

· 临床研究 ·

右美托咪定对选择性肺叶隔离下食管癌手术患者血清细胞因子和肺功能的影响

刘琳 李同 裴学坤 管宏俊

【摘要】目的 观察右美托咪定对选择性肺叶隔离下食管癌手术患者血清细胞因子和肺功能的影响。**方法** 选择45例食管癌患者,男25例,女20例,年龄40~70岁,BMI 18~30 kg/m²,ASA I或II级。按随机数字表分为左全肺隔离单肺通气组(O组)、选择性左下肺叶隔离组(S组)、选择性左下肺叶隔离联合右美托咪定组(SD组),每组15例。所有患者均采用支气管堵塞器法肺叶隔离。O组行左全肺隔离,术中右肺单肺通气;S组和SD组行左下肺叶隔离,术中右肺单肺通气+左上肺通气。SD组自麻醉诱导时静注右美托咪定负荷剂量1 μg/kg(10 min),以0.3 μg·kg⁻¹·h⁻¹维持至手术结束前30 min。S组和O组静注等容量生理盐水。记录气管插管后即刻(T₁)、单肺通气或选择性肺叶隔离通气30 min(T₂)、60 min(T₃)、术毕(T₄)时血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-10(IL-10)浓度,记录麻醉诱导后5 min(T_{1a})、单肺通气或选择性肺叶隔离通气后15 min(T_{2a})、45 min(T_{3a})、恢复双肺通气后15 min(T_{4a})时的气道平台压(Pplat)、气道峰压(Ppeak)、动态肺顺应性(Cdyn),记录手术时间、住院时间和术后肺部并发症发生情况。**结果** 与T₁时比较,T₂—T₄时三组TNF-α、IL-8、IL-10浓度明显升高($P < 0.05$);T₂—T₄时SD组TNF-α、IL-8、IL-10浓度明显低于O组和S组,S组明显低于O组($P < 0.05$);与T_{1a}时比较,T_{2a}、T_{3a}时三组Pplat、Ppeak明显升高,Cdyn明显降低($P < 0.05$);与O组比较,T_{2a}、T_{3a}时S组、SD组Pplat和Ppeak明显降低,Cdyn明显升高($P < 0.05$)。SD组住院时间明显短于、术后肺部并发症发生率明显低于O组、S组($P < 0.05$)。**结论** 右美托咪定联合选择性肺叶隔离技术,可优化食管癌手术患者的呼吸力学指标,减少机体细胞因子的释放,降低患者术后肺部并发症发生率。

【关键词】 食管癌;选择性肺叶隔离技术;右美托咪定;细胞因子;肺功能

Effects of dexmedetomidine combined with selective lobectomy on lung function and serum cytokines in patients undergoing esophageal cancer surgery LIU Lin, LI Tong, PEI Xuekun, GUAN Hongjun.

The Affiliated Jianhu Hospital of Nantong University, Jianhu 224700, China

Corresponding author: LI Tong, Email: analg007@hotmail.com

【Abstract】Objective To observe the effects of dexmedetomidine on serum cytokines and pulmonary function in patients with esophageal cancer under selective pulmonary sequestration.
Methods Forty-five patients with esophageal cancer were selected for prospective study, 25 males and 20 females, aged 40~70 years, BMI 18~30 kg/m², falling into ASA physical status I-II. They were divided into group O (left whole lung isolation single lung ventilation), group S (selective left lower lobe isolation), group SD (selective left lower lobe isolation combined with dexmedetomidine) according to the random number table, 15 cases in each group. All the patients in the three groups were isolated by bronchooccluder. Group O underwent left whole lung isolation, intraoperative right lung single lung ventilation; left lower lobe isolation was performed in groups S and SD, intraoperative right lung single lung ventilation+left upper lung ventilation. In group SD, the dosage of dexmedetomidine was administered by 1 μg/kg (10 min) when induced by anesthesia, and was maintained at 0.3 μg·kg⁻¹·h⁻¹ until half an hour before the end of the operation. In groups S and O, the same volume of normal saline was intravenously injected. Monitoring intraoperative hemodynamics, serum TNF-α, IL-8 and IL-10 concentrations were detected immediately after tracheal intubation (T₁), single lung ventilation or selective isolated lung ventilation for 30 min (T₂), 60 min (T₃), and end of the surgery (T₄). Airway plateau pressure (Pplat), peak airway pressure (Ppeak), dynamic lung compliance (Cdyn) and operative time, length of stay, and postoperative pulmonary

