

## · 临床研究 ·

## 右美托咪定对食管癌根治术单肺通气患者血清炎性反应的影响

刘玉婷 刘玉革 维拉

**【摘要】目的** 观察右美托咪定对食管癌根治术中单肺通气患者围术期血清炎性反应的影响。**方法** 选取择期全麻下行食管癌根治术患者 72 例,男 36 例,女 36 例,年龄 48~70 岁,ASA I 或 II 级,并用随机数字表法将患者均分为两组。D 组于麻醉前静脉泵入右美托咪定  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ ,15 min 输注完后进行静脉诱导,随后按  $0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  术中泵入,至手术结束前 40 min 改为  $0.6 \mu\text{g}/\text{kg}$ ,泵入 10 min 后停药。C 组泵注等量生理盐水。两组静脉诱导完善后予左侧双腔支气管插管后机械通气,纤维支气管镜定位。在诱导前 10 min( $T_0$ )、单肺通气后 60 min( $T_1$ )、双肺通气 30 min( $T_2$ )及术后 120 min( $T_3$ )采集桡动脉血样检测血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、巨噬细胞炎性蛋白-2(MIP-2)及人肺表面活性特异蛋白(SP-D)的水平。观察术中单肺通气时间、失血量、补液量、尿量及术后复苏室停留时间、呼吸机使用时间和苏醒期躁动、低氧血症、肺部炎症等不良反应的发生情况。**结果** 与  $T_0$  时比较, $T_1 \sim T_3$  时两组血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、MIP-2 及 SP-D 浓度均明显升高( $P < 0.05$ )。 $T_1 \sim T_3$  时 D 组血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 SP-D 浓度明显低于 C 组( $P < 0.05$ ),两组 IL-10 和 MIP-2 浓度差异无统计学意义。D 组术后复苏室停留时间、呼吸机使用时间和苏醒期躁动、低氧血症、肺部炎症等不良反应的发生率明显低于 C 组( $P < 0.05$ )。**结论** 右美托咪定可通过抑制炎症反应减轻食管癌根治术单肺通气的围术期血清炎性反应,缩短复苏室停留时间、呼吸机使用时间和苏醒期躁动、低氧血症、肺部炎症等不良反应的发生率。

**【关键词】** 右美托咪定;食管癌根治术;单肺通气;炎性因子

**Effect of dexmedetomidine in patients with radical resection of one-lung ventilation on serum inflammatory response of esophageal cancer** LIU Yuting, LIU Yuge, WEI La. Department of Anesthesiology, Tumor Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Corresponding author: WEI La, Email: weila616@163.com

**【Abstract】Objective** To observe the effect of dexmedetomidine during esophageal cancer surgery on serum inflammatory response in patients undergoing one-lung ventilation. **Methods** Seventy-two patients undergoing general anesthesia for esophageal cancer radical operation, male 36 cases, female 36 cases, aged 48-70 years, ASA I or II. Patients were randomly divided into two groups, 36 cases in each. group D received intravenous infusion of dexmedetomidine of  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  before for anesthesia, 15 min followed by intravenous induction of  $0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  in the pump, till 40 min toward the end of the operation  $0.6 \mu\text{g}/\text{kg}$  10 min before drug withdrawal. Group C was infused the same amount of normal saline. After intravenous induction left double lumen bronchial intubation mechanical ventilation, fiberbronchoscopy positioning were performed. The levels of serum tumor necrosis TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2) and surfactant protein D human (SP-D) were monitored in the serum at four time points: 10 min before induction ( $T_0$ ), 60 min after single lung ventilation ( $T_1$ ), 30 min after two lung ventilation ( $T_2$ ) and 120 min after surgery ( $T_3$ ). Observation of one-lung ventilation time, blood loss, rehydration, urine and postoperative recovery time, time using breathing machine, agitation during the period of awakening, hypoxemia, lung inflammation, the incidence of adverse reactions. **Results** Compared with  $T_0$ , in two groups of patients at  $T_1 \sim T_3$ , serum TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, MIP-2 and SP-D concentrations were significantly higher ( $P < 0.05$ ). Compared with group C, in group D at  $T_1 \sim T_3$ , serum TNF- $\alpha$ , IL-6 and SP-D concentration significantly decreased ( $P < 0.05$ ), but there was no difference between MIP-2 and IL-10. Compared with group C, group D has less postoperative recovery room residence time, machine ventilation time, agitation period of awakening, hypoxemia, lung inflammation, incidence of adverse reactions ( $P$

