

vascular endothelial growth factor (VEGF) genetic variability in Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2006, 401 (1/2): 171-173.

- [14] Baron R, Nemirovsky A, Harpaz I, et al. IFN-gamma enhances neurogenesis in wild-type mice and in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *FASEB J*, 2008, 22(8): 2843-2852.
- [15] Irwin RW, Solinsky CM, Brinton RD. Frontiers in therapeutic development of allopregnanolone for Alzheimer's disease and other neurological disorders[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014(8): 203.
- [16] Wei LC, Ding YX, Liu YH, et al. Low-dose radiation stimulates Wnt/ β -catenin signaling, neural stem cell proliferation and neurogenesis of the mouse hippocampus in vitro and in vivo[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2012, 9(3): 278-289.
- [17] Chen SQ, Cai Q, Shen YY, et al. Neural stem cell transplantation improves spatial learning and memory via neuronal regeneration in amyloid- β precursor protein/prese-nilin 1/tau triple transgenic mice[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2014, 29(2): 142-149.
- [18] 盛宝英, 李洋, 姜尧佳, 等. 嗅鞘细胞和神经干细胞联合移植阿尔茨海默病大鼠脑内的增殖和定向分化[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(49): 9186-9189.
- [19] Zhan Y, Ma DH, Zhang Y. Effects of cotransplanted Schwann cells and neural stem cells in a rat model of Alzheimer's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2011, 6(4):

245-251.

- [20] Taupin P. Neurogenesis, NSCs, pathogenesis and therapies for Alzheimer's disease[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2011(3): 178-190.
- [21] Blurton-Jones M, Spencer B, Michael S, et al. Neural stem cells genetically-modified to express neprilysin reduce pathology in Alzheimer transgenic models[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2014, 5(2): 46.
- [22] 杨华山, 王金国. 脑源性神经营养因子修饰的神经干细胞移植对阿尔茨海默病大鼠的学习及 p75 表达的影响[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2012, 29(8): 695-698.
- [23] 杨华山, 王金国, 蒋莉莉. IGF-1 修饰的神经干细胞对阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(20): 4465-4467.
- [24] Ben Menachem-Zidon O, Ben-Menahem Y, Ben Hur T, et al. Intra-hippocampal transplantation of neural precursor cells with transgenic over-expression of IL-1 receptor antagonist rescues memory and neurogenesis impairments in an Alzheimer's disease model[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 39(2): 401-414.
- [25] Howlett DR. APP transgenic mice and their application to drug discovery[J]. *Histol Histopathol*, 2011, 26(12): 1611-1632.

(收稿日期: 2016-04-22 修回日期: 2016-07-10)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.30.037

氦氧混合气在新生儿呼吸系统疾病中的应用*

马娟综述, 史源[△]审校

(第三军医大学大坪医院儿科, 重庆 400042)

[关键词] 氦氧混合气; 新生儿; 呼吸系统疾病

[中图分类号] R722

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)30-4288-03

氦氧混合气(helium oxygen mixture, Heliox)具有降低气道压、促进氧气向肺泡弥散及二氧化碳排除的优点,可减少机械通气并发症并缩短呼吸机上机时间。近年, Heliox 逐渐被应用于新生儿呼吸系统疾病,针对临床上治疗部分新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)、重症新生儿胎粪吸入综合征(MAS)、新生儿持续性肺动脉高压(PPHN)等疾病。这些疾病病情危重,治疗困难,病死率极高。而 Heliox 的引入可能为上述疾病提供新的治疗方法,相信具有潜在而巨大的临床价值。现对 Heliox 在新生儿呼吸系统疾病中的应用予以以下介绍。

