右美托咪定预处理对肝脏手术后患者肺损伤的影响

杨 贞,文欣荣,吕 锐 (第三军医大学西南医院麻醉科,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 探讨右美托咪定预处理对肝脏手术后患者肺损伤的影响。**方法** 选择 2009 年 8 月到 2014 年 2 月在我院择期行肝脏手术患者 60 例,根据随机抽签原则分为治疗组与对照组各 30 例,2 组均给予单肺通气麻醉,与对照组不同的是治疗组麻醉诱导后选择持续静脉泵注右美托咪定;所有患者于麻醉诱导前(T0)、关胸(T1)、术后即刻(T2)进行血气分析、炎症因子表达检测与肺部功能分析。**结果** 2 组舒张压和心率在 3 个时间点(T0、T1、T2)组内和组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。2 组 T1 与 T2 时间点的 TNF-α 和 SP-D 表达量明显高于 T0 时间点($P<0.05$),同时 T1 与 T2 时间点治疗组的 TNF-α 和 SP-D 表达量明显低于对照组($P<0.05$)。治疗组 T2、T3 时间点的气道平台压和气道阻力明显低于 T1 时间点($P<0.05$),与对照组对比差异也有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 肝脏手术单肺通气患者麻醉中应用右美托咪定能够抑制炎性反应,同时改善肺部气道平台压和气道阻力,对于血气无明显影响,从而有效发挥肺功能保护作用。

[关键词] 右美托咪定;肝脏手术后;肺损伤;炎症因子
[中图分类号] R826.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)05-0553-04

Effects of dexmedetomidine pretreatment on lung injury for patients after liver surgery

YANG Zhen, WEN Xin-rong, LYU Rui (Department of Anesthesiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of dexmedetomidine pretreatment on lung injury for patients after liver surgery. **Methods** Sixty patients who had liver surgery in our hospital from August 2009 to February 2014 were equally divided into the treatment group

doi:10.11659/jjssx.04E015003
[收稿日期] 2015-04-11 [修回日期] 2015-04-26

对结石的敏感性方面,B-US + ERCP 与其他组合无差异,这主要是因为 B-US 对结石敏感性较高的缘故。对肝叶病变的敏感性方面,B-US + ERCP 仍然低于 B-US + CT 和 B-US + MRI,这是由于 B-US 和 ERCP 均对肝叶病变的敏感性较低,二者的联合不属于最佳组合。对胆管扩张的敏感性方面,3 种联合方法无差异。对胆管狭窄的敏感性方面,B-US + CT 低于 B-US + MRI 和 B-US + ERCP,这是由于 B-US 和 CT 对胆管狭窄的敏感性均低[12]。B-US + MRI 二者的联合对肝胆管结石病的诊断优于或不差于其他方法的联合,应是一种比较好的联合检查方法。总之,B-US 适用于普查中发现结石,MRI 适用于术前明确肝脏及胆道系统的病变情况,B-US + MRI 的联合应用应是肝胆管结石病术前最佳的影像学检查方式。

[参考文献]

[1] 陈 平. 肝内胆管结石的外科治疗研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志,2014,21(10):1192 - 1193.
[2] 熊懿. 肝胆管结石外科治疗的术式选择与疗效观察[J]. 局解手术学杂志,2014,23(1):72 - 73.
[3] 何小东,刘乔飞. 肝胆管结石病的诊断与治疗 [J]. 中华消化外科杂志,2015,14(4):275 - 279.
[4] 邱 俊,裴仁明,陶振超,等. 109 例胆道结石超声与 MRI 诊断的对照研究[J]. 安徽医学,2014,35(3):323 - 325.
[5] Chan FL, Chan JK, Leong LL. Modern imaging in the evaluation of hepatolithiasis[J]. Hepatogastroenterology, 1997, 44(14): 358 - 369.
[6] 严福华. 肝胆管结石的影像诊断[J]. 临床外科杂志,2005,13(7):403 - 404.
[7] 谢敖文,方驰华,潘家辉,等. CT 三维重建对肝胆管结石成因分析及手术抉择的应用价值研究[J]. 湘南学院学报,2012,14(1):4 - 8.
[8] Kubo S, Hamba H, Hirohashi K. et al. Magnetic resonance cholangiography in hepatolithiasis[J]. Am J Gastroenterol, 1997, 92(4): 629 - 632.
[9] 杨 晶,张筱凤. 体外冲击波碎石联合 ERCP 治疗肝内胆管结石[J]. 中华消化内镜杂志,2014,31(5):278 - 280.
[10] Kim TK, Kim BS, Kim JH, et al. Diagnosis of intrahepatic stones: superiority of MR cholangiopancreatography over endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. Am J Roentgenol, 2002, 179(2): 429 - 434.
[11] 唐 磊. 复杂性肝胆管结石及狭窄的外科手术分析[J]. 局解手术学杂志,2011,20(1):34 - 35.
[12] 滕艺萍. B 超、CT、ERCP 和 MRCP 在肝胆管结石并发肝胆管癌诊断中的效果比较[J]. 山东医药,2011,51(6):70 - 71.

