

人乳头瘤病毒 E6/E7mRNA 检测在 宫颈病变中的诊断价值研究

苏 瑛 谢婷婷 于月成

摘 要 **目的** 探索 HPV E6/E7mRNA 检测在宫颈病变中的诊断价值。**方法** 收集 2016 年 12 月~2017 年 10 月在笔者医院妇科行细胞学和 HPV DNA 基因分型联合筛查发现疑似宫颈病变并转阴道镜活检的女性病例 262 例,活检同期均行 HPV E6/E7mRNA 检测,以宫颈组织病理活检为标准对照。对比 3 种方法检测宫颈病变 HSIL 的敏感度、特异性、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比及受试者工作特征曲线下面积(AUC),及 3 种方法在不同病理级别中的检出情况,并分析 HPV E6/E7mRNA 病毒载量与病变关系。**结果** HPV E6/E7mRNA 检测宫颈病变 $\geq$ HSIL 的敏感度与 HPV DNA 基因分型和细胞学相似,特异性、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比均高于细胞学和 HPV DNA 基因分型;HPV E6/E7mRNA 的受试者工作特征曲线下面积(AUC=0.80, $P<0.01$)高于细胞学(AUC=0.65, $P<0.01$)和 HPV DNA 分型(AUC=0.54, $P>0.05$)的曲线下面积;HPV mRNA 和细胞学在不同病理级别中的检出率比较,差异有统计学意义($P<0.01$),HPV DNA 基因分型在不同病理级别中的检出率比较差异无统计学意义($P>0.05$);HPV E6/E7 mRNA 表达水平与组织病理分级之间的相关关系有统计学意义($P<0.01$),且 HPV E6/E7mRNA 表达水平与宫颈病理分级间呈正相关($r=0.467$)。**结论** HPV E6/E7mRNA 检测对宫颈病变诊断准确性优于细胞学和 HPV DNA 分型,在宫颈病变及癌变的筛查中具有一定的临床价值,临床医生应给予关注。

关键词 HPV E6/E7 mRNA 细胞学 HPV DNA 分型 宫颈病变

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.11.030

Diagnostic Value of Human Papillomavirus E6/E7mRNA Test in Cervical Lesions. Su Ying, Xie Tingting, Yu Yuecheng. *Obstetric and Gynecology of Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Shaanxi 710032, China*

Abstract **Objective** To evaluate the clinical value of HPV E6/E7 mRNA in cervical lesions screening. **Methods** We collected 163 women who conducted the cervical cancer co-screening of cytology test + HPV DNA genotyping and finally conducted colposcopy and biopsy. Meanwhile everyone had done HPV E6/E7 mRNA. The pathological results were used as gold standard. We compared the diagnostic indexes to evaluate each method for high grade cervical lesions and the relationship between HPV mRNA expression level and pathological grades. As well as detection rate of each screening. **Results** The sensitivity of HPV E6/E7 mRNA, HPV DNA genotyping and cytology test in detection cervical lesions $\geq$ HSIL were similar, and the specificity, positive predictive value, negative predictive value and positive likelihood value for screening CIN2 + were higher than HPV DNA genotyping and cytology test. The area under the receiver operator characteristic curve of HPV E6/E7mRNA (AUC = 0.80, $P<0.01$) were higher than HPV DNA genotyping (AUC = 0.54, $P>0.05$) and cytology (AUC = 0.65, $P<0.01$). In different pathologies the detection rate of HPV mRNA and cytology were significantly different ($P<0.01$), but there was no significant difference in the detection rate of HPV DNA genotyping ($P>0.05$). HPV E6/E7 in different pathological grades mRNA expression levels were statistically significant ($P<0.01$). And HPV mRNA copy value were positively correlated to cervical lesions ($r=0.467$). **Conclusion** HPV E6/E7 mRNA has higher diagnostic accuracy in cervical lesions than the other two. Its has huge clinical value in screening for cervical lesions and cancer. We should give it attention.

