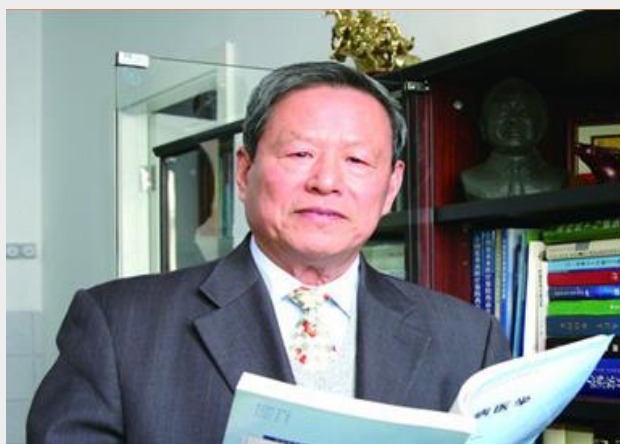


封面人物：麻醉本科创始人曾因明教授



CASA BULLETIN

THE OFFICIAL PUBLICATION OF CHINESE
AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGY ®

美国华人麻醉医学会月刊

ISSN: 2471-0733

November 2018

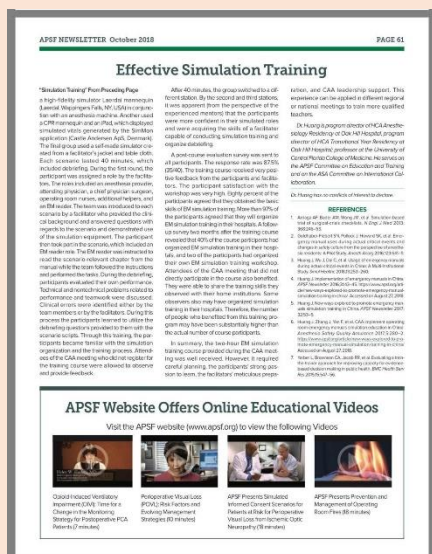
Volume 5; Issue 11

EST. January 2014

中国心肺移植的挑战

创伤麻醉





有出版号的正式学会会刊，定期转载到国内的官方和民间网络上，使用微信进一步扩大读者量和影响力。两年后，主编由曹锡清医生接任，她把杂志办得更专业化，扩编了编辑部，各期的主题明确，内容丰富，图文并茂，吸引了越来越多的读者。

CASA 不仅是一个让大家一起交流学习的组织，也是一个让大家锻炼成为各协会领导的地方。我自己从参加 CASA 的 committee 开始，逐渐进入了 ASA, APSF, American Society for Enhanced Recovery 等的 Committee。通过参加各种 Committee 的活动，可以掌握最新的发展信息，及时传递给 CASA 成员及国内的同行们。我也是从参加 CASA 月刊编辑部成员开始，最后成为 CASA 月刊主编。累积编辑的经验，帮助我成为 APSF Newsletter 的编委。随着累积了各种协会的的领导活动经验后，经过 CASA 的选举参加了 CASA 理事会，担当更多的职责，为 CASA 成员服务。通过担任各种协会的的领导职责，也进一步认识到要为会员和协会争取更多利益。作为一个麻醉医生，不仅应该参加协会，而且还应该支持 ASAPC, 通过支持 ASAPC, 来达到帮助整个麻醉医生团体的目的。

从 CASA 月刊的发展可以从另外的角度来反映 CASA 发展。我坚信 CASA 将不忘初心，再接再厉，不断进步，取得更好成绩。希望我们同舟共济，戮力同心，把 CASA 推向更高的境界。



CASA 月刊主编曹锡清博士



【感恩节主编致谢】

“山明水净夜来霜，数树深红出浅黄”。今年的感恩节似乎来得格外早，还没有尽情的享受秋日的层林尽染，就要迎接初冬的骤冷风寒了。回顾 2018，我发自内心深处由衷的感恩。感恩很多美国华人麻醉医生和中国的麻醉医生朋友们的信任支持和无私奉献，不论是隶属 CASA, ICAA, 还是 CSA, CAA, 或 ASA, 大家为了沟通、交友和相互了解聚首在 CASA Bulletin 这个平台。在这里，我们交流麻醉的新理念和新技术，缅怀和纪念老一辈麻醉先驱，记载和传播协会的各种活动，分享我们的人生故事和兴趣爱好，帮扶年轻后辈融入美国临床和避免从业陷阱，并向其他专业的美国华人医生和科学家跨界学习。

特别鸣谢 CASA 各个亚专业责任编辑、CASA 理事会和前任会长们的辛勤组稿审稿，感恩核心团队的共同付出让我们自己的刊物真正变成会员们发出自己声音的舞台。感恩很多其他专业的美国华人医生和科学家们应邀撰稿，特别是大华府地区 ACAP-MAC 协会的医生同仁们，我的 PUMC 同学校友们和无痛分娩中国行的朋友们；感恩我的先生和孩子们一如既往地鼓励、批评和出谋划策，正像我小女儿指出图片不够立体化、没有花边修饰、大小不统一，艳红字体太扎眼读起来不舒服后安慰说：“妈这个岁数自学排版编辑不容易，做得比很多年轻人要好，鼓励、加油！”；感恩亲朋好友的点赞加油；最后真诚感恩 Jack Zhang (张均奎) 医师的鼎力相助，欣然接受下一届 CASA 月刊主编的重任。我会铭记大家的帮助和恩惠，也会尽我所能继续为中美麻醉交流、为 CASA 月刊添砖加瓦。



【编者按】 Let me share my Keynote Speech at 2017 ASA Resident Component of House of Delegates Meeting:



Building Bridges through International Volunteering

Cathy Cao (曹锡清), MD, FASA™

It's a great honor to be here. When Dr. Adelbesam reached out to me, asked me to talk about my experience in Guyana with ASA Global Humanitarian Outreach program, I was completely surprised. Most people have never heard of my name!!! I thought to myself, perhaps the message is anyone can be involved in a meaningful volunteering work to promote safe anesthesia practice, to help solve the anesthesia workforce shortage at a personal level: no matter young or old, male or female, American graduate or International graduate, with children or bachelor, as long as you are a responsible global citizen, and willing to step up to learn, ASA will guide you to achieve your goal.

As a matter of fact, originally my interest in international volunteering service stems from my two kids. They have been involved in Conservation Student Association, Key-club in high school, had already been rural Nicaragua, in South Africa, poor villages in China during their spring breaks and summer months as teenagers. All the overseas trips have been life changing experience not only for them, but also for an observing mother like me. I was inspired by young people's idealism, by their desire to make the world a better place. I am extremely grateful that the American value instilled in my children through their education also transformed me. Another motivation for me to participate ASA overseas teaching programs derived from my root. I graduated from Peking Union Medical College (PUMC), the medical school was built 100 years ago, exactly in 1917, by Rockefeller Foundation. Over the last century, PUMC has become the engine of biomedical research and clinical practice, it is the best med school in China. I am the direct beneficiary of the famous philanthropist's generosity. To me, there is no better way to carry his legacy than continuing international medical education, to bring the most advanced knowledge to the underserved indigent areas. I believe most of you have been involved in a variety of volunteering services as well.

Let me take this opportunity to express my deepest gratitude to ASA who provides this unique teaching opportunity, financial support and guidance, to Julia Weinkauff who initiated the Guyana site with collaboration of Canadian Anesthesia International Education Foundation (CAIEF), and to Dr. Harvey who is the local anesthesiologist at Georgetown Public Hospital in Guyana. Upon arrival in Guyana and lived in the dormitory, I found myself was surrounded by a wide spectrum of doctors from Canada and US including private family medicine attendings and residents from Ontario, Canada, Obstetric senior fellow from Oregon, internal medicine attending from Vancouver, Canada, gynecological attending from San Diego, a couple of internal medicine residents from Pittsburg, I was the oldest and least experienced. Immediately I became galvanized by other volunteers' enthusiasm and the warm welcome by my local host attendings and residents. What are we going to accomplish?

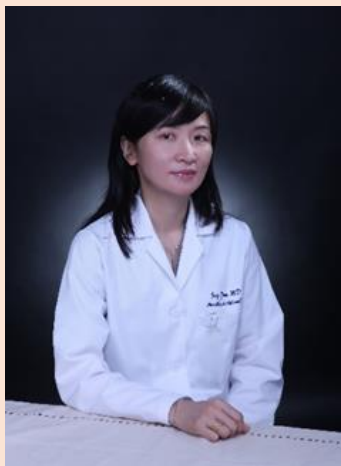
Just a few days ago, on Oct. 16, we celebrated World Anesthesiologists' Day. World Federation Society of Anesthesiologists raised awareness of anesthesia workforce shortage in most of developing countries. There are 20.8 physician anesthesiologists per every 100, 000 population, total 102,000 anesthesia providers in the US, however, in Guyana, only 3.72 anesthesiologists available per 100,000, almost all of them were trained outside Guyana, most from Cuba, Canada, Columbia, England and a couple from US. In 2013, the first Guyanese anesthesia residency program was established by Canadian Society of Anesthesiologists, ASA joined CAIEF in Sept. 2016, our goal is to provide educational support to the young Guyanese residency training program, "Give a man a fish, and you feed him for a day. Teach a man to fish, and you feed him for a lifetime". I am so happy to be part of ASA teaching faculty, now I proudly report here that first two residents graduated last May.

I hope all of you, our young anesthesiologists, find your passion, lead with your action and make a difference in the future of anesthesiology, together, we will prevail! Thank you!

中国肺移植麻醉之挑战

中日友好医院手术麻醉科主任 赵晶教授

住院医 王莉芳, MD 协助整理



中日友好医院麻醉科赵晶主任

肺移植是多种终末期肺病的最终治疗决策, 具有唯一确切改善预后或潜在治愈的价值。近 5 年来全球尤其我国手术量逐年上升。然而, 这项临床工作的开展及其复杂, 需要公共管理、信息、交通、医疗卫生等资源大跨度和高强度整合。肺移植术在临床中的应用, 反映了国家的医疗实力。广大潜在肺移植受者的生活质量及预后, 深深依赖于国力、社会发展水平和医疗水平。据国际心肺移植协会 (ISHLT) 统计, 20 世纪 80 年代, 全世界每年肺移植例数不足 100 例, 90 年代则达 1500 例, 如今全世界年肺移植数目已超过 4000 例。加拿大多伦多肺移植中心追踪了 1983-2015 年肺移植患者远期预后, 平均中位生存期约 7 年。随着 1979 年中日友好医院院长辛育龄医师完成 2 例单肺移植术, 开启了中国肺移植事业篇章。我国肺移植事业近年来快速发展, 年手术量从 10 年前年 30-50 例, 至近 3 年逾 150-200 例。当下, 全国肺移植中心蓬勃发展, 国内有超过 30 家医疗中心拥有肺移植临床经验, 超过 50 例手术经验的肺中心有 2 家。肺移植团队的人力资源、社会资源、技术资源日渐壮大, 为我国终末期肺疾病患者带来越来越大的希望。

我国人口基数、贫富差距巨大, 社会、医疗资源极度紧张, 肺移植的发展面临独特的问题。我国为人口第一大国, 但是据 2016 年统计资料, 中国器官捐赠率排名世界第 46, 仅为 2.98PMP (每百万人), 距离 20-40PMP 的前十名国家捐赠率相去甚远; 而且可用供肺每年仅约 200 例, 仅供救治少部分病情危重患者。中国在十几年前曾因使用死刑犯脏器而受到全世界脏器移植团队的诟病, 自 2013 年起, 原国家卫生部副部长黄洁夫宣布废除死刑犯供者的制度, 为脏器移植事业走向国际化打下伦理基础。然而我国肺移植发展面临重重问题, 包括: 中国传统文化忌讳脏器捐献; 受者一般情况差; 等候供肺过程中受者死亡率较高; 感染严重; 多学科合作经验不足……这些问题成为中国肺移植事业发展

