

乳化七氟烷选择性阻滞外周神经对骨骼肌松弛作用的研究^{*}

叶菱¹, 孙辛欣², 朱涛², 杨平亮^{3△}

1. 四川大学华西医院 疼痛科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 麻醉科(成都 610041);
3. 四川大学华西第二医院 麻醉科(成都 610041)

【摘要】 目的 探索七氟烷松弛骨骼肌作用的位点是否位于外周神经。**方法** 健康新西兰大白兔 36 只,随机分配到乳化七氟烷低浓度组[4 mL/(kg·h)],中浓度组[6 mL/(kg·h)],高浓度组[10 mL/(kg·h)]及脂肪乳对照组[以 10 mL/(kg·h)的速率泵入 30%脂肪乳],每组 9 只。选择性麻醉下肢外周神经、神经-肌肉接头及骨骼肌纤维;模型建立成功后,比较麻醉前后所测得胫骨前肌静息张力和肌肉收缩力的变化。**结果** 七氟烷低、中、高浓度组七氟烷分压在股静脉与颈内静脉之间的差异均具有统计学意义($P<0.05$)。七氟烷低、中浓度组的胫骨前肌的静息张力几乎没有发生改变,给予电流刺激时测得的单收缩力和强直收缩力与麻醉前的基础值差异也无统计学意义。高浓度组麻醉后兔胫骨前肌的单收缩力、强直收缩力有所减弱($P<0.05$)。**结论** 成功建立选择性外周神经阻滞模型。中、低浓度七氟烷松弛骨骼肌的作用位点不在外周神经,可能在脊髓或更高级别的中枢。

【关键词】 乳化七氟烷 选择性麻醉模型 骨骼肌松弛

The Effect of Emulsified Sevofluran on Muscular Relaxation through Selective Blockage of Peripheral Nerves YE Ling¹, SUN Xin-xin², ZHU Tao², YANG Ping-liang^{3△}. 1. Department of Pain Management, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Anesthesiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Anesthesiology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: yangpingliang@126.com

【Abstract】 Objective To identify the site that emulsified sevoflurane influences in the nerve system. **Methods** Thirty-six healthy New Zealand rabbits were randomly and equally divided into low concentration emulsified sevoflurane group [4 mL/(kg·h)], medium concentration [6 mL/(kg·h)] group, high concentration group [10 mL/(kg·h)] and intralipid control group. Emulsified sevoflurane was infused through arterial to selectively block peripheral nerves, neuro-muscular junctions and muscle fibers. The anterior tibial muscle resting tensions and muscle contraction forces were compared before and after the infusions. **Results** Significant differences of blood sevoflurane pressure between femoral veins and internal jugular veins appeared in rabbits in all the groups ($P<0.05$). No significant changes in the resting tension of anterior tibia muscles were found in terms of single contractions and tetanic forces with the low and medium levels of infusion of sevoflurane compared to the base values. High level of infusion of sevoflurane resulted in decreased single contraction forces and tetanic forces of anterior tibia muscles ($P<0.05$). **Conclusion** A rabbit model with selective blockage of peripheral nerves was established. Peripheral nerves are not the primary site which low and medium levels of emulsified sevoflurane influence skeletal muscle relaxations.

【Key words】 Emulsified sevofluran Selective anesthetics delivery models Muscle relaxation

临床上常用的肌肉松弛(简称肌松)剂可能导致术后肌松剂残余,增加了患者围术期风险,是麻醉相关死亡的主要原因之一。在客观上,有开发和研究“完美”肌松方法或者肌松药物的临床实践需求。大部分吸入麻醉药如异氟烷、七氟烷等具有骨骼肌松弛作用,如吸入亚麻醉剂量挥发性麻醉药产生的肌

