右美托咪定复合臂丛神经阻滞对骨折患者血清 bFGF 的影响

顾义兴[1],高 静[2],陈 林[2],刘 畅[2] (1. 武警 8740 部队医院麻醉科,四川 南充 637000;2. 第三军医大学西南医院麻醉科,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 研究右美托咪定(Dex)复合臂丛神经阻滞对骨折患者围术期血清碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)水平的影响。**方法** 择期上肢手术患者 80 例(ASA Ⅰ ~ Ⅱ级),随机分成右美托咪定复合罗哌卡因组(RD 组)和单纯罗哌卡因组(R 组),每组 40 例。在喙突内下 2 cm 左右处,由神经刺激器引导下给予药物,R、RD 组分别给予罗哌卡因 200 mg 及罗哌卡因 200 mg 复合右美托咪定 1 μg/kg,容量均为 40 mL。分别于 T0 ~ T4 各时间点抽血 5 mL,测定骨折患者血清中 bFGF 的浓度。**结果** 与 R 组比较,RD 组在 T1 ~ T3 时 MAP、HR 显著降低($P < 0.05$);在 T0 ~ T4 各时间点时 SPO_2 差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 T0 比较,RD 组及 R 组在 T1 ~ T4 时间点,血清 bFGF 浓度均呈上升趋势($P < 0.05$);与 R 组比较,RD 组 T1 ~ T4 的 bFGF 浓度升高($P < 0.05$)。**结论** Dex 复合臂丛神经阻滞促进 bFGF 分泌的力度比单纯臂丛神经阻滞更大,促进患者的术后骨折愈合,但对心动过缓的患者要谨慎使用。

[关键词] 臂丛神经阻滞;骨折;右美托咪定;碱性成纤维细胞生长因子

[中图分类号] R614.4 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)06-0660-03

Effect of dexmedetomidine combined with ropivacaine in brachial plexus block on serum bFGF of fracture patients

GU Yi-xing[1], GAO Jing[2], CHEN Lin[2], LIU Chang[2] (Department of Anesthesiology, 8740th Military Hospital of Armed Police, Nanchong Sichuang 637000, China; 2. Department of Anesthesiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of dexmedetomidine (Dex) combined with ropivacaine in brachial plexus block (BPB) on serum basic fibroblast growth factor (bFGF) levels of upper limb fracture patients in the perioperative period. **Methods** 80 patients (ASA grade Ⅰ ~ Ⅱ) scheduled for selective upper extremity surgery were randomly divided into the dexmedetomidine combined with ropivacaine group (RD group) and the ropivacaine group (R group) with 40 patients in each group. BPB was performed at the point of 2 cm below coracoid directed by nerve stimulator. Ropivacaine (200 mg) was diluted into 40 mL in group R and ropivacaine (200 mg) + 1 μg/kg dexmedetomidine were diluted into 40 mL in group RD. Drew 5 mL blood at T0 ~ T4 points respectively, and serum bFGF concentration were determined. **Results** Compared with group R, MAP and HR at T1 ~ T3 points were significantly lower in group RD ($P < 0.05$). SpO_2 in the two groups at each point had no statistical significance ($P > 0.05$). Compared with T0 points, bFGF concentration were increased in two groups at T1 ~ T4 points ($P < 0.05$), and it was higher in group RD compared with group R ($P < 0.05$). **Conclusion** Dex combined brachial plexus block promote the secretion of bFGF more than simple brachial plexus block, which is conducive to fracture healing after operation, but it should be cautious to apply for patients with bradyarrhythmia.

Keywords: brachial plexus block; fracture; dexmedetomidine; basic fibroblast growth factor

臂丛神经阻滞由于对患者生理影响小,术后镇痛效果明确,受到越来越多的临床应用。右美托咪定是一种特异性的 α2 受体激动剂,具有镇静、轻中度镇痛、抗焦虑的作用,同时可以抑制交感活动。目前有研究显示 VEGF、bFGF 等生长因子与骨折愈合关系密切[1-2],罗哌卡因行腰丛坐骨神经神经阻滞时复合右美托咪定,可以显著地促进患者分泌血清 VEGF[3-5]。临床上使用右美托咪定添加到罗哌卡因行臂丛神经阻滞目前尚未有研究,能否有促进骨折愈后的效应,仍需进一步临床实验证明。本研究通过观察罗哌卡因复合右美托咪定是否影响上肢骨折患者围术期血清碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)水平,为临床手术提供更有效的麻醉方法。

