

克雅氏病——医患双方的挑战 *

曲 由¹ 张 鑫¹ 郑成瑶¹ 姜明孝¹ 刘阿庆¹
许文斌¹ 温明菲¹ 贾玉洁^{1,2} 韩景献^{1,2} 于建春^{2,Δ}

(天津中医药大学第一附属医院 1 韩景献全国名老中医药专家传承工作室 2 分子生物学实验室 天津 300193)

摘要 克雅氏病是由朊蛋白病毒感染人类引起的罕见的、可传播性的、致命性的神经系统疾病,目前已成为令全球恐慌的不可治愈性疾病,其患者在全球范围的增加,给医患双方带来新的挑战。本文就克雅氏病的临床分型、流行病学、病理、诊断及护理作一系统介绍,使大家对该病的认识更加深刻。

关键词 克雅氏病;传染性海绵状脑病;朊蛋白病毒

中图分类号 R742 S852 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)27-5393-04

Creutzfeldt-Jakob Disease-the Challenge of Both Doctors and Patients*

QU You¹, ZHANG Xin¹, ZHENG Cheng-yao¹, JIANG Ming-xiao¹, LIU A-qing¹,

XU Wen-bin¹, WEN Ming-fei¹, JIA Yu-jie^{1,2}, HAN Jing-xian^{1,2}, YU Jian-chun^{2,Δ}

(First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 1.Han Jing-xian Heritage Studio of National Famous Experience Chinese Medicine Experts, Tianjin, 300193, China; 2 Molecular Biology Laboratory, Tianjin, 300193, China)

ABSTRACT: Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a rare,transmissible and fatal nerous system disease that is caused by the prion to infect humans.The incurable disease has become a global panic and with the increase of the patients on a global scale,it takes new challenges to both physicians and patients.This article summarizes the clinical typings, epidemiology, pathology, diagnosis and care for a description of CJD,to make more profound understanding of the disease.

Key words: Creutzfeldt-jakob disease; Transmissible spongiform encephalopathies; Prion

Chinese Library Classification(CLC): R742, S852 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)27-5393-04

前言

克雅氏病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)是由朊蛋白病毒感染人类引起的罕见的、可传播性的、致命性的神经系统疾病^[1],又称皮质-纹状体-脊髓变性(cortex-striatum-spinal cord degeneration)^[2]或亚急性海绵状脑病(subacute spongiform virus encephalopathy)或传染性病毒痴呆病(transmissible dementia)或早老性痴呆病(presenile dementia)。本病最早由两位德国医生Creutzfeldt(1920)和Jakob(1921)首先报告而定名为克雅氏病。1982年由美国加州大学旧金山医院的Prusiner教授等人经过20年的研究提出朊蛋白(prion)病毒是CJD的病原因子假说,构建prion一词^[3],并因这一发现而获得1997年度的诺贝尔医学奖。CJD典型临床表现为进展迅速的痴呆、肌阵挛、皮质盲、小脑共济失调及锥体系和锥体外系征。病人多在数月~1年内最终往往死于脑炎或自主神经功能衰竭^[4]。快速进行性痴呆为最常见的首发症状,占全部诊断病例的48.4%^[5]。CJD世界各地均有发病,年发病率百万分之一。目前CJD的治疗及预防已引

起世界卫生组织及国际医学界的高度重视^[6]。世界各国广泛关注该类疾病的监测^[7],中国也在2002年纳入到新的监测项目SEEC-CJD中。2009年中国监测到的CJD病例主要以散发型为主^[5]。

1 克雅氏病的临床分型

CJD根据病因可分为4类:散发型(sporadic CJD, sCJD)、家族遗传型(familial CJD or genetic CJD, fCJD or gCJD)、医源型(iatrogenic CJD, iCJD)及变异型CJD(variant CJD, vCJD)^[8]。sCJD约占85%,其传播方式不清,但朊蛋白基因可见点突变和重复八肽插入变异,平均发病年龄为60岁左右,表现为快速进展性痴呆,局灶性神经体征和肌阵挛^[9];fCJD约占5%~15%,其发病原因经研究表明是朊蛋白基因点突变和插入突变^[10],为常染色体显性遗传,iCJD可通过输血^[11]、拔牙手术、移植眼角膜、硬脑膜手术及接受脑垂体激素治疗等途径获得^[12];vCJD是由于朊蛋白的跨种属屏障传播,例如疯牛病可从牛传染给人,即发为人海绵状脑病^[13]。大量资料显示引起疯牛病的朊蛋白可