肉松弛效应就可顺利插入喉罩^[1],而吸入更高浓度的挥发性麻醉药产生的肌肉松弛效应足以插入气管导管^[2]。另外,吸入麻醉药与非去极化肌松药还有协同的肌松作用,主要表现为:吸入麻醉药能减少非去极化肌松药起效时间、用量或者延长其作用时间。吸入麻醉药引起骨骼肌松弛作用的部位是在大脑、脊髓,还是外周神经,抑或是神经-肌肉接头等处至今仍不清楚,对于引起骨骼肌松弛作用的机制就知之更少。已有的研究表明,吸入麻醉导致动物对伤

^{*} 国家自然科学基金(No. 81200865)资助

△ 通信作者, E-mail: yangpingliang@126.com

害性刺激失去逃避反应能力的主要作用部位是脊髓^[3-5]。研究挥发性麻醉药引起骨骼肌松弛效应的作用部位和机制,在临床实践中更合理地使用吸入麻醉。这对提高全身麻醉的安全性、促进吸入麻醉新药开发等都具有重要意义。

乳化吸入麻醉药是我国自主知识产权的专利产品,药效学本质上仍然是吸入麻醉药,大部分乳化吸入麻醉药仍然以原型由肺脏排出体外^[6]。利用乳化吸入麻醉药的特性,已经成功报道了选择性麻醉山羊脑模型及选择性麻醉山羊脊髓模型^[4]。乳化七氟烷经动脉给药后,可以在该动脉的血供组织器官提供高浓度的七氟烷,经过肺排除大部分七氟烷后,仅有少量七氟烷进入其他组织器官。

我们的前期实验中,分别持续给离体蟾蜍和SD大鼠的腓肠肌灌注1.0~2.0 MAC七氟烷1 h后,发现七氟烷均不影响这两种动物腓肠肌的最大单收缩力。本研究拟在上述理论基础上,以乳化七氟烷为代表,通过股动脉灌注,选择性麻醉新西兰大白兔外周神经,再通过肌力分析仪监测胫骨前肌骨骼肌肌力变化,比较麻醉对肢体骨骼肌的张力和收缩力的影响,探讨外周神经在七氟烷麻醉引起骨骼肌松弛效应中所起的作用,探索吸入麻醉引起肌松效应的作用位点。

1 对象与方法

1.1 实验动物、主要试剂及仪器

健康雄性新西兰大白兔36只,体质量2.0~2.5 kg,术前禁食8 h,禁水2 h。随机分配到乳化七氟烷低浓度组[4 mL/(kg·h)]、中浓度组[6 mL/(kg·h)]、高浓度组[10 mL/(kg·h)]及脂肪乳对照组[以10 mL/(kg·h)的速率泵入30%脂肪乳],每组9只。

主要试剂:3%戊巴比妥钠(默克公司,德国)、乳化七氟烷(江苏恒瑞医药股份有限公司,江苏连云港)、乳酸林格氏液(成都青山利康药业有限公司,四川成都)。

实验仪器:ABL800FLEX血气分析仪[雷度米特医疗设备(上海)有限公司,丹麦哥本哈根]、安捷伦4890D型气相色谱仪[安捷伦科技(中国)有限公司,美国]、BL-420E+多道生物记录仪及配套压力传感器(成都泰盟软件有限公司,四川成都)、YL200型张力换能器及配套微调器(北京新航兴业科贸有限公司,北京)、飞利浦M1026B型麻醉气体检测仪[飞利浦(中国)投资有限公司,德国]、飞利浦麻醉监

测模块及温度探头[飞利浦(中国)投资有限公司,德国]、恒温水浴箱(常州智博瑞仪器制造有限公司,江苏常州)、小动物呼吸机(成都泰盟软件有限公司,四川成都)、微量注射泵(浙江大学医学仪器有限公司,浙江杭州)、精密天平、大理石实验支架。

