

PTEN 蛋白表达与否能够预示上皮性卵巢癌患者的预后。

FHIT 和 survivin 均参与细胞周期调控和细胞凋亡,但生物学效应相反。本研究结果提示, survivin 的表达在正常卵巢组织和上皮性卵巢癌中有逐渐上升的趋势, PTEN 的表达有逐渐下降的趋势, FHIT 和 survivin 表达呈负相关;而 FHIT 和 PTEN 表达呈正相关,在所检测的卵巢组织中 PTEN 基因表达随着 FHIT 基因表达降低而下降。因此,推测 FHIT 可能通过协同 PTEN 转录而参与卵巢癌的发生及演进,它们可能协同在卵巢上皮性癌中发挥作用。因此,联合检测卵巢癌组织中 FHIT、survivin 和 PTEN 基因,将有望为卵巢癌的早期诊断、早期治疗及预后判断提供必要的理论依据,并制定合理的治疗方案。

参考文献

- 1 丰有吉,沈铿.妇产科学.6 版,北京:人民卫生出版社,2005:330 - 343
- 2 Ohta M, Inoue H, Cotticelli MG, et al. The human FHIT gene, spanning the chromosome 3P^{14.2} fragile site and renal cell carcinoma associated translocation breakpoint, is abnormal in digestive tract cancer [J]. Cell, 1996, 84; 587 - 597
- 3 洪凡真,王波,李晓明,等.上皮性卵巢癌组织脆性组氨酸三联基因甲基化和 3p14 的等位基因丢失 [J]. 中华病理学杂志, 2005, 34 (5) :257 - 261
- 4 Wang JJ, Zheng Y, Yang F, et al. Survivin small interfering RNA transfected with a microbubble and ultrasound exposure inducing apoptosis in ovarian carcinoma cells [J]. Int J Gynecol Cancer, 2010, 20 (4) :500 - 506
- 5 Liguang Z, Peishu L, Hongluan M, et al. Survivin expression in ovarian cancer [J]. Exp Oncol, 2007, 29 (2) :121 - 125
- 6 Downes CP, Perera N, Ross S, et al. Substrate specificity and acute regulation of the tumour suppressor phosphatase, PTEN [J]. Biochem Soc Symp, 2007, 74 (1) :69 - 80
- 7 Kurose R, Zhou XP, Araki T, et al. Frequent loss of PTEN expression is linked to elevated phosphorylated Akt levels, but not associated with p27 and cyclin D1 expression, in primary epithelial ovarian carcinomas [J]. Am J Pathol, 2001, 158 (6) :2097 - 2106
- 8 Saito M, Okamoto A, Kohno T, et al. Allelic imbalance and mutations of the PTEN gene in ovarian cancer [J]. Int J Cancer, 2000, 85:160 - 165
- 9 乔玉环,程佳,郭瑞霞,等.卵巢上皮性癌组织中磷酸化蛋白激酶 B 和 PTEN 蛋白的表达及其意义 [J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42 (5) : 325 - 329

(收稿:2010-07-28)

(修回:2011-04-26)

右美托咪啶辅助颈丛神经阻滞在甲状腺手术中的应用

于带弟 徐道妙

摘要 目的 观察右美托咪啶辅助颈丛神经阻滞在甲状腺手术中的应用。**方法** 60 例甲状腺手术病人分为 4 组,每组 15 例,A 组为生理盐水对照组;B 组为氟芬合剂对照组;C、D 组为右美托咪啶组,C 组负荷量 1 μg/kg 后以 0.2 μg/(kg · h) 维持;D 组负荷量后以 0.7 μg/(kg · h) 维持。监测和记录病人颈丛神经阻滞前(T0)、颈丛阻滞后 5min(T1)、10min(T2)、切皮时(T3)、分离甲状腺上极时(T4)、缝皮时(T5)的收缩压、舒张压、心率、心电图、脉搏血氧饱和度;在 T0、T3、T4、T5 评估镇静程度(Ramsay 评分法);记录术中高血压、心动过速、心动过缓、低血压、呼吸抑制等不良反应的发生情况。**结果** A、B 两组麻醉后 HR、SBP、DBP 明显升高,C、D 两组术中 HR、SBP、DBP 较平稳,差异有统计学意义($P < 0.05$)。C、D 组 T3、T4、T5 的 Ramsay 评分分较 A、B 组高($P < 0.05$),镇静效果好。4 组均未见严重不良反应。**结论** 两种右美托咪啶持续输注辅助颈丛神经阻滞麻醉应用于甲状腺手术时,病人的应激反应减轻,血压、心率平稳,术中镇静效果好,且无呼吸抑制。

