

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



2011 Nov/Dec Vol.18 Issue 6

ISSN 1682-9018
CN(HK) NR 2650/910/92

第18卷 第6期

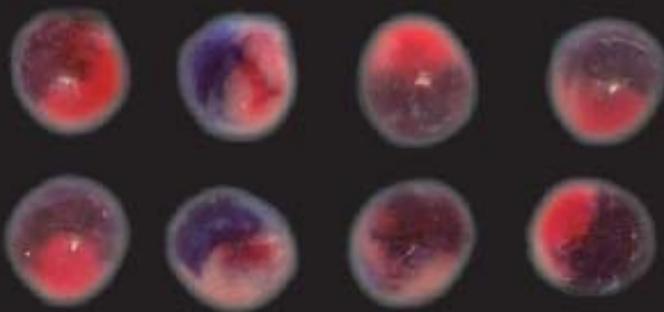


Figure 1. Representative pictures of pathological section of the myocardium after TTC staining.

Figure 2. Infarct size was analyzed after TTC staining and expressed as a percentage of the AAR. Closed bars are data from the non-diabetic rat hearts; striped bars are the data from the diabetic rat hearts.

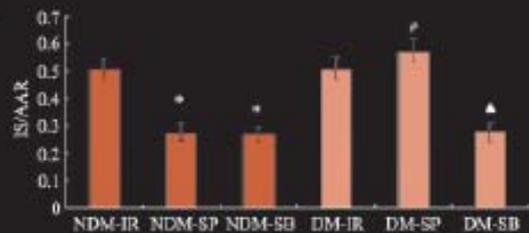
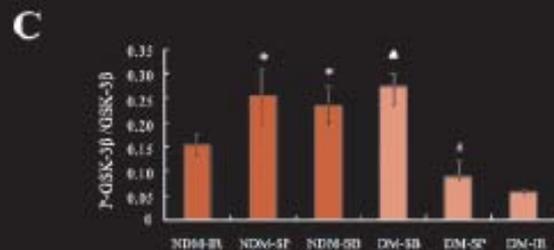
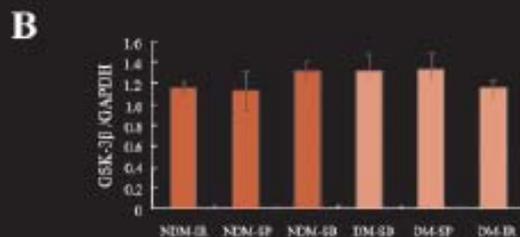


Figure 3. Western blot analysis of GSK-3 β and p-GSK-3 β from the anterior myocardium of the left ventricle. A: Representative quantitative immunoblots. B: GSK-3 β band intensities were normalized to GAPDH. C: p-GSK-3 β band intensities were normalized to the value measured from GSK-3 β . GAPDH was used as an internal standard.



Sufentanil Treatment was Ineffective in Preventing Against Ischemia-reperfusion in Diabetics, which is Associated with the Activation of GSK-3 β .

Figure related to "Diabetes Mellitus Abrogates the Cardioprotection of Sufentanil Against Ischemia-reperfusion Injury by Altering GSK-3 β " by Qiao-ling Chen, Er-wei Gu, Lei Zhang, Yuan-yuan Cao, Yan Zhu, Wei-ping Fang, pp.332.

GOLDWAY



粤医械广审(文)第2011040061号

深圳市金科威实业有限公司
请仔细阅读产品说明书

卓越的重症麻醉临床监护解决方案



- 良好抗干扰的能力
- 专业的麻醉监测参数
- 高性能的有创监测参数
- 保证围手术期不间断监护

G60
病人监护仪
国食药监械(准)字2011第221376号



UT6000C
病人监护仪
国食药监械(准)字2009第2210391号



G40
病人监护仪
国食药监械(准)字2008第2210892号



UT4000Fpro
病人监护仪
国食药监械(准)字2009第2210339号



UT4800
中央监护仪
国食药监械(准)字2009第2210049号

Goldway is a Philips company

PHILIPS



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

颇尔湿热交换呼吸通路过滤器

全系列高端机械式疏水过滤器



安全如此重要，请选用最好的滤器
同时滤除
气体
液体
途径传播的细菌和病毒



保护病人和医护工作者
滤器经过验证可滤除结核杆菌，
葡萄球菌，HCV，HIV等。

北京办事处
北京市经济技术开发区宏达南路12号
电话：010-67902288
传真：010-67902238
邮编：100176
网址：<http://www.pall.com>

广州办事处
广州滨江中路308号 广州海运大厦16 K 室
电话：020-84106968
传真：020-84102031
邮编：510220

上海办事处
上海市张江高科技园区哈雷路917弄
福康科苑3号楼
电话：021-61686658
传真：021-61686608
邮编：201203



Zeus 让您步步领先

从未有任何麻醉系统能够有如此众多的功能，极大地提升病人流程，数据流程以及设备流程。

- 目标控制麻醉
- 全紧闭的呼吸系统
- ICU通气性能和品质
- 适用于所有麻醉方式

网址：www.draeger-medical.com

客户服务热线：800-820-3400

Dräger medical

A Dräger and Siemens Company

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



2011 Nov/Dec Vol 18 Issue 6

ISSN 1682-9018
CN(HK): NR 2350-910/02

第18卷 第6期

目次

封面文章

412. Diabetes mellitus abrogates the cardioprotection of sufentanil against ischemia-reperfusion injury by altering GSK-3 β
Qiao-ling Chen, Er-wei Gu, Lei Zhang

专家评述

417. PhD Degree Study in Anaesthesia at Imperial College London
Bu-wei Yu
419. 复杂性区域疼痛综合征诊疗进展
杨冯睿 倪家骥

综述与讲座

421. A retrospective Study of General Anesthesia Combined with Epidural Block used in 3858 Patients Underwent Hepatectomy
Li-Qun Yang, Wei-Feng Yu, Yu-Ming Sun
425. Some suggestions on central venous catheterization
Zhi-yang Chen
426. Ubiquitin Reduces Expression of Intercellular Adhesion Molecules and Tumor Necrosis Factor- α in Lung Tissue of Experimental Acute Lung Injury
Zhen-yang He, Juan Xing

429. 术后认知功能障碍的研究进展
王海滨 于布为
431. 结扎大鼠冠状动脉对心脏神经节细胞表达P物质及乙酰胆碱的影响
王瑞 武娟 郭政

434. 术后认知功能障碍与中枢炎症
赵龙德 钱燕宁

437. 急性心肌缺血对心脏神经节、心房、心室肌表达乙酰胆碱和孤啡的影响
武娟 王瑞 郭政

基础与临床研究

441. 瑞芬太尼对心肌保护作用的研究进展
郭欣 唐天云
443. 顺式阿曲库铵应用于肾功能不全患者麻醉的临床研究进展
许敏 魏昕 方才
446. 酸敏感离子通道的分布与调控研究进展
郑伟, 刘功俭
449. 临床输血的研究进展
李勇军 唐天云 唐珩

病例报告

452. 巨大甲状腺肿瘤合并气管压迫患者的麻醉处理1例
刘卓 罗艳 陈蓓蕾

ICU专栏

453. 脑电双频指数监测临床应用进展
方七五 安建雄
456. 脉搏指示连续心排血量 (PiCCO) 监测在休克患者液体复苏中的应用
刘媛怡 王迪芬 程玉梅
458. 重症监测治疗技术对重症手足口病患儿病情及预后的影响
吴铁军 田辉
462. 脓毒血症患者外周血Th17细胞与细胞因子表达的变化
吴铁军 亢翠翠

特别报道

465. 2010~2011年中国老年患者麻醉及管理进展
王天龙
468. 氧典TM氧之泉高氧水科研成果发布会在京举行
469. 《世界疼痛快讯》投稿须知
470. 学会与征文

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

为生命保驾护航

FDA 510(k) CE



Advance-120多参数监护仪

- 12.1英寸高亮、真彩色、高分辨率TFT显示屏
- 多界面显示，同屏可显示八道波形
- 具有画面冻结、ST段手动/自动分析、ST段报警等功能
- 24小时心电图波形回放，20种心律失常波形分析，可存储100组心律失常数据
- 趋势图分析：6/24/120/480小时可选
- 断电存储7小时心电图波形数据
- 3级声光报警，8级数字音量控制
- 具有药物浓度分析、趋势共存图、呼吸氧合图、报警事件列表等功能
- 抗除颤、抗高频电刀干扰，可与心脏起搏器同时使用



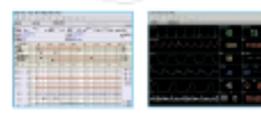
麻醉机 麻醉机、钙石灰
麻醉产品



麻醉呼吸机监护仪 多参数监护仪
监护产品



脉搏血氧仪 脉搏血氧仪
血氧产品



TrackVO 干扰麻醉管理系统
医疗软件

力康 —— 让生命更健康

Heal Force leads you to healthier life

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

向全球提供更优性价比的整体医疗及实验室设备

Provide the world with cost effective integrated medical and laboratory equipment

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

© 力康生物医疗科技(上海)有限公司
P/N: AD-NISON-ICU-20111004

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

2011 Nov/Dec Vol.18 Issue 6



Contents

Cover Thesis

412. Diabetes Mellitus Abrogates the Cardioprotection of Sufentanil Against ischemia-reperfusion Injury by Altering GSK-3 β

Qiao-ling Chen, Er-wei Gu, Lei Zhang

Expert Commentary

417. PhD Degree Study in Anaesthesia at Imperial College London

Bu-wei Yu

419. Advance in diagnosis and treatments of complex regional pain syndrome

Feng-rui Yang, Jia-xiang Ni

Review and CME Lecture

421. A retrospective study of general anesthesia combined with epidural block used in 3858 patients underwent hepatectomy

Li-Qun Yang, Wei-Feng Yu, Yu-Ming Sun

425. Some suggestions on central venous catheterization

Zhi-yang Chen

426. Ubiquitin Reduces Expression of Intercellular Adhesion Molecules and Tumor Necrosis Factor- α in Lung Tissue of Experimental Acute Lung Injury

Zhen-yang He, Juan Xing

429. The research progress for postoperative cognitive dysfunction

Hai-bing Wang, Bu-wei Yu

431. Coronary artery occlusion increases the co-expression cells for substance P and acetylcholine in cardiac ganglia in rats

Rui Wang, Juan Wu, Zheng Guo

434. Postoperative Cognitive Dysfunction and Inflammation of CNS

De-long Zhao, Ning-yan Qian

437. Effects of coronary artery occlusion on the expressions of acetylcholine and Nociceptin/Orphanin FQ in cardiac ganglia and myocardium in rats

Juan Wu, Rui Wang, Zheng Guo

Laboratory and Clinical Investigation

441. Research Progress Of Cardiac Protections Of Remifentanil

Xin Guo, Tianyun Tang

443. Clinical Study of Cisatracurium in Patients Undergoing Renal Dysfunction

Min Xu, Xin Wei, Cai Fang

446. The Research Progress of Distribution and Regulation for Acid Sensitive Ion Channels

Wei Zheng, Gong-jian Liu

449. Researches Of Clinical Transfusion Therapy

Yong-jun Li, Tian-yun Tang, Yan Tang

Case Presentation

452. Anesthesia Management for one case of huge thyroid neoplasms merger tracheal oppression patients

Zhuo Liu, Yan Luo, Bei-lei Chen

ICU Column

453. Clinical Application of Bispectral Index: what are new?

Qi-wu Fang, Jian-xiong An

456. The application of continuous discharge blood heart pulse instructions (PiCCO) monitoring in patients with shock of the fluid resuscitation

Yuan-yi Liu, Di-feng Wang, Yu-mei Cheng

458. Effect of the intensive care technical on the pathogenetic condition and prognosis of severe hand, foot and mouth disease

Tie-jun wu, Hui Tian

462. Alteration of Th17 Cells and Plasma Cytokines Levels in Sepsis Patients

Tie-jun Wu, Cui-cui Kang

Special Report

465. The management progress of anaesthesia in 2010-2011 chinese elderly patients

Tian-long Wang

468. Scientific research conference of Oxygen fountain code TM high-oxygen water was held in Beijing

469. World Pain Express Instructions for Authors

470. Academic News and Notes



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 用 症】 全身麻醉

【禁 忌】 1. 以前使用过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。维持浓度在4.0%以下。

【注意事项】 详见说明书

【进口药品注册证号】 H20040714

京药广审(文)第20110030157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300号仙乐斯广场32楼 邮政编码: 200003 联系电话: 021-20204200 传真: 021-33346311

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, Schrickler 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 ≥ 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 ml/kg/min)
3. The units for pressures are mmHg or cmH_2O

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

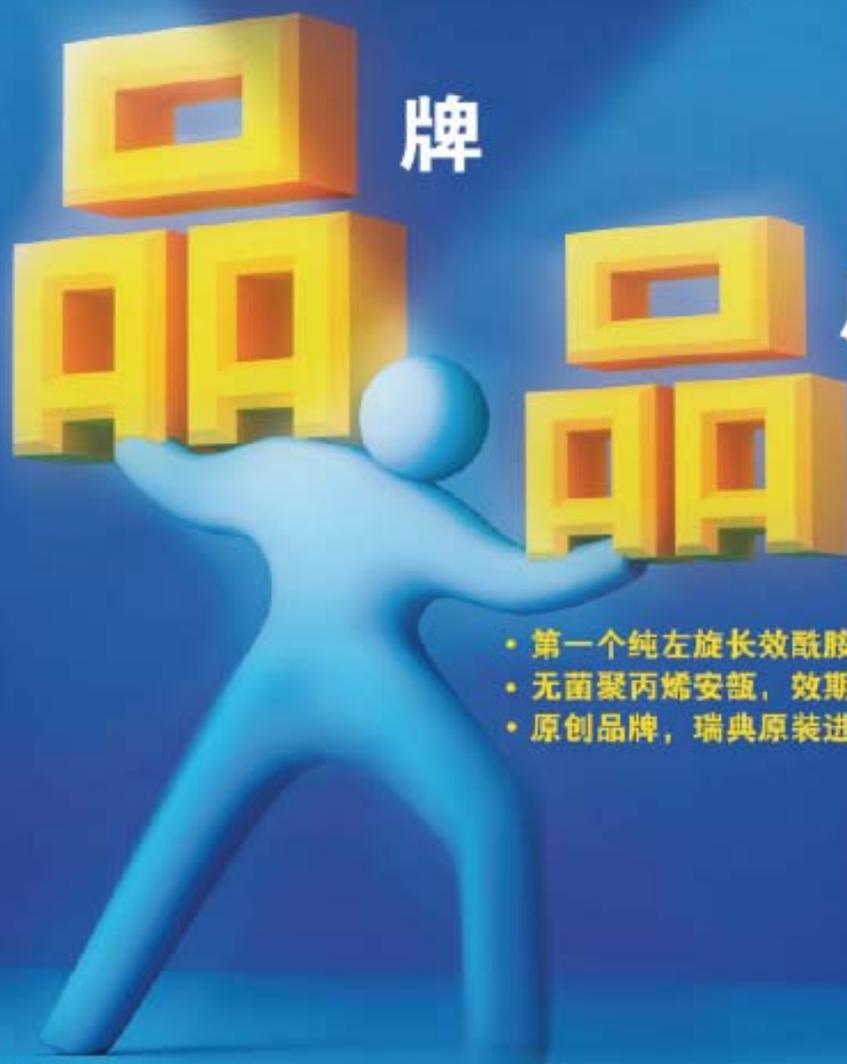


(盐酸罗哌卡因注射液)

原创

牌

质超群



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

耐乐品[®]简明处方资料| Neropin_V(2)

【适应症】

外科手术麻醉

- 硬膜外麻醉，包括剖宫产术
- 椎管内下行麻醉
- 区域阻滞

急性疼痛控制

- 持续输注镇痛注液用患者自控镇痛
- 区域阻滞

【用法用量】

外科手术麻醉

	浓度(mg/ml)	容量(ml)	总剂量(mg)	起效时间(分)	持续时间(小时)
硬膜外腔给药(剖宫产术)	7.5	15-20	113-160	10-20	2-3
	10	15-20	150-200	10-20	4-6
硬膜外腔给药(其他手术)	7.5	15-20	113-160	10-20	2-3
神经阻滞给药(与布托啡罗联合应用)	7.5	5-10	56-112	10-20	n/a
椎管内下行麻醉(剖宫产术)	5	3-5	15-25	1-2	1-2
区域阻滞	7.5	1-30	7.5-225	1-15	2-8

急性疼痛控制

	浓度(mg/ml)	容量(ml)	总剂量(mg)	起效时间(分)	持续时间(小时)
硬膜外腔给药(自控镇痛)	2	15-20	30-40	10-15	0.5-1.5
硬膜外腔给药(患者自控镇痛)	2	15-15	25-30	n/a	n/a
硬膜外腔给药(持续输注)	2	5-14ml/h	10-28mg/h	n/a	n/a
神经阻滞给药(持续输注)	2	4-8ml/h	8-16mg/h	n/a	n/a
区域阻滞	2	1-100	2-200	1-5	2-8

【不良反应】

临床试验中报告的大量数据表明罗哌卡因的临床反应、神经阻滞作用和生理反应与布托啡罗联合应用可预测。包括硬膜外和椎管内给药时的低血压和心动过缓，以及穿刺引起的不适事件(如腰痛、背痛、头痛、刺痛及神经性疼痛)。

【禁忌】

对本药或本品中任何成分过敏或对其成分过敏者禁用。

【注意事项】

本品为局部麻醉药，应谨慎使用。严重不良反应的发生率低。对于有(或既往)癫痫史的患者应谨慎使用。同时对本药过敏或有严重哮喘、严重肾功能不全或严重心律失常者，应谨慎使用。过量或意外注入血管会引起中枢神经系统毒性反应(惊厥)。建议慎用/禁用心血管系统有性反应(心动过速、血压下降、心动过缓)、详细阅读说明书。

75mg/10ml/支 进口药品注册证号H20100196

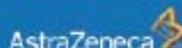
190mg/10ml/支 进口药品注册证号H20100194

苏药广证(文)第201304131号

本广告仅供医学药学专业人士阅读



www.110253w.com | www.astrazeneca.com



阿斯利康
携手为生命护航

阿斯利康(中国)投资有限公司 地址：上海市南京西路1166号中信泰富广场43楼 邮政编码：200041 电话：(86-21) 52964555 传真：(86-21) 52984824

ADD: 43/F, CITIC SQUARE, 1166 Nan Jing Xi Road, Shanghai, 200041, China TEL: (86-21) 52964555 FAX: (86-21) 52984824

http://www.astrazeneca.com.cn | http://www.azna.com.cn

Diabetes Mellitus Abrogates the Cardioprotection of Sufentanil Against Ischemia-reperfusion Injury by Altering GSK-3 β

Qiao-ling Chen, Er-wei Gu*, Lei Zhang, Yuan-yuan Cao, Yan Zhu, Wei-ping Fang

Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Abstract

Background: Sufentanil is widely used in clinical anesthesia because of its protective effects against ischemia-reperfusion (I/R) injury. Diabetes mellitus elevates the activity of glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β), thereby increasing the permeability of mitochondrial transition pore. This study investigated the role of GSK-3 β in ameliorating the cardioprotective effect of sufentanil post-conditioning in diabetic rats.

Methods: Streptozotocin-induced diabetic rats and age-matched non-diabetic rats were subjected to 30 min of ischemia and 2 h of reperfusion. Five minutes before reperfusion, rats were administered one of the following: a vehicle, sufentanil (1 μ g/kg), or a GSK-3 β inhibitor SB216763 (0.6 mg/kg). Myocardial infarct size, cardiac troponin I, and the activity of GSK-3 β were then assessed.

Results: Sufentanil post-conditioning significantly reduced myocardial infarct size in non-diabetic, but not diabetic, rats. SB216763 reduced infarct size in both diabetic and non-diabetic animals. Sufentanil-induced phospho-GSK-3 β was reduced 5 min after reperfusion in diabetic rats, but not in non-diabetic rats.

Conclusions: Sufentanil treatment was ineffective in preventing against ischemia-reperfusion in diabetics, which is associated with the activation of GSK-3 β . Our results also suggest that direct inhibition of GSK-3 β may provide a strategy to protect diabetic hearts against I/R injury.

Corresponding Author: Er-wei Gu, E-mail: ay_guew_mz@yahoo.com.cn

Introduction

Ischemic heart disease is a leading cause of morbidity and mortality world-wide¹. The discovery of pre-conditioning² and post-conditioning³ has encouraged the exploration of new ways to protect against ischemic-reperfused myocardium. However, ischemic heart disease in humans is a complex disorder that is associated with known cardiovascular risk factors, such as hypertension, hyperlipidemia, diabetes, and heart failure.

It is known that diabetes mellitus (DM) is an independent risk factor for cardiovascular disease and that diabetics are at higher risk for developing cardiovascular complications⁴⁻⁶. Studies showed that diabetes abrogates the ability for pharmacological agents⁷⁻⁹ and ischemic pre-conditioning¹⁰⁻¹³ to reduce myocardium infarct size. The mechanism of how diabetes abrogates cardioprotection is still not clear.

It has been reported GSK-3 β is more often activated in DM¹⁴⁻¹⁶. Activated GSK-3 β is associated with an opening of the mitochondrial permeability transition pore at the onset of reperfusion, which thereby increases myocardial reperfusion injury¹⁷⁻¹⁹. Thus, we believe DM abolishes cardioprotection and increases injury through its effects on GSK-3 β .

Sufentanil, a selective μ -opioid receptor agonist, is gaining popularity in clinical use and confers protection

against myocardium ischemia-reperfusion injury^{20,21}. Therefore, the aim of this study was to characterize the cardioprotective ability of sufentanil in diabetic rats, compared with non-diabetic rats. Furthermore, this study investigated the role of GSK-3 β in the elimination of the cardioprotective effect of sufentanil post-conditioning in diabetic rats by introducing a GSK-3 β inhibitor, SB216763.

Methods

Animals

Male Sprague-Dawley rats (250-300g), including streptozotocin-induced diabetes mellitus and age-matched non-diabetic control rats, were used in this study. The experimental protocol was approved by Anhui Medical University Research Committee for the care and use of laboratory animals and conformed to the committee's guidelines and regulations for animal care.

Induction of diabetes

Diabetes mellitus was induced by single intraperitoneal injection of streptozotocin (50 mg/kg)^{10,22}. Two days later, only rats with fasting blood glucose (FBG) levels > 16.7 mmol/L were considered to be hyperglycemic. Rats were given unlimited food and water and were not supplemented with insulin or anti-hyperglycemic agents. Two weeks following STZ injection, the animals were used for experiments.

Induction of ischemia-reperfusion

All animals were anesthetized with sodium pentobarbital (50 mg/kg), maintained by repeat doses of 25 mg/kg. The rats underwent tracheotomy with ventilation at 60–70 breaths/min. A heating pad was used to keep body temperature at $37\pm 1^\circ\text{C}$. Catheters were inserted into the right jugular vein for fluid or drug and the right carotid artery for continuous monitoring of blood pressure. Also, a Lead-II electrocardiogram monitored heart rate via subcutaneous stainless steel electrodes. At the fifth intercostal space, a left thoracotomy and pericardiotomy were performed to expose the heart. A 6-0 silk thread was passed around the left anterior descending coronary artery along with a snare occlusion device. Regional ischemia was achieved by pulling the snare and securing the threads with a mosquito hemostat. Ischemia was confirmed by electrocardiogram (ECG) changes and regional myocardial cyanosis. Reperfusion was confirmed by visible epicardial hyperemia. After stabilization for 30 min, the heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), and ECG were recorded and the rate-pressure product (RPP) was calculated by multiplying the systolic blood pressure (SBP) by HR.

Study groups

A total of 48 rats (24 non-diabetic and 24 diabetic) were randomly divided into eight groups: 1) non-diabetic sham group (NDM-S); 2) non-diabetic ischemia-reperfusion groups (NDM-IR); 3) non-diabetic sufentail post-conditioning group (NDM-SP); 4) non-diabetic group treated with SB216763 (NDM-SB); 5) diabetic sham group (DM-S); 6) diabetic ischemia-reperfusion group (DM-IR); 7) diabetic sufentail post-conditioning group (DM-SP); and 8) diabetic group treated with SB216763 (DM-SB). All groups were subjected to 30 min of ischemia and 2 h of reperfusion, except the sham groups, i.e. NDM-S and DM-S. Groups with the suffix –SP or –SB, were treated with either sufentail (1ug/kg)21 or SB216763 (0.6 mg/kg)^{7,19}, respectively. Sham and ischemia-reperfusion groups, i.e. with the suffix –S or –IR, were treated with vehicle only. All agents were given as a bolus 5 min before reperfusion.

Infarct size measurement and microscopy analysis

After 2 h of reperfusion, hearts were excised, weighed, frozen, and cut into 2-mm sections. The sections were immersed in 1% 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (TTC;

Sigma chemicals, St. Louis, MO) stained in pH 7.4 buffer for 20 min at 37°C and then fixed in 10% formalin²³. With TTC stain, infarcted myocardium becomes a pale color and the area at-risk (AAR) becomes a brick-red color. The AAR and infarcted size (IS) were traced and digitized using SigmaScan 4.0 software (Systat Software Inc, Richmond, CA). We calculated the volumes of the left ventricles, IS, and AAR by multiplying the calculated area by the slice thickness and summing the product. The infarct size was expressed as a percentage of the AAR (IS/AAR).

Western blot analysis

For analysis of GSK-3 β phosphorylation, hearts (4/group) were collected from the following groups: NDM-IR, NDM-SP, NDM-SB, DM-IR, DM-SP, and DM-SB. All animals were subjected to 30 min of left coronary artery occlusion and reperfusion. Five min after reperfusion, hearts were excised and the left ventricles were immediately frozen in liquid nitrogen before being stored at -80°C . The amount of phosphorylated and total levels of GSK-3 β was analyzed as previously described^{17,24} by SDS-PAGE using antibodies obtained from Cell Signaling Technology (Boston, MA, USA, and diluted 1:500, 1:1000 respectively). Phosphorylated levels were normalized to total protein. Equal protein loading was confirmed by GAPDH. Relative densitometry was determined using the computer software package Quantity One (Bio-Rad, Hercules, CA).

Statistical analysis

All values are expressed as mean \pm SE. For body weight, heart weight, and blood glucose levels, statistical analyses were performed using a Student's t-test. Differences between groups were evaluated using one-way analysis of variance (ANOVA), followed by the Student Newman-Keuls method. For the hemodynamics data, ANOVA for repeated measurements was used. Values of $p < 0.05$ were considered to be statistically significant.

Results

Animal data

After administration of a single dose of streptozotocin (50 mg/kg), diabetic rats had significantly higher levels of plasma glucose (26.8 ± 4.5 mmol/L) than the non-diabetic rats (5.4 ± 1.0 mmol/L, $p < 0.05$). Heart weight and body weight were lower in the diabetic group than in the non-diabetic group ($p < 0.05$). No differences were seen in heart

weight to body weight ratios (Table 1).

Hemodynamic parameters

The heart rate, mean arterial pressure, and rate pressure product for all the groups are displayed in Table 2. The mean arterial pressure and rate pressure product significantly decreased after ischemia-reperfusion compared to baseline in all groups. Compared to the sham groups, all groups also had a lower the mean arterial pressure and rate pressure. Also, significant differences were measured in baseline heart rate for the diabetic sham (DM-S), compared to the non-diabetic sham (NDM-S) group.

Myocardial Infarct Size and cTnI

As shown in Fig. 1, Fig. 2, and Table 3, the mean infarct size of the left ventricle in the NDM-IR group (51.1±3.7%) and DM-IR group (51.0±4.5%) was similar. Between the NDM-SP and the NDM-IR groups, the infarct size (25.8±3.5% vs. 51.0±4.5%, $p < 0.05$) and the plasma concentration of cTnI (0.85±0.17 µg/L vs. 1.11±0.13 µg/L, $p < 0.05$) were significantly less. However, there were no significant differences in these variables between the DM-SP group and DM-IR group. Interestingly, SB216763 treatment in non-diabetic and diabetic rats, compared to their corresponding IR groups, reduced the infarct size (27.1±2.1% vs. 51.1±3.7%, 28.3±3.0% vs. 51.0±4.5%, $p < 0.05$) and the

plasma concentration of cTnI (0.79±0.10 µg/L vs. 1.11±0.13 µg/L, 0.73±0.13 µg/L vs. 1.06±0.09 µg/L, $p < 0.05$).

GSK-3β western blot analysis

Western blot analysis of GSK-3β and phospho-GSK-3β (P-GSK-3β) from the anterior myocardium of the left ventricle is shown in Fig. 3. The total GSK-3β levels did not vary between study groups so P-GSK-3β levels were normalized to total protein levels and expressed as a percent change (P-GSK-3β /total GSK-3β).

Non-diabetic rats that received sufentanil post-conditioning (NDM-SP group) had higher P-GSK-3β protein levels, compared with the NDM-IR group (0.26±0.06 vs. 0.15±0.02, $p < 0.05$). However, no significant difference was found between DM-IR and DM-SP (0.09±0.03 vs. 0.06±0.01, $p > 0.05$). In association with the myocardial infarct size, SB216763 treatment significantly elevated P-GSK-3β in both non-diabetic and diabetic groups.

Table 2. Hemodynamics for sufentanil and SB216763 experiments at baseline, at 30 min of ischemia, and at 2 h of reperfusion in non-diabetic and diabetic rats

	Group	Baseline	30-min ischemia	2-h reperfusion
HR (bpm)	NDM-S	400±19	398±15	391±20
	NDM-IR	397±17	395±21	382±20
	NDM-SP	386±22	389±13	372±18
	NDM-SB	403±14	404±18	388±23
	DM-S	348±14	348±13	342±12
	DM-IR	359±13	349±15 ^Δ	333±15 ^Δ
	DM-SP	360±7	365±20	351±18
	DM-SB	355±9	356±16	340±19 ^Δ
MAP (mmHg)	NDM-S	96±10	95±10	90±9
	NDM-IR	90±8	76±9 ^{§Δ}	69±7 [§]
	NDM-SP	97±9	81±5 ^{§Δ}	77±6 ^{§Δ}
	NDM-SB	88±8	75±7 ^{§Δ}	72±6 ^{§Δ}
	DM-S	104±10	103±7	100±7
	DM-IR	103±11	73±7 ^{★Δ}	67±6 ^{★Δ}
	DM-SP	100±7	76±7 ^{★Δ}	64±6 ^{★Δ}
	DM-SB	103±10	82±8 ^{★▲Δ}	76±8 ^{★▲Δ}
RPP (mmHg/min/1000)	NDM-S	42±5	41±4	40±4
	NDM-IR	41±4	36±3 ^{§Δ}	31±3 ^{§Δ}
	NDM-SP	41±3	35±2 ^{§Δ}	34±5 ^{§Δ}
	NDM-SB	41±4	36±3 ^{§Δ}	33±6 ^{§Δ}
	DM-S	38±3	38±3	36±2
	DM-IR	37±3	29±3 ^{★Δ}	25±2 ^{★Δ}
	DM-SP	37±2	32±3 ^{★Δ}	26±3 ^{★Δ}
	DM-SB	38±3	33±3 ^{★▲Δ}	29±3 ^{★Δ}

Data are compared against baseline values within-group using a repeated measure analysis of variance (ANOVA) and between groups using a one-way ANOVA, followed by Student Newman-Keuls post hoc test. Data are mean±SD.

HR, heart rate (bpm); MAP, mean arterial pressure (mmHg); RPP, rate pressure product (mmHg/min/1000); NDM, non-diabetes mellitus; DM, diabetes mellitus; S, sham; IR, ischemia/reperfusion; SP, sufentanil post-conditioning; SB, SB216763 treatment.

§ $p < 0.05$ versus NDM-S group; ★ $p < 0.05$ versus DM-S group; ▲ $p < 0.05$ versus DM-IR group; Δ $p < 0.05$ versus baseline; n=6 per group

Table 1. Characteristics of non-diabetic and diabetic rats

	NDM	DM
Body weight (g)	317±15	251±25*
Heart weight (mg)	831±66	665±81*
Heart weight/body weight (mg/g)	2.7±0.1	2.7±0.1
Blood glucose level (mmol/L)	5.4±1.0	26.8±4.5*

Comparison between 2 groups was analyzed using Student's t-test. Values are presented as mean±SD

* $p < 0.05$ compared to the NDM group, n=24

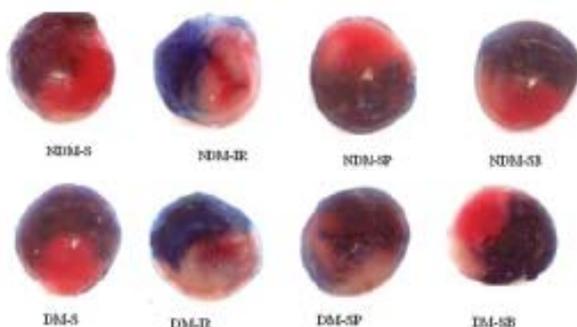


Figure 1. Representative pictures of pathological section of the myocardium after TTC staining.

Discussion

The present data suggests that sufentanil post-conditioning protects against I/R injury, and that the protection is dependent on GSK-3 β signaling. Administration of SB216763, a GSK-3 β inhibitor, five min before reperfusion significantly reduced the IS/AAR and the plasma concentration of cTnI, while increasing P-GSK-3 β in the hearts of both diabetic and non-diabetic rats. Furthermore, our study also suggests that direct inhibition of GSK-3 β may represent an alternative therapeutic strategy to reduce infarct size in diabetes.

Sufentanil, a selective μ -opioid receptor agonist, is a more potent analgesic than fentanyl and produces stable hemodynamics²⁵⁻²⁷, making it particularly popular in clinical use, particularly for cardiovascular surgery. Studies with experimental models^{20,21} have shown that sufentanil post-conditioning can be an effective method of cardioprotection, similar to other opioids^{28,29}. A dose of 1 μ g/kg of sufentanil has been accepted to be the most efficacious.

In the present study, the administration of a single dose of streptozotocin to an induced-diabetes model significantly increased serum glucose levels. DM has been shown to attenuate ischemic pre-conditioning^{11,30}, ischemic post-conditioning^{31,32} and affect the action of several pharmacological agents⁷⁻⁹ with cardioprotective effects. This study further demonstrated that IS/AAR and plasma concentrations of cTnI were significantly decreased in non-diabetic, but not diabetic, rats treated with sufentanil post-conditioning. This result is consistent with previous studies³⁰⁻³².

Table 3. The infarct size and plasma concentration of cTnI

Group	LV+RV(cm ³)	AAR (cm ³)	IS(cm ³)	IS/AAR	cTnI(μ g/L)
NDM-S	1.039 \pm 0.110	0.346 \pm 0.025	—	—	0.35 \pm 0.11
NDM-IR	1.044 \pm 0.056	0.343 \pm 0.019	0.175 \pm 0.012	0.511 \pm 0.037	1.11 \pm 0.13 [§]
NDM-SP	1.096 \pm 0.058	0.383 \pm 0.030	0.100 \pm 0.019*	0.258 \pm 0.035*	0.85 \pm 0.17 ^{§*}
NDM-SB	1.074 \pm 0.113	0.379 \pm 0.011	0.102 \pm 0.007*	0.271 \pm 0.021*	0.73 \pm 0.13 ^{§**}
DM-S	0.818 \pm 0.12 [§]	0.308 \pm 0.069	—	—	0.42 \pm 0.11
DM-IR	0.821 \pm 0.117	0.331 \pm 0.059	0.166 \pm 0.019	0.510 \pm 0.045	1.06 \pm 0.09*
DM-SP	0.823 \pm 0.174	0.319 \pm 0.061	0.157 \pm 0.021 [†]	0.517 \pm 0.052 [†]	1.04 \pm 0.11 ^{†*}
DM-SB	0.841 \pm 0.185	0.323 \pm 0.072	0.091 \pm 0.02 [†]	0.283 \pm 0.03 [†]	0.79 \pm 0.10 ^{†*}

Differences between groups were evaluated using one-way analysis of variance (ANOVA), followed by Student Newman-Keuls post hoc test. Values are presented as mean \pm SD.

LV+RV, the sum of ventricles area; AAR, area at risk; IS, infarct area; IS/AAR, infarct size expressed as a percentage of the AAR; —, no detection.

§p < 0.05 versus NDM-S group; ★p < 0.05 versus DM-S group; *p < 0.05 versus NDM-IR group; †p < 0.05 versus DM-IR group; #p < 0.05 NDM-SP versus DM-SP group. n=6 hearts in each group

Ischemic/pharmacological pre- and post-conditioning involves the activation of a complex set of cell signaling pathways, to limit necrosis and apoptosis of cardiomyocytes. Multiple lines of evidence suggest that an opening of the mitochondrial permeability transition pore (mPTP) during reperfusion is a key inducer of cell death³³⁻³⁵. GSK-3 β , a constitutively active 47-kDa serine/threonine protein kinase, is involved in the fate of cells subjected to ischemia/reperfusion^{16,17,36}. Recent studies³⁷⁻³⁹ have shown that a higher threshold for mPTP opening is associated

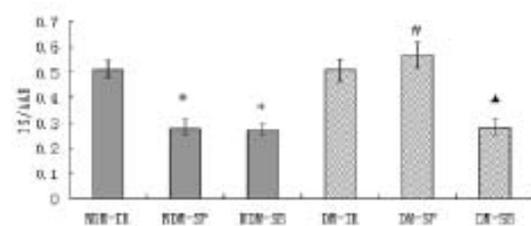


Figure 2. Infarct size was analyzed after TTC staining and expressed as a percentage of the AAR. Closed bars are data from the non-diabetic rat hearts; striped bars are the data from the diabetic rat hearts.

*p < 0.05 versus NDM-IR group; ▲p < 0.05 versus DM-IR group; #p < 0.05 NDM-SP versus DM-SP group.

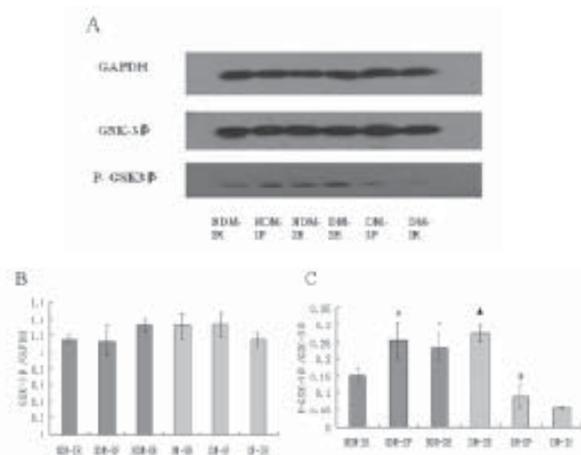


Figure 3. Western blot analysis of GSK-3 β and p-GSK-3 β from the anterior myocardium of the left ventricle. A: Representative quantitative immunoblots. B: GSK-3 β band intensities were normalized to GAPDH. C: p-GSK-3 β band intensities were normalized to the value measured from GSK-3 β . GAPDH was used as an internal standard.

*p < 0.05 versus NDM-IR group; ▲p < 0.05 versus DM-IR group; #p < 0.05 NDM-SP versus DM-SP group. n=4 hearts in each group.

with the inactivation of GSK-3 β , i.e. phospho-GSK-3 β , which serves to protect cardiomyocytes after reperfusion. The attenuation of pre- and post-conditioning-induced cardioprotection in the diabetic heart appears to be due to an elevated activation of GSK-3 β and its downstream effects on insulin receptor substrates 10,40, the PI3K/Akt pathway⁷, and the opening of mPTP during reperfusion. Thus we propose that DM eliminates the protective effect of sufentanil post-conditioning on myocardial ischemia-reperfusion injury through its impairment of GSK-3 β .

In support of this hypothesis, this study revealed that sufentanil post-conditioning increased the P-GSK-3 β protein levels in non-diabetic, but not diabetic, rats following five min of reperfusion. The administration of SB216763, a GSK-3 β inhibitor, five min before reperfusion significantly reduced the IS/AAR and plasma concentration of cTnI, while increasing the P-GSK-3 β protein levels in both diabetic and non-diabetic rat hearts. This confirms the contention of Gross et al.⁷, who also demonstrated a similar amount of cardioprotection by SB216763 in a diabetic model.

Our study has some limitations. For instance, we used only a single dose of sufentanil (1 μ g/kg), because it was previously shown to be optimal in human clinical studies. By modulating the dose, one may produce a more effective and novel strategy to reduce the extent of myocardial injury. Also, the single-dose administration of streptozotocin to an induced-diabetes model more closely mirrors Type 1, instead of Type 2, diabetes. Thus, these findings may need to be further studied in a more appropriate model for Type 2 diabetes.

The present data also suggest that streptozotocin-induced diabetes at 2 weeks abolishes the cardioprotection of sufentanil post-conditioning, without affecting infarct size and plasma concentration of cTnI. Losaki et al.⁴¹ reported that in the early phase of diabetes, e.g. 2 weeks, the heart is more resistant to ischemia/reperfusion, while others have shown an adverse or no effect after 1 week^{42,43}. These differences may be due to the duration of diabetes, dose of streptozotocin used.

In conclusion, we report that sufentanil post-conditioning protects against ischemia/reperfusion injury, and that this protection was abolished in the presence of STZ-induced diabetes. Diabetes reduced the increase in phosphorylation of GSK-3 β at Ser9, after sufentanil post-

conditioning. Administration of SB216763, a GSK-3 β inhibitor, significantly increased the P-GSK-3 β protein level and reduced the infarct size in both diabetic and non-diabetic rat hearts. Altogether, these data suggest that acute GSK-3 β inhibition at the time of reperfusion may provide an alternative therapeutic approach for treating diabetic patients during an acute myocardial infarction.

REFERENCES

- [1] Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: global burden of disease study. *Lancet*. 1997;349:1498–1504.
- [2] Murry CE, Jennings JB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986; 74:1124–1136.
- [3] Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA. Inhibition of myocardial injury by ischemic post-conditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(2):H1579–1585.
- [4] Gitt AK, Schiele R, Wienbergen H, Zeymer U, Schneider S, Gottwik MG, Senges J. Intensive treatment of coronary artery disease in diabetic patients in clinical practice: results of the MITRA study. *Acta Diabetol*. 2003; 40(suppl2):S343–347.
- [5] Annappurna A, Challa SR, Prakash GJ, Viswanath RK. Therapeutic potential of sulindac against ischemia-reperfusion-induced myocardial infarction in diabetic and nondiabetic rats. *Exp Clin Cardiol*. 2008;13(2):66–70.
- [6] Paulson DJ. The diabetic heart is more sensitive to ischemic injury. *Cardiovasc Res*. 1997;34(1):104–112.
- [7] Gross ER, Hsu AK, Gross GJ. Diabetes abolishes morphine-induced cardioprotection via multiple pathways upstream of glycogen synthase kinase-3 β . *Diabetes*. 2007;56(1):127–136.
- [8] Miki T, Miura T, Hotta H, Tanno M, Yano T, Sato T, Terashima Y, Takada A, Ishikawa S, Shimamoto K. Endoplasmic reticulum stress in diabetic hearts abolishes erythropoietin-induced myocardial protection by impairment of phospho-glycogen synthase kinase-3 β -mediated suppression of mitochondrial permeability transition. *Diabetes*. 2009; 58(12):2863–2872.
- [9] Ghaboura N, Tamarelle S, Duchazeau PH, Grimaud L, Loufani L, Croué A, Tourmen Y, Henrion D, Furler A, Preunier F. Diabetes mellitus abrogates erythropoietin-induced cardioprotection against ischemic-reperfusion injury by alteration of the RISK/GSK-3 β signaling. *Basic Res Cardiol*. 2011;106(1):147–162.
- [10] Yadav HN, Singh M, Sharma PL. Involvement of GSK-3 β in attenuation of the cardioprotective effect of ischemic preconditioning in rat heart. *Mol Cell Biochem*. 2010;343(1–2):75–81.
- [11] Kersten JR, Toller WG, Gross ER, Pagel PS, Wardner DC. Diabetes abolishes ischemic preconditioning: role of glucose, insulin, and osmolality. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 278:H1218–H1224.
- [12] Kristiansen SB, Lofgren B, Stottrup NB, Khatri D, Nielsen-Kudsk JE, Nielsen TT, Botker HE, Flyvbjerg A. Ischaemic preconditioning does not protect the heart in obese and lean animal models of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004; 47:1716–1721.
- [13] Kihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nishioka K, Kouno Y, Umemura T, Nakamura S, Sato H. Diabetes mellitus prevents ischemic preconditioning in patients with a first acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1007–1011.
- [14] Elder-Finkelmann H, Krebs EG. Increased glycogen synthase kinase-3 activity in diabetes- and obesity-prone C57BL/6j mice. *Diabetes*. 1999;48:1662–1666.
- [15] Pearce NJ, Arch JR, Clapham JC, Oghlan MP, Corcoran SL, Lister CA, Llano A, Moore GB, Murphy GJ, Smith SA, Taylor CM, Yates JW, Morrison AD, Harper AJ, Rosslee-Cox L, Abuin A, Wargent E, Holder HC. Development of glucose intolerance in male transgenic mice overexpressing human glycogen synthase kinase-3 β on a muscle-specific promoter. *Metabolism*. 2004;53:1322–1330.
- [16] Gross ER, Hsu AK. Opioid-induced cardioprotection occurs via glycogen synthase kinase beta inhibition during reperfusion in intact rat hearts. *Circ Res*. 2004; 94:960–966.
- [17] Juhászová M, Zorov DB, Kim SH, Popov S, Fu Q, Fishbein KW, Zaman BD, Wang S, Ytrehus K, Antos CL, Olkon EN, Soltorf SJ. Glycogen synthase kinase-3 β mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J Clin Invest*. 2004;113:1535–1549.
- [18] Nishihara M, Miura T, Miki T, Tanno M, Yano T, Naitoh K, Ohori K, Hotta H, Terashima Y, Shimamoto K. Modulation of the mitochondrial permeability transition pore complex in GSK-3 β -mediated myocardial protection. *J Mol Cell Cardiol*. 2007;43:564–570.
- [19] Juhászová M, Müller-Meier C, Awaly R, Zini R, Dubois-Randé JL, Berdeaux A, Morin D. Cardioprotective effect of morphine and a blocker of glycogen synthase kinase 3 β , SB216763 [3-(2,4-dichlorophenyl)-4-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-1H-pyrrrole-2,5-dione], via inhibition of the mitochondrial permeability transition pore. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;326(1):252–258.
- [20] Yu J, Yu LN, Zhang FJ, Yan M. Effects of sufentanil post-conditioning and sevoflurane post-conditioning on myocardial ischemia reperfusion injury in isolated rat hearts. *Chin J Anesthesiol*. 2010;30(10):1069–1073.
- [21] Wu Y, Gu EW, Fang W, Zou Y, Zhang L, Liu XQ. Effects of sufentanil post-conditioning on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats in vivo. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*. 2011;46(7):652–655.
- [22] Ozansoy G, Akin FB. Effects of gemfibrozil treatment on vascular reactivity of streptozotocin-diabetic rat aorta. *J Pharma Pharmacol*. 2004;56:241–246.
- [23] Zhang Y, Chen ZW, Girvin M, Wong TM. Remifentanyl mimics cardioprotective effect of ischemic preconditioning in protein kinase C activation in open chest rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2005; 26(5):546–550.
- [24] Liu XS, Xue QS, Zeng QW, Li Q, Liu J, Feng XM, Yu BW. Sevoflurane impairs memory consolidation in rats, possibly through inhibiting phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 β in the hippocampus. *Neurobiol Learn Mem*. 2010; 94(4):461–467.
- [25] Bhavsar R, Sloth E, Folkersen L, Greisen JR, Jakobsen CJ. Sufentanil preserves hemodynamics and left ventricular function in patients with ischemic heart disease. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(8):1002–1009.
- [26] Chakrabarti S, Chang A, Gintler AR. Subcellular localization of mu-opioid receptor G β signaling. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;333(1):193–200.
- [27] Tuncer S, Barışkaner H, Yosunkaya A, et al. The effects of sufentanil and remifentanyl in the isolated perfused rat kidney. *Agri*. 2004;16(2):56–61.
- [28] Chen Z, Li T, Zhang B. Morphine post-conditioning protects against reperfusion injury in the isolated rat heart. *J Surg Res*. 2008;145(2):287–294.
- [29] Wong GT, Li R, Jiang LL, Irwin MG. Remifentanyl post-conditioning attenuates cardiac ischemia-reperfusion injury via kappa or delta opioid receptor activation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54(4):510–518.
- [30] Tosaki A, Engelman DT, Engelman RM, Das DK. The evolution of diabetic response to ischemia/reperfusion and preconditioning in isolated working rat hearts. *Cardiovasc Res*. 1996; 31:526–536.
- [31] Ferdinandy P, Schulz R, Baxter GF. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and post-conditioning. *Pharmacol Rev*. 2007; 59:148–458.
- [32] ZHAO X, YU XF, ZHENG Y. The influence of diabetic on the role of reperfusion injury salvage kinase pathway. *Chin J Gerontol*. 2010;30(7):921–923.
- [33] Halestrap AP, Clarke SJ, and Javadov SA. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion—a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res*. 2004;61:372–385.
- [34] Pachter P and Hajno czyk G. Propagation of the apoptotic signal by mitochondrial waves. *EMBO J*. 2001;20:4107–4121.
- [35] Bischoff NH, Andrecka P, Slepak T, and Webster KA. Molecular mechanisms of apoptosis in the cardiac myocyte. *Curr Opin Pharmacol*. 2001;1:141–150.
- [36] Gomez L, Paillard M, Thibault H, Derumeaux G, Ovize M. Inhibition of GSK3 β by post-conditioning is required to prevent opening of the mitochondrial permeability transition pore during reperfusion. *Circulation*. 2008;117:2761–2768.
- [37] Miura T, Miki T. GSK-3 β , a therapeutic target for cardiomyocyte protection. *Circ J*. 2009; 73(7):1184–1192.
- [38] Juhászová M, Zorov DB, Yaniv Y, Nuss HB, Wang S, Soltorf SJ. Role of glycogen synthase kinase-3 β in cardioprotection. *Circ Res*. 2009; 104(11):1240–1252.
- [39] Miura T, Nishihara M, Miki T. Drug development targeting the glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β)-mediated signal transduction pathway: role of GSK-3 β in myocardial protection against ischemia/reperfusion injury. *J Pharmacol Sci*. 2009;109(2):162–167.
- [40] Desrois M, Sidel RJ, Gauguier D, King LM, Radda GK, Clarke K (2004) Initial steps of insulin signaling and glucose transport are defective in the type 2 diabetic rat heart. *Cardiovasc Res* 61:288–296.
- [41] Tosaki A, Engelman DT, Engelman RM, and Das DK. The evolution of diabetic response to ischemia/reperfusion and preconditioning in isolated working rat hearts. *Cardiovasc Res*. 1996;31:526–536.
- [42] Paulson DJ. The diabetic heart is more sensitive to ischemic injury. *Cardiovasc Res*. 1997; 34:104–112.
- [43] Ravingerova T, Stekka R, Volkovova K, Panca D, Dzurba A, Ziegelhoffer A, Szyk J. Acute diabetes modulates response to ischemia in isolated rat heart. *Mol Cell Biochem*. 2000;210:143–151.