1.2 建模前准备

清醒情况下,使用20G动脉穿刺针于新西兰大白兔耳廓中动脉穿刺置管测量动脉血压,并记录基础值。22G静脉留置针于耳缘静脉穿刺置管,留作静脉输液通道。静脉注射3%戊巴比妥钠30 mg/kg麻醉诱导,喉镜暴露后,插入ID 3.0气管导管,深度12 cm左右,确定导管位于气管后,妥善牢固固定。然后接小动物呼吸机,呼吸参数设置为潮气量6~8 mL/kg,呼吸频率40~50 min⁻¹,吸呼比1:2,进行机械通气,维持动脉二氧化碳分压(PaCO₂)35~45 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。将麻醉好的兔子仰卧位固定于实验台后,留置导尿。检测肛门温度,维持在37℃左右。

1.3 选择性麻醉外周神经模型建立

麻醉满意后,动物消毒备皮。切开新西兰大白兔右侧腹股沟区域皮肤,直视下充分暴露股动脉。将一根18G单腔中心静脉导管向头端方向插入右侧股动脉,深度4~5 cm。取下腹部正中切口,暴露出腹主动脉分叉处,调节中心静脉导管的位置,使导管尖端恰好位于右侧髂总动脉与腹主动脉汇合处,然后离导管尖端0.5~1.0 cm处结扎右侧髂总动脉。这样通过右侧股动脉导管灌注乳化七氟烷时,乳化七氟烷便会在腹主动脉分叉处顺着动脉血流方向,进入左侧髂总动脉、髂内动脉、股动脉等,高分压的乳化七氟烷就会选择性地作用于左下肢的外周神经、神经-肌肉接头及骨骼肌肌纤维。在导管尖端0.5~1.0 cm处结扎右侧股动脉,可以充分防止一部分乳化七氟烷进入右下肢。

1.4 血液中七氟烷分压 $p(\text{sevo})$ 测定

采用本实验室已建立的二次平衡法^[7],可计算出七氟烷血/气分配系数(λ)及血液中质量浓度($\rho_{\text{血}}$)。开始泵入乳化七氟烷时,呼吸回路中连接吸入麻醉药吸附器,机械通气中使用高流量新鲜氧以排出流经肺循环的七氟烷,最大程度的减少了七氟烷在体内的残留。停止泵入乳化七氟烷后,使用密闭性良好的20 mL玻璃注射器,于颈内静脉及左侧股静脉分别抽取7 mL血液,放入37℃水浴箱,各平衡1 h,共两次送检安捷伦4890D型气相色谱仪。其测定条件为:柱温70℃,检测器温度200℃,进样

口气体温度 100 ℃, 氮气流速 17 mL/min, 载气流速 200 mL/min, 氢气流速 40 mL/min。再根据公式 $p(\text{sevo}) = \rho_{\text{血}} / \lambda \times 760 \text{ mmHg}$, 计算出血液中七氟烷分压。按照预实验的造模方法, 只要导管尖端恰好位于右侧髂总动脉与腹主动脉汇合处, 且顺利结扎右侧髂总动脉, 均能测定颈内静脉和股静脉血液中七氟烷的分压有区别, 则造模成功。

1.5 胫骨前肌在体肌力的测量

左侧胫骨前肌肌力包括静息肌张力和电刺激后肌收缩力。4 组动物的肌力均于左下肢选择性麻醉前后测量两次。第一次: 成功结扎右侧髂总动脉给乳化七氟烷或脂肪乳前; 第二次: 给药后, 并且七氟烷组达平衡状态(呼气末七氟烷浓度维持不变至少 15~20 min)。

1.5.1 肌力测量前的准备 胫骨前肌是小腿前侧最表浅的一块骨骼肌, 便于解剖操作, 因而将其选为实验对象, 肌力的测量方法按照既往文献报道的方法^[1]。首先完整暴露左下肢外侧的腓总神经(支配胫骨前肌), 切开新西兰大白兔左下肢前部的皮肤, 暴露出胫骨前肌及其肌腱。将新西兰大白兔的左下肢牢固地固定在实验台上。保持近端胫骨前肌及其肌腱的在体状态, 剪断远端肌腱, 并与 YL200 型张力换能器稳固相连。

