

硫化氢与缺血性卒中关系的研究进展

陈秋霞 综述, 晏 勇[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

[关键词] 硫化氢; 脑缺血; 卒中

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)17-2438-03

硫化氢(Hydrogen sulfide, H₂S)是近年来发现的第3种新型内源性气体信号分子,与一氧化氮和一氧化碳一样,可参与血管张力的调节。目前很多研究提示 H₂S 可通过抗氧化应激、抗炎及抗细胞凋亡等作用,减少卒中对脑组织的损伤。现就 H₂S 的生理功能,以及 H₂S 与缺血性卒中关系的研究进展综述如下。

1 H₂S 的生理功能

生物体内 H₂S 主要由 3 种酶合成:胱硫醚 β 合成酶(cystathionine β-synthase, CBS)、胱硫醚-γ-裂解酶(cystathionine γ-lyase, CSE)和巯基丙酮酸硫基转移酶(mercaptopyruvate sulfurtransferase, MPST)。H₂S 的生理功能主要是通过兴奋血管平滑肌、神经细胞、心肌及胰腺细胞的 ATP 敏感性钾离子通道参与血管紧张度、心肌收缩力、神经传递、胰岛素分泌的调节^[1]。以下主要介绍 H₂S 的舒张血管、抗氧化应激、减轻炎症反应及抗细胞凋亡等生理功能。

1.1 H₂S 对血管紧张度的影响 内源性 H₂S 在脑组织中主要经 CBS 催化形成,MPST 主要分布于脑和红细胞中,而 CSE 主要分布在心肌组织和血管组织中。Al-Magableh 等^[2]实验证实 L-半胱氨酸-CSE-H₂S 通路有助于血管舒张和调节基底血管张力。另外, H₂S 还可以通过促进内皮细胞释放内皮源性舒张因子,从而产生舒血管效应^[3]。Chitnis 等^[4]通过比较在氟比洛芬(环氧合酶抑制剂)缺乏和存在情况下,新型 H₂S 供体 GYY4137 对苯肾上腺素预收缩血管的药理作用,发现 GYY4137 在 100 nmol 至 100 μmol 的浓度范围对苯肾上腺素诱导的血管紧张度的舒张作用呈浓度依赖性, IC₅₀ 值为 (13.4 ± 1.9) μmol/L (n=6)。此外格列本脲(KATP 通道阻断剂)能显著衰减 GYY4137 对牛腱状动脉的舒张作用 (P < 0.01)。实验所观察到的 GYY4137 的血管平滑肌舒张作用,至少部分间接地由 KATP 通道介导。推测 H₂S 可通过 KATP 通道介导舒张血管作用。Ellis 等^[5]发现基因 KCNJ8 和 AB-CC9 分别通过编码 Kir6.1 和 SUR2B 亚单位调节收缩压与舒张压,从而调控血压,而 H₂S 可刺激 Kir6.1 和 SUR1 表达产生生物学效应,因此推测 H₂S 发挥生物学效应可能与 SUR 亚基有关^[6]。在血管外周脂肪组织(perivascular adipose tissue, PVAT)中 H₂S 由 CSE 催化合成,并负责 PVAT 对邻近血管的舒张作用^[7]。这些结果表明, H₂S 可通过作用于内皮细胞、KATP 通道、PVAT 等达到舒张血管的生物效应。

1.2 H₂S 抗氧化应激作用 神经细胞缺血、缺氧时,通常伴随着氧化应激,其中产生的活性氧自由基(ROS)会降低谷氨酸转运体(GLT-1)的表达。Meng 等^[8]用氯化钴诱导 PC12 细胞,建立化学性缺氧模型,探讨在组织缺氧时热休克蛋白 90 (HSP90)在 H₂S 介导的细胞保护中的作用。该研究发现,

H₂S 可上调 HSP90,减少 PC12 细胞的凋亡,而 HSP90 的抑制剂可逆转该作用,增加 PC12 细胞的凋亡和 ROS 的产生。实验表明: H₂S 可通过 HSP90 介导的抗氧化和抗细胞凋亡对抗缺氧对组织的损伤,起到神经保护作用。Lan 等^[9]用氯化钴处理诱导化学缺氧损伤的 PC12 细胞中,发现 H₂S 可逆转 GLT-1 的减少,并通过活化细胞外信号调节 kinase1/2 和兴奋 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)阻断 ROS。在此基础上, Xiao 等^[10]用 ROS 清除剂和 MEK1/2 抑制剂预处理氯化钴诱导化学缺氧损伤的 PC12 细胞,发现两者与 H₂S 具有相同的治疗效果,均可逆转 GLT-1 的减少。因此,推测 H₂S 在中枢神经系统缺血损伤中通过抗氧化应激作用起到保护效果。

