

西地那非对室颤猪心肌儿茶酚胺水平的影响

袁伟 武军元 王国兴 张茜 李春盛

【摘要】目的 通过分析室颤猪模型复苏前后血流动力学变化与心肌组织液中儿茶酚胺与乳酸水平的变化, 研究西地那非预处理对复苏后心功能的保护作用。**方法** 将北京长白猪 24 头随机(随机数字法)分为 3 组进行致颤: 盐水组, 西地那非组与假手术组。西地那非组于致颤前 40 min 将西地那非 0.5 mg/kg 用 0.9% 氯化钠溶液配制成 40 mL 溶液一次性灌胃; 盐水组则给予同等量的 0.9% 氯化钠溶液 40 mL 灌胃; 假手术组: 不予任何干预。在 8 min 的无干预室颤后, 对盐水组和西地那非组进行开胸心肺复苏。分别于基础时及自主循环恢复后 4 min、1 h、6 h 测定并记录血流动力学数据。利用微透析探针留取室颤中及复苏后各时间段的心肌组织液, 对其中的多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素与乳酸水平进行检测分析。自主循环恢复后 24 h 留取心肌病理样本, 分析心肌细胞与细胞内线粒体变化。**结果** 除基础状态外, 西地那非组心肌组织液中多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素与乳酸水平均低于盐水组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。西地那非组累积除颤能量低于盐水组 ($P < 0.05$)。西地那非组复苏后血流动力学指标与心肌组织病理改变均优于盐水组 ($P < 0.05$)。盐水组心肌组织与线粒体的病理变化较西地那非组更严重。**结论** 西地那非预处理可以有效地减低室颤猪模型心肌组织中儿茶酚胺与乳酸的水平, 进而起到保护心肌的作用, 有利于改善复苏后的心功能。

【关键词】 西地那非; 心肺复苏; 微透析; 儿茶酚胺; 乳酸; 血流动力学

The influence of sildenafil on myocardial catecholamine level in a swine model of ventricular fibrillation Yuan Wei, Wu Junyuan, Wang Guoxing, Zhang Qian, Li Chunsheng

Department of Emergency, Beijing Chao Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China (Yuan W, Wu JY, Zhang Q, Li CS); Department of Emergency, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China (Wang GX)

Corresponding author: Li Chunsheng, Email: lscyy@sohu.com

【Abstract】Objective To reveal the changes of catecholamine and lactate levels in myocardial interstitial fluid during cardiopulmonary resuscitation in order to prove the protective effects of sildenafil pretreatment on post-resuscitation myocardial function in swine model of ventricular fibrillation (VF).

Methods Twenty-four swine were randomly (random number) divided into three groups: saline group, sildenafil group and shame operation group. Sildenafil in dose of 0.5 mg/kg dissolved in 40 mL of saline was given to swine once intraperitoneally 40 min prior to VF in sildenafil group. The equivalent volume of saline (0.9% NaCl) alone was administered instead in saline groups. There was no treatment in shame operation group. After ventricular fibrillation untreated for 8 min, open-chest cardiopulmonary resuscitation was initiated. The hemodynamic variables were recorded at baseline, 4 min, 1 h and 6 h after restoration of spontaneous circulation (ROSC). The interstitial fluid from the left ventricle wall was collected by using the microdialysis tubes at given intervals, in which the levels of dopamine, norepinephrine, epinephrine, and lactate were measured. The samples for pathological examination were taken at 24 hours after ROSC.

Results The levels of catecholamine and lactate in the sildenafil group were lower than those in saline group at all different intervals ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The cumulative defibrillation energy was lower in the sildenafil group than that in the saline group ($P < 0.05$). The hemodynamic changes and myocardial

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.01.008

作者单位: 100020 北京, 首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科(袁伟、武军元、张茜、李春盛); 100050 北京, 首都医科大学附属北京友谊医院急诊科(王国兴)

通信作者: 李春盛, Email: lscyy@sohu.com

histological damage in sildenafil group were milder than those in saline group ($P < 0.05$). The pathologic changes of myocardium and mitochondria in saline group were more severe than those in sildenafil group.

Conclusions Sildenafil pretreatment prior to VF can effectively reduce endogenous catecholamine secretion and lactate levels in myocardial tissue, protecting the myocardium and improving post-resuscitation myocardial function.