1.5.2 胫骨前肌最适前负荷的测量方法 调节连接 YL200 型张力换能器的微调器, 使左侧胫骨前肌初始前负荷位于 0 g, 选择电刺激模式为单刺激, 强度为 2 V, 记录刺激后的肌力。将胫骨前肌置于前负荷为 0 g 的位置, 表面覆盖湿纱布, 休息 5 min。再次调节微调器, 每次胫骨前肌前负荷增加 10~20 g, 最高到 200 g, 保持 2 V 单刺激的刺激强度, 记录每次刺激后的肌力。净肌力 = 刺激后肌力前负荷。比较净肌力的大小, 最大净肌力所对应的前负荷即为最适前负荷。

1.5.3 胫骨前肌刺激强度的测量方法 调节微调器, 使左侧胫骨前肌处于最适前负荷, 选择电刺激模式为单刺激, 初始刺激强度为 2 V, 记录刺激后的骨骼肌肌力。每次完成刺激后, 将胫骨前肌前负荷置于 0 g 的位置, 表面覆盖温湿纱布, 休息 5 min。以后每次测量时, 左侧胫骨前肌处于最适前负荷状态, 单刺激强度每次增加 2 V, 直至刺激强度达到 12 V 或得到最大收缩力。在前期预实验中, 最大单收缩力时的刺激强度为 6~10 V。在本研究中, 选择 10 V 作为单收缩的电刺激强度。

1.5.4 胫骨前肌强直收缩时刺激频率的测量方法

调节微调器, 使左侧胫骨前肌处于最适前负荷, 选择电刺激模式为串刺激, 刺激强度 10 V, 初始刺激频率为 100 Hz, 记录串刺激后的胫骨前肌肌力。每次刺激完成后, 将胫骨前肌置于前负荷为 0 g 位置, 表面覆盖温湿纱布, 休息 5 min。以后每次测量时, 左侧胫骨前肌处于最适前负荷状态, 串刺激强度 10 V, 每次刺激频率增加 10 Hz, 直至串刺激频率达到 150 Hz 或得到最大的强直收缩力。在预实验中, 最大强直收缩力时的串刺激频率为 120~130 Hz。在本研究中, 选择 130 Hz 作为强直收缩的刺激频率。

1.5.5 在体胫骨前肌静息肌张力的测量 调节微调器, 使左侧胫骨前肌处于最适前负荷, 不给予任何电刺激, 待电脑显示的数值稳定后, 记录此时的静息肌张力(原始)。保持实验操作台及整个肌力测量装置不被外界干扰, 不给予任何电刺激, 记录 10 min 后电脑显示的数值, 记为静息肌张力(10 min 后)。胫骨前肌静息肌张力变化值即为静息肌张力(原始)与静息肌张力(10 min 后)的差值。

1.6 统计学方法

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。同组中麻醉前后各时间点生命体征比较使用重复测量的方差分析, 多组间比较采用方差分析, 组间两两比较使用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 颈内静脉与股静脉血液中七氟烷分压的比较

当乳化七氟烷输注达平衡状态时, 低浓度组中股静脉七氟烷分压是颈内静脉的 (10.98 ± 2.43) 倍; 中、高浓度组中股静脉七氟烷分压分别是颈内静脉的 (9.35 ± 1.79) 倍及 (8.49 ± 2.09) 倍。3 组七氟烷分压在股静脉与颈内静脉之间的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见附表。说明乳化七氟烷选择性阻滞外周神经模型建立成功。

