

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.10.023

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190424.1702.036.html(2019-04-26)

椎旁神经阻滞联合喉罩全身麻醉在单侧肺大泡切除术的应用*

黄华清^{1,2},刘洪珍^{1,2△},王汉兵²,文先杰²,周桥灵²,张创强²,杨承祥²

(1. 徐州医科大学/江苏省麻醉重点实验室/江苏省麻醉与镇痛技术重点实验室,江苏徐州 221000;

2. 中山大学附属佛山市第一人民医院麻醉科,广东佛山 528000)

[摘要] **目的** 研究椎旁神经阻滞联合喉罩全麻应用于保留自主呼吸单侧肺大泡切除术的安全性及可行性。**方法** 选取 2017 年 1—12 月中山大学附属佛山市第一人民医院 60 例行经胸腔镜单侧肺大泡切除术的患者,用随机数字表将患者分为 S 组($n=30$)和 H 组($n=30$)。S 组采用双腔管插管的全身麻醉方法,H 组采用椎旁神经阻滞+喉罩全身麻醉保留自主呼吸麻醉方法。两组术后均采用舒芬太尼 $2\ \mu\text{g}/\text{kg}$,加生理盐水稀释到 100 mL,背景输注速率为 $2\ \text{mL}/\text{h}$,锁定时间为 15 min。**结果** 两组患者的一般情况、手术时间、肺萎陷评分差异无统计学意义($P>0.05$);S 组与 H 组拔管后 5 min 的血压分别为(90 ± 9)、(78 ± 14)mm Hg;术后复苏时间分别为(15.5 ± 4.3)、(7.3 ± 3.4)min;术后 6 h 视觉模拟评分(VAS)分别为(5.1 ± 0.8)、(2.4 ± 0.8)分;丙泊酚用量分别为(690 ± 10)、(565 ± 15)mg,以上指标两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。H 组肺萎陷后 15 min 及拔除喉罩后 5 min 的平均动脉血二氧化碳分压值分别为(60 ± 8)、(42 ± 4)mm Hg。**结论** 椎旁神经阻滞联合喉罩全身麻醉保留自主呼吸的麻醉方法对单侧肺大泡切除术具有麻醉血流动力学平稳,术后复苏快,麻醉药物用量少等优点。

[关键词] 喉罩;镇痛;胸腔镜;椎旁神经阻滞;自主呼吸;镇痛;单侧肺大泡切除术**[中图分类号]** R614.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)10-1716-04

Application of paravertebral nerve block combined with laryngeal mask general anesthesia in excision of unilateral bullae*

HUANG Huaqing^{1,2}, LIU Hongzhen^{1,2△}, WANG Hanbing²,WANG Xianjie², ZHOU Qiaoling², ZHANG Chuangqiang², YANG Chengxiang²

(1. Jiangsu Key Laboratory of Anesthesiology/Jiangsu Key Laboratory of Anesthesia and Analgesia Application Technology/Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221000, China; 2. Department of Anesthesiology, Foshan First People's Hospital of Sun Yat-sen University, Foshan 528000, China)

[Abstract] **Objective** To study the safety and feasibility of paravertebral nerve block combined with laryngeal mask general anesthesia for the preservation of spontaneous breathing in unilateral bullae resection. **Methods** 60 patients undergoing thoracoscopic unilateral bulbar resection in our hospital from January 2017 to December 2017 were selected. The patients were divided into 2 groups using a random number table: group S ($n=30$) and group H ($n=30$). Group S received double-lumen catheter intubation general anesthesia while group H received paravertebral nerve block and laryngeal mask retained spontaneous breathing anesthesia. Both groups were postoperative treated with sufentanil $2\ \mu\text{g}/\text{kg}$, diluted with normal saline to 100 mL, and the background infusion rate was $2\ \text{mL}/\text{h}$. The locking time was 15 min. **Results** Compared with group S, there was no difference in general condition, operation time, and lung collapse score in group H ($P>0.05$). The blood pressure of group S and H after extubation was (90 ± 9)mm Hg and (78 ± 14)mm Hg, respectively. The recovery time was (15.5 ± 4.3)min and (7.3 ± 3.4)min, respectively. The visual analogue score (VAS) after 6 h was (5.1 ± 0.8) and (2.4 ± 0.8), and the dosage of propofol was (690 ± 10)mg and (565 ± 15)mg, respectively. There was a significant difference between the 2 groups in above indexes ($P<0.05$). In group H, the mean arterial CO_2 partial pressure values of the patients at 15 min after lung collapse and 5 min after the removal of mask was (60 ± 8)mm Hg, (42 ± 4)mm Hg, respectively. **Conclusion** Paravertebral nerve block combined with laryngeal mask general anesthesia with self-retained respiration is safe and feasible for unilateral bulla resection. It has the advantages of stable anesthesia hemodynamics, rapid postoperative resuscitation, and less use of anesthetic drugs.

