

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.09.021

右美托咪定对老年高血压患者全麻诱导气管插管应激反应的影响

郑永超, 黄燕, 姜虹[△]

(上海交通大学医学院附属第九人民医院麻醉科 200011)

[摘要] **目的** 比较不同剂量右美托咪定对老年高血压患者全麻诱导期间气管插管引起的血流动力学反应的影响。**方法** 将60~75岁、ASAⅠ~Ⅱ级行全麻手术的原发性高血压患者60例,分为3组,D1、D2组和对照组(C组),每组20例。D1、D2组于麻醉诱导前15 min,采用微量泵将4 μg/mL的右美托咪定分别以0.2、0.6 μg/kg剂量静脉泵入,在10 min内完成;C组以同样方法泵入0.9%氯化钠溶液。分别记录3组患者在试验用药前(T0)、诱导前(T1)、气管插管前(T2)、插管后1 min(T3)、5 min(T4)的平均动脉压(MAP)、心率(HR)、血氧饱和度(SpO₂)值。同时检测血浆去甲肾上腺素(NE)和肾上腺素(E)值。**结果** 与用药前相比,D2组MAP在诱导前明显降低($P<0.05$),C组和D1组则无明显变化($P>0.05$);D2组HR在插管后1 min明显减慢($P<0.05$),而C和D1组HR在插管后1 min显著增快($P<0.05$)。与C组相比,D2组在诱导前、插管前、插管后1 min、插管后5 min MAP和HR均明显降低($P<0.05$),SpO₂仅在诱导前有所下降($P<0.05$);D1组各个时点的MAP、HR、SpO₂与C组相比均无明显差异($P>0.05$)。与T0相比,T1时D2组血浆NE和E值降低($P<0.01$);T3时C、D1组血浆NE和E值升高,D2组则降低($P<0.01$)。与C组相比,T1和T3时D2组血浆NE和E值均降低($P<0.01$)。**结论** 静脉注射右美托咪定可安全抑制老年高血压患者全麻诱导时气管插管引起的血流动力学变化,维持老年高血压患者全麻诱导及气管插管期间循环功能稳定。并且0.6 μg/kg的右美托咪定比0.2 μg/kg能更加有效抑制气管插管引起的应激反应。

[关键词] 高血压;右美托咪定;气管插管;全身麻醉
[中图分类号] R614.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)09-1220-03

Influence of dexmedetomidine on intubation stress reactions under general anesthesia induction in senile hypertension patients

Zheng Yongchao, Huang Yan, Jiang Hong[△]

(Department of Anesthesiology, Affiliated Ninth People's Hospital, School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200011, China)

[Abstract] **Objective** To compare the influence of different doses of dexmedetomidine on the haemodynamic response caused by tracheal intubation during general anesthesia induction in senile hypertension patients. **Methods** Sixty patients with essential hypertension(EH) undergoing general anesthesia operation, 60—75 years old, ASAⅠ orⅡ, were randomly divided into the group D1, D2 and control group(C), 20 cases in each group. 4 μg/mL dexmedetomidine in the group D1 and D2 was intravenously pumped at 15 min before anesthesia induction with the doses of 0.2, 0.6 μg/kg respectively and completed within 10 min; while the group C was pumped with sodium chloride injection by the same method. Mean artery pressure (MAP), heart rate (HR) and O₂ saturation (SpO₂) were monitored at before medication(T0), before induction(T1), before intubation(T2), at 1 min(T3), 5 min(T4) after tracheal intubation. Meanwhile plasma norepinephrine(NE) and epinephrine(E) values were detected. **Results** Compared with before medication, MAP before induction in the group D2 was significantly decreased ($P<0.05$), however which in the group D1 and C had no obvious change($P>0.05$); HR at 1 min after tracheal intubation in the group D2 was significantly decreased ($P<0.05$), while which in the group C and D1 was significantly increased($P<0.05$). Compared with the group C, MAP and HR before induction and tracheal intubation, at 1, 5 min after tracheal intubation in the group D2 were significantly decreased($P<0.05$), SpO₂ was significantly decreased only before induction ($P<0.01$); MAP, HR and SpO₂ at each time points in the group D1 had no significant differences compared with the group C($P>0.05$). Compared with T0, the plasma levels of NE and E at T1 in the group D2 were decreased ($P<0.01$); the plasma levels of NE and E at T3 in the group C and D1 were increased, while which in the group D2 were decreased ($P<0.01$). The plasma levels of NE and E at T1 and T3 in the group D2 were decreased compared with the group C ($P<0.01$). **Conclusion** Intravenous injection of dexmedetomidine can safely inhibit the tracheal intubation caused hemodynamic changes and keep the hemodynamic stabilization during general anaesthesia induction and tracheal intubation period in senile hypertension patients. Furthermore dexmedetomidine 0.6 μg/kg can more effectively inhibit the tracheal intubation caused stress reactions than dexmedetomidine 0.2 μg/kg.

