

# 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

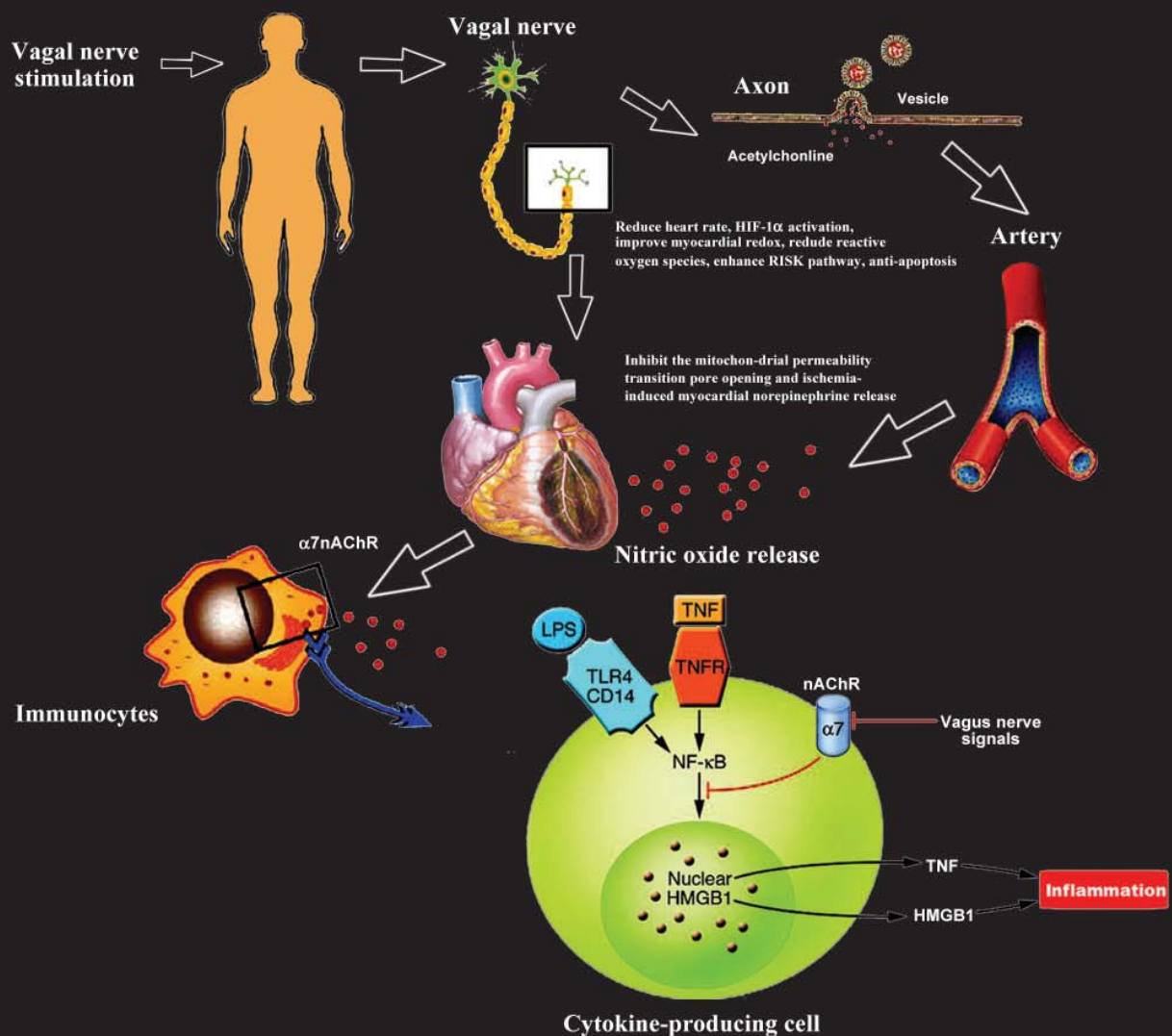


9 771562 872015

2010 Sep/Oct Vol.17 Issue 5

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

第17卷 第5期



Vagus nerve stimulation may be an effective adjunct treatment attenuating myocardial ischemia reperfusion injury prior to hospital arrival or percutaneous coronary intervention.

Figure related to "Vagal Nerve Stimulation May Be a Potentially Beneficial Treatment for Acute Myocardial Ischemia" by J. Xiong, F. S. Xue\*, Y. J. Yuan, Q. Wang, S. Li, J. H. Liu, X. Liao, Y. M. Zhang et al., pp.332.



#### 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，满足医院信息化建设的需要。
- 选配三通记录仪。

#### 多参数测量模块

- 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，满足更广泛范围的临床应用需求。



**原装进口，来自英国的经典之作，  
集安全、稳定、信息监测一体的全能麻醉工作平台**

**全球销量第一的麻醉剂蒸发罐**



宝莱特公司签约攀龙麻醉机、蒸发罐 欢迎访问：[www.bl.com.cn](http://www.bl.com.cn)  
中国大陆地区总代理 客户呼叫热线：400 881 8233



## Fabius plus 一切如您所愿

### 值得信赖的品质

Fabius plus 符合高品质麻醉的新标准，这是百年通气和麻醉经验的积累。Dräger 与临床专业人员紧密合作，创造出能真正满足您需求的临床治疗解决方案。

### 创新的功能提升

Fabius plus 重要功能的提升，更加坚定了临床使用者的信心

- 精确灵活的通气功能覆盖婴儿到成人的应用范围（容量控制模式可提供最低 20ml 潮气量）
- 高对比度的彩色屏幕，直观的用户操作界面
- 可靠、成本优化的 E-Vent 技术

### 随需而变

模块化设计使 Fabius plus 便于升级

- 根据您的临床需求，可配置 IPPV, PCV, SIMV/PS, 以及手动 / 自主通气模式
- 先进的回路加热系统，低流量组件等升级选项可供选择
- 呼吸系统可置于机器的左侧或右侧，满足不同手术室环境要求
- 作为一个开放的平台，能与 Dräger 的 Infinity 监护系统有机结合，灵活配置麻醉工作站





Diprivan 得普利麻<sup>®</sup>  
propofol 丙泊酚注射液

# 节节新高 品质更佳

- 17年坚实历程<sup>1</sup>
- 专利EDTA 抑菌配方<sup>1</sup>
- 专利预充注射器<sup>1</sup>
- 2%全新浓度，更适合ICU镇静<sup>2</sup>

参考文献：  
1. data on file  
2. 重症加强治疗病房病人镇痛和镇静治疗指南(2006)



## 得普利麻<sup>®</sup> (丙泊酚) 简明处方资料 [Diprivan\_V(5)]

### [适应症]

1%浓度：用于全身麻醉的诱导和维持、重症监护成年病人接受机械通气时的镇静以及外科手术及诊断时的清醒镇静。

2%浓度：用于全身麻醉的诱导和维持、重症监护成年病人接受机械通气时的镇静。

### [用法用量] 经静脉输注

全麻诱导：根据临床反应调整给药速率，年龄小于55岁者1.5–2.5mg/kg。年龄更大者，剂量需求可能减少。

全麻维持：持续输注：通常4–12mg/kg/h。

重症监护期间镇静：剂量根据所需镇静深度调节，通常输注速度为0.3–4mg/kg/h。

全麻诱导：本品不推荐用于3岁以下的儿童。当用于小儿麻醉诱导时，建议缓慢给予本品直至临床体征表明麻醉起效，剂量应根据年龄和(或)体重调节。年龄超过8岁的多数病人，麻醉诱导需要约2.5mg/kg的丙泊酚注射液。低于这个年龄，所需的药量可能更大。ASA 3级和4级的小儿建议用较低的剂量。

全麻维持：本品不推荐用于3岁以下的儿童。通过输注或重复单次注射给予本品，能维持麻醉所需求的深度。所需的给药速率在病人之间有明显的不同，通常每小时9–15mg/kg的给药速率能够获得令人满意的麻醉。

重症监护期间的镇静：本品不推荐作为小儿镇静药物使用，因为其安全性和有效性尚未被证明。

详细情况请参考说明书。

### [不良反应]

以得普利麻进行麻醉诱导通常是平稳的，极少出现兴奋。最常报告的不良反应为麻醉剂药理学可预期的不良作用，如低血压。考虑到麻醉的特性以及患者在接受重症监护，故所报告的与麻醉及重症监护相关的不良事件可能会与所进行的操作或患者的身体状况相关。详细情况请参考说明书。

### [禁忌]

禁用于丙泊酚注射液过敏者和重症监护的16岁和16岁以下儿童患者接受机械通气时的镇静。详细情况请参考说明书。

### [注意事项]

得普利麻只能由接受过训练的麻醉医师或重症监护室医师给药，应具备有维持呼吸道通畅的人工通气和供氧设备；有脂肪超载特殊危险的病人，给予得普利麻时，建议监测血脂水平；单次输注本品必须不超过12小时，在输注结束时或达12小时的时候，无论哪种情况，本品的贮器和输注线必须丢弃或替换；在长期给予本品，尤其是对于易患锌缺乏症，有发热，腹泻或主要败血症症状的患者需补充锌；在ICU使用镇静剂应逐渐加量以维持最佳的供氧和血液动力学参数。

详细情况请参考说明书。

仅供医药专业人士参考，详细处方资料备索。

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>

# 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

## Editorial Board in 2010

### Consultants:

**Rong Xie** Peking University First Hospital  
**Qing-chen Jin** Peking University Third Hospital  
**Shu-ren Li** The Affiliated Beijing Youyi Hospital of Capital Medical University  
**En-zhen Wang** Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University

### Honorary Editor:

**Ai-lun Luo** Peking Union Medical College Hospital  
**Xin-min Wu** Peking University First Hospital  
**Ronald D Miller** UCSF Medical Center

### Editor-in-Chief:

**Bu-wei Yu** Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

### Executive Associate Editor-in-Chief:

**Jin Liu** West China Hospital, Sichuan University

### Associate Editor-in-Chief:

**Da-wei Liu** Peking Union Medical College Hospital  
**Jia-xiang Ni** Xuanwu Hospital Capital Medical University  
**Li-ze Xiong** The Affiliated Xijing Hospital of Xi'an Fourth Military Medical University  
**Zhang-gang Xue** Zhongshan Hospital Fudan University  
**Yu-ke Tian** Tongji Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology

### Yu-guang Huang

Peking Union Medical College Hospital

### Yun Yue

Beijing Chaoyang Hospital

### Bao-guo Wang

The Affiliated Sanbo Brain Institute of Capital Medical University

### Section Editor:

#### Clinical Anesthesia:

**Wei-feng Yu** The Affiliated Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital of Shanghai Second Military Medical University

#### Qu-lian Guo

Xiangya Hospital Central-South University

#### Wen-qi Huang

The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University

#### Pain Management:

**Jian-xiong An** The Affiliated Yuquan Hospital of Qinghua University

#### Zhi-jian Fu

Shandong Provincial Hospital

#### Al-lin Luo

Tongji Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology

#### Critical Care Medicine:

**Hai-bo Qiu** Zhongda Hospital, Southeast University

#### Xiang-ming Fang

The Affiliated First Hospital of Zhejiang University

#### Bin Du

Peking Union Medical College Hospital

#### Experimental Research:

**Tian Yu** Zunyi Medical College

#### Li-xian Xu

School of Stomatology Fourth Military Medical University

#### Qing-sheng Xue

Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

#### Case Discussion:

**Wen-zhi Li** The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University

#### Fu-shan Xue

Beijing Plastic Surgery Hospital

#### Mei-Ying Xu

Shanghai Chest Hospital

#### Continuous Education:

**Shang-long Yao** Wuhan Union Hospital of China

#### Guo-lin Wang

Tianjin Medical University General Hospital

#### Su Min

The First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University

#### Executive Editor:

**Jian-guo Xu** Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command

#### Wei-dong Mi

People's Liberation Army General Hospital

#### Hong Zheng

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University

#### Hong Ma

The First Hospital of China Medical University

#### Tie-hu Ye

Peking Union Medical College Hospital

#### Qing-quan Lian

The Second Hospital of Wenzhou Medical College

#### Xiang-yang Guo

Peking University Third Hospital

#### Zhen-ming Dong

The Second Hospital of Hebei Medical College

#### Editors: (Names are in Alphabetical Order)

**Jian-she Yu** The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical College

#### Jin-gui Yu

Qilu Hospital of Shandong University

#### Tian-long Wang

Xuanwu Hospital Capital Medical University

#### Cai Fang

Anhui Provincial Hospital

#### Xiao-ming Deng

The Affiliated Changhai Hospital of Shanghai Second Military Medical University

#### Yan-lin Wang

Zhongnan Hospital of Wuhan University

#### She Wang

Tibet Autonomous Region People's Hospital

#### Yun-xia Zuo

West China Hospital of Sichuan University

#### Zhi-xun Lan

Sichuan Provincial People's Hospital

#### Yi-sa Shi

The Affiliated Second Clinical Hospital of Lanzhou University

#### Shi-tong Li

The Affiliated First People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University

#### Li-huan Li

Beijing Fu Wai Cardiovascular Hospital

#### Tian-zuo Li

The Affiliated Beijing Tongren Hospital of Capital Medical University

#### En-you Li

The First Affiliated Hospital of Haerbin Medical University

#### Guo-yi Lv

The Second Hospital of Tianjin Medical University

#### Gang Li

Shandong Provincial Hospital

#### Bao-jiang Liu

The First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University

#### Gong-jian Liu

The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University

#### Chun-xi Liu

Urumqi, Xinjiang Production and Construction Corps Hospital

#### Jing-chen Liu

The Affiliated First Hospital of Guangxi Medical University

#### Wei-min Chen

The Second Hospital of China Medical University

#### Wei Zhang

The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University

#### Fan-min Meng

Henan Provincial People's Hospital

#### Min Yan

The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University College of Medicine

#### Hong-yin Du

Tianjin First Center Hospital

#### Zi-xian Song

Hebei Medical University Fourth Hospital

#### Yan-qing Chen

Fujian Provincial Hospital

#### Jin-hai Meng

Affiliated Hospital of Ningxia Medical University

#### Cai-zhu Lin

The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University

#### Zheng Guo

Shanxi Medical University

#### Sheng-mei Zhu

The Affiliated First Hospital of Zhejiang University

#### Wen-jun Yu

The People's Hospital of Qinghai Province

#### Guo-dong Zhao

Guangdong General Hospital

#### Guo-qing Zhao

China-Japan Union Hospital of Jilin University

#### Wei-lu Zhao

The First Affiliated Hospital of Nanchang University

#### Guo-cai Tao

The Affiliated Southwest Hospital of Third Military Medical University from Chongqing

#### Yan-ning Qian

The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University

#### Shi-yuan Xu

The Affiliated Zhujiang Hospital of Southern Medical University

#### Er-wei Gu

The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University

#### Zhong-yuan Xia

Hubei General Hospital

#### Jun-mei Xu

The Second Xiangya Hospital of Central South University

#### Min Liang

Hainan Provincial People's Hospital

#### Qing-qing Huang

The Affiliated Second Hospital of Kunming Medical University

#### Jun-yu Xiong

The Affiliated Second Hospital of Dalian Medical University

#### Rong-liang Xue

The Affiliated Second Hospital of Xi'an Jiao Tong University

#### Xin-hua Heng

The First Hospital of Kunming Medical College

#### Editor from Taiwan:

#### Shan-tai He

National Defense Medical Center from Taipei

#### Zhi-zhong Wang

Chi Mei Medical Center from Tainan

#### Editor from Hong Kong:

#### Zhi-wei Zhang

Affiliated Hospital of University from Hong Kong

#### Editor abroad:

#### Angel Gelb

California Medical Center

#### Davy Cheng

Canadian Medical Center in London

#### Daqing Ma

Imperial College London Hospital from England

#### Yongqing Li

Massachusetts General Hospital

#### Jie Morita

Affiliated Hospital of Okayama University from Japan

#### Ting-yin Li

Affiliated Hospital of Chonnam National University from Korea

#### Chinese Society of Anesthesiology

Secretary-General

#### Chinese Society of Anesthesiology

Under-Secretary-General

#### Chinese Society of Anesthesiology

Academic Secretary

#### Chinese Society of Anesthesiology

Secretary

#### Chinese Society of Anesthesiology

Shanghai Center Office

#### Forum of Anesthesia and Monitoring

Editorial Director

#### Yun Yue

Secretary-General

#### Wei-feng Yu

Under-Secretary-General

#### Qing-sheng Xue

Academic Secretary

#### Xue Bai

Secretary

#### Ying-qiu Zhang

Shanghai Center Office

#### Yan Luo

Editorial Director

#### Editorial Board Office Address:

**Department of Anesthesiology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine**

Address: Room 1411, Shanghai Ruijin Building, No.205 Maoming South Road, 200025

Tel: 021-64737666

Fax: 021-64737002

E-mail: lyelectron@yahoo.com.cn, famtty@sina.com

#### Headquarter: Hong Kong

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

#### 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

#### Xiamen(Lian Luo Chu)

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

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

E-mail: fam\_cx@medicalinfo.cc

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 Hongkong, 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 2010 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

#### All Rights Reserved

#### Pricing:HK\$50

International Standard Serial Number: ISSN 1682-9018

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

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 Sep/Oct Vol.17 Issue 5 Commenced publication in 1993.



国药准字 H20093186

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



生产地址: 浙江省仙居县仙药路1号 邮政编码: 317300  
客户服务专线: 0576-87731178 / 800 857 1797(免费)  
网址: <http://www.xjpharma.com>

本广告仅供医学药学专业人士参考

# 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 Sep/Oct Vol.17 Issue 5

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

第17卷 第5期

## 目次

### 封面文章

332. Vagal Nerve Stimulation May Be a Potentially Beneficial Treatment for Acute Myocardial Ischemia  
J. Xiong, F. S. Xue, Y. J. Yuan

### 专家评述

335. 血栓弹力描记图在心血管麻醉中的临床意义  
叶扬 薛庆生 于布为

### 综述与讲座

339. The Advance of Diagnosis and Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)  
Xing Fan, Yang Shen

344. 脑电熵在临床麻醉深度监测的应用  
赵玉洁 岳云

348. 磷酸丙泊酸钠与镇静  
谢莉 方才

351. 活化的小胶质细胞在中枢神经系统中的作用  
贾济 朱萧玲 陈绍洋

354. 输血与血液保护新认识  
招伟贤

### 基础与临床研究

359. 部分肝移植后小肝综合征研究进展  
祝胜美 张雄信

363. 无创正压机械通气对慢性阻塞性肺疾病患者膈肌功能影响  
施健 阎锡新 徐海博 李海涛 关继涛

366. 硫化氢复合低温可选择性激活突触内NMDARs及其下游CREB信号通路  
苗晓蕾 徐苗苗 段满林

370. 喉罩在腹腔镜下胆囊切除术的临床应用  
古丽拜尔·努尔 周明 祝晓娟

372. 改良的星状神经节阻滞实验动物模型研究

王翰然 章勇 张达颖

### 经验交流

374. 北美2B及GS麻醉机吸气流速对预设潮气量的影响及合理设定

周钦海 王珊青 韩传宝

376. Supreme喉罩和Proseal喉罩用于腹腔镜手术患者气道管理的比较体会

周卫东

377. 罕见后纵膈嗜铬细胞瘤麻醉处理一例

周钦海 王珊青 刘存明

379. 多腺体自身免疫综合征病人术中延误诊治1例分析  
张志春

380. 手术室外的紧急气道处理

白浪

### ICU专栏

383. 重症患者免疫调理治疗的进展

黄顺伟 管向东

386. 谷氨酰胺在危重患者中的应用

余志中 万献尧

### 特别报道

389. 第十四届世界临床疼痛大会暨第一届亚洲疼痛大会、第四届中国临床疼痛学术会议会议报道

马骏

390. 行业新闻

394. 学会与征文

397. 会议信息

398. 读者来信

399. 稿约

如欲订赠阅杂志, 请咨询读者服务部 Tel: 021-54830451 张先生; 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

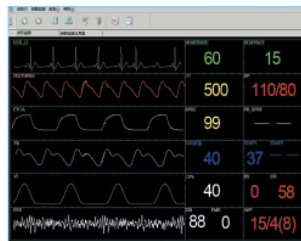
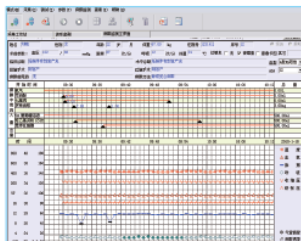


### 蒸发罐



## 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



## CSI意识(麻醉)深度监护仪

- 首创手持移动监测意识（麻醉）深度设备
- 麻醉中意识水平，肌松状态直观显示
- 麻醉药物经济化使用控制
- 提升麻醉机和蒸发罐的效能
- 可同步无线传输至力康麻醉机，监护仪



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](http://www.healforce.com)

© 力康生物医疗科技控股集团版权所有  
P/N: AD-NISON-MZIT-20100612

# 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 Sep/Oct Vol.17 Issue 5



## Contents

### Cover Thesis

332. Vagal Nerve Stimulation May Be a Potentially Beneficial Treatment for Acute Myocardial Ischemia

**J. Xiong, F. S. Xue, Y. J. Yuan**

### Expert Commentary

335. Clinical Application of Thromboelastography in Cardiovascular Anesthesia

**Yang Ye, Qing-sheng Xue, Bu-wei Yu**

### Review and CME Lecture

339. The Advance of Diagnosis and Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

**Xing Fan, Yang Shen**

344. The Application of Entropy of EEG in Monitoring the Depth of Clinical Anesthesia

**Yu-jie Zhao, Yun Yue**

348. Fospropofol Disodium and Sedation

**Li Xie, Cai Fang**

351. The Role Played by Activated Microglia in Central Nervous System

**Ji Jia, Xiao-ling Zhu, Shao-yang Chen**

354. New Vision on Transfusion and Blood Conservation

**Wei-xian Zhao**

### Laboratory and Clinical Investigation

359. The Advance of SFSS after Partial Liver Transplantation

**Sheng-mei Zhu, Xiong-xin Zhang**

363. The Efficacy of Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease through Assessing Diaphragmatic Muscle Function

**Jian Shi, Xi-xin Yan**

366. Hydrogen Sulfide and Mild Hypothermia can Selectively Activating Synaptic NMDARs and Triggering the CREB Signaling Pathway

**Xiao-lei Miao Miao-miao Xu, et al.**

370. Clinical Application of LMA During LC (Laparoscopic Cholecystectomy)

**Gulibaier NUER, Ming Zhou, Xiao-juan Zhu**

372. A study on the modify animal model of stellate ganglion block

**Da-ying Zhang, Han-ran Wang, Yong Zhang**

### Experience Exchange

374. The Influence of Inspiratory Flow Rate on the Preinstall Tidal Volume in North American Narkomed 2B and GS Anesthesia Machine and Its Reasonable Setup

**Qin-hai Zhou, Shan-qing Wang, Chuan-bao Han**

376. Compare the Management of Supreme and Prostheal LMA for LC Patients

**Wei-dong Zhou**

377. Anesthetic Management of Posterior Mediastinum Chromaffin Tumor: A Case Report

**Qin-hai Zhou, Shan-qing Wang, Cun-ming Liu**

379. Case Report Misdiagnosis of Polyglandular Autoimmune Syndrome

**Zhi-chun Zhang**

380. Emergency Airway Management Outside the Operating Room

**Lang Bai**

### ICU Special Column

383. Immunotherapy in the Critically Ill

**Shun-wei Huang, Xiang-dong Guan**

386. Application of Glutamate in Critical Ill Patients

**Zhi-zhong Yu, Xian-yao Wan**

### Conference Report

389. Report of the Fourteenth Clinical Pain Conference

**Jun Ma**

390. Brief News

394. Academic News and Notes

397. Exhibition Information

398. Reader's Letter

399. Manuscript Standard



喜保福宁 SEVOFLURANE  
七氟烷 · SEVOFLURANE  
全 身 吸 入 麻 醉 剂

# 一吸呵成 化繁为简

昨天, 今天, 明天, 雅培麻醉一路陪伴

[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。

[注意事项]: 详见说明书

[进口药品注册证号]: H20090714

京药广审(文)第2010030157号

本广告仅供医学药学专业人士阅读

详细处方资料见说明书



**Abbott**

Anesthesia

雅培麻醉

雅培制药有限公司上海代表处 地址: 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

# Instructions for Authors

## Types of Papers

Eight types of articles are published.

1. Clinical Investigations
2. Laboratory Investigations
3. Review Articles
4. Case Reports/Case Discussion
5. Technical Communications
6. Clinical Experience
7. Letters to the editors
8. Others (including continuing education, subject construction, comprehensive information, etc.)

## Maximum Word Allowance

1. Clinical Investigations: 3000 words ( excluding Abstract)
2. Laboratory Investigations: 3000 words ( excluding Abstract)
3. Review Articles: 4000 words
4. Case Reports/Case Discussion: 800 words
5. Technical Communications: 1500 words
6. Special Articles: 2000 words
7. Letters to the editors: 200 words

## Arrangement of Articles

Arrange all articles in the following order.

1. Title page
2. Abstract and Key Words ( not required for all article types )
3. Body Text ( Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion )
4. References
5. Tables ( each table should be a separate file )
6. Figures ( each figure should be a separate file) and Figure Legends

## Detailed Information

**Title Page** ( Page 1). It includes:

1. Title
2. First name and surname of each author with his or her highest academic degree ( M.D., Ph.D., etc. ) and academic rank ( Professor, Associate Professor, etc. )
3. Mailing address, phone, fax numbers, e-mail address, the department, institution, city, state and country of the corresponding author
4. Individuals or organizations to be acknowledged. Provide complete name, degrees, academic rank, department, institution, city, state and country
5. Abstract and Key Words ( new page). Abstract contains for paragraphs of Background, Methods, Results and Conclusions, with the words less than 250 ( except for Review Articles and Case Reports )

**Text.** The body of the manuscript should typically be divided into four parts ( except for Case Reports ):

1. Introduction ( new page ). This should rarely exceed one paragraph in length
2. Materials and Methods ( new page). A subsection entitled "Statistical Analysis" should appear at the end of the section when appropriate
3. Results ( new page )
4. Discussion (new page)

**References ( new page).** Number references in sequence in they appear in the text. Original articles should rarely have more than 25 items. For a

review article, up to 35 items are acceptable. Case Reports rarely need more than 10 items. Using the following reference formats:

1. Journal: Carli F, Mayo N, Klubien K, Schricker T, Trudel J, Belliveau P: Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colonic surgery: Results of a randomized trial. *ANESTHESIOLOGY* 2002; 97: 540-9

2. Book: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK: *Clinical Anesthesia*, 3rd edition. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp23-4

3. Chapter: Blitt C: Monitoring the anesthetized patient, *Clinical Anesthesia*, 3rd edition. Edited by Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Philadelphia, Lippincott t-Raven, 1997, pp563-85

**Tables.** Number tables consecutively in order of appearance ( Table 1, etc. ). Each Table should be submitted as a separate file. Each Table must have a title and a caption.

### Figures and Figure Legends.

1. Each figure should be submitted as a separate file
2. Figures must be clearly labeled and cited in the consecutive numeric order
3. Scan precision  $\geq 300$  dpi, size  $\geq 6 \times 8$  cm
4. Written permission must be obtained from the author and publisher if any figure or table from a previously published document is used
5. Supply a legend for each figure

## Additional Information

### Units of Measurement.

1. If two items are present, please use mol/l, mg/ml, mg/kg, etc.
2. If more than two items are present, negative exponents should be used ( i.e.,  $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  instead of  $\text{ml}/\text{kg}/\text{min}$  )
3. The units for pressures are mmHg or  $\text{cmH}_2\text{O}$

**Abbreviations.** Define all abbreviations except those approved by the International System of Units. Don't create new abbreviations for drugs, procedures, experimental groups, etc.

**Drug Names and Equipment.** Use generic names. If a brand name is used, insert it in parentheses after the generic name. Provide manufacturer's name, city, state, and country.

**Statistics.** Detailed statistical methodology must be reported. Describe randomization procedures. Describe the specific tests used to examine each part of the results: do not simply list a series of tests. Variability should be expressed either as median  $\pm$  range ( or percentiles ) for nonparametric data or mean  $\pm$  standard deviation for normally distributed data.

## Note

All manuscripts are submitted in electric format via computer disc and mailed to the Editorial Office along with the typed format: Room 1411, Shanghai Ruijin Building, No.205 Maoming South Road, 200025  
E-mail: lyelectron@yahoo.com.cn, famtty@sina.com

1. An abstract in chinese is necessary
2. Document files should be prepared in " custom paper " size ( "A-4" )
3. Manuscripts should be double or triple spaced to allow room for editing
4. Receipt of submitted manuscripts will be acknowledged as soon as possible
5. Authors should keep copies. No submitted materials will be returned to the authors



## 全新推出专注于麻醉科的病人监护仪

- 强大的抗干扰能力
- 专业的手术室附件包
- 融合Philips技术

 **金科威**

飞利浦医疗保健集团成员

# *Vagal Nerve Stimulation May Be a Potentially Beneficial Treatment for Acute Myocardial Ischemia*

J. Xiong, F. S. Xue\*, Y. J. Yuan, Q. Wang, S. Li, J. H. Liu, X. Liao, Y. M. Zhang

Department of Anesthesiology, Plastic Surgery Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100144, China

## **Abstract**

Myocardial ischemia reperfusion injury is an inflammatory process which is characterized with augmenting production and release of pro-inflammatory cytokines. Although ischemia pre- and postconditioning can protect myocardium against ischemia reperfusion injury, existence of some limitations restricts their clinical application widely. Vagus nerve stimulation has been identified with ability to inhibit release of pro-inflammatory cytokines and to provide other benefits to myocardial ischemia reperfusion injury. Moreover, vagus nerve stimulation has been already used clinically in patients with neuropsychiatric disorders and chronic advanced heart failure. Thus we consider that vagus nerve stimulation may be an effective adjunct treatment attenuating myocardial ischemia reperfusion injury prior to hospital arrival or percutaneous coronary intervention.

*Corresponding Author:* F. S. Xue, E-mail: fruitxue@yahoo.com.cn

## **Introduction**

Acute myocardial infarction remains as a major cause of mortality worldwide and a high rate of survivors develop heart failure as a sequel, resulting in a high morbidity and elevated expenditures for health system resource [1]. It is generally believed that timely recovery of myocardial perfusion using the percutaneous coronary intervention (PCI) is the most effective treatment strategy for limiting myocardial infarct size, reducing left ventricular remodeling, preserving left ventricular systolic function and improving clinical outcomes following myocardial infarction [2]. However, the abrupt reperfusion of ischaemic myocardium can itself inflict injury on the myocardium, such phenomenon has been termed ischemia reperfusion injury (IRI). Experimental studies indicate that this form of myocardial injury accounts for up to 50% of the final size of the infarct, providing an important potential target for myocardial protection [3]. In 1986, Murry and co-workers [4] demonstrate that brief and intermittent periods of coronary ischemia separated by reperfusion can provide highly significant cardioprotection against the following sustained myocardial ischemia. This is known as ischemia preconditioning (IPC), which has been recognized as the "strongest form of in vivo protection against myocardial ischemia injury other than early reperfusion" [5]. Although cardioprotection of IPC has been identified in different species including humans [6], and has been clinically successful in attenuating the deleterious effects of ischemia, its use as a clinical cardioprotective strategy to attenuate

the pathophysiological consequences such as arrhythmia and infarct size is limited by inability to predict the onset of ischemia. This suggests that it is not always possible to apply IPC before an ischemia event in clinical situations [7]. Thus, the concept of ischemia postconditioning (IPOC) was born from the research of Zhao et al. [8] in 2003. Also, short cycles of ischemia and reperfusion applied at the onset of reperfusion have been shown to be successful in reducing IRI in both animal models and clinical trials [9]. Theoretically, IPOC is clinically more relevant than IPC, because it constitutes a potent natural protective mechanism that can be triggered during the clinically applicable time period of reperfusion. However, there are still controversies and uncertainties to limit its clinical application [10]. In additional, the clinical use of both IPC and IPOC is also impossible to outside of a hospital or surgical suite because they require mechanical intervention on coronary artery [11]. Therefore, it is important to find a more convenient and safer way to reduce IRI, which can be applied prior to hospital arrival or PCI.

## ***Myocardial ischemia reperfusion induces inflammatory response***

IRI has been recognized as an inflammatory process, which is associated with the systemic release of toxic compounds when the blood flow is restored, and with a dramatic inflammatory response leading to release of cytokines and subsequent neutrophil-mediated cytotoxic injury [12]. During the IRI, activated leukocytes

adhere to endothelium to cause no-reflow phenomenon. Furthermore, leucocytes that have infiltrated into the myocardial tissues release oxygen free radicals, proteases, cytokines and other inflammatory mediators, which amplify the infiltration of leucocytes into the jeopardized myocardium and lead to further damage to myocardium [13]. During the IRI, myocardial tissues can also express genes of various pro-inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-1 (IL-1) [14]. TNF- $\alpha$  not only promotes production of other pro-inflammatory cytokines, but also inhibits ventricular function directly in both animal and human [15]. Recent study shows that TNF- $\alpha$  is a contributing factor to the lethal ventricular arrhythmia after acute myocardial infarction [16].

Another important cytokine in myocardial IRI is high mobility group box 1 (HMGB1) protein, which is known as a late pro-inflammatory cytokines mediator. In the early event of the IRI, it can bind to its own special receptors resulting in the activation of pro-inflammatory pathways and enhance myocardial injury [17]. Like TNF- $\alpha$ , HMGB1 protein is able to induce arrhythmia [18]. Thus it is not difficult to understand the role of inflammatory response in myocardial IRI. Moreover, regulating the balance between inflammation and anti-inflammation may be a feasible and useful pathway to attenuate myocardial IRI.

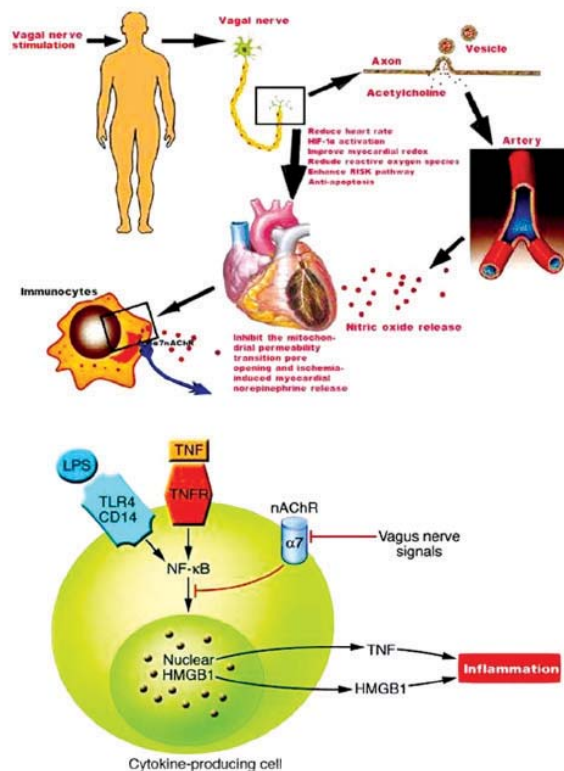
#### *Vagus nerve stimulation can inhibit inflammatory response*

In 2000, Borovikova and colleagues [19] firstly proposed the cholinergic anti-inflammatory pathway. This means that cytokines and inflammation can be regulated by specifically augmenting cholinergic signaling via the efferent vagus nerve and  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor ( $\alpha 7$ nAChR). Now, there are robust evidences to support the ability of vagus nerve stimulation to suppress excessive inflammatory response [20]. In endotoxaemic rat model, direct electrical stimulation of the efferent vagus nerve can down-regulate TNF levels in the serum and tissues, revealing that activation of efferent vagus nerve activity results in an anti-inflammatory effect. Meanwhile, vagus nerve stimulation does not interfere the circulating level of IL-10, an anti-inflammatory cytokine [19]. In murine sepsis, transcutaneous vagus nerve stimulation by direct pressure to the border of the trachea has been demonstrated to produce the suppressive effect on inflammation process, with decreased

serum level of HMGB1 and improvement of survival rate [21]. Also, vagus nerve stimulation can decrease TNF levels in the serum, heart and liver induced by IRI, and prevent process of shock [22].

#### *Vagus nerve stimulation may provide additional benefits to improve myocardial ischemia reperfusion injury*

Besides the inhibition of excessive inflammatory response, vagus nerve stimulation has been shown to provide other protective effects against myocardial IRI. Firstly, vagus nerve stimulation prevents ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. At the same time, it does not cause significant variations in heart rate and arterial blood pressure [23]. Secondly, vagus nerve stimulation prevents the burst of oxygen free radical that cause vicious circle of myocardial IRI. On the other hand, it enhances activation of ERK1/2 and phosphorylation of Akt, which are key kinases in the prosurvival and anti-apoptosis signaling cascades [23,24]. Thirdly, vagus nerve stimulation can inhibit the opening of mitochondrial permeability transition pore (mPTP) within the first few minutes after reperfusion, whereas mPTP is a critical determinant of



lethal reperfusion injury<sup>[25]</sup>. In addition, vagus nerve can also suppress the ischemia-induced norepinephrine release<sup>[26]</sup>. All of these results support that vagus nerve stimulation may be used to attenuate myocardial IRI (Figure).

### Evaluation and Potential therapeutic implication

Vagus nerve stimulation is not only able to protect myocardium in experimental condition<sup>[23]</sup>, but also has been used clinically to cure refractory epilepsy for long time<sup>[27]</sup>. Clinical application has identified that this therapy is useful and safe. Additionally, vagus nerve stimulation has been shown to reduce pain and anxiety<sup>[28]</sup>, which are evidently beneficial to patients with acute myocardial ischemia, just like administration of morphine in emergency.

Someone must be afraid of negative hemodynamic effects of vagus nerve stimulation, such as decreased heart rate and arterial blood pressure. In fact, anti-inflammatory and cardioinhibitory effects of vagus nerve stimulation have been confirmed to be dissociable<sup>[21]</sup>. Rather than decreasing blood pressure, vagus nerve stimulation can really reverse hypotension and increase the survival time of rats in acute hypovolaemic shock<sup>[29]</sup>, and prevent the process of shock induced by IRI in rats<sup>[22]</sup>. Vagus nerve stimulation has also been shown to be safe when using in patients with chronic advanced heart failure to improve their life quality<sup>[30]</sup>. Moreover, vagus nerve stimulation produced by carotid sinus nerve stimulation can ameliorate the symptoms of myocardial ischemia by reducing myocardial oxygen requirement, whose effect is as same as beta-adrenergic blocker<sup>[31]</sup>.

The direct vagus nerve stimulation is difficult to be accepted by first assistant and patients with acute myocardial ischemia because it requires an invasive surgery associated with the adverse effects. However, vagus nerve stimulation can be performed through non-invasive way, such as transcutaneous vagus nerve stimulation and carotid sinus massage, which have been used to terminate supraventricular tachyarrhythmia<sup>[32]</sup>. The ability to stimulate the vagus nerve via the transcutaneous route may have potentially important clinical implications. Because of no defects of direct vagus nerve stimulation, the noninvasive vagus nerve stimulation can be applied quickly by the first assistant to the patients with acute myocardial ischemia, especially to whom with poor general condition.

### Conclusions

In summary, vagus nerve stimulation may be a useful adjunct treatment that can be safely applied to relief patient's symptoms and reduce myocardial IRI before to hospital arrival or PCI. However, it must be emphasized that there are still some crucial problems about use of the vagus nerve stimulation to protect against myocardial IRI. For example, what is the extent of cardioprotection that vagus nerve stimulation can bring? What is the best time for administration of vagus nerve stimulation during the myocardial IRI? Can vagus nerve stimulation be combined with other cardioprotective measures, for example ischemia preconditioning or remote ischemia preconditioning? If combined, can synergistic cardioprotection be obtained? Future experimental and clinical trials are still needed to answer these questions

### Reference

- [1] Dohmann HF, Silva SA, Sousa AL, Braga AM, Branco RV, Haddad AF, et al. Multicenter double blind trial of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation through intracoronary injection post acute myocardial infarction—MiHeart/AMI study. *Trials* 2008; 9:41.
- [2] Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial protection: is primary PCI enough? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6:12–3.
- [3] Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007; 357:1121–35.
- [4] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74:1124–36.
- [5] Kloner RA, Shook T, Antman EM, Cannon CP, Przyklenk K, Yoo K, et al. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcomes: an ancillary study in TIMI-9B. *Circulation* 1998; 97:1042–5.
- [6] Otani H. Ischemia preconditioning: from molecular mechanism to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10:207–47.
- [7] Kaur S, Jaggi AS, Singh N. Molecular aspects of ischaemic preconditioning. *Fundam Clin Pharmacol* 2009; 23:521–36.
- [8] Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemia preconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285:H79–88.
- [9] Mockford KA, Girm HR, Homer—Vanniasinkam S. Postconditioning: current controversies and clinical implications. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37:437–42.
- [10] van Vlieten D, Lochner A. Ischaemic postconditioning: from bench to bedside ... *Cardiovasc J Afr* 2008; 19:311–20.
- [11] Gross ER, Gross GJ. Pharmacologic therapeutics for cardiac reperfusion injury. *Expert Opin Emerg Drugs* 2007; 12:367–88.
- [12] Sun YM, Tian Y, Li X, Liu YY, Wang LF, Li J, et al. Effect of atorvastatin on expression of IL-10 and TNF- $\alpha$  mRNA in myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 382:336–40.
- [13] Ying SQ, Fang L, Xiang MX, Xu G, Shan J, Wang JA. Protective effects of magnesium against ischemia-reperfusion injury through inhibition of P-selectin in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34:1234–9.
- [14] Herskowitz A, Choi S, Ansari AA, Wesselingh S. Cytokine mRNA expression in postischemic/reperfused myocardium. *Am J Pathol* 1995; 146:419–28.
- [15] Pevni D, Frolkis I, Shapira I, Schwartz D, Schwartz I, Chemichovski T, et al. Cardioplegic ischemia or reperfusion: which is a main trigger for tumor necrosis factor production? *Int J Cardiol* 2008; 127:186–91.
- [16] Xiao H, Chen Z, Liao Y, Cheng X, Liu K, Wang Y, et al. Positive correlation of tumor necrosis factor- $\alpha$  early expression in myocardium and ventricular arrhythmias in rats with acute myocardial infarction. *Arch Med Res* 2008; 39:285–91.
- [17] Andrasz M, Volz HC, Igwe JC, Funke B, Eichberger SN, Kaya Z, et al. High-mobility group box-1 in ischemia-reperfusion injury of the heart. *Circulation* 2008; 117:3216–26.
- [18] Yang H, Wang H, Czura CJ, Tracey KJ. The cytokine activity of HMGB1. *J Leukoc Biol* 2005; 78:1–8.
- [19] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405:458–62.
- [20] Pavlov VA. Cholinergic modulation of inflammation. *Int J Clin Exp Med* 2008; 1:203–12.
- [21] Huston JM, Gallowitsch-Puerta M, Ochani M, Ochani K, Yuan R, Rosas-Ballina M, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation reduces serum high mobility group box 1 levels and improves survival in murine sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35:2762–8.
- [22] Altavilla D, Guarini S, Bitto A, Mioni C, Giuliani D, Bigiani A, et al. Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway reduces NF- $\kappa$ B activation, blunts TNF- $\alpha$  production, and protects against splenic artery occlusion shock. *Shock* 2006; 25:500–6.
- [23] Mioni C, Bazzani C, Giuliani D, Altavilla D, Leone S, Ferrari A, et al. Activation of an efferent cholinergic pathway produces strong protection against myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Crit Care Med* 2005; 33:2621–8.
- [24] Kakinuma Y, Ando M, Kitahara M, Katare RG, Okudeh K, Kobayashi M, Sato T. Acetylcholine from vagal stimulation protects cardiomyocytes against ischemia and hypoxia involving additive non-hypoxic induction of HIF-1 $\alpha$ . *FEBS Lett* 2005; 579:2111–8.
- [25] Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Arikawa M, Handa T, Yamasaki F, Sato T. Vagal nerve stimulation prevents reperfusion injury through inhibition of opening of mitochondrial permeability transition pore independent of the bradycardiac effect. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137:223–31.
- [26] Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Arimura H, Mori H, Sunagawa K, Sugimachi M. Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial norepinephrine release. *Life Sci* 2006; 78:882–7.
- [27] Li X, Fan MX, Cao YX, Hong Z. Electrical stimulation of the olfactory mucosa: an alternative treatment for the temporal lobe epilepsy. *Med Hypotheses* 2010; 74:24–6.
- [28] George MS, Nahas Z, Borckardt JJ, Anderson B, Burns C, Kose S, Short B. Vagus nerve stimulation for the treatment of depression and other neuropsychiatric disorders. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2007; 7:63–74.
- [29] Guarini S, Altavilla D, Cainazzo MM, Giuliani D, Bigiani A, Marini H, et al. Efferent vagal fibre stimulation blunts nuclear factor- $\kappa$ B activation and protects against hypovolemic hemorrhagic shock. *Circulation* 2003; 107:1189–94.
- [30] Schwartz PJ, De Ferrari GM, Sanzo A, Landolina M, Rondorf R, Raineri C, et al. Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure: first experience in man. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:884–91.
- [31] Maroko PR, Kjekshus JK, Sobel BE, Watanabe T, Covell JW, Ross JG, Braunwald E. Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions. *Circulation* 1971; 43:67–82.
- [32] Adlington H, Cumberbatch G. Carotid sinus massage: is it a safe way to terminate supraventricular tachycardia? *Emerg Med J* 2009; 26:459.



血栓弹力描记图(thromboelastography, TEG)是一种实时的凝血监测技术,已在临床上得到广泛应用。在心血管手术麻醉中,使用TEG可以评估出血量及凝血相关因子的丢失情况,减少血制品的输注,了解体外循环及低温对机体凝血状态的影响,指导容量补充及相关药物的应用。

关键词:血栓弹力描记图;心血管麻醉;凝血功能

责任作者及联系方式:于布为, E-mail:yubuwei@yahoo.com

# 血栓弹力描记图在心血管麻醉中的临床意义

## Clinical Application of Thromboelastography in Cardiovascular Anesthesia

Yang Ye, Qing-sheng Xue, Bu-wei Yu

Department of Anesthesiology, Ruijing Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China 200025

### Abstract

Thromboelastography (TEG) is a point-of-care whole blood coagulation monitor, and is widely used in clinic anesthesia. In cardiac surgery and anesthesia, it can be used to predict bleeding and blood product requirements, guide fluid infusion, and estimate the effects of CPB and hypothermia on hemostasis.

