DOI:10.16016/j.1000-5404.201508097

七氟烷联合舒芬太尼对创伤性失血休克患者血清相关细胞凋亡因子的影响

卢孙山,易 斌,鲁开智,杨 勇,杨智勇 (400038 重庆,第三军医大学西南医院麻醉科)

[摘要] **目的** 观察七氟烷联合舒芬太尼对创伤性失血休克患者组织细胞凋亡和炎症反应的影响。**方法** 选取2011年5月至2013年11月在我院全身麻醉下进行急诊手术的120例创伤性失血休克患者为研究对象,将其分为4组:对照组(A组)、七氟烷组(B组)、舒芬太尼组(C组)和0.1 μg/kg舒芬太尼+1.0%七氟烷组(D组)。每组30例,分别于药物处理前(T0)、药物处理后15 min(T1)、30 min(T2)、2 h(T3)和24 h(T4)抽取静脉血,测定患者血清中肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、白介素-6(interleukin-6,IL-6)、重组人细胞间粘附因子-1(intercellular cell adhesion molecule-1,ICAM-1)以及半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-3(cysteine aspartic acid specific protease-3,Caspase-3)的表达水平。**结果** 给药前,组间各项指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。与A组比较,七氟烷用药后2 h,能够抑制创伤性失血休克患者细胞TNF-α、Caspase-3的表达,促进SOD的表达;联合使用七氟烷和舒芬太尼进行麻醉治疗,可有效增加上述表达效果。与B、C组比较,D组患者IL-6和ICAM-1的表达水平明显低于A组($P<0.05$)。给药后,4组患者平均动脉压和中心静脉压均显著降低($P<0.05$);而各组患者心率降低的幅度差异无统计学意义($P>0.05$)。B、C、D组患者手术中自主呼吸恢复时间、苏醒时间以及输液量均显著低于A组($P<0.05$),D组患者输液量显著低于B、C组($P<0.05$)。D组出现ARDS和MODS并发症的人数显著低于其余3组($P<0.05$),而4组中出现DIC的患者人数相近,差异无统计学意义($P>0.05$)。另外,4种用药方式对患者术后肝肾功能的损伤均较轻微,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 七氟烷联合舒芬太尼能够有效抑制创伤性失血休克患者组织细胞凋亡,减轻炎性反应,具有保护其脏器组织的作用。

[关键词] 创伤性失血休克;七氟烷;舒芬太尼;TNF-α;Caspase-3;IL-6
[中图法分类号] R392.3;R605.971;R971.2 [文献标志码] A

Effect of sufentanil combined with sevoflurane on serum apoptosis-related factors of traumatic hemorrhagic shock patients

Lu Sunshan, Yi Bin, Lu Kaizhi, Yang Yong, Yang Zhiyong (Department of Anesthesiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To observe the changes of apoptosis-related factors and inflammatory responses in the patients with traumatic hemorrhagic shock after treatment with sevoflurane and sufentanil. **Methods** A total of 120 patients receiving hemorrhagic shock trauma emergency surgery under general anesthesia were selected from May 2011 to November 2013 in our hospital for the study. They were randomly divided into group A (control group), group B (sevoflurane group), group C (sufentanil group) and group D (0.1 μg/kg sufentanil and 1.0% sevoflurane group). There were 30 patients in each group. Venous blood of the patients was sampled before drug treatment (T0) and after drug treatment of 15 min (T1), 30 min (T2), 2 h (T3) and 24 h (T4). The expression levels of serum tumor necrosis factor-α (TNF-α), cysteine aspartic acid specific protease-3 (Caspase-3), superoxide dismutase (SOD), interleukin-6 (IL-6) and intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) were determined. **Results** There were no significant differences in the indicators between the four groups before drug administration ($P>0.05$). Compared with group A, after sevoflurane administration for 2 h, the expressions of Caspase-3 and TNF-α in traumatic hemorrhagic shock

