论著

文章编号:1000-5404(2010)10-1028-03

星状神经节阻滞对体外循环术中皮质醇、TNF-α、IL-1β、IL-6的影响

张晓东,杨天德,李 洪 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院麻醉科)

[摘要] **目的** 探讨星状神经节阻滞后体外循环手术后患者炎症反应的影响。**方法** 把我院心外科20例需进行二尖瓣置换的手术患者进行随机分组,分为对照组、星状神经节阻滞组($n=10$)。对照组不予处理,星状神经节阻滞组予以1%利多卡因进行星状神经节阻滞。分别于术前20 min,麻醉后20 min,手术20 min,体外循环20 min,体外循环后20 min取血标本,检测皮质醇、IL-1β、IL-6、TNF-α的血浆浓度。**结果** 皮质醇在体外循环后20 min时,星状神经节阻滞组(353.09±129.34)与对照组(486.84±152.20)有明显差异($P<0.05$)。IL-1β、IL-6、TNF-α都有逐渐上升的趋势;星状神经节阻滞组[IL-1β(0.15±0.06)、IL-6(293.50±54.41)、TNF-α(2.37±0.52)]在体外循环后20 min血浆浓度明显低于对照组[IL-1β(0.22±0.08)ng/ml,IL-6(341.17±43.06) ng/ml, TNF-α(2.92±0.57)ng/ml,$P<0.05$]。**结论** 星状神经节阻滞可有效地减轻体外循环引起的炎症反应,其机制有待进一步探讨。

[关键词] 星状神经节阻滞;体外循环;Col;TNF-α;IL-1β;IL-6

[中图法分类号] R392.3; R614.4; R654.1 **[文献标志码]** A

Effect of stellate ganglion blocking on serum levels of Col, TNF-α, IL-1β and IL-6 in patients during cardiopulmonary bypass

Zhang Xiaodong, Yang Tiande, Li Hong (Department of Anesthesiology, Xingqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[Abstract] **Objective** To study the effect of stellate ganglion blocking (SGB) during cardiopulmonary bypass (CPB) on inflammatory reaction. **Methods** Twenty patients undergoing mitral valve replacement were randomly allocated to 2 matched groups, control group and SGB group ($n=10$). The control group only received conventional anesthesia, while the SGB group was blocked with 1% lidocaine in addition before the operation for SBG. Blood glucose (BG), Cortisol (Col), IL-1β, IL-6 and TNF-α in the venous blood samples were detected in following 5 time points, 20 min before anesthesia, 20 min after anesthesia, 20 min after operation, 20 min afer the start of CPB and 20 min after the end of CPB. **Results** Col level of the control group (353.09±129.34 ng/ml) was significantly higher than that of the SGB group (486.84±152.20 ng/ml) in 20 min after the end of CPB ($P<0.05$). Serum levels of IL-1β, IL-6 and TNF-α had a trend of increasing. However, the serum levels of IL-1β [(0.15±0.06) ng/ml, IL-6 (293.50±54.41) pg/ml, TNF-α (2.37±0.52) ng/ml] in the SGB group were lower than those of the control group [IL-1β (0.22±0.08) ng/ml, IL-6 (341.17±43.06) pg/ml, and TNF-α (2.92±0.57) ng/ml] in 20 min after the end of CPB ($P<0.05$). **Conclusion** SGB can relieve inflammatory reaction induced by CPB.

[Key words] stellate ganglion block; cardiopulmonary bypass; Col; IL-1β; IL-6

Supported by the National Natural Science Foundation of China (30871061) and the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2009BA5016). Corresponding author: Yang Tiande, Tel:86-23-68755634, E-mail:31011@sina.com

体外循环(cardiopulmonary bypass,CPB)的非生理的循环灌注和创伤应激是引起全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome,SIRS)的病理生理基础。SIRS的发生和发展是一个极其复杂的级联过程,单核细胞、粒细胞所产生的炎症因子,白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)以及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)在上述反应中起着重要的作用[1]。SIRS的产生其很大程度上是由促炎细胞因子的水平决定的,细胞因子的水平高低可直接反映CPB后SIRS的严重程度[2]。星状神经节阻滞(stellate ganglion block,SGB)可阻断通往头、颈、上肢、心脏、肺的交感神经,抑制交感-肾上腺系统的兴奋,减弱应激刺激引起的交感神经紧张。本实验通过观察围CPB期间炎性细胞因子的血浆水平,从而分析SGB对CPB期间所致机体炎

[基金项目] 国家自然科学基金(30871061);重庆市自然科学基金重点项目(CSTC2009BA5016)