1.3 H₂S 减轻炎症反应及抗细胞凋亡 近年体内外实验均证实 H₂S 或其供体硫氢化钠(NaHS)可作为促炎因子加重全身炎症反应,但随着对 H₂S 的不断关注,其在各系统的抗炎及抗细胞凋亡作用研究也相继报道。在炎症反应及组织损伤中,机体可通过调整 H₂S 的合成和降解,从而促进修复和重建内环境。新型 H₂S 释放药物显示出增强的抗炎和促恢复作用,同时具有降低药物在许多组织中产生的不利影响^[11]。H₂S 可通过抑制 H₂S 促炎因子释放,使 IL-1β、ICAM-1 基因和 NF-κBp65 蛋白表达下降,IL-10 mRNA 基因表达增高,减轻炎症反应。同时 H₂S 可以抑制细胞凋亡,其机制可能与上调 Bcl-2 蛋白表达,下调 Bax、Caspase-9、Caspase-3 蛋白表达有关。Sivarajah 等^[12]为了研究 NaHS 对缺血面积及细胞凋亡的影响,造模心肌缺血-再灌注(I/R)小鼠模型。该实验提出 NaHS 可通过抗炎及抗凋亡作用,在心肌 I/R 中保护心肌组织。H₂S 抗炎作用是通过以下调节完成的:促进 p38 和 Jun 磷酸化、NF-κBp65 的核转位、PMN 募集、ICAM-1 表达。而 NaHS 的心肌保护作用可被 5-羟萘酸(线粒体三磷酸腺苷敏感性钾通道阻滞剂、ATP 阻滞剂)阻断。推测其抗凋亡作用可能部分是由于线粒体 KATP 通道的开放。

2 H₂S 与卒中的关系

H₂S 是一种新型的神经递质,其可通过作用各种不利因素调节神经、心脏、免疫系统,从而降低脑血管或脑实质损伤。在缺血性刺激中,海马结构的神经元损伤比较敏感,轻微损伤就会导致严重的学习和记忆障碍。Wen 等^[13]实验发现,在人为诱发的缺血性卒中鼠里, H₂S 可通过增加蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)的磷酸化、抑制凋亡信号调节蛋白 1(Apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1)和 c-Jun 氨基末端激酶 3(c-Jun N-terminal kinase 3, JNK3)的磷酸化,提高海马神经元的存活率、减轻学习和记忆障碍。

以探讨外源性 H₂S 对全脑 I/R 的影响为目的, Yin 等^[14]造模 24 h I/R 小鼠,实验结果显示,与 I/R 组比较,给予 0.2、

0.4 $\mu\text{mol/kg}$ NaHS 预处理组的卒中指数、神经症状评分、脑梗死面积均显著下降,且呈剂量依赖性。高浓度组(0.4 $\mu\text{mol/kg}$)的缺血面积明显小于低浓度组(0.2 $\mu\text{mol/kg}$),差异有统计学意义($P < 0.01$)。实验提示外源性 H_2S 在 I/R 中对脑组织有保护作用。Li 等^[15]完成了 H_2S 与缺血性卒中相关性的实验研究。将实验小鼠组分为 6 组,给予不同浓度 NaHS 干预,再将其中 3 组小鼠造模急性脑梗死,测定其梗死面积。实验结果显示:空白组、空白+低浓度 NaHS (2.8 mg/kg NaHS)、空白+高浓度 NaHS (11.2 mg/kg NaHS)这 3 组的梗死面积没有明显差别。而与空白组相比较,实验组梗死面积与 NaHS 浓度明显相关,其梗死面积依次为:梗死组+高浓度 NaHS > 梗死组 > 梗死组+低浓度 NaHS。通过该实验可推测低浓度(2.8 mg/kg)外源性 H_2S 可减小缺血性卒中的缺血面积,相反高浓度(11.2 mg/kg)会增加其缺血面积,说明外源性 H_2S 在缺血性卒中治疗中有一定的潜在价值。Pan 等^[16]试图探讨在小鼠心搏骤停-复苏 24 h 后外源性 H_2S 供体 NaHS 对脑线粒体的影响。实验组在做心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)之前的 1 min 注射 NaHS (0.5 mg/kg),并持续静脉注入 NaHS ($1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) 3 h,在 CPR 24 h 后测定神经功能缺损状态。与对照组相比,实验组神经系统的功能紊乱明显得到改善。实验还观察到 NaHS 治疗能减少细胞内活性氧的生成和钙超载,抑制线粒体通透性转换孔,保持线粒体膜电位升高 ATP 的水平,改善了细胞色素 C 的异常分布。这提示外源性 H_2S 在心脏骤停-再灌注中可通过保护线粒体功能减少缺血对脑组织的损伤。