PhD Degree Study in Anaesthesia at Imperial College London

Bu-wei Yu

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

I. General information of College, Faculty of Medicine and Anaesthetics

Imperial College London

Imperial College London (<http://www3.imperial.ac.uk/>) is a unique University in that it specialises in science, technology and medicine. Its research levels place it among the top three universities in the United Kingdom.

Imperial College has over 2,800 researchers, including 53 Fellows of the Royal Society and 57 Fellows of the Royal Academy of Engineering. Over the course of Imperial College's distinguished history, 14 researchers have won the Nobel Prize. Imperial College London is in the sixth and fifth position in the world as ranked by the Times Higher Education Supplement last year in 2008 and 2009, respectively.

Faculty of Medicine

The Faculty of Medicine is one of Europe's largest medical institutions-in terms of its staff and student population and its research income. Over 700 Faculty members are active in research, with an annual research spend of over £140 million pounds.

There are five famous teaching hospitals located in north-west London (Hammersmith Hospital, Chelsea & Westminster Hospital, Caring Cross Hospital, Royal Brompton Hospital, St Mary's Hospital) associated with the Faculty.

Section of Anaesthetics, Pain Medicine & Intensive Care

The Section of Anaesthetics, Pain Medicine and Intensive Care (APMIC) was created in 1998, with the intention at the Faculty level to revitalise the UK anaesthesia and critical care. The Section brings together clinical and basic scientists with research interests in major topics in perioperative care, critical care and pain medicine, and has evolved into a successful and the most research active academic anaesthesia department in the UK and Europe under the leadership of Professor Masao Takata.

The Section is mainly located at Chelsea & Westminster (CW) Campus, but has shared laboratories at South Kensington campus (SK), Harefield campus (HF) and Charing Cross campus (CX).

Magill Professor in Anaesthetics & Head of Section (CW)

Prof Masao Takata

Professor of Pain Research (CW)

Prof Andrew Rice

Clinical Senior Lecturer (HF)

Dr Nandor Marczin

Clinical Senior Lecturer (CX)

Dr Anthony Gordon

Clinical Senior Lecturer (CW)

Dr Carsten Bantel

Non-Clinical Senior Lecturer (CW)

Dr Istvan Nagy

Non-Clinical Senior Lecturer (CW)

Dr Daqing Ma

Non-Clinical Senior Lecturer (SK)

Dr Stefan Trapp

Non-Clinical Lecturer (SK)

Dr Robert Dickinson

Non-Clinical Lecturer (CW)

Dr Michael Wilson

Professor of Biophysics & Anaesthetics (SK)

Prof Nicholas Franks

(jointly appointed with Faculty of Natural Science)

Clinical

The Section has close links with the CW NHS Trust, as well as the Imperial College Healthcare Trust/AHSC and the Royal Brompton and Harefield Trust. The service needs of these NHS Trusts in anaesthesia, pain management and critical care are inextricably linked with developments in teaching and research within the Section.

Teaching

The Section significantly contributes to both the undergraduate and postgraduate teaching of the Faculty of Medicine of Imperial College. Most members are involved in courses spanning the years 2-5 of the undergraduate curriculum in physiology, anaesthetics and critical care. The Section also plays a key part in delivering the highly successful BSc pathway of Surgery and Anaesthesia at year 4, of which Dr Wilson is a Director. The Section is the host to a number of PhD students. Finally, the Section is home to the CW Healthcare Simulation Centre, a state of the art teaching aid that can simulate a wide variety of clinical

situations, allowing the ultimate in experiential learning for medical students as well as junior doctors in the discipline.

Research

The Section undertakes a wide range of research from the inflammatory mechanism of acute lung injury to the neurobiology of chronic pain, as listed below. Studies are driven by the desire to understand the physiological and molecular basis of these processes in perioperative and critical care, toward future clinical applications. For each of the studies, the Section has implemented complementary research efforts at both in vitro and in vivo levels as well as clinical studies, supported by the Wellcome Trust, MRC, BBSRC, European Comissions, other charities and industries. This has created an outstanding research and training interface between basic scientists and clinicians and will facilitate the transfer of knowledge gained at the molecular and cellular levels to the clinical setting.

Anaesthetics and neuroscience research

Molecular basis of anaesthesia

Neuroprotection/neurotoxicity by anaesthetics

Metabolic disease and brain function

Critical Care

Mechanisms of lung injury and sepsis-associated organ injury

Metabolic/molecluar phenotyping and biomarkers

Influence of chronic co-morbidities in critical care

Organ protection

Pain Research

Mechanisms and treatment of neuropathic pain

Inflammatory pain and neuronal processing

Perioperative Care

Lung/organ injury in cardiothoracic surgery and transplantation

Perioperative inflammation

Perioperative cognitive dysfunction

For the next 5 years, the Section has set out two strategic research focuses, i.e. perioperative and critical care, and pain research. Working closely with its hosting Department of Surgery and Cancer, the Section has now started an Imperial-wide initiative to establish a basic and clinical research consortium/centre for perioperative and critical care. The Section also aims to develop basic and clinical pain research programmes further, based on its existing alliance with London Pain Consortium. Both

these themes are closely related to the Departmental new overarching research focus on “Personalised Healthcare”.

An important part of the Section strategy is to take advantage of the strengths in science and technology that exist in other part of the College, including the basic medical science as well as non-medical departments/faculties. In addition to the interactions with other sections within the Department, the Section has established major links with the Biophysics Section within the Faculty of Natural Sciences, the Kennedy Institute of Rheumatology, and the various sections within the NHLI.

II.Sponsorship

The potential supervisor will help the candidate student to apply studentship from China Scholarship Council (CSC) (<http://en.csc.edu.cn/>) to cover the international student tuition fee. The living cost will be met by the student’s family. The running cost of student’s PhD research project will be met by the supervisor’s grant.

III.Candidates

The PhD study entry requirements at Imperial College London are: 1) average scoring for all subjects during undergraduate study > 80 (Chinese exam scoring scheme-Max is 100); 2) overall IELTS > 6.5.

Master degree holders in Anaesthesia or Bachelor degree holders in Medicine, Biology or Biochemistry who has achieved academic excellence during his or her undergraduate study will be eligible to apply for this sponsorship.

IV. Starting point

Candidates who are interested should email his or her updated CV to Dr. Daqing Ma (d.ma@imperial.ac.uk) or Professor Takata (m.takata@imperial.ac.uk). If they think that the candidate can be appropriately supported to apply for the scholarship, then they will help the student to accomplish the paper work that Imperial is required. They will also help the candidate to develop a research proposal for his or her CSC scholarship application.

They will also help the candidate(s) to identify any other alternative supervisors in case the candidate wishes to study in the area of Surgery, Oncology, Metabonomics or Reproductive Biology.

复杂性区域疼痛综合征(complex regional pain syndrome, CRPS)是对一系列疼痛状态的描述, 其特点为似乎与任何已知的创伤或其它损伤过程中时间及程度不相符的局部持续性疼痛(自发/或诱发)。其病因尚未完全明确, 诊断主要根据临床症状和相关辅助检查, 而治疗则常常需要多学科多技术的联合。现本文就其诊疗进展做一简要综述。

关键词: 复杂性区域疼痛综合征; 诊疗; 进展

复杂性区域疼痛综合征诊疗进展

Advance in Diagnosis and Treatments of Complex Regional Pain Syndrome

Feng-rui Yang, Jia-xiang Ni

Pain Treatment Center, Xuwu Hospital Affiliated to the Capital Medical University Beijing, 100053

Abstract

CRPS describes an array of painful conditions that are characterized by a continuing (spontaneous and/or evoked) regional pain that is seemingly disproportionate in time or degree to the usual course of any known trauma or other lesion. The causes of CRPS remain unknown. Diagnosis is mainly based on clinical signs and assistant examination, the treatment is based on a multidisciplinary approaches. This article reviewed diagnosis and treatment's advances of CRPS.

复杂性区域疼痛综合征(complex regional pain syndrome, CRPS)是对一系列疼痛状态的综合描述, 这种疼痛往往是局部的(而不是在某一特定的神经支配区域或皮区), 通常以异常感觉、运动、泌汗功能、血管舒缩和/或营养方面为主要表现。该综合征的诊疗随研究的不断深入也在不断的发展更新^[1,2]。

一、CRPS的命名

1864年, 美国著名神经病学家S. Weir Mitchell首次使用“Causalgia”(灼痛)一词, 他描述了因枪伤导致外周神经损伤后引起的剧烈疼痛, 他观察到神经枪伤后的士兵诉说患肢灼热, 疼痛难忍, 疼痛超敏, 并伴有肢体局部皮肤温度和颜色的变化^[3]。20世纪初, 德国外科医生Paul Sudeck发现了一些肢体骨折的患者患肢十分疼痛, 皮肤颜色改变, 局部水肿, 并出现软组织和骨组织萎缩现象(Sudeck's atrophy)。他认为这种现象与交感神经反射参与有关。

最后Evans在1946年提出反射性交感神经营养不良(reflex sympathetic dystrophy, RSD)^[4]。

经过反复讨论, 1994年在Orlando进行的工作会议上最终将其命名为CRPS^[5]。在新定义中, CRPS分成两型。之前的RSD相当于CRPS I型, 而灼性疼痛相当于CRPS II型。

二、CRPS的诊断

CRPS的命名涉及症状学, 其诊断标准的制定也是以临床症状为基础的。Bonica、Kozin及Gibbons分别制定过相应的诊断标准, 但没有一个得到广泛认同。因此, 世界疼痛研究协会(International Association for the Study of Pain, IASP)命名委员会于1994年制定了Orlando CRPS诊断标准, 并根据病因的不同称为CRPS I型和II型。第I型与软组织等损伤有关, 第II型与外周神经损伤有关。

1994年IASP(Orlando) CRPS诊断标准包括:

(1) 疼痛出现在伤害性刺激(如软组织损伤, 神经损伤, 骨折等)或肢体闲置以后;

(2) 自发性疼痛、痛觉过敏及痛觉超敏, 疼痛的程度和伤害性刺激不成比例;

(3) 在疼痛区域具有组织水肿, 皮温改变(温差 $>1^{\circ}\text{C}$), 皮肤颜色异常, 皮肤汗湿或异常干燥等;

(4) 排除其它原因引起的上述临床表现;

(5) 第一型没有外周神经损伤的证据, 第二型具备外周神经损伤的证据。

Harden和Bruehl等^[6,7]认为IASP制定的(Orlando) CRPS诊断标准内容多为主观性, 虽较为敏感, 但有研究(如因因子分析和集群分析)认为此标准可导致过度诊断, 即特异性较差。敏感度高固然利于早期诊断和处理, 但在预后评价上就会产生较大差异。

2006年Harden^[8]在Clin J Pain上发表文章指出在症状学和/或体征学上, CRPS患者中自发性的烧灼痛或刺痛(81%)、痛觉过敏(65%)、血管运动自律紊乱(87%皮肤颜色改变, 79%皮温改变)、出汗不对称(53%)、营养性改变(皮肤改变24%、指甲改变21%、毛发生长18%)、肿胀(80%)、运动范围减小(80%)、患肢软弱(75%)和震颤(20%)。故于2007年Harden^[1]提出了新的CRPS诊断标准:

(1) 持续的自发性疼痛, 且与其它诱发因素不相符;

(2) 必须具备下列四项临床表现中的一项才能建立临床诊断:

a. 感觉(sensory): 痛觉超敏和/或痛觉过敏(hyperesthesia and/or allodynia);

b. 血管舒缩(vasomotor): 皮肤温度或颜色的改变或不对称;

c. 出汗异常或水肿(sudomotor/edema); 水肿和/或出

汗变化和/或出汗不对称性;

d. 运动/营养 (motor/trophic): 肢体或关节运动范围减少, 运动异常或有皮肤, 毛发, 指甲的萎缩。

(3) 在体格检查中必须具备上述临床表现中的至少两组(或两组以上)中存在1个体征;

(4) 没有其它诊断更好地解释病人的临床表现。

Harden^[9]还报道了骨密度检测也可以辅助诊断CRPS。骨质密度 (Sudeck萎缩) 检查, 可选择X线平片、放射性核素成像—三相骨扫描成像(three-phase bone scintigraphy, TPBS)等检查, 典型的表现为受影响肢体在所有三个扫描相明显活性增加, 关节周围活性增强。TPBS诊断CRPS的敏感性为54%—100%。现简单介绍如下:

(1) X线表现: a、干骺端松质骨吸收, 产生片状骨质疏松; b、骨膜下骨吸收; c、皮质骨内骨吸收; d、骨内膜骨吸收; e、软骨下和近软骨表面溶蚀, 产生溶蚀性关节病图像。这些表现可以单独存在也可以合并存在。

(2) 三相骨扫描成像(TPBS): 在15mCi到20mCi的Tc99m标记的双磷酸盐或多磷酸盐注入体内后进行。第一相是磷酸盐刚注入后的图像, 包括血管成像。第二相, 在磷酸盐注入1到5分钟获取, 主要反映了局部的血流分布。第三相在磷酸盐注入1.5到4小时后获取, 反映了骨摄取标记磷酸盐的图像, 是临床诊断CRPS最可靠的时相。CRPS病人表现为血池(第二相)和血流图像(第一相)在四肢呈弥散非对称摄取分布, 或是3小时后的延迟图像显示非对称的关节周围核素摄取增加。

CRPS的诊断比较直观, 但需要和疼痛性外周神经病、糖尿病外周神经病、疱疹后神经痛、腕管综合症、深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)、急性关节炎等病相鉴别^[9, 10]。

三、治疗

几乎所有CRPS的病人都需要多学科合作的疼痛治疗(multidisciplinary pain management), 包括康复治疗、心理治疗、药物治疗和介入治疗等。

康复治疗的主要目的是恢复功能(functional restoration)。及早的物理康复治疗和功能锻炼十分重要。

心理治疗可运用应激处理, 自我放松, 自我催眠及生物反馈等技术来治疗疼痛。同时也可以治疗患者的焦虑, 抑郁等合并征, 使病人恢复战胜疾病的信心。

虽然市面上可用于治疗CRPS的药物很多, 但目前几乎找不到一个双盲对照的临床试验证明某个药物对CRPS确实有效。加巴喷丁和普瑞巴林用作治疗CRPS的一线药物, 这是经验性的, 根据是这类药物对其它神经病理性疼痛有效。文献报道提示三环类和杂环类抗抑郁药对CRPS有效。临床试验表明影响骨质吸收的药物如降钙素能够改善CRPS病人的临床表现。这类药物能够增加骨质的钙沉着, 同时干扰炎性介质如IL-1, IL-6, PGE2和TNF-2的功能^[11]。

神经阻滞或介入治疗在处理CRPS症状方面起着重要的作用, 及时的介入治疗能够更有效地缓解疼痛, 使病人更能耐

受物理治疗, 促进功能恢复^[12]。

常用的介入治疗技术如下: (1) 静脉区域麻醉(IV Regional Anesthesia or Bier Block)可用于上肢和下肢的CRPS。报道有效的药物有利多卡因、酮咯酸、利血平、氟己啶、可乐宁、酚妥拉明^[13, 14]等。(2) 星状神经节阻滞: 一般用于治疗上肢的CRPS。Lipov认为星状神经节阻滞可降低NGF水平, 减少交感神经萌芽, 减少脑去甲肾上腺素水平, 从而使CRPS症状的改善^[15]。Yucel等^[16]对22例一侧手部CRPS患者行星状神经节阻滞治疗, VAS评分明显降低, 腕关节活动度有明显改善, 并认为发病至治疗开始的间隔时间对阻滞效果有显著影响。Toshniwal^[17]则报道了连续星状神经节阻滞与连续锁骨上臂丛神经阻滞用于治疗CRPS, 发现两种方法均可减轻疼痛和改善患肢的功能。(3) 腰交感神经丛阻滞可用于治疗下肢的CRPS。Nordmann^[18]报道了在CT引导下腰交感神经丛阻滞成功治疗了1位CRPS患者。如果用局麻药能够短暂缓解疼痛, 对于年龄较大的病人, 可用乙醇或苯酚作神经毁损治疗。(4) 脊髓电刺激(spinal cord stimulation, SCS): 其已越来越广泛地被疼痛科医生用来治疗CRPS。Sears等^[19]的研究表明SCS能够有效的缓解疼痛, 改善患者的功能和生活质量, 从长远来看, SCS还能够节省医疗费用。

最近Helder Picarelli等^[20]则报道重复经颅磁刺激能增强CRPS I 的药物治疗效果。

总之, 随着对CRPS病理生理学等的进一步了解, 其诊断也越来越客观和科学, 且治疗的选择也越来越多、疗效越来越显著。但是到目前为止, 几乎所有的治疗都是经验性的。综合性、多学科、个体化的治疗方案可望为这一困扰医学界多年的难题带来新的曙光, 希望在不久的将来CRPS的诊疗更加科学和规范, 从而彻底攻克这一医学难题。

参考文献

- [1] Harden RN, Bruchl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med.* 2007;8:326-31.
- [2] Beckmann J, Rath B, Baier C, Lechler P, Grifka J, Koech FX. CRPS - Complex Regional Pain Syndrome - Current Status of Classifications and Clinical Symptoms. *Aktuell Rheumatol.* 2011;36:18-22.
- [3] Mitchell SW, Morehouse GR, Keen WW. Gunshot wounds and other injuries of nerves. 1864. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;458:35-9.
- [4] Evans JA. Reflex sympathetic dystrophy. *Surg Clin North Am.* 1946;26:780-90.
- [5] Stanton-Hicks M, Janig W, Hasselbusch S, Haddox JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain.* 1995;63:127-33.
- [6] Bruchl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, et al. External validation of IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome and proposed research diagnostic criteria. *Pain.* 1999;81:147-54.
- [7] Harden RN, Bruchl S, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, et al. Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain.* 1999;83:211-9.
- [8] Harden RN, Bruchl SP. Diagnosis of complex regional pain syndrome: signs, symptoms, and new empirically derived diagnostic criteria. *Clin J Pain.* 2006;22:415-9.
- [9] Harden RN. Objectification of the diagnostic criteria for CRPS. *Pain Med.* 2010;11:1212-5.
- [10] Harden RN. Proposed New Diagnostic Criteria for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Med.* 2009;10:600-01.
- [11] Rowbotham MC. Pharmacologic management of complex regional pain syndrome. *Clinical Journal of Pain.* 2006;22:425-29.
- [12] Nelson DV, Stacey BR. Interventional therapies in the management of complex regional pain syndrome. *Clinical Journal of Pain.* 2006;22:438-42.
- [13] Niaki AS, Bagherzadi K, Momenzadeh S, Shahriyari H, Dori MM. Intravenous regional block with phenolamine in the treatment of complex regional pain syndrome. *Acta Med Iran.* 2011;49:523-6.
- [14] Eckmann MS, Ramamurthy S, Griffin JG. Intravenous regional ketorolac and lidocaine in the treatment of complex regional pain syndrome of the lower extremity: a randomized, double-blinded, crossover study. *Clin J Pain.* 2011;27:203-6.
- [15] Lipov EG, Joshi JR, Sanders S, Slavin KV. A unifying theory linking the prolonged efficacy of the stellate ganglion block for the treatment of chronic regional pain syndrome (CRPS), hot flashes, and posttraumatic stress disorder (PTSD). *Med Hypotheses.* 2009;72:657-61.
- [16] Yucel I, Demiran Y, Ozman K, Degirmenci E. Complex regional pain syndrome type I: efficacy of stellate ganglion blockade. *J Orthop Traumatol.* 2009;10:179-83.
- [17] Toshniwal G, Sunder R, Thomas R, Dureja GP. Management of Complex Regional Pain Syndrome Type I in Upper Extremity—Evaluation of Continuous Stellate Ganglion Block and Continuous Infraclavicular Brachial Plexus Block: A Pilot Study. *Pain Med.* 2011.
- [18] Nordmann GR, Lauder GR, Grier DJ. Computed tomography guided lumbar sympathetic block for complex regional pain syndrome in a child: a case report and review. *Eur J Pain.* 2006;10:409-12.
- [19] Sears NC, Machado AG, Nagel SJ, Deogaonkar M, Stanton-Hicks M, Rezaei AR, et al. Long-term outcomes of spinal cord stimulation with paddle leads in the treatment of complex regional pain syndrome and failed back surgery syndrome. *Neuromodulation: journal of the International Neuromodulation Society.* 2011;14:312-8; discussion 18.
- [20] Picarelli H, Teixeira MJ, de Andrade DC, Myczkowski ML, Luvistoto TB, Yeng LT, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Is Efficacious as an Add-On to Pharmacological Therapy in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) Type I. *Journal of Pain.* 2010;11:1203-10.

A Retrospective Study of General Anesthesia Combined with Epidural Block used in 3858 Patients Underwent Hepatectomy

Li-Qun Yang, Wei-Feng Yu, Yu-Ming Sun, Feixiang Wu, Kunming Tao

Department of Anesthesiology, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital Affiliated to the Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

Abstract

Aim: Most of patient undergoing hepatic surgery have a long-term cirrhosis history and combined with pathophysiologic disorders, a better understanding of anesthetic character about hepatic surgery is perhaps important and beneficial. The objective of this study is to investigate the merit and defect of general anesthesia combined with epidural block used inpatients undergoing hepatectomy.

Methods: The Patients were admitted from 2004 to 2009 in Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital in Shanghai, China, and all patients were performed hepatectomy, totally 4058 patients' anesthetic records and postoperative data were analyzed, including patients underwent general combined with epidural (CGEA, n=3858), general anesthesia group (G, n=100) and epidural block group (E, n=100). The intraoperative stability of vital signs, consumption of intravenous anesthetics/analgesics, muscle relaxants and cardiovascular drugs were compared. During the postoperative awake phase, the extubation time, pain relief time and awake related complications in 3 groups were also compared.

Results: General anesthesia combined with epidural block group influenced patient's heart rate and blood pressure, but using low dose of cardiovascular activator (ephedrine) can rectify this effect greatly. CGEA can markedly reduce needs of atracurium, fentanyl and inhaled anesthetics. In awake phase, General anesthesia combined with epidural block group can awake and extube earlier with lower dysphoria, uroschesis and mantains longer-term pain relief than that of other groups.

Conclusions: General anesthesia combined with epidural block was safe and reasonable for hepatectomy compared with general or epidural anesthesia. The side effects of the technique were hypotension bradycardia and to light general anesthesia, which can result in awareness during surgery, and also, the use of CGEA in hepatic surgery is increasing because of the favorable recovery characteristics that facilitate early hospital discharge.

Corresponding Author: Wei-Feng Yu, E-mail: ywf808@sohu.com

INTRODUCTION

Over the past decade, hepatic resection has evolved into the treatment of choice for selected patients with benign and malignant hepatobiliary diseases^[1]. Also, with improvement in the safety of hepatic resection, indications for its use have broadened, and partial hepatectomy in combination with other major procedures is now performed with greater frequency^[2]. No single factor is responsible for the marked improvement in perioperative outcome. General improvement in anesthetic technique, better patient selection, and the emergence of hepatobiliary surgery as a distinct area of specialization have all been cited, and probably all play a role. A better understanding of anesthesia management about hepatic surgery is perhaps an important factors in this regard^[3].

Most of patient undergoing hepatic surgery have a long term cirrhosis history which result in mild or serious hepatic cirrhosis, and combined with other internal environment derangement including hypoproteinemia, disturbance of electrolyte and acid-base, blood coagulation disorder etc. All this pathological change make the anesthetic management of these patients a relatively high risk and difficult procedure^[4-6]. While the ideal anesthesia

of hepatectomy require good analgesia, better abdominal muscle relax, and should relieve the operative interference on internal environment as far as possible. most importantly, we should reduce the dosage of anesthetics and other therapeutics administration in order to relieve the burden of cirrhosis liver^[7,8]. Though the simultaneous administration of epidural local anesthetics (LA) with general anesthetics (IV or inhaled) is used in major abdominal or thoracic surgery in recent decade. There is still no experience and evaluation about the advantages and side effects of combined general/epidural anesthesia (CGEA) used in hepatic resection among patient with cirrhosis sepically data from lager sample. We respected the anesthetics character of using CGEA in 3858 primary liver cancer patient undergoing hepatectomy from 2004 to 2009 in our center which compared with other 200 patients undergoing general anesthesia or epidural block and the purpose of this study was to investigate the merit and defect of general anesthesia combined with epidural block used in patients undergoing hepatectomy^[9,10].

MATERIALS AND METHODS

Data of 4058 ASA status II-III patients scheduled

for hepatic resection were studied, while including 3 different anesthesia methods: combined general/epidural anesthesia (CGEA), general anesthesia (G) and epidural block group(E). Patients' characters and liver function are shown in table 1. They were all cases admitted from Jan, 2004 to Dec, 2009 in a single center (Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital in Shanghai, China). Patients with known cardiovascular, neurologic, or metabolic disease, those receiving β -blockers, and those with a history of drug allergy or abuse were excluded. Most of patients have normal hepatic and renal functions while a few patients have gently coronary heart disease, hypertension, diabetes mellitus and other systemic disease.

Premedication consisted of 5 mg of oral diazepam the night before surgery and atropine 1 mg, morphine 5mg and pentobarbital 0.1g on call to the operating room (OR). On arrival at the OR, patients were monitored as usual and received 8 mL/kg of IV lactated Ringer's solution. An epidural catheter was inserted through a 18-gauge Tuohy needle at T8-9 and advanced 3-4 cm; afterward, a test dose of 3 mL of lidocaine was administered to exclude intravascular location, and the level of anesthesia was determined by loss of pinprick sensation. With the patients supine, a bolus of 8-10 mL of 0.5% bupivacaine of the epidural solutions was administered in Epidural group. For intraoperative use, a dosage interval of 60-80 min and 4-6 mL of 0.5% bupivacaine were chosen. The individual dose for every patient was titrated depending on the initial required dose, age and size, and we decrease the dosage of bupivacaine or substitute for 8-10 mL of 2% lidocaine in case of aged or patient with other systemic disease.

In CGEA and general anesthesia groups, IV general anesthesia was induced with fentanyl (0.002mg/kg), propofol (2mg/kg), rocuronium (0.8 mg/kg), then endotracheal intubation (ETI) when the eyelid reflex was abolished, general anesthesia was maintained with oxygen/ N_2O (40%/60%), 1% isoflurane, and rocuronium (0.8

mg. $kg^{-1}.h^{-1}$). the epidural catheter was delivered local anesthetics according the way of epidural group in CGEA. All patients were mechanically ventilated to an $ETCO_2$ of 32-35 mm Hg. An arterial line was also inserted to obtain mean arterial blood pressure (MAP) and blood gas analysis. Values of MAP during induction were obtained noninvasively, whereas during surgical anesthesia they were registered from the arterial line. Blood temperature was kept constant within $0.5^\circ C$ and $>35.5^\circ C$. Volume treatment was controlled in both groups with crystalloids and colloids to keep the patient in stable fluid balance, and vasoactive drugs (2mg ephedrine) were given when MAP was decreased 30% by epidural local anesthetics administration.

During operation vital signs were collected automatically by computer and drug administration was recorded simultaneously by an automatic recording system (supported by Agilent Science & Technology Ltd). we analyzed each set of hemodynamic measurements, consisted of HR, mean arterial pressure (MAP), together with the usage of anesthetics and muscle relaxation as well as details of awake phase in all three groups. Time of analgesia was calculated from the time of extubation to first administration of opioids postoperatively.

Statistical analysis of data was performed with SPSS® 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), Fisher's ANOVA and chi-square was used for comparisons among groups, the values were expressed as mean \pm standard deviation (SD), and $P < 0.05$ was taken as statistically significant.

RESULTS

Change of vital signs during hepatotomy

Demographics were similar among groups (table 1). Patients in CGEA group showed a more severe descent of heart rate and blood pressure during anesthesia induction than general and epidural groups (table 2). All patients in three groups have a reflexly increased heart rate and decreased mean blood pressure during portal hepatic

Table 1. Demographic characteristics of patients studied and their Pugh class

Groups	Median Age (yrs)	Gender F/M	Smoking (n)	Ethanol (n)	Pugh Class A,B,C
CGEA(n=3858)	46(21-78)	375/3483	564	349	A(3457) B(401)
G(n=100)	48(18-76)	12/88	16	8	A(92).B(8)
E(n=100)	44(27-68)	9/91	17	11	A(90).B(10)

CGEA: general/epidural anesthesia, G: general anesthesia E: epidural block

Table 2. Intraoperative changes of heart rate (HR) and blood pressure (BP) compared to baseline

Groups	N	Induce		Portal clamp		Awake	
		HR	MAP(mmHg)	HR	MAP(mmHg)	HR	MAP(mmHg)
E	100	-10.25 \pm 5.82	-7.08 \pm 3.22	-8.29 \pm 3.22	-3.24 \pm 6.23	5.22 \pm 2.13	3.23 \pm 1.22
G	100	-16.15 \pm 8.12	-10.15 \pm 5.26	-10.12 \pm 5.23	-4.18 \pm 2.78	15 \pm 8.23 Δ	15.12 \pm 7.3 Δ
CGEA	3858	-25.32 \pm 9.52*	-19.26 \pm 7.23*	-7.12 \pm 4.22	-5.48 \pm 3.01	4.23 \pm 1.32	3.27 \pm 4.02

CGEA: general/epidural anesthesia, G: general anesthesia E: epidural block

* $P < 0.05$ vs groups E and G; Δ $P < 0.05$ vs groups E and CGEA

clamping phase as preload of right ventricle has decreased, but changes of heart rate and mean blood pressure were not very intense as patients have cirrhosis history, and also have relatively plentiful collateral circulation which can decrease the hemodynamic change during portal block.

In awake and extubation phase, patients in G group have evidently increased heart rate and blood pressure because they could not avoid the nociceptive input originating from the surgical site including pain of incisions, but patients in CGEA group have shown not obviously hemodynamic change as epidural anesthesia could also maintain effective analgesia and avoid the nociceptive input originating result from surgery even when general anesthesia have completed.

Administation during operations

During surgery , anesthesia related medication can be classified epidural local anesthetics, muscle relaxants, opium analgetics (fentanyl), inhaled anesthetics (enflurane, isoflurane etc), and cardiovascular drug(epherdrine, dopamine, adrenaline etc).The main medication condition during operations in three groups were listed in talbe 3. In gen group, dosage of muscle relaxants and analgetics was far more large than that in CGEA and Epi groups, and even needs of inhaled anesthetics(MAC) are higher than in CGEA. As the side effects of the technique are related to the epidural administration and to light general anesthesia, which can result in decrease of brood pleasure and heart rate, cardiovascular drug(epherdrine) medication in CGEA are higher than that in Gen group.

Details of awake phase

All the patients in CGEA group have acquired an earlier awake and shorter extubation time as they group have maintained relatively light inhaled general anesthesia, and medications of opium analgetics and muscle relaxant were obviously less than in Gen groups. And after extubation, CGEA patients have also maintain enough analgesia as epidural local anesthetics was still take effect, which also resulted in better recovery and lower awaken complications

Table 3.Consumption of anesthetics and muscle relaxation during operation

Groups	N	Ephedrine	Atracurium	Fentanyl	Bupivacaine	Isoflurane	Enflurane
		mg.h-1	mg.h-1	Mg.h-1	ml.h-1	MAC	MAC
E	100	5.12±1.23	—	18.12±2.33	5.05±2.13	—	—
G	100	4.88±2.02	18.23±5.12ΔΔ	89.12±20.30ΔΔ	—	1.21±5.15	1.25±0.72
CGEA	3858	10.89±5.12*	2.55±0.88	15.12±2.15	4.98±1.79	0.83±0.20	0.92±0.12

* P<0.01 vs Epi or Gen group; ΔΔP<0.01 vs Epi or CGEA group

(Dysphoria, Uroschesis etc, listed in Table 4).

DISCUSSION

Many studies have point out that the effects of anesthesia and surgery on the endocrine and immune system are inextricably linked. Surgery and other major insults to the body (e.g., burns, infection, and major trauma) elicit a profound neuroendocrine and cytokine response collectively known as the “stress response.” The neuroendocrine element of the stress response is activated by noxious afferent neuronal input and results in activation of most major endocrine systems, including the hypothalamico-pituitary, adrenocortical, and renin-angiotensin systems^[11-13]. There are few studies on the effect of anesthetic exposure alone on the immune system, so it is difficult to separate the effects of anesthesia and surgery. The balance of opinion suggests that most immunosuppression in surgical patients is primarily the result of the surgical stress response rather than the anesthetic agents per se. During general anesthesia, Synthesis and excretion of hormones in adrenal medulla and adrenal medulla made the patients in more stress conditions as nocieptive input originating from the surgical site was not sufficiently blocked^[14,15]. We also suggest that general anesthesia can not release the patients’ “stress response” sufficiently as the hemodynamic change was obvious especially in anesthesia induce and awake phase. These finding are in agreement with other studies that have shown patient had higher plasma cytokine level postoperative although undergoing “ideal” general anesthesia.^[16,17]

Loss of body protein, as assessed by urinary excretion of nitrogen, is a characteristic of the stress response to surgery and may be reduced by epidural anesthesia^[18]. Carli and Halliday^[19] investigated whether the protein-sparing effect of epidural anesthesia was due to reduced protein degradation or increased protein synthesis, their results suggested that epidural infusion of local anesthetics begun before the surgical incision and continued for 48

Table 4.Details of recovery phase

Groups	N	Extuble Time	Time of analgesia	Dysphoria	Urinary retention
		(x±s,t/min)	(x±s,t/min)	N(%)	N(%)
E	100	—	289.23±132.15	1.89	12.13
G	100	25.12±8.19	42.23±15.29Δ	18.92ΔΔ	5.12
CGEA	3858	12.25±5.19*	298.25±125.22	1.02	11.89

* P<0.01 vs Epi or Gen group; ΔΔP<0.01 vs Epi or CGEA group

hours postoperatively attenuates the decrease in muscle synthesis that is associated with the surgical stress response. Although epidural anesthesia can attenuating the stress response to surgery, it is still far from a flawless and safe anesthesia mode, the main flaw of this mode is obviously cardiovascular change related to epidural high concentration and large bolus LA administration (eg.0.75% bupivacaine>10 ml), another defect is relatively high respiratory complications resulted from assisted intravenous anesthetics medication [20,21].

During combined general/epidural anesthesia (CGEA), the nociceptive input originating from the surgical site is blocked at the spinal level, moreover, combining general with epidural anesthesia, especially when begun before the surgical incision, can usually reduces the intraoperative requirements for volatile agents, thereby potentially contributing to improved wound healing and resistance to postoperative complications [22,24]. We summarized CGEA in 3858 primary liver cancer patient undergoing hepatectomy from 2004 to 2009 in our center which compared with other 200 patient undergoing general anesthesia or epidural block, and suggested the merit and defect of general anesthesia combined with epidural block as described below:

A). Proven advantages of CGEA include early recovery from light general anesthesia and postoperative analgesia, we use lower than 1.0 MAC isoflurane or sevoflurane to maintain unconsciousness, and after extubation, CGEA patients can also maintain enough analgesia using patient control analgesia(PCA) through epidural Catheter. B). Epidural LA administration with 0.75% bupivacaine can last long time of analgesia and abdominal muscle relaxation, dosage of muscle relaxants is far less than that in general anesthesia, together with postoperative good recovery and lower awaken complications. C). volatiled anesthetics (isoflurane or sevoflurane ,etc) have low metabolic rate in vivo and liver toxicity, while intravenous anesthetics(eg. fentanyl, propofol, thiopental) are mainly eliminated by liver, the microsomal cytochrome P450 3A4 isoenzyme will metabolize nearly 90% of intravenous anesthetics. We [25] and others have recently found that the CYP3A4 activity decrease obviously in cirrhotic livers. In this study, we also find that in CGEA groups, operative need of intravenous anesthetics is far less than in GEN groups, so we can also

describe another advantages of CGEA, that is, can release the burden of cirrhosis, and thereby decrease postoperative hepatic complications [26].

In summary, the present study demonstrated that combined general and epidural anesthesia(CGEA), with continuing postoperative analgesia(PCA) can maintain Stabilizing hemodynamic level and get earlier awakens and extubation, together with likely decreases operative anesthetics medication, cardiac dysrhythmias, or ischemic events and postoperative complications. The side effects of the technique are related to the dose (hypotension) or site (bradycardia and respiratory distress) of the LA administration and to light general anesthesia, which can result in awareness during surgery [27]. In many settings, the use of CGEA is increasing because of the favorable recovery characteristics that facilitate early hospital discharge [28].

REFERENCES

- [1] Yan L, Zeng Y, Wen T. Surgery for patients with primary liver cancer: report of 1 038 patients. *Zhonghua Wei Ke Za Zhi* 2000 Jul;38(7):520-2 [PMID: 11832098].
- [2] Wang C, Shao Y, Lan Z. Surgical treatment of patients with stage IV a liver carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2000 May;22(3):252-4 [PMID: 11778245].
- [3] Wu M, Chen H, Yao X. Surgical treatment of primary liver cancer. *Zhonghua Wei Ke Za Zhi* 1996 Dec;34(12):707-10 [PMID: 9590765].
- [4] Sim HG, Ooi LL. Results of resections for hepatocellular carcinoma in a new hepatobiliary unit. *ANZ J Surg* 2003 Feb;73(1-2):8-13 [PMID: 12534729].
- [5] Heriot AG, Karanja ND. A review of techniques for liver resection. *Ann R Coll Surg Engl* 2002 Nov;84(6):371-80 [PMID: 12484574].
- [6] Yeh CN, Chen MF, Lee WC, Jeng LB. Prognostic factors of hepatic resection for hepatocellular carcinoma with cirrhosis: univariate and multivariate analysis. *J Surg Oncol* 2002 Dec;81(4):195-202 [PMID: 12451624].
- [7] Lentschener C, Ozier Y. Anaesthesia for elective liver resection: some points should be revisited. *Eur J Anaesthesiol* 2002 Nov;19(11):780-8 [PMID: 12442926].
- [8] Cammu G, Troisi R, Cuomo O, de Hemptinne B, Di Florio E, Mortier E. Anaesthetic management and outcome in right-lobe living liver-donor surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2002 Feb;19(2):93-8 [PMID: 11999608].
- [9] Chang CC, Chen SH, Pan S, Fang CL, Lien GS. Endoscopic mucosal resection with a cap-fitted endoscope for early gastric carcinoma with focal submucosal invasion in a patient with decompensated liver cirrhosis. *Formos Med Assoc* 2001 Dec;100(12):841-3 [PMID: 11802527].
- [10] Nozaki K, Endou A, Sakurai K, Takahata O, Iwasaki H. Anaesthetic management of a patient with a giant bulla and liver cirrhosis using a laryngeal mask airway and epidural analgesia. *Masui* 2001 Jun;50(6):639-41 [PMID: 11452473].
- [11] Arakawa M, Hoka S. Consideration of the optimal epidural fentanyl doses in abdominal surgery. *Clin Anesth* 1998 Nov;10(7):551-6 [PMID: 9805695].
- [12] Arai M, Noniyama S, Ozawa A. The effect of epidural anesthesia with combined use of vasodilator on hemodynamics and stress hormone levels during hepatectomy. *Masui* 1997 Feb;46(2):158-65 [PMID: 9132512].
- [13] Himec C, Braverman LE, Ingbar SH. The effect of surgical stress on the in vitro metabolism of thyroxine by rat liver, kidney, and brain. *Endocrinology* 1991 Jan;128(1):146-52 [PMID: 1986915].
- [14] Toft P, Svendsen P, Tomnesen E, Rasmussen JW, Christensen NJ. Redistribution of lymphocytes after major surgical stress. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993 Apr;37(3):245-9 [PMID: 8517098].
- [15] Partensky C. Surgical treatment of endocrine tumors of the pancreas. *Horm Res* 1989;32(1-3):80-3 [PMID: 2693317].
- [16] Buyukkocak U, Caglayan O, Oral H, Basar H, Daphan C. The effects of anesthetic techniques on acute phase response at delivery (anesthesia and acute phase response). *Clin Biochem* 2003 Jan;36(1):67-70 [PMID: 12554063].
- [17] Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002 Jun;183(6):630-41 [PMID: 12095591].
- [18] Carl F, Webster JD, Halliday D. A nitrogen-free hypocaloric diet and recombinant human growth hormone stimulate postoperative protein synthesis: fasted and fed leucine kinetics in the surgical patient. *Metabolism* 1997 Jul;46(7):796-800 [PMID: 9225834].
- [19] Carl F, Halliday D. Continuous epidural blockade arrests the postoperative decrease in muscle protein fractional synthesis rate in surgical patients. *Anesthesiology* 1997 May;86(5):1033-40 [PMID: 9158351].
- [20] Bergendahl HT, Lonnqvist PA, De Negri P, Ivani G, Eksborg S. Increased postoperative arterial blood pressure stability with continuous epidural infusion of clonidine in children. *Anesth Analg* 2002 Oct;95(4):1121-2 [PMID: 12351311].
- [21] Alonso-Cardano A, Fralle-Jimenez E, Saenz-Lopez JA, Beisty-Chueca JC. Epidural analgesia with ropivacaine in the labor of a patient with corrected congenital transposition of the great arteries and Wolff-Parkinson-White syndrome. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2002 May;49(5):278-9 [PMID: 12216513].
- [22] Huang W, Hei Z, Huang W. Anesthetic management of adult patients under orthotopic liver transplantation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2001 Jun 25;81(12):737-9 [PMID: 11798958].
- [23] Ianchulev I, Janev E. The potentials and limits of thoracic epidural anesthesia in abdominal surgery. *Khirurgia (Sofia)* 1991;44(1):23-7 [PMID: 1942898].
- [24] Nancarrow C, Plummer JL, Ilesley AH, McLean CF, Cousins MJ. Effects of combined extradural blockade and general anesthesia on indocyanine green clearance and halothane metabolism. *Br J Anaesth* 1986 Jan;58(1):29-36 [PMID: 3942667].
- [25] Yang LQ, Li SJ, Cao YF, Man XB, Yu WF, Wang HY, Wu MC. Different alterations of cytochrome P450 3A4 isozyme and its gene expression in livers of patients with chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2003 Feb;9(2):359-63 [PMID: 12532467].
- [26] Orlando R, Piccoli P, De Martin S, Padrini R, Palatini P. Effect of the CYP3A4 inhibitor erythromycin on the pharmacokinetics of lignocaine and its pharmacologically active metabolites in subjects with normal and impaired liver function. *Br J Clin Pharmacol* 2003 Jan;55(1):86-93 [PMID: 12534644].
- [27] Portnoy D, Valhera RB. Mechanisms and management of an incomplete epidural block for cesarean section. *Anesthesiol Clin North America* 2003 Mar;21(1):39-57 [PMID: 12698831].
- [28] Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, Silbert BS, Peyton PJ, Parsons RW, Collins KS. Epidural anesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet* 2002 Apr 13;359(9314):1276-82 [PMID: 11965272].

Some Suggestions on Central Venous Catheterization

Zhi-yang Chen, MD

Anesthesia Department of Cancer Hospital, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai, P.R. China, 200032

Usually, it was not required whether central venous catheterization should be performed before or after general anesthesia 1. Based on my experience, it may not be safe that central venous catheterization is performed after general anesthesia because of the possibility of injuring cervical plexus and brachial plexus nerve while patients' withdrawal reflex against puncture needle disappears temporarily. On the contrary, a conscious patient can hold his breath and exhale at doctor's order which can enlarge the internal jugular veins markedly.

Although ultrasound guidance has been shown to increase the success of first-time catheter placement and to decrease the risk of complications 2, patients' cooperation is also needed. In some cases, the diameter of the internal jugular veins is changing markedly during the breath cycle of mechanical ventilation. Video 1 shows the changing of right internal jugular vein of a patient with thyroid cancer under general anesthesia with mechanical ventilation. During inhaling phase, the internal jugular vein was enlarged and kept filling, but restored in exhaling phase. And the Valsalva maneuver (a maneuver in which a person tries to exhale forcibly with a closed glottis so that no air exits through the mouth or nose) can make more venous blood fill the internal jugular veins.

In some malignant tumour patients in hypercoagulable

states 3, it may be important to wash both inner and outer of the catheter, puncture needle and the guide wire in the kit with saline containing heparin (25u/ml) before catheterization in order to prevent blood coagulation clot from forming.

So central venous catheterization should be performed before general anesthesia. The Valsalva maneuver can enlarge the internal jugular veins. In order to prevent blood clot from occurring, it may be important to wash both inner and outer of the catheter, puncture needle and the guide wire in the kit with saline containing heparin (25u/ml) before catheterization in some patients in hypercoagulable states. All these measures can improve the achievement ratio of central venous catheterization and decrease the complications, for example, arterial puncture, and embolism.

REFERENCES

- [1] Alan S. Graham, M.D., Caroline Orzment, M.D., Ken Tegtmeyer, M.D., Susanna Lai, M.P.H., and Dana A.V. Braner, M.D. Central Venous Catheterization. *N Engl J Med* 2007; 356:e21 May 24, 2007.
- [2] Hind D, Calvert N, McWilliams R, et al. Ultrasonic locating devices for central venous cannulation: meta-analysis. *BMJ* 2003;327:361.
- [3] Graham J. Caine, Paul S. Stonelake, Gregory Y.H. et al. The Hypercoagulable State of Malignancy: Pathogenesis and Current Debate. *Neoplasia*. Vol. 4, No. 6, 2002, pp. 465 - 47e.

Ubiquitin Reduces Expression of Intercellular Adhesion Molecules and Tumor Necrosis Factor- α in Lung Tissue of Experimental Acute Lung Injury

Zhen-yang He, Juan Xing

Department of Critical Care Medicine, Hainan Provincial Hospital, Haikou, 570311, China

Abstract

Background: Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) are two important cytokines in inflammatory response, which may induce rolling and adhesion of both leukocytes and lymphocytes, while modulating vascular permeability at the same time. These adhesion molecules usually serve as surrogate markers of activation and injury of vascular endothelial cells. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) is a key factor to induce the expression and production of the above cell adhesion molecules. However, it remains to be elucidated whether exogenous ubiquitin exerts any effect on the cytokines in sepsis-induced ALI.

Methods: Sixty mice were divided randomly into five groups with twelve mice in each group, ie. CLP group, SHAM group, UB1 group (10mg/kg), UB2 group (5mg/kg) and UB3 group (1mg/kg). Mice of SHAM group underwent sham operation, and other four groups underwent CLP. Six hours after surgery, mice of three UB groups received ubiquitin by caudal vein injection while CLP and SHAM group received vehicle. Seven hours after surgery, blood and lungs of all mice were collected. ICAM-1, VCAM-1 and TNF- α level of 9% lung homogenate and serum TNF- α level were measured by ELISA.

Results: Pulmonary ICAM-1, VCAM-1 and TNF- α level of three UB groups were lower than CLP and SHAM group, and there were several comparisons with a statistically significant difference. Serum TNF- α level of three UB groups were slightly lower than CLP group, but far higher than SHAM group. Pulmonary ICAM-1 level, VCAM-1 level and serum TNF- α level of UB3 group were lower than UB1 and UB2 group, and there was a significant difference in VCAM-1 between UB3 and UB1 group. Pulmonary TNF- α level of UB3 group was slightly higher than UB1 and UB2 group.

Conclusion: Exogenous ubiquitin not only significantly inhibits the increases of pulmonary ICAM-1, VCAM-1 and TNF- α level in acute lung injury of mice induced by CLP, but also lowers the increases elicited by operation and stress. But ubiquitin doesn't effect serum TNF- α obviously. With a decline in doses, ubiquitin's inhibition of pulmonary ICAM-1 and VCAM-1 level gradually increases while inhibition of pulmonary TNF- α level decreases.

Key words: Ubiquitin; Acute lung injury; Intercellular cell adhesion molecule-1; Vascular cell adhesion molecule-1; Tumor necrosis factor- α

Corresponding Author: He Zhen-yang, E-mail: hezy118@yahoo.com.cn

Ubiquitin is a peptide of 76 amino acids found in all eukocytes. Because of its participation in one selective protein degeneration pathway, the intracellular and extracellular role of ubiquitin has been the subject of laboratory investigations for decades. Recent studies have demonstrated that extracellular ubiquitin may modulate inflammatory response^[1]. Furthermore, exogenous ubiquitin also exerts both anti-inflammatory effect by inhibiting septic or non-septic inflammation and immunodepression by inhibiting immune responses as well as prolonging survival of grafts^[1-3].

Experiments with swine models of septic or hemorrhagic shock demonstrate that exogenous ubiquitin significantly decrease the fluid requirement for volume resuscitation, and improve ventilation and oxygenation^[1]. In our preliminary study in septic mice model induced

by cecal ligation and perforation (CLP), exogenous ubiquitin prevents sepsis-induced acute lung injury (ALI), by inhibiting formation of pulmonary edema and inflammatory infiltrates^[2].

Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) are two important cytokines in inflammatory response, which may induce rolling and adhesion of both leukocytes and lymphocytes, while modulating vascular permeability at the same time. These adhesion molecules usually serve as surrogate markers of activation and injury of vascular endothelial cells. However, it remains to be elucidated whether exogenous ubiquitin exerts any effect on the adhesion molecules in sepsis-induced ALI.

The objective of our study is to demonstrate the effect of exogenous ubiquitin on pulmonary cell adhesion

molecules in mice model of CLP-induced ALI. Moreover, pulmonary and serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) are measured, due to the fact that TNF- α is a key factor to induce the expression and production of the above cell adhesion molecules [4,5]. Potential dose-effect relationship of ubiquitin is also investigated.

Materials and Methods

Animal Protocol

All procedures were performed in accordance with the National Institutes of Health Guidelines for Use of Laboratory Animals and approved by the Institutional Ethics Committee.

Sixty male Kunming mice, weighing 18 to 23 g, were allocated randomly into 5 groups (n = 12 in each group). In CLP group, mice were subjected to CLP (14-gauge needle) as previously described [2]. A sham operation (laparotomy and cecal exposure without any more manipulation) was performed in SHAM group as negative control.

Six hours after CLP in three intervention groups, mice received a normal saline solution containing ubiquitin (LSA14199, Bioworld, USA) at the dose of 10 mg/kg body weight (UB1 group), 5 mg/kg body weight (UB2 group), and 1 mg/kg body weight (UB3 group), respectively, through caudal vein, while mice in CLP and SHAM groups received vehicle injection of the same volume.

Seven hours after the operation, a midline incision from the pubis to the neck was performed to gain access to the heart-lung block. A blood sample was drawn from the left ventricle for determination of serum level of TNF- α . Subsequently, the mice were sacrificed by exsanguination. The heart-lung block was rapidly excised, and the pulmonary circulation was flushed via the right ventricle with 20 ml of normal saline. The serum and separated lung specimens were stored at -80C until further analysis.

Preparation of Lung Homogenates

Immediately before analysis, tissues were homogenized 1:5 by volume in ice-cold 10 mmol/L Tris/HCl pH 7.4, 100 mmol/L NaCl, 1 mmol/L ethylenediaminetetraacetic acid, 1 mmol/L NaF, 0.1% sodium dodecyl sulphate, 1% Triton, 10% glycerol, 0.5% deoxycholate, 1 mmol/L dithiothreitol, NaVO₄, NaPO₃, 0.2 mg/mL phenylmethylsulphonyl fluoride, and aprotinin using a Brinkmann-Polytron homogenizer (Best-Lab-Deals, Raleigh, NC). Homogenates were centrifuged (20,000 g, 5°C, 30 mins), and supernatants (or homogenates) were aliquoted.

Cytokine Assays

The concentrations of ICAM-1, VCAM-1, and TNF- α in lung homogenates and TNF- α in serum were measured by ELISA (EK0538, EK0371, EK0527, Boster, China).

Statistical Analysis

All data are presented as mean \pm standard deviation (SD). Data were compared by one-way analysis of variance with either LSD test or Tamhane's test ($\alpha = 0.05$). Correlation between cell adhesion molecules and TNF- α was analyzed with Pearson correlation coefficient. A p value of < 0.05 was considered to be statistically significant.

Results

Compared with SHAM group, serum TNF- α level significantly increased in CLP group (6803 ± 1375 pg/ml vs. 5596 ± 1257 pg/ml, $p = 0.012$), while ICAM-1, VCAM-1, and TNF- α levels in lung homogenates did not differ significantly (table 1).

Ubiquitin treatment at 6 hours after CLP procedure significantly decreased VCAM-1 level in lung homogenates, when compared with those of SHAM group and CLP group. Moreover, VCAM-1 level was lower in UB3 group than UB1 group ($p = 0.031$). ICAM-1 levels in lung homogenates demonstrated a similar profile, although statistically insignificant (table 1).

Treatment of ubiquitin also decreased TNF- α level

Table 1. Effect of CLP and ubiquitin treatment on

	SHAM	CLP	UB1	UB2	UB3
pICAM-1 (ng/ml)	244.3 \pm 77.5	293.9 \pm 96.6	209.1 \pm 36.2	217.9 \pm 46.6	179.9 \pm 33.2*
pVCAM-1 (ng/ml)	43.19 \pm 6.41	57.08 \pm 15.72	35.80 \pm 3.85**	30.79 \pm 6.78**	29.63 \pm 5.08*^
pTNF- α (pg/ml)	2797 \pm 508	3170 \pm 906	2483 \pm 375*	2563 \pm 382*	2732 \pm 606
sTNF- α (pg/ml)	5596 \pm 1257*	6803 \pm 1375	6550 \pm 832^	6420 \pm 895	6373 \pm 1201

CLP, cecal ligation and perforation; pICAM-1, intercellular adhesion molecule-1 in lung homogenates; pVCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1 in lung homogenates; pTNF- α , tumor necrosis factor- α in lung homogenates; sTNF- α , serum tumor necrosis factor- α level.

* compared with CLP group, $P < 0.05$; ^ compared with SHAM group, $P < 0.05$.

Table 2. Correlation between ICAM-1, VCAM-1, TNF- α in lung homogenates, and serum TNF- α level

	pICAM-1	pVCAM-1	pTNF- α	sTNF- α
pICAM-1	1	0.492**	0.280*	0.299*
pVCAM-1		1	0.338**	0.270*
pTNF- α			1	0.218
sTNF- α				1

pICAM-1, intercellular adhesion molecule-1 in lung homogenates; pVCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1 in lung homogenates; pTNF- α , tumor necrosis factor- α in lung homogenates; sTNF- α , serum tumor necrosis factor- α level. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

in lung homogenates, while the difference only reached statistical significance with higher doses of ubiquitin, ie. 5 and 10 mg/kg body weight (table 1). In contrast, ubiquitin did not exert any effect on the CLP-induced increase in serum TNF- α level.

Correlation between pulmonary cell adhesion molecules and TNF- α was shown in table 2.

Discussion

ICAM-1 and VCAM-1 are two members of immunoglobulin supergene family. Normally, ICAM-1 is only expressed at a low level in endothelial cells and epithelial cells, or constitutively on the surface of alveolar cells [4]; while VCAM-1 is constitutively expressed on a number of cell types other than vascular cells, such as chondrocytes and tissue macrophages, and is not appreciably expressed on resting vascular endothelium [5]. High-level expression of ICAM-1 and VCAM-1 could be induced by TNF- α , IL-1 and IL-6, which probably is due to activation of the transcription factors such as nuclear factor kappa B (NF-kappaB) [4,5]. Unlike VCAM-1, expression of ICAM-1 is also increased on bronchial and alveolar epithelial cells under such circumstances [6,7].

In our study, ICAM-1 and VCAM-1 level in murine lung homogenates significantly increased at seven hours after CLP, which was inhibited by intravenous ubiquitin, to a level similar to or even lower than that of SHAM group. This suggests that exogenous ubiquitin could prevent ALI secondary to not only sepsis but also other non-septic etiologies, including surgery and trauma. Moreover, ubiquitin exerts dose-dependent inhibition of ICAM-1 and VCAM-1, with the most significant inhibition at the dose of 1 mg/kg. This probably indicates that ubiquitin at the dose higher than 1 mg/kg might provide no further benefits.

TNF- α , produced mainly by mononuclear cells in vivo, is the core of interactive regulation of cytokine network. TNF- α regulates the release and activation of different cytokines within inflammatory cascade. In our study, ubiquitin inhibited the sepsis-induced production of TNF- α in lung homogenates, which might in turn lead to decreased pulmonary ICAM-1 and VCAM-1 levels. The possible mechanism is that exogenous ubiquitin, when transferred into cells, may inhibit the activation of NF-kappa B which reduces subsequent production of ICAM-

1, VCAM-1 and TNF- α . Similar to ICAM-1 and VCAM-1, pulmonary TNF- α level is also affected by ubiquitin. However, unlike ICAM-1 or VCAM-1, the production of TNF- α is more significantly inhibited with higher dose of ubiquitin. The non-parallel changes of TNF- α , ICAM-1 and VCAM-1 in lung homogenates suggest that TNF- α is not the major modulator of expression of cell adhesion molecules.

Similar to the study by Majetschak and his colleagues in lethal sepsis model of swine [8], we found that exogenous ubiquitin did not affect serum TNF- α level significantly. It seems that ubiquitin does not show any inhibition of TNF- α overproduction in sepsis, therefore its effect can not be predicted by serum TNF- α level.

Overwhelming systemic inflammatory response in sepsis leads to tissue and organ damages. ALI, characterized by pulmonary edema and parenchymal infiltrates, represents pulmonary manifestation of the above inflammatory response [9]. Therefore, functional changes of endothelial cells in sepsis and ALI are extensively investigated. Although pulmonary endothelial cell is only one source of ICAM-1 production, our results suggest that exogenous ubiquitin play a protective role in sepsis-induced ALI, which might be supported if function of endothelial cells is tested with in-situ technology, or with circulating endothelial cells. At last, we believe that further investigation on dose-effect relationship is needed since we only observe a significant difference of pulmonary VCAM-1 levels between ubiquitin 1 mg/kg and 10 mg/kg group.

REFERENCES

- [1] Guan XD, Xing J. Ubiquitin in critical care medicine. *Zhonghua Yixue Zazhi*. 2007; 87(3): 273–276.
- [2] Xing J, Guan XD, Ouyang B. Effects of exogenous ubiquitin on lung injury and serum nitrite/nitrate in mice at the early stage of sepsis after cecal ligation and perforation. *Chin J Respir Crit Care Med*. 2009; 8(5): 432–435.
- [3] Earle SA, El-Haddad A, Patel MB, et al. Prolongation of skin graft survival by exogenous ubiquitin. *Transplantation* [J]. 2006; 82(11): 1554–1546.
- [4] Zhang XP, Wu DJ, Jiang XG. ICAM-1 and acute pancreatitis complicated by acute lung injury [J]. *J Pancreas*. 2009; 10(1): 8–14.
- [5] Carter RA, Wicks IP. Vascular cell adhesion molecule 1(CD106): a multifaceted regulator of joint inflammation [J]. *Arthritis Rheum*. 2001; 44(5): 985–994.
- [6] Subauste MC, Choi DC, Proud D. Transient exposure of human bronchial epithelial cells to cytokines leads to persistent increased expression of ICAM-1 [J]. *Inflammation*. 2001; 25(6): 373–380.
- [7] Madjdpour C, Oertli B, Ziegler U, et al. Lipopolysaccharide induces functional ICAM-1 expression in rat alveolar epithelial cells in vitro [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000; 278(3): L572–L579.
- [8] Majetschak M, Cohn SM, Nelson JA, et al. Effects of exogenous ubiquitin in lethal endotoxemia [J]. *Surgery*. 2004; 135(5): 536–43.
- [9] Jacobson JR, Garcia JG. Novel therapies for microvascular permeability in sepsis [J]. *Curr Drug Targets*. 2007; 8(4): 509–514.

术后认知功能障碍的研究进展

The Research Progress for Postoperative Cognitive Dysfunction

Hai-bin Wang, Bu-wei Yu

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

手术后认知功能障碍(POCD)系指手术前无精神障碍的患者,经麻醉和手术后出现中枢神经系统并发症,表现为精神错乱、焦虑、人格改变及记忆障碍。这种手术后人格、社交能力、认知功能和技巧的变化,统称为手术后认知功能障碍,可持续数周或数月,甚至可能持久存在。因此被疑为阿尔茨海默病(AD)的前期病变,给患者带来各种困扰,还使其自理能力降低,生活质量下降。一项旨在观察手术后认知功能障碍的国际研究(ISPOCD)^[1],对来自8个国家13个医学中心的1218例年龄>60岁接受全身麻醉行非心脏手术的患者进行6种神经心理学测验评价,结果显示,手术后第7天认知功能障碍发生率约为25.80%,随访至手术后3个月其发生率降至9.90%,手术后1-2年发生率为1%。

手术后认知功能障碍(POCD)的病因至今仍不十分清楚。国外研究证实^[2],术后认知功能障碍常常是多种因素共同作用的结果,包括年龄、应激反应、手术创伤、脑血流降低、脑血管微栓子的形成、麻醉方式、麻醉药物、低血压、术中低氧血症及过度通气、术后疼痛等。

(1) 年龄是目前唯一能够确定的诱发因素,已有的研究结果显示,年龄>65岁的患者手术后认知功能障碍发生率是年轻人的2-10倍,发病率为3%-61%^[3];年龄>70岁的患者手术后第2天认知功能障碍发生率可高达47%^[4]。这可能与老年患者中枢神经元数量减少、神经元体积变小及突触数量下降有关。

(2) 手术类型及创伤程度,强烈持续的应激可影响记忆和学习能力并造成海马功能的损害^[5],骨科大手术后POCD的发生率也很高,这可能跟脂肪微栓有关^[6]。

(3) 麻醉方式对POCD的影响尚存在争议。一项国际多中心的研究结果显示,438例行非心脏手术的老年患者,在术后1周POCD的发生率全麻组高于区域阻滞麻醉组,但术后3个月两组POCD的发生率无明显差异^[7]。而另一项研究显示,椎管内麻醉组与全身麻醉组术后认知功能障碍的发生率分别是3.45%和25.81%^[8],这可能跟手术后的低氧血症有关。

(4) 全身麻醉药物被认为可能跟POCD的发生有关,但尚无足够的证据表明两者之间存在确切的关系。大多数麻醉药

与nAChR、mAChR有关^[8],如吸入麻醉药异氟醚、七氟醚、地氟醚均可与nAChR、mAChR结合,巴比妥类竞争性抑制mAChR,丙泊酚大剂量时才与nAChR、mAChR结合,阿片类、吗啡、芬太尼可以阻断nAChR、mAChR。POCD的发病机制有可能是麻醉药与ACh受体相互作用产生中枢胆碱能递质传递受抑制的结果。

(5) 手术中的低氧血症对POCD的影响取决于低氧程度、持续时间及是否伴有脑灌注不良。术中过度通气引起的低碳酸血症可使脑血管收缩从而影响脑神经功能。WollmanH.等的研究证实过度通气后3~6d内精神运动反应时间延长^[9],而反对意见则表示,过度通气减少了脑血流量。导致有毒物质较少进入大脑,从而改善了脑功能的变化^[10]。

(6) 术后疼痛,有研究显示,手术后给予足够剂量的镇痛药手术后认知功能障碍发生率低于镇痛不足者^[11]。

手术后认知功能障碍的发病机制目前也尚不清楚。主要有几个代表学说:

(1) 中枢胆碱能系统功能降低。中枢胆碱能系统在学习、记忆、注意力等认知功能的调节中发挥关键作用,其功能随着老龄化而逐渐减退。乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)是脑内广泛分布的调节型神经递质。它支配全部大脑皮层和旧皮层(特别是海马),控制着很多与各个皮质区域有关的脑功能(如感觉、学习、认知、感情、判断等);从脑干发出支配丘脑的胆碱能纤维与唤醒、注意力等过程有关。分布的复杂性决定了中枢胆碱能系统在影响认知功能方面的重要作用。中枢胆碱能系统的退化是老年人认知功能减退的主要原因。麻醉手术后认知功能障碍的可能原因是N型胆碱能受体受到抑制的结果^[12]。

(2) 突触可塑性受抑制。突触可塑性是学习记忆的神经生物学基础。长时程和长时程抑制(LTD)是突触可塑性的两种表现形式。长时程增强被认为是学习和记忆的神经生理学基础。有研究显示,丙泊酚在易化长时程抑制表达的同时,也损害长时程增强的维持,提示这种影响可能导致手术后认知功能障碍^[13],而异氟烷主要通过抑制胆碱能神经传递而产生抑制长时程增强作用,与抑制N胆碱受体 $\alpha 4\beta 2$ 亚型有关

[14]。因此认为，抑制海马长时程增强的形成可能是全身麻醉药物影响学习记忆功能的作用机制之一。

(3) 应激、炎症反应。手术时激活炎症反应非特异性活化因子可能增强术后免疫反应。动物试验也指出外周注射脂多糖后固有免疫系统被激活。引起老年鼠体内广泛的炎症反应，脑内促炎因子如IL-6、IL-1 β 、TNF- α 表达增加，还有明显的行为异常和认知紊乱的表现^[15]。许多学者认为手术本身比麻醉对认知功能的影响更大。动物试验表明手术操作可激活固有免疫系统，引起促炎因子表达增加，同时存在行为学异常^[16]。其机制可能为：脑内起支撑作用的小胶质细胞被活化后产生大量炎症因子，如IL-6、IL-1等，诱发脑内炎症反应或直接损伤神经元，并产生补体成分(如C1s、C1r、C1q等)，导致脑内发生自身免疫反应，加重神经溃变和神经元的损伤^[17]。

(4) 神经递质或受体异常。大多数神经元之间的信息传递是通过神经递质(neurotransmitter)及其相应的受体完成的。这些神经递质或受体异常改变均可导致不同类型和不同程度的认知异常。Glu和GABA是中枢神经系统中重要的氨基酸类神经递质，其水平的稳定是维持学习记忆功能的重要条件。当Glu异常增高时，可引起“兴奋性毒性损伤”。“兴奋性毒性”(excitatory toxicity)指脑缺血缺氧造成的能量代谢障碍直接抑制细胞膜上Na⁺-K⁺-ATP酶活性，使胞外K⁺浓度显著增高，神经元去极化，兴奋性氨基酸(EAA)在突触间隙大量释放。因过度激活EAA受体，使突触后神经元过度兴奋并最终死亡的病理过程。去甲肾上腺素是最早发现的单胺类神经递质，在正常警觉状态下，基础去甲肾上腺素(NE)适当释放，维持正常的精神状态；应激时，大量NE释放可损害认知功能和意识水平。

术后认知功能的诊断尚无统一的标准，目前主要依据神经心理学测定进行评估。如综合评估量表【韦氏成人智力量表(中国修订)、总体衰退量表等】、特定的认知功能检查(韦氏成人记忆量表、执行功能等)、精神行为量表(神经精神问卷、抑郁量表)、筛选量表(简易精神状态量表)等。简易精神状态量表是目前最常用的痴呆筛查工具，具有较高的有效性和可信性，且简便易行，适用于老年患者术后认知功能的评价。量表通过询问患者一系列问题，包括对时间的判断力、对地点的定向力、注意力、计算能力、短期回顾、语言及组织的能力等11个问题，来定量地评价其认知功能。这种方法侧重于大脑功能的认知方面，排除了情绪和神志等因素的干扰^[20]。

而目前研究方法则采用ISPOCD推荐的“Z计分模型(Z-score model)”综合评价方法。其具体方法为：分别计算所有受试者每项测验中的手术后测值与手术前测值的差值，以此差值除以正常人群该项测验参考值的标准差(相同时间间隔)，即可获得该患者每项测验的“Z计分”；将每例患者所有测验项目中的“Z计分”叠加，总和除以正常人群测验项目“Z计分”总和的标准差，即得到每例患者所有测验项目的组合“Z计分”。手术后认知功能障碍诊断标准为：手术后有两项或两项以上单项测验“Z计分” ≥ 2 分，或

所有测验项目组合“Z计分” ≥ 2 分，即视为该患者存在手术后认知功能障碍。

术后认知功能障碍目前尚无值得推荐的简单而有效的治疗方法。早期诊断、预防和干预是最好的治疗方案。及时确诊的目的在于避免患者在重返工作岗位后，可能引起的患者损伤的危险因素。早期进行干预可能有益于防止认知功能的进行性下降^[18]。围手术期尽可能调整好患者的全身情况，如纠正贫血、控制血糖、控制血压，改善心肺功能，维持水、电解质平衡。围麻醉期注意合理用药。保持适当的氧供和通气。选用对全身影响小的麻醉方式和术式，将麻醉和手术的应激降到最低。注意患者术中及术后的监测。及时发现低氧血症和完善术后镇痛治疗。在一些学习记忆障碍的动物模型中，中医药显示了一定的应用价值^[19]，其原理在于减少脑组织的氧化损伤，通过清除氧自由基，防止脂质过氧化。

前不久，世界人口已突破70亿，中国已确认进入了人口老龄化。随着医疗技术的不断提高以及人均寿命的不断延长，老年病人接受大手术及全身麻醉的机会也不断增加，因此，探究POCD的发病因素、发病机制、诊断标准以及治疗和预防措施，不仅具有重要的医学意义，而且还有深远的社会意义。

参考文献

- [1] Keizer AM, Hijman R, Kalkman CJ, et al. The incidence of cognitive decline after (not) undergoing coronary artery bypass grafting the impact of a controlled definition. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005, 49:1232-1235.
- [2] Gallinat J, Moller H. Postoperative delirium: risk factors, prophylaxis and treatment [J]. *Anaesthetist*, 1999, 48:507-518.
- [3] Rasmussen LS, Steenstoft A, Rasmussen H, et al. Benzodiazepines and postoperative cognitive dysfunction in the elderly. ISPOCD Group. International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Br J Anaesth*, 1999, 83:585-589.
- [4] Browne SM, Halligan PW, Wade DT, et al. Postoperative hypoxia is a contributory factor to cognitive impairment after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 126:1061-1064.
- [5] Muller SV, Krause N, Schmidt M, et al. Cognitive dysfunction after abdominal surgery in elderly patients [J]. *Z Gerontol Geriatr*, 2004, 37(6):475-485.
- [6] Byrck RJ, Kay JC, Maer CD, et al. Dynamic characteristics of cerebral lipid microemboli: videomicroscopy studies in rats [J]. *Anesth Analg*, 2003, 97(6):1789-1794.
- [7] Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003, 47(3):260-266.
- [8] Fodale V, Quattrone D, Treccroci C, et al. Alzheimer's disease and anaesthesia: implications for the central cholinergic system [J]. *BJA*, 2006, 97(4):445-452.
- [9] Wollman H, Smith T C, Stephen G W, et al. Effects of Extremes of Respiratory and Metabolic Alkalosis on Cerebral Blood Flow in Man [J]. *J Appl Physiol*, 1968, 24(1):60-65.
- [10] Linstedt U, Meyer O, Berkau A, et al. Does intraoperative Hyperventilation Improve Neurological Functions of Older Patients after General Anaesthesia? [J]. *Anaesthetist*, 2002, 51(6):457-462.
- [11] Kawaguchi Y, Kanamori M, Ishihara H, et al. Postoperative delirium in spine surgery. *Spine J*, 2006, 6:164-169.
- [12] Fodale V, Santamaria LB. The inhibition of central nicotinic nACh receptors in the possible cause of prolonged cognitive impairment after anaesthesia [J]. *Anesth Analg*, 2003, 97(4):1207-1207.
- [13] Wei H, Xiong W, Yang S, et al. Propofol facilitates the development of long-term depression (LTP) in the CA1 region of the hippocampus of anesthetized rats. *Neurosci Lett*, 2002, 324:181-184.
- [14] 冯春生, 徐海洋, 麻海春, 等. 异氟醚对大鼠海马脑片突触长时程增强的影响. *中华麻醉学杂志*, 2007, 27:896-900.
- [15] Godbout JP, Chen J, Abraham J, et al. Exaggerated neuroinflammation and sickness behavior in aged mice after activation of the peripheral innate immune system [J]. *FASEB J*, 2005, 19(10):1329-1331.
- [16] Wan Y, Xu J, Ma D, et al. Postoperative impairment of cognitive function in rats [J]. *Anesthesiology*, 2007, 106(5):436-443.
- [17] Westaby S, Saatvedt K, White S, et al. Is there a relationship between cognitive dysfunction and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass [J]? *Ann Surg*, 2001, 71(2):667-672.
- [18] Alex Y, Edwin J. Cognitive function after anaesthesia in the elderly [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2003, 17(2):259-272.
- [19] 段新, 马光瑜. 纳洛酮对东莨菪碱所致大鼠空间工作记忆障碍的影响[J]. *中国行为医学科学*, 2004, 3(13):259-260.
- [20] Folstein MF, Folstein SE, McHugh P. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. *J Psychiatr Res*, 1999, 12(3): 189-198.

摘要

目的：通过观察急性心肌缺血对心脏神经节细胞表达P物质（SP）和乙酰胆碱（ACh）及其共表达特性的影响，探讨心脏神经节在急性心肌缺血中的病理生理学功能。方法：健康成年雄性SD大鼠16只，采用结扎左冠状动脉前降支的方法制备急性心肌缺血动物模型。采用随机数字表法分为两组：手术对照组（Sham）及结扎冠脉（CAO，30分钟）组。采用HE、Nissl body染色、原位杂交及免疫荧光的方法，从心脏神经节分布和细胞形态观察急性心肌缺血对心脏神经节P物质和ACh表达的影响。结果：心脏神经节主要存在于心房肌、心脏脂肪组织及大血管周围，偶见散在于心室肌间；心脏神经节内存在SP和ACh的共表达神经节细胞，在未缺血心脏中SP和ACh共表达细胞占所观察神经节细胞的65%，而缺血心脏中共表达细胞占76%。缺血心脏神经节细胞周围可见共表达SP和ACh的卫星细胞。结论：结扎冠脉可诱发心脏神经节共表达SP及ACh细胞增加，提示心脏神经节细胞通过表达SP和ACh参与心肌缺血的病理学过程。

关键词：心肌缺血；P物质；乙酰胆碱；共表达

责任作者及联系方式：郭政，E-mail: guozheng713@yahoo.com

结扎大鼠冠状动脉对心脏神经节细胞表达P物质及乙酰胆碱的影响

Coronary Artery Occlusion Increases the Co-expression Cells for Substance P and Acetylcholine in Cardiac Ganglia in Rats

Rui Wang, Juan Wu, Zheng Guo

Departments of Anaesthesiology, The Second Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, 56 Xinjian Nan Road, Taiyuan 030001, China

Abstract

Objective: The aim of the study was to investigation a possibility of participation of cardiac ganglion cells in the pathology of acute myocardial ischemia.

Methods: Sixteen adult male Sprague-Dawley rats, weighing 250- 300 g, were randomly divided into tow groups, a sham group (n = 8) and a coronary artery occlusion (CAO) group. The left anterior descending branch of coronary artery was occluded to establish the acute myocardial ischemia model. The animals in the sham surgery group experienced the same procedure except for the ligation of the coronary artery. Histological examinations of the heart samples from the animals of both groups were carried out using HE and Nissl staining to localize the cardiac ganglia. The expressions of substance P (SP) and acetylcholine (ACh) were analyzed using immunofluorescence technique in situ hybridization assay.

Results: The cardiac ganglia were mainly located in the fat tissues of atrium and around the great vessels and occasionally seen among ventricular myocardium. The ganglion cells expressing both SP and Ach accounted for 65% of the ganglion cells examined in the study in the sham surgery group, while after 30 min of coronary artery occlusion the ganglion cells co-expressing SP and Ach were increased to 76%, which was significantly greater than that in the sham group (P < 0.05). Satellite cells only expressing SP were observed in the animals of sham surgery group, while the satellite cells were seen mostly co-expressing SP and Ach in the ischemic animals. The SP encoding mRNA was located in the ganglion cells and the satellite cells.

Conclusion: Acute myocardial ischemia induced by coronary artery occlusion increases the co-expressing cells for SP and Ach in cardiac ganglia. The cardiac ganglia may participate in the pathology of acute myocardial ischemia by synthesis and release of substance P and acetylcholine.

Key Words: myocardial ischemia; SP; Ach; co-expressing

Corresponding Author: Zheng Guo, E-mail: guozheng713@yahoo.com

急性心肌缺血是严重威胁人类健康的主要疾病之一。急性心肌缺血及心肌梗死诱发心脏发生复杂的改变，主要包括心肌代谢、功能和电生理活动发生变化^[1-4]。心律失常是其病理变化的重要特征之一。急性心肌缺血早期是心律失常高发期^[5]，有关急性心肌缺血诱发心律失常以及机体内抗心律失常的机制目前所知甚少。文献报道，心脏神经节可能参与对心脏节律的调节^[3]。本研究拟采用HE、Nissl body染色、原位杂交及免疫荧光技术，从细胞生物学、分布规律观察急性心肌缺血早期心脏神经节内P物质(substance P, SP)和乙酰胆碱(Acetylcholine, Ach)的表达与变化，为了解心脏神经

节在急性心肌缺血损伤中的作用及其机制提供依据。

一、材料与方法

1. 心肌缺血大鼠模型制备

与文献报道相同^[6]，采用健康成年雄性Sprague-Dawley (SD) 大鼠，体重250-300g (山西医科大学实验动物中心提供) 实验动物随机分为两组：手术对照组 (Sham组, n=8) 和结扎冠脉30分钟组 (CAO组, n=8)。采用25%乌拉坦 (1.2g/kg) 腹腔注射对大鼠实行全身麻醉，仰卧位固定于试验台并连接心电图导联 (II导联) 监测大鼠心率及心律变化。在甲状

软骨下方取1cm正中切口，逐层切开暴露主气管，取T型切口并插入气管导管，连接动物呼吸机实行机械通气（呼吸频率75次/分，潮气量8ml/kg，呼吸比1:2）。在左侧第四肋间隙正中中线旁开1cm处沿肋间隙逐层切开显露心包，剪开心包，可见左冠状动脉前降支从主动脉根部与左心耳之间穿出，用6-0号线从左心耳下方进针结扎左冠状动脉前降支（Sham组则单纯穿线而不结扎），可见心电图（II导联）出现ST段逐渐抬高并与QRS波融合，心肌前壁组织颜色暗红，提示造模成功并开始计时，逐层关胸。

2. 标本制备

缺血30分钟，快速取出心脏并用生理盐水冲洗干净，置于4℃4%多聚甲醛中固定3h，然后移入4℃30%的蔗糖中脱水72h，脱水后的标本用干净纱布擦净后修整并用冰冻切片包埋剂（OCT）包埋固定，用Leica恒冷切片机（德国Leica公司）将心肌组织包块从心房至心尖做10μm厚连续冠状冰冻切片，贴于处理过的载玻片上，吹干后放入切片盒内置-70℃低温冰箱保存，行HE、NISSL body染色、原位杂交和免疫荧光染色。观察心脏神经节的分布情况及两组动物心脏神经节对SP及ACh的表达变化及其分布规律。

3. 组织细胞学检测分析

(1) HE染色

①切片在室温平衡30分钟，用PBS洗5分钟×3次；②苏木精染色5-10s，自来水冲洗；③盐酸酒精分化液分化5-10s；④伊红染色3s，冲洗；⑤梯度酒精脱水，二甲苯透明，中性树胶封片。

(2) NISSL body染色

①切片在室温平衡30分钟，用PBS洗5分钟×3次；②焦油紫染液染色10s，冲洗；③梯度酒精脱水，二甲苯透明，中性树胶封片。

(3) SP原位杂交

①切片在室温平衡30分钟，将30%H₂O₂与纯甲醇1:50混合滴加于切片上，置于室温30分钟，蒸馏水洗5分钟×3次；②切片上滴加3%柠檬酸新鲜稀释的胃蛋白酶，室温消化5-120s，原位杂交用PBS洗5分钟×3次，蒸馏水洗1次；③1%多聚甲醛（含有1/1000 DEPC）室温固定10分钟，蒸馏水洗5分钟×3次；④每张切片上滴加20μl的预杂交液，37℃恒温箱孵育2-4h，吸取多余液体，不洗；⑤滴加20μl杂交液，将原位杂交专用盖玻片盖在切片上，37℃恒温箱杂交过夜；⑥揭掉盖玻片，37℃2×SSC洗5分钟×2次，37℃0.5×SSC洗15分钟×1次；37℃0.2×SSC洗15分钟×1次；⑦滴加封闭液37℃30分钟，甩去多余液体，不洗；⑧滴加生物素化鼠抗地高辛，37℃60分钟，原位杂交用PBS洗5分钟×4次；⑨滴加SABC，37℃20分钟，原位杂交用PBS洗5分钟×3次；⑩滴加生物素化过氧化物酶，37℃20分钟，原位杂交用PBS洗5分钟×4次，DAB显色，苏木精复染，梯度酒精脱水，二甲苯透明，封片。

(4) SP与ACh共表达（免疫荧光）

①切片在室温平衡30分钟；②PBST洗5分钟×3次；③滴加5%山羊血清封闭液室温孵育2h；④倾去血清，勿洗，

同时滴加1:5000稀释的SP抗体（兔抗大鼠）和1:1000稀释的ACh抗体（小鼠抗大鼠），封口膜覆盖，4℃过夜；⑤室温平衡30分钟，PBST洗5分钟×3次，滴加荧光二抗（Alexa Fluor®，1:500）室温避光孵育2h，PBST洗5分钟×3次；⑥滴加DAPI染核，室温避光孵育15分钟，PBST洗5分钟×3次；⑦甘油封片。每次实验均设阴性对照片，对照片以PBS代替一抗，其余步骤相同；

光镜观察：用BX51型Olympus显微镜（日本，TKO光学仪器株式会社）对HE、NISSL body染色、原位杂交及免疫荧光染色切片进行观察。

4. 主要试剂

SP antibody (ab43826, Abcam Inc, 1 Kendall Square, Ste 341 Cambridge, MA 02139-1517 USA); Ach antibody (ab37010-50, abcam Inc, USA); SP原位杂交试剂盒 (MK1822, 武汉博士德生物工程有限公司); 荧光二抗 (Invitrogen A-21206, Alexa Fluor® 488 donkey anti-rabbit IgG, invitrogen, USA; Invitrogen A-21134, Alexa Fluor® 568 goat anti-mouse IgG2a, invitrogen, USA); DAB显色试剂盒 (ZLI-9018, 北京中杉金桥生物技术公司);

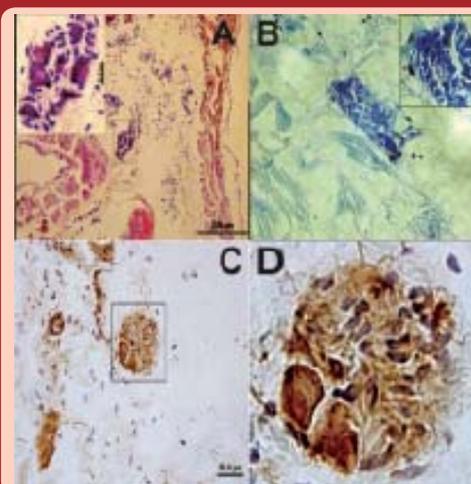
5. 统计学处理

所有资料均以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用SPSS13.0统计软件包，进行独立样本t检验，P<0.05有统计学意义。

二、结果

1. 将大鼠心脏从心房至心尖各层做冠状连续切片，HE染色可见心脏中存在神经节，心脏神经节主要分布于脂肪组织中、大血管周围、心房内膜以及心房间，有的也散在于心室肌间。神经元细胞胞体较大，细胞呈圆形（直径平均为25μm）或者椭圆形（长径25-30μm，短径10-15μm），核

图1 心脏神经节及其细胞。图A、B、C分别示：HE染色、NISSL染色和原位分子杂交染色结果。图D为图C框内视野放大图。结果显示：心脏神经节及其细胞和卫星细胞（图A、B，嗜碱性）以及SP编码mRNA（a-PPT-A mRNA）在神经节细胞和卫星细胞的分布（图C、D，棕黄色）。

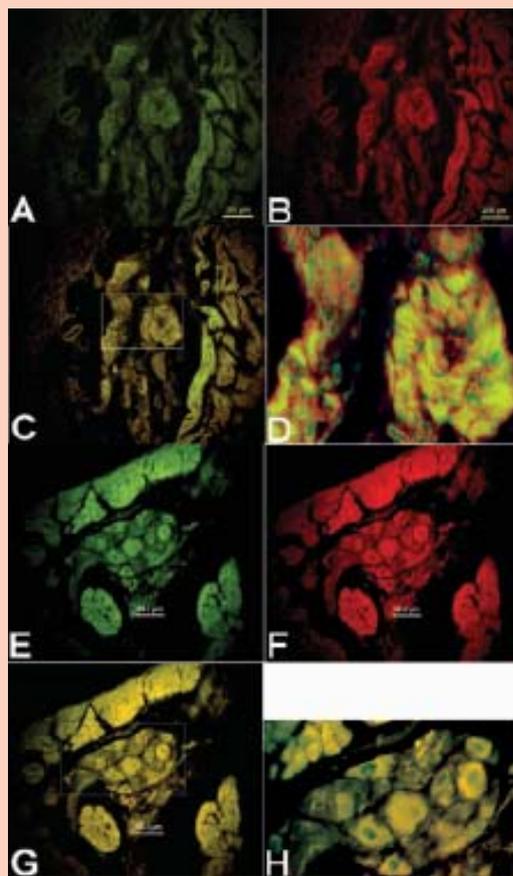


大而圆，周围有很多卫星细胞环绕（图1A）。NISSL body染色神经元细胞呈嗜碱性（图1B）。

2. 原位杂交结果显示，心房周围脂肪组织中的神经节细胞核、卫星细胞核内可以表达SP的编码mRNA (α -PPT-A mRNA, 图1C、D)。

3. 免疫荧光分析显示：随机观察了手术对照组动物心脏 (n=8) 15个神经节中132个神经元细胞，观察到86个SP和ACh共表达细胞，占整个该组观察细胞数量的65%。未见到单表达SP或者ACh神经节细胞。神经节细胞周围可见表达SP的卫星细胞，未见单表达ACh或者共表达SP和ACh卫星细胞（图2A-D）。在结扎冠状动脉30分钟的心脏 (n=8)，随机观察了15个神经节中142个神经元细胞，观察到108个SP和ACh共表达细胞，占整个该组观察细胞数量的76%。未见到单表达SP或者ACh神经节细胞。神经节细胞周围可见共表达SP和ACh卫星细胞。未见到单表达SP或者ACh的卫星细胞（图2E-H）。

图2 SP和ACh的表达。图A-D示手术对照组心脏神经节细胞表达SP和ACh；图E-H示心肌缺血组心脏神经节细胞表达SP和ACh。图D、H分别为图C、G框内视野放大图。图D可见SP和ACh共表达神经节细胞和单表达SP的卫星细胞；图H可见SP、ACh共表达神经节细胞和卫星细胞。



三、讨论

心脏受交感神经、副交感神经、感觉神经和心脏固有神经支配。急性心肌缺血诱发复杂的神经活动。传统观点认为

心脏神经节细胞为心脏副交感神经节细胞，分泌乙酰胆碱。研究显示，心脏神经节细胞除表达乙酰胆碱外，还表达多种物质，如降钙素基因相关肽、P物质甚至表达交感神经递质^[7-11]。这些物质可能参与心脏的生理、病理生理活动的调节，包括对心脏节律的调节^[3, 12-17]。本研究小组前期采用相同实验模型观察到，急性心肌缺血诱发的早期心律失常多发生在缺血30分钟内[尚未发表]，与文献报道结果相似^[5]。因此本研究集中观察急性心肌缺血30分钟对心脏神经节细胞表达P物质和乙酰胆碱的影响。本研究发现，心脏神经节主要分布于心房周围的脂肪组织中、大血管周围、心房外膜以及心房肌间，偶见散在分布于心室肌间，与文献报道相似^[11]。心脏神经节内存在P物质和乙酰胆碱共表达神经细胞。

P物质由11个氨基酸组成，来源于前速激肽原 (pre-prototykinin, PPT)，因此SP有速激肽类物质之称。PPT分成PPT-A和PPT-B两种，PPT-A又分为 α -PPT-A、 β -PPT-A和 γ -PPT-A。分子水平的研究进一步发现， α -PPT-A含SP片段^[18-19]。本实验中观察到心脏神经节细胞以及神经节细胞卫星细胞核内表达 α -PPT-A mRNA，提示SP可由心脏神经节细胞和卫星细胞合成。免疫组化标定实验显示心脏神经节细胞共表达ACh和SP。结扎冠状动脉诱发急性心肌缺血30分钟，可引起心脏神经节中ACh和SP共表达神经细胞数量增加，提示该类心脏神经节细胞可能参与急性心肌缺血早期病理过程。本研究中观察到，手术对照组动物心脏神经节细胞周围可见大量单纯表达SP的卫星细胞，而在缺血30分钟的心脏神经节细胞周围主要为SP和ACh共表达卫星细胞，未见单纯表达SP或者ACh卫星细胞。提示心脏神经节细胞及其卫星细胞内表达的SP和ACh共同参与急性心肌缺血病理学过程。

参考文献

- Levy MN. Role of calcium in arrhythmogenesis. *Circulation*, 1989, 80(6): 23-30.
- Schomig A, Richardt G. Cardiac sympathetic activity in myocardial ischemia: release and effects of noradrenaline. *Basic Res Cardiol*, 1990, 85(1): 9-30.
- Armour JA. Intrinsic cardiac neurons involved in cardiac regulation possess $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, $\beta 1$ - and $\beta 2$ -adrenoceptors. *Can J Cardiol*, 1997, 13(3): 277-284.
- Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Mori H, Inagaki M, Shishido T, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. Effects of brief ischaemia on myocardial acetylcholine and noradrenaline levels in anaesthetized cats. *Auto Neurosci*, 2002, 10(95): 37-42.
- Opitz CF, Mitchell GF, Pfeffer MA, Pfeffer JM. Arrhythmias and death after coronary artery occlusion in the rat: continuous telemetric ECG monitoring in conscious, unanesthetized rats. *Circulation*, 1995, 92(2): 253-261.
- Guo Z, Niu YL, Zhang JW, Yao TP. Coronary artery occlusion alters expression of substance P and its mRNA in spinal dorsal horn in rats. *Neuroscience*, 2007, 145(2): 669-675.
- 阎显蓬, 刘英, 谢铮铭. 心脏的神经生物活性物质研究进展. *中国兽医科技*, 2000, 530(15): 15-17.
- Dalsgaard CJ, Franco-Cereceda A, Saria A, Lundberg JM, Theodorsson-Norheim E, Hokfelt T. Distribution and origin of substance P- and neuro-peptide Y-immunoreactive nerves in the guinea-pig heart. *Cell Tissue Res*, 1986, 243(3): 477-485.
- Tsumori T, Donmoto T, Yasui Y. Characteristics of distribution of peptide-containing nerve fibres in the atrioventricular valves of the rat. *Histol Histopathol*, 1995, 10(4): 829-835.
- Bahk P, Gabella G. Some intrinsic neurons of the guinea-pig heart contain substance P. *Neurosci Lett*, 1989, 104(3): 269-273.
- Singh S, Johnson PI, Javed A, Gray TS, Lonchyna VA, Wurster RD. Monoamine- and histamine-synthesizing enzymes and neurotransmitters within neurons of adult human cardiac ganglia. *Circulation*, 1999, 99(3): 411-419.
- Haisaquerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 1998, 339(10): 659-666.
- 侯应龙, Sunny Po. 心脏自主神经系统在心房颤动发生和维持中的作用. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2008, 23(3): 387-391.
- 侯应龙, Benjamin J, Scherlag, 周青, Sunny Po. 心脏神经丛消融在心房颤动治疗中的作用. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2005, 19(6): 427-430.
- 侯应龙, Benjamin J, Scherlag, 周青, 张媛, Sunny Po. 复杂碎裂心房电图区、心房颤动巢、主频点与心脏神经丛: 现象与本质. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2006, 20(3): 189-193.
- Zipes DP, Mihalic MJ, Robbins GT. Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness. *Cardiovasc Res*, 1974, 8(5): 647-655.
- Scherlag BJ, Yamanashi W, Patel U, Lazzara R, Jackman WM. Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(11): 1878-1886.
- Nakanishi S. Substance P precursor and kininogen: their structures, gene organizations, and regulation. *Physiol Rev*, 1987, 67(4): 1117-1142.
- Arai H, Enson PC. Regional distribution of neuropeptide K and other tachykinins (neurokinin A, neurokinin B and substance P) in rat central nervous system. *Brain Res*, 1986, 399(2): 240-249.

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)好发于老年患者,虽已渐为熟知;但POCD的发病机制仍不清楚。中枢炎症反应可能是其发病机制之一,涉及神经退行性变、手术应激、细胞因子释放、GSK-3 β 和胶质细胞的活性等多因素。

关键词:术后认知功能障碍 中枢 炎症反应

术后认知功能障碍与中枢炎症

Postoperative Cognitive Dysfunction and Inflammation of CNS

Rong-de Zhao¹, Yan-ling Qian²

Department of anesthesiology, nanjing children's hospital affiliated to nanjing medical university, 210008

Department of anesthesiology, the first hospital affiliated to nanjing medical university, 210029

Abstract

It has been know that POCD (postoperative cognitive dysfunction) often occur in elderly patients, but the pathogenic mechanisms remain unknown. Inflammation response of central nervous system(CNS) may be one of the mechanisms, which relate with many factors, such as neurodegenerative disease, surgical stress, cytokine release, GSK-3 β and glial cells activation.