**Key Words:** thromboelastography; cardiovascular anesthesia; coagulatory function

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

### 一、TEG简介

血栓弹力描记图(thromboelastography, TEG)是一种简便、迅速的床旁凝血监测技术,主要用于对凝血和纤溶全过程及血小板功能进行全面检测,并指导成份输血。TEG由德国Harter博士于1948年发明<sup>[1]</sup>,初期一直用于实验研究。1985年Kang及其同事首先将TEG用于肝移植手术中指导输血,并取得了良好效果<sup>[2]</sup>。目前,TEG在心血管手术、器官移植手术和其他出血量大的手术,以及儿科、妇产科、ICU等领域中已获得广泛应用。本文旨在对TEG在心血管麻醉中的应用价值及临床意义做一简要综述。

#### 1. TEG的工作原理及基本参数

TEG的检测原理与常规凝血检验报告提供的具体参数不同,它侧重于以图形的直观变化来全面评估凝血发生的全过程,结果较接近体内凝血发生、发展的实际情况。其工作原理是,通过一个特殊金属丝在量杯中检测凝血过程中所受张力的改变,转换成切割磁力线而产生相应电流,经电脑处理后形成随时间变化的描记图形,从而可直观的了解有关凝血因子活性、血小板功能及纤维蛋白溶解等的全过程。

TEG传递凝血状态的信息是通过几个重要的参数反映出来的。如图1所示,其基本参数包括:

反应时间(R)——从血样开始检测至TEG曲线宽度达2mm的时间,反映纤维蛋白凝块形成的时间,正常值范围6~8min。

血凝块形成时间(K)——从R的终点至TEG宽度达20mm

的时间,反映纤维蛋白交联使血凝块强度达到某一稳固水平的速度,正常值范围3~6min。

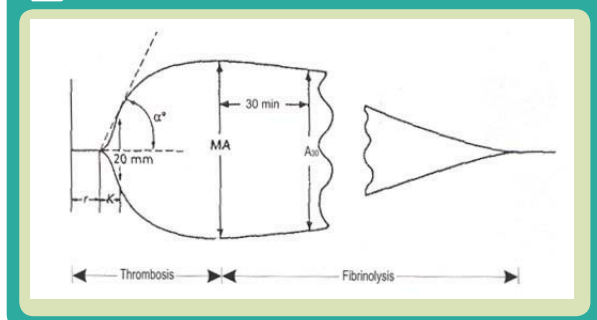
血块生成率( $\alpha$ 角)——从R时间终点向K时间在TEG曲线上的对应点作切线与水平线的夹角,反映血栓形成的速率,正常值 $50^{\circ}$ ~ $60^{\circ}$ 。

最大振幅(MA)——TEG曲线最大宽度数值,反映血凝块的最大强度或硬度及血凝块形成的稳定性,正常值50~70mm。

CL30——最大宽度30min后的宽度(A30)与MA之比 $(A30/MA) \times 100\%$ ,反映MA值确定后30min内血凝块溶解剩余的百分比, $<85\%$ 提示纤溶亢进。

LY30——MA值确定后30min内血凝块幅度减少速率, $>7.5\%$ 提示纤溶亢进。

图1 TEG描记参数



## 2. 几种改良的TEG血样类型

未经任何处理的全血血样对于监测血液高凝状态或纤溶活动比较敏感，但不适用于临床。临床上，尤其在心血管麻醉中需要测定的通常是经药物处理过的全血：

(1) 激动剂（硅藻土celite，凝血酶）：用硅藻土处理过的全血可减少变异性，同时可使TEG分析仪的运转时间减少一半，但不宜用于使用抑肽酶的患者。

(2) 肝素中和剂（肝素酶，鱼精蛋白）：如果血样内残留肝素，则肝素酶将其分解后可显示正常的TEG，而未采用肝素酶分解的血样TEG将表现为异常。肝素酶修正的全血TEG常被用于评估心肺转流后体内是否残留肝素及是否存在肝素反跳效应<sup>[3]</sup>。

(3) 血小板阻断剂（阿昔单抗Reopro，替罗非班tirofiban，噻氯匹定ticlopidine等）：在全血中加入血小板阻断剂可以测量血小板对TEG轮廓的影响。陆志强等<sup>[4]</sup>通过对体外循环（CPB）换瓣患者的研究发现，盐酸替罗非班修饰后的TEG去除了血小板的作用，其MA值与纤维蛋白原的相关指数更高，提示盐酸替罗非班修饰的TEG更适于评估纤维蛋白原的浓度。

## 二、TEG在心血管麻醉中的意义

### 1. 监测术前凝血状态

冠心病患者术前往往往存在高凝状态，TEG监测结果表现为R值及K值缩短，MA值增大。陈旧性心肌梗塞（OMI）患者TEG中R值、K值及MA值的正常值变化均小于急性心肌梗死患者，证明其高凝状态不及后者，但仍需应用抗凝、抗血小板及适度的促纤溶治疗。此外，OMI患者R值及K值缩短，MA值增大的程度也不及不稳定心绞痛（UA）患者，说明UA患者的高凝状态较OMI患者更为严重，危险级别更高。而另一方面，术前患者如服用抗血小板药物（如阿司匹林、氯吡格雷）、GpIIb/IIIa受体拮抗剂（如阿昔单抗）、抗凝药物（如肝素、华法林）等，也可能造成术前凝血功能的异常。传统的TEG检测无法排除阿司匹林或氯吡格雷等药造成的血小板抑制<sup>[5]</sup>。而改良TEG(modified thromboelastography, mTEG)除可排除肝素的影响外，还可筛查阿司匹林抵抗及氯吡格雷抵抗，动态评估血小板与凝血级联反应的相互作用，以及其他细胞（WBC、RBC等）对血浆因子活动的影响，并提高了敏感性和重复性，使其应用更加广泛<sup>[6]</sup>。

心脏移植是终末期心衰的一种有效治疗手段。但是在心脏移植术前，由于等待心脏移植供体的时间较长，通常需要使用机械的心室辅助装置作为心脏移植的桥梁，以增加病人的存活率。由于没有标准抗凝治疗的指南存在，对于这类患者，出现血栓栓塞这一严重并发症的概率高达30%。Dietmar<sup>[8]</sup>报道，在此类患者，TEG能够发现传统的凝血实验不能发现的高凝状态。患者接受常规抗凝治疗后，部分凝血酶原时间延长，而TEG参数显示MA及 $\alpha$ 角增大。故应将TEG作为一种常规方法，指导此类病人的抗凝治疗，同时还能预防移植时发生的出血性并发症。

### 2. 指导围术期的容量填充

由于心血管手术中心脏位置的变动，通常会导致血流动力学紊乱，故需要使用胶体液维持一定的容量负荷，以缓解血流动力学的波动所带来的影响<sup>[11]</sup>。

目前多数学者认为：高取代级、高分子量的羟乙基淀粉（HES）由于在体内停留时间长，可导致凝血机制和血小板功能受损，增加出血的风险。HES主要影响纤维蛋白凝块形成的结构，使其易被溶解，另外还有抗血小板作用，并可以与VIII因子结合成复合体，降低血浆中VIII因子和血浆血管性假血友病因子（vWF因子）的水平。琥珀酰明胶（GEL）对凝血功能也有一定影响，但其中含有的Ca<sup>2+</sup>可参与血液凝集的级联反应，即凝血酶原转变为凝血酶及纤维蛋白聚合等一系列凝血过程，因而对凝血功能的影响相对较弱。TEG分析发现，6%HES 200/0.5对凝血功能的影响大于GEL，表现为K值延长。而HES 130/0.4具有对凝血功能影响小的特点。Haisch等<sup>[12]</sup>研究发现，CPB下行冠状动脉搭桥术（CABG）中应用HES130/0.4对容量治疗病人的TEG基值无明显影响。但是Kuitunen等<sup>[13]</sup>报道了20ml/kg的高分子量（HES400）或低分子量（HES120）的HES用作CPB预充液的主要成分时，TEG参数中的 $\alpha$ 和MA在停机后2h内均明显下降，术后4h失血量HES400组高于4%白蛋白组。

### 3. 指导术中输血

由于血制品供应紧张，输血可能引起感染和过敏，以及经济等方面的原因，临床需要更加合理化地使用血制品。虽然临床上已经采取了各种措施来减少出血，如自体血回输技术、改变肝素和鱼精蛋白剂量、预防性使用抗纤溶药法等，但仍然难以减少未知确切原因的弥漫性微血管出血。与常规实验室检测法相比，应用TEG能有效减少输血量，这可能是因为TEG能够实时监测，迅速判断出凝血功能的异常，并及时给予患者适当治疗<sup>[9]</sup>。

在心血管术中给予TEG监测，并根据监测出的异常结果，施行针对性治疗，即除补给凝血酶原复合物和血小板外，必要时还应再输注新鲜冰冻血浆、冷沉淀物和VIIa因子等，在这种监测指导下的成分输血，可以明显减少输血量。有报道表明，用肝素酶修正的TEG指导输血，可以减少3倍的输血量，且不影响术后胸腔引管内的出血量<sup>[10]</sup>。其指导输血的指标为：当R及K值增大，同时 $\alpha$ 降低时，提示凝血因子缺乏，应补充新鲜血浆，其具体输注量如表1所示。如MA及血小板计数较术前明显降低，提示术中血小板消耗，应输注血小板矫正，其具体输注量见表2。当CL30明显下降时，提示纤溶亢进，应给予抗纤溶剂治疗。

表1 R值与所需新鲜血浆输注量关系

R值	血浆输注量
7min<R<10.5min	1U
10.5min<R<14min	2U
R>14min	4U

表2 MA值与所需血小板输注量关系

MA值	血小板输注量
MA<48mm	1U
MA<40mm	2U

#### 4. 评估CPB对凝血功能的影响

目前在心脏手术中，均常规使用激活全凝血时间（ACT）作为肝素化及鱼精蛋白拮抗肝素的监测指标。一般以ACT大于480s作为转机指标，而停机后则以ACT接近基础值来评估鱼精蛋白拮抗肝素效果。但临床中仍存在用ACT难以解释的出血，这可能与体外循环后非生理过程引起的血小板功能障碍、血小板数量减少及纤溶系统激活有关。体外循环后Ma、 $\alpha$ 值明显降低，R、K值延长。而鱼精蛋白中和肝素后不同时间（10min及3h）的TEG参数变化情况见表3。TEG的监测值与胸腔引流量和输血量具有明显的相关性，其中术后3h引流量与 $\alpha$ 角的相关性最好，与总引流量及新鲜冰冻血浆的使用量的相关性以MA最为敏感且特异性高<sup>[14]</sup>。这一结果提示鱼精蛋白拮抗消除残余肝素的影响后，仍存在血凝块强度减弱现象，这可能是由于鱼精蛋白难以中和小分子量肝素，残余肝素仍影响术后凝血功能所致。也可能与转机过程中损伤了血小板表面的膜糖蛋白，从而导致血小板破坏，数量明显减少，功能严重不足有关。这一结果也提示，体外循环中应选用低分子量肝素抗凝<sup>[15]</sup>。

表3 肝素中和后各时间（10min及3h）参数变化情况

参数	变化趋势	时间	比例	P值
R值	升高	10min	37%	0.003
		3h	46.2%	0.002
K值	升高	10min	102%	0.0007
		3h	164%	0.0003
MA值	下降	10min	17.4%	<0.0001
		3h	21%	0.00015
$\alpha$	下降	10min	25.3%	0.004
		3h	31%	0.00017

#### 5. 分析术后出血原因

快速准确地诊断术后凝血异常对有效的治疗至关重要。TEG能有效评估术后出血的原因，为正确的治疗提供指导。如患者有明显出血，而TEG各参数正常，则出血往往是由手术原因引起<sup>[16]</sup>。如鱼精蛋白中和肝素后，TEG的R值仍明显小于非肝素中和的R值，且ACT未恢复到术前水平，说明出血是由于肝素拮抗不完全引起，应补充鱼精蛋白<sup>[17]</sup>。如MA较术前明显降低，且血小板计数明显低于术前水平，则提示血小板功能不足。如R值出现明显延长，同时 $\alpha$ 降低，K值增大，说明凝血因子缺乏。如CL30明显下降，则提示纤溶亢进。Koster<sup>[18]</sup>等报道，使用改良的多通道TEG应用于体外循环后凝血功能异常的鉴别诊断，并根据相关结果正确地指导治疗，可显著减少并发症和再次手术的发生率。

#### 6. 评估药物对凝血功能的影响

由于影响凝血功能的药物具有个体化的量效关系，因此采用TEG监测并指导药物使用，可优化剂量方案，减少应用后出现的并发症。举例如下：

##### （1）抑肽酶

抑肽酶为一种非特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂，通过抑制纤溶酶、激肽释放酶、胰蛋白酶以及白细胞蛋白酶而激活C

蛋白，在丝氨酸蛋白酶活性部位形成抑肽酶-酶复合物，同时保护血小板功能。肝素化前小剂量给予抑肽酶能使手术30min后TEG参数中的R和K降低， $\alpha$ 值增加，对MA并无影响。抑肽酶对早期血块形成速率呈剂量依赖性增强。（国家食品药品监督管理局已发出通知：由于抑肽酶注射剂可引起一系列不良反应，因此暂停抑肽酶注射剂在我国的销售和使用。2007年12月17日发布。）

##### （2）氨甲环酸

氨甲环酸是一种人工合成的抗纤溶药物，通过抑制在纤维蛋白酶和纤维蛋白酶原上的赖氨酸结合位点而抑制纤溶和减轻纤溶酶介导的血小板功能损害。在CPB前给氨甲环酸，可以减少CPB后的出血量。氨甲环酸联合使用凝血酶，与抑肽酶进行比较表明，TEG中各个值均无明显统计学差异，在总引流量、RBC输注量和FFP也没有表现出统计学上的差异<sup>[19]</sup>。氨甲环酸、凝血酶的联合使用可以最大程度的降低医疗费用，具有积极的临床意义和社会效益。

##### （3）氨基己酸（EACA）

该药抗纤溶作用的机理主要是竞争性占据纤溶酶（原）上的赖氨酸结合位点，使纤溶酶不能形成，大剂量时可直接抑制纤溶酶。有报道称OPCAB术中肝素化后给予EACA10g，能明显减少术后引流量，且无血栓形成。小儿心脏手术中预防性使用EACA可很好地维持CPB期间TEG参数中的MA与LY30，与未使用EACA的对照组相比，术后出血明显减少<sup>[20]</sup>。

##### （4）去氨加压素（DDAVP）

可激发释放内源性凝血因子VIII、vWF因子、纤维蛋白酶原激活剂（t-PA），同时增加血小板粘附性和减少出血时间，明显减少体外循环后失血量和输血量。有研究发现，使用该药对于搭桥术后TEG显示最大幅度MA<50mm的患者降低术后纵隔胸腔引流量有效，而对MA较高的患者的效应与安慰剂相同。

#### 7. 监测低温对凝血功能的影响

传统的凝血实验及血小板功能监测一般在37℃下进行，而低体温的病人具有出血的倾向，这主要是由于血小板数量减少，粘附及聚集能力下降，酶抑制作用及纤维蛋白增加。传统的凝血功能监测可能显示为正常，但30℃低温下TEG监测显示R及K延长，血凝块形成速度下降，表明凝血级联反应延迟，血小板的功能降低<sup>[21]</sup>。Kelther等<sup>[7]</sup>报道，体外循环体温降至33℃时，对比于基础体温的36.2℃，R和K增加约200%，而MA无明显变化。

### 三、总结

综上所述，TEG能快速提供整个凝血过程的直观图形以及相关资料，并能进行连续监测，尤其适用于易发生凝血功能紊乱的心血管手术。术前及术中应用TEG可早期诊断凝血异常及其原因，指导成分输血，减少血制品的使用，还可用于评估药物及液体输注对凝血功能的影响，在临床及科研中都有重要的应用价值。麻醉科医生如能经常观察TEG图形的变化，对TEG的各个正常值及其临床意义烂熟于心，更熟悉各

种异常图形所代表的凝血功能异常以及相对应的处理措施，无疑会使抢救时的判断反应时间大大缩短，从而有助于提高抢救的成功率。

#### 参考文献

- [ 1 ] Mallett S V, Cox D A. Thrombelaetography. Br J Anesthesia, 1992, 69: 307-313.
- [ 2 ] KANG YG, MARTIN OJ, MARQUEZ J, et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelaetographic monitoring in liver transplantation[J]. Anaesth Anal. 1985, 64: 888.
- [ 3 ] Trman K J, McCarthy R J, Djuric M, et al. Evaluation of coagulation during cardiopulmonary bypass with a heparinase-modified thrombelaetographic assay[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1994, 8(2): 144-149.
- [ 4 ] 陆志强, 陈宇, 梁永年, 等. 盐酸替罗非班修饰的血栓弹力图与纤维蛋白原浓度的相关性. 临床麻醉学杂志, 2007, 5: 376-378.
- [ 5 ] Tanaka KA, Szlam F, Kelly AB, Vega JD, Levy JH. Clopidogrel(Plavix) and cardiac surgical patients: implications for platelet function monitoring and postoperative bleeding. Platelets 2004;15:325-332.
- [ 6 ] Agarwal S, Coakely M, Reddy K, Riddell A, Mallett S. Quantifying the effect of antiplatelet therapy. Anesthesiology 2006;105:676-683.
- [ 7 ] Ketner SC, Kozek SA, Groetzner JP, et al. Effects of hypothermia on thrombelaetography in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Br J Anaesth 1998; 80: 313-317.
- [ 8 ] Dietmar F, Patra I, Werner S, et al. Monitoring and management of anticoagulation during cardiac assist device support [J]. Ann Throac Surg, 2003, 76 ( 6 ) : 1593 - 1597.
- [ 9 ] Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, et al. Thrombelaetography-guided transfusion algorithm reduces transfusion in complex cardiac surgery [J]. Anesth Analg, 1999, 88: 312-319.
- [ 10 ] von Kier S, Royston D, et al. Reduced Hemostatic Factor Transfusion using Heparinase Modified TEG during Cardiopulmonary Bypass. Br J Anaesthesia, 2001, 6: 575-578.
- [ 11 ] Chassot PG, van der Linden P, Zaugg M, et al. Off-pump coronary artery bypass surgery: physiology and anaesthetic management. Br J Anaesth, 2004, 92: 400-413.
- [ 12 ] Haisch G, Boldt J, Kreba C, et al. Influence of a new hydroxyethylstarch preparation(HES 130/0.4) on coagulation in cardiac surgical patients. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2001, 15:316-321.
- [ 13 ] Kuitunen AH, Hynynen MJ, Valtera E, et al. Hydroxyethyl Starch as a Priming Solution for Cardiopulmonary Bypass Impairs Hemostasis After Cardiac Surgery. Anesth Analg. 2004, 98:291-297.
- [ 14 ] 张治明, 潘道波, 曾因明, 等. 体外循环术后TEG监测值与胸腔引流量和输血量相关性研究. 医学临床杂志, 2006, 9, 1377-1380.
- [ 15 ] 王仕刚, 倪虹, 龚庆成, 等. 用血栓弹力图评价体外循环中凝血功能的改变[J]. 中华心血管外科杂志, 2003, 10, 272-274.
- [ 16 ] Gammere U, Dietrich W, Rampf T, et al. The predictive value of modified computerized thrombelaetography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery [J]. Anesth-Analg, 2003, 96 ( 1 ) : 51 - 57.
- [ 17 ] Mittermayr M, Velik-Salchner C, Stalzer B, et al. Detection of protamine and heparin after termination of cardiopulmonary bypass by thrombelaetometry (ROTEM): results of a pilot study. Anesth Analg, 2009, 108: 743-750.
- [ 18 ] Koster A, Kuckucka M, Fischer T, et al. Evaluation of post-cardiopulmonary bypass coagulation disorders by differential diagnosis with a multichannel modified thrombelaetogram: a pilot investigation. The Journal of extra-corporeal technology, 2001, 3.
- [ 19 ] 潘道波, 张治明, 马明祥, 等. 氨甲环酸复合血凝酶和抑肽酶在换瓣病人中血液保护效果的对比研究. 医学临床杂志, 2007, 12, 2030-2034.
- [ 20 ] Williams GD, Bratton SL, Riley EC, et al. Efficacy of epsilonamin ocaproic acid in children undergoing cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1999, 13: 304-308.
- [ 21 ] Shimokawa M, Kitaguchi K, Kawaguchi M, et al. The influence of induced hypothermia for hemostatic function on temperature-adjusted measurement in rabbits [J]. Anesth Analg, 2003, 96 ( 4 ) : 1209 -1213.

## 中华医学会第五届全国老年呼吸病学术大会

“中华医学会第五届全国老年呼吸病学术大会暨中国老年学学会第二届全国老年呼吸和危重病学术大会” 将于2011年5月在北京召开。本届大会由中华医学会老年分会呼吸病学组、中国老年学学会老年医学委员会呼吸和危重病专家委员会和解放军总医院南楼呼吸科共同主办，北京协和医院、北京大学第一临床医院协办。

本次学术大会将邀请全国著名的呼吸病专家介绍老年呼吸病学临床新技术、新进展。会议还将特别安排“疑难病例讨论”。会议不仅为我国从事老年呼吸疾病医疗和研究的广大医务工作者提供了相互学习，共同提高的机会，还能让参会代表与各位专家面对面交流。参会代表将被授予国家I类继续教育学分证书。

#### 一、征文内容：

1. 老年肺部感染
2. 呼吸危重症临床救治
3. 机械通气临床实践
4. 老年肺癌治疗
5. 气道阻塞性疾病
6. 肺部疾病的介入治疗
7. 其他与老年呼吸病和危重病相关的临床实践与实验研究

#### 二、征文要求：

- (1) 未在国内公开发行人物上发表的论文和综述等，写作格式参照《中华结核和呼吸杂志》投稿须知，论文不超过3500字，综述限制在4000字以内；
- (2) 提供非结构式摘要一份，800字以内，编排顺序为：题目、单位、邮编、姓名、正文；
- (3) 请务必附通讯地址、联系电话（单位、住宅、手机）、E-mail，以便及时进行联系；
- (4) 来稿请自行保存底稿，无论收录与否，不予退回。

三、投稿方式：电子邮件投稿：请将论文以Word格式发送到以下邮箱：huangpeijia924@yahoo.com.cn，邮件标题请务必注明“老年呼吸病学术大会投稿”字样。凡被会议录用的论文，论文摘要将收入汇编。被会议录用的论文，将参加优秀论文评选。凡参会者，均可获得国家一类继续教育学分证书。截稿日期：2011年4月20日（以已经发出日期为凭）。

#### 四、联系方式

联系人：周继宏 13901310681 王艺燕 13611071328  
电 话：010-68004403 68004807  
传 真：010-68004437 68004807  
邮 箱：huangpeijia924@yahoo.com.cn

# The Advance of Diagnosis and Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

Xing Fan, Yang Shen

Hematology Department, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, China.

## Abstract

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is an exaggerated and systemically occurring activation of coagulation in response to a systemic inflammatory state. There is excessive thrombin formation leading to fibrin deposition in microcirculation and consequent ischemic organ damage. The diagnosis is essentially established by clinical symptoms, associated laboratory parameters and a scoring system based on these. The therapy lies in treatment for underlying disease, anticoagulant therapy, fibrinolytic therapy and transfusion.

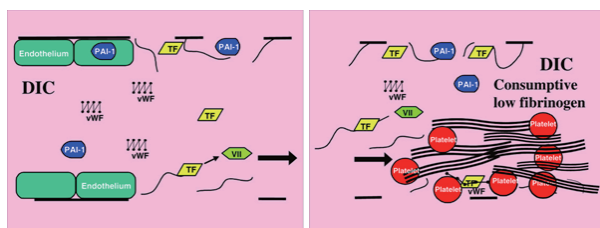
Corresponding Author: Yang Shen, E-mail:shen\_yang@126.com

First Author: Xing Fan, E-mail:fx-86@163.com

## What's DIC?

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a syndrome characterized by a systemic activation of coagulation, which results in intravascular deposition of fibrin and ultimately thrombotic occlusion in the microvasculature, and simultaneous consumption of coagulation factors and platelets.<sup>[1-3]</sup> The depletion of platelets and coagulation proteins may induce severe bleeding, intravascular coagulation can also compromise the blood supply to organs and, in conjunction with hemodynamic and metabolic derangements, may contribute to the failure of multiple organs.

Classic, acute DIC was best clinically described by Mant and King 30 years ago<sup>[4]</sup>. Chronic (and often occult) DIC was landmarked by the 1977 paper by Sack et al<sup>[5]</sup>. This type of DIC often is more thrombotic.



## What happen associated with DIC?

It is very important to note that DIC is not an isolated disease, it is essentially the result of some underlying problems.<sup>[6]</sup> DIC is an acquired disease that occurs in many clinical conditions, the most common ones are listed in Table 1.

### Infectious Disease

Infectious diseases, especially Gram-negative bacteria infection, are the most common causes of clinically overt DIC<sup>[7,8]</sup>. Infections could induce a generalized inflammatory response, characterized by the activation of the cytokine network, so called “cytokines storm”<sup>[9]</sup>

### Severe Trauma

Severe trauma, especially in patients with brain injury, is often associated with the occurrence of DIC.<sup>[1,8,10]</sup> In these patients, liposome may be released into the circulating system from the damaged tissue, which can cause endothelial disintegrity and trigger systemic coagulation<sup>[11]</sup>.

### Cancer

**TABLE 1. Common clinical conditions associated with DIC**

<b>Microorganisms infection</b>
<i>Tissue damage</i>
Trauma
Crush injuries
Heat stroke
Burns
CNS injuries
Hemolytic transfusion reaction
Acute transplant rejection
<i>Neoplasia</i>
Cancers
Leukemias, especially acute promyelocytic leukemia
Tumor lysis syndrome
<i>Obstetric conditions</i>
Abruptio placentae
Placenta previa
Retained dead fetus syndrome
Amniotic fluid embolism
Uterine abortion
Toxemia of pregnancy
<i>Miscellaneous</i>
Shock
Cardiac arrest
Near drowning, especially in fresh water
Fat embolism
Aortic aneurysm
Giant hemangiomas
Selected snake bites

Both solid tumors and hematologic cancers can be the causes of DIC<sup>[12]</sup>, especially metastatic tumors and acute promyelocytic leukemia without ATRA therapy, the incidence can be as high as 10 to 15 percents<sup>[13]</sup>.

#### **Obstetrical Disorders**

DIC is common in obstetric disorders, including placental abruption and amniotic fluid embolism patients<sup>[14]</sup>, DIC associated with obstetrical disorders is usually short-lived and self-limiting with a death rate near 50%.

#### **Others**

Giant hemangiomas<sup>[15]</sup>, microangiopathic hemolytic anemias, include thrombocytopenic thrombotic purpura (hemolytic–uremic syndrome), malignant hypertension,

and the HELLP syndrome could be the potential pathogenic factors.<sup>[16]</sup> A chronic benign course of DIC could be observed in giant hemangioma; however, thrombocytopenia thrombotic purpura could manifest as a very aggressive behavior.

#### **Why would DIC occur?**

When DIC occurs, the increased generation of thrombin lead to systemic formation of fibrin, while the physiological anticoagulant is depressed, eventually leading to a series of pathological results.

The derangement of coagulation and fibrinolysis in DIC is mediated by several proinflammatory cytokines.<sup>[17,18]</sup> Interleukin-6 appears play a major role. Tumor necrosis factor can also indirectly influences the activation of coagulation due to its effects on interleukin-6.<sup>[19]</sup>

The investigators discovered that the tissue factor and activated factor VIIa could cause the systemic formation of thrombin in DIC through the extrinsic pathway of coagulation. Therefore, inhibition of the tissue factor or factor VIIa can totally suppress the endotoxin-induced generation of thrombin, and intervening the intrinsic pathway of coagulation could not affect this pathologic process<sup>[20-22]</sup>.

All of the anticoagulant are influenced in DIC, such as protein C and tissue factor. Antithrombin III in plasma is the most important inhibitor of thrombin, which can be degradation by elastase released from activated neutrophils. It is, also markedly reduced during the coagulation course<sup>[23,24]</sup>.

The plasma level of plasminogen-activator inhibitor type 1, the most important inhibitor of the fibrinolytic system at the time of activation of coagulation, would increase continuously in DIC patients, which plays a major role in the inhibition of fibrinolytic system<sup>[25,26]</sup>. Although there is some fibrinolytic activity in response to the formation of fibrin, the level is too low to counteract the systemic deposition of fibrin<sup>[8]</sup>.

There is a great number of platelets and fibrin deposited in the microcirculation in DIC patients, which results in the characteristic hypofibrinogenemia and thrombocytopenia, further contributes to bleeding tendency. Accordingly, the term “consumptive coagulopathy” is an accurate name for

DIC.

The cause of death in DIC patients usually is the underlying factor, particularly when the underlying factor is resistant to therapeutic measures. Multiorgan dysfunction syndrome (MODS), which could involve the hepatic, cardiac, central nervous, renal, and pulmonary systems, is usually due to bleeding or thrombogenesis, also could be a frequent deadly consequence of DIC<sup>[27]</sup>.

**How to establish DIC diagnosis?**

DIC mainly relies on clinical diagnosis with a few laboratory tests.

Either thrombosis or hemostasis may occur in all cases of DIC. If the main cause of acute DIC is sepsis, the disease will present as bleeding more than thrombosis. If the main cause of chronic DIC is tumor-initiated DIC, the disease will be characterized by thrombosis more than bleeding, in this situation, the circulating levels of fibrinogen and platelets of the chronic DIC patients are often normal.<sup>[28]</sup>

No single laboratory test can make DIC diagnosis, but the following abnormal parameters often indicate the occurrence of DIC: an underlying disease known to be associated with DIC; an initial platelet count of less than  $100 \times 10^9/L$ ; a rapid decline in the platelet count; prolongation of clotting times, such as the prothrombin time and the activated partial-thromboplastin time; the presence of fibrin-degradation products in plasma; and low plasma levels of coagulation inhibitors, such as antithrombin III.<sup>[29]</sup>

A low initial platelet count and a sharp drop in the platelet count are sensitive signs of DIC, but not specific. Prolonged clotting times may reflect the depletion of coagulation factors, which can be confirmed by measurement of some selected coagulation factors. Measurement of plasma coagulation factors may reveal other coagulation abnormalities, such as a deficiency of vitamin K<sup>[27,29]</sup>.

Measurement of plasma fibrinogen has often been advocated, but it's usually in normal range in the DIC patients, especially in the early stage of DIC and the patients manifested as thrombosis more than bleeding. Measurement of selected inhibitors of coagulation, including antithrombin III or protein C, may provide

useful prognostic information<sup>[30]</sup>; however, it not routinely done in diagnosis of DIC and not considered as main parameters indicting DIC. Tests for fibrin-degradation products or D-dimers is helpful to differentiate DIC from other conditions that are associated with a low platelet count or prolonged clotting times<sup>[31]</sup>, but this test is too "sensitive", an increased level of D-dimer is even observed in healthy people.

The International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Subcommittee on DIC advised a scoring system<sup>[32]</sup>. Then we can summarize a short focused laboratory approach supporting the clinical diagnosis of DIC (Table 2).

There're more specialized laboratory tests in the diagnosis of DIC, including the measurement of soluble fibrin and the measurement of thrombin generating, such as assays for the detection of prothrombin activation fragment F1+2 or thrombin-antithrombin complexes<sup>[29]</sup>. The sensitivity and specificity of these assays for the diagnosis of DIC range from 80 to 90 percent, but couldn't be essential in general clinical practice. There're some laboratory tests may estimate subclassifications and make prognosis, such as perturbations in concentrations of plasma anti-thrombin III, plasminogen, and alpha-2-plasmin inhibitor in classic acute DIC. Recently it has been demonstrated that the von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) is markedly decreased in sepsis-related DIC and portends renal failure.<sup>[33]</sup> These methods are also not commonly in clinical use.

**How to deal with DIC?**

The essence of the management of DIC is the treatment of the underlying disorder. The patients with the

**TABLE2. Clinical diagnostic criteria for DIC**

Patient bleeding, thrombosing, or both
An underlying illness or process that may cause tissue damage, cell death, or production/release of tissue factor (TF)
Platelet count less than $100 \times 10^9/L$ or decrease progressively
Abnormal thrombin time (TT), prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT)
Elevated fibrin degradation products (FDP)
D-dimer (+)

obvious and reversible underlying disorders may have a favorable prognosis, whereas those with chronic irreversible underlying diseases are more difficult to treat. Supportive measures are necessary, all patients should be resuscitated to optimize maintenance of fluid status, blood pressure, temperature, and pH. [6,27,28]

### *Anticoagulants*

Experimental studies show that heparin can partially inhibit the activation of coagulation. Clinical findings suggest that treatment with heparin is useful in patients with DIC, particularly in those with clinically overt thrombo-embolism or extensive deposition of fibrin. However, heparin is not indicated in the situation of overt bleeding and lower blood pressure. Heparin are usually given in low doses (300 to 500 U per hour) as a continuous infusion and low-molecular-weight heparin may also be used. [27,29] Some pilot studies show that antithrombin III–independent inhibitors of thrombin, such as desirudin might be more effective than heparin. However, the relatively high risk of bleeding may be a limiting factor of use.

### *Platelets and Plasma*

It is still controversial that replenishing a DIC patient's plasma coagulation factors and platelets is more harmful or helpful. On one hand, to keep enough procoagulant factors and platelets to afford hemostasis is important, especially in the situation of overt bleeding; on the other hand, the procoagulant factors and platelet added will be deposited in microcirculation, if the underlying cause is not removed.

It's suggested that fibrinogen levels should be kept between 50 mg/dL and 100 mg/dL, and platelet counts should be maintained about the area of  $50 \times 10^9/L$ . [28] However, in practice, it is very difficult to maintain that. In patients lack of platelets and plasma, the treatment with platelet concentrate and plasma is effective. [34] But treatment with coagulation-factor may be contaminated with activated coagulation factors, which could exacerbate the coagulation disorder.

### *Concentrates of Coagulation Inhibitors*

Anti-thrombin III is one of the most important natural inhibitors of coagulation. It is reported that administration of this inhibitor could reduce sepsis-related mortality in animals. [35] Several clinical trials, mainly in patients with sepsis or septic shock, showed beneficial effects of the inhibitors in terms of improvement of DIC and, sometimes even improve the organs' function. [36-38] . Antithrombin III treatment may be considered as a supportive therapeutic option in patients with severe DIC.

### *Antifibrinolytic Agents*

Antifibrinolytic treatment is effective in patients with bleeding, but the use of antifibrinolytic agents such as EACA is not recommended in DIC, because it could exaggerate the fibrin deposition in microcirculation, unless the patient involved primary or secondary hyperfibrinolysis and mainly manifested as bleeding. [39]

Fresh frozen such has not proved in human trials. Infusion of activated protein C (APC) has shown some benefit in severe sepsis. [40,41]

**TABLE3. Therapeutics and potential therapeutics for DIC**

The Heparins	Inhibit thrombin's action if thrombosis is a risk or a problem
RBCs and Platelets	Keep hemoglobin and platelets in proper range to reduce the risk of bleeding
Antithrombin III	Increase the clearance of thrombin
Cryoprecipitate	Probably best source of fibrinogen.
Human Activated Protein C (APC)	Inhibits thrombin generation mostly at microvascular level. Decrease WBC release of tumor necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ )
Drotrecogin Alfa (DrotAA) (recombinant activated ProC)	Rationale similar to human APC
Activated Recombinant Human Factor VII (rhFVIIa)	Typically used as a final option to increase production of thrombin in hemorrhaging patient resistant to all other efforts
Recombinant Human Soluble Thrombomodulin (ART-123)	Thrombomodulin (TM) is an endothelial-bound sink for circulating thrombin



## Bleeding versus thrombosis versus both?

During the treatment of DIC, in most times, the clinician will face the dilemma of two contradictory problems: hemorrhagic and thrombotic risks. How to treat a patient simultaneously presented bleeding and thrombosis?. Of most importance, identifying and removing the underlying causes should be done as fast as possible. Then a trade off of the relative evidence favoring hemorrhage and favoring thrombosis should be done. The current status of the treatment of DIC is that, given we have some potentially available remedies in DIC management, none of them are to be viewed as standard of care as yet. It is a state-of-art strategy mainly dependant on best clinical judgment .

### Reference

- Marder VJ, Feinstein DI, Francis CW, et al. Consumptive thrombohemorrhagic disorders. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 3rd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1994:1023-63.
- Bone RC. Modulators of coagulation: a critical appraisal of their role in sepsis. Arch Intern Med 1992;152:1381-9.
- Müller-Berghaus G, ten Cate H, Levi MM. Disseminated intravascular coagulation. In: Verstraete M, Fuster V, Topol EJ, eds. Cardiovascular thrombosis: thrombocardiology and thromboneurology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:781-801.
- Mant MJ, King EG. Severe acute DIC. Am J Med.1979;67:557-563.
- Sack GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical pathologic and therapeutic features. Medicine (Baltimore). 1977;56:1-37.
- Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med. 1999 Aug 19;341(8):586-92.
- Levi M, de Jonge E, van der Poll T. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. J Thromb Thrombolysis. 2003 Aug-Oct;16(1-2):43-7.
- Gando S, Kameue T, Nanzaki S, et al. Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome. Thromb Haemost 1996;75:224-8.
- Demple CE. Coagulopathy of sepsis. Thromb Haemost. 2004 Feb;91(2):213-24.
- Hulka F, Mullins RJ, Frank EH. Blunt brain injury activates the coagulation process. Arch Surg 1996; 131:923-8.
- Hess JR, Lawson JH. The coagulopathy of trauma versus disseminated intravascular coagulation. J Trauma. 2006 Jun;60(6 Suppl):S12-9.
- Levi M. Disseminated intravascular coagulation in cancer patients. Best Pract Res Clin Haematol. 2009 Mar;22(1):129-36.
- Falanga A, Consonni R, Marchetti M, et al. Cancer procoagulant and tissue factor are differently modulated by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells. Blood 1998;92:143-51.
- Kobayashi T, Terao T, Maki M. Diagnosis and management of acute obstetrical DIC. Semin Thromb Hemost. 2001;27(2):161-7.
- Aboulaia DM, Aboulaia ED. Aortic aneurysm-induced disseminated intravascular coagulation. Ann Vasc Surg 1996;10:396-405.
- Ruggenenti P, Lutz J, Remuzzi G. Pathogenesis and treatment of thrombotic microangiopathy. Kidney Int Suppl 1997;58:S97-S101.
- van der Poll T, Büller HR, ten Cate H, et al. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. N Engl J Med 1990;322:1622-7.
- Levi M, van der Poll T, ten Cate H, et al. The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxemia. Eur J Clin Invest 1997;27:3-9.
- Ten Cate H. Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis. Crit Care Med. 2000 Sep;28(9 Suppl):S9-11.
- Levi M, de Jonge E, van der Poll T. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology. Ann Med. 2004;36(1):41-9.
- Levi M, ten Cate H, Bauer KA, et al. Inhibition of endotoxin-induced activation of coagulation and fibrinolysis by pentoxifylline or by a monoclonal anti-tissue factor antibody in chimpanzees. J Clin Invest 1994;93:114-20.
- Taylor FB Jr, Chang A, Ruff W, et al. Lethal E. coli septic shock is prevented by blocking tissue factor with monoclonal antibody. Circ Shock 1991;33:127-34.
- Kessler CM, Tang Z, Jacobs HM, Szymanski LM. The suprapharmacological dosing of antithrombin concentrate for Staphylococcus aureus-induced disseminated intravascular coagulation in guinea pigs: substantial reduction in mortality and morbidity. Blood 1997;89:4393-401.
- Okajima K. Regulation of inflammatory responses by activated protein C: the molecular mechanism(s) and therapeutic implications. Clin Chem Lab Med. 2004 Feb;42(2):132-41.
- Levi M, ten Cate H, Bauer KA, et al. Inhibition of endotoxin-induced activation of coagulation and fibrinolysis by pentoxifylline or by a monoclonal anti-tissue factor antibody in chimpanzees. J Clin Invest 1994;93:114-20.
- Sawamura A, Hayakawa M, Gando S. Disseminated intravascular coagulation with a fibrinolytic phenotype at an early phase of trauma predicts mortality. Thromb Res. 2009 Nov;124(5):608-13.
- Dalainas I. Pathogenesis, diagnosis, and management of disseminated intravascular coagulation: a literature review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2008 Jan-Feb;12(1):19-31.
- Kitchens CS. Thrombocytopenia and thrombosis in disseminated intravascular coagulation (DIC). Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:240-6.
- Kitchens CS. Thrombocytopenia and thrombosis in disseminated intravascular coagulation (DIC). Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:240-6.
- Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R, Keller T, Ostermann H, Kienast J. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. Blood 1996;88:881-6.
- Daniilidis A, Sardeli C, Tantanasis T, et al. D-dimer levels as a predicting factor for DIC following single twin death: a case report and review of the literature. Clin Exp Obstet Gynecol. 2010;37(1):67-8.
- Toh C-H, Hoots WK, on behalf of the SSC on Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH. The scoring system of the scientific and standardization committee on disseminated intravascular coagulation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. A 5-year review. J Thromb Haemost. 2007;5:640-606.
- Ono T, Mimuro J, Madoiwa S, et al. Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. Blood. 2006;107:528-534.
- Colman RW, Rubin RN. Disseminated intravascular coagulation due to malignancy. Semin Oncol 1990;17:172-86.
- Kessler CM, Tang Z, Jacobs HM, Szymanski LM. The suprapharmacological dosing of antithrombin concentrate for Staphylococcus aureus-induced disseminated intravascular coagulation in guinea pigs: substantial reduction in mortality and morbidity. Blood 1997;89:4393-401.
- Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, et al. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. Intensive Care Med 1998;24:336-42.
- Eisele B, Lamy M, Thijs LG, et al. Antithrombin III in patients with severe sepsis: a randomized placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. Intensive Care Med 1998;24:663-72.
- Levi M, de Jonge E, van der Poll T, et al. Disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost. 1999 Aug;82(2):695-705.
- Franchini M, Dario Di Minno MN, Coppola A. Disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies. Semin Thromb Hemost. 2010 Jun;36(4):388-403.
- Dhainaut JF, Van SB, Joyce, DE, et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. J Thromb Haemost. 2004;2:1924-1933.
- Aoki N, Matsuda T, Saito H, et al. A comparative double-blind randomized trial of activated protein C and unfractionated heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation. Int J Hematol. 2002;75:540-547.

麻醉深度一直是麻醉领域中备受关注的问题。全身麻醉是一种复杂且特殊的状态,包括催眠、记忆缺失、疼痛应激抑制和肌肉松弛等多方面的因素构成。传统的生命体征,如:心率、血压、呼吸、瞳孔等,已不能准确的反应麻醉深度。随着脑电技术的发达,目前已有听觉诱发电位、脑电双频指数(bispectral index, BIS)、脑电熵(Entropy)等多种监测方法,本文就脑电熵在麻醉深度中的应用以及这几年的进展作一综述。

关键词: 麻醉深度; 脑电熵; 状态熵; 反应熵

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

# 脑电熵在临床麻醉深度监测的应用

## The Application of Entropy of EEG in Monitoring the Depth of Clinical Anesthesia

Yu-jie Zhao, Yun Yue

Department of Anesthesiology, Beijing Chao Yang Hospital, Affiliated of Capital university of Medical Science, Beijing 100020, China

### Abstract

The depth of anesthesia is always an important thing in the field of anesthesia. General anesthesia is a complicated and special state including hypnosis, loss of memory, inhibiting the response of pain and muscles relaxing. Anesthetic depth can not be exactly reflected just only by traditional vital signs such as heart rate, blood pressure, respiration status, pupil size. With the development of cerebral electronic technology, there are auditory evoked potentials (AEP), bispectral index (BIS) of electroencephalogram and entropy. This article is to review the application of entropy on monitoring depth of anesthesia and the progress in entropy research of recent years.

**Key Words:** The depth of anesthesia; Entropy; State entropy; Response entropy

**Corresponding Author:** Yun Yue, E-mail:yueyun@hotmail.com

### 一、熵指数的概念

#### 1. 脑电熵

熵(entropy)是热力学中的一个物理量,用来表示某种物质系统状态的一种量度,或说明其可能出现的程度,1865年由德国物理学家Clausius首先引入<sup>[1]</sup>。Shannon于1948年在信息理论中给出了熵的概率解释,在信息理论中,熵被定义为是一种对不确定性的度量。信息量越大,不确定性就越大,熵就越大;信息量越小,不确定性就越小,熵也越小<sup>[2,3]</sup>。

同一EEG信号的熵,有不同的计算方法。从时域分析角度,有近似熵(approximate entropy, ApEn)及Shannon熵;从频域分析角度计算的有频谱熵<sup>[4]</sup>。近似熵是源于Kolmogorov-Sinai熵公式的统计学参数,是一种相对简便的复杂性和系统不规则性的测量方法。近似熵量化了通过前面已知的EEG振幅预测随后的EEG振幅的预测能力<sup>[5]</sup>。Shannon熵是一种离散数据的概率密度的量化方法。Shannon熵以在信号中已经观察到的振幅值的可能分布情况为基础,量化了对未来EEG的可预测性。但是,Shannon熵没有经过EEG总功率的标准化过程。因此,它的绝对值可能因信号强度个体差异的存在而不同。这限制了Shannon熵的临床应用。频谱熵的出现克服了这一缺陷。

#### 2. 频谱熵

频谱熵是通过将EEG及FEMG的采集,将Shannon熵的概念运用到经过傅立叶(fourier)转换的EEG信号的功率分布中计算得出的,它已经过单位功率标准化。Datex-Ohmeda公司于2003年在全球推出了S/5TMM—Entropy模块,将熵指数的概念第一次作为监测的一种手段提供给麻醉医师,使其真正在临床得以实践<sup>[6]</sup>。

熵指数分析脑电图和前额肌电图信号的复杂性。在信号分析中,熵指数描述了信号的不规则性和不可预测性。当熵指数用于描述脑电图信号的分析技术时,它可用来描述脑电图的复杂性或“秩序性”。麻醉深度增加时,脑电图数据变得更可预测或包含更多的“秩序性”,更多的秩序性代表复杂性更小,熵指数更低。而当麻醉深度减浅时,脑电图数据出现秩序性降低,不规则性增加。熵指数不依赖于脑电图的绝对频率和幅度范围。由此可见,与BIS运算法则不同,熵指数的运算法则以所测患者的生理状况为分析基础<sup>[4]</sup>。

#### 3. 状态熵和反应熵

熵指数模块有两个指标:状态熵(state entropy, SE数值0~91)和反应熵(response entropy, RE数值0~100)。SE主要测量较低频率的脑电图信号(0.8~32Hz),而RE测量较低频率的脑电图信号加上较高频率的前额肌电图信号(0.8~47Hz)。因此SE是单纯监测脑电图,而RE是监测脑电图加上肌电图的活动(因此RE的最大值要比SE的最大值高)。有研究指出,SE是通过熵的原则量化大脑神经元对空间和时间整合能力,从而对麻醉深度作出评估。在较深的肌肉松弛状态下,RE可能反应较迟钝,使得RE与SE的绝对数值相等或相接近;但在外科水平的肌肉松弛条件下,RE是持续存在的。BIS监测中需要从其数据分析中滤除肌电图信号,但熵指数监测中的肌电图信号却十分有用,在某些情况下这种肌电图信号对意识水平或镇痛的评价较脑电图更为敏感<sup>[7]</sup>。

### 二、熵指数用于临床麻醉深度监测的应用

#### 1. RE与SE的比较

RE反映大脑皮质抑制程度及前额肌电兴奋程度,麻醉浅

引起前额肌兴奋表现为RE升高(幅度比SE大)<sup>[8]</sup>。但研究发现,在预测疼痛方面RE和SE没有区别<sup>[9]</sup>。Valjus等<sup>[10]</sup>也认为在预测疼痛方面RE并不比SE敏感。另外有研究指出,没有给予神经肌肉阻滞剂的患者受到伤害性刺激,RE会随着SE的增加而增加,因为熵指数有重复的频谱,在10-40Hz的时候EEG和EMG不能很好的被分离<sup>[11]</sup>。而且因为RE包括了额肌电的频谱分析,所以在使用肌肉松弛药的病人身上不适合用于评估疼痛的指标<sup>[9]</sup>。

## 2. 药物对熵指数的影响

Anderson等<sup>[12]</sup>观察了单独使用异丙酚或N<sub>2</sub>O维持麻醉过程中熵指数的变化。随着镇静深度的增加,异丙酚组患者的RE、SE进行性降低,并在意识消失时显著低于基础值。而N<sub>2</sub>O组在吸入浓度增加的过程中,RE、SE没有显著变化,在患者意识消失时两者的数值仍与清醒时相同。研究结果认为熵指数与异丙酚的镇静深度变化呈现良好的相关性,但在N<sub>2</sub>O麻醉时则不能反映麻醉或镇静深度的变化。N<sub>2</sub>O部分效应是通过内生神经元递质介导的,在N<sub>2</sub>O刺激下体内既释放内啡肽也释放去甲肾上腺素,因此,对中枢神经系统而言,N<sub>2</sub>O既有兴奋作用又有抑制作用。

已有研究证实RE、SE与七氟醚的呼气末浓度密切相关,其变化趋势与BIS一致,均能测定七氟醚的药物效应。但在七氟醚麻醉时给予氯胺酮则引起SE、RE升高,与麻醉深度不相符<sup>[13]</sup>。这可能是因为熵指数确定的是脑电图频率信号的规律性和同步化程度,而氯胺酮则表现为分离麻醉使部分脑电图信号非同步化。另一方面,Maksimow等<sup>[14]</sup>运用正电子发射断层扫描以<sup>15</sup>O标记的水,分别对异丙酚及七氟醚麻醉状态下脑电熵与局部脑血流的关系进行了观察,发现在不同的药物浓度下,熵指数与额叶及整个大脑的血流值相关,这说明脑电熵可以描绘异丙酚、七氟醚引起的神经系统活性的整体改变。而且,对异丙酚、七氟醚这两个药物而言,相关性最强的大脑皮层区域非常相似。随着麻醉深度的增加,局部脑血流量下降,使SE、RE降低。而氯胺酮可增加脑血流和脑代谢率,从而引起两者的升高。

在多种麻醉药联合使用时,应注意麻醉药物间的相互作用对熵指数的影响。Vanluchene等<sup>[15]</sup>研究发现,SE和RE随异丙酚靶控浓度的增加而减少,但在较深的镇静深度时,随着患者失去对言语命令的反应(LORverbal),SE的ED50和RE的ED50随瑞芬太尼的靶控浓度增加反而增加。

关于N<sub>2</sub>O对熵的影响也有不同的报道。腰椎手术患者用异丙酚、舒芬太尼诱导,维持用七氟醚,呼末浓度达到2%后给N<sub>2</sub>O发现RE和SE均显著下降<sup>[16]</sup>。N<sub>2</sub>O对七氟醚吸入麻醉时BIS、PSI和熵影响的研究表明,保持七氟醚浓度稳定不变,吸入大于65%浓度的N<sub>2</sub>O不会使BIS和PSI出现有意义的改变。然而当N<sub>2</sub>O不断增加吸入浓度而七氟醚浓度不断下降以保持相同的呼末MAC时,BIS和熵都升高,说明了吸入麻醉药和N<sub>2</sub>O复合麻醉时,随着浓度的变化麻醉深度监测结果会出现很大的变异性<sup>[17]</sup>。在氟烷,七氟醚,异氟醚的研究中,给予66%的N<sub>2</sub>O在1.0MAC下导致SE、RE显著性的增加,而在1.5MAC

时,SE、RE却没有减少<sup>[18]</sup>。有研究也表明氟烷麻醉下的熵值在相同的MAC下比异氟醚和七氟醚高<sup>[19]</sup>。在氯胺酮或N<sub>2</sub>O麻醉中,熵不能可靠地监测患者意识的状态;疼痛刺激引起额肌电活动的增加导致RE升高的有效性也有待研究<sup>[20]</sup>。

研究显示,随着罗库溴铵剂量的增加,RE-SE差值对气管插管的反应被抑制。在全麻中不同阶段的肌肉松弛状态下用RE-SE差值评估伤害性刺激要谨慎<sup>[21]</sup>。瑞芬太尼和异丙酚靶控输注当患者意识消失2分钟后静脉给阿曲库铵(阿曲库铵组)和生理盐水(对照组),两组的RE、SE、肌电活性和BIS都有显著性的下降,阿曲库铵组RE、肌电活性和BIS下降幅度明显比对照组大,所以认为在浅麻醉中肌松药可减少BIS和RE值,但对SE没有明显影响<sup>[22]</sup>。气管插管过程中,RE、SE及RE-SE差值常会升高,罗库溴铵可以降低RE、SE及RE-SE差值升高的幅度<sup>[23]</sup>。新的研究显示在插管时RE上升,SE、BIS没有反应,而瑞芬太尼可以抑制插管时RE的升高<sup>[24]</sup>。琥珀酰胆碱对熵和BIS的影响临床也有报道,20例患者随机分两组,一组吸入0.8%异氟醚,另一组吸入1.4%异氟醚,随着麻醉程度不断加深RE和SE渐进性的下降,给琥珀酰胆碱2mg/kg后观察肌松恢复情况,当4个成串刺激100%恢复时,尽管吸入麻醉药继续使用,0.8%异氟醚组5例、1.4%异氟醚8例患者RE和EMG增加而SE没有变化,故认为在使用琥珀酰胆碱后的患者,EMG活性的增加不一定意味着患者知晓的恢复,应考虑到肌松药参与的作用<sup>[25]</sup>。

氯胺酮和罗库溴铵对熵和BIS的影响复杂且研究结果结论不一,在异丙酚复合瑞芬太尼麻醉下罗库溴铵(0.9mg/kg)使AAI(A-line监测仪测得的听觉诱发电位指数)、BIS及RE下降,但SE无明显改变;氯胺酮(0.4mg/kg,1mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>持续输注)使用后AAI及BIS没有明显变化,RE和SE升高;联合用氯胺酮和罗库溴铵后,AAI和BIS没有明显下降,但RE和SE明显升高,所以使用氯胺酮后熵值升高不受使用肌松药否的影响<sup>[26]</sup>。氯胺酮会使熵值升高,有研究发现其可能原因是氯胺酮使脑电中高频的波活性增加<sup>[27]</sup>。

## 3. 熵指数与其他麻醉监测的比较

在20例颞顶脑膜瘤的神经外科手术麻醉中,熵和AAI的对比研究证实,RE、SE和AAI一样有效,有意义的是熵能够区别清醒和麻醉的状态<sup>[28]</sup>。同样也发现熵和AAI有不一致的时候,原因不明有待进一步研究<sup>[29]</sup>。有研究比较了RE、SE、BIS和AAI监测异丙酚麻醉深度,结果表明RE、SE的基础变异性(即未用药时的个体差异性)最低,BIS其次,AAI最高。RE、SE可以监测到爆发抑制,而爆发抑制率值低于40%时BIS不能监测到,且未发现AAI与爆发抑制有关系;但BIS预测异丙酚的效应室浓度(cepm)的准确性最高<sup>[30]</sup>。

与BIS的研究结果相似,熵指数也仅能反映部分麻醉药的镇静催眠效果,其与异丙酚、七氟醚的镇静程度相关性较好<sup>[31]</sup>,但在N<sub>2</sub>O或氯胺酮麻醉中熵指数不能准确地反映麻醉或镇静深度<sup>[27]</sup>。熵指数能较好地反映麻醉中从有意识到无意识之间的转变<sup>[32]</sup>。研究显示镇痛药的使用对熵指数和BIS均没有直接的影响<sup>[10, 33]</sup>。在术后ICU镇静的病人熵指数和

BIS有显著地相关性<sup>[34]</sup>。有报道BIS指导麻醉能减少吸入麻醉药的用量,研究发现熵指数和BIS一样能减少七氟醚的用量(约减少29%)<sup>[35]</sup>。术中使用熵指数监测还可以减少膝关节置换术中抗高血压药的使用量<sup>[36]</sup>。

一项多中心随机单盲使用异丙酚、N<sub>2</sub>O、阿芬太尼复合麻醉(368例)的临床研究表明,熵指数监测麻醉深度有助于减少麻醉药用量,特别在手术结束前15分钟减少异丙酚的使用量又能够维持足够的麻醉深度对缩短麻醉后的恢复时间有重要意义<sup>[37]</sup>。40例腹腔镜胃的手术麻醉中,当RE控制在41—45时,RE和BIS几乎是相等的,当麻醉深度发生变化时RE的变化范围比BIS大50%,RE增加后BIS和EMG随之增加,故RE可能比BIS更迅速地监测到麻醉深度的变化<sup>[38]</sup>。有报道熵指数能代替BIS用于麻醉深度监测,在20例患者开颅切除脑肿瘤的手术麻醉中研究发现RE反应最快、SE最敏感、BIS特异性最好,三者和异丙酚效应室浓度有良好的相关性<sup>[39]</sup>。熵指数和BIS与异丙酚效应室浓度的关系的研究发现,SE、RE和BIS与异丙酚效应室浓度有直线相关性,其决定系数三者间无统计学差异;预测概率(PK)前两者不如BIS<sup>[40]</sup>。熵指数和BIS对比研究发现,RE、SE和BIS三者有很好的相关性,熵指数和BIS一样能监测麻醉深度的变化;熵比BIS更少受电刀干扰(12%和62%);并且熵和BIS一次性电极带价格相当(14.25美元和14.95美元),所以研究认为熵指数和BIS的意义相当,熵指数可以作为BIS的替代指标<sup>[41]</sup>。

Iannuzzi等<sup>[42]</sup>采用异丙酚麻醉,以病人失去言语联系和失去意识作为衡量麻醉深度的标准时,发现SE比BIS变化范围更小,认为SE可能在预测失去言语联系和失去意识方面更有效。也有研究在异丙酚和瑞芬太尼复合麻醉中,观测患者反应,发现病人失去对言语命令的反应(LORverbal)皆可被BIS、SE、RE正确监测到,三者比较BIS优于其他两者,灵敏度达100%。但遗憾的是,BIS、SE和RE都不能准确地预测病人对有害刺激的反应(LORnoxious)<sup>[43]</sup>。

#### 4. 熵指数在小儿麻醉深度监测中的应用

熵在小儿麻醉中的应用临床报道不多,一些数据表明BIS应用于小儿缺乏可靠性。据熵指数和BIS联合应用于小儿的临床报道,将小儿分为0岁—1岁、1岁—2岁、2岁—4岁及4岁—12岁4组,清醒前0岁—1岁组的RE、SE和BIS比其他组明显低;不同呼末浓度的七氟醚(1.5%, 2%, 2.5%)0岁—1岁组的RE、SE和BIS变化的差异性最小,故对小儿应谨慎判断麻醉深度变化参数<sup>[44]</sup>。在23名小儿全身麻醉(异氟醚、N<sub>2</sub>O)复合外周神经阻滞的研究中,分3组:新生儿组(1岁内)、幼儿组(1岁—5岁)、儿童组(5岁—12岁),比较麻醉时、醒前、醒后1分钟等时刻点熵指数和BIS的变化,结果发现,3组小儿醒后的熵值比麻醉时的熵值要高;幼儿组和儿童组醒前的熵值比麻醉时的熵值高且熵指数和BIS有非常好的相关性,但新生儿组反映不明显,所以对小儿特别是新生儿还需要进一步的研究<sup>[45]</sup>。20名新生儿(1月—1岁)、40名小儿(1岁—15岁)行七氟醚—N<sub>2</sub>O全身麻醉,研究发现在小儿组SE、RE和BIS与呼末七氟醚浓度成负相关,在新生儿组反映不明显;SE、RE、BIS与

