

· 论 著 ·

盐酸右美托咪定联合肢体远隔缺血预处理在胸腔镜肺切除术中的疗效评价*

谢娟华¹, 黄宏艳¹, 张亚军¹, 刘视辉¹, 林 丽²

(广东省深圳市龙华新区人民医院:1. 麻醉科;2. 妇产科 519108)

摘要:目的 探讨联合应用盐酸右美托咪定与肢体远隔缺血预处理在胸腔镜肺切除术中的影响。方法 收集 2015 年 11 月至 2016 年 9 月实施择期胸腔镜肺切除手术患者 80 例,采用随机数字表法分成观察组与对照组,每组各 40 例,观察组术后实施肢体远隔缺血预处理与右美托咪定护理,对照组仅实施非肢体远隔缺血预处理。分别于上止血带前(T1)、单肺通气后 30 min(T2)、术毕(T3)、术毕 6 h(T4)、术毕 2 h(T5),计算肺泡-动脉氧分压梯度[P(A-a)DO₂]和肺泡氧合指数(OI),并测定血清中肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6、血浆超氧化物歧化酶(SOD)活力、丙二醛(MDA)水平,并观察术后并发症发生情况。**结果** T3、T4 时观察组的 P(A-a)DO₂ 上升幅度明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组中,与 T1 相比,T2、T3、T4 时 P(A-a)DO₂ 逐渐升高,明显高于 T1 时,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组各时间点 P(A-a)DO₂ 变化不明显($P > 0.05$)。T4 时观察组的 OI 下降幅度明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组中,与 T1 时比较,其余时间点 OI 均明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组各时间点 OI 间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与 T1 时比较,同组其他各时间点 TNF- α 、IL-6 水平均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。T3、T4 时观察组血清 SOD 下降幅度、MDA 水平升高的幅度明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组中,与 T1 时比较,T3、T4 时患者血清中的 SOD 水平明显降低,MDA 水平明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组各时间点的 SOD、MDA 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组患者肺部并发症发生率分别为 7.5% 和 12.5%,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.556, P = 0.356$)。**结论** 盐酸右美托咪定联合上臂缺血预处理抑制炎症细胞、减轻 SOD 消耗的作用,减轻缺血再灌注对肺的损伤,对肺换气及氧合功能影响小。

关键词: 盐酸右美托咪定; 上臂缺血预处理; 肺损伤

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.04.007 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)04-0472-04

Evaluation on the effect of Dexmedetomidine hydrochloride combined with limb remote ischemic preconditioning in patients with thoracoscopic lung resection*

XIE Juanhua¹, HUANG Hongyan¹, ZHANG Yajun¹, LIU Jianhui¹, LIN Li²

(1. Department of Anesthesiology; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, the People's Hospital of Longhua New District, Shenzhen, Guangdong 519108, China)

Abstract: **Objective** To study the effect of Dexmedetomidine hydrochloride combined with limb remote ischemic preconditioning in patients with thoracoscopic lung resection. **Methods** A total of 80 patients with thoracoscopic lung resection were recruited in this study from November 2015 to September 2016, and were divided into control group and observation group by digital method, 40 cases in each group. Dexmedetomidine hydrochloride combined with limb remote ischemic were used to protect the patients in the observation group after operating. Only limb remote ischemic protect the patients in the control group. Before operation(T1), 30 min after one-lung ventilation(T2), operation over(T3), after operation 6 h(T4), after operation 24 h(T5), calculated P(A-a) DO₂ and OI value, detected serum Tumor necrosis factor(TNF)- α , interleukin(IL) 6, plasma superoxide dismutase(SOD) activity, malondialdehyde(MDA), and observe the complications in the two groups. **Results** P(A-a)DO₂ at T3, T4 in the observation group increased significantly lower than that in the control group($P < 0.05$). In the control group, compared with that of T1, P(A-a)DO₂ at T2, T3, T4 increased gradually($P < 0.05$), there were no differences at different time in the observation group($P > 0.05$). OI at T4 in the observation group declined significantly lower than that in the control group($P < 0.05$). In the control group, compared with that of T1, OI at T2, T3, T4, T5 declined gradually($P < 0.05$), there were no differences at different time in the observation group($P > 0.05$). Compared with those at T1, serum TNF- α , IL-6 levels were significant lower at other times in the two groups($P < 0.05$). Serum MDA at T3, T4 declined and SOD level increased in the observation group obviously lower than those in the control group($P < 0.05$). In the control group, the SOD level significantly decreased, MDA level significantly increased at T3, T4 compared with those at T1($P < 0.05$). In observation group, SOD, MDA levels had no significant differences among each time point($P > 0.05$). The complications in the observation group and control group were 7.5% and 12.5% respectively, the difference wasn't significant($P > 0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine hydrochloride combined with limb remote ischemic preconditioning could inhibit the effect of inflammatory cells, reduce the consumption of SOD, reduce ischemia reperfusion injury of lung, also have less influence on pulmonary ventilation and oxygenation function.