2.2 左侧胫骨前肌静息肌张力变化值

七氟烷低、中、高浓度组及脂肪乳对照组的静息肌张力变化值在给药前后的差异没有统计学意义。静息肌张力变化值在 4 组之间的差异也没有统计学意义。见附图。

2.3 左侧胫骨前肌收缩力

左下肢选择性麻醉后, 七氟烷高浓度组的单收缩力和强直收缩力分别从 $(586.04 \pm 85.57) \text{ g}$ 及 $(1698.9 \pm 254.07) \text{ g}$ 减小到 $(517.32 \pm 64.37) \text{ g}$ 及 $(1421.2 \pm 236.42) \text{ g}$, 差异均有统计学意义($P =$

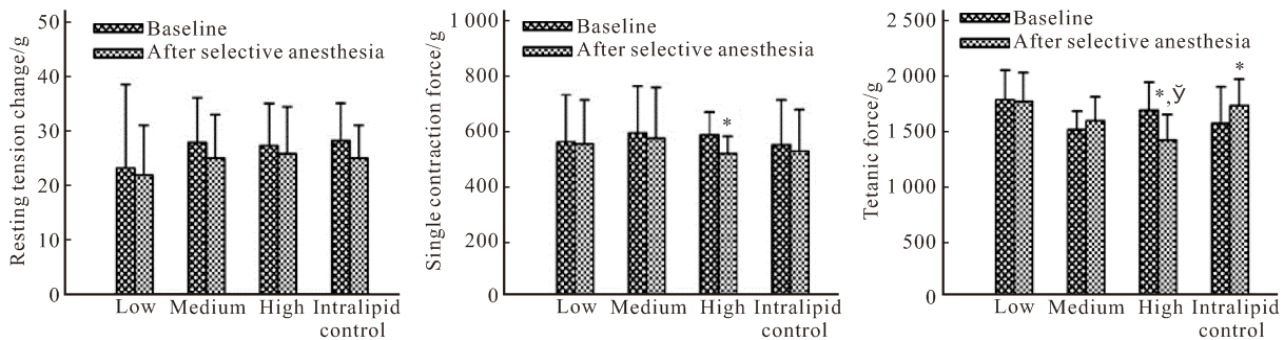
附表 乳化七氟烷低、中、高浓度组中颈内静脉七氟烷分压与股静脉七氟烷分压的比较

Table Comparison of blood sevoflurane pressure in femoral veins and in internal jugular veins with low, medium and high levels of infusion of emulsified sevoflurane

Group	n	Internal jugular vein <i>p</i> (sevo)/mmHg	Femoral vein <i>p</i> (sevo)/mmHg	Femoral vein/internal jugular vein <i>p</i> (sevo) ratio
Low concentration [4 mL/(kg · h)]	9	1.78±0.43	18.66±1.45 *	10.98±2.43
Medium concentration [6 mL/(kg · h)]	9	3.25±0.61	29.46±1.85 *	9.35±1.79
High concentration [10 mL/(kg · h)]	9	6.44±1.61	59.94±2.66 *	8.49±2.09

p(sevo): Sevoflurane pressure. * *P*<0.001, vs. internal jugular veins

0.026,0.006)。脂肪乳对照组给予 10 mL/(kg · h)的脂肪乳后,强直收缩力从(1 576.0±335.07) g 增加到(1 738.7±242.51) g,差异有统计学意义(*P*=0.035)。七氟烷高浓度组的强直收缩力在左下肢选择性麻醉后,低于其他 3 组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见附图。



附图 左侧胫骨前肌收缩力的变化

Fig Anterior tibial muscle resting tension and muscle contraction force

Low: Low concentration group; Medium: Medium concentration group; High: High concentration group. * *P*<0.05, vs. baseline; ☆ *P*<0.05, vs. other groups at the same time point