【Key words】 Sildenafil; Cardiopulmonary resuscitation; Microdialysis; Catecholamine; Lactate; Hemodynamics

心搏骤停是致命的临床急症，而室颤是心搏骤停的常见原因。室颤会导致体内儿茶酚胺水平的变化^[1]。之前有研究表明由心肌缺血导致的内源性儿茶酚胺的过度释放会加重心血管系统的病理改变，包括增加心肌氧耗，提高血栓形成的风险^[2]，以及因提高心脏自主节律而诱发窦性心动过速和异位性心律失常。因此，如能有效地减少内源性儿茶酚胺的分泌，就可能减轻缺血缺氧对心肌的损伤，提高复苏成功率。

西地那非 (sildenafil) 是一种高选择性磷酸二酯酶 5 抑制剂，能够增加细胞内第二信使环磷酸鸟苷的含量，进而产生血管扩张作用^[3]。根据已有的研究，西地那非可以减少慢性心衰患者的交感神经活动^[4]。同时西地那非对急性坏死心肌有保护作用，可以降低后续的缺血-再灌注损伤^[5-6]。但现有的报道大多采用的局部心肌缺血的动物模型^[7]，对室颤引起的全心血流停滞少有研究。因此，本研究选用室颤猪模型，研究西地那非预处理对促进自主循环恢复，减轻复苏后心肌损伤的作用，通过血流动力学监测及利用微透析技术对复苏前后心肌组织液中内源性儿茶酚胺水平进行测定，为西地那非的心肌保护作用寻求新的理论依据。

1 材料与方法

1.1 伦理学声明

本研究遵守首都医科大学动物管理与使用委员会制定的《动物管理与使用条例》。实验方案获得首都医科大学动物实验伦理委员会的批准通过 (许可证号码: 2010-D-013)。动物的处理符合《赫尔辛基宣言》中动物管理与使用的指南原则^[8]。所有手术过程均在麻醉与镇痛下进行。

1.2 实验动物的准备与麻醉

北京长白猪 24 头，体质量 (29.9 ± 0.6) kg，由北京注册实验动物中心提供标准实验动物。动物随机 (随机数字法) 分为 3 组: 每组 8 头，各组中雄性 & 雌性猪各 4 头。具体分组与干预措施: (1) 盐水组 (SA 组) 给予静脉滴注 0.9% 氯化钠溶液 500 mL，于致颤前 40 min 给予 0.9% 氯化

钠溶液 40 mL 灌胃; (2) 西地那非组 (Sil 组) 给予静脉滴注 0.9% 氯化钠溶液 500 mL，并于致颤前 40 min 给予西地那非 (美国辉瑞公司) 0.5 mg/kg，用 0.9% 氯化钠溶液配制成 40 mL 溶液，用 50 mL 注射器灌胃^[9-10]; (3) 假手术组 (SHAM 组) 仅监测、留取样本，不予任何干预。术前晚上禁食，自由饮水。室温维持在 26 °C。在术前准备的第 1 个小时用林格液 (30 mL/kg) 补充丢失液体，并以 20 mL/(kg·h) 速度持续静脉灌注。

先于动物颈部肌肉注射咪唑安定 5 mg，待其平静后开始建立静脉通路，若其挣扎、躁动明显，则追加肌注 2~4 mg 地西洋直至动物平静。耳缘静脉注射丙泊酚 2 mg/kg 诱导麻醉后，将实验猪捆绑仰卧固定于手术台上。首剂使用 3% 戊巴比妥钠 30 mg/(kg·h) 静脉推注，以后以 8 mg/(kg·h) 持续静脉推注维持麻醉。予气管切开置入直径 6.5 F 的气管插管后接呼吸机 (Drager-Evata IV, 德尔格公司, 德国)，吸入氧体积分数为 40%，通气频率为 12 次/min，潮气量 15 mL/kg。使用呼吸监护仪 (CO₂SMOPlus, Respimics 公司, 美国) 监测潮气量。备皮后连接心电监护 (型号 HP-M1165, 美国惠普公司)，监测心电图及血流动力学参数。将 7 F 的血管造影用鞘管置入左侧股静脉，用于放置双极临时起搏电极直至右心室，并将其保留用于注射冰盐水测量心输出量。将 5 F 动脉导管 (Pulsioath PV2015L20; Pulsion Medical Systems, 德国) 通过左侧股动脉置入降主动脉连接监测仪 (PiCCO, Pulsion Medical Systems, 德国) 测量动脉血压。

1.3 实验过程

动物麻醉成功后，取左侧胸壁 9~11 肋行开窗手术，离断 3 根肋骨中段，剪开心包膜，暴露心尖部及左室肌肉。置入探针 (CMA70; CMA Microdialysis AB, Kista, 瑞典) 前静脉注射肝素 (200 U/kg) 以防止血栓形成^[11]。在心脏不停搏的条件下，将微透析探针穿过心肌，为防止探针滑出，保留 2~3 cm 探针透析膜位于心肌组织内，每次保证探针放置在左前降支供血区域 (图 1)。在