(编辑:左艳芳)

and the control group, with 30 patients in each group. Both of the two groups were given one-lung ventilation anesthesia. Patients in the treatment group were given continuous intravenous infusion of dexmedetomidine after induction of anesthesia while paitents in the control group were not. In the time of before induction of anesthesia (T0), closed chest (T1), immediately after surgery (T2), all patients were given the gas analysis, expression of inflammatory cytokines and lung function testing and analysis. **Results** The diastolic blood pressure and heart rate at time points of T0, T1 and T2 in the two groups showed no significant difference ($P > 0.05$). And the expression of TNF-α and SP-D at time points of T1 and T2 in the two groups were significantly higher than those at T0 ($P < 0.05$); while the expression of TNF-α and SP-D in the treatment group were significantly lower than those in the control group at time points of T1 and T2 ($P < 0.05$). The plateau airway pressure and airway resistance in the treatment group at T2 and T3 were significantly lower than that at T1 ($P < 0.05$), and there were statistically significant differences compared with the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The dexmedetomidine pretreatment for the liver surgery patients can inhibit the inflammatory response, while improve lung airway plateau pressure and airway resistance. It has no significant effect for blood, so it can play a protective role for lung function.

Keywords: dexmedetomidine; liver surgery; lung injury; inflammatory factors

开胸手术中需要插入双腔管,而围手术期侧卧位的体位对呼吸和循环生理也有一定的影响,可造成患者术后肺功能的损伤[1]。单肺通气(one-lung ventilation,OLV)的目的主要是实现两侧肺的气道隔离通气,从而为术中提供了一个视野相对暴露良好的手术环境,缩短了手术时间,降低了肺损伤的风险[2-3]。在肝脏手术中患者受到多重因素的影响会产生具有高活性的分子,从而导致氧化与抗氧化反应的失调,最后造成机体组织的损伤[4]。在单肺通气的时候,非通气侧的肺脏在一定时间内会保持完全萎陷,可直接造成很多氧自由基的产生并对血管的结构造成损害,还会间接使各种细胞因子释放增多,引起肺组织的损害,容易产生肺部水肿和损伤[5-6]。右美托咪定是高选择性的α2-肾上腺素受体激动剂,具有稳定血流动力学、镇静、镇痛、抗焦虑、抑制交感神经活性等作用,并且能够一定程度上抑制各种手术引起的应激反应。但是右美托咪定对于单肺通气患者炎症因子的表达和肺功能的临床研究较少[7-8]。本文探讨右美托咪定预处理对肝脏手术后患者肺损伤的影响,为临床治疗提供参考,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2009 年 8 月至 2014 年 2 月在我院择期行肝脏手术的患者 60 例。纳入标准:ASA Ⅰ ~ Ⅱ级;年龄 20 ~ 80 岁。患者知情同意并得到了医院医学伦理委员会的审核批准;均充分术前准备后施术,由同一组外科医生完成,麻醉及手术过程平稳,术后恢复过程顺利。排除标准:术前 1 个月内行放疗、化疗及免疫治疗者;术前存在发热者;长期吸烟、酗酒、有心脑血管疾病、代谢性疾病、自身免疫性疾病者;术中难以维持稳定的血流动力学者。根据随机抽签原则分为治疗组与对照组各 30 例,2 组性别、年龄、体重指数、单肺通气时间、手术时间、术中出血量差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 患者基础资料对比