Key words: Dexmedetomidine hydrochloride; limb remote ischemic preconditioning; lung injury

* 基金项目:深圳市龙华新区科技计划项目(1030101)。

作者简介:谢娟华,女,主治医师,主要从事围术期器官保护研究。

胸腔镜手术具有能减少创伤和出血,且术后恢复快等优点,深得患者及临床医师的青睐。但术后肺损伤等并发症仍然存在。为了解决此问题,医护人员不断寻求各种解决方法。右美托咪定是一种新型高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动剂,具有镇静、镇痛、抗焦虑、抑制交感神经张力和去甲肾上腺素释放等作用,还抑制多种刺激引起的交感神经兴奋,被临床广泛应用。近年来还发现右美托咪定预处理对器官具有保护作用,主要通过抗炎、抗氧化及抑制炎症因子的作用,调节免疫平衡,对各器官产生保护作用^[1]。远隔缺血预处理,通过对抑制炎症性和抗氧化作用对器官组织具有保护作用,是一种操作简单、经济实惠的处理方法,也成为研究热点。本研究拟将右美托咪定联合远隔缺血预处理应用于胸腔镜下肺切除手术中,以探讨其对肺保护的效果,为减轻患者肺损伤,促进快速康复提供参考。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 11 月至 2016 年 9 月实施择期胸腔镜肺切除手术患者 80 例,采用随机数字表法,随机分为观察组与对照组,每组各 40 例。观察组术前服用右美托咪定,接受肢体远隔缺血预处理,对照组仅接受非肢体远隔缺血预处理。观察组患者平均(37.3±9.7)岁,其中男 25 例,女 15 例,平均体质指数为(21.5±2.9)kg/m²;对照组患者平均(31.7±7.6)岁,其中男 23 例,女 17 例,平均体质指数为(19.4±3.7)kg/m²。根据美国麻醉师协会(ASA)分级均为 I 或 II 级,无肝、肾功能异常,无全身感染及肺部感染,未接受过糖皮质激素、抗菌药物、免疫抑制剂治疗,均未接受过放射治疗,手术均由同一组手术者操作。排除标准:年龄大于 80 岁,存在严重心肺功能障碍、滥用止痛药物者,以及具有精神病史或痴呆患者。2 组患者的年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究所有患者均签署知情同意书,且已通过本院伦理委员会审查通过。

1.2 方法

1.2.1 肢体远端缺血预处理实施方案 在麻醉完成后单肺通气前给予右上肢远隔缺血预处理,具体操作如下:将止血带缠于右上臂靠近腋窝处,充气至 200 mm Hg 持续 5 min,阻断右上肢血供,放气持续 5 min,恢复右上肢血供,如此循环 3 次。

1.2.2 盐酸右美托咪定实施方案 在麻醉诱导完成后,用盐酸右美托咪定(江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:国药准字 H20090248,规格:每支 200 μ g,4.5 μ g/kg 静脉输注维持,