基础状态取样前, 用林格液灌注 CMA70 探针 45 min, 并用微透析泵 (CMA106; Microdialysis AB, 瑞典) 以 $2.5 \mu\text{L}/\text{min}$ 速度维持灌注^[12]。为避免感染, 手术操作在相对无菌环境下进行。

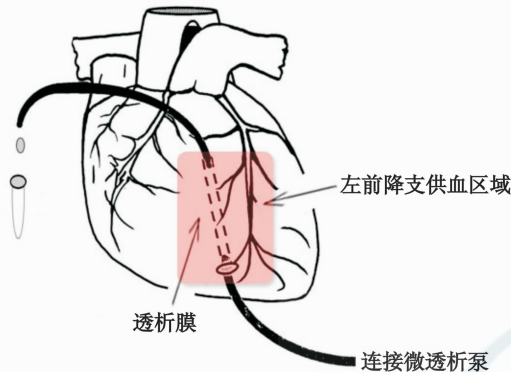


图 1 微透析探针置入实验猪心肌图示

Fig 1 Schematic representation of a microdialysis probe implanted into the piglet myocardium

动物平静 5 ~ 10 min, 直至心电示波为窦性心律。将起搏电极导线外接医用程控刺激仪 (GY-600A, 中国开封华南仪器有限公司, 中国), 选择食道输出 S1S2 (300/200 ms) 模式, 8:1 比例, 步长 -10 ms 连续电刺激, 直到出现室颤^[13]。室颤的判断标准是动脉血压迅速下降至零, 心电监护显示室颤波形。在室颤开始后 8 min 内, 不予干预。随后开始心内按压, 为避免加重心肌损伤, 按压频率保持在 60 ~ 80 次/min, 而且为保证两组动物按压的质量一致, 每次为同一实验者进行操作。盐水组与西地那非组接受同等质量的心肺复苏。复苏期间, 氧体积分数调整至 100%。在 2 min 的心内按压后, 进行一次胸腔内单向波电除颤, 能量为 20 J (Physio-Control, Redmond, WA, 美国)。后续除颤能量均为 40 J^[14]。若能维持 50 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 的收缩压连续 10 min, 则判断为自主循环恢复 (ROSC)。如未达到自主循环恢复, 则持续心肺复苏, 直至 15 min, 整个复苏过程不使用多巴胺、肾上腺素及去甲肾上腺素。若复苏 15 min 后, 仍未达到 ROSC, 则认定动物死亡^[15]。在 ROSC 后 24 h 对动物实施安乐死, 并获取病理样本。整个实验过程如图 2 所示。

1.4 测量指标

1.4.1 血流动力学数据 心电监护持续监测心电图。分别于基础状态、ROSC 后 4 min、1 h、6 h 测定并记录血流动力学数据, 包括: 心率 (heart

rate, HR)、心输出量 (cardiac output, CO)、平均动脉压 (mean aortic pressure, MAP) 与冠脉灌注压 (coronary perfusion pressure, CPP)。每个采集点通过 Swan-Ganz 导管注入 4 °C 生理盐水至右心房, 测定右心房压力, 并通过热稀释法测定心输出量^[16]。平均动脉压由舒张压 $\pm 1/3$ 脉压差计算得出。冠脉灌注压为主动脉舒张压与右心房压力的差值。

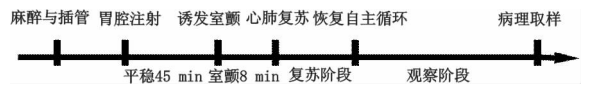


图 2 实验流程图

Fig 2 Flow diagram of experiment

1.4.2 心肌组织液中多巴胺 (dopamine, DA)、肾上腺素 (epinephrine, EP)、去甲肾上腺素 (noradrenaline, NA) 与乳酸的水平 儿茶酚胺测定方法采用 HPLC-荧光法分析检测; 乳酸测量方法采用 ISCUS 微透析分析仪检测。

1.5 统计学方法

所有数据使用 SPSS 19.0 (IBM SPSS software, 美国) 进行统计分析。正态数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。各组计量资料的比较采用方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 复苏结果

如表 1 所示, 在西地那非组, ROSC 前累积除颤能量低于盐水组 ($P = 0.041$)。在西地那非组与盐水组各自的 8 头动物中, 分别有 8 头与 6 头动物达到 ROSC。在复苏时间、6 h 及 24 h 生存数量的比较中两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 三组动物各时间点心肌组织液中多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素及乳酸水平的比较