为了探讨内源性 H_2S 及外源性 H_2S 与大脑缺血-全脑再灌注的关系,Ren 等^[17]通过实验了解大鼠全脑 I/R 中不同时间点的内源性 H_2S 浓度变化,以及了解给予不同浓度外源性 H_2S 预处理后全脑 I/R 脑密度的变化。实验结果显示:在全脑 I/R 后 12 h 测得内源性 H_2S 较对照组明显增加,而 24 h 明显降低。给予高浓度外源性 H_2S (180 $\mu\text{mol/kg}$ NaHS) 预处理,并不能减少全脑 I/R 的损伤,反而低浓度(25 $\mu\text{mol/kg}$ NaHS)的外源性 H_2S 在全脑 I/R 中能保护脑组织。

以上实验说明内源性 H_2S 在卒中后 12 h 内浓度明显增加,而在 24 h 后逐渐降低。在卒中小鼠模型中,低浓度外源性 H_2S 可减轻脑 I/R 对脑组织的损伤,而高浓度 H_2S 使其恶化。因此猜想,在卒中后 12 h 内减少内源性 H_2S 生成、或给予低浓度外源性 H_2S 可能会更有效的减轻卒中后脑组织的损伤,这为缺血性卒中的预防、治疗提供了一新思路。

3 H_2S 减轻缺血性卒中对脑组织损伤的相关机制探讨

3.1 H_2S 减弱氧化应激 Sahach 等^[18]在离体心脏 I/R 小鼠模型中发现,与 I/R 组比较,L-半胱氨酸(内源性 H_2S 的前体)预处理组,可对抗 DL-胱丙基甘氨酸(CSE 抑制剂)的阻滞作用,显著的恢复心脏功能和改善氧代谢效率,并伴随着很少的线粒体释放因子。通过该实验可推测 CSE/ H_2S 系统参与心肌 I/R 的内源性防御系统,且 DL-胱丙基甘氨酸与 L-半胱氨酸联合运用可阻碍线粒体通透性转换孔开放。Yin 等^[14]实验结果显示,在 I/R 组中丙二醛(malondialdehyde, MDA)浓度明显高于正常组,而给予不同剂量 H_2S 治疗后,可呈剂量依赖性降低 MDA 水平。相反的,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性在 I/R 组明显降低,而这种活性降低程度可被 H_2S 减弱。在 I/R 组脑组织中,还原型辅酶 II 氧化酶亚单位(p47phox 和 gp91phox)的 mRNA 表达明显上调,而 H_2S 可呈剂量依赖性的抑制这种基因表达上调。表明 H_2S 可通过

减轻 I/R 引起的氧化应激反应,从而保护脑组织。Li 等^[15]在急性脑梗死小鼠模型中发现:与空白组比较,梗死组中线粒体 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活性均降低,而 MDA 水平增加;而与梗死组比较,梗死+低浓度 NaHS 组中 SOD、GSH-PX 活性明显提高,MDA 水平明显下降。梗死+低浓度 NaHS 组的梗死面积明显小于梗死组。通过以上实验,可推测 H_2S 可通过增强 SOD 和 GSH-PX 活性,降低 MDA 水平,增强线粒体活力,降低线粒体膜肿胀度,明显改善缺血脑组织损伤。

