

麻醉与监护论坛

Forum of Anesthesia and Monitoring

中华医学会麻醉学分会
Chinese Society of Anesthesiology

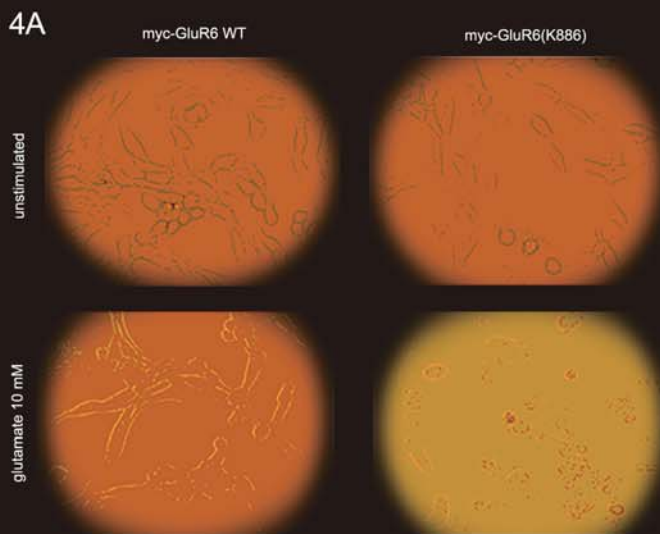
ISSN 1682-9018

2010 Jan/Feb Vol.17 Issue 1

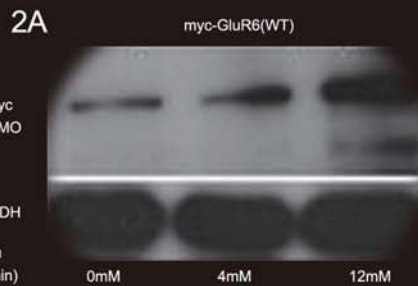
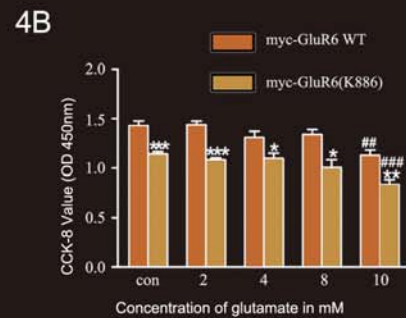
ISSN 1682-9018
CN(HK)·NR 2650/910/02



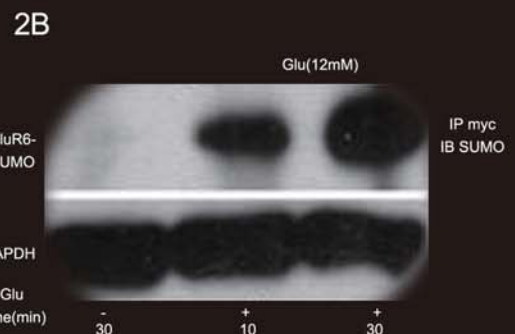
第17卷 第1期



The morphologies of PC12 cells cultured in different groups induced by glutamate for 12h Fig.4A
The viability of PC12 cells as evaluated by a CCK-8 assay showed significant difference between wild type GluR6 and mutant GluR6(K886R) groups Fig.4B



Glutamate(4mM or 12mM) treatments after 30min increased the basal level of GluR6 SUMOylation Fig.2A
12 mM glutamate treatment after 10min or 30min increased the basal level of GluR6 SUMOylation Fig.2B



SUMOylation of GluR6 has key roles in the regulation of glutamate neuronal excitotoxicity, the following thesis reveal another role of SUMO in protection against cell death.

Figure related to "SUMOylation regulates glutamate-induced and glutamate receptor 6-mediated cell injury via c-Jun activation" by Xiao-qin Zhang, Bu-wei Yu et al., pp.12



实用+可靠+及时的服务

功能全面的移动监护

监护仪系列产品



UT4000A Pro
病人监护仪
粤食药监械(准)字2008第2210354号



UT4000A
病人监护仪
粤食药监械(准)字2008第2210354号



UT6000A
病人监护仪
粤食药监械(准)字2008第2210356号

深圳市金科威实业有限公司
SHENZHEN GOLDWAY INDUSTRIAL INC

地址: 深圳市南山区高新区北区3号路金科威大楼
邮编: 518057
电话: 0755 26980999
传真: 0755 26980222
网址: www.goldwayinc.com
邮箱: goldway@goldwayinc.com
粤医械广审(文)第2009080149号

GW 金科威
GOLDWAY

飞利浦医疗保健集团成员

主

编

寄

语

HAPPY
NEW [农历庚寅年]
YEAR 2010恭贺
新年
Best wishes for the year to come!

贺《麻醉与监护论坛》改版

在2010年新春老虎的脚步声中，我们迎来了《麻醉与监护论坛》的改版。由中华医学会麻醉学分会第十届委员会主任委员于布为教授提议，并征得北京市医学会麻醉学分会主任委员岳云教授和《麻醉与监护论坛》原主编王保国教授原则同意，确定将《麻醉与监护论坛》由北京市医学会麻醉学分会主办，改为由中华医学会麻醉学分会主办，并将其确定为中华医学会麻醉学分会的机关刊物。与此同时，也确定了今后的办刊方向，即《麻醉与监护论坛》将由全中文版逐步过渡为全英文版，并力争使《麻醉与监护论坛》在3~5年内成为SCI收录期刊。

为什么要进行这样的改版呢？我以为是形势发展之必然。在过去的十多年里，《麻醉与监护论坛》在北京市医学会麻醉学分会的领导下，在主编刘进教授和王保国教授（特别是后者）的辛勤耕耘下，为繁荣中国麻醉的学术交流，指导基层的临床麻醉、疼痛诊疗和重症监护的日常工作，发挥了极为重要的作用。这些成绩的取得，离不开前述几位教授的心血，所产生的影响，也是大家有目共睹的。但是，由于这一杂志的先天不足，以及目前E时代给纸质出版物所带来的巨大压力，《麻醉与监护论坛》已到了不得不改版的时候了。首先，《麻醉与监护论坛》一直未能拿到国内发行刊号，使得《麻醉与监护论坛》始终无法进入国家核心期刊行列，即便是发表了很好的论文也是如此。这不仅给《麻醉与监护论坛》本身的发展带来不利影响，也使投稿作者的权益受到损害。其次，如果继续维持现状，则不论是从扩大杂志的影响来讲，还是从推动学科进步的角度来说，抑或从鼓励作者的积极性而言，都必将陷入一种尴尬的境地。因此，《麻醉与监护论坛》的改版，无疑已是势在必行。

改版后的《麻醉与监护论坛》，首先将成为中华医学会麻醉学分会的机关刊物。除了刊登专业论著、综述、临床病例讨论外，在学会的通讯类刊物还未正式出版前，也将刊登一些学会活动的重要信息，使之成为学会发布消息的一个平台。其次，《麻醉与监护论坛》今后的目标，是从原来的全中文期刊，逐步过渡到部分英文期刊，直至最后成为全英文期刊。最终的目标，是在较短的时间里，进入SCI收录期刊行列。中国作为一个发展中的大国，不能没有自己的麻醉全英文刊物，否则就无法充分展示中国麻醉工作者的临床和基础的研究成果，也就不可能真正走向世界。这也是我们下决心改版的另一主要原因。我们也深知，在这一目标实现前，我们将面临巨大的风险和挑战。读者的减少、稿源的下降、期刊质量的下滑，都是实实在在的挑战。但我们必须面对这些挑战，并逐步走向成功。所以，我也希望各位编委，能从全局出发，积极为杂志提供高质量的英文稿件。第三，既然是要拿到国际上去竞争的刊物，就必须认真提高杂志的质量。特别是英文的质量，应该考虑寻求native speaker作为编辑的可能性。同时，杂志也要肩负起提升学科从业人员麻醉专业外语水平的重任，包括和友好国家学会谈判购买试题库、设立中英文互译的小竞赛栏目、介绍国外麻醉从业人员工作中的常用俚语、玩笑，以及介绍特定的句型等方式，都是今后可以尝试的手段，以达到吸引读者、提高麻醉专业水平和专业外语水平的目的。

改版以后，编委会的人员组成也会有较大的改变。以往编委会人员均由北京的专家组成，改版后，全国各地都要有编委加入进来，再加上国际、港澳台地区的编委，北京的编委势必要减少一部分。对此，我们只能对这部分专家表达我们深深的歉意，也对他们多年来为《麻醉与监护论坛》所做的贡献表示最衷心的感谢。相信大家都能站在学科今后发展的高度，理解我们不得已所做出的决定。

千里之行，始于足下。我们希望《麻醉与监护论坛》改版后，能真正成为广大麻醉同道的良师益友、连接国际同道的重要桥梁、交流麻醉学术和经验的服务平台、指导基层工作的有效指南。

衷心祝全国的麻醉同道，虎年快乐！

中华医学会麻醉学分会第十届委员会主任委员
《麻醉与监护论坛》主编

于布为

2010年2月



主编简介

于布为：男，54岁，医学博士，教授，主任医师，博士生导师，博士后流动站导师。中华医学会麻醉学分会第十届全国委员会主任委员，上海市医学会理事，上海市医学会麻醉学名誉主任委员，上海市医学会外科学会副主任委员，上海市医学会麻醉学会疼痛诊疗学组组长。上海市住院医师专科化培训基地麻醉科专家组组长，上海交通大学医学院疼痛诊疗技术研发中心主任，上海交通大学麻醉学与危重病学系副主任。《中华麻醉学杂志》和《临床麻醉学杂志》副主编，《ANESTHESIA & ANALGESIA 中文版》副主编，《上海医学》副主编，《国际麻醉与复苏杂志》编委，《CARDIOTHORASIC VASCULAR ANESTHESIA》编委，《医学参考报麻醉学频道》主编。

学历：

1985年 医学硕士 毕业于上海第二军医大学
1989年 医学博士 毕业于上海第二军医大学

工作经历：

1997年—至今 上海交通大学医学院附属瑞金医院麻醉科 科主任
1987年—1996年 上海第二军医大学附属长海医院麻醉科
历任主治医师、副主任医师、教授、主任军医、科副主任主持工作
1988年—1989年 日本埼玉医科大学进修麻醉一年
1985年—1987年 上海第二军医大学附属长海医院麻醉科 军医

主要研究方向：

1. 麻醉与记忆
2. 疼痛的性别差异
3. 伤害性刺激的监测与调控
4. 围手术期液体治疗

主要学术成果：

1. 全麻本质的哲学探讨
2. 理想麻醉状态的理论与实践
3. 麻醉诱导期急性高容量填充的临床意义
4. 伤害性刺激指数监测的临床意义
5. 杏仁核在记忆中的作用及麻醉药对它的影响

主要学术成果的学术与社会、经济价值：

1. 通过对全麻本质的探讨，创建了麻醉的哲学意义与临床意义这一概念，指出麻醉仅仅使患者意识消失是一个哲学概念上的麻醉，是不足以完成手术的；还必须抑制伤害性刺激所造成的交感-内分泌反应，也即必须达到临床意义上的麻醉，才是真正意义上的麻醉。这一工作为改变麻醉的用药方式，创建新的麻醉方法，改善临床麻醉的效果，提供了理论基础。同时也深化了人们对于麻醉本质的认识。
2. 理想麻醉状态是基于对全麻本质的探讨提出的麻醉的内在质量标准。这一工作为麻醉建立了可操作、可比较的质量体系，显著改善了临床麻醉的安全性和麻醉质量。已获得国内同行的认可，并在全国较大范围内得到接受和推广。
3. 通过伤害性刺激指数的研究，明确了伤害性刺激指数不仅能够反映手术应激的程度，也可以作为临床麻醉过程中指导容量管理的工具。
4. 根据理想麻醉状态理论，提出了麻醉诱导期急性高容量填充的临床麻醉方法，显著提高了麻醉的安全性。
5. 阐明了杏仁核在记忆的形成和巩固过程中的作用，以及静脉麻醉药异丙酚对记忆形成过程的干扰作用。研究成果以leading article形式发表于国际著名麻醉学杂志《Anesthesiology》上，并配以编者按予以高度评价。

负责在研课题：

2006年获得国家自然科学基金面上项目（在研）：脊髓背角神经细胞钾氯转运体和碳酸酐酶在阿片类药物镇痛过敏机制中的作用的研究（项目编号30672020）。时间：2007，1—2009，12

负责和参与的已结题项目：

参与2004年国家自然科学基金面上项目青年科学基金（已结题）：全身麻醉药物对学习记忆功能影响的实验研究（项目编号30400421）
负责2003年上海市科委自然科学基金项目一项（已结题）：全身麻醉对输液代谢动力学影响（项目编号：03ZC14046）

获奖和专利：

2007年获得广州市科技进步二等奖一项（围术期镇静和麻醉深度监测与调控的临床系列研究），拥有发明专利2项。

近年发表论著：

1. Feng X, Zhang F, Dong R, Li W, Liu J, Zhao X, Xue Q, Yu B, Xu J. Intrathecal administration of clonidine attenuates spinal neuroimmune activation in a rat model of neuropathic pain with existing hyperalgesia. *European Journal of Pharmacology* 2009, 614: 38-43 (corresponding author)
2. Shan-liang JIN, Bu-wei YU. Effects of artificial colloids on haemostasis. *Br J Hosp Med* 2009;70:101-3. (corresponding author)
3. Shan-liang JIN, Bu-wei YU. Effects of acute hypervolemic fluid infusion of hydroxyethyl starch and gelatin on hemostasis and possible mechanisms. *Critical Care Medicine. Clin Appl Thromb Hemost.* (acceptance 26-Nov-2008) (corresponding author)
4. Ren Y, Fu-Jun Zhang, Qing-Sheng Xue, Xin Zhao, Bu-Wei Yu. Bilateral Inhibition of Gamma-aminobutyric Acid Type A Receptor Function within the Basolateral Amygdala-blocked Propofol-induced Amnesia and Activity-regulated Cytoskeletal Protein Expression Inhibition in the Hippocampus. *Anesthesiology*, 2008, 109: 775-781 (corresponding author)
5. Y Ren, Z.L. Peng, Q. S. Xue, B. W. Yu. The effect of timing of application of positive end-expiratory pressure on oxygenation during one-lung ventilation. *Anaesth Intensive Care*, 2008, 36: 544-548 (corresponding author)
6. Yan Luo, Daqing Ma, Ednund Leong, Robert D. Sanders, Buwei Yu, Mahmuda Hossain, Mervyn Maze. Xenon and Sevoflurane Protect Against Brain Injury in a Neonatal Asphyxia Model. *Anesthesiology*, 2008, 109: 782-789
7. Huang D, Yu B. Recent advance and possible future in TREK-2: a two-pore potassium channel may involved in the process of NPP, brain ischemia and memory impairment. *Med Hypotheses*, 2008, 70: 618-624 (corresponding author)
8. Xue QS, Yu BW, Wang ZJ, Chen HZ. Effects of ketamine, midazolam, thiopental, and propofol on brain ischemia injury in rat cerebral cortical slices. *Acta Pharmacol Sin.* 2004 Jan; 25(1): 115-20 (corresponding author)
9. 于布为. 手术期间液体治疗（容量管理）的争议与进展. *上海医学* 2009, 32: 2-4
10. 杜月圆, 于布为. 异氟烷麻醉下妇科手术期间静脉滴注乳酸钠林格液的液体动力学特点. *上海医学* 2009, 32: 11-18
11. 董泉 张富军 于布为. 不同剂量人工胶体液在麻醉诱导期预填充对血流动力学的影响. *上海交通大学学报：医学版* 2009, 29: 725-728
12. 武晓文, 薛庆生, 于布为. 异丙酚对β-淀粉样蛋白诱导大鼠皮层神经元损伤的影响. *中华麻醉学杂志*, 2008, 28: 634-636
13. 金善良, 彭章龙, 于布为. 不同血浆代用品诱导期急性超容量液体填充产生输液效应的比较. *临床麻醉学杂志*, 2008, 24: 174-175.
14. 金善良, 张富军, 于布为. 纤维支气管镜检查术患者不同效应室靶浓度异丙酚麻醉效果的比较. *中华麻醉学杂志*, 2008; 28: 108-111.
15. 马鑫, 张富军, 于布为. 脑氧饱和度预测心脏术后情感性精神障碍的研究. *临床麻醉学杂志*, 2007, 23: 812
16. 任瑜, 薛庆生, 于布为. 异丙酚对记忆功能的影响及相关脑机制. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2007, 28: 431-433
17. 武晓文, 薛庆生, 于布为. 全身麻醉药物与阿尔采末病. 麻醉与监护论坛, 2007, 14: 250
18. 张富军, 于布为. 术中调控PaCO₂对OPCAB患者术后认知功能的影响. *上海交通大学学报：医学版* 2006, 26: 288-290
19. 张富军, 于布为. 心脏手术后的认知功能障碍. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2006, 27: 256
20. 薛庆生, 储晓英, 于布为. 依托咪酯对大鼠皮层、海马脑片缺氧复氧损伤的保护作用. *中华麻醉学杂志*, 2006, 26: 450
21. 储晓英, 薛庆生 于布为. 七氟醚对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用. *中华麻醉学杂志*, 2006, 26(1): 65-67

Aisys 麻醉系统

全面病人关注 卓越临床表现



GE 梦想启动未来



- 360° 的无限视角
- 全新一代的电子麻醉挥发罐
- 超强的呼吸通气功能
- 独特可无限扩展的病人监测技术
- 个性化的病人数据信息处理系统
- 完美的麻醉、监护、信息管理平台

整个围手术期您需要把各种麻醉设备、治疗手段和信息系统集成在一起，GE 医疗正为您的需求而不断努力。Aisys 麻醉系统的诞生，让梦想变成现实，给您目前最完整的麻醉解决方案，让一切触手可及。

通用电气(中国)医疗集团

北京办事处
北京经济技术开发区
永昌北路1号
邮政编码: 100176
电话: 010-58068888
传真: 010-67871771

上海办事处
上海张江高科技园区
华佗路1号
邮政编码: 201203
电话: 021-38774276
传真: 021-38777448

广州办事处
广州市建设六马路33号
宜安广场1212室
邮政编码: 510060
电话: 020-83633828 83633759
传真: 020-83633291

南京办事处
南京市汉中路2号金陵饭店
世界贸易中心1258/1259室
邮政编码: 210005
电话: 025-84509386
传真: 025-84723600

欢迎访问 www.gehealthcare.com
客户服务热线: 800-810-8188

FORUM OF ANESTHESIA

《麻醉与监护论坛》

AND MONITORING

Publisher: Medical Information Limited

Sponsors: Chinese Society of Anesthesiology, Medical Information Limited

Editing: Editorial Board and Editorial Office of Forum of Anesthesia and Monitoring

出版者: 香港醫療信息有限公司

主 辦: 中華醫學會麻醉學分會、香港醫療信息有限公司

編 輯: 《麻醉與監護論壇》編委會、編輯部

2009年編輯委員會

Editorial Board 2009

顧問: 謝 榮 金清全

Consultants: Rong Xie, Qing-chen Jin

名譽主編: 羅愛倫 王恩真

Honorary Editor: Ai-lun Luo, En-zhen Wang

主 編: 吳新民 王保國

Editors-in-Chief: Xin-min Wu, Bao-guo Wang

副主編: 叶铁虎 张 宏 岳 云

Associate Editors-in-Chief: Tie-hu Ye, Hong Zhang, Yun Yue

专栏主編:

Section Editors:

臨床麻醉: 田 鳴 黃宇光

Clinical Anesthesia: Ming Tian, Yu-guang Huang

疼痛治療: 倪家驥 安建雄

Pain Management: Jia-xiang Ni, Jian-xiong An

重症醫學: 周建新 劉大为

Critical Care Medicine: Jian-xin Zhou, Da-wei Liu

基礎研究: 薛富善 房 涛

Experimental Research: Fu-shan Xue, Tao Fang

病例討論: 左明章 張利萍

Case Discussion: Ming-zhang Zuo, Li-ping Zhang

繼續教育: 許 幸 米卫东

Continuous Education: Xing Xu, Wei-dong Mi

常務編委(按姓氏筆劃為序):

Executive Editors:

王天龙 王克杰 邓小明 任洪智 孙 莉 孙家驥 苏 跃 张炳熙 张建敏

李天佐 李立环 李世忠 李树人 杨拔贤 陈雪华 卿恩明 贾乃光 徐铭军

潘宁玲

Tian-long Wang, Ke-jie Wang, Xiao-ming Deng, Hong-zhi Ren, Li Sun,

Jia-xiang Sun, Yue Su, Bing-xi Zhang, Jian-min Zhang, Tian-zuo Li,

Li-huan Li, Shi-zhong Li, Shu-ren Li, Ba-xian Yang, Xue-hua Chen,

En-ming Qing, Nai-guang Jia, Ming-jun Xu, Ning-ling Pan

編 委(按姓氏筆劃為序):

Editors:

马 宁 王 军 王 刚 王卓强 王增春 冯 艺 刘永勤 吴安石

张东亚 张 欢 张 晶 张秀华 李成辉 李淑琴 陈 雷 罗 芳

范志毅 姚长智 赵斌江 殷 波 郝建华 郭向阳 郭宝琛 龚志毅

傅润乔 程卫平 韩如泉 蔡捍东 薛晓东 潘贤必

Ning Ma, Jun Wang, Gang Wang, Zhuo-qiang Wang, Zeng-chun Wang, Yi Feng,

Yong-qin Liu, An-shi Wu, Dong-ya Zhang, Huan Zhang, Jing Zhang, Xiu-hua Zhang,

Cheng-hui Li, Shu-qin Li, Lei Chen, Fang Luo, Zhi-yi Fan, Chang-zhi Yao,

Bin-jiang Zhao, Bo Yin, Jian-hua Hao, Xiang-yang Guo, Bao-chen Guo,

Zhi-yi Gong, Run-qiao Fu, Wei-ping Cheng, Ru-quan Han, Han-dong Cai,

Xiao-dong Xue, Xian-bi Pan

秘書: 钟京梅 金旭 高淑琴

Secretaries: Jing-mei Zhong, Xu Jin, Shu-qin Gao

Editorial Office

Managing Editors: Mike Wong

Editors: Leah Feng, Shirley Zhou, Judy Peng, Jessie Ji, Sunny Cao,

Darcy Han, Cherry Yi, May Chen, Feifei Zhou

Graphic Editors: Mei Tang, You-qing Liang, Li-hong Zhao

Marketing Manager: Walter Hung

Marketing Executives: Shirley Fu, Only Gao, Eva Hu, Kevin Lee,

May Chen, Victor Huang, Wilson Cheng

Executive Assistants: Vivan Liang, Maggie Zhang

編委會辦公及投稿地址: 北京天坛西里6号北京天坛医院麻醉科, 邮编:100050

Editorial Board Office Address: Department of Anesthesiology, Beijing Tiantan

Hospital, No.6 Tiantanxili, Beijing 100050

Tel: 010-67031947 Fax: 010-67031947

E-mail: wbgatty@sina.com 或 famtty@sina.com

總部: 香港

香港金鐘夏慤道18号海富中心

第一期21层2104室

Tel: (852) 35693099 Fax: (852) 28654177

E-mail: fam_advertising@medicalinfo.cc

新加坡

新加坡038989郵区淡馬錫林蔭道九号

新達第二大廈33-02樓

Tel: (65) 68269931

Fax: (65) 68269897

E-mail: fam_Singapore@medicalinfo.cc

廈門

廈門市體育路143号102室 郵編:361000

Tel: 0597-2102095 Fax: 0597-2102095

E-mail: fam_cu@medicalinfo.cc

上海

上海市金都路3266号莘庄工業(科技)園1幢3層

郵編:201108

Tel: 021-54830451 54830497

Fax: 021-54429643

E-mail: fam@medicalinfo.cc

Headquarter: Hongkong

Rm.2104,21/F,Admiralty Center Tower 1,

NO.18 Harcourt Rd., Hong Kong

Tel: (852) 35693099 Fax: (852) 28654177

E-mail: fam_advertising@medicalinfo.cc

Singapore(Representative Office)

Singapore 9 Temasek Boulevard,

Suntec Tower 2 #33-02, Singapore 038989

Tel: (65) 68269931 Fax: (65) 68269897

E-mail: fam_Singapore@medicalinfo.cc

Xiamen(Lian Luo Chu)

Rm.102, No.143 Tiyu Rd., Xiamen 361000

Tel: (0597) 2102095 Fax: (0597) 2102095

E-mail: fam_cu@medicalinfo.cc

Shanghai(Lian Luo Chu)

3F, No.1 Building, Xinzhuang Industrial

Zone, No.3266 Jindu Rd., Shanghai, 201108

Tel: 021-54830451 54830497

Fax: 021-54429643

E-mail: fam@medicalinfo.cc

由香港醫療信息有限公司出版的《麻醉與監護論壇》雙月刊免費贈予國內相關行業的讀者,除港澳台和海外地區,屬技術性質的刊物。其所刊登之文章內容及觀點,并不代表本公司立場;本刊所有廣告內容及產品資料由客戶提供,產品之質量、效能和服務等均與本公司無關。版權所有,未經本公司書面同意,不可轉載,本刊保留追究法律責任的權利。

Forum of Anesthesia and Monitoring (FAM), bimonthly, is a technical publication published by Medical Information Limited, which is distributed to domestic readers, all copies are free of charge except Hong Kong, Macau, Taiwan and overseas. FAM is not responsible for views expressed, nor does it guarantee, directly or indirectly, the quality or efficacy of products or services described in advertisements or the product information section of magazine.

Copyright 2004 Medical Information Limited. All rights reserved. No material may be reproduced in whole or in part without the written permission of the publisher.

Printer: Network Telecom Information Limited, Printing Division, Hong Kong

Address: Rm.2104,21/F,Admiralty Center Tower 1, NO.18 Harcourt Rd., Hong Kong

版權所有 不得翻印

定價:港幣五十元

International Standard Serial Number: ISSN 1682-9018

Periodical (Hong Kong) Number Registered: CN (HK) · NR 2650/910/02

本刊已向中華人民共和國香港特別行政區政府新聞處根據香港法例第268章(本地報刊註冊條例)登記註冊。

Forum of Anesthesia and Monitoring magazine had been registered to Hong Kong Special Administrative Region Government, People's Republic of China, in accordance with the Registration of Local Newspapers (Periodical) Ordinance, Cap.268 and its subsidiary legislation.

2010 Jan/Feb Vol.17 Issue 1 第17卷 第1期 創刊于1993年 創刊於1993年 創刊於1993年 創刊於1993年

如欲訂閱閱雜誌,請咨詢讀者服務部 Tel: 021-54830497 成小姐; 00852-35693099
或直接登錄麻醉與監護論壇網站www.fam120.com 点击“訂閱雜誌”版塊訂閱



全球销量第一的麻醉剂挥发罐

PRIMA SP 系列(101/102) 原装进口麻醉机

- 提供精确的测量，方便的操作，最先进的设计保证能符合您的需求
- 先进易操作的系统，最大限度的保障病人安全
- 超低流量的麻醉系统
- 开放式架构：
提供多种模块化的参数组合方式，氧气、笑气、双管浮子流量计（空气可选），双蒸发罐安装支架(SP102)，双罐体钠石灰罐，呼吸机(AV900)电控气动，触摸屏。
- 呼吸机工作模式：容量控制、压力控制和自主呼吸模式(病人支持功能)。
- 三种波形显示：压力/时间、容量/时间、压力容量环

监测功能：

- 吸入呼出潮气量和分钟通气量监测
- 呼吸频率监测
- 吸呼比监测
- 吸入氧浓度监测
- 气道压力监测

PRIMA SP系列(101/102)

宝莱特公司为PRIMA SP系列产品的中国区总代理

AnyView A8插件式监护仪

- 可升级12导心电图、IBP（最多可支持8通道的IBP测量，包括ART、CVP、ICP、PA、RAP、LAP）、呼吸末二氧化碳（主流、旁流、微流）、麻醉气体/氧气、无创连续心排量、脑电双频指数。
- 可升级高端监护参数：灌注指数、灌注变异指数、高铁血红蛋白、碳氧血红蛋白、总血红蛋白、总血氧含量。
- 可选用（直接升级）Nellcor或Masimo血氧技术，抗运动、抗弱灌注。
- 可组成中央监护系统，可升级CIS临床信息系统，满足医院信息化的建设需要。
- 选配三通道记录仪。

多参数测量模块 EMS 转运宝

- 具有3.5寸高亮度液晶显示屏和可插拔充电电池，可作为监护仪单独使用；
- 具有掉电存储功能，可存储8个小时病人监测数据；
- 具备病人数据与同类监护仪之间的自动导入功能，保证连续不间断监测，为转运期间监测空白提供了解决方案；
- 多种灵活的安装、悬挂方式，满足更广范围的临床应用需求。



BLT AnyView A8
[17" TFT]

更多资讯，请登陆宝莱特网站：www.blt.com.cn

麻醉与监护论坛

Forum of Anesthesia and Monitoring

中华医学会麻醉学分会
Chinese Society of Anesthesiology

ISSN 1682-9018



9 771562 872015

2010 Jan/Feb Vol.17 Issue 1

ISSN 1682-9018
CN(HK) NR 2650/910/02

第17卷 第1期

目次

专家评述

12. SUMOylation regulates glutamate-induced and glutamate receptor 6-mediated cell injury via c-Jun activation

Xiao-qin Zhang Bu-wei Yu et al.

17. Flotrac/Vigileo围术期血流动力学监测的应用进展

卢家凯 卿思明 朱琛

基础与临床研究

19. 危重患者检验性失血的研究

姜东辉 万献尧

22. 不同药物预防开胸术毕停用瑞芬太尼急性疼痛的对比观察

张培俊 王莉 唐天云

25. 同步悬空俯卧位对健康人呼吸功能影响的探讨

萧志辉 罗嘉怡 颜文哲 颜雨

28. 异氟烷和异丙酚对体外循环内心直视手术患者围术期脑氧代谢和脑损伤影响的研究

郭建荣 任利远 杜金满

32. CD₄⁺CD₂₅⁺ Treg与脓毒症患者细胞免疫紊乱之间的关系

张丽娜 吴铁军

36. 颅脑手术全麻苏醒期使用氟比洛芬、曲马多的观察

李江 唐天云

综述与讲座

38. 针灸预防术后恶心呕吐的研究进展

陈紫焜 郭曲臻

41. ICU获得性神经肌肉障碍的认识和体会

黄顺伟 江智毅 管向东

45. 支气管阻塞导管的研究及应用进展

郑晖 苏跃

48. 对预防呼吸机相关性肺炎的认识

夏浩磊 何浩 唐天云

50. 氯普鲁卡因与产科麻醉

傅润乔

52. 神经营养因子对老年人工术后认知功能障碍的影响研究

张超 朱昭琼

59. 吸入麻醉药与老年人认识障碍

彭晶 朱昭琼

62. 胶质细胞源性神经营养因子与神经病理性疼痛

郭建荣 贾东林

经验交流

66. 麻醉期间意外伤害和远期并发症

徐建明 陈月玲 陈志扬

69. 全麻深度的调控

白浪

他山之石

72. PBL教学在妇产科教学查房中的应用

金丽萍

76. 学会与征文

77. 会议信息

78. 读者来信

80. 稿约

如欲订赠阅杂志, 请咨询读者服务部 Tel: 021-54830497 成小姐; 00852-35693099
或直接登录麻醉与监护论坛网站www.fam120.com点击“订阅杂志”版块订阅

精确监控 驭驾从容

先进可靠的整合麻醉工作站

Anaeston 麻醉工作站

- 紧凑型设计, 精确控制潮气量, 动态潮气量补偿
- 多种呼吸模式, 经典欧美达呼吸回路模块
- HF 高精度蒸发罐, 兼容欧美达 Tec5、7 罐
- 配合多参数监护及 CSI 监测模块成为强大工作站
- 可配合麻醉全程信息管理系统



麻醉机

钠石灰

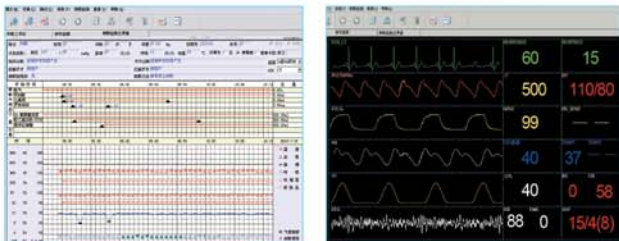


蒸发罐



TrackAO 手术麻醉管理软件系统

- 提供完整的麻醉科电子病历系统
- 手术全流程管理, 自动生成麻醉记录单
- 能直接采集多厂家、多型号的手术监护等医疗设备数据
- 能自由选择监测数据种类同屏显示
- 强大的科研查询及病例分析功能



DAITO 临床用药安全防火墙(移动版)

- 提供近5万种药品说明书
- 药物相互作用和药物配伍禁忌查询
- 系统还提供多种常用医学公式和临床检验结果查询
- 适用于手术及查房过程中进行移动查询
- 智能手机及PDA皆可植入该软件



力康 —— 让生命更健康

Heal Force leads you to healthier life

力康集团 | 力新仪器(上海)有限公司
Nison Instrument (Shanghai) Limited

向全球提供更优性价比的整体医疗及实验室设备

Provide the world with cost effective integrated medical and laboratory equipment

全国客户服务中心电话: 800-820-6044
了解产品详情, 敬请登陆: www.healforce.com

© 力康生物医疗科技控股集团版权所有
P/N: AD-NISON-MZIT-20100311

FORUM OF ANESTHESIA AND MONITORING

Publisher: Medical Information Limited

Sponsors: Chinese Society of Anesthesiology, Medical Information Limited

Editing: Editorial Board and Editorial Office of Forum of Anesthesia and Monitoring

2010 Jan/Feb Vol.17 Issue 1



Contents

Expert Commentary

12. SUMOylation regulates glutamate-induced and glutamate receptor 6-mediated cell injury via c-Jun activation

Xiao-qin Zhang, Bu-wei Yu et al.

17. The Application of FloTrac/Vigileo for Perioperative Hemodynamic Monitoring

Jia-kai Lu, En-ming Qing, Chen Zhu

Laboratory and Clinical Investigation

19. Study on Blood Loss for Laboratory Tests of Critical Patients

Dong-hui Jiang, Xian-yao Wan

22. Comparative study of Different Drugs to Prevent Acute Pain after Thoracotomy out of Remifentanyl

Pei-jun Zhang, Li Wang, Tian-de Chen et al.

25. The Discussion of Respiratory Function on Healthy People in the Synchronous Suspended Prone position

Zhi-hui Xiao, Jia-yi Luo, Wen-zhe Yan et al.

28. Effects of Propofol and Isoflurane on the Cerebral Oxygen Metabolism and Cerebral Injury During Cardiopulmonary bypass: a Comparative Study

Jian-rong Guo, Li-yuan Ren, Jin-man Du et al.

32. The Relationship between the Level of CD4⁺CD25⁺ Treg and Cell Immunity in Patients with Sepsis

Li-na Zhang, Tie-jun Wu, Zhi-jun Liu

36. The Observation of Recovery from General Anesthesia in the Brain Surgery using Flurbiprofen ester, Tramadol

Jiang Li, Tian-yun Tang

Review and CME Lecture

38. Research Progress on Acupuncture for Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting

Zi-Yu Chen, Qu-lian Guo

41. The Knowledge of ICU-Acquired Weakness

Shun-wei Huang, Zhi-yi Jiang, Xiang-dong Guan

45. The Progress in the Research and Application of Bronchial Obstruction Catheter

Hui Zheng, Yue Su

48. The Understanding of Prevention in the Ventilator-associated Pneumonia

Hao-lei Xia, Hao He, Tian-yun Tang

50. Chloroprocaine and Obstetrics Anesthesia

Run-qiao Fu

52. Effect on Postoperative Cognitive Dysfunction for Brain-derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor

Chao Zhang, Zhao-qiong Zhu

59. Association between Inhalation Anesthetics and Postoperative Cognitive Dysfunction of Olders

Jing Peng, Zhao-qiong Zhu

62. Glial Cell Line-derived Neurotrophin and Neuropathic pain

Jian-rong Guo, Dong-lin Jia

Experience Exchange

66. Accidental injury during Anesthesia and Long-term Complications

Jian-ming Xu, Yue-ling Chen, Zhi-yang Chen

69. Control of Depth of General Anesthesia

Lang Bai

Academic Reference

72. The Application of PBL Teaching in the Teaching Rounds

Li-ping Jin

76. Academic News and Notes

77. Exhibition Information

78. Reader's Letter

80. Manuscript Standard

如欲订赠杂志, 请咨询读者服务部 Tel: 021-54830497 成小姐; 00852-35693099
或直接登录麻醉与监护论坛网站www.fam120.com点击“订阅杂志”版块订阅



喜保福宁 SEVOFRANE
七氟烷 · SEVOFLURANE

挥发自如
游刃有余



- ✓ 麻醉诱导更顺畅
- ✓ 麻醉维持更稳定
- ✓ 苏醒更迅速，认知更清晰

[适应症]: 全身麻醉

[禁忌]: 1. 以前使用卤素麻醉剂后而发生不明原因的黄疸或发热的患者。2. 对本品的成分有过敏既往病史的患者。

[用法用量]: 诱导: 以七氟烷和氧气或氧气·氧化亚氮混合诱导。本品通常诱导浓度为0.5-5.0%。
维持: 通常并用氧气或氧气·氧化亚氮混合, 根据患者的情况, 采用最小的有效浓度维持麻醉状态, 通常浓度为4.0%以下。

[进口药品注册证号]: H20040586

沪药广审(文)第2007120439号

本广告仅供医学药学专业人士阅读

请按医生处方购买和使用, 详细处方资料备索



雅培制药有限公司上海代表处

上海市南京西路388号仙乐斯广场32楼 邮政编码: 200003

联系电话: 021-23204200

传 真: 021-63346311

 **Abbott**
A Promise for Life
雅培制药

耐乐品®
(盐酸罗哌卡因注射液)



- 第一个纯左旋长效酰胺类局麻药
- 无菌聚丙烯安瓿，效期长达三年
- 原创品牌，瑞典原装进口，品质值得信赖

简短处方资料

【适应症】盐酸罗哌卡因适用于

外科手术麻醉
——硬膜外麻醉，包括剖宫产术
——区域阻滞

急性疼痛控制

——持续硬膜外输注或间歇性单次用药，如术后或分娩镇痛
——区域阻滞

【用法与用量】盐酸罗哌卡因仅供有麻醉经验的临床医生或在其指导下使用。详情参阅产品说明书。

【不良反应】临床试验中报告的大量症状多为阻滞和临床中的生理反应。神经阻滞本身的生理反应在各种局麻药均可能发生，包括硬膜外和蛛网膜下腔麻醉中的低血压和心动过缓，以及穿刺引起的不良事件（如脊髓血肿、椎管穿刺后头痛、脑膜炎及硬膜外脓肿）。

【注意事项】对于有 II 度或 III 度房室传导阻滞的患者要慎用，同时对于老年患者和伴有严重肝病、严重肾功能损害或全身状况不佳的患者，要特别注意。过量或意外注入血管会引起中枢神经系统毒性反应（惊厥、意识障碍）和/或心血管系统毒性反应（心律失常、血压下降、心肌抑制）。

【禁忌症】对本品或本品中任何成分或对同类药品过敏者禁用。

处方前详见药品说明书，仅供医师参考。

详细处方资料备索

本广告仅供医学药学专业人士阅读

苏药广审（文）第2009030128号

75mg/10ml/支 进口药品注册证号H20020253

100mg/10ml/支 进口药品注册证号H20020248



AstraZeneca
阿斯利康
为生命护航

阿斯利康(无锡)贸易有限公司 地址：上海市南京西路1168号中信泰富广场43楼 邮政编码：200041 电话：(86-21) 52564555 传真：(86-21) 52984834

ADD: 43/F. CITIC SQUARE, 1168 Nan Jing Xi Road, Shanghai 200041, China TEL: (86-21) 52564555 FAX: (86-21) 52984834

http://www.astrazeneca.com.cn http://www.azana.com.cn



ROCURONIUM BROMIDE INJECTION

罗库溴铵注射液

快速诱导插管的非去极化肌松药

(全国医保乙类目录)



快速

可替代琥珀胆碱用于快速诱导插管的非去极化肌松药

灵活

灵活的剂量模式适用于短、中、长手术的肌松掌握

方便

稳定的水针剂型

安全

无活性和毒性代谢物、稳定的心血管作用、无组胺释放

- **适应症:** 全身麻醉辅助用药, 用于常规诱导麻醉期间气管插管和术中肌松维持
- **用法用量:** 参照说明书, 和其他肌松药一样, 给药剂量应个体化

- **禁忌症:** 既往对罗库溴铵或溴离子有过敏反应者
- **规格:** 50mg/5ml

SUMOylation regulates glutamate-induced and glutamate receptor 6-mediated cell injury via c-Jun activation

*Xiao-qin Zhang, Shi-yong Teng, Qing-sheng Xue, Fu-jun Zhang, Xiao-ying Li, Guang Nin, Bu-wei Yu**

Department of Anesthesiology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, P.R.China

* To whom correspondence should be addressed. Address: Department of Anesthesiology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, 197 Ruijin Er Road, Shanghai 200025, P. R. China.

Abstract

Glutamate neurotoxicity, which can result in both neuronal damage via c-Jun N-terminal kinase (JNK) /c-Jun pathway and increased GluR6 SUMOylation, has been related to hypoxia or ischemia. Here we studied the effects of glutamate on GluR6 SUMOylation status and the impact that these modifications have on c-Jun activity. We showed that SUMOylation of GluR6 at lysine 886 (K886) could be induced by glutamate treatment and occurred in a rapid manner; however, induced mutation at this site would block SUMOylation in vitro. The activation of c-Jun and PC12 cell death significantly increased after inhibition of SUMO pathways in cells treated with glutamate. We further demonstrated that Ubc9 played a functional role in GluR6 SUMOylation and that the C93S mutant of Ubc9 abrogated SUMO-1 conjugation activity. In conclusion, SUMOylation of GluR6 has key roles in the regulation of glutamate neuronal excitotoxicity. These data reveal another role of SUMO in protection against cell death.

Key Words: GluR6 ; glutamate ; SUMOylation ; c-Jun phosphorylation ; cell death ; neurotoxicity

Corresponding Author: Bu-wei Yu, E-mail:yubuwei@yahoo.com.cn

Glutamate is a major excitatory neurotransmitter in the central nervous system^[1] as well as a potent neurotoxin that may lead to the death of nerve cells. Under pathological conditions, such as ischemia and hypoxia, glutamate is elevated globally in the brain, and its excessive presence can induce neurotoxicity^[2,3]. Glutamate cytotoxicity has been attributed to excitatory actions through three types of excitatory amino acid receptors, including N-methyl-D-aspartate receptors (NMDAR), alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors (AMPA), and kainate receptors (KAR)^[3,4]. KAR subunit GluR6 has been shown to play an important role in neuronal death induced by cerebral ischemia^[5]. Previous studies also showed that kainite (KA) can influence the assembly of the GluR6-PSD95-MLK3 signaling module and can subsequently activate signaling pathways downstream of JNK, ultimately resulting in neuronal cell death^[6-8].

The small ubiquitin related modifier (SUMO) is a novel post-translational protein^[9] that contains 101 amino

acid residues and modifies other proteins through the SUMOylation pathway. SUMOylation usually occurs on lysine residues within the consensus SUMOylation motif (ΨKXE/D), which consists of an aliphatic amino acid (Ψ) next to the lysine residue to be modified (K), followed by another amino acid (X) of any type and an acidic side chain (E/D)^[10,11]. This post-translational modification is catalyzed by an enzymatic cascade, which requires an activation enzyme (E1)^[12], a conjugase (E2)^[13], and for most substrates, a ligase (E3)^[14,15]. It has been reported that KAR subunit GluR6 is a SUMO target and the SUMO-conjugating enzyme Ubc9 and the SUMO ligase PIAS3 selectively bind to the C-terminal domain of GluR6 in yeast two-hybrid assay^[16]. Recently, an Ubc9 fusion-directed SUMOylation (UFDS) system is developed; it strongly increases the efficiency of SUMOylation of a specific substrate protein in vivo in SUMOylation sites fused to Ubc9. UFDS is independent of SUMO ligases^[17]; hence, we applied UFDS for the identification of GluR6

SUMOylation.

Interestingly, GluR6 exhibits low levels of SUMOylation under resting condition but is rapidly SUMOylated in response to the agonist activation by glutamate. Wild type GluR6, but not the mutated K886R GluR6, is endocytosed in response to kainate in COS-7 cells. Furthermore, electrophysiological recordings in hippocampal slices demonstrate that KAR-mediated excitatory postsynaptic currents are decreased by SUMOylation and enhanced by deSUMOylation^[16]. Based on these analyses, we hypothesized that SUMOylation might downregulate the surface expression of GluR6, which, in turn, would reduce excitotoxicity and subsequent cell death dependent on a JNK/c-Jun activation pathway. To confirm the hypothesis, we transfected both HEK293T cells and PC12 cells with either wild type GluR6 or mutated GluR6, and then investigated the changes in phosphorylation level of c-Jun in HEK293T cells and PC12 cells survival evoked by glutamate.

Materials and Methods

Plasmid Constructs. The plasmid PcDNA3.1-GluR6, which contains a 6×myc tag at the N-terminus, was kindly provided by Henley JM (University of Bristol, UK). Since SUMOylation of GluR6 is hardly detectable under resting conditions in vitro, we used UFDS to enhance GluR6 SUMOylation and constructed the plasmids PcDNA3.1-GluR6-myc-Ubc9, PcDNA3.1-GluR6 (K886)-myc-Ubc9, and PcDNA3.1-GluR6-myc-Ubc9 (C93S). To fuse the coding sequences of Ubc9 and its mutant Ubc9 (C93S) to the N-terminus of GluR6 or GluR6 (K886), Ubc9 and its mutant Ubc9(C93S) fragments were amplified by standard PCR methods with a forward primer containing a KpnI site before the start codon and a reverse primer inserting a stop codon followed by a Sean site. Amplified fragments were digested and inserted into the PcDNA3.1 vector. The full-length GluR6 or GluR6 (K886) fragments amplified from PcDNA3.1-GluR6 with a forward primer containing an XhoI site before the start codon and a reverse primer inserting a KpnI site were digested and inserted into the PcDNA3.1-Ubc9. The plasmid PcDNA-GluR6 (K886)-

myc and Ubc9 (C93S) were generated by site-directed mutagenesis with commercially synthesized mutagenic primers (Invitrogen Biotechnology, China). The predicted SUMOylation sites at the K886 residue of GluR6 was changed to arginine (R), which prevents SUMOylation^[16]. Mutation of the cysteine (C) residue to serine (S) at the active site of Ubc9 prevents the formation of a thioester bond, rendering the mutant protein incapable of SUMO conjugation^[18]. All mutants were confirmed by DNA sequencing analysis (Invitrogen Biotechnology, China).

Cell Lines and Culture Conditions. Human embryonic kidney (HEK293T) cells were cultured in Dulbecco's modified Eagle's medium (Gibco) with 2mM L-glutamine, 10% fetal bovine serum (Gibco) at 37°C with 5% CO₂ humidified atmosphere. Cell medium was replaced every 3 days. For transfection, cells at a number of 2–6×10⁵ were seeded on the 6cm culture dish for 24 h. The rat pheochromocytoma cell line (PC12), provided by Shanghai Life Scientific Institute of Chinese Academy of Science, were grown in DMEM supplemented with 10% FBS at 37 °C, 5% CO₂. The cells were cultured at an inoculation density of 1–3×10⁵ cells on 3cm dishes.

Transfection. When cells entered the exponential period growth, they were transfected with various subunit combinations by lipofection using 8μg of cDNA and 10 μl of LipoFectamine 2000 (Invitrogen, USA) per 6cm culture dish.

Treatments and viability assay. 24 h after transfection, HEK293T cells were treated with 4mM glutamate, 12mM glutamate (Sigma), or vehicle alone (normal medium). Cells were incubated for 10 min, 30 min, or 12 h prior to protein extraction. PC12 cell viability was assessed by cell count kit-8 (CCK-8) (DOJINDO Molecular Technologies, INC), which is based on combining WST-8 [2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulphophenyl)-2H-tetrazolium, monosodium salt] and 1-methoxy PMS^[19]. PC12 cells were seeded onto 96-well plates at a density of 2 ×10⁴ cells/well. After incubation for 12h, cells were treated with various concentrations of glutamate for 12 h. At the end of the treatment, the medium was removed and then 100μl serum-free medium and 10μl of CCK-8 were added

into each well of the 96-well assay plate, followed by 1 h of incubation. The absorbance of each well was measured at 450 nm.

Immunoprecipitation and immunoblotting. 500-1000 μ g of solubilized protein prepared as above was incubated with 2-4 mg of mouse monoclonal anti-myc antibody (from Santa Cruz) overnight at 4°C and then with 30 ml protein G-agarose beads (Sigma) for 1-3 h at 4°C. Immunoprecipitates were washed four times with lysis buffer and proteins were eluted from the beads by boiling in sample buffer. The supernatants were separated on 10% SDS-PAGE gels and then electrotransferred to PVDF membranes. After blocking for 2 h in 10% non-fat milk with 0.1% Tween 20 (TBST), membranes were incubated overnight at 4 °C with primary antibodies in TBST containing 5% bovine serum albumin. Membranes were then washed with TBS buffer and incubated with

secondary antibodies in 5% non-fat milk/TBST for 1 h. The immunoreactivity was detected using enhanced chemiluminescence (ECL). The ECL-exposed films were digitized, and densitometric quantification of immunoreactive bands were performed using ImageJ (Wayne Rasband, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA).

Statistical analysis. Each data point presented in the studies was collected from at least three individual experiments. All statistical analyses were carried out with Graphpad Prism software. The data were summarized and plotted as mean \pm SEM. The significance of activity changes was determined by the Student's t-test. A probability value of less than 0.05 ($P < 0.05$) was accepted as a significant difference from the control or between two samples in comparison as indicated.

Results

SUMO-1 modified GluR6 on lysine 886

We identified that the KAR subunit GluR6 was a SUMO substrate and that K886 was the site of SUMOylation. The C-terminus of wild type, but not K886R, GluR6 was robustly SUMOylated (Fig.1A and C). To determine the role of Ubc9 for GluR6 SUMOylation, we conjugated coding sequences of wild type Ubc9 or the mutant Ubc9 (C93S) to the N-terminus of GluR6. These fusion protein expression vectors were transfected independently or co-transfected with either GFP-SUMO-1 or SRa-SUMO-1 expression vectors into HEK293 cells. Proteins of the transfectants were analyzed by immunoblotting using antibodies for myc or GluR6. GluR6 SUMOylation was abolished by the C93S substitution in Ubc9 (Fig.1A and B), which disabled SUMO-1 conjugation.

