

本研究发现 TSG 能够通过阻滞细胞周期于  $G_0/G_1 \sim S$  期抑制 PDGF - BB 诱导 PSMCs 的增殖。这一过程是与 TSG 调控细胞周期蛋白调控相关蛋白的表达以及调控 AKT/GSK3 $\beta$  信号通路活化有关。TSG 有可能成为治疗和预防肺血管重构相关疾病的新药物。

#### 参考文献

- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. N Engl J Med, 2004, 351(14): 1425 - 1436
- Sakao S, Tatsumi K, Voelkel NF. Reversible or irreversible remodeling in pulmonary arterial hypertension [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2010, 43(6): 629 - 634
- Agbani EO, Coats P, Mills A, *et al.* Peroxynitrite stimulates pulmonary artery endothelial and smooth muscle cell proliferation: involvement of ERK and PKC [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2011, 24(1): 100 - 109
- Zhang H, Gong Y, Wang Z, *et al.* Apelin inhibits the proliferation and migration of rat PSMCs via the activation of PI $_3$ K/Akt/mTOR signal and the inhibition of autophagy under hypoxia [J]. J Cell Mol Med, 2014, 18(3): 542 - 553
- 崔慧辉, 田英, 龙石银. 二苯乙烯苷抗动脉粥样硬化的作用和机制[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(20): 3968 - 3971
- Chen C, Tang Y, Deng W, *et al.* Salidroside blocks the proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells induced by platelet - derived growth factor - BB [J]. Mol Med Rep, 2014, 10(2): 917 - 922
- Pietra GG, Capron F, Stewart S, *et al.* Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(Suppl 12): 25 - 32
- Rabinovitch Mb. The mouse through the looking glass; a new door into the pathophysiology of pulmonary hypertension [J]. Circ Res, 2004, 94(8): 1001 - 1004
- Xu XL, Huang YJ, Chen XF, *et al.* 2,3,4',5 - tetrahydroxystilbene - 2 - O -  $\beta$  - D - glucoside inhibits proliferation of vascular smooth muscle cells: involvement of NO/cGMP/PKG pathway [J]. Phytother Res, 2012, 26(7): 1068 - 1074
- Fouty BW, Grimison B, Fagan KA, *et al.* p27 (Kip1) is important in modulating pulmonary artery smooth muscle cell proliferation [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2001, 25(5): 652 - 658
- 高燕, 林莉萍, 丁健. 细胞周期调控的研究进展 [J]. 生命科学, 2005, 17(4): 318 - 322
- Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1 - phase progression [J]. Genes Dev, 1999, 13(12): 1501 - 1512
- Jirawatnotai S, Aziyu A, Osmundson EC, *et al.* Cdk4 is indispensable for postnatal proliferation of the anterior pituitary [J]. J Biol Chem, 2004, 279(49): 51100 - 51106
- Martín A, Odajima J, Hunt SL, *et al.* Cdk2 is dispensable for cell cycle inhibition and tumor suppression mediated by p27 (Kip1) and p21 (Cip1) [J]. Cancer Cell, 2005, 7(6): 591 - 598
- Karki R, Ho OM, Kim DW. Magnolol attenuates neointima formation by inducing cell cycle arrest via inhibition of ERK1/2 and NF -  $\kappa$ B activation in vascular smooth muscle cells [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(3): 2619 - 2628
- Guan H, Chen C, Zhu L, *et al.* Indole - 3 - carbinol blocks platelet - derived growth factor - stimulated vascular smooth muscle cell function and reduces neointima formation in vivo [J]. J Nutr Biochem, 2013, 24(1): 62 - 69
- Goncharova EA, Ammit AJ, Irani C, *et al.* PI $_3$ K is required for proliferation and migration of human pulmonary vascular smooth muscle cells [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2002, 283(2): L354 - L363
- Yu XJ, Han QB, Wen ZS, *et al.* Gambogic acid induces G1 arrest via GSK3 $\beta$  - dependent cyclin D1 degradation and triggers autophagy in lung cancer cells [J]. Cancer Lett, 2012, 322(2): 185 - 194

(收稿日期: 2014 - 09 - 24)