关键词 右美托咪啶 颈丛神经阻滞 甲状腺手术

The Application of Dexmedetomidine as a Supplement to Cervical Plexus Block for Thyroidectomy. Yu Daidi, Xu Daomiao. Department of Anesthesia, The People's Hospital of Qiyang County, Hunan 426100, China

Abstract Objective To observe the effect of dexmedetomidine infusion as a supplement to cervical plexus block for thyroidectomy.

Methods Sixty thyroidectomy patients were divided randomly into four groups with 15 patients for each. In group A and B, patients got intraoperative continuous infusion of 0.9% saline or mixture of fentanyl and droperidol auxiliary as control after anesthesia respectively. In

作者单位:426100 湖南省祁阳县人民医院麻醉科(于带弟);410078 长沙,中南大学湘雅医院重症医学科(徐道妙)

通讯作者:徐道妙,电子信箱:XuDaomiao@medmail.com.cn

group C and D, patients got a loading dose of $1\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ of dexmedetomidine then $0.2\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ or $0.7\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ intravenous dexmedetomidine. The changes of SBP, DBP, HR, SpO_2 , Ramsay sedation scale were monitored and recorded before cervical plexus (T0), 5 minutes later (T1), 10 minutes later (T2), and at incision (T3), at separation of thyroid upper extreme (T4) and at suture (T5). Adverse effects such as respiratory depression, hypotension or bradycardia were recorded. **Results** The values of SBP, DBP, HR were significant higher in group A and B at T3, T4, T5. The values of SBP, DBP, HR were relatively stable in group C and D. ($P < 0.05$). On time points of T3, T4 and T5, the Ramsay scales in group C and D were higher than those in group A and B. ($P < 0.05$). There was no serious adverse reaction in the four groups. **Conclusion** Two doses of Dexmedetomidine as a supplement to cervical plexus block for thyroidectomy can effectively provide desirable blunting of blood pressure and heart rate, without respiratory depression, and produce better sedation.

Key words Dexmedetomidine; Cervical plexus block; Thyroidectomy

甲状腺瘤、甲状腺癌及甲亢是常见的甲状腺疾病,临幊上常需外科手术治疗。由于颈丛神经阻滞麻醉操作简单,费用低,至今仍广泛用于甲状腺等手术。但清醒状态下甲状腺手术患者有焦虑、紧张等恐惧心理,以及颈丛神经阻滞的缺点和外科手术引起的应激反应常导致患者血压升高、心率加快等交感神经兴奋症状。而且术中分离甲状腺时疼痛不适、牵拉反应难以避免。右美托咪啶(Dex)是一种新型的高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂,Dex通过增加脑干蓝斑核副交感神经的输出,减少交感神经的输出,降低去甲肾上腺素的代谢,激动延髓血管运动中枢,从而产生降低血压和减慢心率的作用^[1];该药能产生可唤醒的镇静,配合医生的指令,体现更好的合作性。本研究探讨 Dex 辅助颈丛神经阻滞行甲状腺手术的可行性,为临床选择和使用麻醉辅助药提供相关理论依据。

