

依布硒啉通过调节 MAPK 通路发挥心肌缺血再灌注保护作用的研究

吴华军^{1,2}, 翟昌林³, 黄明德², 沈伟锋², 邹洪兴², 邵平扬², 楼永良¹

1. 温州医科大学检验医学院生命科学学院, 浙江 温州 325000;

2. 嘉兴市第一医院检验科, 浙江 嘉兴 314000; 3. 嘉兴市第一医院心内科

摘要:目的 研究依布硒啉对心肌缺血再灌注的保护作用及与 MAPK 通路的相关性。方法 将 36 只雄性 Wistar 大鼠随机分为 4 组, 分别为假手术组 (Sham)、缺血再灌注对照组 (IR-Control)、依布硒啉 + 缺血再灌注组 (Ebselen + IR) 和依布硒啉组 (Ebselen)。建立心肌缺血再灌注模型。通过 HE 染色观察及组织学损伤评分评价各组心肌凋亡坏死情况, Elisa 法测定血清 TNF- α 、IL-6、组织 TGF β 1 表达情况, 蛋白免疫印迹法测定各组 MAPK 通路相关蛋白表达情况。结果 相较于缺血再灌注对照组, 依布硒啉预处理后显著降低了再灌注所导致的心肌坏死、炎症和水肿, 在组织学损伤评分上分值更低, 依布硒啉预处理显著降低了缺血再灌注所造成的 TNF- α 上升 ($P < 0.05$) 及 IL-6、TGF β 1 的上升 (均 $P < 0.01$)。缺血再灌注损伤组的 JNK 和 p38 的磷酸化水平较假手术组显著增加, p-JNK 上升了 0.34 ± 0.06 , p-p38 上升了 0.42 ± 0.10 , p-ERK1/2 下降了 0.35 ± 0.07 , 均 $P < 0.001$ 。缺血再灌注 + 依布硒啉组则减轻了由缺血再灌注所造成的磷酸化 JNK 和 p38 的上升与 ERK1/2 水平的降低, p-JNK 下降了 0.17 ± 0.05 ($P < 0.001$), p-p38 下降了 0.16 ± 0.03 ($P < 0.01$), p-ERK1/2 提高了 0.09 ± 0.02 ($P < 0.05$)。结论 依布硒啉处理可有效发挥心肌缺血再灌注保护作用, 其具体机制可能与 MAPK 通路调节相关。

关键词: 依布硒啉; MAPK 通路; 心肌缺血再灌注

中图分类号: R542.22 R364.12 文献标识码: A 文章编号: 1674-4152(2018)04-0538-05

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000148

Protective effect of Ebselen on myocardial ischemia reperfusion injury through regulating MAPK pathway

WU Hua-jun, ZHAI Chang-lin, HUANG Ming-de, et al

School of Life Sciences, Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325000, China

Abstract: **Objective** To research the correlation between the protective effect of Ebselen on myocardial ischemia reperfusion injury and MAPK pathway. **Methods** Thirty-six male Wistar rats were randomly divided into sham operation group (Sham), Ischemia reperfusion group (IR-Control), Ebselen + ischemia reperfusion group (Ebselen + IR) and Ebselen group (Ebselen). The myocardial ischemia reperfusion rat model was established. The myocardial apoptosis and necrosis were evaluated by injury score and observed by HE staining; The expression of serum TNF- α , IL-6, and tissue TGF β 1 were detected by ELISA, and the expression of MAPK pathway related proteins were detected by Western blotting. **Results** Compared with ischemia reperfusion group, Ebselen pretreatment significantly decreased myocardial necrosis, inflammation and edema, histological injury score, Ebselen pretreatment significantly reduced TNF- α induced by ischemia reperfusion ($P < 0.05$) and also IL-6, TGF β 1 ($P < 0.01$). Besides, ischemia reperfusion + Ebselen group reduced the level of ERK1/2 and reduced the expression of phosphorylation of JNK and p38 induced by ischemia reperfusion injury, p-JNK increased by 0.34 ± 0.06 , p-p38 increased by 0.42 ± 0.10 , p-ERK1/2 decreased by 0.35 ± 0.07 , $P < 0.001$. Ebselen + ischemia reperfusion group increased the level of ERK1/2 and reduce the phosphorylation of JNK and p38 caused by ischemia reperfusion injury, p-JNK decreased by 0.17 ± 0.05 ($P < 0.001$), p-p38 decreased by 0.16 ± 0.03 ($P < 0.01$), p-ERK1/2 increased 0.09 ± 0.02 ($P < 0.05$). **Conclusion** Ebselen treatment played a protective effect on myocardial ischemia reperfusion injury and its mechanism may be related to the MAPK pathway.