* 基金项目:广东省佛山市科技创新基金项目(2014AG10010)。 作者简介:黄华清(1989—),在读硕士,主要从事疼痛及其治疗的研究。

△ 通信作者, E-mail:lhzhensf@163.com。

[Key words] laryngeal masks; analgesia; thoroscopes; paravertebral nerve block; spontaneous breathing; unilateral alveolrectomy

开胸手术常通过双腔气管导管实现肺隔离及单肺通气,以确保术侧肺塌陷及非术侧肺充分通气,但双腔气管导管材质硬,周径粗,横断面积小,通气阻力大,患者耐受性差,插管困难及术后声音嘶哑、咽喉疼痛发生率较高等缺陷有待改进。肺大泡手术是小手术,术中周转快,而双腔管对麻醉的深度要求高,术后难以短时间内拔管,这些都迫使医生寻找一种新的麻醉方法。喉罩为声门上气道管理器具,对声带不造成刺激,避免了术后声音嘶哑、咽喉疼痛,且喉罩对麻醉的深度要求低,术后可及时拔除,术后清醒快。而椎旁神经阻滞,可以阻滞术区的部分胸神经皮支,可以大大减少术中止痛药的用量且可以用于术后止痛。基于以上理论基础,提出本研究课题,拟探讨在胸腔镜手术中,椎旁神经阻滞联合喉罩全麻应用于保留自主呼吸单侧肺大泡切除术的安全性及可行性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1—12 月中山大学附属佛山市第一人民医院 60 例择期行经胸腔镜单侧肺大泡切除术的患者,由同一组外科医生行手术治疗及评价。术前用随机数字表将患者分为 S 组($n=30$)和 H 组($n=30$)。S 组采用双腔管插管全身麻醉方法,H 组采用椎旁神经阻滞+喉罩全身麻醉保留自主呼吸。两组术后镇痛均采用相同配方的患者自控式静脉镇痛泵(patient controlled intravenous analgesia, PCIA)镇痛,并记录镇痛泵按压次数。所有患者均签署知情同意书,研究经医院伦理委员会审核并通过。

1.2 麻醉方法 两组均无术前用药。入室后接 Datex Ohmeda Aestiva/5 7900 多功能监测仪(欧美达公司,美国)监测心电图、血压、血氧饱和度和有创动脉压,术中使用脑电意识深度监测系统(Narcotrend 公司,德国),建立静脉通路,局部麻醉下行非手术侧桡动脉穿刺置管术,监测有创动脉压。

1.2.1 H 组 H 组术前 20 min 在 Treason 2000(特拉森公司,美国)B 超定位引导下 T4 胸椎旁神经阻滞,给予 0.4% 罗哌卡因 20 mL,20 min 后测定感觉平面达到 T2~T6 后开始麻醉诱导。麻醉诱导采用标准方案:术前 10 min 给予氟比洛芬酯 50 mg,依次静脉推注咪达唑仑 50 μ g/kg,舒芬太尼 0.5 μ g/kg,丙泊酚静脉血浆靶控输注 2~4 μ g/mL,依据 Narcotrend 的监测值,调整丙泊酚的药量,维持 Narcotrend 监测值在 40~60。随后插入合适大小的喉罩(曙光 HZB31),接麻醉机给氧,氧流量 5 L/min。麻醉维持:采用 CP-730 靶控输注系统(target-controlled infusion, TCI)医用注射泵(北京思路高科技发展有限公司)输注丙泊酚,设置血浆靶浓度 1~4 μ g/mL,依据 Narcotrend 的监测值,调整丙泊酚的药物输注速度,