Glutamate induced an increase in GluR6 SUMOylation

It was reported GluR6 was rapidly SUMOylated in response to glutamate [16]. We therefore tested the effect of this agonist on GluR6 SUMOylation by immunoprecipitation. Both glutamate (4mM or 12mM) treatments after 30 min (Fig.2A) and 12mM glutamate treatment after 10 min or 30 min (Fig.2B) increased the

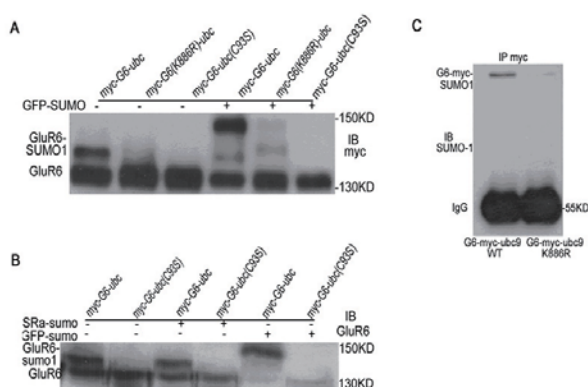


Figure 1: In vitro SUMO-1 modified GluR6 on the lysine 886 consensus site. HEK293T cells were transfected with expression vectors for myc-tagged wild type or mutant GluR6, the C terminus of GluR6, but not GluR6 (K886R), was SUMOylated in a UFDS system (see Methods for details) by Western blot (A) or Immunoprecipitation (C) analysis. Ubc9 or Ubc9-C93S directly conjugated to the wild type GluR6 were transiently transfected into HEK293T cells, together with GFP-SUMO-1 (Molecular Weight 44KD) (A, B) or SRa-SUMO-1 (Molecular Weight 60KD) (B) subunits. The inactive Ubc9 point mutation C93S prevents GluR6 SUMOylation. IP myc, immunoprecipitation with anti-myc antibody; IB SUMO, immunoblotting with anti-SUMO antibody.

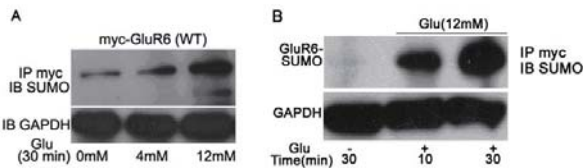


Figure 2: Effect of glutamate on the quantification of GluR6 SUMOylation in HEK293T cells. Immunoprecipitation (IP) using anti-myc antibody and immunoblotting (IB) for SUMO showed that glutamate application dramatically increases GluR6 SUMOylation in both concentration-dependent (A) and time-dependent manners (B).

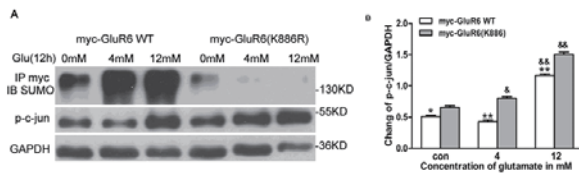


Figure 3: SUMOylation decreased glutamate-induced phosphorylation of c-Jun. The data were from three separate experiments and were shown as mean±s.e.m. *P<0.05 and **P<0.01 compared with myc-GluR6 (K886R); &P<0.05 and &&P<0.01 compared with unstimulated controls (t-test).

basal level of GluR6 SUMOylation.

SUMOylation of GluR6 inhibited c-Jun phosphorylation

Glutamate (4mM or 12mM) treatments after 12 h (Fig.3A) upregulated the low basal level of GluR6 SUMOylation but had no effect on GluR6 (K886R). Meanwhile, the level of c-Jun phosphorylation (Fig.3A and B) was also evaluated by western blot. It was shown that SUMOylation decreased the level of c-Jun phosphorylation.

Glutamate induced death of PC12 cells transfected with the mutant GluR6 (K886R)

The morphologies of PC12 cells cultured in different groups induced by glutamate for 12h are shown in Fig.4A. The PC12 cells transfected with wild type GluR6 and Glutamate-unstimulated group were in polygon or spindle-shaped that could connect with each other whereas in the mutant GluR6 (K886R) and 10mM glutamate treatment groups, most of the PC12 cells shrank and some even

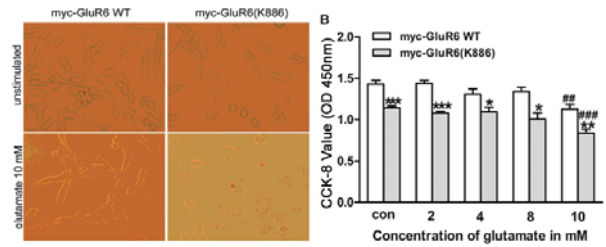


Figure 4: The viability of PC12 cells were regulated by SUMOylation. (A) Morphology comparison of PC12 cells cultured in different groups. (B) Effect of glutamate on the viability of PC12 cells assayed with CCK-8. PC12 cells transfected for 24h with the active form of the myc-GluR6 or its inactive myc-GluR6 (K886R) responded to different concentrations of glutamate. The data were from three separate experiments and were shown as mean±s.e.m. *P<0.05 and **P<0.01 compared with wild type myc-GluR6; ###P<0.01 and ####P<0.001 compared with unstimulated controls (t-test).

degenerated and detached from the substrate. The viability of PC12 cells as evaluated by a CCK-8 assay showed significant difference between wild type GluR6 and mutant GluR6 (K886R) groups (Fig.4B). At 10mM, the response of PC12 to glutamate exhibited significant difference in comparison to the unstimulated control group; however, there was no significant difference in PC12 cell survival among the control group and the 2mM, 4mM, or 8mM glutamate treatment groups.

Discussion

This study demonstrated that SUMOylation at K886 of GluR6 downregulated c-Jun phosphorylation, which was correlated to increased viability of PC12 cells after a glutamate challenge, indicating that SUMOylation of the kainate receptor GluR6 subunit modulates the response to excitotoxicity towards survival. To our knowledge, this is the first time to report that the SUMO-1 interaction with GluR6 is cytoprotective in glutamate-induced cell death.

It is known that cerebral ischemia has profound effects on multiple cellular processes, including posttranslational modification of proteins. Recently it has been reported that GluR6 is implicated in neuronal cell death following

ischemic insult^[20] via a JNK/c-Jun activation pathway^[21, 22]. SUMO1 is known for having the capability of suppressing apoptosis signal-regulating kinase (ASK1)-mediated cell death and downregulating c-Jun activity in cultured BOSC23 cells^[23]. Furthermore, in rats, transient middle cerebral artery occlusion (MCAO) results in a dramatic increase in SUMOylation by SUMO-1 while the level of KARs were decreased in the infarct regions^[24]. Furthermore, glutamate could increase the low basal level of GluR6 SUMOylation and evoked GluR6 internalization, but had no effect on mutated GluR6^[16]. One possibility is that upregulation of SUMO levels leads to a deregulation in KAR thereby reducing neuronal excitability and increasing cell viability in response to glutamate released under conditions such as ischemia. Our results suggested that glutamate upregulates GluR6 SUMOylation, which in turn leads to an increase of cell viability via a c-Jun phosphorylation-dependent mechanism *in vitro*. Future studies are required to determine the significance of GluR6 SUMOylation in the nervous system.

However, in this study we found that, compared with each unstimulated control group, the level of c-Jun phosphorylation was increased in both the wild type GluR6 group induced by glutamate (12mM) and the mutant GluR6(K886R) groups treated with glutamate (4mM, 12mM). Therefore, the involvement of other mechanisms of glutamate affecting c-Jun phosphorylation cannot be excluded. A previous study shows that brain ischemia–reperfusion activates nNOS and may further enhance the release of nitric oxide (NO). Simultaneously, the increased production of NO facilitates S-nitrosylation of GluR6, which results in the upregulation of the activated GluR6, leading to the further assembling of GluR6 and MLK3 with PSD95 and the activation of the JNK downstream signaling pathway^[8]. S-nitrosylation of GluR6 may play an important role in glutamate leading to the activation of c-Jun and the precise mechanism merits further investigation.

In summary, the current study showed that the GluR6 SUMOylation could suppress c-Jun phosphorylation in HEK293T cells and had a protective effect on PC12 cells against death. Thus, our results showed new evidence for the role of SUMO-1 in cytoprotective function. Elevation

of GluR6 SUMOylation levels may be an appropriate target for drug discovery in the cerebrovascular disease field.

Acknowledgments

This work was supported by the National Natural Sciences Foundation of China (No. 30400421). We also thank Prof. Henley JM (University of Bristol, UK) for providing the expression vector for Myc-GluR6.

References

- [1] Fonnum F. (1984) Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain. *J Neurochem* 42, 1–11
- [2] Choi D.W., Rothman S.M. (1990) The role of Glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death. *Annu Rev Neurosci* 13, 82–171
- [3] Choi D.W. (1998) Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1, 34–623
- [4] Monaghan D.T., Bridges R.J., Cotman C.W. (1989) The excitatory amino acid receptors: their classes, pharmacology, and distinct properties in the function of the central nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 29, 365–402
- [5] Pei D.S., Guan Q.H., Sun Y.F., Zhang Q.X., Xu T.L., Zhang G.Y. (2005) Neuroprotective effects of GluR6 antisense oligodeoxynucleotides on transient brain ischemia/reperfusion-induced neuronal death in rat hippocampal CA1 region. *J Neurosci Res* 82, 9–642
- [6] Pei D.S., Wang X.T., Liu Y., Sun Y.F., Guan Q.H., Wang W., Yan J.Z., Zong Y.Y., Xu T.L., Zhang G.Y. (2006) Neuroprotection against ischemic brain injury by a GluR6-9c peptide containing the TAT protein transduction sequence. *Brain* 129, 79–465
- [7] Zhang Q.G., Tian H. Li., Zhang G.Y. (2006) Antioxidant N-acetylcysteine inhibits the activation of JNK3 mediated by the GluR6-PSD95-MLK3 signaling module during cerebral ischemia in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 408, 64–159
- [8] Yu H.M., Xu J., Li C., Zhou C., Zhang F., Han D., Zhang G.Y. (2008) Coupling between neuronal nitric oxide synthase and Glutamate receptor 6-mediated c-Jun N-terminal kinase signaling pathway via S-nitrosylation contributes to ischemia neuronal death. *Neuroscience* 155, 32–1120
- [9] Seeler J.S., Dejean A. (2001) SUMO: of branched proteins and nuclear bodies. *Oncogene* 20, 9–7243
- [10] Scheschonka A., Tang Z., Betz H. (2007) SUMOylation in neurons: nuclear and synaptic roles?. *Trends Neurosci* 30, 85–91
- [11] Rodriguez M.S., Dargemont C., Hay R.T. (2001) SUMO-1 conjugation *in vivo* requires both a consensus modification motif and nuclear targeting. *J Biol Chem* 276, 9–12654.
- [12] Okuma T., Honda R., Ichikawa G., Tsumagari N., Yasuda H. (1999) *In vitro* SUMO-1 modification requires two enzymatic steps, E1 and E2. *Biochem Biophys Res Commun* 254, 8–693
- [13] Schwarz S.E., Matuschewski K., Liakopoulos D., Scheffner M., Jentsch S. (1998) The ubiquitin-like proteins SMT3 and SUMO-1 are conjugated by the UBC9 E2 enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 95, 4–560
- [14] Schwartz D.C., Hochstrasser M. (2003) A superfamily of protein tags: ubiquitin, SUMO and related modifiers. *Trends Biochem Sci* 28, 8–321
- [15] Johnson E.S., Gupta A.A. (2001) An E3-like factor that promotes SUMO conjugation to the yeast septins. *Cell* 106, 44–735
- [16] Martin S., Nishimune A., Mellor J.R., et al. (2007) SUMOylation regulates kainate-receptor-mediated synaptic transmission. *Nature* 447, 5–321
- [17] Jakobs A., Koehnke J., Himstedt F., Funk M, Korn B, Gaestel M, Niedenthal R. (2007) Ubc9 fusion-directed SUMOylation (UFDS): a method to analyze function of protein SUMOylation. *Nat Methods* 4, 50–245
- [18] Chakrabarti S.R., Sood R., Ganguly S., Bohlander S., Shen Z., Nucifora G. (1999) Modulation of TEL transcription activity by interaction with the ubiquitin-conjugating enzyme UBC9. *Proc Nat Acad Sci USA* 96, 7467–7472
- [19] Park H.H., Lee K.Y., Kim S.H., Lee Y.J., Koh S.H. (2009) 1-DOPA-induced neurotoxicity is reduced by the activation of the PI3K signaling pathway. *Toxicology* 3, 80–86
- [20] Paschen W., Schmitt J., Uto A. (1996) RNA editing of Glutamate receptor subunits GluR2, GluR5 and GluR6 in transient cerebral ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 16, 56–548
- [21] Pei D.S., Sun Y.F., Guan Q.H., Hao Z.B., Xu T.L., Zhang G.Y. (2004) Postsynaptic density protein 95 antisense oligodeoxynucleotides inhibits the activation of MLK3 and JNK3 via the GluR6-PSD-95-MLK3 signaling module after transient cerebral ischemia in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 367, 5–71
- [22] Tian H., Zhang Q.G., Zhu G.X., Pei D.S., Guan Q.H., Zhang G.Y. (2005) Activation of c-Jun NH2-terminal kinase 3 is mediated by the GluR6-PSD-95-MLK3 signaling module following cerebral ischemia in rat hippocampus. *Brain Res* 1061, 57–66
- [23] Lee Y.S., Jang M.S., Lee J.S., Choi E.J., Kim E. (2005) SUMO-1 represses apoptosis signal-regulating kinase 1 activation through physical interaction and not through covalent modification. *EMBO Rep* 10, 655–949
- [24] Cinarostti H., Lindberg C., Bombholt S.F., Renn L.C., Henley J.M. (2008) Increased protein SUMOylation following focal cerebral ischemia. *Neuropharmacology* 54, 9–280

Flotrac/Vigileo围术期血流动力学监测的应用进展

卢家凯 卿恩明 朱琛

首都医科大学附属北京安贞医院麻醉科 100029

责任作者及联系方式:卿恩明,qingenming@sohu.com

The Application of Flotrac/Vigileo for Perioperative Hemodynamic Monitoring

Jia-Kai Lu, En-ming Qing, Chen Zhu

Department of Anesthesiology, the Affiliated Anzhen Hospital of Beijing, Capital Medical University, Beijing 100029

Corresponding Author: En-ming Qing, E-mail: qingenming@sohu.com

围术期心功能及血流动力学监测水平是影响患者预后的重要因素,术中中心排出量(CO)监测是评价围术期心功能和血流动力学状态的重要指标。肺动脉导管(PAC)作为血流动力学监测的“金标准”已沿用多年。由于其创伤较大、操作相对复杂以及相关并发症等因素,临床应用一直存在争议^[1]。通过Flotrac/Vigileo系统进行的血流动力学监测,是通过连续监测动脉压力波形信息计算得到CO和其他血流动力学指标结果,因此该监测方法又称为动脉压力心排出量(APCO)监测。与以往监测方法比较,具有创伤小、指标全面、动态性好、敏感性强等特点,目前已逐渐应用于临床实践。

APCO是2005年诞生的血流动力学监测方法,由Flotrac传感器和Vigileo监测仪两部分组成。该监测方法通过Flotrac传感器采集患者外周动脉压力波形,结合患者年龄、性别、身高、体重、体表面积所得到的SV进行运算分析,从而得到心输出量/心排指数(CO/CI)、每搏量/每搏指数(SV/SVI)、外周血管阻力/外周血管阻力指数(SVR/SVRI)、每搏量变异度(SVV)等血流动力学指标^[2]。

Flotrac/Vigileo 监测原理

APCO监测原理依然是以 $CO=PR \times SV$ 公式为基础。其中,PR为Flotrac传感器经患者外周动脉采集的脉率。在运算中,SV是 σ_{AP} 与x的乘积,其中, σ_{AP} 代表动脉压力标准差,是评估脉搏压的指标,x是通过对动脉波形分析得出的函数,与患者的年龄、性别、体表面积及血管顺应性等相关,是评估患者个体不同情况下血管张力的指标, σ_{AP} 与每搏输出量成正比,与主动脉顺应性成反比。因此,APCO监测技术是通过血流动力学模型,将血流与动脉压力联系起来,血管阻力与顺应性直接影响心脏泵功能的有效性,而血管张力是每搏输出量与动脉压力之间关系的主要决定因素。基于以上理论,通过Flotrac公式,即 $APCO=PR \times (\sigma_{AP} \times x)$ 计算瞬时的CO。监测过程中,SV值每20秒自动更新一次,因此Flotrac监测所得的数值具有动态的和及时特点^[3-4]。

Flotrac/Vigileo 监测的准确性

由Flotrac/Vigileo进行的血流动力学监测与传统PAC方法相比,在操作复杂程度上明显简化,无需人工校准。对于APCO监测方法的准确性一直备受关注。McGee等^[5]通过Flotrac/Vigileo进行的APCO监测与连续热稀释PAC心排量监测(CCO)以及间断热稀释心排量监测(ICO)进行比较,结果显示,两种方法CO的监测结果具有很好的相关性,另外,APCO监测还体现出操作简单、创伤小、更容易被患者接受等特点。在此基础上相关研究报道逐渐增多,Flotrac/Vigileo也在系统上不断升级以提高监测的准确性。

Senn^[6]等在对比Flotrac1.03和1.07两代系统的研究中发现,Flotrac1.07改良系统更好地评价了被监测患者的血管顺应性,使其监测的个体化程度更加准确,通过缩短监测时间,更好的体现动态连续性,使临床血流动力学监测结果更具连续性和个体化特点。在与其它监测方法对比时,Flotrac/Vigileo改良系统在发挥简单、微创特点的同时,监测准确性明显提高。在心脏手术或其他血流动力学波动明显的手术中,Flotrac都能够及时、准确的反应患者血流动力学的变化^[7-10]。笔者通过使用Flotrac1.07和最新的1.10两个系统与PAC在非体外循环冠状动脉旁路移植术(OPCABG)中进行比较观察,发现Flotrac/Vigileo与PAC在OPCABG中的监测结果体现出很好的相关性,而且改良后的1.10系统在血流动力学监测过程中,准确性及抗干扰性都有明显提高,可以计算出血流动力学数据变化的百分比,在OPCABG术中血流动力学监测中,Flotrac/Vigileo显示出很好的准确性、敏感性及连续性。

Flotrac/Vigileo 监测的微创性

虽然PAC至今依然是血流动力学监测的“金标准”,但由于其创伤性、并发症等原因,临床应用一直存在争议。由于穿刺引起的气胸、感染、栓塞和动静脉瘘等严重并发症,PAC应用的安全性和创伤性已经成为影响PAC使用的重要因素。根据2003年ASA报道,PAC操作过程中刺破动脉的

发生率为 0.1%~13%，气胸的发生率为 0.3%~4.5%，造成空气栓塞的发生率为 0.5%。此外，PAC 监测的操作复杂也是影响其临床使用的重要因素，医师对 PAC 认知度低和操作不熟练已被列为造成 PAC 监测结果不准确的影响因素^[11-12]。随着对血流动力学与机体病理生理改变相互关系认识的深入，血流动力学监测技术也从复杂到简单、从有创到微创、从间断到连续。使用具有准确性、及时性、指标全面与创伤小的围术期血流动力学监测具有明显的临床价值。

与 PAC 相比，Flotrac/Vigileo 在微创性上具有明显优势。Flotrac/Vigileo 避免了中心静脉穿刺可能造成的感染、气胸等并发症，通过一个动脉导管便可得到患者的血流动力学参数。而且，Flotrac/Vigileo 系统无需人工校准，因此在操作上方法更加简单，得到参数方式更加便捷^[13-14]。由于危重或者接受心脏手术的患者多数已建立了动脉通路，所以只需将 Flotrac 传感器连接到已有的动脉通路上就可以得到血流动力学数据。对于心脏手术患者来说，大部分患者存在心脏器质性改变以及心功能降低，Flotrac/Vigileo 在操作方法上还避免了 PAC 置放过程中对心脏可能造成的刺激和损伤。

Flotrac/Vigileo 的容量监测

心脏手术中，最常用的血流动力学指标是静态压力指标，如中心静脉压 (CVP)、肺毛细血管嵌压 (PCWP) 等。已有大量研究资料证实，单纯使用静态的压力指标反映循环系统的前负荷并不十分理想，压力及容量性前负荷参数虽然能反映循环系统的前负荷状态，但它们却不能准确地了解容量治疗反应性^[15]。

SVV 是应用 Flotrac/Vigileo 系统监测循环相关指标中的一项重要指标。SVV 通过 $(SV_{\max} - SV_{\min}) / SV_{\text{mean}}$ 计算得到，在反映患者前负荷状态的同时，还可通过及时、准确地反映液体治疗反应，成为功能性血流动力学监测的重要指标之一。与目前临床常用的静态压力指标不同，SVV 是以心肺交互作用为基本原理，融合了循环系统状态和呼吸运动对血流动力学的影响，因此，对患者血容量状态的评价具有全面、准确等特点^[16-18]。SVV 不是在某一时间点得到的静态参数，而是某一时间段内容量、压力或流速等静态参数的变化率，所以 SVV 还具有动态性。SVV 体现了心脏对液体治疗的敏感性，直接反映循环前负荷状态，在心脏手术围术期，利用 Flotrac/Vigileo 可直接监测 SVV。

Flotrac/Vigileo 的氧动力学监测

组织氧供 (DO_2) 取决于血液在肺内的氧合程度、血液携氧能力、心排量和组织利用氧的能力。患者氧耗增高可通过增加 DO_2 和降低氧耗改善氧供耗平衡。当氧供指数 (DO_2I) 减少到临界值以下时，可发生氧供需失衡和组织缺氧。以往测定 DO_2 需置入肺动脉导管，通过测定 CO 后计算得出结果。利用 Flotrac/Vigileo 系统，可以通过直接地测定中心静脉血氧饱和度 (ScvO₂)，

经过运算结果评价患者的氧供耗状态^[19-20]。研究提示，大手术后 ScvO₂ 降低是很常见的，ScvO₂ 与术后并发症的增加存在相关性。2005 年 Pearse^[11] 等应用 Flotrac/Vigileo 分析了 118 例患者的氧动力学监测数据，发现术后 ScvO₂ 在 64.4% 以下的患者发生并发症的风险更大，无并发症的患者术后 8 小时内 ScvO₂ 的平均值是 75%。因此，Flotrac/Vigileo 通过对 ScvO₂ 连续、快速的监测，使医师更及时了解患者机体氧供耗状态，从而作出快速、准确的处理。

Flotrac/Vigileo 的局限性

与传统的血流动力学监测手段相比，也存在着自身的局限性。首先，Flotrac/Vigileo 在监测数据上不能提供右房压、肺动脉压和 PCWP 等参数，在评价患者右心功能上有限制性；其次，SVV 监测只可应用于控制性机械通气的患者，并且 SVV 只能反映患者在一定范围内的血容量变化；再者，Flotrac/Vigileo 不适合监测严重心律失常患者和使用主动脉搏球囊反搏的患者^[21]。另外，目前还没有关于 Flotrac/Vigileo 在儿科患者应用的报告。

综上所述，Flotrac 是一种新型的血流动力学监测方法，它以其自身的创伤小、操作简单、数据准确等优势已逐渐被临床医师和患者接受。尽管临床实践中还有其自身的局限性，但是由于这种监测方法与传统 PAC 监测方法相比较，某些方面具有明显优势，因而，Flotrac 监测有望未来成为心脏手术及危重患者血流动力学的监测方法选择之一。

参考文献

- [1] Romano SM, Pistolesi M. Assessment of cardiac output from systemic arterial pressure in humans. *Crit Care Med*. 2002;30:1834-1841.
- [2] Pratt B, Rotelink L, Hatib F, et al. Calculating arterial pressure-based cardiac output (APCO) using a novel measurement and analysis method. *Biomed Instrum Technol*. 2007;41:403-411.
- [3] Mas TM, Lee DE. Arterial pressure-based cardiac output assessment. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22(3):468-73.
- [4] Mayer J, Suttner S. Cardiac output derived from arterial pressure waveform. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009 Sep 21.
- [5] McGeer WT, Horswell JL, Calderon J. Validation of a continuous cardiac output measurement using arterial pressure waveforms. *Critical Care*. 2005;9S:24-25.
- [6] Senn A, Button D, Zollinger A. Assessment of cardiac output changes using a modified FloTrac/Vigileo algorithm in cardiac surgery patients. *Crit Care*. 2009;13(2):R32.
- [7] Seo K. Arterial pressure-based cardiac output monitoring: FloTrac sensor and SVV. *Masui*. 2009 Jul;58(7):838-47.
- [8] Terada T, Usami A, Iwasaki R, et al. A pilot assessment of the FloTrac cardiac output monitoring system comparing with pulmonary artery catheter method by three versions. *Masui*. 2009 Nov;58(11):1418-23.
- [9] Mehta Y, Chand RK, Sawhney R, et al. Cardiac output monitoring: comparison of a new arterial pressure waveform analysis to the bolus thermodilution technique in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008 Jun;22(3):394-9.
- [10] Manecke GR, Auger WR. Cardiac output determination from the arterial pressure wave: clinical testing of a novel algorithm that does not require calibration. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;21:3-7.
- [11] Pearse R, Dawson D, Fawcett J, et al. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications. 2005;9:687-693.
- [12] Della Rocca G, Costa GM, Coccia C, et al. Preload index-pulmonary artery occlusion pressure versus intrathoracic blood volume monitoring during lung transplant. *Anesth Analg*. 2002;95:835-843.
- [13] Hofer CK, Button D, Weibel L, et al. Uncalibrated Radial and Femoral Arterial Pressure Waveform Analysis for Continuous Cardiac Output Measurement: An Evaluation in Cardiac Surgery Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009 Aug 21.
- [14] Manecke GR Jr, Auger WR. Cardiac output determination from the arterial pressure wave: Clinical testing of a novel algorithm that does not require calibration. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;21:3-7.
- [15] Derichard A, Robin E, Tavemier B, et al. Automated pulse pressure and stroke volume variations from radial artery: evaluation during major abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2009 Nov;103(5):678-84.
- [16] De Wilde RB, Geerts BF, van den Berg PC, et al. A comparison of stroke volume variation measured by the LiDCOplus and FloTrac-Vigileo system. *Anaesthesia*. 2009 Sep;64(9):1004-9.
- [17] Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, et al. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the respiratory systolic variation test and static preload indicators. *Br J Anaesth*. 2005;95:746-755.
- [18] Blais M, Nouette-Gaulain K, Rouillet S, et al. A comparison of stroke volume variation measured by Vigileo/FloTrac system and aortic Doppler echocardiography. *Anesth Analg*. 2009 Aug;109(2):466-9.
- [19] Yamamoto S, Goto K, Yasuda N, et al. Anesthesia management of geriatric patients with arterial pressure-based cardiac output monitoring FloTrac sensor for emergency surgery. *Masui*. 2009 Jun;58(6):749-52.
- [20] Opdam HL, Wan L, Bellomo R. A pilot assessment of the FloTrac cardiac output monitoring system. *Intensive Care Med*. 2007;33:344-349.
- [21] McGeer WT, Horswell JL, Calderon J, et al. Validation of a continuous, arterial pressure-based cardiac output measurement: A multicenter, prospective clinical trial. *Crit Care*. 2007;11:R105-107.

摘要

目的：对ICU实际检验性失血和理论检验需血量进行定量分析，并对其相关影响因素进行评估。方法：选取ICU住院时间>72小时、没有外伤失血的患者65例。实际检验失血量通过查阅化验单、抽血的标准值来确定。参照公式 $B=5(\sum s+0.1)$ 计算检验理论需血量。应用APACHE II评分、Marshall评分方法评价疾病的严重程度。采用病程中器官功能障碍数目描述疾病进展中受累器官系统的复杂性。采用SPSS11.5统计学软件进行数据量化分析。结果：①ICU患者抽血化验用血量很大，每例患者总检验失血量中位数(M)为134.50ml(32.50~751.5ml)，日检验失血量M为15.50ml(8.65~31.17ml)，内外科患者间比较无统计学差异。②检验失血量的应用分布主要是血液生化检测(41.75%)，其次是血液凝固试验(35.69%)、感染(11.27%)、血气分析(7.24%)、其他(4.05%)。③患者总理论检验需血量M为28.88ml，与总实际检验失血量差值巨大，差异有统计学意义(P=0.000)。④患者的检验性失血与患者治疗过程中器官功能障碍数目、Marshall评分、ICU住院日相关，与APACHE II评分不相关。⑤多因素Logistic回归分析显示器官功能障碍数目、检验失血量是患者贫血的影响因素。结论：目前，ICU患者的检验性失血问题仍然严重，与理论检验需血量差值巨大，并与医源性贫血相关。

关键词：检验性失血；ICU；APACHE II评分；器官功能障碍
责任作者及联系方式：万献尧，E-mail:wanxianyao@gmail.com

危重患者检验性失血的研究

Study on Blood Loss for Laboratory Tests of Critical Patients

Dong-hui Jiang, Xian-yao Wan

CICU, First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, China 116011

Abstract

Purpose: Blood loss for ICU tests practically and theoretically respectively was studied by quantitative analysis and their relating factors were also evaluated.

Methods: 65 ICU patients were analyzed. All patients were hospitalized at ICU for at least 72 hours without traumatic blood loss. The quantity of blood loss for laboratory tests was determined by blood samplings and records. The blood volume demanded in theory is determined by the formula, $B=5(\sum s+0.1)$, 'B' represents the blood volume demanded and ' $\sum s$ ' represents the total amount of serum needed altogether in each test (ml). The APACHE II scores and Marshall scores were used to estimate the severity of disease. The number of dysfunction organs was used to describe the complexity of organs and systems involved during the progression of disease. The data analysis was done with SPSS11.5 statistically.

Results: 1) Large amount of blood is drawn from ICU patients during the length of stay (LOS). The median figure was 134.50ml for each patient with the range between 32.50 ml and 751.50ml. The daily blood loss was 15.50ml (median). There is no statistical difference whether patients had undergone surgery or not; 2) The largest proportion of the blood samples was used for clinical chemical tests (41.75%), followed by hematologic and coagulation (35.69%), infection (11.27%), blood gas analyses (7.24%) and other tests (4.05%); 3) The blood volume demanded for tests in theory is 28.88ml (Median) per patient per day, but the practical blood loss was statistically greater (p=0.000); 4) The correlation was observed between the amount of blood drawn and the number of dysfunction organs, Marshall scores and length of stay, but not with APACHE II scores; 5) Multivariate analysis of logistic regression and after controlling for the effects of age, length of ICU stay, APACHE II scores and Marshall scores revealed that the amount of blood drawing and the numbers of dysfunction organs are the influencing factors of iatrogenic anemia.

Conclusion: At present, extensive amount of blood is drawn from ICU patients. It is statistically greater than the blood demanded in theory and contributes to iatrogenic anemia.

Key Words: blood loss for test; ICU; APACHE II scores; organ functional disturbance

Corresponding Author: Xian-yao Wan, E-mail:wanxianyao@gmail.com

实验室检测是对住院患者的常规检查，ICU患者因为病情危重，内环境紊乱，往往需要频繁地抽血检验，以用于疾病的诊断和指导治疗，但由此引起的检验性失血却易被忽视。国际上一些研究提出检验性失血是医源性贫血的一个重要因素，尤其是新生儿、婴儿和危重症患者更为突出，其不仅使静脉输血的需求增加^[1]，而且使患者住院时间延长，病死率

增加^[2]，成为ICU治疗中一个潜在的危机。自20世纪九十年代以来国际上一些国家在采集标本、检测技术、医院管理等方面采取了一些积极的措施^[3]，并取得了一定成效，但相关部门和人员的认识还不够深入和普及。事实证明，医生在被告知检验性失血量巨大后并没有减少实验室检测的次数^[4]。本文旨在对我国的检验性失血目前的状况评估进行一些数据积

累和分析,以引起临床医生及医疗管理层面的重视,并通过将实际检验失血量与理论检验需血量进行对比,倡导采取积极的措施使检验失血量最小化。

一、资料与方法

1. 临床资料:

选取大连医科大学附属第一医院中心ICU 2005年10月~2006年8月间住院时间>72小时、没有外伤性失血的患者65例。男42例,女23例;23~97岁(平均年龄66.55±15.08岁);ICU住院日3~42天(平均8.00天),四分位间距4.50~15.00天。其中内科系统疾病患者36例,外科系统疾病患者29例。入住ICU24小时,APACHE II评分5.00~44.00分(平均17.00分),四分位间距是13.00~26.00分;Marshall评分0~14.00(平均3.00分),四分位间距是1.50~6.00分;住院期间发生器官功能障碍数目0~7个(平均2个),机械通气44例,动脉置管15例,ICU死亡21例,占32.3%。

2. 实际检验失血量计算:

通过回顾性查阅化验单并根据抽血的标准量确定。

3. 理论检验需血量计算:

通过检验设备对每项分析物所要求的标准血清量,参照公式 $B=5(\sum s+0.1)$ 计算应采集的全血量^[5],其中B为应采集的全血量(ml), $\sum s$ 为各检验项目需用的血清总量(ml)。

4. 统计学方法:

采用SPSS11.5统计学软件进行数据分析,用四分位数法进行统计描述。

二、结果

1. ICU患者实际检验失血量巨大,每位患者总检验失血量32.50~751.50ml[中位数(M)为134.50ml],四分位间距73.00~218.75ml;内科系统疾病患者平均158.50ml,外科系统疾病患者平均119.50ml;日检验失血量8.65~31.17ml(M为15.50ml),四分位间距12.37~18.41ml;内科系统疾病患者平均16.70ml,外科系统疾病患者平均15.37ml。外科与内科疾病检验失血量比较差异无统计学意义(表1)。

表1 内外科患者实际检验失血量比较(ml)

参数	总实际检验失血量		日实际检验失血量	
	外科	内科	外科	内科
min	32.50	50.50	9.36	8.65
P25	53.25	83.25	11.76	12.80
M	119.50	158.50	15.37	16.70
P75	187.00	259.63	18.86	18.35
max	459.5	751.5	31.17	24.00
Z	1.841		0.125	
P	0.066		0.900	

min: 最小值; P25: 第25个百分点; P75: 第75个百分点; M: 中位数; max: 最大值; Z: 检验统计量。下同

2. 检验失血量的应用分布主要是血液生化检测(41.75%),其次是血液学检测试验(35.69%)、感染(11.27%)、血气分析(7.24%)、其他(4.05%)。

3. 通过公式 $B=5(\sum s+0.1)$ 计算应采集的全血量^[5],为理论检验需血量。本研究中患者总理论检验需血量M为28.88ml,与总实际失血量(134.50ml)差值巨大(表2),差异有统计学意义($P=0.000$)。

表2 总实际检验失血量与总理论检验失血量比较(ml)

	min	P25	M	P75	max	Z	P
总实际检验失血量	32.50	73.00	134.50	218.75	751.50	7.009	0.000
总理论检验需血量	05.48	13.75	28.88	56.86	165.77		
失血量差值	27.02	58.52	104.42	166.90	585.73		

4. 留置动脉导管组日检验失血量增加($P<0.05$)(表3)

表3 实际检验失血量比较(ml)

参数	总实际检验失血量		日实际检验失血量	
	留置动脉导管	无动脉导管	留置动脉导管	无动脉导管
min	49.50	32.50	10.03	8.65
P25	69.13	72.00	16.02	12.10
M	148.50	119.50	18.27	14.63
P75	208.63	223.50	22.72	17.35
max	751.50	459.00	30.00	31.17
Z	0.144		2.442	
P	0.886		0.015	

5. 患者的检验性失血量与患者治疗过程中器官功能障碍数目、Marshall评分、ICU住院日相关,与APACHE II评分不相关(表4)。

表4 实际检验失血量与有关因素的等级相关分析

指标	总实际检验失血量		日实际检验失血量	
	rs	P	rs	P
ICU住院日	0.925	0.000	-0.166	0.186
APACHE II评分	0.164	0.193	0.076	0.549
Marshall评分	0.220	0.078	0.303	0.014
器官功能障碍数	0.317	0.010	0.340	0.006

6. 入、出ICU时平均Hb浓度分别为 $115.72\pm 29.56\text{g/l}$ 和 $102.56\pm 25.88\text{g/l}$; $\text{Hb}<100\text{g/l}$ 者分别为20例(30.80%)和32例(49.20%);入出ICU时的Hb水平差异有统计学意义($P=0.001$)(表5);44例(67.70%)患者Hb下降(下降幅度达 $2.00\sim 76.00\text{g/l}$)。

表5 65例患者入出ICU时血红蛋白浓度比较(g/l)

血红蛋白	min	P25	M	P75	max	Z	P
初始Hb	50.00	92.00	112.00	139.00	183.00	3.434	0.001
Hb末值	44.30	84.18	101.16	115.93	167.10		

7. 多因素回归分析显示出器官功能障碍数、日实际检验失血量是患者贫血的影响因素(表6)。

表6 患者贫血多因素回归分析

变量	B	Sb	Beta	t	P
常数	-8.749	9.378		-0.933	0.354
器官功能障碍数	-9.768	1.674	-0.612	-5.835	0.000
日实际检验失血量	1.242	0.561	0.232	2.214	0.030

B: 回归系数; Sb: 标准误; Beta: 标化回归系数; t: 检验统计量

三、讨论

1. 九十年代以来一些国家开始重视检验性失血问题, 并对此采取了一些干预措施, 目前的检验失血量与10年前相比有所减少^[1,6,7], 20世纪七十年代日检验失血量为54.00ml, 八十年代为73.90~377.00ml, 九十年代为45.74~66.00ml, 21世纪初的现在为13.30~41.00ml, 本研究日检验失血量平均15.50ml。

检验失血量的分布主要以生化和血液学检测为多, 主要原因一是生化检验包括肝功能、肾功能、心肌酶学、电解质、血糖等多个器官的指标, 而凝血功能的改变在缺血缺氧的危重患者中极易并发, 被检率非常高; 二是此两项真空采血管分别需要3.5ml和5.0ml (2.0+3.0, 血常规和凝血像), 用血量较大。

2. 检验用血的浪费严重。实际检验失血量虽然较前有所减少, 但理论上检验所需要的血量却很微量, 两者的差距极大 (27.02~585.73ml, M为104.42ml), 差异有统计学意义。单从生化检测中就可以发现弊端, 无论检查几项指标, 均会在负压作用下被抽血3.5ml, 而实际上每项指标仅仅需要10 μ l血浆, 约需全血0.55ml, 检查10项只需全血1.0ml, 可见其中的浪费是何等的巨大。如果微量检测仪普遍使用, 需血量将会更少, 因此使用更小规格的采血管是可行和必要的。

3. 检验失血量与以下影响因素相关: ①患者疾病过程中器官功能障碍的数量和程度: 因为针对不同的器官系统要进行不同的实验室指标检验, 因此受损害的器官越多, 程度越重, 需要监测的检验种类越多, 时间越长, 需要的血标本自然增加, 而APACHE II评分因为统计的是24小时内的评价, 只代表了疾病过程中一个点的评价, 没有器官功能不全数目更具有时效性, 因此本研究中并没有得到APACHE II评分与检验性失血的相关性, 另外, 研究显示, 内科系统患者总实际检验失血量和日实际检验失血量 (158.50和16.70ml) 均高于外科系统患者 (119.50和15.37ml), 尽管差异不具统计学意义 (P=0.066), 但可以发现, 内科系统患者往往基础疾病复杂, 功能损伤的器官数目要普遍高于外科系统患者, 因此导致其检验失血量偏高; ②是否留置动脉导管和“弃血量”的多少: 通过留置动静脉导管采取血标本时, 为避免稀释标本而提前抽出的血液, 按照传统办法要给予“废弃”, 每份

标本大约2~10ml, 有研究证实这一项相当于危重患者检验失血量的37%^[8]。另外, 护士采血时凝血或采血管拿错重新抽血等问题导致的弃血增加等。这些“弃血量”因不便于统计没有纳入本研究中, 因此本研究中统计的检验失血量应该低于实际值; ③医护人员的主观意识: 一些常规检验, 甚至每日固定几次的检验医嘱, 使不必要的检验可能增加, 在本研究中, 没有考虑动脉置管“弃血量”的前提下, 仍然显示出动脉置管与检验失血量的相关性, 分析原因可能为采血的便利, 增加了检验的频率, 间接反应出医护人员的主观意识对检验性失血的影响; ④采血技术和采血管的选择; ⑤检验设备仪器的精确性和标本需求量。

4. 危重患者ICU住院期间多数将发生血色素下降, 其相关因素很多, 包括静脉采血失血、创伤或手术以及伤口的不断渗血和手术后引流管的内出血等。ICU检验性失血包括静脉采血和动脉血气化验, 称为“医源性贫血”^[9], 是危重患者贫血的一个重要因素。本研究通过多元回归分析显示其与危重患者贫血呈相关性, 说明检验性失血作为医源性贫血因素不容忽视。

尽管采取的一些措施, 使检验性失血量有所减少, 但研究证实, 目前ICU患者的检验性失血仍然显著高于理论检验需血量, 并且对危重患者贫血造成不利影响。加强对检验性失血的普遍认识, 减少浪费, 规范医疗管理极为重要^[3]: ①教育医务工作者认识检验性失血和医源性贫血以及它们可能导致的后果; ②制定医疗管理规范, 检验前要提供指征, 检验后要落实检验结果对临床的指导意义, 避免没有必要的实验室检测; ③学习先进管理理念, 安装医院管理反馈软件, 对医生的检验、检查医嘱进行微机化管理, 公开监督; ④由于目前的实验室分析仪只需要很少量的血液, 因此建议普及使用更小规格的采血管; ⑤储存血样品以备可能再次使用; ⑥在动静脉导管使用储血采血器来限制废弃血量; ⑦提倡床旁微量检验仪器的使用等, 努力使医源性失血量降低到最小。

参考文献

- Andrews T, Waterman H, Hillier V. Blood gas analysis: a study of blood loss in intensive care. *J Adv Nurs*, 1999, 30:851-857.
- Corvin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill—current clinical practice in the United States. *Crit Care Med*, 2004, 32:39-52.
- Barie PS. Phlebotomy in the intensive care unit: strategies for blood conservation. *Crit Care*, 2004, 8 (Suppl 2):S34-S36.
- Wisser D, Ackern KV, Knoll E, et al. Blood loss from laboratory tests. *Clin Chem*, 2003, 49:1651-1655.
- 刘怀, 宁靖兰, 张秀英. 收集血清标本需采集全血量的计算. *九江医学*, 1994, 1:62.
- Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*, 2002, 288:1499-1507.
- Chant C, Wilson G, Friedrich JO. Anemia, transfusion, and phlebotomy practices in critically ill patients with prolonged ICU length of stay: a cohort study. *Critical Care*, 2006, 10:R140.
- Dhillon SS, Watanakumkorn C, Chatrchai, et al. Iatrogenic Blood Loss In Intensive Care Unit. *Chest*, 2000, 118 (Suppl 4):S167.
- Sherry Woodhouse. Complications of critical care: Lab testing and iatrogenic anemia. *Med Lab Observer*, 2001. (<http://www.allbusiness.com/medical-laboratory-observer/20011001/3029510-1.html#archives>)

张培俊 王莉 陈天德 李艳华 唐天云

云南省第一人民医院麻醉科,昆明 650032

摘要

目的:评价开胸手术使用氟比洛芬酯、曲马多、芬太尼预防停用瑞芬太尼急性疼痛的有效性和安全性。方法:择期行肺大泡及单纯肺叶切除术60例,年龄25-54岁,ASA II-III级,体重43-65kg,随机分为氟比洛芬酯(FA)组,曲马多(TR)组和芬太尼组(FN),每组20例,于手术结束前20min,对每组静脉推注FA组氟比洛芬酯 $1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,TR组曲马多 $2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,FN组芬太尼 $2\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,在手术结束时停止泵注异丙酚和瑞芬太尼。比较3组自主呼吸恢复、意识恢复和拔管的时间以及清醒时、拔管后5min的MAP、HR、RR、 SpO_2 ;拔管后5min行口述镇痛评分、镇静评分(Ramsay)、躁动评分。结果:FN组的自主呼吸恢复时间、意识恢复时间及拔管时间较FA组、TR组明显延长($p<0.01$),镇静评分FA组、TR组高($p<0.05$)。FN组的自主呼吸恢复时间、意识恢复时间及拔管时间较其他两组延长($p<0.05$),但FA组与TR组相比无统计学意义($p>0.05$)。三组间围拔管期镇痛评分、MAP、HR、RR、 SpO_2 比较,无统计学意义($p>0.05$),FA组呛咳率较其它两组高($p<0.05$),三组患者未见明显躁动。结论:手术结束前20-30min静脉注射氟比洛芬酯、曲马多、芬太尼都能有效防治停用瑞芬太尼后引起的术后急性疼痛,应以安全、有效的原则来合理选择使用药物。

关键词:瑞芬太尼;急性疼痛;预防;氟比洛芬酯;曲马多;芬太尼;麻醉
责任作者及联系方式:唐天云, E-mail: tangty1@hotmail.com

不同药物预防开胸术毕停用瑞芬太尼急性疼痛的对比观察

Comparative study of Different Drugs to Prevent Acute Pain after Thoracotomy out of Remifentanyl

Pei-jun Zhang, Li Wang, Tian-de Chen, Yan-hua Li, Tian-yun Tang

Department of Anesthesiology, the First People's Hospital, Yunnan, Kunming 650032

Corresponding Author: Tian-yun Tang, E-mail: tangty1@hotmail.com

瑞芬太尼为新型超短效阿片 μ 受体激动剂,有镇痛效果好,作用时间短和可控性好等特点^[1],广泛用于临床。由于其代谢机制独特,被非特异性水解酶持续水解,停药后作用消失快,术后可快速苏醒而镇痛作用也随之消失。疼痛导致应激反应、躁动,使苏醒期意外的发生率增加,甚至出现严重的心血管反应^[2]。因此需要在停用瑞芬太尼前给予镇痛治疗。本文拟观察三种不同种类镇痛药的治疗效果及安全性。

一、资料和方法

1、病例选择与分组

择期行肺大泡及单纯肺叶切除术60例,年龄25-54岁,ASA II-III级,体重43-65kg,术前无精神或听力障碍,无中枢神经系统功能障碍,无高血压或其他心血管疾病病史,未使用过镇痛药,无肺部感染,术前肝、肾功能及血常规、凝血功能检查均在正常范围。根据停用瑞芬太尼前静注药物不同随机分为氟比洛芬酯(FA)组,曲马多(TR)组和芬太尼组(FN),每组20例。

2、麻醉方法

入室后开放上肢静脉通道。吸氧 $5\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$,常规监测心

电图,无创血压,脉搏血氧饱和度。麻醉诱导:静注阿托品 $0.01\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,咪唑安定 $0.04\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,异丙酚 $1-2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,维库溴铵 $0.1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,静脉泵入瑞芬太尼 $0.5\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$,待意识消失2-3分钟后行气管插管。麻醉维持:双腔支气管插管后机械通气,调节呼吸参数,维持 PETCO_2 30-40mmHg,导管固定后瑞芬太尼泵入速度减少为 $0.1-0.3\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$,术中持续静脉泵注异丙酚 $4-8\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ 间断静注维库溴铵,使血压波动在20%以内。手术结束前20minFA组静注氟比洛芬酯 $1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,TR组静注曲马多 $2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,FN组静注芬太尼 $2\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。缝皮时停用异丙酚,切口缝完后停用瑞芬太尼。

3、监测指标

记录手术结束后自主呼吸恢复(呼吸频率 $>8\text{次}\cdot\text{min}^{-1}$,潮气量 $>5\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$),意识恢复(自动或唤之睁眼并且能够服从口头指令)以及拔管(睁眼到拔除气管导管)时间。记录3组清醒时和拔管后5min的心率(HR),平均动脉压(MAP),呼吸频率(RR),脉搏氧饱和度(SpO_2)。记录拔管后5min的镇痛,镇静及躁动评分。镇痛评分用口述疼痛评分:0分=不痛,1分=轻微疼痛,2分=中等度疼痛,3分=严重及剧烈疼痛。镇静评分用Ramsay法:1分=烦躁不安,2分=安静合作,3分=嗜睡,对指令反

应敏感,但对声音含糊,4分=睡眠状态,可唤醒,5分=呼叫反应迟钝,6分=为深睡或麻醉状态呼之不应。躁动评分:0分=安静合作,1分=刺激时有肢体活动,用语言安慰可改善,2分=无刺激时有挣扎,但无需按压,3分=挣扎剧烈,须多人按压^[3]。观察拔管后是否发生呛咳,呼吸抑制(呼吸频率 $<10\text{次}\cdot\text{min}^{-1}$ 和/或 $\text{SpO}_2<90\%$)。

4、统计学处理

使用SPSS13.0软件进行统计分析。定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用方差分析,定性资料采用 χ^2 检验, $p<0.05$ 差异有显著性。

二、结果

三组年龄,体重,ASA分级差异无统计学意义($p>0.05$),见表1。FN组自主呼吸恢复时间,意识恢复时间及拔管时间较FA组,TR组明显延长($p<0.01$),FA组与TR组相比无统计学意义($p>0.05$),见表2。三组间拔管期MAP,HR,RR, SpO_2 比较,无统计学意义($p>0.05$)见表3。三组间围拔管期镇痛评分,躁动评分比较,无统计学意义($p>0.05$),FN组镇静评分高于FA组,TR组($p<0.05$)见表4。FA组呛咳率较高($p<0.05$),FN组呼吸抑制发生率较其他两组高($p>0.05$),见表5。

表1 一般资料 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	体重(kg)	ASA(II/III)	手术时间(min)
FA组	30	40.8±7.0	59.1±4.1	7/23	135.1±35.4
TR组	30	44.1±6.8	58.4±6.1	8/22	121.3±44.0
FN组	30	42.0±8.7	59.4±4.9	7/23	141.6±40.9

注:三组间比较, ($p>0.05$)

表2 苏醒情况比较 (min, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	自主呼吸恢复时间	意识恢复时间	拔管时间
FA组	30	4.5±1.3	5.4±1.2	7.8±1.8
TR组	30	5.8±1.4	6.6±2.1	8.4±2.3
FN组	30	12.8±2.1*△	11.5±1.5*△	15.8±3.6*△

注:与FA组比较,* $p<0.01$,与TR组比较,△ $p<0.01$

表3 清醒时和拔管后5min HR, MAP, RR, SpO_2 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	清醒时				拔管后5min			
		HR (次/分)	MAP (mmHg)	RR (次/分)	SpO_2 (%)	HR (次/分)	MAP (mmHg)	RR (次/分)	SpO_2 (%)
FA组	30	90.2±17.5	96.6±15.6	21±3.4	98±0.5	84.2±11.3	93.8±12.5	20±5.6	96±0.9
TR组	30	90.6±15.9	94.3±12.2	20±4.4	97±0.4	87.6±15.1	91.2±11.1	19±4.7	96±0.7
FN组	30	88.6±12.9	90.3±17.9	18±3.3	97±0.5	78.6±10.4	87.5±14.9	17±5.5	96±0.6

注:三组间比较, ($p>0.05$)

表4 拔管后5min镇痛镇静及躁动评分 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	口述疼痛评分	Ramsay评分	躁动评分
FA组	30	1.2±0.6	2.1±0.4	1.1±0.7
TR组	30	1.3±0.6	2.4±0.6	0.9±0.6
FN组	30	0.9±0.5	3.2±0.5*△	0.7±0.5

注:与TR组比较,* $p<0.05$ 与TR组比较,△ $p<0.05$

表5 拔管后不良反应发生率

组别	例数	呛咳	呼吸抑制
FA组	30	10 (30) *	0 (0)
TR组	30	4 (12)	0 (0)
FN组	30	2 (6)	3 (30)

注:与TR组、FN组比较,* $p<0.05$

三、讨论

胸科手术创伤大,术后疼痛剧烈,应以良好的镇痛以维持呼吸循环的稳定^[4]。瑞芬太尼由于超短效、超强镇痛作用,广泛用于临床。停用瑞芬太尼后其镇痛效应会迅速消失,产生明显的术后急性疼痛,长时间输注甚至会引起痛阈降低和痛觉过敏,致拔管期剧烈躁动、出血,使手术失败,甚至可诱发心、脑血管的意外,急性心功能衰竭,肺水肿,脑卒中而危及生命^[5]。如何抑制手术结束时停用瑞芬太尼后围拔管期各种不良反应值得探讨。

氟比洛芬酯是非甾体类药物,是非选择性COX抑制剂,镇痛机制是通过外周及中枢作用,抑制环氧合酶,减少前列腺素合成,减轻手术创伤的炎症反应和组织水肿,有效减少神经末梢伤害性感受和疼痛知觉,起到镇痛作用^[6]。氟比洛芬酯由脂微球和其包裹的氟比洛芬组成。经过脂微球包裹,具有以下特性:(1)靶向性,可以靶向聚集在手术切口及炎症部位,(2)易于跨过细胞膜,促进包裹药物吸收,进一步缩短起效时间,静脉给药后5min分解,6-7min血药浓度达高峰,(3)控制包裹药物的释放,药效持续时间更长,半衰期5.8h。曲马多是非阿片类中枢性镇痛药,通过两条途径完成镇痛作用:①作用于中枢神经系统与疼痛相关的 κ , α 特异受体结合,②作用于交感神经系统的单胺受体,防止胺类再摄取,降低神经介质5-羟色胺浓度^[7]。这两条通路在体内协同作用产生良好的镇痛效果,副作用不增加。曲马多主要在肝脏代谢,被P450微粒体酶降解,清除半衰期为6.3h,肝肾功能不全时可延长^[8]。芬太尼为阿片类镇痛药,作用于中枢阿片受体产生强效的镇痛作用。

通过对比观察,结果显示这三种药物都能有效抑制停用瑞芬太尼后的急性疼痛,氟比洛芬酯对中枢无抑制作用^[9],所以对自主呼吸恢复,意识恢复和拔管时间没有明显影响,呛咳的发生率相对较高。非甾体类药物能够抑制血小板的聚集而增加术中及术后的出血,破坏了前列腺素对胃肠道黏膜的保护作用,导致胃肠损害^[10]。本文未出现异常出血和消化道出血的病例。曲马多不抑制呼吸,具有止咳作用^[11],有利于拔管期的呼吸稳定。由于曲马多自身的镇静作用^[12],静注曲马多后苏醒及拔管的时间较氟比洛芬酯组有延后的趋势,但无呼吸抑制。提前使用了止吐药,没有出现曲马多的恶心呕吐的副作用。

用。芬太尼镇痛效果最强,但有发生呼吸抑制的倾向,呼吸抑制的发生率较其他两组高。

停用瑞芬太尼前须给适当的镇痛替代治疗,以避免拔管期的不良反应。对有消化道溃疡,严重肝、肾及血液系统功能障碍,严重心衰和高血压等疾病者,对氟比洛芬酯制剂成分有过敏史和阿司匹林哮喘史者禁用氟比洛芬酯,禁止与第三代喹诺酮类抗生素合用^[13]。作为非甾体类药物,氟比洛芬酯的镇痛作用具有“封顶效应”,必要时可以合用其他镇痛药物,而不应增加用剂量以致副作用增加^[13]。对阿片类药物成瘾者则不选择曲马多^[14]。研究表明,曲马多的多数不良反应与其抑制了单胺类的再摄取相关,因此应避免同单胺氧化酶抑制剂(MAOIs),三环抗抑郁剂和选择性的多巴胺再摄取抑制剂(SSRIs)合用^[14]。年老体弱患者选择芬太尼应慎重,避免呼吸、循环抑制^[15]。

三种药物都能有效减轻瑞芬太尼停药后的不良反应,副

作用较少,对药物的选择应在安全有效的原则下根据患者及手术情况和药物的作用来决定。

参考文献

- [1] Minkowitz HS. Postoperative pain management in patients undergoing major surgery after remifentanyl vs. fentanyl anesthesia[J]. *Can J Anaesth*, 2000, 47(6): 522-528.
- [2] Joly V, Richebe P, Guignard B, et al. Remifentanyl-induced post-operative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine[J]. *Anesthesiology*, 2005, 103(1): 147-155.
- [3] Campistol JM, Sacks SH. Mechanisms of nephrotoxicity. *Transplantation*, 2000, 69(12 Suppl): S55-10.
- [4] Vaughn RS. Pain relief after thoracotomy. *Br J Anaesth*, 2001, 87: 681-683.
- [5] 殷振奎, 牛爱清, 雷米芬太尼对围拔管期心血管反应的影响. *临床麻醉学杂志*, 2007, 23(7): 583-584.
- [6] 张海滨, 浅谈氟比洛芬酯注射液的药理作用与临床应用[J]. *中华临床新医学*, 2006, 6(5): 458-459.
- [7] Dayer P, Collart L. Pharmacology of tramadol[J]. *Drugs*, 1997, 53(Suppl 2): S18.
- [8] 疏树华, 方才. 曲马多减轻全麻患者拔管期心血管反应的临床观察. *蚌埠医学院学报*, 2006, 31(2): 140-141.
- [9] Ohmukai O. Lipo-NSAID preparation[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1996, 20(2-3): 203-207.
- [10] Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med*, 1999, 107: 485-545.
- [11] 刘印忠, 许雅琴, 王月明. 曲马多止咳作用的临床观察. *天津医科大学学报*, 2002, 3: 316-317.
- [12] 郭宝音, 赵国庆, 苏振波, 曲马多对全身麻醉苏醒期和气管拔管反应的影响. *吉林医学*, 2003, 5: 414-416.
- [13] Mizuno J, Sugimoto S, Kaneko A, et al. Convulsion following the combination of single preoperative oral administration of enoxacin and single postoperative intravenous administration of flurbiprofen acetil. *Masui*, 2001, 50: 425-428.
- [14] 刘志民, 张开镐. 曲马多的药理学特点及其依赖性调研. *药物不良反应杂志*, 2007, 9(2): 117-120.
- [15] Albrecht S, Fechner J, Geisslinger G, et al. Postoperative pain control following remifentanyl-based anaesthesia for major abdominal surgery. *Anaesthesia*, 2000, 55: 315-322.