[通信作者] 杨天德,电话:(023)68755634,E-mail:31011@sina.com

症反应的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 20 例我院心外科 2009 年 4 – 9 月二尖瓣置换手术患者(经患者同意),心功能Ⅱ或Ⅲ级。均分为对照组、SGB 组($n=10$)。对照组:男∶女为2∶8,年龄 30 ~ 53 岁;SGB 组:男∶女为2∶8,年龄 29 ~ 56 岁。

1.2 麻醉方法

患者均于术前 30 min 予以盐酸戊乙奎醚 0.01 mg/kg 和咪达唑仑 0.05 mg/kg。SGB 组患者,予以 1% 利多卡因 10 ml 行右侧星状神经节阻滞,观察 10 min,以霍纳综合征出现为穿刺成功标志。对照组不用 SGB,其他麻醉用药 2 组相同。采用全凭静脉麻醉的方法,予以咪达唑仑 0.1 mg/kg、舒芬太尼 0.4 μg/kg、维库溴铵 0.1 mg/kg,麻醉诱导,气管插管,机械通气。术中予以咪唑安定、舒芬太尼、和维库溴铵等麻醉维持。常规监测无创血压(NBP)、有创血压(IBP)、心电图(ECG)、血氧饱和度(SpO_2)、体温(T)、呼气末二氧化碳分压($PETCO_2$)。

1.3 指标检测

分别于麻醉前 20 min(T1),麻醉诱导后 20 min(T2),手术开始后 20 min(T3),体外循环 20 min(T4),体外循环后 20 min(T5),检测血糖,同时取静脉血, 4 ℃离心,取血浆, –70 ℃冻存,待测。IL-1β、IL-6、肿瘤坏死因子及皮质醇等应用放免法测定,放射免疫分析药盒由北京北方生物技术研究所生产。

1.4 统计学处理

数据分析采用 SPSS 13.0 统计软件处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,组内比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 血糖变化

T1、T2 和 T3 时两组患者血糖无明显差异($P>0.05$)。T4 和 T5 比 T1、T2 及 T3 两组患者的血糖高($P<0.01$)。两组患者血糖均有体外循环前血糖相对稳定,而后逐渐升高,转流后比转流前有明显升高。体外循环中和体外循环后 SGB 组较对照组血糖上升缓慢些($P<0.05$,表 1)。

表 1 两组各时相点血糖(BG)浓度比较 (mmol/L, $n=10$, $\bar{x}\pm s$)

组别	T1	T2	T3	T4	T5
SGB 组	5.42 ± 0.55^{bc}	5.17 ± 0.55^{bc}	5.20 ± 0.95^{bc}	6.34 ± 0.54^{a}	7.07 ± 0.93^{a}
对照组	5.41 ± 0.40^{bc}	5.49 ± 0.55^{bc}	5.34 ± 0.84^{bc}	7.26 ± 0.62	8.47 ± 0.98

a:$P<0.05$,与对照组比较;b:$P<0.01$,与 T4 比较;c:$P<0.01$,与 T5 比较

2.2 皮质醇的变化

两组皮质醇的结果,T1、T2 之间无明显差异 $P>0.05$, T3、T4 及 T5 时,SGB 组、对照组有明显差异($P<0.05$,表 2)。

表 2 两组各时相点皮质醇浓度比较 (ng/ml, $n=10$, $\bar{x}\pm s$)

组别	T1	T2	T3	T4	T5
SGB 组	481.11 ± 161.32	502.31 ± 137.78	346.99 ± 106.14^{a}	372.48 ± 86.39^{a}	353.09 ± 129.34^{a}
对照组	572.16 ± 172.94	564.23 ± 128.78	469.27 ± 138.69	494.12 ± 156.47	486.84 ± 152.20

a:$P<0.05$,与对照组比较

2.3 肿瘤坏死因子-α 变化

两组患者的 TNF-α 均有上升的趋势,T1、T2、T3 时两组之间无明显差异($P>0.05$),而 T4、T5 明显升高($P<0.01$)。T4、T5 SGB 组与对照组有明显区别($P<0.05$,表 3)。

表 3 两组各时相点肿瘤坏死因子浓度比较 (ng/ml, $n=10$, $\bar{x}\pm s$)

组别	T1	T2	T3	T4	T5
SGB 组	1.42 ± 0.15^{bc}	1.34 ± 0.16^{bc}	1.39 ± 0.15^{bc}	2.73 ± 0.35^{a}	2.37 ± 0.52^{a}
对照组	1.53 ± 0.13	1.51 ± 0.15	1.42 ± 0.24	3.32 ± 0.79	2.92 ± 0.57

a:$P<0.05$,与对照组比较;b:$P<0.01$,与 T4 比较;c:$P<0.01$,与 T5 比较

2.4 IL-1β、IL-6 水平的变化

两组患者的 IL-1β 均有上升的趋势,T1、T2、T3 时两组之间并无明显差异($P>0.05$)。而 T4、T5 比转流前明显升高,SGB 组与对照组有明显降低($P<0.05$,表 4)。