肺切除手术完毕后,即停止输注。

1.2.3 麻醉方法 2 组患者麻醉和手术方法相同。患者入室后监测心电图、脉搏血氧饱和度、左侧桡动脉穿刺置管测压,静脉注射咪唑安定 0.05 mg/kg,芬太尼 10 μ g/kg,丙泊酚 1 mg/kg,顺式阿曲库铵 0.2 mg/kg,2 min 后插入左侧双腔气管导管,听诊法及纤支镜检查确定导管位置。迈瑞麻醉机控制呼吸,进胸后采用左侧单肺通气,双肺及单肺机械通气参数设定:潮气量 10 mL/kg,吸呼比 1:2,调节呼吸频率使呼气末二氧化碳分压在 30~40 mm Hg,监测潮气量(VT)、呼吸频率(RR)、呼气末正压(PEEP)、气道峰压(Ppeak)、平台压(Pplat)。采用 PHILIPS InterliVue MP60 多参数监护仪监测桡动脉压、中心静脉压、心电图、脉搏血氧饱和度、呼气末二氧化碳分压。麻醉维持:2 组均用芬太尼 5~10 μ g/kg,丙泊酚 3~4 mg/kg/h,顺式阿曲库铵 0.08~0.10 mg/kg/h 持续泵注,维持脑电双频指数(BIS 值)在 50 左右。关胸缝皮后将双腔气管插管更换为单腔气管插管,吸痰、膨胀双肺,将患者送入 ICU。在 ICU 拔除气管插管,病情稳定后转入普通病房。

1.3 观察指标 分别于上止血带前(T1)、单肺通气后 30 min(T2)、术毕(T3)、术毕 6 h(T4)、术毕 24 h(T5)取动脉血进行动脉血气分析,计算肺泡-动脉氧分压梯度[P(A-a)DO₂]和肺泡氧合指数(OI)。分别于 T1~T5 各时间点检测肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6、IL-10、血浆超氧化物歧化酶(SOD)活力和丙二醛(MDA)水平。血浆 TNF- α 、IL-6 及 IL-10 采用 ELISA 检测。血浆 SOD 和 MDA 采用硫代巴比妥酸(TBA)测定。记录术后肺部并发症情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计学软件进行数据处理及统计学分析,呈正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者 5 个时间点 P(A-a)DO₂ 比较 2 组患者 T1 时 P(A-a)DO₂ 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),T3、T4 时观察组的 P(A-a)DO₂ 上升幅度明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组中,与 T1 相比,T2、T3、T4 时 P(A-a)DO₂ 逐渐升高,明显高于 T1 时,差异有统计学意义($P<0.05$),且在 T4 时达最高峰。观察组各时间点 P(A-a)DO₂ 变化不明显,T2、T3、T4 与 T1 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1 及图 1。

表 1 2 组患者各时间点 P(A-a)DO₂ 结果比较($\bar{x}\pm s$,mm Hg)

组别	例数(n)	T1	T2	T3	T4	T5
观察组	40	13.4±9.5	12.8±9.8	16.7±10.3b [#]	15.4±9.5b [#]	13.1±8.7
对照组	40	13.7±7.9	14.1±10.6*	19.4±11.2*	24.3±9.1*	15.8±9.8*

注:与对照组 T1 时间点比较,* $P<0.05$;与对照组同时间点比较,[#] $P<0.05$ 。

2.2 2 组患者 5 个时间点 OI 变化情况 2 组患者 T1 时 OI 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),T4 时观察组的 OI 下降幅度明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组中,与 T1 时比较,OI 均明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$),于 T3 达最低值,T4 开始回升,T5 仍低于术前。观察组各时间点 OI 与 T1 时比较,稍有下降,但各时间点之间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2 及图 2。

2.3 2 组患者各时间点血清中 TNF- α 及 IL-6 变化 2 组患者 T1 时血清中 TNF- α 、IL-6 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),且 T2、T3、T4 时观察组血清 TNF- α 、IL-6 水平升

高的幅度明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 T1 时比较,同组其他各时间点 TNF- α 、IL-6 水平均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3、4 及图 3、4。