作者单位:830011 乌鲁木齐市,新疆医科大学附属肿瘤医院麻醉科(刘玉婷),疼痛科(维拉);新疆伊犁州友谊医院麻醉科(刘玉革)

通信作者:维拉,Email:weila616@163.com

<0.05). **Conclusion** Dexmedetomidine can inhibit inflammatory reaction in radical operation of one-lung ventilation esophageal cancer, reduce recovery room stay and the time of using, breathing machine use time, agitation during awakening period, the incidence of hypoxemia, lung inflammation.

**【Key words】** Dexmedetomidine; Radical resection of esophageal cancer; One-lung ventilation; Inflammatory factor

右美托咪定是一种高效、高选择性的  $\alpha_2$  肾上腺素能受体激动药,可以产生剂量依赖性的镇静、镇痛、催眠和遗忘作用,并能够抗焦虑、抗交感和抗应激,具有神经系统、脑、心肌、肾脏、肝及肺的保护作用<sup>[1]</sup>,可通过直接或间接影响免疫细胞,进而调节炎症因子的表达发挥抗炎作用<sup>[2]</sup>。食管癌根治术中单肺通气可导致通气/血流比例失调、引起机械通气肺损伤、缺血-再灌注损伤、氧化应激损伤,破坏肺泡及血管的完整性并诱发炎性反应的发生<sup>[3]</sup>。本研究观察食管癌根治术中右美托咪定对单肺通气患者围术期血清炎性反应的影响及术后复苏室停留时间、呼吸机使用时间和苏醒期躁动、低氧血症、肺部炎症等不良反应的发生情况,为临床提供参考。

### 资料与方法

**一般资料** 本研究经本院医学伦理委员会批准,并经患者及家属签署知情同意书。选择我院 2014 年 5 月至 2015 年 4 月择期行食管癌根治术的患者 72 例,男 36 例,女 36 例,年龄 48~70 岁, BMI 21~25 kg/m<sup>2</sup>, ASA I 或 II 级。术前检查心、肝、肾、内分泌及免疫系统功能正常,肺功能正常并且近期无肺部感染,术前 3 周无激素类、非甾体类消炎镇痛药、免疫辅助治疗史、无放疗及食物药物过敏史。采用随机数字表法将患者均分为两组。本研究具体设计及随机分组工作与临床研究具体实施由不同的科研人员分别进行,排除主观因素对研究结果的影响。

**麻醉方法** 患者入室前 30 min 肌注阿托品 0.5 mg。入室后监测 BP、ECG、HR、SpO<sub>2</sub>、BIS。局麻下行左侧桡动脉穿刺置管监测 ABP、MAP,右锁骨下中心静脉穿刺置管监测 CVP。

D 组于诱导前静脉泵入右美托咪定 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 15 min 输注完,随后按 0.3  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  术中泵入,至手术结束前 40 min 改为 0.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  泵入 10 min 后停药<sup>[4]</sup>。C 组泵注等量生理盐水后行麻醉诱导。

两组均缓慢静注丙泊酚 1~2 mg/kg、芬太尼 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、顺苯磺酸阿曲库铵 0.15~0.2 mg/kg 行麻醉诱导,患者意识消失后予左侧双腔支气管插管后机械

通气,纤维支气管镜定位, V<sub>T</sub> 6~8 ml/kg, RR 14 次/分, I:E 1:2, FiO<sub>2</sub> 100%, 于切皮时开始单肺通气。术中吸入七氟醚 1~1.5 MAC, 持续静脉泵注丙泊酚 4~6 mg  $\cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 、芬太尼 2~4  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , 维持 SpO<sub>2</sub> 在 94% 以上, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> 35~45 mm Hg, BIS 40~50, 间断追加顺阿曲库铵维持肌松, 根据 BIS 值及血流动力学指标调整药物的输注速度。术中若 HR < 55 次/分, 可给予阿托品, 必要时重复。

