

• 论 著 •

右美托咪定对骨科下肢手术患者止血带诱发炎症的影响及机制研究

陈 愉¹, 万锐杰¹, 郭 波², 卢卫忠¹, 冉金伟¹, 杨 婧^{3△}

(重庆市中医院: 1. 骨科; 2. 麻醉科; 3. 妇产科 400021)

摘要:目的 探讨右美托咪定对骨科下肢手术患者止血带导致炎症过程的影响。方法 将 2013 年 6 月到 2015 年 3 月该院骨科病房收治的 48 例需行下肢手术的患者按照随机数字表法分为右美托咪定组及对照组, 每组 24 例。所有患者均采用蛛网膜下腔阻滞联合硬膜外麻醉, 右美托咪定组于穿刺后给予负荷量 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$, 维持量 $0.5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 。对照组给予同等容量生理盐水。于使用止血带前(T1), 松开止血带时(T2), 松开止血带后 30 min(T3)时, 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白细胞介素-6(IL-6), 细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、核转录因子(NF- κ B)的变化情况。结果 右美托咪定组患者心动过缓发生率显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者血清各炎症因子水平在 T0 时差异无统计学意义($P > 0.05$); 与 T0 相比, 两组患者血清各炎症因子水平在 T1 和 T2 时均显著升高, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$); 右美托咪定组患者血清 TNF- α 、IL-6、ICAM-1、NF- κ B 水平在 T1 和 T2 时均显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 右美托咪定可能通过降低血清 NF- κ B 水平来减轻骨科下肢手术患者使用止血带诱发的炎症反应过程。

关键词:右美托咪定; 下肢手术; 止血带; 炎症

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.15.027 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)15-2144-03

Study on influence and mechanism of dexmedetomidine on tourniquet-induced inflammation in patients undergoing lower limb surgery

CHEN Yu¹, WAN Ruijie¹, GUO Bo², LU Weizhong¹, RAN Jinwei¹, YANG Jing^{3△}

(1. Department of Orthopaedics; 2. Department of Anesthesiology; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital of Traditional Chinese Medicine of Chongqing, Chongqing 400021, China)

Abstract: **Objective** To investigate the influence of dexmedetomidine on tourniquet-induced inflammation in the patients with lower limb surgery. **Methods** Forty-eight patients needing lower limb surgery in the orthopedic department of our hospital from June 2013 to March 2015 were divided into the dexmedetomidine group and control group according to the random number table, 24 cases in each group. All cases adopted the subarachnoid block combined with epidural anesthesia. The dexmedetomidine group was given the loading dose of dexmedetomidine $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ after puncture and maintenance dose of dexmedetomidine $0.5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$. The control group was given the same volume of normal saline. The serum levels of TNF- α , IL-6, ICAM-1 and NF- κ B were measured by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) before using tourniquet(T1), at the time of tourniquet release(T2) and 30 min after tourniquet release(T3). **Results** The incidence rate of bradycardia in the dexmedetomidine group was significantly higher than that in the control group($P < 0.05$); the levels of serum inflammatory factors at T0 showed no statistically significant difference between two groups ($P > 0.05$). The levels of serum inflammatory factors at T1, T2 in the two groups were significantly higher than those at T0, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The levels of TNF- α , IL-6, ICAM-1 and NF- κ B at T1, T2 in the dexmedetomidine group were significantly lower than those in the control group, the differences were statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine might alleviate the tourniquet-induced inflammation reaction process in the patients with lower limb surgery via down-regulating serum NF- κ B level.

Key words: dexmedetomidine; lower limb surgery; tourniquet; inflammation

临床止血带广泛用于骨科手术, 但止血带的应用却常可诱发机体大量炎症因子释放, 进而导致缺血再灌注损伤^[1]。右美托咪定作为一种麻醉辅助用药广泛应用于临床, 目前已有相关研究报道右美托咪定可减轻止血带诱发氧化应激损伤^[2-3], 但并未过多关注在此过程中炎症因子的变化及相关机制。因此, 本研究旨在重点探讨右美托咪定对拟行骨科下肢手术患者止血带诱发的炎症因子释放的影响及可能的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 6 月到 2015 年 3 月本院骨科病房收治 48 例择期行下肢手术的患者, 性别不限, 采用随机数字表法, 将患者随机均分为右美托咪定组($n=24$)和对照组($n=24$); 美国麻醉医师协会(ASA)分级: I ~ II 级。排除标准: 严