的瓶颈, 亟需通过政府及各专业努力, 救助我国更多终末期肺疾病患者。

中日友好医院自 2017 年 3 月成立肺移植中心。肺移植团队包括胸外科、呼吸与危重症学科、移植

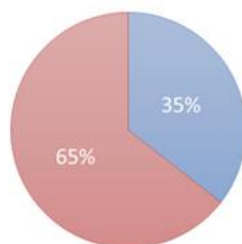
科、手术麻醉科、ICU、护理部, 有良好的肺移植相关临床工作基础和科研基础, 熟练掌握体外膜肺、漂浮导管、经食道超声等技术。更具有呼吸与疑难危重病例及胸科麻醉丰富的围术期管理经验。

肺移植术中, 麻醉诱导后常规置入 TEE 探头, 并在超声引导下置入 Swan-Ganz 漂浮导管。手术全程动态监测各房室、瓣膜形态及肺动脉压力。其中, 重点监测内容包括: 是否有卵圆孔开放; 右室容积、左/右室容积比例; 开放肺循环后肺动静脉吻合口血流速度和内径的即刻变化; 肺动脉压力以及与体循环压力的动态变化关系等。须警惕术中危象, 例如①患者容量不足或超负荷; ②夹闭肺动脉时右室容积急剧增加伴肺动脉压骤升; ③肺循环开放后吻合口狭窄等。肺动脉压及心功能的动态监测为维持术中循环系统平稳提供了实时、直观的临床决策证据。

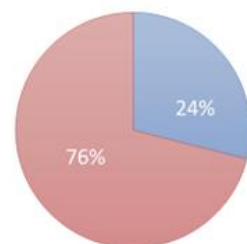


中日友好医院住院医王莉芳博士

肺移植基本数据



- 双肺移植 ■ 单肺移植
- 双肺移植: 35例 (37.0%)
- 单肺移植: 65例 (63.0%)



- 非ECMO ■ ECMO
- ECMO: 76例 (73.9%)
- 非ECMO: 24例 (26.1%)

体外膜肺氧合 (ECMO) 技术广泛应用于肺移植术, 在围术期优化潜在受者心肺功能、改善重要脏器氧合、肺循环开通后保护供肺功能等方面, 有确切临床意义。围术期受者若出现明显缺氧表现、重度肺动脉高压或心功能不全失代偿, 则考虑于手术前进行 ECMO 转流, 以提高患者对麻醉和手术的耐受。我中心多采用肝素涂层管路 ECMO, 进行无抗凝转流。其中, 静脉-静脉体外膜肺氧合 (VV-ECMO) 在肺移植术中主要用于改善患肺与供肺对单肺通气的耐受。我中心多采用右股静脉-颈内静脉穿刺置管, 转速 1500-3000 转/分, 氧流量 2-3L/min, 血流量 70-90mL/(kg·min)。VV-ECMO 重点有助于实现单肺通气保护性通气策略和降低肺再灌注损伤发生率, 有效改善围术期生率和远期预后。静脉-动脉体外膜肺氧合 (VA-ECMO) 在肺移植术中则重点适用于并发或原发重度肺动脉高压和右心功能不全的肺移植受者, 可代替体外循环 (CPB) 辅助转流, 显著降低围术期出血风险及炎症介质的释放, 有效改善高危肺移植患者的预后。根据心肺功能代偿状态, 选择于术前或诱导后进行股动静脉穿刺置管建立 VA-ECMO 转流, 有效降低肺动脉压, 减轻右心衰。我院共完成 3 例重度肺动脉高压患者肺移植术, 术中连续监测上、下肢血氧饱和度和左心功能。VA-ECMO 使术中肺动脉压平均降低、肺血管阻力 (PVR) 平均降低, 患者均在术后 3 日内逐步撤除 ECMO 并平稳脱机拔管, 1 例术后第 3 日出现股动脉血栓, 切开取栓后好转。目前 ECMO 的应用谨慎评估风险及获益须严密监测并预防出凝血功能障碍、血栓栓塞事件、血管损伤、感染、肾功能不全等并发症。

肺移植术液体管理是另一热点课题。为遵循供肺保护原则, 肺移植术中及术后需尽量减少血管外肺水, 改善供肺弥散功能, 减轻再灌注损伤。但因部分肺移植受者长期利尿和利尿治疗、饮食差、术前禁食禁水、全麻后容量血管扩张、术中限制性液体治疗等因素, 肺移植围

术期极易出现有效循环血量不足, 导致术中尤其是 ECMO 转流及开放肺循环后, 因回心血量骤减, 出现顽固性低血压、重要脏器缺血等并发症, 液体管理安全窗极窄。肺移植术中, 可根据患者容量反应和容量状态监测指标补充最小剂量液体。具体方法: 晶体液包括乳酸林格氏液、生理盐水; 为降低肺再灌注损伤、肺水肿发生率, 肺移植术原则上禁用人工胶体, 可根据 TEE 下心室容积、CVP、连续心排量监测、尿量等指标酌情补充人血白蛋白、血浆等; 肺循环开放后, 待患者生命体征稳定, 可酌情利尿治疗, 维持出入量平衡。



由于肺移植术中开胸后散热、手术室温、输血输液、ECMO 转流等因素, 患者容易出现体温异常, 可导致心律失常、酸中毒、术后谵妄等, 严重影响患者预后。故而围术期体温监测及保护极为重要。常用方法包括: 患者核心体温、乳酸等指标监测; 手术室温调节, 温毯装置, 加温输液等。维持患者体温在 35-37℃ 之间。

肺移植中心成立至今 20 月内, 已完成肺移植达 140 例, 围术期生存率达 84.2%。2018 年 10 月 27 日中日友好医院肺移植麻醉脏器保护研讨会上, 成立了中国肺移植联盟麻醉组, 为中国肺移植病患竭尽全力, 为祖国肺移植事业的不断发展奠定工作基础。



同种原位心脏移植手术的麻醉管理

王成彬，副主任医师；马骏，麻醉主任

首都医科大学附属北京安贞医院麻醉中心



北京安贞医院王成彬副主任医师

本院 2015 年 4 月至 2016 年 11 月完成了 36 例心脏移植手术麻醉，现将麻醉管理经验总结如下。

病例资料

本研究已获得本院医院伦理委员会批准。

术前准备

终末期心脏疾病患者通常有比较好的心理准备，顾虑到术前用药对血流动力学的影响，可选择减量（73%患者肌肉注射吗啡 5~10 mg）或者无术前用药。经右颈内静脉放置中心静脉导管和 Swan-Ganz 导管（75%的患者使用 SG 导管）。

麻醉诱导 镇静药：静脉注射地西洋 5~10 mg、依托咪酯 0.2~0.3 mg/kg（66%患者）、氯氨酮 1 mg/kg（17%的患者），或静脉注射咪达唑仑 1~3 mg+依托咪酯 0.2~0.3 mg/kg（17%的患者）。肌松剂：静脉注射罗库溴铵 0.6~1.0 mg/kg（14%的患者）、顺式阿曲库铵 0.15~0.2 mg/kg（86%的患者）。镇痛药：静脉注射芬太尼 10~15 μ g/kg 或舒芬太尼 1.0~1.5 μ g/kg。植入 ICD/CRT-D 患者在麻醉诱导阶段更安全。

麻醉维持 持续输注右美托咪定 0.3~0.5 μ g·kg⁻¹·h⁻¹、顺式阿曲库铵 10 mg/h、舒芬太尼 0.5~1.0 μ g·kg⁻¹·h⁻¹ 维持麻醉；强烈伤害性刺激前（如切皮）追加舒芬太尼 50~100 μ g。维持 BIS 值 40~60。

抗生素使用及体外循环中免疫抑制治疗 切皮前使用三代头孢菌素（静脉注射头孢哌酮舒巴坦 2 g）。体外循环主动脉开放前，静脉注射甲基强的松龙 500 mg。鱼精蛋白中和肝素后，静脉注射巴利昔单抗 20 mg。

体外循环后麻醉管理

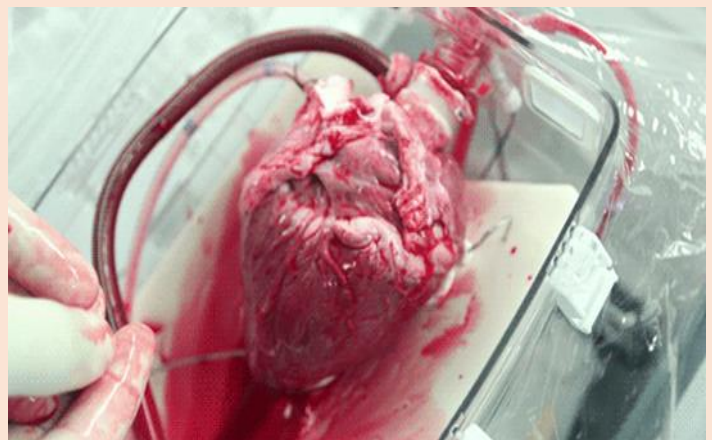
持续静脉输注多巴胺或多巴酚丁胺，对于循环维持不佳者，复合静脉输注肾上腺素，和 / 或静脉输注去甲肾上腺素；心率支持可采用静脉输注异丙肾上腺素 1 或心外膜/心内膜临时起搏器；维持右心功能可采用静脉输注米力农+去甲肾上腺素，依据血压和灌注目标值调整剂量；降低肺动脉收缩压可采用静脉输注硝酸甘油，对于顽固性肺动脉高压加用曲前列尼尔（起始剂量 1 ng·kg⁻¹·min⁻¹）。免疫抑制治疗采用甲基强的松+骁悉+环孢霉素/FK506 方案。

术后 PCA 镇痛。

结果

本组共 36 例，男 22 例，女 14 例，年龄（47±15）岁，体重（63±18）kg。疾病类型包括扩张性心脏病 17 例、缺血性心脏病 8 例、心脏手术后心力衰竭 4 例、限制性心肌病 2 例、肥厚型心肌病 1 例、心脏肿瘤 1 例、其他类型心肌病 2 例、先天性心脏病 1 例。左室射血分数（EF）≥30% 16 例，<30% 20 例。

本组患者体外循环时间（176±47）min，供心冷缺血时间（212±113）min，术后机械通气时间为（50±57）h。住院死亡 4 例：1 例因脱离体外循环困难，使用 ECMO 辅助，最终死亡；1 例死于肺动脉高压（肺动脉收缩压 > 67 mmHg），右心功能衰竭；2 例死于难以纠正的严重低心排，多器官衰竭。



讨论

受体准备 受体术前肺动脉收缩压 > 30 mmHg 者，口服伊洛前列腺素。医疗小组根据供体采集时间，协调手术小组时间并保持信息畅通。

术前管理

心脏移植术患者术前面临严重的低心排综合征。维持窦性心律，控制房颤患者心室率，对每搏输出量受限（如限制性心肌病）的患者至关重要。术前行 ECMO、植入型起搏/除颤器可降低麻醉诱导至体外循环前心搏骤停的风险。

麻醉诱导 麻醉诱导使用滴定法静脉诱导，以维持相对稳定的血流动力学为麻醉管理目标。丙泊酚扩张外周血管的作用在这类患者不容忽视，应谨慎使用。诱导期使用氯胺酮可能会加重严重肺动脉高压患者的右心功能不全。心脏移植术是准急诊手术，选择快速起效肌松剂进行麻醉诱导。心脏外科手术麻醉的“无应激”原则预防外科操作导致的恶性心律失常。大剂量镇静/镇痛药物的协同作用，可严重抑制交感神经活性导致血压急剧下降的“灾难性”后果。



