

time after mild to moderate traumatic brain injury with and without hospitalization [J]. *Neurosurgery*, 2005, 56 (5): 994-1003. DOI: 10.1227/01.NEU.0000158319.38230.C3.

Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2014, 95 (3): 152-173. DOI: 10.1016/j.apmr.2013.08.300.

[44] Carroll LJ, Cassidy JD, Cancelliere C, et al. Systematic review of the prognosis after mild traumatic brain injury in adults: cognitive, psychiatric, and mortality outcomes: results of the International

(收稿日期: 2015-12-04)

(本文编辑: 郑辛甜)

脂肪乳剂应用于急性中毒的研究进展

傅莹 张文武

518101 深圳, 南方医科大学附属深圳宝安人民医院急诊医学科

通信作者: 张文武, Email: zww5@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.07.026

【摘要】 脂肪乳剂不仅在临床上作为营养药物, 近年来还用于脂溶性药物中毒的辅助治疗。这类中毒多会导致呼吸心跳骤停, 应用传统方法救治困难。实验室研究和临床案例报告越来越多地接受脂肪乳剂作为脂溶性药物中毒的治疗方法之一。本文主要就脂肪乳剂治疗脂溶性药物中毒的进展予以综述, 为临床使用脂肪乳剂解救中毒提供参考。

【关键词】 脂肪乳剂; 脂溶性药物; 急性中毒; 心跳呼吸骤停

Advances in application of lipid emulsion in acute poisoning Fu Xuan, Zhang Wenwu

Department of Emergency Medicine, The Affiliated Shenzhen Baoan People's Hospital of Southern Medical University, Shenzhen 518100, China

Corresponding author: Zhang Wenwu, Email: zww5@sina.com

【Abstract】 Lipid emulsion has been used not only as nutrition in clinic practice, but also recently as an adjuvant therapy of lipophilic drugs poisoning, which is most likely to cause cardiopulmonary arrest and brings difficulty to conventional treatments. More and more reports of whether studies in labs or clinic cases suggest that lipid emulsion can be adopted as one of therapies for lipophilic drugs poisoning. The article mainly sums up the development of lipid emulsion remedy against lipophilic drugs poisoning in the hope of providing reference for clinical application of lipid emulsion to detoxification.

【Key words】 Lipid emulsion; Liposoluble drugs; Acute poisoning; Cardiopulmonary arrest

脂肪乳剂在临床用作肠外营养已有 50 余年的历史。作为非蛋白能源之一, 脂肪在体内氧化可产生高达 9.2 cal/g 的能量, 不仅可以提供热能和必需脂肪酸, 还可维持机体细胞膜的正常结构和功能, 提高机体免疫力, 有助于疾病的康复。近年来, 各种动物实验与临床病例报道拓展性地发现了其新的作用: 脂溶性药物急性中毒的新型解毒剂。静注脂肪乳 (intravenous lipid emulsion, ILE) 复苏也成为临床急性药物中毒推荐使用的治疗方法^[1]。本文就查阅的相关动物实验与临床案例文献, 对脂肪乳剂在急性中毒尤其是急性药物中毒中的应用予以综述, 为临床使用脂肪乳剂救治中毒提供参考。

1 脂肪乳剂新用途的发现及其作用机制

脂肪乳剂可以作为脂溶性药物急性中毒的新型解毒剂,

这一新用途的首次发现是 1998 年, Weinberg 等^[2]在动物实验中证明, 布比卡因过量中毒可导致严重心血管功能衰竭, 复苏时应用脂肪乳剂可降低 50% 大鼠 LD₅₀。在后续动物实验中发现, 应用脂肪乳剂不仅可改善血流动力学, 与等张盐水处理组相比还可以提高生存率^[3]。2006 年, Rosenblatt 等^[4]首次进行临床病例报道: 在局麻药物 (布比卡因) 过量后的 CPR 中应用脂肪乳静注可治疗心脏骤停。同年, Litz 等^[5]也对应用脂肪乳剂治疗局麻药物 (罗哌卡因) 中毒的临床病例进行了报道。在这两个案例中, 常规复苏方法均无效, 而在脂肪乳剂灌注后不久就恢复了正常的血流动力学参数。目前已应用于临床的脂肪乳剂有: 英脱利匹特、20% Liposyn III^[6]、Medialipid (中链脂肪乳)^[7]。其中, 长链脂肪乳 (英脱利匹特) 效能是中链的 2.5 倍^[8]。