重感染、免疫系统疾病、心功能 III ~ IV 级、肝肾功能明显受损、精神性疾病、恶性肿瘤。本研究已通过本院医学伦理委员会批准, 所有患者均知情同意。

1.2 麻醉方案 患者术前常规禁食、禁饮, 进入手术室后开放外周静脉通道并给予鼻导管 $2 \text{ L}/\text{min}$ 吸氧, 常规监测患者心电图、血压、心率、血氧饱和度等。所有患者均采用脊椎-硬膜外联合麻醉, 于第 3、4 腰椎之间进行穿刺, 头端置管, 麻醉药物为 0.5% 布比卡因 $12 \sim 15 \text{ mg}$, 感觉平面固定在 T10 以下, 行股静脉穿刺术并固定留置针, 肝素封管。术前 30 min 停止硬膜外腔给药。右美托咪定组给予右美托咪定负荷量 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 10 min, 维持量 $0.5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$, 对照组给予同等容量生理盐水。于大腿中上 1/3 处放置止血带, 止血带的压力设置为 300

mm Hg,时间 60 min。当患者出现低血压(收缩压低于 80 mm Hg 或血压下降为基础值 20%)时给予麻黄碱 5 mg,当患者心率低于 55 次/min 时,酌情给予阿托品 0.25 mg。记录术中低血压、高血压、心动过缓、心动过速和麻醉恢复期烦躁、呕吐等不良反应的发生情况。

1.3 检测指标 分别于 T0(上止血带前),T1(松止血带时),T2(松止血带后 30 min)3 个时间点抽取手术侧股静脉血 5 mL,装入试管中,3 000 r/min 离心 5 min 后置于-20 ℃保存,检测血清血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α),白细胞介素-6(IL-6),血管黏附分子-1(ICAM-1),核转录因子(NF-κB)水平的变化情况。ELISA 试剂盒均购于武汉伊莱瑞特生物科技公司,严格按照产品说明书操作。

1.4 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件包进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用单因素方差分析;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

表 1 两组患者一般临床资料的比较

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	体质量(kg)	手术时间(min)	止血带时间(min)
右美托咪定组	24	66.3±7.2	13/11	63.7±10.0	104.0±13.6	82.0±10.6
对照组	24	63.5±13.1	14/10	62.8±11.5	102.5±17.3	85.2±11.2

表 2 两组患者术中不良反应发生率的比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	低血压	高血压	烦躁	呕吐	心动过缓	心动过速
右美托咪定组	24	3(12.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.2)	5(20.8) ^a	0(0.0)
对照组	24	1(4.2)	1(4.2)	1(4.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.2)

注:与对照组相比,^a*P* < 0.05。

表 3 两组患者炎症因子水平的比较($\bar{x} \pm s$)

炎症因子	组别	<i>n</i>	T0	T1	T2
TNF-α(ng/L)	右美托咪定组	24	13.35±8.46	21.17±11.63 ^{ab}	23.34±10.32 ^{ab}
	对照组	24	16.12±9.15	26.54±12.29 ^a	33.45±11.53 ^a
IL-6(ng/L)	右美托咪定组	24	15.41±6.27	20.09±8.57 ^{ab}	22.57±9.52 ^{ab}
	对照组	24	16.58±8.05	25.53±7.29 ^a	33.12±10.38 ^a
ICAM-1(ng/mL)	右美托咪定组	24	14.52±6.38	18.89±8.57 ^{ab}	21.80±7.64 ^{ab}
	对照组	24	15.43±5.94	24.33±10.57 ^a	30.29±11.54 ^a
NF-κB(U/L)	右美托咪定组	24	32.25±10.68	37.77±11.23 ^{ab}	43.92±13.87 ^a
	对照组	24	34.15±11.53	44.89±13.22 ^a	51.63±14.59 ^a

