

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.17.012

右美托咪定对肺癌根治术患者术中血气指标及炎症反应的影响*

翟鑫鼎¹, 周慧瑾^{2△}

(1. 北京大学第一医院密云医院麻醉科, 北京 101500; 2. 北京中医药大学第三附属医院麻醉科, 北京 100029)

摘要:目的 探讨右美托咪定对肺癌根治术患者术中血气指标及炎症反应的影响。方法 采用分层随机化法将2015年3月至2017年3月择期行肺癌根治术的患者59例分为观察组(29例)和对照组(30例),观察组患者于麻醉诱导前采用右美托咪定 $1.0\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉输注10min,之后以 $0.5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 的速率维持泵注至手术结束前30min;对照组患者以同样方式输注0.9%氯化钠注射液。分别于麻醉诱导前(T_0)、单肺通气即刻(T_1)、单肺通气30min时(T_2)、单肺通气1h时(T_3)、术毕即刻(T_4)采集动脉血进行血气分析,并检测血清炎症因子。结果 与 T_0 相比,两组在 $T_1\sim T_4$ 时间点的动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)均明显升高,在 $T_2\sim T_4$ 时间点的氧合指数(OI)均明显降低,血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平均明显升高($P<0.05$);与对照组相比,观察组在 $T_2\sim T_4$ 时间点的 PaO_2 和OI有不同程度升高, PaCO_2 和血清TNF- α ,IL-6,ICAM-1水平有不同程度降低($P<0.05$);两组均未见明显不良反应。结论 右美托咪定可明显改善肺癌根治术患者术中的氧合功能,减少炎症因子表达,保护肺组织功能。

关键词:右美托咪定;肺癌根治术;血气分析;炎症因子

中图分类号:R969.4;R977.1+1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)17-0043-04

Effect of Dexmedetomidine on Intraoperative Blood Gas Index and Inflammatory Response in Patients Undergoing Radical Resection of Pulmonary Carcinoma

Zhai Xinding¹, Zhou Huijin²

(1. Department of Anesthesiology, Beijing Miyun Hospital, Beijing, China 101500; 2. Department of Anesthesiology, Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital, Beijing, China 100029)

Abstract: Objective To investigate the effect of dexmedetomidine on intraoperative blood gas index and inflammatory response in patients undergoing radical resection of pulmonary carcinoma. **Methods** Totally 59 patients undergoing radical resection of pulmonary carcinoma admitted to our hospital from March 2015 to March 2017 were divided into the observation group(29 cases) and the control group(30 cases) by the stratified randomization method. The observation group was given intravenous infusion of dexmedetomidine $1.0\mu\text{g}/\text{kg}$ for 10 min before induction of anesthesia, after that, the pump was maintained at a rate of $0.5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ until 30 min before the end of operation. The control group was given 0.9% Sodium Chloride Injection in the same way. Arterial blood was collected for blood gas analysis before anesthetic induction(T_0), at the beginning of one-lung ventilation(T_1), 30 min after one-lung ventilation(T_2), 1 h after one-lung ventilation(T_3) and immediately postoperative(T_4), and serum inflammatory factor was detected. **Results** Compared with T_0 , the PaO_2 and PaCO_2 in the two groups were significantly increased at $T_1\sim T_4$ time points, the oxygenation indexes(OI) in the two groups were significantly decreased at $T_2\sim T_4$ time points, the levels of serum TNF- α , IL-6 and ICAM-1 in the two groups were significantly increased at $T_2\sim T_4$ time points($P<0.05$). Compared with the control group, the levels of PaO_2 and OI in the observation group were increased at different degrees at $T_2\sim T_4$ time points, while the levels of PaCO_2 and serum TNF- α , IL-6 and ICAM-1 in the two groups were decreased at different degrees at $T_2\sim T_4$ time points($P<0.05$). No obvious adverse reaction was found in the two groups. **Conclusion** Dexmedetomidine can significantly improve the oxygenation function, reduce the expression of inflammatory factors and protect the lung function in patients undergoing radical resection of pulmonary carcinoma.