(修回日期: 2014 - 10 - 13)

## 右美托咪定对截石位患者镇静应用的临床观察

陈素丽 张 涛 杨 辉

**摘 要** **目的** 研究右美托咪定用于经尿道前列电切腰硬联合麻醉截石位患者静脉镇静的可行性与安全性。**方法** 选择腰硬联合麻醉下行经尿道前列腺电切患者 40 例, ASA 分级 I ~ II 级, 患者年龄 50 ~ 67 岁, 随机分为两组: 右美托咪定组 (D 组) 和丙泊酚组 (P 组), 每组各 20 例。截石位 10min 后给予 D 组患者右美托咪定 0.5  $\mu$ g/kg 的负荷剂量, 10min 内缓慢静脉泵入, 根据镇静深度给予右美托咪定的维持剂量为 0.2 ~ 0.7  $\mu$ g/(kg · h); 截石位 10min 后给予 P 组患者丙泊酚 1.0mg/kg 负荷剂量, 根据镇静深度给予丙泊酚 15 ~ 20ml/h 维持剂量; 术中维持 Ramsay 镇静评分 2 ~ 3 分。术中监测患者生命体征、血气分析、术中舒适满意度等。**结果** P 组病例呼吸抑制显著多于 D 组 ( $P < 0.01$ )。镇静后 D 组氧分压明显高于 P 组 ( $P < 0.05$ )。P 组患者镇静

作者单位: 100049 北京, 航天中心医院麻醉科 (陈素丽); 430032 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院 (张涛、杨辉)

通讯作者: 张涛, 电子信箱: tjmzkyh@126.com

后平均动脉压下降。两组患者舒适满意度差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 右美托咪定用于腰硬联合麻醉下经尿道前列腺电切患者术中镇静,无呼吸抑制,血流动力学较平稳。

**关键词** 右美托咪定 丙泊酚 截石位 腰硬联合麻醉 镇静  
**中图分类号** R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.06.036

**Clinical Effect of Dexmedetomidine Sedation in Lithotomy Position.** *Chen Suli, Zhang Tao, Yang Hui. Department of Anesthesiology, The Central Hospital of China Aerospace Corporation, Beijing 100049, China*

**Abstract Objective** To study feasibility and safety of intraspinal anesthesia applied with dexmedetomidine sedation in patients undergoing transurethral resection of prostate (TURP) in lithotomy position. **Methods** Forty patients, ASA I – II, aged 50 to 67 years, scheduled to transurethral resection of prostate(TURP) and spinal – epidural anesthesia, were equally randomized into two groups (20 in each group): dexmedetomidine group(Group D) and propfol group (Group P). After 10 minutes of lithotomy position was placed. Patients in group D received dexmedetomidine 0.5 $\mu$ g/kg infusion in 10 minutes and then dexmedetomidine was intravenous infused at the rate of 0.2 – 0.7 $\mu$ g/(kg · h) to maintain the Ramsay score at 2 – 3 during the whole operation process. Patients in group P were received propofol 1.0mg/kg in 10 minutes followed by 15 – 20ml/h intravenous infusion to keep the same depth of sedation as patients in group D. Life Symptom,blood gas analysis and comfortable satisfaction of patients,etl were monitored and recorded contiguously during surgery. **Results** There was higher incident rate of respiration depression in group P (0% vs 25%,  $P<0.01$ ). After sedation, PaO<sub>2</sub> in patients of group D was higher than that patients of group P( $P<0.05$ ). Patients in group P showed a tendency of drop in blood pressure in the process of sedation. There was no significantly difference between group D and group P in patients' satisfaction( $P>0.05$ ). **Conclusion** Dexmedetomidine sedation showed no respiratory depression and stable hemodynamic in patients undergoing transurethral resection of prostate with intraspinal anesthesia.