[Key words] hypertension; dexmedetomidine; tracheal intubation; general anesthesia

右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)是一种新型高选择性α₂肾上腺素受体(α₂AR)激动剂,有较强的镇静、抗焦虑、镇痛效应,且无呼吸抑制,已获准用于气管插管及短期机械通气期间的镇静^[1-3]。因此,DEX具有潜在的降低刺激引起的高血压、心动过速的作用,理论上对老年高血压患者诱导及气管插管期间的血流动力学稳定有益。本研究旨在观察不同剂量的DEX对老年高血压患者全麻诱导期间气管插管引起的血流动力学反应的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1~12 月本院行全麻手术的原发性高血压患者 60 例为研究对象,其中男 36 例,女 24 例,年龄 60~75 岁,体质量 50~80 kg,ASA I~II 级。所有患者均无精神病史,术前检测肝、肾功能均正常,已排除明显心肺疾病、内分泌疾病、继发性高血压、服用镇静催眠药、烟酒或药物成瘾、过度消瘦或肥胖。患者术前评估均无困难气道,全部采用快诱导经口气管插管。将 60 例患者随机分为对照组(C 组)和 DEX 组(D1、D2 组),每组各 20 例。3 组患者性别、年龄、体质量、病程长短无明显差异($P>0.05$)。

1.2 麻醉方法 术前患者常规禁饮、禁食。患者入手术室后,常规监测心电图、无创血压、心率(HR)和血氧饱和度(SpO_2),并进行右桡动脉穿刺置管,监测有创动脉血压和平均动脉压(MAP),并建立静脉通道。3 组患者麻醉诱导方法一致,首先予面罩吸 100%纯氧,静脉注射咪达唑仑 0.04 mg/kg、芬太尼 2 μ g/kg、丙泊酚 2 mg/kg、顺阿曲库铵 0.2 mg/kg 快诱导,同时进行人工辅助通气。诱导药物注射完 3 min 后行气管插管,术中吸入 1.5%~2%七氟烷,间断追加顺阿曲库铵 0.05 mg/kg、芬太尼 0.05~0.1 mg 维持麻醉。于诱导前 15 min,D1、D2 组采用微量泵将 DEX 分别以 0.2、0.6 μ g/kg 剂量静脉泵入,在 10 min 内完成;C 组以同样方法泵入等容积的 0.9%氯化钠溶液。分别记录 3 组患者试验用药前(T0)、诱导前(T1)、气管插管前(T2)、插管后 1 min(T3)、5 min(T4)的 MAP、HR、 SpO_2 值。分别留取同时段静脉血 5 mL(0.1%肝素抗凝),立即冷却,于 30 min 内 200 r/min 离心 10 min,收集血浆,并于-20 $^{\circ}$ C 保存,用高压液相色谱仪检测血浆去甲肾上腺素(NE)、肾上腺素(E)值。

1.3 统计学处理 实验数据应用 SPSS 16.0 统计软件进行统

计处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MAP 变化 与 T0 相比,D2 组中 MAP 在 T1、T2、T4 都降低,差异有统计学意义($P<0.05$);C 组和 D1 组中 MAP 在 T2 和 T4 降低,差异有统计学意义($P<0.05$);3 组患者 MAP 在 T3 均升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 C 组相比,D2 组在 T1~T4 MAP 均较低,差异有统计学意义($P<0.05$);而 D1 与 C 组相比 MAP 各时点差异无统计学意义($P>0.05$)。3 组患者全麻诱导及气管插管期间 MAP 变化见表 1。