Key Words: POCD; CNS; Inflammation response

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)好发于老年患者,虽已渐为熟知;但POCD的发病机制仍不清楚。中枢炎症反应在POCD发病机制中的作用为此领域研究的热点之一,本文予以综述。

一、老龄与中枢炎症反应

研究发现随着年龄的增长,尤其是超过60岁以后,神经元数目和神经元上的树突和轴突的数量都在减少,中枢神经递质的产生也在减少^[1]。与相对应的是中枢内胶质细胞的数量在增多^[2]。脑组织神经元的凋亡使胶质细胞长期处于轻度炎症反应状态^[3]。Frank等研究发现老龄大鼠海马区MHC-II mRNA的表达量是成年大鼠表达量的3.7倍,老龄大鼠海马区促炎性细胞因子IFN- γ 的表达量较成年大鼠增加1.6倍,而IL-10的表达量较成年大鼠下降1.5倍,这反映出老龄导致大鼠海马区促炎性细胞因子与抑炎性细胞因子之间的平衡失调^[4]。最近的研究发现老龄不仅易产生神经炎症,而且导致发生神经炎症的时间延长, Huang等发现在老龄大鼠和成年大鼠脑室内分别注入LPS后,老龄大鼠海马区和小脑内神经炎症持续时间较成年大鼠明显延长,并伴随较长时间的认知功能下降^[5]。Yeand认为:由于内源性抗炎机制的下降,无论是否给予LPS,老龄大鼠胶质细胞和冠状脑切片较成年大鼠的IL-6水平上升、而IL-10水平下降^[6]。Frank也发现相对于幼年大鼠,老龄大鼠海马区的IL-10水平也是下降的,抑炎性细胞因子与促炎性细胞因子之间的比例失调,使得老龄大鼠在受到应激原刺激时更容易发生脑内炎症,引起神经行为学方面的并发症^[4]。

二、炎性细胞因子与认知功能

1. IL-1

生理情况下, IL-1 (interleukin-1) 及IL-1mRNA在脑内含量很低,并且以IL-1 β 为主,它参与CNS的免疫调节、刺激星形胶质细胞和小胶质细胞增殖、促进神经元的生长发育、调节突触可塑性,在学习记忆功能中有重要作用。在动物的脑损伤模型中,损伤处的小胶质细胞和星形胶质细胞活化、增殖,同时IL-1浓度升高,引发一系列的损伤反应及修复过程。Oitzl报道, IL-1 β 增多可使大鼠的空间学习能力受损,大鼠在水迷宫内的成绩明显比正常对照组差^[7]。Viviani等人发现IL-1 β 异常升高可引起神经元兴奋毒性作用,并通过激活NMDA受体介导神经退行性变等一系列的病理变化^[8]。Hellstrom等人还发现,长期暴露于LPS环境中, IL-1 β 的表达增加引起GABA神经元突触抑制作用增强, CA1区锥体细胞兴奋性下降,从而影响海马部位神经元和突触功能^[9]。McAfoose等认为IL-1 β 可直接影响海马神经元的LTP(long-term potentiation)或神经的生长引起认知功能损害^[10]。IL-1还能通过其他途径影响认知功能。海马内源性脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)可诱导CA1区神经元LTP,通过激活cAMP反应元件结合蛋白CREB(cAMP response element-binding protein)/ERK1/2信号途径,参与长期和短期记忆的形成。升高的IL-1 β 可通过减少海马齿状核以及CA1、CA2区BDNF mRNA表达,间接抑制LTP,从而引起记忆缺失和学习障碍^[11]。在药物不良反应研究中发现,随着IL-1 β 给予剂量的增加,不仅可以提高其自身的mRNA水平,也可以提高其他细胞因子的mRNA水平,如IL-1RI、TNF- α 、IL-10、谷氨酸脱氢酶-67、神经生长因子- β 等; IL-1 β 还可以诱导胶质细胞和神经元释放IL-6^[12, 13]。因此, IL-1 β 对认知功能的影响与其他细胞因子之间可能存在协同作用,从而进一步加重中枢

炎症反应和损伤。

2. IL-6

正常情况下IL-6 (interleukin-6) 在脑内少量表达, 主要分布于海马、下丘脑、皮质等区域, 生理条件下IL-6 具有营养和保护神经作用。但是, Weaver 等报道老年人血清中IL-6 的水平升高, 并与认知功能的下降直接相关, 可将其作为预测指标^[14]。在炎症或创伤情况下, IL-6 的过度表达, 会引起认知功能下降等一系列病理变化。IL-6 影响认知功能可能通过下列三个途径: ①IL-6 可以显著减少mGluR2/3 以及L-型钙通道蛋白, 对海马神经元的突触网状系统活性有重要影响, 致神经元过度兴奋、Glu 神经毒性以及细胞坏死等^[15]; ②血清总同型半胱氨酸(tHcy)对认知功能有负面影响, IL-6 和tHcy 有明显的相互促进作用, 尤其体现在即时记忆方面^[16]; ③体内外研究均表明IL-6 可使胆碱酯酶升高, 且IL-6 与神经递质间具有相互作用^[17]。然而, 研究发现IL-6 还可作为抗炎细胞因子, 阻止TNF- α 的合成、诱导IL-1R 抗体和可溶性TNF- α R 的表达、阻止TNF- α 与膜受体结合后发挥毒性作用。Walker 等发现IL-6 的增加可以减少神经细胞的凋亡^[18]。因此, IL-6对中枢神经保护和损伤的双重作用值得关注。

3. IL-10

Whalen等发现, 颅脑液压损伤动物应用IL-10 (interleukin-10) 后, 脑内TNF- α 和IL-1 含量下降, 显示了神经保护作用。适量的IL-10有助于控制炎症, 恢复内环境稳定。Ye 等人将IL-10 注入老龄大鼠脑胶质细胞和脑切片中发现, IL-6 可恢复至成年大鼠IL-6 的水平^[6]。Lynch在未给予LPS 之前将IL-10 注入老龄大鼠体内可以减轻LPS 导致的LTP 的抑制^[19]。以上研究都说明了IL-10 在炎症反应时对于维持海马正常的功能是很重要的。Krzyszton 最近的研究成果也提示IL-10 可以减轻脑内炎症反应及认知功能的下降^[20]。Kelly 等人认为IL-10 可减轻IL-1 对LTP 的抑制作用, 其机制是通过阻止IL-1 对JNK 和ROS 的活化^[21]。

4. TNF- α

正常脑组织内仅有少量TNF- α (tumor necrosis factor- α) 表达, 对维持神经组织的分化、发育及信息传递起重要作用。但在外伤、炎症等应激条件下TNF- α 产生增加。TNF- α 一旦释放很快引起次级细胞因子IL-1、IL-6、IL-8的大量产生。TNF- α 水平增高在中枢神经系统炎症、神经元的退变和丢失以及免疫方面起着重要作用, TNF- α 可引起神经和胶质细胞肿胀和变性, 释放各种神经毒性因子^[22]。另外TNF- α 可破坏血脑屏障, 导致外周的炎症细胞、炎症因子更容易进入中枢, 引起中枢的炎症反应^[23]。

三、GSK-3 β 与中枢炎症反应

糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β) 参与糖代谢过程, 处于凋亡通路中的交叉点, 是体内信号传导通路的重要蛋白之一。GSK-3 β 可因9 号位点的丝氨酸残基磷酸化, 使之成为‘phospho-GSK-3 β (ser9)’ 而失活。研究发现GSK-3 β 活性在调控中枢炎症反应和记忆能力中起重要作用。使用

GSK-3 β 抑制剂可显著抑制小胶质细胞增殖、迁移, 减少因LPS 刺激而产生的IL-6、iNOS、NO、IL-1 β 的分泌量, 发挥神经保护作用^[24、25]。Martin等人研究发现, GSK-3 β 可通过PI3-k/AKT通路和P38-MAPK通路调节小胶质细胞的TLR信号转导, 最终影响NF- κ B活性, 抑制小胶质细胞IL-1 β 等炎症细胞因子的产生^[26、27]。我们的最近研究结果也显示对老年大鼠行腹部探查手术后, 海马内的phospho-GSK-3 β 以及IL-1 β 明显增高, 应用GSK-3 β 抑制剂氯化锂后, 大鼠的水迷宫测试成绩获得改善, 同时phospho-GSK-3 β 以及IL-1 β 的水平较手术组明显降低, 进一步研究发现这可能与阻断了PI3K/AKT/mTORC2信号通路有关^[28]。

四、手术创伤与中枢炎症反应

手术创伤可激活全身炎症反应, 造成白细胞过度激活和细胞因子瀑布样级联反应。患者血浆中IL-1、TNF- α 和IL-6 等的含量增加, 并与手术创伤的程度密切相关。Saenz等比较开腹和腹腔镜下行一侧肾脏切除术, 前者的CRP、TNF- α 、ET-1 升高的程度明显高于后者^[29]。手术创伤激活了机体的免疫系统导致炎症级联反应, 可能与老龄患者POCD 的发生有关。一些学者在心脏及腹部等大手术的患者中, 分别检测了血液或脑脊液中的炎症细胞因子, 发生POCD 的患者中炎症细胞因子明显增高^[30、31]。Wan 等发现大鼠脾切除术后出现短暂认知功能障碍, 此时海马的TNF- α mRNA、IL-1 β mRNA 表达升高、IL-1 β 蛋白表达增多; 这与动物行为学变化在时间上吻合, 推测海马内炎症细胞因子表达增多与术后大鼠短暂的认知功能改变有关^[32]。Rosczyk 等发现小鼠在全麻下行小的腹部手术后出现认知功能下降, 海马神经胶质细胞IL-1 β mRNA 表达增强, 他认为小鼠认知功能的下降与海马神经胶质细胞的激活, 炎症细胞因子分泌增加有关^[33]。

五、小胶质细胞与POCD

小胶质细胞在术后早期中枢炎症反应中担当主角。小胶质细胞即可在中枢产生炎症细胞因子, 如: IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等; 这些细胞因子又可与小胶质细胞的受体相结合后, 促进胞内信号转导的级联反应。Chen 等指出老龄大鼠在未给予外来干预时海马区及周围组织小胶质细胞的数量及IL-1 β mRNA、IL-6mRNA、TNF- α mRNA 的表达量明显高于幼年大鼠。在分别腹腔内注射LPS 后, 老龄大鼠海马区及周围组织小胶质细胞的数量及IL-1 β mRNA、IL-6mRNA、TNF- α mRNA 的表达量较注射前显著增加, 明显高于幼年大鼠, 其在水迷宫中的学习成绩较幼年大鼠下降明显【34】。

Toll 样受体 (Toll-likereceptors, TLRs) 在小胶质细胞的激活中可能起关键作用。TLRs 是一类模式识别受体, 该家族共有13 个成员 (TLR1-13), 其中小胶质细胞细胞膜上主要表达TLR4^[35、36]。Prinz 等人通过腹腔和脑内注射LPS 都可引起中枢内小胶质细胞大量表达IL-1 β 、TNF- α 等炎症细胞因子; 但在TLR4基因被敲除或活性被抑制后, 这一反应明显减弱, 这说明TLR4 在小胶质细胞激活过程中起着至关重要的作用^[37]。Ulkan 等人在脑缺血再灌注模型中也发现,

大脑缺血后小胶质细胞上的TLR4 表达量升高,同时小胶质细胞的P38 和NF- κ B升高,产生大量的iNOS,免疫组化示小胶质细胞被明显激活,TLR4 缺陷的小胶质细胞表达的iNOS明显减少,小胶质细胞的激活被抑制^[38]。因此抑制TLR4信号通路可减少NF- κ B 和AP1 的生成,减少炎性细胞因子的释放。人们在研究老年痴呆时发现,IL-1 β 、TNF- α 等外周促炎性细胞因子可作用于小胶质细胞的TLR4,激活小胶质细胞,产生NF- κ B,最终引起认知功能改变^[39]。

六、星形胶质细胞与POCD

星形胶质细胞(astrocyte, AS)是中枢神经系统中数目最多的一种胶质细胞,几乎囊括了各种胶质细胞的所有功能。它在整合神经信号、抑制Ca²⁺兴奋、处理信息,桥接神经元和血管内皮细胞等方面起重要作用;同时其胞膜和胞质具有多种离子通道、受体、神经活性氨基酸高亲和载体、酶类以维持内环境的平衡;AS亦能产生各种调节信号、合成神经营养介质、重摄和代谢谷氨酸,从而保护神经元;作为一种免疫细胞,星形胶质细胞可以分泌IL-1、IL-3、IL-6、TNF- α 等炎症介质^[40];另外发现星形胶质细胞增殖加速与脑受损后的瘢痕形成及多发性硬化的硬化斑形成有密切关系^[41]。在大鼠的血管性认知损害的模型中发现,双侧颈动脉闭塞后8周和16周时,海马内的星形胶质细胞被大量激活,同时胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、COX-2、NF- κ B, IL-1 β 以及TNF- α 的水平明显升高。应用抑制星形胶质细胞激活的药物后,上述蛋白或因子的水平降低,同时也改善了大鼠的迷宫测试成绩。因此可以认为星形胶质细胞激活所诱发的炎性及氧化应激在血管性认知损害中起重要作用^[42]。在研究老年痴呆时发现, TNF- α 和IFN- γ 等前炎性细胞因子可以刺激星形胶质细胞激活、导致A β 蛋白形成增多,进而激活半胱天冬酶-3,使tau蛋白的磷酸化增多,形成经典的老年痴呆瘢痕。应用米诺环素抑制了星形胶质细胞的激活以后,中枢内的炎症因子减少,A β 蛋白减少,也明显的降低了神经元细胞的缺失^[43]。由于术后早期内,中枢的炎性细胞因子大多由小胶质细胞产生,随着时间的延长,星形胶质细胞可以被激活增殖,诱发星形胶质细胞内的NF- κ B的表达并释放更多的炎性因子。这些炎性因子可以反过来抑制星形胶质细胞清除细胞外谷氨酸的能力;诱导星形胶质细胞表达淀粉样前体蛋白;加剧Tau蛋白的磷酸化等,进而形成远期的POCD甚至在术后的几年内发展成为AD。因此星形胶质细胞可能在远期的POCD中起到重要的作用,但目前尚无直接的相关研究。

七、小结

目前一些研究支持中枢的炎症反应在POCD中起重要作用,其中的小胶质细胞是炎症反应的推动者,星形胶质细胞的对POCD的后期作用值得关注。但尚未有可靠的用于模拟人体创伤后中枢炎症反应的动物模型,动物的行为学改变是否可直接反映人类的认知功能,仍困扰我们探索POCD的奥秘。因此,还需要深入地探讨这一问题。

参考文献

- [1] Crosby G, Culley DJ. Anesthesia, the aging brain, and the surgical patient. *Can J Anesth*, 2003, 50: 1-5.
- [2] Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*, 2009, 103(Suppl 1):141-146.
- [3] Kravitz B A, Corrada M M, Kawas C H. Elevated C-reactive protein levels are associated with prevalent dementia in the oldest-old. *Alzheimers Dement*, 2009, 5(4):318-323.
- [4] Frank MG, Barrientos RM, Biedenkapp JC, et al. mRNA up-regulation of MHC II and pivotal pro-inflammatory genes in normal brain aging. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(5):717-722.
- [5] Huang Y, Henry CJ, Dantzer R, et al. Exaggerated sickness behavior and brain proinflammatory cytokine expression in aged mice in response to intracerebroventricular lipopolysaccharide. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(11):1744-1753.
- [6] Ye SM, Johnson RW. An age-related decline in interleukin-10 may contribute to the increased expression of interleukin-6 in brain of aged mice. *Neuroimmunomodulation*, 2001, 9(4):183-192.
- [7] Oitzl MS, Van OH, Schobitz B, et al. Interleukin-1 beta, but not interleukin-6, impairs spatial navigation learning. *J Brain Res*, 1993, 613:160-163.
- [8] Viviani B, Gardoni F, Bartesaghi S, et al. Interleukin-1 beta released by gp120 drives neural death through tyrosine phosphorylation and trafficking of NMDA receptors. *J Biol Chem*, 2006, 281(40):30212-30222.
- [9] Hellstrom IC, Danik M, Lusheski GN, et al. Chronic LPS exposure produces changes in intrinsic membrane properties and a sustained IL-beta-dependent increase in GABAergic inhibition in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Hippocampus*, 2005, 15(5):656-664.
- [10] McAfosse J, Baune BT. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci Biobehav Rev*, 2009, 33(3):355-366.
- [11] Barrientos RM, Sprunger DB, Campeau S, et al. BDNF mRNA expression in rat hippocampus following contextual learning is blocked by intrahippocampal IL-1beta administration. *J Neuroimmunol*, 2004, 155(1-2):119-126.
- [12] Tsakiri N, Kimber I, Rothwell NJ, et al. Interleukin-1 induced interleukin-6 synthesis is mediated by the neutral sphingomyelinase/Src kinase pathway in neurons. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(4):775-783.
- [13] Taishi P, Churchill L, De A, et al. Cytokine mRNA induction by interleukin-1beta or tumor necrosis factor alpha in vitro and in vivo. *Brain Res*, 2008, 1226(8):89-98.
- [14] Weaver JD, Huang MH, Albert M, et al. Interleukin-6 and risk of cognitive decline: MacArthur studies of successful aging. *Neurology*, 2002, 59(3):371-378.
- [15] Vereyken EJ, Bajova H, Chow S, et al. Chronic interleukin-6 alters the level of synaptic proteins in hippocampus in culture and in vivo. *Eur J Neurosci*, 2007, 25(12):3605-316.
- [16] van den Kommer TN, Dik MG, Comijs HC, et al. Homocysteine and inflammation: Predictors of cognitive decline in older persons? *Neurobiol Aging*, 2010, 31(10):1700-9.
- [17] Ofek K, Krabbe KS, Evron T, et al. Cholinergic status modulations in human volunteers under acute inflammation. *J Mol Med*, 2007, 85(11):1239-1251.
- [18] Walker PA, Harting MT, Jimenez F, et al. Direct intrathecal implantation of mesenchymal stromal cells leads to enhanced neuroprotection via an NfkappaB mediated increase in Interleukin 6 (IL-6) production. *Stem Cells Dev*, 2010, 19(6):867-876.
- [19] Lynch AM, Walsh C, Delaney A, et al. Lipopolysaccharide-induced increase in signalling in hippocampus is abrogated by IL-10—a role for IL-1 beta? *J Neurochem*, 2004, 88(3):635-646.
- [20] Krzysztan CP, Sparkman NL, Grant RW, et al. Exacerbated fatigue and motor deficits in interleukin-10-deficient mice after peripheral immune stimulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 295(4):R1109-1114.
- [21] Kelly A, Lynch A, Wersker E, et al. The anti-inflammatory cytokine, interleukin (IL)-10, blocks the inhibitory effect of IL-1 beta on long term potentiation. A role for JNK. *J Biol Chem*, 2001, 276(49):45564-45572.
- [22] 张新宇, 孙晓宇. 肿瘤坏死因子 α 诱发脑水肿的机制. *重庆医科大学学报*, 2008, 33(4):432-436.
- [23] Zhang X, Li H, Hu S, et al. Brain edema after intracerebral hemorrhage in rats: the role of inflammation. *Neurol India*, 2006, 54(4):402-407.
- [24] Christopher J, Yuskaitis, Richard SJ. Glycogen synthase kinase-3 regulates microglial migration, inflammation, and inflammation-induced neurotoxicity. *Cell. Signal*, 2009, 21(2):264-273.
- [25] Yuskaitis CJ, Jope RS. Glycogen synthase kinase-3 regulates microglial migration, inflammation, and inflammation-induced neurotoxicity. *Cell Signal*, 2009, 21(2):264-273.
- [26] Rehani K, Wang H, Garcia CA, et al. Toll-like receptor-mediated production of IL-1Ra is negatively regulated by GSK3 via the MAPK ERK1/2. *J Immunol*, 2009, 182(1):547-553.
- [27] Martin M, Rehani K, Jope RS, et al. Toll-like receptor-mediated cytokine production is differentially regulated by glycogen synthase kinase 3. *Nat Immunol*, 2005, 6(8):777-784.
- [28] Zhao L, Wang F, Gui B et al. Prophylactic lithium alleviates postoperative cognition impairment by phosphorylating hippocampal glycogen synthase kinase-3 β (Ser9) in aged rats. *Exp Gerontol*. 2011; 46(12):1031-1036.
- [29] Szenz J, Asuero MS, Villafrauela J, et al. Immunohumoral response during laparoscopic and open living donor nephrectomy: an experimental model. *Transplant Proc*, 2007, 39(7):2102-2104.
- [30] Kálmán J, Juhász A, Bogáts G, et al. Elevated levels of inflammatory biomarkers in the cerebrospinal fluid after coronary artery bypass surgery are predictors of cognitive decline. *Neurochem Int*, 2006, 48(3):177-180.
- [31] Reis HJ, Teixeira AL, Kálmán J, et al. Different inflammatory biomarker patterns in the cerebrospinal fluid following heart surgery and major non-cardiac operations. *Curr Drug Metab*, 2007, 8(6):639-642.
- [32] Wan Y, Xu J, Ma D, et al. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology*, 2007, 106(3):436-443.
- [33] Rosczyk HA, Sparkman NL, Johnson RW. Neuroinflammation and cognitive function in aged mice following minor surgery. *Exp Gerontol*, 2008, 43(9):840-846.
- [34] Chen J, Buchanan JB, Sparkman NL, et al. Neuroinflammation and disruption in working memory in aged mice after acute stimulation of the peripheral innate immune system. *Brain Behav Immun*, 2008, 22(3):301-311.
- [35] Brent C, Landreth G. Inflammation, microglia, and alzheimer's disease. *Neurobiology of Brain Behav Immun*, 2008, 22(3):301-311. Disease, 2010, 37(3):503-509.
- [36] Owens T. Toll-like receptors in neurodegeneration. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2009, 336:105-120.
- [37] Prinz M, Garbe F, Schmidt H, et al. Innate immunity mediated by TLR modulates pathogenicity in an animal model of multiple sclerosis. *J Clin Invest*, 2006, 116(2), 456-464.
- [38] Kilic U, Kilic E, Matter CM, et al. TLR-4 deficiency protects against focal cerebral ischemia and axotomy-induced neurodegeneration. *Neurobiol Dis*, 2008, 31(1):33-40.
- [39] Suh H, Zhao M, Choi N, et al. TLR3 and TLR4 are innate antiviral immune receptors in human microglia: Role of IRF3 in modulating antiviral and inflammatory response in the CNS. *Virology*, 2009, 392(2):246-259.
- [40] Turner DA, Adamson DC. Neuronal-astrocyte metabolic interactions: understanding the transition into abnormal astrocytoma metabolism. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011;70(3):167-76.
- [41] Qin H, Benveniste EN. ELISA methodology to quantify astrocyte production of cytokines/chemokines in vitro. *Methods Mol Biol*. 2012;814:235-49.
- [42] Cai ZY, Yan Y, Chen R. Minocycline reduces astrocytic reactivation and neuroinflammation in the hippocampus of a vascular cognitive impairment rat model. *Neurosci Bull*. 2010;26(1):28-36.
- [43] Garwood CJ, Pooler AM, Atherton J, et al. Astrocytes are important mediators of A β -induced neurotoxicity and tau phosphorylation in primary culture. *Cell Death Dis*. 2011;2:e167.

目的：观察心脏神经节分布特征以及心脏神经节细胞、心房和心室肌表达乙酰胆碱（ACh）和孤啡肽（OFQ）的特性及结扎冠状动脉左前降支对其影响。方法：将大鼠随机分为对照组（sham组）和结扎冠状动脉组（CAO组）。于扎闭冠脉或者冠脉下穿线30min取心脏标本。采用HE、尼氏（Nissl）染色法、免疫荧光标记技术和酶联免疫吸附法（ELISA）检测分析神经节分布和ACh和OFQ的变化。结果：心脏神经节多见于心房脂肪垫内、大血管周围脂肪组织内、心房肌间，偶见于心室肌间。神经节细胞呈强嗜碱性，被卫星细胞包绕，分别表达、共表达ACh和OFQ。CAO组ACh和OFQ共表达细胞数量增加13.5%，表达OFQ细胞增加4.3%，表达ACh细胞减少19.2%；神经节细胞、心房肌和心室肌OFQ 荧光光密度分别增加22%、59%和27%（ $P < 0.01$ ）；ACh 荧光光密度分别降低28%、44%和36%（ $P < 0.01$ ）。ELISA结果显示，结扎冠脉后30min，心房和左心室OFQ含量增加而ACh含量降低（ $P < 0.05$ ）。结论：乙酰胆碱和孤啡肽表达于心脏神经节细胞和心房、心室肌，可能共同参与了急性心肌缺血早期病理过程。

关键词：心脏神经节；乙酰胆碱；孤啡肽；共表达；急性心肌缺血

责任作者及联系方式：郭政，E-mail: guozheng713@yahoo.com

急性心肌缺血对心脏神经节、心房、心室肌表达乙酰胆碱和孤啡肽的影响

Effects of Coronary Artery Occlusion on the Expressions of Acetylcholine and Nociceptin/Orphanin FQ in Cardiac Ganglia and Myocardium in Rats

Juan Wu, Rui Wang, Zheng Guo

Departments of Anesthesiology, The Second Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan, 030001, China

Abstract

Objective: The aim of the study was to investigate the expressions of acetylcholine (ACh) and Nociceptin/Orphanin FQ (OFQ) in cardiac ganglia and myocardium and the changes of compounds at early time of acute myocardial ischemia with a rodent experimental model.

Method: Twenty-eight adult male Sprague-Dawley rats, weighing 250~300g, were randomly divided into sham operation group (Sham) and coronary artery occlusion group (CAO), 14 rats in each group. The left anterior descending branch of coronary artery was occluded under anesthesia by ligation of the artery to establish the acute myocardial ischemia model. The animals in sham group experienced the same procedure, except ligation of the coronary artery. The heart was harvested at 30 minutes of CAO or the sham surgery. The consecutive transverse sections of the heart were made and assessed using HE and Nissl staining. The histological immunofluorescence assay and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) were performed to evaluate the changes of the expressions of the compounds in the heart.

Result: The cardiac ganglia were located mainly in the fat pad around the large blood vessels and among the myocardium of the atria and the ventricles. The cardiac ganglion neurons were strongly basophilic and in polygonal or oval shapes, with a diameter of about 20 μm . The satellite cells were seen around the ganglion neurons. One hundred-ninety three ganglion cells in 15 ganglia of the rats in sham group and 240 cells in 15 ganglia of the CAO animals were evaluated. It was found CAO caused increases in the OFQ expressing cells, by 4.3%, ACh expressing cells, by 19.2% and the co-expression neurons of OFQ and ACh, by 13.5%. The analysis of the density of immunofluorescence presented that CAO induced increases in the density of immunofluorescence for OFQ, by 22%, 59% and 27% ($P < 0.01$), in the ganglion cells, atria and ventricles respectively, while the fluorescence for ACh was reduced in the CAO animals, by 28%, 44% and 36%, compared to the sham group. The results of ELISA also demonstrated a significant increase of OFQ and a reduction of ACh in atria and ventricles.

Conclusion: Some of the cardiac ganglion neurons co-express ACh and OFQ. The expressions of ACh and OFQ were also observed in the myocardium of atria and the ventricles. Coronary artery occlusion caused reduction of ACh but up-regulation of OFQ in the ganglion cells and the myocardium of the hearts. The findings may indicate that the ACh and OFQ in the cardiac ganglia and myocardium participate in the pathology of acute myocardial ischemia.

Key Words: cardiac ganglion ; acetylcholine ; orphanin FQ ; coexpression ; acute coronary ischemia

Corresponding Author: Zheng Guo, E-mail: guozheng713@yahoo.com

人类和哺乳动物的心房和心室及其脂肪垫内，神经节和神经纤维呈网状连接形成神经节丛。传统认为心脏神经节细胞属于副交感节后神经元，呈胆碱能性，产生乙酰胆碱（ACh）参与心脏功能的调节。进一步研究发现，心脏神经节细胞包含与交感神经递质合成有关的酶类以及其他神经肽类，如CGRP、SP、VIP、NPY等^[1-4]，提示在心脏固有神经结构中，心脏交感神经和副交感神经并非完全独立的两个

系统，心脏神经节内多种神经元可能具有更复杂的生物学功能。孤啡肽(OFQ)作为重要的感觉神经肽之一，在痛觉调节以及神经系统、心血管系统等方面具有广泛作用^[5]。本研究小组前期研究表明心肌缺血时引起心脏支配神经OFQ表达上调^[6]，但是OFQ是否存在于心脏神经节（细胞）内？心肌组织OFQ变化与心脏神经节内OFQ变化的关系以及与神经递质ACh的关系尚不清楚。故本研究对OFQ及其与ACh的表达特

性, 以及结扎冠状动脉诱发急性心肌梗死对二者表达的影响进行研究, 为探讨心脏的神经调节及心房、心室内OFQ等机制在急性心肌梗死中的作用研究提供依据。

一、材料与方法

1. 主要试剂和仪器

主要使用试剂: ACh 抗体: mouse anti-Rat (abcam, San Francisco, CA, USA), OFQ 抗体: Rabbit anti-Rat (abcam, San Francisco, CA, USA), Alexa Fluor 568 goat anti-mouse IgG (红色, invitrogen, Carlsbad, CA, USA), Alexa Fluor 488 donkey anti-rabbit IgG (绿色, invitrogen, Carlsbad, CA, USA), DAPI染色液(上海碧云天生物技术有限公司), Rat-ACh ELISA Kit (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA), Rat-OFQ ELISA Kit (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)。

主要使用仪器: Leica CM-1850 恒冷切片机 (Leica公司, 德国), 奥林巴斯BX-51荧光显微镜 (TKO光学仪器株式会社, 日本), Novapath酶标仪 (BIO-RAD公司, 美国)。

2. 标本制备

健康成年雄性Sprague-Dawley大鼠, 体重250-300g (山西医科大学实验动物中心提供), 随机分为手术对照组 (sham) 和结扎冠状动脉组 (CAO), 每组14只动物。25%乌拉坦腹腔注射 (1.2g/kg, 即4.8ml/kg) 麻醉大鼠, sham组绕冠脉穿线不接扎, 30min后取心脏标本, CAO组结扎30min后取心脏。每组6个心脏标本经生理盐水冲洗干净, 置于4%多聚甲醛4℃固定4-6小时, 然后移入30%蔗糖溶液4℃脱水36小时, 用OCT包埋固定, 做10 μm连续冠状冰冻切片。每组另8个标本装EP管-75℃冻存备用用于酶联免疫法测定。

3. 苏木素-伊红 (HE) 染色

切片依次经苏木素 (20秒)、盐酸酒精分化液 (10秒)、伊红 (5秒) 染色, 然后进行梯度酒精 (75%、85%、95%、100%) 脱水, 二甲苯透明, 加拿大树胶封片。

4. Nissl染色

切片置于焦油紫染液中染色5~10min, 梯度酒精脱水, 二甲苯透明, 加拿大树胶封片。

5. 荧光免疫组织化学 (FIHC) 检测

切片置于0.01mol/L PBS-T浸泡15min; 滴加5%BSA封闭液, 37℃孵育1小时后滴加一抗 (PBS稀释ACh抗体至1:1000; OFQ抗体至1:500), 贴膜后4℃孵育过夜 (16小时); PBS洗5min×3次; 滴加绿色荧光素 (显示OFQ) 标记的驴抗兔二抗、红色荧光素 (显示ACh) 标记的山羊抗小鼠二抗 (PBS稀释1:500), 室温避光孵育2小时; PBS避光洗5min×3次; 滴加细胞核染色剂 (DAPI, 蓝色) 室温避光孵育10~15min; PBS避光洗5min×3次; 甘油封片。

6. 酶联免疫法测定OFQ和ACh含量

每份左右心房、左心室按10 μl/mg加入蛋白裂解液, 裂解1小时 (每5~6min混匀一次), 离心30min (4℃, 15000g) 取上清, 分别采用固相夹心酶联免疫法和竞争性抑制酶联免疫法测定OFQ和ACh含量。

7. 统计学处理

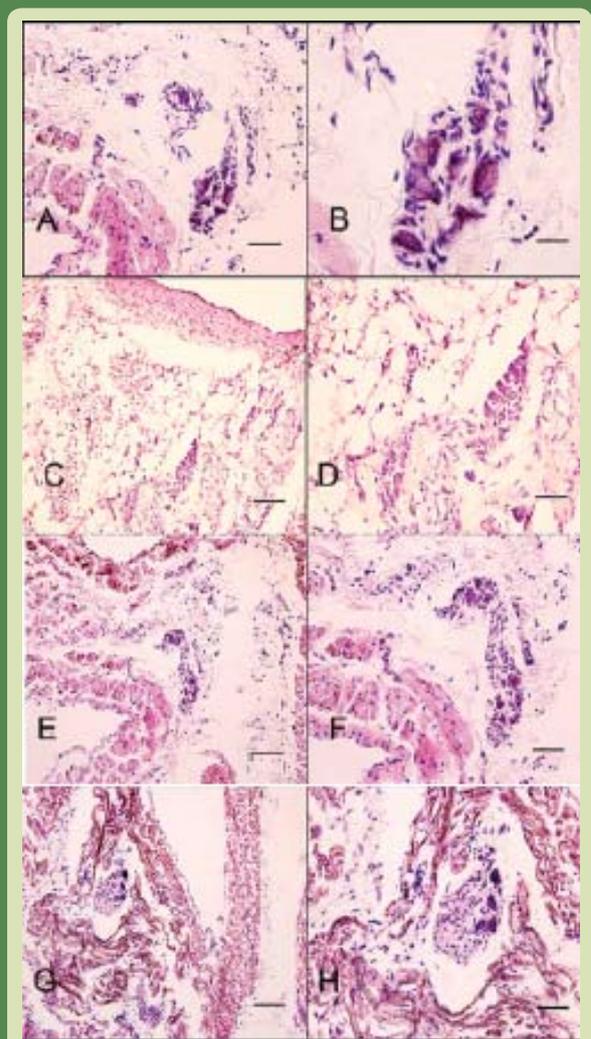
应用SPSS 13.0软件, 计量资料以均数±标准差 (Mean±SD) 表示, 组间比较采用单因素方差分析, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. HE染色

组织切片镜检所见: 心脏神经节主要分布于心房脂肪垫 (图1A、B)、主动脉和肺动脉周围脂肪组织内 (图1C、D)、心房肌间及房室交界处 (图1E、F), 偶见于心室肌间 (图1G、H)。神经节外有薄的结缔组织被膜, 神经元胞体较大, 以角形、椭圆形多见, 直径约20 μm, 胞浆呈强嗜碱性。神经元周围可见嗜碱性的神经胶质细胞 (核) 围绕 (图1)。

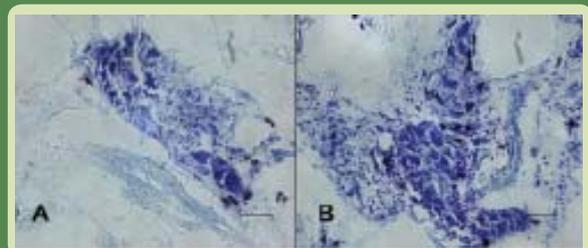
图1 HE染色显示: 心脏神经节主要分布于心上方脂肪垫和心房 (A、B), 大血管周围 (C、D) 及心肌之间、脂肪组织中 (E-H) 多见。心脏神经节外有薄的结缔组织被膜, 神经元胞体较大, 以椭圆形多见, 大小约20 μm。神经元周围可见嗜碱性的神经胶质细胞的核围绕。标尺: A=50 μm, B=20 μm, C=100 μm, D=50 μm, E=100 μm, F=50 μm, G=100 μm, H=50 μm。



2. 尼氏染色

可见着色深的心脏神经节细胞，胞浆内有神经元胞质的特征性结构尼氏体（Nissl body），强嗜碱性，焦油紫染色呈分布均匀的深紫蓝色（图2）。

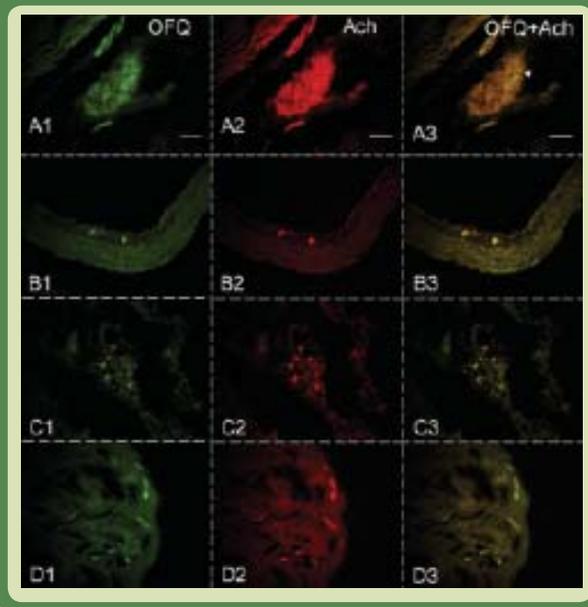
图2 Nissl染色：大而着色深的细胞即为心脏神经元细胞，胞浆内有强嗜碱性的尼氏体（Nissl body），尼氏体是神经元胞质的特征性结构，焦油紫染色呈分布均匀的深紫蓝色。标尺：A=50 μm，B=50 μm。



3. 免疫荧光标记

显微镜下可见神经细胞分布于心房及心房脂肪垫、大血管周围脂肪组织中，神经节界限清晰（图3A），神经细胞较大，呈椭圆形或不规则形，直径约20 μm。ACh和OFQ免疫阳性表达细胞还见于大血管壁（图3B）、脂肪组织中（图3C）及心肌间（图3D）。心房、心室肌也有ACh和OFQ免疫阳性表达。神经节内存在分别表达ACh（呈红色）、OFQ（呈绿色）和共表达ACh、OFQ细胞（呈黄色，图3）。

图3 ACh与OFQ表达：神经节界限清晰（图3A），神经细胞较大，呈椭圆形或不规则形，直径约20 μm。ACh和OFQ免疫阳性表达细胞见于心肌间（图3B）大血管壁、脂肪组织中（图3C、D）。心房、心室肌也有ACh和OFQ免疫阳性表达。神经节内存在分别表达ACh（呈红色）、OFQ（呈绿色）和共表达ACh、OFQ细胞（呈黄色，图3）。标尺= 50 μm



40倍视野下随机取sham组15个神经节内约190个细胞和CA0组15个神经节内约240个细胞计数结果显示，sham组共表

达ACh和OFQ的细胞占33.5%，单纯表达ACh的占57.1%，单纯表达OFQ的占9.3%；CA0组共表达的细胞占47.0%，单纯表达ACh的占37.9%，单纯表达OFQ的占13.6%。结扎冠脉后共表达细胞数量增加13.5%，单纯表达ACh的细胞减少19.2%，单纯表达OFQ的细胞增加4.3%。

经图像分析软件分别对sham组和CA0组各20视野进行荧光光密度测量（该值的大小与荧光强度成正比），结果显示，ACh表达：sham组（ 1.05 ± 0.12 ）显著高于CA0组（ 0.76 ± 0.18 ）， $P < 0.01$ ；OFQ表达：sham组（ 0.72 ± 0.07 ）显著低于CA0组（ 0.92 ± 0.07 ）， $P < 0.01$ 。显示结扎冠脉后，ACh表达减少，而OFQ表达增多。

ACh和OFQ共表达的细胞，包括神经节内一部分大的神经细胞（直径 $\approx 20-25 \mu\text{m}$ ），以及心肌及大血管旁脂肪组织中的小细胞（直径 $< 15 \mu\text{m}$ ）。经ImageJ软件行半定量测定，用Pearson相关系数来表示^[7]，该系数范围从-1.0~1.0，描述两个选定区域之间荧光强度的相关性，0为无相关性，-1.0为完全负相关。选择荧光双标ACh和OFQ的30个视野进行分析，Pearson相关系数平均值为0.85，提示ACh和OFQ共表达。

每组取20个高倍视野（40X），分别观察冠脉结扎对ACh和OFQ在心房、心室肌的表达的影响。经荧光光密度分析，CA0组ACh荧光光密度显著低于sham组：心房肌CA0组（ 0.23 ± 0.03 ），sham组（ 0.41 ± 0.05 ）， $P < 0.01$ ；心室肌CA0组（ 0.07 ± 0.01 ），sham组（ 0.11 ± 0.01 ）， $P < 0.01$ 。CA0组OFQ荧光光密度显著高于sham组：心房肌CA0组（ 0.51 ± 0.08 ），sham组（ 0.21 ± 0.06 ）， $P < 0.01$ ；心室肌CA0组（ 0.15 ± 0.02 ），sham组（ 0.11 ± 0.02 ）， $P < 0.01$ 。

4. ELISA结果

结扎冠脉后心房和左心室ACh表达降低。心房肌CA0组 $28.38 \pm 4.57 \text{ nmol/L}$ ，sham组 $32.75 \pm 1.66 \text{ nmol/L}$ ， $P < 0.05$ ；左心室CA0组 $40.08 \pm 3.99 \text{ nmol/L}$ ，sham组 $49.22 \pm 7.62 \text{ nmol/L}$ ， $P < 0.05$ 。结扎冠脉后OFQ 心肌含量高于sham组：心房CA0组 $1.55 \pm 0.14 \text{ pg/ml}$ ，sham组 $1.33 \pm 0.10 \text{ pg/ml}$ ， $P < 0.01$ ；心室CA0组 $1.55 \pm 0.16 \text{ pg/ml}$ ，sham组 $1.4 \pm 0.10 \text{ pg/ml}$ ， $P < 0.05$ 。

三、讨论

心脏神经节的发现及深入研究，使人们对传统心脏神经节的功能和性质的认识逐步完善。Jennifer等发现小鼠心脏神经节胆碱能神经细胞内包含去甲肾上腺素激活的酶类、去甲肾上腺素转运蛋白、神经生长因子P75受体和酪氨酸激酶TrkA等多种物质^[1]。Rysevaitė等研究显示小鼠心脏神经节主要分布于右心房血管根部和左心房近肺静脉处，这些神经节内约83%的细胞表达乙酰胆碱转移酶（ChAT），4%表达酪氨酸羟化酶（TH），14%的神经细胞有二者共表达^[2]。袁秉祥、马东亮等对人和犬心脏表面神经节丛的分布进行了研究，认为心房表面神经节丛主要位于心房背侧、心房前侧、房间隔及右心房，心室表面神经节丛主要位于主动脉与肺动

脉间、右冠状动脉起始处、左冠状动脉起始处。并发现豚鼠心脏表面神经节丛有表达SP、CGRP、VIP的免疫阳性细胞^[3,4]。这些研究结果提示,心脏神经节内神经元不仅仅是心脏副交感神经细胞,其功能可能更为多元、复杂。

孤啡肽(orphanin FQ, OFQ)是一种感觉神经肽,广泛存在于神经系统、胃肠道、血管平滑肌、脾脏及白细胞等部位。对痛觉调节、学习记忆、抗焦虑、心血管功能及水、盐代谢等均有作用^[5]。本实验室前期研究发现结扎冠状动脉左前降支后大鼠背根神经节、脊髓^[8]、心肌OFQ水平明显升高^[6],提示孤啡肽可能在急性心肌缺血中神经源性反应过程中可能发挥重要作用。OFQ作为新发现的神经肽,其心脏功能尚未完全明确,而其在心脏固有神经的分布以及与心房、心室肌表达OFQ的关系、与传统胆碱能神经递质ACh的关系及急性心肌缺血时的变化相关性尚不清楚。本实验采用HE染色、尼氏染色、荧光双标技术、ELISA等对大鼠心脏神经节细胞内ACh和OFQ的表达特性进行分析,并测定结扎冠状动脉前降支对二者表达的影响,以期对心脏支配神经的生物学特性和心脏固有神经对心脏功能调节、为了解急性心肌缺血的病理机制和治疗方面提供科学依据。

本实验采用大鼠心脏冠状位连续切片,整体性好,能够全面观察心脏神经节的分布特点。免疫荧光双标技术以其灵敏度高、可同时标定多种表达物质的特点,为OFQ和ACh的定位、表达研究提供了可靠技术。图像经Image J软件分析后,以Pearson相关系数来表示,该系数可以用于任何有共表达的图像,值越接近1.0说明共表达的两种物质相关性越好。

HE染色和尼氏染色结果显示,大鼠心脏神经节主要分布于心房表面脂肪垫内、主动脉和肺动脉周围脂肪组织、心房肌及房室交界处,偶见于心室肌间。免疫荧光双标显示心脏

神经节内有ACh和OFQ共表达的细胞,提示共表达的两种物质具有相关性。提示心脏节细胞不是单纯的胆碱能神经元,而是一个功能单位,可以同时表达孤啡肽与ACh,它们共同参与了该类心脏神经元的活动,进而可能共同参与调节心脏功能。结果显示,扎闭冠状动脉左前降支后,大鼠心房和左心室内ACh表达下调,而OFQ表达上调。虽然ELISA分析取材于心房和心室组织,包含除心脏神经节和心肌组织等多种组织,但是结合组织化学分析(免疫荧光分析法)结果综合分析,提示,急性心肌缺血中心脏神经节细胞表达孤啡肽上调,并且与乙酰胆碱共同参与了急性心肌缺血的病理过程。其病理学意义需进一步研究阐明。

参考文献

- [1] Hoard JL, Hoover DB, Mabe AM. Cholinergic neurons of mouse intrinsic cardiac ganglia contain noradrenergic enzymes, norepinephrine transporters and the neurotrophin receptors TrkA and p75. *Neuroscience*, 2008, 156: 129-142.
- [2] Rysevaite K, Saburkina I, Pauzienie N. Immunohistochemical characterization of the intrinsic cardiac neural plexus in whole-mount mouse heart preparations. *Heart Rhythm*, 2011, 8: 731-738.
- [3] Yuan BX, Ardell JL, Hopking DA, et al. Gross and Microscopic Anatomy of the canine intrinsic cardiac nervous system. *The Anatomical Record*, 1994, 239: 75.
- [4] 马东亮,李月英,胡海涛等.豚鼠心脏表面神经节丛SP、CGRP、VIP的免疫组织化学研究. *西安医科大学学报*, 2001, 22:11-13.
- [5] Burnmeister MA, Ansonoff MA, Pinter JE, Kapusta DR. Nociceptin/orphanin FQ (N/OFQ)-evoked bradycardia, hypotension and diuresis are absent in N/OFQ peptide (NOP) receptor knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 326: 897-904.
- [6] 姚太平,郭政.急性心肌缺血大鼠背根神经节孤啡肽水平的变化. *中华麻醉学杂志*, 2007, 27: 1128-1129.
- [7] Zinchuk V, Zinchuk O, Okada T. Quantitative Colocalization Analysis of Multicolor Confocal Immunofluorescence Microscopy Images: Pushing Pixels to Explore Biological Phenomena [J]. *The Japan Society of Histochemistry and Cytochemistry*, 2007, 40: 101-111.
- [8] Zheng Guo, Tai-Ping Yao, Jin-Ping Wang. Acute myocardial ischemia up-regulates nociceptin/orphanin FQ in dorsal root ganglion and spinal cord of rats. *Neuroscience Letters*, 2008, 433: 274-278.
- [9] Kim KW, Chung YJ, Han JH. Nociceptin/orphanin FQ increases ANP secretion in neonatal cardiac myocytes. *Life Science*, 2002, 70:1065-74.
- [10] Kanazawa H, Ieda M, Kimura K. Heart failure causes cholinergic transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves via gp130-signaling cytokines in rodents. *The Journal of Clinical Investigation*, 2010, 2: 408-421.
- [11] Fontana F, Bernardi P, Pizzi C. Plasma nociceptin/orphanin FQ levels rise after spontaneous episodes of angina, but not during induced myocardial ischemia [J]. *Peptides*, 2009, 30:1705-9.
- [12] Kapusta DR, Dayan LA, Kenigs VA. Nociceptin/orphanin FQ modulates the cardiovascular, but not renal, responses to stress in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2002, 29: 254-9.
- [13] Ondicova K, Mravec B. Multilevel interactions between the sympathetic and parasympathetic nervous systems: a minireview. *Endocr Regul*, 2010, 44: 69-75.
- [14] Ieda M, Fukuda K. Cardiac innervation and sudden cardiac death. *Current Cardiology Reviews*, 2009, 5: 289-295.

中华医学会第十二届全国儿科危重症大会

中华医学会儿科分会急救学组、中华医学会急诊分会儿科学组暨《中国小儿急救医学》杂志将于2012年11月2~5日在重庆市召开“中华医学会第十二届全国儿科危重症大会”,届时将由我国从事儿科危重症工作的知名专家就儿科危重症领域的最新研究热点、前沿问题做专题报告,介绍危重症诊治方面的最新进展,并安排热点问题讨论或专家答疑时间,参会者将获得国家级I类继续教育学分。通知如下:

1. 征文内容:

本次征文内容覆盖儿科危重症领域的相关实验研究和临床研究,包括小儿心肺复苏的临床和基础研究;多器官功能不全、心力衰竭、呼吸衰竭、肝、肾等器官衰竭的救治经验及临床或基础研究;各种中毒的救治基础和临床研究;各种重症感染性疾病的基础与临床研究或诊治经验;人工气道、呼吸机的应用研究;院前急救、现场救治及转运;猝死、脑死亡、溺水、触电、中暑等急诊抢救经验;急、危重病各种检测技术的应用经验;急、危重病救治的新技术、新药物及新方法的应用;复苏与中毒抢救中的组织管理及救治体会;灾难医学有关内容;急危重病救治护理经验。尤其欢迎多中心联合的前瞻性对照研究,大样本临床流行病学研究的报告。

2. 征文要求:

(1) 凡未在国内刊物上公开发表的论文均可投稿,优秀论文将在《中国小儿急救医学》杂志上优先发表;(2) 请寄1000字以内结构式摘要,应包括目的、方法、结果、结论四部分。首页请写清论文题目、作者姓名、工作单位、详细地址、邮编、手机号码或联系电话、Email地址。

3. 投稿方式: 本次会议只接收电子邮箱投稿,征文请发至《中国小儿急救医学》杂志编辑部电子邮箱,邮件主题请注明“儿科危重症大会征文”字样。 截稿日期: 2012年8月31日。

联系方式:

《中国小儿急救医学》杂志编辑部

联系电话: 024-23926295 联系人: 吴繁 Email: xejjyxzzh@yahoo.com.cn.

瑞芬太尼具有独特的药代动力学特点,能迅速达到有效血药浓度并在血浆中快速代谢。可应用于肾功能不全和心脏功能下降的患者,同其他阿片类相比较具有围术期心脏保护功能。用瑞芬太尼进行镇痛及镇静治疗,可实现早期复苏,早期脱离呼吸机及早期拔管的目标。为避免由长期的机械通气所引发的并发症提供了有效的支持。

关键词: 瑞芬太尼, 心肌保护

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

瑞芬太尼对心肌保护作用的研究进展

Research Progress Of Cardiac Protections Of Remifentanyl

Xin Guo, Tian-Yun Tang

Department of Anesthesiology, The First People's Hospital Of Yunnan Province, Kunming 650032, China

Abstract

Remifentanyl has a unique pharmacokinetic profile, with a rapid onset and offset. Its use can be recommended even in patients with poor cardiovascular function. A potential protective cardiac preconditioning effect has been suggested. Drug-related adverse effects seem to be comparable with other opioids. Many randomized controlled trials demonstrated that the potential benefits of remifentanyl in cardiac surgery not only include a profound protection against intraoperative stimulation, but also rapid postoperative recovery, early weaning from mechanical ventilation, and fast extubation.