1 Heliox 的理化性质

氦气(He)是相对密度最小的惰性气体,无色无味且基本不参加化学反应,稳定性极高很方便保存,且在所有元素中熔点和沸点最低。因氦气密度极小,具有较高的导热性可以方便患者较快地将体内热量传导出去而降低体温,所以当氦气包绕整个机体时就会发生热丢失,从而降低机体新陈代谢^[1];此外,氦气无生物学效应,稳定性极高,不会和生物膜及机体组织中的其他物质发生反应。呼吸道阻力大小与以下几个因素有关:

呼吸道口径、呼吸道的畅通情况、气流速度、是否存在黏液阻碍等^[2-3]。一般来说,在其他因素确定情况下低密度和(或)高黏滞度气体在运动时受到的阻力更小,由于氦气恰好满足了这一要求,满足雷诺公式: $r = P \cdot D \cdot \text{Vel} / ix$ 的原理,因此其在呼吸道中流动时受到的阻力很小,可以显著降低呼吸道阻力,并提高肺的通气效果^[4]。目前,应用的 Heliox 均为混合流,当混合流的气体密度越低则雷诺数越小,故气道阻力也越小^[5]。由表 1 则可以看出, Heliox 中氦气含量越高,其密度越低,运动黏性系数越高,相对流速越高,故证明格雷厄姆定律在平衡体系中占据优势。

2 Heliox 在新生儿呼吸系统疾病中的应用

2.1 NRDS NRDS 是一种常见的患儿在初出生后表现出的呼吸系统疾病,其主要症状为呻吟、呼吸障碍、发绀等,在严重情况下会导致呼吸衰竭并直接引发死亡^[6-7]。NRDS 病因很复杂,主要是肺表面活性物质(PS)缺乏而导致肺的通气效率低下。常频机械通气^[8]、高频振荡通气^[9-10]、体外膜肺生命支持技术,一氧化氮(NO)疗法等均有一定局限性。Heliox 的引入

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81100458)。 作者简介:马娟(1984—),主治医师,在读硕士,主要从事新生儿疾病临床研究。

[△] 通讯作者, Tel: 13508300283; E-mail: petshi530@vip.163.com。

为 NRDS 患儿提供新的治疗方法,具有巨大的潜在临床应用价值。Heliox 低密度的物理特性使其在患 NRDS 新生儿的狭窄呼吸道中弥散速度较空气混合气体更快,且减少气体湍流,促进患儿氧气弥散,同时降低其呼吸道阻力,Heliox 可改善肺通气及肺换气,故可改善新生儿呼吸系统症状;Heliox 吸入治疗具有增大呼气流速及每分通气量,从而减轻呼吸功耗,改善肺顺应性等诸多优点,在 NRDS 的治疗中引入 Heliox 具有良好的发展前景。Szczapa 等^[11]应用 Heliox 治疗患 NRDS 并行呼吸机支持治疗的早产儿,发现 Heliox 安全可靠,既可增加氧合,又可降低吸氧浓度。有研究者针对 NRDS 早产儿,试验组吸入 Heliox(70 : 30),3 h 后更换气源为 30% 空氧混合气直至撤除经鼻间歇正压通气(NIPPV);对照组使用 30% 空氧混合气直至撤除 NIPPV;在研究开始前(0 h)和开始后 1、2 及 3 h 测定经皮氧分压及经皮二氧化碳分压,于研究开始前(0 h)和开始后 3 h 留取血标本测定白细胞介素-6(IL-6)和心肌损伤标志物(肌酸激酶、肌酸激酶同工酶)水平,3 h 时点留取血标本测定炎症因子(丙二醛、髓过氧化物酶、肿瘤坏死因子、诱导型一氧化氮合酶)水平,于患儿撤除 NIPPV 后记录其呼吸机使用时间,该试验结果提示 Heliox 吸入联合 NIPPV 可提高 NRDS 早产儿的二氧化碳(CO₂)清除率,缩短其 NIPPV 使用时间,且安全性较好^[12-14]。Colnaghi 等^[15]对 28~32 周的早产儿使用持续正压通气吸入 Heliox 后发现,试验组患儿机械通气的风险从对照组的 45.8% 降至 14.8%。虽然以上研究表明 Heliox 在 NRDS 中的疗效显著,但 Heliox 的治疗效果仍需大样本随机对照试验的进一步证实。

