DOI:10.16016/j.1000-5404.201503056

论著

罂粟碱对断指再植患者血浆降钙素基因相关肽和内皮素的影响

陈本法[1],武春敏[2],马 超[2],张 欣[2],温宝磊[2],曲彦亮[2],王德明[2],张元信[2] (261053 山东 潍坊,潍坊医学院麻醉系[1];2660722 山东 青岛,解放军第401医院手外麻醉科[2])

[摘要] **目的** 比较经局部、静脉、肌肉注射罂粟碱配伍布比卡因进行腋路臂丛阻滞对断指再植患者血浆降钙素基因相关肽和内皮素的影响。**方法** 120例急诊单指离断伤需行断指再植术患者,采用随机数字表法将患者均分4组:A、B、C组为观察组,D组为空白对照组。4组均采用0.25%盐酸布比卡因1.5 mg/kg,容量(40.2±2.9)mL作腋路臂丛神经阻滞(用神经刺激器引导定位)麻醉药物,A、B、C组分别在局麻药液中、静脉滴注中和肌肉注射中加用0.0625 mg/mL罂粟碱(0.0375 mg/kg)。4组患者分别在臂丛阻滞前(T_0)和臂丛阻滞后0.5 h(T_1)、1 h(T_2)、2 h(T_3)、4 h(T_4)、8 h(T_5)、12 h(T_6)抽取静脉血,采用放射免疫法检测血浆降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide,CGRP)和内皮素(endothelin,ET)的含量,并记录术后1周血管危象发生率及再植指存活率。**结果** A组在T_1、T_2、T_3、T_4、T_5时血浆CGRP水平较D组升高,而ET水平较D组下降($P<0.05$);B组在T_1时血浆CGRP水平较D组升高,而ET水平较D组下降($P<0.05$)。A组:T_1、T_2、T_3、T_4、T_5与T_0比较血浆CGRP水平升高,而ET水平下降($P<0.05$);B组:T_1与T_0比较血浆CGRP水平升高,而ET水平下降($P<0.05$)。A组患者没有发生血管危象,再植指全部存活,而B、C、D组患者分别有2、3、6例发生血管危象,分别有1、2、2例再植指坏死。**结论** 局麻药液中罂粟碱配伍布比卡因腋鞘内臂丛阻滞麻醉较其他方式能够在较长时间内升高断指再植患者血浆CGRP,降低ET的含量,可以减少断指再植患者发生血管危象,提高断指的存活率。

[关键词] 罂粟碱;断指再植;血浆降钙素基因相关肽;内皮素
[中图法分类号] R658.1; R969; R971.2 [文献标志码] A

Effect of papaverine on calcitonin gene-related peptide and endothelin in patients after replantation of amputated fingers

Chen Benfa[1], Wu Chunmin[2], Ma Chao[2], Zhang Xin[2], Wen Baolei[2], Qu Yanliang[2], Wang Deming[2], Zhang Yuanxin[2] ([1]Faculty of Anesthesiology, Weifang Medical College, Weifang, Shandong Province, 261053; [2]Department of Anesthesiology for Hand Surgery, No. 401 Hospital of PLA, Qingdao, Shandong Province, 266072, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the effect of papaverine through topical, intravenous or intramuscular injection combined with bupivacaine for axillary brachial plexus anesthesia on the plasma levels of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and endothelin (ET) in patients after replantation of amputated fingers. **Methods** A total of 120 emergency patients with single amputated finger admitted in our hospital from January to December 2014 were randomly divided into 4 groups, groups A, B and C (observation groups) and group D (control group). All patients were given totally 40.2±2.9 mL 0.25% bupivacaine (1.5 mg/kg) for anesthesis in axillary brachial plexus through location of the neural stimulator, and the patients of groups A, B