DOI:10.12089/jca.2018.11.012

基金项目:盐城市医学科技发展计划项目(YK 2013093)

作者单位:224700 盐城市,南通大学附属建湖医院麻醉科

通信作者:李同,Email: analg007@hotmail.com

complication rate at the moment of 5 min after induction of anesthesia (T_{1a})，15 min (T_{2a})，45 min (T_{3a})，after single lung ventilation or selective lobectomy，15 min after recovery of bilateral lung ventilation (T_{4a}) were recorded. **Results** Compared with T_1 time point, the concentrations of TNF- α , IL-8 and IL-10 in three groups at T_2-T_4 time point were significantly increased ($P < 0.05$). In group SD, the concentrations of TNF- α , IL-8 and IL-10 at T_2-T_4 time point were lower than those in groups O and S, and those in the group S were lower than those in the group O ($P < 0.05$). Pplat and Ppeak at the time points of T_{2a} and T_{3a} were significantly increased and Cdyn significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with group O, Pplat and Ppeak were significantly decreased in groups S and SD at T_{2a} and T_{3a} ，and cdyn significantly increased ($P < 0.05$). The hospitalization time and incidence of postoperative pulmonary complications in group SD were significantly lower than those in groups O and S ($P < 0.05$). **Conclusion** Dexmedetomidine combined with selective lung lobe isolation technique can optimize the respiratory mechanical index of patients with esophageal cancer surgery, reduce the release of cytokines and reduce the incidence of postoperative pulmonary complications.

【Key words】 Esophageal cancer; Selective lung lobe isolation technique; Dexmedetomidine; Cytokines; Pulmonary function

食管癌手术复杂且历时较长,为便于手术操作,术中常采用单肺通气技术。单肺通气引起开胸侧肺萎陷及纵隔摆动,通气-血流比例失调等,易导致低氧血症^[1]。选择性肺叶隔离技术仅选择萎陷手术侧局部肺叶,保持余肺叶的正常通气功能,目前已逐步替代单肺通气技术^[2]。右美托咪定为肾上腺素能受体激动药,可明显抑制机体炎症反应,其对肺损伤有一定的保护作用^[3-4]。本研究观察右美托咪定对选择性肺叶隔离下食管癌手术患者血清细胞因子和肺功能的影响,现报道如下。

资料与方法

一般资料 本研究经医院伦理委员会批准,患者签署知情同意书。选择本院2015年1月至2016年12月食管癌行左侧开胸下段食管癌根治术患者,性别不限,年龄40~70岁,BMI 18~30 kg/m²,ASA I或II级,肺功能检查第1秒用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV_1/FVC)>70%。排除标准:有支气管哮喘或气道高反应病史,心、肝、肾功能不全,伴肺部感染、血液与免疫系统疾病,存在右美托咪定应用禁忌,对麻醉相关药物过敏。按随机数字表分为左全肺隔离单肺通气组(O组)、选择性左下肺叶隔离组(S组)、选择性左下肺叶隔离联合右美托咪定组(SD组)。

麻醉方法 入室前30 min肌注阿托品0.5 mg、苯巴比妥钠0.1 g。面罩吸氧,监测HR、BP和SpO₂,局麻下行右桡动脉穿刺置管。静脉输注复方乳酸钠10 ml·kg⁻¹·h⁻¹。SD组静注右美托咪定负荷剂量1 μg/kg(10 min),以0.3 μg·kg⁻¹·h⁻¹维持至手术结束前30 min,S组和O组静注生理盐水负荷剂量1 μg/kg(10 min),以0.3 μg·kg⁻¹·h⁻¹维持