第六届全国小儿麻醉年会

中华医学会麻醉学分会定于2010年5月6-9日在具有千年历史的“七朝古都”河南省开封市召开“第六届全国小儿麻醉年会”,会议将以知识更新讲座、学术论文报告及疑难病例讨论等相结合的形式进行学术交流;届时将有来自英国、瑞典、法国、澳大利亚的国外著名学者以及国内著名专家就小儿麻醉学领域最新进展和热点问题做精彩学术报告。

一、征文内容及分类:

- 1、小儿麻醉学的基础理论研究;
- 2、小儿临床麻醉的应用与研究;
- 3、小儿重症监测治疗与研究;
- 4、小儿疼痛治疗与研究;
- 5、小儿麻醉相关新技术及其他;
- 6、小儿临床麻醉、重症监测治疗及疼痛治疗等特殊病例报告;
- 7、其它。

二、征文要求:

- 1、凡报送参加年会交流的论文,均提交论文摘要一份(800-1000字以内),请在稿件左上角按上述征文分类注明论文类别(请自留底稿,恕不退稿)。
- 2、格式要求:论文摘要一律打印,4号字体,A4纸,文稿顺序为题目、单位、邮编、作者姓名、摘要内容。
- 3、凡已在全国性学术会议上或全国公开发行的刊物上发表过的论文,不予受理。
- 4、论文请所在单位审查盖章后投寄;投寄的论文请在信封上注明“2010年全国小儿麻醉年会征文”字样。

三、投稿方式:

- 1、来稿请寄:①电子信箱:qiulin0909@163.com;②郑州市纬五路东段45号附1号,河南省医学会学术会务部 范惠敏同志收,邮编:450003,在信封左下角注明“全国儿科麻醉会议”字样。
- 2、截稿日期:2010年2月28日(以邮戳为准);过期恕不受理。
- 3、个人邀请外宾来参加会议并拟进行学术交流者,及拟在会上作专题讲座的国内专家,请将讲座题目于2009年12月30日之前报给姜丽华,以便统一安排。邮箱:geda66@126.com

萧志辉¹ 罗嘉怡¹ 颜文哲¹ 颜雨¹
黎瑞发² 徐远达² 许继平³

- 1、广州医学院，广州 510182
- 2、广州医学院第一附属医院广州呼吸疾病研究所国家重点实验室，广州 510820
- 3、北京工商大学，北京 100022

摘要

目的：探讨同步悬空俯卧位对健康人呼吸功能情况的影响。方法：9例健康人志愿者，在“人工呼吸床”上随机四种不同体位：1、仰卧位 2、悬空俯卧位 3、托平俯卧位 4、同步悬空俯卧位，每个体位观察10分钟，通过NICO无创心肺功能监测系统连续测定志愿者的呼吸动力学指标，同时通过呼吸功能检测电极监测食道压和胃压；结果：四种体位对心率、呼吸频率、氧饱和度、呼气末二氧化碳无明显的影响 ($P>0.05$)，其中同步悬空俯卧位的呼吸频率是最慢的 (15.1 ± 4.3) /min，由慢至快呈现：同步悬空俯卧位→仰卧位→悬空俯卧位→托平俯卧位的趋势，同步悬空俯卧位的潮气量是最大的 (584.6 ± 151.3) ml，明显高于其余三种体位 ($P<0.05$)，同步悬空俯卧位较其它体位能显著降低死腔通气比率 (V_d/V_t) 0.43 ± 0.8 ($P<0.05$) 的情况下，能显著提高肺泡潮气量 ($V_{T_{alv}}$) 375.2 ± 145.2 ml和肺泡分钟通气量 (MV_{alv}) 5.1 ± 1.2 L；同时经呼吸功能检测电极监测的跨膈压 (Pdi)，托平俯卧位的Pdi平均为13.5cmH₂O，较其它体位显著升高 ($P<0.05$)，平常的仰卧位Pdi平均10.1cmH₂O，同步悬空俯卧位的Pdi平均为8.6cmH₂O是四种体位中最低的；结论：同步悬空俯卧位经短时间观察是安全稳定的，能减少死腔通气、增加潮气量的前提下，不增加呼吸做功，志愿者的主观感觉最舒适。

关键词：俯卧位；呼吸功；跨膈压

责任作者及联系方式：徐远达，E-mail: Xuyuanda@sina.com

同步悬空俯卧位对健康人呼吸功能影响的探讨

The Discussion of Respiratory Function on Healthy People in the Synchronous Suspended Prone position

Zhi-hui Xiao¹, Jia-yi Luo¹, Wen-zhe Yan¹, Yu Yan¹, Rui-fa Li², Yuan-da Xu², Ji-ping Xu³

- 1、Guangzhou Medical College, Guangzhou 510182
- 2、Key Laboratory of states, Guangzhou Institute of Respiratory Diseases, the first affiliated hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510820
- 3、Beijing Technology and Business University, Beijing 100022

Abstract

Objective: Explore the simultaneous suspended abdomen prone position on respiratory function in healthy situation.

Methods: 9 cases of healthy volunteers, In the "artificial respiration bed" on a random one of four different positions, 1. supine position 2. suspended abdomen prone position 3. flat prone position 4. Synchronization suspended abdomen prone position, each position observed for 10 minutes, by NICO non-invasive cardiopulmonary monitoring system for continuous determination volunteers breathing dynamics indicators, through the respiratory function test electrodes to monitor esophageal pressure and gastric pressure.

Results: Four positions have no obvious effect to human's heart rate, breathing rate, oxygen saturation, end-tidal CO₂ ($P>0.05$), particularly, Synchronization suspended abdomen prone position demonstrates the lowest breathing rate (15.1 ± 4.3) /min. In the process of the breathing rate from slow to fast of the four positions depicts a gradual change: Synchronization suspended abdomen prone position→supine position→suspended abdomen prone position→flat prone position, Synchronization suspended abdomen prone position reaches the biggest tidal volume (584.6 ± 151.3) ml, going beyond the other three positions ($P<0.05$). Significantly decreasing the (V_d/V_t) 0.43 ± 0.8 ($P<0.05$), Synchronization suspended abdomen prone position is also capable of increasing ($V_{T_{alv}}$) 375.2 ± 145.2 ml and (MV_{alv}) 5.1 ± 1.2 L, meanwhile, the transdiaphragmatic pressure (Pdi) of prone flat position measuring by the respiratory function test electrodes higher than other three positions ($P<0.05$). The general Pdi in supine position is 10.1 cmH₂O, however, the averaged Pdi of Synchronization suspended abdomen prone position is only 8.6 cmH₂O, the lowest one among the four positions.

Conclusions: Observed in a limited time, the synchronization suspended abdomen prone position is secure and stable. able to decrease the ventilation of physiological dead cavity and increase the tidal volume. meanwhile it has no negative effect to respiratory work, and is considered as the most comfortable position according to the participants.

Key Words: prone position; respiratory function; transdiaphragmatic pressure

Corresponding Author: Yuan-da Xu, E-mail: Xuyuanda@sina.com

俯卧位能够改善通气和氧合状态的观点由Piehl等于20世纪70年代首先提出，作为一种辅助手段应用于急性呼吸窘迫综合征（ARDS）的通气策略，但是俯卧位呼吸为非生理性呼吸，会受到胸廓活动限制、脊柱压迫、腹式呼吸受限等影响，有部分患者出现肺静态顺应性的下降^[1]。我们在俯卧位呼吸时首先引入了悬腹和同步呼吸等措施，期望能进一步提高俯卧位通气的效果。以下是评价同步悬空俯卧位对呼吸功能影响的实验观察。

一、对象

1. 研究对象

健康人9名，6男3女，年龄21岁—35岁。

2. 研究设备

(1) 高效辅助通气装置——“人工呼吸床”：配备自动控制系统，可完成不同角度、不同体位的指令，通过特制托板上下移动实现同步悬空腹变压和同步辅助通气的功能(专利申请号：2004201504106发明人李宪玉)^[2]。

(2) NICO无创心肺功能检测系统：采用FICK部分CO₂重复吸入法，无创持续地监测心肺功能，提供全面的临床帮助。

(3) 呼吸功能检测电极：连接POWERLAB生理信号多功能记录仪连续监测胃内压、食道压，计算吸气相的跨膈肌压(Pdi)。

二、方法

1. 研究方法：

健康志愿者佩戴Respironic公司的鼻罩随机以不同体位卧于“人工呼吸床”上，将鼻罩与流量传感器连接，通过NICO无创心肺功能检测系统监测健康志愿者呼吸全过程的潮气量、分钟通气量、呼吸频率、心率及氧饱和度。

得到健康志愿者的同意后，经鼻自行吞入呼吸功能检测电极(专利发明人：罗远明200520132911)，定位后随机以不同体位卧于“人工呼吸床”上，连接POWERLAB生理信号多功能记录仪连续监测胃内压、食道压，计算吸气相的跨膈肌压(Pdi)。

2. 研究体位：

仰卧位(图1)；悬空俯卧位(托板下移)(图2)；托平俯卧位(托板不移动)(图3)；同步悬空俯卧位(托板随呼吸上下移动 图2)。每位健康人按照随机顺序选择体位进行试验。每个体位观察10分钟，床体倾斜角度20度，控制通气呼吸比2:1；通气频率设定小于或等于仰卧位时的自主呼吸频率，流量传感器置于鼻腔前，托板的摆动与志愿者的呼吸同步；而控制通气动作幅度以托

板刚好接触托平腹部为动作上限。



三、统计

结果以均数±标准差表示，采用SPSS16.0软件进行统计分析，离散资料进行卡方检验，连续资料进行方差分析，P<0.05为统计学显著差异，P<0.01为统计学差异非常显著。

四、结果

1. 数据筛选：研究中观察发现，前2分钟是志愿者处于调整适应阶段，四种体位的各项指标变化差异均较大，误差较明显；从第3分钟开始，各项指标的变化基本趋于平稳，稳定性好，故统一采用第3分钟到第10分钟内的数据进行分析。

2. 四种体位对心率、呼吸频率、氧饱和度、呼气末二氧化碳无明显的影响(P>0.05)表1：

表1

组别	例数	心率(次/分)	呼吸频率	氧饱和度	呼气末二氧化碳
仰卧位	8	69.4±5.4	16.4±3.7	98.1±1.1	43.7±5.6 mmHg
悬空俯卧位	8	76.6±8.1	17.9±4.2	97.6±1.3	45.0±5.4 mmHg
托平俯卧位	8	76.2±8.7	18.3±4.1	97.5±1.5	45.1±5.8 mmHg
同步悬空俯卧位	8	76.6±8.6	15.1±4.3	98.1±1.1	43.4±5.4 mmHg
t值		1.626	1.034	0.529	0.215
P值		0.206	0.393	0.666	0.885

三种俯卧位对心率略有影响，增快了基础的心率，但无统计学差异(P>0.05)，说明四种体位未对心率的影响不大。

其中同步悬空俯卧的呼吸频率是最慢的(15.1±4.3)/min，由慢至快呈现：同步悬空俯卧→仰卧→悬空俯卧→托平俯卧的趋势。

3. 四种体位对通气功能的影响

表2：四种体位对潮气量、肺泡潮气量(VT_{alv})、肺泡分钟通气量(MV_{alv})、死腔通气比率(V_d/V_t)、吸气峰流速(PIF)、呼气峰流速(PEF)均有影响(P<0.05)

表2

组别	例数	潮气量ml	VT _{alv} ml	MV _{alv} L	V _d /V _t	PIF (L/min)	PEF (L/min)
仰卧位	8	441±96	246±73	3.9±0.6	0.47±0.06	24.3±3.4	19.8±5.4
悬空俯卧位	8	449±76	245±76	3.9±0.8	0.51±0.06	28.2±2.4	23.3±2.8
托平俯卧位	8	470±80	231±69	3.9±0.6	0.53±0.06	28.3±2.9	25.1±3.9
同步悬空俯卧位	8	585±151*	373±145*	5.1±1.1*	0.43±0.08*	28.3±4.2*	25.8±5.8*
t值		3.191	3.5	3.67	3.306	2.84	2.65
P值		0.039	0.03	0.025	0.037	0.056	0.068

同步悬空俯卧位的潮气量是最大的 (584.6 ± 151.3) ml, 明显高于其余三种体位 ($P < 0.05$), 同步悬空俯卧位较悬空俯卧位和托平俯卧位显著降低死腔通气比率 (V_d/V_t) 0.43 ± 0.8 ($P < 0.05$) 的情况下, 较其它三种体位 (包括仰卧位) 显著提高肺泡潮气量 ($V_{T_{alv}}$) 375.2 ± 145.2 ml 和肺泡分钟通气量 (MV_{alv}) 5.1 ± 1.2 L; 虽然三种俯卧位较生理体位仰卧位的呼吸流速均增加, 但无显著差异 ($P > 0.05$)

4. 经呼吸功能检测电极监测四种体位的跨膈压 (Pdi) 表3:

表3

组别	例数	跨膈压 (Pdi)
仰卧位	9	10.1 ± 1.7 cmH ₂ O
悬空俯卧位	9	11.5 ± 2.2 cmH ₂ O
托平俯卧位	9	13.5 ± 1.6 cmH ₂ O*
同步悬空俯卧位	9	8.6 ± 2.6 cmH ₂ O

托平俯卧位的Pdi平均为 13.5 cmH₂O, 较其它体位显著升高 ($P < 0.05$), 平常的仰卧位Pdi平均 10.1 cmH₂O, 同步悬空俯卧位的Pdi平均为 8.6 cmH₂O是四种体位中最低的; 研究结束后了解健康人对四种体位舒适性的评价, 其中6名健康人认为同步悬空俯卧位最感舒适, 2名健康人认为仰卧位最感舒适, 悬空位俯卧位及托平俯卧位次之, 舒适感总体呈现同步悬空俯卧位>仰卧位>悬空俯卧位>托平俯卧位。

五、讨论

仰卧位作为生理体位, 由于重力作用使胸内压自上而下负值逐渐减小, 靠前胸壁的肺组织的胸内负压较大, 同时背面肺组织受腹内压和心脏及纵隔的压迫, 故前胸壁肺泡的充气程度和功能残气量比背面的好; 在发生ALI/ARDS时, 这个梯度更为显著。大部分下垂肺区胸膜腔内压正值较大, 在吸气末不能产生足够的负压使气道开放并保持气道开放, 导致下垂区的肺泡萎陷。而俯卧位则相反, 减少从前胸壁到背部的压力梯度, 改变局部区域的跨肺压, 继而会改变肺重力依赖区和非重力依赖区的气流分布, 使气流在肺内的分布更均匀^[3], 通气血流灌注比值 (V/Q) 更加匹配, 从而改善氧合。

但俯卧位呼吸毕竟是非生理性的, 会受到胸廓活动受限、脊柱压迫、腹式呼吸受限等影响, 有部分会表现出肺静态顺应性的下降^[5], 俯卧呼吸要克服更多弹性阻力, 呼吸的

气流流速增加, 有可能使呼吸做功增加, 考虑主要由于腹式呼吸受限所致。

因此通过主动的同步和悬腹, 依靠“人工呼吸床”, 即同步悬空俯卧呼吸希望能达到理想的效果; 首先是同步, 通过接近志愿者鼻孔的精密流量传感器捕捉吸气流量的变化^[4], 托板主动下移, 启动吸气过程, 托板下移产生悬腹, 由于膈肌和腹腔脏器受自身重力作用下移, 而膈肌的尽量下移不单可使胸廓容积大大增加, 拉动产生胸腔负压完成吸气过程, 且抑制了原本俯卧位时胸式呼吸为主的吸气过程, 数据显示这种体位的潮气量最大; 仰卧位呼气过程是由膈肌和肋间外肌的松弛实现的, 有部分胸廓的弹性回缩力, 部分是腹肌的收缩力, 俯卧位悬空时, 呼气过程更加依赖腹肌的收缩, 这时的托板复位产生主动呼气过程, 减少了腹肌做功, 如果志愿者是镇静状态, 这种效果可能更加明显, 此外, 托板作用下进一步增加腹内压, 使膈肌上抬及胸腔最大限度回缩, 有可能减少死腔量, 减少呼气末功能残气量, 数据显示同步悬空俯卧体位的死腔通气比率最小, 还增加了志愿者有效的肺泡潮气量、肺泡分钟通气量, 使呼吸效率增强^[6]。

三种俯卧位较生理体位仰卧位的呼吸流速均增加, 虽然无显著差异, 但有可能增加呼吸做功, 降低舒适性, 数据显示同步悬空俯卧体位的Pdi平均为 8.6 cmH₂O是四种体位中最低的, 甚至低于生理体位仰卧位, 提示这种体位不增加呼吸做功, 志愿者的主观感觉最舒适。

由于同步悬空俯卧体位的特性, 首先对某些膈肌无力或膈肌麻痹的患者, 长期单纯胸式呼吸, 而占全肺五分之四的中下肺叶的肺泡却得不到有效的通气, 可考虑作为休息康复治疗应用; 减少死腔通气、增加潮气量, 又不增加呼吸做功、增加耗氧, 有可能作为传统俯卧位通气的补充, 应用于ARDS的救治。

参考文献

- [1] McAuley DF, Giles S, Fichter H, et al. What is the optimal duration of ventilation in the prone position in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome? *Intensive Care Med*. 2002; 28:414-418.
- [2] 李宪玉, 刘敏, 张波, 等. 与呼吸同步变换体位对呼吸功能的影响. *航空军医*. 2005; 33: 16-17
- [3] 戴新平, 刘志, 郭文英. 体位改变对兔急性肺损伤生理和病理的影响. *中国病理生理杂志*. 2006; 22(3):572-576.
- [4] 许继平, 钟秋海, 徐远达. 智能控制和建模仿真在机械通气中的应用. *中国生物医学工程学报*. 2007(3): 150-155.
- [5] 高景利, 李晓凤, 赵宏艳, 等. 俯卧位机械通气治疗肺内/外源性急性呼吸窘迫综合征的比较研究. *中国危重病急救医学*. 2005; 17(8):487-491
- [6] 徐远达, 许继平, 罗远明. 健康人不同俯卧位形式对呼吸功能影响机制的初步探讨. *麻醉与监护论坛*. 2007; 14(3) 153-155

第十三次全国小儿神经学术会议

时间: 2010年4月

地点: 郑州市

本项目拟通过举办高水平的讲座以及选择一批较好的研究进行大会报告, 并组织互动式的交流研讨等, 系统介绍相关领域国内外最新进展, 重点推介临床最新、最具权威性和实用性的临床诊疗指南, 同时开展高水平的学术交流。拟实现以下目标: 1. 介绍、推广儿科神经临床诊疗技术的新进展; 2. 交流国内各单位的相关研究新成果、新进展; 3. 促进国内小儿神经学界的交流、合作, 尤其是多中心的临床研究的开展。

郭建荣 任利远 杜金满
陈小非 胡礼宏 余雷震

宁波大学医学院附属李惠利医院麻醉科, 浙江宁波 315040

摘要

目的: 观察异氟烷和异丙酚麻醉对体外循环(CPB)心内直视手术患者围术期脑氧供需平衡及脑损伤标记物S100 β 和神经性烯醇化酶(NSE)蛋白浓度的影响。

方法: 将30例择期行体外循环瓣膜置换手术病人随机分为异氟烷麻醉组和异丙酚麻醉组, 分别于CPB开始前(T₁)、鼻咽温降至稳定期(T₂)、复温至36 $^{\circ}$ C(T₃)、CPB结束后30min(T₄)、CPB结束后6h(T₅)和CPB结束后24h(T₆)抽取桡动脉血和颈静脉球部血样检测血气并测定颈内静脉血S-100 β 和NSE蛋白的浓度。结果: CPB前两组患者颈内静脉球氧饱和度(SjvO₂)、动脉-颈内静脉血氧含量差(Da-jvO₂)及氧摄取率(CERO₂)和脑损伤标记物S100 β 及NSE蛋白浓度差异无统计学意义(P>0.05); 随着降温逐渐加深两组SjvO₂明显升高, Da-jvO₂和CERO₂明显降低, 复温开始后两组SjvO₂较CPB前明显降低, 而Da-jvO₂、CERO₂则明显升高(P<0.05); CPB开始后两组血浆S100 β 和NSE蛋白浓度逐渐升高, 复温期达到峰值, S100 β 蛋白浓度在停机24h后恢复至基础水平, NSE蛋白浓度仍略高于CPB前水平; 两组各指标比较, 异丙酚组的变化幅度要明显低于异氟烷组。

结论: 两种麻醉方式均可满足CPB下瓣膜置换手术的需要, 与异氟烷组比较, 异丙酚麻醉更有利于CPB下患者脑氧代谢的改善和脑损伤的保护。

关键词: 异氟烷; 异丙酚; 体外循环; 脑氧代谢; 脑损伤

责任作者及联系方式: 郭建荣, E-mail: guomzk@yahoo.com.cn

异氟烷和异丙酚对体外循环心内直视手术患者围术期脑氧代谢和脑损伤影响的研究

Effects of Propofol and Isoflurane on the Cerebral Oxygen Metabolism and Cerebral Injury during Cardiopulmonary bypass: a Comparative Study

Jian-rong Guo, Li-yuan Ren, Jin-man Du, Xiao-fei Chen, Li-hong Hu, Lei-ting Yu

Department of Anesthesiology, Lihuil Hospital, Medical School, Ningbo University, Ningbo, Zhejiang, China 315040

Abstract

Purpose: To observe the effects of isoflurane and propofol on the changes of cerebral oxygen supply-demands balance and serum concentration of S100 β and NSE protein in cardiac valve replacement during cardiopulmonary bypass(CPB).

Methods: All of 30 patients undergoing heart valve replacement were prospectively randomized divided into isoflurane group(with isoflurane adoption) and propofol group(with propofol adoption), 15 cases each. Jugular venous bulb blood oxygen saturation(SjvO₂), Jugular arterial-venous oxygen content difference(Da-jvO₂) and cerebral oxygen extraction rate (CERO₂) and radical artery blood gas analysis were measured at six stages(T₁-T₆) of CPB: before CPB(T₁); Bring down the temperature to stability stage(T₂); recovery temperature to 36 $^{\circ}$ C(T₃); 30min (T₄), 6 hours(T₅) and 24 hours (T₆)after CPB. The jugular venous bulb blood was taken at the six time points to measure the blood concentration of S100 β and NSE protein.

Results: SjvO₂ in the two groups were both increased during cooling period and then decreased during rewarming period, but the change in propofol group is less than that in the isoflurane group(P<0.01). The blood concentrations of S100 β protein and NSE protein were both increased after CPB, but the concentration protein in propofol group were lower than in isoflurane group(P<0.05).

Conclusion: Propofol has better cerebral protective effects than isoflurane in cardiac valve replacement surgery with CPB.

Key Words: Isoflurane Propofol; Cardiopulmonary bypass; Cerebral oxygen metabolism; Cerebral injury

Corresponding Author: Jian-rong Guo, E-mail: guomzk@yahoo.com.cn

体外循环(CPB)心脏手术后约有70%的病人有过轻微的脑功能障碍,CPB期间脑氧代谢状况与其术后的中枢神经系统并发症之间的关系一直是相关学科关注的重点。多项研究发现CPB期间存在脑氧代谢失衡及脑功能损害^[1-2]。因此,保持术中脑氧供需平衡,维持脑血流和脑氧代谢率的良好匹配是至关重要的。早期检测CPB后脑损伤的阳性率较低,联合检测S-100 β 和NSE蛋白有助于早期检测脑缺血缺氧性损伤和判断预后,且检测结果不受肝素、鱼精蛋白、异丙酚的影响^[3],通过观察血清S-100 β 和NSE蛋白含量高低变化可预测脑功能障碍的发生^[4,5]。据文献报道,选用合适的麻醉药物或麻醉方法可减轻这种失衡和损害,有利于脑保护^[6-8]。本研究对比观察异氟烷和异丙酚麻醉对CPB期间脑氧代谢及脑损害标记物S100 β 和NSE蛋白变化的影响,旨在为临床合理用药提供参考。

一、资料与方法

1. 病例选择与分组

择期CPB下心脏瓣膜置换术患者30例,男14例,女16例,年龄45~68岁,心功能II级11例,III级15例,IV级4例。其中二尖瓣置换14例,主动脉瓣置换8例,主动脉瓣和二尖瓣双瓣置换8例。将患者按麻醉维持方式随机分为异氟烷组(A组)和异丙酚组(B组),每组各15例。所有病例术前均无严重高血压、严重贫血、肝肾功能不全、内分泌及神经系统疾患。

2. 麻醉方法

所有病例术前30min肌注哌替啶 $1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,东莨菪碱 $0.006\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。麻醉诱导依次静注咪达唑仑 $0.05\sim 0.1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,舒芬太尼 $0.3\sim 0.5\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,依托咪酯 $0.2\sim 0.3\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,罗库溴铵 $0.6\sim 0.9\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,气管插管成功后接美国Drager Cicero EM麻醉工作站行机械控制呼吸,潮气量 $8\sim 10\text{ml}/\text{kg}$,呼吸频率 $10\sim 12\text{次}/\text{min}$,吸呼比1:2,术中调节呼吸参数,维持呼气末二氧化碳浓度($P_{\text{ET}}\text{CO}_2$) $30\sim 40\text{mmHg}$ 。A组术中持续吸入1.5MAC异氟烷(CPB期间经氧合器吸入),B组术中持续泵注异丙酚 $6\sim 8\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,根据手术步骤间断注射咪达唑仑、舒芬太尼和维库溴铵维持麻醉和肌松,术中麻醉深度Bis值保持在45~60之间。术中监测心电图(ECG)、中心静脉压(CVP)、平均动脉压(MAP)、血氧饱和度(SpO_2)、 $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ 、血气、电解质、体温、尿量等参数。

3. CPB方法

应用德国Stockert SC体外循环机及膜式氧合器,动脉端装有微栓过滤器,非搏动性血流灌注,保持灌流量 $2.2\sim 2.4\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$,冷晶停跳液(托马氏液)加局部低温保护

心肌。维持MAP $50\sim 80\text{mmHg}$,CVP $0\sim 5\text{cmH}_2\text{O}$,血流降温使鼻咽温降至 $26^\circ\text{C}\sim 28^\circ\text{C}$, α 稳态管理血气,动脉血pH值维持在 $7.35\sim 7.45$, PaCO_2 维持在 $35\sim 45\text{mmHg}$,Hct保持在 $25\%\sim 30\%$,复温速度 $0.3^\circ\text{C}\sim 0.5^\circ\text{C}/\text{min}$,开放主动脉后酌情用多巴胺 $3\sim 10\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 和硝普钠适量维持循环,必要时加用肾上腺素。鼻咽温至 36.5°C 、肛温至 34°C 时停止复温。

4. 监测指标

在局麻下经桡动脉穿刺置管测压并采血,经右颈内静脉穿刺置管用于测压和输血输液。麻醉诱导平稳后,采用小儿ARROW单腔深静脉导管,经左颈内静脉逆行穿刺置管至颈静脉球部各采血样。分别于CPB开始前(T_1)、鼻咽温降至稳定期(T_2)、复温至 36°C (T_3)、CPB结束后30min(T_4)、CPB结束后6h(T_5)和CPB结束后24h(T_6)六个时间点抽取桡动脉血和颈静脉球部血样检测血气并测定颈内静脉血S-100 β 和NSE蛋白的浓度。根据血气测定的血氧饱和度(SaO_2)和颈内静脉氧饱和度(SjvO_2)值按以下公式计算动脉和颈内静脉血氧含量(CaO_2 、 CjvO_2)、动脉-颈内静脉血氧含量差(Da-jvO_2)及氧摄取率(CERO_2)。 $\text{CaO}_2=1.39\times\text{Hb}\times\text{SaO}_2+0.003\times\text{PaO}_2$, $\text{Da-jvO}_2=(\text{CaO}_2-\text{CjvO}_2)$, $\text{CERO}_2=[(\text{CaO}_2-\text{CjvO}_2)/\text{CaO}_2\times 100\%]$ 。颈静脉球部血样采集后,4000r/min离心5~10min分离出血清,置于 -70°C 冰箱保存统一检测。采用放射免疫双抗体夹心法测定血浆NSE蛋白含量(试剂盒由北方试剂所提供),灵敏度 $1\mu\text{g}/\text{L}$;采用化学发光免疫法测定血浆中S-100 β 蛋白含量(上海朗卡公司提供试剂盒),灵敏度 $0.021\mu\text{g}/\text{L}$ 。由于血液稀释的影响,CPB期间测得的数据需进行矫正(矫正值=实测值 \times 转机前Hb值/实际Hb值)。

5. 统计学处理

所得数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用SPSS13.0统计分析软件进行数据处理,组间比较采用t检验,组内比较采用双因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 一般资料

两组患者年龄、性别、体重、身高、CPB转流时间、主动脉阻断时间、手术时间、血流动力学、动脉血气、血压、尿量变化组间比较差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。两组患者术后没有1例出现明显的临床脑损伤症状。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	年龄(岁)	性别(男/女)	体重(kg)	身高(cm)	CPB转流(min)	主动脉阻断(min)	手术时间(min)
A组	44 \pm 8	5/10	54 \pm 5	158 \pm 7	85 \pm 38	56 \pm 32	138 \pm 48
B组	43 \pm 7	6/9	56 \pm 7	159 \pm 8	83 \pm 41	54 \pm 28	133 \pm 35

2. 脑氧代谢指标的变化

两组患者CPB前脑氧代谢指标SjvO₂、Da-jvO₂、CERO₂组间比较差异无统计学意义(P>0.05); CPB开始降温过程中, 两组病人SjvO₂水平明显增加, Da-jvO₂、CERO₂水平明显降低(P<0.01或0.05)。复温至36℃(T₃)时, A组SjvO₂较CPB前显著下降, Da-jvO₂、CERO₂显著升高(P<0.05), 而B组SjvO₂虽较低温期下降但与CPB前相比无统计学意义, 但与A组比较有显著性差异(P<0.05), B组的Da-jvO₂、CERO₂水平明显低于A组(P<0.05)。详见表2。

表2 两组患者不同时间点脑氧代谢指标的变化($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
SjvO ₂ (%)	A组	64.21±5.82	73.67±6.87**	53.58±5.43**	58.48±6.34*	61.43±7.32	63.41±6.23
	B组	65.32±6.45	72.34±7.45*	62.21±6.82*	63.56±5.81	64.32±4.56	65.22±4.59
D(a-jv)O ₂ (ml/L)	A组	46.78±12.3	26.24±3.24**	58.54±6.49*	43.94±5.34	44.78±5.67	46.35±7.89
	B组	45.56±9.76	30.67±7.85**	52.45±8.34**	49.45±9.63	47.23±8.55	46.44±6.73
CERO ₂ (%)	A组	44.30±3.62	38.28±3.21*	49.67±4.45*	46.38±4.23	45.76±4.53	44.83±3.89
	B组	45.23±3.45	37.56±4.43*	41.32±3.86*	40.67±3.97	42.63±3.65	44.89±3.56

★与基础值(T₁)比较, *P<0.05 **P<0.01, 组间比较, +P<0.05

3. 血浆S-100β和NSE蛋白水平的变化

CPB开始后, 两组患者颈静脉球部血浆中S-100β蛋白浓度持续增加(P<0.01), 在复温期达到峰值, 以后逐渐下降, 停机后24h逐渐恢复至术前水平。CPB开始后, 患者颈静脉球部血浆中NSE蛋白浓度持续增加(P<0.05或0.01), CPB结束后30min达到峰值, 以后逐渐下降, 停机后24h仍明显高于术前水平(P<0.05, 表3)。

表3 两组患者不同时间点血浆S-100β和NSE蛋白水平的变化(1μg/L, $\bar{x}\pm s$)

指标	组别	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
S-100β	A组	0.45±0.17	2.21±0.85**	3.23±0.78**	2.98±0.58**	0.87±0.24	0.49±0.13
	B组	0.46±0.21	2.12±0.98**	2.78±0.64**	2.54±0.46**	0.62±0.19	0.45±0.15
NSE	A组	1.89±0.78	4.67±0.45**	3.54±0.73*	5.83±1.24**	3.44±0.67*	2.83±0.49*
	B组	1.91±0.93	4.23±0.78**	3.29±0.43*	4.59±0.92**	3.21±0.52*	2.58±0.53*

★与基础值(T₁)比较, *P<0.05 **P<0.01, 组间比较, +P<0.05

三、讨论

CPB心脏直视手术所致的脑损伤主要与CPB期间大脑缺血缺氧有关, 长时间CPB非搏动性灌注, 心腔、主动脉及人工心肺装置的微小气栓、血栓可导致脑组织局部产生缺血缺氧性损伤。CPB期间许多因素影响到脑组织血流量(CBF)和脑氧代谢率, 影响到脑氧供需平衡。低温降低脑氧代谢率在一定程度上已得到公认, 低温CPB后期的快速复温致某些再灌注期的高温状态, 削弱了低温脑保护的整体效应^[8]。由于颈内

静脉球部血液是从脑组织直接回流的血液, 故目前临床对脑氧代谢的研究主要是通过测定SjvO₂计算CERO₂和Da-jvO₂来分析CBF和CMRO₂是否匹配, 反映出CPB期间脑氧供需平衡的实际状况。根据Fick原理: SjvO₂=SaO₂-CMRO₂/CBF•CaO₂, CPB过程中SaO₂常接近于100%, 则SjvO₂=1-CMRO₂/CBF•CaO₂, 可反映出脑氧供需的变化^[9]。当CBF增加和/或CMRO₂降低时SjvO₂升高, 反之SjvO₂降低。CPB中除了维持适当的灌注压外, 影响脑氧供需平衡的最主要因素是温度。由于低温时CMRO₂的下降导致氧耗减少, 而氧供并未明显减少, 因此本研究两组所有患

者的SjvO₂均呈进行性的升高, Da-jvO₂和CERO₂值明显降低。复温期间由于脑氧代谢的进行性增加, 使得SjvO₂在低温稳定时的高峰后有所降低, Da-jvO₂、CERO₂水平有所升高, 至CPB结束后基本恢复到CPB前水平, 本研究结果与文献报道基本一致^[10]。复温期间SjvO₂下降, 中枢神经系统很易受损, 这与术后中枢神经系统并发症和精神障碍有一定关系^[11]。异丙酚和异

氟烷为常用麻醉药物, 且两药均可降低脑代谢和脑氧耗, 对缺血缺氧性脑神经有保护作用。本研究结果显示, 异丙酚组复温期间的脑氧代谢指标与异氟烷组比较有显著性差异, 说明在临床剂量下异丙酚降低复温期间脑代谢、减少脑氧耗和脑氧摄取率的作用要优于异氟烷。

S100蛋白是一种酸性钙结合蛋白, 存在于胶质细胞, 其不受溶血、CPB低温、肝素等的影响。在缺血性脑损伤早期, 神经胶质细胞被激活, 反应性增生, 随后由于细胞坏死, 释放大量的S100β蛋白到脑脊液中, 并透过损伤的血脑屏障到达血液。CPB后的常规生化指标如乳酸、CKMB等指标的变化, 不能鉴别患者中枢神经系统损伤程度, 而S100蛋白水平的持续监测对于脑损伤的敏感性和相关性更强^[12]。有意义的是, 约70%的患者在CPB后出现的早期敏感认知功能障碍与CPB术后S100蛋白增高水平密切相关^[13]。S100β蛋白是脑损伤

的特异性标志物, 当其血清浓度超过0.5μg/L时具有病理意义^[14]。本研究结果显示, CPB前所有患者血浆S100β蛋白的水平均低于0.5μg/L, CPB开始后血浆S100β蛋白的水平迅速升高, 复温至36℃时达峰值水平, 但升高幅度异丙酚麻醉组较异氟烷麻醉组低且具有统计学差异(P<0.05)。

烯醇化酶是糖酵解途径中的关键酶, 普遍存在于生物体的糖酵解代谢中, NSE是其同工酶, 主要分布于神经元和神经内分泌细胞的胞浆中, 占脑内可溶性蛋白质的1.5%。灰质中因富含神经元而有高浓度NSE, 周围神经中NSE含量远低于

脑,相差达10~100倍。NSE在体液中较稳定,与非神经性烯醇化酶之间无交叉免疫反应。在脑损伤疾病中,血清和(或)脑脊液中NSE显著升高,且与脑损伤范围或疾病严重程度密切相关,这些性质决定NSE可作为判断CPB术后神经元和神经胶质细胞受损的生化标志物^[15-16]。本研究结果显示,CPB开始后血浆NSE浓度迅速持续升高,CPB结束30min达到峰值,此时点异丙酚麻醉组NSE浓度明显低于异氟烷麻醉组。

从研究结果可见,尽管两组氧代谢指标变化趋势基本一致,但变化幅度还是有差别的,异丙酚麻醉组的变化幅度要远远低于异氟烷麻醉组($P < 0.05$)。已有的研究结果证实,异丙酚具有脑保护作用,其可降低CBF、颅内压(ICP)和脑代谢率,保持CBF和脑氧代谢率的良好匹配,使脑氧耗减少,改善脑缺血状态下的氧供需平衡^[17]。异氟烷亦降低脑代谢,但其在一定剂量范围内则增加CBF,可能造成氧供需平衡失调。研究发现异丙酚能够保持脑血管对CO₂的反应性及脑血管的自动调节功能,使脑的血供和氧耗更易保持匹配^[18]。在CPB情况下,异丙酚和异氟烷的药代动力学发生了不同的变化,吸入麻醉药在低温下达到平衡所需时间更长,而且CPB开始前就已经使用的吸入麻醉药还需要再平衡,所以会出现麻醉深度的明显波动,直到平衡完成,这使得异氟烷组在CPB期间的麻醉深度不易维持,这也是造成脑氧供需失衡的原因之一。而异丙酚麻醉组血药浓度尽管也受CPB的影响有所波动,在CPB过程中异丙酚的血药浓度下降,但游离的异丙酚浓度并未下降,甚至效价更高,更易维持恒定的麻醉深度。根据本研究结果,认为CPB瓣膜置换手术病人采用静脉麻醉比吸入麻醉能更好地维持脑氧代谢平衡,减轻脑损伤。这些从血浆中S100 β 和NSE蛋白浓度的测定也支持该结论。

综上所述,异丙酚和异氟烷均可改变CPB复温过程的脑氧代谢,维持脑氧供需的相对平衡,减轻脑损伤,异丙酚静脉麻醉具有更佳的脑保护效应。

参考文献

- [1] Wimmer GG, Matheis G, Breden M, Dietrich M, Oremek G, Westphal K, Windelmann BR, Moritz A. Neuropsychological changes after cardiopulmonary bypass for coronary artery bypass grafting[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 1998, 46: 207-212
- [2] Blumenthal JA, Mahann EP, Madden DJ, White WD, Croughwell ND, Newman MF. Methodological issues in the assessment of neuropsychologic function after cardiac surgery[J]. Ann Thorac Surg, 1995, 59: 1345-1350
- [3] Gao F, Harris DN, Sapsed Byrne S, Sharp S. Neuron-specific enolase and Sangtec 100 assays during cardiac surgery: Part I: the effects of heparin, protamine and propofol[J]. Perfusion, 1997, 12: 163-165
- [4] Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia[J]. Stroke, 1998, 29: 2363-2366
- [5] Blomquist S, Johnsson P, Luhrs C, Malmkvist G, Solem JO, Alling C, Stahl E. The appearance of S-100 protein in serum during and immediately after cardiopulmonary bypass surgery: a possible marker for cerebral injury[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1997, 11: 699-703
- [6] Iwata T, Inoue S, Kawaguchi M, Sakamoto T, Kitaguchi K, Furuya H, Sakaki T. Comparison of the effects of sevoflurane and propofol on cooling and rewarming during deliberate mild hypothermia for neurosurgery[J]. Br J Anaesth, 2003, 90: 32-38
- [7] Schell RM, Cole DJ. Cerebral monitoring: jugular venous oximetry[J]. Anesth Analg, 2000, 90: 559-568
- [8] Newman MF, Murkin TM, Roach G, Croughwell ND, White WD, Clements FM, Reves JG. Cerebral physiologic effects of burst suppression doses of propofol during nonpulsatile cardiopulmonary bypass[J]. Anesth Analg, 1999, 81: 542-547
- [9] Nakajima T, Kuor M, Hayashi. Clinical evaluation of cerebral balance during cardiopulmonary bypass, on line continuous monitoring of jugular venous oxyhaemoglobin saturation[J]. Anesth Analg, 1992, 74: 630-634
- [10] Yoshitani K, Kawaguchi M, Sugiyama N, Sugiyama M, Inoue Sakamoto T, Kitaguchi K, Furuya H. The association of high jugular bulb venous oxygen saturation with cognitive decline after hypothermic cardiopulmonary bypass[J]. Anesth Analg, 2001, 92: 1370-1376
- [11] Croughwell ND, Frasco P, Blumenthal JA, White WD, Lewis JB, Frasco PE, Smith LR, Hurwitzb, Thyrum EA, Hurwitzb J, Leone BJ, Schell RM, Reves JG. Jugular bulb saturation and cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass[J]. Ann Thorac Surg, 1994, 107: 1020-1024
- [12] Farsak B, Gunaydin S, Yorgancioglu C, Zorlutuna Y. Elevated levels of S100 beta correlate with neurocognitive outcome after cardiac surgery[J]. J Cardiovasc Surg, 2003, 44: 31-35
- [13] Ali MS, Hamer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery[J]. Br J Anaesth, 2000, 85: 287-298
- [14] Jonsson H, Johnsson P, Hoglund P, Alling C, Blomquist S. Elimination of S100 β and renal function after cardiac surgery[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2000, 14: 698-701
- [15] Oh SH, Lee JG, Na SJ, Park JH, Choi YC, Kim WJ. Prediction of early clinical severity and extent of neuronal damage in anterior-circulation infarction using the initial serum neuron-specific enolase level[J]. Arch Neurol, 2003, 60: 37-41
- [16] Johnsson P, Blomquist S, Luhrs C, Malmkvist G, Alling C, Solem JO, Stahl E. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation[J]. Ann Thorac Surg, 2000, 69: 750-754
- [17] Oshima T, Karasawa F, Satoh T. Effects of propofol on cerebral blood flow and the metabolic rate of oxygen in humans[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2002, 46: 831-835
- [18] Yoshitani K, Kawaguchi M, Iwata M, Sasaka N, Inoue S, Kurumatanani N, Furuya H. Comparison of changes in jugular venous bulb oxygen saturation and cerebral oxygen saturation during variations of haemoglobin concentration under propofol and sevoflurane anaesthesia[J]. Br J Anaesth, 2005, 94: 341-346

第七届东西方国际疼痛会议暨中华医学会疼痛学第八次全国年会

会议详情:

为加强国内外疼痛届的学术交流与合作,促进我国疼痛医学的进一步发展,国际疼痛学会中国分会(CASP)、中华医学会疼痛学分会、中国疼痛医学联盟和北京大学神经科学研究所将于2010年10月9日~11日在北京国际会议中心共同举办“第七届东西方国际疼痛会议”。

中国科学院院士韩济生教授和国际疼痛学会主席G.F. Gebhart教授担任大会共同主席,麻醉、肿瘤、康复、口腔、骨科等多学科领域领衔的国际国内知名疼痛专家共聚一堂。此次盛会将为与会代表搭建展示最新研究进展和临床成果的平台,提供与著名学者面对面讨论和交流的机会,共同探讨疼痛学前沿理论和治疗进展,推动疼痛学科的发展。

摘要

目的：检测脓毒症患者外周血中CD₄⁺CD₂₅⁺ Treg的比例 (Treg%) 变化,并探讨它和患者细胞免疫紊乱之间的关系。

方法：收集ICU病房的脓毒症患者为病例组 (n=27), 健康查体者为对照组 (n=40)。将脓毒症患者根据28天预后分为死亡组 (n=8) 和存活组 (n=19)。监测APACHE II 评分、Treg%、CD3%、CD₄/CD₈、Ag-NORs数量 (IS%) 等。以上指标各组进行比较, 统计分析。

结果：和对照组相比, 病例组Treg%明显升高, CD3%、CD₄/CD₈、IS%明显下降, 均有显著统计学意义 (P<0.001)。行相关分析发现脓毒症患者的Treg%和CD₄/CD₈、IS%呈负相关, 分别有r=-0.484 (P<0.01) 及r=-0.588 (P<0.01)。同样发现, 死亡组和存活组相比, 前者Treg%明显升高 (P<0.001), CD3%、CD₄/CD₈、IS%明显下降 (分别有P<0.001、P<0.05、P<0.001)。

结论：脓毒症患者早期就有CD₄⁺CD₂₅⁺ Treg的明显升高, 并发生细胞免疫紊乱, 因CD3%、CD₄/CD₈、IS%明显下降, 升高的CD₄⁺CD₂₅⁺ Treg通过一定途径参与细胞免疫功能紊乱的发生。

关键词：脓毒症；调节细胞；细胞免疫

责任作者及联系方式：张丽娜, E-mail: zln_109@126.com

CD₄⁺CD₂₅⁺Treg与脓毒症患者细胞免疫紊乱之间的关系

The Relationship between the Level of CD₄⁺CD₂₅⁺ Treg and Cell Immunity in Patients with Sepsis

Li-na Zhang, Tie-jun Wu, zhi-jun Liu.