关于脂肪乳剂的作用机制，从 1998 年 Weinberg 最初发现这一现象开始，“脂质沉积”^[9]理论就广为接受。这种机制是指，脂肪乳会对脂溶性药物产生一种药理性沉积效应。在血液中，脂肪乳以一种液态小脂滴形态存在，亲脂性化合物易溶于脂性物质中从而与水性溶液分离开来。静注脂肪乳扩大了脂相，所导致的平衡力驱使毒性药物的转移：从组织向离子水相再向脂相，将亲脂性的药物从组织转移到血管腔隙，解释了临床脂溶性药物中毒在使用脂肪乳剂治疗后取得的明显改善。Kryshnal 等^[10]在维拉帕米中毒模型的体外实验中又一次证明了“脂质沉积”学说。

另两种机制，一种与其增加心脏能量供应有关^[11]：脂肪酸是心脏在非应激状态和静息状态中产生心肌 ATP 的主要底物。尽管在心脏停搏中研究底物脂肪酸重要性的结果多种多样，一些调查结果还是表明了的心脏缺血及心衰情况下，大量脂肪酸供给改善了心脏功能。加上直接钠离子通道拮抗剂，由于能量底物利用率低，局麻药物等可能导致心脏毒性，阻碍脂肪酸转运进入心脏线粒体，尤其是阻断了肉碱-酯酰肉碱转位酶，这种酶可以促进脂肪酸通过线粒体内膜，最终耗尽能量分子。脂肪乳可以提供足量的脂肪酸底物以克服局麻药等导致的脂肪酸转运障碍。当关键能量底物恢复后，心脏功能也会随之恢复。另一种则与钙离子通道有关^[12]：脂肪乳可能通过增加细胞内钙浓度来恢复肌细胞功能。在缺血的心脏组织中，游离的脂肪酸可以像已知的钙离子通道开放剂一样直接激活电压门控钙离子通道。这些钙离子通道激活剂被证实为饱和或不饱和的长链脂肪酸，也是脂肪乳的主要成分。

2 脂肪乳剂在急性药物中毒中的应用

临床上，脂肪乳复苏的应用主要针对脂溶性局麻药、抗心律失常药、抗精神失常药以及其他药物中毒。对美国中毒控制中心（PCCs）的 45 名主任进行封闭式调查^[13]，调查反馈不同毒控中心在处理以下类型药物中毒时脂肪乳的推荐使用率见图 1。

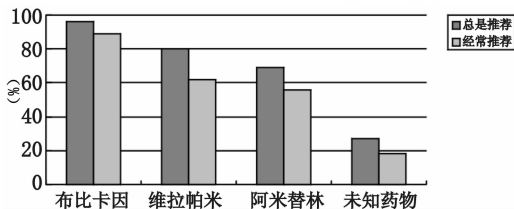


图 1 美国 PCCs 主任对脂肪乳疗法的推荐率

2.1 在局麻药物中毒中的应用

在发现脂肪乳剂新作用的随后的几年里，有关局麻药物：左布比卡因^[14]、布比卡因^[7,15-17]、罗哌卡因^[6]、甲哌卡因^[7,18]、丙胺卡因^[7]等过量中毒救治的临床案例相继被报道。Ludot 等^[6]报道一例 13 岁女孩在罗哌卡因-利多卡因联合腰丛神经组织阻滞出现室性心动过速。在心律失常初期使用了脂肪乳剂，心电图恢复正常，手术也平稳地进

行。Litz 等^[18]报道一例 91 岁男性在接受过量甲哌卡因和丙胺卡因麻醉后出现无应答反应和期外收缩。患者接受了脂肪乳剂输注，随后出现意识和异位心搏的恢复。McCutchen 和 Gerancher^[15]报道在一例 82 岁女性行下肢神经阻滞出现意外后，脂肪乳静注同样改善了患者的神经系统症状与室性心动过速。脂肪乳剂也被报道成功治愈了一例临产妇在硬膜外布比卡因麻醉后出现的躁动和运动功能丧失^[16]。由此脂肪乳剂在局麻药物中毒中的应用越来越广泛。