* 基金项目:天津市应用基础与前沿技术研究计划重点项目(11JCZDJC20100)、高等学校博士学科点专项科研基金(20101210110005);

国家自然科学基金(30901927)、天津市应用基础及前沿技术研究计划(09JCYBJC12600)

作者简介:曲由(1981-),女,博士研究生,研究方向:针刺治疗老年性痴呆的临床应用及基础研究,

Tel:13672013477 E-mail:quyoull4@yahoo.cn

Δ通讯作者:于建春(1966-),男,研究员,研究方向:脑衰老和老年性痴呆的基础研究,Tel:13920389395,

E-mail: yujianchun2000@hotmail.com

(收稿日期:2012-03-15 接受日期:2012-04-05)

通过消化道进入人体,在消化道淋巴组织中增殖,以后进入脾脏、扁桃体、阑尾等淋巴器官,最后定位于中枢神经系统。

2 流行病学及病理特征

由朊蛋白病毒引起的疾病称普里昂病(prion disease),1983年"植物和动物亚病毒病源:类病毒和朊病毒国际会议"正式把普里昂(朊蛋白病毒)归入亚病毒领域。目前认为朊蛋白病毒是所有传染性海绵状脑病(transmissible spongiform encephalopathies,TSE)的病原因子。TSE是人和动物共患的一组罕见的致死性神经系统退行性疾病,在人类包括克雅氏病(CJD)、格斯特曼综合征(gerstmann-straussler-scheinker syndrome,GSS)、库鲁病(kuru disease)及致死性家族型失眠症(fatal familial insomnia,FFI);在动物包括羊瘙痒症(scrapie)、鹿慢性消耗性疾病(chronic wasting disease of muledeer,CWD)、猫科动物海绵样脑病(feline spongiform encephalopathy,FSE)、牛海绵样脑病(bovine spongiform encephalopathy,BSE)及传染性水貂脑病(transmissible mink encephalopathy,TME)。

Prusiner指出朊蛋白病毒是一个不同于细菌、病毒、真菌和寄生虫等病原微生物的新的致病蛋白因子,具有以下特点:①是一种糖蛋白,分子量约为27~35道尔顿;②正常脑组织中含有朊蛋白,并存在朊蛋白基因,位于20号染色体短臂上,共有253个氨基酸组成。神经元表面的正常朊蛋白(normal cellular prion protein,PrPc)没有致病性,目前功能尚不清楚。PrPc蛋白折叠错误空间构象发生改变,形成异常朊蛋白(PrPsc),在脑内蓄积可导致脑组织的海绵样变性^[14,15]。PrPc与PrPsc一级结构相同而二级结构不同;③具有极强的传染性,可跨种属屏障传播;④不含任何核酸,没有病毒形态,是纤维状物质;⑤抵抗力极强,一般的消毒方法对其均无效,只有在136℃高温高压下2小时才能被灭活;⑥病毒潜伏期可长达几年至数十年,感染者在潜伏期内无任何临床症状,而一旦症状出现则半年左右全部