**Key words** Dexmedetomidine; Propofol; Lithotomy position; Spinal – epidural anesthesia; Sedation

截石位椎管内麻醉患者常需给予镇静药提高患者术中舒适度,但目前临床常用的镇静药均有剂量依赖性呼吸抑制作用。右美托咪定特有的镇静特点:没有呼吸抑制作用、易唤醒并配合完成各种测试,刺激终止后很快重新进入睡眠状态<sup>[1-3]</sup>。本研究旨在观察右美托咪定对截石位患者镇静的可行性与安全性。

资料与方法

- 1. 患者选择:经航天中心医院伦理委员会批准,并经患者知情同意,本次临床观察选择在航天中心医院 2012 年 3 月 ~ 2012 年 8 月进行经尿道前列腺电切术的患者 40 例,年龄 50 ~ 67 岁,体重 60 ~ 85kg,ASA I ~ II 级,其中合并高血压者 24 例,合并糖尿病患者 19 例,所有患者均无严重心、肺、肝、肾、脑等功能障碍,随机将患者分成两组:右美托咪定组(D 组,  $n=20$ )和丙泊酚组(P 组,  $n=20$ )。
- 2. 麻醉实施:所有患者术前均禁食 8h,禁饮 4h,均无麻醉前用药。检查麻醉机完好备用,连接螺旋纹面罩备用。患者入手术室后开放左上肢静脉通路,监测心电图、脉搏血氧饱和度,1%利多卡因局部麻醉后行桡动脉穿刺置管,连续监测有创动脉压。患者采取左侧卧位,取 L3 ~ L4 为穿刺点,采用针套针法行腰硬联合麻醉,蛛网膜下腔向尾端注入重比重液 0.5%布比卡因 15mg,置入硬膜外导管。平卧后,控制麻醉平面 T8 ~ S5,若麻醉平面不能满足手术要求,分次于硬膜外腔注入 2%利多卡因 5 ~ 10ml。
- 3. 镇静方法:麻醉平面确定后 10min 摆截石位,截石位

10min 后 D 组给予右美托咪定 0.5 $\mu$ g/kg 负荷剂量,10min 缓慢静脉泵入,而后根据镇静深度给予 0.2 ~ 0.7 $\mu$ g/(kg · h)维持剂量。P 组给予丙泊酚 1.0mg/kg 负荷剂量,根据镇静深度给予 15 ~ 20ml/h 维持剂量。术中维持 Ramsay 镇静评分 2 ~ 3 分。为避免丙泊酚注射痛,每 200mg 丙泊酚加入 2%利多卡因 2ml。

4. 观察指标:术中连续监测患者平均动脉压(MAP)、心率(HR)、心电图、脉搏、血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)。分别记录术前基础值(T<sub>0</sub>)、腰麻平面固定后(T<sub>1</sub>)、截石位 10min 后(T<sub>2</sub>)、给静脉用药达到预定镇静深度后 10min(T<sub>3</sub>)及达到镇静深度 30min(T<sub>4</sub>)、手术结束时(T<sub>5</sub>)等各时点镇静评分和一般生命体征。并于 T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub> 时采集动脉血行血气分析,患者术中舒适满意度评定于术后 24h 评定。术中所有患者头偏向一侧,保持呼吸道通畅,均不吸氧,血氧饱和度低于 95%时嘱患者深吸氣,如血氧饱和度低于 90%则给予正压通气;记录血氧饱和度低于 95%的患者例数,病例作为呼吸抑制阳性病例记录。Ramsay 评分<sup>[4]</sup>见表 1。患者术中满意度评定:对患者术中满意度采用问卷调查的形式进行评价。

表 1 Ramsay 评分

| 分数 | 描述                  |
|----|---------------------|
| 1  | 患者焦虑,躁动不安           |
| 2  | 患者配合,有定向力,安静        |
| 3  | 患者对指令有反应            |
| 4  | 嗜睡,对轻叩眉间或大声听觉刺激反应敏捷 |
| 5  | 嗜睡,对轻叩眉间或大声听觉刺激反应迟钝 |
| 6  | 嗜睡,无任何反应            |

5. 统计学方法:采用 SPSS 13.0 软件包进行分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验,组内比较采用单因素方差分析;计数资料比较采用卡方检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

表 2 两组患者一般情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 年龄(岁)      | 体重(kg)     | 身高(cm)    | 高血压        | 糖尿病        |
|-----|------------|------------|-----------|------------|------------|
| D 组 | 57.3 ± 5.8 | 71.4 ± 8.8 | 161 ± 5.8 | 11/20(55%) | 8/20(40%)  |
| P 组 | 57.6 ± 4.1 | 71.5 ± 5.6 | 158 ± 6.7 | 13/20(65%) | 11/20(55%) |