Intensive Care Unit, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng, Shandong China 252000

Abstract

Objective: To investigate the percentage of CD₄⁺CD₂₅⁺ Treg in peripheral blood of patients with sepsis and explore its effect on cell immunity.

Methods: Select patients with sepsis in ICU as case group (n=27), healthy volunteers were enrolled as control group (n=40). Divided the sepsis patients into death group and survival group depend on the outcome after 28 days. Detect APACHE II score, Treg%, CD3%, CD₄/CD₈, IS% etc. Compared between associated groups. Progressed statistical analysis.

Results: Compared with the control group, the percentage of CD₄⁺CD₂₅⁺ Treg was significant higher and the CD3%, CD₄/CD₈, IS% were significant lower in case group, all had significant statistics significance (P<0.001). Correlation analysis indicated that Treg% had negative correlation with CD₄/CD₈, IS% (P<0.01). Samely, Compared with the survival group, the percentage of CD₄⁺CD₂₅⁺ Treg was significant higher (P<0.001) and the CD3%, CD₄/CD₈, IS% were significant lower (P<0.001, P<0.05, P<0.001) in death group.

Conclusion: The percent of CD₄⁺CD₂₅⁺ Treg was significant higher and CD3%, CD₄/CD₈, IS% were lower which induced cell immunity disorder even in the earlier period of sepsis. The CD₄⁺CD₂₅⁺ Treg produced a marked effect on the development of cell immunity disorder.

Key Words: Sepsis; Regulatory cells; cell immunity

Corresponding Author: Li-na Zhang, E-mail: zln_109@126.com

脓毒症是临床危重病患者主要死亡原因之一, 在美国每年约有54万脓毒症患者, 其中21.5万患者终因脓毒症而死亡

[1]. 近年来, 人们对脓毒症的发病机制及发病过程有了更深的了解, 大量研究表明脓毒症患者可发生严重的免疫功能紊

乱，尤其是免疫功能低下，这也是导致脓毒症患者死亡的重要原因，但是其具体机制尚不明了。因此深入探讨脓毒症患者免疫紊乱发生的参与因素具有重大的临床意义。CD₄⁺CD₂₅⁺Treg细胞是近年来新发现的一种负向免疫调节细胞，它可以通过许多途径影响机体的免疫状态。本文通过研究脓毒症患者外周血中CD₄⁺CD₂₅⁺Treg及细胞免疫学指标CD3%、CD₄/CD₈、IS%的变化特点，来探讨CD₄⁺CD₂₅⁺Treg对脓毒症患者细胞免疫的影响。

一、资料与方法

1. 研究对象：

选择2007年8月~2008年8月入住我院ICU的脓症患者27例，均符合2001年12月在美国华盛顿召开的国际脓毒症定义会议所制定的脓毒症诊断标准^[2]。其中肠破裂、肠坏死术后14例，感染休克5例，胆囊坏死切除术后4例，会阴感染1例，宫腔感染3例。所有患者均无自身免疫性疾病病史，无恶性肿瘤，近期末应用过免疫性药物。健康对照组40例，均选自本院健康查体者，年龄、性别构成较对照组均无明显差异。

2. 监测指标：

于诊断成立后的24小时内无菌抗凝抽取静脉血2ml，2小时内应用流式细胞仪技术（FCM）进行外周血Treg%、CD3%、CD₄/CD₈的检测。同时取无菌抗凝血0.3-0.5ml加入T淋巴细胞培养液中，37℃培养72小时，分离细胞并低渗破膜后搜集细胞核制片，硝酸银染色，应用图像分析系统，每例患者随机取10个淋巴细胞核，计算核仁银染面积与核面积的比值（IS%），取其平均值作为检测结果。

3. 统计学方法：

全部数据采用SAS6.12统计软件进行统计分析，所有数据采用均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较采用t检验，P<0.05为差异有统计学意义。

二、结果

1. 脓症患者Treg%明显升高，而细胞免疫学指标CD3%、IS%和CD₄/CD₈则明显降低，和对照组相比均有统计学意义，p<0.01。如表1所示。

2. 就Treg%、IS%、CD₄/CD₈的关系行Speman相关分析，得出：Treg%和CD₄/CD₈($r = -0.48433, p = 0.01$)及IS%($r = -0.588, p = 0.001$)均呈负相关。

3. 根据28天预后将脓症患者分为死亡组和存活组，死亡组Treg%和APACHE II评分明显高于对照组，分别有p<0.01和p<0.05。而IS%、CD₄/CD₈、CD3%均低于存活组，均有p<0.01。如表2所示。

表1 病例组和对照组中各项指标的比较

组别	病例数	Treg%	IS%	CD ₄ /CD ₈	CD3%
病例组	27	5.61±1.60*	5.19±1.07*	1.09±0.30*	41.53±7.21*
对照组	40	0.78±0.23	6.76±0.92	1.71±0.36	71.34±8.94

注：与对照组相比 * p<0.01

表2 死亡组和存活组的各项指标的比较

组别	病例数	Treg%	IS%	CD ₄ /CD ₈	APACHE II 评分	CD3%
死亡组	8	7.085±1.17*	3.967±0.418*	0.868±0.219*	24.87±7.529△	32.50±8.14*
存活组	19	4.999±1.333	5.714±0.808	1.1847±0.2883	18.84±7.44	45.27±5.31

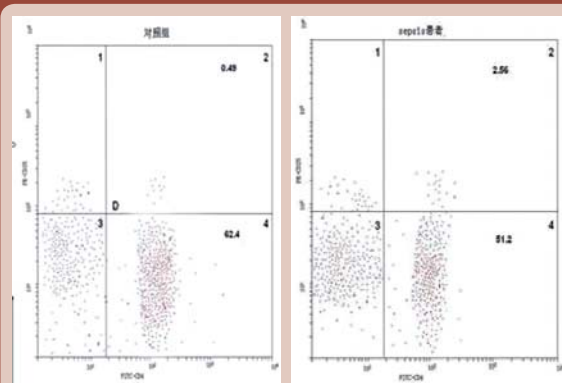
注：死亡组和存活组比较 * p<0.01; △ p<0.05

图1 外周血淋巴细胞Ag-NoR在核仁中的表达（×200）
a. 对照组；b. 病例组



病例组中外周血淋巴细胞Ag-NoR即核仁形成区银染面积明显低于对照组。

图2 流式细胞仪所示健康对照组及脓症患者中CD₄⁺CD₂₅⁺Treg的表达情况



（病例组Treg%远高于对照组）

三、讨论

脓毒症是创伤、烧伤、休克、感染等临床急危重患者的严重并发症之一,由于脓毒症来势凶猛,病情进展迅速、病死率高,给临床救治工作带来很大的困难。脓毒症的本质是机体对细菌感染出现的过度反应,病原体及其毒素造成的炎症损害及机体的免疫功能状态均起着至关重要的作用。 $CD_4^+CD_{25}^+$ Treg是1995年Sakaguchi等在小鼠体内发现的^[3]它占正常人和小鼠外周血 CD_4^+ T细胞的1%~2%,特征性地表达CD25(IL-2受体的 α 链),具有广泛的免疫抑制效应,关于 $CD_4^+CD_{25}^+$ Treg与脓毒症关系的相关报道日渐增多,深入了解 $CD_4^+CD_{25}^+$ Treg在脓毒症免疫中的作用及其调节机制,将有助于预见炎症的发展方向,为实施有效的干预提供新思路。

Ag-Nor是脱氧核糖核酸核蛋白体(rDNA)周围的一种有活性的非组蛋白,具有指导rDNA合成和组装rDNA的功能,可以通过银染的方法显示。细胞化学证明,银染核仁组成区的相对定量值IS%是反映细胞内转录活性及蛋白合成水平的重要标志,是反映细胞增殖能力的较好指标^[4]。T细胞主要是由 CD_4 辅助性T细胞(Th)、 CD_8 抑制性T细胞(Ts)、杀伤性T细胞(Tc)组成,共同参与免疫应答过程, CD_4/CD_8 比值表示Th和Ts之间的功能平衡状态,比值下降,说明细胞免疫功能受到抑制,提示病情严重和预后不良。 CD_3 则代表外周血成熟T细胞的总数。本研究观测脓毒症患者外周血中Treg%及细胞免疫学指标IS%、 CD_4/CD_8 、 CD_3 %的变化,进而探讨 $CD_4^+CD_{25}^+$ Treg在脓症患者细胞免疫中发挥的作用。

研究发现,脓症患者第一天就有 $CD_4^+CD_{25}^+$ Treg显著升高,并且出现细胞免疫功能低下,因其 CD_3 %、 CD_4/CD_8 、IS%均较对照组明显降低。进一步统计学分析发现,Treg%与IS%、 CD_4/CD_8 呈负相关。说明,脓症患者体内负向免疫调控细胞 $CD_4^+CD_{25}^+$ Treg在发病早期就有明显升高,并且这种升高的调节细胞可能通过一定的途径影响到患者的细胞免疫状态,参与脓毒症患者的细胞免疫紊乱。并且这种现象在死亡患者中表现的更为明显,因为死亡者 $CD_4^+CD_{25}^+$ Treg的升高及 CD_3 %、 CD_4/CD_8 IS%的降低均较存活组为甚。说明 $CD_4^+CD_{25}^+$ Treg在一定程度上可以反映脓毒症患者的病情严重程度,预测患者预后。

Wisnoski发现脓毒症小鼠和伪手术组小鼠相比,无论是脾脏还是外周血中,前者的 $CD_4^+CD_{25}^+$ Treg的比例及活性(活性标志物FOXP3的表达率,混合细胞培养试验中 $CD_4^+CD_{25}^+$ Treg抑制 $CD_4^+CD_{25}^+$ T细胞增生的能力)均高于后者^[5]。Monneret等^[6]对脓毒性休克患者与健康人 $CD_4^+CD_{25}^+$ Treg在 CD_4^+ T细胞中所占比例进行比较时发现,脓毒性休克开始即存在 $CD_4^+CD_{25}^+/CD_{25}^+$ T细胞绝对数下降,但随之

$CD_4^+CD_{25}^+$ Treg很快恢复至正常对照范围,而 $CD_4^+CD_{25}^-$ 细胞则出现显著下降。对Foxp3 mRNA的检测结果显示脓毒性休克后其表达增加,而是与 $CD_4^+CD_{25}^+$ Treg的变化规律一致,因此他们认为, $CD_4^+CD_{25}^+$ Treg比例的增高并不是该细胞增殖的结果,而是由于对 $CD_4^+CD_{25}^-$ T细胞选择性清除造成的。这可能源于细胞受凋亡机制影响程度不同,但这一设想有待于进一步证实^[7]。

升高的 $CD_4^+CD_{25}^+$ Treg可通过多种途径影响机体的免疫功能。在T淋巴细胞激活过程中,白细胞介素2(IL-2)以自分泌、旁分泌和内分泌形式作用于T淋巴细胞,被认为是T淋巴细胞增殖的必要条件。IL-2是细胞增殖信号, $CD_4^+CD_{25}^+$ Treg细胞上的CD25为IL-2受体 α 链,且CD25分子在Treg细胞上呈高表达状态,能够与效应细胞竞争结合IL-2,使效应细胞无法得到生长信号而不能增殖^[8]。而本试验表明细胞增殖指标IS%显著降低,即T细胞增殖能力下降,可能与此有很大关系。

无论是脓毒症动物模型或者是死于脓毒症和多脏衰的患者均有淋巴细胞的大量凋亡,尤其是CD4细胞和B细胞。 $CD_4^+CD_{25}^+$ Treg可以导致抗炎细胞因子TGF- β 和IL-10的升高,抑制淋巴细胞的增殖,并诱导高表达FAS和FASL的活化的T淋巴细胞发生FAS-FASL结合,两者结合后,通过caspase级联反应,导致T淋巴细胞彼此杀伤或直接“自杀”^[9],使T细胞总数和活化的T细胞数量下降,可以使机体免于遭受过强的免疫反应而造成的损伤,同时也导致了机体免疫能力低下,对内毒素等抗原的处理能力减弱,其中CD4凋亡更为明显,这可能是 CD_3 、 CD_4/CD_8 下降的原因。

此外, $CD_4^+CD_{25}^+$ Treg经TCR介导的信号刺激活化后,能抑制 CD_4^+ 和 CD_8^+ T细胞活化和增殖。 CD_4^+ T细胞活化后分泌两类相互拮抗的细胞因子,其中分泌致炎细胞因子,包括肿瘤坏死因子 α (TNF α)、 γ 干扰素(IFN γ)、IL2的 CD_4^+ T细胞为Th1;分泌抗炎细胞因子如IL4、IL10的 CD_4^+ T细胞为Th2。Th1介导保护性免疫反应,活化巨噬细胞,杀灭病原体;Th2介导非保护性免疫反应。有资料证实,LPS刺激后 $CD_4^+CD_{25}^+$ Treg细胞升高且抑制功能增强,导致倾向于Th2型的免疫反应。意味着移除 $CD_4^+CD_{25}^+$ Treg细胞必将增强效应性 CD_4^+ T细胞向Th1的极化,从而强化这些效应细胞引起的免疫应答。可见 $CD_4^+CD_{25}^+$ Treg的增减决定着Th1/Th2作用主次关系的转换,同时决定着炎症反应的发展方向。而Th1向Th2的漂移。这也是脓症患者发生免疫紊乱的主要机制之一^[10]。

Heuer等^[11]采取盲肠结扎穿孔术(CLP)制备鼠脓毒症模型,观察到与 CD_4^+ T细胞相比,过继转移 $CD_4^+CD_{25}^+$ Treg后细菌的清除率显著增高,生存曲线显示小鼠存活率显著提高。 $CD_4^+CD_{25}^+$ Treg犹如一把双刃剑,在一定程度上可以起到抗炎

作用,但过量的Treg则会降低机体的免疫功能,增加死亡风险性。

目前,关于CD4⁺CD25⁺Treg在脓毒症中的研究尤其是临床观察还很有限,其对脓毒症发生与发展的意义如何,对疾病转归起着怎样的作用,通过何种途径实现对炎症反应的调节,及其确切的调控机制等诸多问题都有待于更深入的探讨。由于脓毒症的研究牵涉到大量细胞因子及炎性介质,且与神经、内分泌因素等形成复杂的网络调节效应,故任何单纯致力于某几种或某几类细胞或细胞因子的研究,都不可能揭示其根本发病机制,这正是动物实验与临床应用不相符甚至矛盾的症结所在。随着CD4⁺CD25⁺Treg对机体免疫状态及调节机制认识的日益深化,许多作用环节都可能成为临床干预的切入点,从而为防治脓毒症及其他感染性疾病提供新策略。

参考文献

- [1] Tilney NL, Bailey GL, Morgan AP. Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysm: an unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg* 1973;178:117
- [2] Levy M, Fink M, Marshall J, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med*, 2003, 31(4):1250-1256.
- [3] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by cell expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune disease. *J Immunol*, 1995, 155(3):1151-1164.
- [4] 林其燧, 陈立奇, 吴卫等. 外周淋巴细胞脱氧核糖核酸9例核蛋白体转录活性分析. *中华医学检验杂志*. 1996; 220-222.
- [5] Icholas Wisnoski, Chun-Shiang Chung, Yaping Chen. The Contribution of CD4⁺CD25⁺ T-Regulatory-Cells to Immune Suppression in Sepsis Shock. *2007 March*;27(3):251-257
- [6] Monneret G, Debard A L, Venet F, et al. Marked elevation of human circulating CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in sepsis induced immunoparalysis. *Crit Care Med*, 2003, 31:2068-2071.
- [7] Venet F, Pachot A, Debard A L, et al. Increased percentage of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells during septic shock is due to the decrease of CD4⁺CD25⁻ lymphocytes. *Crit Care Med*, 2004, 32:2329-2331.
- [8] Von Boehmer H. Mechanisms of suppression by suppressor T cells. *Nat Immunol*, 2005, 6:338-344.
- [9] Fabienne Venet*, Alexandre Pachot, Anne-Lise Debard. Human CD4⁺CD25⁺ Regulatory T Lymphocytes Inhibit Lipopolysaccharide-Induced Monocyte Survival through a Fas/Fas Ligand-Dependent Mechanism. *The Journal of Immunology*, 2006, 177: 6540-6547.
- [10] Xu D, Liu H, Komai-koma M. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells suppress differentiation and functions of Th1 and Th2 cells, Leishmania major infection, and colitis in mice. *2003 Jan* 1;170(1):394-9.
- [11] Heuer J G, Zhang T, Zhao J, et al. Adoptive transfer of in vitro stimulated CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells increases bacterial clearance and improves survival in polymicrobial sepsis. *J Immunol*, 2005, 174:7141-146.

2010北医-英国皇家麻醉学院麻醉学论坛

日期: 2010年4月9~11日

地点: 中国北京

主办单位: 北京大学医学部麻醉学系 英国皇家麻醉学院

协办单位: 北京大学第一医院麻醉科 北京大学人民医院麻醉科 北京大学第三医院麻醉科

“2010北医-英国皇家麻醉学院麻醉学论坛”将于2010年4月9~11日在中国北京隆重召开。本次会议由北京大学医学部麻醉学系与英国皇家麻醉学院联合举办。

北京大学医学部麻醉学系包括7家北京大学附属医院麻醉科以及12家教学医院麻醉科,成立至今一直致力于推广麻醉学新进展,促进国内外麻醉学领域的交流与合作。自06年北医-哈佛麻醉与疼痛治疗论坛、07年中美麻醉学教育论坛、08年北医-帝国学院麻醉学论坛,到09年北医-哈佛麻醉学论坛,北京大学医学部麻醉学系组织强大的讲课专家阵容、新颖的讲座内容、精良的学术会议策划班底吸引了众多的与会代表,颇具影响力。

本次大会是我国麻醉学领域的一次盛会,会议仍将联合国内外著名专家就当今麻醉学领域热点话题进行学术交流和知识更新讲座。会议将为参会者创造更多与专家交流的机会,同期将举办新器械和新药品展示活动,为专家、学者和厂家提供一个良好的交流平台。国家继续教育委员会将授予此次会议I类国家级医学继续教育学分。让我们共聚北京,一起交流麻醉学最前沿的话题;一同为我国麻醉学的发展做出贡献。我们期待着与您在会议上相逢和交流。

会议主要内容:

FRCA examine for juniors and revalidation for seniors 英国皇家麻醉学院初级医师FRCA资格审查以及高年资医师资格再认证

How to publish SCI papers 如何发表SCI论文?

Anaesthesia management for head and neck surgery 头颈部外科手术的麻醉管理

Anaesthesia management for cardiovascular surgery 心血管外科手术的麻醉管理

Alpha 2 adrenoceptor agonist and organ protection Alpha 2肾上腺素能受体激动剂和器官保护

临床麻醉中抗伤害刺激的监测及其临床意义

神经病理性疼痛的诊治

骨科麻醉的若干问题

危重病人的麻醉及其安全

病例讨论

颅脑手术全麻苏醒期使用氟比洛芬酯、曲马多的观察

李江 唐天云

云南省第一人民医院麻醉科,昆明 650032

责任作者及联系方式:唐天云, E-mail: tangty1@hotmail.com

The Observation of Recovery from General Anesthesia in the Brain Surgery using Flurbiprofen ester, Tramadol

Jiang Li, Tian-yun Tang

Department of Anesthesiology, the First People's Hospital, Yunnan, Kunming 650032

Corresponding Author: Tian-yun Tang, E-mail: tangty1@hotmail.com

颅脑手术全麻应用丙泊酚和瑞芬太尼,术毕能及早清醒恢复意识,及时观察神经系统状况。全麻患者在苏醒期常因疼痛引起躁动不安。氟比洛芬酯是非甾体抗炎药,有抗炎、止痛及解热作用,用于颅脑手术后镇痛具有优势。曲马多是人工合成的中枢性镇痛药,镇痛效果良好。本文观察颅脑手术全麻苏醒期使用氟比洛芬酯、曲马多对躁动的影响。

一、对象与方法

1. 一般资料

择期全麻颅脑手术患者40例,ASA I-II级,17-58岁,体重40-80kg,无严重心肺肝肾疾病,无长期应用阿片类药物史。

2. 麻醉方法

静脉复合全麻,麻醉诱导用咪达唑仑(0.05mg/kg),芬太尼(2-4 μ g/kg),丙泊酚(1.5-2mg/kg),维库溴铵(0.1mg/kg),麻醉维持用丙泊酚(4-8mg/kg/h),瑞芬太尼(2-5 μ g/kg/h),术中间断静注维库溴铵维持肌松。缝皮前停静注丙泊酚,静注新斯的明拮抗肌松药作用,手术操作结束后停止静注瑞芬太尼。术后患者清醒后拔除气管导管,送回病房。

3. 给药方法

分别于术前30min静脉推注氟比洛芬酯50mg(I组),曲马多2.0mg/kg(II组)。

4. 评估方法

躁动评分:0分-安静且合作;1分-刺激时有肢体活动,用语言安慰可改善;2分-无刺激时有挣扎,但无需按压;3分-挣扎剧烈,需多人按压。

5. 统计学处理

采用SPSS11.0统计分析软件处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

二、结果

1. 一般情况

二组患者性别,年龄,体重,麻醉时间,ASA分级的差异无显著性。

2. 恢复质量

二组患者清醒时间,拔管时间和拔管后0min,10min的MAP,HR的差异均无显著性($P > 0.05$)。而拔管后0min,20min的躁动评分,I组明显高于II($P < 0.05$),见表1。

表1 2组患者苏醒期恢复质量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	I组	II组
拔管后0分钟躁动评分	2.13 \pm 0.83	1.6 \pm 0.74
拔管后10分钟躁动评分	1.40 \pm 0.99	1.20 \pm 0.86

三、讨论

颅脑手术麻醉以全凭静脉麻醉为主,术毕能及早清醒恢复意识,及时观察神经系统状况。短效全身静脉麻醉药丙泊酚起效快,作用持续时间短,反复使用无体内明显蓄积,停药后苏醒迅速,是临床麻醉广泛应用的全麻醉维持药。瑞芬太尼是超短效,强效麻醉性镇痛药,起效快,消除快,重复用药无蓄积,持续泵注可维持术中平稳而有效的镇痛作用,是术中理想的镇痛药物,但它具有麻醉性镇痛药共有的抑制呼吸的不良反^[1]。瑞芬太尼的长时间持续输注可使停药后患者对疼痛更为敏感,应注意术毕镇痛及时衔接^[2]。颅脑手术术后气管拔管时要求血

流动力学平稳,清醒度,镇痛度良好,无呛咳躁动。不完善的镇痛可引起全麻苏醒期躁动。全麻苏醒期躁动常见,术后气管导管拔管期,麻醉减浅,气管导管刺激,可出现血压升高,心率增快,呛咳,躁动等不良反应,加剧心血管反应,颅脑手术中可引起手术创面大量出血而需再次开颅手术,严重者可导致脑血管意外,心肌梗塞。导致术后躁动的因素很多,镇痛不全是引起躁动的最常见原因,颅脑手术后的气管导管拔管期要维持一定的镇静,镇痛作用,避免或减少意外及严重并发症的发生。应用不同的镇痛药氟比洛芬酯、曲马多解决瑞芬太尼复合麻醉后镇痛效应迅速消除的问题,探讨不同药物对麻醉苏醒期的影响,达到完善而有效的苏醒期镇痛,减少患者的术后躁动,降低拔管后的应激反应,达到提高患者的术后恢复质量的目的。

非甾体类抗炎镇痛药(NSADs)的镇痛机制是通过抑制中枢和外周还氧化酶活性减少前列腺素等的合成,产生镇痛效应;同时不抑制呼吸,不影响麻醉深度及术后苏醒^[3]。氟比洛芬酯注射液是一种新型的静脉注射用脂微球非甾体类抗炎镇痛药,以脂质微球为载体,选择性聚集在手术切口,肿瘤部位和血管损伤部位,从而改变药物的体内分布,具有靶向作用,

通过抑制前列腺素的合成,减少炎性因子的生成,减轻感觉神经对伤害性刺激的敏感性,发挥镇痛效应^[3]。曲马多是人工合成的新型中枢性镇痛药,镇痛作用通过两条途径完成^[4],一是刺激中枢神经系统与疼痛相关的受体,二是调节中枢单胺能疼痛抑制通路,增强中枢神经系统下行抑制途径中内源性5-羟色胺和去甲肾上腺素的镇痛作用。这两条途径在体内协同作用,镇痛效果良好而且不良反应并不增加,曲马多已进入临床镇痛的各个领域。本文通过比较应用这两种药物对瑞芬太尼复合麻醉苏醒期的影响,发现两种药物对术后患者清醒时间,拔管时间和拔管后MAP,HR等血流动力学的影响无明显差别,抑制躁动II组优于I组,曲马多优于氟比洛芬酯的作用。

氟比洛芬酯、曲马多用于颅脑手术围拔管期都可减轻气管拔管期不良反应,减少拔管期患者躁动,曲马多优于氟比洛芬酯的作用。

参考文献

- [1] 郝雪琴,瑞芬太尼临床药代动力学及不良反应的研究进展[J] 重庆医学,2006,35(16):1507-1509
- [2] 朱晓琳,王春亭,谷红,瑞芬太尼在神经外科手术麻醉中的应用[J] 中国实用神经疾病杂志,2006,9(6):145
- [3] 段丽娜,李晓玲,氟比洛芬酯注射液药理作用及临床应用[J] 中国新药杂志,2004,13(9):851-852
- [4] Kabel JS, van Puijenbroek EP. Side effects of tramadol: 12 years of experience in the Netherlands[J]. Ned Tijdschr Geneesk,2005,149(14):754-757.

2010年天坛国际神经外科麻醉论坛

会议时间: 2010-06-05至2010-06-07

会议地点: 北京市

会议网址: www.t-nas.com

同心携手,推动神经外科麻醉临床与基础研究;凝聚力量,打造神经外科麻醉学术交流平台。2009天坛神经外科麻醉论坛(TNAS2009)的圆满召开,为中国神经外科麻醉领域的学术发展注入了新的活力;成功与收获将我们推向崭新的起点,2010年,天坛神经外科麻醉论坛将秉承对梦想执着追求的信念,吸纳更多的专业力量,再次起航!

我们诚挚邀请您参加于2010年6月5-7日在国家会议中心(暂定)召开的“2010年天坛·国际神经外科麻醉论坛(TiNAS2010)”!

每一次学术提升都会拓展我们的视野;每一次团队的壮大都为我们汇聚更多的力量。TiNAS2010致力于提升神经外科麻醉领域的专业水准,邀请更多国际顶级专家,国际学术最前沿的声音必将成为本次大会的精彩亮点。来自国内外的众多知名专家将与参会医生一起,围绕神经外科麻醉这一中心,开展关于脑外伤与麻醉、脑血管病与麻醉、术中神经功能监测与麻醉、唤醒麻醉技术以及神经外科麻醉恢复期管理等专题的交流与探讨。TiNAS2010将为国内外学者及企业提供一个自我展示、成果分享的专业平台!

跟踪国内外神经外科麻醉前沿发展动态,传递领域最新学术进展。为全面推动中国神经外科麻醉事业的发展,TiNAS2010蓄势待发!

我们期待您的莅临,携手演绎中国神经外科麻醉领域的学术盛宴!

大会执行主席 韩如泉

天坛·国际神经外科麻醉论坛组委会

术后恶心呕吐 (PONV) 是术后最常见和最主要的并发症。针灸预防PONV是一种有效安全的非药物治疗。本文就从穴位, 针灸方式, 干预时间的选择及针灸治疗的副作用等方面综述近年来针灸预防PONV的研究进展。

关键词: 术后恶心呕吐; 针灸; 术后; 恶心; 呕吐

责任作者及联系方式: 郭曲练, E-mail: qulianguo@hotmail.com

针灸预防术后恶心呕吐的研究进展

Research Progress on Acupuncture for Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting

Zi-yu Chen, Qu-lian Guo

Department of Anesthesiology, Xiang-ya Hospital, Changsha 410008

Abstract

Postoperative nausea and vomiting (PONV) is still a common and major complication for surgical patients. Acupuncture for prevention of PONV is an effective and safe nonpharmacologic-therapy. This article reviewed research progress on acupuncture for prevention of PONV in the areas of the choice of acupoints, acupuncture methods, intervention timing and the side effects of acupuncture treatment in recent years.

Key Words: PONV ; Acupuncture ; Postoperative ; Nausea ; Vomiting

Corresponding Author: Qu-lian Guo, E-mail: qulianguo@hotmail.com

术后恶心呕吐 (PONV) 是麻醉与手术后最常见和最主要的并发症, 其总发生率约为38%, 在高危患者中可达到79%^[1]。已知PONV是多因素作用的结果, 预防性地给予抗组胺药、抗胆碱能药、抗多巴胺药、吩噻嗪类药或类固醇等已被证明是有效的, 但是这些药物的费用与副作用也倍受关注。针灸就是一种安全、经济, 可以替代药物预防PONV的理想治疗方式。

一、穴位的选择

1. 内关穴

近30年来, 关于针灸预防PONV的研究几乎都集中于内关穴(PC6), 大部分研究都确认了内关穴对预防PONV的有效性。在Lee A和Fan LTY^[2]于2009年发表的关于内关穴位刺激预防PONV的Cochrane评价更新中纳入40个试验, 包括4858名受试者, 得出的主要结果是: 相比于假刺激, 内关穴位刺激可显著减少: 恶心(RR 0.71, 95% CI 0.61~0.83); 呕吐(RR 0.70, 95% CI 0.59 to 0.83), 和对止呕补救药物的需求(RR 0.69, 95% CI 0.57 to 0.83)。内关穴位刺激的有效性在成人与儿童之间, 或有创刺激与无创刺激之间无显著性差异。无证据证明内关穴位刺激与止呕药物在恶心, 呕吐以及对止

呕补救药物需求的风险中有差异。内关穴位刺激的副作用轻微。作者结论为: 内关穴位刺激可以预防PONV。无可靠证据证明内关穴位刺激相比止呕药物处理PONV的风险有差异。

2. 耳穴

耳穴是指分布在耳廓上的一些特定区域, 与人体的头面、躯干和内脏相对应。当人体发病时, 往往在耳廓的相应部位会出现压痛敏感、皮肤电特异性改变、变形和变色等反应, 参考这些现象可以诊断疾病, 并通过刺激这些部位可以防治疾病。

Kim等^[3]选用耳穴神门、交感、胃及枕术前针刺并留针至术后来防治经腹子宫切除术患者PONV, 对照组和耳穴组术后12h呕吐发生率有显著性差异(68%Vs30%, $p<0.01$)。Sahmeddini等^[4]用耳针治疗经腹胆囊切除术PONV, 对照组和耳穴组术后24h呕吐发生率有显著性差异(66%Vs0%, $P<0.01$)。

人体内脏在耳廓上相应部位的反应点, 恰恰是在迷走神经耳支分区内, 刺激耳穴产生的神经冲动与支配内脏的神经纤维在中枢部投射于相同或临近部位的神经元, 使对应脏器的病理兴奋灶被抑制, 如刺激与呕吐有关的耳穴如神门、胃等, 可经耳—迷走—内脏反射途径影响呕吐中枢, 干扰术后恶心呕吐^[5]。

3. 其它穴位

Kim等^[6]发现,用辣椒素膏药贴于合谷穴(LI4)可以减少正颌手术术后,病人自控镇痛对阿片类药物的需求及阿片类药物相关的副作用,例如减少PONV的发生率及对止呕补救药物的需要。Zheng等^[7]对合谷(LI4)和内关进行经皮穴位电刺激(TEAS)可以减少头颈部肿瘤手术患者术后接受曲马多静脉自控镇痛导致的恶心呕吐的发生率,及对止呕补救药物的需要。Kabalak等^[8]对接受全麻下扁桃体切除术的儿童进行经皮电刺激内关与上脘(RN13)(20Hz, 5min),在门诊手术病房与手术当天出院后的呕吐事件发生率,治疗组和对照组之间有显著性差异($P < 0.001$)。

Chu等^[9]曾指出,内关的疗效可能仅针对中空器官,他们选用天柱(BL10)、大杼(BL11)及阳陵泉(GB34)进行穴位按压来预防儿童斜视矫正术后的呕吐,认为这些穴位与眼有经脉相连,穴位按压组术后24h呕吐总发生率较安慰治疗组显著性降低(29.4%Vs64.5%, $p < 0.05$)。

4. 取穴小结

针灸治疗是以传统中医为基础的,整体观念与辨证施治是其最基本和最重要的特点。穴位的选择应根据治疗目的,手术种类和患者的整体条件而定。由于患者病情各异,相同症状可具有不同病因,以及在麻醉手术对人体的生理病理调节机制施加了人为干扰,设想由一个单穴或一组具体穴位就可对预防和治疗某一疾病有效,这是不合理的。不同的手术类型,其致呕原因不同,而穴位刺激的作用机制也是复杂的,还要考虑到人种差异、大众接受程度等,取穴简单化就有可能导致治疗失败。

二、针灸方式的选择

1. 针刺及手法行针

Somri等^[10]对在全麻下接受牙科手术的儿童针刺内关来预防PONV,治疗组与对照组之间呕吐事件的总次数有显著差异($p < 0.0001$)。

但是,针刺本身就是一种微创及有轻微痛感的过程,以及针刺和手法行针需要专业培训,这样就限制了有创方法在临床中的应用及推广。虽然Cochrane评价更新中表示有创与无创的穴位刺激方式在疗效上无显著差异,但针刺及手法行针是中国几千年传承下来的经典治疗方法,作者认为其提供的刺激量更大并配合个体化的行针手法,其效果也应更确切,但这需要进一步研究证明。

2. 穴位按压

最早的穴位按压装置是一种带塑料按钮,类似腕带的松紧带,可对准穴位进行持续施压。但穴位按压的刺激强度可能不及其它针灸方法。

Sadigha等^[11]于麻醉诱导前至出麻醉恢复室期间,在

腹腔镜胆囊切除术患者的内关穴上放置穴位按压腕带,术后2h,6h穴位按压组和胃复安组有恶心症状的人数及严重呕吐事件较对照组少,且差异有统计学意义,术后24h三组中有恶心症状的人数无显著性差异。Turgut等^[12]使用内关穴位按压腕带预防术后以吗啡自控镇痛的妇科病人的PONV,术后24h穴位按压组恶心和呕吐的发生率均低于对照组,且差异有统计学意义。Klein等^[13]以内关穴位按压带预防成人心脏直视手术PONV,穴位按压组与安慰治疗组之间PONV发生率相似,但亚组分析显示穴位按压可能仅对女性患者有效。

3. 电针、经皮穴位电刺激及神经刺激器

电针是针刺入穴得气后,在针具上通以接近人体生物电的微量电流,以代替持续手法行针。在检索到的较早期文献中可见,内关穴针刺并连接低频电流(10Hz, 5min)与手法行针对减少在全麻下接受妇科小手术女性患者的呕吐事件同样有效^[14]。

20世纪60年代,国内学者将经皮神经电刺激(TENS)与传统针灸相结合,创立了经皮穴位电刺激(TEAS)疗法,并已广泛用于临床。2000年左右出现的ReliefBand就是一种无创,便携式,看似手表的穴位电刺激设备,其皮肤接触面有扁平金属电极。将高敏性导电胶涂于皮肤表面上,电极贴附于穴位,设定电流变化强度,便可产生经皮穴位电刺激。用ReliefBand对内关进行TEAS以预防PONV,是现在最广泛的穴位刺激方法及试验研究方法。

Frey等^[15]用ReliefBand(31Hz)刺激内关穴至术后24h以预防腹腔镜胆囊切除术PONV,穴位刺激组早期PONV的发生率显著低于假穴刺激组(30%Vs43%;相对风险减少:31%; $P = 0.031$),但没有观察到穴位刺激对减少术后6h和24hPONV的显著效果;同法^[16]施于阴式子宫切除术患者,观察到穴位刺激组PONV发病率和止呕补救药物的需要显著低于假刺激组(PONV,33%Vs63%, $p < 0.001$;补救治疗,39%Vs61%, $p = 0.001$)。

Arnberger等^[17]在女性腹腔镜手术中用神经刺激器监测肌松的同时,在内关穴对正中神经施以1Hz的刺激,在观察期最初的6h,恶心大幅下降($P = 0.009$),术后24hPONV发生率,内关组(45%)低于对照组(61%)($P = 0.022$),内关组需要昂丹司琼作为补救治疗的患者较对照组更少(27%Vs39%, $P = 0.086$)。

已有大量实验证明不同的电刺激参数如波形、频率、强度和持续时间等均能影响治疗效果。对电刺激参数的不同选择直接影响试验的成败。

4. 辣椒素软膏

辣椒素是提取于辣椒的具有一定生物活性的天然生物碱,是无味的脂溶性化合物,可通过皮肤迅速吸收。

Kim等^[6]将辣椒素膏药贴于合谷穴,可以减少因术后以阿片类药物自控镇痛而导致的PONV及对止呕补救药物的需要。

Misra等^[18]在麻醉诱导前30分钟将涂有辣椒素软膏的胶布贴在中耳手术患者的内关穴上,穴位刺激组和昂丹司琼组术后6h PONV的发生率和对止呕补救药物的需求均较对照组显著减少,且穴位刺激的疗效与昂丹司琼相当。

5. 穴位注射

穴位注射即水针,在国内诞生于1957年,是一种传统针刺与现代注射技术相结合的新疗法。在特定的穴位上先针刺,得气后再注射明显少于常规用量的药物,就能达到相同或更佳的疗效。注射液可包括盐水、葡萄糖溶液及各类药物等。

有文献报道^[19,20],以内关穴位注射葡萄糖溶液预防儿童早期PONV及胆囊切除术PONV的疗效与氟哌利多相当。

6. 穴位激光刺激

穴位激光刺激是由激光管发出光束照射至穴位而起到防治疾病的作用。一种可见的红色激光束是由氦氛气体辐射的,可以加热穴位,其它还有不可见的红外线激光等。它是一种无创、无菌的操作,但因激光束穿透力低,故其治疗范围多局限于耳朵、四肢等。

Butkovic等^[21]以内关激光刺激预防接受七氟烷麻醉儿童的PONV,激光组与胃复安组之间术后2h PONV发生率无显著差异($P < 0.001$),且均低于对照组。

四、针灸干预时间的选择

Frey等^[15]用ReliefBand刺激内关穴至术后24h以预防腹腔镜胆囊切除术PONV,以及同法^[16]施于阴式子宫切除术患者,均未观察到诱导前施以刺激与诱导后施以刺激对减少PONV有显著性差异。

White等^[22]将105名接受整形手术的患者随机平均分为三组,观察不同时间ReliefBand刺激内关穴干预PONV的疗效,分别为术前30min,术后72h,以及术前30min和术后72h。结果显示,围术期组(68%)的止呕完全缓解率较术前组(43%)显著增加;术后恶心评分的中位数,围术期组和术后组(比术前组)显著减少;患者对恢复质量满意度和止呕治疗的满意度,围术期组和术后组(比术前组)显著增加;术后组能最有效地减少PONV和改善病人对止呕治疗的满意度。

Kabalak等^[23]对在全麻诱导前5min已进入深度镇静状态的儿童施以内关和上脘TEAS 5min,在转送PACU后重复刺激5min,收到了预防PONV的良好效果。Somri等^[10]对接受牙科手术的儿童在全麻下针刺内关,术后呕吐事件的总次数在治疗组与对照组之间有显著差异($p < 0.0001$)。

针灸干预时间的选择会涉及针灸作用时间、患者意识状态及患者配合程度等因素,这些因素是否对针灸预防PONV的疗效有影响还需大量研究来揭示。

五、针灸治疗的副作用

针灸常见副作用包括疼痛、晕针、出血和接触性皮炎等,发生率非常低(0.13-0.14%),且大多数是短暂的,最多持续两周^[24]。Cochrane评价更新^[2]中也提及内关穴位刺激的副作用轻微。有了熟练的技术,针灸是一种非常安全的治疗方式。

六、展望

针灸治疗是传统中医的瑰宝,不论是在术前、术中或术后都可以为其找到施展的舞台。在预防术后恶心呕吐的领域,针灸已经展现出它是绿色自然疗法的特点。针灸预防PONV的临床研究,国外比国内发展得更快;但对针灸治疗机制的探索,国内强于国外。要针对不同人群,不同手术种类及致呕原因,发展各种作用机制相综合的针灸治疗模式。总之,还需要更多更深入的研究来推动针灸预防PONV的发展,使针灸在医学发展与国际交流中大放异彩。

参考文献

- [1] Apfel CC, Kranke P, Eberhart LH et al. Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2002; 88: 234-240.
- [2] Lee A, Fan LT. Stimulation of the wrist acupuncture point P6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;2:CD003281.
- [3] Kim Y, Kim CW, Kim KS. Clinical observations on postoperative vomiting treated by auricular acupuncture. *Am J Chin Med*. 2003;31(3):475-80.
- [4] Sahmeddini MA, Fazelzadeh A. Does auricular acupuncture reduce postoperative vomiting after cholecystectomy? *J Altern Complement Med*. 2008 Dec;14(10):1275-9.
- [5] Xu SY, Zheng SL, Wang QL, Jin LL, Chen WD, Li YR, Lei LH. Effect of ear-acupoint stimulation and pressing on postoperative nausea and vomiting in gynecological surgery patients[J]. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2009 Apr;34(2):143-4.
- [6] Kim KS, Kim KN, Hwang KG, Park CJ. Capsicum plaster at the Hegu point reduces postoperative analgesic requirement after orthognathic surgery. *Anesth Analg*. 2009 Mar;108(3):992-6.
- [7] Zheng LH, Sun H, Wang GN, Liang J, Wu HX. Effect of transcutaneous electrical acupoint stimulation on nausea and vomiting induced by patient controlled intravenous analgesia with tramadol. *Chin J Integr Med*. 2008Mar;14(1):61-4.
- [8] Kabalak AA, Akcay M, Akcay F, Gogus N. Transcutaneous electrical acupoint stimulation versus ondansetron in the prevention of postoperative vomiting following pediatric tonsillectomy. *J Altern Complement Med*. 2005 Jun;11(3):407-13.
- [9] Chu YC, Lin SM, Hsieh YC, Peng GC, Lin YH, Tsai SK, Lee TY. Effect of BL-10 (tianzhu), BL-11 (dazhu) and GB-34 (yanglingquan) acupoint stimulation for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiol Sin*. 1998 Mar;36(1):11-6.
- [10] Somri M, Vaida SJ, Sabo E, Yassin G, Gankin I, Gattini LA. Acupuncture versus ondansetron in the prevention of postoperative vomiting. A study of children undergoing dental surgery. *Anaesthesia*. 2001 Oct;56(10):927-32.
- [11] Sadighia A, Nurai N. Acupressure wristbands versus metoclopramide for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Ann Saudi Med*. 2008 Jul-Aug;28(4):287-91.
- [12] Turgut S, Ozalp G, Dikmen S, Savli S, Tuncel G, Kadiogullari N. Acupressure for postoperative nausea and vomiting in gynecological patients receiving patient-controlled analgesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2007 Jan;24(1):87-91. Epub 2006 Aug 8.
- [13] Klein AA, Djajani G, Karski J, Carroll J, Karkouti K, McCluskey S, Poonawala H, Shayan C, Fedorko L, Cheng D. Acupressure wristbands for the prevention of postoperative nausea and vomiting in adults undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004 Feb;18(1):68-71.
- [14] Ghaly RG, Fitzpatrick KT, Dundee JW. Antiemetic studies with traditional Chinese acupuncture. A comparison of manual needling with electrical stimulation and commonly used antiemetics. *Anaesthesia*. 1987 Oct;42(10):1108-10.
- [15] Frey UH, Funk M, L ö hlein C, Peters J. Effect of P6 acupoint stimulation on post-operative nausea and vomiting in patients undergoing a laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009 Nov;53(10):1341-7.
- [16] Frey UH, Scharmann P, L ö hlein C, Peters J. P6 acupoint stimulation effectively decreases postoperative nausea and vomiting in high-risk patients. *Br J Anaesth*. 2009 May;102(5):620-5.
- [17] Aramberger M, Stadelmann K, Alischer P, Ponert R, Melber A, Greif R. Monitoring of neuromuscular blockade at the P6 acupoint reduces the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*. 2007 Dec;107(6):903-8.
- [18] Misra MN, Pillani AJ, Mohamed ZU. Prevention of PONV by acupoint stimulation with capsicum plaster is comparable to ondansetron after middle ear surgery. *Can J Anaesth*. 2005 May;52(5):485-9.
- [19] Wang SM, Kain ZN. P6 acupoint injections are as effective as droperidol in controlling early postoperative nausea and vomiting in children. *Anesthesiology*. 2002 Aug;97(2):359-66.
- [20] Yang LC, Javan B, Chen CN, Ho RT, Chang KA, Lee JH. Comparison of P6 acupoint injection with 50% glucose in water and intravenous droperidol for prevention of vomiting after gynecological laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1993; 37:192-4.
- [21] Butkovic D, Toljan S, Matolic M, Kralik S, Radesić L. Comparison of laser acupuncture and metoclopramide in PONV prevention in children. *Paediatr Anaesth*. 2005 Jan;15(1):37-40.
- [22] White PF, Hamza MA, Recart A, Coleman JE, Macaluso AR, Cox L, Jaffer O, Song D, Rohrich R. Optimal timing of acupoint stimulation for antiemetic prophylaxis as an adjunct to ondansetron in patients undergoing plastic surgery. *Anesth Analg*. 2005 Feb;100(2):367-72.
- [23] Kabalak AA, Akcay M, Akcay F, Gogus N. Transcutaneous electrical acupoint stimulation versus ondansetron in the prevention of postoperative vomiting following pediatric tonsillectomy. *J Altern Complement Med*. 2005 Jun;11(3):407-13.
- [24] Shyr MH, Hsu JC, Wu YW, Hui YL, Tan PP. P6 acupoint injection reduce postoperative nausea and vomiting. *Ma Tsui Hsueh Tsa Chi Anaesthesiol Sinica*. 1990; 28:357-60.

本文着重介绍在ICU接受较长时间机械通气以及其它形式重症支持治疗的患者中发生获得性神经肌肉障碍的情况。文中的“神经肌肉障碍”涉及多神经病变及肌肉病理改变两方面。对上述两方面病理改变的检测早期主要分别通过电生理检查及活体组织样本检验开展。在文中还总结出，该病理变化多见于存在ARDS并发的远期存活患者及长期在ICU中接受机械通气的患者，同时列出部分相关并存因素，如严重的系统炎症反应、相关药物（肾上腺皮质激素/神经肌肉阻滞剂）、血糖控制及体动受限。

关键词：危重病；ICU获得性神经肌肉障碍；肌病；多神经病变。
责任作者及联系方式：黄顺伟，E-mail:huangshunwei@gmail.com

ICU获得性神经肌肉障碍的认识和体会

The Knowledge of ICU-Acquired Weakness

Shun-wei Huang, Zhi-yi Jiang, Xiang-dong Guan

The First Affiliated hospital of Sun Yat-sen University, SICU, China, Guangzhou 510080

Abstract

Patients receiving prolonged mechanical ventilation and other forms of critical care support have determined acquired neuromuscular disorders to be common. Early studies diagnose critical illness polyneuropathy (CIP) and muscle biopsy to confirm critical illness myopathy (CIM). More recent approaches seek to obviate these invasive techniques to identify patients with acquired weakness syndromes. The importance of ICU-acquired weakness syndromes is supported by the observation that muscle wasting and weakness are among the most prominent long-term complications of survivors of ARDS. In addition, a strong association appears to exist between acquired weakness and protracted ventilator dependence, an important determinant of ICU length of stay. Multivariate analysis has identified several risk factors associated with increased incidence for ICU-acquired weakness, including severe systemic inflammation, medications (specifically, corticosteroids and neuromuscular blocking agents), glycemic control, and immobility.

Key Words: critical illness; ICU-acquired weakness; myopathy; polyneuromyopathy.