麻醉深度维持在 BIS 值 40 ~ 60。本组患者麻醉维持采用全凭静脉麻醉，静脉输注右美托咪定 $0.3 \sim 0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、顺式阿曲库铵 10 mg/h 、舒芬太尼 $0.5 \sim 1.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。也可采用静吸复合麻醉。

体外循环后管理

心脏复跳后多为快速房室交界性心律，常规放置临时起搏器。通常以调整心率在 $90 \sim 110$ 次/min 为目标。去神经支配供心的心-肾反射异常，快速扩容时易导致水钠潴留和容量过负荷。

脱离体外循环后右心功能不全的预防和治疗是心脏移植术成功的关键。肺动脉导管监测若提示肺动脉压力进行性增高和急性右心功能不全，需积极快速处理，维持适当的前负荷，降低肺动脉压，同时适当剂量正性肌力药增快心率和心排血量，维持正常的体循环压力以保证冠状动脉灌注等。本组患者依肺动脉压选择使用伊洛前列腺素，降低外周血管阻力、肺血管阻力，改善右心功能。

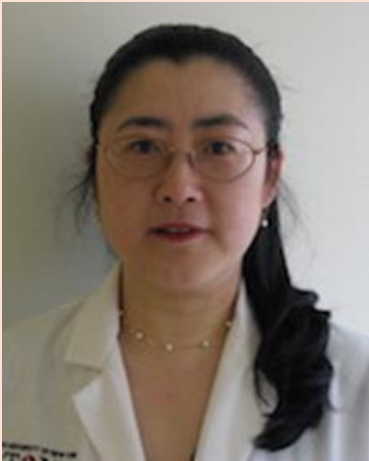
综上所述，心脏移植术麻醉管理需要熟知心力衰竭的病理生理机制，体外循环前维持患者血流动力学稳定，避免出现恶性心律失常；体外循环中提供良好的心肌保护，尽量缩短供心冷缺血时间；体外循环后积极保护右心功能，降低肺动脉收缩压、充分免疫抑制治疗。



参考文献

- [1] Ramsingh D, Harvey R, Runyon A, et al. Anesthesia for Heart Transplantation [J]. Anes Clin, 2017, 35(3): 453-471. DOI: 10.1016/j.anclin.2017.05.002.
- [2] Magner JJ, Royston D. Heart failure[J]. Br J Anaesth, 2004, 93(1): 74-85. DOI: 10.1093/bja/ae167.





CASA 前会长刘立新博士

老年人的创伤麻醉管理的特殊注意事项

LIXIN LIU (刘立新) MD, PhD DEPARTMENT OF ANESTHESIOLOGY

STONY BROOK UNIVERSITY HOSPITAL, STONY BROOK, NEW YORK

现代社会的特点是, 老年人的人口不断扩大。有更多的老年患者, 老年外伤患者手术麻醉的处理比年轻成年人要复杂得多, 老年患者的生理状况评估应考虑到与年龄有关的变化。护理受伤的老年患者需要彻底的术前评估和规划, 并参与一个多学科的临床团队。在二十世纪末, 近 20% 的受伤发生在老年人口。这些患者容易受到一种独特的损伤模式。他们的反应不同于创伤, 恢复得较慢, 并有更高的发病率和死亡率 [1]。我们对老年创伤最佳实践的理解和麻醉护理继续扩大, 就像在所有其他医学领域一样。老年人有独特的生理, 药代动力学和麻醉的关注, 不同于他们年轻的同行。

老年创伤患者

世界上大多数国家都接受 65 岁以上是老年人。作为老年人的定义: 老年: 65 岁到 74 岁, 高龄: 75 岁到 84 岁, 超高龄: 85 岁及以上。衰老导致细胞功能逐渐下降, 导致器官机能丧失。细胞失去响应伤害的能力, 最终死亡。因此, 衰老是一种渐进的过程, 被描述为生命的维持, 而调节能力却在减少 [2]。它与受损的适应性和稳态机制有关, 从而增加了对压力影响的敏感性。功能似乎是不变的, 但生理储备减弱。任何对年轻成年人耐受的平衡性的破坏可能会使老年人的功能下降。药物和共病的可变反应进一步加重了这种情况。

老年人的生理变化

由于衰老过程, 存在广泛的生理变化, 每一种变化导致在压力期间维持体内平衡的能力降低。

心功能下降 50% 之间的年龄 20 和 80 年。老年人增加动脉硬化, 增加心室硬化, 这种受损的心功能, 对儿茶酚胺的敏感性降低 (可能与 β 阻断剂治疗重叠), 使血流

动力学受损的老年患者的管理复杂化。50 岁以上的肾脏质量丧失, 肾小球滤过率相应下降 [3]。

在老年人群中, 呼吸功能受到损害, 有观察到的肺弹性反冲的损失和显著减少的重要能力。这些变化导致依赖膈肌呼吸, 受损的粘液纤毛清除细菌, 和减少咳嗽的能力 [4]。

通气和灌注的正常匹配有中断。强迫呼气容积在 1 秒内, 强迫肺活量和呼气峰值流速降低。这种扩散能力的变化, 在通风-灌注错配和闭合容积的改变意味着基线动脉氧张力随年龄的降低 [5]。合规性的改变导致呼吸的增加, 这些因素的结合意味着老年患者呼吸衰竭的风险增加, 导致机械通气的发病率更高, 急性肺损伤和通气相关肺炎是由于长期重症监护室停留和高发病率的结果。内分泌功能有年龄相关的变化。随着衰老, 组织对甲状腺素及其生产的反应性降低, 皮质醇的分泌物似乎不会随着衰老而改变。

Clinical Frailty Scale*

 1 Very Fit – People who are robust, active, energetic and motivated. These people commonly exercise regularly. They are among the fittest for their age.	 7 Severely Frail – Completely dependent for personal care, from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~ 6 months).
 2 Well – People who have no active disease symptoms but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very active occasionally, e.g. seasonally.	 8 Very Severely Frail – Completely dependent, approaching the end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.
 3 Managing Well – People whose medical problems are well controlled, but are not regularly active beyond routine walking.	 9 Terminally Ill – Approaching the end of life. This category applies to people with a life expectancy <6 months, who are not otherwise evidently frail.
 4 Vulnerable – While not dependent on others for daily help, often symptoms limit activities. A common complaint is being “slowed up”, and/or being tired during the day.	Scoring frailty in people with dementia The degree of frailty corresponds to the degree of dementia. Common symptoms in mild dementia include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal. In moderate dementia, recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting. In severe dementia, they cannot do personal care without help.
 5 Mildly Frail – These people often have more evident slowing, and need help in high order IADLs (finances, transportation, heavy housework, medications). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation and housework.	* 1. Canadian Study on Health & Aging, Revised 2008. 2. K. Rockwood et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-495.
 6 Moderately Frail – People need help with all outside activities and with keeping house. Inside, they often have problems with stairs and need help with bathing and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.	

老年损伤机制

老年人胸部受伤的风险较高, 较老的驾驶员有更高的肋骨和胸骨骨折的发病率, 由于骨质疏松症的发病率很高, 椎骨, 髌关节和前臂远端骨折似乎有增加, 与年轻的成人外伤患者相比, 老年受害者不太可能因意外

事故而死亡，死亡通常与合并症，功能减退和术后并发症有关。

严重的意外事故不是老年患者向创伤股提出的最常见原因。伤害的最常见的机制是下降。影响老年人跌倒的各种因素，如步态不稳，体位性低血压和反应时间慢 [6]。跌倒可能导致严重伤害。据估计，摔伤可能会导致超过 50% 的创伤性死亡。尽管有轻微的损伤机制，但严重受伤的患者更有可能年龄超过 55 岁，老人的死亡率尤其高。

涉及司机或行人的交通意外，是造成老人伤亡的第二和第三个最常见的原因，分别为潜在疾病，听力或视力下降，肌肉虚弱，和减少反应时间是促成因素。

在老年人群中，热损伤发生得更频繁。这种增加的风险可能是由于嗅觉，听力障碍或视力下降，移动性和反应时间减少所致。这些伤害倾向于更严重的表面面积和深度 [7]。更严重的热损伤的倾向可能是由于年龄相关的变化在皮肤形态学和减弱的视觉，嗅觉和听觉感官。

损伤评估和复苏:

气道

由于直接伤害，水肿或异物，气道可能被身体阻塞。如果意识水平降低，患者可能无法保护呼吸道。这两种情况都可能需要气管插管。经口气管插管麻醉下的神经肌肉阻滞和在线宫颈定位仍然是最安全和最有效的方法，在严重受伤的患者气道控制。表 1 载有关于用于促进插管的麻醉药物剂量的建议。在年长的成年人，许多用于促进插管的镇静剂的剂量可能需要进一步改变，由于创伤或与衰老相关的生理变化 [8]，老年患者的药代动力学可能被改变。

表 1 老年患者气管插管麻醉药物用量的变化

药物类	老年患者剂量的变化
镇静剂	减少 50% 的丸剂量
神经肌肉阻滞剂	不减少丸剂量
阿片类药物	减少 50% 的丸剂量

为了避免老年创伤患者的低血压，需要减少剂量的依托咪酯，巴比妥和苯二氮。例如，一个 80 岁的创伤患者

需要少于一半的依托咪酯，以达到与 22 岁的病人相同的脑电图终点 [9]。当病人休克时，老年患者的血压降低尤其明显。氯胺酮通常用于创伤情况。在老年患者，这种药物有一个减少的清除，并预计有更长的行动时间。

阿片类药物在老年患者中的药代动力学有增加或改变。建议减少吗啡用量，阿芬太尼，芬太尼 [10] 和瑞芬太尼 [11]。此规则的唯一例外是哌替啶，其中未显示清除率或终端消除半衰期值的更改。然而，由于其中枢神经系统活性毒性代谢产物，去甲哌替啶，它的使用是不提倡在老年患者。



在老年人群中，由于神经肌肉阻滞剂的上升调节，在理论上，减少身体活动会导致灵敏度降低。相比之下，增强运动增加了对神经肌肉阻断药物受体的敏感性。临床上，神经肌肉阻滞剂的剂量通常不变。

对老年患者的首次气道管理有许多注意事项，由于所有肌肉和神经元素的广泛损失，喉结构在功能上逐渐恶化。老年患者的保护性气道反射减少。误吸是更普遍的，并且规划是需要它的预防。老年人的变化，颈椎和颈部活动减少，嘴张开的小，声门开的小，牙齿脆弱。记住：呼吸道管理可能更困难，倾向于气道崩溃，肺炎的风险，加强呼吸，高碳酸风险血氧水平降低，对补充氧的需要更大。

老年人对麻醉的影响:

困难的交流，合作和协调，在手术前的认知功能是要注意的，老年病人需要更多的时间从全麻中恢复过，特别是如果患者在术前是迷惑状况。老年患者会有不同程度的谵妄，对抗胆碱药物敏感，如果没有额外的镇静作用，谵妄就少了用区域阻滞麻醉，局麻，全麻，和吸入麻醉药的剂量要求减少。

麻醉医生必须记住和做: 了解老年生理和老年性疾病的术前管理. 对器官功能和储备的细致的术前评估, 精细的药物选择和剂量滴定, 注意液体疗法, 麻醉技术的选择应该由外科手术, 疾病状况来选择, 有效的术后疼痛控制。

结论:

1. 衰老与所有器官系统中功能储备的逐渐丧失有关
2. 老年患者对麻醉药物更敏感
3. 年龄的生理变化对围术期有很大影响
4. 一定要掌握好对老年患者进行术前的评估以及对手术中老年患者的详细关注

总结

一些老年人是独立的, 并保留瘦体质量和心肺功能。他们有类似于年轻个体的生理反应。在这些患者中, 与手术干预相关的风险很低。相反, 患有多种疾病和能力有限的老年人患有心血管和肺部疾病, 并有较高的手术相关风险。