2. 镇静效果:两组患者都能达到良好的镇静状态,术中维持 Ramsay 镇静评分 2~3 分。

3. 两组患者呼吸功能监测比较:静脉药诱导后,P 组 5 例患者 SpO<sub>2</sub> 达到 95% 以下,呼唤患者并嘱咐其深吸氣后,4 例患者 SpO<sub>2</sub> 恢复到 98%,1 例患者因 SpO<sub>2</sub> 持续下降至 90% 以下,需辅助加压给氧正压通气(表 3)。静脉镇静维持阶段全程无 SpO<sub>2</sub> < 95% 情况发生;D 组患者在诱导期和维持期 SpO<sub>2</sub> 均保持在 95% 以上(图 1)。血气分析结果显示两组患者用药前后 pH 值、PaCO<sub>2</sub> 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),T<sub>3</sub> 时 P 组氧分压 PaO<sub>2</sub> (85.9 ± 2.5) 明显低于 D 组 (88.2 ± 7.0,  $P < 0.05$ ,图 2)。

表 3 静脉诱导后两组患者呼吸抑制发生例数[n(%)]

| 组别  | 诱导后 SpO <sub>2</sub> < 95% | 诱导后 SpO <sub>2</sub> < 90% |
|-----|----------------------------|----------------------------|
| D 组 | 0(0)*                      | 0(0)                       |
| P 组 | 5(25)                      | 1(5)                       |

与 P 组相比,\* $P < 0.01$

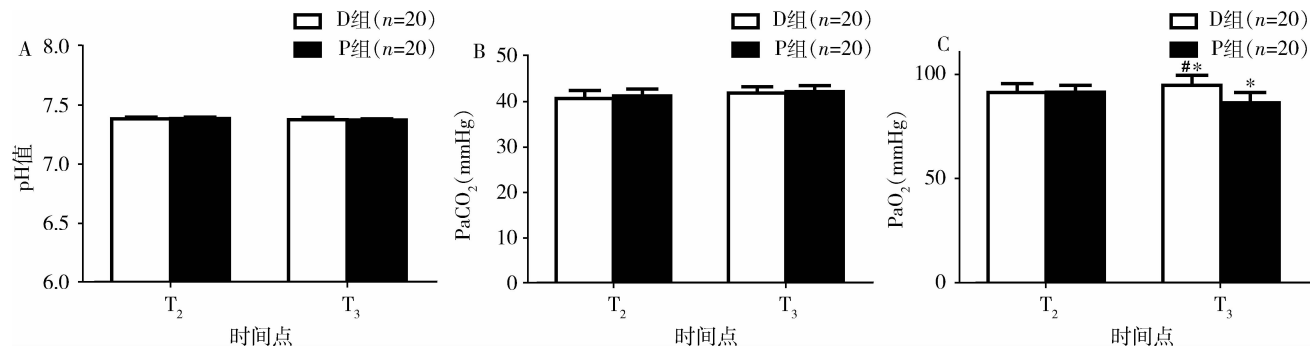


图 2 两组患者镇静诱导前后血气结果比较

与 P 组相比,\* $P < 0.05$ ;与 T<sub>0</sub> 相比,\* $P < 0.01$ ;A. pH 值;B. PaCO<sub>2</sub> (0~50 mmHg);C. PaCO<sub>2</sub> (0~100mmHg)

