

开颅手术后小剂量芬太尼 PCIA 对患者血浆内皮素的影响

杨文燕¹⁾, 邵文萍²⁾, 王崇谦³⁾, 乔飞¹⁾

(1) 昆明医科大学第一附属医院麻醉科; 2) 检验科; 3) 神经外科, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 观察开颅手术后用小剂量芬太尼 PCIA 对患者血浆内皮素的影响. **方法** 择期手术的神经外科患者 47 例, 随机分为 2 组. 实验组 26 例, 术毕静注镇痛负荷量芬太尼 50 μg 后, 接上芬太尼 PCIA 镇痛泵 (芬太尼 15 $\mu\text{g}/\text{kg} +$ 恩丹斯琼 8 mg 加入 100 mL 生理盐水); 对照组术毕静注 5 mL 生理盐水后, 不接镇痛泵. 监测 2 组术前、术毕、术后 2 h、4 h、8 h、24 h、48 h 时间段的 HR、MBP、VSA、血浆内皮素、副作用的变化, 并进行比较. **结果** 实验组术后 2 h、4 h、8 h、12 h、24 h、48 h 心率低于对照组 ($P < 0.05$); 实验组术毕及术后 2 h 平均动脉压低于对照组 ($P < 0.05$); 实验组术后 8 h、24 h、48 h, 血浆内皮素低于对照组 ($P < 0.05$); 术后 2 h、4 h、8 h、12 h、24 h、48 h 两组间 VAS 评分差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 实验组术后 2 h、4 h、8 h、12 h、24 h VAS0-3 分 (无痛 - 轻度疼痛) 病例数及百分比明显高于对照组 ($P < 0.05$); 副作用方面, 意识状况、呼吸抑制、呕吐、镇静评分等副作用 2 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 实验组发生恶心的次数较多. **结论** 开颅手术后用小剂量芬太尼 PCIA 镇痛效果良好, 副作用小, 可减少血浆内皮素的生成, 进而缓解脑损伤的程度.

[关键词] 开颅手术; 小剂量芬太尼; PCIA; 血浆内皮素

[中图分类号] R614 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 02 - 0067 - 06

Effect of PCIA with Low-dose Fentanyl on Plasma Endothelin after Craniotomy

YANG Wen - yan¹⁾, SHAO Wen - ping²⁾, WANG Chong - qian³⁾, QIAO Fei¹⁾

(1) Dept. of Anaesthesiology; 2) Dept. of Laboratory Medicine; 3) Dept. of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of PCIA with low-dose fentanyl on plasma endothelin (ET) after craniotomy. **Methods** 47 cases of selected craniotomy were divided randomly into two groups :experimental group (26cases) and control group (21cases) . Patients in experimental group were treated with PCIA (fentanyl 15 $\mu\text{g}/\text{kg} +$ ondansetron 8 mg+ 100 mL NS) but patients in control group were not given PCIA. Then HR, MBP, VAS, ET and side-effects were observed and compared between two groups before treatment and 0, 2, 4, 8, 12, 24, 48 h after treatment. **Results** In experimental group, HR was lower at 2, 4, 8, 12, 24 and 48 h after treatment than control group. MBP was lower at 0 and 2h after treatment in experimental group than control group. Plasma levels of ET were lower at 8, 24 and 48h after treatment in experimental group than control group. There were significant differences in VAS scores at 2, 4, 8, 12, 24 and 48 h after treatment between two groups. There was no significant differences in side reactions including consciousness, respiratory depression, vomiting and sedation between two groups. The incidence of nausea was higher in experimental group than control group. **Conclusion** PCIA with low-dose fentanyl after craniotomy has good analgesic effect and few side reactions, can reduce the formation of plasma endothelin, and then alleviate brain damage.

[Key words] Craniotomy; Low-doses fentanyl; PCIA; Endothelin

[基金项目] 云南省科技厅应用基础研究基金资助项目 (2010ZC125)

[作者简介] 杨文燕 (1966~), 女, 云南昆明市人, 医学学士, 主任医师, 主要从事临床麻醉与教学工作.