至手术结束前30 min。麻醉诱导:静注咪达唑仑0.1 mg/kg、依托咪酯0.2 mg/kg、阿曲库铵0.6 mg/kg和舒芬太尼0.3 μg/kg。麻醉诱导后置入ID 7.0号或ID 7.5号单腔气管导管(根据体重身高个体化选择),在纤维支气管镜(PENTAX F1-9BS)引导下插入经充分润滑的9 Fr Coopdech支气管堵塞导管,使堵塞管套囊近端O组置于左主支气管入口下方1~1.5 cm,S组和SD组置于左下叶支气管入口下方1 cm处。连接Drager GS麻醉机,间歇正压通气(IPPV),RR 12~15次/分,V_T 7 ml/kg,FiO₂ 1.0。侧卧后10 min,对堵塞管套囊充气,连接负压吸引辅助抽吸左肺或左肺下叶残余气体,并行肺叶隔离通气:O组行右肺通气,S组和SD组行右肺和左肺上叶通气。肺叶隔离通气后20 min手术,均静脉泵注丙泊酚3~6 mg·kg⁻¹·h⁻¹、瑞芬太尼6 μg·kg⁻¹·h⁻¹维持麻醉,间断静注阿曲库铵维持肌松,维持BIS 40~60。关胸前恢复双肺通气,缝皮前停用瑞芬太尼。术毕符合拔管指征后拔除气管导管,并予自控静脉镇痛。

观察指标 分别于气管插管后即刻(T_1)、单肺或选择性肺叶隔离通气30 min(T_2)、单肺或选择性肺叶隔离通气60 min(T_3)、术毕(T_4)抽取动脉血3 ml,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定血TNF- α 、IL-8、IL-10的浓度。记录患者麻醉诱导后5 min(T_{1a})、单肺或选择性肺叶隔离通气后15 min(T_{2a})、单肺或选择性肺叶隔离通气后45 min(T_{3a})、恢复双肺通气后15 min(T_{4a})时HR、CVP、MAP、气道平台压(Pplat)、气道峰压(Ppeak)、动态肺顺应性(Cdyn)。记录手术时间、住院时间和低氧血症、肺部感染、急性呼吸窘迫综合征等术后肺部并发症的发生情况。

统计分析 采用SPSS 19.0统计学软件对数

据进行处理。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用重复测量设计的方差分析,组间比较采取单因素的方差分析,两两比较采用LSD-t检验,计数资料以例数和百分比(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究共纳入45例患者,每组15例。三组患者性别、年龄、BMI和ASA分级等一般情况差异无统计学意义(表1)。三组不同时点HR、CVP、MAP组间组内差别无统计学意义。

与T₁时比较,T₂—T₄时三组TNF- α 、IL-8、IL-10浓度明显升高($P < 0.05$);T₂—T₄时SD组TNF- α 、IL-8、IL-10浓度明显低于O组和S组,S组

明显低于O组($P < 0.05$)(表2)。

表1 三组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	ASA I / II级(例)
O组	15	8/7	58.7±8.3	22.0±1.7	7/8
S组	15	9/6	56.4±7.7	21.5±1.9	6/9
SD组	15	8/7	57.6±7.9	21.3±1.9	6/9

与T_{1a}时比较,T_{2a}、T_{3a}时三组Pplat、Ppeak明显升高,Cdyn明显降低($P < 0.05$);与O组比较,T_{2a}、T_{3a}时S组、SD组Pplat和Ppeak明显降低,Cdyn明显升高($P < 0.05$)(表3)。