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	体重指数(kg/m^2)	手术时间(min)	单肺通气时间(min)	术中出血量(mL)
治疗组	30	18/12	61.33 ± 3.44	22.49 ± 7.45	168.82 ± 21.87	139.87 ± 23.88	324.67 ± 89.37
对照组	30	19/11	61.57 ± 4.19	22.76 ± 5.09	169.38 ± 19.22	142.87 ± 25.13	333.98 ± 98.12
χ^2/t		0.007	0.298	0.200	0.017	0.329	0.582
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 麻醉方法

所有患者术前禁食 6 ~ 8 h、禁饮 4 h。所有患者进入手术室后监测生命体征,包括心电图(ECG)、心率(HR)、舒张压、收缩压等。开放外周静脉通路,按 10 mL · Kg^{-1} · h^{-1}输液。采用全凭静脉麻醉诱导及维持,静脉注射咪达唑仑 0.05 ~ 0.06 mg/kg、芬太尼 4 ~ 5 μg/kg、依托咪酯 0.2 ~ 0.3 mg/kg、顺阿曲库铵 0.10 ~ 0.15 mg/kg。选用双腔支气管进行气管插管,麻醉机控制呼吸,参数:纯氧气流量为 2 L/min;吸呼比(I∶E)为 1∶2.0;呼吸频率 10 ~ 12 次/分钟;潮气量为 8 ~ 9 mL/kg。治疗组静脉麻醉诱导后以 0.3 ~ 0.5 μg · kg^{-1} · h^{-1}持续静脉泵注右美托咪定,手术结束前 30 min 停止静脉泵注;对照组则不静脉给右美托咪定。

麻醉维持采用靶控输注丙泊酚,血浆靶浓度为 3 ~ 5 mg/L、持续静脉泵注瑞芬太尼 0.15 ~ 0.20 μg · Kg^{-1} · min^{-1}),间断静注顺阿曲库铵 0.05 mg/kg 维持肌肉松弛;然后进行单肺通气。手术结束前 5 min 停止静脉靶控输注丙泊酚,缝皮结束后

停止静脉泵注瑞芬太尼。待患者清醒、吞咽反射及咳嗽反射恢复后,拔出双腔气管导管。进行静脉自控镇,镇痛液配方为:舒芬太尼 2 μg/kg 加生理盐水稀释到 200 mL。

1.3 观察指标

检测 2 组患者在麻醉诱导前(T0)、关胸(T1)、术后即刻(T2)舒张压与心率。所有患者于 T0、T1、T2 时刻取桡动脉血样 3 mL,置入 EDTA 抗凝试管,4 ℃下 3 000 r/min 离心 10 min,去上清采用 ELISA 法测定肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和肺表面活性物质蛋白(SP-D)的浓度。检测 2 组患者同一时间点肺损伤情况,主要为气道平台压与气道阻力。

1.4 统计方法

选择 SPSS 18.0 软件进行数据分析,结果数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 分析与重复测量设计的方差分析,计数资料组间对比采用 χ^2 分析,$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 舒张压及心率对比

2 组患者舒张压和心率在 T0、T1、T2 时间点组内和组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.2 炎症因子表达对比

2 组患者 T1 与 T2 时间点的 TNF-α 和 SP-D 表达量明显高于 T0 时间点($P < 0.05$),同时 T1 与 T2 时间点治疗组的 TNF-α 和 SP-D 表达量明显低于对照组($P < 0.05$),且逐渐恢复到 T0 时间点水平(表 3)。

2.3 肺损伤指标对比

治疗组 T2、T3 时间点的气道平台压和气道阻力明显低于 T1 时间点($P < 0.05$),与对照组 T1、T2 时间点对比差异也有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 2 2 组不同时间点的舒张压与心率比较($\bar{x} \pm s$, $n = 30$)

组别	T0		T1		T2	
	舒张压(mmHg)	心率(次/分钟)	舒张压(mmHg)	心率(次/分钟)	舒张压(mmHg)	心率(次/分钟)
治疗组	130.87 ± 20.48	82.87 ± 11.37	125.38 ± 22.44	78.73 ± 12.73	125.11 ± 22.83	76.11 ± 10.39
对照组	131.77 ± 17.39	83.11 ± 10.83	124.29 ± 21.78	79.27 ± 11.77	126.39 ± 18.99	77.62 ± 14.09
t	0.089	0.322	0.098	0.103	0.078	0.134
P	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

表 3 2 组不同时间点的炎症因子表达对比($\bar{x} \pm s$, $n = 30$, ng/mL)

