

- polarization and spreading ischemia in neurological disease [J]. *Nat Med*, 2011, 17(4): 439-447.
- [13] Van den Maagdenberg AM, Pizzorusso T, Kaja S, et al. High cortical spreading depression susceptibility and migraine-associated symptoms in Ca(v)2.1 S218L mice[J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(1): 85-98.
- [14] Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, et al. Cadasil[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(7): 643-653.
- [15] Kurth T, Chabriat H, Bousser MG. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(1): 92-100.
- [16] Rist PM, Diener HC, Kurth T, et al. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cephalalgia*, 2011, 31(8): 886-896.
- [17] Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review [J]. *Cephalalgia*, 2008, 28(5): 531-540.
- [18] Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, et al. Evidence for a vascular factor in migraine[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(4): 635-645.
- [19] Schillaci G, Sarchielli P, Corbelli I, et al. Aortic stiffness and pulse wave reflection in young subjects with migraine: a case-control study[J]. *Neurology*, 2010, 75(11): 960-966.
- [20] Izenberg A, Aviv RI, Demaerschalk BM, et al. Crescendo transient attacks: a transient ischemic attack mimic caused by focal subarachnoid hemorrhage [J]. *Stroke*, 2009, 40(12): 3725-3729.
- [21] Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO, et al. Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging[J]. *JAMA*, 2006, 296(10): 1274-1283.

(收稿日期: 2013-03-12 修回日期: 2013-04-20)

· 综 述 ·

右旋美托咪啉在功能神经外科手术中的应用进展

谭 赢 综述, 谢廷风[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院神经外科, 重庆 400016)

关键词: 右旋美托咪啉; 脑电; 功能神经外科

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.22.039

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)22-2667-03

右旋美托咪啉(dexmedetomidine, DEX)是一种新型的 α_2 肾上腺素能受体激动剂,因具有剂量依赖性镇静、抗焦虑和止痛作用;镇静的同时可对患者的神经功能、意识水平、呼吸功能进行评估^[1]。自1999年美国药品与食品管理局(FDA)批准DEX应用于成人重症监护病房短时间(<24 h)的镇静与镇痛起,在各个临床领域已有大量关于DEX有效性和实用性的研究,如危重患者的镇静、侵入性操作的麻醉监测、术后镇痛等方面^[2-3],其中,DEX在功能神经外科手术的应用中占有独特优势,并逐渐成为功能神经外科手术中极具吸引力的镇静药物。

1 右旋美托咪啉作用机制

DEX是一种高选择性、高特异性 α_2 肾上腺素能受体激动剂;起效快,在肝脏内生物转化,95%的代谢产物经肾排泄;分布半衰期为6 min,清除半衰期为2 h。

1.1 中枢神经系统 脑内 α_2 受体主要分布在脑干的蓝斑区,而蓝斑是调节觉醒与睡眠的关键部位。因此,DEX作用于中枢产生镇静、抑制交感神经活动的效应。而脊髓的 α_2 受体分布在脊髓背角的突触后膜,激活后可抑制伤害性因子释放,产生镇痛作用。Coull等^[4]研究证实,在DEX镇静时的血流信号与自然睡眠状态时的血流信号类似,而且镇静期间患者易于唤醒。殷文渊等^[5]研究表明DEX会抑制人类脑电的高频率波段活动,增加低频率波段活动,产生明显的镇静作用。此外, Huupponen等^[6]研究显示,DEX镇静时出现中度慢波活动和

多量睡眠梭状波,与生理性II相睡眠类似。Mason等^[7]在研究DEX镇静对儿童脑电波的影响时,也发现DEX镇静时患者脑电波与生理性II相睡眠类似。Cosar等^[8]在动物模式中也证实DEX具有神经保护作用。另外,清醒时应用DEX镇静可以预防瞻望^[9]。

目前,常用的镇静药物都在一定程度上作用于 γ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)系统,从而干扰了大脑正常电脉冲活动^[10]。而DEX作用于皮层下,并不涉及GABA系统,因此,不损害患者认知功能,当输注小剂量DEX时,完全不影响语言交流^[11]。这就是DEX与作用于GABA系统的镇静药物的最大区别。