死亡;⑦无任何炎症反应及免疫反应发生,所以目前尚无特异性的诊断方法,更无特效的治疗方法。

CJD的典型病理组织学特征:脑组织海绵样变性(海绵样改变和海绵样状态)、神经细胞变性和脱失伴随星形细胞增生,另有14%患者见到淀粉样斑块。脑组织的海绵样改变可为局灶性,常见于皮质、纹状体、丘脑、小脑和脊髓分子层,在皮质内,常呈层状分布。CJD的海绵样变性并不局限在表层细胞(第Ⅰ层和第Ⅱ层),而是底层细胞发生变化,且海马回下部和海马旁回常缺乏这种变化,此特点有助于临床疾病的鉴别诊断,脑皮质上部的空泡改变一般由缺氧和代谢紊乱造成^[16]。脑电图对CJD诊断的敏感性为73.2%^[17]。典型脑电图表现为周期性同步异常放电(periodic synchronic discharge,PSD),慢波背景上出现广泛的双相或三相周期性尖慢复合波,周期波为间隔0.5~2.5s重复出现高波幅尖波。脑电图异常程度随患者病情加重而持续性加重^[18]。但终末期患者PSD消失,vCJD患者脑电图无典型PSD改变^[19]。弥散加权成像(diffusion weighted imaging,DWI)诊断CJD的敏感度及特异性可达到100%^[20]。DWI异常高信号在疾病早期常不对称,随病程进展逐渐向对称发展,高信号最早出现在起病后1个月,常早于脑电图及脑脊液的变化。有报道称CJD患者脑脊液中促炎性细胞因子白细胞介素(IL)-6^[21]及抗炎性细胞因子白细胞介素(IL)-4^[22]含量增加,但显著低于脑炎患者,促炎因子和抗炎因子的不平衡表达是疾病发生发展的关键。左秀美^[23]检测到sCJD患者血清和脑脊液中心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)的含量较正常人高。这些指标有可能成为生前诊断CJD的新的潜在生物学标志物。

3 诊断与鉴别诊断

sCJD^[24]与2000年英国国家克雅氏病监测小组补充修订的vCJD^[25]诊断标准见表1。

表1 sCJD与vCJD的诊断标准
Table 1 The diagnostic criterias of sCJD and vCJD

	临床表现	肯定的 Definite	很可能的 Probable	可能的 Possible
sCJD	①进行性痴呆;②并伴有下列四项中的两项:肌阵挛、视觉和(或)小脑症状和体征、锥体系和(或)锥体外系体征、无动性缄默;③特征性脑电图改变:周期性同步异常放电(PSD模式)和(或)脑脊液14-3-3蛋白阳性	同时具备①②③,且病理检查发现PrPsc或实验动物传递成功	同时具备①②③	仅具备①和②
vCJD	①A 进展性神经精神症状(包括抑郁、焦虑、感情淡漠、戒断症状和妄想) B 病程>6个月 C 常规检查不提示其他诊断 D 没有潜在医源性暴露的历史;②A 早期精神症状 B 顽固性痛觉症状 C 共济失调 D 肌阵挛、舞蹈病、肌张力障碍 E 痴呆;③A 脑电图没有sCJD的典型表现:周期性三相复合波,每秒1次(或没有脑电图检查) B 双侧丘脑后结节核磁共振呈高信号成像	具备①A和神经病理改变(海绵状改变和致病性朊粒过量沉积,伴全脑红色空斑变性)	具备①和②中的4条,以及同时具备③中的A、B	具备①和②中的4条,以及具备③中A

fCJD 确诊诊断或临床诊断:具有本病特异的朊蛋白基因突变,和/或一级亲属中具有确诊诊断或临床诊断的CJD病例。
iCJD 的诊断是在sCJD诊断的基础上具有:①接受由人脑

提取的垂体激素治疗的病人出现进行性小脑综合征,或②确定的暴露危险,例如曾接受过硬脑膜移植、角膜移植等手术。

vCJD 与 sCJD 相比,具有一些特有的临床特征,首先,不自主运动较常见,约 50%的病人有感觉症状,主要是痛觉症状,精神症状也较普遍,如抑郁和焦虑^[26],而 sCJD 则以痴呆为主;其次,发病年轻化,平均 30 岁左右,最年轻者 16 岁,潜伏期平均 5~10 年,远远低于其他 TSE;第三,脑电波不典型;第四,脑明显病理变化出现在基底核和丘脑,在大脑和小脑可见广泛的库鲁斑块,sCJD 则在大脑皮质和小脑出现明显病变,可见微细颗粒沉着于神经突触,遗传基因未发生变异,sCJD 见库鲁斑块者一定是基因发生了变异^[27]。

临床上 CJD 需与 Alzheimer 病、多梗塞性痴呆、酒精中毒、原发性肿瘤相鉴别。据报道^[28]CJD 患者脑脊液 s100 β 蛋白(主要由胶质细胞分泌)含量高于 Alzheimer 病患者,因此测定脑脊液 s100 β 蛋白的含量,在临床上可以对 CJD 与阿尔茨海默病的鉴别诊断起一定作用,脑脊液 s100 β 蛋白含量增高亦可作为 CJD 的实验室诊断指标之一。