1 资料与方法

1.1 临床资料

经医院伦理委员会批准,患者签署知情同意书。选择择期行尺桡骨骨折切开复位内固定术患者 80 例,其中男 45 例,女 35 例,年龄 20 ~ 60 岁,体质量 50 ~ 70 kg,ASA 为 Ⅰ ~ Ⅱ级。排除标准:有心律失常、心力衰竭、严重低血压、糖尿病、神经肌肉疾病、严重低氧血症、凝血功能异常、注射部位感染及畸形、局

doi:10.11659/jjssx.05E015057

[收稿日期] 2015-05-25 [修回日期] 2015-06-15

麻药过敏及目前已使用过大量镇痛性麻醉药物的患者。按照双盲信封法分成罗哌卡因组(R 组)和右美托咪定复合罗哌卡因组(RD 组),每组 40 例。2 组患者的性别构成、年龄和体质量、手术特点等比较,$P>0.05$ 差别无统计学意义,见表 1。患者入室后开放外周静脉通道,常规监测 ECG、BP、HR、SPO_2 等生命体征,面罩给氧。

1.2 麻醉方法

患者取平卧位,患肢置于休息位,锁骨下喙突及其周围区域消毒完毕后,在喙突骨性标志的内下 2 cm 处垂直皮肤进针(22 G,80 mm 绝缘针),当桡神经支配的肌肉发生抽搐时(提前神经刺激器设置刺激频率为 2 Hz,波宽 0.1 ms,初始刺激强度为 1 mA),减低刺激强度,当低于或等于 0.3 mA 仍有肌肉抽搐时给药。利用双盲信封法分别给予 R 组或 RD 组罗哌卡因(Naropin, AstraZeneca AB, 瑞典)200 mg 复合生理盐水 0.01 mL/kg或者罗哌卡因 200 mg 复合右美托咪定 1 μg/kg,用生理盐水稀释至 40 mL。由不参与本研究的人员准备药物。

1.3 观察指标

2 组患者常规监测生命体征,分别于麻醉前 30 min(T0)、麻醉完成时(T1)、手术开始后 30 min(T2)、术毕即刻(T3)、术后 6 h(T4)肘静脉穿刺抽取外周血 5 mL,2% EDTA 抗凝,经离心分离血清,保存于 -20 ℃。采用双抗夹心 ELISA 法测定血清 bFGF 的浓度。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用重复测量数据的方差分析,组间比较采用单因素方差分析,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

与 R 组比较,DR 组 T1、T2、T3 时点的 HR、BP 下降($P<0.05$)。T0 ~ T4 各时间点 SPO_2 差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。RD组出现2例心动过缓(HR <50次/分钟),使用阿托品处理后好转,无其他不良反应。与 T0 比较,R 组及 DR 组 T1 ~ T4 时点的 bFGF 浓度均上升($P<0.05$);与 R 组比较,DR 组 T1 ~ T4 时点的 bFGF 浓度升高($P<0.05$),见表 3。

表 1 2 组患者一般情况和手术特点的比较($\bar{x}\pm s$, $n=40$)

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	体质量(kg)	手术时间(min)	止血带时间(min)	耐受止血带[例(%)]
R 组	22/18	39.2 ± 6.1	55.4 ± 7.5	86.5 ± 33.3	83.2 ± 28.5	30/100
DR 组	23/17	42.1 ± 5.3	56.2 ± 6.4	92.4 ± 39.3	89.7 ± 34.1	31/100

表 2 2 组患者不同时点血压、心率及 SPO_2 的比较($\bar{x}\pm s$, $n=40$)

指标	组别	n	T0	T1	T2	T3	T4
HR(次/分钟)	R 组	40	72.3 ± 5.2	73.1 ± 5.7 *	74.2 ± 5.2 *	73.6 ± 6.1 *	71.9 ± 6.3
	RD 组	40	70.9 ± 6.1	64.3 ± 8.1	63.1 ± 6.4	62.7 ± 6.1	71.1 ± 5.9
MAP(mmHg)	R 组	40	103.2 ± 14.9	105.8 ± 17.2 *	105.4 ± 16.9 *	104.2 ± 16.5 *	104.1 ± 15.0
	RD 组	40	104.8 ± 16.8	97.8 ± 10.7	95.2 ± 11.7	93.7 ± 13.7	100.2 ± 16.3
SPO_2(%)	R 组	40	99.6 ± 0.3	99.7 ± 0.4	99.5 ± 0.6	99.6 ± 0.3	99.7 ± 0.5
	RD 组	40	99.8 ± 0.4	99.5 ± 0.6	99.7 ± 0.3	99.6 ± 0.5	99.6 ± 0.4