由于这些混杂的变化, 任何干预的潜在好处和风险在老年人中更难以评估。对年轻患者合理的生理状况进行假设可能不适合老年患者。有时, 在明确确定的患者中, 早期的积极方法可能会预防发病率。

影响老年外伤患者围手术期管理的最佳结果有几个因素:

(1) 术前仔细评估和优化;(2) 尽量减少体温过低、低氧血症和疼痛的围手术期压力;(3) 细致的围手术期注意避免体液和电解质平衡的临床并发症和心血管和呼吸功能受损。护理受伤的老年患者需要彻底的术前评估和规划, 并参与一个多学科的临床团队, 熟悉和感兴趣的管理老年外科病人。有了这种包容性的方法, 大手术可以以低风险, 短暂住院和快速恢复到全面功能为目标的护理。



创伤最好通过团队方法进行管理, 彻底的初级和次级调查是识别危及生命的伤害的关键, 作为麻醉医生熟悉高级创伤生命支持 (ATLS) 可以促进有效参与创伤复苏, 并允许制定围手术期管理计划。可以促进有效参与创伤复苏, 并允许制定围手术期管理计划。

参考文献:

- [1] McMahon DJ, Schwab CW, Kauder D. Comorbidity and the elderly trauma patient World J Surg 1996;20:1113–9.
- [2] Travis KW, Mihevc NT, Orkin FK, et al. Age and anesthetic practice: a regional perspective. J Clin Anesth 1999;11:175–186.
- [3] Buemi M, Nostro L, Aloisi C, et al. Kidney aging: from phenotype to genetics. Rejuvenation Res 2005;8:101–9.
- [4] Janssens JP. Aging of the respiratory system: impact on pulmonary function tests and adaptation to exertion. Clin Chest Med 2005;26:469–84.
- [5] Nickalls RW, Mapleson WW. Age-related iso-MAC charts for isoflurane, sevoflurane and desflurane in man. Br J Anaesth 2003;91:170–4.
- [6] Morris JA Jr, MacKenzie EJ, Edelstein SL. The effect of preexisting conditions on mortality in trauma patients. JAMA 1990;11(263):1942–6.
- [7] Linn BS. Age differences in the severity and outcome of burns. J Am Geriatr Soc 1980;28: 118–23.
- [8] Vuyk J. Pharmacodynamics in the elderly. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2003;17: 207–18.
- [9] Arden JR, Holley FO, Stanski DR. Increased sensitivity to etomidate in the elderly: initial distribution versus altered brain response. Anesthesiology 1986; 65:19–27.
- [10] Shafer SL. The pharmacology of anesthetic drugs in the elderly patients. Anesthesiol Clin North America 2000;18:1–29.
- [11] Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl: I. Model development. Anesthesiology 1997; 86:10–23.



西安交大一附院赵鸽医生

创伤患者的评估及麻醉管理

赵鸽 1 王强 1 Lixin Liu (刘立新)2

1 西安交通大学医学院第一附属医院麻醉科

2 Stony Brook University Medical Center

创伤患者大多数是多个部位损伤，通常需要多学科协作进行全身治疗，从急诊室、手术室到重症监护室，

麻醉医生参与了创伤患者管理的各个环节。20 世纪 70 年代以来，发达国家相继建立了创伤救治体系，在创伤救治中发挥了重要作用。最近的一项分析证实，有效的创伤救治系统可以使创伤患者的总死亡率降低 15%。创伤救治的成功是有时间依赖性的。“白金十分钟”和“黄金一小时”即指受伤后开始明确治疗的目标时间和院前团队赶到现场的时间，强调时间在创伤救治中的重要性。成熟的创伤救治旨在确保受伤的病人被迅速送往适当的创伤中心，并在黄金时间内控制伤情，进行最终治疗。及时有效的治疗不仅可以大幅降低早期死亡率，而且还可以明显降低创伤后脓毒症、MODS 等并发症的发生率。本文旨在指导麻醉医生对创伤作出及时正确的评估，进行有效的围术期管理，降低创伤患者并发症及死亡率，改善患者预后。

一 创伤的初期评估和麻醉管理

创伤的初期评估和麻醉管理对创伤病人尤其重要，创伤救治中要尽可能迅速进行伤亡初步评估，进行必要的临床干预措施。如果拖延会延误了最终的治疗，可能导致“致命的三联症”——低体温、酸中毒和凝血障碍的发生，增加创伤死亡率。创伤的初期评估和麻醉管理从气道、呼吸、循环、伤残 / 神经功能和周围环境条件等因素展开治疗。

1. 气道

研究发现，有八分之一的创伤患者在到达医院时出现部分或完全的气道阻塞，其中 7%是由于气道管理不满意造成的，8.3%为脊柱不稳定引起的。创伤患者可能存在饱胃、颈椎不稳定、气道损伤、面部骨折等问题，增加了建立气道期间返流误吸、颈椎损伤、通气或插管失败的风险。因此，在治疗创伤时，应对

气道进行仔细评估，寻找当前潜在的气道阻塞的迹象。

1) 气道评估包括检查

异物、面部和喉部骨折及扩大的颈部血肿。呼吸困难、咯血、发音困难、喘鸣、气体从颈部伤口溢出都是气道损伤的标志，必须及时去除分泌物、血液、呕吐物、及各种异物（牙齿或假牙）。

2) 搬动患者或插管时尽量减轻颈椎活动，如果必须移除制动固定装置，助手必须保持患者头部中立位。如果颈椎保护措施到位，那么在插管时应注意保护颈椎稳定。

3) 在通气增加氧合之前，必须使气道通畅。当怀疑患者不能保持气道完整性时，则必须建立可靠气道。创伤患者在事故发生时可能吞下了血液和其他物质易造成误吸。对于意识降低的病人，可以通过简单的操作来实现气道通畅，例如托下颌和清理气道，或者使用辅助设备，如口咽气道或喉罩，通过气管插管来获得最终的气道通畅。在麻醉快速序贯诱导气管插管过程中，应施加环状软骨压迫防止误吸。气管插管的实施：快速诱导气管插管是常用的方法，如果困难气道可采用喉镜或纤支镜经鼻或经口清醒插管，经鼻盲探插管用于有呼吸的病人，清醒环甲膜穿刺或气道造口用于紧急建立气道的患者。对于躁动或无意识的患者，经常采用经口快速气管插管的方法。插管前应给予高流量的氧气。

4) 麻醉快速诱导药物的选择主要取决于麻醉医师。重大创伤患者可能血流动力学不稳定，诱导剂的剂量应酌情减少；使用熟悉的药物要比首次使用不熟悉的药物更安全。参加抢救的麻醉医师还应该熟悉急诊室的急救设备，包括困难气道设备。近年来，可视喉镜在临床上广泛应用，这些设备的应用改善了插管时困难气道和创伤患者的视野，提高了插管成功率。如果插管



西安交大一附院麻醉主任王强教授

困难则考虑使用喉罩通气，或请耳鼻喉外科医生进行紧急气管切开术。

5) 通过双侧呼吸音听诊和呼气末 CO₂ 确定气管导管的位置，保证足够的通气和氧合。

2. 呼吸

对于创伤患者应快速评估肺、膈肌和胸壁的功能，及时通过面罩和气管导管供氧。维持气道通畅。应用面罩吸入高流量氧气使目标氧饱和度维持在 94-98%。

1) 通过评估胸壁起伏和双肺听诊确认气体交换是否充分，视诊和触诊能够快速发现损伤，如气胸。

2) 张力性气胸、大量血胸、肺挫裂伤是快速肺通气功能降低的常见三种损伤，必须及时发现。开放性气胸应该覆盖一个带有单向阀的专门的胸膜密封装置。简单的气胸不需要治疗，但张力性气胸引起通气和/或血液动力学紊乱需要减压治疗。张力性气胸在可行的情况下，应在通气病人中插入闭式胸腔引流管，正压通气会使张力性气胸进一步恶化，并迅速导致心衰；大量的血胸在进入医院前不应该排除干净，除非严重影响通气，因为这样做会导致大量循环容积的丧失。

3) 创伤患者的呼吸和气体交换必须在气管插管或正压通气后再次评估，及时纠正治疗。

3. 控制大出血，进行循环管理

严重多发伤患者伤情重而复杂，出血量多、速度快，常伴有严重的内环境紊乱，循环不易维持。创伤发生后大出血是最主要的死亡原因之一，必须及时处理。通过询问受伤史、体格检查、实验室检查以及辅助检查迅速明确诊断，判明伤情。创伤引起的大量出血与组织灌注不良、多器官功能障碍及死亡相关。**凝血障碍是创伤致命三联症之一**，大约三分之一的创伤患者在入院时有凝血功能障碍，其预后比没有凝血功能障碍的患者差。

1) 创伤患者失血的程度可以通过监测来评估，如心率、无创血压、呼吸频率和毛细血管再充盈时间。初

期通过触诊脉搏和测血压进行血流动力学的初步评估；

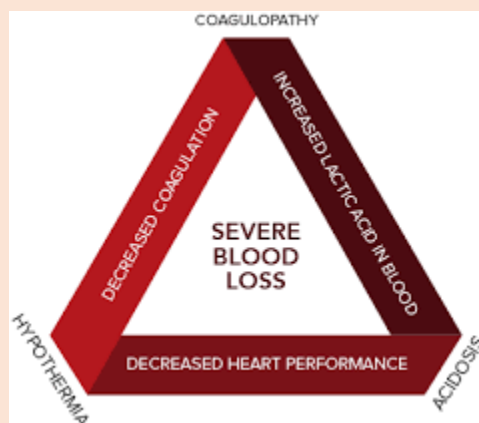
2) 开放静脉通道。至少开发两条粗静脉通道（最好 14G）并确认其正常工作。如外周静脉置管失败，需行颈内静脉、锁骨下静脉或股静脉穿刺置管。颈外静脉也可选用，但颈椎损伤患者头部制动，也会造成静脉穿刺困难。

大多数创伤患者都是低血容量，需要输液，容量复苏需个体化。输液的种类和时机至关重要。

1) 快速输注加热的晶体液，尤其是输注乳酸盐林格液可以暂时补充血容量，但输注晶体液缺点是稀释了凝血因子和血细胞，虽然可以暂时增加血容量提升血压，但可造成凝血障碍导致进一步出血。尽量减少使用冷晶体液，这将降低凝血障碍、低体温和酸中毒的风险。

2) 由于库血、回收的自体血中不含血小板和凝血因子，对于失血量超过自身容量 30-40% 的患者，输注红细胞的同时需补充凝血因子，早期补充凝血因子很重要。如患者需持续输血，应尽早补充新鲜冰冻血浆和血小板。同时实验室检测血红蛋白、凝血功能测定及血小板计数，指导血液输注。大出血患者使用红细胞和新鲜冰冻血浆的比例为 1:1 目前已被广泛认可。为了纠正凝血，输注血小板和冷沉淀也可能是必需的。研究表明在大量输血的情况下，建议早期使用氨甲环酸，静脉注射抗纤溶药氨甲环酸在损伤发生 3 小时内给予是有效的。大量血液制品复苏会导致低温、高钾血症、低钙血症，必须加以纠正。

3) 重大创伤后出血管理指南建议创伤患者应使用床旁监测设备，包括使用腹部超声 (FAST) 或 CT 快速识别腹腔游离液体，以及使用血栓弹力图 (TEG) 或旋转血栓弹力设备 (ROTEM) 检测凝血功能，从而快速识别出血，快速有效地判断凝血因子、纤维蛋白水平和血小板的缺失情况，有效指导成分输血。研究证明这些方法的使用为大量成分输血提供了早期预测，指导早期纠正凝血，从而减少了对血液制品的需求。