3 讨论

本研究成功建立乳化七氟烷选择性麻醉新西兰大白兔外周神经模型。乳化七氟烷是液态七氟烷以 30%脂肪乳为载体配置而成的,但其实质仍为吸入麻醉药。本研究结果显示,当乳化七氟烷以 4 mL/(kg · h)、6 mL/(kg · h)及 10 mL/(kg · h)持续输注并达稳态时,左侧股静脉七氟烷分压为颈静脉的 8~11 倍。与 YANG 等^[4]的研究相比较,他们建立了山羊选择性外周神经给予乳化异氟烷模型,结果也显示给药侧股静脉异氟烷分压是颈静脉异氟烷分压的 7 倍。达平衡状态时,吸入麻醉药在血液中的分压与该血液所灌注器官的分压相等^[8]。本研究中,左侧股静脉七氟烷分压代表左下肢外周神经系统(外周神经纤维、神经-肌肉接头及骨骼肌肌纤维);颈静脉七氟烷分压代表脑和脊髓。因此,当左下肢选择性持续输注 4~10 mL/(kg · h)乳化七氟烷时,左下肢(包括外周神经纤维、神经-肌肉接头及骨骼肌肌纤维)的七氟烷分压为脑和脊髓的 8~11 倍。

有研究表明,挥发性麻醉药加强肌松的程度取

决于实际液相浓度,而与反映麻醉效能的 MAC 无关^[9]。国内也有实验通过制备七氟烷饱和溶液研究七氟烷增强非去极化肌松药作用的机制^[10]。本实验采用的乳化七氟烷,其液相制剂的优势恰好被利用。实验中,乳化七氟烷从股动脉输注,在下肢毛细血管处经过物质交换和代谢,经股静脉、下腔静脉返回右心,再通过肺循环代谢以气相状态由肺呼出。从实验数据来看,这种极低的血药浓度所形成的血液中七氟烷分压并不会对身体其他部分造成影响,也不至于影响实验结果(更不会改变结果所揭示的结论方向),既而成功验证了本研究建立的选择性外周麻醉模型的可行性。

本实验中,经股动脉给予的乳化七氟烷低、中及高浓度[4 mL/(kg · h)、6 mL/(kg · h)及 10 mL/(kg · h)]产生的七氟烷分压分别相当于由肺吸入气态七氟烷 1 MAC、1.5 MAC 及 3~4 MAC 所产生的七氟烷分压(新西兰大白兔七氟烷 1MAC=3.7%)^[11-12]。在给乳化七氟烷及 10 mL/(kg · h)及 30%脂肪乳前后,新西兰大白兔静息肌张力均没有出现具有统计学意义的变化。脊髓是较脑低级的神经中枢,脊髓的许多生理功能需要在脑的调

控下完成,但是脊髓本身也可以完成一些反射活动,其中就包括肌张力反射^[13]。本实验的结果也提示,神经-肌肉接头、外周神经纤维及骨骼肌纤维均没有参与机体静息肌张力的调节。

通过电极给予腓总神经单刺激和强直刺激后,可以得到胫骨前肌的单收缩力和强直收缩力。在实验中,当以临床相关浓度 4 mL/(kg·h)及 6 mL/(kg·h)(相当于 1 MAC 及 1.5 MAC 七氟烷分压)泵入乳化七氟烷,给予电流刺激时测得的单收缩力和强直收缩力与麻醉前的基础值也没有明显差异。但是当以高浓度乳化七氟烷 10 mL/(kg·h)(相当于 3~4 MAC 七氟烷分压)持续泵入时,左侧胫骨前肌的单收缩力和强直收缩力明显减小,提示高浓度七氟烷至少作用于神经-肌肉接头及骨骼肌纤维中的一个环节,进而产生骨骼肌松弛效应。神经-肌肉接头处是神经系统的电信号与外周骨骼肌纤维的机械运动相耦合的关键部位,对于维持骨骼肌的正常运动起着重要作用^[14]。去极化肌松药及非去极化肌松药主要是通过竞争性结合突触后膜的乙酰胆碱受体,阻滞神经肌肉的兴奋传递,引起骨骼肌松弛^[14]。利用基因工程技术,有学者研究认为吸入麻醉药与非去极化肌松药的协同作用,是吸入麻醉药在神经-肌肉接头处通过增强非去极化肌松药与乙酰胆碱受体的结合而实现的^[15]。神经-肌肉接头还具有一个显著的特点,即突触后膜只要有 30% 的乙酰胆碱受体保持正常功能,便能维持骨骼肌正常运动。根据研究结果,推测临床相关浓度乳化七氟烷 4 mL/(kg·h)及 6 mL/(kg·h)持续泵入时可能只是抑制了少部分神经-肌肉接头的功能。但是,当乳化七氟烷 10 mL/(kg·h)持续泵入时,可能抑制了较大部分神经-肌肉接头功能而造成电刺激后胫骨前肌单收缩力和强直收缩力的降低。即便如此,与非去极化肌松药相比,吸入麻醉药抑制神经-肌肉接头功能的作用仍十分微弱。利用电压膜片钳技术,有学者研究表明,若要达到相同的突触后膜乙酰胆碱受体电流抑制效应,吸入麻醉药所需要的浓度是非去极化肌松药的几百倍^[10]。