[通信作者] 鲁开智,E-mail: lukaizhi2010@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151207.1701.011.html(2015-12-07)

patients were inhibited, but the expression of SOD was promoted. The combination of sevoflurane and sufentanil for anesthesia therapy may effectively enhance the above expressions. Compared with group A, the expressions of IL-6 and ICAM-1 were significantly lower in group B, group C and group D ($P<0.05$). After drug treatment, the mean arterial pressure and central venous pressure of all the patients were significantly decreased ($P<0.05$), but the descending trend of heart rates in each group had no significant difference. The spontaneous breathing recovery time, recovery time, and transfusion amount of group B, group C and group D were significantly lower than those of group A ($P<0.05$), and the transfusion amount in group D was significantly lower than that of group B and group C ($P<0.05$). The patients with ARDS and MODS in group D were significantly less than ones in the other three groups ($P<0.05$), while the number of patients with DIC was similar in the four groups, without significant difference ($P>0.05$). In addition, the injury to liver and kidney function was mild in the four groups, and there was no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** Sevoflurane combined with sufentanil can effectively inhibit apoptosis and reduce inflammation in traumatic hemorrhagic shock patients. The treatment plays a role in protecting organs and tissues of the patients with traumatic hemorrhagic shock.

[**Key words**] traumatic hemorrhagic shock; sevoflurane; sufentanil; TNF-α; Caspase-3; IL-6

Corresponding author: Lu Kaizhi, E-mail: lukaizhi2010@163.com

严重创伤性失血休克是创伤外科患者死亡的重要原因之一,及时止血与输液、输血是挽回生命的基本措施[1]。由于组织器官遭受严重的创伤性损伤,导致机体大量失血,许多实质性脏器和体液代谢异常,局部微循环障碍[2]。在手术处理过程中,如何有效利用麻醉处理改善创伤性失血休克患者的临床预后效果,降低病死率显得极其重要。重创后的患者体内脏器组织受损情况较为复杂,在进行大量输血抗休克治疗时,不仅要面临组织循环代谢障碍,同时也经受着缺血再灌注对脏器带来的损伤,直接影响患者缺血后各脏器组织功能恢复情况。有研究表明,七氟烷可通过降低大鼠血清磷酸肌酸激酶同工酶,增加血红素氧合酶-1 的表达,减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤[3]。采用舒芬太尼预处理可降低抗炎性反应作用,抑制细胞凋亡,有效减轻动物心肌缺血再灌注损伤[4]。而血清中的细胞凋亡相关因子,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、白介素-6(interleukin-6,IL-6)、重组人细胞间粘附因子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)以及半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-3(cysteine aspartic acid specific protease-3,Caspase-3)的表达水平可以间接地反映出体内药物治疗效果。因此,本研究通过测定患者血清 TNF-α、Caspase-3、SOD、IL-6 和 ICAM-1 的表达水平,探讨七氟烷联合舒芬太尼对创伤性失血休克患者术中缺血再灌注脏器损伤的影响,为七氟烷联合舒芬太尼治疗创伤性失血休克的临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2011 年 5 月至 2013 年 11 月我院全身麻醉下进行手术的 120 例创伤性失血休克患者为研究对象。其中,交通事故创伤 78 例,高空坠落创伤 23 例,刀刺创伤 11 例,其他 8 例。根据创伤评分(abbreviated injury scale, AIS)-85 标准[5],患者损伤程度 AIS≥3,其中 AIS 评分 3 分(重度)、4 分(危重)和 5 分(极危重)。依据现代创伤学休克诊断标准[6]分为轻度、中度和重度。按照随机数字表法将患者分为 4 组:对照组(A 组),行单纯创伤性失血修复手术,以咪唑安定 0.05~0.1 mg/kg、芬太尼 1.5~3.5 μg/kg、维库溴铵 0.15 mg/kg 麻醉诱导,术中采用静脉推注 0.2% 异丙酚和 0.1 mg/kg 维库溴铵维持麻醉;七氟烷组(B 组),再灌注前持续 15 min 吸入 1.0% 七氟烷,最后用 100% 氧气洗脱 15 min;舒芬太尼组(C 组),再灌注前按 0.1 μg/kg剂量静脉推注舒芬太尼注射液;0.1 μg/kg 舒芬太尼 +1.0% 七氟烷组(D 组),再灌注前吸入复合静脉滴注法给予 1.0% 七氟烷和 0.1 μg/kg 舒芬太尼。每组 30 例。各组年龄、性别、术前创伤评分、美国麻醉协会(American society of anesthesiologists,ASA)评级及休克程度、休克时间等一般临床资料之间差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有临床试验方案经我院伦理委员会批准,并与患者签订知情同意书。