2.2 在抗心律失常药物中毒中的应用

近年来，相比起其他脂溶性药物，急性心血管药物中毒引起了更为广泛的关注^[1]。亲脂类药物过量使用可产生心脏毒性，导致心搏骤停，而肾上腺素等药物复苏成功率低。抗心律失常药物的 β 受体阻滞剂（BB）和 Ca^{2+} 通道阻滞剂（CCB）过量均导致心脏毒性作用，表现为显著的心肌抑制、心动过缓以及低血压甚至休克。两者则有着相同的治疗原则^[19]。

Tebbutt 等^[20]在动物实验中发现：在大鼠维拉帕米中毒模型中，脂肪乳疗法的使用延长了其存活时间，也使药物的半数致死剂量加倍。Banja 等^[21]也在动物实验中证明：在维拉帕米中毒犬模型中，与常规复苏相比，加用脂肪乳疗法升高了实验动物的平均动脉压并延长了其存活时间。Harvey 和 Cave^[22]则报道了另一种抗心律失常药物普萘洛尔过量中毒，在家兔模型上证实脂肪乳可以升高其平均动脉压，改善其低血压症状。第一个脂肪乳用于抗心律失常药物中毒的临床案例，是 Young 等^[23]报道的维拉帕米缓释剂过量导致的中毒。在这个案例中，脂肪乳的应用立即改善了患者的难治性休克，使得其血压和心率稳定下来。之后还有成功应用脂肪乳救治维拉帕米过量的临床案例^[24]。而后，Doepker 等^[25]第一次报道了大剂量胰岛素和脂肪乳疗法联合应用于救治因口服 CCB 和 BB 过量诱发的心源性休克，这一成功案例，为抗心律失常药物中毒的救治开启了新思路。

2.3 在抗精神病类药物和抗抑郁药物中毒中的应用

现已知脂肪乳疗法用于抗精神病类药物和抗抑郁药物中毒的案例有氯米帕明^[26]、安非他酮^[27]、舍曲林^[28]、喹硫平^[29]、氟哌啶醇^[29]、阿米替林^[30]等。Sirianni 等^[27]报道了一例 17 岁女孩安非他酮和拉莫三嗪严重过量中毒的案例。患者迅速发展为持续难治性心脏骤停且 ACLS 无效。在注入 20% 脂肪乳剂 100 mL 仅 1 min 后，患者恢复正常循环及生命体征。仅有的急性肺损伤并发症发生在脂肪乳剂注入之前，而患者最终出院时只有轻微的记忆障碍。这也是脂肪乳应用于除了局麻药物外的脂溶性药物中毒救治的第一例案例报道。之后，Levine 等^[30]报道一例阿米替林导致 13 岁女孩迟发性癫痫和心脏骤停，脂肪乳剂也作为治疗方法之一。

2.4 在其他药物中毒中的应用

脂肪乳用于治疗苯海拉明（DPH）中毒很少被提及，

一项动物实验^[31]结果显示在 DPH 过量导致中毒的治疗中, 静注脂肪乳剂治疗与碳酸氢钠具有同等意义的疗效。Jolliff 等^[32]报道了一例 42 岁女性在服用 DPH (1 250 ~ 2 500 mg) 后出现心搏骤停, 肾上腺素及阿托品等常规药物复苏均无效, 而后脂肪乳剂的应用使患者恢复了短暂的自主循环。Schwarz 等^[33]报道一例 30 岁女性疑口服过量 DPH 导致血流动力学不稳定, 而在接受脂肪乳静注后改善。一例 DPH 中毒的确诊病例报告中采用了脂肪乳剂疗法^[34]: 患者 23 岁青年男性, 有精神病史, 服用 2 000 ~ 2 500 mg DPH 后出现一系列神志改变、心律失常及内环境紊乱等症状, 间隔 20 min 两次接受静注 1.5 mL/kg 20% 脂肪乳, 5 min 后宽 QRS 波群心动过速转为窦性心律。

脂肪乳在镇静催眠药物中毒中的应用也有相关临床报道。Dagtekin 等^[35]报道一例 44 岁女性患者在服用 200 mg 地西洋及其他少量抗抑郁药物后发生昏迷伴癫痫发作, 而随后出现的强直和反射亢进在应用 20% 脂肪乳剂 150 mL (2.5 mL/kg) 后很快消失。周丹等^[36]应用 20% 脂肪乳 250 mL 治疗 5 例地西洋中毒患者, 结果发现: 脂肪乳可在短时间内显著降低地西洋血药浓度, 改善中毒患者的意识状态。

2.5 脂肪乳复苏与常规复苏的关系

以上动物实验及临床案例均为脂肪乳复苏在急性药物中毒中的应用。作为一种新的治疗方法, 脂肪乳复苏和常规复苏流程是否会产生拮抗作用?