3.2 H_2S 减轻炎症反应 H_2S 是半胱氨酸(Hcy)的代谢产物,具有强效的抗氧化和抗炎活性,在探索 H_2S 对 Hcy 诱发的小鼠神经变性 & 神经血管功能障碍影响中。Kamat 等^[19]实验结果显示,Hcy 诱导小鼠组与对照组相比较,脑组织中 MDA、乙酰胆碱酯酶的水平明显增加,而还原型谷胱甘肽(GSH)水平明显减少,但在给予 NaHS 组,MDA 的增加及 GSH 的减少均可被抑制,然而乙酰胆碱酯酶的增加不能被抑制,这提示 H_2S 可通过降低氧化还原反应,特异性抑制 Hcy 的作用,从而保护脑组织。Yin 等^[14]证实在大脑 I/R 脑组织中肿瘤坏死因子- α 、单核细胞趋化蛋白-1 水平比空白组明显增加,而 IL-10 水平降低,但这种增加或降低在 H_2S 治疗组可被逆转。提示 H_2S 可通过抑制脑组织 I/R 引起的炎症反应,减少脑组织损伤。

3.3 H_2S 抗细胞凋亡 最近的研究表明, H_2S 可以通过抑制 ROS 的产生拮抗细胞凋亡,从而提高细胞的存活率^[20-21]。为了探讨 H_2S 对氧糖剥夺/复氧(oxygen-glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R)诱导的神经元凋亡的潜在影响及其可能的影响机制,Luo 等^[22]对离体的小鼠神经元细胞进行实验。该实验结果显示:(1)在培养的小鼠皮层神经元中,NaHS 可以阻止 OGD/R 诱导 ROS 的升高及 Caspase-3 的活化。(2)ROS 清除剂 N-乙酰基-L-半胱氨酸(N-acetyl-L-cysteine, NAC)可以防止 OGD/R 诱导 Caspase-3 的活化。(3)NaHS 和 NAC 都能对抗 OGD/R 诱导的线粒体膜电位的下降(mitochondria membrane potential, MMP)。(4)NaHS、NAC 或 Caspase-3 抑制剂 $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_{11}$ (N-Acetyl-Asp-Glu-Val-Asp-CHO, DEVD-CHO)能显著抑制 OGD/R 诱导的神经元凋亡。这些数据表明, H_2S 可以通过改善线粒体功能障碍和抑制 ROS-活化的 Caspase-3 信号通路来阻止 OGD/R 诱导的神经元凋亡。Yin 等^[14]实验发现:在 I/R 组中抑制凋亡作用的蛋白 Bcl-2 表达明显下降, H_2S 治疗组 Bcl-2 合成显著增加。相反 I/R 脑组织中促进凋亡作用的蛋白 Bax 水平明显增加,而这种增加可以被 H_2S 减弱。通过以上实验表明 H_2S 可通过改善线粒体功能障碍、抑制 ROS-活化的 Caspase-3 信号通路、上调 Bcl-2 蛋白表达及下调 Bax 起到抗细胞凋亡作用,进而在发生缺血性卒中时保护脑组织。

4 展 望

4.1 H_2S 诱导的低温环境对卒中后脑组织的保护作用 近年,有报道将小鼠暴露于室温为 13 $^{\circ}\text{C}$ 充满 H_2S 的密室里, H_2S 可通过将小鼠体温降至 15 $^{\circ}\text{C}$,而保持假死状态。通过改良该试验方法,Florian 等^[23]将卒中后成年鼠暴露于 H_2S 诱导的低温环境里,48 h 后发现梗死面积减少 50%,并且未发现明显的神经学和生理学的不良反应。Florian 等^[24]在此基础上确定膜联蛋白 A1(annexin A1, ANXA1)为卒中后促炎性蛋白的主要上调因子之一,通过 RT-qPCR,发现与在 H_2S 诱导低温下治疗的动物相比,未经治疗的中风动物 ANXA1 的 mRNA 表达上调了三倍。推测在中风后的成年大鼠大脑中,长时间暴露于

低温状态下,可降低卒中后 ANXA1 的表达,从而减少吞噬作用,进而在卒中后有保护脑组织的作用。该实验显示将卒中后成年鼠暴露于 H₂S 诱导的低温环境里,其体温逐渐下降,约 8 h 后稳定在(31.0±0.5)℃。48 h 后将该鼠放回正常大气压下,其可在数分钟内恢复,且没有任何神经或生理缺失。在成年鼠卒中后暴露于 H₂S 下,可有效降低整个体温,并给予神经保护。Florian 等^[23] 研究显示在大鼠中延长 H₂S 介导的低体温状态是一个有效减少卒中对大脑损伤的方法。故推测长期低温治疗可能是保护老年人大脑免受卒中后脑损伤的一个可行的临床方法。