神经外科患者术后疼痛感知及疼痛的发生程度, 一直是被关注的焦点. 多数作者观察到, 开颅手术后存在疼痛, 发生率高达 60~80%^[1-3], 且以中-重度疼痛为主^[2], 以术后 12~24 h 为疼痛的高发期^[1-3]. 同时术后镇痛使用方法和药物亦不规范. 如何安全有效地提高神经外科术后患者的镇痛, 是值得深入研究的. 术后疼痛一方面可以激活交感神经系统, 出现血压增高、躁动不安、增加术后出血风险、加大发生术后并发症; 另一方面产生神经内分泌系统的一系列改变, 如血管内皮素、肿瘤坏死因子、白介素等. 这类神经因子和激素在体内的高表达, 加重了神经外科患者术后疼痛对机体的影响. 尤其血管内皮素产生过多^[6-8], 将导致脑损伤的加重. 因此, 有效而积极地开颅手术后镇痛治疗势在必行.

本研究应用小剂量芬太尼静脉术后自控镇痛 (patient controlled intravenous analgesia, PCIA) 观察开颅手术后多个观察点患者血浆内皮素的变化, 以判断术后镇痛的有效性和可行性.

1 资料与方法

1.1 一般资料

将手术患者随机分为 2 组, 实验组和空白对照组. 术前严格按照患者志愿的原则, 并且签署告知、同意协议书. 全部患者术前均进行疼痛知识宣教活动和学习疼痛尺的描述.

筛选择期手术患者, 手术部位系额、颞、枕部. 入选条件: 患者术前意识清醒; 理解力正常、交流正常; 年龄 18~65 岁, ASA I~II 级; 无明显并存疾患, 无高血压、癫痫病史及胃病、肾病、血液病史; 无失语、失明; 预计术后 1h 内患者完全清醒、合作、定向力恢复. 出现下列情况之一将排除在本研究之外: 术中失血过多严重影响血流动力学稳定; 术后出现失语、听力障碍及意识障碍者; 手术时间超过 6 h; 因各种原因须再次手术者; 不适应镇痛泵需要终止者. 因此实际观察患者数 47 例, 实验组 26 例、对照组 21 例.

1.2 统一麻醉方案

观察对象常规完成麻醉快速诱导. 静注戊二烯醚 0.01 mg/kg、芬太尼 3 μ g/kg、异丙酚靶控输注 (target controlled infusion, TCI) 血浆靶浓度 2.5~3 μ g/mL、维库溴铵 0.1 mg/kg. 麻醉维持采用异丙酚 TCI 2.8~3.3 μ g/mL、瑞芬太尼 0.1~0.2 μ g/(kg·min)、间断辅以七氟醚 (0.05~1%) 吸入. 麻醉机选用 Datex-Ohmeda Aestiva/5. 实验组术毕静注疼

痛负荷量芬太尼 50 μ g, 配制为 5 mL; 对照组术毕静注 5 mL 生理盐水. 麻醉苏醒后, 为实验组接上芬太尼 PCIA 镇痛泵.

1.3 镇痛泵配制

由专人配制 BCJB-B 一次性输注静脉患者自控镇痛泵. 配方: 芬太尼 15 μ g/kg+ 恩丹司琼 8 mg 加入 100 mL 生理盐水, 背景输注 2 mL/h, PCA 2 mL, 锁定时间 15 min.

1.4 监测指标

采用 Datex-Ohmeda 多参数监测仪进行心电监护. 对 2 组患者均进行 HR、MAP、SpO₂ 生命征监测. 并通过左桡动脉穿刺进行直接动脉监测和间断性血气分析.

格拉斯哥 (glasgow coma scale, GCS) 昏迷评分测定意识状况: 分别对睁眼、语言、运动评分, 15 分为意识清楚; 12~14 分轻度意识障碍; 9~11 分中度意识障碍; 8 分以下为昏迷.

疼痛强度评分法进行疼痛评分: 视觉模拟评分法 (visual analogue scales, VAS)、数字等级评分法 (numerical rating scale, NRS) 0 分为无痛; 1~3 分为轻度痛; 4~6 分为中度痛; 7~10 分为重度痛.