Corresponding Author: Shun-wei Huang, E-mail:huangshunwei@gmail.com

严重的感染会造成机体组织的大量消耗（肌肉组织等）已得到共识。随着ICU对心肺支持治疗技术的不断提高，更多的患者可以在ICU里得到更长时间的治疗，而由此也造成越来越多神经肌肉障碍在重症存活者中出现。自从1980年第一例个案被诊断后，在随后25年里，随着对其认知的不断深入，神经肌肉障碍的相关诊断手段得到发展。电生理检查、组织病理学评价以及前瞻性的循证医学研究三方面的文献构成了大量的相关科研信息，并明确了众多该障碍的危险因子及相关后继损伤。在过去的文献资料中，存在各种各样的术语及疾病分类，以及通过先进的非ICU常规检查（如神经肌肉检测/肌肉活检等）对不同的疾病状态（如重症多神经病变/重症肌肉病变）进行定义。基于在ICU中神经肌肉功能障碍的普遍存在与神经肌肉检查开展地有限性之间的矛盾，本文提出一个全新的术语——ICU获得性神经肌肉障碍（ICU-Acquired Weakness, ICU-AW）。

一、临床表现

ICU-AW一般有两种表现形式，一是以呼吸肌为主的不能脱机，二是以四肢瘫痪（感觉恢复良好）为主。上述两种类型的肌肉功能恢复均会落后于其他器官的功能恢复。

对ICU-AW患者的体格检查有赖于患者的合作及其最大程度的努力，而后者将会受到镇静、谵妄、大脑病变以及其他在ICU中对脑髓质功能影响因素的干扰。体格检查主要是床边的运动机能检查，患者将表现为躯干为主的系统性运动功能缺失，从局部到完全瘫痪不等。标准化的评价方法是以局部肌群（每侧躯干分为三个肌群）为单位的MRC评分方法，每个肌群的评分分为1-5分（表1）。该评分方法具有很好的可信度，并可用于格林巴利综合征使用呼吸机辅助的患者，同时它也可用于对疾病及疾病变化过程的描述。

表1 医学研究委员会 (MRC) 肌肉检查评分系统

功能评价	上肢: 握拳、抱胸、展肩
	下肢: 曲踝、伸膝、收髻
评分标准	0—无可见的收缩
	1—有肌肉收缩, 无肢体移动
	2—肢体仅能平面运动
	3—肢体可作抗重力运动
	4—肢体能做抗阻力运动
5—肢体运动正常	

注: 最高60分; 最低0分 (完全瘫痪)

对疼痛(如按压甲床)有限的体动反应(面部表情正常表达疼痛)可以作为早期的参考线索。该现象从侧面表明面部肌群并不受到ICU-AW的影响。在神经反射/感觉系统方面并没确切的信息可以用以诊断:神经反射通常会缺失,但正常的神经反射并不能排除诊断;感受器的检查一般会受限于患者的感觉器官、与检查者之间的互动以及机体水肿的程度。

神经肌肉障碍一旦确诊,主管医生必须明确该状况是否在入住ICU之前就存在。为此,对出现该并发症前患者机能状况的仔细回顾尤为重要,一般包括患者日常生活活动及行走的情况。急性的脊髓侧索损伤、运动性神经病、格林巴利综合征等神经系统病变应优先考虑为神经肌肉障碍的原因。然而,鉴于上述疾病极少在重症患者中体现,因此在整个机能障碍的过程中应进行必要的神经系统评价。

二、重症多神经病与重症肌病的区别

鉴于谵妄及镇静状态在ICU中较为常见,因而可靠的床边神经肌肉功能检查存在一定的困难。为此,对疑似患者的早期诊断可依赖于电生理监测,并通过该检测以提供较为准确的对潜在神经肌肉功能异常的预判。在过去,通过深入的理解电生理研究,如运动、感觉神经的传导以及四肢肌电图的分析,将ICU-AW分出两类:CIP(重症多发神经病)/CIM(重症肌病)。

在CIP患者中,电生理检测表现为肌肉动作电位激发受限(CMAP),这一般提示感觉运动神经元细胞轴突损伤,但是,单纯的感觉神经细胞动作电位的传导速度如常。上述的异常结果一般在患者进入重症疾病阶段的第一个48小时内可以被检测到。对于严重的轴突损伤,其一般表现为肌肉动作电位自发的震颤。

肌肉组织病理变化将随CMAP持续出现而发生。CIM是肌肉病理变化(除肌肉去神经病变外)的始发阶段,它的诊断主要通过记录患者进行自主肌收缩过程中肌电图记录到的异常现象。该异常表现以富有振幅小、持续时间短的多相重复波为特征。

要对受累肌肉行确切的诊断应进行肌肉组织的病理活检。已报道的CIM患者肌肉样本光镜下的异常表现主要是肌

纤维(以II型肌纤维多见)的萎缩,偶尔可见肌纤维细胞的凋亡、再生以及对肌纤维ATP酶染色的缺失(与所选样本中肌凝蛋白丝的选择性缺失有关)。肌凝蛋白丝的选择性缺失是CIM特有的病理征象。为减少肌肉活检对患者所造成的并发症,有部分学者曾提出通过对活检针刺取样后的样本行明胶电泳,再以肌凝蛋白与肌动蛋白的比例进行诊断。

为了克服病理活检中患者的依从性差(活检带来的不适)并尽可能避免肌肉活检的进行,直接的肌肉刺激试验引起相关学者的重视。最初尝试该方法以鉴别CIM与CIP的是在1996由Rich等人进行的。虽然二者均会出现神经诱发的CMAP振幅减小,但是去神经肌肉(如CIP)应会保持其自身的电兴奋性。因此,对CIP患者施行直接的肌肉刺激时CMAP振幅的大小如常,而CIM患者的电兴奋性将会缺失,其CMAP也会消失(包括神经诱发直接肌肉刺激)。一些的研究小组已经对该检验模式进行过研究,但是在进行结果分析时受到CIM与CIP常重叠发生以及缺乏肌肉活检相关检验结果缺失的影响。

随着对CIP与CIM重叠发生病例的报道增多,人们开始以多神经肌肉病变(CIPNM)对其作为一种疾病命名。已有一些研究发现,肌肉功能障碍的出现往往伴随神经病理变化相关证据的存在。Latronico等人的曾对24例CIP患者行肌肉活检时发现其中有19名患者存在肌肉病理变化。

随着临床重症医学已进入“最低镇静模式”,对病人进行完善的床边检查以评估病情变得更具可行性,同时这也降低了复杂的电生理检查的必要性。De Jonghe及其研究组对95名接受机械通气7天以上并且神志清醒的病人施行MRC评分,并将小于48分的患者归为ICU获得性肌无力(ICU-AP)。所有ICU-AP的患者在确诊一周后均显示出感觉运动神经轴突的病例改变及原发肌肉病变相关的组织变化。而ICU-AP在北美地区是广泛被认为与ICU-AW是极为相近的一种综合征。

上述各研究人员均致力于运用体格检查以诊断ICU-AW,其中,对于那些出现特征性阳性检查结果的患者,若并存任何提示功能恢复的临床检查证据,可不必再行进一步的检验(活检及电生理等)以确诊;但对于那些广泛神经反射改变或制动性运动机能受损的患者(提示机能不能恢复者),则有必要进行进一步的检查以对中枢神经系统的病例变化加以确诊。

三、关于神经肌肉研究方面的争论

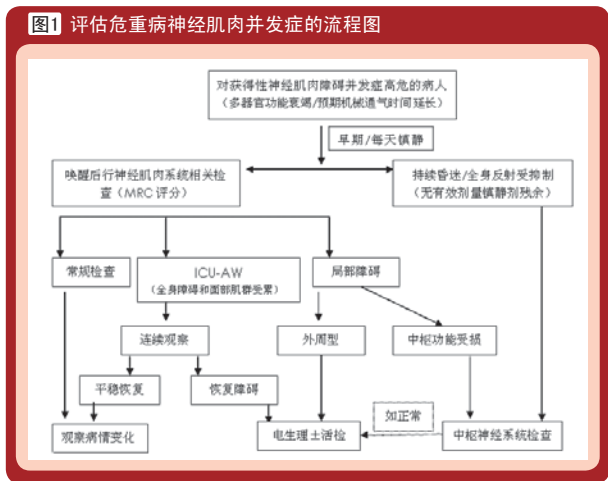
施行电生理检查或肌肉活检,作为与本研究目的相悖的观点,在已有的医学文献中尚存在很多的争论。支持者认为,鉴于不同的诊断将通过疾病预后的判断极大地影响临床治疗方案的制订,而电生理检查或肌肉活检作为较为精确的诊断手段,在临床治疗中具有更佳的指导意义。以昏迷的病人为例,无论神经系统体征、生理学及影像学检查均未能

提示不可逆的脑损伤，若单纯地以运动能力的丧失对其进行诊断，将有可能把CIP/CIM等可逆的病变误诊为过于悲观的不治之症，继而带来消极的治疗方案。

而支持运用新方法代替传统神经电生理检查及肌肉活检的观点认为，神经生理学检查或肌肉活检应在异常或极为严重的病例中开展，若日常的临床诊断中依赖这两种手段在费用及安全性方面都会带来很多的限制性。譬如组织水肿、个别电子设备的使用以及一些侵入性检查（导管）等对电生理检查均造成一定程度的影响。另外，神经电生理检查并不能对患者持续机械通气以及在ICU住院时间进行预测，更不能明确CIP/CIM患者的是否具有康复的迹象。更重要的是，鉴于目前尚未出现针对CIP/CIM的治疗方法，因此，特异的神经生理学检查并不能带来针对性的药物治疗方案。况且现代无论是对ICU-AW还是对其他重症患者的首要治疗之一是相同的——机械通气。

四、初步的诊断方案

为了优化神经肌肉评价系统对病人真实情况的反映，作者提出在镇静患者中使用时补充说明，也即每天要有镇静清醒期（镇静窗），以保证进行神经肌肉评价的同时缩短机械通气的时间。仔细的MRC评分应作为常规记录。若患者在镇静窗口期中仍出现制动性的或区域性的运动功能障碍、持续的神经反射改变，则应接受进一步的诊断性检查（中枢神经系统影像学检查、电生理检查或肌肉活检等）。（图1）



五、相关的流行病学研究

ICU-AW的确诊随着病例个案的混杂程度、诊断的方法以及施行检查的时机而异。De Jonghe等研究者发现在具有临床诊断意义的ICU-AW确诊病例中接受机械通气7天以上者占

25%。在所有的收录案例中，大多数不能接受肌力检测的患者均缘于其在死亡前未能恢复意识。而运用不受患者意识限制的电生理检测对相似人群进行CIP的检测，则可以得到较多确诊病例。

六、预后

由于对于肌肉神经受损的定义以及所选择的研究人群变异很大，因此造成各项研究结果偏移以及综合对比分析的困难。但尽管如此，ICU-AW的提出无论是对短期还是长期的诊断、治疗仍具有相当显著的临床意义。

1. 短期预后

有两份研究分别表明ICU-AW（ICU-AP）可以作为延长机械通气使用时间的独立预测因子。同时，经过多重相关分析（选用的伴随因子包括：疾病的严重程度评分、疾病所处阶段及多器官功能衰竭的持续时间），最终得到的两个可以独立预测机械通气时间延长的危险因素是ICU-AP与COPD（风险指数分别是2.4与2.7）。另外，也有研究提示CIP的患者存在更高的住院病死率。尽管ICU-AW已被证实与不良的短期预后相关，但是尚不存在清晰的因果关系。虽然不能简单地通过不良预后与神经肌肉机能障碍反映患者的严重程度，但是还是有学者尝试用统计学方法围绕所选人群机体的障碍程度对个研究中存在的非处理因素加以调整，以做更为深入的分析，其结果尚未公布。

2. 长期预后

肌肉的消耗与运动机能的障碍是影响重症患者生存率的常见原因。在一份深入的评估调查中，作者认为：造成合并ARDS的重症患者长期机体功能恢复不佳的重要原因并非是肺内原因，而是以肌肉消耗与运动机能障碍为主的肺外原因。同时发现，在高危组患者中，伴有ARDS与CIP/CIM的患者占60%。此外，在一份对CIP/CIM远期预后的研究中，能在平均3-6月的病程后恢复自主呼吸、独立行走的患者只占68%，而且在该部分患者恢复过程中，轻度的功能障碍也很常见，其中包括深反射减弱、双脚/手感觉缺失、肌肉萎缩、痛觉过敏及双脚下垂。

七、高危因素

ICU-AW的发病原因是受到很多因素的综合影响，其中包括：系统性炎症、药物、电解质紊乱以及运动受限制等。由于目前的研究缺乏相关的模型，因此，在对ICU-AW高危因素的探讨只能基于过往的临床资料加以综合分析。

1. 系统性炎症反应

早期研究ICU-AW的学者们认识到系统性炎症、脓毒血症及多器官功能衰竭与危病人神经肌肉疾病的发生有相关

性。同时也有研究表明：APACHEIII与系统性炎症是多神经肌肉病变的独立影响因素。然而，系统性炎症引起神经肌肉损伤的机制却仍不清楚。有学者曾检测到在并发神经肌肉功能障碍的危重病人中可以在肌肉组织中检测到低浓度的炎症因子前体物质及抗炎因子，但组织的损伤也会因起炎症因子在局部聚集，进而引起血管通透性改变等变化造成组织损伤，而且与无并发神经肌肉功能改变的患者相比，ICU-AW患者血清中相关的炎症因子却并未见明显升高。

2. 药物影响

在众多与ICU-AW发生相关的药物中，皮质醇激素是被最为广泛研究的，并认为其与ICU-AW有显著的相关性。在动物模型中，皮质醇激素的应用能选择性的引起某些肌肉萎缩，其中又以收缩速度快的肌纤维为主。但是，皮质醇激素联合去神经损伤可以造成多层面的肌病（如CIM）。在上述的模型中，肌肉完全失去兴奋性，现今的观点将其归因于肌细胞快钠通道失活。最近一份前瞻性的随机对照试验结果显示：在应用甲强龙治疗持续ARDS的过程中，尽管试验的早期有证据表明患者气体交换功能有所改善，但是其60天内死亡率并未较对照组显示出差异，更重要的是试验中所有出现神经肌肉功能异常的患者均为甲强龙治疗组，而该异常症状均出现在接受甲强龙注射的臂侧。

另一种相关药物是神经肌肉接头阻断剂（肌松药）。尽管主流观点认为过长时间的肌松药物应用会引起神经肌肉功能衰竭，但是肌松药物与CIP相关性的研究只在文献中出现过。虽然肌松药物与CIP的相关关系仍不明确，但是在肌松药物使用后出现ICU-AW的描述却不少，其中包括药物在患者体内代谢延长（如肝、肾功能不全）所造成的效应延长，以及在使用皮质醇与肌松药物辅助机械通气治疗一些严重哮喘并发呼吸衰竭的患者后出现长期的严重的肌肉病变。

3. 血糖控制

早在研究多器官功能衰竭的危重患者时人们就发现血糖的升高与ICU-AW的发生有一定的联系。最近，又有一随机研究表明严格的血糖控制组较常规胰岛素应用组CIP的发生率下降幅度达50%。更重要的是，该研究说明对CIP的预防是对血糖严格控制的结果，而非胰岛素自身的效果。尽管未有对重症患者中严格血糖控制对预防神经肌肉病变的相关描述，但是，基于其它指标（如机械通气时间、ICU及住院时间缩短，肾损伤减缓等），仍建议在接受机械通气的患者中实行严格的血糖控制（80-110mg/dL, 18mmol/L=1mg/dL, 但最近血糖控制范围仍有争论）。

4. 体动受限

卧床和深度镇静已表明将会促进ICU-AW的发生。有三个间接的证据支持该观点：第一，De Jonghe等学者发现持续的机械通气是ICU-AP的高危因素之一；第二，在以兔为试验对象的研究中，研究者发现在使用控制性机械通气数日后膈肌

出现萎缩；第三，通过连续肌肉活检发现每天鼓励患者自主活动能预防肌肉萎缩。

相反，有学者对脓毒症合并多器官功能衰竭病人进行直接肌肉刺激和电生理研究，患者肌力可以下降但无证据表明会增加肌肉疲劳。而肢体受限的健康患者并无肌力的下降和肌肉疲劳。

八、预防与治疗

虽然对于预防ICU-AW方法的支持数据仍很有限，但是将ICU-AW作为一个综合症并通过一系列相关因素进行预防与治疗，在临床工作中是很有实践意义的。正如治疗瞻妄的众多措施之间存在重叠，本文作者建议临床医生积极地寻找各种可逆的危险因素，从而对其予以纠正以预防及治疗ICU-AW。

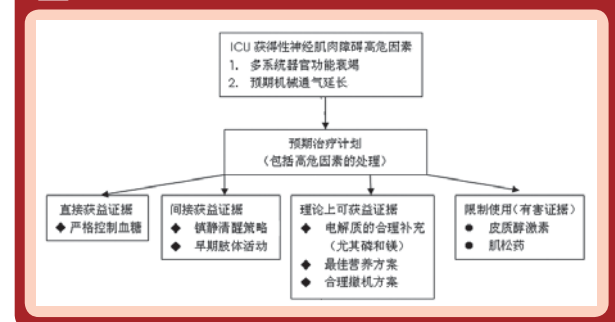
其中最具有循证医学说服力的是对血糖的控制，该水平的血糖能在死亡率及CIP的发生率方面获得益处。另外，在镇静剂使用方面，制定最少剂量镇静使用方案能有助于患者早期恢复意识、减少机械通气的时间、提早进行肢体的主动运动锻炼。至于皮质醇的使用则应慎重，尤其是对于晚期ARDS的患者，更应对其利弊进行权衡。同时，对于微量元素（如磷、镁）及营养方面也应予以足够的重视。最后，在呼吸机使用方面，同样要制定相应呼吸治疗方案以尽可能地缩短患者依赖呼吸机的时间。

与临床护理研究方面不同，对于ICU-AW临床诊断评估有更深入的研究数据可以借鉴，如体格检查与电生理及肌肉活检的组合，同时不能忽视对膈肌运动功能的充分评估。

九、总结

随着对ICU治疗需要的日益增多，必须使重症患者得到最优化的治疗方案。为此，在对重症患者治疗中，应更多地注重患者的远期预后，如神经肌肉功能、患者远期解剖功能的恢复及其带来的生活质量的变化。虽然很难单靠一种治疗方法预防ICU-AW的发生，但包括血糖控制、优化的营养支持、避免过度镇静及大剂量皮质醇激素的使用等在内的多种措施都有助于使重症患者在远期预后中得到最大的功能恢复。（图2）

图2 预防和治疗的框架图



支气管阻塞导管的研究及应用进展

郑晖 综述 苏跃 审校

北京胸科医院麻醉科 100149

责任作者及联系方式：郑晖， E-mail: zhenghui0715@hotmail.com

The Progress in the Research and Application of Bronchial Obstruction Catheter

Hui Zheng, Yue Su

Department of Anesthesiology, Beijing Chest Hospital, Beijing 100149

Corresponding Author: Hui Zheng, E-mail:Zhenghui0715@hotmail.com

多种心胸血管手术的操作需要在单肺通气下完成。通常以三种常用的肺隔离技术提供单肺通气：1) 双腔支气管插管(double-lumen tube, DLT)；2) 支气管阻塞导管(bronchial blocker, BB)；3) 单腔支气管插管(endobronchial tube, ET)。作为提供单肺通气的“金标准”，DLT一直被大多数麻醉医师所选用；近年来BB技术不断发展，从早期使用的Fogarty血管取栓导管到Univent管，最近又开发出了三种BB：Arndt BB、Coopdech BB、Cohen Flexitip BB，几种BB各有特点，适用于不同胸内手术；ET在早期胸科手术中应用较多，但随着前两种技术的发展，ET已不再常用。现将BB的研究及应用进展综述如下：

一、BB的历史

Archibald^[1]在1935年最早描述了BB的应用，为了控制患侧肺的分泌物，他们将一根远端带套囊的导管盲插入患侧肺，并应用X光透视判断导管的位置。随后，Magill^[2]在1936年设计了一种BB，可以通过直接腔镜判断导管位置。在之后的几十年里，尖端带套囊的各种导管，如Fogarty血管取栓导管、肺动脉导管甚至包括Foley氏导尿管都曾经应用于胸科麻醉中^[3]。但是由于操作复杂，导管位置不易固定，术中难以管理等诸多因素，BB一直未能成为常用的单肺隔离技术。直到二十世纪八十年代，纤维支气管镜用于胸科麻醉以及单腔双囊支气管导管的问世才使得BB重新引起了人们的重视。

二、目前常用的几种BB

1. 单腔双囊支气管插管(Univent 导管)

1982, Inoue等^[4]发明了Univent导管，是将支气管阻塞导

管与单腔管结合在一起，阻塞导管由易弯曲的非乳胶材料制成，可自由伸缩且前端成角，可以方便地插入左或右侧支气管。与双腔管相比，Univent导管优点在于：1) 导管型号齐全(ID3.5~9.0mm)、选择性大、可应用于儿童开胸手术的麻醉；2) 插管容易(盲插法和FOB引导插管均可)、损伤小、定位与管理方便；3) 在侧卧位时仍可定位；4) 术后需要机械通气时不需要换管；5) 可选择性地阻塞一侧肺的某些肺叶；6) 术中可对非通气侧肺给予CPAP或应用高频通气。

Univent导管同样有其不足之处：1) 导管材质较硬，在气管内旋转时可损伤气道；2) 阻塞导管内径较小，手术侧肺萎陷慢；3) 手术侧支气管内血及分泌物不易吸出；4) 套囊压力高等。

2. Arndt支气管阻塞导管

Arndt支气管阻塞导管是一种有引导线的阻塞导管wire-guided endobronchial blocker (WEB)^[5]。远端套囊为低压高容量型。7F、9F型号导管长度分别为65cm和78cm，管腔内径为1.4cm。管腔内有一根柔软的尼龙丝，从近端开口进远端开口出，且形成一个柔软的圈套。置入导管时可套在纤维支气管镜上，在纤维支气管镜引导下插入目标支气管内。定位准确后将引导线退出，其管腔可用于吸痰及加速肺萎陷，还可用于术中CPAP。另外，Arndt导管有一种配套的多开口气道连接器，分别可与单腔管、Arndt导管、纤维支气管镜及供气装置连接，在置入导管时可进行正压通气。这种阻塞导管主要的缺点是，引导线一旦拔出，就不可能再放回原位。如果因体位变化或术中牵拉导致导管位置发生改变，尤其是导管退入到主气管内，导管将很难复位。以下二种支气管阻塞导管在设计上得到了进一步的改进，从而克服了Arndt导管存在的

这一不足之处。

3. Cohen Flexitip 支气管阻塞导管

Cohen Flexitip 支气管阻塞导管是由美国麻醉医师 Edmond Cohen 发明的一种头部可旋转的支气管阻塞导管^[6]。它是一根长62cm, 外径为9F, 内径1.6mm的导管。其前端连接着3cm长的软尼龙制的可旋转头部; 远端有一可旋转小轮。逆时针旋转小轮可使其头部弯曲90度以上。在插管操作时, 通过调节小轮的方向就可将阻塞导管顺利地插入目标支气管。其内腔可用于吸引分泌物, 还可用于对萎陷肺进行吹氧以纠正术中低氧血症。

4. Coopdech 支气管阻塞导管

Coopdech支气管阻塞导管是由日本麻醉科专家Ishizaki 医生发明的^[7]。它的外形与Arndt导管相似, 但导管的材质较Arndt导管硬, 最主要的是导管远端设计成弯角, 通过旋转气管导管外侧端便可顺利地将导管插入目标支气管。值得一提的是Coopdech导管的套囊采用硅材料制成, 与支气管组织的接触面大, 同等条件下, 套囊内压力明显小于Univent导管和Arndt导管, 说明对支气管粘膜损伤小。该导管其中一种型号还设计了套囊自充气装置, 在插管过程中, 一名麻醉医师便可完成整个操作步骤, 非常方便快捷。

三、BB的特殊应用病例

麻醉与镇痛杂志在2004年发表了一例“有趣”的个案报道^[8]。59岁女性, 100kg, 右上和左下的双肺结节, 准备行双侧肺楔形切除术。该患者有全身90%的烧伤病史, 包括下颌及颈部。麻醉诱导后直接喉镜暴露声门, 可见度为2级, 但插37Fr左DLT不成功。后插入ID9.0单腔管, 放入2根Arndt支气管阻塞导管, 分别定位于左、右侧主支气管内, 手术先右后左行双侧肺楔形切除术。术后带管回ICU。该个案发表后引起了广泛讨论, 其中大多数认为同时在气管导管内放置2根BB是否必要, 如此操作除了炫耀技术外并未给病人带来更多益处。

德国医生Christoph Schmidt 2005年在麻醉与镇痛杂志上发表了一例对新生儿实施单肺通气的个案报道^[9]。出生40天的新生儿, 体重3千克, 孕34周早产, 诊断为先天性肺气肿合并肺感染, 准备急诊行左上肺叶切除术。全麻诱导后经鼻插入ID4.0无套囊单腔管。与Arndt支气管阻塞导管多开口气道连接器相连, 在控制呼吸的同时在直径为2.0的儿童纤维支气管镜引导下插入5F Arndt支气管阻塞导管。术中单肺通气效果良好。

这例个案报道值得我们借鉴的有以下几点: 1) 5F Arndt支气管阻塞导管在未充气情况下套囊周围直径是2.5mm, 因此不能与直径为2.0的儿童纤维支气管镜同时插入ID4.0的无

单腔管内。他们的方法是先将阻塞导管插入单腔管, 直至套囊到达气管内, 再将纤支镜插入; 2) 将ID4.0的单腔管接头换为ID6.0的接头, 并将单腔管、阻塞导管、纤支镜充分润滑; 3) Arndt支气管阻塞导管多开口气道连接器的纤支镜开口直径为3.5mm, 在插入2.0的儿童纤维支气管镜时会不能完全阻塞, 造成漏气。他们将一弹性薄膜覆盖其上用针在正中扎一小孔插入纤支镜, 解决了漏气的问题。

2006年Bastien等在Can J Anesth上报道了一例在气管导管外侧应用Arndt支气管阻塞导管的经验^[10]。该例病人是9个月大的女婴, 体重7.8kg, 患先天性左下肺囊腺瘤, 准备行左开胸手术。全麻诱导后插入ID3.0有套囊气管导管, 将5F Arndt支气管阻塞导管的引导线圈套在导管前端, 在导管外侧一同插入气管中。与Arndt支气管阻塞导管多开口气道连接器相连, 在控制呼吸的同时插入儿童纤维支气管镜, 通过导管开口后将Arndt支气管阻塞导管继续向下, 将引导线圈套在纤支镜上, 在纤支镜的引导下将阻塞导管插入左主支气管内。

四、新型BB的研究进展

目前所有BB在应用时都需要纤维支气管镜进行定位。即使有经验的胸外科麻醉医师也会认为BB的放置费时且困难。病人体位改变或外科操作常会导致BB的套囊移位或疝出到主气管内。

Ghosh等^[11]最近发明了一种新型双腔支气管导管—BiVent导管, 可以在没有纤维支气管镜引导的情况下, 应用任何一种BB快速可靠的完成肺隔离。BiVent导管是一种由天然橡胶制造的一次性导管, 它由二个中间隔离的D型导管组成, 下段有一个低容、高压的气管套囊。导管的末端由中间分隔处形成二个柔软的新月型翼状分叉结构。这种设计是为了在插管时将这一分叉结构骑跨在隆突上。导管末端开口在翼状结构之上。BB可以通过任意一侧导管直接到达该侧导管所对的支气管。导管顶端的翼状结构可以做为BB充气套囊的支点, 即可以固定BB又可以预防BB的滑脱。该导管的设计型号与Robertshaw DLT相同。Ghosh等于2008年发表了二篇论文, 由于这项设计还处于专利申请阶段, 因此这二项研究均不是人体实验。

在其中一项研究中作者对BiVent导管与SLT和DLT进行比较, 评估插管的难易程度并且比较BB在SLT和BiVent导管进行肺隔离的难易程度。15位有经验的胸外科麻醉医师应用插管模拟人对三种肺隔离技术进行评估: (1) SLT (ID9mm)、Arndt BB和纤维支气管镜; (2) 常规DLT (39F, Portex); (3) BiVent和Arndt BB。10位麻醉医师按此顺序每位操作2次, 另5位按此顺序每位操作3次, 总共有35个序列, 105次插管操作。麻醉医师被随机要求应用BB进行左侧或右侧肺

隔离。所有参与者在在此之前均未见过或应用过 BiVent。应用 BiVent 时用铝质管芯辅助插管，再将 BB 插入 40cm 深。常规 DLT 选择适当的导管。观察并记录：(1) 从看见声门到完成插管所需时间；(2) 应用 SLT、BB 及 FOB 或 BiVent 和 BB 完成肺隔离的时间。另外，所有操作者和观察者对插管及 BB 放置的困难程度评分 (1 = 非常容易, 10 = 最困难)。结果显示 SLT 插管时间最短 ($6.7 \pm 3.1s$)，DLT 最长 ($17.3 \pm 10.8s$)。BiVent 用时 $11.3 \pm 5.7s$ 。应用 SLT 和 BB 进行肺隔离 35 次中有 19 次成功 (54.3%)；应用 BiVent 和 BB 进行肺隔离 35 次中有 32 次成功 (91.4%)。应用 SLT 和 BB 进行左肺隔离 10 次中仅有 1 次成功，而应用 BiVent 和 BB 10 次中有 8 次成功。应用 BiVent 和 BB 进行肺隔离显著快于 SLT 和 BB (20.1 ± 8.1 vs $96.3 \pm 48.0s$; $p < 0.001$)。操作及观察的麻醉医师对 BB 放置的难易程度评分均显示 BiVent 显著优于 SLT ($p < 0.001$)。以上结果证明，BiVent 在气道训练模拟人的应用：1) 与 DLT 比较，气管插管更快更容易；2) 与 SLT 比较，BB 进行肺隔离更快更容易。

在另一项研究中^[12]，Ghosh 等应用人类尸体进行实验，从另一个角度阐述 BiVent 导管的优越性。在该研究中，作者应用二例尸体做为研究对象，一例男性，176cm，72kg；一例女性，158cm，49kg。由 3 位从事胸科麻醉 5 年以上的高级麻醉医师进行如下操作：1) 应用 Mackintosh 喉镜对上气道进行评估；2) 插入 BiVent 导管，并应用纤维支气管镜及听诊法对导管位置进行判断；3) 通过 BiVent 导管一侧插入 BB 导管，应用听诊法判断肺隔离效果；4) 将尸体头部左右移动，并将头部屈曲至下颌触到胸壁，再恢复正中位，应用听诊法再次判断肺隔离效果。以上过程应用 SLT 及 Arndt BB 再次操作并对二种方法比较：1) 插管成功率；2) 从窥喉到插管成功所用时间；3) 从插入 BB 到成功所用时间；4) 应用纤维支气管镜及听诊法判断肺隔离成功率；5) 活动头颈后导管移位的发生率。结果显示，二例尸体插管分级均为一级，每次插

管均能完成，插入 BiVent 导管和 SLT 所需时间分别为 5.5s 和 3.2s；由于纤维支气管镜判断第二例尸体气道解剖存在异常，影响 BiVent 导管和 BB 进行右侧单肺隔离，因此该例的实验数据不完整。从第一例数据可以看出，插入 BiVent 导管和 BB 进行单肺隔离的操作显著快于 SLT 和 Arndt BB，平均时间分别为 7.75s 和 128.2s；转动头部及使颈部屈曲均不影响 BiVent 导管和 BB 进行单肺隔离，与此相反，SLT 和 Arndt BB 在 5 次实验中出现 2 次导管移位。由完成肺隔离的时间可以看出，与 SLT 和 Arndt BB 相比较，BiVent 导管和 BB 联合应用，操作简便易行，肺隔离及单肺通气可靠且不受体位变动的影响，在没有纤维支气管镜的情况下也可以应用。以上二篇文章虽然不是人体实验，但从其实验结果可以看出，BiVent 导管确实设计独特，相信在商业化生产后，BiVent 导管和 BB 会得到广泛应用，到时一定会有大量的人体实验研究对这一导管进行验证。

综上所述，随着人类思维和科学技术的进步，各种 BB 不断推陈出新，并向简单易用、微创合理的方向发展。胸科麻醉和单肺隔离技术也将随着这些设施的不断进步而逐渐完善。

参考文献

- [1] Archibald E. A consideration of the dangers of lobectomy. *J Thorac Surg* 1935; 4: 335-51.
- [2] Magill IW. Anaesthetics in thoracic surgery with special reference to lobectomy. *Proc R Soc Med* 1936; 29: 643-53.
- [3] Ginsberg RJ. New technique for one-lung anesthesia using an endobronchial blocker. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82: 542-6.
- [4] Inoue H, Shohtsu A, Ogawa J, et al. New device for one-lung anesthesia: endotracheal tube with movable blocker. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 940-1.
- [5] Arndt GA, Kranner PW, Rusy DA, et al. Single-lung ventilation in a critically ill patient using fiberoptically directed wireguided endobronchial blocker. *Anesthesiology* 1999; 90: 1484-6.
- [6] Edmond Cohen. The Cohen Flexitip Endobronchial Blocker: An Alternative to a Double Lumen Tube. *Anesth Analg* 2005; 101: 1877-9.
- [7] Uzuki M, Kanaya N, Mizuguchi A et al. One-lung ventilation using a new bronchial blocker in a patient with tracheostomy stoma. *Anesth Analg* 2003; 96: 1538-1539.
- [8] William C, Michael P. Sequential One-Lung Isolation Using a Double Arndt Bronchial Blocker Technique. *Anesth Analg* 2004; 99: 945-6.
- [9] Schmidt C, Rellensmann G, Van Aken H, et al. Single-Lung Ventilation for Pulmonary Lobe Resection in a Newborn. *Anesth Analg* 2005; 101: 362-4.
- [10] Bastien JL, O'Brien JG, Frazier W. Extraluminal use of the Arndt pediatric endobronchial blocker in an infant: a case report. *CAN J ANESTH* 2006; 53: pp 159-161.
- [11] Ghosh S, Falter F, Goldsmith K, et al. The Papworth BiVent tube: a new device for lung isolation. *Anaesthesia* 2008; 63: 996-1000.
- [12] Ghosh S, Klein AA, Prabhu M, et al. The Papworth BiVent tube: a feasibility study of a novel double-lumen endotracheal tube and bronchial blocker in human cadavers *Br J Anaesth* 2008; 101: 424-8.

首届世界健康论坛

时间: 2010-03-31至2010-04-03

地点: 上海国际会议中心 (浦东滨江大道2727号)

世界健康论坛是在经济全球化高速发展和人类健康生存发展面临诸多挑战的背景下创立的。一方面经济的高速发展，促使无论是发达国家还是发展中国家的人们，都更有能力关注自身的健康生活，关注更加健康的发展方式；另一方面，近年来不断出现的爆发性全球公共卫生危机，使世界各国共同合作应对挑战迫在眉睫。2007年，中国发展研究院提出建立“世界健康论坛”的构想。在中国政府和各界相关人士的大力支持下，经过2年多的精心筹备，首届世界健康论坛即将于2010年在上海举办。

论坛主题及参考议题：中医药发展与人类健康；流行病应对与人类健康；生命科学与人类健康；食品安全与人类健康

专题研讨会专题与参考议题：“治未病”医学工程与健康；心灵慰藉与人类健康；世界健康管理促进；健康产业投资与健康企业发展

对预防呼吸机相关性肺炎的认识

夏浩磊 何浩 唐天云

云南省中西医结合医院麻醉科 昆明 650224

责任作者及联系方式: 唐天云, Email: tangty1@hotmail.com

The Understanding of Prevention in the Ventilator-associated Pneumonia

Hao-Lei Xia, Hao He, Tian-yun Tang

Department of Anesthesiology, Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Yunnan, Kunming 650224

Corresponding Author: Tian-yun Tang, E-mail: tangty1@hotmail.com

人工气道患者在接受机械通气治疗48h后发生的肺炎,称为呼吸机相关性肺炎(VAP)。美国国家医院感染监测系统(national nosocomial infection system, NNIS)对VAP的定义进行了严格限定,即患者必须是经气管切开或气管插管接受支持或控制呼吸。经面罩或鼻腔的正压呼吸,不属此范畴^[1]。VAP属于医院获得性肺炎^[2],其发病率较高(约在33-71%^[3]之间,在ICU中死亡的病例中30%与VAP有关)治疗较困难,病死率极高,是影响机械通气患者预后的最主要因素。

加强预防可能是控制该病流行,降低病死率的最重要措施。目前预防措施主要是针对本病易感危险因素及发病机制。尽管现有医疗条件下,许多易感因素难以避免,但许多研究证实,采取相应的预防措施,部分VAP是可以避免发生的。

一、减少或消除口咽部及胃肠腔病原菌的定植和吸入

1. 控制胃内容物返流

胃腔病原菌是引起气管插管患者发生VAP的病原菌重要来源。在机械通气患者中,胃内容物返流很常见。尤其患者处于平卧位,放置胃管或胃中含有大量内容物时则更易发生。因此,对接受机械通气患者采取半卧位,是减少胃内容物返流进入下呼吸道的最简单有效的方法。

2. 应激性溃疡防治方法

正常胃腔内PH=1-2,当胃腔内PH>4时,胃内细菌(主要是革兰阴性杆菌)过度生长,但许多研究提示硫糖铝防治方法与抗酸剂及H₂受体拮抗剂相比,可显著降低早发性VAP的发生率。尽管这方面仍有争议但对于VAP的高危人群,若需要防治应激性溃疡时,应倡导优先选用硫糖铝。

3. 声门下分泌物的引流(subglottic secretion drainage, SSD)^[4]

气管插管患者的声门下与气管导管气囊之间的间隙常有严重污染的积液存在,该积液被误吸进入下呼吸道是VAP的病原菌重要来源。文献^[5]报道经X线检查约56%气管插管患者的声门下与气囊之间的间隙有明显积液存在,大多在3-15ml左右。应用声门下可吸引气管导管定时或持续吸引该分泌物,可

降低由原发内源性菌群(革兰阳性球菌,流感嗜血杆菌等)引起的VAP发生率,但对继发内源性菌群(肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌等)引起的VAP发病预防效果较差。

4. 控制气管导管生物被膜(biofilm, BF)的形成

气管插管是发生VAP的最重要危险因素。插管破坏了宿主的正常防御机制使细菌直接进入下呼吸道,同时细菌通过形成生物膜在插管内定植,使一般抗生素治疗难以清除。菌落在插管内定植及开始形成生物膜可以发生在插管后12h,而在96h后几乎所有插管患者都可以形成生物膜^[6]。气管导管由于不能经常更换,且管壁内定植菌不能被有效清除,也不易被抗生素杀灭,细菌易在PVC管壁表面附着增殖,其细菌数量可以高达10⁸cfu/ml。吸痰、气体和液体流动使大量含菌碎片脱落进入下呼吸道。此是VAP反复发生和难治的重要原因。临床应创造条件尽早拔除气管导管,以减少管内外BF的形成。国外有人从事抗定植材料的研究,但目前由这种材料制成的导管尚未面世。

5. 选择性消化道脱污染(selective digestive decontamination, SDD)

SDD是通过局部使用抗生素杀灭口咽部和胃肠道的条件致病性需氧微生物,避免其移行和易位,切断医院内感染的病原菌来源,从而预防VAP的发病。理想的SDD方法所选用的抗生素应具备以下的特点:(1)抗菌谱应覆盖肠杆菌科、假单胞菌属和不动杆菌属的细菌。(2)粘膜表面不吸收或很少吸收,以保证肠腔内较高的抗生素浓度。(3)必须是杀菌剂,因为在胃肠道中没有调节抗菌活性作用的白细胞,其杀菌作用完全有赖于抗菌药物本身的作用。(4)具有选择性的抗菌活性即不影响厌氧菌群药物不易被胃肠道内容物灭活^[7]

6. 改进营养支持治疗方法

营养不良是发病的危险因素之一,故营养支持治疗亦是危重病患者常规治疗的一部分。从预防VAP发病的角度来看,肠道喂养方法优于全肠外营养。在应激情况下,肠道并不是一个休眠器官,尽管在外伤后一段时间内,肠蠕动受到抑制,胃肠减压是必要的。但小肠运动及其他功能仍保持完整。小肠喂养可最大限度减少细菌通过肠粘膜向肝脏和血液移行,并可维持正常肠道菌群平衡。因此肠道喂养可预防感染。为了减少VAP的发病,喂养应注意以下几个问题:(1)喂养过程中提倡半卧位

尽量减少误吸；(2)用小号胃管小量持续喂养，避免返流，但这可能会使胃液pH值升高，反而增加发生VAP的危险。因此，为防止胃液pH的过度增高，喂养过程中可监测胃液pH值，保持pH值在3.5以下有条件可适当用酸化的食物喂养；(3)可将胃管直接插入空肠，以避免对胃液的大事碱化作用^[8]。

7. 合理使用抗生素

抗生素是引起口咽部菌群失调，病原菌(特别是革兰阴性杆菌和真菌)在口咽部定植增加的主要原因，广谱或超广谱抗生素的应用使多重耐药菌产生增多，给其所引起的VAP治疗带来困难，影响其预后^[9]。因此，临床上应合理使用抗生素，减少菌群失调所致的病原菌易位定植发生率^[10]。

二、切断外源性传播途径

VAP是一种流行性、传染性疾病。消除传染源、切断病原体传播途径是控制VAP发生的有效方法。医务人员应强化无菌意识，特别注意以下几点。

1. 洗手

医务人员的手是传播VAP病原菌的重要途径。调查发现不少医务人员的手常有革兰阴性杆菌和金葡萄菌的定植，医务人员在护理、检查重症感染的患者后手上所带病原菌的量可达 10^{10} CFU/ml，若不洗手就接触另一患者，极有可能导致病原菌在患者之间的传播定植，并可通过吸痰或其他操作致使细菌进入下呼吸道引起VAP。遗憾的是即便在ICU，能严格遵守洗手制度的医务人员仅约40%。为鼓励洗手，医院应提供方便的自来水装置及洗手的其它设备(如烘干机)，并指导医务人员正确洗手。国外在ICU和普通病区推广含有皮肤保护成分的消毒剂搓擦手部皮肤进行快速消毒以部分替代常规洗手(当手部无明显可见污垢时)，又称干式洗手，此法使临床对洗手规则的接受度明显增加^[11]。

2. 共用器械的消毒灭菌

插管用具使用完毕，喉镜的钳片、管芯，应先用肥皂水刷洗，清水冲净，然后浸泡于消毒溶液内，经消毒处理后取出擦于备用。对同一患者使用的呼吸机，其呼吸回路管道，包括接管、呼气活瓣以及湿化器，目前主张更换时间不要过于频繁即短于48小时的间隔，除非有肉眼可见的分泌物污染；不同患者之间使用时，则要经过高水平消毒。在呼吸回路的吸气管道与湿化罐之间放置滤菌器对预防VAP的作用不确切。湿化器水要用无菌水。呼吸机的内部机械部分，不须常规灭菌或消毒。不同患者间作下呼吸道吸引时，要更换整个长条吸引管和吸引瓶。去除吸引管上的分泌物，要用无菌水。联接呼吸机管道上的冷凝水要及时倾去，操作时要当心避免冷凝水流向患者侧。使用热-湿交换器(人工鼻)可减少或避免冷凝水形成。尽早撤去呼吸机，拔除气管插管前应确认气囊

上方的分泌物已被清除。

3. 患者及病原体携带者的隔离

呼吸道合胞病毒(RSV)传播可引起暴发流行，易累及患者和医务人员，并较难控制。对该病毒感染患者应采取隔离措施，即便无条件也应给患者戴口罩、帽子、穿无菌隔离衣，此法可有效阻止部分外源性医院内病毒性肺炎的流行。

4. 保护性隔离

将高危人群与外界充满各种微生物的医院环境进行保护隔离，可有效防止医院内肺炎的发生。通常是将患者置于层流室，医务人员进入时必须戴口罩、帽子、穿无菌隔离衣，此法可有效阻止部分外源性医院内肺炎的发生，但对内源性感染的预防无甚作用。若结合SDD方法，预防效果可能更佳。由于费用昂贵，目前主要用于器官或骨髓移植、粒细胞缺乏症等严重免疫功能缺陷的患者。

三、加强机体免疫防御功能

全身或局部免疫防御功能受损是住院患者易发生肺炎的原因之一。因此，应加强重症患者的营养支持、积极维持内环境的平衡、合理使用糖皮质激素及细胞毒药物。对建人工气道患者，创造条件尽早拔除插管的同时，合理使用免疫调节剂可能有助于减少VAP的发生。

1. 免疫球蛋白

外科患者静脉使用丙种球蛋白(每周400mg/kg)能减少外科患者的术后感染，对照研究显示该治疗方法可降低革兰阴性杆菌肺炎的发生率。

2. 集落刺激因子(CSF)

该制剂可增强外周血中粒细胞数量及功能，可显著降低粒细胞减少或缺乏患者医院内肺炎的发病率^[11]。

当然积极治疗VAP亦是控制VAP流行和发病的重要措施。VAP的危险因素甚多，发病机制复杂，难以用一种或某几种措施来完全有效预防VAP。因此，提高全体医务人员的预防意识，采用综合防治措施可能是控制呼吸机相关性肺炎的最佳策略。

参考文献

- [1] 曹介明,何礼贤,胡必杰等.机械通气合并肺部感染.免疫低下与感染.上海科学技术文献出版社.2004,6(1):355-363
- [2] 胡必杰,何礼贤,张杏怡等.我国医院内肺炎流行病学现状.20世纪90年代发表论文荟萃分析.中华医院感染学杂志.2001,11:177-181
- [3] Richard Scott Morehead Jimmy Jerry Pinto,Ventilator-Associated Pneumonia Arch Intern Med.2000;160:1926-1936
- [4] 加拿大危重病学会. Ann Intern Med(2004,141:305)
- [5] 何礼贤,曹介明等.气囊上滞留物引流对呼吸机相关性肺炎发病的影响.中华核和呼吸感染.2000年第8期第23卷
- [6] 胡必杰,何礼贤,殷少军等.上海市下呼吸道医院感染的回顾性队列研究.中国抗感染化疗杂志.2002,2(1):74-77
- [7] 陈仲清.ICU中VAP的预防.全军麻醉与围术期处理进展学术会议.中国.上海.2002.11.23-24
- [8] 殷凯生.VAP研究近况.老年医学与保健杂志.2004,3,10:120-23
- [9] Ibrahim EH,Ward S,Sherman G,et al.Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med,001,29(6):1109-1115
- [10] 殷少军,曹介明.呼吸机相关性肺炎抗生素治疗策略.中华核和呼吸杂志.2001,24(6):329-331
- [11] 张庆玲,刘明华,王仙园等.VAP的预防和治疗.中华医院感染学杂志.2004, 14(8): 958-960

傅润乔

北京市垂杨柳医院(北京微创医院)麻醉科, 北京 100022

摘要

不含任何防腐添加剂的国产局麻药盐酸氯普鲁卡因(可谱诺)上市临床使用8年, 在产科椎管内麻醉上得到广泛应用, 不仅大量报道应用于硬膜外, 而且在蛛网膜下腔麻醉上也积累了万余例以上的经验, 证实其起效快、效能强、持续时间较短, 对胎儿无不利影响。至今均未见其神经毒性等不良反应个案。这种新型的不含防腐剂的氯普鲁卡因可作为剖宫产安全有效的椎管内麻醉药。

关键词: 氯普鲁卡因; 产科; 腰麻; 硬膜外麻醉

作者联系方式: 傅润乔, E-mail: runqiao@yahoo.com.cn

氯普鲁卡因与产科麻醉

Chloroprocaine and Obstetrics Anesthesia

Run-qiao Fu

Department of Anesthesiology, Beijing Chui Yangliu Hospital, Beijing 100022, China

Key Words: Chloroprocaine; Obstetrics; Spinal anesthesia; Epidural Anesthesia

Corresponding Author: Run-qiao Fu, E-mail: runqiao@yahoo.com.cn

氯普鲁卡因简介

氯普鲁卡因(chloroprocaine, CP)于1952年在美国以盐酸氯普鲁卡因(chloroprocaine hydrochloride)上市用于临床。其化学名称4-氨基-2-氯苯甲酸-2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐, 分子式 $C_{13}H_{19}ClN_2O_2 \cdot HCl$ 。它是在普鲁卡因(procaine)的对氨基苯甲酸的二位上用氯原子取代而产生的(故又称2-氯普鲁卡因, 2-CP), 这种化学修饰使其麻醉起效更快、效果更强、代谢速度更快, 而不良反应减少。在1960年代西方国家广泛用于浸润麻醉、神经阻滞, 在产科麻醉上应用最多。我国经济贸易委员会和国家医药管理局1990年代初将CP列入“八五”期间“国家级化学医药新产品开发指南”, 将其作为我国急待研制开发的新药^[1]。终于在2002年5月山西晋城海斯药业责任有限公司研制的盐酸氯普鲁卡因(商品名: 可谱诺)首先在国内上市, 其剂型有注射用无菌冻干粉剂和注射液两种, 均不含任何添加的防腐剂。无菌冻干粉剂用生理盐水稀释后pH为4.7~5.1, 与其他临床常用局麻药接近, 注射液剂型的pH为3.09~3.12与国外同类剂型药相似^[2, 3]。

硬膜外麻醉

可谱诺上市后国内用于剖宫产硬膜外麻醉报道在CNKI中国知识网络服务平台上可以检索到20余篇。因为它代谢快、毒性小、效果好, 作用持续时间较短, 对胎儿几乎无影响, 而受到剖宫产麻醉医师的青睐广泛应用于剖宫产麻醉。综合各家报道, 浓度在2.5%~3%, 其硬膜外单次注射起效时

间为4~5min, 手术部位痛觉消失时间为9~14min, 痛觉恢复时间50~80min。由于计时的差异及了解痛觉消失、痛觉恢复所取的测试部位不一致, 报道有些差异。我们在剖宫产硬膜外麻醉上报道了^[4]不给试验量, 一次性给2.5%CP13mL或3%10.8mL(剂量相等), 从开始注药算起, 注药过程1.5min, 结果神经阻滞起效时间 $(1.75 \pm 0.55) \text{min}$ vs $(1.76 \pm 0.37) \text{min}$, 切口痛消失时间 $(9.30 \pm 1.53) \text{min}$ vs $(8.71 \pm 1.54) \text{min}$, 切口痛恢复时间 $(90.95 \pm 40.99) \text{min}$ vs $(93.20 \pm 32.05) \text{min}$, 两种浓度麻醉效果肌松均非常满意, 神经阻滞较广(14~16个节段), 范围分别为胸 $5.05 \pm 1.19 \sim$ 骶 3.40 ± 1.25 vs 胸 $5.10 \pm 0.94 \sim$ 骶 3.95 ± 1.10 。两组对血压的影响均不大。我们认为如果一次性注射, 2.5%CP10mL即能满足剖宫产手术, 但并不建议这样的给法, 而是按常规先给试验量3~5mL确认后再给有效量。

国外ABBOUT等^[6]认为CP硬膜外阻滞加入肾上腺素对正常产妇、新生儿、产程进展均无不利影响, 只是明显延长阻滞时间 $(76 \pm 3.8) \text{min}$ vs $(42.9 \pm 1) \text{min}$, $P < 0.01$ 。这与国内冯善武等人在剖宫产上单纯使用CP报道的结果一致^[6]。鲍瑞军^[7]报道1.5%CP复合0.375%左旋布比卡因在剖宫产上取得的麻醉效果近似于3%CP, 而镇痛的持续时间明显延长, 这对于术后行硬膜外镇痛有好处。李翠芝报道^[8], 氯普鲁卡因加入芬太尼既能加快麻醉起效时间又能延长麻醉持续时间并强化麻醉效果。

蛛网膜下腔麻醉(脊麻、腰麻)

氯普鲁卡因用于蛛网膜下腔麻醉是被争议的议题。1952年氯普鲁卡因在国外用于临床椎管内（蛛网膜下腔或硬膜外腔）麻醉，直到1980-1982年才报道8例将硬膜外用量（2.5%~3%，>8mL）误注到蛛网膜下腔时引起4月~4年的脊髓神经并发症，而受到争议。认为这一并发症比较有说服力的是其中的防腐剂（亚硫酸盐）引起。因此，近年国外也推出了无防腐剂的氯普鲁卡因注射液，陆续用于脊麻并未发现脊髓神经毒性^[9-12]。我们使用的氯普鲁卡因（可谱诺）注射用无菌冻干粉既不含防腐剂又pH较高（4.7~5.1），用其2.5% 25~40mg、与3%麻黄碱0.5mL和10%葡萄糖0.5mL配伍后浓度在1.25%~1.54%，pH 5.03~5.23，行蛛网膜下腔麻醉五年没有观察到脊髓神经毒性^[13-15]，相关论文还发表在SCI收录在国外杂志上。尤其还刚刚在《临床麻醉学杂志》上发表了10000例氯普鲁卡因腰麻或腰-硬联合麻醉的临床研究，对CP腰麻的有效性、安全性作了比较全面的总结与探讨^[16]。闫爱国等用其注射液剂腰麻（1.5%，30mg）在剖宫产也获得良好效果^[17]。

用于蛛网膜下腔麻醉，25mg氯普鲁卡因即可满足产科剖宫产要求，如果超越则发生麻醉平面过高继而引起呼吸循环抑制的几率增高。用于其他科，成人剂量要根据手术部位给药，CP剂量在30~40mg。氯普鲁卡因脊麻出现效果平均时间不到25s，平面固定平均不到8min，并达到手术要求，麻醉效果完善。在40min阻滞平面开始下降，在60min下肢运动恢复并能抬起，再过约10min麻醉完全消失。但个别产妇产后麻醉完全消退在150~200min，这可能与他们体内假性胆碱酯酶活性较低或异常使氯普鲁卡因代谢变慢有关，据报道孕产妇血浆假性胆碱酯酶水平下降30%^[18]。

我们认为任何局麻药都是有毒性的，必须在一个安全

的剂量、浓度下使用。国产氯普鲁卡因直接蛛网膜下腔麻醉之所以还没有出现脊髓神经毒性，与其不含防腐剂、pH值提升有关。椎管内麻醉之所以还没有出现脊髓神经毒性，也与没有误将其硬膜外的用药注入到蛛网膜下腔有关。而不管哪种硬膜外麻醉的局麻药量都必须避免误注到蛛网膜下腔。从这些方面讲，可谱诺的无菌冻干粉利用生理盐水稀释后是可以安全用于剖宫产等其他手术的蛛网膜下腔麻醉的。

参考文献

- [1] 祁学忠. 盐酸氯普鲁卡因的稳定性考察. 科学情报开发与经济. 2003, 13(1):130-132.
- [2] 傅润乔, 田玉科. 氯普鲁卡因等几种常用局麻药pH值的测定. 2008, 28(1):88-89.
- [3] Na KB and Kopacz DJ. Spinal Chloroprocaine solution: density at 37°C and pH titration. *Anesth Analg*. 2004, 98:70-74.
- [4] 傅润乔, 岳云, 薛维荣, 等. 两种浓度氯普鲁卡因用于剖宫产硬膜外麻醉. *北京医学*. 2005, 27(4):219-221.
- [5] ABBOUD TK, DeSARKISSIAN L, TERRASI J, et al. Comparative maternal, fetal, and neonatal effects of chloroprocaine with and without epinephrine for epidural anesthesia in obstetrics. *Anesth Analg*. 1987, 66(1):71-75.
- [6] 冯善武, 杨建军, 沈晓风. 氯普鲁卡因复合肾上腺素在剖宫产硬膜外麻醉中的应用. *临床麻醉学杂志*, 2008, 24(12):1073-1074.
- [7] 施瑞军. 氯普鲁卡因复合左旋布比卡因硬膜外阻滞在剖宫产中的应用. *临床麻醉学杂志*, 2008, 24(8): 721-722.
- [8] 李翠芝. 氯普鲁卡因复合芬太尼硬膜外阻滞用于剖宫产的临床研究. *社区医学杂志*, 2007, 5(15):9-11.
- [9] Yoon JR, Kopacz DJ. Spinal 2-chloroprocaine for surgery: an initial 10-month experience. *Anesth Analg*. 2005, 100(2): 553-558.
- [10] Casati A, Danelli G, Berti M, et al. Intrathecal 2-chloroprocaine for lower limb outpatient surgery: a prospective, randomized, double-blind, clinical evaluation. *Anesth Analg*. 2006, 103(1): 234-238.
- [11] Casati A, Fanelli G, Danelli G, et al. Spinal anesthesia with lidocaine or preservative-free 2-chloroprocaine for outpatient knee arthroscopy: a prospective, randomized, double-blind comparison. *Anesth Analg*. 2007, 104(4): 959-964.
- [12] Timo P. Four years' experience with 1% chloroprocaine for spinal anesthesia in ambulatory anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*. 2005 30: S160.
- [13] 傅润乔, 赵宏利, 薛维荣, 等. 国产氯普鲁卡因用于剖宫产脊麻的临床研究. *临床麻醉学杂志*, 2006, 22(6):424-426.
- [14] Run-Qiao Fu, Yu-Ke Tian and Wei-Ran Fang. Combined spinal and epidural anesthesia with chloroprocaine for hysterectomy. *Clin Exp Pharmacol P*. 2008, 35(1), 60-63.
- [15] 傅润乔, 田玉科. 氯普鲁卡因脊-硬联合麻醉用于妇科手术. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2007, 28(1):3-5.
- [16] 傅润乔, 张晓红, 赵宏利, 等. 氯普鲁卡因腰麻或腰-硬联合麻醉的临床研究. *临床麻醉学杂志*, 2009, 25(11):943-947.
- [17] 闫爱国, 刘顺兴, 李波, 等. 氯普鲁卡因与布比卡因腰麻在剖宫产手术中的应用. *临床麻醉学杂志*, 2008, 24(8):730-731.
- [18] Kuhnert BR, Kuhnert PM, Prochaska AL, et al. Plasma levels of 2-chloroprocaine in obstetric patients and their neonates after epidural anesthesia. *Anesthesiology*, 1980, 53(3):21-25.