注:与 T0 相比,^a*P* < 0.05;与对照组相比,^b*P* < 0.05。

3 讨 论

本研究着重探讨了右美托咪定的不良反应及其对止血带诱发的骨科下肢手术患者炎症因子释放的不同影响及可能的机制。不良反应方面,右美托咪定组仅心动过缓发生率显著高于对照组,其余不良反应率两组患者差异无统计学意义(*P* > 0.05)。右美托咪定是一种新型高选择性 α2 肾上腺素能受体激动剂,其药理机制是抑制中枢神经突触前后去甲肾上腺素的释放,降低蓝斑核的放电,同时通过降低循环中儿茶酚胺水平以及交感神经紧张,反射性增强迷走神经冲动,引起心率降低^[4]。本研究中右美托咪定组心动过缓发生率显著高于对照组,虽经推注阿托品后均明显缓解,但这仍提示临床上合并心

2 结 果

2.1 两组患者基本资料的比较 总共纳入 48 例患者,随机分为右美托咪定组(*n* = 24)和对照组(*n* = 24)。两组患者在年龄、性别构成、体质量、手术时间、止血带使用时间上差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

2.2 两组患者不良反应发生率的比较 两组患者在低血压、高血压、烦躁、呕吐、心动过速等不良反应发生率上差异无统计学意义(*P* > 0.05);与对照组相比,右美托咪定组心动过缓发生率增加,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 两组患者炎症因子水平的比较 两组患者血清各炎症因子水平在 T0 时,差异无统计学意义(*P* > 0.05);与 T0 相比,两组患者血清各炎症因子水平在 T1 和 T2 时均显著升高,差异均有统计学意义(*P* < 0.05);右美托咪定组患者血清 TNF-α、IL-6、ICAM-1、NF-κB 水平在 T1 和 T2 时均显著低于对照组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

动过缓或本身有基础心脏疾病这类患者使用右美托咪定需谨慎。骨科下肢手术患者在使用止血带后发生氧化应激损伤,在此过程中,会伴有炎症级联反应,大量炎症因子释放入血,这亦是缺血-再灌注损伤的重要机制^[5-6]。本研究显示:与 T0 相比,两组患者血清各炎症因子水平在 T1 和 T2 时均显著升高,提示缺血再灌注损伤确实导致并加重了炎性反应;右美托咪定组患者血清 TNF-α、IL-6、ICAM-1、NF-κB 水平在 T1 和 T2 时均显著低于对照组,提示右美托咪定可能减轻了骨科下肢手术患者使用止血带造成的炎性反应。无论是临床亦或是基础研究都显示,右美托咪定具有显著的抗炎功能。陈月等^[7]研究显示:右美托咪定可减轻止血带导致的骨科下(下转第 2148 页)

生呈正相关($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归模型结果显示受教育程度、手术时间大于 2 h、术前慢性疼痛及术后疼痛与 POCD 发生呈正相关($P<0.05$)，是 POCD 的危险因素。单因素分析及多因素 Logistic 回归模型结果是一致的。Puskas 等^[3]的研究表明，高血糖与术后 6 周 POCD 的发生相关联。Hudetz 等^[4]的研究显示伴随代谢综合征的患者进行非心脏手术更容易对认知产生影响。而本研究并没有发现高血压史、糖尿病史、饮酒与 POCD 的发生存在相关性，可能这可能与本不同研究方法及样本的选择有关。术后随访时间有限，仅仅为 7 d，只能对术后早期的 POCD 的相关性进行分析，本研究还存在一定局限性。蒋宗明等^[5]研究发现在胃癌根治术硬膜外麻醉 POCD 的发生率要低于全身麻醉后，很多研究也显示麻醉方法、麻醉药对 POCD 的发生有相关性^[6-7]。而 Guay 等^[8]研究认为术后 30 d POCD 的发生与麻醉方式没有关联。在本研究中也未发现麻醉方式与髋关节置换术 POCD 的发生存在关联。

综上所述，本研究表明髋关节置换术后 7 d POCD 的发生率为 14.29%。术前慢性疼痛、术后疼痛、受教育程度及手术时间大于 2 h 是髋关节置换术后早期 POCD 的发生的危险因素。

参考文献

- [1] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: IS-POCD1 study[J]. *Lancet*, 1998, 351(916): 857-861.