室颤发生后, 盐水组与西地那非组心肌组织液中多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素水平均较基础状态升高, 直至自主循环恢复前达到峰值。而除基础状态外, 西地那非组各时间点的儿茶酚胺水平均低于盐水组 ($P < 0.01$)。假手术组各时间点之间儿茶酚胺水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。相对于基础状态, 室颤发生后盐水组与西地那非组乳酸水平明显升高 ($P < 0.01$), 且西地那非组各时间点乳酸水平均低于盐水组 ($P < 0.01$)。假手术组各时间点之间乳酸浓度差

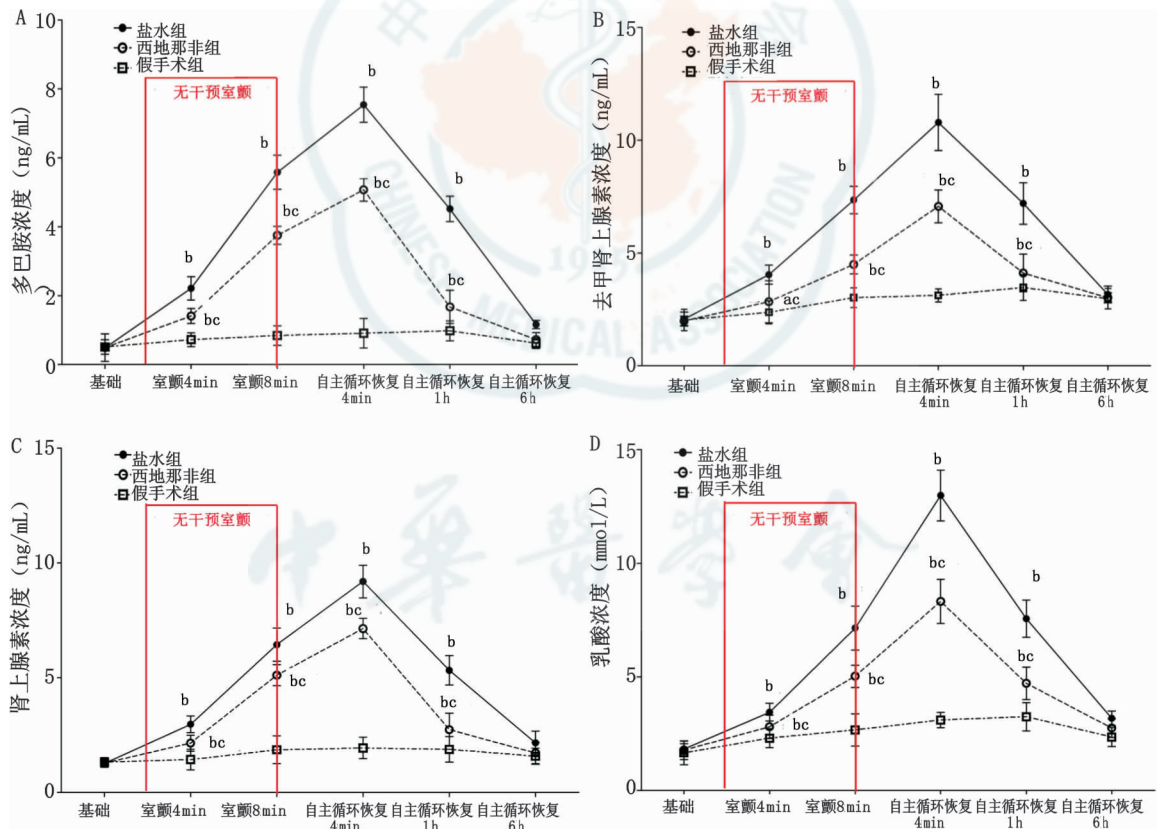
异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 3。

表 1 各组动物的基础数据与心肺复苏结果 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Baseline characteristics and cardiopulmonary resuscitation outcomes in three groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	盐水组 ($n=8$)	西地那非组 ($n=8$)	假手术组 ($n=8$)
动物体质量 (kg)	29.8 ± 0.6	30.0 ± 0.8	30.0 ± 0.6
动物基础体温 (直肠 °C)	38.4 ± 0.3	38.5 ± 0.3	38.5 ± 0.4
心率 (次/min)	104.3 ± 10.3	107.4 ± 9.9	106.6 ± 9.1
心输出量 (L/min)	2.8 ± 0.5	2.8 ± 0.5	3.2 ± 0.7
平均动脉压 (mmHg)	108.9 ± 12.0	115.6 ± 11.2	99.3 ± 15.2
PO ₂ (mmHg)	170.1 ± 17.4	168.3 ± 21.3	181.5 ± 15.9
PCO ₂ (mmHg)	40.3 ± 7.8	41.4 ± 8.8	45.0 ± 6.6
乳酸 (mmol/L)	1.7 ± 0.6	1.5 ± 0.6	1.7 ± 0.7
除颤次数 (次)	3.8 ± 1.6	3.2 ± 0.6	—
累积除颤能量 (J)	130.0 ± 28.3	95.0 ± 33.4 ^a	—
复苏时间 (min)	6.8 ± 1.1	5.4 ± 1.5	—
6 h 生存数量 (头)	6	8	8
24 h 生存数量 (头)	6	8	8

