

· 临床研究 ·

右美托咪定对单肺通气患者动脉血气和炎性因子的影响

朱焱林 蒋亚欧 肖红波 刘明基 杜海靖 孙建明

【摘要】 目的 探讨右美托咪定对单肺通气(OLV)患者动脉血气和炎性因子的影响。方法 选择择期肺癌根治术患者 62 例,性别不限,年龄 34~69 岁,ASA I 或 II 级。按照收治先后顺序分成观察组和对照组,每组 31 例。所有患者静脉注射舒芬太尼 0.3~0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、丙泊酚 1.5~2.5 mg/kg 、咪达唑仑 0.5 mg/kg 、罗库溴铵 0.9 mg/kg 行麻醉诱导;静脉输注丙泊酚 6~8 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 、瑞芬太尼 0.1~0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, 间断静脉注射顺式阿曲库铵进行麻醉维持。观察组患者于麻醉诱导前 10 min 静脉输注右美托咪定 1.0 g/kg , 10 min 输注完,之后维持 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 速率输注至手术结束前 30 min。对照组则输注等量的生理盐水。分别于 OLV 前即刻(T_0)、OLV 1 h 后(T_1)、OLV 结束时(T_2)采集桡动脉血,检测血气(pH、 PaO_2 、 PaCO_2)和炎性因子(TNF- α 和 IL-6)。记录两组手术结束后丙泊酚用量。结果 与 T_0 时比较, T_1 、 T_2 时两组 pH、 PaO_2 明显降低, PaCO_2 明显升高, TNF- α 和 IL-6 含量明显升高($P<0.05$); T_1 、 T_2 时观察组 PaO_2 明显高于对照组($P<0.05$), PaCO_2 明显低于对照组($P<0.05$), TNF- α 和 IL-6 含量明显低于对照组($P<0.05$)。两组围术期顺式阿曲库铵用量和瑞芬太尼用量差异无统计学意义, 观察组丙泊酚用量明显低于对照组($P<0.05$)。结论 右美托咪定有助于维持单肺通气患者术中血气稳定, 减轻单肺通气引起的炎症反应。

【关键词】 右美托咪定;单肺通气;血气分析;炎性因子

Influence of dexmedetomidine on arterial blood gas and inflammation cytokines in patients with one-lung ventilation ZHU Yanlin, JIANG Yaou, XIAO Hongbo, LIU Mingji, DU Haijing, SUN Jianming. Department of Anesthesiology Jingjiang People's Hospital, Jingjiang 214500, China
Corresponding author: ZHU Yanlin, Email: 531372653@qq.com

【Abstract】 **Objective** To explore the influence of dexmedetomidine on blood gas and inflammation cytokines in patients with one-lung ventilation (OLV). **Methods** Sixty-two patients undergoing radical resection of pulmonary carcinoma were divided into observation group and control group in sequence, 31 cases in each group. All patients treated with intravenous sufentanil 0.3-0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, propofol 1.5-2.5 mg/kg , midazolam 0.5 mg/kg and rocuronium 0.9 mg/kg for induction of anesthesia; intravenous infusion of propofol 6-8 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ and remifentanyl 0.1-0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, intermittent intravenous injection of cisatracurium for anesthesia maintenance. The patients in the observation group were given 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ loading dose dexmedetomidine 10 min before anesthesia induction (infusion in 10 min), maintaining at 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ until 30 min before the end of surgery. The patients in the control group were given the same amount of saline as a control. The blood gas analysis index, pH, partial oxygen pressure (PaO_2), CO_2 partial pressure (PaCO_2) and such inflammation cytokines as tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin 6 (IL-6) at OLV (T_0), after OLV1h (T_1), the end of OLV (T_2) were respectively tested, the dosage of propofol in the two groups were recorded. **Results** The dosage of propofol in observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$); pH declined in the two groups ($P<0.05$), but the difference had no statistical significance; PaO_2 was rising then declined in the two groups ($P<0.05$), but it was significantly higher in the observation group than in the control group ($P<0.05$); PaCO_2 in the two groups increased gradually ($P<0.05$), it was significantly lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$); The serum TNF- α , IL-6 in the two groups showed a trend of increasing ($P<0.05$), it was significantly lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine can maintain blood gas stability and reduce inflammation caused by single lung ventilation.