表2 三组患者不同时点炎性因子的比较(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
TNF- α	O组	15	14.2±3.2	18.5±3.7 ^a	20.5±3.0 ^a	22.6±3.8 ^a
	S组	15	13.8±2.9	16.1±3.2 ^{ab}	18.9±3.6 ^{ab}	20.4±3.9 ^{ab}
	SD组	15	13.9±1.2	15.5±2.8 ^{abc}	16.8±3.1 ^{abc}	16.2±3.4 ^{abc}
IL-8	O组	15	6.5±1.7	12.2±3.0 ^a	14.0±3.3 ^a	18.3±2.2 ^a
	S组	15	6.4±2.5	10.6±2.7 ^{ab}	12.8±3.0 ^{ab}	15.2±3.5 ^{ab}
	SD组	15	6.3±2.4	8.5±2.3 ^{abc}	10.2±2.5 ^{abc}	13.3±3.2 ^{abc}
IL-10	O组	15	19.5±3.6	28.5±3.9 ^a	37.1±3.3 ^a	43.0±4.1 ^a
	S组	15	22.2±3.5	25.5±3.0 ^{ab}	34.0±3.8 ^{ab}	39.6±4.2 ^{ab}
	SD组	15	21.5±3.8	23.1±2.0 ^{abc}	31.0±3.2 ^{abc}	36.1±4.8 ^{abc}

注:与T₁比较,^a $P < 0.05$;与O组比较,^b $P < 0.05$;与S组比较,^c $P < 0.05$

表3 三组患者不同时点呼吸力学相关指标的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T _{1a}	T _{2a}	T _{3a}	T _{4a}
Pplat(cmH ₂ O)	O组	15	13.8±1.9	19.8±2.3 ^a	20.5±2.2 ^a	13.6±1.4
	S组	15	13.1±2.0	16.2±2.0 ^{ab}	17.1±2.1 ^{ab}	13.2±1.5
	SD组	15	13.8±1.9	15.3±1.9 ^{ab}	16.2±1.9 ^{ab}	13.2±1.9
Ppeak(cmH ₂ O)	O组	15	14.9±2.1	20.7±2.1 ^a	21.3±2.4 ^a	14.2±1.8
	S组	15	14.3±2.2	17.6±1.9 ^{ab}	17.2±2.1 ^{ab}	13.9±1.9
	SD组	15	14.1±1.9	16.9±1.7 ^{ab}	16.9±2.1 ^{ab}	13.8±1.8
Cdyn (ml/cmH ₂ O)	O组	15	42.3±4.0	31.4±4.2 ^a	29.6±4.4 ^a	40.5±3.9
	S组	15	43.1±4.2	35.5±4.3 ^{ab}	34.8±3.6 ^{ab}	40.9±4.1
	SD组	15	43.6±3.9	36.1±3.8 ^{ab}	35.1±3.9 ^{ab}	41.3±4.3

注:与T_{1a}比较,^a $P < 0.05$;与O组比较,^b $P < 0.05$

三组患者手术时间差异无统计学意义。SD 组住院时间明显短于 O 组($P<0.05$),且 SD 组低氧血症、肺部感染和急性呼吸窘迫综合征等术后肺部并发症总发生率明显低于 O 组($P<0.05$)(表 4)。

讨 论

单肺通气在开胸手术中的应用越来越广泛,手术侧肺萎陷不仅可以为术者提供清晰的手术野,还能减轻因手术对肺组织牵拉、压迫等操作所造成的肺组织损伤。由于患侧肺萎陷、缺血、手术创伤、高气道压、肺循环血流的重新分布及麻醉等因素的影响,可导致多种细胞因子释放而促发全身性炎症反应^[5-7],这些变化减少了肺泡表面活性物质,导致术中、术后低氧血症,诱发或加重肺损伤。