Key words HPV; E6/E7 mRNA; Cytology; HPV; DNA genotyping; Cervical lesion

宫颈癌(cervical cancer, CA)是妇科常见恶性肿瘤之一,其发生率高居全球女性恶性肿瘤第2位^[1]。随着我国人口流动性增大及生活方式和性观念的转

变,宫颈癌的危险暴露因素增加,其发生率总体有上升趋势,每年宫颈癌新发病例高达13万,约占全球新发病例的11.7%^[2]。众所周知,从高危型人乳头瘤病毒(high risk human papillomavirus, HR-HPV)感染到上皮内病变再到宫颈癌平均需要10余年,利用这一阶段性时期阻断宫颈癌的发生、发展成为防治的

作者单位:710032 西安,空军军医大学(第四军医大学)西京医院妇产科

通讯作者:于月成,电子信箱:yuyuecheng@126.com

关键。20 世纪 CA 防治以细胞学为主导,随着分子生物学的发展,早期筛查现已不仅局限于细胞形态学,更多的研究在转向癌基因及其蛋白表达检测的病毒分子学,即 HPV 相关检测。HPV 检测分第 1 代和第 2 代检测技术,第 1 代以检测 HPV DNA 为主,可反映有无病毒感染,研究较成熟应用普遍。第 2 代以检测 HPV E6/E7mRNA 为主,可反映病毒感染后有无癌基因整合及转录翻译,尚处于临床探索阶段^[3]。近年的研究显示 HPV E6/E7mRNA 检测宫颈病变的特异性较 HPV DNA 高且假阳性率低,理论上其可预测机体感染后有无病变更具代表意义,已有学者提出 HPV E6/E7mRNA 或可用于宫颈癌的初筛或联合筛查中^[4-7]。本研究欲通过比较 HPV E6/E7mRNA、HPV DNA 分型和细胞学 3 种方法在宫颈病变检测中的诊断价值,为 HPV 检测方法的选择提供临床依据,为宫颈癌防治提供更多不同层面的筛查选择和策略。

资料与方法

1. 资料来源:收集 2016 年 12 月~2017 年 10 月在笔者医院行细胞学和 HPV DNA 分型联合筛查发现疑似宫颈病变并转阴道镜下活检的女性病例 262 例,活检同期患者均行 HPV E6/E7mRNA 检测,患者年龄 30~40 岁,均有性生活。转诊阴道镜标准:细胞学 $\geq$ ASCUS 或 HR-HPV DNA 分型阳性者;排除标准:①既往患有宫颈癌前病变;②因良性疾病切除子宫或盆腔放疗;③妊娠期、哺乳期、近期有激素使用史。

2. 采集方法:避开月经期,取材 3 天内无阴道上药和冲洗,24h 内无性生活。使用专用采样器,将采样刷置于宫颈鳞柱状上皮交界处,沿顺时针方向旋转 3~5 圈,将采样刷折断置于标本保存液中,待专业人员检测。

3. 检测方法:

(1)液基细胞学检查:脱落细胞经 ThinPrep2000 系统处理制片、固定、染色后镜检。根据 2001 年修订的宫颈细胞学诊断系统^[8](the Bethesda system, TBS)进行阅片判读:①未见上皮内病变细胞(negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM);②意义不明的非典型鳞状上皮细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS);③低度鳞状上皮内病变(low grade squamous intraepithelial lesions, LSIL);④高度鳞状上皮内病变(high grade squamous intraepithelial lesions, HSIL)。其中细胞学结果 $\geq$ ASCUS 为阳性,<ASCUS 为阴性。

(2)HPV DNA 基因分型检测:脱落细胞行 DNA

提取 PCR 扩增后,用 Luminex200 行流式荧光杂交检测 HPV 型别。可检测 13 种高危型别(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、4 种可能高危型(68、26、53、82)。试剂盒来源于上海透景生命科技股份有限公司。