2.2 HR 变化 与 T0 相比,D2 组中 HR 在 T1~T4 均明显减慢,差异有统计学意义($P<0.05$);D1 组和 C 组中 HR 在 T2、T4 明显减慢,在 T3 则明显增快,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 C 组相比,D2 组中 HR 在 T1~T4 均明显减慢,差异有统计学意义($P<0.05$);而 D1 组 HR 在各时点与 C 组相比均无差异($P>0.05$)。3 组患者全麻诱导及气管插管期间 HR 变化见表 2。

2.3 SpO_2 变化 与 T0 相比,3 组患者 SpO_2 在 T1~T4 均显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 C 组相比,D2 和 D3 组患者 SpO_2 在 T1 显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$);D1 组患者则在各个时点均无明显差异($P>0.05$)。3 组患者全麻诱导及气管插管期间 SpO_2 变化见表 3。

2.4 血浆 NE 和 E 值变化 与 T0 相比,T1 时 D2 组 NE 和 E 值降低($P<0.01$);T2 时 3 组 NE 和 E 值均降低($P<0.01$);T3 时 C、D1 组 NE 和 E 值升高,D2 组均降低($P<0.01$)。与 C 组相比,T1 和 T3 时 D2 组 NE 和 E 值均降低($P<0.01$)。3 组患者全麻诱导及气管插管期间血浆 NE 和 E 值变化见表 4。

表 1 3 组患者全麻诱导及气管插管期间 MAP 变化($\bar{x}\pm s$)

组别	MAP(mm Hg)				
	T0	T1	T2	T3	T4
C 组	101.30 $\pm$ 3.54	101.00 $\pm$ 2.00	96.40 $\pm$ 1.95 ⁺⁺	115.70 $\pm$ 4.54 ⁺⁺	97.70 $\pm$ 4.32 ⁺
D1 组	101.10 $\pm$ 3.20	100.50 $\pm$ 2.12	95.90 $\pm$ 3.41 ⁺⁺	113.90 $\pm$ 3.50 ⁺⁺	97.40 $\pm$ 4.11 ⁺
D2 组	101.60 $\pm$ 3.01	97.50 $\pm$ 2.17 ^{*+}	92.00 $\pm$ 2.67 ^{*++}	108.50 $\pm$ 3.17 ^{*++}	92.80 $\pm$ 3.35 ^{*++}

*: $P<0.05$,**: $P<0.01$,与 C 组比较;⁺: $P<0.05$,⁺⁺: $P<0.01$,与 T0 比较。

表 2 3 组患者全麻诱导及气管插管期间 HR 变化($\bar{x}\pm s$)

组别	HR(次/分)				
	T0	T1	T2	T3	T4
C 组	87.80 $\pm$ 6.47	89.00 $\pm$ 5.81	80.70 $\pm$ 3.74 ⁺⁺	93.50 $\pm$ 2.72 ⁺⁺	85.20 $\pm$ 3.49 ⁺
D1 组	88.30 $\pm$ 3.62	87.20 $\pm$ 4.37	80.40 $\pm$ 3.34 ⁺⁺	92.00 $\pm$ 3.23 ⁺	84.30 $\pm$ 3.71 ⁺
D2 组	89.10 $\pm$ 6.96	82.80 $\pm$ 4.02 ^{*++}	76.20 $\pm$ 4.48 ^{*++}	84.20 $\pm$ 4.26 ^{*+}	78.90 $\pm$ 4.58 ^{*++}

**: $P<0.01$,与 C 组比较;⁺: $P<0.05$,⁺⁺: $P<0.01$,与 T0 比较。

表 3 3 组患者全麻诱导及气管插管期间 SpO_2 变化($\bar{x}\pm s$)

组别	SpO_2 (%)				
	T0	T1	T2	T3	T4
C 组	97.90 $\pm$ 0.99	99.60 $\pm$ 0.52 ⁺⁺	99.80 $\pm$ 0.42 ⁺⁺	99.70 $\pm$ 0.39 ⁺⁺	99.80 $\pm$ 0.37 ⁺⁺
D1 组	98.15 $\pm$ 0.79	99.25 $\pm$ 0.57 ⁺⁺	99.60 $\pm$ 0.52 ⁺⁺	99.75 $\pm$ 0.47 ⁺⁺	99.70 $\pm$ 0.52 ⁺⁺
D2 组	97.85 $\pm$ 0.85	98.80 $\pm$ 0.74 ^{*+}	99.75 $\pm$ 0.48 ⁺⁺	99.80 $\pm$ 0.65 ⁺⁺	99.65 $\pm$ 0.35 ⁺⁺