Key words: Ebselen; MAPK pathway; Myocardial ischemia reperfusion injury

在全球范围内, 冠状动脉粥样硬化性疾病的发病率及其相关死亡率均较高^[1]。该病的主要特点为: 冠状动脉供血与心肌需求的失衡导致心肌细胞缺血缺氧坏死。通常在急性心肌梗死 (MI) 发生后, 患者进行再灌注治疗, 包括溶栓和/或对阻塞的冠脉进行介入治疗^[2]。然而, 恢复缺血心肌的氧合血至超出一定时间

的缺血期后反而加重了组织损伤及心肌梗死面积, 成缺血再灌注损伤 (IR)^[3]。相关研究显示: 依布硒啉可通过抑制大鼠内质网应激从而发挥心肌缺血再灌注保护作用^[4]。本研究从 AMPK 通路出发重新探索诠释依布硒啉对于心肌缺血再灌注的相关保护作用。

1 资料与方法

1.1 实验材料 雄性 Wistar 大鼠 36 只, 体质量 150 ~ 200 g, 购自浙江大学实验动物中心, 饲养于 SPF 动物房。TNF- α 、IL-6、TGF- β 1 Elisa 试剂盒均购自 Diaclone

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目 (2015ZA203); 浙江省医药卫生计划项目 (2015KYB387)

通信作者: 楼永良, E-mail: louyongliang2013@163.com

TEPNEl 公司, 一抗 ERK1/2、P-ERK1/2、JNK、P-JNK、p38、p-p38 均购自 CST。依布硒啉购自美国 Cayman 生物公司。

1.2 心肌缺血再灌注模型建立 参照 Kalogeris T 等^[5]方法构建心肌缺血再灌注损伤模型。10%的水合氯醛以 5 ml/kg 的剂量进行腹腔内注射,待大鼠麻醉后固定于手术台面,连接呼吸机,维持呼吸顺畅,动脉置管监护心率及平均动脉压,于左心耳下缘 0.5 cm 处手术缝线穿过冠状动脉左室支,包绕硅胶管,结扎手术缝线,缺血 45 min,剪开结扎线血流再通 1 h,形成缺血再灌注损伤模型。模型的制备以心电图肢导联(三锐心电图机 2303G)的改变进行确认,ST 段抬高超过 0.5 mV 为缺血,再灌注后上升的 ST 段下降超过一半及以上、上升的 R 波增幅下降、合并有心律失常或出现 Q 波则确定为再灌注损伤成功制备。

1.3 实验分组 假手术组(Sham): $n=8$,手术步骤中仅穿线但不结扎,术前 15 min 腹腔注射 0.9%氯化钠溶液 2 ml;缺血再灌注对照组(IR-Control): $n=10$,结扎冠脉缺血 1 h,再灌注 2 h,术前 15 min 腹腔推注 0.9%氯化钠溶液 2 ml;依布硒啉+缺血再灌注组(Ebselen+IR): $n=10$,结扎冠脉缺血 1 h,再灌注 2 h,术前 15 min 腹腔注射依布硒啉,根据预实验及参考 Li Y 等^[6]实验确定依布硒啉最适剂量为 5 mg/kg,超过 6 mg/kg 剂量则会造成肝损伤。依布硒啉组(Ebselen): $n=8$,手术步骤中仅穿线但不结扎,术前 15 min 腹腔推注依布硒啉,剂量为 5 mg/kg。剔除实验中死亡的大鼠,Sham 组均存活,IR-Control 组存活 8 只,一只大鼠死于麻醉过敏,另一只大鼠死于心梗后心律失常,Ebselen+IR 组存活 9 只,一只大鼠死于心梗后心律失常,Ebselen 组均存活。