资料与方法

1. 病例选择与分组:60 例行择期甲状腺次全切除或全切除的甲状腺瘤或甲状腺肿病人,ASA I - II 级,年龄 18 ~ 51 岁,体重 47 ~ 52kg,术前无心脏病及其他内科疾病史,无心、肝、肾疾病,无精神神经疾病,无使用镇静、催眠药及皮质激素史。巨大甲状腺肿和甲亢患者、有糖尿病史者均排除。手术均在同一时间段进行。随机分为 4 组,每组 15 例:A 组:对照组,颈丛神经阻滞后,持续输注生理盐水。B 组:颈丛神经阻滞起效后立即缓慢静脉滴注氟哌利多 2.5mg 和芬太尼 0.05mg,术中根据病人疼痛情况酌情另加 0.025 ~ 0.05mg 芬太尼。C 组:颈丛神经阻滞起效后立即给予 Dex $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 负荷量输注(Dex 2ml,200mg + 0.9% 生理盐水稀释至 50ml,输注时间大于 10min),而后以 $0.2\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 的速度持续输注,直至手术缝皮。D 组:颈丛神经阻滞起效后立即给予 Dex $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 负荷量输注同 C 组,而后以 $0.7\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 的速度持续输注,直至手术缝皮。

2. 麻醉方法:4 组均采用单侧颈深丛加双侧颈浅丛阻滞,由同一个操作熟练的麻醉医师完成。颈浅丛阻滞在胸乳肌后缘中点垂直进针,刺破肌膜后注药,药物为 1% 利多卡因

+ 0.375% 罗哌卡因每侧 5ml;颈深丛神经阻滞:手术侧乳突尖和锁骨中点连线的中点处(即胸 4 横突)进针,触及横突后退针少许,注入 1% 利多卡因 + 0.375% 罗哌卡因局麻药 5ml,如出现严重的局麻药不良反应,则面罩吸氧,对症治疗。以针刺 $C_3 \sim C_5$ 区域皮肤无痛为阻滞满意。A 组、C 组、D 组手术中如患者疼痛,由术者辅以局麻,不再使用其他镇静镇痛药物。记录术中有无高血压、心动过速、低血压、心动过缓、呼吸抑制等发生及发生程度。若血压超过 $160/100\text{mmHg}$ 或心率超过 100 次/分持续 3min,则静脉应用 0.05mg 硝酸甘油或 10 ~ 20mg 艾司洛尔,直至血压下降或心率减慢至正常范围。若血压低于 $90/60\text{mmHg}$ 或心率减慢至 60 次/分以下持续 3min,则静脉应用 5 ~ 15mg 麻黄素或 0.2 ~ 0.3mg 阿托品直至血压、心率升至正常范围。吸氧 2L/min 的情况下, SpO_2 低于 94% 维持 3min 我们定为呼吸抑制。出现呼吸抑制时,首先叫醒病人,看是否能改善,如不能改善,则给予抬下颌并辅助呼吸,直至自主呼吸能维持正常为止。

3. 监测指标:记录四组患者颈丛阻滞前(T0)、颈丛阻滞后 5min(T1)、10min(T2)、切皮(T3)、分离甲状腺上极(T4)、缝皮(T5)各时点的收缩压(SBP)舒张压(DBP)、心率(HR)、脉搏血氧饱和度(SpO_2) ;采用 Ramsay 评分标准估计病人 T0、T3、T4、T5 的镇静水平,Ramsay 评分标准如下:1 分:病人焦虑、躁动不安;2 分:病人配合,有定向力、安静;3 分:病人对指令有反应;4 分:嗜睡,对轻叩眉间或大声听觉刺激反应敏捷;5 分:嗜睡,对轻叩眉间或大声听觉刺激反应迟钝;6 分:嗜睡,无任何反应。

4. 统计学处理:所有计量资料均采用均值 \pm 标准差表示,组内计量资料比较采用配对 t 检验,组间计量资料比较采用单因素方差分析。均运用 SPSS 17.0 统计软件处理, $P < 0.05$ 为有统计学差异。