1.2 排除标准

来我院行全麻手术的创伤性失血休克患者中具有

下列情况的不纳入本试验范围:外伤前合并感染者;使用过免疫抑制剂药物治疗者;严重心脏病、高血压、糖尿病等器官系统性疾病;合并重要脏器功能障碍者;妊娠及哺乳期妇女;休克失代偿者。

1.3 给药方法

患者均给予常规补充平衡盐输液和输血治疗抗休克,同时监测心电图,记录血压、心率等常规血流动力学指标。A 组(对照组),行单纯创伤性失血修复手术,以咪唑安定 0.05 ~0.1 mg/kg,芬太尼 1.5 ~3.5 μg/kg,维库溴铵 0.15 mg/kg 麻醉诱导,术中采用静脉推注 0.2% 异丙酚和 0.1 mg/kg 维库溴铵维持麻醉;B 组(七氟烷组),再灌注前持续 15 min 吸入 1.0% 七氟烷,最后用 100% 氧气洗脱 15 min;C 组(舒芬太尼组),再灌注前按 0.1 μg/kg 剂量静脉推注舒芬太尼注射液;D 组(0.1 μg/kg 舒芬太尼 +1.0% 七氟烷组),再灌注前吸入复合静脉滴注法给予 1.0% 七氟烷和 0.1 μg/kg 舒芬太尼。行气管内插管机械通气。潮气量维持在 8 ~10 mL/kg,监测脑电双频指数(BIS)在 45 ~55,心率为 50 ~80/min,平均动脉压波动范围 45 ~75 mmHg,以静脉推注 0.1 ~0.2 mg/kg 芬太尼维持麻醉深度。

1.4 观察指标

记录患者 ASA 评分、休克指数(脉搏/收缩压)、创伤 AIS 评分、无创血流动力学监测血流动力学指标、容量测定法评估术前失血量、术中补血量等情况,监测 5 个时间点:分别于 T0(药物处理前)、T1(药物处理后 15 min)、T2(药物处理后 30 min)、T3(处理后 2 h)、T4(药物处理后 24 h),抽取静脉血,1 000 r/min 离心 15 min,分离血清。采用 ELISA 测定患者血清中 TNF-α、Caspase-3、SOD、IL-6 以及 ICAM-1 的表达水平,在酶标仪上测定相应波长光密度值。以上所有 ELISA 试剂盒均购于上海凯博生化试剂有限公司。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件,计数资料采用 χ^2 检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数比较采用方差分析,两组间均数比较采用 LSD 检验;等级资料用非参数检验。

2 结果

2.1 患者临床资料比较

各组患者的年龄、性别、术前 ASA 评级以及创伤性休克评分等一般临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$,表 1),各组临床数据之间具有可比性。其中,所有纳入临床试验的患者创伤性损伤程度评分 AIS 均不低于 3 分,AIS 评分 3 分(重度)71 例(59.17%),AIS 评分 4 分(危重)34 例(28.33%),AIS 评分 5 分(极危重)15 例(12.50%)。依据现代创伤学休克诊断标准,轻度 31 例(25.83%),中度 58 例(48.33%),重度 31 例(25.83%)。

2.2 患者血清中细胞凋亡相关因子 TNF-α、Caspase-3 和 SOD 的比较

药物处理前,各组间 TNF-α、Caspase-3 和 SOD 的表达水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。处理后 15、30 min 时,B、C 组和 D 组患者血清中 TNF-α、Caspase-3 和 SOD 的表达水平与 A 组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。2 h 以后,与 A 组比较,B、D 组患者 TNF-α、Caspase-3 的表达水平均显著降低($P<0.05$),而 SOD 的表达水平明显高于 A 组($P<0.05$);与 B、C 组比较,D 组患者 TNF-α、Caspase-3 水平明显降低($P<0.05$),且 SOD 的表达水平明显升高($P<0.05$,表 2)。