Key words: dexmedetomidine; radical resection of pulmonary carcinoma; blood gas analysis; inflammatory factor

外科手术是早期肺癌最有力的治疗手段,行肺癌根治术时经常采用单肺通气技术,是术中麻醉期间特殊而又重要的程序。在单肺通气期间体位常为侧卧位,容易导致手术一侧肺组织萎陷及被手术压迫、牵拉,而肺通气一侧肺组织先过度膨胀后又出现萎陷,均可机械损伤性刺激肺组织并产生炎症反应,同时肺内出现缺血-再

灌注损伤及通气/血流比例失调,协同致使释放多种炎症因子,诱发全身炎症反应综合征,严重者可出现急性肺损伤和多器官功能障碍,对手术成功率及术后并发症有重要影响^[1]。盐酸右美托咪定为肾上腺素受体激动剂,可高选择性作用于中枢和外周神经的 α_2 受体,在镇静、镇痛、抗焦虑和抑制交感神经方面有良好效果,对呼

*基金项目:北京市自然科学基金[2114125]。

第一作者:翟鑫鼎,男,大学本科,主治医师,研究方向为临床麻醉,(电子信箱)zgyy65421@126.com。

△通信作者:周慧瑾,女,大学本科,副主任医师,研究方向为临床麻醉学,(电子信箱)bucm_zhouhuijin@126.com。

吸无抑制作用,常用于麻醉时辅助镇静及重症监护患者的镇静^[2]。在单肺通气手术中应用盐酸右美托咪定可以降低炎症因子水平的表达,改善肺癌根治术患者围术期肺功能^[3]。本研究中探讨右美托咪定对肺癌根治术患者术中血气及炎症反应的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准^[4]:经病理活检确诊肺癌并无其他脏器及淋巴结转移;美国麻醉师协会(ASA)分级为Ⅰ级或Ⅱ级^[5];术前未行放疗后化疗;患者生命体征平稳(包括体温、心率、呼吸、血压);本研究经医院医学伦理委员会审核批准,患者签署知情同意书。

排除标准:既往有脑器质性疾病、精神疾病及服用抗精神病药物史;严重心、肝、肾功能等异常;长期服用镇痛药物;对右美托咪定过敏。

病例选择与分组:选取北京大学第一医院密云医院2015年3月至2017年3月收治的择期行全身麻醉下肺癌根治术的住院患者59例,通过分层随机化法将患者分为观察组(29例)和对照组(30例),两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{X} \pm s$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,个月)	体质量 ($\bar{X} \pm s$,kg)	ASA (Ⅰ级/Ⅱ级,例)
对照组($n=30$)	20/10	64.31±5.71	8.28±4.69	57.54±6.37	17/13
观察组($n=29$)	19/10	63.97±5.50	8.37±4.85	57.89±6.21	18/11
t/χ^2 值	0.008 69	0.233	0.072 5	0.214	0.178
P 值	0.926	0.817	0.942	0.831	0.673

1.2 方法

两组患者均做好术前准备,常规禁食禁饮。入手术室后,局部麻醉行桡动脉穿刺有创血压监测,常规心电图、脉搏氧饱和度(SpO_2)、脑电双频指数(BIS)监测,锁骨下颈内静脉穿刺置管开放静脉通路。麻醉诱导前,观察组患者给予盐酸右美托咪定注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20090248,规格为每支200 μg)1.0 μg/kg静脉输注10 min,随后以0.5 μg/(kg·h)的速率输注至手术结束前30 min。对照组患者以同样方式输注等容量的0.9%氯化钠注射液。麻醉诱导:静脉注射咪达唑仑0.05 mg/kg,舒芬太尼0.5 μg/kg,丙泊酚1.5 mg/kg和顺苯磺阿曲库铵0.2 mg/kg,之后行双腔气管导管插入,分别于仰卧位和侧卧位使用听诊法和纤维支气管镜检查确定气管导管位置正确后,连接麻醉机行机械通气。单肺通气呼吸参数:潮气量(VT)为6~8 mL/kg,呼吸频率(f)为14~18次/分,呼气末正压(PEEP)为2~5 cmH₂O,吸气中的氧浓度分数(FiO_2)为100%,呼气末二氧化碳分压($P_{ET}CO_2$)维持为

35~40 mmHg。麻醉维持:微量泵静脉泵注瑞芬太尼0.1~0.5 μg/(kg·min)和丙泊酚6~8 mg/(kg·min),根据患者情况间断静脉推注顺苯磺阿曲库铵。术毕,送至麻醉恢复室,面罩吸氧并进行常规监测,待患者自主呼吸恢复,给予阿托品拮抗肌肉松弛,拔除气管导管。