Weinberg 等^[37]为了更好地确定脂肪乳剂在复苏中的应用, 用脂肪乳剂和肾上腺素在大鼠心搏停止模型中做了对比实验: 20 mg/kg 布比卡因麻醉导致心搏骤停的大鼠, 立即接受 CPR 及 100% 氧气吸入, 变量为 30% 脂肪乳剂输注 [5 mL/kg 的负荷量及 0.5 mL/(kg · min) 的持续输注], 肾上腺素 (30 μg/kg 负荷量) 或生理盐水。负荷剂量的药物在 2.5 min 和 5 min 时重复使用, 直到率压积 (rate-pressure product) 在基线的 20% 以上。在 10 min 时, 三组的复苏率分别是 5/5, 4/5 和 0/5; pH、PaO₂ 和 SvO₂ 均增高, 而在脂肪乳组中乳酸是降低的。值得注意的是: 在使用肾上腺素后血压呈早期上升, 随后出现下降并伴肺水肿, 而在脂肪乳组没有出现这种情况。在随后的一项试验^[38]中, 在率压积、pH、PaO₂ 和 SvO₂ 等方面证实脂肪乳优于血管收缩药物/肾上腺素。而单用血管收缩药物效果尤其不理想。而在另一项布比卡因导致大鼠心搏停止的模型^[39]中, 高于 10 μg/kg 的肾上腺素量即可阻碍复苏。以上数据均建议: 复苏早期就使用脂肪乳并避免使用收缩血管药物会得到更好的结果。

在非脂溶性药物中毒时采用脂肪乳疗法是否有效抑或有害? Harvey 等^[40]在家兔窒息 (非脂类药物中毒情况) 致心搏骤停的模型中发现: 在常规复苏流程中加用脂肪乳剂会降低冠脉灌注压及自主循环恢复率。因此, 在未知患者是否由于摄入大量脂溶性药物而发病的情况下, 临床医生需要慎重选用脂肪乳剂疗法。而在这些重症病例中首先需

要注意的, 即时气道管理和充足氧气的维持^[41]均是必不可少的。

3 在急性有机磷农药中毒中的应用

丁旻珺和唐建国^[42]临床观察发现: 在常规急性有机磷农药中毒 (AOPP) 治疗及配合血液灌流的基础上, 静注脂肪乳能显著提高患者血清胆碱酯酶活力水平, 降低达“阿托品化”时间及阿托品使用总剂量, 提高患者治愈率, 认为脂肪乳是值得进一步深入研究的有机磷杀虫药中毒的解毒剂。Tuzcu 等^[43]发现脂肪乳可减少有机磷药物马拉硫磷 (Malathion) 对胰腺的损伤, 其机制是通过在胃内与马拉硫磷的螯合来减少其吸收。Muhammet 等^[44]则在一项动物实验中发现了脂肪乳和咖啡酸苯乙酯 (CAPE) 在急性敌敌畏中毒性肾损伤中的保护作用。郭晋平等^[45]报道了一项临床研究: 将 115 例重度 AOPP 肝损害患者分为两组, 实验组在基础疗法上加用脂肪乳剂。实验结果证明脂肪乳可明显改善肝脏功能, 加快胆碱酯酶恢复, 减轻重度 AOPP 导致的肝损伤, 降低病死率, 缩短 EICU 入住时间。桑珍珍等^[46]在同批受试患者中观察发现, 应用脂肪乳后可明显降低心肌酶谱升高的程度, 减轻重度 AOPP 导致的心肌损伤, 降低病死率。

4 脂肪乳剂应用指征与方法

4.1 适应证与禁忌证

脂肪乳剂适用于以下情况: 急性药物中毒尤其是脂溶性药物中毒伴血流动力学不稳定, 如休克、房室传导阻滞、恶性心律失常、心脏骤停等; 持续抽搐; 液体复苏的常规治疗, 血管活性药物等治疗无效的情况下。而过敏体质、肝脏疾病和脂类代谢紊乱的情况为其相对禁忌证。在进行急救复苏时没有绝对禁忌证。