组别	T0		T1		T2	
	TNF-α	SP-D	TNF-α	SP-D	TNF-α	SP-D
治疗组	9.38 ± 2.11	408.88 ± 23.81	18.39 ± 4.22	562.76 ± 45.28	9.38 ± 3.78	422.87 ± 37.55
对照组	9.37 ± 1.89	410.78 ± 24.92	25.37 ± 4.09	744.87 ± 34.98	14.48 ± 4.19	665.27 ± 45.09
t	0.008	0.009	8.277	14.897	7.768	15.003
P	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表 4 2 组不同时间点的肺损伤指标对比($\bar{x} \pm s$, $n = 30$)

组别	T0		T1		T2	
	气道平台压(cmH_2O)	气道阻力(cmH_2O/LS)	气道平台压(cmH_2O)	气道阻力(cmH_2O/LS)	气道平台压(cmH_2O)	气道阻力(cmH_2O/LS)
治疗组	18.33 ± 4.38	14.62 ± 4.22	15.38 ± 4.11	12.98 ± 2.13	13.28 ± 4.22	11.13 ± 4.22
对照组	18.56 ± 5.19	14.27 ± 4.29	20.98 ± 3.44	14.89 ± 3.49	22.16 ± 4.64	15.48 ± 5.28
t	0.349	0.298	7.982	3.882	10.388	5.003
P	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

3 讨论

当前肝脏手术患者以中老年人居多,其术前多伴有营养不良及代谢紊乱,合并症较多,对手术和麻醉的耐受能力降低,因此对于麻醉的要求也比较高[9]。随着麻醉技术的发展,单肺通气技术得到了广泛应用,其可以通过夹闭一侧气管实现手术侧肺脏的萎陷,从而避免交叉感染和病灶转移,很大程度上降低了手术的风险[10]。

不过在单肺通气期间,由于双腔支气管导管的导入会促进机体的交感-肾上腺系统活性,应激反应增加。而肺内分流、气道压力增加、通气血流比例失调和肺缺血再灌注损伤等均可导致循环抑制和肺脏的气体交换功能降低[11]。并且围手术期侧卧位的体位对呼

吸和循环生理的干扰,会导致两肺顺应性和通气功能下降,继之发生缺氧和二氧化碳蓄积[12]。右美托咪定是一种新型、高选择性的 α2 肾上腺素受体激动剂,可以通过抑制细胞凋亡、抗交感、抑制氧化应激及炎性反应等多种途径对心脏、肾脏和肺脏发挥保护作用[13]。本文两组患者舒张压和心率在 3 个时间点组内和组间比较差异均无统计学意义,说明单肺通气虽然可以造成萎陷肺的不可逆转的肺部的损伤,而长时程的单肺通气会造成萎陷肺血流的灌注明显减少,但是对于机体的血气指标影响不大。

单肺通气可以诱发炎症级联效应的产生和恶化,进一步加重肺损伤的发生和发展,主要机制在于刺激炎症细胞释放炎性因子[14]。其中相对较高的潮气量可以导致通气侧肺肺泡和肺间质的气压伤,破坏肺泡上皮细胞和肺间质血管内皮细胞,炎性因子会被大量释放。有研究发现在机体血管平滑肌层细胞内,被激活产生的大量氧自由基会通过还原型辅酶Ⅱ的途径,生成释放大量的自体活性物质 5-羟色胺,最终导致机体组织缺血再灌注损伤的形成和进一步发展[15]。TNF-α 是炎症早期最具影响力的炎性介质之一,参与启动多种炎症反应。作为一种肺表面活性特异蛋白的 SP-D,其有维持免疫稳态,调节炎症等功能。同时在复制急性肺损伤模型成功的后期和早期比起来,血浆中 SP-D 的含量是显著增加[16]。静脉输注右美托咪定的应用可以有助于维持患者术中血流动力学的稳定性。本文所有患者 T1 与 T2 时间点的 TNF-α 和 SP-D 表达量明显高于 T0 时间点,同时 T1 与 T2 时间点治疗组的 TNF-α 和 SP-D 表达量明显低于对照组,且逐渐恢复到 T0 时间点水平,表明右美托咪定能够抑制炎性因子 TNF-α 和 SP-D 的生成,提示右美托咪定可减少炎性因子的产生,有利于患者预后。