子、纤维蛋白水平和血小板的缺失情况，有效指导成分输血。研究证明这些方法的使用为大量成分输血提供了早期预测，指导早期纠正凝血，从而减少了对血液制品的需求。

3) 在复苏的初期阶段, 血管活性药不能取代充足的液体补充, 当液体复苏期间有明确的组织灌注不足时, 需要应用血管加压药暂时维持灌注压。

4. 伤残 / 神经功能评估

近年来急性颅脑损伤的发生率和病死率均较高。急性脑损伤患者经常伴有脑肿胀、头皮开裂、腹部创伤、颅脑骨折等疾病, 患者会出现不同程度的昏迷, 严重者会出现休克, 甚至死亡。对创伤患者简要的神经功能评估能提高脑灌注和脑氧合, 为预测患者预后提供简单快速的方法。

1) 可用 AVPU 方法描述意识水平 (A: 警觉; V: 对声音指令的反应; P: 仅对疼痛刺激有反应; U: 对所有刺激无反应), 常用的 Glasgow 昏迷评分法 (GCS), 从睁眼反应、运动反应、语言反应三方面全面评估患者的意识和神经系统状态, 对预后具有很好的预见性。创伤患者的神经功能可能会迅速恶化, 因此需要频繁再次评估。意识改变时需要立即重新评估患者的氧合和循环功能。

2) 急性创伤性脑损伤患者的麻醉诱导有许多危险因素, 要确保患者脑灌注压和循环的稳定。同时要控制和维护患者的呼吸, 确保患者得到充分氧合。对于颅内压升高的患者, 静脉麻醉药咪达唑仑、异丙酚、依托咪酯能通过降低脑代谢率进而减少脑血流; 氯胺酮可收缩脑血管, 不推荐使用; 高浓度卤代吸入麻醉药扩张脑血管, 增加脑血流和颅内压, 因此建议吸入麻醉药物使用浓度应当低于 IMAC; 肌松药琥珀胆碱可引起肌肉抽搐和颅内压升高, 预注少量非极化肌松剂可减少不良反应的发生; 适度的 CO₂ 过度通气可以降低颅内压。

5. 低温

创伤病人在抵达医院时常伴有低温。低温 ($\leq 33^{\circ}\text{C}$) 可明显降低血小板的黏附功能和凝血酶的活性, 造成凝血障碍, 使输血、输液量显著增加; 低温也不利于末梢循环的恢复, 导致酸中毒加重, 延长苏醒时间; 低温可增加创伤患者的死亡率。因此在救治过程中应积极采取保温、复温措施, 尽量减轻低温的程度, 减少低温持续的时间。防止低温的措施有尽快脱去患者湿衣服, 盖上温暖、干燥的毯子, 使用保暖床

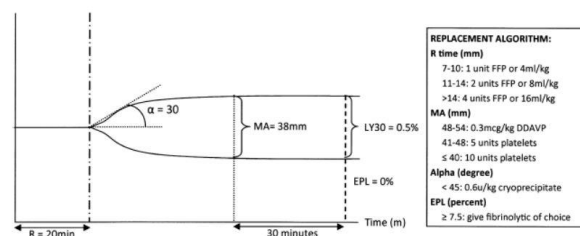
垫和热空气保暖装置; 复苏的液体应加热, 尤其是在加速输液时; 同时保持温暖的环境。

二 实验室检查

实验室检查包括血型、交叉配血试验、血细胞计数、血小板计数、凝血酶原时间、部分凝血活酶时间、电解质、血糖、血尿素氮、肌酐、尿常规等。

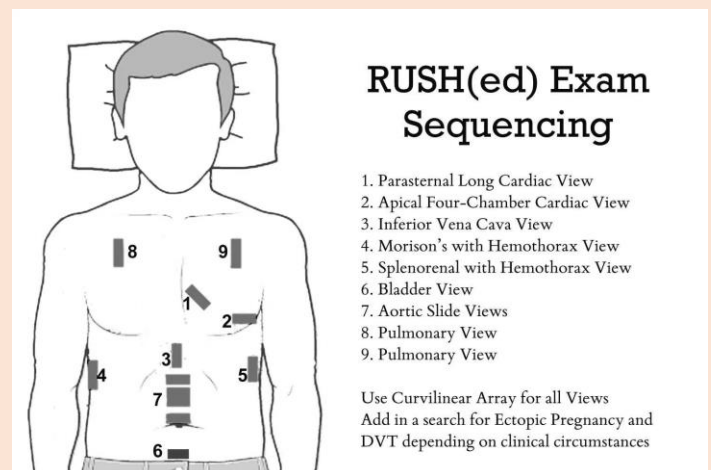
Baylor Approach

- ~ 10 year experience with TEG-directed resusc.
- Use conventional TEG rather than r-TEG



Tapia NM, ... Mattox KL, Suliburk J. J Trauma Acute Care Surg 2013; 74: 378-86

- 1 影像学检查包括对创伤患者行颈椎、胸片、腰椎、骨盆拍片、腹部 CT。
- 2 重大创伤患者均需做 12 导联心电图 (ECG) 检查, 有助于判断有无心肌损伤。
- 3 腹部超声检查重点检查肝脏、脾脏、膀胱周围积液和心包积液, 有助于判断腹腔出血。



三 术中监测及麻醉管理

术中监测依据患者损伤的严重程度和并存疾病而定。患者入室后立即予以面罩吸氧, 开放两条以上静

脉通路,快速扩容,桡动脉穿刺置管监测有创动脉压,尽可能选择对循环抑制轻的麻醉药物诱导和维持麻醉,术中常用监测有:有创动脉压、HR、ECG、SpO₂、PETCO₂、CVP、尿量和鼻咽温、动脉血气,主要输液通路接有加温、加压装置。如果血流动力学不稳定或对容量治疗及血管活性药无效,应进行心排量监测。既往无心肺疾病的,以 SBP 90-100mmHg、尿量>0.5 ml / (kg·min)、Hb 70~90g/L 作为复苏目标,对于有冠状动脉病变的患者,主张维持 Hb 维持在 90~100g/L 以上,红细胞输注应该做到个体化,权衡利弊,减少不必要的输血。纠正输血引起的低钙,低钾、代谢性酸中毒。给予碳酸氢钠纠正低灌注引起的代谢性酸中毒。

1 选择适当的麻醉方法,术中严密监测和管理,麻醉诱导前应充分扩容,并尽可能选择对循环抑制轻的麻醉药物,如芬太尼、依托咪酯和氯胺酮,同时采取积极的措施防止返流误吸,对保证创伤性休克患者手术的顺利进行及术后恢复具有重要意义。

2 有创动脉压监测对血流动力学不稳定和呼吸衰竭患者有较大意义。定期复查动脉血气(0.5~2h 一次),及时纠正电解质、酸碱平衡紊乱,指导 RBC 的输注。

3 中心静脉压测定有助于评估患者的容量状态和指导应用血管活性药物。

4 对于心室功能障碍、严重冠状动脉疾病、心脏瓣膜病或多脏器受累的患者,肺动脉导管置入可以评估心脏功能状态,指导临床治疗。需根据患者的临床状态和容许时间制定置管方案。

5 血管收缩药和加压素的使用:若液体治疗欠佳,可使用去氧肾上腺素、多巴胺、血管加压素等血管活性药物以维持收缩压>90mmHg。

6 血糖控制:创伤患者高血糖(血糖>11.1mmol/L)与术后死亡率增高及神经功能的不良预后密切相关。目前推荐围术期血糖在 6~10 mmol/L,避免血糖的剧烈波动。

7 颅内压的控制:对于神经外科手术,术中应控制颅内压,避免出现颅内高压。A.过度通气:避免长时间过度通气(PaCO₂ 28~33mmHg),同时进行脑氧监测,防止脑缺血发生。B.高渗液体治疗:甘露醇负荷剂量

为 0.25~1g/kg,不推荐持续输注。C.平卧位头抬高 30 度可改善静脉回流,降低颅内压。

8 腹部创伤:对于穿刺伤患者,如果穿刺物仍然保留在体内,取出异物时可能会引起大出血,应在麻醉诱导后进行异物取出术,并做好纠正大出血的准备。肝脏损伤可能会伴有大量出血,死亡率高,人工压迫能够暂时控制出血,为液体复苏赢得时间。

9 胸部创伤:患者常伴有肋骨骨折,第一肋骨骨折可能并发胸内损伤,多发性肋骨损伤常累及 7~10 肋,可能并发肝脏或脾脏破裂。临床常采用双腔气管导管、支气管导管、支气管阻塞导管等肺隔离技术防止患侧肺出血浸及健侧肺。

10 心脏和大血管损伤:心脏钝挫伤可导致心肌损伤、心室破裂、瓣膜损伤、心脏压塞或心律失常;Beck 三联症即颈静脉怒张、心音低钝、低血压,在 30%心脏压塞患者中会出现。应选用心脏超声快速诊断。心包腔穿刺术用于心脏修补前稳定患者病情。心脏创伤患者多有低血压和心脏功能受损,许多修补手术需在体外循环下进行。交叉配异型血和 O 型 Rh (-) 需要在诱导前准备,正性肌力药和血管收缩药也应准备,以治疗严重低血压。

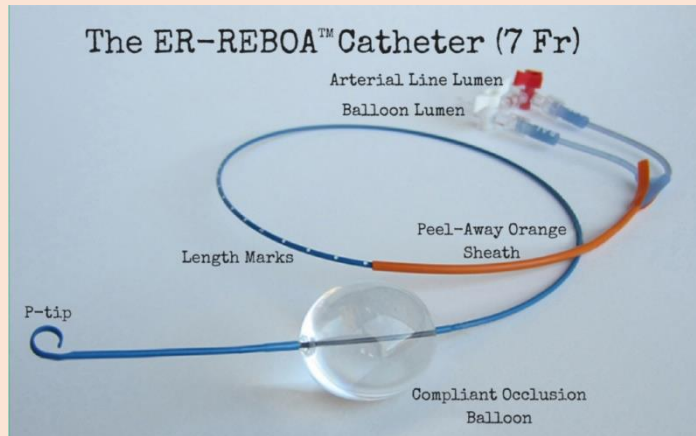
创伤患者围手术期管理的主要目标是对病情进行正确快速评估,加强生命体征监测和诊疗管理,早期发现并积极处理各种相关并发症,改善重要脏器血液灌注,纠正微循环障碍,全面严格地管理患者的循环、呼吸、温度、凝血等,保证麻醉手术顺利进行,以改善创伤患者预后,降低死亡率。



紧急大出血时置放救命主动脉内气囊导管 (ER-REBOA™)

CATHY CAO (曹锡清), MD, FASA

MEDSTAR WASHINGTON HOSPITAL CENTER



REBOA (Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta) Catheter 于 2015 年 10 月 25 日经美国 FDA 批准临床使用, 现已在各大 Level1 创伤中心使用。

REBOA 前瞻性注册数据研究已在欧美日创伤数据库开展。这一新式武器为抢救不可压迫性躯干大出血

(NCTH) 赢得了时间, 降低了死亡率。美国创伤外科医生学会最新发表的总数文章报道, 与传统的 202 例救命开胸术患者比较, 85 例使用 REBOA 的患者存活到出院的比率增加 (10 与 3 %), 特别是不需要心肺复苏 CPR 的患者 (22 与 3 %)。另外一大优越性是在到达医院前的路上、急诊室和手术室插管前置管, 在出现心血管容量耗竭前预防性埋置。REBOA 也可用于辅助进一步的影像检查或实施动脉造影栓塞术。