3 讨论

CPB 过程中血液直接与心肺机和管道的异物表面接触、手术创伤、肠道内毒素释放、器官缺血再灌注导致白细胞和内皮细胞的激活等均可导致炎性细胞因子的大量释放[3],引发 SIRS。SIRS 可通过不同途径而引起不同程度的器官损害,TNF-α、IL-6 等炎性因子在 CPB 后炎症反应过程中起重要作用,并通过激活中性粒细胞释放大量氧自由基、细胞毒性酶类等造成肺组织的损伤[4],病情危重者因此而并发 ARDS 或 MODS,甚至引起死亡。促炎细胞因子和抗炎细胞因子的平衡状态决定着机体的预后[5]。TNF-α 是炎症反应早期比较重要的介质之一,主要由活化的单核巨噬细胞产生[6],直接损伤血管内皮细胞,增加其通透性,在炎症反应中刺激细胞因子级联因子的产生和释放。CPB 期间,TNF-α 水平升高比其他细胞因子更早、更快,可诱发其他炎性介质包括 IL-1、IL-6[7,8] 等的释放,如 SIRS 反应中的扳机[9]。IL-6 是多种淋巴细胞及非淋巴细胞产生的免疫调节因子,是组织损伤的早期敏感标志,在 CPB 手术中,IL-6 过度或持久增加与心脏手术后并发症的发生率和死亡率密切相关[10]。IL-1β 是 IL-1 的酶解片段。IL-1β 能诱导单核细胞和多核细胞趋化浸润到炎症局部,能引起嗜碱性粒细胞和肥大细胞脱颗粒,释放炎症

表 4 两组各时相点白介素-1β、白介素-6 浓度比较 ($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

组别	IL-1β(ng/ml)					IL-6(pg/ml)				
	T1	T2	T3	T4	T5	T1	T2	T3	T4	T5
SGB 组	0.11 ± 0.04	0.11 ± 0.05	0.10 ± 0.04	0.16 ± 0.05^{a}	0.15 ± 0.06^{a}	209.95 ± 19.99	218.72 ± 37.02	215.73 ± 25.12	304.99 ± 29.38^{a}	293.50 ± 54.41^{a}
对照组	0.15 ± 0.08	0.14 ± 0.07	0.13 ± 0.07	0.23 ± 0.10	0.22 ± 0.08	225.29 ± 24.86	210.81 ± 24.38	214.87 ± 33.73	369.75 ± 89.47	341.17 ± 43.06

a:$P<0.05$,与对照组比较

介质;IL-1β 通过增加组织因子的表达损伤血管内皮细胞,导致血浆蛋白和水大量渗漏进入组织,发生毛细血管渗漏综合征。

SGB 作为疼痛的治疗手段在临床上的应用日益增多,而且治疗范围不仅局限于疼痛治疗,在其他疾病的治疗方面也得到了广泛的发展[11-13]。

全麻气管插管时极大多数患者出现血压升高和心动过速,严重时可诱发心律失常,脑出血等严重的并发症。星状神经节由颈6、7神经节和第1胸神经节融合而成,星状神经节发出分支至颈6~8脊髓的灰交通支,至椎动脉丛,并可进颅、锁骨下动脉丛、颈下心神经,SGB 可阻滞通往头、颈、上肢、心脏、肺的交感神经,使其兴奋性下降。

心脏手术切口多位于胸骨正中,再加上体外循环低温、血液稀释,机体应激反应强烈,导致血糖升高。血糖升高的患者可导致一系列严重并发症的发生。心脏术后患者普遍存在高血糖现象,研究表明严格血糖控制可明显降低心脏手术患者临床相关并发症的发生率和病死率,改善预后[14,15]。血糖的变化资料表明,CPB 后 SGB 组血糖比对照组平稳趋势;血糖在体外循环前两组的差异不明显,可能为 SGB 对机体的神经体液调节还未发生作用;外来刺激还未造成机体强烈应激的产生。有研究结果发现全麻诱导后插管及手术切皮时胰岛素呈上升趋势[16],故 SGB 有稳定血糖的作用。