4.2 用药方案

随着应用变得广泛, 临床中涉及脂肪乳复苏用量建议的报道也开始出现。Marwick 等^[47]报道一例体质量为 72 kg 的男性由布比卡因导致心脏停搏的案例, 利用脂肪乳剂疗法, 成功治疗了患者反复发作的室性心律失常。结论指出可能需要 1 000 mL 的脂肪乳剂。不断有案例报道提示脂肪乳在 CPR 应用中的有效性, 因此大不列颠和爱尔兰麻醉师协会 (AAGBI) 在 2010 年发布了官方指南。根据其指南, 脂肪乳可应用于标准心肺复苏流程中。

在治疗局麻药物中毒导致的心搏骤停中^[48]: ① 1 min 内注射完 1.5 mL/kg 的 20% 脂肪乳剂; ② 同时以 15 mL/(kg · h) 的速度注射 20% 的脂肪乳剂; ③ 如果有效血流动力学的心脏功能不能恢复, 单次剂量注射最多可重复两次, 三次用药的间隔时间在 5 min 内, 首次注射 5 min 后继续注射的速度需要增加至 30 mL/(kg · h); ④ 20% 脂肪乳剂需一直使用至血流动力学稳定或累积量超过 12 mL/kg。

以上为脂肪乳在局麻药中毒复苏时的用量,而在其他类型药物中毒中,未有指南指导用药。但一例维拉帕米过量的动物实验^[49]表明脂肪乳剂的治疗用量与大鼠布比卡因导致的心搏停止的治疗用量是相似的。这为脂肪乳在其他类型中毒救治中的剂量选择提供了参考。

5 脂肪乳剂应用的弊端

在脂肪乳剂应用的同时,其弊端也越来越频繁地被提及。在风险收益比率尤其在血流动力学不稳定及心搏停止的患者中显得尤其重要。脂肪乳用作肠内营养剂时的最大弊端是肺损害。

Marwick 等^[47]报道的个案中,患者接受了总共 500 mL 的脂肪乳静注,出现了淀粉酶水平的升高。然而患者没有胰腺炎的临床指征,也不需要特殊的处理。而在 Levine 等^[50]报道的个案中,脂肪乳剂应用于抗抑郁药物阿米替林中毒的案例中,在使用后的几小时内没有监测实验室指标,而后发展为胰腺炎。该病例的特殊性不仅在于是第一例儿童案例,还因为脂肪乳剂的使用延迟了毒性作用但是导致了医源性损害。之后 Levine 等^[51]又提出会有高脂血症、急性呼吸窘迫综合征^[52]、实验室干扰(血糖、白蛋白、血镁等)等弊端。

6 展望

脂肪乳剂在临床中是现成、经济、安全的一种辅助疗法,本综述简单总结其在某些药物急性中毒中的研究与应用,期望临床医生在遇到此类严重中毒尤其是伴血流动力学不稳定的急性脂溶性药物中毒救治中考虑脂肪乳复苏疗法,以提高救治成功率,但仍需要临床医生积累经验以及合理的实验室研究支持。