[基金项目] 济南军区后勤科研基金(CJN09L068)
[通信作者] 张元信,电话:(0532)51870949,E-mail:zhangyuanxin133@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150629.1431.003.html(2015-06-29)

and C were given 0.062 5 mg/mL papaverine at a dose of 0.037 5 mg/kg respectively through added in local anesthetic solution, intravenous drop and intramuscular injection. The peripheral venous blood samples in 4 groups were taken before anesthesia (T_0) and at 0.5 (T_1), 1 (T_2), 2 (T_3), 4 (T_4), 8 (T_5) and 12 h (T_6) after anesthesia. The plasma CGRP and ET concentration were measured by radioimmunoassay. The incidence of vascular crisis and survival rate of replanted finger were recorded after a week. **Results** The plasma concentration of CGRP was higher in group A than group D at T_1, T_2, T_3, T_4 and T_5, while that of ET in group A was lower than group D at the same time points ($P<0.05$). The level of CGRP was higher in group B than group D at T_1, while that of ET was lower in group B than group D at T_1 ($P<0.05$). In the group A, the level of CGRP was higher while that of ET was lower at T_1, T_2, T_3, T_4 and T_5than at T_0 ($P<0.05$). In the group B, the level of CGRP was higher while that of ET was lower at T_1 than at T_0 ($P<0.05$). There was no vascular crisis and all the amputated fingers survived in the group A, while in the groups B, C and D, there were respectively 2, 3 and 6 cases having vascular crisis, and respectively 1, 2 and 2 cases having necrotic amputated finger. **Conclusion** Papaverine through local anesthetic solution combined with bupivacaine in axillary brachial plexus anesthesia keeps increasing the plasma level of CGRP and decreasing that of ET compared with treated by other ways within a short time and for quiet a long time, and then reduces vascular crisis and improves the survival rate of replanted finger in patients with amputated fingers.

[**Key words**] papaverine; replantation of amputated finger; calcitonin gene-related peptide; endothelin

Supported by the Project of Logistic Research Foundation of Jinan Military Command (CJN09L068). Corresponding author: Zhang Yuanxin, E-mail: zhangyuanxin133@163.com

显微外科的发展为断肢(指)再植和手指再造提供了重建的技术保证。再植指体的成活除了与其本身的再植条件有关外,还与再植后保持血管的持续通畅有密切的关系,如何避免断指再植术后发生血管危象是这类手术成功的关键[1-2]。临床上常用罂粟碱来缓解断指再植患者的血管痉挛,给药途径大多以静脉、肌肉为主,虽然现在有文献报道[3]局部浸润注射也能缓解血管的痉挛,但这几种给药方式前者可引起全身的一些不良反应,后者因为罂粟碱本身的作用时间比较短暂,需要频繁给药才能保持血管的持续通畅。而且保持血管持续通畅,防止血管危象的发生与调节血管舒缩的活性物质密不可分。因此在临床上如何保持断指再植围术期舒血管物质占优势,缩血管物质降低成为减少血管危象发生率,提高断指再植成活率的一个新的出发点。国内外学者对于血管舒缩物质的研究主要以血浆降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide,CGRP)和内皮素(endothelin,ET)的研究最多。但这些研究大部分集中在心血管、脑血管等[4-6],而对四肢血管研究甚少。本研究旨在断指再植患者应用罂粟碱配伍布比卡因腋鞘内臂丛阻滞麻醉,对比观察罂粟碱的不同给药方式对血管主要舒缩物质血浆 CGRP 和 ET 水平及断指存活率的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经医院伦理委员会批准在 2014 年 1 - 12 月期间通过与患者本人及家属谈话后签署书面知情同意书,选择急诊行单指断指再植住院手术患者 120 例,ASA 分级Ⅰ~Ⅱ级,男性 65 例,女性 55 例,年龄 20 ~ 50 岁,体质量 50 ~ 80 kg。如有严重颅脑损伤、心脏病、肺呼吸功能障碍、肝肾功能不全、凝血功能障碍、上肢神经肌肉病变、有局部麻醉药物过敏史、穿刺点感染或不能遵从言语指令的患者则被剔除本研究。所有断指均干燥保存,受伤距手术开始时间 6 h 以内。采用随机数字表法将患者均分为 4 组,每组 30 例,A、B、C 组为观察组,D 组为对照组。4 组均采用 0.25% 盐酸布比卡因(1.5 mg/kg),容量(40.2 ± 2.9)mL 作腋路臂丛神经阻滞麻醉药物,A、B、C 组分别在局麻药液中、静脉滴注中和肌肉注射中加用 0.062 5 mg/mL 罂粟碱(0.037 5 mg/kg)。

1.2 麻醉与镇痛方法

进入手术室前 30 min 肌注地西泮 10 mg,在麻醉操作前常规检测心电图,脉搏血氧饱和度和无创血压,开通静脉输液后患者取仰卧位,嘱患侧上肢外展 90°,前臂屈曲 90°呈军礼状,在胸大肌与腋窝交汇处触及腋动脉搏动,阻滞针选用 22G 的 30°短斜面的绝缘阻