根据欧美多国联合创伤系统临床实践指南 38 号 JOINT TRAUMA SYSTEM CLINICAL PRACTICE GUIDELINE (JTS CPG ID: 38), 战场上大出血是可以防止的死亡中最重要的一个原因。理想上 REBOA 最好在心脏骤停出现之前使用。不能压迫的躯干出血 (NCTH) 隐性不易发现, 不能压迫止血, 所以异常凶险致命。NCTH 由以下情况组成:

- 1) 躯干大血管创伤
- 2) 肺脏创伤
- 3) 腹部实体脏器创伤
- 4) 盆腔骨折

ER-REBOA™ 作为一项临时辅助手段, 给外科止血提供了微创的桥梁性措施。目前的临床适应证:

- 1) 腹主动脉瘤破裂

- 2) 择期癌症跟除术
- 3) 妇科病理性盆腔大出血, 子宫破裂
- 4) 不能压迫的躯干出血

REBOA 置管快速简单, 共有六步:

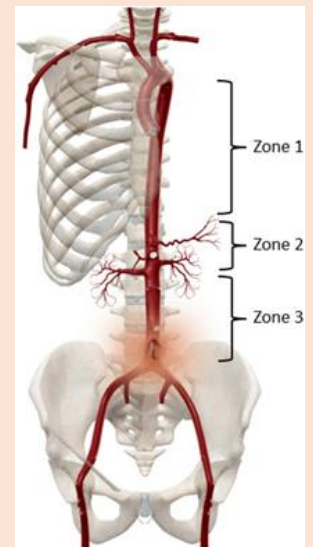
1. 测量距离: 用普通标准方法从一侧股动脉进针, 确定进入血管后放入导丝, 将针头置换为带瓣膜的 15mm 长, 7F 粗的带血管扩张管的 ER-REBOA 牌子动脉导管引入鞘, 取出扩张管和导丝。然后用标尺测量从进针点到 1) 胸骨上凹的距离, 即第一区带, ~46cm 和 2) 剑突的距离, 即第三区带, ~28cm。

2. 排空: 确保主动脉气囊完全放气后, 保持真空 5 秒后关闭旋塞阀。推进和旋转塑料包皮将气囊严密包裹, 直到完全覆盖 P-导管小头, 一定注意确保气囊和 P-小头被裹紧包严。

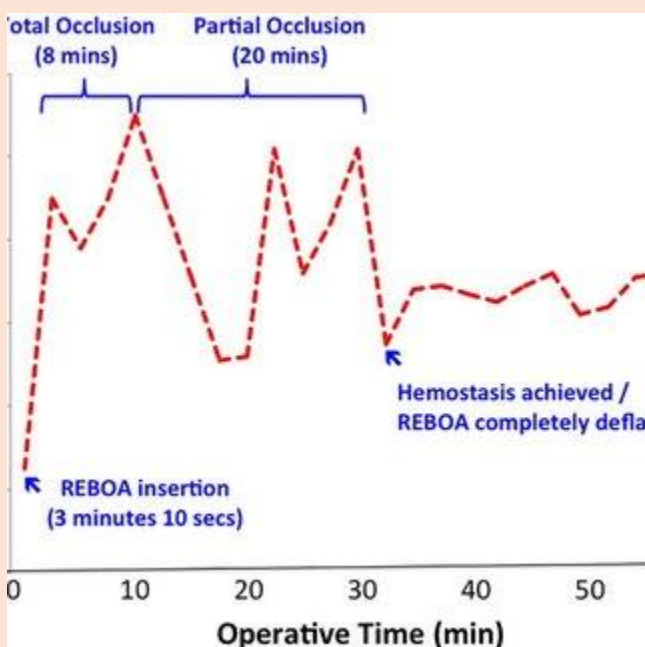
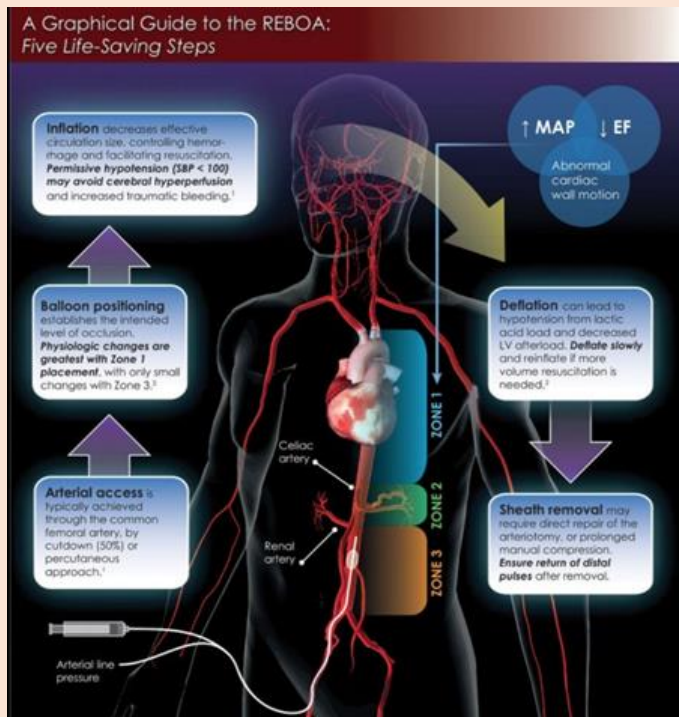
3. 冲洗导管: 连接动脉波监视仪并冲洗动脉导管, 确保排空所有气泡。

4. 置管: 将带包皮的气囊插入 7F 动脉导管引入鞘约 5mm 后, 握紧橙色的包皮, 然后推进蓝色气囊导管, 等待气囊全部通过瓣膜后撕开并拉出包皮, 进一步推送 REBOA 导管到预定的深度。如果有条件, 可以用不透辐射的标记在 X 光或放射透视镜下确定导管在主动脉内的位置。

5. 充盈气囊: 慢慢给气囊注射生理盐水, 第一区带 8cc 起始, 第三区带 2cc 起始, 然后检查动脉监测仪波形。首先观察气囊上端的血压升高, 第二触摸感觉另一侧股动脉脉搏消失, 第三记录气囊开始膨胀的时间。符合以上三点后关闭旋塞阀, 务必小心不要让气囊过度膨胀导致气囊破裂。



6. 固定：将蓝色的主动脉内气囊导管在靠近引入鞘处缝合固定好，用密封薄膜盖上。迅速进行分秒必争的大出血抢救治疗：止血缝合，MTP 输血等。胸腹主动脉或腹腔、盆腔脏器缺血时间与术后并发症相关。目前的临床经验建议第 I 区带 REBOA 可以放置 30-60 min，前脊髓动脉缺血超过时间有引起下肢永久瘫痪的危险，第 III 区 REBOA 如果需要可以持续膨胀更长时间。注意密切观察血压等保持血液动力学稳定。

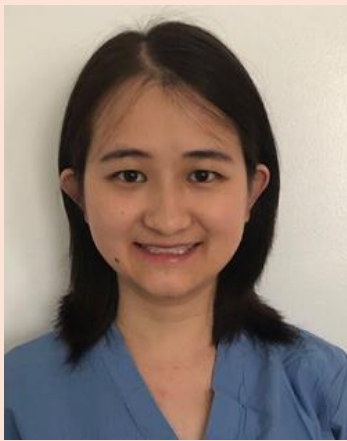


气囊放气要缓慢，团队要随时准备应对反弹性低血压，注意观察和及时治疗重新灌注后引发的各项影响血液动力学不稳定因素。还要强调预防低温，这是创伤的死亡三联征之一。抢救成功决定取出 REBOA 导管前，需要完全排空气囊内空气，保持真空 5 秒后关闭旋塞阀。慢慢捻撮导管有助于拔管，必要时也可同时将蓝色导管和橙色引入鞘作为一个整体一块取出。检查两侧大腿，确保两边股动脉有完整相同的脉搏。

参考文献：

1. JOINT TRAUMA SYSTEM CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta (REBOA) for Hemorrhagic Shock (CPG ID: 38). 09 June 2017.
2. Zaffer A. Qasim and Robert A. Sikorski. Physiologic Considerations in Trauma Patients Undergoing Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta. *Anesth Analg* 2017; 125:891-4.
3. Srikanth Sridhar et al. Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta: Principles, Initial Clinical Experience, and Considerations for the Anesthesiologist. *Anesth Analg* 2017; 125:884-90.
4. Eastridge BJ, Hardin M, Cantrell J, et al. Died of wounds on the battlefield: causation and implications for improving combat casualty care. *J Trauma* 2011;71(1 Suppl): S4-8.
5. Joint Trauma System: Damage Control Resuscitation, 2017; www.usaisr.amedd.army.mil/cpgs.html
6. Brenner M, Inaba K, Aiolfi A, et al. Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta and Resuscitative Thoracotomy in Select Patients with Hemorrhagic Shock: Early Results from the American Association for the Surgery of Trauma's Aortic Occlusion in Resuscitation for Trauma and Acute Care Surgery Registry. *J Am Coll Surg* 2018; 226:730.
7. Rasmussen TE and Cannon MW. Endovascular methods for aortic control in trauma.

www.Uptodate.com Nov.7, 2018



BI Deaconess MC 住院医师李娟博士

Internship 感言

Juan Li(李娟), MD; Anesthesia Resident

Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston

Intern 的最后一天结束了，终于有时间下来写写这一年的生活了，遇到的事情和经历太多，尽然也不知道从何说起，每天繁忙的工作下来，思考的时间都很少，或者选择不思考吧，才能把精力高度集中地完成一天的工作，一个人能够专注的事情有限。

前几天参加了 AGH (Allegheny General Hospital) 外科的毕业典礼，看起来感觉进入电视剧里面那种典型的西方“上流社会”的社交。这些精英的背后是残酷的训练，华丽的背后是精力、体力和能力的考验。

这一年在创伤转了 5 个月，接触车祸的第一现场，目睹了 2 次 thoracotomy，血泊之中…

这一年和一起工作并肩作战的同事生存下来，顺利毕业…

这一年从和病人交流比较胆怯，到已经“脸皮很厚”任运自如…

这一年从第二个月转 TICU 被 chief 批斗得体无完肤，到最后毕业出站得到 medical director 赞扬“the best resident of great work attitude of the last ten years”…（也不知道是不是美国人太会夸人了。。）

这一年也失去了很多

失去了一年的青春，明天就快三十岁了，感觉还是迷茫，有人说青春就是迷茫，这就是青春，自我安慰一下；

失去了跟很多老朋友老同学的交流，那些花儿那首歌“我们就这样各自奔天涯”，但愿心存彼此；

失去了正在经历即将落幕的这一年，已经过去的，皆为序幕。

今天算是在匹兹堡的最后一个整天吧，算是很闲的一天，也是很多事情，同事来帮忙搬家，送走了一些家具；然后搬家公司来搬走了其他的東西，可以 donate 到其他地方；一位老同学来访，分享这两年的生活经历和她的人生，人人都是一本精彩的书；今天和一位师兄吃完饭，谈到生活，谈未来，谈焦虑也谈希望。

突然意识到还没来得及好好整理，又要开始新的生活了，该说些什么呢？烦恼，很少跟别人分享，即使家人。我总是希望谈希望的东西，所谓的“正能量”控吧，生活总是充满了各种无常，但是因为人的态度不同，所以总有变好的可能！

最后谈到感恩，需要感谢的人太多，真心去感谢，以至于觉得说出来不如做出来显得更真诚。所以就去实践吧，感觉这一年太忙，以及各种压力，习惯了自己一个人去面对，也形成了只面对自己的习惯。以至于疏忽了自己对亲人朋友的很多关怀，这是让我感觉最内疚的地方。

接下来的一年，又是新的生活，有更多新的挑战。既然选择了这样的生活，就去热爱它。有能力能够帮助到别人是让我真正坚强的动力，自己和别人本来就是分不开的。对人对事不需解释，而是去用行动去诠释。