2.4 2 组患者各时间点血清中 SOD、MDA 水平的变化 2 组患者 T1、T2、T5 时血清中 SOD、MDA 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),T3、T4 时观察组血清 SOD 下降幅度、MDA 水平升高的幅度明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组中,与 T1 时比较,T3、T4 时患者血清中的 SOD 水平明显降低,MDA 水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组各时间点的 SOD、MDA 水平比较,差异无

统计学意义($P>0.05$)。见表 5、6 及图 5、6。

表 2 2 组患者各时间点 OI 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(n)	T1	T2	T3	T4	T5
观察组	40	436.5±33.2	429.5±29.1	401.9±36.3	409.3±36.2 [#]	438.1±29.7
对照组	40	445.9±29.6	423.1±28.4	365.2±39.6 [*]	383.0±42.7 [*]	428.6±35.9 [*]

注:与对照组 T1 时比较, * $P<0.05$;与对照组同时时间点比较, [#] $P<0.05$ 。

表 3 2 组患者各时间点血清中 TNF- α 比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	例数(n)	T1	T2	T3	T4	T5
观察组	40	15.4±8.2	39.7±7.8 [#]	50.2±6.3 [#]	33.5±4.6 [#]	20.3±10.2 [*]
对照组	40	16.2±7.1	45.2±6.9 [*]	63.7±9.8 [*]	42.4±9.3 [*]	25.7±4.9

注:与同组 T1 时比较, * $P<0.05$;与对照组同时时间点比较, [#] $P<0.05$ 。

表 4 2 组患者各时间点血清中 IL-6 比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	例数(n)	T1	T2	T3	T4	T5
观察组	40	3.4±0.5	8.2±1.3 [#]	14.2±1.3 [#]	11.3±2.4 [#]	10.5±2.9 [*]
对照组	40	3.8±0.6	10.7±1.2 [*]	18.7±4.6 [*]	14.5±1.7 [*]	12.1±1.3 [*]

注:与同组 T1 时比较, * $P<0.05$;与对照组同时时间点比较, [#] $P<0.05$ 。

表 5 2 组患者各时间点血清中 SOD 水平比较($\bar{x}\pm s$, U/L)

组别	例数(n)	T1	T2	T3	T4	T5
观察组	40	107.4±15.3	83.7±11.2	65.2±13.8 [#]	60.7±10.2 [#]	76.5±14.8
对照组	40	109.7±11.2	85.4±12.6	54.8±9.5 [*]	49.3±11.7 [*]	79.3±12.6

注:与对照组 T1 时比较, * $P<0.05$;与对照组同时时间点比较, [#] $P<0.05$ 。

表 6 2 组患者各时间点血清中 MDA 水平比较($\bar{x}\pm s$, nmol/mL)

组别	例数(n)	T1	T2	T3	T4	T5
观察组	40	4.2±1.7	4.7±1.0	6.5±2.0 [#]	7.7±1.8 [#]	7.1±1.3
对照组	40	4.7±0.9	4.9±1.1	8.9±2.1 [*]	9.6±1.6 [*]	7.9±1.1