注:与盐水组比较,^a $P < 0.05$



与基础状态比较,^a $P < 0.05$;与基础状态比较,^b $P < 0.01$;与盐水组比较,^c $P < 0.01$

图 3 三组心肌组织液中多巴胺 (A)、去甲肾上腺素 (B)、肾上腺素 (C) 与乳酸 (D) 水平

Fig 3 The levels of dopamine (A), noradrenaline (B), epinephrine (C) and lactate (D) in three groups

2.3 三组动物血流动力学指标

基础状态时,三组动物心率,心排出量、平均动脉压与冠脉灌注压差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。相对于基础状态,室颤发生后盐水组与西

地那非组乳酸水平明显升高 ($P < 0.01$),且西地那非组各时间点乳酸水平均低于盐水组 ($P < 0.01$)。假手术组各时间点之间乳酸浓度差异)。在 ROSC 后 4 min,西地那非组心率低于盐水组

($P=0.007$)。而在 ROSC 后 4 min 与 1 h 两个时间点, 西地那非组心排出量 ($P=0.012$, $P=0.005$), 平均动脉压 ($P=0.018$, $P=0.038$), 与冠脉灌注压 ($P=0.004$, $P=0.002$) 均高于盐水

组。而且, 在 ROSC 后 6 h 西地那非组心排出量依旧高于盐水组 ($P<0.01$), 其余指标两组间差异无统计学意义。见表 2。

表 2 三组各时间点血流动力学指标 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Hemodynamic parameters of three groups at each time point ($\bar{x} \pm s$)

指标	时点	假手术组 (SHAM, $n=8$)	盐水组 (SA, $n=8$)	西地那非组 (Sil, $n=8$)	t 值 (Sil组 vs. SA组)	P 值 (Sil组 vs. SA组)	t 值 (Sil组 vs. SHAM组)	P 值 (Sil组 vs. SHAM组)
心率 (HR, 次/min)	基础	102 ± 11	100 ± 14	98 ± 9	0.367	0.720	0.860	0.405
	ROSC 4 min	98 ± 10	162 ± 25	131 ± 17	3.133	0.007	5.112	<0.01
	ROSC 1 h	105 ± 12	134 ± 20	122 ± 13	1.537	0.150	2.354	0.034
	ROSC 6 h	102 ± 11	121 ± 13	118 ± 12	0.617	0.547	3.417	0.004
心排出量 (CO, L/min)	基础	3.2 ± 0.5	3.5 ± 0.4	3.3 ± 0.5	0.954	0.357	0.432	0.672
	ROSC 4 min	3.1 ± 0.6	1.1 ± 0.3	1.5 ± 0.3	2.880	0.012	7.287	<0.01
	ROSC 1 h	2.9 ± 0.4	1.0 ± 0.3	1.4 ± 0.2	3.389	0.005	10.247	<0.01
	ROSC 6 h	3.0 ± 0.3	0.6 ± 0.2	1.2 ± 0.3	5.791	<0.01	13.332	<0.01
平均动脉压 (MAP, mmHg)	基础	95 ± 17	98 ± 16	93 ± 14	0.456	0.655	0.222	0.828
	ROSC 4 min	102 ± 15	108 ± 10	121 ± 11	2.672	0.018	3.121	0.008
	ROSC 1 h	101 ± 12	105 ± 7	118 ± 15	2.399	0.038	0.503	0.018
	ROSC 6 h	98 ± 11	100 ± 8	102 ± 14	0.379	0.712	0.686	0.504
冠脉灌注压 (CPP, mmHg)	基础	41 ± 3	39 ± 6	42 ± 5	1.173	0.260	0.524	0.610
	ROSC 4 min	44 ± 6	22 ± 5	31 ± 6	3.520	0.004	4.681	<0.01
	ROSC 1 h	43 ± 2	28 ± 4	35 ± 4	3.780	0.002	5.465	<0.01
	ROSC 6 h	40 ± 5	37 ± 3	39 ± 4	1.364	0.195	0.477	0.641