1.2 循环系统 血流动力学的稳定是手术成功的保证,如血压过高,有可能导致术区出血、水肿^[12]。最近的研究^[13]发现,将DEX应用于颅脑手术中可以很好地维持血流动力学稳定,减少术区细胞损伤。也有报道^[14-15]称DEX可以减少脑血流,降低脑灌注,降低颅内压,且患者容易唤醒,利于病情的观察。

DEX对血流动力学的影响因给药剂量和速度不同而改变^[16]。心动过缓和血压降低是其常见的不良反应。但这种效应可以通过补液、使用血管活性药物得到及时纠正。

1.3 呼吸系统 功能性神经外科手术中术中唤醒,除了保证患者在行电生理监测、功能区定位时意识清醒,同时要维持患者呼吸通畅,不产生高CO₂血症。临床常用的大多数镇静、

镇痛药物均引起呼吸抑制,导致颅内压增高,脑细胞水肿而影响手术操作,如舒芬太尼也成功应用于唤醒麻醉,但是其呼吸抑制仍有所顾虑^[17]。而 DEX 在镇静镇痛的同时对呼吸的抑制作用很弱。通过 Ebert 等^[12]对健康志愿者的研究中发现,靶控输注 DEX 8 ng/mL(常规剂量的 5~10 倍),仍不产生呼吸抑制。另外,Bekker 等^[18]报道 3 例患者在 DEX 使用剂量达到推荐剂量的 10~15 倍时,在吸入空气的条件下,脉搏氧饱和度及动脉血二氧化碳分压仍能够维持在正常范围内。

2 右旋美托咪啶在功能神经外科手术中的应用

Yildiz 等^[19]认为 DEX 具有抗交感作用,故能够维持血流动力学稳定,减少其他麻醉药物的使用,且能满足功能神经外科手术中行术中唤醒的要求。Ruokonen 等^[20]研究认为,虽然 DEX 不适合深度的镇静,但在维持和控制镇静的程度上比丙泊酚及咪达唑仑更具优势。Recep 等^[21]在对比 DEX 和咪达唑仑对脑电波影响的研究中发现,DEX 比咪达唑仑对脑电波的频率和振幅的影响更小,更合适于需进行脑电波监测患者的镇静。因此,在功能神经外科手术中,如何控制 DEX 剂量来保证术中精确定位癫痫灶并指导手术方案,如何保证患者术中充分配合并进行功能区定位,减少术后并发症发生率等方面一直受到现代神经外科的关注。

2.1 功能区手术

功能性神经外科手术中常因病变的部位、范围与功能区(如运动、语言或感觉)的关系密切,需要权衡病变切除范围以及术后患者功能恢复程度。因此,术中常需做神经电生理监测,明确功能区范围以指导手术方案并预测术后功能改变,使患者术后恢复达到理想状态。要实现精确定位,要求患者在术中能够充分配合手术医生以确定功能区,并能保持患者良好的镇静、镇痛,且其镇静、镇痛的深度可进行精细调节。如当较强的手术刺激时(如切头皮、开骨瓣及硬脑膜切开期间),镇静和镇痛要充分,而在功能试验期间患者又能清醒合作。

Bekker 等^[18]为 1 例需术中语言功能区定位的脑肿瘤切除术患者使用 DEX 镇静,第 1 次成功地将 DEX 应用到功能神经外科。Ard 等^[22]在 17 例需行语言功能区癫痫灶切除或肿瘤切除的患者在术中应用 DEX,在术中唤醒时停用其他药物仅用 DEX。整个唤醒过程平稳,仅有轻微的呛咳。术后在对患者和手术医生的问卷调查中显示,患者对麻醉的满意度都很高,且手术医生认为应用 DEX 的患者术中脑组织张力小,术中患者配合好,保证了手术操作顺利进行。从而证实了 DEX 在功能性神经外科手术中具有潜在优势。

2.2 癫痫外科手术

癫痫灶定位的准确性是癫痫外科手术是否成功的关键。术中通常应用皮层脑电图(electrocorticography, ECoG)监测,因此,在维持良好麻醉效果的同时,需最大程度地减少麻醉药物对 ECoG 的影响,以便术中精确定位癫痫灶。大多数全身麻醉药物引起脑电图 EEG 频率、波幅和波形发生很大的变化从而增加术中定位癫痫灶的难度。

