

- [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(7): 689-691.
- [20] Zhang L, Shao H, Zhu T, et al. DDA3 associates with microtubule plus ends and orchestrates microtubule dynamics and directional cell migration[J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1681.
- [21] Hu JY, Chu ZG, Han J, et al. The p38/MAPK pathway regulates microtubule polymerization through phosphorylation of MAP4 and Op18 in hypoxic cells[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(2): 321-333.
- [22] Li L, Hu J, He T, Zhang Q, et al. P38/MAPK contributes to endothelial barrier dysfunction via MAP4 phosphorylation-dependent microtubule disassembly in inflammation-induced acute lung injury[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8895
- 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.35.042
- [23] Dulos J, Wijnands FP, van den Hurk-van Alebeek JA, et al. p38 inhibition and not MK2 inhibition enhances the secretion of chemokines from TNF- $\alpha$  activated rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31(4): 515-525.
- [24] Gaestel M, Kotlyarov A, Kracht M, et al. Targeting innate immunity protein kinase signalling in inflammation[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(6): 480-499.
- [25] 杨艺. 急性呼吸窘迫综合征的药物治疗进展[J]. *川北医学院学报*, 2016, 31(3): 443-446.

(收稿日期:2017-03-18 修回日期:2017-06-26)

## 氧化亚氮临床应用现状及发展\*

潘明园 综述, 田泽丹<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第二医院麻醉科 400016)

[关键词] 氧化亚氮; 麻醉, 全身; 不良反应; 程序性镇静镇痛

[中图分类号] R614

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)35-5025-04

氧化亚氮(N<sub>2</sub>O)又称为笑气, 常温下是一种无色有甜味气体, 是最轻、最简单的无机物麻醉剂。1799年 Humphrey Davy 发现它具有镇痛作用, 并能使人发笑, 取名为笑气, 1844年, 美国牙科医生 Horace Wells 首先将其用于临床拔牙镇痛。如今, 在临床医学中, N<sub>2</sub>O 是一种麻醉气体, 它能够使机体迅速进入麻醉期, 恢复期也相对较短, 可用于各种小手术的镇静镇痛, 但在全身麻醉的应用却逐渐减少。综合近年来研究, 本文简单地阐述了笑气应用现状及发展。

### 1 作用机制

自 N<sub>2</sub>O 被发现以来, 虽然被临床医生应用于麻醉工作中, 但是缺乏作用机制方面的知识, 仅在过去的 20~30 年里才有了关于 N<sub>2</sub>O 镇痛、抗焦虑和麻醉效果的作用机制的研究。

其主要作用机制是抑制中枢兴奋性 NMDA 受体、GABA 受体、脊柱突触后阿片类受体和一些下行通路的蛋白质呈现出镇静镇痛效果<sup>[1]</sup>, N<sub>2</sub>O 的部分镇痛效果可能是以伏隔核壳区的类多巴胺 D2 受体为中介产生的<sup>[2]</sup>。

N<sub>2</sub>O 能产生镇痛的效果还可能跟一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)有关<sup>[3]</sup>, NOS 能刺激氮能神经元释放一氧化氮(nitric oxide, NO), NO 在阿片肽释放中起着关键作用, 有证据表明, NO 可以使氮能神经元在大脑释放各种调节分子, 如兴奋性或者抑制性氨基酸、儿茶酚胺、乙酰胆碱、5-羟色胺、组织胺和腺苷等<sup>[4]</sup>, 这些调节因子能在中枢阻断疼痛产生的作用。