2010国际麻醉学基础与临床研究论坛

进入21世纪，现代医学已从传统的生物医学模式转化为生物——心理——社会模式。临床医学的重要组成部分——麻醉学亦将迎来新的挑战，其工作范围涵盖临床麻醉技术、围术期生命体征调控与器官保护、危重医学，急救与复苏，急、慢性疼痛治疗等多个领域。近年来，国内外麻醉学基础与临床研究在上述方面有了诸多进展。为顺应这一变化趋势，不断提高我国麻醉学界整体研究水平，华中科技大学同济医院国际交流部和麻醉学教研室拟定于2010年4月16-18日举办“2010国际麻醉学基础与临床研究论坛”（2010 International Basic and Clinical Research Forum of Anesthesia, Wuhan），届时将邀请国内外麻醉学相关领域知名学者共襄盛举，就麻醉学基础及临床研究的前沿理论展开研讨，并对未来麻醉学界的研究方向进行展望。会议期间还将围绕如何撰写和发表SCI收录的高水平英文文章进行培训，限定名额30人（为全英语授课，要求语言能力较强），欢迎大家踊跃报名。

稿件提交方式：（截止2010年3月15日）

（1）邮箱：tjmzk2010@126.com

（2）投稿及报名地址：华中科技大学同济医学院附属同济医院麻醉学教研室“2010国际麻醉学基础及临床研究论坛”组委会（湖北省武汉市解放大道1095号 邮编：430030）收。

张超 综述 朱昭琼 审校

遵义医学院附属医院麻醉科, 遵义 563003

摘要

本文综述了术后认知功能障碍 (POCD) 的定义、发病状况、诊断方法、病因及机制, 认为POCD是中枢神经系统衰老的基础上由麻醉和手术诱发的神经功能减退, 皮质酮、神经营养因子和神经生长因子都可以引起中枢神经系统的改变, 从而导致POCD的发生。研究POCD具有重要的医学、社会和经济意义。

关键词: 术后认知功能障碍; 皮质酮; 神经营养因子; 神经生长因子
责任作者及联系方式: 朱昭琼, E-mail: ganzhuzhaoqiong@sina.com

神经营养因子对老年人术后认知功能障碍的影响研究

Effect on Postoperative Cognitive Dysfunction for Brain-derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor

Chao Zhang, Zhao-qiong Zhu

Department of Anesthesiology, Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China

Abstract

This paper summarizes the postoperative cognitive dysfunction (POCD) of the definition, incidence of conditions, diagnosis, etiology and mechanisms that the POCD is based on the aging central nervous system by the anesthesia and surgery-induced nerve dysfunction, research on POCD has important medical, social and economic significance.

Key Words : postoperative cognitive dysfunction; corticosterone; nerve growth factor

Corresponding Author : Zhao-qiong Zhu, E-mail:ganzhuzhaoqiong@sina.com

术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 是老年患者术后常见的神经系统并发症, 不仅给患者带来各种困扰, 降低患者生活质量, 延长住院时间和加重医疗费用, 甚至可能增加死亡率。目前人类社会进入老龄化时代, 高龄人口越来越多, 因病手术的机率也越来越高, 故术后认知功能障碍已经引起医务人员的关注。

一、POCD定义和诊断

1. 定义

术后精神功能障碍 (postoperative psychonosema, POP) 是指术前无精神异常的病人受围术期各种因素影响, 出现术后大脑功能活动紊乱, 导致认知、情感、行为和意志等精神活动不同程度的障碍。POP分为两类, 即术后谵妄 (delirium) 和POCD。

有报道认为, POCD是患者在麻醉、手术后出现的中枢神经系统相关并发症, 常见于接受大手术、急诊手术后的老年患者^[1,2], 主要为记忆力、集中力等智力功能损害, 临床表现为精神错乱、焦虑、人格改变, 这种认知功能、独立能力及技巧的变化, 称为POCD。

2. 诊断

临床上POCD的诊断还缺乏统一标准, 这是POCD发病率报道各异的原因。POCD的诊断需从临床表现和神经心理学测试两方面综合而定。

临床上诊断主要根据病史、手术后发生精神症状持续时间和临床表现。美国精神病学学会诊断标准: ①对环境的意识减退且有转移; ②至少出现下列2项: 知觉障碍、语言不连贯、睡眠情形节律失调、神经运动性活动增加或减少; ③定向失调和记忆减退; ④临床表现持续数小时、数日, 有时一

天之内亦有波动；⑤手术麻醉史。

神经精神功能的测试最为重要，但目前还没有专门用于POCD神经精神功能测试的统一标准。应用最多的测试是韦氏成人智力量表(Wechsler Intelligence Scale, WAIS)和韦氏记忆量表(Wechsler Memory Scale, WMS)，前者能较全面地反映患者的认知、记忆和语言功能及图形辨别、计算能力和高级神经活动功能、后者可测试各种近远期记忆和各种感官记忆侧重于记忆能力的评估。也有选择简易智力状态检查(Mini-mental State Examination, MMSE)测试方法，其组合由数项测试组成，每项测试又包含如时间定向、地点定向、语言、记忆等多项参数。由于MMSE它具有较高的有效性和可信性，且简便易行，适用于术后认知功能评价。这种方法侧重于大脑功能的认知方面，排除了情绪及神志异常等因素的干扰，可靠性和可信性较高，是判断认知功能变化的最具影响力的筛选工具^[3]。

对手术患者进行神经心理学测试的目的是评价总体的认知功能而非某一特定功能，所以不同的神经心理学测试的结果可以结合起来，用一个包含所有或部分测试结果的综合评分来表示。因此寻找一个客观、敏感的生物学标记物辅助评价POCD显得尤为重要。

按照北美精神障碍诊断和统计手册(DSM-IV-R)对认知障碍的分类，POCD属于轻度神经认知障碍，其特征是由一般的医疗处理引起而又不属于谵妄、痴呆、遗忘障碍等临床类型，其诊断需经神经心理学测试^[4]。根据持续时间长短，把术后1周以内发生的称为短期POCD，把术后3个月以后依然存在的称为长期POCD。POCD可以发生于术后几天或者术后几个月，大部分患者是暂时的，在术后六周至六个月恢复，但是亦有终生存在的。

二、POCD的发生率

1955年Bedford首次报道老年病人在全麻手术后出现认知功能障碍，1998年Moller对1218例老年(>60岁)病人在全麻下接受腹部、胸部(非心脏)和骨科手术后认知功能变化的观察，发现25.8%的病人在术后1周出现POCD，术后3个月发生率为9.9%，均明显高于非手术对照组在同样的时间间隔里POCD的发生率。手术类型与认知功能障碍的发生有直接关系，这与手术类型不同引起创伤的程度不同有关，体外循环心脏直视术后如冠状动脉搭桥术后POCD的发生率为83%，且相当部分患者认知功能障碍持久存在；神经外科手术POCD的发生率高于心血管手术；行冠状动脉搭桥术患者要比行外周较大血管手术患者更易出现POCD；非心脏手术心较功能较差或血流动力学不稳定、髓关节置换及下颌骨折等创伤较大的手术POCD的发生率较高^[5]。由于老年人的生理特点，手术麻醉中

易发生低氧和低血压，术后呼吸衰竭和感染等并发症相对年轻人多，60岁以上患者心脏手术后POCD的发生率为年轻人的4倍以上。随着年龄的增加，神经细胞衰亡增多，从外界接受的信息的量减少以及脑组织本身的退行性变，中枢神经递质的含量改变使大脑功能降低。大量的调查显示：POCD在年龄分布上以大于65岁的老年人为主，多发于心脏手术、髓关节置换、下颌骨折等大手术后，表现为麻醉手术后记忆力、抽象思维、定向力障碍，同时伴有社会活动能力的减退。尽管由于医疗技术和水平的提高使围术期的死亡率和发病率大大降低，但是近几年来POCD的发生率未见改善。POCD严重影响了患者的生活质量，同时增加了医疗费用和社会负担。对与麻醉和手术相关的认知功能改变应进行深入研究，观点在麻醉领域已达成共识。在诸多与POCD有关的因素中，主要因素和次要因素还存在争论，需要不断地探索。

三、POCD相关因素

POCD的发病原因尚不明确，目前一般认为POCD是患者在中枢神经系统退变、老化的基础上，由麻醉、手术等外在因素诱发或加重的中枢神经系统退行性改变，是多种因素综合作用的结果。Moller等^[5]调查发现，术后1周认知功能障碍的发生率与年龄增加、麻醉时间延长、受教育程度低、二次手术、术后感染和呼吸系统并发症等因素有关；术后3个月认知功能障碍的发生率仅与年龄有关。

1. 年龄

随着年龄的增加，POCD的发生率增加，但其机制尚不清楚。Moller^[5]等ISPOCD研究发现，无论短期还是长期POCD均与年龄有关。≥65岁老年患者POCD发生率是年轻患者的10倍，≥75岁的老年患者POCD发生率比65~75岁的患者高3倍，且老年人是发生长期POCD的高危人群，发生POCD的老年人术后第1年的病死率增加^[1]。这可能与老年人各器官生理功能减低尤其是脑的代偿功能减低、药效学和药代学的变化以及往往合并多种慢性疾病有关。随着年龄的增加，脑神经元数量减少，神经元体积变小，突触数量下降；有关的神经递质如乙酰胆碱、多巴胺、5-羟色胺等也相应减少，而其分解酶如单胺氧化酶、儿茶酚甲基转移酶等活性增强；乙酰胆碱与烟碱样受体亚型的结合能力逐渐减弱。提示老年人中枢神经系统功能储备下降，麻醉、手术可能加重这种退行性改变导致POCD。

2. 基础疾病

国内外研究发现有心肌梗死或脑卒中病史的老年病人、术前合并糖尿病和/或高血压的老年病人，术后中枢功能障碍发生率显著升高^[6,7]。

3. 手术因素

Canet等^[8]对老年病人随机分为住院和非住院两组,即全身麻醉下行较大手术的住院病人(n=164)与全身麻醉下行门诊手术的非住院病人(n=159),结果发现住院病人POCD的发生率增加。他认为住院也是POCD的重要因素,因此老年病人小手术后尽量避免住院治疗。其原因可能是小手术和非住院手术患者的慢性应激反应小。在不同的手术类型中POCD的发生率不同,心内直视手术为25%~75%,骨科大手术为13%~41%,上腹部手术为7%~17%,成年人冠脉搭桥术为35%~50%等。

4. 麻醉因素

全身麻醉和局部麻醉对脑血流、氧输送和脑代谢的影响是不同的,因此人们设想全身麻醉和局部麻醉对术后精神障碍影响不同。然而Rasmussen^[9]对438例行非心脏手术的老年患者(>60岁)随机采用全身麻醉或局部麻醉,结果发现不同的麻醉方式对老年病人术后3个月认知功能的影响没有差别,而局部麻醉仅减少术后1周认知功能障碍的发生率。另外一项对262例行全膝关节置换术的老年病人中进行的随机对照研究^[10]表明,全身麻醉组和硬膜外麻醉组术后1周和术后6个月进行的各项神经心理测试中,分值下降都相似,总的POCD发生率差异无统计学意义。最近有学者进行椎管内麻醉和全身麻醉对POCD影响的Meta分析,结果发现在24项研究中有23项都认为椎管内麻醉和全身麻醉对POCD的影响是相似的^[11]。而黄志莲等研究表明^[12],全髋关节置换术老年患者行全身麻醉较硬膜外麻醉术后早期(指术后6h)POCD发生率高,与上述观点相反,可能与样本量大小、病例的选择和诊断标准不一致有关,多数学者认为麻醉与术后POCD的发生率关系不大。

5. 麻醉深度

术中知晓是指病人在术后能部分或全部回忆起术中发生的事,并能告知有无疼痛。Frag等^[13]将74例患者在术中随机分为高脑电双频组和低脑电双频组,在术后4~6周高脑电双频组精神运动反应时间延长。觉醒的体验对患者的心理和情绪造成较大影响,包括影响患者的内隐性和外显性记忆,可能导致睡眠障碍、恶梦、焦虑等^[14]。但术中觉醒与老年人POCD发生的关系尚未见报道。

6. 术后镇痛

随着麻醉作用的消失,作为不良刺激的疼痛必然会对术后老年人的精神状态产生消极的影响。有学者认为^[15,16],术后患者生理状况也是影响POCD的因素,在对行脊柱手术后POCD的研究中发现,POCD组术后第1天的血红蛋白含量和红细胞压积明显低于非POCD组,而术后给予足够镇痛比镇痛不足的患者POCD的发生率低,所以术后完善的镇痛有助于改善老年人的精神状态^[17]。

四、POCD发生的机制

POCD的发病机理仍不清楚,可能与病人自身状况、手术和麻醉等因素有关。其中麻醉对POCD影响较为复杂,有研究表明^[5],POCD可能与全身麻醉药对中枢胆碱能系统及兴奋性氨基酸系统的作用有关。

1. 中枢胆碱能系统功能降低

已有的研究表明,年龄增加和术前认知功能的降低是术后认知功能障碍发生的共同的危险因素^[18,19]。这提示衰老所引起的大脑神经系统退行性改变与术后认知功能障碍的发生可能有重要联系,而麻醉、手术加重了这种退行性改变所导致的脑功能障碍^[20],特别是接受手术的患者年龄偏大。

中枢胆碱能系统的功能随着老龄化而逐渐减退。在啮齿类动物,随年龄增加前脑底部胆碱能神经原逐渐萎缩、退行性变且数量减少,同时与学习、记忆有关的各种功能逐渐减退^[21]。在人类大脑,各种胆碱能系统的指标随着年龄增长而降低;这种减少主要发生于中老年期和与认知功能密切相关的区域(如海马和邻近的颞叶皮质区域)^[22]。随着年龄增加,患者对抗胆碱能药物的敏感性也增加,这可能也是老年人更易发生术后认知功能障碍的原因之一。

全身麻醉药特别是吸入麻醉药对中枢胆碱能系统的抑制作用主要通过抑制乙酰胆碱的释放、抑制神经末梢对乙酰胆碱的摄取和阻断其与乙酰胆碱受体的结合等,并通过胆碱能系统调节其它神经递质如多巴胺、GABA等的释放。全身麻醉药作用于中枢神经系统中乙酰胆碱(Ach-R)受体主要是M1型,少数部位有M2型受体;神经烟碱受体(nACh-R)在中枢神经系统的主要功能是在突触前易化其他神经递质的释放。但越来越多的资料显示,麻醉药物亦通过作用于中枢神经系统的nACh-R来调节认知功能^[23]。用nACh-R激动剂治疗可长时间提高动物不同行为学实验的认知功能,而用nACh-R拮抗剂可损害大鼠在8臂辐射迷宫中的记忆成绩^[24]。Granon等^[25]将nACh-R拮抗剂银环蛇毒素注入大鼠额叶皮质,发现大鼠工作记忆明显降低,但本能的行为不受影响。麻醉后认知功能受损可能是nACh-R受到抑制的结果^[26]。而吸入性麻醉药如异氟烷是强效nACh-R抑制剂^[27],因此上述作用可能是对nACh-R抑制所致。

2. 应激反应与糖皮质激素过度分泌

手术和麻醉的应激反应产生多种细胞因子,减弱或增强炎症反应,减轻或加重损伤,如IL-1、IL-6、INF- γ 、BDNF、GF、GDNF等。IL-1受体拮抗剂IL-1 α 可以明显减少由NMDA-R介导的神经毒性,IL-1 β 可以放大NMDA的神经毒性死亡。此外血液暴露于受损的内皮细胞表面将激活全身的凝血系统和纤溶系统,释放氧自由基,触发全身炎症反应综合征(SIRS)^[28]。炎症介质的释放呈体温依赖性,故常采用低温

CPB。

糖皮质激素(glucocorticoid, GC)是由肾上腺皮质分泌的一类具有神经活性的甾体激素。它的产生直接受下丘脑-垂体-肾上腺轴的调节。糖皮质激素可以对神经系统的发育及其功能产生不同的影响^[29]。大量实验证实,在决定神经元再生、神经元及胶质细胞基因型特征的发生以及行为发育等过程中都有这种激素的参与。

应激和血液中糖皮质激素的水平对认知功能有影响,现在明确这是由于与认知功能有密切关系的额叶皮质特别是海马中存在肾上腺皮质激素受体。研究发现长时间的高水平糖皮质激素可造成海马神经原损害,导致海马糖皮质激素受体的减少;当受体数目减少到一定程度,海马对肾上腺皮质轴的反馈抑制作用减弱,使糖皮质激素保持高分泌状态,结果又进一步导致激素受体的减少;最终导致海马神经原的永久性损害^[30]。海马皮质激素受体减少和由此产生的负反馈调节机制减弱使患者在手术应激后容易出现糖皮质激素的过度分泌,这可能是患者接受手术后易于发生认知功能障碍的另一个原因,但还缺乏实验证据。

然而,皮质酮(corticosterone)是体内最主要的糖皮质激素,除对代谢的作用外,对海马神经元的生长、分化及生理功能也有直接的影响^[31]。皮质酮通过与两类胞内受体^[32]—糖皮质激素受体(glucocorticoid receptors, GR)和盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptors, MR)及尚未完全阐明的膜受体^[33]结合影响神经元的功能。在应激及衰老等情况下,血浆皮质酮水平升高,可导致海马形态与功能的损伤,包括CA3区锥体神经元顶树突的萎缩^[34-37],海马神经元长时程增强(long-term potentiation, LTP)的抑制、学习与记忆功能的损害^[38-40]等。有报道认为,皮质酮可介导应激所致大鼠海马脑区谷氨酸释放的增加^[41],而大鼠脑室或外周注射N-甲基-D-天冬氨酸或海人草酸等兴奋性氨基酸(excitatory amino acids, EAA)受体激动剂可剂量依赖地升高血浆皮质酮水平^[42],说明皮质酮和EAA在体内存在相互影响,相互作用的可能性。谷氨酸在皮质酮引起海马损伤的过程中起重要的作用:血浆高浓度皮质酮会引起海马中谷氨酸浓度升高^[41];皮质酮引起的海马形态与功能损伤可以被抗兴奋性氨基酸药物苯妥英(phenytoin)及NNIDA受体拮抗剂MK801等所阻断^[43,44]。

McEwen等^[45]认为,血浆高皮质酮水平可影响齿状回等脑区的谷氨酸能神经元的活动,其投射到海马的纤维末梢释放谷氨酸增加,使兴奋性氨基酸与抑制性氨基酸之间的平衡失调,引起海马结构和功能的损伤。Alvarez等研究发现持续21d的慢性不可预知的应激显著破坏了大鼠体外海马的CA1区和齿状回区的LTP,而且急性皮质酮水平的升高不会加重海马

可塑性的损伤。

3. 脑源性神经营养因子与学习记忆

SchAAF等报道,皮质酮可引起海马内脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达的下^[46]。BDNF是神经生长因子(neuro growth factor)家族的一员,于1982年首先从猪脑中提取出来^[47]。成熟的BDNF分子量约KDa,与NGF有55%的同源性^[48-50]。主要分布于中枢神经系统的大脑皮层、海马等脑区,在外周的心、肺、甲状腺等部位也可以检测到^[48,51];其最主要的受体是高亲和力酪氨酸激酶家族(Trks)TrkB^[52-55]与低结合力的p75^[56]。作为一种重要的神经营养因子,BDNF具有神经保护功能,在突触的形成、神经突起形态的维持等方面起着重要的作用。在中枢神经系统中,BDNF的表达在海马中最高^[57]。研究表明,BDNF在海马LTP的维持中起关键作用,可影响人和动物的学习与记忆功能^[58,59]。应激及血浆皮质酮水平升高时,海马内BDNF mRNA与蛋白的表达显著减少,这种减少与LTP的减弱及学习、记忆功能的减退相关。BDNF的减少可能是皮质酮导致海马损伤的一个重要环节。但BDNF的减少究竟是由于转录水平的改变,还是翻译及翻译后加工的变化,尚不完全清楚。

长期以来,对学习和记忆的研究一直是神经科学的研究热点之一,但迄今对学习和记忆的发生机制仍缺乏了解。近年来通过对各种学习模型的实验研究表明,BDNF与学习和记忆有密切关系。海马作为边缘系统的一个重要组成部分,被认为是学习和记忆的关键部位,在调节学习、记忆等认知功能方面发挥着重要的作用^[60],并且是BDNF和TrkB表达最丰富的脑区,因而对BDNF与学习记忆关系研究集中在了海马依赖(hippocampal-dependent)的空间学习和记忆上。

学习的获得与特定脑区中的BDNF mRNA和TrkB激活有关^[61]。实验表明经过Morris水迷宫行为训练的大鼠,其海马齿状回BDNF的含量增加,TrkB的磷酸化也增强^[62]。Ciurlli等^[63]通过试验研究评价了大鼠单次海马内注入BDNF对水迷宫内记忆保持的影响,BDNF处理组在Morris水迷宫测试中表现出逃避潜伏期(escape latencies)缩短,到达平台的路径短,与磷酸缓冲盐对照组相比,在他们的转角和游泳路程上有明显的不同,但在运动力方面没有差别,表明给予BDNF提高空间记忆能力的性能。当大鼠脑室内连续7天注射BDNF抗体,使内源性BDNF受阻后,其在Morris水迷宫测试中的逃避潜伏期(escape latencies)延长,空间探索试验(spatial probe trails)成绩下降,表明其空间学习记忆能力受损。在BDNF基因敲除小鼠,应用Morris水迷宫试验还发现了空间学习能力的缺损。肉毒杆菌神经毒素B所致的痴呆模型大鼠在T形迷宫表现为认知功能不足,腺病毒介导的BDNF基因表达可以部分的减轻其认知损害的程度^[64]。以上充分表明BDNF参与了海马

依赖的空间学习记忆过程。

BDNF不但在空间记忆形成, 而且在其保留和再现中起重要作用^[65]。海马齿状回在一生中能不断产生新的细胞, 对正常的再认识记忆非常重要, 齿状回BDNF的减少减弱它对记忆的功能^[66]。在记忆强化之前或期间向大鼠海马内注射BDNF反义寡聚核苷酸, 可对记忆保留产生明显的损害。Mizuno等^[65]通过悬臂迷宫实验观察到迷宫训练导致海马BDNF mRNA表达显著增加, 用脑氮氧化物合酶(NOS)抑制剂7-nitroindazole处理大鼠则空间学习被抑制并且海马BDNF mRNA表达不增加, 持续脑室内灌注反义BDNF寡核苷酸导致空间学习的缺陷, 此外, 他们还发现反义BDNF寡核苷酸损害大鼠的参考和工作记忆, 而反义寡核苷酸处理组大鼠的运动度和饮食消耗以及体重方面没有差别, 这些结果表明, BDNF不但在空间记忆的形成而且在保留和唤起方面都起重要作用。

著名心理学家Hebb早在1949年就提出了学习记忆的神经元假设, 认为神经系统的可塑性是包括学习、记忆在内的行为适应的基础, 而神经系统的可塑性则又取决于神经元与神经元之间的连接结构——突触的可塑性。所谓突触的可塑性是指在某种条件下突触传递效能的持续性变化。1973年, Bliss等^[67]首次在家兔海马区发现了一种突触效能的持续性变化。他采用电刺激家兔海马穿通纤维, 在海马齿状回区记录群体峰电位, 发现当给予强直电刺激时, 产生的群体峰电位的幅度增大, 潜伏期缩短, 此现象持续10h以上, 他特称此为长时程突触增强现象即LTP, 这就提供了脑内突触可塑性的一个模型。由于这一现象持续时间很长, 并且是在与学习记忆密切相关的脑结构海马中获得的, 故引起学者们的极大兴趣, 设想它很可能是记忆的神经基础, 1982年Thompson将LTP与行为学习直接结合起来进行研究, 用兔瞬膜条件反射模型观察到海马齿状回的突触功效有随行为训练而增强的LTP样变化, 这种LTP被称为行为性LTP, 表明了脑内有与行为学习有关的突触功效的长时程增强现象。从而在突触水平上表明海马参与早期记忆活动。Rutledge在光分辨学习中也观察到了类似的LTP样变化, 并发现, 学习能力强的动物LTP明显, 学习能力差的则不明显, 进一步支持了LTP可能是记忆装置的观点。

Bramham等^[68]对动物活体研究发现, 在单侧海马DG区诱发LTP后, 其双侧海马DG区的BDNF mRNA及刺激侧BDNF受体TrkB的表达上调。LTP诱发后在DG区注射BDNF反义寡核苷酸可使兴奋性突触后电位(EPSP)的幅度和斜率降低。BDNF增强LTP的作用在离体脑片中也得到了证实。海马脑片CA1区诱发LTP后, BDNF mRNA的水平升高2.5倍。此外, 在BDNF基因敲

除小鼠, 尽管其海马的基础突触传递正常, 但脑片CA1-CA3区的突触不易诱发出LTP, LTP的诱发成功率和群峰电位(即population spike)的幅度均明显降低; 补充BDNF或再整合入外源性BDNF基因后, LTP的诱发明显改观, 说明BDNF能促进LTP的诱发。BDNF不但影响LTP的诱发过程, 而且对LTP的维持也起到重要的作用。

BDNF通过调节突触传递易化LTP^[69]。BDNF参与并调节了海马突触传递和LTP的形成机制。研究表明, BDNF以活性依赖方式在突触局部快速释放, 为BDNF参与突触可塑性提供了有力的证据^[70]。Aoki等^[71]分别用抗介TrkB受体和抗BDNF的抗血清定位与突触有关的受体/配体, 通过光学显微镜观察到TrkB免疫活性物定位于海马神经元, 免疫电子显微镜显示毛茛TrkB和BDNF定位于轴-棘突联合点的突触致密带, 这一结论为BDNF/TrkB共同参与突触可塑性的说法提供了形态学证据。在大鼠海马诱导LTP可以快速选择性的诱导BDNF的表达, 同时BDNF能快速增强海马神经元突触传递和神经递质的释放^[72]。

BDNF在学习和记忆过程中的作用还与海马神经元的形态可塑性有关。神经营养因子尤其是BDNF是调节活性依赖的树突结构的重要分子^[73]。实验证明BDNF能增加海马CA1锥体细胞顶树突棘的密度^[74]。有研究发现处于复杂生活环境中的大鼠不但空间学习和记忆能力增强、海马BDNF mRNA的表达增高, 而且海马神经元的形态和数量也发生变化, 如棘突密度增加, 生成新棘突或形成多棘突突触等。在海马脑片培养也观察到BDNF能诱导类似变化。

神经营养因子的行为调控可能为认知功能的提高提供一个分子基础, 并且引导促进神经系统损伤或疾病后的神经治愈策略的发展。但是BDNF在学习和记忆过程中的具体作用途径如何, BDNF能否用于临床各种认知障碍疾病的治疗, 通过何种方法能提高脑内BDNF的含量, 相信随着研究的不断深入, 这些问题最终将逐一被阐明。

4. 神经生长因子与学习记忆

神经生长因子(nerve growth factor, NGF)是神经系统中最重要的生物活性物质之一, 具有增强神经递质活性、促进合成代谢, 维持神经细胞存活、生长、分化和成熟等生物学效应^[75]。NGF为大分子多肽, 曾被认为不能通过血脑屏障。但是, 大量的离体和活体动物实验证实, NGF能够通过血脑屏障。原因可能为: (1) 自由基破坏血脑屏障。(2) 存在一些特殊的转运机制。脑缺血再灌注时, 可能启动一些特殊的转运机制, 如不饱和的跨膜扩散(取决于氢键的键能), 饱和和运输系统(需要特异性载体)等使外周注射的肤类大分子药物透过血脑屏障^[76]。外周注射肤类药物不仅可以完整通过血脑屏障, 而且可以应用多通道技术对其转运量进行测定^[77]。

早老性痴呆主要临床表现为空间学习及记忆功能障碍,是由于基底前脑胆碱能神经元的变性、死亡及相应区域皮质、海马神经元疾病引起,导致严重的智能低下。基底前脑胆碱能神经元中神经纤维的缠结、堆积降低了NGF的水平^[78],导致胆碱能神经元的衰退和死亡^[79]。代表胆碱能神经元功能的标志酶—ChAT_IR明显下降^[80-82],Anti_NGF在相关部分的表达明显减少,这与痴呆老龄鼠胆碱能系统的退化。包括亲和胆碱摄取能力下降,乙酰胆碱释放减少,ChAT_IR和胆碱酯酶(ChE)活性下降,基底前脑胆碱能神经元细胞严重丢失等相一致^[83,84]。给予外源性NGF后ChAT_IR明显提高,Anti_NGF在相关部分的表达明显增加^[79]。提示外源性NGF可能使ChAT_IR增加同时使Anti_NGF在相关脑区表达增强。研究表明,NGF是基底前脑胆碱能神经元的营养因子^[85]。体外实验模型研究发现,NGF阻止或逆转了胆碱能神经的变性,提高了胆碱酯酶水平,使基底前脑胆碱能神经损伤引起的认知能力的减退有所恢复^[85]。NGF主要是通过受体TrKA实现^[86]对神经元作用。NGF抗凋亡作用最终可能是通过激活某些功能蛋白而实现的。神经生长因子改善了基底前脑胆碱能神经元的营养状况有关^[81]。

王丽萍等^[87],在通过外源性神经生长因子对痴呆老龄鼠学习和记忆能力影响的初步探讨中指出:老龄鼠学习、记忆能力减退,可能与ChAT活性降低,NGF表达减少有关。外源性NGF使老龄鼠学习、记忆状况改善,可能是通过ChAT活性增强,及中枢神经系统Anti_NGF水平来实现的。所以,NGF对学习记忆能力减退可能有改善作用。

五、POCD的研究展望

研究表明,有认知功能障碍的老年人每年发展为痴呆的比例高达10%~15%,而认知功能正常的老年人每年发展为痴呆仅为1%~2%^[88]。故防治POCD对老年人术后生活质量的提高有重要的意义。但目前关于POCD的众多问题尚不确定,今后的研究方向包括:影响POCD的主要因素和次要因素;发病机制方面:寻找更理想的基因预警指标;S100蛋白等生化标志物对POCD的诊断价值尚需确认;神经电生理检查及SPECT在诊断中应用的价值;抗痴呆药物对POCD的治疗及预防作用。此外,建立POCD的动物模型是目前尚需解决的首要问题,只有通过此研究基础,才能进一步阐明POCD的发病机制及相关基因,筛选有效的治疗方法。

参考文献

- [1] Dodds C, Allison J. Postoperative cognitive deficit in the elderly surgical patient. *J. Br J Anaesth*, 1998, 81(3):449-462
- [2] Resmusen LS, Meyer O, Kropp P, et al. Benzodiazepines and postoperative cognitive dysfunction in the elderly. *J. Eur J Anaesth*, 1998, 15(4):761-764
- [3] Mishra OP, Delivoria Papadopoulos M. Nitric oxide-mediated Ca²⁺ influx in neuronal nuclei and cortical synaptosomes of normoxic and hypoxic newborn piglet. *Neurosci Lett*, 2002, 381(2):93-97

- [4] Johnson T, Monk T, Rasmusen LS, et al. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology*, 2002, 96(6):1351-1357
- [5] Moller JT, Cluitmans P, Rasmusen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. *International study of Post-Operative Cognitive Dysfunction*. *Lancet*, 1998, 351(9106):857-861
- [6] 罗红. 术后ICU患者精神障碍相关因素的分析. *中国现代医学杂志*, 2003, 13(15):30-31
- [7] Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth*, 2006, 53(7):669-677
- [8] Canet J, Raeder J, Rasmusen LS, et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003, 47(10):1204-1210
- [9] Resmusen LS, Johnson T, Kuipers HM, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003, 47(3):260-266
- [10] Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, et al. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. *JAMA*, 1995, 274(1):44-50
- [11] Wu CL, Hsu W, Richman JM, et al. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med*, 2004, 29(3):257-268
- [12] 黄志莲, 李军, 连庆泉, 等. 老年患者髋关节置换术后早期认知功能障碍的因素分析. *中华麻醉学杂志*, 2008, 28(3):201-204
- [13] Farag E, Chelune GJ, Schubert A, et al. Is depth of anesthesia, as assessed by the Bispectral Index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery? *Anesth Analg*, 2006, 103(3):633-640
- [14] Sigalovsky N. Awareness under general anesthesia. *ANAAL*, 2003, 71(5):373-379
- [15] Kawaguchi Y, Kanamori M, Ishihara H, et al. Postoperative delirium in spine surgery. *Spine J*, 2006, 6(2):164-169
- [16] Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, et al. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2003, 58(1):76-81
- [17] Mann C, Pouzeratte Y, Boccaro G, et al. Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery. *Anesthesiology*, 2000, 92(2):433-441
- [18] Abildstrom H. Cognitive dysfunction 1~2 years after non-cardiac surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000, 44:1246-1251
- [19] Ancelin ML. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *Br J Psychiat*, 2001, 178:360-366
- [20] Perry E. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness. *Trends Neurosci*, 1999, 22:273-280
- [21] Geula C. Abnormalities of neural circuitry in Alzheimer's disease. *Hippocampus and cortical cholinergic innervation*. *Neurology*, 1998, 51(suppl):S18-S29
- [22] Robbins TW. Cognitive enhancers in theory and practice: studies of the cholinergic hypothesis of cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*, 1997, 83:15-23
- [23] Belluardo N, Mudó G, Blum M, et al. Central nicotinic receptors, neurotrophic factors and neuroprotection. *Behav Brain Res*, 2000, 113(1-2):21-34
- [24] Levin ED, Bradley A, Addy N, et al. Hippocampal alpha 7 and alpha 4 beta 2 nicotinic receptors and working memory. *Neuroscience*, 2002, 109(4):757-765
- [25] Gramon S, Poucet B, Thimus-Biane C, et al. Nicotinic and muscarinic receptors in the rat prefrontal cortex: differential roles in working memory, response selection and effortful processing. *Psychopharmacology (Berl)*, 1995, 119(2):139-144
- [26] Fodale V, Santamaria LB. The inhibition of central nicotinic nACh receptors is the possible cause of prolonged cognitive impairment after anesthesia. *Anesth Analg*, 2003, 97(4):1207-1208
- [27] Tassonyi E, Charpentier E, Muller D, et al. The role of nicotinic acetylcholine receptors in the mechanisms of anesthesia. *Brain Res Bull*, 2002, 57(2):133-150
- [28] Grocott HP, Homi HM, Puskas F. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: revisiting etiology. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2005, 9(2):123-129
- [29] Schumacher M, Robel P, Baulieu EE. Development and regeneration of the nervous system: a role for neurosteroid. *Dev Neurosci*, 1996, 18(1-2):6-21
- [30] Lomitski L. Distinct alterations in phospholipid metabolism in brains of apolipoprotein E-deficient mice. *J Neurosci Res*, 1999, 58:586-592
- [31] Sapolsky RM. Stress, the aging brain, and the mechanisms of neuron death. Cambridge, MA: MIT, 1992
- [32] Hansson AC, Cintra A, Belluardo N, et al. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor-mediated regulation of neurotrophic factor gene expression in the dorsal hippocampus and the neocortex of the rat. *Eur J Neurosci*, 2000, 12:2918-2934
- [33] Sato S, Osana H, Momma T, et al. Acute effect of corticosterone on N-methyl-D-aspartate receptor-mediated Ca²⁺ elevation in mouse hippocampal slice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 321:510-513
- [34] Watanabe Y, Gould E, MeEwen BS. Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 neurons. *Brain Res*, 1992, 588:341-345
- [35] Woolley C, Gould E, MeEwen BS. Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res*, 1990, 531:225-231
- [36] Magarinos AM, MeEwen BS. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience*, 1995, 69:89-98
- [37] Magarinos AM, MeEwen BS. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: comparison of stressors. *Neuroscience*, 1995, 69:83-88
- [38] Smriga M, Saito H, Nishiyama N. Hippocampal long- and short-term potentiation is modulated by adrenalectomy and corticosterone. *Neuroendocrinology*, 1996, 64:35-41
- [39] Bardgett ME, Taylor GT, Csernansky JG, et al. Chronic corticosterone treatment impairs spontaneous alternation behavior in rats. *Behav Neural Biol*, 1994, 61:186-190
- [40] MeEwenBS, SaPolksky RM. Stress and cognitive function. *Curr. Opin. Neurobiol*, 1995, 5:205-216
- [41] Moghadam B, Bolinao ML, Stein-Behrens B, et al. Glucocorticoids mediate the stress-induced extracellular accumulation of glutamate. *BrainRes*, 1994, 655(1-2):251-254
- [42] Gabr RW, Birkle DL, Azzaro AJ. Stimulation of the amygdala by glutamate facilitates corticotrophin-releasing factor release from the median eminence and activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in stressed rats. *Neuroendocrinology*, 1995, 62(4):333-339
- [43] Watanabe Y, Gould E, Cameron HA, et al. Phenytoin prevents stress- and corticosterone-induced atrophy of CA3 pyramidal neurons. *Hippocampus*, 1992, 2:431-435
- [44] Gould E, Tanapat P, Cameron HA. Adrenal steroids suppress granule cell death in the developing dentate gyrus through an NMDA receptor-dependent mechanism. *Brain Res Dev Brain Res*, 1997, 103:91-93
- [45] Mc Ewen BS. The neurobiology of stress from serendipity to clinical relevance. *Brain Res*, 2000, 886:172-189
- [46] Schaaf MJ, de Jong J, de Kloet ER, et al. Downregulation of BDNF mRNA and protein in the rat hippocampus by corticosterone. *Brain Res*, 1998, 813:112-120

- [47] Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*, 1982, 1(5):549-553
- [48] Rosenthal A, Goeddel DV, Nguyen T, et al. Primary structure and biological activity of human brain-derived neurotrophic factor. *Endocrinology*, 1991, 129(3):1289-1294
- [49] Leibrock J, Lottspeich F, Hohn A, et al. Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature*, 1989, 341(6238):149-152
- [50] Meyer SL, Lang DM, Forbes ME, et al. Production and Characterization of Recombinant Mouse Brain-Derived Neurotrophic Factor and Rat Neurotrophin-3 Expressed in Insect Cells. *J Neurochem*, 1994, 62(3):825-833
- [51] Riaz SS, Tomlinson DR. Neurotrophic factors in peripheral neuropathies pharmacological strategies. *Prog Neurobiol*, 1996, 49(2):125-143
- [52] Barbacid M. Structural and Functional Properties of the TRK Family of Neurotrophin Receptors. *Ann NY Acad Sci*, 1995, 766:442-458
- [53] Blanquet PR, Lamour Y. Brain-derived neurotrophic factor increases Ca²⁺/Calmodulin-dependent protein kinase 2 activity in Hippocampus. *J Biol Chem*, 1997, 272(39):24133-24136
- [54] Glass DJ, Yancopoulos GD. The neurotrophins and their receptors. *Trends Cell Biol*, 1993, 3(8):262-268
- [55] Kaplan DR, Hempstead BL, Martin-Zanea D, et al. The trk Proto-oncogene product: a signal transducing receptor for nerve growth factor. *Science*, 1991, 252(5005):554-558
- [56] Barker PA. p75NTR: A study in contrasts. *Cell Death Differ*, 1998, 5(5):346-356
- [57] Katoh-Semba R, Takeuchi IK, Semba R, et al. Distribution of brain-derived neurotrophic factor in rats and its changes with development in the brain. *J Neurochem*, 1997, 69:34-42
- [58] Schinder AF, Poo M. The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity. *Trends Neurosci*, 2000, 23:639-645
- [59] Yamada K, Mizuno M, Nabeshima T. Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory. *Life Sci*, 2002, 70:735-744
- [60] White AM, Matters DR, Best PJ. Ethanol, memory, and hippocampal function: a review of recent findings. *Hippocampus*, 2000, 10(1):88-93
- [61] Yamada K, Nabeshima T. Interaction of BDNF/TrkB signaling with NMDA receptor in learning and memory. *Durg News Perspect*, 2004, 9, 17(7):435-438, Review
- [62] Gooney M, Shaw K, Kelly A, et al. Long-term Potentiation and spatial learning are associated with increased phosphorylation of TrkB and extracellular signal-regulated kinase (ERK) in the dentate gyrus: evidence for a role for brain-derived neurotrophic factor. *Behav Neurosci*, 2002, 6, 116(3):455-463
- [63] Ciarulli F, Berry A, Chiaorti F. Intrahippocampal administration of BDNF in adult rats affects short-term behavioral plasticity in the Morris water maze and performance in the elevated Plus-maze. *Hippocampus*, 2004, 14(7):802-807
- [64] Ando S, Kobayashi S, Waki H, et al. Animal model of dementia induced by entorhinal synaptic damage and partial restoration of cognitive deficits by BDNF and carnitine. *J Neurosci Res*, 2002, 11, 70(3): 519-527
- [65] Mizuno M, Yamada K, Olariu A, et al. Involvement of Brain-derived neurotrophic factor in spatial memory formation and maintenance in a radial arm maze test in rats. *J Neurosci*, 2000, 9, 20(18):7116-7121
- [66] Katoh-Semba R, Asano T, Ueda H, et al. Riluzole enhances expression of brain-derived neurotrophic factor with consequent proliferation of granule precursor cells in the rat hippocampus. *FASEB J*, 2002, 8, 16(10):1328-1330
- [67] Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 1973, 7, 232(2):331-356. No abstract available
- [68] Bramham CR, Southard T, Savrey JM, et al. Unilateral LTP triggers bilateral increases in hippocampal neurotrophin and trk receptor mRNA expression in behaving rats: evidence for interhemispheric communication. *J Comp Neurol*, 1996, 5, 368(3):371-382.
- [69] Zakharenko SS, Patterson SL, Dragatsis I, et al. Presynaptic BDNF required for a presynaptic but not postsynaptic component of LTP at hippocampal CA1-CA3 synapses. *Neuron*, 2003, 9, 39(6):975-990
- [70] Kojima M, Takei N, Numakawa T, et al. Biological characterization and optical imaging of brain-derived neurotrophic factor-green fluorescent protein suggest an activity-dependent local release of brain-derived neurotrophic factor in neuritis of cultured hippocampal neurons. *J Neurosci Res*, 2001, 4, 64(1):1-10
- [71] Aoki C, Wu K, Elste A, et al. Localization of brain-derived neurotrophic factor and TrkB receptors to postsynaptic densities of adult rat cerebral cortex. *J Neurosci Res*, 2000, 2, 59(3):454-463
- [72] Hall J, Thomas KL, Everitt BJ. Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning. *Nat Neurosci*, 2000, 6, 3(6):53-55
- [73] Tolwani RJ, Buekmaster PS, Varma S, et al. BDNF over expression increases dendrite complexity in hippocampal dentate gyrus. *Neuroscience*, 2002, 114(3):795-805
- [74] Tyler WJ, Perrett SP, Pozzo-Miller LD. The role of neurotrophins in neurotransmitter release. *Neuroscientist*, 2002, 12, 8(6):524-531
- [75] Coll SD, Suri C, Compton DL, et al. Brain derived neurotrophic factor transgenic mice exhibit passive avoidance deficits, increased seizure severity and invulnerability to peroxyl radical in the hippocampus and entorhinal cortex. *J Neurosci*, 1999, 93(4):1491-1495
- [76] Zhang Y, Liu GQ, Liu XD, et al. Efflux transport of [3H] GABA across blood-brain barrier after cerebral ischemia-reperfusion in rats. *Acta Pharmacol Sin*, 1999, 20(3):223-226
- [77] Poduslo JF, Curran GL. Permeability at the blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF. *Brain Res Mol Brain Res*, 1996, 36(2):280-286
- [78] Scott SA, Mufson EJ, Weingartner JA, et al. Nerve growth factor in Alzheimer's disease increased levels throughout the brain coupled with declines in nucleus basal is J. *J Neurosci*, 1995, 15:6213-6221
- [79] Hock C, Heese K, Hüller-Spahn F, et al. Increased CSF levels of nerve growth factor in patients with Alzheimer's disease. *J Neurology*, 2000, 54(10):2009-2011
- [80] Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, et al. Alzheimer's disease and senile dementia, loss of neurons in the basal forebrain. *J. Science*, 1982, 215:1237-1240
- [81] Harly J, Adolfsen K, Alafuzoff I, et al. Transmitter deficits in Alzheimer's disease. *J. Neurochem Intl*, 1985, 7:545-563
- [82] Klein KL, Muir D, King MA, et al. Long term action of vector-derived nerve growth factor or brain-derived neurotrophic factor on choline acetyltransferase and trk receptor levels in the adult rat basal forebrain. *J. Neurosci*, 1999, 3:815-821
- [83] 任常山. 基因治疗-阿尔茨海默病的基因治疗. 北京科学出版社, 2001:263-273
- [84] Bigl V, Schliebs R. Simulation of cortical cholinergic deficits — a novel experimental approach to study pathogenic aspects of Alzheimer's disease. *J. J Neurol Transm (Suppl)*, 1998, 54:237-247
- [85] Hogan D, Nancy E, Berman J, et al. The development of somatostatin immunoreactive neurons in cat cortical areas. *J. Dev Brain Res*, 1993, 71:221-224
- [86] Chen KS, Nishimura MC, Armanini MP, et al. Disruption of a single allele of the nerve growth factor gene results in atrophy of basal forebrain cholinergic neurons and memory deficits. *J. J Neurosci*, 1997, 17:7288-7296
- [87] 王丽萍, 邱译文, 梁桂英, 等. 外源性神经生长因子对痴呆老龄鼠学习和记忆能力影响的初步探讨. *中国比较医学杂志*, 2007, 17(2):88-91
- [88] Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2001, 58(12):1985-1992

第九届全军口腔医学学术大会通知

会议地点：山东济南市(济南军区总医院承办)

时 间：2010年6月11日-12日

具体安排详见第二轮通知

地 址：西安市长乐西路145号(邮编710032)第四军医大学口腔医学院

联 系 人：沈丽娟

电 话：军线：0901-776127 地方线：029-84776127 手机：13891820802

传 真：军线：0901-776127 地方线：029-84776127

E-mail: macplall@gmail.com xiufu@fmmu.edu.cn

经总部批准，由全军口腔医学专业委员会主办、济南军区总医院承办的第九届全军口腔医学学术大会暨全军口腔医学专业委员会换届会议，拟定于2010年6月11日-12日在山东济南召开。全军口腔医学学术大会每五年召开一次，是军队口腔医学工作者们集聚一堂，共同交流口腔医疗技术，切磋为军服务心得体会的重要平台和难得机会。本次会议将邀请国内著名口腔医学专家，就口腔医学领域的热点课题及临床实用新技术和新进展进行专题报告；代表们可以就口腔临床技术、军队口腔医疗工作特色等方面的问题进行广泛交流和探讨。我们诚挚地邀请全军口腔医疗工作者积极投稿、参会，被录用的论文将收入“第九届全军口腔医学学术会议”论文汇编，参加会议的代表可获得全军继续教育项目证书及继续教育学分。

征文内容、要求：口腔医学领域中基础、临床研究成果及临床新技术、新材料、新产品应用、典型病例报告、口腔科管理工作经验、口腔护理等，入选论文将入编会议论文汇编。投稿论文摘要要求字数在800字以内，格式不限。投稿方式只接受电子邮件。务必注明论文作者的邮编、地址、单位、电子邮件和联系电话(军线、地方线)。投稿截止日期：2010年3月30日。

彭晶¹ 综述 朱昭琼² 审校

1、遵义医学院2008级研究生

2、遵义医学院附属医院麻醉科，遵义 56300

摘要

吸入麻醉药通过对大脑海马多种神经递质、受体以及脑神经营养因子(BDNF)表达的影响,改变突触可塑性,抑制长时程增强(LTP)的形成,从而对学习记忆功能产生广泛作用。因此,研究吸入麻醉药对学习记忆的影响,将对术后认知障碍(POCD)的产生机制作进一步的解释,并为临床指导用药提供理论依据。

关键词:吸入麻醉药;术后认知功能障碍;BDNF;LTP
责任作者及联系方式:朱昭琼, pengjing100200@yahoo.cn

吸入麻醉药与老年人认识障碍

Association between Inhalation Anesthetics and Postoperative Cognitive Dysfunction of Olders

Jing Peng¹, Zhao-qiong Zhu²

1、Zunyi Medical College graduate student

2、Department of Anesthesiology, Zunyi Hospital, Zunyi Medical College, Zunyi 563003

Abstract

Inhalation anesthetics have the wide effects on learning and memory through influence many neurotransmitters, neuroreceptors and brain-derived neurotrophic factor which can change of synaptic plasticity and inhibit the emergence of long-term potentiation on hippocampus. An research on the relationship between inhalation anesthetics and learning and memory has explained about the mechanisms of postoperative cognitive dysfunction, and is helpful to supply the theory for clinical medication.