【Key words】 Dexmedetomidine; one-lung ventilation; Blood gas analysis; Inflammatory cytokines

单肺通气(one-lung ventilation, OLV)是临床常用的胸科麻醉气道管理方法,是利用非手术操作侧肺通气而手术操作侧肺塌陷的技术完成麻醉。OLV 不仅为术者提供清晰的手术视野,还防止健肺和患肺间病灶的转移以及交叉感染。然而 OLV 作为一种非生理性通气模式会引起肺分流量增加、通气-血流比例失调等,加上双腔支气管导管引起的肺机械损伤、恢复双肺通气后形成的缺血-再灌注损伤等,这些因素均会引起肺和全身炎症反应,影响手术治疗效果^[1]。右美托咪定是一种高选择性 α_2 肾上腺素能受体激动药,具有镇痛、镇静作用;有研究发现右美托咪定还具有抗炎症作用,能够减轻再灌注损伤并发挥器官保护作用^[2]。关于右美托咪定在 OLV 中的作用目前尚不明确,本研究旨在探讨右美托咪定对 OLV 患者动脉血气和炎症因子的影响,探讨右美托咪定对 OLV 患者肺保护作用。

资料与方法

一般资料 经医院伦理委员会批准,患者签署知情同意书。选择 2015 年 8 月~2016 年 12 月医院收治的肺癌患者。纳入标准:均病理学诊断确诊,符合手术指征,拟行择期肺癌根治术;性别不限;年龄 34~69 岁;ASA I 或 II 级;术前未接受免疫抑制剂、糖皮质激素治疗;排除标准:术前有内分泌疾病、慢性肺疾病、免疫疾病和呼吸道感染史;严重肝肾功能异常患者;有精神疾病史、有长期服用镇痛镇静药物史、吸毒史和对麻醉药物过敏史患者;凝血功能异常患者;全肺肺叶切除和肺楔形切除术。按照收治先后顺序随机分成观察组和对照组。

麻醉方法 术前 8 h 禁食,入室后常规监测 BP、ECG、HR、SPO₂ 等,建立外周静脉通路。静脉注射舒芬太尼 0.3~0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、丙泊酚 1.5~2.5 mg/kg、咪达唑仑 0.5 mg/kg、罗库溴铵 0.9 mg/kg 行麻醉诱导,120 s 后插入双腔气管导管,确定气管导管位置正确后连接麻醉机进行机械通气,双肺

通气时 V_T 8~10 ml/kg, RR 12~17 次/分, I:E 为 1:2; OLV 时 V_T 6~8 ml/kg, RR 15~18 次/分,维持 $P_{ET}CO_2$ 在 35~45 mm Hg, FiO_2 为 100%,单肺通气 SpO₂ 不低于 90%,否则须调整导管位置或呼吸参数,排出气道分泌物,给健侧肺 5 cm H₂O 的呼气末正压通气(PEEP),手术侧肺行 100% 氧气的压力为 5 cm H₂O 左右的持续正压通气(CPAP)等方法来纠正 OLV 时的低氧血症;静脉输注丙泊酚 6~8 mg·kg⁻¹·h⁻¹、瑞芬太尼 0.1~0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$,间断静脉注射顺式阿曲库铵进行麻醉维持;通过调节麻醉深度、使用去氧肾上腺素、尼卡地平、阿托品等药物,维持 BP、HR 波动幅度不超过基础值的 20%,平均动脉压不低于 60 mm Hg。手术结束后送至麻醉恢复室。观察组患者于麻醉诱导前 10 min 给予 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 负荷剂量的右美托咪定输注(10 min 输注完),之后维持 0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 速率输注至手术结束前 30 min。对照组则输注等量的生理盐水。

