炎症细胞的激活和转录是其关键环节,因此以抑制或阻断炎症细胞及促炎因子的活化环节为靶点,进而阻断 COPD 的进展,以达到治疗 COPD 的目的,是目前国内外研究的热点。笔者通过观察谷氨酰胺(glutamine, Gln)对 COPD 急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary

doi: 10.12056/j.issn.1006-2785.2017.39.15.2016-1451

作者单位:310009 杭州市第三人民医院呼吸科(黄美健);安徽医科大学杭州临床学院呼吸科(吴伟)

通信作者:黄美健, E-mail: hmeijian@163.com

disease, AECOPD) 和 COPD 稳定期 (stable chronic obstructive pulmonary disease, SCOPD) 患者外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) 中 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen activated protein kinases, p38MAPK)、IL-8 及 IL-17 表达水平的影响, 进一步探讨 Gln 在 COPD 治疗中的抗炎作用机制, 为临床治疗 COPD 提供新的思路和方法。

## 1 对象和方法

1.1.1 对象 选取 2014 年 5 月至 2015 年 4 月杭州市第三人民医院呼吸内科住院患者中确诊为 AECOPD 的患者 32 例, 男 17 例, 女 15 例, 年龄 56~78 (73.2±6.7) 岁; 上述患者经常规治疗 10~20d 后, 病情稳定后再设为 SCOPD 组; 选取杭州市第三人民医院同期健康体检者 16 例作为健康对照组, 男 9 例, 女 7 例, 年龄 53~77 (67.4±7.3) 岁; 经详细询问病史在近 1 个月内未患过其他疾病且不吸烟或已戒烟 5 年以上。所有纳入研究的患者均签署知情同意书, 并经医院医学伦理委员会批准。COPD 组与健康对照组性别、年龄等一般情况的差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 符合 2013 年 COPD 诊治指南修订版<sup>[1]</sup>的诊断标准。(2) 近 2 周内未接受过糖皮质激素治疗 (包括静脉、口服或吸入用药等)。(3) 未高流量吸氧 (吸氧浓度  $\leq 35\%$ ) 及未行机械通气。(4) 不吸烟或已戒烟 5 年以上。排除标准: (1) 患有严重心脑血管系统疾病、较严重的消化系统疾病、肾脏疾病、内分泌、血液系统疾病、恶性肿瘤和重大手术等。(2) 合并有可致咳嗽、咳痰、气短的其他疾病, 如支气管扩张、肺结核、矽肺、闭塞性细支气管炎、弥漫性泛细支气管炎等。

### 1.3 方法

1.3.1 实验试剂及仪器 人淋巴细胞分离液 (美国 SIGMA 公司); 无 Gln RPMI 1640 细胞培养液、L-Gln、磷酸盐缓冲液 (美国 GIBCO 公司); 氯仿 (美国 Biotech 公司); TRIzol (加拿大 BioBasic 公司); 定量试剂盒 Power SYBR<sup>®</sup> Green PCR Master Mix (Applied Biosystems, 美国应用生物系统中国公司); RT-PCR 试剂盒 [宝生物工程 (大连) 有限公司, D2640A-CK101D]; Du-640 紫外分光光度仪 (美国 Beckman 公司); CFX384 Real-time PCR 仪、电泳系统 Mini-Proten Tetra System、凝胶成像仪 ChemiDoc XRS+ System (美国 Bio-RAD 公司)。

1.3.2 PBMC 的提取 清晨空腹抽取静脉血 5ml, 置于肝素抗凝管中, 加入 5ml 磷酸盐缓冲液将静脉血充分稀释。室温下, 将 4ml 人淋巴细胞分离液加入 15ml 离

心管, 然后将稀释后的 10ml 静脉血缓慢地沿着管壁加入离心管, 使其均匀的覆盖在人淋巴细胞分离液上, 缓慢地将离心管放入离心机内, 以 2 000r/min 离心 20min, 离心后管自上而下依次为稀释的血浆层、单个核细胞层、分离液层、红细胞和粒细胞层, 小心缓慢地吸取第 2 层单个核细胞, 转移到 10ml 离心管, 加入 5 倍体积磷酸盐缓冲液液洗涤, 后 1 000r/min 离心 10min, 弃去上清液, 相同条件重复洗涤 1 次, 弃去上清液, 位于最底部的沉淀为 PBMC, 0.4% 台盼蓝染色, 排除无活性的细胞, 活细胞  $> 90\%$  可采用。

