

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.16.019

食管癌根治术中应用大剂量右美托咪定的镇痛效果及对血清 IL-6、TNF- α 、MDA 水平和 SOD 活性的影响

刘 颖,李 勇,姜 鲜[△]

四川省泸州市人民医院麻醉科,四川泸州 646000

摘 要:目的 探讨食管癌根治术中应用大剂量右美托咪定的镇痛效果及对血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、丙二醛(MDA)水平、超氧化物歧化酶(SOD)活性的影响。方法 选取 2018 年 3 月至 2021 年 7 月该院择期在全身麻醉下拟进行食管癌根治术的 100 例患者作为研究对象,采用随机数字表法将所有患者分为观察组和对照组,每组各 50 例。对照组在全身麻醉诱导开始前 15 min 内静脉泵注 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定,以 0.25 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 维持泵注至手术结束前 30 min;观察组在全身麻醉诱导开始前 15 min 内静脉泵注 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 右美托咪定,以 0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 维持泵注至手术结束前 30 min。分别于术后 6、12、24、48 h 采用疼痛视觉模拟评分法(VAS)对两组患者疼痛感进行评分并比较。分别于术前 10 min(T0)、单肺通气即刻(T1)、单肺通气后 1 h(T2)、再次双肺通气后 1 h(T3)时观察并记录两组 IL-6、TNF- α 、MDA 水平和 SOD 活性变化,观察并比较两组不良反应发生率。结果 两组术后 48 h VAS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组术后 6、12、24 h VAS 评分明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组 T0、T1 时 IL-6、TNF- α 、MDA 水平及 SOD 活性比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组 T2、T3 时 IL-6、TNF- α 、MDA 水平及 SOD 活性明显高于 T0、T1 时,观察组 T2、T3 时 IL-6、TNF- α 、MDA 水平及 SOD 活性明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 食管癌根治术中应用大剂量右美托咪定的镇痛效果更好,能够有效降低患者炎症因子水平,改善患者氧化应激反应,且安全性较高。

关键词:食管癌; 根治术; 右美托咪定; 镇痛效果; 炎症因子; 氧化应激

中图法分类号:R735.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)16-2387-04

Analgesic effect of large dose of dexmedetomidine on serum IL-6, TNF- α , MDA and SOD activity during radical resection of esophageal cancer

LIU Ying, LI Yong, JIANG Xian[△]

Department of Anesthesiology, Luzhou People's Hospital, Luzhou, Sichuan 646000, China

Abstract: Objective To investigate the analgesic effect of large dose of dexmedetomidine on serum interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) activity during radical resection of esophageal cancer. **Methods** A total of 100 patients who were scheduled to undergo radical resection of esophageal cancer under general anesthesia in Luzhou People's Hospital from March 2018 to July 2021 were selected as the research objects. All patients were divided into observation group and control group by random number table method, with 50 cases in each group. In control group, 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dexmedetomidine was injected intravenously within 15 min before induction of general anesthesia, and 0.25 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ was maintained until 30 min before the end of operation. In observation group, 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dexmedetomidine was injected intravenously within 15 minutes before induction of general anesthesia, and 0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ was maintained until 30 minutes before the end of the operation. The visual analogue scale (VAS) was used to evaluate the pain of the 2 groups at 6, 12, 24, 48 h after operation. The levels of IL-6, TNF- α , MDA and SOD activity were observed and recorded at 10 min before operation (T0), immediately after OLV (T1), 1 h after OLV (T2), and 1 h after re-OLV (T3). The incidence rates of adverse reactions were also observed and recorded. **Results** There was no significant difference on VAS between the 2 groups at 48 h after operation ($P>0.05$). The VAS of observation group at 6, 12, 24 h after operation were significantly lower than those of control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no statistically significant difference on the levels of IL-6, TNF- α , MDA and SOD activity at T0 and T1 between the 2 groups

($P>0.05$). The levels of IL-6, TNF- α , MDA and SOD activity at T2 and T3 in the 2 groups were significantly higher than those at T0 and T1, and the levels of IL-6, TNF- α , MDA and SOD activity at T2 and T3 in observation group were significantly lower than those in control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was no statistically significant difference on the incidence rate of adverse reactions between the 2 groups ($P>0.05$). **Conclusion** The application of large dose of dexmedetomidine during radical resection of esophageal cancer has better analgesic effect, which can effectively reduce the level of inflammatory factors in patients, improve the oxidative stress response of patients, and has high safety.