2.3 患者血清中炎性反应相关因子 IL-6、ICAM-1 的比较

药物处理前,各组间 IL-6 和 ICAM-1 的表达水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。处理后 15、30 min 时,B、C 组和 D 组患者血清中 IL-6 和 ICAM-1 的表达水平与 A 组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。2 h 以后,与 A 组比较,C、D 组患者上述指标的表达水平显著降低($P<0.05$)。与 B、C 组比较,D 组患者 IL-6 和 ICAM-1 的表达水平明显低于 A 组($P<0.05$,表 3)。

2.4 给药前后患者血流动力学指标变化比较

药物处理后,4 组患者平均动脉压和中心静脉压均显著降低($P<0.05$);而各组患者心率也有所降低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。与其余 3 组分别比较,七氟烷组能够显著降低患者中心静脉压;D 组与 C 组比较,舒芬太尼联合七氟烷用药,其降低中心静脉压效果比较明显,但差异无统计学意义($P>0.05$,表 4)。

表 1 各组患者一般临床资料数据比较($n=30$)

组别	男/女(例)	年龄(岁)	ASA 评级[例(%)]			创伤休克评级[例(%)]		
			重度	危重	极危重	轻度	中度	重度
A 组	22/8	35.0 ±4.7	19(63.33)	8(26.67)	3(10.00)	8(26.67)	14(46.67)	8(26.67)
B 组	19/11	44.0 ±5.8	18(60.00)	9(30.00)	3(10.00)	7(23.33)	15(50.00)	7(23.33)
C 组	20/10	32.0 ±4.2	17(56.67)	8(26.67)	5(16.67)	8(26.67)	16(53.33)	8(26.67)
D 组	21/9	46.0 ±4.3	17(56.67)	9(30.00)	4(13.33)	9(30.00)	13(43.33)	8(26.67)

表 2 各组患者给药前后血清中细胞凋亡相关因子 TNF-α、Caspase-3 和 SOD 的表达变化（$n=30$，$\bar{x}\pm s$）

组别	TNF-α(μg/L)					SOD(ng/mL)				
	T0	T1	T2	T3	T4	T0	T1	T2	T3	T4
A 组	2.15±0.24	4.73±0.22	8.72±0.32	13.63±0.34	16.37±0.35	262±34	164±36	132±41	106±42	82±32
B 组	2.18±0.24	4.62±0.17	7.94±0.31	10.72±0.31[a]	12.25±0.28[a]	238±37	209±41	154±35	129±38[a]	105±46[a]
C 组	2.21±0.11	4.71±0.24	8.05±0.28	12.56±0.29	15.27±0.32	256±42	173±38	145±39	112±36	98±35
D 组	2.27±0.19	4.54±0.16	7.65±0.30	8.32±0.36[abc]	8.95±0.24[abc]	211±33	197±102	176±43	159±46[abc]	143±43[abc]

组别	Caspase-3(U/mL)				
	T0	T1	T2	T3	T4
A 组	26.0±3.2	62.0±3.5	87.0±3.2	103.0±4.2	137.0±3.1
B 组	23.0±4.3	36.0±4.1	59.0±3.4	82.0±3.7[a]	108.0±4.2[a]
C 组	25.0±3.4	57.0±3.6	75.0±3.9	96.0±3.5	125.0±3.8
D 组	27.0±4.2	32.0±3.3	52.0±4.3	63.0±4.5[abc]	74.0±3.3[abc]

a:$P<0.05$,与 A 组比较; b:$P<0.05$,与 B 组比较;c:$P<0.05$,与 C 组比较

表 3 各组患者给药前后血清中炎性反应相关因子 IL-6、ICAM-1 的表达变化（$n=30$，$\bar{x}\pm s$）

组别	IL-6(pg/mL)					ICAM-1(ng/mL)				
	T0	T1	T2	T3	T4	T0	T1	T2	T3	T4
A 组	187±39	219±59	247±52	304±64	357±53	279±57	328±48	338±52	473±51	485±59
B 组	184±55	212±64	238±57	296±63	348±53	284±45	317±56	332±47	461±45	476±46
C 组	176±53	203±61	227±54	272±69[a]	315±58[a]	285±42	305±43	329±52	429±49[a]	439±58[a]
D 组	178±47	193±49	218±54	242±56[abc]	273±50[abc]	273±51	293±52	327±49	382±53[abc]	391±45[abc]