*: $P<0.05$,与 C 组比较;⁺: $P<0.05$,⁺⁺: $P<0.01$,与 T0 比较。

表 4 3 组患者全麻诱导及气管插管期间血浆 NE 和 E 值变化($\bar{x}\pm s$,ng/L)

项目	组别	T0	T1	T2	T3	T4
NE	C 组	1 206.3±182.4	1 205.8±164.5	1 086.6±145.8 ⁺⁺	1 389.0±175.2 ⁺⁺	1 196.0±156.8
	D1 组	1 215.6±167.5	1 201.4±172.3	1 098.5±162.5 ⁺⁺	1 306.7±158.6 ⁺⁺	1 205.5±183.0
	D2 组	1 212.3±153.2	1 097.5±182.2 ^{*++}	1 052.4±151.3 ⁺⁺	1 127.6±146.2 ^{*++}	1 188.5±169.5
E	C 组	146.3±11.6	145.5±13.6	132.7±15.2 ⁺⁺	165.7±16.6 ⁺⁺	144.3±15.6
	D1 组	145.6±12.5	148.4±11.3	130.3±13.5 ⁺⁺	168.8±15.7 ⁺⁺	146.6±13.5
	D2 组	152.3±15.3	132.5±11.4 ^{*++}	128.7±12.3 ⁺⁺	136.1±15.2 ^{*++}	142.7±13.3

* : $P<0.01$,与 C 组比较;⁺⁺ : $P<0.01$,与 T0 比较。

3 讨 论

DEX 是美托咪定的右旋异构体,属咪唑类衍生物。它的镇静效应是由激动中枢肾上腺能受体亚型而产生的。与可乐定相比,其受体的选择性(α_2/α_1 为 1 620 : 1)远高于可乐定(α_2/α_1 为 300 : 1)^[4],效价比可乐定高 3 倍。蓝斑核是其产生抗焦虑镇静作用的关键部位,有别于其他镇静剂,该药能作用于此部位产生可唤醒的镇静,配合医师的指令,体现更好的合作性。

高血压是老年人群中常见的疾病之一,也是引起患者手术期间和术后心脑血管意外的主要危险因素。麻醉诱导时进行气管内插管,会通过交感和交感-肾上腺素反射,引起高血压、心动过速^[5]。尤其在老年高血压患者的麻醉诱导中,如发生这些反应,则会增加心肌氧耗和血管压力,有可能导致心力衰竭、脑梗死等严重并发症的发生。

老年高血压患者在全麻围插管期必须给予恰当评估和处理^[6]。气管插管时如果麻醉镇静深度不够会导致患者血压、心率升高,血浆儿茶酚胺浓度升高等气管插管应激反应,增加了患者手术的风险,影响患者预后。抑制插管反应是麻醉诱导的目标之一。DEX 可以通过中枢交感神经,阻滞和兴奋外周突触前 α_2 受体,减少儿茶酚胺的释放,产生降血压作用^[7]。Kunisawa 等^[8-11]报道术前给予 DEX,能够降低气管插管及手术引起的血浆肾上腺素、去甲肾上腺素、皮质醇和内啡肽升高反应,从而降低气管插管或其他手术刺激。

本研究结果表明,与用药前基础值相比,D2 组 MAP 诱导前、气管插管前、气管插管后 5 min 均明显降低,C 组和 D1 组 MAP 仅在气管插管前和气管插管后 5 min 降低,3 组 MAP 在气管插管后 1 min 均明显升高;D2 组 HR 在用药后的 4 个时间点均减慢,而 C 组和 D1 组 HR 在气管插管前和气管插管后 5 min 下降,气管插管后 1 min 则明显增快。血浆 NE 和 E 值检测结果发现 D2 组的血浆儿茶酚胺水平在诱导前和气管插管后 1 min 较用药前均降低,而 C 组和 D1 组的血浆儿茶酚胺水平在气管插管后 1 min 升高。以上结果显示在老年高血压患者全麻诱导前应用 DEX 能抑制血浆中儿茶酚胺的释放,产生一定的降血压和心率的镇静效应,并能抑制气管插管引起的心率增快等应激反应,维持气管插管时的血流动力学稳定。