1.3.3 实验分组 采用无 Gln RPMI 1640 培养液将上述提取的 PBMC 调节细胞浓度至  $2.0 \times 10^6$  个/ml, 并接种于 24 孔培养板内, 每孔加入细胞混匀液 1ml, 其中 AECOPD 组患者细胞混匀液随机平均分成两组: (1) Gln 组: PBMC 中加入终浓度为 8mmol/L 的 Gln; (2) 空白对照组: 仅用无 Gln RPMI 1640 培养液培养。SCOPD 组患者细胞混匀液随机平均分成两组: (1) Gln 组: PBMC 中加入终浓度为 8mmol/L 的 Gln; (2) 空白对照组: 仅用无 Gln RPMI 1640 培养液。健康对照组仅用无 Gln RPMI 1640 培养液培养。所有细胞均在 37℃ 含 25% CO<sub>2</sub> 温箱里培养 24h。

1.3.4 RT-PCR 法检测 p38MAPK、IL-8 及 IL-17 的表达 采用 Real-time PCR 法检测。用 Trizol 法提取上述培养后细胞的总 RNA, 并测定 RNA 的浓度和纯度。用 RT-PCR 试剂盒合成 cDNA。PCR 引物按照引物设计原则采用 Primer 5.0 和 Beacon designer 7.8 设计软件设计, 由上海生物工程有限公司负责合成, 详见表 1。

表 1 各目的基因引物序列

基因名称	基因序列号	引物序列 (5' → 3')	扩增长度 (bp)
p38MAPK	NM_001315.2	GACTTGCTGGAGAAGATGCTTGT GTCCCTGCTTTCAAAGGACTGAT	147
IL-8	NM_000584.3	CCAAACCTTTCCACCCCAAAT CACAACCCCTGACCCCACTT	146
IL-17	NM_002190.2	CCTCTGTGATCTGGGAGGCAAA CTGGATGGGACAGAGTTCATGT	92
18s 内参	NR_003286	GACTCAACACGGGAAACCTCAC CCAGACAAATCGCTCCACCAAC	122

PCR 反应条件: 95℃, 1min; 40 个循环: 95℃ 15s; 63℃ 25s (收集荧光); 熔解曲线分析 55~95℃。20μl 反应体系如下: 双蒸水 8.0μl, Power SYBR<sup>®</sup> Green Master Mix 10.0μl, 上游和下游引物各 0.5μl, cDNA 模板 1.0μl。实验样本经定量 PCR 得到各反应孔循环数 (Ct

值)后运用相对表达量  $\Delta Ct$  或  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  进行相对定量结果分析。其中  $\Delta Ct = \text{目的基因 } Ct \text{ 值} - \text{内参 } Ct \text{ 值}$ ,  $\Delta Ct$  值越大说明表达越低,  $\Delta Ct$  值越小说明表达越高。

1.4 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 SNK- $q$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 目的基因及内参电泳图 实验的电泳条带和设计