滞针(PAJUNK 德国 UniPlex NanoLine UP 3/50, 22G × 50 mm),将阻滞针与神经刺激器(PAJUNK 德国)的负极相连接,正极通过一个心电图电极连接于患者同侧肩部皮肤,使用神经刺激器调节初始的电流为 0.8 ~ 1 mA,频率 2 Hz,在动脉上方定位正中神经(引发桡侧屈腕,示、中指屈曲,拇内收动作,前臂旋前);于动脉下方定位桡神经(引发伸肘和或伸腕指,前臂旋后动作)或尺神经(引发尺侧屈腕,屈曲环、小指和拇对掌动作)。一旦强烈引发相应的收缩动作便调整电流大小使其 < 0.5 mA,如果收缩动作仍然存在,注入局麻药 5 mL,待收缩动作消失后,再次调大电流到 1 mA,如未出现收缩动作,注入余下的局麻药。4 组病人的腋路臂丛阻滞由同一麻醉医师实施。如果患者腋路臂丛阻滞效果不佳,加用肌间沟臂丛阻滞。

手术结束前 30 min 所有患者开启镇痛泵(ZZB-150 型全自动注药泵/ 南通爱普医疗器械有限公司)。PCIA 配制:酒石酸布托啡诺(Butorphanol)10 mg + 托烷司琼(Tropisetron)10 mg + 生理盐水至 100 mL。PCA 设计:背景剂量 2 mL/h,自控剂量 1 mL/30 min。

1.3 标本采集与观察指标

术前预先在患肢不影响医生消毒范围的情况下置入静脉留置针,备用采血。分别在臂丛阻滞前(T_0)和臂丛阻滞后 0.5 h(T_1)、1 h(T_2)、2 h(T_3)、4 h(T_4)、8 h(T_5)、12 h(T_6)采集静脉血 3 mL,置入含有 EDTA 二钠 30 μL 和抑肽酶 40μL 的试管里,在 4 ℃下离心 10 min,转速 3 000 r/min,分离血浆后置入 -20 ℃冰箱保存,待全部标本收集完毕后,使用中国北方生物研究所研制的放免试剂盒和 γ-放射免疫计数器检测血浆 CGRP 和 ET 含量。术后 1 周内每天定时进行随访,观察记录再植指的毛细血管充盈程度、再植指温度、皮肤颜色、发生血管危象的次数。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$,计数资料比较采用 χ^2 检验;两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;组内比较采用配对 t 检验。

2 结果

2.1 4 组患者一般状况的比较

4 组患者的年龄、性别、体质量、手术时间均无统计学差异($P > 0.05$,表 1)。所有患者神经阻滞效果完善,均平稳顺利完成手术,未加用肌间沟臂丛阻滞。术后镇痛效果完善,未出现不良反应。

表 1 4 组单指断指再植患者临床资料、手术时间的比较

($n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	体质量(kg)	手术时间(min)
局麻药液 + 罂粟碱组	16/14	33.7 ±7.8	60.6 ±3.8	181.6 ±8.6
静脉滴注 + 罂粟碱组	18/12	33.7 ±4.2	61.6 ±4.0	182.0 ±9.4
肌肉注射 + 罂粟碱组	14/16	33.2 ±5.7	61.2 ±3.8	182.9 ±8.8
对照组	17/13	33.5 ±5.5	61.5 ±3.7	183.6 ±8.9

2.2 4 组患者各时间点静脉血 CGRP 值的比较

A 组在 T_1、T_2、T_3、T_4、T_5时血浆 CGRP 水平较 D 组升高显著,差异有统计学意义(t 分别为 45.56、50.01、47.40、43.61、48.32,$P < 0.05$);B 组在 T_1 时血浆 CGRP 水平较 D 组升高显著,差异有统计学意义(t 为 40.46,$P < 0.05$),组间的其他组别与时间段比较血浆 CGRP 含量升高不明显($P > 0.05$)。A 组:T_1、T_2、T_3、T_4、T_5血浆 CGRP 水平较 T_0升高显著,差异有统计学意义(t 分别为 61.43、56.95、47.42、37.10、42.52,$P < 0.05$);B 组:T_1血浆 CGRP 水平较 T_0升高显著,差异有统计学意义(t 为 56.31,$P < 0.05$);而其他组别与时间段与 T_0 比较血浆 CGRP 含量升高不明显($P > 0.05$,表 2)。