骨骼肌纤维,对于本研究来说就是左侧胫骨前肌,它位于运动通路的最下端。在我们前期离体实验中,分别持续给予离体蟾蜍和 SD 大鼠的腓肠肌灌注 1.0~2.0 MAC 七氟烷 1 h 后,七氟烷并不影响这两种动物腓肠肌的最大单收缩力。据此研究结果推测,骨骼肌纤维可能不是吸入麻醉药骨骼肌松弛效应的主要作用位点。

实验中,乳化七氟烷从股动脉输注,在下肢毛细血管处经过物质交换和代谢,经股静脉、下腔静脉返回右心,再通过肺循环代谢以气相状态由肺呼出。显然乳化七氟烷不可能只通过一次肺循环完全便由肺完全代谢,动物其他部分则不可避免地接触到七氟烷。本研究使用的间接监测肌松程度的方法存在一定问题:①需要受试对象清醒且配合测量;②不可能像神经刺激器所得到的结果一样,精确地定量地反映骨骼肌肌力。在本研究中,左侧胫骨前肌收缩所产生的肌力先由 YL200 型张力换能器转换为电信号,再经 BL-420E+生理多道记录仪处理,最后在计算机上准确得到胫骨前肌该次收缩所产生的肌力。为了维持身体姿势,即使在静息状态下骨骼肌仍然不能完全松弛,始终有一部分肌纤维轮流收缩,使骨骼肌保持一定的肌张力。

综上所述,本研究成功建立乳化七氟烷选择性麻醉新西兰大白兔外周神经模型,并发现低、中浓度七氟烷松弛骨骼肌的作用位点不在外周神经。我们将进一步研究其作用位点是否在脊髓或更高级别中枢。

参 考 文 献

- [1] KIHARA S, YAGUCHI Y, INOMATA S, *et al.* Influence of nitrous oxide on minimum alveolar concentration of sevoflurane for laryngeal mask insertion in children. *Anesthesiology*, 2003,99(5):1055-1058.
- [2] KATO H, NAKAJIMA Y, MORIWAKI G, *et al.* Sevoflurane requirements for tracheal intubation with and without fentanyl. *Br J Anaesth*, 1999,82(4):561-565.
- [3] CAMPAGNA JA, MILLER KW, FORMAN SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med*, 2003,348(21):2110-2124.
- [4] YANG J, CHAI YF, GONG CY, *et al.* Further proof that the spinal cord, and not the brain, mediates the immobility produced by inhaled anesthetics. *Anesthesiology*, 2009, 110(3):591-595.
- [5] CHAI YF, YANG J, LIU J, *et al.* Epidural anaesthetic effect of the 8% emulsified isoflurane: a study in rabbits. *Br J Anaesth*, 2008,100(1):109-115.
- [6] BIEDA MC, SU H, MACIVER MB. Anesthetics discriminate between tonic and phasic gamma-aminobutyric acid receptors on hippocampal CA1 neurons. *Anesth Analg*, 2009,108(2):484-490.
- [7] 周建新, 刘 进. 注射器两次平衡法同时测定三种吸入麻醉药的血/气分配系数. *中华医学杂志*, 1998,78(1):72-73.
- [8] CAMMU G, DE WITTE J, DE VEYLDER J, *et al.* Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg*, 2006,102(2):426-429. (下转第 540 页)