Key Words: remifentanyl, myocardium protection

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

一、瑞芬太尼的药理学特点

瑞芬太尼是氮杂环己烷(哌啶)的衍生物,对阿片 μ 受体有较强的亲和力,而对 κ 及 δ 受体亲和力较弱^[1]。它的效能为吗啡的250倍^[1]。瑞芬太尼的药代动力学特点十分突出,可以迅速的达到有效血药浓度,同时又可以快速的进行代谢。静脉输注瑞芬太尼,可在1分钟内达到有效浓度,并且可以迅速达到血药稳态浓度。当停止输注后,瑞芬太尼的药效将于3至10分钟内消除。瑞芬太尼的消除半衰期($t_{1/2\beta}$)约为10-20分钟,上述参数与持续输注的时间无相关性^[2]。瑞芬太尼于血浆内经非特异性酯酶分解。其主要代谢产物为瑞芬太尼酸(remifentanyl acid),瑞芬太尼酸同样可与 μ 受体, κ 受体及 δ 受体结合,但其亲和力较瑞芬太尼大为下降,大量研究显示,瑞芬太尼的代谢产物的效力仅为其原药效力的1/800-1/2000^[2]。因此尽管瑞芬太尼酸经肾脏排泄,即使对肾功能不全或长时间输注瑞芬太尼的患者,也未观察到其药物代谢动力学参数有明显改变的情况。对肝功能不全的患者,也无需调整用药剂量,但肝功能不全的患者对瑞芬太尼的呼吸抑制作用较为敏感。相较于有蓄积作用的吗啡和芬太尼等阿片类药物,瑞芬太尼不存在停药后药物效能继续作用于患者的情况,有病例报道显示,一例33天持续输注瑞芬太尼的患者于停药10分钟后即苏醒^[3]。

二、瑞芬太尼对心肌的保护作用

强大的镇痛作用使得交感张力下降而迷走张力升高,可于手术中保持理想的心率和血压。在瑞芬太尼运用于临床之初,它对心脏的抑制作用曾引起临床医生的担忧,认为它有可能导致手术中血流动力学的不稳定。大量的临床病例数却

提示对于心功能不全包括严重左心功能下降的患者,在植入内置式心脏除颤器时,瑞芬太尼可以提供有效而安全的镇痛治疗。近期Lehmann A^[4]等的研究显示,在进行冠脉搭桥手术(coronary artery bypass graft, CABG)时,患者接受芬太尼(25 μ g/kg)和丙泊酚复合麻醉,在加用瑞芬太尼后,可以有效减少手术后心肌的损伤。在加用瑞芬太尼的患者中其肌钙蛋白,肌酸激酶,心脏相关脂肪酸结合蛋白及缺血相关球蛋白的释放较未加用瑞芬太尼的患者都呈现减少的趋势。

许多接受心脏手术的患者由于术中的有害刺激而面临血流动力学不稳定的危险。其中心率增快与交感神经过度受刺激有密切关系。增快的心率可导致围术期心肌缺血甚至心肌梗塞的发生。特别是患者罹患冠脉疾病并发左室肥大时,发生围术期恶性心脏事件的几率将大幅增高。与心率增快并行的血压升高,使左心室壁张力增加,可引发不可代偿的急性左心衰竭。因此降低神经体液对手术刺激的反应从而保护心肌成为了心脏手术麻醉的关注焦点。大量运用芬太尼或舒芬太尼复合低浓度的吸入麻醉药或静脉麻醉药成为了达到这一目的的常用方法。但是由于芬太尼和舒芬太尼的药代动力学特点,这两种阿片类镇痛药都可能在患者体内蓄积,可导致复苏延迟,呼吸抑制及长时间的呼吸机支持治疗。在新近提出的快通道(fast track)^[5]心脏麻醉中,将早期拔出气管导管及减少ICU留住时间作为重要的治疗目标,从而缩短患者的住院天数,最终大幅减少患者的医疗费用。许多研究者证实降低阿片类药物的剂量是达到快通道心脏麻醉的重要组成部分。瑞芬太尼能迅速建立有效血药浓度从而快速抑制疼痛刺激,并于术末由血浆非特异性酯酶快速代谢,降低了复苏延迟,呼吸抑制的发生几率,为快通道心脏麻醉的实施给予了巨大的帮

助。从而为心脏病患者心脏手术提供了有效的围术期心肌保护。

cTnI现作为急性心梗,围手术期心梗及其它心肌组织损伤疾病最特异,最敏感的血清标志物之一^[6],血清中cTnI的升高能说明心肌细胞已损伤。陈雅儒等观察了瑞芬太尼预处理对急性失血性休克家兔心肌钙蛋白I及心率的影响。在制备家兔失血性休克模型前15分钟分别给予瑞芬太尼 $0.66 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $1.32 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,和等量的生理盐水泵入,观察到在放血后各组的cTnI均高于放血前,生理盐水组血清cTnI明显高于瑞芬太尼组,而低剂量组cTnI浓度又高于高剂量组。临床观察中也得到相同的结果,徐忠东等通过对冠脉搭桥病人术前分别给予瑞芬太尼和生理盐水预处理比较得出围术期经瑞芬太尼预处理后血清cTnI明显低于生理盐水组,也显示了高剂量瑞芬太尼组cTnI浓度低于低剂量组。通过这些实验证明了瑞芬太尼有心肌保护作用且有剂量依赖性。

另外发现瑞芬太尼对缺血再灌注心肌也产生保护作用,心肌在较长时间缺血后恢复血液灌流,反而出现比再灌注前更加明显,更加严重的功能障碍和结构损伤。Zhang等在心肌缺血再灌注前给予瑞芬太尼预处理能减小梗死面积,效果呈剂量相关性^[7]。孙海涛等观察了瑞芬太尼预处理对大鼠缺血再灌注损伤的影响,临床用量的瑞芬太尼实施预处理后24小时可显著抑制缺血末和再灌注末血浆心肌酶(CK-MB)升高,缩小心肌梗死面积,认为瑞芬太尼对大鼠缺血再灌注损伤具有保护作用。

三、结语

通过实验证明瑞芬太尼预处理的心肌保护作用是正确的,但对于瑞芬太尼持续输注是否也有心肌保护作用还少文献报道,对瑞芬太尼预处理的保护机制有研究认为是通过减少心肌细胞的凋亡来实现的,也有研究认为是通过心肌受体和 δ 受体介导,PKC和线粒体Katp通道参与的,确切的机制还有待我们进一步深入研究。此外,绝大多数的瑞芬太尼预处理是在动物模型上开展,虽然有临床实验证实对人体有益,但实际上瑞芬太尼预处理也没有成为常规应用于临床,如何更好地将实验成果应用于临床亦是今后需要解决的问题。

参考文献

- [1] Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: Dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics and the role of peripheral muscarinic antagonists. *Crit Care Clin* 2009;25:451-69.
- [2] Elliott P, O'Hare R, Bill KM, Phillips AS, Gibson FM, Mirakhor RK. Severe cardiovascular depression with remifentanyl. *Anesth Analg* 2000;91:58-61.
- [3] DeSouza G, Lewis MC, TerRiet MF. Severe bradycardia after remifentanyl. *Anesthesiology* 1997;87:1019-20.
- [4] Lehmann A, Boldt J, Zeidler C, Thaler E, Werling C. Total intravenous anesthesia with remifentanyl and propofol for implantation of cardioverter-defibrillators in patients with severely reduced left ventricular function. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:15-9.
- [5] Covello RD, Ruggieri L, Landoni G, Guarracino F, Bignami E, Gonfilmi M, et al. Transcatheter implantation of an aortic valve: Anesthesiological management. *Minerva Anestesiol* 2010;76:100-8.
- [6] 康素娟, 刘晶晶, 王秀峰. 肌钙蛋白 I 和肌酸激酶在急性冠脉事件中的变化意义[J]. *实用医学杂志*, 2006, 22(7):827.
- [7] Zhang Y, Chen ZW, Girwin M, et al. Remifentanyl mimics cardioprotective effect of ischemic precondition via protein kinase C activation in open chest of rat. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26:546-550.

中华医学会第六次重症医学大会

为促进我国重症医学发展,提高重症患者诊治水平,中华医学会重症医学分会定于2012年5月17-20日在山东济南国际会展中心召开“中华医学会第六次重症医学大会”。此次会议是重症医学分会2012年年会,会议将介绍重症医学最新进展,讨论学科前沿问题,重点突出国内近年来在重症医学领域中临床和科研方面的工作。届时将邀请国内外著名重症医学专家进行专题报告、主题正反方陈述(Pro & Con)、主题辩论、优秀论文宣读与壁报、青年论坛与WORKSHOP等丰富的会议内容与形式。欢迎全国从事重症医学,呼吸,麻醉,急诊及相关学科的同道踊跃投稿并出席会议。现将征文有关事项通知如下:

1、交流内容包括:(1)重症医学管理现状与规范化建设;(2)严重感染、休克与多器官功能障碍综合征;(3)COPD与机械通气;(4)ARDS与机械通气;(5)呼吸机相关肺炎;(6)侵袭性真菌感染;(7)肾脏替代治疗;(8)重症胰腺炎;(9)营养与代谢支持;(10)镇静与镇痛;(11)心肺脑复苏;(12)血流动力学监测与容量治疗(13)PICU;(14)其他与重症医学有关的学术内容。

2、征文要求:(1)未在国内公开刊物上发表的论文(勿投综述类文章);(2)全文一份,4000字以内,编排顺序为:题目、单位、邮编、姓名、正文;(3)摘要一份,1000字以内,编排顺序为:题目、单位、邮编、姓名、正文。摘要正文格式必须包括:目的、方法、结果和结论四部分(对因时间紧来不及写出全文者,本次会议允许仅投摘要)。

3、本次大会只接收网上投稿的论文,不接受EMAIL和纸质投稿,请登录大会网站:www.cscem.org,投稿截至时间为:2012年2月20日。

4、联系人:李佳,地址:北京市东四西大街42号中华医学会学术会务部,邮编:100710。

5、请作者自留底稿,文责自负。

6、继续教育学分:全体参会代表可获得国家级I类继续教育学分。

7、论文评奖:我们将组织专家对投稿论文进行评审,评选出一等奖、二等奖、三等奖等,对于获一等奖的论文我们将推荐给中华内科杂志发表,并将于闭幕式颁发获奖证书以及奖金。

8、壁报评奖:参加壁报交流的论文,内容和制作优秀者,将于闭幕式获得优秀壁报证书以及奖金。

联系方式:

SG2012秘书处

中华医学会学术会务部

地址:北京市东四西大街42号 100710;电话:010-8515 8128;传真:010-6512 3754;email:lijia@cma.org.cn。

许敏¹ 魏昕 方才

安徽医科大学附属医院麻醉科 合肥 230001

摘要

本文综述了顺式阿曲库铵的理化特性、代谢途径及其应用于肾功能不全患者的药效学观察等研究的现状和进展。顺式阿曲库铵作为一种新型的中时效非去极化肌松药，不释放组胺，不依赖肝肾代谢，且无蓄积作用，恢复较快，安全治疗窗宽，是目前较为理想的可以用于肾功能不全患者的麻醉肌松药

关键词：顺式阿曲库铵；肌肉松弛剂；肾功能不全；全身麻醉
责任作者及联系方式：方才，E-mail: doctor_fc@yahoo.com.cn

顺式阿曲库铵应用于肾功能不全患者麻醉的临床研究进展

Clinical Study of Cisatracurium in Patients Undergoing Renal Dysfunction

Min Xu¹, Xin Wei, Cai Fang

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

Abstract

The overview aimed at evaluating cisatracurium which is an ideal non-depolarizing neuromuscular blocking agent (NABA) from its physical and chemical properties, metabolic pathway, and efficacy observation for patient with renal dysfunction. Cisatracurium seems to be beneficial, especially for patients with renal dysfunction, due to organ-independent Hofmann elimination and a lower trend to histamine release.

Key Words: cis-atracurium; muscle relaxant; renal dysfunction; general anaesthesia

随着肾功能不全(renal dysfunction)患者接受外科治疗的病例增加，特别是肾移植手术的普及，肾功能不全患者的麻醉问题越来越受到重视。肾功能不全的患者对药物的排泄清除能力低，保水能力差，同时存在容量的重新分配、PH值的变化等病理情况，这些因素都会导致血浆胆碱酯酶活性降低，进而引起乙酰胆碱清除率下降，从而引起血浆里游离的肌松药物水平变化，表现为药物持续时间延长、诱导及维持剂量增加及手术后的残余药物效应增加。顺式阿曲库铵(cis-atracurium, 51W89, ninbex)作为一种新型苯异唑啉类中效神经肌肉阻滞药，具有器官依赖性低、心血管的稳定性高、持续时间长、恢复快、药物蓄积少、安全治疗窗宽等优点，使其十分适合于肾功能受损的患者，尤其适用于肾移植手术中无肾状态。

一、顺式阿曲库铵的理化特性与构效关系

顺式阿曲库铵是苯异唑啉类N₂胆碱受体阻断药，属于阿曲库铵10种同分异构体中的一种，为1R顺式-1'R-顺式异构体，顺式阿曲库铵的化学名称为(1R, 1'R, 2R, 2'R)-

-2, 2' (3, 11-二氧代4, 10, 二氧十三烷亚甲基)二(1, 2, 3, 4-四氢-6, 7, 二甲基-2-甲基, 1-藜芦基苄异唑啉)。其化学结构如图所示^[1]。

二、顺式阿曲库铵的代谢途径及药代动力学

顺式阿曲库铵有其特殊的代谢途径，即Hofmann途径。研究指出顺式阿曲库铵77%~80%是通过Hofmann途径降解，降解产物主要为N-甲四氢罂粟碱，(laudanosine, 劳丹碱)^[2,3]即其代谢不依赖机体器官功能的状态，主要发生在血浆和组织，仅受温度及PH值的影响^[4]。在健康成年人相对稳定的体温及PH值下，其血浆清除率为4.7~5.7ml·min⁻¹·kg⁻¹，稳态分布容积为121~161ml·kg⁻¹，半衰期为22分钟~29分钟^[5]。

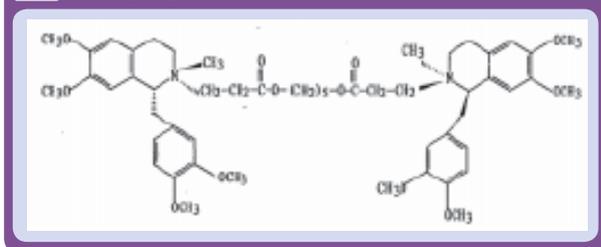
相较于其他的肌松药依赖肝、肾功能或血浆相关代谢酶的代谢途径，顺式阿曲库铵只有约15%以原型经肾脏排出，所以在肾衰病人药物清除率仅轻度下降约13%，且药效无明显延长^[6,7]。但是，当严重的肾功能衰竭继发电解质紊乱等致内环境稳态失调时，如恶性高热、酸中毒，可以影响其Hofmann消除，从而改变其清除半衰期及持续作用时间。

顺式阿曲库铵经血浆非特异性酯酶水解的成分很少，只占5%左右^[1,2,7]，所以其水解产物N-甲四氢罂粟碱的量只有等效剂量的阿曲库铵的十分之一，从而减少了其可能兴奋中枢神经系统、诱发癫痫等不良反应的发生率。

三、顺式阿曲库铵应用于肾功能不全患者的药效学

1. 起效时间与诱导插管

附图 顺式阿曲库铵的化学结构式



早期国外文献报道成人顺式阿曲库铵ED₉₅为0.047mg·kg⁻¹~0.053mg·kg⁻¹，国内学者在研究国人顺式阿曲库铵的剂量效应反应时报道顺式阿曲库铵的ED₉₅为0.056mg·kg⁻¹，与国外报道一致。

在2倍ED₉₅剂量下顺式阿曲库铵的起效时间较慢，约为3~4分钟。起效时间与诱导剂量负相关，增加剂量可以明显的缩短起效时间（1倍至3倍ED₉₅），但是3倍剂量以上不能再缩短肌肉被100%抑制的起效时间。

比较肾功能不全患者和肾功能正常患者的起效时间，发现肾功能不全患者的起效时间有轻微延长，但是没有统计学差异^[7,8,9]。起效时间的微小变化考虑为慢性肾衰竭的患者分布容积增加所导致。各研究在起效时间的数值上的差异考虑是诱导剂量差异（2倍ED₉₅剂量起效慢于3倍ED₉₅剂量）及起效时间的定义标准不同（从给药后到T1被100%抑制，95%抑制，90%抑制）。

在关于两者插管条件的对比研究中，早期研究指出肾衰组及对照组的插管条件没有明显差异。梗阻性肾病患者使用结果也有相似的结论。

但是必须强调，虽然顺式阿曲库铵0.1mg·kg⁻¹。2分钟后即可行气管插管，但是此剂量（2倍ED₉₅）的起效时间较长，用药2分钟后的插管条件满意率仅67%。需增大剂量至0.15mg·kg⁻¹（3倍ED₉₅）才能在用药2分钟后获得与阿曲库铵0.5mg·kg⁻¹相同的插管条件。剂量增至0.2mg/kg，插管时间可提前至1.5分钟，提示顺式阿曲库铵的诱导插管时剂量较其他的非去极化肌松药为大。所以，国内及国外专家均推荐顺式阿曲库铵的气管插管剂量为0.15mg·kg⁻¹（3倍ED₉₅），而其他的非去极化肌松药一般在2倍ED₉₅左右^[10,11,12]。为了在较短的时间之内获得满意的插管条件，可以通过增大剂量（3-4倍ED₉₅剂量）^[13]、联合用药及预先给药（小剂量麻黄碱）的方式来缩短起效时间^[13,14,15]。

2. 临床时效

顺式阿曲库铵是一种中时效非去极化肌松药。给予诱导剂量（3倍ED₉₅）后，时效可维持40~75分钟，术中肌松维持量约0.01~0.02mg·kg⁻¹，时效约15~20分钟。

临床时效，或者称之为D₂₅（Duration 25%）或者D₁₀（Duration 10%），定义为给药后四个成串刺激（train of four, TOF）中的首个刺激（Train first, T1）恢复到基线值25%（75%被抑制）或者10%（90%被抑制）的时间。

采用间断给药方式时，肾衰组的顺式阿曲库铵临床时效略有延长，但是没有统计学差异^[6,8,9,12]。Cavalcanti^[6]等的实验中肾功能正常组与对照组在临床时效分别68.9分钟和75.4分钟。Della^[8]等的试验结果（D₁₀）分别为43.5±10分钟，49±15分钟。同时Della也报道了两组的两次给药间隔时间（诱导剂量后，T1首次恢复到基线值10%，开始给维持剂量，待T1再次恢复到基线值10%时追加剂量，记两次T1=10的时间间隔为给药间隔时间）分别为26.6±6分钟、29.8±8分钟，两组间均没有统计学差异。

采用持续给药方法，顺式阿曲库铵复合瑞芬太尼和异丙酚的全凭静脉麻醉时，肾功能衰竭患者与对照组的持续时间

（D₂₅）分别为32.1±10.8分钟和35.9±7.9分钟，没有统计学差异。

顺式阿曲库铵的临床时效，和其他肌松药一样，随着剂量增加而延长，但是这种效应不同于氨基甙类化合物的剂量依赖性。研究表明，在0.1mg·kg⁻¹，0.2mg·kg⁻¹，0.25mg·kg⁻¹和0.4mg·kg⁻¹的剂量下临床时效（D₂₅）分别为45、68、79和91分钟。

值得提出的是，目前，肌松监测暂时没有统一标准定义相关参数，且各个研究在实施麻醉时，联合应用的镇静药与镇痛药有所不同，且给药方式也存在差异（间断给药或持续给药），所以在各研究间实验数值上的差异是可以理解的。

3. 恢复时间与恢复指数

恢复时间为从给药开始到单个刺激（或者T1）恢复到基线值75%的时间，恢复指数则指单个刺激（或者T1）从基线值的25%恢复到75%所需要的时间。两者都代表了最初的神经肌肉阻滞恢复阶段。在这个阶段，血浆药物浓度的对数与药物效应呈线性相关。

顺式阿曲库铵的肌松恢复指数与初始剂量无关。说明其恢复的预测性好，即不管初始剂量，重复给药次数，持续注滴时间，只要肌松恢复至25%，13分钟左右肌松作用基本消失而无蓄积。

在应用于肾功能不全患者时，恢复时间相较于对照组没有表现出统计学差异。但是Della^[8]等却指出在恢复指数及T1 25%到TOF比值=0.8的间隔时间上，肾衰组表现得更长，且有统计学差异（P<0.001）。而Sztark^[9]等的试验中虽然肾衰组与对照组在T1为25%到TOF比值为0.8的时间间隔没有统计学差异，但是在T1 25%恢复至TOF比值>0.7的时间（51.4分钟和34.3分钟）及TOF比值>0.9的时间（68.6分钟和49.7分钟），肾衰组明显延长，有统计学差异。

虽然在大部分的实验中，肾功能不全的患者的恢复时间都有所延长，但是在同样用于肾功能不全患者时，器官依赖性高的肌松药（维库溴铵、哌库溴铵等）的恢复时间较顺式阿曲库铵明显延长^[8]。

4. 药物蓄积作用

药物的蓄积作用可以通过蓄积指数和恢复时间来评价。

蓄积指数定义为最后一次给药后的肌松维持时间与第一次给药后的肌松维持时间的比值。根据每次给药计算后计算所得蓄积指数，可以观察在持续给药过程中药物的肌松维持时间是否有延长。Della^[8]等的试验中，当肾衰患者持续应用维库溴铵或罗库溴铵时，出现了明显的肌松维持时间延长，在药物总量到达4倍维持剂量时，蓄积指数也分别增为：1.3±0.1（P<0.001）和1.45±0.18（P<0.001）。但是无论在肾衰组还是对照组，顺式阿曲库铵均没有药物持续时间的延长和蓄积指数的增加，也没有观察到明显的肌松残余作用。

另一方面，恢复时间作为评价药物蓄积的一个客观测量方法：恢复时间在40-45分钟的药物有较高的药物蓄积，在12-14分钟的药物蓄积就性对较少，而恢复时间在7-10分钟就基本没有药物蓄积了。研究表明顺式阿曲库铵的恢复时间在

9-13分钟,没有明显的蓄积作用及肌松残余作用。

四、安全范围与毒副作用

顺式阿曲库铵具有组胺释放少,心血管反应小的优点。动物实验显示高达64倍ED₉₅剂量的顺式阿曲库铵也没有引起动物血浆组胺浓度的升高及相应的心血管反应,而在人体试验中,在4~8倍ED₉₅的剂量范围内都不会引起剂量依赖性的组胺释放,对患者的血流动力学亦无明显影响。同时也没有报道显示顺式阿曲库铵有器官依赖性的毒性反应,在2~8倍ED₉₅范围内,其血浆清除率无明显变化。

综上所述,顺式阿曲库铵作为一种中效非去极化肌松药,具有器官依赖性小,血流动力学稳定性好等优点,无论应用于肾功能不全还是肾功能正常患者,其药效及药代动力学变化轻微、肌松恢复迅速,虽然恢复指数在肾功能不全患者有所延长,但是没有明显的蓄积效应。存在起效时间长的缺点,但是可以通过预注药或合并其他药物的方法来克服。上述优点决定了其十分适合于合并肾脏疾病的外科患者,或

者需行肾移植手术的“无肾”患者。

参考文献

- [1] David EK, Vignia DS. Clinical Pharmacokinetics of Cisatracurium Besilate. Clin Pharmacokinet. 1999;36(1):27-40.
- [2] Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJR, et al. Pharmacodynamics of the 1R, cis-1' R cis isomer of atracurium (51W89) in health and renal failure. Br J Anaesth. 1995;74 (4) :400-404.
- [3] Fodale V, Santamaria LB. Laudanosine, an atracurium and cisatracurium metabolite. Eur J Anaesthesiol. 2002;19 (7) : 466-473.
- [4] 杨贵英, 闵苏. 不同剂量顺式阿曲库铵在三种体温兔体内代谢动力学的变化. 重庆医科大学学报. 2008;33 (4) :446-449.
- [5] Bryson HM, Faulds D. Cisatracurium besilate. A review of its pharmacology and clinical potential in anaesthetic practice. Drugs. 1997;53(5):848-866.
- [6] Cavalcanti IL, Tardelli MA, Rodrigues RC. Cisatracurium pharmacodynamics in renal transplantation. Rev Bras Anestesiol. 2002;52(3):294-306.
- [7] 闻大翔. 顺式阿曲库铵在肾移植麻醉中的药理学研究. 上海第二医科大学学报. 2002;22 (6):517-519.
- [8] Della R G, Pompei L, Coccia C, et al. Atracurium, cisatracurium, vecuronium and rocuronium in patients with renal failure. Minerva Anestesiologica. 2003;69:605-15.
- [9] Sztark F, Cantini O, Bourdallé B, Badier C, et al. Recovery of neuromuscular block after continuous infusion of cisatracurium in patients with renal dysfunction. Ann Fr Anesth Reanim. 2001;20(5):446-51.
- [10] 欧阳葆怡, 杭燕南. 等. 肌肉松弛药合理应用的专家共识. 中华麻醉学杂志. 2009;12 (29) :1061-1065.
- [11] Kirov K, Motamed D, Decallot F, et al. Comparison of the neuromuscular blocking effect of cisatracurium and atracurium on the larynx and the adductor pollicis. Acta Anaesthesiol Scand. 2004;48 (5) :577-581.
- [12] Jirasittham S, Tantivitayatan K, Jirasittham S. A comparison of the efficacy of cisatracurium and atracurium in kidney transplantation operation. J Med Assoc Thai. 2004;87(1):73-9.
- [13] Schmidt J, Albrecht S, Petterich N, et al. Priming technique with cisatracurium onset time at the laryngeal muscles. Anesthesist. 2007;56(10) : 992-1000.
- [14] Yigal L, Massimiliano D, Tomasso S, et al. The effects of low-dose ephedrine on intubating conditions following low-dose priming with cisatracurium. Journal of Clinical Anesthesia. 2010;22 (6) :425-431.
- [15] Hunter JM, DeWolf A. The pharmacodynamics and pharmacokinetic of cisatracurium in patients with renal or hepatic failure. Curr Opin Anesthesiol. 1996;9(1):36-42.

第九届全国麻醉科主任研讨会暨学习班

经中华医学会继续教育部批准,由哈尔滨医科大学附属第二医院、中华医学杂志英文版编辑部(国内唯一被SCI核心版收录的综合性医学期刊)和中华医学会电子音像出版社培训部共同主办的《第九届全国麻醉科主任研讨会暨学习班》定于2012年1月6-10日在冰城哈尔滨市举办。本次会议的宗旨是务实、互动,会议将邀请著名专家探讨麻醉领域的热点和难点问题,分享知识见解,展现学术成就。它将是一个前沿的、务实的、内容丰富的会议,以全面提高学员的临床诊治水平,进行全面系统地讲授,相信通过本次大会,与会代表必将受益匪浅。

参会代表将授予国家级继续医学教育学分10分,项目编号:2011-04-11-095(国)。

一、参会对象:麻醉科正副主任、科室骨干及相关人员均可参加会议。

二、日程安排:

1月6日 全天报到

1月7日 主持人:姚尚龙 教授 俞卫锋 教授 李文志 教授

8:00-9:20 武汉协和医院 姚尚龙 教授 心肺脑复苏麻醉新进展

9:20-10:40 上海东方肝胆外科医院 俞卫锋 教授 对卤代类吸入麻醉药肝肾毒性的再认识

10:40-12:00 中华医学杂志英文版编辑部 汪谋岳 教授 如何撰写发表SCI论文

主持人:马虹 教授 韩如泉 教授 米卫东 教授

14:00-15:20 中国医科大学第一医院 马虹 教授 肝硬化性心肌病及自主神经障碍

15:20-16:40 北京天坛医院 韩如泉 教授 神经外科麻醉进展

16:40-18:00 中国人民解放军总医院 米卫东 教授 围术期支气管痉挛的处理

1月8日 主持人:戚思华 教授 王国年 教授

8:00-9:50 哈尔滨医科大学附属第二医院 李文志 教授 神经源性肺水肿与麻醉

10:00-11:50 哈尔滨医科大学附属第一医院 李恩有 教授 老年人麻醉的诸多问题

主持人:李文志 教授 李恩有 教授

14:00-15:50 哈尔滨医科大学附属第三医院 王国年 教授 麻醉风险防范与危机管理

16:00-17:50 哈尔滨医科大学附属第四医院 戚思华 教授 脑复苏机制研究及进展

1月9日-10日:学术交流(9日19:00后可撤离,也可10日撤离)

三、会议报到地点:最佳西方哈尔滨财富酒店(总机:0451-87508188)

四、会议论文:没有论文的代表也可以参加会议,需要有论文录用通知的代表,请于会议前20天将交流论文摘要发邮件:cmameeting@163.com,组委会收到邮件后即将寄出论文录用通知。

电话:010-87598342 15300094072 王老师

郑伟, 刘功俭

徐州医学院江苏省麻醉重点实验室 江苏 徐州

摘要

酸敏感离子通道是主要的胞外质子感受器, 广泛表达于中枢与外周神经系统。ASICs广泛参与机体生理、病理过程, 并与学习、记忆、疼痛、肿瘤等密切相关。人们发现多种细胞内外分子或药物通过调控ASICs通道发挥作用, 本文主要介绍ASICs的分布与调控方面的研究进展。

关键词: 酸敏感离子通道; 分布; 调控;

酸敏感离子通道的分布与调控研究进展

The Research Progress of Distribution and Regulation for Acid sensitive ion channels

Wei Zheng, Gong-jian Liu

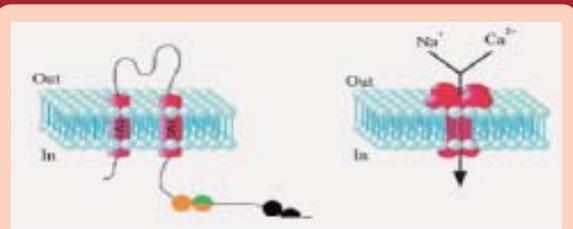
Xuzhou medical school ;Anesthesia key laboratory in Jiangsu province, 221000

1980年, Krishtal等首先在神经细胞膜上记录到了一种可以被氢离子激活的电流, 并认为细胞膜上可能存在质子的受体^[1]。1997年, Waldmann等第一次克隆出被酸激活的通道蛋白, 并将其命名为酸敏感离子通道(ASICs)^[2]。酸敏感离子通道(ASICs)是一类广泛存在于细胞膜上的阳离子蛋白复合体, 属于上皮通道/退变蛋白离子通道超家族, 共同特点是均为非电压门控的对Na⁺有高通透性的离子通道。

一、ASICs简介

ASICs由4个功能基因编码, 分别为asic1、asic2、asic3、asic4。到目前为止, 已克隆出ASICs的6个亚单位: ASIC1a、ASIC1b、ASIC2a、ASIC2b、ASIC3、ASIC4。6个亚基可以组成同聚体或异聚体酸敏感离子通道。ASICs具有2个共同结构: 疏水跨膜结构(TM1、TM2)和一个大的富含半胱氨酸的胞外环和胞内N端与C端。其中TM2和TM1前片段共同构成通道孔, 靠近TM1的胞内侧段9个保守的氨基酸序列影响通道开放概率、离子通透性和Na⁺选择性^[3]。第二跨膜片段(TM2)形成孔道衬里, 胞外接近TM2的点(G1y430)突变可导致通道的持续开放, 表明该区域与通道的门控相关, 胞外结构域中有一富含半胱氨酸的保守片段与保持通道的基本功能有关。

Fig1 Structure of Individual ASIC subunit(left)
A assembly ASIC by four Individual subunits(right)



二、ASICs的分布

1. ASIC1a: 分布: 在脑、脊髓、背根神经节(DRG) 及

软组织^[4]中均有表达。

特性: 其同聚体通道对H⁺敏感性较高(pH50 = 6.0 pH50即酸激活的离子电流为最大电流的50%时的pH值), 但失活较快。该通道主要通透Na⁺, 对Ca²⁺也有一定的通透性。

2. ASIC1b: 分布: ASIC1b是ASIC1a的剪接变异体, 只特异性存在于DRG中。

特性: 该通道与ASIC1a有类似的H⁺敏感性和动力学特性, 不同的是它仅对Na⁺有通透性。

3. ASIC2a: 分布: ASIC2a最初被证明只在脑和脊髓中有表达, 后研究发现ASIC2a在DRG也有表达, 但主要分布在DRG的轴突末端上。

特性: ASIC2a同聚体对H⁺敏感性较低(pH = 4.35), 提示H⁺可能不是该亚基的内源性配体^[5]。其电流没有稳态电流成分, 但快速失活电流动力学在脊髓和脑中有较大的差异。

4. ASIC2b: 分布: ASIC2b是ASIC2a的剪接变异体, 它在体内分布很广泛, 在脑和DRG中均有表达。

特性: 该亚基在爪蟾卵母细胞中表达的同聚体无功能, 它通常作为辅助亚基或调节亚基和其他亚基共表达形成异聚体。

5. ASIC3: 分布: ASIC3主要表达在DRG神经元中, 是DRG中特异性ASICs通道, 在中枢神经系统中也有少量表达。主要存在于神经元胞体和轴突的细胞膜上。但近期有学者发现其在下丘脑有高密度表达, 发挥的作用尚不明确^[6]。

特性: 它所介导的电流包含两种成分: 快速失活成分和稳态成分。这两种电流成分对H⁺的敏感性不同, 其pH分别是pH6.5和3.5。

6. ASIC4: 分布: 是最晚被发现的一个ASICs亚型, 它广泛分布于大脑、脑下垂体、脊髓、内耳及部分DRG神经元中。

特性: ASIC4和ASIC2b一样, 两者同聚体通道无功能。研究发现, ASIC4和ASIC2b常共存于同一个神经元中。

三、ASICs的调控

1. Ca²⁺: Ca²⁺以浓度依赖的方式抑制ASIC3电流, 其机

制为Asic3通道口外侧存在H⁺和Ca²⁺的共同调控作用位点。生理状态下, Ca²⁺结合在该调控位点, 阻断关闭Asic3通道。随着细胞外液pH值的降低, 高浓度H⁺使Ca²⁺从这个位点脱离从而开放Asic3通道^[7-8]。研究表明, 低浓度时, Ca²⁺对鱼Asic1亚基活性调控主要是变构调节。而高浓度时又增添了阻断效应。

2. Zn²⁺: 300umol/L的Zn²⁺能使pH6.3诱发的ASIC1a+2a通道的电流增加3倍, 而在pH7.4时, Zn²⁺的存在并不能诱发电流。Zn²⁺对Asics电流增强作用可以使细胞外微弱的pH值变化即引起细胞兴奋性的升高。Chu等人研究发现: 纳摩尔浓度的Zn²⁺可以抑制小鼠皮层神经元Asics电流^[9]。生理条件下, 细胞外液中Zn²⁺浓度很低, 它通过抑制Asic1a亚基的活性, 避免正常突触活动时神经膜的过度兴奋。此外, Zn²⁺对Asic1a活性的抑制还可以避免细胞外液酸化对细胞的损伤^[10]。

3. Cu²⁺: 在培养大鼠脑神经细胞的研究中发现: Cu²⁺快速可逆的抑制Asics电流幅值, 延缓Asics通道脱敏时程, 提示Cu²⁺是中枢Asics的内源性调控分子。通过研究Cu²⁺对Asics的调控, 推测: Asics通道上既存在Cu²⁺的结合阻断位点, 有存在变构调节位点^[8, 11]。

4. Pb²⁺: 研究发现Pb²⁺快速可逆地抑制大鼠脊髓和海马神经细胞的Asics电流; 由Asic1a、Asic1b和Asic3亚基介导的电流可以特异地被Pb²⁺抑制。

说明Asics是Pb²⁺的分子靶点。

由于Asics, 特别是Asic1a亚基和突触功能相关, 因此推测: Pb²⁺对Asics的抑制可能是Pb²⁺神经毒性的分子机制之一^[12]。此外, Pb²⁺在Asics通道上的作用位点可能位于该通道的细胞外环上; Pb²⁺可能也是通过调节Asics通道蛋白构象, 改变其对H⁺的亲合力, 从而影响Asics电流。尽管Pb²⁺和Ca²⁺都是二价金属离子, 但是他们对Asics的调控方式不尽相同, 这说明西保外调控分子对Asics的作用不是单纯地取决于其所带的离子电荷^[8, 12]。

5. NO: NO作为一种调控分子从细胞外直接调控Asics活性。Cardiou等^[13]发现NO可以增强感觉神经细胞中Asics通道电流。对于感觉神经细胞中的四种主要的Asics亚基—Asic1a、1b、2a和3, NO都有增强作用。Jetti SK等^[14]研究发现NO增强Asics高表达, 其介导细胞死亡依赖于酸中毒的程度, 在弱酸或中等酸中毒情况下, NO通过增加Asics的表达促进细胞死亡, 而在严重的酸中毒情况下, 由于NO合酶的抑制作用, NO增强Asics表达的作用减弱, 介导细胞死亡的作用也减弱。

6. 神经肽: FRRF肽和FMRF肽可以直接调控人源同聚体Asic1a通道的电流, 影响其电动力学。同时, 神经肽FF和FMRF肽也可以上调异聚体ASICs通道。随着Asic1a通道三维结构的解析, 人们进一步发现: 神经肽在Asic1a通道上的调控位点位于细胞外环上, 与影响Asic1a通道酸敏感性的结构域相邻^[15]。和其他细胞外调控分子对Asics的作用类似, 神经肽对Asics的调控也有亚基选择性。此外, Asics通道上可能存在肽类物质的直接调控位点^[8]。

7. 氧化还原剂: 氧化还原剂对外周及中枢神经系统Asics电流的调控是Asic1a所特有的, 氧化剂能够减弱而还原剂能增强Asic1a的电流^[16]。膜片钳及钙离子成像记录结果表明, 氧化剂减少而还原剂增加酸诱导的细胞膜去极化及胞内钙离子浓度, 这与氧化还原剂对Asics电流调控结果是一致的。这说明在外周及中枢神经系统, Asic1a的氧化还原状态对Asics的功能起到非常重要的作用, 为我们治疗缺血性脑损伤提供了新思路。

8. 炎症因子: Lazdunski等发现炎症因子(神经生长因子和五羟色胺)可以通过作用于Asic3编码基因的启动子增加该通道的表达^[17]。乳酸可以增强Asic1a和Asic3所介导的酸电流。在支配心肌的感觉神经元中, 乳酸可以增强Asics电流幅值达两倍以上。其机制为乳酸可以整合细胞外的二价金属离子, 从而解除这些金属离子对Asics活性的抑制作用。Allen等人发现在缺血条件下, 不仅乳酸对小脑蒲肯野神经细胞Asics电流有上调作用, 花生四烯酸也可以增强Asics电流幅值^[18]。且DRG感觉神经细胞中的Asic1a、Asic2a和Asic3亚基都是花生四烯酸的直接作用靶点。花生四烯酸对Asics电流的上调可能源于它对Asics的直接调控作用。

9. 非甾体类抗炎药: Voilley等^[19]的研究表明, 阿司匹林、水杨酸、氟比洛芬、双氯芬酸、布洛芬可以直接抑制SV40转化的COS细胞中Asics的表达。NSAIDs在抑制Asics介导的电流方面表现不同: 对COX2有特异性作用的药均不能抑制Asics的活性, 而对COX1有特异作用的化合物, 或对COX亚型无特异性作用NSAIDs能抑制Asics的活性^[20]。

10. Amiloride: Amiloride是一种氨基咪唑类的利尿药, 为Asics的非特异阻断剂, 其对不同Asics亚基的半数抑制浓度不同, 常被作为一种工具药来区分Asics亚基。在细胞外液的pH值为7.0时, 100umol/Lamiloride可以显著增强Asic3通道电流的持续相, 当细胞外液的酸度变得更强时, amiloride对Asic3电流的持续相则有抑制作用。这种双相调节作用提示: 在Asics通道上可能多个amiloride的调控位点^[8]。

11. A-317567: A-317567是近年来新合成的尿激酶抑制剂, Dube GR等发现微摩尔浓度的A-317567可以抑制天然神经细胞中Asic1a、Asic2a和Asic3电流。A-317567一个特别之处就是它不但抑制Asic3电流的快速相部分, 还能抑制其持续相部分, 这一点对于鉴定Asic3通道很有意义。此外, A-317567也有镇痛作用^[21]。

12. PcTx1: PcTx1是一种从蜘蛛毒素中纯化的含有40各氨基酸、有3个双硫键连接的小肽, 纳摩尔浓度的PcTx1就可以明显抑制同聚体Asic1a通道电流。目前认为PcTx1抑制Asic1a的机制是增加该通道对H⁺的亲合力, 使更多的通道处于失活状态^[8]。PcTx1也可以调控Asic1b, 主要是促进它的开放^[22]。但其对Asic1b同聚体的抑制作用不是很明显。

13. APETx2: APETx2是一种从海葵毒素中提取的Asic3阻断剂。它是由42个氨基酸组成的小肽, 核心部分有3个双硫键, 包括4个beta折叠^[23]。APETx2对于Asic3同聚体或含有

ASIC3的异聚体通道电流都有抑制作用,因此它的亚基选择性不是很特异。APETx2影响ASICs活性是通过作用于通道细胞外环上的调控位点。

14. GMQ、胍丁胺、蚘碱:2010年,徐天乐等[24]首次报道了ASIC3上的非质子配体感受器,并在ASIC3胞外E79、E423残基周围通过电生理描记方法发现了一些多胺类小分子物质:GMQ、胍丁胺、蚘碱等可以在正常pH条件下激活ASIC3通道产生内向电流,并引发痛行为。这种内向电流和由此引发的疼痛行为可以被amiloride所阻断。

15. 利多卡因:Lin J等[25]研究发现利多卡因可显著抑制体外培养小鼠皮层神经元上ASICs电流,在0.3mM时这种抑制作用可被发现,在30mM时,接近90%的ASICs电流可被抑制,这种抑制作用快速、可逆、具有剂量依赖性、但不受pH的影响,在中国仓鼠细胞上,利多卡因可抑制ASIC1a电流,但对ASIC2a电流无影响。揭示了利多卡因对神经元的又一药理作用。

16. 氨基糖苷类药物:Garza A等在大鼠DRG神经元上和HEK-239细胞上注入氨基糖苷观察其对ASICs的影响,发现链霉素和新霉素剂量依赖性,可逆的抑制ASIC电流的幅度,并可减慢通道的脱敏作用,庆大霉素也有类似的作用,提示ASICs是AGs发挥作用的分子靶点[26]。

四、结语

酸敏感离子通道代表了一个新的神经生物学研究方向,既往研究认为胞外质子是其唯一激活剂,2010年徐天乐等首次报道了ASIC3上的非质子配体感受器,并通过电生理描记等方法发现了小分子物质GMQ(2-胍-4-甲基喹啉)、胍丁胺、蚘碱等可以在正常pH条件下激活ASIC3通道引发痛行为。这一打破传统的新发现大大拓展了人们对ASICs通道生理功能的认识,同时也吸引这越来越多的研究学者关注这一神秘的离子通道家族。

限于各亚型特异性抑制剂的发现,人们对这一通道的研究与认识还较局限。相信随着ASICs三维结构的解析,以及RNA干扰、基因敲除等技术的应用,必将拓展学者们对这一通道家族的深入认识,为我们寻找建立临床某些疾病治疗的新靶点提供更有力的证据与思路。

参考文献

- [1] Krishtal OA, Pidoplichko VI. A receptor for protons in the nerve cell membrane[J]. *Neuroscience*. 1980, 5(12):2325-2327.
- [2] Waldmann R, Champigny G, Bassilana F, et al. A proton-gated cation channel involved in acid-sensing [J]. *Nature* 1997, 386(6621):173-177.
- [3] Krishtal O. The ASICs: signaling molecules? Modulators [J]? *Trends Neurosci*. 2003, 26(9):477-83.
- [4] Jahr H, van Driel M, van Osch G, et al. Identification of acid-sensing ion channels in *In situ* Bio-chem Biophys Res Commun, 2005, 337(1):349-354.
- [5] 伍龙军, 徐天乐. 酸敏感离子通道的功能及其相关调控[J]. *生物化学与生物物理进展* 2003, 30(3):339-343.
- [6] Meng QY, Wang W, Chen XN. Distribution of acid-sensing ion channel 3 in the rat hypothalamus. *Neuroscience*. 2009;159(3):1126-34.
- [7] Im mke DC, M cC leskey EW. Protons open acid-sensing ion channels by catalyzing relief of Ca²⁺ blockade. *Neuron*. 2003, 37(1):75-84.
- [8] 王炜, 胡世莲. 细胞外调控分子对酸敏感离子通道的功能调控及其机制. *生物物理学报* 2008, 6.
- [9] Chu XP, Wemmie JA, Wang MZ. Subunit-dependent high-affinity zinc inhibition of acid-sensing ion channels. *J Neurosci*. 2004, 24(40):8678-8689.
- [10] Hey JG, Chu XP, Seed J. Extracellular zinc protects against acidosis-induced injury of cells expressing Ca²⁺-permeable acid-sensing ion channels. *Stroke*, 2007, 145(2):670-673.
- [11] Wang W, Yu Y, Xu TL. Modulation of acid-sensing ion channels by Cu²⁺ in cultured hypothalamic neurons of the rat. *Neuroscience*, 2007, 145(2):631-641.
- [12] Wang W, Duan B, Xu H. Calcium-permeable acid-sensing ion channel is a molecular target of the neurotoxic metal ion lead. *J Biol Chem*, 2006, 281(5):2497-2505.
- [13] Cadiou H, Studer M, Jones NG. Modulation of acid-sensing ion channel activity by nitric oxide. *J Neurosci*, 2007, 27(48):13251-13260.
- [14] Jetti SK, Swain SM, Majumder S. Evaluation of the role of nitric oxide in acid sensing ion channel mediated cell death. *Nitric Oxide*. 2010;22(3).
- [15] Jasti J, Furukawa H, Gonzalez EB, Gouaux E. Structure of acid-sensing ion channel at 1.9 Å resolution and low pH. *Nature*, 2007, 449(7160):316-323.
- [16] Andrey F, Tsintsadze T, Volkova T. Acid sensing ionic channels: modulation by redox reagents. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1745(1):1-6.
- [17] Mamet JM, Lazdunski M. How nerve growth factor drives physiological and inflammatory expressions of acid-sensing ion channel 3 in sensory neurons. *J Biol Chem*, 2003, 278(49):48907-48913.
- [18] Allen N J, Attwell D. Modulation of ASIC channels in rat cerebellar Purkinje neurons by ischaemia-related signals. *J Physiol*, 2002, 543(Pt 2):521-529.
- [19] Voilley N. Nonsteroid anti-inflammatory drugs inhibit both the activity and inflammation-induced expression of acid-sensing ion channels in nociceptors. [J]. *J Neurosci*, 2001, 21(20):8026-8033.
- [20] 崔琳, 杨日芳. 酸敏感离子通道抑制剂的进展. *中国药物化学杂志* 2006, 02-0114-08.
- [21] Dube GR, Lehto SG, Breese NM, et al. Electrophysiological and in vivo characterization of A-317567, a novel blocker of acid sensing ion channels [J]. *Pain*, 2005, 117(1-2):88-96.
- [22] Chen X, Kalbacher H, Grunder S. Interaction of acid-sensing ion channel (ASIC1) with the tarantula toxin psalmotoxin 1 is state dependent. *J Gen Physiol*. 2006, 127(3):267-276.
- [23] Diocot S, Baron A, Rash LD, Deval E. A new sea anemone peptide, APETx2, inhibits ASIC3, a major acid-sensitive channel in sensory neurons. *EMBO J*, 2004, 23(7):1516-1525.
- [24] Yu Y, Chen Z, Li W. A nonproton ligand sensor in the acid-sensing ion channel. *Neuron*. 2010;68N1:61-72.
- [25] Lin J, Chu X, Maysami S, Li M. Inhibition of acid sensing ion channel currents by lidocaine in cultured mouse cortical neurons. *Anesth Analg*. 2011;112N4.
- [26] Garza A, Lopez-Ramirez O, Vega R, Soto E. The aminoglycosides modulate the acid-sensing ionic channel currents in dorsal root ganglion neurons from the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;332N2.

广东省医学会第五次重症医学学术会议

为更好、更快发展广东省重症医学,加强广东省重症医学从业人员学术交流,提高重症医学专业诊治水平,广东省医学会重症医学分会定于2012年3月在东莞市召开广东省医学会第五次重症医学学术会议。

欢迎从事危重病医学、呼吸、麻醉、急诊及相关学科的同道踊跃投稿并出席会议。现将有关事项通知如下:

一、征文内容: (1) 重症医学管理现状与ICU规范化建设; (2) SEPSIS/MODS; (3) AECOPD/ARDS与机械通气; (4) 休克/血流动力学管理/氧动力学监测; (5) 呼吸机相关肺炎; (6) 细菌/侵袭性真菌流行病学; (7) 肾脏替代治疗; (8) 重症胰腺炎; (9) 营养与代谢支持; (10) 镇静与镇痛; (11) 心肺脑复苏; (12) 凝血功能障碍/管理; (13) 重症护理; (14) 其它与重症医学相关学术内容。

二、征文要求: (1) 未在国内外公刊物发表的临床或基础研究论文(不包括综述)。(2) 全文: 4000字以内, 编排顺序: 题目、单位、邮编、姓名、正文。(3) 摘要: 对因时间来不及写出全文者, 本次会议允许仅投摘要。摘要包括目的、方法、结果和结论四部分, 1000字以内, 编排顺序: 论文题目、作者单位、作者姓名、正文。(4) 无论全文或摘要, 请详细注明姓名、工作单位、邮政编码和电话。(5) 请作者自留底稿, 文责自负。

本次会议接受EMAIL或纸质投稿, 投稿截至时间为: 2012年1月20日(以邮戳为准)。投稿请寄: 广州市中山二路58号中山大学附属第一医院重症医学科叶洁萍(收)。投稿请标明: 2012年广东省ICU学术会议投稿 邮编: 510080。

联系方式:

电话: 020-87332200-8453; 020-87331008; 传真: 020-87221008; 邮箱: gdicu@163.net。

省医学会联系人: 陈晓明, 电话/传真: 020-81845865。

在临床用血日益增多的今天,血源日趋紧张,输血的风险和不良反应也备受重视。强调安全用血,科学用血,节约用血具有重要的现实意义。现就临床输血的研究进展作一综述,旨在推进循证输血在临床工作中的应用。

关键词: 输血

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

临床输血的研究进展

Researches Of Clinical Transfusion Therapy

Yong-Jun Li, Tian-Yun Tang, Heng Tang

Department of anesthesiology, the First People's Hospital Of Yunnan Province, Kunming 650032, China

Abstract

Today with the increasing consumption of blood in clinic and shortage of blood, risk factors and adverse reactions of transfusion have been paid great attention. To emphasize safe, scientific and reasonable use of blood have more and more important clinical significance. In order to promote application of evidence-based transfusion in clinical practice, we summarize a medical review for advances in clinical transfusion therapy.