表 4 两组患者术中心率及平均动脉压的变化( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目        | 分组  | T <sub>0</sub> | T <sub>1</sub> | T <sub>2</sub> | T <sub>3</sub> | T <sub>4</sub> | T <sub>5</sub> |
|-----------|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| HR(次/分)   | D 组 | 71.1 ± 5.5     | 68.1 ± 3.7     | 67.2 ± 3.6     | 62.0 ± 6.4**   | 60.3 ± 4.7**   | 59.1 ± 2.7**   |
|           | P 组 | 72.1 ± 4.6     | 67.5 ± 2.9     | 69.3 ± 3.7     | 82.1 ± 7.7     | 80.8 ± 7.8     | 79.6 ± 6.5     |
| MAP(mmHg) | D 组 | 92.7 ± 2.6     | 86.5 ± 4.1     | 90.1 ± 2.8     | 88.4 ± 3.2**   | 86.5 ± 4.7**   | 84.7 ± 3.1**   |
|           | P 组 | 90.2 ± 1.5     | 85.7 ± 3.2     | 88.4 ± 3.1     | 74.8 ± 4.7     | 72.5 ± 3.4     | 71.5 ± 2.7     |

与 P 组相比,\* $P < 0.01$ ;与 T<sub>0</sub> 相比,\* $P < 0.01$

结 果

1. 一般资料:两组患者一般资料,包括年龄、体重、身高、合并症等方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,详见表 2。

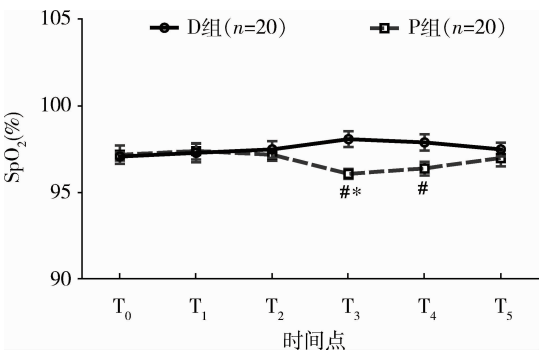


图 1 两组患者各观察时点 SpO<sub>2</sub> 的比较

与 P 组相比,\* $P < 0.01$ ;与 T<sub>0</sub> 相比,\* $P < 0.01$

4. 两组患者循环维持比较:D 组 T<sub>4</sub>、T<sub>5</sub> 分别与 T<sub>3</sub> 比较心率减慢差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),平均动脉压 T<sub>4</sub>、T<sub>5</sub> 分别与 T<sub>3</sub> 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。P 组心率 T<sub>4</sub>、T<sub>5</sub> 分别与 T<sub>3</sub> 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),P 组平均动脉压 T<sub>4</sub>、T<sub>5</sub> 分别与 T<sub>3</sub> 比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表 4。

5. 患者术中满意度评分:D 组患者术中舒适度与 P 组相比差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表 5。

表 5 两组病人满意度评分[ $n(\%)$ ]

| 组别  | 差 | 一般     | 良好     | 非常满意  |
|-----|---|--------|--------|-------|
| D 组 | 0 | 4 (20) | 10(50) | 6(30) |
| P 组 | 0 | 8(40)  | 8(40)  | 4(20) |

讨 论

右美托咪定与  $\alpha_2$ 、 $\alpha_1$  肾上腺素能受体结合的比例为 1600:1,可乐定与  $\alpha_2$ 、 $\alpha_1$  受体结合的比例为 220:1,右美托咪定与  $\alpha_2$  受体的亲和力是可乐定的 8 倍<sup>[5-7]</sup>。其半衰期短,分布半衰期约为 6min,消除半衰期大约为 2h<sup>[8,9]</sup>。

本研究中患者不吸氧,D 组患者 SpO<sub>2</sub> 均维持在 95% 以上,与 Ramsay 等<sup>[10]</sup>研究一致。用药前后血气结果表明,pH 值下降、PaCO<sub>2</sub> 升高均未超出临床安全范围。右美托咪定用药后 PaO<sub>2</sub> 上升可能与患者用药后呼吸频率增加或者术中医生与患者交流使 Ramsay 镇静评分降低有关。在一项对小儿研究中发现,患儿在平静仰卧不吸氧的情况下,血氧饱和度没有显著变化<sup>[11]</sup>。本研究中右美托咪定提供充分镇静的同时不会引起呼吸抑制、增加氧分压的同时不加重二氧化碳潴留,接受右美托咪定的患者可随时保持唤醒状态,与 Martin 等<sup>[12]</sup>和 Fagin 等<sup>[13]</sup>的研究结果一致。