### 2 全身麻醉应用

N<sub>2</sub>O 最小肺泡浓度为 105%, 血/气体分配系数为 0.46, 能迅速出入血液, 应用于全身麻醉能产生较强的镇痛效应, 有效地减轻患者肢体创伤疼痛<sup>[5]</sup>, 减少丙泊酚和维库溴铵的注射痛<sup>[6]</sup>。ENIGMA(Evaluation of Nitrous Oxide in the Gas Mix-

ture for Anaesthesia)研究通过长期回访资料分析表明, 术中使用 N<sub>2</sub>O 能够降低半数以上的慢性术后疼痛发生的概率, 术后疼痛持续 3 个月以上被定义为慢性术后疼痛<sup>[7]</sup>。Bessiere 等<sup>[8]</sup>发现 N<sub>2</sub>O 的使用可以缓解大鼠模型中因大剂量阿片类镇痛物造成的延迟性焦虑<sup>[8]</sup>, 其机制跟抑制 NMDA 受体有关; Echevarria 等<sup>[9]</sup>发现 N<sub>2</sub>O 能减少丙泊酚瑞芬太尼静脉麻醉产生的术后痛觉过敏(opioid induced hyperalgesia, OIH), 这些可能是 N<sub>2</sub>O 能降低慢性术后疼痛的重要原因。

20 世纪 90 年代的研究认为 N<sub>2</sub>O 的使用可以减少术中知晓的发生率<sup>[10]</sup>。Ghoneim 等<sup>[11]</sup>提出了不同的意见, 他认为术中知晓的发生率与 N<sub>2</sub>O 的使用没有关系, 术中知晓相关性最大的应该是麻醉深度。目前最新资料对 N<sub>2</sub>O 是否减少术中知晓也暂无明确结论<sup>[12]</sup>。

关于复苏, ENIGMA 实验随机抽取 2 000 例手术时间超过 2 h 的患者, 结果表明未使用 N<sub>2</sub>O 的组比使用 N<sub>2</sub>O 的组复苏的质量高, 在复苏室停留的时间短<sup>[13]</sup>。经分析复苏质量在一定程度上与术中氧气(O<sub>2</sub>)浓度比例呈正相关, N<sub>2</sub>O 的使用降低了 O<sub>2</sub> 浓度, 导致使用 N<sub>2</sub>O 的组复苏的质量偏低, 而非 N<sub>2</sub>O 的直接影响。

### 3 全身麻醉应用的不良反应

**3.1 消化系统** 术后恶心呕吐(postoperative nausea and vomiting, PONV)是麻醉和手术的常见并发症, 严重的 PONV 大多是综合因素造成的, 年龄大于 55 岁、腹部手术和长时间的麻醉都是产生 PONV 的危险因素。包含 N<sub>2</sub>O 的麻醉方案已经被证实对 PONV 有一定的关系, 一方面由于中枢阿片类受体和多巴胺受体的抑制, 另一方面, N<sub>2</sub>O 弥散到内耳道, 引起

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81172122)。 作者简介: 潘明园(1990—), 住院医师, 硕士, 主要从事临床麻醉研究。 △ 通信作者, E-mail: tianzedan@163.com。

耳源性呕吐,弥散到肠腔中,使肠道积气造成呕吐<sup>[14-15]</sup>。

Peyton 等<sup>[16]</sup>在最近 1 项超过 10 000 例患者的回顾性研究中,发现 PONV 的发生率主要跟 N<sub>2</sub>O 使用的时间呈正比,N<sub>2</sub>O 使用时间小于 1 h,对 PONV 发生率几乎没有影响,但是从开始使用的第 45 分钟开始,每 1 小时增加 20% 发生 PONV 的风险<sup>[16]</sup>。Mraovic 等<sup>[17]</sup>的研究发现 PONV 的发生率与 N<sub>2</sub>O 存在剂量依赖的关系,大致机制与 N<sub>2</sub>O 造成的蛋氨酸、叶酸代谢的紊乱有关。最新数据分析,N<sub>2</sub>O 导致的 PONV 可以通过止吐剂进行预防与消除,约 10% 的 PONV 与住院时间延长有关<sup>[18]</sup>。

根据这些结果,对于高危 PONV 患者,高危 PONV 手术,都应尽量避免使用 N<sub>2</sub>O 麻醉,或者对于 N<sub>2</sub>O 的使用制订相应的药物预防和时间限制。

