

708-715.

- [17] Yan T, Kai OS, Lina L, et al. Neuronal markers are expressed in human gliomas and NSE knockdown sensitizes glioblastoma cells to radiotherapy and temozolomide[J]. BMC Cancer, 2011, 11(9): 524-535.
- [18] Tabouret E, Boudouresque F, Barrie M, et al. Association of matrix metalloproteinase 2 plasma level with response and survival in patients treated with bevacizumab for recurrent high-grade glioma[J]. Neuro Oncol, 2014, 16(3): 392-399.
- [19] Juengst SB, Kumar RG, Arenth PM, et al. Exploratory associations with tumor necrosis factor- $\alpha$ , disinhibition and suicidal endorsement after traumatic brain injury [J]. Brain Behav Immun, 2014, 41(10): 134-143.
- [20] 李春生, 张朋军. 脑胶质瘤患者血清 IL-6, IL-8, IL-10 和 TNF- $\alpha$  的表达及临床意义[J]. 前沿科学, 2013, 12(2): 54-58.
- [21] Cui X, Xu Z, Zhao Z, et al. Analysis of CD137L and IL-17 expression in tumor tissue as prognostic indicators for

glioblastoma[J]. Int J Biol Sci, 2013, 9(2): 134-141.

- [22] Gállego Pérez-Larraya J, Paris S, Idhah A, et al. Diagnostic and prognostic value of preoperative combined GFAP, IGFBP-2, and YKL-40 plasma levels in patients with glioblastoma[J]. Cancer, 2014, 120(24): 3972-3980.
- [23] Lombardi G, Corona G, Bellu L, et al. Diagnostic value of plasma and urinary 2-hydroxyglutarate to identify patients with isocitrate dehydrogenase-mutated glioma[J]. Oncologist, 2015, 20(5): 562-567.
- [24] Popescu ID, Codrici E, Albulescu L, et al. Potential serum biomarkers for glioblastoma diagnostic assessed by proteomic approaches[J]. Proteome Sci, 2014, 12(1): 47-61.
- [25] Strojnik T, Smigoc T, Lah TT. Prognostic value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the blood of patients with glioma[J]. Anticancer Res, 2014, 34(1): 339-347.

(收稿日期: 2016-04-24 修回日期: 2016-07-12)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.30.040

## 腹横肌平面阻滞在老年手术患者中的应用\*

安民综述, 赵娜<sup>△</sup>审校

(重庆市妇幼保健院手术麻醉科 400013)

[关键词] 腹横肌平面阻滞; 老年麻醉; 复合麻醉; 多模式镇痛

[中图分类号] R614.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)30-4296-03

随着社会老龄化发展, 老年人经历外科手术的机会也随之增多。由于老年患者特殊的生理和病理特点, 其全身并发症增多, 麻醉风险大大增加, 对麻醉管理和术后镇痛提出了更高的要求。中华医学会指南推荐老年患者围术期麻醉管理优先使用神经阻滞技术<sup>[1]</sup>。腹横肌平面(transversus abdominis plane, TAP)阻滞即是一种对腹部区域组织提供有效镇痛的神经阻滞技术。经过不断地发展与改进, 已愈来愈多地应用于各类腹部手术中, 而其在老年这一特殊群体中的应用报道不多。本文就 TAP 阻滞对老龄手术患者麻醉管理有效性及安全性的影响及应用进行综述。

### 1 老年围术期麻醉管理特点

老年患者由于机体生理功能减退, 其围术期麻醉管理风险显著高于青壮年患者。老年患者的循环、呼吸、认知等功能易受到全身麻醉药物的影响<sup>[2-3]</sup>, 术中低血压、低灌注、术后认知功能障碍等不良反应的发生率也明显增加<sup>[4-5]</sup>。因此, 优化老年患者麻醉方案, 促进患者术后快速康复是围术期医学发展的要求<sup>[6]</sup>。

最近的国内外专家共识认为, 出于对老年患者各组织器官的保护, 推荐在能够满足外科麻醉水平的条件下, 优先使用神经阻滞技术<sup>[1]</sup>, 包括椎管内麻醉及外周神经阻滞麻醉等方式。由于老年患者硬膜外间隙变窄, 脊椎韧带钙化及纤维性退变, 使得椎管内麻醉的穿刺与置管操作困难。其次, 部分患者长期服用抗凝剂, 限制了椎管内麻醉在老年人中的应用<sup>[7]</sup>。神经阻滞麻醉能够直接作用靶向目标减轻疼痛, 同时减少全麻药物的