观察副作用: 观察呼吸抑制程度、胃肠道反应程度、皮肤瘙痒、镇静程度. 呼吸抑制的判断: 无呼吸抑制 (不吸氧 SpO₂ > 95%)、轻度呼吸抑制 (不吸氧 SpO₂ < 89%~92%)、重度呼吸抑制 (不吸氧 SpO₂ < 88%); 胃肠道反应评分为 0~IV: 0 度: 无恶心呕吐; I 度: 恶心呕吐 1~2 次/d, 不影响饮食和正常生活; II 度: 恶心呕吐 3~5 次/d, 影响饮食和正常生活; III-IV 度: 严重恶心呕吐 > 5 次/d, 需卧床休息. 镇静 Ramsay 评分: 1 级: 患者焦虑、躁动不安; 2 级: 患者配合, 有定向力, 安静; 3 级: 患者对指令有反应; 4 级: 嗜睡, 对轻叩眉间或大声听觉刺激反应敏捷; 5 级: 嗜睡, 对轻叩眉间或大声听觉刺激反应敏捷; 6 级: 嗜睡, 无任何反应.

1.5 样本采集

1.5.1 内皮素测定采血时间及保存 2 组患者均于术前、术后 2 h、术后 8 h、术后 12 h、术后 24 h、术后 48 h 各时间位点采集外周静脉血 1.5 mL. 置于含 7.5% EDTA 二钠 30 μ L 和抑肽酶 40 μ L 的子弹头中混匀, 低速冷冻离心机对本标本进行离心, 10 min, 分离血浆, 置于 -80 $^{\circ}$ C 保存待测. 测定前使样本置于室温中复融, 再次离心 4 $^{\circ}$ C 3000 r/min, 5 min, 取上清液测定.

1.5.2 放射免疫法 (radioimmunoassay, RIA)

测定内皮素 碘^[125I]内皮素放射免疫分析药盒由北京普尔伟业生物科技有限公司提供, 正常血浆参考值 (50.8 ± 7.58) pg/mL. 用内皮素药盒提供的标准品测定标准曲线后续的内皮素测定结果以此为依据.

1.6 统计学处理

HR、MAP、内皮素为剂量资料采用方差分析, *t* 检验; VAS 评分、副作用为计数资料采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2 组患者年龄体重比较

2 组患者年龄、体重差异无统计学意义 (表 1).

2.2 2 组患者各观察时间段 HR 比较

术前与术毕 2 组间无差异, 术后 2 h、4 h、8 h、12 h、24 h、48 h 2 组间心率差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 其对照组的心率明显高于实验组. 尤以术后 2 h 及 12 h 差异有统计学意义 (*P* < 0.01), 表 2.

2.3 2 组患者各观察时间段平均动脉压的比较

术毕及术后 2 h 2 组间平均动脉压比较差异有统计学意义, 对照组平均动脉压高于实验组. 其余各时间段 2 组间比较差异无统计学意义 (表 3).

2.4 2 组间各时间段血浆内皮素的变化

术后 8 h、24 h、48 h 期间, 2 组间比较差异有统计学意义, 实验组内皮素较对照组低. 其余各时间点差异无统计学意义 (表 4).

2.5 2 组疼痛强度的评分 (VAS) 比较

术后 2 h、4 h、8 h、12 h、24 h、48 h 2 组间 VAS 评分有差异: 实验组 VAS0~3 分 (无痛~轻度疼痛) 病例数及百分比明显高于对照组; 对照组以 VAS3~5 分 (中~重度疼痛) 病例为主, 见图 1~7.

2.6 2 组间副作用的比较

意识状况、呼吸抑制、呕吐、镇静评分等副作用 2 组间均差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 恶心情况的发生, 2 组间差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 实验组发生恶心的次数较多 (见表 5).