Key words: esophageal cancer; radical resection; dexmedetomidine; analgesic effect; inflammatory factor; oxidative stress

食管癌是临床常见的消化道恶性肿瘤,其治疗主要采用食管癌根治术^[1]。气管插管全身麻醉是食管癌根治术常用的麻醉方式,但食管癌患者均伴有吞咽困难、消瘦、脱水等症状,麻醉耐受性差^[2]。因此,选择安全有效的麻醉方法和麻醉药物剂量尤为重要。右美托咪定具有镇静、镇痛等作用,可通过抑制炎症应激反应和抗缺血再灌注损伤产生器官保护作用。全身麻醉手术中常将镇痛药物和麻醉药物联合使用,以提高术中和术后的镇痛效果^[3]。据报道,右美托咪定复合全身麻醉能有效提高患者术中镇痛效果,且对术中血流动力学影响较小^[4]。目前,关于食管癌根治术中右美托咪定用量的临床研究较少,因此,本研究探讨大剂量右美托咪定在食管癌根治术中的应用,以了解其对食管癌患者围术期炎症反应、氧化应激反应和术后镇痛的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 3 月至 2021 年 7 月本院择期在全身麻醉下拟进行食管癌根治术的 100 例患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合食管癌诊断标准^[5],且进行根治术;(2)年龄 45~65 岁;(3)美国麻醉医师学会(ASA)分级 II~III 级。排除标准:(1)对本研究药物过敏者;(2)患有中枢神经系统疾病者;(3)存在心理疾病者;(4)服用镇静药物者;(5)有抗抑郁药物使用史者;(6)有严重视力或听力障碍者;(7)合并严重高血压、冠心病者;(8)合并肺通气功能障碍者。采用随机数字表法将所有患者分为观察组和对照组,每组各 50 例。观察组中男 28 例,女 22 例;年龄 45~65 岁,平均(53.67 $\pm$ 6.45)岁;ASA^[6]分级 II 级 32 例,III 级 18 例。对照组中男 30 例,女 20 例;年龄 45~65 岁,平均(53.22 $\pm$ 6.64)岁;ASA 分级 II 级 28 例,III 级 22 例。两组性别、年龄、ASA 分级等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象对本研究均知情同意并签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会与学术委员会审核批准。

1.2 方法 两组患者均静脉注射枸橼酸舒芬太尼 0.4 μ g/kg,丙泊酚 2 mg/kg,苯磺顺阿曲库铵 0.15 mg/kg 进行麻醉诱导。对照组在全身麻醉诱导开始

15 min 内静脉泵注 0.25 μ g/kg 右美托咪定,以 0.25 μ g/(kg $\cdot$ h)维持泵注至手术结束前 30 min;观察组在全身麻醉诱导开始前 15 min 内静脉泵注 0.5 μ g/kg 右美托咪定,以 0.5 μ g/(kg $\cdot$ h)维持泵注至手术结束前 30 min。

1.3 观察指标 (1)分别于术后 6、12、24、48 h 采用疼痛视觉模拟评分法(VAS)^[7]对两组疼痛感进行评分并比较,以标有 0~10 的标尺量化疼痛程度,评分 10 分为疼痛难忍,评分低则疼痛感轻。(2)分别于术前 10 min(T0)、单肺通气即刻(T1)、单肺通气后 1 h(T2)、再次双肺通气后 1 h(T3)时,采集患者静脉血 5 mL,检测白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、丙二醛(MDA)水平及超氧化物歧化酶(SOD)活性。(3)比较两组不良反应发生率,包括恶心呕吐、头晕、皮肤瘙痒、口干、心动过缓。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,同组不同时间点比较进行重复测量的方差分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组各时间点 VAS 评分比较 两组术后 48 h VAS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组术后 6、12、24 h VAS 评分明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组各时间点 IL-6、TNF- α 水平比较 两组 T0、T1 时 IL-6、TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组 T2、T3 时 IL-6、TNF- α 水平明显高于 T0、T1 时,观察组 T2、T3 时 IL-6、TNF- α 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组各时间点 MDA 水平、SOD 活性比较 两组 T0、T1 时 MDA 水平、SOD 活性比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组 T2、T3 时 MDA 水平、SOD 活性明显高于 T0、T1 时,观察组 T2、T3 时 MDA 水平、SOD 活性明显低于对照组,差异有统计学意义

($P<0.05$)。见表 3。

率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.714,P=0.190$)。

2.4 两组不良反应发生率比较 两组不良反应发生 见表 4。

表 1 两组各时间点 VAS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
观察组	50	4.42±1.17	3.94±0.94 [*]	3.39±0.86 ^{*#}	2.78±0.37 ^{*#△}
对照组	50	4.97±1.24	4.38±1.02 [*]	3.82±0.97 ^{*#}	2.92±0.41 ^{*#△}
<i>t</i>		2.281	2.243	2.345	1.793
<i>P</i>		0.025	0.027	0.021	0.076