(3)HPV E6/E7mRNA 检测:采用杂交信号放大的核酸检测技术。宫颈细胞标本经过漂洗、裂解、缓冲、布板信号放大、Quanti Virus 冷光仪检测等步骤。可检测 14 种高危型别(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68)。QuantiVirusTM HPV E6/E7mRNA 试剂盒和仪器均来源于河南科蒂亚生物技术有限公司。

(4)阴道镜活检:由笔者医院科室阴道镜专科医生操作,充分暴露宫颈,用 4% 醋酸溶液涂抹整个宫颈,全面观察后,继以碘液涂抹整个宫颈并充分观察,对呈现出白色病变、点状血管、碘不着色等异常表现部位行多点活检,并送病理。宫颈鳞状上皮癌前病变诊断和描述使用 2014 年第 4 版 WHO 女性生殖系统分类,即低级别鳞状上皮内病变(low grade squamous intraepithelial lesions, LSIL),高级别鳞状上皮内病变(high grade squamous intraepithelial lesions, HSIL)^[9];

4. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析,计量数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料组间比较用方差分析;计数资料采用百分比(%)表示,计数资料组间比较用 χ^2 检验;检测方法诊断评价指标采用敏感度、特异性、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比及受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线下面积(area under curve, AUC)表示,拷贝值与病理分级之间的关系用 Spearman 秩相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:262 例女性患者年龄 30~40 岁,平均年龄 34.2 ± 2.29 岁,以组织活检为金标准,其中宫颈炎 131 例,LSIL 45 例,HSIL 82 例,SCC 4 例。HPV E6/E7mRNA 阳性者 128 例,阳性率为 48.9% (128/262),阴性者 134 例,阴性率为 51.1% (134/262); HPV DNA 阳性者 216 例,阳性率为 82.4% (216/262),阴性者 46 例,阴性率为 17.6% (46/262);细胞学阳性者 167 例,阳性率 63.7% (167/262),阴性者 95 例,阴性率为 36.3% (95/262)。出现频率最高的 5 种 HPV 型别依次为 16、58、52、33、18。

2. HPV E6/E7mRNA、HPV DNA 分型、细胞学对

宫颈病变诊断价值的比较：以组织活检为金标准，活检结果 $\geq$ HSIL 者 86 例， $\leq$ LSIL 者 176 例。HPV E6/E7mRNA、HPV DNA 分型、细胞学诊断宫颈病变 $\geq$ HSIL 的敏感度、特异性、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比及 ROC 曲线下面积见表 1。HPV E6/E7mRNA 诊断宫颈病变 $\geq$ HSIL 的准确性高

于细胞学和 HPV DNA 分型。同时将 3 种检测方法两两组合后进行系列诊断试验分析得出 HPV E6/E7mRNA 联合细胞学、HPV E6/E7mRNA 联合 HPV DNA 分型、细胞学联合 HPV DNA 分型检测宫颈病变 $\geq$ HSIL 的敏感度分别为 77.1%、76.9%、78.7%；特异性分别为 84.1%、75.3%、54.5%。

表 1 HPV E6/E7mRNA、HPV DNA 分型、细胞学对宫颈病变的诊断价值分析

分级	n	$\geq$ HSIL	$\leq$ LSIH	敏感度(%)	特异性(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	阳性似然比	阴性似然比	AUC	P
HPVmRNA											
+	128	75(87.2)	53(30.1)	87.2	69.9	58.6	91.8	2.9	0.18	0.80	0.001
-	134	11(12.8)	123(69.9)								
细胞学											
+	167	72(83.7)	95(54.6)	83.7	46.0	43.1	90.5	1.5	0.35	0.65	0.001
-	95	14(11.3)	86(46.0)								
HPV DNA											
+	216	75(87.2)	141(80.1)	87.2	19.9	34.7	76.1	1.1	0.64	0.54	0.238
-	46	11(12.8)	35(19.9)								