文献报道,单肺通气时存在过度机械牵张对肺细胞膜表面机械感受器形成刺激,激活丝裂原活化蛋白激酶通路及 NF- κ B,致各种炎性因子表达上调^[8-9],使 TNF- α 、IL-8 等浓度明显升高^[10]。TNF- α 和 IL-8 主要由肺泡巨噬细胞和中性粒细胞释放,其中 TNF- α 可诱发急性期炎症反应,直接损伤血管内皮细胞,导致免疫黏附,微血栓形成,引起组织器官的损害;IL-8 为趋化因子,可引起中性粒细胞聚集,并产生弹性蛋白酶而造成肺损伤,IL-8 浓度亦与肺损伤密切相关。IL-10 主要由 T 淋巴细胞产生,对免疫应答起抑制作用,为目前公认的炎症与免疫抑制因子^[11-12],IL-10 在调节肺部感染和急性肺损伤方面具有重要作用,有限制和终止炎症反应的功能^[13]。根据前期研究,对数据进行效能分析,计算出研究所需的样本量需大于 42 例。因此,本研究选择 45 例择期食管癌患者,随机分三组进行研究。本研究结果显示,隔离通气 30 min 至术毕 S 组 TNF- α 、IL-8、IL-10 浓度明显低于 O 组,显示选择性左下肺叶隔离通气技术可减少细胞因子的释放,而与 SD 组比较,隔离通气 30 min 至术毕 S 组 TNF- α 、IL-8、

IL-10 浓度明显升高,显示选择性左下肺叶隔离与右美托咪定的联合可进一步减轻机体的炎症反应,可能与右美托咪定抑制诱导型一氧化氮合酶及环氧合酶-2,进而抑制 TNF- α 、IL-8、IL-10 的表达有关^[14],减少这些细胞因子的产生有助于防止肺部并发症。

Pplat、Ppeak、Cdyn 均为肺顺应性指标,Ppeak、Pplat 反映气道阻力及肺泡压力情况,其升高易致肺泡上皮、血管内皮通透性增大,引起肺泡水肿及肺损伤。Cdyn 主要反映肺通气效果及肺损伤程度^[15]。本研究结果显示,与 O 组比较, T_{2a} 、 T_{3a} 时 S 组与 SD 组的 Pplat 与 Ppeak 明显降低,Cdyn 明显升高,显示仅左下肺叶隔离萎陷(右肺及左上肺通气)后,肺通气改善,肺损伤程度减轻。支气管堵塞器是一种新型肺隔离技术,可选择性阻塞某个肺叶支气管,使其萎陷,在危重、心肺功能障碍等患者开胸手术中有明显的应用优势,研究表明选择性肺叶隔离技术本身可减小呼吸道阻力,减轻肺分流,改善肺顺应性而减轻肺损伤^[16]。

右美托咪定是一种相对选择性 α_2 肾上腺素能激动药,具有抗炎及对机体重要器官的保护性作用。右美托咪定作用于大脑蓝斑核的 α_2 受体,通过抑制交感神经活性、阻断炎性通路、抗氧化应激等途径来缓解患者对不良刺激过度的应激反应^[17]。国内外研究表明^[18-20],右美托咪定可减轻肺组织缺血-再灌注炎性损伤,通过肺保护作用改善预后,并减少术后呼吸系统并发症。本研究 SD 组患者住院时间明显短于,术后低氧血症、肺部感染与急性呼吸窘迫综合征等肺部并发症发生率明显低于 O 组和 S 组,与以往研究一致^[20]。

综上所述,右美托咪定联合选择性肺叶隔离技术,可优化食管癌手术患者的呼吸力学指标,减少机体细胞因子的释放,降低患者术后肺部并发症发生率,更好地保护患者肺功能。

表 4 三组患者手术时间、住院时间和术后肺部并发症的比较

组别	例数	手术时间 (h)	住院时间 (d)	低氧血症 (例)	肺部感染 (例)	急性呼吸窘迫综合征 (例)	术后肺部并发症总计 [例(%)]
O 组	15	2.9±0.4	11.9±3.1	3	2	0	5(33.3)
S 组	15	2.9±0.5	12.0±3.2	2	2	0	4(26.6)
SD 组	15	2.9±1.0	9.3±2.3 ^a	1	0	0	1(6.6) ^a