注:与术后 6 h 比较,^{*} $P<0.05$;与术后 12 h 比较,[#] $P<0.05$;与术后 24 h 比较,[△] $P<0.05$ 。

表 2 两组各时间点 IL-6、TNF-α 水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	<i>n</i>	IL-6				TNF-α			
		T0	T1	T2	T3	T0	T1	T2	T3
观察组	50	21.07±3.18	20.56±3.49	26.38±6.42 ^{*#}	27.83±5.30 ^{*#}	6.32±2.08	6.43±2.53	8.34±2.67 ^{*#}	9.26±3.06 ^{*#}
对照组	50	21.89±3.52	21.14±3.37	29.63±7.29 ^{*#}	31.36±6.48 ^{*#}	6.46±2.13	6.58±2.37	9.63±3.11 ^{*#}	10.72±3.69 ^{*#}
<i>t</i>		1.222	0.845	2.235	2.981	0.333	0.306	2.225	2.153
<i>P</i>		0.225	0.485	0.027	0.004	0.740	0.760	0.028	0.037

注:与 T0 比较,^{*} $P<0.05$;与 T1 比较,[#] $P<0.05$ 。

表 3 两组各时间点 MDA 水平、SOD 活性比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	MDA(nmol/mL)				SOD(U/mL)			
		T0	T1	T2	T3	T0	T1	T2	T3
观察组	50	3.55±0.96	3.92±1.03	5.38±1.37 ^{*#}	6.02±2.95 ^{*#}	2.83±0.83	2.96±0.91	3.52±1.21 ^{*#}	4.06±1.34 ^{*#}
对照组	50	3.85±1.07	4.35±1.43	6.54±1.79 ^{*#}	7.18±2.42 ^{*#}	2.78±0.78	2.84±0.85	4.19±1.37 ^{*#}	4.73±1.58 ^{*#}
<i>t</i>		1.475	1.733	3.639	2.639	0.310	0.681	2.205	2.287
<i>P</i>		0.143	0.086	<0.001	0.010	0.757	0.497	0.029	0.024

注:与 T0 比较,^{*} $P<0.01$;与 T1 比较,[#] $P<0.01$ 。

表 4 两组不良反应发生情况比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	恶心呕吐	头晕	皮肤瘙痒	口干	心动过缓	合计
观察组	50	3(6.00)	2(4.00)	1(2.00)	4(8.00)	2(4.00)	12(24.00)
对照组	50	1(2.00)	2(4.00)	1(2.00)	2(4.00)	3(6.00)	9(18.00)

3 讨 论

食管癌根治术可明显降低患者术后复发率,延长患者生存时间,提高其生活质量。右美托咪定是一种α₂肾上腺素能受体激动剂,它能够高效且特异地与α₂受体结合抑制去甲肾上腺素的释放,降低突触后膜的兴奋性,产生明显的镇痛、镇静、阻滞交感神经、抗焦虑等药物作用,且右美托咪定选择性强、半衰期短,对患者围术期血流动力学影响较小^[8]。有研究报道显示,不同剂量的右美托咪定对术后镇痛的作用不同^[9]。本研究结果显示,观察组术后 6、12、24 h VAS 评分明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明围术期使用大剂量右美托咪定可明显缓解患者术后疼痛感,可能是由于右美托咪定可作用于

α₂肾上腺素受体,并抑制去甲肾上腺素释放;另外,右美托咪定还可作用于中枢神经系统,调节交感和副交感神经的抑制和激活,大剂量使用作用力更强。相关研究显示,右美托咪定可明显降低全身麻醉手术患者术后疼痛感^[10]。本研究与上述研究结果相符。

手术治疗时不可避免引起机体出现炎症反应状态,而炎症因子是机体受到外界刺激后产生的炎症物质^[11]。IL-6 是反映组织损伤的指标,当组织出现损伤时,IL-6 水平明显升高^[12]。TNF-α 作为常见的炎症因子,在正常生理状态下,TNF-α 水平较低,当机体处于病理状态时,TNF-α 水平可快速升高并介导炎症反应^[13]。本研究观察了围麻醉期 IL-6 和 TNF-α 水平变化,发现两组 T0、T1 时 IL-6、TNF-α 水平比较,

差异无统计学意义($P>0.05$),T2、T3 时 IL-6、TNF- α 水平明显高于 T0、T1 时,且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明大剂量右美托咪定炎症抑制效果明显强于小剂量右美托咪定,可能是由于右美托咪定可抑制免疫细胞,减少炎症因子的分泌,在发挥麻醉作用的同时可发挥良好的控制炎症反应的能力,且大剂量右美托咪定控制能力更强。相关研究显示,麻醉期使用大剂量右美托咪定可更好地控制炎症反应状态,且右美托咪定使用剂量与炎症抑制效果呈正比^[14]。本研究与上述研究结果相符。