检测指标 分别于 OLV 前即刻(T_0)、OLV1h 后(T_1)、OLV 结束时(T_2)抽取桡动脉血,采用 GEM3500 血液分析仪检测血气 pH、PaO₂、PaCO₂。同时抽取肘静脉血 5 ml,离心分离血清,采用酶联免疫吸附法测定血清炎症因子 TNF- α 和 IL-6 含量,严格按照试剂盒使用说明书进行检测。记录两组手术结束后丙泊酚用量。

统计分析 采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验,组内不同时点比较用重复测量资料的方差分析,计数资料比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

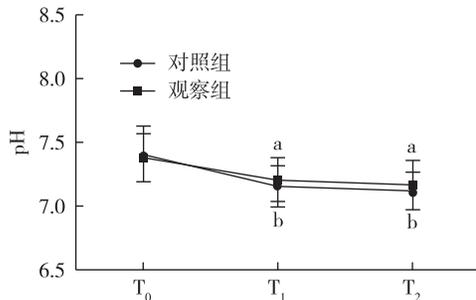
结 果

两组患者的性别、年龄、体重、ASA 分级等一般资料和病变部位、手术时间、单肺通气时间等差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者一般情况及手术相关情况的比较

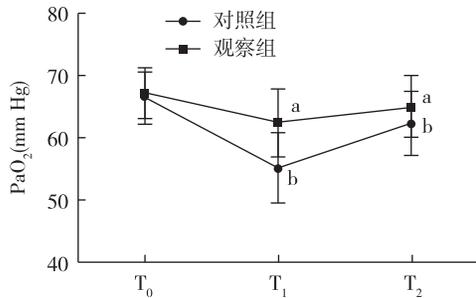
组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	ASA I/II(例)	肺病变右/左(例)	手术时间(min)	单肺通气时间(min)
观察组	31	24/7	57.2±8.5	17/14	14/17	304±31	196±19
对照组	31	22/9	56.9±8.0	16/15	18/13	310±28	200±21

与 T₀ 时比较, T₁、T₂ 时两组 pH、PaO₂ 明显降低, PaCO₂ 明显升高, T₁、T₂ 时观察组 PaO₂ 明显高于对照组 ($P < 0.05$), PaCO₂ 明显低于对照组 ($P < 0.05$) (图 1~3)。



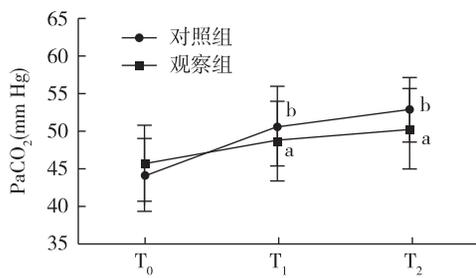
注:与 T₀ 比较, ^a $P < 0.05$

图 1 两组不同时点 pH 值比较



注:与 T₀ 比较, ^a $P < 0.05$;与对照组比较, ^b $P < 0.05$

图 2 两组不同时点 PaO₂ 的比较

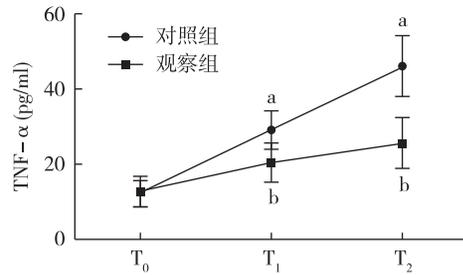


注:与 T₀ 比较, ^a $P < 0.05$;与对照组比较, ^b $P < 0.05$

图 3 两组不同时点 PaCO₂ 的比较

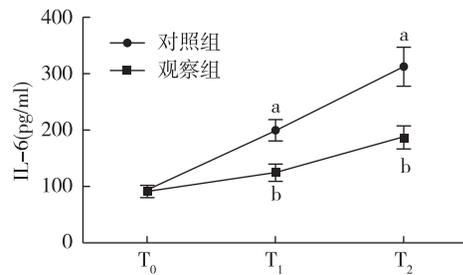
与 T₀ 时比较, T₁、T₂ 时两组 TNF- α 和 IL-6 含量明显升高 ($P < 0.05$), T₁、T₂ 时观察组 TNF- α 和 IL-6 含量明显低于对照组 ($P < 0.05$) (图 4, 5)。