注: ROSC 为自主循环恢复

2.4 心肌病理分析

在光学显微镜下, 盐水组的心肌组织中可见大量肿大、畸形的细胞核, 西地那非组中的畸形细胞核则相对较少。在电镜下, 相对于假手术组, 盐水组中的大部分线粒体严重破坏、变形, 线粒体嵴形态模糊、紊乱。而在西地那非组仅发现少数线粒体水肿、形成空泡, 部分嵴结构不完整, 见图 4。

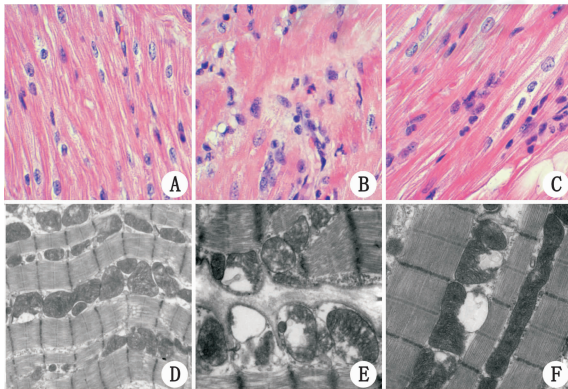


图 4 光镜下假手术组 (A), 盐水组 (B) 与西地那非组 (C) 的心肌组织 (HE × 400)。电镜下假手术组 (D), 盐水组 (E) 与西地那非组 (F) 的心肌组织 (× 30 000)

Fig 4 Myocardial tissue in the SHAM (A), saline (B), and Sil (C) groups under light microscope (HE × 400). Myocardial ultrastructure in the SHAM (D), saline (E) and Sil (F) groups under an electron microscope (× 30 000)

3 讨论

本实验结果证明, 对于室颤猪模型, 西地那非预处理具有促进自主循环恢复, 改善复苏后心功能的作用。通过比较盐水组和西地那非组的复苏结果及血流动力学指标, 可以看出西地那非组的累积除颤能量低于盐水组, 且在复苏后能够保持更高的心排出量、平均动脉压与冠脉灌注压。而病理结果也表明, 西地那非预处理可以较好地保护细胞内线粒体的功能, 维持正常的心肌细胞形态。而西地那非对于心搏骤停后心肌的保护可能来源于多种作用机制。

本实验中, 室颤发生后, 盐水组与西地那非组心肌组织液中多巴胺、去甲肾上腺素与肾上腺素水平明显升高, 说明室颤可以引发交感神经功能亢进, 使神经末梢囊泡中的大量儿茶酚胺释放至组织液^[1]。而心肺复苏引起的缺血-再灌注损伤则可能进一步促使儿茶酚胺大量分泌。这种心搏骤停后的内环境变化可能诱发心肌强制性收缩, 增加心肌氧耗, 提高心肌的兴奋性^[16], 甚至导致交感风暴, 恶化复苏后心功能障碍等^[17]。另外, 儿茶酚胺还可能促进血小板聚集, 加速溶酶体酶释放, 进而破

坏血管内膜,加重心肌损伤^[18]。在心肺复苏中常规应用肾上腺素则可能进一步加重这些病理改变^[19-20]。因此,如果能够降低室颤后心肌组织中的儿茶酚胺水平,就可能有效地保护心脏功能。

根据本实验结果来看,从室颤开始至复苏后 1 h 内,西地那非组的多巴胺、去甲肾上腺素与肾上腺素水平均明显低于盐水组。说明西地那非预处理可以有效地减少室颤中内源性儿茶酚胺的释放。根据之前的报道,这种作用可能是通过增加一氧化氮合成,激活鸟苷酸环化酶,使细胞内环磷酸腺苷与环磷酸鸟苷(cAMP/cGMP)比例下降,进而抑制酪氨酸羟化酶的活性,减少了儿茶酚胺的合成^[21-22]。另外,这种作用还可能来自减弱神经生长因子的表达,抑制交感神经的过度再生^[23-24]。因此,可以推断西地那非对儿茶酚胺水平的影响,可能是其保护心功能的一项重要机制。

乳酸是反映心肌能量代谢的关键指标。在室颤发生后,无氧酵解导致乳酸大量生成^[25],且由于血流的停滞使其在细胞外液大量蓄积,这一变化会对心肌收缩产生抑制^[26-27],阻碍自主循环的恢复。本实验中,从室颤后期开始,西地那非组乳酸水平始终低于盐水组。结合笔者之前的研究,西地那非能够改善复苏中的心肌能量代谢^[12],这一作用极可能与儿茶酚胺的释放减少有关。因为过度分泌的儿茶酚胺会增加心肌氧耗,加速缺氧下糖酵解的发生,并导致钙超载与大量自由基的释放,引起心肌能量代谢障碍,增加乳酸的生成^[27]。