**观察指标** 于诱导前 10 min (T<sub>0</sub>)、单肺通气后 60 min (T<sub>1</sub>)、双肺通气 30 min (T<sub>2</sub>)、术后 120 min (T<sub>3</sub>) 取桡动脉血样 5 ml 于未加抗凝剂试管中, 静置 20 min 后离心, 取上清液保存于 -80℃ 超低温冰箱备用, 采用 ELISA 法测定血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、巨噬细胞炎性蛋白-2 (MIP-2) 及人肺表面活性特异蛋白 (surfactant protein D human, SP-D) 的水平。记录术中单肺通气时间、失血量、补液量、尿量及术后复苏室停留时间、呼吸机使用时间、苏醒期躁动、低氧血症、肺部炎症等不良反应的发生情况。

**统计分析** 所有数据采用 SPSS 19.0 统计软件包进行分析。正态分布计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用成组 *t* 检验, 不同时间点比较采用重复测量资料的方差分析, 两两比较采用 LSD 法。计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。

### 结 果

两组患者性别、年龄、体重、ASA 分级差异均无统计学意义 (表 1)。

表 1 两组患者一般资料的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	体重 (kg)	ASA I / II 级 (例)
D 组	36	19/17	59 $\pm$ 5	57 $\pm$ 5	16/20
C 组	36	17/19	60 $\pm$ 6	57 $\pm$ 5	17/19

两组患者单肺通气时间、失血量、补液量和尿量等差异均无统计学意义 (表 2)。

T<sub>0</sub> 时两组患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、MIP-2 及 SP-D 浓度差异无统计学意义。与 T<sub>0</sub> 时比较, T<sub>1</sub>~T<sub>3</sub> 时两组患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、MIP-2

和 SP-D 水平均明显升高 ( $P < 0.05$ ); 与 C 组比较,  $T_1 \sim T_3$  时 D 组血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 SP-D 浓度明显降低 ( $P < 0.05$ ), 两组 IL-10 和 MIP-2 浓度差异无统计学意义 (表 3)。

表 2 两组患者术中情况各指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	单肺	失血量 (ml)	补液量 (ml)	尿量 (ml)
		通气时间 (min)			
D 组	36	137 ± 16	383 ± 56	2 168 ± 149	357 ± 80
C 组	36	126 ± 18	360 ± 56	2 091 ± 161	384 ± 70

与 C 组比较, D 组术后复苏室停留时间、呼吸机使用时间明显缩短, 苏醒期躁动、低氧血症、肺部炎症等不良反应的发生率明显降低 ( $P < 0.05$ ) (表 4)。

### 讨 论

食管癌根治术麻醉中由于单肺通气、长时间机械通气及特殊的手术体位等原因引起肺缺血-再灌注损伤及通气/血流比例失调, 破坏了肺泡毛细血管壁屏障, 从而引起大量炎症因子的释放, 双肺通

气后, 萎陷肺泡的复张又可引起肺组织缺血-再灌注损伤, 再次加重肺组织缺血、缺氧, 导致大量炎性细胞及炎症因子聚集, 诱发肺组织发生炎症级联反应, 加重肺组织的损伤, 影响手术预后<sup>[5]</sup>。

在炎症反应和急性肺损伤的发病过程中, 炎症启动因子 TNF- $\alpha$  和前炎性细胞因子中最强炎症介质 IL-6 在炎症早期最具敏感性, 能够快速反映手术应激所致的炎症反应的严重程度<sup>[3]</sup>。斯妍娜等<sup>[6]</sup>证实了右美托咪定在大鼠肾缺血-再灌注损伤的模型中具有保护作用, 使得 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平降低、IL-10 水平增加, 在肾缺血-再灌注时右美托咪定通过调节 JAK2/STAT3 通路而调控炎症因子水平, 减轻肾炎症反应, 缓解组织损伤。IL-10 是主要由 T 淋巴细胞产生的一种重要的抗炎症细胞因子和免疫抑制剂, 对免疫应答起抑制作用, 具有限制和最终终止炎症反应功能<sup>[7]</sup>。MIP-2 可由脂多糖、TNF、IL-1 等诱导产生, 是一类对不同的白细胞亚群具有特异性趋化作用的趋化因子, 可促使炎症细胞向感染部位移动。SP-D 水平可以反映肺泡上皮细胞 SP-D 的产生和肺泡毛细血管细胞通透性。有文献指出炎症因子的浓度可能会在手术后 24~36