与对照组相比,D2 组患者应用 0.6 $\mu\text{g/kg}$ 的 DEX 后,在诱导前、插管前、插管后 1 min、插管后 5 min MAP 和 HR 均明显降低,SpO₂ 仅在诱导前有所下降;而 D1 组各个时间点的 MAP、HR、SpO₂ 与 C 组相比均无明显差异。D2 组患者在应用 0.6 $\mu\text{g/kg}$ 的 DEX 后,血浆儿茶酚胺水平在诱导前和气管插管后 1 min 均明显降低。因此在老年高血压患者全麻诱导前提前静脉给予 0.6 $\mu\text{g/kg}$ 的 DEX 相比,0.2 $\mu\text{g/kg}$ 能更加有效地抑制气管插管引起的血压升高和心率增快等应激反应,且

比较安全,未出现包括低血压、高血压、恶心、心动过缓、口干等不良反应^[13]。

对于血流动力学处于代偿期或者已经不稳定的患者在全麻诱导前应用 DEX 要注意其潜在的危险,在给予 DEX 前必须全面评估患者的容量状态和心脏传导疾病。总之,DEX 作为全麻诱导前的用药,能安全有效的抑制气管插管时的应激反应,保持老年高血压患者气管插管时的血流动力学稳定,对降低高血压患者围术期并发症的发生率有一定潜在意义。

参考文献

[1] Schaffrath E,Kuhlen R,Tonner PH. Analgesia and sedation in intensive care medicine[J]. Anaesthetist,2004,53 (11):1111.

[2] Phan H,Nahata MC. Clinical uses of dexmedetomidine in pediatric patients[J]. Pediatric Drugs,2008,10(1):49-69.

[3] Penttila J,Helminen A,Anttila M,et al. Cardiovascular and parasympathetic effects of dexmedetomidine in healthy subjects[J]. Can J Physiol Pharmacol,2004,82 (5):359-362.

[4] Szumita PM,Baroletti SA,Anger KE. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine[J]. Am J Respir Crit Care Med,2007, 64(1):37-44.

[5] Neukirchen M,Kienbaum P. Sympathetic nervous system evaluation and importance for clinical general anesthesia [J]. Anesthesiology,2008,109(6):1113-1131.

[6] Dogru K,Arik T,Yildiz K,et al. The effectiveness of intramuscular Dexmedetomidine on hemodynamic responses during tracheal intubation and Anesthesia induction of hypertensive patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Curr Ther Res Clin Exp,2007,68 (5):292-302.

[7] Gerlach AT,Dasta JF. Dexmedetomidine:an updated review[J]. Ann Pharmacother,2007,41(2):245-252.

[8] Kunisawa T,Nagashima M,Hanada S,et al. Awake intubation under sedation using target-controlled infusion of dexmedetomidine:five case reports[J]. J Anesth,2010,24 (5):789-792.

[9] Kunisawa T,Nagata O,Nagashima M,et al. Dexmedetomidine suppresses the decrease in blood pressure during anesthetic induction and blunts the cardiovascular response to tracheal intubation[J]. J Clin Anesth,2009,21 (3):194-199.

(下转第 1227 页)

的产生和分化状态密切相关。而且当正常组织内 OCT4 呈高表达时赋予了肿瘤发生的能力。临床研究已表明:与组织内 OCT4 呈中低程度表达相比,COT4 干性分子高表达的肿瘤与疾病进展、远处转移和远期更短的生存期有关^[1]。OCT4 预后差与肿瘤干细胞耐药增多导致肿瘤患者化疗失败率高有密切关系^[12]。