4.2 卒中新治疗方法——增加外源性 H₂S 生成,减少内源性 H₂S 生成 为了研究高半胱氨酸可能会增加卒中后脑缺血性损伤这一假说,Wong 等^[25] 在卒中发生后的 24 h 内测定卒中患者的血浆胱氨酸水平,3 月后根据预后结果,将其分为 3 组,预后好组(11 例)、预后差组(20 例)、死亡组(5 例),其浓度分别为(61±12)mmol/L,(67±9)mmol/L,(82±14)mmol/L(P<0.01)。该实验提示在卒中患者中,高半胱氨酸可能反射性引起 H₂S 的生成增加,导致卒中者预后不良,因此,推测抑制内源性 H₂S 的形成可能是急性卒中的一种新的治疗方法。在卒中鼠模型中,半胱氨酸呈剂量依赖性增加梗死面积,这个效应可被 CBS 抑制剂解除,而 CBS 是将半胱氨酸转换成 H₂S 的酶,由此推测 H₂S 可能参与缺血性脑损伤的调节。H₂S 过度生成可导致炎症疾病、感染性休克、脑卒中及 Down 综合征患者的精神发育迟缓,故减少 H₂S 的过度生成可能是治疗这些疾病的潜在靶点^[1]。

另一方面,H₂S 在线粒体中通过硫醌氧化还原酶(sulfide:quinone oxidoreductase,SQR)生成过硫化物。Bełtowski 等^[7] 研究发现亲脂性他汀类药物阿托伐他汀可通过损耗泛醌类物质,抑制 H₂S 在线粒体的氧化结果,从而增加 PVAT 源性 H₂S^[7],这提示亲脂性他汀类药物可通过增加内源性 H₂S 产生一定的治疗价值。

综上所述,目前研究发现外源性 H₂S 对缺血性卒中有一定的保护性,其机制与降低 MDA、增加 SOD 活性、特异性抑制 Hcy 的作用、上调 Bcl-2 蛋白表达、下调 Bax 等有关。随着对其研究范围的进一步深入和扩大,运用其减轻缺血性卒中脑组织损伤从而防治缺血性卒中的前景将会非常广阔。但由于高浓度的外源性 H₂S 会恶化卒中后脑组织的损伤,临床应用外源性 H₂S 治疗缺血性卒中值得进一步研究。而在卒中发生后,机体产生内源性 H₂S 的机制目前尚未明确,抑制卒中后内源性 H₂S 的生成在卒中治疗中存在潜在价值。

参考文献

[1] Lowicka E, Bełtowski J. Hydrogen sulfide (H₂S)-the third gas of interest for pharmacologists[J]. *Pharmacol Rep*, 2007, 59(1): 4-24.

[2] Al-Magableh MR, Hart JL. Mechanism of vasorelaxation and role of endogenous Hydrogen sulfide production in mouse aorta[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2011, 383(4): 403-413.

[3] Purves GI, Kamishima T, Davies LM, et al. Exchange protein activated by cAMP (Epac) mediates cAMP-dependent but protein kinase A-insensitive modulation of vascular ATP-sensitive Potassium channels [J]. *J Physiol*, 2009, 587(Pt 14): 3639-3650.

[4] Chitnis MK, Njie-Mbye YF, Opere CA, et al. Pharmacological actions of the slow release Hydrogen sulfide donor GYY4137 on phenylephrine-induced tone in isolated bovine ciliary artery[J]. *Exp Eye Res*, 2013, 116: 350-354.

[5] Ellis JA, Lamantia A, Chavez R, et al. Genes controlling postural changes in blood pressure: comprehensive association analysis of ATP-sensitive Potassium Channel genes KCNJ8 and ABC9[J]. *Physiol Genomics*, 2010, 40(3): 184-188.

[6] Jiang B, Tang G, Cao K, et al. Molecular mechanism for H(2)S-induced activation of K(ATP) channels[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(10): 1167-1178.

[7] Bełtowski J. Endogenous Hydrogen sulfide in perivascular adipose tissue: role in the regulation of vascular tone in physiology and pathology[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2013, 91(11): 889-898.

[8] Meng JL, Mei WY, Dong YF, et al. Heat shock protein 90 mediates cytoprotection by H(2)S against chemical hypoxia-induced injury in PC12 cells[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2011, 38(1): 42-49.

[9] Lan A, Liao X, Mo L, et al. Hydrogen sulfide protects against chemical hypoxia-induced injury by inhibiting ROS-activated ERK1/2 and p38MAPK signaling pathways in PC12 cells[J]. *PLoS One*, 2011, 6: e25921.