1.4 HE 染色观察各组心肌凋亡坏死情况 手术结束后,每组取 3 个心脏,4%甲醛溶液固定 24 h,梯度酒精脱水,石蜡包埋,通过切片机对左心室部分进行切片,每片厚度为 3 μm ,摊片烤干,HE 染色,光学显微镜观察。同时在 400 \times 的放大倍率下,每张切片至少随机分析十个视野以此对组织学改变情况进行评估分级,根据组织损伤坏死程度分为:平均每个视野大于等于 2 个炎症坏死病灶为严重(+++);平均每个视野有大于等于 1 个,小于 2 个炎症坏死病灶为中度(++),平均每个视野大于 0 个同时小于 1 个炎症坏死病灶为轻度(+),各视野中未见炎症坏死病灶为无(-)。

1.5 Elisa 法测定血清 TNF- α 、IL-6、组织 TGF β 1 表达 再灌注结束后,通过腹主动脉取血提取各组大鼠血液,12 000 r/min 离心 15 min,离心半径为 30 cm,

离心后提取上层血清,通过酶联免疫标记法测定血清 TNF- α 与 IL-6 含量,同时对各组大鼠再灌注损伤心肌进行裂解匀浆,提取蛋白后测定 TGF β 1 的表达量,测定波长均为 450 nm,制定标准曲线,根据吸光度值测定各组 TNF- α 、IL-6、TGF β 1 表达量。

1.6 Western blot 观察各组 MAPK 通路表达情况 每组取左心室心肌组织,每 100 mg 组织添加 300 μl 已添加 cocktail 及 PMSF 的 RIPA,于冰上匀浆裂解,12 000 r/min 离心 15 min,离心半径为 30 cm,离心提取上清液蛋白,通过 BCA 法测定蛋白浓度,补 RIPA 至各组蛋白浓度相同,加 buffer 于 95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 5 min,制胶,每组上样 50 μg 蛋白,60 V 电泳至 marker 跑出后 100 V 电泳,电泳完成后予 PVDF 膜 100 V 转膜 2 h,根据目的蛋白分子量剪膜,分别孵育一抗:ERK1/2(1: 1 000),P-ERK1/2(1: 1 000),JNK(1: 1 000),P-JNK(1: 1 000),P38(1: 1 000),p-p38(1: 1 000),4 $^{\circ}\text{C}$ 摇床过夜,洗膜后于室温摇床中孵育各对应的二抗,TBST 洗膜 3 次后 ECL 化学显影,Quantity One 软件分析条带相对灰度值。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计学软件进行分析,计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并进行正态性及方差齐性检验,多组均数比较采用 ANOVA 分析,两两比较采用 Dunnett- t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组心肌细胞凋亡情况分析 通过图 1 可知假手术组大鼠心肌纤维正常,未见损伤,缺血再灌注对照组大鼠心肌细胞有明显的炎性细胞浸润、膜损伤及坏死水肿。与假手术组比较,缺血再灌注对照组的组织学损伤评分也明显升高。相比之下,大鼠经依布硒啉预处理后再灌注组显示出接近正常结构的心肌组织,显著降低了心肌坏死,炎症和水肿。在 400 \times 的放大倍率下,每张切片至少随机分析 10 个视野以此对组织学改变情况进行评估分级,根据组织损伤坏死程度分为:平均每个视野大于等于 2 个炎症坏死病灶为严重(+++);平均每个视野有大于等于 1 个,小于 2 个炎症坏死病灶为中度(++),平均每个视野大于 0 个同时小于 1 个炎症坏死病灶为轻度(+),各视野中未见炎症坏死病灶为无(-),详见表 1。