1.3 观察指标

生化检验指标:分别于麻醉诱导前(T_0)、单肺通气即刻(T_1)、单肺通气30 min时(T_2)、单肺通气1 h时(T_3)、术毕即刻(T_4)采桡动脉血1 mL,采用GEM Premier 3000型全自动血气分析仪(美国实验仪器公司)对血标本进行血气检测,记录并对比两组患者5个时间点的动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)、血氧分压(PaO_2),计算氧合指数(OI)的值。炎症因子:分别于 T_0 、 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 时采外周静脉血5 mL,静置后以转速3 000 r/min离心15 min,取上清液,运用酶联免疫吸附(ELISA)法检测炎症因子(试剂盒购于南京森贝伽生物科技有限公司),包括肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素6(IL-6)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)。观察术后麻醉引起的不良反应。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2和表3。两组均未见明显不良反应。

表2 两组患者术中不同时间点血气监测指标比较($\bar{X} \pm s$,mmHg)

组别	PaO_2				
	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
对照组	95.98±2.95	216.97±13.18*	138.79±10.03*	150.24±11.53*	229.82±12.47*
观察组	97.34±3.29	214.86±12.85*	188.08±11.56*	192.33±10.87*	278.61±14.30*
t 值	1.673	0.622	17.516	14.419	13.984
P 值	0.099 8	0.536	1.304×10^{-24}	1.140×10^{-20}	4.477×10^{-20}

组别	$PaCO_2$				
	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
对照组	43.22±1.75	44.77±1.88*	46.83±2.43*	47.04±1.77*	46.29±2.05*
观察组	43.61±1.81	45.31±1.67*	45.04±1.99*	45.98±1.39*	44.87±1.90*
t 值	0.842	1.165	3.092	2.553	2.757
P 值	0.403	0.249	0.003 08	0.013 4	0.007 82

组别	OI				
	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
对照组	478.85±44.05	488.93±47.08	258.58±49.33*	177.24±59.97*	400.82±54.77*
观察组	472.71±43.89	492.11±45.95	298.74±52.56*	235.45±57.32*	447.61±51.75*
t 值	0.536	0.262	3.028	3.810	3.371
P 值	0.594	0.794	0.003 69	0.000 343	0.001 35

注:与 T_0 时间点相比,* $P<0.05$ 。下同。

3 讨论

行肺叶切除治疗是早期肺部恶性肿瘤主要的治疗

表3 两组患者术中不同时间点炎性因子比较($\bar{X} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	TNF- α				
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
对照组	16.82 $\pm$ 3.05	17.89 $\pm$ 2.98	34.68 $\pm$ 4.53*	41.84 $\pm$ 5.02*	44.02 $\pm$ 5.77*
观察组	17.13 $\pm$ 2.89	18.32 $\pm$ 3.12	24.55 $\pm$ 3.78*	28.49 $\pm$ 3.83*	32.61 $\pm$ 3.67*
t值	0.401	0.542	9.311	11.459	9.027
P值	0.690	0.590	4.814 $\times 10^{-13}$	2.022 $\times 10^{-16}$	1.395 $\times 10^{-12}$
组别	IL-6				
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
对照组	18.99 $\pm$ 4.85	21.78 $\pm$ 4.91	41.49 $\pm$ 6.05*	45.24 $\pm$ 6.09*	47.22 $\pm$ 6.23*
观察组	19.33 $\pm$ 4.94	22.69 $\pm$ 4.59	28.08 $\pm$ 5.55*	31.16 $\pm$ 5.37*	35.10 $\pm$ 5.09*
t值	0.267	0.735	8.863	9.408	8.167
P值	0.790	0.465	2.587 $\times 10^{-12}$	3.353 $\times 10^{-13}$	3.631 $\times 10^{-11}$
组别	ICM-1				
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
对照组	293.79 $\pm$ 65.34	302.88 $\pm$ 71.97	472.68 $\pm$ 67.13*	489.54 $\pm$ 69.43*	500.52 $\pm$ 74.07*
观察组	295.39 $\pm$ 67.66	304.04 $\pm$ 73.01	408.42 $\pm$ 63.56*	418.03 $\pm$ 70.47*	438.97 $\pm$ 63.90*
t值	0.0924	0.0615	3.773	3.927	3.413
P值	0.927	0.951	0.000386	0.000235	0.00119

方式,术中行单肺通气技术有利于暴露手术视野,给手术操作带来了不少便利^[6]。临床实践发现,除去本身手术给患者带来的创伤和免疫应激反应外,单肺通气技术导致的肺部损伤及炎症反应严重影响患者术中生命体征的平稳和术后预后。