血流动力学数值没有明显直线相关性,所以对1岁以上小儿熵指数和BIS都可以作为有用的监测麻醉深度工具,但对新生儿其临床价值有待进一步研究<sup>[46]</sup>。

#### 5. 熵指数在老年人麻醉深度监测中的应用

Arnold等<sup>[47]</sup>在一项前瞻性的研究中,对16例在全麻下行髋关节置换术的老年人(>65岁)同时监测BIS和熵指数,发现在12例患者中二者相关性良好,而在另4例患者中其差值超过20点。Riad等<sup>[48]</sup>发现,熵指数用于老年人的麻醉监测,当输注异丙酚维持SE于50左右,RE-SE的梯度<10时,诱导后患者的收缩压、舒张压、平均动脉压及RE、SE值明显低于凭经验给药的对照组,表明熵的应用不仅可以减少异丙酚的用量,而且还有利于维持老年患者心血管系统的稳定。

另外还有研究显示,成年人行异丙酚诱导下,在失去意识时熵指数和BIS值是明显受年龄影响的<sup>[49]</sup>。

#### 6. 氧饱和度对熵指数的影响

研究表明氧饱和度在70%的缺氧状态对BIS和熵指数没有强烈的影响<sup>[50]</sup>。

### 三、熵指数监测的局限性

脑电熵作为麻醉深度监测是一种新的手段,尽管其与常用麻醉药(异丙酚、七氟醚、异氟醚)之间存在良好的相关性,能及时、准确地预测意识的消失与恢复,与BIS也有良好的相关性,甚至在某些方面优于BIS或AAI。但对某些药物的影响目前还有待进一步研究(氯胺酮, N<sub>2</sub>O)。脑电熵能否成为监测麻醉深度的有效指标,其对不同麻醉方法的反应是否相同,而与BIS相比是否具有更多的优点,其他非麻醉性药物(如肾上腺素能受体阻滞剂、中枢兴奋剂等)对其是否存在影响,药物之间的作用对熵指数的影响以及是否影响其对意识的判断,各种监测麻醉深度的仪器是否彼此产生干扰,以及其对术中知晓、体动的预测能力如何等问题仍需进一步深入探讨。

### 四、结语

麻醉深度监测是麻醉领域一直以来研究的热点,一个理想的监测麻醉深度的指标,应该与麻醉药物(镇静和镇痛)的血药浓度变化相关;与意识及镇静水平变化相关;与伤害性刺激强度变化相关。但目前任何一个单一指标都不可能达到监测麻醉深度的理想标准。尽管神经电生理技术日新月异,从单纯的脑电功率谱分析发展到脑电双频谱分析,又进而发展到脑电非线性动力学分析,出现了熵指数,但是毕竟只是分析手段的变化,而并未跳出脑电波活动的范畴。因此,在麻醉深度监测上没有带来革命性的突破。人体生命功能的调节不仅有神经调节而且还有体液调节和自身调节,仅靠脑电图监测是不全面的,应采取全方位多指标的综合监测,才能准确真实的反应麻醉深度。熵指数较BIS来说是另一个有希望的监测指标,但目前仍缺乏大样本多中心的研究且对某些药物的影响也还不确切。因此,对麻醉深度的监测还需要不断地探索。应用现有的这些监测参数,并结合血流动力学、药

物浓度及临床体征，势必会给临床监测麻醉深度带来重大的进展。

#### 参考文献

- [1] 郑庆华,王凤武, 试论“熵”理论的应用和发展. 微计算机信息(测控自动化), 2004, 20(1): 16.
- [2] 龚小君, 王彩琴, 熵指数的可分解特性及其在多元化测度中的应用. 技术经济与管理研究, 2006, 1(1): 22.
- [3] 史玉峰, 史文中, 靳春祥. 熵及其在空间数据不确定性研究中的应用. 计算机工程, 2005, 31(24): 37.
- [4] Viertio-Oja H, Maja V, Sarkela M, et al. Description of the entropy algorithm as applied in the detex-omeda S/5 entropy module. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004, 48(2):154-161.
- [5] Bruhn J, Rospeck H, Hoeft A. Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 2000, 92(3): 715-726.
- [6] 郭爱群, 方军, 罗吕宏. 麻醉深度监测技术. 临床与护理工程, 2006, 21(5): 90.
- [7] Soto R, Nguyen TC, Smith RA. A comparison of bispectral index and entropy or how to misinterpret both. *Anesth Analg*, 2005, 100(4):1059-1061.
- [8] Wheeler P, Hoffman WE, Baughman VL, et al. Response entropy increases during painful stimulation. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2005, 17(2):86-90.
- [9] Dierckens E, Fleyfel M, Robin E, et al. Is entropy a monitor for the guidance of intraoperative analgesia? *Ann Fr Anesth Reanim*, 2007, 26(2):113-8.
- [10] Valjus M, Ahonen J, Jokela R, et al. Response Entropy is not more sensitive than State Entropy in distinguishing the use of esmolol instead of remifentanyl in patients undergoing gynaecological laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2006, 50(1):32-9.
- [11] Aho AJ, Yli-Hankala A, Lyytikäinen LP, et al. Facial muscle activity, Response Entropy, and State Entropy indices during noxious stimuli in propofol-nitrous oxide or propofol-nitrous oxide-remifentanyl anaesthesia without neuromuscular block. *Br J Anaesth*, 2009, 102(2):227-33.
- [12] Anderson RE, Jakobsson JG. Entropy of EEG during anaesthetic induction: a comparative study with propofol or nitrous oxide as sole agent. *Br J Anaesth*, 2004, 92: 167-170.
- [13] Ellerkmann RK, Liemann VM, Alves TM, et al. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology*, 2004, 101:1275-1282.
- [14] Maksimov A, Kaisti K, Aalto S, et al. Correlation of EEG spectral entropy with regional cerebral blood flow during sevoflurane and propofol anaesthesia. *Anaesthesia*, 2005, 60: 862-869.
- [15] Vanluchene AL, Struys MM, Heyse BE, et al. Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanyl. A comparison with the bispectral index. *Br J Anaesth*, 2004, 93: 645-654.
- [16] Hans P, Dewandre PY, Brichant JF, et al. Effects of nitrous oxide on spectral entropy of the EEG during surgery under balanced anaesthesia with sufentanil and sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Belg*, 2005, 56 (1): 37-43.
- [17] Soto RG, Smith RA, Zaccaria AL, et al. The effect of addition of nitrous oxide to a sevoflurane anaesthetic on BIS, PSI, and entropy. *J Clin Monit Comput*, 2006, 20(3): 145-150.
- [18] Prabhakar H, Ali Z, Bithal PK, et al. EEG entropy values during isoflurane, sevoflurane and halothane anaesthesia with and without nitrous oxide. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2009, 21(2):108-111.
- [19] Prabhakar H, Ali Z, Bithal PK, et al. Isoflurane and sevoflurane decrease entropy indices more than halothane at equal MAC values. *J Anesth*, 2009, 23(1):154-7.
- [20] Bein B. Entropy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2006, 20(1): 101-109.
- [21] Kawaguchi M, Takamatsu I, Kazama T. Rocuronium dose-dependently suppresses the spectral entropy response to tracheal intubation during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2009, 102(5):667-72.
- [22] Liu N, Chazot T, Huybrechts I, et al. The influence of a muscle relaxant bolus on bispectral and detex-ohmeda entropy values during propofol-remifentanyl induced loss of consciousness. *Anesth Analg*, 2005, 101(6): 1713-1718.
- [23] Hans P, Givier J, Brichant JF, et al. Effect of an intubation dose of rocuronium on spectral entropy and bispectral index responses to laryngoscopy during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2006, 97(6): 842-847.
- [24] Kawaguchi M, Takamatsu I, Masui K, et al. Effect of lantidolol on bispectral index and spectral entropy responses to tracheal intubation during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2008, 101(2): 273-8.
- [25] Baughman VL, Hoffman WE, Koenig HM, et al. Recovery from paralysis with succinylcholine increased response and EMG but not State entropy. *J Clin Monit Comput*, 2005, 19(3):201-205.
- [26] Vereecke HE, Vanluchene AL, Mortier EP, et al. The effects of ketamine and rocuronium on the a-Line auditory evoked potential index, bispectral index, and spectral entropy monitor during steady state propofol and remifentanyl anaesthesia. *Anesthesiology*, 2006, 105(6): 1122-1134.
- [27] Maksimov A, Sarkela M, Langjo JW, et al. Increase in high frequency EEG activity explains the poor performance of EEG spectral entropy monitor during S-Ketamine anaesthesia. *Clin Neurophysiol*, 2006, 117(8): 1660-1668.
- [28] Enlund M, Jansson P. A comparison of auditory evoked potentials and spectral EEG in the ability to detect marked sevoflurane concentration alterations and clinical events. *Ups J Med Sci*, 2007, 112(2): 221-9.
- [29] Martorano P, Facco E, Falzetti G, et al. Spectral entropy assessment with auditory evoked potential in neuroanaesthesia. *Clin Neurophysiol*, 2007,118(3): 505-512
- [30] Vanluchene AL, Vereecke H, Thas O, et al. Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect: a comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response. *Anesthesiology*, 2004, 101: 34-42.
- [31] Anderson RE, Barr G, Owall A, et al. Entropy during propofol hypnosis, including an episode of wakefulness. *Anaesthesia*, 2004, 59: 52-56.
- [32] Vakkuri, Yli-Hankala A, Talja P, et al. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004, 48: 145-153.
- [33] Iselin-Chaves IA, Flaishon R, Sebel PS, et al. The effect of the interaction of propofol and alfentanil on recall, loss of consciousness, and the Bispectral Index. *Anesth Analg*, 1998, 87: 949-955.
- [34] Hernández-Gancedo C, Pestaña D, Pérez-Chirzanowska H, et al. Comparing Entropy and the Bispectral index with the Ramsay score in sedated ICU patients. *J Clin Monit Comput*, 2007, 21(5):295-302.
- [35] Aime I, Verroust N, Masson-Lefoll C, et al. Does monitoring bispectral index or spectral entropy reduce sevoflurane use? *Anesth Analg*, 2006,103(6): 1469-1477.
- [36] Wu SC, Wang PC, Liao WT, et al. Use of spectral entropy monitoring in reducing the quantity of sevoflurane as sole inhalational anesthetic and in decreasing the need for antihypertensive drugs in total knee replacement surgery. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2008, 46(3):106-11.
- [37] Vakkuri A, Yli-Hankala A, Sandin R, et al. Spectral entropy monitoring is associated with reduced propofol use and faster emergence in propofol-nitrous oxide-alfentanil anaesthesia. *Anesthesiology*, 2005, 103(2): 274-279.
- [38] Feld J, Hoffman WE. Response entropy is more reactive than bispectral index during laparoscopic gastric banding. *J Clin Monit Comput*, 2006, 20(4): 229-234.
- [39] Paolo Martorano P, Falzetti G, Pelaià P. Bispectral index and spectral entropy in neuroanaesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2007, 19(1): 65-66
- [40] Ellerkmann RK, Soehle M, Alves TM, et al. Spectral entropy and bispectral index as measure of the electroencephalographic effects of propofol. *Anesth Analg*, 2006, 102(5): 1456-1462.
- [41] White PF, Tang J, Romero GF, et al. A comparison of state and response entropy versus bispectral index values during the perioperative period. *Anesth Analg*, 2006, 102(1): 160-167.
- [42] Iannuzzi M, Iannuzzi E, Rossi F, et al. Relationship between bispectral index, electroencephalographic state entropy and area effect-site EC50 for propofol at different clinical endpoints. *Br J Anaesth*, 2005, 94: 613-616.
- [43] Davidson AJ, Kim MJ, Sangolt GK. Entropy and bispectral index during anaesthesia in children. *Anaesth Intensive Care*, 2004, 32: 485-493.
- [44] Davidson AJ, Huang GH, Rehmman CS, et al. Performance of entropy and bispectral index as measure of anaesthesia effect in children of different ages. *Br J Anaesth*, 2005, 95(5): 674-679.
- [45] Davidson AJ, Kim MJ, Sangolt GK. Entropy and bispectral index during anaesthesia in children. *Anaesth Intensive Care*, 2004, 32(4): 485-493.
- [46] Klockars JG, Hiller A, Ranta S, et al. Spectral entropy as a measure of hypnosis in children. *Anesthesiology*, 2006, 104(4): 708-717.
- [47] Arnold G, Kluger M, Vess L, et al. BIS and Entropy in the elderly. *Anaesthesia*, 2007, 62(9): 907-912.
- [48] Riad W, Schreiber M, Saeed AB. Monitoring with EEG entropy decreases propofol requirement and maintains cardiovascular stability during induction of anaesthesia in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol*, 2007, 24(8):684-8.
- [49] Lysakowski C, Elia N, Czarnetzki C, et al. Bispectral and spectral entropy indices at propofol-induced loss of consciousness in young and elderly patients. *Br J Anaesth*, 2009, 103(3):387-93.
- [50] Ikeda T, Yamada S, Imada T, et al. Influence of hypobaric hypoxia on bispectral index and spectral entropy in volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(7):891-4.

## 2011年天坛·国际神经外科麻醉论坛 (TiNAS2011)

由首都医科大学附属北京天坛医院、首都医科大学麻醉学系和北京医学会麻醉学分会主办的“2011年天坛·国际神经外科麻醉论坛 (TiNAS2011)”将于2011年6月3-5日在北京隆重举行!

2011年,我们以“探索,合作,进步”为主题,以更新的视角、更丰富的内容、更高质量的学术研究和创新的组织形式,全面展示神经外科麻醉其崭新的学术理念与高新技术。届时,我们将围绕脑外伤与麻醉、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进行交流与探讨。为促进与国际接轨,大会特邀欧洲专家亲临现场,与国内知名专家零距离对话,共同聚焦国际热点话题。

我们会始终坚持着对梦想的执著追求,正面神经外科麻醉学领域的严峻挑战,在天坛国际神经外科麻醉论坛召开的契机下,不断创新,为中国神经外科麻醉学事业书写浓重辉煌。让我们一起成就神经外科麻醉新的辉煌!

会议时间: 2011年6月3-5日

会议地点: 北京会议语言: 中英文继教信息: 国家级继续教育项目 I 类学分6分

联系电话: 010-59046396

联系人: 董老师

大会官方网站: <http://www.t-nas.com/>

磷酸丙泊酸钠(磷酸丙泊酸, fospropofol disodium, FPD)为新型镇静/催眠药,是一种水溶剂型的丙泊酚前体药,在体内通过代谢释放出活性的丙泊酚(f)发挥镇静效应。由于FPD在体内的水解过程,其药代动力学和药效学特性较脂肪乳剂型的丙泊酚有显著差异。已有的临床实验证实,FPD可安全有效的用于结肠镜、纤维支气管镜及小手术病人的镇静。随着研究的进一步进展,磷酸丙泊酸钠将有更为广阔的临床应用前景。

关键词: 磷酸丙泊酸钠(磷酸丙泊酸); 镇静; 药代动力学; 药效学  
责任作者及联系方式: 方才, E-mail: doctor\_fc@yahoo.com.cn

# 磷酸丙泊酸钠与镇静

## Fospropofol Disodium and Sedation

Li Xie, Cai Fang

Department of Anesthesiology, Affiliated Anhui Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, China

### Abstract

Fospropofol disodium(Fospropofol), a sedative/hypnotic drug, is a water-soluble prodrug of propofol, metabolized in vivo to produce liberated active propofol which performs sedative function. As its hydrolytic action in vivo, the pharmacokinetics and pharmacodynamics of fospropofol disodium are significantly differ from lipid-emulsion-based propofol. Clinical trials of fospropofol disodium can be safe and effective for the sedation of colonoscopy, flexible bronchoscopy and minor procedures. With further progress, fospropofol disodium will have a broader clinical application.

**Key Words:** Fospropofol disodium(Fospropofol); Sedation; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Colonoscopy; Flexible bronchoscopy; Minor procedures

**Corresponding Author:** Cai Fang, E-mail: doctor\_fc@yahoo.com.cn

磷酸丙泊酸钠或称磷酸丙泊酸(fospropofol disodium, FPD)是一种新型的静脉镇静/催眠药,是一种将丙泊酚磷酸化的前体药物类型,静脉用于生物体内时可被机体水解成为有活性的丙泊酚。临床使用的丙泊酚常是以脂肪乳为载体,而FPD是水溶剂。FPD目前商品名有二, GPI 15715(Aquavan注射液)和LUSEDRA,已于2008年12月12日由FDA批准上市。现在国内尚未有关于FPD的临床研究报告。在国内外文献资料报告中,能较为详细的描述FPD与传统的脂肪乳剂型丙泊酚在药理学和临床应用特点比较方面的文章,还为数不多。

### 一、FPD的药理学性质

#### 1. FPD的药代动力学特性

FPD是临床常用的麻醉诱导药物剂丙泊酚的一种磷酸化的前体药物类型。与丙泊酚不同的是,FPD高度溶解于水<sup>[1]</sup>。与丙泊酚相似,FPD也为经静脉途径给药,随后在生物体内由血管内皮细胞水解酶迅速水解为有活性的丙泊酚(f)、甲醛和磷酸盐<sup>[2, 3]</sup>。其药代动力学模型为线性,分布曲线有五个室,两个室为前体(中央和外周)阶段,三个室为连接中央室的丙泊酚阶段<sup>[4]</sup>。在相连接的两个中央室阶段中有 $1.8 \pm 1.0$  min的滞后时间。 $6 \text{ mg/kg}$  FPD水解为丙泊酚(f)  $C_{\text{max}}$ 的时间为 $12 \text{ min}$ <sup>[5]</sup>。脂肪乳剂剂丙泊酚为97%~99%的高蛋白结合率,与其相似,FPD的蛋白结合率也很高。但相比较而言,FPD的分布容积更大,当给药量为 $70 \text{ kg}$ 体重者预计均值时,  $V_{\text{SS}} = (12.4 \pm 4.6) \text{ L/kg}$ <sup>[1, 4, 6, 7]</sup>。对健康志愿者观察显示,FPD与丙泊酚(f)的 $C_{\text{max}}$ 和从零点到无穷大时间浓度-时间曲线下面积( $AUC_{\infty}$ )皆与剂量成正比<sup>[5]</sup>。FPD剂量为

$6.5 \text{ mg/kg}$ 时,  $FPD-AUC_{\infty}$ 为 $19.0 \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,丙泊酚(f)的 $AUC_{\infty}$ 为 $1.2 \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ <sup>[5]</sup>。

关于药物在体内的分布,FPD不同于其对应的脂溶制剂。与脂肪乳剂型的丙泊酚相比<sup>[1, 4, 8, 9]</sup>,其较平缓的开始阶段和效应室分布迅速增加,使得丙泊酚持续时间延长,<sup>[10]</sup>  $C_{\text{max}}$ 较低<sup>[10, 11]</sup>。因前体药物进行代谢,FPD的 $t_{\text{max}}$ 比预期值要长<sup>[6, 8, 10, 11]</sup>,不同于脂肪乳剂型丙泊酚迅速达到最大浓度<sup>[4, 10, 12]</sup>,FPD水解产生的丙泊酚浓度上升和下降速度平缓、可预测性明晰,其中值 $t_{\text{max}} = (3 \sim 7.2) \text{ min}$ <sup>[8]</sup>。

从药物在体内的代谢方面来看,由FPD代谢生成的丙泊酚(f)再经肝脏羟基化和结合反应进行代谢<sup>[11]</sup>,代谢产物为丙泊酚葡萄糖醛酸(34.8%)、对苯二酚-12-葡萄糖醛酸(11.1%)、对苯二酚-4-葡萄糖醛酸(5.1%)和对苯二酚-4-硫酸盐(4.6%)<sup>[5]</sup>,其清除率为 $(0.54 \sim 2.28) \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,类似于脂肪乳剂型丙泊酚<sup>[1, 8]</sup>。单次静脉注射 $400 \text{ mg}$ 用<sup>14</sup>C标记的FPD后,在192小时内,尿液里约71%恢复放射性,经肾脏清除不及总量的0.02%<sup>[5]</sup>。

相比脂肪乳剂型丙泊酚,丙泊酚(f)的 $\alpha$ 和 $\beta$ 半衰期较短,分别为 $26.3 \pm 9.3 \text{ min}$ 和 $2.5 \pm 1.2 \text{ min}$ <sup>[1, 4, 7]</sup>,且还有一个延长的终点半衰期( $543 \pm 223 \text{ min}$ ),即 $\gamma$ 半衰期<sup>[1, 10]</sup>。丙泊酚(f)在体内平均滞留时间为 $348 \pm 265 \text{ min}$ <sup>[4, 7]</sup>,较脂肪乳剂型丙泊酚平均滞留时间显著延长,说明这两种不同形式的丙泊酚在药代动力学上存在显著差异<sup>[4]</sup>。

#### 2. FPD的药效学特性

与脂肪乳剂型丙泊酚相似,FPD的镇静作用也为剂量依赖性<sup>[13, 14]</sup>。除剂量原因外,丙泊酚的剂量-效应曲线急剧变化,在超过推荐剂量时效应会快速增加<sup>[8]</sup>,而FPD的剂量滴定

也会因其生物利用度不同而出现明显的个体差异, 剂量依赖相关性近似0.65<sup>[7, 14, 15]</sup>。据目前研究测算, 预计2.9mg FPD可以释放出丙泊酚(f)为1.0mg, 而不是以往所预计的1.86mg<sup>[4, 7, 14]</sup>。丙泊酚(f)透过血脑屏障后, 可能是通过增强GABA受体功能发挥镇静/麻醉作用的<sup>[5]</sup>。多种表示镇静深度的参数如BIS、MOAA/S、机体反应性或意识缺失等皆提示, 等血浆浓度前提下, FPD药效强于脂肪乳剂型丙泊酚。但从等剂量方面来衡量, 丙泊酚(f)的药效则要逊于脂肪乳剂型丙泊酚<sup>[3]</sup>。另一方面, 与脂肪乳剂型丙泊酚给药后不同的是, FPD给药后 $t_{max}$ 与镇静起效滞后作用无关<sup>[3]</sup>。

与目前临床上丙泊酚镇静或麻醉深度常用的监测方法相似, BIS值、MOAA/S值、机体反应性或意识缺失程度等也可用于监测FPD的镇静作用, 并能通过所获得的各种不同的参数如 $EC_{50}$ 、镇静起效和持续时间、清醒时间等评价镇静效果。与脂肪乳剂型丙泊酚相比, 采用BIS值监测时<sup>[4]</sup>, 丙泊酚(f)的 $EC_{50}$ 较低, 均值为 $2.1 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ <sup>[11]</sup>。静脉给药后, 患者意识缺失或镇静起效时间从中位值2.0min至 $9 \pm 2 \text{min}$ 不等<sup>[1]</sup>, FPD达到最低BIS值的时间比脂肪乳剂型丙泊酚长<sup>[1, 15]</sup>。另外, 丙泊酚(f)镇静作用持续时间较长, 且与剂量正相关<sup>[1, 15]</sup>。停药后患者苏醒时间也较长, 如静脉快速推注后11.0min(中位时间)苏醒<sup>[1]</sup>, 静脉持续输注2小时后18min苏醒<sup>[14]</sup>。若论苏醒质量, 总体看FPD(6.5mg/kg)比咪达唑仑(0.02mg/kg)苏醒的更为彻底, 能取得更好的改善记忆保留效果<sup>[16]</sup>。

与脂肪乳剂型丙泊酚比较, 丙泊酚(f)血浆浓度在缓慢增长的同时, 也会出现类似的血压下降和心率增快现象<sup>[3]</sup>。78例ICU患者研究发现, 采用静脉快速推注和静脉持续输注两种给药方式给予FPD和脂肪乳剂型丙泊酚, 持续用药时间均超过12hr, 结果所有患者均达到满意的镇静水平, 即>90%的时间处于充分镇静状态(Ramsay镇静程度评分2~5分)。有2名患者, 使用FPD和脂肪乳剂型丙泊酚各1例, 于用药期间出现与镇静程度相关的低血压不良反应。FPD持续输注组有一名患者在开始持续输注时需辅助其他镇静药<sup>[3]</sup>。

## 二、FPD临床应用

有关FPD临床应用情况已经有三项随机双盲多中心试验, 其中1项是关于用于结肠镜检查时FPD剂量-效应关系的II期研究, 2项为FPD用于结肠镜或纤维支气管镜的III期研究<sup>[5]</sup>。此外还有一项有关实施小手术病人的镇静效果的非盲实验研究<sup>[19]</sup>。研究对象归结为: 年龄 $\geq 18$ 岁, ASA体格情况分级为P1~P4(其中, 359/455 [79%] ASA P1或P2、96/455 [21%] ASA P3或P4), 对麻醉药物或阿片类/苯二氮卓类过敏、忌用芬太尼或咪达唑仑、困难气道(Mallampati分级指数4分或MCS分级3分合并甲颏间距 $\leq 4\text{cm}$ )、口腔异常、ECG异常者除外<sup>[5, 17, 19]</sup>。

### 1. 结肠镜检查

相关的II期研究是以患者分别接受初始量2.0mg/kg(n=25, 相当于对照组)、5.0mg/kg(n=26)、6.5mg/kg

(n=26)和8.0mg/kg(n=24) FPD, 或0.02mg/kg(n=26)咪达唑仑为条件<sup>[12]</sup>。结果显示, FPD6.5mg/kg的镇静成功率(主要终点)和治疗成功率(次要终点)均比FPD2.0mg/kg显著提高, 分别为69%、24%( $p < 0.05$ )和81%、36%( $p < 0.01$ )。建议对需要在良好镇静下进行结肠镜检查的患者而言, FPD的合适剂量为6.5mg/kg, 医生及患者满意度可最大化, 且在镜检过程中镇静深度恰当。按此剂量, 上述研究中, 仅有一例患者在复苏过程中显得镇静过深。但若按8mg/kg给药, 这种复苏过程中镇静过深现象的发生率(25%)明显提高<sup>[12]</sup>。III期研究结果也显示, FPD6.5mg/kg的镇静成功率较2.0mg/kg显著提高( $p < 0.001$ ), 超出3倍有余<sup>[14]</sup>。

研究还显示, 镜检镇静期间, 使用FPD6.5mg/kg组患者需追加剂量平均为2.3mg/kg, FPD2.0mg/kg组患者所需追加剂量的具体数值尚不可靠。但有报道, FPD6.5mg/kg患者比2.0mg/kg患者所需的追加剂量明显减少, 比率分别为55%和77%( $p < 0.001$ )<sup>[5]</sup>。FPD6.5mg/kg患者镇静作用的中位时间为8min, 镇静持续的中位时间为11min, 从镇静结束到恢复完全警觉的中位时间为5min<sup>[5]</sup>。此外, 与FPD其他剂量组比较, 6.5mg/kg组在镇静恢复时记忆保留率最高, 且HVLTR中位分值为67%, 而2.0mg/kg组中位分值为59%<sup>[5, 16]</sup>。

### 2. 纤维支气管镜检查

对于接受纤支镜检查的患者来说, 6.5mg/kg FPD的效果要比2.0mg/kg FPD好多了, 二者镇静成功率相差3倍以上<sup>[17]</sup>, 前者治疗成功率(次要终点)可达91%, 而后者仅为41%( $p < 0.001$ )<sup>[17]</sup>。镜检期间FPD6.5mg/kg患者所需的追加剂量(1.7mg/kg), 也要比FPD2.0mg/kg患者(2.9mg/kg)少许多( $p < 0.001$ )<sup>[17]</sup>。辅助其他镇静药物几率情况统计显示, FPD6.5mg/kg组达8%, 而2.0mg/kg组则为59%, 需辅用芬太尼前者仅为17%, 而后者高达37%<sup>[5, 17]</sup>。

通常情况下, FPD的镇静深度和持续时间可以满足纤维支气管镜检查的患者所需。FPD6.5mg/kg条件下, 患者MOAA/S值0-1的中位时间为全程时间(从首剂量到完全警觉的时间)的3.7%, 而2.0mg/kg组只及1.5%。二组患者比较, 镇静作用起效的中位时间分别为4.0min和18min, 镇静开始到警觉完全恢复的中位时间分别为16.0min和14.5min, 镇静结束到恢复完全警觉的中位时间分别为5.5min和3.0min, 镇静结束后至出院的中位时间分别为8.5min和8.0min<sup>[17]</sup>。各治疗组在镇静恢复方面的心理表现均无显著差异, FPD6.5mg/kg组患者的HVLTR评分为64.2%, 2.0mg/kg组为63.6%, 而这二组患者HVLTR基础值分别为94.6%和93.5%<sup>[5, 17]</sup>。

### 3. 不良反应

观察结肠镜检(n=183)、小手术(n=123)和纤维支气管镜检(n=149)三组患者镇静期间的不良反应, FPD6.5mg/kg组不良反应发生率 $\geq 5\%$ , 主要表现为感觉异常(74%、63%、52%)、瘙痒(16%、28%、16%)、低氧血症(2%、1%、11%)和低血压(2%、3%、7%)<sup>[5]</sup>。其中感觉异常及瘙痒多为短暂局限性的, 程度一般为轻度到中度, 好发于躯干及会阴区, 其原因被认为与药物的磷酸盐酯成分有

关。与脂肪乳剂型丙泊酚相似, FPD也可抑制呼吸, 但程度较轻, 且持续时间也较短<sup>[15]</sup>。所诱发的低氧血症是无法靠自身调节和简单的呼吸支持方法(提颏、言语刺激和/或吸氧)来缓解的<sup>[9, 12, 17, 18]</sup>, 尚需借助其他更有效的办法(如面罩加压供氧辅助呼吸)。至于低血压, Fechner等<sup>[6]</sup>研究发现, FPD所致血压降低的最大幅度约为20%~25%, 略低于等效剂量脂肪乳剂型丙泊酚。也有人认为, 等效剂量FPD与脂肪乳剂型丙泊酚所致的血压降低幅度基本上是一致的, 幅度约达30%<sup>[4]</sup>。Struys等<sup>[15]</sup>研究发现, 30/36患者在血压低于基础值之前出现一过性MAP增高。鉴于FPD血药浓度呈缓慢递增特点, 其对血压的抑制效应也比等效剂量的脂肪乳剂型丙泊酚出现的晚<sup>[1, 15]</sup>。相比较而言, 深度镇静的患者较容易出现一些不良反应, 如低氧血症、低血压或窒息<sup>[17]</sup>。

除上述不良反应外, 与脂肪乳剂型丙泊酚一样, 心率增快(增幅可达35~40%)也是给予FPD后常出现的一种现象<sup>[4, 6]</sup>。静脉快速推注FPD, 患者有时可出现短暂的频发心动过速<sup>[15]</sup>, 但Q-T间期并不延长<sup>[19]</sup>。至于对Q-T间期影响, 无论是接受6.0mg/kg或18mg/kgFPD, 还是安慰剂, 其受试者Q-T间期的变化无明显差异<sup>[19]</sup>。曾有报道, 一例患者静注FPD后出现间断性室性心动过速, 一例患有肝肾功能不全的急性粒细胞性白血病患者血浆甲酸盐浓度12小时后从66mg/ml基线水平上升到212mg/ml。甲酸盐浓度升高的临床意义, 目前还难以诠释。有关治疗剂量FPD对脑血流量及心脑血管抑制作用尚未系统评估。

### 三、FPD客观评价

#### 1. 优点

FPD可以在一定程度上克服脂肪乳剂型丙泊酚在适度镇静时所显现的一些缺点<sup>[3]</sup>。如为取得适当程度的镇静, 即使是只需要短时程的镇静作用, 使用脂肪乳剂型的丙泊酚时仍需要持续输注。但是, FPD的较长时间的药效动力学分布和较慢的丙泊酚(*f*)消除速度, 可能会让单次给药达到所需短时程的镇静作用成为可能<sup>[10]</sup>。关于FPD在支气管镜检查中的使用情况的研究证实, 在按6.5mg/kg单次静注FPD后, 在镜检全程中56%的患者不需要再额外给药<sup>[17]</sup>。

相对于丙泊酚出现的可致注射部位疼痛的不良反应, FPD尚未出现此不良反应<sup>[1, 4, 15]</sup>。微生物可致脂肪乳剂型丙泊酚污染, 但FPD则无此虑<sup>[1, 4]</sup>。当长时程手术和ICU病人须限制脂肪摄入时, FPD不受限制<sup>[1, 4]</sup>。6.5mg/kgFPD有效镇静成功率(87%)远高于0.02mg/kg咪达唑仑(69%)<sup>[9]</sup>, 且无死亡报道<sup>[10]</sup>。FPD若与芬太尼合用, 可能镇静作用更佳<sup>[1, 18]</sup>。

#### 2. 缺点

与脂肪乳剂型丙泊酚相比较, FPD不足之处在于: ①FPD在体内水解为丙泊酚的上升区域及消除的下降区域较大, 致使麻醉快速诱导时间延长; ②虽然FPD在单次给药后所获有效时程镇静作用方面存在优势, 但因其消除速度较慢, 可使苏醒延迟<sup>[4]</sup>; ③丙泊酚剂量-效应关系曲线的形成过程本身就比较复杂, 加上FPD生物利用度变异性和前体药物释放出丙泊酚

的时间个体差异较大, 使得FPD的使用显得更加复杂。临床上在使用FPD时, 若出现超过预期镇静深度的现象时, 要考虑上述相关因素。

### 四、展望

FPD被FDA认可用于监护麻醉, 且由在接受过专门培训人员(如麻醉医生)的指导下用于成人疾病诊治<sup>[5]</sup>。FPD可与芬太尼及咪达唑仑等药物合用, 严重的不良反应较脂肪乳剂型丙泊酚少。临床II期和III期试验研究确认, 接受治疗的成年患者FPD的镇静过程安全、有效。至于FPD能否用于妊娠妇女、分娩期、哺乳期、未成年及肾功能损害的患者, 目前尚无定论。随着临床研究的进一步深入, FPD将会有更广阔的临床应用前景。

#### 参考文献

- Gan T J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of medications used for moderate sedation. *Clin Pharmacokinet*. 2006; 45(9):855-69.
- Eric A Harris, David A Lubarsky, Keith A Candiotti. Monitored anesthesia care (MAC) sedation: clinical utility of fospropofol. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2009; 5:949-59.
- Megan E Campion, Tong J Gan. Fospropofol Disodium for sedation. *Drugs of Today*. 2009; 45(8).
- Fechner J, Jhmsen H, Hatterscheid D, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new propofol prodrug GPI 15715 and propofol emulsion. *Anesthesiology*. 2004; 101(3):626-39.
- Karly P Garnock-Jones, Lesley J Scott. Fospropofol. *Drugs*. 2010; 70(4):469-477.
- Fechner J, Jhmsen H, Hatterscheid D, et al. Pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics of the new propofol prodrug GPI 15715 in volunteers. *Anesthesiology*. 2003; 99(2):303-13.
- Fechner J, Schwilden H, Schuttler J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GPI 15715 or fospropofol (AQUAVAN injection)—a water-soluble propofol prodrug. *Handb Exp Pharmacol*. 2008; 182:253-66.
- Gibiński E, Struys M M, Gibiński L, et al. AQUAVAN injection, a water-soluble prodrug of propofol, as a bolus injection: A phase I dose-escalation comparison with DIPRIVAN (part 1): pharmacokinetics. *Anesthesiology*. 2005; 103(4):718-29.
- Rex D K, Cohen L B, Kline J, et al. Fospropofol disodium is effective and safe for sedation in patients undergoing colonoscopy: Results of a phase 3, randomized, double-blind trial. *Gastrointest Endosc*. 2007; 65(5, Suppl. S):AB369.
- Shah A, Fechner J, Struys M, et al. Differential PK/PD OF Propofol after intravenous fospropofol and Diprivan in healthy subjects. *American Society of Anesthesiologists Annual Meeting*, San Francisco Oct 13, 2007. Abst46.
- Yavas S, Lizard D, Gravenstein N, et al. Interactive web simulation for propofol and fospropofol. *A new propofol prodrug*. *Anesth Analg*. 2008; 106(3):880-3.
- Cohen L B. Clinical trial: A dose-response study of fospropofol disodium for disodium for moderate sedation during colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27(7):597-608.
- Cohen L B, Hightower C D, Wood D A, et al. Moderate level sedation during endoscopy: A prospective study using low-dose propofol, meperidine/fentanyl, and midazolam. *Gastrointest Endosc*. 2004; 59(7):795-803.
- Fechner J, Jhmsen H, Schiessl C, et al. Sedation with GPI 15715, a water-soluble prodrug of propofol, using target-controlled infusion in volunteers. *Anesth Analg*. 2005; 100(3):701-6.
- Struys M M, Vanluchene A L, Gibiński E, et al. AQUAVAN injection, a water-soluble prodrug, as a bolus injection: a phase I dose-escalation comparison with DIPRIVAN (part 2): pharmacodynamics and safety. *Anesthesiology*. 2005; 103(4):730-43.
- Rex D K, Cohen L B, Kline J, et al. Fospropofol disodium for sedation during colonoscopy produces clear-headed recovery: Results of a phase 3, randomized, double-blind trial. *Gastrointest Endosc*. 2007; 65(5, Suppl. S):AB367.
- Silvestri G A, Vinvent B D, Wahidi M M, et al. A phase 3, randomized, double-blind study to assess the efficacy and safety of fospropofol disodium injection for moderate sedation in patients undergoing flexible bronchoscopy. *Chest*. 2009; 135(1):41-7.
- Pruitt R E. A randomized, open-label, multicenter, dose-ranging study of sedation with Aquavan injection (GPI 15715) during colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2005; 61(5):AB111.
- Mistry B, Cullen MT, Shah A. Intravenous bolus administration of fospropofol does not prolong QT intervals in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Mar 1; 83 Suppl. 1:25.



作者: 谢莉  
安徽医科大学2009级麻醉学专业硕士研究生



小胶质细胞是中枢神经系统一种重要的免疫细胞，在很多中枢神经系统疾病中，小胶质细胞可发生活化，活化的小胶质细胞可发生增殖、迁移、分泌可溶性因子和电生理改变等变化，内源性大麻素系统可对活化的小胶质细胞产生重要调控作用，因此，活化的小胶质细胞在中枢神经系统中起重要作用。

关键词：小胶质细胞；活化；中枢神经系统

责任作者及联系方式：陈绍洋，E-mail: csyicu@126.com

# 活化的小胶质细胞在中枢神经系统中的作用

## The Role played by Activated Microglia in Central Nervous System

Ji Jia, Xiao-ling Zhu, Shao-yang Chen

Department of Anesthesiology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

### Abstract

Microglia is an important immune cell in the central nervous system (CNS), microglia could be activated in many CNS diseases. Activated microglia has many different additional abilities, such as proliferation, migration, secretion of soluble factors, electrophysiological changes, and so on, and endocannabinoid system plays an important role in regulating microglia activation, so activated microglia played an important role in CNS.

**Key Words:** Microglia; Activation; CNS

**Corresponding Author:** Shao-yang Chen, E-mail: csyicu@126.com

小胶质细胞 (MG) 是中枢神经系统中体积最小的一种胶质细胞，数量约占胶质细胞总数的5%，在神经元生理活动中起支持、营养、保护及修复等重要作用。中枢神经系统受到缺血、外伤、感染等损伤后，MG可发生活化，活化的小胶质细胞可发生增殖、迁移、分泌可溶性因子和电生理改变等变化，因此，活化的MG在中枢神经系统中起重要作用。本文现就MG的活化对中枢神经系统 (CNS) 功能的影响作一综述。

### 一、MG的发现及起源

MG最早于1932年被西班牙学者del Rio-Hortega发现。这类细胞与中枢神经系统中其它胶质细胞相比，体积较小，因此得名小胶质细胞。MG呈细长或椭圆形，从胞体发出细长而有分支的突起，表面有许多小棘突。常规染色MG核细长或呈三角形，染色较深。电镜下MG染色深，核扁平或锯齿状，胞质内溶酶体较多。

MG被认为是单核细胞系分化的结果，在神经系统发育早期进入了中枢神经系统，然而，长期以来该观点与MG起源于外胚层的观点相悖。通过碳同位素标记骨髓单核细胞发现，生理状态下，起源于血液或骨髓的单核细胞能穿过血脑屏障，定位于CNS，因此，MG被视为免疫系统在CNS中的一部分。MG相当于外周组织中的巨噬细胞，具有对组织损伤和感染做出快速反应的能力，能够吞噬细胞碎片，参与T淋巴细胞的抗原递呈作用。

### 二、MG活化后发生的变化

在体内和体外实验中，MG受到各种病理性刺激时表现多样，被刺激活化的MG具有以下一些特点：增殖、迁移、分泌可溶性因子和电生理改变等。

#### 1. 增殖 (Proliferation)

研究发现，CNS疾病中MG数量增多主要系局部MG增殖，而非血液中巨噬细胞的补充。MG群是CNS中第一个对病理性刺激作出增殖反应的细胞群。MG的增殖可在伤害性刺激发生后24小时内被检测出来，3-5天后，MG的数量达最高峰，随后迅速下降，1-2周后，MG数量接近正常水平，该特点与星形胶质细胞的延迟、长时间增殖明显不同。MG周围的神经元受损也会刺激其增殖，多种细胞因子在MG的增殖方面发挥着重要作用。巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF)、粒细胞/单核细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、脑源性神经营养因子 (BDNF)、神经营养因子 (NF)、IL-1和趋化因子CX3CL1等，均在MG的增殖过程中发挥重要作用。最新研究发现，受损神经释放出的嘌呤核苷酸能够刺激其周围的小胶质细胞增殖<sup>[1]</sup>。

MG活化后，增殖也可受到严格限制。许多来自免疫系统的信号分子和生长因子都能抑制MG增殖，如转化生长因子TGF-β1等。星形胶质细胞及经其处理过的培养基可抑制MG增殖。

#### 2. 迁移 (Migration)

因为MG来源于单核细胞系，所以人们推测MG具有迁移功能。体外实验发现，最初MG回缩其分支，随后伸出新的伪足，具有了迁移能力。小鼠实验显示，C5a、单核细胞趋化蛋白 (MCP)、趋化因子CXCL10和表皮生长因子 (EGF) 等，均能活化和引导MG发生趋化运动。损伤的神经元可刺激MG并使之活化，吸引MG向其自身运动。

#### 3. 分泌可溶性因子 (Secretion of soluble factors)

活化的MG可分泌可溶性因子，包括细胞因子、蛋白酶、自由基和生长因子等。MG活化的最高程度类似于组织中的巨噬细胞，活化的MG可分泌大量促炎症细胞因子，其中，最主

要的是白介素1 (IL-1)。IL-1能够产生神经毒性,刺激星形胶质细胞和MG发生自分泌和旁分泌。IL-1还能够引起其他促炎介质如IL-6、TNF- $\alpha$ 的释放。研究发现,在CNS发生病理变化的同时,神经胶质细胞和神经元中的IL-1受体可发生上调<sup>[2]</sup>。其他MG分泌的促炎因子包括IL-6和TNF- $\alpha$ ,两者均可影响神经元细胞的完整性和存活。一氧化氮是一种小的无机分子,在一氧化氮合酶催化下由L-精氨酸生成。一氧化氮能够对神经元产生直接毒性作用,或间接通过抑制抗兴奋性毒素对神经元产生损伤<sup>[3]</sup>。研究显示,一氧化氮在脊髓损伤后的继发性损伤中起重要作用<sup>[4]</sup>。

MG也可产生提高神经元存活能力和重建其损伤的物质,其中TGF- $\beta$ 、BDNF、NT-3、NGF等物质均被证实能够增加神经元存活。在细胞培养中发现,培养过静息状态MG的培养基能够促进神经元增殖。

#### 4. 电生理改变 (Electrophysiological changes)

研究发现,脑中电生理活动不仅与神经元紧密相关,而且与胶质细胞同样关系密切。钾离子在MG电生理活动中起重要作用:MG静息膜电位依赖于钾通道调节,MG静息膜电位大约维持在-70mV,M-CSF能够使MG钾内流,而脂多糖和GM-CSF能够引起MG钾内流延迟或下调。胞浆中钾离子浓度的降低对无活性的IL-1前体转变为有活性的IL-1十分必要。延迟阻塞钾外流将会抑制由脂多糖刺激产生的IL-1释放。但钾离子并非MG电生理活动的唯一参与者,与其他免疫活性细胞一样,MG的活化与胞内钙离子浓度的变化同样密切相关。

MG活化后的迁移和分支消失同样由离子通道调节:氯离子通道和钾离子通道参与了MG的迁移,在这两个通道被阻滞时,MG的迁移功能受到了影响。

### 三、活化的MG在CNS中的作用

#### 1. 活化的MG对CNS功能的抑制作用

CNS损伤后,MG活化对其影响可分两个阶段:损伤早期,活化的MG产生多种神经毒性物质,对神经元产生直接损害作用;损伤晚期,活化的MG与其它胶质细胞共同形成胶质瘢痕(Glial scar),阻碍神经突触结构的重建,影响CNS形态和功能的恢复。

##### (1) MG活化引起CNS损伤的机制

活化的MG增殖,产生自由基、超氧化物阴离子、NO、TNF- $\alpha$ 、白介素1(IL-1)和前列腺素E等多种物质,导致神经元变性、坏死,其主要机制为:①自由基的氧化应激致大分子物质改变,最终使神经细胞凋亡和坏死<sup>[5]</sup>;②活化的MG能产生大量兴奋性氨基酸,如谷氨酸、天门冬氨酸等(6),对神经元产生兴奋性损伤;③启动中枢神经系统免疫应答,过度的免疫反应、补体激活和抗体依赖的细胞毒性等杀伤、吞噬作用对CNS均有损伤;④合成、释放的多种细胞因子,如IL-1、TNF- $\alpha$ 和NO等,可介导细胞炎症反应,造成神经元损伤;⑤细胞趋化因子、粘附分子的损害作用;⑥小胶质细胞活化后,基质金属蛋白酶及其mRNA表达均显著增加,在CNS功能损害发展过程中起关键作用;⑦MG参与的炎症反应

可使受损神经组织局部温度升高,氧耗增加,加重了脑组织(尤其是缺血脑组织)的继发性损伤。由此可见,活化的MG在CNS损害发展过程中起关键作用。

##### (2) MG活化抑制CNS形态和功能恢复的机制

CNS受损后,活化的MG和其他胶质细胞一起形成神经胶质瘢痕(Glial scar),该瘢痕可抑制神经细胞外基质生长,导致CNS形态和功能恢复失败。进一步研究表明,除胶质瘢痕形成机械屏障影响受损CNS形态和功能恢复外,胶质瘢痕中一些分子对阻碍CNS功能恢复可能起重要作用。这些分子包括粘蛋白(Tenascin)、臂板蛋白3(Semaphorin 3)、蝶素-B2(Ephrin-B2)、撕裂蛋白(Slit proteins)以及大量硫酸软骨素蛋白聚糖(Chondroitin sulfate proteoglycans)<sup>[7]</sup>等。研究显示,成熟的背根神经节细胞在CNS受损形成胶质瘢痕区域周围无法生长,当该神经细胞被移植到未受损区域或未接受伤害性刺激的中枢白质区域时,可正常生长,并能与周围胶质细胞及神经元建立联系,说明CNS受损区域形成的胶质瘢痕和炎症环境抑制了受损CNS形态和功能的恢复。

#### 2. 活化的MG对中枢神经系统的保护作用

活化的MG对CNS产生的保护作用主要通过两个方面加以实现,一方面,活化的MG后具有很强的吞噬功能,并可主动迁移到CNS损伤部位附近,吞噬受损伤神经细胞碎片及有害代谢产物等;另一方面,活化的MG分泌的神经营养因子等物质会对受损神经细胞产生营养和修复作用。

##### (1) MG吞噬功能的神经保护作用

在中枢系统急性损伤中,损伤部位周围的MG很快活化,这些活化的MG向损伤部位移动,吞噬变性坏死组织;此外,MG还通过将脑损伤部位限制在局部发挥神经保护作用。在缺血性脑卒中发生过程中,MG通过吞噬已经死亡的神经元碎片,可减少健康神经元继续死亡,发挥神经保护作用<sup>[8]</sup>。在脑卒中发生后3天内,MG大量增殖,用胸腺激酶蛋白抑制MCAO模型大鼠脑中MG增值,结果表明,大鼠脑梗死容积和凋亡神经元数量都明显增加,而具有神经保护作用的神经营养因子含量明显减少<sup>[9]</sup>。在多发硬化(MS)动物模型EAE中,活化的MG可通过其表面的TREM2受体过表达,加快对鞘磷脂的清除,产生抗炎和神经保护作用。在阿尔茨海默病中,MG通过分泌具有分解 $\beta$ 淀粉样蛋白的蛋白水解酶发挥神经保护作用。

##### (2) MG分泌各种因子产生神经保护作用

活化的MG通过分泌脑源性神经营养因子(BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)等物质发挥神经保护作用<sup>[10]</sup>。在CNS发生继发性损害后,BDNF可为损伤神经元提供营养,促进其存活与修复。研究表明,沙鼠短暂性前脑缺血后,活化的星形胶质细胞和MG均可分泌BDNF,表明这些细胞可能对脑缺血后神经元产生营养支持作用。GDNF是TGF- $\beta$ 超家族成员,其主要来源于MG,在中枢和外周神经系统的多种损伤中,对不同细胞均具有保护作用,并可调节细胞发育、分化以及对细胞有保护作用的多种信号分子的功能。IGF-1是一种重要的调节神经

长的生物活性物质, IGF-1作为新的脑保护因子, 在正常脑组织中有广泛的低水平表达, 在脑损伤时被激活, 表达明显上调。IGF-1可由MG通过自分泌和旁分泌的方式产生, 并通过丝裂原样作用促进MG增殖。IGF-1可促进MG增殖、活化, 活化MG通过释放CK、细胞外基质分子, 在损伤的CNS中建立一个再生前环境, 这在损伤后CNS的组织修复中起重要作用[11]。

#### 四、活化的MG与内源性大麻素系统

人体存在内源性大麻素系统, 主要包括CB1和CB2受体、内源性大麻素配体(AEA、2-AG)以及参与其合成和降解的蛋白质。CB1受体在软体动物、小鼠和大鼠的MG上有表达, 而CB1在人体MG上至今尚未发现; CB2受体在人、小鼠和大鼠MG上均有表达。

研究发现[12], 电针预处理诱导脑缺血耐受产生延迟相脑保护作用, 可能与激活小胶质细胞上的CB2受体有关。另有研究发现, 通过激活MG上的CB2受体, 可抑制其对促炎因子如NO、TNF- $\alpha$ 、IL-1和IL-6等的释放, 产生神经保护作用[13]。

CB2受体可调节MG的功能。用2-AG刺激BV-2细胞(一种小鼠小胶质细胞系), 可增强BV-2细胞胞外调节蛋白激酶(ERK)活性, 使其迁移能力增强[14]。有证据表明, MG在对CNS损伤做出反应时, 其产生的内源性大麻素配体会随之增加, 与此相伴的是细胞钙离子内流。激活CB2受体也会致MG发生增殖, 同时减少MG释放TNF- $\alpha$ 等有害细胞因子和自由基的能力[15]。

#### 四、小结

MG活化几乎在所有CNS疾病中都有发生, 它就像一把双刃剑, 对CNS有利有弊, 在CNS疾病发生的早期(数小时至数天)或炎症反应较轻微时[16], 活化的MG以神经保护作用为主; 反之, 在CNS疾病发生的中晚期(数天以后)或炎症反应较强烈时, 则以神经损害作用为主。内源性大麻素系统对活化的MG的调控作用不容忽视, 在CNS疾病发生发展过程中

如何调控MG的活化, 趋利避害, 是今后研究的方向。

#### 参考文献

- [1] Bianco F, Ceruti S, Colombo A, et al. A role for P2X7 in microglial proliferation. *J. Neurochem*, 2006, 99, 745-758.
- [2] Allan, SM, Tyrrell, PJ, Rothwell, NJ. Interleukin-1 and neuronal injury. *Nat. Rev. Immunol*, 2005, 5, 629-640.
- [3] Kenji O, Hiroki S, Makoto S. Delayed neural damage is induced by iNOS-expressing microglia in a brain injury model. *Neuroscience Letters*, 2010, 473(2): 146-150.
- [4] Yurdal S, Zafer Y, Nebi Y, et al. Protective effects of tadalafil on experimental spinal cord injury in rats. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2010, 17(3): 349-352.
- [5] Skaper, SD. The brain as a target for inflammatory processes and neuroprotective strategies. *Ann. N. Y. Acad. Sci*, 2007, 112(2), 23-34.
- [6] Wieraszko A, Ahmeda Z. Axonal release of glutamate analog, d-2,3-3H-Aspartic acid and l-14C-proline from segments of sciatic nerve following electrical and magnetic stimulation. *Neuroscience Letters*, 2009, 458 19-22.
- [7] Rhodes KE, Fawcett JW. Chondroitin sulphate proteoglycans: preventing plasticity or protecting the CNS? *J. Anat*, 2004, 204, 33-48.
- [8] Ito U, Nagasao J, Kawakami E. Fate of disseminated dead neurons in the cortical ischemic penumbra: ultrastructure indicating a novel scavenger mechanism of microglia and astrocytes. *Stroke*, 2007, 38:2577-2583.
- [9] Lalancette-Hebert M, Gowing G, Simard A. Selective ablation of proliferating microglial cells exacerbates ischemic injury in the brain. *J Neurosci*, 2007, 27:2596-2605.
- [10] Elisabetta P, Barbara M. Microglia and neuroprotection: From in vitro studies to therapeutic applications. *Progress in Neurobiology*, 2010, 92(3): 293-315.
- [11] Soares S, Traka M, Von Boxberg Y, et al. Neuronal and Glial Expression of the Adhesion Molecule TAG-1 is Regulated after Peripheral Nerve Lesion or Central Neurodegeneration of Adult Nervous System[J]. *Eur J Neurosci*(S0953-816X). 2005, 21: 1169-1180.
- [12] 马磊, 贾济, 陈绍洋等. 大麻素CB2受体参与电针预处理诱导的延迟相脑保护作用. *中华神经医学杂志*, 2010;4(9):325-29.
- [13] Fernandez-Lopez, D. et al. Characterization of the neuroprotective effect of the cannabinoid agonist WIN-55212 in an in vitro model of hypoxic-ischemic brain damage in newborn rats. *Pediatr. Res*, 2006, 60, 169-173.
- [14] Dirikoc S, Priola SA, Marella M, et al. Nonpsychoactive cannabidiol prevents prion accumulation and protects neurons against prion toxicity. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27, 9537-9544.
- [15] Eljaschewitsch E, Witting A, Mawrin C, et al. The endocannabinoid anandamide protects neurons during CNS inflammation by induction of MKP-1 in microglial cells. *Neuron*, 2006, 49, 67-79.
- [16] Asya R, Ravid S, Michal S. The bright side of the glial scar in CNS repair. *Nature Review Neuroscience*, 2009, 10: 235-241.