2.2 血清 TNF- α 、组织 TGF β 1 的表达情况分析 检测各组血清中 TNF- α 、IL-6 及组织 TGF β 1 的表达量,相较于假手术组和依布硒啉组,缺血再灌注对照组血清 TNF- α 、IL-6 及组织 TGF β 1 的表达量显著上升,差异均具有统计学意义($P < 0.001$),而依布硒啉预处理则显著降低了缺血再灌注所造成的 TNF- α 上升($P <$

0.05)及IL-6、TGFβ1的上升(均 $P < 0.01$),详见表2。

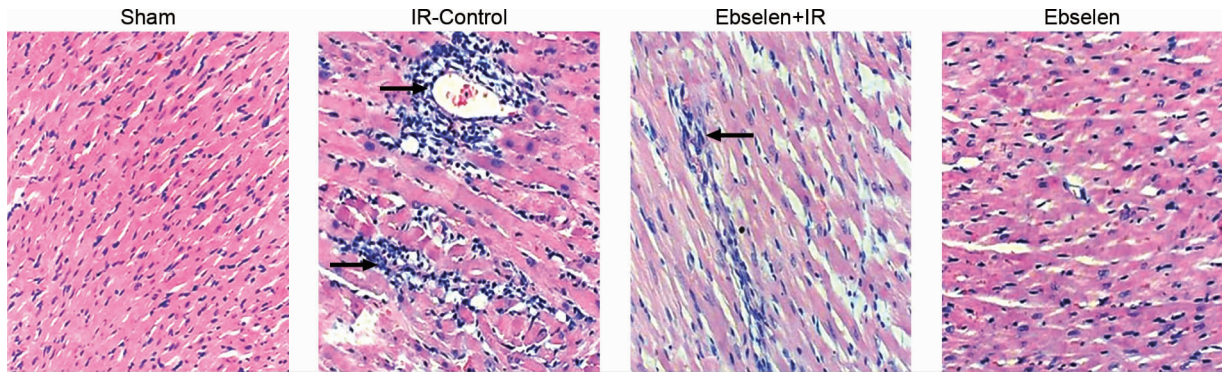


图1 缺血再灌注后各组左心室 HE 染色图像(×400)

表1 依布硒啉处理对心肌组织学变化的影响

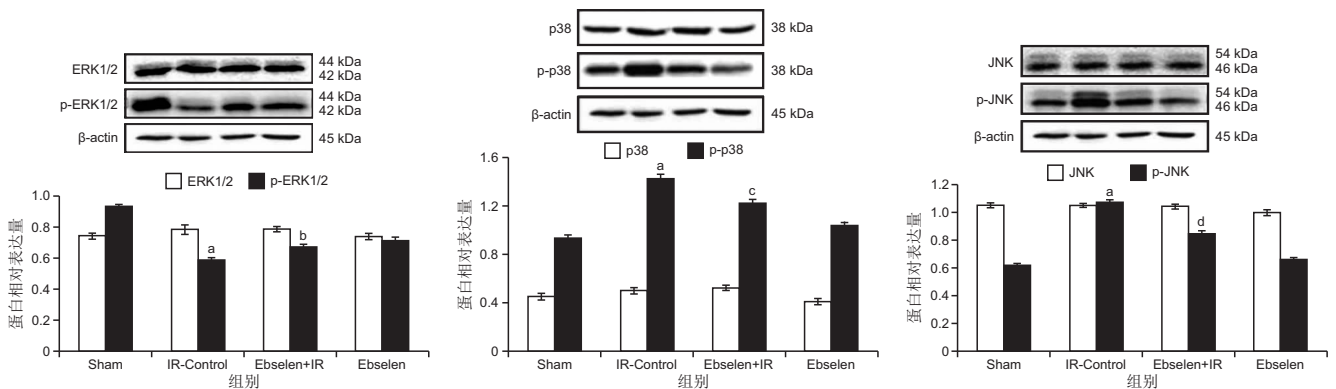
组别	例数	坏死	水肿	炎症
Sham	8	-	-	-
IR-Control	8	+++	+++	+++
Ebselen + IR	9	+	+	+
Ebselen	8	-	-	-