4 治疗与预防护理

目前 CJD 仍是无法治愈的传染性疾病^[29],缺乏有效的治疗方法,主要采取对症治疗,如缓解痴呆进展及肌阵挛、改善脑功能、维持水电解质平衡、预防并发症等。Croxon 等报告了用生长激素(HGH)治疗 CJD 可延长生存期 4~9 年,为目前最有价值的疗法^[30]。

CJD 传播途径广泛,除了空气(亦即呼吸道)传播暂无报道外,其他所有的途径均可传播。传统常规使用的物理与化学消毒方法对朊蛋白病毒无效^[31],如臭氧消毒、福尔马林、标准热消毒、含氯消毒剂、离子放射及冷冻与干冻等。目前我们能尽力做到的主要预防措施有:①消灭传染源 5% Ca(ClO)₂(俗称漂白粉)或 2 mol/L NaOH(俗称苛性钠)60 min 浸泡,高温消毒,136℃,120 min;②截断传播途径:上市前肉品加强检验,禁止有污染肉品与人接触,防止朊蛋白病毒经口或接触传播;加强血液及血制品管理,禁止从疫区进口,限制或禁止在疫区居住过的人员献血^[32],防止血液传播;③预防医源性感染:高水平朊蛋白病毒存在的脑、脊髓、脑脊液、眼、扁桃体等是高传染性组织,接触过的医疗器械(如口腔器械、头颈外科器械、眼科器械等)必须进行特殊处理。但肌肉、乳汁、心脏、脂肪为无传染性组织。

面对高度传染性的 CJD 病人,其临床及家庭护理应特别注意防护。2011 年感染预防控制实用指南^[33]按感染危险度高低将 CJD 病人划分为两类。高危险度的病人包括:①已确诊为 CJD;②临床怀疑有 CJD。低危险度的病人包括:①未确诊,但出现进行性神经系统疾病症状;②临床怀疑家族型,且确诊为进行性痴呆;③接受人脑垂体激素(包括生长激素及性激素)注射治疗;④接受过角膜、硬脑膜移植,或穿透硬膜神经外科手术。按照 WHO 建议^[34],患者实用过的餐具、食管、氧气管、床单等接触皮肤与床单元的物品,无须特别预处理;如果一旦沾染到患者的高度感染性的组织体液,如脑脊液、血液、体液、引流物的物品即视为感染性垃圾,应采用一次性锐器盒或黄色双层医用垃圾袋密封后进行焚烧处理。医护人员在接触病人时无需特殊呼吸道防护,需戴橡胶手套,皮肤有破损时不接触病人,一

旦出现意外立刻用大量清水冲洗。房间床头柜等物体表面每天用 2 mol/L NaOH 浸泡的抹布擦拭。

5 展望

克雅氏病已成为令全球恐慌的不可治愈的传染性疾病,对其致病因子朊蛋白病毒的研究虽一直是国际生命科学领域的重点,历史上曾出现两位诺贝尔奖获得者,但全球每年仍有约 6 000~12 000 名 sCJD 新发病例^[35],迫切需要医生在疾病的治疗与预防上继续寻找有效的突破口。

参考文献(References)