表 1 2 组患者的一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of general data of patients between two groups ($\bar{x} \pm s$)

项 目	n	实验组	对照组
年龄 (岁)	26	42.0 ± 14.38	47.6 ± 13.64
体重 (kg)	21	63.8 ± 11.09	59.00 ± 8.34

表 2 2 组患者间心率的比较 [$\bar{x} \pm s$], 次 /min
Tab. 2 Comparison of HR between two groups [$\bar{x} \pm s$], 次 /min

时 间	实验组	对照组
术前	73.38 ± 13.25	79.95 ± 10.62
术毕	88.85 ± 12.62	95.00 ± 11.39
术后 2 h	84.35 ± 14.14	99.00 ± 14.68**
术后 4 h	83.15 ± 14.38	95.33 ± 16.53*
术后 8 h	81.50 ± 14.91	91.95 ± 13.62*
术后 12 h	79.69 ± 19.13	93.10 ± 12.72**
术后 24 h	80.81 ± 15.74	89.67 ± 10.32*
术后 48 h	78.69 ± 13.66	87.81 ± 9.26*

与实验组比较, **P* < 0.05, ***P* < 0.01.

表 3 2 组间平均动脉压的比较 [mmHg, ($\bar{x} \pm s$)]
Tab. 3 Comparison of MBP between two groups [mmHg, ($\bar{x} \pm s$)]

时 间	实验组	对照组
术前	91.88 ± 11.24	96.68 ± 13.14
术毕	96.42 ± 11.38	104.05 ± 9.94*
术后 2 h	95.54 ± 9.47	103.38 ± 13.42*
术后 4 h	92.15 ± 10.37	97.14 ± 13.39
术后 8 h	92.38 ± 10.29	96.10 ± 11.09
术后 12 h	88.35 ± 11.01	91.95 ± 12.79
术后 24 h	88.69 ± 12.25	91.38 ± 14.18
术后 48 h	87.08 ± 11.00	90.90 ± 12.26

与实验组比较, **P* < 0.05.

表 4 2 组间血浆内皮素的比较 [pg/dL, ($\bar{x} \pm s$)]
Tab. 4 Comparison of plasma endothelin between two groups [pg/dL, ($\bar{x} \pm s$)]

时 间	实验组	对照组
术前	64.64 ± 14.22	65.78 ± 13.93
术后 2 h	66.20 ± 22.17	65.68 ± 15.75
术后 8 h	53.41 ± 12.45	64.58 ± 15.56*
术后 24 h	50.41 ± 13.16	63.08 ± 16.22*
术后 48 h	45.70 ± 13.23	60.39 ± 17.03**

与实验组比较, **P* < 0.05, ***P* < 0.01.

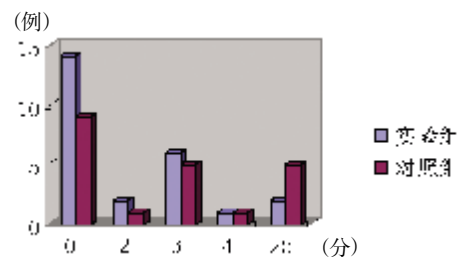


图 1 术毕时 2 组 VAS 评分比较 (横坐标疼痛评分, 纵坐标观察例数)