表2 各组血清TNF-α、组织TGFβ1的表达情况分析($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF-α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	TGF-β1 (pg/mg)
Sham	8	13.83 ± 0.70	16.33 ± 0.96	27.35 ± 1.00
IR-Control	8	21.16 ± 0.80 ^a	25.54 ± 0.89 ^a	43.75 ± 1.12 ^a
Ebselen + IR	9	17.66 ± 0.90 ^b	20.79 ± 0.81 ^c	36.74 ± 1.25 ^c
Ebselen	8	15.58 ± 0.80	17.81 ± 0.97	28.00 ± 1.20

注:TNF-α为肿瘤坏死因子,TGF-β1为转化生长因子β1;与Sham组比较,^a $P < 0.001$;与IR-Control组比较,^b $P < 0.05$;与IR-Control组比较,^c $P < 0.01$ 。

2.3 MAPK通路相关蛋白表达情况分析 为确定依布硒啉预处理对缺血再灌注的保护作用是由MAPK通路介导的,因此测定了MAPK通路相关蛋白的表达,缺血再灌注损伤组的JNK和p38的磷酸化水平较假手术组显著增加,p-JNK上升了 0.34 ± 0.06 ($P < 0.001$),p-p38上升了 0.42 ± 0.10 ($P < 0.001$),p-ERK1/2下降了 0.35 ± 0.07 ($P < 0.001$)。与缺血再灌注对照组相比,缺血再灌注+依布硒啉组则减轻了由缺血再灌注所造成的磷酸化JNK和p38的上升与ERK1/2水平的降低,p-JNK下降了 0.17 ± 0.05 ($P < 0.001$),p-p38下降了 0.16 ± 0.03 ($P < 0.01$),p-ERK1/2提高了 0.09 ± 0.02 ($P < 0.05$),详见图2。



注:与Sham组比较,^a $P < 0.001$;与IR-Control组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$,^d $P < 0.001$ 。

图2 各组MAPK相关蛋白的表达分析

3 讨论

多种因素同时参与了心肌缺血再灌注损伤,例如:细胞内钙超载、氧化应激和不同酶活性的改变^[7-8]。相关研究显示:IR损伤导致了促炎性因子的释放增加,如肿瘤坏死因子-α(TNF-α),转化生长因子-β(TGF-β)和白细胞介素-6(IL-6),在本研究中同样得到了证实。我们已知TNF-α和IL-6在缺血区的积累则会生成更多活性氧导致心脏损伤^[9-10],大量证据表明,TNF-α通过激活TNF受体相关死亡域和Fas相关死亡结构域来调节细胞的凋亡^[9]。然而本研究证实通

过使用依布硒啉预处理有效地降低了由IR所致的TNF-α、TGF-β、IL-6的升高,因此可认为依布硒啉可通过减少促炎细胞因子的生成及活性氧的释放抑制从而减轻心肌缺血再灌注损伤。

本研究所探讨的依布硒啉是一种有机硒化合物,其主要作用为谷胱甘肽过氧化物酶和抗氧化,在免疫系统功能紊乱、抗炎、抗动脉粥样硬化、治疗脑缺血等方面均有疗效。依布硒啉在脑缺血再灌注及肠缺血再灌注方面的研究相对较多^[11-12],在心肌缺血在灌注的保护作用研究主要集中于抗氧化效应,我们先前研究

发现:依布硒啉可能通过调节 P13K/Akt 信号通路从而影响大鼠内质网应激以此发挥心肌缺血再灌注保护作用,同时根据预实验结果及安全性考虑确定心肌缺血再灌注最终腹腔注射的剂量为 5 mg/kg^[4];此外依布硒啉可通过抗改善能量代谢及影响氧自由基生成从而发挥心肌缺血再灌注保护作用。

本实验依布硒啉干预后,大鼠血清 TGF- β 表大量较 IR 对照组出现下降,各种研究报告也表明自由基介导的缺血性损伤激活了 TGF- β ,激活的 TGF- β 诱导细胞凋亡、肥大和纤维化,引起缺血性心脏重构和心功能恶化^[13-14]。同时 TGF- β 是 MAPK 的上游激活因子,因此我们猜测依布硒啉对于 IR 的心肌保护可能与调节 MAPK 通路相关。