表 3 两组患者不同时间点血清炎症因子水平的比较 ( $\text{ng/ml}, \bar{x} \pm s$ )

指标	组别	例数	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
TNF- $\alpha$	D 组	36	9.0 ± 1.1	24.2 ± 2.4 <sup>ab</sup>	29.0 ± 2.3 <sup>ab</sup>	23.7 ± 2.1 <sup>ab</sup>
	C 组	36	9.5 ± 1.5	28.8 ± 1.8 <sup>a</sup>	35.7 ± 2.4 <sup>a</sup>	32.0 ± 2.4 <sup>a</sup>
IL-6	D 组	36	15.8 ± 2.2	20.6 ± 1.9 <sup>ab</sup>	29.0 ± 3.3 <sup>ab</sup>	25.6 ± 2.8 <sup>ab</sup>
	C 组	36	14.9 ± 2.6	24.9 ± 2.0 <sup>a</sup>	38.1 ± 3.3 <sup>a</sup>	34.0 ± 3.8 <sup>a</sup>
IL-10	D 组	36	24.8 ± 3.0	31.5 ± 3.5 <sup>a</sup>	40.1 ± 3.8 <sup>a</sup>	45.7 ± 3.3 <sup>a</sup>
	C 组	36	24.0 ± 3.1	32.6 ± 4.1 <sup>a</sup>	41.5 ± 3.4 <sup>a</sup>	46.9 ± 3.0 <sup>a</sup>
MIP-2	D 组	36	7.0 ± 0.8	8.4 ± 1.1 <sup>a</sup>	10.4 ± 1.0 <sup>a</sup>	13.0 ± 1.0 <sup>a</sup>
	C 组	36	6.9 ± 0.9	8.8 ± 1.0 <sup>a</sup>	10.7 ± 1.0 <sup>a</sup>	12.9 ± 1.5 <sup>a</sup>
SP-D	D 组	36	330 ± 20	430 ± 34 <sup>ab</sup>	480 ± 30 <sup>ab</sup>	441 ± 31 <sup>ab</sup>
	C 组	36	340 ± 30	560 ± 39 <sup>a</sup>	740 ± 42 <sup>a</sup>	631 ± 32 <sup>a</sup>

注: 与 T<sub>0</sub> 比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 C 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

表 4 两组患者术后恢复情况的比较

组别	例数	复苏室停留时间 (h)	呼吸机使用时间 (h)	苏醒期躁动 [例(%)]	低氧血症 [例(%)]	肺部炎症 [例(%)]
D 组	36	4.2 ± 3.3 <sup>a</sup>	1.2 ± 0.7 <sup>a</sup>	2(5.6) <sup>a</sup>	3(8.3) <sup>a</sup>	7(19.4) <sup>a</sup>
C 组	36	7.1 ± 2.8	3.4 ± 0.8	13(36.1)	15(41.7)	20(55.6)

注: 与 C 组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

h 继续变化<sup>[8]</sup>,但不同的炎症反应因子对手术刺激的反应时间不同,TNF- $\alpha$ 、IL-6、SP-D 的反应时间较早,而 IL-10、MIP-2 的产生相对于炎症反应有一定时间上的反应延迟。

本研究显示患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、MIP-2 及 SP-D 浓度自单肺通气后逐渐升高,提示发生了炎症损伤,而右美托咪定的使用减小了血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、SP-D 浓度升高的幅度,且患者在复苏室停留时间、呼吸机使用时间明显缩短,苏醒期躁动、低氧血症及肺部炎症等不良反应的发生率均降低,显示右美托咪定不仅降低了单肺通气时机体应激炎症反应程度,还在一定程度上减轻了肺组织缺血-再灌注引起的炎症损伤,对肺有一定的保护作用,减少了呼吸系统并发症<sup>[9]</sup>,有助于改善预后;而 IL-10 和 MIP-2 在同一时点两组间差异无统计学意义,可能右美托咪定抑制炎症介质的释放不是通过上调 IL-10 和 MIP-2 的浓度实现的。本研究中随着手术操作、单肺通气的实施和手术时间的持续,患者血清中的 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、MIP-2 及 SP-D 浓度均逐渐改变,说明随着手术和单肺通气时间的延长,两组患者均存在氧合的变化和炎症反应。右美托咪定可降低炎症细胞的反应性<sup>[10]</sup>,抑制促炎因子的释放及粒细胞在肺内聚集从而能减轻肺功能的损伤,这与王瑞明等<sup>[11]</sup>的研究结果相符。右美托咪定可直接通过抑制炎症介质和间接通过神经-免疫双向调节发挥抗炎的作用<sup>[12]</sup>。