结 果

4 组病人年龄、性别、体重、手术时间比较无统计学差异($P > 0.05$)。

4 组病人入室的基础 SBP、DBP、HR 比较无统计学差异($P > 0.05$)。与 T0 比较: A、B 两组病人在 T1、T2、T3、T4、T5 时间点上 SBP、DBP、HR 较 T0 升高有统计学差异($P < 0.05$);T4 最高;C、D 两组病人

的 SBP、DBP、HR 呈双向变化:在 T2、T3 时的 SBP、DBP 较 T0 升高有统计学差异 ($P < 0.05$); T3 时的 HR, T4、T5 两时点的 SBP、DBP、HR 较 T2、T3 下降, 特别是 D 组病人在 T5 时点的 SBP、DBP、HR 较 T0

下降有统计学差异 ($P < 0.05$); C、D 两组病人在 T3、T4、T5 手术刺激较强的时点上 SBP、DBP、HR 与 A、B 两组比较下降有统计学差异 ($P < 0.05$) (表 1、表 2)。

表 1 4 组病人各时点血压的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 15$, mmHg)

组别	项目	T0	T1	T2	T3	T4	T5
A	SBP	123.47 ± 8.10	126.13 ± 7.36	134.93 ± 6.87 *	139.27 ± 7.48 *	153.00 ± 8.87 *	142.87 ± 8.30 *
	DBP	78.37 ± 6.52	79.93 ± 8.15 *	83.73 ± 6.54 *	89.27 ± 7.38 *	95.93 ± 6.69 *	91.00 ± 7.28 *
B	SBP	124.53 ± 8.01	126.07 ± 6.34	131.27 ± 7.55 *	136.00 ± 7.27 *	143.93 ± 6.32 *	140.80 ± 8.50 *
	DBP	72.73 ± 6.53	78.67 ± 7.22 *	82.80 ± 8.07 *	84.33 ± 7.06 *	92.00 ± 6.56 *	89.27 ± 5.65 *
C	SBP	124.93 ± 7.37	127.40 ± 8.07	133.80 ± 6.83 *	138.33 ± 7.26 *	128.60 ± 8.24 #*	123.67 ± 7.24 #*
	DBP	74.47 ± 6.45	78.00 ± 8.12	82.40 ± 7.42 *	88.87 ± 6.62 #	75.67 ± 6.59 #*	75.53 ± 6.71 #*
D	SBP	123.47 ± 7.96	126.60 ± 8.18	132.20 ± 7.75 *	137.33 ± 7.70 #*	123.87 ± 6.63 #*	116.27 ± 7.03 **#*
	DBP	72.67 ± 6.54	79.00 ± 8.05	81.20 ± 8.0 *	88.60 ± 6.42 *	72.13 ± 7.86 #*	68.40 ± 6.70 **#*

与 T0 比较, * $P < 0.05$; 与 A 组比较, # $P < 0.05$; 与 B 组比较, * $P < 0.05$; 与 C 组比较, # $P < 0.05$

表 2 4 组病人各时点心率的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	T0	T1	T2	T3	T4	T5
A	72.60 ± 6.66	79.20 ± 7.43 *	86.00 ± 8.12 *	90.87 ± 7.32 *	97.80 ± 6.64 *	93.67 ± 7.18 *
B	73.87 ± 6.76	78.76 ± 8.12 *	83.33 ± 7.43 *	87.66 ± 6.41 *	94.00 ± 6.93 *	90.00 ± 7.94 *
C	73.27 ± 6.49	78.00 ± 6.71 *	85.00 ± 8.26 *	79.20 ± 7.40 **#	73.07 ± 6.65 #*	71.0 ± 6.02 #*
D	73.60 ± 6.84	78.93 ± 7.23 *	84.80 ± 8.30 *	76.00 ± 7.17 #*	71.20 ± 6.63 #*	66.80 ± 6.19 **#*

与 T0 比较, * $P < 0.05$; 与 A 组比较, # $P < 0.05$; 与 B 组比较, * $P < 0.05$; 与 C 组比较, # $P < 0.05$

