

异氟醚和依托咪酯对重症肌无力患者胸腺切除术 Bcl-2 的影响

杨春要, 孙振涛*, 马凤雷, 黄运里, 李阿丽, 韩雪萍(郑州大学第一附属医院麻醉科, 河南省高等学校临床医学重点学科开放实验室, 郑州 450052)

摘要: 目的 探讨异氟醚和依托咪酯对重症肌无力患者胸腺切除术血清 Bcl-2 的影响。方法 40 例重症肌无力胸腺切除术患者, 随机分为异氟醚组和依托咪酯组, 每组 20 例。采用 ELISA 法检测患者术前、术后血清 Bcl-2 水平的变化。结果 异氟醚组血清 Bcl-2 术后低于术前($P<0.01$), 依托咪酯组血清 Bcl-2 水平术后高于术前($P<0.01$)。两组血清 Bcl-2 水平术前比较差异无统计学意义($P>0.05$), 术后血清 Bcl-2 水平依托咪酯组高于异氟醚组($P<0.01$)。结论 异氟醚用于重症肌无力患者麻醉可降低 Bcl-2 水平, 而依托咪酯则升高 Bcl-2 水平, 异氟醚可能比依托咪酯更适合用于重症肌无力患者胸腺切除术的麻醉。

关键词: 重症肌无力; 胸腺切除术; 依托咪酯; 异氟醚

中图分类号: R971.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2011)08-0774-03

Effect of Isoflurane and Etomidate on Serum Levels of Bcl-2 in Patients with Myasthenia Gravis Thymectomy

YANG Chunyao, SUN Zhentao*, MA Fenglei, HUANG Yunli, LI Ali, HAN Xueping(Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Key-disciplines Laboratory Clinical-medicine of Henan Province, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of isoflurane and etomidate on serum levels of Bcl-2 in patients with myasthenia gravis thymectomy. **METHODS** Forty patients with myasthenia gravis thymectomy were randomly divided into isoflurane group and etomidate group. The levels of Bcl-2 were measured at preoperative and postoperative with ELISA method. **RESULTS** The serum Bcl-2 levels postoperative were lower than preoperative in isoflurane group ($P<0.01$). The serum Bcl-2 levels postoperative were higher than preoperative in etomidate group ($P<0.01$). There was no significant difference of Bcl-2 serum levels between the two groups before surgery ($P>0.05$). The Bcl-2 serum levels in etomidate group were higher than isoflurane group postoperative ($P<0.01$). **CONCLUSION** Isoflurane can reduce the serum levels of Bcl-2 during thymectomy, while etomidate increases the level of Bcl-2. Isoflurane is more suitable than etomidate for patients with thymectomy.

KEY WORDS: myasthenia gravis; thymectomy; etomidate; isoflurane

重症肌无力是一种自身免疫性疾病, 病理学机制是患者体内产生了抗骨骼肌神经肌肉接头突触后膜的抗 AchR 抗体。目前研究认为这种抗体的产生与胸腺细胞的免疫调节异常有关, 可能涉及胸腺细胞的凋亡异常。Bcl-2 是重要的凋亡抑制蛋白, 研究证实胸腺瘤、胸腺增生伴重症肌无力患者胸腺组织高度表达 Bcl-2^[1]。Bcl-2 表达水平的升高可使细胞生存期延长, 导致免疫细胞成熟过程中的异常克隆增殖, 影响重症肌无力胸腺切除术后的治疗效果。胸腺切除术是临床治疗重症肌无力的重要手段, 有关影响患者术后的预后因素包括年龄、性别、病程等^[2], 目前未见有关麻醉药物因素

的研究报道, 本研究通过检测术前和术后血清 Bcl-2 的水平探讨异氟醚和两依托咪酯种药物在重症肌无力患者胸腺切除术麻醉中的应用。

1 资料与方法

1.1 病例选择

2009 年 11 月—2011 年 2 月在郑州大学第一附属医院择期行胸腺切除术重症肌无力患者 40 例, 男 22 例, 女 18 例, 年龄 38~56 岁, 体质量 53~68 kg, 无明显重要脏器功能障碍, 病程 1 个月~3 年。术前行胸部 CT 均示胸腺肿瘤或纵膈肿块, 常规病理检查胸腺瘤 26 例, 胸腺增生 14 例, 手术均采用胸骨正中切口, 切除胸腺及清扫其纵

基金项目: 郑州大学研究生科学研究基金项目(2009C3212)