Key Words: inhalation anesthetics; postoperative cognitive dysfunction; brain-derived neurotrophic factor; long-term potentiation

Corresponding Author: Zhao-qiong Zhu, E-mail: pengjing100200@yahoo.cn

随着生活和医疗水平的不断提高,老龄化是一个不容忽视的问题。在我国,高龄人口的增长速度年平均达到4.6%,我国20世纪末进入老龄化社会后,60岁以上人口为1.34亿,占我国总人口数的10%以上,其中80岁以上0.13亿,约占老年总人口比例的9.7%,到2030年,我国60岁以上人口超过3亿。因此,将会有很多老年病人接受手术麻醉,据医院2002年统计,60岁以上的手术麻醉病人占老年人总数的23%,其中80岁以上者占6.5%。高龄虽不是手术禁忌症,但却是术后产生并发症的一个危险因素,老年人术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)就是目前老年人术后并发症中一个日趋重视的问题。最近的研究认为吸入麻醉药有致老年人术后认知功能障碍的副作用,而其产生机制还不清楚。本文章就吸入麻醉药产生POCD的可能机制作一综述。

一、POCD的发病情况

POCD是一个缓慢渐进的过程,其特点是记忆、学习和计

算等智能的损伤,伴有精神错乱、焦虑和人格改变,属于轻度神经精神功能紊乱。痴呆是最严重的POCD,表现为完全的认知衰退,及记忆严重损害。

高龄是POCD的长期危险因素。首先,随着年龄的增加,脑正常退行性变的情况也增加。60岁以后脑重量下降加快,脑神经元的数量减少增加,70岁以上老年人神经元可丢失20%,还有神经元体积减小,树突结构复杂性丧失和突触数目减少等,并且许多神经递质系统也会发生改变,如多巴胺、5-羟色胺能、肾上腺素能和 γ -氨基丁酸结合位点下降,胆碱能神经活性标记降低等^[1]。目前研究发现年龄的增加、麻醉持续时间及麻醉方式的选择、教育程度、多次手术、术后感染、呼吸道并发症等是POCD发生的危险因素^[2]。徐国亭等^[3]观察了140例,ASA分级II-III级,年龄大于70岁,全麻行手术治疗的患者。研究认为年龄 ≥ 75 岁的非心脏手术患者,手术时间 ≥ 4 h、术中失血 ≥ 500 ml、术中低血压总时间 ≥ 10 min、以及文化程度低于高中者,POCD发生率较高。Delphin E等^[4]观察了101例年龄大于55岁,分

别以异氟醚和七氟醚全麻插管行冠状动脉旁路移植手术的患者进行简短精神状态检查MMSE评分, 记忆恢复测试MRT, 以及焦虑和镇静状态观察OAA/S评估, 研究结果认为异氟醚和七氟醚都可以导致术后认知功能障碍, 与异氟醚相比七氟醚有拔管时间早, 术后认知功能评估好, 恢复好等优点。段开明等^[5]比较60例临床以异氟醚与七氟醚全麻插管行非心脏手术的认知功能也得到与Delphin E同样的结果。Mahajan VA^[6]等观察了71例年龄年龄 ≥ 60 岁的老年患者行门诊手术, 手术时间20-60min, 研究认为, 异氟醚和七氟醚在对门诊小手术老年患者术后1h的认知功能均在明显抑制, 但在6h均可恢复, 抑制及恢复情况无统计学差异。因此, POCD的发生可以认为是老年患者中枢神经系统退化的基础上, 在内分泌、神经系统参与下, 由手术和麻醉诱发所致。

二、吸入麻醉药导致POCD的相关机制

1. 吸入麻醉药与大脑海马

吸入麻醉药的重要作用之一是抑制学习和记忆, 大脑海马是记忆的最早储存体, 记忆要先储存于海马一段时间后再转到大脑其他部位储存, 形成永久记忆, 海马损伤后将丧失以后的永久记忆功能, 同时过去的记忆也会慢慢的减弱。吸入麻醉药可通过多种机制损伤大脑海马抑制其学习记忆功能。

(1) 吸入麻醉药与长时程增强

1973年Bliss等在家兔的海马上发现短暂高频刺激后, 海马神经元兴奋性突触后电位(excitatory postsynaptic potentials, EPSP)增大并持续几小时甚至几周, 他将这一现象称之为神经元长时程增强(long-term potentiation, LTP)。长时程增强是突触可塑性的表现形式, 现研究认为LTP可能是学习和记忆的电生理基础。LTP的产生与谷氨酸受体所传导的信号通路有关^[7], 谷氨酸受体分为离子型受体和代谢型受体两类, N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体为离子型受体, NMDA受体参与学习记忆、疼痛、缺血性脑损伤等多种生理病理机制, 氧化亚氮、氟气是NMDA受体的拮抗剂, 临床浓度的卤代类吸入麻醉药物能够抑制NMDA受体功能, 这与其镇痛、脑缺血保护和影响认知功能等作用有关^[8]。NMDA受体的激活可使体内大量的游离Ca²⁺流入细胞内, 进一步发挥其第二信使的功能, 从而产生和保持海马兴奋性突触后电位LTP^[9]。代谢性谷氨酸受体的突触活化能诱发NMDA活化, 耦联G蛋白, 与磷脂酶C相结合, 通过蛋白激酶C磷酸化与Ca²⁺动员, 产生跨膜Cl⁻流, 同时介导生长锥的改变, 参与了长时程增强的发生及其作用。代谢性谷氨酸受体还可以通过Ca²⁺非依赖方式介导细胞外信号调节

激酶激活, 促进环磷酸腺苷反应成分结合蛋白基因的表达, 从而影响了长时程增强, 在学习和记忆分子机制中参与了重要的生理过程^[10-12]。

吸入麻醉药不仅可以通过多种分子机制降低兴奋性氨基酸谷氨酸的神经传递并加强抑制性氨基酸 γ -氨基丁酸(Gamma-aminobutyric acid, GABA)的神经传递作用^[13], 还可以通过调整突触前和突触后的神经元突触传递来抑制LTP的形成^[14]。Simon等^[15]的研究认为异氟醚可降低谷氨酸的传递。研究观察了异氟醚在诱导幼年成年大鼠海马切片长时程增强和长时程抑制的表达。以区域兴奋性突触后电位和兴奋性突触后电流的方式, 使CA1区神经元通过Schaffer侧路联合途径被诱发, 研究发现在加入异氟醚后, 区域兴奋性突触后电位在幼年成年大鼠海马切片表达下降且兴奋性突触后电流也减少, 一个短暂的强刺激(100Hz, 1s)可诱导稳定的兴奋性突触后电位LTP的形成, 而在异氟醚存在的情况下, 强刺激不能诱导LTP的形成, 并且异氟醚在诱导LTP的效果上可被GABA拮抗剂木防己苦毒素所抑制。Lshizeki等^[16]以不同浓度的七氟醚(从0.04mm到临床使用浓度0.41mm)对离体大鼠大脑海马进行灌流, 0.04mm的七氟醚即可对大鼠大脑海马CA1区神经元LTP产生抑制, 且抑制效果可被GABA受体拮抗剂所逆转, 0.23-0.41mm浓度的七氟醚可抑制突触前谷氨酸的释放, 抑制NMDA受体的传导, 使Ca²⁺内流减少, 从而抑制LTP形成。

(2) 脑源性神经营养因子与LTP

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是1982年由德国神经生物学家Barde及其同事首次从猪脑中纯化的一种蛋白质。BDNF是一种重要的神经营养因子, 具有神经保护功能, 并在突触的形成、神经突起形态的维持等方面起着重要的作用, BDNF的主要作用位点是在中枢神经系统的突触^[17]。Yamada等^[18]研究认为BDNF在LTP形成方面有着重要的作用, 研究显示在BDNF突变的小鼠LTP的形成会显著的被抑制, 而这种改变可因加入外源性的BDNF而恢复。Li等^[19]的研究所示, 以Y迷宫测试小鼠空间记忆功能发现, 多巴胺转运蛋白敲除的小鼠空间记忆功能下降可能与额叶皮质和海马BDNF含量下降有关。

记忆的采集和维持与BDNF mRNA的表达及其受体TrkB的激活有关^[20], 海马中的BDNF可以通过激活酪氨酸激酶受体(TrkB)加强兴奋性氨基酸谷氨酸突触传递, 并且增加NMDA受体的磷酸化, 从而加强LTP的形成。

(3) 吸入麻醉药与BDNF

一个普遍的假说认为, 吸入麻醉药有神经保护作用与神经毒性作用, 其保护作用在于吸入麻醉药参与了内源性

保护反应的诱导,神经毒性作用主要是麻醉药诱导产生的神经损伤和内在的应激反应^[21]。吸入麻醉药可对BDNF产生抑制作用。成熟的BDNF (mature brain-derived neurotrophic factor, mBDNF) 有保护神经原,使神经突触存活和稳定的作用,而BDNF前体 (probrain-derived neurotrophic factor, proBDNF) 存在于神经突触内并能通过P75神经营养因子受体诱发神经细胞的凋亡。proBDNF转化为mBDNF依赖纤维蛋白酶溶酶的切割,而纤维蛋白酶溶酶又是神经元激活时释放的组织纤维蛋白酶原激活剂(tPA)转化而成。Head BP等^[22]将新生小鼠暴露于1.4%异氟醚内4h,研究发现,异氟醚处理后的小鼠tPA、纤维蛋白酶溶酶减少,细胞凋亡蛋白酶(caspase-3)和P75增加,而使用异氟醚前15min经腹腔注入tPA、纤维蛋白酶溶酶的小鼠,P75、caspase-3增加明显少于对照组。研究认为,异氟醚的神经毒性可能是减少了神经突触tPA的释放并加强了proBDNF/p75介导的神经细胞凋亡。Schaaf等报道皮质酮可引起海马内BDNF的表达下降^[23,24]。Choy KH等^[25]研究了大鼠在注入外源性皮质酮或给予人为的刺激后,大鼠海马齿状回,CA1和CA3区BDNF的表达与对照组相比显著下降达25%-35%,且对其进行morris水迷宫和Y迷宫测试与对照组相比大鼠的空间记忆能力均有不同程度的损害。有报道认为谷氨酸在皮质酮引起海马损伤的过程中起着重要的作用^[26],我国学者冯昊等^[27]观察到单次注射皮质酮2mg/kg,3h后海马BDNFmRNA、前体蛋白及成熟蛋白的表达均降低,并观察了NMDA受体阻滞剂MK801对皮质酮作用有增强的效果。

三、展望

POCD的发病机制尚未明确,而吸入麻醉药参与POCD发生的机制主要是吸入麻醉药能增强GABA受体活性,促进其激活;抑制谷氨酸受体、神经元烟碱受体和中枢毒蕈碱样乙酰胆碱受体功能,并下调BDNF表达,抑制LTP的形成,从而对学习记忆和认知功能产生广泛影响。然而吸入麻醉药并非POCD产生的唯一因素,目前有越来越多的实验研究表明全身麻醉药也可对中枢神经系统结构和功能产生毒性效应^[28,29],手术诱发的炎症和应激产生的内分泌系统的改变对POCD的发生也具有重要意义。应激,创伤等可使糖皮质激素含量增加,而对于老年人来说,手术所产生的紧张,创伤导致的应激反应均可上调人体内皮质酮的含量,从而可能通过减少BDNF的释放来影响学习记忆功能,然而对于吸入麻醉药是否上调皮质酮的表达,现国内外还未有研究报道,因此对于这方面还需进一步的研究。

综上所述,由于临床研究多来自于小样本资料,且测

试条件,测试方式等不同以及围术期各种因素影响等方面使得研究结果准确性不高;而基础研究,由于环境、实验技术的掌握程度,药物代谢能力和干扰因素的不同,从基础研究所得的结论不能简单推广和应用于临床,然而进一步统一临床研究中认知测试方式,条件及时间;进一步通过各种有效的方法(脑电图、在体多通道记录技术、微透析技术、膜片钳技术、脑成像技术等)研究POCD产生的分子机制具有迫切的现实意义,随着吸入麻醉药对中枢神经系统作用机制的深入探索,吸入麻醉药物对学习记忆功能影响的效应和机制也将更加清晰,并将会指导临床更加科学合理地使用吸入麻醉药。

参考文献

- [1] 曾因明, 邓小明, 主编. 麻醉学新进展. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2006. 02-05.
- [2] 杨定东, 戴泽平. 全身麻醉药与术后认知功能障碍及阿尔茨海默病[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2008, 29: 345-348.
- [3] 徐国亭. 老年患者全麻术后认知障碍的临床观察[J]. 中国实用医药杂志, 2007, 2(9): 62-63.
- [4] Delphin E, Jackson D, Gubenko Y, et al. Sevoflurane provides earlier tracheal extubation and assessment of cognitive recovery than isoflurane in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery[J]. Cardiothorac Vasc Anesth, 2007, Oct; 21(5): 690-695.
- [5] 段开明, 常业恬, 欧阳文等. 异氟醚与七氟醚麻醉对老年患者术后认知功能的影响[J]. 实用预防医学, 2006, 13(3): 501-502.
- [6] Mahajan VA, Ni Chonghaile M, Bokhari SA, et al. Recovery of older patients undergoing ambulatory anaesthesia with isoflurane or sevoflurane[J]. Anaesthesia, 2007, Jun; 24(6): 505-510.
- [7] 孙绍球. LTP形成机制的研究进展[J]. 国外医学·生理、病理科学与临床分册, 2003, 29(5): 519-521.
- [8] 姚凤利, 罗分平, 李海南. NMDA受体与癫痫及学习、记忆的关系[J]. 中国优生与遗传杂志, 2004, 12(4): 10-11.
- [9] Chen WQ, West AE, Tao X, et al. Upstream stimulatory factors are mediators of Ca2+-responsive reexpression in neurons[J]. Neurosci, 2003, 23: 2572-2581.
- [10] 王雪莹, 吕佩源. 代谢性谷氨酸受体学习和记忆分子机制研究的新进展[J]. 医学综述, 2008, 14(8): 1150-1152.
- [11] Delgado JY, Odell TJ. Long-term potentiation persists in an occult state following mGluR-dependent depotentiation[J]. J Neuropharmacol, 2005, 48(7): 936-948.
- [12] Gallagher SM, Daly CA, Bear MF, et al. Extracellular signal-regulated protein kinase activation is required for metabotropic glutamate receptor-dependent long-term depression in hippocampal area CA1[J]. J Neurosci, 2004, 24(20): 4859-4864.
- [13] Robert I. Westphalen and Hugh C. Volatile anesthetic effects on glutamate versus GABA release from isolated rat cortical nerve terminals: basal release[J]. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2006, 316: 208-215.
- [14] 韩太真. 突触可塑性与长时程增强现象的研究进展[J]. 西安交通大学学报, 2005, 26(4): 305-308.
- [15] Simon W, Hapfelmeier G, Kochs E, et al. Isoflurane blocks synaptic plasticity in the mouse hippocampus[J]. Anesthesiology, 2001, Jun; 94(6): 1058-65.
- [16] Ishizeki J, Nishikawa K, Kubo K. Amnestic concentrations of sevoflurane inhibit synaptic plasticity of hippocampal CA1 neurons through gamma-aminobutyric acid-mediated mechanisms[J]. Anesthesiology, 2008, Mar; 108(3): 447-456.
- [17] 林艳丽. 脑源性神经营养因子研究进展[J]. 生物技术通讯, 2003, 14(3): 241-244.
- [18] Yamada K, Mizuno M, Nabeshima T. Role for brain-derived neurotrophic factor in learning and memory[J]. Life Science, 2002, Jan 4; 70(7): 735-744.
- [19] Li B, Arime Y, Hall FS, et al. Impaired spatial working memory and decreased frontal cortex BDNF protein level in dopamine transporter knockout mice[J]. Behavioural Pharmacology, 2009, 22: 1010-1016.
- [20] Kiyofumi Yamada, Toshitaka Nabeshima. Brain-Derived Neurotrophic Factor /TrkB Signaling in Memory Processes[J]. Pharmacol Sci, 2003, 91: 267-270.
- [21] Huafeng Wei, Ge Liang, Hui Yang. Isoflurane preconditioning inhibited isoflurane-induced Neurotoxicity[J]. Neurosci Lett, 2007, September 20; 425(1): 59-62.
- [22] Head BP, Patel HH, Niesman IR. Inhibition of p75 neurotrophin receptor attenuates isoflurane-mediated neuronal apoptosis in the neonatal central nervous system[J]. Anesthesiology, 2009, Apr; 110(4): 813-825.
- [23] Schaaf MJ, De Kloet ER, Vreugdenhil E. Corticosterone effects on BDNF expression in the hippocampus. Implications for memory formation[J]. Stress. 2000 May; 3(3): 201-208.
- [24] Schaaf MJ, Sibug RM, Duurland R. Corticosterone effects on BDNF mRNA expression in the rat hippocampus during morris water maze training[J]. Stress. 1999 Dec; 3(2): 173-183.
- [25] Choy KH, de Visser Y, Nichols NR. Combined neonatal stress and young-adult glucocorticoid stimulation in rats reduce BDNF expression in hippocampus: effects on learning and memory[J]. Hippocampus, 2008, 18(7): 655-667.
- [26] McEwen BS, Sapolsky RM. Stress and cognitive function[J]. Curr Opin Neurobiol, 1995, 5: 205-216.
- [27] 冯昊, 陆利民, 黄莺等. 阻断NMDA受体可增强皮质酮对海马脑源性神经营养因子表达的抑制: cAMP反应元件结合蛋白的作用[J]. 生理学报, 2005, 57(5): 537-544.
- [28] Lunardi N, Ori C, Erisir A. General Anesthesia Causes Long-Lasting Disturbances in the Ultrastructural Properties of Developing Synapses in Young Rats[J]. Neurotox Res, 2009, Jul 1; 21: 2640-2649.
- [29] Nikizad H, Yon JH, Carter LB. Early exposure to general anesthesia causes significant neuronal deletion in the developing rat brain[J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, Dec; 11(22): 69-82.

郭建荣¹ 贾东林²

1、宁波大学医学院附属李惠利医院麻醉科 浙江 宁波 315040

2、北京大学第三医院麻醉科 北京 100191

摘要

胶质细胞源性神经生长因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)是神经生长因子家族成员之一, GDNF对中枢和周围神经系统多种神经元的生长、发育、分化、维持和损伤修复起重要作用。另外, GDNF还参与中枢和外周水平神经病理性疼痛的形成和发展。该文主要就GDNF和神经病理性疼痛的研究作一简要综述。

关键词: 胶质源性神经生长因子; 神经病理性疼痛

责任作者及联系方式: 郭建荣, E-mail: guomzk@yahoo.com.cn

胶质细胞源性神经生长因子与神经病理性疼痛

Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor and Neuropathic Pain

Jian-rong Guo¹, Dong-lin Jia²

1. Department of Anesthesiology, Lihuli Hospital, Medical college of Ningbo University, Ningbo 315040, China

2. Department of Anesthesiology, the 3rd Hospital of Beijing University, Beijing 100083, China

Abstract

Glial cell line-derived neurotrophic factor(GDNF) is one of neurotrophic factor. GDNF involves in many physiological actions and pathological processes. Further more, GDNF plays an important role in neuropathic pain generation and development at central nerve system level, or at peripheral level. This paper provides an overview of the evolution of GDNF and neuropathic pain research in recent years.

Key Words: glial cell line- derived neurotrophic factor; neuropathic pain

Corresponding Author: Jian-rong Guo, E-mail: guomzk@yahoo.com.cn

神经病理性疼痛是一种常见并且严重影响人类健康的疾病,甚至可导致患者最终失去行动能力,全世界受此病困扰者达数百万,故成为神经科学关注的重点。目前已经明确:神经病理性疼痛是由于手术等造成的神经损伤或糖尿病、带状疱疹、艾滋病以及部分肿瘤等疾病产生的外周或中枢神经功能异常所致。有关神经痛产生的外周和中枢机制一直是近年来痛觉研究的热点之一。GDNF是从大鼠胶质细胞系B49的无血清培养液中分离纯化得到的一种新型神经生长因子。早期研究表明,GDNF对培养的多巴胺能神经元有特异的促活、促分化作用^[1],随后发现GDNF对发育和成熟的运动神经元亦有很强的营养作用,尤其对运动神经元的营养作用尤为突出。研究发现其与神经病理性疼痛关系密切,对损伤后继发

的细胞变性有促进恢复效应^[2-3]。动物实验显示,GDNF对多种原因造成的神经损伤具有明显的保护作用^[4],从而为神经系统疾病的治疗开辟了新的途径。认识GDNF的生物特性及其对神经病理性疼痛的作用,有助于了解GDNF的生理功能,有利于探讨神经病理性疼痛的预防和治疗途径。本文就近年来有关GDNF及其对神经病理性疼痛作用的研究做一简要综述。

一、GDNF基本基因和蛋白结构

目前已成功克隆人及鼠的GDNF基因,并在原核及真核载体中获得表达。人类GDNF基因位于第5号染色体短臂,包含3个外显子和2个内含子^[5]。GDNF基因由超过12000个碱基对组成,编码134个氨基酸,由二硫键连接形成同源二聚体的糖

基化蛋白。成熟的GDNF蛋白中含有7个半胱氨酸残基，其中41和102、68和131、72和133位半胱氨酸残基之间形成3对链内二硫键，101位的半胱氨酸残基形成链间二硫键，从而构成GDNF的同源二聚体结构^[6]。GDNF的结构特点属于转化生长因子 β 超家族的成员，在全身各种组织中均有表达，而且在组织发育的不同阶段以及神经组织损伤后再生过程中的不同阶段也有不同程度的表达。GDNF在进化上具有相当的保守性，人与鼠GDNF的成熟蛋白质氨基酸序列同源性高达93%，利用基因工程获得的人GDNF对鼠多巴胺能神经元亦有活性，表现出GDNF的种间交叉活性。

二、GDNF在神经系统中的表达

早期研究发现，新生小鼠富含多巴胺能神经元的部位有GDNF mRNA表达，如纹状体和中脑黑质，后来又发现脑皮质、中脑以及海马组织等部位也有表达，在外周非神经组织中亦有GDNF mRNA表达，在发育个体中的皮肤、肾、胃和精囊呈高表达，而在成熟个体的小肠呈现高表达^[7]。GDNF广泛分布于中枢神经系统的多巴胺能区域，在腹侧苍白球、嗅结节以及梨状区等接受多巴胺能神经元支配的区域也有表达；在非多巴胺能神经元支配的区域如胚胎小脑原基、丘脑、海马、基底前脑、脊髓背角等的原代培养物中都可检测到GDNF mRNA的表达^[8]。Golden等采用原位杂交的方法检测成年小鼠中枢神经系统中GDNF及其受体的表达情况，结果发现GDNF及其受体的mRNA主要表达在神经元，GDNF mRNA表达量较低，在前脑皮层、嗅结节、纹状体、中脑黑质、海马、小脑颗粒细胞层及蒲肯野细胞层、丘脑、下丘脑中有GDNF mRNA表达。GDNF mRNA在成年大鼠中主要表达于神经元，分布在皮层、海马、纹状体、丘脑、中脑黑质、小脑及脊髓^[9]。GDNF在机体中各组织器官的广泛表达提示GDNF对其它器官组织也可能存在作用。

三、GDNF的作用机制

GDNF效应的发挥依赖于与其受体的结合，即GDNF受体的存在是各种神经元对GDNF产生应答的前提。GDNF虽然属于转化生长因子 β 超家族成员，但其受体却不是跨膜丝氨酸或苏氨酸激酶，而是由固定于细胞膜外层的GDNFR α 和Ret蛋白组成，Ret蛋白则是各GDNFR α 受体的共同的配基。GDNF能与GDNF受体A亚基结合，使得受体酪氨酸激酶RET磷酸化后转导细胞内信号。GDNF的异源二聚体受体是由糖基-磷脂酰肌醇锚定蛋白GFR α 1和原癌基因c-ret的基因表达产物Ret构成，其中GFR α 是受体复合体的高亲和力部位，决定受体的特异性。目前研究表明，GDNF可能的作用机制为：GDNF首先与其有高度亲和力的GDNFR α 结合，引起GDNFR α 二聚化，但GDNFR α 固定于细胞膜的外层，没有跨膜部分，故其不能发出传导信

号。二者结合后可发挥协同作用，促进GDNFR α 与Ret蛋白的结合，进而激活Ret蛋白的磷酸化，而Ret蛋白磷酸化后则可以激活下一步细胞内的信息传导通路，从而发挥GDNF的生物化学效应。

四、GDNF对神经的保护作用

1. GDNF对脊髓神经的保护作用

最初的研究认为，GDNF是一种较强的多巴胺能神经营养因子，能特异性促进大鼠胚胎中脑培养物中多巴胺能神经元的存活与分化。研究表明，GDNF对胆碱能神经元和运动神经元也有较强的作用。研究发现将GDNF-BHK工程细胞与中脑腹侧神经运动核神经细胞和脊髓运动神经元共同培养8日后，中脑运动核的胆碱乙酰转移酶活性增加5~6倍，脊髓运动神经元胆碱乙酰转移酶活性增加1~2倍^[10]。研究发现GDNF对离体脊髓神经元、脊髓前角神经元和外周神经均有保护作用^[11]。GDNF重组腺病毒对培养的原代脊髓运动神经元具有保护作用，发现在一定的时间和合适的腺病毒滴度条件下，腺病毒介导的GDNF能够缓解体外培养的脊髓运动神经细胞的凋亡^[12]。外源性GDNF能保护成年大鼠坐骨神经切断术后相应节段脊髓前角运动神经退行性变，并且这种保护作用在损伤的早期较晚期更为显著。在大鼠脊髓机械性损伤模型中，研究发现损伤周围的星形胶质细胞中GDNF mRNA表达增加，且位于损伤脊髓白质处的星形胶质细胞中，GFR α -1 RNA表达亦增加。脊髓机械性损伤后GDNF及其受体mRNA的表达，提示GDNF对脊髓损伤有保护作用。脊髓损伤后产生刺激信号，通过轴突反馈到靶器官，刺激骨骼肌产生大量GDNF，并经轴突逆行运输到脊髓神经元胞体，发挥营养作用，表达水平与对神经元的营养作用程度及对脊髓损伤反映程度呈正相关^[13]。

2. GDNF对多巴胺能神经元的作用

研究发现向成年鼠纹状体内注入外源性的GDNF后，多巴胺能神经纤维向注射部位生长，同侧纹状体内多巴胺能神经元数量增多，多巴胺的代谢也与之存在剂量相关关系^[1]。在帕金森病(PD)动物模型观察到无论是向恒河猴黑质或纹状体内注射GDNF，还是脑室内持续注射GDNF都能显著改善动物行动迟缓、四肢僵硬、平衡功能异常的帕金森样症状^[14]。这不仅依赖GDNF对黑质神经细胞体的保护和恢复作用，更关键在于可使失去黑质多巴胺能神经纤维支配的纹状体恢复再支配。但GDNF对成人脑部多巴胺能神经元的再生和突起生长的作用尚未肯定。研究表明，不仅大鼠纹状体内注射重组腺病毒携带的GDNF基因能有效预防6-OHDA对黑质多巴胺能神经元的损伤^[15]，小鼠纹状体内注射也能预防神经毒素MPTP对多巴胺能神经元的损伤^[16]。GDNF能对抗6-OHDA的细胞毒性，使损伤的多巴胺能神经元的死亡率显著下降^[17]。实验证

明 GDNF 基因治疗能有效地保护细胞免受 MPTP 的损伤,更重要的是, GDNF 能逆转 MPTP 的损伤效应。因此, GDNF 能特异性促进多巴胺能神经元的存活,在治疗帕金森病中具有潜在的应用价值^[18]。

3. GDNF对运动神经元的作用

GDNF促进运动神经元存活的作用比BDNF、睫状神经营养因子及白血病抑制因子分别强75、650、2500倍。研究显示大鼠脊髓损伤后外源性局部给予GDNF和NGF可减少损伤区域运动神经元死亡的数目。前者还能在损伤后早期促使脊髓前角神经元的存活和功能的恢复,其对脊髓保护作用的机制可能与减少神经细胞内钙离子聚集、缓解组织肿胀、减轻脊髓组织缺血有关^[19]。Yan等局部应用GDNF可减少面神经切断后的新生鼠运动神经元死亡和萎缩,减轻面神经核因损伤而造成的ChAT免疫反应性下降。新生鼠坐骨神经切断可致同侧运动柱40%运动神经元死亡且残存运动神经元萎缩,而应用GDNF可阻止此种死亡及萎缩,并可导致存活的病损运动神经元良好发育^[20]。坐骨神经损伤后, GDNF mRNA在损伤部的远侧段迅速上调并伴其受体GFR α -1 mRNA上调,表明其对神经有营养支持作用。另一方面,坐骨神经挤压伤时局部应用外源性GDNF可使轴突再生明显加速。而撕脱伤后,局部应用GDNF可防止50%的运动神经元死亡,并使残存的运动神经元体积增大。而其他神经营养因子,如NGF、BDNF、IGF-1等却无此作用。由于在实验研究中发现GDNF对运动神经元有明显的营养作用,可以阻止运动神经元死亡,加速神经元恢复,临床上已开始尝试将GDNF用于治疗某些运动神经元疾病,如肌萎缩性侧索硬化(ALS)等疾病。

五、GDNF与神经病理性疼痛

外周神经损伤后,通常导致机体感觉异常,并出现慢性痛即神经病理性疼痛。此时,神经系统的明显反应之一是损伤外周神经内GDNF的表达上调及外周神经和后角GFR α -1受体表达的增加^[21]。但这些GDNF及其受体的上调不可能完全阻止神经损伤的病理过程。GDNF及其受体表达的变化,在关节炎模型的慢性疼痛大鼠,后角GDNF mRNA表达迅速发生持续性下调, GDNF本身的水平在DRG和脊髓也出现下调^[22]。

离体神经元培养证明, GDNF可以明显增加DRG神经元中P物质和辣椒素受体VR1的表达,这两种物质和伤害性感受密切相关。神经损伤后A类纤维中P物质的异常表达可能在神经痛的产生中起作用,并且受到NGF的调节,这样在不表达NGF受体的DRG神经元中, GDNF的作用就显得尤为突出,并且极有可能在神经病理性疼痛中起重要作用^[23]。在损伤的局部应用外源性GDNF也能减少神经元死亡,促进功能恢复。GDNF

不但可以阻断损伤轴突的中型感觉神经元细胞的病理损害过程,提高背根节细胞的神经传导速度^[24],而且还能恢复机体对伤害性热觉及压觉的敏感性。此外, GDNF还可能通过调节感觉神经元的基因(如功能上与痛觉行为有关的基因)的表达而发挥镇痛作用。

Ramer等研究发现,外源性GDNF可以阻止和逆转大鼠的感觉异常,而不影响其正常的疼痛反应行为。使用多种神经营养因子治疗大鼠脊神经后根损伤的实验中, GDNF可有效促进后根神经元中枢突再生进入脊髓,相应的行为学研究结果也表明,在使用GDNF后,大鼠对热和压力刺激的敏感性得以恢复^[2]。Buncher等^[3]将大鼠的一侧坐骨神经或腰部脊神经结扎后,再使用GDNF和其他神经营养因子,结果显示GDNF可防止神经痛的出现,并发现手术前后给予GDNF,均可逆转手术所致的感觉异常,并且GDNF能够阻止术后疼痛引起的相关变化,认为其作用机制之一是GDNF阻止了神经病理性疼痛时河豚毒素敏感型钠通道的过度表达。

已有多项实验研究显示,蛛网膜下腔给予GDNF或是通过基因工程技术使GDNF高表达均可显著抑制大鼠神经痛^[3, 25]。这些实验结果清晰的说明GDNF在神经病理性疼痛发生中发挥着重要作用。许多证据也表明, GDNF可能通过多种途径对神经痛发挥抑制作用。GDNF可以抑制促使神经痛发生的A类传入纤维出芽和神经肽Y的表达增加,阻断粗的有髓传入纤维的异位电活动。另外, GDNF还可以促进某些内源性镇痛物质如生长抑素的释放。而局部应用GDNF可保护神经细胞免于自由基损伤,并能完全阻止缺血后NO的产生以及再灌注造成的损伤,表明GDNF是有效对抗缺血性损害的保护因子,对于局部组织缺血所致的疼痛具有潜在的治疗作用。因此, GDNF可能作为一种新的治疗神经痛的有效方法。

GDNF对损伤后的神经元有很强的保护作用,这些作用与其本身及有关的受体复合物在机体的分布有关。神经损伤后,局部GDNF及受体复合物表达上调。这些GDNF以顺行性等方式运输或因胶质细胞激活分泌而上调的GDNF,能够选择性保护感觉神经元及其纤维、抑制A纤维异常长芽和钠通道亚单位表达的异常增加以及调控感觉神经元痛觉行为基因的表达,从而减轻神经病理性疼痛的病理改变。成年运动神经元损伤后,机体通过自身调节机制使受伤局部内源性的GDNF增加,促进神经修复,这种表达在损伤后30min开始增加,3h达到高峰,这可能在脊髓损伤后急性炎症反应中对神经元有保护作用,可以减轻脊髓损伤导致的中枢性疼痛^[26]。

六、问题及展望

迄今为止,对GDNF的研究目前还仅限于实验室研究阶段

而未能能在临床上推广应用，主要是因作为一种大分子蛋白质，GDNF难以透过血脑屏障，神经系统单次或多次给药不仅疗效短暂，而且危险性大、费用昂贵，自发活动增加和体重减轻等副作用也十分明显，患者难以接受^[1, 27]。如何将GDNF基因通过适当的载体靶向性地导入病变脑区，使之稳定地表达GDNF蛋白并作用于受损的神经元而不影响其他神经元是GDNF应用于临床治疗所面临的主要问题。目前治疗的途径可能有两种，即应用外源性GDNF及促进内源性GDNF释放。在大鼠的实验表明，GDNF脑脊液内灌注可起到治疗效果但有体重下降的副作用。其中蛛网膜下腔内注入与脑室内注入相比有促运动神经元存活效果好、体重下降反应轻的特点。另外一种可行的给药方法是将GDNF溶于纤维蛋白胶并敷于患处，GDNF与纤维蛋白胶可良好结合并缓慢释放。

目前研究最多的是利用病毒转载体rhGDNF基因，并植入患病部位使其大量表达。如通过立体定向技术将携带rhGDNF基因的腺病毒注入帕金森病动物模型的黑质或纹状体，使其长期缓慢表达rhGDNF，可观察到显著的治疗效果^[28]。同样，将该转基因病毒应用于受损脊髓或运动神经元也可观察到明显的神经元修复及再生。用这种方法转移GDNF基因应该同样适用。值得注意的是，重组腺病毒载体在体内引起的免疫排斥反应和细胞毒性作用正越来越受到重视。随着分子生物学尤其是基因工程研究的不断深入，通过各种方法定向激活GDNF等基因，使其在特定部位大量表达内源性GDNF及其他相关神经营养因子则有可能使有关神经系统疾病的治疗进入一个新的阶段。

参考文献

- Patel NK, Gill SS. GDNF delivery for Parkinson's disease. *Acta Neurochir Suppl.* 2007, 97 (2): 135-54.
- Ramer MS, Priestley JV, McMahon SB. Functional regeneration of sensory axons into the adult spinal cord[J]. *Nature.* 2000, 403(6767): 312-6.
- Boucher TJ, Okuse K, Bennett DL, et al. Potent analgesic effects of GDNF in neuropathic pain states[J]. *Science.* 2000, 290 (5489): 124-7.
- Ricart KJ, Pearson RJ, Viera L, et al. Interactions between beta-neuregulin and neurotrophins in motor neuron apoptosis[J]. *J Neurochem.* 2006, 97(1): 222-33.
- Airaksinen MS, Holm L, Hatmen T. Evolution of the GDNF family ligands and receptors[J]. *Brain Behav Evol.* 2006, 68 (3): 181-90.
- Emberger U. The role of GDNF family ligand signaling in the differentiation of sympathetic and dorsal root ganglion neurons[J]. *Cell Tissue Res.* 2008, 333 (3): 353-71.
- Remy S, Naveilhan P, Brachet P, et al. Differential regulation of GDNF, neurturin, and their receptors in primary cultures of rat glial cells[J]. *Neurosci Res.* 2001, 64 (3): 242-51.
- Wang W, Redeker C, Bidmon HJ, et al. Delayed neuronal death and damage of GDNF family receptors in CA1 following focal cerebral ischemia[J]. *Brain Res.* 2004, 1023 (1): 92-101.
- Golden JP, Baloh RH, Kotzbauer PT, et al. Expression of neurturin, GDNF, and their receptors in the adult mouse CNS[J]. *J Comp Neurol.* 1998, 398(1): 139-50.
- Paratcha G, Ledda F, Ibanez CF. The neuronal cell adhesion molecule NCAM is an alternative signaling receptor for GDNF family ligands[J]. *Cell.* 2003, 113(7): 867-79.
- Malcangio M. GDNF and somatostatin in sensory neurons[J]. *Curr Opin Pharmacol.* 2003, 3(1): 41-5.
- 尚铁燕, 万有, 姚磊, 等. 重组胶质细胞源性神经营养因子腺病毒保护培养的原代脊髓运动神经元[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2002, 34: 15-9.
- Dong ZQ, Ma F, Xie H, et al. Down-regulation of GFRalpha-1 expression by antisense oligodeoxynucleotide attenuates electroacupuncture analgesia on heat hyperalgesia in a rat model of neuropathic pain[J]. *Brain Res Bull.* 2006, 69(1): 30-6.
- Fonq M, Mukhida K, Mendez L. GDNF therapy for Parkinson's disease [J]. *Expert Rev Neurother.* 2008, 8 (7): 1125-39.
- Choi-Lundberg DL, Lin Q, Chang YN, et al. Dopaminergic neurons protected from degeneration by GDNF gene therapy[J]. *Science.* 1997, 275 (5301): 838-41.
- Kojima H, Abiru Y, Sakajiri K, et al. Adenovirus mediated transduction with human glial cell line-derived neurotrophic factor gene prevents 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine induced dopamine depletion in striatum of mouse brain[J]. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997, 238 (2): 569-73.
- Eggert K, Schlegel J, Oertel W, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor protects dopaminergic neurons from 6-hydroxydopamine toxicity in vitro [J]. *Neurosci Lett.* 1999, 269(3): 178-82.
- Isacson O, Kordower JH. Future of cell and gene therapies for Parkinson's disease[J]. *Ann Neurol.* 2008, 64 (2): 122-38.
- 鲁凯伍, 陈哲宇, 侯铁胜, 等. 胶质细胞源性神经营养因子对大鼠脊髓损伤后前角神经元的保护作用[J]. *中华创伤杂志*, 2002, 18: 225-8.
- Yan Q, Matheson C, Lopez OT. In vivo neurotrophic effects of GDNF on neonatal and adult facial motor neuron[J]. *Nature.* 1995, 373: 341-4.
- Russell FD, Koishi K, Jiang Y, et al. Anterograde axonal transport of glial cell line derived neurotrophic factor and its receptors in rat hypoglossal nerve[J]. *Neuroscience.* 2000, 97(3): 575-80.
- Baloh RH, Tansey MG, Golden JP, et al. TrnR2, a novel receptor that mediates neurturin and GDNF signaling through Ret[J]. *Neuron.* 1997, 18 (5): 793-802.
- Fang M, Wang Y, Liu H, et al. Decreased GDNF mRNA expression in dorsal spinal cord of unilateral arthritic rat[J]. *Neuroreport.* 2000, 11(4): 737-41.
- Ogun-Muyiwa P, Helliwell R, McIntyre P, et al. Glial cell line derived neurotrophic factor (GDNF) regulates VR1 and substance P in cultured sensory neurons[J]. *Neuroreport.* 1999, 10 (10): 2107-11.
- Bar KJ, Saldanha GJ, Kennedy AJ, et al. GDNF and its receptor component Ret in injured human nerves and dorsal root ganglia[J]. *Neuroreport.* 1998, 9 (1): 43-7.
- Wang R, Guo W, Osipov MH, et al. Glial cell line derived neurotrophic factor normalizes neurochemical changes in injured dorsal root ganglion neurons and prevents the expression of experimental neuropathic pain[J]. *Neuroscience.* 2003, 121: 815-24.
- Hao SL, Mata M, Wolfe D, et al. HSV-mediated gene transfer of the glial cell derived neurotrophic factor provides an antiallostatic effect on neuropathic pain[J]. *Molecular Therapy.* 2003, 8(3): 367-75.
- Maswood N, Grondin R, Zhang Z, et al. Effects of chronic intraputamenal infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor(GDNF) in aged Rhesus monkeys [J]. *Neurobiol Aging.* 2002, 23(5): 881-9.

第九届华东六省一市神经外科大会

第九届华东六省一市神经外科大会将于2010年4月23日至4月25日在安徽省黄山市举行，本次大会在兄弟省市神经外科同道的支持下，由安徽省医学会神经外科学分会主办；我谨代表大会组委会邀请您参加本次盛会。

近年来，我国神经外科事业发展迅速，特别是一些新技术、新方法的开展以及新设备的应用，极大促进了神经外科的进步；作为区域性神经外科专业合作组织，华东六省一市神经外科大会已经在各省市举行了8届，取得了令人瞩目的成绩，产生了深远的影响。相信本届大会将为我们互相交流、互相学习、互相促进提供一个平台，共同为我国神经外科事业的发展作出努力。四月的江南，草长莺飞、春光明媚，美丽的黄山欢迎您的到来！

一、征稿内容：

颅脑损伤、神经系统肿瘤、脑血管性病、脊柱脊髓疾病、功能性疾病、神经导航、立体定向神经外科、立体定向放射外科、神经科学基础研究和神经外科护理等。

二、征稿要求：

未公开发表的文章，500~800字中文摘要一份；摘要格式要求有目的、方法、结果、讨论；全文用小4号字体，word文档；摘要用A4纸打印后邮寄大会组委会，同时使用E-mail提供电子版一份。欢迎网上投稿。

三、来稿请寄：

合肥市庐江路17号安徽省立医院神经外科，钱若兵收（邮编230001）；网上投稿：[Http://www.2010neurosurgery.com](http://www.2010neurosurgery.com)

麻醉期间意外伤害和远期并发症

徐建明 陈月玲 陈志扬

复旦大学上海医学院肿瘤学系

复旦大学附属肿瘤医院麻醉科, 上海 200433

责任作者及联系方式: 陈志扬, E-mail: ChZhygg@yahoo.com.cn

Accidental injury during Anesthesia and Long-term Complications

Jian-ming Xu, Yue-ling Cheng, Zhi-yang Cheng

1. Department of oncology, Shanghai Medical College, Fudan University

2. Department of Anesthesiology, the affiliated cancer institute hospital, Fudan University, Shanghai 200433

Corresponding Author: Zhi-yang Chen, E-mail: ChZhygg@yahoo.com.cn

临床麻醉工作中, 由于麻醉医生、手术室护士、外科医生的操作和管理不当可导致病人出现麻醉期间许多意外伤害, 甚至在病人出院后长时间处于痛苦之中。这些意外伤害, 最重要的是预防, 一旦发生后果严重。

一、麻醉、围手术期间意外伤

1、眼角膜及结膜损伤

全麻后患者意识消失, 闭眼、睫毛反射功能消失。许多病人全麻后眼睛是睁开的, 眼球长时间暴露后泪腺分泌的泪水对角膜的润滑保护作用消失, 导致角膜干裂损伤, 表现为角膜混浊、视力下降等, 最好的办法是把病人的上下眼睑拉拢, 再各贴一条胶布, 这样可避免角膜干燥。有些医院的手术室护士是给病人上金霉素眼膏, 其实金霉素眼膏对病人的眼睛是有刺激性的, 主要表现为疼痛。此外, 手术结束后病人苏醒时也需要对病人的眼膏进行处理。

2、眼球压伤

头面部手术时, 全麻插管后, 麻醉医生必须让出空间给外科医生手术, 病人面部被覆盖后的情况则难以确定, 有时眼球被压伤。麻醉大夫应该经常检查麻醉通路, 包括病人面部受压的情况。有时患者出现不明原因的心率减慢, 有可能是眼球受压后的副交感反应。特别是颅脑外科的俯卧位手术时, 应该加倍小心。

3、颈椎病、脑缺血

有些患有颈椎病的手术病人, 头部后仰则大脑供血不

足。事先给病人摆位置时必须加以考虑, 如甲状腺手术时应该在病人清醒状态时摆出尽可能满足手术要求又不至于压迫椎动脉而出现颈椎病发作的体位。千万不能在全麻后摆位置, 因为全麻后患者的颈椎病主诉无法反映给医生, 强制摆好位置很可能导致大脑供血不足, 手术后患者缺血性损伤就会表现出来, 最严重时可导致病人手术后不苏醒乃至死亡。

4、电击伤、烧伤、冻伤

电刀目前在临床上被广泛使用, 手术过程中冲洗、腹水外溢等可能导致手术台进水, 使用电刀可导致病人的电击伤, 甚至可出现严重的心律失常、死亡。碘酒酒精消毒是多年来非常有效的消毒方法, 目前还有许多医院使用。有些医生没有等酒精挥发、病人皮肤干燥就开始铺巾, 使得布巾下积聚着一定浓度的酒精。电刀一开则出现燃烧, 特别是这种燃烧的火苗不十分明显, 病人麻醉状态下又无逃避反射能力, 待发现后已经出现了严重的后果。最重要的办法是预防, 一定要待酒精挥发、病人皮肤干燥后再铺巾。有些手术时间长或补液量多, 导致患者膀胱充盈, 最后尿湿手术床; 灌肠不干净也可导致患者麻醉后大便自动流出, 这些可导致患者手术过程中被电击伤。此外, 某些整形手术时用到液氮, 液氮外溢沾上患者皮肤则可能导致严重的冻伤。

5、关节脱臼与骨折

病人麻醉后伸肌和屈肌都无功能, 由于重力的作用, 病人的肢体随时可下垂、滑落, 如果事先没有固定好, 患者可出现关节脱臼乃至骨折。手术室护士必须有高度的责任心,

如果手术大夫、麻醉医生发现有患者的肢体没有完全固定好，应及时提醒护士，以免意外发生。顺便指出的是，麻醉苏醒期间，病人有可能表现一定程度的烦躁，如果麻醉医生和手术室护士离开病人，病人有可能从手术台上摔下，造成不可估量的后果。

6、神经损伤

为了外科手术操作方便，患者必须被摆放一些特殊体位。非自然体位则可导致某些神经被过度牵拉，造成神经损伤。乳腺癌根治手术、上肢外展输液时手术医生不自觉地把手臂过度推挤、外展，可导致臂丛神经损伤；截石位时支撑架摆放不当可导致腘窝内的神经、血管损伤。脊麻和硬膜外阻滞，有极少数患者出现疼痛、功能障碍等，一般与穿刺损伤、局麻药物毒性等有关。现在有两个极端情况，一是有些医院的麻醉大夫为了避免脊麻及硬膜外的并发症，干脆都不打了，全部上全麻；还有一个就是腰硬联合阻滞。前者有因噎废食之嫌，后者是为了追求麻醉诱导时间短和弥补硬膜外阻滞的不足。腰硬联合阻滞在很多医院使用极为广泛，甚至有泛滥之趋势，殊不知，腰硬联合阻滞既有脊麻的可能并发症，又有硬膜外阻滞的可能并发症。多数医院的麻醉医生没有碰到这些少见且可能引起难以处理的医疗纠纷的并发症，但是如果遇到一次，那么你将终身受到影响。

7、胸腔体位、仰卧位脊椎韧带拉伤

胸腔手术时，病人垫肩枕，脊柱受力不均匀，如果摆放的位置欠佳，病人长时间处于不适体位，脊椎骨之间的韧带有可能会拉伤，表现为苏醒后烦躁不适。有些病人甚至不能耐受长时间的仰卧位，正常时可翻身，麻醉状态下接受长时间手术，必将拉伤脊椎韧带，后果是手术后腰背部难以痊愈的慢性疼痛。

8、尿道损伤、尿道狭窄

对于手术过程中插导尿管，我们的观点是能不插尽量不插，一定要插导尿管时应该给尿道粘膜充分表面麻醉加润滑，因为有些病人的尿道粘膜极容易损伤、出血，痊愈后形成疤痕，导致尿道狭窄，随之而来的是反复去医院接受尿道扩张，这对病人来说是非常痛苦的。既往一般给病人表麻加尿道润滑后再插导尿管，遗憾的是这些传统好的方法现在受到巨大的冲击，便宜的表麻药物现在再也买不到了！本人强烈推荐用丁卡因、利多卡因胶浆插导尿管，既能够表面麻醉又有润滑作用，可减少尿道损伤的机会，同时也减少由于导尿管刺激引起全麻后苏醒烦躁的可能性。

9、声带损伤、环状关节脱臼

有些麻醉医生在气管插管时比较性急，插管动作粗暴，遇到有阻力仍然用力、旋转插管，勉强插进气管导管后可导致声带损伤、水肿。在插管时如果病人的咽喉部有出血，应

该考虑到有声门上水肿的可能，可预防性使用皮质激素。在用喉镜暴露声门时，操作不当有可能导致环状关节脱臼，表现为患者手术后完全不能说话。原因是环状关节脱臼后声带不能张弛，解决的办法是表麻下环状关节复位：尽可能暴露声门，用“花生米”把患侧声带从后内向前外拨，复位成功后患者立即能说话。

10、肋间神经结扎痛

有少数病人手术后立即诉胸壁切口部位疼痛，当时都以为是单纯的切口疼痛，但疼痛一直持续到出院后，检查发现疼痛有明显的随肋间神经分布的特点。实际上这是手术结束时关胸结扎了肋间神经所致，疼痛为神经病理性，镇痛药物很难奏效，必要时予近端肋间神经切断术，远期效果并不理想，最好还是再次手术切断结扎线，用肋骨钻孔固定切口相邻肋骨。

11、低血糖

即使术前禁食，正常人手术前由于糖异生及应激反应，体内血糖一般不低，有些情况下可出现低血糖，如老年病人血糖调节能力差、糖尿病病人过量使用胰岛素、特别是某些内分泌肿瘤等。手术麻醉下出现不明原因的低血压、苏醒延迟等有可能是低血糖的表现。

12、低血压损伤

正常人大脑、肾、冠状动脉等重要生命器官有自身调节能力，随着血压的下降，血流量并无明显减少。只有血压下降到超过自身调节能力时，这些重要生命器官的血流量才会减少。但高龄、高血压、动脉粥样硬化等患者的血管弹性差，对平时比较高的血压适应了，手术过程中看似正常的血压，如果低于基础血压一定的限度（20%），就会发生大脑、肾脏甚至全身其他组织等的缺血、缺氧性损伤。肾衰、心肌缺血、心肌梗死、脑梗塞等是常见的意外损伤。可见麻醉过程中对血压的管理是十分重要的。