作者: 贾济

学历: 本科, 2005年7月毕业于西安交通大学医学院5年制临床医学专业, 同年入伍; 2008年9月赴第四军医大学攻读麻醉学硕士, 在读。

研究方向: 脑缺血保护, 具体研究内源性大麻素系统激活对脑缺血损伤的保护作用。

### 中西医疗疼痛特色技术班

为了促进中西医疼痛治疗技术交流、推广, 提高疼痛工作者的临床水平, 逐步实施中华中医药学会疼痛学分会“中医疼痛系列技术研推工程”, 疼痛学分会将于2010年12月在上海市举办中西医疗疼痛特色技术培训班。

现将培训各事项通知如下:

- 一、培训时间: 2010年12月25日~12月27日, 为期3天; 12月24日全天报到。
- 二、报到地点: 上海市(会前10天通知具体报到地点)
- 三、培训费用: 1250元(含证书费、讲义费)
- 四、食宿标准: 食宿统一安排, 费用自理。
- 五、学分证书: 大会授予国家级继续医学教育 I 类学分10分。
- 六、报名方式电话报名: 010-67534765-8888 15300094072 王老师  
E-mail报名: 下载报名表, 填写完整发送到 yxhy1989@163.com

血液筛查技术的发展使输血的安全性得到很大提高，但输血风险并未得到根本解决。近期陆续发表的研究显示，输血使肝癌切除或其他外科重症病人的预后更差。1-2单位的小剂量输血同样可致不良预后。输用陈旧库存血可使并发症和死亡率增加。创伤失血性休克输血也具风险，脑外伤的输血仍需评估。急性肺损伤成为输血的重要风险之一。输血未必能改善贫血冠心病病人的预后，通过输血纠正术前贫血可能对病人产生“二次打击”。对血液保护策略提出新探索，包括建立术中出血预测模型，贫血处理策略，择期手术输血策略等。理解这些新认识对于安全输血和血液保护无疑具有积极作用。

责任作者及联系方式：招伟贤，E-mail: weixianzhao@yahoo.com.cn

# 输血与血液保护新认识

## New Vision on Transfusion and Blood Conservation

Wei-xian Zhao

Department of Anesthesiology, Affiliated No2 Hospital of Guangzhou University of Chinese medicine, Guangzhou, 510120 china

### Abstract

The safety of transfusions have been greatly improved due to the development of blood screening techniques. From the studies recently, however, transfusion risk has not been solved. Surgical patients with critically ill or liver cancer resection had a worse outcome when they transfused perioperatively. Even small doses of 1-2 units RBC will cause adverse events, and old banked RBC transfusion will increase the morbidity and mortality. Transfusion also has risk in traumatic patients with hemorrhagic shock, and should be re-evaluated in those with traumatic brain injury. Currently, acute lung injury has become one of the important risks of transfusion. Transfusion intervention might be a "second hits" for patients with anemia preoperatively, and may not be able to improve the outcome in anemia patients with acute myocardial ischemia. New strategy of blood conservation have been proposed, including establishment of blood loss prediction model, anemia management strategy, and transfusion strategies for elective surgery. Fully understanding of these newknowledge will cause a positive effect for the safety of transfusion and blood conservation.

Corresponding Author: Wei-xian Zhao, E-mail: weixianzhao@yahoo.com.cn

血液筛查技术的发展使输血的安全性得到很大提高，但输血风险并未得到根本解决。2009年，英国爱丁堡皇家医院心胸外科与国家输血中心多位学者联名在BJA发表文章<sup>[1]</sup>，指出输血的安全性依然险峻，再次强调临床输血应严格指征，围术期血液保护依然意义重大。与此同时，在多种期刊陆续刊出多篇有关输血与预后关系的对比研究和系统分析，提出了一些新的看法。此对进一步推动安全输血和血液保护无疑具有积极作用。本文就此方面作一介绍。

### 一、输血对外科病人预后的影响

#### 1. 输血增加外科重症感染和死亡风险

重症患者常常合并贫血，纠正贫血也成为重症治疗的措施之一。虽然普遍认为输血对创伤重症及术后贫血病人有一定益处，但一直未能说清楚输血到底给此类患者带来了哪些好处。2008年，Marik就此问题对45篇相关研究、包含272596例创伤、普外、心脏、神经、矫形手术等重症病例进行了系统分析<sup>[2]</sup>。结果显示输用RBC的患者术后并发感染、ARDS以及死亡率均显著增加，见图1~3。虽然系统分析未能提供输血患者不良预后增加的确切原因，但明显与输用库存RBC有关。由于健康人血液的氧储备是氧耗的4倍，即使Hb下降到100g/L仍有2倍的氧储备。贫血时机体还可通过加强心脏功能增加氧供、及通过增加氧摄取保障组织氧耗。普通病人维持血液Hb60~69g/L并未见死亡率增加，也罕有对Hb>70g/L的循环稳定病人输血可改善预后。鉴于上述，作者认为有必要对每一例病人的输血都要衡量利弊，尤其是非急性出血患者。

图1 输血与死亡风险的关系 [OR (95%CI)]

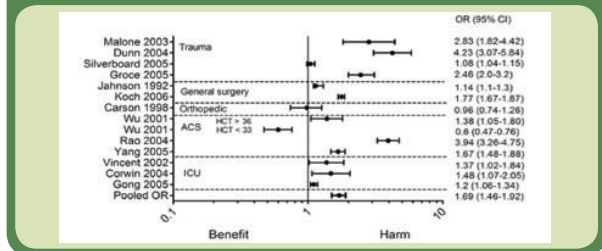


图2 输血与感染并发症风险的关系

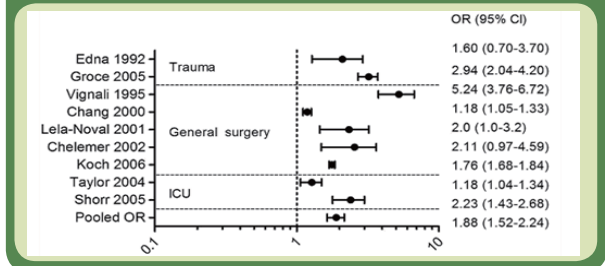
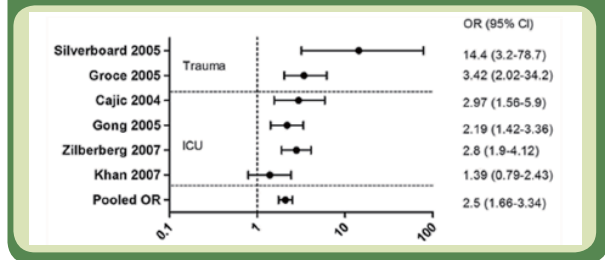


图3 输血与并发ARDS风险的关系



#### 2. 输血使肝癌切除病人预后不良

肝脏外科与围术期处理水平的提高，使肝癌手术后死亡率显著降低，但癌肿复发率仍然未得到很好控制。除肿瘤体积较大、侵犯了血管及肝内转移等高复发率因素外，有认为术后输血也是复发的危险因素，输血可使I、II期、甚至未有侵犯血管的肝细胞癌病人肝叶切除后复发增加。近期Shiba等<sup>[3]</sup>观察了75例肝细胞癌病人，发现术中、术后输用血液制品者术后8年生存率、无疾病生存率及总体生存率均明显降低。提示输血对相对早期的肝癌手术患者产生显著不利影响。作者认为其机制可能与输血对肝癌细胞自然消退免疫产生不利影响有关。研究发现，术中输血使外周血淋巴细胞绝对计数减少；血液制品中存在由白细胞释放的可溶性HLA-I分子及其配体，可抑制NK细胞和细胞毒T细胞的功能，导致术后

感染易感性增加。因此，尽管肝癌手术治疗可改善病人的预后，但复杂的肝叶切除手术难免出血较多，而输血又可对预后造成不良影响。为切实改善此类手术的预后，需设法减少输血和解决输血产生的免疫抑制问题。

### 3. 小剂量输血可致不良预后

由于输血对免疫的不良影响及其造成的不良后果与输血量无关，小剂量输血的危害性显得特别重要。Surgenor<sup>[4]</sup>分析了9个医疗中心的9079例心脏手术，发现36%患者（3254例）围术期输用过1~2单位RBC，其中43%为术中应用，56%为术后，1%于术前。输血的病人更趋向于贫血、老年、个子矮小、女性及基础疾病。而输过1~2单位RBC患者术后半年的生存率显著降低，死亡率风险增加16%。追踪发现这些病人多死于感染，作者认为可能与输血造成的免疫抑制、微循环损害或血液淤滞等有关。此结果的意义在于：1~2单位RBC的输血对于心脏外科多属于指征不足输血或属于常规输血，却使这些患者置于显著的输血风险之中。因此，应当积极研究并推广心脏手术的血液保护策略，避免这种小剂量的输血，并应严厉质疑为追求Hb上限而给非活动性出血、或循环稳定的贫血病人输血。

一份涉及125223例例外手术的多中心大样本前瞻研究也发现，患者在围术期即使输过1单位库存RBC也可明显增加30天观察期内肺炎、脓毒症/休克的发生率，使死亡率明显增加。输注2单位RBC者上述并发症发生率进一步增加，手术伤口感染率也增加<sup>[5]</sup>。因此，对于轻度血容量不足或贫血病人输血应慎重考虑。事实上操作者的主观能动性十分重要，只要改进手术条件、重视术中止血和血液回收以及改善患者的基础情况，多数这些1~2单位的输血是可以避免的，对某些有输血禁忌的病人所采取的血液保护和输血策略足以说明。因此作者建议各位临床医生应好好反思个人对贫血及其处理的认识，认真思考输血对患者是否真的无害或即使有害也是无关紧要。

### 4. 库血增加并发症和死亡率

早在1992年已有报道，输用陈旧库存RBC可致创伤病人脓毒症、深静脉血栓（DVT）、MOF等并发症及死亡率增加。回顾分析也发现输用库存14~28天RBC的病人死亡率增高。陈旧库存血真的是罪魁祸首吗？Spinella等<sup>[6]</sup>对270例创伤患者作了相关研究。发现在RBC输用量相似条件下，输用储存28天以上的RBC者DVT发生率、与重症治疗无关的住院时间延长和死于MOF者均明显增加。因此，创伤病人输用储存28天以上的陈旧RBC，即使仅1~2单位都是非常有害的，见图4~5。

研究表明陈旧库存RBC具有促进炎症反应、削弱免疫功能、损害组织微循环灌注与血管调节功能等不良作用。RBC在库存期间逐渐释出具有促炎作用的生物活性脂质，这些脂质可激活体内多形核白细胞，使过氧化阴离子和IL-8增加，对血管内皮产生损害。这些活性脂质还可激活凝血酶原和增加促凝磷脂生成，导致炎症反应和血液高凝。对处于高炎症反应和高凝状态的创伤病人，输用陈旧RBC无异于雪上加霜，使血液高凝进一步加剧及导致与高凝有关的DVT和MOF发生。这些都可直接延长患者住院时间和增加死亡率，见图6。

图4 Days from Admission to Death at 180 days

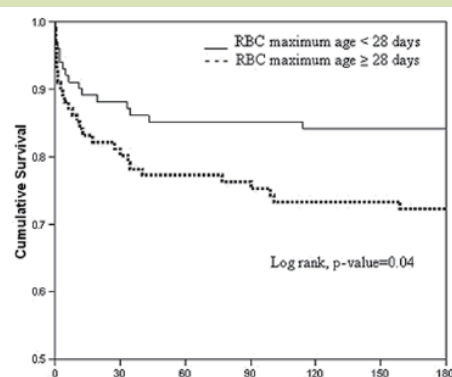


图5 Number of RBC units 28 days of age or more

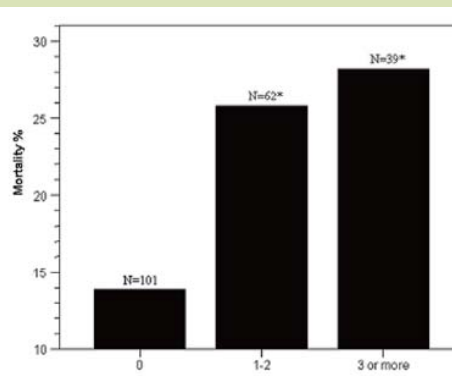
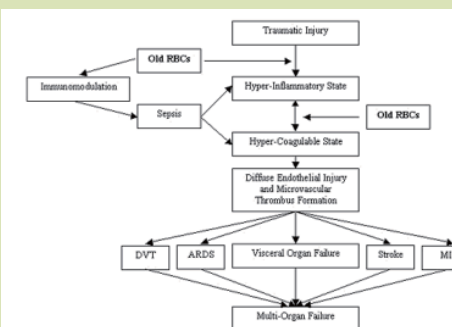


图6 陈旧RBC导致MOF的机制



### 5. 创伤失血性休克输血也具风险

2009年Chaiwat等<sup>[7]</sup>发现，创伤失血病人入院24小时内输入RBC或FFP都成为并发ARDS的独立危险因素，尤其当输入RBC达5单位以上时，ARDS发生具有显著意义。显然对于已存在ARDS危险因素的重症病人，输用RBC成为诱发ARDS的因素之一。由于输血是创伤失血性休克病人重要的抢救措施，如何平衡输血抢救与并发症发生风险是非常值得关注的。根据上述Chaiwat的研究，创伤病人早期处理中哪怕减少输用1单位RBC都应有有助于减少ARDS风险。

## 6. 脑外伤的输血仍需评估

以往对心脏手术患者观察发现，体外循环中血液过度稀释到Hct=0.22，可致术后认知功能损害、脑卒中或昏迷等发生增多。在重度脑外伤病人也观察到当Hct<0.30时死亡率增高4倍。但后来McIntyre对中到重度脑外伤病人按输血指南实施输血时，发现严格控制输血与开放输血病人30天的死亡率并无不同。Carlson用回归分析发现Hct<0.30的脑外伤病人不输血者的神经功能指标比输血纠正贫血者更好。一份临床随机研究显示<sup>[8]</sup>，脑创伤病人给予RBC使Hb从82增加到101g/L，虽然全身氧供有所增加，但未见脑代谢指标得到改善，包括脑灌注压、ICP、PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>、心脏指数、SjO<sub>2</sub>、脑氧分压、脑微透析乳酸、丙酮酸、乳酸/丙酮酸比值及脑组织pH等。因此作者认为需要重新评估此类病人的输血。

## 7. 术后心房纤颤可能与输血有关

尽管心脏外科和麻醉技术有了很大发展，但心脏手术后心房纤颤的发生率仍高达30%~50%，对血流动力学稳定性、脑血管不良事件和住院时间都产生不利影响。研究发现术后心房纤颤多发生在术后第2d，常常伴随白细胞计数增加和血浆c反应蛋白和IL-6水平升高到峰值，因此认为心房纤颤的发生与炎症反应有关。近期研究发现异体输血是术后心房纤颤发生增加的独立引发因素，推测可能与异体RBC使血浆致炎因子脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide-binding protein)和IL-6水平增高有关。Sood等<sup>[9]</sup>对一组550例CABG或瓣膜置换手术病人进一步研究发现，术后心房纤颤的发生与白细胞计数增高有关，但未发现输入异体RBC与白细胞水平增高有关。

## 二、急性肺损伤成为输血重要并发症

以往对输血并发症多强调的是感染性并发症，由于严密的供血筛查和抗病原体药物的使用，输血传播感染性疾病的风险已大大减低，而输血的非感染性并发症则日渐受到关注，包括同种异体免疫、过敏反应、溶血、移植抗宿主病及非特异性免疫抑制等。

有关输血相关急性肺损伤(TLALI)近年又有一些研究报道，诊断标准进一步细化<sup>[10]</sup>：如患者之前无ALI，输血后6h内出现双肺浸润，氧合指数<200及肺动脉楔压<18mmHg或无左房高压征。如果ALI发生在输血后6~72h，则为延迟性TRALI，患者可能存在其他引发ALI因素。例如创伤、失血性休克复苏过程输入过多胶体液、晶体液及血液制品，导致容量负荷过度的肺水肿。

TLALI的临床特征是急性发生的严重低氧血症，伴随无左房压增高的肺浸润。其发生机制主要是白细胞与白细胞抗体结合导致补体激活、及富含脂质和细胞因子的白细胞在肺微血管内聚集，导致血管内皮损伤、毛细血管渗漏和肺水肿。由于发展快、病情重，可使5%~15%的患者致死<sup>[11]</sup>。

除上述机制外，近年发现血小板输注也容易导致TLALI发生。血液中心提供的血小板可以在室温下保存长达5天者，随着保存时间延长，从血小板释出的生长素和细胞因

子大量增加，血小板保存液中白细胞抗体和炎性介质成分的浓度增高达100倍。因此输用保存时间越长的血小板，并发TLALI的风险也越大。早在2004年Spiess等报道冠脉手术患者使用血小板出现严重不良反应。2009年Pereboom等<sup>[12]</sup>对449例肝移植病人研究发现，在其他条件相似情况下，围术期应用过血小板的病人术后1年生存率显著低于未应用血小板者，分别为69%和85%。进一步分析发现，死因并非由于肝动脉栓塞导致移植肝功能丧失，而是在移植肝具有功能情况下死于与血小板使用有关的系统性疾病，包括急性肺损伤。

## 三、术前贫血与输血问题

### 1. 输血是术前贫血病人的“二次打击”

回顾分析显示，贫血使普通外科病人、冠心病介入或搭桥手术病人容易并发心血管不良预后。贫血也使急性心梗(AMI)病人的并发症和死亡率更高。由于一直对此类贫血的理解不清晰，按输血标准予以输血纠正也就成为临床处理之一。系列研究发现，无论是一般病人还是老年、冠心病或是心力衰竭病人，也无论是心脏手术或是非心脏手术病人，都存在贫血与死亡率相关的问题。如果术前贫血确实对患者术后造成不利后果，则术前纠正贫血应是有益的。但考虑到输血带来的不良问题，单纯依赖输血纠正术前贫血就应当慎重了。对此Beattie等<sup>[13]</sup>按照WHO贫血诊断标准(Hb男性<130g/L，女性<120g/L)对7759例非心脏手术病人进行回顾分析，发现术前贫血者3,047例，占39.7%。进一步分析发现，贫血病人术后死亡率风险比非贫血者高1.57~3.41倍。更重要的是，即使术前贫血病人在术前、术中或术后给予了输血纠正，但围术期死亡率依然增高。作者认为，术前贫血表明患者已遭受到一定的基础疾病打击，而围术期输血使患者遭受“二次打击”，导致术后死亡率增高。鉴于目前临床上对术前贫血多采取输血干预，虽可快速纠正贫血，但顾虑的依然是输血风险。另一替代治疗是促红素和铁剂，但前者对恶性肿瘤患者是禁忌症，而铁剂则需要一定时间才能起效，会因延迟手术而带来问题。因此对术前贫血病人的干预仍需深入研究。

### 2. 输血未必能改善贫血冠心病人的预后

动物实验显示贫血使冠脉狭窄性心肌缺血面积增大，并对心肌重建造成不利影响。早期也临床报告心肌缺血病人对贫血的耐受性降低。近期对5010例AMI的前瞻研究发现<sup>[14]</sup>，基础Hb<115g/L的患者发生心衰和2年死亡率明显增加，Hb成为影响预后的独立危险因素。另一份39922例急性冠脉综合征患者的资料也支持基础Hb是预测预后的强力因素。在冠心病行CABG的病人也同样发现，术前Hb≥120g/L的病人围术期死亡率明显低于Hb≤60g/L者，二者的死亡率分别为1.3%和33.3%。围术期Hb从100g/L降到<70g/L时死亡风险可增加5倍<sup>[15]</sup>。

上述提示贫血对AMI或CABG病人的预后不利，但以输血纠正贫血能否使预后得到改善？早期报道一组老年AMI病例，对入院时Hct<0.3者予以输血，发现可改善预后(N Engl J

Med 2001;345:1230-6)。但另一组行介入治疗的AMI病人，发现给予输血治疗的贫血者住院死亡率反而增加 (Clin. Cardiol. 2007;30(Suppl. II):49-56)。还有一份36658例CABG分析发现，术后80g/L对预后并无影响，死亡率甚至低于100g/L者。因此作者认为对于非AMI或非不稳定心绞痛患者，只要血容量稳定，维持Hb70g/L仍是安全的 (European Heart Journal 2009, 30, 1331-1339)。

虽然上述研究结果之间的矛盾性令人困惑，但加拿大重症治疗研究组 (Canadian Critical Care Trials Group) 于2007年根据一项输血研究结果提出的建议<sup>[16]</sup>可能有所提示，即大多数重症包括心脏病史和超过6h的脓毒性休克病人的输血指征是70g/L，但早期 (<6h) 脓毒症休克，尤其液体复苏后仍有氧供不足 (SvO<sub>2</sub>降低) 者的指征为80-100g/L。急性冠脉综合征者指征也为80-100g/L (见表1)。

**表1**

**Table 1—Transfusion Recommendations**

Variables	Transfusion Trigger, g/L*	Goal, g/L
General critically ill (no acute bleeding)	70	70-90
Critically ill with septic shock (> 6 h)	70	70-90
Critically ill with septic shock (< 6 h)	80-100	100
Critically ill with chronic cardiac disease	70	70-90
Critically ill with acute cardiac disease	80-100	100

\*Administer 1 U of RBCs at a time and remeasure hemoglobin concentrations.

### 3. 老年病人对贫血的耐受问题

有研究发现，老年人能很好耐受Hct为30%的急性血液稀释。对一组年龄55岁以上病人分组对比以Hb70g/L或100g/L为输血指征，发现两组的死亡率未见差异。重症老年病人同样采取Hb70g/L与100g/L作为输血指征，也未发现二者的并发症和死亡率存在差异。结果提示，老年患者对贫血耐受比想象的好。

但老年人常常患有基础疾病，机体的生理功能储备明显减低，若合并贫血可导致老年手术病人心血管意外、认知功能损害、跌倒骨折等事件以及死亡率增加。还有研究提示贫血对老年病人术后的生活质量和机体功能产生不利影响。因此维持合适的Hb水平很有必要，但目前仍不清楚何者为之合适。以往在老年关节置换病人的研究提示，术后Hb水平较高 (140g/L) 者与较低水平 (100g/L) 者相比，死亡率和并发症并无不同，但高Hb组的生活质量明显好于对照组。Conlon<sup>[17]</sup>观察了一组65岁以上全髋置换老年病人出院时Hb水平对出院后生活质量的影响，发现出院时Hb水平与术后并发症无关，但与术后2月生活质量 (SF-36和FACT计分) 有关。鉴于上述，很有必要在老年病人确定既可提高术后生活质量又能减少死亡率和并发症的Hb水平。

## 四、血液保护策略新探索

### 1. 建立术中出血预测模型

重大手术前根据病人的体格特征预测术中失血量，对于血液保护的实施和减少输血是十分必要的。鉴于脊柱矫形手

术失血较多，2009年Lenoir等<sup>[18]</sup>对此类手术患者建立了预测模型，用于预测大出血的可能性，并为输血制定策略。该模型集合了患者年龄、术前Hb、截骨、椎板切除及椎体融合等失血风险因素，发现椎间融合2个节段以上者是失血增多第一风险因素；其次是椎弓根截骨，因截骨创面出血常常难以控制；第三风险因素是年龄大于50岁，与高血压及应用抗凝或抗血小板药物等有关。预测模型参数见表2。

**表2 脊柱手术输血预测模型 (PMTSS)**

预测因素	计分
年龄>50岁	1
术前Hb<12g/dl	2
Hb=12-14g/dl	1
脊柱融合节段数>2	1
椎弓根截骨	4

注：本表评分范围0-4分，0为无需输血，4为极需输血

### 2. 贫血的处理策略

铁储备不足是术前贫血的原因之一，缺铁还可使术后贫血加剧。因此围术期常常需要补充铁剂，同时辅助以促红素有助于促进红细胞生成。Spahn研究发现<sup>[19]</sup>，如以男性130g/L、女性120g/L以上为正常Hb标准，髌髁关节或股骨骨折手术患者术前贫血达24%，术后达贫血51%，使围术期输血高达45%，并导致术后感染、体格恢复延迟和住院时间延长，围术期给予铁剂、促红素治疗及失血回收，有助于改善预后。

值得注意的是，当体内存在慢性炎症或肿瘤性疾病时，血浆一种称作hepcidin的小分子信号肽水平增高，可影响口服铁剂的吸收和使铁扣押在巨噬细胞。对口服补铁无效者应采取静脉补铁并使用大剂量促红素促进红细胞生成。目前尚未见此治疗干预对改善贫血、减少围术期输血及对死亡率影响的研究报道。

### 3. 择期手术输血策略

手术出血是术后贫血的主要原因，术前贫血可使术后贫血加剧。髌、膝关节手术后Hb一般比术前降低30g/L，股骨骨折术后则降低达43g/L。因此髌、膝关节术后贫血发生率低于股骨骨折者，分别为51%和87%。分析发现，此类病人的输血率相差很大，为10%~89%，但输血量却非常相近，平均2.3~2.6单位。显然这些都属于小剂量输血，若加强围术期血液保护和容量支持，很可能会使这些输血减少。

择期心脏手术输血问题仍然是关注热点。近期Slight<sup>[11]</sup>在BJA发表述评指出，当前心脏外科术后输血争论仍然是指征是什么、怎样输血才合理？因为仍有不少输血是过度的，而输血并发症又往往容易被心脏术后并发症所掩盖。例如输血造成的肺损伤常常难以与“灌注肺”及术后肺炎鉴别。输血导致对心脏手术病人术后早期及5年预后的不良影响已经被证实，因此采取临床干预是必须，包括术前自体血储备及应用促红素、术中血液回收及加强体外循环抗凝与抗纤溶、容量替代治疗等。

此外近期基于减低心肌后负荷以增加心排量而不是增加血氧含量来改善全身氧供的思路令人瞩目。

### 4. 凝血异常的新认识

心脏手术后二次开胸止血一直令临床困惑。这些二次开胸中, 50%以上是找不到明显出血点的。近期有提出此种渗血可能与基因易感性有关, 即可能由于Th1与Th2辅助细胞功能失调, 导致体内促炎(TNF- $\alpha$ 、FN- $\gamma$ 、IL-12)与抗炎细胞因子(IL-4、IL-5、IL-10)失衡, 从而对凝血产生不利影响。Leal-Noval等发现, 术前Th1细胞对免疫刺激反应低下、TNF- $\alpha$ 生成减少的患者, 容易发生术后渗血增加和输血增多。现知促炎因子TNF- $\alpha$ 可通过以下三方面对凝血功能产生影响: 即增强凝血酶作用、抑制凝血酶-血栓调节蛋白和促进组织因子释放。凝血酶-血栓调节蛋白可激活蛋白C从而产生抑制凝血和抗纤溶作用。组织因子则具有启动凝血作用。上述发现的意义在于, 当TNF- $\alpha$ 表达基因存在多态性时, 可使某些病人术中TNF- $\alpha$ 产生减低, 导致TNF- $\alpha$ /IL-4或IL-10失衡, 对凝血酶-血栓调节蛋白表达上调抑制不足、及对组织因子上调刺激不够, 都将使凝血功能受到削弱, 使术后创面渗血增加。上述发现或许为心脏手术血液保护提供新思路。

另外, 临床上有时遇到大量失血后, 虽已补充RBC、FFP、冷沉淀及血小板, 血小板计数和纤维蛋白原已维持在正常水平, 但创面依然渗血, PT和APTT依然延长。此时应注意是否存在其它凝血因子不足。例如当XIII不足时, 虽然凝血酶功能正常, 但血浆中大量生成的可溶性纤维蛋白单体不能有效在XIII因子作用下形成纤维蛋白网, 仍然造成凝血障碍。已在心脏手术中观察到CPB停止后20min给予重组XIII因子(rFXIII-A2)有助于术后止血<sup>[20]</sup>。

### 5. 抗纤溶药物的新评价

抗纤溶药物广泛应用于外科手术尤其心脏及脊柱矫形外科, 以减少创面失血的药物。其中抑肽酶具有很好的保护血小板功能和抗纤溶效应, 遗憾的是由于易导致心脏手术后不良事件及其他手术后血管栓塞事件, 被美国FDA和我国食品药品监督管理局禁止使用。曾经一度被忽略的赖氨酸类抗纤溶药物今又重新活跃在外科手术中。此类药物主要有6-氨基己酸、氨甲苯酸和氨甲环酸等, 主要作用是可逆性结合于纤溶酶上的赖氨酸位点, 阻碍纤溶酶与纤维蛋白的结合, 从而避免了纤溶酶的形成。即使形成纤溶酶, 因不能与纤维蛋白结合, 其水解作用也受到抑制。此类药物还可抑制CPB中纤溶酶形成并抑制其活性, 同时对血小板糖蛋白GPIIb也有一定保护作用, 有助于减少术后出血。

### 6. 陈旧库血洗涤再用

越来越多证据表明陈旧库血中含有对受血者不利的成分。为了清除这些有害成分, 继续发挥血液的有益作用, 有提出陈旧血使用前先行洗涤。理论上通过洗涤可去除红细胞代谢物、细胞因子及脂质微粒等有害物质, 但却又增加了输血成本。

### 7. CPB前自体储血难以保存血小板

心脏手术的另一关注点是血小板保护。由于肝素化和CPB会损害和消耗血小板和纤维蛋白原等凝血因子, 以往尝试CPB前采集患者自体血, 以保存部分血小板和凝血因子功能, 曾经认为有助于改善CPB后止血效果和减少失血, 节省输血可达

25%。近年发现, 回输这种CPB前储备的自体血并未使CPB后失血和输血减少。Ramnarine等<sup>[21]</sup>发现, 无论体内还是体外, 肝素抗凝后不仅使血小板数量明显减少, 而且使其功能明显受损。可能与肝素诱发糖蛋白复合物释出游离脂肪酸的毒性作用有关。采用CPDA保养液保存的血小板功能也同样受到损害。作者认为, 无论肝素化前或肝素化后采血并保存于枸橼酸抗凝液中, 由于保存血液的血浆环境变化(如肝素、枸橼酸等)导致血小板数量减少和功能损害, 试图通过CPB前自体血存储方式改善CPB后凝血状况和减少输血是难以实现的。基于上述原因, 对于血小板减少症病人不推荐使用这种自体血储备。

## 五、结语

输血的主要益处是增加血液的携氧功能, 而其不良作用则是多方面的, 包括引发感染、急性肺损伤及远期自身免疫性疾病等。充分理解以下观点可使输血和血液保护更加理性: 给Hb>70g/L的普通择期手术病人输血不仅不能改善预后, 反易增加并发症、死亡率和肿瘤复发率; 对轻度贫血或轻度血容量不足者不鼓励输血, 只要循环稳定, 输血唯一指征是Hb<70g/L; 重要的是以患者实际需要而不是Hb决定输血。

### 参考文献

- [1] Slight RD, Nzewi O, McClelland DB L, et al. Red cell transfusion in elective cardiac surgery patients: where do we go from here? *Br J Anaesth* 2009; 102 (3):294-6.
- [2] Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature *Crit Care Med* 2008; 36:2667-2674.
- [3] Shiba H, Ishida Y, Wakiyama S, et al. Negative Impact of Blood Transfusion on Recurrence and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma After Hepatic Resection. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1636-1642.
- [4] Surgenor SD, Kramer RS, Olinstead EM, et al. Transfusions and Decreased Long-Term Survival After Cardiac Surgery *Anesth Analg* 2009;108:1741-6.
- [5] Bernard AC, Davenport DK, Chang PK, et al. Intraoperative Transfusion of 1Uto2U Packed Red Blood Cells Is Associated with Increased 30-Day Mortality, Surgical-Site Infection, Pneumonia, and Sepsis in General Surgery Patients *J Am Coll Surg* 2009;208:931-937
- [6] Spinella PC, Carroll CL, Staff I, et al. Duration of red blood cell storage is associated with increased incidence of deep vein thrombosis and in hospital mortality in patients with traumatic injuries. *Critical Care* 2009; 13:1-11.
- [7] Chaiwat O, Lang JD, Vavilala MS, et al. Early Packed Red Blood Cell Transfusion and Acute Respiratory Distress Syndrome after Trauma *Anesthesiology* 2009; 110:351-60.
- [8] Zygun DA, Norje J, Hutchinson PJ et al. The effect of red blood cell transfusion on cerebral oxygenation and metabolism after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2009; 37(3):1074-1078.
- [9] Sood N, Coleman CI, Kluger J, et al. The Association Among Blood Transfusions, White Blood Cell Count, and the Frequency of Post-Cardiothoracic Surgery Atrial Fibrillation: A Nested Cohort Study From the Atrial Fibrillation Suppression Trials I, II, and III. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23 (1): 22-27.
- [10] Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med* 2005;33:721-6.
- [11] Goldman M, Weibert KE, Arnold DM, et al. Proceedings of a consensus conference: towards an understanding of TRALI. *Transfus Med Rev* 2005;19:2-31.
- [12] Pereboom IT A, de Boer MT, Haagsma EB, et al. Platelet Transfusion During Liver Transplantation Is Associated with Increased Postoperative Mortality Due to Acute Lung Injury. *Anesth Analg* 2009;108:1083-91.
- [13] Beattie WS, Karkouti K. Risk Associated with Preoperative Anemia in Noncardiac Surgery A Single-center Cohort Study. *Anesthesiology* 2009; 110:574-81.
- [14] Anker SD, Voors A, Okonko D et al. Prevalence, incidence, and prognostic value of anaemia in patients after an acute myocardial infarction: data from the OPTIMAAL trial. *Eur Heart J* 2009; 30:1331-1339.
- [15] Bell ML, Grunwald GK, Baltz JH, et al. Does Preoperative Hemoglobin Independently Predict Short-Term Outcomes After Coronary Artery Bypass Graft Surgery? *Ann Thorac Surg* 2008;86:1415-23.
- [16] Hébert PC, Tinnmouth A, Corwin HL. Controversies in RBC Transfusion in the Critically Ill. *CHEST* 2007; 131:1583-1590
- [17] Conlon NP, Bale EP, Herbison G.P, et al. Postoperative Anemia and Quality of Life After Primary Hip Arthroplasty in Patients Over 65 Years Old. *Anesth Analg* 2008;106:1056-61.
- [18] Lenoir B, Merckx P, Pangam-Burtz C, et al. Individual Probability of Allogeneic Erythrocyte Transfusion in Elective Spine Surgery The Predictive Model of Transfusion in Spine Surgery. *Anesthesiology* 2009; 110(5):1050-60.
- [19] Spahn DR. Anemia and Patient Blood Management in Hip and Knee Surgery A Systematic Review of the Literature. *Anesthesiology* 2010; 113:482-95.
- [20] Spahn DR, Asmis LM. Excessive Perioperative Bleeding Are Fibrin Monomers and Factor XIII the Missing Link? *Anesthesiology* 2009; 110:212-3.
- [21] Ramnarine IR, Higgins MJ, McGarrity A. Autologous Blood Transfusion for Cardiopulmonary Bypass: Effects of Storage Conditions on Platelet Function. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20(4):541-547.



## 摘要

随着肝脏移植适应证的扩大, 肝脏短缺的问题越来越严重, 部分肝移植在一定程度上缓解了肝脏短缺的压力, 而在临床上, 外科医生出于对供体安全的考虑, 多数供者只能提供有限体积移植肝脏, 即所谓的小体积移植体 (small-for-size graft), 而当部分移植体不能满足机体功能需要时, 受体即就会发展为小肝综合征 (small-for-size syndrome, SFSS), 该文将介绍小肝综合征的定义、发病机制、预防及治疗方法。

关键词: 肝移植, 小肝综合征

责任作者及联系方式: 祝胜美, E-mail: smzhu20088@yahoo.com.cn

# 部分肝移植后小肝综合征研究进展

## The Advance of SFSS after Partial Liver Transplantation

Sheng-mei Zhu, Xiong-xin Zhang

Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003

### Abstract

With the indications of liver transplantation extending, liver shortage is getting serious. Partial liver transplantation has alleviated the shortage of liver to some extent. But in the clinical practice, considering the safety, most donors could only provide limited size graft. This is so-called (small-for-size). If this small-size graft can not meet the physical needs, the recipient would suffer from SFSS (small-for-size syndrome). This paper will introduce the definition, pathogenesis, prevention and treatment of SFSS.

**Key Words:** liver transplantation, SFSS

**Corresponding Author:** Shengmei zhu, E-mail:smzhu20088@yahoo.com.cn

### 一、小肝综合征的概念

小肝综合征 (small-for-size syndrome, SFSS) 是一种可发生在扩大肝切除或减体积肝脏移植后的临床综合征。其临床表现术后持续性胆汁淤积, 肝脏合成功能迁迟恢复, 凝血机制紊乱, 门静脉高压, 严重者会出现顽固性腹水。持续性的肝脏功能异常, 将进一步诱发脓毒症、胃肠出血等并发症, 往往导致感染性并发症, 病死率很高<sup>[1]</sup>, 其组织学特征为: 肝细胞呈气球样变、脂肪变性, 胆汁郁积形成胆栓, 缺血性斑片状坏死区和增生区并存<sup>[2]</sup>。

小肝综合征是引起肝移植术后肝功能恢复不良的原因之一<sup>[3]</sup>, 如果正要接受部分肝移植的晚期肝病患者所移植肝体积明显少于标准供肝量, 会导致门静脉过度流入引起早期门静脉高压症<sup>[4,5]</sup>, 并增加SFSS的发病率和死亡率<sup>[6]</sup>。以前的研究表明, 成人间活体肝移植手术中最具挑战性的任务是要配适宜大小的移植体, 要保证受体的生命体征平衡和健康供体的安全。最近, 重点不仅在于是评价供体和受体间的肝脏体积, 而是受体的门静脉高压程度和肝疾病的严重程度。

### 二、活体肝脏移植中小肝综合征的发病因素

小肝综合征的发病机制尚未完全清楚, 小肝综合征是否发生取决于多个因素, 既包括受体因素, 也有供肝的影响, 还与手术技术因素有关<sup>[7]</sup>, 目前认为主要有两大原因: 供肝体积过小; 移植后的静脉压力过高, 导致移植肝过度灌注致肝窦细胞受损。

#### 1. 肝脏体积与功能互相关系

临床上, 出于对供体安全的考虑, 多数供者只能提供有限体积移植肝脏, 即所谓的小体积移植体 (small-for-size graft)。足够的供肝量对于活体肝移植是一个关键性的问题, 受体只有获得足够的供肝量, 术后才能维持必需的肝功能和肝再生。最初解决这个问题的措施是增加移植体的大小, 甚至扩展到包括肝右叶的移植。值得注意的是, 活体肝右叶捐赠的临床病例报告以来, 随着肝脏体积的增

大供体的风险也同时增加。研究证明, 移植体与受体标准肝脏的质量比值同移植体的存活率具有明显的相关性<sup>[7]</sup>。在人体还没有确切的数据保留多大的肝脏体积才能维持正常的生理功能, 研究表明, 当残余肝脏体积小于27%时可增加手术后严重功能失调发生率<sup>[8]</sup>, 在大鼠模型中, 肝脏剩余10%就能使它生存<sup>[9]</sup>。目前评价移植肝体积大小的方法主要有二种: 一种方法是采用CT或MRI测量移植肝体积, 通过公式计算出移植肝体积 (graft liver volume, GV), 与标准肝体积 (standard liver volume, SV) 的比值。为了便于评价, 日本的Urata等建立了用CT估计供肝体积的计算机模型和根据体表面积计算受体标准肝体积 (SV) 的公式:  $SV = 706.2 \times BSA (m^2) + 2.4$ <sup>[10]</sup>。其中BSA指体表面积 =  $BW$  (体重, kg)<sup>0.425</sup> ×  $BH$  (身高, cm)<sup>0.725</sup> × 0.007184。研究表明比值 >40% 者可能较 ≤40% 有更高的生存率。另一种方法是计算移植体和受者的重量比 (GRWR), 一般认为GRWR至少不应小于0.8。Radtke A等<sup>[11]</sup>报导, 其前瞻性连续研究观察了83例活体肝移植术, 通过CT计算出 (术前) 移植体体积与体重比 (Calculated graft volume-to-body weight ratios, GVBWR) 和 (术中) 直接测量移植体重量与体重比 (intraoperative measured graft weight-to-body weight ratios, GWBWR), 用于术后SFSS发生率的分析。SFSS发生率6% (5/83), 伴有80% (4/5) 的死亡率。在4例术后SFSS (3例致命性的, 1例是可逆的) 中, 一例小移植体GWBWR < 0.8%, 三例致命SFSS的移植体GVBWR没有明显 < 0.83%。观察对比小尺寸移植体和与可逆的、没有发生SFSS病例, 其最大的安全GVBWR为0.92至1.16。在活体肝移植中, 识别和准确评估并遵守最小和最大的GVBWR值, 能够准确预测移植后肝功能和预防SFSS的发生。Nigel亦报道受体接受小体积边缘性移植体, 术后就有可能出现SFSS<sup>[12]</sup>, 原则上, 只有供肝体积与受体标准肝体积比值 >40% 的供肝才适用于成人受体, 否则可能发生小肝综合征。Sugawara等的报道表明, 供肝体积与受体标准肝体积比值

>40%的受体存活率为96%，而该比值<40%的受体存活率只有80%<sup>[13]</sup>。

此外，从供者安全的角度来看，要求剩余的肝脏应达到原肝的30%以上，并有完整的静脉引流。

## 2. 脂肪变性

术前肝活检和了解肝脂肪变性程度是供体术前评价的另一重要内容，因为术前确定供肝的脂肪变性程度对保证供体和受体的安全都很重要，对肝脂肪变性程度的可靠评价必须通过肝活检。虽然明显的脂肪肝不可作为供者，但轻至中度的脂肪肝患者经过2-3个月积极内科治疗有望完全康复，仍可作为供者。如术前不进行积极治疗，这类供肝可能引起早期移植肝无功能。资料显示，当供肝脂肪浸润程度分别为>60%、30%~60%和<30%时，肝移植术后原发性肝脏无功能的发病率分别为80%、30%和5%。

## 3. 肝脏再生

部分肝移植物和供体剩余肝脏在第一个星期快速再生<sup>[14]</sup>，三个月后，肝体积可超过原受体标准肝体积达到供体标准肝体积的80%<sup>[15]</sup>，但机制并不清楚，而从不同受体群体比较可以说明在接受部分肝移植的患者中，肝硬化的患者较非肝硬化患者再生更快，其原因可能由于门静脉流量差异引起的<sup>[16]</sup>，而在慢性肝脏功能障碍的病人具有更高的门静脉压力<sup>[17]</sup>，在大鼠模型门脉分流术可以说明门静脉血流和再生间的关系<sup>[18]</sup>。

## 4. 肝脏血流

在部分肝脏移植中，由于供受体的门静脉、肝静脉不匹配和有效血管床的减少，使得移植后的一段时间里门静脉血流增加、压力升高<sup>[19,20]</sup>。小体积移植再灌注后，门静脉的血流和移植物的体积呈负相关，即移植物的体积越小，门静脉的血流越快<sup>[21]</sup>。门静脉的血流增高状态会一直持续到术后的几个月。研究表明再灌注期第一小时门脉血流量与术后第二天胆红素水平有明显相关性，门静脉压力增高同菌血症、胆汁淤积、凝血酶原时间延长、腹水等小肝综合征的表现呈正相关<sup>[19]</sup>。预后调查发现，如果再灌注早期门脉血流大于260ml/min.100g，且伴有门静脉压力升高，小移植物的预后往往很差<sup>[11]</sup>，因而可认为门脉血流增加和门脉高压对移植物具有明显的伤害作用<sup>[21]</sup>，导致肝窦内皮细胞和Kupffer细胞损伤，释放炎症细胞因子，损伤肝细胞和肝窦内皮细胞，形成恶性循环，影响肝细胞再生。表现为移植肝肝窦超微结构损害、移植体内皮素-1表达上调、血红素氧化酶-1和热休克蛋白70表达下调、血浆一氧化氮浓度下降等<sup>[22]</sup>。Manal等的研究发现，小体积肝脏移植后，短暂的门静脉压力增高可引起肝窦机械性损伤，导致肝窦间隙肿胀变形、窦间隙内衬细胞间隙增宽，严重情况会出现狄氏间隙的崩解。小体积移植这种不可逆的内皮细胞损伤促进了肝脏微循环的衰竭<sup>[23]</sup>。

同门静脉血流增加不同，肝动脉的血流随着移植物的体积减少而成比例减少<sup>[21]</sup>。在移植物与受体体重比小于0.6%的情况下，由于门静脉血流的显著增加，肝窦发生严重的充血，肝动脉血液入肝的阻力增大。移植再灌注早期肝动脉血流仅占全肝血流的10%，并且受热缺血性损伤、急性排斥反应和动脉吻合技术的影响，肝动脉的血流会进一步减少，使得小体积移植对于缺血性损伤、肝动脉栓塞的反应更为敏感<sup>[21,24,25]</sup>。

肝静脉回流是活体肝脏移植常涉及的问题，动物模型的

研究发现，肝静脉回流障碍区域的肝脏只有肝动脉供血，门静脉供血几乎停止，甚至会出现返流情况，这使得该区域肝脏无法发挥功能<sup>[26]</sup>，临床上证实，淤血区域的肝脏再生能力明显下降，不含肝中静脉的移植物的前段部分的再生明显小于后段<sup>[27]</sup>，从而妨碍了部分肝脏的再生，使得移植短期无法快速达到满足机体要求的体积。

## 5. 受体因素

受体移植前身体生理状态对手术预后有很大的影响，终末期需肝移植的病人各器官机能储备都有一定程度的下降，在这些病人中，常存在门静脉高压和内脏血流淤积，这种状况是部分肝移植后门静脉血流过度灌注的潜在原因，在小部分肝移植(GRWR<0.85)患者当中，相对Child分级A级的患者，B级和C级的患者生存率下降，而在较大块肝移植患者中，两者没有明显差异<sup>[28]</sup>，在另外的研究表明，在平均GRWR为0.79%肝移植的患者中比较得出，肝硬化患者比非肝硬化患者更易发生SFSS<sup>[29]</sup>。因此，对情况比较差的病人，移植肝体积应该相对增大。

## 6. 供体年龄

Lkegami T等为了了解活体肝移植(左半肝LL或右半肝RL移植中)供体的年龄是否会成为发生SFSS的影响因素进行了回顾性研究。方法:共入组232例,归类方法为:0/LL组(供者年龄>50岁,20例),Y/LL组(供者年龄≤50,140例);0/RL(RL供者年龄>50岁,12例)和Y/RL(RL供者年龄≤50,61例)。比较活体肝移植后移植物功能恢复的情况。结果:左半肝活体肝移植中,SFSS的发病率组有显著的区别:0/LL组比Y/LL组高(60.0%比16.3%,P<0.01)。然而,累计5年生存率在0/LL组和Y/LL组分别为73.8%,76.7%,两组没有本质区别。在右半肝活体肝移植中,SFSS发病率和死亡率在0/RL和Y/RL两组是相似的。该回顾性研究结果表明,如果在选择左半肝进行活体肝移植时,高年龄的供体是值得考虑的的安全因素。

## 三、手术方式的选择及评价

### 1. 肝左叶移植术

最初的成人活体肝移植,都是采用肝左叶。但对于成人受体来说GRWR达不到0.8%,为了增加移植物的体积,Hwang等采用了联合尾状叶的肝左叶移植术,单独的尾状叶只占全肝体积的3%-4%,但联合尾状叶的左半肝,体积能平均增加5.9%。在大多数情况下,肝左叶移植都能获得中肝静脉,良好的静脉回流有利于移植肝功能恢复和再生<sup>[30,31]</sup>。尽管肝左叶移植有成功的经验,但大多数学者仍认为,肝左叶移植并不能完全满足成人代谢的需要,它只适合那些没有严重肝硬化、病程短或Child分级A级的患者<sup>[32]</sup>。

### 2. 肝右叶移植术

右半肝移植是成人活体肝移植中采用最多的一种形式。右半肝移植只占全肝60%的体积,适用于供受体体重相当,或体重稍小的供者捐肝给体重稍大的受者。若右肝静脉粗大,没有比较大的V段和VIII段的静脉引流至中肝静脉,该供肝适合作右半肝移植<sup>[33]</sup>。为了解决供肝不匹配问题,近年来又开展了扩大右半肝移植,即Couinaud肝IV~VIII段,包括肝中静脉,占全肝65%体积。扩大的右半肝移植后,移植物在肝床的位置类似于尸肝移植,少有移动和旋转。血管重建时,右肝静脉对应右肝静脉吻合,中肝静脉对应中肝静脉或左

中肝静脉的整形口作吻合；若有直径 $>0.5$  cm的肝右后下静脉，则以端侧方式吻合于肝后下腔静脉壁上<sup>[34]</sup>。受体术后最常见的三个并发症是胆漏、血管并发症和原发性移植肝无功能<sup>[35]</sup>。供体死亡是肝右叶移植最严重的并发症，发生率 $>1\%$ 。

### 3. 辅助性原位肝移植术 (APOLT)

APOLT最早用于急性肝功能衰竭和代谢性肝病的患者，近年来APOLT也用于解决小体积肝移植。APOLT术后原肝和供肝之间门静脉血流分配和功能竞争是一个尚未解决的问题。另外，移植肝体积大小也是一个关键因素，若体积控制合适，行APOLT后，受体门静脉压力可望下降至正常，同时又可以满足移植肝门静脉血流，有学者认为移植肝GRWR为 $0.5\%$ 左右是合适的<sup>[36]</sup>。

### 4. 肝右外叶移植术

根据Couinaud的肝段分法，肝右外叶移植是指肝脏VI段和VII段。近年来，研究发现当肝右叶体积超过全肝体积 $70\%$ ，有 $72\%$ 的右外叶肝体积大于肝左叶体积<sup>[37]</sup>。因此，供体选择的标准是肝右叶体积占整个供肝体积的 $70\%$ 以上，并且肝右外叶体积大于左叶，如果右外叶肝体积为 $40\%$ 时，移植也是安全的<sup>[38]</sup>。肝静脉回流障碍是肝右外叶移植的常见问题，必要时进行肝静脉重建，复杂的手术技术限制了它的应用。

### 5. 双肝移植术

为了解决极端的小体积移植术，韩国医疗组织积极采用了双肝作为移植术<sup>[39]</sup>，在20例双肝移植中，14例接受两个肝左叶，4例接受一个肝左叶+肝左外叶，1例接受一个肝左叶和一个肝右叶，1例为肝左外叶+肝右后叶。Tanaka等亦报道1例该类手术，采用肝右叶加肝左外叶，分别来自于一对孪生兄弟<sup>[40]</sup>，双肝叶移植可为供体提供足够体积的肝脏，但该手术具有很大的挑战性，并且多个供体的可行性也是问题。