作者简介: 杨春要, 男, 硕士生 Tel: 15093119863 E-mail: yangchunyao@live.cn *通信作者: 孙振涛, 男, 副教授 Tel: 13603455483 E-mail: gentlesun@126.com

隔脂肪组织,手术时间为 118~164 min。随机分为依托咪酯组(E组)和异氟醚组(I组),每组 20 例。

1.2 麻醉方法

术前访视签订麻醉协议书和患者知情同意书,了解患者心肺功能。手术当日晨服用常规量吡啶斯的明 60~300 mg·d⁻¹。所有患者入室后采用 Datex-Ohmeda 监护仪持续监测心率(HR)、心电图(ECG)、脉搏血氧饱和度(SPO₂)、平均动脉血压(MAP)、呼气末分压(P_{ET}CO₂)。常规开放右侧颈内静脉输快速补液 500 mL,术前 30 min 给予盐酸戊乙奎醚 1 mg。

麻醉诱导及维持: E 组采用咪达唑仑 0.05 mg·kg⁻¹、舒芬太尼 0.3~0.5 μg·kg⁻¹、依托咪酯 0.2~0.6 mg·kg⁻¹ 诱导,采用无肌松剂插管技术进行气管内插管,术中靶控静注依托咪酯(血浆靶控浓度 1 μg·mL⁻¹)和瑞芬太尼 0.1~0.2 μg·kg⁻¹·min⁻¹ 维持麻醉。I 组采用咪达唑仑 0.05 mg·kg⁻¹、舒芬太尼 0.3~0.5 μg·kg⁻¹、3%异氟醚诱导,采用无肌松剂插管技术进行气管内插管,术中持续吸入 1%~2.5% 异氟醚、静注瑞芬太尼 0.1~0.2 μg·kg⁻¹·min⁻¹。

1.3 Bcl-2 检测

在患者入室开放颈内静脉后采血 1 mL,手术结束后采血 1 mL,用 2%EDTA 抗凝,取 0.25 mL 加细胞裂解液处理后-80 °C 保存,按 Bcl-2 检测试剂盒(上海森雄公司)说明书操作,用 ELISA 法测定血清 Bcl-2 含量。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均进行正态性检验和方差齐性检验。基线资料用独立样本 *t* 检验,Bcl-2 组间比较用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

所有患者顺利切除胸腺,术中未应用肌松药及血管活性药物。两组间年龄、性别、体质量、手术时间、病理类型差异无统计学意义(*P*>0.05),结果见表 1。

2.2 血清 Bcl-2 检测结果

E 组术后血清 Bcl-2 水平高于术前(*P*<0.01),I 组术后血清 Bcl-2 低于术前(*P*<0.01)。两组血清 Bcl-2 术前差异无统计学意义(*P*>0.05),术后 E 组高于 I 组(*P*<0.01),结果见表 2。

表 1 两组基线资料比较

Tab 1 The baseline information comparison between two groups

组别	性别 (男/女)	体质量/kg	年龄/岁	手术时间/min	病例类型 (胸腺瘤/ 胸腺增生)
I 组	15/5	60.35±4.68	45.70±5.53	146.10±13.60	12/8
E 组	13/7	60.68±4.55	45.90±6.05	141.85±14.80	14/6

表 2 血清 Bcl-2 检测结果(*n*=20, $\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Test results of serum levels of Bcl-2(*n*=20, $\bar{x} \pm s$)

组别	血清 Bcl-2/U·mL ⁻¹	
	术前	术后
I 组	42.00±6.16	28.70±5.01 ²⁾
E 组	40.55±5.44	51.75±7.60 ¹⁾²⁾

注:与 I 组术后比较,¹⁾*P*<0.01;与术前比较,²⁾*P*<0.01

Note: Compared with I group postoperative,¹⁾*P*<0.01; compared with preoperative,²⁾*P*<0.01

3 讨论

重症肌无力多由胸腺异常引起,自从 1939 年 Blalock 等^[3]证明应用胸腺切除术治疗重症肌无力非常有效后,胸腺切除术在临床治疗重症肌无力被广泛采用。胸腺切除术的麻醉诱导和维持有多种方法,依托咪酯具有血液动力学波动小的优势被推荐应用于胸腺切除术的麻醉诱导和维持^[4]。