本研究也存在一些局限性。首先,麻醉与手术导致的应激反应可能刺激体内儿茶酚胺释放,但这种刺激在盐水组和西地那非组是均等的,对实验结果不存在明显的影响。其次,因药物剂型限制,本研究选择腹腔注射给药,药物吸收效率可能对实验结果产生干扰。最后,由于临床上难以预判室颤的发生,以预处理形式使用西地那非对实际治疗意义有限。

综上所述,西地那非预处理可以有效地减低室颤猪模型心肌组织中儿茶酚胺与乳酸的水平,进而起到保护心肌的作用,有利于改善复苏后的心功能。

参 考 文 献

[1] Wu J, Wang S, Li C. Hemodynamic and catecholamine changes after recurrent ventricular fibrillation [J]. J Emerg Med, 2013, 44 (2): 543-549. DOI: 10.1016/j.jemermed.2012.06.022.

[2] Fortunato JS, Pinheiro MJ, Monteiro MC, et al. Acute effects of

adrenaline on platelet aggregation and kinetics *in vivo* [J]. J Nucl Biol Med, 1991, 35 (2): 105-110.

[3] Yuan Z, Hein TW, Rosa RH Jr, et al. Sildenafil (Viagra) evokes retinal arteriolar dilation: dual pathways via NOS activation and phosphodiesterase inhibition [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49 (2): 720. DOI: 10.1167/iops.07-1208.

[4] Das S, Maulik N, Das DK, et al. Cardioprotection with sildenafil, a selective inhibitor of cyclic 3', 5'-monophosphate-specific phosphodiesterase 5 [J]. Drugs Exp Clin Res, 2002, 28 (6): 213-219.

[5] Loganathan S, Radovits T, Hirschberg K, et al. Effects of selective phosphodiesterase-5-inhibition on myocardial contractility and reperfusion injury after heart transplantation [J]. Transplantation, 2008, 86 (10): 1414-1418. DOI: 10.1097/tp.0b013e31818aa34e.

[6] Elrod JW, Greer JJ, Lefer DJ. Sildenafil-mediated acute cardio protection is independent of the NO/cGMP pathway [J]. Am J Physiol Heart Circphysiol, 2007, 292 (1): H342-347. DOI: 10.1152/ajpheart.00306.2006.

[7] Lameris TW, de Zeeuw S, Alberts G, et al. Time course and mechanism of myocardial catecholamine release during transient ischemia *in vivo* [J]. Circulation, 2000, 101 (22): 2645-2650. DOI: 10.1161/01.CIR.101.22.2645.

[8] World Medical Association. World medical association declaration of helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects [J]. JAMA, 2013, 310 (20): 2191-2194.

[9] 童凡, 杜立中, 施丽萍. 西地那非与前列地尔治疗先天性心脏病术后肺动脉高压的疗效对比 [J]. 中华急诊医学杂志, 2006, 15 (11): 1002-1005. DOI: 10.3760/j.issn.1671-0282.2006.11.011.

[10] Milano G, Bianciardi P, Rochemont V, et al. Phosphodiesterase-5 inhibition mimics intermittent reoxygenation and improves cardioprotection in the hypoxic myocardium [J]. PLOS One, 2011, 6 (11): e27910. DOI: 10.1371/journal.pone.0027910.

[11] Gilinsky MA, Faibushevish AA, Lunte CE. Determination of myocardial norepinephrine in freely moving rats using *in vivo* microdialysis sampling and liquid chromatography with dual-electrode amperometric detection [J]. J Pharm Biomed Anal, 2001, 24 (5): 929-935. DOI: 10.1016/s0731-7085 (00) 00562-8.

[12] Zhang Q, Yuan W, Wang G, et al. The protective effects of phosphodiesterase-5 inhibitor, sildenafil on post-resuscitation cardiac dysfunction of cardiac arrest: metabolic evidence from microdialysis [J]. Crit Care, 2014, 18 (6): 641. DOI: 10.1186/s13054-014-0641-7.

[13] Zhang Q, Li C. Combination of epinephrine with esmolol attenuates post-resuscitation myocardial dysfunction in a porcine model of cardiac arrest [J]. PLoS One, 2013, 8 (12): e82677. DOI: 10.1371/journal.pone.0082677.

[14] Zoerner F, Semenas E. Resuscitation with amiodarone increases survival after hemorrhage and ventricular fibrillation in Pigs [J].