a:$P<0.05$,与 A 组比较; b:$P<0.05$,与 B 组比较;c: $P<0.05$,与 C 组比较

表 4 各组患者给药前后血流动力学指标的变化（$n=30$，$\bar{x}\pm s$）

组别	心率(/min)					平均动脉血压(mmHg)				
	T0	T1	T2	T3	T4	T0	T1	T2	T3	T4
A 组	77.3±5.2	70.6±3.9	65.3±3.2	65.2±2.8	65.0±2.4	91.4±15.3	85.7±12.4[c]	70.4±11.2[c]	64.8±10.2[c]	62.3±9.4[c]
B 组	76.6±6.3	73.2±5.5	65.8±4.5	64.7±3.6	63.6±2.5	94.6±14.5	82.5±13.1[c]	74.9±11.5[c]	67.6±10.3[c]	63.4±9.1[c]
C 组	78.4±4.1	72.4±5.3	65.4±3.7	62.3±3.1	61.2±2.8	95.3±14.2	80.2±12.2[c]	73.8±10.3[c]	65.6±9.6[c]	63.3±9.2[c]
D 组	80.3±37.2	76.5±4.7	67.6±4.2	63.8±3.4	60.7±3.2	93.7±10.1	78.5±9.3[c]	71.4±9.4[c]	64.9±8.9[c]	62.7±8.5[c]

组别	中心静脉压(mmHg)				
	T0	T1	T2	T3	T4
A 组	3.8±0.6	4.2±1.9	4.7±0.8	5.4±1.0	5.9±1.1
B 组	3.4±0.9	4.0±1.5	4.5±1.2	4.9±1.1	5.2±0.8
C 组	3.6±0.9	5.5±1.3[ac]	6.1±0.7[ac]	7.7±1.5[ac]	8.5±1.2[ac]
D 组	3.8±0.7	6.8±1.1[abc]	7.5±1.3[abc]	8.7±1.0[abc]	8.9±0.9[abc]

a:$P<0.05$,与 A 组比较;b:$P<0.05$,与 B 组比较;c:$P<0.05$,与药物处理前比较

2.5 各组患者术后呼吸情况以及术后并发症

B、C、D 组患者手术中自主呼吸恢复时间、苏醒时间以及输液量均较 A 组相对减少($P<0.05$);分别比较 D 组与 B、C 组的上述指标发现,D 组患者输液量显著降低($P<0.05$)。统计所有组别患者出现的术后并发症可知,D 组出现多器官功能衰竭综合征(multiple organ disfunction syndrome, MODS)和成人呼吸窘迫综合征(adult respiratory dysdress syndrome, ARDS)的人数显著低于其余 3 组($P<0.05$);另外,4 组中术后出现弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation,DIC)的患者人数基本相近($P>0.05$,表 5)。

表 5 各组患者术后呼吸情况以及术后并发症的比较

组别	输液量(mL)	呼吸情况		术后并发症(例)		
		自主呼吸恢复时间(min)	苏醒时间(min)	ARDS	MODS(例)	DIC(例)
A 组	3 503±125	22.14±2.15	38.03±3.56	10	7	3
B 组	2 324±109[a]	17.06±2.07[a]	28.10±3.49[a]	9	6	5
C 组	2 654±112[a]	14.05±1.98[a]	23.07±2.76[a]	12	8	4
D 组	1 755±104[abc]	9.21±1.34[abc]	14.15±2.17[abc]	6[abc]	3[abc]	3