Bcl-2 是第一个公认的人体长寿基因,是 Bcl-2 凋亡调节蛋白家族的重要一员,可抵抗多种形式的细胞死亡而延长细胞寿命,但也可能导致细胞数目累积增多,促进肿瘤形成。在免疫系统免疫细胞成熟过程中 Bcl-2 起重要调节作用。Bcl-2 的基因过度表达会抑制细胞凋亡,导致细胞增殖与程序性死亡之间失衡,其机制是通过抑制 Ca²⁺从内质网异常释放和阻止内质网 Ca²⁺耗竭对抗细胞凋亡,在细胞凋亡通路中起着重要的调节作用。近年来,胸腺组织中 Bcl-2 表达与重症肌无力发病的关系备受关注。研究证实重症肌无力胸腺增生患者胸腺组织高表达 Bcl-2^[5]。Bcl-2/Bax 等凋亡相关基因在胸腺瘤伴重症肌无力的胸腺瘤组织中表达水平升高,且提示预后较差。目前认为 Bcl-2/Bax 可以作为重症肌无力患者胸腺切除术治疗效果的评价指标^[6],因 Bcl-2 过度表达可使胸腺细胞凋亡受抑制,导致免疫细胞成熟过程中的自身反应性淋巴细胞异常增殖^[7],免疫耐受障碍而发生各种自身免疫性疾病,细胞凋亡缺陷则是重症肌无力发生免疫耐受障碍的主要原因,也可能是胸腺切除术后影响治疗效果的因素之一。

动物实验表明异氟醚促进围手术期外周血淋巴细胞凋亡有剂量和时间依赖性^[8], 依托咪酯可以促进缺血再灌注大鼠海马 Bcl-2 的表达^[9]。本研究发现依托咪酯使术后 Bcl-2 血清水平升高, 而异氟醚则使 Bcl-2 血清水平降低。由于术后使用药物较多, 可能影响 Bcl-2 的表达, 本研究未做术后更长时间的 Bcl-2 检测。重症肌无力患者术后症状的改善和缓解需要数月甚至数年, 目前认为是进入血液循环和移居至外周淋巴器官的特异性免疫细胞持续作用结果。Bcl-2 的高表达可能促进这些特异性免疫细胞长期存活, 因此从 Bcl-2 水平考虑, 临床重症肌无力胸腺切除术使用异氟醚更合适。本研究不足之处在于未检测术后更长时间的 Bcl-2 血清水平, 此外有关预后的麻醉及其他因素需进一步研究。

REFERENCES

- [1] SHEN G, CHAI Y, YUE L, et al. The level of Bcl-2 and Fas expression in thymoma tissue from patients with myasthenia gravis [J]. Chin J Tuberc Respir Dis(中华结核和呼吸系疾病杂志), 2006, 29(4): 240-242.
- [2] ZHANG Q G, TAN S, LIU R, et al. Evaluation of risk factors affecting the postoperative prognosis in patients with

myasthenia gravis [J]. Chin J Clin Thorac Cardiovasc Sueg (中国胸心血管外科临床杂志), 2005, 5(12): 326-328.

- [3] BLALOCK A, MASON M F, MORGAN H J, et al. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: Report of a case in which the tumor was removed [J]. Ann Surg, 1939, 110(4): 544-561.
- [4] YU D H, CHAI W, YAO L N, et al. The application of domestic etomidate in anesthesia induction and maintenance [J]. J Clin Anesthesiol(临床麻醉学杂志), 2010, 5(26): 418-420.
- [5] WEI X F, XU X H, HU W L. Patients with myasthenia gravis thymus apoptosis gene Bcl-2 and Fas expression levels and clinical relevance [J]. J Clin Neurol(临床神经病学杂志), 2006, 5(19): 321-323.
- [6] SALAKOU S, TSAMANDAS A, TSIBRI E, et al. Bax/bcl-2 ratio as a predictive marker for therapeutic response, after thymectomy in patients with myasthenia gravis [J]. Eur J Neurol, 2005, 12(S2): 157.
- [7] XIONG X P, YANG Y. Apoptosis and Fas/FasL, Bcl-2 and myasthenia gravis [J]. Chin J Clin Healthc(中国临床保健杂志), 2008, 5(11): 542-544.
- [8] MATSUOKA H, KUROSAWA S, HORINOUCHE T, et al. Inhalation anesthetics induce apoptosis in normal peripheral lymphocytes *in vitro* [J]. Anesthesiology, 2001, 95(6): 1467-1472.
- [9] WANG X C, WANG J Q. The effects of etomidate on Bcl-2 and related factors in cerebral ischemia reperfusion [J]. Heilongjiang Med Pharm(黑龙江医药科学), 2010, 3(33): 28-29.

收稿日期: 2010-12-13