颈丛阻滞前,4 组病人的 Ramsay 评分比较无统计学无差异 ($P > 0.05$), 病人安静合作; 术中 A 组多数病人出现了焦虑不安; B 组病人同时间点的镇静效果较 A 组好, Ramsay 评分值高于 A 组 ($P < 0.05$); C、D 两组术中的 Ramsay 评分值基本在 3 分, 病人表现平静, 对语言指示反应准确, 与 A、B 两组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 术中 C、D 两组间 Ramsay 评分值无统计学差异 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 4 组病人不同时间点镇静评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	T0	T3	T4	T5
A	1.73 ± 0.46	1.47 ± 0.52	1.27 ± 0.48	1.33 ± 0.49
B	1.67 ± 0.49	2.07 ± 0.61	1.93 ± 0.59 #	2.00 ± 0.66 #
C	1.60 ± 0.51	2.20 ± 0.41	2.53 ± 0.52 **	3.07 ± 0.59 **
D	1.73 ± 0.46	2.47 ± 0.51	2.67 ± 0.49 **	3.13 ± 0.52 **

与 T0 比较, * $P < 0.05$; 与 A 组比较, # $P < 0.05$; 与 B 组比较, * $P < 0.05$

B 组中有两例出现一过性的呼吸抑制 ($SpO_2 < 94\%$), 经唤醒和抬下颌后, SpO_2 上升并维持正常。4 组病人整个围术期 SpO_2 比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。

讨 论

甲状腺手术是临床常见的手术, 喉返神经、喉上神经损伤是甲状腺手术的主要并发症^[2], 为避免神经损伤, 国内多数术者要求患者处于较清醒状态, 因此颈丛神经阻滞麻醉是甲状腺手术中经常使用的麻醉方法之一, 但颈丛阻滞后常出现血压升高和心率增快等心血管不良反应, 其原因主要为: 由于颈动脉窦及迷走神经阻滞致交感中枢兴奋性增高, 且手术操作直接挤压甲状腺, 使甲状腺素释放入血增多, 引起显著的血流动力学变化^[3,4]。对手术病人尤其高血压等患者有一定危险, 易发生意外。

氟芬合剂是传统的颈丛阻滞麻醉辅助药, 芬太尼通过作用于脑干的 μ 受体而发挥镇痛作用, 同时可兴奋迷走中枢而使心率减慢; 氟哌利多为丁酰苯类抗精神病药物通过中枢的多巴胺受体发挥镇静作用, 亦具有轻度的 α -肾上腺受体阻滞作用, 轻度降低血压。两者合用组成 II 型 NLA, 用以实施神经安定镇痛, 可达到镇静、镇吐、轻度镇痛和稳定心血管功能的作用。本研究中 B 组在颈丛神经阻滞后的各时点上血压、心率与 A 组同时点上比较有少许下降和减慢, 但仍高于基础值 ($P < 0.05$)。这说明氟芬合剂对预

防颈丛神经阻滞后的心血管反应是有作用的,但不能有效地消除术中的不适,应激反应仍较大。

Dex 是一种新研制的 α_2 肾上腺能受体激动药,为美托咪啶的右旋异构体,它选择性地与 α_2 、 α_1 肾上腺能受体结合的比例为 1600:1。脑内的 α_2 受体主要集中在脑桥和延髓,参与交感神经信号从中枢向外周的传递。Dex 具有良好的镇静和抗交感作用,可减轻麻醉手术应激引起的高血流动力学反应,减慢心率,降低血压,在临床应用中被认为是一种良好的麻醉辅助药。本研究发现:C、D 组病人虽然在颈丛神经阻滞后 T1、T2、T3 血压稍许升高,但 T3 的心率和 T4、T5 两时点的心率和血压出现了不同程度的下降。这是因为:Dex 发挥了其中枢抗交感的效应,病人的紧张和焦虑情绪得到了一定的缓解。同时 Dex 作用于血管运动中枢孤束核突触后的 α_2 受体抑制交感神经发放冲动,减少交感递质以及外周交感神经末梢儿茶酚胺的释放而发挥降压和减慢心率的作用;再者输注 Dex 后血浆中去甲肾上腺素浓度显著降低,导致位于外周血管床的 α_1 肾上腺受体和心脏的 β_1 肾上腺素受体激动减少,从而降低血压和减慢心率^[5]。辅助 Dex 发挥其中枢抗交感,降低应激反应之优势,与颈丛神经阻滞取长补短,较强地抑制了麻醉及手术所致的血压升高、心率加快,更好地维持循环稳定。