## 四、预防小肝综合症的策略

预防肝移植后小肝综合症，解决的方案是要始终使用一个足够大的移植术<sup>[41]</sup>。足够的供肝量对于活体肝移植是一个关键性的问题，但是由于除了移植术大小有助于预防小肝综合症外还出于对供体安全的考虑和极有限的供体的原因，大多数外科医生常面临患者发生小肝综合症的危险<sup>[5]</sup>。那怎样可以预防SFSS的发病率或治疗已患SFSS的患者呢？小肝综合症的预防除移植术的选择及体积因素外，还有以下几个因素。

### 1. 降低门静脉的灌注

由于门静脉高灌注和门脉高压对于小体积肝脏移植物的损害作用已得到公认，因此降低门静脉灌注和压力也就成了预防小肝综合症的主要手段。Itot等的研究表明，脾动脉结扎 (Splenic artery ligation, SAL) 可使门静脉压力从 $10-20$  mmHg (平均 $16$  mmHg) 降低到 $9-13$  mmHg (平均 $11$  mmHg)，并且会持续到移植术后的一个星期<sup>[6]</sup>，实践证明实施SAL患者的预后明显好于那些门脉压力增高而没有实施SAL的患者；Gruttadauria S等的研究表明，脾动脉栓塞术 (splenic artery embolization, SAE) 使门静脉压力降低<sup>[42]</sup>，且SAE后降低门静脉压力是由多维CT (multidetector computed tomography, MDCT) 计算出有关脾肝体积比值 (splenic liver volume ratio, SLVR)，并证明导致SFSS

的危险因素包括GRWG $<0.8\%$ 或SLVR高，早期实施SAE会防止移植失败后再移植的风险，实验证明早期实施SAE患者的预后明显好于那些没有实施或晚期实施SAE的患者，因此SAE可提议作为一个微创技术来治疗和预防SFSS的有效措施<sup>[43]</sup>。Umeda Y等研究预防性使用脾动脉血流调节 (splenic artery modulation, SAM) 的效果进行了一项回顾性队列研究。该研究为连续观察39例成人到成人活体肝移植，其移植到受体身体重量比小于 $0.8$ 。患者被分配到没有SAM组 ( $n=18$ ，没有任何门静脉血流衰减) 和SAM组 ( $n=21$ ，术前栓塞15例，结扎术6例)。肝血流动力学，肾功能，肝再生等结果进行评价：在SAM组，门静脉血流显著的减少 ( $P<0.01$ ) 和通过栓塞以及结扎使门脉减压效果是相等的。在术后急性期，血清转氨酶，白细胞介素-6，肿瘤坏死因子- $\alpha$ ，在SAM组分别低于非SAM组。脾动脉血流调节是有利的肝脏再生，并显著改善临床特征：高胆红素血症，腹水。发生小肝综合症非SAM组有5例病人，在SAM组只有1例病人 ( $P=0.038$ )。结论：似乎在有严重门静脉高压时，脾动脉栓塞术 (SAE) / 结扎术 (SAL) 可以缓解门静脉过量的血流灌注，以减轻损伤发生，改善肝移植后肝脏的再生。当门静脉血流显著升高 [ $p_v f > 500$  mL / (min · g)] 或对于脾静脉结扎反应差时，可采用门腔静脉分流，动物实验证明，对于GRWR为 $0.6\%$ 的肝移植术，采用切断门静脉和肠系膜静脉的联系的方法可以有效降低门静脉血流，提高动物的生存率<sup>[44]</sup>，Takada等<sup>[45]</sup>进行小体积供肝移植时，将受体门静脉的一支与腔静脉行端侧吻合建立门腔分流，受体门静脉的另一分支和供肝的门静脉吻合，通过门腔分流降低门脉高压，又能保证供肝的足够血流，受体肝功能恢复令人满意。

### 2. 流出道重建

足够的血液流出道是维持供肝移植后正常功能必不可少的条件，因此，必须保证供吻合的肝静脉有足够的口径和长度，流出道血流受阻将严重影响移植物的功能，在不含肝中静脉的右叶活体肝移植中，重建前段流出道有助于减少小肝综合症<sup>[27]</sup>，Kubota等报道，当关闭肝中静脉分支和肝动脉时，观察右肝前段的颜色变化，若发现其变苍白的范围超过 $1/2$ ，就是重建肝中静脉的指征<sup>[46]</sup>。右肝下静脉直径 $>5$  mm时，也应该重建，因为肝中静脉的引流范围主要是肝正中线右侧的肝血流，因此其对肝中线左侧的血流引流作用很有限<sup>[47]</sup>。另外，采用不包括肝中静脉干的右半肝，如果不重建肝中静脉，移植后会起肝中线右侧附近的肝段 (V5和V8) 淤血。相应地，重建肝中静脉就能有效减少肝静脉淤血的区域<sup>[48]</sup>。

### 3. 缺血预处理

实施扩大肝脏切除前进行短暂缺血预处理，可使肝脏耐受接下来更长时间的缺血性损伤，对残余肝脏具有明显的保护作用<sup>[49, 50]</sup>，研究发现缺血预处理对于活体肝移植中的小体积移植术也具有保护作用，该方法可以保持肝的微循环，减少KuPffer细胞的活化，促进肝细胞生长因子的产生，使移植物的炎症反应减轻，早期进入肝细胞再生周期<sup>[51, 52]</sup>，同时手术时避免热缺血，减少冷缺血时间和早期给予抗排斥治疗也是提高小体积移植术生存率的主要措施。

### 4. 药物治疗

#### ● N-乙酰半胱氨酸 (NAC)

NAC是谷胱甘肽的前体，可以补充体内具有抗氧化作用的

谷胱甘肽。动物实验显示NAC对肝脏的缺血再灌注损伤有保护作用。NAC可以用于人类肝移植以改善移植后肝动脉及门脉血流。

### ●前列腺素

目前至少存在2种前列腺素：前列腺素E1和前列环素。两者均可以改善移植后肝功能，机制为舒张血管、稳定溶酶体膜、减少血小板聚集以及增加内脏血流。前列腺素E1还具有免疫、血流动力学以及血液学方面的有益作用。当患者发生移植后功能异常合并内脏血流差时，可以选用该药。

### ●持续静注octotide或生长抑素和口服选择性 $\beta$ -受体阻断剂<sup>[43]</sup>

机制与疗效尚未确定，因此此治疗方法的疗效需要在以后的随机研究中证实。

### 5. 多科室联合辅助

以特定手术治疗为主预防SFSS，但多科室的相互协作也甚为重要。手术麻醉对患者治疗，与预后是分不开的。适宜的麻醉不仅能很好的协助手术的完成，而且与手术预后也有一定的关系。目前控制性低中心静脉压（controlled low central venous pressure, CLCVP）主要应用于肝叶切除和肝移植手术，可以明显减少术中出血、并缩短住院时间。对CLCVP目前尚无统一标准，通常指通过各种技术手段将中心静脉压（CVP）控制在0-5cmH<sub>2</sub>O水平，同时维持动脉收缩压（SBP） $\geq 90$ mmHg<sup>[53, 54]</sup>。近年来，关于CLCVP利与弊的争论愈发引人重视。目前有学者认为，通过减少CVP来减少肝静脉的压力从而使肝窦内压力降低，最终使肝脏切除手术中出血量减少。并可能以降低肝静脉的压力进而预防各种术后并发症包括SFSS等，但也有研究认为再灌注移植术后CVP的调节与患者的术后移植肝的功能、患者的生存率、移植肝的存活率、住院期间的长短和感染等无任何关联<sup>[55]</sup>。

### 6. 其他

最近，Liu CS等研究结果表明供肝者短期内通过高蛋白，高碳水化合物来增加体重在没有脂肪肝的情况下，实际肝重量可能会增加并超过预期的肝重量。这种增加肝重量的方法可能会预防SFSS在选定的活体肝移植例<sup>[56]</sup>。

## 五、小结

小肝综合征是一种与部分肝移植相关的疾病，但目前对小肝综合征的定义和分析并没有统一的规定，尽管临床上的一些研究数据能让在一定程度上认识小肝综合征的本质，但其分子机制并不明了。因此，积极通过术前人工肝支持、术中控制中心静脉压、术后应用生长抑素等方法，建立活体肝移植术后小肝综合征的综合防治体系；对于小肝综合征发病机制的不断研究，产生更多而且有效的治疗策略，对进一步提高活体肝脏移植患者的生存率十分必要。

### 参考文献

- Akabayashi A, Slingsby BI, Fujita M. The first donor death after living-related liver transplantation in Japan. *Transplantation*, 2004, 77(4): 634.
- Heaton N. Small-for-size liver syndrome after auxiliary and split liver transplantation: donor selection. *Liver Transpl* 2003; 9: 26-28.
- Dahm F, Georgiev P, Clavien PA. Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: definition, mechanisms of disease and clinical implications. *Am J Transplant* 2005; 5:2605-2610.
- Man K, Fan ST, Lo CM, et al. Graft injury in relation to graft size in right lobe live donor liver transplantation: a study of hepatic sinusoidal injury in correlation with portal hemodynamics and intragraft gene expression. *Ann Surg* 2003; 237: 256-264.
- Kiuchi T, Tanaka K, Ito T, et al. Small-for-size graft in living donor liver transplantation: how far should we go? *Liver Transpl*, 2003, 9: S29-S35.
- Ito T, Kiuchi T, Yamamoto H, Oike F, Ogura Y, Fujimoto Y. Changes in portal venous pressure in the early phase after living donor liver transplantation: pathogenesis and clinical implications. *Transplantation* 2003; 75: 1313-1317.

- Lo CM, Fan ST, Liu CL, Chan JK, Lam BK, Lau GK, Wei WJ, Wong J. Minimum graft size for successful living donor liver transplantation. *Transplantation* 1999; 68: 1112-1116.
- Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, Garden OJ, Wigmore SJ. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut* 2005; 54:289-296.
- Chang TH, Hakamada K, Toyoki Y, Tsuchida S. Expression of MRP2 and MRP3 during liver regeneration after 90% partial hepatectomy in rats. *Transplantation* 2004; 77: 22-27.
- Urata K, Kawasaki S, Matsumami H, et al. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology*, 1995, 21: 1817-1821.
- Radtke A, Nadalin S, Sgourakis G, et al. Liver "compliance": a previously unrecognized preoperative predictor of small-for-size syndrome in adult living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008 Nov;40(9):3142-6.
- Nigel H. Small-for-size liver syndrome after auxiliary and split liver transplantation donor selection. *Liver Transpl*, 2003, 9(Suppl 9): S26-S28.
- Sugawara Y, Makuchichi M, Takayama T, et al. Small-for-size grafts in living-related liver transplantation. *J Am Coll Surg*, 2001, 192: 510-513.
- Marcos A, Fisher RA, Ham JM, et al. Liver regeneration and function in donor and recipient after right lobe adult to adult living donor liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 1375-1379.
- Humar A, Kosari K, Sclafin TD, et al. Liver regeneration after adult living donor and deceased donor split-liver transplants. *Liver Transpl* 2004; 10: 374-378.
- Eguchi S, Yanaga K, Sugiyama N, Okudaira S, Furuji J, Kanematsu T. Relationship between portal venous flow and liver regeneration in patients after living donor right-lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 547-551.
- Yagi S, Iida T, Taniguchi K, et al. Impact of portal venous pressure on regeneration and graft damage after living-donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 68-75.
- Marubashi S, Sakon M, Nagano H, et al. Effect of portal hemodynamics on liver regeneration studied in a novel portohepatic shunt rat model. *Surgery* 2004; 136: 1028-1037.
- Gondolesi GE, Florman S, Matsumoto C, Huang R, Fishbein TM, Sheiner PA, Schwartz M E, Emre S, Thung S, Shapko R, Miller CM. Venous hemodynamics in living donor right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 809-813.
- Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Gamaletsos E, Theodoraki K, Kehagias D, Mystakidou K, Contis J. Hemodynamic interaction between portal vein and hepatic artery flow in small-for-size split liver transplantation. *Transp Int* 2002; 15: 355-360.
- Marcos A, Olzinski AT, Ham JM, Fisher RA, Posner MP. The interrelationship between portal and arterial blood flow after adult to adult living donor liver transplantation. *Transplantation* 2000; 70: 1697-1703.
- Kelly D, Demetris A, Fung J, et al. Proximal partial liver transplantation: a novel model of the "small-for-size" liver graft. *Liver Transpl*, 2004, 10: 253-263.
- Man K, Lo CM, Ng IO, Wong YC, Qin LF, Fan ST, Wong J. Liver transplantation in rats using small-for-size grafts: a study of hemodynamic and morphological changes. *Arch Surg* 2001; 136: 280-285.
- Payen DM, Fratacci M D, Dupuy P, Gatecel C, Vigouroux C, oezier Y, Housin D, Chapuis Y. Portal and hepatic arterial blood flow measurements of human transplanted liver by implanted Doppler probes. *Surgery* 1990; 107: 417-427.
- Rela M, Vougas v, Muiensan P, Vilca-Melendez H, Smyrniotis V, Gibbs P, Williams R, Heaton N. Split liver transplantation: Kings College Hospital experience. *Ann Surg* 1998; 227: 282-288.
- Cui D, Kiuchi T, Hayashi M, Ueda M, Suenomoto S, Tanaka K. Microcirculatory changes in right lobe grafts in living donor liver transplantation: a near-infrared spectrometry study. *Transplantation* 2001; 72: 291-295.
- Maetani Y, Itoh K, Egawa H, Shibata T, Ametani F, Kubo T, Konishi J. Factors influencing liver regeneration following living-donor liver transplantation of the right hepatic lobe. *Transplantation* 2003; 75: 97-102.
- Ben-Haim M, Emre S, Fishbein TM, et al. Critical graft size in adult-to-adult living donor liver transplantation: impact of the recipient disease. *Liver Transpl* 2001; 7: 948-953.
- Soejima Y, Shimada M, Suehiro T, et al. Outcome analysis in adult-to-adult living donor liver transplantation using the left lobe. *Liver Transpl* 2003; 9: 581-586.
- Hwang S, Lee SG, Ha TT, et al. Simplified standardized technique for living donor transplantation using left liver graft plus caudate lobe. *Liver Transpl*, 2004, 10(11): 1398-1405.
- Maeda A, Imamura H, Takayama T, et al. Impaired volume regeneration of split livers with partial venous disruption: atlatent problem in partial liver transplantation. *Transplantation*, 2002, 73: 765.
- Ben-Haim M, Emre S, Fishbein TM, et al. Critical graft size in adult-to-adult living donor liver transplantation: impact of the recipient disease. *Liver Transpl*, 2001, 7: 948.
- Orguc S, Terean M, Bozoklar A, et al. Variations of hepatic vein: helical computerized tomography experience in 100 consecutive living liver donors with emphasis on right lobe. *Transplant Proc*, 2004, 36(9): 2727-2732.
- Hwang S, Lee SG, Choi ST, et al. Hepatic vein anatomy of the medial segment for living donor liver transplantation using extended right lobe graft. *Liver Transpl*, 2005, 11(4): 449-455.
- Lo C, Fan ST, Lin CL, et al. Lessons learned from one hundred right lobe living donor liver transplants. *Ann Surg*, 2004, 240(1): 151-158.
- Ikegami T, Shiotani S, Ninomiya M, et al. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation from living donors. *Surgery*, 2002, 131(Suppl 1): S205-S210.
- Leelaudomlpi S, Sugawara Y, Kaneko J, et al. Volumetric analysis of liver segments in 155 living donors. *Liver Transpl*, 2002, 8: 612.
- Sugawara Y, Makuchichi M, Takayama T, et al. Right lateral sector graft in adult living-related liver transplantation. *Transplantation*.
- Lee SG, Park KM, Hwang S, Lee HJ, Kim MH, Lee SK, Suh DJ, Kim JI, Sung KB. Adult-to-adult living donor liver transplantation at the Asan Medical Center, Korea. *Asian J Surg* 2002; 25: 277-284.
- Tanaka K, Ogura Y. Small-for-size graft and small-for-size syndrome in living donor liver transplantation. *Yonsei Med J*, 2004; 45: 1089-1094.
- Perkins JD. Liver volume is critical: how best to gauge size. *Liver Transpl* 2007; 13:929-930.
- Gruddauria S, Mandala' L, Miraglia R, et al. Successful treatment of small-for-size syndrome in adult-to-adult living-related liver transplantation: single center series. *Clin Transplant* 2007; 21: 761-766.
- Salvatore G, Duilio P, Angelo L, et al. Small-for-size syndrome in adult-to-adult living-related liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2010 October 28; 16(40): 5011-5015.
- Lo CM, Liu CL, Fan ST. Portomesenteric disconnection for Small-for-size grafts in liver transplantation: preclinical studies in pigs. *Liver Transpl* 2003; 9: 42-46.
- Takada Y, Ueda M, Ishikawa Y, et al. End-to-side portocaval shunting for a small-for-size graft in living donor liver transplantation. *Liver Transpl*, 2004, 10(6): 807-810.
- Kuhota T, Togo S, Sekido H, et al. Indications for hepatic vein reconstruction in living donor liver transplantation of right liver grafts. *Transplant Proc*, 2004, 36(8): 2263-2266.
- Lo CM, Fan ST, Liu CL, et al. Extending the limit on the size of adult recipient in living donor liver transplantation using extended right lobe graft. *Transplantation*, 1997, 63: 1524-1528.
- Akamatsu N, Sugawara Y, Kaneko J, et al. Effects of middle hepatic vein reconstruction on right liver graft regeneration. *Transplantation*, 2003, 76(5): 832-837.
- Clavien PA, Yachiv S, Sindran D. Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. *Ann Surg* 2000; 232: 163-165.
- Clavien PA, Selzner M, Rudiger H, Graf R, Kadry Z, Rousson V, Jochum W. A prospective randomized study in 100 consecutive Patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. *Ann Surg* 2003; 238: 843-850.
- Ikegami T, Taketomi A, Ohta R, Soejima Y, Yoshizumi T, Shimada M, Machera Y. Donor age in living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008 Jun;40(5):1471-5.
- Balei D, Taner B, Dayangac M, Akin B, Yaprak O, Duran C, Urz S, Hayazran S, Ayanoglu O, Killi R, Senturk H, Yuzer Y, Tokat Y. Splenic abscess after splenic artery ligation in living donor liver transplantation: a case report. *Transplant Proc*. 2008 Jun;40(5):1786-8.
- 林渺, 闵苏. 控制性低中心静脉压在肝切除及肝移植中的应用及争议. *Chinese General Practice*. 2010 May; 13(15):1719-1721.
- Zhi-Ying Feng, Sheng-Mei Zhu, Berthold Bein and Shen-Shen Zheng. Effects of low central venous pressure during preanhepatic phase in liver transplantation. *World J Surg*. 2010 Aug;34(8):1864-73.
- Cywinski JB, Mascha E, You J, et al. Central venous pressure during the post-anhepatic phase is not associated with early postoperative outcomes following orthotopic liver transplantation. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:795-804.
- Liu CS, Lee RC, Loong CC, et al. Increasing Donor Body Weight to Prevent Small-for-Size Syndrome in Living Donor Liver Transplantation. *World J Surg* 2010(10):34:2401-2408.

施 健<sup>1</sup> 阎锡新<sup>2</sup> 徐海博<sup>2</sup>

李海涛<sup>2</sup> 关继涛<sup>2</sup>

1.河北省沧州市中心医院呼吸科, 050000

2.河北医科大学第二医院呼吸内科, 河北省呼吸病研究所

## 摘要

**目的:** 探索与评估膈肌功能测定对重度慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期患者无创正压机械通气(NPPV)疗效的意义。**方法:** 选择住院的急性加重期COPD患者28例,施行常规治疗+NPPV。分别记录无创通气前、通气后48小时、终止无创通气前的跨膈压(Pdi)、肺功能、动脉血气,同时综合评估通气前、后的支气管-肺部感染情况。**结果:** 1、无创通气治疗成功组:通气后Pdi、第一秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、动脉血二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)、动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)、pH值分别为(14.04±2.40)cmH<sub>2</sub>O、(0.70±0.24)L、(48.2±4.2)mmHg、(70.0±6.3)mmHg、(7.37±0.05),与通气前[(10.98±0.45)cmH<sub>2</sub>O、(0.59±0.11)L、(68.2±10.2)mmHg、(52.5±6.1)mmHg、(7.34±0.06)]比较差异均有统计学意义(P均<0.05)。2、无创通气治疗失败者:2例。1例其Pdi在通气前为8.74cmH<sub>2</sub>O,通气48小时为9.24cmH<sub>2</sub>O;另1例Pdi,通气前为7.56cmH<sub>2</sub>O。**结论:** 在NPPV治疗过程中,Pdi和FEV<sub>1</sub>、PaCO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>、pH值的变化有高度一致性,Pdi的动态变化,可以客观地反映膈肌的功能状态;NPPV有助于改善AECOPD患者的膈肌功能。

**关键词:** 慢性阻塞性肺疾病;无创正压机械通气;膈肌功能;呼吸功能不全;高碳酸血症  
责任作者及联系方式: 阎锡新, E-mail: yanxixin@hotmail.com

# 无创正压机械的通气对慢性阻塞性肺疾病患者膈肌功能影响

## The Efficacy of Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease through Assessing Diaphragmatic Muscle Function

Jian Shi, Xi-xin Yan, Hai-bo Xu, Hai-tao Li, Ji-tao Guan

Department of Respiratory Medicine, The Affiliated Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000

### Abstract

**Objective:** To evaluate the efficacy of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) in acute patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) through assessing diaphragmatic muscle function.

**Methods:** 28 cases of COPD with exacerbation were selected with conventional therapy together with NPPV. Parameters before NPPV, 48 hours after and finishing NPPV were compared. In which, it was included that transdiaphragmatic pressure(Pdi), lung function test, arterial blood gases and pulmonary infection before and finishing NPPV.

**Results:** By finishing NPPV, the difference of the Pdi, FEV<sub>1</sub>, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> and pH [(14.04±2.40) cmH<sub>2</sub>O、(0.70±0.24) L、(48.2±4.2) mmHg、(70.0±6.3) mmHg、(7.37±0.05)] were statistically significant compared to that before NPPV [(10.98±0.45) cmH<sub>2</sub>O、(0.59±0.11) L、(68.2±10.2) mmHg、(52.5±6.1) mmHg、(7.34±0.06)] (all P<0.05) in success cases. 2 cases were failure with NPPV. In the first one, Pdi was 8.74cmH<sub>2</sub>O before NPPV. It rose to 9.24 cmH<sub>2</sub>O after 48 hours with NPPV. In the second patient, Pdi was 7.56 cmH<sub>2</sub>O before NPPV, he was not adapted to NPPV.

**Conclusion:** During NPPV, there was a high consistence between the Pdi, FEV<sub>1</sub>, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> and pH. Dynamic changing of Pdi, can reflect the function of diaphragm objectively. On the other side, NPPV showed up its effect by the improvement of Pdi.

**Key Words:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Noninvasive positive pressure ventilation; Diaphragmatic muscle function; Respiratory insufficiency; Hypercapnia

**Corresponding Author:** Xi-xin Yan, E-mail: yanxixin@hotmail.com

因无创正压机械通气(NPPV)不需行气管插管,避免了插管或气管切开所致的肺内感染,临床依从性相对较好,因而应用指征在逐渐拓宽。特别是随着有创-无创序贯通气治疗策略的推广,其在慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期患者中的应用日益广泛。而NPPV应用指征的把握是决定能否成功实施NPPV的关键因素。目前虽然国际COPD防治联盟(2007年GOLD)制订了关于COPD加重期应用NPPV的指征,但由于不同患者呼吸衰竭的严重程度、基础疾病状态、感染的严重程度、是否存在多器官功能损害等多种因素影响,加之受应用者经验和耐心的影响,无创通气治疗的效果常常难以预测。血气改善固然是呼吸衰竭改善的标志之一,但是否

能维持稳定状态,除与感染程度、排痰能力、病程等因素相关外,还有一项重要因素可能就是患者膈肌的功能。但是国内外针对无创通气对COPD急性加重期(AECOPD)患者膈肌功能影响的临床研究很少。我们通过对28例AECOPD住院患者在行无创正压机械通气前后测定膈肌功能,评估其膈肌功能状态,分析无创通气对膈肌功能及综合治疗效果的影响,为实施NPPV提供理论依据。

### 一、对象与方法

#### 1. 病例选择

选择2008年1月至12月在河北医科大学第二医院呼吸科

COPD急性加重期患者28例,其中男19例,女9例,平均年龄(69±10)岁。入组前以德国耶格便携式肺功能仪测定通气功能,结合血气等临床情况,参照2007年COPD诊疗G0AD指南,综合评估无创通气适应证。入选标准:重度COPD诊断符合中华医学会呼吸病学分会COPD学组的诊治标准<sup>[1]</sup>(第一秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV<sub>1</sub>/FVC)<70%,第一秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV<sub>1</sub>占预计值%)<30%,或FEV<sub>1</sub>占预计值%<50%伴呼吸衰竭或右心衰竭的临床征象),有急性呼吸窘迫的症状和体征(中重度气促或气促比平时明显加重,呼吸频率(RR)>25次/分,辅助呼吸肌动用及反常呼吸),气体交换异常(动脉血二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)>45mmHg(1mmHg=0.133KPa),pH值7.25~7.35);排除标准:自主呼吸微弱,血流动力学不稳定,休克并多器官功能衰竭,消化道出血,颜面部挫伤及上呼吸道梗阻者。

### 2. 无创通气方法

在常规药物(包括使用抗生素、β<sub>2</sub>肾上腺素受体激动剂、茶碱类药物和糖皮质激素等)治疗的基础上选用双水平气道正压通气(BiPAP)的无创正压呼吸机(德国Hoff Richter公司VILA或美国伟康公司Vension呼吸机)经口鼻(面)罩(ZS-MZ-A型,上海中山医疗科技发展公司)进行治疗。参数:压力支持/压力控制(S/T)模式,初始呼气末正压(PEEP)2~4cmH<sub>2</sub>O(1cmH<sub>2</sub>O=0.098 KPa),渐加至4~6cmH<sub>2</sub>O,初始压力支持(PS)水平6~8cmH<sub>2</sub>O,然后以每次2cmH<sub>2</sub>O的水平递增(最短间隔5~6min)至患者临床呼吸状况明显改善,或者1h后根据患者的最大耐受能力设定,调节给氧流量以维持SpO<sub>2</sub>于90~95%。要求首次使用NPPV的持续时间≥2h,前3d保证每天累计时间≥12h,但保证患者进餐、交谈、排痰等时间,第4~5天保证每天累计时间≥8h,NPPV至少连续5d,一般疗程7~10d。

### 3. 气管插管治疗标准

- (1) pH值≤7.20且治疗中PaCO<sub>2</sub>进行性上升
- (2) 低氧难以纠正(充分氧疗动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)仍<50mmHg)
- (3) 严重意识障碍(如昏睡、昏迷或谵妄)
- (4) 呼吸或心跳停止
- (5) 呼吸抑制(呼吸频率(RR)<8次/min)或严重呼吸困难(RR>40次/min)

患者或家属不同意插管时,继续维持NPPV,并尽量调整通气参数满足患者需求或维持常规治疗。

### 4. 观察指标

(1) 终点观察指标:患者出院、插管行有创通气或患者死亡。

(2) 其他观察指标:

① 跨膈压Pdi:

采用胃、食道囊管法<sup>[2]</sup>,让受试者取坐位,常规放置胃、食道囊管,胃囊管、食道囊管测定的压力分别为胃内压(Pgas)和食道内压(Peso)。Pdi=Pgas-Peso,通过计算机计算得出。试验前后常规校正压力测定系统。试验时,让患

者平静呼吸,并根据受试者的呼吸节奏引导其吸气-呼气-放松。待受试者适应平静地按节奏呼吸后,得到波形图,取走行平稳的一段波形,取平均值,即为Pdi。分别记录通气前、通气48小时、通气结束前的Pdi。数据采集和分析通过电脑软件来完成(Microcal Origin USA)。应用DT2801A/D模数转换板(Data Translation Co,USA)将电信号数据化。用256Hz的采集频率连续采集压力信号,实验结束后用上述软件进行计算和分析。

② 肺功能测定:采用Jaeger肺功能仪(德国)测定FEV<sub>1</sub>,分别记录通气前、通气48小时、通气结束前的FEV<sub>1</sub>。

③ 动脉血气分析:采用CHIRON DIAGNOSTICS 850仪(美国)测定PaCO<sub>2</sub>和PaO<sub>2</sub>,分别记录通气前、通气48小时、通气结束前的PaCO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>。

④ 支气管-肺部感染情况:包括x线胸片、痰量、痰色、粘度、体温、外周血白细胞计数,分别记录通气前、后的变化。

### 5. 统计学处理

应用SPSS10.0软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ ,治疗前后比较采用重复测量设计的方差分析,P<0.05为差异有统计学意义。

## 二、结果

28例患者中26例完成研究全过程。未因明显不适或严重副作用终止无创通气,并按期完成了膈肌功能测定等观测指标。

### 1. 治疗前后临床症状比较

经NPPV治疗后患者症状均有不同程度减轻,如x线胸片上支气管-肺部感染影消退,痰液量减少,痰色转白,粘度变稀,体温下降,白细胞计数降低。3例轻度嗜睡,但经治疗后很快意识恢复清醒。仅1例气道分泌物较多,因患者尚有咳痰能力,经充分解痉平喘与大剂量化痰药物治疗(盐酸氨溴索针300mg, bid),分泌物较快排出,继续使用无创通气。

### 2. 其他观察指标比较

通气治疗后跨膈压、FEV<sub>1</sub>、PaO<sub>2</sub>、pH值均升高,PaCO<sub>2</sub>降低,通气后与通气前相比,以上参数比较差异均有统计学意义(P均<0.05,表1)。

2例脱落患者因肺内感染严重、气道分泌物多、缺氧及二氧化碳潴留明显,转入ICU病房进行有创通气。其中1例,跨膈压,通气前为8.74cmH<sub>2</sub>O,通气48小时为9.24cmH<sub>2</sub>O;另1例通气前跨膈压为7.56cmH<sub>2</sub>O,通气48小时内插管上机,未能再次测压。

表1 患者通气前、通气48小时、通气结束前各项生理学指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

	跨膈压 (cmH <sub>2</sub> O)	FEV <sub>1</sub> (L)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	pH
通气前	10.98±0.45	0.59±0.11	68.2±10.2	52.5±6.1	7.34±0.06
通气48小时	12.45±1.05	0.63±0.10	60.5±6.3	62.7±6.7	7.35±0.06
通气结束前	14.04±2.40	0.70±0.24	48.2±4.2	70.0±6.3	7.38±0.05
F	70.22	45.23	48.33	50.32	41.33
p值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 三、讨论

目前无创正压通气(noninvasive positive pressure ventilation, NPPV)治疗AECOPD患者的临床地位已得到了循证医学的支持。多项非对照性试验和随机对照试验均表明,对AECOPD呼吸衰竭患者,无创正压通气治疗可改善pH,降低PaCO<sub>2</sub>,缩短住院天数,更重要的是降低插管率和病死率,治疗成功率为80~85%<sup>[3-5]</sup>。而且NPPV应用方便、灵活,可以间歇使用,保留患者的语言和进食功能,患者痛苦小,并发症少,往往更容易接受<sup>[6]</sup>。NPPV应用指征的把握是决定能否成功实施NPPV的关键因素,对于AECOPD,除与患者的耐受程度等有关外,其病情严重程度,特别是酸中毒程度是决定是否应用NPPV的首要因素<sup>[7]</sup>,因此大多数研究都以血气指标作为患者入选和排除标准,相关指南也据此制定<sup>[7-8]</sup>。不过,这些指征的合理性尚有待进一步论证<sup>[9-10]</sup>。

膈肌是体内主要的呼吸肌,作为机体的通气泵,其收缩所产生的通气量约占静息通气量的80%,对呼吸系统的作用非常重要。膈肌疲劳被认为是呼吸衰竭发生发展的重要病理生理机制之一,由膈肌无力导致的II型呼吸衰竭是慢性阻塞性肺疾病晚期患者死亡最重要的原因<sup>[11]</sup>。

治疗AECOPD呼吸衰竭膈肌疲劳的主要方法是让其休息,休息的方法主要是应用机械通气(mechanical ventilation, MV),使呼吸肌在适当时间内不再主动收缩。合理的MV可以使疲劳的膈肌得到休息,改善氧合,提高跨膈压<sup>[12]</sup>。

本研究结果显示经NPPV治疗后,患者跨膈压升高,通气后比通气前升高了27.9%,说明一些AECOPD患者经NPPV治疗后疲劳的呼吸肌得到了休息。AECOPD患者因小气道阻力增加,呼气时间过短致气体陷闭,产生动态肺过度充气和内源性呼气末正压(PEEP<sub>i</sub>),呼吸肌的结构和功能受到损害而处于慢性疲劳状态,患者的吸气肌肉功能降低并容易出现呼吸肌肉疲劳,导致呼吸负荷与呼吸肌肉功能(特别是膈肌)储备的失衡,是呼吸衰竭的主要发病机制之一。NPPV一方面通过压力支持通气(PSV)帮助患者克服弹性阻力和气道阻力,这种压力支持必须依靠患者自主呼吸启动,不会诱发呼吸机依赖;另一方面通过提供外加的呼气末正压来对抗内源性呼气末正压而减少患者吸气做功,有助于呼吸肌肉得到休息和康复,从而达到治疗呼吸衰竭的目的<sup>[13]</sup>,在这一点上无创通气与有创通气有异曲同工之效。

研究结果显示患者通气后FEV<sub>1</sub>较通气前明显升高,表明NPPV治疗在短期内能明显改善AECOPD患者的肺功能。呼吸衰竭程度(血气)明显改善,与NPPV增加肺泡通气、改善气体分布、扩张痉挛的支气管、改善通气/血流比例有关,最终能达到改善通气和换气的目的。

另外,研究显示治疗后包括影像学在内的支气管-肺部感染控制良好,主要表现在无创通气后排痰能力较快改善,除与肺泡通气量增加有助于排痰外,还应与呼吸肌疲劳缓解后,患者的咳痰能力有所增强、痰液引流改善有关。只是本课题没有进行平行对照研究,难以显示无创通气及其通过改

善膈肌功能对控制支气管-肺感染的益处有多少。

对于NPPV治疗无效者,主要因为膈肌疲劳程度较重,即使通过NPPV治疗也难以恢复功能,其次,咳嗽咳痰能力差,气道分泌物过多,肺部感染程度较重且未能有效的控制感染,有意识障碍,故而通气1~2小时及24小时后血气及呼吸困难难以有明显改善,通气间期鼻导管吸氧时动脉血氧饱和度不能维持稳定且呼吸困难加重,必须行气管插管,改为有创机械通气。

对于Pdi较低者,本实验中Pdi<10.53cmH<sub>2</sub>O,预测其NPPV治疗成功率低,反之,Pdi≥10.53cmH<sub>2</sub>O,预测其NPPV治疗成功率高。当然,NPPV的治疗效果还受很多因素影响,如操作者经验水平、患者配合耐受程度、基础疾病以及并发症多少等。

对于Pdi较低者,达到稳定期后患者多需要长期家庭无创正压机械通气治疗,近期国内外的一些临床研究结果显示,严重COPD稳定期患者可从家庭无创机械通气治疗中获益。

在呼吸衰竭的发生和恢复过程中,膈肌肌力的变化是一个逐渐过程,单次测定膈肌肌力不能准确判断患者的病理生理状态,动态地观察膈肌功能的变化才有利于准确判断病情的变化。本结果显示在NPPV治疗过程中,即膈肌从疲劳到肌力恢复的动态变化过程中,Pdi和FEV<sub>1</sub>、PaCO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>、pH的变化保持一致。Pdi的动态变化,可以客观地反映膈肌的功能状态。测定Pdi有利于动态观察膈肌肌力的变化,应该可以将Pdi作为反映膈肌功能状态的指标之一,并用来进行进一步探索AECOPD应用NPPV的指征和疗效判断标准。但由于本研究样本量偏小,尚需大样本多中心随机对照试验的结果。

#### 参考文献

- (1) 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南.中华结核和呼吸杂志.2002,25:453-460.
- (2) 何权瀛,林江涛,主编.现代呼吸系统疾病诊断学.北京:中国协和医科大学出版社,2002:328-348.
- (3) Mehta S,Hill NS.Noninvasive ventilation.Am J Respir Crit Care Med,2001;163:540-577.
- (4) Plant PK,Owen JL,Elliott MW.Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomized controlled trial.Lancet,2000;355:1931-1935.
- (5) 徐喜媛,姚易凯,杨敬平.BiPAP呼吸机治疗慢性阻塞性肺疾病急性呼吸衰竭的疗效观察.中国呼吸与危重症监护杂志,2003;2:360-361.
- (6) 谷伟,孙丽华,乔岩.非侵入性通气治疗慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭的进展.中国呼吸与危重症监护杂志,2003;2:243-245.
- (7) Lightowler JV,Elliott MW.Predicting the outcome from NIV for acute exacerbations of COPD.Thorax,2000,55:815-816.
- (8) British Thoracic Society Standards of Care Committee.Non-invasive Ventilation in acute respiratory failure.Thorax,2002,57:192-211.
- (9) Timothy L,Henry K,Nicholas S.Acute applications of noninvasive positive pressure ventilation(J).Chest,2003,124:699-713.
- (10) Stefano N,Piero C.Causes of failure of noninvasive mechanical ventilation(J).Respir Care,2004,49(3):295-303.
- (11) Ottenheim CA,Heunks LM,Sieck GC,et al.Diaphragm dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease.Am J Respir Crit Care Med,2005,172:200-205.
- (12) Ambrosino N.Weaning and respiratory muscle dysfunction:the egg-chicken dilemma.Chest,2005,128:481-483.
- (13) Singh VK,Khanna P,Rao BK,et al.Outcome predictors for noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure.J Assoc Physician India,2006,54:361-365.

苗晓蕾 徐苗苗 周玉弟

胡婷婷 段满林 徐建国

南京大学医学院临床学院 (南京军区南京总医院) 麻醉科 南京 210002

## 摘要

目的: 观察硫化氢复合浅低温对大鼠全脑缺血再灌注后海马N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDARs)的亚单位NR2A、NR2B及其环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)信号通路的影响,旨在探讨其是否存在脑复苏作用及发挥作用的潜在机制。方法: 雄性SD大鼠随机分为以下五组(n=20): 假手术组(I)、模型组(II)、浅低温组(III)、NaHS组(IV)、浅低温+NaHS组(V)。采用Pulsinelli-Brierley四血管阻塞法建立大鼠全脑缺血再灌注损伤模型,缺血15min,再灌注即刻IV组和V组腹腔注射14 μmol/kg NaHS,III组和V组行体表降温至肛温32~33℃。6h后断头取海马,分别采用分光光度计法测H<sub>2</sub>S的含量,western blot法测NR2A、NR2B以及p-CREB的表达,RT-PCR法测BDNF mRNA的水平,每组分别取4只于再灌注72h取脑行HE染色观察CA1区锥体细胞病理改变。结果: ①与I组相比,各组海马组织H<sub>2</sub>S含量均升高(P<0.05);与II组相比,III组含量略升高(P>0.05),IV和V组显著升高(P<0.05);②与I组相比,各组NR2A、NR2B的灰度值均增高(P<0.05),且II和III组NR2A/NR2B<1,IV和V组NR2A/NR2B>1;③与II组相比,III-V组p-CREB及BDNF mRNA的表达均显著升高(P<0.05);④与II组相比,III-V组CA1区锥体细胞损伤程度均明显减轻,尤以V组效果最佳。结论: 硫化氢复合浅低温可通过选择性作用于突触内的NMDARs,进而激活其下游促存活CREB信号通路,从而发挥脑复苏的作用。

关键词: 硫化氢; 低温; N-甲基-D-天冬氨酸受体; 环磷酸腺苷反应元件结合蛋白; 脑缺血; 再灌注损伤  
责任作者及联系方式: 段满林, E-mail: dml9001@163.com

# 硫化氢复合浅低温可选择性激活突触内NMDARs及其下游CREB信号通路

## Hydrogen Sulfide and Mild Hypothermia can Selectively Activating Synaptic NMDARs and Triggering the CREB Signaling Pathway

Xiao-lei Miao, Miao-miao Xu, Yu-di Zhou, Ting-ting Hu, Man-lin Duan, Jian-guo Xu

Department of Anesthesiology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China

### Abstract

**Objective:** To investigate the effects of hydrogen sulfide and hypothermia on the expression of NR2A, NR2B and phospho-cAMP response element binding protein (p-CREB) in the rat hippocampus following global cerebral ischemia-reperfusion, so as to speculate the underlying possible mechanisms of neuroresuscitation.

**Methods:** One hundred male SD rats were randomly divided into five groups with 20 each: sham operation group (I), model group (II), hypothermia group (III), NaHS group (IV), NaHS combined hypothermia group (V). Transient (15 min) global cerebral ischemia was induced by the four-vessel occlusion method invented by Pulsinelli. Immediate general mild hypothermia after reperfusion was performed and lasted for 6 hours in group III and V. Group IV and V were injected the NaHS 14 μmol/kg intraperitoneally at the same time. We use spectrophotometer to measure the content of H<sub>2</sub>S in hippocampus. The expression of NR2A, NR2B and p-CREB were detected by western blotting, while BDNF mRNA was by RT-PCR. HE staining was also performed to evaluate the pathological changes of pyramidal neurons.

**Results:** The content of H<sub>2</sub>S was increased in all of the four groups after ischemia-reperfusion. Compare to group II, group IV and V, which administrate NaHS, resulted in significant high content of H<sub>2</sub>S (P<0.05). There was also a mild increase in group III. The lever of NR2B was greater than NR2A in group II and III, which was opposite in group IV and V. The expression of p-CREB and BDNF mRNA were both up-regulated in group III to V (P<0.05). Giving NaHS or mild hypothermia can alleviant the damage in CA1 region of hippocampus, with the best effect in group V, which administer NaHS combined hypothermia.

**Conclusion:** Hydrogen sulfide combined mild hypothermia can induce neuroprotection by selectively activating synaptic NMDA receptors, which is predominately NR2A-containing, and triggering the prosurvival CREB signaling pathway.

**Key Words:** Hydrogen sulfide; Hypothermia; N-methyl-D-aspartate receptor; Cyclic AMP response element binding protein; Brain ischemia; Reperfusion injury

**Corresponding Author:** Man-lin Duan, E-mail: dml9001@163.com

N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体介导的兴奋性毒性损伤在脑缺血再灌注损伤中起重要作用。研究表明<sup>[1]</sup>, NR2A亚单位激活后可促进神经元存活,而NR2B亚单位激活后将介导神经元死亡。前者主要存在于突触内的NMDARs中,后者主要表达于突触外的NMDARs中。因此,可以说激活突触内NMDARs可产生促存活的作用,而激活突触外NMDARs将介导促死亡的作用。与突触内NMDARs相连的促存活通路主要包括CREB及

PI3K-Akt信号通路,而与突触外NMDARs相关的促死亡途径则主要通过抑制CREB或激活nNOS、JUN等<sup>[2-4]</sup>。

硫化氢(hydrogen sulfide, H<sub>2</sub>S)作为第三类内源性气体信号分子,广泛的参与了机体多种系统,尤其是中枢神经系统的功能调节<sup>[5,6]</sup>。有研究表明H<sub>2</sub>S可选择性调节NMDARs的功能<sup>[7]</sup>,但其对NMDARs不同亚单位的调节作用及其发挥脑复苏作用的具体机制仍需进一步阐明。30~33℃的浅低温在治



疗颅脑创伤和脑血管病中有显著的保护作用<sup>[8]</sup>。

本研究拟通过建立大鼠全脑缺血再灌注损伤模型,观察H<sub>2</sub>S和浅低温对NR2A/B、p-CREB以及BDNF mRNA表达的影响,旨在探讨H<sub>2</sub>S是否存在脑复苏作用,若存在,其发挥作用是否通过选择性作用于突触内NMDARs,进而激活其下游促存活CREB信号通路及其复合浅低温时脑复苏的作用是否具有协同性。

## 一、材料与方法

### 1. 主要试剂与仪器

NaHS (批号: 161527-5G, Sigma-Aldrich, 美国), NR2A、NR2B及p-CREB的多克隆兔鼠抗体(一抗, Cell Signaling, 美国), 辣根过氧化物酶标记的羊抗兔IgG抗体(二抗, 北京中杉金桥生物技术有限公司), H<sub>2</sub>S含量检测试剂盒(Sigma-Aldrich, 美国); PCR扩增仪(Biometra公司, 德国), 凝胶成像分析系统(Kodak公司, 德国), 722S型分光光度计(上海分析仪器总厂)等。

### 2. 实验动物

3月龄清洁级雄性SD大鼠100只, 体重250~300g, 由南京军区南京总医院比较医学科提供。实验前适应环境1周, 室温22~25℃, 明暗周期12h/12h, 湿度50%~60%, 自由饮食。实验前动物禁食、禁水12h。

### 3. 模型的制备

采用改良的Pulsinelli四血管阻断法制备大鼠全脑缺血再灌注损伤模型。大鼠以10%水合氯醛(0.35ml/100g, ip)麻醉后, 取俯卧位, 颈后正中切开暴露第一颈椎翼小孔, 热凝双侧翼小孔处的椎动脉, 使其永久性闭塞。后取仰卧位, 分离暴露两侧颈总动脉, 用两根缝合线分别绕过每侧颈总动脉系一个松套(待24 h后拉套断流用)。24h后, 大鼠清醒状态下拉双侧颈总动脉套, 阻断双侧颈总动脉血流15min, 此为全脑缺血期, 去除颈总动脉套为再灌注期。假手术组不做颈总动脉断流, 其余操作相同。缺血后30s内大鼠意识、角膜反射、瞳孔对光反射和翻正反射均消失, 眼球苍白等, 即为模型成功。无此症状或出现抽搐者均剔除。

### 4. 分组与处理

随机分为以下五组(n=20): 假手术组(I)、模型组(II)、浅低温组(III)、NaHS组(IV)、浅低温+NaHS组(V)。III组和V组于再灌注即刻上述方法麻醉后立即置于冰袋上行体表降温, 使直肠温度于15min内降至32~33℃, 调节加热用白炽灯及降温用冰袋与大鼠的距离使直肠维持此温度6h, 其余组维持肛温36~37℃。IV和V组于再灌注即刻腹腔注射14 μmol/kg NaHS, 其余组注射等容量生理盐水。

### 5. 检测指标与方法

再灌注后6h大鼠经上述方法麻醉后, 立即冰上断头取海马, 标本置于-70℃冰箱中保存待用。(1)分光光度计法测H<sub>2</sub>S的含量。上述标本每组取4份, 参照H<sub>2</sub>S检测试剂盒说明书进行, 在波长670nm处测得吸光度, 根据H<sub>2</sub>S标准曲线查出溶液中H<sub>2</sub>S含量。(2)Western blot法测NR2A、NR2B和p-CREB的表达。上述标本每组分别取8份, 冰上裂解、匀

浆, 17000×g离心60min, 考马斯亮蓝G250结合法定测定样品蛋白含量, 常规转移、封闭后, 加入一抗兔抗NR2A、NR2B和p-CREB(1: 1000, Cell Signal Technology), 二抗辣根过氧化物酶标记的羊抗兔IgG(1: 5000, Sigma)。ECL发光、显影、定影, X光片用Cheni Imager 5500 V2.03软件扫描, 用Quantity one软件进行定量分析得到灰度值。(3)RT-PCR法测BDNF mRNA的水平。上述标本每组分别取4份, Trizol提取海马总RNA, 以GAPDH为内对照, 逆转录参照TaKaRa公司试剂盒说明书进行。引物由上海英骏生物技术有限公司合成。BDNA引物(410bp), sense: 5'CTGTTGGGGAGACGAGAT3', anti-sense: 5'AGAAAGAGCAGAGGAGGC3'; GAPDH引物(352bp), sense: 5'AAGGTCGAGTCAACGGATTT3', anti-sense: 5'AGATGATGACCCTTTGGCTC3'。扩增产物经琼脂糖凝胶电泳分离, 采用凝胶成像系统定量分析, 以目的基因BDNF与GAPDH条带的灰度比值表示BDNF mRNA的相对表达量。(4)HE染色观察CA1区锥体细胞病理改变。各组大鼠分别取4只于再灌注72h时, 开胸经升主动脉插管, 依次灌注生理盐水和4%多聚甲醛各200ml, 断头取脑, 在视交叉后1mm和4mm处冠状切面切开, 取中间脑组织置于同一甲醛溶液中固定10d, 石蜡包埋。海马齿状回平面连续冠状切片, 片厚4 μm, 常规HE染色观察CA1区锥体细胞病理改变。

### 6. 统计学处理

采用SPSS 13.0软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。多组间比较采用单因素方差分析, 组间有差异进一步比较采用LSD-t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

## 二、结果

与I组相比, 各组海马组织H<sub>2</sub>S的含量均增加(P<0.05); 与II组相比, III组含量略增加(P>0.05), IV、V组含量明显增加(P<0.05)(见表1)。

I组, NR2A/NR2B>1; II、III组, NR2A/NR2B<1, 但III组, 两者的灰度比值高于II组; IV、V组NR2A和NR2B灰度值均增加, 且NR2A/NR2B>1(见表2, 图1)

表1 分光光度计法测大鼠海马H<sub>2</sub>S含量( $\bar{x} \pm s$ , n=4)

组别	H <sub>2</sub> S含量 (nmol/g)
I	15.2±2.0
II	25.2±3.5 <sup>*</sup>
III	26.5±3.5 <sup>*</sup>
IV	37.5±4.0 <sup>**</sup>
V	38.7±4.4 <sup>**</sup>

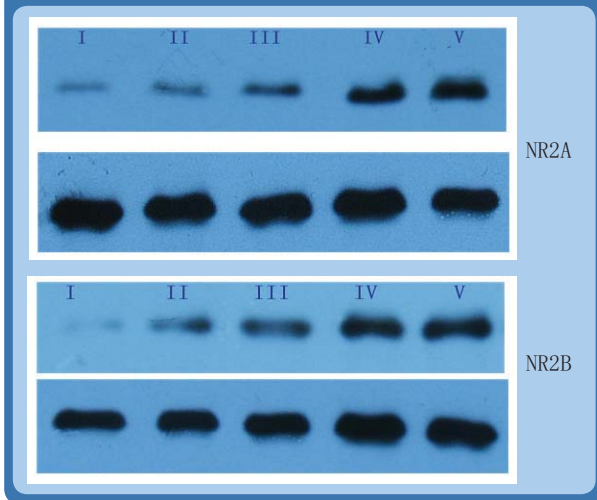
注: 与I组相比, <sup>\*</sup>P<0.05; 与II组相比, <sup>\*</sup>P<0.05; 与III、IV相比, <sup>\*</sup>P<0.05

表2 western blot法测各组海马NR2A、NR2B蛋白的灰度值(n=4)

组别	灰度值 ( $\bar{x} \pm s$ )	
	NR2A	NR2B
I	0.14±0.03	0.09±0.03
II	0.28±0.05 <sup>*</sup>	0.38±0.11 <sup>*</sup>
III	0.33±0.04 <sup>**</sup>	0.42±0.09 <sup>**</sup>
IV	1.22±0.17 <sup>**</sup>	1.13±0.16 <sup>**</sup>
V	1.31±0.22 <sup>**</sup>	1.18±0.21 <sup>**</sup>

注: 与I组相比, <sup>\*</sup>P<0.05; 与II组相比, <sup>\*</sup>P<0.05

图1 各组海马NR2A、NR2B表达水平的western blot结果 (β-Actin)



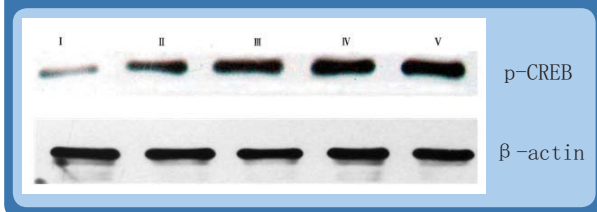
与 I 组相比, 各组海马组织p-CREB及BDNF mRNA的表达均增加 ( $P < 0.05$ ); 与 II 组相比, III、IV 和 V 组两者的灰度值均显著增加 ( $P < 0.05$ ), V 组与 III、IV 组相比, p-CREB 的表达差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), BDNF mRNA 的水平差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。 (见表3, 图2)