表 1 Heliox 物理特性

气体	百分比 (v/v)	密度 (g/L)	黏性系数 (P)	运动黏性系数(P)	相对流速 (m/s)
氧气	100	1.429	211.4	147.9	0.96
空气	100	1.293	188.5	145.8	1.00
氮气	100	0.197	201.8	127.1	2.68
氮/氧	20/80	1.178	209.5	177.8	1.04
氮/氧	30/70	1.054	208.5	211.1	1.16
氮/氧	40/60	0.929	207.5	233.4	1.18
氮/氧	60/40	0.678	205.6	303.2	1.38
氮/氧	70/30	0.554	204.7	369.5	1.60
氮/氧	80/20	0.429	203.6	474.6	1.80

2.2 MAS MAS 是新生儿常见的呼吸系统疾病,由胎儿吸入混有胎粪的羊水引发化学性炎症与肺泡机械性阻塞引起,临床表现主要是缺氧、酸中毒,此外还会同时导致多脏器的功能损伤,在严重情况下很容易导致死亡^[16]。应用 PS、NO 吸入疗法、机械通气治疗是 MAS 的主要治疗手段,但对于重症 MAS 患儿临床治疗困难,病死率仍较高。而 Heliox 吸入技术是此方面一种有效的治疗技术,实际使用经验表明其效果良好,具有广阔的临床应用价值。氮气在体内外均可发挥其生物学效应,并且不会和体内组织发生反应,可以有效保护心脏、大脑,避免其因为缺血而损伤,减少炎症反应,可进一步减轻 MAS 引起的化学性炎症反应^[17]。有研究者使用 Heliox 来治疗患 MAS 的早产儿引起的呼吸衰竭,结果显示吸入 Heliox 可使吸入氧体积分数降低,肺泡-动脉间氧分压梯度降低,二者的差异有统计学意义^[18]。Heliox 低密度的物理特性使其在狭窄的呼吸道中弥散速度较空气混合气更快,可减少气体湍流,促进患儿氧气弥散,同时降低其呼吸道阻力。Heliox 具有改善肺通气及肺换气的的作用,可进一步减轻 MAS 引起的肺泡机械性阻塞;但迄今为止,国内外通过机械通气联合吸入 Heliox 治疗重症新生儿 MAS 的研究较少,且局限的研究仅限于小样本。

2.3 PPHN PPHN 多见于过期产儿或足月儿,患儿主要表现为肺循环阻力增高,右心室负荷增高,增加氧耗。当肺动脉压超过主动脉时,引起右向左分流,使得大量血液通过未关闭的动脉导管进入主动脉,影响全身氧供。长期作用,右心负荷增加,室间隔左移,影响左室充盈^[19-21]。Heliox 的使用将有效改善患儿的氧供。Heliox 吸入治疗具有增大呼气流速,减轻呼吸功耗,增加每分通气量,从而改善肺顺应性等优点,将其应用于 PPHN 患儿中具有良好的发展前景。部分重度 MAS 患儿常并发持续性肺动脉高压,发生右向左分流,使其病情加重。除此之外,重症患儿因为长时间吸入高浓度氧及机械通气,可导致肺损伤、肺纤维化,甚至支气管肺发育不良的发生。Heliox 吸入可显著改善该患儿的氧合状况,减轻机械通气损伤,可在一定程度上降低持续性肺动脉高压及支气管肺发育不良的发病率。Heliox 弥散速度较快,可明显减少气体湍流,促进氧气弥散,降低气道阻力,提高氧供,可明显改善患儿呼吸困难、晕厥、面色青紫等非特异性症状^[22-24]。