**3.2 神经系统** 近期研究认为 N<sub>2</sub>O 与缺血性脑卒中发病率有直接关系,N<sub>2</sub>O 使血液中组织类型纤溶酶原激活物(t-PA)失去活性<sup>[19]</sup>,加重了缺血性脑卒中后神经的损伤,同时,N<sub>2</sub>O 会增加大脑代谢率,加重脑细胞缺氧<sup>[20]</sup>。因此对于有脑卒中风险或处于脑卒中的患者,N<sub>2</sub>O 最好禁忌使用。

早期研究表明 N<sub>2</sub>O 是一个可以通过减少 NMDA 受体导致的兴奋性神经毒性的神经保护剂。但是近年来 Zhen 等<sup>[21]</sup>的体外研究证明了暴露在 N<sub>2</sub>O 或者异氟烷的麻醉气体中会导致神经细胞凋亡,但是该研究的结论并不仅限于 N<sub>2</sub>O,接触异氟烷等挥发性麻醉剂也有明显改变。

Cattano 等<sup>[22]</sup>体外研究初步支持 N<sub>2</sub>O 对发展中神经元的有关神经毒性,他的研究结果发现 N<sub>2</sub>O 选择性的增加了 nNOS 和 P53 的转录而导致发展中神经元凋亡的发生,因此他提出建议对儿童谨慎使用 N<sub>2</sub>O。但是临床研究无 N<sub>2</sub>O 相关的神经性毒性的证据<sup>[23]</sup>。

**3.3 心脑血管系统** 2011 年,ENIGMA 实验,随机选取 2 050 例在非心脏手术中使用持续时间超过 2 h 的 N<sub>2</sub>O 麻醉,并对其一系列后续心脑血管事件发病率评估,结果显示 N<sub>2</sub>O 的使用可能会增加心肌缺血和心肌梗死的风险,但是与病死率及脑卒中中关系不明确<sup>[24]</sup>。

Mcgrego 等<sup>[25]</sup>、Pasternak 等<sup>[26]</sup>通过观察脑动脉瘤手术后的指标与麻醉中 N<sub>2</sub>O 使用之间的关系,发现 N<sub>2</sub>O 可能会增加延迟缺血性神经损伤,如前所述,N<sub>2</sub>O 会增加脑损伤后的缺血缺氧造成神经损伤,但是结果还显示,术中使用 N<sub>2</sub>O 麻醉,并没有增加远期心脏和脑血管事件发生的风险。而 Sanders 等<sup>[27]</sup>通过非随机颈动脉手术的全身麻醉与局部麻醉的对比试验,发现 N<sub>2</sub>O 麻醉与心肌梗死和脑血管意外没有关系,Sun 等<sup>[28]</sup>发表的 Meta 分析也表明 N<sub>2</sub>O 在围术期的使用与心肌梗死、中风无直接关系。

Turan 等<sup>[29]</sup>通过评估 2005—2009 年,在美国克利夫兰医院,近 50 000 例非心脏手术患者(其中 45% 为术中使用了 N<sub>2</sub>O,55% 术中未使用 N<sub>2</sub>O),比较在 8 d 院内死亡率及 30 d 院内死亡率,结果表明 N<sub>2</sub>O 反而能有益于降低 8 d 院内病死率及 30 d 院内病死率,这项数据说明 N<sub>2</sub>O 是可以降低围术期病死率。ENIGMA-II 对非心脏手术病死率分析认为术后病死率、心肌梗死或者中风跟 N<sub>2</sub>O 的使用无直接关系<sup>[30]</sup>。

N<sub>2</sub>O 关于围术期的心肌缺血、脑血管意外和病死率的研究较多,且结论不一,总的来说,相关研究不能否定 N<sub>2</sub>O 在临床麻醉的应用。