[10] Xiao L, Lan A, Mo L, et al. Hydrogen sulfide protects PC12 cells against reactive Oxygen species and extracellular signal-regulated kinase 1/2-mediated downregulation of glutamate transporter-1 expression induced by chemical hypoxia[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(5): 1126-1132.

[11] Wallace JL, Blackler RW, Chan MV, et al. Anti-inflammatory and cytoprotective actions of Hydrogen sulfide: translation to therapeutics[J]. 2014, 22(5): 398-410.

[12] Sivarajah A, Collino M, Yasin M, et al. Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of hydrogen sulfide in a rat model of regional myocardial I/R[J]. *SHOCK*, 2009, 31(3): 267-274.

[13] Wen X, Qi D, Sun Y, et al. H₂S attenuates cognitive deficits through Akt1/JNK3 signaling pathway in ischemic stroke[J]. *Behav Brain Res*, 2014, 269: 6-14.

[14] Yin J, Tu C, Zhao J, et al. Exogenous Hydrogen sulfide protects against global cerebral ischemia/reperfusion injury via its anti-oxidative, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects in rats[J]. *Brain Res*, 2013(1491): 188-196.

[15] Li GF, Luo HK, Li LF, et al. Dual effects of Hydrogen sulphide on focal cerebral ischaemic injury via modulation of oxidative stress-induced apoptosis[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39(9): 765-771.

[16] Pan H, Xie X, Chen D, et al. Protective and biogenesis effects of Sodium hydrosulfide on brain mitochondria after cardiac arrest and resuscitation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 741: 74-82.

[17] Ren C, Du A, Li D, et al. Dynamic change of Hydrogen sulfide during global cerebral ischemia-reperfusion and its effect in rats [J]. *Brain Res*, 2010(1345): 197-205. (下转第 2445 页)

膜损伤^[1]。年龄大于 60 岁、BMI \geq 25 kg/m²、有吸烟史、坠落伤、3 处以上骨折、粉碎性骨折、骨折后休克、手术持续时间大于 2 h、接受硬膜外麻醉是创伤骨折患者 DVT 发生的危险因素^[3]。研究发现,未采取血栓预防措施患者容易发生 DVT^[4]。因此,预防性护理干预对减少骨盆骨折术后 DVT 的发生意义重大。

作者体会,骨科护士应充分认识骨盆骨折术后并发 DVT 的危险因素,于术前对患者进行危险因素评估,对包含上述危险因素患者应重点防范。术前指导患者合理饮食,戒烟烟酒。事先向患者及家属讲明术后并发 DVT 的可能性及危害,讲解预防 DVT 发生的注意事项,进行有针对性护理干预,预防和减少 DVT 的发生^[5]。DVT 常见临床症状是患肢肿痛、浅静脉曲张、皮肤色素沉着及溃疡形成^[6],这是术后观察的重点。另外应连续监测 D-二聚体含量,如果 D-二聚体峰值大于 1.5 mg/L,且 D-二聚体持续升高则提示 DVT 形成^[7]。一旦出现上述情况,应及时向临床医师汇报,及时安排血管彩色多普勒超声检查以明确诊断。

如确诊 DVT 发生,应立即采取综合性护理措施,主要包括抬高患肢 30°以利于静脉回流,嘱患者绝对卧床休息,对患肢切勿按摩、挤压、针刺等,以防止血栓脱落堵塞重要脏器^[8-9]。有报道指出应用足底泵可预防下肢 DVT 的发生^[10],但尚缺乏足够的临床证据,本组资料尚未应用。另外,对在病情允许的情况下指导患者进行下肢功能训练,以利于下肢血液循环及功能恢复。

下肢 DVT 最严重的后果是并发肺栓塞而危及生命,本组资料中有 6 例并发肺栓塞,2 例死亡。因此,对骨盆骨折术后并发 DVT 患者应严密监测病情,观察患者呼吸、血氧、心率、血压等生命体征,加强巡视,一旦出现患者呼吸急促、口唇紫绀等缺氧表现立即想到肺栓塞的可能,及时给予吸氧并通知医生^[11]。目前,临床护士对下肢 DVT 的相关知识了解程度仍有待于提高^[12],对骨盆骨折患者并发 DVT 的护理措施仍需在实践中不断总结和探索,积极有效地预防 DVT 的发生。

参考文献

[1] 张一珍,高怀卫,张国波,等.骨盆骨折后深静脉血栓的预

防和治疗[J].中国骨伤,2010,23(3):215-216.