2.3 4 组患者各时间点静脉血 ET 值的比较

A 组在 T_1、T_2、T_3、T_4、T_5时血浆 ET 水平较 D 组降低显著,差异有统计学意义(t 分别为 42.93、40.15、38.90、39.32、38.05,$P < 0.05$);B 组在 T_1时血浆 ET 水平较 D 组降低显著,差异有统计学意义(t 为 46.26,$P < 0.05$),组间的其他组别与时间段比较血浆 ET 含量降低不明显($P > 0.05$)。A 组:T_1、T_2、T_3、T_4、T_5与血浆 ET 水平较 T_0降低显著,差异有统计学意义(t 分别为 59.77、56.74、50.68、58.29、47.21,$P < 0.05$);B 组:T_1血浆 ET 水平较 T_0降低显著,差异有统计学意义(t 为 63.21,$P < 0.05$);而其他组别与时间段与 T_0 比较血浆 ET 含量下降不明显($P > 0.05$,表 3)。

表 2 4 组单指断指再植患者各时间点血浆降钙素基因相关肽水平比较(ng/L,$n = 30$, $\bar{x} \pm s$)

组别	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6
A	40.7 ±4.3	90.0 ±4.5[ab]	91.4 ±4.10[ab]	88.4 ±4.0[ab]	84.1 ±4.0[ab]	79.3 ±2.3[ab]	41.5 ±4.4
B	40.2 ±2.7	88.1 ±3.6[ab]	40.2 ±2.7	40.2 ±2.8	40.2 ±2.7	40.2 ±2.7	40.2 ±2.7
C	40.5 ±4.1	40.6 ±4.1	40.6 ±4.1	40.4 ±4.1	40.6 ±4.4	40.6 ±4.0	40.6 ±4.0
D	40.1 ±3.7	40.5 ±4.2	40.6 ±3.7	40.6 ±3.8	40.5 ±3.6	40.4 ±3.4	40.4 ±3.5

a:$P < 0.05$,与 T_0 比较;b:$P < 0.05$,与 D 组比较

表3 4组单指断指再植患者各时间点血浆内皮素水平比较(ng/L,$n=30$, $\bar{x}\pm s$)

组别	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6
A	76.8±3.5[b]	40.0±2.3[ab]	40.8±2.8[ab]	41.7±2.[ab]	43.1±2.5[ab]	47.1±1.8[ab]	75.8±3.9
B	75.2±3.4	39.8±1.7[ab]	74.3±3.6	74.5±3.9	74.8±3.5	74.6±3.8	74.9±3.6
C	75.1±3.2	74.6±3.9	74.8±3.4	74.5±3.1	74.9±3.0	74.7±3.1	75.1±3.0
D	75.7±4.5	74.2±4.4	74.3±4.2	74.3±4.4	74.3±4.1	74.6±4.2	74.4±3.9

a:$P<0.05$,与T_0比较;b:$P<0.05$,与D组比较

2.4 4组患者再植断指毛细血管血运状况及存活率的比较

术后1周随访:A组患者毛细血管充盈程度、再植指温度、皮肤颜色均好于D组(χ^2分别为4.32、6.29、6.72,$P<0.05$),而B、C组与D组比较均没有统计学差异($P>0.05$,表4)。

A组患者没有发生血管危象,再植指全部存活,存活率100%;B组患者两例发生血管危象,有1例再植指坏死,存活率96.7%;C组患者3例发生血管危象,有2例再植指坏死,存活率93.3%;D组患者6例发生血管危象,有2例再植指坏死,存活率93.3%。A组患者血管危象发生率明显低于D组($\chi^2=6.67$,$P<0.05$,表5)。

表4 4组单指断指再植患者毛细血管血运状况(例,$n=30$,$\bar{x}\pm s$)

组别	充盈时间		温度			皮肤颜色		
	良好	延长	良好	一般	障碍	红润	苍白	青紫
A	28	2	28	2	0	28	2	0
B	25	5	24	4	2	24	4	2
C	23	7	22	5	3	23	4	3
D	22	8	21	5	4	22	2	6

表5 4组单指断指再植患者发生血管危象及断指再植存活的情况[例(%),$n=30$]