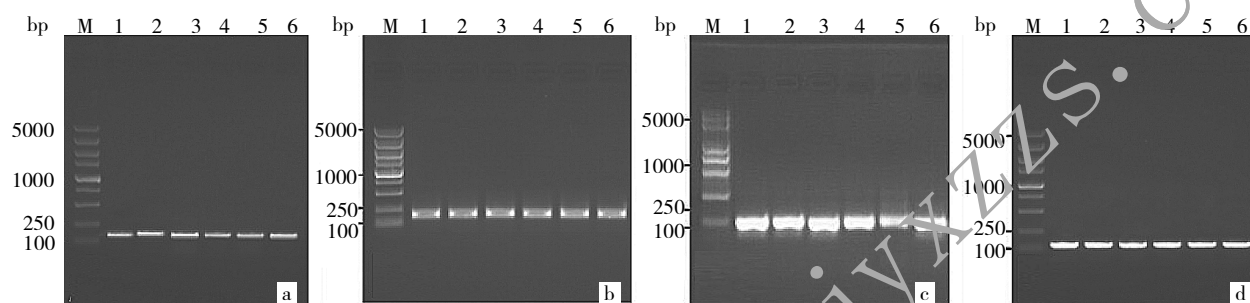


图 1 目的基因及内参电泳图(a:p38MAPK;b:IL-8;c:IL-17;d:18s rRNA;M:Maker;1~6 各目的基因扩增条带)

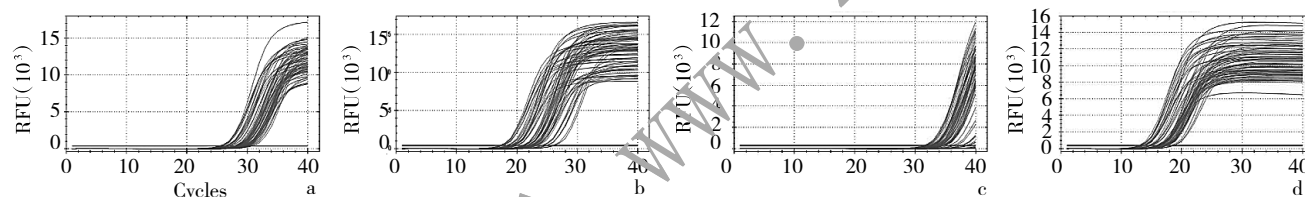


图 2 目的基因及内参扩增曲线图(a:p38MAPK;b:IL-8;c:IL-17;d:18s rRNA)

表 2 各组 p38MAPK、IL-8 及 IL-17  $\Delta Ct$  值的比较

组别	p38MAPK	IL-8	IL-17
AECOPD 空白组	11.35 ± 0.76*	4.12 ± 0.61*	14.96 ± 0.90*
SCOPD 空白组	12.77 ± 0.61*	4.71 ± 0.55*	16.78 ± 1.03*
健康对照组	15.17 ± 0.52	7.07 ± 0.94	19.99 ± 0.91

注:与健康对照组比较,  $P < 0.05$

的扩增条带长度全部符合扩增条带为目的条带(图 1), 电泳图中无杂质, 表明 RT-PCR 扩增为特异性扩增; RT-PCR 扩增显示各个引物扩增产物熔点曲线图(图 2), 均具有单一主峰, 表明引物 RT-PCR 扩增具有较强的特异性。

### 2.2 检测 PBMC 中 p38MAPK、IL-8 及 IL-17 $\Delta Ct$ 值变化

2.2.1 各组 p38MAPK、IL-8 及 IL-17  $\Delta Ct$  值的比较 见表 2。

由表 2 可见, 无论是在 AECOPD 空白对照组还是在 SCOPD 空白对照组中, p38MAPK 表达均高于健康对照组, 且急性期更为显著, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。IL-8 和 IL-17 在 AECOPD 空白对照组和 SCOPD 空白对照组中的表达也高于健康对照组, 且急性期更加显著, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。

2.2.2 经 Gln 干预前后各组 p38MAPK、IL-8 及 IL-17  $\Delta Ct$  值比较 见表 3。

表 3 经 Gln 干预前后 p38MAPK、IL-8 及 IL-17  $\Delta Ct$  值比较

时点	p38MAPK		IL-8		IL-17	
	AECOPD	SCOPD	AECOPD	SCOPD	AECOPD	SCOPD
Gln 干预前	11.35 ± 0.76*	12.17 ± 0.61 <sup>△</sup>	4.12 ± 0.61*	4.71 ± 0.55 <sup>△</sup>	14.96 ± 0.90*	16.78 ± 1.03 <sup>△</sup>
Gln 干预后	12.95 ± 0.91	14.23 ± 0.92	4.90 ± 0.58	5.43 ± 0.56	16.59 ± 1.18	18.47 ± 0.93