- [1] Kranitz F J, Simpson D M. Using non-pharmacological approaches for CJD patient and family support as provided by the CJD foundation and CJD insight [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2009, 8 (5): 372-379
- [2] 王维治, 罗祖明. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 170
Wang Wei-zhi, Luo Zu-ming. Neurology[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2004: 170
- [3] Prusiner SB. Molecular biology of prion disease [J]. Science, 1991, 252 (5012): 1515-1522
- [4] 徐秀华. 朊毒体感染[M]. 临床医院感染学. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2005: 456-460
Xu Xiu-hua. Prion infection [M]. Clinical Hospital Infection, Changsha: Hunan Science and Technology Press, 2005: 456-460
- [5] 石琦, 高晨, 陈操, 等. 2009 年中国克雅氏病监测病例特征分析[J]. 疾病监测, 2010, 25(10): 766-769
Shi Qi, Gao Chen, Chen Cao, et al. Study on the characteristics of the surveilled Creutzfeldt-Jakob disease patients in 2009 in China [J]. Disease Surveillance, 2010, 25(10): 766-769
- [6] Aguzzi A, Glatzel M. Prion infections, blood and transfusions [J]. Nat Clin Pract Neurol, 2006, 2(6): 321-329
- [7] Kulczycki J. Creutzfeldt-Jakob disease-the past or the future[J]. Przegl Epidemiol, 2006, 60: 63-67
- [8] Will G, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK [J]. Lancet, 1996, 347: 921-925
- [9] Zerr I, Poser S. Clinical diagnosis and differential diagnosis of CJD and vCJD: With special emphasis on laboratory tests[J]. APMIS, 2002, 110 (1): 88-98
- [10] Prusiner SB, Scott MR. Genetics of prions[J]. Ann Rev Genet, 1997, 31: 139-175
- [11] Choi EM, Geschwind MD, Deering C, et al. Prion proteins in sub populations of white blood cells from patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. Laboratory Investigation, 2009, 89: 624-635
- [12] Milla RCM, Connor N, Dolan G, et al. Risk reduction strategies for variant Creutzfeldt-Jakob disease transmission by UK plasma products and their impact on patients with inherited bleeding disorders[J]. Haemophilia, 2010, 16 (2): 305-315
- [13] Kretzschmar H, Illig T. Are further genetic factors associated with the risk of developing variant Creutzfeldt-Jakob disease? [J]. Lancet Neurol, 2009, 8(1): 57-66
- [14] Prusiner SB. Prions [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95: 13363-13383
- [15] Prusiner SB, Hsiao KK. Human prion diseases [J]. Ann Neurol, 1994, 35(4): 385-395