用量, 降低因此产生的并发症, 更利于患者术后快速康复, 可能是老年患者更加适宜的麻醉方案。

### 2 腹横肌平面(TAP)阻滞

**2.1 TAP 阻滞的定义及解剖基础** TAP 阻滞是一种为前腹壁皮肤、肌肉及壁层腹膜提供镇痛的区域神经阻滞技术。正中腹壁包括腹直肌及其筋膜鞘, 侧腹壁包括腹外斜肌、腹内斜肌、腹横肌及其筋膜鞘, 存在于腹内斜肌和腹横肌之间的区域被称为腹横肌平面(TAP)。前腹部的皮肤、肌肉及壁层腹膜由下段的胸神经及第一腰段神经(T6-L1)支配, 这些神经从椎间孔穿出, 其终末分支穿入侧腹壁, 沿腹横肌平面走行, 在 TAP 内注入局部麻醉药物即可使一侧前腹壁区域产生镇痛效果<sup>[8]</sup>。2001 年由 Rafi<sup>[9]</sup> 提出, 经过不断地发展与补充, 目前临床采用超声引导下 TAP 阻滞, 使得阻滞质量及成功率大为提高, 并发症的发生率和严重程度降低, 提高了 TAP 阻滞的临床应用价值。

### 2.2 TAP 阻滞在老年患者中的应用

**2.2.1 TAP 阻滞有良好的麻醉效果** TAP 阻滞可应用于下腹部手术, 如疝修补术、阑尾切除术、剖宫产术、子宫切除术、肾移植术、大肠切除术及前列腺根治术等, 研究表明 TAP 阻滞在单独应用或者作为复合麻醉时均能发挥良好的镇痛作用<sup>[10-12]</sup>。付群等<sup>[13]</sup>报道在老年患者下腹部手术中, 使用超声引导下 TAP 阻滞联合喉罩全麻能减少麻醉用量, 缩短恢复时间, 不增加不良反应。Sigh 等<sup>[14]</sup>报道高龄危重患者腹股沟斜疝修补术选择 TAP 阻滞, 其对机体生理功能干扰小, 安全可

\* 基金项目: 重庆市卫生和计划生育委员会科研基金资助项目(2016MSXM094)。 作者简介: 安民(1985—), 住院医师, 硕士, 主要从事临床妇产科麻醉与疼痛治疗研究。 <sup>△</sup> 通讯作者, Tel: 13883525599; E-mail: 303483441@qq.com。

靠,且不受抗凝治疗的影响,术后并发症少。Lee 等<sup>[15]</sup>报道 1 例老年高危患者的胃切除术中采用 TAP 阻滞辅助少量芬太尼取得满意的麻醉效果。以上提示 TAP 阻滞能够发挥外周神经阻滞的独特优势,对生理功能影响小,尤其在高龄、危重患者中使用安全性较高,麻醉效果显著<sup>[16]</sup>。

**2.2.2 TAP 阻滞可作为多模式镇痛方案** 多模式镇痛可以降低药物的用量,减少药物相关不良反应,达到更好的镇痛效果。传统术后镇痛的方式有经硬膜外腔和静脉自控镇痛,均能达到一定的镇痛效果,但同时也存在着镇痛药物所引发的不良反应,如恶心、呕吐、过度镇静乃至呼吸抑制的风险。很多患者尤其是老年人因为术后疼痛而拒绝做早期功能训练,增加卧床时间,使深静脉血栓、褥疮及坠积性肺炎等发生率增加,影响预后<sup>[17]</sup>;此外,老年患者对药物敏感性增加,高龄、体质差、肝肾功能较差的患者更易发生呼吸、循环的抑制。由于腹部手术后的疼痛有来自腹壁切口的躯体痛及内脏牵拉反应所带来的不适,因此 TAP 阻滞作为多模式镇痛方案能取得更好的镇痛满意度。Tihan 等<sup>[18]</sup>报道腹腔镜直视下 TAP 阻滞复合麻醉用于腹腔镜胆囊切除术的老年患者,其术后视觉模拟量表(VAS)评分相比未行 TAP 阻滞患者更低,安全性更高。在一项全子宫切除术术后镇痛效果的研究比较中,TAP 阻滞联合非甾体类抗炎镇痛药物与单纯 TAP 阻滞或单纯使用非甾体类抗炎镇痛药物相比,其对术后咳嗽等运动痛也具有显著的镇痛效果<sup>[19]</sup>。因此,老年患者下腹部手术行 TAP 阻滞可能减少术后镇痛药的用量,不影响患者下床活动,加快功能恢复,是一种安全有效的疼痛管理模式。