注:与 AECOPD Gln 干预后比较,  $*P < 0.01$ ; 与 SCOPD Gln 干预后比较,  $^{\Delta}P < 0.05$

由表 3 可见, AECOPD 组中用 Gln 干预的较未用 Gln 的 PBMC 中 p38MAPK、IL-8 及 IL-17 的表达均下降(均  $P < 0.01$ ); SCOPD 组中用 Gln 干预的较未用 Gln

的 PBMC 中 p38MAPK、IL-8 及 IL-17 的表达均下降(均  $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

慢性炎症过程一直被认为是 COPD 发生和发展的病理生理基础<sup>[2]</sup>。IL-8 是人体内重要的趋化因子,参与了 COPD 患者中性粒细胞的形态改变、趋化、脱颗粒等过程,同时又参与诱导气道上皮细胞 IL-8 基因的表达,进而导致 IL-8 进一步的释放,构成了气道内的“炎症循环”<sup>[3]</sup>,在 COPD 的发生、发展过程中起着重要的作用。王彦霞等<sup>[4]</sup>发现,COPD 急性期患者 PBMC 中的 IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平高于治疗后组和对照组。也有学者发现在 COPD 小鼠的 PBMC 中,IL-6 和 IL-8 的表达是显著增加的,并且抑制 p38MAPK 通路可以减少 IL-6 和 IL-8 的表达<sup>[5]</sup>。IL-17 主要由近年来发现的新型 Th 细胞 Th<sub>17</sub> 细胞所分泌,有研究表明 IL-17 可以调节气道内中性粒细胞及肺巨噬细胞的趋化和激活,在 COPD 的发病中起到极为重要的作用<sup>[6]</sup>。Zhang 等<sup>[7]</sup>发现在 COPD 患者肺组织中的 CD4<sup>+</sup>细胞中 IL-17 的表达是显著增加的。p38MAPK 是一种丝/苏氨酸蛋白激酶,作为细胞信号从细胞表面传递到细胞内部的重要信使,参与了应激条件下细胞的生长、分化、凋亡以及炎症等过程。p38MAPK 可被 TNF- $\alpha$ 、IL-8 等炎症因子以及各种氧化应激因子等所激活,影响细胞的转录、蛋白质合成以及细胞表面受体表达等过程<sup>[8]</sup>。Renda 等<sup>[9]</sup>发现 p38MAPK 在 COPD 急性期患者肺泡巨噬细胞中表达是明显高于健康对照组的,并且与患者的一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)和一秒率(FEV<sub>1</sub>/forced vital capacity, FEV<sub>1</sub>/FVC)是呈负相关的。有研究表明,COPD 患者的肺巨噬细胞和肺支气管上皮细胞中 p38MAPK 的表达是增加的,而使用 p38MAPK 抑制剂则可减少炎症介质(TNF- $\alpha$ 、IL-8)等的释放<sup>[10]</sup>。近年来有学者发现 p38MAPK 通过减少 IL-17 的转录进而调控着脑脊髓炎的病理过程<sup>[11]</sup>。由此可见,p38MAPK 通路作为炎性细胞活化、炎症介质产生的重要的细胞通路,在 COPD 发病的炎症机制中起着重要作用。因此以 p38MAPK 通路为靶点,选择一种有效物质来抑制 p38MAPK 的活化,降低炎症因子的表达,应该是治疗 COPD 的一种新的思路和方法。

Gln 是人体中的条件性必需氨基酸,具有广泛的生物学活性,作为免疫系统的主要能量来源,在改善营养不良的 COPD 患者免疫功能上具有显著效果。近年来有研究显示,Gln 能下调脂多糖(LPS)刺激下人体 PBMC 中多种炎症因子的过度表达<sup>[12]</sup>。有研究报道 Gln 能抑制败血症小鼠的 p38MAPK、NF- $\kappa$ B 等通路的激活