生活还在继续，信仰、初心都在路上。



CASA 团队应邀参加 11 月初在北京举办的 CSA/AACA 大会

HONGHUI FENG(冯鸿辉), MD; CASA PRESIDENT

第 15 届亚奥麻醉学术年会暨中华医学会第 26 次全国麻醉学术年会于 10 月 31 日至 11 月 5 日在北京国家会议中心召开。盛会期间一万三千多名海内外麻醉界同仁聚集一堂。美国华人麻醉医学学会 (CASA) 的许多成员应邀参加了这次大会。现任会长冯鸿辉, 候任会长汪红, 前任会长李韵平, 刘恒意, 副会长张晓燕等应邀在大会期间做学术报告, 或主持分会场等。与会的其他 CASA 会员在大会上发言者有王景平, 麻浩波, 彭勇刚, 周捷, 李成付等。由副会长张晓燕、黄佳鹏和第四军医大学张慧主编的《美国麻醉质量管理应用手册英汉对照》的赠书仪式吸引了很多与会者, 书册供不应求。



CASA 执行委员会成员们与中华医学会麻醉分会和中华医师协会麻醉医师分会的领导们在会议期间多次接触交流, 探讨了以往的成就和今后交流互访方向及合作方式, 为未来的发展打下了更坚固和良好的基础。同时执行委员会成员们也接触了兄弟学会的代表。同 James



Grant, MD, ASA 主席; Jannicke Mellin-Olsen, World Federation of societies of Anesthesiologists 主席; Dr. Wayne Morriss, Director of Programmes, World Federation of Societies of Anesthesiologists; Prof. Cong



Quyet Thang, 越南麻醉医学学会主席举行了会谈, 表达相互合作的良好愿望。



本次麻醉盛会不仅是学术交流更是好友聚会。多年未见的老朋友得以重聚, 从未谋面的网友得以相识。在此让我们再次由衷地感谢北京麻醉医学分会作为东道主的周密的安排和盛情的款待。



赤峰行

美国华人麻醉医学学会(CASA)会长 冯鸿辉, MD

由 CASA 元老刘恒意教授倡导, 以“到中国基层去”为宗旨的医学讲学团活动至今已第六个年头了。这一活动受到所到之处当地麻醉同仁的热情欢迎和好评。今年在中华医学会麻醉分会马虹教授的积极组织和精心安排以及代表团成员们的共同辛勤努力下取得了又一次成功。

由 CASA 现任会长冯鸿辉, 前任会长李韵平, 刘恒意和林依慧医师, 以及中国医科大学第一医院王俊教授组成的一行五人讲学团, 应中华医学会麻醉学分会及内蒙古自治区医师协会和内蒙古自治区麻醉学会分会邀请, 于十月底从大洋彼岸飞抵内蒙赤峰, 开始了为期三日的学术交流活动。深秋的内蒙赤峰已有几分寒意, 但热情豪爽的赤峰麻醉同仁们却让讲学团成员们倍感温暖。

第一天的学术报告会是由赤峰市医院副院长, 内蒙古自治区医学会麻醉学分会副主委, 内蒙古自治区医师协会麻醉医师分会副会长张析哲教授主持。与会者还有赤峰市卫计委副主任刘成斌, 内蒙古自治区医学会麻醉学分会主委, 内蒙古自治区医师协会麻醉医师分会会长, 赤峰市医院院长孙义教授以及当地医院, 旗县医院麻醉界同仁共 200 余人。讲学团成员和与会者就慢性疼痛, 神经调控, 围术期大出血的临床管理, 现代产房建设, 吸入麻醉, 心排量监测, 新生儿及胎儿手术麻醉进展, 优化疼痛管理加速患者康复等麻醉医学有关的临床问题进行了探讨。令人感动的是与会者们放弃周末休息, 很多人从百公里之遥赶来参会, 会场座无虚席。现场互动环节更是积极热烈, 从临床问题谈到社会问题, 包括处方药物滥用甚至大麻合法化等热门话题。大家意犹未尽, 大会结束时间一再延长。

第二天讲学团成员们参观了赤峰市医院和赤峰市第二医院, 并进行了现场交流。讲学团参加了赤峰市医院麻醉科的早交班, 听取了麻醉医师的交班报告。期间一例先兆子痫, HELLP 综合征合并妊娠糖尿病需急诊剖腹产的病例引起了产科麻醉专家李韵平医师的注



意。在她的带领下当即组织了多学科讨论会。在产科、麻醉科和护理部的协同努力下, 制定了临床诊疗方案及实施计划。其他讲学团成员巡回于手术室之间。冯鸿辉医师示教了超声介导局麻术后镇痛; 刘恒意医师展示了双腔管置放; 林依慧医师讲解小儿麻醉。午休后, 讲学团成员驱车来到了赤峰第二医院。院领导亲自

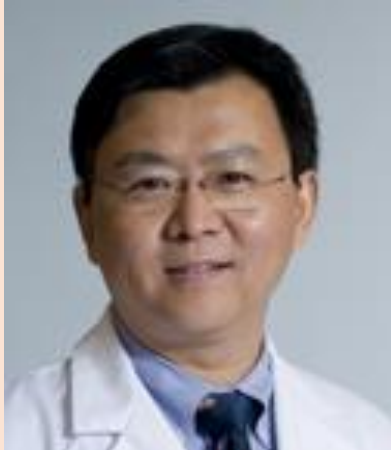
到院门口迎接我们。简单寒暄后, 讲学团成员立即投入工作, 进入手术室与当地同仁切磋互动。冯鸿辉医师参观了二院新建的疼痛科病房, 并为一位带状疱疹后神经痛患者实施肋间神经阻滞术治疗。刘恒意教授在手术室为一位前臂骨折内固定患者实施超声介导臂丛阻滞, 并同时展示了肌间沟神经、股神经、收肌管神经阻滞的超声定位。示范交流期间大家学习热情高涨, 踊跃提问。最后我们就麻醉科室建设问题进行了热烈讨论。几个小时的时间转瞬即逝。分手之时大家依依不舍。

第三天讲学团成员们在赤峰医院麻醉科宋主任等陪同下参观了以红山文化为背景的赤峰博物馆和塞外风光玉龙沙湖。讲学团成员均来自北美东北地区, 第一次见到真正的沙漠。在浩瀚的沙漠面前, 无不被这震撼的自然景观吸引。细细的沙尘被寒风吹起, 犹如湖面的波澜。沙丘涌动随时变幻的地貌, 给人以梦幻般的感觉。踏在柔软的细沙上是一种无以名状的享受。当我们攀爬沙丘时, 领略了沙漠的奇特。因沙质柔软, 每踏一步向前, 竟会大半步退后。不高的沙丘, 看似容易, 却让我们几个手脚并用、气喘吁吁, 不得不启动“四轮驱动”。当我们最终来到了顶峰时, 手握红旗, 有如同登上珠峰的激动。



短短的赤峰之行, 虽然没有惊人之举, 却真是“接地气”, 实现了我们做实事的愿望。衷心希望 CASA 讲学团脚踏实地, 行力所能及, 把到“中国基层去”的优良传统继续发扬光大。

封面人物：曾因明教授



哈佛医学院麻省总医院谢仲淙教授

和曾因明老师在一起的时光

Zhongcong Xie(谢仲淙), MD, PhD

Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine

Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston

【作者简介】徐州医科大学 1985 届校友，美国韦恩州立大学药理学博士，美国哈佛大学麻醉学教授，哈佛大学 Henry K. Beecher 冠名主任教授。哈佛医学院附属麻省总医院麻醉医生和老年麻醉研究室主任。中国教育部长江学者，中组部短期千人。主要研究方向为老年痴呆病，麻醉与脑功能，术后认知功能障碍和谵妄的基础和临床科研。

二零一四年十二月六日应邀参加徐州医学院麻醉学科建设与创新人才培养研讨会并为徐州医学院曾因明教授庆祝 80 岁寿辰，令人遗憾的是，由于种种原因未能成行。那几天，脑海中一直浮现着这么多年来和曾老师在一起的点点滴滴，心中充满了温馨的回忆。很高兴徐州医学院邀请我写一篇文章，让我有机会抒发这种对母校，对老师的情怀。

我和曾因明老师是 1980 年在江苏徐州第一次见面的。那是 1980 年的 9 月，我考上了徐州医学院。记得我是从南京坐了一夜的火车到徐州。在那一个晴朗的早晨，来到了这个空气中散发着淡淡的煤炭味的古城。一切安顿就绪，我就急着去拜访了曾因明老师。这是因为曾老师在南京的姐夫江老师和我母亲在南京市第八中学共事。得知我要到徐州医学院上学的消息，江老师便热心地将他们全家都引以为荣的，徐州医学院著名的麻醉学教授曾因明老师介绍给我。可是，那天我并没有见到曾老师，而是见到了他的爱人耿云珍老师。后来，我又去了几次，都未如愿见到曾老师。

我知道曾老师是徐州医学院麻醉学的临床，教学，科研以及学科建设的带头人，非常忙碌，很难见到他。开学很长时间后，终于有一天的晚上，我在徐州医学院附属医院附近遇见了曾老师和接他回家的耿老师。也就是那一个初秋的夜晚开始了我和曾老师那长达 30 多年的师生之间深厚的友谊。

三年级上外总课时，曾老师给我们讲酸碱平衡。讲如何应用亨德森公式来判断代酸，代碱，呼酸，呼碱等。他的讲课超出了书本的范畴，让人耳目一新，同时，也启示我们可以从科研文章了解书本以外的知识。曾老师的讲课很有激情，也充满了哲学，给我们徐州医学院 80 级学生留下了很深的印象。曾老师的爱人耿云珍老师和曾老师是中学同学，是一位很有知识和风度的病理学老师。遗憾的是耿老师身体不好，不幸于 1982 年去世。我们当时都去曾老师家帮忙。我的任务是到徐州市邮电局去打长途电话给曾老师南京的姐姐，那时候的通讯不发达，等了几乎一个上午才打通了电话。那段时间，曾老师一直很悲伤，也让我们看到一个充满柔情的曾老师。



2003 年 ASA 年会和 Anesthesiology 主编 Michael Todd 的合影

我 1984 年夏天到 1985 年夏天在徐州医学院附属医院完成大学最后一年的实习。当时，一下子就喜

欢上手术室这一进出要更换衣服、鞋子，有点像世外桃源的工作环境，也就是从那一刻起，喜欢上了麻醉学这一学科，这一下就是三十多年。实习期间，记得曾老师问过我一个问題：利多卡因的中毒剂量是多少？我就按照当时教科书上的剂量说：“400 mg”。他说：有血管收缩药的情况下应该是 500 mg，有一些文献的报道也有不同的剂量，我们考虑问题要全面。在我们 1985 年的毕业典礼上，曾老师送给我们全体 80 级同学一句话：**勤奋，辩证的思维和排除干扰是你成功的必由之路**。这句话，我一记就记了快 30 年，对我的学习和工作都很有帮助。

我毕业后，分配到当时的南京医学院附属江苏省工人医院（即现在的南京医科大学附属江苏省人民医院）工作。受曾老师的影响，我主动要求到麻醉科工作。在那里，我接受了张国楼主任等众多优秀老师的严格培训，也深切感受到了同事间家庭般的温暖。我的夫人吴音也是徐州医学院的毕业生，并且是徐州医学院麻醉系首届（1986 年）临床麻醉定向实习的六人之一（其他的 5 位分别是宋学军，刘疆，陈新春，刘金东和吴冬青）。曾老师对我以及吴音的工作分配等都给予了热心的帮助和支持，这一切都让我们深深地感激着。