此外,多项研究证实:缺血再灌注所介导的心肌组织损伤与丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)的激活相关,例如与促凋亡与促炎症通路相关的 p38、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、促生存信号级联作用相关的细胞外信号调节激酶(ERK)^[15-17]。p38MAPK 通路的活化会导致心肌 I/R 损害的加重。缺血再灌注引起了 p38MAPK 通路的激活,该通路活化导致了胞质蛋白和转录因子磷酸化,细胞活素及粘附分子高表达,中性粒细胞激活,加重心肌细胞凋亡及坏死^[18]。本研究发现依布硒啉预处理有效降低了由 IR 引起的 p38 的升高。JNK 信号通路一旦激活,p-JNK 将迅速从细胞质转移至细胞核,引起级联反应引起 C-JUN、蛋白-1(AP-1)复合物活化,该种复合物可与其靶 DNA 特异性结合从而活化下级基因促使细胞凋亡,本研究发现依布硒啉预处理阻断了 p-JNK 的激活,研究发现通过阻断 JNK 通路可有效抑制凋亡从而发挥细胞保护效应^[19],ERK1/2 亦可在缺血等因素刺激下激活,p-ERK1/2 是其活化的指标,p-ERK1/2 主要以转录调节的方式激活多种细胞因子及基因,促进细胞外信号进入细胞核,从而调节细胞周期,调节细胞凋亡、分化和增殖。本研究发现依布硒啉预处理激活了 p-ERK1/2 的表达,研究发现特异性激活 ERK 通路,可有效减少细胞凋亡^[20]。另外,对 MAPK 通路调节可减轻由 IR 损伤所介导的病理和分子的变化,在多种心血管疾病如 MI 和心肌病的临床前改变中取得了显著成果。

综上所述,本研究发现依布硒啉预处理可有效发挥心肌缺血再灌注保护作用,其机制可能为抑制抗炎性因子生成及调节了 MAPK 通路的作用。

参考文献

[1] 吴娜,范树信,宋达琳.缺血后处理对心肌缺血再灌注损伤过程中内质网应激的影响[J].中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(11):1068-1070.

[2] Song L, Yang H, Wang HX, et al. Inhibition of 12/15 lipoxygenase by baicalein reduces myocardial ischemia/reperfusion injury via modula-

tion of multiple signaling pathways[J]. Apoptosis, 2014, 32(19):567-580.