及细胞因子的表达,实验组经过 Gln 治疗后肺组织中 TNF- $\alpha$  和 IL-18 的表达显著降低<sup>[13]</sup>。Chang-Hoon Lee 等<sup>[14]</sup>发现通过 Gln 的干预,可阻断 p38MAPK 及其下游通路丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1(MKP-1)通路的激活,减少小鼠气道内中性粒细胞的增殖和活化。笔者前期研究也发现 Gln 可以抑制 COPD 患者 NF- $\kappa$ B 的活化,并且可下调炎症因子 TNF- $\alpha$  的表达<sup>[16]</sup>。因此笔者分析,能否进一步从炎症反应的角度,通过应用 Gln 来抑制 COPD 患者肺组织中 p38MAPK、IL-8 及 IL-17 等炎症因子的表达而实现其抗炎作用,从而达到改善和治疗 COPD,减轻患者痛苦的效果。

本研究采用 RT-PCR 法检测经过 Gln 干预的 COPD 急性期患者治疗前后外周血 PBMC 中 p38MAPK、IL-8 及 IL-17 表达变化,发现 p38MAPK、IL-8 及 IL-17 在 COPD 患者炎症细胞中存在表达,COPD 患者治疗前、后空白对照组较正常对照组表达量增高,且急性加重期高于稳定期,揭示了 p38MAPK、IL-8 及 IL-17 在 COPD 患者的整个病程中长期存在,这也进一步证实了 COPD 是一种慢性气道炎症的实质。实验结果还发现经 Gln 干预后的 COPD 急性期组和稳定期组其 p38MAPK、IL-8 及 IL-17 表达显著低于未予 Gln 干预的空白对照组,且急性加重期较稳定期降低更明显。证明 Gln 可抑制 COPD 患者 PBMC 中 p38MAPK 活化,并减少炎症介质 IL-8 及 IL-17 的释放。

目前国内外尚未见关于 Gln 对 COPD 患者 PBMC 中 p38MAPK 及 IL-8 及 IL-17 表达影响的研究报道。本研究结果表明 COPD 患者 PBMC 中分泌的 p38MAPK、IL-8 及 IL-17 参与了 COPD 炎症反应的发生、发展的整个过程;Gln 能明显抑制 COPD 患者 PBMC 中 p38MAPK 的活化和降低 IL-8 及 IL-17 的表达,从而减轻 COPD 患者的气道炎症,改善患者的病情,减轻其痛苦,为临床应用 Gln 治疗 COPD 提供新的理论依据和方法。鉴于本研究限于离体细胞水平及样本量的局限,有关 Gln 抗炎作用更深入的分子机制仍有待今后进一步扩大样本量的临床研究和发现。

### 4 参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- [2] 肖建,杜春玲.慢性阻塞性肺疾病病因及发病机制研究进展[J].中国老年病学杂志,2014,34(11):3191-3194.
- [3] 陶娟,陈虹.细胞因子在慢性阻塞性肺病发病中的作用[J].西部医学,2010,22(6):1122-1124.