Key Words: Transfusion Therapy

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

外科技术的迅速发展,导致临床用血量明显增加,1997年美国大约有115万单位红细胞用于输血,60-70%是围术期输注^[1],我国用血量已由800吨/年上升到1600吨/年,个别大城市甚至出现暂时血液短缺;随着研究的进步,认为输血实际上是一种危险的,类似器官移植的干预^[2],其相关风险也越来越重视,但临床工作中仍存在输血指征偏宽(Hb80-100g/L),凭经验输血,甚至存在预防性输血,为促进伤口愈合而输血,因此,强调安全用血,科学用血,节约用血具有重要的现实意义。

一、安全用血

1. 输血相关疾病的传播

(1) 输血后病毒感染

20世纪80年代,人类免疫缺陷病毒(HIV)的流行,人们更加重视输血安全,所幸的是传播病毒感染血液的风险是极低的,最近的一次评估, HIV12例/100万输血单位, HCV10例/100万输血单位, 乙型肝炎病毒(HBV) 16例/100万输血单位^[3]。其它风险有梅毒螺旋体,人嗜淋巴细胞(HTLV-I, HTLV-II), 丁型肝炎病毒(HDV), 巨细胞病毒(CMV), 戊肝病毒(HEV)及病原虫。

(2) 新出现的输血后感染性疾病

新型的感染风险也已出现,非甲乙丙丁戊型肝炎病毒,西部奈尔病毒(west Nile virus),也可能会传播变异的疯牛病(variant Creutzfeldt-Jakob disease VCJD)以及西尼罗病毒(Nile virus)^[4],人疱疹病毒(HHV),微小B19病毒。

2. 输血不良反应

(1) 免疫介导的并发症

输血相关性急性肺损伤(TRALI)目前认为是血液供体血浆抗体触发的免疫介导性输血反应,表现为轻度呼吸窘迫,于输血后1-6小时内发生,48-96小时缓解,严重时与呼吸窘迫综合

征(ARDS)难以区别,致死率8%,发生率大约1/5000,从发病率和死亡率来看,肺损伤是输血反应的重要并发症之一^[5]。

输血后免疫调节,也称输血后免疫抑制,目前机理不清,可能为供血者的白细胞或血浆引起,临床有争议,被认为可增加多至10%的术后细菌感染率^[6],并可促进肿瘤生长,转移及复发。

输血后相关抗宿主病(TA-GVHD),目前认为是细胞免疫功能缺陷或受损的患者在接受输血过程中,输入了供体具有免疫活性的淋巴细胞,且不被受血者免疫系统所识别和排斥,使其在受体体内植活,增殖并攻击破坏受体体内的组织器官及造血系统而引的一系列症候群,发生率0.01-0.1%,死亡率90%是一种致命的输血并发症。^[7]

输血后过敏反应,为供应体的特异性抗原抗体反应,如HLA抗体,血小板抗体,或供血者的血浆蛋白引起,以及不能在术前例行的血型交叉中查出来的相对次要的非ABO血型红细胞抗体引起的溶血反应。^[8]

(2) 其它常见的并发症

输血后发热反应,为输注的血液,血制品或使用的输注容器内存在致热源引起;输血后溶血反应,为血液贮存状态不当,红细胞在体外破坏或血型和交叉配型错误,红细胞在体内破坏引起;输血后相关的循环负荷反应(TACO),认为是由于血液和血液成份输入过量导致循环负荷过重引起,贫血和心血管退行性变的病人更易引起此类反应,可诱发心力衰竭,发生率为1-8%。

3. 大量输血后并发症

大量输血指24小时内输血量达到患者自身血容量,或3小时内输血超过患者血容量的50%。

(1) 输血后凝血功能障碍

其主要原因为(1)库血发生保存损害(即红细胞膜磷脂有丢失现象,最终导致老化死亡),导致红细胞部份被破坏后释放促凝物质,消耗凝血成份,激活纤溶系统,产生继发性纤溶;(2)大量输注仅残留少量血浆的浓缩红细胞(PRBC)或凝血因子递减的库存血,可造成稀释性凝血因子减少和血小板减少;(3)库血中的枸橼酸钠使毛细血管张力降低,血液中钙离子浓度降低,抑制凝血;(4)大量输血后造成低体温,尤其深部体温 $<35^{\circ}\text{C}$ 时会出现凝血障碍,最终导致出血,甚至弥漫性血管内凝血(DIC)的发生^[9]。

(2) 输血后电解质,内环境紊乱

库血中 K^+ 浓度及酸性代谢产物会随着保存时间的延长而增加,大量输血也同时输入大量酸性产物,如酮体、乳酸等,肝、肾在短时间内尚不能充分代谢和排除,就可能导致严重代谢性酸中毒,而库血中所携带的枸橼酸钠也可能加重酸中毒及低血钙、低血镁的发生。

4. 血液制品采集,贮存及使用中并发症

血液制品被污染,最常见的微生物是耶尔森肠杆菌,其次是凝血酶阴性葡萄球菌;而血液制品在制备和发放中的人为差错,不相容血型输注的发生率仅为1:25000PRBC单位,不是1ml血液即可引起症状,但输注30ml不相容血液即可引起死亡。

5. 安全用血措施

(1) 政府应加强引导

1998年10月1日《中华人民共和国献血法》实施,2000年卫生部制定了《临床输血技术规范》作为配套文件^[10],实施过程中既不属于行政法规,也不属于法律,当出现血源短缺和输血相关流行病重大事件时,则需要政府进行政策干预,如英国卫生部出台广泛使用去白细胞血的法规,加拿大和美国对异体输血各种风险的政策干预^[11]。中华医学会麻醉学分会于2007年制定了《围术期输血指南》,旨在科学、合理输血,降低输血风险,节约有限的血液资源。

(2) 对献血人群加强管理

从低危献血者中采血,实施无偿献血,严格筛查献血者,应用基因扩增技术(PCR)使HBV窗口期从56天缩短至33天,使HCV从83天缩短至20天,HIV从22天缩短至11天。

(3) 严格掌握输血指征

至1997年共出版了13种关于异体输血指征的临床指南,且没有进行更新,Hebert等对这些临床实验性指南的综述进行了批评,其中美国麻醉医师协会(ASA)推荐的指南是发布中最严谨的,建议 $\text{Hb}<60\text{g/L}$ 的急性贫血应输入红细胞; $\text{Hb}>100\text{g/L}$ 通常无需输红细胞; $\text{Hb} 60-100\text{g/L}$ 应根据是否存在进行性器官缺血,进行性出血,血管内容量不足和氧合不佳等危险因素决定^[12]。而中华麻醉学会以循证医学为依据,于2007年制定我国围术期输血指南,采用了阈值决策法,推荐 $\text{Hb}<70\text{g/L}$ 时考虑输注浓缩红细胞; $\text{Hb}>100\text{g/L}$ 时不必输血, Hb 在 $70-100\text{g/L}$ 时根据患者代偿能力和脏器病变情况而决定是否输血等。所制定指南中可能存在输血指征偏宽,新鲜冰冻血浆使用过量等情况,期待在今后的研究中,提供更为充分的证据,使之不断完善。

二、科学输血

科学输血的目的,就是尽可能更好地提高患者携氧能力和/或凝血功能,做到成分输血,同时尽可能地保护血液资源,减少不必要输血。

1. 提倡成分输血

成分输血指使用物理或化学方法,对血液实施分离,提纯,制成高纯度、高浓度,高效价的相应血液成分,根据患者的病情,输注需要补充的成份^[13]。提高患者携氧能力的血液成份为浓缩红细胞,少白细胞的红细胞,洗涤红细胞,解冻红细胞等;纠正凝血功能不全的血液成分为浓缩血小板,富含血小板血浆,新鲜血浆,浓缩第VIII因子,纤维蛋白原,凝血酶复合物等;纠正免疫功能不全的血液成分为浓缩白细胞,转移因子,干扰素,丙种球蛋白等。

输注全血发生的不良反应,其主要原因是由于全血含有白细胞抗体,血浆蛋白抗体及循环负荷过重所致,而成分输血是根据患者需要输注不同的血液成分,有利于对血液的有效利用,减轻病人的负担,减少输血并发症。成分输血也是衡量一个医院现代输血水平的标志。据国际红十字会统计,1988年欧美国家成分输血率达90-100%,所以应大力提倡成分输血,提高成分输血意识,安全科学地使用血液制品。

2. 血液保护

血液保护指采取不同的或联合应用多科技术进行血液质和量的保护,其目的是减少出血,减少输血,甚至不输血,除严格掌握输血指征,减少或避免不必要输血外,其它措施包括:

(1) 合理应用自体输血技术

自体输血可以避免输注异体血的输血反应,血源传播性疾病和免疫抑制,对一时无法获得同型血的患者也是唯一血源。

贮存式自身输血(PABD):一些指南推荐,将超过50%血容量输血的可能患者作为自体输血对象^[14],我国2007输血指南规定为术前估计术中出血量超过自身循环血量15%且必须输血的患者,术前去除输血可能导致并发症的患者,规定 $\text{Hb}>110\text{g/L}$ 或红细胞压积 >0.33 ,至少在术前2-3周完成采血,其自体输血指征与异体输血一视同仁,但缺陷是浪费率高(储备的自体血被浪费掉)只需输注红细胞时,经济效益差,且储备过程中的不良反应时有发生。

急性血液稀释技术:包括等容量血液稀释(ANH)和高容量血液稀释(AHH)。ANH是手术当天采血,同时补充等效容量的晶体和胶体液,稀释血液的同时又得到相应数量的自体血,在必要时回输。其原理是,假如在失血前患者的红细胞数量较低,那么在失血时所丢失的红细胞数就会减少。优点为消除错输风险,凝血因子,血小板,白细胞功能得以保存,收集时成本较低;缺点是低血红蛋白血症不能应用($\text{Hb}<100\text{g/L}$),临床应用率较低,最近美国麻醉医师协会(ASA)一次调查显示,只有31%的执业麻醉医师在过去的12个月中应用过ANH^[15]。而AHH因过度容量负荷易引起心衰,肺水肿,临床应用时需联合控制性降压,减轻心脏后负荷,增加安全性。^[16]

血液回收技术:血液回收指将患者术中,术后出血或体腔积液经回收,过滤,离心,洗涤后再回输给患者。其优势表现

在提供完全相容的同型血液,缓解血源紧张,且回收红细胞质量不受影响,ATP及2,3-DPG含量均高于库血,有较好的携氧功能。缺陷是在清洗离心过程中丢失大量的血浆蛋白,凝血因子及血小板,加之回收时应用肝素,生理盐水进行红细胞清洗,故大量回输时可能导致机体凝血功能障碍及内环境,电解质紊乱^[17]。目前研究表明,自体血回输量<1000ml时,洗涤式自体血回输时患者凝血功能无明显不良影响,也不改变血液酸碱度和离子水平,但大量回输时应补充新鲜冰冻血浆,必要时补充血小板。

(2) 提高专业技能减少出血

提高麻醉管理水平,术时采取合适的体位,维持低水平的中心静脉压(<5cmH₂O)可明显减少出血量;适当的麻醉方式,控制麻醉平面可减少术中出血,下腹部及下肢手术,椎管内麻醉比全麻少失血30-40%;术中保温,防止因低体温而引起的凝血功能障碍;采取控制性降压技术,即通过麻醉技术和血管扩张药降低血压,大约可减少30%的手术失血,目前已在麻醉管理中作为常规辅助技术普遍应用,但要注意保证重要器官灌注及血管扩张药的毒性反应。

提高外科操作技能,术野止血完善,必要时采取相应区域的动脉阻断,局部应用止血药,推广微创手术,操作熟练,缩短手术时间,均具有良好的减少出血的效果。

(3) 合理使用止血药物

促红细胞生成素:其作用已得到广泛认可,使择期手术贫血患者(HCT<39%)或自体采血患者的红细胞容积扩增30%,一项完成了系统回顾研究对比应用红细胞生成素的患者,需作心脏或骨科手术有无异体供血的情况,其结果提示围术期显著减少异体血的使用^[18]。

抑肽酶(AP):是从牛肺中提取的丝氨酸蛋白酶抑制剂,具有形成酶复合物抑制纤溶,从而使人的胰蛋白酶,血纤维蛋白酶,血浆和组织中激肽释放酶失活,激活补体,保护血小板的功能,抑肽酶是最有效的止血药,可减少31-81%的出血,减少35-97%的异体血输入^[19]。但因使用后可增加死亡率,肾功能不全和冠脉搭桥时大隐静脉堵塞的发生率,美国FDA要求拜耳公司停止抑肽酶的销售,直到进一步的临床数据证实其安全性和优越性,2007年11月5日,德国拜耳公司停止全球销售,之后研究证实,抑肽酶与其它止血药物相比,其死亡率增加了50%^[20]。

其它抗纤溶药物氨甲环酸(TA)和氨基己酸(EACA)已被证实能减少围术期血液制品的使用;醋酸去氧加压素(DDAVP)和双嘧达莫(DIP)也被研究能否减少,特别是心脏术后失血,重

组活化VII因子(rFvIIa)被研究用于治疗抑制因子型血友病患者的出血。^[21]

(4) 人工氧载体的研究

人工氧载体,即处理的血红蛋白溶液和含氟碳化物(PFC)乳剂,因可提高氧运输,改善组织氧合,被研究用于替代异体血输入,但因其不良反应,血管收缩,体循环和肺循环动脉压增高,而被限制应用^[22];另一种“新型红细胞”为含有脂质体的血红蛋白,尚处于临床前期研究中。^[22]

三、结语

临床输血和其它治疗一样,需要临床专业知识与病人情况和最佳科学证据相结合,以求最大限度的使患者获得更好的临床疗效和生存转归,同时,达到最大程度的节约有限的血液资源,降低医疗成本。目前研究证实,严格掌握输血指征,成分输血,使用多种技术和药物进行围术期血液保护,即可达到安全用血,科学用血及节约用血的目的。

参考文献

- [1] Moulton MJ, Crewell LL, Mackey ME, Cox JL, Rosenbloom M. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1037-1046.
- [2] 邓颖曾, 宋海波, 刘进. 循证医学与输血指南. *中国输血杂志*. 2006.19(4):263-264.
- [3] Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD 001886.
- [4] Coulthart MB, Cashman NR, Variat Creutzfeldt-Jakob disease: A summary of current scientific knowledge in relation to public health. *Can Med Assoc J* 2001;165: 51-58.
- [5] 苏殿三, 王祥瑞. 输血相关急性肺损伤的研究进展. *中国急救医学*. 2004.24(11): 827-829.
- [6] Vamvakas EC, Pineda AA. Autologous transfusion and other approaches to reduce allogeneic blood exposure. *Best Pract Res Clin Haematol* 2000.13:533-547.
- [7] 李春艳, 赵国英, 王悦. 预防输血相关性移植抗宿主病. *医疗装备* 2006.19(15):36-38.
- [8] Williamson LM, Lowe S, Love EM, et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative. *Analysis of the first two annual reports* *BMJ* 1999.31.9:16-19.
- [9] 李慧莲, 刘焕秀, 孙泽利. 大量输血的并发症及应对措施. *山西医药杂志*. 2010.39(7): 631-632.
- [10] 卫生部. 临床输血技术规范[S]. *卫医发[2000]184号*.
- [11] mvakas EC, Aubuchon TP. Can policy decisions in transfusion medicine be evidence-based? *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. 2003.5(2):326.
- [12] Williams L, Wilkins L. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. *Anesthesiology*. 2006.105:198-208.
- [13] 蒋冬玲, 李志强. 实用临床输血指南[M]. 北京: 人民卫生出版社. 2006:53-105.
- [14] Thomas MJG, Gillon J, Desmond MJ. Preoperative autologous donation. *Transfusion* 1996.36:639.
- [15] Nuttal GA, Stehling LC, Beighley CM, Faust RJ. Current transfusion practices of members of the American society of Anesthesiologists: a survey. *Anesthesiology* 2003.99:1443.
- [16] 杨弘勋, 王思真. 血液稀释与控制性低血压联合技术的应用. *国外医学麻醉学与复苏分册*. 2001.22:343-345.
- [17] 蔡诚毅, 马武华. 自体血回输的研究进展. *国际麻醉学与复苏杂志*. 2008.29(1): 20-22.
- [18] Laupacis A, Fergusson D. Erythropoietin to minimize perioperative blood transfusion: A systematic review of randomized trials. *The International Study of Peri-operative Transfusion (LSPOT) Investigators. Transfus Med* 1998;8:309-317.
- [19] Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *J N Engl J Med* 2008.358(22):2319-2331.
- [20] Unscheid CA, Kohl BA, Williams K. Antifibrinolytic use in adult cardiac surgery. *J Curr Opin Hematol* 2007.14(5):455-467.
- [21] 邓颖曾. 血液保护与节约用血. *中国输血杂志*. 2002.15(4):294-298.
- [22] Spahn Dr, Willmann PF, Faithfull NS. The effectiveness of augmented acute normovolemic hemodilution (A-ANH). *Anaesthesia* 2001;50(suppl 1):S49-54.
- [23] Stowell cp, Levin J, Spiess BD, et al. Progress in the development of RBC substitutes. *Transfusion* 2001;41:287-99.

第四届全军重症医学学术会议

由“中国人民解放军重症医学会”和解放军医学杂志以及中国危重病急救医学、中华临床医师杂志(电子版)联合主办的“第四届全军重症医学学术会议”定于2012年3月23-25日在北京召开。诚邀国内各位专家与同行踊跃投稿,参加会议交流。会议期间将邀请国内外著名专家介绍本领域基础及临床研究的新进展。本次会议的论文摘要将在《解放军医学杂志》增刊刊登。投稿截止日期:2012年3月1日。

电子邮箱: PLACCM@sohu.com,

联系人: 董永胜, 马宇洁,

联系电话: 010-66928632。

刘卓罗艳 陈蓓蕾
沈杰 严信祺 于布为

上海交通大学医学院附属瑞金医院麻醉科 上海 200025

巨大甲状腺肿瘤合并气管压迫患者的 麻醉处理1例

Anesthesia Management for One Case of Huge Thyroid Neoplasms Merger Tracheal Oppression Patients

Zhuo Liu, Yan Luo, Bei-lei Chen, Jie Shen, Ji-qi Yan, Bu-wei Yu

Department of Anesthesiology, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025

一、临床资料

患者女性，年龄61岁，体重48kg，身高160cm，因一月前出现颈部疼痛伴吞咽困难，胸闷气促入院，平时不能平卧，需侧卧才能保持呼吸通畅，一般活动尚可。今拟行颈部肿块切除术。

患者既往有心脏病病史，心电图示房早，室早，T波变化，动态心电图有短阵室速，冠脉造影提示LAD中段心肌桥。B超示左侧肿块，最大直径为52×29mm，右侧8.3×4.8mm。胸部CT示肿块上起甲状软骨下缘下至胸骨第二肋间，这段气管明显偏移。在声门下至胸骨第二肋间这段气管明显受压呈梭形，最狭窄处前后径约为0.79cm，其他化验检查正常。

患者入室后30°头高卧位，BP 156/95mmHg，HR 80次/分SPO₂97%。选择慢诱导（不用肌松）插管，拟插6.0#螺旋纹气管导管。首先右旋美托咪啶65mg入500ml林格液内快速静滴，咪达唑仑4mg静注，待患者入睡后，随患者呼吸进行手控辅助，发现气道压力尚可，无严重的通气功能障碍。给予芬太尼0.2mg丙泊酚50mg，3分钟后麻醉药充分起效BP143/80mmHg，HR65次/分，再次静推丙泊酚50mg，利舒卡表麻下行气管插管。

导管进入声门下轻柔的滑入无明显阻力，导管深度24cm。然后立即静注丙泊酚100mg，万可松8mg。插管后BP169/96，HR82次/分。待生命体征平稳后纤支镜观察，导管前端通过气管狭窄节段，恰好位于隆突上1cm。术中维持，吸入1%-2%异氟醚，间断万可松和芬太尼静注，生命体征平稳。

术中切下约9×5cm大小肿物，包膜较完整。

因术中未见明显气管软化，故决定术后拔管。术毕患者自主呼吸恢复，潮气量达到00ml频率为11-12次/分。给予充分的肌松拮抗，静注新斯的明2mg，阿托品0.5mg，氨茶碱

60mg，观察5分钟后，呼吸幅度增强，ETCO₂波形规整，频率12次/分。准备好插管用品，外科医生准备好气管切开包，然后拔除气管导管。拔管后患者呼吸平稳，血压、心率无明显波动。呼之睁眼，定向力好，无声音嘶哑，观察5分钟后送入苏醒室。

二、讨论

巨大甲状腺肿瘤压迫气管，引起气管软化将给麻醉插管和拔管带来巨大的风险和挑战。因此如何在确保呼吸道通畅的同时，最大程度的减少患者的创伤，成为麻醉插管和拔管的关键^[1]。考虑本患者有严重的气管压迫，入室时不能平卧，且有心脏病史，如在表面麻醉下行纤支镜清醒插管，容易诱发恶心、呕吐和呛咳等反应，造成血压、心率的剧烈波动^[2]，很容易诱发心脑血管意外，不利于患者的血流动力学稳定。

右旋美托咪啶是一种新型的α₂肾上腺素能受体激动剂，能抑制交感神经，具有稳定血流动力学、抑制应激反应、减少麻醉剂及其他镇静药物用量等作用^[3]。因此把右旋美托咪啶用于慢诱导气管插管和拔管也是一种尝试。此例患者在整個插管过程中生命体征平稳。术毕患者对插管和拔管无任何记忆。此病例的成功，为今后此类患者在右旋美托咪啶复合咪达唑仑及芬太尼诱导下，行慢诱导气管插管提供一定的参考价值。

参考文献

- [1] 庄心良, 曾因明, 陈伯姿. 现代麻醉学 第3版 北京 人民卫生出版社, 2009:914.
- [2] 张景萍, 王君娜. 32例巨大甲状腺肿瘤手术的麻醉处理. 中国医学创新, 2011, 8. 13:123-124.
- [3] 仇琳 姜虹. 右旋美托咪啶在气道管理中的镇静应用. 上海医学, 2009. 11:1020-1022.

脑电双频指数 (BIS) 是将脑电信号处理后得到的一个量化参数, 主要用于监测麻醉深度。近年来的临床应用研究表明在BIS监测下调控麻醉深度能够为患者术后恢复提供更多的益处, 而且BIS还可用于指导闭环靶控麻醉、监测脑缺血、预测心肺复苏的结局等。
关键词: 脑电双频指数

脑电双频指数监测临床应用进展

Clinical Application of Bispectral Index: What are New

Qi-wu Fang, Jian-xiong An

Anesthesia and critical center of the first Hospital Affiliated to the Chinese academy of science

Abstract

The Bispectral Index (BIS) is a derived electroencephalographic parameter that has been extensively validated as a monitor for depth of anesthesia. Recently, many clinic researches demonstrated BIS-controlled closed-target control infusion anesthesia was better than manual-controlled. Furthermore, BIS could monitor the cerebral ischemia and predict the outcome of CPR. Adjusting the depth of anesthesia underling BIS monitoring was a great benefit to the patients' recover after surgery.

Key Words: bispectral index

一、BIS监测的基本原理

脑细胞产生自发的、有节律的电活动。将脑细胞产生的生物电信号通过放大器放大记录下来的曲线成为脑电图, 一般用波幅与及频率表示。全身麻醉药对脑细胞的电活动产生抑制作用, 麻醉深浅与抑制程度相关, 深麻醉时抑制程度重, 浅麻醉时抑制程度轻, 在脑电图上表现出频率以及波幅的变化。

将脑电图技术应用于监测麻醉深度的想法已经有一百多年的历史, 但是由于技术以及条件的限制在20世纪90年代以前一直没有成功。Aspect公司开发出一种将脑电图进行量化的仪器, 将时间和振幅关系的原始脑电信号转换成频率和功率的关系, 并行化出数量化参数, 用0~100分度表示, 数值越大反映麻醉越浅, 数值越小反映麻醉越深。对于成人而言, BIS值85~100代表正常状态, 65~85代表镇静状态, 40~65代表麻醉状态, 低于40可能呈现爆发抑制。^[1]由于BIS值来源于脑电图, Bottros等人的研究表明麻醉科医师经过脑电图相关知识培训后可以仅凭脑电图参数估计出BIS值。^[2]

二、BIS指导闭环靶控麻醉

静脉全麻靶控方式有闭环靶控以及开环靶控两种方式。闭环靶控麻醉作为一种新的靶控方式, 将患者麻醉过程中的生理指标反馈给控制系统, 然后再由控制系统调节麻醉药物的用量, 以达到比较满意的麻醉状态。常用的闭环靶控麻醉主要按照血压、心率等循环系统指标调节麻醉药物的用量, 但可能会导致药物过量或不足。BIS作为一种监测脑功能状态的方法, 作为闭环靶控麻醉控制信号的来源具有更大的优势。

在非心脏手术时BIS指导的闭环靶控麻醉比开环靶控麻醉能够维持更加平稳的麻醉状态。^[3-5]在心脏手术中以及手术后, BIS指导的闭环靶控麻醉与镇静也显示出其具有明显优势。Agarwal等选取44例ASA II-III级接受冠状动脉搭桥手术的患者, 随机分为闭环靶控组与手动控制组, 每组BIS目标值定为50。结果显示闭环麻醉丙泊酚用量更少, BIS值和平均动脉压更加平稳。^[6]心脏手术后41例18-65岁的患

者, 在PACU中接受丙泊酚静脉输注镇静, 与手动靶控比较, BIS指导的闭环靶控输注, 镇静更加平稳。^[7]

三、BIS在监测在脑缺血中的应用

脑缺血引起脑细胞能量代谢障碍, 很快引起神经细胞膜电位及细胞膜内外离子浓度的变化, 脑细胞的极化与去极化因此而受到影响, 脑电图会出现相应的变化。1998年Zandbergen等在Lancet上发表文章指出, 早期脑电图的改变可以作为判断脑缺氧-缺血性昏迷预后的手段。^[8]由于脑电图应用比较复杂, BIS值作为脑电图的衍生物在脑缺血-缺氧性损伤预后的判断方面也显示出优势。

Myles将缺血-缺氧性脑损伤患者接受急诊手术时的BIS值、爆发抑制率、临床评估以及瞳孔大小等指标用于预测神经系统预后的判断。结果显示神经系统预后与临床评估以及瞳孔大小等指标相关性差, 但与BIS值紧密相关。预后良好的患者BIS值显著高于预后差的患者。^[9]

心跳骤停时由于大脑的血供停止, 在血压消失后紧接着出现BIS值下降。^[10]心肺复苏后BIS值仍为0的患者复苏后出现严重脑损伤; 但BIS值非0不能独立作为神经系统预后判断的标准, BIS值大于0者也可能出现严重神经系统损伤。^[11-13]但是也有研究表明BIS值不能作为预测患者出现自主循环以及生存率的指标。^[14]

有趣的是Pawlik报道一例68岁患者由于血栓栓塞导致心跳骤停两次, 两次间隔8天, 复苏时有BIS监测。第一次复苏后没有神经系统并发症, 患者BIS值高达70左右, 没有出现爆发抑制。第二次复苏后患者死亡, BIS值在50左右, 并且出现爆发抑制。^[15]

颈部大血管手术可能会导致大脑缺血而具有较高的手术风险, 术中颈动脉多普勒监测脑血流是术中监测的经典方法, 但多普勒监测需要复杂的设备以及相关的监测人员。BIS监测方法简便, 在颈动脉手术期间初步显示出其优势。在颈丛麻醉下阻断一侧颈动脉后BIS值出现下降, 有缺血症状患者BIS值比基线值下降13.57%, 没有缺血症状患者BIS值

比基线值下降3.68% ($p < 0.05$)。[16]在全身麻醉下进行颈动脉手术时监测双侧BIS值变化,在麻醉前两侧BIS值没有显著性差异,手术期间手术侧BIS值显著低于健侧。[17]

但是在颈动脉外膜剥脱手术时,BIS监测能够发现脑缺血,但是不能区分是哪一侧出现缺血,任何一侧颈动脉夹毕后两侧BIS值均会降低。[18]造成这种现象的原因与脑缺血的程度有关,当大脑血供接近缺血的临界点时,夹闭任何一侧动脉后出现BIS值显著下降;供血还没有收到严重影响时,夹毕一侧颈动脉后由于侧枝循环可以提供充足的血液,因此两侧BIS值没有出现显著性差异。[19]

体位改变也影响到大脑的血流量,头低位时大脑血流量增加,头高位时血流量减少。全麻患者接受3种体位:仰卧头中立位、仰卧头低30度、仰卧抬头30度;每次15min;与中立位比较头低位BIS值显著增加(中位数47 vs 40),与中立位比较头高位BIS值显著降低(中位数39 vs 41)。[20]在血管性晕厥或神经性晕厥的诊断中BIS值的变化比血压变化更灵敏,BIS监测在这方面也表现出优势。[21]

四、BIS监测在儿科的应用

随着儿童年龄的增加,脑电图上表现为 β 波逐渐减少, α 波逐渐增加。尽管儿童与成人脑电图存在差异,但是BIS监测在儿科患者中同样取得了很大进展,BIS能够安全地应用于患儿手术麻醉、ICU镇静等。

BIS监测对脑功能正常的患儿接受腰椎穿刺、骨髓穿刺以及拔牙等有创操作以及ICU中镇静等能够有效地评估镇静深度,BIS值在60左右是比较恰当的镇静深度。[22-25]轻度-中度镇静水平与BIS值相关性较好,但是较深程度镇静与BIS值相关性差。[22]气管插管的伤害性刺激远远大于手术的刺激,Messieha等研究发现BIS值达到34.7时可以为没有使用肌松药的患儿接受气管插管提供适当的麻醉深度而没有并发症。[26]

智力优劣与大脑发育程度有关,智力低下患者与智力正常患者大脑的结构具有明显的差异。BIS监测发现智力正常与智力障碍的儿童(2-13岁)两者之间BIS值具有显著性差异,智力低下者在清醒状态、麻醉维持期以及苏醒期均低于正常智力患儿。[27]这种现象在老年患者也有体现,髌骨骨折手术时丙泊酚靶控输注调节BIS值在40-60之间,智力状态差(MMSE <19)者丙泊酚用量显著减少。[28]尽管智障者与智力正常者比较具有显著差异,但是Ponnudurai观察到不同智障程度的患者之间在清醒状态、全麻诱导、气管插管、手术期间、拔管等时期没有发现BIS值具有显著性差异。[29]

目前BIS指导的镇静、麻醉的参数源于成人志愿者,没有专门用于指导儿童麻醉深浅的标准。BIS监测能够准确反映2岁以上患儿的意识状态,6个月以下的患儿BIS监测不能准确反映其意识状态。[30]

五、BIS监测与术后恢复

BIS监测指导下的麻醉对患者恢复具有许多优势,如术后苏醒速度快,减少麻醉药的用量,减少术后恶心呕吐,减少在PACU的停留时间等;[31]并且术中BIS监测还可以减少术中

知晓发生发生。[32]尽管术中麻醉管理与患者术后恢复之间的关系有不同观点,但术中麻醉管理对术后恢复可能产生影响的观点将彻底改变对麻醉的认识,麻醉不仅可以影响患者术中的安危,而且还有可能对患者远期恢复产生影响,使公众以及医务人员重新认识麻醉的作用。

1. 低BIS监测值与术后死亡率

2005年Monk等发表了第一篇研究术中麻醉管理与术后死亡率相关的文章,较深麻醉(BIS值低于45)可以增加术后一年内死亡率。[33]该文发表后引起巨大的反响,麻醉管理不仅影响术中安全,还有可能影响到患者远期预后的观点引起大家的深思。随后一系列研究对BIS指导下的麻醉深度与术后死亡率的关系进行探讨,得出的结论各不相同。一些研究认为较深麻醉增加术后死亡率、[33,34]相反一部分研究认为较深麻醉不影响术后死亡率。[35-37]

造成这些不同研究结论的原因可能在于对患者本身的身体状况以及合并的疾病等没有仔细研究。非心脏手术后死亡率与较深麻醉有关的研究没有分析患者是否合并恶性肿瘤等重要问题而认为较深麻醉会增加术后死亡率。[33,34]不考虑患者合并恶性肿瘤这一变量时,患者的远期死亡率与较深麻醉(BIS值小于45)有关,当考虑到恶性肿瘤这一变量时,这种相关性消失。[37]心脏手术后尽管发现较深麻醉与术后死亡率相关,但低BIS患者 β 受体阻滞剂用量较大以及左室功能较差,低BIS值与死亡率相关可能是一种偶然现象,低BIS值者死亡率高可能与患者病情较重有关。[35]

最近Kertai研究发现非心脏手术患者较深麻醉(BIS值小于45,甚至小于40)与术后死亡率之间没有相关性。该研究纳入了1473例的患者,患者的身体状况以及手术的危险性等因素与死亡率相关。男性、有中风史、II型糖尿病、恶性肿瘤、ASA分级较差、在PACU停留时间较长等因素会增加患者死亡率,较高身高-体重指数(BMI)、高血红蛋白值、中等危险手术等因素会减少术后死亡率。[36]

2. BIS监测值与术后认知功能障碍

术后认知功能障碍(POCD)作为一种常见的术后并发症已引起麻醉界的广泛关注。两篇独立的前瞻性研究表明BIS指导下较深麻醉可以降低POCD的发生率。Frag等将患者随机分为深、浅麻醉两组,均吸入异氟醚维持麻醉,浅麻醉组BIS值维持在50-60,深麻醉组BIS值维持在30-40,术后深麻醉组患者的反应速度指数优于浅麻醉组患者,表明浅麻醉下患者的认知功能受到影响。[38]An & Fang等最新研究结果表明较深全静脉麻醉可以减少认知功能障碍的发生率。作者将患者随机分为深麻醉(BIS=40)和浅麻醉(BIS=60)两组,发现前组POCD发生率(10%)远低于后组(27.5%),[39]但上述两项研究均未就麻醉深度减少术后认知功能障碍之机制深入研究。

较深麻醉在儿童临床麻醉实践中也表明较深麻醉(BIS小于45)后小孩苏醒期躁动以及术后行为功能并没有降低。[40]这也表明较深麻醉对小孩的术后认知功能恢复没有不良影响。

六、其他药物、技术对BIS监测值的影响

1. 电极安放位置对BIS值的影响

BIS监测电极放置有时会受手术切口的影响, 额部手术时电极将不能按照标准方法放置。Shiraishi等将25例接受神经外科手术患者的BIS监测电极放置于同侧额部与枕部, BIS监测仪采用BIS A 1050 (version 3.3), 术中丙泊酚-芬太尼静脉麻醉, 结果表明两者BIS值具有很高的相关性, $r^2=0.96$, $P=0.03$ 。^[41]

尽管Shiraishi研究表明额部与枕部BIS监测两者具有很高的相关性, 但是不同位置脑电图具有不同的特性, 如额叶以 β 波为主, 枕叶以 α 波为主, 这可能影响到BIS监测结果; 同时在不同麻醉深度条件下, 脑电图在额叶以及枕叶也表现出不同的脑电波形特性。Dahaba等将接受丙泊酚、瑞芬太尼麻醉的患者分为两组, BIS vista监护仪记录患者麻醉前、麻醉维持期以及苏醒期等三个时期BIS值。结果表明在麻醉诱导期, 枕部BIS值低于额部BIS值, 麻醉维持期间枕部BIS值高于额部BIS值, 苏醒期间两者的BIS值相似。^[42]

2. 低血糖时BIS不能反映麻醉深度

葡萄糖作为脑细胞能量唯一来源, 当葡萄糖供应不足时会影响脑电图的结果。Glass等用胰岛素诱发低血糖后脑电图出现 α 波减少, δ 以及 θ 波增多。一例糖原积累病I型患者手术中低血糖时出现血压升高、心率加快, 临床判断麻醉偏浅, 但是BIS值仍然维持在40-60之间, 给予葡萄糖后BIS升高达70, 适当加深麻醉后BIS下降, 血压以及心率等指标回归正常。因此, BIS值不能够准确反映低血糖时麻醉深度的变化。^[43]

3. BIS不能敏感反映阿片类药物的镇痛作用

麻醉的主要组成部分包括镇静、镇痛以及肌肉松弛。适宜的麻醉深度包括恰当的镇静、完善的镇痛以及良好的肌肉松弛。阿片类药物主要的作用部位在中脑导水管周围, 对大脑皮层影响较小, 因此BIS值不能敏感反映麻醉剂的镇痛作用。^[44]大剂量瑞芬太尼(血浆靶浓度 8ng/L)复合小剂量丙泊酚静脉麻醉, BIS值在90左右时患者意识丧失;^[45]小剂量瑞芬太尼静脉注射同样对BIS值影响很小, 产前的产妇接受剖宫产手术时气管插管前静脉给予瑞芬太尼 $1\mu\text{g/kg}$, 与给予生理盐水的对照组比较, 尽管瑞芬太尼可以减轻插管反应(MAP、HR、血浆去甲肾上腺素浓度等变化小于对照组), 但是插管时两组BIS值均升高且没有显著性差异。^[46]尽管瑞芬太尼能够减少丙泊酚的排泄而升高丙泊酚血浆浓度, 但是不同剂量瑞芬太尼复合丙泊酚麻醉时依然不能够影响BIS值。^[47]

七、总结

BIS监测最为一种监测麻醉深度的方法, 尽管有不足之处, 但是在缺乏有效的麻醉深度监测手段之前, 在临床麻醉中BIS仍然具有很大的使用价值, 在以后的研究中有必要寻找更好的指导临床麻醉实践的仪器与设备。

参考文献

- [1] Johansen JW, Sebel PS. Development and Clinical Application of Electroencephalographic Bispectrum Monitoring. *Anesthesiology* 2000;93: 1336-1344.
- [2] Bottros MM, Palanca BJ, Mashour GA, et al. Estimation of the bispectral index by anesthesiologists: an inverse turing test. *Anesthesiology* 2011;114: 1093-101.
- [3] Liu N, Chazot T, Trillat B, et al. Feasibility of closed-loop titration of propofol guided by the Bispectral Index for general anaesthesia induction: a prospective randomized study. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23: 465-9.
- [4] Hemmerling TM, Charabati S, Zouter C, et al. A randomized controlled trial

- [5] demonstrates that a novel closed-loop propofol system performs better hypnosis control than manual administration. *Can J Anaesth* 2010;57: 725-35.
- [6] Liu N, Chazot T, Hamada S, et al. Closed-loop coadministration of propofol and remifentanyl guided by bispectral index: a randomized multicenter study. *Anesth Analg* 2011;112: 546-57.
- [7] Agarwal J, Puri GD, Mathew PJ. Comparison of closed loop vs. manual administration of propofol using the Bispectral index in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53: 390-7.
- [8] Solanki A, Puri GD, Mathew PJ. Bispectral index-controlled postoperative sedation in cardiac surgery patients: a comparative trial between closed loop and manual administration of propofol. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27: 708-13.
- [9] Zandbergen EGJ, de Haan RJ, Stoutenbeek CP, et al. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxicischaemic coma. *The Lancet* 1998;352: 1808-1812.
- [10] Myles PS, Daly D, Silvers A, et al. Prediction of neurological outcome using bispectral index monitoring in patients with severe ischemic-hypoxic brain injury undergoing emergency surgery. *Anesthesiology* 2009;110: 1106-15.
- [11] Chawla LS, Akst S, Junker C, et al. Surges of electroencephalogram activity at the time of death: a case series. *J Palliat Med* 2009;12: 1095-100.
- [12] Goodman PG, Mehta AR, Castresana MR. Predicting ischemic brain injury after intraoperative cardiac arrest during cardiac surgery using the BIS monitor. *J Clin Anesth* 2009;21: 609-12.
- [13] Stammel P, Werer C, Mertens L, et al. Bispectral index (BIS) helps predicting bad neurological outcome in comatose survivors after cardiac arrest and induced therapeutic hypothermia. *Resuscitation* 2009;80: 437-42.
- [14] Leary M, Fried DA, Gaijski DF, et al. Neurologic prognostication and bispectral index monitoring after resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation* 2010;81: 1133-7.
- [15] Chollet-Xemard C, Combes X, Soupizet F, et al. Bispectral index monitoring is useless during cardiac arrest patients' resuscitation. *Resuscitation* 2009;80: 213-6.
- [16] Pawlik MF, Seyfried TF, Riegger C, et al. Bispectral index monitoring during cardiopulmonary resuscitation repeated twice within 8 days in the same patient: a case report. *Int J Emerg Med* 2008;1: 209-12.
- [17] Estruch-Perez MJ, Ausina-Aguilar A, Barbera-Alacreu M, et al. Bispectral index changes in carotid surgery. *Ann Vasc Surg* 2010;24: 393-9.
- [18] 薛雅秀, 刘清涛, 徐国勋, 等. 双额颞脑电双频指数监测在颈动脉手术中的应用. *临床麻醉学杂志* 2008;24: 592-4.
- [19] Dahaba AA, Xue JX, Hua Y, et al. The utility of using the bispectral index-Vista for detecting cross-clamping decline in cerebral blood flow velocity. *Neurosurgery* 2010;67: 102-7.
- [20] Kodaka M, Nishikawa Y, Suzuki T, et al. Does bilateral bispectral index monitoring (BIS) detect the discrepancy of cerebral reperfusion during carotid endarterectomy? *J Clin Anesth* 2009;21: 431-4.
- [21] Kaki AM, Almarakhi WA. Does patient position influence the reading of the bispectral index monitor? *Anesth Analg* 2009;109: 1843-6.
- [22] Naguib AN, Winch P, Ro PS, et al. Changes in near-infrared spectroscopy and the bispectral index during tilt-table examination. *Pediatr Cardiol* 2011;32: 234-6.
- [23] Haberland CM, Baker S, Liu H. Bispectral index monitoring of sedation depth in pediatric dental patients. *Anesth Prog* 2011;58: 66-72.
- [24] Powers KS, Nazarian EB, Tapyrik SA, et al. Bispectral index as a guide for titration of propofol during procedural sedation among children. *Pediatrics* 2005;115: 1666-74.
- [25] Lamas A, Lopez-Herce J, Sancho L, et al. Assessment of the level of sedation in children after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88: 144-50.
- [26] Crain N, Slonim A, Pollack MM. Assessing sedation in the pediatric intensive care unit by using BIS and the COMFORT scale. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3: 11-4.
- [27] Messieha ZS, Guirguis S, Hanna S. Bispectral index monitoring (BIS) as a guide for intubation without neuromuscular blockade in office-based pediatric general anesthesia: a retrospective evaluation. *Anesth Prog* 2011;58: 3-7.
- [28] Valkenburg AJ, de Leeuw TG, Tibboel D, et al. Lower bispectral index values in children who are intellectually disabled. *Anesth Analg* 2009;109: 1428-33.
- [29] Laalou FZ, Egard M, Guillot M, et al. Influence of preoperative cognitive status on propofol requirement to maintain hypnosis in the elderly. *Br J Anaesth* 2010;105: 342-6.
- [30] Ponnudurai RN, Clarke-Moore A, Ekulide I, et al. A prospective study of bispectral index scoring in mentally retarded patients receiving general anesthesia. *J Clin Anesth* 2010;22: 432-6.
- [31] Ganesh A, Watcha MF. Bispectral index monitoring in pediatric anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004;17: 229-34.
- [32] Liu SS. Effects of Bispectral Index monitoring on ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. *Anesthesiology* 2004;101: 311-5.
- [33] Myles PS, Leslie K, McNeil J, et al. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363: 1757-63.
- [34] Monk TG, Saini V, Weldon BC, et al. Anesthetic Management and One-Year Mortality After Noncardiac Surgery. *Anesth Analg* 2005;100: 4-10.
- [35] Leslie K, Myles PS, Forbes A, et al. The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-aware trial. *Anesth Analg* 2010;110: 816-22.
- [36] Kertai MD, Pal N, Palanca BJ, et al. Association of perioperative risk factors and cumulative duration of low bispectral index with intermediate-term mortality after cardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology* 2010;112: 1116-27.
- [37] Kertai MD, Palanca BJ, Pal N, et al. Bispectral index monitoring, duration of bispectral index below 45, patient risk factors, and intermediate-term mortality after noncardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology* 2011;114: 545-56.
- [38] Lindholm ML, Traff S, Granath F, et al. Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease. *Anesth Analg* 2009;108: 508-12.
- [39] Farag E, Chelune GJ, Schubert A, et al. Is Depth of Anesthesia, as Assessed by the Bispectral Index, Related to Postoperative Cognitive Dysfunction and Recovery? *Anesth Analg* 2006;103: 633-640.
- [40] An JX, Fang QW, Huang CS, et al. Deeper Total Intravenous Anesthesia Reduced the Incidence of Early Postoperative Cognitive Dysfunction After Microvascular Decompression for Facial Spasm. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 2011;23: 12-7.
- [41] Faulk DJ, Twite MD, Zuk J, et al. Hypnotic depth and the incidence of emergence agitation and negative postoperative behavioral changes. *Paediatr Anaesth* 2010; 20: 72-81.
- [42] Shiraishi T, Uchino H, Sagara T, et al. A comparison of frontal and occipital bispectral index values obtained during neurosurgical procedures. *Anesth Analg* 2004;98: 1773-5.
- [43] Dahaba AA, Xue JX, Zhao GG, et al. BIS-vista occipital montage in patients undergoing neurosurgical procedures during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 2010;112: 645-51.
- [44] Yu X, Huang Y, Du J. Bispectral index may not reflect the depth of anesthesia in a patient with glycogen storage disease type I. *Br J Anaesth* 2009;103: 616.
- [45] Luginbuhl M, Schumacher PM, Vuilleumier P, et al. Noxious stimulation response index: a novel anesthetic state index based on hypnotic-opioid interaction. *Anesthesiology* 2010;112: 872-80.
- [46] Lequeux PY, Velghe-Lenelle CE, Cantraine F, et al. Absence of implicit and explicit memory during propofol/remifentanyl anesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22: 333-6.
- [47] Yoo KY, Jeong CW, Park BY, et al. Effects of remifentanyl on cardiovascular and bispectral index responses to endotracheal intubation in severe pre-eclamptic patients undergoing Caesarean delivery under general anesthesia. *Br J Anaesth* 2009;102: 812-9.
- [48] Yufune S, Takamatsu I, Masui K, et al. Effect of remifentanyl on plasma propofol concentration and bispectral index during propofol anesthesia. *Br J Anaesth* 2011;106: 208-14.

刘媛怡 王迪芬 程玉梅

刘旭 刘明 魏国健

贵阳医学院附属医院重症医学科 550004

摘要

目的：探讨脉搏指示连续心排出量(PiCCO)技术在休克液体复苏中的临床应用价值。方法：选取2011年6月-11月8例IC的患者，运用PiCCO容量性指标指导液体复苏，记录PiCCO容量性指标心率(HR)、平均动脉压(MAP)、心排出量指数(CI)、心功能指数(CFI)、全心舒张末期容积指数(GEDI)、外周血管阻力指数(SVRI)、血管外肺水含量指数(ELWI)、血管通透性指数(PVPI)液体复苏前后的变化。同时监测复苏前、后动脉血气分析、乳酸及碱剩余值及急性生理和慢性健康评分(APACHE II)。结果：心率(HR)降低，平均动脉压、心排出量指数、心功能指数、全心舒张末期容量指数、外周血管阻力指数增高，且有统计学意义($P < 0.05$)；血管外肺水指数(ELWI)血管通透性指数(PVPI)无明显增加($P > 0.05$)。复苏前及复苏24h乳酸浓度、乳酸清除率、碱剩余及急性生理和慢性健康评分APACHE II较复苏前有明显差异($P < 0.01$)。结论：采用PiCCO容量监护仪对休克患者进行血流动力学监测，可有效协助液体复苏及维护患者生命体征的稳定。PiCCO容量性指标能较准确、可靠地评估患者容量状态，对休克液体复苏具有重要价值。

关键词：脉搏指示连续心排出量；血流动力学监测；休克；液体复苏

脉搏指示连续心排血量 (PiCCO) 监测在休克患者液体复苏中的应用

The Application of Continuous Discharge Blood Heart Pulse Instructions (PiCCO) Monitoring in Patients with Shock of the Fluid Resuscitation

Yuan-yi Liu, Di-fen Wang, Yu-mei Chen, Xu Liu, Ming Liu, Guo-jian Wei

Department of ICU, Guiyang medical school affiliated hospital 550004

对于休克患者而言，血流动力学指标监测最为必要，对于判断病情及指导治疗具有重要意义。传统的监测手段包括血压听诊、中心静脉压(CVP)和心电图(ECG)监测、尿量监测等，但这些方法在已不能满足危重患者的抢救需要。20世纪60年代末，Swan和Ganz发明了漂浮导管，并于1970年首先报道了使用该导管监测100例危重患者的结果，这一成果使血流动力学监测发生了革命性的进步^[1]。最近问世的脉搏轮廓温度稀释连续心排血量测量技术(PiCCO)是近年临床应用的一种微创血流动力学监测方法^[2]，因其微创性、科学性、简便性等优点正被广大临床医师所接受。我院2011年6月-11月在临床上应用PiCCO对8例休克的危重患者进行血流动力学监测，指导临床治疗，现报道如下。

一、资料与方法

1. 临床资料

2011年6月-11月我院重症医学科收治的休克患者8例，男3例，女5例；年龄24-82岁(47.75±11.52)，基础疾病为重症胰腺炎合并多脏器功能障碍1例，泌尿系感染并感染中毒性休克1例，胃穿孔并感染中毒性休克1例，多发伤、重型颅脑损伤并失血性休克2例，多发性肌炎并感染性休克1例，线粒体脑病并感染中毒性休克1例，心梗并心源性休克、肺炎1例。入选患者为转入ICU时既有休克，休克发病时间<24h，所有患者均予以机械通气辅助支持。

2. 方法

(1) 监测指标及方法

采用PiCCO心肺容量监护仪(德国Pulsion公司)在复苏前、复苏后6、12、24、48、72小时分别进行血流动力学监测。平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)通过股动脉导管直接测量，血流动力学指标采用热稀释法测量。通过预先留置的颈内或右锁骨下静脉导管快速推注冰盐水(<8℃)15ml，由PiCCO动脉导管测量动脉血管内温度的变化，根据温度变化曲线，计算出心排量指数(cardiac index, CI)、全心舒张末期容积指数(GEDI)、心功能指数(cardiac function index, CFI)、全身外周血管阻力指数(systemic vascular resistance index, SVRI)、血管外肺水含量(extravascular lung water index, ELWI)等血流动力学指标，连续测量3次，取平均值。于复苏前、复苏后24小时抽取动脉血检测乳酸及血气分析指标、计算乳酸清除率，并进行急性生理和慢性健康评分(APACHE II)。

(2) 治疗方法

8例患者进入ICU后，一经诊断立即进行液体复苏，复苏统一为先晶体后胶体。除此之外，所有患者均常规进行病因处理、循环支持、使用呼吸机进行呼吸支持治疗、抗感染、维持水、电解质、酸碱平衡、营养支持等各脏器功能支持治疗。

3. 统计学方法

数据采用SPSS13.0进行统计学处理，数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 液体复苏后血流动力学的变化见表1。

表1 液体复苏前后血流动力学及容量指标的比较

观察指标	HR (bpm)	MAP (mmHg)	CI [l/min/m ²]	CFI [l/min]	GED I [ml/m ²]	ELWI [ml/kg]	PVPI	SVRI [dyn*cm ⁻⁵ m ²]
复苏前	132±16.76	68±3	2.91±0.69	6.4±1.79	418±90.4	6.7±1.2	1.87±0.2	1023±384
复苏后6h	122±17.7	84±12	3.68±0.92	5.45±1.34	567±78.5	5.5±0.7	1.97±0.2	1240±294
复苏后12h	116±19.76*	95±9*	4.97±1.24*	6.20±0.99	618±90.5*	5.5±0.7	2.01±0.2	1524±440
复苏后24h	104±17.8*	93±15*	4.74±1.49*	6.95±0.49*	668±112.8*	7.2±1.4	2.16±0.2	1626±542*
复苏后48h	98±16.76*	96±4*	5.22±1.05	6.30±1.56	702±120.4*	9.6±1.7	2.23±0.2	1716±263*
复苏后72h	94±19.76*	102±9*	5.61±0.181*	4.8±0.4*	785±102.3*	8.8±1.4	2.11±0.2	2068±294*

注：与复苏前比较*P<0.05

2. 复苏前后乳酸值及24h乳酸清除率、碱剩余及急性生理和慢性健康评分APACHE II较复苏前有明显差异 (P<0.01), 见表2。

表2 复苏前后乳酸值、乳酸清除率、碱剩余及急性生理和慢性健康评分APACHE II的变化比较

	复苏前	复苏24
乳酸	6.58±2.5	1.91±0.5
乳酸清除率	4.0±1.2	10±0.2*
BE	-12.0±4.5	-4.0±1.2*
APACHE II	26±4	14±3*

注：*p<0.01, 乳酸清除率=复苏前血乳酸浓度-24h血乳酸浓度 / 复苏前乳酸浓度 X100%

3. 28天死亡率

8例病人28天死亡人数为1例, 28天死亡率为14.28%。

三、讨论

循环功能障碍是ICU常见的极危重症, 救治处理不及时或不恰当可能导致病人病情恶化、甚至死亡, 故全面的血流动力学的持续监测对于此类病人显得尤为重要。Swan-Ganz导管通过测定中心静脉压 (CVP) 和肺动脉压 (PAWP) 等反映心脏前负荷等容量指标。近来的多项研究提示, 应用CVP和PAWP反映心脏前负荷, 以压力间接评价容量状态的指标并不灵敏和精确, 易受胸腔内压力、心脏及血管顺应性、瓣膜反流等因素的限制, 使其对容量负荷判断的准确性受到影响^[3]。脉搏指示连续心排出量 (PICCO) 技术是一项的脉搏轮廓连续心排出量与经肺温度稀释心排量联合应用的新技术, 近年来逐渐广泛应用于重症患者的血流动力学监测。本组8例病人为尽早达到复苏目标, 立即PICCO监测GED I、ITBI、CI、ELWI、PVPI评估是否液体复苏效果。将GED I<680mL/m²、ITBI<850mL/m²作为开始液体复苏的指征。同时可利用ELWI监测是否存在肺水肿。只要ELWI没有明显增高, 就可以保证组织灌注。PVPI了解肺血管通透性的改变, 根据指标的变化

调整治疗方案。本组研究证实复苏6h、复苏12h、复苏24h、复苏48h、复苏72h, GEDI、ITBI、CI、MAP明显增高, 同时并不使ELWI、PVPI增高。提示PICCO监测可帮助及时准确了解病人的前负荷、心肌收缩力、外周血管阻力、血管通透性及血管外肺水变化, 指导容量复苏和抗休克治疗。本研究中监测乳酸清除率、APACHE II及碱剩余几项指标,

发现复苏后24h乳酸清除率明显提高, APACHE II明显减小, 提示依据PICCO容量指标指导下的液体复苏, 能明显改善休克的患者的氧代谢, 改善组织灌注。

通过对8例重症患者的PICCO监测, 我们体会到: 动态监测血流动力学参数的变化, 可指导我们对重症休克患者进行恰当的液体治疗和血管活性药物的使用。首先, 提供容量参数, 反映心脏前负荷。GED I、胸腔内血容量 (ITBI) 与液体容量相关, 并且不受胸内压的变化影响, GEDI已被许多研究者证实是一项可重复、敏感且比肺动脉阻塞压 (PAWP)、右心室舒张末期压 (RVEDV)、CVP更能准确反映心脏前负荷的指标^[4]。其次, PICCO引进了ELWI作为指标, 与液体容量相关, 可直观地评价肺水情况, 可用来预测肺水肿的发生^[5]。而肺血管通透性指数 (PVPI) 提示了肺水肿形成的原因, PVPI升高提示因炎症反应而导致的毛细血管渗漏, 如其正常提示心源性肺水肿。第三, 提供心肌收缩力和后负荷相关指标, CEF、左心室收缩力指数 (dPmx) 心功能指数 (CFI) 反映了心肌收缩功能, 外周血管阻力指数 (SVRI) 反映了后负荷, 结合心搏出量指数 (CI) 等参数, 可帮助判别休克类型, 如感染性休克为高排低阻型, 表现为CI升高, SVRI降低。

综上所述, PICCO可以安全、及时、有效地监测危重患者休克期的血流动力学指标, 优于传统的Swan-Ganz漂浮导管, 可有效协助液体复苏及维持患者生命体征的稳定。

参考文献

- [1] Palmieri TL The inventors of the Swan Ganz catheter : H.J.C Swan and William Ganz. *Curr Surg*, 2003, 60(3) : 351.
- [2] Lopez-Herce J, Bustinza A, Sancho L, et al. Cardiac output and blood volume parameters using femoral arterial thermodilution. *Pediatr Int*, 2009, 51(1) : 59.
- [3] 张鸿飞, 饶世元. 脉搏指示连续心排出量技术在心脏前负荷测量的应用近况[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2006, 27(1) : 59-60.
- [4] Pohl T, Kozieras J, Sakka SG Influence of extravascular lung water on transpulmonary thermodilution derived cardiac output measurement. *Intensive Care Med*, 2008, 34(3) : 533.
- [5] Martin GS, Eaton S, Mealer M, et al. Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study[J]. *Crit Care*, 2005, 9(2) : 74-82.