- [2] 鲁劲松,李少华.骨盆骨折患者下肢深静脉血栓形成的预防[J].山东医药,2007,47(15):84-85.
- [3] 唐颖,郭庆山,赵玉峰,等.创伤骨折并发下肢深静脉血栓的危险因素分析[J].中华创伤杂志,2010,26(12):1122-1125.
- [4] 朱仕文,孙旭,杨明辉,等.髌臼骨盆骨折患者术前深静脉血栓形成的危险因素分析[J].中华创伤骨科杂志,2012,14(8):675-678.
- [5] 刘臻,解雪,卢海英.应用循证护理预防骨盆骨折患者术后下肢深静脉血栓形成[J].现代护理,2005,11(22):1918-1919.
- [6] 韩伟峰,黄新天,殷敏毅,等.下肢深静脉血栓形成的临床流行病学研究[J].中华普通外科杂志,2009,24(1):30-33.
- [7] 侍冬成,吴蔚,赵钢,等.D-二聚体峰值变化与下肢骨折、骨盆骨折患者深静脉血栓的关系研究[J].重庆医学,2011,40(13):1291-1293,1299.
- [8] 龚进红.骨盆骨折后下肢深静脉血栓形成 21 例的护理[J].中国误诊学杂志,2008,8(23):5709-5710.
- [9] 张莉.下肢骨折术后深静脉血栓的综合护理干预[J].右江民族医学院学报,2012,34(6):845-846.
- [10] 宋玉芝,赖建君,邝淑芝.足底泵预防骨盆骨折深静脉血栓的效果观察与护理[J].齐鲁护理杂志,2006,12(4):765.
- [11] 刘岩,孙长青.肺栓塞的诊断及护理探讨[J].中国医药指南,2013,11(22):709-710.
- [12] 王金兰,袁亚娟,承琳.临床护士对下肢深静脉血栓形成的疾病知识掌握情况的调查[J].中华现代护理杂志,2011,17(11):1315-1316.

(收稿日期:2014-11-01 修回日期:2015-02-16)

(上接第 2440 页)

- [18] Sahach VF, Shymans'ka TV, Hoshovs'ka IV. Effects of stimulation and blockade of the synthesis of endogenous hydrogen sulfide at myocardial ischemia-reperfusion[J]. Fiziol Zh, 2013, 59(4):8-15.
- [19] Kamat PK, Kalani A, Givvimani S, et al. Hydrogen sulfide attenuates neurodegeneration and neurovascular dysfunction induced by intracerebral-administered homocysteine in mice[J]. Neuroscience, 2013, 252(16):302-319.
- [20] Tang XQ, Chen RQ, Ren YK, et al. ACS6, a Hydrogen sulfide-donating derivative of sildenafil, inhibits homocysteine-induced apoptosis by preservation of mitochondrial function[J]. Med Gas Res, 2011, 1(1):20.
- [21] Tang XQ, Ren YK, Zhou CF, et al. Hydrogen sulfide prevents formaldehyde-induced neurotoxicity to PC12 cells by attenuation of mitochondrial dysfunction and pro-apoptotic potential[J]. Neurochem Int, 2012, 61(1):16-24.
- [22] Luo Y, Yang X, Zhao S, et al. Hydrogen sulfide prevents OGD/R-induced apoptosis via improving mitochondrial

dysfunction and suppressing an ROS-mediated caspase-3 pathway in cortical neurons[J]. Neurochem Int, 2013, 63(8):826-831.

- [23] Florian B, Vintilescu R, Balseanu AT, et al. Long-term hypothermia reduces infarct volume in aged rats after focal ischemia[J]. Neurosci Lett, 2008, 438(2):180-185.
- [24] Florian B, Vintilescu R, Balseanu AT, et al. Prolonged gaseous hypothermia prevents the upregulation of phagocytosis-specific protein Annexin 1 and causes low-amplitude EEG activity in the aged rat brain after cerebral ischemia[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2012, 32(8):1632-1642.
- [25] Wong PT, Qu K, Chimon GN, et al. High plasma cyst(e)ine level May indicate poor clinical outcome in patients with acute stroke: possible involvement of Hydrogen sulfide[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2006, 65(2):109-115.

(收稿日期:2014-10-08 修回日期:2015-03-07)