两组围术期顺式阿曲库铵用量和瑞芬太尼用量差异无统计学意义, 观察组丙泊酚用量明显低于对照组 ($P < 0.05$) (表 2)。



注:与 T₀ 比较, ^a $P < 0.05$;与对照组比较, ^b $P < 0.05$

图 4 两组不同时点 TNF- α 的比较



注:与 T₀ 比较, ^a $P < 0.05$;与对照组比较, ^b $P < 0.05$

图 5 两组不同时点 IL-6 的比较

表 2 两组患者麻醉用药量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	丙泊酚用量 (mg)	顺式阿曲库铵 (mg)	瑞芬太尼 (mg)
观察组	31	621.0 \pm 87.0 ^a	47.0 \pm 7.3	3.2 \pm 0.4
对照组	31	908.0 \pm 149.0	46.4 \pm 6.9	3.3 \pm 0.4

注:与对照组比较, ^a $P < 0.05$

讨论

OLV 为胸科手术提供了更便利的条件, 表现在阻止术侧血液、分泌物进入健侧, 防止患侧和健侧肺病灶的转移和交叉感染, 可以提供更清晰的手术视野。OLV 又是一种非生理性通气模式, 其主要弊端为^[3]: (1) 通气侧健肺通气过度, 造成牵张刺激并引起机械通气相关性肺损伤, 通过激活相关分子信号通路促进炎症因子表达; 而非通气侧患肺由萎陷到复张, 可引起肺组织缺血-再灌注损伤, 释放大量的氧自由基并介导炎症因子释放, 诱发肺部乃至全身性炎症反应。(2) OLV 需要使用较粗的双腔支气管导管, 容易对患者的气管和主支气管造成机械性损伤。(3) OLV 过程中会增加肺内分流, 通气血流比失调, 引起低氧血症; 缺氧除了能直接

损伤肺组织,还可以诱导氧自由基的生成增多,改变肺毛细血管通透性并影响肺泡的氧合功能;此外,中性粒细胞大量黏附聚集,肺内大量炎性介质和细胞因子产生和释放,促炎性细胞因子和抗炎性细胞因子失衡,并可形成炎症反应。因此,如何降低 OLV 带来的不利因素,最大限度发挥 OLV 的有利因素是亟待解决的问题。

本研究显示:两组 PaO₂ 呈下降后上升趋势,与 T₀ 时比较, T₁、T₂ 时两组 PaO₂ 值明显降低,并且观察组 PaO₂ 明显高于对照组;两组 PaCO₂ 呈逐渐上升趋势,与 T₀ 时比较, T₁、T₂ 时两组 PaCO₂ 值明显升高,且观察组 PaCO₂ 明显低于对照组。结果表明右美托咪定能够维持 OLV 患者术中血气稳定,提高氧合功能,改善肺组织氧供需平衡。可能因为:右美托咪定能够选择性激动交感神经末梢的突触前 α₂ 受体,降低血浆和肺组织中儿茶酚胺水平,增高通气/血流比值并降低组织氧耗;此外 Kar 等^[4] 结果显示,右美托咪定在开胸手术单肺通气中能够增强缺氧性肺血管收缩作用,改善氧合、减轻肺分流,本研究结果与其相一致。研究显示,丙泊酚具有抑制缺氧性肺血管收缩作用^[5],本研究与其一致,本研究中观察组丙泊酚用量明显低于对照组,提示右美托咪定还可能通过减少丙泊酚用量增强 OLV 患者缺氧性肺血管收缩作用,从而提高氧合作用,稳定术中血气。