3. HPV E6/E7mRNA 拷贝值与病理分级的关系：随着宫颈病理分级的加重 HPV E6/E7mRNA 的拷贝值升高($r=0.467,P<0.01$),详见表 2。

表 2 不同宫颈病理分级中 HPV E6/E7mRNA 拷贝值的分布

病理分级	n	mRNA 拷贝值 (95% CI)	mRNA 拷贝值 (拷贝/毫升, P_{75})
宫颈炎	131	2762.2 ~ 48135.4	2033.2
LSIL	45	1135.7 ~ 7500.6	2580.9
HSIL	82	25707.2 ~ 64669.8	35482.2
宫颈癌	4	435055.0 ~ 4435255.9	435210.0

4. 3 种检测方法在不同病理分级中的检出情况：HPV E6/E7mRNA 和细胞学在不同病理分级中的检出率比较差异均有统计学意义($P<0.01$), HPV DNA 分型在不同病理级别中的检出率比较差异无统计学意义($P>0.05$),总体上随着组织病理程度的加重 HPV E6/E7mRNA 和细胞学的病变检出率增加,详见表 3。

表 3 HPV E6/E7mRNA、HPV DNA 分型和细胞学在不同病理级别中的检出率情况[$n(\%)$]

病理分级	n	细胞学 阳性率	HPV mRNA 阳性率	HPV DNA 阳性率
宫颈炎	131	70(53.4)	40(30.5)	104(79.4)
LSIL	45	25(55.6)	13(28.9)	37(82.2)
HSIL	82	68(82.9)	71(86.6)	71(86.6)
宫颈癌	4	4(100)	4(100)	4(100)
P		0.001	0.001	0.657

讨 论

人乳头瘤病毒感染是宫颈癌的主要病因,约 99.9% 的宫颈癌组织中可以检测到 HPV。据报道 80% 以上的女性一生中都会感染 HPV,但大多数为暂时感染并不产生病变,Plummer 发表的一篇有关细胞学 ASCUS 或 LSIL 女性 2 年 HPV 持续感染的多中心大样本前瞻性研究表明,30 岁以下女性感染 HPV 2 年内的清除率为 91%, ≥ 30 岁女性 2 年内清除率为 79% ~ 80%^[10]。只有持续性感染高危型人乳头瘤病毒的女性才可能导致宫颈病变或癌变。当 HPV 持续感染时,病毒基因与宿主染色体整合,E6/E7 癌基因被激活,宿主细胞以 E6/E7 DNA 为模板转录生成 E6/E7mRNA,E6/E7mRNA 进一步翻译成 E6/E7 癌蛋白,癌蛋白与细胞周期调节蛋白(抑癌蛋白 P53、RB 等)结合,导致细胞周期调控失常引发病变;而 HPV 一过性感染时,病毒 DNA 在细胞核内处于游离状态,E6/E7mRNA 不表达或低表达,细胞不能持续大量的产生癌蛋白,不会导致病变^[11-13]。因此通过检测发现高危人群即宫颈病变者而非一过性感染者,可更有效地控制宫颈癌的发生。

目前宫颈癌筛查有细胞学和病毒学两种角度的检测,前者以观察宿主细胞形态改变为主,需要专业细胞学阅片医生,存在主观性;后者(HPV DNA/mRNA)以检测基因分子为基础,仪器检测分析,较细胞学客观更有优势。从现在全球应用趋势来看,HPV 检测有超越甚至取代细胞学的可能^[14]。但 HPV