表3 western blot及RT-PCR法分别测得p-CREB、BDNF mRNA的灰度值

组别	灰度值 ( $\bar{x} \pm s$ )	
	p-CREB	BDNF mRNA
I	0.22 ± 0.03	0.45 ± 0.03
II	0.55 ± 0.06 <sup>*</sup>	0.83 ± 0.12 <sup>*</sup>
III	0.99 ± 0.15 <sup>ab</sup>	1.11 ± 0.13 <sup>ab</sup>
IV	1.05 ± 0.12 <sup>ab</sup>	1.27 ± 0.16 <sup>ab</sup>
V	1.02 ± 0.15 <sup>ab</sup>	1.35 ± 0.16 <sup>ab</sup>

注: 与 I 组相比, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; 与 II 组相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 III、IV 相比, <sup>b</sup> $P < 0.05$

图2 各组海马p-CREB表达水平的western blot结果 (β-Actin)

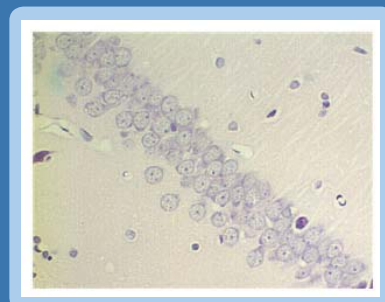


I 组大鼠海马CA1区有3~4层锥体细胞, 排列紧密整齐, 高倍镜下可见这些神经元核大而圆, 有1~2个明显的核仁。II 组海马CA1锥体细胞层次严重紊乱, 大量神经元变性坏死, 存活数量很少。III、IV 组锥体细胞层次紊乱程度减轻, 存活神经元数量明显增多。V 组CA1区锥体细胞基本恢复正常的3~4层排列, 细胞形态规则, 排列稍显疏松, 坏死神经元数量很少。 (见图3 I-V)

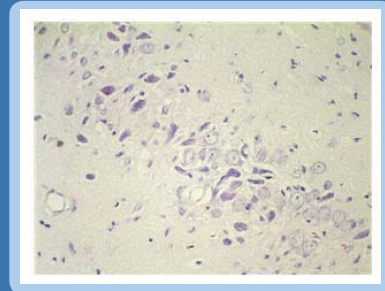
### 三、讨论

机体多种组织均有内源性H<sub>2</sub>S的生成, 在中枢神经系统(CNS)中, H<sub>2</sub>S作为信号分子可通过多种途径调节CNS的功

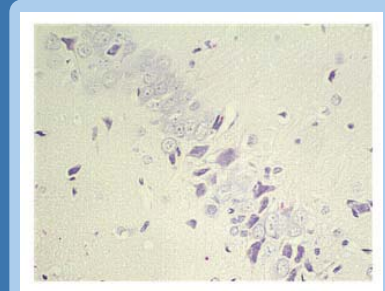
图3



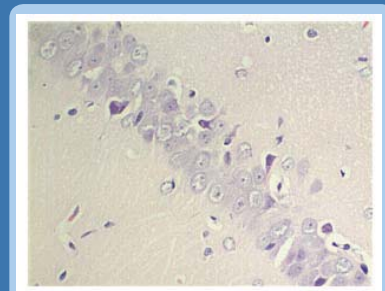
I 组 (假手术组) 海马CA1区有3~4层锥体细胞, 细胞排列紧密, 形态规则, 细胞核呈深蓝色, 可见部分核仁。 (x400)



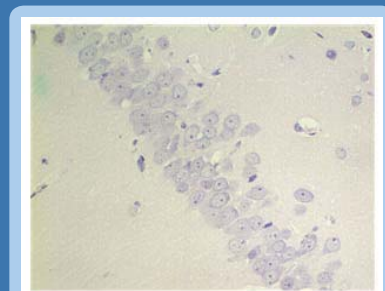
II 组 (模型组) 海马CA1区锥体细胞排列严重紊乱, 大量神经元变性死亡, 核固缩成三角形或不规则形, 存活神经元数量很少。 (x400)



III 组 (浅低温组) 海马CA1区锥体细胞排列紊乱程度较模型组稍减轻, 存活神经元数量明显增多, 但仍可见大量锥体细胞死亡。 (x400)



IV 组 (NaHS组) 海马CA1区锥体细胞排列紊乱程度较模型组减轻, 但排列仍显疏松, 仍可见部分细胞变性坏死。 (x400)



V 组 (浅低温+NaHS组) 海马CA1区锥体细胞基本恢复正常的3~4层排列, 形态规则, 排列稍显疏松, 坏死神经元数目很少。 (x400)

能,如作用于细胞内的信号分子——蛋白激酶A、受体酪氨酸激酶、丝裂原活化蛋白激酶和氧化应激相关分子等,或者调节 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{K}^+$ 等多种离子通道的功能以及 $\gamma$ -氨基丁酸、N-甲基-D-天冬氨酸、谷氨酸和儿茶酚胺类等多种递质的释放,从而在CNS中发挥重要的作用<sup>[9]</sup>。NMDARs是CNS中一类重要的氨基酸受体,其介导的信号途径与神经元的存活、突触的可塑性以及学习记忆过程密切相关,相反,其介导的兴奋性毒性与多种退行性疾病有重要联系。研究表明, $\text{H}_2\text{S}$ 在生理浓度下可增强NMDARs调节的反应,易化海马长时程增强,持续高浓度时可经NMDARs产生促凋亡的作用,表明 $\text{H}_2\text{S}$ 可选择性调节NMDARs的功能<sup>[7]</sup>。

研究表明,大约 $32.4 \pm 3.6\%$ 的突触内自发的微小兴奋性突触后电流(mEPSC)是由含NR2B亚单位的NMDARs介导, $26.6 \pm 2.3\%$ 的突触外mEPSC是由含NR2A亚单位NMDARs介导<sup>[1]</sup>,即突触内的NMDARs主要含NR2A亚单位,突触外的NMDARs主要含NR2B亚单位。因此,可以用NR2A与NR2B的灰度比值代表突触内和突触外NMDARs的激活程度。本实验中, NR2A/B的结果显示,假手术组, NR2A亚单位的灰度值高于NR2B亚单位,即 $\text{NR2A}/\text{NR2B} > 1$ ,表明生理状态下,突触前膜自发性释放的谷氨酸主要作用于突触内的NMDARs,即主要激活NR2A亚单位,从而维持神经元的生理活性以及神经系统正常的功能活动;模型组, NR2A、NR2B的表达略增高,且 $\text{NR2A}/\text{NR2B} < 1$ ,表明缺血再灌注损伤时,大量释放的谷氨酸激活突触外主要表达NR2B亚单位的NMDARs,进而导致神经细胞死亡,均与以往研究相符<sup>[1]</sup>。与模型组相比, NaHS组两者的表达显著增高,且 $\text{NR2A}/\text{NR2B} > 1$ ,表明 $\text{H}_2\text{S}$ 可选择性激活突触内的NMDARs。以往研究表明<sup>[4]</sup>,  $\text{Ca}^{2+}$ 经激活的突触内NMDARs内流,分别激活胞核内的 $\text{Ca}^{2+}$ /钙调蛋白依赖性蛋白激酶以及胞质内的Ras/Erk途径,前者介导了CREB的快速磷酸化激活,后者介导CREB缓慢持续的激活。CREB磷酸化激活后促进下游促存活基因,如BDNF、Bcl-2等的表达。本研究模型组中, p-CREB以及BDNF mRNA的表达均不高,而NaHS组,两者的表达均显著增高,表明 $\text{H}_2\text{S}$ 可激活CREB信号通路,进而促进其下游促存活基因BDNF的表达。因此,我们可以推测 $\text{H}_2\text{S}$ 可能通过选择性激活突触内的NMDARs,进而激活下游促存活CREB信号通路,从而发挥脑复苏的作用。

以往研究表明,  $\text{H}_2\text{S}$ 可作为“清道夫”在机体多种组织器官中起到的抗氧化损伤的作用<sup>[6]</sup>。本实验中,浅低温组与模型组相比,  $\text{H}_2\text{S}$ 含量略增高,可能与低温抑制了氧自由基的过度生成,避免了 $\text{H}_2\text{S}$ 的过度消耗有关; NR2A/NR2B灰度比值、p-CREB以及BDNF mRNA的表达明显增高,表明浅低温也可作用于突触内的NMDARs及其下游促存活CREB信号通路。以往研究表明,浅低温发挥脑复苏作用的机制主要有以下几种<sup>[10, 11]</sup>: ①降低脑组织耗氧量及代谢率; ②降低灌注早期的高灌注,并改善迟发性低灌注; ③保护血脑屏障的功能,减缓脑水肿; ④保持 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATP酶活性,稳定细胞膜; ⑤减少脑细胞结构蛋白的破坏; ⑥抑制神经内 $\text{Ca}^{2+}$ 内流; ⑦维持神经内分泌的平衡; ⑧抑制细胞凋亡; ⑨抑制内源性毒性产物的释

放,减轻其对脑细胞的损害作用。如:乙酰胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺以及兴奋性氨基酸等。本实验中,浅低温发挥脑复苏作用的机制可能与其抑制了兴奋性氨基酸谷氨酸的大量释放,避免其过度激活突触外主要含NR2B亚单位的NMDARs导致p-CREB脱磷酸失活,从而间接促进CREB信号通路的激活有关。

本实验中, HE染色的结果显示,低温组再灌注72h,海马CA1区病理损伤明显低于模型组,提示再灌注即刻给予 $32 \sim 33^\circ\text{C}$ 浅低温并维持6h可明显减轻缺血再灌注损伤,与以往研究相一致。Markarian等<sup>[12]</sup>在研究中发现,浅低温治疗的时间窗必须在脑缺血后30min内,并且至少维持3h以上才能发挥脑复苏作用。本实验中浅低温组(III、V)恢复再灌注后15min内将肛温降至 $32 \sim 33^\circ\text{C}$ 并维持6h,以保证浅低温充分发挥作用。

CREB位于胞核内,是DNA结合转录因子家族中的一员,可选择性特异结合cAMP反应元件(CRE),在神经系统,CREB是细胞内多种信号通路的一个重要组成部分,其下游效应包括影响神经元的存活与生长、突触的可塑性和长期记忆的形成等<sup>[13]</sup>。本实验中,给予 $\text{H}_2\text{S}$ 或浅低温均可使CREB信号通路激活,从而减轻缺血再灌注损伤,且尤以两者联合治疗组效果最佳,表明 $\text{H}_2\text{S}$ 复合浅低温后,两者脑复苏的作用具有协同性。

因此,本实验得出,大鼠全脑缺血再灌注损伤后外源性给予 $\text{H}_2\text{S}$ 和/或浅低温均起到良好的脑复苏效果,且两者有协同作用。 $\text{H}_2\text{S}$ 发挥脑复苏作用的机制可能与其选择性激活突触内主要含NR2A亚单位的NMDARs,进而介导其下游促存活CREB信号通路有关。浅低温产生脑复苏作用的机制可能与其抑制突触外主要含NR2B亚单位的NMDARs过度激活,从而间接促进CREB信号通路的激活有关。

致谢: 衷心感谢本实验室冯根宝主任以及刘清珍老师的技术指导。

#### 参考文献

- [1] Liu Y, Wong TP, Aarts M, et al. NMDA receptor subunits have differential roles in mediating excitotoxic neuronal death both in vitro and in vivo. *J Neurosci*, 2007, 27:2846-2857.
- [2] Valera E, Sanchez Martin FJ, Ferrer Montiel AV, et al. NMDA-induced neuroprotection in hippocampal neurons is mediated through the protein kinase A and CREB (cAMP-response element-binding protein) pathway. *Neurochem Int*, 2008, 53:148-154.
- [3] Hardingham GE, Fukunaga Y, Bading H. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nat Neurosci*, 2002, 5:405-414.
- [4] Papadia S, Hardingham GE. The dichotomy of NMDA receptor signaling. *Neuroscientist*, 2007, 13:572-579.
- [5] Abe K, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J Neurosci*, 1996, 16:1066-1071.
- [6] Szabo C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6:917-935.
- [7] Kimura H. Hydrogen sulfide induces Cyclic AMP and modulates the NMDA Receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2000, 267:129-133.
- [8] Duan ML, Li DX, Xu JG. Mechanisms of selective head cooling for resuscitating damaged neurons during post-ischemic reperfusion. *Clin Med J (Engl)*, 2002, 151:94-98.
- [9] Tan BH, Wong PT, Bian JS. Hydrogen sulfide: A novel signaling molecule in the central nervous system. *Neurochem Int*, 2010, 56:3-10.
- [10] Ercinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003, 23:513-530.
- [11] Zhao H, Steinberg GK, Sapolsky RM. General versus specific actions of mild-moderate hypothermia in attenuating cerebral ischemic damage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27:1879-1894.
- [12] Markarian GZ, Lee JH, Stein DJ, et al. Mild hypothermia: therapeutic window after experimental cerebral ischemia. *Neurosurgery*, 1996, 38:542-550.
- [13] Lonze BE, Ginty DD. Function and regulation of CREB family transcription factor in the nervous system. *Neuro*, 2002, 35:605-623.

## 摘要

目的：喉罩(LMA)作为声门上通气装置，是近二十年来气道维持中最重要的发明。近年来喉罩已广泛应用于全麻中，替代了气管插管。本文探讨喉罩在腹腔镜下胆囊切除术中的应用。方法：选择腹腔镜下胆囊切除病人(ASA I~II)100例，并随机分为喉罩组(V组)50例和气管插管组(C组)50例。两组病人术前均肌注阿托品、鲁米那，入室后开放静脉，麻醉诱导用咪唑安定、芬太尼、维库溴铵、异丙酚，肌松后V组放入喉罩，C组插入气管导管，麻醉维持两组均泵入异丙酚，静注芬太尼和维库溴铵。结果：V组麻醉3min后病人MBP、HR无明显改变，而C组MBP升高、HR增快，CO<sub>2</sub>气腹后10min、20min较气腹前呼末二氧化碳分压(PET CO<sub>2</sub>)明显升高，SPO<sub>2</sub>无明显变化。结论：喉罩全麻是腹腔镜下胆囊切除术的选择之一。

关键词：喉罩；全麻；腹腔镜下胆囊切除术

责任作者及联系方式：古丽拜尔·努尔，E-mail: xiaozhuzi-1983@163.com

# 喉罩在腹腔镜下胆囊切除术的临床应用

## Clinical Application of LMA During LC (laparoscopic cholecystectomy)

Gulibaier NUER, Ming Zhou, Xiao-juan Zhu

Department of Anaesthesiology of No.1 People's Hospital, Kashgar prefecture 844000

### Abstract

**Objective:** LMA applied as supraglottis device is one of the most important invention for the last 20 years. LMA has been widely used in general anaesthesia, and taken the place of endotracheal intubation recently. Here we will discuss the LMA usage during the LC.

**Method:** One hundred patients (ASA I-II) were randomly allocated into LMA group (group V) or endotracheal intubation group (group C) (n=50). Preoperative medication included Atropin and Luminal given intramuscularly. Anaesthesia induction with Midazolam, Fentanyl, Vecuronium and Propofol intravenously. After muscle relaxation, LMA in group V and endotracheal tube in group C were placed under facilitated conditions. Anaesthesia maintenance included propofol, fentanyl and vecuronium given intravenously.

**Result:** MBP, HR did not change evidently in group V 3minutes after anaesthesia, while MBP, HR increased and PETCO<sub>2</sub> evidently elevated after Carbondioxide-Pneumoperitoneum for 10 and 20minunes in group C. SPO<sub>2</sub> did not change evidently.

**Conclusion:** LMA anaesthesia is one of the choices for LC.

**Key Words:** LMA; general anaesthesia; LC

**Corresponding Author:** Gulibaier NUER, E-mail: xiaozhuzi-1983@163.com

## 一、资料和方法

### 1. 一般资料

择期腹腔镜下胆囊切除术患者100例，ASA I~II级，男38例，女62例，年龄20~70岁，体重48~82kg，术前血尿常规、肝肾功能、电解质、胸片、肺功能、心电图均无明显异常，无高血压、糖尿病及严重的重要脏器疾病史。100例病人随机分为两组，喉罩组(V组，50例)，插管组(C组，50例)。

### 2. 麻醉方法

患者术前常规禁饮食。入室前30min肌注鲁米那0.1g、阿托品0.5mg。入室后建立静脉通道，同时监测BP、HR、ECG、SPO<sub>2</sub>、PETCO<sub>2</sub>等。麻醉诱导，V组：咪唑安定0.05mg·kg<sup>-1</sup>，维库溴铵80μg·kg<sup>-1</sup>，芬太尼3μg·kg<sup>-1</sup>依次静注；C组：咪唑安定0.05mg·kg<sup>-1</sup>，维库溴铵100μg·kg<sup>-1</sup>，芬太尼5μg·kg<sup>-1</sup>，异丙酚1mg·kg<sup>-1</sup>依次静注。两组均面罩加压给

氧去氮，待肌松后，V组插入喉罩，C组插入气管导管，接麻醉机控制呼吸，潮气量(V<sub>T</sub>)8~10ml·kg<sup>-1</sup>，频率(RR)12~14次·min<sup>-1</sup>。麻醉维持：微量泵持续输注异丙酚6~8mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>，术中按需追加维库溴铵和芬太尼。

### 3. 气腹方法

气腹机充入CO<sub>2</sub>气体造成气腹，维持腹内压12mmHg，气腹时间30~120min。

### 4. 监测指标

两组均在麻醉前、麻醉后3min、气腹后10min、气腹后20min、气腹毕10min分别采集HR、BP、SPO<sub>2</sub>、PETCO<sub>2</sub>数据进行分析。

### 5. 统计学分析

计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示，组内比较采用单因素方差分析，组间比较采用成组t检验；计数资料采用卡方检验。P<0.05为差异有统计学意义。

## 二、结果

表1 两组病人HR、MBP、SPO<sub>2</sub>、PET CO<sub>2</sub>变化 (n=50,  $\bar{x} \pm s$ )

检测项目	组别	麻醉前	麻醉后3min	气腹后10min	气腹后20min	气腹毕10min
HR (次、分)	V组	91±11	82±11	79±12	81±9	84±15
	C组	90±11	96±15 <sup>#</sup>	80±10	82±12	94±16
MBP (mmHg)	V组	96±10	94±15	95±13	96±10	95±16
	C组	95±11	105±14 <sup>#</sup>	94±15	96±16	106±10
PET CO <sub>2</sub> (mmHg)	V组	35±4.3	33±3.6	46±3.6 <sup>*</sup>	45±3.7 <sup>*</sup>	38±4.4
	C组	36±3.5	32±3.8	45±3.4 <sup>*</sup>	44±3.8 <sup>*</sup>	39±4.1
SPO <sub>2</sub> (%)	V组	98±0.7	99±0.9	99±1.1	99±1.6	99±0.5
	C组	98±0.8	99±0.8	99±1.2	99±1.7	99±0.6

\*与气腹前相比P<0.05, #与V组相比P<0.05。

麻醉前两组病人HR、BP、SPO<sub>2</sub>、PET CO<sub>2</sub>无显著差异。麻醉后3min, V组较C组HR增快, MBP升高, 有显著性差异, P<0.05。CO<sub>2</sub>气腹后10min、20min较气腹前明显升高, 有显著性差异, P<0.05。SPO<sub>2</sub>无明显变化。

## 三、讨论

腹腔镜下胆囊切除术具有微创、恢复快、痛苦小等优点, 在临床上广泛应用, 给患者带来福音的同时也引起一些副作用<sup>[1]</sup>。术中需要施行人工气腹。随着大量CO<sub>2</sub>在一定压力下进入腹腔, CO<sub>2</sub>会经腹腔脏器和破裂的血管弥散进入血液循环。PCO<sub>2</sub>升高。但由于手术者采用控制呼吸, 保证充分的通气量, CO<sub>2</sub>可随控制呼吸顺利排除。保持高流量纯氧的吸入, 患者血液中的氧分压远高于正常值, CO<sub>2</sub>弥散入体内受到一定限制。因此PCO<sub>2</sub>虽明显升高, 但尚在正常范围内, 并无高碳酸血症及酸中毒的产生。SPO<sub>2</sub>无明显变化。

气管内插管时, 由于置入喉镜, 显露声门, 气管插管和套囊充气等操作引起放射性血压升高和心率增加等, 统称为“插管应激反应”, 广为临床所见<sup>[2]</sup>, 为减轻这一应激反应, 常需要在较深的麻醉状态下完成气管插管。另外, 气管插管可能引起从唇到气管各部位的损伤, 导致术中、术后呼吸道并发症。

喉罩是集面罩与气管导管优点于一体的维持气道通畅的新型麻醉器具。喉罩操作简单, 刺激小, 浅麻醉下可耐受。腹腔镜胆囊切除术气腹时体位经常采用仰卧头高位, 术中喉罩位置变化不大, 呼吸道管理安全、方便。本研究结果显示, 喉罩全麻对于病人较易耐受。无论是喉罩的置入还是拔出对心率、血压无明显影响, 与气管插管和拔管相比较有显著差异, 且能获得满意的通气。可见喉罩全麻施行机械通气, 既能保证良好的通气, 供氧充分, 提高有效的通气量, 术中镇痛效果完善, 肌松完全, 形成满意的气腹, 又能良好的控制膈肌运动, 二氧化碳排出及时, 从而避免SPO<sub>2</sub>下降和减轻碳酸血症, 是腹腔镜胆囊切除术的麻醉选择之一。

### 参考文献

- [1] 董庆尤, 欧阳保怡. 腹腔镜下胆囊切除术对呼吸循环功能的影响. 中华医学杂志, 2000, 24: 39-40.
- [2] 张国楼. 全麻插管期心血管副反应的防治. 中华麻醉学杂志, 1996, 16 (3): 159.

## 2011年第十六次长江流域麻醉学术会议

会议时间: 2011-06-17 至 2011-06-19

会议地点: 青海西宁市

联系方式: 赵世军主任 (13209786314)

为了更好地促进我国西部地区和长江流域地区麻醉学科之间的学术交流, 进一步提高西部地区和长江流域的临床麻醉技术水平, 经西部地区和长江流域麻醉学协作组研究决定, 2011年关于召开2011年第十六次长江流域麻醉学术会议、2011年中国西部十一省麻醉学术年会、2011青海省麻醉学年会定于2011年6月17-19日在青海西宁市举行。届时, 大会将邀请国内外知名专家学者作精彩的专题学术讲座, 同时还将进行学术交流及病例讨论。现将会议有关事宜通知如下:

### 一、征文内容

(一) 麻醉学基础研究; (二) 临床麻醉与研究; (三) 疼痛诊疗与研究; (四) 重症医学与研究; (五) 麻醉质量控制; (六) 特殊病例报告及其他。

### 二、征文要求

(一) 凡未在国内学术外刊物上正式发表的论文均可投稿。学术论文提交摘要800字以内, 专题讲座4000字以内。

(二) 所有摘要一律用word文档编排, 标题3号黑体, 正文5号宋体, A4纸格式, 文稿顺序为题目、单位、邮编、作者姓名、摘要内容。一律采用网上投稿, 将稿件发送至E-mail: zhaosjqh@163.com, zhujianxin69@sohu.com并在邮件主题注明“长江流域及西部麻醉年会稿件”字样, 并附详细联系方式(通讯地址、职务、职称、办公室电话及手机、E-mail等), 稿件发出后请投稿者以手机短信方式告知联系人: 赵世军主任 (13209786314)

(三) 截稿日期: 2011年4月30日, 逾期不予受理。

王翰然 章勇 张达颖

南昌大学第一附属医院疼痛科

## 摘要

目的：探讨颈5和颈7椎体水平穿刺入路的星状神经节阻滞效果是否相同。方法：12只雄性中国本兔，随机分为颈5（mSGB组）和颈7椎体阻滞水平组（SGB组），分别注射0.25%布比卡因2ml后观察5、10、15、20、30、45、60分钟眼睑下垂情况。后注射0.5%亚甲蓝2ml，并处死，尸检观察记录颈交感链着色范围。结果：mSGB组及SGB组星状神经节阻滞后眼睑下垂程度无明显统计学差异，颈交感神经着色范围相同。结论：颈5和颈7水平穿刺入路星状神经节阻滞效果相同。

关键词：星状神经节阻滞；动物模型；穿刺水平

责任作者及联系方式：张达颖，E-mail: zdy@medmail.com.cn

# 改良的星状神经节阻滞实验动物模型研究

## A Study on the Modify Animal Model of Stellate Ganglion Block

Han-ran Wang, Yong Zhang, Da-ying Zhang

The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi

### Abstract

**Objective:** To study the effect of puncture approach at the level of the 5th and the 7th cervical vertebra for stellate ganglion block.

**Methods:** A total of 12 chinese male rabbits were randomly divided into two groups: group mSGB (the 5th cervical vertebra level group) and group SGB (the 7th cervical vertebra level). Ptosis were observed at 5,10,15,20,30,45,60 minutes postinjection with 0.25% bupivacaine 2ml. And cervical sympathetic nerve stained with 0.5% methylene blue at the autopsy were observed in all animals.

**Results:** There were no difference between group mSGB and group mSGB in the degree of ptosis. And the range stained with methylene blue were equivalent in two groups.

**Conclusion:** The puncture approach at the level of the 5th and the 7th cervical vertebra for stellate ganglion block have equivalent effect.

**Key Words:** stellate ganglion block; animal model; puncture level

**Corresponding Author:** Da-ying Zhang, E-mail: zdy@medmail.com.cn

星状神经节阻滞（Stellate Ganglion Block, SGB）广泛用于疼痛性及非疼痛性疾病的治疗<sup>[1]</sup>。该神经节位于颈7横突基底部和第1肋骨颈水平，颈8神经前侧，颈长肌外侧缘。传统方法将药物直接注射至颈7横突基底部，但临床上我们观察到颈5、6入路阻滞亦可获得SGB阻滞效果。因此建立从颈5、6基底部的MSG模型（Modify Stellate Ganglion Block, mSGB）和从颈7基底部入路的SGB模型，并探讨两者效果是否相同。

### 一、实验动物和方法

#### 1. 动物选择

成年健康雄性中国本兔12只（由南昌大学医学院动物科学部提供），体重 $2.25 \pm 0.22$ kg，随机分成两组，每组6只。采用3%戊巴比妥钠1ml/kg耳缘静脉麻醉，分别建立SGB模型和mSGB模型，术后连续3天肌注庆大霉素（4mg/kg，肌注，2次/日）。

#### 2. 模型建立方法

##### (1) SGB模型<sup>[2]</sup>

仰卧位固定家兔于动物手术台上，颈部备皮，消毒铺巾，沿颈部正中纵行切开皮肤，钝性分开左、右胸骨旁肌，于食管旁暴露右侧颈动脉鞘，可见颈总动脉及伴行的迷走神经、交感神经及减压神经。沿食管旁向尾端方向寻找，于锁骨下动脉及椎动脉起始部，即可见2-3mm大小，梭形或星

形的淡黄色神经团，即星状神经节。取硬膜外导管剪去头端侧孔，将其开口置于星状神经节处，并用硬膜外穿刺针将硬膜外导管的另一端自颈前向后穿皮引出。分别于硬膜外导管3cm、2cm、1cm刻度处用1#丝线将其固定于头长肌和颈长肌上，用稀碘伏冲洗伤口，依次缝合各层组织，并用无菌纱块包扎。将家兔置腹卧位，用1#丝线缝皮并固定颈部硬膜外导管，自硬膜外导管推注少量生理盐水试通畅后，硬膜外导管打结封闭残端。

##### (2) mSGB模型

将硬膜外导管置于右侧交感神经环状软骨水平上0.5cm处（相当于颈5椎体水平），余项操作同星状神经节阻滞模型。

#### 3. 观察指标

观察并记录硬膜外导管注射0.25%布比卡因2ml后5、10、15、20、30、45、60分钟眼睑下垂情况。用同法从硬膜外导管注入0.5%亚甲蓝2ml，处死后，尸检观察并记录颈交感链着色范围。

眼睑下垂的分级及程度采用标准<sup>[3]</sup>如下：

- 两侧眼裂大小无区别（无下垂）
- ± 不能确定双侧眼裂有区别（不明显）
- + 轻微上眼睑下垂（轻度下垂）
- ++ 阻滞侧眼裂大于对侧的一半（中度下垂）
- +++ 阻滞侧眼裂小于对侧的一半（重度下垂）

4. 统计方法

应用SPSS13.0软件对实验数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。统计方法为重复测量数据的方差分析,以 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

二、结果

1. 颈部着色

处死后尸检观察。SGB组家兔着色范围:从右侧颈交感神经环状软骨水平至胸廓入口心底水平。mSGB组家兔着色范围:从右侧颈交感神经平甲状软骨上缘至同侧椎动脉水平。两组家兔均有同侧星状神经节染色,均未见对侧颈交感神经着色。

2. 眼睑下垂

上述两组家兔在硬膜外导管给予0.25%布比卡因2ml后10分钟内出现右侧眼睑下垂,眼裂变小,平均持续30分钟,眼睑下垂均在阻滞45分钟内消失;亦可见眼球内陷、瞳孔缩小。

表1 家兔眼睑下垂情况

动物	5min	10min	15min	20min	30min	45min	60min
SGB1	-	±	+	++	+	-	-
SGB2	+	++	++	++	+	±	-
SGB3	-	+	+	++	+	-	-
SGB4	-	++	++	++	+	-	-
SGB5	-	+	++	++	+	-	-
SGB6	±	+	++	++	+	-	-
mSGB1	-	+	+	++	+	-	-
mSGB2	+	++	++	++	+	-	-
mSGB3	-	±	+	++	+	-	-
mSGB4	-	+	++	++	+	-	-
mSGB5	-	±	+	++	+	-	-
mSGB6	-	++	++	++	+	±	-

表2 不同入路阻滞方法同侧眼睑下垂评分比较的方差分析表

变异来源	自由度	SS	MS	F	P
动物间合计	11	6.32			
不同组别	3	0.11	0.11	5.64	$P > 0.05$
动物间误差	20	6.21	0.62		

表3 不同入路阻滞方法及阻滞时间交互作用方差分析表

变异来源	自由度	校正 SS	MS	F	P
动物间合计	72	125.72			
不同时间	6	110.48	18.41	73.64	$P < 0.01$
不同入路及时间	6	0.13	0.02	0.08	$P > 0.05$
动物间误差	60	60	15.11	0.25	

根据表2及表3,可以得出mSGB及SGB星状神经节阻滞后眼睑下垂程度随时间发生变化,但两种入路阻滞之间无明显统计学差异。

三、讨论

既往星状神经节阻滞中力求将针接近星状神经节。星状神经阻滞成功的标志为阻滞侧出现霍纳(Horner)综合征,表现为眼睑下垂、瞳孔缩小、结膜充血等<sup>[4]</sup>。但由于星状神经节解剖位置特殊,传统的颈7阻滞法并发症多:①喉返神经阻滞;②臂丛阻滞;③膈神经阻滞;④气胸;⑤硬膜外阻滞;⑥蛛网膜下腔阻滞;⑦药液注入动脉内;⑧感染;⑨局部硬结;⑩脑空气栓塞等。

临床上我们观察到颈5、6入路阻滞亦可获SGB阻滞效果,同时可避免传统阻滞方法并发症多的缺点。其常用局麻药量为5~10ml。本研究目的之一为证实临床观察,并寻求其在解剖学上的解释。因家兔颈部脊椎及交感神经解剖结构与人很相似<sup>[5]</sup>,且家兔交感神经明显,故我们采用家兔建立mSGB并与柯昌斌等<sup>[2]</sup>建立的家兔SGB模型对比,以证实颈5、6入路亦可以阻滞星状神经节并且取得与颈7入路相同效果。

眼睑下垂通常做为成功实行SGB的一个主要指标。本研究中两组家兔在硬膜外导管给予0.25%布比卡因2ml后10分钟内出现右侧眼睑下垂,眼裂变小,平均持续30分钟,眼睑下垂均在阻滞45分钟内消失。而且经尸检见SGB模型与mSGB模型的星状神经节均着色。虽然两种阻滞方法注射药物部位不同,但眼睑下垂情况及颈部着色范围相同。而mSGB为平颈5、6椎体入路,可以避开肺尖、锁骨下动脉、颈总动脉等、椎动脉,因此并发症少。本研究认为颈5、6入路从解剖上虽离星状神经节较远,但只要局麻药容量充足,即可沿颈交感神经干所在解剖层面扩散,起到阻滞星状神经节的作用。因此,与传统方法力求穿刺针接触到星状神经节阻滞相比,颈5、6入路是一种安全、可靠、有效的星状神经节阻滞方法。

参考文献

- [1] 平川奈绪美,曲成业.交感神经阻滞.日本医学介绍,2001;22(10):433~436
- [2] 柯昌斌,王贤裕,王清秀,等.星状神经节实验模型的建立.邵阳医学院学报,2001;20(4):242~243
- [3] Abdi S, Yang Z. A novel technique for experimental stellate ganglion block in rats. Anesth Analg, 2005; 101: 561~565
- [4] 孟庆云.神经阻滞学.人民卫生出版社,2003;308~325
- [5] 南开大学实验动物解剖学编写组.实验动物解剖学.高等教育出版社,1988,45~46

第十三届全军麻醉与复苏学术会议

由中国人民解放军医学科学技术委员会麻醉与复苏专业委员会主办、解放军总医院承办的第十三届全军麻醉与复苏学术会议将于2011年4月22日至24日在北京召开。本次会议是军队一类学术会议,在军队医学科技“十二五”发展阶段的第一年、也是新一届(第九届)麻醉与复苏专业委员会成立的初年召开,因此必将成为2011年度军队麻醉医学界的一次盛会。

投稿方式(鼓励网上投稿)1、网上投稿:请将稿件以附件形式发送至301mz@163.com,为便于稿件投送,如文件太大时,请压缩至2MB以下。2、书面邮寄:北京复兴路28号解放军总医院麻醉手术中心 吴冬收 邮编:100853,请在信封上注明“全军麻醉征文”截稿日期:2011年1月15日

联系方式:吴冬 010-66938152

周钦海<sup>1</sup> 王珊青<sup>2</sup> 韩传宝<sup>1</sup>

1南京医科大学第一附属医院麻醉科 南京 210029

2上海复旦大学附属中山医院麻醉科 上海 200032

## 摘要

北美2B及GS麻醉机的吸气流速 (Inspiratory Flow) 系手动调节, 有较大的调节范围, 吸气流速对预设的潮气量有一定的影响, 吸气流速的设置应和预设潮气量、呼吸频率、及吸呼比之间有良好的协调性。过小的吸气流速达不到设定的潮气量, 过大的吸气流速将增加不必要的气道压力, 每秒的吸气流速和吸气时间的乘积应略大于设定的潮气量。通过一简单方法可以将某一吸气流速的数值大致测定出来, 供临床设定时参考。

关键词: 麻醉机; 吸气流速

责任作者及联系方式: 周钦海, E-mail: zhouqinh@sina.com

# 北美2B及GS麻醉机吸气流速对预设潮气量的影响及合理设定

## The Influence of Inspiratory Flow Rate on the Preinstall Tidal Volume in North American Narkomed 2B and GS Anesthesia Machine and Its Reasonable Setup

Qin-hai Zhou<sup>1</sup>, Shan-qing Wang<sup>2</sup>, Chuan-bao Han<sup>1</sup>

1 Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 210029

2 Department of Anesthesiology, Zhongshan Hospital of Fudan University, 200032

### Abstract

The inspiratory flow rate of North American Narkomed 2B and GS anesthesia machine can be regulated manually in a large adjustment range. It has certain influence on preinstall tidal volume. The setup of inspiratory flow rate should coordinate with the preinstall tidal volume, respiratory rate and I:E ratio. Undersized inspiratory flow rate fails to give the preinstall tidal volume, while the oversized one increases the unwanted airway pressure. The product of inspiratory flow rate per second and inspiratory time should be slightly larger than preinstall tidal volume. The value of inspiratory flow rate can be measured with a simple method, which can be referenced for clinical setting.

**Key Words:** Anesthesia machine; Inspiratory flow

**Corresponding Author:** Qin-hai Zhou, E-mail: zhouqinh@sina.com

北美2B (NARKOMED 2B)、GS (NARKOMED GS) 麻醉机是临床常用的麻醉机型, 也是我科主要的麻醉机型, 其呼吸机均为Dräger AV2+呼吸机, 系双动力、双回路、气体驱动、上升式风箱、容量控制、时间转换、电控型呼吸机, 其呼吸机的主要控制按钮有潮气量、呼吸频率、吸呼比, 除此只外还有一个非常重要的调节旋钮, 即吸气流速 (Inspiratory Flow)。现在很多麻醉呼吸机吸气流速可随潮气量的变化自动调节, 但2B及GS麻醉呼吸机吸气流速为手动调节, 吸气流速的大小对预设的潮气量有一定的影响, 当设定的潮气量或呼吸频率、吸呼比改变后, 其吸气流速应做相应的调整, 使各参数之间有良好的协调性, 否则过小的吸气流速将达不到预设的潮气量, 过大的吸气流速将增加不必要的气道压力。

### 吸气流速的概念

北美2B和GS的麻醉呼吸机是双回路, 即风箱内外有两套相对独立的气体回路, 风箱设置于透明密闭的塑料风箱盒内, 驱动气体在风箱外, 而患者回路气体在风箱内。吸气相, 驱动气进入风箱盒, 盒内压力随之升高, 解压阀首先

关闭, 驱动气挤压风箱, 将气体送入患者的肺内; 呼气相驱动气泄出风箱盒, 风箱盒内的压力降至大气压, 触发解压阀打开, 患者呼出气体先充盈风箱, 然后部分气体通过解压阀排入废气处理系统。吸气流速指的是风箱盒内的驱动气体在单位时间内能将多少容积风箱内的气体压送到患者肺内的能力, 单位可用ml/s表示, 也可用L/min来表示, 增大吸气流速意味着在单位时间内可将更多风箱内的气体压送到患者的肺内。

### 吸气流速对预设潮气量可能产生的影响

北美2B及GS麻醉呼吸机的吸气流速有低、中、高三个范围可选。相对于一预设的潮气量, 当呼吸频率及吸呼比确定后, 也就是吸气时间固定后, 过低的吸气流速有可能达不到预先设定的潮气量, 过高的吸气流速则可能增加气道的压力。假设设定的潮气量为600ml, 呼吸频率为10次/分, 吸呼比为1:2, 则每一呼吸周期为6秒, 吸气时间为2秒, 若设定吸气流速为300ml/s, 则驱动气体恰好能在2秒的吸气时间内将设定好的600ml的潮气量全部压入患者的肺内; 若气流



速为250ml/s,则在2秒的时间内最多只能把500ml潮气量压入到患者的肺内,风箱压不到底,预设的潮气量就无法完成;若吸气流速仍为300ml/s,但改变了吸呼比,比如将吸呼比改为1:3,则吸气时间缩短为1.5秒,则呼吸机只能将450ml的潮气量压入患者的肺内,预设的潮气量也同样无法达到;若吸气流速为400ml/s则在1.5s内就可以将600ml的潮气量压入患者的肺内。吸气流速越大,就越可以在更短的时间内将预设的潮气量压入到患者的肺内,但气道压力也会相应增高。现代保护性肺通气的理念是小潮气量,低气道压,允许性高碳酸血症,因此当我们设定好一个目标潮气量后,应使吸气时间和每秒的吸气流速乘积略大于设定的潮气量,这样就能在尽可能小的气道压力下完成预设的潮气量。

### 北美2B及GS麻醉呼吸机吸气流速数值的测定方法

北美2B及GS麻醉机吸气流速有低、中、高三个范围可选,但没有具体的数值标识,通过一简单的办法可以将不同刻度的吸气流速大致测定出来,以便于比较精确地设置吸气流速。将潮气量设置到最大,即1400ml,呼吸频率设置为10次/分,吸呼比为1:2,氧流量设为1L/min,用一成人用储气囊作为模拟肺接在螺纹管的Y接头,将吸气流速调至中档的

中间部位,开启呼吸机,快速充氧将风箱充到顶端,待呼吸机稳定工作几次,我们发现在现有吸气流速下并不能完成预设的潮气量,麻醉机显示的潮气量数值即在现有吸气流速下实际的潮气量,将其除以吸气时间2秒,就可推算出现有的吸气流速,用此方法就可以将吸气流速指针在任一位置的数值计算出来。我们测定了9台北美2B及GS麻醉呼吸机的吸气流速,当指针在中档的下限时,其平均吸气流速为244ml/s,当指针在中档的中间时,其平均吸气流速为347ml/s,当指针在中档的上限时,其平均吸气流速为425ml/s。这些参数可以为合理设定吸气流速提供大致参考。

### 合理设定吸气流速

北美2B及GS麻醉呼吸机潮气量、吸呼比、呼吸频率、吸气流速均有较大的选择范围,适合不同年龄、体重、及病情的患者,吸气流速应随着设定潮气量及吸气时间的变化而变化,吸气时间和每秒的吸气流速乘积应略大于预设的潮气量,使得设定潮气量、呼吸频率、吸呼比及吸气流速之间有良好的协调性,避免过高及过低的吸气流速。在呼吸机的使用过程中还要密切观察风箱的运动、气道压力、呼气末二氧化碳及潮气量的变化等,这对于小儿肺大泡、肺功能不良等特殊患者的机械通气具有重要的意义!

## 第十届华东六省一市麻醉学会议暨2011年上海市医学会麻醉年会

为提高华东地区麻醉学术水平,交流国内外麻醉学的研究进展,同时也为提高基层临床医师对麻醉学的认识和诊治水平,促进多方合作,华东地区麻醉学协作委员会与上海市医学会麻醉分会定于2011年5月20日~5月22日在上海市联合召开“第十届华东六省一市麻醉学会议暨2011年上海市医学会麻醉年会”,会议将授上海市医学会继续教育项目II类学分。会议将邀请国内知名的麻醉学专家教授与会作精彩演讲,同时进行大会学术交流和病例讨论。

一、会议主题:团结协作,促进华东地区麻醉学科和谐发展。

二、征文范围:

- 1、近年来临床麻醉、重症监测和疼痛诊治新方法、新技术及新进展;
- 2、麻醉药物和方法的多中心研究结果、经验及体会;
- 3、麻醉科罕见的病案报导;
- 4、麻醉科基础研究的新成果。

三、会议热点:

- 1、国内外麻醉学科建设动态;
- 2、可视技术在麻醉学领域的应用;
- 3、高危病人围手术期处理;
- 4、产科麻醉的发展与展望;
- 5、病理性神经痛诊治进展;
- 6、新药的临床。

四、征文要求:

1、围绕上述征文范围及会议热点且未曾发表过的论文,附800字以内摘要,具有较强的科学性、先进性和实用性;2、按结构摘要撰写,顺序为文题、作者、单位、邮编、目的、方法、结果、结论;3、投稿一律采取电子邮件方式,请以附件形式将word文档发送至上海市医学会学术会务部,E-mail: huadongmazui@163.com。

五、截稿日期:2011年3月15日

六、联系方式

E-mail: huadongmazui@163.com

目的:比较Supreme和Proseal喉罩用于腹腔镜手术患者的气道管理。方法:择期全麻下腹腔镜手术患者60例,随机分为S(Supreme喉罩)组和P(Proseal喉罩)组。记录喉罩置入时间,置入次数及胃管置入情况。分别记录置入喉罩后1min,5min及置入胃管5min时的SpO<sub>2</sub>,SBP,DBP,Hr,气道峰压。结果:两组各时点的SpO<sub>2</sub>,SBP,DBP,Hr,PETCO<sub>2</sub>,Peak之间无统计学差异。S组置入喉罩时间短于P组喉罩置入时间,其中1次置入成功率91%,2次成功率100%。两组拔喉罩后不良反应的发生率之间无统计学差异。结论:Supreme喉罩置入快速,通气效果好,拔除后不良反应少,可安全有效地用于腹腔镜手术患者的全麻气道管理。

关键词:喉罩,腹腔镜手术

责任作者及联系方式:周卫东,E-mail:bobo\_i2005@yahoo.com.cn

# Supreme喉罩和Proseal喉罩用于腹腔镜手术患者气道管理的比较体会

## Compare the Management of Supreme and Prostheal LMA for LC Patients

Wei-dong Zhuo

No.1 People's Hospital of Kunshan, Jiangsu Kunshan 215300

### Abstract

**Objective:** Compare the managements of Supreme and Proseal LMA for LC (laparoscopic cholecystectomy) patients.

**Methodes:** 60 patients under elective LC practices were randomly divided into S (Supreme) and P (Proseal) groups. Recorded the input times and duration time. Recorded the Spo<sub>2</sub>, SBP, DBp, Hr, Pperk at the time point of 1, 5 minutes after LMA insertion and 5 minutes after gastric tube insertion.

**Results:** There were no difference of SpO<sub>2</sub>,SBP,DBP,HR,PETCO<sub>2</sub>,Peak between two groups at any time points. The duration time of S group was shorter than P group. The success rate of first practice was 91%, while the second practice was 100%. There was no difference of adverse events between two groups.

**Conclusion:** It was easy to control the airway with Supreme LMA, with less adverse events, which could be safely used for LC patients.

**Key words:** LMA; LC laparoscopic cholecystectomy

**Corresponding Author:** Wei-dong Zhou,E-mail: bobo\_i2005@yahoo.com

Supreme喉罩是根据Proseal喉罩的而研制出的新型一次性喉罩。<sup>[1]</sup>不仅避免了Proseal喉罩反复应用,导致交叉感染的风险,而且Supreme喉罩引导柄的弯曲度更符合口咽部的生理解剖曲度,类似插管型喉罩有一定的硬度,使喉罩置入更易于操作,且对位更加准确。本文拟评价Supreme喉罩用于腹腔镜手术患者气道管理的效果,为临床应用提供参考。

### 资料和方法

本研究经本院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。择期全麻下行腹腔镜手术患者60例,年龄24~60岁,体重51~86kg,ASAI~II级,MallampatisI~III级,无咽喉部炎症,肺功能未见异常。随机分为2组(n=30):Supreme喉罩组(S组)和Proseal喉罩(P组)。

入室后开放静脉通路,常规监测ECG\BP和SPO<sub>2</sub>。麻醉诱导:静脉注射芬太尼0.2ug/kg,丙泊酚2mg/kg,维库溴铵0.1mg/kg。S组置入Supreme喉罩(Laryngeal Mask公司,新加坡),P组置入Proseal喉罩(Laryngeal Mask公司,英国),根据患者体重选择喉罩型号:30~50kg选择3号,51~70kg选择4号,71kg以上选择5号。将通气囊的气体抽空,尖端和背部涂水溶性润滑剂,使患者头部后仰,充分张口,将Supreme喉罩沿咽后壁置入,其弯曲部有刻度,其后柄据门齿2cm位置正确,经引流管滴入水溶性润滑剂,机械通气时水柱上下波动,无气泡溢出,成功置入喉罩后经引流管置入胃管。Proseal喉罩应用特制的金属引导条来置入,喉罩置入成功标准:两侧胸廓起伏良好,无气体从口咽部漏出,PetCO<sub>2</sub>波形正常。麻醉机参数设置:潮气量8ml/kg,通气频率12次/min,吸呼比1:2。麻醉维持:吸入1%~2%的七氟醚。

记录喉罩置入时间,置入情况(操作次数)及胃管置

入情况。记录诱导时,置入喉罩后1min,5min及置入胃管5minSpO<sub>2</sub>,SBP,DBP,Hr,气道峰压,观察拔除喉罩后呛咳,声嘶,咽喉痛,反流误吸的发生情况。

采用SPSS13.1统计学软件进行分析,计量资料以均数+标准差(x±s)表示,组间比较采用成组t检验,计数资料比较采用X检验,P<0.05为差异有统计学意义。

### 结果

两组各时点SpO<sub>2</sub>,SBP,DBP,Hr,PETCO<sub>2</sub>,Peak组间比较差异无统计学意义(P>0.05)。S组喉罩置入成功率100%,1次置入成功率91%,2次置入成功率9%,S组置入喉罩时间短于P组喉罩置入时间。两组拔喉罩后呛咳,声嘶,咽喉痛的发生率比较差异无统计学意义(P>0.05),均无返流误吸发生。

### 讨论

Supreme喉罩是根据proseal喉罩的原理而研制出的新型一次性喉罩,又有一定硬度,其引导柄的弯曲度符合生理解剖曲度。而Proseal喉罩在置入时需借用辅助工具,或将手指伸入患者口腔内完成<sup>[2]</sup>。本研究结果显示,Supreme喉罩置入时间短于Proseal喉罩置入时间,对位准确。操作简单易行。

本研究中两组拔管时SBP,DBP,Hr均无明显变化,拔管后低氧血症,呛咳,咽喉痛的发生率都很低,两种喉罩都是声门上气道装置,不损伤声门,不良反应少,因此,Supreme喉罩置入快速,通气效果好,拔除后不良反应少,可安全有效地用于腹腔镜手术患者的全麻气道管理。

### 参考文献

- [1] Timmermann A,Cremer S,Heuer J,et al.Laryngeal mask LMK Supreme.Application by medical personnel inexperienced in airway management.Anaesthesist,2008,57(10):970-975.
- [2] Brimacombe JR.喉罩麻醉原理与实践.岳云,田鸣,左明章,译2版.北京:人民卫生出版社,2006:86

周钦海 王珊青 刘存明

南京医科大学第一附属医院麻醉科 南京 210029

## 摘要

一女性后纵膈占位患者在全麻下行肿瘤摘除术，术中探查按压肿瘤时患者突然出现室上性心动过速及高血压危象，快速病理检查提示嗜铬细胞瘤，随停止进一步手术。经过18天的精心准备后，再次手术，顺利切除肿瘤。后纵膈嗜铬细胞瘤极其罕见，容易误诊，应引起我们的高度注意！

关键词：后纵膈；嗜铬细胞瘤；麻醉

责任作者及联系方式：周钦海，E-mail: zhouqinh@sina.com

# 罕见后纵膈嗜铬细胞瘤麻醉处理一例

## Anesthetic Management of Posterior Mediastinum Chromaffin Tumor: A Case Report

Qin-hai Zhou, Shan-qing Wang, Cun-ming Liu

Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

### Abstract

A female patient diagnosed as posterior mediastinum mass accepted a tumor extirpation under general anesthesia. When the surgeon compressed the tumor during researching, the patient underwent a sudden supraventricular tachycardia and hypertensive crisis. A quick frozen pathology indicated the tumor might be a chromaffin tumor. So we canceled the operation, and performed it again after 18 days preparation. Tumor resection was successfully carried out. Posterior mediastinum chromaffin Tumor is rare, and is easily misdiagnosed. So we should pay much attention to those cases.