Souter 等^[23]在 6 例癫痫患者手术中成功使用 DEX 进行麻醉,并同时行语言区功能定位和 ECoG 记录。其中 3 例应用 DEX,2 例应用异丙酚,1 例联合应用 DEX 和异丙酚。此 3 例患者均接受持续输入(0.2~0.5)g·kg⁻¹·h⁻¹的 DEX 维持镇静。其中 1 例患者在用 DEX 镇静时,脑电图监测发现出现亚临床型癫痫。因此,认为 DEX 不会抑制癫痫样活动。

Talke 等^[24]在 5 例持续输注 0.5 g·kg⁻¹·h⁻¹DEX 的难

治性癫痫患者中进行脑电图监测,发现其癫痫样活动未受到抑制,且某些癫痫灶的活动还有增加。所以,DEX 可以用于需要进行精确病灶定位的癫痫患者。

Keira 等在 16 例难治性癫痫的患儿中使用 DEX 镇静,进行动态脑电图监测,并通过脑电分析,观察 DEX 镇静时脑电图中 δ 波、θ 波、α 波、β 波以及棘尖波的变化。结果显示 θ 波、α 波、β 波有所增加,δ 波增加不明显;癫痫灶棘尖波略有增加,但癫痫灶外不产生新的棘尖波。

2.3 脑深部电极刺激器(deep brain stimulator, DBS)植入术

DBS 植入术的目的是为了提高帕金森病以及其他慢性神经系统疾病(如肌张力障碍、抑郁症、慢性疼痛综合征等)患者的生活质量,且这种疗法被认为是治疗帕金森病的最后方法。DBS 植入术前患者常因停用抗帕金森药物而感觉不适(如疼痛、肌张力障碍、抑郁等),但为了保持术中患者完全清醒并对其震颤或痉挛等情况进行评估,又要避免苯二氮草类药物的使用,这就给手术及麻醉带来挑战。因此,确保患者术中配合至关重要。

Khatib 等^[25]相关研究认为 DBS 植入术中如 DEX 剂量维持在(0.3~0.6)μg·kg⁻¹·h⁻¹时,不仅对微电极的记录和患者运动症状影响不大,而且保持了患者自主呼吸并创造了舒适的手术环境,确保了手术顺利进行。

3 存在的问题

3.1

DEX 于 2009 年在国内的正式上市,至今也仅仅 3 年,在国外近 3~4 年才开始研究其在功能神经外科中的独特优势,在国内尚未大规模应用,中国麻醉医生对 DEX 认识尚不全面。DEX 在动物研究中有抗惊厥作用,但在人脑电监测中研究相对较少,虽有少量报道^[6,25]称 DEX 不影响癫痫波活动,但仍处于探究阶段,而 DEX 对癫痫波的影响是否存在剂量依赖性尚不明确。

3.2

虽然 DEX 剂量依赖性镇静、抗焦虑和止痛作用,且无呼吸抑制,但是 DEX 的镇痛作用较弱,镇静较浅,常需和其他镇静药物联合使用。而大多数镇静药物会引起脑电图 EEG 频率、波幅和波形发生很大的变化^[25],从而增加术中定位癫痫灶的难度。故如何调整 DEX 和其他镇静药物之间的剂量关系,来确保手术的顺利进行甚为重要。

4 展望

由于功能神经外科手术对麻醉药物的特殊要求,使术中对麻醉药物的选择存在一定困难,但随着对 DEX 药理作用认识的进一步提高,将给术中监测、功能定位带来极大的帮助。

参考文献:

- [1] Korean, Dexmedetomidine sedation in ICU[J]. J Anesthesiol, 2012, 62(5): 405-411.
- [2] Mantz J, Jossierand J, Hamada S. Dexmedetomidine: new insights[J]. Eur J Anaesthesiol, 2011, 28(1): 3-6.
- [3] Na HS, Song IA, Park HS, et al. Dexmedetomidine is effective for monitored anesthesia care in outpatients undergoing cataract surgery[J]. Korean J Anesthesiol, 2011, 61(6): 453-459.
- [4] Coull JT, Jones ME, Egan TD, et al. Attentional effects of noradrenaline vary with arousal level selective activation of thalamic pulvinar in humans[J]. Neuroimage, 2004, 22