- [5] PITTION-VOUYOVITCH S, DEBOUVERIE M, GUILLEMIN F, *et al.* Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life. *J Neurol Sci*, 2006,243(1/2):39-45.
- [6] HE D, CHEN X, ZHAO D, *et al.* Cognitive function, depression, fatigue, and activities of daily living in patients with neuromyelitis optica after acute relapse. *Int J Neurosci*, 2011,121(12):677-683.
- [7] WINGERCHUK DM, LENNON VA, PITTOCK SJ, *et al.* Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*, 2006,66(10):1485-1489.
- [8] FISK JD, RITVO PG, ROSS L, *et al.* Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis*, 1994,18(Suppl 1):S79-S83.
- [9] 吴春薇, 刘占东, 张拥波, 等. 3 种疲劳量表对脑梗死患者疲劳状况的综合评价. *中国康复理论与实践*, 2009,15(5):458-460.
- [10] CHANSON JB, ZEPHIR H, COLLONGUES N, *et al.* Evaluation of health-related quality of life, fatigue and depression in neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*, 2011,18(6):836-841.
- [11] PAN J, ZHAO P, CAI H, *et al.* Hypoxemia, Sleep Disturbances, and Depression Correlated with Fatigue in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *CNS Neurosci Ther*, 2015,21(7):599-606.
- [12] HUH SY, KIM SH, HYUN JW, *et al.* Mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*, 2014,71(11):1372-1378.
- [13] QIU W, KERMODE AG, LI R, *et al.* Azathioprine plus corticosteroid treatment in Chinese patients with neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(7):1178-1182.
- [14] KAGEYAMA T, KOMORI M, MIYAMOTO K, *et al.* Combination of cyclosporine A with corticosteroids is effective for the treatment of neuromyelitis optica. *J Neurol*, 2013,260(2):627-634.
- [15] ARAKI M, MATSUOKA T, MIYAMOTO K, *et al.* Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. *Neurology*, 2014,82(15):1302-1306.

(2015 - 11 - 02 收稿, 2016 - 03 - 11 修回)

编辑 汤 洁

(上接第 526 页)

- [9] WRIGHT PM, HART P, LAU M, *et al.* The magnitude and time course of vecuronium potentiation by desflurane versus isoflurane. *Anesthesiology*, 1995,82(2):404-411.
- [10] 李传翔, 姚尚龙, 聂 辉, 等. 七氟烷对非去极化肌松药与肌肉型乙酰胆碱受体作用的影响. *中国药理学通报*, 2005,21(9):1081-1084.
- [11] MURPHY GS, SZOKOL JW, MARYMONT JH, *et al.* Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology*, 2008,109(3):389-398.
- [12] MURPHY GS, SZOKOL JW, MARYMONT JH, *et al.* Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg*, 2008,107(1):130-137.
- [13] EIKERMANN M, GROEBEN H, HUSING J, *et al.* Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology*, 2003,98(6):1333-1337.
- [14] SUNDMAN E, WITT H, OLSSON R, *et al.* The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans. *Pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium*. *Anesthesiology*, 2000,92(4):977-984.
- [15] ERIKSSON LI, SUNDMAN E, OLSSON R, *et al.* Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology*, 1997,87(5):1035-1043.

(2015 - 08 - 06 收稿, 2015 - 11 - 20 修回)

编辑 余 琳