- [4] 王彦霞, 陈莹, 李庆威, 等. COPD 患者外周血单个核细胞中 TNF- $\alpha$ 、IL-8 和 IL-10 的测定及意义[J]. 河北医药, 2012, 34(3):335-337.
- [5] Hongxu W, Shifang Y, Xiaojie W, et al. Interleukin-33/ST2 signaling promotes production of interleukin-6 and interleukin-8 in systemic inflammation in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 450(1):110-116.
- [6] Marla ines vargas-rojas, Alejandra raml' rez-vegas, Leonardo limo'n-camacho, et al. Increase of Th17 cells in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respiratory Medicine, 2011, 105(11):1648-1654.
- [7] Zhang Jianquan, Chu Shuyuan, Zhong Xiaoning, et al. Increased expression of CD4<sup>+</sup>IL-17<sup>+</sup> cells in the lung tissue of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease(COPD) and smokers[J]. International Immunopharmacology, 2013, 15(1):58-66.
- [8] Chung K F. p38 mitogen-activated protein kinase pathways in asthma and COPD[J]. Chest, 2011, 139(6):1470-1479.
- [9] Renda T, Baraldo S, Pelaia G, et al. Increased activation of p38 MAPK in COPD[J]. Eur Respir J, 2008, 31(1): 62-69.
- [10] Kate Gaffey, Sophie Reynolds, Jonathan Plumb, et al. Increased phosphorylated p38 mitogen-activated protein kinase in COPD lungs[J]. Eur Respir J, 2013, 42(1):28-41.
- [11] Kana Namiki, Hirofumi Matsunaga, Kento Yoshhika. Mechanism for p38 $\alpha$ -mediated Experimental Autoimmune Encephalomyelitis[J]. J Biol Chem, 2012, 287(29):24228-24238.
- [12] 王立明, 王新颖, 潘莉雅, 等. 谷氨酰胺抑制单个核细胞细胞因子过度表达的研究[J]. 肠外与肠内营养, 2010, 17(1):29-31.
- [13] Singleton K D, Wischmeyer P E. Glutamine attenuates inflammation and NF- $\kappa$ B activation via Cullin-1 denudation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 373(3):445-449.
- [14] Chang-Hoon Lee, Hae-Kyoung Kim, June-McKim. Glutamine Suppresses Airway Neutrophilia by Blocking Cytosolic Phospholipase A2 via an Induction of MAPK Phosphatase-1 [J]. The Journal of Immunology, 2012, 189(11):5139-5146.
- [15] 周凌燕, 黄美健, 居建刚, 等. 谷氨酰胺对慢性阻塞性肺疾病患者外周血核因子  $\kappa$ B 及肿瘤坏死因子  $\alpha$  表达的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(11):918-920.

(收稿日期:2016-09-18)

(本文编辑:严玮雯)

(上接第 1238 页)

共识对胃癌腹膜转移的发生机制、预防腹膜转移的治疗方案、已发腹膜转移患者相关并发症的处理手段进行了详细阐述。共识中给出的胃癌腹膜转移诊疗流程图(见图 1), 为临床实践提供了更为简洁的参考依据, 根

据腹水量调整治疗策略, 使患者能得到更多获益。随着今后更多高级别临床研究的公布, 专家委员会还将及时对共识的内容进行更新和补充, 以期不断提高我国胃癌的整体诊疗水平, 为患者提供更大程度的获益!

(本文转载自《中国医学论坛报》2017 年 7 月)

(上接第 1247 页)

- [10] Neal J M, Bernards C M, Butterworth J F t, et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity[J]. Reg Anesth Pain Med, 2010, 35(2): 152-161.
- [11] Rothschild L, Bern S, Oswald S, et al. Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology[J]. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2010, 18(1): 1-8.
- [12] Liu L, Xia Y, Chen Y, et al. The comparative effects of lipid, epinephrine, and their combination in the reversal of bupivacaine-induced asystole in the isolated rat heart[J]. Anesth Analg, 2012, 114(4):886-893.
- [13] Harvey M, Cave G, Prince G, et al. Epinephrine injection in lipid-based resuscitation from bupivacaine-induced cardiac arrest: transient circulatory return in rabbits[J]. Anesth Analg, 2010, 111(3):791-796.
- [14] Li B, Yan J, Shen Y, et al. Association of sustained cardiovascular recovery with epinephrine in the delayed lipid-based resuscitation from cardiac arrest induced by bupivacaine overdose in rats[J]. Br J Anaesth, 2012, 108(5):857-863.
- [15] Weinberg G L, Di Gregorio G, Ripper R, et al. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose [J]. Anesthesiology, 2008, 108(5): 907-913.
- [16] Jeung K W, Ryu H H, Song K H, et al. Variable effects of high-dose adrenaline relative to standard-dose adrenaline on resuscitation outcomes according to cardiac arrest duration[J]. Resuscitation, 2011, 82(7):932-936.

(收稿日期:2016-11-26)

(本文编辑:严玮雯)