*:与 RD 组比较,$P<0.05$

表 3 2 组患者不同时点 bFGF 的比较($\bar{x}\pm s$, $n=40$, pg/mL)

组别	T0	T1	T2	T3	T4
R 组	125.2 ± 50.8	133.7 ± 52.1 *	146.3 ± 55.2 *	157.7 ± 54.9 *	199.4 ± 62.6 *
RD 组	127.8 ± 52.5	152.9 ± 58.6 *#	183.2 ± 63.1 *#	200.5 ± 66.7 *#	267.3 ± 74.5 *#

*:与 T0 比较,$P<0.05$;#:与 R 组比较,$P<0.05$

3 讨论

臂丛神经阻滞是比较安全有效的一种麻醉方法,在临床麻醉工作中得到了广泛的应用,常用于上肢手术中。通过将局麻药物注入臂丛神经干周围,来达到使神经干所支配区域的感觉运动功能暂时消失的麻醉效果,长效的局麻药能提供 9 ~ 14 h 的镇痛效果 。但术中患者意识清醒,常易引起焦虑、不安和恐慌,术中阻滞不全可引起交感神经过度兴奋,进而引发心率和血压升高、心肌耗氧量增加、心肌缺血,增加术后并发症的发生率。在临床麻醉工作中,许多麻醉药物能与罗哌卡因复合用于外周神经阻滞,如舒芬太尼、芬太尼等阿片类药物,能够延长外周神经阻滞时间 。但阿片类药物具有便秘、恶心呕吐、肌肉痉挛、呼吸抑制等不良反应,长期使用还具有耐药性、成瘾性,故认为不适合用于辅助药物[6-7]。故理想的臂丛神经阻滞应能提供术中有效的镇痛,良好的镇静及稳定的循环。

右美托咪定(Dex)是一种新型的 α2 肾上腺素能

受体激动剂,具有镇静、抗炎,抗焦虑、降低围术期患者血浆皮质醇水平,减弱应激反应的作用[8-10]。在静脉麻醉、插管患者的镇静镇痛以及其他需要做手术的非插管患者中应用比较广泛。但是,外周神经阻滞复合使用右美托咪定的临床研究较少。在蛛网膜下腔和硬膜外阻滞中,右美托咪定可以有效增强局麻药的镇痛效果。另外,在臂丛神经阻滞中复合使用定也能达到类似的效果,因此,是一种比较理想的神经阻滞辅助用药。在骨科手术中,骨折患者常选用外周神经阻滞的麻醉方法,然而,外周神经阻滞复合使用不同麻醉药对手术患者骨折愈后的研究较少。本研究报道右旋美托咪定复合行腰丛坐骨神经阻滞时,能显著地增加患者血清 VEGF 的分泌,促进骨折愈后。

在组织学上,一般将骨折愈后分为 3 个阶段:血肿机化期、骨痂形成期和骨痂塑形期[11-12]。影响骨折预后的因素很多,其中骨折断端血运的恢复甚为重要。新生血管可以为骨折断段提供氧气和营养物质,利于骨折最终恢复正常结构和生理功能。bFGF 具有强烈的促血管生长作用,广泛分布于人和动物的脑、肺、肾、肝、脾及骨骼等组织内。目前关于 bFGF 促进骨折加快愈合的主要机制有:①促进新毛细血管生成,为骨折愈后提供良好血运;②可以诱导纤溶酶原激活物和胶原酶的分泌与活性,降解损伤组织周围的细胞外基质,有利于毛细血管向创伤区长入,为修复损伤组织提供营养;③有利于骨髓间充质干细胞(MSCs)迁移到骨折处,增殖、分化促进骨结构重塑 ,促进成骨细胞,成软骨细胞蛋白质合成和分化增殖[13-14];④协同其它骨生长因子(TGF、IGF、PDGF、EGF、BMP 等)的调节作用 。因此,通过检测 bFGF,对于了解右美托咪定复合神经阻滞对骨折愈合过程的影响具有重要意义。