a:$P<0.05$,与 A 组比较;b:$P<0.05$,与 B 组比较;c:$P<0.05$,与 C 组比较

表 6 各组患者给药前后肝肾功能变化（$n=30$, $\bar{x}\pm s$）

组别	AST(U/L)		ALT(U/L)		BUN(mg/dL)		Cr(mg/dL)	
	T0	T4	T0	T4	T0	T4	T0	T4
A 组	20.5±2.1	28.7±2.0	29.2±1.6	25.2±1.7	13.5±2.8	15.4±1.5	0.88±1.21	0.96±0.71
B 组	19.7±2.7	29.6±1.8	28.7±1.8	24.3±1.8	14.5±2.3	16.0±1.6	0.82±1.40	0.90±0.65
C 组	21.3±2.0	30.2±1.9	28.4±1.7	24.0±1.9	12.7±2.6	15.1±1.5	0.86±1.52	1.02±0.92
D 组	22.7±2.4	23.6±2.0	29.3±1.9	23.7±1.4	13.2±2.5	14.8±1.8	0.80±1.23	0.87±0.53

2.6 *各组患者术后肝肾功能变化比较*

与给药前比较,各组患者给药后肝功能 AST 均有所增高,ALT 均有所下降,但差异均无统计学意义($P>0.05$);给药后,患者肾功能 BUN 和 Cr 较给药前均有所升高,但差异均无统计学意义($P>0.05$,表 6)。

3 讨论

创伤性失血休克的早期仍是全血及血浆丢失导致的低血容量性休克。在患者受到严重、广泛创伤之后,创伤部位水钠潴留,对创伤性失血休克患者应及时急救采取手术,消除出血因素,开通静脉通道,快速输血及输液,恢复患者循环容量及血液携氧能力[7-8]。创伤性失血休克患者由于机体受到创伤、缺血缺氧、应激、缺血再灌注等,可刺激机体创伤炎症反应,炎性细胞激活分泌炎性介质[9]。研究表明七氟烷可显著降低家兔脊髓缺血再灌注损伤,舒芬太尼预处理有较好的抗炎性反应作用[10]。创伤性休克时间越久,会导致患者机体脏器组织长期处于缺血、缺氧状态,严重影响多种脏器的正常生理功能,更甚者会引发不可逆的脏器损伤[11]。临床上,采取限制创伤性失血休克患者术中输液量,使用合适的麻醉药物增加患者术中顺应性,通过监测患者手术过程中的血流动力学指标,维持正常的生命体征,缩短患者自主呼吸恢复和苏醒时间,有助于从根本上降低缺血导致的创伤性失血休克患者的术后并发症的发生率[12-14]。如何利用有效的药物治疗和简单的临床治疗手段,达到上述效果对于治愈创伤性失血休克患者尽快恢复显得尤为重要。因此,本研究对创伤性失血休克患者全麻下手术治疗前期,在机体缺血再灌注前使用七氟烷与舒芬太尼进行处理,通过测定血清 TNF-α、Caspase-3、SOD、IL-6、ICAM-1 的表达水平,观察七氟烷联合舒芬太尼对创伤性失血休克患者细胞凋亡与炎症反应的影响,为创伤性失血休克临床治疗以及七氟烷联合舒芬太尼的临床应用提供依据。