Fig. 1 Comparison of VAS between two groups at postoperation 0h

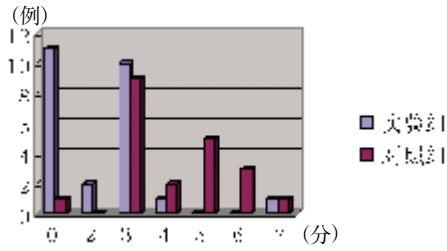


图 2 术后 2 h 时两组间 VAS 评分比较

Fig. 2 Comparison of VAS between two groups at postoperation 2h

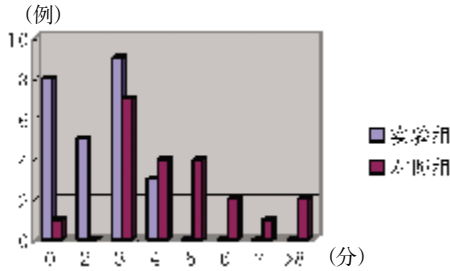


图 3 术后 4 h 时 2 组间 VAS 评分比较

Fig. 3 Comparison of VAS between two groups at postoperation 4h

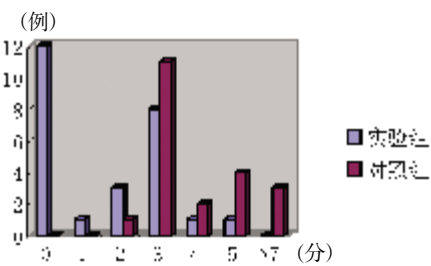


图 4 术后 8 h 时两组间 VAS 评分比较

Fig. 4 Comparison of VAS between two groups at postoperation 8h

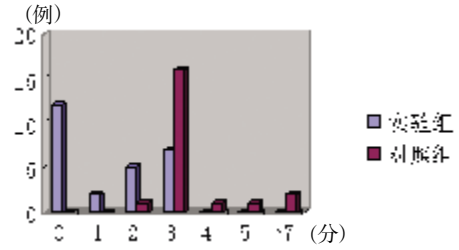


图 5 术后 12 h 2 组间 VAS 评分比较

Fig. 5 Comparison of VAS between two groups at postoperation 12 h

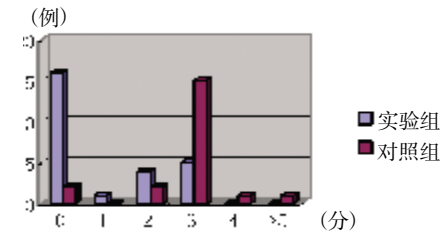


图 6 术后 24h 2 组间 VAS 评分比较

Fig. 6 Comparison of VAS between two groups at postoperation 12h

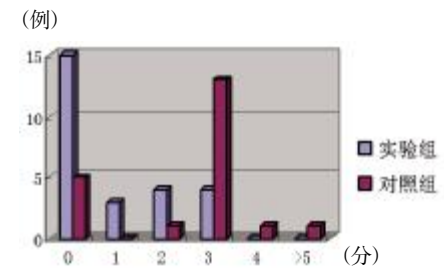


图 7 术后 48 h 2 组间 VAS 评分比较

Fig. 7 Comparison of VAS between two groups at postoperation 48h

表 5 2 组间副作用发生次数的比较 [次 (%)]

Tab. 5 Comparison of the side-effects between two groups [次 (%)]

组 别	恶心	呕吐	镇静	认知力障碍	格氏评分 >13	呼吸抑制
实验组	8(30.8)*	3(11.5)	2(7.69)	0	26(100)	0
对照组	2(9.5)	5(23.8)	5(6.67)	0	21(100)	0

与对照组比较, * $P < 0.05$.

3 讨论

开颅手术后疼痛问题目前备受关注. De 等^[1]和 Quiney 等^[2]分别进行了开颅术后疼痛的调查, 认为开颅手术后疼痛的发生率分别高达 60%和 80%, 并以术后 12 h 为疼痛发生高峰. 韩如泉等^[3]对神经外科术后疼痛的调查也显示, 72.4%开颅术后至少在短期内存在较严重的疼痛. 骆智宇等^[4]认为 81%神经外科术后患者存在中度以上的疼痛, 而且疼

痛多集中在术后 24 h 内. Kotak 等^[5]对英国神经外科治疗中心就开颅术后疼痛治疗状况的调查中认为, 开颅手术后患者经历中等 - 重度的疼痛. 疼痛发生后, 可激活交感神经系统, 引发儿茶酚胺分泌过多, 出现血压增高、躁动不安、增加术后出血风险、加重术后并发症, 严重影响患者术后恢复. 疼痛还可产生神经内分泌系统的一系列改变, 引起神经因子或激素水平的波动, 如血管内皮素、肿瘤坏死因子、白介素、降钙素、皮质醇、醛固酮、抗利尿激素、血管紧张素等. 这类神经

因子和激素在体内的高表达,加重了神经外科患者术后疼痛对机体的影响。同样因疼痛导致的交感神经系统兴奋,儿茶酚胺分泌增多,导致脑血流量增多、脑耗氧量变大、颅内压增高、局限性或广泛性脑水肿、血脑屏障的通透性改变、脑血管自身调节曲线右移^[2]等,还能导致血管内皮素产生过多^[6-8],这些也是都将导致脑损伤的加重。因此,有效而积极地开颅手术后镇痛治疗势在必行。