单肺通气技术会引起患者通气/血流比值失调,导致肺内分流,发生低氧血症,机体启动缺血性肺血管收缩机制;通气一侧肺组织因高潮气量、高气道压致使肺泡过度膨胀,造成肺组织机械性损伤,非通气一侧肺组织经萎陷后膨胀可诱发缺血-再灌注损伤;机体会因低氧血症、肺组织机械性损伤和缺血-再灌注损伤促使氧自由的产生和释放增加,造成肺泡上皮细胞和血管内皮细胞损伤,增加肺部毛细血管膜通透性,氧合功能受到影响,同时机体的氧化应激反应开启,NF- κ B及相关信号转导通路被激活,导致大量产生和释放多种炎性介质及细胞因子^[7]。

目前研究认为,单肺通气中形成的氧化应激反应通过NF- κ B,JAK/STAT,ERK,p38MAPK,JNK等信号转导通路激活介导各种炎性因子产生和释放,炎症级联放大,促使肺部损伤、全身炎症反应综合征发生。NF- κ B是细胞中主要转录因子之一,被发现参与调控各种炎症细胞的信息转导,其中包括调控TNF- α ,IL-6,ICM-1等肺部炎性因子的表达^[8]。TNF- α 和IL-6主要由活化的肺泡巨噬细胞分泌,是免疫应答和炎症反应过程中重要的促炎细胞因子,IL-6被认为是机械通气肺损伤早期的敏感标志因子^[9]。TNF- α 在机体损伤致炎反应时期最早产生和释放,介导血管内皮细胞的激活,导致

ICAM-1产生^[10]。ICAM-1由激活的肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞表达,通过与受体结合促使中性粒细胞向炎症部位浸润,黏附于毛细血管内皮细胞及扣押于肺泡组织,导致肺实质细胞损伤和炎性因子持续释放,且可促进NF- κ B转录因子的活化^[11]。You等^[12]研究证明,在兔的单肺通气模型中肺组织里NF- κ B,TNF- α ,ICAM-1 mRNA的表达明显升高。本研究结果,与T₀相比,两组在T₂~T₄时间点的炎性因子水平均明显升高($P < 0.05$)。

OI是评价肺换气和氧合功能的指标,在通气/血流比值失调或者肺功能障碍情况下出现明显降低,正向反映肺部损伤严重程度^[13]。本研究结果显示,与T₀相比,两组在T₁~T₄时间点的PaO₂和PaCO₂均明显升高,在T₂~T₄时间点的OI均明显降低($P < 0.05$),表明单肺通气可致患者氧合功能减低,肺功能受到损伤,与文献^[14]结果一致。与对照组相比,观察组在T₂~T₄时间点的PaO₂和OI有不同程度的升高,PaCO₂有不同程度的降低($P < 0.05$),观察组在T₂~T₄时间点的血清TNF- α ,IL-6,ICAM-1水平均有不同程度降低($P < 0.05$),表明使用了右美托咪定的患者在术中的氧合功能得到了改善,炎性因子明显减少。

大量临床试验证明,右美托咪定抑制单肺通气技术引起的氧化应激反应和减轻炎症高水平,加强缺氧性肺血管收缩效应,改善通气/血流比值失调,改善氧合功能,减轻缺血-再灌注损伤,对肺组织有保护作用^[15-16]。其中可能的机制是:抑制TLR4/NF- κ B,ERK,p38MAPK,JNK等信号转导通路的激活,减少炎性介质表达和细胞因子产生;选择性激动 α_2 受体和促进钙离子内流引起血管平滑肌收缩,加强了缺氧性肺血管收缩效应,改善通气/血流比值失调;增加血红素加氧酶-1的表达,降低肺组织缺血-再灌注损伤,进一步减轻炎症水平和氧化应激反应;控制跨膜蛋白与葡萄糖调节蛋白78解离,减少产生凋亡因子CHOP,减轻机械通气引起的肺损伤;下调高迁移率族蛋白B₁水平,改善炎症反应^[17]。两组均未见麻醉引起的明显不良反应,可能是因为本研究样本量有限,有待进一步验证。

综上所述,右美托咪可提髙肺癌根治术患者术中氧分压,改善氧合功能,降低患者炎症水平,可推广应用。

参考文献:

- [1] 许辉,树华,王迪,等. 目标导向液体治疗单肺通气肺癌根治术患者术中肺功能及中心静脉血炎症因子水平观察[J]. 山东医药,2017,57(19):94-96.
- [2] 董素枝. 右美托咪定联合地塞米松对单肺通气(OLV)手术患者的肺保护效果[J]. 北方药学,2017,14(11):120.
- [3] Wang RM, Li CY, Cheng B, et al. The pulmonary protection of dexmedetomidine in combination with parecoxib in patients un-