生物信息与生物医学工程国际学术会议

会议日期: 2012. 5. 17-2012. 5. 20

主办单位: IEEE Eng. in Medicine and Biology Society, USA

会议主席: Prof. Kuo-Chen Chou

会议背景: 第六届IEEE生物信息与生物医学工程国际学术会议将于2012年5月17日至20日在中国上海召开。会议由IEEE医学与生物工程学会、武汉大学、同济大学、戈登生命科学研究所、工程信息研究院等多所高校和研究机构共同举办。此次会议将聚集亚太、北美、欧洲乃至全世界知名专家及学者, 共同探讨生物信息和生物医学工程领域的新成果及新议题。

目的：将重症监测治疗技术应用于重症手足口病患儿的救治，以探讨对病情及预后的影响。方法：选择自2009年1月1日—2009年9月6日24时入住我院手足口病重症病房的重症手足口病患儿492例，分析：①发病年龄、性别。②最高体温、皮疹、严重表现及并发症等。③机械通气患儿的带机时间，机械通气并发症。④WBC、血糖、血乳酸、心肌酶、肝功酶、胸片及病原学检查等辅助检查结果。应用重症监测治疗技术及脏器功能支持等。结果：83.7%患儿年龄在3岁以下；100%患儿发热；100%患儿口腔或手、足、臀部有皮疹。神经系统并发症表现为精神差、易惊、肢体抖动、嗜睡；呼吸系统表现为呼吸急促、浅慢、节律不规则；循环系统表现为心率增快、减慢、血压增高或降低、皮肤花斑、四肢皮温低；辅助检查：部分病例出现血WBC、AST、ALT、CK-MB和血糖、血乳酸升高，咽拭子EV71-PCR阳性率36.6%，肛拭EV71-PCR阳性率41.9%。胸片表现为肺纹理增粗、渗出或无明显异常。机械通气患儿147例。492例患儿治愈489例，死亡3例，死亡率0.61%。无1例患儿有机械通气并发症及神经系统后遗症。结论：在本次手足口病救治中，应用重症监测治疗技术对重症患儿各个脏器系统进行监测治疗，可降低死亡率，减少并发症，避免神经系统并发症。

关键词：手足口病；重症监测治疗技术；EV71；临床研究

责任作者及联系方式：田辉，E-mail:lcjsj@163169.net

重症监测治疗技术对重症手足口病患儿病情及预后的影响

Effect of the Intensive Care Technical on the Pathogenetic Condition and Prognosis of Severe Hand, Foot and Mouth Disease

Tie-Jun Wu, Hui Tian

Department of Anesthesiology, Liaocheng city people's hospital, Shandong province 252000

Abstract

Objective: To explore the impact of intensive monitoring and treatment technology on the pathogenetic condition and prognosis of severe hand-foot-mouth disease(HFMD) cases.

Methods: Select from Intensive care unit in Liaocheng peoples'hospital from January 1to September 6 in 2009 and analyze :1. Age at onset, sex .2 The maximum body temperature, erythra, severe manifestations and complications.3.the time and complications mechanical ventilation.4. auxiliary examination referred to white blood cell, blood glucose, blood lactic acid, cardiac enzymes, liver enzymes, chest X-ray and etiological examination.Use intensive monitoring and treatment technology on the children.

Results: 83.7% of children were under 3 years. All children had fever and exanthem in mouth, hand, foot, or haunch. Neurological complications were worse for mental performance, hyperarousal and limb shaking, lethargy. Respiratory complications showed shortness of breath, shallow slow, irregular rhythm; circulatory system complications manifested as increased heart rate, decreased heart rate, hyperpiesia, hypopiesia, piebald skin, low limb skin temperature. Auxiliary examination: WBC, AST, ALT, CK-MB and blood glucose, blood lactic acid increased in some cases, throat swab EV71-PCR positive rate was 36.6%, rectal swab EV71-PCR positive rate was 41.9%.Chest X-ray showed lung markings thickening, effusion, or no obvious abnormality. In 492 critical illness cases, 147 cases was mechanical ventilational, 489 cases was cured, and 3 died. The mortality rate 0.61%. No one had mechanical ventilation complications and neurological sequelae.

Conclusion: The critical hand-foot-mouth disease was severe, changed quickly. When complicating neurogenic pulmonary edema it was difficult to treat and was in a high fatality rate. Identificating critical illness children early and utilizing intensive monitoring and treatment technologies timely could reduce mortality and complications as well as avoid the complications of the nervous system.

Key Words: hand-foot-mouth disease; Intensive monitoring and treatment technology; EV71; clinical research

Corresponding Author: Hui Tian, E-mail:lcjsj@163169.net

手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)是由多种肠道病毒感染引起的急性传染病，肠道病毒71型(Enterovirus71, EV71)是引起重症手足口病的重要病原体。从危重病角度分析，EV71感染患儿后，病原体刺激机体细胞（主要是血管内皮细胞、中性粒细胞和单核-巨噬细胞）产生多种促炎和抗炎介质，由于促炎/抗炎平衡失调，发生全身炎症反应综合征(SIRS)或代偿性炎症反应综合征

(CARS)。细菌、病毒、真菌等病原体感染引起的SIRS均称为脓毒血症。从脓毒血症、SIRS至多器官功能障碍综合征(MODS)，是一个连续发生发展的过程，早期治疗尚可恢复，如不及时治疗，则发展为多系统器官功能衰竭(MOF)，导致死亡。重症手足口病患儿的治疗不仅仅是抗病毒、脱水减轻脑水肿，而应该包括各脏器系统功能的监测、针对休克和原发病的治疗、早期各脏器系统功能支持等等。本研究基

于这一理论,对492例重症患儿应用重症监测治疗技术,取得了显著的效果。

一、对象与方法

1. 一般资料

我院自2009年1月1日至2009年9月6日24时收治的重症手足口病患儿492例。

2. 诊断标准

参照我国卫生部制定的《手足口病预防控制指南(2008年版)》及《肠道病毒(EV71)感染诊疗指南(2008年版)》^[1,2]。重型:出现神经系统受累表现。如:精神差、嗜睡、易惊、谵妄;头痛、呕吐;肢体抖动、肌阵挛、眼球震颤、共济失调、眼球运动障碍;无力或急性弛缓性麻痹;惊厥。体征可见脑膜刺激征,腱反射减弱或消失。危重型:出现下列情况之一者:①频繁抽搐、昏迷、脑疝。②呼吸困难、紫绀、血性泡沫痰、肺部啰音等。③休克等循环功能不全表现。

3. 研究方法

查阅相关病案,回顾性分析:①发病年龄、性别及小儿危重病例评分;②最高体温、皮疹、严重表现及并发症等;③机械通气患儿的带机时间,机械通气并发症;④入院后立即检测WBC、血糖、血乳酸、心肌酶、肝功酶、胸片及病原学检查等。

4. 监测内容

(1)脑功能监测:动态观察患儿的意识、瞳孔大小和反应以及运动、感觉和反射等神经系统的情况。(2)体温监测:采用玻璃汞柱式体温计每2小时测腋下温度。(3)血流动力学监测:包括持续心电、血压监测及有创血压监测、中心静脉压监测。(4)呼吸功能监测:包括患儿的呼吸频率、潮气量、每分钟通气量、动脉血气分析、经皮血氧饱和度。(5)胃肠道功能监测:动态观察是否存在食欲不振、腹胀、腹泻、消化道应激性溃疡。(6)肾功能监测:监测每天尿量、尿比重、尿液镜下检查及血浆尿素氮、肌酐、β2微球蛋白测定。(7)肝功能监测:包括蛋白代谢、糖代谢、脂类、胆红素代谢、血清酶学监测。

5. 治疗方法

(1)呼吸支持

492例危重患儿中147例进行气管插管、机械通气治疗,呼吸方式IPPV, PEEP 8-14cmH₂O,保持呼吸道通畅,充分镇静,咪达唑仑0.1-0.2mg/(kg·h)持续静脉泵入。符合撤机指标后撤离呼吸机。(2)循环系统功能支持:首选非洋地黄类、具有正性肌力作用的血管活性药物多巴胺、多巴酚丁胺持续静脉泵入。严重心功能障碍,经上述治疗不能改善时可用米力农持续静脉泵入。对于四肢末梢温度低、毛细血管再充盈时间延长的患儿应用东莨菪碱0.3mg/次静推,10-15分钟重复一次,应用3-5次,改善微循环。有心肌受损者应用磷酸肌酸或1,6二磷酸果糖。(3)脑功能支持:20%甘露醇、氟美松减轻脑水肿。存在血浆渗透压低,有效循环血量不足情况,应用白蛋白1.0g/kg,可起到降低颅内压和增加血

容量双重作用。头部冰袋物理降温。恢复期有神经系统后遗症者高压氧治疗。(4)消化系统功能支持消化道出血时,禁饮食,4℃生理盐水洗胃,思密达保护胃黏膜。病情好转后及时饮食。机械通气患儿鼻饲喂养。腹胀,无大便时肛管排气或清热解毒合剂灌肠刺激结肠蠕动。应用微生态制剂调节肠道菌群。(5)保护肾功能,避免应用有肝肾损害药物。监测每24小时出入量,维持水电解质平衡。(6)抗病毒抗感染:利巴韦林抗病毒,加强无菌操作,减少呼吸机相关性肺炎的发生。做细菌学检测,合理使用抗生素。(7)丙种球蛋白(2g/kg),分2-3天静脉点滴。

6. 统计学方法

采用SPSS13.0软件对数据进行统计处理,计量资料以均数±标准差(x±s)表示,计数资料以例数(百分数)表示。

二、结果

1. 发病年龄、性别分布情况,见表1。

表1 患儿年龄及性别分布表

年龄	男(例)	女(例)	总计(例)
0-12月	55	17	72
1岁	157	85	242
2岁	65	33	98
3岁	36	13	49
4岁	14	7	21
5岁	4	1	5
6岁	4		4
7岁		1	1
总计	335	157	492
男:女	2.13:1		
平均	(22.5±10.3)月龄		

2. 临床表现

(1)患儿发热492例(100%),平均体温(38.84±0.62)℃,最高体温分布情况见表2。

表2 最高体温分布情况

最高体温(℃)	例数	百分比(%)
>39	220	44.70
38-38.9	272	55.30
<38	0	0
总计	492	100

(2)492例患儿有皮疹或口腔疱疹(100%)。

(3)神经系统、呼吸系统、循环系统表现情况见表3。

表3 神经系统、呼吸系统、循环系统表现情况

神经系统并发症	例数	呼吸系统表现	例数	循环系统表现	例数
精神差	242	呼吸急促	125	心率增快	159
肢体抖动	289	呼吸浅慢	31	心率减慢	84
易惊	275	呼吸节律不规则	26	血压增高	75
嗜睡	98			血压降低	14
惊恐	94			皮肤花斑	14
意识不清	14			四肢末梢皮温低	219

(4)机械通气患儿147例,带机时间平均(58.09±18.48)小时。无1例出现机械通气并发症。

3. 辅助检查

(1)WBC>15×10⁹/L98例(20.0%),WBC<4×10⁹/L25例(5.1%);

(2) 血糖平均 (9.94 ± 3.79) mmol/L, 具体检测结果见表4。

表4 血糖检测结果

血糖 (mmol/L)	例数	百分比 (%)
3.9-6.1	186	37.80
6.2-8.9	139	28.20
>9	151	30.70
<3.8	16	3.30

(3) 乳酸正常106例 (21.5%), 增高386例 (78.5%), 平均 (1.86 ± 0.82) mmol/L;

(4) 心肌酶, CK-MB升高59例 (12.0%);

(5) 肝功酶ALT、AST增高63例 (12.8%);

(6) 胸片表现见表5:

表5 胸片表现

胸片表现	例数	百分比 (%)
肺纹理增粗、紊乱	132	26.80
双肺点片状、大片状高密度影	84	17.10
无明显异常	276	56.10

(7) 病原学检查

咽拭子EV71-PCR阳性180例 (36.6%), 肛拭子EV71-PCR阳性206例 (41.9%)。

4. 住院天数

13.93 ± 1.57 天

5. 转归

治愈489例, 死亡3例, 死亡率0.61%。

二、讨论

我院手足口病重症病房自2009年1月1日至9月6日24时, 共收治重症病例492例。我们将重症监测技术应用于手足口病患儿的病情观察及评估, 动态观察病情变化及监测体温、脑功能、呼吸功能、血流动力学、胃肠道功能、肝肾功能, 及时处理, 可避免神经源性肺水肿、脑疝、呼吸循环衰竭等严重并发症的发生。

我们在注重全面监测同时, 采用小儿危重病例评分法^[3] (pediatric critical illness score, PCIS) 评估患儿病情轻重。多项研究证明^[4-7], PCIS对判断患儿病情及预后有着重要的作用。本研究中492例患儿PCIS平均 (75.6 ± 4.2) 分, 均为危重及极危重病例。其中最低60分, 该患儿入院时神志不清, 呼吸困难, 口鼻腔血性泡沫痰涌出, 双肺听诊满布水泡音, 心率200次/分, 心音低。血压低, 皮肤湿冷, 紫绀, 可见大理石纹。应用PEEP最高16cmH₂O, 最终抢救无效死亡。说明值越低病情越重, 小儿危重病例评分法可准确判断手足口病病情轻重, 并对动态观察病情, 指导治疗有着重要的作用。

本研究中所有患儿均发热, 且多表现为高热。根据指南的诊断标准, 发现高热持续不退或反复时, 应考虑到重型病情的可能。高热容易损害重要脏器功能而危及生命, 因而体温监测是判断预后和及时采取相应救治措施的重要依据。

脑功能监测尤为重要, 492例重症患儿均有神经系统并发症表现, 以精神差、嗜睡、肢体抖动、易惊、惊恐为主。

脑干脑炎是病毒性脑炎中的极危重型, 表现为意识障碍、高热、呼吸节律、频率改变, 呼吸暂停及循环系统功能障碍。如果处理不及时, 可以短时间内进展为呼吸循环衰竭及神经源性肺水肿 (neurogenic pulmonary edema, NPE), 危及生命。

血流动力学监测包括心率、无创及有创血压监测、中心静脉压监测。循环系统表现为心率增快159例, 心率减慢84例, 血压增高75例, 血压降低14例, 皮肤花斑14例, 四肢末梢皮温低219例; 血压监测是血流动力学监测方面的重要指标。针对血压情况选用血管活性药物。2例患儿行持续桡动脉血压监测及中心静脉压监测, 可以实时反映患儿的血压变化及循环血容量, 便于及时发现异常而给予相应的处理。对于婴幼儿, 四肢末梢温度及皮肤花斑也反映循环系统的功能情况。

呼吸功能监测的目的是早期发现有NPE及呼吸衰竭倾向患儿, 及时机械通气治疗。NPE病死率高, 是EV71病毒感染的重要并发症^[8]和主要死因^[9], 90%病例于发病后12h内死亡^[10]。NPE在早期仅表现为心率增快, 血压升高, 呼吸急促等, X线检查也常无异常或仅有双肺纹理增粗模糊。从呼吸急促到血性泡沫痰的过程非常短暂, 往往只有数小时。待临床表现明显时虽易诊断, 但已是晚期。所以, 对重症病例应密切观察评估, 及时给予机械通气治疗, 可以最大限度避免NPE, 降低死亡率。本研究中132例患儿存在肺纹理增粗、紊乱 (26.8%), 84例患儿双肺可见点片状、大片状高密度影 (17.1%), 276例患儿胸片无明显异常 (56.1%)。对重症手足口病患儿无论是否已发生呼吸功能障碍, 都应确保呼吸道通畅、积极供氧、尽早给予呼吸支持。气管插管、机械通气是神经源性肺水肿最主要的治疗措施。主张早期气管插管及机械通气, 使用高PEEP。早期呼吸支持可明显缩短上呼吸机时间, 有利于尽早撤离呼吸机、减少机械通气并发症及改善预后。我们观察到呼吸频率、节律改变是上机的指征, 提示脑炎累及脑干呼吸中枢, 以及颅内压增高。在对症治疗的同时, 应及时予以脱水降颅压治疗, 防止脑疝的发生。147例机械通气患儿平均上机时间 58.09 ± 18.48 小时, 无1例发生呼吸机相关性肺炎。

撤机指征: ①停用镇静剂后神志转清, 无抽搐及肌阵挛。②呼吸机方式改为CPAP, 参数: PEEP < 4cmH₂O; FiO₂ 30%; PS 10 cmH₂O, 观察自主呼吸平稳, 频率20-30次/分, 自主呼吸潮气量达到6-8ml/kg, 血气分析结果理想。③循环稳定, 四肢温暖, 无皮肤花斑及大理石纹。④胸片好转, 渗出明显减轻或消失。⑤血糖、乳酸恢复正常。

EV71病毒是肠道病毒的一种, 患儿感染后多伴有胃肠道症状, 表现为食欲不振、腹胀、便秘、腹泻等。在重症患儿中, 胃肠道缺血的现象十分普遍。在伴有缺血、缺氧的病理状态下, 机体为维持心脑等“生命器官”的灌注和氧供, 会以牺牲一部分相对次要的组织器官的灌注为代价而发生“选择性的血管收缩”, 从而导致部分组织器官与全身缺血不成比例的、远重于其他组织器官的损伤。胃肠道即是受到这种影响的最重要的内脏器官之一。鉴于胃肠道粘膜屏障的重要性及

其在机体缺血缺氧状态下的易损性，故在重症患儿要特别注意监测与保护。

严重的循环功能障碍和呼吸功能不全所造成的低血压、低氧血症、酸中毒等均可对肾脏构成严重的损害以致肾衰竭。重症患者的肾功能的状况对各个病损器官功能的治疗均有明显的临床意义。通过肝功能监测可以了解是否有肝损伤和损伤程度，及时应用保肝药物。肝功能障碍是SIRS和MODS的一部分。所有患儿既往均无肝肾病史，其中有1例急危重症患儿出现毛细血管渗漏综合征，表现为全身水肿、无尿、肾功能衰竭，行持续性动静脉血液滤过，抢救76小时。

本研究中白细胞增高及血糖升高的比率高达20.0%及58.9%，血糖升高表现更明显，与指南参考指标相符。有文献报道高血糖，白细胞升高和肢体软弱是NPE的高危因素，其中高血糖是最主要的危险因素^[10]。血乳酸浓度可反映组织的灌注情况，血乳酸水平和危重病之间存在良好的相关关系。492例患儿血乳酸增高386例，平均 $1.86 \pm 0.82 \text{ mmol/L}$ ，说明患儿病情危重，存在微循环障碍及组织缺氧，治疗注意改善组织灌注及氧供。

本研究492例重症患儿治愈489例，死亡3例，死亡率0.61%，平均住院天数 13.93 ± 1.57 天。无一例患儿有神经系统后遗症。

综上所述，本次流行中重症手足口病病情相对重，变化快，并发神经源性肺水肿治疗困难，病死率高。早期识别重症患儿，及时应用重症监测治疗技术救治，可降低死亡率，减少并发症。

参考文献

- [1] 卫生部. 手足口病预防控制指南(2008年版)[S]. 2008, 5:2.
- [2] 卫生部《肠道病毒(EV71)感染诊疗指南(2008年版)》. 传染病信息, 2008, 21: III-IV.
- [3] 宋国维. 小儿危重病例评分[J]. 中华急诊医学杂志, 2003, 12(5): 359-360.
- [4] 中华医学会儿科学会急救学组. 第四届全国小儿急救医学研讨会纪要. 中华儿科杂志, 1995, 33: 370-373.
- [5] 小儿危重病例评分试用协作组. 小儿危重病例评分法(草案)临床应用的评价. 中华儿科杂志, 1998, 36: 579-582.
- [6] 蔡正维, 宋自强, 卢伟等. 小儿危重病例评分法在婴幼儿重症肺炎中的应用[J]. 小儿急救医学, 2005, 12(6): 495-496.
- [7] 李耿, 喻文亮, 于学军等. 小儿危重病例评分和死亡指数在急性呼吸窘迫综合征中的应用[J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(5): 518-521.
- [8] Wang SM, Liu CC, Tsen gHW, et al. Clinicals pectrum of enterovirus 71 infection in children in southern Taiwan, with an emphasis on neurologic complications[J]. Lancet, 1999, 354(9191): 1682-1686.
- [9] 郭红梅. 肠道病毒71神经系统感染[J]. 国外医学·流行病学传染病学分册, 2002, 29(1): 19221.
- [10] 王中林. 肠道病毒71感染的研究进展[J]. 国外医学·儿科学分册, 2001, 28(6): 311-313.

重庆市第三届重症医学大会

为促进我市重症医学发展，提高重症诊治水平，规范基层ICU建设，重庆市医学会将于2012年在重庆召开第三届重症医学大会。大会将介绍重症医学的最新进展，研讨基层ICU的建设和规范问题，交流近年来重症医学领域中临床和科研成果。届时将邀请国内外著名重症医学专家进行专题报告并重点研讨重症病人治疗方法实施规范、ICU管理和重庆市重症医学发展方向。欢迎各医疗机构从事重症医学、急诊、麻醉、呼吸、创伤及相关学科的同道踊跃投稿并参加会议。同时热切欢迎全国各相关学科的专家、同道出席。

一、征文内容

(一) 重症医学现状与规范化建设；(二) 严重感染、休克与多器官功能障碍综合征；(三) 脓毒血症；(四) COPD与机械通气；(五) ADRS与机械通气；(六) 呼吸机相关性肺炎；(七) 危重病病人的免疫治疗；(八) 侵袭性真菌感染；(九) 连续性血液净化；(十) 重症胰腺炎；(十一) ICU的镇痛与镇静；(十二) 营养与代谢支持；(十三) 心肺脑复苏；(十四) 血流动力学监测与容量复苏；(十五) 产科危重症与ICU；(十六) 创伤急救与ICU；(十七) 重症中毒；(十八) 其他与重症医学有关的学术内容。

二、征文要求

- (一) 未在国内公开发表的论文(请勿投综述类文章)；
- (二) 全文一份，5000字以内，编排顺序为：题目、单位、邮编、姓名、正文；
- (三) 摘要一份，800字以内，编排顺序为：题目、单位、邮编、姓名、正文。摘要的正文格式必须包括：目的、方法、结果和结论四部分(对因时间限制不能完成全文的作者，本次会议允许仅投摘要)；
- (四) 请务必将通讯地址、联系电话(单位座机、手机)、Email填写仔细，以便及时联系。
- (五) 请作者自留底稿，文责自负，恕不退稿。
- (六) 投稿截止时间：2012年3月31日。

三、投稿方式

大会全部采用网上投稿，信箱：chongqing_icu@yahoo.cn，投稿时请在主题注明“第三届重症医学大会征文”字样。

四、其他事项

(一) 学术论文证书和学分：被会议录用的论文，将收入大会论文汇编。全体参会代表可获得重庆市I类继续教育学分。(二) 论文评奖：我们将组织专家对投稿论文进行评审，评选出一、二、三等奖，获奖论文将予以奖励。并将优秀稿件推荐给国内公开刊物。

目的：监测脓毒症患者外周血Th17细胞和细胞因子IL-17、IL-6的表达水平，探讨脓毒血症患者免疫功能变化的可能机制。方法：取2010年4月至11月住我院ICU病房的脓毒症患者62例，采用流式细胞术检测外周血Th17% (Th17/CD4+T)，应用ELISA (酶联免疫吸附方法) 检测血浆IL-17和IL-6的表达水平。同时选取来自我院体检中心的健康查体者30例作为对照组。结果：脓毒症患者外周血Th17%明显高于健康对照组[(6.94±1.95) %比 (1.91±0.32) %，P<0.01]；血浆IL-17、IL-6的表达亦显著高于对照组[(56.52±16.06) pg/ml比 (19.59±1.98) pg/ml； (220.68±86.41) pg/ml比 (24.39±0.87) pg/ml]。患者血浆IL-17与IL-6表达水平呈正相关 (r=0.886, p<0.01)。Th17的表达与IL-17、IL-6的表达亦呈正相关，(r1=0.846, r2=0.891, 均P<0.01)。结论：脓毒血症患者外周血中Th17%增加，血浆IL-17及IL-6表达水平亦升高，提示Th17可能参与脓毒症的发病机制。

关键词：脓毒血症；Th17；IL-17；IL-6

脓毒血症患者外周血Th17细胞与细胞因子表达的变化

Alteration of Th17 Cells and Plasma Cytokines Levels in Sepsis Patients

Tie-jun Wu, Cui-cui Kang

Department of ICU, Liaocheng People's Hospital, China 25200

Abstract

Objective: To investigate the alteration of Th17 and its associated cytokines IL-17 and IL-6 in patients with sepsis, and their impact on immune function.

Method: Sixty-two patients admitted to ICU of our hospital in April to November 2010, The frequencies of Th17 in peripheral blood were detected by flow cytometric analysis. Th17 related plasma cytokines (including IL-17 and IL-6) concentrations were measured by enzyme linked immuno-sorbent assay. Thirty healthy individuals that come from the center for examination of our hospital served as controls.

Result: The frequencies of Th17 in peripheral blood was significant higher than normal control [(6.94±1.95) % vs (1.91±0.32) %，P<0.01]. Th17 related cytokines IL-17 and IL-6 markedly increased in patients with sepsis compared with normal control [(56.52±16.06) pg/ml vs (19.59±1.98) pg/ml; (220.68±86.41) pg/ml vs (24.39±0.87) pg/ml]. Plasma concentration of IL-17 was positively correlated with concentration of IL-6 (r=0.886, P<0.01). A significant correlation was found between Th17 and IL-17、IL-6 (r1=0.846, r2=0.891, both P<0.01).

Conclusion: The frequencies of Th17 increased in patients with sepsis, and its related cytokines IL-17 and IL-6 were also increased, which may suggest a potential role for Th17 in patients of sepsis.

Key Words: Sepsis; T helper 17 cells; IL-17; IL-6

脓毒血症是严重创伤、烧伤、休克、感染、大手术后常见的并发症，是目前临床上的一个难题，患者预后差，住院时间长，死亡率高，已日益成为重症医学的首要问题。全世界每年大约1000人中就有3人发生严重感染，并呈现出不断增长的趋势^[1,2]。由于脓毒血症发病机制复杂，涉及感染、炎症反应、免疫等一系列问题，并与机体多系统、多器官的病理生理改变密切相关^[3]，因此成为重症医学界的重要课题，加强对脓毒血症的深入研究就有十分重要的临床意义。Th17细胞是近年来发现的一类不同于Th1、Th2的CD4⁺T细胞亚群，在其分化过程中需要转化生长因子β、IL-6、STAT3等的参与。Mangan等^[4]研究发现，IL-6可以更好的促进原始CD4⁺T细胞向Th17发展。Th17细胞可特异性的分泌IL-17，并在炎症反应及自身免疫性疾病中发挥重要作用。该研究通过检测脓毒血症患者外周血中Th17%，及促进其分化的IL-6和其特异性分泌的IL-17的水平，探讨其在脓毒血症患者中的作用，为脓毒血症的免疫调理治疗提供理论依据。

一、资料与方法

1. 一般资料

2010年4月至11月住我院ICU病房的脓毒血症患者62例，

其中男35例，女27例，年龄27-70岁，平均(52.92±11.97)岁。其中重症肺炎18例，胰腺炎9例，腹腔感染12例，创伤术后15例，其他8例。设对照组30例，均来自我院体检中心健康查体者，男18例，女12例，年龄26-70岁，平均(52.37±13.16)岁。两组患者性别、年龄比较差异无统计学意义 (P>0.05)。

2. 诊断标准

根据2001年国际脓毒症定义会议^[5]制定的诊断标准：①感染，已证明或疑似的感染，同时含有下列某些征象：发热(中心体温>38.3℃)，低温(中心体温<36.0℃)，心率>90次/分或大于不同年龄的正常心率的2个标准差，气促>30次/分，意识状态改变，明显水肿或液体正平衡>20mL/kg超过24h，高糖血症(血糖>6.1mmol/L)而无糖尿病史；②炎症参数：白细胞增多症(白细胞计数>12×10⁹/L)，白细胞减少症(白细胞计数<4×10⁹/L)，白细胞计数正常，但不成熟白细胞>0.1，C反应蛋白>正常2个标准差，前降钙素>正常2个标准差；③血流动力学参数：低血压(收缩压<90mmHg，平均动脉压<70mmHg，或成人收缩压下降>40mmHg，或按年龄下降>2个标准差)，混合静脉血氧饱和度>70%，心排出指数>3.5L/(min·m)；④器官功能障碍参数：低氧血症(PaO₂/

$FiO_2 < 300$), 急性少尿[尿量 $< 0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 至少2h], 肌酐增加 $\geq 38 \mu\text{mol/L}$, 凝血异常($\text{INR} > 1.5$ 或 $\text{APTT} > 60$ 秒), 腹胀(无肠鸣音), 血小板减少症(血小板计数 $< 100 \times 10^9/\text{L}$), 高胆红素血症(总胆红素 $> 70 \text{ mmol/L}$) ⑤组织灌注参数: 高乳酸血症($> 3 \text{ mmol/L}$), 毛细血管再充盈时间延长或皮肤出现花斑

排除标准: 各类自身免疫性疾病、急性心脑血管疾病、HIV感染、病毒性感染, 6个月内使用过影响免疫功能的药物等。

3. 研究方法

(1) 标本采集

每例患者均在诊断为脓毒症后第二天(采血时间在发病24小时内)采取外周静脉血5ml, 肝素钠抗凝; 取2ml置于4℃冰箱, 2小时内进行刺激与培养, 用于流式细胞学检测; 外周血3000r/5min离心后取血浆保存于-80℃冰箱, 用于ELISA检测细胞因子。

(2) 流式胞内细胞因子检测

①采集患者外周静脉血5ml, 肝素钠抗凝; ②淋巴细胞刺激及高尔基体蛋白转运抑制: 取外周血50ul, 与50ul 1640培养基混匀, 加入5ul刺激剂(购自美国BD公司), 37℃ 5%CO₂培养箱培养刺激4—6小时; ③标记细胞膜表面CD3、CD4: 取出刺激后的细胞, 混匀, 加入CD3 PC5 10ul、CD4 FITC 20ul(购自美国BD公司), 避光孵育20分钟; ④破膜: 加入破膜固定剂中的1液200ul, 轻微混匀, 避光固定15分钟, 加入2ml PBS, 混匀, 1500r/5min离心, 弃上清, 加入200ul破膜固定剂中的2液, 轻微混匀, 静置5分钟; ⑤标记胞内IL-17并标记内对照抗体: 收集上述细胞等分为测定管和同型对照管, 测定管加入IL-17APE 5ul(购自美国EB公司), 对照管加入内对照抗体(IgG1PE)5ul, 室温避光孵育30分钟, 加入2ml PBS混匀, 1500r/5min离心, 弃上清; ⑥Th17细胞亚群检测: BD FACS Calibur 流式细胞仪上机检测, 以CD3射门, CD3⁺、CD4⁺、IL-17A⁺为Th17细胞, 占CD3⁺、CD4⁺细胞的比值为: $\text{Th17\%} = \frac{(\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{IL-17A}^+ - \text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{IgG1}^+)}{\text{CD3}^+\text{CD4}^+} \times 100\%$ 。

(3) 血浆细胞因子的检测

用ELISA试剂盒检测血浆中IL-17表达水平, 同时应用电化学发光法检测血浆中IL-6的表达, 人IL-17 ELISA试剂盒由北京四正柏生物科技有限公司提供; IL-6检测设备为购自罗氏公司的modular analytics E170 and cobas e 601分析系统。操作过程严格按照说明进行。

4. 统计学处理

所有数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用SPSS17.0统计软件进行统计学分析, 组间比较采用t检验; 相关性检验采用Spearman等级相关性检验分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 临床资料的比较

与对照组比较, 脓毒症组体温、白细胞、C反应蛋白、

乳酸值、APACHE II评分差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 两组临床资料的比较

组别	体温 (°C)	WBC ($10^9/\text{L}$)	CRP (mg/L)	乳酸值 (mmol/L)	APACHE II评分
脓毒症组	38.3 ± 0.62	15.76 ± 3.54	132.22 ± 47.41	4.12 ± 1.24	25.45 ± 4.81
对照组	36.6 ± 0.73	5.72 ± 1.19	11.95 ± 3.31	0.82 ± 0.19	9.43 ± 1.87

注: 与对照组比较, $P < 0.05$

2. 外周血Th17%、IL-17、IL-6比较

与对照组比较, 脓毒症患者Th17%、IL-17、IL-6表达明显升高, 差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

表2 两组Th17%、IL-17、IL-6比较

组别	例数	Th17%	IL-17	IL-6
脓毒症组	62	6.94 ± 1.95	56.52 ± 16.06	220.68 ± 86.41
对照组	30	1.91 ± 0.32	19.59 ± 1.98	24.39 ± 0.87

注: 与对照组比较, $P < 0.01$

3. 相关性分析

IL-17与IL-6水平呈正相关($r = 0.886$, $P < 0.01$); Th17%与IL-17($r_1 = 0.846$, $P < 0.01$)及Th17与IL-6($r_2 = 0.891$, $P < 0.01$)均呈正相关。

三、讨论

脓毒症是临床常见急危重症, 常继发于创伤、休克、感染和手术后, 如不及时有效处理, 常可合并多器官功能障碍综合征(MODS), 最终导致患者死亡。虽然近年来对脓毒症发病机制和治疗的研究取得一定进展, 但患者发病率和死亡率仍较高。如何降低脓毒症患者的发病率和死亡率成为目前该领域的研究热点。机体免疫反应和炎症反应被认为是脓毒症发病的中心环节, 主要表现为淋巴细胞凋亡及功能抑制。T淋巴细胞是介导免疫应答的主要免疫细胞, 其被激活后通过不同的分化途径获得特定的生物学功能, 根据产生细胞因子和生物学功能的不同分为辅助性T细胞(Th)和调节新T细胞(Treg), 其中辅助性T细胞又可分为Th1、Th2、Th17等细胞亚群。

Th17细胞目前被认为是一类不同于Th1和Th2的CD4⁺T细胞亚群, 可产生IL-17、IL-6、IL-21、IL-23和TNF- α , 同时IL-6还可以促进Th17细胞的表达; 研究表明, Th17细胞通过其分泌的各种细胞因子介导炎症反应(防御胞外病原菌的感染)、自身免疫性疾病、肿瘤和移植排斥反应的发生和发展^[6-8]。IL-17是Th17细胞分泌的一种强大的促炎细胞因子, 可诱导促炎细胞因子(IL-6、TNF- α 等)和趋化因子的表达, 引起炎性细胞浸润和组织破坏^[8]。IL-17还可以和多种细胞因子产生协同作用, 放大炎症反应, 这种协同作用远远超过两者各自的作用^[9]。Th17细胞通过分泌IL-17作用于不同的靶细胞, 诱导其他细胞因子的产生, 参与细胞因子的网络调节, 促发炎症介质的释放, 从而发挥多种生物学功能。Damas等^[10]报道, 脓毒症时血浆TNF- α 、IL-6等促炎细胞因子水平的升高与死亡相关, 我们是否可以通过阻断其发病过程中的某些环节, 阻断或延缓脓毒症的发病, 这也是本研究的主要目的之一。

目前,关于Th17的研究进展已有很多报道,然而其在脓毒症中的表达及功能却研究甚少。研究结果发现,由感染因素引起的脓毒症患者外周血中Th17的比例显著高于正常对照组,表明患者体内处于一种较强的免疫反应状态,参与并促进脓毒症的发生与发展。研究中还发现,脓毒症患者血浆中IL-17及IL-6水平亦高于正常对照组,并且两者呈正相关,差异具有统计学意义。Th17与IL-17、IL-6表达水平亦呈正相关,且高度相关,提示可能是体内Th17细胞功能亢进所致。在脓毒症病程中,炎症反应贯穿始终,对组织器官的损害、病程的转归都起着主导作用,炎症抑制或过强都可造成相应的损害。在炎症平衡过程中,起关键作用的炎性细胞因子,直接或间接通过某种信号通路发挥生理效应。目前发现许多的炎性细胞因子对炎症起着调节和平衡作用,IL-17和IL-6可能就是其中发挥作用的重要因子之一。

综上所述,该研究发现脓毒症患者外周血Th17细胞表达发生显著变化,同时血浆IL-17、IL-6的表达亦明显升高,证明Th17参与脓毒症的发病,其可特异性分泌IL-17、IL-6,

IL-6又可进一步促进Th17的表达,在这个炎症反应网络体系中我们可以通过阻断其发病过程中的某一环节进而阻断脓毒症的发病,为脓毒症的免疫调理治疗提供理论依据。

参考文献

- [1] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care[J]. Crit Care Med, 2001, 29 (7): 1303-1310.
- [2] Hotchkiss RS, Karl IE The pathophysiology and treatment of sepsis[J]. N Engl J Med, 2003, 348 (2): 138-150.
- [3] 盛志勇,姚咏明.脓毒症与多器官功能障碍综合征[J].中华急诊医学杂志, 2003, 12, (10): 653.
- [4] Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, et al. Transforming growth factor 2 beta induces development of the Th17 lineage[J]. Nature, 2006, 441 (7090): 2312-234.
- [5] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. Intensive Care Med, 2003, 299 (4): 530-538.
- [6] Ochs HD, Oukka M, Torgerson TR. Th17 cells and regulatory T cells in primary immunodeficiency disease [J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 123 (5): 977-983.
- [7] Fouser LA, Wright JF, Dumussi-Joannopoulos K, et al. Th17 cytokines and their emerging roles in inflammation and autoimmunity [J]. Immunol Rev, 2008, 226 (1): 87-102.
- [8] Korn T, Bettelli E, Oukka M, et al. IL-17 and Th17 cells [J]. Annu Rev Immunol, 2009, 27 (3): 485-517.
- [9] LeGrand A, Fermor B, Fink C, et al. Interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-17 synergistically up-regulate nitric oxide and prostaglandin E2 production in explants of human osteoarthritic knee menisci [J]. Arthritis Rheum, 2001, 44 (9): 2078-2083.
- [10] Damas P, Canivet J, Grooten, et al. Sepsis and serum cytokine concentrations. Crit Care Med, 1997, 25: 405-412.