芬太尼系人工合成的强效的麻醉性镇痛药,属阿片受体激动剂。其镇痛效能是吗啡的100倍。作用迅速,静注后1 min起效,4 min达高峰。维持时间短,约30~60 min。小剂量芬太尼(芬太尼15 μg/kg)对心血管、呼吸抑制小,而且可以达到满意镇痛^[9]。本研究发现,用小剂量芬太尼静脉病人自控镇痛后,术后2~48 h,其疼痛评分在0~4分之间。同期心率和血压均有一定程度的下降。可推导交感神经兴奋减少,有利于脑血流量的调节。

在众多的细胞因子中,血管内皮素一种强烈的缩血管物质。其引起的血管收缩、代谢紊乱和细胞增殖是与血管损伤有关疾病的共同致病因素。该物质是在1988年由日本学者 Yanagisawa^[9]从培养的猪内皮细胞上清液中分离出一种含有21个氨基酸残基的活性多肽,分子量2492,并弄清了其序列,称之为 Endothelin(ET)。有3种基因型,即 ET-1、ET-2 和 ET-3。其中以 ET-1 血管收缩作用最强。可通过激活钙通道,增加钙离子内流,促进血管平滑肌细胞收缩。当脑血管内皮损伤时,ET合成和释放增加,ET与血管平滑肌细胞上的受体结合,调节血管紧张度而使脑血管收缩,使脑组织造成脑缺血、缺氧,还能引起神经细胞内兴奋性氨基酸释放,促使钙离子(Ca²⁺)内流和氧自由基生成,从而加重术后的颅脑损伤^[10]。

对于开颅术后的患者,由于手术过程中的损伤,脑组织局部缺血、缺氧,加上术后疼痛应激,神经组织和血管内皮细胞释放 ET 显著增多,从而收缩脑血管,进一步降低脑组织的血供,形成恶性循环,加重颅脑损伤^[11,12]。有人^[13,14]对34例颅底肿瘤手术患者的血浆内皮素进行动态监测,发现颅底肿瘤术后血浆 ET-1 升高及降钙素相关肽(CGRP)降低,这可能是引起脑血管痉挛的重要因素。颅内肿瘤手术后脑血管痉挛的发生率为48.6%~52.9%。这种论点得到了 Stenman 的动物实验的证实^[15]。脑卒中、损伤、脑血管痉挛都可使 ET-1 分泌增加,ET-1 可使血管收缩导致脑缺血加重。本实验也发现,针对于47例神经外科患者,由于本身疾病的缘故,全部患者的血浆内皮素均呈现高表

达,为64.64~65.78 pg/dL。该结果与彭旭一致^[16]。可将内皮全素的测定作为术后脑血管痉挛的一种预测指标。

如果能有效抑制体内内皮素的分泌与表达,势必可缓解脑血管痉挛,防止(治)脑水肿、脑缺血、脑细胞坏死等严重的并发症。有效地术后镇痛可抑制应激引起的血浆内皮素水平的增高,有利于防止继发性颅脑损伤^[7]。本文针对术后不同时期内皮素的观察测定发现,实验组进行了有效和较完善的小剂量芬太尼镇痛,术后24 h内皮素的表达为(50.41±13.16) pg/dL,术后48 h内皮素表达更低(45.70±13.23) pg/dL,前者与正常参考值(50.8±7.58) pg/dL 极为接近,后者比正常参考值更低;而且,术后24 h、48 h的血浆内皮素还较术前(64.64±14.22) pg/dL低。相对而言,对照组未进行任何干预,其内皮素为(63.08±16.22) pg/dL,与术前接近且较正常参考值高。因而,可以推导小剂量芬太尼术后镇痛可明显抑制开颅手术后血浆内皮素的表达,间接地产生了一定的脑保护作用。

与此同时,通过小剂量芬太尼的干预,开颅手术后患者一方面得到了较低的疼痛VAS评分,另一方面也使内皮素分泌减少,这对患者术后恢复是十分有利的。观察中,笔者也进行了格拉斯哥昏迷评分、认知力的程度,尽管两组无差异,但也可推导出,有效地术后镇痛并不影响患者的认知力和加重术后损伤,是一种值得推广的方式。