3 Heliox 在新生儿呼吸系统疾病中的应用问题和展望

据文献记载,Heliox 应用于成人各种呼吸道疾病中虽然已有 70 多年的历史,但 Heliox 在儿童呼吸系统疾病中的应用系近几年才逐渐引起国内外学者的关注和研究。Heliox 在新生儿呼吸系统疾病中的应用甚少,应用问题如下:(1)Heliox 的制备、贮存及运输过程中需要使用特殊的设备,成本较高,这些对其进一步的推广造成影响。(2)目前,研究报道缺乏大样本多中心的随机对照试验,大多研究并未实施双盲,对研究结果而言也存在偏倚。因此,仍需大样本的随机对照双盲临床试验来进一步证实 Heliox 的有效性。(3)Heliox 通过何种机制发挥作用仍不明确,而且 Heliox 对炎症介质和心肌损伤有无保护作用也需进一步研究,且不同的吸入浓度与吸入时间,以及最佳吸入浓度、吸入时间的选择。对患儿疗效有区别,但是,结合 Heliox 安全、特殊的物理生化性质,目前,医药公司对 Heliox 的制备、贮存及运输技术的逐渐成熟,也逐渐降低了 Heliox 的使用成本。Heliox 在新生儿呼吸系统疾病中的应用已引起国内外学者的热点关注,相信 Heliox 成为治疗新生儿呼吸系统疾病的常规手段之一已为期不远。

参考文献

- [1] Martinon-Torres F, Rodriguez-Nunez A, Martinon-Sanchez JM. Heliox therapy in infants with acute bronchiolitis[J]. Pediatrics, 2002, 109(1): 68-73.
- [2] Tsai MH. Heliox as the rescue therapy for a neonate with congenital tracheal stenosis, pulmonary artery sling, and intracardiac anomalies[J]. Am J Perinatol, 2009, 26(5): 357-360.
- [3] Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, et al. Helmet-delivered continuous positive airway pressure with heliox in respiratory syncytial virus bronchiolitis[J]. Acta Paediatr, 2010, 99(2): 308-311.
- [4] Straumanis JP. Heliox therapy[J]. Pediatrics, 2002, 110(4): 847-848.
- [5] Wigmore T, Stachowski E. A review of the use of heliox in the critically ill[J]. Crit Care Resusc, 2006, 8(1): 64-72.
- [6] Szczapa T, Gadinowski J. Use of heliox in the management of neonates with meconium aspiration syndrome[J]. J Neonatology, 2011, 100(3): 265-270.
- [7] Colnaghi M, Pierro M, Migliori C, et al. Nasal continuous positive airway pressure with heliox in preterm infants