- J Trauma Acute Care Surg, 2014, 76 (6): 1402-1408. DOI: 10.1097/ta.0000000000000243.
- [15] Wang S, Li C, Ji X, et al. Effect of continuous compressions and 30: 2 cardiopulmonary resuscitation on global ventilation/Perfusion values during resuscitation in a porcine model [J]. Crit Care Med, 2010, 38 (10): 2024-2030. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181eed90a.
- [16] Huyghens LP, Calle PA, Moerman EJ, et al. Plasma concentrations of epinephrine during CPR in the dog [J]. Ann Emerg Med, 1991, 20 (3): 239-242. DOI: 10.1016/s0196-0644(05) 80930-8.
- [17] Wortsman J, Paradis NA, Martin GB, et al. Functional responses to extremely high Plasma epinephrine concentrations in cardiac arrest [J]. Crit Care Med, 1993, 21 (5): 692-697. DOI: 10.1097/00003246-199305000-00012.
- [18] Haft JL. Cardiovascular injury induced by sympathetic catechol amines [J]. Prog Cardiovasc Dis, 1974, 17 (1): 73-86. DOI: 10.1016/0033-0620(74) 90039-5.
- [19] Reardon PM, Magee K. Epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest: a critical review [J]. World J Emerg Med, 2013, 4 (2): 85-91. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2013.02.001.
- [20] 孟庆义, 马勇, 钱远宇, 等. 氨茶碱和肾上腺素对大鼠心脏停搏的作用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2005, 14 (6): 482-484. DOI: 10.3760/j.issn.1671-0282.2005.06.011.
- [21] Makuch E, Kuropatwa M, Kurowska E, et al. Phosphodiesterase 2 negatively regulates epenosine-induced transcription of the tyrosine hydroxylase gene in PC12 rat pheochromocytoma cells [J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 392 (1/2): 51-59. DOI: 10.1016/j.mce.2014.05.001.
- [22] Wang L, Henrich M, Buckler KJ, et al. Neuronal nitric oxide synthase gene transfer decreases [Ca²⁺] in cardiac sympathetic neurons [J]. J Mol Cell Cardiol, 2007, 43 (6): 717-725. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2007.09.005.
- [23] Ockaili R, Salloum F, Hawkins J, et al. Sildenafil induces Powerful cardioprotective effect via opening of mitochondrial K (ATP) channels in rabbits [J]. Am J Physiol, 2002, 283 (3): H1263-1269. DOI: 10.1152/ajpheart.00324.2002.
- [24] Fryer RM, Hsu AK, Eells JT, et al. Opioid-induced second window of cardioprotection: Potential role of mitochondrial KATP channels [J]. Circ Res, 1999, 84 (7): 846-851.
- [25] Demers P, Elkouri S, Martineau R, et al. Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary byPass in adult cardiac oPeration [J]. Ann Thorac Surg, 2000, 70 (6): 2082-2086. DOI: 10.1016/S0003-4975(00) 02160-3.
- [26] Bountra C, Vaughan-Jones RD. Effect of intracellular and extracellular PH on contraction in isolated, mammalian cardiac muscle [J]. J Physiol, 1989, 418 (1): 163-187. DOI: 10.1113/jphysiol.1989.sp017833.
- [27] Liaudet L, Calderari B, Pacher P. Pathophysiological mechanisms of catecholamine and cocaine-mediated cardiotoxicity [J]. Heart Fail Rev, 2014, 19 (6): 815-824. DOI: 10.1007/s10741-014-9418-y.

(收稿日期: 2016-04-19)

(本文编辑: 郑辛甜)

读者 · 作者 · 编者

World Journal of Emergency Medicine 被 ESCI 收录

World Journal of Emergency Medicine 于 2010 年由浙江大学医学院附属第二医院创办, 季刊, 报道内容为国内外急诊医学及相关学科的研究报道、最新进展、临床观察与经验总结、病例报告等。期刊网站 (<http://www.wjem.org>) 提供全文免费开放获取, 欢迎下载阅读。

杂志编委会总成员数为 81 位, 国际编委比例 58%, 主要来自美国、英国、德国、新加坡、土耳其、马来西亚、韩国、印度等国家和地区。期刊国际稿源呈逐年上升趋势, 2013 年、2014 年国际稿源占总稿源的 50%; 2015 年、2016 年国际稿源占总稿源的 90%。

期刊目前采用国际先进的在线投审稿系统——ScholarOne Manuscripts。

近年来, 期刊的国际影响力不断上升。目前已被以下国内外数据库收录: Emerging Sources Citation Index (ESCI), PubMed, Pubmed Central, Google Scholar, Chemical Abstracts, VINITI database, EBSCO, Directory, J-Gate, EMBASE and EMCare, Ulrich's Periodicals, 清华同方数据库等。