皮质醇是反映机体应激反应的一个较为敏感的指标。本研究表明,患者术前对手术未知的紧张,应激反应强烈,患者的皮质醇水平上升;麻醉后,刺激减小,皮质醇水平逐渐下降;体外循环的打击使得皮质醇水平较高;星状神经节阻滞后,皮质醇逐渐下降。T3 时皮质醇已有的差异,而血糖没有,表明皮质醇的变化较血糖敏感。

通过本实验 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 检测结果,星状神经节阻滞对 CPB 期间所致机体炎症反应有一定的抑制作用,对转流前并无明显作用。可能机制为:SGB 降低交感神经的张力,有资料表明,交感神经的过度兴奋直接导致 TNF-α 的升高[17];SGB 稳定循环系统及自主神经系统,从而通过中枢作用调节各种炎性因子及抗炎因子的平衡,增强了机体对应激反应的抵抗力,从而降低了由体外循环不良因素产生的炎症反应。体外循环前 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 的血浆浓度无明显改变的可能原因为:应激水平还未达到引起机体产生炎症因子变化的水平;机体的神经体液调解延缓了炎症反应的发生。

综上,SGB 对全麻和手术引起的应激反应有一定的稳定循环作用,降低了应激反应对机体的打击,从使减轻了炎症反应。

参考文献:

[1] Chrysant S G. The pathophysiologic role of the brain renin-angiotensin system in stroke protection: clinical implications[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2007, 9(6): 454-459.

[2] Wan S, Marchant A, DeSmet J M, *et al*. Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996, 111(2): 469-477.

[3] 罗爱林, 廖志品, 田玉科. 心肺转流心内直视术围术期血清重要炎性细胞因子水平变化与全身炎性反应综合征[J]. 临床麻醉学杂志, 2005, 21(12): 806-808.

[4] Clark S C. Lung injury after cardiopulmonary bypass[J]. Perfusion, 2006, 21(4): 225-228.

[5] Torii A, Torii S, Fujiwara S, *et al*. Lactobacillus Acidophilus strain L-92 regulates the production of Th1 cytokine as well as Th2 cytokines [J]. Allergol Int, 2007, 56(3): 293-301.

[6] Takada Y, Aggarwal B B. TNF activates Syk protein tyrosine kinase leading to TNF-induced MAPK activation, NF-kappaB activation, and apoptosis[J]. J Immunol, 2004, 173(2): 1066-1077.

[7] Watkin R W, Harper L V, Vernallis A B, *et al*. Pro-inflammatory cytokines IL6, TNF-alpha, IL1beta, procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reactive protein in infective endocarditis[J]. J Infect, 2007, 55(3): 220-225.

[8] 赵艳,张俊,彭星,等. 抑肽酶和乌司他丁在体外循环中抗炎作用的比较[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(24): 2490-2492.

[9] Liakopoulos O J, Schmitto J D, Kazmaier S, *et al*. Cardiopulmonary and systemic effects of methylprednisolone in patients undergoing cardiac surgery[J]. Ann Thorac Surg, 2007, 84(1): 110-119.

[10] Sander M, von-Heymann C, von-Dossow V, *et al*. Increased interleukin-6 after cardiac surgery predicts infection[J]. Anesth Analg, 2006, 102(6): 1623-1629.

[11] Yildirim V, Akay H T, Bingol H, *et al*. Pre-emptive stellate ganglion block increases the patency of radial artery grafts in coronary artery bypass surgery[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2007, 51(4): 434-440.

[12] Prabhakar H, Jain V, Rath G P, *et al*. Stellate ganglion block as alternative to intrathecal papaverine in relieving vasospasm due to subarachnoid hemorrhage[J]. Anesth Analg, 2007, 104(5): 1311-1312.

[13] Crane D A, Jaffee K M, Kundu A. Intractable pruritus after traumatic spinal cord injury[J]. J Spinal Cord Med, 2009, 32(4): 436-439.

[14] 马超, 刘维永, 崔勤, 等. 严格血糖控制对瓣膜置换术后脏器功能及预后的影响[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2008, 24(4): 245-247.

[15] Ouattara A, Lecomte P, Le-Manach, *et al*. Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients[J]. Anesthesiology, 2005, 103(4): 687-694.

[16] 赵春亭, 王恩真, 张迎萍, 等. 星状神经节阻滞稳定全麻气管内插管及切皮时应激反应的初步研究[J]. 首都医科大学学报, 2000, 21(2): 125-127.

[17] Elenkov I J, Wilder R L, Chrousos G P, *et al*. The sympathetic nerve—an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system[J]. Pharmacol Rev, 2000, 52(4): 595-638.

(**收稿**:2010-01-30;**修回**:2010-03-08)

(编辑 栾 嘉)