- [3] Park BM, Gao S, Cha SA, et al. Cardioprotective effects of angiotensin III against ischemic injury via the AT2 receptor and KATP channels [J]. Physiological reports, 2013, 1(6):e00151.
- [4] 汪世军,翟昌林,唐关敏,等.依布硒啉对大鼠心肌缺血再灌注损伤后磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路的影响[J].中华危重症医学杂志,2016,9(6):365-370.
- [5] Kalogeris T, Bao Y, Korthuis RJ. Mitochondrial reactive oxygen species: a double edged sword in ischemia/reperfusion vs preconditioning [J]. Redox Biol, 2014, 71(20):702-714.
- [6] Li Y, Zhang J, Chen L, et al. Ebselen reduces autophagic activation and cell death in the ipsilateral thalamus following focal cerebral infarction [J]. Neurosci Lett, 2015, 60(31):206-212.
- [7] Park BM, Oh YB, Gao S, et al. Angiotensin III stimulates high stretch-induced ANP secretion via angiotensin type 2 receptor [J]. Peptides, 2013, 42(16):131-137.
- [8] Pernomian L, do Prado AF, Gomes MS, et al. MAS receptors mediate vasoprotective and atheroprotective effects of candesartan upon the recovery of vascular angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1-7)-MAS axis functionality [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 76(4):173-188.
- [9] Gao XM, Tsai A, Al-Sharea A, et al. Inhibition of the Renin-Angiotensin System Post Myocardial Infarction Prevents Inflammation-Associated Acute Cardiac Rupture [J]. Cardiovasc Drug Ther, 2017, 13(27):1-12.
- [10] Ma L, Liu H, Xie Z, et al. Ginsenoside Rb3 protects cardiomyocytes against ischemia-reperfusion injury via the inhibition of JNK-mediated NF- κ B pathway: a mouse cardiomyocyte model [J]. PLoS One, 2014, 68(23):1387-1393.
- [11] Aras M, Altas M, Mevdan S, et al. on ischemia/reperfusion injury in rat Effects of ebselen brain [J]. Int J Neurosci, 2014, 124(10):771-776.
- [12] Thangamani S, Eldesouky HE, Mohammad H, et al. Ebselen exerts antifungal activity by regulating glutathione (GSH) and reactive oxygen species (ROS) production in fungal cells [J]. BBA-Gen Subjects, 2017, 1861(1):3002-3010.
- [13] Lv M, Liu K, Fu S, et al. Pterostilbene attenuates the inflammatory reaction induced by ischemia/reperfusion in rat heart [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(1):724-728.
- [14] Chowdhury A, Hasselbach L, Echtermeyer F, et al. Fibulin-6 regulates pro-fibrotic TGF- β responses in neonatal mouse ventricular cardiac fibroblasts [J]. Sci Rep-UK, 2013, 7(16):1213-1227.
- [15] Kim SJ, Li M, Jeong CW, et al. Epigallocatechin-3-gallate, a green tea catechin, protects the heart against regional ischemia-reperfusion injuries through activation of RISK survival pathways in rats [J]. Arch Pharm Res, 2014, 37(8):1079-1085.
- [16] Yang X, Yang J, Hu J, et al. Apigenin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via the inactivation of p38 mitogen-activated protein kinase [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(5):6873-6878.
- [17] Zhu Z, Zhu J, Zhao X, et al. All-Trans Retinoic acid ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury by reducing Cardiomyocyte apoptosis [J]. PLoS One, 2015, 10(8):1032-1041.
- [18] Sun SJ, Wu XP, Song HL, et al. Baicalin ameliorates isoproterenol-in-

duced acute myocardial infarction through iNOS, inflammation, oxidative stress and P38MAPK pathway in rat[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(12):22063.

[19] Malik S, Suchal K, Gamad N, et al. Telmisartan ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity by inhibiting MAPK mediated inflammation and apoptosis[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 74(18):54-60.

[20] Tsubaki M, Takeda T, Kino T, et al. Mangiferin suppresses CIA by suppressing the expression of TNF- α , IL-6, IL-1 β , and RANKL through inhibiting the activation of NF- κ B and ERK1/2 [J]. Am J Transl Res, 2015, 7(26):1371-1381.

(本文编辑:谢飞凤)

收稿日期:2017-02-10

(上接第 511 页)

预防甲型流感^[8]。

3.2.1.3 URTIs 抗生素应用 URTIs 抗生素应用原则国内外相同。本流程纳入上感合并细菌感染时才可用合适的抗生素^[5,7]。没有采纳“2015 版诊疗规范”中应用抗生素指征^[2]。

3.2.1.4 URTIs 对症药物治疗 URTIs 的对症治疗国内外指南和建议之间有一定的差异,美国、加拿大对不足 2 岁的幼儿使用 OTC 治疗感冒、咳嗽药物进行限制^[5-6]。美国临床上经多项科克伦系统评价 (cochrane review) 这些药物并不能缓解小儿的感冒和咳嗽。同时据统计自美国 FDA 要求药店撤销针对 2 岁以下的儿童销售 OTC 类感冒咳嗽药物后,医院接诊该类患儿发生毒副反应的急诊科就诊率减少一半^[13]。

中国医师协会的“普通感冒规范诊治的专家共识”的特殊人群治疗中,及特殊人群普通感冒规范用药专家组的“特殊人群普通感冒规范用药”指明由于 OTC 感冒药在 2 岁以下幼儿中应用的安全性尚未确认,因此不能用于该年龄段普通感冒患儿^[9,14]。然而无论是“2013 版专家共识”还是“2015 诊疗规范”这些专门针对儿童感冒的诊疗规范中并没有表明该内容。分析原因主要是我国还缺乏对各年龄段小儿应用感冒对症性药物疗效、毒副作用、费用等方面循证医学研究的证据。本流程中以 2 岁以下患儿慎用的方式提出。