本研究结果表明,对行尺桡骨骨折切开复位内固定术患者,Dex 复合罗哌卡因行臂丛神经阻滞可增加骨折患者血清 bFGF 的分泌量。与单纯使用罗哌卡因组相比较,Dex 复合罗哌卡因组在 T1 ~ T4 不同时间点均能促进 bFGF 浓度升高,说明后者能更加促进患者 bFGF 的分泌,加快骨折愈合,促进患者术后上肢功能快速恢复。Dex 可以作用于血管内皮细胞膜上 I2 咪唑啉受体,激活 PI3K/AKT 信号通路,促进部分生长因子分泌与活化,达到修护保护作用[15]。本研究中,DR 组在 T1 ~ T3 时显著降低了 MAP、HR。这可能与右美托咪定的抗交感兴奋作用,其给药的剂量和速度有关。虽然 RD 组并没有低血压的发生,但是有 2 例患者发生心动过缓。故罗哌卡因复合右美托咪定时,某些心动过缓的患者需要特别小心。

总之,在使用罗哌卡因行臂丛神经阻滞时复合 1 μg/kg右美托咪定,能显著地增加患者血清 bFGF 的分泌,利于患者术后骨折愈合,是临床值得推荐的方法,但是需要注意患者的 BP 和 HR 的变化。

[参考文献]

[1] Wong WC, Yu Y, Wallace AL, et al. Use of a polymeric device to deliver growth factors to a healing fracture[J]. ANZ J Surg, 2003, 73(12): 1022 – 1027.

[2] RabieAB, Lu M. Basic fibroblast growth factor up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor during healing of allogeneic bone graft[J]. Arch Oral Biol, 2004, 49(12): 1025 – 1033.

[3] 郑海萍,刘世海. 右美托咪定复合腰丛 – 坐骨神经阻滞对下肢骨折患者血清 VEGF 的影响[J]. 中国实用医药, 2014, 38(3): 143 – 145.

[4] Casati A, Fanelli G, Albertin A, et al. Interscalene brachial plexus anesthesia with either 0.5% ropivacaine or 0.5% bupivacaine[J]. Minerva Anestesiol, 2000, 66(1 – 2): 39 – 44.

[5] Ansermino M, Basu R, Vandebeek C, et al. Nonopioid additives to local anaesthetics for caudal blockade in children: a systematic review[J]. Paediatr Anaesth, 2003, 13(7): 561 – 573.

[6] Allegri M. Efficacy of drugs in regional anesthesia: A review[J]. European Journal of Pain Supplements, 2009, 3(2): 41 – 48.

[7] Weller RS, Butterworth J. Opioids as local anesthetic adjuvants for peripheral nerve block[J]. Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management, 2004, 8(3): 123 – 128.

[8] 孙 斌,李 南,钱 刚,等. 右美托咪定对静吸复合麻醉患者围术期应激功能的影响[J]. 山西医科大学学报, 2011, 33(10): 847 – 849.

[9] Kanazi GE, Aouad MT, Jabbour-Khoury SI, et al. Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block[J]. Acta Anesthesiol Scand, 2006, 50(2): 222 – 227.

[10] Gospodarowicz D. Fibroblast growth factor. Chemical structure and biologic function[J]. Clin Orthop Relat Res, 1990, 78(257): 231 – 248.

[11] Eppley BL, Doucet M, Connolly DT, et al. Enhancement of angiogenesis by bFGF in mandibular bone graft healing in the rabbit[J]. J Oral Maxillofac Surg, 1988, 46(5): 391 – 398.

[12] Lisignoli G, Fini M, Giavaresi G, et al. Osteogenesis of large segmental radius defects enhanced by basic fibroblast growth factor activated bone marrow stromal cells grown on non-woven hyaluronic acid-based polymer scaffold[J]. Biomaterials, 2002, 23(4): 1043 – 1051.

[13] Frenkel SR, Herskovits MS, Singh IJ. Fibroblast growth factor: effects on osteogenesis and chondrogenesis in the chick embryo[J]. Acta Anat (Basel), 1992, 145(3): 265 – 268.

[14] Pacicca DM, Patel N, Lee C, et al. Expression of angiogenic factors during distraction osteogenesis[J]. Bone, 2003, 33(6): 889 – 898.

[15] Zhang F, Ding T, Yu L, et al. Dexmedetomidine protects against oxygen-glucose deprivation induced injury through the I2 imidazoline receptor-PI3K/AKT pathway in rat C6 glioma cells[J]. J pharm pharmacol, 2012, 64(1): 120 – 127.

(编辑:左艳芳)