注:与 O 组比较,^a $P<0.05$

参考文献

- [1] Protti A, Andreis DT, Monti M, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any difference between statics and dynamics. *Crit Care Med*, 2013, 41(4): 1046-1055.
- [2] 王维林, 李同, 裴学坤, 等. 支气管封堵器法选择性肺叶隔离对开胸患者肺内分流及血气的影响. *重庆医学*, 2016, 45(6): 811-813.
- [3] Wu CY, Lu YF, Wang ML, et al. Effects of dexmedetomidine infusion on inflammatory responses and injury of lung tidal volume changes during one-lung ventilation in thoracoscopic surgery: a randomized controlled trial. *Meditators Inflamm*, 2018, 18: 2575910.
- [4] 吴刘萍, 曹苏, 高永涛, 等. 右美托咪定可减轻肺叶切除术中单肺通气所致肺损伤. *临床麻醉学杂志*, 2017(12): 1171-1173.
- [5] 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.
- [6] Lohser J, Slinger P. Lung injury after one-lung ventilation: a review of the pathophysiologic mechanisms affecting the ventilated and the collapsed lung. *Anesth Analg*, 2015, 121(2): 302-318.
- [7] 李兆国, 范金鑫, 帅训军, 等. 阿芬太尼对单肺通气患者肿瘤坏死因子- α 与白细胞介素-6的影响. *中国临床药理学杂志*, 2012, 28(10): 746-748.
- [8] Yu Y, Zhu C, Qian X, et al. Adult patient with pulmonary agenesis: focusing on one-lung ventilation during general anesthesia. *J Thorac Dis*, 2016, 8(1): E124-E129.
- [9] 金丹, 白云, 吴辉. 右美托咪定辅助舒芬太尼镇痛对CPB下心脏瓣膜置换术后病人应激反应和炎性反应的影响. *中华麻醉学杂志*, 2016, 36(1): 49-52.
- [10] Ojima H, Kuwano H, Kato H. Relationship between cytokine response and temporary ventilation during one-lung ventilation in esophagectomy. *Hepatogastroenterology*, 2007, 54(73): 111-115.
- [11] 张丽丽, 张野, 李云. 右美托咪定对食管癌根治术患者单肺通气时肺组织炎症反应的影响. *中华麻醉学杂志*, 2017, 37(2): 147-150.
- [12] 章思平, 周增华, 蒋宗滨, 等. NF- κ B在右美托咪定抑制利多卡因神经毒性中的作用. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(23): 1-6.
- [13] Sakamoto K, Oka M, Yoshino S, et al. Relationship between cytokine gene polymorphisms and risk of postoperative pneumonia with esophageal cancer. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18(7): 1247-1253.
- [14] Zhang X, Yan F, Feng J, et al. Dexmedetomidine inhibits inflammatory reaction in the hippocampus of septic rats by suppressing NF- κ B pathway. *PloS One*, 2018, 13(5): e0196897.
- [15] 王中林, 彭明清, 田春, 等. 右美托咪定对老年食管癌根治术患者氧化应激及血流动力学的影响. *中国老年学杂志*, 2017, 37(4): 933-935.
- [16] 李同, 徐军, 葛亚丽, 等. 选择性肺叶隔离对食管癌手术患者肺顺应性和氧合功能的影响. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(19): 3422-3426.
- [17] Shimotori H, Kawano M. Anesthetic management with dexmedetomidine in patients with serious mental and physical disabilities undergoing dental treatment. *Masui*, 2016, 65(4): 414-417.
- [18] Sonobe M, Handa T, Tanizawa K, et al. Videothoracoscopy-assisted surgical lung biopsy for interstitial lung diseases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 62(6): 376-382.
- [19] 刘玉婷, 刘玉革, 维拉. 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. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(11): 1053-1056.
- [20] 朱焱森, 蒋亚欧, 肖红波, 等. 右美托咪定对单肺通气患者动脉血气和炎性因子的影响. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(11): 1070-1073.

(收稿日期:2018-06-01)