DNA 不能区分一过性感染,假阳性高易造成过度治疗,理论上 HPV mRNA 与病变发生进展紧密相关可弥补 HPV DNA 检测的不足。

在本研究中,HPV E6/E7mRNA 检测宫颈高级别上皮内病变($\geq$ HSIL)的敏感度与 HPV DNA 分型相似,达 85% 以上;特异性、阳性预测值、阴性预测值及阳性似然比均高于细胞学和 HPV DNA 分型,说明 HPV E6/E7mRNA 阳性对病变的预测性和阴性对病变的排除性较好。分析三者的受试者工作特征曲线,HPV E6/E7mRNA 的 ROC 曲线下面积 AUC 为 0.80,高于细胞学(AUC = 0.65)和 HPV DNA(AUC = 0.54)的曲线下面积,进一步说明 HPV E6/E7mRNA 对宫颈病变诊断准确性高于细胞学和 HPV DNA 分型^[5, 15-17],结论与 Ifner 等^[15]的研究一致。同时本研究将 3 种检测方法两两组合进行了系列诊断试验的对比,发现 HPV E6/E7mRNA 联合细胞学、HPV E6/E7mRNA 联合 HPV DNA 分型、细胞学联合 HPV DNA 分型检测病变 $\geq$ HSIL 的敏感度均较单筛有所下降,降至 76% 左右。但特异性均较单筛高,其中 HPV E6/E7mRNA 联合细胞学的特异性升高至 84.1%,HPV E6/E7mRNA 联合 HPV DNA 分型、细胞学联合 HPV DNA 分型特异性分别为 75.3% 和 54.5%,而能否将 HPV E6/E7mRNA 检测用于宫颈癌联合筛查,以及其在联合检测中的表现较 HPV DNA 检测如何,尚缺乏充分研究。

基于有限的样本量,本研究初步显示 HPV E6/E7mRNA 和细胞学联合检测对病变诊断效能优于另外两种联合手段,具体仍有待大样本的研究去证实。而 HPV DNA 分型检测的诊断准确性过低的可能原因是:本研究的目标人群为 30~40 岁的女性,此年龄段人群是我国宫颈癌的高危人群^[18]。HPV 的感染率高,但是 80% 的 HPV 感染都是一过性的,而 HPV DNA 检测不能区分感染阶段,致使其检测假阳性率高降低了诊断效能。分析 3 种方法在宫颈炎、LSIL、HSIL、宫颈癌中的检出情况,3 种方法在宫颈病理级别 $\geq$ HSIL 中的检出率均达 80% 以上,在正常宫颈组织中,HPV DNA 的检出率(79.4%)高于细胞学(53.6%)和 HPV E6/E7mRNA(30.5%),提示 HPV E6/E7mRNA 的假阳性率低于细胞学和 HPV DNA。在 LSIL 中 HPV E6/E7mRNA 的检出率较低,可能是由于绝大多数 LSIL 为自限性会自然消退,病毒基因整合程度低、E6/E7mRNA 表达量少,未达检测阈值。本研究还发现 HPV E6/E7mRNA 表达水平与宫颈病

理分级呈正相关($r = 0.498, P < 0.05$),即随着宫颈病变程度加重 HPV E6/E7mRNA 拷贝值升高,反过来可推测 HPV E6/E7mRNA 拷贝数高的受试者,其有可能为宫颈高级别病变,检测其可为宫颈癌的风险评估提供一定依据,该结论与 Haedicke 等的临床研究相一致^[19-21]。

基于我国各地区的经济医疗条件发展极不均衡,完全效仿发达国家的筛查模式并不适合我国国情,在一些欠发达地区和城镇联合筛查的昂贵费用以及专业技术人员的缺乏仍是棘手问题,而探寻一种对病变诊断性好且操作简便的检测方法以便及时发现高危病变人群,将受惠广大基层女性且有益于做更好的防控和病变评估,本研究中 HPV E6/E7mRNA 检测对病变的误诊率低于细胞学和 HPV DNA 分型,且其表达水平与病变严重程度有相关性,对高级别上皮内病变的诊断有一定指导意义。结合宫颈癌筛查主要目的为发现宫颈病变,可推测 HPV E6/E7mRNA 在宫颈癌初筛中有一定的价值,受样本量的限制,尚需要更多大样本多中心的研究进一步证实。