参考文献

- [1] American College of Medical Toxicology. ACMT position statement: interim guidance for the use of lipid resuscitation therapy [J]. *J Med Toxicol*, 2011, 7 (1): 81-82. DOI: 10.1007/s13181-010-0125-3.
- [2] Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, et al. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats [J]. *Anesthesiology*, 1998, 88 (4): 1071-1075. DOI: 10.1097/00000542-199804000-00028.
- [3] Weinberg G, Ripper R, Feinstein D, et al. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2003, 28 (3): 198-202. DOI: 10.1053/rapm.2003.50041.
- [4] Rosenblatt MA, Abel M, Fisher GW, et al. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest [J]. *Anesthesiology*, 2006, 105 (1): 217-218. DOI: 10.1097/00000542-200607000-00033.
- [5] Litz RJ, Popp M, Stehr SN, et al. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion [J]. *Anaesthesia*, 2006, 61 (8): 800-801. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2006.04740.x.
- [6] Ludot H, Tharin JY, Belouadah M, et al. Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child [J]. *Anesth Analg*, 2008, 106 (5): 1572-1574. DOI: 10.1213/01.ane.0000286176.55971.f0.
- [7] Warren J, Thoma RB, Georgescu A, et al. Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block [J]. *Anesth Analg*, 2008, 106 (5): 1578-1580. DOI: 10.1213/01.ane.0000281434.80883.88.
- [8] Mazoit JX, Le Guen R, Beloeil H, et al. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions [J]. *Anesthesiology*, 2009, 110 (2): 380-386. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318194b252.
- [9] Rothschild L, Bern S, Oswald S, et al. Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology [J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2010, 18: 51. DOI: 10.1186/1757-7241-18-51.
- [10] Kryshal DO, Dawling S, Seger D, et al. In Vitro studies indicate intravenous lipid emulsion acts as lipid sink in verapamil poisoning [J]. *J Med Toxicol*, 2016, 12 (2): 165-171. DOI: 10.1007/s13181-015-0511-y.
- [11] Weinberg GL, Palmer JW, VadeBoncouer TR, et al. Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria [J]. *Anesthesiology*, 2000, 92 (2): 523-528. DOI: 10.1097/00000542-200002000-00036.
- [12] Huang JM, Xian H, Bacaner M. Long chain fatty acids activate calcium channels in ventricular myocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89 (14): 6452-6456.
- [13] Christian MR, Pallasch EM, Wahl M, et al. Lipid rescue 911: Are poison centers recommending intravenous fat emulsion therapy for severe poisoning [J]. *J Med Toxicol*, 2013, 9 (3): 231-234. DOI: 10.1007/s13181-013-0302-2.
- [14] Foxall G, McMahon R, Lamb J, et al. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid [J]. *Anaesthesia*, 2007, 62 (5): 516-518. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.05065.x.
- [15] McCutchen T, Gerancher JC. Early Intralipid therapy may have prevented bupivacaine-associated cardiac arrest [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2008, 33 (2): 178-180. DOI: 10.1016/j.rapm.2007.09.006.
- [16] Spence A. Lipid reversal of central nervous system symptoms of bupivacaine toxicity (letter) [J]. *Anesthesiology*, 2007, 107 (3): 516-517.
- [17] Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of bupivacaine toxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest [J]. *Anesth Analg*, 2009, 108 (4): 1344-1346. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181979e17.
- [18] Litz RJ, Roessel T, Heller AR, et al. Reversal of central nervous system and cardiac toxicity after local anesthetic intoxication by lipid emulsion injection [J]. *Anesth Analg*, 2008, 106 (5): 1575-1577. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181683dd7.
- [19] Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81 (3): 453-461. DOI: 10.1111/bcp.12763.