**2.2.3 TAP 阻滞减少应激反应** 手术损伤和术后疼痛诱发的应激反应是围术期重要的生理改变之一。应激反应可引起心跳加速,血压、血糖升高,对术后胃肠功能恢复有着严重影响。研究报道相比于其他部位手术,行腹腔镜手术时血糖水平升高显著<sup>[20]</sup>,说明牵拉刺激腹壁时受到的应激反应较重。伍元川等<sup>[21]</sup>研究发现与单独使用全身麻醉相比,TAP 复合麻醉可减少腹腔镜子宫切除患者术中血浆皮质醇浓度,有利于血流动力学的控制,降低术后 VAS 评分。Zafar 等<sup>[22]</sup>研究发现在腹腔镜结肠直术中,与单纯全麻相比,TAP 复合麻醉能降低应激反应的强度,缩短患者胃肠道恢复时间,从而减少平均住院时间。说明减少全麻药物的使用及采取合理的镇痛方式能降低疼痛应激反应,维持机体内环境稳定。但 TAP 阻滞的应用与能否减轻老年患者应激反应之间的关系研究较少,其对老年患者神经内分泌的影响及调节作用尚待更多的研究来证实其有效性。

### 3 TAP 阻滞并发症及注意事项

Jankovic 等<sup>[23]</sup>报道 TAP 阻滞有 2% 的患者会发生腹腔内注射、短暂股神经阻滞,肠内血肿、刺破肝脏、脾及肾的挫伤,若进针太快可能损伤大血管。而在超声引导下,定位准确,可实时监测穿刺针方向,直观了解血管位置及药物扩散情况,提高阻滞安全性及成功率。研究报道外周神经阻滞时,局部麻醉药物罗哌卡因的使用浓度是 0.2%~0.5% 或 1.5 mg/kg,最大剂量不超过 210 mg<sup>[24]</sup>。由于老年患者对局部麻醉药敏感性增加,清除速度下降,所以局部麻醉药用药要酌减,遵循低浓度、大容量原则<sup>[25]</sup>。

### 4 展 望

综上所述,TAP 阻滞对老年患者是一种较为理想的麻醉方式,特别是临床上心肺功能严重受损的高龄患者,或者难以耐受椎管内麻醉的老年患者,TAP 阻滞通过减少阿片类及镇静类药物的使用,减少药物不良反应,改善患者预后,减少住院时间,符合术后快速恢复及舒适化医疗的要求,其应用前景广

阔。但在老年患者中,关于局部麻醉药物种类的选择、浓度、容量,单次注射持续时间,以及对神经内分泌的影响还需作进一步探讨,为更加安全、有效地应用 TAP 阻滞提供更多的临床参考。