右美托咪啶心血管效应呈剂量依赖性,若一次用量过大或持续输注速度过快,会引起明显的心动过缓,需用抗胆碱药药物,另有研究认为:延长负荷剂量输注时间或减少输注剂量可避免明显的心动过缓。本研究中 D 组中有 2 例出现了心动过缓,分别为 58 次/分和 57 次/分,给予阿托品 0.3mg 静脉注射后,心率上升并维持于正常。这也提示在应用右美托咪啶时应选择适当的患者和给药剂量^[6]。说明 0.2 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 的 Dex 持续输注时更能维持血流动力学的平稳。

Dex 几乎无呼吸抑制,即使大剂量应用也不影响呼吸,对比 4 组患者自麻醉后至手术结束各时点 SpO₂ 值与基础值(T₀)比较均无统计学差异($P > 0.05$),这说明颈丛神经阻滞下输注 Dex 是安全的,

无呼吸抑制作用。

有发现:清醒患者给予 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的负荷量输注后产生明显的镇静效应^[7]。Dex 通过作用于脑干蓝斑核内的 α_2 受体而产生镇静-催眠抗焦虑作用,Dex 产生的是一种类似正常睡眠的可唤醒的镇静状态,患者被有效地镇静同时又容易被唤醒^[8]。本研究中,C、D 两组病人的镇静质量都较好,多数病人的 Ramsay 镇静评分在 3 分,保持安静状态,对周围事物反应冷淡,无一例镇静过深,能随时被唤醒,与术者语言交流;A 组病人处于清醒状态,随着手术刺激的加大,多数病人出现了烦躁、病痛呻吟甚至体动等现象,影响了手术操作;B 组在分离甲状腺时部分病人也出现了烦躁不安和体动。

综上所述,右美托咪啶持续输注辅助颈丛神经阻滞麻醉应用于甲状腺手术时能减轻病人的应激反应,血压、心率平稳;术中镇静效果好;且无呼吸抑制;但以 0.7 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 持续输注时需注意低血压和心动过缓的发生。

参考文献

- 1 Khanzp, Ferguson CN, Jones RM, Alpha - 2 and midazoline receptor agonists: their pharmacology and therapeutic role. Anesthesia, 1999;54(2):146 - 165
- 2 庄心良,曾因明. 现代麻醉学. 3 版,北京:人民卫生出版社,2003:925 - 928
- 3 段鸿斌. 艾司洛尔预防颈丛阻滞心血管不良反应对 IL - 26 的影响. 亚太传统医学,2009,4(5):32
- 4 杨庆. 不同麻醉方法在甲状腺手术中的应用. 安徽医药,2007,11(9):831 - 832
- 5 Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, et al. Sedative amnestic and analgesic properties of small dose dexmedetomidine infusion. Anesth Analg, 2000,90(5):699 - 705
- 6 Urban MK, Wukovits B, Flynn E. Dexmedetomidine versus propofol for sedation of ventilated spinal patients. Anesthesiology, 2004; 101(3A):A158
- 7 余守章,李慧玲,许学兵. 右旋美托咪啶的镇静效应及对全麻镇静深度的影响. 临床麻醉学杂志,2006,1,(22):10 - 12
- 8 Talke P, Chen R, Thomas B, et al. The hemodynamic and adrenergic effects of Perioperative dexmedetomidine infusion after vascular surgery. Anerth Analy, 2000,90(4):834 - 839

(收稿:2010-01-12)