3.2.2 URTIs 患儿管理 确诊或疑似流感患儿应进行隔离居家治疗和管理,只有重症流感患儿收入指定医院住院治疗。URTIs 患儿生活管理方面包括:适当卧床休息,多饮水、清淡饮食,保持鼻咽、口腔卫生等。

小儿上感是小儿呼吸系统疾病中最常见的疾病,随着我国分级诊疗的开展,其首诊之使命将非社区卫生中心莫属,提升社区医务人员专业素质,提高其诊疗水平刻不容缓。针对目前国内有关小儿上感的指南规范偏少,并且内容有待于更新的现状^[15],课题组研究该小儿 URTIs 诊断、治疗和管理流程,希望其能够成为适宜于社区卫生专业人员规范诊疗小儿上感的便捷工具。

(志谢:衷心感谢李焱博士曾给予本课题的帮助!)

参考文献

[1] 陆权,安淑华,艾涛,等. 中国儿童普通感冒规范诊治专家共识

(2013 年)[J]. 中国实用儿科杂志,2013,28(9):680-686.

[2] 中华医学会儿科学分会. 儿科呼吸系统疾病诊疗规范 2015 版 [M]. 北京:人民卫生出版社,2015.

[3] Fashner J, Ericson K, Werner S. Treatment of the common cold in children and adults[J]. Am Fam Physician, 2012, 86(2):153-159.

[4] Goldman RD, Canadian Paediatric Society, Drug Therapy and Hazardous Substances Committee. Treating cough and cold: Guidance for caregivers of children and youth [J]. Paediatr Child Health, 2011, 16(9):564-569.

[5] Hersh AL, Jackson MA, Hicks LA, et al. Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics[J]. Pediatrics, 2013, 132(6):1146-1154.

[6] Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2016-2017 [J]. Pediatrics, 2016, 138(4):1-18.

[7] 国家卫生计生委办公厅. 关于印发抗菌药物临床应用指导原则 (2015 年版) 的通知 [EB/OL]. (2015-08-27) [2017-08-10]. <http://www.nhfp.gov.cn/zyygj/s3593/201508/c18e1014de6c45ed9-f6f9d592b43db42.shtml>.

[8] 中华医学会儿科学分会呼吸学组.《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童流感诊断与治疗专家共识 (2015 年版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17):1296-1303.

[9] 中国医师协会呼吸医师分会, 中国医师协会急诊医师分会. 普通感冒规范诊治的专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2012, 51(4):330-333.

[10] 罗双红, 舒敏, 温杨, 等. 中国 0 至 5 岁儿童病因不明急性发热诊断和处理若干问题循证指南 (标准版) [J]. 中国循证儿科杂志, 2016, 11(2):81-96.

[11] World Health Organization. Pocket book of hospital care for children: Second edition Guidelines for the management of common childhood illnesses. (2013-05-15) [2017-8-10]. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care.

[12] Green R, Jeena P, Kotze S, et al. Management of acute fever in children: guideline for community healthcare providers and pharmacists [J]. S Afr Med J, 2013, 103(12):948-954.

[13] Pappas DE, Hendley JO. The common cold and decongestant therapy [J]. Pediatr Rev, 2011, 32(2):47-54.

[14] Hampton LM, Nguyen DB, Edwards JR, et al. Cough and cold medication adverse events after market withdrawal and labeling revision [J]. Pediatrics, 2013, 132(6):1047-1054.

[15] 特殊人群普通感冒规范用药专家组. 特殊人群普通感冒规范用药的专家共识 [J]. 国际呼吸杂志, 2015, 35(1):1-5.

[16] 李立, 廖星, 赵静, 等. 中国小儿急性上呼吸道感染相关临床指南的解读 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8):1510-1513.

(本文编辑:赵瑞)

收稿日期:2017-08-24