维持 Narcotrend 监测值在 40~60;靶控输注瑞芬太尼,根据血压和心率调整输注浓度;手术结束前 5 min 停止输注丙泊酚及瑞芬太尼,术后连接 PCIA(江苏人先医疗科技有限公司)镇痛,舒芬太尼 2 μ g/kg,用生理盐水稀释到 100 mL,背景输注速率为 2 mL/h 锁定时间为 15 min。

1.2.2 S 组 S 组监测内容同 H 组一致,S 组麻醉诱导采用标准方案:术前 10 min 给予氟比洛芬酯 50 mg,依次静脉推注咪达唑仑 50 μ g/kg,舒芬太尼 0.5 μ g/kg,顺阿曲库铵 0.2 mg/kg,丙泊酚静脉血浆靶控输注 2~4 μ g/mL,依据 Narcotrend 的监测值,调整丙泊酚的药物输注速度,维持 Narcotrend 监测值在 40~60。随后插入双腔管(维力双腔管,广州维力公司),采用纤维支气管镜直视下确定气管导管位置正确后,行机械通气,设潮气量 8~10 mL/kg,呼吸频率 12~14 次/min,吸入氧浓度为 60%,氧流量为 2 L/min,吸呼比为 1:2,维持呼吸末二氧化碳为 35~45 mm Hg。麻醉维持同 H 组,术中不追加肌松药,手术结束前 5 min 停止 TCI 丙泊酚及瑞芬太尼,术后连接与 H 组一致的 PCIA 止痛泵。

1.3 观察指标 记录两组患者的一般情况,手术时间(切皮至手术结束),两组插管前 5 min、插管时、插管后 5 min、拔管前 1 min、拔管后 5 min 的平均动脉压及心率变化;记录复苏时间,即手术结束到拔管的时间;记录术后 1、6、24 h 术后视觉模拟评分(VAS);术后统计患者按压镇痛泵次数;术毕由术者根据肺萎陷效果进行评分^[1](0 分为膨胀无萎陷,10 分为完全萎陷);统计两组丙泊酚及舒芬太尼的药量;单独统计 H 组肺萎陷后 15 min 及拔除喉罩后 5 min 的动脉血二氧化碳分压值;统计低氧血症(脉搏血氧饱和度低于 90%)^[2]例数。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,随机分组设计的计量资料比较采用成组 t 检验,重复测量设计的计量资料比较采用重复测量设计的方差分析;计数资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况及手术情况 两组患者性别、年龄、身高、体质量、ASA 分级、手术时间及肺萎陷评分差异无统计学意义($P > 0.05$);H 组的麻醉药量较 S 组明显减少($P < 0.05$),见表 1。

2.2 血流动力学变化 与 S 组比较,H 组的插管前 5 min、插管时、插管后 5 min 的 MAP 及 HR 波动小,差异无统计学意义($P > 0.05$)。H 组拔管前 1 min HR 和拔管后 5 min MAP 明显低于 S 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组患者一般情况各指标、手术时间及肺萎陷评分的比较($n=30$)

组别	身高 ($\bar{x}\pm s$,cm)	体质量 ($\bar{x}\pm s$,kg)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	ASA 分级 (I/II)	性别 (男/女)	手术时间 ($\bar{x}\pm s$,min)	肺萎陷评分 ($\bar{x}\pm s$,分)	丙泊酚 ($\bar{x}\pm s$,mg)	瑞芬太尼 ($\bar{x}\pm s$, μ g)
H 组	173 \pm 7	55 \pm 9	25 \pm 9	28/2	27/3	99 \pm 27	8.90 \pm 0.50	565 \pm 15 ^a	530 \pm 23 ^a
S 组	170 \pm 8	53 \pm 9	24 \pm 6	29/1	28/2	87 \pm 27	8.79 \pm 0.15	690 \pm 10	397 \pm 30