- (1):315-322.
- [5] 殷文渊,邓羽霄,杜唯佳,等.右旋美托咪啶用于重症监护病房患者镇静的脑电研究[J].上海医学,2009,32(11):944-948.
- [6] Huupponen E, Maksimow A, Lapinlampi P, et al. Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2008, 52(2):289-294.
- [7] Mason KP, O'Mahony E, Zurakowski D, et al. Effects of dexmedetomidine sedation on the EEG in children [J]. *Paediatr Anesthesia*, 2009, 19(12):1175-1183.
- [8] Cosar M, Eser O, Fidan H, et al. The neuroprotective effect of dexmedetomidine in the hippocampus of rabbits after subarachnoid hemorrhage [J]. *Surg Neurol*, 2009, 71(1):54-59.
- [9] Saadawy I, Boker A, Elshabawy MA, et al. Effect dexmedetomidine on the characteristics of bupivacaine in a caudal block in pediatrics [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(2):251-256.
- [10] Bilotta F, Rosa G. Anesthesia for awake neurosurgery [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2009, 22(2):560-565.
- [11] Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, et al. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small dose dexmedetomidine infusions [J]. *Anesth Analg*, 2000, 90(3):699-705.
- [12] Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans [J]. *Anesthesiology*, 2000, 93(2):382-394.
- [13] Farag E, Argalious M, Sessler DI. Use of α_2 -agonists in neuroanesthesia: an overview [J]. *Ochsner J*, 2011, 11(1):57-69.
- [14] Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2007, 298(22):2644-2653.
- [15] John CD, Mary KS. Brain tissue oxygenation during dexmedetomidine administration in surgical patients with neurovascular injuries [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2010, 22(4):336-341.
- [16] 黎平, 闵苏, 谢延风, 等. 右美托咪啶或丙泊酚复合瑞芬太尼用于功能神经外科术中唤醒的比较 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(8):755-757.
- [17] 张春梅, 施冲, 何涸, 等. Narcotrend 监测下舒芬太尼或瑞芬太尼复合异丙酚在唤醒麻醉中的应用 [J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2009, 14(12):539-542.
- [18] Bekker AY, Kaufman B, Samir H, et al. The use of dexmedetomidine infusion for awake craniotomy [J]. *Anesth Analg*, 2001, 92(5):1251-1253.
- [19] Yildiz M, Tavlan A, Tuncer S, et al. Effect of dexmedetomidine on haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation: perioperative haemodynamics and anaesthetic requirements [J]. *Drugs RD*, 2006, 7(1):43-52.
- [20] Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation [J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(2):282-290.
- [21] Recep A, Sefer K, Aynur A, et al. The comparison of the effects of dexmedetomidine and midazolam sedation on electroencephalography in pediatric patients with febrile convulsion [J]. *Pediatric Anesthesia*, 2011, 21(4):373-378.
- [22] Ard J, Doyle W, Bekker A. Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2003, 15(3):263-266.
- [23] Souter MJ, Rozet I, Ojemann JG, et al. Dexmedetomidine sedation during awake craniotomy for seizure resection: effects on electrocorticography [J]. *Neurosurg Anesthesiol*, 2007, 19(1):38-44.
- [24] Talke P, Stapelfeldt C, Garcia P. Dexmedetomidine does not reduce epileptiform discharges in adults with epilepsy [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2007, 19(3):195-199.
- [25] Khatib R, Ebrahim Z, Rezai A, et al. Perioperative events during deep brain stimulation: the experience at cleveland clinic [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2008, 20(1):36-40.

(收稿日期:2013-02-08 修回日期:2013-04-27)

· 综 述 ·

TGFBI 与肿瘤的相关性研究进展

刘欣综述,肖青[△],吕敬龙审校

(重庆医科大学附属第一医院血液科,重庆 400016)

关键词:TGFBI;肿瘤;表达水平

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.22.040

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)22-2669-04

恶性肿瘤是一种严重威胁人类健康的疾病,其发生、发展是一个多基因、多阶段的演变过程^[1-2]。从基因层面对肿瘤的

发生机制进行研究,从而协助肿瘤的诊断、治疗及预后评估,是目前科学研究的重点。TGFBI 基因是一个新发现的基因,其

作者简介:刘欣(1988~),硕士研究生,主要从事血液肿瘤复发的发病机理及相关研究。 [△] 通讯作者, Tel: 13220327680; E-mail: 13220327680@163.com。