### 参考文献

- [1] 中华医学会麻醉学分会老年麻醉学组. 2014 中国老年患者围术期麻醉管理指导意见[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2014, 35(12): 1057-1069.
- [2] White PF, White LM, Monk T, et al. Perioperative care for the older outpatient undergoing ambulatory surgery [J]. *Anesth Analg*, 2012, 114(6): 1190-1215.
- [3] Siddiqui MR, Sajid MS, Uncles DR, et al. A meta-analysis on the cliniceffectiveness of transversus abdominis plane block[J]. *J Clin Anesth*, 2011, 23(1): 7-14.
- [4] American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. Postoperative delirium in older adults; best practice statement from the American Geriatrics Society[J]. *J Am Coll Surg*, 2015, 220(2): 136-148.
- [5] 张承华, 麻伟青, 杨云丽, 等. 老年患者术后谵妄的发生率及危险因素分析[J]. 昆明医学院报, 2010, 31(11): 137-139.
- [6] 陈志强. 围术期快速康复的研究进展与展望[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2012, 18(6): 547-549.
- [7] 陆利君. 老年患者麻醉方式和麻醉药物研究进展[J]. 临床合理用药, 2011, 4(6): 155-156.
- [8] 张文娟, 朱涛, 李崎. 腹横肌平面阻滞应用综述[J]. 四川医学, 2015, 36(9): 1223-1226.
- [9] Rafi AN. Abdominal field block; a new approach via the lumbar triangle [J]. *Anaesthesia*, 2001, 56(10): 1024-1026.
- [10] 高志屹, 程斌. 超声引导下腹横肌平面阻滞用于下腹部手术术后镇痛的效果[J]. 临床麻醉学杂志, 2014, 30(12): 1190-1192.
- [11] Peng K, Ji FH, Liu HY, et al. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block for analgesia in laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Med Princ Pract*, 2016, 59(16): 598-601.
- [12] 陈红芽, 徐铭军. 超声引导下腹横肌平面阻滞在剖宫产术后镇痛中的应用[J]. 北京医学, 2015, 37(8): 752-754.
- [13] 付群, 阮加萍, 李青. 超声引导下腹横肌平面阻滞联合喉罩全麻在老年患者下腹部手术中的应用[J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(8): 747-749.
- [14] Sigh SK, 夏瑞, 李启飞, 等. 右美托咪定辅助超声引导下腹横肌平面阻滞在老年患者腹股沟斜疝手术中的应用[J]. 长江大学学报(自科版), 2015, 12(6): 28-33.
- [15] Lee AR, Choe YS. Anesthesia experience for open gastrostomy with ultrasound-guided unilateral subcostal transversus abdominis plane block in a high risk elderly patient; a case report [J]. *Anesth Pain Med*, 2015, 5(4): e24890.
- [16] Sammons G, Ritchey W. Use of transversus abdominis plane(TAP) blocks for pain management in elderly surgical patients[J]. *AORN J*, 2015, 102(5): 493-497.
- [17] 莫一兰. 老年患者下肢关节置换术后多模式镇痛及其对

应激反应的影响[D]. 辽宁:大连医科大学,2013.

- [18] Tihan D, Totoz T, Tokocin M, et al. Efficacy of laparoscopic transversus abdominis plane block for elective laparoscopic cholecystectomy in elderly patients[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2016, 16(2):139-144.
- [19] Gasanova I, Grant E, Way M, et al. Ultrasound-guided Transversus abdominal plane block with multimodal analgesia for pain management after total abdominal hysterectomy[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(1):105-111.
- [20] 申中秋. 不同麻醉手术对老年人血糖的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2001, 10(7):599-601.
- [21] 伍元川, 姚爱军. TAP 对腹腔镜子宫切除患者血浆皮质醇的影响[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2014, 35(7):949-951.

- [22] Zafar N, Davies R, Greensalade GL, et al. The evolution of analgesia in an 'accelerated' recovery programme for resectional laparoscopic colorectal surge anastomosis [J]. *Colorectal Dis*, 2010, 12(2):119-124.
- [23] Jankovic Z, Ahmad N, Ravishankar N, et al. Transversus abdominis plane block; how safe is it[J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(5):1758-1759.
- [24] Griffiths JD, Barron FA, Grant S. Plasma ropivacaine concentrations after ultrasound-guided transversus abdominis plane block[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 105(6):853-856.
- [25] 王曼. 腹横肌阻滞临床应用进展[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2014, 20(3):336-338.

(收稿日期:2016-03-16 修回日期:2016-06-23)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.30.041

## 水飞蓟素纳米给药系统最新研究进展\*

杨廷音<sup>1</sup>, 何静<sup>1△</sup>综述, 孙化富<sup>2</sup>审核

(1. 重庆医药高等专科学校, 重庆 401331; 2. 重庆市食品药品检验检测研究院 401121)

[关键词] 水飞蓟素; 纳米给药系统; 进展

[中图分类号] R944

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)30-4298-03

水飞蓟素(Silymarin, Sly)主要含有水飞蓟宾、水飞蓟亭、异水飞蓟宾和水飞蓟宁,其主要活性成分为水飞蓟宾。Sly在欧洲和亚洲国家作为治疗各种肝脏疾病如肝炎、肝硬化和保护肝脏免受化学和环境毒素伤害的一种传统药物已超过2000年。进一步的研究表明,Sly在癌症不同病变阶段,包括抑制肿瘤生长、抑制血管再生、化疗增敏,以及抑制发病和转移中扮演关键角色,对肝癌、前列腺癌、结肠癌、膀胱癌、肺癌、睾丸癌、宫颈癌、乳腺癌和肠腺癌等具有抗癌活性,还可用于糖尿病肾病的治疗<sup>[1]</sup>。然而Sly疏水疏油,口服经肝肠循环后只有20%~50%被胃肠道吸收并快速代谢消除,因此其生物利用度极低(大鼠0.73%)<sup>[2]</sup>。纳米给药系统(nanoparticle drug delivery system, NDSS)的研究和开发将改善药物的水溶性和脂溶性,提高其生物利用度。本文对水飞蓟素纳米给药系统(Sly-NDSS)的最新研究进展进行综述。