^a: $P<0.05$,与 S 组比较

表 2 S 组及 H 组插管及拔管时血流动力学变化($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	已 n	插管前 5 min	插管时	插管后 5 min	拔管前 1 min	拔管后 5 min
MAP(mm Hg)	H 组	30	88 \pm 12	85 \pm 10	78 \pm 11	77 \pm 14	78 \pm 14 ^a
	S 组	30	82 \pm 10	91 \pm 11	75 \pm 14	85 \pm 13	90 \pm 9
HR(次/分)	H 组	30	80 \pm 11	78 \pm 11	79 \pm 12	75 \pm 13 ^a	77 \pm 14
	S 组	30	86 \pm 17	89 \pm 19	87 \pm 17	84 \pm 18	87 \pm 15

^a: $P<0.05$,与 S 组比较

2.3 VAS 及按压止痛泵次数 H 组的术后 1、6、24 h VAS 分别为(1.7 \pm 0.6)、(2.4 \pm 0.8)、(2.4 \pm 0.7)分,明显低于 S 组[(3.2 \pm 0.6)、(5.1 \pm 0.8)、(4.0 \pm 0.7)分],差异有统计学意义($P<0.05$)。H 组平均止痛泵按压次数[(1.6 \pm 0.8)次]明显低于 S 组[(5.0 \pm 0.9)次],复苏时间[(7.3 \pm 3.4)min]也明显短于 S 组[(15.5 \pm 4.3)min],差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 并发症情况 两组各出现 1 例低氧血症。H 组肺萎陷后 15 min 及拔除喉罩后 5 min 的平均动脉二氧化碳分压值分别为(60 \pm 8)、(42 \pm 4)mm Hg,差异有统计学意义($P<0.05$)。H 组拔管(喉罩)后 5 min 和 1 h 平均血氧饱和度分别为(96.0 \pm 3.4)%、(98.0 \pm 2.3)%,与 S 组[(99.0 \pm 4.3)%、(99.0 \pm 1.4)%]比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组均有 1 例患者血氧饱和度小于 94%。

3 讨论

本研究选择择期行单侧肺大泡的患者,排除合并心血管疾病、慢性支气管炎、哮喘、肺部感染、过敏体质及无法理解 VAS 评分的患者,手术均由同一组外科医生完成。术中均采用丙泊酚闭环靶控输注维持麻醉,术中维持 Narcotrend 值为 40~60,均衡了手术因素和麻醉深度对试验结果的影响。本研究采用超声引导下胸椎旁神经阻滞,T2~T6 神经的分布可覆盖胸科手术的常见手术区域,超声引导下 T4 点单次注入 20 mL 0.4%罗哌卡因后阻滞范围可达 T2~T6 或 T7,术后可维持时间约 12~24 h^[3]。患者均在确定阻滞平面后再行麻醉诱导,保证了胸椎旁神经阻滞的效果。

国外已有研究报道保留自主呼吸的肺切除术^[4-6];国内已多次报道保留自主呼吸的喉罩全身麻醉应用于肺部手术^[7-8]。开胸手术常通过双腔气管导管实现肺隔离及单肺通气,以确保术侧肺萎陷及非术侧肺充分通气,而保留自主呼吸,无需肺隔离技术亦可满足手术要求。其原理是人工气胸导致患侧肺萎陷,当患者术中呼吸时,因为全身麻醉状态抑制患者的潮气量及人工气胸作用,使得患侧肺部无法完全扩

张,肺部膨胀小,则为外科医生留下操作空间。本研究 H 组及 S 组肺萎陷评分分别(8.90 \pm 0.50)、(8.79 \pm 0.15)分,差异无统计学意义($P>0.05$),则支持以上理论。保留自主呼吸的全身麻醉,因椎旁神经阻滞阻断了术区皮肤痛觉,故较小剂量的丙泊酚、瑞芬太尼即可维持术中麻醉状态,而不出现明显的呼吸抑制。保留自主呼吸的全身麻醉可能存在二氧化碳潴留及低氧血症,但本研究 H 组患者血气分析提示二氧化碳潴留仅为一过性,术后可在短时间内恢复正常,低氧血症仅 1 例,经过暂停手术,手控辅助呼吸后可纠正低氧血症,说明喉罩保留自主呼吸的全身麻醉方法具有安全性及有效性。