SOD 作为内源性自由基的清除剂,其活性可间接反映机体内自由基形成情况^[15]。MDA 是一种脂质过氧化物的分解产物,高水平 MDA 说明机体内脂质过氧化物较多^[16]。临床上检测 SOD 活性和 MDA 水平可了解机体内氧自由基对细胞的损伤程度。本研究显示,T0、T1 时两组 SOD 活性和 MDA 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),T2、T3 时观察组 SOD 活性和 MDA 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明与小剂量右美托咪定比较,大剂量右美托咪定可降低患者氧化应激反应。既往研究显示,使用大剂量右美托咪定可有效降低患者氧化应激损伤程度^[17],本研究与上述研究结果相符。本研究还发现,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明使用大剂量右美托咪定不会增加不良反应。

综上所述,食管癌根治术中应用大剂量右美托咪定的镇痛效果更好,能够有效降低患者炎症因子水平,改善患者氧化应激反应,且安全性较高。

参考文献

[1] ASHOK A, NIYOGI D, RANGANATHAN P, et al. The enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol to promote recovery following esophageal cancer resection[J]. Surg Today, 2020, 50(4): 323-334.

[2] 乔璐, 贾梦醒, 王立伟, 等. 罗哌卡因复合地塞米松胸椎旁神经阻滞用于 Ivor-Lewis 食管癌根治术的效果[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(6): 579-582.

[3] 杨渺灏, 夏晓琼, 高翔, 等. 低剂量右美托咪定复合氢吗啡酮对前列腺癌术后镇痛及血清 IL-6、CRP 水平的影响[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(8): 713-717.

[4] 乔迁, 康芳, 黄祥, 等. 右美托咪定复合罗哌卡因胸椎旁神经阻滞对胸腹腔镜联合食管癌根治术后恢复质量的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(5): 453-457.

[5] 中国医师协会食管外科专家委员会, 方文涛, 张逊. 微创食管癌切除术(MIE)专家共识[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2013, 29(7): 385-387.

[6] 肖玮, 王天龙. 美国麻醉医师协会(2012)年会精读: 日间手术及相关麻醉领域进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2013, 34(10): 865-866.

[7] MYLES P S, MYLES D B, GALAGHER W, et al. Measuring acute postoperative pain using the visual analog scale; the minimal clinically important difference and patient acceptable symptom state[J]. Br J Anaesth, 2017, 118(3): 424-429.

[8] 龚拯, 龙小毛, 韦慧君, 等. 右美托咪定联合肺保护性通气策略可减轻单肺通气管管癌根治术患者的肺损伤[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(7): 1013-1017.

[9] 刘占立, 朱丽洁, 刘颖, 等. 不同剂量右美托咪定在剖宫产术后多模式镇痛效果的比较[J]. 临床麻醉学杂志, 2022, 38(8): 810-814.

[10] 王宏亮, 王学佳. 右美托咪定联合胸椎旁神经阻滞对开胸食管癌根治术后镇痛效果的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2022, 29(9): 1029-1032.

[11] CHEN T, ZHANG X, ZHU G, et al. Quercetin inhibits TNF- α induced HUVECs apoptosis and inflammation via downregulating NF- κ B and AP-1 signaling pathway in vitro[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(38): 22241.

[12] 周益臣, 庞学舟, 朱红蕾, 等. 放疗介导白细胞介素 6/信号转导和转录激活因子 3 信号通路调节食管癌细胞中程序性死亡蛋白配体 1 的表达[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(5): 389-394.

[13] 何芸, 张卫卫, 孔祥云. 血清白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 、活性氧在食管癌术后并发心房颤动患者体内表达水平及检测意义[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(7): 816-819.

[14] 韩庆峰, 张点红, 汪庆丁. 不同剂量右美托咪定对食管癌根治术患者炎性指标、MMSE 评分等的影响及其预防术后痛觉过敏的效果评估[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(10): 1634-1636.

[15] 杨晓光, 苏鹏, 陈海洋. 全腔镜 Ivor-Lewis 术对食管癌根治术病人应激反应及胃肠功能的影响[J]. 临床外科杂志, 2021, 29(8): 726-729.

[16] 边兴花, 许鹏. 右美托咪定对脑功能区手术术中唤醒麻醉后患者神经功能及 SOD、MDA 水平的影响[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(8): 107-111.

[17] 徐钊, 常建华, 宋文英, 等. 不同剂量右美托咪定麻醉对老年食管癌根治术患者血清因子及简易智能状态量表评分的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(21): 83-87.