阿片类药物的副作用也不容忽视,实验组出现了明显的术后恶心、呕吐明显高于对照组。阿片类药物可导致恶心、呕吐、皮肤瘙痒、呼吸抑制、循环抑制(尤其是循环不十分平稳的状态下)、尿滞留等。因此应用阿片类药物时,应该加强生命征监测、吸氧、维持有效地循环血量,保证氧供/氧耗平衡。

总之,开颅手术后有效术后镇痛效果,对脑外科手术患者有利,可以保障循环稳定,不出现高血压、高颅压、大出血等严重并发症;对瞳孔大小、意识恢复、认知力无明显影响。还能有效抑制手术后血浆内皮素的分泌表达,起到一定的脑保护作用。

[参考文献]

- [1] DE BENEDITTIS G, LORENZETTI A, MIGLIORE M, et al. Postoperative pain in neurosurgery: a pilot study in brain surgery[J]. Neurosurgery, 1996, 38(3):466-469.
- [2] QUINEY N, COOPER R, STONEHAM M, et al. Pain after

- craniotomy: Time for reappraisal [J]. *Br J Neurosurg*, 1996, 10(3):295 - 299.
- [3] 骆智宇, 梁大千, 李斌, 等. 不同剂量芬太尼联合氯洛昔康用于神经外科术后镇痛的效果比较[J]. *实用医学杂志*, 2007, 23(12): 1 904 - 1 906.
- [4] 韩如泉, 李学斌, 王保国, 等. 神经外科术后疼痛调查[J]. *中华麻醉学杂志*, 2001, 21(6): 376 - 377.
- [5] KOTAK D, CHESEREM B, SOLTH A. A survey of post - craniotomy analgesia in British neurosurgical centres: time for perceptions and prescribing to change [J]. *British Journal of Neurosurgery* October, 2009, 23(5): 538 - 542.
- [6] 陈东生, 王宏梗. 氯诺昔康术后镇痛对神经外科患者内皮素1的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2008, 24(2): 106 - 108.
- [7] 张咸伟, 张铁军, 田玉科. 术后镇痛对神经外科病人血浆内皮素-1的影响[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2005, 11(2): 77 - 80.
- [8] 祝贵州, 楼静芝, 易声华, 等. 布托啡诺术后镇痛对神经外科患者血浆内皮素的影响 [J]. *医药导报*, 2009, 28(8): 1 037 - 1 039.
- [9] YANAGISAWAM, KURIHARA H, KIMURA S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells [J]. *Nature*, 1988, 332(31): 411 - 415.
- [10] MECHOULAM R, SPATZ M, SHOHAIILIE. Endocannabinoids and neuropeptide [J]. *Sci STKE*, 2002(129): 5
- [11] 张铁军, 张咸伟. 神经外科疾病患者术后镇痛的研究进展[J]. *医药导报*, 2005, 24(5): 423 - 425.
- [12] 马珏, 赵国栋, 黄文起. 神经外科术后疼痛状况和镇痛应用的研究[J]. *实用医学杂志*, 2007, 23(17): 2 689 - 2 692.
- [13] 梁鹏, 潘亚文, 徐高峰. 颅底肿瘤术后血浆内皮素-1、降钙素基因相关肽的动态变化及其与脑血管痉挛的相关性[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2008, 29(5): 566 - 569.
- [14] 董志强, 潘亚文, 段磊, 等. 颅底肿瘤术后脑脊液中内皮素-1和一氧化氮的动态变化及与术后脑血管痉挛发生的关系[J]. *中国耳鼻喉和颅底外科杂志*, 2009, 15(2): 106 - 110.
- [15] STENMAN E, JAMALI R, HENRIKSSON M, et al. Cooperative effect of angiotensin AT (1) and endothelin ET(A) receptor antagonism limits the brain damage after ischemic stroke in rat [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 570(1-3): 142 - 148.
- [16] 彭旭, 吴曙粤, 刘海涛. 脑梗死患者血浆内皮素和降钙素基因相关肽含量的动态变化研究 [J]. *广西医学*, 2009, 31(3): 346 - 348.

(2013 - 12 - 17 收稿)

版权声明

本刊已许可中国学术期刊(光盘版)电子杂志社在中国知网及其系列数据库产品中以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播本刊全文, 作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意编辑部上述声明。