综上所述,右美托咪定具有明显的抗炎作用,可减少食管癌根治术患者的围术期血清炎症反应因子的释放,从而抑制患者体内的炎症反应,可能有利于减轻食管癌根治术患者单肺通气时肺组织炎症反应,改善低氧血症,减轻术后并发症,改善苏

醒质量和手术预后。

## 参 考 文 献

- [1] 张志杰,钟亚楠,古妙宁.右美托咪啶对骨科止血带所致缺血-再灌注损伤的氧化应激和炎症因子的影响.中华创伤骨科杂志,2014,16(6):499-503.
- [2] 戴体俊,喻田,徐礼鲜.2012 麻醉药理学进展.北京:人民卫生出版社,2012:171-175.
- [3] 萨那斯日古楞,石景辉.右美托咪啶对单肺通气患者外周血肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6 水平的影响.国际免疫学杂志,2014,37(5):456-459.
- [4] 吴新民,王天龙,薛张刚等.右美托咪啶临床应用指导意见(2013).中华医学杂志,2013,93(35):2775-2777.
- [5] 张荣智,石翊飒.单肺通气时炎症反应机制及预防的研究进展.国际麻醉学与复苏杂志,2012,33(4):258-261.
- [6] 斯妍娜,鲍红光,张勇.右美托咪啶对大鼠肾缺血-再灌注损伤的保护作用.临床麻醉学杂志,2013,29(3):261-264.
- [7] 刘敏肖,刘立永,于海龙.胸科手术单肺通气期间间断性肺复张对肺损伤的影响.重庆医学,2014,43(15):1878-1883.
- [8] 张瑞芹,林雪,常潘,等.不同时间给予氟比洛芬酯对结直肠癌肿瘤切除术患者术后炎症反应的影响.疑难病杂志,2014,13(7):710-713.
- [9] Naik BI, Nemergut EC, Kazemi A, et al. The effect of dexmedetomidine on postoperative opioid consumption and pain after major spine Surgery. Anesth Analg, 2016, 122(5):1646-1653.
- [10] Shen J, Fu G, Jiang L, et al. Effect of dexmedetomidine pretreatment on lung injury following intestinal ischemia-reperfusion. Exp Ther Med, 2013, 6(12):1359-1364.
- [11] 王瑞明,李传耀,程波.右美托咪啶复合帕瑞昔布钠在开胸手术中单肺通气时的肺保护作用.天津医药,2015,43(9):1041-1043.
- [12] 吴文峰,宁雪,尧永华.右美托咪啶预处理对大鼠肝脏缺血再灌注后急性肾损伤的影响.中国医药导报,2014,11(3):17-19.

(收稿日期:2016-05-05)

## · 消息 ·

### 《中国科技期刊引证报告(核心版)》2016 年版发布

2016 年 10 月 12 日,中国科学技术信息研究所在北京国际会议中心发布了 2016 年版《中国科技期刊引证报告(核心版)》。共有 1985 种期刊入选本年度中国科技核心期刊。本刊核心总被引频次 3236,核心影响因子 1.364,在外科学综合类期刊中分别排在第 3 和第 2 位,在所有核心期刊中分别排在第 157 和第 107 位。会上,同时公布了 2016 年度领跑者 5000—中国精品科技期刊顶尖论文(F5000)。据统计,2011~2015 年累积被引用次数达到其所在学科领域和发表年度基准线以上的论文有近 2 万篇。其中通过定量分析方式获得精品期刊顶尖论文提名的论文共有 2 225 篇。本刊有 20 篇论文入选。