参考文献

- 1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108
- 2 乔友林,赵宇倩. 宫颈癌的流行病学现状和预防[J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2015(02): 1-6
- 3 Lees BF, Erickson BK, Huh WK. Cervical cancer screening: evidence behind the guidelines [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(4): 438-443
- 4 Zhao X, Cui Y, Jiang S, *et al.* Comparative study of HR HPV E6/E7 mRNA and HR-HPV DNA in cervical cancer screening [J]. *Zhonghua Yixue Zazhi*, 2014, 94(43): 3432-3435
- 5 Ge Y, Christensen P, Luna E, *et al.* Performance of Aptima and Cobas HPV testing platforms in detecting high-grade cervical dysplasia and cancer [J]. *Cancer*, 2017, 125(8): 652-657
- 6 Maggino T, Sciarrone R, Murer B, *et al.* Screening women for cervical cancer carcinoma with a HPV mRNA test: first results from the venice pilot program [J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(5): 525-532
- 7 Reid JL, Wright TJ, Stoler MH, *et al.* Human papillomavirus oncogenic mRNA testing for cervical cancer screening: baseline and longitudinal results from the CLEAR study [J]. *Am J Clin Pathol*, 2015, 144(3): 473-483
- 8 Henry MR. The Bethesda System 2001: an update of new terminology for gynecologic cytology [J]. *Clin Lab Med*, 2003, 23(3): 585-603
- 9 Lu Z, Chen J. Introduction of WHO classification of tumours of female reproductive organs, fourth edition [J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2014, 43(10): 649-650
- 10 Plummer M, Schiffman M, Castle PE, *et al.* A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cyto-

- logical diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low - grade squamous intraepithelial lesion[J]. J Infect Dis, 2007,195(11):1582 - 1589
- 11 Ganguly N, Parihar SP. Human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins as risk factors for tumorigenesis[J]. J Biosci, 2009, 34(1): 113 - 123
 - 12 Graham SV, Faizo AA. Control of human papillomavirus gene expression by alternative splicing[J]. Virus Res, 2017, 231: 83 - 95
 - 13 Chuery A, Silva I, Ribalta J, *et al.* Association between the p53 arginine/arginine homozygous genotype at codon 72 and human papillomavirus E6/E7 mRNA expression[J]. Braz J Infect Dis, 2017, 21(3): 248 - 254
 - 14 Chelmow D. Practice bulletin No. 168: cervical cancer screening and prevention[J]. Obstet Gynecol, 2016, 128(4): e111
 - 15 Iftner T, Becker S, Neis KJ, *et al.* Head - to - head comparison of the RNA - based aptima human papillomavirus (HPV) assay and the DNA - Based hybrid capture 2 HPV test in a routine screening population of women aged 30 to 60 years in Germany[J]. J Clin Microbiol, 2015, 53(8): 2509 - 2516
 - 16 Wang HY, Lee D, Park S, *et al.* Diagnostic Performance of HPV E6/E7 mRNA and HPV DNA assays for the detection and screening of oncogenic human papillomavirus infection among woman with cervical lesions in china[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(17): 7633 - 7640
 - 17 Basu P, Banerjee D, Mittal S, *et al.* Sensitivity of APTIMA HPV E6/E7 mRNA test in comparison with hybrid capture 2 HPV DNA test for detection of high risk oncogenic human papillomavirus in 396 biopsy confirmed cervical cancers[J]. J Med Virol, 2016, 88(7): 1271 - 1278
 - 18 应倩, 夏庆民, 郑荣寿, 等. 中国 2009 年宫颈癌发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2013, 8: 612 - 616
 - 19 Castle PE, Eaton B, Reid J, *et al.* Comparison of human papillomavirus detection by aptima HPV and cobas HPV tests in a population of women referred for colposcopy following detection of atypical squamous cells of undetermined significance by Pap cytology[J]. J Clin Microbiol, 2015, 53(4): 1277 - 1281
 - 20 Haedicke J, Iftner T. A review of the clinical performance of the aptima HPV assay[J]. J Clin Virol, 2016, 76(Suppl 1): S40 - S48
 - 21 Zappacosta R, Sablone F, Pansa L, *et al.* Analytic and diagnostic performances of human papillomavirus E6/E7 mRNA test on up - to 11 - year - old liquid - based cervical samples. A biobank - based longitudinal study[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(7): 1480