**3.4 免疫系统** N<sub>2</sub>O 对免疫系统的造成影响机制是 N<sub>2</sub>O 抑制甲硫氨酸合成酶,N<sub>2</sub>O 氧化消耗维生素 B<sub>12</sub>,减弱脱氧核糖

核酸合成和叶酸的代谢,抑制 DNA 的合成,抑制甲硫氨酸合成酶的活性,导致 DNA 合成和血细胞的发育障碍,造成骨髓抑制,影响免疫应答效应<sup>[31-32]</sup>。Lehmborg 等<sup>[31]</sup>用蒙古沙鼠的大脑微循环模型,研究 N<sub>2</sub>O 对大脑炎症的影响,结果显示使用 N<sub>2</sub>O 后,脑血管中白细胞的黏附力增加,可能加重脑部炎症反应。但是最新的临床实验 ENIGMA-II<sup>[33]</sup>,表明在手术过程中使用 N<sub>2</sub>O 麻醉不会增加切口的感染,说明 N<sub>2</sub>O 对通过骨髓抑制造成的免疫应答下降影响较小,与术后感染无明显关系。

Fleischmann 等<sup>[34]</sup>在随访观察 N<sub>2</sub>O 与 4~8 年癌症复发患者的关系实验中,发现 N<sub>2</sub>O 与癌症的抑制和复发没有关系。综合目前的研究,N<sub>2</sub>O 的使用与机体远期的免疫功能无特别的关系。

#### 4 N<sub>2</sub>O 在程序性镇静镇痛的应用

程序性镇静镇痛(procedural sedation and analgesia, PSA),指在治疗或者诊断过程中,为了避免或缓解患者产生疼痛和焦虑情绪,同时保持自发性心血管功能和呼吸功能采用的医疗方法。由于 N<sub>2</sub>O 与 O<sub>2</sub> 混合能在短时间内产生镇静镇痛的效果,血液溶解度较小停药后恢复快,不用通过静脉通道管理,对呼吸和血流动力学影响小,且能产生遗忘效应<sup>[35]</sup>,使 N<sub>2</sub>O 成为 PSA 使用最理想的药物<sup>[36]</sup>。例如 N<sub>2</sub>O 用于缓解牙科手术中的焦虑和痛苦<sup>[37]</sup>,用于门诊检查时的镇静镇痛<sup>[38]</sup>,降低高医疗操作带来的疼痛和焦虑等不适。

Furuya 等<sup>[39]</sup>在 N<sub>2</sub>O 用于儿童静脉穿刺镇痛的随机试验中发现合适的 N<sub>2</sub>O 与 O<sub>2</sub> 混合比例能产生迅速有效地镇静镇痛<sup>[39]</sup>,在静脉穿刺过程中减少患儿焦虑和疼痛,方便有效。1 项对 6 000 例儿童使用 N<sub>2</sub>O 辅助医疗过程的安全研究,未发现短时间使用 N<sub>2</sub>O 的不良反应,尤其是使用时间小于 15 min<sup>[40]</sup>。对于急诊时婴儿的镇静镇痛,N<sub>2</sub>O 与 O<sub>2</sub> 合适的比例混合也是一个相对优先的选择<sup>[41]</sup>。

在欧洲,N<sub>2</sub>O 已经广泛地应用于分娩镇痛中,它能在镇痛同时抗焦虑,并减轻因为焦虑和疼痛产生的其他负面影响<sup>[42]</sup>,还能有效缓解产妇在常规无痛分娩过程中硬膜外麻醉不能缓解的分娩痛<sup>[43]</sup>。在人流手术中,N<sub>2</sub>O 的应用也有较高满意度<sup>[44]</sup>。

随着人们对医疗舒适程度要求增加,PSA 的应用也日益增加,N<sub>2</sub>O 作为 PSA 最理想的药物,在临床上的应用也将越来越多,N<sub>2</sub>O 未来潜在的应用,仍在进一步研究中。

#### 5 展 望

N<sub>2</sub>O 作为麻醉剂使用已经有 160 多年,虽然镇静镇痛效果显著,在全身麻醉中能补充其他镇痛药物的镇痛效果,还能减少慢性术后疼痛,但是其加重 PONV,影响维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸代谢,以及对其他系统不可确定的不良反应使其在全身麻醉中的应用逐渐减少。N<sub>2</sub>O 拥有产生镇静镇痛效果的时间短,血液溶解度小,停药后恢复快,不用通过静脉通道管理,对呼吸和血流动力学影响小,能产生遗忘效应等优点,使其可以作为一种理想的 PSA 镇静镇痛药物,从而广泛地应用于缓解有创医疗检查和小手术等引起的焦虑和疼痛。