第八届全国灾害急救危重病医学学术会议暨创伤脓毒症、 中毒救治新进展推广学习班

为加快建立与国际接轨的现代灾害医学救援体系(EMS),进行迅速、科学、正确的灾害院前急救及伤员转运和后续治疗,减少伤员死亡率和伤残率,提高我国灾害医学救援及危重病救治的整体水平,定于2012年4月18-21日在辽宁省大连市召开第八届全国灾害急救危重病医学学术会议暨创伤脓毒症、中毒救治新进展推广学习班。会议由中国中西医结合学会主办,委托辽宁省大连市大连大学附属中山医院承办。

一、会议主要内容:(一)拟邀请王正国院士、付小兵院士、陈冀胜院士、岳茂兴、李春盛、于学忠、邱海波、黄子通、李奇林、阴赓宏、刘保池、郭强、姜成华、路小光、方邦江等著名专家教授作专题学术讲座。(二)增加18名中国中西医结合学会灾害医学专业委员会委员。(三)推广灾害急救新理念新模式新装备新疗法。(四)交流大地震、爆炸、矿难、台风、泥石流等灾害事件的卫生应急尤其是医学救援及卫勤保障经验。(五)特别加强有关应对灾害的基础研究和国家级重大科研课题经验交流,设立“狭窄空间医学救援的基础研究及救治”重要课题研究。(六)探讨严重脓毒症和中毒的中西医结合临床救治。(七)自动心肺复苏技术、MODS救治、流动便携式ICU急救车、肋骨爪形钢板内固定治疗外伤性浮动胸壁、批量伤员快速反应有效救治新模式等的技术推广。(八)与灾害相关的,西医、中医和中西医结合等临床学科的新的诊治经验与基础研究探讨。(九)组织“灾害医学的现状与未来”研讨。(十)召开中华医学会中华灾害医学杂志(电子版)全体编委会会议。(十一)举办常州华森医疗器械有限公司第六届“华森杯”灾害急救危重病医学优秀学术论文评选,由组委会组织有关专家评选出优秀学术论文:一等奖1名,奖励人民币3000元,二等奖3名,奖励人民币1000元,三等奖6名,奖励人民币500元。

【报名办法】

电话报名:010-87598342 15300094072 王老师

短信报名:将姓名、电话、单位、科室、地址、邮编和E-mail发短信到15300094072(注明会议名称)

传真报名:下载报名表,填写完整发传真到010-87598348

E-mail报名:下载报名表,填写完整发送到 caim999@163.com (注明会议名称)

联系方式

联系人:王老师

E-mail: caim999@163.com

电话:010-87598342 15300094072

传真:010-87598348

2010—2011年中国老年患者麻醉及管理进展

The Management Progress of Anesthesia in 2010-2011 Chinese Elderly Patients

Tian-long Wang Department of Anesthesiology, Xuwu hospital affiliated to Beijing medical University

在过去50年,世界老年人口数量增长了3倍。中国2000年的老年人口数量为1.27亿,而且以每年1000万的数量在快速增长,预计在2020年达到2.48亿,2050年达到4.3亿。老年人口数量的不断快速增长,导致需要手术的老年患者数量不断增加。这种趋势,使得在外科术种以及术式与成年人并无太多差异的情况下,麻醉医生所实施的麻醉,既要面对由于老龄所导致的脏器功能衰退以及由于更多并存疾病导致有限脏器储备功能的进一步削减,又要面对术前并存疾病的多重药物治疗与麻醉药物效应的相互作用带来的麻醉挑战。

老年患者的术前评估

年龄超过70岁的老年患者,超过50%的患者至少会合并1种衰弱性疾患,30%会合并2种或更多种疾患。这一特征被称为多重病理学(polypathology),其医学状况比所有疾病的单一总和更要复杂。并存疾病的增加,使得入院前患者的用药种类显著增加,年龄在65-80岁之间的患者,每天平均用药达3.9种,年龄超过80岁每天平均用药达4.4种。这类患者中,30%的住院治疗与药物的不良反应有关。

在术前伴发的疾病中,70岁以上的高血压患者高达45.50%,是老年患者最常见的疾病,其次为冠心病(CAD),占到35%,其他常见疾患为糖尿病(12.15%)以及慢性阻塞性肺部疾患(COPD,9%)。

老年患者遭遇的围术期风险增加主要与以下三种因素有关:

1. 进行性功能衰退以及在功能受到损害或者需求增加时能够代偿的储备功能出现减退(功能性失能速度加快,需要较长时间才能恢复至术前水平)。
2. 相关疾病(如肺或肾)与伴随的基础脏器功能衰退相叠加,应激状态下神经体液反应会发生改变。
3. 患者遭遇药物、麻醉以及外科创伤后,意外不良反应的发生率增加(转归难于预测)。

对于老年患者的术前评估分为全身体能状态的综合评估,心脏、肺脏、脑功能以及肾脏等脏器功能的特异性评估以及手术风险。

全身体能状态的综合评估包括麻醉医生常用的ASA分级、MET (metabolic equivalent) 分级以及BADL (basic of daily life) 和IADL (instrumental activities of daily life)。术前患者ASA分级状态与患者围术期的死亡率相关,ASA分级在II-IV级之间围术期死亡率分别为1.824.30%,7.8023.0%和9.4050.7%。老年患者伴随的并存疾病使多数患者的术前ASA分级处于III级以上。英国在1999-2004年进行的高危手术人群分析表明,期间进行的513924例高危手术患者的平均年龄达到75岁(6383岁),围术期

死亡率达12.3%。但是由于ASA分级由于缺乏个体化以及麻醉医师认识的偏差,很难准确评估其基本功能状态。运动能力(exercise capacity)采用代谢当量(METs)表达,术前运动能力<4METs,即术前仅能爬2层楼梯,意味围术期的住院死亡率将显著增加,其RR可达6.8。另外,老年患者术前功能状态也与外科术后的并发症相关,此项功能状态可通过BADL和IADL进行判定,表1列出判定的标准,以便术前评估患者的功能状态是处于完全依赖、中度依赖和独立,依赖程度越高,外科术后的并发症越高。

表1 BADL和IADL

BADL	IADL
走动	驾车
Transferring	做饭
穿衣	做家务
吃饭	购物
喝水	管理财务
个人卫生	知道何时服药
服药	使用电话

12项能力:完全依赖;34项能力:中度依赖;56项能力:独立

脏器功能的术前评估,以心脏功能的术前评估结果预测术后重大心脏并发症的评估方法最多。Goldman分级仍然被广泛采用,见表2。

表2 Goldman风险指数与术后心脏并发症的风险

独立危险因素	评分
第三心音	11
颈静脉压增加	11
6个月内心肌梗塞	10
EKG上超过5个室性早搏	7
除外窦性心律外的房性早搏或节律	7
年龄>70岁	5
急诊手术	4
胸内、腹内或主动脉手术	3
较差的全身状况	3

评分0-5分:威胁生命并发症=0.7%,死亡=0.2%

评分6-12分:威胁生命并发症=5%,死亡=2%

评分13-25分:威胁生命并发症=11%,死亡=2%

评分>26分:威胁生命并发症=22%,死亡=5%

但是Goldman分级仅考虑病人术前的心脏功能,而未考虑其它重要脏器如大脑、肾脏、内分泌疾病如糖尿病以及外科手术风险。因此改良心脏风险指数(RCRI)被广泛使用,其术前RCRI术前状况与围术期重大心脏并发症密切相关(表

表3 改良心脏风险指数(RCRI)

高危外科手术
缺血性心脏病
充血性心力衰竭
脑血管病病史
糖尿病接受胰岛素治疗
肾脏衰竭,并且血清肌酐含量>2.0mg/dL

RCRI 0项:重大心脏并发症-0.4%;RCRI 1项:重大心脏并发症-0.9%

RCRI 12项:重大心脏并发症-6.6%;RCRI 13项:重大心脏并发症-11%

3)。对于RCRI>3的患者,进行术前干预,如服用beta-受体阻断剂、给与他丁类药物等治疗措施可以有效降低围术期心脏并发症。

手术风险按照手术类型对其风险进行分类(表4)。

表4 非心脏手术的心脏风险分级

高危风险手术(心脏风险>5%) 急症大手术,特别是老年患者 主动脉和其它大血管手术 周围血管手术 预期的长时手术,伴有大量失血和液体转移
中危风险手术(心脏风险15%) 颈内内膜剥脱术(GEA) 腹内或胸内手术 骨科手术,前列腺手术
低危风险手术(心脏风险<1%) 内镜手术,体表手术,乳腺手术

老年患者术前合并的高危脑功能疾病或者医学状况是随着老龄化需要认真考虑的问题。术前合并的陈旧性脑梗塞、超过70%的颅脑血管狭窄病变、急性脑梗塞病史(<1个月)、术前认知损害、急性颅内出血、控制不良的严重高血压等,均对麻醉管理带来严重挑战。不断增加的证据表明,在上述高危状况并存而且高龄存在的情况下,围术期累积的长时低血压、长时间过度通气、急性贫血以及高危风险手术均易造成大脑氧供下降,诱发缺氧性脑损害,或者远隔器官内脏缺血诱发的炎症反应造成脑损害。缺氧与炎症反应可以相互转化,而导致围术期脑部损害。POCD为老年患者术后常见的并发症,它不但影响住院花费、增加住院时间,而且严重影响其生活质量,使病人正常回归家庭与社会的能力受损,加重社会资源的消耗。以下列出老年患者POCD的高危因素(表5)。

表5 老年患者POCD高危因素

年龄	
男性	
认知状态	-糊涂病史 -痴呆 -抑郁
功能状态	-自理丧失 -下降
感知状态	-视力低下 -老年性耳聋
全身状况	-营养不良 -脱水
近期用药	-抗胆碱能药物 -苯二氮卓类药物
并存疾病	-严重病变 -远端病变(polipathology) -神经疾病 -骨折,创伤 -肾脏、肝脏功能不全

术后肺部并发(PPCs)症比心脏并发症跟给常见。已经报道的PPCs的危险因素包括COPD,年龄超过65岁,NYHA分级II级以上,阻塞性呼吸睡眠暂停综合征,营养不良,脐上手术,全身麻醉,手术时间以及急诊手术。McAlister在1055例患者的研究表明,有4项指标与术后PPCs并发症独立相关(表6)。对于术前合并高危PPCs的患者,术前治疗(如咳嗽)以及能够满足外科要求的区域以及外周神经阻滞麻醉、上腹部

以上部位术后有效镇痛、术中肺保护策略等措施,对于降低术后PPCs的发生有益。

表6 术前与术后PPCs发生独立相关的参数

参数	优势比	P
年龄>65	5.9	P<0.001
术前咳嗽	3.8	P=0.01
围术期鼻胃管	7.7	P<0.001
手术时间>2.5h	3.3	P=0.008

老年患者由于血容量减小、肌肉萎缩以及脂肪增多,同时并存的低蛋白血症以及肾脏疾患导致经肾排泄的药物受限等,使得围术期药物的药代学与药动力学均会受到影响。术前由于并存疾病而使用的多种药物可能对围术期用药造成影响,使得围术期药物作用判断更加困难,因此对于给与的镇静药物、肌肉松弛药物加强术中监测十分必要。术前因为放置血管内裸支架或者药物洗脱支架常需服用阿司匹林和氯吡格雷,围术期是否停用或者保留阿司匹林应遵循相应指南,以避免严重出血造成严重外科并发症拟或支架内广泛血栓形成导致严重心脏并发症发生。

老年患者麻醉监测选择与术后并发症预防

针对老年患者,麻醉监测应在如下方面加以强化:

1. 加强术中体温监测与保温

老年患者体温补偿能力严重衰退,麻醉以及外科造成的热能丧失,更易造成术中低体温的发生。低温可能造成老年患者麻醉苏醒延迟、免疫力下降导致术后伤口感染、肿瘤复发、术后寒战造成全身氧供需失衡以及凝血功能损害致失血量增加等不良反应。因此,常规体温监测、预防性保持体温措施,如保温毯、热风机以及加温液体等,对于维持术中体温至关重要。

2. 强化麻醉镇静深度以及肌肉松弛程度监测

老年患者对于镇静药物十分敏感,个体间差异明显,强化镇静深度监测对于防范麻醉过深以及术中知晓十分关键。肝肾功能衰退使得机体对于肌松药物的代谢形成显著影响,加强监测方法因为肌松残余导致的呼吸并发症十分必要。

3. 针对高危心功能强调微创心功能早期预警监测

老年患者术前伴发高危心功能,借助动脉压力波形连续心输出量监测(APCO)以及经食道超声(TEE),对于心功能的早期异常进行早期预警监测与诊治对于预防术后严重心脏并发症十分重要。APCO连同中心静脉压,在全麻及机械通气下,可以完全实现对于心脏前负荷(SVV)、后负荷(SVRI)以及心脏收缩功能(SVI/CI)的实时监测。确保精确诊断与精确治疗,避免盲目性。

4. 直接动脉血压监测对于老年高危患者成为必要选择

老年患者不论区域阻滞或者全身麻醉,循环更容易出现严重波动。实时动脉血压监测对于早期识别下降趋势,对于及时诊治十分关键。从而避免过长间隔的无创袖带血压监测,错过发现时机,而可能导致不可逆转的严重并发症发生。针对高危脑功能,强化无创近红外光谱脑氧饱和度监测

老年患者并存的术前高危脑功能因素以及术中影响脑功

能的高危事件，强调脑氧供需平衡监测如SctO₂/rSO₂等，对于防止术中脑部低灌注引起的脑部并发症十分重要。

5. 对于区域麻醉应强化呼吸抑制的早期预警监测（经鼻呼气末二氧化碳分压监测）

老年患者的麻醉方法选择与麻醉管理

针对患者术前评估结果，选择与术前脏器功能以及全身状态相匹配的麻醉方式，对于降低麻醉并发症十分关键。如术前因骨折合并坠积性肺炎接受半髌关节置换术的患者，选择外周神经阻滞或者椎管内麻醉相较全身麻醉，能够降低PPCs的发生。

老年患者由于固有心率降低、动静脉血管硬化伴随静脉自主调节功能损害、心脏舒张功能减退和或收缩功能降低等，术中单纯依赖液体维持循环稳定存在困难，过多液体输注加重术后心肺并发症发生，因此在维持术中液体平衡状态下需要给与血管活性药物，特别是α₁-受体激动剂，如苯肾上腺素或者去甲肾上腺素。心肌舒张功能减退、固有心率下降以及窦房结细胞丧失和复极化速度减缓，术中对于意外事件的应激能力降低，极易发生失代偿状况；维持术中慢心率与适当血压对于优化心肌氧供需平衡、防止心律失常发生以及全身脏器氧供下降是需要遵循的原则。对于术前合并高危脑功能因素的患者，维持麻醉下血压在平静下基础血压水平对于防止脑部低灌注十分重要。合并术前高危肺功能患

者，如果实施全身麻醉，合理的肺保护策略，如低潮气量，较长呼气相时间，适当PEEP给与对于肺功能有一定益处。

对于术前合并特异性心脏疾患，如肥厚性心肌病或者肥厚性梗阻性心肌病患者，术前充分了解其病理生理学对于围术期管理至关重要。

老年患者术前多合并哮喘、气道高反应疾病以及多重事务、药物等过敏病史，在麻醉开始前，给与甲波尼龙或者氢化可的松对于防范严重过敏并发症具有优势。

术后镇痛方案个体化与术后转归

老年患者由于心肺功能衰退，可利用的储备功能十分有限，术后疼痛，特别是上腹部以上部位疼痛，极易造成呼吸并发症。阿片类药物为主的病人自控静脉内镇痛（PCIA）应适当复合弱阿片或者NSAIDs药物，可能对于降低阿片类药物的副作用有一定益处。病人自控硬膜外镇痛（PCEA）、病人自控外周神经阻滞（PCPNB）镇痛、椎旁神经阻滞镇痛、局部伤口连续局麻药物浸润镇痛等，可以避免阿片类药物镇痛的副作用，但术前伴发的疾病如糖尿病、神经系统病变等可能加剧神经并发症的发生，应在使用中加以分析，权衡利弊，选择使患者更多受益的个体化镇痛方法。老年腹部肠道外科手术，以局麻药为主的PCEA对于术后肠功能的恢复十分有益，应该加以重视。

关于中华医学会麻醉学分会基层医院麻醉科主任培训的情况介绍

作为基层医疗结构麻醉科能力建设的重要组成部分，中华医学会麻醉学分会“首届全国基层医院麻醉科主任培训班”于2011年10月23日-28日在瑞金医院麻醉科成功举办。这次培训班是本届麻醉学分会“群安计划——大规模培训基层医院麻醉科主任”工作任务的首次实施。作为中华麻醉学分会主任委员单位和卫生部首批临床重点专科（麻醉学科）建设单位，瑞金医院麻醉科联合复旦大学附属中山医院麻醉科率先承担了“首届基层医院麻醉科主任培训班”的重要任务。来自辽宁、内蒙、河北、河南、江苏、浙江、福建、江西等地区的35位基层医院麻醉科主任参加了为期一周的课程，并且通过考核，顺利获得合格证书。

中华医学会麻醉学分会主任委员、瑞金医院麻醉科主任于布为教授，中华医学会麻醉学分会副主任委员、中山医院麻醉科主任薛张纲教授，中国医师协会麻醉医师分会候任主任委员、东方肝胆医院麻醉科主任俞卫锋教授，中华医学会麻醉学分会心胸麻醉学组副组长、胸科医院麻醉科主任徐美英教授，以及瑞金医院麻醉科张富军副主任、薛庆生副主任、罗艳副主任，中山医院麻醉科仓静副主任、葛圣金副主任、丁明副主任等专家就麻醉学科的组织架构、发展战略、管理体系、安全制度、住院医师培训、学术科研环境培养、麻醉风险防范和法律援助、以及麻醉学科新技术、新药物等适宜基层医院麻醉科学科建设发展方面的内容做了全面的介绍和实景演示。通过授课，演示和讨论，使各位麻醉科主任充分感受到科学的麻醉科室管理理念和先进的麻醉学新技术。从学员的遴选，课程的设置，主讲专家的确定，学习计划的编排，到学员考核，证书颁发和授予等各个环节都由主任委员于布为教授亲自制定，为培训的成功举办奠定了基础。

通过一周的培训，来自基层医院的麻醉科主任们充分了解和深刻体会了当代麻醉学科先进的管理、制度、理念，与国际一流同步的装备和技术，以及麻醉学科在临床医疗中的重要作用，及其对安全、舒适、满意化的医疗服务的贡献。本次培训班对于提高基层医院麻醉科主任的学科管理能力和临床业务水平发挥了重要的推动作用，广受参会学员们的的好评。

本次培训班是落实中央“强基层，保基本，建机制”的医改原则、响应卫生部、医学会“支持医改工作”的号召，切实提高中国麻醉学科整体水平、发挥国家公立医院公益性的特色、以及完善国家临床重点专科辐射服务基层任务的一次重要的实践。良好的培训效果增强了各位专家的信心，中华医学会麻醉学分会计划从2011年11月底在全国23个培训基地全面启动基层医院麻醉科主任培训。我们坚信，通过3到5年的努力，可以将全国6000家基层医院麻醉科主任轮训一遍，从而大大提高基层医疗机构麻醉科管理水平，使我国麻醉安全水平得到普遍提高。为新医改贡献我们的力量！

中华医学会麻醉学分会
2011年11月

氧典™氧之泉高氧水科研成果发布会在京举行

Scientific Research Conference of Oxygen Fountain Code TM High-oxygen Water was Held in Beijing

Li-xian xu Department of Anesthesiology, the hospital affiliated to the fourth military medical university

2011年11月25日在北京举行的“氧典™氧之泉高氧水”科研成果发布会上获悉：曾荣获全国科技进步二等奖、全军科技进步一等奖的“特殊环境缺氧防治新技术及应用”，已由第四军医大学与浙江世纪恒丰茂发饮品有限公司共同开发出一种全新的用来喝的高溶解氧饮品——“氧典™氧之泉高氧水”。该产品的问世，标志着我国饮料业在科技创新方面实现了一次重大技术突破，找到了新的一种人体辅助供氧的便捷通道，为增强人类的体质带来了福音，同时也标志着我国在“科技创新、寓军于民、合作双赢”方面迈出了新步伐，必将为推进科研成果转化，尤其是带动“军转民”新兴产业的发展产生广泛而积极的影响。

“氧典™氧之泉高氧水”——用来喝的氧。它是根据第四军医大学博士后导师徐礼鲜教授带领的科研团队发明的“快速置换溶解氧”专利技术开发的。据介绍，长期以来，世界各国十分重视各种原因如高原、高空、矿井、坑道、呼吸功能障碍、慢性阻塞性肺疾患、肺弥散功能障碍或长期用脑过度引起的缺氧的研究。为此，徐礼鲜教授带领他的研究团队历经4年多的刻苦攻关，反复试验，将氧气通光化学和物理快速溶处理后光量子物理技术处理高浓度溶解于医用水体研制成一系列高氧液体供静脉注射取得了很大成功，但在一次口服经高原战士负重五公里强行军实验结果表明：饮用高氧液能迅速提高动脉血氧分压，并能显著降低血中乳酸含量，大大增强了战士对高强度训练的耐受力 and 抗高原缺氧能力，首次验明“高氧液”进入消化道后，溶解可直接透过消化道黏膜进入组织，从而提高血液氧含量以维持全身各种器官机能的需要”的科学结论，从而改写了人体供氧只依靠

传统吸氧一种方法的历史，也填补了国内外在这一研究领域的空白。徐礼鲜教授和他的研究团队也因此获得了国家科技进步二等奖和全军科技进步一等奖。

为尽快把科技成果转化成科技生产力，满足社会需求，第四军医大学认真贯彻《国家“十二五”科学和技术发展规划》确立的“自主创新、重点跨越、支撑发展、引领未来”的新时期科技工作方针，推进产学研结合，加大科技成果转化和产业化推进力度，与浙江世纪恒丰茂发饮品有限公司建立了成果转化合作关系。

浙江世纪恒丰茂发饮品有限公司位于“国家重点风景名胜区”的浙江省仙居县。仙居境内，山清水秀，集“奇、险、清、幽”于一身，汇“峰、瀑、溪、流”于一地。氧典™氧之泉高氧水”生产所用水源就取自仙居的大山深处。据浙江世纪恒丰茂发饮品有限公司总经理郑跃伟介绍，“氧典™氧之泉高氧水”投产以来，产销情况良好，客户评价极高，取得了社会效益和经济效益双丰收，被当地政府誉为科技成果转化的成功范例。

出席发布会的有关部门的领导和专家学者，对第四军医大学与浙江世纪恒丰茂发饮品有限公司在“氧典™氧之泉高氧水”方面的产业化合作给予高度评价，认为他们的成功合作具有深刻的示范意义，既是加速实现科技成果的产业化、实施技术创新、寻求新的经济增长点的重要途径，也代表着大力推动军民两用产业的发展，加速科技成果的产业化发展方向。赞扬他们为全民健康事业的进步所采取的积极有效的行动。

第九届全国麻醉科主任研讨会暨学习班

经中华医学会继续教育部批准，由哈尔滨医科大学附属第二医院、中华医学杂志英文版编辑部（国内唯一被SCI核心版收录的综合性医学期刊）和中华医学会电子音像出版社培训部共同主办的《第九届全国麻醉科主任研讨会暨学习班》定于2012年1月6-10日在冰城哈尔滨市举办。本次会议的宗旨是务实、互动，会议将邀请著名专家探讨麻醉领域的热点和难点问题，分享知识见解，展现学术成就。它将是一个前沿的、务实的、内容丰富的会议，以全面提高学员的临床诊治水平，进行全面系统地讲授，相信通过本次大会，与会代表必将受益匪浅。

会议也将为《中华医学杂志英文版》遴选征集优秀论文，并推荐在《中华医学杂志英文版》上发表。我们真诚地邀请您能莅临本次盛会，为共同推动我国医疗卫生事业的繁荣与发展贡献力量！

联系方式：联系人：王老师

电话：010-87598342 15300094072

传真：010-87598348

email: cmameeting@163.com

《世界疼痛快讯》投稿须知

World Pain Express Instructions for Authors

《世界疼痛快讯》(World Pain Express)是世界疼痛医师协会中国分会主办的杂志,创刊宗旨是向疼痛医学领域中的广大医务人员和科研工作者提供世界前沿的疼痛医学信息,并提供国内外学术交流的重要平台。以临床研究为主,基础研究为辅,主要刊登本学科前沿资讯、研究进展、经验交流、专家述评、指南解读、会议资讯等。创刊伊始,为了鼓励大家踊跃投稿,稿件题材和形式不限。

1 主要栏目设置

本刊设有快讯、简报、经验交流、前沿进展、病例讨论、学术争鸣、继续教育、综合资讯等栏目,办刊方针体现“前沿性、创新性、科学性、可读性”。快讯、简报字数不超过2000字,经验交流一般6000-8000字,综述一般不超过8000字,尽可能结合作者的工作提出见解,本刊重视稿件内容,稿件字数目前不做严格要求。

2 稿件格式要求:

2.1 快讯或简报 采用新闻稿的格式,报道本学科相关的国内外最新研究成果,题目要简洁、新颖、具有概括性。

2.2 稿件中的图表 表格采用国际通用的“三线表”格式,不用斜线和竖线。图中坐标的量和单位符号标于坐标轴外侧,照片尽量提供清晰度的。

2.3 数字 凡是可以阿拉伯数字且得体的地方,均使用阿拉伯数字。有效数字保留至小数点后1位,个位数为“0”的保留2位有效数字;统计学显著性用“* $P < 0.05$ ”、“** $P < 0.01$ ”、“*** $P < 0.001$ ”三档表示。

2.4 单位和量 严格执行GB3100~3102有关量和单位的规定,使用法定国际单位制,一个组合剂量单位代号内,不得有一条以上的斜线,如“mg/kg/d”应写成“mg/kg·d-1”。

2.5 代号和缩写 文中可使用国际常用代号和缩写,如“1秒”写为“1s”、“2分钟”写成“2min”、“3小时”写成“3h”、“静脉注射”写成“iv”、“肌肉注射”写成“im”等,不常用的缩写,第一次出现时应写在括号内,前面写出其中文。

2.6 参考文献 参考文献应限于作者直接阅读过的并发表在正式出版物上的文献。论文的参考文献采用顺序编号,依文章中出现的顺序用阿拉伯数字连续编号,标在相应文字的右上角。参考文献的著录格式:

期刊:

[序号] 作者. 题名. 刊名(英文用缩写刊名), 年, 卷: 起止页.

专著:

[序号] 编者. 书名. 版本(第一版不写). 出版地: 出版者, 出版年. 起止页.

专利

[序号] 专利申请者. 题名. 专利: 专利号, 公布日期.

来稿请寄:

Email: wpe.xwyy@sohu.com

《世界疼痛快讯》编辑部

地址: 北京市宣武区长椿街45号首都医科大学宣武医院疼痛科

邮编: 100053

Tel: 010-83198161

传真: 01083153105

2012北京国际疼痛论坛暨第六届中国临床疼痛学术会议

组织机构

主办单位: 卫生部国际交流与合作中心、世界疼痛医师协会、首都医科大学宣武医院、中华中医药学会疼痛学分会、中华医学会麻醉学分会、世界神经调控协会中国分会、世界疼痛医师协会中国分会

承办单位: 北京麦迪卫康广告有限公司

协办单位: 《中国医刊》杂志、《中国临床医生》杂志、《中华麻醉学大查房》杂志、《麻醉与监护论坛》杂志、《中华关节外科》杂志

大会名誉主席: Parris Wiston, 严相默, Sang Chul Lee, 宋文阁, 李树人

大会主席: 倪家骧, Alex Cahana 于布为

大会副主席(按姓氏拼音排序): 陈国强、傅志俭、黄宇光、刘进、刘长信、栾国明、谭冠先、姚尚龙、赵英、曾晓峰、郑宝森、郑汉光

大会执行主席: 安健雄 刘慧

大会秘书长: 马骏 李全成 王保国

学术委员会主席: 谭冠先 卿恩明

会议基本信息:

会议地点: 北京国际会议中心(北京市朝阳区北辰东路8号) **会议网址:** www.ccwspc.org

会议邮箱: wspc@mediwelcome.com **会议电话:** 010-59046396

重要日期

2012年7月15日

提前注册截止日期

2012年8月17日

报到日期及现场注册

2012年8月18-19日

大会正式议程 会议展览



學會與征文

2012年中华医学会全国麻醉学术年会

医学术便函(2011)第126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2012年8月30—9月2日在重庆召开“2012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2012年度的重要学术盛会。年会将设大会专题报告、各专业学组分会场学术交流等内容，并以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、麻醉学科建设
- 2、麻醉学基础研究
- 3、临床麻醉与研究
- 4、疼痛治疗与研究
- 5、重症监测治疗与研究
- 6、儿科麻醉
- 7、神经外科麻醉
- 8、心胸外科麻醉、体外循环
- 9、气道管理
- 10、器官移植麻醉
- 11、产科麻醉
- 12、输血及血液保护
- 13、麻醉相关新技术、新业务进展
- 14、特殊病例报告
- 15、麻醉质量管理及麻醉并发症
- 16、区域麻醉与镇痛
- 17、其它

二、征文要求：

(一)、年会征文：

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

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

3、凡已在全国性学术会议上或全国公开发行的刊物

上发表过的论文，不予受理。

4、本次年会仍将举办中青年优秀论文评选，参赛条件为1967年9月1日以后出生（投稿时请将身份证复印件扫描成图片格式粘贴在文章的首页）。凡申请参加中青年优秀论文评选的论文，均需提交中、英论文摘要各一份（800—1000字以内）及中文全文一份，论文一律用word文档撰写（请网上投稿）；征文要求同上；请在稿件右上角注明“中青年优秀论文评奖”字样。评选设一等奖1名，二等奖3名，三等奖5名（具体参评要求届时见有关会议通知）；获奖者将获得临床科研奖金。

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、区域麻醉与镇痛学组（筹）等，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/>；或<http://www.cmacsa.org>

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：csa2012@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：2012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联系（联系方式同上）。相关费用原则上由邀请人负责解决。

中华医学会学术会务部
中华医学会麻醉学分会



學會與征文

第十一届华东六省一市麻醉学术会议 征文通知(草案)

赣医学会字号

各省、自治区、直辖市医学会：

各有关医疗单位：

第十二届华东六省一市麻醉学术会议将于2012年5月中旬在江西南昌市召开。会议将设“知识更新专题讲座”、“研究报告”、“病例讨论”、“新药物新技术新方法介绍”等。现将征文有关事项通知如下：

一、征文内容：

- 1、麻醉学基础研究。
- 2、临床麻醉的研究。
- 3、危重病医学的研究与进展。
- 4、各种疼痛的基础与临床研究。
- 5、病例讨论。
- 6、麻醉新药物、新技术与新方法。
- 7、麻醉科管理与麻醉教育的研究。

二、征文要求：

- 1、论文需交800-1000字以内的摘要一份。要求重点突出，文字精练。凡在全国公开发行过的论文，不予受理，单位审查盖章后寄出。
- 2、知识更新专题讲座的文章要求全文，字数在3000字以内一份。
- 3、所有来稿应注明单位、作者姓名及邮政编码，请用Word录入，投稿请寄电子邮箱malongxian@yahoo.com.cn。
- 4、稿件请寄：江西医学院第一附属医院麻醉科马龙先医师收，邮编：330006，联系电话：13970074155。
- 5、截稿日期：2012年2月28日，以当地邮戳为准。

江西省医学会

江西省麻醉专业委员会

麻醉质量管理与学科建设研讨班暨 2011年浙江省临床麻醉质控年会

为促进麻醉质控管理，加强学科建设，提高医疗服务质量，浙江省临床麻醉质控中心定于2011年12月9日~11日在杭州召开国家级继续医学教育项目——“麻醉质量管理与学科建设研讨班暨2011年浙江省临床麻醉质控年会”[项目编号：2011-04-11-058(国)]。本次会议以学习、交流、促进为宗旨，以麻醉规范管理为主题，届时将邀请国内外著名专家学者进行专题讲座，分享卓识，展现学术成就，欢迎广大医务工作者踊跃参加。现将有关事项通知如下：

一、会议内容：

- 1、科室管理经验交流。
- 2、危机信息管理的探讨。
- 3、如何构建高效团队。
- 4、临床麻醉安全问题。
- 5、可视化技术等麻醉学新技术的应用进展。
- 6、疼痛诊疗新进展。
- 7、省中心2011年工作总结及先进单位表彰。

二、参加人员：

麻醉学科相关专业医护人员、浙江省各级麻醉质控中心和领导小组成员、先进单位代表、专题报告讲者、论文作者及特邀嘉宾等。

三、会议时间：

2011年12月9日9:00~22:00注册报到，12月10日~11日上午会议培训，11日下午撤离。

四、会议地点：

会议地点：第一会场（开幕式）：浙江大学医学院附属第二医院门诊21楼报告厅

第二会场：杭州香溢大酒店

报到地点：杭州香溢大酒店（杭州市解放路108号）

五、联系方式：

如需参加者，请于11月15日前将报名回执寄至：杭州市解放路88号浙江省临床麻醉质控中心（浙医二院内）郑周鹏收，邮编：310009，或E-mail:zrmzk@zju.edu.cn。电话：0571-87767081，13757118651。

學會與征文

关于“全面启动基层医院麻醉科主任培训”的通知

各省、直辖市、自治区麻醉学分会，各基层医院麻醉科主任培训基地，各麻醉相关医药企业：

中华医学会麻醉学分会基层医院麻醉科主任培训项目拟于2011年11月在全国各基地全面启动。

经过全国麻醉科现状调查，我们发现，麻醉安全问题比较多的还是在基层医院；很多基层医院的管理水平有待提高。在卫生部及中华医学会领导的支持下，中华医学会麻醉学分会决定在全国开展大规模的基层医院麻醉科主任的培训，力争使基层麻醉安全能在短期内上一个台阶。

培训的主要内容是开拓思路，开阔眼界，更新观念，更新技术。预计每年培训1000名麻醉科主任，通过3年的努力，使全国的县级医院主任轮训一遍。

望各省、直辖市、自治区麻醉学分会，各麻醉相关医药企业为此活动提供支持。请各培训基地（名单附后）组织相关人员，于2011年12月31日前启动本培训基地的培训活动。

培训相关信息如下：

一、培训时间：每周五天。

二、培训基地名单（排名不分先后）

上海交通大学医学院附属瑞金医院

复旦大学中山医院

中国医学科学院

北京协和医院

天津医科大学总医院

四川大学华西医院

郑州大学第一附属医院

第二军医大学长海医院

浙江大学医学院附属一院

首都医科大学附属北京朝阳医院

第三军医大学西南医院

华中科技大学同济医学院附属同济医院

华中科技大学同济医学院附属协和医院

中南大学湘雅医院

重庆医科大学附属第一医院

中山大学第一医院

广东省人民医院

哈尔滨医科大学第一医院

哈尔滨医科大学第二医院

中国医科大学附属第一医院

徐州医学院附属医院

新疆医科大学第一附属医院



第四军医大学第一附属医院（西京医院）

中国人民解放军总医院

三、培训课程体系

麻醉科管理课程

麻醉学科相关法规学习

麻醉科工作常规

麻醉科安全制度建设

临床麻醉质量管理

麻醉科医师培养

基层医院麻醉科研思路

麻醉新技术进展

神经阻滞技术的临床新进展

TEE技术在麻醉中的应用

临床气道管理技术的新进展

有效CPR的临床经验

临床观摩与讨论

临床操作思路介绍及观摩

病例讨论

注：各基地可以根据自身特点和实际情况进行调整。

四、学员来源及管理

全国医院中有麻醉科的医院数量：二级医院4537个、一级医院4203个

各县级医院麻醉科主任、学科带头人

（一部分各省推荐，一部分医疗企业推荐）

考核合格：发培训证书、学分证书、网上公示。

中华麻醉在线论坛中设立培训专区，供相关学员交流及资料下载。

五、费用相关

麻醉药械企业合作。人均5000元预算（包括：差旅费、餐费、住宿费、培训费）。

每期20人。合计预算：10万元/期（含培训费：2万元）

支付方式：1、可由培训基地管理。2、也可由医药企业直接操作，提供学员的交通及食宿，并支付培训费给培训基地。

六、其他

中华医学会麻醉学分会将提供培训证书和学分证书[编号：2011-04-11-109（国）]。如需其他支持或有任何疑问，请与麻醉学分会办公室白雪（010-85158614）联系。

中华医学会麻醉学分会

2011年11月

學會與征文

关于中华医学会麻醉学分会基层医院麻醉科主任培训的情况介绍

作为基层医疗结构麻醉科能力建设的重要组成部分，中华医学会麻醉学分会“首届全国基层医院麻醉科主任培训班”于2011年10月23日-28日在瑞金医院麻醉科成功举办。这次培训班是本届麻醉学分会“群安计划——大规模培训基层医院麻醉科主任”工作任务的首次实施。作为中华麻醉学分会主任委员单位和卫生部首批临床重点专科（麻醉学科）建设单位，瑞金医院麻醉科联合复旦大学附属中山医院麻醉科率先承担了“首届基层医院麻醉科主任培训班”的重要任务。来自辽宁、内蒙、河北、河南、江苏、浙江、福建、江西等地区的35位基层医院麻醉科主任参加了为期一周的课程，并且通过考核，顺利获得合格证书。

中华医学会麻醉学分会主任委员、瑞金医院麻醉科主任于布为教授，中华医学会麻醉学分会副主任委员、中山医院麻醉科主任薛张纲教授，中国医师协会麻醉医师分会候任主任委员、东方肝胆医院麻醉科主任俞卫锋教授，中华医学会麻醉学分会心胸麻醉学组副组长、胸科医院麻醉科主任徐美英教授，以及瑞金医院麻醉科张富军副主任、薛庆生副主任、罗艳副主任，中山医院麻醉科仓静副主任、葛圣金副主任、丁明副主任等专家就麻醉学科的组织架构、发展战略、管理体系、安全制度、住院医师培训、学术科研环境培养、麻醉风险防范和法律援助、以及麻醉学科新技术、新药物等适宜基层医院麻醉科学科建设发展方面的内容做了全面的介绍和实景演示。通过授课，演示和讨论，使各位麻醉科主任充分感受到科学的麻醉科室管理理念和先进的麻醉学新技术。从学员的遴选，课程的设

置，主讲专家的确定，学习计划的编排，到学员考核，证书的颁发和授予等各个重要环节都由主任委员于布为教授亲自制定，为培训的成功举办奠定了基础。

通过一周的培训，来自基层医院的麻醉科主任们充分了解和深刻体会了当代麻醉学科先进的管理、制度、理念，与国际一流同步的装备和技术，以及麻醉学科在临床医疗中的重要作用，及其对安全、舒适、满意化的医疗服务的贡献。本次培训班对于提高基层医院麻醉科主任的学科管理能力和临床业务水平发挥了重要的推动作用，广受参会学员们的好评。

本次培训班是落实中央“强基层，保基本，建机制”的医改原则、响应卫生部，医学会“支持医改工作”的号召，切实提高中国麻醉学科整体水平、发挥国家公立医院公益性的特色、以及完善国家临床重点专科辐射服务基层任务的一次重要的实践。良好的培训效果增强了各位专家的信心，中华医学会麻醉学分会计划从2011年11月底在全国23个培训基地全面启动基层医院麻醉科主任培训。我们坚信，通过3到5年的努力，可以将全国6000家基层医院麻醉科主任轮训一遍，从而大大提高基层医疗机构麻醉科管理水平，使我国麻醉安全水平得到普遍提高。为新医改贡献我们的力量！

中华医学会麻醉学分会

2011年11月



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

學會與征文

2012年中英麻醉学论坛招生函

尊敬的各位同仁：

2012年中英麻醉学论坛将于2012年4月13-15日中国北京隆重召开。本次会议由中华医学会麻醉学分会前任主委、英国皇家麻醉学院名誉院士、北京大学医学部吴新民教授亲力组织。会议云集了国内著名麻醉学专家和英国帝国理工学院的麻醉学专家。

英国帝国理工学院不仅在欧洲，在全世界也一直是享有盛誉，其研究水平被公认为在英国大学三甲之列。帝国理工学院以工程、医科专业著称。帝国理工学院麻醉学专家曾于2008年和2010年来华交流，其新颖的讲座内容倍受我国麻醉学界同仁欢迎，帝国理工麻醉学科还成功地为我国培养了多名麻醉学专业人才。帝国理工学院麻醉学专家此次再度来华必将又一次成为我国麻醉学领域的一次盛会，进一步推动中英麻醉学科的共同发展。

本次会议中英两国麻醉学专家将就麻醉学领域热点和前沿话题进行学术交流和知识更新讲座。会议将为参会者创造更多与专家交流的机会，同期将举办新器械和新药品展示活动，为专家、学者和厂家提供一个良好的交流平台。国家继续教育委员会将授予此次会议 I 类国家级医学继续教育学分。

让我们期待着与您在会议上相逢和交流，一同为我国麻醉学的发展做出贡献。

中英麻醉学论坛组委会

基本信息

主办单位：中英麻醉学论坛组委会 英国帝国理工学院
承办单位：华旅世纪会展策划（北京）有限公司
北京政德邑城管理咨询有限责任公司



支持媒体：中华麻醉学杂志
临床麻醉学杂志
中华麻醉在线

会议时间：2012年4月13-15日

会议地点：中国北京

会议规模：1200人左右

参会人员：本次大会面向麻醉学科专业人员，包括麻醉科、ICU、疼痛科医师及其他相关专业人员

学分授予：国家I类继续教育学分

会议语言：本次大会正式语言为中文、英文（同声传译）

组织委员会

大会主席：吴新民 教授、 Professor Masao Takata

大会秘书：许 幸 教授、 Dr. Daqing Ma、白雪 老师

中方讲课教授

于布为 教授：中华医学会麻醉学分会主任委员、上海交通大学医学院瑞金医院副院长、麻醉科主任

刘 进 教授：中华医学会麻醉学分会候任主任委员、四川大学华西医院麻醉科主任

薛张纲 教授：中华医学会麻醉学分会副主任委员、上海复旦大学中山医院麻醉科主任

黄宇光 教授：中华医学会麻醉学分会副主任委员、中国协和医科大学北京协和医院麻醉科主任

姚尚龙 教授：中国医师协会麻醉医师分会会长

华中科技大学同济医学院附属协和医院副院长、麻醉科主任

徐建国 教授：中华医学会麻醉学分会常委、南京军区南京总医院麻醉科教授

學會與征文



英方讲课教授

Professor Masao Takata

Deputy Head of the Department of Anaesthetics,
Pain Medicine and Intensive Care at Imperial
College London, was appointed as Magill Chair of
Anaesthesia

Dr. Geoffrey Lockwood, FRCA, PhD

Department of Anaesthesia, Hammersmith Hospital
Imperial College.

Dr. Anthony Gordon

Clinical Senior Lecturer and Consultant at
Charing Cross Hospital

Fellowship of the Royal College of Anaesthetists
member of the management committee of the UK
Critical Care Genomics group

Dr. Daqing Ma

Senior Lecturer, Department of Anaesthetics, Pain
Medicine and Intensive Care, Imperial College
London, Chelsea and Westminster Hospital, London

组委会联系人: 白雪 贾丽莉

地址: 北京市丰台区宋家庄红狮家园8号楼5单元1502室
(100079)

电话: (86) 10 81458365 63452416
15611206358 135250754780

传真: (86) 10 67611239

E-mail: zhongyingmazui@sina.com

注册回执表

姓名_____性别_____年龄_____职称_____职务_____

身份证号码_____单位_____科室_____

地址_____邮编_____学历_____

E-mail_____电话_____手机_____

需要申请学分的代表可通过邮寄、传真、E-mail方式于4月1日前寄到大会组委会

以上项目均为必填项, 请大家务必正楷填写

注册费:

2011年3月15日前(含)注册 800元/人

2011年3月15日后及现场注册 1000元/人

注册费包括: 会议全套资料、继续教育学分证书、会议茶歇、会议工作餐

特殊要求: (本页不够可附页) _____

组委会联系人方式

联系人: 白雪 贾丽莉

地址: 北京市丰台区宋家庄红狮家园8号楼5单元1502室 (100079)

电话: (86) 10 81458365 63452416 15611206358 135250754780

传真: (86) 10 67611239 E-mail: zhongyingmazui@sina.com

學會與征文

2012年全国中青年麻醉学医师学术论坛

征文通知

各省、自治区、直辖市医学会：

各有关医疗单位：

“2012年全国中青年麻醉学科医师学术论坛”将于2012年6月1-3日在陕西省西安市召开。本次会议由中华医学会麻醉学分会青年委员会组织，陕西省麻醉学专业委员会承办。

全国中青年麻醉学医师学术论坛自创办以来，秉承“带动全国青年麻醉学者更好地开展麻醉学研究，提高中青年麻醉学医师的学术水平”的学术思想，旨在为广大中青年麻醉学者展示风采、开拓思路搭建平台。诚挚欢迎广大中青年麻醉学工作者踊跃投稿，展示自己的研究成果和学术水平！

西安，一个充满神奇和活力的地方，历史上周、秦、汉、唐等十三个王朝在此建都，素有“秦中自古帝王州”之称！走近它，你就踏进了中国的中心之点，你会为历史遗存的完美博大所震叹，又会为现代建设的勃勃生机而感喟！我们热情的邀请您开启“2012年全国中青年麻醉学医师学术论坛”之旅。

现将会议学术论文征文的有关事项通知如下：

一、征文内容：

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. 参赛论文必须提交包括中英文摘要各一份（800~1000字）及中文全文，请在稿件上注明征文内容（见一）。

2. 要求一律以电子版投稿，不接受书面投稿，请在邮件标题注明“麻醉青年委员会2012年年会投稿——xxx（姓名）”字样；恕不退稿，请自留底稿。

3. 论文格式要求：小四号宋体，单倍行距，A4纸。文稿顺序为参赛类别、征文内容、题目、单位、邮编、作者姓名、中文摘要、英文摘要、全文内容以及第一作者和通讯作者电话和e-mail地址。

4. 参评者要求年龄在45岁以下（1967年7月1日以后出生），投稿时需提供身份证电子扫描件。本次会议对在读研究生参会者实行费用减免，欢迎投稿。

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，均不予受理。

三、投稿方式：

收稿邮箱：zhongqinghui2012@126.com

联系人：苏斌虢（TEL:029-84775343 13193384460）

截稿日期：2012年4月25日；过期恕不受理。

四、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。

中华医学会麻醉学分会
陕西省麻醉学专业委员会
2011年12月2日

全国麻醉科主治医师麻醉学基础理论培训班

中华医学会麻醉学分会定于2012年1月29日——2月16日于山东省潍坊市举办全国麻醉科主治医师麻醉学基础理论培训班。计划通过近三周的培训，系统地学习麻醉解剖

学、麻醉生理学、麻醉药理学、麻醉设备学、危重病医学和疼痛学等专业知识，并辅以实验课程，以提高麻醉从业人员的麻醉学专业理论水平。



国内会议信息

2012北京协和急诊医学国际高峰论坛
时间: 2012年4月13日—15日
地点: 北京国际会议中心 (BICC)
主办单位: 北京协和医学院
联系人: 赵云婷
电话: 15300029271

2012年全国中青年麻醉学医师学术论坛
时间: 2012年6月1至3日
地点: 陕西省西安市
主办单位: 中华医学会麻醉学分会青年委员会
联系人: 苏老师
电话: 029—84775343 13193384460
邮箱: zhongqinghui2012@163.com

第二届心血管手术及心脏病病人非心脏手术麻醉研讨班
时间: 2012年4月20日—22日
地点: 首都医科大学附属北京安贞医院心外大楼五层
主办单位: 首都医科大学附属北京安贞医院
联系人: 刘长龙
电话: 010—67611239、15611206358
邮箱: anzhenpeixun@live.com

中华医学会第六次重症医学大会
时间: 2012年5月17—20日
地点: 山东济南国际会展中心
主办单位: 中华医学会重症医学分会
联系人: 中华医学会学术会务部
电话: 010—8515 8128
邮箱: lijia@cma.org.cn

第五届IEEE环境污染与人类健康国际学术会议
时间: 2012—05—17 至 2012—05—20
地点: 上海
联系人: 胡老师
电话: 13264702230
邮箱: epph@icbbe.org

全球华人药学家大会
时间: 2012—07—1
地点: 北京市
主办单位: 中国药学会
联系人: Mr. Ziyi Zhang
电话: 86 10 58699276—822
传真: 86 10 58699272
邮箱: gopsc@cpa.org.cn
会议网站: <http://www.gopsc-cn.org/>

国际会议信息

2012年第十五届世界麻醉医师大会 (WCA)
时间: 2012年3月25—30日
地点: 阿根廷—布宜诺斯艾利斯
主办方: 阿根廷全国麻醉协会

联系人: 贾丽莉 王岩
电话: 63452416 13520754780
18610045233
传真: (65) 667761735
邮箱: ctdmc@hotmail.com

2012年欧洲麻醉年会
时间: 2012年6月9—12日
地点: 法国巴黎
主办方: 欧盟麻醉协会
联系人: 贾丽莉
电话: 13520754780

首届中英药理学双边学术会议
时间: 2011年12月13日—15日
地点: 伦敦伊丽莎白女王第二会议中心
主办方: 中国药理学学会, 英国药理学学会
联系人: 穆鑫
电话: 010—63165211

第59届印度麻醉医师协会国际会议
时间: 2011—12—26至2011—12—29
地点: 印度, 孟买
主办单位: ISA马哈拉施特拉邦分会
联系人: Dr. Sameer Pradhan
电话: + 91 22 2438 3498
邮箱: vamahospitality@hotmail.com

国内展会信息

2012 (上海) 世界抗衰老医学大会暨再生生物科技博览会
时间: 2012年10月18日—20日
地点: 上海世博展览馆 (上海市国展路1099号)
主办单位: WAAAM世界抗衰老医学会
联系人: 刘浩
电话: 15921612613
邮箱: shmrzh@163.com

2012第十届中国 (上海) 国际医疗器械展览会
时间: 2012年6月7日—9日
地点: 中国上海世博会主题馆
主办单位: 中国医促会
联系人: 贺洋
电话: 021—54175087

BIOTECH CHINA2012中国国际生物技术和仪器设备博览会
时间: 2012年5月9—11号

地点: 上海国际会议中心
主办单位: 中国科学院上海分院
联系人: 马骏
电话: 18621112510
邮箱: juntao0518@163.com

2012年香港医疗展
时间: 2012年5月7—9日
地点: 香港会议展览中心
主办单位: 香港贸发局
联系人: 潘婷 小姐
电话: 010—67619211
邮箱: panting_expo@126.com

2012第十一届中西部科学仪器及实验室装备国际展览
时间: 2012年2月23—25
地点: 重庆国际会议展览中心
主办单位: 重庆市科学器材管理专委会
联系人: 刘先生
电话: 15002308572
邮箱: 1067523847@qq.com

国际展会信息

2012年慕尼黑上海分析生化展
时间: 2012年10月16—18日
地点: 上海新国际博览中心N1、N2馆
主办单位: 德国慕尼黑国际博览集团
联系人: 洪燕
电话: 021—20205527
邮箱: hong.yan@mimi-shanghai.com

2012美国医疗展
时间: 2012—08—10至 2012—08—12
地点: 美国佛罗里达州迈阿密
主办单位: FIME国际医疗展览公司
联系人: 潘婷 小姐
电话: 010—67619211 / 67660511

巴西医疗展/HOSPITALAR医疗展
时间: 2012年5月22—25日
地点: 巴西圣保罗Expo Norte展览中心
主办单位: 巴西医促会
联系人: 金露
电话: 021—55315333

2012南非国际医疗器械展览会—AFRICA HEALTH
时间: 2012年5月9—11日
地点: 南非—约翰内斯堡
主办单位: 英福曼会展集团南非公司informa exhibitions

联系人: 韩笑笑小姐
电话: 13718173925

埃及国际医疗器械展览会—Mediconex Cairo Health
时间: 2012年4月18—20日
地点: 开罗国际会展中心
主办单位: informa exhibitions、RCE、ARAB HEALTH
联系人: 韩笑笑
电话: 010—67660511

第37届阿拉伯国际医疗设备展览会 (迪拜) Arab Health
时间: 2012—01—23 至 2012—01—26
地点: 阿联酋迪拜国际展览中心
主办单位: IIR公司
联系人: 姜超
电话: 021—61853513
传真: 021—51714607
邮箱: expogz@163.com

第15届马来西亚—吉隆坡东南亚医疗器材保健展
时间: 2012—04—17 至 2012—04—19
地点: 马来西亚—吉隆坡
联系人: 金小姐
电话: 021—55315333
传真: 021—51686946
邮箱: sales-3@dongsinexpo.com
网址: www.dongsinexpo.com

2012土耳其医疗展
时间: 2012年4月12—15日
地点: 土耳其伊斯坦布尔国际展览中心
主办单位: 土耳其TUYAP展览组织有限公司
联系人: 韩笑笑
电话: 13718173925

2012第20届中东 (迪拜) 分析仪器、检测设备 & 生物试剂博览会 (ARABLAB)
时间: 2012年3月26日—29日
地点: 阿联酋·迪拜世贸中心
主办单位: DOMUS GROUP
联系人: 张小姐
电话: 021—61173541

2012年印度医疗展
时间: 2012.03.2—4
地点: 印度 孟买 (新德里和孟买交替举办)
主办单位: 杜塞尔多夫展览公司
联系人: 潘婷
电话: 010—67619211 / 67660511



CMEF

亚太地区领先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

2012 Shenzhen
深圳会展中心
4月17-20日

CMEF为您提供“云”平台
医疗行业



CMEF
China International
Medical Equipment Fair



第67届中国国际医疗器械(春季)博览会

The 67th China International Medical Equipment Fair (CMEF Spring 2012)

第14届中国国际医疗器械设计与制造技术展览会

The 14th International Component Manufacturing & Design Show

贸易 Trading
学习 Learning
创新 Innovation
Networking
交流



通过ISO9001质量管理体系认证

www.cmef.com.cn



第二十四届 国际医疗仪器设备展览会

The 24TH International Medical Instruments
and Equipment Exhibition

2012.3.23-25

国家会议中心·北京

China National Convention Center, Beijing

ChinaMed
2012



www.chinamed.net.cn

主办单位 organizers :



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



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



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



杜塞尔多夫展览(上海)有限公司
Messe Düsseldorf (Shanghai) Co., Ltd.

协办单位 Co-organizers :



中国医药保健品股份有限公司
China Meheco Corporation



中国新兴进出口总公司
China Xinxing Import and Export Corporation

支持单位 Supporters :



杜塞尔多夫展览集团公司
Messe Düsseldorf GmbH
Organizer of MEDICA



稿約

《检验诊断与实验室自动化》 MANUSCRIPT STANDARD



SSl' : 5**S' ž+*

fi fi

[1] ~ ! S, +* * %'ž*)!

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

[3] ~ & S, ' !ž) ž&#)

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

S#% S %

8ž` T\`

fi ## ž

fi ##ž+## fi

fi @XF; fi

S, +,

S, (fi

S

fi fi

S, + ' %

5'GS(+&

ž, (~

4aXfđ XfT1 4aTZXF

SSl' : 5**S' ž+*

fi fi

[1] ~ ! S, +* * %'ž*)!

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

[3] ~ & S, ' !ž) ž&#)

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

S#% S %

8ž` T\`

fi ## ž

fi ##ž+## fi

fi @XF; fi

S, +,

S, (fi

S

fi fi

S, + ' %

5'GS(+&

ž, (~

4aXfđ XfT1 4aTZXF



%(S' SS

#####

E-Mail: lyelectron@yahoo.com.cn
famtty@sina.com



《检验诊断与实验室自动化》
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3元或人民币20元，全年美金18元或人民币120元)，总计共____元。
 有关缴付邮寄服务费办法请咨询读者服务部或直接登录麻醉与监护论坛网站www.fam120.com点击“订阅杂志”版块订阅
 电话: 021-54830451 00852-35693099
 传真: 021-54429643 00852-28654177
 E-mail: fam@medicalinfo.cc

SUBSCRIPTION FORM for Hong Kong, Macau, Taiwan and Overseas
 HK\$420 (HK\$300, plus HK\$120 postage) for one year (6 issues, HK\$50 per issue) of Forum of Anesthesia and Monitoring from 2012 issue _ to 2012 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

#####

#####



Developing with us 我们一起成长

宝莱特A系列高端插件式监护仪全线精彩上市!



A系列产品注册号:国食药监械(准)字2011第3210153号



AnyView A6



AnyView A5



AnyView A3



AnyView A2

EMS 转运宝

国内首创、国际领先

AnyView A系列插件式监护仪

- 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。



轻巧、启动方便,救护车监护首选



手术室



转出病房



病房

原装进口,来自英国的经典之作,集安全、稳定、信息监测于一体的全能麻醉工作平台

全球销量第一的麻醉剂蒸发罐



PRIMA SP系列(101/102)

宝莱特公司签约攀龙麻醉机、蒸发罐中国大陆地区总代理



欢迎访问: www.bit.com.cn

客户呼叫热线: 400 881 8233