注:与对照组 T1 时比较, * $P<0.05$;与对照组同时时间点比较, [#] $P<0.05$ 。

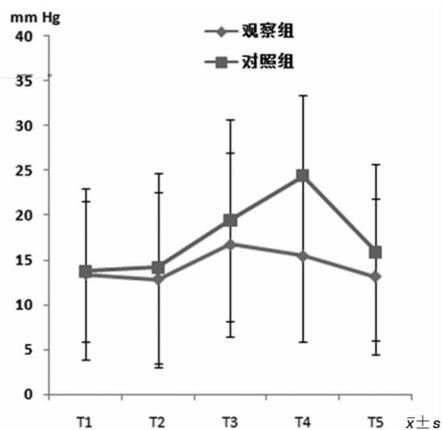


图 1 2 组患者各时间点 P(A-a)DO₂ 的比较

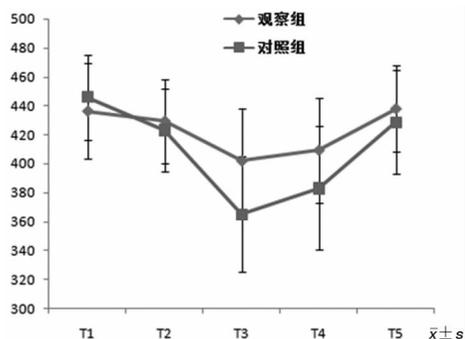


图 2 2 组患者各时间点 OI 比较

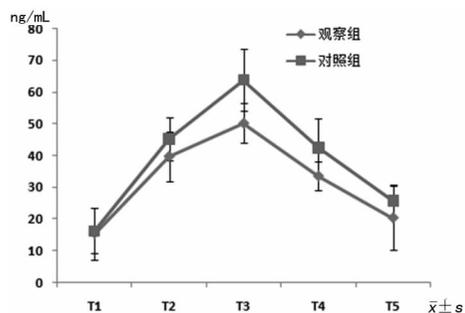


图 3 2 组患者各时间点血清中 TNF- α 比较

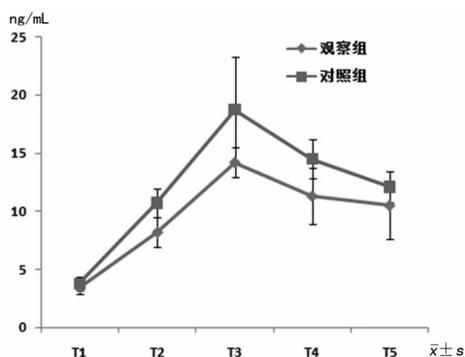


图 4 2 组患者各时间点血清中 IL-6 比较

2.5 2 组患者肺部并发症的比较 2 组患者在本研究过程中均未出现严重的肺部不良反应,观察组术后 3 例出现轻度肺

炎,对照组术后 5 例出现轻度肺部感染。肺部并发症发生率分别为 7.5% 和 12.5%, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.556, P = 0.356$)。且均未给予特殊处置,自行好转。

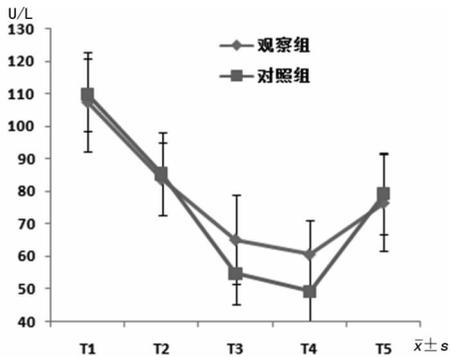


图 5 2 组患者各时间点血清中 SOD 水平的比较

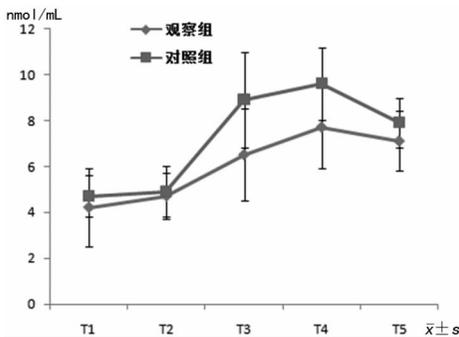


图 6 2 组患者各时间点血清中 MDA 水平的比较

3 讨论

肺损伤与巨噬细胞、TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-10 等炎性细胞因子的升高,以及血管通透性增加有关^[2-4]。远隔缺血预处理最开始用于对心肌缺血损伤,有明显的保护作用。多项研究表明,给予双下肢的缺血预处理可降低心肌损伤,减少心肌梗死面积,动物实验和临床试验也证实了右美托咪定对肺损伤具有保护作用^[5-7]。

本研究结果显示单肺通气后 30 min 至术毕 24 h,观察组患者的 P(A-a)DO₂ 上升幅度均明显低于对照组,术毕 6 h OI 下降的幅度明显低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。且观察组各时段间 P(A-a)DO₂ 及 OI 与术前比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。提示盐酸右美托咪定与上臂缺血预处理仍对换气及氧合功能有一定影响,但相对于对照组程度较轻。