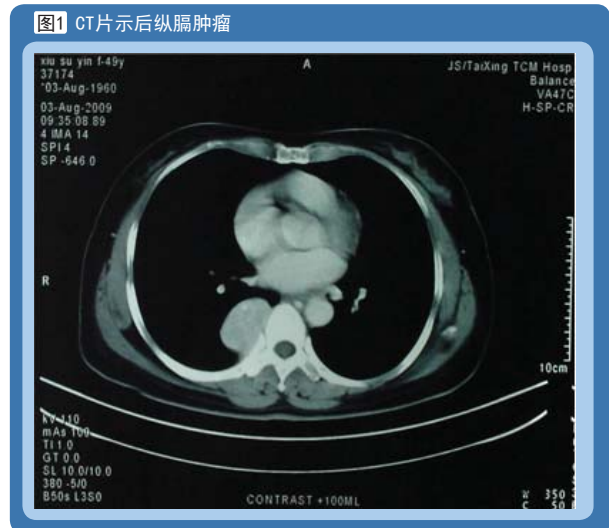
**Key words:** Posterior mediastinum; Chromaffin Tumor; Anesthesia

**Corresponding Author:** Qing-hai Zhou, E-mail: zhouqinh@sina.com

### 一、临床资料

患者，女，52岁，体重51kg，因体检发现右后纵膈肿瘤占位一周入院，拟在胸腔镜下行后纵膈肿瘤切除术。患者有高血压病史3年，偶有心悸，一直服用复方利血平控制血压。术前改用氨氯地平5mg/qd，厄贝沙坦氢氯噻嗪（安博诺）162.5mg/qd，血压控制在142/98mmHg左右。术前心电图示窦性心律，85次/分左右，部分导联T波低平，ST段压低 $>0.05mV$ 。麻醉前行左桡动脉测压，麻醉诱导给予地塞米松10mg，咪唑安定5mg，丙泊酚100mg，芬太尼0.3mg，阿曲库铵30mg，插入35号左双腔气管导管，诱导期间循环尚平稳，用丙泊酚，瑞芬太尼，阿曲库铵维持麻醉，切皮前追加芬太尼0.2mg。在探查分离瘤体时，患者突然出现室上性心动过速，心率150次/分钟，血压急升至271/198mmHg，随即暂停手术，在排除了误用升压药及测压系统故障后紧急静注倍他乐克、酚妥拉明等药物，将血压逐渐降至130/90mmHg左右。仔细观察该肿瘤，发现大小约5×4×4cm，位于右后纵膈，脊柱旁，暗红色，血供丰富，质软，表明光滑，包膜完整，极像嗜铬细胞瘤，随取小块肿瘤组织送快速病理，结果显示为倾向副神经节瘤。随即止血关胸，患者顺利拔管，安返病房。一周后患者送检组织的石蜡切片免疫组化确认为副神经节瘤。患者血中多巴胺及尿中去甲肾上腺素也大于正常值。患者返回病房后血压仍有较大波动，最高达196/120mmHg，按嗜铬细胞瘤的术前准备给予硝普钠，倍他乐克，酚妥拉明，酚苄明等药物，并间断输血及血浆，血压逐渐趋于平稳，维持

图1 CT片示后纵膈肿瘤



在130/80mmHg左右，18天后再次行开胸探查术，在切除肿瘤时，血压仍有明显波动，最高时达177/82mmHg，但已较第一次手术时明显低了很多，经给以硝普钠等降压药后血压控制平稳直至手术结束，患者顺利拔管，安返病房。术后正式病理切片为纵膈副节瘤（嗜铬细胞瘤）。一周后患者康复出院。

### 二、讨论

嗜铬细胞瘤位于肾上腺者约占80%~90%，多为一侧。肾上腺

图2 病理切片示纵膈副节瘤



腺外嗜铬细胞瘤主要位于腹部，多在腹主动脉旁（约占10%~15%），其它少见部位为肾门、肾上极、肝门区、肝及下腔静脉之间、近胰头部位、髂窝等，腹外者甚少见，可位于胸

内、颈部和颅内，胸部主要位于后纵膈或脊柱旁<sup>[1]</sup>。正因为后纵膈嗜铬细胞瘤及其罕见，少有报道，所以该患者尽管有高血压等嗜铬细胞瘤的部分临床表现，但对病史的追问不够详细，只被当作一般的高血压进行处理，没有考虑到肿瘤为嗜铬细胞瘤的可能性，在没有充分术前准备的情况下手术，造成术中发生高血压危象，极其危险，教训深刻。本病例给我们的启示是在以后遇到后纵膈占位的患者时应考虑到有嗜铬细胞瘤的可能性，应充分了解患者的病史，并做相应的临床检查，即便是不能明确诊断为嗜铬细胞瘤，也要在麻醉手术时做好充分的准备，比如做好有创血压监测，备好各种抢救药品，并密切观察各项生理指标的变化，在按压分离肿瘤时一旦发现血压有异常增高的现象，应立即停止手术并做快速病理检查，如确诊为嗜铬细胞瘤应停止进一步手术，待下次经过充分的准备后再行肿瘤切除，则多能平安度过麻醉手术关。

## 参考文献

[1] 叶任高,陆再英.内科学(第六版).北京:人民卫生出版社,2004:759。

## 全国急救及重症医学专业新进展高级研讨会

近年来，我国急救及重症医学事业得到了长足的进步和发展。随着现在医学的迅速发展，急救及重症医学领域新兴的诊断、治疗技术都需要以跨学科的知识技能作为基础，为了拓宽急救及重症医学专业医师的知识领域，了解和掌握疑难病症的诊治方法与最近进展，提高诊疗水平，并对急救及重症医学科新的理念、新的技术有一个全面的认识，为了给广大从事急救以及重症医学科临床与基础研究的工作人员提供一个跨学科交流探讨的平台，中国人民解放军总医院急救医学中心及中华临床医师杂志（电子版）编辑部将举办“全国急救及重症医学专业新进展高级研讨会”。

本会议为中华医学会I类学分继续医学教育项目（医学会继教备字[2010]477号）。

欢迎各级、各类医院ICU、急诊、麻醉、内科、呼吸、心内、儿科、老年等科室的医师踊跃报名参加高级研讨会，或投稿。

一、会议介绍：全国急救及重症医学专业新进展高级研讨会

主办单位：中国人民解放军总医院急救医学中心、中华临床医师杂志（电子版）编辑部

承办单位：北京晟浩中安文化传媒有限公司

会议时间：2010年11月24—27日

二、征文内容：1、急诊医学管理模式、急诊医疗服务体系建设、急诊医学教育等方面的经验与体会；2、急危重监护与救治技术、多器官功能衰竭与脏器功能支持技术；3、心、肺、脑复苏的基础和临床研究；4、急诊的新技术、新药物、新业务及新经验交流；5、中西医结合治疗在急危重病的应用；6、重症医学科建设和发展、病房管理，及危重病人医疗与护理安全性；7、包括ALI/ARDS在内的各类呼吸衰竭诊治，包括机械通气、气道管理等方面的治疗经验、管理策略及安全措施等；8、与重症感染和防止交叉感染有关的内容，以及抗生素的合理应用等；9、器官衰竭的早期诊断、监测、预防和支持手段等；10、重症医学相关的基础及应用基础的研究进展等。

征文要求：全文在1000-2000字论文一份，或只发600字左右摘要一份，论文题目下注明省市、工作单位、科室、姓名等详细联系方式。自留底稿，恕不退回。

来稿请发至信箱：yxhy2010@yahoo.com.cn，发稿时务必注明“会议投稿”字样。

征文截止日期：2010年11月18日收到征文经审录后，会务组将以电话或电子邮件方式通知大会交流邀请，优秀论文将推荐到中华临床医师杂志（电子版）正刊发表。

三、会议注册：会议注册费800元/人。住宿费300元/间/晚（可合住），食宿统一安排，费用自理，按规定回单位报销。2010年11月18日（含）前注册并缴费的，注册费优惠为700元/人。

四、组委会及报名方式：

电话报名：010-67534765-8888 15300094072 王老师

E-mail报名：下载报名表，填写完整发送到 yxhy2010@yahoo.com.cn

# 多腺体自身免疫综合征病人术中延误诊治1例分析

## Case Report Misdiagnosis of Polyglandular autoimmune syndrome

Zhi-chun Zhang

Department of Anesthesiology, Cancer Hospital of Baotou, Inner Mongolia, 014030

**Key Words:** Polyglandular autoimmune syndrome, PAS; adrenal crisis; misdiagnosis**Corresponding Author:** Zhi-chun Zhang, E-mail: nmgbtzzc@163.com

对多腺体自身免疫综合征(Polyglandular autoimmune syndrome, PAS)病人术中延误诊治, 发生以顽固性低血压为特征的肾上腺危象1例分析如下。

### 一、病历摘要

女, 47岁。因子宫肌瘤入院。患者两年前被确诊为慢性淋巴细胞性甲状腺炎(AIT)伴原发性甲状腺功能减退, 服甲状腺素片, 每日40mg长达两年(无糖皮质激素服用史), 直至术前。住院查体一般情况好, 胸片、心电图、血压、基础代谢率、血糖及T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>均属正常。术前肌注哌替啶50mg、异丙嗪25mg, 入室测血压110/60mmHg, 心率64次/分。行L<sub>2</sub>~3连续硬膜外麻醉, 麻醉节段上达T<sub>8</sub>, 效果满意。手术开始约10分钟, 血压降至75/45mmHg, 心率96次, 行面罩吸氧, 同时分次静注麻黄碱总量达60mg, 但血压不回升。加快输液速度, 并先后追用多巴胺、间羟胺、苯肾上腺素、及高渗葡萄糖, 但血压仍无回升, 心率增至120次/分, 脉细弱, 患者烦躁不安。低血压状态持续近1小时后, 才考虑到如此顽固的低血压可能与肾上腺皮质危象有关。遂静滴氢考100mg后, 血压升至85/50mmHg, 又追用氢考200mg, 血压很快回升到110/60 mmHg, 心率降至82次/分。回病房后, 每日以氢考50mg静滴, 同时继续服用甲状腺素片。术后3日氢考减为25mg, 9天后停用, 第12天出院。

### 二、讨论

PAS系指同一病人先后或同时存在2种或2种以上自身免疫

性疾病, 且其中至少有一种为自身免疫性内分泌疾病。AIT是一种自身免疫性疾病, 由于AIT的自身免疫性损害, 可同时使其他内分泌腺受累, 最常见的是甲状腺功能低下伴肾上腺皮质功能低下, 也称Schmidt综合征<sup>[1]</sup>。

PAS各内分泌腺功能障碍常是不完全性或部分性的, 甚至是潜在性的<sup>[2]</sup>。本例患者在生理状态下, 肾上腺皮质激素水平尚能满足机体需要, 但在手术麻醉等应激状态下, 其激素分泌则相对不足, 使患者对儿茶酚胺等物质升压反应减弱而引起难以纠正的低血压, 导致肾上腺皮质危象的发生<sup>[3]</sup>。在手术麻醉期间则主要表现为持续不升的顽固性低血压。

本病例给我们的经验是术前不能单纯注意妇科情况, 对有长期服用甲状腺素片史的AIT病人, 一定要进一步检查其他内分泌腺功能; 若术中出现无法用手术和麻醉原因解释的持续性顽固低血压, 在应用血管活性药物无效时, 应及时使用肾上腺皮质激素, 以避免长时间低血压导致的严重后果。

### 参考文献

- [1] 周咏明, 余美霞. 自身免疫性多腺体综合征的研究进展 [J]. 国外医学. 内分泌学分册, 2001, 21(6): 46-48
- [2] 史铁繁. 协和内分泌和代谢学[M]. 北京: 科学出版社, 1999: 1622-1629
- [3] 王惜春, 顾纪容, 朱忠尧. 多腺体自身免疫综合征猝死五例分析 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2001, 17(2): 70.

## 2011北医麻醉学论坛

“2011北医麻醉学论坛2011北医麻醉学论坛”将于2011年5月13日-15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美国知名大学共同主办, 麻醉学系所属医院麻醉科大力支持。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。北京大学医学部麻醉学系自2006年以来连续几年成功举办北医麻醉学论坛, 一直致力于推广麻醉学术新进展, 促进国内外麻醉学领域的交流与合作。

本次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览展示活动, 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。

在万物更新的春天让我们齐聚北京, 一起交流麻醉学最前沿的话题; 一同为我国麻醉学的进步发展做出贡献。我们诚挚期待与您在会上相逢和交流!

白浪

上海市同济大学附属东方医院麻醉科, 上海 200120

## 摘要

手术室外的紧急气道处理尚无规范, 需要在各医院制定合理的紧急气道处理程序及培训相关人员。本文综述了Manual of Emergency Airway Management (Ron M. Walls) 一书, 明确了紧急气道处理的指征, 阐述了快速序贯诱导插管法 (RSI) 的重要地位和具体应用方法, 并针对临床具体病理状态提出相应的气道处理策略, 如颅内高压、循环衰竭、胸部创伤、哮喘和颈椎损伤等情况。困难气道和失败气道应合理应对, 可视喉镜技术将显示其重要作用。

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

# 手术室外的紧急气道处理

## Emergency Airway Management Outside the Operating Room

Lang Bai

Department of Anesthesiology, the Affiliated Dongfang Hospital, Tongji University, Shanghai 100021

### Abstract

There is still no regulation of emergency airway management outside the operating room. Thus, it's very necessary to make procedures of the emergency airway management and to train the related personnels. This article which reviews the book "Manual of Emergency Airway Management", written by Ron M. Walls, defines the indications of emergency airway management, and shows the importance and the application methods of rapid sequence intubation (RSI). And it also clarifies the strategies which are corresponding to different kinds of pathological situation, such as intracranial hypertension, circulatory failure, chest trauma, asthma, cervical spine injury, etc. The difficult airway and failed airway should be reasonable responded. And the video laryngoscope technology will play a very important role in future.

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

麻醉科医生是医院内紧急气道处理的主力军, 做了大量的实际工作, 但现阶段此工作却难称规范。在国内未见有麻醉学教科书对此阐述, 也无相关的研究文献可借鉴, 更没有工作指南来指导临床实践。本文以Manual of Emergency Airway Management (Ron M. Walls) 一书为基础, 结合临床实践, 提出若干关于手术室外紧急气道处理的一些管理和技术建议, 希望能使同行受益, 更望获得合理改进。

### 一、制定紧急气道处理的程序

医院内各科室地理位置分布和气道处理水平不同, 应在麻醉科主导下, 依据本院具体情况, 与其它科室共同制定出适合院情的处理程序。包括:

1. 制定紧急气道处理的指征: 统一理念, 正确认识气道处理的适应症, 做到及时合理地干预紧急气道。
2. 知情同意书的签署: 应合理安排而不影响紧迫的医疗救治时间。
3. 药物及设备的准备: 在需要紧急气道处理时, 相关的药物和设备可以通过已有的合理方式快速准备就绪。
4. 实施人员的安排: 根据各科室具体情况可分为麻醉科医生完全主导的方式和其它科医生主导而麻醉科医生在需要的情下参与的方式, 以及外科气道的实施人员安排的方式。
5. 对特殊气道的特点应在呼叫麻醉科时简要说明以利于

麻醉科医生做好相关准备, 包括人员安排或携带特殊气道处理设备。

6. 协调收费程序。

### 二、强化培训其它科室医生掌握气道处理的原则和方法

急诊科、ICU、呼吸内科及神经外科等科室是紧急气道处理多见的科室, 应在麻醉科强化培训其主治医师以上级别的医生掌握常规气道处理的原则和方法, 主要包括气道的评估、面罩通气法和快速序贯诱导插管法 (RSI), 达到其能独立在本科室完成无困难气道的气管插管目的, 在需要的情况下也可熟练配合麻醉科医生完成气道处理。

### 三、依据麻醉科具体情况制定手术室外紧急气道处理的制度和策略

手术室外紧急气道属于高风险医疗操作, 且对技术水平要求较高, 少数情况下需特殊昂贵设备。

1. 麻醉科应针对不同工作时间 (日班和夜班), 制定不同的外出人员参与紧急气道处理制度, 包括首发人员和呼叫支援人员。

2. 应根据本科室拥有的气道处理设备进行分类: 外出气道处理常规设备和可呼叫支援设备, 日常检查其配备是否完整。

3. 依据已有设备和药物，在科内制定完整细致的外出紧急气道处理的技术规范，科室人员依此操作。

#### 四、气道处理相关设备的准备

1. 常规设备：各型号气管导管、气管导管管芯、Bougie 探条、面罩、牙垫、口咽通气道、可提供高浓度氧的通气系统（兼有自主和手控通气功能）、听诊器和常规喉镜。如有条件应配备便携式呼末二氧化碳检测仪。

2. 推荐设备：插管型喉罩、食道-气管联合导气管和喉导管通气道。

3. 可支援设备：光导管芯、纤维支气管镜和可视喉镜，平时置于手术室内，需要时呼叫支援。

4. 如需要注射器、无菌手套和吸引设备，由紧急气道所在科室提供。

\*各设备有序排列以利于使用时快速选取。

#### 五、药品的准备

1. 静脉麻醉药品：依托咪脂、异丙酚、咪唑安定、氯胺酮、琥珀胆碱、罗库溴胺和芬太尼。

2. 辅助药品：利多卡因注射液、利多卡因表麻剂、艾司洛尔和麻黄素滴鼻液。

3. 药物溶剂（如生理盐水）和润滑剂（石蜡油）由紧急气道所在科室提供。

\*各药品有序排列以利于使用时快速选取。

#### 六、紧急气道处理的指征

1. 呼吸心跳骤停

2. 呼吸功能不全致通气和氧合功能衰竭需建立人工气道进行呼吸机支持

3. 气道保护性反射减弱或消失需预防返流误吸

4. 循环功能衰竭如严重低血压或恶性心律失常

5. 呼吸道梗阻

\*无解剖异常的呼吸道梗阻（如气道内大量分泌物）

\*气道及相邻组织因肿瘤、血肿或水肿压迫致呼吸道梗阻

\*气道直接损伤影响其通畅

6. 不合作或躁动者进行诊断性检查时的麻醉配合

7. 伴有颅内占位病变或损伤的患者出现暂时性过度通气或颅内压增高迹象

\*以上情况即使暂未影响呼吸功能，但病程发展不会很快好转且有恶化的可能，也应及早干预。

#### 七、气道的快速评估

手术室外的紧急气道处理往往无法全面评估气道的难易。可以通过以下方法快速预测，但预测准确的敏感度和特异度较日常麻醉病人降低。

1. 表面观察：无须病人配合即能观察项目包括3-3-2法则评估内容、牙齿排列和缺损、颈长和颈围、肥胖和面罩密合程度；需病人配合才能观察项目包括颈部活动度、张口度和

Mallampati评分，此类项目往往在紧急气道处理中得不到充分观察。

2. 是否存在声音嘶哑、吞咽困难和喘鸣等气道梗阻征象。

3. 清醒窥视——静脉使用氯胺酮加气道表麻之后以直接喉镜窥视，观察咽喉中轴的移位情况及喉暴露分级。

#### 八、RSI在手术室外气道处理中的地位

RSI：应用高流量纯氧预先吸氧去氮3-5分钟（或4次肺活量呼吸纯氧），静脉注射镇静类全麻药和琥珀胆碱，同时助手以Selliik手法紧压环状软骨，不进行面罩人工通气，60秒之内行直接喉镜下经口明视插管，插管成功后解除对环状软骨的压迫。如插管没有成功，在随后的插管和面罩通气过程中都应继续压迫环状软骨。

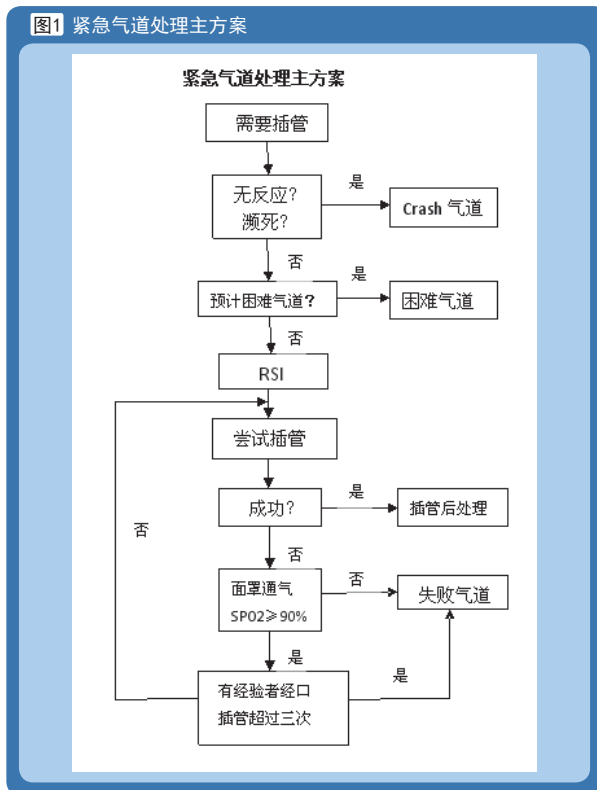
1. 除了Crash气道（无意识、无呼吸并对喉镜操作无反应）和预测为困难气道病人，均应以RSI法为常规紧急气道处理法，见图（紧急气道处理主方案）。

2. 琥珀胆碱在RSI中占据重要地位，其主要禁忌为高钾血症，多见于长期制动、烧伤、高位脊髓损伤及肾衰等病人。遇此类情况，可以罗库溴胺取代之。在没有高血钾证据（如相关病史、血生化检查和心电图改变）的情况下，仍以琥珀胆碱为首选肌松药。

3. RSI法中所用药物采用快速推注而非缓慢注射。

4. 遇严重低氧血症或无法通过自主呼吸纯氧有效提高肺氧储备时，RSI法可在按压环状软骨的同时行面罩手法通气。

图1 紧急气道处理主方案



## 九、“清醒”插管技术的实施

“清醒”插管技术包括直接喉镜下经口明视插管、经鼻盲探插管和光导纤维镜引导下插管，须在使用了气道表麻和/或镇静剂并保留自主呼吸情况下实施。

1. 严禁在大多数紧急气道处理的情况下直接行喉镜操作或先予尝试等失败之后才开始其它方法的使用，而应以RSI技术为首选。如预测为困难气道则可在使用了气道表麻和/或镇静剂后实施喉镜操作。

2. 杜绝由于顾虑使用麻醉药物而在紧急气道处理中首选经鼻盲探插管的现象，因其操作需要一定时间完成并可能造成气道损伤和加重低氧血症，同时还存在一定的操作失败率。禁忌症包括无呼吸或呼吸微弱、严重低氧血症、躁动不配合病人、气道解剖改变、颅内高压、颅底骨折、上呼吸道感染和凝血功能障碍等。在预测无法实施RSI法的情况下可酌情使用。

3. 如病人配合且通气氧合水平可以接受，光导纤维镜引导下插管更适合于上呼吸道存在解剖改变及已知颈椎不稳定的病人。

## 十、若干临床情况下的气道处理策略

### 1. Crash气道甚至心跳呼吸停止

直接以喉镜进行经口插管，如失败可以只使用琥珀胆碱后再次尝试。

### 2. 循环不稳定甚至衰竭

病理情况包括过敏性休克、出血性休克、心源性休克和左心衰伴肺水肿等情况。如行RSI法插管，应注意药物对循环的影响，推荐以依托咪脂、氯胺酮和咪唑安定为首选药物并视具体情况酌情减量，在循环严重衰竭时也可以只给予肌松药插管。还可依据具体病理特点配合使用心血管活性药物。

### 3. 哮喘持续状态

如严重哮喘需要插管，由于病人呼吸肌疲劳及功能余气量减少，所以自主呼吸预氧非常困难，脱氧合速度也较快。不推荐清醒插管如盲探鼻插技术，RSI法仍是首选。药物可选择利多卡因和氯胺酮使用后给予琥珀胆碱，可在病人最感呼吸舒适的体位（往往是坐位）下给予，当病人意识消失后放平体位并按压环状软骨，进行喉镜操作插管。

### 4. 颅内压增高

创伤性脑损伤的处理原则是针对其升高的颅内压，维持脑氧合和灌注压是早期复苏的基本目标，应尽一切代价避免低氧血症和低血压的发生。喉镜操作和导管插入导致的颅内压增高需要避免，芬太尼、利多卡因或艾司洛尔可以阻断此反应而推荐用于所有脑损伤病人，其中芬太尼和艾司洛尔应酌情使用于循环稳定者。具有脑保护作用硫贲妥钠、丙泊酚和依托咪脂等诱导药物均可合理选用，且依托咪脂因其循环稳定性而应成为首选药物。琥珀胆碱是否会引引起有临床显著意义的颅内压升高而除颤剂量的非去极化肌松药的使用是否会削弱此反应尚存争议，推荐在使用其三分钟前，使用除颤剂量的非去极化肌松药，或者直接选用罗库溴胺作为RSI的肌松药。

### 5. 胸部损伤

诸如气胸、血胸、连枷胸、肺挫裂伤或开放性伤，损害通气和氧合功能。一般情况下，强烈建议先安放胸腔引流管再插管，但如果情况不容许（如病人挣扎躁动），可以在气管导管插入后即置入引流管或两者同时进行。

### 6. 上呼吸道解剖改变

此类病人即使能暂时维持气道通畅和氧合，仍然应该按困难气道处理。小剂量镇静剂用以缓解焦虑可能会导致突然的完全性气道梗阻。如果气道梗阻严重并不断发展或潜在出现危急情况，则应迅速处理，常常需要环甲膜切开。清醒窥视下如咽喉中轴没有移位并有三级的喉暴露，则属于口插管可行；如果清醒窥视不能确保口插管成功，则直接环甲膜切开或以光导纤维镜技术插管。

### 7. 颈椎损伤

当颈椎稳定性“不明确”时，仍应以RSI法为首选气道处理方法。气管插管时应全程手法固定颈椎于直线位，允许将固定项圈的前部去除以增加张口度。尽管清醒光导纤维镜引导插管对颈部影响最小，但因为气道分泌物增加、出血、氧饱和度下降和患者不配合等原因，实施起来较困难，故更多用于已知颈椎不稳定的合作患者。

## 十一、困难气道与失败气道

困难气道：如氧饱和度水平能维持在90%以上且预计面罩无法通气，可考虑“清醒”喉镜下经口插管技术；如未成功则可选择经鼻盲探插管、纤维光导镜引导下插管、光杖引导下插管、插管型喉罩或环甲膜切开术；如氧饱和度不能维持安全水平，则转入失败气道程序。

失败气道：RSI法插管失败后，如面罩通气不能维持氧合则迅速行环甲膜切开术，其间可以尝试喉罩和食道气管联合导气管等声门上气道；如面罩通气可以维持氧合，则可以尝试纤维光导镜引导下插管、插管型喉罩、光杖引导下插管和其它声门上人工气道，其最终目标仍是插入气管导管，因为声门上气道只能作为过渡手段，如未能插入气管导管则仍应行环甲膜切开术。

\*环甲膜切开术：在插管和面罩通气均不能的情况下，应立即准备实施此法；如口或鼻插管因局部损伤不可行，在某些情况下环甲膜切开应是首选；如经口和鼻插管既费时间也可能无法成功，为了防止血和分泌物的吸入，也应立即选择环甲膜切开术。相对禁忌症包括十二岁以下幼儿、喉气管病变如肿瘤、感染、血肿、脓肿及解剖结构破坏和凝血异常。

\*可视喉镜：为新型气道处理设备，可在常规喉镜无法暴露声门的情况下清晰窥见声门并成功实施插管，且上提力量显著减少，更适用于张口度小和颈椎不稳定病人，如能在手术室外的气道处理中应用，将极大提高困难气道处理的成功率。

致谢：有赖丁香园的李声华、顾科、刘伟、鲁显福、欧阳齐、陶为科、滕永华、王剑平、郑达明和张旭等麻醉科医生在麻醉论坛的共同讨论，才得此文，在此一并感谢。



许多重症患者出现了显著的免疫功能异常及炎症反应，重症患者的免疫疗法越来越受到关注。因此，能够改变脓毒症病人的免疫反应和降低其死亡率的药物疗法应运而生。在过去的20年里，人们试用过各种手段：类固醇；抗内毒素或抗细胞因子抗体；细胞因子受体拮抗剂以及其他有免疫调节作用的制剂。但是从某些方面讲，针对这些思路的研究都不是很成功，仍存在争议和挑战。

关键词：重症监护；免疫调节

责任作者及联系方式：黄顺伟，E-mail: huangshunwei@gmail.com

# 重症患者免疫调理治疗的进展

## Immunotherapy in the Critically Ill

Shun-wei Huang, Xiang-dong Guan

SICU, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University

### Abstract

Immunotherapy in the critically ill is an appealing notion because of the apparent abnormal immune and inflammatory responses seen in so many patients. Various approaches have been tried over the last 20 yrs: steroids, anti-endotoxin or anti-cytokine antibodies, cytokine receptor antagonists, and other agents with immune-modulating side-effects. However, in some respects, research along these lines has been unsuccessful or disappointing at best.

**Key Words:** Intensive Care, Immunotherapy

**Corresponding Author:** Shunwei Huang, E-mail: huangshunwei@gmail.com

改善免疫功能的药物投入临床治疗至少有50年时间了，这其中最公认的免疫系统调节剂是糖皮质激素类。新型免疫治疗药物主要针对ICU中的危重病人，包括逆转危重病人中免疫麻痹的免疫刺激剂和针对脓毒症及ARDS病人的免疫抑制剂。许多针对这些试剂的临床试验已经在进行中，但很少能得到阳性结果，尽管其中有些药物在治疗慢性炎症反应的情况中是成功的。

### 一、免疫调理的靶点

#### 1. 细胞因子

固有免疫反应的激活导致炎症反应的发生，这些炎症反应被一系列可溶性的、被称作“细胞因子”的分子所调控。这一系列分子包括趋化因子，白介素（ILs），生长因子，以及干扰素（IFNs）。这些都是能调控免疫反应强度和持续时间的低分子分泌蛋白，其受调控后起效迅速。细胞因子能以很低浓度发挥高效应，它与少量高亲和力细胞表面受体化合，改变RNA和蛋白化合物的结构。它们对于许多类型的细胞的生长及特异性有多种效应，且这些效应有重叠。

#### 2. 趋化因子

趋化因子是以具有四个保守半胱氨酸残基为特征分子家族，能够刺激免疫细胞化学性趋向于感染部位。IFNs（ $\alpha$ ， $\beta$ ， $\gamma$ ）是一类由广谱抗病毒的试剂组成的家族，能调控其他细胞的活化，尤其是IL-8和血小板活化因子（PAF）、B淋巴细胞生成的抗体以及细胞毒性巨噬细胞的活化。生长因子控制特定类型细胞的变异、增殖、活化以及功能。最广为人知的是集落刺激因子，它能刺激造血祖细胞，引起集落形成（例如单核-巨噬细胞集落刺激因子）。

#### 3. 肿瘤坏死因子

肿瘤坏死因子（TNF） $\alpha$ 对于启动其他细胞因子和构成抗感染免疫反应的因子的网络这一过程中发挥着中心作用。它广泛的效应归因于TNF受体的普遍存在，激活多信号转导通路的能力，诱导或抑制包括生长因子、细胞因子、转录因子、受体以及急相蛋白基因在内一系列基因的能力。

### 二、免疫调理药物

#### 1. 特异性免疫调理药物

类固醇：糖皮质激素（GC）具有亲脂性，易通过细胞膜进入细胞质中。GC与其受体GCR的结合导致了GC-GCR化合物向细胞核内的移位，在细胞核内它能发挥多种效应。与特定的GC敏感基因启动序列上的GC反应元素（GRE）结合可以导致几种抗炎症蛋白的转录和表达。GC-GCR化合物能通过作用于NF $\kappa$ B、AP-1等转录因子而下调细胞因子、粘附分子、酶等炎症介质的水平。已证明，类固醇可通过在mRNA水平发挥特定作用而改变TNF和IL-6的产生。

抗细胞因子疗法：可溶性受体和针对受体的单克隆抗体都能用于阻断细胞因子和其受体间的相互影响。这将阻止合适的生物学信号在靶细胞内的转导。重组可溶性受体可用于阻止细胞因子产生过度而导致的有害效应。除了可溶性受体之外，能够阻断细胞内细胞因子受体的单克隆抗体也可以应用于抗细胞因子疗法中。然而，一些病例证明，已与这种结合蛋白化合的细胞因子仍然可以与受体结合而发挥激动剂的效应。另一个方法是钝化产生破坏的共同终末通路（如使用可以减少自由基产生的试剂或抑制自由基效应的抗氧化剂）。

#### 2. 非特异性免疫调理药物

##### (1) 阿片类制剂

阿片类药物通过直接和间接作用而发挥其免疫调理的功

效。直接效应通过作用于免疫系统细胞表面的阿片受体而发挥，而间接效应的发挥则有赖于中枢神经系统和下丘脑-垂体轴。比如吗啡，它可以提高细胞质中促肾上腺皮质激素释放激素、肾上腺皮质激素和GCs的浓度。阿片类的直接效应主要是作用于 $\mu$ 3受体，大部分该受体表达于巨噬细胞或其他免疫细胞表面。阿片类如芬太尼，阿芬太尼，雷米芬太尼是较弱的 $\mu$ 3受体的配体，而吗啡和其6-葡萄糖分解产物与 $\mu$ 3受体结合紧密。与 $\mu$ 3受体结合可通过使NF $\kappa$ B、AP-1的转录因子稳定而诱发免疫抑制，这主要通过提高cAMP的水平。这伴随着共有的可诱导性cAMP早期抑制物或cAMP反应元素调节剂的上调以及p-cAMP反应元素调节剂的下调。对于T细胞来说这尤其重要，也因为吗啡成瘾者的免疫抑制而被研究，但也证明它对危重病患者的免疫抑制有重要作用。

#### (2) 镇静剂

体外试验表明，在临床相关浓度下，异丙酚可抑制中性粒细胞的趋化作用、吞噬作用和呼吸暴发的活动，因而削弱了细胞杀灭和清除细菌的能力。苯二氮卓类也可抑制化学趋化性，免疫细胞的粘附性，吞噬作用，呼吸暴发活动，自然杀伤(NK)细胞的活动。这些效应通过中性粒细胞和单核细胞上发现的外周苯二氮卓类受体而得以发挥。在行颅骨切开的病人中，异丙酚麻醉可避免异氟烷麻醉中出现的Th1/Th2下降的情况发生，尽管在正进行的前列腺手术中，脊髓麻醉比一般麻醉有更高的Th1/Th2细胞比率。然而，对于长期使用镇静剂的ICU脑损伤病人来说，就中性粒细胞功能和免疫状态的许多不同方面看，使用美索比妥和使用异丙酚没什么差别。

#### (3) 抗生素

许多抗生素具有免疫调理作用，可作用于多种类型的免疫细胞。其中针对大环内酯类和氟喹诺酮类的证据最多。这些药物能改变受刺激的细胞培养模型中细胞因子的释放，最近的一项研究也验证了三种氟喹诺酮类抗生素在急性肺损伤的鼠模型中对细胞因子释放的影响。内毒素感染之后，应用盐酸环丙沙星组的支气管肺泡TNF、IL-1灌洗浓度和巨噬细胞炎性蛋白2的含量显著低于对照组，且96小时生存率比对照组高两倍。

#### (4) 非甾体抗炎药

NSAID是ICU中的常规应用药物。一些体外试验证明，NSAID可激活巨噬细胞和淋巴细胞，从而不同程度地发挥免疫调节效应。给施行泌尿系统大手术的病人应用双氯芬酸，会导致IL-6的浓度降低，IL-10的浓度升高，白细胞计数、C反应蛋白浓度和体温的降低。

#### (5) 他汀类药物

从脓毒症病人和动物模型中得到的实验数据表明，他汀类可以调节脓毒症伴发的炎症反应和免疫反应。尽管还没有随机对照试验数据证明他汀类对于防治脓毒症的效果究竟如何，但观察试验所得数据都对其疗效予以肯定。最近的一篇综述中强调了体内细胞培养模型中他汀类对多种免疫功能的效果。一项在2310位施行非心血管手术的病人中进行的试验证明，应用他汀类药物的病人死亡率显著低于对照组，且降低了严重脓毒症的发病率。

### 三、免疫调理与脓毒症

糖皮质激素(GC)在脓毒症的应用：长时间应用低剂量皮质激素并逐渐减量的疗法成为研究的热点。2008年发表的CORTICUS仍然未对类固醇是否可降低死亡率作出明确回答，因为它结束较早、比预期的对照组死亡率低而且缺乏实验的严密性。目前，有证据证明氢化可的松疗法可缩短脓毒症性休克患者逆转休克的时间，但没有证据显示其对死亡率有任何积极作用。2008年的抗脓毒症指南仍然建议：当脓毒症性休克病人出现对流体无反应性的低血压且具备血管加压药时，考虑应用氢化可的松疗法( $<300\text{mg/d}$ ，血管加压药停用后应逐渐减量)对其进行治疗，然而没有充足的高质量循证数据支持。

抗细胞因子疗法在脓毒症的应用：使用这些药物的前提是对控制感染后炎症和免疫反应的生化信号转导通路有逐步深入的了解。TNF被作为脓毒症治疗中的一个靶点，因为研究发现，绝大部分脓毒症病人体内TNF数量都升高。最早被研制出的此类药物之一就是TNF $\alpha$ 的单克隆抗体。一项早期的被称作“NORASEPT”募集971位病人的北美的研究证明，使用抗TNF $\alpha$ 的单克隆抗体并不能降低死亡率，但它证明，其有降低休克病人的死亡率的趋势，且在三天内更为明显。由此，一项正在进行的“rest of the world”研究(INTERSEPT)将全部实验对象锁定为脓毒症性休克的病人。共有564位病人参与试验，结果仍然显示死亡率并无差异，尽管这次显示了休克有更块逆转的趋势。随后的NORASEPT II募集了1879名脓毒症性休克患者，又一次证实了死亡率并无降低。IL-1受体拮抗剂(IL-1ra)疗法也被研究，首先，在兔内毒素血症模型中证明了死亡率有明显改善，之后的两项大型临床试验却证明死亡率无显著变化。1994年首次报道的一项对893位脓毒症综合征患者的研究表明，重组人IL-1ra(rhIL-1ra)对死亡率无改善。然而，一项回顾性研究表明，使用rhIL-1ra可导致器官功能障碍的脓毒症病人产生一个剂量相关的存活时间的延长，预期的死亡率将达24%或更高。接着，又进行一项共有696位严重脓毒症病人参与的研究，又一次得出同样的结果，即两组死亡率无统计学差异(rhIL-1ra组为33.1%，对照组为36.4%， $P=0.36$ )。可溶性TNF受体也被试用于治疗脓毒症，但仍无显著临床疗效。特异性化学拮抗剂(如抗PAF)也被用于治疗脓毒症，但又一次被证明无效。PAF受体拮抗剂BN52021(GinkgolideB)被试用于262位患脓毒症综合征的病人，他们在接受标准治疗和抗微生物疗法的基础上加用PAF受体拮抗剂或安慰剂。对照组和使用PAF受体拮抗剂组的28天死亡率分别为51%和42%( $P=0.17$ )。然而，PAF受体拮抗剂对于革兰阴性细菌感染性脓毒症患者疗效更显著。一项分别对革兰阴性细菌感染性脓毒症患者和非革兰阴性细菌感染性脓毒症患者的独立分析显示，安慰剂组的28天死亡率是57%，而接受PAF受体拮抗剂组为33%。正如这项研究之前或之后进行的大量研究所得出的结论，一项分析产生了显著的结果。这之后，人们又将注意力迅速转移到其他药物上，PAF受体拮抗剂BB-882，被应用于一项152位脓毒症患者的研究中。28天死亡率分别为45% (安慰剂组)，53% (实验组)，

$P=0.32$ 。但最值得关注的是，两组的循环TNF $\alpha$ ，TNF受体，或IL-6浓度并无差异。

活化的C蛋白（APC）在脓毒症的应用：APC已被用于PROWESS试验中以降低严重脓毒症患者的死亡率，但该实验受到了非议，因为不是所有病人都能得到效果而且有很强的副作用。一项类似的试验正在进行中。尽管APC具有免疫调节效应这一事实已被接受，而且PROWESS试验已经发现了应用APC的病人循环IL-6浓度有所下降，但其他证据大都是体外试验的结果。LPS刺激的人中性粒细胞体外研究证明，APC能减少化学毒素和IL-6的产生，而其他中性粒细胞的功能不受影响。APC能减少培养的内皮组织细胞中NF $\kappa$ B结合的靶位，直接抑制p50和p52NF $\kappa$ B亚单位的表达并阻断下游的靶点，包括血管细胞粘附分子1和E选择素。

脓毒症免疫调节治疗的失败：由于很多原因，可能无法阻断任何单一或结合性炎症介质。首先，免疫-炎症反应过程是对感染的正常反应，它对于感染的进展和机体生存所需的应激反应（如急相反应和热休克反应）的启动都是必须的。其次，许多细胞因子活动的重复也意味着有许多重叠的细胞活化通路以及进一步的介质释放。另外，许多细胞因子间的协同作用表明，抑制单一因子将产生免疫过程中不平衡的不良作用。外源性抗细胞因子的疗法至今仍未得到确切的肯定疗效，因为受自然出现的免疫调节剂或其受体的影响。最后，任何有潜力的抗细胞因子疗法的时限都至关重要。被用于预测炎症反应中特定部分的活化的策略，可能是有用的。这种疗法的特定细胞靶向作用可能比通用的抑制作用更有益。初步的动物研究表明，治疗性的抗炎细胞因子如IL-10，IL-13对于脓毒症可能有效，尽管目前尚无可证实的临床研究。Nasraway详细阐述了这些试验失败的潜在原因：1. 错误的假设：可能只是一过性的炎症反应；2. 错误的研究设计；3. 错误的药物和错误的时机：不能准确判断患者免疫状态处于哪个时期；4. 错误的治疗靶点分组：纳入研究标准范围太广。

脓毒症的免疫疗法的发展趋势：现在认为，时刻关注组织的灌注并及时应用抗生素进行治疗比免疫调节剂治疗更为有效。研究设计是很重要的，标准更严格的大量试验导致需要同质性的研究组。在炎症反应进程的某一阶段建立的病人实际参与、使用床边的细胞因子和其他介质的检测手段是必须的。如果认为无法影响炎症过程的上游，那么也许可以从其下游入手进行调节。在脓毒症中出现器官衰竭的LPS-肽-聚糖小鼠模型中，应用以线粒体为靶点的抗氧化剂进行治疗，会导致急性肝肾衰竭中生物化学标记物的水平降低。MitoQ也可减少脓毒症中内皮组织模型的促炎反应。这些发现表明，应用以线粒体为靶点的抗氧化剂如MitoQ进行脓毒症的治疗可能是有效的。

#### 四、免疫调理与急性呼吸窘迫综合征（ARDS）

皮质激素是治疗ARDS疗法中颇具吸引力的一种，因为从理论上讲，它们能减少炎症反应，抑制肺病晚期的纤维化过程。在未治愈的ARDS患者中，Meduri和其同事证实了甲泼尼龙疗法能抑制NF $\kappa$ B的活化，减少促炎性细胞因子如TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和

IL-6的产生，增加GC受体介导的活性。2006年又研究了甲泼尼龙治疗晚期ARDS（七天以上）的效果。共有180位患者参与，60天内死亡率无差异。而28天内继发性的结果，如不需要呼吸机的天数、无休克的天数以及不用入住ICU的天数，治疗组都比对照组少。到180天时结果就不是这样的了，那时治疗组ICU的再入住率将提高，可能与神经肌肉损伤率的增加有关。作者也研究了患ARDS14天后才开始应用甲泼尼龙的亚组的疗效，在分析中发现死亡率有所提高。Meduri也做过研究，72小时内给ARDS患者应用甲泼尼龙1mg/kg/d，连续应用28天。这项研究中有患者91人，治疗组的肺损伤评分中降低一分的患者数有统计学上的显著差异。治疗组中有更多患者7天后就可撤掉呼吸机。此试验的局限性在于大部分患者都患有脓毒症性休克，而且样本含量较小。GCs对于小于14天的ARDS患者可能有效，它能增加不用呼吸机的天数，减少死亡率。

#### 五、免疫刺激药物

危重病人的免疫刺激的原理是以临床观察为基础的，临床观察表明：危重病人的抵抗力会受到影响，而且对感染的易感性会增加，即所谓的“无应答”或“免疫麻痹”。几个试验都证明，这种病人的中性粒细胞的功能异常，包括迁移的减少、超氧化物阴离子的减少和杀菌能力的缺陷。这些异常在G-CSF或IFN $\gamma$ 的影响下具有潜在的可逆性。

然而，G-CSF是把潜在的双刃剑：尽管它能扩大中性粒细胞的功能，加强宿主抵抗力，改善微生物的清除，但它也能加重炎症组织的损伤。几个研究都证明，G-CSF不能使社区获得性肺炎患者或肺炎和脓毒症患者获益。两项小型临床试验研究了预防性使用G-CSF对非中性粒细胞减少性危重患者的效果。给脑外伤或脑出血病人使用预防性的G-CSF能提高循环中性粒细胞的数量、减少菌血症的发生率，但不能减少死亡率、缩短住院时间或减少医源性感染的发生率。在另一项研究中，使用7天的G-CSF尽管安全，但仍不能降低医源性感染的风险、死亡率或器官衰竭的发生率。在一个脓毒症病人的小型研究中，给以低单核细胞HLA-DR表达者IFN $\gamma$ ，结果有HLA-DR表达的恢复，体外实验有LPS导致的TNF $\alpha$ 分泌。单核细胞功能的恢复会导致脓毒症的消退，9位患者中有8位是这样的。这些数据表明IFN $\gamma$ 治疗对于筛选的脓毒症患者也许是一个有效的治疗策略。国内已经开展脓毒症多中心的临床研究（免疫刺激与抗炎因子联合或单独使用），初步结果令人鼓舞，值得关注。

#### 六、总结

同所有疗法一样，免疫调理既有益处也有弊端。免疫调理的程度显得很关键，高剂量与低剂量，长期或短期，时限也很关键。也许应该评估患者处于炎症过程的哪一阶段并为其制定个体化的治疗方案。在任何时候使用一种以上的药物都是符合潮流的，就像一些慢性疾病的综合治疗。另外，更严谨、患者群体更集中的设计方案也是很重要的。加强对炎症的分子生物学认识以及更加先进的评估患者反应的床边检测技术也会促进对重症病人治疗手段的提升。

# 谷氨酰胺在危重患者中的应用

## Application of Glutamate in Critical Ill Patients

Zhi-zhong Yu, Xian-yao Wan\*

First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, central ICU, Dalian Liaoning 116011

### Abstract

Glutamate is the most abundant conditional essential amino-acid in the body, and there is an enormous lack of Glutamate in critical ill patients, more studies confirmed that critical ill patients could take benefits from Glutamate intaken, this paper will review the application of Glutamate in critical ill patients.

**Key Words:** Glutamine; immunonutrition; critical ill

**Corresponding Author:** Xian-yao Wan, E-mail:wxy-1-1@163.com

正常人体中谷氨酰胺 (Gln) 作为肌肉中活动的存储氮, 是肠细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等快速分裂细胞的能源, 并在维持机体的酸碱平衡方面起重要作用。细胞外Gln浓度可影响淋巴细胞的分化、细胞因子的产生、巨噬细胞吞噬和分泌活性的增强及中性粒细胞的杀菌作用, 这些作用不仅体现在预防和控制感染阶段, 还体现在机体损伤后修复的全过程。危重症患者在应激状态下分解代谢亢进, Gln为肠上皮细胞和免疫细胞提供主要氮源, 促进蛋白合成, 而血浆浓度迅速下降, 此时Gln由肌肉组织释放, 但远远不足以提供机体代谢需求, 并因体内Gln不足导致小肠绒毛上皮萎缩、肠壁通透性增加、机体免疫功能低下、肌肉组织丢失等。而理论上讲补充Gln可起到促进正氮平衡、保留肌肉组织、增强免疫功能、保持肠黏膜完整性及调节肠道菌群等作用。本文主要从以下几个方面试述Gln在危重症患者中的应用。

### 一、对肠道黏膜屏障功能的影响

肠黏膜屏障功能包括特异性和非特异性防御机制, 特异性防御机制主要由黏膜相关淋巴组织和广泛分布于黏膜固有层及上皮下的弥散免疫细胞完成; 非特异性防御机制包括: ①肠黏膜上皮细胞间的紧密连接, ②定植于肠道的正常菌群, ③肠上皮纤毛的机械运动, ④正常分泌的胃酸及胆汁, ⑤粘性分泌物, ⑥微生物抑制物等。在手术、创伤、感染等应激状况下, 肠上皮纤毛萎缩、肠壁通透性增加、肠道菌群紊乱、腺体分泌减少、胆汁排泄不畅等均易使肠道细菌和内毒素易位而致全身炎症反应甚至进一步发展为多器官功能衰竭。而危重症患者肠黏膜屏障功能减弱与体内Gln浓度下降相关, 补充Gln可促进肠黏膜细胞蛋白的合成, 改善黏膜屏障功能。Gln改善肠黏膜屏障功能的机制包括Gln增加肠壁细胞核酸和蛋白质的合成, 保持其超微结构的完整性, 以及Gln能维持肠内和肠外分泌型IgA的浓度, 阻止病原菌对黏膜

的黏附作用从而达到阻止细菌易位的作用。动物实验中, 对铜绿假单胞菌所致肺部感染大鼠预先提供富含丙氨酰谷氨酰胺 (Aln-Gln) 的全胃肠外营养 (TPN) 与不含Aln-Gln的对照组比较, Aln-Gln组外周血白细胞及血清促炎因子浓度较对照组低, 抗炎因子浓度较对照组高, 且Aln-Gln组中肠黏膜、肝组织和肺组织损害程度均较对照组轻, 证实Gln对肠黏膜屏障功能有保护作用<sup>[1]</sup>。

在Gln补充途径方面, Le Bacquer等<sup>[2]</sup>以Caco-2细胞作为肠细胞模型的研究中, 在Caco-2细胞顶端 (绒毛侧) 或基底侧提供Gln均可使细胞蛋白合成增加及改善绒毛上皮的通透性, 并认为上述作用是通过Gln转换为谷氨酸盐来实现的, 因为细胞内Gln浓度仅在基底侧组中升高, 而谷氨酸盐在两组中均有升高。而早年的研究中认为经肠内营养补充Aln-Gln时, Gln通过脱酰胺作用生成谷氨酸盐浓度明显高于静脉组<sup>[3]</sup>, 从这一点上看, 肠内补充Gln可能对维持肠黏膜屏障功能更有利。

### 二、对细胞免疫功能的调节作用

目前的研究认为Gln对机体免疫功能的调节作用是双向的, 可能起到既能避免过强的炎症反应引起的全身炎症反应综合征 (SIRS) 又可防止抗炎因子产生过多而造成的免疫抑制。

Gln是快速分裂细胞的能源底物及细胞增殖的核苷酸供体。补充Gln可增加淋巴细胞计数、增强T淋巴细胞反应、改善肠道免疫功能, 也能增强中性粒细胞及单核细胞的吞噬作用和分泌超氧化物酶产物的作用。对于Gln增强机体免疫机制方面, Newsholme<sup>[4]</sup>认为在动物和人体试验中观察到的Gln调节T细胞增殖、促进IL-2的产生和IL-2受体的表达、促进B细胞分化为抗体合成细胞和分泌细胞、促进杀伤细胞杀灭靶细胞、增强脂多糖 (LPS) 刺激巨噬细胞产生促炎因子 (TFN- $\alpha$ 、

IL-1 $\beta$ 、IL-6)等多种多样的作用的实现可能存在一个“共同通道”——Gln通过生成谷氨酸盐、 $\alpha$ 酮戊二酸再由三羧酸循环生成苹果酸后在还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)依赖的苹果酸脱氢酶作用下生成大量NADPH,后者在各种免疫细胞DNA、RNA和蛋白质的合成过程中起重要作用。

而在Oliveira等<sup>[5]</sup>以盲肠结扎穿孔术诱导的全身性感染大鼠模型与模拟手术组中,分为静脉补充Gln和盐水亚组,在Gln亚组中均发现腹腔灌洗液和支气管肺泡灌洗液中抗炎因子IL-10浓度增加和促炎因子细胞因子诱导中性粒细胞化学趋化因子(CINC)-1、IL-6浓度降低肺氧合作用改善、肺和膈肌病变减轻、各器官组织细胞(肺部、肝脏、肾脏和小肠绒毛上皮细胞)的凋亡减少及生存率增加,证实Gln还可调节过强的炎症反应。

但目前临床研究危重患者补充Gln对免疫功能的调节作用并不确切,在Cetinbas等<sup>[6]</sup>对SIRS患者给予富含Gln的全胃肠外营养的试验中,并未见C反应蛋白、IgG、IgA、IgM、C3、C4及淋巴细胞计数等较对照组的差异有统计学意义。今后的研究及临床应用会更多地倾向于Gln联合抗氧化剂、多不饱和脂肪酸及微量元素等。

### 三、对精氨酸代谢的影响

精氨酸(Arg)在人体中可作为蛋白、一氧化氮、尿素、聚胺类、脯氨酸、谷氨酸盐、肌酐和胍丁胺等多种物质合成的前体,Arg在刺激细胞生长分化、伤口愈合、胶原合成和机体免疫功能中起到重要作用,并能刺激胰岛素、催乳素、胰高血糖素、生长激素等多种激素的分泌。人体内Arg的合成可由Gln转换而来——Gln先在肠道转化为瓜氨酸,后者进入血循环最后在肾脏代谢生成Arg,由该途径合成Arg占其总合成的64%<sup>[7]</sup>。

然而补充Gln对体内Arg合成的影响机制并不十分清楚,Melis等<sup>[3]</sup>比较静脉与肠内途径补充Aln-Gln后发现,静脉组血Gln浓度较肠内组明显升高,而血浆瓜氨酸浓度肠内组明显升高,但肠内组血浆瓜氨酸浓度的升高并没有引起血Arg浓度的升高,而只在静脉组中观察到血Arg浓度的升高。而肠内和静脉途径补充<sup>15</sup>N同位素标记的Aln-Gln的对照研究发现,体内门静脉、肝静脉、肾静脉及动脉血中Gln、瓜氨酸与Arg中<sup>15</sup>N所占比例,肠内组比静脉组高两倍(P<0.01),表明经肠内途径补充的Gln更多地用于瓜氨酸与Arg的合成;但在肝脏、肾脏的静脉端两组中均未见明显差异,因此Gln可能还存在其他途径参与Arg的合成<sup>[8]</sup>。最近一项研究更是发现术后患者补充富含Arg的营养素同样能引起体内Gln浓度的上升<sup>[9]</sup>,并认为Gln对Arg合成的影响途径并非是单向的。总之,Gln对Arg合成的影响作用机制复杂。

遗憾的是,Arg在危重患者中的应用备受争议,尤其是在全身性感染时可导致高的病死率。另一方面,尽管对危重患者补充Gln的正面受益存在争议,但却没有补充Gln所导致的负面效应的报道。Coëffier等<sup>[10]</sup>认为Arg和Gln在炎症应答