- [20] Tebbutt S, Harvey M, Nicholson T, et al. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity [J]. *Acad Emerg Med*, 2006, 13 (2): 134-139. DOI: 10.1197/j.aem.2005.08.016.
- [21] Bania TC. Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, calcium and normal saline [J]. *Acad Emerg Med*, 2007, 14 (2): 105-111. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2007.tb01752.x.
- [22] Harvey MG, Cave GR. Intralipid infusion ameliorates propranolol-induced hypotension in rabbits [J]. *J Med Toxicol*, 2008, 4 (2): 71-76. DOI: 10.1007/BF03160958.
- [23] Young AC, Velez LI, Kleinschmidt KC. Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose [J]. *Resuscitation*, 2009, 80 (5): 591-593. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2009.01.023.
- [24] Liang CW, Diamond SJ, Hagg DS. Lipid rescue of massive verapamil overdose: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2011, 5: 399. DOI: 10.1186/1752-1947-5-399.
- [25] Doepker B, Healy W, Cortez E, et al. High-dose insulin and intravenous lipid emulsion therapy for cardiogenic shock induced by intentional calcium-channel blocker and Beta-blocker overdose: a case series [J]. *J Emerg Med*, 2014, 46 (4): 486-490. DOI: 10.1016/j.jemermed.2013.08.135.
- [26] Harvey M, Cave G. Intralipid outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity [J]. *Ann Emerg Med*, 2007, 49 (2): 178-185. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2006.07.016.
- [27] Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calleo DP, et al. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine [J]. *Ann Emerg Med*, 2008, 51 (4): 412-415.
- [28] Finn SDH, Uncles DR, Willers J, et al. Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid [J]. *Anaesthesia*, 2009, 64 (2): 191-194. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2008.05744.x.
- [29] Weinberg G, Di Gregorio G, Hiller G, et al. Reversal of haloperidol-induced cardiac arrest by using lipid emulsion [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150 (10): 737-738. DOI: 10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00021.
- [30] Levine M, Brooks DE, Franken A, et al. Delayed-onset seizure and cardiac arrest after amitriptyline overdose, treated with intravenous lipid emulsion therapy [J]. *Pediatrics*, 2012, 130 (2): e432-438. DOI: 10.1542/peds.2011-2511.
- [31] Varney SM, Vargas TE, Bourdreau SM, et al. Intravenous lipid therapy does not mitigate hypotension for diphenhydramine overdose: a randomized, controlled department study in swine [J]. *Ann Emerg Med*, 2012, 60 (4): S123. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2012.06.323.
- [32] Jolliff HA, DeLucia AC, Thomas TN. Lipid emulsion in the treatment of diphenhydramine toxicity [J]. *Clin Toxicol*, 2010, 48 (6): 613.
- [33] Schwarz ES, Halcomb SE, Sampson C, et al. Massive diphenhydramine overdose presenting with seizures and ventricular tachycardia rapidly improved with intralipid therapy [J]. *Clin Toxicol*, 2012, 50 (4): 364. DOI: 10.3109/15563650.2012.669957.
- [34] Abdi A, Rose E, Levine M. Diphenhydramine overdose with intraventricular conduction dela-treated with hypertonic sodium bicarbonate and IV lipid emulsion [J]. *West J Emerg Med*, 2014, 15 (7): 855-858. DOI: 10.5811/westjem.2014.8.23407.
- [35] Dagtekin O, Marcus H, Müller C, et al. Lipid therapy for serotonin syndrome after intoxication with venlafaxine, lamotrigine and diazepam [J]. *Minerva Anestesiol*, 2011, 77 (1): 93-95.
- [36] 周丹, 孟新科, 郑晓英, 等. 脂肪乳对地西洋中毒患者血液浓度影响的临床观察 [J]. *中国急救医学*, 2011, 31 (11): 1021-1023. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2011.11.016.
Zhou D, Meng XK, Zheng XY, et al. Clinical study on the change of diazepam intoxication treated with lipid infusion [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2011, 31 (11): 1021-1023.
- [37] Weinberg G, DiGregorio G, Ripper R, et al. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose [J]. *Anesthesiology*, 2008, 108 (5): 907-913. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31816d91d2.
- [38] Di Gregorio G, Schwartz D, Ripper R, et al. Lipid emulsion is superior to vasopressin in a rodent model of resuscitation from toxin-induced cardiac arrest [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37 (3): 993-999. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181961a12.
- [39] Hiller D, Di Gregorio G, Ripper R, et al. Epinephrine impairs lipid resuscitation from bupivacaine overdose: a threshold effect [J]. *Anesthesiology*, 2009, 111 (3): 498-505. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181afde0a.
- [40] Harvey M, Cave G, Kazemi A. Intralipid infusion diminishes return of spontaneous circulation after hypoxic cardiac arrest in rabbits [J]. *Anesth Analg*, 2009, 108 (4): 1163-1168. DOI: 10.1213/ane.0b013e31819367ba.
- [41] Aya AG, Ripart J, Sebbane MA, et al. Lipid emulsions for the treatment of systemic local anesthetic toxicity: Efficacy and limits [J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2010, 29 (6): 464-469. DOI: 10.1016/j.annfar.2010.03.020.
- [42] 丁旻璐, 唐建国. 脂肪乳用于急性重度有机磷中毒的临床研究 [J]. *临床急诊杂志*, 2013, 14 (11): 546-548.
Ding MJ, Tang JG. A clinical research : application of fat emulsion in acute severe organophosphate poisoning [J]. *Journal of Clinical Emergency (China)*, 2013, 14 (11): 546-548.
- [43] Tuzcu K, Alp H, Ozgur T, et al. Oral intralipid emulsion use: a novel therapeutic approach to pancreatic B-cell injury caused by malathion toxicity in rats [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2014, 37 (3): 261-267. DOI: 10.3109/01480545.2013.838780.
- [44] Muhammet MC, Ayse A, Recep D, et al. Protective Effects of intralipid and caffeic acid phenethyl ester on nephrotoxicity caused by dichlorvos in rats [J]. *J Anal Methods Chem*, 2015, 2015: 491406. DOI: 10.1155/2015/491406.
- [45] 郭晋平, 李勇, 桑珍珍. 脂肪乳用于急性重度有机磷农药中毒所致的肝损伤的疗效分析 [J]. *临床急诊杂志*, 2015, 16 (5): 358-361.
Guo JP, li Y, Sang ZZ. Curative effect analysis of lipid emulsion applicated in liver damage caused by acute severe organophosphorus pesticide poisoning [J]. *Journal of Clinical Emergency (China)*, 2015, 16 (5): 358-361.
- [46] 桑珍珍, 郭晋平, 李勇. 脂肪乳对重度急性有机磷中毒所致心肌损伤的疗效分析 [J]. *中国急救医学*, 2015, 35 (10): 916-919. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.10.012.