- with respiratory distress syndrome[J]. *J Pediatrics*, 2012, 129(2):e333-e338.
- [8] 陈信. 经鼻间歇正压通气治疗新生儿呼吸窘迫综合征的随机对照研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(9):713-717.
- [9] Zeynalov B, Hiroma T, Nakamura T. Effects of heliox as carrier gas on ventilation and oxygenation in an animal model of piston-type HFOV: a crossover experimental study[J]. *Biomed Eng Online*, 2010(9):71.
- [10] Sanchez Luna M, Santos Gonzalez M, Tendillo Cortijo F. High-frequency oscillatory ventilation combined with volume guarantee in a neonatal animal model of respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care Res Pract*, 2013(2013):593915.
- [11] Szczapa T, Gadzinowski J, Moczko J, et al. Heliox for mechanically ventilated newborns with bronchopulmonary dysplasia[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2014, 99(2):128-133.
- [12] Li X, Shi Y. Heliox use in ventilation of newborns: authors reply[J]. *Indian Pediatr*, 2015, 52(3):255-256.
- [13] Li X, Shen J, Zhao J, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation with heliox in premature infants with respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial[J]. *Indian Pediatr*, 2014, 51(11):900-902.
- [14] Li W, Long C, Zhang XH, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome: A meta-analysis and up-date[J]. *Pediatric Pulmonology*, 2014, 23(2):655-657.
- [15] Colnaghi M, Pierro M, Migliori C, et al. Nasal continuous positive airway pressure with heliox in preterm infants with respiratory distress syndrome[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(2):e333-e338.
- [16] Kaapa PO. Meconium aspiration syndrome (MAS) - Where do we go? Research perspectives[J]. *Early Hum Dev*, 2009, 85(10):627-629.
- [17] Szczapa T, Gadzinowski J. Use of heliox in the management of neonates with meconium aspiration syndrome[J]. *Neonatology*, 2011, 100(3):265-270.
- [18] Liu XL, Zhang Q, Ma QJ, et al. Limiting explosible concentration of hydrogen-oxygen-helium mixtures related to the practical operational case[J]. *J Loss Prevent Proc*, 2014(29):240-244.
- [19] He J, Zhang Y. Generation of reactive oxygen species in helium-oxygen radio-frequency discharges at atmospheric pressure[J]. *IEEE Trans Plasma Sci*, 2013, 41(10):2979-2986.
- [20] Kim S, Yadav MS, Talley JD, et al. Separate effects experiments for air-ingress in helium filled vessel[J]. *Exp Therm Fluid Sci*, 2013, 49(3):1-13.
- [21] Dolmage TE, Evans RA, Brooks D, et al. Breathing helium-hyperoxia and tolerance of partitioned exercise in patients with COPD[J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2014, 34(1):69-74.
- [22] Alshraiedeh NH, Alkawareek MY, Gorman SP, et al. Atmospheric pressure, nonthermal plasma inactivation of MS2 bacteriophage: effect of oxygen concentration on virucidal activity[J]. *J Appl Microbiol*, 2013, 115(6):1420-1426.
- [23] Fuld MK, Halaweish AF, Newell JD, et al. Optimization of dual-energy xenon-computed tomography for quantitative assessment of regional pulmonary ventilation[J]. *Invest Radiol*, 2013, 48(9):629-637.
- [24] Szczapa T, Gadzinowski J. Use of heliox in the management of neonates with meconium aspiration syndrome [J]. *Neonatology*, 2011, 100(3):265-270.

(收稿日期:2016-03-25 修回日期:2016-06-23)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.30.038

慢性心衰气虚血瘀证的研究进展*

唐咏¹, 侯乐², 李辉¹, 冯文伟³, 曾靖⁴, 廖鹏达⁴, 刘炜枫⁵综述, 陈伯钧⁴△审校
 (1. 广州中医药大学第三附属医院, 广州 510360; 2. 广州市惠爱医院 510370;
 3. 广州中医药大学, 广州 510405; 4. 广州中医药大学第二附属医院, 广州 510120;
 5. 广东省中西医结合医院, 广东南海 528000)

[关键词] 慢性心力衰竭; 气虚血瘀证; 中医

[中图分类号] R259

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)30-4290-04

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是由初始心肌损伤引起心肌结构和功能的变化,最后导致心室泵血和(或)充盈功能低下而引起的一种复杂的临床综合征,主要表现为呼吸困难、无力和液体潴留。心力衰竭是冠心病、风湿性心脏病、扩张性心肌病、老年退行性心脏瓣膜病等各种心脏病的严重阶段,其发病率高,患者的5年存活率与恶性肿瘤相仿。近年来

心力衰竭的发病率呈持续增长,正逐渐成为21世纪最重要的心血管病症^[1]。据我国50家医院的住院病例调查,CHF住院率占同期心血管疾病的20%,而病死率占40%^[2]。因CHF具有高发病率、高病死率,以及严重降低患者生活质量的特点,受到了临床医学界的重视,也是近年来中医研究的热门话题。传统中医学没有CHF或心力衰竭的病名。根据现代医学CHF