- [16] 习李硕,赵节绪. Creutzfeldt-Jakob 病的诊断新进展[J]. 临床神经病学杂志, 2004, 17(4): 309
Xi Li-shuo, Zhao Jie-xu. Creutzfeldt-Jakob Disease diagnosis progress[J]. Journal of Clinical Neurology, 2004, 17(4): 309
- [17] Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL, et al. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease [J]. Brain, 2006, 129(9): 2278
- [18] 张留莎, 魏蕤红, 马全有. Creutzfeldt-Jakob 病的临床及脑电图特点 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2007, 14(4): 216-225
Zhang Liu-sha, Wei Rui-hong, Ma Quan-you. A Study of Clinical Syndrome and Electroencephalography in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease[J]. Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology, 2007, 14(4): 216-225
- [19] 段晓宇, 林世和. Creutzfeldt-Jakob 病诊断方法的新进展[J]. 中华神经科杂志, 2003, 36(5): 382-384
Duan Xiao-yu, Lin Shi-he. New Progress in diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease[J]. Journal of Neurology, 2003, 36(5): 382-384
- [20] Nougaret S, Brunel H, Bourbotte G, et al. Diffusion-weighted MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. Neuroradiol, 2007, 34(4): 260
- [21] 杨蕴天, 江新梅, 林世和. 克 - 雅氏病患者脑脊液中细胞因子 IL-6 的变化[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(2): 187-188
Yang Yun-tian, Jiang Xin-mei, Lin Shi-he. Change of cytokine IL-6 in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2009, 29(2): 187-188
- [22] 樊丽超, 赵节绪, 王东升, 等. 散发性克 - 雅氏病患者脑脊液中炎症性细胞因子 IL-4 水平的检测 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2006, 23(6): 722-724
Fan Li-chao, Zhao Jie-xu, Wang Dong-sheng, et al. Detection of anti-inflammatory cytokines interleukin 4 levels in the cerebrospinal fluid of patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease [J]. J Apoplexy and Nervous Diseases, 2006, 23(6): 722-724
- [23] 左秀美, 王东升, 赵节绪, 等. 散发性 CJD 患者新的潜在标志物 H-FABP 的检测[J]. 中风与神经疾病杂志, 2006, 23(2): 181-182
Zuo Xiu-mei, Wang Dong-sheng, Zhao Jie-xu, et al. Detection of H-FABP as a new potential marker for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease[J]. J Apoplexy and Nervous Diseases, 2006, 23(2): 181-182
- [24] Kretschmar HA, Ironside MRC, James W, et al. Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol, 1996, 53: 913-920
- [25] Verity CM, Nicoll A, Will RG, et al. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in UK children: a national surveillance study[J]. Lancet, 2000, 356: 1224-1227
- [26] Will RG, Zeidler M, Stewart GE, et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease[J]. Annals Neurology, 2000, 47: 575-582
- [27] 姜秀云, 赵权, 马红霞. 疯牛病与人的相关疾病[J]. 吉林农业大学学报, 2000, 22(1): 91-95
Jiang Xiu-yun, Zhao Quan, Ma Hong-xia. Mad cow disease and related diseases[J]. Jilin Agricultural University, 2000, 22(1): 91-95
- [28] 高金立, 林世和, 赵节绪, 等. 脑脊液与血清 s100 β 蛋白检测对克 - 雅氏病诊断价值[J]. 中国老年学杂志, 2005, 25(4): 361-363
Gao Jin-li, Lin Shi-he, Zhao Jie-xu, et al. Value of s100 β protein detection in cerebrospinal fluid and serum in diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2005, 25(4): 361-363
- [29] Ludewigs H, Zuber C, Vana K, et al. Therapeutic approaches for prion disorders [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2007, 5(4): 613-630
- [30] Croxson M, Brown P, Synek B, et al. A new case of Creutzfeldt-Jakob disease: associated with human growth hormone therapy in New Zealand[J]. Neurology, 1988, 38: 1128
- [31] 汤晓红. 克雅氏病照顾者感染预防的健康教育[J]. 现代医学, 2011, 39(5): 600-602
Tang Xiao-hong. The infection prevention health education on Creutzfeldt-Jakob disease caregivers [J]. Modern Medical Journal, 2011, 39(5): 600-602
- [32] Ludlam CA, Turner ML. Managing the risk of transmission of variant Creutzfeldt Jakob disease by blood products [J]. Br J Haematol, 2006, 132(1): 13-24
- [33] Jennings M. Infection control: a practical guide for primary health care. 2011. Jan: 1-123. www.stgeorgesdp.asn.au
- [34] WHO Infection Control Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies. WHO/ CDS/ CSR/ APH. Geneva, Switzerland. 2000, Mar: 1-43. www.who.int/emc
- [35] 董小平, 洪涛, 韩俊, 等. 我国人类朊病毒病检测监测体系建立及相关基础和应用研究[J]. 中国预防医学杂志, 2010, 11(1): 11-14
Dong Xiao-ping, Hong Tao, Han Jun, et al. To establish our human prion disease detection and monitoring system and the relevant basic and applied research[J]. China Journal of Preventive Medicine, 2010, 11(1): 11-14

(上接第 5273 页)

- [11] Roediger L, Joris J, Senard M, et al. The use of pre-operative intrathecal morphine for analgesia following coronary artery bypass surgery [J]. Anaesthesia, 2006, 61(9): 838-844
- [12] Ren Z, Pang G, Glancy R, et al. Shift of the gastric T-cell response in gastric carcinoma. J Gastroenterol Hepatol, 2000, 16: 142-148
- [13] Katherine D Crew, Alfred I Neugut. Epidemiology of gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(3): 354-362
- [14] Jeong Jin Lee, Jie Ae Kim, Hyun Joo Ahn, et al. Does a single dose of intravenous nicardipine or nimodipine affect the bispectral index following rapid sequence intubation? [J]. Korean J Anesthesiol. 2010, 59(4): 256-259
- [15] Francis RC, Philippi-Höhne C, Klein A, et al. Xenon/Remifentanyl Anesthesia Protects Against Adverse Effects of Losartan on Hemodynamic Challenges Induced by Anesthesia and Acute Blood Loss[J]. Shock, 2010, 34(6): 628-635
- [16] 聂方, 李春林. 硬膜外阻滞复合静脉麻醉与气管插管全身麻醉在腹腔镜胆囊摘除中的护理比较 [J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(10): 1938-1940
Nie Fang, Li Chun-lin. Nurse Comparison between Epidural Block Combined with Intravenous Anesthesia and Trachea Cannula Combined with General Anesthesia in Laparoscopic Cholecystectomy[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2010, 10(10): 1938-1940