#### 参考文献

- [1] Sawamura S, Obara M, Takeda K, et al. Corticotropin-releasing factor mediates the antinociceptive action of nitrous oxide in rats[J]. *Anesthesiology*, 2003, 99(3): 708-715.
- [2] Koyanagi S, Himukashi S, Mukaida KA, et al. Dopamine

- D<sub>2</sub>-like receptor in the nucleus accumbens is involved in the antinociceptive effect of nitrous oxide [J]. *Anesth Analg*, 2008, 106(6):1904-1909.
- [3] Emmanouil DE, Quock RM. Advances in understanding the actions of nitrous oxide[J]. *Anesth Prog*, 2007, 54(1):9-18.
- [4] Prast H, Philippu A. Nitric oxide as modulator of neuronal function[J]. *Prog Neurobiol*, 2001, 64(1):51-68.
- [5] Kariman H, Majidi A, Amini A, et al. Nitrous oxide/Oxygen compared with fentanyl in reducing pain among adults with isolated extremity trauma: A randomized trial[J]. *Emerg Med Australas*, 2011, 23(6):761-768.
- [6] Sharma S, Sharma D, Jain A, et al. Effect of nitrous oxide on pain due to rocuronium injection: a randomised, double-blind, controlled clinical trial[J]. *Indian J Anaesth*, 2010, 54(2):142-146.
- [7] Chan MT, Wan AC, Gin T, et al. Chronic postsurgical pain after nitrous oxide anesthesia [J]. *Pain*, 2011, 152(11):2514-2520.
- [8] Bessiere B, Laboueyras E, Ben Boujema MA, et al. A high-dose of fentanyl induced delayed anxiety-like behavior in rats. Prevention by a NMDA receptor antagonist and nitrous oxide(N<sub>2</sub>O)[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 102(4):562-568.
- [9] Echevarria G, Elgueta F, Fierro C, et al. Nitrous oxide (N<sub>2</sub>O) reduces postoperative opioid-induced hyperalgesia after remifentanyl-propofol anaesthesia in humans[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107(6):959-965.
- [10] Tramer M, Moore A, Mcquay H. Omitting nitrous oxide in general anaesthesia: meta-analysis of intraoperative awareness and postoperative emesis in randomized controlled trials[J]. *Br J Anaesth*, 1996, 76(2):186-193.
- [11] Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan MA. Awareness during anesthesia; risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature [J]. *Anesth Analg*, 2009, 108(2):527-535.
- [12] Hounsome J, Nicholson A, Greenhalgh J, et al. Nitrous oxide-based versus nitrous oxide-free general anaesthesia and accidental awareness during general anaesthesia in surgical patients [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 10(8).
- [13] Myles PS, Leslie K, Chan MT, et al. Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery - A randomized controlled trial [J]. *Anesthesiology*, 2007, 107(2):221-231.
- [14] Fernandez-Guisasola J, Gomez-Arnau JI, Cabrera Y. Association between nitrous oxide and the incidence of postoperative nausea and vomiting in adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Anaesthesia*, 2010, 65(4):379-387.
- [15] Apfel CC, Korntila K, Abdalla M, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(24):2441-2451.
- [16] Peyton PJ, Wu CY. Nitrous oxide-related postoperative nausea and vomiting depends on duration of exposure [J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(5):1137-1145.
- [17] Mraovic B, Simurina T, Sonicki Z, et al. The dose-response of nitrous oxide in postoperative nausea in patients undergoing gynecologic laparoscopic surgery: A preliminary study[J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(3):818-823.
- [18] Myles PS, Chan MT, Kasza J, et al. Severe nausea and vomiting in the evaluation of nitrous oxide in the gas mixture for anesthesia II Trial[J]. *Anesthesiology*, 2016, 124(5):1032-1040.
- [19] Haelewyn B, David HN, Colloc'h N, et al. Interactions between nitrous oxide and tissue plasminogen activator in a rat model of thromboembolic stroke[J]. *Anesthesiology*, 2011, 115(5):1044-1053.
- [20] Reinstrup P, Ryding E, Ohlsson T, et al. Regional cerebral metabolic rate(positron emission tomography) during inhalation of nitrous oxide 50% in humans [J]. *Br J Anaesth*, 2008, 100(1):66-71.
- [21] Zhen Y, Dong YX, Xu Z, et al. Nitrous oxide plus isoflurane induces apoptosis and increases beta-amyloid protein levels[J]. *Anesthesiology*, 2009, 111(4):741.
- [22] Cattano D, Valleggi S, Abramo A, et al. Nitrous oxide discretely up-regulates nNOS and p53 in neonatal rat brain [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2010, 76(6):420-424.
- [23] Pasternak JJ, Lanier WL. Is nitrous oxide use appropriate in neurosurgical and neurologically at-risk patients? [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2010, 23(5):544-550.
- [24] Leslie KM, Chan MA. Nitrous oxide and long-term morbidity and mortality in the ENIGMA trial [J]. *Anesth Analg*, 2011, 112(2):387-393.
- [25] Mcgregor DG, Lanier WL, Pasternak JJ, et al. Effect of nitrous oxide on neurologic and neuropsychological function after intracranial aneurysm surgery[J]. *Anesthesiology*, 2008, 108(4):568-579.
- [26] Pasternak JJ, Mcgregor DG, Lanier WL, et al. Effect of nitrous oxide use on long-term neurologic and neuropsychological outcome in patients who received temporary proximal artery occlusion during cerebral aneurysm clipping surgery[J]. *Anesthesiology*, 2009, 110(3):563-573.
- [27] Sanders RD, Graham C, Lewis SC, et al. Nitrous oxide exposure does not seem to be associated with increased mortality, stroke, and myocardial infarction; a non-randomized subgroup analysis of the general anaesthesia compared with local anaesthesia for carotid surgery (GALA) trial [J]. *Br J Anaesth*, 2012, 109(3):361-367.
- [28] Sun R, Jia WQ, Zhang P, et al. Nitrous oxide-based techniques versus nitrous oxide-free techniques for general anaesthesia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(11):CD008984.
- [29] Turan A, Mascha EJ, You J, et al. The association between nitrous oxide and postoperative mortality and morbidity after noncardiac surgery[J]. *Anesth Analg*, 2013,