CD44⁺CD24^{-/low}乳腺癌干细胞中 Twist1 的过表达由于使上皮间质化而促进了肿瘤的侵袭转移。尽管 Twist1 在其他上皮类肿瘤细胞的核内表达是低频率事件,但是在乳腺癌细胞核内表达却具有重要的临床意义。试验结果显示 Twist1 主要表达在乳腺癌和转移淋巴结中 CD44⁺CD24^{-/low} 癌细胞核内,同时正常组织内也有少量表达。这表明 Twist1 可能主要在肿瘤的起始和促进肿瘤转移方面起作用。更重要的是,笔者发现在 I ~ IV 级的乳腺癌组织和腋窝淋巴结内发现 Twist1 的表达上调。表明转移淋巴结内 Twist 的高表达及后者从阴性到阳性的转变可能会导致更差的预后。研究证明乳腺上皮中 Twist1 可能通过 CD44 的过表达促进乳腺癌干细胞的产生和醛酸脱氢酶活性的增加使上皮间质化^[8,13]。另一方面,Twist1 诱导了上皮间质化,能使上皮肿瘤细胞具有间质化细胞系的特性如与癌细胞远处转移密切相关的迁徙和侵袭能力^[14]。本研究 and 文献报道表明肿瘤间质中的 Twist1 与肿瘤中阳性 ER 和 PR 的状态紧密相关。所有 Twist1 高表达的肿瘤细胞株都显示了 ER 基因和蛋白的表达,以及二者在乳腺癌患者中呈反比关系^[15]。

本研究发现原发性乳腺癌和转移性腋窝淋巴结中的 CD44、OCT4 及 Twist1 分别较正常乳腺组织高表达,而且在 Twist1 高表达患者中 ER 呈低表达,预示了这类患者可能预后更差。

参考文献

[1] Chang CC, Shieh GS, Wu P, et al. Oct-3/4 expression reflects tumor progression and regulates motility of bladder cancer cells[J]. Cancer Res, 2008, 68(15): 6281-6291.

[2] Kong Y, Wang J, Liu W, et al. Cytokeratin19-2g2, a novel fragment of cytokeratin19 in serum, indicating a more invasive behavior and worse prognosis in breast cancer patients[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e57092.

[3] Mark A Eckert TM, Jing Y. Twist1-induced invadopodia formation promotes tumor metastasis[J]. Cancer Cell, 2011, 19(3): 372-386.

[4] Wilkie AO, Morriss-Kay GM. Genetics of craniofacial de-

velopment and malformation[J]. Nat Rev Genet, 2001, 2(6): 458-468.

[5] Thierry JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-Mesenchymal transitions in development and disease[J]. Cell, 2009, 139(5): 871-890.

[6] Markiewicz A, Ahrends T, Wełnicka-Jaskiewicz M, et al. Expression of epithelial to mesenchymal transition-related markers in lymph node metastases as a surrogate for primary tumor metastatic potential in breast cancer [J]. J Transl Med, 2012(10): 226.

[7] Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(7): 3983-3988.

[8] Li J, Zhou BP. Activation of b-catenin and Akt pathways by Twist are critical for the maintenance of EMT associated cancer stem cell-like characters [J]. BMC Cancer, 2011, 11: 49.

[9] Prat A, Parker JS, Karginova O, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2010, 12(5): R68.

[10] Hassiotou F, Hepworth AR, Beltran AS, et al. Expression of the pluripotency transcription factor OCT4 in the normal and aberrant mammary gland[J]. Front Oncol, 2013(3): 79.

[11] Kim JB, Greber B, Araúzo-Bravo MJ, et al. Direct reprogramming of human neural stem cells by OCT4[J]. Nature, 2009, 461(7264): 643-649.

[12] Clevers H. The cancer stem cell: premises, promises and challenges[J]. Nat Med, 2011, 17(3): 313-319.

[13] Kalluri R. EMT; when epithelial cells decide to become mesenchymal-like cells[J]. J Clin Invest, 2009, 119(6): 1417-1419.

[14] Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis[J]. Science, 2011, 331(624): 1559-1564.

[15] Vesuna F, Lisok A, Kimble B, et al. Twist contributes to hormone resistance in breast cancer by downregulating estrogen receptor- α [J]. Oncogene, 2012, 31(27): 3223-3234.

(收稿日期:2015-09-29 修回日期:2015-12-01)

(上接第 1222 页)

[10] 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.

[11] Menda F, Köner O, Sayin M, et al. Dexmedetomidine as an adjunct to anesthetic induction to attenuate hemodynamic response to endotracheal intubation in patients un-

dergoing fast-track CABG[J]. Ann Card Anaesth, 2010, 13(1): 16-21.

[12] Tobise F, Toyoshima Y, Kawana S. Effect of dexmedetomidine on hemodynamic in pediatric patients following cardiac surgery[J]. Masui, 2007, 56(4): 409-413.

(收稿日期:2015-10-08 修回日期:2015-12-17)