- Sang ZZ, Guo JP, Li Y. Curative effect analysis of lipid emulsion applicated in myocardial injury caused by acute severe organophosphorus pesticide poisoning [J]. Chin J Crit Care Med, 2015, 35 (10): 916-919.
- [47] Marwick PC, Levin AI, Coetzee AR. Recurrence of bupivacaine toxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest [J]. Anesth Analg, 2009, 108 (4): 1344-1346. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181979e17.
- [48] AAGBI Safety Guideline. Management of severe local anaesthetic toxicity. [EB/OL] http://www.aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf.
- [49] Perez E, Bania TC, Medlej K, et al. Determining the optimal dose of intravenous fat emulsion for the treatment of severe verapamil toxicity in a rodent model [J]. Acad Emerg Med, 2008, 15 (12): 1284-1289. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2008.00259.x.
- [50] Levine M, Brooks DE, Franken A, et al. Delayed-onset seizure and cardiac arrest after amitriptyline overdose, treated with intravenous lipid emulsion therapy. [J]. Pediatrics, 2012, 130 (2): e432-438. DOI: 10.1542/peds.2011-2511.
- [51] Levine M, Skolnik AB, Ruha AM, et al. Complications following antidotal use of intravenous lipid emulsion therapy [J]. J Med Toxicol, 2014, 10 (1): 10-14. DOI: 10.1007/s13181-013-0356-1.
- [52] Martin C, Gonzalez H, Ruiz S, et al. Acute respiratory distress syndrome following verapamil overdose treated with intravenous lipid emulsion: a rare life-threatening complication. [J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2014, 33 (6): e101-102. DOI: 10.1016/j.annfar.2014.05.013.

(收稿日期: 2016-02-11)

(本文编辑: 郑辛甜)

脓毒症免疫麻痹与细胞免疫调理治疗研究进展

马帅 郭树彬

100730 北京, 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院急诊科(马帅);

100020 北京, 首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科(郭树彬)

通信作者: 郭树彬, Email: shubinguo@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.07.027

【摘要】脓毒症是目前引起 ICU 患者死亡的主要原因之一, 其高病死率的原因可能与具体病理生理机制的认识不清楚相关, 作为一种复杂的多系统、多机制疾病, 免疫炎症系统反应紊乱可能是其主要机制之一, 脓毒症免疫紊乱主要表现为炎症因子风暴和免疫麻痹, 免疫麻痹的机制可能包括: 免疫细胞凋亡、免疫细胞抑制和免疫细胞耗竭。本文就脓毒症免疫麻痹发生病理生理机制、免疫监测、细胞免疫调理治疗作一综述, 以其提高脓毒症免疫抑制认识。

【关键词】脓毒症; 免疫麻痹; 细胞耗竭; 免疫调节

Advances in cellular immunomodulatory therapy in patients with sepsis and immune compromised

Ma Shuai, Guo Shubin

Department of Emergency Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China (Ma S);

Department of Emergency Medicine, Beijing Chaoyang Hospital, Beijing 100020, China (Guo SB)

Corresponding author: Guo Shubin, Email: shubinguo@126.com

【Abstract】Sepsis is one of the most common causes of mortality in the intensive care units (ICUs) with high mortality rates which may be related to the lack of thoroughly understanding of the specific pathophysiological mechanisms. Improved treatment protocols have resulted in most patients got out of the initial hyperinflammatory phase and entered into a protracted immune suppressed phase. Deaths in this immunosuppressive phase are typically due to failure to control the primary infection or the secondary nosocomial infections often with opportunistic pathogens. As the complexity in multiple systems and varied mechanisms involved in the development of disease, the disorder of immune system and inflammation reaction may be one of the main mechanisms, which were mainly characterized by inflammation cytokines storm and immune dysfunction. The mechanism in the later course of disease may include apoptosis and depletion of immune cells, increased suppression of T regulatory cell and increased myeloid-derived