本研究选择 INF-α 和 IL-6 作为血清炎性因子的研究指标,由于 INF-α 和 IL-6 是机体急性期炎症反应的重要标志物。此外, TNF-α 诱发可产生若干活性物质,加强炎症反应,从而引起组织器官损害。IL-6 也是引起早期组织损伤的较敏感的指标,又是急性反应蛋白合成的主要调节物质。本研究结果显示两组血清 TNF-α、IL-6 明显升高,但观察组明显低于对照组。近年来研究发现右美托咪定在减轻围手术期炎症反应和氧化应激反应,减轻缺血-再灌注损伤等方面均具有重要的作用,具有重要的器官保护功能^[2],本研究与其相一致。本研究结果显示,右美托咪定能够减轻 OLV 引起的炎症损伤。分析原因:(1)右美托咪定能够上调血红素加氧酶 1(HO-1)的表达,抑制炎症反应和氧化应激反应^[6];(2)右美托咪定能够抑制高迁移率族蛋白 B1 的表达降低炎症反应^[7];(3)右美托咪定能够抑制肺泡巨噬细胞 Toll 样受体 4(TLR4)的表达,

抑制核因子-κB(NF-κB)活化,降低中性粒细胞聚集和相关细胞因子的产生及释放^[8];(4)通过影响线粒体三磷酸腺苷敏感性钾通道减轻缺血-再灌注损伤,减轻 OLV 损伤^[9]。

综上所述,麻醉诱导前 10 min 给予 1 μg/kg 负荷剂量的右美托咪定输注,之后维持 0.5 μg·kg⁻¹·h⁻¹ 速率输注至手术结束前 30 min,有助于维持单肺通气患者术中血气稳定,减轻单肺通气引起的炎症反应。但本研究仅对符合入选标准的 62 例患者围术期单肺通气患者血气、血清 TNF-α 和 IL-6 进行了研究,对术后并发症情况、住院时间和其它炎性因子检测未进行跟踪随访,对肺是否具有保护作用还有待进一步的临床研究。

参 考 文 献

- [1] Chigurupati K, Raman SP, Pappu UK, et al. Effectiveness of ventilation of nondependent lung for a brief period in improving arterial oxygenation during one-lung ventilation: a prospective study. *Ann Card Anaesth*, 2017, 20(1): 72-75.
- [2] 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. *中华麻醉学杂志*, 2014, 34(2): 230-232.
- [3] Kumar A, Pappu A, Sharma S, et al. Indigenous continuous positive airway pressure device for mitigation of hypoxemia during one lung ventilation. *Anesth Analg*, 2016, 123(6): 1636.
- [4] Kar P, Durga P, Gopinath R. The effect of epidural dexmedetomidine on oxygenation and shunt fraction in patients undergoing thoracotomy and one lung ventilation: a randomized controlled study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2016, 32(4): 458-464.
- [5] Martin JA, Maris AS, Ehtesham M, et al. Rat model of blood-brain barrier disruption to allow targeted neurovascular therapeutics. *J Vis Exp*, 2012, 30(69): e50019.
- [6] 黄天丰, 高巨, 罗科, 等. 右美托咪定对大鼠内毒素急性肺损伤时 miR-155-HIF-1α-HO-1 信号通路的影响. *中华麻醉学杂志*, 2016, 36(2): 214-218.
- [7] Ueki M, Kawasaki T, Habe K, et al. The effects of dexmedetomidine on inflammatory mediators after cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*, 2014, 69(7): 693-700.
- [8] Huang Y, Lu Y, Zhang L, et al. Perineural dexmedetomidine attenuates inflammation in rat sciatic nerve via the NF-κB pathway. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(3): 4049-4059.
- [9] 袁峰, 付红光, 孙凯, 等. 线粒体 ATP 敏感性钾通道在右美托咪定减轻大鼠脑缺血再灌注损伤中的作用. *中华麻醉学杂志*, 2014, 34(4): 500-502.

(收稿日期:2017-06-10)