(收稿日期: 2017 - 11 - 23)

(修回日期: 2017 - 12 - 04)

不同剂量右美托咪定联合舒芬太尼对 神经外科术后镇痛效果的比较

孙西龙 王晶晶 刘万超 陈秀侠

摘 要 **目的** 探讨不同剂量右美托咪定联合舒芬太尼用于神经外科术后静脉自控镇痛(PCIA)的效果及安全性,并探索其最佳剂量。**方法** 选择徐州医科大学附属医院择期全身麻醉下神经外科开颅肿瘤切除手术患者 120 例,采用数表法随机分为 4 组,每组 30 例。PCIA 配方: D₀ 组: 舒芬太尼 2 μg/kg + 托烷司琼 0.2 mg/kg; D₁ 组: 右美托咪定 1 μg/kg + 舒芬太尼 2 μg/kg + 托烷司琼 0.2 mg/kg; D₂ 组: 右美托咪定 1.5 μg/kg + 舒芬太尼 2 μg/kg + 托烷司琼 0.2 mg/kg; D₃ 组: 右美托咪定 2 μg/kg + 舒芬太尼 2 μg/kg + 托烷司琼 0.2 mg/kg, 每组均用 0.9% NaCl 溶液稀释至 120 ml。记录 4 组患者术后 4、8、16、24、48 h 的 VAS、Ramsay 评分, 各时段 PCIA 按压次数以及镇痛补救例数,并记录各组患者术后不良反应的发生率。**结果** D₂ 和 D₃ 组患者在术后各时间点 VAS 均较 D₀ 组低($P < 0.05$); 在 8、16、24、48 h, D₂ 和 D₃ 组患者 VAS 较 D₁ 组低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); D₂ 组患者在术后 8、16 h 时间点 Ramsay 评分较 D₀ 和 D₁ 组患者高($P < 0.05$); D₃ 组患者在 4、8、16 h 时间点 Ramsay 评分较 D₀ 和 D₁ 组患者高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); D₁、D₂ 和 D₃ 组患者在术后各时段 PCIA 按压次数均低于 D₀ 组($P < 0.05$); D₂ 和 D₃ 组患者在术后 8、16、24 h 时段 PCIA 按压次数低于 D₁ 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 4 组患者恶心、呕吐、烦躁、焦虑的发生率比较, 差异无统计学意义, D₃ 组 2 例患者出现心动过缓, 2 例患者嗜睡。4 组均无过度镇静的发生。D₂ 组总不良反应发生率较 D₀ 组低($P < 0.05$)。**结论** 1.5 μg/kg 右美托咪定联合 2 μg/kg 舒芬太尼用于神经外科开颅肿瘤切除手术术后镇痛, 较单纯应用 2 μg/kg 舒芬太尼而言, 镇痛效果提高, 总不良反应发生率低, 未有心动过缓及嗜睡的发生。

关键词 神经外科手术 右美托咪定 术后镇痛 不良反应

作者单位: 221000 徐州医科大学、江苏省麻醉学重点实验室、江苏省麻醉与镇痛应用技术重点实验室(孙西龙、王晶晶、刘万超); 徐州医科大学附属医院麻醉科(陈秀侠)

通讯作者: 陈秀侠, 电子信箱: cxxlx@ sina. com