分组	例数	发生血管危象	断指再植存活
A	30	0(0[a])	30(100.0)
B	30	2(6.7)	29(96.7)
C	30	3(10)	28(93.3)
D	30	6(20)	27(90.0)

a:$P<0.05$,与D组比较

3 讨论

降钙素基因相关肽(CGRP)是Rosenfeld等[7-9]在1983年应用分子生物技术发现的一种生物活性多肽,它广泛分布于心血管系统、神经系统、及消化道系统中,是目前发现的体内作用最强的扩血管物质,对外周血管特别是末梢微小血管有明显的舒张作用。本研究的结果显示在麻醉前各组的CGRP差别不大,而在配伍应用罂粟碱腋鞘内臂丛麻醉后,它的含量升高较其他几组更为明显,而且维持时间比较长。这为保持血管的持续通畅,减少血管危象的发生奠定了基础。

内皮素(ET)是迄今为止已知收缩血管作用最强的神经肽类物质[10]。在生理状态下,ET释放很低,主要用于维持血管的张力,当内环境理化因素发生变化时,内、外源性生物活性物质都可以影响ET的表达和释放。来自动物和人类临床试验的大量资料表明,ET作为强力血管收缩剂,它与内皮细胞产生的舒张剂CGRP协调一致,保持动态平衡,在调节血流动力学反应和血管张力方面起着关键作用[11-12]。而在本研究中由于患者在麻醉前受到伤害性的刺激,各组的ET含量升高明显,这就可能会导致血管收缩,对断指再植产生不利的影响,而在配伍应用罂粟碱腋鞘内臂丛麻醉后,它的含量较其他几组降低幅度比较大,这就可以减轻血管的收缩,而且这一组的CGRP也有较明显的升高,这种良性动态平衡保证了断指再植后的血流通畅,有利于断指的存活。

罂粟碱是经典的非特异性血管松弛剂,它对磷酸二酯酶具有强大的抑制作用,可增加组织内环磷酸腺苷的含量,使平滑肌松弛,对平滑肌细胞膜的钙离子内流也有轻度抑制作用,因而对血管、支气管、胃肠道平滑肌均有松弛作用[13]。临床上常用罂粟碱来解除断植指的血管痉挛,给药途径大多以静脉、肌肉、局部浸润为主,但这几种给药方式不是作用时间短暂就是需要较大的剂量来维持其效果,这样会引起全身的一些不良反应。有研究表明[14]:罂粟碱与布比卡因配伍能够加快臂丛痛觉纤维阻滞时间,这样能够有效地减轻患者对于疼痛刺激的应激性。本研究中罂粟碱与布比卡因配伍后腋鞘内注射,较其他给药方式能够在较长时间内降低缩血管物质ET的含量,升高CGRP的含量,这样就延长了罂粟碱的作用时间,有利于血管的持续扩张。在断指再植术后,影响患指成活率的最危险因素是发生血管危象,而血管危象最常见于术后12~48 h,尤其是12 h[15]。而本研究的结果显示麻醉后12 h罂粟碱配伍布比卡因腋鞘内注射还能够在一定程度

上升高 CGRP 的含量,降低 ET 的含量,这样就有利于血管的持续扩张,降低血管危象的发生,有利于断指的存活。

断指再植手术时间较长,止血带使用时间亦随之明显增长。肢体缺血再灌注损伤较其他上肢手术更为明显。缺血再灌注损伤可产生大量自由基及炎性介质,导致血管痉挛,从而降低断指再植手术的成活率[16]。臂丛阻滞麻醉效果好,止血带反应少,镇痛时效优而成为现在断指再植手术的理想麻醉方式。本研究用罂粟碱配伍布比卡因作腋路臂丛阻滞麻醉药物,利用了腋鞘周围有供应肢体血运的大血管这一解剖优势,并协同局麻药作用局部的这一特点使罂粟碱的作用予以集中,这样既避免了罂粟碱静脉滴注和肌肉注射使全身血管扩张引起的不良反应,又延长了对断指再植患者血管的持续扩张作用。因此,罂粟碱配伍布比卡因作腋路臂丛阻滞麻醉药物既有效的阻滞了上肢交感神经,又能协同使患肢末梢血管持续扩张,使通过断指的血流增加,而且还能在手术结束的一段时间通过测量体内的主要血管舒缩物质 CGRP 和 ET 的升降来动态的了解血管的舒缩情况,从而能够在第一时间内掌握患指的血运状况,有利于断指的存活。