和氧化应激状态下的不同作用效果可能与它们对NO合成的相反作用有关。NO是扩血管递质,可防止细胞壁对细胞的黏附作用,抑制血小板活化,也可增加血管通透性,刺激促炎因子IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的产生,在机体炎症反应调节机制中起重要作用。而Arg作为NO合成底物可促进内皮细胞、巨噬细胞和肠上皮细胞NO的合成,增强炎症反应。反之,血浆Gln浓度升高则可抑制内皮细胞和巨噬细胞的NO合成,降低炎症反应,而其抑制NO合成的具体作用机制有待于进一步研究。

### 四、对谷胱甘肽的合成、热休克蛋白表达以及牛磺酸代谢的影响

谷胱甘肽在人体中还有还原型(GSH)和氧化型(GSSG)之分,其中GSH在清除氧自由基、对抗抗氧化物歧化酶的氧化作用和保护细胞膜完整性方面起重要作用。GSH的合成需要谷氨酸盐,而Gln可作为谷氨酸盐合成的前体。动物实验表明,Gln可促进内脏组织的GSH的合成<sup>[11]</sup>。在腹部外科术后患者中,经胃肠外补充Aln-Gln可有效防止血谷胱甘肽浓度的降低,且在试验组中GSH/GSSG比值明显高于对照组,并发现有缩短住院天数及降低感染并发症发生率的趋势(但结果无统计学意义)<sup>[12]</sup>。而最近的一项对60例体外循环心肺转流术患者的前瞻性随机双盲对照研究中也发现,术后第一天开始血谷胱甘肽浓度在术中补充Gln组中较等氮等热卡组及盐水组明显升高,且直至术后第3天<sup>[13]</sup>。

动物实验也发现Gln可刺激热休克蛋白(HSP70)的表达<sup>[11,14]</sup>,而HSP70的表达可下调IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的浓度,IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 是体内重要的促炎因子,其浓度的下调能减轻LPS引起的炎症反应。临床研究中也证实了危重患者早期肠外补充Gln可提高血浆HSP70浓度,但在能否减少住院天数及改善预后方面并没有一致的结论。Ziegler等<sup>[15]</sup>认为ICU住院天数的减少与HSP70的升高幅度呈明显正相关,而张铮等<sup>[16]</sup>则认为HSP70的升高可降低器官功能障碍的发生率,但对住院天数没有影响。

外科术后、创伤、全身性感染及危重患者血牛磺酸浓度降低,而随着机体代谢状况的进一步恶化,血牛磺酸浓度进一步下降。牛磺酸有维持细胞渗透平衡、保护细胞膜稳定性、改善胆汁流出、增强促进胆汁合成的限速酶活性、防止胆汁淤积的作用,而胆汁淤积是TPN常见并发症之一。且初级胆汁酸在肠内细菌作用下可转换为次级胆汁酸,后者可进一步结合LPS从而保护肠黏膜不被损害。此外,适量的牛磺酸可轻度抑制巨噬细胞释放NO和TNF- $\alpha$ 等炎症介质,降低组织对炎症细胞释放次氯酸所致损伤的敏感性。以上种种均提示在危重患者中提高血牛磺酸浓度可能使机体受益。Boelens等<sup>[17]</sup>对多发伤患者及应激状态小鼠肠内给予富含Gln饮食的随机对照试验发现,Gln组血牛磺酸浓度均较对照组高,且Gln组患者肺炎、菌血症、全身性感染等的发生率低可能与Gln促进牛磺酸浓度升高有关。

以上研究表明,Gln对体内谷胱甘肽合成、HSP70表达和牛磺酸代谢可能有促进作用,同时意味着Gln的作用可能不

仅限于对肠壁黏膜屏障和免疫细胞的保护作用，还能起到保护机体其他重要器官细胞对抗氧化应激反应和LPS损伤的作用。

## 五、临床效果

由于Gln单体的理化不稳定性，目前临床上常用的Gln制剂为二肽形式的Gln（如Ala-Gln），给药途径也有静脉和肠内营养途径之分。

多项证据均支持经肠外营养途径补充Gln。法国的一项对接受TPN的危重患者的多中心随机双盲对照临床研究中，静脉补充Ala-Gln组感染性并发症的发生率较对照组低，且在葡萄糖耐受方面优于对照组，但早期病死率和6个月生存率无统计学差异<sup>[18]</sup>。同样，在一项对多发创伤患者的前瞻性随机对照研究中也发现静脉补充Ala-Gln能减轻患者的胰岛素抵抗<sup>[19]</sup>。同时对外科术后TPN患者静脉补充Gln的证据支持也较充分。在国内的一项对SCI、MEDLINE、EMBASE和中国循证医学数据库中的欧洲和亚洲外科术后补充谷氨酰胺双肽的随机对照试验所进行的荟萃分析发现，术后肠外补充谷氨酰胺双肽可降低外科术后感染性并发症的发生率及缩短住院时间<sup>[20]</sup>，这与另一项对外科危重患者肠外补充Gln对院感发生率影响的随机双盲对照研究结果相符，后者认为肠外补充Gln除对胰腺坏死术后感染率无影响外，心脏、血管及结肠术后感染率明显改善，试验组中总的院内感染、血流性感染、肺炎的发生率及金葡菌、真菌、肠杆菌属细菌的感染率均低于对照组（ $P < 0.05$ ）<sup>[21]</sup>。然而在术中或术前补充Gln的临床效果似乎不是很理想，在一项大型腹部手术术中静脉补充Gln的多中心随机对照试验中，试验组与对照组在术后并发症、住院天数和术后7天需要人工营养的比例方面未见明显差异<sup>[22]</sup>；2008年的一项对术前营养不良的腹部手术患者术前补充Gln的随机对照试验发现，试验组各项免疫指标（白细胞、中性粒细胞及淋巴细胞计数）仅在术前升高，术后下降明显，且与对照组相比在术后感染、住院天数和病死率等方面无明显差异<sup>[23]</sup>。在经肠内途径补充Gln方面，尽管欧洲肠外肠内营养学会（ESPEN）肠内营养指南对烧伤和大型创伤患者肠内补充Gln作为A级推荐，而多项对接受肠内营养的危重患者经肠道补充Gln的研究中未能证实试验组在感染性并发症、病死率、住院天数及抗菌药物的应用等方面与对照组有差异<sup>[24, 25]</sup>。仅有在对烧伤患者的随机对照研究中认为肠内补充Gln可降低感染性并发症的发生率和病死率<sup>[26]</sup>。

## 六、结语

目前的临床研究中，对TPN患者静脉补充Gln证据支持较多，而肠内补充Gln证据支持似乎不足。但值得注意的是，因为Gln的理化不稳定性，在一般TPN营养液中缺乏Gln，而大多数临床研究中静脉补充Gln者多为TPN患者，经肠内补充Gln者均可接受适当的肠内营养，而部分肠内营养制品（整蛋白类）中本身含有一定量的Gln，因此是否可以认为在肠内营养已经提供了部分生理需求量的Gln后再补充Gln的意义降低。

中华医学会重症医学分会制定的《中国重症加强治疗病房危重患者营养支持指导意见》<sup>[27]</sup>中认为肠外途径补充Gln的剂量为 $\geq 0.3\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$  [ $0.3\sim 0.58\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ]，或Gln双肽 $0.7\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，可单独或混合于“全合一”营养液中输注。Gln补充应遵循早期足量（药理剂量）的原则，一般 $>5\sim 7$ 天，可通过中心静脉或周围静脉输注，并将接受肠外营养的危重患者早期补充药理剂量的Gln作为A级推荐意见，且认为烧伤、创伤及合并肠屏障功能受损的危重患者，经肠道补充Gln可使其获益。

## 参考文献

- [1] 万献尧, 毕丽岩, 张永利. 谷氨酰胺对铜绿假单胞菌所致肺部感染大鼠的防护作用. 中华内科杂志, 2006, 45:1004-1007.
- [2] Le Bacquer O, Laboisse C, Darmaun D. Glutamine preserves protein synthesis and paracellular permeability in Caco-2 cells submitted to "luminal fasting." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2003, 285(1):G128-G136.
- [3] Melis GC, Boelens PG, van der Sijp JR, et al. The feeding route (enteral or parenteral) affects the plasma response of the dipeptide Ala-Gln and the amino acids glutamine, citrulline and arginine, with the administration of Ala-Gln in preoperative patients. Br J Nutr, 2005, 94:19-26.
- [4] Newsholme P. Why is L-Glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? J Nutr, 2001, 131(9 Suppl):S2515-S2522.
- [5] Oliveira GP, Oliveira MB, Santos RS, et al. Intravenous glutamine decreases lung and distal organ injury in an experimental model of abdominal sepsis. Critical Care, 2009, 13(3):R74.
- [6] Cetinbas F, Yelken B, Gulbas Z. Role of glutamine administration on cellular immunity after total parenteral nutrition enriched with glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome. J Crit Care, 2010, 26. [Epub ahead of print].
- [7] Lighthart-Melis GC, van de Poll MC, Boelens PG, et al. Glutamine is an important precursor for de novo synthesis of arginine in humans. Am J Clin Nutr, 2008, 87:1282-1289.
- [8] Lighthart-Melis GC, van de Poll MC, Vermeulen MA, et al. Enteral administration of alanyl-(2-15N) glutamine contributes more to the de novo synthesis of arginine than does intravenous infusion of the dipeptide in humans. Am J Clin Nutr, 2009, 90:95-105.
- [9] Lo C, Zazzo JF, Delpeire E, et al. Increasing plasma glutamine in postoperative patients fed an arginine-rich immune-enhancing diet—A pharmacokinetic randomized controlled study. Crit Care Med, 2009, 37:501-509.
- [10] Coëffier M, D'échelotte P. Combined infusion of glutamine and arginine: does it make sense? Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2010, 13:70-74.
- [11] Jang HJ, Kwak JH, Cho EY, et al. Glutamine induces heat-shock protein-70 and glutathione expression and attenuates ischemic damage in rat islets. Transplant Proc, 2008, 40:2581-2584.
- [12] 樊跃平, 于健春, 康维明, 等. 谷氨酰胺双肽强化的肠外营养对腹部手术患者谷胱甘肽水平的影响. 中华外科杂志, 2005, 43:1383-1386.
- [13] Engel JM, Mühling J, Kwapisz M, et al. Glutamine administration in patients undergoing cardiac surgery and the influence on blood glutathione levels. Acta Anaesthesiol Scand, 2009, 53:1317-1323.
- [14] Zhang Y, Zou Z, Li YK, et al. Glutamine-induced heat shock protein protects against renal ischaemia-reperfusion injury in rats. Nephrology (Carlton), 2009, 14:573-580.
- [15] Ziegler TR, Ogden LG, Singleton KD, et al. Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients. Intensive Care Med, 2005, 31:1079-1086.
- [16] 张铮, 秦海东, 倪海滨, 等. 早期谷氨酰胺强化肠外营养对危重病患者体内热休克蛋白70的影响. 中国危重病急救医学, 2007, 19:481-484.
- [17] Boelens PG, Houdijk AP, de Thours HN, et al. Plasma taurine concentrations increase after enteral glutamine supplementation in trauma patients and stressed rats. Am J Clin Nutr, 2003, 77:250-256.
- [18] D'échelotte P, Hasselmann M, Cynober L, et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: The French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. Crit Care Med, 2006, 34:598-604.
- [19] Bakalar B, Duska F, Pachl J, et al. Parenterally administered dipeptide alanyl-L-glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple-trauma patients. Crit Care Med, 2006, 34:381-386.
- [20] 蒋志明, 江华. 谷氨酰胺双肽对手术后患者结局影响的临床随机对照研究荟萃分析. 中华医学杂志, 2006, 86:1610-1614.
- [21] Estívariz CF, Griffith DP, Luo M, et al. Efficacy of parenteral nutrition supplemented with glutamine dipeptide to decrease hospital infections in critically ill surgical patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2008, 32:389-402.
- [22] Gianotti L, Braga M, Biffi R, et al. Perioperative intravenous glutamine supplementation in major abdominal surgery for cancer: A randomized multicenter trial. Ann Surg, 2009, 250:684-690.
- [23] Asprez JM, Llido LO, Sinamban R, et al. Effect on immune indices of preoperative intravenous glutamine dipeptide supplementation in malnourished abdominal surgery patients in the preoperative and postoperative periods. Nutrition, 2009, 25:920-925.
- [24] Schulman AS, Wilcutts KF, Claridge JA, et al. Does enteral glutamine supplementation decrease infectious morbidity? Surg Infect (Larchmt), 2006, 7(1):29-35.
- [25] Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. Intensive Care Med, 2008, 34:1980-1990.
- [26] Garred D, Patenaude J, Neddec B, et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: A prospective, controlled, randomized clinical trial. Crit Care Med, 2003, 31:2444-2449.
- [27] 中华医学会重症医学分会. 中国重症加强治疗病房危重患者营养支持指导意见（2006）. 中华外科杂志, 2006, 44:1167-1177.

# 第十四届世界临床疼痛大会暨第一届亚洲疼痛大会 第四届中国临床疼痛学术会议会议报道

马骏 倪家骧 首都医科大学宣武医院疼痛诊疗中心

由世界疼痛医师协会、世界疼痛医师协会中国分会、中华医学会麻醉学分会、中国医师协会麻醉学医师分会、中国医师协会康复学医师分会疼痛专业委员会、中华中医药学会疼痛分会和首都医科大学宣武医院共同主办的第十四届世界临床疼痛大会暨第一届亚洲疼痛大会和第四届中国临床疼痛学术会议于2010年10月29日至11月1日在北京国家会议中心胜利召开。

首都医科大学宣武医院院长张建教授亲临大会现场发表了热情洋溢的开幕词，介绍了宣武医院聚集院内神经学科群的优势，在神经外科、功能神经外科、神经内科、麻醉科、放射科的充分协作的基础上组建了疼痛诊疗中心，从医教研多方面支持疼痛诊疗科目的发展，他介绍了宣武医院疼痛诊疗中心在短短的几年中已经发展成为国内唯一的全面开展疼痛微创介入治疗技术的科室的发展过程，目前已经成为国内唯一的临床疼痛医学博士学位培养点、博士后流动站和唯一的疼痛药理研究基地。宣武医院疼痛诊疗中心还接受了一名日本访问学者在同行中创建了又一个唯一。

本次大会执行主席、现任世界疼痛医师协会会长、世界疼痛医师协会中国分会会长倪家骧教授、世界疼痛医师协会前任会长韩国Sang Chul Lee教授、世界疼痛医师协会现任秘书长继任会长荷兰Robert Van Seventer教授分别在大会开幕式上致辞，世界疼痛医师协会下任秘书长英国Arun Bhaskar教授为世界疼痛医师协会执委会成员颁发了证书。

本次大会邀请了众多疼痛届的顶级专家，如英美及欧洲著名疼痛中心的疼痛专家80余人，国内讲者50余人，参会代表1500余人（其中国外550余人）。大会设一个主会场和16个分会场，分别就微创介入镇痛技术、神经病理性疼痛治

疗、手术后疼痛管理、风湿软组织疼痛、分娩镇痛、疼痛康复、神经外科镇痛、肿瘤疼痛、骨关节疼痛、中医药针灸镇痛等进行了深入的探讨和交流，并与台湾疼痛医学会合作共同举办了超声引导下的疼痛治疗和臭氧疼痛治疗及自体血臭氧交换工作坊，得到了与会者的高度评价。会议期间成立了世界疼痛医师协会中国分会急性疼痛专业委员会和骨科疼痛专业委员会。

美国西雅图疼痛诊疗中心的主任Alex Cahana教授在会议期间来首都医科大学宣武医院疼痛诊疗中心进行了访问交流，与我中心达成科研合作协议，并将互派访问学者。首都医科大学宣武医院疼痛诊疗中心承担国家自然科学基金、北京市科委重大项目等多项临床科研课题，发表SCI收录论文15篇，国家统计源期刊近200余篇。

世界疼痛医师协会（WSPC）自成立以来，始终致力于为疼痛患者消除疼痛的使命，如今已成长为一个全球性多学科的疼痛医师组织。过去的20多年里，WSPC每两年一次的世界临床疼痛大会，也已经成为疼痛医师交流疼痛学术进展和发展友谊的盛会。

亚洲各国的疼痛医师一直努力发展疼痛诊疗技术和开展相关的基础研究，已经引起国际同行的重视，本次同时举办了第一届亚洲疼痛大会，使亚洲各国的疼痛医师更进一步的进行了交流与合作。

经历了30多年开放的中国，在经济发展的同时，通过广泛而深入的国际学术交流，中国的疼痛医学也得到了很大的发展，这次大会使各国医师现场了解中国疼痛医学发展情况，将极大地促进各国的疼痛医学事业，减轻众多疼痛患者的痛苦。



## GP73是肝癌早诊和术后 复发病情评估武器

北京协和医院肝脏外科通过在国际上率先完成的超过4000例大样本、多中心、多种族的高尔基体跨膜糖蛋白73(GP73)系列相关研究,证实GP73是肝癌早期诊断和术后复发病情评估的理想血清标记物,其敏感性、特异性远高于40年前问世的甲胎蛋白(AFP),二者联合检测将大幅提升肝癌的早诊早治水平。该院肝外科毛一雷教授等完成的相关论文发表在国际著名杂志《消化道(GUT)》今年第12期上,引起国际广泛关注。

研究组测定了肝癌高危人群GP73和AFP的敏感度和特异度,结果发现GP73对肝癌的敏感度为74.6%、特异度为97.4%;同组患者AFP对肝癌的敏感度和特异度分别为58.2%和85.3%。这一结果提示GP73在肝癌检测的敏感度和特异度上均远高于AFP。而将GP73和AFP联合检测后,敏感度可提高到89.2%。研究通过肝癌组与健康组的对照,在国际上首先确立了GP73的正常值为1.2(0.9~1.7)相对单位,肝癌组血清GP73平均值为14.7(8.9~29.4)相对单位,远高于健康对照组,且与肿瘤个体的大小无关。

非常有意思的是,研究组在国际上首次前瞻性地对肝癌患者术前、术后及随访等的连续观察表明,患者GP73水平随着肿瘤切除而下降,术后14天跌到谷底;当肿瘤复发后GP73亦开始反弹。这一发现揭示了GP73在肝癌患者的术后随访和复发监测中的明确意义。

该研究支持了乙肝病毒感染是肝癌的重要致病原因。大样本数据显示乙肝病毒携带者和肝硬化患者的GP73值均有一定程度的升高,但一般均小于5相对单位,明显低于肝癌患者。此结果提示GP73在监测患者从携带乙肝病毒发展到肝硬化,最终发展为肝癌的整个疾病进程中的重要意义。

北京协和医院肝脏外科的这一研究是联合医科院肿瘤医院、江苏启东肝癌研究所和美国芝加哥大学医学中心等共同完成的,所收集的4217例血清样本涵盖了黄种人、白种人和黑种人3个种族。

### 卫生部: 五年内个人承担看病费用不超30%

卫生部党组书记、副部长张茅近日在接受媒体采访时透露,我国将逐步减少个人承担看病费用的比例,计划到“十二五”末,把个人承担看病费用的比

例减至30%以下,达到国际水平。

张茅在接受中新社采访时对医疗体制改革实施一年来的情况作了总体评价。他说,医改启动一年多来,各级政府已投入5000多亿元人民币,许多改革措施陆续落实到位,“看病难”和“看病贵”在一定程度上得到缓解,但与民众的期望还有一定距离,目前一些民众的就医感受,还没有大幅度改善。我们将继续完善医改的具体措施,尽快缓解“看病难、看病贵”问题。

从医改工作启动到去年底,各级财政投入增长了30%,其中,中央财政投入增长40%。统计监测数据表明:医改使基本医疗保障制度覆盖率提高,极大减少了“因病致贫返贫”现象。截至今年9月,已有8.32亿农民参加新型农村合作医疗制度,覆盖率达95.9%以上,提前完成目标;人均筹资标准达154元,住院病人政策内报销比例已经达到60%。近24%的“新农合”县开展了提高农村儿童白血病、先天性心脏病医疗保障水平试点;12省区的1352名先天性心脏病患儿获得救治,补偿总费用2206.31万元;150名白血病患者得到补偿医药费114万元。

张茅强调,随着各项改革不断深化,利益格局开始进行调整,改革的难度和复杂性逐步显现,政策推进过程中出现了一些困难和挑战。当前部分地区和部分医改项目进展滞后,地方政府特别是县级医改配套资金压力较大,部分资金拨付较慢,影响了医改进展;一些地方对深化医改的复杂性估计不足,政策执行不力。他透露,将逐步减少个人承担看病费用的比例,计划到“十二五”末,把个人承担看病费用的比例减至30%以下,达到国际水平。他认为,个人负担逐步减轻是一个渐进的过程,要通过支付制度改革、加强医院内部管理和推行基本药物制度来控制合理医疗费用,使总体费用不至于过快增长。”

### 专家称: 电子病历省时高效但缺乏标准化

陕西省卫生厅办公室副主任郭玲霞说:今年是电子病历的标准年,目前西安市的各个医院对于电子病历的认识和使用情况差异明显。“这增加了我们管理的难度,目前只能从技术的角度来要求,病历质量的管理还在探索中”。

据陕西省人民医院医教科研处副处长王建华介







绍，在全市的病历检查中，34家三级甲等医院中除3家未开始使用，其余31家医院的电子病历的模式都不一样。目前正在分部门逐步推行。王建华说：“小医院、新医院改革的难度相对较小，反之，影响推行速度。”

具体到电子病历体例，赵云达表示：什么样的“电子病历”都有。有些医院在接近规范的结构化电子病历，有的医院在word文档上操作。他指出，病历提交后本应防止修改，但目前由于监督体制不完善，严格做到的医院不多，距离真正的信息共享距离不小。

事实上，由于电子病历的标准目前尚待完善，出于对简化工作的要求，各家医院的尝试早在2006年就开始了，尤其是2008年以后住院病人增长幅度大，传统手写病历书写耗时且重复性工作多。一些医院基于提高效率、节省成本的自发性需求开始尝试。但各个医院的管理理念不同，有些医院愿意在信息化的应用上多花力气，有的医院由于种种原因并不热心。这种状况导致的直接结果是：信息进一步共享、对接很难做到。

郭玲霞认为：推行试点就是为了总结试点经验，更好地实现标准化。赵云达表示，陕西省作为经济不发达省份，目前在发展数字化医院的进程中，与沿海等发达省份的差距较大。

#### 困惑

法律和技术层面都待完善

电子病历目前存在的种种不规范，是很多医院推行中困惑的地方。西安交通大学医学院一位教授举例说：以某院妇产科为例，由于管理不规范，产妇情况又大体相同，医护人员复制粘贴病历时工作疏忽，将一位产妇新生儿性别写错，病人及家属非常不满，引发了医疗纠纷。跨病例粘贴是否合适？王建华认为对这样的问题做出法律规范也是当务之急。

那么，一旦发生医患纠纷，电子病历是否具备法律效力？这也是目前需要规范的重点。西安长安医院院长王景明认为，已颁布的《中华人民共和国电子签名法》是电子病历推广和应用的依据，但目前的状况是，很多医院依然要求电子病历需打印出来手签。

电子签名是否有漏洞？长安医院一位不愿透露姓名的医生介绍说，病历须记录入院病人3天病程是规定，但如果恰逢病人周五住院，那么只好委托其他医生来登录自己的系统。因此，对于尚不完善的监

管体制，王建华担心密码系统存在技术隐患。

对于技术壁垒的破解，目前各个有需求的医院都是自主寻找软件合作商，根据医院规模大小和具体要求做本土化的调整、磨合。陕西省人民医院信息科副科长陈航介绍，开发医用软件的公司独立发展，要求一个公司开发出所有相关软件也不现实，但不同的公司缺乏相同的标准使得医院使用起来很不方便。而作为患者，不少市民肯定电子病历便于共享的优点，但对相关的技术能否保护患者隐私表示担忧。

#### 利弊

电子病历vs传统病历

对于患者来说，电子病历最直接的好处是节省时间。王景明院长算了一笔账：病人持有一卡通，平均可以节省排队4次，尤其是外地病人就能不用担负额外的住宿餐饮费用。有新优点也有新麻烦，市民张先生的二代身份证号码与医保本上的不符，他表示：“挂号就特麻烦，要去后台改信息。”

接诊人员表示，医疗保险本、农村合作医疗本和身份证号码不符的状况偶有发生，“以前医生手改就行了，但现在需要患者申请到后台数据库来改”。王建华则担心，“模块化的语言在节省医生时间的同时也会使得医生语言匮乏。以往核对病历是医院每周的例行工作，电子病历的核对是否会流于形式？”

目前来看，电子病历标准化的制度提高了医院工作效率，减轻了医生负担，使得监管、会诊高效运行。王景明认为：电子病历的使用是《关于深化医疗体系改革的意见》的明确要求，首要就是满足区域医疗交流与共享，实现以健康档案和电子病历为基础的区域卫生协同。

区域卫生协同，对于病人来说，就是在不同医院看病时，过往病史和检查情况一目了然，避免重复检查。对于医院来说，相当于每天的病历记录都有患者监督。一位不愿透露姓名的医生表示，以往医生如果想要偷懒，可以在病人出院前补上数十天的病程记录，但如果病人可以随时看到，医生必然会对患者更加负责，他认为这是极具管理勇气的行为。

赵云达说：区域医疗病人就是质量监督员，这对于医患沟通缓解矛盾能起到很大作用。郭玲霞认为，法律规范和公众接受都需要一个过程。

#### 走势

“信息孤岛”专项解决

就目前来看，即使在推进速度较快的长安医院，



信息也只能在本院内流通，这个被称作“信息孤岛”的问题是因为缺乏标准化规范。11月18日由卫生部医政司主办的医院信息化建设试点工作现场会，目的正是大力实施电子病历，加强医院信息系统建设，逐步实现电子病历与居民电子健康档案的有效衔接。

会上，卫生部医政司司长王羽说，以电子病历为核心的医院信息化，能促进医疗质量管理专业化、精细化、科学化。但目前各医院的信息系统建设还处于各自为政的阶段，信息无法共享，缺乏可持续机制。他要求，在以电子病历为核心的信息化建设过程中，各地卫生管理部门要做好“顶层设计”，使基于电子病历的医院信息平台 and 基于健康档案的区域卫生信息平台有机衔接，逐步实现区域范围跨机构互联互通和医疗卫生服务协同。

### 美国科学家近日成功研制出人造血液，将于5年内用于救治战场上的伤兵

这种人造血是利用转基因技术制成，用机器模拟人体骨髓的造血过程，从脐带细胞中制造出大量红细胞。一条脐带最终可以转换为大约20个单位的可用血液，而在战场上，平均每个伤兵在治疗中需要6个单位的血液。研究人员称，人造血与健康人体循环中的红细胞完全相同。美国五角大楼下属科研机构美国国防高级研究计划局于2008年开始这项名为“血液嫁接”的研发项目。负责这个项目的美国Arteriocyte公司目前已经把第一批O型阴性人造血样本送到美国食品药品监督管理局进行鉴定。

科学家将于2013年以后对人造血进行人体试验，并在5年内将其用于战场。所有人造血血型均为O型阴性，可以用于治疗任何血型的病人。

Arteriocyte公司一位负责人称，由于来源不足和运输时间过长，战场上一直面临血源稀缺和血液污染等问题，如果人造血被批准应用，它将为战地伤员救治带来革命。

### 明年医改关键将在公立医院改革方面打响

明年医改的关键之战将在公立医院改革方面打响。11月27日，卫生部副部长马晓伟在“2010改革创新医院颁奖盛典”上表示，2011年将是公立医院改革的关键之年，一些在试点城市取得成效的改革做法将

在全国推开。

今年公立医院改革在16个城市试点，取得了一些成绩，但改革进展并不平衡，特别是在预约诊疗和优质服务等措施的推进，在部分地区仍然面临困难。马晓伟表示，我国公立医院的办院宗旨必须秉持社会主义办院方向不动摇，医院最根本的发展方向是坚持为人民的利益服务。任何一届医院领导班子，都必须响应政府号召，克服困难，积极推进公立医院改革，在保持医院发展的同时，必须着力解决看病难、看病贵问题。

马晓伟表示，2011年是公立医院改革最为关键的一年，明年医改的关键之战将在公立医院改革方面打响。公立医院改革试点的任务可以概括为“一个目标，三个领域，九项任务”。

其中，一项重要工作就是要按照“保基本、强基层、建机制”的要求，健全基层医疗卫生服务体系。长期困扰我国医疗卫生事业发展的主要矛盾是医疗资源配置问题，公立医院是医改的主战场。明年的公立医院改革将继续加大力度，特别是在建立公立医院与城乡基层医疗卫生机构的分工协作机制，推进县医院建设发展，优化公立医院结构布局，开展优质护理服务、预约诊

疗、便民门诊等便民惠民措施，改革医院收费结算方式和医保支付方式等方面，让人民群众更多地感受到改革成效。

本次“改革创新医院”评选由健康报社和中国卫生杂志社主办。相关推介、评选活动从今年4月启动以来，以“汇集改革亮点、共享创新成果、推进医改进程”为宗旨，对一大批医院的改革亮点进行了专题展示。这些亮点涵盖医院管理的提升、服务的改善，流程的优化，制度的变革等方面。

马晓伟表示，“改革创新医院”评选体现了媒体参与医改的责任感，受到表彰的医院，起到了改革先行者的带头作用，其探索为公立医院改革提供了宝贵的经验，希望今后类似活动和典型越来越多。

### 专家认为：

### 民族医药人才面临断层危机

中国民族医药协会常务副会长、北京藏医院院长黄福开表示，民族医药和中医药具有同样的传承特点，即在千百年的历史发展中，始终以“口传身授”为主，强调个体经验的积累和体验型的学习方





式。目前,由于传承人老龄化、潜在传承人数量锐减、传承人受教育程度低等因素,使民族医药的传承大大受限,本来已经稀有的民族医药人才面临严重的断层危机。

黄福开说:“名老专家的医技医术是民族医学传承发展的核心,在民族医药传承中,应首先对其医技医术、医疗经验进行抢救和整理。”

“民族医药是我国传统医药学的重要组成部分,对提高各民族群众健康水平发挥着重要作用。”中国民族医药协会副会长、西南民族大学党委书记罗布江村说,学校将以发掘、整理、总结为基础,以人才培养为重点,加强民族医药学科建设。

罗布江村说,作为地处“中医之乡、中药之库”四川的一所民族高校,西南民族大学经过多年的发展和完善,已经拥有制药工程、药物制剂、中药学等3个本科专业,1个民族药学硕士专业点,学院教育对于民族医药人才的培养将发挥越来越重要的作用。

此次论坛由西南民族大学、中国民族医药协会、中国藏学研究中心北京藏医院、成都中医药大学联合举办,同时也是“第三届中医药现代化国际科技大会”的分会。

## 浙江省卫生厅探索 医疗质量监管政事分开

浙江省近日出台《实施政事分开医疗质量监管工作方案》,意在探索建立政事分开的医疗质量监管机制,将全省各级各类医疗机构的医疗质量管理事务性工作委托给第三方承担。目前,医疗机构医疗技术临床应用能力的技术审核、临床路径指导、单病种管理指导等工作,已确定由浙江省医疗质量控制与评价办公室开展。

医疗质量管理专业性强、涉及领域广,卫生行政部门监管力量有限,而且监管人员缺乏相应的专业知识,往往显得力不从心,监管不到位,原有管理模式无法适应医疗质量进行专业化、精细化管理的需要。《方案》明确,浙江省医疗质量控制与评价办公室是省卫生厅成立的浙江省医疗质量管理委员会的下设机构,挂靠在浙江省医学学术交流管理中心,作为独立运行的第三方医疗质量监管机构。同时,浙江省卫生厅设立由相关专家组成的技术指导组,对质评办的工作进行技术指导。

据该省卫生厅副厅长马伟杭介绍,省医疗质量管理委员会负责对全省医疗质量的管理,制定质量管理决策,促进医疗质量持续改进。省医疗质量控制与评价办公室设医疗技术管理、医疗质量控制、医疗机构评价和质量信息反馈4个执行委员会,对医疗机构新开展的二类医疗技术及卫生部委托的部分三类医疗技术的临床应用能力进行审核;制定完善质控检查和指导标准,完善质量管理组织体系和质量评价考核体系;加强对省、市、县三级医疗质控组织的管理,建立质量信息报告分析体系;起草医院评审标准,开展医疗机构设置及执业验收等技术性审核工作;建立医疗质量信息报告平台,对医疗质量信息进行社会及行业通报;开展病人满意度第三方调查,并将结果向社会公示。

关于工作经费,由省卫生厅相关业务处室向省财政申请医疗质量管理专项经费,用于医疗质量控制与评价相关工作的开展。同时,通过医疗技术临床应用能力审核、省医学学术交流管理中心的学术交流及专业培训等活动,收取合理的费用,作为工作经费的补充。

从本月起,椎间盘造影、糖化白蛋白测定等检测项目将实现医保报销。记者从市人力社保局获悉,新一期的“A类定点医院新增诊疗项目增补方案”日前发布,73项特色诊疗项目被纳入A类定点医院医保范围。

市人力社保局表示,此次医保报销项目的扩容是为了充分利用医疗卫生资源,提高参保人员的医疗保障水平。

记者看到,此次修改和增补包括94项A类定点医院重点学科的特色诊疗项目。其中,修改的诊疗项目有21项,将限制报销医院的范围由过去的少数几家医院扩大至“A类定点医院”,这样的项目有冷热湿敷、输卵管扩张再通术(血管造影机下)、肋间动脉化疗术等。还有73项特色诊疗项目被增补到医保范围之内,如言语测听、定向条件反射测定等。其中,DSA经皮肾盂置管外引流术(肾积水)和CT灌注成像(后处理)分别限定在北京友谊医院、北京天坛医院使用,另外71项诊疗项目的限定医院为“A类定点医院”。

在新增的73项特色诊疗项目中,有11项的医疗保险支付类型为乙类,也就是说这11项诊疗项目需要先个人支付8%的费用,其余费用再进行报销。除此之外,其他62项诊疗项目皆为甲类,直接纳入报销费用的统计当中。



# 學會與征文

## 2011年中华医学会全国麻醉学术年会 征文通知(草案)

医学术便函(2010)第0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拟定于2011年9月7—10日在济南召开“2011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，麻醉分会各专业学组年会将同时并会召开，因此是2011年度的重要学术盛会。年会将设各专业学组分会场、专题板块和学术论文报告相结合的形式进行学术交流；现将会议学术论文征文的有关事项通知如下：

### 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)，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. 本次年会仍将进行中青年优秀论文评选，参赛条件为1966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。

5. 各专业学组征文也按年会要求一并投稿，学科管理学组、疼痛学组、ICU学组、儿科麻醉学组、神经外科麻醉学组、心胸外科麻醉学组、气道管理学组、器官移植麻醉学组、产科麻醉学组及青年委员会，都将在年会期间组织学术活动。

(注：年会还将继续进行2011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)。

### 三、投稿方式：

1. 网上征文与报名：年会网址：<http://www.csaol.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“2011年麻醉年会征文”字样)。联系电话010-85158614，传真：010-85158753；邮箱：[csa2011@live.cn](mailto:csa2011@live.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：2011年3月31日

五、凡个人邀请外宾来参加全国年会并拟进行学术交流者，请与麻醉学分会办公室白雪同志联系(联系方式同上)。

联系人：白雪 中华医学会麻醉学分会办公室  
联系电话：010-85158614；传真：010-85158753；

中华医学会学术会务部  
中华医学会麻醉学分会  
2010年9月

# 學會與征文

## 2011全国中青年麻醉学科医师论坛 征文通知(草案)

2011年全国青年麻醉学科医师学术论坛将于2011年6月3-5日在安徽省合肥市召开, 本次会议由中华医学会麻醉学分会青年委员会组织。青年委员会的宗旨是: 带动全国青年麻醉学者更好地开展麻醉学研究, 提高中青年麻醉学科医师的学术水平。全国青年学术论坛是为广大青年麻醉学者展示风采、激扬文字、团结互助、开拓思路而搭起的一个平台。在此平台上, 我们有机会展示青年人思维活跃、敢想敢干、勇于开拓进取的时代精神。希望广大青年麻醉学工作者在本次会议展示你们的研究成果和学术水平。诚邀广大中青年麻醉工作者踊跃投稿。

投稿参加2011年全国麻醉年会青年优秀论文竞赛的论文, 经中华医学会麻醉学分会全体常务委员评后选出20篇, 由中华麻醉学会麻醉学分会在2011青年麻醉学科医师论坛会议上组织论文演讲竞赛, 选出前10篇论文到济南全国麻醉年会上报告并参加优秀论文决赛。没有进入前10篇的, 有机会参加中华医学会麻醉学分会青年委员会组织的2011全国青年麻醉学科医师论坛优秀论文竞赛。因此, 45岁以下的青年如果既希望有在全国麻醉年会上竞赛的机会, 又想参加2011青年麻醉学科医师论坛的优秀论文评奖, 请您在向全国麻醉会投稿时, 也可考虑同时将稿件投到中青年学术论坛。如果您只想参加青年麻醉学科医师论坛的优秀论文竞赛, 请您将稿件直接投到本次会议。

合肥是一座具有2000多年历史的古城, 素有“三国故地、包拯家乡”之称。市区公园环城走, 碧水绕城流, 是全国著名的园林城市、科技之城。我们将以合肥人特有的热情欢迎你们, 保证你们在合肥期间心情愉悦。

现将学术论文征文有关事项通知如下:

### 一、征文内容及分类:

1. 麻醉临床与基础研究;
2. 疼痛临床与基础研究;
3. 危重医学临床与基础研究;

### 二、征文要求:

1. 凡报送参加2011中青年论坛交流的论文, 均提交论文全文包括摘要(中英文各一份)(800~1000字)及中文全文一份, 论文分为三个类别: 麻醉临床与基础研究,

疼痛临床与基础研究和危重医学临床与基础研究。并请在稿件上注明论文类别。(请自留底稿, 恕不退稿)。

2. 论文一律以电子版投稿, 不接受书面打印投稿, 同时加盖单位公章页经扫描成电子版后投送, 并注明“中青年委员会2011年年会论文投稿”字样。

3. 本次年会仍将进行中青年优秀论文评选, 参评条件为1966年7月1日以后出生(投稿时请投身份证电子扫描件)。

4. 文章格式要求: 论文一律打印, 4号宋体, 单倍行距, A4纸。文稿顺序为题目、单位、邮编、作者姓名、第一作者和通讯作者电话和e-mail地址、论文类别、摘要内容、全文内容。

5. 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。


### 三、投稿方式:

1. 投稿网址: <http://www.csaol.cn> (中华麻醉在线)。请您登录用户, 若未曾注册的, 请您注册(很简单, 只需1分钟。若您无法注册成功, 请您将以下信息发短信至13466727736, 我们会帮您注册: 1-您希望使用的用户名; 2-您的电子邮箱地址; 3-您所在的单位), 建议您将电子邮箱填写准确, 以备联络。如您用户密码遗失, 请与我们联系: 13466727736@139.com 白雪

2. 已登录用户, 请您点击: 发表文章。即可进行投稿。

**提示:** 1. 题目。请您将论文题目输入空白处。一个标题下只能上传一篇文章。

2. 投稿分类。请您选择您投稿的分类。请注意, 由于2011年全国麻醉年会(济南)征文投稿和2011中青年论坛(合肥)的投稿同时进行, 所以, 请您务必看清您投稿的栏目。如您想投稿给青年委员会2011年年会, 请选择“青年委员会2011年年会论文投稿”标记的栏目。

3. 上传文章: 请点击  , 可上传文件格式为: doc, ppt。写字板中出现“点击下载”时, 表示上传成功。您的身份证复印件, 请点击, 可上传文件格式为: jpg。附件大小要求不超过10M, 如您的文件过大, 可以与我们联系: 13466727736@139.com

4. 文章修改: 截稿日期以前, 您都可以进入“我的文章”, 即可见到您上传文章的列表, 点击“修改”即可对您上传的文章进行修改。修改时, 只需将“点击下载”文字删除掉, 重新上传即可。

本次会议将对研究生参会者实行费用减免, 因此特别期待研究生投稿。

※截稿日期: 2011年5月15日; 过期恕不受理。个人邀请外宾来参加会议并拟进行学术交流者, 也请通知会议组委会并在上述截稿日期前交来论文摘要, 以便统一安排; 过期恕不受理。

※有其它相关事宜, 请与张野教授联系(联系电话: 13966768081)。

中华医学会麻醉学分会  
2010年11月

亚太地区最大的医疗器械及相关产品、服务展览会  
Asia Pacific's biggest event serving the entire value chain for  
the medical devices market



# 第65届中国国际医疗 器械博览会

The 65th China International  
Medical Equipment Fair



第12届中国国际医疗器械  
设计与制造技术展览会  
The 12th International Component  
Manufacturing & Design Show

2011.04.16-19  
Apr. 16-19, 2011  
深圳会展中心  
Shenzhen  
Exhibition Center



[www.cmf.com.cn](http://www.cmf.com.cn)

通过ISO9001质量管理体系认证



**国内会议信息**

福建省医学会第八次急诊医学学术会议  
时间: 2010年10月20日—31日  
地点: 福州市  
主办单位: 福建省医学会急诊医学分会  
联系人: 石松青 陈兵 王琳  
电话: 0591-87557768-7004、0591-87557768-9030、0591-87557768-9030

中华护理学会全国急诊护理学术交流会议  
时间: 2010年11月01日—30日  
地点: 北京  
主办单位: 中华护理学会学术部  
联系人: 赵京华、宋江莉  
电话: 010-65258303

全国急救及重症医学专业新进展高级研讨会  
时间: 2010年11月24日—27日  
地点: 北京  
主办单位: 中国人民解放军总医院急救医学中心  
联系人: 王老师  
电话: 010-67534765-8888

陕西省医学会2010年疼痛学术年会暨西部疼痛论坛  
时间: 2010年10月29日—31日  
地点: 西安  
主办单位: 陕西省医学会疼痛学分会  
联系人: 王培  
电话: 029-87325268

2010年天津医学会疼痛学分会年会  
时间: 2010年10月  
地点: 天津  
主办单位: 天津医学会疼痛学分会  
联系人: 郑宝森/王昆/王子千  
电话: 13920639539、13820586983

2010年危重病医学全国会议  
时间: 2010年10月14—17日  
地点: 北京国际会议中心  
主办单位: 中国病理生理学会危重病医学专业委员会  
联系人: 王老师/郝老师/金老师  
电话: 010-67534765-8888

第四届301呼吸重症高峰论坛  
时间: 2010年10月18—20日  
地点: 北京  
主办单位: 中国人民解放军总医院  
联系人: 陈良安  
电话: 010-66939361

第三届协和重症与血流动力学大会

时间: 2010年10月21—24日  
地点: 北京  
主办单位: 中国医学科学院  
联系人: 王磊  
电话: 010-84927277-607

2010年广东省医学会第一次急性疼痛学术研讨会  
时间: 2010年10月23日  
地点: 中山  
主办单位: 广东省医学会  
联系人: 许立新 余守章  
电话: 13600468735

第四次全国中毒与危重症救治学术会议  
时间: 2010年10月20日—23日  
地点: 广东省 深圳市  
主办单位: 中国毒理学会中毒与救治专业委员会  
联系人: 张文武  
电话: 0755-27880712

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  
时间: 2010年10月9日—11日  
地点: 北京市  
主办单位: 疼痛学分会  
联系人: 任莉梅/林雪琴  
电话: 010-85158138

第十四届世界临床疼痛大会暨第一届亚洲疼痛大会、第四届中国临床疼痛学术会议  
时间: 2010年10月29日至11月1日  
地点: 北京国家会议中心  
主办单位: 中华医学会麻醉学分会  
联系人: 董老师  
电话: 010-59046396

2010年疼痛医学年会  
时间: 2010年11月20日—22日  
地点: 西安  
主办单位: 麻醉学分会  
联系人: 徐建国  
电话: 13951033382

首届首都医科大学麻醉学系年会  
时间: 2010年11月5—7日  
地点: 北京国家会议中心(暂定)  
主办单位: 首都医科大学麻醉学系  
联系人: 袁扬  
电话: 010-59046399、010-59046022

**国内展会信息**

第三届全国脊椎非融合与融合新技术研讨班

时间: 2010年10月15日—17日  
地点: 北京  
主办单位: 国际脊柱功能重建学会中国分会(SASCB)  
联系人: 何勃  
电话: 13381207186

全国健康科学与老年病管理高层论坛  
时间: 2010年11月1—5日  
地点: 深圳  
主办单位: 中国老年学学会老年医学委员会  
联系人: 邵秀香  
电话: 13911068960

中国博士后生命科学学术论坛  
时间: 2010年11月12日—14日  
地点: 杭州  
主办单位: 全国博士后管理委员会浙江省人力资源和社会保障厅  
联系人: 罗若群/赵雪珍  
电话: 0571-88981423、88981453

2010年华东(南京)检验医学及输血用品展览会  
时间: 2010年12月2—4日  
地点: 南京  
主办单位: 南京市卫生局  
联系人: 张浩  
电话: 025-85552818

2010第八届中国(上海)家庭医疗用品展览会  
时间: 2010年12月13—15日  
地点: 上海  
主办单位: 中国医促会  
联系人: 彭帅  
电话: 021-54133201

2011第九届中国上海家用医疗用品展览会  
时间: 2011年6月27—29日  
地点: 上海  
主办单位: 中国医促会  
联系人: 沈杰  
电话: 021-54178637

2011中国(上海)检验医学及输血用品展览会  
时间: 2011年6月27—29日  
地点: 上海  
主办单位: 中国医促会  
联系人: 杨浩  
电话: 021-54175192

2010上海国际传统医药与健康博览会  
时间: 2010年11月4—6日  
地点: 上海

主办单位: 上海市商务委员会  
联系人: 刘辉  
电话: 021-51714666

2010中国(苏州)国际生物科技展  
时间: 2010年11月18—21日  
地点: 苏州  
主办单位: 苏州市人民政府  
联系人: 管铁松  
电话: 1872151420

**国际展会信息**

第四届世界自然医学学术大会  
时间: 2010年10月21日—24日  
地点: 南京  
主办单位: 世界自然医学学会联合总会  
联系人: 常熹 张斌宣  
电话: 86-25-86640358

2010年第七届世界中医药大会  
时间: 2010年10月1—2日  
地点: 海牙  
主办单位: 世界中医药学会联合会  
联系人: 敬超  
电话: 010-59105921

2010年第十五届俄罗斯圣彼得堡国际医疗保健展  
时间: 2010年10月5日—7日  
地点: 俄罗斯圣彼得堡  
主办单位: 英国ITE展览集团  
联系人: 张冬华  
电话: 010-85912831

第20届国际妇产科超声大会  
时间: 2010年10月10日—14日  
地点: 布拉格  
主办单位: 国际妇产科超声学会(ISUOG)  
联系人: 蒋善辉/李梅  
电话: 010-84897897

2010年11月第48届世界传统医学大会  
时间: 2010年11月10日至17日  
地点: 斯里兰卡  
主办单位: 世界卫生组织  
联系人: 敬超  
电话: 010-59105921

2010年第二十届俄罗斯国际医疗设备展览会  
时间: 2010年12月  
地点: 莫斯科国际展览中心Expocentre  
主办单位: 北京国派文化交流有限公司国际会展部  
联系人: 张冬华  
电话: 86-10-85912831/61/02

## 《读者来信》

尊敬的杜老师：

您好！

我是一位工作在县级基层医院的麻醉科医师。我院麻醉科ICU（也是医院重症医学科）成立于2003年。我们基层医院遇到的感染性休克病人较多，在医疗实践中，对于此类病人我们在2004年和2008年的有关国际指南和中华医学会重症医学分会的有关指南的指导下实施个体化治疗，取得了良好的效果。但是我们在实践中存在一些顾虑，如肾上腺皮质激素的应用问题。按照指南此类病人推荐使用生理需要量的肾上腺皮质激素，即氢化可的松200-300mg/日，在绝大多数情况下我们按照指南给予了氢化可的松。但在因胃肠穿孔腹腔严重感染致感染性休克病人中，担心应用激素后可能延迟伤口愈合，乃至可能发生胃肠再穿孔的可能，尤其是外科医师的顾虑较大。因此特请教专家对于因胃肠穿孔腹腔严重感染致感染性休克病人是否能按指南常规应用生理需要量的氢化可的松？

谢谢！

胡兴国

湖南省桃源县人民医院麻醉危重医学科

尊敬的胡医生：

您好！

谢谢您的来信。

大约50-70%的感染性休克患者合并相对性肾上腺皮质功能不全，即在ACTH刺激下无法产生足够的糖皮质激素。相关文献显示，相对性肾上腺皮质功能不全能够显著增加病死率。因此，对于这部分患者应用糖皮质激素的目的是替代肾上腺皮质功能，所以使用的多为应激剂量的糖皮质激素，即每日总量不超过氢化可的松300mg。这样使用对于患者病死率的影响尚不确定，但能够显著改善循环功能，更快逆转休克。

至于对伤口愈合的影响，我的意见如下：对于感染性休克患者，糖皮质激素的治疗剂量仅相当于生理情况下机体产生的应激剂量，且疗程仅为5-7天，因此总剂量有限，对伤口愈合的影响并不明显。其实，部分外科医生如胸外科或神经外科的医生可能更加频繁使用更大剂量的糖皮质激素（用于治疗脊髓损伤和脑水肿等），但我的印象是并没有显著延迟伤口愈合（建议您可以与贵院的这些外科医生沟通）。当然，更加极端的例子是移植外科（肝脏、心脏或肾脏），激素及免疫抑制属于常规治疗。尽管这些并非胃肠道手术患者，但的确提供了部分例证，表明外科医生的顾虑或许太多了。

总之，我仍然主张对感染性休克患者应用应激剂量的糖皮质激素纠正休克。这样小剂量短疗程的糖皮质激素不会对伤口愈合产生不良影响。

谢谢！祝好！

杜斌

北京协和医院

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



# 稿約

## 《麻醉与监护论坛》 MANUSCRIPT STANDARD



SS!~ - : 5\*\*S' z+\*

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

[2] ~ Lacouments S, YeoTH, Burrin JM, et al. Fentanyl and  $\beta$ -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#d' &#W\ ) E\*V

S&f' S' !'

S(!' J b&W

8z`T\ 8z`T\ lyelectron@yahoo.com.cn; fam@medicalinfo.cc

&

&

%#( S' SS

#####( E-Mali lyelectron@yahoo.com.cn famtty@sina.com

《麻醉与监护论坛》  
MANUSCRIPT STANDARD

SS!~ - : 5\*\*S' z+\*

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

[2] ~ Lacouments S, YeoTH, Burrin JM, et al. Fentanyl and  $\beta$ -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#d' &#W\ ) E\*V

S&f' S' !'

S(!' J b&W

8z`T\ 8z`T\ lyelectron@yahoo.com.cn; fam@medicalinfo.cc

&

&

%#( S' SS

#####( E-Mali lyelectron@yahoo.com.cn famtty@sina.com

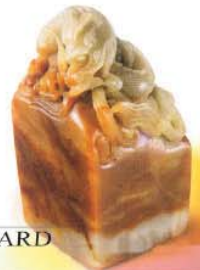
《麻醉与监护论坛》  
MANUSCRIPT STANDARD



#####( E-Mali lyelectron@yahoo.com.cn famtty@sina.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2011年\_\_\_\_月至2011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](http://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

#####( E-Mali lyelectron@yahoo.com.cn famtty@sina.com



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

### Base Primea<sup>®</sup> 协奏曲麻醉输注工作站



- 全球第一台可同时进行镇静与镇痛TCI、并自动计算协同剂量的静脉麻醉工作站  
— 协同作用的双通道TCI解决方案
- 可以靶控输注异丙酚、雷米芬太尼、舒芬太尼的血浆浓度或效应室浓度，并可同时显示两种药物浓度在靶控过程中的实际进程  
— 适合不同患者、不同的手术程序及不同的用药习惯
- 可预设多种自定的给药方案  
— 节省时间
- 通过多种显示方式，预知麻醉深度  
— 改变目标浓度时，显示相关的给药速率的变化和将来浓度水平的变化趋势及苏醒时间。
- 可配置多达8通道的输注模块，根据需要随时组合注射和输液模块  
— 适合手术室中的多种给药需要
- 独特的TCI 观察模式  
— 满足您教学的要求



### 费森尤斯卡比(中国)投资有限公司 医疗器械事业部

地址: 北京市东城区东直门南大街1号北京来福士广场15层  
邮编: 100007  
电话: 010-59096999  
传真: 010-59096994  
服务热线: 400-620-6120  
网址: www.fresenius-kabi.com



**FRESENIUS  
KABI**

caring for life



GE 梦想启动未来

**Datex-Ohmeda**  
Part of GE Healthcare

完善的  
呼吸治疗

安全的  
麻醉控制

简化的  
工作流程

超人性的  
设计

超强的  
升级空间

# Aespire7900

## 麻醉质控的完美选择



### 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

欢迎访问: [www.gehealthcare.com](http://www.gehealthcare.com)  
客户服务热线: 800-810-8188