创伤性失血休克会导致机体内大量失血,体液循环受到阻碍,极易引发局部脏器组织细胞缺氧坏死[15]。研究结果表明,细胞凋亡因子 TNF-α、Caspase-3 和 SOD 是反映机体细胞凋亡情况的重要影响因子,而 IL-6 和 ICAM-1 也在炎性反应过程中起着至关重要的作用[16]。本研究结果表明,与对照组比较,七氟烷可显著降低创伤性失血休克患者血清细胞凋亡因子 TNF-α 和 Caspase-3 的表达水平,明显升高 SOD 表达水平($P<0.05$);舒芬太尼可明显减少患者炎性反应因子 IL-6、ICAM-1 的表达($P<0.05$);七氟烷联合舒芬太尼组在处理 24 h 后,TNF-α、Caspase-3、IL-6、ICAM-1 水平显著低于对照组($P<0.05$),且 SOD 水平显著升高($P<0.05$)。舒芬太尼为 μ 受体激动剂,选择性高,安全剂量范围大,属于临床休克患者麻醉常用药之一,可通过降低 TNF-α 水平、增强 SOD 活性降低脂质过氧化,促使 NO 释放,保护脏器,舒芬太尼可通过镇痛抑制交感神经兴奋。七氟烷可通过抑制 TNF-α 生成,下调 IL-6 等途径降低炎性反应,减轻组织及脏器损伤。本研究表明,七氟烷联合应用舒芬太尼可降低 TNF-α、Caspase-3、SOD、IL-6 以及 ICAM-1 的表达水平,其作用效果明显优于单纯使用七氟烷或舒芬太尼组,提示七氟烷联合舒芬太尼可减少细胞凋亡,降低机体炎症反应发生,存在一定的协同效应,效果更佳。这说明七氟烷可通过作用于细胞凋亡因子 TNF-α、Caspase-3 和 SOD 的表达,参与缺血再灌注损伤过程,抑制组织细胞凋亡,保护创伤性失血休克患者脏器缺血性坏死。舒芬太尼能够有效降低炎性因子 IL-6、ICAM-1 的表达,减少局部缺血再灌注脏器组织炎症的发生,降低抗休克治疗后脏器组织感染等并发症。另外,药物处理后,4 组患者平均动脉压和中心静脉压均显著降低($P<0.05$);而心率降低的幅度差异无统计学意义,说明七氟烷或舒芬太尼对术中患者血流动力学均具有一定的作用,这种影响均可控制在安全监测范围内。七氟烷组、舒芬太尼组和 0.1 μg/kg 舒芬太尼 +1.0% 七氟烷组患者手术中自主呼吸恢复时间、苏醒时间以及输液量均显著低于对照组($P<0.05$),0.1 μg/kg 舒芬太尼 +1.0% 七氟烷组患者输液量显著低于七氟烷组、舒芬太尼组($P<0.05$),说明七氟烷联合舒芬太尼用药可以显著减少创伤性失血休克患者麻醉手术过程中的输液量,缩短患者术后苏醒、自主呼吸恢复时间。

0.1 μg/kg 舒芬太尼 +1.0% 七氟烷组出现 ARDS 和 MODS 并发症的人数显著低于其余 3 组($P<0.05$),而 4 组中出现 DIC 的患者人数相近,差异无统计学意义($P>0.05$),说明七氟烷联合舒芬太尼用药对于减少术后并发症多器官功能衰竭综合征和成人呼吸窘迫综合征具有显著的临床效果,但对于降低患者出现术后弥散性血管内凝血的抑制效果不明显。4 种用药方式对患者术后肝肾功能损伤均较轻微,差异无统计学意义。因此,七氟烷与舒芬太尼联合用药不仅能够发挥较好地抑制细胞凋亡,减少炎症反应的作用,更好地保护患者脏器免受缺血性再灌注损伤,而且可以有效降低术后并发症、缩短呼吸恢复周期,降低因缺血性休克对患者脏器组织的损伤。

当机体处于缺血性休克状态时,局部脏器血液循环异常,导致缺氧性环境下 SOD 低水平表达,间接增加氧化自由基的浓度[17-18],刺激细胞凋亡基因被激活后释放 TNF-α、Caspase-3 等促细胞凋亡递质,参与机体的防御过程,由于 TNF-α 水平升高进一步引起IL-6、ICAM-1 等炎性因子水平升高,这些炎性因子介导的多途径炎性反应可造成组织脏器损伤,创伤后严重的炎性反应可导致脏器功能受损,严重的可导致多脏器功能障碍综合征[19-20],因此,适当调节创伤性失血休克患者的细胞凋亡速度和炎性反应,对于提高患者机体对创伤适应力,减轻脏器功能障碍,降低患者病死率具有十分重要的意义。

综上所述,术中采用七氟烷联合舒芬太尼治疗创伤性失血休克,可显著降低患者血清中细胞凋亡相关因子 TNF-α、Caspase-3 和 SOD 以及炎性因子 IL-6 和 ICAM-1 的表达水平,能够有效抑制患者组织细胞凋亡,减轻炎性反应,从而起到保护创伤性失血休克患者脏器组织的作用。本研究初步确定了七氟烷联合舒芬太尼对于治疗创伤性失血休克患者脏器损伤具有良好的治疗效果,但是其药物的作用机制和相互作用需要进一步研究。

参考文献:

[1] Minamino T. Cardioprotection from ischemia/reperfusion injury: basic and translational research[J]. Circ J, 2012, 76(5): 1074-1082.