NDSS是指药物与药用材料一起形成的粒径为1~1000 nm的药物输送系统。与传统剂型相比,NDSS可以提高难溶性药物的溶解度和生物利用度,防止物理和化学降解,增强稳定性和药理活性,在实现靶向给药、缓释给药、降低药物毒副作用等方面具有良好的应用前景<sup>[3-4]</sup>。21世纪,对Sly-NDSS的研究报道主要有微乳和纳米乳,含自微乳药物传递系统(self-microemulsifying concentrated microemulsion, SCM)、过饱和自乳化药物传递系统(supersaturatable self-emulsifying drug delivery system, S-SEDDS);纳米混悬液,借助纳米超微化技术直接获得纳米级粒径的粉体、胶束及其他。最近研究表明水飞蓟宾纳米粒是治疗癌症更有效的药物传递系统<sup>[5]</sup>。目前,对Sly-NDSS的研究主要集中在高分子材料纳米粒(nanoparticles, NPs)和纳米脂质体。

### 1 高分子材料 NPs

#### 1.1 载药纳米粒 研究主要集中在高分子材料纳米粒。载药

材料主要分为非生物降解型聚合物和生物降解型聚合物,目前Sly载药纳米粒报道不多。2011年El-Sherbiny等<sup>[6]</sup>制备Sly生物可降解pH敏感海藻酸钠聚乳酸乙醇酸(PLGA)纳米水凝胶口服给药系统。研究者先将Sly包裹成粒径为266 nm的纳米粒,Sly溶解度由0.5 mg/mL显著提高至290 mg/mL,再将纳米粒包裹于钙离子交联海藻酸钠矩阵中,开发出一系列可生物降解的pH敏感水凝胶微粒。此微粒不同干燥方式粒径不一,粒径约在900~1500 μm,包封率71.4%~88.7%,为肠道缓释剂,显著增加了Sly的溶解度和生物利用度。

2012年,Cao等<sup>[7]</sup>利用乙氧基硅烷和辛基酚聚氧乙烯醚,采用反相微乳法制备NPs,而后用碳酸钠(Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)溶液超声腐蚀获得多孔二氧化硅纳米粒(PSNs),而后浸入Sly乙醇溶液中,搅拌24 h获得Sly-PSNs,同法制得Sly-SNs。研究人员还进一步将Sly、Sly固体分散体、Sly-PSNs、羟丙基甲基纤维素K4M(HPMC K4M)和低取代羟丙基纤维素(L-HPC)按处方混匀湿法制粒装入胶囊,从而得到为期3 d的Sly缓释剂胶囊。制得Sly-PSNs粒径在50~60 nm,药物浓度达到68.52%,比格犬按21.2 mg/kg剂量给药,血药峰浓度(C<sub>max</sub>)、血药浓度达峰时间(T<sub>max</sub>)、消除半衰期(T<sub>1/2</sub>)、0~1 h取样的血药浓度-时间曲线下面积(AUC<sub>0-1</sub>)分别为241.2 ng/mL、24 h、22.3 h、14 330.1 ng·h<sup>-1</sup>·mL<sup>-1</sup>。体外释放实验结果显示,在人工胃液中,Sly-SNs 0.5 h和4 h累积释放度分别为78.5%和84.9%,而在人工肠液中,Sly-SNs 2 h累积释放度为99.5%,4 h为99.7%。而Sly-PSNs 72 h持续并完全释放,Sly-PSNs具有明显的缓释效果<sup>[8]</sup>。

Yang等<sup>[9]</sup>用水不溶性多孔玻璃膜(SPG膜)乳化和喷雾干燥技术制备了粒径210 nm的Sly固体纳米粒,15 min内Sly溶出近80%,为市售样品的3倍,AUC为市售样品的1.3倍,

\* 基金项目:重庆市科技攻关计划(cstc2012gg-yyjs10008)。 作者简介:杨廷音(1980—),工程师,硕士,主要从事从药学研究。 △ 通讯作者, Tel:18623152266; E-mail:18623152266@qq.com.cn。