本研究显示 2 组患者血清中 TNF- α 、IL-6 水平均有不同程度升高,说明胸腔镜肺切除手术确实会引起炎性因子的释放,导致炎性反应发生,而观察组患者血清 TNF- α 、IL-6 水平升高的幅度明显低于对照组,提示盐酸右美托咪定联合上臂缺血预处理能抑制炎性反应的发生。

与术前相比,对照组患者在 T3、T4 时血清中的 SOD 水平明显降低,MDA 水平明显升高,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。考虑可能是由于患者手术中肺组织处于缺氧状态,产生大量的自由基,机体在清除自由基的过程中会消耗 SOD。Ayoglu 等^[8]的研究结果显示,右美托咪定可减轻兔蛛网膜下

腔出血模型中发生的氧化应激反应。本研究结果显示,2 组患者 T1、T2、T5 时血清中 SOD、MDA 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),T3、T4 时观察组血清 SOD、MDA 水平升高的幅度明显低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),表明盐酸右美托咪定与上臂缺血预处理一定程度上降低了机体氧化应激程度,具有肺保护作用,与相关报道相符^[9-10]。

2 组患者在本研究过程中均未出现严重的肺部不良反应,但观察组术后 3 例出现轻度肺炎,对照组术后 5 例出现轻度肺部感染。肺部并发症发生率分别为 7.5% 和 12.5%。且均未给予特殊处置,自行好转。2 组患者的肺部并发症的发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

综上所述,联合应用远隔缺血预处理和右美托咪定对胸腔镜辅助下肺部手术引起的肺损伤具有一定的保护作用。但仍需大样本、多中心的研究支持。

参考文献

- [1] Licker M, Fauconnet P, Villiger Y, et al. Acute lung injury and outcomes after thoracic surgery[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2009, 22(1): 61-67.
- [2] Asimakopoulos G, Smith PL, Ratnatunga CP, et al. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass[J]. Ann Thorac Surg, 1999, 68(3): 1107-1115.
- [3] Gama De AM, Heintz M, Heller A, et al. One-lung ventilation with high tidal volumes and zero positive end-expiratory pressure is injurious in the isolated rabbit lung model[J]. Anesth Analg, 2003, 96(1): 220-228.
- [4] 黎阳, 黄冰. 胸科手术后急性肺损伤与单肺机械通气[J]. 医学综述, 2007, 13(20): 1582-1584.
- [5] Ito K, Ozasa H, Horikawa S. Edaravone protects against lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rat[J]. Free Radic Biol Med, 2005, 38(3): 369-374.
- [6] Yeh H, Cho W, So C, et al. Propofol inhibits lipopolysaccharide-induced lung epithelial cell injury by reducing hypoxia-inducible factor-1 α expression [J]. Br J Anaesth, 2011, 106(4): 590-599.
- [7] Zhao S, Wu J, Zhang L, et al. Post-conditioning with sevoflurane induces heme oxygenase-1 expression via the PI3K/Akt pathway in lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. Mol Med Rep, 2014, 9(6): 2435-2440.
- [8] Ayoglu H, Gul S, Hanci V, et al. The effects of dexmedetomidine dosage on cerebral vasospasm in a rat subarachnoid haemorrhage model[J]. J Clin Neurosci, 2010, 17(6): 770-773.
- [9] 张伟, 张加强, 孟凡民. 右美托咪定对单肺通过程中炎性反应及氧化应激反应的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29(3): 229-231.
- [10] 凌芝芸. 单肺通气使用盐酸右美托咪定的肺保护作用[J]. 中国实用医药, 2016, 11(23): 164-165.

(收稿日期: 2016-09-11 修回日期: 2016-11-16)

(上接第 471 页)

2013, 22(8): 98-99.

- [12] 刘红莉, 杨良瑞, 高琴, 等. NT-pro-BNP 在老年慢性心力衰竭患者治疗评估中的作用研究[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(16): 59-60.

- [13] 陈天平, 张乃菊, 陈耀, 等. 米力农治疗充血性心力衰竭 25 例疗效观察[J]. 中华全科医学, 2012, 10(9): 1337-1338.

(收稿日期: 2016-08-04 修回日期: 2016-10-10)