[2] Lucchinetti E, Aguirre J, Feng J, *et al*. Molecular evidence of late preconditioning after sevoflurane inhalation in healthy volunteers[J]. Anesth Analg, 2007, 105(3): 629-640.

[3] 柳培雨, 田毅, 冼明慧, 等. 舒芬太尼和七氟烷不同剂量组合对创伤患者心肌损伤的协同保护作用[J]. 医学与哲学, 2013, 34(7B): 23-25.

[4] 柳培雨,田毅,李海,等. 两种浓度七氟烷联合舒芬太尼后处理对创伤性失血性休克炎性反应的影响[J]. 武警医学, 2014, 25(2): 123-126.

[5] 王一锤. 创伤概论[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 313-315.

[6] Hardcastle T C, Steyn E, Boffard K, *et al*. Guideline for the assessment of trauma centres for South Africa[J]. S Afr Med J, 2011, 101(3): 189-194.

[7] Wu Y, Gu E W, Zhu Y, *et al*. Sufentanil limits the myocardial infarct size by preservation of the phosphorylated connexin 43[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 13(3): 341-346.

[8] Xiao Y Y, Chang Y T, Ran K, *et al*. Delayed preconditioning by sevoflurane elicits changes in the mitochondrial proteome in ischemia-reperfused rat hearts[J]. Anesth Analg, 2011, 113(2): 224-232.

[9] 张志强, 李济福. 乌司他丁对创伤失血性休克患者肾功能和炎性因子的影响[J]. 中国基层医药, 2013, 20(4): 561-562.

[10] Wong G T, Ling L J, Irwin M G. Activation of central opioid receptors induces cardioprotection against ischemia-reperfusion injury[J]. Anesth Analg, 2010, 111(1): 24-28.

[11] 黄萍, 周颖, 张洁, 等. 丙泊酚靶控输注和七氟烷吸入麻醉诱导对老年患者血流动力学的影响[J]. 上海医学, 2014, 37(6): 482-486.

[12] 张晓, 马浩, 王奇. 缺血后处理的心肌保护机制及应用展进展[J]. 武警医学, 2011, 22(12): 1094-1096.

[13] 李国辉, 浦践一. 限制性液体复苏治疗创伤性失血休克的临床观察[J]. 中国医学工程, 2014, 22(4): 175.

[14] 吕文艳, 蒋仙红, 徐文强, 等. 丙泊酚与七氟烷分别联合右美托咪定对骨肿瘤手术患者术后认知功能、血沉及氧化应激产物的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2015(8): 128-131.

[15] 张元锋, 李立, 恽惠芳. 不同剂量舒芬太尼对老年高血压患者气管插管应激反应的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2009,30(21): 2654-2655.

[16] 李铁军, 冉蓉, 蔡淑女. 七氟烷、丙泊酚分别联合芬太尼对肺部手术患者血气以及脑氧饱和度的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2015, 18(6): 885-888.

[17] 潘景业, 张艳杰, 朱维星, 等. 创伤性休克 IL-6 动态变化意义及纳洛酮的治疗作用[J]. 浙江临床医学, 2005, 7(4): 340-341.

[18] 李锐, 顾尔伟, 吴云, 等. 舒芬太尼复合丙泊酚靶控输注对心脏瓣膜置换患者气管插管和转流前血流动力学的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2011, 27(3): 242-244.

[19] 贺智升. 不同剂量舒芬太尼在经鼻盲探气管插管麻醉时的应用及其对血清肾上腺素的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19(19): 2990- 2991.

[20] 刘振威, 高风英, 方阅. 还原型谷胱甘肽对失血性休克型急性肺损伤相关炎性因子及抗氧化因子的调控及肺损伤的保护作用研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2013, 21(4): 38-40.

(**收稿**:2015-08-21;**修回**:2015-10-10)

(编辑 吴培红)