本研究虽然遵循了随机对照原则,却无法进行盲法,可能会增加系统误差;该研究配伍的局麻药是布比卡因,该药大量入血可能产生心脏毒性作用,可能在一定程度上限制了其应用,但超声引导下的臂丛阻滞可减少其入血的几率。虽然在一定程度上延长了罂粟碱的作用时间,对最容易发生血管危象的阶段起到了一定的作用,但其增进再植指以后的血管扩张有待进一步的研究。

综上所述,罂粟碱配伍布比卡因腋路臂丛阻滞较其他给药方式更能延长罂粟碱的作用时间,这样既能满足术中的需要,还能在术后最容易发生血管痉挛的时间段内保证了血管的通畅,减少了血管危象的发生率,这对于提高再植指的存活具有较大的临床应用价值。

参考文献:

[1] Sears E D, Chung K C. Replantation of finger avulsion injuries: a systematic review of survival and functional outcomes [J]. J Hand Surg Am, 2011, 36(4): 686 – 694.

[2] 李集慧, 王猛, 张元信, 等 持续桡动脉输注肝素和利多卡因防治断指再植术后血管危象[J]. 实用医药杂志, 2012, 29(10): 868 – 870.

[3] Kim J H, Yi H J, Ko Y, *et al*. Effectiveness of papaverine cisternal irrigation for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and measurement of biomarkers [J]. Neurol Sci, 2014, 35(5): 715 – 722.

[4] 庞萍娟, 林仙菊, 赵以松. 地佐辛对神经外科患者术后静脉自控镇痛疗效观察及对内皮素-1 水平的影响[J]. 全科医学临床与教育, 2013, 11(5): 528 – 530, 534.

[5] Wu F T, Stefanini M O, Mac-Gabhann F, *et al*. A systems biology perspective on sVEGFR1: its biological function, pathogenic role and therapeutic use[J]. J Cell Mol Med, 2010, 14(3): 528 – 552.

[6] 赵然尊, 龙仙萍, 刘志江, 等. 降钙素基因相关肽抑制动脉损伤后 NF-κB 表达及其对新生内膜增殖的作用[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(14): 1472 – 1476.

[7] Rosenfeld M G, Mermod J J, Amara S G, *et al*. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene *via* tissue-specific RNA processing [J]. Nature, 1983, 304 (5922): 129 – 135.

[8] Yang J H, Zhang Y Q, Guo Z. Endogenous CGRP protects retinal cells against stress induced apoptosis in rats[J]. Neurosci Lett, 2011, 501(2): 83 – 85.

[9] Locatelli M. The importance of substance P and calcitonin gene related peptide as vasodilator neuropeptide during acute phase of experimental posthemorrhagic vasospasm[J]. J Neurosurg Sci, 2000, 44(4): 186 – 191.

[10] 蔡宇红, 孙国成, 毛云英, 等. 先天性心脏病肺动脉高压患儿血浆 ET-1、CGRP、TXA2 及肺组织中其受体的变化[J]. 第三军医大学学报, 2011, 32(3): 253 – 256.

[11] Khimji A K, Rockey D C. Endothelin—biology and disease [J]. Cell Signal, 2010, 22(11): 1615 – 1625.

[12] Mathy-Hartert M, Mouithys-Mickalad A, Kohnen S, *et al*. Effect of propofol on endothelial cell subjected to a peroxynitrite donor (SIN-1)[J]. Anesthesia, 2000, 55(11): 1066 – 1071.

[13] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药物学[M]. 15 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 360.

[14] 张元信, 侯书健, 王菊荣, 等. 罂粟碱对臂丛神经阻滞作用的临床研究[J]. 中华手外科杂志, 2000, 16(2): 105 – 107.

[15] 刘晓芳. 断指再植术后发生血管危象的原因分析及处理对策[J]. 中华显微外科杂志, 2005, 28(3): 274 – 276.

[16] Harder Y, Amon M, Laschke M W, *et al*. An old dream revitalised: preconditioning strategies to protect surgical flaps ftom critical ischaemia and ischaemia-reperfusion injury[J]. J Plast Reconstr Aesthet Sur, 2008, 61(5): 503 – 511.

(**收稿**:2015-03-09;**修回**:2015-04-14)

(编辑 吴培红)