(上接第 2145 页)

肢手术患者远隔器官氧化应激损伤。Zhang 等^[8]研究显示，右美托咪定可通过激活 α_2 肾上腺素能受体降低小肠缺血再灌注损伤大鼠模型体内炎症因子水平。Hanci 等^[9]发现右旋美托咪定能降低脓毒症大鼠低血压发生率，血浆细胞因子 TNF- α 、IL-6 水平，肺组织血管壁中性粒细胞的浸润程度，抑制炎症反应，降低病死率；并且早期大剂量给药能够更加扩大上述结果。NF- κ B 是参与多种信号通路的转录因子，研究表明 NF- κ B 可诱导血管黏附分子，单核细胞趋化因子的大量释放，加重炎症级联反应，最终使组织细胞凋亡坏死^[10]。本研究中右美托咪定组患者血清 NF- κ B 和 ICAM-1 水平显著降低，提示右美托咪定至少部分通过下调 NF- κ B 的表达最终降低炎症因子的释放。

综上所述，骨科下肢手术患者术前使用右美托咪定，可能减轻了止血带所致炎症反应水平，NF- κ B 可能部分参与其中，其详细机制得进一步研究。

参考文献

- [1] Halladin NL. Oxidative and inflammatory biomarkers of ischemia and reperfusion injuries[J]. *Dan Med J*, 2015, 62(4): B5054-5075.
- [2] 于健, 李睿, 姚文瑜. 右美托咪啶预处理对下肢缺血再灌注致肺损伤的保护作用[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(44): 3510-3514.
- [3] 阮孝国, 刘贺, 孟凡民, 等. 右美托咪啶对骨科下肢手术患者止血带诱发肢体缺血-再灌注损伤的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2015, 31(7): 668-670.
- [4] Mahmoud M, Mason KP. Dexmedetomidine: review, up-

- [2] Evered L, Scott DA, Silbert B, et al. Postoperative cognitive dysfunction is Independent of type of surgery and anesthetic[J]. *Anesth Analg*, 2011, 112(5): 1179-1185.
- [3] Puskas F, Grocott HP, White WD, et al. Intraoperative hyperglycemia and cognitive decline after CABG[J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 84(5): 1467-1473.
- [4] Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, et al. Metabolic syndrome exacerbates short-term postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery: results of a pilot study[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, 25(2): 282-287.
- [5] 蒋宗明, 丛昊, 陈忠华. 硬膜外阻滞对全麻下腹腔胃癌根治术老年病人术后认知功能障碍的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2013(33): 1056-1058.
- [6] 田悦, 郭善斌, 黄威. 七氟醚对 $A\beta$ 淀粉样蛋白诱导的大鼠认知功能障碍及海马组织氧化应激反应的影响[J]. *中国麻醉学杂志*, 2014, 34(4): 462-465.
- [7] 王改梅, 刘喆, 沈颖洁, 等. 全麻/控制性降压手术对海马神经元凋亡的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(1): 145-149.
- [8] Guay J, Parker MJ, Gajendraquadar PR, et al. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 12(22): 1002.

(收稿日期: 2016-02-27 修回日期: 2016-05-01)

date, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations[J]. *Br J Anaesth*, 2015, 115(2): 171-182.

- [5] 徐雪, 蔡劲松, 戚翔, 等. 不同剂量右美托咪啶对大鼠全脑缺血再灌注损伤脑保护作用的研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(7): 688-690.
- [6] 张继晨, 孟瑞霞, 杜增利. 右美托咪啶对老年患者下肢手术中止血带所致氧化应激及炎症反应的影响[J]. *华中科技大学学报: 医学版*, 2015, 44(3): 310-313.
- [7] 陈月, 张加强, 孟凡民. 右美托咪啶对肢体缺血再灌注诱发肺损伤的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(12): 1113-1115.
- [8] Zhang XY, Liu ZM, Wen SH, et al. Dexmedetomidine administration before, but not after, ischemia attenuates intestinal injury induced by intestinal Ischemia-Reperfusion in rats[J]. *Anesthesiology*, 2012, 116(5): 1035-1046.
- [9] Hanci V, Yurdakan G, Yurtlu S, et al. Protective effect of dexmedetomidine in a rat model of α -naphthylthiourea-induced acute lung injury[J]. *J Surg Res*, 2012, 178(1): 424-430.
- [10] Liu M, Yu Y, Jiang H, et al. Simvastatin suppresses vascular inflammation and atherosclerosis in ApoE(-/-) mice by downregulating the HMGB1-RAGE axis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(6): 830-836.

(收稿日期: 2016-03-02 修回日期: 2016-05-15)