116(5):1026-1033.

- [30] Leslie K, Myles PS, Kasza J, et al. Nitrous oxide and serious long-term morbidity and mortality in the evaluation of nitrous oxide in the gas mixture for anaesthesia (ENIGMA)- II trial [J]. *Anesthesiology*, 2015, 123 (6): 1267-1280.
- [31] Lehmborg J, Waldner M, Baethmann A, et al. Inflammatory response to nitrous oxide in the central nervous system [J]. *Brain Res*, 2008, 1246(30): 88-95.
- [32] Nagele P, Brown F, Francis A, et al. Influence of nitrous oxide anesthesia, B-Vitamins, and MTHFR gene polymorphisms on perioperative cardiac events [J]. *Anesthesiology*, 2013, 119(1): 19-28.
- [33] Myles PS, Leslie K, Chan M, et al. For the ANZCA trials group for the ENIGMA- II investigators. The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having major non-cardiac surgery (ENIGMA- II): a randomised, single-blind trial [J]. *Lancet*, 2014, 384 (9952): 1446-1454.
- [34] Fleischmann E, Marschalek C, Schlemitz K, et al. Nitrous oxide may not increase the risk of cancer recurrence after colorectal surgery: a follow-up of a randomized controlled trial [J]. *BMC Anesthesiol*, 2009, 9(1): 1-9.
- [35] Pasaron R, Burnweit C, Zerpa J, et al. Nitrous oxide procedural sedation in non-fasting pediatric patients undergoing minor surgery: a 12-year experience with 1 058 patients [J]. *Pediatr Surg Int*, 2015, 31(2): 173-180.
- [36] Huang C, Johnson N. Nitrous Oxide, From the operating room to the emergency department [J]. *Curr Emerg Hosp Med Rep*, 2016, 4(1): 11-18.
- [37] Hierons RJ, Dorman ML, Wilson K, et al. Investigation of