本研究结果显示,S、H 组的插管前 5 min、插管时、插管后 5 min 的 MAP 及 HR 波动小,差异无统计学意义;H 组拔管前 1 min HR 和拔管后 5 min MAP 明显低于 S 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。因为双腔管管径粗,插管时对麻醉深度及肌松的要求高,术后容易发生喉咙痛,复苏延迟,而喉罩是一种声门上的气道管理工具,具有使用简单、放置成功率高、通气可靠、避免咽喉及气管黏膜的损伤、放置刺激小等特点,与双腔管比具有优越性^[9]。

虽然硬膜外阻滞辅助静脉麻醉药也可实现保留自主呼吸行胸科手术,但椎旁神经阻滞与硬膜外阻滞相比,椎旁神经阻滞为单侧阻滞,对循环的影响更小;无高位硬膜外阻滞导致硬膜外血肿、尿潴留、下肢活动障碍、全脊髓麻醉等风险。超声引导下椎旁神经阻滞,符合精准麻醉的理念,减少了神经阻滞的并发症,近年,有大量研究椎旁神经阻滞成功用于胸科术后止痛^[10-11]。本研究表明,H 组术后 VAS 1、6、24 h 评分、术后止痛泵按压平均次数较 S 组减少,差异有统计学意义($P<0.05$),表明椎旁神经阻滞在术后止痛可发挥一定作用,符合现代多模式镇痛的理念。

椎旁神经阻滞联合喉罩全身麻醉应用于保留自主呼吸单侧肺大泡切除术是安全、可行,且有一定优越性,首先喉罩插入位置在声门上,可以避免双腔管对气道的损伤,而且插管的难度也较双腔管低。其次,使用喉罩并保留自主呼吸,要求麻醉深度浅,术后

可快速拔除喉罩,更快进行手术周转。另外,患者未使用肌松药,术后可更快进食、恢复,符合胸科手术加速康复外科理念。最后,椎旁神经阻滞在胸科术后止痛的作用确切,术中阿片类药物的使用量少,减少恶心、呕吐及便秘的发生率^[9-15]。综上所述,该方法与传统双腔管插管全身麻醉比具有苏醒快、疼痛轻、恢复快等特点。

参考文献

- [1] CAMPOS J H, KERNSTINE K H. A comparison of a left-sided Broncho-Cath with the torque control blocker univent and the wire-guided blocker[J]. *Anesth Analg*, 2003, 96(1):283-289.
- [2] 金清尘. 单肺麻醉的低氧血症[J]. *中华麻醉学杂志*, 1997(11):699-700.
- [3] 张加强. 超声引导下胸椎旁神经阻滞应用现状[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(2):111-112.
- [4] POMPEO E, MINEO D, ROGLIANI P, et al. Feasibility and results of awake thoracoscopic resection of solitary pulmonary nodules[J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 78(5):1761-1768.
- [5] CHEN J S, CHENG Y J, HUNG M H, et al. Nonintubated thoracoscopic lobectomy for lung cancer[J]. *Ann Surg*, 2011, 254(6):1038-1043.
- [6] POMPEO E, TACCONI F, FRASCA L, et al. Awake thoracoscopic bullaplasty[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 39(6):1012.
- [7] 杨汉字, 董庆龙, 梁丽霞, 等. 保留自主呼吸的喉罩全身麻

醉对胸腔镜肺大疱切除术的应用[J]. *广州医科大学学报*, 2015(3):45-48.