13、高血压损伤

高血压同样也可给病人带来许多意外伤害，收缩压在210-230mmHg以上、舒张压在110-130mmHg以上，可造成脑血管破裂，临床上比较常见的高血压损伤是手术后出血、心衰、脑血管意外、昏迷乃至死亡。最危险的情况是病人突然出现高血压而麻醉医生及手术医生没有准备而措手不及。有些异位嗜铬细胞瘤患者，平时血压不高，被误诊为其他疾病，手术探查后患者血压突然升高，极易造成脑血管意外，脑血管破裂出血量少、位置好则伤害不大，否则病人有可能要付出生命的代价。此外，手术开始切皮时麻醉过浅也是手术中高血压的一个常见的原因。对于高血压损伤，最好是预防，连续有创监测动脉血压、把血管活性药物抽好准备齐可在第一时间处理突发严重高血压。

14、神经、精神损伤

这是一个越来越被临床麻醉大夫重视的领域。老年病人术后认知障碍的发生报道比较多，原因当然与手术过程中血压波动（尤其是低血压、脑灌注减少）、缺氧、二氧化碳蓄积、酸中毒、低血糖、低温引起新陈代谢的酶活性下降、麻醉药物等多种因素有关。这里必须强调的是术中知晓特别是痛觉知晓是手术后患者的神经、精神损伤的重要原因之一。术中知晓导致病人的持续剧烈疼痛、恐惧、无助是这些病人手术后痛苦记忆的根源。对于有术中知晓的病人，应该尽快给予心理辅导，使他们摆脱心理阴影。

15、植入物痛

有些手术需要植入某种医疗器械，这些器械如果压迫神经就会出现剧烈疼痛。骨科手术安装钢板、钉子有时位置打在神经上，如果是神经阻滞麻醉，手术当时有些病人就觉得剧痛，也有些病人在全麻下手术，手术麻醉苏醒后立即诉手术部位剧烈疼痛，任何镇痛药物都不能镇痛，这时应该考虑植入物痛，解决的办法是马上手术重新安装钢板、钉子。

二、远期并发症

临床麻醉操作与任何其他医疗操作一样，都有可能发生并发症。通常为我们所熟知的是近期并发症，而一些远期并发症则被忽视。教科书上经常谈及的远期并发症有气管插管损伤粘膜引起的气管瘢痕、狭窄、腰麻引起的马尾神经炎等，实际上在临床上十分罕见，而有些并发症则很常见而又很少谈及，这些远期并发症包括：

1、硬膜外穿刺点痛

有些病人手术后多年仍然诉说硬膜外穿刺点疼痛，这实际上是当时硬膜外穿刺时麻醉医生采用直入法损伤脊柱韧带所致。反复多次穿刺可加重对韧带的损伤。直入法穿刺必然损伤脊上韧带、脊间韧带等，这些韧带为致密结缔组织，血运差，损伤后修复难。所以病人手术后有可能多年仍然有穿刺点疼痛。多数医院现在直入法已经不用，侧入法可避免硬膜外穿刺点疼痛。

2、腰背痛

正常人平时平卧一段时间后会自动翻身，因为任何姿势都有某些肌肉、韧带在受力，时间长了就会疲劳，所以才翻身换一个姿势。病人手术麻醉肌松状态下长时间平卧或处于某一种体位，病人体重的作用可导致某些肌肉韧带拉伤，表现为腰酸背痛等。特别是驼背、强直性脊柱炎的病人，在让病人平卧时，一定要在麻醉前就采取舒适的体位，垫好受力部位，使体重均匀分布在受压部位，否则可对病人造成损伤。有些病人手术后多年仍然有腰背疼痛，就是这一原因引起的。

3、拉钩痛

胸腔内手术、肝肋部手术需要暴露，在长时间对这些部位牵拉后，许多病人苏醒后乃至手术后很长一段时间都存在拉钩部位疼痛。表现为强烈的酸胀、疼痛。对于拉钩痛主要是预防，不能长时间过分牵拉。

4、上举痛（病理生理）

人正常状态下是双手自然下垂，从人类进化对环境的适应来看，人对双手下垂是适应的。如果让正常人上臂上举5分钟，就会感到手臂酸胀，如果直接上举半小时是不可能的。从血液循环来看，人手臂在上举时位置高于心脏，组织静水压是负值，影响组织灌注压，从而影响上肢的血液循环。某些手术时，必须把病人的一侧上肢吊起来，这对病人也是一种损伤，有些病人手术后长时间感到上臂疼痛不适，就是由于手术过程中被吊起上举所致。

5、幻肢痛

有些病人手术截肢后，感到已经截除的肢体仍然存在，并且感觉这一肢体疼痛，这种疼痛就是幻肢痛。这是一种非常棘手的疼痛，药物疗效差。

6、心理创伤及性格改变

患者手术前的应激反应、对手术效果的担忧以及患者对自己病情、预后的考虑造成的心理创伤，有的患者手术后出现一定程度的精神障碍，甚至在以后很长时间内出现性格改变。手术后的畸形、截肢、社交圈变化等也是重要原因。

7、智力下降

本人曾经多次被问及全麻是否对病人的智力产生影响，有些病人因此而不原意接受全麻。事实上全麻药物对大脑的作用是可逆的，也不会蓄积在人体内，因此理论上全麻不会对病人的智力造成影响。但是，有些病人在接受全麻后确实是智力下降了，这是什么原因呢？

理论上任何直接损伤脑细胞、影响大脑新陈代谢的因素都可影响智力。这些原因可能是：手术中低血压、缺氧、二氧化碳蓄积、酸中毒、脑血管微小损伤。正常人的脑血流量占心输出量的20%，严重低血压超出大脑自身调节范围后，脑血流减少，脑组织灌注就会减少，这必然会影响到脑组织的新陈代谢。缺氧、二氧化碳蓄积、酸中毒可导致氧解离曲线移位，影响脑组织对氧的利用。高血压引起的脑血管微小损伤、轻微脑梗塞等造成大脑器质性病变也可能是患者手术后智力下降的原因。

临床麻醉工作中比较常见的是有些小儿静脉全麻时由于呕吐、误吸、喉痉挛导致缺氧，最终导致病人智力一定程度下降。成人插管困难、麻醉机故障等诸多原因也可能导致患者缺氧。

全麻深度的调控

白浪

上海市同济大学附属东方医院麻醉科 上海 200120

责任作者及联系方式：白浪，E-mail: polo1.4@hotmail.com

Control of Depth of General Anesthesia

Lang Bai

Department of Anesthesiology, the Affiliated Dongfang Hospital, Tongji University, Shanghai 200120

Corresponding Author: Lang Bai, E-mail: polo1.4@hotmail.com

全麻深度调控的意义

全麻深度调控的意义始终被低估。长期以来的共识是：和手术创伤相比，麻醉种类的选择和具体实施方法对病人的预后影响是次要的。但就在病人接受创伤性刺激最强的手术过程中，麻醉深度的地位可能极其重要。抗伤害性刺激的全麻深度维持是一个复杂的问题，也没有证据来阐述它与麻醉预后的关联，原因就在于根本无据可依，因为我们对它的定义、量化和监测束手无策，更毋言对其调控。进一步设想：诸多麻醉/手术的并发症是否都可能与麻醉深度的调控不力有关？由于对此概念本身模糊且没有确切的监测手段，麻醉医师自然也就很难做出严格的对比研究。比如说：全麻对伤害性刺激抑制不稳定是否可能成为老年病人术后认知功能障碍的一个重要影响因素？在发病机理不明的情况下依据哪个/些神经功能基础状态合理分组？如何规范麻醉药物的使用？如何定义麻醉对伤害性刺激的稳定抑制？但是，即使有如此的设想，也只能成为一个不可为的课题而已。

麻醉医生是调控全麻深度的主体

一位麻醉医生告诉我：他们采用喉罩技术行静吸复合麻醉并保留自主呼吸，当麻醉深度偏浅时，病人会反应性地增加通气，自然会多吸入麻醉气体，麻醉深度随之加深；之后通气反应减弱，从而减少了麻醉气体的吸入，所以靠病人自身有效合理地调节麻醉深度。且不论此法是否能有效提高麻醉气体的肺泡内浓度，但有一个问题是无法回避的：麻醉深度应该由谁来调节？病人自己吗？

在临床工作中，麻醉医师对全麻深度的调控可分为无为者、被动而为者和主动而为者，相信大家理解此间含义。但是更合理的应该是“傻瓜式”调控：即在麻醉过程中使用药代特点理想的药物以简单方式既可达到药物浓度的稳定，停用后血药浓度又能快速降低。如瑞芬太尼、七氟烷及笑气参与麻醉后，我们可以不再把过多的精力放在掌握手术刺激与麻醉深度之间的平衡上，但是照样能得到完美的结果——平

稳的麻醉和快速的复苏。静脉靶控输注是发展的方向之一，现在却不能谓之完善。

当代尚无成熟的全麻深度监测来指导临床，但是当将来出现此类监测设备时，我们是根据它的数值来被动调节麻醉用药呢？还是选择合理的技术和药物主动为之而让它证明你所为的结果？或者说更倾向于哪一策略？

全麻诱导插管中的循环表现

全麻诱导插管是在达到一定麻醉深度后顺利插管的过程，静脉快速诱导是最常用的方法。其间的心血管反应控制问题始终被密切关注，并应用多种方法预防及处理。是否应该区别对待此问题？一方面，对于评估诱导插管对其心脑血管系统无潜在风险者，并不需要过分看重诱导期间的“平稳”而使用特定方法预防（如较大剂量的阿片类药物），应该可以容许一定程度的血流动力学波动，如血压由110/70mmHg上升到150/95mmHg并非不能接受。虽然众所周知的应激反应会全面影响人体，但有临床意义的影响显然是指长时间的未加控制，短期波动对健康人体应无伤害。另一方面，对有潜在风险的病人却应该严格地控制循环的波动。举例说明：对老年收缩性高血压患者，应用推荐剂量的对心血管系统影响较轻的诱导药物（如阿片药和乙托咪酯），在插管前再配合超短效心血管活性药物（如艾司洛尔联合硝酸甘油），这样可以只在插管后的短期内发挥其作用，而不至于在插管后因之前应用的诸如较大剂量的阿片和异丙酚等药物而产生严重的循环抑制。临床上出现了很多以麻醉药来控制血压的做法，如以异丙酚的循环抑制作用来应对插管后升高的血压，是否可取？笔者认为：麻醉药的作用始终应该是达到麻醉作用而不是积极发挥其副作用。

全麻深度的稳态

如果从手术开始前的循环偏低水平（如55次/分和90/55 mmHg）到手术开始后变为“正常”，如心率70次/分而血压在

120/75mmHg, 麻醉医生可能认为麻醉深度“恰到好处”了, 此点也恰好佐证了在临床工作中以手术刺激来提升血压的想法始终存在, 但为什么不认为那是病人明显感知了伤害刺激? 现阶段有很多监测“麻醉深度”的手段还处于研究过程中而无法常规用于临床, 循环参数仍然是朴素而又最广泛被麻醉医生所依赖的。在临床实践中更应追求的是始终维持几乎恒定的药物浓度及循环参数, 并且循环参数不因手术操作而波动。在很多文献中以心率血压不波动20%以上为理想, 但在相当多的病例中我们发现手术操作开始而几乎不改变并非奢望, 哪种状态更理想?

在麻醉药效学理念中, 冲浪图成为一种时尚。其大致含义是: 麻醉的药效随着药物浓度升高而增强, 其量效关系成为S形曲线, 中间段是陡峭段, 说明随药物浓度的少量增加, 药效即有显著的增强, 到了上升支末端拐点之后, 再增加药物浓度, 药物效应并不会再相应增强多少而是趋于封顶效应。所以, 我们在麻醉中应该像冲浪那样始终冲在拐点这里, 使药物尽可能地以最小浓度值换得药效的最大值; 同时, 因为中间段的陡峭, 使你冲下来的时候也将用最短的时间, 换句话说就是能使麻醉效能快速恢复。问题在于: 我们在麻醉中怎么知道自己正好冲在那个点? 本人想法可能浅薄——在麻醉中我们是无法知道自己冲在那个拐点上, 但是却可以通过结果来验证, 即: 健康成人的麻醉中循环表现始终平稳, 心率血压维持在正常偏低水平, 如心率50-65次/分之间, 收缩压在85-100mmHg之间, 舒张压随之, 而你这样应用麻醉药之后, 又能在手术后使病人快速复苏, 长期这样的临床“验证”即形成了“经验”。如果在麻醉中循环亢奋而之后苏醒缓慢, 说明什么呢? 冲浪的点错了, 镇痛组分的药物浓度冲在了拐点之下而镇静组分的药物浓度冲在拐点之后。

静脉还是吸入给药?

曾经有吸入与静脉麻醉孰优孰劣之争。本人认为, 由于进入人体的途径不同, 吸入麻醉更适合于维持稳定的麻醉深度, 并且有监测可依据。既然吸入麻醉药更适合作为稳定组分, 那就应该在麻醉中始终维持相对的稳定, 而不是频繁调节。如果说在长期的静吸复合麻醉应用中使用某一呼出浓度的异氟烷并且证实可以满足某类手术需要, 那在手术开始前应将它迅速提高到这一水平并始终维持。当然也可以在手术期间大的阶段做一些调整, 毕竟手术刺激强度也是变化的。除了特别的病理原因(如快速出血), 完全没有必要因血压略低而降低吸入药浓度甚至关闭挥发罐(一种常见的临床做法), 往往只需短期内加速扩容及给与升压药即可解决。

关于吸入全麻药后的躁动问题确实存在, 而且推测是由于吸入药浓度快速降低所致。因为吸入麻醉药的作用消退是从低级中枢开始, 最后才是大脑皮层的作用消退完全清醒, 那么躁动是否起因于皮层下低级中枢失去了大脑皮层的抑制? 从另一个角度看, 在吸入麻醉苏醒期是否可以把乙醚麻醉分级的反向作为参考? 因为在现代吸入麻醉药的应用中, 我们以静脉快速诱导有效避免了其兴奋期, 但是在静吸复合的苏醒期, 失去了静脉全麻药的“保护”, 其兴奋期是否就显示出来了呢? 况且此时病人正受到手术后的多种不良刺激的激惹, 如疼痛、导尿、肌无力和喉痛等。对吸入药维持的全麻复苏期可以推荐两种方法, 基本不会出现苏醒期躁动: 1) 和笑气同时使用时, 先关闭挥发罐并在吸入端用吸附器, 笑气维持原浓度且流量不变, 等呼出浓度降到极低甚至是0(当然此时效应室浓度不可能是0), 再开大氧流量排出笑气; 2) 关闭挥发罐并用吸附器, 呼出浓度降到一定程度再静脉用异丙酚约30-50毫克, 继续通气排出烷类挥发药。让我们假设: 躁动发生在皮层浓度为X的时期, 自然我们需要安全度过X期, 以上两种方法可以在继续降低皮层浓度的同时, 使病人仍然处于略深的麻醉下, 但是此“深”不以烷类药为主, 并且能通过有效通气后进一步降低到X浓度之下后迅速清醒, 此时的清醒将不伴随躁动。

异丙酚与吸入药的联合使用? 这种用法极其普遍, 但是怎么会产生这种联合的呢? 最朴素的原因就是怕吸入过多而造成苏醒缓慢并且躁动发生率增加, 是这样吗? 在各类麻醉药中, 吸入药可以算是全能的了, 兼有镇静、镇痛和肌松的作用, 所以长久以来被广泛使用。其药物分布特点是优先进入血流丰富的组织并与血中浓度平衡, 接着是肌肉组织, 肌肉组织与血浓度平衡的时间约2小时, 之后才是平衡了广大的脂肪和结缔组织。所以, 一般来说2小时左右的吸入麻醉, 由于肌肉组织的血运相对丰富, 迅速降低血药浓度及效应室浓度并不难, 时间更长的手术确实比较难使血药浓度较快下降, 但是预见性地早点降低吸入浓度(不是停止吸入), 实践证明仍然可以比较准确地在手术结束时清醒。异丙酚只可算是镇静作用突出的全麻药, 那么在全麻中联合使用两种镇静类药物意义何在? 文献中也看不到两者联合的理论根据和临床使用总结, 可见无论如何它不是主流方法。

麻醉中的用药策略是全麻后功能恢复的基础

全麻苏醒期刺激病人是否有助于清醒? 那种本处于镇静状态的病人受刺激后出现呛咳和肢体活动, 难称清醒, 这样做是否有潜在风险? 所以, 在病人被语言唤醒前浅麻醉状态下尽量不要去刺激病人, 包括吸痰或移动气管导管, 改变头位也在此列。病人效应室的麻醉药浓度降低了自然会苏醒,

可以这么说：除了极少数特殊原因，病人的苏醒永远是药代层次上的，而不是因刺激而苏醒。至于说到全麻后用药催醒，更是违背了我们了解各药的药代特点的初衷。能做到麻醉中平稳而麻醉后快速苏醒的麻醉医生肯定是对麻醉药的药代比较精通的，我们更不应该总拿个体差异来解释临床中苏醒的缓慢。

培养呼吸曾经盛行，即在病人复苏阶段，麻醉医生有意让病人处于一种较高的血二氧化碳水平以刺激呼吸恢复，常用的做法就是病人无呼吸的时期不予通气一段时间或病人通气量低下的时候不予辅助通气或只间断少量辅助。殊不知，在吸入麻醉的苏醒期，只有通过有效通气才能降低血乃至效应室的吸入药浓度，麻醉药的浓度降低了，自然病人会有合理的通气（当然也有赖于麻醉中合理使用阿片药和肌松

药）。应该推荐的做法是无自主呼吸则行机械通气，有自主呼吸则加强辅助。笔者发现绝大多数病人都可以从无自主呼吸到唤醒后快速发展成基本正常的呼吸随即拔管，因为呼吸肌毕竟还是随意肌。呼吸不是培养出来的，是麻醉中用药的必然结果，所谓的培养呼吸只会减慢气体排出的速度延长清醒。全凭静脉麻醉对通气要求不那么高，但是仍然没必要培养呼吸浪费精力。

总结

全麻深度的调控很可能在临床麻醉工作中占有极重要的战略地位，只是在现阶段它与预后的紧密关联还未被充分认识到。吴钰老先生曾经说：做麻醉要有计划性、预见性和艺术性，应该也是全麻深度调控的核心思想。

首届全球华人口腔医学大会暨2010中国国际口腔医学大会第一轮通知

日期：2010年12月1日-4日

地点：福建省厦门市

联系人：于硕、牛春华、孙博、卓静

电话：010-62116665-209, 211, 223, 231, 205

传真：010-62110880

E-Mail: GCCD2010@gmail.com

中华口腔医学会联合全球华人口腔医学学术团体于2010年12月1日-4日将在风景秀丽的历史文化名城、著名的海滨度假胜地福建省厦门市召开“首届全球华人口腔医学大会暨2010中国国际口腔医学大会”，以交流展示全球华人口腔医生在口腔医学领域的贡献与成就。促进口腔医学事业的发展，增进华人口腔医学界同道们之间的交流合作与友谊。进一步提高华人口腔医学同道们的研究水平和临床服务水平，造福我们的广大患者。在这里我谨代表这次大会的主办单位——中华口腔医学会对关注这次大会的每一位华人口腔医生表示衷心的欢迎。欢迎海内外所有的华人口腔医生朋友们能在2010年12月初来到厦门，参加这一盛会。

这次大会将举办形式多样、内容丰富的学术交流活动 and 校友联谊活动，包括全体大会的主题讲演和多个专题分会场的专题学术报告会、学术论文壁报展示等。同时举办摄影、高尔夫球、乒乓球、羽毛球、歌咏等比赛，大陆地区的知名口腔医学院校还将分别举办校友联谊活动。大会秘书处将编印“华人口腔风华录”等大型彩色画册。大会还将举办口腔器材设备展。

我相信这一系列丰富多彩的学术及联谊活动必将促进全球华人口腔医学工作者的团结、合作与友谊，促进海内外华人口腔医生专业水平、学术水平的提高。也必将是华人口腔医学界有史以来的盛大聚会。

著名旅游海滨度假胜地厦门是中国改革开放的窗口和标志之一。来到厦门您将切身感受到中国改革开放30年的伟大成就，感受到中国大陆的不断发展与进步。您同时也将有机会饱览中国大陆美丽的自然风光和悠久的历史积淀。衷心地欢迎您光临厦门，与中华口腔医学会一起共襄盛举，办好首届全球华人口腔医学大会。

欢迎和期待您的参与和光临！

金丽萍

首都医科大学附属北京天坛医院 妇产科, 北京 100050

摘要

目的: 探讨PBL(Problem-Based Learning, 简称PBL)教学模式在妇产科临床教学中的应用。

方法: 我们在临床实习就妊娠高血压疾病—子痫的教学查房中进行了尝试, 由教师提出问题, 学生自己通过查阅相关书籍、互联网做课前准备, 同学之间分工协作, 最后由教师总结, 指出不足之处。

结果: PBL教学模式提高学生自学能力、理论联系实际及解决问题的能力都很有帮助, 但目前还存在一些问题, 学生学习习惯的改变需要一个过程, 教师要怎样去适应新的教学模式, 以及缺乏对学生科学的评价体系。

结论: 教师讲授模式LBL (Lecture -Based Learning) 和 PBL教学模式需要一个转换过程, 需结合每一病种进一步完善。

关键词: PBL教学; 医学教育; 临床教学

责任作者及联系方式: 金丽萍, E-mail: susangao@sina.com

PBL教学在妇产科教学查房中的应用

The Application of PBL Teaching in the Teaching Rounds

Li-ping Jin

Department of Anesthesiology and obstetrics, the affiliated Beijing Tiantan hospital, Capital Medical University, Beijing 100050

Corresponding Author: Li-ping Jin, E-mail: susangao@sina.com

PBL教学模式即“以问题为基础学习”。在1969年, 由加拿大的麦克玛斯(McMtrster)大学率先把PBL引入了医学教育领域, 近20年在发达国家医学院校已得到较广泛的应用, 并已逐渐形成了一种医学课程模式^[1]。在我国, 近年一些医学院校在某些医学课程的教学应用中应用或借鉴PBL教学模式, 进行有益的尝试和探索, 取得了一定的经验。我们在学生临床实习的教学查房中也进行了PBL教学模式的尝试, 通过设计的问题, 启发学生自主学习, 拓展思路, 提高学生解决问题的能力, 对整个诊疗过程有深刻的印象, 收到良好的教学效果。

一、PBL教学的必要性

21世纪的医学学科发展已经从“生物—医学”模式向“生物—心理—社会—医学”模式转变, 更多地面向社会、面向患者是这一转变的核心, 医学教育模式随之发生转变是必然的趋势^[2]。我国医学教育多年来采取的是以学科为基础的授课模式, 即LBL (Lecture-Based Learning) 模式和TCT (Teacher-Centered Learnin) 模式^[3], 学习

的模式是“纵向”的, 分别学习各个学科及各种疾病, 但各学科之间、基础与临床之间缺乏横向联系, 只注重知识的传授, 忽略了对学生能力的培养。再则, 随着医学的迅猛发展, 医学知识更新的速度越来越快, 传统的教学模式已不能完全满足现代教学的需要。而PBL教学是以问题为基础、以学生为中心、教师为引导的小组讨论及自学的教学方式, 这一方法培养学生分析问题和解决问题能力, 培养学生自学能力, 并养成终生学习的习惯方面具有极大的促进作用, 这些都是我国医学教育存在的严重不足, 也是现代医学教育所要解决的重要内容^[1]。只有将两种教学模式很好地结合起来, 才能使我们的医学教育跟上时代的步伐, 培养出适应能未来社会发展的新世纪人才。

二、PBL教学在妇产科教学查房的实施方法

我们选择7年制学生第5年临床实习的教学查房中尝试采用PBL教学, 先选择妊娠高血压疾病: 子痫病例, 将病史、查体及部分辅助检查、化验资料提供给学生, 教师要认真准备, 提出一系列问题, 设计问题要科学、合理, 学

生查阅书本以及充分利用网络资源精心准备，一组同学分工协作，每个同学侧重一个问题，做中心发言，也可以进行讨论，然后再组织他们进行病例讨论。提出的问题是：1、归纳病例特点；2、诊断及诊断依据；3、下一步需要做什么化验、检查；4、病人发生抽搐症状应考虑哪些疾病，怎样进行鉴别；5、妊娠期高血压疾病、慢性肾炎、慢性高血压如何进行鉴别诊断；6、对这例病人提出急救处理及治疗方案。最后由老师归纳总结，指出不足之处。

三、PBL教学的优点

1、激发学生学习的兴趣，提高自学能力

大学5年级的学生应该有较强的自学能力，尤其现在是信息的时代，学生可以通过多种途径获取知识。当教师把问题交给学生，他们可以通过翻阅书本、期刊杂志、互联网上文献检索等来寻求答案，还可以相互讨论学习。老师和学生这种角色的互换，充分调动了学生的学习积极性、学习兴趣和学习的自主性，提高了自学能力。

2、有助于培养学生横向思维的能力及解决问题的能力

传统的教学方法是老师为中心，主要是老师按照一种疾病的病理生理、临床表现、辅助检查、治疗方法来纵向讲解，而各学科及各种疾病之间横向联系少，由此带来的问题是学生进入临床实习后，分析问题、解决问题的能力差，总是依赖老师填鸭式的教给他们知识，没有一个很好的临床思维模式。而PBL教学改变了学生学习的方法，使学生面对真实的临床病例，需要将各基础学科和临床学科的知识点贯穿起来，使各学科相互渗透，有助于培养学生以病例的诊断、治疗为中心的横向思维能力，灵活运用知识的能力大大提高，促进学生理论联系实际能力。例如我们选择子痫病例，患者发生抽搐，从抽搐的症状我们应想到子痫、癫痫，在孕期怎样去鉴别，要求学生不仅要掌握妊娠期高血压疾病知识，对孕期合并癫痫也要了解，同时患者还有高血压、蛋白尿，就牵涉到内科疾病，原发性高血压、慢性肾炎，通过准备这样一次PBL教学，学生学会怎样将已学过的多科知识横向联系起来，灵活应用这些知识解决具体临床问题，对培养他们的临床思维非常有益，也能加深印象，记忆深刻。

3、培养团队精神

众所周知，一家好医院、一个优秀的科室乃至一次成功的抢救都需要很好的一个团队，要求每一个成员要有很好的团队精神，这是做医生应具备的基本素质。一次PBL教学查房的完成，需要一组同学通力协作，分别准备不同的问题，同时一些问题又需要大家共同讨论，在这过程中培养

了学生的团队精神，为日后成为一名合格的临床医生打下了良好的基础。

四、PBL教学存在的问题

1、学习习惯的改变也是长期的过程

在我们国家，学生从小学、中学再到大学，接受的都是传统的以老师为中心的教学模式，即LBL（Lecture-Based Learning）教学模式，缺乏老师与学生的互动，课堂气氛不活跃，学生主动去探索问题的兴趣及能力都比较差，要培养学生主动学习习惯，勇于在老师同学面前展示自己的学习成果，提出自己的见解，需要慢慢培养，需要一个过程。

2、提高了对教师的要求

PBL教学改变了传统的教学方式，教师的角色和作用发生了根本性的转变，教师不再是教学活动的主体，要求老师从传统的讲授者转变为新型模式下的指导者和协调者。但学生这种开放式的自主学习，对老师的要求却大大提高了。PBL教学方法对教师的教学技能、综合素质、知识、思维方式和课堂组织驾驭能力提出了更高的要求。授课前，要做好充分的课前准备，不但对本学科内容要熟知，相关学科知识也要掌握，还要查阅很多资料，了解学科最新动态及前沿知识。还要能回答学生提出的新问题，同时要有好的组织管理能力，在组织讨论的过程中，善于调动学生积极性，把握好启发引导作用，点评要精练、准确，并且课前提问的问题也要经过认真思考，反复斟酌，既要符合教学大纲要求，又要考虑学生的知识结构、水平，还要有一定的挑战性，总之，对教师的要求不是减低了而是提高了，这就要求我们临床带教老师不能满足于自己有多年的临床经验，还要不断学习，不断更新、丰富自己的知识，才能适应新形势下的教学工作，做一名合格的临床带教老师。

3、怎样将学生的临床技能很好地纳入学生的考核标准

学生每科的出科考试，目前还是采取的传统办法，分为卷面考试及操作考试，这样不能全面地考察学生的情况，我们认为每一次的PBL教学，学生参与的情况应给予打分，在出科成绩中占一定比例，这样能较全面的反应学生学习情况及真实能力，当然这种打分目前还没有一定的标准，需要今后建立起一套科学的评价体系，更全面更科学地评价学生的学习成绩。

参考文献

- [1] 乔敏. 以问题为基础学习的医学教育[J]. 医学教育探索, 2005,4(2):67-68.
- [2] 王攀. PBL在临床教学中的应用[J]. 解放军医院管理杂志, 2007,14(5):381.
- [3] 邓新粮, 薛敏, 何小丽. 浅谈PBL教学模式在妇产科临床教学中的应用. 实用预防医学, 2007, 14(6):1930.



第二十二届 国际医疗仪器设备展览会

The 22nd International Medical Instruments
and Equipment Exhibition

2010.3.26-28

国家会议中心 · 北京

China National Convention
Center, Beijing

ChinaMed
2010

精品学术会议:

超声医学论坛

医学影像设备临床应用论坛

RSNA新技术对话及经验交流会

基层与城乡社区创新医疗设备研讨会

医院感染控制高峰论坛

医疗机构改革

登录 www.chinamed.net.cn 进行学术会网上预登记, 免注册费, 专享**免费午餐与学分**。

学术会咨询: **010-65358682**

主办单位 Organizers :



中国人民解放军总后勤部卫生部
Health Department of General Logistics
Department of the Chinese People's Liberation Army



中国国际贸易中心股份有限公司
China World Trade Center Co., Ltd.



惠通兴业国际展览(北京)有限公司
Hui Tong Xingye International Exhibition
(Beijing) Co., Ltd.



杜塞尔多夫展览(中国)有限公司
Messe Düsseldorf China Ltd.



第63届中国国际医疗器械博览会 第10届中国国际医疗器械设计与制造技术展览会

The 63rd China International Medical Equipment Fair (CMEF 2010 Spring)
The 10th International Component Manufacturing & Design Show

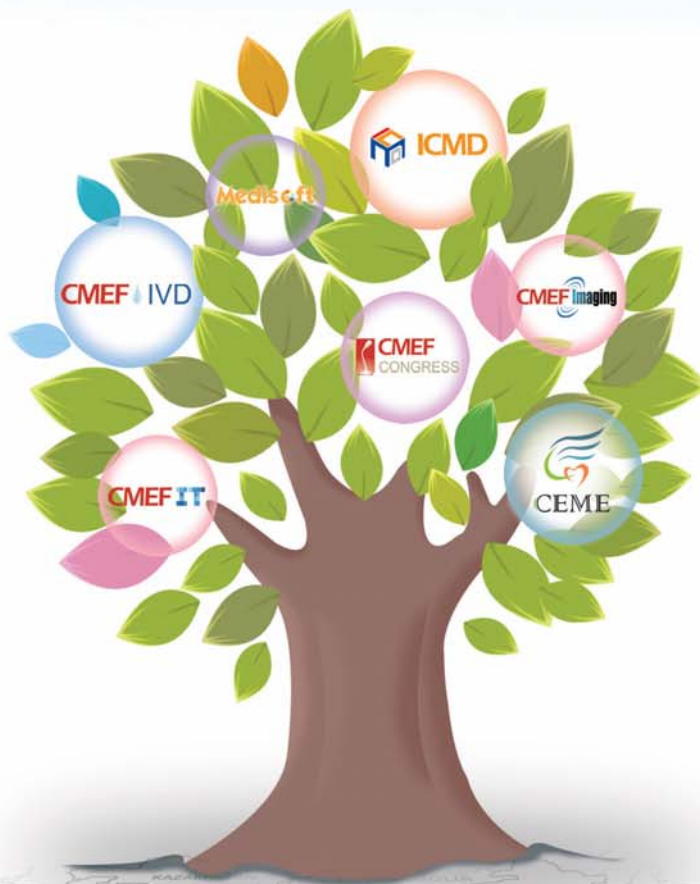
2010年4月18-21日
18-21 April 2010

深圳会展中心
Shenzhen Convention &
Exhibition Center

医疗科技 成功未来
For health, for success

- ▶ 展会面积超过11万平米，展位数量达到5100个，参展企业近2300家
- ▶ GE、迈瑞、西门子、新华、蓝韵、东软、万东、安科、岛津、美敦力、强生、阿洛卡、富士、鱼跃、国药器械、国药外贸、康达、锐珂、麦迪逊、戴维、罗氏、贝克曼库尔特、希森美康、奥林巴斯、百胜、爱尔博、飞利浦等行业知名企业悉数参展
- ▶ 继德国、美国、英国、日本、韩国、法国、新加坡、芬兰、土耳其、马来西亚、丹麦等国家展团确认继续参展外，澳大利亚、以色列和巴西又将加入CMEF国家展团的队伍，这使得CMEF的国际展团数量达到15个，展出面积超过7000平米
- ▶ “第二届影像融合高峰论坛”、“中国青年医学影像医生论坛”、“中国医学影像SCI发展论坛”、“第三届医疗器械创新设计与技术发展论坛”、“第五届中国临床医学工程专家高峰论坛”等一系列高端论坛将与大会同期召开
- ▶ CMEF展会网站搜索引擎已于2010年1月1日正式上线，该搜索引擎将链接至1800多家CMEF展商，以及多达36万件医疗器械产品，全都来自于大会展商提交的第一手信息，是目前国内医疗器械行业最大的企业、产品数据库

更多展会进展，请关注：
WWW.CMEF.COM.CN



學會與征文

2010年中华医学会全国麻醉学术年会 暨第十二届国际心胸血管麻醉学术会议 征文通知(草案)

医学术便函(2009)第099号

各省、自治区、直辖市医学会：
各有关医疗单位：

中华医学会麻醉学分会定于2010年9月23—25日在北京国家会议中心召开“2010年中华医学会全国麻醉学术年会”，本次会议是中华医学会一类学术会议，是一年一度的学术盛会。另外，受国际组织委托，代表世界心胸血管麻醉最高水平的第十二届国际心胸血管麻醉学术会议（ICCVA）；也将于9月22—24日在国家会议中心举行；届时将有数百名从事心胸麻醉的国外学者来华参会；互相交流、学习。

年会仍将以知识更新讲座和学术论文报告相结合的形式进行学术交流；现将年会学术论文征文有关事项通知如下：

一、征文内容及分类：

- 1、麻醉学基础研究；
- 2、临床麻醉与研究；
- 3、疼痛治疗与研究；
- 4、重症监测治疗与研究；
- 5、麻醉相关新技术、新业务进展；
- 6、特殊病例报告；
- 7、其它。

二、征文要求：

(一)、年会征文：

1、凡报送参加年会交流的论文，均提交论文摘要一份（800—1000字以内），并在稿件左上角按上述征文分类注明论文类别（请自留底稿，恕不退稿）。

2、格式要求：论文摘要请用Microsoft Word2000或2003编辑，页面设置请用4号字体，A4纸，文稿顺序为题目、单位、邮编、作者姓名、联系电话、摘要内容。

3、凡已在全国性学术会议上或全国公开发行的刊物上发表过的论文，不予受理。

4、本次年会将进行中青年优秀论文评选，参评条件为1965年9月1日以后出生（投稿时请将身份证复印件扫描成图片格式粘贴在文章的首页）。凡申请参加中青年



优秀论文评选的论文，均需提交中、英论文摘要各一份（800—1000字以内）及中文全文一份，论文一律用word文档撰写（请网上投稿）；征文要求同上；请在稿件右上角注明“中青年优秀论文评奖”字样。评选设一等奖1名，二等奖3名，三等奖5名（具体参评要求届时见有关会议通知）；获奖者将获得临床科研奖金。

（注：年会还将继续进行2010年度SCI论文奖评选；获奖者将获得优秀论文奖金；具体评选办法请登录年会网址查询）。

(二)、ICCVA征文范围：

心胸血管麻醉相关的药理学、监测、围术期管理新技术；围术期器官保护、血流动力学调控、内环境调控等。

三、投稿方式：

1、网上征文与报名：年会网址：<http://www.csaol.cn/>；ICCVA网址：www.iccva2010.cn；

2、书面邮寄：“北京东四西大街42号中华医学会麻醉学分会办公室白雪同志收（邮编：100710；投寄的论文请在信封上注明“2010年麻醉年会征文”字样）。联系电话：010-85158614，传真：010-85158753；邮箱：csaol@yahoo.cn）；（请尽量采用网上投稿；以保证投稿和注册的准确性；二种方式只选一种）

四、截稿日期：年会：2010年4月30日；ICCVA：3月31日。

五、欲了解第十二届国际心胸血管麻醉学术会议（ICCVA），请登陆：www.iccva2010.cn；

六、凡个人邀请外宾来参加全国年会并拟进行学术交流者，请与上海办公中心薛庆生联系（邮箱：xueqingsheng@yahoo.com.cn；电话：13611909814）。

中华医学会学术会务部

中华医学会麻醉学分会

2009年12月15日



国内会议信息

----- %S# ' + S#

--- #Z+S+*%&&Z&#S
----- %S# ' %S %(

----- #S#Z+&(* &&+~
----- %S# ' + ' S#

#S#Z+(S('+S' , ~
%#S#
----- %S# ' S) ' S+

--- #Z+&) &S* &
----- %S# (%# %

#S#Z+(S(+S%+~
%#S#
----- %S# (

#%SZ)' &##' ()) %0) ~
----- %S# (

#S#Z) ((SS%0% *+~
%#S#
----- %S# (%+ (&#

----- S&*S) #(%+& #Z+(&S)' &
----- %S# (

#%S)' &##' (Z)) %0) ~
----- %S# (S' S+

S& S#() S+%
%#S#
----- %S#) () *

#S#Z(, #') &) ~
%#S#
----- %S#) ')

#%SZ)' &##' (Z)) %0) ~
%#S#
----- %S#) S+ %S

#%Z+' ** (&&+~
%#S#
----- %S# +

#%Z)' &#) % #)
8Z` T\ ` XWba3 S% !\b`
----- %S# , %S , %

#S#Z+(S(+S%+~

%#S#
----- %S# , %& , %(

--- #S#Z+(S(+) S'
----- %S# S#

--- #*((Z%+##*S%
----- %S# S# , SS

#S#Z+(S(+S&+~
%#S#
----- %S# SS

S& (S#&&+~
国内展会信息
%#S#
----- %S#) %0) %

#%SZ)' S*(#&&
%#SZ)' S% * , +
8Z` T\ f[n] Tal T3 Z' T\!b`
S#
----- %S# ' S+ z' %S

#S#Z+' () ** +' () S#
%#S#
----- %S#) SS) S&

#%SZ)' %0% + ,
8Z` T\]aZ' h['aT3 S& !\b`
%#S#

----- %S#) %0) %

--- #%SZ)' S% *S) % & ##* &
8Z` T\ ` k'aZgTaS , #S#S+3 S) &\b`
%#S#
----- %S#) '))

--- #((&Z+)* & ,
8Z` T\ ` j S%#((&&) S3 S) &\b`
%#S#
----- %S#) &) (

#(* , z+' #, #%&
8Z` T\ ` kY'e3 S) &\b`
%#S#
----- %S# & S, z%S

S&*S#(#%S' &
国际展会信息
%#S#
----- %S# (((*

S&0 , ##+% (
%#S#
----- %S# S#
Z
-G8
%#S#
----- %S# S%
8kcbWagX

+) zS#Z+(, S%+&S') S' #%



《读者来信》

尊敬的薛张纲教授：

您好！

我提一个经常困扰我的临床问题，希望得到帮助！神经刺激器引导下的外周神经阻滞，是一门非常实用的临床技术，2008年我在上海瑞金及华山医院学习了这门技术后已做了300余例腰大肌间隙神经阻滞联合近端坐骨神经阻滞用于单侧下肢手术的麻醉，取得了非常好的效果。腰大肌间隙我一般用1%利多卡因20ml加0.5%罗哌卡因15ml，坐骨神经也同样用1%利多卡因20ml加0.5%罗哌卡因15ml，这样总量就是400mg利多卡因加150mg罗哌卡因，老年及体弱的我适当减少一点用量，所有的病人没有一例发生局部麻醉药中毒事件。有的麻醉专家认为我的用量超量了，不安全，有的专家认为神经阻滞用药和其它麻醉方式用药有所不同，没有关系。我从国内现有的资料中也没找到一个理想的答案，请您就我局部麻醉用药量的问题给出宝贵意见，谢谢！

周钦海

南京医科大学第一附属医院麻醉科

尊敬的周医生：

您好！

针对您所提出的问题，现提出我的看法，供您参考。

局麻药的单次最大安全剂量是保障患者安全减少全身性毒性反应的一项重要指南。但具体到每一个体多少局麻药会产生全身性毒性反应，其剂量个体差异很大，视患者身高，体重，年龄，阻滞部位及其它器官的功能状况如肝肾功能而定。各国对局麻药的单次使用的最大安全剂量亦略有差异。如成人用利多卡因欧洲各国规定的安全剂量是200mg，如加肾上腺素安全剂量则为500mg；美国则规定利多卡因安全剂量是300mg（4.4mg/Kg），加肾上腺素后安全剂量则为500mg（7mg/Kg）。我国规定利多卡因安全剂量为400-500mg；布比卡因安全剂量为175mg，如用于臂丛神经阻滞，则布比卡因安全剂量可达200mg。罗哌卡因安全剂量为225mg，用于臂丛阻滞，安全剂量可达300mg。不难看出，在神经丛阻滞时，由于血管分布的原因，最大安全剂量会大于其它方式的局部麻醉。您在临床中给病人注射400mg利多卡因（如加用肾上腺素）尚未超出安全极量，或单独注射150mg罗哌卡因亦未超出安全剂量；但根据局麻药物毒性相加理论，同时注射400mg利多卡因和150mg罗哌卡因（毒性为布比卡因的1/1.6）毒性相加已超过最大安全剂量（与1g普鲁卡因相当的局麻毒性）。您在实际工作中之所以没有发生毒性反应，原因可能为：1. 局麻药最大安全剂量到最小致惊厥量之间的范围个体差异仍很大，仅有三百例经验，样本还不足够大。如果您在今后的临床实践中继续使用超安全剂量的局麻药一次注射，您迟早会遇到严重的全身性毒性反应。2. 轻微的局麻药全身性毒性反应可能被忽略，甚至为术前用药（苯二氮卓类）所掩盖。3. 腰丛阻滞和坐骨神经阻滞有一定的时间间隔，可能还不是真正的一次注射。

应当指出的是您联合使用酰胺类局麻药（如利多卡因混合罗哌卡因或布比卡因）的做法缺乏理论依据。两药混合应用增加局麻药毒性反应的可能性，因此不值得推荐。决定神经丛阻滞效果的首要因素是注射部位的准确性，如注射部位准确，则0.25%—0.375%布比卡因用以臂丛阻滞可以产生非常完全的神经阻滞（运动，感觉均被阻滞）效果。神经丛阻滞作用时间则与用量相关。临床上使用神经丛阻滞除满足手术需要外还可以提供相当长时间的术后镇痛，因此目前多选用长效局麻药。如阻滞部位需要依靠大容量局麻药的弥散效应，考虑到局麻药物的最大安全剂量，应适当降低局麻药的浓度，以避免阻滞过程中可能出现的局麻药的毒性反应。

局麻药物的最大安全剂量出自各国药典，具有明确的法律效应。在临床实践中应避免超安全剂量使用局麻药物，否则一旦发生临床不良反应则无法得到法律的保护。

不当之处，请批评指正。

薛张纲

上海复旦大学附属中山医院

广
告
索
引



FAM001	FAM002	FAM003	FAM004	FAM005	FAM006	FAM007	FAM008	FAM009	FAM010
FAM011	FAM012	FAM013	FAM014	FAM015	FAM016	FAM017	FAM018	FAM019	FAM020
FAM021	FAM022	FAM023	FAM024	FAM025	FAM026	FAM027	FAM028	FAM029	FAM030
FAM031	FAM032	FAM033	FAM034	FAM035	FAM036	FAM037	FAM038	FAM039	FAM040
FAM041	FAM042	FAM043	FAM044	FAM045	FAM046	FAM047	FAM048	FAM049	FAM050

麻醉与监护领域的知识库 强大的在线视频播放功能
最新的麻醉与监护信息发布平台 专业的医生互动娱乐社区

★ 主题内容
功能：
专业麻醉与监护领域的知识库，涉及临床麻醉、重症监护、疼痛镇痛等领域的学术及知识类精品文章。

★ 行业快讯
功能：
及时、快速报道业内最新信息。

★ 继续教育
功能：
为医生晋升，继续教育提供考试大纲、考试试题、考试动态及海外教育、教学进展等资源。

★ 社区
功能：
打造麻醉与监护领域最具规模和影响力的工作、生活、娱乐互动平台。

★ 有奖竞答
功能：
通过厂商提问、医生回答的方式，引导目标读者主动认知贵公司产品，了解产品性能，为产品销售及客户服务创造机会。

★ 问卷调查
功能：
为贵司开展在线的市场调查。

★ 书城
功能：
提供一个专业图书信息发布及最新图书信息查询的平台。

★ 会员注册
功能：
12月31日之前免费注册会员，可获赠100积分。

★ 信息自助发布
功能：
有效的信息发布和获取服务的快速通道。自助发布信息，赢得积分，多重好礼送不停。

★ 业内精英
功能：
行业内具有影响力的专家库，收录专家在其专业领域的学术成就及其从医、教学的人生理念。

★ 商情广场
功能：
详细报道产品，商机信息、代理信息、供求信息，为贵司创造商机。12月31日之前免费发布各类产品信息。

★ 影音专区
功能：
视频形式报道麻醉与监护领域专题、学术研讨会及专家、企业家的专访。

稿約

《麻醉与监护论坛》 MANUSCRIPT STANDARD



SSl' - : 5**S' z+*

fi fi

[1] ~ ! S, +* * %'z*)!

[2] ~ Lacouments S, YeoTH, Burrin JM, et al. Fentanyl and β -endophin, ACTH and glucoregulatory hormonal response to surgery. Br J Anaesth, 1987; 59: 713-716.

[3] ~ & S, ' !%) z&#)

[4] ~ Tamsen A. Comparison of patient-controlled analgesia with constant infusion and intermittent intramuscular regimes. In: Harmer M, Rose M, Vickers MD, eds. Patient-controlled analgesia. 2nd eds. London: Blackwell Scientific, 1985. 111-125.

S#% S %

8z` T\`

fi ##

fi ##z+## fi

%z(

aVWk`@XWWhf fi@XF; fi

(!` S, +,

S, . (

fi fi

S, +' %

+!` : 5`GS(+&

(` z, (~

4aXfj XfT1 `4aTZXF`

SSl' - : 5**S' z+*

fi fi

[1] ~ ! S, +* * %'z*)!

[2] ~ Lacouments S, YeoTH, Burrin JM, et al. Fentanyl and β -endophin, ACTH and glucoregulatory hormonal response to surgery. Br J Anaesth, 1987; 59: 713-716.

[3] ~ & S, ' !%) z&#)

[4] ~ Tamsen A. Comparison of patient-controlled analgesia with constant infusion and intermittent intramuscular regimes. In: Harmer M, Rose M, Vickers MD, eds. Patient-controlled analgesia. 2nd eds. London: Blackwell Scientific, 1985. 111-125.

S#% S %

8z` T\`

fi ##

fi ##z+## fi

%z(

aVWk`@XWWhf fi@XF; fi

(!` S, +,

S, . (

fi fi

S, +' %

+!` : 5`GS(+&

(` z, (~

4aXfj XfT1 `4aTZXF`

fam@medicalinfo.cc

J beW

8z@T\`

8z@T\` wbgtty@sina.com;

&

E-Mail wbgtty@sina.com
fam@medicalinfo.cc
xiehe2000@163.com



《麻醉与监护论坛》
MANUSCRIPT STANDARD



读者服务表 Reader Service

姓名: _____ 性别: 男 女
 生日: ____年__月__日 工作单位: _____
 职称: _____ 部门: _____
 通讯地址: _____ 电话: _____
 邮编: _____ 移动电话: _____
 电子邮件: _____ 传真: _____
 毕业院校: _____
 学历: 专科 本科 硕士 博士 博士后
 曾发表文章: 是 否
 (名称: _____ 刊物: _____)
 您所在的医院级别: 三甲 三乙 二级 一级
 您所在的科室有____人 设ICU: 是 否
 麻醉科主任: _____ ICU主任: _____
 电话: _____ 电话: _____

本人欲获赠阅《麻醉与监护论坛》杂志，双月刊，从2010年____月至2010年12月刊，共____套(每期邮寄服务费美金2.5元或人民币20元，全年美金15元或人民币120元)，总计共____元。
 有关缴付邮寄服务费办法请咨询读者服务部或直接登录麻醉与监护论坛网站www.fam120.com点击“订阅杂志”版块订阅
 电话: 021-54830451 00852-35693099
 传真: 021-54429643 00852-28654177
 E-mail: fam@medicalinfo.cc

SUBSCRIPTION FORM for Hong Kong, Macau, Taiwan and Overseas
 HK\$420 (HK\$300, plus HK\$120 postage) for one year (6 issues, HK\$50 per issue) of Forum of Anesthesia and Monitoring from 2010 issue _ to 2010 issue 6.
 The subscription fee, please pay to:
 Company Name: Medical Information Limited
 Bank Name: The Hong Kong and Shanghai Banking Corporation Limited
 Account No.: 004-009-378704-001
 Rm. 2903, 29/F., Admiralty Center Tower 1, No. 18 Harcourt Rd., Hong Kong
 Tel: 00852-35693099 Fax: 00852-28654177

##%Sz('' %)' &----- ##%Sz(''+&#('S(''+&#', *



上海医疗器械股份有限公司

麻醉机系列产品



“益生”牌手术室设备系列
(上海医疗设备厂)

营销总部地址：上海市和田路300号 邮编：200070

电话：021-51035006 传真：021-56321021 网址：www.smicc.com E-mail:sc@smicc.com



Dräger 将久经考验的设计理念与简便实用的现代数字技术有机的结合，成就了 Fabius GS premium 这样一台操作简便，高效率并且具有前瞻性的麻醉工作站。

卓越的通气功能

提供可与 ICU 呼吸机媲美的通气品质。它具有多种通气模式，包括容量控制通气、压力控制通气、压力支持通气 PS 和 SIMV/PS。有了高精度的呼吸机、集成呼吸回路和回路加热系统，Fabius GS premium 成为了用于真正低流量麻醉的不二选择。

得心应手的操作

Fabius GS premium 的一体化高分辨率彩色显示屏能显示与通气相关的所有参数和波形。标准的 Dräger 操作界面继承了选择 - 调节 - 确认三步操作理念，使学习 Fabius GS premium 的操作非常简单。

个性化的配置

因为每个医院都不尽相同，Fabius GS premium 的设计必须非常灵活。所以我们为附加监护仪或 IT 解决方案提供了充分的加载空间，标配的支臂滑轨和选配的医疗级的电源插座板使您能快速地把 Dräger Infinity 监护仪或允许的第三方设备与麻醉机有机地连接起来。

先进的信息管理技术

Fabius GS premium 可整合入您现有的医院信息系统。您可以在病人身边就能轻松快捷地获取病人的电子病历和其他一些检查数据，甚至还可向网络系统输出数据。