在单肺通气中,如果通气时间过长,可造成生物性肺损伤。治疗组 T1、T2 时间点的气道平台压和气道阻力明显低于 T0 时间点,与对照组对比差异也有统计学意义,主要在于右美托咪定可通过保护巨噬细胞活力、抑制巨噬细胞的过度激活而控制炎症反应。并且最新研究发现右美托咪定-氯胺酮联合使用,可减少失血性休克大鼠急性肺损伤的发生,降低脓毒血症大鼠机械通气致肺损伤的发生率并减轻严重程度,并可以有效降低平均肺动脉压和肺毛细血管楔压,从而对肺起到保护作用[17]。

总之,肝脏手术单肺通气患者麻醉中应用右美托咪定能够抑制炎性反应,同时改善肺部气道平台压和气道阻力,对于血气无明显影响,从而有效发挥肺功能保护作用。

[参考文献]

[1] 金品星,李元海,陈 珂. 七氟烷对单肺通气肺损伤的保护作用及其机制[J]. 安徽医科大学学报,2012,11(4):446 - 449.

[2] 赵旸,张嫚嫚. 上肺部分通气在胸科手术中的应用[J]. 局解手术学杂志,2013,22(6):669 - 670.

[3] 熊立红,李国利,滕金亮,等. 右美托咪定对单肺通气患者血清 HMGB1 水平的影响[J]. 贵阳医学院学报,2014,39(2):233 - 236.

[4] Xia R, Yin H, Xia ZY, et al. Effect of intravenous infusion of dexmedetomidine combined with inhalation of isoflurane on arterial oxygenation and intrapulmonary shunt during single-lung ventilation[J]. Cell Biochem Biophys,2013,67(3):1547 - 1550.

[5] 程 彦,刘秀文. 右美托咪定对食管癌手术中单肺通气肺损伤的影响[J]. 山西医药杂志,2014,18(11):2132 - 2134.

[6] Lee J. Insight into the effects of dexmedetomidine on intraoperative hemodynamics and postanesthetic recovery speed[J]. Korean J Anesthesiol, 2012,62(2):111 - 112.

[7] 贺冰华,黄 冰. 单肺通气所致生物性损伤的机制和防治策略[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2008,29(1):71 - 74.

[8] Gulsoy K, Baskan S, Deren S, et al. Cigarette smoking and the effect of dexmedetomidine and fentanyl on tracheal intubation[J]. Rev Bras Anestesiol,2012,62(2):141 - 153.

[9] 李远强,王志刚,宫本晶,等. 不同剂量右美托咪定对体外循环下心内直视手术患儿肺损伤的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2014,34(5):529 - 532.

[10] Huang L, Qin J, Tang Y, et al. Vasoactive Intestinal Peptide Enhances TNF-alpha-Induced IL-6 and IL-8 Synthesis in Human Proximal Renal Tubular Epithelial Cells by NF-kappaB-Dependent Mechanism[J]. Inflammation,2012,35(3):1154 - 1160.

[11] 黄海燕,陈克研,孙莹杰,等. 右美托咪定对大鼠肾缺血再灌注诱发肺损伤的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2014,34(2):230 - 232.

[12] Tasdogan M, Sut N, Memis D, et al. Results of a pilot study on the effects of propofol and dexmedetomidine on inflammatory responses and intraabdominal pressure in severe sepsis[J]. J Clin Anesth, 2009, 21(6):394 - 400.

[13] 李远强. 右美托咪定对肺保护作用的研究进展[J]. 中国医师杂志,2014,16(5):705 - 706.

[14] Ishikawa S, Lohser J. One-lung ventilation and arterial oxygena-tion[J]. Curr Opin Anaesthesiol,2011,24(1):24 - 31.

[15] 丁 明,王宏伟,王昕辉. 右美托咪定预处理对大鼠肢体缺血再灌注肺损伤时血红素加氧酶-1 的影响[J]. 实用医药杂志,2014,31(4):330 - 332.

[16] Kernan S, Rehman S, Meyer T, et al. Effects of dexmedetomidine on oxygenation during one-lung ventilation for thoracic surgery in adults[J]. J Minim Access Surg,2011,7(4):227 - 231.

[17] 吴永华. 右美托咪啶对肺癌根治术患者血清 IL-6、IL-8 及 IL-10 的影响[J]. 中国实用医药,2014,24(6):82 - 84.

(编辑:左艳芳)