- [8] LI S, LIU J, HE J, et al. Video-assisted transthoracic surgery resection of a tracheal mass and reconstruction of trachea under non-intubated anesthesia with spontaneous breathing[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(3):575-585.
- [9] 蔡开灿, 王向东, 叶靖, 等. 喉罩全麻与气管插管全麻胸腔镜手术治疗肺大疱的临床对照研究[J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(5):756-760.
- [10] 何建华, 马曙亮, 顾连兵. 超声引导椎旁神经阻滞在开胸手术中的应用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2013, 29(1):31-34.
- [11] 王春影, 岳子勇. 椎旁神经阻滞在胸科手术术后镇痛的应用[J]. *临床肺科杂志*, 2017, 22(12):2309-2311, 2314.
- [12] AL-DEHAYAT G, AL-EDWAN A, MAMKING M, et al. Thoracic paravertebral block and morphine versus morphine alone for post thoracoscopy pain[J]. *J Royal Med Soc*, 2012, 19(3):19-22.
- [13] EL-DAWLATLY A, HAJJAR W, ALNASSAR S A, et al. Ultrasound-guided thoracic paravertebral block for postoperative pain treatment after thoracoscopic surgery[J]. *Intern J Ultr Appl Technol*, 2010, 1(1):23-26.
- [14] 杨纲华, 林静丽, 何绮桃, 等. 超声引导下连续胸椎旁神经阻滞对开胸术后肺功能的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(2):118-121.
- [15] 张洪江, 潘维敏, 张林, 等. 喉罩全麻和气管插管全麻在单孔胸腔镜肺叶切除术中的临床对照研究[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(3):455-458.

(收稿日期:2018-09-28 修回日期:2018-12-23)

(上接第 1715 页)

参考文献

- [1] 李道娟, 李倩, 贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势[J]. *肿瘤防治研究*, 2015, 42(3):305-310.
- [2] KOTARBA G, KRZYWINSKA E, GRABOWSKA A I, et al. TFCP2/TFCP2L1/UBP1 transcription factors in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2018, 420(420):72-79.
- [3] DAI Y D, CAI Y, ZHAO J Y, et al. TFCP2 activates beta-catenin/TCF signaling in the progression of pancreatic cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41):70538-70549.
- [4] GOTO Y, YAJIMA I, KUMASAKA M, et al. Transcription factor LSF (TFCP2) inhibits melanoma growth[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(3):2379-2390.
- [5] AIGELSREITER A, RESS A L, BETTERMANN K, et al. Low expression of the putative tumour suppressor spinophilin is associated with higher proliferative activity and poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(9):1830-1837.
- [6] KOKOSZYNSKA K, OSTROWSKI J, RYCHLEWSKI L, et al. The fold recognition of CP2 transcription factors gives new insights into the function and evolution of tumor suppressor protein p53 [J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(18):2907-2915.
- [7] YOO B K, EMDAD L, GREDLER R, et al. Transcription

factor Late SV40 Factor (LSF) functions as an oncogene in hepatocellular carcinoma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(18):8357-8362.

- [8] CHEN C H, TSAI H T, CHUANG H C, et al. Metformin disrupts malignant behavior of oral squamous cell carcinoma via a novel signaling involving Late SV40 factor/Aurora-A[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):1358.
- [9] BRONIARCZYK J K, WAROWICKA A, KWASNIEWSKA A, et al. Expression of TSG101 protein and LSF transcription factor in HPV-positive cervical cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(5):1409-1413.
- [10] KAUR M, MACPHERSON C R, SCHMEIER S, et al. In silico discovery of transcription factors as potential diagnostic biomarkers of ovarian cancer[J]. *BMC Syst Biol*, 2011, 5:144.
- [11] CLEVERS H, NUSSE R. Wnt/ β -catenin signaling and disease[J]. *Cell*, 2012, 149(6):1192-1205.
- [12] SCHINZARI V, TIMPERI E, PECORA G, et al. Wnt3a/ β -Catenin signaling conditions differentiation of partially exhausted t-effector cells in human cancers[J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(8):941-952.
- [13] FEARON E R, VOGELSTEIN B. A genetic model for colorectal tumourigenesis[J]. *Cell*, 1990, 61(5):759-767.

(收稿日期:2018-09-22 修回日期:2018-12-24)