1989 年 9 月，我通过了 TOEFL 和 GRE 考试，来到了美国汽车城底特律的维恩州立大学（Wayne State University）攻读药理学研究生。在异国他乡，总免不了有许多困难。也正是象曾老师这样的许许多多的老师，母校徐州医学院，辽阔的淮海平原给了我力量和勇气，让我发奋图强，努力拼搏。1994 年，我拿到了药理学博士学位，来到了波士顿的哈佛大学医学院做神经生理学博士后。但是，心中对于麻醉学的热爱始终割舍不下。于是，在 1996 年通过了美国医生执照考试，并于 1997 年到哈佛大学医学院附属麻省总医院麻醉科接受麻醉专业住院医师培训。

在做住院医师期间，曾老师和徐州医学院张建福教授，刘功俭教授和刘松主任一起在 1998 年访问了哈佛大学和我们麻省总医院。我开车到纽约把他们接到波士顿。快 10 年没有见到曾老师，感觉他没有太多的变化，还是那么神采奕奕。在哈佛访问期间，曾老师结合徐州医学院麻醉学科的发展动态，详细了解并记录了哈佛麻醉的临床、教学及科研的情况。这种为学科建设尽心尽力的精神深深地打动了我，也感动了

当时麻省总医院麻醉科主任 Dr. Warren Zapol 教授和科里其他的教授，并为后来徐州医学院和哈佛麻省总医院麻醉科的一些合作奠定了的基础。1999 年，曾老师邀请了 Zapol 主任和我访问了徐州医学院及上海，北京，杭州等地，大家一起渡过了一段愉快的时光。曾老师也派了他的学生刘荣到 Zapol 主任的实验室来工作和学习。

2000 年，我完成了在麻省总医院的麻醉住院医师训练，留校在哈佛医学院附属麻省总医院麻醉科任主治医师。我兼顾临床麻醉及科研工作，一方面，从事胸科及产科麻醉；另一方面，专注于研究麻醉药物、外科手术、疼痛、睡眠剥夺和老年性痴呆发病机制的关系，并以此探讨术后认知功能障碍及术后谵妄的发病机制。这些研究结果进一步推动了麻醉药物神经毒性机制的研究。我相信这些成绩都和曾老师以及母校对我的培养是分不开的。



和曾老师以及 MGH 麻醉科毕业的钟为民医生合影于旧金山

近十年来，我在中国和美国多次与曾老师相见。2005 年我还组织了麻省总医院麻醉代表团对徐州医学院的访问。每次我们都谈得很好。曾老师富含哲理的谈话对我的学业发展很有启示。我们也常常回忆许多美好的往事。这些年，我回国的机会多了，但是，各种事务也随之增加，见到曾老师的机会反而少了，有时只能在参加会议期间和曾老师谈谈。很怀念大学期间以及后来在国外求学期间和曾老师的交谈和交流，很希望以后能有更多的机会回到徐州这个我充满了感情的城市，回到母校徐州医学院（已经更名为徐州医科大学），还能和过去一样与曾老师相聚，泡上一壶清茶，促膝谈谈事业，人生，经历，和对麻醉学科未来的展望。。。

孤儿药简介

Bohong Zhang (张伯红), MD

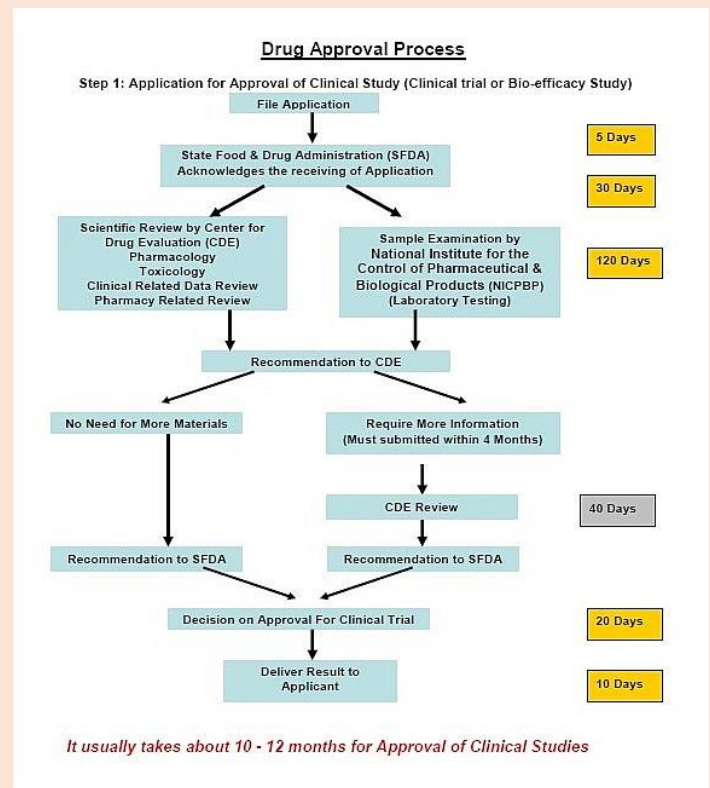
Senior Director, Discovery Therapeutics, Shire Pharmaceuticals Inc., MA

两个月前签属的“right to try”法案，允许病人直接向药厂申请使用临床试验期的药物，就是免掉了 FDA 作为执法人的一项责任。

全世界有孤儿药法案的国家或地区有欧盟，英国，澳大利亚，日本，南朝鲜，台湾和新加坡。各国的罕见病定义略有不同。欧盟是每 1 万人少于 5 个病例，日本是每 1 万人少于 4 个病例。中国虽然目前没有官方条规，但是 CFDA 和业界人士都在关注这个话题 (5)。

如何证明某药属于孤儿药？

Sponsor 在开发期间需要向 FDA 申请孤儿药认证 (Orphan Designation)。如果 FDA 的网站上没有先例，就需要提供文献资料证明发病率低于法律规定的数字。目前业界普遍认为罕见病的病种有五千到八千个 (4)。很多文献习惯使用七千作为罕见病的基数。



夏尔制药公司张伯红主任

希望这篇短文给听说过孤儿药的医生增加一些认识，给没听说的朋友提供一个茶余饭后的话题。

美国国会于 1983 年签署的《孤儿药法案》(Orphan Drug Act) (1, 2) 以在鼓励医药研发企业在没有期望 (no reasonable expectation) 收回成本的情况下，开发药物治疗稀有疾病。“孤儿药”包括了所有用于诊断、治疗和预防稀有疾病的产品。是面向美国本土患病率不到 20 万，或每 1 万人口少于 7.5 个患者的罕见病。

《孤儿药法案》为药研企业提供了以下优惠: 7 年的市场专营权, 50% 的临床试验费用的税收抵免, FDA 对药研的协助, 以及免除营销权申请费, 和支持药研的联邦基金 (3)。

为什么叫孤儿药？

这里的孤儿指的是产品，大部分情况下都是药品，而不是指所治的病，更不是指患者。因为罕见病患者多是儿童，让人误以为孤儿是指患儿。在 FDA 的眼里，每个新药进入临床试验之前都要由一个 sponsor (赞助人) 来申请。sponsor 大多数是制药公司，也可能是医院的医生或大学科研人员。如果一个生物或化学分子 (molecule)，本来可以用来治病，但是由于病人太少而赚不到钱就没有人愿意做它的 sponsor，这个 molecule 就成了一个孤儿 (4)。

关于罕见病的定义

《孤儿药法案》把罕见病定义为在美国本土发病率小于 20 万，或者是每 1 万人口中有 7.5 个患者。这里要强调的是《孤儿药法案》是国会通过的法律，再由 FDA 编写成规则 (Regulation) (3)。大家都知道 FDA 是个以科学为主导的机构，但它也是美国执法机构之一。FDA 的规则都是有法可循的。特朗普总统

FDA 对孤儿药开发的优惠

第一个也是最有争议的优惠，是市场专有权。FDA 一旦批准一个孤儿药的营销权，七年之内不会再批第二个同病同药。当然特殊原因可以另论，比如第二个药比第一个药有明显临床优势（clinical superiority）可以破例批准。FDA 对 clinical superiority 虽然有规定（4），但是因病而异，并不明确，走这条药研之路的企业要有勇气和信心。另一种是在第一个厂家不能满足市场需求的情况下，为了保护患者，FDA 会批准第二个产品上市。我所在的公司就曾经遇到这样的情况。当年申请营销权时本公司与竞争对手同时在 FDA 备案，虽然是同一个 molecule，本公司的临床数据不被科学顾问团认可，输于对手。没想到几年后对手的生产线出现问题，病人面临断药危险，FDA 主动上门保批销售权。想当初本公司的药被判临床效果不明显。如今 FDA 找上门来，自是此一时彼一时。

七年的专有权给了药企自由定价的机会，使其利润空间很大。本公司的一款孤儿药一度成为全美最贵处方药。慢慢的大药企都意识到孤儿药的有利可图（5）。

Top-selling "orphan" drugs

Rank	Brand	Orphan Utilization	Non-Orphan Utilization
1	Remicade	53%	47%
3	Rituxan	58%	42%
4	Avastin	31%	69%
7	Herceptin	3%	97%
8	Alimta	4%	96%
9	Gammagard	0%	100%
10	Gamunex	42%	58%
14	Xgeva	0%	100%
15	Velcade	92%	8%
17	Erbix	36%	64%
18	Procrit	0%	100%
19	Soliris	76%	24%
20	Zometa	1%	99%
23	Orencia	0%	100%
24	Sandostatin	70%	30%
25	Abraxane	15%	85%

Source: Magellan Management, "Medical Pharmacy Trend Report 2013"

第二个优惠是抵免临床试验费用的 50% 的税收。做药研的人都知道临床试验的开销动辄上亿美元，这个抵税的优惠的确很实在。

第三是 FDA 会协助 sponsor 设计临床期和临床前期的实验。刚才讲过，FDA 是执法部门，也是一个以科学为主导的部门，有良好的信誉和长期药品监督经验，雇有各个专科的医生和博士，能得到 FDA 手把手的提携，也是药研项目梦寐以求的优势。

第四是免除 FDA 申请费。根据 1992 年立下的 PDUFA 法案，每个 sponsor 申请营销权时要缴申请费。这笔费用每 5 年调整一次，目前约 \$240 万，对企业来说也是一大笔开销。

第五个优惠是支持孤儿药研发的联邦基金，根据临床试验阶段不同这笔钱可达到 \$60 到 \$120 万不等。

《孤儿药法案》签署 35 年来，有褒有贬争议不断。尤其近年来药企申请孤儿药的案例越来越多，药价上涨（6），引起许多疑问，这个问题说来话长就不再细述。


U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Public Health
www.fda.gov

What is the Advantage to Designation?

- When a drug or biological product is designated an orphan, certain financial incentives can flow:
 - Tax Credits – 50% of clinical trials costs
 - Waiver of User Fees – \$1.9 M
 - 7-year Marketing Exclusivity
- When a device is designated as a HUD, device is eligible for an alternate pathway to market – Humanitarian Device Exemption (HDE)
 - Exempt from an effectiveness showing; in lieu need only show probable benefit

References:

- Federal Food, Drug & Cosmetic Act, section 525 - 528
- Title 21, United State Code, section 360aa – 360 dd
- Title 21 of Federal Code of Regulation, section 316, Orphan Drugs
- Mantus D. and Pisano D. (2014) FDA: Regulatory Affairs 3rd edition. Boca Raton, FL. CRC Press. p189-197.
- Cheng A and Xie Z. Challenges in orphan drug development and regulatory policy in China. Orphanet Journal of Rare Diseases (2017) 12:13
- Daniel MG, Pawlik TM, Fader AN, Esnaola NF, Makary MA. (2016) Orphan Drug Act: Restoring the Mission to Rare Diseases. American Journal of Clinical Oncology Vol. 39, No. 2



油画：NIH 临床中心陆晓薇医师创作