inhalational conscious sedation as a tool for reducing anxiety in adults undergoing exodontia [J]. *Br Dent J*, 2012, 213(6): 288-289.

- [38] Young A, Ismail M, Papatsoris AG, et al. Entonox(R) inhalation to reduce pain in common diagnostic and therapeutic outpatient urological procedures: a review of the evidence [J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 2012, 94(1): 8-11.
- [39] Furuya A, Ito M, Fukao T, et al. The effective time and concentration of nitrous oxide to reduce venipuncture pain in children [J]. *J Clin Anesth*, 2009, 21(3): 190-193.
- [40] Zier JL, Liu MX. Safety of High-concentration nitrous oxide by nasal mask for pediatric procedural sedation experience with 7802 cases [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2011, 27 (12): 1107-1112.
- [41] Bourgade C, Droz N, Cotillon M, et al. The use of nitrous oxide and oxygen in paediatric emergency departments [J]. *Soins Pueric*, 2016, 37(291): 39-41.
- [42] Collins M. A case report on the anxiolytic properties of nitrous oxide during labor [J]. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 2015, 44(1): 87-92.
- [43] Pita CP, Pazmiño S, Vallejo M, et al. Inhaled intrapartum analgesia using a 50-50 % mixture of nitrous oxide-Oxygen in a low-income hospital setting [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 286(3): 627-631.
- [44] Singh RH, Espey E, Carr S, et al. Nitrous oxide for pain management of first trimester surgical abortion-a randomized controlled pilot study [J]. *Contraception*, 2015, 91 (2): 164-166.

(收稿日期: 2017-05-11 修回日期: 2017-07-26)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.35.043

## 氧化应激与急性胰腺炎的研究进展

章子函, 李立平 综述, 孙大勇<sup>△</sup> 审校

(广州军区广州总医院消化内科, 广州 510010)

[关键词] 氧化性应激; 胰腺炎, 急性; 进展

[中图分类号] R576

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)35-5028-03

氧化应激是机体受内源性或外源性因素刺激后导致体内的氧化作用与抗氧化作用失衡, 造成氧化损伤, 干扰正常器官代谢活动的一种应激状态。急性胰腺炎是多种病因导致的胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎性反应。氧化应激在急性胰腺炎病程中起到重要的作用, 被认为是急性胰腺炎发病机制中的重要调节器。本文就氧化应激的作用机制, 抗氧化应激反应在急性胰腺炎中的应用研究等作出综述。

### 1 氧化应激反应

氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡, 导致中性粒细胞炎性浸润, 蛋白酶分泌增加, 产生大量氧化中间产物。机体存在的两类抗氧化系统, 一类是酶抗氧化系统, 包括超氧化物

歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等; 另一类是非酶抗氧化系统, 包括麦角硫因、维生素 C、维生素 E、谷胱甘肽、褪黑素等。人和动物机体细胞在遭受氮氧化物、钙和病原体等体内环境的刺激后, 氧化和抗氧化系统之间的平衡被破坏, 从而促进细胞内活性氧分子 (ROS) 的大量产生和积累, 最终导致机体产生氧化应激反应<sup>[1]</sup>。而机体细胞的氧化还原平衡决定了细胞寿命长短<sup>[2]</sup>。

### 2 氧化应激反应的作用机制

研究发现, 氧化应激反应及其后续变化的信号通路在不同年龄阶段可能有不同的病理生理影响, 其信号通路的变化由氧化应激反应的水平控制, 氧化还原程度与氧化损伤的累积相