P 组给予负荷剂量后出现 5 例呼吸抑制,与 D 组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),说明右美托咪定对呼吸的抑制比丙泊酚轻,更适合非全麻患者辅助镇静。Candiotti 等<sup>[14]</sup>和一项对于需要监护麻醉的 326 例患者的研究也表明,和传统镇静药物相比,患者使用右美托咪定达到镇静的同时,没有增加呼吸抑制的发生率<sup>[15]</sup>。

本研究中观察数据表明 D 组收缩压、舒张压 T<sub>4</sub>、T<sub>5</sub> 分别与 T<sub>3</sub> 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),P 组收缩压、舒张压 T<sub>4</sub>、T<sub>5</sub> 分别与 T<sub>3</sub> 比较血压下降有统计学意义,说明右美托咪定与丙泊酚比较血流动力学更平稳。右美托咪定具有明显的抗交感神经兴奋作用,避免术中心血管系统剧烈波动,维持血流动力学的稳定性,抑制术中应激反应,降低围术期心血管不良反应的发生率。

通过本实验观察数据表明,用药早期即观察到心率明显减慢,一直持续到停药,这与诸多文献报道右美托咪定最常见的不良反应之一即为心动过缓是一

致的,但并未出现严重的窦性心动过缓(心率<40 次/分)或窦性停搏,未影响到血流动力学稳定,无需特殊干预。

本研究表明,截石位腰硬联合麻醉的患者应用右美托咪定镇静,维持 Ramsay 镇静评分 2~3 分,镇静效果确切,无呼吸抑制,血流动力学平稳。故笔者认为,右美托咪定可以安全地作为截石位腰硬联合麻醉患者的辅助用药。

参考文献

1 Santos LC, Ludders JW, Erb HN. Sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine and buprenorphine administered to cats via oral transmucosal or intramuscular routes [J]. *Vet Anaesth Analg*, 2010, 37(5):417-424

2 张燕,郑利民. 右美托咪定的药理作用及临床应用进展[J]. *国际麻醉与复苏杂志*,2007,28(6):545-547

3 詹银周,张兴安. 右美托咪定在臂丛神经阻滞麻醉中应用[J]. *中国新药与临床杂志*,2011,4(4):30

4 Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR. Controlled sedation with alphaxalone - alphadolone [J]. *British Medical Journal*, 1974, 2(5920):656-659

5 Daniel L, Herr S, John SP, *et al.* ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery:dexmedetomidine - based versus propofol - based Sedation regimens[J]. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*,2003. 17(5):576-584

6 Carollo DS, Nossaman BD; Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinicalapplications [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2008, 21(4):457-461

7 Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine [J]. *Drugs*, 2000,59(2):263-268

8 李民,张利萍,吴新民. 右美托咪定在 I 临床麻醉中应用的研究进展[J]. *中国临床药理学杂志*,2007,23(6):469

9 梁飞,肖晓山. 盐酸右美托咪定的临床药理及应用[J]. *现代医院*, 2010,10(5):90-93

10 Ramsay MA, Luteran DL. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent[J]. *Anesthesiology*, 2004, 101(3):787-790

11 Petroz GC, Sikich N, James M, *et al.* A phase I, two - center study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in children[J]. *Anesthesiology*, 2006, 105(6):1098-1110

12 Martin E, Ramsay G, Mantz J, *et al.* The role of the alpha2 - adrenoceptor agonist dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit [J]. *Journal of Intensive Care Medicine*, 2003, 18(1):29-41

13 Fagin A, Palmieri T, Greenhalgh D, *et al.* A comparison of dexmedetomidine and midazolam for sedation in severe pediatric burn injury [J]. *J Burn Care Res*. 2012,33(6):759-763

14 Candiotti KA, Bergese SD, Bokesch PM, *et al.* Monitored anesthesia care with dexmedetomidine: a prospective, randomized, double - blind, multicenter trial[J]. *Anesth Analg*,2010,110(1):47-56

15 Keifer JC, Dentechev D, Little K, *et al.* A retrospective analysis of a remifentanyl/propofol general anesthetic for craniotomy before awake functional brain mapping [J]. *Anesth and Analg*, 2005, 101(2):502-508

(收稿日期:2014-11-15)

(修回日期:2014-11-26)